



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

# 分子诊断与治疗杂志

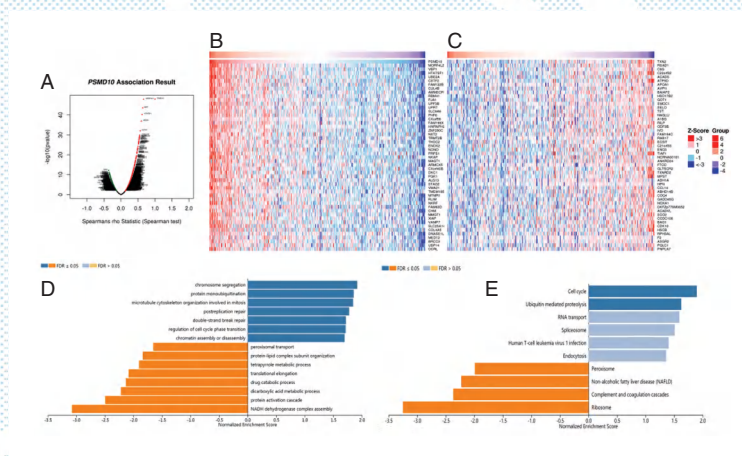
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025 年 1 月 第 17 卷 第 1 期 总第 125 期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 1 January 2025



注:图 A 为 Linkedomics 数据库筛选与 *PSMD10* 表达显著相关的差异基因;图 B 为与 *PSMD10* 正相关的前 50 个基因;图 C 为与 *PSMD10* 负相关的前 50 个基因;图 D 为功能分析;图 E 为信号通路分析。

图(181) *PSMD10* 相关差异基因的功能和信号通路分析

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库 CMCC 收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库 CMCi 收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929







# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。



Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2024年9月





# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2025 年 1 月 第 17 卷 第 1 期 总第 125 期 Monthly Volume 17 Number 1 January 2025

|                         |                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 主管<br>主办                | 中山大学<br>《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<br>CN 44-1656/R                                           |
| 邮发代号                    | 46-283                                                                   |
| 发行单位                    | 广东省报刊发行局                                                                 |
| 发行范围                    | 国内外公开发行                                                                  |
| 广告发布登记通知书               | 440100190057                                                             |
| 印刷                      | 天意有福科技股份有限公司                                                             |
| 出版日期                    | 2025 年 1 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<br>CN 44-1656/R                                           |
| Printing                | TianYi Yofus Technology Co., Ltd.                                        |
| Publish Date            | 2025.1.18                                                                |
| Price                   | RMB 15.00                                                                |



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2025年1月 第17卷 第1期

## 目次

### 述评

先天性肾上腺皮质增生症基因诊断的研究进展 ..... 李倩芸 晏元龙(1)

### 论著

肺炎克雷伯菌核酸检测试剂国家参考品的研制 ..... 刘茹凤 李江姣 石继春 等(5)

已上市HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的质量评估 ..... 胡泽斌 沈宣辛 张文新 等(9)

血清PPAR $\gamma$ 、miR-21及25(OH)D在妊娠糖尿病患者中的表达及不良妊娠结局中的预测价值  
..... 李新雨 刘倩楠 赵岗 等(13)

血管内超声弹性成像联合血清LP(a)、GGT对CAS斑块稳定性评估及预后预测价值分析  
..... 曹薇 慈丽娜 张洁 等(17)

sST2联合晚期钆增强在非缺血性扩张型心肌病患者预后中的应用  
..... 周阔 周宁天 吴丹 等(21)

Cys C、GSP、SBP在2型糖尿病肾病中的水平及预测价值 ..... 许春芳 方朝晖 程梅 等(26)

MHR对急性腔隙性脑梗死患者认知功能的预测价值 ..... 刘莉 朱静 李洪贺 等(30)

西维来司他钠联合美罗培南治疗儿童脓毒症合并ARDS的疗效及对Nrf2/HO-1信号通路的影响  
..... 叶文华 曹觅 杨在东(34)

婴儿川崎病冠状动脉病变的临床特点及危险因素分析 ..... 刘威 张兰(38)

超声造影参数及miR-214、miR-1296在甲状腺乳头癌中表达及意义  
..... 刘庆华 陈晓晓 任正君(41)

限制性输血治疗对消化道出血患者APTT、Hb水平及TEG参数的影响  
..... 李毅 陈雪梅 杨芳 等(46)

非糖尿病急性心肌梗死患者应激性高血糖的危险因素分析及LDL-C/HDL-C比值的预测效能  
..... 梁伟霄 郭凤娟 陈要起 等(50)

血清CA199、CEA与非酒精性脂肪肝的相关性 ..... 杜雪冰 朱晓东 王红艳 等(54)

SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 在重症肺炎诊断及预后中的评估作用 ..... 赵荣 李荣 马艳琼 等(58)

三阴性乳腺癌患者外周血lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2表达及对化疗敏感性的预测价值  
..... 史沛聪 郝晓文 王培 等(62)

血清CD64、TNF- $\alpha$ 评估糖尿病足感染患者病情严重程度及预后的价值  
..... 姜向南 刘鹏程 于文君 等(67)

NLR、PCT联合铁蛋白检测在阑尾炎伴局限性腹膜炎患者术后腹腔感染中的预测价值及病原菌分析  
..... 徐桐 杨栋民 齐贺斌 等(71)

新生儿重症监护病房新生儿感染病原菌分布情况及相关因素分析  
..... 赵莹 段宏崑 王卓 等(75)

不同复合全麻策略对腹腔镜子宫切除术患者的临床效果及对血清CRP、BNP、B细胞及NK细胞的影响  
..... 张佳佳 吴凤琴 丁露 等(79)

联用信迪利单抗及仑伐替尼对晚期肝癌患者细胞免疫和血清AFP、CA199、NLR及生存预后的影响  
..... 张辉 周宗正 王元(83)



|                                                       |                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------|
| MRI灌注成像联合血清SAA、TFF1检测对肉芽肿性乳腺炎与非肿块型乳腺癌的鉴别价值            | 周钰 张鑫 文颖 等(88)     |
| 通脉汤联合阿司匹林对髋部骨折患者血栓前状态及miR-374b-5p、IL-6的作用研究           | 刘超 孟旭初 王继涛(92)     |
| 杞明胶囊联合人工泪液对学龄期干眼症儿童的治疗作用及对相关指标的影响                     | 孔令宇 王玲 刘静 等(96)    |
| HHHFNC和NCPAP治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效及对心肌损伤指标的影响                | 仝实 龚莉 韩梅 等(100)    |
| 青岛市某医院铜绿假单胞菌的分布特征及耐药性分析                               | 姜美娟 袁凤群 辛磊 等(104)  |
| 利妥昔单抗治疗原发免疫性血小板减少患者的临床疗效及对色氨酸代谢、T淋巴细胞亚群的影响            | 梁顺玉 靳爱爱 马霞 等(108)  |
| 超早期经颞体表定位双靶点穿刺引流对TH并发脑积水的疗效                           | 王松 苏菲 周西广(112)     |
| 血清FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和Activin-A对ARDS患者病情评估及预后预测的价值 | 周颖 卢坤琴 刘海梅(116)    |
| 抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B与老年类风湿关节炎患者疾病活动度、关节功能的关系         | 侯宏理 张雪 马琳琳 等(120)  |
| 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                        | 常乾坤 白春强 丁智超 等(124) |
| 尿毒症血液透析患者血清PTH、FGF-21、VEGF的表达及临床意义                    | 李扬莱 左雨 李杰(128)     |
| 血清AFP、APRI及GGT/ALT检测对原发性肝癌经动脉化疗栓塞患者预后的预测价值            | 槐聪颖 张鑫鑫 崔玉秀(132)   |
| 血清vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平与不同程度病变冠心病的相关性        | 严红梅 吴锐军 操龙斌 等(137) |
| 藿香-龙胆草药提取物改善HNEpC细胞炎症损伤和间质转化的机制                       | 孟欣 张晓敏 韩雪(141)     |
| 头颈部CTA联合血清Lp-PLA2、Hcy在ACI患者颈动脉狭窄及病情中的应用价值             | 李晨晨 刘辉 刘念念(145)    |
| 伴腹型肥胖的2型糖尿病患者血清miR-552-3p、LXR $\alpha$ 水平及与糖脂代谢的相关性   | 张文娟 宋茜茜 姚明言 等(150) |
| RDW/Hb比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效、预后的预测价值                         | 王卉 张革红 相辉艳 等(154)  |
| 柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿慢性咳嗽的效果及对血清miR-138、IL-17、IL-33的影响      | 牛会琴 梁海燕 陈秀花 等(159) |
| 脑梗死患者血小板反应性与CYP2C19基因多态性的关系                           | 王俊文 于波 刘薇 等(163)   |
| N%、ALB及NPAR与幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的关系                    | 王昕 陈欢欢 李娟 等(167)   |
| 血清NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值对自发性脑出血术后预后的预测价值              | 程子潞 张扬 高宝城(171)    |
| 针刺四关穴联合加巴喷丁对NP患者的疗效及NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 的影响  | 何慧鑫 刘智 谢文秀 等(175)  |
| 生物信息学分析PSMD10在肝癌中的临床应用价值及分子机制                         | 张宁 蔡美娟 王谦 等(179)   |
| Endobutton内固定治疗ACL胫骨止点撕脱骨折效果及对FGF-2、 $\beta$ -CTX的影响  | 吴昊 段宏波 徐芳(184)     |
| 不同症状精神分裂症患者血清NPTX2、Netrin-4水平差异及与认知功能的关系              | 张继涛 王东娜 袁红亮 等(188) |

## 综 述

|                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| 肿瘤类器官共培养在免疫治疗药物中的研究进展 | 秦亚芳 贾峥 张泽伦 等(192) |
|-----------------------|-------------------|



# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 1 January 2025

---

## CONTENTS

### COMMENTS

Advances in genetic diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia

*LI Qianyun, YAN Yuanlong* ..... (1)

### ORIGINAL ARTICLES

Development of national reference product for nucleic acid detection of *Klebsiella pneumoniae*

*LIU Rufeng, LI Jiangjiao, SHI Jichun, LI Kang, HUANG Yang, WANG Bin, WANG Chune, YE Qiang* ..... (5)

Quality assessment of HLA-B\*5801 nucleic acid detection kits that have been launched on the market

*HU Zebin, SHEN Xuanxin, ZHANG Wenxin, ZHANG Mi, YU Ting, SUN Nan* ..... (9)

Expression of serum PPAR $\gamma$ , *miR-21* and 25 hydroxyvitamin D in patients with gestational diabetes mellitus and predictive value in adverse pregnancy outcomes

*LI Xinyu, LIU Qiannan, ZHAO Gang, YIN Heyue, LI Jingyun* ..... (13)

Analysis of the value of intravascular ultrasound elastography combined with serum LP(a) and GGT in evaluating CAS plaque stability and predicting prognosis

*CAO Wei, CI Lina, ZHANG Jie, WANG Song* ..... (17)

Application of sST2 combined with late gadolinium enhancement in the prognosis of patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy

*ZHOU Kuo, ZHOU Ningtian, WU Dan, ZHAN Yiyang, WEI Yunchen* ..... (21)

Levels and predictive value of Cys C, GSP and SBP in type 2 diabetic nephropathy

*XU Chunfang, FANG Zhaohui, CHENG Mei, BAO Taotao, LI Fengren* ..... (26)

The predictive value of MHR on cognitive function in patients with acute lacunar cerebral infarction

*LIU Li, ZHU Jing, LI Honghe, ZHANG Wenya, CAO Zhongyu, QI Lidan* ..... (30)

Efficacy of silvestrat sodium combined with meropenem in the treatment of ARDS in children with sepsis and its influence on Nrf2/HO-1 signaling pathway

*YE Wenhua, CAO Mi, YANG Zaidong* ..... (34)

Clinical characteristics and risk factors of coronary artery disease in infants with Kawasaki disease

*LIU Wei, ZHANG Lan* ..... (38)

Expression and significance of contrast-enhanced ultrasound parameters and *miR-214*, *miR-1296* in papillary thyroid carcinoma

*LIU Qinghua, CHEN Xiaoxiao, REN Zhengjun* ..... (41)

Effect of restrictive transfusion therapy on APTT, Hb levels and TEG parameters in patients with gastrointestinal bleeding

*LI Yi, CHEN Xuemei, YANG Fang, OU Li, ZHAO Yun* ..... (46)

Risk factors of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction and predictive efficacy of LDL-C/HDL-C ratio

*LIANG Weixiao, GUO Fengjuan, CHEN Yaoqi, YANG Yejuan, LIU Yu* ..... (50)

Serum CA199 and CEA levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease and their value in diagnosis and liver function assessment

*DU Xuebing, ZHU Xiaodong, WANG Hongyan, LIU Tao, QIAN Fang* ..... (54)



|                                                                                                                                                                                                     |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Evaluation of SLPI, IL-8 and TNF- $\alpha$ in diagnosis and prognosis of severe pneumonia                                                                                                           |       |
| ZHAO Rong, LI Rong, MA Yanqiong, SONG Bei .....                                                                                                                                                     | (58)  |
| Expression of <i>lncRNA SNHG6</i> , <i>miR-328-5p</i> , and <i>EZH2</i> in the peripheral blood of patients with triple-negative breast cancer and predictive value for sensitivity to chemotherapy |       |
| SHI Peicong, HAO Xiaowen, WANG Pei, LU Cuntao .....                                                                                                                                                 | (62)  |
| Evaluation value of serum CD64 and TNF- $\alpha$ levels for disease severity and prognosis in patients with diabetic foot infection                                                                 |       |
| JAING Xiangnan, LIU Pengcheng, YU Wenjun, WANG Bo, MENG Jie .....                                                                                                                                   | (67)  |
| Predictive value of NLR, PCT and ferritin detection in postoperative abdominal infection in patients with appendicitis and localized peritonitis and analysis of pathogenic bacteria                |       |
| XU Tong, YANG Dongmin, QI Hebin, XU Nan, LIU Shanshan .....                                                                                                                                         | (71)  |
| Analysis of the distribution of pathogenic bacteria and related factors in neonates infected in neonatal intensive care unit                                                                        |       |
| ZHAO Ying, DUAN Hongyin, WANG Zhuo, ZHAO Yingxin .....                                                                                                                                              | (75)  |
| Clinical effects of different combined general anesthesia strategies on patients undergoing laparoscopic hysterectomy and their effects on serum CRP, BNP, B cells and NK cells                     |       |
| ZHANG Jiajia, WU Fengqin, DING Lu, MA He, WANG Juan, BAO Mingsheng .....                                                                                                                            | (79)  |
| Influence of combination of sintilimab and lenvatinib on cellular immunity, serum AFP, CA199, NLR and survival prognosis in patients with advanced liver cancer                                     |       |
| ZHANG Hui, ZHOU Zongzheng, WANG Yuan .....                                                                                                                                                          | (83)  |
| Value of MRI perfusion imaging combined with serum SAA and TFF1 detection in differentiating granulomatous mastitis from non-mass breast cancer                                                     |       |
| ZHOU Yu, ZHANG Xin, WEN Ying, LIU Jia, XU Yuan .....                                                                                                                                                | (88)  |
| Effects of Tongmai decoction combined with aspirin on prethrombotic state, <i>miR-374b-5p</i> and IL-6 in patients with hip fracture                                                                |       |
| LIU Chao, MENG Xuchu, WANG Jitao .....                                                                                                                                                              | (92)  |
| Therapeutic effect of Qiming capsule combined with artificial tears on school-age children with dry eyes and its influence on related indicators                                                    |       |
| KONG Lingyu, WANG Ling, LIU Jing, LIU Jingna, XIAO Fengzhi, FANG Xuejun .....                                                                                                                       | (96)  |
| Curative effect of HHHFNC and NCPAP on premature infants with respiratory distress syndrome and their influences on myocardial injury                                                               |       |
| TONG Shi, GONG Li, HAN Mei, CHAI Fengyun, ZHU Shangpin .....                                                                                                                                        | (100) |
| Distribution of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and drug resistance analysis in a hospital in Qingdao                                                                                                 |       |
| JIANG Meijuan, YUAN Fengqun, XIN Lei, LIU Yulin, YUAN Jizhen, SUN Qingju .....                                                                                                                      | (104) |
| Efficacy of rituximab in treating adult primary immune thrombocytopenia and its impacts on tryptophan metabolism and T lymphocyte subsets                                                           |       |
| LIANG Shunyu, JIN Aiai, MA Xia, CHAI Liping, LI Yuanyuan, SHI Yajun, WU Tao .....                                                                                                                   | (108) |
| Curative effect of ultra-early two-target puncture and drainage via temporal body surface for TH-complicated hydrocephalus                                                                          |       |
| WANG Song, SU Fei, ZHOU Xiguang .....                                                                                                                                                               | (112) |
| Value of serum FGF-21, MIP-1 $\alpha$ and Activin-A in the assessment and prognosis of ARDS patients                                                                                                |       |
| ZHOU Ying, LU Kunqin, LIU Haimei .....                                                                                                                                                              | (116) |
| Relationship between anti-C1q antibody, NF- $\kappa$ B and disease activity and joint function in elderly patients with rheumatoid arthritis                                                        |       |
| HOU Hongli, ZHANG Xue, MA Linlin, JIN Dongliang, CHEN Shixiao .....                                                                                                                                 | (120) |
| Prediction of Ki-67 expression in breast cancer by two-dimensional Ultrasound combined with clinicopathological characteristics                                                                     |       |
| CHANG Qiankun, BAI Chunqiang, DING Zhichao, WANG Weifang, LIU Minghan, WU Wenyong .....                                                                                                             | (124) |

|                                                                                                                                                                                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Expression and diagnostic value of serum PTH, FGF-21 and VEGF in uremic hemodialysis patients                                                                                          |       |
| <i>LI Yangmo, ZUO Yu, LI Jie</i> .....                                                                                                                                                 | (128) |
| The predictive value of serum AFP, APRI and GGT/ALT detection in patients with primary liver cancer undergoing trans-arterial chemoembolization                                        |       |
| <i>HUAI Congying, ZHANG Xinxin, CUI Yuxiu</i> .....                                                                                                                                    | (132) |
| Correlation between serum vWF, TAT, MCP-1 and NF- $\kappa$ B levels and different degrees of coronary heart disease                                                                    |       |
| <i>YAN Hongmei, WU Ruijun, CAO Longbin, ZENG Lingheng, QIU Xin</i> .....                                                                                                               | (137) |
| Mechanism of agastache rugos-gentian herbal extract ameliorating inflammatory injury and mesenchymal transition in HNEpC cells                                                         |       |
| <i>MENG Xin, ZHANG Xiaomin, HAN Xue</i> .....                                                                                                                                          | (141) |
| Application value of head and neck CTA combined with serum Lp-PLA2 and Hcy in assessing the degree of carotid artery stenosis and condition in patients with acute cerebral infarction |       |
| <i>LI Chenchen, LIU Hui, LIU Niannian</i> .....                                                                                                                                        | (145) |
| Serum levels of <i>miR-552-3p</i> , LXR $\alpha$ and their correlation with glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with abdominal obesity              |       |
| <i>ZHANG Wenjuan, SONG Qianqian, YAO Mingyan, LI Ruixue, GUO Shuqin, LI Zhihong, YIN Fei</i> .....                                                                                     | (150) |
| Prediction value of RDW/Hb ratio for first-line chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer                                                           |       |
| <i>WANG Hui, ZHANG Gehong, XIANG Huiyan, LIU Qiang, ZHANG Lixin, ZHANG Yujie</i> .....                                                                                                 | (154) |
| Effect of Chaihuang granules combined with Montelukast sodium in the treatment of chronic cough in children and its effect on serum <i>miR-138</i> , IL-17 and IL-33                   |       |
| <i>NIU Huiqin, LIANG Haiyan, CHEN Xiuhua, ZHAO Jinli, WANG Hui</i> .....                                                                                                               | (159) |
| Relationship between platelet reactivity and gene polymorphism in patients with cerebral infarction                                                                                    |       |
| <i>WANG Junwen, YU Bo, LIU Wei, LU Weiwei, XU Fei, REN Xiaodan, GAO Huishuang, SONG Yan</i> .....                                                                                      | (163) |
| Relationship between neutrophil percentage, ALB, NPAR and macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis                                                              |       |
| <i>WANG Xin, CHEN Huanhuan, LI Juan, DONG Xiaosha, ZHU Jiangwei</i> .....                                                                                                              | (167) |
| Prognostic value of serum NSE, AQP-4, HBP and CRP/PA in spontaneous intracerebral hemorrhage                                                                                           |       |
| <i>CHENG Ziyi, ZHANG Yang, GAO Baocheng</i> .....                                                                                                                                      | (171) |
| Curative effect of acupuncture at Siguan Point combined with gabapentin on cancer neuropathic pain and its influence on <i>NLRP3/Caspase-1/IL-1<math>\beta</math></i>                  |       |
| <i>HE Huixin, LIU Zhi, XIE Wenxiu, LI Weina, ZHOU Qi</i> .....                                                                                                                         | (175) |
| Bioinformatics analysis of the clinical application value and molecular mechanism of PSMD10 in liver cancer                                                                            |       |
| <i>ZHANG Ning, CAI Meijuan, WANG Qian, KONG Xiangnan</i> .....                                                                                                                         | (179) |
| Curative effect of Endobutton internal fixation in the treatment of ACL tibial insertion avulsion fracture and its influences on FGF-2 and $\beta$ -CTX                                |       |
| <i>WU Hao, DUAN Hongbo, XU Fang</i> .....                                                                                                                                              | (184) |
| Differences in serum NPTX2 and Netrin-4 levels in patients with different symptoms of schizophrenia and their relationship with cognitive function                                     |       |
| <i>ZHANG Jitao, WANG Dongna, YUAN Hongliang, LIU Qiao, TIAN Mei</i> .....                                                                                                              | (188) |

## REVIEWS

|                                                                              |       |
|------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Progress of research on tumor organoid co-culture in immunotherapeutic drugs |       |
| <i>QIN Yafang, JIA Zheng, ZHANG Zelun, HAN Lulu, HUANG Jie</i> .....         | (192) |



# 先天性肾上腺皮质增生症基因诊断的研究进展

李倩芸<sup>1</sup> 晏元龙<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 先天性肾上腺皮质增生症是一组常染色体隐性遗传的单基因病,其基因诊断是对患者进行疾病分型和精准治疗的必要依据。然而由于疾病表型的多样性以及不同亚型基因变异的复杂性,先天性肾上腺皮质增生症的基因诊断一直面临着较大的困难。本文综述了先天性肾上腺皮质增生症基因诊断中常见的基因检测技术,分析了各项技术工具在先天性肾上腺皮质增生症诊断上的优势和缺点,探讨了较为有效的基因筛查和基因诊断策略,并推测了该病的基因诊断在未来的技术方向。

**[关键词]** 先天性肾上腺皮质增生症; 基因诊断; 基因检测方法

## Advances in genetic diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia

LI Qianyun<sup>1</sup>, YAN Yuanlong<sup>2\*</sup>

(1. Kunming University of Science and Technology, School of Medicine, Kunming, Yunnan, China, 650032;

2. Department of Medical Genetics, the Affiliated Hospital of Kunming University of Technology (The First People's Hospital of Yunnan Province), Kunming, Yunnan, China, 650032)

**[ABSTRACT]** Genetic diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia, a group of autosomal recessive monogenic disorders, is crucial for accurately typing the disease and providing precise treatment to patients. However, diagnosing congenital adrenocortical hyperplasia genetically has proven challenging due to the variety of disease phenotypes and the complexity of genetic variants present in different subtypes. In this paper, we will review common genetic testing techniques used for diagnosing congenital adrenocortical hyperplasia, analyze the advantages and disadvantages of each technique, discuss more effective genetic screening and diagnosis strategies, and speculate on the future direction of genetic diagnosis for this disease.

**[KEY WORDS]** Congenital adrenal hyperplasia; Genetic diagnosis; Genetic testing methods

## 1 先天性肾上腺皮质增生症的概况

先天性肾上腺皮质增生症(Congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一组常染色体隐性遗传的单基因病,在患者中表现为多种亚型:包括21-羟化酶缺陷症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD), 11 $\beta$ -羟化酶缺陷症(11 $\beta$ -hydroxylase deficiency, 11 $\beta$ -OHD), 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症(17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, 17 $\alpha$ -OHD), 3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺陷症(3 $\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase type 2 deficiency, 3 $\beta$ -HSD2), 先天性类脂性肾上腺皮质增生症(Lipoid congenital adrenal hyperplasia, LCAH),

P450胆固醇侧链裂解酶缺陷症(P450 CH-olesterol side CH-ain cleavage enzyme deficiency, P450scc)和P450氧化还原酶缺陷症(P450 oxidoreductase deficiency, PORD)。不同亚型CAH的临床症状既有相似之处,又存在各自的特征。见表1。

不同国家或地区报道的CAH发病率有所差异,其全球发病率约为1:9 498<sup>[1]</sup>。21-OHD是最常见的CAH亚型,罹患该亚型的患者占有所有CAH患者的90%~99%<sup>[2]</sup>,其他亚型仅占0.5%~8%<sup>[3-6]</sup>。CAH在体格检查中易与其他性别发育异常疾病相混淆;而在肾脏影像学检查和激素水平检测中,不同的CAH亚型容易因个体表型差异相混淆。

基金项目:国家自然科学基金(31860303);国家卫生健康委西部孕前优生重点实验室开放课题项目(ZDsys2017002)

作者单位:1. 昆明理工大学医学院,云南,昆明 650032

2. 昆明理工大学附属医院(云南省第一人民医院)医学遗传科,云南,昆明 650032

\*通信作者:晏元龙, E-mail: yanyuanlong@outlook.com

表1 不同亚型先天性肾上腺皮质增生症的编码基因及经典型的临床特征<sup>[7]</sup>

| CAH亚型  | 21-OHD                             | 11 $\beta$ -OHD                        | 17 $\alpha$ -OHD                                           | 3 $\beta$ -HSD2                                           | LCAH        | P450scc        | PORD                              |
|--------|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|----------------|-----------------------------------|
| 编码基因   | <i>CYP21A2</i>                     | <i>CYP11B1</i>                         | <i>CYP17A1</i>                                             | <i>HSD3B2</i>                                             | <i>StAR</i> | <i>CYP11A1</i> | <i>POR</i>                        |
| 受累器官   | 肾上腺                                | 肾上腺、性腺                                 | 肾上腺、性腺                                                     | 肾上腺、性腺、<br>肝脏                                             | 肾上腺、<br>性腺  | 肾上腺、<br>性腺     | 骨骼肾上腺、<br>性腺                      |
| 性发育障碍  | 46,XX                              | 46,XX                                  | 46,XY                                                      | 46,XY;<br>46,XX(罕见)                                       | 46,XY       | 46,XY          | 46,XX;<br>46,XY(有或无)              |
| 失盐症状   | 有                                  | 无                                      | 无                                                          | 有                                                         | 有           | 有              | 无                                 |
| 高血压症状  | 有                                  | 有                                      | 有                                                          | 无                                                         | 无           | 无              | 无                                 |
| 男性化特征  | 有                                  | 有                                      | 无                                                          | 46,XX                                                     | 无           | 无              | 无                                 |
| 性类固醇缺乏 | 否                                  | 否                                      | 是                                                          | 是                                                         | 是           | 是              | 是                                 |
| 激素水平升高 | 17-OHP, 21-脱<br>氧皮质醇, 雄烯<br>二酮, 肾素 | DOC, 11-脱氧皮<br>质醇, 雄烯二酮,<br>17-OHP(轻度) | DOC, 皮质酮,<br>孕酮                                            | 17-羟基孕烯醇酮,<br>DHEA, 肾素                                    | 肾素          | 肾素             | 孕烯醇酮, 孕酮,<br>17-OHP, DOC,<br>皮质酮  |
| 激素水平降低 | 皮质醇, 醛固酮                           | 皮质醇, 醛固酮,<br>皮质酮, 肾素                   | 皮质醇, 醛固酮,<br>17-羟基孕烯醇<br>酮, 17-OHP, 肾<br>素, DHEA, 雄烯<br>二酮 | 皮质醇, 醛固酮,<br>孕酮, 17-OHP,<br>雄烯二酮, DHEA,<br>11-脱氧皮质醇<br>二酮 | 所有类<br>固醇   | 所有类<br>固醇      | DHEA, 雄烯二<br>酮(正常或低),<br>皮质醇, 醛固酮 |

因此,对于不同亚型的CAH患者,尤其是症状非典型的患者,单独从临床表型上区分存在较大的诊断难度和误诊风险,其精准诊断需要借助于基因诊断和家系遗传学分析。

## 2 先天性肾上腺皮质增生症的基因诊断技术

由于编码CAH各种亚型的基因在序列和结构上存在较大差异,用单一检测方法一次性检测CAH所有潜在的致病变异在长期以来一直难以实现。针对不同亚型的CAH选择适合的基因诊断策略,快速做出精准的基因诊断,减少诊断延误的风险,有助于疾病的防控和早期治疗。

### 2.1 早期CAH基因检测方法

在直接测序和拷贝数变异检测通量较小、成本较高的年代,根据野生型和突变型基因之间不同形式的差异设计靶向检测的方案被广泛使用在CAH的基因诊断中。例如,Southern印迹杂交利用的是限制性内切酶对野生型和突变型基因的剪切形成的差异化电泳图谱,通过分析电泳条带的大小、数量以及显色强度来检测探针结合区域的缺失/重复<sup>[2,8]</sup>。等位基因特异性寡核苷酸杂交依赖不同放射性标记的寡核苷酸探针与特定基因位点野生型和突变型的特异性结合所释放的荧光差异,以判断受检者是否携带目标突变<sup>[9]</sup>。单链构象多态性分析则是利用野生型和突变型单链DNA在电泳中的迁移率差异来检测点突变及小片段插入或缺失<sup>[9,10]</sup>。这种迁移率差异也可被用于高效液相色谱中进行基因型分析。而借助野生型和突

变型的杂交双链DNA在“变性-复性”过程中的溶解曲线特征,则可利用高分辨溶解曲线法来检测受检者是否携带突变型基因<sup>[11]</sup>。等位基因特异性PCR依靠3'端存在差异的野生型和突变型特异性引物对目标区域进行扩增,根据扩增产物引物区携带的标记物可快速分析两种引物各自的扩增效率,进而判断受检者目标位点的基因型<sup>[9,12]</sup>。而扩增引进限制性酶切位点技术的基本思想则是在PCR过程中通过引物近3'端与模板DNA的碱基错配,在扩增产物中引入新的限制性酶切位点。由于在野生型基因序列中引进的酶切位点会随着该位点突变型的产生而消失,获得的产物在限制性酶切消化后,可通过琼脂糖凝胶电泳分析DNA片段长度的差异确定患者是否携带某种特定突变<sup>[13]</sup>。

上述实验手段虽然都分别曾在特定时期和检测场景被经常使用,但都需要针对每一个受检突变位点合成特异性的扩增引物或杂交探针,检测成本较高,实验操作较为繁琐。由于不是直接测序,这些靶向检测方案的未知变异检出效能十分有限。尤其是在扩增引物或杂交探针覆盖区域内的未知突变,不仅自身难以被检测到,还极易干扰目的区域的检测结果。随着CAH基因诊断的要求不断提高,上述检测方法在CAH的基因诊断中已经越来越少被使用。

### 2.2 多重连接依赖探针扩增

多重连接依赖探针扩增(Multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA)是检测基因拷贝数变异的重要技术,其技术核心是:一对覆盖



目标位点的 DNA 探针在完成杂交后可首尾相接形成一段缺刻双链 DNA,由连接酶连接之后可作为通用引物介导的 PCR 的模板。若探针靶序列特异结合区域存在基因突变,则相应探针的连接反应不能成功进行。利用毛细管电泳检测连接探针扩增产物的片段大小和扩增量,可以对探针结合区域进行相对定量,从而分析该区域潜在的点突变、缺失或重复。Baumgartner-Parzer 等<sup>[8]</sup>在诊断 21-OHD 时,发现 MLPA 在检测基因缺失或重复的准确度、检测效率等方面较 Southern 印迹杂交、等位基因特异性寡核苷酸杂交、等位基因特异性 PCR 等方法有着较大的优势。MLPA 技术具有较高的灵敏度和良好的可重复性,实验操作快捷简单,经济成本较低;但 MLPA 检测不适用于检测罕见突变类型以及被平衡重组掩盖的基因结构变异。

### 2.3 双脱氧末端终止法测序

双脱氧末端终止法测序,通常被称为 Sanger 测序,是目前测定 DNA 序列的金标准。在 DNA 复制过程中掺入标记的双脱氧核苷三磷酸作为测序反应的链终止剂,产生一系列末端终止的 DNA 链,通过毛细管电泳鉴定 DNA 片段的大小和末尾的双脱氧核苷三磷酸,可获得目标基因的序列。Mohamed 等<sup>[14]</sup>在 2015 年首次应用 Sanger 测序结合 MLPA 检测的基因诊断策略对 11 名 CAH 患者和 2 名无症状患者进行了基因突变分析,明确了全部患者的致病变异。Sanger 测序需基于 PCR 扩增对靶向区域的捕获,即便针对 21-OHD、11 $\beta$ -OHD 等易受假基因序列干扰的亚型,只要可以在功能基因与假基因的差异区域成功设计扩增引物,亦可以检出绝大部分 CAH 相关的点突变。Sanger 测序结果准确、可靠,灵敏度较高,但难以检测基因拷贝数的变异,且读长较短,通量小,不适合作为缺失或重复等结构变异的筛查手段<sup>[15]</sup>。

### 2.4 下一代测序技术

下一代测序技术(Next-generation sequencing technology, NGS),又称高通量测序技术,可一次性检测几十万到几百万条 DNA 分子,能便捷、快速地获得受检者多个目的基因甚至整个基因组的重测序。2021 年 Wang 等<sup>[16]</sup>对 CAH 候选基因 *CYP21A2*、*CYP17A1*、*CYP11B1*、*StAR*、*CYP11A1*、*POR*、*HSD3B2*、*CYP11B2* 进行 NGS 检测,成功地实现了 98.5% 的临床确诊为 CAH 的患者基因分型,表明 NGS 是 CAH 患者基因分型的有用工具,有较

高的检测效率,且点突变的诊断结果较为准确可靠。但针对假基因与功能基因高度相似的核苷酸序列,NGS 往往无法正确拼接同源序列从而导致 21-OHD 以及 11 $\beta$ -OHD 的测序结果可信度降低,为这类疾病带来误诊风险<sup>[16-17]</sup>。

### 2.5 长读长测序

长读长测序也被称为单分子测序,是可以揭示几乎全部基因组 DNA 结构和序列的自动化高通量测序技术。不同长读长测序平台的测序原理不同,纳米孔测序技术根据的是不同碱基通过纳米孔产生的电信号变化检测相应的碱基类型;单分子荧光测序技术的基本原则是根据荧光标记的 dNTP 被掺入 DNA 链后产生的荧光强度变化实现测序的。2022 年, Liu 等<sup>[18]</sup>将基于长片段 PCR 扩增的长读长测序综合分析技术应用于 5 种 CAH 相关酶的编码基因 *CYP21A2*、*CYP11B1*、*CYP17A1*、*HSD3B2* 和 *StAR* 的检测分析,实现了对 CAH 候选基因的精确分型。这是国际上首个基于长读长测序技术的 CAH 综合分析技术。同年,夏艳洁等<sup>[19]</sup>通过纳米孔测序技术对两例非典型的 21-OHD 患者进行了基因诊断,证明在一次长读长测序实验中可以同时检测到功能基因与假基因及其他串联基因的序列信息和基因结构特征。

长读长测序可以基于一个 DNA 分子读取几千到几十万个碱基的基因长序列,从整体上区分功能基因与假基因序列,精确检测基因拷贝数变异和复杂结构变异;若患者等位基因上存在两种或多种突变,使用该方法无需增加直系亲属的测序即可明确突变的顺反式排列情况。长读长测序对 CAH 的精准基因分型,有利于对受检者进行快速且全面的筛查或诊断,为遗传咨询和产前诊断争取最大的时间窗口,并减少误诊和漏诊的风险。尽管长读长测序单次测序的准确率略低于 NGS,经济成本较高,但在基因结构变异检测方面有着无可比拟的优势。Liu 等<sup>[18]</sup>表示为了充分发掘长读长测序的优势,还需要进行大规模、多中心的前瞻性研究。

## 3 小结与展望

CAH 的精确诊断是治疗此类疾病的基础。临床上通过肾上腺皮质的影像学检查结合患者的相关激素水平对疾病进行分型,但常常因患者的非典型症状或个体化差异在诊断上遭遇困难,因此通过基因诊断明确 CAH 患者的分子病因是十分必要

的。CAH相关基因的序列和结构特征决定了该病的基因诊断难以用单一检测方法一次性完成,应针对检测基因的变异形式选择适合的检测方法。

在临床服务中,CAH的筛查和诊断仍应基于疾病的流行病学特征及患者的临床表现来选择优先使用的检测方法,必要时可基于待检基因特征及热点变异类型选择多种检测方法组合使用。由于21-OHD在CAH患者中的所占的比例较高,在不具有明确表型提示的患者中,分子病因的筛查仍应优先检测21-OHD相关的CYP21A2基因。特异性引物交叉扩增产物的电泳、测序及MLPA的联合使用,是较为常见的CYP21A2基因检测策略。在排除21-OHD的可能性之后,可利用相似的策略继续诊断11 $\beta$ -OHD,或利用NGS快速筛查其它所有CAH亚型。

此外,针对等位基因上的复合杂合突变与双重杂合突变的区分、多次重组等位基因断裂点的分析等涉及单体型的诊断,也可以在特异性PCR扩增与扩增产物测序之间增加等位基因单倍型克隆载体的构建,以获得分离的等位基因测序数据。近年来发展迅速的长读长测序,则可以在不依赖PCR扩增的情况下快速获得100 kb读长级别的单分子长片段测序数据,可同时获得受检基因的单核苷酸变异、基因结构变异、基因拷贝数变异及基因单体型的信息。随着测序成本的不断下降,长读长测序必将成为基因诊断的常用工具。尤其是对21-OHD这类以复杂基因结构变异为常见分子病因的单基因病而言,长读长测序不论在科研还是临床上都有着极大的应用潜力。

## 参考文献

- [1] Navarro-Zambrana AN, Sheets LR. Ethnic and National Differences in Congenital Adrenal Hyperplasia Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Horm Res Paediatr, 2023, 96(3): 249-258.
- [2] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia - Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management[J]. Endocr Rev, 2022, 43(1): 91-159.
- [3] Zhou Q, Wang D, Wang C, et al. Clinical and Molecular Analysis of Four Patients With 11 $\beta$ -Hydroxylase Deficiency[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 410.
- [4] Hathi D, Goswami S, Sengupta N, et al. Myriad Manifestations of 3-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 Deficiency - A Tale of Two Infants[J]. Cureus, 2022, 14(1): e21779.
- [5] Han LH, Wang L, Wu XY. 17  $\alpha$ -hydroxylase deficiency: A case report of young Chinese woman with a rare gene mutation[J]. Clin Case Rep, 2022, 10(7): e6109.
- [6] Li Z, Liang Y, Du C, et al. Clinical applications of genetic analysis and liquid chromatography tandem-mass spectrometry in rare types of congenital adrenal hyperplasia[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 237.
- [7] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2194-2210.
- [8] Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10): 1341-1367.
- [9] Kolahdouz M, Mohammadi Z, Kolahdouz P, et al. Pitfalls in molecular diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia[J]. Adv Biomed Res, 2015, 4: 189.
- [10] Kakavas KV. Sensitivity and applications of the PCR Single-Strand Conformation Polymorphism method[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(4): 3629-3635.
- [11] 张新杰, 徐晓薇, 王朝, 等. 高分辨熔解曲线技术在筛查21羟化酶缺乏症患者热点基因突变中的临床应用价值[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(6): 412-417.
- [12] Ravichandran L, Varghese D, Korula S, et al. Allele-specific and multiplex PCR based tools for cost-effective and comprehensive genetic testing in Congenital Adrenal Hyperplasia[J]. MethodsX, 2022, 9: 101748.
- [13] Kocova M, Anastasovska V, Petlichovski A, et al. First insights into the genetics of 21-hydroxylase deficiency in the Roma population[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(1): 41-46.
- [14] Mohamed S, El-Kholy S, Al-Juryyan N, et al. A CYP21A2 gene mutation in patients with congenital adrenal hyperplasia. Molecular genetics report from Saudi Arabia[J]. Saudi Med J, 2015, 36(1): 113-116.
- [15] Mohammadi MM, Bavi O. DNA sequencing: an overview of solid-state and biological nanopore-based methods[J]. Biophys Rev, 2021, 14(1): 99-110.
- [16] Wang W, Han R, Yang Z, et al. Targeted gene panel sequencing for molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2021, 211: 105899.
- [17] Gangodkar P, Khadilkar V, Raghupathy P, et al. Clinical application of a novel next generation sequencing assay for CYP21A2 gene in 310 cases of 21-hydroxylase congenital adrenal hyperplasia from India[J]. Endocrine, 2021, 71(1): 189-198.
- [18] Liu Y, Chen M, Liu J, et al. Comprehensive Analysis of Congenital Adrenal Hyperplasia Using Long-Read Sequencing[J]. Clin Chem, 2022, 68(7): 927-939.
- [19] 夏艳洁, 代鹏, 段会坤, 等. 纳米孔测序技术在非典型21-羟化酶缺乏症基因诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(1): 74-80.



## ·论 著·

## 肺炎克雷伯菌核酸检测试剂国家参考品的研制

刘茹凤 李江蛟 石继春 李康 黄洋 王斌 王春娥\* 叶强\*

**[摘要]** **目的** 研制肺炎克雷伯菌(KP)核酸检测国家参考品。**方法** 通过对10株肺炎克雷伯菌和9株非肺炎克雷伯菌的菌种检定、培养、灭活及分装,建立肺炎克雷伯菌核酸检测试剂国家参考品。对参考品进行均匀性以及稳定性评估验证,组织8家实验室进行协作标定。**结果** 参考品由10份阳性、9份阴性、3份精密性以及1份最低检出限样品组成,均匀性和稳定性良好。协作标定结果显示:10份阳性参考品检测结果均为阳性;9份阴性参考品:除一家企业的N7不符合要求其余均为阴性;最低检出量参考品的检出量不高于 $1.0 \times 10^3$ 个菌/mL;重复性参考品检测结果一致( $n=10, CV \leq 5\%$ )。**结论** 建立的肺炎克雷伯菌核酸检测试剂国家参考品填补了相关领域的空白,能够用于肺炎克雷伯菌核酸检测试剂的质量控制。

**[关键词]** 肺炎克雷伯菌;核酸检测;验证;国家参考品

**Development of national reference product for nucleic acid detection of *Klebsiella pneumoniae***

LIU Rufeng, LI Jiangjiao, SHI Jichun, LI Kang, HUANG Yang, WANG Bin, WANG Chune\*, YE Qiang\*

(Division of Bacterial Polysaccharide and Conjugate Vaccines, Institute for Biological Product Control, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 102629)

**[ABSTRACT]** **Objective** To develop and validate the national reference for nucleic acid detection of *Klebsiella pneumoniae* (KP). **Methods** Through the identification, culture, inactivation and packaging of 10 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 9 strains of non-*Klebsiella pneumoniae*, the national reference for nucleic acid testing of *Klebsiella pneumoniae* was established. The uniformity and stability of reference samples were evaluated and verified, and 9 laboratories were organized to coordinate calibration. **Results** The reference samples consisted of 10 positive samples, 9 negative samples, 3 precision samples and 1 minimum detection limit sample, all exhibiting good uniformity and stability. The collaborative calibration results indicated that all 10 positive reference samples tested positive. Of the 9 negative reference samples, only N7 tested positive when using the test kit from one enterprise, failing to meet the requirements. The minimum detection limit for the reference substance should not exceed  $1.0 \times 10^3$  bacteria/mL. Repeated testing of reference samples should yield consistent results ( $n=10, CV \leq 5\%$ ). **Conclusion** The established national reference for detecting *Klebsiella pneumoniae* nucleic acid fills a gap in the field and can be used for quality control of related reagents.

**[KEY WORDS]** *Klebsiella pneumoniae*; Nucleic acid detection; Validation; National reference

肺炎克雷伯菌是革兰氏阴性杆菌,广泛分布于自然界,通常存在于健康人和动物的呼吸道和肠道等部位。是仅次于大肠杆菌的第二大条件致病菌,肺炎克雷伯菌在医院的环境中分布很广且可长期存活。近年来由于抗生素的滥用,临床

病菌的耐药越来越严重,其中大部分碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌主要产KPC-2碳青霉烯酶<sup>[1]</sup>,不仅对临床多种常用抗菌药物有耐药性,而且可在环境中播散和流行<sup>[2]</sup>,是超级菌成员之一。

基金项目:国家科技重大专项课题(2018ZX10102-001-002、2018ZX09738006-006);国家科技基础条件平台—国家菌种资源库课题(NMRC-2020-2)

作者单位:中国食品药品检定研究院生物制品检定所细菌多糖和结合疫苗室,北京 102629

\*通信作者:叶强, E-mail: qiangyee@nifdc.org.cn;王春娥, E-mail: wangce@nifdc.org.cn

注:刘茹凤与李江蛟为共同第一作者

病菌的准确快速诊断,有助于重症患者的及时治疗。目前,KP的核酸检测逐渐发展,特别是以荧光定量PCR方法为主的检测方法,成为各个企业研发的主流产品。但是,目前尚无统一的国家参考品用于KP核酸检测试剂盒的质量控制和评价。本研究就研制KP国家参考品研制及验证进行探讨。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株

肺炎克雷伯菌菌株CMCC(B)46102、46105、46108、46110、46111、46114、46115、46116、46117、46120,肺炎链球菌CMCC(B)31001、脑膜炎奈瑟菌CMCC(B)29052、卡他布朗汉姆氏菌CMCC(B)29118、鲍氏不动杆菌CMCC(B)25019)、金黄色葡萄球菌CMCC(B)26001、大肠埃希氏菌CMCC(B)44113、产酸克雷伯菌CMCC(B)46209、流感嗜血杆菌CMCC(B)58561、铜绿假单胞菌CMCC(B)10104均来源于中国医学细菌保藏管理中心。

### 1.2 主要仪器与试剂

#### 1.2.1 主要仪器

Vitek 2 Compact 全自动微生物分析系统(法国生物梅里埃公司);恒温培养箱(美国NUAIRE公司);二氧化碳培养箱(美国NUAIRE公司);恒温水浴箱(莱伯泰科);生物安全柜(美国NUAIRE公司);高压灭菌器(日本Hirayama公司);显微镜(OLYMPUS BX51);基因扩增仪T100(美国Bio-Rad公司);水平电泳仪(美国Bio-Rad公司);凝胶成像分析系统(美国Bio-Rad公司);高速冷冻离心机(Eppendorf公司)。中国细菌浊度标准国家标准品由中国食品药品检定研究院提供;荧光定量PCR仪(ABI7500)购自ABI公司。

#### 1.2.2 主要试剂

Premix Taq 试剂、DNA markerDL-2000、DL-1000购自大连宝生物公司;琼脂糖购自美国Promega公司、注射用生理盐水购自石家庄四药;普通琼脂培养基、肉汤、胰蛋白胨大豆培养基、胰蛋白胨大豆肉汤培养基购自北京三药公司;BCYE培养基购自青岛海博生物技术有限公司;DNeasy Blood & Tissue Kit购自QIAGEN公司;PCR引物由英潍捷基(上海)贸易有限公司完成;Sanger测序由生工生物工程(上海)股份有限公司完成。

#### 1.2.3 检测试剂

用于验证和协作标定的核酸检测试剂盒来自

北京卓诚惠生生物科技股份有限公司、宁波海尔施基因科技有限公司、江苏硕世生物科技股份有限公司、北京华大吉比爱生物技术有限公司、苏州天隆生物科技有限公司、上海之江生物科技股份有限公司、重庆中元汇吉生物技术有限公司、广州达安基因股份有限公司,随机编号为a~h。

### 1.3 参考菌株的检定

对10株KP阳性参考菌株开展了菌落形态<sup>[3]</sup>、革兰氏染色、生理生化特性及MOLDI-TOF MS<sup>[4]</sup>鉴定,16S rRNA基因、wzi基因、blaKPC基因<sup>[2]</sup>、rmpA基因<sup>[5]</sup>检测及MLST<sup>[6-7]</sup>分子分型。其中质谱鉴定、16S rRNA基因、MLST分子分型在已发表文章<sup>[8]</sup>中有介绍。

### 1.4 菌悬液的制备

将参考品菌株分别接种于合适的培养基,于最佳温度下进行培养,按照文献中的方法制备菌悬液<sup>[9]</sup>。

### 1.5 参考品的制备

除脑膜炎奈瑟菌菌悬液稀释至 $1.0 \times 10^6$ 个/mL外,其余10株阳性参考品菌株和8株阴性参考品菌株菌悬液稀释至 $1.0 \times 10^7$ 个/mL,按0.5 mL/支分装,制备阳性和阴性参考品。阳性参考品编号为P1~P10,阴性参考品编号为N1~N9,分别制备150支。

重复性参考品(R)和最低检出限参考品(S)为释至 $1.0 \times 10^7$ 个/mL的肺炎克雷伯菌46117菌悬液,按0.8 mL/支分装,分别制备450支和150支。

1套KP国家参考品由P1~P10、N1~N9、R(3支)和S构成,需保存于 $-20^\circ\text{C}$ 及以下环境中。

### 1.6 参考品的分装均匀性评估

P1~P10和S分别随机取样10支,R取样15支,用KP核酸检测试剂盒f进行检测,由循环阈值Ct值的CV值评估样本的均匀性。

### 1.7 参考品的稳定性评估

设置三个温度梯度 $[2\sim 8^\circ\text{C}$ 、室温( $25^\circ\text{C}$ )和 $37^\circ\text{C}$ ]和两个时间点(3天和7天),以 $-20^\circ\text{C}$ 为对照,用核酸检测试剂盒h进行检测,考察P1~P10和S的稳定性。将P1~P10和S反复冻融3次和5次考察反复冻融稳定性。

### 1.8 参考品的验证

分别用编号为c、d、f、h的KP核酸检测试剂盒对参考品的准确性、特异性、重复性和最低检出限进行验证。阳性参考品应全部为KP阳性。阴性参考品应全部为KP阴性。重复性参考品重复检测10次应全部为KP阳性,且Ct值的CV



应 $\leq 5.00\%$ 。最低检出限参考品验证 $1.0\times 10^5$ 、 $1.0\times 10^4$ 和 $1.0\times 10^3$ 个/mL 3个稀释度。

### 1.9 参考品的协作标定

将整套参考品分发给8家协作标定实验室,并按照协作标定作业指导书中的实验方法,用各企业生产的试剂盒检测,将结果汇总后返回,统计分析原始数据,以确定参考品的特性量值。

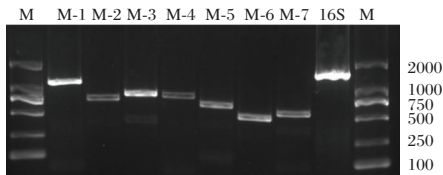
### 1.10 统计学分析

将参考品中循环阈值Ct值的所有原始数据用Excel 2010 统计分析,其中稳定性研究数据采用SPSS 16.0 进行统计分析,对参考品稳定性数据进行定量资料Kruskal-Wallis 非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 菌种检定

19株参考品制备使用菌株的菌落形态、革兰氏染色、生化鉴定结果、MOLDI-TOF MS 鉴定、16S rRNA 基因分析结果均符合各菌的菌种特征。*wzi* 基因检测、*blaKPC* 基因检测、*rmpA* 基因检测及MLST 分子分型均符合KP 的菌种特征。各个保守基因片段大小与文献一致。见图1。



注:M 为 Marker;M-1 到 M-7 分别为 MLST 保守基因 *rpoB*、*gapA*、*mdh*、*pgi*、*phoE*、*infB*、*tonB*。

图1 CMCC(B)46117 MLST 保守基因和 16S rRNA 基因 PCR 扩增电泳结果

### 2.2 参考品的分装均匀性评估

试验结果显示,P1~P10、S、R 的 Ct 值 CV 均在 5.00% 以内。见表1。

### 2.3 参考品的稳定性评估

#### 2.3.1 冻融稳定性评估

经反复冻融3、5次处理后,与 $-20^{\circ}\text{C}$ 保存的对照参考品相比,冻融3次差异无统计学意义( $P>0.05$ );冻融5次,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图2。

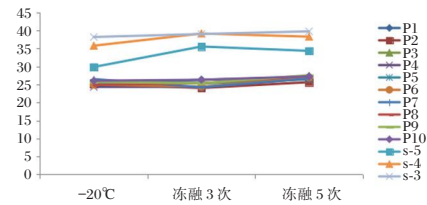
#### 2.3.2 加速稳定性评估

将各参考品分别于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 、室温 $25^{\circ}\text{C}$ 、 $37^{\circ}\text{C}$ 放置3、7后,与 $-20^{\circ}\text{C}$ 保存的对照参考品相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 参考品的分装均匀度

| 编号  | Ct 值均值 | SD   | CV(%) |
|-----|--------|------|-------|
| P1  | 24.54  | 1.14 | 4.64  |
| P2  | 21.94  | 1.05 | 4.81  |
| P3  | 21.22  | 0.66 | 3.13  |
| P4  | 22.17  | 1.1  | 4.94  |
| P5  | 21.71  | 0.46 | 2.13  |
| P6  | 26.89  | 0.35 | 1.29  |
| P7  | 22.62  | 0.73 | 3.24  |
| P8  | 20.97  | 0.61 | 2.93  |
| P9  | 26.82  | 0.62 | 2.31  |
| P10 | 26     | 1.28 | 4.92  |
| S   | 28.23  | 0.64 | 2.27  |
| R   | 25.69  | 0.49 | 1.91  |

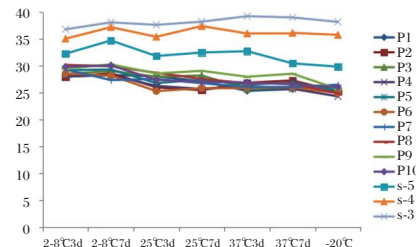
注:Ct 值:循环阈值;SD:标准差;CV:变异系数。



注:s-5、s-4 和 s-3 分别为最低检出限参考品 S 经不同处理后的浓度 $1.0\times 10^5$ 个/mL、 $1.0\times 10^4$ 个/mL 和 $1.0\times 10^3$ 个/mL 的稀释液。Ct 值:循环阈值。

图2 阳性参考品及最低检出限参考品冻融稳定性分析

$25^{\circ}\text{C}$ 放置、 $37^{\circ}\text{C}$ 放置与 $-20^{\circ}\text{C}$ 保存的对照参考品相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图3。



注:s-5、s-4 和 s-3 分别为最低检出限参考品 S 经不同处理后的浓度 $1.0\times 10^5$ 个/mL、 $1.0\times 10^4$ 个/mL 和 $1.0\times 10^3$ 个/mL 的稀释液。Ct 值:循环阈值。

图3 阳性参考品及最低检出限参考品加速稳定性分析

### 2.4 参考品的验证

4 种不同试剂盒的准确性、重复性均符合要求;特异性验证中除试剂盒 c 的 N7 结果为阳性,其他均为阴性;最低检出限均能达到 $1\times 10^5$ 个/mL。

### 2.5 参考品的协作标定

8 家协作标定实验室分析结果见表2。

## 3 讨论

关于肺炎克雷伯菌核酸检测试剂用国家参考品,国外是选用最典型肺炎克雷伯菌 ATCC13883

表2 协作标定结果

| 编号 | P1~P10     | N1~N9   | (R)Ct 值的 CV(%) | 1.0×10 <sup>5</sup> 个/mL | 1.0×10 <sup>4</sup> 个/mL | 1.0×10 <sup>3</sup> 个/mL |
|----|------------|---------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 0.49/0.52      | +                        | -                        | -                        |
| b* | +/+(10/10) | -/(9/9) |                | +                        | +                        | +                        |
| c  | +/+(10/10) | -/(9/8) | 0.92/2.50      | +                        | +                        | -                        |
| d  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 0.50/0.41      | +                        | -                        | -                        |
| e  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 1.20/0.98      | -                        | -                        | -                        |
| f  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 0.55/0.82      | +                        | +                        | -                        |
| g  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 2.28/2.26      | +                        | +                        | +                        |
| h  | +/+(10/10) | -/(9/9) | 0.82/0.84      | +                        | +                        | -                        |

注:b\*统计 RCR 靶位点饱和度。

作为参考菌株,没有成套的包含多种分型的参考品。国内尚无相关产品,本研究成功构建了肺炎克雷伯菌核酸检测试剂用国家参考品,填补该领域空白,促进国内诊断水平的提高。

所用参考菌株全部来自中国医学细菌保藏管理中心,共19株,其中肺炎克雷伯菌菌株10株,非肺炎克雷伯菌菌株9株。阳性参考菌株在筛选时考虑了表型和基因分型等因素,对保藏中心的20株肺炎克雷伯菌种进行筛选,使其具有多样性。阴性参考菌株则考虑选用与肺炎克雷伯菌分类地位相近的或感染部位相同的病原菌,以及其他常见的病原菌,选取了同属不同种的产酸克雷伯菌,常见的经呼吸道传播的病原体如肺炎链球菌<sup>[3]</sup>、脑膜炎奈瑟菌等,考虑到该菌为院感常见菌株,选取了可能会有混合感染的鲍氏不动杆菌<sup>[10]</sup>、铜绿假单胞菌等作为阴性参考品制备菌株。所选制备参考品用标准菌种经鉴定准确,均具有典型的遗传特征以及良好的多样性<sup>[2]</sup>,具有代表性。

标准物质均匀性和稳定性是评价参考品质量的关键参数<sup>[11-15]</sup>,本研究开展了参考品均一性研究,随机抽取阳性参考品和最低检测限参考品各10份,重复性参考品15份进行检测,结果显示参考品的Ct值CV均在5%以内,说明分装均一性满足要求。稳定性评估结果显示冻融3次与对照差异无统计学意义,冻融5次与对照差异有统计学意义,多次冻融会加速细菌的降解,可能会诱发某些机制酶,建议该参考品在保存运输过程中保持冷链,建议在使用过程中冻融次数不宜超过五次;稳定性评估中,参考品在2~8℃放置3天与对照的差异具有统计学意义,建议在使用该参考品时分装成小包装随用随取,避免长时间2~8℃保存,原因还在验证当中,可能与该参考品菌种的一些特异结构有关。室温和37℃分别放置3天、7天与对照

差异无统计学意义,且检测Ct值很接近,说明参考品在室温和37℃比较稳定,满足各种条件的运输及正常的冷链运输。

试剂盒验证结果显示,参考品准确性和重复性均符合规定,除试剂盒c的N7检测为阳性,其余参考品的特异性均符合规定,提示试剂盒c可能在目标基因设计上与其他试剂盒不同。8家企业的协作标定结果中,7家企业的检测结果均符合规定,有1家企业试剂盒将阴性参考品N7检测为阳性,说明其可能会在使用过程中会出现假阳性的现象,影响患者病情的快速诊断治疗。此外各家试剂的最低检测限结果差异较大,可能由于不同企业试剂盒核酸提取效率差异较大及各试剂盒灵敏度不同导致。

试剂盒验证结果表明,本参考品可用于不同企业生产的肺炎克雷伯菌核酸检测试剂盒的评价。

综上所述,本参考品的各项检定均符合规定,具有良好的均匀性、稳定性和最低检出限,能够用于肺炎克雷伯菌核酸检测试剂的性能评价。

## 参考文献

- [1] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 785-796.
- [2] 翟俊斌,贾佳,程莉,等.产KP C-2肺炎克雷伯菌的MLST和wzi分型分析[J]. *临床检验杂志*, 2018, 36(9): 660-662+666.
- [3] 李康,黄洋,王春娥,等.肺炎链球菌核酸检测试剂国家参考品的研制及验证[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(15): 141-144.
- [4] 余佳佳,刘婧娴,李媛睿,等.利用MALDI-TOF MS特异质量峰对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌同源性的快速分型[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(3): 206-212.
- [5] 于昌萍,王术,田素飞,等.基于临床定义的高毒力肺炎克雷伯杆菌感染的临床表型及其荚膜血清型和多位点序列分型[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(5): 361-365.

(下转第12页)



## ·论 著·

## 已上市HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的质量评估

胡泽斌<sup>1</sup> 沈宣辛<sup>2</sup> 张文新<sup>1</sup> 张咪<sup>1</sup> 于婷<sup>1\*</sup> 孙楠<sup>1\*</sup>

**【摘要】目的** 通过监督抽验,对已上市HLA-B\*5801核酸检测试剂盒进行首次质量评估。**方法** 依据获批产品技术要求,对已上市HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的准确度、检出限和特异性等关键性能指标进行法定检验,并采用标准物质和行业标准相结合的方式,对抽样试剂质量进行探索性研究。**结果** 法定检验中,3家HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的准确性和特异性项目均合格,其中1家HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的检测限项目中有部分不合格;探索性研究中,3家HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的准确度、检出限和特异性结果均满足国家参考品和新行业标准的相应要求。**结论** 本次监督抽验获得的3家HLA-B\*5801核酸检测试剂盒总体质量较好。

**【关键词】** 质量评估; HLA-B\*5801; 体外诊断试剂; 国家参考品; 行业标准

**Quality assessment of HLA-B\*5801 nucleic acid detection kits that have been launched on the market**HU Zebin<sup>1</sup>, SHEN Xuanxin<sup>2</sup>, ZHANG Wenxin<sup>1</sup>, ZHANG Mi<sup>1</sup>, YU Ting<sup>1\*</sup>, SUN Nan<sup>1\*</sup>

(1. National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In vitro Diagnostic Reagents, Beijing, China, 100050; 2. Jilin Institute of Medical Device Inspection, Changchun, Jilin, China, 130062)

**【ABSTRACT】 Objective** To conduct the quality risk assessment of HLA-B\*5801 nucleic detection kits that have been launched on the market through supervision and sampling for the first time. **Methods** According to the technical requirements of the approved product, the accuracy, detection limit, and specificity of the HLA-B\*5801 nucleic acid detection kits that have been launched on the market were legally tested. An exploratory study was conducted on the quality of sampling reagents using a combination of national standard materials and new industry standards. **Results** In the legal test, the accuracy and specificity items of three HLA-B\*5801 nucleic acid testing kits were all qualified, and some of the detection limit items of one HLA-B\*5801 nucleic acid testing kit were found to be unqualified. In the exploratory study, the accuracy, detection limit, and specificity results of three HLA-B\*5801 nucleic acid test kits all met the corresponding requirements of both national reference standards and new industry standards. **Conclusion** The overall quality of the three HLA-B\*5801 nucleic acid detection kits obtained from this supervision and sampling was good.

**【KEY WORDS】** Quality assessment; HLA-B\*5801; In vitro Diagnostic Reagents; National reference materials; Industry standards

人类白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen, 简称HLA)在一些临床疾病的个体化用药中扮演极重要的角色<sup>[1-2]</sup>。多项国内外研究显示<sup>[3-4]</sup>,针对亚裔特别是汉族人群,HLA-B\*5801和治疗痛风、

高尿酸的常用药物别嘌醇(allopurinol)发生的药物过敏反应高度相关。带有遗传标志HLA-B\*5801的个体,在服用此药后发生皮疹、失明、危及生命的严重皮肤不良反应、史蒂文生琼森症候群

基金项目:中国食品药品检定研究院学科带头人基金(2023X1)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院,国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室,北京 100050

2. 吉林省医疗器械检验研究院,吉林省长春 130062

\*通信作者:于婷, E-mail: yuting@nifdc.org.cn; 孙楠, E-mail: sunnan@nifdc.org.cn

胡泽斌和沈宣辛为共同第一作者

(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死溶解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)等的风险明显升高<sup>[5-6]</sup>。因此,通过检测 HLA-B\*5801 等位基因是否携带,可降低患者应用别嘌醇诱发药物不良反应的风险<sup>[7]</sup>。早在 2019 年中华医学会内分泌协会就明确建议,有条件时应在亚裔人群用药前先进行 HLA-B 基因检测<sup>[8]</sup>。美国 FDA 及日本、中国台湾地区的医疗监管部门已明确要求,医生在对亚裔人群使用别嘌醇前,必须进行 HLA-B\*5801 基因检测,并且此项检测已被纳入医保范围。

HLA-B\*5801 核酸检测试剂盒在我国归类为三类高风险医疗器械产品,其审评审批、生产监管及市场监管都按照我国三类医疗器械产品的相关规定进行相应管理。HLA-B\*5801 核酸检测试剂盒的质量直接关于临床诊断的准确性,为查找此类试剂盒的风险隐患,全面了解此类试剂的质量状况,根据国家药品监督管理局综合司发布的关于开展 2022 年国家医疗器械质量抽查检验工作的通知(药监综械管[2022]15 号)<sup>[9]</sup>,中国食品药品检定研究院承担了 HLA-B\*5801 核酸检测试剂盒首次上市后的抽检检验和质量评估工作。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 主要仪器

荧光定量基因扩增仪(型号:ABI7500)、生物安全柜(型号:NU-543-400S)、Eppendorf 微量移液器(型号:0.5~10  $\mu$ L、10~100  $\mu$ L、20~200  $\mu$ L)、离心机(型号:MINI-10K+C)、旋涡混合器(型号:VORTEX-6),均由中国食品药品检定研究院提供。

#### 1.1.2 主要试剂

按照国家监督抽检工作统筹安排,各省(或市、区)食品药品监管部门组织实施其行政区域内的诊断试剂的抽样、样品寄送和信息录入等工作。本次抽检共收到 HLA-B\*5801 核酸检测试剂盒 3 批次,涉及 3 家生产企业,分别是苏州旷远生物分子技术有限公司(旷远)的人 HLA-B\*5801 基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)1 批次、苏州天隆生物科技有限公司(天隆)的人类 HLA-B\*5801 基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)1 批次、安徽同科生物科技有限公司(同科)的人类 HLA-B\*5801 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针法)1 批次。试剂盒全部摘自生产企业。配套的核酸提取或纯化试剂由各自被抽样企业提供。

#### 1.1.3 参考品

3 批次 HLA-B\*5801 核酸检测试剂盒检测所需的企业参考品由各自被抽样企业提供;人类白细胞抗原 B5801/5701/1502 核酸检测国家参考品,批号:360036-201901, DNA 样本,规格:20 支/套,20 ng/ $\mu$ L,30  $\mu$ L/支,5 支 B5801 阳性样本(编号:05、11、15、17、20)、15 支阴性样本(编号 01-04、06-10、12-14、16、18-19),由中国食品药品检定研究院研制并提供。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 法定检验

依据企业产品技术要求,采用产品技术要求中所规定的企业参考品或国家参考品对各自试剂盒进行检验,检验项目包括阳性符合率(准确性)、阴性符合率(特异性)、检出限(检测限);3 个项目检验结果全部符合规定判定为合格,如有任意项判定不合格,本次抽检综合结论为不合格。各项目要求依据各自的产品技术要求。实验操作严格按各待测的试剂盒说明书进行。如果企业产品注册标准中规定使用企业参考品或国家参考品进行检测,则根据国家参考品的检测结果进行是否合格的判定。

#### 1.2.2 探索性研究

依据 YY/T 1180-2021《人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒》的行业标准<sup>[10]</sup>,采用人类白细胞抗原 B5801 核酸检测国家参考品(批号:360036-201901)对各试剂盒进行检验,检验项目同法定检验。判定标准如下:对试剂盒检测范围内,已知基因分型的国家阳性参考品进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型(准确性);对试剂盒检测范围外的国家阴性参考品进行检测,检测结果应为阴性或未检出(特异性);采用国家阳性参考品稀释至制造商规定的检出限水平进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型(检测限)。实验操作严格按各待测试剂盒和国家参考品的说明书进行。

## 2 结果

### 2.1 法定检验结果

旷远、天隆和同科的 3 批次 B\*5801 试剂的阳性符合率和阴性符合率项目检测结果均符合规定,旷远和同科各 1 批次 B\*5801 试剂检测限项目的检测结果均符合规定,但天隆 1 批次 B\*5801 试剂的检测限项目中 L2 不合格。见表 1。因此判定天隆的人类 HLA-B\*5801 基因检测试剂盒(荧光

PCR法)被抽样批次不合格;旷远和同科的被抽样批次 B\*5801 试剂的法定检验结果判为合格。本次法定检验的合格率为 66.7%(2/3)。

## 2.2 探索性研究结果

对 3 家抽样产品进行了探索性研究。5 支 B5801 国家阳性参考品(20 ng/μL, 编号:05、11、15、17、20)、15 支 B5801 国家阴性样本(20 ng/μL, 编号 01-04、06-10、12-14、16、18-19)作为 PCR 模板

直接进行检测,评价抽样产品的准确性、特异性。同科和天隆的企业产品技术要求中检测限浓度均规定为 1 ng/μL,旷远的企业产品技术要求中检测限浓度均规定为 10 ng/μL,将 20 ng/μL 的 5 支国家阳性参考品(测序分型结果均为 B\*5801 杂合型样本)稀释至 1 ng/μL 或 10 ng/μL 作为国家检测限参考品进行检测,评价抽样产品的检测限性能,结果均符合规定。见表 2。

表 1 抽样试剂盒进行法定检验结果

| 检测项目     | 旷远                                                                                             |                              | 天隆                                              |                                                                 | 同科                                                     |                                             |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|          | 产品技术要求规定                                                                                       | 检验结果                         | 产品技术要求规定                                        | 检验结果                                                            | 产品技术要求规定                                               | 检验结果                                        |
| 阴性参考品符合率 | 对阴性参考品(含 HLA-B*1502 基因组 DNA)进行检测 1 次,结果应为阴性;对 10 例阴性参考品(不含 HLA-B*5801 阳性基因组 DNA)各检测 1 次,结果应为阴性 | N11 为阴性; N01 - N10 均为阴性;符合规定 | 8 份阴性参考品 N1~N8, 检验结果均应为阴性,符合率(-/-)为 8/8         | N1~N8 均为阴性,符合率(-/-)为 8/8;符合规定                                   | 对 6 份企业阴性参考品进行检测,检测结果应为阴性                              | BPC-N1~BPC-N6 均为阴性;符合规定                     |
| 阳性参考品符合率 | 对高、中、低浓度的阳性参考品(含 HLA-B*5801 阳性基因组 DNA)分别进行检测 1 次,结果应为阳性                                        | P01-P03 均为阳性;符合规定            | 8 份阳性参考品 P1~P8, 检验结果均应为阳性,符合率(+/-)为 8/8         | P1~P8 均为阳性,符合率(+/-)为 8/8;符合规定                                   | 对 6 份企业弱阳性参考品进行检测,检测结果均为阳性;对 6 份企业强阳性参考品进行检测,检测结果均为阳性。 | BPC-A1~BPC-A6 均为阳性, BPC-B1~BPC-B6 均为阳性;符合规定 |
| 检测限      | 阳性参考品(含 HLA-B*5801 阳性基因组 DNA)最低检测下限为 10 ng/μL                                                  | S01 为阳性;符合规定                 | 检测限参考品 L, 重复 20 次,至少 17 次检测结果为阳性,检测结果符合率应≥17/20 | L1 阳性符合率为 20/20;符合规定 L2 第一次阳性符合率为 4/20, L2 第二次阳性符合率为 8/20;不符合规定 | 产品检测限为 5 ng/反应,对企业检测限参考品进行检测,检测结果都应为阳性                 | BPC-C 10 次检测结果均为阳性;符合规定                     |

表 2 抽样试剂盒进行探索性研究检验结果

| 检验项目 | YY/T 1180-2021 标准规定                         | 同科检验结果                               | 旷远检验结果                        | 天隆检验结果                       |
|------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 准确性  | 对试剂盒检测范围内,已知基因分型的国家阳性参考品进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型 | 5 支 B5801 国家阳性参考品检测结果均为阳性            | 5 支 B5801 国家阳性参考品检测结果均为阳性     | 5 支 B5801 国家阳性参考品检测结果均为阳性    |
| 特异性  | 对试剂盒检测范围外的国家阴性参考品进行检测,检测结果应为阴性或未检出          | 15 支 B5801 国家阴性参考品检测结果均为阴性           | 15 支 B5801 国家阴性参考品检测结果均为阴性    | 15 支 B5801 国家阴性参考品检测结果均为阴性   |
| 检测限  | 采用国家阳性参考品稀释至制造商规定的检出限水平进行检测,检测结果应为阳性或相应基因型  | 5 支 5 ng/反应(1 ng/μL)的国家阳性参考品检测结果均为阳性 | 5 支 10 ng/μL 的国家阳性参考品检测结果均为阳性 | 5 支 1 ng/μL 的国家阳性参考品检测结果均为阳性 |

## 3 讨论

为加强医疗器械质量监管,2021 年国家药监局综合司组织开展医疗器械质量抽查检验工作,制定了 2022 年国家医疗器械和体外诊断试剂的抽检计划,中国食品药品检定研究院承担了 HLA-B\*5801 基因或核酸检测试剂盒的检验和质量评价工

作。本次抽检仅在生产环节进行,未抽到进口试剂,对抽到的 3 家国产 HLA-B\*5801 产品的关键性能指标<sup>[11-12]</sup>,准确性、特异性、检出限,依据获批产品技术要求进行了法定检验,并采用 B5801 国家标准物质<sup>[13]</sup>结合新修的 HLA 行业标准进行了探索性研究。除苏州天隆生物科技有限公司生产的人类 HLA-B\*5801 基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)



的检测限项目中的低浓度杂合型企业参考品样本检测不合格之外,其他检测结果均为合格,表明该类产品质量总体良好。

对抽样不合格产品进行深度剖析,是由于试剂盒规定的灵敏度( $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ )较低所致,同时该企业参考品样本采用紫外分光光度计来测量样本DNA浓度,这个浓度结果偏高而实际上样本本身浓度低于测量值。对1例 $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ 的纯合子阳性企业检测限参考品样本L1可以检出,但对于1例 $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ 的杂合子阳性企业检测限参考品样本的检出率较低,不满足其规定的20次中至少17次阳性,可能导致低浓度阳性样本的漏检风险。但在实际临床应用中,这种不合格的风险较小,因为检测样本一般是外周血提取的基因组DNA,在不稀释血液和DNA的情况下,一般基因组DNA浓度远高于该试剂盒规定的检测限浓度 $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ 。同时,该试剂采用国家参考品(采用Qubit法对DNA进行准确浓度定量)依据新修订后的行业标准YY/T 1180-2021《人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒》<sup>[14]</sup>进行了检测限项目的考察,将5例杂合子国家阳性参考品稀释至 $1\text{ ng}/\mu\text{L}$ ,均能检出(按行标规定检测1次)。因此建议,企业在制定产品技术要求性能指标时,一定要基于大量的测验数据来充分验证和确保指标的合理性、严谨性、科学性。

近年来随着体外诊断试剂产业的迅猛发展,截止到2024年1月份,HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的获批产品增加到9张注册证,因此建议持续定期开展HLA-B\*5801核酸检测试剂盒的监督抽检工作,扩大抽样覆盖度,并增加在临床使用环节的抽样,为更加全面评价产品质量状况和科学监管提供数据支撑。

## 参考文献

- [1] 宫琚,向倩,王梓凝,等.基于HLA-B基因多态性的别嘌醇个体化用药临床研究分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(10):1133-1136.
- [2] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 american college of rheumatology guideline for the management of gout [J]. Arthritis Care Res, 2020, 72(6): 744-760.
- [3] 彭官良,徐帮,闫喜明,等.宜昌地区痛风/高尿酸血症患者HLA-B\*5801携带情况及其与别嘌醇致皮肤不良反应的关联性[J].海峡药学,2020,32(1):113-115.
- [4] 田小庆,黄国庆,金乾凯,等.痛风患者降尿酸治疗用药合理性调查研究[J].浙江临床医学,2023,25(4):500-502.
- [5] 鲁珊.儿童原发性痛风[C].//2015北京医学会儿科学分会学术年会论文集.2015:505-505.
- [6] 方玲,董敏,汪燕燕.HLA-B\*5801基因检测在别嘌醇严重过敏反应评价中的应用分析[J].中国药物警戒,2021,18(8):772-775.
- [7] 梁丹,陈嘉升,陈清霞.HLA-B\*5801携带情况及其与别嘌醇过敏反应间的相关性及用药建议[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(78):96-96+101.
- [8] Chinese society of endocrinology. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China[J]. Chin J Endocrinol Metab(中华内分泌代谢杂志),2020,36(1):1-13.
- [9] 国家药品监督管理局综合司.2022年第15号关于印发2022年国家医疗器械抽检产品检验方案的通知[S].2022.
- [10] 中国标准化委员会.YY/T 1180-2021 人类白细胞抗原(HLA)基因分型检测试剂盒[S].2021.
- [11] 李耀华.聚合酶链反应核酸扩增类体外诊断试剂的体系设置要求[J].中华检验医学杂志,2015(10):709-712.
- [12] 楚霜.分子诊断试剂设计开发过程的关键控制点和常见问题分析[J].中国医疗器械杂志,2023,47(3):320-323+345.
- [13] 胡泽斌,孙彬裕,高飞,等.人类白细胞抗原B5801/5701/1502核酸检测国家参考品的建立[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(9):1137-1141.
- [14] 胡泽斌,王瑞霞,代蕾颖,等.人类白细胞抗原基因分型检测试剂盒行业标准的修订与验证[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(11):1748-1751.
- [6] 林佛君,胥志超,林志伟,等.血流感染高致病性肺炎克雷伯菌毒力因子及分子分型特点分析[J].中国病原生物学杂志,2018,13(4):364-367+371.
- [7] 林佛君,胥志超,林志伟,等.血流感染产ESBLs肺炎克雷伯菌毒力基因及分子分型研究[J].中国微生态学杂志,2018,30(5):549-552+559.
- [8] 刘茹凤,石继春,王春娥,等.20株中国医学细菌保藏管理中心标准肺炎克雷伯菌分子生物学特征分析[J].临床检验杂志,2020,38(6):418-421.
- [9] 石继春,刘茹凤,徐潇,等.A族链球菌核酸检测试剂国家参考品的研制[J].微生物学免疫学进展,2021,49(2):6-12.
- [10] 徐潇,石继春,王春娥,等.鲍氏不动杆菌核酸检测试剂盒国家参考品的研制[J].中国生物制品学杂志,2021,34(3):307-312+318.
- [11] 陈亚飞,肖新月,何平,等.标准物质稳定性考察规范解读和有效期管理方式的研究[J].中国药事,2018,32(3):317-322.
- [12] 马玲云,宁保明,陈国庆,等.国家药品标准物质研制技术要求的介绍[J].药物分析杂志,2010,30(10):1990-1992.
- [13] 马玉翠,吴翠,王尉,等.国家标准样品长期稳定性与加速稳定性的比较[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):51-55.
- [14] 全国标准物质管理委员会.标准物质的研制、管理与应用[M].北京:中国计量出版社,2010.
- [15] 国家药品监督管理局.体外诊断试剂注册管理办法[EB/OL].[2014-07-30].<https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/bmgzh/20140730170001489.html> [2020-06-20].

(上接第8页)

·论 著·

# 血清PPAR $\gamma$ 、miR-21及25(OH)D在妊娠糖尿病患者中的表达及不良妊娠结局中的预测价值

李新雨\* 刘倩楠 赵岗 尹和悦 李靖云

**[摘要]** **目的** 探讨血清过氧化酶活化增生受体 $\gamma$ 抗体(PPAP $\gamma$ )、miR-21(miR-21)及25-羟维生素D[25(OH)D]在妊娠糖尿病(GDM)患者中的表达及在不良妊娠结局中的预测价值。**方法** 选取2021年9月至2023年12月邢台市中心医院收治的GDM患者122例作为观察组,另选取同期于本院进行分娩的无糖代谢异常足月妊娠孕妇98名为对照组。对比两组血清PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D表达水平;比较两组妊娠结局;分析影响GDM患者不良妊娠结局相关因素;分析PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D单独及联合检测对GDM患者不良妊娠结局的预测价值。**结果** 观察组PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组产褥感染、产后出血的发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组早产、胎膜早破、胎儿窘迫、巨大儿以及低体重儿的发生率均低于观察组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经检查、追踪发现,观察组有58例产妇有不良妊娠结局,67例产妇为正常妊娠结局。logistic多因素分析显示,PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D水平降低是影响GDM患者不良妊娠结局的独立危险因素( $P<0.05$ )。PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D联合预测GDM患者不良妊娠结局的AUC为0.890,敏感度、特异度分别为93.45%、90.26%,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 血清PPAR- $\gamma$ 、miR-21及25(OH)D在GDM患者中表达异常,三指标联合检测可提高对GDM患者不良妊娠结局的预测价值,可为临床治疗提供参考依据。

**[关键词]** PPAP- $\gamma$ ; miR-21; 25-羟维生素D; 妊娠糖尿病; 不良妊娠结局

## Expression of serum PPAR $\gamma$ , miR-21 and 25 hydroxyvitamin D in patients with gestational diabetes mellitus and predictive value in adverse pregnancy outcomes

LI Xinyu\*, LIU Qiannan, ZHAO Gang, YIN Heyue, LI Jingyun

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the serum peroxisome proliferator-activated proliferator receptor  $\gamma$  (PPAP $\gamma$ ) antibody (PPAP $\gamma$ ), miR-21 (microRNA-21, miR-21) and 25-hydroxy vitamin D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D] expression in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and predictive value in adverse pregnancy outcomes. **Methods** A total of 122 patients with GDM admitted to our hospital from September 2021 to December 2023 were selected as the observation group, while 98 pregnant women with abnormal glucose metabolism hospitalized in our hospital during the same period were chosen as the control group. The expression levels of serum PAP $\gamma$ , miR-21, 25 (OH) D were compared between the two groups. Pregnancy outcomes were compared between the two groups. The related factors affecting adverse pregnancy outcomes in GDM patients were analyzed. The predictive value of PPAP $\gamma$ , miR-21, and 25 (OH) D alone as well as their combined detection, for adverse pregnancy outcomes in GDM patients was calculated. **Results** The expression levels of PPAP $\gamma$ , miR-21, and 25(OH)D were lower in the observation group than in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of puerperal infection and postpartum hemorrhage in the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ); however, the incidence of preterm delivery, premature rupture of membranes, fetal distress, macrosomia, and low-birth-weight babies in the control group was lower than that of the

基金项目:河北省医学科学研究项目(20221089);邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC110)

作者单位:邢台市中心医院产科,河北,邢台 054000

\*通信作者:李新雨, E-mail: 15833662629@163.com

observation group ( $P<0.05$ ). Upon examination and follow-up, it was found that 58 mothers in the observation group had adverse pregnancy outcomes, while 67 mothers had normal pregnancy outcomes. After logistic multifactorial analysis, PPAP $\gamma$ , *miR-21*, and 25(OH)D identified as independent risk factors for adverse pregnancy outcomes in patients with GDM ( $P<0.05$ ). The AUC of PPAP $\gamma$ , *miR-21*, and 25(OH)D alone and in combination for predicting adverse pregnancy outcomes in patients with GDM was 0.890, with a sensitivity and specificity of 93.45% and 90.26%, respectively, which were higher than those of serum PPAP $\gamma$ , *miR-21*, and 25(OH)D alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum PPAR- $\gamma$ , *miR-21* and 25(OH)D levels are abnormally expressed in GDM patients. The combination of the three factors may enhance the predictive value of adverse pregnancy outcomes in GDM patients, offering a reliable foundation for clinical treatment.

**[KEY WORDS]** PPAP- $\gamma$ ; *MiR-21*; 25-hydroxyvitamin D; Gestational diabetes; Adverse pregnancy outcomes

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前糖代谢正常或潜在糖耐量弱化,妊娠期才出现或确诊的糖尿病。有数据显示<sup>[1]</sup>,世界各国GDM发生率约为1%~14%,其中中国发生率约占1%~5%。GDM不仅可扰乱血糖代谢的正常平衡,更是围产期出现巨大儿、羊水量异常、早产、胎儿宫内缺氧等风险的重要诱因,对孕妇和胎儿的健康构成严重威胁<sup>[2]</sup>。因此,亟需深入研究GDM发病机制,寻找敏感生物标志物,以优化早期诊治策略。过氧化酶活化增生受体 $\gamma$ 抗体(Peroxisome proliferator-Activated receptor  $\gamma$ , PPAP $\gamma$ )是核受体超家族的成员,其在血糖稳态、脂肪组织发育中具有重要作用<sup>[3]</sup>。*miR-21*是微小RNA家族的一员,可影响细胞的生长、繁殖、增值、损伤修复等过程<sup>[4]</sup>。25-羟维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]则是维生素D在人体内的主要储存形式,具有改善胰岛抵抗等功能<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨血清PPAP- $\gamma$ 、*miR-21*及25(OH)D在GDM患者中的表达及不良妊娠结局中的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年9月至2023年12月邢台市中心医院收治的GDM患者122例作为观察组,年龄23~32岁,平均年龄(26.82 $\pm$ 3.74)岁,孕周37~40周,平均孕周(39.16 $\pm$ 0.81)周,平均孕前体重(52.81 $\pm$ 5.47)kg,初产妇73例,经产妇49例;另选取同期于本院进行分娩的无糖代谢异常足月妊娠孕妇98名为对照组,年龄23~33岁,平均年龄(27.41 $\pm$ 3.86)岁,孕周37~40周,平均孕周(39.10 $\pm$ 0.79)周,平均孕前体重(51.58 $\pm$ 5.33)kg,初产妇68例,经产妇30例。两组临床资料比较差异无统计

学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准同意。受试者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①临床资料无丢失;②观察组患者符合GDM的相关诊断标准<sup>[6]</sup>;③单胎妊娠;④观察组患者为原发性糖尿病患者;⑤均行剖宫产分娩;⑥未应用抗糖类药物。排除标准:①既往有高血压、肝脏等疾病史;②意识模糊,无法正常沟通者;③合并有其他系统疾病或器质性病变者;④肝肾功能障碍者;⑤1个月内,服用过影响维生素D或维生素D的药物。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清PPAP $\gamma$ 、*miR-21*及25(OH)D检测

所有研究对象行实验室检查前禁食10 h,次日空腹状态下抽取静脉血3 mL,且静置1 h后行离心(3 500 r/min,离心半径10 cm,15 min),离心完成后采取上清液,放置-20℃冰箱内冷藏待检。采用免疫组化法检测PPAP $\gamma$ (试剂盒由上海研生实业有限公司提供),应用实时荧光定量PCR技术检测*miR-21*水平(试剂盒来自无锡天萃生物科技有限公司),采用荧光免疫层析法检测25(OH)D(试剂盒由北京华科泰生物技术股份有限公司提供)。

#### 1.2.2 不良妊娠结局评定<sup>[7]</sup>

对两组产妇的妊娠结局进行追踪1个月,若产妇出现产褥感染、早产、胎膜早破、产后出血、胎儿窘迫、巨大儿以及低体重儿等不良事件为不良妊娠结局,反之则为正常妊娠结果。

### 1.3 观察指标

对比两组血清PPAP $\gamma$ 、*miR-21*、25(OH)D表达水平;比较两组妊娠结局;分析影响GDM患者不良妊娠结局相关因素;分析PPAP $\gamma$ 、*miR-21*、25(OH)D单独及联合检测对GDM患者不良妊娠结局的预测效果。



#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,对于服从正态分布的连续变量,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表达,运用独立样本  $t$  检验;计数资料通过  $n(\%)$  表示,并采用  $\chi^2$  检验;采用二元 Logistic 回归分析影响 GDM 患者不良妊娠结局的独立危险因素;绘制 ROC 特性曲线,计算曲线下面积(AUC),分析 GDM 患者不良妊娠结局单独及联合的预测效果; $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 两组血清 PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 表达水平比较

观察组 PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 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 两组血清 PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 表达水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | PPAP $\gamma$   | miR-21          | 25(OH)D(nmol/L)   |
|------------|----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 对照组        | 98       | 1.84 $\pm$ 0.42 | 0.41 $\pm$ 0.08 | 60.36 $\pm$ 13.10 |
| 观察组        | 122      | 1.25 $\pm$ 0.37 | 0.26 $\pm$ 0.06 | 51.27 $\pm$ 9.40  |
| <i>t</i> 值 |          | 10.914          | 15.885          | 5.984             |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001          | <0.001          | <0.001            |

#### 2.2 两组妊娠结局比较

两组产褥感染、产后出血的发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );对照组早产、胎膜早破、胎儿窘迫、巨大儿以及低体重儿的发生率均低于观察组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

#### 2.3 影响 GDM 患者不良妊娠结局相关因素

观察组有 58 例产妇有不良妊娠结局,67 例产妇为正常妊娠结局。logistic 多因素分析显示,

PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 水平降低是影响 GDM 患者不良妊娠结局的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

#### 2.4 PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 单独及联合检测对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值

PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 为 0.890,敏感度、特异度分别为 93.45%、90.26%,高于三指标单独检测( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 PPAP $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D 单独及联合检测对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值

| 预测因子          | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | ROC 曲线下面积 | 95%CI       | <i>P</i> 值 |
|---------------|---------|---------|-----------|-------------|------------|
| PPAP $\gamma$ | 75.28   | 76.54   | 0.723     | 0.651~0.795 | <0.001     |
| miR-21        | 76.22   | 81.58   | 0.756     | 0.682~0.825 | <0.001     |
| 25(OH)D       | 80.16   | 84.33   | 0.778     | 0.711~0.846 | <0.001     |
| 三者联合          | 93.45   | 90.26   | 0.890     | 0.837~0.944 | <0.001     |

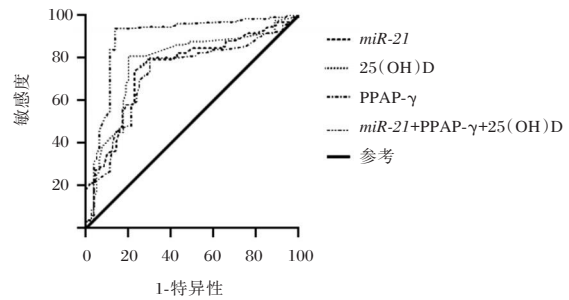


图 1 ROC 曲线

## 3 讨论

由于生活水平的提高,GDM 患者发病率呈逐年上升趋势。GDM 患者与正常妊娠者比较,前者易造成先兆流产、感染、巨大儿、早产儿等不良妊娠结局,且会增加后代 2 型糖尿病的风险<sup>[8]</sup>。故对

表 2 两组妊娠结局比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | <i>n</i> | 产褥感染     | 早产        | 胎膜早破      | 产后出血    | 胎儿窘迫      | 巨大儿       | 低体重儿      |
|------------|----------|----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组        | 98       | 7(7.14)  | 6(6.12)   | 7(7.14)   | 4(4.09) | 5(5.00)   | 9(9.18)   | 8(8.16)   |
| 观察组        | 122      | 11(9.02) | 21(17.21) | 23(18.85) | 8(6.56) | 17(13.60) | 35(28.69) | 30(24.59) |
| <i>t</i> 值 |          | 0.891    | 3.208     | 6.327     | 0.761   | 4.711     | 12.922    | 10.263    |
| <i>P</i> 值 |          | 0.345    | 0.013     | 0.012     | 0.383   | 0.029     | <0.001    | 0.001     |

表 3 影响 GDM 患者不良妊娠结局相关因素

| 因素            | 单因素分析 |              |            | 多因素分析     |       |             |            |
|---------------|-------|--------------|------------|-----------|-------|-------------|------------|
|               | OR 值  | 95% CI       | <i>P</i> 值 | 赋值        | OR 值  | 95% CI      | <i>P</i> 值 |
| 产妇年龄          | 2.102 | 0.150~29.462 | 0.814      |           |       |             |            |
| 孕周            | 1.455 | 0.328~1.561  | 0.936      |           |       |             |            |
| PPAP $\gamma$ | 4.414 | 1.192~14.376 | 0.009      | 升高=0,降低=1 | 1.699 | 1.258~2.516 | 0.001      |
| miR-21        | 1.443 | 1.185~1.832  | <0.01      | 升高=0,降低=1 | 1.585 | 1.221~2.057 | 0.001      |
| 25(OH)D       | 1.474 | 1.185~1.832  | <0.01      | 升高=0,降低=1 | 1.540 | 1.236~1.918 | 0.001      |

GDM进行早期诊断、治疗,探究GDM患者妊娠不良结局的影响因素至关重要。

GDM的发病机制主要为孕妇于妊娠期中发生胰岛素抵抗或胰岛素分泌缺陷。PPAR $\gamma$ 与血糖稳定性、脂肪组织发育及作用密切相关。本次研究显示,GDM患者PPAR $\gamma$ 水平明显低于健康孕妇,说明PPAR $\gamma$ 可能与GDM的发生有关。PPAR $\gamma$ 的下降可导致胰岛素抵抗增加,从而影响母体对葡萄糖的利用,出现高血糖状态,进而增加不良妊娠结局的风险;其次,PPAR $\gamma$ 可调节炎症、氧化应激、脂肪细胞分化和脂质代谢,当PPAR $\gamma$ 水平下降时可导致GDM患者机体内的炎症、氧化应激增加以及脂质代谢异常,从而导致早产、胎儿生长受限等不良妊娠结局<sup>[9]</sup>。

在本次研究中,观察组miR-21水平低于对照组,提示miR-21与GDM的发生具有一定的关联。miR-21在胎盘滋养层细胞中具有显著表达的特性,经体外实验可观察到miR-21可积极促进葡萄糖吸收以及有氧氧化过程<sup>[10]</sup>。在胰岛素抵抗的细胞中,miR-21水平呈现下调趋势,抑制葡萄糖正常的氧化途径,促使无氧酵解速率增加。研究显示<sup>[11]</sup>,敲除miR-21会导致细胞增殖、迁移和浸润能力减弱,同时细胞凋亡现象增加。此外,miR-21的表达降低可抑制胰岛素受体1的表达,进而阻碍下游的蛋白激酶B(PKB/AKT)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路的传导,影响肝脏和脂肪组织对胰岛素的敏感性,最终导致血糖水平上升<sup>[12]</sup>。

25(OH)D是一种脂溶性类固醇激素,可参与胰岛素合成分泌、免疫功能等进程<sup>[13]</sup>。妊娠期女性中常缺乏维生素D。韩晓文等<sup>[14]</sup>指出,25(OH)D与GDM的发生率呈负相关,与本次的研究结果相符合。本研究发现,25(OH)D是影响GDM患者不良妊娠结局的独立危险因素之一,提示25(OH)D可预测GDM患者不良妊娠结局。25(OH)D可通过刺激胰岛素受体的表达和增强胰岛素对葡萄糖的反应性来改善胰岛素敏感性和葡萄糖转运;还可通过干扰胰岛素受体启动基因区域的维生素D反应元件影响胰岛素 $\beta$ 细胞的功能,导致胰岛素分泌减少和血糖调节能力下降,从而增加GDM不良妊娠结局的发生风险<sup>[15]</sup>。进一步ROC分析结果发现,血清PPAR $\gamma$ 、miR-21、25(OH)D对GDM患者不良妊娠结局均具有一定的预测价值,且三者联合的效果更佳。

综上所述,血清PPAR- $\gamma$ 、miR-21及25(OH)D在GDM患者中的表达异常,三指标联合检测可提高对GDM患者不良妊娠结局的预测价值,可为临床治疗提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 崔玲玲,杨晓丽,陈婷婷,等.妊娠期糖尿病患者孕中期血清氨基酸水平与产后糖代谢异常的关系[J].中国妇幼保健,2023,38(14):2523-2527.
- [2] 宋娇,王永红,杨海澜,等.妊娠期糖尿病患者血清ANGPTL8,miR-143-3p水平与不良妊娠结局的相关性[J].中国计划生育和妇产科,2023,15(12):73-78.
- [3] 钟娟,雷任国,钟庆荣,等.厄贝沙坦激活PPAR- $\gamma$ 介导AMPK/mTOR通路诱导自噬改善LO2细胞脂肪变[J].天津医药,2020,48(10):936-941.
- [4] Rodrigues PM, Afonso MB, André Simo, et al. miR-21 is increased in patients with NASH-associated HCC and contributes to hepatocarcinogenesis in mice with NAFLD[J].J Hepatol, 2020,73:S677-S678.
- [5] 韩超,张慧,丁霞.妊娠期糖尿病超重孕妇孕早期血清25(OH)D水平及维生素D干预效果[J].中国计划生育学杂志,2022,30(3):562-566.
- [6] 陈俊,刘玉环,徐明娟.妊娠期糖尿病筛查与诊断标准探讨[J].上海医学,2021,44(2):116-120.
- [7] 叶青燕,吴凯,练华珍.孕期增长体质量,脂代谢指标与妊娠糖尿病患者不良妊娠结局的关系[J].检验医学与临床,2024,21(11):1622-1626.
- [8] 卢霞,何晓丽,玛依努尔古丽·热西提,等.妊娠期糖尿病患者血清HGF、IL-10对不良妊娠结局预测价值[J].疑难病杂志,2023,22(2):182-186+192.
- [9] 乔隆,关雪峰,乔野,等.香砂六君子汤通过Notch信号通路调控骨组织成骨/成脂平衡防治绝经后骨质疏松症实验研究[J].中华中医药学刊,2023,41(10):168-172.
- [10] 乔青燕,戴宾宾,战晓丽,等.大黄素联合碳酸氢钠通过抑制miR-21减轻糖尿病肾病蛋白尿的作用及机制研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(11):957-962.
- [11] 陈妍鹏,顾婕,袁沅,等.环状RNA0001287(circ\_0001287)和miR-21在糖尿病视网膜病变发病过程中的作用机制[J].眼科新进展,2023,43(12):946-951.
- [12] 林青,柯玮琳,赵卫华.miR-143和miR-21在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达及与新生儿出生体重的相关性[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):58-62.
- [13] Cheng J, Hoofnagle AN, Katz R, et al. Free 25(OH)D Concentrations and Clinical Outcomes in Elderly Community-Living Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study[J].J Am Soc Nephrol, 2022, 33(11S):654-654.
- [14] 韩晓文,孙桢,李雪姣,等.25-(OH)D<sub>3</sub>、脂联素、趋化素与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性分析[J].国际生物医学工程杂志,2022,45(6):527-531.
- [15] 王哲,张子扬,胡皓铭,等.妊娠期糖尿病患者外周血中CD4+Foxp3+调节性T细胞的表达与血清25羟维生素D水平关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(4):260-264.

## ·论 著·

# 血管内超声弹性成像联合血清LP(a)、GGT对CAS斑块稳定性评估及预后预测价值分析

曹薇<sup>1\*</sup> 慈丽娜<sup>2</sup> 张洁<sup>1</sup> 王松<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 本研究旨在探讨血清脂蛋白(a)[LP(a)]、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、血管内超声弹性成像(IVUSE)检查与颈动脉粥样硬化(CAS)斑块性质的相关性以及对CAS预后的预测价值。**方法** 选取2021年3月至2024年3月期间在邢台市中心医院体检中心超声室接受IVUSE检查的106例CAS患者为CAS组,90名健康体检者为健康组。CAS组根据病理学及核磁共振结果分为斑块稳定组(63例)和不稳定组(43例)。比较三组研究对象的血清LP(a)、GGT、IVUSE。根据心血管不良事件发生与否,将CAS组分为不良组(45例)和良好组(61例)。采用Pearson相关性分析血清LP(a)、GGT、IVUSE结果与CAS患者的CAS斑块性质和心血管不良事件发生的相关性。采用多因素Logistic回归分析CAS预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清LP(a)、GGT、IVUSE对CAS预后的预测价值。**结果** CAS组患者血清LP(a)、GGT、IVUSE弹性积分均高于健康组,稳定组LP(a)、GGT、IVUSE弹性积分均低于不稳定组,差异有统计学意义( $F=112.053, 116.884, 440.007, P<0.05$ )。Pearson相关性分析显示,血清LP(a)、GGT、IVUSE弹性积分与CAS患者CAS斑块性质和心血管不良事件发生均呈正相关性( $r=0.649, 0.757, 0.721, 0.590, 0.775, 0.726, P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,血清LP(a)、GGT、IVUSE均为CAS预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。血清LP(a)、GGT、IVUSE三者单一预测的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.875、0.962、0.939,联合预测AUC为0.997。三者联合预测CAS预后的预测价值最高,敏感度为0.934,特异度为1.000( $P<0.05$ )。**结论** 血清LP(a)、GGT、IVUSE联合检测对CAS有较高的预后预测价值,且三者与CAS患者的斑块性质相关。

**【关键词】** 颈动脉粥样硬化;脂蛋白(a); $\gamma$ -谷氨酰转肽酶;血管内超声弹性成像

## Analysis of the value of intravascular ultrasound elastography combined with serum LP (a) and GGT in evaluating CAS plaque stability and predicting prognosis

CAO Wei<sup>1\*</sup>, CI Lina<sup>2</sup>, ZHANG Jie<sup>1</sup>, WANG Song<sup>3</sup>

(1. Physical Examination Center; 2. Department of Functional Sciences; 3. Department of Neurosurgery, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the correlation between serum lipoprotein (a) [LP(a)],  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT), and intravascular ultrasound elastography (IVUSE) examination with the plaque nature of carotid atherosclerosis (CAS) and the predictive value of prognosis of CAS. **Methods** One hundred and six patients with CAS who underwent IVUSE examination in the ultrasound room of Xingtai Central Hospital Physical Examination Centre between March 2021 and March 2024 were selected as the CAS group, and another 90 healthy individuals who had medical check-ups were selected as the healthy group. The CAS group was further subdivided into the plaque-stable group (63 cases) and the unstable group (43 cases) based on the results of pathology and magnetic resonance imaging (MRI). Serum LP (a) and GGT levels and IVUSE results, were compared among the three study groups. The CAS group was then divided into a poor

基金项目:邢台市重点研发计划自筹项目(2023ZC104)

作者单位:1. 邢台市中心医院体检中心,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院功能科,河北,邢台 054000

3. 邢台市中心医院神经外科,河北,邢台 054000

\*通信作者:曹薇, E-mail: 13931944779@163.com



prognosis group (45 cases) and a good prognosis group (61 cases) based on the occurrence or non-occurrence of adverse cardiovascular events. Pearson's correlation was used to analyze the relationship between serum LP(a), GGT levels, and IVUSE results, the nature of CAS plaques, and the occurrence of adverse cardiovascular events in CAS patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of a poor prognosis in CAS. The predictive value of serum LP(a), GGT levels, and IVUSE results for CAS prognosis was analyzed by plotting a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum LP(a), GGT, and IVUSE elasticity scores were higher in the CAS group than in the healthy group, and lower in the stable group than in the unstable group. These differences were statistically significant ( $F=112.053, 116.884, 440.007, P<0.05$ ). Pearson correlation analysis indicated that serum LP(a), GGT, and IVUSE results were positively correlated with the nature of CAS plaques and the occurrence of adverse cardiovascular events in patients with CAS ( $r=0.649, 0.757, 0.721, 0.590, 0.775, 0.726, P<0.05$ ). Logistic regression analysis revealed that serum LP(a), GGT, and IVUSE outcomes were risk factors for the poor prognosis of CAS ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) for the individual prediction of serum LP(a), GGT, and IVUSE results was 0.875, 0.962, and 0.939, respectively, and the AUC for the combined prediction was 0.997. The combination of all three factors provided the highest predictive value for the prognosis of CAS, with a sensitivity of 0.934 and specificity of 1.000 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination of serum LP(a), serum GGT, and IVUSE tests has a high diagnostic value for predicting the prognosis of CAS. All three factors also correlate with the nature of plaque in patients with CAS.

**[KEY WORDS]** Carotid atherosclerosis; Lipoprotein (a);  $\gamma$ -glutamyl transferase; Intravascular ultrasound elastography

颈动脉粥样硬化 (Carotid Atherosclerosis, CAS) 是动脉粥样硬化性疾病的重要表现形式,其特点是颈动脉内壁形成斑块,导致血管狭窄,增加心肌梗死和脑卒中等心血管事件的风险<sup>[1]</sup>。斑块的稳定性是影响 CAS 患者预后的关键因素,不稳定斑块易于破裂,引发血栓形成,导致严重的心脑血管并发症<sup>[2]</sup>。因此,评估斑块性质对于预测 CAS 患者的心血管事件风险具有重要意义。血管内超声弹性成像 (Intravascular Ultrasound Elastography, IVUSE) 作为一种新型的影像学技术,能够通过测量血管壁的弹性来评估斑块的硬度,为斑块性质的判断提供新的视角<sup>[3]</sup>。血清脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -Glutamyl Transferase, GGT) 是近年来研究发现与动脉粥样硬化密切相关的生物标志物<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨血清 Lp(a)、GGT 水平与 IVUSE 检查三者联合评估 CAS 斑块性质及预测 CAS 预后方面的相关性及其价值,为 CAS 的临床诊断和治疗提供新的生物标志物,有助于实现对 CAS 患者的个体化治疗和风险管理。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取邢台市中心医院体检中心超声室在 2021 年 3 月至 2024 年 3 月行 IVUSE 检查的 106 例 CAS 患者为 CAS 组。纳入标准:①符合《中国头颈部动

脉粥样硬化诊治共识》<sup>[5]</sup>中 CAS 的诊断标准,且经核磁共振及病理检测确诊为 CAS;②没有超声造影禁忌证;③对本研究知情且同意。排除标准:①严重心、肝、肾功能不全;②临床资料不完整;③有出血性脑血管疾病。

另取同期超声室行 IVUSE 检查的 90 名健康人为健康组。健康组与 CAS 组的一般临床资料比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有较好的可比性。见表 1。根据行超声检查后 2 月内不良心血管事件 (包括心梗、脑梗、心衰、短暂性脑缺血发作等) 发生的有无分为两组,不良组 45 例,良好组 61 例。本研究已通过邢台市中心医院伦理委员会审核。

表 1 CAS 组与健康组研究对象的一般资料比较情况  
[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n$ (%) ]

| 组别           | $n$ | 年龄(岁)            | 性别        |           | 体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------|-----|------------------|-----------|-----------|----------------------------|
|              |     |                  | 男         | 女         |                            |
| CAS 组        | 106 | 59.45 $\pm$ 8.65 | 69(65.09) | 37(34.91) | 24.32 $\pm$ 1.56           |
| 健康组          | 90  | 58.29 $\pm$ 7.86 | 57(36.33) | 33(36.67) | 24.03 $\pm$ 1.18           |
| $t/\chi^2$ 值 |     | 0.975            |           | 0.066     | 1.447                      |
| $P$ 值        |     | 0.331            |           | 0.798     | 0.150                      |

### 1.2 方法

#### 1.2.1 IVUSE 检查方法

使用配备 6~15 MHz 探头的飞利浦 EPIQ7 型彩色多普勒超声诊断仪,对患者双侧颈动脉进行横切面和纵切面的常规超声检查。检查完成后,

将仪器切换至实时成像模式,确保探头方向与血管方向一致,并轻触斑块以获取组织弹性图。IVUSE成像中,斑块的成像颜色从绿色到蓝色表示不同的弹性程度。斑块弹性积分标准<sup>[3]</sup>:积分量为1~4分,分别对应绿色、蓝绿混色(以绿色为主)、蓝绿混色(以蓝色为主)和蓝色。

### 1.2.2 实验室指标

健康组与CAS组均于入院时采集5 mL空腹静脉血,离心后取上清液备用,离心半径10 cm,转速3 000 r/min,离心时间10 min。采用胶乳增强免疫比浊法测定血清LP(a)水平(美国贝克曼公司全自动生化分析仪,型号AU680);采用日本日立株式会社7600型全自动生化分析仪检测血清GGT水平。

### 1.2.3 病理检测

IVUSE检查后,留取CAS患者的斑块标本。根据美国心脏协会(American Heart Association, AHA)对颈动脉斑块的分型标准,结合核磁共振影像结果进行病理分型<sup>[6]</sup>:I、II型为无钙化的管壁;III型为无钙化的弥漫性或偏心性内膜增厚;IV、V型包含有脂质或坏死核心的斑块,周围可能有钙化;VI型为混合型斑块,可能伴有表面破溃、出血或血栓形成;VII型为钙化斑块;VIII型为无脂质核心的纤维斑块,可能含有小钙化。本研究将IV~VI型定义为不稳定斑块,其余类型则视为稳定斑块。根据结果CAS组患者中斑块稳定组有63例,斑块不稳定组有43例。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件对所有数据进行分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用 $t$ 检验,多组间比较用 $F$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关性分析观察血清LP(a)、GGT水平、IVUSE结果与CAS斑块性质以及CAS患者预后的相关性;采用Logistic回归分析CAS患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清LP(a)、GGT水平、IVUSE结果对CAS患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 健康组与稳定组、不稳定组的血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分比较

健康组血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积

分均低于CAS组,CAS组中不稳定组的血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分均高于稳定组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 健康组与CAS组的血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | LP(a)(mg/L)                | GGT(U/L)                 | 弹性积分(分)                 |
|------------|----------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 健康组        | 90       | 166.64±45.35               | 21.46±6.32               | 0.82±0.18               |
| 稳定组        | 63       | 223.98±40.65 <sup>a</sup>  | 26.45±4.16 <sup>a</sup>  | 1.51±0.31 <sup>a</sup>  |
| 不稳定组       | 43       | 279.64±34.65 <sup>ab</sup> | 36.64±4.65 <sup>ab</sup> | 2.12±0.25 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 112.053                    | 116.884                  | 440.007                 |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                     | <0.001                   | <0.001                  |

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与稳定组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分与CAS斑块性质及CAS患者预后的相关性

Pearson相关性分析结果:血清LP(a)水平与CAS斑块性质、CAS患者预后不良均呈正相关性( $r=0.649, 0.590, P < 0.05$ );血清GGT水平与CAS斑块性质、CAS患者预后不良均呈正相关性( $r=0.757, 0.775, P < 0.05$ );IVUSE弹性积分与CAS斑块性质、CAS患者预后不良均呈正相关性( $r=0.721, 0.726, P < 0.05$ )。

### 2.3 单因素分析

年龄、性别、体质量指数等因素的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分均是CAS预后不良的影响因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 CAS患者预后不良的单因素分析[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

| 因素                        | 良好组<br>( <i>n</i> =61) | 不良组<br>( <i>n</i> =45) | $t/\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|------------------------|------------------------|--------------|------------|
| 年龄(岁)                     | 58.16±9.49             | 60.11±7.48             | 1.141        | 0.257      |
| 性别                        |                        |                        | 0.129        | 0.720      |
| 男                         | 40(65.57)              | 31(68.89)              |              |            |
| 女                         | 21(34.43)              | 14(31.11)              |              |            |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 24.01±1.86             | 24.47±1.38             | 1.399        | 0.165      |
| LP(a)(mg/L)               | 225.22±27.48           | 275.48±41.21           | 7.529        | <0.001     |
| GGT(U/L)                  | 26.18±3.88             | 36.55±4.56             | 12.621       | <0.001     |
| IVUSE弹性积分(分)              | 1.50±0.30              | 2.10±0.26              | 10.760       | <0.001     |

### 2.4 多因素Logistic回归分析

Logistic回归分析结果显示,血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分均为CAS患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 ROC预测曲线分析

血清LP(a)、GGT水平、IVUSE弹性积分三者联合预测价值最高,曲线下面积为0.997,敏感度为0.934,特异度为1.000。见表5、图1。

表4 CAS患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

| 变量    | OR 值    | 95%CI           | P 值   |
|-------|---------|-----------------|-------|
| LP(a) | 1.027   | 1.005~1.050     | 0.014 |
| GGT   | 2.063   | 1.256~3.387     | 0.004 |
| IVUSE | 888.030 | 11.882~66367.32 | 0.002 |

表5 血清 LP(a)、GGT 水平、IVUSE 弹性积分的单一检测与联合检测对 CAS 患者预后不良的预测价值

| 指标         | AUC   | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  | 95%CI       | 截断值     | P 值    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------------|---------|--------|
| LP(a)      | 0.875 | 0.836 | 0.844 | 0.680 | 0.798~0.952 | 249.665 | <0.001 |
| GGT        | 0.962 | 0.885 | 0.911 | 0.796 | 0.929~0.995 | 30.76   | <0.001 |
| IVUSE 弹性积分 | 0.939 | 0.852 | 0.911 | 0.763 | 0.895~0.984 | 1.795   | <0.001 |
| 联合         | 0.997 | 0.934 | 1.000 | 0.796 | 0.991~1.000 |         | <0.001 |

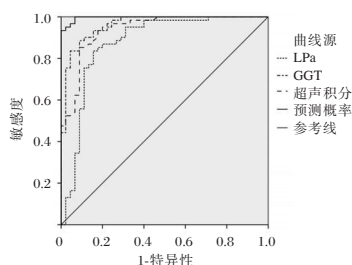


图1 ROC 曲线

### 3 讨论

心血管疾病是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一，其中动脉粥样硬化性心血管疾病尤为突出<sup>[7]</sup>。CAS 患者斑块的形成和发展可能导致严重的心脑血管事件，如心肌梗死和脑卒中<sup>[8]</sup>。不稳定斑块易于破裂，引发血栓形成，从而增加心血管事件的风险<sup>[9]</sup>。因此，准确评估 CAS 斑块的稳定性对于预防和管理心血管事件具有重要的临床意义。

本研究结果显示，CAS 患者血清 LP(a)、GGT 水平、IVUSE 弹性积分均显著高于健康组，且不稳定斑块组的上述指标明显高于稳定斑块组。Logistic 回归分析显示上述指标均为 CAS 预后不良的危险因素。在 Martinez 等<sup>[10]</sup>研究中，LP(a)水平升高与动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等心血管疾病的高发密切相关，本研究结果进一步证明了 LP(a)与 CAS 的相关性。LP(a)颗粒结构与低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein, LDL)相似，容易在动脉壁内沉积，其特有结构载脂蛋白(a)[Apolipoprotein(a), apo(a)]具有独特的结构域，能够与动脉壁上的糖胺聚糖结合，加强其在动脉内膜的滞留。脂质在内皮下逐渐积聚形成脂质条纹，诱发局部炎症反应和巨噬细胞的募集<sup>[11]</sup>。同时，apo(a)蛋白与内皮细胞表面的整合素以及血小板反应蛋白结合，激活单核细胞和巨噬

细胞的炎症反应；巨噬细胞吞噬氧化的脂质，变成泡沫细胞<sup>[12]</sup>。LP(a)经此过程进一步推动斑块的形成、升高不稳定性，加剧心血管不良事件发生风险。Yang<sup>[13]</sup>、Jeon 等<sup>[14]</sup>研究指出 GGT 水平升高与心血管疾病的发生、进展存在关联，与本研究结果中 GGT 为 CAS 患者预后不良危险因素相符。GGT 水平的升高反映氧化应激加剧，即 LDL 氧化量增加，促使其在内皮下沉积，并进一步诱发巨噬细胞的炎症反应和泡沫细胞的形成，高水平 GGT 可能增强 GGT 结合脂蛋白进入动脉粥样斑块，增加斑块的易损性，从而增加心血管事件的风险<sup>[15]</sup>。

相比传统的超声成像技术，IVUSE 提供更多量化的指标，从而更精确地预测斑块是否容易破裂。洪冰等<sup>[3]</sup>研究发现，不稳定斑块通常表现出较高的应变值和较低的应变率。不稳定斑块的纤维帽较薄，易受血流剪切力和机械压力的作用，从而在血管内产生更大的形变。而 IVUSE 能够通过实时监测斑块的机械响应，更灵敏地检测出这些高风险斑块的早期变化，帮助识别高风险斑块，评估破裂风险，可进一步提高 CAS 患者斑块性质及预后评估的准确性。

ROC 曲线结果显示，LP(a)、GGT 及 IVUSE 联合检测预测 CAS 患者预后情况的敏感度为 0.934，特异度为 1.000，AUC 为 0.997(95%CI 0.991~1.000)，均高于 LP(a)、GGT、IVUSE 单独检测，三者联合检测能够更全面地反映 CAS 患者的斑块性质及预后风险，为 CAS 的早期干预及个体化治疗提供新的依据。

综上所述，血清 LP(a)、GGT 水平及 IVUSE 弹性积分均与 CAS 患者斑块的稳定性及心血管不良事件的发生密切相关，三者联合检测在预测 CAS 预后方面具有较高的敏感性和特异性。联合检测能够更全面地反映 CAS 患者的斑块性质及预后风险，为临床实践中的早期干预及个体化治疗提供了新的依据。

### 参考文献

- [1] Migdalski A, Jawien A. New insight into biology, molecular diagnostics and treatment options of unstable carotid atherosclerotic plaque: a narrative review [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(14):1207.
- [2] MZ, KS, HS, et al. Advanced ultrasound methods in assessment of carotid plaque instability: a prospective multimodal study [J]. BMC Neurol, 2020, 20(1):1-8.
- [3] 洪冰, 李琪, 李娜娜. 血管内超声弹性成像技术在老年颈动脉粥样硬化斑块稳定性评估中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(23):5636-5638.

(下转第 25 页)



## ·论 著·

# sST2联合晚期钆增强在非缺血性扩张型心肌病患者预后中的应用

周阔<sup>1</sup> 周宁天<sup>1</sup> 吴丹<sup>2,3</sup> 魏赞晨<sup>1</sup> 占伊扬<sup>2\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)联合晚期钆增强(LGE)在非缺血性扩张型心肌病(NIDCM)患者预后中的应用。**方法** 选取2021年1月至2024年4月江苏省人民医院133例非缺血性扩张型心肌病患者作为研究对象。收集患者临床资料,对所有患者实施晚期钆增强-心脏磁共振(LGE-CMR)扫描。根据随访结果分为主要心血管不良事件(MACE)组( $n=17$ )和非MACE组( $n=116$ ),对比两组临床资料、sST2、LGE评分情况。COX回归分析血清sST2、LGE评分与NIDCM患者预后的关系。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清sST2、LGE评分对NIDCM患者预后的预测价值。**结果** MACE组血清sST2、LGE显著高于非MACE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。COX回归提示血清sST2、LGE升高是NIDCM患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线发现血清sST2、LGE评分联合预测NIDCM患者预后的敏感度为0.733,特异度为0.839,曲线下面积(AUC)为0.824,均高于二者单独预测。**结论** sST2、LGE与NIDCM患者预后存在密切联系,二者联合应用在NIDCM患者预后评估中具有重要预测价值。

**【关键词】** 非缺血性扩张型心肌病;晚期钆增强;可溶性生长刺激表达基因2蛋白;预后

## Application of sST2 combined with late gadolinium enhancement in the prognosis of patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy

ZHOU Kuo<sup>1</sup>, ZHOU Ningtian<sup>1</sup>, WU Dan<sup>2,3</sup>, WEI Yunchen<sup>1</sup>, ZHAN Yiyang<sup>2\*</sup>

[1. Department of Cardiovascular Medicine, 2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), Nanjing, Jiangsu, China, 210029; 3. Department of General Practice, Zhonghua Road Community Health Service Center, Qinhuai District, Nanjing, Nanjing, Jiangsu, China, 210001]

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the application of soluble growth-stimulating gene expression 2 protein (sST2) combined with late gadolinium enhancement (LGE) in the prognosis of patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM). **Methods** A total of 133 patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy at Jiangsu Provincial People's Hospital from January 2021 to April 2024 were selected as research subjects. The patients' clinical data were collected, and late gadolinium enhancement-cardiac magnetic resonance (LGE-CMR) scanning was performed on all of them. Based on the follow-up results, the patients were divided into a major adverse cardiovascular event (MACE) group ( $n=17$ ) and a non-MACE group ( $n=116$ ). The clinical data, sST2, and LGE scores of both groups were compared. COX regression analysis was used to analyze the relationship between serum sST2 levels, LGE scores, and the prognosis of NIDCM patients. A receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of serum sST2 levels and LGE scores for the prognosis of NIDCM patients. **Results** The serum sST2 levels and LGE scores in the MACE group were significantly higher than those in the non-MACE group, and the difference was statistically

基金项目:江苏基层卫生发展与全科医学教育研究中心开放课题(2020A01)

作者单位:1.南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)心血管内科,江苏,南京10029

2.南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)老年医学科,江苏,南京210029

3.南京市秦淮区中华路社区卫生服务中心全科医学科,江苏,南京210001

\*通信作者:占伊扬, E-mail: yiyangzhan@sina.com

significant ( $P<0.05$ ). Elevated serum sST2 levels and LGE scores were identified as risk factors for poor prognosis in NIDCM patients ( $P<0.05$ ). The sensitivity of serum sST2 levels and LGE scores in predicting the prognosis of NIDCM patients was 0.733, the specificity was 0.839, and the area under the curve (AUC) was 0.824, all of which were higher than the prediction of the two biomarkers alone. **Conclusion** There is a close relationship between sST2 levels and LGE scores in NIDCM patients, and the combined application of the two has important value in evaluating the prognosis of these patients.

**[KEY WORDS]** Non-ischemic dilated cardiomyopathy; Advanced gadolinium enhancement; Soluble growth stimulation gene 2 protein; Prognosis

非缺血性扩张型心肌病(Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy, NIDCM)是一种严重的心脏疾病,其特点为左心室或双心室扩大,并伴有心室收缩功能减退。据统计<sup>[1]</sup>,NIDCM的患病率约(5~7)/10万,未经治疗的患者在5年内存活率仅为50%,已成为威胁人类健康的重要因素。因此,寻找有效的预后评估方法,对于指导临床治疗、改善患者生活质量具有重要意义。近年来,晚期钆增强心脏磁共振成像(Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging, LGE-CMR)作为一种非侵入性诊断手段,已被广泛应用于评估心肌坏死和纤维化程度,从而辅助预测患者的预后<sup>[2]</sup>。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(Soluble Suppression of Tumorigenicity 2, sST2)作为一种新型的心血管生物标志物,由心肌细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞等分泌,与心肌损伤和不良预后密切相关<sup>[3]</sup>。已有研究表明<sup>[4]</sup>,sST2在多种心血管疾病中具有较高的预测价值,尤其在心力衰竭患者的预后评估中表现突出。本研究旨在探讨sST2联合LGE-CMR在非缺血性扩张型心肌病患者预后中的应用价值,以期通过多指标综合分析,提高患者预后的预测准确性,为临床决策提供更为全面、可靠的依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年1月至2024年4月江苏省人民医院133例非缺血性扩张型心肌病患者作为研究对象。纳入标准:①符合指南中扩张型心肌病的诊断标准<sup>[5]</sup>;②冠状动脉造影未见明显阻塞性狭窄,负荷超声心动图或心肌灌注扫描正常以排除缺血性心脏病;③纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)<sup>[5]</sup>心功能分级 $\geq$ Ⅱ级;④年龄18岁以上;⑤患者知情同意本研究。排除标准:①其他原因所致心脏扩大者,如肥厚型心肌病、心肌炎、严重原发性心脏瓣膜病、心肌淀粉样变性、糖原累积病、

致心律失常性右心室心肌病等;②严重肝肾功能不全、严重贫血、感染、甲状腺功能亢进者;③体内存在金属植入物(如心脏起搏器等)干扰LGE-CMR检查者;④妊娠、哺乳期妇女;⑤不能配合随访者;⑥既往有精神类疾病史的患者。本研究经医院伦理委员会审批同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

通过江苏省人民医院病历系统收集患者临床基线资料,包括年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、既往病史(如高血压、糖尿病、房颤等)、吸烟史、饮酒史、生命体征(血压、心率)、用药等。

#### 1.2.2 LGE-CMR 扫描

本研究CMR检查采用3.0T磁共振扫描仪(MAGNETOM Skyra, 西门子公司)及18通道相控阵心脏线圈进行。患者平卧在扫描床上,呼气后屏气完成扫描,心电图门控消除图像伪影。用平衡稳态自由进动序列获得心脏长轴(两腔心、三腔心及四腔心)及左室短轴位电影图像。扫描参数为:视野(Field of View, FOV)360 mm×360 mm,重复时间(Repetition Time, TR)/回波时间(Echo Time, TE)3.4 ms/1.4 ms,矩阵大小208×188,像素1.6 mm×1.6 mm×8.0 mm,翻转角47°,层厚8 mm,时间分辨率34 ms。通过静脉注射将0.2 mmol/kg剂量的钆对比剂注入患者体内,10~15 min后使用相位敏感的反转恢复序列进行LGE扫描并采集图像,扫描层面及位置与电影序列相同,调整反转时间使正常心肌组织信号为0。扫描参数为:FOV 360 mm×360 mm, TR/TE 2.88 ms/1.24 ms,矩阵大小256×256,像素1.3 mm×1.3 mm×8.0 mm,翻转角55°。

#### 1.2.3 图像分析

将得到的CMR原始图像使用CVI42处理软件进行图像分析,利用软件自动追踪技术勾画左室收缩及舒张末期心内膜和心外膜轮廓,采集心

功能参数,包括左心室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)、左心室舒张末期容积指数(End-Diastolic Volume Index, EDVI)、左心室收缩末期容积指数(End-Systolic Volume Index, ESVI)、每搏输出量指数(Stroke Volume Index, SVI)以及每分钟心输出量指数(Cardiac Index, CI)、舒张末期心肌质量指数(Left Ventricular Mass Index at End-Diastole, LVMI ED)。通过 LGE 确定纤维化的区域,手动测量,CMR-LGE 定量(Late Gadolinium Enhancement, LGE 评分)以左心室心肌延迟强化占左心室心肌质量百分比表示<sup>[6]</sup>。2 名经验丰富的影像科主治医师分析图像,以盲法独立进行,2 名主治医师意见不一致时由第 3 位医师进行裁定。

#### 1.2.4 预后随访及分组

对患者进行以电话的方式进行随访,随访时间截止至 2024 年 7 月 31 日,记录患者主要不良心脏事件(Major Adverse Cardiac Events, MACE),包括全因死亡、心源性死亡、心衰再入院、恶性心律失常。随访期间发生 MACE 的患者纳入 MACE

组,反之纳入非 MACE 组。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以  $n(\%)$  表示,两组间比较采用卡方检验。COX 回归分析血清 sST2、LGE 与 NIDCM 患者预后的关系。绘制受试者工作特征曲线(ROC),评估血清 sST2、LGE 评分以及两者联合对 NIDCM 患者预后的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同预后分组临床资料、sST2、LGE 评分、LGE 阳性情况对比

MACE 组血清 sST2、LGE 明显高于非 MACE 组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其他指标如年龄、性别、既往史、生命体征、用药等方面,两组患者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同预后分组的临床资料、sST2、LGE 对比 [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

| 项目     |                             | MACE 组( $n=17$ )          | 非 MACE 组( $n=116$ )       | $t/\chi^2/Z$ 值 | $P$ 值 |
|--------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|-------|
| 年龄     |                             | 51.00(35.50, 60.50)       | 60.00(50.00, 70.00)       | 1.340          | 0.055 |
| 男性     |                             | 12(70.6)                  | 80(69.0)                  | 0.018          | 0.892 |
| BMI    |                             | 26.49 $\pm$ 5.21          | 25.07 $\pm$ 4.74          | -1.074         | 0.285 |
| 既往病史   | 高血压                         | 3(17.6)                   | 43(37.1)                  | 2.472          | 0.116 |
|        | 糖尿病                         | 4(23.5)                   | 19(16.4)                  | 0.148          | 0.700 |
|        | 房颤                          | 4(23.5)                   | 24(20.7)                  | 0.000          | 1.000 |
|        | 吸烟史                         | 8(47.1)                   | 38(32.8)                  | 1.340          | 0.247 |
|        | 饮酒史                         | 2(11.8)                   | 29(25.0)                  | 0.807          | 0.369 |
| 用药     | ACEI/ARB/ARNI               | 15(88.2)                  | 91(78.4)                  | 0.377          | 0.539 |
|        | $\beta$ 受体阻滞剂               | 17(100.0)                 | 106(91.4)                 | 0.587          | 0.443 |
|        | 利尿剂                         | 15(88.2)                  | 108(93.1)                 | 0.048          | 0.827 |
|        | 达格列净                        | 14(82.4)                  | 102(87.9)                 | 0.065          | 0.799 |
|        | 地高辛                         | 2(11.8)                   | 8(6.9)                    | 0.048          | 0.827 |
| 生命体征   | 收缩压/mmHg                    | 115.88 $\pm$ 17.67        | 115.06 $\pm$ 17.97        | -0.176         | 0.860 |
|        | 舒张压/mmHg                    | 81.00(61.50, 88.50)       | 70.00(62.00, 80.00)       | 1.142          | 0.147 |
|        | 心率/bpm                      | 88.53 $\pm$ 14.25         | 80.16 $\pm$ 17.78         | -1.854         | 0.066 |
| 实验室检查  | sST2/(ng/mL)                | 37.11(16.14, 98.64)       | 21.36(15.61, 29.30)       | 1.601          | 0.012 |
|        | NT-proBNP/(pg/mL)           | 1963.00(964.50, 9038.50)  | 1493.65(603.93, 3040.50)  | 0.894          | 0.401 |
|        | cTnT/(ng/L)                 | 22.69(11.12, 53.72)       | 16.92(12.17, 25.77)       | 1.088          | 0.188 |
| CMR 参数 | LVEF/%                      | 16.20(12.90, 27.50)       | 22.00(16.00, 29.00)       | 1.103          | 0.175 |
|        | EDVI/(mL/m <sup>2</sup> )   | 174.00(139.00, 204.50)    | 161.00(128.30, 198.55)    | 0.869          | 0.437 |
|        | ESVI/(mL/m <sup>2</sup> )   | 141.20(110.50, 170.15)    | 121.50(97.25, 165.50)     | 0.959          | 0.317 |
|        | SVI/(mL/m <sup>2</sup> )    | 33.50(21.88, 38.50)       | 35.50(27.20, 45.75)       | 0.969          | 0.305 |
|        | CI/(L/min/m <sup>2</sup> )  | 2.32(1.85, 3.40)          | 2.70(2.10, 3.48)          | 0.650          | 0.792 |
|        | LVMI ED/(g/m <sup>2</sup> ) | 92.51 $\pm$ 20.05         | 106.39 $\pm$ 31.57        | 1.758          | 0.081 |
|        | T1 mapping/ms               | 1371.00(1338.00, 1415.00) | 1366.00(1315.00, 1434.00) | 0.945          | 0.334 |
|        | LGE 阳性                      | 13(76.5)                  | 71(61.2)                  | 1.485          | 0.223 |
|        | LGE/%                       | 6.00(0.45, 12.80)         | 1.00(0.00, 4.20)          | 1.601          | 0.012 |



## 2.2 血清 sST2、LGE 与 NIDCM 患者预后的关系分析

随访截至 2024 年 7 月 31 日,平均随访 12.00 (5.00, 22.5)个月。有 17 例患者在随访期间出现 MACE 事件。其中有 4 例患者心源性死亡,12 例

因心衰再次住院治疗,1 例患者出现室性心动过速。以 NIDCM 患者预后情况作为因变量,以血清 sST2、LGE 评分作为自变量纳入 COX 回归分析,血清 sST2、LGE 水平升高是 NIDCM 患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 血清 sST2、LGE 评分与 NIDCM 患者预后的关系分析

| 因素          | 赋值             | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | OR 值  | 95% CI      | P 值   |
|-------------|----------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|-------|
| 因变量<br>预后情况 | MACE=0, MACE=1 |           |       |        |       |             |       |
| 自变量         |                |           |       |        |       |             |       |
| sST2(ng/mL) | 原值输入           | 0.004     | 0.002 | 5.586  | 1.004 | 1.001-1.007 | 0.018 |
| LGE 评分(%)   | 原值输入           | 0.113     | 0.039 | 8.521  | 1.119 | 1.038-1.207 | 0.004 |

## 2.3 血清 sST2、LGE 评分对 NIDCM 患者预后的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 sST2、LGE 评分联

合预测 NIDCM 患者预后的敏感度为 0.733,特异度为 0.839,曲下线面积(AUC)为 0.824,均高于二者单独预测。见表 3、图 1。

表 3 血清 sST2、LGE 评分对 NIDCM 患者预后的预测价值

| 指标          | AUC 值 | 95% CI      | 最大约登指数 | 截断值   | 敏感度   | 特异性   | P 值    |
|-------------|-------|-------------|--------|-------|-------|-------|--------|
| sST2(ng/mL) | 0.768 | 0.613~0.922 | 0.503  | 26.92 | 0.800 | 0.703 | 0.001  |
| LGE 评分(%)   | 0.687 | 0.515~0.859 | 0.422  | 5.20  | 0.600 | 0.822 | 0.019  |
| 联合预测        | 0.824 | 0.696~0.952 | 0.572  |       | 0.733 | 0.839 | <0.001 |

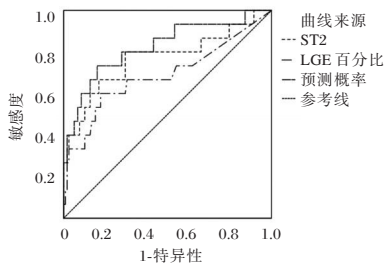


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

## 3 结论

NIDCM 常表现为心力衰竭的症状,如呼吸困难、疲倦乏力、腹胀纳差、双下肢水肿等。此外,患者还可能出现休克、心源性猝死、恶性心律失常等并发症,严重威胁患者生命安全<sup>[7]</sup>。目前 NIDCM 的治疗方式包括药物治疗及手术治疗,虽然取得了一定疗效,但大部分患者预后仍不容乐观<sup>[8]</sup>。因此,探索该病预后的相关因素,以早期识别高危患者、改善生活质量成为研究热点。

本研究通过对比分析 NIDCM MACE 组与非 MACE 组患者的血清 sST2 水平、LGE 评分,发现 sST2 与 LGE 在 NIDCM 预后评估中具有一定的临床实用价值。血清 sST2 水平的升高可能反映了心肌细胞受到的应激和纤维化过程。sST2 是白细胞

介素-1 受体家族成员之一,其在心肌细胞受损时会释放到血液中,因此可以作为心肌损伤和纤维化的一个标志物<sup>[9]</sup>。在 NIDCM 患者中,sST2 水平的升高可能反映了心肌细胞外基质的重构和纤维化的加剧,是 NIDCM 患者心功能恶化和预后不良的重要病理基础,也是血清 sST2 水平升高与预后不良相关联的关键因素。有研究显示<sup>[10]</sup>,心功能分级越低,血清 sST2 水平越低。LGE-CMR 是一种非侵入性的医学影像技术,是利用磁共振成像的原理,在注射钆造影剂后的一段时间后进行扫描,以观察心肌组织的情况<sup>[11]</sup>。由于正常心肌中的造影剂在这段时间内会被排出,而受损或纤维化的心肌则会保留造影剂,因此在 CMR 图像上会显示为高信号区域。LGE-CMR 能够成功识别并量化心肌纤维化的程度和范围<sup>[12-13]</sup>。这对于评估心脏疾病,特别是非缺血性扩张型心肌病(NIDCM)的病情和预后具有重要意义。相关研究已经证实<sup>[14]</sup>,在 NIDCM 患者中,中壁纤维化的存在及其程度与全因死亡率和心律失常等终点事件的发生率有显著关系。本研究中,LGE 评分增加与预后不佳密切相关,这可能是因为心肌纤维化导致了心室重构和心脏功能的下降,从而引起预后不良事件的增加。LGE 能够直接显示心肌纤维

化的区域,因此其评分可以作为评估 NIDCM 患者预后的重要指标。本研究进一步分析显示,血清 sST2 和 LGE 评分在预测 NIDCM 患者预后方面显示出良好的敏感度和特异度,联合时预测 NIDCM 患者预后的敏感度、特异度和 AUC 均显著高于两者单独预测,提示 sST2 与 LGE 在 NIDCM 预后评估中的互补作用。这可能是因为二者分别从分子和影像的不同角度反映了心肌的损伤和纤维化情况,通过联合应用可以更加全面地评估患者的病情和预后。

综上所述,sST2、LGE 与 NIDCM 患者预后存在密切相关,两者联合应用能够更加全面地评估心肌的损伤和重构情况,从而更准确地预测患者的预后。

## 参考文献

- [1] 高雨洁,徐怡,廖深根,等.非缺血性扩张型心脏病患者 NT-proBNP 与心脏磁共振初始 T1 值的相关性[J].中国医学影像学杂志,2022,30(7):669-675.
- [2] Schiau C, Leucuța DC, Ducea SM, et al. Myocardial Fibrosis as a Predictor of Ventricular Arrhythmias in Patients With Non-ischemic Cardiomyopathy [J]. In Vivo, 2021, 35(3): 1677-1685.
- [3] 张玉莲,邓玮,王云会,等.冠心病患者 sST2、Gal-3 水平与心肌纤维化的相关性研究[J].重庆医科大学学报,2024,49(1):37-43.
- [4] 段洪强,闫鹏,祁娜.血清 GDF-15、sST2 与慢性心力衰竭患者心功能的相关性分析及对预后的评估[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):453-456.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组,中国扩张型心脏病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [6] Yi JE, Lee HJ, Kim YJ, et al. Additive prognostic value of red cell distribution width over late gadolinium enhancement on CMR in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):9212.
- [7] 张菊红,冯春,劳钰,等.多发性骨髓瘤患者并发急性心力衰竭的危险因素分析及预测模型构建[J].华南预防医学,2024,50(4):352-356.
- [8] Gao W, Zhang M, Song Y, et al. Different expression and prognostic value of troponin in ischemic cardiomyopathy and non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1):220.
- [9] 张记收,王梦龙,刘剑芳,等.白细胞介素 33 及其受体在心血管疾病中的作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(7):771-773.
- [10] 赵箫陶,董娟,常杰,等.淋巴细胞亚群与慢性心力衰竭射血分数保留老年患者心功能分级的相关性[J].中华老年医学杂志,2024,43(6):692-696.
- [11] Daimee UA, Sung E, Engels M, et al. Association of left ventricular tissue heterogeneity and intramyocardial fat on computed tomography with ventricular arrhythmias in ischemic cardiomyopathy [J]. Heart Rhythm O2, 2022, 3(3):241-247.
- [12] Jacquemyn X, Long R, Rao S, et al. Impaired Myocardial Work in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging [J]. Pediatr Cardiol, 2024, 17.
- [13] 李海明,张新成,冯长明.延迟钆剂磁共振显像在评价扩张型心脏病患者功能中的应用[J].中国临床医学影像杂志,2024,35(2):105-108.
- [14] 仲影,王冠,戴旭.心脏磁共振组织追踪技术评估扩张型心肌病左室应变及其诊断价值[J].磁共振成像,2021,12(7):6-11.
- [4] Rehberger Likozar A, Zavrtanik M, Šebešljen M. Lipoprotein (a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options [J]. Ann Med, 2020, 52(5): 162-177.
- [5] 周华东,王延江,张猛.中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J].中华神经科杂志,2017,50(8):572-578.
- [6] 马凯明,苑万众,王涛,等.美国心脏协会改良斑块分型对颈动脉内膜切除术术后无卒中脑梗死的预警作用[J].中华神经外科杂志,2021,37(11):1130-1135.
- [7] 张明高,杨威,吕媛媛,等.不同年龄男性患者颈动脉粥样硬化与冠脉病变的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):987-991.
- [8] 邹卓群,仇燕,仲怀琴,等.低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值与老年人颈动脉粥样硬化的关系[J].华南预防医学,2024,50(7):645-648.
- [9] Guo J, Ning Y, Su Z, et al. Identification of hub genes and regulatory networks in histologically unstable carotid atherosclerotic plaque by bioinformatics analysis [J]. BMC Med Genomics, 2022, 15(1):145.
- [10] Martinez E, Martorell J, Riambau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis [J]. J Vasc Surg, 2020, 71(1):329-341.
- [11] Murgia A, Erta M, Suri JS, et al. CT imaging features of carotid artery plaque vulnerability [J]. Ann Translat Med, 2020, 8(19):1261.
- [12] 顾俊旭,邢垚,苏明,等.2型糖尿病患者血清脂蛋白(a)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病发生风险及严重程度的相关性[J].中华临床医师杂志(电子版),2021,15(3):164-170.
- [13] Yang P, Wu P, Liu X, et al. Association between  $\gamma$ -glutamyltransferase level and cardiovascular or all-cause mortality in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Angiology, 2019, 70(9):844-852.
- [14] Jeon J, Kim HD, Kim W, et al. Dose-response relationship between gamma-glutamyltransferase and the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases in Korean adults [J]. Atherosclerosis, 2020, 292(C):152-159.
- [15] 林刁珠,孙侃,黎锋,等. $\gamma$ 谷氨酰转氨酶与 Framingham 危险评分的相关性分析[J].中山大学学报(医学版),2019,40(2):264-269.

(上接第 20 页)

# Cys C、GSP、SBP在2型糖尿病肾病中的水平及预测价值

许春芳<sup>1,2</sup> 方朝晖<sup>1,2\*</sup> 程梅<sup>1</sup> 鲍陶陶<sup>1,2</sup> 李凤仁<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清胱抑素C(Cys C)、糖化血清蛋白(GSP)、收缩压(SBP)在2型糖尿病肾病中的水平及预测价值。**方法** 选取2022年6月至2023年12月于安徽中医药大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者268例,根据尿蛋白/肌酐比值(UACR)分为单纯糖尿病组(DM)175例、糖尿病肾脏病组(DKD)93例,比较两组一般人口学资料及生化指标。采用Logistic回归分析DKD发生风险的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价Cys C、GSP、SBP对DKD发生的预测价值。**结果** 两组年龄、病程、SBP、饮酒史、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、GSP、尿酸(UA)、肌酐(Cr)、UACR、尿素氮(BUN)、尿微量白蛋白、Cys C比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic回归分析显示,Cys C、GSP、SBP升高是DKD发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。Cys C、GSP、SBP单独及联合检测诊断DKD的曲线下面积(AUC)分别为0.712、0.659、0.593、0.822。**结论** Cys C、GSP、SBP均与DKD发生风险密切相关,较高的Cys C、GSP、SBP可增加DKD的发病风险,三指标联合检测可以预测2型糖尿病肾病发病的风险。

**[关键词]** 2型糖尿病;糖尿病肾脏病;胱抑素C水平;糖化血清蛋白;收缩压

## Levels and predictive value of Cys C, GSP and SBP in type 2 diabetic nephropathy

XU Chunfang<sup>1,2</sup>, FANG Zhaohui<sup>1,2\*</sup>, CHENG Mei<sup>1</sup>, BAO Taotao<sup>1,2</sup>, LI Fengren<sup>1</sup>

[1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China, 230031; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Xin'an Medicine (Anhui University of Traditional Chinese Medicine), Hefei, Anhui, China, 230031]

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the levels and predictive value of cystatin C (CysC), glycosylated serum protein (GSP) and systolic blood pressure (SBP) in type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 268 patients with type 2 diabetes were admitted to the Department of Endocrinology at the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from June 2022 to December 2023. They were selected and divided into two groups: 175 patients with simple diabetes mellitus (DM) and 93 patients with diabetic kidney disease (DKD) based on their urinary albumin/creatinine ratio (UACR). The general demographic data and biochemical indexes of the two groups were compared. Factors influencing the risk of DKD were analyzed using logistic regression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of Cys C, GSP and SBP for DKD risk. **Results** There were significant differences in age, course of disease, SBP, drinking history, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), GSP, uric acid (UA), creatinine (Cr), UACR, urea nitrogen (BUN), urinary microalbumin, and CysC between the two groups ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that Cys C, GSP, and SBP were independent risk factors for DKD ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of Cys C, GSP, and SBP alone and in combination were 0.712, 0.659, 0.593, and 0.822. **Conclusion** Cys C, GSP and SBP are all closely related to the risk of DKD. Higher levels of Cys C, GSP and SBP can increase the risk of DKD. The combined detection of these three indicators can predict the risk of type 2 diabetic nephropathy.

基金项目:国家自然科学基金项目(82174153,81573944);安徽省自然科学基金(1708085QH213);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2018ZD029);安徽省高校协同创新项目(GXXT-2020-025)

作者单位:1. 安徽中医药大学第一附属医院内分泌科,安徽,合肥 230031

2. 新安医学教育部重点实验室(安徽中医药大学),安徽,合肥 230031

\*通信作者:方朝晖, E-mail:fangzhaohui9097@163.com



[KEY WORDS] Type 2 diabetes; Diabetic kidney disease; Cystatin C level; Glycosylated serum protein; Systolic blood pressure

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病的主要微血管并发症之一,全世界有20%~40%的糖尿病患者患有糖尿病肾病<sup>[1]</sup>。DKD是全球慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因,呈现慢性进行性发展,最终进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),严重影响患者的生活质量和生命安全<sup>[2]</sup>。因此,早期探寻预测糖尿病患者发生DKD的指标,对其预后具有重要作用。血清胱抑素C(serum cystatin C, Cys C)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可调节组织蛋白酶S和K的活性,在人体血管病理生理学中具有多种功能<sup>[3]</sup>。糖化血清蛋白(glycosylated serum protein, GSP)与DKD严重程度密切相关,其反映1~3周平均血糖的情况,比糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)更早、更准确地呈现机体血糖水平,可预测糖尿病并发症的发生。本研究将通过检测Cys C、GSP、收缩压(systolic blood pressure, SBP)水平,分析其对DKD发生风险的预测价值,为早期诊断和治疗DKD提供新的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年6月至2023年12月就诊于安徽中医药大学第一附属医院的2型糖尿病患者268例,根据尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin creatine ratio, UACR)<30 mg/g分为正常白蛋白尿即为单纯糖尿病(DM)组175例,UACR≥30 mg/g为蛋白尿组即为糖尿病肾病(DKD)组93例<sup>[4]</sup>。纳入标准:①符合2型糖尿病诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整,签署知情同意书。排除标准:①排除其他原因引起的肾损伤;②1型糖尿病、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病;③糖尿病急性并发症,如严重低血糖、糖尿病酮症酸中毒等;④恶性肿瘤、自身免疫性疾病。本研究经医院伦理委员会批准。所有患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

患者入院时获取相关人口学资料,包括身高、体重、腰臀围、血压、吸烟、饮酒等。

#### 1.2.2 血清学指标检测

空腹静卧8 h,次日晨抽取静脉血5 mL,在

3 000 r/min、离心半径为10 cm条件下离心10 min,取上清液于-80℃下保存备用。通过BS-220自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司)测定所有受试者血糖血脂、尿酸等指标。采用免疫比浊法检测Cys-C水平。采用果糖胺法检测GSP水平,试剂盒购于上海基免生物科技有限公司。采用放射免疫法检测尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(Serum creatinine, Scr)水平。采用高效液相色谱法(Bio-RAD-10糖化血红蛋白分析仪)测量HbA1c。

#### 1.2.3 肾功能指标检测

收集所有患者早晨空腹尿样本10 mL,在3 000 r/min、离心半径为8 cm条件下离心10 min后置于冰箱待测。使用全自动生化分析仪检测尿白蛋白、尿肌酐并计算UACR(mg/g), $UACR = (\text{尿蛋白}(\text{mg/L}) / \text{尿肌酐}(\text{mg/dL})) \times \text{比值转换系数}(1.73)$ 。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件分析数据。计量资料正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验;计量资料偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。多因素采用Logistic回归分析。绘制ROC曲线分析Cys C、GSP、SBP单一及联合检测对DKD的诊断价值。应用Prim10软件绘制ROC预测曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较及DKD影响因素的单因素分析结果

DKD组年龄、病程、SBP、饮酒史、空腹血糖、HbA1c、GSP、尿酸(UA)、尿微量白蛋白、肌酐(Cr)、UACR、尿素氮(BUN)、Cys C高于DM组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 2型糖尿病肾病发生危险因素的Logistic回归分析

以有无DKD为因变量,逐步纳入,校正年龄、性别、病程后,以Cys C、GSP、SBP为协变量。结果显示,Cys C( $OR=4.742, P < 0.05$ )、GSP( $OR=2.708, P < 0.05$ )、SBP( $OR=1.058, P < 0.05$ )升高为DKD发生的危险因素。 $LogitP = -13.308 + 1.556 \times \text{Cys C} + 0.996 \times \text{GSP} + 0.056 \times \text{SBP}$ 。见表2。

表1 两组基线资料比较及DKD影响因素的单因素分析结果 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ ),  $M(P25, P75)$ ]

| 指标               |   | T2DM组( $n=175$ )   | DKD组( $n=93$ )        | $\chi^2/t/Z$ 值 | $P$ 值  |
|------------------|---|--------------------|-----------------------|----------------|--------|
| 性别               | 男 | 111(63.43)         | 57(61.29)             | 0.119          | 0.730  |
|                  | 女 | 64(36.57)          | 36(38.71)             |                |        |
| 年龄(岁)            |   | 55.46 $\pm$ 14.59  | 61.57 $\pm$ 16.73     | -3.101         | 0.002  |
| 病程(年)            |   | 5(2, 13.5)         | 12.5(5, 20)           | -3.925         | <0.001 |
| 吸烟史(是/否)         | 是 | 110(62.86)         | 65(69.89)             | 1.326          | 0.249  |
|                  | 否 | 65(37.14)          | 28(30.11)             |                |        |
| 饮酒史(是/否)         | 是 | 103(58.86)         | 67(72.04)             | 4.552          | 0.033  |
|                  | 否 | 72(41.14)          | 26(27.96)             |                |        |
| 身高(cm)           |   | 167.53 $\pm$ 8.44  | 166.32 $\pm$ 9.33     | 1.015          | 0.311  |
| 体重(kg)           |   | 65.71 $\pm$ 19.26  | 65.05 $\pm$ 24.86     | 0.201          | 0.841  |
| SBP(mmHg)        |   | 129.28 $\pm$ 15.48 | 135.46 $\pm$ 19.03    | -2.428         | 0.016  |
| DBP(mmHg)        |   | 80.75 $\pm$ 9.99   | 81.81 $\pm$ 10.73     | -0.685         | 0.494  |
| 腰围(cm)           |   | 92.33 $\pm$ 12.7   | 93.93 $\pm$ 11.06     | -0.954         | 0.341  |
| 臀围(cm)           |   | 99.73 $\pm$ 9.66   | 99.91 $\pm$ 9.33      | -0.136         | 0.892  |
| 葡萄糖(mmol/L)      |   | 8.59 $\pm$ 3.42    | 9.53 $\pm$ 4.09       | -1.998         | 0.047  |
| 餐后两小时葡萄糖(mmol/L) |   | 14.64 $\pm$ 4.78   | 15.52 $\pm$ 5.16      | -1.337         | 0.183  |
| HbA1c(%)         |   | 8.1(6.95, 10.5)    | 8.72(7.78, 12.02)     | -3.116         | 0.002  |
| GSP(mmol/L)      |   | 2.85(2.47, 3.49)   | 3.37(2.82, 3.74)      | -2.969         | 0.003  |
| 空腹C肽( $\mu$ g/L) |   | 1.69(0.87, 2.45)   | 1.89(0.84, 3.39)      | -0.402         | 0.688  |
| 总胆固醇(mmol/L)     |   | 4.76 $\pm$ 1.23    | 4.64 $\pm$ 1.65       | 0.678          | 0.499  |
| 甘油三酯(mmol/L)     |   | 1.65(1, 2.58)      | 1.29(0.88, 2.41)      | -0.378         | 0.706  |
| HDL-C(mmol/L)    |   | 1.13(0.94, 1.34)   | 1.11(0.93, 1.28)      | -1.106         | 0.269  |
| LDL-C(mmol/L)    |   | 2.95 $\pm$ 0.84    | 2.92 $\pm$ 1.21       | 0.189          | 0.850  |
| 尿酸(mmol/L)       |   | 323.1 $\pm$ 87.04  | 358.07 $\pm$ 146.93   | -2.421         | 0.016  |
| 尿素氮(mmol/L)      |   | 5.69 $\pm$ 2.18    | 7.42 $\pm$ 4.46       | -4.237         | <0.001 |
| 尿微量白蛋白(mmol/L)   |   | 7(3.5, 11.3)       | 90.91(30.52, 548.26)  | -12.938        | <0.001 |
| 肌酐(mmol/L)       |   | 62.5(51.65, 71.3)  | 75.7(54.3, 129.55)    | -3.579         | <0.001 |
| UACR(mg/g)       |   | 7.68(3.95, 12.5)   | 132.71(55.66, 641.14) | -13.472        | <0.001 |
| Cys C(mg/L)      |   | 0.82(0.72, 0.91)   | 1.14(0.78, 1.58)      | -4.075         | <0.001 |

表2 2型糖尿病肾病发生相关因素的Logistic回归分析

| 变量    | 赋值    | $\beta$ 值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95% CI       | $P$ 值 |
|-------|-------|-----------|-----------------|-------|--------------|-------|
| Cys C | 连续型变量 | 1.556     | 5.596           | 4.742 | 1.306~17.217 | 0.018 |
| GSP   | 连续型变量 | 0.996     | 6.083           | 2.708 | 1.227~5.976  | 0.014 |
| SBP   | 连续型变量 | 0.056     | 10.097          | 1.058 | 1.022~1.096  | 0.001 |

## 2.3 Cys C、GSP、SBP对DKD发生的预测价值

ROC曲线显示,Cys C、GSP、SBP联合指标的曲线下面积(AUC)为0.822,高于单一指标预测。见表3、图1。

## 3 讨论

根据国际糖尿病联盟(International diabetes federation, IDF)估计<sup>[6]</sup>,2019年全球约有4.63亿成年人患有糖尿病,预计到2045年将达到7.83亿。

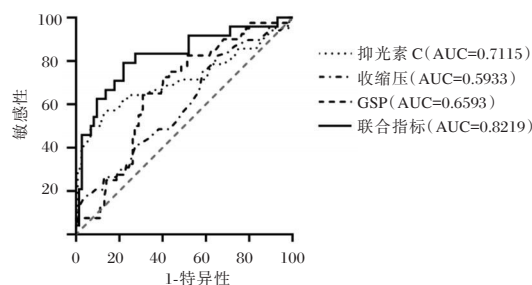


图1 ROC曲线

表3 ROC曲线分析血清Cys C、GSP、SBP联合检测对2型糖尿病肾病的诊断价值

| 检测指标  | 最佳截断值 | 约登指数  | AUC   | 95% CI         | 敏感度(%) | 特异度(%) | $P$ 值  |
|-------|-------|-------|-------|----------------|--------|--------|--------|
| Cys C | 0.945 | 0.423 | 0.712 | (0.604, 0.819) | 62.5   | 78.1   | <0.001 |
| GSP   | 120.5 | 0.339 | 0.659 | (0.566, 0.753) | 75.0   | 58.9   | 0.003  |
| SBP   | 2.905 | 0.314 | 0.593 | (0.509, 0.678) | 91.7   | 39.7   | 0.033  |
| 联合检测  |       | 0.573 | 0.822 | (0.716, 0.928) | 79.2   | 78.1   | <0.001 |

DKD是DM常见的微血管并发症之一,其发病隐匿,早期主要表现为泡沫尿增多,逐渐出现高血压、尿量减少、水肿等症状,最后出现肾衰竭<sup>[7]</sup>。肾穿刺活检是诊断糖尿病肾病的金标准,但其具有侵入性和一定的风险性。因此,寻找更敏感和无创的生物标志物来预测DKD发生至关重要。

Cys-C是一种低分子量的非糖基化碱性蛋白,能够自由通过肾小球滤过膜,参与肾小管重吸收及降解作用,不受年龄、性别、炎症反应、发热等因素的影响,是更敏感的肾功能评估血清标志物<sup>[8]</sup>。GSP是人体血红蛋白、血清白蛋白出现非酶促糖化反应的产物,可反映机体过去1~3周平均血糖浓度,不受饮食、运动、药物等影响,能稳定存在于人体血液中,更好地监测血糖水平的变化,可以反映DKD严重程度的指标<sup>[9]</sup>。本研究发现,DKD组年龄、病程、SBP、饮酒史、空腹血糖、HbA1c、GSP、尿酸(UA)、尿微量白蛋白、肌酐(Cr)、UACR、尿素氮(BUN)、Cys C高于DM组,差异具有统计学意义。随着患者年龄及糖尿病病程增长,会增加DKD的发病风险。高血压会引起肾脏血流动力学改变和血管重构,可诱发肾纤维化,加重肾脏负担<sup>[10]</sup>。Suzuki等<sup>[11]</sup>研究显示,在糖尿病患者中,血压变异性增加会使肾功能受损加重。FPG、HbA1c、GSP指标可反映血糖情况,高血糖使肾脏血管缺血缺氧导致DKD的发生<sup>[12]</sup>。Wei等<sup>[13]</sup>基于肾活检研究发现,SBP是DKD的独立危险因素。王淑倩等<sup>[14]</sup>研究发现,病程、年龄、收缩压、血糖管理指标与DKD的发生风险呈正相关。一项回顾性研究<sup>[15]</sup>发现,T<sub>2</sub>DM患者的Cys-C及发生DKD的风险均高于健康受试者。Li等<sup>[16]</sup>研究发现,Cys-C与UACR呈正相关,DN组的Cys-C水平高于NDN组。上述研究均与本研究结果相似。

进一步Logistic回归法结果显示,Cys-C、GSP、SBP升高是DKD发生的独立危险因素。提示在临床上需重点关注高Cys-C、GSP、SBP水平的患者,控制好血糖血压,及时采取有效措施以避免2型糖尿病的进一步进展。ROC曲线结果显示,Cys-C、GSP、SBP三指标联合预测DKD的ROC曲线下面积为0.822(95%CI=0.716~0.928, $P<0.001$ ),约登指数为0.573,敏感度79.2%,特异度78.1%,预测效果较好,值得临床应用。

综上所述,2型糖尿病患者中Cys C、GSP、SBP升高与糖尿病肾病的发生显著相关,且三者联合检测对DKD的发生具有较高的预测价值。

## 参考文献

- [1] Burrows NR, Zhang Y, Hora I, et al. Sustained Lower Incidence of Diabetes-Related End-Stage Kidney Disease Among American Indians and Alaska Natives, Blacks, and Hispanics in the U.S., 2000-2016 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(9): 2090-2097.
- [2] Rando MM, Guthoff M, Tiwari V, et al. Editorial: Diagnosis, prevention and treatment in diabetic nephropathy [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13:1011665.
- [3] Amin F, Khan M S, Bano B. Mammalian cystatin and protagonists in brain diseases[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38(7):2171-2196.
- [4] Group G O K D. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(5S):S1-S127.
- [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, 4(13):315-409.
- [6] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109119.
- [7] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1):S175-S184.
- [8] Sapkota S, Khatriwada S, Shrestha S, et al. Diagnostic Accuracy of Serum Cystatin C for Early Recognition of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Int J Nephrol*, 2021, 2021:8884126.
- [9] Anderson AH, Xie D, Wang X, et al. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(1):56-73.
- [10] Son M, Oh S, Choi J, et al. Attenuating Effects of Dieckol on Hypertensive Nephropathy in Spontaneously Hypertensive Rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4230.
- [11] Suzuki D, Hoshida S, Kario K, 等. 非糖尿病患者和糖尿病患者日间家庭血压变异性与肾功能和蛋白尿的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2021, 29(10):1026.
- [12] Wang H, Liu D, Zheng B, et al. Emerging Role of Ferroptosis in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2678-2694.
- [13] Wei J, Wang B, Shen F J, et al. Diagnostic value of triglyceride and cystatin C ratio in diabetic kidney disease: a retrospective and prospective cohort study based on renal biopsy [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1):270.
- [14] 王淑倩, 胡秀娟, 印小蓉, 等. 葡萄糖目标范围内时间、葡萄糖管理指标与2型糖尿病肾病风险的相关性[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(10):1782-1786.
- [15] Wang N, Lu Z, Zhang W, et al. Serum Cystatin C Trajectory Is a Marker Associated With Diabetic Kidney Disease [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13:824279.
- [16] Li JJ, Sa RL, Zhang Y, et al. Evaluating new biomarkers for diabetic nephropathy: Role of  $\alpha$ 2-macroglobulin, podocalyxin,  $\alpha$ -L-fucosidase, retinol-binding protein-4, and cystatin C [J]. *World J Diabetes*, 2024, 15(6):1212-1225.



# MHR对急性腔隙性脑梗死患者认知功能的预测价值

刘莉<sup>1</sup> 朱静<sup>2</sup> 李洪贺<sup>3</sup> 张文雅<sup>4</sup> 曹忠钰<sup>1</sup> 齐立丹<sup>5\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)对急性腔隙性脑梗死(ALCI)患者认知功能的预测价值。**方法** 根据简易智能精神状态检查量表(MMSE)将2021年5月至2024年1月第九六四医院收治的153例ALCI患者分入认知功能正常组(MMSE $\geq$ 27分,  $n=118$ )和认知功能障碍组(MMSE $<$ 27分,  $n=35$ )。检测两组单核细胞(MN)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,并计算二者比值(MHR);采用受试者工作特性(ROC)曲线评估MHR对ALCI患者认知功能的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨ALCI患者认知功能的影响因素。**结果** 认知功能障碍组MN、MHR高于认知功能正常组, HDL-C低于认知功能正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MN、HDL-C、MHR预测ALCI患者认知功能的曲线下面积(AUC)(95%CI)分别为0.775(0.723~0.937)、0.867(0.815~0.919)、0.905(0.853~0.956)。认知功能障碍组年龄 $\geq 60$ 岁、高血压史、糖尿病史、病灶数量(多发)、有脑白质病变的患者占比均大于认知功能正常组, LDL-C、Hcy水平高于认知功能正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。年龄 $\geq 60$ 岁、有脑白质病变、Hcy升高、MHR增加是ALCI患者认知功能障碍的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** MHR增加与ALCI患者认知功能障碍有关,该标记物对ALCI患者认知功能障碍具有较高的预测价值。

**[关键词]** 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值;急性腔隙性脑梗死;认知功能

## The predictive value of MHR on cognitive function in patients with acute lacunar cerebral infarction

LIU Li<sup>1</sup>, ZHU Jing<sup>2</sup>, LI Honghe<sup>3</sup>, ZHANG Wenya<sup>4</sup>, CAO Zhongyu<sup>1</sup>, QI Lidan<sup>5\*</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Department of Intensive Care Medicine, 3. The Second Outpatient Department, 4. Medical Service Training Center, 5. Department of Hematology and Oncology, 964 Hospital, Changchun, Jilin, China, 130000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) for cognitive function in patients with acute lacunar cerebral infarction (ALCI). **Methods** 153 patients with ALCI were admitted to our hospital from May 2021 to January 2024. They were divided into two groups: a normal cognitive group (MMSE  $\geq$  27 points,  $n=118$ ) and a cognitive dysfunction group (MMSE  $<$  27 points,  $n=35$ ) based on the simple Intelligent mental State Examination Scale (MMSE). The levels of MN and HDL-C were measured, and their ratio (MHR) was calculated. The predictive value of MN, HDL-C, and MHR in the cognitive function of ALCI patients was evaluated using ROC analysis. The influencing factors of cognitive function in ALCI patients were explored through Binary Logistic stepwise regression. **Results** The mean values of MN and MHR in the cognitive impairment group were higher than those in the normal cognitive function group, while HDL-C was lower than in the normal cognitive function group, showing statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) (95%CI) of MN, HDL-C and MHR for predicting cognitive function in patients with ALCI was 0.775 (0.723~0.937), 0.867 (0.815~0.919) and 0.905 (0.853~0.956), respectively. Individuals aged  $\geq 60$  years old, with a history of hypertension, history of diabetes, mul-

基金项目:吉林省卫生健康科技能力提升项目(2023GW020)

作者单位:1.第九六四医院神经内科,吉林,长春 130000

2.第九六四医院重症医学科,吉林,长春 130000

3.第九六四医院第二门诊部,吉林,长春 130000

4.第九六四医院卫勤训练中心,吉林,长春 130000

5.第九六四医院血液肿瘤内科,吉林,长春 130000

\*通信作者:齐立丹, E-mail: djlssy964@139.com

multiple lesions (multiple) and a higher proportion of leukoencephalopathy were more prevalent in the cognitive dysfunction group compared to the normal cognitive function group. The levels of LDL-C and Hcy were higher in the cognitive dysfunction group than in the normal cognitive function group ( $P<0.05$ ). Age  $\geq 60$  years, presence of white matter lesions, elevated Hcy levels, and increased MHR were identified as independent risk factors for cognitive impairment in ALCI patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The increase in MHR is associated with cognitive impairment in ALCI patients, and this marker has high predictive value for cognitive impairment in these patients

**[KEY WORDS]** Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio; Acute lacunar cerebral infarction; Cognitive function

大脑半球或脑干深部的小穿通动脉出现缺血性病变所引发的微小梗死现象被称为急性腔隙性脑梗死(acute lacunar cerebral infarction, ALCI),约占所有脑梗死类型的25%<sup>[1]</sup>。大多数ALCI患者早期接受对症治疗转归良好,然而,由于脑白质病变、血脑屏障遭到破坏以及其他慢性疾病的共同作用,有一部分患者会发生认知功能障碍<sup>[2]</sup>。早期准确评估ALCI患者认知功能,并尽早开展预防性干预有重要意义。单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(mononuclear cell/high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)是基于临床化验参数单核细胞(mononuclear cell, MN)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)提出的一项新型标记物,在预测心脑血管疾病(缺血性卒中、冠心病等)的病情及转归方面备受关注<sup>[3-4]</sup>。本研究主要探讨MHR对ALCI患者认知功能的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将2021年5月至2024年1月第九六四医院收治的153例ALCI患者作为研究对象,男/女分别83/70例;年龄18~82岁( $57.83\pm 6.24$ )岁;体质指数 $18.5\sim 30$  ( $23.88\pm 4.53$ )  $\text{kg/m}^2$ 。纳入标准:①入组患者年龄介于18~83岁范围内;②ALCI<sup>[5]</sup>符合相关诊断标准,并结合CT/磁共振检查确诊;③病历资料齐全且无缺失或错误;④患者家属对本研究知情同意。排除标准:①由其他原因引起认知功能障碍,比如阿尔茨海默病、帕金森病、肝性脑病等;②其他影响“MHR”浓度测定的因素,比如妊娠、合并严重感染、采血前食用高脂肪食物等;③合并原发性恶性肿瘤、凝血功能障碍、其他重要脏器(胰腺、肺脏等)功能不全等疾病者;④既往有颅脑外伤或手术史者;⑤语言、听说等能力异常,无法配合问卷调查和检查者。本院医学伦理委员会已批准本次试验。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

查询电子病历收集ALCI患者的临床资料,包括人口学资料、基础病史、病灶数量和区域、梗死部位、有无脑白质病变、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等。

#### 1.2.2 实验室指标检测

采集ALCI患者入组次日的空腹静脉血样标本3 mL,采用全自动血液细胞分析仪(生产厂家:上海名元实业有限公司,型号BC-5000)检测MN,采用全自动生化分析仪(生产厂家:徐州美康电子设备有限公司,型号CG-300)检测HDL-C,并计算二者比值(MHR),计算的公式为: $\text{MHR}=\text{MN}/\text{HDL-C}$ 。

#### 1.2.3 认知功能评估及分组

入院后采用简易智能精神状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)<sup>[6]</sup>对患者的认知功能进行评估,量表有7个维度、30个条目,最高分值为30分,分值 $\geq 27$ 分为认知功能正常(认知功能正常组,  $n=118$ ),  $<27$ 分为认知功能障碍(认知功能障碍组,  $n=35$ )。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )描述,行 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估MN、HDL-C、MHR对ALCI患者认知功能的预测价值;采用多因素Logistic逐步回归分析探讨ALCI患者认知功能的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组MN、HDL-C、MHR比较

认知功能障碍组MN、MHR高于认知功能正常组,HDL-C低于认知功能正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组 MN、HDL-C、MHR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n   | MN( $\times 10^9$ ) | HDL-C(mmol/L)   | MHR             |
|---------|-----|---------------------|-----------------|-----------------|
| 认知功能正常组 | 118 | 0.55 $\pm$ 0.07     | 1.02 $\pm$ 0.16 | 0.57 $\pm$ 0.08 |
| 认知功能障碍组 | 35  | 0.73 $\pm$ 0.11     | 0.85 $\pm$ 0.13 | 0.89 $\pm$ 0.15 |
| t 值     |     | 11.581              | 5.744           | 16.605          |
| P 值     |     | <0.001              | <0.001          | <0.001          |

## 2.2 MN、HDL-C、MHR 对 ALCI 患者认知功能的预测价值

MN、HDL-C、MHR 预测 ALCI 患者认知功能的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.775、0.867、0.905。见表 2、图 1。

表2 MN、HDL-C、MHR 对 ALCI 患者认知功能的预测价值

| 指标    | AUC   | 95% CI      | 截断值                | 特异度   | 灵敏度   |
|-------|-------|-------------|--------------------|-------|-------|
| MN    | 0.775 | 0.723~0.937 | 0.64 $\times 10^9$ | 0.563 | 0.914 |
| HDL-C | 0.867 | 0.815~0.919 | 0.94 mmol/L        | 0.677 | 0.914 |
| MHR   | 0.905 | 0.853~0.956 | 0.73               | 0.872 | 0.859 |

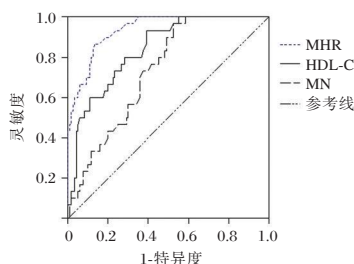


图1 ROC 曲线

## 2.3 ALCI 患者认知功能的单因素分析

认知功能障碍组年龄 $\geq 60$ 岁、高血压史、糖尿病史、病灶数量(多发)、有脑白质病变的患者占比均大于认知功能正常组, LDL-C、Hcy 水平高于认知功能正常组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 ALCI 患者认知功能的多因素回归分析

将 ALCI 患者认知功能作为因变量(认知功能正常=0; 认知功能障碍=1), 将单因素分析中有统计学差异意义指标、MN、HDL-C、MHR 为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析, 结果显示, 年龄 $\geq 60$ 岁、有脑白质病变、Hcy 升高、MHR 增加是 ALCI 患者认知功能障碍的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

根据统计数据显示<sup>[7]</sup>, 大约有 1/3 的 ALCI 患者在发病后会出现认知功能障碍, 这些患者进展为血管性痴呆的概率介于 11%~23% 范围内。因此, 为了有效预防 ALCI 患者认知功能障碍的发生, 早期精确识别高风险群体并采取相应的预防措施至关重要。

表3 ALCI 患者认知功能的单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 维度                        | 认知功能正常组<br>(n=118) | 认知功能障碍组<br>(n=35)  | $\chi^2$ 值 | P 值    |
|---------------------------|--------------------|--------------------|------------|--------|
| 性别                        |                    |                    |            |        |
| 男                         | 67(56.78)          | 16(45.71)          | 1.332      | 0.249  |
| 女                         | 51(43.22)          | 19(54.29)          |            |        |
| 年龄                        |                    |                    |            |        |
| <60 岁                     | 69(57.47)          | 13(37.14)          | 1.939      | 0.026  |
| $\geq 60$ 岁               | 49(41.53)          | 22(62.86)          |            |        |
| 体质指数 (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.97 $\pm$ 4.68   | 23.57 $\pm$ 4.62   | 0.445      | 0.657  |
| 吸烟                        | 31(26.27)          | 11(31.43)          | 0.361      | 0.548  |
| 高血压史                      | 42(35.59)          | 19(54.29)          | 3.934      | 0.047  |
| 糖尿病史                      | 19(16.10)          | 13(37.14)          | 7.225      | 0.007  |
| 病灶数量                      |                    |                    |            |        |
| 单发                        | 67(56.78)          | 10(28.57)          | 8.592      | 0.002  |
| 多发                        | 51(43.22)          | 25(71.43)          |            |        |
| 梗死部位                      |                    |                    |            |        |
| 左侧                        | 28(23.73)          | 11(31.43)          |            |        |
| 右侧                        | 39(33.05)          | 6(17.14)           | 3.354      | 0.187  |
| 双侧                        | 51(43.22)          | 18(51.43)          |            |        |
| 病灶区域                      |                    |                    |            |        |
| 内囊/基底核区                   | 42(35.59)          | 13(37.14)          |            |        |
| 丘脑区                       | 25(21.19)          | 6(17.14)           |            |        |
| 脑干                        | 21(17.80)          | 7(20.00)           | 0.365      | 0.985  |
| 小脑                        | 12(10.17)          | 4(11.43)           |            |        |
| 大脑皮层                      | 18(15.25)          | 5(14.29)           |            |        |
| 脑白质病变                     |                    |                    |            |        |
| 有                         | 17(14.41)          | 19(54.29)          | 23.858     | <0.001 |
| 无                         | 101(85.59)         | 16(45.71)          |            |        |
| 白细胞计数( $\times 10^9$ )    | 14.72 $\pm$ 2.43   | 14.89 $\pm$ 2.46   | 0.362      | 0.718  |
| 血红蛋白(g/L)                 | 131.46 $\pm$ 14.15 | 132.05 $\pm$ 14.19 | 0.216      | 0.829  |
| 血小板计数( $\times 10^9$ )    | 172.44 $\pm$ 16.58 | 171.39 $\pm$ 16.53 | 0.329      | 0.742  |
| 总胆固醇(mmol/L)              | 5.37 $\pm$ 1.21    | 5.43 $\pm$ 1.27    | 0.255      | 0.799  |
| 甘油三酯(mmol/L)              | 1.87 $\pm$ 0.24    | 1.85 $\pm$ 0.23    | 0.437      | 0.663  |
| LDL-C (mmol/L)            | 3.59 $\pm$ 0.44    | 3.75 $\pm$ 0.47    | 2.314      | 0.022  |
| 血肌酐( $\mu$ mol/L)         | 72.66 $\pm$ 8.35   | 73.05 $\pm$ 8.42   | 0.242      | 0.809  |
| 血尿酸 (mmol/L)              | 213.45 $\pm$ 18.51 | 212.93 $\pm$ 18.43 | 0.146      | 0.884  |
| 血尿素氮 (mmol/L)             | 4.16 $\pm$ 1.04    | 4.22 $\pm$ 1.08    | 0.297      | 0.767  |
| Hcy ( $\mu$ mol/L)        | 14.71 $\pm$ 2.25   | 16.87 $\pm$ 2.64   | 4.789      | <0.001 |

MHR 是一种综合性指标, 可用于评价机体的炎症程度、脂质代谢、动脉粥样硬化情况<sup>[8]</sup>。许旭光等<sup>[9]</sup>研究指出, MHR 与高血压患者冠状动脉钙化程度密切相关, 可作为高血压患者冠状动脉钙化的独立预测因子。戴科等<sup>[10]</sup>研究指出, MHR 增加是卒中后认知障碍发生的独立风险因素, 该标记物对卒中后认知障碍预测诊断有一定的参考价值。本研究发现, 认知功能障碍组 MHR 高于认知功能正常组, 提示 MHR 增加与 ALCI 患者认知功能障碍有关。MHR 增加意味着 MN 检测值偏高, 而 HDL-C 检测值偏低。免疫炎症是认知功能障碍发病的重要机制, 长期慢性炎症或免疫系统功能紊乱, 可损害神经细胞的功能, 从而造成认知功能下降。而 MN 在炎症反应中起着关键作用, 它从



表4 ALCI患者认知功能的多因素回归分析

| 变量    | 赋值                                                 | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI) 值        | P 值    |
|-------|----------------------------------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 年龄    | <60 岁=0; ≥60 岁=1                                   | 0.679     | 0.189 | 12.907          | 1.972(1.361~2.856) | <0.001 |
| 高血压史  | 否=0; 是=1                                           | 0.326     | 0.183 | 3.173           | 1.385(0.968~1.983) | 0.075  |
| 糖尿病史  | 否=0; 是=1                                           | 0.508     | 0.281 | 3.268           | 1.662(0.958~2.883) | 0.071  |
| 病灶数量  | 单发=0; 多发=1                                         | 0.414     | 0.247 | 2.809           | 1.513(0.932~2.455) | 0.094  |
| 脑白质病变 | 否=0; 是=1                                           | 0.837     | 0.208 | 16.193          | 2.309(1.563~3.472) | <0.001 |
| LDL-C | 以原数值输入                                             | -0.296    | 0.168 | 3.104           | 0.744(0.535~1.034) | 0.078  |
| Hcy   | 以原数值输入                                             | 0.765     | 0.185 | 17.099          | 2.149(1.495~3.088) | <0.001 |
| MN    | <0.64×10 <sup>9</sup> =0; ≥0.64×10 <sup>9</sup> =1 | 0.443     | 0.241 | 3.379           | 1.557(0.971~2.498) | 0.066  |
| HDL-C | <0.94 mmol/L=0; ≥0.94 mmol/L=1                     | -0.502    | 0.271 | 3.431           | 0.605(0.356~1.030) | 0.064  |
| MHR   | <0.73=0; ≥0.73=1                                   | 0.979     | 0.214 | 20.928          | 2.662(1.750~4.049) | <0.001 |

血管中迁移到组织和器官后,可进一步分化为巨噬细胞,这些巨噬细胞可分泌多种炎症介质,进一步加剧神经炎症,从而影响认知功能<sup>[11]</sup>。郑惠文等<sup>[12]</sup>研究发现,术前外周血 MN 水平升高是认知功能障碍发生的危险因素。HDL-C 是脂蛋白的一种,它在血液循环中的水平较高通常意味着心血管疾病的风险较低。临床研究表明<sup>[13]</sup>,HDL-C 可阻碍单核细胞迁移、抑制炎症反应,从而延缓动脉粥样硬化进展。杨晓丽等<sup>[14]</sup>研究发现,血清 HDL-C 水平降低与帕金森患者认知功能障碍有关。HDL-C 具有抗炎、抗氧化的特性,其水平降低提示机体正经历着较为剧烈的炎症和氧化应激反应,可加重脑血管动脉硬化的负担,从而影响神经细胞的功能,增加认知功能障碍发生的风险<sup>[15]</sup>。MHR 用 MN 除以 HDL-C 表示,故认为其在 ALCI 患者认知功能障碍评估中有着重要的临床价值。

进一步 ROC 曲线分析结果发现,MHR 预测 ALCI 患者认知功能的 AUC 和特异度分别为 0.905、0.872,均高于 MN、HDL-C 预测。提示 MHR 对 ALCI 患者认知功能具有较高的预测价值,监测该标记物可为临床提供可靠的治疗依据。多因素回归分析显示,年龄≥60 岁、有脑白质病变、Hcy 升高、MHR 增加是 ALCI 患者认知功能障碍的独立危险因素。提示在 ALCI 患者的管理中,需要加强对上述高危群体的认知状态跟踪,尽早启动预防策略,从而达到降低认知功能障碍发生率的目的。

综上所述,MHR 增加与 ALCI 患者认知功能障碍有关,该标记物对 ALCI 患者认知功能障碍具有较高的预测价值。

## 参考文献

[1] 段雪梅,卢明,张娟,等.不同疗程高压氧治疗对急性脑梗死患者神经功能恢复及相关炎症因子的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):61-64.

[2] 倪华夫,彭国平,计仁杰,等.老年腔隙性脑梗死患者认知功能障碍发生高危因素[J].中国老年学杂志,2022,42(20):5063-5066.

[3] 张静,赵建华,鲍婕妤,等.单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值预测急性前循环缺血性卒中患者早期神经功能恶化和转归[J].国际脑血管病杂志,2022,30(10):738-744.

[4] Li Y, Li S, Ma Y, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I and monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio and coronary heart disease[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(7):623-627.

[5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国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.

[6] 刘婷.脂质运载型前列腺素 D 合成酶在围手术期认知功能障碍中的作用[J].西南医科大学学报,2022,45(5):451-455.

[7] Hu W, Guo X, Du Y. Lacunar infarction aggravates the cognitive deficit in the elderly with white matter lesion[J]. Open Life Sci, 2022, 17(1):272-278.

[8] 靳佳丽,马静,梁甜,等.中性粒细胞与 HDL-C 比值和单核细胞与 HDL-C 比值对冠状动脉狭窄程度的预测价值[J].心血管康复医学杂志,2024,33(4):471-475.

[9] 许旭光,谢丽响,徐通达.单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值对高血压患者冠状动脉钙化的预测价值[J].徐州医科大学学报,2022,42(12):874-879.

[10] 戴科,黄娟娟,陆艳,等.血红蛋白含量、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值与卒中后认知障碍的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2023,36(6):420-424.

[11] 胡保奎,阮爱兵,王玮.血清 D-D、MHR、UA 及 RDW 与冠心病患者左心室重构和心功能的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(5):826-829.

[12] 郑惠文,陈倩敏,张靖悦,等.外周血单核细胞水平与老年术后认知功能障碍的相关性研究[J].医学研究杂志,2023,52(11):29-34.

[13] 李晓超,温澄非,田苏.单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值联合内脏指数与 ST 段抬高型心肌梗死患者临床预后的关系[J].中国医刊,2024,59(5):533-537.

[14] 杨晓丽,黄晓勇.UA、HDL-C、ApoA1/HDL 在不同帕金森亚型患者中的差异及其与认知功能的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(6):724-727.

[15] 秦俊蕾,吕会敏,荆彦利,等.帕金森患者脑白质微结构及血脂水平变化与认知功能的相关性分析[J].实用医院临床杂志,2024,21(1):80-84.

# 西维来司他钠联合美罗培南治疗儿童脓毒症合并ARDS的疗效及对Nrf2/HO-1信号通路的影响

叶文华 曹觅 杨在东\*

**[摘要]** **目的** 观察西维来司他钠(SIV)联合美罗培南治疗儿童脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的疗效及其对核因子E2相关因子(Nrf2)/红素加氧酶-1(HO-1)信号通路的影响。**方法** 选取2021年1月至2024年1月间入住佛山市妇幼保健院儿童重症监护病房(PICU)的脓毒症合并ARDS儿童患者共100例,根据随机数字表法分为SIV组(50例,常规+SIV治疗)和联合组(50例,常规+SIV+美罗培南治疗)。记录治疗期间两组死亡率及恢复情况,对比治疗前后的临床评分、呼吸功能及血液相关指标。**结果** 治疗后联合组的儿童病例危重(PICS)评分和氧合指数均高于SIV组,全身炎症反应综合征(SIRS)评分和快速序贯器官衰竭(qSOFA)评分均低于SIV组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后联合组的Nrf2和HO-1水平均高于SIV组,白介素-6(IL-6)水平均低于SIV组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组7天内死亡率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),联合组的呼吸机治疗时长和PICU住院天数均低于SIV组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** SIV联合美罗培南对儿童脓毒症合并ARDS疗效确切,其作用与上调Nrf2/HO-1信号通路有关。

**[关键词]** 儿童脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;西维来司他钠;美罗培南;核因子E2相关因子/红素加氧酶-1信号通路

## Efficacy of silvestat sodium combined with meropenem in the treatment of ARDS in children with sepsis and its influence on Nrf2/HO-1 signaling pathway

YE Wenhua, CAO Mi, YANG Zaidong\*

(Department of Critical Care Medicine, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan, Guangdong, China, 528000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To observe the efficacy of silvestat sodium (SIV) combined with meropenem in the treatment of children with sepsis complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and its effect on nuclear factor E2-related factor (Nrf2)/erythrosine oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway. **Methods** A total of 100 pediatric patients with sepsis and ARDS were admitted to the PICU of Foshan Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to January 2024. They were selected and randomly divided into two groups: the SIV group (50 cases, receiving conventional + SIV treatment) and the combination group (50 cases, receiving conventional + SIV + meropenem treatment). The mortality and recovery both groups were recorded during treatment, and the clinical scores, respiratory function and blood related indexes before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the pediatric critical illness score and oxygenation index of the combined group were higher than those of the SIV group. The systemic inflammatory response syndrome score and quick sequential organ failure rating scale score were lower in the combined group compared to the SIV group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of Nrf2 and HO-1 in the combination group were higher than those in the SIV group, while the levels of IL-6 were lower in the combination group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in 7-day mortality between the two groups ( $P>0.05$ ). The duration of ventilator treatment

基金项目:广东省佛山市科技局立项(2220001004011)

作者单位:广东省佛山市妇幼保健院重症医学科,广东,佛山 528000

\*通信作者:杨在东, E-mail: yangzaidong5566@sina.com

and PICU hospitalization days were lower in the combined group compared to the SIV group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=1.223, P>0.05$ ).

**Conclusion** SIV combined with meropenem is effective in the treatment of children with sepsis and ARDS. Its effectiveness is linked to the up-regulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway.

**[KEY WORDS]** Pediatric sepsis; Acute respiratory distress syndrome; Silvestat sodium; Meropenem; Nuclear factor E2-related factor/rubine-oxygenase-1 signaling pathway

急性呼吸窘迫综合征 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种炎症性肺损伤临床综合征, 以顽固性低氧血症为特征, 肺外源性感染引起的脓毒症是其主要病因之一, 而中性粒细胞弹性蛋白酶 (Neutrophil elastase, NE) 与脓毒症及 ARDS 密切相关, 而脓毒症引起炎症因子如白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等的表达上调会进一步激发中性粒细胞并引发 NE 过度释放<sup>[1]</sup>。西维来司他钠 (Sivelestat sodium, SIV) 是特异性 NE 抑制剂, 可用于治疗脓毒症和中重度 ARDS, 研究表明其可通过增强炎症相关的核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/红素加氧酶-1 (Heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路的表达<sup>[2]</sup>。美罗培南为广谱碳青霉烯类抗生素, 活性较强、耐药率低, 广泛应用于治疗脓毒症<sup>[3]</sup>。本研究将探讨 SIV 联合美罗培南治疗儿童脓毒症合并 ARDS 的疗效, 并分析其对 Nrf2/HO-1 信号通路的影响, 现分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月间入住佛山市妇幼保健院儿童重症监护病房 (Pediatric intensive care unit, PICU) 的脓毒症合并 ARDS 儿童患者共 100 例, 根据随机数字表法分为 SIV 组和联合组, 每组各 50 例。SIV 组中男 22 例、女 28 例, 年龄 3~8 岁, 平均  $(5.76\pm 1.21)$  岁, 原发疾病为肺炎 25 例、化脓性脑膜炎 12 例、其它 13 例; 联合组中男 24 例、女 26 例, 年龄 4~9 岁, 平均  $(5.88\pm 1.73)$  岁, 原发疾病为肺炎 28 例、化脓性脑膜炎 13 例、其它 9 例。两组基本资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。所有患儿监护人均已签署知情同意书, 本研究经佛山市妇幼保健院伦理委员会审核批准。

纳入标准: ①儿童脓毒症符合《2020 拯救脓毒症运动国际指南: 儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍管理》<sup>[4]</sup> (以下简称脓毒症指南), 病原均为细菌感染, 包括脑膜炎双球菌、肺炎链球菌、

流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等; ARDS 符合《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup>; ②患者年龄为 1~14 岁; ③ARDS 诊断时间不超过 72 小时。排除标准: ①患有肝硬化、肝移植、遗传性疾病、阻塞性肺病等; ②已知凝血障碍或正在接受抗凝; ③合并超过 3 个肺外器官功能衰竭; ④对治疗药物过敏; ⑤存在严重慢性呼吸道疾病。

### 1.2 方法

常规治疗: 建立机械通气, 给予充分的营养支持, 维持水电解质与酸碱平衡, 根据血气变化情况动态化调节吸入氧浓度和呼吸频率, 根据患者实际情况采用糖皮质激素、血管活性药物辅助治疗。SIV 组在常规治疗的基础上, 应用  $4.8 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  西维来司他钠 (上海汇伦医药科技有限公司, 国药准字 H20203093) 以  $0.20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  进行 24 小时持续性静脉滴注。联合组在 SIV 组的基础上, 应用  $20 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  美罗培南 (欧意药业有限公司, 国药准字 H20103094) 静脉滴注, 每 8 小时一次。治疗共持续 7 天, 根据血常规、炎症指标、肌酐清除率等调整剂量和停药时间。

### 1.3 观察指标

①治疗前后, 根据儿童病例危重评分 (Pediatric critical illness score, PICS) 量表<sup>[6]</sup>评估两组危重程度, 低分值表明脓毒症危重; 根据全身炎症反应综合征 (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 评分<sup>[6]</sup>估两组炎症情况, 高分值表明炎症反应严重; 根据快速序贯器官衰竭量表 (Quick sequential organ failure rating scale, qSOFA)<sup>[6]</sup>评估两组预后情况, 高分值表明死亡风险高。②治疗前后, 利用血液气体分析仪 (ABL90 FLEX, 上海雷度米特医疗设备有限公司) 检测两组氧合指数。③分别于治疗前后, 采集空腹静脉血 3 mL, 于全自动血液分析仪检测绝对中性粒细胞计数 (Absolute neutrophil count, ANC); 另采集空腹静脉血 5 mL, 低温离心制备血清, 全自动生化分析仪检测 IL-6 水平; 采用比色法检测 NE 水平; 采用酶联免疫吸附法检测 Nrf2 和 HO-1 水平, 试剂盒均自上海江莱



生物科技有限公司。④观察并记录治疗期间两组7天内死亡率、呼吸机治疗时长、PICU住院天数和不良反应的发生情况。

#### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异统计学有意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床评分和氧合指数比较

治疗前各组的临床评分和氧合指数差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前相比,各组治疗后

的 PICS 评分和氧合指数均升高, SIRS 评分和 qSOFA 评分均降低,且治疗后与 SIV 相比,联合组的 PICS 评分和氧合指数较高, SIRS 评分和 qSOFA 评分较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组血液相关指标比较

治疗前各组的血液相关指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前相比,各组治疗后的 ANC、Nrf2 和 HO-1 水平均升高, IL-6、NE 均降低,且治疗后与 SIV 相比,联合组的 Nrf2 和 HO-1 水平较高, IL-6 水平较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组临床评分和氧合指数比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 项目         | <i>n</i> | PICS 评分(分) |                         | SIRS 评分(分) |                         | qSOFA 评分(分) |                        | 氧合指数(mmHg)   |                           |
|------------|----------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|-------------|------------------------|--------------|---------------------------|
|            |          | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前         | 治疗后                    | 治疗前          | 治疗后                       |
| SIV 组      | 50       | 79.76±2.03 | 89.95±2.63 <sup>a</sup> | 24.64±2.77 | 21.30±1.96 <sup>a</sup> | 2.44±0.76   | 1.72±0.83 <sup>a</sup> | 156.21±14.99 | 206.28±18.41 <sup>a</sup> |
| 联合组        | 50       | 80.15±1.96 | 91.30±2.57 <sup>a</sup> | 23.84±3.04 | 19.68±1.71 <sup>a</sup> | 2.41±0.64   | 1.34±0.89 <sup>a</sup> | 154.12±15.26 | 220.25±21.63 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.977      | 2.596                   | 1.327      | 4.404                   | 0.214       | 2.197                  | 0.691        | 3.478                     |
| <i>P</i> 值 |          | 0.331      | 0.011                   | 0.188      | <0.001                  | 0.831       | 0.030                  | 0.491        | <0.001                    |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组血液相关指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 项目         | <i>n</i> | ANC( $\times 10^9/L$ ) |                        | IL-6(pg/mL) |                         | NE( $\mu g/L$ ) |                          | Nrf2( $\mu g/L$ ) |                        | HO-1( $\mu g/L$ ) |                        |
|------------|----------|------------------------|------------------------|-------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|------------------------|
|            |          | 治疗前                    | 治疗后                    | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前             | 治疗后                      | 治疗前               | 治疗后                    | 治疗前               | 治疗后                    |
| SIV 组      | 50       | 5.74±1.32              | 7.23±1.66 <sup>a</sup> | 164.34±3.20 | 93.46±6.15 <sup>a</sup> | 126.73±15.87    | 90.51±13.48 <sup>a</sup> | 1.23±0.27         | 2.51±0.34 <sup>a</sup> | 3.13±0.52         | 6.69±1.27 <sup>a</sup> |
| 联合组        | 50       | 5.69±1.29              | 7.43±1.50 <sup>a</sup> | 161.12±3.82 | 89.76±5.57 <sup>a</sup> | 124.12±16.12    | 87.32±12.94 <sup>a</sup> | 1.20±0.31         | 2.70±0.51 <sup>a</sup> | 3.19±0.52         | 7.04±1.41 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.192                  | 0.632                  | 1.191       | 3.153                   | 0.816           | 1.207                    | 0.516             | 2.192                  | 0.577             | 2.049                  |
| <i>P</i> 值 |          | 0.849                  | 0.529                  | 0.236       | 0.002                   | 0.417           | 0.230                    | 0.607             | 0.031                  | 0.565             | 0.043                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组 7 天内死亡率、呼吸机治疗时长及 PICU 住院天数比较

两组 7 天内死亡率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组的呼吸机治疗时长和 PICU 住院天数均低于 SIV 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 7 天内死亡率、呼吸机治疗时长及 PICU 住院天数比较 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

| 分组           | <i>n</i> | 7 天内死亡率  | 呼吸机治疗时长(d) | PICU 住院天数(d) |
|--------------|----------|----------|------------|--------------|
| SIV 组        | 50       | 6(12.00) | 8.03±1.51  | 11.20±4.31   |
| 联合组          | 50       | 3(6.00)  | 6.98±1.37  | 9.60±3.55    |
| $\chi^2/t$ 值 |          | 0.488    | 3.642      | 2.026        |
| <i>P</i> 值   |          | 0.485    | <0.001     | 0.046        |

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间,两组不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组不良反应比较 $[n(\%)]$

| 分组         | <i>n</i> | 恶心呕吐    | 喉头水肿    | 眩晕      | 一过性发热   | 总不良反应    |
|------------|----------|---------|---------|---------|---------|----------|
| SIV 组      | 50       | 1(2.00) | 0(0.00) | 1(2.00) | 0(0.00) | 2(4.00)  |
| 联合组        | 50       | 3(6.00) | 1(2.00) | 0(0.00) | 2(4.00) | 6(12.00) |
| $\chi^2$ 值 |          |         |         |         |         | 1.223    |
| <i>P</i> 值 |          |         |         |         |         | 0.269    |

## 3 讨论

脓毒症合并 ARDS 发病急促,易造成严重肺损伤甚至多器官衰竭,是严重感染儿童患者的常见死亡原因,脓毒症合并 ARDS 的危重儿童患者在 PICU 中的病死率高达 24.6%<sup>[7]</sup>。

SIV 是一种高度特异性的 NE 抑制剂,可通过抑制 NE 活性减轻炎症反应,缓解肺组织进一步受损,恢复肺通气功能,缩短呼吸机治疗时间,从而改善患者的临床预后<sup>[8]</sup>。美罗培南是广谱碳青霉烯类抗生素,通过抑制致病菌的细胞壁合成进行

抗菌,控制感染源,其穿透性较强,可透过血脑屏障,对于儿童感染性脑膜炎等引发的脓毒症具有良好疗效<sup>[9]</sup>。研究表明<sup>[10]</sup>,感染疾病常见革兰氏阴性病原菌对美罗培南的耐药率均低于20%,而头孢菌素等常用抗生素的耐药率已超过60%。然而,单独应用抗生素对脓毒症导致的全身炎症反应和器官功能障碍疗效有限,且有接近10%的全身感染儿童患者,在使用碳青霉烯类抗生素治疗后会出现反应性血小板增多症<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,治疗后ARDS症状和炎症反应明显减轻,危重程度和预后不良风险下降,血液中ANC上升,NE、IL-6水平均下降,表明SIV可通过下调NE的水平,减少内皮上的中性粒细胞浸润,以此减少肺组织受损,缓解并治疗ARDS。而联合组与SIV组相比,临床评分、氧合指数、炎症因子水平、恢复情况显著改善,表明SIV和美罗培南通过不同的作用机制,均可减轻机体炎症反应并缓解炎症损伤,改善呼吸功能,促进患者恢复,对治疗儿童脓毒症合并ARDS具有协同作用。

Nrf2存在于细胞质中,正常生理状态下的表达水平低,受到外界刺激后可通过延长半衰期以完成蓄积并进入细胞核,协助激活多种抗氧化基因或解毒基因,以保护细胞受外界损伤<sup>[12]</sup>。HO-1是Nrf2的下游基因,可协助Nrf2在炎症反应和ARDS的刺激下发挥其细胞保护作用,调节全身慢性炎症和免疫反应<sup>[13]</sup>。现有动物研究表明<sup>[14]</sup>,SIV不仅降低了炎症因子水平,还可通过激活Nrf2/HO-1信号通路,促进Nrf2的蓄积转核,上调HO-1的表达,以此缓解炎症反应和氧化应激,减轻病理损伤和中性粒细胞浸润,对治疗儿童脓毒症和ARDS具有良好疗效。本研究中,两组患者在治疗后,血清Nrf2和HO-1表达水平均上升,表明SIV可确切激活Nrf2/HO-1信号通路的表达。而SIV联合应用美罗培南治疗后,Nrf2和HO-1水平高于单独应用SIV,表明Nrf2/HO-1信号通路不仅受NE水平的影响,还可能受炎症、缺氧、内毒素等多种刺激因素的影响<sup>[15]</sup>。SIV联合美罗培南可增加Nrf2/HO-1信号通路的表达,从而对儿童脓毒症合并ARDS具有更好的疗效。

综上所述,SIV联合美罗培南可减轻炎症反应、促进患者恢复、改善危重程度和预后,对儿童脓毒症合并ARDS疗效确切,安全性良好,其作用与上调Nrf2/HO-1信号通路有关。

## 参考文献

- [1] 陈杰,李潘孝,郑志洲.连续性血液净化联合亚胺培南西司他丁钠治疗脓毒症并急性呼吸窘迫综合征的临床疗效[J].临床合理用药,2023,16(36):159-162.
- [2] Song H, Shin D, Eom J, et al. Artemisia gmelinii Extract Attenuates Particulate Matter-Induced Neutrophilic Inflammation in a Mouse Model of Lung Injury [J]. Antioxidants, 2023 (12): 1591.
- [3] 刘洋,于亚楠,于小伟.呼吸系统疾病患者病原菌分布情况及耐药性分析[J].华南预防医学,2021,47(2):266-269.
- [4] 程晔,应佳云,刘彦婷,等.《2020拯救脓毒症运动国际指南:儿童脓毒性休克和脓毒症相关器官功能障碍管理》解读[J].中国小儿急救医学,2020,27(4):241-248.
- [5] 马晓春,王辰,方强,等.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J].中国危重病急救医学,2006(12):706-710.
- [6] Alencar J, Marina GGL, Cortez AL, et al. Performance of NEWS, qSOFA, and SIRS Scores for Assessing Mortality, Early Bacterial Infection, and Admission to ICU in COVID-19 Patients in the Emergency Department [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 09(3): 779516.
- [7] Zhou L, Li S, Tang T, et al. A single-center PICU present status survey of pediatric sepsis-related acute respiratory distress syndrome[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(9): 2003-2011.
- [8] Kallio M, van der Zwaag AS, Waldmann AD, et al. Initial Observations on the Effect of Repeated Surfactant Dose on Lung Volume and Ventilation in Neonatal Respiratory Distress Syndrome[J]. Neonatology, 2019, 116(4): 385-389.
- [9] 李金红,王玉辉,侯亚芝,等.美罗培南联合青霉素治疗新生儿细菌性脑膜炎的临床疗效分析[J].系统医学,2023,8(22):140-142.
- [10] 雷群,贾海英,王昌敏.2018-2022年新疆某医院新生儿血流感染致病菌分布及耐药性分析[J].预防医学情报杂志,2023,39(11):1378-1383.
- [11] 何柏霖,郭玉霞,温普生,等.儿童急性淋巴细胞白血病血小板输注影响因素及疗效预测模型的构建与验证[J].中国循证儿科杂志,2023,18(6):435-441.
- [12] 陈天德,曹玉芳.类泛素蛋白FAT10通过Nrf2/HO-1通路上调对心肌细胞缺血缺氧修复损伤的保护作用[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(8):1329-1333.
- [13] 张晓,李伟华.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨lncRNA H19对支原体感染肺炎小鼠肺组织的影响[J].中国免疫学杂志,2022,38(14):1689-1695.
- [14] Zhang H, Zeng J, Li J, et al. Sivelestat sodium attenuates acute lung injury by inhibiting JNK/NF-kappaB and activating Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. Biomol Biomed, 2023, 23(3): 457-470.
- [15] 孔凯文,孟岩,邓小明.Nrf2/HO-1信号通路在急性肺损伤中的研究进展[J].东南国防医药,2022,24(6):646-651.

# 婴儿川崎病冠状动脉病变的临床特点及危险因素分析

刘威 张兰\*

**[摘要]** **目的** 探讨婴儿川崎病冠状动脉病变的临床特点及危险因素。**方法** 选择2018年1月至2023年1月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)收治的婴儿川崎病患者150例,根据患者是否合并冠状动脉病变分为病例组37例、对照组113例,比较两组临床资料,采用多因素Logistic分析婴儿川崎病冠状动脉病变的危险因素,分析血清红细胞沉降率(ESR)、血小板计数(PLT)对婴儿川崎病冠状动脉病变的诊断效能。**结果** 两组年龄、WBC、PDW、RBC、HGB、MPV、NLR、PCT及CK-MB比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组性别、CRP、ALB、RDW、ESR及PLT比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,性别男、CRP升高、ALB降低、RDW升高、ESR升高及PLT升高均是导致婴儿川崎病冠状动脉病变的危险因素( $P<0.05$ );ROC结果显示,血清ESR预测婴儿川崎病冠状动脉病变的AUC为0.872,灵敏度为0.867,特异度为0.882,PLT预测婴儿川崎病冠状动脉病变AUC为0.892,灵敏度为0.887,特异度为0.893。**结论** 婴儿川崎病冠状动脉病变患者的临床特点及危险因素较多,检测血清ESR、PLT有较高的预测价值,临床上应予以密切关注以降低冠状动脉病变的发生率。

**[关键词]** 婴儿;川崎病;冠状动脉病变;红细胞沉降率;血小板计数

## Clinical characteristics and risk factors of coronary artery disease in infants with Kawasaki disease

LIU Wei, ZHANG Lan\*

(Department of Pediatrics, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui, China 230001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study clinical characteristics and risk factors of coronary artery disease in infants with Kawasaki disease. **Methods** 150 cases of infant Kawasaki disease were admitted to Anhui Provincial Hospital from January 2018 to January 2023. They were selected and divided into two groups: a case group (37 cases) and a control group (113 cases) based on whether the patients were complicated with coronary artery disease. The clinical data of both groups were compared, and the risk factors for coronary artery disease in infant Kawasaki disease were analyzed using multivariate logistic analysis. A receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic efficacy of serum ESR and PLT for coronary artery disease in infants with Kawasaki disease. **Results** There were no significant differences in age, WBC, PDW, RBC, HGB, MPV, NLR, PCT, and CK-MB between the two groups ( $P>0.05$ ). However, there were significant differences in gender, CRP, ALB, RDW, ESR, and PLT between the two groups ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that gender, elevated CRP, decreased ALB, elevated RDW, elevated ESR, and elevated PLT were all risk factors for coronary artery disease in infants with Kawasaki disease ( $P<0.05$ ). The ROC results indicated that serum ESR predicted the AUC of infant Kawasaki disease with 0.872, sensitivity of 0.867, and specificity of 0.882. PLT count predicted the AUC of infant Kawasaki disease with 0.892, sensitivity of 0.887, and specificity of 0.893. **Conclusion** There are many risk factors for patients with coronary artery disease during Kawasaki disease in infants. The detection of serum ESR and PLT level has a high predictive value, and it should be closely monitored in clinic settings to reduce the incidence of coronary artery disease.

**[KEY WORDS]** Babies; Kawasaki disease; Coronary artery disease; Erythrocyte sedimentation rate; Platelet count

基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2021jyxm1760)

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)儿科,安徽,合肥 230001

\*通信作者:张兰, E-mail: zhanglan1978@ustc.edu.cn



川崎病又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是以全身性血管炎为主要病理改变的急性发热性出疹性疾病,多发生于6个月~5岁,主要表现为发热、皮疹、淋巴结肿大等。其病理涉及全身多器官系统,以冠状动脉损害最常见,可造成冠状动脉瘤、冠脉狭窄,严重者还可导致心肌梗死,严重威胁患儿健康<sup>[1-2]</sup>。研究显示<sup>[3]</sup>,川崎病患儿冠状动脉损伤发生率高达30%,已成为后天获得性心脏病的主要原因之一。近年来,川崎病患儿冠状动脉病变的发病率逐年上升,严重者甚至会引起冠状动脉扩张,导致巨大冠状动脉瘤形成,故对疾病进行早期评估并及时干预有助于改善患者预后<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在探讨婴儿川崎病冠状动脉病变的临床特点,并分析ESR、PLT对其的预测价值,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月至2023年1月中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)收治的川崎病患儿共150例,参考《川崎病诊治指南》中<sup>[6]</sup>川崎病的诊断标准和冠脉病变标准分为病例组(川崎病冠状动脉病变)37例和对照组(川崎病)113例,其中病例组男28例、女9例,年龄31个月(14~39)月;对照组113例,其中男19例、女94例,年龄32个月(12~52)月。纳入标准:①川崎病的诊断标准和冠脉病变标准均参照2017年美国心脏协会发布的川崎病诊治指南<sup>[6]</sup>诊断标准;②无生命危险;③监护人知情同意。排除标准:①川崎病休克综合征;②入组前2月使用免疫功能调节药物患儿;③合并系统性红斑狼疮;④遗传性疾病者;⑤心血管疾病;⑥器官严重病变者;⑦中途退出者。本研究经本院伦理委员会批准实施。

### 1.2 指标检测

采集肘静脉血2 mL,采用激光散射法结合荧光染色的流式细胞技术测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV),计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR);采用免疫荧光干式定量法测定血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)。采集空腹静脉血2 mL,转速3 000 r/min,离心半径15 cm,

离心时间10 min,采用溴甲酚绿法和干化学速率法测定血清白蛋白(albumin, ALB)及心肌型肌酸激酶同工酶(Myocardial creatine kinase isoenzyme, CK-MB)。采集空腹静脉血1 mL,采用光学法测定红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件包进行数据分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验,采用多因素Logistic分析婴儿川崎病冠状动脉病变的危险因素,采用ROC曲线分析ESR、PLT诊断婴儿川崎病冠状动脉病变的诊断效能,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

两组年龄、WBC、PDW、RBC、HGB、MPV、NLR、PCT及CK-MB比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组性别、CRP、ALB、RDW、ESR及PLT比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

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

| 组别                        | 病例组( $n=37$ ) | 对照组( $n=113$ ) | $\chi^2/t$ 值 | $P$ 值        |
|---------------------------|---------------|----------------|--------------|--------------|
| 年龄(月)                     | 30.25±2.51    | 30.41±2.78     | 0.841        | 0.359        |
| 性别                        | 男             | 28(75.68)      | 19(16.81)    | 44.885 0.000 |
|                           | 女             | 9(24.32)       | 94(83.19)    |              |
| WBC( $\times 10^9/L$ )    | 13.28±6.04    | 14.05±4.75     | 0.798        | 0.426        |
| CRP(mg/L)                 | 60.63±20.14   | 51.25±20.22    | 2.452        | 0.015        |
| ALB(g/L)                  | 26.45±5.12    | 35.56±3.98     | 11.224       | 0.000        |
| PDW(fL)                   | 15.32±1.12    | 15.14±1.08     | 0.872        | 0.385        |
| RBC( $\times 10^{12}/L$ ) | 4.22±0.34     | 4.19±0.36      | 0.446        | 0.656        |
| HGB(g/L)                  | 113.05±7.45   | 113.41±7.50    | 0.254        | 0.799        |
| RDW(%)                    | 13.25±1.21    | 10.20±0.74     | 18.344       | 0.000        |
| MPV(fL)                   | 9.26±1.12     | 9.40±1.08      | 0.678        | 0.499        |
| NLR                       | 2.70±0.14     | 2.75±0.19      | 1.474        | 0.143        |
| PCT(ng/mL)                | 0.51±0.21     | 0.49±0.16      | 0.609        | 0.544        |
| CK-MB(U/L)                | 16.05±3.14    | 16.21±3.22     | 0.264        | 0.792        |
| ESR(mm/h)                 | 69.41±14.05   | 56.01±4.21     | 9.026        | 0.000        |
| PLT( $\times 10^9/L$ )    | 390.12±41.25  | 367.05±42.36   | 2.894        | 0.004        |

### 2.2 婴儿川崎病冠状动脉病变的多因素 Logistic 回归分析

多因素Logistic回归分析显示,性别男、CRP升高、ALB降低、RDW升高、ESR升高及PLT升高均是导致婴儿川崎病冠状动脉病变的危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 血清ESR、PLT预测婴儿川崎病冠状动脉病变的ROC分析

ROC结果显示,血清ESR预测婴儿川崎病冠状动脉病变的AUC为0.872,灵敏度为0.867,特异

表2 婴儿川崎病冠状动脉病变的多因素 Logistic 回归分析

| 因素  | 赋值                                                                           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | OR 值  | 95%CI        | P 值   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|--------|-------|--------------|-------|
| 性别  | 女=0;男=1                                                                      | 1.477     | 0.603 | 6.000  | 4.380 | 1.343~14.280 | 0.014 |
| CRP | <10 mg/L =0; $\geq$ 10 mg/L=1                                                | 4.412     | 6.851 | 6.395  | 3.208 | 2.455~4.963  | 0.008 |
| ALB | $\geq$ 37.5 g/L=0, <37.5 g/L=1                                               | 4.362     | 6.593 | 8.148  | 4.017 | 3.481~7.514  | 0.000 |
| RDW | <11.5%=0, $\geq$ 37.5%=1                                                     | 1.571     | 0.463 | 11.498 | 4.807 | 1.940~11.911 | 0.001 |
| ESR | <20 mm/h=0, $\geq$ 20 mm/h=1                                                 | 1.442     | 0.683 | 4.457  | 4.229 | 1.109~16.130 | 0.035 |
| PLT | <350 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L=0, $\geq$ 350 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L=1 | 1.876     | 0.291 | 41.560 | 6.527 | 3.690~11.546 | 0.000 |

度为 0.882, PLT 预测婴儿川崎病冠状动脉病变 AUC 为 0.892, 灵敏度为 0.887, 特异度为 0.893。见表 3、图 1。

表3 血清 ESR、PLT 预测婴儿川崎病冠状动脉病变的 ROC 分析

| 指标  | AUC   | SE    | 95% CI      | 敏感度   | 特异度   | P 值   |
|-----|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| ESR | 0.872 | 0.035 | 0.803~0.941 | 0.867 | 0.882 | 0.000 |
| PLT | 0.903 | 0.024 | 0.858~0.914 | 0.907 | 0.913 | 0.000 |

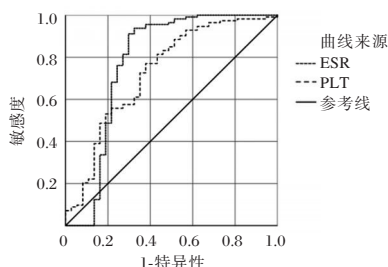


图1 ROC 曲线图

### 3 讨论

川崎病是一种病因不明的血管炎性疾病,可导致冠状动脉损伤,其发生率较高。据统计<sup>[7-8]</sup>,川崎病在发展中国家发生率呈升高趋势,且 76%~81% 发病患者年龄在 5 岁以下,严重影响儿童生命。近年来有研究显示<sup>[9]</sup>,川崎病可造成多系统功能受累,部分患儿冠状动脉可发生狭窄,是影响川崎病预后的主要因素。冠状动脉病变是川崎病的主要并发症,其是由于冠状动脉局部管壁纤维化,导致血管增生及血栓形成,造成冠状动脉管腔狭窄。若冠状动脉不能有效扩张,加之瘤内血液滞留,部分患者还可发展成缺血性心脏病,严重威胁患者生命<sup>[10-11]</sup>。因此,分析川崎病冠状动脉病变的临床特点,在早期寻找有效指标预测川崎病冠状动脉病变,并对其危险因素进行分析,对改善患儿预后具有重要意义。

研究显示<sup>[12-13]</sup>,川崎病患儿血液中含有免疫小复合物,可阻滞正网状内皮系统对部分聚集或黏附血小板的清除作用,引起组织胺释放量增加,造成免疫复合物沉积,导致血管内皮损伤。本研究结果显示,川崎病冠状动脉病变患儿 ESR、PLT 水平高于对

照组;多因素 Logistic 回归分析显示,性别男、CRP 升高、ALB 降低、RDW 升高、ESR 升高及 PLT 升高平均是导致婴儿川崎病冠状动脉病变的危险因素。分析其原因可能是:随着冠脉不断扩张,冠脉损伤程度加剧,机体应激性免疫反应被激活,导致 CRP 水平增高;心血管系统受累加重时心肌损伤严重,造成大量自然杀伤细胞在损伤部位聚集,导致肝细胞损伤,造成 ALB 水平下降。张玉坤等<sup>[14]</sup>研究也显示,川崎病冠状动脉病变与炎症相关,在炎症反应的诱导下可通过多种机制导致红细胞生成功能失调,促进红细胞凋亡,增加红系前体细胞对促红细胞生成素的抗性。RDW 是体现外周血红细胞体积离散程度的指标,高于正常范围表明外周血红细胞体积差异较大,其在川崎病冠状动脉病变中呈高表达。川崎病患儿在急性期常出现 PLT 的显著升高,这可能与川崎病引起的全身性血管炎和免疫反应有关,PLT 的升高导致血小板生成增加或破坏减少;川崎病冠状动脉病变的发生可导致血管发生炎症性病变,从而诱导红细胞、淋巴细胞直接作用于受损血管,导致血管壁发生严重的免疫损伤反应。在全身炎症反应的作用下,促炎细胞因子的大量释放会加剧巨核细胞增殖,增加血小板水平的表达,最终导致 ESR 及 PLT 水平升高。孙春晖等<sup>[15]</sup>研究也显示,川崎病冠状动脉病变患儿血管发生炎症性病变,在炎症反应的诱导下红细胞、淋巴细胞直接作用于受损血管,经内皮间隙的路径向内皮下和血管壁分散移动,导致 PLT 水平升高,与本研究结果相似。进一步 ROC 结果显示,血清 ESR 预测婴儿川崎病冠状动脉病变的 AUC 为 0.872,灵敏度为 0.867,特异度为 0.882,PLT 预测婴儿川崎病冠状动脉病变 AUC 为 0.892,灵敏度为 0.887,特异度为 0.893,说明 ESR、PLT 预测婴儿川崎病冠状动脉病变有较高的价值。

综上所述,婴儿川崎病冠状动脉病变患者的临床特点及危险因素较多,检测血清 ESR、PLT 有较高的预测价值,临床上应予以密切关注以降低冠状动脉病变的发生率。

(下转第 45 页)

·论 著·

# 超声造影参数及 *miR-214*、*miR-1296* 在甲状腺乳头癌中表达及意义

刘庆华\* 陈晓晓 任正君

**【摘要】目的** 探究超声造影参数结合血清 *miR-214*、*miR-1296* 对甲状腺乳头癌(PTC)的诊断价值及其与肿瘤增殖、侵袭关系。**方法** 选取2020年12月至2023年5月濮阳市人民医院收治的60例PTC患者、甲状腺腺瘤患者60例分别作为观察组、对照组。对比两组超声造影参数[峰值强度(PI)、平均通过时间(MTT)、达峰时间(TTP)、曲线下面积(AUC)]、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达,分析超声造影参数(PI、MTT、TTP、AUC)、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与增殖、侵袭基因(*PDCD4*、*ADAM9*、*PP4R1*、*BCORL1*、*TPX2*、*CXCR4*)表达的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达对PTC的诊断价值。**结果** 观察组PI、AUC及血清 *miR-1296* 表达低于对照组,TTP、MTT及血清 *miR-214* 表达高于对照组( $P<0.05$ );Logistic回归分析显示,PI、AUC、*miR-1296* 升高是PTC的保护因素,TTP、MTT、*miR-214* 升高是PTC的危险因素( $P<0.05$ );相关性分析显示,PTC患者PI、AUC及血清 *miR-1296* 表达与 *PDCD4*、*PP4R1* 表达呈正相关关系,与 *TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 表达呈负相关关系,TTP、MTT及血清 *miR-214* 表达与 *PDCD4*、*PP4R1* 表达呈负相关关系,与 *TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 表达呈正相关关系( $P<0.05$ );PTC患者PI、AUC与血清 *miR-214* 表达呈负相关关系,与血清 *miR-1296* 表达呈正相关关系;TTP、MTT与血清 *miR-214* 表达呈正相关关系,与血清 *miR-1296* 表达呈负相关关系( $P<0.05$ );ROC曲线结果显示,超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达联合诊断ROC曲线的AUC最大,且 $>0.9$ ,具有良好诊断效能。**结论** 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与PTC增殖及侵袭程度密切相关,联合检测可提高PTC的诊断效能。

**【关键词】** 甲状腺乳头癌;超声造影参数;*miR-214*; *miR-1296*

## Expression and significance of contrast-enhanced ultrasound parameters and *miR-214*, *miR-1296* in papillary thyroid carcinoma

LIU Qinghua\*, CHEN Xiaoxiao, REN Zhengjun

(Thyroid and Breast Surgery Department of Puyang People's Hospital, Puyang, Henan, China, 457001)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum *miR-214* and *miR-1296* in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma (PTC) and their relationship with tumor proliferation and invasion. **Methods** A total of 60 patients with PTC admitted to Puyang People's Hospital from December 2020 to May 2023 were selected as the observation group, and another 60 patients with thyroid adenoma admitted during the same period were selected as the control group. The ultrasound imaging parameters (peak intensity (PI), mean transit time (MTT), time to peak (TTP), area under the curve (AUC), proliferation, invasion genes (*PDCD4*, *ADAM9*, *PP4R1*, *BCORL1*, *TPX2*, *CXCR4*), and serum *miR-214* and *miR-1296* expression were compared between the two groups. The relationship between ultrasound imaging parameters [peak intensity (PI), mean transit time (MTT), time to peak (TTP), area under the curve (AUC)], serum *miR-214* and *miR-1296* expression, and proliferation, invasion genes (*PDCD4*, *ADAM9*, *PP4R1*, *BCORL1*, *TPX2*, *CXCR4*) expression was analyzed. The ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic value of ultrasound imaging parameters, serum *miR-214*, and *miR-1296* expression for PTC. **Results** The PI, AUC, and serum *miR-1296* expression in the observation group were lower than those in the control

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2021063229)

作者单位:濮阳市人民医院甲状腺乳腺外科,河南,濮阳 457001

\*通信作者:刘庆华, E-mail: e9901099@163.com



group, while the TTP, MTT, and serum *miR-214* expression were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the parameters of contrast-enhanced ultrasound, serum *miR-214*, and *miR-1296* expression were factors affecting PTC ( $P<0.05$ ). The expression of *PDCD4* and *PP4R1* mRNA in the observation group was lower than that in the control group, while the expression of *TPX2*, *ADAM9*, *BCORL1*, and *CXCR4* was higher than that in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that the expression of *PDCD4* and *PP4R1* mRNA in PTC patients was positively correlated with PI, AUC, and serum *miR-1296* expression, while negatively correlated with *TPX2*, *ADAM9*, *BCORL1*, and *CXCR4* expression. The expression of TTP, MTT, and serum *miR-214* was negatively correlated with *PDCD4* and *PP4R1* mRNA expression, while positively correlated with *TPX2*, *ADAM9*, *BCORL1*, and *CXCR4* expression ( $P<0.05$ ). In patients with PTC, PI, and AUC were negatively correlated with serum *miR-214* expression and positively correlated with serum *miR-1296* expression. TTP and MTT were positively correlated with serum *miR-214* expression and negatively correlated with serum *miR-1296* expression ( $P<0.05$ ). The ROC curve results showed that the combined diagnosis of ultrasound imaging parameters, serum *miR-214*, and *miR-1296* expression had the highest AUC of the ROC curve, which was greater than 0.9, indicating good diagnostic performance. **Conclusion** The parameters of contrast-enhanced ultrasound, serum *miR-214*, and *miR-1296* expression are closely related to the proliferation and invasion of PTC. Combined detection can improve the diagnostic efficacy of PTC.

**[KEY WORDS]** Papillary thyroid carcinoma; Contrast-enhanced ultrasound parameters; *miR-214*; *miR-1296*

甲状腺乳头癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)为甲状腺癌最常见的组织学类型,属于高分化惰性肿瘤,大部分患者预后良好,但仍有少数患者出现淋巴结转移或被膜侵犯,不利于手术切除,影响患者预后<sup>[1]</sup>。超声造影技术是新兴的定量超声检查技术,可实时评估目标组织器官血流情况,以此判断其功能状态及性质,目前已广泛应用于甲状腺良恶性结节鉴别诊断中,并取得一定效果<sup>[2]</sup>。近年来研究指出<sup>[3]</sup>,由微小RNA(*miRNA*, *miR*)介导的基因转录后调控是一种重要的基因表达调控方式,*miR*突变或异常表达在恶性肿瘤发生、发展、侵袭及转移过程中发挥至关重要作用。因此,开展PTC的*miR*相关分子生物学研究对确定临床决策、控制病情进展尤为关键。本研究选取60例PTC患者,通过设置病例对照,评价超声造影参数结合血清*miR-214*、*miR-1296*对PTC的诊断价值,并分析其与肿瘤增殖、侵袭关系。现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2020年12月至2023年5月濮阳市人民医院收治的60例PTC患者作为观察组,男20例,女40例,年龄24~72(48.05±11.94)岁纳入标准:①均符合PTC诊断标准<sup>[4]</sup>,经病理学检查确诊;②术前均行超声造影;③患者及家属知晓并签署

同意书。排除标准:①合并其他原发恶性肿瘤疾病者;②伴有局部或全身感染性疾病者;③既往甲状腺手术史者;④伴有肝肾功能障碍者;⑤术前接受其他抗肿瘤治疗。另选取同期性别、年龄匹配的60例甲状腺腺瘤患者作为对照组,男18例,女42例,年龄23~69(46.72±11.48)岁。本研究均经濮阳市人民医院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 超声造影

采用彩色多普勒超声诊断仪(西门子ACUSON S2000型)检测,灰阶超声常规检查后切换CPS造影模式,聚焦至病灶下;以套管针(21 G)穿刺、建立静脉通路,2.5 mL造影剂注射后以生理盐水冲管;感兴趣区(Region of interest, ROI)选择病灶内强化最明显区,获取定量参数峰值强度(Peak intensity, PI)、平均通过时间(Mean transit time, MTT)、达峰时间(Time to peak, TTP)、曲线下面积(Area under curve, AUC)等。

#### 1.2.2 血清*miR-214*、*miR-1296*检测

空腹状态下,抽取外周静脉血5 mL,3 000 r/min高速离心处理10 min,离心半径为15 cm,采用血液RNA提取试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司)分离获取RNA,采用cDNA第一链合成试剂盒(武汉艾迪抗生物技术有限公司)反转录为对应cDNA,采用*miRNA*荧光定量聚合酶链式反应检测试剂盒(武汉默沙克生物技术有限公司)配置反应

体系,按照说明书设定反应程序 *miR-214*、*miR-1296* 和 *U6* 进行扩增反应,自动生成扩增曲线后,以 *U6* 为内参基因,*miR-214* 上游引物序列:5'-GTACAG-CAGGCACAGAC-3',下游引物序列:5'-GTG-CAGGGTCCGAGGT-3';*miR-1296* 上游引物序列:5'-ATGGACTTCCGGTCAGGTTCA-3',下游引物序列:5'-GCCCTTGCCAGTAGCTTCA-3';*U6* 上游引物序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物序列:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';引物序列均购自广州锐博生物科技有限公司。反应步骤:预变性 95℃,15 s,循环 1 次;变性 55℃,30 s,循环 40 次;退火延伸 70℃,30 s,循环 40 次。以  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 *miR-214*、*miR-1296* 相对表达量。

### 1.2.3 侵袭、增殖分子检测

收集肿瘤组织标本,经 Trizol 试剂裂解细胞,沉淀总 RNA 胶装块,干燥后测定纯度及浓度,反转录合成 cDNA,荧光定量聚合酶链反应测定 *PDCD4*、*ADAM9*、*PP4R1*、*BCORL1*、*TPX2*、*CXCR4*;获取扩增曲线,计算目的基因表达量。

### 1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 21.0 处理数据,计量资料符合正态分布,以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行 *t* 检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 多因素分

析超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与 PTC 的关系;采用 Pearson 相关性分析超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与增殖、侵袭基因表达的关系;绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)得到曲线下面积(Areas under the curve, AUC)评价超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达对 PTC 的诊断价值; $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达比较

观察组 PI、AUC 及血清 *miR-1296* 表达低于对照组,TTP、MTT 及血清 *miR-214* 表达高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与 PTC 关系的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析显示,PI、AUC、*miR-1296* 升高是 PTC 的保护因素,TTP、MTT、*miR-214* 升高是 PTC 的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组增殖、侵袭基因表达比较

观察组 *PDCD4*、*PP4R1* 表达低于对照组,*TPX2*、*BCORL1*、*ADAM9*、*CXCR4* 表达高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | PI        | TTP        | MTT        | AUC          | <i>miR-214</i> | <i>miR-1296</i> |
|------------|----------|-----------|------------|------------|--------------|----------------|-----------------|
| 观察组        | 60       | 5.23±1.17 | 18.26±5.21 | 28.30±2.54 | 72.94±21.36  | 3.79±1.23      | 1.14±0.52       |
| 对照组        | 60       | 6.92±1.58 | 14.31±3.48 | 24.32±2.15 | 109.82±33.98 | 2.07±0.65      | 2.17±0.60       |
| <i>t</i> 值 |          | 6.658     | 4.884      | 9.264      | 7.118        | 9.577          | 10.049          |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001    | <0.001     | <0.001     | <0.001       | <0.001         | <0.001          |

表 2 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与 PTC 关系的 Logistic 回归分析

| 因素              | 赋值  | $\beta$ 值 | S.E. 值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR 值  | 95% CI      | <i>P</i> 值 |
|-----------------|-----|-----------|--------|-----------------|-------|-------------|------------|
| PI              | 实测值 | -0.897    | 0.224  | 16.033          | 0.408 | 0.315~0.528 | <0.05      |
| TTP             | 实测值 | 1.531     | 0.319  | 23.029          | 4.622 | 2.941~7.264 | <0.05      |
| MTT             | 实测值 | 1.516     | 0.311  | 23.761          | 4.554 | 3.027~6.851 | <0.05      |
| AUC             | 实测值 | -1.034    | 0.274  | 14.232          | 0.356 | 0.241~0.525 | <0.05      |
| <i>miR-214</i>  | 实测值 | 1.687     | 0.314  | 28.871          | 5.404 | 4.025~7.256 | <0.05      |
| <i>miR-1296</i> | 实测值 | -0.718    | 0.215  | 11.166          | 0.488 | 0.341~0.697 | <0.05      |

表 3 两组增殖、侵袭基因表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | 增殖           |              |              | 侵袭           |               |              |
|------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
|            |          | <i>PDCD4</i> | <i>PP4R1</i> | <i>TPX2</i>  | <i>ADAM9</i> | <i>BCORL1</i> | <i>CXCR4</i> |
| 观察组        | 60       | 71.64±8.12   | 78.59±8.26   | 141.23±15.96 | 124.31±15.92 | 118.36±13.56  | 132.65±15.87 |
| 对照组        | 60       | 95.27±11.38  | 99.26±10.94  | 105.36±12.37 | 93.54±10.26  | 98.36±10.52   | 107.16±13.29 |
| <i>t</i> 值 |          | 13.093       | 11.680       | 13.760       | 12.584       | 9.027         | 9.539        |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001       | <0.001       | <0.001       | <0.001       | <0.001        | <0.001       |

## 2.4 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与增殖、侵袭基因表达的关系

相关性分析可知,PTC 患者 PI、AUC 及血清 *miR-1296* 表达与 *PDCD4*、*PP4R1* 表达呈正相关关系,

与 *TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 表达呈负相关关系, *TTP*、*MTT* 及血清 *miR-214* 表达与 *PDCD4*、*PP4R1* 表达呈负相关关系,与 *TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 表达呈正相关关系( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达与增殖、侵袭基因表达的关系

| 指标              | <i>PDCD4</i> |            | <i>PP4R1</i> |            | <i>TPX2</i> |            | <i>ADAM9</i> |            | <i>BCORL1</i> |            | <i>CXCR4</i> |            |
|-----------------|--------------|------------|--------------|------------|-------------|------------|--------------|------------|---------------|------------|--------------|------------|
|                 | <i>r</i> 值   | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值   | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值  | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值   | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值    | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值   | <i>P</i> 值 |
| PI              | 0.601        | <0.001     | 0.584        | <0.001     | -0.517      | <0.001     | -0.539       | <0.001     | -0.586        | <0.001     | -0.572       | 0.000      |
| TTP             | -0.594       | <0.001     | -0.612       | <0.001     | 0.603       | <0.001     | 0.594        | <0.001     | 0.582         | <0.001     | 0.574        | 0.000      |
| MTT             | -0.603       | <0.001     | -0.558       | <0.001     | 0.602       | <0.001     | 0.614        | <0.001     | 0.625         | <0.001     | 0.634        | 0.000      |
| AUC             | 0.597        | <0.001     | 0.572        | <0.001     | -0.578      | <0.001     | -0.569       | <0.001     | -0.572        | <0.001     | -0.569       | 0.000      |
| <i>miR-214</i>  | -0.614       | <0.001     | -0.637       | <0.001     | 0.603       | <0.001     | 0.658        | <0.001     | 0.641         | <0.001     | 0.632        | 0.000      |
| <i>miR-1296</i> | 0.541        | <0.001     | 0.529        | <0.001     | -0.584      | <0.001     | -0.601       | <0.001     | -0.602        | <0.001     | -0.618       | 0.000      |

## 2.5 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达对 PTC 的诊断价值

ROC 曲线结果显示,超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达联合诊断 ROC 曲线的 AUC 最大,且>0.9,具有良好诊断效能。见表 5、图 1。

表 5 超声造影参数、血清 *miR-214*、*miR-1296* 表达对 PTC 的诊断价值

| 指标              | AUC   | 95% CI      | 截断值    | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | <i>P</i> 值 |
|-----------------|-------|-------------|--------|---------|---------|------------|
| PI              | 0.716 | 0.627~0.795 | ≤5.98  | 68.33   | 68.33   | <0.001     |
| TTP             | 0.730 | 0.641~0.807 | >18.13 | 53.33   | 90.00   | <0.001     |
| MTT             | 0.892 | 0.822~0.941 | >26.09 | 85.00   | 83.33   | <0.001     |
| AUC             | 0.858 | 0.783~0.915 | ≤98.79 | 90.00   | 68.33   | <0.001     |
| <i>miR-214</i>  | 0.878 | 0.806~0.931 | >2.85  | 68.33   | 96.67   | <0.001     |
| <i>miR-1296</i> | 0.887 | 0.816~0.937 | ≤1.81  | 98.33   | 73.33   | <0.001     |
| 联合诊断            | 0.952 | 0.897~0.982 |        | 88.33   | 91.67   | <0.001     |

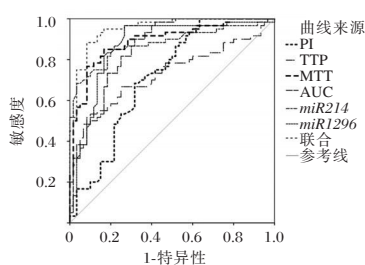


图 1 ROC 曲线

## 3 讨论

促增殖与抗增殖基因表达失衡,检测具体增殖基因也可客观反映肿瘤恶性程度,而侵袭基因异常与肿瘤细胞远处转移有关,为肿瘤恶性进展核心<sup>[5]</sup>。*PDCD4*、*PP4R1* 均可抑制甲状腺癌细胞增殖,增强其表达有助于诱导癌细胞凋亡;*TPX2* 参与纺锤体组装及形成,其异常高表达通常与肿瘤细胞染色体基因异常扩增有关;*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 均为侵袭基因,可发挥促侵袭转

移作用,通过 RNA 干扰其表达,可有效抑制甲状腺癌细胞增殖及侵袭<sup>[6]</sup>。本研究中观察组 *PDCD4*、*PP4R1* 表达低于对照组, *TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 表达高于对照组,提示 PTC 组织中存在增殖基因表达失衡及促侵袭基因高表达。

现阶段,甲状腺结节鉴别漏诊现象频发,由于肿瘤发展离不开血流信号改变<sup>[7]</sup>,故大量学者推荐甲状腺结节性质鉴别诊断时采用将超声造影技术辅助诊断。本研究中,PTC 患者 PI、AUC 较甲状腺腺瘤低, *TTP*、*MTT* 较甲状腺腺瘤高,与相关研究<sup>[8]</sup>观点相符合。考虑可能是由于 PTC 不成熟的新生血管较多,且排列杂乱,加之优质新生血管无法满足肿瘤细胞生长所需营养,造影直接指示病灶低增强或无增强,故 PI、AUC 较低, *TTP* 提早, *MTT* 缩短,体现了 PTC 病灶血流特征。近年来临床研究发现,除基因重排、突变外, *miRNA* 同样参与该病发生发展<sup>[9]</sup>。*miRNA* 作为具有高度保守性的非编码单链小分子 RNA,参与细胞多重生物学过程<sup>[10]</sup>。本研究中,PTC 患者血清 *miR-214* 表达高于甲状腺腺瘤, *miR-1296* 表达低于对照组,说明 *miR-214*、*miR-1296* 在 PTC 发生、发展中起着重要作用。有研究认为<sup>[11]</sup>, *miR-1296* 可能参与了结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭。三阴性乳腺癌中, *miR-1296* 可抑制细胞增殖并增加肿瘤细胞对化疗药物敏感性<sup>[12]</sup>。*miR-214* 是多功能 *miRNA*,文献表明,在不同肿瘤中 *miR-214* 表达不同,可通过调控癌及抑癌基因表达,参与肿瘤细胞生物学进展。李佳等<sup>[13]</sup>指出, *miR-214* 在宫颈癌组织中表达下调,认为其在宫颈癌发生、发展中发挥重要作用。韩云等<sup>[14]</sup>研究表明,非小细胞肺癌癌组织 *miR-214* 表达明显低于癌旁组织,且与肿瘤分期及组织学分级有关,认为



miR-214 敲掉,可加速肿瘤发生发展。本研究还发现,超声造影参数、miR-214、miR-1296 与 *PDCD4*、*PP4R1*、*TPX2*、*ADAM9*、*BCORL1*、*CXCR4* 密切相关,可客观反映 PTC 增殖及侵袭活性。

本研究绘制 ROC 曲线显示超声造影参数、血清 miR-214、miR-1296 表达联合诊断 ROC 曲线的 AUC 最大,诊断效能良好,说明术前进行超声造影检查及血清 miR-214、miR-1296 测定,可诊断 PTC,并预测其某些生物学行为,对 PTC 患者术前病情评估具有重要指导意义。

综上所述,超声造影参数、血清 miR-214、miR-1296 表达与 PTC 增殖及侵袭程度密切相关,联合检测可提高 PTC 诊断效能。

## 参考文献

- [1] 徐显昌,周宁,陈志刚.甲状腺癌细针穿刺组织中 CEACAM1 表达量及其与肿瘤恶性程度的相关性[J].分子诊断与治疗,2020,12(11):1544-1547+1551.
- [2] 宋青,田晓琦,兰雨,等.常规超声联合超声造影诊断部分囊性甲状腺结节良恶性的价值[J].中国医学影像学杂志,2020,28(3):189-193.
- [3] 王欣,徐翰,范培芝,等. microRNA-186-5p 及其靶基因 CLDN18 与甲状腺乳头状癌复发风险的关系[J].中国普通外科杂志,2020,29(11):58-67.
- [4] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO).中国抗癌协

会甲状腺癌整合诊治指南(2022 精简版)[J].中国肿瘤临床,2023,50(7):325-330.

- [5] 万静,吕娟.甲状腺乳头状癌超声造影特征与癌细胞增殖,侵袭的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(8):1134-1137.
- [6] 蒙秋风.甲状腺癌超声造影参数与病灶内增殖,侵袭,自噬基因表达的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(1):1459-1462.
- [7] 马岩,胡春峰,魏秋景.超声造影参数与甲状腺癌分期及分化程度的关系分析[J].医学影像学杂志,2022,32(11):1989-1992.
- [8] 刘娜香,唐丽娜,沈友洪,等.超声造影联合穿刺洗脱液甲状腺球蛋白测定在诊断甲状腺乳头状癌侧颈部转移淋巴结中的应用价值[J].中华超声影像学杂志,2020,29(12):1060-1066.
- [9] 潘钢,沈杰,孙思涵,等. MicroRNA-203 靶向调控 Bmi-1 对甲状腺乳头状癌增殖及侵袭的影响[J].中华内分泌外科杂志,2020,14(4):269-273.
- [10] Hitu L, Gabora K, Bonci EA, et al. MicroRNA in Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review from 2018 to June 2020[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11):3118.
- [11] Tao Y, Ma C, Fan Q, et al. MicroRNA-1296 Facilitates Proliferation, Migration And Invasion Of Colorectal Cancer Cells By Targeting SFPQ[J]. J Cancer, 2018, 9(13):2317-2326.
- [12] Phan B, Majid S, Ursu S, et al. Tumor suppressor role of microRNA-1296 in triple-negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(15):19519-19530.
- [13] 李佳,张秀琼,尤玮,等.宫颈癌组织中 miR-214 的表达及临床意义[J].中国妇幼保健,2019,34(8):1857-1860.
- [14] 韩云,毛宇强,徐然,等. miR-214 与 MIR31HG 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J].疑难病杂志,2019,18(10):1017-1021.

(上接第 40 页)

## 参考文献

- [1] 姚小飞,潘晓明,王丽.小儿川崎病并发冠状动脉损伤的危险因素分析[J].蚌埠医学院学报,2022,47(9):1217-1221.
- [2] 龙超,张睿,黄飞,等.川崎病并发冠状动脉病变风险的列线图模型的构建与分析[J].实用临床医药杂志,2022,26(10):31-35.
- [3] 王丽,赵洋洋,高燕,等. miR-223-3p 和 MMP-9 联合检测在川崎病冠状动脉病变早期诊断中的临床价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(5):821-823.
- [4] Weng K, Cheng C, Chien K, et al. Identifying Circulating MicroRNA in Kawasaki Disease by Next-Generation Sequencing Approach[J]. Curr Issues Mol Biol, 2021, 43(2):485-500.
- [5] 刘倩,范晓晨.血浆前清蛋白对川崎病患者冠状动脉病变的预测意义[J].安徽医学,2020,41(4):389-392.
- [6] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2017, 135(17):e927-e999.
- [7] 赖雪芹,赵青,郭健秋,等. N 端前脑钠肽与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测价值的对比[J].安徽医药,2020,24(4):688-691.
- [8] Faim D, Henriques C, Brett A, et al. Kawasaki Disease: Predictors of Resistance to Intravenous Immunoglobulin and

Cardiac Complications[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(3):485-491.

- [9] 杜庆霞,周蔚然,董琳琳,等. 1~12 月龄婴儿川崎病临床特点和免疫球蛋白不反应危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(19):4476-4481.
- [10] 刘翠,刘小红,吴岳,等.川崎病儿童冠脉病变的影响因素分析[J].西安交通大学学报(医学版),2022,43(6):845-849.
- [11] Rayamajhi A, Sharma M, Deo M, et al. Kawasaki Disease like Multisystem Inflammatory Syndrome in a Toddler during SARS-CoV-2 Pandemic in Nepal. [J]. J Nepal Health Res Counc, 2021, 18(4):789-791.
- [12] 郭健秋,赵青,赖雪芹,等.川崎病患者冠状动脉病变与多种血液指标的相关性[J].热带医学杂志,2020,20(6):795-798.
- [13] 张英谦,王华,李亚楠,等.川崎病患者冠状动脉病变的临床特征及其风险预测指标评价[J].中国医药,2020,15(12):1831-1835.
- [14] 张玉坤,黄春华,杨蕾,等.血清白蛋白、血沉、血小板/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值与川崎病患者冠状动脉病变程度的关系[J].中国医师杂志,2023,25(1):23-27.
- [15] 孙春晖,乐原.川崎病合并冠状动脉病变患儿前白蛋白、胱抑素 C、血小板四项变化及临床意义[J].陕西医学杂志,2021,50(12):1573-1576.

# 限制性输血治疗对消化道出血患者 APTT、Hb 水平及 TEG 参数的影响

李毅<sup>1\*</sup> 陈雪梅<sup>2</sup> 杨芳<sup>1</sup> 欧莉<sup>2</sup> 赵云<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探究限制性输血治疗对消化道出血患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、血红蛋白(Hb)水平及血栓弹力图(TEG)参数的影响。**方法** 选取2022年1月至2024年1月成都市金牛区人民医院收治的122例消化道出血患者作为研究对象,根据输血方法的差异将其分为对照组(予以开放性输血治疗,  $n=60$ 例)与观察组(予以限制性输血治疗,  $n=62$ 例)。对比两组临床疗效、临床指标、APTT、Hb水平、TEG参数[反应时间(R)、血凝块形成时间(KT)、凝固角( $\alpha$ )、最大振幅(MA)、血凝块强度(G)]以及不良反应发生情况。**结果** 观察组的总有效率为85.48%,对照组的总有效率为85.00%,两组总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组输血量少于对照组,止血时间、出院时间短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组APTT、Hb水平均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组R、 $\alpha$ 、MA、G参数上升,KT参数下降,且观察组R、 $\alpha$ 、MA、G参数高于对照组,KT参数低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组(3.22%)的不良反应发生率低于对照组(13.33%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 相较于开放性输血,限制性输血可明显改善消化道出血患者APTT、Hb水平、TEG参数,降低不良反应发生率,且治疗疗效更佳。

**【关键词】** 限制性输血治疗; 消化道出血; APTT; Hb; TEG

## Effect of restrictive transfusion therapy on APTT, Hb levels and TEG parameters in patients with gastrointestinal bleeding

LI Yi<sup>1\*</sup>, CHEN Xuemei<sup>2</sup>, YANG Fang<sup>1</sup>, OU Li<sup>2</sup>, ZHAO Yun<sup>2</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, 2. Department of Gastroenterology, Jinniu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610036)

**[ABSTRACT] Objective** To investigate the effect of restrictive transfusion therapy on activated partial thromboplastin time (APTT), hemoglobin (Hb) levels and thombelastography (TEG) parameters in patients with gastrointestinal bleeding. **Methods** One hundred and twenty-two patients with gastrointestinal hemorrhage were admitted to Jinniu District People's Hospital of Chengdu from January 2022 to January 2024 and were selected for the study. They were divided into the control group (treated with open transfusion,  $n=60$  cases) and the observation group (treated with restrictive transfusion,  $n=62$  cases) based on the differences in the methods of blood transfusion. The two groups were compared in terms of clinical efficacy, clinical indexes, APTT, Hb level, TEG parameters (reaction time (R), clot formation time (KT), coagulation angle (Alpha angle,  $\alpha$ ), maximal amplitude (MA), blood clot strength (G) and the occurrence of adverse reactions. **Results** The total effective rate was 85.48% in the observation group and 85.00% in the control group, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The amount of blood transfusion in the observation group was lower than that in the control group, and the time of hemostasis and discharge was shorter in the observation group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the APTT and Hb levels in both groups increased, with the observation group showing higher levels than the control group, a statistically significant

基金项目:四川省卫生健康科研课题普及项目(23PJ181)

作者单位:1. 成都市金牛区人民医院输血科,四川,成都 610036

2. 成都市金牛区人民医院消化内科,四川,成都 610036

\*通信作者:李毅, E-mail:18000520290@163.com

cant difference ( $P<0.05$ ). Additionally, the R,  $\alpha$ , MA, and G parameters in both groups increased, while the KT parameters decreased. The observation group had higher R,  $\alpha$ , MA, and G parameters compared to the control group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group (3.22%) was significant lower than that in the control group (13.33%), with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared to open transfusion, restrictive transfusion can significantly improve APTT, Hb levels, TEG parameters, and reduce the incidence of adverse reactions in patients with gastrointestinal hemorrhage. The therapeutic effect is also better.

**[KEY WORDS]** Restrictive transfusion therapy; Gastrointestinal bleeding; APTT; Hb; TEG

消化道出血是临床常见的消化道急症,可按出血部位将其分为上消化道(包括食管、胃以及十二指肠及其相邻器官)及下消化道(如结肠、小肠、直肠以及肛门等)出血<sup>[1]</sup>。该疾病的发病机制复杂、多样,患者会出现呕血、恶心、黑便等临床症状,同时还伴有心悸、头晕、乏力等表现。对于此类患者,临床一般以止血、输血以及纠正贫血等方法实施治疗,其中最为重要的急救措施为输血治疗<sup>[2]</sup>。过往最常用的输血治疗为开放性输血治疗,该种治疗方法可迅速地纠正贫血状态,且具有一定的疗效。但也有学者提出质疑,开放性输血对血液资源的需求量过大<sup>[3]</sup>。随着我国医疗技术的不断创新,消化道出血的治疗方法也在不断改进。限制性输血治疗为半失血量输入,可减少一定的血液资源浪费,现已慢慢被推广至各类输血治疗中<sup>[4]</sup>。本文旨在探究限制性输血治疗对消化道出血患者活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)水平及血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)参数的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年1月成都市金牛区人民医院收治的122例消化道出血患者作为研究对象,纳入标准:①符合消化道出血的诊疗标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整;③近期末服用过凝血、止血类药物;④无精神障碍。排除标准:①合并患有恶性肿瘤;②凝血功能障碍者;③入院前1个月内曾服用过治疗消化道出血的相关药物;④合并其他系统出血者,如鼻咽出血;⑤严重感染患者;⑥合并患有严重心血管疾病者;⑦重要脏器功能异常者。

根据输血方法的差异将其分为对照组(予以开放性输血治疗,  $n=60$ 例)与观察组(予以限制性

输血治疗,  $n=62$ 例)。其中对照组男35例,女25例;年龄24~72岁,平均年龄( $43.38\pm 8.52$ )岁;出血原因:溃疡性出血23例,非静脉曲张出血18例,静脉曲张出血8例,肝硬化出血11例;疾病种类:食管静脉曲张28例,消化性溃疡17例,糜烂性出血性胃炎10例,胃癌5例。观察组男38例,女24例;年龄27~74岁,平均年龄( $44.08\pm 8.39$ )岁;出血原因:溃疡性出血24例,非静脉曲张出血15例,静脉曲张出血12例,肝硬化出血11例;疾病种类:食管静脉曲张30例,消化性溃疡15例,糜烂性出血性胃炎11例,胃癌6例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

两组入院后均实施常规检查,并遵医嘱进行止血治疗。

对照组:予以开放性输血治疗,当Hb<75 g/L时,输注血浆及红细胞悬液,输注剂量>失血量,输注目标为Hb含量超过80 g/L。观察组:予以限制性输血治疗,严格控制输血量,当Hb水平低于60 g/L时,需输注血浆、红细胞悬液,输注剂量为失血量的1/5~2/5,当Hb水平达到70~80 g/L则可停止输血。

两组完成输注目标后方可实施晶体补液,并根据患者病情情况调整晶体补液剂量。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

参考《内科学》<sup>[6]</sup>中的评估效果:①无任何临床表现,血压恢复至正常状态,有效改善休克症状,且恢复意识;②经胃镜检查,已止血;③引流出的胃液清澈;将临床效果分为治愈(符合所有标准)、显效(符合其中两条标准)、有效(符合其中一条标准)及无效(以上标准均不符合)。总有效率=治愈率+显效率+有效率。



### 1.3.2 两组临床指标对比

临床指标包括输血量、止血时间及住院时间等。

### 1.3.3 两组 APTT、Hb 水平、TEG 参数对比

于治疗前、治疗 3 d 后抽取所有患者空腹静脉血 3 mL,离心(4 000 r/min,10 min,离心半径 5 cm),取上清液,采用自动血凝仪检测 APTT;抽取所有患者空腹静脉血 5 mL,采用全自动血液分析仪检测 Hb,采用血栓弹力图分析系统 Haema TA 检测 TEG,TEG 参数包括反应时间(reaction-time,R)、血凝块形成时间(kineticstime,KT)、凝固角(Alpha angle, $\alpha$ )、最大振幅(maximal amplitude,MA)、血凝块强度(Blood clotstrength,G)。

### 1.3.4 两组不良反应发生情况对比

不良反应包括发热、肺部并发症、过敏反应以及细菌感染等。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。对于服从正态分布的连续变量,采用( $\bar{x} \pm s$ )的形式表达,行独立样本  $t$  检验;计数资料通过  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组的总有效率为 85.48%,对照组的总有效率为 85.00%,两组总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组临床指标比较

观察组输血量少于对照组,止血时间、出院时间短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 痊愈        | 显效        | 有效        | 无效       | 总有效率      |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 对照组        | 60  | 17(28.33) | 22(36.67) | 12(20.00) | 9(15.00) | 51(85.00) |
| 观察组        | 62  | 19(30.64) | 24(38.71) | 10(16.13) | 8(14.52) | 54(85.48) |
| $\chi^2$ 值 |     |           |           |           |          | 0.112     |
| $P$ 值      |     |           |           |           |          | 0.738     |

表 2 两组临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 输血量(mL)            | 止血时间(h)          | 住院时间(d)         |
|-------|-----|--------------------|------------------|-----------------|
| 对照组   | 60  | 895.56 $\pm$ 33.62 | 20.76 $\pm$ 6.50 | 9.82 $\pm$ 2.12 |
| 观察组   | 62  | 520.38 $\pm$ 26.46 | 12.43 $\pm$ 4.12 | 7.37 $\pm$ 1.80 |
| $t$ 值 |     | 68.615             | 8.483            | 6.889           |
| $P$ 值 |     | <0.001             | <0.001           | <0.001          |

### 2.3 两组 APTT、Hb 水平比较

治疗后,两组 APTT、Hb 水平均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 APTT、Hb 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | APTT(s)          |                               | Hb(mPA·s)        |                                |
|-------|-----|------------------|-------------------------------|------------------|--------------------------------|
|       |     | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                            |
| 对照组   | 60  | 26.90 $\pm$ 3.12 | 31.86 $\pm$ 3.10 <sup>a</sup> | 55.56 $\pm$ 4.16 | 122.53 $\pm$ 6.30 <sup>a</sup> |
| 观察组   | 62  | 27.84 $\pm$ 3.48 | 35.61 $\pm$ 3.19 <sup>a</sup> | 56.28 $\pm$ 3.95 | 128.92 $\pm$ 6.48 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.569            | 6.582                         | 0.980            | 5.520                          |
| $P$ 值 |     | 0.119            | <0.001                        | 0.328            | <0.001                         |

注:与治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组 TEG 参数比较

治疗后,两组 R、 $\alpha$ 、MA、G 参数上升,KT 参数下降,且观察组 R、 $\alpha$ 、MA、G 参数高于对照组,KT 参数低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组不良反应发生情况比较

观察组(3.22%)的不良反应发生率低于对照组(13.33%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 两组 TEG 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | R(min)          |                              | KT(min)         |                              | $\alpha(^{\circ})$ |                               | MA(mm)           |                               | G( $\times 10^3$ ) |                              |
|-------|-----|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------|------------------------------|
|       |     | 治疗前             | 治疗后                          | 治疗前             | 治疗后                          | 治疗前                | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前                | 治疗后                          |
| 对照组   | 60  | 4.15 $\pm$ 1.30 | 4.84 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup> | 2.21 $\pm$ 1.26 | 1.82 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup> | 62.35 $\pm$ 6.35   | 65.04 $\pm$ 3.72 <sup>a</sup> | 56.23 $\pm$ 7.32 | 60.38 $\pm$ 3.66 <sup>a</sup> | 7.05 $\pm$ 3.13    | 7.94 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup> |
| 观察组   | 62  | 4.46 $\pm$ 1.21 | 5.28 $\pm$ 0.88 <sup>a</sup> | 2.03 $\pm$ 1.38 | 1.60 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup> | 62.74 $\pm$ 6.56   | 67.25 $\pm$ 3.14 <sup>a</sup> | 55.84 $\pm$ 7.51 | 62.86 $\pm$ 3.23 <sup>a</sup> | 7.25 $\pm$ 3.01    | 8.43 $\pm$ 1.12 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.364           | 2.855                        | 0.751           | 3.162                        | 0.333              | 3.550                         | 0.290            | 3.971                         | 0.358              | 2.185                        |
| $P$ 值 |     | 0.175           | 0.005                        | 0.454           | 0.002                        | 0.739              | <0.001                        | 0.772            | <0.001                        | 0.721              | 0.031                        |

注:与治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 对比两组不良反应发生情况 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 发热      | 肺部并发症   | 过敏反应    | 细菌感染    | 总发生率     |
|------------|-----|---------|---------|---------|---------|----------|
| 对照组        | 60  | 3(5.00) | 2(3.33) | 1(1.67) | 2(3.33) | 8(13.33) |
| 观察组        | 62  | 1(1.61) | 0(0.00) | 0(0.00) | 1(1.61) | 2(3.22)  |
| $\chi^2$ 值 |     |         |         |         |         | 4.139    |
| $P$ 值      |     |         |         |         |         | 0.041    |

### 3 讨论

消化道出血发病迅速且病情进展快,具有极大的威胁性,一旦发病,患者血压会在短时间内迅速下降,同时也会影响到凝血功能。若未及时采取治疗,患者可因大量失血出现休克、窒息,给其生命健康带来极大的威胁<sup>[7]</sup>。输血治疗可显著改善因失血所致的贫血等症状,在提高血容量及组织供血量等方面具有重要的价值。

开放性输血虽止血效果理想,但是易诱发低血压性输血反应,从而对患者预后产生影响。有研究称<sup>[8]</sup>,早期消化道出血患者若输注过量血液,可能会出现电解质及凝血功能紊乱,对患者的预后恢复不良。限制性输血的液体补充量则是为开放性输血的50%左右,推测限制性输血可能对患者机体的各个系统的影响更小<sup>[9]</sup>。

APTT是反映内源性凝血系统凝血活性的敏感指标,其变化可以反映凝血因子的消耗情况<sup>[10]</sup>;Hb是红细胞内运输氧的特殊蛋白质,其水平直接反映了患者的贫血程度。有研究指出<sup>[11]</sup>,当患者消化道出血时,血液出现流失,Hb水平会显著降低;TEG是一种反映全凝血和纤溶过程的动态监测指标,其参数可以反映凝血和纤溶系统的整体功能<sup>[12]</sup>。而在本次研究中,两组患者经过治疗后,APTT、Hb水平、TEG参数均得到明显改善,且应用限制性输血的患者改善效果更佳,与黄伟等<sup>[13]</sup>的研究结果相似。首先,在消化道出血的情况下,由于血液的大量流失,凝血因子也会相应减少,导致APTT延长,且限制性输血治疗的目的在于通过输注适量的血液制品,补充患者体内缺失的凝血因子,从而改善凝血功能,缩短APTT<sup>[14]</sup>。然而,输血本身也可能带来一定的风险,如输血反应、免疫抑制等,因此,在输血治疗过程中需要深入了解输血指征,避免不必要的输血<sup>[15]</sup>。其次,限制性输血治疗的目的之一就是通过输注红细胞,提高患者的Hb水平,改善贫血状况。最后,当消化道出血时,由于凝血因子的消耗和纤溶系统的激活,TEG参数可能会发生变化,而限制性输血治疗可以通过补充凝血因子和血小板等血液成分,改善凝血功能,从而影响TEG参数。此外,本次研究发现,两组的治疗疗效无差异,且观察组(3.22%)的不良反应发生率低于对照组(13.33%),说明限制性输血具有理想的临床疗效,且具有一定的安全性。

综上所述,相较于开放性输血,限制性输血可明显改善消化道出血患者APTT、Hb水平、TEG参数,降低不良反应发生率,且治疗疗效更佳。

### 参考文献

- [1] 李素娟,李琴,范国荣,等. 1例透析患者经皮冠状动脉介入治疗后消化道出血的药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(12): 848-852.
- [2] 高向阳,杨忠思. 急性上消化道出血患者临床输血策略研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(28): 91-94.
- [3] 李英,张琳,于欣,等. 限制性输血与开放性输血对肝硬化上消化道出血患者血清凝血因子及预后的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(7): 603-605.
- [4] 高向阳,杨忠思. 急性上消化道出血患者临床输血策略研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(28): 91-94.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会急诊医学分会,全军急救医学专业委员会,等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(1): 15-24.
- [6] 郑优娜. 泮托拉唑与注射用凝血酶联合生长抑素治疗急性上消化道出血的疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(2): 220-222.
- [7] 高谢琼,张小军. 不同剂量生长抑素联合内镜下套扎术治疗肝硬化合并消化道出血的疗效及对凝血功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(24): 3693-3697.
- [8] 姜蕾,郝蒙蒙,王璐璐,等. 限制性输血策略与开放性输血策略对髋关节手术患者预后影响的Meta分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(10): 1067-1073.
- [9] 范玥,张明燃,姜天华. 限制性与非限制性输血疗法在早产儿贫血治疗中的应用对比观察[J]. 山东医药, 2021, 61(15): 69-72.
- [10] Poirier BF, Robinson M, Tiefenbacher S, et al. Assay Interference By Emicizumab in Aptt and Chromogenic Based FVIII: C and Inhibitor Assays[J]. Blood, 2020, 136(1): 20-20.
- [11] Chang JY, Lee JS, Kim BJ, et al. Influence of Hemoglobin Concentration on Stroke Recurrence and Composite Vascular Events[J]. Stroke, 2020, 51(4): 1309-1312.
- [12] 庞辉,王小影,张健. 血栓弹力图联合血小板计数用于指导创伤性失血患者血浆输注中的临床效果[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(9): 1595-1598.
- [13] 黄伟,齐峰,高莉莉,等. 限制性输血与开放性输血对急性上消化道出血患者凝血功能,血液流变学及预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(22): 4382-4386.
- [14] 巴芳芳,张冰,徐岩. 限制性输血与开放性输血对消化道出血患者凝血功能、电解质平衡的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(2): 61-64.
- [15] 王莹,李志静,殷翔. 大量输血对老年严重创伤患者凝血功能和电解质平衡的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(12): 1887-1891.

# 非糖尿病急性心肌梗死患者应激性高血糖的危险因素分析及 LDL-C/HDL-C 比值的预测效能

梁伟霄\* 郭凤娟 陈要起 杨晔娟 刘雨

**【摘要】目的** 探讨非糖尿病急性心肌梗死(AMI)患者应激性高血糖(SHG)的危险因素及低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C/HDL-C)比值的预测效能。**方法** 选取2021年10月至2023年10月邢台市中心医院收治的126例非糖尿病AMI患者作为研究对象,根据是否发生SHG分为SHG组( $n=32$ )、非SHG组( $n=94$ )。检测两组LDL-C、HDL-C水平,并计算这两项指标的比值;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨非糖尿病AMI患者SHG的影响因素;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估LDL-C/HDL-C比值对非糖尿病AMI患者SHG的预测价值。**结果** SHG组年龄 $\geq 60$ 岁所占比例、Killip心功能分级 $\geq$ Ⅲ级所占比例、空腹血糖(FBG)、LDL-C、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、N末端-B型脑钠肽(Nt-proBNP)水平均高于非SHG组,HDL-C、左心室射血分数(LVEF)水平低于非SHG组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。年龄 $\geq 60$ 岁、Killip心功能分级 $\geq$ Ⅲ级、LDL-C水平高、Nt-proBNP水平高是非糖尿病AMI患者SHG的独立危险因素( $P<0.05$ )。LDL-C/HDL-C比值预测非糖尿病AMI患者SHG的曲线下面积(AUC)(95% CI)为0.857(0.805~0.909),截点值为3.23,特异度为0.659,灵敏度为0.915。高LDL-C/HDL-C比值组SHG发生率高于低LDL-C/HDL-C比值组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 非糖尿病AMI患者SHG的发生受到年龄、Killip心功能分级等多种因素的影响;LDL-C/HDL-C比值与非糖尿病AMI患者SHG密切相关,可作为潜在的预测标记物。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 应激性高血糖; 危险因素; LDL-C/HDL-C 比值

## Risk factors of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction and predictive efficacy of LDL-C/HDL-C ratio

LIANG Weixiao\*, GUO Fengjuan, CHEN Yaoqi, YANG Yejuan, LIU Yu

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

**【ABSTRACT】Objective** To explore the risk factors of stress hyperglycemia (SHG) in non-diabetic cases with acute myocardial infarction (AMI) and the predictive efficacy of low-density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol (LDL-C/HDL-C) ratio. **Methods** 126 non-diabetic AMI cases from October 2021 to October 2023 were selected and divided into two groups: the SHG group ( $n=32$ ) and the non-SHG group ( $n=94$ ) based on the occurrence of SHG. Levels of LDL-C and HDL-C were measured using an automatic biochemical analyzer, and the ratio of these two indicators was calculated. Factors influencing SHG in the non-diabetic patients with AMI were explored through binary logistic stepwise regression analysis. The predictive value of the LDL-C/HDL-C ratio for SHG in the non-diabetic cases with AMI was evaluated using ROC analysis. **Results** The proportion of individuals aged  $\geq 60$  years old in the SHG group, as well as the proportion of those with Killip cardiac function grade  $\geq$  Ⅲ, fasting blood glucose (FBG), LDL-C, cardiac troponin I (cTnI), and N-terminal B-type brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) levels, were higher than those in the non-SHG group ( $P<0.05$ ). Conversely, the levels of HDL-C and left ventricular ejection fraction (LVEF) were lower in the SHG group compared to the non-SHG group ( $P<0.05$ ). Factors such as age  $\geq 60$  years old, Killip cardiac function grade  $\geq$  Ⅲ, high LDL-C level and high Nt-proBNP level were identified as independent risk factors for SHG in the non-diabetic AMI cases ( $P<0.05$ ). The LDL-C/HDL-C ratio was found to predict the area under the curve (AUC) (95%CI) of SHG in non-diabetic AMI cases to be 0.857 (0.805 - 0.909), with a cut-off

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191676);邢台市科学技术项目(2020ZC305)

作者单位:邢台市中心医院心内科,河北,邢台 054000

\*通信作者:梁伟霄, E-mail: 15613958508@163.com



point of 3.23, a specificity of 0.659, and a sensitivity of 0.915. The incidence of SHG was significant higher in the in high LDL-C/HDL-C ratio group compared to the low LDL-C/HDL-C ratio group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The incidence of SHG in non-diabetic AMI patients is influenced by age, Killip cardiac function grade, and other factors. The LDL-C/HDL-C ratio is strongly correlated with SHG in non-diabetic AMI patients and may service as a valuable predictive marker.

**[KEY WORDS]** Acute myocardial infarction; Stress hyperglycemia; Risk factors; LDL-C/HDL-C ratio

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床常见的心血管急症, 该病的发展速度非常快, 就医不及时容易造成患者残疾或死亡<sup>[1]</sup>。在强烈的应激时, 非糖尿病患者出现血糖突然升高的现象被称为应激性高血糖 (stress hyperglycemia, SHG)<sup>[2]</sup>。与单纯 AMI 患者相比, 合并 SHG 患者的病情更加复杂和严重, 预后不良的风险也往往比较高。因此, 早期识别非糖尿病 AMI 患者 SHG 至关重要。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) 比值是一种以 LDL-C 水平除以 HDL-C 水平表示的新型标记物, 与动脉粥样硬化的形成密切相关。既往文献报道<sup>[3-4]</sup>, LDL-C/HDL-C 比值在急性脑梗死、冠心病等心脑血管疾病的诊断和预后评估中有着较高的应用价值。本研究主要探讨非糖尿病 AMI 患者 SHG 的危险因素及 LDL-C/HDL-C 比值的预测效能, 旨在为临床诊疗提供参考依据, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 10 月至 2023 年 10 月邢台市中心医院收治的 126 例非糖尿病 AMI 患者作为研究对象, 根据是否发生 SHG 分为 SHG 组 ( $n=32$ )、非 SHG 组 ( $n=94$ )。纳入标准: ①入组患者的年龄均在 18 岁及以上; ②AMI<sup>[5]</sup>符合相关诊断标准, 并经影像学检查首次确诊者; ③SHG<sup>[6]</sup>符合相关诊断标准: 没有糖尿病史, 入院时糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)  $<6.5\%$ , 入院后有 2 次空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)  $\geq 6.1$  mmol/L; ④家属愿意配合本次研究, 并签署书面同意书。排除标准: ①合并其他影响“LDL-C/HDL-C 比值”测定的因素 (慢性肾功能衰竭、严重贫血、长期使用  $\beta$  受体阻滞剂等); ②合并异常的精神系统相关疾病、良恶性肿瘤、颅脑损伤等其他威胁生命的疾病者; ③由药物、高热、甲状腺功能亢进症等其他原因引起的血糖异常升高; ④病历档案缺失以及不愿意配合本次研究者。本研究经

院医学伦理委员审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

查询病历收集患者人口学资料 (性别、年龄、吸烟史等)、疾病相关资料 (发病至球囊扩张时间、冠脉病变支数、Killip 心功能分级)、实验室资料 [白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet count, PLT)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、N 末端-B 型脑钠肽 (N-terminal-B type brain natriuretic peptide, Nt-proBNP) 等]。

#### 1.2.2 实验室指标检测

非糖尿病 AMI 患者入院第二天清晨, 经外周静脉采集 4 mL 空腹静脉血样标本, 在转速 3 200 r/min、离心半径 10 cm 的条件下加速离心 15 min, 然后将上层清液分离并保存于冰箱内待检, 采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪及配套试剂盒检测 LDL-C、HDL-C 水平, 并计算这两项指标的比值, 计算方法如下: LDL-C/HDL-C 比值 = LDL-C/HDL-C。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 行  $t$  检验; 计数资料用  $n(\%)$  描述, 行  $\chi^2$  检验; 采用二分类 Logistic 逐步回归分析探讨非糖尿病 AMI 患者 SHG 的影响因素; 采用受试者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 LDL-C/HDL-C 比值对非糖尿病 AMI 患者 SHG 的预测价值。  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

SHG 组年龄  $\geq 60$  岁所占比例、Killip 心功能分级  $\geq$  III 级所占比例、FBG、LDL-C、cTnI、Nt-proBNP 水平均高于非 SHG 组, HDL-C、LVEF 水平低于非 SHG 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

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

| 维度                   | 非 SHG 组<br>(n=94) | SHG 组<br>(n=32) | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|----------------------|-------------------|-----------------|--------------|--------|
| 性别                   |                   |                 |              |        |
| 男                    | 49(52.13)         | 15(46.88)       | 0.264        | 0.608  |
| 女                    | 45(47.87)         | 17(53.12)       |              |        |
| 年龄                   |                   |                 |              |        |
| <60 岁                | 36(38.30)         | 3(9.38)         | 9.344        | 0.002  |
| ≥60 岁                | 58(61.70)         | 29(90.62)       |              |        |
| 吸烟史                  | 39(41.49)         | 12(37.50)       | 0.158        | 0.691  |
| 高血压史                 | 31(32.98)         | 12(37.50)       | 0.217        | 0.641  |
| 冠心病家族史               | 7(7.45)           | 3(9.38)         | 0.121        | 0.727  |
| 发病至球囊扩张<br>时间(h)     | 5.76±1.13         | 5.82±1.15       | 0.258        | 0.797  |
| 冠脉病变支数               |                   |                 |              |        |
| <2 支                 | 21(22.34)         | 9(28.13)        | 0.440        | 0.507  |
| ≥2 支                 | 73(77.66)         | 23(71.87)       |              |        |
| Killip 心功能分级         |                   |                 |              |        |
| <Ⅲ级                  | 57(60.34)         | 12(37.50)       | 5.159        | 0.023  |
| ≥Ⅲ级                  | 37(39.36)         | 20(62.50)       |              |        |
| WBC( $\times 10^9$ ) | 9.12±1.45         | 8.79±1.21       | 1.157        | 0.250  |
| Hb(g/L)              | 126.25±13.77      | 136.11±13.63    | 0.050        | 0.960  |
| PLT( $\times 10^9$ ) | 229.36±24.82      | 221.04±24.35    | 1.646        | 0.102  |
| FBG(mmol/L)          | 4.47±0.63         | 8.25±1.23       | 22.465       | <0.001 |
| 总胆固醇(mmol/L)         | 5.16±0.77         | 5.42±0.81       | 1.628        | 0.106  |
| 甘油三酯(mmol/L)         | 1.79±0.14         | 1.84±0.16       | 1.682        | 0.095  |
| LDL-C(mmol/L)        | 3.16±0.23         | 4.02±0.34       | 16.046       | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L)        | 1.18±0.11         | 0.98±0.06       | 9.784        | <0.001 |
| cTnI( $\mu$ g/mL)    | 23.55±3.26        | 28.09±3.71      | 6.566        | <0.001 |
| LVEF(%)              | 51.06±5.61        | 46.17±5.13      | 4.349        | <0.001 |
| Nt-proBNP(pg/mL)     | 858.64±142.37     | 1 269.19±184.31 | 13.032       | <0.001 |

## 2.2 非糖尿病 AMI 患者 SHG 的多因素回归分析

将非糖尿病 AMI 患者是否发生 SHG 作为因变量(否=0;是=1),将表1中比较有差异指标作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,年龄≥60 岁、Killip 心功能分级≥Ⅲ级、LDL-C 水平高、Nt-proBNP 水平高是非糖尿病 AMI 患者 SHG 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

## 2.3 LDL-C/HDL-C 比值对非糖尿病 AMI 患者 SHG 的预测价值

绘制 ROC 曲线,LDL-C/HDL-C 比值预测非糖尿病 AMI 患者 SHG 的曲线下面积(area under

curve,AUC)(95% CI)为 0.857(0.805~0.909),截点值为 3.23,特异度为 0.659,灵敏度为 0.915。根据 LDL-C/HDL-C 比值的截点值分为低 LDL-C/HDL-C 比值组( $<3.23, n=79$ )、高 LDL-C/HDL-C 比值组( $\geq 3.23, n=47$ )。见图1。

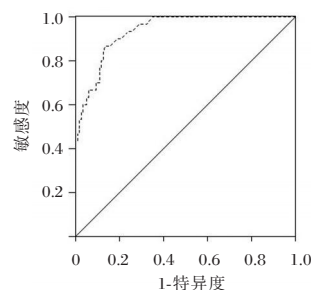


图1 ROC 曲线

## 2.4 不同 LDL-C/HDL-C 比值水平非糖尿病 AMI 患者 SHG 比较

高 LDL-C/HDL-C 比值组 SHG 发生率高于低 LDL-C/HDL-C 比值组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同 LDL-C/HDL-C 比值水平非糖尿病 AMI 患者 SHG 比较 [n(%)]

| 组别                | n  | SHG       |           |
|-------------------|----|-----------|-----------|
|                   |    | 有         | 无         |
| 低 LDL-C/HDL-C 比值组 | 79 | 11(13.92) | 68(86.08) |
| 高 LDL-C/HDL-C 比值组 | 47 | 21(44.68) | 26(55.32) |
| $\chi^2$ 值        |    | 14.713    |           |
| P 值               |    | <0.001    |           |

## 3 讨论

AMI 是一种心血管疾病,发病后体内原有的稳态易遭到破坏,其中由糖代谢紊乱引起的 SHG 比较常见<sup>[7]</sup>。对非糖尿病 AMI 患者而言,并发 SHG 后不仅会提高主要不良心血管事件的发生率,还会增加患者死亡的风险<sup>[8]</sup>。因此,早期识别非糖尿病 AMI 患者 SHG 的高风险人群,并采取有效的预防和控制措施非常重要。

表2 非糖尿病 AMI 患者 SHG 的多因素回归分析

| 变量           | 赋值                                      | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI) 值        | P 值    |
|--------------|-----------------------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 年龄           | <60 岁=0;≥60 岁=1                         | 0.729     | 0.192 | 14.416          | 2.073(1.423~3.020) | <0.001 |
| Killip 心功能分级 | <Ⅲ级=0;≥Ⅲ级=1                             | 0.833     | 0.198 | 17.699          | 2.300(1.560~3.391) | <0.001 |
| FBG          | <6.36 mmol/L=0;≥6.36 mmol/L=1           | 0.564     | 0.302 | 3.488           | 1.758(0.972~3.177) | 0.062  |
| LDL-C        | <3.59 mmol/L=0;≥3.59 mmol/L=1           | 1.124     | 0.221 | 25.867          | 3.077(1.955~4.745) | <0.001 |
| HDL-C        | <1.08 mmol/L=0;≥1.08 mmol/L=1           | -0.624    | 0.322 | 3.755           | 0.536(0.285~1.007) | 0.053  |
| cTnI         | <25.82 $\mu$ g/mL=0;≥25.82 $\mu$ g/mL=1 | 0.449     | 0.241 | 3.471           | 1.567(0.977~2.513) | 0.062  |
| LVEF         | <48.62%=0;≥48.62%=1                     | -0.601    | 0.315 | 3.640           | 0.548(0.296~1.017) | 0.056  |
| Nt-proBNP    | <1 063.92 pg/mL=0;≥1 063.92 pg/mL=1     | 0.996     | 0.229 | 18.917          | 2.707(1.728~4.241) | <0.001 |

本研究发现,年龄 $\geq 60$ 岁、Killip 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级、LDL-C 水平高、Nt-proBNP 水平高是非糖尿病 AMI 患者 SHG 的独立危险因素,与既往研究结果相符<sup>[9]</sup>。年龄 $\geq 60$ 岁的患者发生 SHG 风险更高,这是因为随着年龄增长,身体各器官和组织的功能减退,机体对血糖的调节能力也会逐渐下降,导致糖耐量减低,从而引发 SHG。Killip 心功能分级 $\geq$ Ⅲ级患者的心功能损害比较严重,可使交感神经功能异常增强和内分泌功能失调,刺激大量的应激激素分泌并释放进入血液,导致肝糖原分解、糖异生加强,从而引起血糖异常升高<sup>[10]</sup>。LDL-C 高水平患者 SHG 发生率高于 LDL-C 低水平患者,考虑与 LDL-C 水平升高导致内皮功能障碍,无法从血液中摄取葡萄糖有关。Nt-proBNP 是评价心功能受损程度的参数,AMI 发生之后其合成与分泌明显增加。高 Nt-proBNP 水平提示 AMI 患者心功能损伤较严重,可造成血浆游离脂肪酸大量堆积,增加心肌耗氧量,加重氧化应激反应<sup>[11]</sup>。而氧化应激是 AMI 后 SHG 的病理机制,所以认为 Nt-proBNP 水平高的患者更容易发生 SHG。

LDL-C/HDL-C 比值是一种复合指标,能够减少单一指标波动带来的不确定性,提供更全面、客观的信息,从而提高预测准确性。LDL-C/HDL-C 比值是基于 LDL-C、HDL-C 构建的新型标记物,可用于评价动脉粥样硬化进程<sup>[12]</sup>。本研究发现,高 LDL-C/HDL-C 比值组 SHG 发生率高于低 LDL-C/HDL-C 比值组,提示高 LDL-C/HDL-C 比值与非糖尿病 AMI 患者 SHG 的风险增加有关。高 LDL-C/HDL-C 比值表示 LDL-C 水平升高,而 HDL-C 水平降低,说明患者体内存在脂质代谢紊乱,此时大量有毒的脂质在体内过度堆积,促进脂肪分解,导致循环中游离脂肪酸的含量明显升高。而游离脂肪酸与胰岛素受体结合之后,可破坏胰岛  $\beta$  细胞的结构和功能,诱发胰岛素抵抗,从而引起血糖异常升高<sup>[13]</sup>。同时,高 LDL-C/HDL-C 比值说明体内胆固醇的转运过程受阻,大量胆固醇沉积于血管壁,可破坏内皮细胞功能。而内皮功能障碍是 AMI 后 SHG 的病理机制<sup>[14]</sup>,内皮功能损伤之后无法从血液中摄取葡萄糖,引起血糖异常升高。进一步 ROC 曲线分析发现,LDL-C/HDL-C 比值预测非糖尿病 AMI 患者 SHG 的 AUC (95% CI) 为 0.857 (0.805~0.909),特异度为 0.659,灵敏度为 0.915。结果说明 LDL-C/HDL-C 比值可作为预测非糖尿病 AMI 患者

SHG 的重要标记物,可通过监测其水平变化来评估 SHG 情况。

综上所述,非糖尿病 AMI 患者 SHG 的发生受到年龄、Killip 心功能分级等多种因素的影响;LDL-C/HDL-C 比值与非糖尿病 AMI 患者 SHG 密切相关,可作为潜在的预测标记物。

## 参考文献

- [1] 何力,秦超毅,石峻,等.急性心肌梗死大鼠心肌细胞内质网应激和线粒体损伤的研究[J].四川大学学报(医学版),2020,51(3):350-354.
- [2] 刘步云,王微,李彩艳,等.不同阿替普酶剂量静脉溶栓对伴应激性高血糖的急性脑梗死患者预后的影响[J].实用医院临床杂志,2023,20(5):119-122.
- [3] 金纪伟,葛冰磊,杨凤,等.血清 Lp-PLA2 和 LDL-C/HDL-C 比值与 ACI 患者颈动脉粥样斑块稳定性关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1281-1284.
- [4] Sun T, Chen M, Shen H, et al. Predictive value of LDL/HDL ratio in coronary atherosclerotic heart disease [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1):273.
- [5] 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.
- [6] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(1):13-28.
- [7] 乔燕燕,汪昭君.慢性完全闭塞病变对接受急诊介入治疗 AMI 患者疗效及远期预后的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(1):18-21.
- [8] Çakır A, Akyol PY, et al. The effect of stress hyperglycemia seen in acute ST-segment elevation in myocardial infarction on in-hospital mortality [J]. Ir J Med Sci, 2023, 192(3):1109-1114.
- [9] 张建维,赵迎新,周玉杰,等.行急诊冠状动脉介入治疗的非糖尿病急性心肌梗死患者发生应激性高血糖的预测因素及其对预后的影响[J].心肺血管病杂志,2020,39(11):1319-1322.
- [10] 李其华,陈宇,易秋艳,等.糖化血红蛋白控制达标的急性心肌梗死患者发生应激性高血糖危险因素分析和风险预测模型构建[J].山东医药,2022,62(27):11-14.
- [11] Wang L, Wang C, Lang JC, et al. The relative and combined ability of stress hyperglycemia ratio and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict all-cause mortality in diabetic patients with multivessel coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1):93.
- [12] 张萌,刘海颖,齐畅.血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C 及 sLOX-1 水平与老年急性脑梗死的相关性研究[J].临床误诊误治,2024,37(1):83-88.
- [13] 杨浩,崔博豪,胡青林,等.LDL-C 与急性心肌梗死合并应激性高血糖相关风险分析[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(3):297-299.
- [14] 马瑞聪,丁彦春.急性心肌梗死后应激性高血糖的研究进展[J].心血管病学进展,2023,44(3):198-202.



## 血清CA199、CEA与非酒精性脂肪肝的相关性

杜雪冰<sup>1</sup> 朱晓东<sup>1\*</sup> 王红艳<sup>2</sup> 刘焘<sup>1</sup> 钱芳<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者血清中癌抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)水平,明确其对NAFLD的诊断及对肝功能的影响。**方法** 选取2022年1月至2023年12月首都医科大学附属北京天坛医院收治的104例NAFLD患者为NAFLD组,选取同期80名正常健康体检者作为对照组。采用全自动化学发光免疫分析法检测两组CA199、CEA水平;采用Pearson法分析CA199、CEA的相关性以及二者与ALT、 $\gamma$ -GT、AST的相关性;绘制ROC曲线分析CA199、CEA对NAFLD的诊断价值;采用Logistic回归分析影响NAFLD发生的多因素。**结果** NAFLD组TG、TC、LDL-C、血糖水平均显著高于对照组,HDL-C水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NAFLD组血清CA199、CEA水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),CA199、CEA二者水平具有正相关关系( $P<0.05$ );ROC曲线显示,CA199、CEA二者联合诊断的AUC高于两指标单独诊断的AUC值( $P<0.05$ );NAFLD组ALT、 $\gamma$ -GT、AST水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清CA199、CEA水平与ALT、 $\gamma$ -GT、AST均呈正相关( $P<0.05$ )。TC( $OR=2.152$ )、CA199( $OR=2.644$ )、CEA( $OR=4.154$ )水平均是NAFLD发生的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** NAFLD患者血清中CA199、CEA水平显著升高,二指标与肝功能密切相关,对NAFLD诊断具有一定的临床价值。

**【关键词】** 非酒精性脂肪肝;癌抗原199;癌胚抗原;肝功能

### Serum CA199 and CEA levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease and their value in diagnosis and liver function assessment

DU Xuebing<sup>1</sup>, ZHU Xiaodong<sup>1\*</sup>, WANG Hongyan<sup>2</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, QIAN Fang<sup>2</sup>

(1. Department of Medical Records, 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100160)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the serum levels of cancer antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and to clarify their effects on the diagnosis of NAFLD and liver function. **Methods** A total of 104 patients with NAFLD were admitted to Beijing Tiantan Hospital Affiliated with Capital Medical University from January 2022 to December 2023 and selected as the NAFLD group. Additionally, 80 normal healthy subjects during the same period were chosen as the control group. The levels of CA199 and CEA were detected using automatic chemiluminescence immunoassay. The correlations between CA199, CEA, ALT,  $\gamma$ GT and AST were analyzed using the Pearson method. An ROC curve was created to assess the diagnostic value of CA199 and CEA in NAFLD. Multiple factors influencing the occurrence of NAFLD were analyzed using logistic regression. **Results** TG, TC, LDL-C, and blood glucose levels in the NAFLD group were significantly higher than those in the control group, while HDL-C levels were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Serum CA199 and CEA levels in the NAFLD group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was also a positive correlation between CA199 and CEA levels ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC value of combined CA199 and CEA diagnosis was higher

基金项目:北京市科技计划项目(Z202300002010015)

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院病案科,北京 100160

2.首都医科大学附属北京天坛医院检验科,北京 100160

\*通信作者:朱晓东, E-mail: 2502071520@qq.com

than that of CA199 and CEA alone ( $P<0.05$ ). ALT,  $\gamma$ -GT, and AST levels in the NAFLD group were significantly increased compared to the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Serum CA199 and CEA levels were positively correlated with ALT,  $\gamma$ -GT, and AST levels ( $P<0.05$ ). It was determined that TC ( $OR=2.152$ ), CA199 ( $OR=2.644$ ) and CEA ( $OR=4.154$ ) levels were all influential factors in the occurrence of NAFLD ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of CA199 and CEA were significantly higher in patients with NAFLD. These two indicators were closely related to liver function, and had clinical value in diagnosing NAFLD.

**[KEY WORDS]** Nonalcoholic fatty liver; Cancer antigen 199; Carcinoembryonic antigen; Liver function

肝脏是参与能量调节的关键器官,但肝脏只储存少量能量,即一些以糖原形式存在的碳水化合物,而不是脂肪<sup>[1]</sup>。非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种由于肝脏细胞内大量脂肪的生成而造成的脂肪肝疾病<sup>[2]</sup>。NAFLD常与高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、2型糖尿病等并存,是一种代谢综合征<sup>[2]</sup>。此病的发生与不良的生活习惯、代谢紊乱以及遗传等因素有关,严重威胁患者身体健康,易发展为不可逆的肝纤维化,甚至导致肝癌的形成。因此,寻找与NAFLD有关的指标对临床研究有重要价值。癌抗原199(cancer antigen 199, CA199)主要用于胆管癌、胰腺癌、结直肠癌、胃癌等消化系统肿瘤的辅助诊断、疗效监测和预后评估<sup>[3]</sup>。当胰腺外分泌功能受损时,CA199水平显著升高<sup>[4]</sup>。临床上癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)多用于诊断恶性肿瘤,见于腺癌、肺癌等,然而,其在动脉粥样硬化、肝功能异常等非肿瘤患者血清中也呈高表达状况<sup>[5]</sup>。NAFLD是由于脂质过氧化造成的肝脏慢性炎症,而CA199、CEA也与慢性炎症有关<sup>[6]</sup>。对此,本研究将探讨在NAFLD患者血清CA199、CEA的表达水平的情况,以期在NAFLD的研究提供新的临床依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2022年1月至2023年12月首都医科大学附属北京天坛医院收治的104例NAFLD患者为NAFLD组,其中男性64/104(61.54%),女性40/104(38.46%),年龄32-55( $46.50\pm 5.74$ )岁,身体质量指数(body mass index, BMI)( $24.56\pm 3.66$ ) $\text{kg/m}^2$ ,有糖尿病史31例,高血压史55例。选取同期80名正常健康体检者为对照组,其中男性50/80(62.50%),女性30/80(37.50%),年龄35~56( $45.50\pm 5.62$ )岁, BMI为( $24.34\pm 3.22$ ) $\text{kg/m}^2$ ,糖尿病史24例,高血压史44例。NAFLD患者纳入标准:①符

合非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)的要求<sup>[7]</sup>;②B超或CT检查显示脂肪肝;③患者无饮酒史。排除标准:①合并有严重传染性疾病、恶性肿瘤、长期服用激素患者;②妊娠期或者哺乳期的患者;③有肾功能异常、急性肝炎的患者。本院伦理委员会已审批通过本次研究,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本资料收集

NAFLD组患者于入院24 h内,对照组健康体检者体检当天。收集两组丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyltransferase,  $\gamma$ -GT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

#### 1.2.2 CA199、CEA水平检测

NAFLD组于入院次日清晨、对照组于体检当天清晨,抽取5 mL静脉血,以4 500 rpm速度离心18 min(离心半径为15 cm)。采用美国库尔特公司生产的Access化学发光仪分别进行CA199和CEA水平的测定。

#### 1.2.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据;符合正态分布且方差齐的连续变量以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间用单因素方差分析,进一步两两之间比较用SNK- $q$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。采用Pearson相关性分析CA199、CEA水平及二者与ALT、 $\gamma$ -GT、AST水平的相关性。采用ROC曲线分析血清CA199、CEA对NAFLD的诊断价值。采用多因素Logistic回归分析影响NAFLD发生的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

NAFLD组 HDL-C的水平显著低于对照组, TG、TC、LDL-C、HDL-C、血糖水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组年龄、BMI、糖尿病史、高血压史、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

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

| 组别                              | 对照组<br>( $n=80$ ) | NAFLD<br>( $n=104$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁)                           | 45.50±5.62        | 46.50±5.74           | 1.182        | 0.239  |
| 性别                              |                   |                      | 0.018        | 0.894  |
|                                 | 男 50(62.50)       | 64(61.54)            |              |        |
|                                 | 女 30(37.50)       | 40(38.46)            |              |        |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )   | 24.34±3.22        | 24.56±3.66           | 0.426        | 0.671  |
| 糖尿病史                            |                   |                      | 0.001        | 0.977  |
|                                 | 有 24(30.00)       | 31(29.81)            |              |        |
|                                 | 无 56(70.00)       | 73(70.19)            |              |        |
| 高血压史                            |                   |                      | 0.081        | 0.775  |
|                                 | 有 44(55.00)       | 55(52.88)            |              |        |
|                                 | 无 36(45.00)       | 49(47.12)            |              |        |
| TG( $\text{mmol}/\text{L}$ )    | 1.12±0.12         | 2.04±0.26            | 29.324       | <0.001 |
| TC( $\text{mmol}/\text{L}$ )    | 4.43±0.56         | 5.87±0.62            | 16.282       | <0.001 |
| LDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ ) | 2.56±0.27         | 3.32±0.56            | 11.176       | <0.001 |
| HDL-C( $\text{mmol}/\text{L}$ ) | 1.54±0.16         | 1.32±0.15            | 9.580        | <0.001 |
| 血糖( $\text{mmol}/\text{L}$ )    | 4.32±0.45         | 5.89±0.63            | 18.885       | <0.001 |

### 2.2 两组 CA199、CEA 水平比较

NAFLD组血清 CA199、CEA的水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组 CA199、CEA 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | $n$ | CA199( $\text{ku}/\text{L}$ ) | CEA( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) |
|--------|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| NAFLD组 | 104 | 43.32±6.65                    | 6.25±1.88                     |
| 对照组    | 80  | 35.25±4.25                    | 4.05±1.02                     |
| $t$ 值  |     | 9.466                         | 9.448                         |
| $P$ 值  |     | <0.001                        | <0.001                        |

### 2.3 NAFLD 患者 CA199 和 CEA 水平的相关性

相关性分析显示,血清中 CA199 与 CEA 水平呈正相关( $r=0.484$ ,  $P<0.001$ )。

### 2.4 血清 CA199 和 CEA 评估 NAFLD 的诊断价值

ROC 曲线显示, CA199 和 CEA 诊断 NAFLD 发生的 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.823 (95%CI: 0.788~0.904) 和 0.848 (95%CI: 0.793~0.905), 截断值分别为 39.419 ku/L 和 4.785  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 敏感度分别为 0.75 和 0.82, 特异性分别为 0.90 和 0.78。两者联合诊断 NAFLD 的 AUC 为 0.901 (95%CI: 0.855~0.947), 其敏感度、特异性分别为 0.72 和 0.94, 其中二者联合诊断的 AUC 高于 CA199 和 CEA 单独诊断的 AUC 值

( $Z=1.258$ ,  $P<0.001$ ;  $Z=2.244$ ,  $P<0.001$ )。见图1。

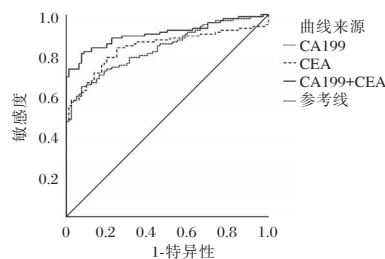


图1 ROC 曲线图

### 2.5 两组肝功能水平比较

NAFLD组 ALT、 $\gamma$ -GT、AST 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组肝功能水平比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ , U/L]

| 组别     | $n$ | ALT         | $\gamma$ -GT | AST        |
|--------|-----|-------------|--------------|------------|
| NAFLD组 | 104 | 88.76±10.39 | 72.08±10.26  | 68.98±8.34 |
| 对照组    | 80  | 35.98±4.32  | 26.88±3.05   | 25.67±3.02 |
| $t$ 值  |     | 42.666      | 38.108       | 44.247     |
| $P$ 值  |     | <0.001      | <0.001       | <0.001     |

### 2.6 NAFLD 患者 CA199 和 CEA 水平与肝功能的相关性

相关性分析显示,血清中 CA199、CEA 的表达水平与 ALT、 $\gamma$ -GT、AST 均呈正相关( $P<0.05$ )。见表4。

表4 NAFLD 患者 CA199 和 CEA 水平与肝功能的相关性

| 指标           | CA199 |        | CEA   |        |
|--------------|-------|--------|-------|--------|
|              | $r$ 值 | $P$ 值  | $r$ 值 | $P$ 值  |
| ALT          | 0.361 | <0.001 | 0.328 | 0.010  |
| $\gamma$ -GT | 0.341 | 0.008  | 0.384 | <0.001 |
| AST          | 0.312 | 0.012  | 0.387 | <0.001 |

### 2.7 影响 NAFLD 发生的多因素 Logistic 回归分析

将 NAFLD 是否发生(是=1, 否=0)纳入因变量, TG、TC、LDL-C、HDL-C、血糖、CA199、CEA 水平的具体值纳入自变量。经过分析,发现 TC( $OR=2.152$ )、CA199( $OR=2.644$ )、CEA( $OR=4.154$ ) 水平均是 NAFLD 发生的影响因素( $P<0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

随着当今社会饮食习惯的变化, NAFLD 的患病人数也日益增多, 并呈现逐年升高的趋势<sup>[8]</sup>。超过 15% 的 NAFLD 患者会出现肝纤维化, 最后发展成肝硬化, 严重威胁患者的生命健康<sup>[9]</sup>。寻找与 NAFLD 相关的生物标志物, 了解其与 NAFLD 的关系尤为重要。



表5 影响NAFLD发生的多因素 Logistic 回归分析

| 变量    | 赋值                                         | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95% CI)值        | P 值    |
|-------|--------------------------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| TG    | <2.04 mmol/L=0, $\geq$ 2.04 mmol/L=1       | 0.558     | 0.326 | 2.929           | 1.747(0.922~3.310) | 0.087  |
| TC    | <5.87 mmol/L=0, $\geq$ 5.87 mmol/L=1       | 0.766     | 0.365 | 4.409           | 2.152(1.052~4.401) | 0.036  |
| LDL-C | <3.3 2mmol/L=0, $\geq$ 3.32 mmol/L=1       | 0.793     | 0.487 | 2.651           | 2.210(0.851~5.740) | 0.103  |
| HDL-C | $\geq$ 1.32 mmol/L=0, <1.32 mmol/L=1       | -0.158    | 0.214 | 0.544           | 0.854(0.561~1.299) | 0.461  |
| 血糖    | <5.89 mmol/L=0, $\geq$ 5.89 mmol/L=1       | 1.083     | 0.577 | 3.524           | 2.954(0.953~9.153) | 0.060  |
| CA199 | <43.32 ku/L=0, $\geq$ 43.32 ku/L=1         | 0.972     | 0.135 | 51.871          | 2.644(2.029~3.445) | <0.001 |
| CEA   | <6.25 $\mu$ g/L=0, $\geq$ 6.25 $\mu$ g/L=1 | 1.424     | 0.231 | 38.005          | 4.154(2.641~6.533) | <0.001 |

CA199并非肿瘤细胞特有,许多良性疾病中如肝炎、胰腺炎中也存在表达<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,在肝硬化患者中,肝细胞或肝组织变性坏死,使得某些肿瘤标志物进入血液中,血清中CA199的水平显著升高。原发性肝癌患者血清中的CA199水平比正常健康者高<sup>[12]</sup>。研究表明<sup>[13]</sup>,和正常健康人相比,肝胆胰疾病患者血清中CA199的表达水平显著升高,CA199对肝胆胰疾病具有一定的辅助诊断价值。本次研究表明,与对照组相比,NAFLD组患者血清中CA199水平显著提高,表明CA199可能在NAFLD发生过程中呈高表达状况,与上述研究结果基本类似。分析可能原因为:炎症可激活细胞内的信号通路,调控基因转录和翻译,影响CA199的表达,造成NAFLD发生<sup>[13]</sup>。

CEA是一种糖蛋白分子。研究表明<sup>[14]</sup>,与正常健康体检者相比,NAFLD患者CEA水平显著升高;随着肝脏脂肪的损伤程度升高,CEA的水平升高,CEA可能是NAFLD的独立危险因素。CEA通过刺激肝脏细胞来增加促炎性细胞因子的产生,而炎症反应在NAFLD中发挥了重要的作用<sup>[15]</sup>。本次研究显示,NAFLD组患者血清中CEA水平较对照组显著升高,与上述研究结果相同,提示NAFLD患者血清中CEA表达异常。推测其原因可能是:炎症介质的释放和肝细胞的受损可能会影响肝脏细胞的代谢和蛋白质合成过程,紊乱的肝脏微环境可能导致CEA的异常分泌<sup>[16]</sup>。

NAFLD组TG、TC、LDL-C、血糖的水平均显著高于对照组,HDL-C的水平显著低于对照组,表明NAFLD患者存在血糖、血脂紊乱。NAFLD患者血清CA199、CEA水平具有正相关关系,表明二者共同参与NAFLD的发生。ROC曲线显示,二者联合诊断的AUC高于CA199和CEA单独诊断的AUC值,提示联合检测能够提高对NAFLD的诊断效能,临床上有望将CA199和CEA作为NAFLD的诊断生物标志物。ALT、 $\gamma$ -GT、AST的水平可以

反映肝功能的损伤程度,ALT、 $\gamma$ -GT、AST主要存在于组织细胞中,肝脏细胞若出现损伤情况,ALT、 $\gamma$ -GT、AST的水平会升高<sup>[17]</sup>。本研究中,ALT、 $\gamma$ -GT、AST的水平较对照组相比均显著升高,表明肝脏脂质代谢紊乱,可造成肝功能损害,导致转氨酶升高。血清中CA199、CEA水平与ALT、 $\gamma$ -GT、AST均呈正相关关系,提示CA199、CEA参与调控NAFLD患者肝功能。进一步研究发现,TC、CA199、CEA水平均是NAFLD发生的影响因素,表明CA199、CEA与NAFLD发生密切相关。

综上所述,NAFLD患者血清中CA199、CEA水平显著升高,二指标表达呈正相关,对NAFLD具有一定的临床诊断价值。

## 参考文献

- [1] 张超,赵婷,戴钰辉,等.原发性肝癌TACE术后医院感染临床特征及microRNA的预测价值[J].感染炎症修复杂志,2024,34(9):1362-1365.
- [2] 张晓,张瑞,王慧,等.DPP-4抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的作用研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(1):1-4.
- [3] 李訥澧,齐晓娅.重庆地区公安人员眼病患病现状与影响因素分析[J].保健医学研究与实践,2023,20(5):18-23.
- [4] 吉文伟,魏璐璐,宋展.血清CA199、sICAM-1、CRP水平及腹部增强CT对胰腺癌的早期筛查价值[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(3):102-104.
- [5] 黄丹,朱悦,崔树娜.炎症反应指标和肿瘤标志物对子宫内膜癌手术患者预后的预测价值[J].实用临床医药杂志,2023,27(18):26-31.
- [6] 刘琳,李娅,张丹丹,等.纤维蛋白原与白蛋白比值、纤维蛋白原、D-二聚体、癌胚抗原在结肠癌中的诊断价值[J].肿瘤基础与临床,2022,35(3):194-198.
- [7] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,34(5):641-649.
- [8] 曹卫星,崔树凯,毛杰,等.研究心血管疾病合并非酒精性脂肪肝老年患者肝脾CT影像及血液生化特点[J].系统医学,2020,5(14):92-94.

(下转第66页)

# SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 在重症肺炎诊断及预后中的评估作用

赵荣 李荣 马艳琼 宋蓓\*

**【摘要】目的** 研究血清分泌性白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )对重症肺炎诊断及预后的评估作用。**方法** 选择2023年3月至2024年3月期间新疆医科大学第一附属医院收治的95例重症肺炎患者和125例普通肺炎患者分别作为研究的重症肺炎组和普通肺炎组,另取同期体检的100名健康志愿者作为对照组,比较三组血清SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 。根据重症肺炎组患者28 d的生存情况分为死亡亚组( $n=20$ )和存活亚组( $n=75$ ),比较两组间临床资料及SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ ,采用多因素logistic回归分析重症肺炎患者死亡的影响因素,采用ROC曲线分析血清SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 对重症肺炎的诊断价值及对死亡的预测价值。**结果** 三组血清SLPI水平比较为:重症肺炎组<普通肺炎组<对照组,血清IL-8、TNF- $\alpha$ 水平比较为:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );重症肺炎组中死亡亚组患者的血清SLPI水平低于存活亚组,年龄及血清CRP、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平高于存活亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );SLPI水平升高是重症肺炎患者死亡的保护因素,IL-8、TNF- $\alpha$ 水平升高是重症肺炎患者死亡的危险因素( $P<0.05$ );血清SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 对重症肺炎具有诊断价值,对重症肺炎死亡具有预测价值。**结论** 血清SLPI水平降低、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平增加与重症肺炎发生及死亡风险增加有关。

**【关键词】** 重症肺炎;分泌性白细胞蛋白酶抑制剂;白细胞介素-8;肿瘤坏死因子- $\alpha$

## Evaluation of SLPI, IL-8 and TNF- $\alpha$ in diagnosis and prognosis of severe pneumonia

ZHAO Rong, LI Rong, MA Yanqiong, SONG Bei\*

(Department of Intensive Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 839003)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the role of serum secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the diagnosis and prognosis of severe pneumonia. **Methods** A total of 95 patients with severe pneumonia and 125 patients with common pneumonia were admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from March 2023 to March 2024. They were selected as the severe pneumonia group and the common pneumonia group, respectively. Additionally, 100 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were chosen as the control group. The differences in serum levels of SLPI, IL-8, and TNF- $\alpha$  among the three groups were compared. Patients with severe pneumonia were further divided into based on their 28-day survival outcomes into a death subgroup ( $n=20$ ) and a survival subgroup ( $n=75$ ). The differences in clinical data, SLPI, IL-8, and TNF- $\alpha$  between the two groups were compared. Additionally, multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of death in patients with severe pneumonia were analyzed by multivariate logistic regression. The diagnostic value for severe pneumonia and the predictive value for death of serum SLPI, IL-8 and TNF- $\alpha$  were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of serum SLPI among the three groups were as follows: severe pneumonia group <common pneumonia group <control group. The levels of serum IL-8 and TNF- $\alpha$  followed a different trend: severe pneumonia group >common pneumonia group >control group. This difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the severe pneumonia group, the serum SLPI level in the

项目基金:“青年科研启航”专项基金项目合同书(2023YFY-QKQN-47)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院重症医学科,新疆,乌鲁木齐 839003

\*通信作者:宋蓓, E-mail: ZHAORong19870319@163.com

death subgroup was lower than that in the survival subgroup. Additionally, the levels of age, serum CRP, IL-8, and TNF- $\alpha$  were higher in the death subgroup compared to the survival subgroup, with statistical significance ( $P<0.05$ ). An elevated SLPI level was found to be a protective factor for death in patients with severe pneumonia, while elevated IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were identified as the risk factors for death in these patients ( $P<0.05$ ). Serum SLPI, IL-8, and TNF- $\alpha$  were determined to have diagnostic and predictive value for death in severe pneumonia cases. **Conclusion** The decrease in serum SLPI levels and the increase in IL-8 and TNF- $\alpha$  levels are associated with the occurrence and increased risk of death in severe pneumonia.

**[KEY WORDS]** Severe pneumonia; Secretory leucocyte protease inhibitor; Interleukin-8; Tumor necrosis factor- $\alpha$

重症肺炎是常见的呼吸系统危重症,具有较高的死亡率,及时诊断疾病、准确判断预后对指导制定诊疗方案、改善病情及预后具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。分泌性白细胞蛋白酶抑制剂(Secretory leucocyte protease inhibitor, SLPI)是气道内重要的保护基质,通过抑制弹性蛋白酶的水解活性在气道内发挥减轻炎症反应及组织损伤的作用。白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是重要的促炎细胞因子,通过促进炎症细胞在气道内浸润刺激炎症反应、引起组织损伤。研究资料显示<sup>[3-4]</sup>,血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 对慢性阻塞性肺疾病、肺部感染的病情及预后具有评估价值。本文拟在重症肺炎患者、普通肺炎患者及健康志愿者中展开研究,探索 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 在重症肺炎诊断及预后中的评估作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2023年3月至2024年3月期间新疆医科大学第一附属医院收治的95例重症肺炎患者和125例普通肺炎患者分别作为研究的重症肺炎组和普通肺炎组。纳入标准:①分别符合指南中重症肺炎和普通肺炎的诊断标准<sup>[5]</sup>;②治疗前留取血清样本待测;③临床资料完整。排除标准:①合并慢性阻塞性肺疾病、肺脓肿、支气管扩张等其他呼吸系统疾病;②合并恶性肿瘤;③合并自身免疫性疾病或正在使用免疫制剂。另取同期体检的100名健康志愿者作为对照组。

重症肺炎组中男性54例、女性41例,年龄( $57.58\pm 4.58$ )岁,体质指数( $23.42\pm 2.29$ ) $\text{kg/m}^2$ ;普通肺炎组中男性72例、女性53例,年龄( $56.61\pm 4.29$ )岁,体质指数( $22.95\pm 2.51$ ) $\text{kg/m}^2$ ;对照组中男性60例、女性40例,年龄( $56.88\pm 4.52$ )岁,体质指数( $23.13\pm 2.51$ ) $\text{kg/m}^2$ 。三组一般资料比较,差

异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经新疆医科大学第一附属医院临床伦理委员会批准,取得患者家属或志愿者本人的知情同意。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 临床资料收集

采集重症肺炎患者的临床资料,包括性别、年龄、体质指数、吸烟史、高血压史、糖尿病史,血常规仪检(BC-6000型,圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)测白细胞计数、血红蛋白水平,生化分析仪(BS-1000M型,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测白蛋白、肌酐、C反应蛋白(CRP)水平。

#### 1.2.2 血清指标检测

重症肺炎组和普通肺炎组入组时采集肘静脉血3 mL,对照组体检时采集肘静脉血3 mL,待凝血后在离心机中以转速3 000 r/m、离心半径10 cm离心10 min,分离血清,采用SLPI酶联免疫吸附法试剂盒(货号ab263890,型号96T,美国Abcam公司公司)、IL-8、TNF- $\alpha$ 酶联免疫吸附法试剂盒(货号分别为ml103387、ml077385,型号均为96T,上海酶联生物科技有限公司)对血清中SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 的水平进行测定,检测步骤由同一人员按照试剂盒说明书完成。

#### 1.2.3 预后随访

记录患者入院后28 d时的生存情况,分为死亡亚组( $n=20$ )和存活亚组( $n=75$ )。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量,采用( $\bar{x}\pm s$ )的形式表示,组间比较运用独立样本 $t$ 检验,多组间比较运用单因素方差分析、两两比较采用SNK- $q$ 检验;采用二元Logistic回归分析影响重症肺炎患者死亡的影响因素;采用ROC曲线分析重症肺炎患者死亡的预测指标。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。



## 2 结果

### 2.1 三组血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 比较

三组血清 SLPI 水平比较为:重症肺炎组<普通肺炎组<对照组,血清 IL-8、TNF- $\alpha$  水平比较为:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 三组血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | SLPI                           | IL-8                             | TNF- $\alpha$                   |
|------------|----------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 重症肺炎组      | 95       | 38.54 $\pm$ 7.31 <sup>ab</sup> | 131.60 $\pm$ 23.87 <sup>ab</sup> | 72.85 $\pm$ 15.87 <sup>ab</sup> |
| 普通肺炎组      | 125      | 44.43 $\pm$ 8.95 <sup>a</sup>  | 105.17 $\pm$ 15.99 <sup>a</sup>  | 60.00 $\pm$ 11.61 <sup>a</sup>  |
| 对照组        | 100      | 67.59 $\pm$ 9.12               | 65.97 $\pm$ 9.57                 | 38.68 $\pm$ 5.48                |
| <i>F</i> 值 |          | 323.243                        | 358.397                          | 214.003                         |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                         | <0.001                           | <0.001                          |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与普通肺炎组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 诊断重症肺炎的 ROC 曲线分析

血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  均对重症肺炎具有诊断价值( $P<0.05$ )。诊断效能见表2。血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  诊断重症肺炎的 ROC 曲线见图1。

表2 血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  诊断重症肺炎的效能

| 指标            | AUC   | 95% <i>CI</i> | <i>P</i> 值 | 截断值   | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) |
|---------------|-------|---------------|------------|-------|---------|---------|
| SLPI          | 0.775 | 0.715~0.835   | <0.001     | 41.84 | 62.40   | 84.21   |
| IL-8          | 0.812 | 0.752~0.872   | <0.001     | 125.1 | 91.20   | 66.32   |
| TNF- $\alpha$ | 0.737 | 0.668~0.805   | <0.001     | 72.4  | 84.80   | 56.84   |
| 联合诊断          | 0.976 | 0.960~0.991   | <0.001     |       | 91.20   | 92.71   |

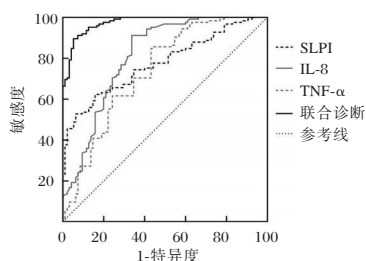


图1 血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  诊断重症肺炎的 ROC 曲线

### 2.3 重症肺炎组中死亡亚组与存活亚组血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 比较

重症肺炎组中死亡亚组患者的血清 SLPI 水平低于存活亚组,血清 IL-8、TNF- $\alpha$  水平高于存活亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 重症肺炎组中死亡亚组与存活亚组临床资料比较

重症肺炎组中死亡亚组患者的年龄、血清 CRP 水平高于存活亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两亚组间性别、BMI 等临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表3 死亡亚组与存活亚组血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  比较

| ( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                  |                    |                   |
|--------------------|----------|------------------|--------------------|-------------------|
| 亚组                 | <i>n</i> | SLPI             | IL-8               | TNF- $\alpha$     |
| 存活亚组               | 75       | 40.51 $\pm$ 5.02 | 125.36 $\pm$ 21.34 | 68.82 $\pm$ 14.40 |
| 死亡亚组               | 20       | 31.15 $\pm$ 3.55 | 155.00 $\pm$ 17.76 | 87.96 $\pm$ 11.55 |
| <i>t</i> 值         |          | 7.227            | 5.708              | 5.494             |
| <i>P</i> 值         |          | <0.001           | <0.001             | <0.001            |

表4 死亡亚组与存活亚组临床资料比较 [*n*(%), ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 资料                        | 存活亚组 ( <i>n</i> =75) | 死亡亚组 ( <i>n</i> =20) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------|
| 性别                        |                      |                      |              |            |
| 男                         | 44(58.67)            | 10(50.00)            | 0.483        | 0.486      |
| 女                         | 31(41.33)            | 10(50.00)            |              |            |
| 年龄(岁)                     | 56.87 $\pm$ 4.77     | 60.25 $\pm$ 6.72     | 2.569        | 0.012      |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 23.39 $\pm$ 2.18     | 23.52 $\pm$ 2.33     | 0.234        | 0.816      |
| 吸烟史                       | 29(38.67)            | 12(60.00)            | 2.929        | 0.087      |
| 高血压史                      | 27(36.00)            | 9(45.00)             | 0.543        | 0.461      |
| 糖尿病史                      | 16(21.33)            | 4(20.00)             | 1.607        | 0.205      |
| 白细胞计数( $\times 10^9/L$ )  | 15.39 $\pm$ 2.75     | 16.25 $\pm$ 3.41     | 1.180        | 0.241      |
| 血红蛋白(g/L)                 | 139.49 $\pm$ 18.37   | 132.66 $\pm$ 19.12   | 1.465        | 0.146      |
| 白蛋白(g/L)                  | 34.12 $\pm$ 5.37     | 32.47 $\pm$ 4.51     | 1.259        | 0.211      |
| 肌酐( $\mu$ mol/L)          | 113.68 $\pm$ 18.69   | 118.58 $\pm$ 19.14   | 1.033        | 0.304      |
| CRP(mg/L)                 | 84.61 $\pm$ 9.39     | 93.76 $\pm$ 17.57    | 3.128        | 0.002      |

### 2.5 重症肺炎患者死亡的多因素 logistic 回归分析

以重症肺炎患者是否死亡为因变量(死亡=1、存活=0),以死亡亚组与存活亚组比较差异有统计学意义的年龄、CRP、SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  为自变量,进行多因素 logistic 回归分析显示:SLPI 升高是重症肺炎患者死亡的保护因素,IL-8、TNF- $\alpha$  升高是重症肺炎患者死亡的危险因素( $P<0.05$ )。见表5。

表5 重症肺炎患者死亡的多因素 logistic 回归分析

| 自变量           | $\beta$ 值 | <i>S.E</i> 值 | <i>Wald</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> | <i>P</i> 值 |
|---------------|-----------|--------------|---------------|-------------|---------------|------------|
| 年龄            | 0.374     | 0.285        | 0.875         | 1.454       | 0.837~2.571   | 0.225      |
| CRP           | 0.220     | 0.137        | 2.281         | 1.246       | 0.936~2.098   | 0.085      |
| SLPI          | -0.487    | 0.094        | 9.581         | 0.614       | 0.531~0.795   | <0.001     |
| IL-8          | 0.385     | 0.074        | 7.653         | 1.470       | 1.225~1.712   | <0.001     |
| TNF- $\alpha$ | 0.229     | 0.059        | 8.657         | 1.257       | 1.109~1.485   | <0.001     |

### 2.6 血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 预测重症肺炎死亡的 ROC 曲线分析

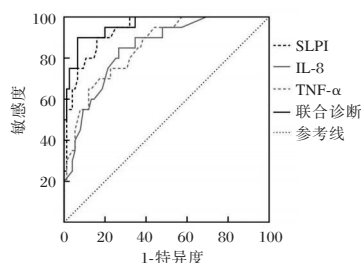
血清 SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$  单独和联合均对重症肺炎死亡具有预测价值( $P<0.05$ )。见表6、图2。

## 3 讨论

肺炎是常见的呼吸系统疾病,部分患者的病情会由普通肺炎进展至重症肺炎,严重者会引起多器官功能障碍、增加死亡风险。重症肺炎的病情和预后评估、诊疗策略的制定是临床学者关注的热点问题。由于重症肺炎的病情危重、治疗难度

表6 血清SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 预测重症肺炎死亡的效能

| 指标            | AUC   | 95%CI       | 截断值   | 灵敏度(%) | 特异度(%) | P值     |
|---------------|-------|-------------|-------|--------|--------|--------|
| SLPI          | 0.937 | 0.888-0.986 | 31.50 | 80.00  | 89.33  | <0.001 |
| IL-8          | 0.847 | 0.759-0.935 | 77.58 | 85.00  | 73.33  | <0.001 |
| TNF- $\alpha$ | 0.854 | 0.769-0.939 | 149.5 | 65.00  | 88.00  | <0.001 |
| 联合诊断          | 0.958 | 0.916-1.000 |       | 90.00  | 93.33  | <0.001 |

图2 血清SLPI、IL-8、TNF- $\alpha$ 预测重症肺炎死亡的ROC曲线

大、死亡率较高,早期准确诊断疾病、预测死亡风险对制定个体化治疗方案、改善病情及降低死亡率具有重要意义<sup>[6]</sup>。血清指标的检测具有取材简单可重复、检测易开展等优点,因此寻找重症肺炎诊断及预后评估的血清标志物备受研究者关注。

SLPI是一种来源于呼吸道黏膜上皮细胞以及巨噬细胞、中性粒细胞的分泌蛋白,其生物学活性是抑制弹性蛋白酶活性。在气道组织中,弹性蛋白酶能够水解细胞外基质并促进炎症细胞浸润、激活气道炎症,SLPI通过抑制弹性蛋白酶活性的方式在气道内气道抑制炎症反应的作用<sup>[7-8]</sup>。有研究资料显示<sup>[9]</sup>,SLPI通过抑制核因子- $\kappa$ B的活化减少多种炎症因子表达,进而发挥抑制炎症反应的作用。相关临床研究资料显示<sup>[3-4, 10]</sup>:慢性阻塞性肺疾病、重症肺炎患者血清中SLPI的水平降低。本研究结果显示:重症肺炎和普通肺炎患者的血清SLPI均呈降低趋势,且重症肺炎患者的血清SLPI水平低于普通肺炎患者,结果与武道荣等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。以上结果涉及的生物学机制可能是肺炎发生发展过程中SLPI水平降低、抗炎作用减弱,进而导致炎症反应加重并使病情从普通肺炎向重症肺炎进展。

炎症反应级联放大激活是重症肺炎发生发展过程中重要的生物学特征。TNF- $\alpha$ 和IL-8是调控气道炎症反应的重要促炎因子,两者均具有广泛的促炎活性,一方面促进炎症细胞活化及浸润,另一方面调控多条炎症信号通路激活,进而共同起到促进炎症反应级联放大激活的作用。多项研究资料显示<sup>[11-12]</sup>,肺炎发生发展过程中血清TNF- $\alpha$ 和

IL-8水平显著升高。本研究中,重症肺炎和普通肺炎患者的血清TNF- $\alpha$ 和IL-8均呈增加趋势,且重症肺炎患者的血清TNF- $\alpha$ 和IL-8水平高于普通肺炎患者。这一结果与国外相关研究<sup>[13]</sup>的相关研究结果一致,表明TNF- $\alpha$ 和IL-8升高与肺炎的发生以及普通肺炎向重症肺炎的进展相关。

虽然重症肺炎的发生发展过程中涉及炎症反应级联放大激活,但临床常规炎症指标白细胞计数、CRP等评价炎症反应的特异性较弱,因而在多项研究中白细胞计数、CRP均缺乏对重症肺炎预后的预测价值<sup>[14-15]</sup>。进一步分析血清SLPI、TNF- $\alpha$ 和IL-8作为诊断和预后评价标志物的价值,结果显示:血清SLPI、TNF- $\alpha$ 和IL-8均对重症肺炎具有诊断价值;SLPI升高是重症肺炎患者死亡的保护因素,IL-8、TNF- $\alpha$ 升高是重症肺炎患者死亡的危险因素并且血清SLPI、TNF- $\alpha$ 和IL-8均对重症肺炎的死亡具有预测价值。

综上所述,血清SLPI水平降低、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平增加与重症肺炎发生及死亡风险增加有关,血清SLPI、TNF- $\alpha$ 和IL-8可作为诊断重症肺炎、预测重症肺炎预后的标志物。

## 参考文献

- [1] Martin L I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia[J]. Curr Opin Pulm Med, 2021, 3: 210-215.
- [2] Huang D, He D, Gong L, et al. A prediction model for hospital mortality in patients with severe community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 250-250.
- [3] Cane J, Tregidgo L, Thulborn S, et al. Antimicrobial Peptides SLPI and Beta Defensin-1 in Sputum are Negatively Correlated with FEV1[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 28(16): 1437-1447.
- [4] 黄金华, 邓国升, 张婷婷, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者气道内分泌性白细胞蛋白酶抑制物表达水平及与肺功能的相关性[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(15): 1953-1957.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [6] 余让辉, 陈辉, 柳晓峰, 等. 基于流行病学与临床资料调查的重症肺炎患者预后影响因素研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(2): 88-90, 94.
- [7] Osuna-Gómez R, Mulet M, Barril S, et al. Levels of Lysozyme and SLPI in Bronchoalveolar Lavage: Exploring Their Role in Interstitial Lung Disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(8): 4297.

(下转第66页)

## 三阴性乳腺癌患者外周血 *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2* 表达及对化疗敏感性的预测价值

史沛聪 郝晓文 王培 鹿存涛\*

**【摘要】目的** 本研究观察三阴性乳腺癌(TNBC)患者化疗前外周血中长链非编码RNA *SNHG6* (*lncRNA SNHG6*)、微小RNA-328-5p(*miR-328-5p*)、Zeste增强子同源物2(*EZH2*)的表达情况,分析其对TNBC患者化疗敏感性的预测价值。**方法** 选取2021年1月至2024年1月在徐州市中心医院收治的120例TNBC化疗患者,据化疗后情况分为敏感组73例,抵抗组47例。另选健康人38名为对照组。比较三组*lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2*的表达水平。用Logistic回归分析TNBC患者化疗敏感性的单因素、多因素影响,用受试者工作特征(ROC)曲线分析*lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2*对TNBC化疗敏感性的预测价值。**结果** *lncRNA SNHG6*、*EZH2*水平抵抗组>敏感组>对照组,*miR-328-5p*水平抵抗组<敏感组<对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。敏感组的T1~2期、N0期、TNM I~II期患者比例高于抵抗组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。T分期为3/4期( $OR=2.071$ )、N分期为1/2/3期( $OR=3.630$ )、TNM分期为III/IV( $OR=1.687$ )、*lncRNA SNHG6*、*EZH2*( $OR=0.536, 0.423$ )为TNBC患者化疗抵抗的危险因素,*miR-328-5p*( $OR=1.530$ )为保护因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示*lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2*联合预测TNBC患者化疗抵抗的曲线下面积(AUC)为0.940,优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** TNBC患者外周血中低*lncRNA SNHG6*、*EZH2*水平,高*miR-328-5p*水平均与化疗高敏感度有一定联系,三者联合检测的预测价值更高。

**【关键词】** 三阴性乳腺癌;长链非编码RNA小核仁RNA宿主基因6;微小RNA-328-5p;Zeste增强子同源物2;化疗敏感

### Expression of *lncRNA SNHG6*, *miR-328-5p*, and *EZH2* in the peripheral blood of patients with triple-negative breast cancer and predictive value for sensitivity to chemotherapy

SHI Peicong, HAO Xiaowen, WANG Pei, LU Cuntao\*

(Department of Breast Surgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA *SNHG6* (*lncRNA SNHG6*), *microRNA-328-5p* (*miR-328-5p*) and Zeste enhancer homology 2 (*EZH2*) in peripheral blood of patients with triple-negative breast cancer (TNBC) before chemotherapy, and analyze its value in predicting chemotherapy sensitivity of TNBC patients. **Methods** A total of 120 TNBC patients admitted to Xuzhou Central Hospital from January 2021 to January 2024 were selected and divided into two groups: a sensitive group (73 cases) and a resistant group (47 cases). Additionally, 38 healthy subjects were chosen as the control group. The expression levels of *lncRNA SNHG6*, *miR-328-5p*, and *EZH2* were compared among the three groups. Logistic regression was used to analyze the univariate and multifactorial influences on chemotherapy sensitivity in TNBC patients. Furthermore, the predictive value of *lncRNA SNHG6*, *miR-328-5p*, and *EZH2* on chemotherapy sensitivity in TNBC patients was assessed using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The *lncRNA SNHG6* and *EZH2* resistance group > sensitive group > control group, while *miR-328-5p* resistance group < sensitive group < control group, the differences were found to be statistically significant ( $P<0.05$ ). The proportion of patients with T1-2, N0, and TNM I-II in the sensitive group was higher than that in the resistance group, with the difference being statistically significant ( $P<0.05$ ). T stage 3/4 ( $OR=2.071$ ), N stage 1/2/3 ( $OR=3.630$ ), TNM stage III/IV ( $OR=$

基金项目:江苏省高校重点实验室开放研究课题(XZSYSKF2022008)

作者单位:徐州市中心医院乳腺外科,江苏,徐州 221000

\*通信作者:鹿存涛, E-mail: 854894314@qq.com



1.687), high expression of *lncRNA SNHG6* and *EZH2* ( $OR=0.536, 0.423$ ) were identified as risk factors for chemotherapy resistance in TNBC patients. High expression of *miR-328-5p* ( $OR=1.530$ ) was considered a protective factor ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that when *lncRNA SNHG6*, *miR-328-5p*, and *EZH2* were combined, the area under the curve (AUC) for predicting chemotherapy sensitivity in TNBC patients was 0.940, which was superior to that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Low levels of *lncRNA SNHG6* and *EZH2*, as well as high levels of *miR-328-5p* in the peripheral blood of TNBC patients, are associated with increased sensitivity to chemotherapy. The combined detection of the three biomarkers has a higher predictive value.

**[KEY WORDS]** Triple-negative breast cancer; Long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 6; Micrnas 328-5p; Zeste enhancer homolog 2; Chemotherapy sensitivity

三阴性乳腺癌 (Triple negative breast cancer, TNBC) 是一种高度侵袭性且预后较差的乳腺癌亚型, 因其缺乏雌激素受体 (Estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (Progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 表达, 因此临床治疗中缺乏靶向药物, 化疗是其主要治疗手段, 其中新辅助化疗为标准治疗策略之一<sup>[1]</sup>。然而 TNBC 患者对化疗的敏感性存在显著异质性, 如何有效预测患者对化疗的反应成为当前研究的重点。近年来, 长链非编码 RNA 和微小 RNA 对癌症的调控作用受到广泛关注<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA SNHG6 (Long non-coding RNA Small Nucleolar RNA Host Gene 6, *lncRNA SNHG6*) 是一种促癌基因, 能调控基因表达, 与微小 RNA、RNA 结合蛋白相互作用, 其高表达与肝细胞癌等恶性肿瘤与不良预后有关<sup>[3]</sup>。与之相对, 微小 RNA-328-5p (MicroRNA-328-5p, *miR-328-5p*) 可以通过抑制癌细胞自噬而增强癌细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[4]</sup>。Zeste 增强子同源物 2 (Enhancer of Zeste homolog 2, *EZH2*) 作为 Polycomb 抑制复合物 2 的催化亚基, 通过介导组蛋白 H3K27 的三甲基化, 参与基因沉默及肿瘤发生过程<sup>[5]</sup>。本研究探讨 TNBC 患者化疗前后外周血中 *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2* 的表达水平变化, 分析其及其对 TNBC 患者化疗敏感性的预测价值, 旨在为临床提供潜在预测分子标志物和治疗靶点参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取徐州市中心医院 2021 年 1 月至 2024 年 1 月收治的 120 例经穿刺活检证实为 TNBC 患者, 化疗后据实体瘤疗效评价标准 (1.1 版)<sup>[6]</sup> 分为敏感组 (73 例) 和抵抗组 (47 例)。患者均为女性, 平均 (57.08±9.29) 岁; 平均体质指数 (Body

mass index, BMI) (22.72±2.37) kg/m<sup>2</sup>; 月经情况: 绝经 36 例, 未绝经 84 例。选取同期 38 例健康者为对照组, 均为女性, 平均 (56.24±8.76) 岁, 平均 BMI (23.01±2.56) kg/m<sup>2</sup>, 月经情况: 绝经 12 例, 未绝经 26 例, 各组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

纳入标准: ①符合《乳腺癌诊疗规范 (2018 年版)》<sup>[7]</sup> 中 TNBC 的诊断标准, 并且经病理检查确诊; ②入组前 6 个月内未接受过放疗、化疗及免疫治疗。③知情并签署同意书。排除标准: ①妊娠期或哺乳期女性; ②合并其他恶性肿瘤; ③患有其他感染性疾病; ④合并心、肝、肾严重功能障碍; ⑤认知功能障碍。本实验经徐州市中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 化疗方法

所有患者均静注 4 次表柔比星 90 mg/m<sup>2</sup>、环磷酰胺 600 mg/m<sup>2</sup>、序贯多西他赛 90 mg/m<sup>2</sup>, 1 次/3 周。

#### 1.2.2 实验室指标检测

化疗前后对所有患者采集静脉血 3 mL, 取上层液以转速 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 5 min, 分离血清取上清液。TRIzol 法提取总 RNA, 紫外分光光度计于 260 nm 和 280 nm 处检测吸光度, 用 M-MLV 逆转录酶逆转录为 cDNA, 用实时荧光定量聚合酶链反应法检测 *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2* 相对表达量。反应条件: 95℃ 1 min, 95℃ 5 s, 60℃ 20 s, 70℃ 30 s, 40 个循环。引物序列 (宝生物工程有限公司): *miR-328-5p* 正向 5'-AACGAGACGACGACAGAC-3', 反向 5'-GGGGGGGCAGGAGGGGCTCAGGG-3'; *EZH2* 正向 5'-GACCTCTGTCTTACTTGTGGAGC-3', 反向 5'-CGTCAGATGGTGCCAGCAATAG-3'; *lncRNA SNHG6* 正向 5'-CATCCTGATACTACGTCAAGCAGT-3', 反向 5'-GTACAAGACGAAGCAGA CGTCGT-3'。U6 为内参, 正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-

CA-3', 反向 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。  
2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算相对表达量。

### 1.2.3 资料收集

查询徐州市中心医院电子病历统计各组年龄、月经情况、T分期(1~4)、N分期(0~3)、TNM分期(I~IV)等临床资料。

### 1.2.4 化疗敏感性评估及分组

参考实体瘤疗效评价标准(1.1版)<sup>[6]</sup>及化疗后情况分为完全缓解、部分缓解、肿瘤稳定和肿瘤进展四个等级,病灶与体征均消失为完全缓解;病灶体积减小≥50%且症状有所缓解为部分缓解;病情无明显变化且病灶体积变化≤25%为肿瘤稳定;肿瘤体积增加>25%或出现新病灶为肿瘤进展。将完全缓解、部分缓解纳为敏感组,肿瘤稳定、肿瘤进展纳为抵抗组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistic回归分析影响TNBC患者化疗敏感性的因素;绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2水平对TNBC患者化疗敏感的预测价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2表达水平比较

lncRNA SNHG6、EZH2水平抵抗组>敏感组>对照组,miR-328-5p水平抵抗组<敏感组<对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 化疗敏感性单因素分析

敏感组的T1~2期、N0期、TNM I~II期患者比例高于抵抗组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 各组lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | lncRNA SNHG6            | miR-328-5p              | EZH2                    |
|------------|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 对照组        | 38       | 0.57±0.12               | 2.18±0.11               | 0.72±0.25               |
| 敏感组        | 73       | 1.23±0.58 <sup>a</sup>  | 1.87±0.15 <sup>a</sup>  | 2.23±0.51 <sup>a</sup>  |
| 抵抗组        | 47       | 2.12±0.56 <sup>ab</sup> | 1.76±0.16 <sup>ab</sup> | 2.79±0.48 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 102.87                  | 94.19                   | 233.39                  |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                  | <0.001                  | <0.001                  |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与敏感组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 化疗敏感性单因素分析[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

| 临床特征项目                  | 敏感组<br>( <i>n</i> =73) | 抵抗组<br>( <i>n</i> =47) | $\chi^2/t$ 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------|------------|
| 年龄(岁)                   | 56.45±8.22             | 57.61±9.17             | 0.721        | 0.472      |
| 月经情况                    |                        |                        |              |            |
| 绝经                      | 22(30.14)              | 14(29.79)              | 0.002        | 0.967      |
| 未绝经                     | 51(69.86)              | 33(70.21)              |              |            |
| T分期                     |                        |                        |              |            |
| T1~T2                   | 47(64.38)              | 20(42.55)              | 5.526        | 0.019      |
| T3~T4                   | 26(35.62)              | 27(57.45)              |              |            |
| N分期                     |                        |                        |              |            |
| N0                      | 60(82.19)              | 30(63.83)              | 5.141        | 0.023      |
| N1~3                    | 13(17.81)              | 17(36.17)              |              |            |
| TNM                     |                        |                        |              |            |
| I~II                    | 43(58.90)              | 18(38.30)              | 4.858        | 0.027      |
| III~IV                  | 30(41.10)              | 29(61.70)              |              |            |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.78±2.12             | 22.64±2.07             | 0.356        | 0.722      |
| 乳腺癌家族史                  |                        |                        |              |            |
| 有                       | 7(9.59)                | 4(8.51)                | 0.015        | 0.901      |
| 无                       | 66(90.41)              | 43(91.49)              |              |            |
| 组织学分级                   |                        |                        |              |            |
| G1~G2                   | 16(21.92)              | 11(23.40)              | 0.036        | 0.849      |
| G3                      | 57(78.08)              | 36(76.60)              |              |            |
| 雄激素受体                   |                        |                        |              |            |
| 阴性                      | 50(68.49)              | 33(70.21)              | 0.040        | 0.842      |
| 阳性                      | 23(31.51)              | 14(29.79)              |              |            |

### 2.3 化疗敏感性多因素Logistic回归分析

以TNBC患者化疗敏感性(敏感=0,抵抗=1)为因变量,以T分期、N分期、TNM分期、lncRNA SNHG6、EZH2及miR-328-5p为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,T分期为3/4期、N分期为1/2/3期、TNM分期为III/IV、lncRNA SNHG6、EZH2为TNBC患者化疗抵抗的危险因素,miR-328-5p为保护因素( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2联合检测对TNBC患者化疗抵抗的预测价值

ROC曲线显示lncRNA SNHG6、miR-328-5p、EZH2联合检测的曲线下面积为0.940,优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

表3 化疗敏感性多因素Logistic回归分析

| 变量           | 赋值说明             | $\beta$ 值 | <i>SE</i> 值 | <i>Wald</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> | <i>P</i> 值 |
|--------------|------------------|-----------|-------------|---------------|-------------|---------------|------------|
| T分期          | T1/2=0, T3/4=1   | 0.728     | 0.319       | 5.028         | 2.071       | 1.108~3.870   | 0.022      |
| N分期          | N0=0, N1/2/3=1   | 1.289     | 0.361       | 12.750        | 3.630       | 1.789~7.364   | <0.001     |
| TNM分期        | I/II=0, III/IV=1 | 0.523     | 0.214       | 5.973         | 1.687       | 1.109~2.566   | 0.015      |
| lncRNA SNHG6 | 连续变量             | 0.624     | 0.223       | 7.830         | 0.536       | 0.346~0.830   | 0.005      |
| miR-328-5p   | 连续变量             | -0.425    | 0.167       | 6.477         | 1.530       | 1.103~2.122   | 0.011      |
| EZH2         | 连续变量             | 0.861     | 0.302       | 8.128         | 0.423       | 0.234~0.764   | 0.004      |

表4 *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2* 联合检测对 TNBC 患者化疗抵抗的预测价值

| 指标                  | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  | AUC   | 95%CI       | 截断值   | P 值    |
|---------------------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------|--------|
| <i>lncRNA SNHG6</i> | 0.877 | 0.702 | 0.592 | 0.872 | 0.808~0.936 | 1.57  | <0.001 |
| <i>miR-328-5p</i>   | 0.671 | 0.702 | 0.373 | 0.694 | 0.594~0.794 | 1.805 | <0.001 |
| <i>EZH2</i>         | 0.808 | 0.638 | 0.446 | 0.787 | 0.706~0.868 | 2.355 | <0.001 |
| 联合预测                | 0.890 | 0.894 | 0.771 | 0.940 | 0.901~0.979 |       | <0.001 |

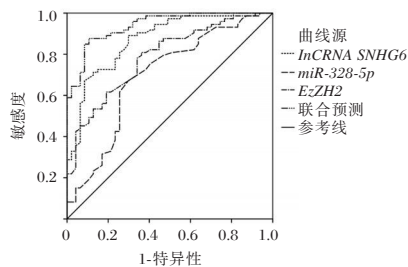


图1 ROC 曲线

### 3 讨论

化疗联合手术治疗成为目前治疗 TNBC 的主要手段,然而 TNBC 患者对化疗的响应存在显著的个体差异,一些患者对化疗表现出良好的敏感性,而另一些患者则可能发展出对化疗药物的抵抗性,这种反应性的高度异质性,给 TNBC 的治疗带来挑战,因此寻找能够预测化疗敏感性和指导个体化治疗的生物标志物至关重要<sup>[8]</sup>。

本研究发现,*miR-328-5p* 表达水平在化疗敏感的 TNBC 患者外周血中显著升高,*lncRNA SNHG6* 和 *EZH2* 表达显著降低,表明高 *miR-328-5p*、低 *lncRNA SNHG6*、低 *EZH2* 表达水平与对高化疗敏感性存在相关性。Logistic 回归分析进一步证实,*miR-328-5p*、*lncRNA SNHG6*、*EZH2* 均是 TNBC 患者化疗抵抗的独立影响因素。结果与 Xia 等<sup>[9]</sup>的研究结果一致,强调其分子在癌症生物学中的关键作用。*lncRNA SNHG6* 是一种长链非编码 RNA,已被证明在多种癌症中上调,并与肿瘤进展、侵袭和转移相关<sup>[10]</sup>。*miR-328-5p* 则是一种微小 RNA,通常在肿瘤中表达下调,其降低可以促进癌症细胞的增殖和侵袭<sup>[11]</sup>。*EZH2* 是一种组蛋白甲基转移酶,在肿瘤中的高表达通常与侵袭性表型和差的预后相关<sup>[12]</sup>。Xu 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,*lncRNA SNHG6* 可通过促进细胞周期进展以及抑制细胞凋亡来影响结肠癌细胞的增殖。同样研究表明<sup>[14]</sup>,*lncRNA SNHG6* 可以通过降低结肠癌细胞中的内源性 *miR-214-3p*、*miR-26a-5p* 和 *miR-26b-5p* 表达来释放 *EZH2*。*EZH2* 则可以转录抑制 *INK4B-ARF-INK4A* 抑癌基因座,驱动细胞周期进展,并通过抑制上皮

标志物 E-钙黏着蛋白(E-cadherin, E-Cad)促进上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT),最终促进癌细胞发展以及癌症转移<sup>[15]</sup>。另有研究显示<sup>[16]</sup>,*miR-328-5p* 在肿瘤细胞中的高表达还可以抑制细胞增殖并诱导 G1 期阻滞。本研究中,高 *lncRNA SNHG6*、*EZH2* 表达、低 *miR-328-5p* 表达与 TNBC 化疗抵抗的相关性表明,*lncRNA SNHG6* 可能通过充当竞争性内源 RNA (Competing endogenous RNAs, ceRNA),分子海绵化 *miR-328-5p*,从而降低其表达水平,并通过前述途径促进了 *EZH2* 的表达,*EZH2* 则通过甲基化和抑制抑癌基因,最终促进 TNBC 癌细胞的增殖和侵袭。

ROC 曲线分析表明, *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p*、*EZH2* 三者单独及三者联合预测 TNBC 患者对化疗抵抗的曲线下面积分别为 0.872、0.694、0.787 及 0.940,联合预测的敏感度和特异度分别为 0.890 和 0.894,三者联合显著优于单一标志物的预测能力,表明联合检测更有效地预测 TNBC 患者对化疗的敏感性,具有重要应用潜力。通过对 TNBC 患者血清中 *lncRNA SNHG6*、*miR-328-5p* 和 *EZH2* 的表达水平进行检测,可以帮助临床医生更准确地评估患者对化疗的敏感性,从而优化治疗方案。对于预测显示化疗敏感性较低的患者,可以考虑其他替代治疗策略,如新的靶向治疗或免疫治疗,有助于提高治疗效果并能减少化疗相关毒性。

综上所述,外周血中低表达的 *lncRNA SNHG6*、高表达的 *miR-328-5p* 和低表达的 *EZH2* 与 TNBC 患者对化疗的高敏感性相关,联合检测比单独检测具有更高的预测价值。这些发现不仅为 TNBC 患者的个体化治疗提供了潜在的生物标志物,也为理解 TNBC 的分子机制和发展新型治疗策略提供重要线索。未来的治疗策略可以考虑通过靶向 *lncRNA SNHG6* 和 *EZH2* 来抑制肿瘤生长和转移。

### 参考文献

- [1] Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1):61.



- [2] 鲍国林,赵士玉,许丽,等.肝细胞癌中 lncRNA 的研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(11):1851-1854.
- [3] 杨鹏生,宋黎明,段希斌,等. lncRNA SNHG6 调控 miR-186 表达对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制[J].现代肿瘤医学,2020,28(19):3319-3324.
- [4] 李建梅,孙静宜,马英桥,等. miR-328-5p 通过调节自噬影响乳腺癌细胞对紫杉醇化疗敏感性的机制[J].临床误诊误治,2022,35(4):103-107.
- [5] 顾馨集,黄韵晓,于兵. EZH2 在肿瘤中的作用及其抑制剂的研究进展[J].解放军医学院学报,2024,45(7):811-816.
- [6] Eisenhauer E A, 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.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(3):70-99.
- [8] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6):438-451.
- [9] Xia M, Zu X, Chen Z, et al. Noncoding RNAs in triple negative breast cancer: Mechanisms for chemoresistance[J]. Cancer Lett, 2021, 523:100-110.
- [10] Wang H, Zhang W, Zhu H, et al. Long noncoding RNA SNHG6 mainly functions as a competing endogenous RNA in human tumors[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:1-10.
- [11] Zhou C, Liu H, Wang F, et al. circCAMSAP1 promotes tumor growth in colorectal cancer via the miR-328-5p/E2F1 axis[J]. Mol Ther, 2020, 28(3):914-928.
- [12] Song Z, Zhang X, Lin Y, et al. LINC01133 inhibits breast cancer invasion and metastasis by negatively regulating SOX4 expression through EZH2[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(11):7554-7565.
- [13] Xu M, Chen X, Lin K, et al. lncRNA SNHG6 regulates EZH2 expression by sponging miR-26a/b and miR-214 in colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12:1-17.
- [14] 张冬丽,孙桂霞,田君,等. lncRNA SNHG6 靶向 miR-485-3p 对宫颈癌 SiHa 细胞增殖及放疗敏感性的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2022,31(9):828-833.
- [15] Liu Y, Liu B, Jin G, et al. An integrated three-long non-coding RNA signature predicts prognosis in colorectal cancer patients[J]. Front Oncol, 2019, 9:1269.
- [16] 卢宏全,黄国定,林影,等. lncRNA SNHG6 通过 microRNA-26b-5p 对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(16):30-36.

(上接第 57 页)

- [9] 刘胜文,肖群根,徐钰,等.经蝶手术治疗前后库欣病患者代谢的研究[J].中华神经外科疾病研究杂志,2022,11(6):530-534.
- [10] 周文君,廖红萍,兰颖. CA199 CA125 AFP CEA 及 CA153 联合检测在胃癌早期筛查中的价值分析[J]. 基层医学论坛,2022,26(17):47-49.
- [11] 郭树花. AFP、CEA、CA199 联合检测诊断肝癌、肝硬化的临床意义[J]. 慢性病学杂志,2021,22(10):1510-1511+1514.
- [12] 刘燕娜,莫科,刘成金,等. 多层螺旋 CT 多期增强扫描联合血清 AFP、CA199、CA125 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. 海南医学,2022,33(11):1443-1446.
- [13] Kong Y, Jing Y, Sun H, et al. The Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound and Enhanced CT Combined with Tumor Markers AFP and CA199 in Liver Cancer[J]. J Healthc Eng, 2022, 2(12):5074571-5074583.
- [14] Zeng P, Li H, Chen Y, et al. Serum CA199 levels are significantly increased in patients suffering from liver, lung, and other diseases[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 162(23):253-264.
- [15] 田洁,付文华,张媛,等. 恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清 CA199、CEA、CYFRA21-1 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):897-900.
- [16] 于思妙,李志婷. 血清 CEA、CA199、CA724、血脂与慢性萎缩性胃炎相关性分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(92):198-199.
- [17] 何晓莉,苗辉. AST、ALT 与  $\gamma$ -GT 检验在肝硬化患者中的应用价值分析[J]. 数理医药学杂志,2021,34(11):1718-1720.

(上接第 61 页)

- [8] Jaeger N, McDonough RT, Rosen AL, et al. Airway Microbiota-Host Interactions Regulate Secretory Leukocyte Protease Inhibitor Levels and Influence Allergic Airway Inflammation[J]. Cell Rep, 2020, 33(5):108331.
- [9] Douglas TC, Hannila SS. Working from within: how secretory leukocyte protease inhibitor regulates the expression of pro-inflammatory genes[J]. Biochem Cell Biol, 2022, 100(1):1-8.
- [10] 武道荣,闫雪波,闻婷玉,等. 血清及下呼吸道分泌物 SLPI 水平在 ICU 重症肺炎中的评估价值[J]. 实用医学杂志,2023,39(12):1529-1535.
- [11] Vasconcellos AG, Clarêncio J, Andrade D, et al. Systemic cytokines and chemokines on admission of children hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Cytokine, 2018, 107:1-8.
- [12] Zheng K, Zhu L, Ding Y, et al. Serum cytokine profile of pediatric patients with laboratory confirmed pneumococcal meningitis[J]. J Infect Public Health, 2021, 14(4):514-520.
- [13] Mala W, Wilairatana P, Milanez J, et al. Evidence of and deaths from malaria and severe pneumonia co-infections in malaria-endemic areas: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):17344.
- [14] Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, et al. C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription[J]. Kardiologiia, 2019, 59(2S):40-46.
- [15] 周晓莲,舒沪莹,刘丹,等. 血清钙结合蛋白 S100A12 在成人社区获得性肺炎患者中的诊断和预后价值[J]. 实用医学杂志,2021,37(23):3031-3035.

## ·论 著·

# 血清 CD64、TNF- $\alpha$ 评估糖尿病足感染患者病情严重程度及预后的价值

姜向南<sup>1</sup> 刘鹏程<sup>1</sup> 于文君<sup>1</sup> 汪波<sup>2</sup> 孟杰<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨血清 CD64、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 评估糖尿病足感染患者病情严重程度及预后的价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于吉林大学第一医院乐群院就诊的 104 例糖尿病足感染患者,按照糖尿病足 wagner 分级将患者按照病情严重程度分为轻度组 ( $n=40$ )、中度组 ( $n=46$ )、重度组 ( $n=18$ ),比较不同病情严重程度患者的血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 水平。采用 Spearman 分析糖尿病足病情严重程度与血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 的相关性。将 104 例糖尿病足感染患者按照预后分为预后良好组 ( $n=83$ ) 与预后不良组 ( $n=21$ ),比较不同预后患者的血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 水平,采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各指标及其联合检测对糖尿病足患者预后的评估价值。结果 轻度组血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP 水平低于中度组、重度组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Spearman 分析结果显示,糖尿病足患者 wagner 分级与血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 水平均为正相关 ( $P<0.05$ )。预后良好组患者血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 水平低于预后不良组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 及其联合评估糖尿病足患者预后的曲线下面积分别为 0.835、0.754、0.737、0.697、0.692、0.924,各指标联合检测预测效能最高 ( $P<0.05$ )。结论 血清 CD64、TNF- $\alpha$  水平与糖尿病足病情严重程度显著相关,对预后评估价值高于常规指标。临床医师可综合血清学指标评估,采取早期综合治疗。

**[关键词]** 糖尿病足感染; 血清 CD64; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

## Evaluation value of serum CD64 and TNF- $\alpha$ levels for disease severity and prognosis in patients with diabetic foot infection

JAING Xiangnan<sup>1</sup>, LIU Pengcheng<sup>1</sup>, YU Wenjun<sup>1</sup>, WANG Bo<sup>2</sup>, MENG Jie<sup>1\*</sup>

(1. Hand and Foot Surgery, 2. Department of Nephrology, Lequn Hospital, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China, 130000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the evaluation value of serum CD64 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) for disease severity and prognosis in patients with diabetic foot infection. **Methods** A total of 104 patients with diabetic foot infection who were treated at Lequn Branch of the First Hospital of Jilin University were enrolled between January and December 2022. According to the Wagner grading of diabetic foot, patients were divided into the mild group ( $n=40$ ), the moderate group ( $n=46$ ), and the severe group ( $n=18$ ). The levels of serum CD64, TNF- $\alpha$ , procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) in the three groups were compared. The correlation between the severity of diabetic foot and the above serum indicators was analyzed using Spearman. Based on prognosis, all patients were divided into a good prognosis group ( $n=83$ ) and a poor prognosis group ( $n=21$ ). The levels of serum CD64, TNF- $\alpha$ , PCT, CRP, and IL-6 in the two groups were compared. The evaluation value of different serum indicators and combined detection for prognosis was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of serum CD64, TNF- $\alpha$ ,

基金项目:吉林省科技发展基金资助项目(20220414062GH)

作者单位:1. 吉林大学第一医院乐群院区手足外科,吉林,长春 130000

2. 吉林大学第一医院乐群院区肾病内科,吉林,长春 130000

\*通信作者:孟杰, E-mail:18243079692@163.com

PCT, and CRP gradually increased in the mild group, moderate group and severe group ( $P<0.05$ ). The results of Spearman analysis showed that the Wagner grading of diabetic foot was positively correlated with the levels of serum CD64, TNF- $\alpha$ , PCT, CRP, and IL-6 ( $P<0.05$ ). The levels of serum CD64, TNF- $\alpha$ , PCT, CRP, and IL-6 in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of serum CD64, TNF- $\alpha$ , PCT, CRP, IL-6, and combined detection for evaluating the prognosis of patients with diabetic foot were 0.835, 0.754, 0.737, 0.697, 0.692, and 0.924 ( $P<0.05$ ), with the predictive efficiency of combined detection being the highest. **Conclusion** The levels of serum CD64 and TNF- $\alpha$  are significantly correlated with the severity of diabetic foot. The evaluation value of these two indicators is greater than that of routine indicators. Clinicians can provide comprehensive treatment based on the evaluation of serological indicators.

**[KEY WORDS]** Diabetic foot infection; Serum CD64; Tumor necrosis factor- $\alpha$

糖尿病足是临床较为常见的2型糖尿病并发症,糖尿病患者长期血糖控制不佳会导致远端神经异常和血管病变,引发糖尿病足,临床表现为足部感染、溃疡<sup>[1]</sup>。据研究报道<sup>[2]</sup>,糖尿病足感染患者中14%~24%需要截肢,截肢发生率较高,已严重影响患者生存质量。不同病情严重程度糖尿病足感染患者临床治疗方法不同,对于大部分轻度患者,正确处理创面并提高患者血糖控制效果即可,但对于中重度患者则可能需要截肢,严重威胁患者生命<sup>[3]</sup>。因此,寻找科学有效、敏感度高、特异度高的标志物用于监测患者病情严重程度及评估预后具有重要意义<sup>[4]</sup>。糖尿病足感染患者病情严重程度涉及炎症反应、血管内皮功能损害等病理,本研究将探讨糖尿病足感染患者血清CD64、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平用于评估病情严重程度及预后的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2022年1月至2022年12月于吉林大学第一医院乐群院就诊的104例糖尿病足感染患者为研究对象。纳入标准:①符合2型糖尿病指南中诊断标准<sup>[5]</sup>;②经病原菌培养确诊且符合中国糖尿病足诊治指南的糖尿病足感染患者<sup>[6]</sup>;③病程大于4周;④患者已成年。排除标准:①合并其他代谢疾病、免疫疾病、严重脏器功能障碍、精神疾病、认知障碍患者;②近7d服用过抗菌药物患者;③合并除足部以外其他感染患者;④近42d接受过外科手术治疗。本研究经由吉林大学第一医院乐群院医学伦理会批准。患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗、护理方法

入院后给予常规治疗、护理,包含入院后清除

感染组织、扩创、给予胰岛素、前列腺素E1、抗感染等治疗,深静脉血栓预防、健康教育、心理指导等护理干预。

#### 1.2.2 病情严重程度评估方法

按照糖尿病足wagner分级<sup>[6]</sup>对患者进行分组,wagner分级2级(出现了合并感染的溃疡,但是未累及到骨质)定义为轻度患者,纳入轻度组( $n=40$ );wagner分级3级(出现了深部的脓肿,同时出现了严重的软组织、筋膜以及骨质的感染)定义为中度患者,纳入中度组( $n=46$ );wagner分级4~5级(足部局部或全足出现坏疽)定义为重度患者,纳入重度组( $n=18$ )。

#### 1.2.3 血清指标检测方法

患者入院次日清晨采集空腹静脉血标本8 mL,离心半径8 cm,3 000 r/min离心15 min分离上清液保存。使用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特)检测患者CD64水平,使用酶联免疫吸附法检测患者TNF- $\alpha$ 、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、白介素-6(inter-leukin-6, IL-6)水平,试剂盒来自联科生物科技。使用Roche公司生产的Cobas m511全自动血液分析仪检测患者C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

#### 1.2.4 预后评估方法

参考《中国糖尿病足诊治指南》<sup>[6]</sup>,患者治疗2个月后创面完全愈合、上皮化为治愈;创面缩小,窦道变浅,分泌物、渗出液减少为好转;否则为无效。治愈、好转纳入预后良好组( $n=83$ ),无效纳入预后不良组( $n=21$ )。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0、MedCalc 18.2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,组间比较行独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验,组内比较用配对样本 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Spearman进行相关性分析;



采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析评估价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者一般资料比较

不同病情严重程度患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

2.2 不同病情严重程度患者血清指标水平比较

轻度组血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP 水平低于中度组、重度组,三组间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

2.3 糖尿病足病情严重程度与血清指标水平的相关性分析

Spearman 分析结果显示,糖尿病足患者 wagner

分级与血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 水平均为正相关( $r=0.822$ 、 $0.621$ 、 $0.527$ 、 $0.659$ 、 $0.308$ ,  $P<0.05$ )。

2.4 不同预后患者血清指标水平比较

预后良好组患者血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 水平低于预后不良组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

2.5 血清指标及其联合对糖尿病足患者预后的评估价值分析

ROC 曲线分析结果显示,血清 CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6 及其联合评估糖尿病足患者预后的曲线下面积(Area Under Curve, AUC)分别为  $0.835$ 、 $0.754$ 、 $0.737$ 、 $0.697$ 、 $0.692$ 、 $0.924$ ,各指标联合检测预测效能最高( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表1 不同病情严重程度患者一般资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 组别           | $n$ | 性别        |           | 年龄(岁)            | 体质量指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | 糖尿病程(年)          | 空腹血糖( $\text{mmol}/\text{L}$ ) |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------------|---------------------------------|------------------|--------------------------------|
|              |     | 男         | 女         |                  |                                 |                  |                                |
| 轻度组          | 40  | 23(57.50) | 17(42.50) | 57.35 $\pm$ 8.36 | 22.55 $\pm$ 2.73                | 11.87 $\pm$ 3.55 | 10.14 $\pm$ 2.58               |
| 中度组          | 46  | 28(60.87) | 18(39.13) | 56.35 $\pm$ 8.15 | 23.43 $\pm$ 2.59                | 12.46 $\pm$ 3.27 | 9.67 $\pm$ 2.84                |
| 重度组          | 18  | 11(61.11) | 7(38.89)  | 58.02 $\pm$ 7.93 | 23.82 $\pm$ 2.84                | 13.82 $\pm$ 4.03 | 10.53 $\pm$ 2.98               |
| $\chi^2/F$ 值 |     | 0.121     |           | 0.320            | 1.805                           | 1.909            | 0.708                          |
| $P$ 值        |     | 0.941     |           | 0.727            | 0.170                           | 0.154            | 0.495                          |

表2 不同病情严重程度患者血清指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | CD64                          | TNF- $\alpha$ ( $\text{ng}/\text{L}$ ) | PCT ( $\text{pg}/\text{mL}$ )     | CRP ( $\text{mg}/\text{L}$ )    | IL-6 ( $\text{pg}/\text{mL}$ )  |
|-------|-----|-------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 轻度组   | 40  | 1.52 $\pm$ 0.41               | 18.65 $\pm$ 3.26                       | 217.63 $\pm$ 75.36                | 31.25 $\pm$ 8.96                | 66.82 $\pm$ 17.59               |
| 中度组   | 46  | 2.45 $\pm$ 0.77 <sup>a</sup>  | 22.39 $\pm$ 2.98 <sup>a</sup>          | 314.28 $\pm$ 128.42 <sup>a</sup>  | 38.45 $\pm$ 10.73 <sup>a</sup>  | 75.42 $\pm$ 19.63               |
| 重度组   | 18  | 4.74 $\pm$ 1.00 <sup>ab</sup> | 26.76 $\pm$ 4.17 <sup>ab</sup>         | 507.28 $\pm$ 223.41 <sup>ab</sup> | 62.47 $\pm$ 15.29 <sup>ab</sup> | 94.48 $\pm$ 26.71 <sup>ab</sup> |
| $F$ 值 |     | 129.510                       | 38.903                                 | 29.057                            | 50.386                          | 11.547                          |
| $P$ 值 |     | <0.001                        | <0.001                                 | <0.001                            | <0.001                          | <0.001                          |

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

表3 不同预后患者血清指标水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | CD64            | TNF- $\alpha$ ( $\text{ng}/\text{L}$ ) | PCT ( $\text{pg}/\text{mL}$ ) | CRP ( $\text{mg}/\text{L}$ ) | IL-6 ( $\text{pg}/\text{mL}$ ) |
|-------|-----|-----------------|----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 预后良好组 | 83  | 1.99 $\pm$ 0.76 | 20.52 $\pm$ 3.62                       | 295.85 $\pm$ 117.42           | 38.37 $\pm$ 9.51             | 73.33 $\pm$ 15.71              |
| 预后不良组 | 21  | 4.45 $\pm$ 1.23 | 26.39 $\pm$ 3.99                       | 368.46 $\pm$ 133.96           | 45.64 $\pm$ 18.57            | 83.64 $\pm$ 19.28              |
| $t$ 值 |     | 11.545          | 6.503                                  | 2.46                          | 2.512                        | 2.563                          |
| $P$ 值 |     | <0.001          | <0.001                                 | 0.016                         | 0.014                        | 0.012                          |

表4 血清指标及其联合对糖尿病足患者预后的评估价值分析

| 指标            | AUC   | 95%可信区间     | 截断值                           | 敏感度(%) | 特异度(%) | $P$ 值  |
|---------------|-------|-------------|-------------------------------|--------|--------|--------|
| CD64          | 0.835 | 0.715~0.955 | >3.46                         | 80.95  | 84.34  | <0.001 |
| TNF- $\alpha$ | 0.754 | 0.614~0.894 | >24.99 $\text{ng}/\text{L}$   | 57.14  | 93.98  | <0.001 |
| PCT           | 0.737 | 0.609~0.866 | >384.33 $\text{pg}/\text{mL}$ | 61.90  | 83.13  | <0.001 |
| CRP           | 0.697 | 0.535~0.859 | >53.51 $\text{mg}/\text{L}$   | 52.38  | 98.80  | <0.001 |
| IL-6          | 0.692 | 0.566~0.818 | >81.67 $\text{pg}/\text{mL}$  | 66.67  | 66.27  | <0.001 |
| 联合            | 0.924 | 0.847~1.000 |                               | 90.48  | 85.54  | <0.001 |

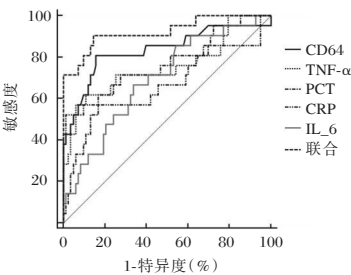


图1 ROC 曲线

### 3 讨论

流行病学研究显示<sup>[7]</sup>,近年来糖尿病足感染发病率逐年上升,预计到2030年糖尿病足感染发病率将上升至7.7%。糖尿病足难以进行全面针对性预防,因此加强感染早期控制极为重要<sup>[8]</sup>。常规感染指标对于糖尿病足感染患者病情严重程度检测存在一定局限性,因此寻找新的感染标志物联合检测具有重要意义<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,轻度组血清CD64、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6、PCT水平均低于中度组、重度组。同时,Spearman分析结果进一步证实,糖尿病足患者病情严重程度与血清CD64、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6、PCT水平呈正相关。CRP、IL-6、PCT是临床常用的血清炎症因子。CD64目前已广泛应用于重症肺炎、新生儿败血症、脓毒症等疾病的诊断、病情监测与预后评估中。作为免疫球蛋白G的Fc受体,CD64可跨膜糖蛋白与免疫球蛋白G1、免疫球蛋白G3结合,其在细胞及体液免疫中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。正常人体情况下CD64呈低表达,当遭受细菌病原体入侵CD64表达上升,其对病毒病原体敏感度较低且受抗菌药物影响较小,便于临床实施检测<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$ 是Th1信号通路关键的细胞因子,可促进细胞间黏附分子表达,使活化的中性粒细胞和T细胞由表皮向真皮迁移<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$ 也参与Th17信号通路,与树突状细胞和组织细胞相互作用分泌白介素17、23,主要负责协同其他细胞因子来协调组织的稳态<sup>[13]</sup>。因此,血清CD64、TNF- $\alpha$ 水平伴随病情严重程度加重持续上升表示其在患者体内过度表达,进而加重感染程度,这一研究结果与刘阳等<sup>[14]</sup>、赵琴等<sup>[15]</sup>研究结果一致。本研究结果可见,CD64、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-6、PCT在轻、中、重度组间均存在明显差异,在预后良好、不良组间亦存在明显差异。提示其可较好地地区分糖尿病足感染患者病情严重程度并与患者预后密切相关。血清炎症指标水平升高代表患者自身病情更为严峻,而患者病情严重程度与其预后密切相关,导致患者预后较差。进一步深入分析显示,血清CD64、TNF- $\alpha$ 、PCT、CRP、IL-6联合评估糖尿病足患者预后的AUC为0.924,研究结果提示了各指标联合检测对糖尿病足患者预后具有较高的评估价值。

综上所述,检测糖尿病足感染血清CD64、TNF- $\alpha$ 水平具有一定临床价值,其与患者病情严重程度、预

后均相关。在临床工作中,医师可综合患者多个血清学指标综合评估糖尿病足感染患者病情严重程度,对患者采取早期综合治疗,避免病情快速进展,提高创面愈合率,缩短愈合时间,改善患者预后。

### 参考文献

- [1] Sorber R, Abularrage CJ. Diabetic foot ulcers: Epidemiology and the role of multidisciplinary care teams [J]. *Semin Vasc Surg*, 2021, 34(1):47-53.
- [2] 刘军,范金虎,张青,等.糖尿病足感染患者血清中性粒细胞胞外诱捕网水平对病情和预后的评估价值[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(6):789-792.
- [3] Arıcan G, Kahraman HÇ, Özmeriç A, et al. Monitoring the prognosis of diabetic foot ulcers: predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020, 19(4):369-376.
- [4] Xu S, Wang Y, Hu Z, et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(5):1638-1646.
- [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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4):311-398.
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会,国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会.中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(1):19-27.
- [7] Khashim Z, Samuel S, Duraisamy N, et al. Potential biomolecules and current treatment technologies for diabetic foot ulcer: an overview [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(1):2-14.
- [8] Wang S, Xu H, Zhou N, et al. Combined effects of single nucleotide polymorphisms (snps) within c-reactive protein (crp) and environmental parameters on risk and prognosis for diabetic foot osteomyelitis patients [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128(8):528-539.
- [9] 王鸿林,叶莹,付小爱,等.炎症生物学标志物在糖尿病足感染诊断及预后评估中的应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(24):3836-3840.
- [10] 顾文惠,叶艳萍,肖琴.重症肺炎患者血清NF- $\kappa$ B、CD64、IL-6、IL-10表达及预后评估价值[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(2):211-215, 220.
- [11] 王娟,赵子源,李凤翱.糖尿病足感染患者炎症因子与D-二聚体和CD64及纤维蛋白原对病情严重程度评估及预后价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(3):373-377.
- [12] Wang Y, Shao T, Wang J, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133:110991.
- [13] 张言涛,周黎明,曲悦君.不同创面感染深度的糖尿病足患者病原菌分布及炎症指标的表达分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(15):1835-1838.
- [14] 刘阳,袁涛,王永川.糖尿病足部感染患者热休克蛋白及微小核糖核酸和炎症因子表达水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(18):2756-2759.
- [15] 赵琴,马永红,吴世萍,等.血清不同炎症因子对糖尿病足感染的诊断价值[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(11):1475-1478.

## ·论 著·

# NLR、PCT联合铁蛋白检测在阑尾炎伴局限性腹膜炎患者术后腹腔感染中的预测价值及病原菌分析

徐桐<sup>1\*</sup> 杨栋民<sup>1</sup> 齐贺斌<sup>2</sup> 徐楠<sup>3</sup> 刘珊珊<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的** 探究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、降钙素原(PCT)联合铁蛋白(Fer)在阑尾炎伴局限性腹膜炎患者术后腹腔感染中的预测价值,并分析术后腹腔感染的病原菌分布情况。**方法** 选取2023年4月至2024年5月期间秦皇岛市工人医院收治的阑尾炎伴局限性腹膜炎121例。统计患者术后继发腹腔感染情况;分析感染组病原菌分布情况以及构成比;比较感染组与非感染组的一般资料及NLR、PCT、Fer水平;采用logistic多因素分析阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的相关因素;分析NLR、PCT、Fer单独及联合检测对阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的预测效果。**结果** 121例患者中,术后继发腹腔感染者34例(感染组),未发生感染者87例(无感染组);两组性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );感染组NLR、PCT、Fer水平显著高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经过培养,感染组共分离出56株病原菌,其中革兰氏阳性菌中肠球菌7株(12.50%)、链球菌6株(10.71%),革兰氏阴性菌中大肠埃希菌23株(41.07%)、铜绿假单胞菌9株(16.07%)、肺炎克雷伯菌8株(14.29%)、阴沟肠杆菌3株(5.36%)。logistic多因素分析显示,NLR $>4.40$ 、PCT $>7.00$  ng/mL、Fer $>1.20$  ng/mL均是影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的独立危险因素( $P<0.05$ );NLR、PCT、Fer三者联合诊断阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的AUC为0.812,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** NLR、PCT、Fer在阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染患者中表达异常,三指标联合检测可提高阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的诊断效能,可为临床治疗提供可靠依据。

**[关键词]** NLR; PCT; 铁蛋白; 阑尾炎; 局限性腹膜炎; 腹腔感染; 病原菌

## Predictive value of NLR, PCT and ferritin detection in postoperative abdominal infection in patients with appendicitis and localized peritonitis and analysis of pathogenic bacteria

XU Tong<sup>1\*</sup>, YANG Dongmin<sup>1</sup>, QI Hebin<sup>2</sup>, XU Nan<sup>3</sup>, LIU Shanshan<sup>4</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, 4. Department of General Surgery, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200; 2. Department of Medical Cosmetics, 3. Department of Neurology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), procalcitonin (PCT) combined with ferritin (Fer) in postoperative abdominal infection in patients with appendicitis and localized peritonitis, and to analyze the distribution of pathogenic bacteria in postoperative abdominal infection. **Methods** A total of 121 cases of appendicitis with localized peritonitis admitted to Qinhuangdao Workers' Hospital from April 2023 to May 2024 were selected. The study analyzed statistics of patients with postoperative secondary abdominal infection, as well as the distribution and composition ratio of pathogenic bacteria in the infection group. General, NLR, PCT, and Fer levels were compared between the infected group and the non-infected group. Logistic multivariate analysis was used to analyze the related factors of abdominal infection in patients with appendicitis and localized peritonitis. The study also calculated the predictive effects of

基金项目:河北省卫生健康委员会重点科技研究计划项目(20221611);秦皇岛市科学技术研究与计划发展项目(202101A194)

作者单位:1. 秦皇岛市工人医院检验科, 河北, 秦皇岛 066200

2. 秦皇岛市第一医院医学美容科, 河北, 秦皇岛 066000

3. 秦皇岛市第一医院神经内科, 河北, 秦皇岛 066000

4. 秦皇岛市工人医院普外科, 河北, 秦皇岛 066200

\*通信作者:徐桐, E-mail: ryimama@163.com



NLR, PCT, and Fer alone and in parallel on appendicitis with localized peritonitis complicated with abdominal infection. **Results** Of the 121 patients, 34 had postoperative abdominal infections (infection group) and 87 had no infections (non-infection group). There were no significant differences in gender, age, and BMI between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of NLR, PCT, and Fer in the infected group were significantly higher than those in the uninfected group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After culturing, 56 strains of pathogenic bacteria were isolated from the infection group, including 7 strains of *Enterococcus* (12.50%) and 6 strains of *Streptococcus* (10.71%) in Gram-positive bacteria, 23 strains of *Escherichia coli* (41.07%), 9 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (16.07%), 8 strains of *Klebsiella pneumoniae* (14.29%) and 3 strains of *Enterobacter cloacae* (5.36%) in Gram-negative bacteria. Logistic multivariate analysis showed that  $\text{NLR}>4.40$ ,  $\text{PCT}>7.00\text{ ng/mL}$  and  $\text{Fer}>1.20\text{ ng/mL}$  were independent risk factors for abdominal infection in patients with appendicitis and localized peritonitis ( $P<0.05$ ). The AUC of NLR, PCT, and Fer in parallel diagnosis of appendicitis with localized peritonitis complicated with abdominal infection was 0.812, which was higher than that of the three indicators alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of NLR, PCT, and Fer in patients with appendicitis and localized peritonitis complicated by abdominal infection is abnormal. The combined detection of the three indicators can enhance the diagnostic efficacy of appendicitis with localized peritonitis complicated by abdominal infection, providing a reliable basis for clinical treatment.

[KEY WORDS] NLR; PCT; Ferritin; Appendicitis; Localized peritonitis; Abdominal infection; Pathogens

阑尾炎是一种常见的外科急腹症,当炎症累及腹膜时,会诱发局限性腹膜炎。此时若炎症未得到有效控制,细菌可通过血液循环、淋巴系统直接蔓延至腹腔,导致腹腔出现感染,从而诱发多功能器官衰竭、感染性休克、败血症等严重并发症,严重者甚至会出现死亡。临床研究发现<sup>[1]</sup>,腹腔感染与腹膜炎的症状相似,极其容易出现漏诊及误诊。目前,通常使用病原菌培养技术用以诊断是否出现腹腔感染,但该种方法因受送检标本、培养条件等因素影响,容易出现漏检的现象,且培养时间较长,时效性差。因此,寻找能够反映腹腔感染的生物标志物至关重要。中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)可反映中性粒细胞和淋巴细胞的相对数量变化,可用于反映全身炎症反应<sup>[2]</sup>。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是一种由甲状腺C细胞所产生的降钙素前肽物质,当出现细菌感染时其水平显著升高<sup>[3]</sup>。铁蛋白(Lactoferrin, Fer)则是一种急性相反应蛋白,当机体出现炎症、感染等情况时其水平会异常升高<sup>[4]</sup>。本文旨在探究NLR、PCT联合Fer在阑尾炎伴局限性腹膜炎患者腹腔感染中预测价值,并分析术后腹腔感染的病原菌分布。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年4月至2024年5月期间秦皇岛市工人医院收治的阑尾炎伴局限性腹膜炎121例,其中男68例,女53例;年龄23~72岁,平均年龄

( $49.25\pm5.49$ )岁;BMI 18~27 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI ( $23.29\pm3.64$ )kg/m<sup>2</sup>。本研究经院医学伦理委员会批准通过。患者及家属均签署知情同意书。

纳入标准:①均符合化脓性阑尾炎<sup>[5]</sup>、腹膜炎<sup>[6]</sup>的诊疗标准;②临床资料完整;③所有研究对象均未中断研究,未出现死亡;④接受阑尾切除术治疗。排除标准:①妊娠妇女;②需长期实施血液透析者;③免疫功能异常者;④由于其他原因所致的局限性腹膜炎,如腹膜透析等;⑤肝肾功能异常者;⑥病情严重,24 h内死亡者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 NLR、PCT、Fer检测

患者入院后,于第二日抽取患者空腹静脉血5 mL,离心(3 500 r/min, 10 min, 离心半径8 cm),留取上清液。采用迈瑞BC-6800Plus全血细胞分析仪检测NLR,采用迈瑞CL-6000i全自动化学发光仪检测PCT,采用罗氏E601全自动免疫分析仪检测Fer。

#### 1.2.2 病原菌检测

所有患者术后,收集阑尾切除术后的阑尾分泌物,接种于已灭菌的培养基上。随后,将培养基放置在恒温35℃、5% CO<sub>2</sub>的培养箱中,进行为期24 h的培养,采用VITEK2Compact全自动微生物分析系统检测病原菌,并分析感染组患者的病原菌分布。

#### 1.2.3 腹腔感染标准<sup>[7]</sup>

经腹部超声、腹部CT或MRI等影像学检查发现腹腔内存在异常的腹腔积液、脓肿或其他病变。将具有以上表现的患者归为感染组,剩余患者归

为非感染组。

### 1.3 观察指标

统计患者术后继发腹腔感染情况;分析感染组病原菌分布情况以及构成比;比较感染组与非感染组一般资料及NLR、PCT、Fer水平;分析影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的相关因素;分析NLR、PCT、Fer单独及联合检测对阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的预测效果。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本 $t$ 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的独立危险因素;绘制ROC特性曲线,计算曲线下面积(AUC),分析NLR、PCT、Fer单独及联合的预测效果;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者术后继发腹腔感染情况

121例患者中,术后继发腹腔感染者34例(感染组),未发生感染者87例(无感染组)。

### 2.2 感染组病原菌分布情况及构成比

感染组共分离出56株病原菌,其中革兰氏阳性菌中肠球菌7株(12.50%)、链球菌6株(10.71%),革兰氏阴性菌中大肠埃希菌23株(41.07%)、铜绿假单胞菌9株(16.07%)、肺炎克雷伯菌8株(14.29%)、阴沟肠杆菌3株(5.36%)。见表1。

### 2.3 两组一般资料及NLR、PCT、Fer水平比较

两组性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );感染组NLR、PCT、Fer水平显著高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组一般资料及NLR、PCT、Fer水平比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 组别           | $n$ | 性别        |           | 年龄(岁)      | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | NLR       | PCT(ng/mL) | Fer(ng/mL) |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------|-------------------------|-----------|------------|------------|
|              |     | 男         | 女         |            |                         |           |            |            |
| 感染组          | 34  | 21(61.76) | 13(38.24) | 49.05±5.62 | 23.51±3.44              | 5.02±0.59 | 9.78±0.95  | 1.96±0.63  |
| 非感染组         | 87  | 47(54.02) | 40(45.98) | 49.32±5.30 | 23.20±3.71              | 3.63±0.56 | 5.43±0.89  | 0.98±0.12  |
| $t/\chi^2$ 值 |     | 0.595     |           | 0.247      | 0.421                   | 10.841    | 23.712     | 13.960     |
| $P$ 值        |     | 0.440     |           | 0.805      | 0.674                   | <0.001    | <0.001     | <0.001     |

表3 Logistic分析影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的相关因素

| 因素  | 赋值                                   | $\beta$ 值 | SE值   | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95% CI)值        | $P$ 值 |
|-----|--------------------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| NLR | $\leq 4.40=0$ ; $>4.40=1$            | 0.699     | 0.329 | 4.528           | 2.012(1.057~3.833) | 0.033 |
| PCT | $\leq 7.00$ ng/mL=0; $>7.00$ ng/mL=1 | 0.761     | 0.337 | 5.110           | 2.141(1.106~4.142) | 0.024 |
| Fer | $\leq 1.2$ ng/mL=0; $>1.20$ ng/mL=1  | 0.674     | 0.265 | 1.147           | 2.016(1.152~3.487) | 0.049 |

表1 感染组病原菌分布情况及构成比 ( $n, \%$ )

| 菌种     |        | $n$ | 构成比   |
|--------|--------|-----|-------|
| 革兰氏阳性菌 | 肠球菌    | 7   | 12.50 |
|        | 链球菌    | 6   | 10.71 |
| 革兰氏阴性菌 | 大肠埃希菌  | 23  | 41.07 |
|        | 铜绿假单胞菌 | 9   | 16.07 |
|        | 肺炎克雷伯菌 | 8   | 14.29 |
|        | 阴沟肠杆菌  | 3   | 5.36  |

### 2.4 影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的相关因素

logistic多因素分析显示,NLR $>4.40$ 、PCT $>7.00$  ng/mL、Fer $>1.20$  ng/mL均是影响阑尾炎伴局限性腹膜炎患者出现腹腔感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.5 NLR、PCT、Fer单独及联合对阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的预测价值

NLR、PCT、Fer三者联合诊断阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的AUC为0.812,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 NLR、PCT、Fer单独及联合对阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的预测价值

| 预测因子 | cut-off值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | ROC曲线下面积 | 95%CI       | $P$ 值  |
|------|----------|--------|--------|----------|-------------|--------|
| NLR  | 68.94    | 73.53  | 86.21  | 0.739    | 0.688~0.791 | <0.001 |
| PCT  | 53.62    | 70.59  | 82.76  | 0.700    | 0.647~0.754 | <0.001 |
| Fer  | 72.39    | 79.41  | 89.66  | 0.753    | 0.701~0.805 | <0.001 |
| 三者联合 |          | 88.23  | 91.95  | 0.812    | 0.766~0.859 | <0.001 |

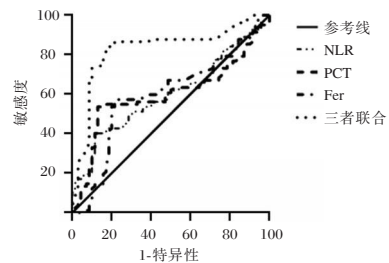


图1 ROC曲线图

### 3 讨论

腹膜炎与腹腔感染的症状相互重叠,其重叠率约在70%~80%之间,且两种疾病伴发的风险较高<sup>[8]</sup>。临床常采用病原培养技术检测阑尾炎伴局限性腹膜炎患者是否并发腹腔感染,从而评估阑尾炎伴局限性腹膜炎患者炎症情况,但病原培养技术需要较长时间培养菌种,时效性较差,且受培养环境及送检样本因素影响,容易漏检。

研究显示<sup>[9]</sup>,相较于革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌的细胞壁更加坚硬,并有覆盖外膜的荚膜或粘液层,可更好地隐藏表面抗原,并触发机体的免疫反应,最终导致机体出现感染。本研究中,感染组患者共培养出56株病原菌,其中以革兰氏阴性菌占比最多,提示革兰氏阴性菌是引起继发腹腔感染的主要病原菌之一。

本研究发现,感染组NLR、PCT、Fer水平显著高于未感染组,说明NLR、PCT、Fer或与术后腹腔感染的发生有关。NLR是炎症和应激反应的重要标志物,不仅可反映机体的炎症状态,还是综合反映固有免疫与获得性免疫的客观指标<sup>[10]</sup>。当患者出现腹腔感染时,细菌会侵入腹腔或腹膜后腔,造成明显的损伤并诱发炎症反应,从而导致中性粒细胞增多,淋巴细胞相对减少,NLR异常升高;中性粒细胞、淋巴细胞是机体炎症反应的关键细胞,中性粒细胞在激活后会释放大量活性氧、过氧化物酶以及蛋白水解酶等,堆积体造成损伤,在此状态下,机体的淋巴细胞数量减少,造成炎症反应过度激活,NLR水平升高<sup>[11-12]</sup>。PCT是由116个氨基酸所组成,有报道指出<sup>[13]</sup>,在发生全身感染3~4 h时即可检出PCT水平异常升高,在14 h时达峰值,在24 h内浓度持续升高,这种特性使其成为评估治疗效果及诊断感染的重要标志物。在腹腔感染的情况下,PCT水平的变化往往更具有参考价值,当出现细菌感染时,PCT在促炎因子的作用下显著升高。Fer是一种广泛存在的储铁蛋白,主要存在于身体组织中,特别是肝细胞与网状内皮细胞中<sup>[14]</sup>。当发生腹腔感染时,机体的免疫系统和炎症反应会发生变化,导致机体出现血液动力学、呼吸、微循环及代谢紊乱,这些变化可能会影响到铁蛋白的代谢和分布<sup>[15]</sup>。本研究进一步通过ROC分析发现,血清NLR、PCT、Fer对阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染均具有一定的预测价值,且三指标联合的效果更佳。表明多种指标联

合检测不仅可有效提高诊断的灵敏度与特异度,还可弥补单项指标检测的不足。

综上所述,NLR、PCT及Fer在阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染患者中表达异常,三指标联合检测可提高阑尾炎伴局限性腹膜炎合并腹腔感染的诊断效能,可为临床治疗提供可靠依据。

### 参考文献

- [1] 徐尧,冯静云,郑立明,等.失代偿期肝硬化合并腹腔感染患者的临床特征及预后影响因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2023,23(3):313-317.
- [2] Mountzios G, Samantas E, Senghas K, et al. P75.04 Advanced Lung Cancer Inflammation Index(ALI), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio(NLR), and PD-(L)1 Inhibitor Efficacy in NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3):S573-S574.
- [3] 薛庆辉,安玉凤.难治性肺炎支原体肺炎患儿外周血PCT、DD及IL-17水平的检测意义[J].保健医学研究与实践,2022,19(7):59-62.
- [4] 马晓晨,罗甜,吴慧丽.血清铁蛋白联合miR-182检测评估宫内感染及新生儿预后价值[J].中国计划生育学杂志,2021,29(9):1991-1994.
- [5] 张爱华,王璇,陈海兰,等.超声对克罗恩病累及阑尾与化脓性阑尾炎的鉴别诊断[J].中国医学影像学杂志,2023,31(9):950-955.
- [6] 汪慧,刘淑芬,黄浩.腹膜透出液乳铁蛋白水平对腹膜透析相关性腹膜炎的诊断价值初步探讨[J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(3):222-225.
- [7] 彭淮都,张俊烁,郑楚发,等.海藻生物胶对胃十二指肠穿孔患者穿孔愈合及腹腔感染的影响[J].实用医学杂志,2023,39(3):338-342.
- [8] 罗静智,宋沪刚,龙小红,等.PCT联合ALB对复杂性腹腔感染致脓毒症患者28 d预后的预测价值[J].重庆医学,2023,52(5):715-719.
- [9] 苟菲,贾洁,张天锋,等.胰腺癌术后继发腹腔感染危险因素及肠道菌群异位滋生和干扰素基因刺激蛋白与内毒素水平的关系[J].中华医院感染学杂志,2023,33(1):76-80.
- [10] 陈科第.肝衰竭患者中性粒细胞与淋巴细胞比值对判断细菌所致腹腔感染的临床价值[J].传染病信息,2023,36(1):38-42.
- [11] 吴岳春,黄庆龙,杨明榴,等.NLR与MLR对腹膜透析患者腹腔感染的诊断及预后评估价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(6):852-856.
- [12] 陈建宇,钟扬,刘志,等.NLR、MAGE-PNI预测解剖性肝切除术后并发腹腔感染的临床价值[J].河北医学,2022,28(9):1511-1516.
- [13] 闫圣涛,练睿,孙力超,等.降钙素原和危重症评分在腹腔感染脓毒症病原学诊断及预后评估中的价值[J].中华危重病急救医学,2021,33(7):792-797.
- [14] Adt I, Kaddes K, Oussaief O, et al. Antioxidant, lipase and ACE-inhibitory properties of camel lactoferrin and its enzymatic hydrolysates[J]. Int J Dairy Technol, 2023, 76(1):126-137.
- [15] 吕帅,李冬.血清铁蛋白及其与感染的研究进展[J].国际儿科学杂志,2022,49(4):266-269.



## ·论 著·

# 新生儿重症监护病房新生儿感染病原菌分布情况及 相关因素分析

赵莹 段宏峯\* 王卓 肇颖新

**【摘要】** **目的** 调查哈尔滨医科大学附属第一医院新生儿重症监护病房(NICU)新生儿感染病原菌分布情况,并分析其相关因素。**方法** 采用病例对照研究方法,选取2020年1月至2023年12月本院NICU收治的感染新生儿198例(感染组),按照性别、日龄等因素选择同期未感染新生儿198例(对照组),对感染组新生儿送检的血液、痰液等标本进行病原菌培养、分离、鉴定,分析病原菌分布情况。感染组与对照组组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 $t$ 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析筛选NICU新生儿感染的相关因素。**结果** 198例NICU感染新生儿的感染部位主要为气管(51.69%)、血液(13.04%)、尿液(11.11%)。198例NICU感染新生儿共检出病原菌261株(剔除相同部位、相同菌株),包括革兰阴性菌(167株,63.98%)、革兰阳性菌(83株,31.80%)、真菌(11株,4.21%)。感染组与对照组的分娩方式、合并基础疾病、羊水污染、新生儿窒息、机械通气、母乳喂养、肠外营养支持、深静脉置管、联合使用抗菌药物数量、住院时间、胎龄、出生时体质量、抗菌药物持续使用时间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。分娩方式“剖宫产”(OR=4.111,  $P=0.001$ )、合并基础疾病“ $\geq 3$ 种”(OR=3.345,  $P=0.001$ )、有羊水污染(OR=2.139,  $P=0.002$ )、有新生儿窒息(OR=1.975,  $P=0.000$ )、有机械通气(OR=2.863,  $P=0.000$ )、住院时间“ $\geq 14$  d”(OR=3.004,  $P=0.003$ )与NICU新生儿感染有关。**结论** 临床上应针对分娩方式“剖宫产”、合并基础疾病“ $\geq 3$ 种”、有羊水污染、有新生儿窒息、有机械通气、住院时间“ $\geq 14$  d”的NICU新生儿进行重点监测和干预。

**【关键词】** 重症监护病房; 新生儿; 感染; 病原菌

## Analysis of the distribution of pathogenic bacteria and related factors in neonates infected in neonatal intensive care unit

ZHAO Ying, DUAN Hongyin\*, WANG Zhuo, ZHAO Yingxin

(Neonatal Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, China, 150077)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the distribution of pathogens causing neonatal infections in the neonatal intensive care unit (NICU) at the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University and to analyze its related factors. **Methods** A case-control study was conducted to select 198 infected neonates admitted to the NICU of our hospital from January 2020 to December 2023 (infection group), and 198 uninfected neonates (control group) admitted during the same period. They were selected based on gender, age, and other factors. Blood, sputum, and other samples from the infected newborns were cultured, isolated, and identified for pathogenic bacteria. The distribution of pathogenic bacteria was then analyzed. The  $\chi^2$  test or  $t$ -test was used to compare the infection group and the control group. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to screen for factors related to neonatal infection in the NICU. **Results** The infection sites (composition ratio  $>10\%$ ) of 198 NICU infected newborns were mainly the trachea (51.69%), blood (13.04%), and urine (11.11%). A total of 261 strains of pathogenic bacteria were detected in 198 NICU infected newborns (excluding the same site and strain). There were Gram negative bacteria (167 strains, 63.98%), Gram positive bacteria (83 strains, 31.80%), and fungi (11 strains, 4.21%). Significant differ-

基金项目:黑龙江省教育科学“十三五”规划重点课题(GJB1320185)

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院新生儿重症监护病房,黑龙江,哈尔滨 150077

\*通信作者:段宏峯, E-mail:409227111@qq.com

ences were found between the infection group and the control group in the mode of delivery, combined underlying diseases, amniotic fluid contamination, neonatal asphyxia, mechanical ventilation, breast feeding, par- enteral nutrition support, deep vein catheterization, combined use of antibiotics, length of hospital stay, gesta- tional age, birth weight, and duration of antibiotic use ( $P<0.05$ ). The delivery method of cesarean section ( $OR=4.111$ ,  $P=0.001$ ), underlying diseases of “ $\geq 3$  types” ( $OR=3.345$ ,  $P=0.001$ ), amniotic fluid contamina- tion ( $OR=2.139$ ,  $P=0.002$ ), neonatal asphyxia ( $OR=1.975$ ,  $P=0.000$ ), mechanical ventilation ( $OR=2.863$ ,  $P=0.000$ ), and hospital stay of “ $\geq 14$  days” ( $OR=3.004$ ,  $P=0.003$ ) were associated with neonatal infection in the NICU. **Conclusion** In clinical practice, it is important to closely monitor and intervene with NICU new- borns who have been delivered through cesarean section, have three or more underlying diseases, are exposed to contaminated amniotic fluid, experience neonatal asphyxia, require mechanical ventilation, or have a hospi- tal stay 14 days or longer.

**[KEY WORDS]** Intensive care unit; Newborns; Infection; Pathogenic bacteria

新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unite, NICU)收治对象为病情危重的新生儿<sup>[1]</sup>。NICU新生儿各系统发育欠佳,导致其对病原菌抵抗力极弱<sup>[2]</sup>。在对NICU新生儿实施抢救过程中往往要实施侵入性医疗操作,故NICU新生儿极可能发生医院感染<sup>[3]</sup>。不及时采取妥善感染控制措施,很可能对NICU新生儿的发育产生不良影响,甚至出现严重后遗症<sup>[4]</sup>。另外,考虑到NICU新生儿受部分抗菌药物使用限制,因此积极预防NICU新生儿感染意义重大。了解NICU新生儿感染病原菌分布情况,探索其影响因素,对临床及时采取预防感染措施、抗感染治疗方案有重要指导意义。本研究调查了哈尔滨医科大学附属第一医院NICU新生儿感染病原菌分布情况,并对NICU新生儿感染的相关因素展开深入分析,以期在临床实践中能够从根源处入手,从而降低感染风险,提高NICU新生儿感控水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用病例对照研究方法,选取2020年1月至2023年12月本院NICU收治的感染新生儿198例(感染组),按照性别、日龄等因素选择同期未感染新生儿198例(对照组)。本研究经新生儿监护人知情同意。本研究获医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

通过住院电子病历系统收集新生儿性别、新生儿类型、分娩方式、合并基础疾病(种)、羊水污染、新生儿窒息、机械通气、母乳喂养、肠外营养支持、深静脉置管、联合使用抗菌药物数量、住院时间、胎龄、出生时体质量、入院时日龄、抗菌药物持续使用时间。

#### 1.2.2 标本采集和病原菌培养、分离、鉴定

采集感染组患儿标本,包括气管分泌物、血液、尿液、皮肤创口分泌物、留置导管、粪便、穿刺液等。标本采集、送检均遵循严格无菌原则。病原菌培养、分离、鉴定按照《全国临床检验操作规程》<sup>[5]</sup>。病原菌培养、分离:常规标本用CO<sub>2</sub>培养箱培养,血液与穿刺液用全自动血培养仪和配套血培养瓶培养。病原菌鉴定用全自动细菌鉴定及药敏分析系统(VITEK 2 COMPACT,法国生物梅里埃公司)。同一患儿同一时间、同一部位的重复菌株按1株计算。

#### 1.2.3 感染诊断标准

参照《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[6]</sup>,临床医生上报,再经由医院感染管理科专职人员审核、确诊。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0统计学软件进行分析处理,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。服从正态分布且方差齐性的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验。采用单因素及多因素Logistic回归分析NICU新生儿感染的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NICU感染新生儿病原菌检出部位分布情况

198例NICU感染新生儿的感染部位主要为气管(51.69%)、血液(13.04%)、尿液(11.11%)。见表1。

### 2.2 NICU新生儿感染病原菌分布情况

198例NICU感染新生儿共检出病原菌261株(剔除相同部位、相同菌株),包括革兰阴性菌(167株,63.98%)、革兰阳性菌(83株,31.80%)、真菌(11株,4.21%)。见表2。

表1 NICU 感染新生儿病原菌检出部位分布情况 (n,%)

| 部位 | 例数(n=198) | 构成比   |
|----|-----------|-------|
| 气管 | 107       | 51.69 |
| 血液 | 27        | 13.04 |
| 尿液 | 23        | 11.11 |
| 皮肤 | 19        | 9.18  |
| 导管 | 15        | 7.25  |
| 大便 | 11        | 5.31  |
| 其他 | 5         | 2.42  |

2.3 NICU 新生儿感染的影响因素分析

2.3.1 单因素分析

感染组与对照组的新生儿性别、新生儿类型、入院时日龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),感染组与对照组的分娩方式、合并基础疾病、羊水污染、新生儿窒息、机械通气、母乳喂养、肠外营养支持、深静脉置管、联合使用抗菌药物数量、住院时间、胎龄、出生时体质量、抗菌药物持续使用时间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

2.3.2 多因素分析

以NICU 新生儿感染为因变量[感染(感染组)=1,未感染(对照组)=0],以表3 分析差异有统计意义的变量为自变量,多因素 Logistic 回归分析

表2 NICU 新生儿感染病原菌分布情况 (n,%)

| 病原菌     | 株数(n=261) | 构成比   |
|---------|-----------|-------|
| 革兰阴性菌   | 167       | 63.98 |
| 肺炎克雷伯菌  | 48        | 18.39 |
| 铜绿假单胞菌  | 32        | 12.26 |
| 大肠埃希菌   | 24        | 9.20  |
| 鲍氏不动杆菌  | 16        | 6.13  |
| 产气肠杆菌   | 14        | 5.36  |
| 阴沟肠杆菌   | 13        | 4.98  |
| 嗜麦芽黄单胞菌 | 12        | 4.60  |
| 其它      | 8         | 3.07  |
| 革兰阳性菌   | 83        | 31.80 |
| 肺炎链球菌   | 22        | 8.43  |
| 金黄色葡萄球菌 | 20        | 7.66  |
| 表皮葡萄球菌  | 16        | 6.13  |
| 屎肠球菌    | 16        | 6.13  |
| 粪肠球菌    | 9         | 3.45  |
| 真菌      | 11        | 4.21  |

结果显示,分娩方式“剖宫产”(OR=4.111,  $P=0.001$ )、合并基础疾病“ $\geq 3$ 种”(OR=3.345,  $P=0.001$ )、有羊水污染(OR=2.139,  $P=0.002$ )、有新生儿窒息(OR=1.975,  $P=0.000$ )、有机械通气(OR=2.863,  $P=0.000$ )、住院时间“ $\geq 14$  d”(OR=3.004,  $P=0.003$ )与本院NICU 新生儿感染有关。见表4。

表3 单因素分析 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

| 因素            | 分类        | 感染组(n=198)       | 对照组(n=198)       | $\chi^2/t$ 值 | P 值      |
|---------------|-----------|------------------|------------------|--------------|----------|
| 性别            | 男         | 141(71.21)       | 150(75.76)       | 1.050        | 0.306    |
|               | 女         | 57(28.79)        | 48(24.24)        |              |          |
| 类型            | 早产儿       | 121(61.11)       | 131(66.16)       | 1.091        | 0.296    |
|               | 足月儿       | 77(38.89)        | 67(33.84)        |              |          |
| 分娩方式          | 顺产        | 78(39.39)        | 106(53.54)       | 7.959        | 0.005    |
|               | 剖宫产       | 120(60.61)       | 92(46.46)        |              |          |
| 合并基础疾病(种)     | $<3$      | 143(72.22)       | 177(89.39)       | 18.823       | $<0.001$ |
|               | $\geq 3$  | 55(27.78)        | 21(10.61)        |              |          |
| 羊水污染          | 有         | 32(16.16)        | 9(4.55)          | 14.393       | $<0.001$ |
|               | 无         | 166(83.84)       | 189(95.45)       |              |          |
| 新生儿窒息         | 有         | 45(22.73)        | 19(9.60)         | 12.599       | $<0.001$ |
|               | 无         | 153(77.27)       | 179(90.40)       |              |          |
| 机械通气          | 有         | 49(24.75)        | 10(5.05)         | 30.293       | $<0.001$ |
|               | 无         | 149(75.25)       | 188(94.95)       |              |          |
| 母乳喂养          | 是         | 79(39.90)        | 115(58.08)       | 13.096       | $<0.001$ |
|               | 否         | 119(60.10)       | 83(41.92)        |              |          |
| 肠外营养支持        | 有         | 39(19.70)        | 22(11.11)        | 5.600        | 0.018    |
|               | 无         | 159(80.30)       | 176(88.89)       |              |          |
| 深静脉置管         | 有         | 51(25.76)        | 16(8.08)         | 22.007       | $<0.001$ |
|               | 无         | 147(74.24)       | 182(91.92)       |              |          |
| 联合使用抗菌药物数量(种) | $<3$      | 69(34.85)        | 150(75.76)       | 67.027       | $<0.001$ |
|               | $\geq 3$  | 129(65.15)       | 48(24.24)        |              |          |
| 住院时间(d)       | $<14$     | 111(56.06)       | 140(70.71)       | 9.151        | 0.002    |
|               | $\geq 14$ | 87(43.94)        | 58(29.29)        |              |          |
| 胎龄(周)         |           | 29.54 $\pm$ 3.03 | 33.29 $\pm$ 3.47 | 11.454       | $<0.001$ |
| 出生时体质量(kg)    |           | 1.41 $\pm$ 0.16  | 1.69 $\pm$ 0.18  | 16.360       | $<0.001$ |
| 入院时日龄(d)      |           | 6.98 $\pm$ 0.71  | 7.03 $\pm$ 0.75  | 0.681        | 0.496    |
| 抗菌药物持续使用时间(d) |           | 8.01 $\pm$ 0.85  | 7.17 $\pm$ 0.73  | 10.549       | $<0.001$ |



表4 多因素分析

| 因素        | 赋值              | $\beta$ 值 | <i>S.E</i> 值 | <i>Wals</i> 值 | <i>OR</i> 值 | 95% <i>CI</i> |       | <i>P</i> 值 |
|-----------|-----------------|-----------|--------------|---------------|-------------|---------------|-------|------------|
|           |                 |           |              |               |             | 下限            | 上限    |            |
| 分娩方式      | “顺产”=0,“剖宫产”=1  | 1.414     | 0.437        | 10.465        | 4.111       | 1.746         | 9.681 | 0.001      |
| 合并基础疾病(种) | “<3”=0,“≥3”=1   | 1.207     | 0.378        | 10.204        | 3.345       | 1.595         | 7.017 | 0.001      |
| 羊水污染      | “无”=0,“有”=1     | 0.760     | 0.246        | 9.553         | 2.139       | 1.321         | 3.464 | 0.002      |
| 新生儿窒息     | “无”=0,“有”=1     | 0.681     | 0.174        | 15.298        | 1.975       | 1.404         | 2.778 | 0.000      |
| 机械通气      | “无”=0,“有”=1     | 1.052     | 0.265        | 15.756        | 2.863       | 1.703         | 4.813 | 0.000      |
| 住院时间(d)   | “<14”=0,“≥14”=1 | 1.100     | 0.372        | 8.743         | 3.004       | 1.449         | 6.228 | 0.003      |
| 常量        |                 | -6.122    | 1.446        | 17.917        | 0.002       |               |       | 0.000      |

### 3 讨论

本研究中,198例NICU感染新生儿的感染部位(构成比>10%)主要为气管(51.69%)、血液(13.04%)、尿液(11.11%)。可能与NICU新生儿频繁使用呼吸机有关。与赵文静等<sup>[7]</sup>报道结果大致相同。这也提示要合理采取呼吸道管理措施,临床中应重视易感染部位的有效管理。本研究进一步分析发现,革兰阴性菌(167株,63.98%)为本院NICU新生儿感染的主要病原菌。与杜欣欣等<sup>[8]</sup>和吕秀敏等<sup>[9]</sup>的报道结果接近。该项结果对指导临床选用抗菌药物有重要意义,有助于提高抗感染治疗的有效性。但本研究NICU新生儿感染病原菌分布情况与孔雯等<sup>[10]</sup>调查结果不同,其调查发现NICU新生儿院内感染病原菌以革兰阳性菌为主。由此可见,不同医院NICU新生儿感染特点不同,防治NICU新生儿感染要立足医院实际,因地制宜采取预防与控制措施。

令娟等<sup>[11]</sup>发现,新生儿院内感染与分娩方式密切相关。分娩方式为顺产时,此分娩方式能够有效将子宫内羊水挤出,故一定程度上可降低新生儿感染风险。王娟等<sup>[12]</sup>发现,NICU新生儿院内感染发生与基础疾病多有关。合并基础疾病过多,意味着NICU新生儿可能面临更繁杂、更持久的抢救治疗,也意味着机体免疫系统对病原菌的抵抗能力更弱,故合并基础疾病过多,可降低患儿抵抗力,也可能是引起NICU新生儿感染的原因之一。吸入污染羊水会直接刺激新生儿呼吸道,或使新生儿出现缺氧表现,从而引起NICU新生儿感染的发生。与蒋琳等<sup>[13]</sup>所获结论相同。杨新梅等<sup>[14]</sup>研究表明,新生儿窒息为新生儿病房医院感染的危险因素之一。本研究中,有新生儿窒息情况,意味着后续抢救治疗中极可能进行气管插管等侵入性医疗操作,此种情况下口腔、咽

部的病原菌易进入下呼吸道,从而使NICU新生儿感染机会增大。黄生才等<sup>[15]</sup>发现,使用呼吸机、气管插管为新生儿发生院内感染的独立危险因素。NICU新生儿发育状况普遍较差,不能有效抵御病原菌侵袭,且机械通气会进一步引起呼吸道防御值下降,病原菌入侵机会增多,从而引起新生儿感染。与住院时间“<14 d”的NICU新生儿相比,住院时间“≥14 d”的NICU新生儿感染风险更高,这与文海燕等<sup>[16]</sup>报道结果一致。这是因为,住院时间越久,NICU新生儿治疗、护理环节也同步变多,感染发生率越高。

综上所述,临床上应针对分娩方式“剖宫产”、合并基础疾病“≥3种”、有羊水污染、有新生儿窒息、有机械通气、住院时间“≥14 d”的NICU新生儿进行重点监测和干预,同时分析NICU新生儿感染病原菌分布情况,为NICU医院感染防控和早期治疗提供参考。

### 参考文献

- [1] El-Dib M, Abend NS, Austin T, et al. Neuromonitoring in neonatal critical care part I: neonatal encephalopathy and neonates with possible seizures[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(1): 64-73.
- [2] 原超,邢二庆,刘倩,等. NICU新生儿感染病原菌耐药性及其影响因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12): 1822-1826.
- [3] 贺芳,杨哲,张琳. NICU医院感染风险评估模型的建立与应用[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(34): 173-175.
- [4] 高正平,张亚南,李兆娜,等. 新生儿感染性疾病抗生素个体化治疗的研究进展[J]. *中国医刊*, 2021, 56(2): 137-139.
- [5] 黎昆,王芬,王洁,等. 2018-2020年四川遂市中心医院细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(1): 78-84.
- [6] 薄天慧. 中美两国医院感染诊断标准比较分析及在现患率调查中的应用比较[D]. 北京:军事科学院, 2019.
- [7] 赵文静,范娟,张先红,等. 新生儿重症监护室医院感染高危因素分析[J]. *中国消毒学杂志*, 2021, 38(11): 824-827.

(下转第87页)

## ·论 著·

# 不同复合全麻策略对腹腔镜子宫切除术患者的临床效果及对血清CRP、BNP、B细胞及NK细胞的影响

张佳佳<sup>1</sup> 吴凤琴<sup>1</sup> 丁露<sup>1</sup> 麻贺<sup>1</sup> 王娟<sup>1</sup> 包明胜<sup>2\*</sup>

**【摘要】目的** 比较不同复合全麻策略对腹腔镜子宫切除术患者的临床效果及对血清CRP、BNP、B细胞及NK细胞的影响。**方法** 选取2021年7月至2023年11月池州市第二人民医院收治的122例行腹腔镜子宫切除术患者为观察对象,采用抽样便利法将其分为A组(硬膜外阻滞复合全麻)、B组(静脉复合吸入全麻),各61例。比较两组麻醉相关指标(麻醉时长、恢复自主呼吸时长、术后完全清醒时间、拔管时长、术后住院时长)、疼痛情况、生命体征(MAP及心率)、血清CRP及BNP、B细胞及NK细胞及不良反应总发生率。**结果** A组麻醉时长长于B组,恢复自主呼吸时长、术后完全清醒时间、拔管时长、术后住院时长均短于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后6 h、12 h、24 h、48 h,两组VAS评分均降低,且术后12 h、24 h、48 h A组VAS评分均显著低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。A组气腹后MAP高于B组,气腹后、术毕心率低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。较麻醉前,两组术后1 d、术后3 d血清CRP、BNP水平均出现上升,但A组术后1 d、术后3 d上述指标水平显著低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。较术前,两组术后30 min B细胞及NK细胞均升高,但A组术后30 min NK细胞低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组术前、术后30 min B细胞比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 腹腔镜子宫切除术中,硬膜外阻滞复合全麻在镇痛、生命体征、抗炎护心、免疫及安全性等方面均优于静脉复合吸入全麻,可为麻醉策略选择提供有力依据。

**【关键词】** 腹腔镜子宫切除术;复合全麻策略;CRP;BNP;B细胞;NK细胞

## Clinical effects of different combined general anesthesia strategies on patients undergoing laparoscopic hysterectomy and their effects on serum CRP, BNP, B cells and NK cells

ZHANG Jiajia<sup>1</sup>, WU Fengqin<sup>1</sup>, DING Lu<sup>1</sup>, MA He<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>1</sup>, BAO Mingsheng<sup>2\*</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Chizhou Second People's Hospital, Chizhou, Anhui, China, 247000;

2. Department of Anesthesiology, the People's Hospital of Chizhou, Chizhou, Anhui, China, 247000)

**【ABSTRACT】Objective** To compare the clinical effects of different combined general anesthesia strategies on patients undergoing laparoscopic hysterectomy and their effects on serum CRP, BNP, B cells, and NK cells. **Methods** A total of 122 patients undergoing laparoscopic hysterectomy at the Second People's Hospital of Chizhou from July 2021 to November 2023 were selected for the observation subjects. They were divided into two groups: Group A (epidural block combined with general anesthesia) and Group B (intravenous combined with inhalation general anesthesia) by sampling convenience method, with 61 cases in each group. Anesthesia-related indicators, including anesthesia duration, recovery of spontaneous breathing duration, postoperative complete awake time, extubation duration, postoperative hospital stay, pain levels, vital signs (MAP and heart rate), serum CRP and BNP levels, B cells and NK cells and the total incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The duration of anesthesia in group A was longer than that in group B, and the duration of spontaneous breathing recovery, postoperative full awake time, extubation time and postoperative hospitalization time were shorter than those in group B, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). At 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after the operation, the VAS scores of the two groups decreased,

基金项目:安徽省教育厅科研项目(2024AH051881)

作者单位:1. 池州市第二人民医院麻醉科,安徽,池州 247000

2. 池州市人民医院麻醉科,安徽,池州 247000

\*通信作者:包明胜, E-mail: bms9080@163.com

and the VAS scores of group A at 12 h, 24 h and 48 h after the operation were significantly lower than those of group B, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The MAP after pneumoperitoneum in group A was higher than that in group B, and the heart rate after pneumoperitoneum and after the operation was lower than that in group B, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with before anesthesia, the levels of serum CRP and BNP in the two groups increased at 1 d and 3 d after the operation. However, the levels of the above indexes in group A were significantly lower than those in group B at 1 d and 3 d after the operation, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with preoperation, T lymphocyte subsets, B cells, and NK cells in both groups increased at 30 min after the operation, while NK cells in group A were lower than those in group B at 30 min after the operation, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in B cells between the two groups before and 30 min after the operation ( $P>0.05$ ). **Conclusion** In laparoscopic hysterectomy, combining an epidural block with general anesthesia is superior to combining intravenous and inhalation anesthesia in terms of analgesia, vital signs, anti-inflammatory effects, heart protection, immunity and safety. This provides a strong basis for choosing the anesthesia strategy.

**[KEY WORDS]** Laparoscopic hysterectomy; Compound general anesthesia strategy; CRP; BNP; Bcells; NK cells

腹腔镜子宫切除术作为一种微创、高效的手术方式,已被广泛应用于临床实践中<sup>[1]</sup>。麻醉方式的选取对手术患者的生理状况、手术效果及术后康复至关重要。复合全麻作为腹腔镜子宫切除术中的主要麻醉方式之一,其策略的选择直接影响患者的血清学指标与免疫功能<sup>[2]</sup>。其中,硬膜外阻滞复合全麻旨在通过阻断交感神经传导来减少手术区域的应激,维持血流动力学的稳定;而静脉复合吸入全麻则通过调整麻醉药物的种类与剂量,实现快速有效的麻醉诱导与维持,同时减轻药物对患者呼吸、循环系统的抑制作用<sup>[3]</sup>。血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)及淋巴细胞亚群是反映患者炎症反应、心血管功能及免疫状态的重要指标,在腹腔镜子宫切除术后动态监测中具有重要意义<sup>[4]</sup>。本研究旨在比较不同复合全麻策略对腹腔镜子宫切除术患者的临床效果及对血清CRP、BNP及B细胞及NK细胞的影响,以期临床选择合理的麻醉策略提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年7月至2023年11月池州市第二人民医院收治的122例行腹腔镜子宫切除术患者为观察对象,采用抽样便利法将其分为A组(硬膜外阻滞复合全麻)、B组(静脉复合吸入全麻),各61例。其中A组平均年龄( $48.39\pm 7.20$ )岁,平均BMI( $23.83\pm 4.02$ ) $\text{kg/m}^2$ ,ASA分级:I级44例、II级17例;B组平均年龄( $47.85\pm 7.13$ )岁,平均BMI( $24.25\pm 4.15$ ) $\text{kg/m}^2$ ,ASA分级:I级46例、II级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符合腹腔镜子宫切除术相关手术指征,且术前检查未发现严重并发症;②对麻醉药物代谢和耐受性良好;③对本研究麻醉药物无过敏史或不良反应史;④无中枢神经系统疾病或脊髓疾病。排除标准:①存在其他严重疾病或并发症的患者,如恶性肿瘤、肝肾功能不全、感染性疾病等;②妊娠或哺乳期妇女;③近期内(如一个月内)接受其他手术;④凝血障碍性疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者及家属已签署同意书。

### 1.2 方法

在手术前8 h,所有患者均遵循常规禁饮、禁食的规定。进入手术室后,立即建立静脉通道。同时,对患者进行常规的生命体征监测等术前准备。A组患者实施硬膜外阻滞复合全麻<sup>[5]</sup>。B组患者选择静脉复合吸入全麻<sup>[5]</sup>。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组麻醉相关指标比较

包括麻醉时长、恢复自主呼吸时长、术后完全清醒时间、拔管时长、术后住院时长。

#### 1.3.2 两组疼痛情况比较

术后6 h、12 h、24 h、48 h,采用数字疼痛评分(Numeric Rating Scale, NRS)<sup>[6]</sup>评估两组疼痛情况,总分0~10分,分值越高代表疼痛越剧烈。

#### 1.3.3 两组生命体征比较

麻醉前5 min、麻醉诱导后、气腹后、术毕,采用心电监护仪(东莞市高升电子精密科技有限公司)测定两组平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)及心率。



### 1.3.4 两组血清CRP及BNP比较

麻醉前、术毕、术后1 d、术后3 d,分别抽取两组患者静脉血3 mL,进行离心(3 500 r/min,15 min,离心半径10 cm),分离血清,采用免疫比浊法检测血清CRP水平,采用酶联免疫吸附法测定血清BNP。试剂盒均来自杭州联科生物技术股份有限公司。

### 1.3.5 两组B细胞及NK细胞比较

术前、术后30 min,分别抽取患者空腹状况静脉血2 mL,置于离心管中,并按照标准离心程序进行离心处理(3 000 r/min,10 min,离心半径9 cm),采用赛默飞Attune NxT流式细胞仪测定B细胞及NK细胞百分比,试剂盒来自赛默飞世尔科技。

### 1.3.6 两组不良反应比较

统计两组麻醉清醒后不良反应,包括躁动、心动过速、恶心。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,服从正态分布的连续变量采用( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,组间比较运用独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组麻醉相关指标比较

A组麻醉时长长于B组,恢复自主呼吸时长、术后完全清醒时间、拔管时长、术后住院时长均短于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组疼痛情况比较

术后6 h、12 h、24 h、48 h,两组VAS评分均降低,且术后12 h、24 h、48 h A组VAS评分低于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组麻醉相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 麻醉时长<br>(min) | 恢复自主<br>呼吸时长<br>(min) | 术后完全<br>清醒时间<br>(min) | 拔管时长<br>(min) | 术后住院时<br>长(d) |
|-------|-----|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|---------------|
| A组    | 61  | 96.52±10.77   | 4.90±1.53             | 9.13±3.22             | 7.22±2.35     | 6.48±2.53     |
| B组    | 61  | 83.54±9.69    | 10.76±3.56            | 12.68±4.10            | 15.52±4.66    | 8.35±3.06     |
| $t$ 值 |     | 6.997         | 11.811                | 5.318                 | 12.420        | 3.678         |
| $P$ 值 |     | <0.001        | <0.001                | <0.001                | <0.001        | <0.001        |

表2 两组VAS评分比较[( $\bar{x} \pm s$ ),分]

| 组别    | $n$ | 术后6 h     | 术后12 h                 | 术后24 h                  | 术后48 h                   |
|-------|-----|-----------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| A组    | 61  | 6.05±1.87 | 5.34±1.53 <sup>a</sup> | 4.63±1.13 <sup>ab</sup> | 3.67±0.74 <sup>abc</sup> |
| B组    | 61  | 6.66±2.10 | 6.14±1.91              | 5.62±1.60 <sup>ab</sup> | 4.14±0.99 <sup>abc</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.694     | 2.553                  | 3.947                   | 2.969                    |
| $P$ 值 |     | 0.092     | 0.011                  | <0.001                  | 0.003                    |

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

### 2.3 两组生命体征比较

A组气腹后MAP高于B组,气腹后、术毕心率低于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组血清CRP及BNP比较

较麻醉前,两组术后1 d、术后3 d血清CRP、BNP水平均出现上升,但A组术后1 d、术后3 d上述指标水平显著低于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组B细胞及NK细胞比较

较术前,两组术后30 min B细胞及NK细胞均升高,但A组术后30 min NK细胞低于B组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组术前、术后30 min B细胞比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

### 2.6 两组不良反应情况比较

B组不良反应总发生率高于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表6。

表3 两组MAP、心率比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | MAP(mmHg)   |                          |                          |                          | 心率(次/min)   |                          |                          |                          |
|-------|-----|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|       |     | 麻醉前5 min    | 麻醉诱导后                    | 气腹后                      | 术毕                       | 麻醉前5 min    | 麻醉诱导后                    | 气腹后                      | 术毕                       |
| A组    | 61  | 93.55±14.59 | 90.43±14.38              | 89.26±14.56              | 93.26±14.37              | 69.35±11.52 | 63.50±10.74 <sup>a</sup> | 62.90±10.57 <sup>a</sup> | 62.86±10.55 <sup>a</sup> |
| B组    | 61  | 94.27±14.63 | 86.25±13.87 <sup>a</sup> | 98.66±15.39 <sup>b</sup> | 95.25±14.78 <sup>b</sup> | 70.02±11.69 | 64.89±10.92 <sup>a</sup> | 68.50±11.45              | 71.05±12.13 <sup>b</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.272       | 1.634                    | 3.465                    | 0.753                    | 0.318       | 0.708                    | 2.806                    | 3.978                    |
| $P$ 值 |     | 0.786       | 0.104                    | <0.001                   | 0.452                    | 0.750       | 0.479                    | 0.005                    | <0.001                   |

注:与同组间麻醉前5 min相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与麻醉诱导后相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组血清CRP及BNP比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | CRP(mg/L) |                        |                         |                          | BNP(pg/mL)  |             |                            |                             |
|-------|-----|-----------|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|-------------|----------------------------|-----------------------------|
|       |     | 麻醉前       | 术毕                     | 术后1 d                   | 术后3 d                    | 麻醉前         | 术毕          | 术后1 d                      | 术后3 d                       |
| A组    | 61  | 0.06±0.04 | 0.09±0.05              | 0.52±0.20 <sup>ab</sup> | 0.33±0.14 <sup>abc</sup> | 73.52±13.42 | 74.60±13.58 | 94.20±15.84 <sup>ab</sup>  | 85.66±15.37 <sup>abc</sup>  |
| B组    | 61  | 0.05±0.02 | 0.11±0.07 <sup>a</sup> | 0.69±0.28 <sup>ab</sup> | 0.90±0.40 <sup>abc</sup> | 74.40±13.55 | 75.20±13.67 | 119.43±17.20 <sup>ab</sup> | 105.63±16.28 <sup>abc</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.746     | 1.815                  | 3.858                   | 10.504                   | 0.360       | 0.243       | 8.427                      | 6.966                       |
| $P$ 值 |     | 0.083     | 0.071                  | <0.001                  | <0.001                   | 0.719       | 0.808       | <0.001                     | <0.001                      |

注:与同组间麻醉前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术毕相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与术后1 d比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

表5 两组B细胞及NK细胞比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | B细胞(%)    |                         | NK细胞(%)    |                         |
|----|----|-----------|-------------------------|------------|-------------------------|
|    |    | 术前        | 术后30 min                | 术前         | 术后30 min                |
| A组 | 61 | 8.69±2.19 | 10.64±2.45 <sup>a</sup> | 10.23±2.66 | 12.55±3.74 <sup>a</sup> |
| B组 | 61 | 9.38±2.27 | 11.18±2.68 <sup>a</sup> | 10.85±2.74 | 20.58±4.86 <sup>a</sup> |
| t值 |    | 1.708     | 1.161                   | 1.268      | 10.226                  |
| P值 |    | 0.090     | 0.247                   | 0.207      | <0.001                  |

注:与同组间术前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

表6 两组不良反应总发生率比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | n  | 躁动 | 心动过速 | 恶心 | 总发生率      |
|------------|----|----|------|----|-----------|
| A组         | 61 | 2  | 1    | 0  | 3(4.91)   |
| B组         | 61 | 5  | 4    | 1  | 10(16.39) |
| $\chi^2$ 值 |    |    |      |    | 4.218     |
| P值         |    |    |      |    | 0.039     |

### 3 讨论

硬膜外阻滞复合全麻是一种先进麻醉方式,其结合了硬膜外腔注射药物与全麻药物,效果显著<sup>[7]</sup>。静脉复合吸入全麻则通过静脉注射实现,操作简便,适用广泛<sup>[8]</sup>。本研究发现,硬膜外阻滞复合全麻术后,患者恢复迅速。分析原因:硬膜外阻滞复合全麻术能精准阻断伤害性刺激,降低手术应激,促进患者自主呼吸恢复与意识清醒,且镇痛效果显著,可有效减轻术后疼痛,提升患者舒适度,利于鼓励患者早期活动。先前研究发现<sup>[9]</sup>,静脉复合吸入全麻疼痛平均水平为4-6分。本研究发现,硬膜外阻滞复合全麻6 h、24 h及48 h的VAS疼痛评分显著降低。与既往研究比较<sup>[10]</sup>,本研究硬膜外阻滞复合全麻疼痛评分低于静脉复合吸入全麻疼痛平均水平。结果说明硬膜外阻滞复合全麻疼痛效果优,可能归因于其精细的麻醉方案调整,包括药物选择、剂量控制及阻滞平面优化<sup>[11]</sup>。

研究指出<sup>[12]</sup>,腹腔镜手术虽具优势,但气腹与全麻会引发应激反应。本研究发现,A组气腹后MAP高于B组,心率低于B组,表明不同麻醉方式应对气腹刺激时,在调控应激反应上存在差异。CRP水平波动主要体现机体炎症反应的程度变化,而BNP水平升降则着重反映心脏功能的实际状况<sup>[13]</sup>。术后两组CRP和BNP均上升,可能与手术创伤和应激相关。手术创伤会导致组织损伤和炎症反应,从而刺激CRP的产生;而手术和麻醉对心功能的影响也可能导致BNP水平的升高。A组血清CRP和BNP水平显著低于B组,与既往研究结果高度相似<sup>[14]</sup>。分析原因:硬膜外阻滞复合全

麻能够选择性地阻断手术区域的神经传导,减少全身炎症反应和应激反应的程度。此外,硬膜外阻滞复合全麻还能提供良好的镇痛效果,减少术后疼痛对心血管系统的刺激,从而进一步降低血清CRP和BNP水平。本研究结果显示,A组在T0~T4时HR、MAP、PGE2及5-HT水平均未出现显著变化,相比之下,B组在T1、T2时上述指标呈现显著升高态势,且高于A组。既往研究支持本研究<sup>[15]</sup>,表明硬膜外阻滞复合全麻在腹腔镜子宫切除术中能稳定生命体征,减轻术后炎症反应。另外,本研究发现,A组术后30 min时NK细胞水平低于B组,表明A组麻醉策略对NK细胞抑制作用更为显著。原因可能是:硬膜外阻滞可影响神经内分泌,抑制NK细胞活性。进一步研究结果显示,B组不良反应总发生率更高于A组,表明硬膜外阻滞复合全麻安全性更高。

综上所述,腹腔镜子宫切除术中,硬膜外阻滞复合全麻在镇痛、生命体征、抗炎护心、免疫及安全性等方面均优于静脉复合吸入全麻,可为麻醉策略选择提供有力依据。

### 参考文献

- [1] 曾如筱,李娟,曹福羊,等.术前罗哌卡因联合右美托咪定和地塞米松筋膜间隙阻滞在高龄患者半髌关节置换术中的应用及对患者应激反应的影响[J].转化医学杂志,2022,11(6):360-364.
- [2] 程晨,舒芬太尼静脉靶向控制输注对腹腔镜子宫切除患者T淋巴细胞亚群血清血栓素A<sub>2</sub>及前列环素水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(20):3888-3891.
- [3] 刘彤,林威威,陈本祯,等.硬膜外阻滞复合全身麻醉在腹腔镜子宫切除术中的应用研究[J].临床误诊误治,2023,36(8):117-121.
- [4] 王敏,李国玉,王兰.腹腔镜下卵巢囊肿剔除术对患者卵巢功能、炎症因子及T淋巴细胞亚群水平的影响[J].医学临床研究,2024,41(2):254-257.
- [5] 焦俊萍,谢瑞,张春荣,等.腹腔镜子宫肌瘤切除术全麻复合硬膜外麻醉效果及对预后影响[J].中国计划生育学杂志,2024,32(1):97-101.
- [6] 刁胜翠,曾伟,蒋红娥.不同剂量艾司氯胺酮复合丙泊酚在宫腔镜诊疗的麻醉效果[J].广东医学,2022,43(11):1418-1421.
- [7] 田利川,王圣华,赵贺,等.不同剂量右美托咪定复合布托啡诺硬膜外麻醉辅助分娩镇痛临床评价[J].中国药业,2022,31(20):94-97.
- [8] 宋莺春,徐飞.腹腔镜下胆囊切除术中地佐辛复合不同麻醉药物预防性镇痛的效果及应激反应观察[J].新疆医科大学学报,2022,45(4):425-428.

(下转第87页)

## · 论 著 ·

# 联用信迪利单抗及仑伐替尼对晚期肝癌患者细胞免疫和血清 AFP、CA199、NLR 及生存预后的影响

张辉<sup>1\*</sup> 周宗正<sup>1</sup> 王元<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究信迪利单抗联用仑伐替尼对晚期肝癌患者细胞免疫和血清 AFP、CA199、NLR 及生存预后的影响。**方法** 收集 2019 年 12 月至 2022 年 12 月濉溪县医院 42 例接受仑伐替尼治疗晚期肝癌患者的临床资料,并纳入单药组,及同期 48 例接受信迪利单抗联用仑伐替尼治疗的患者的临床资料,纳入联用组。比较治疗后的近远期疗效差异;比较治疗前及治疗 6 个月后细胞免疫功能[自然杀伤(NK)细胞、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+]、血清指标[甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 199(CA199)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)]、肝功能指标差异;记录患者不良反应发生率。**结果** 治疗后 6 个月时,联用组患者的疾病控制率显著高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );组间客观缓解率差异无统计学意义( $P>0.05$ );随访 1 年,联用组患者的生存率(60.42%)显著高于单药组(38.10%),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),联用组的无进展生存期、总生存时间显著长于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 6 个月后,两组 NK 细胞、CD4+、CD4+/CD8+水平均高于治疗前,且联用组高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),患者 CD8+水平均低于治疗前,且联用组低于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 AFP、CA199、NLR 水平均低于治疗前,且联用组低于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组肝功能指标均降低,且联用组高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );组间不良反应发生率差异无统计学意义,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 在晚期肝癌患者中,仑伐替尼联用信迪利单抗比单用仑伐替尼能够获得更优的近远期疗效,改善细胞免疫功能和降低血清肿瘤标志物水平的作用更为明显。

**[关键词]** 晚期肝癌;信迪利单抗;仑伐替尼;生存预后;免疫功能

## Influence of combination of sintilimab and lenvatinib on cellular immunity, serum AFP, CA199, NLR and survival prognosis in patients with advanced liver cancer

ZHANG Hui<sup>1\*</sup>, ZHOU Zongzheng<sup>1</sup>, WANG Yuan<sup>2</sup>

(1. The First Department of Oncology, the Hospital of Suixi County, Huaibei, Anhui, China, 235100; 2. Interventional Department, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 230011)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the influence of sintilimab combined with lenvatinib on cellular immunity, serum AFP, CA199, NLR and survival prognosis in patients with advanced liver cancer. **Methods** The clinical data of 42 patients with advanced liver cancer who were treated with lenvatinib from December 2019 to December 2022 were retrospectively collected. These patients were included in the single drug group, and the clinical data of 48 patients who received sintilimab combined with lenvatinib were analyzed during the same period and the patients were enrolled as the combination group. The short-term efficacy, long-term efficacy after treatment, cellular immune function (natural killer (NK) cells, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+), serum indicators (alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and liver function indicators before treatment and after 6 months of treatment were compared. The incidence rates of adverse reactions were also recorded. **Results** At six months after treatment, the disease control

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b083)

作者单位:1. 濉溪县医院肿瘤内一科,安徽,淮北 235100

2. 合肥市第二人民医院介入科,安徽,合肥 230011

\*通信作者:张辉, E-mail:love.lovezhanghui@163.com



rate in the combination group was significantly higher than that in the single drug group ( $P<0.05$ ), but there was no statistical significance in the objective remission rate between groups ( $P>0.05$ ). After one year of follow-up, the survival rate in the combination group (60.42%) was significantly higher than that in the single-drug group (38.10%) ( $P<0.05$ ), and the progression-free survival and overall survival were significantly longer than those in the single-drug group ( $P<0.05$ ). The levels of NK cells, CD4+, and CD4+/CD8+ in the two groups were higher after 6 months of treatment than before treatment, and the levels in the combination group were higher than those in the single-drug group ( $P<0.05$ ). The level of CD8+ in the two groups was lower than before treatment, and the level in the combination group was lower ( $P<0.05$ ). The levels of AFP, CA199, and NLR in the two groups were lower than before treatment, and the levels were lower in the combination group ( $P<0.05$ ). After treatment, the liver function indicators decreased in both groups, and the indicators in the combination group were higher than those in the single-drug group ( $P<0.05$ ). There were no statistical differences in the incidence rates of adverse reactions between the groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** For patients with advanced liver cancer, the application of sintilimab combined with lenvatinib can achieve better short-term and long-term efficacy than lenvatinib alone. Additionally, this combination has a more pronounced effect on improving cellular immune function and reducing serum tumor markers.

**[KEY WORDS]** Advanced liver cancer; Sintilimab; Lenvatinib; Survival prognosis; Immune function

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌病例的75~80%,5年总生存率仅为10~18%<sup>[1]</sup>,大约70~80%的HCC患者被诊断为HCC时已经是晚期<sup>[2]</sup>。虽然早期HCC可以通过肝移植、手术切除或消融治愈,但此类根治性治疗后的复发率和转移率会对长期预后产生不利影响。对于晚期HCC患者,目前可用的一线靶向治疗药物为索拉非尼和仑伐替尼,晚期HCC单药治疗疗效有限,且美国食品药品监督管理局批准的一线联用治疗仅在全球少数地区可用,急需替代有效的治疗方案。仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有强大的抗血管生成活性<sup>[3]</sup>。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)目前正被纳入HCC治疗,仑伐替尼与ICI的联用应用已取得积极成果,为HCC治疗带来了更广阔的前景<sup>[4]</sup>。信迪利单抗是一种完全重组的人源IgG4抗PD-1单克隆抗体,该药是一种广谱药物,具有强亲和力、长效稳定性和增强的靶向占据率,在调节免疫功能方面具有较好的应用效果<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在评估信迪利单抗联用仑伐替尼用于晚期肝癌患者的治疗益处。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2019年12月至2022年12月濉溪县医院42例接受仑伐替尼治疗晚期肝癌患者的临床资料,并纳入单药组,及同期48例接受信迪利单抗联用仑伐替尼治疗的患者的临床资料,纳入联用组。

纳入标准:①符合晚期肝癌诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床分期为Ⅲ~Ⅳ期<sup>[7]</sup>;③预期寿命至少3个月;④年龄40~75岁。⑤所有患者家属均已签署知情同意。排除标准:①有间质性肺病、肺纤维化、自身免疫性疾病史;②既往行肝移植手术;③合并严重的基础性疾病。两组间一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。本实验经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

单药组给予仑伐替尼:患者体质量<60 kg,剂量为8 mg,≥60 kg的患者剂量为12 mg,每日1次。联用组在单药组基础上给予信迪利单抗,200 mg/次,每3周一次,两组均以21 d为1个周期,持续治疗2个疗程。

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

| 组别         | <i>n</i> | 性别        |           | 年龄(岁)      | 肿瘤大小( $\text{cm}^2$ ) | 临床分期      |           |
|------------|----------|-----------|-----------|------------|-----------------------|-----------|-----------|
|            |          | 男         | 女         |            |                       | Ⅲ期        | Ⅳ期        |
| 联用组        | 48       | 31(64.58) | 17(35.42) | 64.58±5.13 | 11.25±0.54            | 27(56.25) | 21(43.75) |
| 单药组        | 42       | 25(59.52) | 17(40.48) | 65.71±5.58 | 11.43±0.76            | 23(54.76) | 19(45.24) |
| $\chi^2$ 值 |          | 0.244     |           | 1.001      | 1.307                 | 0.020     |           |
| <i>P</i> 值 |          | 0.621     |           | 0.320      | 0.195                 | 0.887     |           |

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 近期实体瘤疗效

治疗后6个月时进行评估,完全缓解(complete remission, CR):病灶消失,且一个月内没有复发;部分缓解(partial response, PR):病灶最长径减少 $>30\%$ ;稳定(stable disease, SD):最大径减少 $\leq 30\%$ ,或增加 $>20\%$ ;进展(progression disease, PD):病灶增加 $20\%$ 以上,客观缓解率(objective response, ORR)=CR+PR,疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.2 细胞免疫功能

治疗前及治疗6个月后,使用流式细胞仪检测患者自然杀伤(natural killer, NK)细胞、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平。

#### 1.3.3 血清指标

治疗前及治疗6个月后,全自动免疫分析系统检测患者甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)水平,并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)。

#### 1.3.4 肝功能指标

治疗前后,检测患者血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及总胆红素(total bilirubin, TBil)水平。

#### 1.3.5 不良反应

记录患者不良反应发生情况。

#### 1.3.6 远期疗效

记录患者无进展生存期(progression free survival, PFS)及总生存时间(overall survival, OS)。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS 23.0软件进行数据分析统计。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行 $t$ 检验;计量资料以 $n(\%)$ 表示,进行 $\chi^2$ 检验;等级资料行 $Z$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组近期疗效比较

治疗后6个月时,联用组患者的DCR显著高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但组间ORR差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组近期疗效差异 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | <i>n</i> | CR      | PR        | SD        | PD        | DCR       | ORR       |
|------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 联用组        | 48       | 0(0.00) | 18(37.50) | 23(47.92) | 7(14.58)  | 41(85.42) | 18(37.50) |
| 单药组        | 42       | 0(0.00) | 9(21.43)  | 16(38.10) | 17(40.48) | 25(59.52) | 9(21.43)  |
| $\chi^2$ 值 |          |         | 6.813     |           |           | 7.680     | 2.755     |
| <i>P</i> 值 |          |         | 0.009     |           |           | 0.006     | 0.097     |

### 2.2 两组细胞免疫功能、血清指标及肝功能指标比较

治疗6个月后,两组NK细胞、CD4+、CD4+/CD8+水平均高于治疗前,且联用组高于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),患者CD8+水平、AFP、CA199、NLR水平、ALT、AST、TBil水平均低于治疗前,且联用组低于单药组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组不良反应发生率比较

组间不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组远期疗效

随访1年,联用组的生存率为60.42%(29/48),单药组为38.10%(16/42),组间差异具有统计学意义( $\chi^2=4.464$ ,  $P=0.035$ ),联用组的PFS为10.58 $\pm$ 1.69个月,单药组为8.84 $\pm$ 1.42个月,联用组显著高

于单药组( $t=5.245$ ,  $P<0.05$ ),联用组患者的OS为11.79 $\pm$ 1.85个月,单药组为10.13 $\pm$ 1.76个月,联用组显著高于单药组( $t=4.344$ ,  $P<0.05$ )。见图1。

## 3 讨论

肝癌是临床常见的恶性肿瘤,多由病毒性肝硬化、乙肝发展而来,具有起病隐匿、进展迅速、转移率高、病死率高、预后差等特点<sup>[9]</sup>。随着抗血管生成药物和免疫疗法的结合,晚期肝癌的治疗前景发生了重大进展。

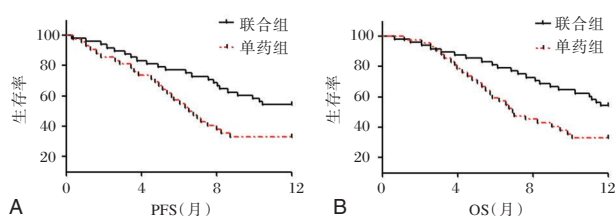
本研究结果显示,联用治疗能够改善患者近期疗效和远期疗效。主要是因为,一来,血管生成是肿瘤生长和转移中必不可少的事件,主要受VEGF通路调控。异常激活的FGF信号可直接驱动细胞增殖和存活,促进肿瘤血管生成和进展。仑伐替尼作用于多个分子靶点,靶向血管内皮生

表3 两组细胞免疫功能、血清指标及肝功能指标差异 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                        | 单药组<br>(n=42) | 联用组<br>(n=48) | t 值          | P 值          |
|---------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| NK 细胞 (%)                 | 治疗前           | 13.07±0.94    | 12.96±0.86   | 0.580 0.564  |
|                           | 治疗后           | 16.20±1.27    | 19.42±1.58   | 10.555 0.000 |
| CD4+ (%)                  | 治疗前           | 24.92±2.84    | 24.63±2.67   | 0.499 0.619  |
|                           | 治疗后           | 27.52±2.95    | 29.10±3.11   | 2.463 0.016  |
| CD8+ (%)                  | 治疗前           | 37.43±3.59    | 37.52±3.66   | 0.117 0.907  |
|                           | 治疗后           | 34.95±3.12    | 31.28±2.95   | 5.732 0.000  |
| CD4+/CD8+                 | 治疗前           | 0.68±0.02     | 0.69±0.03    | 1.833 0.070  |
|                           | 治疗后           | 0.78±0.08     | 0.94±0.09    | 8.858 0.000  |
| AFP (μg/L)                | 治疗前           | 656.95±11.85  | 654.52±11.62 | 0.981 0.330  |
|                           | 治疗后           | 374.61±6.98   | 318.95±6.82  | 38.206 0.000 |
| CA199 (U/L)               | 治疗前           | 58.27±4.05    | 59.62±4.24   | 1.539 0.128  |
|                           | 治疗后           | 52.24±3.94    | 47.62±3.84   | 5.626 0.000  |
| NLR (×10 <sup>9</sup> /L) | 治疗前           | 8.69±0.81     | 8.85±0.85    | 0.911 0.365  |
|                           | 治疗后           | 6.43±0.72     | 4.26±0.51    | 16.651 0.000 |
| ALT (U/L)                 | 治疗前           | 69.11±5.79    | 68.36±5.68   | 0.619 0.537  |
|                           | 治疗后           | 46.37±3.96    | 51.20±4.34   | 5.486 0.000  |
| AST (U/L)                 | 治疗前           | 53.89±5.78    | 53.26±5.42   | 0.533 0.595  |
|                           | 治疗后           | 29.63±3.20    | 37.52±3.67   | 10.796 0.000 |
| TBil (μmol/L)             | 治疗前           | 29.11±4.87    | 28.62±4.62   | 0.489 0.626  |
|                           | 治疗后           | 16.58±2.16    | 22.67±3.20   | 10.426 0.000 |

表4 两组不良反应差异 [n(%)]

| 组别               | n  | 手足综合征     | 腹泻         | 高血压       | 食欲下降       | 蛋白尿       | 血小板减少     |
|------------------|----|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| 联用组              | 48 | 7 (14.58) | 11 (22.92) | 8 (16.67) | 12 (25.00) | 6 (12.50) | 3 (6.25)  |
| 单药组              | 42 | 5 (11.90) | 9 (21.43)  | 7 (16.67) | 10 (23.81) | 6 (14.29) | 6 (14.29) |
| χ <sup>2</sup> 值 |    | 0.139     | 0.029      | 0.000     | 0.017      | 0.062     | 1.607     |
| P 值              |    | 0.709     | 0.865      | 1.000     | 0.896      | 0.804     | 0.205     |



注: A 为两组无进展生存期生存函数图; B 为两组总生存期生存函数图。

图1 两组生存函数图

显著改善患者细胞免疫功能,原因在于,一方面,仑伐替尼可降低单核细胞和巨噬细胞群的比例,增加 CD8+T 细胞群的比例。另一方面,PD-1 受体与其配体的结合通过抑制 T 细胞增殖、细胞因子产生和细胞毒功能来负向调节抗肿瘤免疫反应,并促进肿瘤的免疫逃逸。PD-1 抗体可以特异性地与 PD-1 结合,抑制抗原特异性 T 细胞凋亡,从而通过阻断 PD-L1 的激活来减少调节性 T 细胞凋亡。PD-1 抑制剂信迪利单抗能够与 PD-1 结合,阻断 PD-1 与其配体的相互作用,并有助于恢复 T 细胞的抗肿瘤反应。

长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 1-3、成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1-4、血小板衍生生长因子受体 α, 以及原癌基因 RET 和 KIT, 这些靶点在癌症中起着驱动作用, 表现出抗肿瘤和免疫调节活性。二来, 信迪利单抗具有较高的亲和力, 通过阻断 T 细胞抑制来降低免疫系统对肿瘤细胞的耐受性, 并提高对肿瘤细胞的有效识别和消灭。梁雄等<sup>[10]</sup> 研究使用介入治疗联用仑伐替尼及信迪利单抗治疗结果发现, 患者的 ORR 为 50%, 高于本研究, 可能是因为在药物治疗的基础上联用了介入治疗, 且选择的患者为中晚期肝癌患者, 因此客观缓解率优于本研究。

大多数肝癌患者患有肝硬化或慢性肝炎, 肝脏免疫微环境会发生变化, 有助于保护性抗菌或抗肿瘤免疫的细胞, 如 NK 细胞和 T 效应细胞则大多受到抑制<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, 联用治疗能够

在健康个体中, AFP 在整个生命周期中维持在较低水平, 但在肝细胞癌中则异常表达<sup>[12]</sup>。肝癌细胞的增殖会刺激血清中 AFP 和 CA199 的表达, 导致 AFP 和 CA199 水平显著升高<sup>[13]</sup>。NLR 为炎症因子的典型代表, 与 HCC 等临床病理指标密切相关<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 相较于单药治疗, 联用治疗能显著降低患者血清 AFP、CA199、NLR 水平。在杨建奇等<sup>[15]</sup> 研究中也指出, 信迪利单抗、仑伐替尼联用治疗能够降低 II、III 期患者的 AFP、CA199 水平。除此之外, 本研究结果显示, 两组安全性相似, 可以通过减少剂量或者对症治疗可减少不良反应产生。

综上所述, 信迪利单抗、仑伐替尼联用方案治疗晚期肝癌患者, 具有良好的疗效和安全性, 能够保护患者肝功能, 降低肿瘤标志物水平, 未来有必要进行更长时间的随访, 以确认这种联用方案对 OS 的益处。

## 参考文献

[1] Zhang TQ, Geng ZJ, Zuo MX, et al. Camrelizumab (a PD-1



- inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C (TRIPLET): a phase II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):413.
- [2] Li X, Zhang Q, Lu Q, et al. Microwave ablation combined with apatinib and camrelizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A single-arm, preliminary study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1023983.
- [3] Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(6):768-780.
- [4] 李榕,李文利,胡晓云,等. RALOX-HAIC 联用免疫检查点抑制剂及靶向药物治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(11):555-560.
- [5] 余超群,潘成文. 信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18):2612-2616.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(2):112-128.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7):635-647.
- [8] Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62:138-45.
- [9] 施军杰,徐晨滔,张德生. 不同影像学方法对肝癌介入综合治疗后肿瘤组织活性评估[J]. *实用放射学杂志*, 2023, 39(1):140-142+147.
- [10] 梁雄,伍楚蓉,唐武兵,等. 介入治疗联用仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌的近期疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(20):3812-3817.
- [11] Zheng C, Snow BE, Elia AJ, et al. Tumor-specific cholinergic CD4+ T lymphocytes guide immunosurveillance of hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(10):1437-1454.
- [12] 庞玉珍,殷彦华,王婷婷,等. 彩超联用血清 AFP、CEA 及 HBV-DNA 对原发性肝癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(2):199-202.
- [13] Kong Y, Jing Y, Sun H, et al. The Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound and Enhanced CT Combined with Tumor Markers AFP and CA199 in Liver Cancer [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:5074571.
- [14] 冀柏宇,金栋,郝芬林,等. NLR 与经导管动脉化疗栓塞联用局部消融治疗肝切除术后复发性肝癌患者预后的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(8):1342-1346.
- [15] 杨建奇,曹文森,吴银霞,等. 卡瑞利珠单抗或信迪利单抗联用仑伐替尼治疗肝癌的效果及对肿瘤标志物的影响[J]. *肝脏*, 2022, 27(10):1080-1083.

(上接第 78 页)

- [8] 杜欣欣,张金铃,杨萌婷,等. 1132 例早产儿感染病原菌的分布特征及耐药性分析[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(8):910-915.
- [9] 吕秀敏,王岳,王彩霞,等. 单中心新生儿重症监护病房内细菌性感染及高危因素分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(9):1110-1113.
- [10] 孔雯,蒋玮玮,孔德川. NICU 新生儿院内感染危险因素及病原菌分布情况的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(18):4240-4242.
- [11] 令娟,丁贤荣,王燕,等. 新生儿发生医院感染危险因素的 Meta 分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2024, 16(2):123-129.
- [12] 王娟,范雅廷,董小英. NICU 新生儿院内感染危险因素和病原菌分布情况[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(5):1136-1139.
- [13] 蒋琳,李欣妍,廖祯,等. NICU 新生儿医院感染临床特点及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1):125-128.
- [14] 杨新梅. 新生儿病房内医院感染的现状与危险因素[J]. *国际护理学杂志*, 2023, 42(2):235-238.
- [15] 黄生才,黄超,何江,等. 新生儿院内感染病原菌分布特点及相关危险因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19(6):715-719.
- [16] 文海燕,刘九月. 某医院 2018-2021 年新生儿重症监护病房医院感染病原菌分布特点及危险因素分析[J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(24):16-20.

(上接第 82 页)

- [9] Li T, Li J, Yuan L, et al. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(1):50-58.
- [10] Liu X, Ji J, Zhao GQ. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research[J]. *J Anesth*, 2020, 34(5):765-772.
- [11] 韦友琴,张智勇,唐强强. 超声引导下不同浓度罗哌卡因竖脊肌平面阻滞联合全身麻醉对腹腔镜全子宫切除术患者的麻醉效果和疼痛阈值的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(3):329-334.
- [12] 王静,李萌盟,方红双,等. DEX 复合罗哌卡因对全腹腔镜镜全子宫切除术患者术后镇痛效果及免疫功能的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(13):1964-1967+1971.
- [13] 边长荣,王冬梅. 全身麻醉复合硬膜外麻醉与静吸复合全身麻醉在腹腔镜子宫切除术中应用观察[J]. *贵州医药*, 2020, 44(6):898-900.
- [14] Nestor CC, Ng C, Sepulveda P, et al. Pharmacological and clinical implications of local anaesthetic mixtures: a narrative review[J]. *Anaesthesia*, 2022, 77(3):339-350.
- [15] Huang ML, Fang CP, Zhao HY, et al. Acupoint Injection Decreases Anesthetic Consumption during Combined Spinal-Epidural and Patient-Controlled Epidural Labor Analgesia[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(3):257-262.

# MRI灌注成像联合血清SAA、TFF1检测对肉芽肿性乳腺炎与非肿块型乳腺癌的鉴别价值

周钰<sup>1\*</sup> 张鑫<sup>2</sup> 文颖<sup>1</sup> 刘佳<sup>3</sup> 许源<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨MRI灌注成像联合血清淀粉样蛋白A(SAA)、三叶因子1(TFF1)检测在肉芽肿性乳腺炎(GM)与非肿块型乳腺癌(NMBC)中的鉴别价值。**方法** 选取2019年8月至2023年8月于武汉市中医医院进行乳腺MRI检查的患者112例,GM患者54例纳入GM组,NMBC患者58例纳入NMBC组。检测两组血清SAA、TFF1表达水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析MRI灌注成像联合SAA、TFF1鉴别GM与NMBC的价值;采用Kappa检验分析与病理结果的一致性。**结果** GM组Kep、Ktrans、CER及EER值高于NMBC组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );GM组SAA、TFF1值低于NMBC组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC曲线显示,MRI灌注参数Kep、Ktrans、CER、EER值、MRI、血清SAA、TFF1、MRI+SAA+TFF1诊断GM的曲线下面积分别为0.724、0.730、0.652、0.686、0.865、0.756、0.849、0.935,经过Z检验比较,MRI+SAA+TFF1联合起来诊断GM的诊断效能高于MRI、血清SAA、TFF1单独诊断( $Z=2.264, 3.756, 2.864, P<0.05$ );MRI、SAA、TFF1、MRI联合血清SAA、TFF1水平Kappa值分别为0.660、0.587、0.623、0.804。**结论** MRI联合血清SAA、TFF1检测在辅助鉴别GM与NMBC中具有一定应用价值,可辅助鉴别及诊断乳腺疾病。

**[关键词]** 肉芽肿性乳腺炎;非肿块型乳腺癌;MRI灌注成像;血清淀粉样蛋白A;三叶因子1

## Value of MRI perfusion imaging combined with serum SAA and TFF1 detection in differentiating granulomatous mastitis from non-mass breast cancer

ZHOU Yu<sup>1\*</sup>, ZHANG Xin<sup>2</sup>, WEN Ying<sup>1</sup>, LIU Jia<sup>3</sup>, XU Yuan<sup>4</sup>

(1. Department of Radiology, 3. Department of Gynecology, 4. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, China, 430050; 2. Department of Medical Imaging, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430064)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of MRI perfusion imaging combined with serum amyloid A (SAA) and trefoil factor 1 (TFF1) in the differentiation between granulomatous mastitis (GM) and non-mass breast cancer (NMBC). **Methods** A total of 112 patients who underwent breast MRI examination at Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2019 to August 2023 were selected. Among them, 54 patients had GM and 58 had NMBC, forming the GM group and NMBC group respectively. The expression levels of serum SAA and TFF1 were measured in both groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the efficacy of MRI perfusion imaging combined with SAA and TFF1 in distinguishing between GM and NMBC. Additionally, Kappa test was conducted to assess the consistency of pathological results. **Results** The Kep, Ktrans, CER, and EER values in the GM group were higher than those in the NMBC group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). SAA and TFF1 values in the GM group were lower than those in the NMBC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC curve shows that the MRI perfusion parameters Kep, Ktrans, CER, EER values, as well as MRI, serum SAA and TFF1, MRI+SAA+TFF1 had area under the curve values of 0.724, 0.730, 0.652, 0.686, 0.865, 0.756, 0.849,

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(202309369)

作者单位:1. 武汉市中医医院放射科,湖北,武汉 430050

2. 武汉科技大学附属天佑医院医学影像科,湖北,武汉 430064

3. 武汉市中医医院妇科,湖北,武汉 430050

4. 武汉市中医医院检验科,湖北,武汉 430050

\*通信作者:周钰, E-mail:zhouyu20240606@163.com

and 0.935, respectively, for diagnosing GM. After Z-test comparison, the diagnostic efficacy of MRI combined with SAA and TFF1 in the diagnosis of GM was higher than that of MRI, serum SAA and TFF1 alone ( $Z=2.264, 3.756, 2.864, P<0.05$ ). The Kappa values of serum SAA and TFF1 levels, MRI, SAA, TFF1 and MRI combined were 0.660, 0.587, 0.623 and 0.804, respectively. **Conclusion** MRI combined with serum SAA and TFF1 detection has a certain application value in differentiating between GM and NMBC. It can also help in the identification and diagnosis of breast diseases.

**[KEY WORDS]** Granulomatous mastitis; Non mass breast cancer; MRI perfusion imaging; Serum amyloid A; Trefoil factor 1

肉芽肿性乳腺炎(Granulomatous mastitis, GM)是一种罕见的良性炎症性乳腺疾病,临床表现为疼痛、肿块、充血和炎症<sup>[1]</sup>。乳腺癌是女性最常见癌症之一,其中部分乳腺癌为非肿块型乳腺癌(NMBC),NMBC包括多种病理改变,如纤维化、纤维囊性改变、浸润性小叶癌等<sup>[2]</sup>。GM与NMBC临床表现及影像学特点相似,易发生误诊,影响后续治疗<sup>[3]</sup>,因此二者的准确鉴别十分重要。血清淀粉样蛋白A(Amyloid A, SAA)属于进化保守蛋白家族,研究表明SAA可通过促进乳腺癌细胞的增殖迁移而促进癌症进展<sup>[4]</sup>。三叶因子家族(The trefoil factor family, TFF)肽是生长因子样肽的一个家族,在乳腺中,TFF1的过度表达可能引发肿瘤恶性发展<sup>[5]</sup>。单纯的MRI灌注成像鉴别准确度不够高,而MRI联合血清可以提高鉴别相似疾病的效能。本研究将分析经病理学证实的GM患者MRI特征及血清SAA、TFF1表达水平,以期GM与NMBC的鉴别诊断提供新的依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年8月至2023年8月于武汉市中医医院乳腺MRI检查的患者112例,所有患者均经手术获取病理组织<sup>[6]</sup>,确诊为GM患者54例纳入GM组,NMBC患者58例纳入NMBC组。其中GM组年龄30~55岁,平均 $(42.50\pm6.38)$ 岁,BMI $(22.67\pm2.98)$ kg/m<sup>2</sup>;NMBC组年龄28~56岁,平均 $(42.00\pm7.14)$ 岁,BMI $(22.57\pm2.21)$ kg/m<sup>2</sup>。两组年龄、BMI比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。受试者及家属知情同意本研究,本研究经武汉市中医医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 MRI检查及图像分析

采用GE1.5T HDxt超导型磁共振成像系统,叮嘱患者俯卧,双侧乳腺自然下垂。数据采集使

用8通道乳腺检查专用线圈,扫描方式包括轴位、冠状位和矢状位;扫描序列:T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、短T1反转恢复脂肪序列(层厚1.2 mm,层间距1.2 mm),DWI及DCE-MRI。对比剂采用加乐显(7.5 mL:4.534 g),静脉高压注射器团注(2.5 mL/s),对比剂注入后10 s开始行连续5期的扫描。注射完毕采用生理盐水冲管(10 mL)。然后进行图像处理,由至少2名从业5年以上的专业医师分别独立阅片。数据传至GE ADW4.6工作站,采用Functool软件进行处理,测量病变的最大径,随后测量半定量血流动力学特征参数早期强化率(early enhancement ratio, EER)、晚期强化率(late enhancement ratio, LER):EER=(增强后第一期病灶信号SI1-增强前病灶信号SI0)/SI0 $\times 100\%$ ,LER=(增强后450 s时病变信号强度值-增强前病灶信号SI0)/SI0 $\times 100\%$ 。利用Gen IQ软测量病变内各项灌注参数,包括容量转移常数(Capacity transfer constant, K<sup>trans</sup>)、速率常数(Rate constant, K<sub>ep</sub>)、对比增强比(contrast enhancement ratio, CER)。K<sup>trans</sup>是对比剂从血管内扩散到血管外细胞外间隙的正向渗透速率,K<sub>ep</sub>是对比剂从血管外细胞外间隙回流到血管内的渗透速率。

#### 1.2.2 血清SAA、TFF1检测

采集受试者清晨空腹静脉血3 mL,以3 000 r/min离心(离心半径10 cm)15 min后取上清液血清,采用SAA酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(96T)、TFF1 ELISA试剂盒(96T)检测血清SAA、TFF1水平,试剂盒均购自武汉天正源生物科技有限公司,操作严格遵守试剂盒说明书。

#### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件数据处理,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示用独立样本 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较;采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析MRI灌注参数、血清



SAA、TFF1水平鉴别诊断GM与NMBC的价值;采用Kappa检验分析MRI单独及联合血清SAA、TFF1鉴别诊断GM、NMBC与手术病理结果的一致性,分为3个水平,Kappa>0.8时表示一致性极高,0.4<Kappa≤0.8时一致性较高,Kappa≤0.4时一致性较差。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组MRI特征比较

GM患者54例,其中弥漫性分布者29例,区域性分布者14例,段样及线样分布者共11例;NMBC患者58例,其中段样分布者36例,线样分布者14例,弥漫性及区域性分布者8例。GM强化中均匀强化者27例,不均匀强化者15例,簇环样及集从强化者12例;NMBC簇环样强化30例,均匀强化者5例,不均匀强化者11例,集从强化者12例。

### 2.2 两组MRI灌注参数比较

GM组K<sub>ep</sub>、K<sup>trans</sup>、CER及EER值均高于NMBC组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组MRI各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | K <sub>ep</sub> | K <sup>trans</sup> | CER       | EER          |
|-------|----|-----------------|--------------------|-----------|--------------|
| GM组   | 54 | 1.61±0.42       | 1.39±0.34          | 3.03±0.65 | 231.28±53.19 |
| NMBC组 | 58 | 0.73±0.25       | 0.63±0.18          | 2.28±0.42 | 176.93±44.67 |
| t值    |    | 13.583          | 14.927             | 7.302     | 5.870        |
| P值    |    | <0.001          | <0.001             | <0.001    | <0.001       |

### 2.3 两组血清SAA、TFF1水平比较

GM组SAA、TFF1值低于NMBC组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组血清SAA、TFF1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | n  | SAA(ng/mL)   | TFF1(ng/mL) |
|-------|----|--------------|-------------|
| GM组   | 54 | 275.14±87.63 | 0.93±0.28   |
| NMBC组 | 58 | 325.65±97.32 | 1.54±0.48   |
| t值    |    | 2.879        | 8.137       |
| P值    |    | 0.005        | <0.001      |

### 2.4 MRI单独及联合血清SAA、TFF1对GM、NMBC的鉴别效能

以病理结果为金标准,结果显示:MRI Kappa值为0.660、SAA Kappa值为0.587、TFF1 Kappa值为0.623、MRI联合血清SAA、TFF1水平Kappa值为0.804。见表3。

### 2.5 MRI灌注参数联合血清鉴别诊断GM与NMBC的价值

MRI灌注参数K<sub>ep</sub>、K<sup>trans</sup>、CER、EER值、MRI、血清SAA、TFF1、MRI+SAA+TFF1诊断GM的曲线

表3 MRI单独及联合血清SAA、TFF1对GM、NMBC的鉴别效能

| 指标   | 金标准      |         | Kappa值 | P值     |
|------|----------|---------|--------|--------|
|      | GM       | NMBC    |        |        |
| MRI  | 44<br>10 | 9<br>49 | 0.660  | <0.001 |
| SAA  | 39<br>15 | 8<br>50 | 0.587  | <0.001 |
| TFF1 | 40<br>14 | 7<br>51 | 0.623  | <0.001 |
| 联合   | 52<br>2  | 9<br>49 | 0.804  | <0.001 |
| 总计   | 54       | 58      |        |        |

下面积(Area under the curve, AUC)分别为0.724、0.730、0.652、0.686、0.865、0.756、0.849、0.935,经过Z检验比较,MRI+SAA+TFF1联合起来诊断GM的诊断效能高于MRI、血清SAA、TFF1单独诊断(Z=2.264、3.756、2.864,P<0.05)。见表4、图1。

表4 MRI联合血清诊断GM的价值

| 预测项目               | AUC   | 95%CI       | 敏感度   | 特异度   | 约登指数  | 界值     |
|--------------------|-------|-------------|-------|-------|-------|--------|
| K <sub>ep</sub>    | 0.724 | 0.678~0.769 | 0.704 | 0.862 | 0.566 | 1.13   |
| K <sup>trans</sup> | 0.730 | 0.682~0.779 | 0.722 | 0.879 | 0.602 | 0.81   |
| CER                | 0.652 | 0.602~0.731 | 0.629 | 0.862 | 0.492 | 2.44   |
| MRI                | 0.686 | 0.615~0.743 | 0.648 | 0.862 | 0.510 | 193.67 |
| MRI                | 0.865 | 0.812~0.924 | 0.815 | 0.845 | 0.660 |        |
| SAA                | 0.756 | 0.712~0.791 | 0.722 | 0.862 | 0.584 | 281.48 |
| TFF1               | 0.849 | 0.802~0.913 | 0.741 | 0.879 | 0.620 | 1.22   |
| MRI+SAA+TFF1联合     | 0.935 | 0.892~0.978 | 0.963 | 0.845 | 0.808 |        |

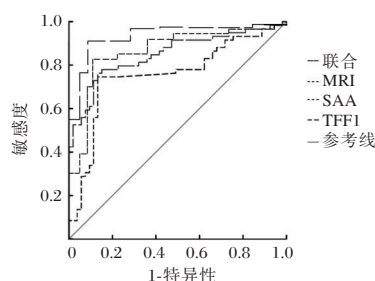


图1 ROC曲线

## 3 讨论

GM是乳腺疾病的一种,大多数病变发生在单侧<sup>[7]</sup>。GM是局限于小叶的一种良性肉芽肿性炎症,是乳腺的非干酪样坏死,发病率低,与NMBC临床表现相似,故给临床鉴别造成困难。因此,寻找可以早期鉴别诊断GM与NMBC的方法至关重要。MRI-DCE在乳腺疾病的鉴别中具有明显优势<sup>[8]</sup>。

在本研究中,NMBC以节段性分布为主,与王彩红<sup>[9]</sup>的研究结果相似。分析可能是因为导管内癌边界不清、呈浸润性生长,病变部分范围扩大

并出现相互融合,在影像学上表现出节段样特征<sup>[10]</sup>。而GM主要为弥漫性分布,其病理基础为炎症反应,表现为细胞聚集及浸润<sup>[11]</sup>。此外,本研究发现,NMBC多为簇样环形强化,GM主要为均匀强化。簇样环形强化多为恶性病变,而良性病变则更多为均匀强化<sup>[10]</sup>。灌注参数 $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 可以反映病变微环境的血流动力学、新生血管密度以及血管通透性特征<sup>[12]</sup>,CER、EER等影像特征可以反映病变内的血流动力学变化<sup>[13]</sup>。在本研究中,GM组 $K_{ep}$ 、 $K^{trans}$ 、CER及EER值均明显高于NMBC组,与陈艳等<sup>[14]</sup>的结果相似。上述参数鉴别NMBC与GM的AUC分别为0.724、0.730、0.652、0.686,均具有一定的鉴别效能。分析原因可能与肿瘤细胞刺激了新血管生成,血管内皮细胞增多、血流阻力降低形成的高灌注的病理生理基础密切相关<sup>[15]</sup>。

有研究表明<sup>[16]</sup>,SAA可通过促进乳腺癌中的细胞增殖、转移、炎症发生和血管生成而有助于癌症进展,血清SAA水平升高与乳腺疾病患者预后不良相关。在本研究中,NMBC组患者血清SAA表达水平显著高于GM患者,ROC曲线结果显示SAA鉴别GM与NMBC的AUC为0.756,具有一定的鉴别价值,但敏感度为0.722,单独使用可靠性较低。Ishibashi等<sup>[17]</sup>研究表明,乳腺癌患者血清TFF1明显升高,其在乳腺癌组织中阳性率59.6%。在本研究中,NMBC患者血清TFF1水平显著高于GM患者,提示TFF1亦有助于GM与NMBC鉴别的可能。ROC曲线显示,TFF1鉴别GM与NMBC的AUC为0.849,四线格表明其 $Kappa$ 值为0.623,与病理结果一致性较高,但其与SAA单独用于鉴别均有局限性。

MRI结合血清学指标鉴别诊断各种癌症及良性疾病在临床上的应用越来越广泛。董向月等<sup>[11]</sup>发现MRI动态增强联合DWI在NMBC的诊断中具有较大优势,在临床GM与NMBC的鉴别上可提供有效参考。本研究结果发现,MRI联合血清SAA、TFF1鉴别GM与NMBC的结果与病理结果一致性极高,其 $Kappa$ 值为0.804,AUC为0.935,敏感度为0.963,高于MRI及血清指标SAA、TFF1单独使用的AUC值及敏感度,提高了诊断准确度及敏感度,鉴别价值较高,具有一定的临床实用性。

综上所述,MRI联合血清SAA、TFF1在辅助鉴别GM与NMBC方面具有一定应用价值,为乳腺疾病的辅助鉴别提供参考。

## 参考文献

- [1] Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, Breast Abscess, and Granulomatous Mastitis[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1252(1):53-61.
- [2] Spick C, Bickel H, Polanec SH, et al. Breast lesions classified as probably benign (BI-RADS 3) on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. [J] Eur Radiol, 2018, 28(5):1919-1928.
- [3] 徐子杭,姜珏,贾琬莹,等. 超声造影对肉芽肿性小叶性乳腺炎和乳腺癌的鉴别诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(5):402-404.
- [4] Ignacio RMC, Gibbs CR, Kim S, et al. Serum amyloid A predisposes inflammatory tumor microenvironment in triple negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2019, 10(4):511-526.
- [5] Elnagdy MH, Farouk O, Seleem AK, et al. TFF1 and TFF3 mRNAs Are Higher in Blood from Breast Cancer Patients with Metastatic Disease than Those without [J]. J Oncol, 2018, 2018(1):1-8.
- [6] 张祥盛,步宏,赵澄泉. 乳腺病理诊断和鉴别诊断[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014.
- [7] 白吉明,张勃,李建华,等. 乳腺癌患者外周血循环肿瘤细胞与临床特征的关系[J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(1):34-36.
- [8] 卢艳丽,万宏燕,吴俊. 乳腺癌MRI征象与ER、Her-2及Ki-67生物学指标的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8):1287-1291.
- [9] 王彩红. 动态增强MRI联合弥散加权成像对非肿块型乳腺癌和肉芽肿性乳腺炎的诊断效能[J]. 影像研究与医学应用, 2023, 7(9):87-89.
- [10] 董向月,刘艳. 磁共振成像在非肿块型乳腺癌与肉芽肿性乳腺炎鉴别诊断中的应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(6):909-911, 964.
- [11] 赵建秀,盛复庚,周娟,等. 非肿块型乳腺癌MR征象与病理的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(8):1196-1198, 1262.
- [12] Ucar EA, Durur-Subasi I, Yilmaz KB, et al. Quantitative perfusion parameters of benign inflammatory breast pathologies: A descriptive study[J]. Clin Imaging, 2020, 68:249-256.
- [13] 赵霞,李秉营,时光喜,等. MRI灌注定量分析对非肿块强化乳腺病变的诊断价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2022, 31(6):440-445.
- [14] 陈艳,吴晓燕,张敏,等. 磁共振药代动力灌注扫描在鉴别段样强化肉芽肿性乳腺炎与浸润性导管癌中的价值研究[J]. 磁共振成像, 2024, 15(3):177-182.
- [15] 李建玉,郑慧,王珊,等. 乳腺磁共振BI-RADS 4类非肿块样病变恶性风险预测的列线图模型研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(10):1218-1223.
- [16] du Plessis M, Davis TA, Olivier DW, et al. A functional role for Serum Amyloid A in the molecular regulation of autophagy in breast cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12(1):1000925.
- [17] Ishibashi Y, Ohtsu H, Ikemura M, et al. Serum TFF1 and TFF3 but not TFF2 are higher in women with breast cancer than in women without breast cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1-10.

# 通脉汤联合阿司匹林对髋部骨折患者血栓前状态及 *miR-374b-5p*、IL-6 的作用研究

刘超\* 孟旭初 王继涛

**[摘要]** **目的** 分析通脉汤联合阿司匹林对髋部骨折患者血栓前状态及 *miR-374b-5p*、IL-6 的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月河南省洛阳正骨医院收治的 108 例髋部骨折患者为研究对象,根据治疗方式的差异,分为研究组( $n=55$ )和对照组( $n=53$ ),两组均给予常规预防方法,对照组患者在常规治疗的基础给予阿司匹林治疗,研究组在常规治疗和阿司匹林治疗的基础上联合通脉汤治疗。比较两组治疗后的临床指标(总输血量、红细胞压积变化率、血红蛋白变化率)、血栓形成情况和不良反应,并比较两组治疗前后的血栓前状态(纤维蛋白原降解产物、抗凝血酶-3、D-二聚体)以及 *miR-374b-5p*、IL-6 水平。**结果** 研究组的输血量、红细胞压积变化率、血红蛋白变化率、血栓形成率均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组纤维蛋白原降解产物、抗凝血酶-3、D-二聚体均较治疗前改善,且研究组优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗后的 *miR-374b-5p*、IL-6 均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 通脉汤联合阿司匹林可有效改善髋部骨折患者血栓前状态,预防血栓形成,且可降低 *miR-374b-5p*、IL-6 水平。

**[关键词]** 通脉汤;阿司匹林;髋部骨折;微小 RNA-374b-5p;白细胞介素-6

## Effects of Tongmai decoction combined with aspirin on prethrombotic state, *miR-374b-5p* and IL-6 in patients with hip fracture

LIU Chao\*, MENG Xuchu, WANG Jitao

(Department of Pelvic and Acetabular Surgery, Luoyang Orthopaedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of Tongmai Decoction combined with aspirin on prethrombotic status, *miR-374b-5p*, and IL-6 in patients with hip fracture. **Methods** 108 patients with hip fractures who were admitted to Luoyang Orthopaedic Hospital, Henan Province from January 2022 to February 2024 were selected for this study. They were divided into two groups based on treatment methods: the study group ( $n=55$ ) and the control group ( $n=53$ ). Both groups received conventional preventive methods, with the control group also receiving aspirin in addition to the usual treatment. The study group, on the other hand, received Tongmai Decoction alongside the conventional treatment and aspirin. After treatment, clinical indicators such as total transfusion volume, hematocrit change rate, hemoglobin change rate, as well as occurrence of thrombosis and adverse reactions, were compared between the two groups. Additionally, the pre-thrombotic status (fibrinogen degradation products, antithrombinase-3, D-dimer), *miR-374b-5p*, and IL-6 levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The blood transfusion volume, hematocrit change rate, hemoglobin change rate, and thrombosis rate in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the fibrinogen degradation products, antithrombin-3, and D-dimer in both groups improved compared to before treatment, with the study group showing better results than the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Following treatment, the levels of *miR-374b-5p* and IL-6 in both groups were lower than before treatment, with

基金项目:河南省科技攻关项目(232102310423)

作者单位:河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)骨盆髋臼外科,河南,洛阳 471000

\*通信作者:刘超, E-mail:liuchao-5739@163.com



the study group showing lower levels than the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** The combination of Tongmai Decoction combined and aspirin can improve the pre-thrombotic status of patients with hip fractures, prevent thrombosis, and reduce the levels of *miR-374b-5p* and IL-6.

**[KEY WORDS]** Tongmai Tang; Aspirin; Hip fracture; *Microrna-374b-5p*; Interleukin-6

髋部骨折是急诊科中较为常见的疾病,随着人口的不断老龄化,其发病率逐渐呈现上升的趋势,对患者的身心健康造成较大的影响<sup>[1]</sup>。在治疗髋部骨折中,手术治疗常为首选方案,但围术期并发症发生的可能性较大<sup>[2]</sup>。其中,髋部骨折患者通常存在血栓前状态,且血栓形成后可引起肺栓塞、血栓脱落,其是术后引起患者死亡的主要原因<sup>[3]</sup>。因此,应采取有效的措施来改善血栓状态,以降低血栓形成对患者造成的危害。临床上,多采用基本预防、物理及药物预防措施来改善血栓前状态。其中低分子肝素的应用最为常见,其抗血栓效果显著,但是随其广泛的应用而出现的血小板减少、血肿形成等不良反应逐渐增多<sup>[4]</sup>。而阿司匹林具有抗血小板聚集的作用,对血小板的抑制作用具有持久性,价格实惠且无明显不良反应<sup>[5]</sup>。通脉汤具有活血化瘀、破血消癥、清热解毒的功效,可用于瘀血阻滞、癥瘕积聚等病症的治疗。本研究旨在分析通脉汤联合阿司匹林对髋部骨折患者血栓前状态及 *miR-374b-5p*、IL-6 的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年2月河南省洛阳正骨医院收治的108例髋部骨折患者为研究对象,根据治疗方式的差异,分为研究组和对照组,其中,两组性别、平均病程、骨折类型一般资料相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

纳入标准:①经X线检查确诊为髋部骨折;②年龄>18岁;③临床资料完整者;④患者家属均对本次研究知情同意。排除标准:①陈旧性或病理性骨折患者;②对通脉汤或阿司匹林过敏者。

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

| 组别         | $n$ | 性别        |           | 平均年龄<br>(岁)       | 骨折类型      |           |
|------------|-----|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|
|            |     | 男         | 女         |                   | 粗隆间骨折     | 股骨骨折      |
| 研究组        | 55  | 25(45.45) | 30(54.55) | 73.27 $\pm$ 10.63 | 36(65.45) | 19(34.54) |
| 对照组        | 53  | 22(41.51) | 31(58.49) | 75.02 $\pm$ 10.87 | 33(62.26) | 20(37.74) |
| $\chi^2$ 值 |     | 0.171     |           | 0.846             |           | 0.119     |
| $P$ 值      |     | 0.679     |           | 0.400             |           | 0.730     |

本研究已通过河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)伦理委员会审核。

### 1.2 治疗方法

常规预防:所有患者均给予间歇性充气加压装置、穿弹力袜预防措施,且在医生允许的情况下,进行下肢活动,保持低盐低脂饮食。

对照组:在常规预防措施的基础上加用阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字HJ20160685,规格100 mg/片)口服治疗,睡前服用,1片/d。入院后开始治疗,治疗至手术前1天。

研究组:在对照组的基础上联合通脉汤治疗,其中通脉汤药物组成为:桃仁、红花、三棱、莪术、三七、土鳖、栀子、荆芥各10 g、丹参30 g、山甲、角刺、丹皮、红条紫草各15 g、水蛭12 g、生地30 g、花粉20 g。所有药材均由河南省洛阳正骨医院中药房提供,并由中药房进行煎煮,用水煎煮至400 mL后分两次服用,分别于饭前饭后服用,1剂/d。入院后每天服用1剂,治疗至手术前1天。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床指标

记录两组输血量,并采用全自动血常规计数仪测定红细胞压积、血红蛋白。

#### 1.3.2 血栓形成情况

采用彩色多普勒超声诊断仪检查患者深静脉血栓形成情况,患者平躺,调整双腿姿势呈松弛状态,依次检查股总静脉、髂外静脉、股浅静脉、股深静脉等,进行纵横切面扫描。

#### 1.3.3 血栓前状态指标、白细胞介素(interleukin, IL-6)水平

分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血5 mL,分为两管,一管置于抗凝离心管中,离心10 min(3 000 r/min,离心半径为10 cm),收集血浆,采用全自动凝血仪检测纤维蛋白原降解产物(fibrinogen degradation product, FDP)、抗凝血酶-3(anti-thrombin, AT-3)、D-二聚体(D-dimer, D-D)。另一管静置后离心10 min(3 000 r/min,离心半径为10 cm),采用酶联免疫吸附法检测IL-6水平。

### 1.3.4 微小RNA(microRNA, miR)-374b-5p

采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 *miR-374b-5p*。分别于治疗前后采取患者空腹肘静脉血,在 4℃ 的环境下离心 10 min (3 500 r/min),分离血清。通过反转录得到 cDNA,使用实时荧光定量 PCR 仪进行扩增,合成引物。其中,正向引物 5-TCAGCGGATATAATACAACCTGC-3',反向引物 5-TATCGTTGTTCTCCACTCCTTCAC-3',反应条件为:预变性(95℃, 10 分钟)、变性(95℃, 10 秒)、退火(60℃, 20 秒)和延伸(72℃, 34 秒),一共进行 40 个循环。以 *U6* 为内参,应用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法进行定量分析 *miR-374b-5p* 的表达水平。

### 1.3.5 不良反应

记录两组胃肠道不适、过敏、黏膜出血不良情况的发生。

### 1.4 统计学方法

数据处理软件为 SPSS 21.0。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示时,两组间比较采用独立样本 *T* 检验,同组间治疗前后比较采用配对 *T* 检验。计数资料用 *n*(%)表示,采用卡方检验。*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床指标和血栓形成率比较

研究组治疗后的输血量、红细胞压积变化率、血红蛋白变化率、血栓形成率均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组临床指标和血栓形成率比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , *n*(%)]

| 组别                  | <i>n</i> | 输血量<br>(mL)  | 红细胞压积<br>变化率(%) | 血红蛋白<br>变化率(%) | 血栓<br>形成率 |
|---------------------|----------|--------------|-----------------|----------------|-----------|
| 研究组                 | 55       | 163.27±30.39 | 10.67±0.21      | 15.02±0.52     | 1(1.82)   |
| 对照组                 | 53       | 350.72±35.63 | 20.05±3.16      | 18.31±1.02     | 8(15.09)  |
| $\chi^2$ <i>t</i> 值 |          | 29.453       | 21.968          | 21.231         | 4.611     |
| <i>P</i> 值          |          | <0.001       | <0.001          | <0.001         | 0.032     |

### 2.2 两组血栓前状态指标比较

两组治疗后的 FDP、AT-3、D-D 均较治疗前改善,且研究组优于对照组,差异有统计学意义(*P*<

0.05)。见表 3。

### 2.3 两组 *miR-374b-5p*、IL-6 水平比较

两组治疗后的 *miR-374b-5p*、IL-6 水平均比治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 两组 *miR-374b-5p*、IL-6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | <i>miR-374b-5p</i> |                        | IL-6 (mg/L) |                         |
|------------|----------|--------------------|------------------------|-------------|-------------------------|
|            |          | 治疗前                | 治疗后                    | 治疗前         | 治疗后                     |
| 研究组        | 55       | 1.63±0.36          | 0.96±0.21 <sup>a</sup> | 16.52±2.03  | 8.02±0.53 <sup>a</sup>  |
| 对照组        | 53       | 1.65±0.38          | 1.29±0.30 <sup>a</sup> | 15.98±1.92  | 11.07±1.63 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.281              | 6.643                  | 1.419       | 13.175                  |
| <i>P</i> 值 |          | 0.779              | <0.001                 | 0.159       | <0.001                  |

注:与本组患者治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

### 2.4 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 5。

表 5 两组不良反应比较

| 组别         | <i>n</i> | 胃肠道不适   | 过敏      | 黏膜出血    | 总发生     |
|------------|----------|---------|---------|---------|---------|
| 研究组        | 55       | 2(3.64) | 0(0.00) | 0(0.00) | 2(3.64) |
| 对照组        | 53       | 0(0.00) | 1(1.89) | 0(0.00) | 1(1.89) |
| $\chi^2$ 值 |          |         |         |         | 0.001   |
| <i>P</i> 值 |          |         |         |         | 0.974   |

## 3 讨论

血栓前状态在中医学里属于“血瘀证”等范畴,中医认为髌部骨折损伤脉络导致气血运行不畅,气滞血瘀,加之术后卧床又使气血凝滞,经络阻塞,津液输布失常,聚而为湿,湿瘀互结,阻于脉络,故引起血栓前状态<sup>[6]</sup>。

本次研究结果显示,研究组的输血量、红细胞压积变化率、血红蛋白变化率、血栓形成率均低于对照组,且研究组的纤维蛋白原降解产物、抗凝血酶-3、D-二聚体改善程度均优于对照组,提示通脉汤联合阿司匹林可有效改善髌部骨折患者的血栓前状态,且能预防血栓形成。其中,阿司匹林具有有效的抗血栓作用,其可通过抑制前列腺素的合成酶的表达,进而抑制血小板的环氧化酶产生,降低血小板中血栓素 2 的生成,从而阻断花生四烯酸

表 3 两组血栓前状态指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | FDP (μg/mL) |                         | AT-3 (%)    |                           | D-D (mg/mL) |                        |
|------------|----------|-------------|-------------------------|-------------|---------------------------|-------------|------------------------|
|            |          | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前         | 治疗后                       | 治疗前         | 治疗后                    |
| 研究组        | 55       | 36.51±6.35  | 12.07±2.67 <sup>a</sup> | 92.16±20.33 | 108.63±20.65 <sup>a</sup> | 9.78±2.07   | 5.30±1.25 <sup>a</sup> |
| 对照组        | 53       | 35.79±6.27  | 15.16±3.09 <sup>a</sup> | 92.57±21.05 | 97.75±15.62 <sup>a</sup>  | 9.82±2.31   | 7.17±2.32 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.593       | 5.567                   | 0.103       | 3.079                     | 0.095       | 5.241                  |
| <i>P</i> 值 |          | 0.555       | <0.001                  | 0.918       | 0.003                     | 0.925       | <0.001                 |

注:与本组患者治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

转化为前列腺素H<sub>2</sub>的过程,有效地抑制了血小板的聚集和血管的收缩,进而改善血栓前状态,降低血栓的形成<sup>[7]</sup>。通脉汤可改善气血不畅、瘀血阻滞等症状,其中,方中药物组成为桃仁、红花、三棱、莪术、三七、土鳖、丹参、水蛭等。桃仁苦甘性平,归心、肝、大肠经,红花辛温,两药配伍首次记载于《医宗金鉴》中的桃红四物汤,其配伍使用可增强活血化瘀之力,适用于瘀血阻滞引起的各种病症<sup>[8]</sup>。三棱、莪术均具有破血行气、消积止痛的功效,可增强破血逐瘀的作用。三七是活血化瘀的良药,可祛瘀生新,消肿定痛,具有较强的活血作用。土鳖具有破血逐瘀、续筋接骨的功效,可用于跌打损伤,筋骨骨折中。丹参可活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈,在方中可以与桃仁、红花等产生协同作用,以增强活血化瘀的效果,且可改善骨折部位的血液循环。此外,有研究发现<sup>[9]</sup>,红花中的水提取物及其单体成分可促进纤溶系统的活性,加速纤溶蛋白的溶解,进而加速血栓的溶解过程,从而改善血栓形成状态,降低血栓的形成风险。土鳖可通过调节炎症环境,修复静脉内皮损伤、促进纤维蛋白溶解而改善血栓状态;丹参的活性成分丹参酸B、石精酸可改善凝血功能指标,同时调节相关通路而降低促炎因子的分泌而预防血栓的形成<sup>[10]</sup>。

炎症反应在血栓形成中发挥着重要的作用,可通过激活凝血系统,降低机体抗凝物质的活性,损害纤溶系统的功能而导致血栓的形成<sup>[11]</sup>。其中,IL-6可通过激活血小板的反应机制,增强血小板对凝血酶刺激的敏感性,进而促进凝血过程,且其诱导的急性炎症反应可影响凝血因子水平进而调节血栓过程<sup>[12]</sup>。

此外,相关研究发现<sup>[13]</sup>,*miR-374b-5p*与炎症性疾病密切相关。其可通过降低IL-10的表达水平进而促进凝血酶的生成和凝血系统的激活,且进一步损伤血管内皮细胞,加快了血栓的形成<sup>[14]</sup>。徐瑞敏等<sup>[15]</sup>发现,下肢深静脉血栓患者的*miR-374b-5p*表达量高于非下肢深静脉血栓患者,且*miR-374b-5p*是下肢深静脉血栓形成的影响因素,说明了*miR-374b-5p*在髋部骨折患者血栓前状态中发挥了重要的作用。本次研究结果显示,研究组治疗后的*miR-374b-5p*、IL-6水平低于对照组,提示通脉汤联合阿司匹林可有效降低*miR-374b-5p*、IL-6水平,从而改善血栓前状态。

综上所述,通脉汤联合阿司匹林可改善髋部

骨折患者血栓前状态,预防血栓形成,且可降低*miR-374b-5p*、IL-6水平。

## 参考文献

- [1] Downey C, Kelly M, Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture - a systematic review [J]. World J Orthop, 2019 Mar 18; 10(3): 166-175.
- [2] Saul D, Riekenberg J, Ammon JC, et al. Hip fractures: therapy, timing, and complication spectrum [J]. Orthop Surg, 2019, 11(6): 994-1002.
- [3] 立超, 苏鹏, 张如意, 等. 髋部骨折围手术期下肢深静脉血栓的相关因素 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(4): 310-314.
- [4] 胡钢, 严松鹤, 俞云飞, 等. 补气活血通络汤联合低分子肝素对气虚血瘀型老年髋部骨折患者血栓前状态的疗效观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 31-35.
- [5] Williamson KT, Martinez HV, Aziz WA, et al. Aspirin in prevention of venous thromboembolism following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis [J]. J Orthopaed, 2024, 5875-5881.
- [6] 朱学亮, 于健. 益气活血通络汤联合阿司匹林预防儿童股骨转子间骨折下肢静脉血栓临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 126-129.
- [7] Delluc A, Lacut K, Rodger MA. Arterial and venous thrombosis: What's the link? A narrative review [J]. Thromb Res, 2020, 197: 97-102.
- [8] 叶泰玮, 田瑞, 丁志远, 等. 红花-桃仁配伍对寒凝血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2392-2394.
- [9] Omidkhoda SF, Razavi BM, Imenshahidi M, et al. Evaluation of possible effects of crocin against nitrate tolerance and endothelial dysfunction [J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(3): 303-310.
- [10] 罗淑芳, 黄博宁, 何广铭, 等. 土鳖虫通过改善炎症抑制深静脉血栓形成的机制研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(12): 4917-4926.
- [11] Chen X, Fan Y, Tu H, et al. A nomogram model based on the systemic immune-inflammation index to predict the risk of venous thromboembolism in elderly patients after hip fracture: A retrospective cohort study [J]. Heliyon, 2024, 10(6): e28389.
- [12] Haiyu L, Ningjing G, Qixian Z, et al. Association of interleukin-6, ferritin, and lactate dehydrogenase with venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 324-324.
- [13] Akbaba TH, Akkaya-Ulum YZ, Tavukcuoglu Z, et al. Inflammation-related differentially expressed common miRNAs in systemic autoinflammatory disorders patients can regulate the clinical course [J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(Suppl 132(5)): 109-117.
- [14] Zhang Y, Miao X, Zhang Z, et al. miR-374b-5p is increased in deep vein thrombosis and negatively targets IL-10 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144: 97-108.
- [15] 徐瑞敏, 甘惠玲, 代伟宏, 等. 血清 microRNA-374b-5p 水平预测多发性创伤患者下肢深静脉血栓风险的价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 74-80.



# 杞明胶囊联合人工泪液对学龄期干眼症儿童的治疗作用及对相关指标的影响

孔令宇<sup>1\*</sup> 王玲<sup>2</sup> 刘静<sup>3</sup> 刘静娜<sup>1</sup> 肖凤枝<sup>2</sup> 房学军<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨杞明胶囊与人工泪液联合应用于学龄期干眼症儿童的治疗效果及对泪液炎症因子、氧化应激指标水平的影响。**方法** 选取2021年1月至2023年12月在唐山市眼科医院就诊的80例(160眼)学龄期干眼症患儿进行研究。纳入患儿按照入院顺序录入计算机系统,随机数字表法分两组各40例(80眼)。对照组儿童使用人工泪液治疗,观察组儿童给予杞明胶囊联合治疗。比较两组患儿的治疗有效率、泪膜稳定性指标[泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌试验(SIT)、角膜荧光染色(FL)]、泪液炎症因子[白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-18]、泪液氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化脂质(LPO)]以及不良反应情况。**结果** 观察组治疗有效率92.50%高于对照组的80.00%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组BUT、SIT、SOD水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组FL评分、IL-1 $\beta$ 水平、IL-18水平、MDA水平、LPO水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组不良反应率12.50%与对照组10.00%比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 杞明胶囊联合人工泪液对学龄期干眼症儿童治疗效果良好,可有效改善泪膜稳定性,抑制炎症因子表达与氧化应激反应,且安全性良好。

**[关键词]** 杞明胶囊;人工泪液;学龄期干眼症儿童;治疗作用;白细胞介素

## Therapeutic effect of Qiming capsule combined with artificial tears on school-age children with dry eyes and its influence on related indicators

KONG Lingyu<sup>1\*</sup>, WANG Ling<sup>2</sup>, LIU Jing<sup>3</sup>, LIU Jingna<sup>1</sup>, XIAO Fengzhi<sup>2</sup>, FANG Xuejun<sup>3</sup>

(1. Department of Dry Eye; 2. Department of Corneal and Conjunctival Disease; 3. Department of Ophthalmic Myasthenia, Tangshan Eye Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the curative effect of Qiming capsule combined with artificial tears and its influences on tear inflammatory factors and oxidative stress indicators in school-age children with dry eye. **Methods** According to the random number table method, 80 school-age children (160 eyes) with dry eye at Tangshan Eye Hospital were divided into a control group (40 cases, 80 eyes, treated with artificial tears) and an observation group (40 cases, 80 eyes, treated with Qiming capsules combined with artificial tears) between January 2021 and December 2023. The response rates of treatment, tear film stability indexes (break-up time (BUT), Schirmer I test (SIT), corneal fluorescence staining (FL), tear inflammatory factors (interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-18), oxidative stress indexes (superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), lipid peroxide (LPO) and adverse reactions in the two groups were compared. **Results** The response rate of treatment was higher in the observation group than the control group (92.50% vs 80.00%), the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, levels of BUT, SIT, and SOD were higher in the observation group than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In contrast, FL score, levels of IL-1 $\beta$ , IL-18, MDA, and LPO were lower in the observation group, and the difference was statistically significant ( $P<$

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20221835)

作者单位:1.唐山市眼科医院干眼症科,河北,唐山063000

2.唐山市眼科医院角膜结膜病科,河北,唐山063000

3.唐山市眼科医院眼肌弱视科,河北,唐山063000

\*通信作者:孔令宇, E-mail: kyy\_063000@163.com

0.05)。The difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group was not statistically significant (12.50% vs 10.00%,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The curative effect of Qiming capsule combined with artificial tears is good for school-age children with dry eye. This combination can effectively improve tear film stability, inhibit the expressions of inflammatory factors and oxidative stress response, and has good safety.

**[KEY WORDS]** Qiming capsule; Artificial tear; School-age child with dry eye; Curative effect; Interleukin

据《中国干眼专家共识(2020年)》统计<sup>[1]</sup>,我国干眼症患者约3.6亿人,发病率已高达21%至30%,且呈低龄化趋势发展,临床门诊常见学龄期干眼症儿童。干眼症是由炎症、眼疲劳、组织损伤等因素引起的眼表疾病,其发病较为复杂,种类多样,轻度干眼症会引起患者眼部不适降低患者生活质量,重度干眼症可能导致患者视力下降甚至失明<sup>[2]</sup>。现阶段,临床主要使用人工泪液对学龄期干眼症儿童进行治疗,能快速、显著缓解眼部症状,有丰富临床研究成果,但人工泪液治疗儿童干眼症存在个体化差异,部分儿童治疗效果不佳<sup>[3]</sup>。杞明胶囊是以我国传统中成药为原料使用现代加工方式所制重要制品,其主要成分为枸杞子、菟丝子、女贞子、茺蔚子,可治眼部酸困,眼眶疼痛等症,有活血明目之功效<sup>[4]</sup>。临床研究发现<sup>[5]</sup>,干眼症引起的泪腺炎症反应主要炎症因子为白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-18,其与疾病发生、进展密切相关。本研究探讨杞明胶囊联合人工泪液对学龄期干眼症儿童的治疗作用及对泪液IL-1 $\beta$ 、IL-18水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年12月在唐山市眼科医院就诊的80例(160眼)学龄期干眼症儿童进行研究。纳入标准:①符合中国干眼专家共识<sup>[6]</sup>中相关标准;②年龄6~12岁;③对本研究药物不过敏且未接受过其他相关治疗;④患儿监护人对本研究知情同意。排除标准:①合并先天性心脏病等严重脏器功能障碍;②近期有眼部外伤史;③单眼发病。纳入患儿按照入院顺序录入计算机系统,按照随机数字表任选同一方向80个数对患者进行编号,以标号对应随机数字奇偶数随机分两组各40例。其中对照组患儿男17例,女23例;体重平均(26.73 $\pm$ 1.82)kg;年龄平均(9.31 $\pm$ 1.25)岁;身高平均(132.75 $\pm$ 8.96)cm;病程

平均(2.71 $\pm$ 0.52)周。其中观察组患儿男15例,女25例;体重平均(27.02 $\pm$ 1.97)kg;年龄平均(9.47 $\pm$ 1.32)岁;身高平均(134.58 $\pm$ 7.52)cm;病程平均(2.63 $\pm$ 0.49)周。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有患儿给予聚乙烯醇滴眼液[优尼特尔南京制药,国药准字H20183006,规格:1.4%(0.4 mL:5.6 mg,以聚乙烯醇计)],经指导后由患儿家长帮助患儿轻拉眼睑滴入下结膜囊,1滴/次/眼,4次/d。观察组患儿额外给予杞明胶囊(西安碑林药业,国药准字B20020847,规格:0.4g每粒),2粒/次,3次/d。持续治疗1个月。

### 1.3 观察指标

①治疗有效率:参考相关文献及中国干眼专家共识制定<sup>[7]</sup>。显效:儿童眼部症状基本消失,泪膜破裂时间(break-up time, BUT) $>10$  s,泪液分泌试验(Schirmer test, SIT) $>10$  mm/5 min。有效:儿童眼部症状显著缓解,BUT时间显著延长,SIT显著增加;无效:未达上述标准。显效、有效视为治疗有效。②泪膜稳定性指标:在治疗前后检测患儿BUT、SIT、角膜荧光染色(fluorescent, FI)。BUT使用荧光素钠染色条进行测量,具体为:荧光部分在下睑结膜囊内首次出现干燥斑的时间。SIT使用基础泪液分泌纸测量,放入下睑,持续5 min,记录分泌长度。FI同BUT方法测量,参考中国干眼专家共识<sup>[7]</sup>标准分为4个象限,分别计0~3分,分值越高染色程度越高、面积越大。③泪液炎症因子:在治疗前后取患儿泪液,具体方法为滴入无菌生理盐水至患儿结膜囊,毛细玻璃管吸取,常规离心处理后使用ELISA法检测IL-1 $\beta$ 、IL-18。④泪液氧化应激指标:同上述泪液标本获取方法及处理方法使用ELISA法检测超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化脂质(Lipide

Peroxide, LPO)。所有试剂盒均来源天津康博尔公司。⑤不良反应情况:观察患儿治疗过程中出现的局部感染、结膜充血、红肿、瘙痒等不良反应情况。

#### 1.4 统计学方法

本研究数据分析统计软件选用 SPSS 23.0 进行。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,组内比较用配对样本  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用卡方检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

观察组治疗有效率 92.50% 高于对照组的 80.00%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组疗效比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | 眼数 | 显效        | 有效        | 无效        | 治疗有效      |
|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 80 | 30(37.50) | 44(55.00) | 6(7.50)   | 74(92.50) |
| 对照组        | 80 | 21(26.25) | 43(53.75) | 16(20.00) | 64(80.00) |
| $\chi^2$ 值 |    |           |           |           | 5.270     |
| $P$ 值      |    |           |           |           | 0.022     |

### 2.2 两组泪膜稳定性指标比较

治疗后,观察组 BUT、SIT 长于对照组,FL 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组泪液炎症因子比较

治疗后,观察组 IL-1 $\beta$ 、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 两组泪液氧化应激指标比较

治疗后,观察组 SOD 水平高于对照组,MDA、

表 3 两组泪液炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

| 组别    | 眼数 | IL-1 $\beta$       |                                 | IL-18              |                                 |
|-------|----|--------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|
|       |    | 治疗前                | 治疗后                             | 治疗前                | 治疗后                             |
| 观察组   | 80 | 208.15 $\pm$ 31.82 | 84.63 $\pm$ 25.61 <sup>a</sup>  | 178.28 $\pm$ 27.16 | 82.33 $\pm$ 22.07 <sup>a</sup>  |
| 对照组   | 80 | 212.32 $\pm$ 35.63 | 115.35 $\pm$ 28.73 <sup>a</sup> | 184.69 $\pm$ 25.25 | 105.30 $\pm$ 21.58 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |    | 0.781              | 7.139                           | 1.546              | 6.656                           |
| $P$ 值 |    | 0.436              | <0.001                          | 0.124              | <0.001                          |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

LPO 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组不良反应情况比较

观察组不良反应率 12.50% 与对照组 10.00% 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组不良反应情况比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | 眼数 | 局部感染 | 结膜充血 | 红肿 | 瘙痒 | 总不良反应     |
|------------|----|------|------|----|----|-----------|
| 观察组        | 80 | 1    | 2    | 2  | 5  | 10(12.50) |
| 对照组        | 80 | 0    | 2    | 0  | 6  | 8(10.00)  |
| $\chi^2$ 值 |    |      |      |    |    | 0.250     |
| $P$ 值      |    |      |      |    |    | 0.617     |

## 3 讨论

干眼症是泪液质、量下降导致的眼部不适与泪膜异常,既往研究关于干眼症发病率统计多基于成年人进行分析<sup>[8]</sup>。近年来,干眼症呈低龄化趋势发展,这与我国学龄期儿童长期用眼过度密切相关<sup>[9]</sup>。

干眼症发生与泪腺炎症反应密切相关,泪腺细胞发生炎症后激活免疫应答,会引起泪腺细胞凋亡,长期慢性炎症刺激还会引起泪腺细胞变性,泪腺细胞变性则导致泪腺分泌减少,进而增强了炎症反应,形成恶性循环。炎症持续到达眼表,则

表 2 两组泪膜稳定性指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 眼数 | BUT(s)          |                               | SIT(mm/5 min)   |                              | FL(分)           |                              |
|-------|----|-----------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|       |    | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                          | 治疗前             | 治疗后                          |
| 观察组   | 80 | 6.33 $\pm$ 1.63 | 10.63 $\pm$ 1.89 <sup>a</sup> | 4.28 $\pm$ 0.72 | 8.59 $\pm$ 1.50 <sup>a</sup> | 7.46 $\pm$ 1.74 | 2.32 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 80 | 6.48 $\pm$ 1.46 | 8.27 $\pm$ 1.54 <sup>a</sup>  | 4.15 $\pm$ 0.67 | 6.37 $\pm$ 1.46 <sup>a</sup> | 7.43 $\pm$ 1.55 | 3.28 $\pm$ 0.79 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |    | 0.613           | 8.658                         | 1.182           | 9.486                        | 0.115           | 8.393                        |
| $P$ 值 |    | 0.541           | <0.001                        | 0.239           | <0.001                       | 0.909           | <0.001                       |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组泪液氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 眼数 | MDA(U/L)         |                              | SOD( $\mu$ mol/L) |                                 | LPO( $\mu$ mol/L) |                              |
|-------|----|------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------|------------------------------|
|       |    | 治疗前              | 治疗后                          | 治疗前               | 治疗后                             | 治疗前               | 治疗后                          |
| 观察组   | 80 | 12.45 $\pm$ 3.28 | 6.59 $\pm$ 2.32 <sup>a</sup> | 97.23 $\pm$ 7.78  | 138.34 $\pm$ 15.35 <sup>a</sup> | 4.07 $\pm$ 0.55   | 1.58 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 80 | 12.31 $\pm$ 3.43 | 8.25 $\pm$ 2.28 <sup>a</sup> | 96.14 $\pm$ 8.97  | 124.61 $\pm$ 14.57 <sup>a</sup> | 3.92 $\pm$ 0.62   | 2.36 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |    | 0.264            | 4.565                        | 0.821             | 5.803                           | 1.319             | 8.318                        |
| $P$ 值 |    | 0.792            | <0.001                       | 0.413             | <0.001                          | 0.108             | <0.001                       |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。



致角膜、结膜损伤,患者感到眼表不适<sup>[10]</sup>。人工泪液治疗干眼症是临床一线治疗方法,能够缓解干眼症造成的眼睛干涩等症状,辅以生活习惯改善通常能取得一定疗效<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,杞明胶囊联合人工泪液治疗的观察组患儿疗效显著高于单用人工泪液治疗对照组患儿且能快速改善泪膜稳定性。区别于人工泪液,杞明胶囊从中医整体理论出发,以干眼症病因入手。小儿干眼症多为先天禀赋不足,肝肾亏损导致精血不能升腾于目,久而失养。其主要药物包含:枸杞子,主治肝肾阴亏、目眩、目昏多泪,可滋补肝肾,益精明目。除此外,现代药理学证明<sup>[12]</sup>,枸杞子还有增强非特异性免疫作用,可提高巨噬细胞的吞噬功能;菟丝子,主治目昏耳鸣、肝肾亏虚,可滋阴补肾、明目;女贞子,主治肝肾阴虚引起的目暗不明,视力减退,可补肝肾阴。三药常联用可通气淤、脉络,使精血上行达目,缓解眼络干涩。本研究结果显示,治疗后观察组 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平低于对照组。IL-1 $\beta$ 、IL-18 是干眼症局部炎症代表性促炎症因子,可刺激其他炎症因子释放导致炎症加重、病情进展<sup>[13]</sup>。另一方面,炎症加重会引起身体氧化应激反应,氧化应激是身体代谢的氧化物超过身体细胞的内源或外源抗氧化物的结果,发生炎症时活性氧会增加,导致增加氧化应激,二者互相影响。这体现在本研究中观察组 SOD 水平高于对照组,MDA、LPO 水平低于对照组。SOD 主要负责清除人体代谢生成的废物,SOD 升高可加速人体代谢清除<sup>[14]</sup>。MDA 是膜脂过氧化产物,MDA 升高会导致膜损伤<sup>[15]</sup>。LPO 是多聚不饱和脂肪酸与氧自由基反应的产物,LPO 升高表明人体脂质过氧化反应<sup>[16]</sup>。3 个指标是临床常用的反映细胞氧化应激和自由基反应程度的指标。杞明胶囊中含有枸杞子、菟丝子、女贞子,三药联用可通气淤、脉络,使精血上行达目,发挥抗炎及抗氧化作用,进而改善患者炎症与氧化应激指标。本研究结果显示,杞明胶囊联合人工泪液治疗未增加不良反应率,这一研究表明联合使用杞明胶囊不会增加不良反应率,其安全性良好。

综上所述,杞明胶囊联合人工泪液对学龄期干眼症儿童治疗效果良好,可有效缓解症状,抑制炎症因子表达与氧化应激反应且安全性良好,值得临床推广使用。

## 参考文献

- [1] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,56(6):418-422.
- [2] 蒋鹏飞,黎冬冬,彭俊,等.干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究[J].国际眼科杂志,2020,20(4):699-702.
- [3] 陈旺,李红.人工泪液联合地夸磷索钠滴眼液治疗干眼症疗效及对炎症因子影响[J].贵州医药,2023,47(12):1949-1951.
- [4] 柯希振,邱娜娜,田园.杞明胶囊实验及临床应用小结[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(2):152-154.
- [5] 苏丽萍,刘郡,王珏.湿房镜联合氟米龙滴眼液治疗干眼症疗效及对患者泪膜稳定性和血清基质金属蛋白酶-2的影响[J].陕西医学杂志,2022,51(5):586-590.
- [6] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组.中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)[J].中华眼科杂志,2020,56(10):741-747.
- [7] 蒋鹏飞,黎冬冬,彭俊,等.干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究[J].国际眼科杂志,2020,20(4):699-702.
- [8] 李辰跃,黄鹏,谭泽宇,等.南海某驻岛部队官兵干眼症流行病学研究及影响因素分析[J].第三军医大学学报,2021,43(24):2603-2608.
- [9] 王蓓,刘刚,赵孝贵,等.关于儿童干眼症的风险因素研究[J].中国斜视与小儿眼科杂志,2022,30(3):32-35.
- [10] 吴娟,马瑾,李贵俊,等.炎症细胞因子对不同海拔地区干眼症患者的影响[J].医学研究杂志,2023,52(6):96-99.
- [11] 王鑫,马炯叶.双氯芬酸钠滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗儿童干眼症的临床疗效[J].中国妇幼保健,2022,37(5):842-844.
- [12] 谭真真,刘颖,马丽杰.基于网络药理学的枸杞子药理作用及其机制研究[J].中国医药导刊,2020,22(1):28-33.
- [13] 姜莹莹,刘庆淮,牟朝霞,等.甲状腺功能亢进准分子激光原位角膜磨镶术后干眼患者泪液炎症因子与眼表改变及泪膜功能相关性分析[J].临床军医杂志,2023,51(3):269-271.
- [14] 石磊,任睿,唐军峰,等.石斛夜光丸联合重组人表皮生长因子滴眼液治疗干眼症的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(12):2808-2811.
- [15] 张虹,陈颖平,陈圣文,等.羟糖甘滴眼液联合维生素A棕榈酸酯凝胶治疗视网膜脱离术后干眼症的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2020,19(15):1613-1617.
- [16] 李俊杰,谢擎,孙志敏.重组人表皮生长因子滴眼液联合卡波姆眼用凝胶对白内障超声乳化吸除术后干眼症患者炎症及氧化应激水平的影响[J].广西医学,2020,42(1):33-36+40.

# HHHFNC 和 NCPAP 治疗早产儿呼吸窘迫综合征的疗效及对心肌损伤指标的影响

仝实 龚莉 韩梅 柴风云 朱尚品\*

**【摘要】目的** 探讨两种不同无创通气方式治疗早产儿呼吸窘迫综合征(RDS)疗效及对心肌损伤指标的影响。**方法** 回顾性选取2021年1月至2023年12月于徐州医科大学附属医院睢宁分院就诊的118例早产儿RDS的临床资料,根据治疗方法不同分为HHHFNC组51例(加温湿化高流量鼻导管通气)和NCPAP组67例(经鼻持续气道正压通气)。比较两组无创通气时间、开奶时间、总给氧时间、治疗前后血气分析指标[血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )、氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、PH值]、心肌损伤指标[心肌肌钙蛋白I(cTnI)、脑钠肽(BNP)、Tei指数],以及治疗后并发症发生情况。**结果** HHHFNC组无创通气、开奶时间、总给氧时间短于NCPAP组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、pH值均升高, $\text{PaCO}_2$ 均降低,且HHHFNC组 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、pH值高于NCPAP组, $\text{PaCO}_2$ 低于NCPAP组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组cTnI、BNP、Tei指数均降低,且HHHFNC组并发症发生率低于NCPAP组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );HHHFNC组并发症发生率低于NCPAP组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 相比NCPAP,HHHFNC治疗早产儿RDS疗效更佳,其可以缩短无创通气时间和总给氧时间,提早开奶时间,改善血气分析指标,减少心肌损伤和并发症。

**【关键词】** 呼吸窘迫综合征;早产儿;经鼻持续气道正压通气;加温湿化高流量鼻导管通气;肌钙蛋白I;脑钠肽;心脏Tei指数

## Curative effect of HHHFNC and NCPAP on premature infants with respiratory distress syndrome and their influences on myocardial injury

TONG Shi, GONG Li, HAN Mei, CHAI Fengyun, ZHU Shangpin\*

[Pediatrics Department, Suining Branch of Xuzhou Medical University Affiliated Hospital (Suining County People's Hospital), Xuzhou, Jiangsu, China, 221200]

**【ABSTRACT】Objective** To explore the curative effect of two non-invasive ventilation methods on premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) and their influences on myocardial injury. **Methods** A retrospective collection was performed on the clinical data of 118 premature infants with RDS at the Suining Branch of Xuzhou Medical University Affiliated Hospital from January 2021 to December 2023. According to different treatment methods, premature infants were divided into the heated humidified high flow nasal cannula (HHHFNC) group (51 cases, HHHFNC) and the nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) group (67 cases, NCPAP). The non-invasive ventilation time, start time of lactation and total oxygen supply time, blood gas analysis indexes (arterial oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ), partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ), pH) and myocardial injury indexes (cardiac troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP), Tei index) before and after treatment, and the occurrence of complications after treatment were compared between the two groups. **Results** The non-invasive ventilation time, start time of lactation, and total oxygen supply time in the HHHFNC group were shorter than those in the NCPAP group ( $P<0.05$ ). After treatment,  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$  and pH increased in both groups, with higher levels in the HHHFNC group compared to the NCPAP group. Additionally,  $\text{PaCO}_2$  decreased, with lower levels in the

基金项目:江苏省卫生健康委员会(Z2020060)

作者单位:徐州医科大学附属医院睢宁分院(睢宁县人民医院)儿科,江苏,徐州 221200

\*通信作者:朱尚品, E-mail: 13815353339@163.com

HHHFNC group compared to the NCPAP group ( $P<0.05$ ). Following treatment, cTnI, BNP, and the Tei index decreased in both groups, with lower levels observed in the HHHFNC group compared to the NCPAP group ( $P<0.05$ ). The incidence of complications in the HHHFNC group was lower than that in the NCPAP group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared to NCPAP, HHHFNC has a better curative effect on premature infants with RDS. It can shorten non-invasive ventilation time and total oxygen supply time, advance the start time of lactation, improve blood gas analysis indexes, reduce myocardial injury, and complications.

**[KEY WORDS]** Respiratory distress syndrome; Premature infant; Nasal continuous positive airway pressure; Heated humidified high flow nasal cannula; Cardiac troponin I; Brain natriuretic peptide; Cardiac Tei index

呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)为急危重症,患者以早产儿为主,且胎龄越小,发病率越高,患儿在出生后数小时内会出现进行性加重的呼吸困难,如果未能得到及时治疗,会引发呼吸衰竭,危及患儿生命<sup>[1-2]</sup>。目前,临床主要采用药物联合无创通气的方式治疗RDS,改善患儿呼吸困难症状,拯救患儿生命<sup>[3]</sup>。经鼻持续气道正压通气(nasal continuous positive airway pressure, NCPAP)是RDS患儿首选的无创通气方式,其可以持续开放患儿肺泡,改善肺通气功能,配合药物治疗可以增强疗效<sup>[4]</sup>。有研究指出<sup>[5-6]</sup>,NCPAP容易导致鼻损伤等并发症,导致患儿的耐受性较差。因此,临床仍在探索更为安全有效的无创通气方式。加温湿化高流量鼻导管通气(heated humidified high flow nasal cannula, HHHFNC)在辅助治疗小儿重症肺炎呼吸衰竭中具有较好的治疗效果,该方法具有较强的湿化效果,且可以减少鼻损伤的发生率,但其在早产儿RDS中

的应用效果尚未明确<sup>[7]</sup>。本研究探讨HHHFNC和NCPAP在早产儿RDS中的应用效果,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取2021年1月至2023年12月徐州医科大学附属医院睢宁分院收治的161例早产儿RDS的临床资料。纳入标准:①满足RDS诊断标准<sup>[8]</sup>;②生后6 h内入院;③先天性呼吸道发育正常。排除标准:①其他呼吸道疾病者;②先天性代谢异常者;③先天性心脏病者;④对本研究药物过敏者;⑤出生体重<1 000 g者;⑥重度窒息者;⑦染色体异常者。根据纳排标准剔除43例病例,最终纳入118例病例。根据治疗方法不同分为HHHFNC组51例(加温湿化高流量鼻导管通气)和NCPAP组67例(经鼻持续气道正压通气)。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经医院伦理委员会批准。

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

| 组别           | $n$ | 性别        |           | 胎龄(岁)            | 体重(kg)          | 分娩方式      |           |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------------|-----------------|-----------|-----------|
|              |     | 男         | 女         |                  |                 | 剖宫产       | 自然分娩      |
| HHHFNC组      | 51  | 32(62.75) | 19(37.25) | 32.72 $\pm$ 1.45 | 1.41 $\pm$ 0.16 | 21(41.18) | 30(58.82) |
| NCPAP组       | 67  | 40(59.70) | 27(40.30) | 32.29 $\pm$ 1.32 | 1.46 $\pm$ 0.21 | 29(43.28) | 38(56.72) |
| $\chi^2/t$ 值 |     | 0.113     |           | 1.680            | 1.416           | 0.053     |           |
| $P$ 值        |     | 0.737     |           | 0.096            | 0.160           | 0.819     |           |

### 1.2 方法

两组患儿出生后6 h内行气管插管,注入注射用牛肺表面活性剂(国药准字H20052128,华润双鹤药业股份有限公司)70 mg/kg,气囊加压给氧1~2 min,拔出插管。

HHHFNC组:使用呼吸湿化器及其配套的鼻导管(新西兰Fisher&Paykel公司)、空氧混合器(美国Bird Blenders公司)行HHHFNC治疗。设置氧浓度30%~40%,氧流量6~8 L/min,湿化温度37℃。治疗过程中,监测患儿生命体征,调节呼吸机(菲萍,瑞

士ACUTRONIC医疗系统有限公司)参数,维持血氧饱和度(Arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)90%~94%,二氧化碳分压(Partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)45~55 mmHg,氧分压(Partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)55~80 mmHg,PH值7.25~7.40。

NCPAP组:使用呼吸机(菲萍,瑞士ACUTRONIC医疗系统有限公司)行NCPAP治疗,设置氧浓度30%~40%,氧流量3~6 L/min,呼气末正压通气4~7 cmH<sub>2</sub>O。

两组患儿如果血气分析正常,且持续24 h以



上,可以考虑撤机。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 无创通气指标

统计两组无创通气时间、开奶时间、总给氧时间。

#### 1.3.2 血气分析指标

于治疗前和治疗后 24 h 使用血气分析仪检查  $\text{PaCO}_2$ 、 $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、pH 值。

#### 1.3.3 心肌损伤指标

于治疗前和治疗后 24 h 取患儿股静脉血 2 mL,分离血清(离心半径 8 cm,4 000 r/s,10 min),使用酶联免疫法测定心肌肌钙蛋白 I (Cardiac troponin I, cTn I)、脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)水平;使用便携式彩色超声诊断仪(美国 SonoSite 公司)对患儿进行检查,测定 Tei 指数。

#### 1.3.4 并发症发生情况

统计治疗过程中腹胀、鼻损伤、气漏等异常反应。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 24.0 统计软件处理数据,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组无创通气指标比较

HHHFNC 组无创通气、开奶时间、总给氧时间短于 NCPAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组血气分析指标比较

治疗后,两组  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、pH 值均升高, $\text{PaCO}_2$

表 2 两组无创通气指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别         | <i>n</i> | 无创通气时间<br>(d) | 开奶时间<br>(h) | 总给氧时间<br>(d) |
|------------|----------|---------------|-------------|--------------|
| HHHFNC 组   | 51       | 6.52±1.74     | 28.94±2.47  | 11.53±1.40   |
| NCPAP 组    | 67       | 7.41±1.29     | 33.78±3.61  | 13.79±2.34   |
| <i>t</i> 值 |          | 3.192         | 8.218       | 6.111        |
| <i>P</i> 值 |          | 0.002         | <0.001      | <0.001       |

均降低,且 HHHFNC 组  $\text{PaO}_2$ 、 $\text{SaO}_2$ 、pH 值高于 NCPAP 组, $\text{PaCO}_2$  低于 NCPAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组心肌损伤指标比较

治疗后,两组 cTn I、BNP、Tei 指数均降低,且 HHHFNC 组 cTn I、BNP、Tei 指数低于 NCPAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组并发症发生情况比较

HHHFNC 组并发症发生率低于 NCPAP 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组并发症发生情况比较  $[n(\%)]$

| 组别         | <i>n</i> | 腹胀 | 鼻损伤 | 气漏 | 总发生率      |
|------------|----------|----|-----|----|-----------|
| HHHFNC 组   | 51       | 2  | 0   | 3  | 5(9.80)   |
| NCPAP 组    | 67       | 5  | 6   | 6  | 17(25.37) |
| $\chi^2$ 值 |          |    |     |    | 4.628     |
| <i>P</i> 值 |          |    |     |    | 0.031     |

## 3 讨论

正常情况下,胎儿肺组织会伴随胎龄的增长逐步发育成熟,18~20 周时开始分泌肺表面活性物质(Pulmonary surfactant, PS),降低肺泡表面张力,增强肺顺应性,35~36 周时肺部可完全成熟。而早产儿肺部Ⅱ型细胞发育不成熟,导致 PS 分泌较

表 3 两组血气分析指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别         | <i>n</i> | $\text{PaCO}_2$ (mmHg) |                         | $\text{PaO}_2$ (mmHg) |                         | $\text{SaO}_2$ (%) |                         | pH        |                        |
|------------|----------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|-----------|------------------------|
|            |          | 治疗前                    | 治疗后                     | 治疗前                   | 治疗后                     | 治疗前                | 治疗后                     | 治疗前       | 治疗后                    |
| HHHFNC 组   | 51       | 53.12±5.36             | 40.06±4.28 <sup>a</sup> | 45.85±2.31            | 69.34±6.24 <sup>a</sup> | 54.15±5.42         | 92.72±3.28 <sup>a</sup> | 6.15±1.04 | 7.83±1.37 <sup>a</sup> |
| NCPAP 组    | 67       | 52.94±5.24             | 46.35±4.21 <sup>a</sup> | 46.64±4.49            | 61.17±5.20 <sup>a</sup> | 54.21±4.47         | 88.15±3.85 <sup>a</sup> | 5.94±1.12 | 7.18±1.31 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.183                  | 7.982                   | 1.146                 | 7.752                   | 0.066              | 6.802                   | 1.040     | 2.618                  |
| <i>P</i> 值 |          | 0.855                  | <0.001                  | 0.254                 | <0.001                  | 0.948              | <0.001                  | 0.300     | 0.010                  |

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组心肌损伤指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

| 组别         | <i>n</i> | cTn I ( $\mu\text{g/L}$ ) |                        | BNP (ng/L)  |                         | Tei 指数    |                        |
|------------|----------|---------------------------|------------------------|-------------|-------------------------|-----------|------------------------|
|            |          | 治疗前                       | 治疗后                    | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前       | 治疗后                    |
| HHHFNC 组   | 51       | 2.11±0.28                 | 0.45±0.10 <sup>a</sup> | 74.73±10.55 | 42.31±6.30 <sup>a</sup> | 0.45±0.11 | 0.29±0.04 <sup>a</sup> |
| NCPAP 组    | 67       | 2.07±0.31                 | 0.84±0.17 <sup>a</sup> | 72.52±9.61  | 54.18±7.45 <sup>a</sup> | 0.43±0.09 | 0.36±0.05 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.724                     | 14.568                 | 1.186       | 9.154                   | 1.086     | 8.196                  |
| <i>P</i> 值 |          | 0.471                     | <0.001                 | 0.238       | <0.001                  | 0.280     | <0.001                 |

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

少,无法维持肺泡稳定,致使肺泡萎缩,容易出现RDS<sup>[9]</sup>。RDS病理特征为嗜伊红透明膜、肺不张,患儿会出现呼吸急促、发绀、呼吸困难等症状,严重时威胁患儿生命安全<sup>[10]</sup>。NCPAP是治疗RDS的主流方法,其可以产生持续气道正压,确保肺泡充分扩张,避免肺泡萎陷,从而提高肺顺应性,增强肺通气和换气能力,促进动脉血氧合,改善疾病症状。NCPAP还可以降低肺泡蛋白渗出,促进PS效果稳定发挥。但是,该设备气管管路比较粗大,为了确保密闭性良好,需要预设压力,在实际应用中会容易造成患儿鼻损伤<sup>[11]</sup>。

本研究发现,与NCPAP组相比,HHHFNC组无创通气时间、开奶时间和总给氧时间更短,说明采用HHHFNC治疗可以提高疗效。HHHFNC采用加温湿化系统,可以将O<sub>2</sub>、空气混合气体加温加湿,增加肺部顺应性,减少患儿主动加温保湿的能量消耗,有助于患儿疾病恢复。同时,相比普通鼻导管,HHHFNC采用细短的双腔鼻导管,并配有特定的鼻塞,可以精确控制氧浓度和流速,稳定性强,可确保患儿吸收足够的含氧量。早产儿心肌结构发育未成熟,发生RDS后,由于心室顺应性较差,容易引起心肌舒张功能受损。cTn I是心肌的特异性表达产物,常用于评估心肌损伤;BNP作为心脏内分泌激素,会随着心室功能变化而变化,可以较好反映心功能;Tei指数相比大部分传统心功能指标,具有更高的灵敏度,不受心率、血压、心室形态等的干扰,可以准确评估新生儿心功能<sup>[12]</sup>。本研究显示,治疗后,HHHFNC组PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>、pH值高于NCPAP组,PaCO<sub>2</sub>、cTn I、BNP、Tei指数低于NCPAP组,提示采用HHHFNC治疗可以改善血气分析指标和心肌损伤指标。HHHFNC通过鼻导管可以持续输入高流量气体,冲洗气道死腔,促进肺泡内O<sub>2</sub>与CO<sub>2</sub>交换,改善肺泡内气体交换功能,从而改善血气指标。同时,相比NCPAP,患儿吸入的气体经加温加湿系统加温加湿,可以减小干燥寒冷气体对呼吸道和肺部刺激,促使肺部、气道变得湿润,从而进一步改善肺部通气功能,促进心肌损伤恢复。本研究还发现,与NCPAP组相比,HHHFNC组并发症发生率更低,证实采用HHHFNC可以减少并发症。NCPAP为了产生稳定的呼气末正压,采用的闭合环会对鼻中隔产生一定压力,而婴幼儿鼻腔娇嫩,容易导致鼻损伤。而HHHFNC无需闭合环,鼻塞和患儿鼻腔内壁留有一定的空

隙,不会压迫鼻中隔,同时加温加湿输入的气体,不仅可以增加患儿舒适性和耐受性,还可以提高肺顺应性,减少腹胀、气漏的发生风险。

综上所述,对于早产儿RDS患儿而言,采用NCPAP与HHHFNC治疗,后者在节省无创通气时间和总给氧时间,提早开奶时间,改善血气分析指标,降低心肌损伤和并发症等方面更具有优势,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] Hunsicker O, Beck L, Krannich A, et al. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. Crit Care Med, 2021, 49(2):e120-e129.
- [2] Fandre C, Khairy P, Serri K, et al. Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation to Treat Acute Respiratory Distress Syndrome in an Adult with Fontan Palliation [J]. ASAIO J, 2021, 67(7):e120-e123.
- [3] 方玉玲,彭晓瑞,胡艳松.牛肺表面活性剂辅助无创持续气道正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床疗效[J].罕少疾病杂志,2023,30(4):86-87.
- [4] Ekhuagere O, Patel S, Kirpalani H. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support [J]. Clin Perinatol, 2019, 46(3):517-536.
- [5] 吴杰斌,翟敬芳,刘泉,等.无创高频与加温湿化高流量鼻导管通气在早产儿呼吸窘迫综合征序贯撤机的临床应用[J].中国小儿急救医学,2021,28(3):165-170.
- [6] 袁建平,王芳,袁昊,等.枸橼酸咖啡因联合加温湿化高流量鼻导管通气对呼吸窘迫综合征早产儿神经发育和血清BMP-7、CC16的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(5):940-944.
- [7] 石丹英,张红英.加温湿化高流量鼻导管氧疗与nCPAP在小儿重症肺炎呼吸衰竭辅助治疗中的应用对比观察[J].山东医药,2021,61(18):69-71.
- [8] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2019:394-395.
- [9] Rilingier J, Zotzmann V, Bemtgen X, et al. Influence of immunosuppression in patients with severe acute respiratory distress syndrome on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. Artif Organs, 2021, 45(9):1050-1060.
- [10] 刘颖,聂川,颜慧恒,等.经鼻无创高频振荡通气与持续气道正压通气在早产儿呼吸窘迫综合征初始治疗中的效果比较[J].广东医学,2020,41(3):229-233.
- [11] Yengkhom R, Suryawanshi P, Gupta B, et al. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula vs. Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Post-extubation Respiratory Support in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial [J]. J Trop Pediatr, 2021, 67(1):fmaa082-fmaa082.
- [12] 吴清岩,孙建军,马丽娜.心肌炎儿童MRI表现及其与心功能生化指标的关系分析[J].中国CT和MRI杂志,2019,17(6):62-64.

## 青岛市某医院铜绿假单胞菌的分布特征及耐药性分析

姜美娟 袁凤群 辛磊 刘玉琳 袁吉振 孙青菊\*

**【摘要】目的** 分析铜绿假单胞菌的分布及其对常用抗菌药物的耐药性,为临床抗感染治疗提供指导。**方法** 选取2020年1月至2023年5月青岛市某三甲医院958株铜绿假单胞菌,剔除同一患者相同部位分离的重复菌株,采用基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱仪进行菌株鉴定,以K-B法和仪器MIC法进行体外抗菌药物敏感性试验,采用WHONET 5.6软件进行数据分析。**结果** 958株铜绿假单胞菌来自门诊标本41份,住院标本917份;男女比例为2.6:1;年龄分布60岁以上培养阳性689份;科室分布以高压氧科、重症监护室及保健科占比较高,分别为24.1%和17.2%。在12种常用抗菌药物中铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率最低(<5.5%);呼吸道标本分离的611株铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为29.77%和25.04%,中段尿标本中分离的90株铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率为25.84%和23.96%;脓液及创面分泌物中分离的205株铜绿假单胞菌对各类药物的耐药率均<12.5%,对碳青霉烯类药物的耐药率分别为3.17%和2.69%;黏液型铜绿假单胞菌的检出率为6.58%,多重耐药菌的检出率为18.6%。**结论** 本院分离的铜绿假单胞菌主要见于合并严重基础疾病的老年男性患者,以呼吸道标本为主。为减少老年患者院内感染和细菌耐药的发生,建议临床在联合用药及选用敏感的新型抗菌药物的同时,加强手卫生管理和环境物表消毒以及采取隔离预防等措施。

**【关键词】** 铜绿假单胞菌; 抗菌药物; 院内感染; 细菌耐药

### Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and drug resistance analysis in a hospital in Qingdao

JIANG Meijuan, YUAN Fengqun, XIN Lei, LIU Yulin, YUAN Jizhen, SUN Qingju\*

(Department of Clinical Laboratory, No.971 Hospital of PLA Navy, Qingdao, Shangdong, China, 266071)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and drug resistance to guide the clinical anti-infection treatment. **Methods** From January 2020 to May 2023, 958 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were selected in a hospital after removing any repeated strains isolated from the same part in the same patient. The identification was performed using laser desorption-flight time quality spectrum, and the sensitivity test of antimicrobial agents in vitro was conducted using the K-B method and instrument MIC method. Data analysis was conducted using the WHONET 5.6 software. **Results** Among the 958 strains, 41 cases were obtained from outpatients and 917 strains were from inpatients. The male-to-female ratio was 2.6:1. There were 689 cases in the senior group (>60 ages). The Hyperbaric Oxygen Department, Intensive Care Units and Health Care Department had higher proportions, with 24.1% and 17.2%, respectively. Out of 12 antibacterial agents, *Pseudomonas aeruginosa* had a lower drug resistance to amikacin (<5.5%). Among the 611 strains from the respiratory tract, the resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem were 29.77% and 25.04%. Among the 90 strains from mid-stream urine, the resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem were 25.84% and 23.96%. The 205 strains from pus and wound secretion showed lower resistance rates (<12.5%) to the 12 antibacterial agents, with the resistance rates to imipenem and meropenem at 3.17% and 2.69%. The detection rate of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* was 6.58%. The detection rate of multi-drug resistant bacteria was 18.6%. **Conclusion** *Pseudomonas aeruginosa* was primarily iso-

基金项目:山东省医药科研项目(202111000689)

作者单位:中国人民解放军海军第971医院检验科,山东,青岛266071

\*通信作者:孙青菊, E-mail: sunqingju@126.com



lated from elderly male patients with severe underlying diseases. These strains were mainly found in respiratory tract specimens with high levels of colonization. To control nosocomial infections and bacterial resistance, a combination of multiple drugs and new effective antimicrobial agents should be chosen. Additionally, hand hygiene, environmental disinfection and isolation precautions should always be improved.

**[KEY WORDS]** *Pseudomonas aeruginosa*; Antimicrobial agents; Nosocomial infection; Antimicrobial resistance

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是一种专性需氧的革兰氏阴性杆菌,是临床常见的条件致病菌之一。其栖息范围广泛,在医疗卫生机构中该菌可见于下水道、呼吸机和雾化吸入装置等潮湿环境中。铜绿假单胞菌可定植在伤口和黏膜表面,尤其是接受重症监护和使用广谱抗生素治疗的患者口咽部,或者接受机械通气患者的气管插管或气道,从而引起呼吸机相关性肺炎<sup>[1]</sup>。铜绿假单胞菌还可导致伤口的慢性溃疡,以生物膜聚合体的形式存在于溃疡表面之下<sup>[2]</sup>。此外,铜绿假单胞菌还可引起导尿管相关性的尿路感染等。因此,铜绿假单胞菌已经成为院内获得性感染的重要条件致病菌,须引起临床广泛重视,本文拟对我院分离的该菌进行标本来源、科室、人群分布及耐药性进行分析,为临床治疗及院感控制提供数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 菌株来源

选取山东省青岛市某三甲医院2020年1月至2023年5月共检出的铜绿假单胞菌958株,剔除同一患者相同部位的重复菌株。其中痰液及肺泡灌洗液标本611份,脓液及创面分泌物205份,中段尿标本90份,血培养标本17份,胸水、腹水及关节液等无菌体液标本14份,其他标本21份。质控菌株ATCC 27853来源于山东省临床检验中心。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集和运送

按照中华人民共和国国家卫生健康委员会颁布的卫生行业标准WS/T 640-2018:《临床微生物学检验标本的采集和转运》进行各类标本的规范采集和运送<sup>[3]</sup>,要求抗菌药物应用前正确采集标本,采集后立即送检。

#### 1.2.2 标本接种

痰液、脓液及创面分泌物等标本采用分区划线法,中段尿及肺泡灌洗液标本采用棋盘划线法定量接种,常用的培养基有哥伦比亚血琼脂平板、麦康凯琼脂平板以及巧克力琼脂平板等,均购自

济南百博生物技术有限公司。接种好的平板置于35℃、5%二氧化碳培养箱中培养18~24小时。血培养和其他无菌体液标本接种于需氧和厌氧培养瓶并放置于美国Versa TREK公司的血培养仪中进行增菌培养。

#### 1.2.3 细菌鉴定和药敏试验

根据革兰染色镜下形态、培养基上菌落生长特点以及氧化酶等初步试验结果,利用基质辅助激光解吸电离-飞行时间质谱仪进行菌株鉴定,均明确鉴定到菌种水平。K-B法药敏试验采用英国OXOID纸片,仪器MIC法采用VITEK 2 compact药敏分析仪进行检测,药敏折点参照2022年美国临床和实验室标准化委员会CLSI M100-S32文件<sup>[4]</sup>。

#### 1.3 统计学处理

采用LIS系统自带的统计功能进行标本来源分析,将数据导出到WHONET 5.6软件后进行患者构成及药敏情况分析。

## 2 结果

### 2.1 标本送检情况

2020年1月至2023年5月检出的958株铜绿假单胞菌(剔除同一患者相同部位的重复菌株)中来自门诊标本41份,住院917份;男性695份,女性263份,男女比例为2.6:1。年龄分布为18岁以下15份,19~59岁254份,60岁以上689份。科室分布以高压氧科(24.1%)、重症医学科(17.2%)以及保健科(17.2%)占比较高,其次为手外科(9.39%)、呼吸内科(6.99%)及神经外科(4.80%)等。见表1。

### 2.2 铜绿假单胞菌在常见标本中的药敏情况(按患者统计)

在12种常用抗菌药物中铜绿假单胞菌对阿米卡星的耐药率最低,呼吸道标本为5.25%、中段尿标本为2.30%、创面分泌物标本为1.08%,均在5.5%以下。呼吸道标本中分离的611株铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为29.77%和25.04%,中段尿标本中分离的90株铜绿

表1 铜绿假单胞菌科室分布情况 (n,%)

| 科室    | 菌株数量(n=958) | 构成比  |
|-------|-------------|------|
| 高压氧科  | 231         | 24.1 |
| 重症医学科 | 165         | 17.2 |
| 保健科   | 165         | 17.2 |
| 手外科   | 90          | 9.39 |
| 呼吸内科  | 67          | 6.99 |
| 神经外科  | 46          | 4.80 |
| 烧伤整形科 | 45          | 4.70 |
| 特勤科   | 32          | 3.34 |
| 普通外科  | 31          | 3.24 |
| 其他    | 86          | 8.97 |
| 合计    | 958         | 100  |

假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率为25.84%和23.96%;脓液及创面分泌物中分离的

205株铜绿假单胞菌对各类药物的耐药率均未超过12.5%,对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为3.17%和2.69%。见表2。

### 2.3 黏液型铜绿假单胞菌和多重耐药铜绿假单胞菌的药敏情况(按患者统计)

黏液型铜绿假单胞菌主要来源于呼吸道标本,检出率为6.58%(63/958)。黏液型铜绿假单胞菌对哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、阿米卡星及庆大霉素的耐药率较低,均未超过10%。本研究显示多重耐药(multi-drug resistance MDR)铜绿假单胞菌的检出率为18.6%(178/958)。见表3。

表2 铜绿假单胞菌在常见标本中的药敏情况(%)

| 抗菌药物      | 痰液及肺泡灌洗液(n=611) |       |       | 脓液及创面分泌物(n=205) |       |       | 中段尿标本(n=90) |       |       |
|-----------|-----------------|-------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|-------|-------|
|           | 敏感              | 中介    | 耐药    | 敏感              | 中介    | 耐药    | 敏感          | 中介    | 耐药    |
| 哌拉西林      | 56.65           | 21.94 | 21.41 | 84.02           | 7.73  | 8.25  | 63.22       | 16.09 | 20.69 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 60.62           | 22.73 | 16.64 | 85.86           | 8.59  | 5.56  | 71.59       | 13.64 | 14.77 |
| 头孢哌酮/舒巴坦  | 51.03           | 31.23 | 17.74 | 80.81           | 13.64 | 5.56  | 60.00       | 24.21 | 15.79 |
| 头孢他啶      | 64.08           | 17.14 | 18.78 | 85.79           | 5.08  | 9.14  | 25.56       | 11.11 | 13.33 |
| 头孢吡肟      | 62.42           | 20.54 | 17.05 | 86.22           | 7.65  | 6.12  | 69.23       | 17.58 | 13.19 |
| 氨曲南       | 41.39           | 31.23 | 27.39 | 65.70           | 22.71 | 11.59 | 50.00       | 28.72 | 21.28 |
| 亚胺培南      | 66.02           | 4.21  | 29.77 | 93.65           | 3.17  | 3.17  | 69.66       | 4.49  | 25.84 |
| 美罗培南      | 64.01           | 10.95 | 25.04 | 96.77           | 0.54  | 2.69  | 66.67       | 9.38  | 23.96 |
| 阿米卡星      | 85.06           | 9.69  | 5.25  | 96.38           | 0.54  | 1.08  | 90.80       | 6.90  | 2.30  |
| 庆大霉素      | 77.48           | 11.49 | 11.02 | 95.14           | 1.08  | 3.78  | 84.09       | 7.95  | 7.95  |
| 环丙沙星      | 57.40           | 23.74 | 18.85 | 82.11           | 7.89  | 10.00 | 65.59       | 17.20 | 17.20 |
| 左氧氟沙星     | 47.22           | 26.46 | 26.32 | 74.87           | 13.09 | 12.04 | 56.67       | 20.00 | 23.33 |

表3 黏液型铜绿假单胞菌和多重耐药铜绿假单胞菌的药敏情况(%)

| 抗菌药物      | 黏液型铜绿假单胞菌(n=63) |       |       | 多重耐药铜绿假单胞菌(n=178) |       |       |
|-----------|-----------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|
|           | 敏感              | 中介    | 耐药    | 敏感                | 中介    | 耐药    |
| 哌拉西林      | 68.33           | 13.33 | 18.33 | 10.84             | 25.90 | 63.25 |
| 哌拉西林/他唑巴坦 | 69.84           | 22.22 | 7.94  | 11.80             | 39.89 | 48.31 |
| 头孢哌酮/舒巴坦  | 64.06           | 23.44 | 12.50 | 3.37              | 40.45 | 56.18 |
| 头孢他啶      | 74.24           | 16.67 | 9.09  | 18.28             | 30.11 | 51.61 |
| 头孢吡肟      | 73.44           | 17.19 | 9.38  | 15.59             | 37.63 | 46.77 |
| 氨曲南       | 60.00           | 25.00 | 15.00 | 5.49              | 28.66 | 65.85 |
| 亚胺培南      | 65.08           | 4.76  | 30.16 | 15.89             | 2.65  | 81.46 |
| 美罗培南      | 72.58           | 8.06  | 19.35 | 15.20             | 18.13 | 66.67 |
| 阿米卡星      | 94.55           | 5.45  | 0.00  | 64.67             | 22.28 | 13.04 |
| 庆大霉素      | 80.70           | 12.28 | 7.02  | 47.31             | 23.66 | 29.03 |
| 环丙沙星      | 58.33           | 15.00 | 26.67 | 24.44             | 36.67 | 38.89 |
| 左氧氟沙星     | 50.00           | 19.35 | 30.65 | 12.79             | 26.74 | 60.47 |

## 3 讨论

本院检出的铜绿假单胞菌主要来自住院患者,且以60岁以上老年男性为主(71.9%),呼吸道标本占比超过一半(63.8%),主要检出科室为老干部保健科室、脑外伤须接受高压氧仓减压治疗、危

重症以及结构性肺病等合并严重基础疾病的患者。由此可见,铜绿假单胞菌已为院内感染的常见菌种,同时由于其容易发生定植,临床需根据患者的症状、体征、实验室检查、影像学改变等进行综合判断<sup>[5]</sup>。12种常用抗菌药物中铜绿假单胞菌对氨基糖苷类药物敏感性较好,但此类药物一般

不作为单药治疗,联合 $\beta$ -内酰胺类药物可增强其疗效,其中庆大霉素可用于伤口局部冲洗治疗。

在主要检出的前三类标本中,呼吸道标本和中段尿标本中分离的铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物的耐药率较高,亚胺培南和美罗培南的耐药率均已超过23%,2014~2019年CHINET全国耐药监测数据显示<sup>[6]</sup>,铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率波动于18.9%~30.7%。脓液及创面分泌物中分离的铜绿假单胞菌对各类药物的总体耐药率较低,对碳青霉烯类药物的耐药率未超出3.5%。呼吸道和泌尿道标本中铜绿假单胞菌耐药率高的原因可能在于患者长期住院加之广谱抗生素的广泛使用,使细菌通过各种机制获得性耐药。手外科等外伤患者由于住院周转时间较短,患者年龄普遍偏低,且较少合并严重基础疾患,因此细菌耐药率较低。需要注意的是,本研究发现部分碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌对头孢他啶或头孢吡肟敏感,这就意味着此类碳青霉烯类抗生素的耐药不是产碳青霉烯酶导致的,可能由其他机制比如由膜孔蛋白OprD的缺失引起。

黏液型铜绿假单胞菌是囊性纤维化等结构性肺病患者最主要的呼吸道病原菌,此类患者由于呼吸道中纤毛液体量减少而导致对吸入微生物的清除延迟。感染一旦形成,细菌便以生物膜形式持续存在<sup>[7]</sup>。常规药敏试验应以纸片扩散法来进行,虽然体外药敏试验结果显示敏感性较好,但临床仍需要考虑联合用药来进行抗生物膜感染的治疗,如长疗程口服或吸入阻止和破坏生物膜形成的大环内酯类药物等<sup>[8]</sup>。

铜绿假单胞菌由于耐药机制复杂,治疗过程中经常会转变为多重耐药,多重耐药和难治性耐药(Difficult-to-treat resistance, DTR)的铜绿假单胞菌通常是膜孔蛋白(OprD)表达减少, AmpC酶过度产生,外排泵上调,以及青霉素结合蛋白靶标突变等多种复杂耐药机制相互作用的结果,如果病情进展为中重度感染或病灶控制不佳,可考虑联合使用多粘菌素类药物<sup>[9]</sup>或使用敏感的新型 $\beta$ -内酰胺类药物如头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦等进行治疗<sup>[10]</sup>。

综上所述,铜绿假单胞菌在医院环境中广泛存在,已成为老年患者感染的主要病原菌。因此,应提高医务人员、患者及陪护人员的手卫生依从性,严格环境、器械及物体表面的清洁消毒,尤其注意特殊人员如MDR-PA感染或定植患者、特殊部位的隔离和接触预防措施,同时加强抗菌药物的优化使用和管理,尽可能减少医院感染和细菌耐药的发生。

## 参考文献

- [1] Morehead RS, Pinto SJ. Ventilator-associated pneumonia[J]. Arch Intern Med, 2000, 160: 1926-1936.
- [2] Kirketerp-Moller K, Jensen PO, Fazli M, et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds[J]. J Clin Microbiol, 2008, 46: 2717-2722.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床微生物学检验标本的采集和转运[S]. 卫生行业标准 WS/T 640-2018.
- [4] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S32[Z]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022: M100- S32.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8): 739-752.
- [6] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网2014-2019年细菌耐药性监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 15-30.
- [7] Bjarnsholt T, Jensen PO, Fiandaca MJ, et al. Pseudomonas aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients[J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44: 547-558.
- [8] Burr LD, Rogers GB, Chen AC, et al. Macrolide treatment inhibits Pseudomonas aeruginosa quorum sensing in non-cystic fibrosis bronchiectasis. An analysis from the bronchiectasis and low-dose erythromycin study trial[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(10): 1697-1703.
- [9] Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, et al. Clinical and laboratory standards institute and european committee on antimicrobial susceptibility testing position statements on polymyxin B and colistin clinical breakpoints[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(9): 523-529.
- [10] Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases(ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521-547.



# 利妥昔单抗治疗原发免疫性血小板减少患者的临床疗效及对色氨酸代谢、T淋巴细胞亚群的影响

梁顺玉 靳爱爱 马霞 柴丽萍 李元元 石亚军 吴涛\*

**[摘要]** **目的** 探讨利妥昔单抗(RTX)治疗原发免疫性血小板减少(ITP)患者的临床疗效及对色氨酸代谢、T淋巴细胞亚群的影响。**方法** 选取2021年6月至2023年6月于联勤保障部队第九四〇医院确诊的ITP患者,根据不同治疗方法分为观察组(54例,地塞米松+RTX)和常规组(54例,地塞米松)。比较两组色氨酸和犬鸟氨酸检测、淋巴细胞CD20<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平以及白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达水平,疗效和不良反应。**结果** 治疗后色氨酸、CD20<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均降低,且观察组明显低于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后犬鸟氨酸、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、血小板计数(PLT)、白介素-10(IL-10)均升高,且观察组明显高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组的总有效率高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 作为二线药物,利妥昔单抗可以有效治疗成人ITP,调节患者T淋巴细胞亚群,促进色氨酸的代谢,有效减少血小板减少症。

**[关键词]** 利妥昔单抗;原发免疫性血小板减少症;色氨酸代谢;T淋巴细胞亚群

## Efficacy of rituximab in treating adult primary immune thrombocytopenia and its impacts on tryptophan metabolism and T lymphocyte subsets

LIANG Shunyu, JIN Aiai, MA Xia, CHAI Liping, LI Yuanyuan, SHI Yajun, WU Tao\*

(Department of Hematology, the 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Lanzhou, Gansu, China, 730050)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical efficacy of rituximab (RTX) in the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) patients and its effects on tryptophan metabolism and T lymphocyte subsets. **Methods** Patients diagnosed with ITP at the 940th Hospital of the Joint Logistics Support Force from June 2021 to June 2023 were included in the study. They were divided into an observation group (54 cases, treated with dexamethasone + RTX) and a conventional group (54 cases, treated with dexamethasone). The study compared levels of tryptophan and canine ornithine detection, lymphocyte CD20<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels, as well as the expression levels of interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), efficacy and adverse reactions between the two groups. **Results** After treatment, the levels of tryptophan, CD20<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) decreased. The observation group had significantly lower levels than the conventional group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, kynurenine, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, platelet count (PLT), and interleukin-10 (IL-10) all increased. The observation group had significantly higher levels compared to the conventional group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Rituximab, as a second-line drug, can effectively treat adult ITP. It regulates T lymphocyte subsets, promotes tryptophan metabolism, and has a significant curative effect.

**[KEY WORDS]** Rituximab; Primary immune thrombocytopenia; Tryptophan metabolism; T lymphocyte subsets

基金项目:甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSHL2022-39)

作者单位:联勤保障部队第九四〇医院血液科,甘肃,兰州 730050

\*通信作者:吴涛, E-mail: wutaozhen@yeah.net

原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种自身免疫性疾病,患者通常会表现出血小板数目降低,皮肤出现淤点等症状<sup>[1]</sup>。目前多数认为ITP的致病原因与血小板受到破坏、生成减少有关。袁蕾等<sup>[2]</sup>指出,白细胞介素等炎症因子的升高均会加重ITP病情。免疫系统主要是通过先天免疫和后天免疫对外界进行自身防御<sup>[3]</sup>。T淋巴细胞作为免疫系统的重要细胞之一,其参与ITP的主要机制是生成的犬鸟氨酸能促进调节T细胞分化,抑制效应T细胞并激活调节性T细胞(Tregulatory cells, Treg)的免疫抑制<sup>[4]</sup>。有研究指出<sup>[5]</sup>,T细胞亚群与血小板减少有一定关系。还有研究指出<sup>[6]</sup>,CD4<sup>+</sup>Treg细胞、CD8<sup>+</sup>与ITP的发病有相关,可以通过比较T淋巴细胞亚型数目来判断药物对ITP的疗效。目前临床治疗ITP的方案是1 mg/(kg·d)泼尼松或40 mg/d的大剂量地塞米松。利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是清除B淋巴细胞的理想药物<sup>[7]</sup>,常在糖皮质激素耐药或者效果不佳的时候进行二线治疗。本研究将通过检测、分析T淋巴细胞亚群数目和色氨酸代谢的水平,分析RTX对ITP的治疗效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选择2021年6月至2023年6月于联勤保障部队第九四〇医院确诊的108例ITP患者,根据不同治疗方法分为观察组(54例,地塞米松+RTX)和常规组(54例,地塞米松)。常规组男性20例,女性34例,年龄21~68岁,平均(45.78±10.75)岁,体重指数16~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.23±3.32)kg/m<sup>2</sup>,皮下出血30例,黏膜出血20例,器官出血4例。观察组男性17例,女性37例,年龄20~70岁,平均(45.33±10.54)岁,体重指数19~24 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.20±2.96)kg/m<sup>2</sup>;皮下出血32例,黏膜出血20例,器官出血2例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①患者年龄不低于18岁;②所有患者均符合成人原发性免疫性血小板减少症专家共识的诊断标准<sup>[7]</sup>;③脾脏无增大,且巨噬细胞数量增多或正常;④血小板持续减少≥6个月;⑤患者知情同意。排除标准:①合并其他血液障碍疾病;②存在利妥昔单抗的使用禁忌;③合并严重的肝肾功能障碍;④艾滋病、丙型或乙肝患者;⑤患有慢性

感染性疾病或其他免疫性疾病。本研究经院医学伦理委员会许可批准。

### 1.2 方法

按照ITP相关标准<sup>[8]</sup>进行治疗,所有入选患者均为一线治疗失败患者。常规组采用根据患者的出血情况给予注射地塞米松紧急治疗,从1.5 mg/d开始,根据病情调整剂量,并维持在5 mg/d以内。观察组在地塞米松治疗基础上给予利妥昔单抗(海复宏汉霖生物制药有限公司,国药准字S20201002,规格:500 mg/50 mL/瓶)进行标准治疗,每次静脉滴注375 mg/m<sup>2</sup>,1次/周,共4次。两组连续治疗1个月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血清色氨酸和犬鸟氨酸检测

采集两组治疗前后的血液样本5 mL,3 000 r/min离心15 min,离心半径10 cm,分离出血清,使用全自动高效液相色谱分析仪检测色氨酸和犬鸟氨酸。

#### 1.3.2 淋巴细胞检测

在治疗前治疗前后使用BD FACS Canto 11型流式细胞仪(厂家:美国Becton Dickinson公司)对CD20<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平进行检测。

#### 1.3.3 PLT、IL-10、TNF-α检测

采集两组患者清晨空腹肘静脉血3 mL,采用全自动凝血仪分析治疗前后血小板计数(platelets, PLT),采用全自动生化分析仪检测治疗前后白介素-10(inter-leukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)水平。

#### 1.3.4 疗效评估

根据《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》<sup>[8]</sup>判断治疗疗效。①完全反应:治疗后血小板数目大于100×10<sup>9</sup>/L,且无出血现象;②有效:患者治疗后血小板数目大于30×10<sup>9</sup>/L且与治疗前相比数目增加两倍,并且没有出血现象;③无效:治疗后患者治疗后血小板数目小于30×10<sup>9</sup>/L或患者外观出现出血现象。总有效=完全反应+有效。

#### 1.3.5 不良反应

统计并比较两组的发热头疼感染等不良反应。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,对符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计

数资料用 $n(\%)$ ,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后血清色氨酸和犬鸟氨酸比较

治疗后两组色氨酸明显降低,且观察组明显低于常规组,两组犬尿氨酸明显升高,且观察组明显高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组治疗前后色氨酸和犬鸟氨酸水平比较  
[( $\bar{x}\pm s$ ),  $\mu\text{mol/L}$ ]

| 组别    | $n$ | 色氨酸              |                               | 犬鸟氨酸            |                              |
|-------|-----|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
|       |     | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                          |
| 常规组   | 54  | 54.67 $\pm$ 7.04 | 42.27 $\pm$ 5.24 <sup>a</sup> | 0.20 $\pm$ 0.05 | 0.35 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup> |
| 观察组   | 54  | 54.88 $\pm$ 7.14 | 20.18 $\pm$ 3.27 <sup>a</sup> | 0.22 $\pm$ 0.06 | 0.55 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.154            | 26.281                        | 1.882           | 9.409                        |
| $P$ 值 |     | 0.878            | <0.001                        | 0.063           | <0.001                       |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 两组治疗前后淋巴细胞比较

治疗后 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 升高,且观察组明显高于常规组; $\text{CD20}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 降低,且观察组明显低于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组治疗前后PLT、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗后TNF- $\alpha$ 水平明显降低,且观察组明显低于常规组,PLT、IL-10水平明显升高,且观察组明显高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组治疗效果比较

观察组的总有效率高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组治疗效果比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 完全反应      | 有效        | 无效        | 总有效率      |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 常规组        | 54  | 20(37.04) | 19(35.18) | 15(27.78) | 39(72.22) |
| 观察组        | 54  | 37(68.52) | 13(24.07) | 4(7.41)   | 50(92.59) |
| $\chi^2$ 值 |     |           |           |           | 7.728     |
| $P$ 值      |     |           |           |           | 0.005     |

### 2.5 两组不良反应比较

常规组出现4例发热,2例皮疹;观察组出现3例发热,2例呼吸急促。两组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

ITP是由于血小板减少而出现的疾病,临床治疗药物有糖皮质激素、血小板生成素以及利妥昔单抗等<sup>[9]</sup>。糖皮质激素是临床常见的治疗ITP的初选药物,有明显的初始反应率,但是部分患者效果不佳<sup>[10]</sup>。因此有必要寻找新的更为理想的治疗方法,用以治疗ITP。

糖皮质激素能够通过减少抗体生成及减轻抗原抗体反应以及抑制单核巨噬细胞系统对血小板的破坏等机制发挥对ITP的治疗作用,但存在一定的副作用<sup>[11]</sup>。炎症反应过程中免疫系统不断抵抗着炎症因子。糖皮质激素能发挥抗炎作用,有效降低致炎因子的损害从而改善血小板受攻击的情况<sup>[12]</sup>。翟达等<sup>[13]</sup>的研究指出,免疫系统异常是出现广泛性血管炎症的基础,减轻炎症,调节免疫功能,是避免血小板减少的途径之一。RTX是 $\text{CD20}^+$ 的单克隆抗体,不仅能与特性 $\text{CD20}$ 阳性的B细胞结合,还可以结合补体发挥补体级联反

表2 两组治疗前后淋巴细胞比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | $\text{CD20}^+(\%)$ |                               | $\text{CD4}^+(\%)$ |                               | $\text{CD8}^+(\%)$ |                               | $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ |                              |
|-------|-----|---------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|       |     | 治疗前                 | 治疗后                           | 治疗前                | 治疗后                           | 治疗前                | 治疗后                           | 治疗前                         | 治疗后                          |
| 常规组   | 54  | 32.46 $\pm$ 8.46    | 31.24 $\pm$ 7.11 <sup>a</sup> | 27.23 $\pm$ 2.73   | 31.57 $\pm$ 3.86 <sup>a</sup> | 39.38 $\pm$ 4.11   | 34.31 $\pm$ 3.61 <sup>a</sup> | 0.70 $\pm$ 0.14             | 0.92 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup> |
| 观察组   | 54  | 31.55 $\pm$ 7.53    | 18.22 $\pm$ 2.32 <sup>a</sup> | 27.38 $\pm$ 2.74   | 41.19 $\pm$ 5.53 <sup>a</sup> | 39.33 $\pm$ 4.03   | 27.14 $\pm$ 2.72 <sup>a</sup> | 0.71 $\pm$ 0.15             | 1.52 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.590               | 12.793                        | 0.095              | 10.482                        | 0.191              | 11.657                        | 0.358                       | 14.991                       |
| $P$ 值 |     | 0.556               | <0.001                        | 0.924              | <0.001                        | 0.849              | <0.001                        | 0.721                       | <0.001                       |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组治疗前后PLT、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | $\text{PLT}(\times 10^9/\text{L})$ |                                 | $\text{IL-10}(\text{ng/L})$ |                               | $\text{TNF-}\alpha(\text{ng/L})$ |                               |
|-------|-----|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
|       |     | 治疗前                                | 治疗后                             | 治疗前                         | 治疗后                           | 治疗前                              | 治疗后                           |
| 常规组   | 54  | 18.45 $\pm$ 5.45                   | 82.26 $\pm$ 16.84 <sup>a</sup>  | 19.24 $\pm$ 3.25            | 28.84 $\pm$ 4.16 <sup>a</sup> | 71.03 $\pm$ 8.20                 | 56.61 $\pm$ 6.43 <sup>a</sup> |
| 观察组   | 54  | 18.24 $\pm$ 5.40                   | 102.22 $\pm$ 17.48 <sup>a</sup> | 19.13 $\pm$ 3.16            | 34.55 $\pm$ 4.73 <sup>a</sup> | 71.14 $\pm$ 8.24                 | 44.50 $\pm$ 5.34 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.201                              | 6.043                           | 0.178                       | 6.661                         | 0.007                            | 10.647                        |
| $P$ 值 |     | 0.841                              | <0.001                          | 0.859                       | <0.001                        | 0.945                            | <0.001                        |

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。



应,产生复合物,从而清除B细胞,减少抗血小板的抗体产生,避免自身免疫的发生<sup>[14]</sup>。RTX的Fab与B淋巴细胞表面的CD20受体结合,其Fc段与NK细胞、巨噬细胞等T细胞效应受体结合,诱导B细胞膜溶解和破损,并促进其凋亡<sup>[15]</sup>。Wu等<sup>[16]</sup>研究发现,RTX能显著提高ITP的效果且安全性高,可以作为激素耐药的ITP患者的备选药物。

色氨酸是肠道菌群的代谢产物,色氨酸及其代谢产物在多种疾病的发病中发挥着重要作用<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组的色氨酸显著低于常规组,犬鸟氨酸显著高于常规组。结果提示RTX能通过促进色氨酸经犬鸟氨酸路径代谢,提升治疗ITP。推测原因可能与RTX通过调节B细胞水平,影响色氨酸代谢,从而影响效应T细胞的功能,减少血小板。ITP患者的Th1/Th2降低会激活M1巨噬细胞释放TNF- $\alpha$ 等因子,抑制M2巨噬细胞对血小板的破坏作用。本研究结果显示,RTX能抑制炎症反应,提高ITP的效果。其原因是RTX能控制炎症因子水平,影响巨噬细胞吞噬B淋巴细胞,抑制血小板被破坏,延缓疾病的进展。进一步结果显示,治疗前T淋巴细胞各个亚群互相比差异无统计学意义;与常规组相比,治疗后观察组的CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>显著增高,CD20<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>显著降低。这表明RTX联合常规治疗能调节患者的免疫平衡,促进血小板数目恢复正常。这可能是RTX作为CD20<sup>+</sup>单克隆抗体能与B淋巴细胞表面CD20<sup>+</sup>表达的受体结合,加速巨噬细胞攻击B淋巴细胞,降低B细胞与血小板结合诱发的免疫反应,达到临床治疗的目的。本研究结果中,联合治疗的疗效显著高于常规组,表明RTX联合地塞米松安全性高。

综上,RTX联合地塞米松治疗ITP能够有效调节患者T淋巴细胞亚群,促进色氨酸的代谢,改善机体免疫系统,促进血小板数目增加,进而发挥对ITP的良好治疗效果,且二者联合治疗ITP的疗效高于常规治疗。

## 参考文献

- [1] 章志福,汤礼宾,麦丽兰,等.左旋咪唑联合甲泼尼龙治疗成人原发免疫性血小板减少症疗效观察[J].陕西医学杂志,2020,49(7):881-883+888.
- [2] 袁蕾,万克苗,孙宁涛.miR-141-3p、IL-18与老年脑出血患者病情严重程度及预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):476-480.
- [3] 任子阳,赵亚宁,王一鸣,等.免疫检查点抑制剂在胶质瘤治疗中的作用机制与临床应用进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2024,18(5):92-96.
- [4] Meireson A, Devos M, Brochez L. IDO Expression in Cancer: Different Compartment, Different Functionality? [J] Front Immunol, 2020, 11(1):531491.
- [5] 周莉,张馨慧,何柳婷,等.T细胞组套检测对原发性免疫性血小板减少症病情预判及治疗药物选择的指导应用[J].中国临床研究,2021,34(9):1194-1198.
- [6] Li L, Zhao Y, Tong X, et al. The predictive value of regulatory T cells on glucocorticoid sensitivity in patients with immune thrombocytopenia: a multicentre, prospective clinical study[J]. Br J Haematol, 2021, 193(3):619-627.
- [7] 白造成,冯静,袁忠涛,等.小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素耐药性ITP的临床疗效[J].西部医学,2020,32(1):121-124.
- [8] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.
- [9] 王艳,朱少惠,周敏华,等.重组人血小板生成素治疗原发免疫性和脓毒症相关性血小板减少症的快速卫生技术评估[J].中国药业,2022,31(21):102-106.
- [10] 黄惠敏,蔡昌君,温晓梅.吗替麦考酚酯联合糖皮质激素治疗慢性/难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及对患儿血清sHLA-G水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(18):1967-1971.
- [11] Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(21):2178-2187.
- [12] 王尧,肖静怡,霍之瀛,等.天然抗炎药——余甘子作用机制的研究进展[J].感染、炎症、修复,2023,24(4):243-248.
- [13] 翟达,王文婷,柳琳,等.血清IgE、IgA及MMP-13水平在复发性过敏性紫癜患儿中的表达及临床意义[J].保健医学研究与实践,2024,21(5):106-110.
- [14] 樊凤娇,何继祥,黄月婷,等.小剂量利妥昔单抗联合艾曲波帕治疗激素无效/复发成人原发免疫性血小板减少症的临床观察[J].临床内科杂志,2021,38(11):773-775.
- [15] 黄子明,李蕊白,侯丽,等.利妥昔单抗治疗难治性原发免疫性血小板减少症的研究进展[J].中国医药导报,2020,17(33):38-41.
- [16] Wu YJ, Liu H, Zeng QZ, et al. All-trans retinoic acid plus low-dose rituximab vs low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP[J]. Blood, 2022, 139(3):333-342.
- [17] 姜旭,杨华夏,张奉春.肠道菌群代谢产物在自身免疫性疾病中的作用[J].协和医学杂志,2022,13(5):747-752.

# 超早期经颞体表定位双靶点穿刺引流对 TH 并发脑积水的疗效

王松\* 苏菲 周西广

**【摘要】目的** 探讨超早期经颞体表定位双靶点穿刺引流对丘脑出血(TH)并发脑积水的疗效。**方法** 纳入2021年3月至2024年3月间邢台市第三医院神经外科收治的TH并发脑积水患者共120例,根据手术治疗方法分为对照组(45例,常规手术治疗)和研究组(75例,超早期经颞体表定位双靶点穿刺引流术治疗)。比较两组的治疗效果、血清生化指标、术后28天的并发症及预后情况。**结果** 与对照组相比,研究组的血肿清除率较高,脑室引流时间较短( $P<0.05$ );研究组的疗效高于对照组( $P<0.05$ );术后7 d两组血清碱性磷酸酶(ALP)、同型半胱氨酸(Hcy)和乳酸脱氢酶(LDH)水平均降低,且研究组的均低于对照组( $P<0.05$ );与对照组相比,研究组的颅内感染、分流依赖型脑积水发生率和死亡率均较低,预后良好率较高( $P<0.05$ )。**结论** 超早期经颞体表定位双靶点穿刺术联合脑室穿刺引流术在治疗TH并发脑积水具有确切疗效。

**【关键词】** 丘脑出血;脑积水;穿刺引流术;碱性磷酸酶;同型半胱氨酸;乳酸脱氢酶

## Curative effect of ultra-early two-target puncture and drainage via temporal body surface for TH-complicated hydrocephalus

WANG Song\*, SU Fei, ZHOU Xiguang

(Department of Neurosurgery, Xingtai Third People's Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the efficacy of ultra-early double-target puncture and drainage via temporal surface localization in the treatment of thalamic hemorrhage (TH) complicated with hydrocephalus. **Methods** A total of 120 patients with TH complicated with hydrocephalus were admitted to the Department of Neurosurgery, Xingtai Third People's Hospital from March 2021 to March 2024. They divided into two groups based on surgical treatment methods: the control group (45 cases receiving conventional surgical treatment) and the study group (75 cases receiving ultra-early double target puncture and drainage through temporal surface positioning). The therapeutic effects, serum biochemical indexes, complications and prognosis 28 days post-operation were compared between the two groups. **Results** Compared to the control group, the study group had a higher hematoma clearance rate and shorter ventricular drainage time ( $P<0.05$ ). The efficacy of the study group was also superior to that of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum alkaline phosphatase (ALP), homocysteine (Hcy), and lactate dehydrogenase (LDH) in both groups decreased 7 days post-operation, with the study group showing significantly lower levels compared to the control group ( $P<0.05$ ). Additionally, the study group had lower incidences of intracranial infection, shunt-dependent hydrocephalus, and mortality, along with a higher rate of good prognosis compared to the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Ultra-early double target puncture via temporal surface localization, combined with ventricular puncture and drainage, is effective in the treatment of TH complicated with hydrocephalus.

**【KEY WORDS】** Thalamic hemorrhage; Hydrocephalus; Puncture and drainage; Alkaline phosphatase; Homocysteine; Lactate dehydrogenase

基金项目:邢台市科技局项目(2022ZC100)

作者单位:河北省邢台市第三医院神经外科,河北,邢台 054000

\*通信作者:王松, E-mail:19565680985@163.com

丘脑出血 (Thalamic hemorrhage, TH) 是一种较为危重的脑血管疾病,因其出血位置深在,周边多为重要脑部结构,易导致严重的神经功能障碍,而当丘脑血肿破入脑室,脑脊液吸收、循环受阻,易并发脑积水,具有高致残、致死的风险<sup>[1]</sup>。传统的丘脑血肿清除术可有效清除血肿并控制颅内压,但需进行开颅,创伤大、并发症多,患者术后恢复缓慢,其临床应用限制较大<sup>[1]</sup>。体表定位丘脑血肿穿刺引流术于颞区进行体表定位,通过单一引流管穿刺,同时清除丘脑及第三脑室中的血肿,操作相对简单,且安全高效,已逐渐应用于 TH 并发脑积水的治疗中<sup>[2]</sup>。碱性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 和乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH) 均为与心血管疾病相关的血清生化指标,其中 ALP 与物质吸收和转运过程密切相关,其水平升高是脑血管疾病患者不良预后的危险因素<sup>[3]</sup>;Hcy 是蛋氨酸的代谢产物,其水平升高常提示为心脑血管或神经系统疾病的风险较高<sup>[4]</sup>;LDH 常作为多种恶性疾病的检测指标,其水平与神经病理变化及脑组织损伤等疾病均具有一定的相关性<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨早期经颞体表定位双靶点穿刺引流对 TH 并发脑积水的疗效及其对血清生化指标 ALP、Hcy 及 LDH 的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2021 年 3 月至 2024 年 3 月间邢台市第三医院神经外科收治的 TH 并发脑积水患者共 120 例,根据手术治疗方法进行分组,其中病情稳定后行丘脑血肿引流者为对照组 (45 例),而入院后行急诊丘脑血肿超双靶点穿刺引流者为研究组 (75 例)。

纳入标准:①首次发病,原发部位为丘脑,且符合《中国脑出血诊治指南 (2019)》<sup>[6]</sup>中关于 TH 的诊断标准;②患者的 Graeb 脑室内出血评分 (Modified Graeb intraventricular hemorrhage score)<sup>[7]</sup>≥9 分;③既往有高血压病史;④TH 并发脑积水参考《脑出血后脑水肿管理专家共识》<sup>[8]</sup>,经颅脑 CT 检查,确认丘脑出血量≥10 mL 且破入脑室,TH 病灶周围或白质区域出现不同范围的低密度区,提示为脑积水;⑤符合手术指征;⑥患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①使用抗凝或溶栓药物导致的 TH;②合并脑肿瘤、脑卒中或

其它类型脑部疾病者;③合并多系统疾病、其它重要器官功能障碍或凝血功能障碍等;④脑疝晚期,手术疗效有限者。本研究已获邢台市第三医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

两组均于确诊 TH 并发脑积水当日进行入院治疗。

对照组进行常规手术治疗,入院后行脑室穿刺引流术,脑出血停止 (24~72 h) 后行立体定向丘脑血肿引流术。

研究组于入院后立即行脑室穿刺引流术和体表定位的单引流管双靶点丘脑血肿穿刺引流术。脑室穿刺引流术同对照组,留置引流管后,划定颞区体表定位穿刺点,局麻后切开头皮至骨面,颅骨钻孔,参考体表划定的标记,引流管以平行于眦耳线方向穿刺至距皮肤 6 cm 处的丘脑靶点;负压吸引器以 0.008 kPa 间断抽吸血肿后,按平行于眦耳线方向推进,至距皮肤 7.5 cm 处即为第三脑室靶点,负压吸引器以 0.005 kPa 间断抽吸血肿,并以生理盐水置换血性脑脊液。退出引流管,平行于眦耳线方向于头端侧孔后方约 1.5 cm 处再次穿刺,连接第三脑室靶点和丘脑靶点,固定引流管并接通无菌引流袋。

术后两组均进行常规吸氧、降颅内压、缓解脑部水肿、止血、抗纤溶酶、预防感染等治疗,控制血糖、血压和血脂,提供充分营养支持。当颅内压<200 mmH<sub>2</sub>O 且关闭引流管 24 小时后升高<50 mmH<sub>2</sub>O,颅脑 CT 检查结果显示第三、四脑室通畅,血肿≤5 mL 时,可拔除引流管。

### 1.3 观察指标

①治疗效果:术前及术后 24 h 进行颅脑 CT 检查,统计两组的丘脑血肿置管准确率和血肿清除率,比较两组的脑室引流时间。血肿清除率=(术前和术后 24 h 的血肿量之差/术前血肿量)×100%;②疗效评估:于术后 7 d,根据颅脑 CT 或核磁共振检查结果评估两组的疗效。显效:血肿体积减少>2/3,脑积水量减少>50%;有效:血肿体积减少 1/3~2/3,脑积水量减少 15%~50%;无效:血肿体积减少<1/3 或增加,脑积水量减少<15%。③血清生化指标:术前和术后 7 d,采集患者的空腹静脉血 3 mL,制备血清,采用全自动生化分析仪检测血清中的 ALP、Hcy 和 LDH 水平;④术后并发症:随访至术后 28 天,统计术后再出血、颅内感染及其他并发症发生情况,统计两组的死亡率,根据 28 天改良



Rankin 量表<sup>[9]</sup>评估患者预后,评分为 0~2 表示预后良好,统计两组的预后良好率。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,行  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验;采用 Wilcoxon 秩和检验比较两组的疗

效。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组的一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

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

| 指标           | $n$ | 性别        |           | 年龄(岁)            | 脑室 Graeb 评分(分)   | TH 出血量(mL)       | 既往病史     |          |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------------|------------------|------------------|----------|----------|
|              |     | 男         | 女         |                  |                  |                  | 高 Hcy 血症 | 糖尿病      |
| 对照组          | 45  | 26(57.78) | 19(42.22) | 55.78 $\pm$ 5.32 | 11.64 $\pm$ 1.23 | 15.73 $\pm$ 3.10 | 5(11.11) | 6(13.33) |
| 研究组          | 75  | 40(53.33) | 35(46.67) | 56.31 $\pm$ 5.56 | 11.70 $\pm$ 1.35 | 16.40 $\pm$ 3.35 | 9(12.00) | 6(8.00)  |
| $\chi^2/t$ 值 |     | 0.225     |           | 0.514            | 0.244            | 1.090            | 0.022    | 0.395    |
| $P$ 值        |     | 0.636     |           | 0.608            | 0.808            | 0.278            | 0.883    | 0.530    |

### 2.2 两组治疗效果比较

两组的置管准确情况差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 24 h 与对照组相比,研究组的血肿清除率较高,脑室引流时间较短( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗效果比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

| 组别           | $n$ | 置管准确      | 血肿清除率(%)         | 脑室引流时间(h)          |
|--------------|-----|-----------|------------------|--------------------|
| 对照组          | 45  | 41(91.11) | 86.15 $\pm$ 7.49 | 131.70 $\pm$ 31.20 |
| 研究组          | 75  | 71(94.67) | 93.92 $\pm$ 7.11 | 87.20 $\pm$ 26.30  |
| $\chi^2/t$ 值 |     | 0.143     | 5.681            | 8.361              |
| $P$ 值        |     | 0.705     | <0.001           | <0.001             |

### 2.3 两组疗效评估比较

研究组的疗效高于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组的疗效评估比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别    | $n$ | 显效        | 有效        | 无效        |
|-------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 对照组   | 45  | 12(26.67) | 23(51.11) | 10(22.22) |
| 研究组   | 75  | 39(52.00) | 30(40.00) | 6(8.00)   |
| $Z$ 值 |     |           | 3.017     |           |
| $P$ 值 |     |           | 0.003     |           |

### 2.4 两组血清生化指标比较

术前两组的血清 ALP、Hcy 和 LDH 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 7 d 两组的 ALP、Hcy 和 LDH 水平均降低,且研究组的均低于对照组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组血清生化指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | $n$ | ALP(U/L)         |                                | Hcy( $\mu$ mol/L) |                               | LDH(U/L)            |                                 |
|-------|-----|------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|       |     | 术前               | 术后 7 d                         | 术前                | 术后 7 d                        | 术前                  | 术后 7 d                          |
| 对照组   | 45  | 91.30 $\pm$ 8.03 | 80.21 $\pm$ 10.89 <sup>a</sup> | 20.57 $\pm$ 5.13  | 14.78 $\pm$ 4.38 <sup>a</sup> | 271.05 $\pm$ 107.47 | 233.76 $\pm$ 83.69 <sup>a</sup> |
| 研究组   | 75  | 89.73 $\pm$ 8.10 | 72.76 $\pm$ 13.07 <sup>a</sup> | 20.29 $\pm$ 5.44  | 12.65 $\pm$ 4.19 <sup>a</sup> | 266.98 $\pm$ 110.40 | 204.34 $\pm$ 71.34 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 1.031            | 3.212                          | 0.279             | 2.603                         | 0.197               | 2.048                           |
| $P$ 值 |     | 0.305            | 0.002                          | 0.781             | 0.010                         | 0.844               | 0.043                           |

注:与术前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 两组并发症和预后情况比较

两组术后再出血率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与对照组相比,研究组的颅内感染、分流依赖型脑积水发生率和死亡率均较低,预后良好率较高( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组并发症和预后情况比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 颅内感染     | 术后再出血   | 分流依赖型脑积水  | 死亡        | 预后良好      |
|------------|-----|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组        | 45  | 8(17.78) | 3(6.67) | 16(35.56) | 15(33.33) | 16(35.56) |
| 研究组        | 75  | 3(4.00)  | 5(6.67) | 13(18.67) | 13(17.33) | 42(56.00) |
| $\chi^2$ 值 |     | 4.864    | 0.143   | 5.096     | 4.025     | 4.107     |
| $P$ 值      |     | 0.027    | 0.705   | 0.024     | 0.045     | 0.043     |

## 3 讨论

TH 是指发生在位于第三脑室的两侧的丘脑部位的自发性脑出血现象,在急性脑血管疾病中较为常见,高血压是 TH 最主要的病因之一,因管壁内皮长期局灶性出血、缺血和坏死,脑动脉变性,出现局限性的扩张,进而形成小动脉瘤,受情绪、过度劳累等因素刺激时动脉瘤破裂出血形成血肿<sup>[10]</sup>。据调查<sup>[11]</sup>,TH 血肿破入脑室后,若未及时进行有效治疗导致脑疝,继发呼吸障碍、脉搏缓慢等危象,最终转为中枢性衰竭,30 天死亡率可超过 30%。

常规治疗方法为先进进行脑室外引流,待TH停止再进行血肿引流<sup>[12]</sup>。本研究采用超早期经颞体表定位双靶点穿刺术联合脑室穿刺引流术治疗TH并发脑积水,与常规手术治疗相比,此方法显著提高了血肿清除效果,缩短引流时间,降低术后并发症发生率,提升预后和生存情况。超早期丘脑血肿穿刺引流在血肿尚未完全凝固时即进行治疗,可通过早期清除丘脑及脑室内血肿,迅速降低颅内压,解除丘脑血肿对脑室的压迫,缓解TH区域及周边的神经细胞缺氧缺血性坏死,减少血肿分解释放的毒性物质损伤神经系统,有助于恢复脑脊液循环,缓解脑积水,对改善患者的预后至关重要<sup>[13]</sup>。而采用单引流管双靶点穿刺技术,可通过多靶点清除丘脑和第三脑室中的血肿和血性脑脊液,恢复脑脊液循环通路,在减少引流管导致的损伤和感染风险的同时,更高效地缓解脑积水症状。

本研究结果显示,应用超早期经颞体表定位双靶点穿刺术后可更明显地降低心血管疾病相关指标ALP、Hcy和LDH的水平。研究表明<sup>[14]</sup>,脑出血患者体内ALP水平与脑损伤引起的炎症、氧化应激、磷酸盐过载及骨代谢异常有关,其异常升高通过增加钙蛋白颗粒合成,诱导血管平滑肌细胞钙化,增加血管损伤和脑血管动脉瘤破裂的风险。Hcy是一种血管损伤标志物,可促进钙离子聚集、诱导氧化应激等机制损伤血管内皮细胞,并通过刺激血管平滑肌的增殖和分化,影响血管正常形态,进一步加重脑出血和脑积水的症状,甚至导致患者认知障碍<sup>[15]</sup>。LDH可反映组织损伤程度,在TH并发脑积水的患者中,由于血肿和脑积水的压迫,脑组织及周边神经细胞严重受损并释放内容物,导致LDH水平显著升高。超早期经颞体表定位双靶点引流术通过及时清除血肿和脑积水,缓解脑组织受到的压迫和缺血缺氧状态,减轻了TH并发脑积水导致的炎症、氧化应激及脑损伤,降低上述刺激因素诱导机体的血清ALP、Hcy和LDH水平变化,以此进一步改善减轻炎症反应和血管壁损伤,维护脑血管和脑脊液循环稳态,降低术后再出血和的TH并发症的风险,有助于改善患者的术后康复和预后情况。

综上所述,超早期经颞体表定位双靶点穿刺术联合脑室穿刺引流术在治疗TH并发脑积水具有确切疗效,可显著清除脑室内血肿,缩短脑室引流时间,减少术后并发症的发生,有利于改善预后情况,提高TH并发脑积水患者的生存率。

## 参考文献

- [1] 张明,晁先礼,李锦晓,等.导航辅助下脑室镜手术治疗丘脑出血破入脑室的价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(1):131-134.
- [2] 贾宝铭,赵建凯,汪丽珍,等.基于体表标志定位急诊单引流管双靶点治疗丘脑出血破入脑室伴脑积水[J].中国神经精神疾病杂志,2024,50(1):23-29.
- [3] 张瑜瑜,刘仲仲,逯青丽,等.西安地区保留肾功能的老 年脑卒中患者血清碱性磷酸酶水平与一年死亡的相关研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(12):1276-1279.
- [4] Mccaddon A, Miller JW. Homocysteine - a retrospective and prospective appraisal[J]. Front Nutr, 2023, 10(13): 1179807.
- [5] 李盼,马冰新,郑云辉,等.急性脑梗死患者Mb、Glu及LDH水平与神经功能缺损的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(10):1815-1818.
- [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.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005.
- [7] 宋治,资晓宏,范学军,等.修改Graeb评分标准预测脑室积血并发急性梗阻性脑积水[J].中华神经科杂志,2001,34(5):273-275.
- [8] 濮璟楠,师蔚.脑出血后脑水肿管理专家共识[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(08):1-6.
- [9] Larsen KT, Sandset EC, Selseth MN, et al. Antithrombotic Treatment, Prehospital Blood Pressure, and Outcomes in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(5): e028336.
- [10] 郑琳静,李海云,马晶晶,等.4212例出血性脑卒中病例流行特征及近期预后影响因素分析[J].华南预防医学,2022,48(9):1158-1160.
- [11] Malinova V, Iliev B, Mielke D, et al. Intracerebral Hemorrhage-Score Allows a Reliable Prediction of Mortality in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Managed by Fibrinolytic Therapy [J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 48(3-6):165-170.
- [12] 朱福连,叶富跃,梁培日,等.老年高血压脑出血术后创伤性应激障碍发生与rs806377位点多态性的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2023,25(10):1060-1064.
- [13] Huang M, Wang X, Shao Y, et al. Surgical Treatment of Splenic Flexure Colon Cancer: Analysis of Short-Term and Long-Term Outcomes of Three Different Surgical Procedures [J]. Front Oncol, 2022, 12(6): 884484.
- [14] Kitamura H, Yamada S, Hiayama H, et al. Serum Alkaline Phosphatase Levels and Increased Risk of Brain Hemorrhage in Hemodialysis Patients: The Q-Cohort Study [J]. J Atheroscler Thromb, 2022, 29(6): 923-936.
- [15] Wang B, Mo X, Wu Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease [J]. J Thorac Dis, 2022, 14(3): 646-653.

# 血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和 Activin-A 对 ARDS 患者病情评估及预后预测的价值

周颖 卢坤琴\* 刘海梅

**【摘要】目的** 探讨成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)、巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )及活化素 A(Activin-A)对急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者病情评估及预后预测的临床价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月江苏省如皋市人民医院呼吸重症病房 110 例 ARDS 患者作为研究对象,根据病情严重程度将 ARDS 患者分为轻度组( $n=44$ )、中度组( $n=32$ )、重度组( $n=34$ )。检测三组血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$  及 Activin-A 表达水平。采用 Pearson 相关分析评估血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平与 APACHE II 评分的相关性。根据患者 28 d 生存结局将生存患者记为生存组( $n=78$ ),随访期间死亡患者记为死亡组( $n=32$ ),采用 Logistic 回归分析 ARDS 患者死亡的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述指标对 ARDS 患者预后的预测价值。**结果** 不同病情严重程度患者血清 FGF-21 水平:轻度组 > 中度组 > 重度组, MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平:重度组 > 中度组 > 轻度组,差异有统计学意义(均  $P<0.05$ )。预后分析显示,生存组 78 例,死亡组 32 例。死亡组 FGF-21 水平低于生存组, MIP-1 $\alpha$ 、Activin-A 水平高于生存组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析表明,ARDS 患者血浆 FGF-21 与 APACHE II 评分呈负相关( $r=0.569$ ), MIP-1 $\alpha$ ( $r=0.498$ )及 Activin-A( $r=0.633$ )与 APACHE II 评分呈正相关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,低水平 FGF-21、高水平 MIP-1 $\alpha$  和高水平 Activin-A 均是 ARDS 患者死亡的独立危险因素(均  $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 预测 ARDS 死亡的灵敏度分别为 0.738、0.761、0.699,特异度分别为 0.805、0.752、0.774, AUC 值分别为 0.787、0.833、0.778;三项指标联合检测的灵敏度为 0.806,特异度为 0.832, AUC 值为 0.899( $P<0.05$ )。**结论** FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平与 ARDS 患者病情严重程度和预后相关,对患者预后具有预测价值,可为临床诊治提供参考。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征; FGF-21; MIP-1 $\alpha$ ; Activin-A

## Value of serum FGF-21, MIP-1 $\alpha$ and Activin-A in the assessment and prognosis of ARDS patients

ZHOU Ying, LU Kunqin\*, LIU Haimei

(Department of Respiratory Medicine, Rugao Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226500)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the clinical value of FGF-21, MIP-1 $\alpha$  and Activin-A in the assessment and prognosis of ARDS patients. **Methods** A total of 110 ARDS patients from the respiratory intensive care unit at the People's Hospital of Rugao, Jiangsu Province from January 2019 to January 2022 were selected as research subjects. The ARDS patients were divided into three groups based on disease severity: mild ( $n=44$ ), moderate ( $n=32$ ) and severe ( $n=34$ ). Pearson correlation analysis was conducted to assess the relationship between serum FGF-21, MIP-1 $\alpha$  and Activin-A levels and the APACHE II score. Based on the 28-day survival outcomes, patients were classified as a survival group ( $n=78$ ), and a death group ( $n=32$ ) for further analysis. Logistic regression was used to identify risk factors associated with mortality in ARDS patients, while receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to evaluate the prognostic value of the above indicators in ARDS patients. **Results** Serum FGF-21 levels decreased progressively from mild to se-

基金项目:江苏省卫生健康委员会科研课题(MSZ2022083)

作者单位:南通大学附属如皋医院·江苏省如皋市人民医院呼吸内科,江苏,如皋 226500

\*通信作者:卢坤琴, E-mail:504863014@qq.com



vere groups (mild > moderate > severe,  $P < 0.05$ ), while MIP-1 $\alpha$  and Activin-A levels showed an opposite trend (severe > moderate > mild,  $P < 0.05$ ). Prognostic analysis revealed that the non-survival group had significantly lower FGF-21 levels and higher MIP-1 $\alpha$  and Activin-A levels compared to the survival group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis demonstrated that plasma FGF-21 was negatively correlated with APACHE II scores ( $r = -0.569$ ), while MIP-1 $\alpha$  ( $r = 0.498$ ) and Activin-A ( $r = 0.633$ ) showed positive correlations ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that a low level of FGF-21, high level of MIP-1 $\alpha$ , and high level of Activin-A were independent risk factors for death in ARDS patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the sensitivity of FGF-21, MIP-1 $\alpha$ , and Activin-A in predicting ARDS death were 0.738, 0.761 and 0.699, the specificity was 0.805, 0.752 and 0.774, and the AUC value was 0.787, 0.833 and 0.778, respectively. The sensitivity, specificity and AUC were 0.806, 0.832 and 0.899 respectively ( $P < 0.05$ ). The combined detection of these three markers yielded higher diagnostic performance with a sensitivity of 0.806, specificity of 0.832, and AUC of 0.899 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of FGF-21, MIP-1 $\alpha$ , and Activin-A correlate with ARDS severity and outcomes, demonstrating prognostic value that may serve as reference indicators for clinical diagnosis and treatment.

**[KEY WORDS]** ARDS; FGF-21; MIP-1 $\alpha$ ; Activin-A

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种以顽固性低氧血症为特征性疾病,临床表现包括呼吸急促、发绀等,病情严重时可进展为呼吸衰竭,严重危及患者生命<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查发现<sup>[3]</sup>,ARDS患者的死亡率高达35%~45%左右。寻找合适的诊断以及预后标志物对于该病的进一步诊治十分重要。成纤维细胞生长因子21(Fibroblast growth factor 21, FGF21)是一种抗炎的细胞因子,具有显著的改善炎症反应的作用<sup>[4]</sup>。巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein 1 Alpha, MIP-1 $\alpha$ )又称巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ ,是 $\beta$ 趋化因子家族成员之一,研究发现其在肺部感染等炎症反应中发挥关键的作用<sup>[5]</sup>。活化素A(Activin-A)是一种同型二聚体糖蛋白,其由多种免疫细胞产生,可参与机体炎症反应、组织修复等过程<sup>[6]</sup>。对于ARDS来说,感染、炎症、免疫、组织修复等在其发病机制中都起着重要的作用<sup>[7]</sup>。本研究旨在探讨血清FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和Activin-A的表达水平对ARDS患者病情评估和预后预测的临床应用价值,以期为ARDS患者的临床诊疗提供新的参考指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2022年1月在江苏省如皋市人民医院呼吸重症病房住院治疗的ARDS患者110例为研究对象。纳入标准:①符合2018年柏林标准ARDS诊断要点<sup>[8]</sup>;②年龄18~80岁;③临床资料完整。排除标准:①合并肝、肾功能不全;②合并肺结核、支气管哮喘、肺脓肿等呼吸系统疾

病;③合并自身免疫系统疾病;④合并恶性肿瘤;⑤精神异常;⑥妊娠期或哺乳期妇女。男性65例,女性45例,年龄28~75岁,平均(58.6 $\pm$ 12.3)岁。ARDS病因:肺炎42例,脓毒症38例,胰腺炎15例,创伤9例,其他6例。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 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 及Activin-A检测

所有患者入院后,采取清晨空腹抽取静脉血5 mL,在4℃温度下,采用半径10 cm的离心机4 000 r/min离心15 min,提取血清,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 及Activin-A水平。FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 、Activin-A的ELISA检测试剂盒均购杭州联科生物技术股份有限公司,严格按照各试剂盒说明书进行操作。

#### 1.2.2 病情严重程度判断

根据2018年柏林定义<sup>[8]</sup>,依据氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )将ARDS患者分为三组:轻度组( $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ , PEEP或CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ )44例、中度组( $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ , PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ )32例、重度组( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ , PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ )34例。

#### 1.2.3 预后判定

患者入院治疗后随访28 d,统计所有患者28 d生存结局,将生存患者记为生存组,随访期间死亡患者记为死亡组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组之间的比较采用

独立样本  $t$  检验,多组之间的比较采用单因素 ANOVA 方差分析。采用 Pearson 相关分析评估血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平与 APACHE II 评分的相关性,多因素 Logistic 回归分析探讨 ARDS 患者死亡的危险因素,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析上述指标对 ARDS 死亡的预测价值, $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同病情严重程度患者血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和 Activin-A 水平比较

不同病情严重程度患者血清 FGF-21 水平:轻度组 > 中度组 > 重度组, MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平:重度组 > 中度组 > 轻度组,差异均具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 不同病情严重程度患者血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 、Activin-A 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | FGF-21<br>(pg/mL)                | MIP-1 $\alpha$<br>(ng/mL)       | Activin-A<br>(pg/mL)             |
|-------|-----|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 轻度组   | 44  | 352.26 $\pm$ 79.47               | 29.36 $\pm$ 6.02                | 267.91 $\pm$ 24.57               |
| 中度组   | 32  | 258.56 $\pm$ 60.18 <sup>a</sup>  | 36.26 $\pm$ 8.00 <sup>a</sup>   | 457.05 $\pm$ 33.00 <sup>a</sup>  |
| 重度组   | 34  | 189.80 $\pm$ 42.76 <sup>ab</sup> | 50.15 $\pm$ 10.20 <sup>ab</sup> | 567.59 $\pm$ 63.95 <sup>ab</sup> |
| $F$ 值 |     | 44.042                           | 45.389                          | 349.846                          |
| $P$ 值 |     | <0.001                           | <0.001                          | <0.001                           |

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>ab</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 不同预后患者血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和 Activin-A 水平比较

生存组患者 78 例,死亡组患者 32 例。死亡组患者 FGF-21 水平显著低于生存组, MIP-1 $\alpha$ 、Activin-A 水平显著高于生存组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同预后结局患者血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 、Activin-A 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | FGF-21(pg/mL)      | MIP-1 $\alpha$ (ng/mL) | Activin-A(pg/mL)    |
|-------|-----|--------------------|------------------------|---------------------|
| 生存组   | 78  | 303.48 $\pm$ 89.74 | 33.97 $\pm$ 10.85      | 363.11 $\pm$ 125.14 |
| 死亡组   | 32  | 204.84 $\pm$ 57.10 | 47.11 $\pm$ 11.72      | 543.41 $\pm$ 90.66  |
| $t$ 值 |     | 5.727              | 5.339                  | 7.729               |
| $P$ 值 |     | 0.007              | <0.001                 | <0.001              |

### 2.3 ARDS 患者 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和 Activin-A 与 APACHE II 评分的相关性

Pearson 相关分析显示,ARDS 患者血浆 FGF-21 ( $r=-0.569$ ) 与 APACHE II 评分呈负相关( $P<0.05$ ), MIP-1 $\alpha$  ( $r=0.498$ ) 及 MIP-1 $\alpha$  ( $r=0.633$ ) 水平与 APACHE II 评分呈正相关( $P<0.05$ )。

### 2.4 多因素 logistic 回归探讨 ARDS 患者死亡的危险因素

以患者预后(生存=0,死亡=1)为因变量,将 FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平作为自变量。多因素 Logistic 回归分析显示,低水平 FGF-21、高水平 MIP-1 $\alpha$  和高水平 Activin-A 均是 ARDS 患者死亡的独立危险因素(均  $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 ARDS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

| 变量             | 赋值    | $\beta$ 值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR 值  | 95% CI      | $P$ 值  |
|----------------|-------|-----------|-----------------|-------|-------------|--------|
| FGF-21         | 连续型变量 | 0.023     | 5.569           | 1.079 | 1.007~1.135 | 0.021  |
| MIP-1 $\alpha$ | 连续型变量 | 0.416     | 7.138           | 1.516 | 1.227~5.976 | 0.005  |
| Activin-A      | 连续型变量 | 0.139     | 10.265          | 1.149 | 1.022~1.096 | <0.001 |

### 2.5 血清 FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和 Activin-A 水平对 ARDS 患者死亡的预测价值

ROC 曲线结果显示, FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 预测 ARDS 患者死亡的灵敏度分别为 0.738、0.761、0.699, 特异度分别为 0.805、0.752、0.774, AUC 值分别为 0.787、0.833、0.778, 三项指标联合时灵敏度为 0.806, 特异度为 0.832, AUC 值为 0.899, 均高于单独检测( $P<0.05$ )。见表 4、图 1。

表 4 FGF-21、MIP-1 $\alpha$  和 Activin-A 水平单独及联合检测对 ARDS 患者死亡的预测价值

| 指标             | 灵敏度   | 特异度   | AUC   | 约登指数  | 截断值          |
|----------------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| FGF-21         | 0.738 | 0.805 | 0.787 | 0.533 | 269.36 pg/mL |
| MIP-1 $\alpha$ | 0.761 | 0.752 | 0.833 | 0.503 | 46.53 ng/mL  |
| Activin-A      | 0.699 | 0.774 | 0.778 | 0.463 | 459.26 pg/mL |
| 联合检测           | 0.806 | 0.832 | 0.899 | 0.628 |              |

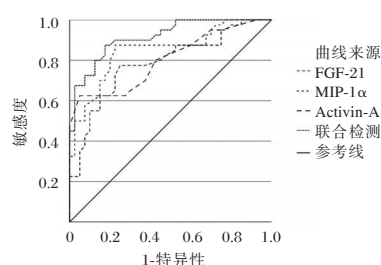


图 1 ROC 曲线

## 3 讨论

ARDS 是现代重症医学领域最具挑战性的疾病之一,其复杂的发病机制、迅速的病情进展以及高致死率使其成为临床医学研究的重点和难点<sup>[9]</sup>。流行病学调查显示<sup>[10]</sup>, ARDS 的发病率呈现显著上升趋势,尤其是在老年人群中发病率更为突出。寻找能准确预测疾病进展和预后的生物标志物已成为当前医学界亟待解决的科学难题,对于及早干

预、改善患者预后具有至关重要的意义。本研究通过对110例ARDS患者血清中FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和Activin-A的表达水平进行系统性检测,深入探讨了这三种细胞因子在ARDS发展过程中的复杂调节机制和潜在临床价值。

现有研究主要集中于FGF-21在代谢调节、炎症反应和应激应答等方面的多元功能<sup>[11]</sup>。已有动物实验证实<sup>[12]</sup>,FGF-21在博莱霉素诱导的肺纤维化模型中表现出显著的抑制作用,为其在肺部疾病中的潜在治疗价值提供了重要线索。本研究发现,ARDS患者的FGF-21水平随着病情的加重呈现出逐渐递减的趋势,且与APACHE II评分呈现显著负相关性。

MIP-1 $\alpha$ 是一种重要的趋化因子,在免疫监视、组织修复和炎症反应调节等生物学过程中发挥着关键作用<sup>[13]</sup>。动物实验和临床研究均表明<sup>[14]</sup>,MIP-1 $\alpha$ 在中性粒细胞性肺损伤、机械通气相关的肺部并发症以及急性炎症反应中具有极其重要的指示意义。本研究观察到,MIP-1 $\alpha$ 水平在ARDS患者中随病情加重呈现出非线性变化,在疾病早期和晚期均显示出独特的表达模式。值得注意的是,在死亡患者中,MIP-1 $\alpha$ 水平显著升高,这一现象进一步证实了该因子在ARDS发展中的复杂调节作用。

Activin-A作为转化生长因子- $\beta$ 超家族的重要成员,在支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化等多种肺部疾病的发生发展过程中发挥着不可忽视的调节作用<sup>[15]</sup>。本研究发现,Activin-A水平变化模式与MIP-1 $\alpha$ 极为相似,随ARDS病情加重而呈现出动态变化,在死亡患者中显著升高,且与APACHE II评分呈现显著正相关。这一发现不仅为Activin-A在肺部炎症和组织重塑中的作用提供了新的临床证据,同时为理解ARDS的发病机制提供了更为深入的分子水平洞察。

ROC曲线分析进一步验证了这三种细胞因子在ARDS患者死亡预测中的临床价值。单独评估时,三种因子的AUC分别为0.683、0.787和0.833,展示了各自在预后评估中的良好潜力。更为重要的是,当三种因子联合评估时,AUC值显著提高至0.899,这一结果不仅验证了多指标联合评估在复杂疾病诊断中的重要意义,更为ARDS的精准诊疗提供了新的技术路径。

综上所述,本研究系统性探讨了FGF-21、MIP-1 $\alpha$ 和Activin-A三种细胞因子在ARDS患者

血清中的表达特征及其临床意义,证实了这三种因子联合检测对ARDS预后评估具有重要价值。

## 参考文献

- [1] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358):1145-1156.
- [2] Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722.
- [3] Reilly JP, Zhao Z, Shashaty MGS, et al. Low to Moderate Air Pollutant Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome after Severe Trauma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019 J, 199(1):62-70.
- [4] Chen X, Tong G, FAN J, et al. FGF21 promotes migration and differentiation of epidermal cells during wound healing via SIRT1-dependent autophagy[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(5):1102-1121.
- [5] Giro G, Taira J, Andriani F, et al. Evaluation of IL-4, MIP-1 $\alpha$ , and MMP-9 gene expression levels in peri-implant tissues in peri-implantitis[J]. *Braz Dent J*, 2023, 34(3):129-135.
- [6] Li F, Long Y, Yu X, et al. Different Immunoregulation Roles of Activin A Compared With TGF- $\beta$ [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:921366.
- [7] 崔安凤,邵莹莹,王浩东,等.免疫细胞及细胞因子在急性肺损伤治疗中的研究进展[J]. *临床医药实践*, 2024, 33(2):114-117.
- [8] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment [J]. *JAMA*, 2018, 319(7):698-710.
- [9] 李爱琴,张震,徐雅楠,等.急性呼吸窘迫综合征肺纤维化中巨噬细胞和成纤维细胞相互作用的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(4):571-574.
- [10] Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Eur Respir Rev*, 2017 Apr 26;26(144): 160116.
- [11] Metwaly S, Cote A, Donnelly SJ, et al. Evolution of ARDS biomarkers: Will metabolomics be the answer? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*[J]. 2018, 315(4):L526-L534.
- [12] Wang X, Li S, Liu J, et al. Evaluation of prevention and treatment effects of fibroblast growth factor-21 in BLM-induced pulmonary fibrosis [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2023, 396(11):3299-3313.
- [13] 柴雪妍,杨照玲,黄盛秋,等. T2DM患者血清CTRP3和Ficolin-3及MIP-1 $\alpha$ 水平及与患者并发DPN的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2024, 24(1):92-96+152.
- [14] Li X, Liu H. Expression and prognostic value of MIP-1 $\alpha$  in neonatal acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11):7889-7897.
- [15] Fei ZY, Wang J, Liang J, et al. Analysis of bacterial spectrum, activin A, and CD64 in chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with pulmonary infections [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(8):2382-2392.



# 抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B与老年类风湿关节炎患者疾病活动度、关节功能的关系

侯宏理 张雪 马琳琳 靳东亮 陈世晓\*

**【摘要】目的** 探讨抗C1q抗体、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)与老年类风湿关节炎(RA)患者疾病活动度、关节功能的关系。**方法** 选取2020年4月至2023年5月河南省洛阳正骨医院收治的老年RA患者186例作为研究组,另选取同期于本院体检的老年健康对象186名作为对照组。检测两组血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平,采用28个关节的平均疾病活动性(DAS28)评分及健康评估问卷(HAQ)评价关节功能状态,并根据DAS28评分将186例老年RA患者分为缓解组41例(DAS28评分 $\leq$ 2.6分)、低中度活动组85例(2.6分 $<$ DAS28评分 $\leq$ 5.1分)、高度活动组60例(DAS28评分 $>$ 5.1分)。比较各组间血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平的差异,采用受试者工作特性(ROC)曲线评估分析血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平对老年RA患者疾病活动度的预测价值;采用Pearson相关分析血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平与关节功能的关系。**结果** 研究组血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<$ 0.05)。老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平:高度活动组 $>$ 低中度活动组 $>$ 缓解组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<$ 0.05)。血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平及两者联合预测老年RA患者疾病活动度的AUC分别为0.812(95%CI: 0.767~0.862)、0.734(95%CI: 0.684~0.779)、0.906(95%CI: 0.861~0.956)。老年RA患者DAS28评分、HAQ评分:高度活动组 $>$ 低中度活动组 $>$ 缓解组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<$ 0.05)。相关分析显示,老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平与DAS28评分、HAQ评分均呈正相关( $P$ 均 $<$ 0.001)。**结论** 随着老年RA患者疾病活动度增加,C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平升高,两指标对老年RA患者疾病活动度及关节功能评估具有一定预测价值,推测二指标可能参与RA的发生发展。

**【关键词】** 类风湿关节炎;抗C1q抗体;核转录因子- $\kappa$ B;老年;疾病活动度

## Relationship between anti-C1q antibody, NF- $\kappa$ B and disease activity and joint function in elderly patients with rheumatoid arthritis

HOU Hongli, ZHANG Xue, MA Linlin, JIN Dongliang, CHEN Shixiao\*

(Department of Rheumatology, Henan Provincial Orthopaedic Hospital/Luoyang Orthopaedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the relationship between anti-C1q antibody, nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and disease activity and joint function in elderly patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** 186 elderly RA patients admitted to Luoyang Orthopedic Hospital in Henan Province from April 2020 to May 2023 were selected as the study group. Another 186 elderly healthy subjects who underwent physical examinations at our hospital during the same period were chosen as the control group. Serum anti-C1q antibody and NF- $\kappa$ B levels were measured in both groups, and joint function was assessed using the DAS28 score and Health Assessment Questionnaire (HAQ). Based on the DAS28 score, the 186 elderly RA patients were further categorized into the remission group (41 cases) (DAS28 score  $\leq$ 2.6 points), the mild and moderate active group (85 cases) (2.6 points  $<$ DAS28 score  $\leq$ 5.1 points) and highly active group (60 cases) (DAS28 score  $>$ 5.1 points). The differences in serum anti-C1q antibody and NF- $\kappa$ B levels among all groups were compared, and the predictive value of serum anti-C1q antibody and NF- $\kappa$ B levels on disease activity in elderly RA

基金项目:河南省科技项目(212102311089)

作者单位:河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院风湿病科,河南,洛阳 471000

\*通信作者:陈世晓, E-mail:houzhang616951@163.com

patients was assessed using ROC analysis. The relationship between serum anti-C1q antibody, NF- $\kappa$ B levels, and joint function was analyzed through Pearson correlation. **Results** The serum levels of anti-C1q antibodies and NF- $\gamma$ , NF- $\kappa$ B level and NF- $\kappa$ B levels on disease activity in elderly were selected control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum levels of anti-C1q antibodies and NF-B level and NF- $\kappa$ B levels on disease activity in elderly were selected low to moderate activity group > remission group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The AUC for serum anti-C1q antibody, NF- $\gamma$  level and NF- $\kappa$ B levels on disease activity in elderly were selected control group  $CI: 0.767\sim 0.862$ ,  $0.734$  (95%  $CI: 0.684\sim 0.779$ ), and  $0.906$  (95%  $CI: 0.861\sim 0.956$ ), respectively. The DAS28 score and HAQ score of elderly RA patients were as follows: high activity group > low to moderate activity group > remission group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that serum anti-C1Q antibody and NF- $\kappa$ B levels in elderly RA patients were positively correlated with the DAS28 score and HAQ score ( $P<0.001$ ). **Conclusion** As disease activity increases in elderly RA patients, the levels of C1q antibodies and NF- $\kappa$ B also rise. These two indicators have predictive value for evaluating disease activity and joint function in elderly RA patients, suggesting they may play a role in the occurrence and progression of RA.

**[KEY WORDS]** Rheumatoid arthritis; Anti-C1q antibody; Nuclear transcription factor- $\kappa$ B; Old age; Disease activity

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、进行性、对称性的自身免疫性疾病,常累及腕、掌指、近端指间及膝等关节,可引起关节炎症、肿胀、疼痛、僵硬,最终导致畸形及功能丧失<sup>[1]</sup>。老年RA患者因其机体免疫功能减退,病情更为复杂且可并发其他老年疾病。目前,RA的病因和发病机制尚不明确,可能与遗传、环境因素等因素有关<sup>[2]</sup>。监测疾病活动度和评估关节功能是RA诊疗的关键步骤,早发现和干预对于控制疾病活动、改善预后至关重要。近年来研究发现<sup>[3]</sup>,多种细胞因子及免疫反应可参与RA的发病过程。C1q是经典补体途径的启动蛋白,抗C1q抗体与补体系统的异常激活相关,而核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)作为重要转录因子,参与调控免疫和炎症反应<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在探讨抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B与老年RA患者疾病活动度、关节功能的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年4月至2023年5月河南省洛阳正骨医院收治的老年RA患者186例作为研究组,纳入标准:①符合《2018中国类风湿关节炎诊疗指南》<sup>[6]</sup>中

RA相关诊断标准,并且由专科医生确诊;②年龄 $\geq 60$ 岁;③临床资料无缺失;④自愿参加本研究,并签署知情同意书;⑤入组前至少12周保持稳定的药物治疗方案,排除药物调整对病情活动的影响。排除标准:①合并系统性红斑狼疮、干燥综合征等其他自身免疫性疾病者;②合并明显的心、肝、肾功能不全等严重器质性疾病者;③合并恶性肿瘤、血液疾病者;④近期有如肺结核等感染性或慢性感染灶者;⑤精神异常,无法配合研究者。另选取同期于本院体检的老年健康对象186名作为对照组。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表1。本院医学伦理委员会已审核批准本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清指标检测

采集研究组入院次日与对照组体检当日空腹静脉血5 mL,将血液静置15 min后进行离心处理,以3 000 r/min速率离心10 min,离心半径为8 cm,离心结束后留取上层血清,放置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存待检。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清抗C1q抗体(德国Orgentec Diagnostika GmbH)、NF- $\kappa$ B(武汉菲越生物科技有限公司)水平,血清指标检测步骤均严格参照试剂盒相关说

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

| 组别           | $n$ | 年龄(岁)           | 性别        |            | 体质量指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | 合并疾病      |           |
|--------------|-----|-----------------|-----------|------------|---------------------------------|-----------|-----------|
|              |     |                 | 男         | 女          |                                 | 高血压       | 糖尿病       |
| 对照组          | 186 | $67.91\pm 5.04$ | 45(24.19) | 141(75.81) | $23.51\pm 1.74$                 | 21(11.29) | 19(10.22) |
| 研究组          | 186 | $68.34\pm 5.16$ | 49(26.34) | 137(73.66) | $23.28\pm 1.59$                 | 25(13.44) | 22(11.83) |
| $t/\chi^2$ 值 |     | 0.813           |           | 0.228      | 1.331                           | 0.397     | 0.247     |
| $P$ 值        |     | 0.417           |           | 0.633      | 0.184                           | 0.529     | 0.619     |

说明书进行操作。

### 1.2.2 疾病活动度及关节功能评估

采用28个关节的疾病活动性评分(Disease activity score of 28 joints, DAS28)<sup>[7]</sup>和健康评估问卷(health assessment questionnaire, HAQ)<sup>[8]</sup>评估老年RA患者的疾病活动度和关节功能状态。DAS28评分总分为0~10分,DAS28评分越高表示患者关节功能越差。其中,DAS28评分 $\leq 2.6$ 分表示疾病缓解,2.6分<DAS28评分 $\leq 5.1$ 分表示低中度疾病活动,而DAS28评分 $> 5.1$ 分表示高度疾病活动。根据DAS28评分将186例老年RA患者分为缓解组41例、低中度活动组85例、高度活动组60例。HAQ则通过对20项日常活动能力进行评估,可反映患者的日常功能状态,评分越低表示患者的身体关节功能越好。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 $t$ 检验,多组间比较用单因素方差分析,组内两两比较采用SNK- $q$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平对老年RA患者疾病活动度的预测价值;采用Pearson相关分析血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B与关节功能的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平比较

研究组血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表2。

表2 两组血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | 抗C1q抗体(U/mL)      | NF- $\kappa$ B(ng/mL) |
|-------|-----|-------------------|-----------------------|
| 对照组   | 186 | 3.24 $\pm$ 1.07   | 14.37 $\pm$ 2.06      |
| 研究组   | 186 | 42.19 $\pm$ 13.64 | 47.28 $\pm$ 8.24      |
| $t$ 值 |     | 38.826            | 52.844                |
| $P$ 值 |     | $< 0.001$         | $< 0.001$             |

### 2.2 不同疾病活动度老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平比较

老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平:高度活动组 $>$ 低中度活动组 $>$ 缓解组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表3。

### 2.3 血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平对老年RA患者疾病活动度的预测价值

血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平及两者联合预

测老年RA患者疾病活动度的AUC分别为0.812(95%CI:0.767~0.862)、0.734(95%CI:0.684~0.779)、0.906(95%CI:0.861~0.956)。见表4、图1。

表3 不同疾病活动度老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | $n$ | 抗C1q抗体(U/mL)                    | NF- $\kappa$ B(ng/mL)           |
|--------|-----|---------------------------------|---------------------------------|
| 缓解组    | 41  | 18.14 $\pm$ 3.56                | 21.54 $\pm$ 4.72                |
| 低中度活动组 | 85  | 37.62 $\pm$ 8.21 <sup>a</sup>   | 44.72 $\pm$ 7.05 <sup>a</sup>   |
| 高度活动组  | 60  | 65.10 $\pm$ 14.19 <sup>ab</sup> | 68.49 $\pm$ 15.26 <sup>ab</sup> |
| $F$ 值  |     | 71.363                          | 73.308                          |
| $P$ 值  |     | $< 0.001$                       | $< 0.001$                       |

注:与缓解组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与低中度活动组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表4 血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平对老年RA患者疾病活动度的预测价值

| 检测指标                  | AUC   | 95%CI       | 截点值         | 灵敏度   | 特异度   |
|-----------------------|-------|-------------|-------------|-------|-------|
| 抗C1q抗体                | 0.812 | 0.767~0.862 | 40.29 U/mL  | 0.917 | 0.571 |
| NF- $\kappa$ B        | 0.734 | 0.684~0.779 | 44.92 ng/mL | 0.917 | 0.667 |
| 抗C1q抗体+NF- $\kappa$ B | 0.906 | 0.861~0.956 |             | 0.883 | 0.881 |

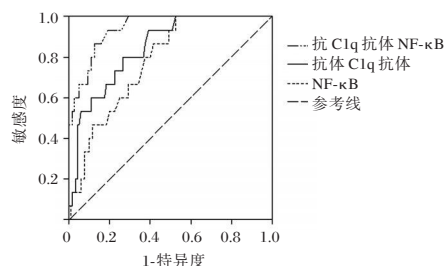


图1 ROC曲线

### 2.4 不同疾病活动度老年RA患者DAS28评分、HAQ评分比较

老年RA患者DAS28评分、HAQ评分:高度活动组 $>$ 低中度活动组 $>$ 缓解组,差异有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表5。

表5 不同疾病活动度老年RA患者DAS28评分、HAQ评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | $n$ | DAS28评分(分)                    | HAQ评分(分)                      |
|--------|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| 缓解组    | 41  | 1.81 $\pm$ 0.38               | 2.06 $\pm$ 0.57               |
| 低中度活动组 | 85  | 3.57 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>  | 4.20 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>  |
| 高度活动组  | 60  | 5.39 $\pm$ 0.65 <sup>ab</sup> | 9.13 $\pm$ 0.98 <sup>ab</sup> |
| $F$ 值  |     | 16.395                        | 20.442                        |
| $P$ 值  |     | $< 0.001$                     | $< 0.001$                     |

注:与缓解组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与低中度活动组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平与关节功能的关系

Pearson相关分析结果显示,老年RA患者血清抗C1q抗体、NF- $\kappa$ B水平与DAS28评分、



HAQ 评分均呈正相关( $r=0.654$ 、 $0.625$ 、 $0.586$ 、 $0.538$ ,  $P$ 均 $<0.001$ )。

### 3 讨论

RA 呈慢性进行性,病理表现为滑膜增生、关节软骨及骨质破坏,最终导致关节变形和功能障碍。60% 的 RA 患者在确诊后 5~10 年内出现残疾,严重影响患者日常生活<sup>[9]</sup>。早发现和及时治疗 RA 至关重要。DAS28 评分是目前评价 RA 活动度的重要工具,但其主观性强,可能导致评估不全面。近年来,炎症因子和免疫因子在 RA 的发病和进展中的关键作用受到临床广泛关注<sup>[10]</sup>。

补体 C1q 是经典激活通路的始动分子,抗 C1q 抗体在多个免疫疾病的发生发展中有重要作用。研究表明<sup>[11]</sup>,抗 C1q 抗体在活动性狼疮性肾炎中的水平显著高于非活动组。本研究发现,研究组血清抗 C1q 抗体高于对照组,抗 C1q 抗体表达升高提示老年 RA 体内持续活跃的免疫和炎症活动。本研究还发现,随着 RA 疾病活动度增加,抗 C1q 抗体逐渐升高,与岳娜等<sup>[12]</sup>研究结果不一致,可能与样本数量不同有关。RA 病理涉及免疫和炎症机制,抗 C1q 抗体升高提示补体系统过度激活,炎症因子释放;抗 C1q 抗体还可影响免疫复合物清除,使免疫系统异常激活,进一步加重组织损伤;在高度活动状态下,抗 C1q 抗体对 T 细胞和 B 细胞的调节更加活跃,促进了炎性细胞的产生释放,形成恶性循环。

研究表明<sup>[13]</sup>,NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活在 RA 的病理过程中扮演着重要的角色。本研究显示,研究组 NF- $\kappa$ B 高于对照组,提示 NF- $\kappa$ B 在老年 RA 体内表达上调。本研究还发现,随着 RA 疾病活动度增加,NF- $\kappa$ B 逐渐升高,说明 NF- $\kappa$ B 与老年 RA 疾病活动度密切联系。NF- $\kappa$ B 作为炎症反应的核心调控因子,其活化可导致多种炎症介质的过量产生,直接促进关节滑膜炎和破坏,并通过血液循环影响远端组织,加重全身炎症状态;在 RA 高度活动阶段,滑膜组织中巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞数量增加,这些细胞的活化均依赖于 NF- $\kappa$ B 信号通路的持续活跃,形成正反馈的循环,进一步加剧疾病活动。

进一步 ROC 曲线结果显示,抗 C1q 抗体、NF- $\kappa$ B 及两者联合预测老年 RA 患者疾病活动度的 AUC 分别为 0.812、0.734、0.906,表明二者联合

检测可提供更精确的预测结果。本研究还发现,随着 RA 患者疾病活动度增加,DAS28 评分和 HAQ 评分也逐渐升高,说明疾病活动度对关节功能和患者整体健康状态有显著影响。相关分析显示,抗 C1q 抗体、NF- $\kappa$ B 与 DAS28 评分及 HAQ 评分均呈正相关,进一步表明两者与临床中常用的活动度和功能状态评估指标有一致性。

综上所述,老年 RA 患者的血清抗 C1q 抗体和 NF- $\kappa$ B 水平高表达,并与疾病活动度和关节功能呈正相关,可作为潜在生物标志物用于预测疾病活动度,且联合使用效能更佳。

### 参考文献

- [1] Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537-547.
- [2] Gravalles EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis-Common Origins, Divergent Mechanisms [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-542.
- [3] Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 905.
- [4] Csorba K, Schirmbeck L, Dubler D, et al. Anti-C1q Autoantibodies: Standard Quantification and Innovative ELISA [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2227(1): 107-114.
- [5] Mulero MC, Huxford T, Ghosh G. NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B, and IKK: Integral Components of Immune System Signaling [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172(1): 207-226.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251.
- [7] Greenmyer JR, Stacy JM, Sahnoun AE, et al. DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2(9): 507-511.
- [8] 雷兰平,詹元,王卫红. 老年类风湿关节炎患者生活质量、应对方式和关节功能的相关性分析[J]. *老年医学与保健*, 2024, 30(2): 503-507.
- [9] Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 686155.
- [10] Malhotra H, Garg V, Singh G. Biomarker Approach Towards Rheumatoid Arthritis Treatment [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(2): 162-175.
- [11] 李永珍,杨金荣,张育迪,等. 抗 C1q 抗体与儿童活动性系统性红斑狼疮和活动性狼疮性肾炎的相关性分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2024, 26(8): 835-839.
- [12] 岳娜,牛香洁,李昕,等. 系统性红斑狼疮及类风湿关节炎抗 C1q 抗体和血脂水平与疾病活动度的关系[J]. *实用检验医师杂志*, 2022, 14(3): 271-275.
- [13] Ilchovska DD, Barrow DM. An Overview of the NF- $\kappa$ B mechanism of pathophysiology in rheumatoid arthritis, investigation of the NF- $\kappa$ B ligand RANKL and related nutritional interventions [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102741.

## 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

常乾坤<sup>1</sup> 白春强<sup>1</sup> 丁智超<sup>2</sup> 王伟芳<sup>3</sup> 刘铭函<sup>4</sup> 吴文瑛<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨基于二维超声联合临床病理特征预测乳腺癌患者 Ki-67 表达水平的可行性。**方法** 回顾性分析 2017 年 6 月至 2023 年 3 月承德医学院附属医院乳腺外科收治的 624 例乳腺癌患者资料。根据免疫组化结果分为 Ki-67 低表达组和高表达组,所有患者术前均接受超声检查。收集超声及临床病理特征资料,采用单因素及多因素 Logistic 回归分析与 Ki-67 表达相关的因素,分别建立乳腺癌原发灶超声特征、淋巴结超声特征、临床病理特征、超声联合特征及超声联合临床病理特征的预测模型,并应用受试者工作特征(ROC)曲线、曲线下面积(AUC)、De Long 检验对各模型进行评价。**结果** 单因素分析,两组在肿瘤最大径、生长方向、后方回声、微钙化、血供、淋巴结皮质增厚、门结构是否清晰、血流分布、病理类型、ER、PR、HER2 及分子分型等因素比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析,乳腺癌原发灶病理类型、最大径、后方回声、血供及淋巴结血流分布与乳腺癌 Ki-67 高表达相关( $P<0.05$ )。超声联合临床病理特征模型预测乳腺癌 Ki-67 高表达优于单一特征及超声联合特征预测模型( $P<0.05$ )。**结论** 基于乳腺癌原发灶超声、淋巴结超声和临床病理特征的联合模型能预测乳腺癌 Ki-67 表达水平,具有较好预测价值。

**[关键词]** 乳腺癌;超声检查;淋巴结;临床病理;Ki-67

### Prediction of Ki-67 expression in breast cancer by two-dimensional Ultrasound combined with clinicopathological characteristics

CHANG Qiankun<sup>1</sup>, BAI Chunqiang<sup>1</sup>, DING Zhichao<sup>2</sup>, WANG Weifang<sup>3</sup>, LIU Minghan<sup>4</sup>, WU Wenyi<sup>1\*</sup>

(1. Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, South Campus, Chengde, Hebei, China, 067030; 2. Department of Radiology; 3. Department of Ultrasound; 4. Functional Department of Chengde traditional Chinese medicine hospital, Chengde, Hebei, China, 067024)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the feasibility of predicting Ki-67 expression in breast cancer patients based on two-dimensional ultrasound combined with clinicopathological characteristics. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 624 breast cancer patients treated at the Department of Breast Surgery, Chengde Medical College Hospital, from June 2017 to March 2023. Based on the immunohistochemical results, patients were divided into low Ki-67 expression group and high expression group. All patients underwent ultrasound examination before surgery. Ultrasound and clinical pathological data were collected, and related factors were analyzed and multiple factor logistic regression analysis were used to analyze the related factors. Prediction models for ultrasonic characteristics, lymph nodes ultrasonic characteristics analysis, clinicopathological characteristics, ultrasonic joint characteristics, and ultrasonic joint clinicopathological characteristics of breast cancer were established. The models were evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve, area under the curve (AUC), and De Long test. **Results** Univariate analysis showed statistically significant differences in indicators such as maximum tumor diameter, growth direction, posterior echo, microcalcification, blood sup-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20231364)

作者单位:1.承德医学院附属医院南院区超声科,河北,承德 067030

2.承德市中心医院放射科,河北,承德 067024

3.承德市中心医院超声科,河北,承德 067024

4.承德市中医院功能科,河北,承德 067032

\*通信作者:吴文瑛, E-mail: 15633142806@163.com

ply, thickening of lymph node cortex, and clarity of lymph node hilum structure, distribution of lymph node blood flow, pathological type, ER, PR, HER2, and molecular typing ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the pathological type, maximum diameter, posterior echo, blood supply and lymph node blood flow distribution of the primary breast cancer focus were significantly correlated with the high expression of Ki-67 in breast cancer ( $P<0.05$ ). The prediction of Ki-67 overexpression in breast cancer using an ultrasound combined with clinicopathological feature model was better than that of single feature and ultrasound combined models ( $P<0.05$ ). **Conclusions** A combined model based on ultrasonographic features of primary breast cancer tumors, lymph node ultrasonography, and clinical pathological characteristics can predict the Ki-67 expression level in breast cancer, demonstrating good predictive value.

**[KEY WORDS]** Breast cancer; Ultrasonography; Lymph nodes; Clinical pathology; Ki-67

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其生物学行为多样,预后差异大。肿瘤增殖细胞核抗原 67 (tumor expression of the proliferation antigen, Ki-67) 是一种细胞增殖的标志物,在乳腺癌的诊断、治疗及预后评估中具有重要意义<sup>[1]</sup>。准确预测乳腺癌 Ki-67 表达水平有助于个体化治疗方案的制定,有助于提高治疗效果及患者生存质量。既往研究<sup>[2]</sup>多集中在乳腺癌原发灶超声特征与 Ki-67 表达之间相关性。本研究将基于乳腺癌原发灶超声特征,联合淋巴结超声特征,并结合临床病理特征建立联合预测 Ki-67 表达水平模型,以期为临床个体化治疗方案的制定提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 6 月至 2023 年 3 月承德医学院附属医院乳腺外科收治的女性乳腺癌患者资料。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》<sup>[1]</sup>中对乳腺癌的诊断标准,且经病理学确诊;②术前常规超声及临床病理资料完整者;③术前未接受局部放疗、内分泌治疗及全身化疗者;④均接受乳腺切除及淋巴结清扫术者。排除标准:①既往乳腺手术史者;②超声及临床病理资料不全者;③术前接受放化疗及内分泌治疗者;④乳腺多发病灶者。共收集患者资料 1 530 例,根据纳入排除标准,最终纳入 624 例。本研究获得承德医学院附属医院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

应用彩色多普勒超声诊断仪(Philips EPIQ5、Philips EPIQ7、GE Voluson E10),高频线阵探头,探头频率 5~12 MHz、7~15 MHz。参照乳腺疾病超声检查质量控制专家共识(2019 版)<sup>[3]</sup>对乳腺肿

物及淋巴结进行评估,乳腺肿物评估内容包括最大径、形态、边缘、生长方向、后方回声、微钙化及血供情况,淋巴结评估内容包括纵横比、皮质是否增厚、门结构是否清晰及血流分布。依据 Adler 血流分级方法<sup>[4]</sup>对血流进行分类,0~I 级为乏血供,II~III 级为富血供。

临床病理特征包括年龄、病理类型、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2、Ki-67 及分子分型。依据指南<sup>[1]</sup>判定:ER、PR 阳性为视野中肿瘤细胞核着色细胞数 $\geq 1\%$ ;HER2 阴性为 0 和 1+,阳性为 3+,2+为表达不确定,需进一步用 FISH 扩增验证;Ki-67 着色阳性细胞数 $< 14\%$ 为低表达, $\geq 14\%$ 为高表达。根据免疫组化结果分为 Ki-67 低表达组( $n=175$ )及高表达组( $n=449$ )。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 及 MedCalc 统计学软件进行分析处理。计量资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;以单因素及多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者 Ki-67 高表达的危险因素,绘制 ROC 曲线,计算 AUC;以 De Long 检验比较不同诊断模型的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组超声及临床病理特征单因素分析

两组肿物最大径、生长方向、后方回声、微钙化、血供、淋巴结皮质增厚、门结构是否清晰、血流分布、病理类型、ER、PR、HER2 及分子分型比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 超声及临床病理特征 Logistic 回归分析

乳腺癌原发灶超声特征显示最大径、后方回声、微钙化及血供是 Ki-67 高表达的预测因素( $P<0.05$ );淋巴结超声特征显示皮质增厚、血流分布是



表1 两组超声及临床病理特征比较 [ $n(\%)$ ]

|         | 因素          | n   | 低表达组      | 高表达组      | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|---------|-------------|-----|-----------|-----------|------------|------------|
| 最大径     | <2 cm       | 262 | 101(38.5) | 162(61.5) | 25.681     | <0.001     |
|         | 2~5 cm      | 339 | 72(21.2)  | 267(78.8) |            |            |
|         | ≥5 cm       | 22  | 2(9.1)    | 20(90.9)  |            |            |
| 形态      | 不规则         | 521 | 138(26.5) | 383(73.5) | 3.794      | 0.051      |
|         | 规则          | 103 | 37(35.9)  | 66(64.1)  |            |            |
| 边缘      | 不光整         | 564 | 161(28.5) | 403(71.5) | 0.73       | 0.393      |
|         | 光整          | 60  | 14(23.3)  | 46(76.7)  |            |            |
| 生长方向    | 垂直位         | 203 | 73(35.9)  | 130(64.1) | 9.343      | 0.002      |
|         | 平行位         | 421 | 102(24.2) | 319(75.8) |            |            |
| 后方回声    | 无变化         | 350 | 82(23.4)  | 268(76.6) | 12.739     | 0.002      |
|         | 增强          | 50  | 11(22.0)  | 39(78.0)  |            |            |
|         | 衰减          | 224 | 82(36.6)  | 142(63.4) |            |            |
| 微钙化     | 无           | 274 | 95(34.7)  | 179(65.3) | 12.504     | <0.001     |
|         | 有           | 350 | 80(22.8)  | 270(77.2) |            |            |
| 血供      | 乏血供         | 296 | 106(35.8) | 190(64.2) | 4.77       | 0.029      |
|         | 富血供         | 328 | 69(21.0)  | 259(79.0) |            |            |
| 淋巴结纵横比  | <2          | 267 | 83(31.1)  | 184(68.9) | 2.139      | 0.144      |
|         | ≥2          | 357 | 92(25.7)  | 265(74.3) |            |            |
| 淋巴结皮质增厚 | 无           | 339 | 132(38.9) | 207(61.1) | 43.645     | <0.001     |
|         | 有           | 285 | 43(15.1)  | 242(84.9) |            |            |
| 淋巴结门结构  | 不清晰         | 229 | 40(17.5)  | 189(82.5) | 20.058     | <0.001     |
|         | 清晰          | 395 | 135(34.2) | 260(65.8) |            |            |
| 淋巴结血流分布 | 非门型         | 210 | 27(12.8)  | 183(87.2) | 36.180     | <0.001     |
|         | 门型          | 414 | 148(35.7) | 266(64.3) |            |            |
| 年龄      | <45 岁       | 111 | 28(25.2)  | 83(74.8)  | 0.534      | 0.766      |
|         | 45~55 岁     | 226 | 65(28.7)  | 161(71.3) |            |            |
|         | ≥55 岁       | 287 | 82(28.5)  | 205(71.5) |            |            |
| 病理类型    | 浸润性导管癌      | 575 | 151(26.2) | 424(73.8) | 12.837     | 0.002      |
|         | 浸润性小叶癌      | 22  | 9(40.9)   | 13(59.1)  |            |            |
|         | 其它          | 27  | 15(55.5)  | 12(44.5)  |            |            |
| ER      | 阴性          | 161 | 13(8.1)   | 148(91.9) | 42.883     | <0.001     |
|         | 阳性          | 463 | 162(34.9) | 301(65.1) |            |            |
| PR      | 阴性          | 231 | 32(9.9)   | 199(90.1) | 36.608     | <0.001     |
|         | 阳性          | 393 | 143(36.4) | 250(63.6) |            |            |
| HER2    | 阴性          | 462 | 155(33.5) | 307(66.5) | 26.724     | <0.001     |
|         | 阳性          | 162 | 20(12.3)  | 142(87.7) |            |            |
| 分子分型    | Luminal A 型 | 278 | 118(42.4) | 160(57.6) | 62.310     | <0.001     |
|         | Luminal B 型 | 184 | 44(23.9)  | 140(76.1) |            |            |
|         | HER2 过表达型   | 65  | 5(7.7)    | 60(92.3)  |            |            |
|         | 三阴性         | 97  | 8(8.2)    | 89(91.8)  |            |            |

Ki-67高表达的预测因素( $P<0.05$ );临床病理特征显示病理类型、HER2及分子分型是Ki-67高表达的预测因素( $P<0.05$ );超声联合特征显示最大径、后方回声、血供、淋巴结皮质增厚及淋巴结血流分布是Ki-67高表达的预测因素( $P<0.05$ );超声联合临床病理特征显示病理类型、最大径、后方回声、血供及淋巴结血流分布是Ki-67高表达的预测因素( $P<0.05$ )。超声联合临床病理特征预测Ki-67表达水平的Logistic回归分析见表2。

### 2.3 超声及临床病理特征的ROC曲线分析

乳腺癌原发灶超声特征、淋巴结超声特征、临床病理特征、超声联合特征及超声联合临床病理特

征预测Ki-67表达的AUC分别为0.690、0.686、0.717、0.741、0.798。见图1。超声联合临床病理特征预测Ki-67表达的敏感度、特异度分别为0.76、0.71,诊断效能最好。De Long检验评价诊断效能,超声联合临床病理特征模型的曲线下面积较其余模型相比差异有统计学意义( $Z=3.994, P=0.0001$ )。

### 3 讨论

研究<sup>[5]</sup>表明,Ki-67的高表达与乳腺癌的不良预后相关,且与腋下淋巴结转移有明显相关性。目前Ki-67表达水平的判断主要依靠免疫组化,具有主观性强、创伤性、滞后性等缺点<sup>[6]</sup>。超声作为

表2 超声联合临床病理特征预测 Ki-67 表达水平的 Logistic 回归分析及赋值情况表

| 自变量     | 赋值                                               | $\beta$ 值 | S 值   | W 值    | P 值   | OR 值  | 95% CI      |
|---------|--------------------------------------------------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------------|
| 病理类型    | 浸润性导管癌=0, 浸润性小叶癌=1, 其它=2                         | -0.631    | 0.221 | 8.12   | 0.004 | 0.532 | 0.345~0.821 |
| ER      | 阴性=0, 阳性=1                                       | 0.717     | 0.603 | 1.416  | 0.234 | 2.049 | 0.629~6.677 |
| PR      | 阴性=0, 阳性=1                                       | 0.119     | 0.376 | 0.101  | 0.751 | 1.127 | 0.539~2.356 |
| HER2    | 阴性=0, 阳性=1                                       | 0.545     | 0.301 | 3.277  | 0.070 | 1.724 | 0.956~3.109 |
| 分子分型    | Luminal A 型=0, Luminal B 型=1, HER2 过表达型=2, 三阴性=3 | 0.449     | 0.267 | 2.828  | 0.093 | 1.566 | 0.928~2.642 |
| 最大径     | <2 cm=0, 2~5 cm=1, ≥5 cm=2                       | 0.449     | 0.205 | 4.794  | 0.029 | 1.567 | 1.048~2.342 |
| 生长方向    | 垂直位=0, 平行位=1                                     | 0.080     | 0.219 | 0.132  | 0.716 | 1.083 | 0.704~1.665 |
| 后方回声    | 无变化=0, 增强=1, 衰减=2                                | -0.351    | 0.109 | 10.378 | 0.001 | 0.704 | 0.569~0.872 |
| 微钙化     | 无=0, 有=1                                         | 0.274     | 0.205 | 1.779  | 0.182 | 1.315 | 0.879~1.965 |
| 血供      | 乏血供=0, 富血供=1                                     | 0.501     | 0.210 | 5.680  | 0.017 | 1.650 | 1.093~2.491 |
| 淋巴结皮质增厚 | 无增厚=0, 增厚=1                                      | 0.397     | 0.255 | 2.414  | 0.120 | 1.487 | 0.901~2.453 |
| 淋巴结门结构  | 不清晰=0, 清晰=1                                      | 0.322     | 0.325 | 0.982  | 0.322 | 1.379 | 0.730~2.607 |
| 淋巴结血流分布 | 非门型=0, 门型=1                                      | -1.196    | 0.369 | 10.534 | 0.001 | 0.302 | 0.147~0.623 |

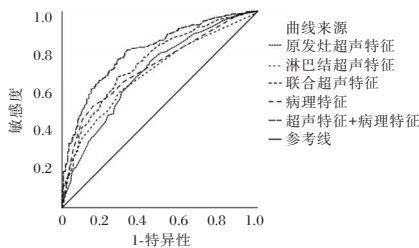


图1 ROC 曲线图

重要辅助检查,具有便捷、无创、可重复等优点,如能通过超声特征来判断 Ki-67 表达水平将会对后续的治疗方式选择带来影响。

乳腺癌原发灶超声表现是癌组织生物学行为的体现,是一个连续过程<sup>[7]</sup>。肿物最大径是评价乳腺癌分期的指标之一,肿物越大,增殖越活跃,因此术前测量肿物大小意义重大<sup>[8]</sup>。既往研究<sup>[9]</sup>表明,肿瘤最大径与 Ki-67 高表达相关,与本研究一致。肿物迅速增长引起局部供血不足,组织缺血坏死钙盐沉积。有研究<sup>[10-11]</sup>表明,微钙化与 Ki-67 高表达相关。本研究中,原发灶超声特征构建的模型显示,微钙化与 Ki-67 高表达相关,但在超声联合特征构建的模型中显示两者无相关性。肿物内部以癌组织为主时透声好,后方回声增强;以胶原纤维成分为主时,后方回声衰减。有研究<sup>[12]</sup>报道,后方回声衰减与分子标志物表达无相关性。本研究原发灶超声特征、超声联合临床病理特征模型均显示,后方回声衰减与 Ki-67 高表达相关。肿物内富血供与 Ki-67 高表达相关<sup>[7, 13]</sup>, Ki-67 高表达可促进肿瘤细胞释放血管生长因子,加速血管生成,侵袭能力增强。

淋巴结是否转移是判断预后的重要指标之一<sup>[7]</sup>。癌细胞通过输入淋巴管沉积到被膜下窦,随后不均匀向髓窦扩散,出现皮质增厚、门结构消失

改变<sup>[14]</sup>;肿瘤新生血管的产生和重新分布,正常门型血流被破坏,出现非门型血供<sup>[15]</sup>。本研究中,淋巴结超声特征和超声联合特征构建模型显示, Ki-67 高表达与淋巴结皮质增厚、血流分布相关,但在超声特征联合临床病理特征构建的模型中仅淋巴结血流分布与 Ki-67 高表达相关。

本研究基于超声联合临床病理特征建立联合预测模型,筛选出病理类型、肿物最大径、后方回声、血供、淋巴结血流分布与 Ki-67 高表达相关。与单独模型相比,联合模型在预测乳腺癌患者 Ki-67 表达水平方面表现出良好的性能,有望帮助临床实现精准治疗,改善患者的预后。

## 参考文献

- [1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组, 邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12):1092-1186.
- [2] 黄贵廉, 陈智毅. 乳腺癌超声征象与分子标志物的相关性研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(1):86-88+92.
- [3] 国家超声医学质量控制中心, 中华医学会超声医学分会. 乳腺疾病超声检查质量控制专家共识(2019版)[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(1):1-5.
- [4] 韩敏, 张宇, 路红, 等. 剪切波弹性成像和超微血管成像辨别乳腺早期恶性病变的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(3):357-361.
- [5] Lashen AG, Toss MS, Ghannam SF, et al. Expression, assessment and significance of Ki67 expression in breast cancer: an update[J]. J Clin Pathol, 2023, 76(6):357-364.
- [6] 孙静, 马千清, 沈春云, 等. 多模态超声结合免疫组化参数构建列线图预测乳腺癌分子分型相关预后[J]. 中国超声医学杂志, 2024, 40(6):632-636.
- [7] Alataki A, Zabaglo L, Tovey H, et al. A simple digital image analysis system for automated Ki67 assessment in primary breast cancer[J]. Histopathology, 2021, 79(2):200-209.

(下转第 136 页)

# 尿毒症血液透析患者血清 PTH、FGF-21、VEGF 的表达及临床意义

李扬茉<sup>1</sup> 左雨<sup>1\*</sup> 李杰<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探究尿毒症血液透析患者血清甲状旁腺激素(PTH)、成纤维生长因子 21(FGF-21)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达及临床意义。**方法** 选取 2020 年 6 月至 2024 年 5 月南京市中心医院收治的尿毒症血液透析患者 302 例为透析组。采取残余肾功能(RRF)指标的高低将尿毒症患者分为轻度 116 例、中度 107 例和重度组 79 例,并纳入同期健康体检者 184 例作为对照组,比较对照组和不同病情程度患者的血清 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平。根据血液透析中是否出现不良临床状况将患者分为预后良好组 219 例及预后不良组 83 例,比较两组的 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平。**结果** 治疗前后尿毒症及对照组血清 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平对比:重度组>中度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后良好组的 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平均较预后不良组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,PTH、FGF-21 和 VEGF 是影响尿毒症预后不良的独立风险因素( $P<0.05$ );血清 PTH、FGF-21、VEGF 以及三者联合检测的 ROC 曲线面积分别为 0.703、0.667、0.715 及 0.822( $P<0.05$ )。**结论** 尿毒症血液透析患者预后不良主要与较高的血清 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平有关;血清 PTH、FGF-21 和 VEGF 水平能有效筛选尿毒症血液透析患者预后不良的高危人群。

**【关键词】** 尿毒症;血液透析;甲状旁腺激素;成纤维生长因子 21;血管内皮生长因子

## Expression and diagnostic value of serum PTH, FGF-21 and VEGF in uremic hemodialysis patients

LI Yangmo<sup>1</sup>, ZUO Yu<sup>1\*</sup>, LI Jie<sup>1</sup>

(1. Nephrology Department; 2. Science and Education, Nanjing Central Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

**【ABSTRACT】Objective** To examine the expression and classical correlates of plasma parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and growth factor (VEGF) in uremic hemodialysis patients. **Methods** A total of 302 patients undergoing uremic hemodialysis at Nanjing Central Hospital between June 2020 and May 2024 were retrospectively classified as part of the dialysis group. The index of residual renal function (RRF) was used to categorize uremic patients into three groups: mild (116 cases), moderate (107 cases), and severe (79 cases). Additionally, 184 cases from the same period of healthy medical check-ups were selected and matched for age and sex. The serum concentrations of PTH, FGF-21, and VEGF were measured in both the study and control groups. The patients were classified into two groups based on the presence or absence of adverse clinical conditions during hemodialysis: a good prognosis group consisting of 219 cases and a poor prognosis group consisting of 83 cases. The levels of PTH, FGF-21, and VEGF were compared between the two groups. **Results** A comparative analysis of PTH, FGF-21, and VEGF levels in patients with varying degrees of uremia revealed a statistically significant difference ( $P<0.05$ ) among the four groups before and after therapy: the severe group had the highest levels, followed by the intermediate group, the mild group, and the reference group. The severe group exhibited the highest levels, surpassing those of the

基金项目:江苏省老年健康科研项目计划(LR2022010)

作者单位:1. 南京市中心医院肾内科,江苏,南京 210000

2. 南京市中心医院科教科,江苏,南京 210000

\*通信作者:左雨, E-mail:18013932659@163.com



moderate and mild groups. The levels of PTH, FGF-21, and VEGF were shown to be lower in the group with a favorable prognosis compared to the group with an unfavorable prognosis, with significant differences ( $P < 0.05$ ). A multifactorial logistic regression analysis revealed that PTH, FGF-21, and VEGF were revealed to be independent risk factors affecting the poor prognosis of uremia ( $P < 0.05$ ). The areas under the ROC curves for serum PTH, FGF-21, VEGF, and the combined assay of all three were 0.703, 0.667, 0.715, and 0.822, respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** A poor prognosis in uremic hemodialysis patients is mainly associated with elevated levels of serum PTH, FGF-21, and VEGF. These levels of serum PTH, FGF-21, and VEGF can effectively identify the high-risk group for poor prognosis in uremic hemodialysis patients.

**[KEY WORDS]** Uremia; Hemodialysis; Parathyroid hormone; Fibroblast growth factor 21; Vascular endothelial growth factor

尿毒症是慢性肾病的终末期阶段,大部分患者只能依赖血液透析来维持生命<sup>[1]</sup>。尽管血液透析手段为尿毒症患者发挥一定的疗效,但长期接受血液透析(超过3个月)的患者常常伴有贫血、甲状旁腺功能异常等并发症,这些病症可能诱发骨代谢失常和矿物质紊乱,并且与患者合并心血管疾病、血管钙化等严重健康问题密切相关,从而加剧病情,增加住院时长,甚至极大威胁患者生命健康<sup>[2]</sup>。因而准确评估尿毒症的病情进展对于针对性为患者指导临床治疗方案,以此提高其存活时间和生活质量具有极为关键的意义。研究表明<sup>[3]</sup>,血清中的甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)水平能作为评估患者血钙、血磷代谢异常、心脑血管疾病风险和预后的重要生物标志物。成纤维细胞生长因子-21(Fibroblast Growth Factor 21, FGF-21)是一种能加快脂肪组织对葡萄糖的吸收、调节胰岛素敏感性、降低脂肪积聚的激素,研究发现<sup>[4]</sup>,在肾功能衰竭患儿中,FGF-21水平升高与疾病严重程度呈正相关。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是通过血管内皮、平滑肌等部位的细胞分泌而来的蛋白质,可用于早期识别血管内皮功能障碍<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在测定尿毒症血液透析患者PTH、FGF-21、VEGF的水平,研究其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月至2024年5月南京市中心医院收治的尿毒症血液透析患者302例为透析组,男患者191例,女患者111例,年龄平均( $55.42 \pm 8.39$ )岁。纳入标准:①依据《中国血液透析充分性临床实践指南》<sup>[6]</sup>的尿毒症诊疗准则,并通过临床评估诊断;②需接受血液透析治疗,且透析治疗持续时间超过3个月;③年龄大于18岁;④患者或家属已签署知情同意

书。排除标准:①伴有免疫介导的疾病;②合并心、肝、肾等重要器官或血液功能异常等疾病;③近期内实施过重大外科手术的患者;④合并肿瘤的患者;⑤伴有急性或慢性感染性疾病。采取残余肾功能(Residual Renal Function, RRF)<sup>[7]</sup>评估透析组患者的病情程度,根据患者透析前尿量不同进行分组,其中116例尿毒症患者作为轻度组( $< 6 \text{ mL}/24 \text{ h}$ )、107例尿毒症患者作为中度组( $6 \sim 8 \text{ mL}/24 \text{ h}$ )、79例尿毒症患者作为重度组( $> 8 \text{ mL}/24 \text{ h}$ );轻度组中男患者73例,女患者43例,年龄平均( $55.81 \pm 8.03$ )岁;中度组中男患者68例,女患者39例,年龄平均( $55.60 \pm 8.42$ )岁;重度组中男患者51例,女患者28例,年龄平均( $55.37 \pm 8.29$ )岁。另选取同期184名健康体检者作为对照组,其中男106名,女78名,年龄平均( $56.04 \pm 8.48$ )岁。对比不同病情程度患者和对照组的基线资料,发现差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具备可比性。本研究已通过院医学委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料采集

收集透析组、对照组患者的临床和实验室测定资料,涵盖患者性别、年龄、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、收缩压、舒张压、白细胞计数(White Blood Cell, WBC)、PTH、FGF-21和VEGF水平。

#### 1.2.2 血液透析

所有尿毒症受试者均接受了血液透析治疗,治疗中使用了聚砜膜透析器(F60,德国费森尤斯公司)。透析的频率根据患者的个体耐受性和临床病情进行个性化调整。透析液采用超纯水配制的碳酸氢盐透析液,抗凝治疗则选用低分子量肝素或普通肝素钠,治疗周期为连续一个月。

#### 1.2.3 血清中PTH、FGF-21和VEGF水平检测

在患者入院第3天时,收集其空腹静脉血液6 mL,使用TD4C台式低速自动平衡离心机(购自

常州市万丰仪器制造有限公司)以3 000 r/min进行离心,离心半径设定为15 cm,持续15 min,以获取血清样本。通过酶联免疫吸附法对血清PTH(北京中杉金桥生物技术有限公司)、FGF-21(武汉菲恩生物科技有限公司)和VEGF(R&D国际有限公司)水平进行了定量分析。

### 1.2.4 预后评估

治疗1个月后,依据患者的临床预后将其分成预后良好组(219例)和预后不良组(83例)。预后不良的定义涵盖了心脑血管意外、感染及营养不良以及其他并发症(透析中高血压、低血压,肌肉痉挛,皮肤瘙痒)等不良临床结果<sup>[3]</sup>。

### 1.3 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。计量资料符合正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 计算,两组间用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示, $\chi^2$ 比较;多组间比较采用单因素方差分析;多因素使用Logistic回归统计,并采取ROC曲线评估血清PTH、FGF-21和VEGF在尿毒症血液透析患者的预后预测情况。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般资料比较

收缩压、舒张压、PTH、FGF-21和VEGF水平:透析组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。性别、年龄、体质量指数(BMI)和白细胞计数等其他指标的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同病情程度患者治疗前后血清PTH、FGF-21和VEGF水平

治疗前后尿毒症及对照组血清PTH、FGF-21和VEGF水平比较:重度组>中度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 预后良好和不良组的血清PTH、FGF-21和VEGF水平

预后良好组的PTH、FGF-21和VEGF水平均较

表1 各组一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

| 组别                       | 透析组<br>( $n=302$ )        | 对照组<br>( $n=184$ )       | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|--------|
| 男/女                      | 191(63.25)/<br>111(36.75) | 107(58.15)/<br>77(41.85) | 1.250        | 0.264  |
| 年龄(岁)                    | 55.42 $\pm$ 8.39          | 56.04 $\pm$ 8.48         | 0.788        | 0.431  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )  | 23.02 $\pm$ 2.41          | 22.83 $\pm$ 2.37         | 0.849        | 0.396  |
| 收缩压(mmHg)                | 94.48 $\pm$ 10.31         | 76.52 $\pm$ 9.86         | 18.934       | <0.001 |
| 舒张压(mmHg)                | 145.42 $\pm$ 13.31        | 123.50 $\pm$ 11.86       | 18.340       | <0.001 |
| 白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) | 6.42 $\pm$ 1.49           | 6.35 $\pm$ 1.55          | 0.424        | 0.671  |
| PTH(pg/mL)               | 373.07 $\pm$ 56.07        | 308.41 $\pm$ 46.33       | 13.146       | <0.001 |
| FGF-21(pg/mL)            | 308.66 $\pm$ 108.21       | 214.23 $\pm$ 75.26       | 10.401       | <0.001 |
| VEGF(pg/mL)              | 241.71 $\pm$ 78.52        | 175.45 $\pm$ 43.20       | 10.516       | <0.001 |

预后不良组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 预后良好和不良组的血清PTH、FGF-21和VEGF水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别    | $n$ | PTH(pg/mL)         | FGF-21(pg/mL)      | VEGF(pg/mL)        |
|-------|-----|--------------------|--------------------|--------------------|
| 预后良好组 | 219 | 350.79 $\pm$ 41.32 | 289.74 $\pm$ 35.14 | 220.34 $\pm$ 52.71 |
| 预后不良组 | 83  | 379.26 $\pm$ 35.02 | 321.68 $\pm$ 61.76 | 262.07 $\pm$ 54.46 |
| $t$ 值 |     | 5.562              | 5.626              | 6.088              |
| $P$ 值 |     | <0.001             | <0.001             | <0.001             |

### 2.4 尿毒症血液透析患者预后因素分析

多因素Logistic回归分析显示,PTH、FGF-21和VEGF是尿毒症液透析患者预后不良的独立风险因素( $P<0.05$ )。见表4。

表4 尿毒症血液透析患者预后因素分析

Table 4 Analysis of prognostic factors in uremic haemodialysis patients

| 因素     | $\beta$ 值 | $S.E.$ 值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR值   | 95% CI      | $P$ 值 |
|--------|-----------|----------|-----------------|-------|-------------|-------|
| PTH    | 0.385     | 0.161    | 5.718           | 1.470 | 0.398~3.484 | 0.017 |
| FGF-21 | 0.412     | 0.196    | 4.419           | 1.510 | 0.482~3.727 | 0.036 |
| VEGF   | 0.471     | 0.166    | 8.051           | 1.602 | 0.445~3.819 | 0.005 |

### 2.5 血清PTH、FGF-21和VEGF水平联合检测对尿毒症液透析患者预后的预测价值

尿症患者血清PTH、FGF-21和VEGF水平联合检测下的AUC值为0.822,这一值高于PTH、FGF-21和VEGF指标单独检测的AUC值(0.703、0.667、0.715,  $P<0.05$ )。见表5、图1。

表2 不同病情程度患者治疗前后血清PTH、FGF-21和VEGF水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

| 组别    | $n$ | PTH(pg/mL)                        |                                   | FGF-21(pg/mL)                      |                                    | VEGF(pg/mL)                       |                                   |
|-------|-----|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|       |     | 治疗前                               | 治疗后                               | 治疗前                                | 治疗后                                | 治疗前                               | 治疗后                               |
| 轻度组   | 116 | 349.55 $\pm$ 45.82 <sup>a</sup>   | 328.17 $\pm$ 43.66 <sup>a</sup>   | 264.03 $\pm$ 81.17 <sup>a</sup>    | 259.17 $\pm$ 76.30 <sup>a</sup>    | 214.35 $\pm$ 47.58 <sup>a</sup>   | 205.42 $\pm$ 46.29 <sup>a</sup>   |
| 中度组   | 107 | 372.65 $\pm$ 61.79 <sup>ab</sup>  | 367.38 $\pm$ 59.11 <sup>ab</sup>  | 318.48 $\pm$ 105.07 <sup>ab</sup>  | 307.84 $\pm$ 92.54 <sup>ab</sup>   | 248.06 $\pm$ 79.17 <sup>ab</sup>  | 236.58 $\pm$ 76.32 <sup>ab</sup>  |
| 重度组   | 79  | 408.17 $\pm$ 74.63 <sup>abc</sup> | 391.45 $\pm$ 71.26 <sup>abc</sup> | 360.91 $\pm$ 118.66 <sup>abc</sup> | 343.67 $\pm$ 108.19 <sup>abc</sup> | 273.29 $\pm$ 90.68 <sup>abc</sup> | 264.10 $\pm$ 87.32 <sup>abc</sup> |
| $F$ 值 |     | 18.864                            | 30.466                            | 16.152                             | 21.008                             | 15.350                            | 16.971                            |
| $P$ 值 |     | <0.001                            | <0.001                            | <0.001                             | <0.001                             | <0.001                            | <0.001                            |

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与轻度组相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与中度组相比,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表5 血清PTH、FGF-21和VEGF水平联合检测对尿毒症血液透析患者预后的预测价值

| 项目     | 截断值<br>(pg/mL) | AUG   | 95% CI      | 敏感度   | 特异性   | 约登指数  |
|--------|----------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| PTH    | 373.83         | 0.703 | 0.639~0.766 | 0.708 | 0.627 | 0.335 |
| FGF-21 | 320.00         | 0.667 | 0.587~0.747 | 0.822 | 0.542 | 0.364 |
| VEGF   | 258.40         | 0.715 | 0.650~0.779 | 0.763 | 0.602 | 0.365 |
| 三者联合   |                | 0.822 | 0.769~0.876 | 0.776 | 0.771 | 0.547 |

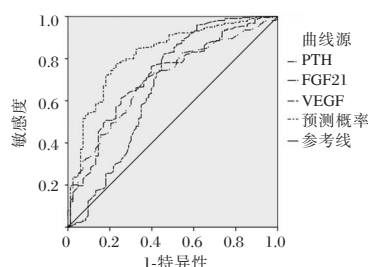


图1 ROC曲线

### 3 讨论

尿毒症,作为多种慢性肾脏疾病的终末阶段,通常是通过膜性肾病、肾病综合征等肾相关疾病经长时间发展而形成<sup>[8]</sup>。在慢性肾病的初期阶段,由于临床现象缺乏特异性,往往难以察觉,导致疾病逐渐恶化,最终可能演变成肾功能缺失、肾衰竭,进而恶化成尿毒症<sup>[9]</sup>。在临床上,尿毒症患者往往依赖肾脏替代疗法,血液透析便是其中一种常见的医治手段。然而,长期的血液透析并非根治性措施,它可能会增加患者心脑血管疾病的风险,从而减少患者的生存期<sup>[10]</sup>。

本研究结果表明,血清PTH、FGF-21和VEGF在尿毒症血液透析患者中的表达水平较高,且与患者病情严重程度密切相关。当人体肾功能减退时,会降低钙的吸收和再利用含量,并使磷的排出减少,导致钙磷代谢失衡。在这种情况下,PTH的分泌量会增加,因为PTH和磷水平呈正相关,磷水平的升高将再次促使PTH的分泌,使得患者血清PTH浓度升高,可能将引发继发性甲状旁腺功能亢进,所以患者的肾功能衰竭情况和血清PTH含量呈正比关系<sup>[11]</sup>。晏珍元等<sup>[12]</sup>发现,尿毒症血液透析患者的血清中PTH水平异常升高,证明PTH对尿毒症血液透析诊断具有临床意义,与本研究结果相似。FGF-21作为FGF系列中的一种物质,在机体的肝、骨骼肌、肾和胰腺中表达。Fang等<sup>[13]</sup>的研究显示,患有肾脏疾病的人,其机体内FGF-21水平会异常增加,与本研究的结果相似。这可能是因为肾功能下降导致机体排出FGF-21减少,引起人体FGF-21的积累和水平增

加,又或者是因为尿毒症患者的持续性微炎症和氧化应激反应所致<sup>[14]</sup>。VEGF是经血管中多种细胞分泌的物质。尿毒症患者机体内伴有微炎症现象和氧化应激,这些因素可能影响血管内皮功能,导致VEGF在人体中积累。经血液透析医治,可排出多余的大分子,从而使VEGF水平下降<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,血清三水平联合检测诊断尿毒症的AUC值高于PTH、FGF-21和VEGF各项的单独检测,这一发现指出血清PTH、FGF-21和VEGF联合检测在预测尿毒症方面的优越性。具体而言,联合检测的策略在诊断尿毒症方面展现出了更佳的预测效能,这对于临床中尽早识别尿毒症且开展对应的治疗手段具有重要的临床价值。此外,Lin等<sup>[16]</sup>的研究揭示了FGF-21在缓解肾纤维化中的作用,使AKT信号级联放大,抑制TGF- $\beta$ -p53-Smad2/3诱导的上皮间质转化,且FGF-21水平和患者的肾功能强弱息息相关。与此同时,李素娜等<sup>[5]</sup>的研究也表明,对于慢性肾病患者,采取血液灌流与血液透析治疗方法能够有效减缓血管内皮破损,进而使VEGF水平下降,这与本研究结果相吻合。

综上所述,尿毒症血液透析患者血清中PTH、FGF-21和VEGF水平异常升高,可作为辅助诊断尿毒症发生的生物标志物。这不仅为临床提供了新的预测手段,也为未来的研究方向开辟了新的道路,旨在提高尿毒症血液透析患者的存活率与改善其预后。

### 参考文献

- [1] Lambie M, Bonomini M, Davies SJ, et al. Insulin resistance in cardiovascular disease, uremia, and peritoneal dialysis [J]. Trends Endocrin Metab, 2021, 32(9): 721-730.
- [2] Fakih MG, Bufalino A, Sturm L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): the urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022, 43(1): 26-31.
- [3] 蔡如,徐林芳,钱昇,等.血清PTH联合NLR水平预测维持性血液透析老年患者细菌感染及预后的临床价值[J].中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2454-2457.
- [4] Wei N, Guo ZQ, Yang F. Changes and significance of serum FGF21 in children with primary nephrotic syndrome and chronic renal failure [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6126-6133.
- [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.

(下转第136页)



## 血清 AFP、APRI 及 GGT/ALT 检测对原发性肝癌经动脉化疗栓塞患者预后的预测价值

槐聪颖 张鑫鑫 崔玉秀\*

**[摘要]** 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、谷草转氨酶与血小板比值指数(APRI)及 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)/谷丙转氨酶(ALT)检测对原发性肝癌(PHC)经动脉化疗栓塞(TACE)患者预后的预测价值。方法 选取2020年6月至2023年6月保定市第二中心医院收治的120例PHC经TACE患者,随访1年,据肿瘤治疗疗效分为预后不良组( $n=29$ )和预后良好组( $n=91$ ),比较两组临床基线资料、APRI、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、GGT、AFP、ALT及GGT/ALT等差异,用Logistic多因素分析PHC经TACE患者预后影响因素,用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清AFP、APRI、GGT/ALT水平检测对PHC经TACE患者预后的预测价值。结果 预后良好组的肝外转移、Child-Pugh B级、肿瘤大小和数目、APRI、PLR、GGT、AFP、ALT及GGT/ALT低于预后不良组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析结果显示,肿瘤大小和数目、肝外转移、Child-Pugh B级、APRI、PLR、GGT、AFP、ALT及GGT/ALT为影响PHC经TACE患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线结果显示血清AFP、APRI、GGT/ALT单项及联合检测预测PHC经TACE患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.799、0.815、0.792、0.918,联合预测效能高于单项预测( $P<0.05$ )。结论 AFP、APRI、GGT/ALT检测对PHC经TACE患者预后具有较高的预测价值,且联合预测价值更高,为评估PHC患者预后提供参考。

**[关键词]** 原发性肝癌;动脉化疗栓塞;甲胎蛋白;谷草转氨酶与血小板比值指数; $\gamma$ -谷氨酰转肽酶;谷丙转氨酶

### The predictive value of serum AFP, APRI and GGT/ALT detection in patients with primary liver cancer undergoing trans-arterial chemoembolization

HUAI Congying, ZHANG Xinxin, CUI Yuxiu\*

(Department of Clinical Laboratory, the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 072750)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the prognostic value of serum alpha-fetoprotein (AFP), serum glutamic oxalacetic transaminase to platelet ratio index (APRI) and gamma-glutamyl transaminase (GGT)/alanine transaminase (ALT) in patients with primary liver cancer (PHC). **Methods** A total of 120 PHC patients with TACE treated at the Second Central Hospital of Baoding City from June 2020 to June 2023 were selected for a one-year followed-up. Based on the therapeutic outcomes, they were categorized into a poor prognosis group ( $n=29$ ) and a good prognosis group ( $n=91$ ). Clinical baseline data, APRI, platelet/lymphocyte ratio (PLR), GGT, AFP, ALT, and GGT/ALT levels were compared between the two groups. The influencing factors of PHC patients with TACE were analyzed by logistic multivariate analysis. Additionally, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of serum AFP, APRI, and GGT/ALT levels in predicting poor prognosis in PHC patients undergoing TACE. **Results** The extrahepatic metastasis, Child-Pugh B, tumor size and number, APRI, PLR, GGT, AFP, ALT, and GGT/ALT in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that tumor size and number, extrahepatic metastasis, Child-Pugh B, APRI,

基金项目:河北省医学科学研究课题项目(1951ZF033)

作者单位:保定市第二中心医院检验科,河北,保定 072750

\*通信作者:崔玉秀, E-mail: cyx19810116@163.com

PLR, GGT, AFP, ALT, and GGT/ALT were all independent risk factors for the poor prognosis group of PHC patients undergoing TACE ( $P<0.05$ ). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum AFP, APRI, GGT/ALT, and the combined detection were 0.799, 0.815, 0.792 and 0.918, respectively. The combined prediction of AFP, APRI and GGT/ALT was significantly higher than the single prediction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** AFP, APRI, and GGT/ALT detection have a high predictive value for the prognosis of PHC patients undergoing TACE. This provides a valuable reference for evaluating the prognosis of PHC patients.

**[KEY WORDS]** Primary liver cancer; Arterial chemoembolization; Alpha-fetoprotein; Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; Gamma-glutamyl transaminase; Alanine transaminase

原发性肝癌(Primary liver cancer, PHC)是指原发于肝脏的恶性肿瘤,早期症状不明显,随肿瘤增大会出现黄疸等症状,预示病情迅速发展,未及时治疗会缩短患者生存期<sup>[1]</sup>。动脉化疗栓塞(Transcatheter Arterial Chemoembolization, TACE)是一种能将化疗药直接注入肿瘤供血动脉并阻断该动脉的局部治疗方法,以提高局部药物浓度,抑制肿瘤生长,减少药物对正常组织的影响,但其疗效个体差异性较大,常伴有呕吐等不良反应,影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。因此早期评估PHC经TACE患者预后有利于提高治疗效果与改善预后结局。血清指标能反映疾病状态,可用于监测预后,甲胎蛋白(Alpha-FetoProtein, AFP)是由胎儿肝细胞和卵黄囊生成的蛋白质,在肝癌患者中显著升高,有利于临床辅助诊断与治疗<sup>[3]</sup>。谷草转氨酶与血小板比值指数(Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)是评估肝硬化程度的指标,肝硬化为肝细胞癌的主要风险因素,其在肝癌早期及恶性发展中具有重要作用<sup>[4]</sup>。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(Gamma-glutamyltransferase, GGT)/谷丙转氨酶(Glutamic pyruvic transaminase, ALT)比值是肝功能标志物,其变化能提示不同的肝脏病理状态<sup>[5]</sup>。本研究分析AFP、APRI及GGT/ALT检测对PHC经TACE患者预后的预测作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月至2023年6月保定市第二中心医院收治的120例PHC患者为研究对象。男:女比例为63:57例,平均年龄为(58.68 $\pm$ 5.37)岁。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗指南(2019年版)》诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床资料完整;③首次接受TACE治疗;④患者及其家属知情且自愿签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②门静

脉主干完全栓塞,且侧支血管形成少;③肿瘤占肝 $\geq 70\%$ ;④合并凝血功能障碍;本试验经保定市第二中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

通过查阅医院电子病历,收集患者性别、年龄、肿瘤大小和数目、Child-Pugh分级等临床基线资料。

#### 1.2.2 治疗方法

患者均完善术前检查后行TACE。局麻后用改良的Seldinger法穿刺股动脉,置入5-F导管(康蒂思医疗)于腹腔干或肝总动脉和肠系膜上动脉,行数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, DSA)确定肿瘤部位、数目及供血动脉等,经肝动脉灌注30~50 mg洛铂,用2.7F, Progreat微导管(Terumo)超选择性插管至供血动脉,注入混悬乳剂(5~20 mL超液化碘油+10 mg表柔比星)进行栓塞,明胶海绵加强,至DSA显示肿瘤供血动脉被完全阻断。术后予保肝等对症治疗。

#### 1.2.3 分组方法

随访1年,参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[7]</sup>评价TACE治疗疗效,分为完全缓解(Complete response, CR):肿瘤病灶完全消失;部分缓解(Partial response, PR):病灶最长径缩小 $\geq 50\%$ ;疾病稳定(Stable disease, SD):病灶最长径缩小 $<50\%$ 或扩大 $<25\%$ ;疾病进展(Progressive disease, PD):病灶最长径扩大 $\geq 25\%$ ,或出现新病灶及远处转移。将CR、PR、SD患者纳入预后良好组, $n=91$ , PD患者纳入预后不良组, $n=29$ 。

### 1.3 血清因子检测

TACE前采集患者空腹状态下静脉血5 mL,以转速每分钟3 000转,离心半径12厘米,离心10 min,分离上清,用酶联免疫吸附法(四正柏生物)检测血清AFP,用比色法(伊莱瑞特生物)检测

GGT、ALT, 谷草转氨酶, 用全自动化血液分析仪 (Sysmex) 测量血小板比值指数, 并计算 GGT/ALT、APRI, 用 BC-3000 血细胞分析仪 (迈瑞生物) 检测中性粒细胞、血小板、淋巴细胞绝对值, 计算血小板/淋巴细胞比值 (Platelet to lymphocyte ratio, PLR)。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件分析数据; 符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 进行  $t$  检验; 计数资料以  $n(\%)$  形式描述, 进行  $\chi^2$  检验; 采用多因素 Logistic 回归模型分析 PHC 经 TACE 患者预后的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 AFP、APRI、GGT/ALT 水平对 PHC 经 TACE 患者预后的预测价值, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床基线资料比较

两组性别、年龄、乙型肝炎占比比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 预后良好组的肝外转移、Child-Pugh B 级、肿瘤大小和数目、APRI、PLR、GGT、AFP、ALT 及 GGT/ALT 低于预后不良组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 影响 PHC 经 TACE 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以 PHC 经 TACE 患者预后情况为因变量 (0=预后良好, 1=预后不良), 以肿瘤大小和数目、肝外转移、Child-Pugh 分级、APRI、PLR、GGT、AFP、ALT 及 GGT/ALT 为自变量行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 肿瘤大小和数目、肝外转移、

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

| 项目            | 预后良好组<br>( $n=91$ ) | 预后不良组<br>( $n=29$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
|---------------|---------------------|---------------------|--------------|--------|
| 性别            |                     |                     |              |        |
| 男             | 46 (50.55)          | 15 (51.72)          | 0.030        | 0.863  |
| 女             | 45 (49.45)          | 14 (48.28)          |              |        |
| 年龄 (岁)        | 65.37 $\pm$ 3.57    | 66.57 $\pm$ 4.57    | 1.469        | 0.145  |
| 肿瘤数目 (个)      | 3.93 $\pm$ 1.24     | 4.64 $\pm$ 1.19     | 2.770        | 0.007  |
| 肿瘤大小 (cm)     | 3.69 $\pm$ 1.17     | 4.51 $\pm$ 1.14     | 3.352        | 0.001  |
| 乙型肝炎          |                     |                     |              |        |
| 有             | 83 (91.21)          | 23 (79.31)          | 1.977        | 0.160  |
| 无             | 8 (8.79)            | 6 (20.69)           |              |        |
| 肝外转移          |                     |                     |              |        |
| 有             | 11 (12.09)          | 9 (31.03)           | 4.402        | 0.036  |
| 无             | 80 (87.91)          | 20 (68.97)          |              |        |
| Child-Pugh 分级 |                     |                     |              |        |
| A             | 78 (85.71)          | 20 (68.97)          | 4.120        | 0.042  |
| B             | 13 (14.29)          | 9 (31.03)           |              |        |
| APRI          | 0.47 $\pm$ 0.05     | 0.53 $\pm$ 0.05     | 5.627        | <0.001 |
| PLR           | 134.57 $\pm$ 20.34  | 158.38 $\pm$ 19.23  | 5.560        | <0.001 |
| GGT (U/L)     | 237.54 $\pm$ 35.21  | 279.41 $\pm$ 35.14  | 5.579        | <0.001 |
| AFP (U/L)     | 275.24 $\pm$ 36.57  | 318.57 $\pm$ 36.44  | 5.561        | <0.001 |
| ALT (U/L)     | 36.57 $\pm$ 4.34    | 41.78 $\pm$ 4.23    | 5.663        | <0.001 |
| GGT/ALT       | 6.39 $\pm$ 1.87     | 7.25 $\pm$ 1.90     | 2.149        | 0.034  |

Child-Pugh B 级、APRI、PLR、GGT、AFP、ALT 及 GGT/ALT 为影响 PHC 经 TACE 患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 AFP、APRI、GGT/ALT 水平预测 PHC 经 TACE 患者预后的预测效能

ROC 曲线结果显示 AFP、APRI、GGT/ALT 单项及联合检测预测 PHC 经 TACE 患者预后的曲线下面积 (Area under the curve, AUC) 分别为 0.799、0.815、0.792、0.918, 联合预测效能高于单项预测 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。基于独立风险因素及回归系数, 构建预测模型  $P = -1.153 + 1.070 \times \text{AFP} + 1.173 \times \text{APRI} + 1.072 \times \text{GGT/ALT}$ , 对该模型行 Hosmer-Lemeshow 检验,  $P = 0.681$ , 模型拟合度良好。经 Boot-

表 2 影响 PHC 经 TACE 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

| 自变量           | 赋值               | $\beta$ 值 | $S.E$ 值 | Wald $\chi^2$ 值 | OR 值  | 95% CI      | $P$ 值  |
|---------------|------------------|-----------|---------|-----------------|-------|-------------|--------|
| 肿瘤大小          | 连续变量             | 1.024     | 0.288   | 12.642          | 2.784 | 1.583~4.896 | <0.001 |
| 肿瘤数目          | 连续变量             | 1.012     | 0.297   | 11.610          | 2.751 | 1.537~4.924 | <0.001 |
| 肝外转移          | “无”=0, “有”=1     | 0.927     | 0.334   | 7.703           | 2.527 | 1.313~4.863 | 0.005  |
| Child-Pugh 分级 | “A 级”=0, “B 级”=1 | 1.007     | 0.288   | 12.226          | 2.737 | 1.557~4.814 | <0.001 |
| APRI          | 连续变量             | 1.173     | 0.327   | 12.868          | 3.232 | 1.702~6.134 | <0.001 |
| PLR           | 连续变量             | 1.037     | 0.319   | 10.568          | 2.821 | 1.509~5.271 | 0.001  |
| GGT           | 连续变量             | 1.073     | 0.327   | 10.767          | 2.924 | 1.540~5.551 | 0.001  |
| AFP           | 连续变量             | 1.070     | 0.319   | 11.251          | 2.915 | 1.560~5.448 | <0.001 |
| ALT           | 连续变量             | 1.071     | 0.327   | 10.727          | 2.918 | 1.537~5.540 | 0.001  |
| GGT/ALT       | 连续变量             | 1.077     | 0.334   | 10.398          | 2.936 | 1.526~5.650 | 0.001  |

表 3 AFP、APRI、GGT/ALT 水平预测 PHC 经 TACE 患者预后的预测效能

| 检测变量    | AUC   | 截断值         | 约登指数  | 敏感度   | 特异度   | 95% CI      | $P$ 值 |
|---------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------------|-------|
| AFP     | 0.799 | 307.475 U/L | 0.526 | 0.802 | 0.724 | 0.708~0.891 | 0.000 |
| APRI    | 0.815 | 0.505       | 0.539 | 0.780 | 0.759 | 0.726~0.905 | 0.000 |
| GGT/ALT | 0.792 | 6.353       | 0.537 | 0.813 | 0.724 | 0.691~0.893 | 0.000 |
| 联合检测    | 0.918 |             | 0.740 | 0.912 | 0.828 | 0.859~0.976 | 0.000 |



strap 引导自抽样方法对验证集进行内部验证。见图2。

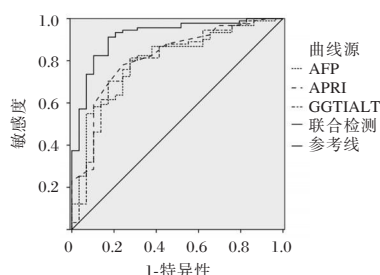


图1 ROC 曲线

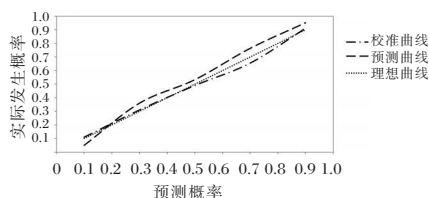


图2 活动校正曲线

### 3 讨论

TACE 治疗 PHC 患者,能延长其生存期,改善生活质量,但预后受肝功能状态等因素影响,增加胆囊炎等并发症及复发风险,因此及时预后监测和干预对其康复至关重要<sup>[8]</sup>。近年来,分子标志物在肝病诊断及预后预测中的研究受到高度关注,旨在发掘更具代表性、实用性的诊断及预后生物标志物<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,预后不良组的 AFP 水平高于预后良好组,提示其高表达是 PHC 患者预后不良的危险因素。在 PHC 患者中,较大的肿瘤含有较多的肝癌细胞,其能激活肝细胞核因子 1 $\alpha$  等转录因子,从而激活 AFP 基因表达,产生 AFP,因此随着肿瘤体积增大,AFP 水平相应升高,且多发性或弥漫性肿瘤产生的 AFP 更多<sup>[10]</sup>。因此,实时监测 AFP 水平变化,能及时发现 PHC 预后的肿瘤复发或转移情况,从而及时采取治疗措施,延长患者生存期<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,PHC 预后不良组的 APRI、GGT、ALT 水平均高于预后良好组,提示其高表达是 PHC 患者预后不良的危险因素。在肝损伤中,肝星状细胞被激活并转化成肌成纤维细胞样细胞,产生胶原等细胞外基质成分,导致肝脏结构改变,形成纤维间隔,影响肝脏正常胆汁分泌等功能,促进患者预后不良的发生<sup>[12]</sup>。随着肝纤维化进展,门静脉压力增加,形成门静脉高压症,机体会形成食管静脉曲张等侧支循环以缓解压力,但易破裂出血,从而进一步加重肝脏损伤并促进肿

瘤发展<sup>[13]</sup>。GGT 水平升高时,能促进谷胱甘肽分解,降低胞内抗氧化能力,增加自由基生成,同时促进胆红素等有毒物质堆积,引发脂质过氧化,增强肝脏炎症、氧化应激反应,导致 DNA 损伤、细胞凋亡等,从而促进肿瘤发生发展<sup>[14]</sup>。ALT 升高表明肝细胞受到损伤或破坏,持续的肝细胞损伤会导致干细胞再生与修复功能异常,引起机体慢性炎症和肝纤维化发生,进而促进肿瘤发展<sup>[15]</sup>。GGT/ALT 有助于区分胆汁淤积性疾病和肝细胞损伤性疾病,在 PHC 患者中,GGT/ALT 升高提示肝功能损害程度更严重和当前细胞环境利于肿瘤发生。因此 APRI、GGT、ALT 及 GGT/ALT 升高表示机体肝纤维化、氧化应激进展,以致 PHC 预后不良。

本研究结果显示,肿瘤大小和数目、肝外转移、Child-Pugh B 级和 APRI、PLR、GGT、AFP、ALT 及 GGT/ALT 水平为影响 PHC 患者预后不良的独立危险因素,提示定期检测其指标变化能帮助医生及时调整治疗方案,如对于发生肝外转移患者,应根据转移部位、数量及身体状况,选择靶向治疗等个性化治疗方案,以改善生存率和生活质量<sup>[16]</sup>。本研究 ROC 曲线结果表明,联合检测对 PHC 经 TACE 患者预后具有较高的预测价值,提示通过构建 AFP、APRI、GGT/ALT 预测模型能帮助医生更准确评估患者预后状况和 TACE 治疗敏感性,并为探索新生物标志物及构造预后评估模型提供参考。

综上所述,AFP、APRI、GGT/ALT 检测对 PHC 经 TACE 患者预后具有较高的预测价值,且联合预测价值更高,为评估 PHC 患者预后提供参考价值。

### 参考文献

- [1] 朱斌,周彬.肝动脉化疗栓塞联合 B 超引导下微波消融治疗原发性肝癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1077-1081.
- [2] Shao Z, Liu X, Peng C, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for patients with hepatocellular carcinoma: a review[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 293.
- [3] Zhao K, Zhou X, Xiao Y, et al. Research Progress in Alpha-fetoprotein-induced Immunosuppression of Liver Cancer[J]. Mini Rev Med Chem, 2022, 22(17): 2237-2243.
- [4] Yugawa K, Maeda T, Nagata S, et al. Impact of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index based score to assess posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 248.
- [5] Guo J, Liu S, Gao S, et al.  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase as a Prognostic Biomarker in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Chemoembolization[J]. J Vasc In-

- terv Radiol, 2021, 32(3):419-428.
- [6] 刘文斌, 龚卫东.《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(6):468-472.
- [7] Eisenhauer EA, Verweij J, Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Recist Guideline Version 1.1[J]. Ejc Supplements, 2009, 7(2):5-10
- [8] Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):1157.
- [9] 刘敏环, 张世玺, 王彩霞. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清炎症因子水平与疾病进展研究[J]. 华南预防医学, 2022, 48(4):438-442.
- [10] Zhu W, Zhang Z, Chen J, et al. A novel engineered IL-21 receptor arms T-cell receptor-engineered T cells (TCR-T cells) against hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):101.
- [11] 姆尼热·阿卜力米提, 陈亚杰, 汤旭山, 等. TBS和放疗后AFP稳定时间对肝细胞癌合并PVTT患者预后的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2024, 33(8):719-725.
- [12] Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, et al. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression[J]. Cells, 2021, 10(10):2759.
- [13] 朱文娟, 张明满, 王瑞珏, 等. 经皮曲张静脉栓塞术治疗门静脉高压食管胃静脉曲张出血高风险的患儿疗效分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(7):525-530.
- [14] Pomacu MM, Stănculescu CE, Trașcă DM, et al. Relationship between Serum Gamma-Glutamyltransferase and Glutathione Antioxidant System in Patients with Liver Cirrhosis of Various Etiology[J]. Curr Health Sci J, 2022, 48(4):436-445.
- [15] Zhang C, Ren L, Zou M, et al. Dexmedetomidine Attenuates Total Body Radiation-Induced Acute Liver Injury in Mice Through the Nrf2/HO-1 Pathway[J]. Clin Lab, 2022, 68(8):10.
- [16] 白宁, 张卉, 马许辉, 等. ALP、LDH联合AFP在原发性肝癌中的表达及诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):422-425.

(上接第127页)

- [8] 陈桂芳, 钱红燕, 张晴, 等. 二维超声联合彩色多普勒超声预测乳腺癌 Ki-67 表达水平的研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2024, 35(4):234-237.
- [9] 康佳, 吴桐, 张蕾, 等. 不同分子分型乳腺癌的多模态超声特征和临床病理对照研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(4):330-336.
- [10] 牛瑞兰, 付乃芹, 王知力. 非肿块型乳腺超声特征与组织学及生物学预后因子的相关性[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(7):758-762.
- [11] 石红, 杨彦辉, 张亚萍, 等. Nomogram预测乳腺浸润性导管癌 Ki-67 表达水平[J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(1):17-21.
- [12] Fang Y, Zhou Y. Diagnosis of breast cancer lesion using ultrasound images, elastography, and Ki-67 protein cell proliferation index[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023, 69(4):16-23.
- [13] Cheng C, Zhao H, Tian W, et al. Predicting the expression level of Ki-67 in breast cancer using multi-modal ultrasound parameters[J]. BMC Med Imaging, 2021, 21(1):150.
- [14] 胡巧洪, 侯春杰, 朱虎威, 等. 常规超声特征早期预测乳腺癌 Ki-67 高表达的模型构建[J]. 浙江医学, 2023, 45(18):1915-1920.
- [15] 贺新, 彭书甲, 师弘. 乳腺癌患者原发灶与复发转移灶中 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 表达异质性的回顾性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(9):1660-1665.

(上接第131页)

- [6] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34):2748-2753.
- [7] 血液净化方式选择工作组, 血液净化中心中关村分部肾脏病血液净化创新联盟, 中国医院协会. 血液净化模式选择专家共识[J]. 中国血液净化, 2019, 18(7):442-472.
- [8] Puri I, Shirazi NM, Yap E, et al. Intestinal dialysis for conservative management of Uremia[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(1):64-70.
- [9] Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(3):185-198.
- [10] 王楠, 林洪丽. 透析模式对血液透析患者预后影响的思考[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(11):926-930.
- [11] 晏珍元, 晏婷, 刘杰, 等. 尿毒症血液透析患者血清甲状旁腺激素、铁蛋白及 Th22/Treg 细胞变化的临床意义[J]. 中国血液净化, 2022, 21(5):373-376.
- [12] 晏珍元, 晏婷, 刘杰, 等. 尿毒症血液透析患者血清甲状旁腺激素、铁蛋白及 Th22/Treg 细胞变化的临床意义[J]. 中国血液净化, 2022, 21(5):373-376.
- [13] Ren F, Huang J, Dai T, et al. Retrospective analysis of factors associated with serum levels of fibroblast growth factor-21 in patients with diabetes[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3):3253266-3258266.
- [14] Gamrot Z, Adamczyk P, Świętochowska E, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) in children and adolescents with chronic kidney disease[J]. Physiol Res, 2020, 69(3):451.
- [15] 杨艳, 郁小莉, 邓蓓蓓, 等. 血清炎症细胞因子水平与糖尿病肾病患者病情进展关系[J]. 华南预防医学, 2022, 48(12):1527-1530.
- [16] Lin S, Yu L, Ni Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates diabetes-induced renal fibrosis by negatively regulating TGF- $\beta$ -p53-Smad2/3-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via activation of AKT[J]. Diabetes Metab J, 2020, 44(1):158-172.

## · 论 著 ·

# 血清 vWF、TAT、MCP-1 和 NF- $\kappa$ B 水平与不同程度病变冠心病的相关性

严红梅\* 吴锐军 操龙斌 曾令恒 邱欣

**【摘要】目的** 分析冠心病患者血清血管性血友病因子(vWF)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)水平及与病变程度的相关性。**方法** 选取2022年1月至2024年1月于南方医科大学第七附属医院治疗的冠心病患者154例为观察组,同时选取同期健康志愿者154名为对照组,比较两组以及观察组不同疾病类型、病变程度患者vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平的差异,采用Spearman相关分析vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B与病变程度的关系,采用ROC曲线分析vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B诊断中重度病变的效能。**结果** 观察组vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平:急性心肌梗死>不稳定型心绞痛>稳定型心绞痛,差异有统计学意义( $P<0.05$ );vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平:重度>中度>轻度,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B与病变程度呈正相关( $P<0.05$ )。vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B及联合诊断中重度病变的ROC曲线下面积分别为0.922、0.908、0.944、0.832和0.700。**结论** 冠心病患者vWF、TAT、MCP-1和NF- $\kappa$ B水平明显升高,且与疾病类型和病变严重程度相关,在诊断中重度病变中有一定临床应用价值。

**【关键词】** 冠心病; 血管性血友病因子; 凝血酶-抗凝血酶复合物; 单核细胞趋化蛋白-1; 核因子- $\kappa$ B

## Correlation between serum vWF, TAT, MCP-1 and NF- $\kappa$ B levels and different degrees of coronary heart disease

YAN Hongmei\*, WU Ruijun, CAO Longbin, ZENG Lingheng, QIU Xin

(Department of Clinical Laboratory, the Seventh Affiliated Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong, China, 528000)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the levels and clinical significance of von willebrand factor (vWF), thrombin antithrombin complex (TAT), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in patients with coronary heart disease. **Methods** 154 patients with coronary heart disease who were treated at our hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the observation group, while 154 healthy volunteers were selected as the control group. The differences in vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B levels between the two groups and patients with different types and degrees of disease were compared. Spearman correlation analysis was used to investigate the relationship between vWF, TAT, MCP-1, NF- $\kappa$ B, and the severity of lesions. The ROC curve analysis was used to evaluate the diagnostic efficacy of vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B for moderate to severe lesions. **Results** The levels of vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B were found to be in the following order: acute myocardial infarction > unstable angina > stable angina, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Additionally, the levels of vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B were: severe > moderate > mild, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). It was also noted that vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B are positively

基金项目:广东省自然科学基金(20220917);佛山市卫生健康局医学科研课题立项申请(20230228)

作者单位:南方医科大学第七附属医院检验科,广东,佛山 528000

\*通信作者:严红梅, E-mail: 15377587305@163.com



correlated with the degree of lesions ( $P<0.05$ ). The areas under the ROC curves for vWF, TAT, MCP-1, NF- $\kappa$ B, and the combined diagnosis of moderate to severe lesions were 0.922, 0.908, 0.944, 0.832, and 0.700, respectively. **Conclusion** The levels of vWF, TAT, MCP-1, and NF- $\kappa$ B significantly increase in patients with coronary heart disease, and this increase is related to the type and severity of the disease. This has a certain application value in diagnosing moderate to severe lesions.

**[KEY WORDS]** Coronary heart disease; Von willebrand factor; Thrombin antithrombin complex; Monocyte chemotactic protein-1; Nuclear factor- $\kappa$ B

冠心病是一种严重的心血管疾病,其发病机理较为复杂,涉及血栓形成以及炎症反应等多个关键步骤<sup>[1-2]</sup>。随着深入研究,越来越多的研究揭示出特定生物标志物在冠心病发生与发展过程中的核心作用<sup>[3-4]</sup>。血管性假血因子(Vascular wall factor, vWF)、凝血酶-抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin complex, TAT)、单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和核因子- $\kappa$ B(Nuclear Factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)不仅参与了冠心病的病理生理过程,而且具有高度的特异性和敏感性,能够反映疾病的进展和严重程度<sup>[5-6]</sup>。本研究将对比冠心病患者与健康志愿者,以及不同疾病类型及不同严重程度冠心病患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF- $\kappa$ B 的水平差异,评估这些标志物与疾病类型和病变程度的相关性,以期对冠心病的早期诊断、病情评估及有效治疗提供新的思路和方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年1月于南方医科大学第七附属医院治疗的冠心病患者154例作为观察组,根据诊断标准<sup>[7]</sup>,其中稳定型心绞痛患者62例,不稳定型心绞痛50例,急性心肌梗死患者42例。纳入标准:①诊断符合《中国心血管病预防指南》中的标准<sup>[8]</sup>,且经冠状动脉造影确诊;②未接受过介入治疗;③患者及家属知情同意。排除标准:①合并有瓣膜性心脏病、肥厚性心肌病等其他心脏病;②合并有恶性肿瘤、肝肾功能不全、血液系统疾病等其他疾病;③近6个月有手术史。同时选取同期健康志愿者154名作为对照组,两组临床一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本次研究获得医院伦理委员会批准。

### 1.2 MCP-1、NF- $\kappa$ B、TAT、vWF检测

采集所有受试者空腹外周静脉血3 mL,经

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

| 组别                    | <i>n</i> | 性别         |           | 年龄<br>(岁)  | 体质量指数<br>(kg/m <sup>2</sup> ) |
|-----------------------|----------|------------|-----------|------------|-------------------------------|
|                       |          | 男          | 女         |            |                               |
| 观察组                   | 154      | 95(61.69)  | 59(38.31) | 61.18±8.20 | 22.43±2.11                    |
| 对照组                   | 154      | 100(64.94) | 54(35.06) | 60.04±9.54 | 22.10±2.07                    |
| <i>t</i> / $\chi^2$ 值 |          | 0.349      |           | 1.125      | 1.385                         |
| <i>P</i> 值            |          | 0.554      |           | 0.262      | 0.167                         |

3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min后取血清,采用酶联免疫吸附法检测MCP-1、NF- $\kappa$ B、TAT、vWF水平,试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司,仪器为BioTek ELx800全自动酶标仪。

### 1.3 Gensini 评分标准

Gensini 评分标准<sup>[9]</sup>:①狭窄程度评分。狭窄程度在25%及以下计1分;26%至50%计2分;51%至75%计4分;76%至90%计8分;91%至99%计16分;完全闭塞(100%)则计32分。②病变部位系数。左主干系数为5;左前降支近段、回旋支近段系数为2.5,左前降支中段、回旋支中段系数为1.5,左前降支远段、回旋支钝缘支、右冠状动脉各段系数为1;第一对角支系数为1,第二对角支系数为0.5;后降支和后侧支系数均为0.5。将每处病变的狭窄程度评分与对应的病变部位系数相乘,并将所有病变血管的评分相加,得出Gensini总评分。基于该评分对纳入病例进行分析:Gensini评分<20分为轻度组,20~40分为中度组,>40分为重度组。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用*t*检验,多组间比较采用方差检验,组内两两比较采用Lsd-*t*检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman相关分析vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B与病变程度的相关性;采用ROC曲线分析vWF、TAT、MCP-1、NF- $\kappa$ B诊断中重度病变的效能; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 水平的比较

观察组 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | vWF<br>(U/L) | TAT<br>(ng/mL) | MCP-1<br>(ng/L) | NF-κB<br>(U/L) |
|------------|----------|--------------|----------------|-----------------|----------------|
| 观察组        | 154      | 110.34±20.11 | 5.76±0.82      | 510.23±83.33    | 4.10±1.03      |
| 对照组        | 154      | 66.68±13.22  | 2.54±0.90      | 220.30±51.45    | 2.45±0.35      |
| <i>t</i> 值 |          | 22.513       | 32.820         | 36.739          | 18.823         |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001       | <0.001         | <0.001          | <0.001         |

### 2.2 观察组不同疾病类型患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 水平比较

vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB: 急性心肌梗死>不稳定型心绞痛>稳定型心绞痛,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 观察组不同病变程度患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 水平比较

轻度患者 71 例(Gensini 评分<20 分),中度患者 49 例(Gensini 评分 20~40 分),重度患者(Gensini 评分>40 分)。vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB: 重度>中度>轻度,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.4 vWF、TAT、MCP-1、NF-κB 与病变程度相关性

vWF、TAT、MCP-1、NF-κB 与病变程度呈正相关( $r=0.445, 0.501, 0.482$  和  $0.495, P<0.05$ )。

### 2.5 vWF、TAT、MCP-1、NF-κBP 诊断严重程度价值

vWF、TAT、MCP-1、NF-κB 诊断中重度病变的 ROC 曲线下面积分别为 0.922、0.908、0.944 和

0.832,  $P<0.05$ , 联合诊断中重度病变的 ROC 曲线下面积仅为 0.700。见表 5、图 1。

表 5 vWF、TAT、MCP-1、NF-κB 诊断中重度病变的 ROC 曲线参数

| 指标    | AUC(95% CI)        | 截断值         | 灵敏性  | 特异性  | <i>P</i> 值 |
|-------|--------------------|-------------|------|------|------------|
| vWF   | 0.922(0.887~0.977) | 114.29 U/L  | 0.74 | 0.98 | <0.001     |
| TAT   | 0.908(0.851~0.966) | 5.00 ng/mL  | 0.92 | 0.76 | <0.001     |
| MCP-1 | 0.944(0.902~0.986) | 494.70 ng/L | 0.90 | 0.90 | <0.001     |
| NF-κB | 0.832(0.753~0.911) | 3.61 ng/L   | 0.88 | 0.64 | <0.001     |
| 联合    | 0.700(0.596~0.804) |             | 1.00 | 0.40 | 0.001      |

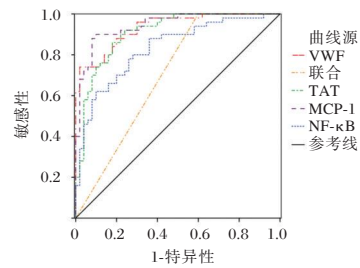


图 1 ROC 曲线图

## 3 讨论

本研究中,观察组 vWF 水平显著高于健康对照组,且其水平高低与冠心病严重程度的密切相关,结果与 Khoja 等<sup>[10]</sup>的研究结论一致。vWF 水平的升高表明机体血管内皮细胞存在损伤与功能障碍,而这种损伤与功能障碍不仅是冠心病发生和发展过程中的一个重要因素,而且还能导致血管壁不稳定和血栓形成,促进疾病类型的演变<sup>[11]</sup>。

本研究发现,观察组的 TAT 水平显著高于健康对照组,且其水平随着疾病恶化程度的增加而

表 3 观察组不同疾病类型患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 类型         | <i>n</i> | vWF(U/L)                   | TAT(ng/mL)              | MCP-1(ng/L)                | NF-κB(U/L)              |
|------------|----------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 稳定型心绞痛     | 62       | 91.45±22.43                | 4.67±0.93               | 403.38±78.82               | 3.32±0.91               |
| 不稳定型心绞痛    | 50       | 113.43±20.05 <sup>a</sup>  | 5.89±0.99 <sup>a</sup>  | 522.21±79.90 <sup>a</sup>  | 4.15±1.00 <sup>a</sup>  |
| 急性心肌梗死     | 42       | 135.74±21.73 <sup>ab</sup> | 7.21±0.91 <sup>ab</sup> | 653.70±80.02 <sup>ab</sup> | 5.19±0.92 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 16.654                     | 9.921                   | 20.201                     | 10.002                  |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                     | <0.001                  | <0.001                     | <0.001                  |

注:与稳定型心绞痛比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与不稳定型心绞痛比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表 4 观察组不同病变程度患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF-κB 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 病变程度       | <i>n</i> | vWF(U/L)                   | TAT(ng/mL)              | MCP-1(ng/L)                | NF-κB(U/L)              |
|------------|----------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 轻度         | 71       | 82.47±19.50                | 4.42±0.91               | 422.54±82.10               | 3.45±0.98               |
| 中度         | 49       | 119.92±21.17 <sup>a</sup>  | 5.91±0.92 <sup>a</sup>  | 510.02±80.43 <sup>a</sup>  | 4.21±0.92 <sup>a</sup>  |
| 重度         | 34       | 154.73±21.52 <sup>ab</sup> | 8.34±1.03 <sup>ab</sup> | 693.65±82.44 <sup>ab</sup> | 5.30±0.99 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 21.667                     | 24.453                  | 31.123                     | 20.829                  |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                     | <0.001                  | <0.001                     | <0.001                  |

注:与轻度比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

升高,结果与关于凝血系统异常与冠心病关系的研究结论相一致<sup>[12]</sup>。TAT水平的上升提示体内凝血体系的异常启动状态,此异常启动态势不但与动脉粥样硬化斑块的不稳定表现、血栓的形成过程以及心血管不良事件的出现紧密相连,而且极有可能借由推动炎症反应进程与加剧血管损伤程度,进一步恶化冠心病的病情进展,使得疾病朝着更为严重的方向演变发展。当其水平升高,炎症反应和凝血过程被过度激活,冠状动脉内斑块发生破裂或侵蚀,内皮细胞严重受损,促使疾病恶化<sup>[13]</sup>。

观察组 MCP-1 水平显著高于健康对照组,且其水平变化与疾病类型和病变程度相关。MCP-1 水平升高会招募并活化单核细胞和巨噬细胞,加剧炎症反应,导致血管内皮细胞受损,进而促进动脉粥样硬化斑块的形成并降低其稳定性,从而加重冠心病的严重程度。

观察组的 NF- $\kappa$ B 水平均显著高于健康对照组, NF- $\kappa$ B 水平升高会激发体内炎症反应,使得心肌细胞受到持续的缺血、缺氧等有害刺激,进而引发冠状动脉的病变,导致冠心病。进一步研究发现,急性心肌梗死患者、不稳定型心绞痛患者和稳定型心绞痛患者的 NF- $\kappa$ B 水平存在显著差异,且 NF- $\kappa$ B 水平与病变程度呈正相关。结果 NF- $\kappa$ B 在冠心病发病机制中的关键作用, NF- $\kappa$ B 具有调控炎症反应、加剧心肌损伤及促进冠状动脉病变的作用<sup>[14]</sup>。结合本研究分析, NF- $\kappa$ B 的异常激活可能通过调控一系列基因的表达,促进炎症反应和免疫应答的过度激活,从而加重心肌细胞的损伤和坏死。NF- $\kappa$ B 水平升高在促进细胞增殖和抑制凋亡方面的作用,可能也加剧了冠状动脉病变的进展。

本研究发现, vWF、TAT、MCP-1 和 NF- $\kappa$ B 在诊断中重度冠心病病变中的 ROC 曲线下面积较高,特别是 MCP-1,其 AUC 值高达 0.944,提示其在冠心病病情评估中的重要作用。依据 Gensini 评分对冠心病患者的疾病严重程度进行分析, vWF、TAT、MCP-1 和 NF- $\kappa$ B 水平升高通过促进血管内皮细胞损伤、凝血系统激活、炎症反应加剧等机制,共同加重疾病严重程度。本研究进行多指标联合分析策略,结果更具有全面性及综合性,对临床更具参考价值。

综上所述,冠心病患者 vWF、TAT、MCP-1 和 NF- $\kappa$ B 水平明显升高,且与疾病类型和病变严重程度有关,在诊断中重度病变中有一定应用价值。

## 参考文献

- [1] Alpert JS. New Coronary Heart Disease Risk Factors [J]. *Am J Med*, 2023, 136(4): 331-332.
- [2] 赵玉龙, 白杨, 陈立刚, 等. 血管内治疗老年未破裂动脉瘤的预后分析 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(6): 38-41.
- [3] Du J, Wu W, Zhu B, et al. Recent advances in regulating lipid metabolism to prevent coronary heart disease [J]. *Chem Phys Lipids*, 2023, 255(8): e105325.
- [4] Zhou X, Zhou S, Li Y, et al. Clinical Significance of HSCARG for Atherosclerotic Coronary Heart Disease and Reduced ROS-Oxidative Stress in in Vivo and in Vitro Models via p47phox by NF- $\kappa$ B Activity [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2022, 37(5): 727-736.
- [5] Ma Y, Qi Y, Li Q, et al. The Expression Significance of Lp(a), BNP, and MCP-1 in CHD Patients and Their Relationship with Echocardiographic Parameters [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022(8): e5165203.
- [6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(6): 19-108.
- [7] Kozlov S, Okhota S, Avtaeva Y, et al. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(8): e1038030.
- [8] 中国心血管病预防指南(2017)写作组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017) [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 10-25.
- [9] Simonetto C, Rospleszcz S, Kaiser JC, et al. Heterogeneity in coronary heart disease risk [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): e10131.
- [10] Khoja A, Andraweera PH, Lassi ZS, et al. Risk Factors for Early - Onset Versus Late - Onset Coronary Heart Disease (CHD): Systematic Review and Meta - Analysis [J]. *Heart Lung Circ*, 2023, 32(11): 1277-1311.
- [11] 王保东. 老年冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者临床特征及预后特点的研究 [J]. *感染、炎症、修复*, 2022, 23(1): 24-27.
- [12] 高敏, 李宏宾, 刘启龙, 等. TM、TAT、PIC、t-PAIC 对冠心病的诊断价值及支持向量机鉴别诊断模型的建立 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(1): 133-138.
- [13] 项淑琴. 冠心病患者凝血指标、纤溶检测指标与低密度脂蛋白水平的关系研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(15): 2330-2332.
- [14] 鲜维, 谭鑫, 耿嘉逸, 等. 血清 IL-33 和 TNF- $\alpha$  活性及外周血淋巴细胞中 NF- $\kappa$ B 水平与冠心病不同程度病变的相关性分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2024, 49(2): 157-161.



· 论 著 ·

## 藿香-龙胆草药提取物改善 HNEpC 细胞炎症损伤和间质转化的机制

孟欣 张晓敏 韩雪\*

**【摘要】目的** 比较藿香-龙胆草药提取物对 *circ-0070934*、*miR-199a-5p* 和 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(MGAT3)的影响,探究其对鼻黏膜上皮细胞(HNEpC)炎症损伤和间质转化(EMT)的改善作用。**方法** 培养 HNEpC 细胞株分为空白组、对照组和观察组,对照组和观察组添加一定浓度的脂多糖(LPS)构建慢性鼻窦炎(CRS)模型,观察组加入龙胆-藿香草药提取物进行干预培养。干预培养后,检测并比较各组的 *circ-0070934*、*miR-199a-5p*、MGAT3、炎症因子、EMT 标志物及细胞侵袭/迁移能力。**结果** 干预培养后, *circ-0070934*、MGAT3 的 mRNA 表达量为空白组>观察组>对照组, *miR-199a-5p* 的 mRNA 表达量为空白组<观察组<对照组( $P<0.05$ );干预培养后, MGAT、钙黏蛋白(E-cadherin)水平为空白组>观察组>对照组,白介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白介素-13(Interleukin-13, IL-13)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)水平为空白组<观察组<对照组;与对照组相比,观察组 HNEpC 的侵袭和迁移明显减弱( $P<0.05$ )。**结论** 龙胆-藿香草药提取物可通过上调 *circ-0070934* 和 MGAT3 并下调 *miR-199a-5p* 的 mRNA 表达缓解 HNEpC 炎症损伤和 EMT。

**【关键词】** 鼻黏膜上皮细胞;草药提取物;炎症损伤;间质转化;慢性鼻窦炎

### Mechanism of agastache rugosa-gentian herbal extract ameliorating inflammatory injury and mesenchymal transition in HNEpC cells

MENG Xin, ZHANG Xiaomin, HAN Xue\*

(Department of Traditional Chinese Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**【ABSTRACT】Objective** To compare the effects of agastache rugosa gentiana herbal extract on *circ-0070934*, *miR-199a-5p* and N-acetylglucosamine transferase 3 (MGAT3), and to explore its improvement effect on inflammatory injury and mesenchymal transition (EMT) of human nasal epithelial cells (HNEpC). **Methods** HNEpC cell lines were divided into three groups: blank group, control group and observation group. The control group and observation group were treated with a certain concentration of lipopolysaccharide (LPS) to establish a chronic sinusitis (CRS) model, while the observation group was additionally treated with gentian-agastache herbal extract for intervention culture. After the intervention and culture, *circ-0070934*, *miR-199a-5p*, MGAT3, inflammatory factors, EMT markers, and cell invasion/migration ability were detected and compared in each group. **Results** After intervention and culture, the mRNA expression levels of *circ-0070934* and MGAT3 were blank group > observation group > control group, and the mRNA expression level of *miR-199a-5p* was blank group < observation group < control group ( $P<0.05$ ). Following intervention, the levels of MGAT and E-cadherin were blank group > observation group > control group. The levels of interleukin-4 (IL-4), interleukin-13 (IL-13) and  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) were blank group < observation group < control group ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the invasion and migration of HNEpC in the observation group were significantly weakened ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The gentian-agastache herbal extract can improve the inflammatory injury and mesenchymal transition of HNEpC by up-regulating *circ-0070934* and MGAT3, while down-

基金项目:河南省自然科学基金青年基金(212300410268)

作者单位:郑州大学附属儿童医院中医科,河南,郑州 450000

\*通信作者:韩雪, E-mail: 716168815@qq.com

regulating *miR-199a-5p* mRNA expression.

[KEY WORDS] Human nasal epithelial cells; Herbal extracts; Inflammatory injury; Interstitial transformation; Chronic sinusitis

慢性鼻窦炎(Chronic rhinosinusitis, CRS)是持续超过12周的慢性炎症性鼻窦黏膜疾病,在欧洲的发病率为5%~12%,在我国的发病率约为8%,是一项严重的公共健康问题<sup>[1]</sup>。CRS的发病机制尚不明确,但目前认为鼻黏膜上皮细胞慢性炎症损伤和间质转化(Epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)发挥了重要作用,炎症介质的释放和炎症细胞浸润可加重鼻窦水肿,导致鼻黏膜的血管扩张、通透性增加和黏液分泌增多,而EMT则会导致黏膜纤维化,进一步促进炎症损伤,加重CRS<sup>[2]</sup>。藿香和龙胆草已被广泛应用于多种炎症呼吸道疾病的治疗,据网络药理学研究,龙胆和藿香及二者的草药提取物主要成分为槲皮素、龙胆碱和龙胆苦苷,对CRS有良好的疗效<sup>[3-4]</sup>。环形RNA *circ-0070934*、微小RNA *miR-199a-5p* 和 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(N-acetylglucosaminyltransferase-III, MGAT3)与呼吸道炎症密切相关<sup>[5]</sup>。*miR-199a-5p* 与肺功能负相关,可靶向调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,间接调控核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路,参与免疫和炎症反应的调节<sup>[6]</sup>。*Circ-0070934* 主要位于细胞质,在CRS中可抑制炎症因子介导的EMT,并通过竞争性结合 *miR-199a-5p*, 上调MGAT3的表达<sup>[7]</sup>。本研究将通过分析藿香-龙胆草药提取物对CRS模型人鼻黏膜上皮细胞(Human nasal epithelial cells, HNEpC) *circ-0070934*/*miR-199a-5p*/MGAT3 通路的影响,及其改善炎症损伤和EMT的效果,以期对CRS的临床治疗提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料及仪器

HNEpC 细胞(美国 PromoCell 公司), RPMI-1640 细胞培养基、胎牛血清(美国 Gibco 公司),龙胆提取物[10:1(%),西安奥赛生物科技有限公司],藿香提取物[10:1(%),陕西忆瑞农生物科技有限公司],脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS; 美国 Sigma 公司),白介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白介素-13(Interleukin-13, IL-13)试剂盒(武汉博士德

生物技术公司),钙黏蛋白(E-Cadherin)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白(Alpha-smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)试剂盒(上海齐一生物科技有限公司),RIPA 裂解液(上海碧云天生物技术有限公司)。

恒温细胞培养箱(新加坡 ESCO 公司), Prime Script RT II 试剂盒(北京宝日医生物技术有限公司), qRT-PCR 仪(CFX Connect, 美国伯乐公司),自动洗板机洗板(PW350, 深圳汇松公司),全自动酶标仪(RT-6100, 美国雷杜公司),高效液相色谱仪(LC-20a, 日本岛津公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养及处理

取 HNEpC 细胞株,加入完全培养基(RPMI-1640 细胞培养基中添加 10% 胎牛血清和 1% 抗生素)进行复苏,置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。根据细胞生长情况,每日进行换液,将不贴壁的细胞及细胞代谢物通过 PBS 溶液洗去。细胞生长至培养瓶的 80%~90% 后进行传代。选取生长良好的 HNEpC,分散为悬浮细胞后以  $1 \times 10^4$  个/孔的密度接种于 48 孔板内,设置空白组( $n=12$ )、对照组( $n=12$ )和观察组( $n=12$ )。对照组、观察组的 HNEpC 参考郑英松等<sup>[8]</sup>,每孔加入 100 mg/L 的 LPS 溶液模拟 CRS 模型。培养 48 h 后,若与空白组比较,对照组和观察组可见 HNEpC 坏死增多,排列、结构异常,即可判断为建模成功。

建模成功后,空白组、对照组在完全培养基中继续培养,观察组加入龙胆-藿香提取物进行干预,三组均置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 48 h。龙胆-藿香草药提取物:参考龙胆通窍丸处方<sup>[4]</sup>,按 4:5 混合龙胆提取物和藿香提取物,以适量超纯水充分溶解,配置得浓度为 0.1 g/mL 的龙胆-藿香草药提取物溶液,等效为生药浓度 1 g/mL,使用前 0.22  $\mu$ m 滤膜除菌。提取物溶液经液相色谱检测,龙胆苦苷含量不低于 1.67%。

#### 1.2.2 *Circ-0070934*、*miR-199a-5p* 和 *MGAT3* 的 mRNA 相对表达量

采用实时定量反转录聚合酶链式反应(Real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测各组 *circ-0070934*、

*miR-199a-5p* 和 *MGAT3* 的 mRNA 相对表达量。RT-qPCR 所用的引物序列参照表 1。其中  $\beta$ -actin 是内参基因。用 Trizol 试剂提取对照组和实验组 HNEpC 的总 RNA, 然后以约 2  $\mu$ g 的样本 RNA 为底物, 用 Prime Script RT II 试剂盒 (Takara, 中国) 逆转录合成 cDNA 样品。最后按照操作说明, 在 qRT-PCR 仪上用 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 试剂完成 qRT-PCR。实验数据采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法进行分析。

表 1 RT-qPCR 引物序列

| 基因                  | 序列                               |
|---------------------|----------------------------------|
| <i>circ-0070934</i> | 5'-ATCCTGTGGAAGAAGCATTTGCTTAA-3' |
|                     | 5'-TCACTIGGTGTTGGCCAATTC-3'      |
| <i>miR-199a-5p</i>  | 5'-TAGCGGCCAGTGTTTCAGACTAC-3'    |
|                     | 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'       |
| <i>MGAT</i>         | 5'-ATGAAGATGAGACGCTACAAGC-3'     |
|                     | 5'-GCTGGACACCAGGTTAGGG-3'        |
| $\beta$ -actin      | 5'-CGTGGACATCCGCAAAGA-3'         |
|                     | 5'-GAAGGTGGACAGCGAGGC-3'         |

### 1.2.3 MGAT3 水平及炎症、EMT 相关蛋白水平

采用酶联免疫吸附法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测各组 *MGAT3*、IL-4、IL-13 和 EMT 标志物 E-Cadherin、 $\alpha$ -SMA 的蛋白水平。取各组的 HNEpC, 用预冷的 RIPA 裂解液洗涤 3 次后, 加入 PBS 反复冻融使细胞破碎, 提取液保持 2~8℃, 3 000 r/min 离心 20 min (离心半径 13.5 cm), 取上清, 按照检测试剂盒说明书进行 ELISA。

### 1.2.4 Transwell 体外迁移实验和 Transwell 体外侵袭实验

体外迁移实验: 取实验组和对照组的 HNEpC, 分散为细胞悬液, PBS 清洗 1 次, 在 Transwell 下室中加入 RPMI-1640 培养基, 上室中加入 200  $\mu$ L 的细胞悬液 (约  $4 \times 10^4$ ), 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 48 h, 甲醛固定 10 min 后 0.1% 的结晶

染色。随机选取 5 个视野进行计数和统计分析。

体外侵袭实验: 取实验组和对照组的 HNEpC, 分散为细胞悬液, PBS 清洗 1 次, 在 Transwell 下室中加入 Matrigel 胶, 凝固后加入 RPMI-1640 培养基, 上室中加入 200  $\mu$ L 的细胞悬液 (约  $8 \times 10^4$ ), 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 48 h, 甲醛固定 10 min 后 0.1% 的结晶紫染色。随机选取 5 个视野进行计数和统计分析。

### 1.2.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 对数据进行统计学分析。计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较用 *t* 检验, 多组间比较用方差分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 藁香-龙胆草药提取物对 HNEpC 的 *circ-0070934*、*miR-199a-5p*、*MGAT3* 的 mRNA 相对表达量的影响

干预培养后, *circ-0070934*、*MGAT* 的 mRNA 表达量为空白组 > 观察组 > 对照组, *miR-199a-5p* 的 mRNA 表达量为空白组 < 观察组 < 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 *Circ-0070934*/*miR-199a-5p*/*MGAT3* 的 mRNA 相对表达量 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组         | <i>n</i> | <i>circ-0070934</i>          | <i>miR-199a-5p</i>           | <i>MGAT3</i>                 |
|------------|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 观察组        | 12       | 1.13 $\pm$ 0.64 <sup>a</sup> | 0.77 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup> | 1.08 $\pm$ 0.94 <sup>a</sup> |
| 对照组        | 12       | 0.47 $\pm$ 0.33              | 1.77 $\pm$ 1.32              | 0.21 $\pm$ 0.11              |
| 空白组        | 12       | 1.24 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup> | 0.45 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup> | 1.28 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 6.826                        | 8.283                        | 7.597                        |
| <i>P</i> 值 |          | 0.003                        | 0.001                        | 0.002                        |

注: 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 藁香-龙胆草药提取物对 HNEpC 的 *MGAT3*、IL-4、IL-13 蛋白水平的影响

干预培养后, *MGAT* 水平为空白组 > 观察组 > 对照组, IL-4、IL-13 水平为空白组 < 观察组 < 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 *MGAT3*、IL-4、IL-13 的蛋白水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组         | <i>n</i> | <i>MGAT3</i> (ng/mL)          | IL-4 (ng/L)                   | IL-13 (ng/mL)                 |
|------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 观察组        | 12       | 0.61 $\pm$ 0.22 <sup>ab</sup> | 16.89 $\pm$ 4.03 <sup>a</sup> | 11.37 $\pm$ 2.52 <sup>a</sup> |
| 对照组        | 12       | 0.17 $\pm$ 0.10               | 30.30 $\pm$ 5.31              | 18.31 $\pm$ 3.99              |
| 空白组        | 12       | 0.78 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>  | 8.83 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>  | 9.72 $\pm$ 2.74 <sup>a</sup>  |
| <i>F</i> 值 |          | 29.970                        | 89.90                         | 25.180                        |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                        | <0.001                        | <0.001                        |

注: 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与空白组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 藁香-龙胆草药提取物对 HNEpC 的 E-cadherin、 $\alpha$ -SMA 蛋白水平的影响

干预培养后, E-cadherin 水平为空白组 > 观察组 > 对照组,  $\alpha$ -SMA 水平为空白组 < 观察组 < 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 Transwell 体外迁移实验和 Transwell 体外侵袭实验结果

与对照组相比, 观察组 HNEpC 的侵袭和迁移明显减弱, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。



表4 E-cadherin、 $\alpha$ -SMA 的蛋白表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组         | <i>n</i> | E-cadherin (ng/mL)            | $\alpha$ -SMA (ng/mL)         |
|------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|
| 观察组        | 12       | 5.67 $\pm$ 0.86 <sup>ab</sup> | 5.41 $\pm$ 1.25 <sup>ab</sup> |
| 对照组        | 12       | 3.57 $\pm$ 1.33               | 6.51 $\pm$ 1.50               |
| 空白组        | 12       | 6.41 $\pm$ 1.62 <sup>a</sup>  | 4.34 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>  |
| <i>F</i> 值 |          | 15.300                        | 8.697                         |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                        | 0.001                         |

注:与对照组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与空白组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05。

表5 每视野中穿过 Transwell 小室的细胞数量 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组         | <i>n</i> | 侵袭                            | 迁移                            |
|------------|----------|-------------------------------|-------------------------------|
| 观察组        | 5        | 85.60 $\pm$ 7.22 <sup>a</sup> | 61.22 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup> |
| 对照组        | 5        | 13.60 $\pm$ 2.17              | 32.70 $\pm$ 5.54              |
| <i>t</i> 值 |          | 21.335                        | 8.439                         |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                        | <0.001                        |

注:与对照组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05。

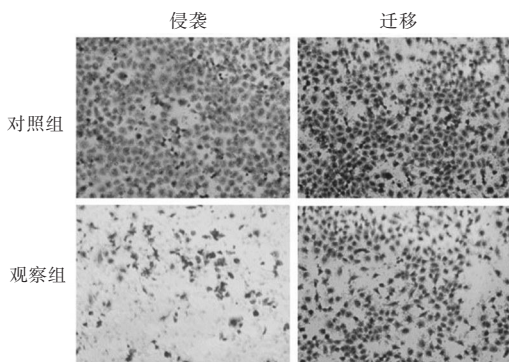


图1 Transwell 体外迁移实验和 Transwell 体外侵袭实验结果 (10 $\times$ , 结晶紫染色)

### 3 讨论

CRS 会引起鼻黏膜炎性细胞浸润、组织水肿、胶原沉积、黏液腺增生和鳞状上皮化生等病理变化,造成鼻黏膜的炎症损伤,而过高的炎症因子水平诱导还会诱导 EMT 的发生,进一步破坏了鼻黏膜上皮的完整性,加剧了鼻腔阻塞、分泌物潴留、头面部疼痛、嗅觉衰弱等 CRS 症状,影响鼻腔的湿润和清洁功能,增加鼻腔被病原体感染的风险。据调查<sup>[9]</sup>,约有 44.12% 的 CRS 患者合并嗅觉减退甚至丧失,而有 56.1% 的患者合并睡眠障碍。

目前,CRS 的治疗药物以糖皮质激素为核心,但是长期使用可能导致鼻部刺激感、鼻干、鼻出血和鼻中隔穿孔等,且有一部分患者长期用药后 CRS 症状仍未缓解或反复发作<sup>[10]</sup>。龙胆-藿香草药提取物的核心活性成分槲皮素、龙胆碱和龙胆苦苷对 CRS 疗效显著<sup>[3]</sup>。湖南省岳阳市中医医院耳鼻喉科以藿香-龙胆草为君药研发的藿胆鼻渊丸治疗湿热型 CRS,其总有效率为 87.5%,显著优于应用糖皮质激素鼻喷雾剂<sup>[4]</sup>。

嗜酸性粒细胞 (Eosinophilic granulocyte, EOS) 是导致 CRS 患者鼻黏膜上皮炎症损伤的主要炎症细胞,以活化的 EOS 为代表的各种炎症细胞在鼻黏膜中浸润,导致鼻黏膜增厚破损,黏膜上皮细胞脱落等<sup>[11]</sup>。受损的鼻黏膜上皮细胞可分泌多种细胞因子激活 MAPK 途径,间接调控 NF- $\kappa$ B 信号通路,促使炎症因子如 IL-4 和 IL-13 的大量表达,激发 EOS 快速增殖并诱导其迁移聚集至受损区域,进一步加重鼻黏膜的炎症损伤<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,龙胆-藿香草药提取物干预培养后,IL-4 和 IL-13 表达量均显著下降,表明 HNEpC 的炎症损伤明显缓解,这可能与 *circ-0070934* 的上调以及 *miR-199a-5p* 抑制炎症信号通路相关。上调的 *circ-0070934* 可减少 EOS 计数和比值,缓解鼻黏膜中的炎性细胞浸润并竞争性结合 *miR-199a-5p*,上调 MGAT3 的表达<sup>[13]</sup>。而 *miR-199a-5p* 的表达减少可下调 MAPK 蛋白,以此抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少炎症因子的释放,降低炎症级联级信号传导,缓解炎症损伤<sup>[14]</sup>。

此外,IL-4 和 IL-13 也可介导鼻黏膜上皮细胞发生 EMT,导致鼻黏膜上皮细胞失去原有特征,细胞骨架会发生变化,导致其失去原有的极性和形态,各类粘附分子如 E-cadherin 表达减少,变成纺锤型的间充质细胞,且由于细胞连接结构和细胞极性的丧失,细胞外基质发生重塑,上皮细胞与周围细胞和基质的紧密连接会逐渐减少或消失,发生定向迁移,进入上皮下固有层,引发黏膜组织重塑<sup>[15]</sup>。EMT 进展至一定程度,上皮细胞增殖与迁移能力增强,并最终发展纤维细胞,导致  $\alpha$ -SMA 释放增加<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,龙胆-藿香草药提取物干预培养后,HNEpC 中的 MGAT3、E-cadherin 蛋白表达上升, $\alpha$ -SMA 水平下降,表明 HNEpC 的侵袭和迁移减少,纤维化程度下降,EMT 情况明显改善。

综上所述,龙胆-藿香草药提取物可通过上调 *circ-0070934* 和 *MGAT3* 并下调 *miR-199a-5p* 的 mRNA 表达,减少炎症因子和  $\alpha$ -SMA 的释放,上调 MGAT3 和 E-cadherin 的蛋白表达水平,减少细胞侵袭和迁移,以改善 HNEpC 炎症损伤和 EMT。

### 参考文献

- [1] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.

(下转第 149 页)

· 论 著 ·

# 头颈部CTA联合血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy在ACI患者颈动脉狭窄及病情中的应用价值

李晨晨<sup>1</sup> 刘辉<sup>1\*</sup> 刘念念<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探究头颈部CT血管成像(CTA)联合血清脂蛋白相关磷脂酶A<sub>2</sub>(Lp-PLA<sub>2</sub>)、同型半胱氨酸(Hcy)在急性脑梗死(ACI)患者颈动脉狭窄程度及病情中的应用价值。**方法** 选择2021年2月至2024年2月南京市栖霞区医院收治的173例ACI患者为ACI组,选择同期120名健康体检者作为对照组。比较ACI组与对照组、ACI组不同颈动脉狭窄程度及不同病情严重程度患者血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平。比较CTA单独及与血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平联合对颈动脉狭窄程度的检出率。采用Spearman相关性分析血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平与NIHSS评分的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平对重度ACI患者的预测价值。**结果** ACI组血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同颈动脉狭窄程度血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平比较,狭窄重度组>狭窄中度组>狭窄轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CTA联合血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平在中度狭窄及总狭窄检出率方面效果较好( $P<0.05$ )。不同病情严重程度血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平比较,重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平与NIHSS评分呈正相关( $r_s=0.568, 0.615, P<0.05$ )。血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平联合预测ACI患者的AUC高于Lp-PLA<sub>2</sub>单独预测的AUC( $Z=2.858, P=0.004$ ),高于Hcy单独预测的AUC( $Z=2.565, P=0.010$ )。**结论** ACI患者血清Lp-PLA<sub>2</sub>、Hcy水平升高,与头颈部CTA联合检测能提升颈动脉狭窄检出率,联合检测对重度ACI患者的预测价值较好。

**【关键词】** 头颈部CT血管成像; 脂蛋白相关磷脂酶A<sub>2</sub>; 同型半胱氨酸; 急性脑梗死

## Application value of head and neck CTA combined with serum Lp-PLA<sub>2</sub> and Hcy in assessing the degree of carotid artery stenosis and condition in patients with acute cerebral infarction

LI Chenchen<sup>1</sup>, LIU Hui<sup>1\*</sup>, LIU Niannian<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Qixia District Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the value of head and neck CT angiography (CTA) combined with serum lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) and homocysteine (Hcy) in the degree of carotid artery stenosis and condition of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 173 patients with ACI admitted to Qixia District Hospital in Nanjing from February 2021 to February 2024 were selected to be included in the ACI group, and 120 healthy medical checkups during the same period were selected as the control group. Comparison of serum Lp-PLA<sub>2</sub> and Hcy levels in patients with different degrees of carotid artery stenosis and different severity of disease in both the ACI group and the control group. Comparison of CTA alone and in combination with serum Lp-PLA<sub>2</sub> and Hcy levels for detection of carotid artery stenosis extent was performed. The study also analyze the correlation between serum levels of Lp-PLA<sub>2</sub> and Hcy with NIHSS scores using Spearman's correlation analysis. Additionally, it assess the predictive value of serum Lp-PLA<sub>2</sub> and Hcy lev-

基金项目:南京医科大学科技发展基金-一般项目(NMUB 20210049)

作者单位:1. 南京市栖霞区医院神经内科,江苏,南京 210000

2. 南京医科大学第四附属医院心血管内科,江苏,南京 210000

\*通信作者:刘辉, E-mail: 33996530@qq.com

els in patients with severe ACI by the constructing receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The serum Lp-PLA2 and Hcy levels were higher in the ACI group than in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparison of serum Lp-PLA2 and Hcy levels in different degrees of carotid artery stenosis, severe stenosis group>moderate stenosis group>mild stenosis group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). CTA combined with serum Lp-PLA2 and Hcy levels was more effective in detecting moderate stenosis and total stenosis rates ( $P<0.05$ ). Comparison of serum Lp-PLA2 and Hcy levels in different disease severity, severe group>moderate group>mild group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum Lp-PLA2, Hcy levels positively correlated with NIHSS scores ( $r_s=0.568, 0.615, P<0.05$ ). The combination of serum Lp-PLA2 and Hcy levels predicted a higher AUC in patients with ACI than did Lp-PLA2 alone ( $Z=2.858, P=0.004$ ) and than Hcy alone ( $Z=2.565, P=0.010$ ). **Conclusion** Serum Lp-PLA2 and Hcy levels are elevated in patients with ACI, and combined testing with head and neck CTA enhances the detection rate of carotid artery stenosis, and the combined test also has a better predictive value in patients with severe ACI.

**[KEY WORDS]** Head and neck CT angiography; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Homocysteine; Acute cerebral infarction

急性脑梗死(Acute cerebral infarct, ACI)是脑卒中的常见类型,可对患者多项系统功能造成影响。ACI狭窄程度与患者的治疗方式及预后相关<sup>[1]</sup>。准确判断颈动脉狭窄情况,早期评估患者病情有助于辅助临床更好地开展治疗。

数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, DSA)是血管狭窄诊断的金标准,但因其费用高、有创性而在临床实践中受限<sup>[2]</sup>。头颈部CT血管成像(CT angiography, CTA)是一种无创的判断血管狭窄的方式,但其易受空间分辨率和容积效应的影响,且较易受颅骨干扰容易导致误诊及漏诊<sup>[3]</sup>。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种新型炎症介质,其可作为预测ACI预后的生物标志物<sup>[4]</sup>。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是含硫氨基酸,在ACI患者血清中水平上调,是脑动脉狭窄的影响因素<sup>[5]</sup>。本研究对头颈部CTA联合血清Lp-PLA2、Hcy水平在ACI患者颈动脉狭窄程度及病情评估中的价值进行分析,以期能够辅助临床评估患者病情。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2021年2月至2024年2月南京市栖霞区医院收治的173例ACI患者为ACI组。纳入标准:①经过头颅MRI或者头颅CT确诊;②初次发病;③符合《中国脑血管病防治指南》<sup>[6]</sup>中ACI的诊断标准;④临床资料完整。排除标准:①免疫系统障碍;②严重的感染性疾病;③心肺或肝肾功能不全;④恶性肿瘤;⑤非颈动脉狭窄导致的急性脑梗死。另选取同期本院体检中心120名健康体检志

愿者为对照组。本院医学伦理委员会已批准本研究,受检者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有受检者的一般资料,包括年龄、性别、居住地、受教育程度、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等。

#### 1.2.2 颈动脉狭窄程度评估及分组<sup>[7]</sup>

对患者进行数字减影血管造影(DSA)检查,局部麻醉后进行股动脉或桡动脉穿刺,注入造影剂,观察患者颈部以及颅内的血管显影判断颈动脉狭窄。(狭窄临近正常动脉管腔内径-狭窄处残留管腔内径)/狭窄临近正常动脉管腔内径 $\times 100\%$ =直径狭窄率。比率在1%~49%为轻度狭窄,比率在50%~69%为中度狭窄,比率在70%~100%为重度狭窄。

#### 1.2.3 病情严重程度评估及分组<sup>[8]</sup>

依据美国国立卫生院神经功能缺陷(NIH Stroke Scale, NIHSS)评分对患者病情严重程度进行评估,评分 $\leq 5$ 分为轻度组(42例),评分5~15分为中度组(55例),评分 $> 15$ 分为重度组(76例)。

#### 1.2.4 CTA检测方法

头颈部CTA(Ingenuity CT, 飞利浦公司)检查,患者仰卧,扫描范围包括颅顶及主动脉弓下(2~3 cm),扫描仪螺距为11 mm,层厚为5 mm,对患者进行含碘造影剂注射,同时注射氯化钠注射液(0.9%, 20 mL),双盲法对扫描结果进行分析确认。

#### 1.2.5 血清Lp-PLA2、Hcy水平检测

入院后采集所有患者的静脉血(对照组在体



检日当天采集)3 mL置于试管中,采用L2-4K台式离心机(湖南可成仪器设备有限公司)对样本进行离心(2 500 r/min, 10 min,离心半径10 cm),收集血清置于冰箱(DW-YW196A,上海恒勤仪器设备有限公司)保存待用。

采用酶联免疫吸附法检测Lp-PLA2(艾博抗贸易有限公司,ab235643)水平,直接化学发光法检测Hcy(美国西门子医学诊断股份有限公司,10995607)水平。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件包处理数据,计数资料通过 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验,组内两两比较采用 $SNK-q$ 检验,采用Spearman相关性分析血清Lp-PLA2、Hcy水平与NIHSS评分的相关性,绘制受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线,评估血清Lp-PLA2、Hcy水平单一及联合检测对重度ACI患者的预测效能,采用Delong检验比较联合与单独诊断的曲线下面积(Area Under Curve, AUC), $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及血清Lp-PLA2、Hcy水平比较

两组的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),ACI组患者血清Lp-PLA2、Hcy水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同颈动脉狭窄程度血清Lp-PLA2、Hcy水平比较

不同颈动脉狭窄程度血清Lp-PLA2、Hcy水平比较,狭窄重度组>狭窄中度组>狭窄轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 CTA单独及与血清Lp-PLA2、Hcy水平联合对颈动脉狭窄程度的检出率

CTA联合血清Lp-PLA2、Hcy水平在狭窄中度组及总检出率方面显著高于CTA单独的检出率( $P<0.05$ )。见表3。

表1 两组一般资料及血清Lp-PLA2、Hcy水平比较

| [( $\bar{x} \pm s$ ), $n(\%)$ ] |                     |                    |              |        |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|--------|
| 指标                              | ACI组<br>( $n=173$ ) | 对照组<br>( $n=120$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值  |
| 年龄                              | 63.85 $\pm$ 2.62    | 64.06 $\pm$ 2.87   | 0.649        | 0.517  |
| 性别                              |                     |                    | 0.013        | 0.909  |
| 男                               | 92(53.18)           | 63(52.50)          |              |        |
| 女                               | 81(46.82)           | 57(47.50)          |              |        |
| 居住地                             |                     |                    | 0.016        | 0.900  |
| 城市                              | 95(54.91)           | 65(54.17)          |              |        |
| 农村                              | 78(45.09)           | 55(45.83)          |              |        |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )       | 22.15 $\pm$ 1.34    | 22.34 $\pm$ 1.28   | 1.215        | 0.225  |
| 受教育程度                           |                     |                    | 0.500        | 0.479  |
| 初中及以上                           | 88(50.87)           | 56(46.67)          |              |        |
| 初中以下                            | 85(49.13)           | 64(53.33)          |              |        |
| 吸烟史                             |                     |                    | 0.414        | 0.520  |
| 是                               | 90(52.02)           | 67(55.83)          |              |        |
| 否                               | 83(47.98)           | 53(44.17)          |              |        |
| 饮酒史                             |                     |                    | 0.349        | 0.555  |
| 是                               | 94(54.34)           | 61(50.83)          |              |        |
| 否                               | 79(45.66)           | 59(49.17)          |              |        |
| 高血压                             |                     |                    | 3.121        | 0.077  |
| 是                               | 96(55.49)           | 54(45.00)          |              |        |
| 否                               | 77(44.51)           | 66(55.00)          |              |        |
| 糖尿病                             |                     |                    | 0.553        | 0.457  |
| 是                               | 44(25.43)           | 26(21.67)          |              |        |
| 否                               | 129(74.57)          | 94(78.33)          |              |        |
| 甘油三酯(ng/mL)                     | 1.41 $\pm$ 0.54     | 1.36 $\pm$ 0.42    | 0.851        | 0.395  |
| 总胆固醇(ng/mL)                     | 4.36 $\pm$ 1.21     | 4.48 $\pm$ 1.17    | 0.846        | 0.398  |
| 高密度脂蛋白胆固醇(ng/mL)                | 1.17 $\pm$ 0.35     | 1.15 $\pm$ 0.21    | 0.560        | 0.576  |
| 低密度脂蛋白胆固醇(ng/mL)                | 2.76 $\pm$ 0.62     | 2.68 $\pm$ 0.64    | 1.072        | 0.285  |
| Lp-PLA2(ng/mL)                  | 186.54 $\pm$ 45.36  | 85.63 $\pm$ 13.35  | 23.658       | <0.001 |
| Hcy( $\mu$ mol/L)               | 22.05 $\pm$ 2.38    | 15.94 $\pm$ 1.62   | 24.460       | <0.001 |

表2 不同颈动脉狭窄程度血清Lp-PLA2、Hcy水平比较

| [( $\bar{x} \pm s$ ) |     |                                  |                                |
|----------------------|-----|----------------------------------|--------------------------------|
| 指标                   | $n$ | Lp-PLA2(ng/mL)                   | Hcy( $\mu$ mol/L)              |
| 狭窄重度组                | 47  | 229.36 $\pm$ 56.67 <sup>ab</sup> | 26.18 $\pm$ 2.87 <sup>ab</sup> |
| 狭窄中度组                | 85  | 188.81 $\pm$ 45.32 <sup>a</sup>  | 21.93 $\pm$ 2.41 <sup>a</sup>  |
| 狭窄轻度组                | 41  | 132.76 $\pm$ 32.46               | 17.57 $\pm$ 1.74               |
| $F$ 值                |     | 48.129                           | 139.887                        |
| $P$ 值                |     | <0.001                           | <0.001                         |

注:与狭窄轻度组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与狭窄中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 不同病情严重程度血清Lp-PLA2、Hcy水平比较

不同病情严重程度血清Lp-PLA2、Hcy水平比较,重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表3 CTA单独及与血清Lp-PLA2、Hcy水平联合对颈动脉狭窄程度的检出率 [ $n(\%)$ ]

| 指标              | 狭窄重度组        | 狭窄中度组        | 狭窄轻度组        | 合计             |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| CTA             | 63.83(30/47) | 84.71(72/85) | 85.37(35/41) | 79.19(137/173) |
| CTA+Lp-PLA2+Hcy | 76.60(36/47) | 94.12(80/85) | 95.12(39/41) | 89.60(155/173) |
| $\chi^2$ 值      |              |              |              | 7.110          |
| $P$ 值           |              |              |              | 0.008          |

表4 不同病情严重程度血清 Lp-PLA2、Hcy 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 分组  | n  | Lp-PLA2 (ng/mL)                  | Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )      |
|-----|----|----------------------------------|--------------------------------|
| 重度组 | 76 | 220.88 $\pm$ 52.12 <sup>ab</sup> | 24.11 $\pm$ 2.83 <sup>ab</sup> |
| 中度组 | 55 | 178.83 $\pm$ 45.31 <sup>a</sup>  | 22.17 $\pm$ 2.18 <sup>a</sup>  |
| 轻度组 | 42 | 134.48 $\pm$ 33.21               | 18.15 $\pm$ 1.81               |
| F 值 |    | 48.834                           | 82.472                         |
| P 值 |    | <0.001                           | <0.001                         |

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

## 2.5 血清 Lp-PLA2、Hcy 水平与 NIHSS 评分的相关性

相关性分析显示,ACI 组患者血清 Lp-PLA2、Hcy 水平与 NIHSS 评分呈正相关( $r_s=0.568, 0.615$ ,  $P<0.05$ )。

表5 血清 Lp-PLA2、Hcy 水平对重度 ACI 患者的预测价值

| 指标          | AUC   | 最佳截断值                    | 敏感度   | 特异度   | 95%CI       | 约登指数  |
|-------------|-------|--------------------------|-------|-------|-------------|-------|
| Lp-PLA2     | 0.836 | 189.891 ng/mL            | 0.855 | 0.784 | 0.772~0.888 | 0.639 |
| Hcy         | 0.866 | 23.093 $\mu\text{mol/L}$ | 0.842 | 0.804 | 0.806~0.913 | 0.646 |
| Lp-PLA2+Hcy | 0.921 |                          | 0.829 | 0.918 | 0.870~0.956 | 0.746 |

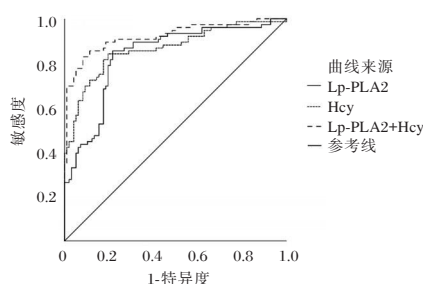


图2 ROC 曲线

颈部血管病变的重要影像学方法,能够辅助临床评估血管狭窄,但其检测效果受耐受性的干扰<sup>[9]</sup>。本研究对 CTA 联合血清 Lp-PLA2、Hcy 水平在 ACI 患者的颈动脉狭窄及病情评估中的应用价值进行探究分析,以期临床评估患者狭窄程度及病情提供参考。

Lp-PLA2 主要来源于动脉硬化斑块中的炎症细胞,其促进动脉粥样硬化的途径与促炎产物的产生及内皮功能障碍有关,与血管狭窄密切相关<sup>[10]</sup>。颈动脉狭窄患者血清 Lp-PLA2 水平高于无狭窄患者,其水平与狭窄程度及受累程度正相关,能够预测脑血管事件发生<sup>[11]</sup>。朱亚芹等<sup>[12]</sup>研究发现,Lp-PLA2 水平与老年 ACI 患者颈动脉粥样硬化斑块相关,能够通过调节炎症因子表达促进动脉粥样硬化发生。本研究中,ACI 患者血清 Lp-PLA2 水平高于对照组,狭窄程度越严重水平越高,与 Zhang 等<sup>[11]</sup>及朱亚芹等<sup>[12]</sup>研究结果一致,表明 Lp-PLA2 可能参与了 ACI 患者颈动脉狭窄的发展

## 2.6 血清 Lp-PLA2、Hcy 水平对重度 ACI 患者的预测价值

血清 Lp-PLA2、Hcy 水平联合预测 ACI 患者的 AUC 高于 Lp-PLA2 单独预测的 AUC ( $Z=2.858$ ,  $P=0.004$ ),高于 Hcy 单独预测的 AUC ( $Z=2.565$ ,  $P=0.010$ )。见表 5、图 1。

## 3 讨论

ACI 是常见的卒中类型,致残率以及复发率较高。ACI 的发生发展过程中常伴随颈动脉狭窄,不同狭窄程度患者的预后不同。CTA 是诊断头

过程。进一步分析发现,病情越严重 Lp-PLA2 水平越高,推测 Lp-PLA2 可能是通过调节炎症因子的表达参与颈动脉狭窄及 ACI 病情发展的过程。

Hcy 作为氨基酸的代谢产物,其水平上调与血管疾病的风险增加相关,是脑梗死发生的危险因素<sup>[13]</sup>。研究显示<sup>[14]</sup>,Hcy 水平升高与 ACI 的发病相关,是脑血管疾病发生的危险因素。Hcy 能够激活炎症反应及氧化应激反应,损伤血管内皮细胞,其水平上调会引发机体纤溶失衡,破坏凝血系统,促进粥样硬化形成<sup>[15]</sup>。本研究发现,ACI 患者血清 Hcy 水平较对照组高,且其水平与狭窄程度及病情程度有关,与 Li 等<sup>[14]</sup>研究结果一致,表明 Hcy 可能与 ACI 患者颈动脉狭窄发展及疾病发展均相关,推测 Hcy 可能是通过激活 ACI 患者体内的氧化应激反应及炎症反应加剧颈动脉狭窄及病情。

在本研究中,CTA 联合血清 Lp-PLA2、Hcy 水平检测能够提升 ACI 患者颈动脉狭窄的检出率,可用于辅助提升临床判断患者狭窄程度的准确性。NIHSS 评分与大脑动脉狭窄程度及脑梗死面积正相关,本研究发现,血清 Lp-PLA2、Hcy 水平与 NIHSS 评分正相关,提示血清 Lp-PLA2、Hcy 水平可能与大脑动脉狭窄程度及脑梗死面积有关。ROC 曲线分析显示,血清 Lp-PLA2、Hcy 水平联合检测对重度 ACI 患者的预测价值较好。

综上所述,ACI 患者血清 Lp-PLA2、Hcy 水平升高,与头颈部 CTA 联合检测能提升颈动脉狭窄检出率,联合检测对重度 ACI 患者的预测价值较好。

## 参考文献

- [1] Ravikanth R. Relevance of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Morphology in the Risk Assessment of Patients with Acute Ischemic Cerebral Infarcts: A Case-Control Study of Large Series from a Single Center[J]. J Med Ultrasound, 2019, 28(1):29-34.
- [2] Kobayashi Y, Morizumi T, Okumura G, et al. Visualization of thrombus using iterative reconstruction and maximum intensity projection of thin-slice CT images[J]. Neuroradiology, 2022, 64(12):2373-2379.
- [3] 迟宝权, 刘亚静, 崔雷雷, 等. VCTDSA、CTA 及 MRA 评价后循环脑梗死椎动脉狭窄的效能对比[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4):794-797.
- [4] Yan P, Cao J, Zhou Y, et al. Serum levels of sLOX-1 and Lp-PLA2 can predict the prognosis of acute cerebral infarction with a high specificity[J]. Physiol Rep, 2022, 10(1):15160-15161.
- [5] 孟庆林, 于紫涵, 杨玲, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白与急性脑梗死患者脑动脉狭窄严重程度的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(6):423-426.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2):136-144.
- [7] 黄红, 谢懿漫. 颈部血管超声联合经颅多普勒超声在老年急性脑梗死患者颈动脉狭窄评估中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9):2084-2087.
- [8] 沈丽萍, 杨江胜, 刘东柏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 1(11):1131-1135.
- [9] 汪宁, 彭兆快. 脑梗死老年患者经颅多普勒超声及颈动脉超声血管检测[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12):2844-2847.
- [10] Hua M, Chen WY, Wang LH, et al. The value of serum Lp-PLA2 combined with MPO in the diagnosis of cerebral infarction caused by large artery atherosclerosis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023, 232(1):107899-107900.
- [11] Zhang F, Guo J, Yang F, et al. Lp-PLA2 evaluates the severity of carotid artery stenosis and predicts the occurrence of cerebrovascular events in high stroke-risk populations[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(3):23691-23692.
- [12] 朱亚芹, 张延红, 任晓兰, 等. 血清 Lp(a)、Lp-PLA2 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12):2875-2878.
- [13] Cao L, Guo Y, Zhu Z. Effects of hyperhomocysteinemia on ischemic cerebral small vessel disease and analysis of inflammatory mechanisms[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(4):362-369.
- [14] Li WL, Sang H, Xu X, et al. The correlation study on homocysteine, blood lipids and blood glucose levels in patients with cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5):5659-5664.
- [15] 金兆维, 马飞龙, 张丹丹, 等. CTA 评估缺血性脑卒中合并 T2DM 患者颈动脉斑块特征与血 Hcy、Cys-C、ApoA1 及 UA 的相关性[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(5):1226-1230.
- [2] Zhang W, Zhang T, Yan Y, et al. Exosomal miR-22-3p Derived from Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Regulates Vascular Permeability by Targeting VE-Cadherin[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020(11):1237678.
- [3] 蔺婷, 熊静, 兰超, 等. 网络药理学结合体内实验研究藿香-龙胆草药对治疗鼻窦炎的机制[J]. 中医药导报, 2023, 29(11):42-49.
- [4] 熊静, 周振峰, 吴婷. 龙胆通窍丸对湿热型慢性鼻窦炎抗炎效应的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(12):34-36.
- [5] 胡钰洁, 吴迪, 黄燕华, 等. 外周血 Circ\_0070934/miR-199a-5p/MGAT3 作为生物标志物在过敏性鼻炎-哮喘综合征中的诊断价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(9):1279-1286.
- [6] 于鹏杰, 才保加, 朱生茂, 等. LINC00662 通过调控 miR-199a-5p/MAP3K1 通路对胃癌侵袭、转移的影响[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(10):890-897.
- [7] Ding Z, Xiao X, Fan L, et al. Circ\_0070934 promotes MGAT3 expression and inhibits epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells by sponging miR-199a-5p[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2024, 20(1):23.
- [8] 郑英松, 熊国锋, 林敏. 黄芪多糖调控 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B 通路减轻脂多糖诱导鼻黏膜上皮细胞炎症损伤的实验研究[J]. 中国现代医生, 2023, 61(25):105-109.
- [9] 张星, 王震, 雷莉. 慢性鼻-鼻窦炎患者嗅觉障碍患病情况及其影响因素[J]. 华南预防医学, 2020, 46(1):14-17.
- [10] 冷韦韦. 成人慢性鼻窦炎患者睡眠障碍相关影响因素分析[D]. 遵义:遵义医科大学, 2023.
- [11] 马艳丽, 陈付华, 麻宁, 等. EOS-CRSwNP 与 Neu-CRSwNP 鼻粘膜组织 IL-13、血清 tIgE、外周血 EO% 和临床评分的比较及相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(6):765-768.
- [12] 吴向东. 孟鲁司特联合布地奈德对变应性鼻炎患者血清 IL-4、IL-13 炎症反应的影响及临床效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(05):150-151.
- [13] 胡钰洁. Circ\_0070934/miR-199a-5p/MGAT3 作为生物标志物在 CARAS 中的诊断价值[D]. 大连:大连医科大学, 2022.
- [14] 王忠巧, 高妍, 司峰志. 微小 RNA-155-5p 通过靶向组蛋白去乙酰化酶 1 调控鼻黏膜上皮细胞上皮间质转化的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(21):14-19.
- [15] Xia Y, Wang H, Yin J. The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(10):1029-1039.
- [16] 庄海容, 吴子东, 陈雪红, 等. miR-34a-5p 对 ARPE-19 细胞 TGF- $\beta$ /Smad 通路相关蛋白表达及细胞增殖、迁移和上皮-间质转化的影响[J]. 眼科新进展, 2022, 42(9):690-694.

(上接第 144 页)



## 伴腹型肥胖的2型糖尿病患者血清 *miR-552-3p*、LXR $\alpha$ 水平及与糖脂代谢的相关性

张文娟\* 宋茜茜 姚明言 李瑞雪 郭淑芹 李志红 尹飞

**【摘要】目的** 探讨伴腹型肥胖的2型糖尿病患者血清微小核糖核酸-552-3p(*miR-552-3p*)、肝X受体 $\alpha$ (LXR $\alpha$ )水平及与糖脂代谢的相关性。**方法** 选取2019年1月至2021年1月保定市第一中心医院收治的105例2型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象,并以男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 85$  cm为切点将其分入T2DM组( $n=44$ )和T2DM腹型肥胖组( $n=61$ ),检测并对比两组的血清*miR-552-3p*、LXR $\alpha$ 水平。采用Pearson相关分析探讨T2DM患者血清*miR-552-3p*、LXR $\alpha$ 水平与糖脂代谢的关系,采用多因素Logistic逐步回归分析T2DM患者腹型肥胖的影响因素。**结果** T2DM腹型肥胖组患者血清*miR-552-3p*水平低于T2DM组患者,LXR $\alpha$ 水平高于T2DM组患者( $P<0.05$ );T2DM腹型肥胖组患者血清TC、TG、FPG、LDL-C水平高于T2DM组患者,FINS、HDL-C低于T2DM组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM患者血清*miR-552-3p*与FINS、HDL-C均呈正相关( $P$ 均 $<0.05$ ),血清*miR-552-3p*与TC、TG、FPG、LDL-C均呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ );T2DM患者血清LXR $\alpha$ 与FINS、HDL-C均呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ ),血清LXR $\alpha$ 与TC、TG、FPG、LDL-C均呈正相关( $P$ 均 $<0.05$ )。T2DM腹型肥胖组患者年龄 $\geq 45$ 岁、男性、高盐高油饮食习惯比例高于T2DM组患者( $P<0.05$ )。多因素回归分析显示:年龄、性别、高盐高油饮食习惯、*miR-552-3p*、LXR $\alpha$ 是T2DM患者腹型肥胖的影响因素( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 伴腹型肥胖的2型糖尿病患者的血清*miR-552-3p*表达降低、LXR $\alpha$ 水平升高,并与糖脂代谢指标相关,是T2DM患者腹型肥胖的影响因素。

**【关键词】** 2型糖尿病;腹型肥胖;糖脂代谢;微小核糖核酸-552-3p;肝X受体 $\alpha$

### Serum levels of *miR-552-3p*, LXR $\alpha$ and their correlation with glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with abdominal obesity

ZHANG Wenjuan\*, SONG Qianqian, YAO Mingyan, LI Ruixue, GUO Shuqin, LI Zhihong, YIN Fei  
(Endocrinology Department of Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the relationship between serum *microRNA-552-3p* (*miR-552-3p*) and liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) levels and glycolipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity. **Methods** 105 patients with type 2 diabetes (T2DM) who were admitted to the First Central Hospital of Baoding from January 2019 to January 2021 were selected as the study subjects. They were divided into two groups: the T2DM group ( $n=44$ ) and the T2DM abdominal obesity group ( $n=61$ ) with waist circumferences  $\geq 90$  cm in males and  $\geq 85$  cm in females as the dividing point. The serum levels of *miR-552-3p* and LXR $\alpha$  were measured and compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to investigate the relationship between serum levels of *miR-552-3p* and LXR $\alpha$  and glucose and lipid metabolism in T2DM patients, and multi-factor logistic stepwise regression was used to analyze the factors influencing abdominal obesity in T2DM patients. **Results** The serum *miR-552-3p* level in the T2DM abdominal obesity group was lower than that in the T2DM group, and the serum LXR $\alpha$  level was higher than that in the T2DM group ( $P<0.05$ ). Serum levels of TC, TG, FPG, and LDL-C in the abdominal obesity group were higher than those in the T2DM group, while FINS and HDL-C were lower than those in the T2DM group ( $P<0.05$ ). Serum *miR-552-3p* in

基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2021055)

作者单位:保定市第一中心医院内分泌科,河北,保定 071000

\*通信作者:张文娟, E-mail: zzzwenjuan@163.com

T2DM patients was positively correlated with FINS and HDL-C ( $P<0.05$ ). Serum *miR-552-3p* was negatively correlated with TC, TG, FPG, and LDL-C ( $P<0.05$ ). Serum LXR $\alpha$  was negatively correlated with FINS and HDL-C in T2DM patients ( $P<0.05$ ), and positively correlated with TC, TG, FPG and LDL-C ( $P<0.05$ ). The number of overweight individuals, those with fatty liver and high-salt and high-oil eating habits in the T2DM abdominal obesity group was higher than that in the T2DM group ( $P<0.05$ ). Overweight, fatty liver, high salt and high oil diet, *miR-552-3p* and LXR $\alpha$  were influential factors of abdominal obesity in T2DM patients (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of *miR-552-3p* and the level of LXR $\alpha$  in the serum of T2DM patients with abdominal obesity are decreased. These factors are related to the indexes of glucose and lipid metabolism, and are influencing factors of abdominal obesity in T2DM patients.

**[KEY WORDS]** Type 2 diabetes mellitus; Abdominal obesity; Glycolipid metabolism; Micribonucleic acid -552-3p; Liver X receptor alpha

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗导致血糖水平过高的一种慢性代谢性疾病,通常伴有炎症反应和脂质代谢障碍<sup>[1]</sup>。据有关统计<sup>[2]</sup>,我国成人糖尿病患者人数高达1.14亿,位居世界第一。T2DM病因复杂,研究表明<sup>[3]</sup>,腹部肥胖与胰岛素抵抗、炎症和脂质代谢紊乱有关,是T2DM的关键风险因素之一。微小RNA(microRNA, miRNA)在调控基因表达与细胞代谢过程中起着重要作用,其中微小核糖核酸-552-3p(*miR-552-3p*)参与了脂质合成、分解和胰岛素信号转导等多种代谢途径<sup>[4]</sup>。相关研究表明<sup>[5]</sup>,*miR-552-3p*可通过调控肝X受体 $\alpha$ (Liver X receptor alpha, LXR $\alpha$ )的转录活性,改善小鼠模型中糖脂代谢的异常。LXR $\alpha$ 是细胞核受体家族的重要成员,在调节胆固醇、脂质代谢和炎症反应方面发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。作为一种核受体,LXR $\alpha$ 能对内源性代谢物做出应答,并通过转录调控影响多种基因的表达,参与控制糖脂代谢平衡和能量同化<sup>[6]</sup>。本研究旨在阐明血清*miR-552-3p*和LXR $\alpha$ 水平与糖脂代谢的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月保定市第一中心医院收治的105例T2DM患者作为研究对象,其中男性72例,女性33例;年龄平均(50.19 $\pm$ 7.32)岁。以男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 85$  cm为切点分别将其分别分入T2DM组( $n=44$ )和T2DM腹型肥胖组( $n=61$ )。纳入标准:①所有入选T2DM患者诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[7]</sup>中的诊断标准;②T2DM腹型肥胖组男性腰围 $\geq 90$  cm,女性腰围 $\geq 85$  cm<sup>[8]</sup>;③1年内确诊T2DM,且未口服降糖

药或接受胰岛素治疗;④患者及家属均知情同意,本院医学伦理委员已对本研究审核批准。排除标准:①严重肝肾功能衰竭者;②合并其他自身免疫性疾病、恶性肿瘤者;③1型糖尿病;④计划怀孕或处于妊娠期、哺乳期者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集所有患者的临床资料信息,包括:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、居住地、糖尿病家族史、高盐高油饮食习惯例数。

#### 1.2.2 血清*miR-552-3p*、LXR $\alpha$ 水平检测

患者入院24 h内,于清晨空腹抽取5 mL静脉血,离心后分离血清,置于-20℃冰箱中待检。使用RNA提取试剂盒和TRIzol裂解抽提法提取法提取总RNA,在确定纯度和完整性后,使用Fermentas逆转录试剂盒进行逆转录。反应条件:15℃ 30 min,45℃ 30 min,86℃ 5 min。采用实时荧光定量PCR仪检测所有研究对象血清*miR-552-3p*水平。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算*miR-552-3p*的相对表达量(以GAPDH作为内对照)。*miR-552-3p*上游引物:5'-GTGGAGGAGCTCTTCAGGGA-3',下游引物:5'-AGGCACCCATGGAGAAGA-3';采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清LXR $\alpha$ 含量(试剂盒:上海江莱生物科技有限公司)。

#### 1.2.3 糖脂代谢指标检测

采用全自动生化分析仪(济南欧莱博科学仪器有限公司)检测所有患者总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG)水平、空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组比较行  $t$  检验;计数资料  $n(\%)$  表示,两组间比较行  $\chi^2$  检验,相关性分析采用 Pearson 相关法;采用二分类 Logistic 逐步回归分析( $\alpha_{入}=0.05$ 、 $\alpha_{出}=0.10$ )探讨 T2DM 及腹型肥胖患者糖脂代谢指标水平的影响因素。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 $miR-552-3p$ 、 $LXR\alpha$ 水平比较

T2DM 腹型肥胖组患者血清  $miR-552-3p$  水平低于 T2DM 组患者, $LXR\alpha$  水平高于 T2DM 组患者( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清  $miR-552-3p$ 、 $LXR\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | $miR-552-3p$ (pg/mL) | $LXR\alpha$ ( $\mu$ g/mL) |
|------------|----------|----------------------|---------------------------|
| T2DM 腹型肥胖组 | 61       | 1.14±0.26            | 6.87±1.42                 |
| T2DM 组     | 44       | 5.39±1.17            | 2.54±0.37                 |
| <i>t</i> 值 |          | 27.493               | 19.725                    |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001               | <0.001                    |

### 2.2 两组糖脂代谢指标比较

T2DM 腹型肥胖组患者血清 TC、TG、FPG、LDL-C 水平高于 T2DM 组患者,FINS、HDL-C 低于 T2DM 组患者( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 T2DM 患者血清 $miR-552-3p$ 、 $LXR\alpha$ 与糖脂代谢指标的关系

T2DM 患者血清  $miR-552-3p$  与 FINS、HDL-C 均呈正相关,血清  $miR-552-3p$  与 TC、TG、FPG、LDL-C 均呈负相关( $P<0.05$ );T2DM 患者血清  $LXR\alpha$  与 FINS、HDL-C 均呈负相关,血清  $LXR\alpha$  与 TC、TG、FPG、LDL-C 均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响 T2DM 患者腹型肥胖的单因素分析

T2DM 腹型肥胖组患者年龄 $\geq 45$ 岁、男性、高盐高油饮食习惯比例高于 T2DM 组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.5 影响 T2DM 患者腹型肥胖的多因素分析

将研究对象腹型肥胖作为因变量(否=0、是=1),单因素分析有意义指标作为自变量进行多

表 3 血清  $miR-552-3p$ 、 $LXR\alpha$  与糖脂代谢指标的关系

| 指标    | 血清 $miR-552-3p$ |            | 血清 $LXR\alpha$ |            |
|-------|-----------------|------------|----------------|------------|
|       | <i>r</i> 值      | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值     | <i>P</i> 值 |
| TC    | -0.493          | <0.001     | 0.561          | <0.001     |
| TG    | -0.556          | <0.001     | 0.512          | <0.001     |
| FPG   | -0.417          | <0.001     | 0.479          | <0.001     |
| FINS  | 0.562           | <0.001     | -0.418         | <0.001     |
| HDL-C | 0.459           | <0.001     | -0.293         | <0.001     |
| LDL-C | -0.376          | <0.001     | 0.628          | <0.001     |

表 4 影响 T2DM 患者腹型肥胖的单因素分析 [ $n(\%)$ ]

| 指标       | T2DM 腹型肥胖组<br>( <i>n</i> =61) | T2DM 组<br>( <i>n</i> =44) | <i>t/\chi^2</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|----------|-------------------------------|---------------------------|-------------------|------------|
| 年龄(岁)    |                               |                           |                   |            |
| ≥45 岁    | 39(63.93)                     | 18(40.91)                 | 5.461             | 0.019      |
| <45 岁    | 22(36.07)                     | 26(59.09)                 |                   |            |
| 性别(男/女)  | 61(47/14)                     | 44(25/19)                 | 4.855             | 0.028      |
| 吸烟史      | 23(37.70)                     | 11(25.00)                 | 1.884             | 0.170      |
| 饮酒史      | 37(60.66)                     | 10(22.73)                 | 1.102             | 0.294      |
| 居住地      |                               |                           |                   |            |
| 城市       | 40(65.57)                     | 23(52.27)                 | 1.884             | 0.170      |
| 农村       | 21(34.43)                     | 21(47.73)                 |                   |            |
| 糖尿病家族史   | 28(45.90)                     | 13(29.55)                 | 2.873             | 0.090      |
| 高盐高油饮食习惯 |                               |                           |                   |            |
| 是        | 29(47.54)                     | 10(22.73)                 | 6.741             | 0.009      |
| 否        | 32(52.46)                     | 34(77.27)                 |                   |            |

注:高盐高油饮食分别指纳含 $\geq 800$  mg/100 g,脂肪含量 $\geq 20$  g/100 g 的食品。

因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄、性别、高盐高油饮食习惯、 $miR-552-3p$ 、 $LXR\alpha$  是 T2DM 患者腹型肥胖的影响因素(均  $P<0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

T2DM 是我国最常见的糖尿病类型,占有糖尿病病例的 90% 以上,严重影响着人民的生活质量和健康问题<sup>[9]</sup>。研究表明<sup>[10]</sup>,在预防慢性疾病时可综合患者的体重指数和腰围。T2DM 及腹型肥胖是亟待解决的重大公共卫生问题,而糖脂代谢的失衡是这些状况不可分割的一部分。

miRNA 调节着人类三分之一的基因,参与目标基因的转录调控,并通过切割和抑制蛋白质翻译,在细胞的生命历程和炎症免疫反应中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。研究表明<sup>[12]</sup>,microRNA 在体内糖脂代谢的

表 2 两组糖脂代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | TC(mmole/L) | TG(mmole/L) | FPG(mmole/L) | FINS(mU/L) | HDL-C(mmole/L) | LDL-C(mmole/L) |
|------------|----------|-------------|-------------|--------------|------------|----------------|----------------|
| T2DM 腹型肥胖组 | 61       | 6.24±0.35   | 5.24±1.03   | 5.54±0.63    | 8.23±2.51  | 1.13±0.13      | 3.62±0.39      |
| T2DM 组     | 44       | 5.95±0.47   | 1.36±0.19   | 4.67±0.49    | 13.74±3.17 | 1.96±0.18      | 2.74±0.35      |
| <i>t</i> 值 |          | 3.625       | 24.655      | 7.640        | 9.933      | 27.450         | 11.902         |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001      | <0.001      | <0.001       | <0.001     | <0.001         | <0.001         |



表5 影响T2DM患者腹型肥胖的多因素分析

| 变量           | 赋值             | 回归系数  | 标准误   | Wald $\chi^2$ | OR(95%CI)值          | P值     |
|--------------|----------------|-------|-------|---------------|---------------------|--------|
| 年龄           | <45岁=0, ≥45岁=1 | 1.054 | 0.351 | 9.017         |                     | 0.003  |
| 性别           | 女=0, 男=1       | 1.273 | 0.436 | 8.525         | 3.572(1.520~8.394)  | 0.004  |
| 高盐高油饮食习惯     | 无=0, 有=1       | 1.182 | 0.368 | 10.317        | 3.261(1.585~6.708)  | 0.001  |
| miR-552-3p   | 高表达=0, 低表达=1   | 1.606 | 0.457 | 12.350        | 4.983(2.035~12.203) | <0.001 |
| LXR $\alpha$ | 低表达=0, 高表达=1   | 1.524 | 0.422 | 13.042        | 4.591(2.007~10.497) | <0.001 |

调控中发挥着复杂而重要的作用,调节 microRNA 的表达可以缓解糖脂代谢紊乱。*miR-552-3p* 是由 20~24 个核苷酸组成的小 ncRNA,作为血液中可测量的微小 RNA 之一,*miR-552-3p* 有可能通过影响相关代谢途径来调节能量平衡和胰岛素信号,参与 T2DM 的病理状态<sup>[13]</sup>。LXR 是细胞核受体系统超家族重要一员,其中 LXR $\alpha$  主要在肝组织中表达,参与脂质代谢,影响着血管内皮的生成和滋养细胞的增殖浸润<sup>[14]</sup>。Fan 等<sup>[15]</sup>研究表明,*miR-552-3p* 可抑制体外代谢基因表达,在体内对糖脂代谢产生有益影响,并通过调节细胞核内 LXR $\alpha$  和 FXR 的转录活性,改善糖脂代谢紊乱。本研究发现,T2DM 腹型肥胖组患者血清 *miR-552-3p* 水平低于 T2DM 组患者,LXR $\alpha$  水平高于 T2DM 组患者。探讨其原因,过多的脂肪,尤其是腹部脂肪,会增加餐前血浆游离脂肪酸的浓度,从而大大增加代谢综合征的可能性,高浓度的血浆脂肪酸在体内经过一系列反应后,会导致高血糖和高胰岛素血症,从而破坏葡萄糖耐受性,最终引发 T2DM<sup>[16]</sup>。LXR $\alpha$  调节患者体内尤其是肝脏中的胆固醇代谢和脂质生成,其激活或抑制不仅影响肝内胆固醇和脂质的合成,还可能通过影响胰岛素敏感性和抗炎信号通路间接调节全身糖脂代谢<sup>[17]</sup>。LXR $\alpha$  水平的升高可能会促进肝细胞中脂肪酸的合成和积累,从而引发 T2DM 和腹型患者的代谢问题<sup>[18]</sup>。范磊<sup>[19]</sup>的一项动物试验也表明,*miR-552-3p* 能通过 FXR 和 LXR $\alpha$  响应元件的结合,抑制 microRNA 调控基因表达,从而改善糖脂代谢紊乱小鼠模型的糖脂代谢。T2DM 和肥胖密切联系,T2DM 患者如果同时伴有腹部肥胖或体重持续增加,病情会出现加重趋势<sup>[20]</sup>。因此 T2DM 腹型肥胖患者 *miR-552-3p* 的表达可能低于普通 T2DM 患者,LXR $\alpha$  的表达则要高于普通 T2DM 患者。

T2DM 及腹型肥胖患者糖代谢异常的往往伴随着脂代谢异常,从而引起胰岛  $\beta$  细胞凋亡。本研究发现,T2DM 腹型肥胖组患者血清 TC、TG、FPG、LDL-C 水平高于 T2DM 组患者,FINS、HDL-C 低于 T2DM 组患者。且血清 *miR-552-3p* 与 FINS、

HDL-C 均呈正相关,与 TC、TG、FPG、LDL-C 均呈负相关;而血清 LXR $\alpha$  则相反。说明 T2DM 患者与糖脂代谢异常密切相关,其血清 *miR-552-3p*, LXR $\alpha$  与患者糖脂代谢密切相关。肥胖与糖脂代谢异常相互影响、相互促进,形成恶性循环并加重 T2DM 腹型肥胖患者病情。

综上所述,T2DM 腹型肥胖患者的血清 *miR-552-3p* 表达降低,LXR $\alpha$  水平升高,并与糖脂代谢指标相关,是 T2DM 患者腹型肥胖的影响因素。

## 参考文献

- [1] Zygogiannis K, Antonopoulos SI, Chatzikomninos I, et al. Diabetic Lumbosacral Radiculoplexus Neuropathy as an Early Onset Postoperative Complication After Posterior Lumbar Fixation and Decompression[J]. Cureus, 2022,14(11): 31625.
- [2] 魏成,王梦龙,徐瑶,等. 1990~2019 年中国人群 2 型糖尿病疾病负担及其危险因素分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023,15(6):657-661+666.
- [3] Zhu HT, Yu M, Hu H, et al. Factors associated with glyce-mic control in community-dwelling elderly individuals with type 2 diabetes mellitus in Zhejiang, China: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2019,19(1): 57.
- [4] Zhang SM, Shen C, Li J, et al. Identification of Hub Genes for Colorectal Cancer with Liver Metastasis Using miRNA-mRNA Network[J]. Dis Markers, 2023, 2023: 2295788.
- [5] Zhu Y, Chen X, Rao X, et al. Saikosaponin a ameliorates lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced liver injury via activating LXR $\alpha$ [J]. Int Immunopharmacol, 2019,72:131-137.
- [6] Zhu T, Corraze G, Plagnes-Juan E, et al. Cholesterol metabolism regulation mediated by SREBP-2, LXR $\alpha$  and miR-33a in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) both in vivo and in vitro[J]. PLoS One, 2020,15(2): 0223813.
- [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)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [8] Wen L, Chen C, Zhou KJ. Relationship between Abdominal Obesity and Insulin Resistance, Growth Hormone, and Insulin-like Growth Factor-1 in Individuals with Type 2 Diabetes[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand), 2022,68(12): 36-41.
- [9] 秦会敏,程华. 心外膜脂肪组织、缺血修饰白蛋白与腹型肥胖患者发生 ACS 的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13):2705-2709.

(下转第 158 页)

# RDW/Hb 比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效、预后的预测价值

王卉<sup>1</sup> 张革红<sup>2\*</sup> 相辉艳<sup>1</sup> 刘强<sup>1</sup> 张丽欣<sup>3</sup> 张玉洁<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨红细胞分布宽度(RDW)比率/血红蛋白(Hb)比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效、预后的预测价值。**方法** 选取2019年6月至2021年12月于山西医科大学第一临床医学院接受一线化疗方案治疗的120例晚期胃癌患者为研究组,根据疗效分为敏感组( $n=42$ )和不敏感组( $n=78$ );另选100名健康体检者作为对照组。比较研究组和对照组、敏感组和不敏感组RDW、Hb及RDW/Hb比值。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价RDW/Hb比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效的预测价值。采用Cox回归分析探讨晚期胃癌患者预后影响因素。**结果** 研究组RDW、RDW/Hb比值高于对照组,Hb低于对照组( $P<0.05$ )。不敏感组患者RDW、RDW/Hb比值高于敏感组,Hb低于敏感组( $P<0.05$ )。RDW、Hb及RDW/Hb比值预测晚期胃癌患者一线化疗疗效的AUC分别为0.731、0.847、0.922。根据RDW/Hb比值最佳截点值1.21将研究组分为高RDW/Hb比值组( $n=82$ )、低RDW/Hb比值组( $n=38$ )。生存分析表明,120例晚期胃癌患者中位生存时间11个月。与高RDW/Hb比值组相比,低RDW/Hb比值组晚期胃癌患者OS明显延长( $P<0.05$ )。多因素分析显示,化疗耐药、低分化、RDW/Hb比值 $\geq 1.21$ 是晚期胃癌患者预后的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** RDW/Hb比值在预测晚期胃癌患者一线化疗疗效及预后方面具有良好的临床价值。

**[关键词]** 红细胞分布宽度/血红蛋白比值;晚期胃癌;疗效;预后

## Prediction value of RDW/Hb ratio for first-line chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced gastric cancer

WANG Hui<sup>1</sup>, ZHANG Gehong<sup>2\*</sup>, XIANG Huiyan<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Lixin<sup>3</sup>, ZHANG Yujie<sup>4</sup>

(1. The First Clinical Medical college of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, China, 030000; 2. Department of General Oncology, the First Clinical Medical college of shanxi Medical University Taiyuan, Shanxi, China, 030000; 3. Department of Emergency; 4. Department of Clinical Laboratory, Changzhi People's Hospital, Changzhi, Shanxi, China, 046000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of RDW ratio/Hb ratio in predicting the efficacy and prognosis of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 120 patients with advanced gastric cancer (study group) who received first-line chemotherapy from June 2019 to December 2021 were selected and divided into a sensitive group ( $n=42$ ) and an insensitive group ( $n=78$ ) based on chemotherapy efficacy. Another 100 healthy subjects were chosen as the control group. The RDW, Hb, and RDW/Hb ratio were compared between the study group and the control group, as well as between the sensitive and insensitive groups. The predictive value of the RDW/Hb ratio for first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer was evaluated using ROC analysis. The prognostic factors in patients with advanced gastric cancer were investigated using Cox regression. **Results** The RDW and RDW/Hb ratio of the research group were higher than

基金项目:北京市希思科临床肿瘤学研究基金会(Y-Q201801-034)

作者单位:1.山西医科大学第一临床医学院,山西,太原 030000

2.山西医科大学第一临床医学院肿瘤综合科,山西,太原 030000

3.长治市人民医院急诊科,山西,长治 046000

4.长治市人民医院检验科,山西,长治 046000

\*通信作者:张革红, E-mail: lz188666@163.com

those of the control group, while Hb was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). The RDW and RDW/Hb ratio of patients in the insensitive group were higher than those in the sensitive group, while Hb was lower than that in the sensitive group ( $P<0.05$ ). The AUC values of RDW, Hb, and RDW/Hb ratio for predicting first-line chemotherapy efficacy in advanced gastric cancer patients were 0.731, 0.847, and 0.922, respectively. According to the optimal cut-off value of 1.21 for RDW/Hb ratio, the study group was divided into high RDW/Hb ratio group ( $n=82$ ) and a low RDW/Hb ratio group ( $n=38$ ). Survival analysis shows that the median survival time of 120 patients with advanced gastric cancer is 11 months. Compared with the high RDW/Hb ratio group, the low RDW/Hb ratio group showed significantly prolonged OS in advanced gastric cancer patients ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that chemotherapy resistance, low differentiation, and a RDW/Hb ratio  $\geq 1.21$  were prognostic factors for advanced gastric cancer patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The RDW/Hb ratio has good clinical value in predicting the efficacy of first-line chemotherapy and prognosis in patients with advanced gastric cancer.

**[KEY WORDS]** Red blood cell distribution width/hemoglobin ratio; Advanced gastric cancer; Curative effect; Prognosis

胃癌是临床常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率均处于各类肿瘤的前列<sup>[1]</sup>。根据病情的严重程度和扩散情况,胃癌可以分为早期、中期和晚期;其中,晚期胃癌是指肿瘤已侵及浆膜层、邻近器官或已发生远处转移,病情复杂多变<sup>[2]</sup>。化疗是临床晚期胃癌的一线治疗手段,也是延长患者生存期和提高生活质量的关键<sup>[3]</sup>。但实际应用中,不同患者对化疗的敏感性存在较大差异,易影响化疗疗效的评估及个体化治疗方案制定。因此,寻找能够早期预测化疗疗效及预后的生物学标志物尤为重要。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是用于描述红细胞体积差异的指标,该指标已被证明在多种恶性肿瘤的预后中具有重要的预测价值<sup>[4]</sup>。血红蛋白(hemoglobin, Hb)是反映血液中红细胞携氧能力的重要参数,能体现出患者自身贫血程度<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨 RDW/Hb 比值在晚期胃癌患者一线化疗疗效和预后预测中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年12月于山西医科大学第一临床医学院收治的120例晚期胃癌患者作为研究组,其中男性72例,女性48例;年龄38~72岁,平均年龄( $53.28\pm 11.53$ )岁;病理类型:腺癌91例,印戒细胞癌24例,其他5例;低度分化61例,中度分化32例,高度分化27例;肝转移33例,腹膜转移26例,淋巴结转移61例。纳入标准:①临床通过病理学以及影像学检查确诊为晚期胃癌,且符合晚期胃癌的相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②TNM分期为Ⅲ期(不可手术切除)或Ⅳ期;③美国东部

肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)<sup>[7]</sup>评分 $\leq 2$ 分;④均初次接受一线化疗方案治疗;⑤有可用于疗效评估的病灶。排除标准:①伴有其他恶性肿瘤患者;②临床资料不全者;③严重的心脑血管疾病患者;④近期有急性感染或慢性感染未控制者;⑤合并其他肿瘤;⑥存在严重的自身免疫性疾病或长期使用免疫抑制剂治疗者;⑦肝肾功能严重受损者;⑧对化疗药物存在禁忌证者。另选取100名同期于本院体检的健康志愿者作为对照组,其中男性54例,女性46例、年龄35~74岁,平均年龄( $53.75\pm 10.76$ )岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获伦理委员会批准,患者或家属已签署同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

所有患者接受含铂类、紫杉类或氟尿嘧啶类药物一线化疗方案进行治疗,具体化疗方案的选择参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南》<sup>[8]</sup>,患者至少接受一线化疗治疗2个周期。

#### 1.2.2 血清指标检测

所有研究者在开始一线化疗治疗前采集其清晨空腹状态下的外周静脉血样本5 mL。采用Sysmex XN-9000全自动血液分析仪检测,获取研究者RDW、HB水平,并计算RDW/Hb比值。

#### 1.2.3 化疗疗效评估

治疗结束时评定化疗疗效,且化疗疗效评估严格遵循实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1版本<sup>[9]</sup>。患者在首次化疗用药前进行影像学评估,于化疗周期结束后再次进行影像学评估用于疗效评价。化疗疗效分为以下几类:完全缓解(complete



remission, CR)表示所有靶病灶消失,且无新病灶出现,维持时间至少4周;部分缓解(partial remission, PR)表示靶病灶的总直径至少减少30%,无新病灶出现与非靶病灶显著恶化,维持时间至少4周;疾病进展(disease progression, PD)指靶病灶的总直径增加至少20%或出现新病灶;疾病稳定(stable disease, SD)介于PR和PD之间。CR和PR为化疗敏感,SD和PD为化疗不敏感。根据化疗疗效将研究组患者分为敏感组和不敏感组。

#### 1.2.4 随访及预后

随访周期为每三个月一次,随访2年,随访方式包括电话随访和门诊复查,截止日期为2023年12月31日。随访期间重点记录每位患者总生存期(Overall Survival, OS),OS是指患者从确诊到死亡或最后一次随访时间。

#### 1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以例数或百分比表示,行 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析RDW/Hb比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效的预测价值。采用Log-Rank检验和Kaplan-Meier曲线进行生存分析。采用多因素Cox回归分析探讨患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组RDW、Hb及RDW/Hb比值比较

研究组RDW、RDW/Hb比值高于对照组,Hb低于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组RDW、Hb及RDW/Hb比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | RDW(%)     | Hb(g/dL)   | RDW/Hb    |
|------------|----------|------------|------------|-----------|
| 对照组        | 100      | 12.27±0.81 | 14.29±1.35 | 0.86±0.22 |
| 研究组        | 120      | 14.64±1.43 | 11.77±0.74 | 1.24±0.14 |
| <i>t</i> 值 |          | 14.719     | 17.674     | 15.933    |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001     | <0.001     | <0.001    |

### 2.2 敏感组与不敏感组RDW、Hb及RDW/Hb比值比较

120例晚期胃癌患者一线化疗后CR 0例,PR 42例,SD 47例,PD 31例。按前述分组设计,PR 42例为敏感组,SD 47例和PD 31例为不敏感组。不敏感组RDW、RDW/Hb比值高于敏感组,Hb低于敏感组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 敏感组与不敏感组RDW、Hb及RDW/Hb比值比较

| ( $\bar{x} \pm s$ ) |          |            |            |           |
|---------------------|----------|------------|------------|-----------|
| 组别                  | <i>n</i> | RDW(%)     | Hb(g/dL)   | RDW/Hb    |
| 敏感组                 | 42       | 13.43±0.96 | 13.62±1.46 | 0.99±0.21 |
| 不敏感组                | 78       | 15.29±2.05 | 10.78±0.92 | 1.42±0.28 |
| <i>t</i> 值          |          | 5.553      | 13.050     | 8.714     |
| <i>P</i> 值          |          | <0.001     | <0.001     | <0.001    |

### 2.3 RDW/Hb比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效的预测价值

RDW、Hb及RDW/Hb比值预测晚期胃癌患者一线化疗疗效的AUC(95%CI)分别为0.731(0.681~0.776)、0.847(0.797~0.892)、0.922(0.877~0.972)。见表3、图1。

表3 RDW/Hb比值对晚期胃癌患者一线化疗疗效的预测价值

| 指标     | AUC   | 95%CI       | 截点值       | 特异度   | 灵敏度   |
|--------|-------|-------------|-----------|-------|-------|
| RDW    | 0.731 | 0.681~0.776 | 14.36%    | 0.667 | 0.910 |
| Hb     | 0.847 | 0.797~0.892 | 11.85g/dL | 0.595 | 0.910 |
| RDW/Hb | 0.922 | 0.877~0.972 | 1.21      | 0.833 | 0.872 |

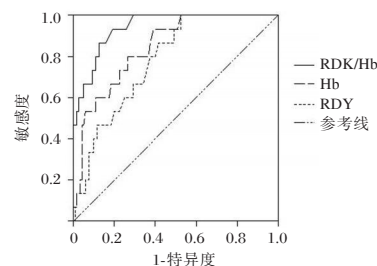


图1 ROC曲线图

### 2.4 不同RDW/Hb比值晚期胃癌患者OS生存曲线比较

根据RDW/Hb比值最佳截点值将120例晚期胃癌患者分为高RDW/Hb比值组( $RDW/Hb \geq 1.21$ ,  $n=82$ ),低RDW/Hb比值组( $RDW/Hb < 1.21$ ,  $n=38$ )。生存分析表明,120例晚期胃癌患者总生存期1~24个月,中位生存时间11个月。与高RDW/Hb比值组相比,低RDW/Hb比值组晚期胃癌患者OS明显延长( $P < 0.05$ )。见图2。

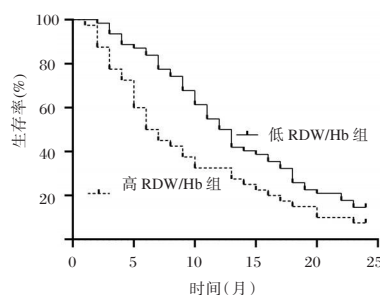


图2 生存曲线图

## 2.5 晚期胃癌患者预后的单因素分析

单因素分析显示,化疗耐药、肝转移、淋巴结转移、腹膜转移、分化程度、RDW/Hb 比值与晚期胃癌患者的预后相关( $P<0.05$ )。见表4。

表4 晚期胃癌患者预后的单因素分析

| 变量     | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | HR(95%CI) 值        | P 值    |
|--------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 年龄     | 0.167     | 0.134 | 1.553           | 1.182(0.909~1.537) | 0.123  |
| 性别     | 0.373     | 0.248 | 2.262           | 1.452(0.893~2.361) | 0.133  |
| 化疗耐药   | 0.791     | 0.257 | 9.473           | 2.206(1.333~3.650) | 0.002  |
| 病理类型   | 0.664     | 0.581 | 1.306           | 1.943(0.622~6.066) | 0.253  |
| 肝转移    | 0.862     | 0.376 | 5.256           | 2.368(1.133~4.948) | 0.022  |
| 淋巴结转移  | 0.417     | 0.121 | 11.877          | 1.517(1.197~1.924) | 0.001  |
| 腹膜转移   | 0.925     | 0.349 | 7.025           | 2.522(1.272~4.998) | 0.008  |
| 分化程度   | 1.024     | 0.317 | 10.435          | 2.784(1.496~5.183) | 0.001  |
| RDW/Hb | 1.316     | 0.325 | 16.396          | 3.728(1.972~7.050) | <0.001 |

## 2.6 晚期胃癌患者预后的多因素分析

将单因素分析  $P<0.05$  的指标以及 RDW/Hb 比值作为自变量纳入多变量 Cox 风险回归分析,结果显示,化疗耐药( $HR=2.277$ , 95%CI: 1.491~3.478),分化程度低分化( $HR=3.080$ , 95%CI: 1.423~6.667), RDW/Hb 比值  $\geq 1.21$  ( $HR=4.039$ , 95%CI: 2.046~7.973)是晚期胃癌患者预后的影响因素( $P<0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

胃癌发病率高、死亡率高,常在病情进展至晚期才被确诊,此时患者预后较差<sup>[10]</sup>。晚期胃癌常常接受一线化疗方案,该方案在控制肿瘤生长、延长

表5 晚期胃癌患者预后的多因素分析

| 变量     | 赋值                      | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | HR(95%CI) 值        | P 值    |
|--------|-------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 化疗耐药   | 耐药=0;不耐药=1              | 0.823     | 0.216 | 14.518          | 2.277(1.491~3.478) | <0.001 |
| 肝转移    | 未转移=0;转移=1              | 0.912     | 0.553 | 2.720           | 2.489(0.842~7.359) | 0.099  |
| 淋巴结转移  | 未转移=0;转移=1              | 0.518     | 0.339 | 2.332           | 1.679(0.864~3.262) | 0.127  |
| 腹膜转移   | 未转移=0;转移=1              | 0.792     | 0.428 | 3.424           | 2.208(0.954~5.108) | 0.064  |
| 分化程度   | 中高分化=0;低分化=1            | 1.125     | 0.394 | 8.153           | 3.080(1.423~6.667) | 0.004  |
| RDW/Hb | <1.21=1; $\geq 1.21$ =1 | 1.396     | 0.347 | 16.185          | 4.039(2.046~7.973) | <0.001 |

患者生存期方面有重要作用,但疗效差异显著,受多种因素影响。因此,如何有效预测晚期胃癌患者对一线化疗的反应,成为临床上亟待解决的问题。

血清标志物因操作简便、经济高效而被广泛应用于临床。RDW 可反映红细胞体积变异性,传统上用于诊断贫血类型<sup>[11]</sup>。研究发现<sup>[12]</sup>,慢性炎症可导致红细胞生成障碍及破坏增加,引起 RDW 升高。Shota 等<sup>[13]</sup>研究发现,术前高 RDW 与胃癌患者预后不良相关。Hb 是评估贫血及机体氧运载能力的重要指标<sup>[14]</sup>。研究表明<sup>[15]</sup>,约 30% 的肿瘤患者确诊时即存在贫血,这与肿瘤引起的慢性出血、骨髓抑制及炎症等有关。RDW/Hb 比值结合了 RDW 与 Hb 的优势,可更稳定、客观地反映肿瘤患者的炎症状态及预后。本研究显示,研究组 RDW、RDW/Hb 比值高于对照组,Hb 低于对照组,提示晚期胃癌存在较严重的慢性炎症及贫血状态。进一步分析一线化疗疗效,发现 120 例晚期胃癌患者中,CR 0 例,PR 42 例,SD 47 例,PD 31 例,表明了一线化疗在消除肿瘤方面有局限性和个体差异。进一步结果显示,不敏感组 RDW、RDW/Hb 比值高于敏感组,Hb 低于敏感组,表明 RDW、RDW/Hb 比值及 Hb 与晚期胃癌的一线化疗疗效相关。其原因为,晚期胃癌患者常伴有显著的慢

性炎症及红细胞生成异常,导致 RDW 升高和 Hb 降低。而 RDW 升高和 Hb 降低会增强化疗耐药性,影响疗效。同时,Hb 较低的患者由于红细胞携氧能力不足可能会发生全身性缺氧,进一步加剧化疗毒性,降低疗效。RDW/Hb 比值综合反映炎症及贫血负担,能够更准确地体现晚期胃癌患者对一线化疗的反应情况。本研究结果显示, RDW、Hb 及 RDW/Hb 比值预测晚期胃癌患者一线化疗疗效的 AUC 分别为 0.731、0.847、0.922,表明 RDW/Hb 比值在预测晚期胃癌患者一线化疗疗效方面效能更佳。

根据 RDW/Hb 比值最佳截点值 1.21 将研究组分为两个亚组,结果显示,晚期胃癌患者的中位生存时间为 11 个月,低 RDW/Hb 比值组的 OS 长,提示 RDW/Hb 比值在预测生存期方面有重要作用。多因素回归分析还显示,化疗耐药、分化程度低分化、RDW/Hb 比值  $\geq 1.21$  是晚期胃癌患者预后的影响因素,说明以上因素在预测患者的生存期和疗效方面均具有重要作用。其原因为,化疗耐药意味着患者对化疗方案反应不佳,导致疗效下降;低分化肿瘤的侵袭性更强;RDW/Hb 比值  $\geq 1.21$  反映了患者的炎症状态和营养状况,可作为有效的预后标志物,帮助识别高风险患者,优化治疗策略。

综上所述, RDW/Hb 比值在预测晚期胃癌患者一线化疗疗效及预后方面具有良好的临床价值。

## 参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 陈杰, 周锦真, 林双. 进展期近端胃癌患者脾门区血管前方与后方腹腔镜淋巴结清扫效果分析[J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(3): 144-148.
- [3] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 264-279.
- [4] 孙军, 张丽阳, 高军, 等. 血清 RDW、CRP 及 IL-33 对颅内复杂动脉瘤患者血流导向装置治疗短期预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2064-2067.
- [5] Lin Z, Zhang X, Luo Y, et al. The value of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio (Hb/RDW), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for the diagnosis of nasopharyngeal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(28): e26537.
- [6] 陈俊良, 王风华. 2021 版 CSC0 胃癌诊疗指南转移性胃癌更新解读[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(7): 325-330.
- [7] Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(2): 234-247.
- [8] Wang FH, Zhang XT, Tang L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(1): 127-172.
- [9] Chi P, Qin LX, Camacho N, et al. Phase Ib Trial of the Combination of Imatinib and Binimetinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(8): 1507-1517.
- [10] 董红旭, 张彦斌, 杨帆, 等. AFP、CEA、CA125、CA19-9 在胃癌腹膜转移诊断及预后评估中的应用[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(12): 70-75.
- [11] Lippi G, Henry BM, Mattiuzzi C. Red blood cell distribution width (RDW) reflects disease severity in patients with carbon monoxide poisoning: systematic literature review and meta-analysis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2024, 84(2): 79-83.
- [12] Jia X, Cheng S, Zhang L, et al. Elevated Red Blood Cell Distribution Width as a Poor Prognostic Factor in Patients With Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Front Oncol, 2021, 10(1): 565265.
- [13] Shota S, Saito H, Kono Y, et al. Prognostic Significance of Pre- and Post-operative Red-Cell Distribution Width in Patients with Gastric Cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2020, 24(5): 1010-1017.
- [14] 侯雪, 孙丹阳, 李倩, 等. 电磁导航鼻肠管置入技术在神经外科重症患者中的应用[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2024, 18(4): 56-60.
- [15] Huang XZ, Yang YC, Chen Y, et al. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis[J]. Dis Markers, 2019, 2019(1): 7606128.
- [10] Zheng X, Liu D, Zhu J, et al. Age- and Gender-Specific Diagnostic Value of the Albumin-to-Creatinine Ratio for the Early Screening of Chronic Kidney Disease Among Middle-Aged and Elderly Males in Southeast China[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 3033-3042.
- [11] Zyulina V, Yan KK, Ju B, et al. The miR-424(322)/503 gene cluster regulates pro- versus anti-inflammatory skin DC subset differentiation by modulating TGF- $\beta$  signaling[J]. Cell Rep, 2021, 35(4): 109049.
- [12] Wang W, Miao Z, Qi X, et al. LncRNA Tug1 relieves the steatosis of SelenoF-knockout hepatocytes via sponging miR-1934-3p[J]. Cell Biol Toxicol, 2023, 39(6): 3175-3195.
- [13] Yuan X, He Y, Wang W. ceRNA network - regulated COL1A2 high expression correlates with poor prognosis and immune infiltration in colon adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 16932.
- [14] Lin A, He W. LINC01705 derived from adipocyte exosomes regulates hepatocyte lipid accumulation via an miR-552-3p/LXR axis[J]. J Diabetes Investig, 2023, 14(10): 1160-1171.
- [15] Fan L, Lai R, Ma N, et al. miR-552-3p modulates transcriptional activities of FXR and LXR to ameliorate hepatic glycolipid metabolism disorder[J]. J Hepatol, 2021, 74(1): 8-19.
- [16] Zuo Z, Pang W, Sun W, et al. Metallothionein-Kidney Bean Polyphenol Complexes Showed Antidiabetic Activity in Type 2 Diabetic Rats by Improving Insulin Resistance and Regulating Gut Microbiota[J]. Foods, 2023, 12(16): 3139.
- [17] Endo-Umeda K, Nakashima H, Uno S, et al. Liver X receptors regulate natural killer T cell population and antitumor activity in the liver of mice[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 22595.
- [18] Zheng L, Lin G, Li R, et al. Isochlorogenic Acid C Alleviates High-Fat Diet-Induced Hyperlipemia by Promoting Cholesterol Reverse Transport[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 881078.
- [19] 范磊. miR-552-3p 改善糖脂代谢失调性疾病作用发现及机制研究[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2020.
- [20] Zhang T, Zhang Q, Zheng W, et al. Fructus Zanthoxyli extract improves glycolipid metabolism disorder of type 2 diabetes mellitus via activation of AMPK/PI3K/Akt pathway: Network pharmacology and experimental validation[J]. J Integr Med, 2022, 20(6): 543-560.

(上接第 153 页)



·论 著·

## 柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿慢性咳嗽的效果及对血清 *miR-138*、IL-17、IL-33 的影响

牛会琴<sup>1\*</sup> 梁海燕<sup>2</sup> 陈秀花<sup>3</sup> 赵金丽<sup>1</sup> 王慧<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探究柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿慢性咳嗽的效果及对血清微小核糖核酸(*miR*)-138、白介素(IL)-17、IL-33的影响。**方法** 纳入2023年1月至2024年4月期间太原钢铁(集团)有限公司总医院收治的116例慢性咳嗽患儿,以治疗方案不同分为观察组( $n=60$ )与对照组( $n=56$ )。对照组予以孟鲁司特钠片治疗,观察组基于对照组联合使用柴黄颗粒治疗。比较两组疗效、症状改善时间(气促、咳嗽及肺啰音消失时间)、药物不良反应、治疗前后免疫功能[ $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ ]以及血清 *miR*-138、IL-17、IL-33水平。**结果** 观察组总有效率为86.87%,较对照组的62.50%,显著更高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组的气促、咳嗽及肺啰音消失时间均明显短于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗后的 $CD_3^+$ 、 $CD_4^+$ 较治疗前均升高,而 $CD_8^+$ 则均降低,且观察组改善更优,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗后的*miR*-138、IL-17、IL-33较治疗前均降低,且观察组显著更低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗期间的药物不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 柴黄颗粒联合孟鲁司特钠可显著提高小儿慢性咳嗽疗效,减轻气道炎症,缓解咳嗽症状,其可能与抑制机体内*miR*-138、IL-17及IL-33表达有关。

**【关键词】** 微小核糖核酸-138; 小儿慢性咳嗽; 柴黄颗粒; 白细胞介素-17; 白细胞介素-33

### Effect of Chaihuang granules combined with Montelukast sodium in the treatment of chronic cough in children and its effect on serum *miR*-138, IL-17 and IL-33

NIU Huiqin<sup>1\*</sup>, LIANG Haiyan<sup>2</sup>, CHEN Xiuhua<sup>3</sup>, ZHAO Jinli<sup>1</sup>, WANG Hui<sup>1</sup>

[1. Department of Pediatrics, General Hospital of Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., LTD., Taiyuan, Shanxi, China, 030008; 2. Department of Inhalation, Shanxi Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taiyuan, Shanxi, China, 030001; 3. Institute of Hematology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Key Laboratory of Molecular Diagnosis and Treatment of Hematology, Taiyuan, Shanxi, China, 030001]

**【ABSTRACT】Objective** To explore the effect of Chaihuang granule combined with montelukast sodium in the treatment of children with chronic cough and its effect on serum *miR*-138, IL-17, and IL-33. **Methods** In this study, 116 children with chronic cough were included from January 2023 to April 2024 at General Hospital of Taiyuan Iron and Steel (Group) Co., Ltd. They were divided into two groups based on different treatment plans: the observation group ( $n=60$ ) and the control group ( $n=56$ ). The control group was treated with Montelukast sodium tablets, and the observation group received Chaihuang granules in addition to Montelukast sodium tablets. The efficacy, symptom improvement time (time for dyspnea, cough, and lung rales to disappear), adverse drug reactions, immune function ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ), and serum *miR*-138, IL-17, and IL-33 levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate of the observation group was 86.87%, which was significantly higher than the 62.50% seen in the control group ( $P<0.05$ ). The time for cough, dyspnea, and lung rales to vanish in the observation group was shorter than that in the control group, showing statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment,  $CD_3^+$  and  $CD_4^+$  levels

基金项目: 太钢医疗卫生部科学研究基金(201307号)

作者单位: 1. 太原钢铁(集团)有限公司总医院儿科, 山西, 太原 030008

2. 山西省中西医结合医院呼吸科, 山西太原, 030001

3. 山西医科大学第二医院, 血液病分子诊疗山西省重点实验室, 山西, 太原 030001

\*通信作者: 牛会琴, E-mail: tgzyek2004@163.com

in both groups were higher than before treatment, while  $CD_8^+$  was lower, and the improvement was better in the observation group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of *miR-138*, IL-17, and IL-33 in both groups were lower than those before treatment, and the levels in the observation group were significantly lower ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment period ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Chaihuang granules combined with montelukast sodium can significantly improve the efficacy of chronic cough in children. This combination can reduce airway inflammation and relieve cough symptoms. These positive effects may be related to the inhibition of *miR-138*, IL-17, and IL-33 expression in the body.

[KEY WORDS] Micrnas -138; Chronic cough in children; Chai Huang granules; Interleukin-17; Interleukin-33

小儿慢性咳嗽是儿科临床常见病、多发病。该病以咳嗽为主要或唯一临床表现,且患儿咳嗽时间通常持续28 d以上,而胸部X线片显示无明显异常<sup>[1]</sup>。长期的慢性咳嗽会导致不可逆的肺功能损伤及慢性呼吸道疾病等,严重影响儿童健康发育<sup>[2]</sup>。孟鲁司特钠是目前常用于小儿慢性咳嗽的治疗药物,其具备降低气道反应性功效,能有效改善患儿咳嗽症状。但孟鲁司特钠起效较慢,且长期使用副作用明显,故整体疗效不佳<sup>[3]</sup>。中医疗法药效相对温和、副作用少,且安全性高、疗效确切,在小儿慢性咳嗽的防治中具备独特优势。中医认为,慢性咳嗽可归属“久咳”“顽咳”等病症范畴,病位在肺,且与脏腑紧密关联。小儿发病多与脏腑娇嫩、脾运失调,风邪伏肺有关,故治之应注重疏风清热,宣肺止咳等原则。柴黄颗粒是临床常用以治疗上呼吸道感染、咳嗽等疾病的口服中成药制剂,有疏肝解郁、解表退热等功效,可用于小儿慢性咳嗽的治疗<sup>[4]</sup>。另有研究显示<sup>[5-6]</sup>,微小核糖核酸(Micrnas, miR)-138、白介素(Interleukin, IL)-17及IL-33的表达紊乱可能与哮喘、慢性咳嗽等慢性多因素疾病的发生及进展密切相关。本文特探究柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗小儿慢性咳嗽的效果及对血清*miR-138*、IL-17、IL-33的影响,以期为该病临床防治提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

纳入2023年1月至2024年4月期间太原钢铁(集团)有限公司总医院收治的116例慢性咳嗽患儿,以治疗方案不同分为观察组( $n=60$ )与对照组( $n=56$ )。观察组年龄平均( $5.44\pm1.98$ )岁;身体质量指数(Body Mass Index, BMI)平均( $14.39\pm1.62$ )  $\text{kg/m}^2$ ;男34例,女26例;病程平均( $7.82\pm1.69$ )周。对照组年龄平均( $5.49\pm1.95$ )岁;BMI平均( $14.61\pm1.70$ )

$\text{kg/m}^2$ ;男30例,女26例;病程平均( $7.79\pm1.72$ )周。两组基线情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①年龄2~11岁;②均符合慢性咳嗽相关西医、中医诊断标准<sup>[7-8]</sup>;③入组前1月内未接受相关系统治疗;④依从性良好;⑤自愿参与本研究。排除标准:①合并精神或认知功能障碍;②合并喉气管支气管软化和(或)狭窄、支气管肺囊肿等其他严重呼吸系统疾病者;③合并恶性肿瘤疾病者;④合并血液系统或内分泌疾病者。本研究全部试验流程均取得患者知情同意,并由本院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 治疗方法

对照组予以孟鲁司特钠片[生产商:Organon Pharma(UK)Limited(United Kingdom);国药准字:HJ20181187;规格:4 mg\*5片或5 mg\*5片]口服治疗。给药剂量:2~5岁,1次/d,4 mg/次;6~14岁,1次/d,5 mg/次。连续治疗2 w。

观察组基于此联合使用柴黄颗粒[生产商:江西京通美联药业有限公司;国药准字:Z20003383;规格:4 g\*8袋]治疗。以温水冲服,给药剂量:2~5岁,2次/d,2 g/次;6~14岁,2次/d,4 g/次。连续治疗2 w。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效<sup>[9]</sup>

显效:治疗后,患儿咳痰、鼻塞、憋闷等症状基本消失,且2 w以上未有咳嗽复发;有效:治疗后,患儿症状发作频次减少、程度减轻,但仍需使用糖皮质激素或支气管扩张剂治疗;无效:治疗后,患儿症状及发作频次较治疗前无改善或加重<sup>[9]</sup>。

#### 1.3.2 症状改善时间

观察、记录两组患儿气促、咳嗽及肺啰音等症状消失时间。

#### 1.3.3 实验室指标

收集两组治疗前后空腹外周静脉血5 mL,离心处理(转速:3 000 r/min,时间:10 min,离心半

径:10 cm)后收集上清,对应标记并转移至-80℃冰箱储存备检。①免疫功能:CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>采用流式细胞仪(美国贝克曼;FC500型)进行检测。②症因子:以酶联免疫吸附法测定IL-17、IL-23水平(试剂盒:北京世纪沃德生物科技有限公司)。③miR-138:采用实时荧光定量聚合酶链反应技术(Real-Time Fluorescent Quantitative PCR, RT-PCR)进行检测。总RNA提取采用常规Trizol法,cDNA合成依照逆转录试剂盒(Qiagen公司)的说明书进行,使用RT-PCR试剂盒(日本TaKaRa公司)测定CD68及CD206 mRNA表达量。每份样本取3次检测中间值,以2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算相对表达量。miR-138引物序列(5'-3'),F端:TGTGAATCAGGCCGTT-GC;R端:GCCCTGGTGGTTGTGAAGTAG。

### 1.3.4 药物不良反应

观察、记录两组治疗期间的药物不良反应情况,主要包括恶心呕吐、头晕头痛、腹胀腹泻、嗜睡、皮疹等。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0进行数据分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较行独立样本 $t$ 检验,同组内治疗前后行配对资料 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 的形式描述,行 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

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

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | $n$ | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效率      |
|------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组        | 60  | 30(50.00) | 22(36.67) | 8(13.33)  | 52(86.87) |
| 对照组        | 56  | 17(30.36) | 18(32.14) | 21(37.50) | 35(62.50) |
| $\chi^2$ 值 |     |           |           |           | 9.022     |
| $P$ 值      |     |           |           |           | 0.003     |

### 2.2 两组症状改善时间比较

观察组的退热、咳嗽及肺啰音消失时间均明显短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组症状改善时间比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , d]

| 组别    | $n$ | 气促消失时间    | 咳嗽消失时间    | 肺啰音消失时间   |
|-------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 观察组   | 60  | 4.32±1.27 | 4.07±1.33 | 3.86±1.22 |
| 对照组   | 56  | 6.05±1.16 | 6.55±1.39 | 6.51±1.41 |
| $t$ 值 |     | 7.643     | 9.819     | 0.845     |
| $P$ 值 |     | 0.000     | 0.000     | 0.000     |

### 2.3 两组免疫功能比较

两组治疗后的CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、较治疗前均升高,而CD<sub>8</sub><sup>+</sup>则均降低,且观察组改善更优,差异具有统计学意义, ( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组血清miR-138、IL-17、IL-33水平比较

两组治疗后的miR-138、IL-17、IL-33较治疗前均降低,且观察组显著更低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 药物不良反应

观察组治疗期间出现头晕头痛3例,恶心呕吐2例,总发生率为8.33%(5/60);对照组出现嗜睡、皮疹各2例,总发生率为7.14%(4/56);两组不良反应情况比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.012$ ,  $P=0.914$ )。

表3 两组免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | CD <sub>3</sub> <sup>+</sup> (%) |                         | CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%) |                         | CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%) |                         |
|-------|-----|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
|       |     | 治疗前                              | 治疗后                     | 治疗前                              | 治疗后                     | 治疗前                              | 治疗后                     |
| 观察组   | 60  | 49.86±3.31                       | 67.51±6.74 <sup>a</sup> | 32.02±5.12                       | 45.62±6.98 <sup>a</sup> | 36.72±4.98                       | 24.15±5.72 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 56  | 49.92±3.40                       | 59.40±6.54 <sup>a</sup> | 31.92±5.16                       | 39.72±6.42 <sup>a</sup> | 36.58±4.87                       | 29.36±6.07 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.096                            | 6.569                   | 0.105                            | 4.728                   | 0.153                            | 4.759                   |
| $P$ 值 |     | 0.924                            | 0.000                   | 0.917                            | 0.000                   | 0.879                            | 0.000                   |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组血清miR-138、IL-17、IL-33水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | IL-17(ng/L) |                         | IL-33(ng/L) |                         | miR-138(g/L) |                        |
|-------|-----|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|--------------|------------------------|
|       |     | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前         | 治疗后                     | 治疗前          | 治疗后                    |
| 观察组   | 60  | 67.94±6.05  | 35.71±5.24 <sup>a</sup> | 58.62±4.99  | 30.72±3.48 <sup>a</sup> | 1.76±0.17    | 1.14±0.12 <sup>a</sup> |
| 对照组   | 56  | 68.09±5.82  | 48.37±5.69 <sup>a</sup> | 58.70±5.07  | 40.99±4.80 <sup>a</sup> | 1.74±0.19    | 1.37±0.15 <sup>a</sup> |
| $t$ 值 |     | 0.136       | 12.475                  | 0.086       | 13.257                  | 0.598        | 9.149                  |
| $P$ 值 |     | 0.892       | 0.000                   | 0.932       | 0.000                   | 0.551        | 0.000                  |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。



### 3 讨论

随着全球气候恶化、环境污染加剧,我国的小儿慢性咳嗽发病率也逐年增高,并逐渐成为儿科临床关注的重点疾病之一<sup>[10]</sup>。因此,早期及时予以高效、安全的治疗方案以控制咳嗽病情,对患儿生活质量提升及健康发育均具备显著意义。

本研究显示,观察组治疗后的症状改善时间及总有效率均较对照组更优;而两组治疗期间的药物不良反应情况比较无显著差异,提示柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗可显著提升慢性咳嗽患儿疗效,促进其症状改善。中医学根据慢性咳嗽临床表现可将其归属“久咳”“顽咳”等范畴,其病位主要在肺,但也与其他脏腑紧密关联。故其病机关键在于风邪伏肺、伤津致燥,治之应注重疏风清热,宣肺止咳等原则。本研究所用柴黄颗粒主要由柴胡、黄芩提取物等精制而成。现代药理学研究显示<sup>[11]</sup>,黄芩中的黄酮苷类化合物具备抗炎、抗菌、抗病毒和增强免疫等多种功效;而柴胡中有效成分则具备显著的中枢性解热降温作用,且柴胡提取物及柴胡多糖还可通过调节淋巴细胞及单核巨噬细胞功能,进而增强机体免疫力。孟鲁司特钠则是一种非激素类抗炎药物,为白三烯受体拮抗剂。其可通过抑制半胱氨酰白三烯等气道炎症介质的释放,舒张呼吸道平滑肌,进而发挥抗炎、平喘等功效。故孟鲁司特钠可协同柴黄颗粒共同促进慢性咳嗽患儿症状改善。

研究显示<sup>[12]</sup>,IL-17可参与并促进慢性咳嗽患者气道炎症的发生及进展。研究显示<sup>[13]</sup>,IL-33可直接诱导气道炎症的发生,是一种先天免疫的重要放大器。在组织、细胞损伤期间,IL-33可快速响应环境损伤或应激刺激,从细胞核大量分泌释放到细胞外,并通过与细胞因子受体IL-1受体样1结合,激活CD4辅助性T细胞(Helper T cells, Th) 2和其他免疫细胞,进而促进IL-5等2型炎症因子分泌并扩大炎症级联反应,加重气道黏膜的破坏及损伤。此外,miRNA表达紊乱也被认为可能与哮喘、慢性咳嗽等慢性多因素疾病的发生及进展密切相关<sup>[14]</sup>。其中,miR-138被证实可通过靶向调节Runt相关转录因子-3,影响Th1/Th2平衡,进而加剧患者气道炎症反应<sup>[15]</sup>。本研究结果中,观察组治疗后的miR-138、IL-17、IL-33较对照组均显著更低,提示柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗可能通

过抑制miR-138、IL-17及IL-33表达,减轻气道炎症反应,从而促进患儿咳嗽症状改善。另外,本研究亦证实观察组治疗后的CD<sub>3</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>较对照组均显著改善,提示柴黄颗粒联合孟鲁司特钠治疗还可有效提升慢性咳嗽患儿免疫功能。

综上所述,柴黄颗粒联合孟鲁司特钠可显著提高小儿慢性咳嗽疗效,减轻气道炎症,缓解咳嗽症状,其可能与抑制机体内miR-138、IL-17及IL-33表达有关。

### 参考文献

- [1] Satia I, Smith J, Song WJ, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children [J]. Eur Respir J, 2020, 55(1): 1901136.
- [2] 张娜莉, 马原, 田玉恒, 等. 583例慢性咳嗽病例特征及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(6): 791-793.
- [3] 吴启北, 房震, 陈刚, 等. 孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及对NLR、EOS及RDW的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8): 1339-1343.
- [4] 毕研龙, 肖岳. 柴黄颗粒对小儿反复呼吸道感染的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2212-2214.
- [5] Mitchell PD, O'Byrne PM. Biologics and the lung: TSLP and other epithelial cell-derived cytokines in asthma [J]. Pharmacol Ther, 2017, 169: 104-112.
- [6] Liu Y, Luo L, He Z, et al. Anthocyanins Inhibit Airway Inflammation by Downregulating the NF- $\kappa$ B Pathway via the miR-138-5p/SIRT1 Axis in Asthmatic Mice [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(5): 539-551.
- [7] 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童咳嗽诊断与治疗临床实践指南(2021版) [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(9): 720-729.
- [8] 孙增涛, 师艺航, 李小娟. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021) [J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1465-1472.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2021) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(1): 13-46.
- [10] Song WJ, Chang AB, Lai K, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 45.
- [11] 张颖颖, 陈昆. 柴黄颗粒联合妥洛特罗治疗对小儿慢性咳嗽患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3372-3374.
- [12] Ritzmann F, Lunding LP, Bals R, et al. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases [J]. Cells, 2022, 11(14): 2132.
- [13] Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation [J]. Allergy, 2020, 75(11): 2794-2804.
- [14] Sastre B, Sastre J, Del Pozo V, et al. Role of miR-185-5p as modulator of periostin synthesis and smooth muscle contraction in asthma [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(2): 1498-1508.
- [15] 王志刚, 申改青, 黄玉焕. 咳嗽变异性哮喘患儿外周血miR-138及RUNX3对Th1/Th2平衡的调节作用 [J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(10): 1044-1049.

## ·论 著·

# 脑梗死患者血小板反应性与 *CYP2C19* 基因多态性的关系

王俊文<sup>1</sup> 于波<sup>1</sup> 刘薇<sup>1</sup> 陆伟伟<sup>1</sup> 徐飞<sup>2</sup> 任晓丹<sup>1</sup> 高慧双<sup>1</sup> 宋岩<sup>1\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨氯吡格雷给药后患者血小板反应性与患者 *CYP2C19* 基因型的关系。**方法** 选取北京市垂杨柳医院神经内科 2021 年 5 月至 7 月患者 60 例,连续服用抗血小板药物 3 天后采用 PL-12 血小板功能分析仪检测患者服用氯吡格雷前后的血小板聚集率,计算其血小板抑制率;采用 PCR-熔解曲线法检测患者的 *CYP2C19* 基因型(\*1,\*17,\*2 和\*3),并将患者按照基因检测结果分为不同代谢类型。采用统计学方法分析 *CYP2C19* 不同代谢类型患者血小板抑制率的差异。**结果** 60 例患者共检测 4 种等位基因,8 种基因型。根据 *CYP2C19* 基因多态性进行代谢分型,强代谢型(EM) 26 例,中间代谢型(IM) 20 例,弱代谢型(PM) 14 例。血小板聚集率在弱代谢型中较强烈代谢型高,差异有统计学意义( $\chi^2=0.174, P<0.05$ );弱代谢型与中间代谢型血小板聚集率差异无统计学意义( $\chi^2=0.015, P>0.05$ );血小板聚集率在中间代谢型中较强烈代谢型高,差异无统计学意义( $\chi^2=0.983, P>0.05$ )。**结论** *CYP2C19* 基因位点突变会导致患者出现对氯吡格雷的反应的差异性,影响患者使用氯吡格雷后血小板聚集率。

**【关键词】** 脑梗死;氯吡格雷;*CYP2C19* 基因多态性;抗血小板

## Relationship between platelet reactivity and gene polymorphism in patients with cerebral infarction

WANG Junwen<sup>1</sup>, YU Bo<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, LU Weiwei<sup>1</sup>, XU Fei<sup>2</sup>, REN Xiaodan<sup>1</sup>, GAO Huishuang<sup>1</sup>, SONG Yan<sup>1\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Chui Yang Liu Hospital, Beijing, China, 100022; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 50017)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the relationship between platelet reactivity and *CYP2C19* genotype in patients with cerebral infarction after clopidogrel administration. **Methods** 60 patients with cerebral infarction at the neurology department of Beijing Chui Yang Liu Hospital were selected to receive treatment with clopidogrel. The platelet aggregation rate was measured using PL-12 platelet function analyzer. The patients' *CYP2C19* gene polymorphism (\*1, \*2, \*3 and \*17) was determined using the PCR-melting curve method, and they were divided into different metabolic types based on the genetic test results. The difference of platelet aggregation rate in patients with different metabolic types of *CYP2C19* was analyzed using statistical methods. **Results** A total of 60 patients were tested for 4 alleles and 8 genotypes. According to the *CYP2C19* gene polymorphism, there were 26 cases of strong metabolic type (EM), 20 cases of intermediate metabolic type (IM), and 14 cases of poor metabolic type (PM). Platelet aggregation rate is higher in the stronger metabolic type among the weaker metabolic types, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=0.174, P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in platelet aggregation rate between poor metabolized and intermediate metabolized types ( $\chi^2=0.015, P>0.05$ ). Platelet aggregation rate was higher among intermediate metabolic types compared to poor metabolic types, with no statistically significant difference ( $\chi^2=0.983, P>0.05$ ). **Conclusion** A mutation at the *CYP2C19* gene site can cause variations in how patients respond to

基金项目:北京市科技攻关计划(首发 2021-1G-2032)

作者单位:1. 北京市垂杨柳医院检验科,北京 100022

2. 河北医科大学研究生院,河北,石家庄 050017

\*通信作者:宋岩, E-mail: songyb@126.com

clopidogrel, impacting their platelet aggregation rate. Therefore, it is important to tailor antiplatelet therapy based on the patient's *CYP2C19* metabolic status to optimize the therapeutic outcome.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Clopidogrel; *CYP2C19* gene polymorphism; Antiplatelet

脑梗死又称为缺血性脑卒中,是指由于各种原因导致的脑部血液供应障碍而导致机体出现的相应神经功能缺损的临床综合征,研究证实抗血小板治疗可有效降低缺血性卒中患者的复发风险<sup>[1]</sup>。氯吡格雷用于抑制二磷酸腺苷(Adenosine Diphosphate, ADP)诱导的血小板聚集<sup>[2]</sup>。其母体形态不活跃,需要被细胞色素 P-450 酶转化为一种活性代谢物,该代谢物不可逆地抑制血小板 P2Y<sub>12</sub> 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体<sup>[3]</sup>。氯吡格雷可用于抗血小板治疗,减少血栓形成,降低死亡、心肌梗死等不良心血管事件发生率,改善预后<sup>[4]</sup>。氯吡格雷在一定比例的患者中几乎无抗血小板作用,此现象被称为氯吡格雷抵抗<sup>[5]</sup>。氯吡格雷代谢基因的点位基因突变是影响氯吡格雷药效发挥的关键因素<sup>[6]</sup>。数据表明<sup>[7]</sup>, *CYP2C19* 基因变异影响氯吡格雷的抗血小板功能。*CYP2C19* 基因位于人类 10 号染色体,存在多种突变等位基因,其中\*2 和\*3 为主要突变体,可导致 *CYP2C19* 酶的功能缺失<sup>[8]</sup>,编码正常 *CYP2C19* 酶活性的基因是 *CYP2C19*\*1<sup>[9-10]</sup>。研究表明<sup>[11]</sup>,携带 *CYP2C19* \*2 (681G>A) 和 *CYP2C19*\*3 (636G>A) 基因的患者因对氯吡格雷的代谢能力低,以致血小板活化和聚集率高和抗血小板作用弱。临床药物遗传学实施指南提出<sup>[12]</sup>,根据个体对氯吡格雷的代谢不同,将 *CYP2C19*\*1/\*17 基因代谢表型分为强代谢型(\*1/\*17、\*17/\*17、\*1/\*1)、中间代谢型(\*1/\*2、\*1/\*3、\*2/\*17、\*3/\*17)和弱代谢型(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)。需要根据患者 *CYP2C19* 多态性谱制定个体化抗血小板方案。探讨氯吡格雷给药后患者血小板反应性与患者 *CYP2C19* 基因型的关系,以为临床治疗提供参考依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 5 月至 7 月北京医院市垂杨柳医院神经内科科室患者 60 例作为研究对象,男性 40 名,女性 20 名,年龄(65.9±22.1)岁,纳入标准:①影像学检查和专科检查确定为脑梗死;②入

院后口服氯吡格雷,计量 150 mg/天,持续用药时间 3 天。排除标准:在研究前 7 天内服用过任何其他抗血小板或抗凝剂的患者,如华法林、肝素、西洛他唑、利马普斯特、沙波格雷、呋唑或乙基二十烷酯,以及严重贫血患者(血红蛋白<8 g/dL)。

所有入组患者均测定氯吡格雷给药后血小板聚集率,同时检测患者 *CYP2C19* 基因多态性,统计分析 *CYP2C19* 基因位点分布情况。本研究经院伦理委员会批准同意,所有受试者均知情同意对本试验并签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂与仪器

血小板功能分析仪:江苏英诺华医疗技术有限公司,型号:PL-12;实时荧光定量 PCR 仪:上海宏石,型 Slan-96P。全血基因组 DNA 提取试剂盒购于天根公司。*CYP2C19* 基因检测试剂购于无锡锐奇基因生物科技有限公司,批号:P1282103002。

### 1.3 实验方法与步骤

#### 1.3.1 血液标本采集

服用氯吡格雷 72 h 后,对患者进行空腹或餐后 2 h 以上采血,所有血样本均为外周静脉血,采血管应采用 3.8% 枸橼酸双层真空采血管。采血应尽量避免血小板启动(被检者应平静、采血顺序应为第二管或之后、避免拍打)、采血及检测温度应在 22~26℃,采血后 2 h 内完成检测等。

#### 1.3.2 血小板聚集率检测

所有研究对象在抗血小板治疗 3 d 后采集静脉血,采用 PL-12 血小板功能仪(连续计数法)测定血小板聚集率。连续计数法采用直接计数血小板加入诱聚剂前后变化的方法得到血小板聚集等参数。

#### 1.3.3 图像扫描与数据分析

患者于血管内治疗前静脉采血 1~2 mL(EDTA 管抽取,4℃存放),混合均匀后取 200 μL,利用 DNA 提取试剂盒从外周血细胞中提取全血基因组 DNA,采用荧光定量 PCR 法检测,利用分析软件确定 *CYP2C19* 基因型。

使用天根公司的全基因组核酸提取试剂提取全血样品,所提 DNA 需用紫外分光光度计测定浓度和纯度,其 DNA OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> 的值应在 1.8~



2.0, 浓度应在 10~100 ng/ $\mu$ L 之间, 提取完的 DNA 建议立即进行检测。

基于实时 PCR 平台结合了特异引物、荧光探针和熔解曲线技术, 检测 DNA 样品中 *CYP2C19* 基因多态性。利用特异引物对靶序列进行高精度 PCR 扩增, 通过分析比较特异的荧光探针与靶序列结合所产生的熔解曲线 Tm 值的变化, 进行 SNP 分型。只出现 1 个熔解峰时为纯合型(包括野生纯合、突变纯合), 同时出现 2 个峰时为杂合型。

#### 1.4 统计学方法

使用 SPASS version 16.0(Chicago, IL) 统计软件进行分析。计数资料以  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *CYP2C19* 基因代谢型分布情况

60 例患者共检测 4 种等位基因, 8 种基因型。*CYP2C19* 基因代谢型分布见表 1。其中强代谢型 26 例, 占 43.3%; 中间代谢型 20 例, 占 33.3%; 弱代谢型 14 例, 占 23.3%。

表 1 梗死患者 *CYP2C19* 基因代谢型分布 ( $n, \%$ )

| <i>CYP2C19</i> 基因型 | 代谢类型     | $n$ | 比例   |
|--------------------|----------|-----|------|
| *1/*1              | 强代谢(EM)  | 25  | 41.6 |
| *1/*17             | 强代谢(EM)  | 1   | 1.7  |
| *1/*2              | 中间代谢(IM) | 2   | 3.3  |
| *1/*3              | 中间代谢(IM) | 17  | 28.3 |
| *3/*17             | 中间代谢(IM) | 1   | 1.7  |
| *2/*2              | 弱代谢(PM)  | 1   | 1.7  |
| *2/*3              | 弱代谢(PM)  | 2   | 3.3  |
| *3/*3              | 弱代谢(PM)  | 11  | 18.3 |

### 2.2 不同代谢型的患者血小板最大聚集率比较

服用氯吡格雷后, 强代谢型组血小板聚集率的分布与弱代谢型组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 中间代谢型血小板聚集率的分布与弱代谢型组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 强代谢型组血小板聚集率的分布与中间代谢型组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2、图 1。

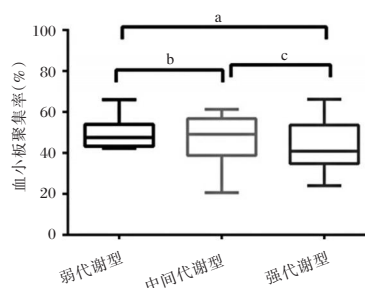
## 3 讨论

*CYP2C19* 基因多态性作为氯吡格雷抵抗的独立预测因子, 与血小板活性密切相关<sup>[12]</sup>。在 *CYP2C19* 基因的多态性中, 研究较多的是

表 2 不同代谢型脑梗死患者血小板聚集率及分布

|      |     | [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ ) ] |          |                           |
|------|-----|-----------------------------------|----------|---------------------------|
| 代谢类型 | $n$ | 血小板聚集率分布                          |          | 血小板聚集率                    |
|      |     | 0~50%                             | 50%~100% |                           |
| 强    | 26  | 18(69.2)                          | 8(30.8)  | 43.02±11.08 <sup>ac</sup> |
| 中间   | 20  | 11(55.0)                          | 9(45.0)  | 47.31±11.22 <sup>b</sup>  |
| 弱    | 14  | 8(57.1)                           | 6(42.9)  | 49.84±7.62                |

注: 强代谢型与弱代谢型相比,  $\chi^2=0.174$ ,  $^aP=0.0472$ ; 中间代谢型与弱代谢型相比,  $\chi^2=0.015$ ,  $^bP=0.4689$ ; 强代谢型与中间代谢型相比,  $\chi^2=0.983$ ,  $^cP=0.2026$ 。



注: 强代谢型与弱代谢型比较,  $^aP < 0.05$ ; 中间代谢型与弱代谢型比较,  $^bP > 0.05$ ; 强代谢型与中间代谢型比较,  $^cP > 0.05$ 。

图 1 每个 *CYP2C19* 表型组的小血小板聚集率

\*1、\*2、\*3 以及 \*17 位突变基因<sup>[13]</sup>。其中对氯吡格雷影响最大的是 \*2/\*3 突变位点(弱代谢产物)和 \*17 突变位点(强代谢产物)<sup>[14]</sup>。相关研究<sup>[13]</sup>进行的有关 *CYP2C19*\*3 等位基因的最早研究纳入了 428 例患者, 按照常规方法给予氯吡格雷和阿司匹林治疗后, 进行 *CYP2C19* \*2 和 *CYP2C19* \*3 等位基因的检测以及血小板功能测定, 结果显示 *CYP2C19* \*2 等位基因和 *CYP2C19* \*3 等位基因的携带均与残余高血小板反应性和不良预后明显相关。在一项纳入 1524 例经皮冠状动脉介入术后患者的研究中<sup>[15]</sup>, 所有患者均在术前接受 600 mg 氯吡格雷口服, 测定 *CYP2C19* \*17 等位基因的结果显示, 纯合突变型(\*17/\*17)比杂合子(\*1/\*17)和野生纯合子(\*1/\*1)血小板聚集率明显降低, 携带 \*17 位等位基因的所有血小板聚集率明显降低。Wang 等<sup>[16]</sup>(2016)实验, 通过测定入组 CHANCE 研究的脑卒中(NIHSS 评分  $\leq 3$  分)及短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者的 *CYP2C19* 基因型, 发现只有当患者为非 *CYP2C19* 功能缺失等位基因携带者时, 阿司匹林与氯吡格雷联合治疗较单用阿司匹林可降低其新发脑卒中的风险。该实验也进一步验证了 *CYP2C19* 基因突变削弱了氯吡格雷的抗血小板聚集作用<sup>[16]</sup>。

本研究对脑梗死患者进行氯吡格雷治疗后 *CYP2C19* 基因多态性对患者抗血小板作用的影响,发现弱代谢型(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3)患者的抗血小板作用与强代谢型(\*1/\*1、\*1/\*17)患者相比明显减弱。该实验也进一步验证了 *CYP2C19* 基因突变削弱了氯吡格雷的抗血小板聚集作用,与上述观点也是相吻合的。同时在本研究中也发现,中间代谢型(\*1/\*2、\*1/\*3、\*3/\*17)患者的抗血小板作用与快代谢型(\*1/\*1、\*1/\*17)患者相比也发生了减弱,但差异不显著。综上所述, *CYP2C19* 基因多态性与氯吡格雷的抗血小板作用密切相关, *CYP2C19* 基因突变可降低氯吡格雷的抗血小板作用,加大氯吡格雷抵抗现象的发生。

研究表明<sup>[17]</sup>,携带 *CYP2C19* \*2 和 \*3 基因患者的临床预后比未携带 *CYP2C19* \*2 和 \*3 的患者差,他们更容易发生血管不良事件。Wang 等<sup>[16]</sup>研究结果显示,携带 *CYP2C19* \*2 和 \*3 并接受治疗的患者与未患中风和复合血管事件的患者相比,患中风和复合血管事件的风险更高, *CYP2C19* \*2 和 \*3 的存在使氯吡格雷的疗效降低了 20%。以上研究说明 *CYP2C19* 基因型指导治疗可降低缺血性卒中的复发率<sup>[18]</sup>。因此,在开始氯吡格雷治疗之前,进行基因检测,对于那些被认为有中度或高度不良预后风险的急性脑梗死患者至关重要。所以对于病情较重和脑梗死进展患者应进行 *CYP2C19* 基因型检测,进而合理调整抗血小板药物,如增加药物剂量、联合用药或使用新型的抗血小板药物,对防止患者病情进一步加重从而达到更好的临床效果及改善预后具有重要意义。

综上,本研究表明基因分型和表型作为个性化抗血小板治疗策略值得进一步探索。

## 参考文献

- [1] Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31: 53-59.
- [2] Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of *CYP2C19* and *CYP2C9* affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5: 2429-2436.
- [3] Farid NA, Payne CD, Small DS, et al. Cytochrome P450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(5): 735-741.
- [4] Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al. Impact of *CYP2C19* Polymorphisms on the Antiplatelet Effect of Clopidogrel in an Actual Clinical Setting in Japan [J]. Circ J, 2009, 73(8): 1498-1503.
- [5] 胡鑫,朱清,唐晓刚,等.急性缺血性脑卒中患者 *CYP2C19* 基因分型与临床预后的相关性分析[J].中风与神经疾病杂志, 2019, 36(9): 815-818.
- [6] Maeda A, Ando H, Asai T, et al. Differential impacts of *CYP2C19* gene polymorphisms on the antiplatelet effects of clopidogrel and ticlopidine. [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(2): 229-233.
- [7] 邱丽娜.缺血性脑卒中患者 *CYP2C19* 基因多态性、氯吡格雷抵抗与临床预后的相关性分析[D].天津:天津医科大学, 2015.
- [8] Simon T, Versteuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 363-375.
- [9] Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. [J]. Cell Mol Neurobiol, 1999, 19(3): 325-354.
- [10] Qiu LN, Wang L, Li X, et al. Predictive value of high residual platelet reactivity by flow cytometry for outcomes of ischemic stroke patients on clopidogrel therapy [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24, 1145-1152.
- [11] Jia DM, Chen ZB, Zhang MJ, et al. *CYP2C19* polymorphisms and antiplatelet effects of clopidogrel in acute ischemic stroke in China [J]. Stroke, 2013, 44(6): 1717-9.
- [12] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(3): 317-323.
- [13] 李龙伟,马礼坤,王磊,等. *CYP2C19* 基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(4): 436-440.
- [14] Martin J, Williams AK, Klein MD, et al. Frequency and clinical outcomes of *CYP2C19* genotype - guided escalation and deescalation of antiplatelet therapy in a real-world clinical setting [J]. Genet Med, 2020, 22(1): 160-169.
- [15] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19 \*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement [J]. Circulation, 2010, 121(4): 512-518.
- [16] Wang Y, Johnston C, Bath PM, et al. Clopidogrel with aspirin in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events II (CHANCE-2): rationale and design of a multicentre randomised trial. Stroke Vasc Neurol [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(2): 280-285.
- [17] 王娜娜,骆嵩,李理,等.急性脑梗死患者 *CYP2C19* 基因多态性及其与病情关系分析 [J]. 山东医药, 2021, 61(27): 6-9.
- [18] Wang Y, Zhao X, Lin J, et al. Association between *CYP2C19* loss-of-function allele status and efficiency of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack [J]. JAMA, 2016, 316(1): 70-78.

· 论 著 ·

## N%、ALB及NPAR与幼年特发性关节炎合并巨噬细胞活化综合征的关系

王昕\* 陈欢欢 李娟 董晓莎 朱江伟

**【摘要】目的** 探讨中性粒细胞百分比(N%)、白蛋白(ALB)及二者比值(NPAR)与幼年特发性关节炎(JIA)合并巨噬细胞活化综合征(MAS)的关系。**方法** 选取2020年1月至2024年2月河南科技大学附属黄河三门峡医院收治的126例JIA患儿作为研究对象,根据是否合并MAS分为JIA未合并MAS组( $n=95$ )和JIA合并MAS组( $n=31$ )。收集所有研究对象的临床资料,检测患儿中性粒细胞、白蛋白水平,计算中性粒细胞的百分比,最终计算NPAR。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析N%、ALB及NPAR对JIA患儿合并MAS的预测价值;采用多因素Logistic回归分析探讨JIA患儿合并MAS的影响因素。**结果** JIA未合并MAS组N%、ALB及NPAR均高于JIA合并MAS组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。N%、ALB及NPAR预测JIA患儿合并MAS的AUC分别为0.852[95%CI:0.779~0.925]、0.741(95%CI:0.643~0.838)、0.775(95%CI:0.679~0.870)。JIA合并MAS组肝脾肿大比例、中枢神经系统受累比例、有出血表现比例高于JIA未合并MAS组,血红蛋白、WBC、PLT低于JIA未合并MAS组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。多因素分析显示:中枢神经系统受累( $OR=1.587$ , 95%CI:1.092~2.306)、有出血表现( $OR=1.488$ , 95%CI:1.019~2.173)、N%( $OR=1.362$ , 95%CI:1.057~1.755)、ALB( $OR=1.452$ , 95%CI:1.065~1.979)、NPAR( $OR=1.427$ , 95%CI:1.093~1.862)是JIA患儿合并MAS的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** JIA合并MAS患儿N%、ALB及NPAR呈低表达,三指标对预测JIA合并MAS具有一定临床价值,推测三指标可能参与JIA合并MAS的发生发展。

**【关键词】** 中性粒细胞百分比;白蛋白;中性粒细胞百分比/白蛋白比值;幼年特发性关节炎;巨噬细胞活化综合征

### Relationship between neutrophil percentage, ALB, NPAR and macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis

WANG Xin\*, CHEN Huanhuan, LI Juan, DONG Xiaosha, ZHU Jiangwei

(Department of Pediatrics, Yellow River Sanmenxia Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Sanmenxia, Henan, China, 472000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the relationship between neutrophil percentage (N%), albumin (ALB) and their ratio (NPAR) and macrophage activation syndrome (MAS) in juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods** 126 children with JIA were admitted to our hospital from January 2020 to February 2024 and were selected as the subjects of this study. The children with JIA were divided into two groups: JIA without MAS ( $n=95$ ) and JIA with MAS group ( $n=31$ ) based on whether they had MAS. Clinical data for all subjects were collected, including neutrophil and albumin levels, neutrophils percentage and NPAR was calculation. The predictive value of N%, ALB and NPAR for MAS in children with JIA was analyzed using ROC. Factors influencing MAS in children with JIA were explored through multivariate logistic regression analysis. **Results** The N%, ALB and NPAR levels in JIA patients who have not merged with the MAS group were higher than those with the MAS group. This difference is statistically significant ( $P<0.05$ ). The AUC values predicted by N%, ALB, and NPAR for JIA patients with concomitant MAS were 0.852 (95% CI: 0.779~0.925), 0.741 (95% CI: 0.643~0.838), and 0.775 (95% CI: 0.679~0.870), respectively. The proportion of hepatosplenomegaly, cen-

基金项目:三门峡市科技攻关项目(2022002088)

作者单位:河南科技大学附属黄河三门峡医院儿科,河南,三门峡 472000

\*通信作者:王昕, E-mail:wangxin25525@163.com



tral nervous system involvement, and bleeding in the JIA combined with the MAS group was higher than that in the JIA without MAS group, while hemoglobin, WBC, and PLT were lower than those in the JIA without MAS group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Central nervous system involvement ( $OR=1.587$ , 95%CI: 1.092~2.306), bleeding manifestations ( $OR=1.488$ , 95%CI: 1.019~2.173), N% ( $OR=1.362$ , 95%CI: 1.057~1.755), ALB ( $OR=1.452$ , 95%CI: 1.065~1.979), and NPAR ( $OR=1.427$ , 95%CI: 1.093~1.862) were the influencing factors of MAS in JIA children ( $P<0.05$ ). **Conclusion** N%, ALB, and NPAR in JIA combined with MAS exhibit low expression levels. These three indicators have clinical value in predicting MAS in JIA patients. It is hypothesized that these indicators may play a role in the onset and progression of JIA combined with MAS.

**[KEY WORDS]** Neutrophil percentage; Albumin; Neutrophil percentage/albumin ratio; Juvenile idiopathic arthritis; Macrophage activation syndrome

幼年特发性关节炎(Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA)是儿童时期最常见的慢性炎症性关节疾病,起病于16岁以前,病因尚不明确<sup>[1]</sup>。JIA的病理特征是关节滑膜的持续性炎症,随着疾病的进展,可导致关节破坏和功能障碍<sup>[2]</sup>。巨噬细胞活化综合征(Macrophage Activation Syndrome, MAS)是JIA的一种严重并发症,通常表现为高热、肝脾肿大、全血细胞减少、凝血功能障碍和多器官功能衰竭<sup>[3]</sup>。MAS的病理机制主要是由大量促炎性细胞因子的释放,导致“细胞因子风暴”,进而引发一系列级联反应,最终造成多器官功能障碍。JIA患儿一旦发生MAS,其病情将迅速进展,病死率高,严重威胁患儿生命。因此,尽早识别和预测JIA患儿有无合并MAS至关重要,探索与MAS相关的早期预测指标有利于JIA患者的预后。MAS常见于疾病活动性较高的患者,因此临床一些血液学和生化指标,如中性粒细胞百分比(Neutrophils%, N%)、白蛋白(albumin, ALB),在这一过程中可能发挥重要作用。N%作为炎症反应的直接指标,可以反映机体的急性炎症状态;而ALB则是反映全身营养状态和慢性炎症的重要指标,可以反应机体的整体健康状况<sup>[4]</sup>。N%与ALB比值(NPAR)作为综合性指标,能够很好地反映机体炎症反应与免疫状况<sup>[5]</sup>。结合上述背景,本研究旨在探讨N%、ALB及NPAR与JIA合并MAS之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2024年2月河南科技大学附属黄河三门峡医院收治的126例JIA患儿作为研究对象,根据是否合并MAS将126例JIA患儿分为JIA未合并MAS组( $n=95$ )和JIA合并MAS组

( $n=31$ )。纳入标准:①所有患儿均符合《中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023版)》中的JIA诊断分类标准<sup>[6]</sup>;②JIA-MAS患儿符合《全身型幼年特发性关节炎及合并巨噬细胞活化综合征诊疗专家共识(2022版)》中的JIA合并MAS诊断分类标准<sup>[7]</sup>;③年龄 $<16$ 岁;④临床资料完整;⑤患儿监护人同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病或系统性炎症性疾病患儿;②合并有慢性肝病、肾病、恶性肿瘤等严重慢性疾病患儿;③其他结缔组织病所致继发性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症患儿;④三个月内接受过免疫抑制剂治疗的患儿;⑤合并精神疾病或认知异常者。本研究经院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

收集126例JIA患儿的一般资料以及实验室资料,包括年龄、性别、临床特征(关节肿痛、皮疹、淋巴结肿大、肝脾肿大、消化系统受累、呼吸系统受累、心血管系统受累、中枢神经系统受累、出血表现)、血红蛋白、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血小板(platelet, PLT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等。

#### 1.2.2 血清指标检测

采集126例JIA患儿空腹状态下的外周静脉血4 mL,以3 000 r/min速率,离心半径8 cm,在室温下离心10 min,留取上层血清。使用Sysmex全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞、白细胞,计算出中性粒细胞百分比,中性粒细胞百分率=(中性

粒细胞绝对计数/总白细胞计数) $\times 100\%$ ;采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测 ALB 水平,最终计算出 NPAR(N%/ALB)。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,行  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  描述,行  $\chi^2$  检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析 N%、ALB 及 NPAR 对 JIA 患儿合并 MAS 的预测价值;采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨 JIA 患儿合并 MAS 的影响因素。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 N%、ALB 及 NPAR 比较

JIA 未合并 MAS 组 N%、ALB 及 NPAR 均高于 JIA 合并 MAS 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 N%、ALB 及 NPAR 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别            | <i>n</i> | N%               | ALB(g/L)         | NPAR            |
|---------------|----------|------------------|------------------|-----------------|
| JIA 未合并 MAS 组 | 95       | 72.26 $\pm$ 3.07 | 36.97 $\pm$ 4.34 | 2.11 $\pm$ 0.15 |
| JIA 合并 MAS 组  | 31       | 67.52 $\pm$ 3.29 | 32.86 $\pm$ 4.47 | 1.93 $\pm$ 0.18 |
| <i>t</i> 值    |          | 7.346            | 4.557            | 5.476           |
| <i>P</i> 值    |          | <0.001           | <0.001           | <0.001          |

### 2.2 N%、ALB 及 NPAR 对 JIA 患儿合并 MAS 的预测价值

N%、ALB 及 NPAR 预测 JIA 患儿合并 MAS 的 AUC 分别为 0.852(95%CI: 0.779~0.925)、0.741(95%CI: 0.643~0.838)、0.775(95%CI: 0.679~0.870)。见表 2、图 1。

表 2 N%、ALB 及对 JIA 患儿合并 MAS 的预测价值

| 检测指标 | AUC   | 95% CI      | 截点值      | 灵敏度   | 特异度   |
|------|-------|-------------|----------|-------|-------|
| N%   | 0.852 | 0.779~0.925 | 70.32    | 0.806 | 0.737 |
| ALB  | 0.741 | 0.643~0.838 | 35.74g/L | 0.742 | 0.632 |
| NPAR | 0.775 | 0.679~0.870 | 2.01     | 0.677 | 0.779 |

### 2.3 JIA 患儿合并 MAS 的单因素分析

两组年龄、性别、关节肿痛、皮疹、淋巴结肿大、消化系统受累、呼吸系统受累、心血管系统受累、CRP、APTT、PT、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。JIA 合并 MAS 组肝脾肿大比例、中枢神经系统受累比例、有出血表现比例高于 JIA 未合并 MAS 组,血红蛋白、WBC、PLT 低于 JIA 未合并 MAS 组,差异有统计学意义( $P$  均 < 0.05)。见表 3。

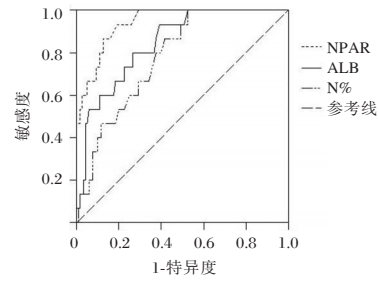


图 1 ROC 曲线

表 3 JIA 患儿合并 MAS 的单因素分析 [( $\bar{x}\pm s$ ),  $n(\%)$ ]

| 指标                     | JIA 未合并 MAS 组 ( <i>n</i> =95) | JIA 合并 MAS 组 ( <i>n</i> =31) | <i>t</i> / $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------|
| 年龄(岁)                  | 5.76 $\pm$ 1.08               | 5.82 $\pm$ 1.21              | 0.253                 | 0.800      |
| 性别                     |                               |                              |                       |            |
| 男                      | 63(66.32)                     | 19(61.29)                    |                       |            |
| 女                      | 32(33.68)                     | 12(38.71)                    | 0.260                 | 0.610      |
| 临床特征                   |                               |                              |                       |            |
| 关节肿痛                   | 68(71.58)                     | 21(67.74)                    | 0.166                 | 0.684      |
| 皮疹                     | 79(83.16)                     | 25(80.65)                    | 0.102                 | 0.749      |
| 淋巴结肿大                  | 76(80.00)                     | 23(74.19)                    | 0.468                 | 0.494      |
| 肝脾肿大                   | 29(30.53)                     | 26(83.87)                    | 27.041                | <0.001     |
| 消化系统受累                 | 15(15.79)                     | 6(19.35)                     | 0.214                 | 0.644      |
| 呼吸系统受累                 | 34(35.79)                     | 16(51.61)                    | 2.445                 | 0.118      |
| 心血管系统受累                | 18(18.95)                     | 10(32.26)                    | 2.396                 | 0.122      |
| 中枢神经系统受累               | 9(9.47)                       | 14(45.16)                    | 19.949                | <0.001     |
| 出血表现                   | 1(1.05)                       | 11(35.48)                    | 32.157                | <0.001     |
| 血红蛋白(g/L)              | 97.51 $\pm$ 17.43             | 89.03 $\pm$ 14.65            | 2.439                 | 0.016      |
| CRP(mg/L)              | 105.21 $\pm$ 31.65            | 93.67 $\pm$ 25.53            | 1.842                 | 0.068      |
| WBC( $\times 10^9$ /L) | 14.26 $\pm$ 3.06              | 11.52 $\pm$ 2.04             | 5.681                 | <0.001     |
| PLT( $\times 10^9$ /L) | 282.29 $\pm$ 22.00            | 262.34 $\pm$ 11.25           | 6.587                 | <0.001     |
| APTT(S)                | 42.35 $\pm$ 5.71              | 43.72 $\pm$ 5.67             | 1.161                 | 0.248      |
| PT(S)                  | 13.52 $\pm$ 3.29              | 14.39 $\pm$ 2.47             | 1.350                 | 0.179      |
| IL-6(pg/mL)            | 62.17 $\pm$ 20.09             | 54.28 $\pm$ 18.16            | 1.943                 | 0.054      |
| IL-10(pg/mL)           | 6.30 $\pm$ 1.25               | 6.74 $\pm$ 1.28              | 1.700                 | 0.092      |
| TNF- $\alpha$ (pg/mL)  | 1.37 $\pm$ 0.40               | 1.52 $\pm$ 0.44              | 1.816                 | 0.072      |

### 2.4 JIA 患儿合并 MAS 的多因素分析

将 JIA 患儿是否合并 MAS 作为因变量(否=0、是=1),用单因素分析中  $P<0.05$  的指标及 N%、ALB、NPAR 作为自变量进行多因素 logistics 逐步回归分析,结果显示:中枢神经系统受累( $OR=1.587$ , 95%CI: 1.092~2.306)、有出血表现( $OR=1.488$ , 95%CI: 1.019~2.173)、N%( $OR=1.362$ , 95%CI: 1.057~1.755)、ALB( $OR=1.452$ , 95%CI: 1.065~1.979)、NPAR( $OR=1.427$ , 95%CI: 1.093~1.862)是 JIA 患儿合并 MAS 的影响因素( $P<0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

JIA 是一种自体免疫性疾病,以慢性炎症性关节炎为特征,包括少关节型、多关节型等多种亚型<sup>[8]</sup>。JIA 具体病因尚不明确,目前认为其发病机制涉及遗传和环境因素等因素。JIA 不仅严重影

表4 JIA 患儿合并 MAS 的多因素分析

| 因素       | 赋值                        | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR(95%CI)值         | P 值   |
|----------|---------------------------|-----------|-------|-----------------|--------------------|-------|
| 中枢神经系统受累 | 无=0;有=1                   | 0.462     | 0.191 | 5.875           | 1.587(1.092~2.306) | 0.015 |
| 出血表现     | 无=0;有=1                   | 0.397     | 0.193 | 4.232           | 1.488(1.019~2.173) | 0.040 |
| N%       | >70.89=0;≤70.89=1         | 0.309     | 0.129 | 5.711           | 1.362(1.057~1.755) | 0.017 |
| ALB      | >34.92 g/L=0;≤34.92 g/L=1 | 0.373     | 0.158 | 5.565           | 1.45(1.065~1.979)  | 0.018 |
| NPAR     | >2.02=0;≤2.02=1           | 0.355     | 0.136 | 6.839           | 1.427(1.093~1.862) | 0.009 |

响患儿的关节功能和生活质量,还可能伴随全身症状,增加疾病管理的复杂性。在 JIA 患儿中, MAS 是一种严重且致命的并发症,其主要由免疫细胞的过度激活引起,导致大量细胞因子释放,进而引发全身性炎症,患儿预后通常较差。因此,寻找与 JIA 合并 MAS 相关的生物学标志物,早期识别和诊断 MAS,对于改善患儿预后至关重要。

炎症和免疫反应在 JIA 及 MAS 发生发展中至关重要。JIA 是一种慢性自体免疫性疾病,其炎症过程由多种免疫细胞和细胞因子驱动,一旦失控可能导致 MAS 这一严重并发症<sup>[9]</sup>。因此,了解炎症和免疫与 JIA 合并 MAS 的关系具有重要意义。中性粒细胞是体内最常见的白细胞,能快速迁移到感染和炎症部位,通过吞噬病原体、释放氧化物质和酶来抵御病原体的侵袭<sup>[10]</sup>。ALB 是血浆中的主要蛋白质,可维持血浆渗透压并运输多种物质,其水平的变化与机体整体健康密切相关<sup>[11]</sup>。NPAR 整合了 N% 和 ALB 两个指标,提供了一种更加灵敏和准确的炎症反应评估手段。既往研究发现<sup>[12]</sup>,较高的 NPAR 与腹膜透析患者全因和心血管死亡风险增加相关,可预测患者死亡率。Zhang 等<sup>[13]</sup>研究发现,高 NPAR 可预测卒中相关感染的发生。本研究结果显示,JIA 未合并 MAS 组 N%、ALB 及 NPAR 均高于 JIA 合并 MAS 组,提示较低的 N%、ALB 和 NPAR 可能是 JIA 患儿合并 MAS 的潜在风险因素,与 JIA 患儿合并 MAS 之间密切相关。探讨其原因,在 MAS 发病过程中,较低的 N% 表明中性粒细胞可能被大量消耗或受到抑制。中性粒细胞是机体抵御感染和炎症反应的第一道防线,但在 MAS 中,过度炎症反应会导致中性粒细胞数量急剧下降,削弱机体抗感染能力,这种消耗不仅反映 MAS 的严重程度,还提高感染风险。同时,ALB 的下降也是 MAS 的显著特征,可能由慢性炎症导致的肝脏合成能力下降和毛细血管通透性增加引起,导致白蛋白渗漏到组织间隙。NPAR 整合了急性炎症和营养状况两方面的信息,能够更敏感地捕捉体内的炎症反应和营养状况变

化,当 NPAR 降低时说明急性炎症反应加剧且营养状况恶化,可导致 MAS 发病风险增加<sup>[14]</sup>。

AUC 结果显示,N%、ALB 及 NPAR 预测 JIA 患儿合并 MAS 的 AUC 分别为 0.852、0.741、0.775,表明 N% 较 NPAR、ALB 单一指标的预测效能更高。多因素分析显示,中枢神经系统受累、有出血表现、N%、ALB、NPAR 是 JIA 患儿合并 MAS 的影响因素,提示在临床实践中应结合以上指标及临床表现综合评估,提高 MAS 早期识别和治疗的准确性。

综上所述,N%、ALB 及二者比值与 JIA 患儿合并 MAS 之间密切相关,可作为预测 JIA 患儿合并 MAS 的重要指标,且二者比值预测效能更佳。

## 参考文献

- [1] Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19(1): 135.
- [2] 王娟娟,何孝亮,陈雨青.TCZ 治疗对 sJIA 患儿外周血 Th17/Treg、炎性指标的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1448-1451+1456.
- [3] Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis; Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(4): 521-537.
- [4] Chan L, Karimi N, Morovati S, et al. The Roles of Neutrophils in Cytokine Storms[J]. *Viruses*, 2021, 13(11): 2318.
- [5] Liu CF, Chien LW. Predictive Role of Neutrophil-Percentage-to-Albumin Ratio (NPAR) in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Liver Fibrosis in Nondiabetic US Adults: Evidence from NHANES 2017-2018[J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1892.
- [6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,中华儿科杂志编辑委员会,中国儿童风湿免疫病联盟.中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(5): 398-411.
- [7] 中华医学会儿科学分会风湿病学组,中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组,海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组,等.全身型幼年特发性关节炎及合并巨噬细胞活化综合征诊疗专家共识(2022 版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(20): 1539-1548.

(下转第 174 页)



·论 著·

# 血清NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值对自发性脑出血术后预后的预测价值

程子洵<sup>1</sup> 张杨<sup>2</sup> 高宝城<sup>1\*</sup>

**【摘要】目的** 分析神经元特异性烯醇化酶(NSE)、人水通道蛋白4(AQP-4)、肝素结合蛋白(HBP)及C反应蛋白(CRP)与前白蛋白(PA)比值(CRP/PA)对脑出血(ICH)患者手术预后的预测价值。**方法** 选取2021年11月至2023年12月吉林大学第一医院收治的120例接受手术治疗ICH患者,根据ICH术后神经损伤程度将患者分别纳入轻度损伤组( $n=47$ )、中度损伤组( $n=38$ )、重度损伤组( $n=35$ ),根据预后情况将患者分为预后不良组( $n=42$ )和预后良好组( $n=78$ )。比较各组ICH患者术后血清中NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值差异,比较血清中NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA与患者术后神经功能损伤程度相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估各指标单独及联合对ICH患者术后预后的预测价值。**结果** ICH患者术后血清NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比较:轻度损伤组<中度损伤组<重度损伤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NSE、AQP-4、HBP与CRP/PA与ICH患者术后的神经功能损伤程度均呈正相关( $P<0.05$ );预后不良组患者血清中NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值联合预测ICH患者手术预后AUC 0.910,高于各指标单一预测( $P<0.05$ )。**结论** ICH患者术后血清NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA比值与神经功能受损程度相关,对患者术后预后具有较高预测价值。

**【关键词】** 脑出血;神经功能受损;神经元特异性烯醇化酶;人水通道蛋白;肝素结合蛋白;C反应蛋白与前白蛋白比值

## Prognostic value of serum NSE, AQP-4, HBP and CRP/PA in spontaneous intracerebral hemorrhage

CHENG Ziyi<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>2</sup>, GAO Baocheng<sup>1\*</sup>

(1. Operating Room of Lequn Hospital, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China, 130000; 2. Neurosurgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin, China, 130000)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the prognostic value of neuron-specific enolase (NSE), human aquaporin 4 (AQP-4), heparin-binding protein (HBP) and C-reactive protein (CRP) to prealbumin (PA) ratio (CRP/PA) in patients with intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** A total of 120 patients with ICH who underwent surgical treatment at the First Hospital of Jilin University were enrolled between November 2021 and December 2023. Based on the severity of nerve injury after ICH surgery, patients were divided into the mild injury group ( $n=47$ ), the moderate injury group ( $n=38$ ), and the severe injury group ( $n=35$ ). Additionally, patients were categorized into the poor prognosis group ( $n=42$ ) and the good prognosis group ( $n=78$ ) based on different prognoses. The levels of serum NSE, AQP-4, HBP, and CRP/PA were compared among the different groups, and correlations between these above indicators and the severity of nerve injury were examined. The prognostic value of NSE, AQP-4, HBP, CRP/PA, and combined detection was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of serum NSE, AQP-4, HBP, and CRP/PA gradually increased in the mild injury group, moderate injury group and severe injury group ( $P<0.05$ ). These

基金项目:吉林大学科技项目(2015Yx052)

作者单位:1. 吉林大学第一医院乐群院区手术室,吉林,长春 130000

2. 吉林大学第一医院神经外科,吉林,长春 130000

\*通信作者:高宝城, E-mail: 539980647@qq.com

levels were positively correlated with the severity of nerve injury ( $P<0.05$ ). Additionally, the levels of serum NSE, AQP-4, HBP, and CRP/PA in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The AUC of NSE combined with AQP-4, HBP, and CRP/PA for predicting prognosis was 0.910, which was greater than that of a single indicator ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum NSE, AQP-4, HBP, and CRP/PA are correlated with the severity of nerve injury in ICH patients, all of which have high prognostic value.

**[KEY WORDS]** Intracerebral hemorrhage; Nerve function injury; Neuron specific enolase; Human aquaporin; Heparin-binding protein; C-reactive protein to prealbumin ratio

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)起病急,病情进展迅速,是临床最致命的脑卒中亚型,其病死率和致残率较高<sup>[1]</sup>。手术治疗 ICH 疗效确切,但仍有部分患者预后不良。相关数据显示<sup>[1]</sup>, ICH 患者五年累计复发率 44%,死亡率 28%。因此,识别手术预后评估指标,对 ICH 患者意义重大。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在神经组织中高表达,且具有特异性,与神经系统疾病密切相关<sup>[2]</sup>。人水通道蛋白 4 (Aquaporin-4, AQP-4)与颅脑损伤患者继发脑水肿关系密切<sup>[3]</sup>。前白蛋白(Prealbumin, PA)参与多种神经元活动,与脑损伤后 ICH 具有一定的相关性<sup>[4]</sup>,提示 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与 PA 比值可能与 ICH 患者手术预后相关。肝素结合蛋白(Heparin-Binding Protein, HBP)主要由中性粒细胞被刺激后立即释放,在脑出血患者中高表达<sup>[5]</sup>。以上指标在多种疾病临床预后评估中得以应用,本次研究将分析 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值与 ICH 患者术后神经功能受损程度及预后的相关性,以期对 ICH 患者手术预后准确评估提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 11 月至 2023 年 12 月吉林大学第一医院收治的 120 例 ICH 患者为研究对象,年龄 45~83 岁,平均(64.18±9.38)岁,男性 55 例,女性 65 例,体质指数(22.60±1.34)kg/m<sup>2</sup>,合并高血压 43 例,合并糖尿病 32 例。纳入标准:①符合《2022 AHA/ASA 自发性脑出血患者管理指南》<sup>[6]</sup>中 ICH 患者诊断标准;②经影像学检查确诊;③新发性脑出血;④发病 24 h 内入院,符合手术指征并接受微创血肿清除术治疗;⑤临床资料完整。排除标准:①合并头部肿瘤患者;②合并脑外伤患者;③入院前有抗凝药物使用史;④脑缺血患者;⑤颅内动脉

瘤破裂引起脑出血者。患者家属均知情同意研究,本研究严格遵守赫尔辛基宣言医学伦理原则进行。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清指标检测

采集 ICH 患者手术后 1 d 外周静脉血 5 mL,离心半径 10 cm, 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液, -20℃保存待测。采用 AXSYM 型全自动生化分析仪(美国雅培公司)及配套的试剂检测 PA 水平,运用瑞士电化学发光全自动免疫分析仪 CobasE411、化学发光法检测 NSE 水平,采用美国 Bio-Rad 自动酶标仪、酶联免疫吸附法检测血清 CRP、AQP4 和 HBP 水平。HBP ELISA 试剂盒来自北京百奥博莱科技有限公司, AQP4 elisa 试剂盒来自江西联博科生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

#### 1.2.2 神经功能评估及分组

患者术后 1 周,采用美国国立卫生研究院卒中评分(NIHSS)对患者神经功能损伤严重程度进行评估<sup>[7]</sup>。将得分<4 分、4~15 分、>15 分分别纳入轻度损伤组( $n=47$ )、中度损伤组( $n=38$ )、重度损伤组( $n=35$ )。

#### 1.2.3 随访及分组

所有患者均于术后第 3 个月进行门诊或电话随访。采用格拉斯哥结局评分(GOS)<sup>[8]</sup>评分对患者预后进行评估,根据评分结果将 GOS 评分 4~5 分患者定义为预后良好,并纳入预后良好组( $n=78$ )。1~3 分定义为预后不良,纳入预后不良组( $n=42$ )。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计软件分析数据,计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料均符合正态分布,采用  $(\bar{x} \pm s)$  描述,组间比较行  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD- $t$  检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值

预测 ICH 患者手术预后的敏感度和特异度。 $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同神经损伤程度 ICH 患者术后血清水平比较

ICH 患者术后血清 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比较:轻度损伤组<中度损伤组<。重度损伤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 ICH 患者术后不同神经损伤程度血清 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | NSE<br>( $\mu\text{g/L}$ )     | AQP-4<br>( $\text{mg/L}$ )    | HBP<br>( $\text{ng/mL}$ )      | CRP/PA                        |
|------------|----------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 轻度损伤组      | 47       | 44.18 $\pm$ 5.26               | 0.12 $\pm$ 0.06               | 17.16 $\pm$ 1.19               | 0.09 $\pm$ 0.03               |
| 中度损伤组      | 38       | 55.76 $\pm$ 9.57 <sup>b</sup>  | 0.26 $\pm$ 0.08 <sup>b</sup>  | 23.14 $\pm$ 6.62 <sup>b</sup>  | 0.13 $\pm$ 0.06 <sup>b</sup>  |
| 重度损伤组      | 35       | 83.87 $\pm$ 7.59 <sup>ab</sup> | 0.38 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup> | 33.01 $\pm$ 4.71 <sup>ab</sup> | 0.16 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup> |
| <i>F</i> 值 |          | 285.856                        | 165.394                       | 121.170                        | 25.791                        |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                         | <0.001                        | <0.001                         | <0.001                        |

注:与轻度损伤比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与重度损伤比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 神经功能损伤程度与血清指标的相关性分析

NSE、AQP-4、HBP 与 CRP/PA 与 ICH 患者术后的神经功能损伤程度均呈正相关( $r=0.922$ 、 $0.832$ 、 $0.360$ 、 $0.772$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 不同预后患者血清 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值比较

预后不良组患者血清中 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 不同预后患者血清 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | NSE<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | AQP-4<br>( $\text{mg/L}$ ) | HBP<br>( $\text{ng/mL}$ ) | CRP/PA<br>( $\text{mg/L}$ ) |
|------------|----------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 预后不良组      | 42       | 64.96 $\pm$ 11.89            | 0.30 $\pm$ 0.09            | 26.12 $\pm$ 5.55          | 0.15 $\pm$ 0.05             |
| 预后良好组      | 78       | 56.44 $\pm$ 9.50             | 0.21 $\pm$ 0.08            | 22.36 $\pm$ 7.16          | 0.11 $\pm$ 0.05             |
| <i>t</i> 值 |          | 4.283                        | 5.624                      | 2.956                     | 4.180                       |
| <i>P</i> 值 |          | <0.001                       | <0.001                     | 0.004                     | <0.001                      |

### 2.4 血清 NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 比值预测 ICH 患者手术预后 ROC 分析

NSE、AQP-4、HBP 和 CRP/PA 联合预测 ICH 患者手术预后 AUC 0.910,高于各指标单一预测( $P<0.05$ )。见表 3、图 1。

## 3 讨论

ICH 患者脑出血往往位于基底节区、丘脑等深部结构,手术涉及多部位脑组织,可能造成医源性损伤。其次,脑水肿等继发性损伤及残余血肿可

表 3 各指标单独及联合预测脑出血患者预后的效能

| 指标                       | AUC                | 截断值    | 敏感度   | 特异度   |
|--------------------------|--------------------|--------|-------|-------|
| NSE( $\mu\text{mol/L}$ ) | 0.736 <sup>a</sup> | 62.53  | 0.762 | 0.756 |
| AQP-4( $\text{mg/L}$ )   | 0.786 <sup>a</sup> | 0.295  | 0.667 | 0.808 |
| HBP( $\text{ng/mL}$ )    | 0.750 <sup>a</sup> | 20.465 | 0.786 | 0.667 |
| CRP/PA( $\text{mg/L}$ )  | 0.748              | 0.120  | 0.690 | 0.692 |
| 联合预测                     | 0.910              |        | 0.857 | 0.897 |

注:与联合预测比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

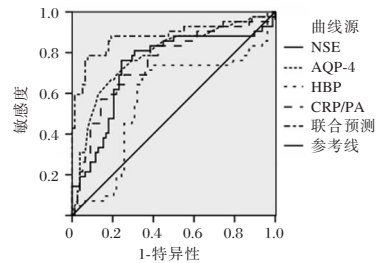


图 1 ROC 曲线

能抑制神经功能恢复<sup>[9]</sup>。因此研究相关血清细胞因子水平的变化对于评估患者的神经功能及预后具有重要意义。

NSE 主要存在于神经组织中,参与糖酵解代谢过程,对维持神经系统生理功能至关重要<sup>[10]</sup>。AQP-4 具有特异性转运水分子功能,是调节和运输星形胶质细胞、脑脊液以及血管之间的水分子的重要通道蛋白等<sup>[11]</sup>。动物实验表明<sup>[12]</sup>,通过调节 AQP-4,可加重大鼠脑出血后神经炎症和血管源性脑水肿。HBP 能够通过中和脂多糖的类脂 A,参与炎症反应调节,在感染性和非感染性炎症反应中均发挥着重要作用<sup>[13]</sup>。CRP、PA 常作为临床炎症反应标志物也用于高血压脑出血患者手术预后评估指标。同时,CRP/PA 与颅脑损伤患者疾病严重程度具有相关性,推测二者可以作为 ICH 患者术后神经损伤预后评估指标。

本研究数据显示:术后不同神经损伤程度患者血清 NSE 水平、AQP-4 水平、HBP 水平和 CRP/PA 比值比较差异有统计学意义。各指标与患者术后神经损伤严重程度呈正比,提示各指标对 ICH 患者术后神经损伤的严重程度具有预测价值。白永杰等<sup>[13]</sup>研究显示:ICH 患者脑组织及神经功能损伤程度与血清 NSE 水平呈正相关。相关<sup>[14]</sup>研究显示,CRP/PA 与颅脑损伤患者疾病严重程度具有相关性。本研究进一步显示,血清 NSE 水平、CRP/PA 对脑出血患者清除术后神经损伤严重程度同样具有诊断价值。脑出血患者 AQP-4 水平与脑水肿及脑损伤相关性已有报道<sup>[15]</sup>,但对于 HBP 与



ICH患者脑损伤、神经损伤等相关性研究较少。本研究结果显示了AQP-4、HBP与脑出血患者术后神经功能的正相关关系。对其原因进行分析,AQP-4通过参与脑出血后血管源性脑水肿的发生,加重ICH患者神经损伤,AQP-4水平较高提示患者可能存在术后炎症及水肿未完全消除。同时,预后不良患者炎症较为严重,引起刺激中性粒细胞释放大量HBP,加重神经功能损伤程度。

本研究进一步采用ROC曲线分析,结果显示,术后各指标联合预测ICH患者手术预后的AUC为0.910,高于各指标单一预测。NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA预测患者手术预后敏感度、特异度低于联合预测敏感度78.57%,特异度92.30%。研究提示,血清NSE、AQP-4、HBP、CRP/PA比值在预测患者预后方面均具有良好效能,其中各指标联合预测的敏感度、特异度最高,可为预测ICH患者手术预后提供更准确的数据参考。

综上所述,ICH患者术后血清NSE、AQP-4、HBP和CRP/PA与患者神经功能受损程度相关,可作为ICH患者术后神经损伤严重程度的预测指标,且各指标联合预测具有较高的敏感度,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12):e897-e906.
- [2] 秦杰,叶一冰,黄道超,等.重度颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶和炎症因子水平与脑神经功能恢复的相关性[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(3):375-379.
- [3] 孙宏,刘俊,陶帮宝.急性脑梗死患者静脉溶栓术后恶性脑水肿发生的相关因素分析[J]. *心脑血管病防治*, 2022, 22(2):97-99.
- [4] 李军根,陆士奇,肖接承,等.血清C反应蛋白/前白蛋白比值对重型颅脑外伤患者预后的预测价值[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9):760-764.
- [5] 孙皓晨,王晓银,崔黎黎,等.血浆肝素结合蛋白水平与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(11):7-11.
- [6] Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2022, 53(7):e282-e361.
- [7] Yamal JM, Grotta JC. National institutes of health stroke scale as an outcome measure for acute stroke trials[J]. *Stroke*, 2021, 52(1):142-143.
- [8] Yamal JM, Hannay HJ, Gopinath S, et al. Glasgow outcome scale measures and impact on analysis and results of a randomized clinical trial of severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(17):2484-2492.
- [9] 阿不都如苏力·热西提,陈举林,秦虎,等.基于一项多中心回顾性研究构建并验证高血压脑出血术后预后不良的诺模图预测模型[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(3):39-45.
- [10] 张丰,倪海滨,吕汪洵,等.血清神经元特异性烯醇化酶与白细胞介素-6水平在颅脑损伤相关性脑死亡诊断中的临床意义[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(12):1157-1162.
- [11] Cha H, Choi JH, Jeon H, et al. Aquaporin-4 deficiency is associated with cognitive impairment and alterations in astrocyte-neuron lactate shuttle[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(11):6212-6226.
- [12] Liu X, Wu G, Tang N, et al. Glymphatic drainage blocking aggravates brain edema, neuroinflammation via modulating tnf- $\alpha$ , il-10, and aqp4 after intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:784154.
- [13] 付敏,向少伟,吴洪,等.降钙素原、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6及肝素结合蛋白联合检测在颅内感染病原鉴别诊断中的作用[J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(9):824-826.
- [14] 白永杰,王艳阳,周俊梅,等.高血压性脑出血血清NSE、IL-6及TIMP-1水平变化与神经功能的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4):656-659.
- [15] 卿城,龙飞. C反应蛋白/前白蛋白比值与颅脑损伤后进展性脑出血患者脑损伤程度的关系[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(2):154-157.
- [8] Long AM, Marston B. Juvenile Idiopathic Arthritis[J]. *Pediatr Rev*, 2023, 44(10):565-577.
- [9] Ailioaie LM, Ailioaie C, Litscher G. Biomarkers in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Macrophage Activation Syndrome and Their Importance in COVID Era[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):12757.
- [10] 贾珊珊,王晓川,张基勋,等.炎症标志物对临床深部胸骨切口感染的早期辅助诊断价值[J]. *感染、炎症、修复*, 2022, 23(02):79-84.
- [11] 张亚亚,陈雪,杨丹,等.基于风险量表的营养干预在吞咽障碍鼻咽癌患者中的应用[J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(5):101-105.
- [12] Yu Y, Zhong Z, Yang W, et al. Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio and Risk of Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16(1):6271-6281.
- [13] Zhang H, Wu T, Tian X, et al. High Neutrophil Percentage-To-Albumin Ratio Can Predict Occurrence of Stroke-Associated Infection[J]. *Front Neurol*, 2021, 12(1):705790.
- [14] Shimizu M. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. *Immunol Med*, 2021, 44(4):237-245.

(上接第170页)

·论 著·

# 针刺四关穴联合加巴喷丁对 NP 患者的疗效及 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$* 的影响

何慧鑫 刘智 谢文秀 李维娜 周启\*

**[摘要]** **目的** 探究针刺四关穴联合加巴喷丁对癌性神经病理性疼痛(NP)疗效及 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)/半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)/白细胞介素(IL)-1 $\beta$  的影响。**方法** 纳入 2023 年 2 月至 2024 年 4 月湖南中医药大学第一附属医院收治的癌性 NP 患者 137 例,依治疗差异分西药组( $n=44$ )、针刺组( $n=45$ )、联合组( $n=48$ )。西药组行加巴喷丁治疗,针刺组行针刺四关穴治疗,联合组行加巴喷丁联合针刺四关穴治疗。比较三组疗效、不良反应,治疗前后疼痛症状、生活质量,血清疼痛介质及 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  通路表达;比较联合组不同肿瘤类型患者血清 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  通路表达。**结果** 总有效率比较,联合组>针刺组>对照组( $P<0.05$ );三组治疗后的癌症患者生活质量测定量表(QLQ-C30)、数字分级评分法(NRS)评分较治疗前均改善,且联合组改善更优( $P<0.05$ );三组治疗后的前列腺素(PG)E<sub>2</sub>、内皮素-1(ET-1)、P 物质(SP)较治疗前均降低,且联合组更低( $P<0.05$ );三组治疗后的血清 *NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA 以及 IL-1 $\beta$  较治疗前均降低,且联合组更低( $P<0.05$ );治疗后,联合组不同肿瘤类型患者之间的血清 *NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA 以及 IL-1 $\beta$  水平比较( $P>0.05$ );三组不良反应情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 针刺四关穴联合加巴喷丁治疗可提升癌性 NP 疗效,缓解患者疼痛症状,其可能与抑制 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  通路表达有关。

**[关键词]** 针刺;加巴喷丁;Nod 样受体蛋白 3;半胱氨酸蛋白酶-1;白细胞介素-1 $\beta$ ;癌性神经病理性疼痛

## Curative effect of acupuncture at Siguan Point combined with gabapentin on cancer neuropathic pain and its influence on *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*

HE Huixin, LIU Zhi, XIE Wenxiu, LI Weina, ZHOU Qi\*

(Department of Anesthesia and Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China, 410007)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of acupuncture at Siguan Point combined with gabapentin on NP cancer and the effect of *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$* . **Methods** A total of 137 patients with cancerous NP were admitted to our hospital from February 2023 to April 2024. They were divided into three groups based on treatment: the western medicine group ( $n=44$ ), the acupuncture group ( $n=45$ ) and the combined group ( $n=48$ ). The western medicine group received with gabapentin, the acupuncture group received acupuncture at the Siguan point, and the combined group received with gabapentin in combination with acupuncture at the Siguan point. The efficacy, adverse reactions, pain symptoms, quality of life, serum pain mediators, and expression of the *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  pathway before and after treatment were compared among the three groups. The expression of the *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  pathway in different patients within the combined group was also compared. **Results** The total effective rate of the combined group was higher than that of the acupuncture group and the control group ( $\chi^2=17.999$ ,  $P<0.05$ ). The QLQ-C30 and NRS scores of all three groups improved after treatment compared to before, with the combined group showing the most signifi-

基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合项目(2023JJ60347);湖南省教育厅优秀青年项目(24B0371);湖南中医药大学校级课题项目(2020XJJJ048)

作者单位:湖南中医药大学第一附属医院麻醉手术科,湖南,长沙 410007

\*通信作者:周启, E-mail:258011714@qq.com

cant improvement ( $P<0.05$ ). After treatment, levels of PGE<sub>2</sub>, ET-1, and SP were lower in all three groups compared to before, with the combined group having the lowest levels ( $P<0.05$ ). Additionally, levels of *NLRP3* mRNA, *Caspase-1* mRNA, and IL-1 $\beta$  were lower in all three groups after treatment, with the combined group showing the lowest levels ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in serum *NLRP3* mRNA, *Caspase-1* mRNA, and IL-1 $\beta$  levels among tumor patients in the combined group ( $P>0.05$ ). Furthermore, there were no significant differences in adverse reactions ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Acupuncture at Siguan Point combined with gabapentin can enhance the efficacy of cancerous NP and alleviate symptoms in patients. This may be due to its ability to inhibit the expression of the *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  pathway.

**[KEY WORDS]** Acupuncture; Gabapentin; Nod-like receptor protein 3; Cysteinase-1; Interleukin-1 $\beta$ ; Cancerous neuropathic pain

癌性神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是临床癌症患者最常见并发症之一<sup>[1]</sup>。阿片类药物是NP西医治疗首选方案,但单用镇痛效果不佳。NP临床常联用辅助镇痛药物如加巴喷丁等以提高疼痛管理效果<sup>[2]</sup>。加巴喷丁已被证实单用或与阿片类药物联用均可有效缓解NP疼痛症状<sup>[3-4]</sup>。NP在中医医学可纳入“麻木”“络病”等范畴,病机多与癌症患者病变日久,正气亏虚有关,故治之应注重行气活血、通络止痛。针灸在疼痛治疗方面临床经验丰厚,而四关穴则为止痛常取穴位;针刺四关穴可疏通经络,调畅气血,对躯体疼痛、NP的止痛效果显著<sup>[5]</sup>。此外,Nod样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)/半胱氨酸蛋白酶-1(CysteinyI aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)/白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 信号通路被发现可能参与调剂癌性NP发生及进展<sup>[6]</sup>。而目前临床关于针刺四关穴联合加巴喷丁对癌性NP疗效及*NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$* 影响的研究较少,本文特基于此进行分析,以期临床提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

纳入2023年2月至2024年4月期间湖南中医药大学第一附属医院收治的癌性NP患者137例,依治疗差异分西药组( $n=44$ )、针刺组( $n=45$ )以及联合组( $n=48$ )。联合组平均年龄( $46.32\pm 9.38$ )岁;男26例,女22例;病程平均( $4.84\pm 1.94$ )年;结直肠癌22例,肺癌26例。针刺组平均年龄( $46.07\pm 9.35$ )岁;男25例,女20例;病程平均( $4.88\pm 1.91$ )年;结直肠癌21例,肺癌24例。西药组平均年龄( $45.72\pm 9.41$ )岁;男23例,女21例;病程平均为( $4.91\pm 1.88$ )年;结直肠癌24例,肺癌20例。三组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),本研究经伦理委员会审批通过。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②均符合癌性NP西、中医诊断<sup>[7-8]</sup>;③无精神、认知障碍;④自愿参与本研究。排除标准:①过敏体质;②入组前4周内接受镇痛药物治疗;③合并机体重要脏器功能障碍。本研究均取得患者知情同意。

### 1.3 治疗方法

西药组行加巴喷丁[生产商:成都盛迪医药有限公司(江苏恒瑞医药股份有限公司委托);国药准字:H20030662;规格:0.1 g/50粒/盒]治疗,初始口服剂量为0.3g,随后每日递增0.3 g(上限 $\leq 3.6$  g/d,剂量根据实际病情调整),连续治疗3 w。

针刺组行针刺四关穴治疗。患者取仰卧位,选取干预穴位包括合谷穴及太冲穴,针刺前先揣穴,并常规清洁消毒表面皮肤,以1.5寸毫针快速刺入适当深度,行平补平泻捻转手法,得气后留针20~30 min,1次/d。连续治疗3 w。

联合组行加巴喷丁联合针刺四关穴治疗。加巴喷丁给药及针灸操作同上,均连续治疗3 w。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床疗效<sup>[9]</sup>

完全缓解:疼痛感基本消失,无其他自主神经表现,无需镇痛药治疗;显著缓解,仍时有疼痛感,但频次、程度均有减轻,偶需镇痛药治疗,睡眠受轻微影响;部分缓解:常伴疼痛感,但较治疗前有好转,仍需镇痛药治疗,睡眠受影响;无缓解:患者疼痛频繁且无法耐受、难以入眠,必须使用镇痛药<sup>[9]</sup>。

#### 1.4.2 疼痛症状及生活质量评分

①疼痛症状:以数字分级评分法(Numerical Rating Scale, NRS)<sup>[10]</sup>评估,总分10分,得分与疼痛程度正相关。②生活质量:以癌症患者生活质量测定量表(European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Question-



naire-Core30, QLQ-C30)<sup>[11]</sup>评估,总分60分,得分与生活质量正相关。

#### 1.4.3 实验室指标

收集患者治疗前后空腹外周静脉血6 mL,4℃下以3 000 r/min离心10 min(半径10 cm),收集血清并转移至-80℃冰箱储存。

①内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、前列腺素(Prostaglandin, PG)E<sub>2</sub>、P物质(Substance P, SP)、白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 均采用酶联免疫吸附法检测(试剂盒:常达恩生物科技有限公司)。②血清NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA表达采用实时荧光定量聚合酶链反应(Real-Time Fluorescent Quantitative PCR, RT-qPCR)检测。Trizol法提取总RNA,并逆转录生成cDNA(日本TaKaRa公司),收集cDNA用于RT-qPCR检测。以GAPDH作内参,每份样本取3次检测中间值,以2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法计算相对表达量。引物:NLRP3(5'-3'),F:TAAGAAGGACCAGC-CAGAGTG; R: TATCCCAGCAAACCTATCCAC。Caspase-1(5'-3'), F: GCAGCACAGACTTTCAA-CATC; R: GCAGCAGCAAC TTCATTTCTC。GAPDH(5'-3'), F: TCATCTCGATGATAGGGCCTAAC; R: ATCGCTGGCTAGC TGATCGATAC。

#### 1.4.4 不良反应

观察两组不良反应,包括眩晕痛、便秘、嗜睡、皮疹等。

#### 1.5 统计学方法

统计分析应用SPSS 22.0。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,多组间比较采用方差分析F检验,进一步两两比较采用SNK-q检验;以n(%)描述计数资料;行 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 则差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组临床疗效比较

总有效率比较,联合组>针刺组>对照组( $P<0.05$ )。见表1。

表1 三组临床疗效比较[n(%)]

| 组别         | n  | 完全缓解      | 显著缓解      | 部分缓解     | 无缓解       | 总有效率                    |
|------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|-------------------------|
| 联合组        | 48 | 20(41.67) | 15(31.25) | 6(12.50) | 7(14.58)  | 41(85.42) <sup>ab</sup> |
| 针刺组        | 45 | 10(22.22) | 11(24.44) | 8(17.78) | 16(35.56) | 29(64.44) <sup>a</sup>  |
| 西药组        | 44 | 5(11.36)  | 8(18.18)  | 6(13.64) | 25(56.82) | 19(43.18)               |
| $\chi^2$ 值 |    |           |           |          |           | 17.999                  |
| P值         |    |           |           |          |           | 0.000                   |

注:与西药组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与针刺组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 三组疼痛症状及生活质量评分比较

三组治疗后的QLQ-C30、NRS评分较治疗前均改善,且联合组改善更优( $P<0.05$ )。见表2。

表2 三组疼痛症状及生活质量评分比较[( $\bar{x}\pm s$ ),分]

| 组别  | n  | QLQ-C30          |                                 | NRS             |                                |
|-----|----|------------------|---------------------------------|-----------------|--------------------------------|
|     |    | 治疗前              | 治疗后                             | 治疗前             | 治疗后                            |
| 联合组 | 48 | 33.17 $\pm$ 4.36 | 48.32 $\pm$ 4.09 <sup>abc</sup> | 6.82 $\pm$ 0.98 | 2.03 $\pm$ 0.62 <sup>abc</sup> |
| 针刺组 | 45 | 33.05 $\pm$ 4.31 | 43.82 $\pm$ 3.95 <sup>ab</sup>  | 6.83 $\pm$ 0.89 | 3.52 $\pm$ 0.95 <sup>ab</sup>  |
| 西药组 | 44 | 32.98 $\pm$ 4.25 | 41.53 $\pm$ 4.18 <sup>a</sup>   | 6.78 $\pm$ 0.93 | 4.37 $\pm$ 0.75 <sup>a</sup>   |
| F值  |    | 0.023            | 33.313                          | 0.036           | 106.149                        |
| P值  |    | 0.977            | 0.000                           | 0.965           | 0.000                          |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与西药组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与针刺组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 三组疼痛介质水平比较

三组治疗后的PGE<sub>2</sub>、ET-1、SP较治疗前均降低,且联合组显著更低( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 三组血清NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 通路表达

两组治疗后的血清NLRP3、Caspase-1 mRNA以及IL-1 $\beta$ 较治疗前均降低,且联合组显著更低( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 联合组不同肿瘤类型患者血清NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$ 通路表达

治疗后,联合组不同肿瘤类型患者间血清NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA以及IL-1 $\beta$ 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

### 2.6 三组不良反应情况比较

联合组治疗过程中出现乏力2例,眩晕痛1例,总发生率为6.25%(3/48);针刺组出现头晕、疼痛各2例,总发生率为8.89%(4/45);西药组出现便秘、

表3 三组疼痛介质水平比较[( $\bar{x}\pm s$ ),ng/L]

| 组别  | n  | PGE <sub>2</sub>   |                                  | ET-1               |                                  | SP                |                                 |
|-----|----|--------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------------|
|     |    | 治疗前                | 治疗后                              | 治疗前                | 治疗后                              | 治疗前               | 治疗后                             |
| 联合组 | 48 | 125.31 $\pm$ 27.42 | 64.72 $\pm$ 18.35 <sup>abc</sup> | 207.52 $\pm$ 32.14 | 87.69 $\pm$ 18.76 <sup>abc</sup> | 73.36 $\pm$ 14.18 | 57.42 $\pm$ 4.18 <sup>abc</sup> |
| 针刺组 | 45 | 125.79 $\pm$ 25.88 | 80.47 $\pm$ 19.92 <sup>ab</sup>  | 209.24 $\pm$ 30.96 | 108.17 $\pm$ 22.36 <sup>ab</sup> | 75.18 $\pm$ 12.15 | 62.77 $\pm$ 4.35 <sup>ab</sup>  |
| 西药组 | 44 | 126.02 $\pm$ 24.58 | 97.32 $\pm$ 17.92 <sup>a</sup>   | 209.88 $\pm$ 31.57 | 154.22 $\pm$ 20.09 <sup>a</sup>  | 74.02 $\pm$ 13.99 | 68.32 $\pm$ 5.07 <sup>a</sup>   |
| F值  |    | 0.009              | 34.711                           | 0.069              | 126.456                          | 0.216             | 66.246                          |
| P值  |    | 0.991              | 0.000                            | 0.933              | 0.000                            | 0.806             | 0.000                           |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与西药组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与针刺组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表4 三组血清 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  通路表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | <i>NLRP3</i> mRNA |                                | <i>Caspase-1</i> mRNA |                                | IL-1 $\beta$ (ng/L) |                                 |
|------------|----------|-------------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|            |          | 治疗前               | 治疗后                            | 治疗前                   | 治疗后                            | 治疗前                 | 治疗后                             |
| 联合组        | 48       | 1.83 $\pm$ 0.42   | 0.98 $\pm$ 0.19 <sup>abc</sup> | 1.92 $\pm$ 0.38       | 0.81 $\pm$ 0.22 <sup>abc</sup> | 94.38 $\pm$ 14.72   | 38.47 $\pm$ 7.83 <sup>abc</sup> |
| 针刺组        | 45       | 1.82 $\pm$ 0.42   | 1.17 $\pm$ 0.22 <sup>ab</sup>  | 1.91 $\pm$ 0.36       | 1.08 $\pm$ 0.30 <sup>ab</sup>  | 95.02 $\pm$ 16.34   | 52.77 $\pm$ 10.39 <sup>ab</sup> |
| 西药组        | 44       | 1.79 $\pm$ 0.43   | 1.39 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>   | 1.88 $\pm$ 0.40       | 1.24 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>   | 94.56 $\pm$ 14.50   | 69.19 $\pm$ 9.48 <sup>a</sup>   |
| <i>F</i> 值 |          | 0.110             | 51.021                         | 0.136                 | 32.814                         | 0.022               | 126.292                         |
| <i>P</i> 值 |          | 0.896             | 0.000                          | 0.873                 | 0.000                          | 0.979               | 0.000                           |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与西药组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与针刺组比较,<sup>c</sup>*P*<0.05。

表5 联合组不同肿瘤类型患者血清 *NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$*  通路表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 肿瘤类型       | <i>n</i> | <i>NLRP3</i> mRNA |                              | <i>Caspase-1</i> mRNA |                              | IL-1 $\beta$ (ng/L) |                               |
|------------|----------|-------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|
|            |          | 治疗前               | 治疗后                          | 治疗前                   | 治疗后                          | 治疗前                 | 治疗后                           |
| 结直肠癌       | 22       | 1.84 $\pm$ 0.39   | 0.97 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup> | 1.94 $\pm$ 0.35       | 0.80 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup> | 95.52 $\pm$ 15.12   | 36.71 $\pm$ 7.40 <sup>a</sup> |
| 肺癌         | 26       | 1.82 $\pm$ 0.40   | 0.99 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup> | 1.90 $\pm$ 0.42       | 0.81 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup> | 93.42 $\pm$ 14.98   | 39.96 $\pm$ 7.53 <sup>a</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.187             | 0.383                        | 0.374                 | 0.164                        | 0.516               | 1.605                         |
| <i>P</i> 值 |          | 0.853             | 0.703                        | 0.710                 | 0.871                        | 0.608               | 0.114                         |

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

嗜睡各1例,总发生率为4.55%(2/44);三组不良反应情况比较,无明显差异( $\chi^2=0.696$ , *P*=0.706)。

### 3 讨论

癌性NP病情反复且持续时间长,若疼痛管理不佳,极易加剧患者肢体障碍,影响其生活质量及后续癌症治疗。因此,病情早期有效的疼痛管控,对患者生活质量提升及生存期延长均具备显著意义。

本研究结果提示,针刺四关穴联合加巴喷丁治疗可显著提高癌性NP痛患者疗效,改善其疼痛症状及生活质量,与李丹等<sup>[12]</sup>研究结论类似。NP在中医学上可纳入“络病”“痛痹证”等范畴,其病机主要为癌痛患者久病亏虚,加之化疗耗伤正气,使得气机失调、血脉痹阻不畅,最终发为癌痛,治之应注重行气活血、通络止痛等原则。针灸在止痛方面的应用历来已久,其可借由穴位刺激发挥疏通气血、调节经络等功效。四关穴由合谷穴与太冲穴两穴配伍,均位于脏腑原气汇聚之处,为活血、行气、止痛要穴。本研究以毫针刺激患者四关穴。现代临床研究显示<sup>[13]</sup>,针刺能促进脑内内啡肽等天然镇痛物质分泌,抑制中枢神经系统痛觉;且针灸还可改善机体血液循环,加速局部炎症消散,有效减轻炎症刺激引发的神经性疼痛。而加巴喷丁为 $\gamma$ -氨基丁酸类似物,可选择性与钙离子通道上特殊受体结合,抑制神经元对钠离子的过度放电,减少兴奋性神经递质释放,从而发挥抗惊厥、镇痛等功效。故加巴喷丁可协同针刺四关穴疗法,共同促进癌性NP症状改善。

神经炎症环境在诱发和维持癌性NP方面均起关键性作用,且机体炎症免疫紊乱也可促进和加剧慢性疼痛的发生。*NLRP3*是NLRP家族重要的成员之一,也是炎症小体传感器蛋白,其参与机体炎症、免疫等多种生物反应的调节。在癌性NP患者中,*NLRP3*炎症小体过度激活,可增强*NLRP3*与衔接蛋白的相互作用,进而促进*Caspase-1*激活,而活化的*Caspase-1*一方面可诱导细胞焦亡的发生,引起免疫细胞浸润以及周围神经细胞炎症加剧,而这些由细胞焦亡引发的相关反应又可进一步诱导神经元致敏、影响神经损伤修复功能及神经元突触可塑性,最终导致神经组织的损伤,引发慢性疼痛;另一方面,活化的*Caspase-1*又可上调IL-1 $\beta$ 、IL-18等促炎因子的成熟并促进其细胞外释放,加剧炎症级联反应的发生,进一步促进NP病情进展<sup>[14-15]</sup>。本研究中,联合组治疗后的血清*NLRP3* mRNA、*Caspase-1* mRNA以及IL-1 $\beta$ 较西药组、针刺组均明显降低,提示针刺四关穴联合加巴喷丁治疗,可能通过抑制*NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$* 通路表达,进而抑制细胞焦亡发生,减轻患者炎症反应,从而起到止痛作用。另外,本研究亦证实联合组治疗后的PGE2、ET-1、SP水平较西药组、针刺组均明显降低,提示针刺四关穴联合加巴喷丁治疗还可有效调节患者疼痛介质水平。

综上,针刺四关穴联合加巴喷丁治疗可提升癌性NP患者疗效,缓解疼痛症状,其可能与抑制*NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$* 通路表达有关。

(下转第183页)

·论 著·

# 生物信息学分析 *PSMD10* 在肝癌中的临床应用价值及分子机制

张宁 蔡美娟 王谦 孔祥楠\*

**【摘要】目的** 采用生物信息学分析手段,探讨非ATP酶蛋白酶体26S亚基10(*PSMD10*)在肝癌中的临床应用价值及可能的分子机制。**方法** 本研究从TCGA肝细胞肝癌数据集中获取mRNA和临床数据,共50个癌旁样本和374个肝癌样本,采用R语言、TIMER数据库、GEPIA数据库、KM Plotter生存分析、LinkedOmics数据、STRING平台等进行数据分析。**结果** 相对于正常肝脏组织,*PSMD10*在肝癌组织中的表达水平明显升高。*PSMD10*低表达组与*PSMD10*高表达组的组织分级、甲胎蛋白滴度比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),年龄、性别和病理分期比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。*PSMD10*高表达与患者更短的总生存率(OS)相关( $P<0.05$ )。受试者工作特征(ROC)分析中曲线下面积(AUC)为0.950(95% CI: 0.930~0.971),最佳截断值(cut-off)为4.187,灵敏性为0.960,特异性为0.861。LinkedOmics数据库筛选到与*PSMD10*表达显著相关的基因共4 130个,其中正相关基因有3 224个,负相关基因有906个。功能分析显示差异基因与多种生物学过程相关,包括染色体分离、蛋白泛素化、NADH脱氢酶复合物组装和蛋白质激活级联反应等。*PSMD10*相关基因与细胞周期、泛素化介导的蛋白降解、RNA运输、剪切体和核糖体等信号通路有关。STRING数据库分析发现,*PSMD10*蛋白主要与10种蛋白存在相互作用。*PSMD10*与多种免疫浸润水平呈正相关。**结论** *PSMD10*是肝癌的潜在促癌蛋白,可能作为肝癌诊断和预后评价的新工具,且*PSMD10*在一定程度上参与了肿瘤免疫微环境的调控,可能作为肝癌诊治的新的分子靶标。

**【关键词】** *PSMD10*; 肝癌; 生物信息学分析; 分子机制

## Bioinformatics analysis of the clinical application value and molecular mechanism of *PSMD10* in liver cancer

ZHANG Ning, CAI Meijuan, WANG Qian, KONG Xiangnan\*

[Department of Clinical Laboratory, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao, Shandong, China, 266000]

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the clinical value and possible molecular mechanism of *PSMD10* in liver cancer based on bioinformatics analysis. **Methods** mRNA and clinical data were obtained from TCGA, which included 50 paracancer samples and 374 hepatocellular carcinoma samples. The data was analyzed using R language, TIMER database, GEPIA database, KM Plotter survival analysis, LinkedOmics data, and the STRING platform. **Results** Compared to normal liver tissue, the expression level of *PSMD10* in liver cancer tissue was significantly increased. There were significant differences in histological grade and alpha-fetoprotein titer between the *PSMD10* low expression group and *PSMD10* high expression group ( $P<0.05$ ). However, there were no significant differences in age, sex, and pathologic stage ( $P>0.05$ ). High expression of *PSMD10* was associated with shorter overall survival (OS) ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) in receiver operating characteristic (ROC) analysis was 0.950 (95% CI: 0.930~0.971). The optimal cut-off value was 4.187, with a sensitivity of 0.960, and specificity of 0.861. A total of 4,130 genes significantly correlated with the expression of *PSMD10* were screened in the LinkedOmics database, including 3,224 positively correlated genes and 906 negatively correlated genes. Functional analysis revealed that these differential genes were associated with various biological processes, such as chromosome separation, protein ubiquitination, assembly

作者单位: 山东大学齐鲁医院(青岛)检验科, 山东, 青岛 266000

\*通信作者: 孔祥楠, E-mail: alicekong1988@sina.com



of NADH dehydrogenase complexes, and protein activation cascades. *PSMD10*-related genes were involved in signaling pathways like the cell cycle, ubiquitination mediated protein degradation, RNA transport, splicing, and ribosome assembly. Analysis of the STRING database showed that the *PSMD10* protein mainly interacted with 10 other proteins. Additionally, *PSMD10* was positively correlated with various types of immune infiltration. **Conclusion** *PSMD10* is a potential oncogenic protein in liver cancer, and could serve as a new tool for diagnosis and prognosis evaluation. *PSMD10* plays a role in regulating the tumor immune microenvironment and could be a new molecular target for diagnosing and treating liver cancer.

[KEY WORDS] *PSMD10*; Liver cancer; Bioinformatics analysis; Molecular mechanism

肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,位居癌症死亡原因第二位<sup>[1]</sup>,其死亡率是几十年来增长最快的,虽近五年趋于稳定,但仍是存活率最低的恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>。多种危险因素与肝癌的发生相关,包括慢性乙型肝炎病毒和/或丙型肝炎病毒感染、酗酒、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、药物性肝损伤和黄曲霉毒素暴露等<sup>[3]</sup>。尽管肝癌在治疗方面取得了很大进展,但由于诊断较晚、化疗耐药、复发和转移频繁,其仍是预后最差的疾病之一<sup>[4]</sup>。

非ATP酶蛋白酶体26S亚基10(proteasome 26S subunit non-ATPase 10, *PSMD10*)是人类26S蛋白酶体调节复合体的非ATP酶亚基之一,在多种恶性肿瘤中高表达<sup>[5-8]</sup>,在乳腺癌中被报道与肿瘤免疫浸润相关<sup>[9]</sup>,但其在肝癌中的临床应用价值和可能的分子机制尚不清楚。因此,本文将通过多个数据库的生物信息学分析,探讨*PSMD10*在肝癌中的表达及其预后和诊断价值,分析其分子信号通路网络和与肿瘤免疫浸润的关系,为肝癌提供潜在的治疗靶标。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料来源

本研究从癌症基因组图谱(The cancer genome atlas, TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov/>)肝细胞肝癌数据集(TCGA\_LIHC)中获取mRNA和临床数据,其中包含50个癌旁样本和374个肝癌样本。

### 1.2 表达水平分析

采用TIMER在线分析工具(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)的“Diff Exp”模块,分析*PSMD10*在各种癌症中的表达差异。采用基因表达谱交互分析工具(Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA, <http://gepia.cancer-pku.cn/>)的“Expression DIY”模块和UALCAN在线分析工具(<https://ualcan.path.uab.edu/>)分析*PSMD10*在肝癌组织和正常肝脏组织中的表达差异。

### 1.3 临床病理特征分析

采用R语言(3.6.3版本)的stats数据包对TCGA数据库中的表达数据和临床数据进行提取和分析,过滤正常和无临床信息的数据,采用卡方检验分析*PSMD10*的表达与肝癌患者临床病理特征的相关性。

### 1.4 预后和诊断价值分析

采用KM Plotter在线生存分析工具(<https://kmplot.com/analysis/>)分析TCGA数据库中*PSMD10*的表达与肝癌患者预后之间的关系。采用R语言(3.6.3版本)中的pROC和ggplot2数据包分析受试者工作特征(receiver operating character, ROC)曲线,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),评估*PSMD10*对肝癌的诊断价值。

### 1.5 分子机制分析

LinkedOmics(<https://www.linkedomics.org/>)在线数据包括来自所有32种TCGA癌症类型和10个临床蛋白质组学肿瘤分析联合会癌症队列的多组学数据,本分析中用于差异基因分析、生物学功能分析和信号通路分析。

### 1.6 蛋白相互作用网络分析

采用STRING在线数据库(<https://string-db.org/>)绘制蛋白相互作用网络图。

### 1.7 免疫浸润分析

采用TIMER在线分析工具(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)的“GENE”模块分析*PSMD10*在肝癌中的表达与免疫浸润水平的相关性,采用TIMER的“SCNA”模块比较*PSMD10*具有不同体细胞拷贝数变化(somatic copy number alterations, SCNA)的肿瘤之间的肿瘤浸润关系。

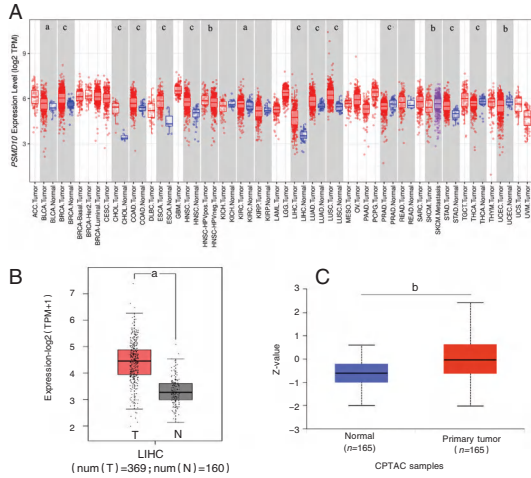
### 1.8 统计学方法

采用R语言(3.6.3版本)进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。采用ROC曲线分析,评估*PSMD10*对肝癌的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *PSMD10* 在肝细胞肝癌中的表达水平

*PSMD10* 在多种肿瘤组织中表达水平明显增高, 包括乳腺癌、鼻咽癌、结肠癌、肝癌、肺癌、胃癌和子宫内膜癌等。见图 1A。相对于正常肝脏组织, *PSMD10* 在肝癌组织中的表达水平明显升高。见图 1B、图 1C。



注: 图 A 为 TIMER 在线分析 *PSMD10* 在多种癌症中的表达; 图 B 为 GEPIA 分析 *PSMD10* 在肝癌和正常肝脏组织中的表达; 图 C 为 UALCAN 分析 *PSMD10* 在肝癌和癌旁组织中的表达。<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ , <sup>c</sup> $P<0.001$ 。

图 1 *PSMD10* 在肝癌组织中的表达水平

### 2.2 *PSMD10* 表达与肝癌患者临床病理参数的关系

*PSMD10* 低表达组与 *PSMD10* 高表达组的病理分期、甲胎蛋白比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。年龄、性别和病理分期期间比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

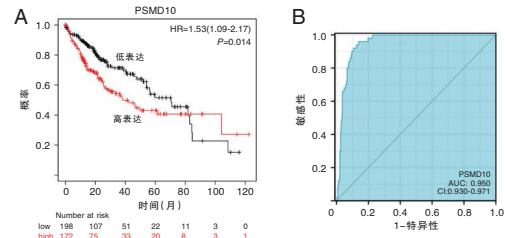
表 1 不同 *PSMD10* 表达在肝癌患者临床病理特征中的比较 [n(%)]

| 临床病理特征       | <i>PSMD10</i> 低表达 | <i>PSMD10</i> 高表达 | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|--------------|-------------------|-------------------|------------|-------|
| 总数           | 187               | 187               |            |       |
| 年龄           |                   |                   | 2.575      | 0.109 |
| ≤60 岁        | 81 (21.7)         | 96 (25.7)         |            |       |
| >60 岁        | 106 (28.4)        | 90 (24.1)         |            |       |
| 性别           |                   |                   | 0.110      | 0.740 |
| 女性           | 62 (16.6)         | 59 (15.8)         |            |       |
| 男性           | 125 (33.4)        | 128 (34.2)        |            |       |
| 病理分期         |                   |                   | 4.846      | 0.028 |
| I、II         | 139 (39.7)        | 121 (34.6)        |            |       |
| III、IV       | 36 (10.3)         | 54 (15.4)         |            |       |
| 组织学分级        |                   |                   | 1.973      | 0.160 |
| 1、2          | 83 (22.5)         | 96 (26.0)         |            |       |
| 3、4          | 102 (27.6)        | 88 (23.8)         |            |       |
| 甲胎蛋白 (ng/mL) |                   |                   | 10.371     | 0.001 |
| ≤400         | 125 (44.6)        | 90 (32.1)         |            |       |
| >400         | 23 (8.2)          | 42 (15.0)         |            |       |

### 2.3 *PSMD10* 在肝癌中的预后和诊断价值评估

*PSMD10* 高表达与患者更短的总生存率 (over-

all survival, OS) 相关 ( $P<0.05$ )。见图 2A。ROC 分析中 AUC 为 0.950 (95% CI: 0.930~0.971), 最佳截断值 (cut-off) 为 4.187, 灵敏度为 0.960, 特异性为 0.861。见图 2B。

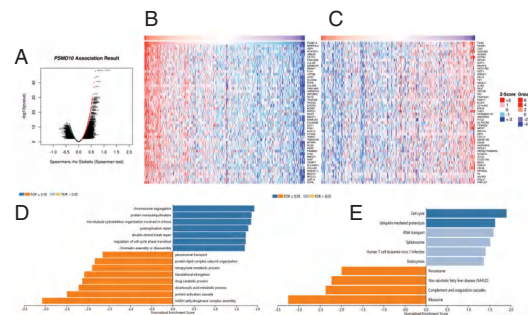


注: 图 A 为 Kaplan-Meier 预后生存分析; 图 B 为 ROC 分析。

图 2 *PSMD10* 在肝癌中的预后和诊断价值评估

### 2.4 预测肝癌患者中 *PSMD10* 及相关基因的功能和信号通路

Linkedomics 数据库筛选到与 *PSMD10* 表达显著相关的基因共 4 130 个, 其中正相关基因有 3 224 个, 负相关基因有 906 个。见图 3A。与 *PSMD10* 正相关和负相关的前 50 个基因见图 3B、图 3C。功能分析显示差异基因与多种生物学过程相关, 包括染色体分离、蛋白泛素化、NADH 脱氢酶复合物组装和蛋白质激活级联反应等。见图 3D。信号通路分析显示 *PSMD10* 相关基因与细胞周期、泛素化介导的蛋白降解、RNA 运输、剪切体和核糖体等信号通路有关。见图 3E。



注: 图 A 为 Linkedomics 数据库筛选与 *PSMD10* 表达显著相关的差异基因; 图 B 为与 *PSMD10* 正相关的前 50 个基因; 图 C 为与 *PSMD10* 负相关的前 50 个基因; 图 D 为功能分析; 图 E 为信号通路分析。

图 3 *PSMD10* 相关差异基因的功能和信号通路分析

### 2.5 *PSMD10* 相互作用网络构建

STRING 数据库分析发现, *PSMD10* 蛋白主要与 10 种蛋白存在相互作用, 包括蛋白酶体 ATP 酶相关因子 1 (PAAF1)、26S 蛋白酶体调节亚单位 4 (PSMC1)、26S 蛋白酶体调节亚单位 7 (PSMC2)、26S 蛋白酶体调节亚单位 6A (PSMC3)、26S 蛋白酶体调节亚单位 6B (PSMC4)、26S 蛋白酶体调节

亚单位 8(PSMC5)、26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚单位 2(PSMD2)、26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚单位 4(PSMD4)、26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚单位 13(PSMD13)和 26S 蛋白酶体非 ATP 酶调节亚单位 14(PSMD14)等。见图 4。

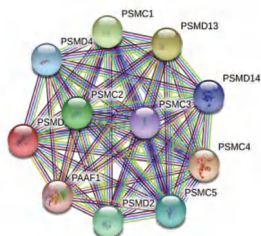
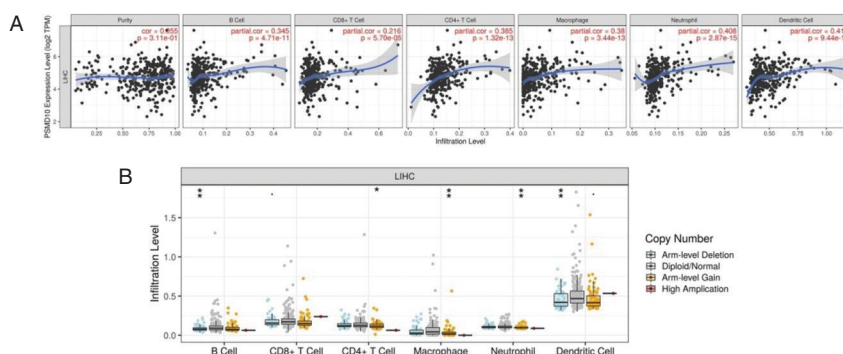


图 4 PSMD10 相互作用网络构建

## 2.6 PSMD10 表达与六种浸润性免疫细胞的相关性分析

TIMER 在线分析结果显示在肝癌中, *PSMD10* 与 B 细胞( $r=0.345$ )、CD8+T 细胞( $r=0.216$ )、CD4+T 细胞( $r=0.385$ )、巨噬细胞( $r=0.38$ )、中性粒细胞( $r=0.408$ )和树突状细胞( $r=0.417$ )免疫浸润水平呈正相关。见图 5A。具有 *PSMD10* 基因 SCNA 的肝癌被分为 4 个级别,包括臂级缺失、正常、臂级获得和高放大, *PSMD10* 臂级缺失与 B 细胞和树突状细胞的浸润相关( $P<0.05$ ), *PSMD10* 的臂级获得与 CD4+T 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞的浸润相关( $P<0.05$ )。见图 5B。



注:图 A 为 TIMER 数据库分析 *PSMD10* 表达与六种免疫细胞(B 细胞、CD8+T 细胞、CD4+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)浸润水平的相关性;图 B 为 TIMER 数据库比较 *PSMD10* 具有不同体细胞拷贝数变化的肿瘤之间的肿瘤浸润关系。

图 5 PSMD10 表达与浸润性免疫细胞的相关性分析

## 3 讨论

*PSMD10* 在多种恶性肿瘤中高表达,但其具体作用机制尚不明确,且大多数研究都集中在肿瘤的内在致癌途径上,对肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)的影响尚未得到充分分析。本研究通过多数据库的生物信息学分析,探讨了肝癌中 *PSMD10* 的表达水平、其应用于肝癌预后评估和诊断的价值、在肝癌中发挥作用的可能功能和分子信号通路,以及其与 TIME 中浸润性免疫细胞的相关性。

数据库分析结果显示,与正常肝组织相比, *PSMD10* 在肝细胞肝癌中高表达,这与以往的研究结果是一致的<sup>[9]</sup>。预后及诊断价值分析结果提示, *PSMD10* 低表达可用于判断肝癌患者的良好预后,且 *PSMD10* 用于诊断肝癌时,具有良好的敏感性和特异性,为肝癌的个性化诊断和预后判断提供了新的选择策略。

*PSMD10* 在肝癌发生发展中的作用及相关信号通路分析,筛选出了染色体分离、蛋白泛素化、

NADH 脱氢酶复合物组装和蛋白质激活级联反应等功能,提示 *PSMD10* 可能通过细胞周期、泛素化介导的蛋白降解、RNA 运输、剪切体和核糖体等信号通路在肝癌中发挥其促癌作用,为后续 *PSMD10* 的分子水平研究提供了研究方向。相互作用网络构建绘制了最可能与 *PSMD10* 发生作用的蛋白,主要由 26S 蛋白酶体的组成单位构成,提示 *PSMD10* 主要作为 26S 蛋白酶体的组成单位发挥功能。

手术切除、射频消融和经动脉化疗栓塞等治疗方案对局限于肝脏的肝癌有效,而针对肿瘤微环境的全身治疗可用于不可切除的肝癌,基于免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的癌症免疫抑制治疗近年来也取得了进展。由于包括 ICIs 在内的免疫抑制治疗的疗效取决于 TIME,因此有必要阐明肝癌的免疫环境,以改善当前肝癌患者的核心治疗策略和预后。在动态变化过程中形成的肿瘤微环境受到多种免疫抑制信号的调控。肿瘤微环境在肿瘤发生过程中起着至关重要的调节作用,其异质性可导致患者预后和治疗反



应等多个维度的变化<sup>[10-12]</sup>。肿瘤免疫浸润水平会导致 TIME 的损坏,造成免疫逃逸。免疫浸润细胞相关性分析提示,*PSMD10*在一定程度上参与了 TIME 的调控,且 *PSMD10* 的 SCNA 显著影响肝癌免疫细胞浸润水平,为 TIME 提供了深入的认识。

综上所述,本研究通过生物信息学分析手段,使用多个数据库及统计工具,揭示了 *PSMD10* 在肝癌中的高表达及其与临床病理特征的关系,为肝癌的诊断和预后评价提供了可能的新工具,为 *PSMD10* 在肿瘤发生发展过程中发挥作用的可能信号通路和作用基因提供了研究方向,并针对 *PSMD10* 对肝癌 TIME 的影响做出分析,提示其在一定程度上参与了 TIME 的调控,揭示了其 SCNA 显著影响肝癌免疫细胞浸润水平,为肝癌 TIME 的深入认识提供了新靶点。

## 参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J(Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

- [4] Zhang G, Li R, Deng Y, et al. Conditional survival of patients with hepatocellular carcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(5): 515-523.
- [5] Zeng YC, Sun D, Li WH, et al. Gankyrin promotes the proliferation of gastric cancer and is associated with chemosensitivity[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317704820.
- [6] Zhen C, Chen L, Zhao Q, et al. Gankyrin promotes breast cancer cell metastasis by regulating Rac1 activity[J]. Oncogene, 2013, 32(29): 3452-3460.
- [7] Sakurai T, Komeda Y, Nagai T, et al. Gankyrin Contributes to Tumorigenesis and Chemoresistance in Sporadic Colorectal Cancer[J]. Digestion, 2019, 100(3): 192-200.
- [8] Luo T, Fu J, Xu A, et al. PSMD10/gankyrin induces autophagy to promote tumor progression through cytoplasmic interaction with ATG7 and nuclear transactivation of ATG7 expression[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1355-1371.
- [9] Xuan DTM, Wu CC, Kao TJ, et al. Prognostic and immune infiltration signatures of proteasome 26S subunit, non-ATPase (PSMD) family genes in breast cancer patients[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(22): 24882-24913.
- [10] Fridman WH, Pagès F, Sautes-Fridman C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 298-306.
- [11] Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours[J]. J Pathol, 2014, 232(2): 199-209.
- [12] Hui L, Chen Y. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil[J]. Cancer Lett, 2015, 368(1): 7-13.

(上接第 178 页)

## 参考文献

- [1] Moloney NA, Lenoir D. A ssessment of neuropathic pain following cancer treatment[J]. Anat Rec(Hoboken), 2024, 07(2):309-319.
- [2] 曹少宁,殷江敏,朱文娟,等. 西安地区癌症患者慢性癌症相关性疼痛现状及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(2):234-238.
- [3] Lesar N, JanevD, Bošnjak T, et al. CANCER PAIN AND THERAPY[J]. Acta Clin Croat, 2022, 61(Suppl 2):103-108.
- [4] Mio Pos A, Aleixo M, Vieira BAS, et al. Pain Treatment and Cancer Patients: Are we Heeding Quality of Life?[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2023, 37(1):63-71.
- [5] 张岚,赵永辰,宋磊. 身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛的疗效及  $\beta$  内啡肽的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2781-2784.
- [6] Sun S, Jiang W, Yan X, et al. Ligand-gated ion channel P2X7 regulates NLRP3/Caspase - 1 - mediated inflammatory pain caused by pulpitis in the trigeminal ganglion and medullary dorsal horn[J]. Brain Res Bull, 2023, 192: 1-10.
- [7] 癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1):4-8.
- [8] 贾立群,姜彦妮. 癌性疼痛中医外治诊疗规范专家共识意见[J]. 北京中医药, 2014, 33(4):305-307.

- [9] 单文倩,胡凯文,顾柯,等. 美国国家综合癌症网络成人癌痛临床实践指南解读[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1):30-32.
- [10] Kappen TH, Schuurmans MJ, vanWijck AJ, et al. The Relation Between Patients' NRS Pain Scores and Their Desire for Additional Opioids after Surgery[J]. Pain Pract, 2015, 15(7):604-609.
- [11] Nolte S, Liegl G, Rose M, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15, 386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States[J]. Eur J Cancer, 2019, 107:153-163.
- [12] 李丹,孙瑞瑞,李庆玲,等. 针刺联合阿片类药物治疗中重度癌性疼痛:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(3):257-261.
- [13] 孙晶,梁宜,王超,等. 针灸治疗躯体形式疼痛障碍的诊疗思路和临床体会[J]. 中国针灸, 2017, 37(4):425-428.
- [14] 马延娟,赵建芹,李春睿. 非布司他辅助治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对外周血中 NLRP3 炎症小体及血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的调控作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12):2055-2058+2063.
- [15] 庞森一,马奕然,王培培,等. NLRP3 炎症小体与神经病理性疼痛关系的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):776-782.

# Endobutton 内固定治疗 ACL 胫骨止点撕脱骨折效果及对 FGF-2、 $\beta$ -CTX 的影响

吴昊<sup>1\*</sup> 段宏波<sup>1</sup> 徐芳<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究 Endobutton 内固定治疗前十字韧带(ACL)胫骨止点撕脱骨折效果及对血清成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)、血清 I 型胶原羧基肽  $\beta$  特殊序列( $\beta$ -CTX)水平的影响。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 12 月间秦皇岛市工人医院收治的 100 例 ACL 胫骨止点撕脱骨折患者,根据随机数表法将其分为联合组(50 例)和对照组(50 例)。对照组采用关节镜下缝线治疗,联合组在对照组基础上联合 Endobutton 内固定术治疗,比较两组手术时间、骨代谢指标(血清 FGF-2 和  $\beta$ -CTX)水平、膝关节稳定性指数(IKJS)、Lysholm 评分、膝关节活动度(屈曲度、伸直度、屈伸弧度)评分及术后并发症。**结果** 联合组手术时间比对照组长,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后 1 个月,联合组血清  $\beta$ -CTX 水平、IKJS 指数、Lysholm 评分和膝关节活动度评分比对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 FGF-2 水平比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后 3 个月,联合组血清  $\beta$ -CTX 水平、IKJS 指数和膝关节活动度评分大于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );FGF-2 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后 3 个月,联合组和对照组 Lysholm 评分相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 6 个月,联合组与对照组并发症发生率相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** Endobutton 内固定治疗 ACL 胫骨止点撕脱骨折效果更好,膝关节愈合后稳定性更高,活动度更大。

**[关键词]** 关节镜下缝线; Endobutton 内固定术; 膝关节骨折

## Curative effect of Endobutton internal fixation in the treatment of ACL tibial insertion avulsion fracture and its influences on FGF-2 and $\beta$ -CTX

WU Hao<sup>1\*</sup>, DUAN Hongbo<sup>1</sup>, XU Fang<sup>2</sup>

(1. Department of Orthopedics, 2. Operating Room, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the curative effect of Endobutton internal fixation in anterior cruciate ligament (ACL) tibial occlusion avulsion fracture and its influences on the levels of serum fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and type I collagen carboxypeptide- $\beta$  special sequence ( $\beta$ -CTX). **Methods** A total of 100 patients with ACL tibial occlusion avulsion fractures were admitted to Qinhuangdao Workers' Hospital between July 2020 and December 2022. They were divided into two groups using the random number table method: the combination group (50 cases) and the control group (50 cases). The control group underwent treatment with arthroscopic suture, while the combination group received additional Endobutton internal fixation. The operation time, levels of bone metabolism indicators (FGF-2,  $\beta$ -CTX), scores of the index of knee joint stability (IKJS), Lysholm scores, range of motion (flexion, extension, flexion-extension arc), and postoperative complications were compared between the two groups. **Results** The operation time in the combination group was longer than that in the control group ( $P<0.05$ ). One month after surgery, the level of serum  $\beta$ -CTX, scores of IKJS, Lysholm and range of motion in the combination group were higher than those in control group,

基金项目:秦皇岛市级科学技术研究与发展计划自筹经费项目(202301A096)

作者单位:1. 秦皇岛市工人医院骨科, 河北, 秦皇岛 066200

2. 秦皇岛市工人医院手术室, 河北, 秦皇岛 066200

\*通信作者:吴昊, E-mail: wh666828@126.com

while the level of serum FGF-2 was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At three months after surgery, the level of serum  $\beta$ -CTX, scores of IKJS and range of motion in the combination group were higher than those in the control group, while level of serum FGF-2 was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). At three months after surgery, there was no significant difference in Lysholm score between the two groups ( $P>0.05$ ). At six months after surgery, there was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** The curative effect of the Endobutton internal fixation is better for ACL tibial avulsion fractures, resulting in higher stability and a greater range of motion after knee healing.

**[KEY WORDS]** Arthroscopic suture; Endobutton internal fixation; Knee fracture

前十字韧带(anterior cruciate ligament, ACL)胫骨止点撕脱骨折是膝关节关节内骨折,运动损伤、交通事故和摔伤都是该骨折的外在因素<sup>[1]</sup>。关节镜下不可吸收缝合线固定和 Endobutton 内固定术均是治疗 ACL 胫骨止点撕脱骨折的手术固定方式<sup>[2]</sup>。研究显示<sup>[3]</sup>,关节镜下不可吸收缝合线固定创伤小、复位效果好、固定牢固且术后膝关节稳定性佳。关节镜下骨折复位爱惜邦缝合线联合 Endobutton 内固定术无金属内固定物置于患者骨髓内,对骨骼生长发育影响较小,该术式同样创伤性小、固定牢靠、疗效确切且恢复快,疗效显著<sup>[4]</sup>。本研究通过探究关节镜下缝合线联合 Endobutton 内固定术在 ACL 胫骨止点撕脱骨折患者中的应用价值,旨在为临床该患者治疗提供一定数据支撑。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2022 年 12 月在青岛市工人医院收治的 100 例 ACL 胫骨止点撕脱骨折患者,根据随机数表法分为联合组(50 例)和对照组(50 例)。联合组:男/女=34/16,平均年龄(18.93 $\pm$ 3.64)岁,受伤至手术时间(平均时长)(7.61 $\pm$ 1.32)d,骨折分型:Ⅱ型 16 例,Ⅲ型 30 例,Ⅳ型 4 例;对照组:男/女=33/17,平均年龄(19.02 $\pm$ 3.05)岁,受伤至手术时间(平均时长)(6.89 $\pm$ 1.71)d,骨折分型:Ⅱ型 18 例,Ⅲ型 29 例,Ⅳ型 3 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情并同意。

**纳入标准:**①患者骨块移位 5 mm 及以上,前抽屉试验和 Lachman 试验均呈阳性,符合手术指征<sup>[5]</sup>;②患者经 X 光或 CT 检查,根据 Meyers-McKeeever 标准分型<sup>[6]</sup>诊断为 ACL 胫骨止点撕脱骨折;③患者年龄在 12~65 岁之间;④患者心、肝、肾等重要脏器功能正常;⑤沟通无障碍,依从性良

好。排除标准:①合并存在胫骨平台骨折、胫骨大片撕脱骨折和股骨远端骨折患者;②无移位或移位不足 5 mm 骨折患者;③合并存在严重基础性疾病者;④癌症患者;⑤合并存在严重出血倾向;⑥合并存在精神障碍。

### 1.2 方法

**对照组:**给予关节镜下缝合线治疗。采用腰麻联合硬外麻,膝关节消毒铺巾后取其前内和前外侧常规入路,清除血凝块和积血,探明关节内结构,优先处理其他损伤,后清理骨折面凝块以便骨折块完好复位。如骨折块较大且完整,使用 1.5 mm 克氏针于膝关节前方髌骨下正前方临时固定。使用硬膜外穿刺针(带线,施乐辉 ETHIBOND\*EXCEL30"不可吸收缝合线)或关节外缝合器(施乐辉 Meniscus Mender II, MM II)缝合 ACL 残端处,缝合点尽可能贴近骨折块。根据缝合效果需要选择合适的缝合方式。后使用 ACL 胫骨导向器和 1.5 mm 克氏针建立胫骨端骨隧道,采用导向器定位,并于胫骨结节内侧由下向后上 45°方向钻入克氏针,当骨块粉碎时,可于骨缺损床两侧边缘出针,以便收拢骨折碎块;当骨块较大时,可直接穿过骨块,于 ACL 两侧出针。骨隧道(单骨或双骨取决于所需的缝合张力)可根据骨折块破碎的程度先行建立,缝合线由自制钢丝圈或关节外缝合器 MM II 引出,后于胫骨结节旁打结或用锚钉进行固定。缝合完后拔出克氏针并适当活动膝关节,用关节镜动态检查固定效果。最后缝合伤口,广泛加压包扎并采用石膏或限制性支具保护膝关节和小腿。

**联合组:**在对照组基础上联合 Endobutton 内固定术治疗。关节镜入路后,使用过线器引入 2~3 条爱惜邦 5 号线穿过胫骨止点的腱骨结合部备用。前方胫骨结节内侧做 2 cm 皮肤切口,胫骨定位器于该处入路以便在钻孔过程中保护后方的血管神经,分别在撕脱骨块的骨床两侧打入 2 枚导针,空



心钻钻骨隧道 4.5 mm,两骨隧道距离超过 1 cm,用 beath 针从两骨隧道分别引入线袢,再将上述爱惜邦 5 号线引到胫骨结节前方,收紧缝线使骨折良好复位。取任一 Endobutton 剪去线袢,将爱惜邦 5 号线穿过 Endobutton,保持患者膝关节屈曲 70~90°前抽屉试验的位置,再将线收紧、打结并固定,用探钩探查骨折块和膝关节后方稳定恢复情况。最后缝合切口,手术完毕,将患者安全转至病房。麻醉清醒后即可行患肢主动肌肉锻炼与直腿抬高锻炼。膝关节支具 0°位固定 28 d,每 3~4 d 予膝关节被动屈伸锻炼 1 次,28 d 时使膝关节弯曲至垂直状,54 d 时使其弯曲达 120°。术后 28 d 禁止卸重,42 d 部分卸重,84 d 左右即可卸下全部膝关节保护支具。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 手术时间

比较两组患者的手术时间。

#### 1.3.2 膝关节 Lysholm 评分

于手术前后采用 Lysholm 膝关节评分量表<sup>[7]</sup>依据患者主观感受进行评分,量表满分 100 分,包括 8 项,其中不安定度 25 分,闭锁感 15 分,肿胀、膝关节疼痛和攀爬楼梯均 10 分,跛行、蹲姿和使用支撑物均 5 分。分数越高,患者膝关节功能越好。

#### 1.3.3 膝关节稳定性指数

于手术前后采用膝关节瞄准测试结合多尺度熵法测定患者膝关节稳定指数(index of knee joint stability, IKJS)<sup>[8]</sup>。由此代表 IKJS,其值越大,膝关节稳定性越好。

#### 1.3.4 膝关节关节活动度

于手术前后采用医用量角尺测量膝关节屈曲度、伸直度和屈伸弧度,度数越高,患者膝关节关节活动度越大<sup>[9]</sup>。

#### 1.3.5 骨代谢指标水平

于手术前后抽取晨起空腹患者静脉血 5 mL,离心取上清液,采取酶联免疫吸附法使用全自动

化学发光免疫分析仪检测成纤维细胞生长因子-2(Fibroblast growth factorbasic-2, FGF-2)和血清 I 型胶原羧基肽  $\beta$  特殊序列(beta C-terminal cross-linked telopeptides of type I collagen,  $\beta$ -CTX)水平<sup>[10]</sup>。FGF-2 水平越高, $\beta$ -CTX 水平越低,说明患者骨折愈合情况越好。

#### 1.3.6 并发症发生情况

于术后 6 个月,对比联合组 and 对照组患者并发症。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,不含时间因素的两组间比较用  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 联合组和对照组患者手术时间比较

联合组患者平均手术时间为(81.23 $\pm$ 7.57) min,长于对照组(60.36 $\pm$ 9.58) min,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 联合组和对照组患者膝关节功能比较

术后 1 个月联合组患者 Lysholm 评分和 IKJS 指数比对照组高,术后 3 个月联合组患者 IKJS 指数比对照组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 联合组和对照组患者膝关节活动度比较

术后 1 个月和 3 个月,联合组膝关节屈曲度、伸直度和屈伸弧度均较对照组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 联合组和对照组患者骨代谢指标水平比较

术后 1 个月和术后 3 个月,联合组 FGF-2 水平比对照组高, $\beta$ -CTX 水平比对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 联合组和对照组并发症发生情况比较

联合组术后并发症发生率和对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组膝关节功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | Lysholm 评分(分)    |                               |                  | IKJS 指数         |                              |                               |
|------------|----------|------------------|-------------------------------|------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
|            |          | 术前               | 术后 1 个月                       | 术后 3 个月          | 术前              | 术后 1 个月                      | 术后 3 个月                       |
| 对照组        | 50       | 44.13 $\pm$ 2.36 | 65.46 $\pm$ 5.74 <sup>a</sup> | 84.11 $\pm$ 6.85 | 0.69 $\pm$ 0.13 | 0.83 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup> | 0.95 $\pm$ 0.24 <sup>ab</sup> |
| 联合组        | 50       | 43.92 $\pm$ 3.01 | 75.72 $\pm$ 6.03 <sup>a</sup> | 83.87 $\pm$ 6.92 | 0.71 $\pm$ 0.15 | 0.89 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup> | 1.09 $\pm$ 0.31 <sup>ab</sup> |
| <i>t</i> 值 |          | 0.388            | 8.714                         | 0.174            | 0.712           | 2.301                        | 2.525                         |
| <i>P</i> 值 |          | 0.699            | 0.000                         | 0.862            | 0.478           | 0.024                        | 0.013                         |

注:与术前比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术后 1 个月比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 两组膝关节活动度比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , °]

| 组别  | n  | 屈曲度         |                           |                            | 伸直度         |                         |                          | 屈伸弧度       |                          |                            |
|-----|----|-------------|---------------------------|----------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|
|     |    | 术前          | 术后1个月                     | 术后3个月                      | 术前          | 术后1个月                   | 术后3个月                    | 术前         | 术后1个月                    | 术后3个月                      |
| 对照组 | 50 | 59.34±10.23 | 93.64±11.62 <sup>a</sup>  | 103.24±9.83 <sup>ab</sup>  | -14.34±3.12 | -7.03±1.04 <sup>a</sup> | -6.17±1.13 <sup>ab</sup> | 45.64±4.59 | 99.58±5.76 <sup>a</sup>  | 113.02±10.54 <sup>ab</sup> |
| 联合组 | 50 | 58.61±10.07 | 101.58±12.35 <sup>a</sup> | 118.72±12.07 <sup>ab</sup> | -14.18±3.25 | -6.22±1.06 <sup>a</sup> | -3.38±1.09 <sup>ab</sup> | 46.12±4.63 | 108.34±6.07 <sup>a</sup> | 124.35±11.26 <sup>ab</sup> |
| t值  |    | 0.360       | 3.311                     | 7.032                      | 0.251       | 3.857                   | 12.566                   | 0.521      | 7.402                    | 5.194                      |
| P值  |    | 0.720       | 0.001                     | 0.000                      | 0.802       | 0.000                   | 0.000                    | 0.604      | 0.000                    | 0.000                      |

注:与术前比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与术后1个月比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组骨代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | FGF-2( $\mu\text{g/L}$ ) |                         |                           | $\beta$ -CTX( $\text{ng/mL}$ ) |                           |                            |
|-----|----|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|
|     |    | 术前                       | 术后1个月                   | 术后3个月                     | 术前                             | 术后1个月                     | 术后3个月                      |
| 对照组 | 50 | 31.25±4.87               | 83.54±5.86 <sup>a</sup> | 95.68±6.34 <sup>ab</sup>  | 508.93±51.23                   | 301.99±34.16 <sup>a</sup> | 206.49±31.27 <sup>ab</sup> |
| 联合组 | 50 | 31.09±4.93               | 96.17±5.94 <sup>a</sup> | 132.14±7.52 <sup>ab</sup> | 509.79±52.08                   | 178.52±22.35 <sup>a</sup> | 163.17±18.69 <sup>ab</sup> |
| t值  |    | 0.163                    | 10.703                  | 26.211                    | 0.083                          | 22.387                    | 8.408                      |
| P值  |    | 0.871                    | 0.000                   | 0.000                     | 0.934                          | 0.000                     | 0.000                      |

注:与术前比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与术后1个月比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组并发症比较 [ $n(\%)$ ]

| 组别         | n  | 切口及<br>关节感染 | 皮肤<br>坏死 | 关节<br>僵硬 | 并发症总<br>发生率 |
|------------|----|-------------|----------|----------|-------------|
| 对照组        | 50 | 3(6.00)     | 0(0.00)  | 2(4.00)  | 5(10.00)    |
| 联合组        | 50 | 2(4.00)     | 0(0.00)  | 1(2.00)  | 3(6.00)     |
| $\chi^2$ 值 |    |             |          |          | 0.543       |
| P值         |    |             |          |          | 0.461       |

### 3 讨论

ACL 胫骨止点撕脱骨折临床较为常见,患者膝关节易出现明显松弛、关节向后不稳定和明显移位等症状<sup>[11]</sup>。关节镜辅助复位内固定技术凭借创伤小、并发症少和能及时处理关节内合并损伤等优点已然成为公认诊断治疗的金标准<sup>[12]</sup>。国内研究发现<sup>[13]</sup>,关节镜下应用弹性及钢性固定处理 ACL 胫骨止点撕脱骨折均能取得良好的疗效。Endobutton 钢板为钛合金结构,组织相容性好,无异物反应,不需二次手术取出,且其体积小,长度与胫骨髁间棘突相差不大,不影响半月板结构,厚度薄,不引起髁间窝撞击<sup>[14]</sup>。

本研究显示,联合组患者手术时间超过对照组,联合组患者术后血清  $\beta$ -CTX 水平、IKJS 指数和膝关节活动度评分均高于对照组,血清 FGF-2 水平低于对照组。结果提示行关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定术患者与单纯行关节镜下缝线治疗的患者比较,手术耗时更长,且其术后3个月内的骨代谢指标、膝关节稳定性和活动度均得到更好的恢复。这可能是由于行关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定术步骤更为繁琐,该技术既涉及到祥钢板对骨折块的固定,又包含不可吸收缝线

对韧带止点的固定,属于弹性兼钢性双重固定,而单纯关节镜下缝线只涉及不可吸收缝线对韧带止点的固定,属于单纯弹性固定,同时,关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定术中钻取了骨隧道,有效分散了韧带活动时产生的剪切力,并对骨折块形成伞形固定,因此联合组患者骨折膝关节的固定强度更高,更加便于骨骼的愈合和再生。

本研究显示,术后1个月,联合组患者 Lysholm 评分比对照组高,术后3个月,联合组患者 Lysholm 评分与对照组相当;术后半年,联合组并发症发生率与对照组相当。结果提示关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定术和单纯关节镜下缝线治疗 ACL 胫骨止点撕脱骨折给患者日后生活带来的影响相当,且随着术后时间的推移,两种手术均能帮助膝关节骨折患者逐渐恢复关节功能。

综上所述,关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定术和单纯关节镜下缝线治疗 ACL 胫骨止点撕脱骨折患者相比,前者手术时间更长,治疗效果更明显,患者骨折愈合时间更短,膝关节愈合后稳定性更高,活动度更大,但两种治疗方式最终都能帮助患者达到恢复膝关节功能的目的。

### 参考文献

- [1] 高士基,刘宁. 关节镜下“8”字缝线与网兜缝线固定治疗前十字韧带胫骨止点撕脱骨折[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(3): 146-153.
- [2] 姜祖康,周红星,张保健,等. 关节镜下 Ethibond 缝线结合可调节 Endobutton 固定治疗后交叉韧带胫骨止点撕脱骨折[J]. 中国现代手术学杂志, 2021, 25(3): 192-195.

(下转第196页)

# 不同症状精神分裂症患者血清 NPTX2、Netrin-4 水平差异及与认知功能的关系

张继涛<sup>1</sup> 王东娜<sup>2\*</sup> 袁红亮<sup>3</sup> 刘乔<sup>1</sup> 田美<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨不同症状精神分裂症(SCH)患者血清神经元正五聚蛋白2(NPTX2)、轴突生长诱导因子4(Netrin-4)水平差异及与认知功能的关系。**方法** 选取2019年1月至2023年12月于河北省第三荣军优抚医院就诊的148例SCH患者作为研究组,另选同期140名健康体检者作为对照组。采用阴性症状量表(PANSS)评估SCH患者的临床症状,并根据PANSS总分将148例SCH患者分为高分组和低分组。采用SCH认知功能成套测验(MCCB)评估认知功能,根据认知功能评估结果将患者分为障碍组和正常组。采用Spearman相关法探讨SCH患者血清NPTX2、Netrin-4与临床症状、认知功能的关系。**结果** 研究组血清NPTX2、Netrin-4水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高分组阳性症状、阴性症状、一般病理症状、附加症状及PANSS总分均高于低分组,血清NPTX2、Netrin-4水平低于低分组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组MCCB认知功能中各项评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。认知障碍组患者血清NPTX2、Netrin-4水平低于正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SCH患者血清NPTX2与Netrin-4水平呈正相关( $r=0.635, P<0.05$ )。SCH患者血清NPTX2、Netrin-4水平与PANSS得分均呈负相关,与MCCB得分呈正相关(均 $P<0.05$ )。**结论** 血清NPTX2和Netrin-4水平在SCH患者不同症状群体间存在显著差异,NPTX2、Netrin-4降低与认知功能损害密切相关。

**【关键词】** SCH; 神经元正五聚蛋白2; 轴突生长诱导因子4; 临床症状; 认知功能

## Differences in serum NPTX2 and Netrin-4 levels in patients with different symptoms of schizophrenia and their relationship with cognitive function

ZHANG Jitao<sup>1</sup>, WANG Dongna<sup>2\*</sup>, YUAN Hongliang<sup>3</sup>, LIU Qiao<sup>1</sup>, TIAN Mei<sup>1</sup>

(1. Department of Substance Dependence, Hebei Province third military special care hospital, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Clinical Laboratory, Hebei Qingyuan Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071100; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing University of Chinese Medicine East Hospital Qinhuangdao Hospital/Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the differences of serum levels of neuronal pentaprotein 2 (NPTX2) and axonal growth inducement factor 4 (Netrin-4) in patients with different symptoms of schizophrenia (SCH) and their relationship with cognitive function. **Methods** 148 SCH cases from January 2019 to December 2023 were selected for the study group, and 140 healthy subjects for physical examination were chosen as the control group. The clinical symptoms of SCH cases were evaluated using PANSS, and the patients were divided into high and low groups based on the total score of PANSS. Cognitive function was assessed using the SCH cognitive function battery (MCCB). Patients were then categorized into impaired and normal groups based on the cognitive function assessment results. The correlation between serum NPTX2 and Netrin-4 in SCH patients was determined using the Pearson correlation method, while the relationship between serum NPTX2 and

基金项目:河北省重点研发计划项目(18277795D)

作者单位:1. 河北省第三荣军优抚医院物质依赖科,河北,保定 071000

2. 保定市清苑区妇幼保健院检验科,河北,保定 071100

3. 北京中医药大学东方医院秦皇岛医院/秦皇岛市中医医院检验科,河北,秦皇岛 066000

\*通信作者:王东娜, E-mail: wdn19772024@163.com



Netrin-4 and clinical symptoms and cognitive function in SCH patients was determined using the Spearman correlation method. **Results** The serum levels of NPTX2 and Netrin-4 in the study group were lower compared with the control group ( $P<0.05$ ). Positive symptom score, negative symptom score, general pathological symptom score, additional symptom score, and PANSS total score in the high group were higher compared with the low group ( $P<0.05$ ). The levels of serum NPTX2 and Netrin-4 in the high group were lower compared with the low group ( $P<0.05$ ). The scores of MCCB cognitive function in the study group were lower compared with the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum NPTX2 and Netrin-4 in the cognitive impairment group were lower compared with the normal group ( $P<0.05$ ). Serum NPTX2 was positively correlated with Netrin-4 levels in SCH patients ( $r=0.635$ ,  $P<0.05$ ). Both of them were negatively correlated with PANSS scores and positively correlated with MCCB scores in SCH patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There are significant differences in serum NPTX2 and Netrin-4 levels among SCH patients in different symptom groups, and their decrease is closely related to cognitive impairment.

**[KEY WORDS]** SCH; Neuronal pentamerin 2; Axon growth inducible factor 4; Clinical symptoms; Cognitive function

精神分裂症(schizophrenia, SCH)是一种复杂的精神障碍,其表现形式多样,患者常经历幻觉、妄想、思维混乱等症状,严重影响患者的社会功能和生活质量<sup>[1]</sup>。寻找能用于评估患者临床症状和认知功能的生物标志物对于提高患者的生活质量和社会适应能力至关重要。神经突触活动诱导蛋白2(neuronal pentraxin 2, NPTX2)是一种参与神经可塑性和突触功能的蛋白质,研究表明<sup>[2]</sup>, NPTX2在神经活动依赖性的突触修饰中扮演重要角色,这可能与精神疾病中的认知障碍有关。轴突生长诱导因子4(Netrin-4)是一种重要的引导因子,参与神经元的发育和轴突导向,其异常表达可能影响神经网络的形成和功能平衡<sup>[3]</sup>。有研究指出<sup>[4]</sup>, NPTX2、Netrin-4水平与阿尔茨海默病患者的认知障碍密切相关。结合以上背景,本研究主要探索不同症状SCH患者血清NPTX2、Netrin-4水平差异及与认知功能的关系,以期为SCH的诊断和治疗提供新的思路和靶点。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2023年12月于河北省第三荣军优抚医院就诊的148例SCH患者作为研究对象,其中男性65例,女性83例,年龄22~50岁,平均 $(32.59\pm 8.24)$ 岁,体质量指数(body mass index, BMI)范围为18.50~29.12 kg/m<sup>2</sup>,平均体质量指数为 $(24.67\pm 2.85)$ kg/m<sup>2</sup>。另选同期140名健康体检者作为对照组,男62例,女78例,年龄20~53岁,平均 $(34.12\pm 7.89)$ 岁, BMI范围为19.24~28.60 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI为 $(24.52\pm 2.79)$ kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比

较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。SCH患者纳入标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册》<sup>[5]</sup>中有关SCH的诊断标准,并通过专业精神科医生的评估确诊;②首次发病;③配合度高;④入院前未经抗精神病药物系统治疗;⑤阴阳性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分<sup>[6]</sup> $\geq 60$ 分者。排除标准:①合并其他精神类及严重躯体疾病;②严重头部损伤史;③药物滥用史;④近期接受过电休克治疗者。所有受试者家属均自愿签署知情同意书,本研究已通过医院伦理委员会审核。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清NPTX2、Netrin-4水平检测

采集所有对象空腹外周静脉血2 mL,室温下离心(3 000 r/min,离心半径10 cm)10 min取上清液。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清NPTX2、Netrin-4水平,人NPTX2 ELISA试剂盒、Netrin-4 ELISA试剂盒购自美国CLOUD-CLONE公司。

#### 1.2.2 临床症状判定及分组<sup>[7]</sup>

入院时采用阴阳性症状量表(PANSS)对SCH患者进行系统评估,量表主要包括阳阴性症状(各7个项目)、一般精神病理症状(16个项目)和附加症状。每个项目1~7分,评分越高症状越严重,将PANSS量表评分总分 $\geq 70$ 分患者纳入高分组( $n=69$ ), $\geq 60$ 分~ $<70$ 分纳入低分组( $n=79$ )。

#### 1.2.3 认知功能及分组<sup>[8]</sup>

采用精神分裂症认知功能成套测验(measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia battery, MCCB)量表评估患者的认知功能。该测验量表涵盖7个认知领域,包括速度、注意力、记忆以及执行功能等,通过标



表6 SCH患者血清NPTX2、Netrin-4水平与临床症状、认知功能的关系

| 项目       | NPTX2  |        | Netrin-4 |        |
|----------|--------|--------|----------|--------|
|          | r 值    | P 值    | r 值      | P 值    |
| 阳性症状评分   | -0.512 | <0.001 | -0.522   | <0.001 |
| 阴性症状评分   | -0.486 | <0.001 | -0.543   | <0.001 |
| 一般病理症状评分 | -0.492 | <0.001 | -0.485   | <0.001 |
| 附加症状评分   | -0.511 | <0.001 | -0.508   | <0.001 |
| PANSS 总分 | -0.523 | <0.001 | -0.547   | <0.001 |
| 处理速度     | 0.529  | <0.001 | 0.515    | <0.001 |
| 工作记忆     | 0.574  | <0.001 | 0.619    | <0.001 |
| 言语学习     | 0.612  | <0.001 | 0.534    | <0.001 |
| 视觉学习     | 0.539  | <0.001 | 0.571    | <0.001 |
| 推理及问题解决  | 0.488  | <0.001 | 0.502    | <0.001 |
| 注意/警觉    | 0.510  | <0.001 | 0.567    | <0.001 |
| 社会认知     | 0.536  | <0.001 | 0.522    | <0.001 |
| NPTX2    |        |        | 0.635    | <0.001 |
| Netrin-4 | 0.635  | <0.001 |          |        |

触修饰中扮演重要角色,对维持神经网络的稳定具有重要意义。一些研究还发现<sup>[11]</sup>,NPTX2失调可能是特定脑区神经元可塑性障碍的原因之一,而可塑性障碍与精神疾病的认知缺陷密切相关。另一方面,Netrin-4作为一类引导因子,主要参与神经元的发育及其轴突的导向,维持神经回路的准确连接和功能平衡<sup>[12]</sup>。

本研究发现,研究组血清NPTX2、Netrin-4水平低于对照组,且SCH患者血清NPTX2和Netrin-4呈正相关,提示血清NPTX2和Netrin-4可能共同参与调节SCH疾病进展。分析原因,NPTX2对调节神经元突触可塑性和稳定性至关重要,其水平降低可能反映出神经元之间的异常连接。SCH患者大脑中常见神经网络功能失调,伴随神经炎症反应和神经递质失衡。在这种病理环境下,NPTX2可能因合成和释放被抑制而下降<sup>[13]</sup>。此外,在SCH中,大脑的某些特定区域如前额叶皮层和海马体的神经连接性减少也是与NPTX2相关的重要病理特征,这种连接性减少可能进一步加剧NPTX2表达异常<sup>[14]</sup>。SCH常伴有神经网络异常,神经网络的不完善以及突触结构的改变可能抑制Netrin-4的正常分泌和转运。同时,Netrin-4可能受慢性应激和长期激活的神经免疫反应的影响,导致其基因表达和蛋白合成的改变<sup>[15]</sup>。这些因素可能在大脑特定区域内,尤其是与情感和认知功能相关的区域,进一步影响神经环路的稳定性和可塑性。

本研究发现,高分组临床症状评分高于低分组,而血清NPTX2、Netrin-4水平低于低分组。表明NPTX2、Netrin-4水平降低可能与SCH患者症

状加剧有关。研究组MCCB认知功能评分低于对照组,而在认知障碍患者中NPTX2和Netrin-4水平也较低。说明NPTX2、Netrin-4水平降低与认知功能损害存在关联。相关分析显示,血清NPTX2、Netrin-4水平与临床症状、认知功能评分密切相关,提示血清NPTX2、Netrin-4可能成为评估SCH患者临床症状和认知功能的潜在生物标志物。

综上所述,血清NPTX2和Netrin-4水平在SCH患者不同症状群体间存在显著差异,其降低与认知功能损害密切相关。未来的研究将进一步验证NPTX2和Netrin-4作为特异性和敏感性生物标志物的潜力,探索其在不同病程和治疗阶段的变化,并研究其在个体化治疗和早期诊断中的应用。

## 参考文献

- [1] 赵小琴,何翠翠,杨平乐,等.精神分裂症患者认知功能损害的危险因素及血清学指标预测价值分析[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(8):1537-1540+1545.
- [2] Hruska-Plochan M, Wiersma VI, Betz KM, et al. A model of human neural networks reveals NPTX2 pathology in ALS and FTL D[J]. Nature, 2024, 626(8001):1073-1083.
- [3] 阳优,曹敏慧,何清,等.血清netrin-4、Vitronectin与急性缺血性脑卒中患者神经功能、颈动脉内膜厚度的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(5):785-788.
- [4] 余舒扬,张巍. AD患者血清NPTX2、Netrin-4水平与认知障碍的关系[J].脑与神经疾病杂志,2023,31(7):397-401.
- [5] 张道龙等译.《精神障碍诊断与统计手册》第1版[M].北京:北京大学出版社,2015:94-96.
- [6] 吴永彬,蒋俭峰,李萍.难治性精神分裂症多靶点联合毁损术后CT及MRI表现[J].中华神经外科疾病研究杂志,2019,17(1):71-73.
- [7] Yeh TP, Huang LC, Chen YF, et al. The Relationship between the Second-Generation Antipsychotics Efficacy and the Traditional Chinese Medicine Body Constitutions in Patients with Schizophrenia[J]. Healthcare(Basel), 2021,9(11):1480.
- [8] Zhang H, Wang Y, Hu Y, et al. Meta-analysis of cognitive function in Chinese first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment[J]. Gen Psychiatr, 2019,32(3):e100043.
- [9] Göverti D, Büyüklüoğlu N, Kaya H, et al. Neuronal pentraxin-2(NPTX2) serum levels during an acute psychotic episode in patients with schizophrenia[J]. Psychopharmacology (Berl), 2022,239(8):2585-2591.
- [10] Zhou J, Wade SD, Graykowski D, et al. The neuronal pentraxin Nptx2 regulates complement activity and restrains microglia-mediated synapse loss in neurodegeneration[J]. Sci Transl Med, 2023,15(689):eadf0141.
- [11] 谭辰熙,刘洋,邸辞寒,等.Nptx2在阿尔茨海默病中通过抑制补体系统逆转小胶质细胞诱发突触损失的研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(16):2334-2338.

(下转第196页)



# 肿瘤类器官共培养在免疫治疗药物中的研究进展

秦亚芳 贾峥 张泽伦 韩璐璐 黄杰\*

**【摘要】** 免疫治疗药物通过调节机体的免疫系统治疗癌症,免疫系统发挥作用,往往取决于肿瘤内部复杂的免疫微环境。传统肿瘤模型难以充分模拟和展示肿瘤内部复杂的肿瘤免疫微环境,所以肿瘤个性化免疫治疗研究需要建立在肿瘤发生发展中能充分模拟免疫系统共同参与的模型。肿瘤类器官为药物筛选提供新的思路,肿瘤类器官共培养模型为研究肿瘤细胞与免疫细胞之间复杂的相互作用提供了有力的实验平台。在本篇综述中,对比了药物筛选模型,介绍了肿瘤类器官共培养模型的构建方法以及免疫治疗药物通过共培养模型在药物筛选中表现出的潜力与应用前景。

**【关键词】** 药物筛选模型;肿瘤类器官共培养;免疫治疗药物

## Progress of research on tumor organoid co-culture in immunotherapeutic drugs

QIN Yafang, JIA Zheng, ZHANG Zelun, HAN Lulu, HUANG Jie\*

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

**【ABSTRACT】** Immunotherapeutic drugs treat cancer by regulating the body's immune system, and the immune system's role often depends on the complex tumor immune microenvironment. Traditional tumor models struggle to fully simulate and demonstrate the intricate immune microenvironment within tumors, so research on personalized tumor immunotherapy must establish a model that can accurately replicate the immune system's involvement in tumor development. Tumor organoids offer new opportunities for drug screening, and tumor organoid co-culture models serve as a robust experimental platform for studying the complex interactions between tumor cells and immune cells. This review compares drug screening models, outlines the construction method of tumor organoid co-culture models, and discusses the potential and application prospects of immunotherapeutic drugs in drug screening through co-culture models.

**【KEY WORDS】** Drug screening models; Tumor organoid co-culture models; Immunotherapeutic drugs

免疫疗法作为癌症治疗的新兴领域,通过激活和增强患者自身的免疫系统来识别和杀伤肿瘤细胞<sup>[1]</sup>。免疫系统通过多种机制识别肿瘤细胞,但在肿瘤的发生发展中,肿瘤免疫微环境可能创造一个使免疫反应失活的环境。肿瘤类器官共培养模型的出现,为免疫治疗药物的筛选提供了一个高度个性化的平台<sup>[2]</sup>。

## 1 药物筛选模型

传统药物筛选模型包括肿瘤细胞系(Cell lines, CLs)和患者来源的肿瘤异种移植(Patient-derived tumor xenografts, PDXs)等模型,为肿瘤

研究做出了巨大贡献<sup>[3]</sup>。但是据文献报道<sup>[4]</sup>,目前超过90%以上通过传统药物筛选模型获得的抗肿瘤药物,在人体阶段被证明是无效的。因此需要更有效的肿瘤模型,参与药物筛选。患者来源的肿瘤类器官模型(Patient-derived tumor organoid, PDO)是一种介于癌细胞系和PDXs模型之间的新模型<sup>[3]</sup>,为药物筛选开辟了新途径。

### 1.1 CLs

CLs是癌症研究中最常用的体外模型,它们是从患者的肿瘤组织中分离出来的,通过在实验室条件下不断培养获得的细胞群体<sup>[5]</sup>。CLs有许多优点,如可以在体外条件下无限扩增、易于实验操

基金项目:中国工程院战略研究与咨询项目(2023XBZD11)

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京 100050

\*通信作者:黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

作、易于基因修饰、成本低、耗时短<sup>[6]</sup>。但是也具有一些缺陷,如癌细胞具有遗传不稳定性,长期培养易产生遗传漂移;不能再现肿瘤-基质相互作用、不能充分反映肿瘤遗传异质性以及对药物反应的预测可能存在偏差;无法模拟肿瘤与免疫系统的相互作用;缺乏与之匹配的细胞系作为参考对照等<sup>[7]</sup>。

### 1.2 PDTXs

PDTXs是通过将新鲜来源的患者肿瘤组织皮下或原位移植到免疫缺陷裸鼠体内而获得的<sup>[6]</sup>。PDTXs可以保留部分肿瘤异质性,可以研究肿瘤与小鼠来源的基质细胞之间的相互作用,可以观察肿瘤在活体内生长、血管生成和转移过程;但PDTXs无法模拟人类肿瘤免疫微环境,PDTXs还存在种属差异、植入率低、成本高的缺点。PDTXs需要较长时间来建立稳定的肿瘤生长,也不能进行基因编辑,还需要考虑伦理和动物福利,小鼠的生理和代谢特性可能影响肿瘤行为和药物反应<sup>[8]</sup>。

### 1.3 PDTO

PDTO是一种来源于患者肿瘤组织或正常组织进行基因修饰的三维聚集体,可以在体外再现亲本肿瘤组织结构<sup>[3]</sup>。与CLs相比,PDTO是三维细胞结构,更接近于生理状态的细胞间相互作用和肿瘤微环境;可以稳定扩增并维持基因组的稳定性,更适合建立生物样本库以及高通量筛选实验<sup>[9]</sup>;与PDTXs相比,PDTO不需要复杂的手术过程移植肿瘤组织,更容易建立;不需要购买和维护实验动物,成本较低;更符合动物福利的伦理目标<sup>[10]</sup>。此外,PDTO还可与癌旁正常组织建立的一类器官进行对照。与传统的肿瘤模型相比,肿瘤类器官是一种更经济、更快速、更准确模拟癌症的新型模型。已有多篇优秀的综述对传统药物筛选模型与类器官进行对比<sup>[3,6,9]</sup>。表1对其进行了简要汇总。

## 2 肿瘤类器官与免疫细胞共培养

肿瘤类器官免疫共培养的方式,大致可分为两类:①重建法,如浸没基质胶培养法,用于研究免疫治疗药物的筛选,该方法需要额外添加外源性的免疫细胞;②整体法,如气液界面(Air-liquid interface, ALI)培养法和微流控3D培养法,此类方法中的肿瘤组织小片段可以和天然肿瘤免疫微环境作为一个整体而保留下来(包含免疫细胞),充分的模拟一个较为接近体内的肿瘤微环境<sup>[11-12]</sup>。见图1。

表1 传统药物筛选模型与类器官对比

| 特点     | CLs | PDTO | PDTXs |
|--------|-----|------|-------|
| 成本     | +++ | ++   | +     |
| 耗时     | +++ | ++   | +     |
| 成功率    | +/- | +++  | ++    |
| 构建便利性  | +/- | ++   | +     |
| 正常对照   | -   | +++  | -     |
| 基因修饰   | +++ | +++  | -     |
| 生理复杂性  | -   | ++   | +++   |
| 再现人体生理 | +   | +++  | +++   |
| 包含免疫系统 | -   | +/-  | -     |
| 高通量筛选  | +++ | ++   | -     |
| 生物样本库  | -   | +++  | -     |
| 个性化治疗  | -   | ++   | ++    |

注:+++;最优;+:优;+:良;-:差。

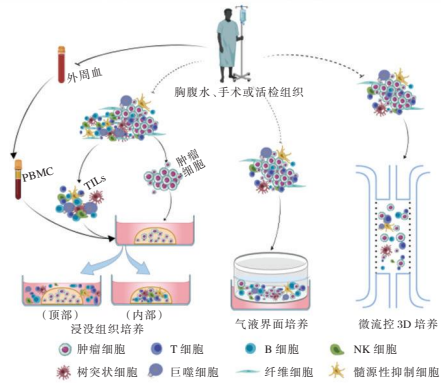


图1 肿瘤类器官共培养示意图

### 2.1 浸没基质胶培养

#### 2.1.1 外源性免疫细胞来源

免疫细胞大多来源于肿瘤浸润性淋巴细胞(Tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)或外周血单个核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC)。TILs是一种存在于肿瘤微环境中的免疫细胞,最能代表体内肿瘤情况,一般从产生类器官的剩余肿瘤组织中分离并扩增<sup>[13]</sup>。但TILs不易获得,一方面临床中获得的肿瘤组织通常较小,用于类器官培养后,剩余组织量较少,另一方面,具有抗肿瘤活性且增殖能力强的TILs也较难获得。

Dijkstra等<sup>[14]</sup>使用患者来源的外周血来替代TILs是一项重要的技术方法。通过肿瘤类器官与自体外周血中分离得到的PBMC共培养进行,并在细胞因子刺激下,可获得肿瘤特异性T细胞,但是该方法仅对表达主要组织相容复合体(Major histocompatibility complex, MHC)-I的肿瘤类器官有效。还可从基于人类白细胞抗原与肿瘤类器官错配选择的供体中分离PBMCs,但这种实验模型不能排除MHC不相容而导致的免疫反应<sup>[15]</sup>。

### 2.1.2 共培养

在浸没基质胶培养法中,将来源于患者的新鲜肿瘤组织通过机械法或酶消化法分解为小碎片或细胞,之后在适当的培养条件下,将这些细胞或小碎片与3D基质胶的扁平或圆顶凝胶混合生成肿瘤类器官<sup>[16]</sup>。当肿瘤类器官生长到一定大小时,再将免疫细胞添加到基质胶顶部或内部,形成肿瘤类器官免疫细胞共培养模型。Zhou等<sup>[17]</sup>成功构建了胰腺肿瘤类器官与T细胞共培养的标准化平台,用于高通量药物筛选和精准治疗。Dong等<sup>[18]</sup>构建了宫颈癌类器官与体外扩增的 $\gamma\delta$ T细胞共培养,该模型对于分析增强 $\gamma\delta$ T细胞效应分子功能的其他途径和机制具有重要价值,最终达到免疫治疗的目的。

### 2.2 气液界面培养

ALI培养法保留了肿瘤细胞、内源性基质和免疫细胞,其培养皿分为两部分:内皿和外皿,内皿与外皿之间有一层滤膜,可以进行物质交换,肿瘤组织块置于内皿,被包埋于胶原凝胶中,在外皿中加入培养基,含肿瘤组织的胶原凝胶一侧暴露于空气中,可获得充足的氧气,另一侧与液体培养基接触,可获取增殖分化所需的营养物质<sup>[16]</sup>。使用此方法无需额外添加免疫细胞,但免疫成分会随着时间的推移而下降衰减。Tian等<sup>[19]</sup>建立了一种新型的子宫内膜组装体模型(Endometrial assembloids, EnAos),ALI-EnAos是第一个具有腔上皮结构的类器官,它有助于阐明胚胎着床、子宫内膜疾病和再生机制。Braakhuis等<sup>[20]</sup>建立了人支气管细胞系Calu-3与巨噬细胞共培养的肺模型,评估了吸入暴露时纳米材料的安全性,首次在不同实验室中测试ALI暴露共培养肺模型的可转移性和可重复性。

### 2.3 微流控3D培养

微流控装置通常是由微腔室和微通道两部分组装的芯片组成,肿瘤细胞在微腔室中形成球体,微通道用于提供足够的营养物质和必要的化学或机械刺激,从而更好地模拟肿瘤微环境,另外,还可以根据不同的实验构建多个不同结构的腔室和通道,对细胞分布和流体流速进行精确控制<sup>[21]</sup>。微流控3D培养仅需要少量的细胞和培养基即可进行检测,并且还可以保存多种不同类型的免疫细胞,但仅可进行短期培养。Ronteix等<sup>[22]</sup>使用液滴微流控装置来共同捕获肿瘤和免疫细胞,进行免疫治疗测试。Choi等<sup>[23]</sup>报道了一种新型微流控类器官培养平台,用于测试由自然杀伤(Natural

killer, NK)细胞与新型生物制剂组成的免疫治疗的有效性。

## 3 共培养在免疫治疗药物筛选研发中的应用

根据免疫靶点,肿瘤免疫治疗药物可分为五类:免疫检查点抑制剂(Immune checkpoint inhibitors, ICI)、过继细胞疗法(Adoptive Cell Transfer Therapy, ACT)、直接免疫调节剂、溶瘤腺病毒和癌症疫苗<sup>[24]</sup>。

免疫检查点是用于维持免疫应答反应平衡,防止免疫细胞过度活化,包括CTLA4、PD-1、PD-L1和LAG-3等分子靶点。在肿瘤治疗中,ICI解除免疫检查点的抑制作用,增强免疫反应,促进对肿瘤的攻击。Ou等<sup>[25]</sup>建立了患者来源的黑色素瘤肿瘤类器官(Melanoma patient-derived organoids, MPDOs)。抗PD-1抗体可以重新激活并扩增MPDOs中肿瘤浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞,与临床上对PD-1阻断的反应类似。Chakrabarti等<sup>[26]</sup>建立了人胃癌类器官(Human gastric cancer organoids, huTGOs)与自体PBMC的共培养系统。在共培养系统中,单独抗PD-1抗体促进CD8<sup>+</sup>T细胞增殖、促进了huTGO死亡,但抗HER2抗体和抗PD-L1抗体联合治疗无法抑制HER2表达,其研究表明HER2和PD-1的共表达可能有助于肿瘤细胞逃逸,免疫共培养系统可有效筛选对抗HER2和免疫疗法组合的反应,对胃癌患者进行个性化治疗具有重要意义。

ACT是ICI的一种替代方案,是一种以细胞为基础的治疗方法,将抗肿瘤淋巴细胞在体外进行修饰并扩增,然后再回输到患者体内。Paterson等<sup>[27]</sup>通过微流控3D培养成功建立了三阴性乳腺癌类器官与嵌合抗原受体(Chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞的共培养模型,评估了CAR-T细胞介导的细胞毒性和针对表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)的靶向特异性。因此,肿瘤类器官免疫共培养为预测免疫治疗药物的疗效和毒性评估提供了平台。表2对目前不同共培养技术在免疫治疗中的应用进行了汇总。

## 4 小结与展望

CLs和PDTXs长期作为癌症研究模型,对癌症治疗做出了巨大贡献,但这些模型在免疫治疗药物筛选中存在一定的限制,而肿瘤类器官免疫共培养模型不仅可以作为临床前免疫治疗筛选模



表 2 共培养系统在免疫治疗药物中的应用

| 类型  | 编号 | 靶点     | 药物     | 肿瘤类型   | 方法     | 成功率            | 免疫细胞来源         | 结果                                       | 参考文献 |
|-----|----|--------|--------|--------|--------|----------------|----------------|------------------------------------------|------|
| ICI | 1  | PD-1   | 帕博利珠单抗 | 黑色素瘤   | 基质胶    | 73%<br>(22/30) | TIL            | 抗 PD-1 抗体扩增的 TIL 对 MPDOs 中黑色素瘤细胞的杀伤作用更有效 | [25] |
|     | 2  | PD-1   | 纳武利尤单抗 | 胃癌     | 基质胶    |                | 自体 PBMC        | 纳武利尤单抗促进免疫治疗反应                           | [26] |
|     | 3  | PD-1   | 帕博利珠单抗 | 默克尔细胞癌 | 基质胶    | 77.8% (7/9)    | 自体 PBMC 或淋巴组织  | 三组单抗处理的 PDTOs 未表现出显著的免疫治疗效果              | [28] |
|     |    | PD-1   | 纳武利尤单抗 |        |        |                |                |                                          |      |
|     |    | CTLA-4 | 伊匹木单抗  |        |        |                |                |                                          |      |
|     | 4  | PD-1   | 帕博利珠单抗 | 阑尾癌    | 基质胶    | 73.1% (19/26)  | 自体 PBMC、脾脏或淋巴结 | 帕博利珠单抗处理和纳武利尤单抗处理的 PDTOs 表现出免疫治疗反应       | [29] |
|     |    | CTLA-4 | 伊匹木单抗  |        |        |                |                | 伊匹木单抗在研究中未表现出免疫治疗反应                      |      |
| ACT | 5  | EGFR   |        | 三阴性乳腺癌 | 3D 微流控 |                | CAR-T          | CAR-T 细胞快速靶向、分解和杀死癌细胞                    | [27] |

型评估患者特异性反应,还可扩增对肿瘤具有特异性反应的淋巴细胞用于过继细胞治疗以及发现疫苗的新抗原。但是作为临床前模型,肿瘤类器官免疫共培养模型仍处于早期开发阶段,还有很长的道路和改进的空间,如肿瘤类器官培养和共培养缺乏标准化的构建和操作流程、培养成功率不稳定、缺乏对机械信号(如组织硬度、压力)和生化信号(如生长因子、细胞因子)的控制、缺乏血管化结构,以及在免疫共培养模型中通常使用 TILs 或 PBMC 等细胞群体,并不能完全代表整个免疫系统。尽管存在这些局限性,但这些挑战为完善免疫共培养技术提供了未来方向的见解。

未来将继续探索如何建立标准化和可重复化的类器官模型以及在肿瘤类器官免疫共培养模型中,如何建立完善的肿瘤-免疫相互作用的复杂性和多样性,为肿瘤个性化诊疗研究提供更精准的药物筛选模型。相信随着共培养模型的广泛使用,全面的 TME 基因组学分析将会迅速跟进,从而在癌症研究中取得有价值的发现和进展。

参考文献

[1] Sun CP, Lan HR, Fang XL, et al. Organoid Models for Precision Cancer Immunotherapy[J/OL]. Front Immunol, 2022, 13: 770465.

[2] Yuan J, Li X, Yu S. Cancer organoid co-culture model system: Novel approach to guide precision medicine [J/OL]. Front Immunol, 2023, 13: 1061388.

[3] Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology[J/OL]. Science, 2019, 364(6444): 952-955.

[4] Abdolahi S, Ghazvinian Z, Muhammadnejad S, et al. Patient-

derived xenograft (PDX) models, applications and challenges in cancer research[J/OL]. J Transl Med, 2022, 20: 206.

[5] Mirabelli, Coppola, Salvatore. Cancer Cell Lines Are Useful Model Systems for Medical Research[J/OL]. Cancers, 2019, 11(8): 1098.

[6] Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research[J/OL]. Nature Reviews Cancer, 2018, 18(7): 407-418.

[7] Kretzschmar K. Cancer research using organoid technology [J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(4): 501-515.

[8] Bleijs M, Van De Wetering M, Clevers H, et al. Xenograft and organoid model systems in cancer research [J/OL]. EMBO J, 2019, 38(15): e101654.

[9] Li M, Izpisua Belmonte JC. Organoids—Preclinical Models of Human Disease[J/OL]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 569-579.

[10] Veninga V, Voest EE. Tumor organoids: Opportunities and challenges to guide precision medicine [J/OL]. Cancer Cell, 2021, 39(9): 1190-1201.

[11] Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine [J/OL]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(10): 571-584.

[12] Xia T, Du W, Chen X, et al. Organoid models of the tumor microenvironment and their applications [J/OL]. J Cell Mol Med, 2021, 25(13): 5829-5841.

[13] Magré L, Versteegen MMA, Buschow S, et al. Emerging organoid-immune co-culture models for cancer research: from oncoimmunology to personalized immunotherapies [J/OL]. J Immunother Cancer, 2023, 11(5): e006290.

[14] Dijkstra KK, Cattaneo CM, Weeber F, et al. Generation of Tumor-Reactive T Cells by Co-culture of Peripheral Blood Lymphocytes and Tumor Organoids[J/OL]. Cell, 2018, 174(6): 1586-1598.e12.

[15] Zhou G, Lieshout R, van Tienderen GS, et al. Modelling immune cytotoxicity for cholangiocarcinoma with tumour-derived organoids and effector T cells[J]. Br J Cancer. 2022, 127(4): 649-660.

- [16] Xu H, Jiao D, Liu A, et al. Tumor organoids; applications in cancer modeling and potentials in precision medicine [J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15: 58.
- [17] Zhou Z, Van Der Jeught K, Li Y, et al. A T Cell-Engaging Tumor Organoid Platform for Pancreatic Cancer Immunotherapy[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): 2300548.
- [18] Dong J, Holthaus D, Peters C, et al.  $\gamma\delta$  T cell-mediated cytotoxicity against patient-derived healthy and cancer cervical organoids[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1281646.
- [19] Tian J, Yang J, Chen T, et al. Generation of Human Endometrial Assembloids with a Luminal Epithelium using Air-Liquid Interface Culture Methods [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): 2301868.
- [20] Braakhuis HM, Gremmer ER, Bannuscher A, et al. Transferability and reproducibility of exposed air-liquid interface co-culture lung models[J/OL]. *NanoImpact*, 2023, 31: 100466.
- [21] Zhang J, Tavakoli H, Ma L, et al. Immunotherapy discovery on tumor organoid-on-a-chip platforms that recapitulate the tumor microenvironment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 187: 114365.
- [22] Ronteix G, Jain S, Angely C, et al. High resolution microfluidic assay and probabilistic modeling reveal cooperation between T cells in tumor killing [J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3111.
- [23] Choi D, Gonzalez-Suarez AM, Dumbrava MG, et al. Microfluidic Organoid Cultures Derived from Pancreatic Cancer Biopsies for Personalized Testing of Chemotherapy and Immunotherapy[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(5): 2303088.
- [24] Zhang W, Zheng X. Patient-derived xenografts or organoids in the discovery of traditional and self-assembled drug for tumor immunotherapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1122322.
- [25] Ou L, Liu S, Wang H, et al. Patient-derived melanoma organoid models facilitate the assessment of immunotherapies[J/OL]. *EBioMedicine*, 2023, 92: 104614.
- [26] Chakrabarti J, Koh V, Steele N, et al. Disruption of Her2-Induced PD-L1 Inhibits Tumor Cell Immune Evasion in Patient-Derived Gastric Cancer Organoids[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6158.
- [27] Paterson K, Paterson S, Mulholland T, et al. Assessment of CAR-T Cell-Mediated Cytotoxicity in 3D Microfluidic Cancer Co-Culture Models for Combination Therapy [J/OL]. *IEEE Open J Eng Med Biol*, 2022, 3: 86-95.
- [28] Forsythe SD, Erali RA, Laney P, Sivakumar H, Li W, Skardal A, Soker S, Votanopoulos KI. Application of immune enhanced organoids in modeling personalized Merkel cell carcinoma research[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 13865.
- [29] Forsythe SD, Erali RA, Sasikumar S, et al. Organoid Platform in Preclinical Investigation of Personalized Immunotherapy Efficacy in Appendiceal Cancer: Feasibility Study[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 5141-5150.

(上接第 187 页)

- [3] 赵刚领,孙加伟,张旭辉,等. 关节镜下复位经骨隧道缝线固定治疗儿童前交叉韧带胫骨止点区撕脱骨折的疗效观察[J]. *创伤外科杂志*, 2022, 24(9): 671-674.
- [4] 曾学珠,范程,汤波. 关节镜下缝线联合 Endobutton 内固定手术治疗青少年胫骨髁间嵴骨折的疗效[J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41(4): 248-251.
- [5] 代朋乙,黄昌林. 关节镜下经髁内侧入路空心钉固定治疗前交叉韧带胫骨止点撕脱骨折的疗效[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(12): 1049-1053.
- [6] Meyers MH, McKeever FM. Fracture of the intercondylar eminence of the tibia[J]. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1959, 41-A(2): 209-222.
- [7] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 4版. 北京:人民军医出版社, 2012: 1356-1357.
- [8] Zhou D, Zhang S, Zhang H, et al. A novel method of evaluating knee joint stability of patients with knee osteoarthritis: multiscale entropy analysis with a knee-aiming task [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 354.
- [9] 万大地,段祥瑞,范鑫超,等. 后稳定型与后交叉韧带保留型膝关节假体在全膝关节置换中的疗效: 系统综述和 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(36): 5897-5904.
- [10] 钱钧,王浩宇,方智敏. 胫骨骨折术后血清相关指标与骨折愈合的关系[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2022, 30(5): 23-2733.
- [11] Wiktor Ł, Tomaszewski R. Results of Anterior Cruciate Ligament Avulsion Fracture by Treatment Using Bioabsorbable Nails in Children and Adolescents [J]. *Children*, 2022, 9(12): 1897.
- [12] 谢伟,王玮,白宇. 关节镜下 Endobutton 带袢钢板并 Ethibond 缝线治疗前交叉韧带胫骨止点撕脱性骨折效果[J]. *精准医学杂志*, 2018, 33(5): 418-421.
- [13] 姜祖康,周红星,张保健,等. 关节镜下 Ethibond 缝线结合可调节 Endobutton 固定治疗后交叉韧带胫骨止点撕脱骨折[J]. *中国现代手术学杂志*, 2021, 25(3): 192-195.
- [14] 肖坤,闵军,杨杰,等. 改良缝线固定前交叉韧带胫骨止点撕脱骨折的疗效观察[J]. *实用骨科杂志*, 2020, 26(10): 938-941.

(上接第 191 页)

- [12] Dong F, Liu Y, Yan W, et al. Netrin-4: Focus on Its Role in Axon Guidance, Tissue Stability, Angiogenesis and Tumors[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(5): 1663-1683.
- [13] Xu G, Fan L, Zhao S, et al. Neuronal pentraxin II (NPTX2) hypermethylation promotes cell proliferation but inhibits cell cycle arrest and apoptosis in gastric cancer cells by suppressing the p53 signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1311-1323.
- [14] 江良昌,张久玲,杨仁锦. 利培酮联合阿立哌唑治疗精神分裂症的临床疗效及对患者记忆功能的影响[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(S2): 123-125.
- [15] 李静,葛峻岭,姚国恩. 1 例 CADASIL 患者的家系分析和遗传标记及其周围神经受累影像学表现[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(2): 149-152.

### 杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于 2009 年 5 月创刊，是由中山大学主管，《中国家庭医生》杂志社有限公司主办，广州达安基因股份有限公司承办的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家 80 余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于 2016 年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

