



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

# 分子诊断与治疗杂志

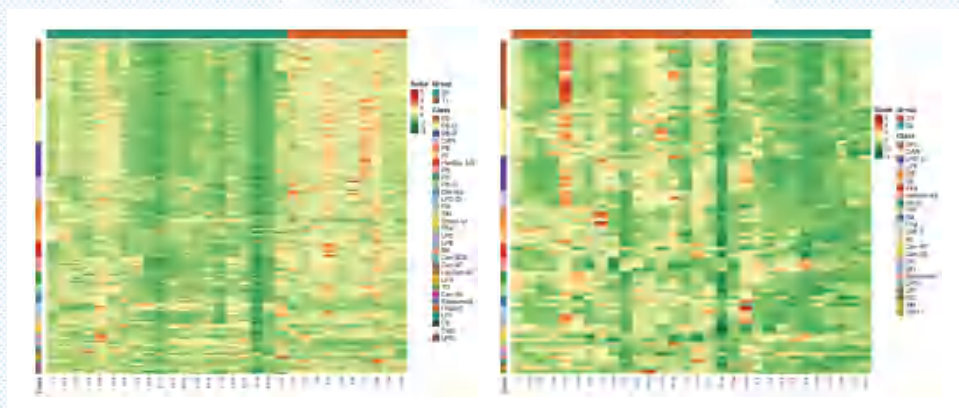
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025 年 10 月 第 17 卷 第 10 期 总第 134 期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 10 October 2025



注:横坐标代表样品名称 纵坐标代表脂质信息。

图(1851) 差异脂质聚类热图

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)

中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

中国期刊全文数据库全文必录期刊

中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊

中文生物医学期刊文献数据库 CMCC 收录期刊

中国生物医学期刊引文数据库 CMCI 收录期刊

中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



9 771674 692259







# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038

www.istic.ac.cn

2024年9月

证书编号: 2023-G556-0847  
有效期至: 2025年12月



# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2025 年 10 月 第 17 卷 第 10 期 总第 134 期 Monthly Volume 17 Number 10 October 2025

主管 主办	中山大学 《中国家庭医生》杂志社有限公司
总编辑	张翼鹏
顾问	申子瑜
主编	李明
编辑部主任	刘悦
编辑部	《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑	李晓兰 李彩珍 莫源浩 凌茜雯 麦蔚
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发行
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2025 年 10 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	Sun Yat-sen University
Sponsor	China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.
Editor in Chief	ZHANG Yipeng
Consultant	SHEN Ziyu
Editor in Chief	LI Ming
Managing Director	LIU Yue
Editorial Office	<JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office
Editors	LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao LING Qianwen MAI Wei
Editing	China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.
Add	11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel	(020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail	jmdt@vip.163.com
CSSN	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
Printing	TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date	2025.10.18
Price	RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

版权归《分子诊断与治疗杂志》所有,本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点,除非特别声明。

# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2025 年 10 月 第 17 卷 第 10 期

## 目次

### 述评

微生物群-DNA 甲基化轴与胃癌的相关性研究 ..... 章国平 郭明亮 闫嘉茗 等(1827)

### 论著

CBS/H2S 在多发性骨髓瘤中的变化及与临床特征的关系 ..... 王康 邱志远 李乾鹏 等(1830)

整合 FinnGen 与 deCODE 数据库的蛋白质组学多维度分析揭示心律失常潜在治疗靶点及药物转化价值  
..... 陈欢语 潘光明 邹旭(1834)

康复训练联合电针干预对老年缺血性脑卒中患者神经功能及 AMPK、mTOR、自噬的影响  
..... 彭海珊 阮巍 赵金凤 等(1838)

男男同性恋 HIV/AIDS 患者梅毒感染现状及 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数与 RPR 效价的关系  
..... 祁慧 肖峻 宋小云 等(1842)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 Irisin、Metlnl、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的关系  
..... 何小景 刘洋 张蕊 等(1845)

基于液质联用技术探寻森林脑炎相关脂质标志物的研究 ..... 杜彦丹 陆德生 欧乐平(1849)

KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白在皮肤黑色素瘤中的表达及临床意义 ..... 吴刚 罗承逊 王楠 等(1853)

帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节置换术患者血清 IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA 的影响  
..... 刘志飞 王彦 郝晓锋 等(1857)

维迪西妥单抗在膀胱肿瘤综合治疗中的临床疗效分析 ..... 缪永杰 张天宇 解坤鹏 等(1860)

慢性肾衰竭患者维持性血透期间 CALLY 指数与透析感染的关系 ..... 张晴 李路玲 赵艳 等(1864)

基于多模态 MR 影像组学模型术前预测子宫内膜癌广泛淋巴血管浸润 ..... 郭艳娜 朱益麟 张晓琦 等(1867)

运动康复通过 JNK 通路调控巨噬细胞极化改善儿童变应性鼻炎的作用研究 ..... 方丽 林伟 刘涛 等(1871)

肺部超声评分联合 miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP 对老年肺部感染的诊断价值 ..... 张宇 杨乐 徐鑫(1874)

慢性牙周炎患者血清 CCL18、Sema4D 水平及其临床意义 ..... 王琳 刘珊 刘伟 等(1878)

血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 水平和 SIRI 对血液透析中心静脉置管相关血流感染的预测价值  
..... 张龙飞 程孝雨 李松强 等(1881)

LncRNA-MIAT/miR-133a-3p 分子轴与 AMI 患者心室重构的相关性 ..... 李超 李田江 刘双飞 等(1885)

血清 NOX4、Kal、AQP4 对急性前循环大血管闭塞血管内治疗后并发恶性脑水肿的预测价值  
..... 耿卫峰 何小娜 郑奎 等(1889)

CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 表达水平对 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值  
..... 黄良陟 陈俏 林婷婷(1893)

前列腺癌患者血清 miR-425-5p、miR-221 变化及与术后复发转移的关系分析 ..... 黄劲熹 唐昊 胡强(1896)

过敏性鼻炎患者 miR-181a、VIP、GATA3 与疾病严重程度、T 淋巴细胞平衡的关系  
..... 司卫锋 王怡然 张旭阳(1900)

血清 SDF-1、sRAGE 水平对老年 2 型糖尿病合并肺炎患者预后的预测价值 ..... 郭娟娟 韩捷 张丽玲(1903)

纳布啡复合舒芬太尼对高龄产妇剖宫产术后镇痛效果及炎症因子的影响 ..... 杜丽芳 宁锋锋 韩旭东 等(1907)

CTI 对行补救性卵子激活的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕不良妊娠结局的预测价值  
..... 吴晓璇 康嘉慧 金宁娟 等(1910)

cTnI、Mb 及 SOFA 评分对脓毒症患者预后的评估价值 ..... 马子骏 刘倩 王雅婧(1914)

血清 MMP-9、Lp-PLA2、Hcy 水平与急性脑梗死患者溶栓后神经功能预后的相关性  
..... 冯佳佳 陈欣欣 李丽 等(1917)



LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p及S100 $\beta$ 检测预测小细胞肺癌脑转移的临床价值 ..... 吴敏 拜红霞 钱晨(1921)

芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦对HFrEF患者的临床效果及循环外泌体miR-92b-5p、miR-208a水平的影响  
..... 赖沛伦 李锦锋 袁圣亮 等(1925)

不同剂量瑞马唑仑对老年患者膝关节置换术后谵妄、认知功能、Nrf2和HO-1的影响  
..... 杨桦 郭栋 余春艳 等(1929)

外周血NLR、PCT联合CRP/ALB检测对神经内科住院患者肺部感染预后的预测价值  
..... 吕秀梅 卢晓晓 朱慧忠(1932)

急性脑梗死伴认知功能障碍患者血清IL-8、MMP-9、ACA表达意义及影响因素分析  
..... 魏晓梅 张美玲 邹玉环 等(1936)

血清免疫球蛋白G4、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶联合对自身免疫性胰腺炎的鉴别诊断价值分析  
..... 刘华 李金梅 李雨珊(1939)

基线血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a与难治性支原体肺炎患儿预后的关联 ..... 张军 沈勤 唐斌(1943)

血清ALB、PLT浓度与维持性血液透析患者肾性贫血的相关性及预后预测价值 ..... 陈其明 徐芸(1946)

绝经前与绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变情况及临床特征分析 ..... 石学敏 马启敏 董国玲(1950)

支气管肺发育不良早产儿CC16、IP-10、TNC水平及对远期肺功能的影响 ..... 郝学敏 王欲琦 何仙 等(1953)

曼月乐与地屈孕酮预防子宫内膜息肉切除术后息肉复发的临床效果比较 ..... 赵一 侯颖 马雪莲(1957)

下肢动脉硬化闭塞症患者血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$ 水平与临床分期的关系 ..... 余莉 文栋 李强(1960)

血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a在急性髓系白血病患者中的表达及临床意义  
..... 杨海 康明哲 冉鹏飞 等(1964)

全身振动训练联合八段锦运动对膝关节炎患者运动功能及RhoA/ROCK炎症通路的影响  
..... 范祎 李敏 高晴 等(1968)

慢性心力衰竭患者血清Calpain-1、Calpain-2水平与病情严重程度及预后的相关性 ..... 柴东妹 周立宾(1972)

Ⅲ期结直肠癌患者术前血清miR-18b、-106b、-141对复发或转移的预测价值 ..... 蒋林燕 沈晓雯 黄琳玲(1976)

外周血miR-6089、AnxA1、FGF23对2型糖尿病患者冠状动脉狭窄程度的诊断价值  
..... 刘佳 彭丽 崔晓露 等(1980)

八段锦联合抗阻运动康复改善2型糖尿病肾脏病患者肾功能及线粒体功能、细胞自噬的研究  
..... 白梦婷 王静 邱文慧(1984)

GLP-1、IGF-1及ALP与女性绝经后骨代谢及骨质疏松症的相关性 ..... 李昌轩 朱梦成 郝彦明(1988)

星状神经节阻滞对老年全麻患者血流动力学及血清Cor、E的影响 ..... 钟惠 于洋 辜梦月 等(1992)

基于单细胞转录组学构建泛素化相关的肾透明细胞癌预后模型与验证 ..... 杨昊翰 彭建平(1996)

清远地区16926例女性患者HPV感染现状及亚型分析 ..... 陈晨 刘艳枚 成彬 等(2000)

艾司氯胺酮联合纳布啡对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后镇痛及疼痛介质、炎症指标的影响  
..... 杨宁 李海燕 王二松 等(2004)

右美托咪定复合罗哌卡因对腹腔镜下子宫切除术患者GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ的影响  
..... 戴成 黄可 陈萍(2008)

“两针一法”疗法对腰椎间盘突出症患者疗效及对疼痛、腰椎功能的影响 ..... 闫华刚 王阿满 姚义君 等(2012)

外周血Adropin、ANGPTL8、MD-2与肥胖症儿童左心室肥厚的关联 ..... 郭兴旺 刘玉清 王乙 等(2016)

NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3对新生儿高胆红素血症并发急性胆红素脑病的预测价值  
..... 许沙沙 郭晓衡 李翠燕 等(2020)

武汉市妇幼保健院2357名孕妇羊水染色体核型分析 ..... 张池 胡晞江(2024)

基于YAP通路调控线粒体功能研究电针干预改善脑梗死患者神经功能的临床价值  
..... 徐卫影 庄捷 陆智慧(2027)

血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3联合缩宫素使用剂量对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值  
..... 谷金丽 马勤宜 孙晓琴(2031)

基于TCGA数据库分析EMEI基因在肾细胞癌中的表达及临床意义 ..... 张晓洋 李东旭 史巧玉 等(2034)

动脉支架置入术对症状性颈动脉狭窄患者HSP-70、s100- $\beta$ 、NFL及认知功能的影响  
..... 张海燕 陶瑞明 冯晨芳 等(2038)

西双版纳州傣族地中海贫血基因检测结果研究 ..... 余超 罗嫚第 孔滔 等(2042)

## 综 述

超声造影及生物标志物在肾移植术后排斥反应预测中的作用研究进展 ..... 袁冰 吕康泰 吴迎春(2045)

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 10 October 2025

---

## CONTENTS

### COMMENTS

Correlation between the microbiota-DNA methylation axis and gastric cancer

ZHANG Guoping, GUO Mingliang, YAN Jiaming, HOU Juanjuan ..... (1827)

### ORIGINAL ARTICLES

Changes of CBS/H2S in multiple myeloma and their relationship with clinical features

WANG Kang, QIU Zhiyuan, LI Qianpeng, ZHANG Han, LIU Tianmeng, WANG Baohong ..... (1830)

Multi-dimensional Proteomic Analysis Integrating FinnGen and deCODE Databases Unveils Potential Therapeutic Targets for Arrhythmias and the Value of Drug Translation

CHEN Huanyu, PAN Guangming, ZOU Xu ..... (1834)

Effects of rehabilitation training combined with electroacupuncture intervention on neurological function, AMPK, mTOR and autophagy in elderly patients with ischemic stroke

PENG Haishan, RUAN Wei, ZHAO Jinfeng, LI Mo, YAN Xin ..... (1838)

Analysis of the status of syphilis infection and the relationship between CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count and rapid plasma reagin titer in male homosexual HIV/AIDS patients

QI Hui, XIAO Jun, SONG Xiaoyun, TAN Si, CHEN Zhong ..... (1842)

Relationship between serum levels of irisin, metnrl, SFRP5 and disease severity and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome

HE Xiaojing, LIU Yang, ZHANG Rui, HUI Lin, WANG Song ..... (1845)

Study on the exploration of lipid biomarkers related to forest encephalitis based on liquid-liquid coupling chromatography-mass spectrometry

DU Yandan, LU Desheng, OU Leping ..... (1849)

Expression and clinical significance of KLF6, IGF-1R and Ki-67 proteins in cutaneous melanoma

WU Gang, LUO Chengxun, WANG Nan, YANG Lu, CHEN Yihua, ZENG Dongme ..... (1853)

Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on serum IL1  $\beta$ , IL-33, SOD and MDA in elderly patients undergoing hip replacement surgery

LIU Zhifei, WANG Yan, HAO Xiaofeng, SUN Liying, GUO Quanzhou ..... (1857)

Analysis of the clinical efficacy of vediximab in the comprehensive treatment of bladder tumors

MIAO Yongjie, ZHANG Tianyu, XIE Kunpeng, ZHAO Yilin, CHEN Renfu ..... (1860)

Relationship between CALLY index and dialysis infection in patients with chronic renal failure during maintenance hemodialysis

ZHANG Qing, LI Luling, ZHAO Yan, HUANGN Jian, CUI Boning, ZHANG Yu ..... (1864)

Multimodal MR Imaging model predicted extensive lymphatic vascular infiltration of endometrial carcinoma before surgery

GUO Yanna, ZHU Yilin, ZHANG Xiaoqi, XING Yitong ..... (1867)

Study on the effect of exercise rehabilitation on improving allergic rhinitis in children via regulating macrophage polarization through the JNK pathway

FANG Li, LIN Wei, LIU Tao, LIN Cheng, ZHANG Jie ..... (1871)

Diagnostic Value of Lung Ultrasound Score Combined with miR-495-3p, miR-155, HMGB1 and hs-CRP in Elderly Patients with Pulmonary Infection

ZHANG Yu, YANG Le, XU Xin ..... (1874)

Serum CCL18 and Sema4D levels in patients with chronic periodontitis and their clinical significance

WANG Lin, LIU Shan, LIU Wei, JIANG Li, PAN Yonghai ..... (1878)

Predictive value of serum TNF- $\alpha$ , PCT and SIRI for central venous catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients

ZHANG Longfei, CHENG Xiaoyu, LI Songqiang, ZHANG Shijie ..... (1881)

Correlation of *LncRNA-MIAT/miR-133a-3p* molecular axis with ventricular remodeling in patients with AMI

LI Chao, LI Tianjiang, LIU Shuangfei, SUN Zilan, TAN Bo ..... (1885)

Serum NOX4/Kal/AQP4 as biomarkers for malignant edema prediction after EVT in anterior circulation LVO	
GENG Weifeng, HE Xiaona, ZHENG Xi, YIN Jie .....	(1889)
Predictive value of CD64 expression, MIP-2 and PTX3 expression levels in type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection	
HUANG Liangzhi, CHEN Qiao, LIN Tingting .....	(1893)
Changes of serum miR-425-5p and miR-221 in patients with prostate cancer and relationship with postoperative recurrence/metastasis	
HUANG Jingxi, TANG Hao, HU Qiang .....	(1896)
Relationship between miR-181a, VIP, GATA3 and disease severity and T lymphocyte balance in patients with allergic rhinitis	
SI Weifeng, WANG Yiran, ZHANG Xuyang .....	(1900)
The predictive value of serum SDF-1 and sRAGE levels in the prognosis of elderly patients with type 2 diabetic pneumonia	
GUO Juanjuan, HAN Jie, ZHANG Liling .....	(1903)
Effects of nalbuphine combined with sufentanil on postoperative analgesia and inflammatory factors after cesarean section in elderly parturients	
DU Lifang, NING Fengfeng, HAN Xudong, ZHANG Peng, GE Liang .....	(1907)
Relationship between C-reactive protein-triglyceride-glucose index and adverse pregnancy outcomes of ICSI-ET in obese PCOS patients undergoing rescue oocyte activation	
WU Xiaoxuan, KANG Jiahui, JIN Ningjuan, YANG Yun, WANG Dujuan, PAN Surong .....	(1910)
Prognostic Value of Serum cTnI, Mb, and SOFA score in patients with sepsis	
MA Zijun, LIU Qian, WANG Yajing .....	(1914)
Relationship between serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels and neurological function prognosis after thrombolysis for patients with acute cerebral infarction	
FENG Jiajia, CHEN Xinxin, LI Li, DING Shuyue, YUAN Yuan .....	(1917)
Clinical value of LncRNA SBF2-AS1, miR-375-3p and S100 $\beta$ detection in predicting brain metastasis of small cell lung cancer	
WU Min, BAI Hongxia, Qian Chen .....	(1921)
Clinical effect of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril-valsartan on patients with HFrEF and its impact on circulating exosomal miR-92b-5p and miR-208a levels	
LAI Peilun, LI Jinfeng, YUAN Shengliang, ZHOU Longshan, LIU Qiaoxian, ZHANG Fei .....	(1925)
Effects of different doses of remazolam on delirium, cognitive function, Nrf2 and HO-1 in elderly patients after knee replacement surgery	
YANG Hua, GUO Dong, YU Chunyan, QUAN Hongmin, YAO Chuanyu, LI Tongxin, QIN Dan .....	(1929)
Predictive value of peripheral blood NLR and PCT combined with CRP/ALB detection for the prognosis of pulmonary infection in inpatients of neurology department	
LV Xiumei, LU Xiaoxiao, ZHU Huizhong .....	(1932)
Analysis of the significance and influencing factors of serum IL-8, MMP-9 and ACA expression in patients with acute cerebral infarction and cognitive dysfunction	
WEI Xiaomei, ZHANG Meiling, ZOU Yuhuan, GUO Hongsheng .....	(1936)
Analysis of the value of combined serum immunoglobulin G4 and $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in the differential diagnosis of autoimmune pancreatitis	
LIU Hua, LI Jinmei, LI Yushan .....	(1939)
Association of baseline serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a with the prognosis in children with refractory <i>Mycoplasma pneumoniae pneumonia</i>	
ZHANG Jun, SHEN Qin, TANG Bin .....	(1943)
Correlation between serum PLT and ALB concentrations and renal anemia in maintenance hemodialysis patients and their prognostic value	
CHEN Qiming, XU Yun .....	(1946)
Analysis of the situation and clinical characteristics of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix in pre- and post-menopausal	
SHI Xuemin, MA Qimin, DONG Guoling .....	(1950)
Levels of CC16, IP-10, and TNC in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia and effects on long-term lung function	
QIE Xuemin, WANG Yuqi, HE Xian, LI Weina, GUO Xiuya, LI Yan .....	(1953)
Comparison of the clinical effects of mirena and dydrogesterone in preventing the recurrence of endometrial polyps after endometrial polyp resection	
ZHAO Yi, HOU Ying, MA Xuelian .....	(1957)
Relationship between serum Hcy, VEGF, IL-17, TNF- $\alpha$ and clinical staging in patients with arteriosclerosis obliterans	
YU Li, WEN Dong, LI Qiang .....	(1960)
Expressions and clinical significance of serum miR-182-5p, miR-203 and miR-106a in patients with acute myeloid leukemia	
YANG Hai, KANG Mingzhe, RAN Pengfei, WANG Zhanfang, MEI Gang .....	(1964)

- Effects of whole-body vibration training combined with Baduanjin Exercise on motor function and RhoA/ROCK inflammatory pathway of patients with knee osteoarthritis  
*FAN Yi, LI Min, GAO Qing, HUANG Li* ..... (1968)
- Correlation between serum Calpain-1, Calpain-2 levels and disease severity and prognosis in patients with chronic heart failure  
*CHAI Dongmei, ZHOU Libin* ..... (1972)
- Predictive value of serum miR-18b, -106b, and -141 for recurrence or metastasis in patients with stage III colorectal cancer before surgery  
*JIANG Linyan, SHEN Xiaowen, HUANG Linling* ..... (1976)
- Diagnostic value of peripheral blood *miR-6089*, *AnxA1*, and *FGF23* levels for the degree of coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes  
*LIU Jia, PENG Li, CUI Xiaolu, LI Xianjiang, WU Mingjing, XU Haibo* ..... (1980)
- Study on the effect of Baduanjin combined with anti-resistance exercise rehabilitation on improving renal function, mitochondrial function and autophagy of patients with type 2 diabetic nephropathy  
*BAI Mengting, WANG Jing, QIU Wenhui* ..... (1984)
- Correlation of GLP-1, IGF-1 and ALP with bone metabolism and osteoporosis in postmenopausal women  
*LI Changxuan, ZHU Mengcheng, HAO Yanming* ..... (1988)
- Effects of stellate ganglion block on hemodynamics and serum Cor and E in elderly patients with general anesthesia  
*ZHONG Hui, YU Yang, GU Mengyue, ZHANG Tianyao, YANG Xiaoxu, ZHANG Fujun, ZHANG Yongjun, WANG Mengmei* ..... (1992)
- Construction and validation of a ubiquitination-related prognostic model for renal clear cell carcinoma based on single-cell transcriptomics  
*YANG Haohan, PENG Jianping* ..... (1996)
- Current Status and Genotype Distribution Analysis of HPV Infection in 16 926 Female Patients in Qingyuan  
*CHEN Chen, LIU Yanmei, CHENG Bin, ZHOU Meifang, DU Xiufen, LUO Ying, YIN Weiguo* ..... (2000)
- Effects of esketamine combined with nalbuphine on postoperative analgesia, pain mediators and inflammatory indicators in patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer  
*YANG Ning, LI Haiyan, WANG Ersong, LI Chao, YANG Jing* ..... (2004)
- Effects of Dexmedetomidine Combined with Ropivacaine on GLU, COR, ET-1 and Ang- II in Patients Undergoing laparoscopic hysterectomy  
*DAI Cheng, HUANG Ke, CHEN Ping* ..... (2008)
- Effects of “two acupuncture and one method” therapy on pain, lumbar function with lumbar disc herniation  
*YAN Huagang, WANG Aman, YAO Yijun, ZHAI Zhanfeng, HAN Hefei* ..... (2012)
- Association of Peripheral Blood Adropin, ANGPTL8, and MD-2 with Left Ventricular Hypertrophy in Children with Obesity  
*GUO Xingwang, LIU Yuqing, WANG Yi, ZHANG Tianjiao, QU Manjiao* ..... (2016)
- Predictive Value of NBNA score combined with serum NFL, CyPA, 25-(OH)D3 for Acute Bilirubin Encephalopathy in Neonatal Hyperbilirubinemia  
*XU Shasha, GUO Xiaoheng, LI Cuiyan, CHEN Jing, ZHANG Changgeng* ..... (2020)
- Analysis of amniotic fluid chromosome karyotypes in 2357 pregnant women from Wuhan Maternal and Child Health Hospital  
*ZHANG Chi, HU Xijiang* ..... (2024)
- Study of the clinical value of electroacupuncture intervention to improve nerve function in patients with cerebral infarction based on mitochondrial function regulated by YAP pathway  
*XU Weiyang, ZHUANG Jie, LU Zhihui* ..... (2027)
- Predictive value of serum AFP,  $\beta$ -HCG and uE3 combined with oxytocin dosage for adverse pregnancy outcomes in primiparas with pregnancy and obesity  
*GU Jinli, MA Qinyi, SUN Xiaoqin* ..... (2031)
- Expression and Clinical Significance of *EME1* Gene in Renal Cell Carcinoma Analyzed Based on TCGA Database  
*ZHANG Xiaoyang, LI Dongxu, SHI Qiaoyu, YU Mingxia, JIANG Zhenhua* ..... (2034)
- Study on the Effects of Carotid Artery Stenting on HSP-70, s100- $\beta$ , NfL and cognitive function in Patients with Symptomatic Carotid Artery Stenosis  
*ZHANG Haiyan, TAO Ruiming, FENG Chenfang, LI Lei, LIU Shenlong* ..... (2038)
- Study on Genetic testing Results of Thalassemia in Dai Nationality of Xishuangbanna  
*YU Chao, LUO Man, KONG Tao, YUAN Yu, QIN Honggao* ..... (2042)

## REVIEWS

- Research Progress on the Role of Contrast-Enhanced Ultrasound and Biomarkers in Predicting Rejection after Kidney Transplantation  
*YUAN Bing, LV Kangtai, WU Yingchun* ..... (2045)



# 微生物群-DNA 甲基化轴与胃癌的相关性研究

章国平<sup>1</sup> 郭明亮<sup>2</sup> 闫嘉茗<sup>3</sup> 侯娟娟<sup>2\*</sup>

**[摘 要]** 胃癌是一种常见的恶性肿瘤,发病率高、起病隐匿且缺乏特异性表现,早期筛查和诊断有助于改善患者预后,降低死亡率。近年来,随着高通量测序技术的发展,微生物宏基因组、脱氧核糖核酸(DNA)甲基化与肿瘤的相关性日益受到关注。微生物群-DNA 甲基化轴的提出使我们对癌症的发生发展有了更深刻的认识。本文综述了微生物群与DNA 甲基化在胃癌发生、发展和预后中的重要作用,并有望成为胃癌诊断、治疗和预后评估的潜在标志物,二者之间存在相互作用提示多组学联合分析可为未来胃癌的研究提供新的视角。

**[关键词]** 微生物群; DNA 甲基化; 胃癌

## Correlation between the microbiota-DNA methylation axis and gastric cancer

ZHANG Guoping<sup>1</sup>, GUO Mingliang<sup>2</sup>, YAN Jiaming<sup>3</sup>, HOU Juanjuan<sup>2\*</sup>

[1. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital (Gansu Province Central Hospital), Lan Zhou, Gansu, China, 730070; 2. Department of Clinical Laboratory, Lanzhou Second People's Hospital, Lan Zhou, Gansu, China, 730000; 3. Department of Molecular Diagnostic Medicine, The People's Hospital of Qingyang City, Qing Yang, Gansu, China, 745000]

**[ABSTRACT]** Gastric cancer is a common malignant tumor with a high incidence, insidious onset and lack of specific clinical manifestations. Early screening and diagnosis are essential for improving patient prognosis and reducing mortality. Recent advances in high-throughput sequencing have highlighted the correlation between microbial metagenomes, DNA methylation, and cancer. The concept of a microbiome-DNA methylation axis offers deeper insights into the mechanisms underlying gastric cancer initiation and progression. This review summarizes current evidence on the roles of microbiota and DNA methylation in gastric cancer pathogenesis, progression, prognosis and explores their potential as biomarkers for diagnosis, therapeutic targeting, and prognostic assessment. Furthermore, the interaction between these factors underscores the value of multi-omics integrative analysis, which may provide new perspectives for future gastric cancer research.

**[KEY WORDS]** Microbiome; DNA methylation; Stomach cancer

胃癌是全球癌症相关死亡主要原因之一,严重威胁人类健康。据统计,中国的胃癌死亡例数约占全球死亡总数的50%<sup>[1]</sup>,多数患者早期临床表现隐匿,发现时已为晚期,因此,亟需建立有效的临床生物标志物体系和用于人群筛查的检测方法对胃癌的发生进行预警<sup>[2]</sup>。微生物组学是研究微生物与宿主相互作用的学科,近年来有较多的研究发现肿瘤内微生物群在癌症中的重要性和可变性,微生物及其功能基因可以通过调控下游靶点(例如DNA 甲基化)来影响肿瘤进展和预后<sup>[3]</sup>;DNA 甲基化是肿瘤发生的早期事件,CpG 岛异

常甲基化变化可用于胃癌的早期诊断;宿主微生物群和代谢产物与DNA 甲基化相互作用,即微生物群-DNA 甲基化轴对胃癌的发生、进展和治疗预后产生重要影响<sup>[4-5]</sup>。本文综述了宿主微生物群和DNA 甲基化以及二者相互作用与胃癌相关性的研究进展,以期临床疾病诊疗提供新的参考。

## 1 微生物群与胃癌

微生物群作为人体内共生菌,调控机体生理和病理过程,研究表明肿瘤微环境中存在微生物群即肿瘤微生物组,

基金项目:中国医药教育协会 2022 重大科学攻关问题和医药技术难题科研项目(2022KTZ007);甘肃省自然科学基金(22JR5RM1043、23JR-RM0747、24JRRM007、25JRRM007);甘肃省卫生健康行业科研计划项目(GSWSQN2022-09)

作者单位:1. 甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)临床检验中心,甘肃,兰州 730070

2. 兰州市第二人民医院临床检验中心,甘肃,兰州 730000

3. 庆阳市人民医院分子诊断中心,甘肃,庆阳 745000

\*通信作者:侯娟娟, E-mail:hjj\_hospital1@126.com

与癌症的发生、发展密切相关<sup>[6]</sup>。Nejman等<sup>[7]</sup>通过多中心研究发现不同类型肿瘤、癌旁标本均存在细菌DNA,且不同细菌的代谢功能可能与肿瘤亚型的生物学特征相关;根据不同的肿瘤微生物群特征可以有效区分癌症类型和分期,因此有研究者提出在早期癌症中未能检出基因层面的变异时,利用基于微生物的循环肿瘤DNA(Circulating tumor DNA, ctDNA)来识别早期肿瘤<sup>[8]</sup>。作为肿瘤微环境组成部分,瘤内菌群与癌细胞相互作用,通过增加基因突变、激活或上调致癌途径、炎症反应以及与机体免疫系统相互作用等促进癌症的发生、发展,未来有可能作为癌症早期干预的靶点<sup>[9]</sup>。

幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, *Hp*)与胃癌关系密切,已被WHO列为I类致癌物<sup>[10]</sup>。*Hp*致癌特性由多个因素引起,如遗传、毒力因子作用和表观遗传改变等,可刺激胃上皮细胞过表达基质金属蛋白酶-10(MMP-10),破坏胃黏膜屏障功能,促进细菌定植并加剧炎症反应来影响胃癌的进展;还可分泌细胞毒素相关蛋白A(CagA)影响细胞生长分化,在诱导胃黏膜上皮细胞产生炎症反应、细胞增殖向肿瘤转化的过程中发挥重要作用,是胃癌的主要危险因素<sup>[11-13]</sup>。但某些情况下,根除*Hp*后也会观察到胃癌的进展,因此,可能有其他微生物群与*Hp*发挥协同作用参与胃癌的发生<sup>[14]</sup>。研究发现不同进展期患者胃组织中菌群呈多样性,菌群功能也存在差异,将该菌群移植至无菌小鼠胃部会诱发胃癌<sup>[15-16]</sup>。具核梭杆菌是一种口腔常见定植菌,有报道称该菌通过正向调控基因*EphB2*的表达,激活相关潜在的分子通路,可促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,调控胃癌进展<sup>[17]</sup>。脆弱拟杆菌和嗜黏蛋白-阿克曼菌在胃肠道中具有共生作用,影响着胃肠道微生态平衡,在胃癌组织和癌旁组织中丰度较高,可能与胃癌相关;咽峡炎链球菌与胃上皮细胞TMPC-ANXA2-MAPK轴直接作用引发胃黏膜的一系列癌前变化(进行性细胞萎缩、粘液化生和不典型增生等);在胃癌组织中还检出过痤疮丙酸杆菌、屎肠球菌、藤黄微球菌和人腺病毒C亚属等<sup>[18]</sup>。胃癌微生态菌群呈现多样性,增加了肿瘤自身侵袭性和致病能力,而且与微生物致病性、毒性和侵袭性以及代谢等相关的功能基因表达在胃癌组织中也呈现上调或富集,如氨基酸代谢活动增强,因此推测肿瘤微环境中氨基酸水平的升高也可能是致癌因素之一<sup>[4,19-20]</sup>。

瘤内复杂菌群对胃癌的发生、进展及预后的影响取决于菌群组成、与癌症之间互作以及癌症本身状态。对于胃癌微生物群研究,筛选出胃癌中高度特异的微生物群及其代谢物可以作为胃癌的潜在预后、诊断和治疗标志物;高度关注肠道微生物菌群,注重肠道微生态平衡,例如口服益生菌可调控肠道微生物群结构,可干预胃癌发病相关途径,为胃癌预防和治疗提供新思路。因此,可以考虑将微生物群识别作为癌症的诊断或预后评估手段,并有望成为癌症治疗潜在的新靶点,为临床实践提供新的研究方向。

## 2 DNA甲基化与胃癌

DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶介导下,以S-腺苷

甲硫氨酸为甲基供体,将甲基基团添至CpG核苷酸残基中胞嘧啶上并生成5-甲基胞嘧啶(5mC)的化学修饰过程,主要发生在真核生物基因组CpG岛<sup>[21]</sup>。CpG岛是非甲基化的富含鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)的短DNA序列,大多数位于启动子区域,通常在无限增殖和转化的细胞中CpG岛的甲基化频率相对较高,当甲基化发生在基因附近调节区域时,抑制该基因转录而导致“基因沉默”,与癌症的发生相关<sup>[21]</sup>。由于肿瘤细胞坏死、凋亡所释放到外周血的循环肿瘤DNA(ctDNA)会携带与原发肿瘤组织一致的基因缺陷(突变、重排、表观遗传修饰等)<sup>[22]</sup>,其中特定基因甲基化是肿瘤发生的早期事件,应引起广泛关注,为癌症的诊断、预后和治疗带来新的研究方向<sup>[23]</sup>。

在胃黏膜癌变进展过程中,多种抑癌基因启动子区表现出高水平甲基化导致基因表达沉默,促进了胃癌发生和进展。文献曾报道过一些在胃癌中甲基化的基因,但通过验证后可以作为临床胃癌基因标记物的却不多,*Septin9*基因参与调节肿瘤细胞凋亡、增殖,其甲基化出现在癌症早期,在结肠癌筛查和早期诊断中具有较高的诊断效能,在胃癌中也显示出较高的阳性率<sup>[24]</sup>;抑癌基因*RNF180*的启动子甲基化可能与胃癌细胞增殖、侵袭、凋亡和淋巴转移有关,研究表明联合检测外周血*Septin9*和*RNF180*甲基化水平在胃癌的早期诊断中具有更高的价值,以及*SFRP2*和*RNF180*基因甲基化联合检测可有效提高胃癌的临床诊断率<sup>[25-27]</sup>。有进一步研究表明多基因联合甲基化检测可提高早期胃癌检测性能,朱磊磊等<sup>[28]</sup>发现启动子区域*PAX5*、*Septin9*和*WIF-1*甲基化对胃癌诊断的特异度较高(89.74%~94.87%),但敏感度较低(34.57%~46.91%),联合检测三种基因甲基化的特异度为84.62%,诊断敏感度得到提高(61.73%)。还有研究鉴定了153种甲基化标志物(包括*DOCK10*、*CABIN1*和*KCNQ5*等),对I、II、III/IV期胃癌诊断的灵敏度分别为44%、59%、78%,特异度为92%<sup>[29]</sup>。另外,通过对209例胃癌组织标本进行特异性甲基化检测分析,李红霞等<sup>[30]</sup>发现*TMEM176A*在胃癌中表达受启动子区甲基化的调控,与淋巴结转移相关,可作为潜在的胃癌诊断和预后的标志物之一。

特异性基因甲基化检测对胃癌的早期诊断具有重要意义,可以在分子水平提示癌症的发生,相对定量甲基化检测可作为胃癌预后和动态监测的潜在标志物,但仍需大量的临床研究予以验证<sup>[31]</sup>;若能够利用分子生物学等手段快速地在癌前病变阶段或早期识别出需要积极实施临床干预的患者群体,则有利于胃癌的早期筛查和诊断。

## 3 微生物群-DNA甲基化轴与胃癌

宿主微生物群在人类健康与疾病发生中发挥重要作用,研究表明微生物群及其功能基因虽不直接致癌,但可以通过局部或远程介质调控肿瘤进展和治疗效果而促进癌症发生;微生物群及其代谢产物可以调节宿主新陈代谢导致表观遗传学改变,例如宿主异常DNA甲基化,作为胃癌早期事件,被认为是微生物群作用的潜在靶点<sup>[6,32-33]</sup>。

在胃癌发生、发展中,微生物群与DNA甲基化之间存在相互作用。一方面,微生物群产生代谢产物、分泌酶或直接影响宿主细胞的信号通路,从而调控宿主DNA甲基化水平。例如 *Hp* 可通过下调转录因子和DNA修复基因表达间接调节基因表达进而调控胃癌的发生发展<sup>[34]</sup>;另一方面,DNA甲基化也可以影响微生物群构成和功能,降低肠道微生物组多样性,影响微生物代谢促进炎症反应等,参与胃癌的发生和发展。在胃癌的研究中也发现了与肿瘤相关的微生物群富集和特定的基因甲基化改变,影响癌症起始、进展和治疗(包括癌症免疫治疗和耐药性)具有生物标志物的作用<sup>[35-36]</sup>。越来越多的证据表明,宿主异常甲基化可作为微生物及其代谢物的潜在靶点,亦或能介导微生物对宿主产生影响?有相关性分析显示路邓葡萄球菌、念珠菌等与多个差异甲基化改变有显著相关性,说明甲基化状态可能受特定微生物的调节;而甲基化特征通过影响瘤内微生物稳态促进癌症的远处转移,例如 *DTYMK* 基因可作为肝细胞癌潜在生物标志物,血链球菌与该基因某位点的高甲基化之间存在双向调节可能促进远端转移并影响癌症患者的预后<sup>[34,37]</sup>。

#### 4 总结与展望

微生物群-宿主DNA甲基化轴与胃癌相关性研究为胃癌发病机制、诊断、治疗及预防提供了新的视角,但其与胃癌的因果关系仍不完全明确,亟待开展更多样本、多中心的研究,以证实两者在胃癌防治中的实际应用价值。近年来已有研究癌症微生物疗法,调节微生物组构成,降低胃癌相关病原菌感染,可以降低胃癌风险;以及利用DNA甲基化酶抑制剂等表观遗传疗法来干预宿主DNA甲基化。

最后,鉴于宿主DNA甲基化和微生物群的复杂性,多学科交叉研究将成为未来胃癌研究的重要趋势。通过多组学联合分析,有望全面揭示胃癌发生、发展及治疗过程中的分子机制,为临床实践提供参考。

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会.中国早期胃癌筛查检验技术专家共识[J].中华检验医学杂志, 2023,46(4):347-359.
- [3] Yue K, Sheng D, Xue X, et al. Bidirectional Mediation Effects between Intratumoral Microbiome and Host DNA Methylation Changes Contribute to Stomach Adenocarcinoma[J]. Microbiol Spectr, 2023,11(4):e0090423.
- [4] Grady WM. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: Current and emerging use for biomarkers of cancer[J]. Adv Cancer Res, 2021,151:425-468.
- [5] Sepich - Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, Hasty J, Wargo JA, Knight R. The microbiome and human cancer[J]. Science, 2021,371(6536):eabc4552.
- [6] KNIPPEL RJ, DREWES JL, SEARS CL. The cancer microbiome: recent highlights and knowledge gaps[J]. Cancer Discov, 2021,11(10):2378-2395.
- [7] Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria[J]. Science, 2020,368(6494):973-980.
- [8] Poore GD, Kopylova E, Zhu Q, et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach[J]. Nature, 2020,579(7800):567-574.
- [9] Yang L, Li A, Wang Y, et al. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023,8(1):35.
- [10] Shakir SM, Shakir FA, Couturier MR. Updates to the diagnosis and clinical management of Helicobacter pylori infections[J]. Clin Chem, 2023,69(8):869-880.
- [11] 陈昱凝,闫云宇,魏文斌.肿瘤组织中微生物群与肿瘤关系的研究进展[J].现代肿瘤医学, 2023,31(12):2335-2339.
- [12] Bae S, Lim JW, Kim H.  $\beta$ -carotene inhibits expression of matrix metalloproteinase-10 and invasion in Helicobacter pylori-Infected gastric epithelial cells[J]. Molecules, 2021,26(6):1567.
- [13] Qiao Z, Wang E, Bao B, et al. Association of Helicobacter pylori CagA seropositivity with gastric precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2024,36(6):687-694.
- [14] Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Roviello G, et al. Interdisciplinary insights into the link between gut microbiome and gastric carcinogenesis - what is currently known? [J]. Gastric Cancer, 2022,25(1):1-10.
- [15] Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, et al. Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer[J]. Gut, 2020,69(9):1598-1607.
- [16] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice[J]. Gut, 2022,71(7):1266-1276.
- [17] 辛艺伟.具核梭杆菌在胃癌诊断中的临床价值及调控胃癌进展的机制研究[D].济南,山东大学,2023.
- [18] Fu K, Cheung AHK, Wong CC, et al. Streptococcus anginosus promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice[J]. Cell, 2024,187(4):882-896.e17.
- [19] Kadam W, Wei B, Li F. Metabolomics of Gastric Cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2021,1280:291-301.
- [20] Zhang Y, Shen J, Shi X, et al. Gut microbiome analysis as a predictive marker for the gastric cancer patients[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021,105(2):803-814.
- [21] Mattei AL, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective[J]. Trends Genet, 2022,38(7):676-707.
- [22] Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, et al. Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology[J]. Nat Cancer, 2020,1(3):276-290.
- [23] Luo H, Wei W, Ye Z, et al. Liquid Biopsy of Methylation Biomarkers in Cell-Free DNA[J]. Trends Mol Med, 2021,27(5):482-500.
- [24] Huang ZB, Zhang HT, Yu B, et al. Cell-free DNA as a liquid biopsy for early detection of gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2021,21(1):3.

(下转第1833页)



## CBS/H<sub>2</sub>S 在多发性骨髓瘤中的变化及与临床特征的关系

王康<sup>1</sup> 邱志远<sup>2</sup> 李乾鹏<sup>2</sup> 张寒<sup>1</sup> 刘甜梦<sup>1</sup> 王宝宏<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨胱硫醚-β-合成酶(CBS)/硫化氢(H<sub>2</sub>S)在多发性骨髓瘤(MM)中的变化及与临床特征的关系。**方法** 选取2021年10月至2024年10月潍坊市人民医院收治的MM患者120例为MM组,同期行骨髓穿刺且骨髓无恶性细胞患者54例为对照组,比较两组骨髓中H<sub>2</sub>S相关酶CBS、胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)、3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-MST)的表达水平,比较MM患者临床特征与CBS表达水平的关系。**结果** MM组CBS表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组CSE、3-MST表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血红蛋白(HGB)≤100 g/L、β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)≥3.5 mg/L、DS分期Ⅲ期、ISS分期Ⅲ期、R-ISS分期Ⅲ期、骨穿涂片异常浆细胞比例>25%、流式细胞学异常浆细胞比例>30%的MM患者CBS表达水平更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman相关性分析显示,HGB与CBS表达水平呈负相关,β<sub>2</sub>-MG、DS分期、骨穿涂片异常浆细胞比例、ISS分期、流式细胞学异常浆细胞比例、R-ISS分期与CBS表达水平呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** H<sub>2</sub>S相关酶CBS在MM患者中表达上调,可以辅助分析MM的发生及评估病情严重程度。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;胱硫醚-β-合成酶;硫化氢;临床特征

### Changes of CBS/H<sub>2</sub>S in multiple myeloma and their relationship with clinical features

WANG Kang<sup>1</sup>, QIU Zhiyuan<sup>2</sup>, LI Qianpeng<sup>2</sup>, ZHANG Han<sup>1</sup>, LIU Tianmeng<sup>1</sup>, WANG Baohong<sup>2\*</sup>

[1. The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University (Weifang People's Hospital), Weifang, Shandong, China, 261000; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University (Weifang People's Hospital), Weifang, Shandong, China, 261000]

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes of cystathione-β-synthase (CBS)/hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) in multiple myeloma (MM) and its relationship with clinical features. **Methods** A total of 120 MM patients admitted to Weifang People's Hospital from October 2021 to October 2024 were selected as the MM group, and 54 patients who underwent bone marrow aspiration and did not show malignant cells in their bone marrow were selected as the control group. The expression levels of H<sub>2</sub>S-related enzymes CBS, cysteine-thioether-γ-lyase (CSE) and 3-mercaptopyruvate thiotransferase (3-MST) in the bone marrow of the two groups were compared. Further, the relationship between the clinical characteristics and the expression level of CBS in MM patients was analyzed. **Results** The expression level of CBS in the MM group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in CSE and 3-MST expression levels between the two groups ( $P>0.05$ ). The expression level of CBS was higher in those with hemoglobin (HGB) ≤100 g/L, β<sub>2</sub>-microglobulin (β<sub>2</sub>-MG) ≥3.5 mg/L, DS stage III, ISS stage III, R-ISS stage III, bone transsmear abnormal plasma cell proportion >25%, and flow cytometry abnormal plasma cell proportion >30%, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis revealed a negative correlation between HGB and CBS expression level, while β<sub>2</sub>-MG, DS stage, abnormal plasma cell proportion by bone transsmear, ISS stage, abnormal plasma cell proportion by flow cytometry and R-ISS stage were positively correlated with CBS expression level ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of the H<sub>2</sub>S-related enzyme CBS is up-regulated in patients with MM. This can help in analyzing the occurrence of MM and evaluating the severity of the disease

**[KEY WORDS]** Multiple myeloma; Cystathione-β-synthase; Hydrogen sulfide; Clinical features

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS077)

作者单位:1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东, 潍坊 261000

2. 山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院)血液病医学中心, 山东, 潍坊 261000

\*通信作者:王宝宏, E-mail: wfwxzhang@163.com

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞疾病,其特征为骨髓中的浆细胞增生异常,单克隆免疫球蛋白(Monoclonal Immunoglobulin, M蛋白)大量生成并释放,并伴随骨痛、贫血等一系列临床表现<sup>[1]</sup>。目前,MM的治疗方式主要包括靶向治疗、化疗等,虽然能在一定程度上提高患者的生存率,但MM的疾病进展和严重程度评估仍面临较大挑战<sup>[2]</sup>。随着对MM研究的深入,多种信号通路的异常激活或抑制被发现与MM的临床病理特征存在显著关联。研究发现,胱硫醚-β-合酶(Cystathionine-β-synthase, CBS)/硫化氢(Hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)不仅可以反映卵巢癌、肝癌等不同癌症的生物学本质,还与疾病临床病理特征密切相关,能够辅助分析疾病进展<sup>[3]</sup>。其中H<sub>2</sub>S作为一种内源性气体信号分子,能够参与调节机体多种生物学过程,具有推动肿瘤细胞生长、迁移、侵袭,促进血管生成,诱导上皮-间质转化的作用<sup>[4]</sup>。CBS、胱硫醚-γ-裂解酶(Cystathionine-γ-lyase, CSE)、3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)是H<sub>2</sub>S合成的关键酶,在多种肿瘤中呈现较高的表达量,与肿瘤细胞的增殖、凋亡、耐药性等密切相关<sup>[5]</sup>。然而,当前关于CBS/H<sub>2</sub>S体系在MM中的临床研究仍较少。本研究旨在探讨CBS/H<sub>2</sub>S在MM中的水平变化,以及其与临床特征之间的关系,以揭示CBS/H<sub>2</sub>S在MM发展和严重程度评估中的潜在价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年10月至2024年10月潍坊市人民医院收治的MM患者120例为MM组,同期骨髓无恶性细胞患者54例为对照组。纳入标准:①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》<sup>[6]</sup>中MM的诊断标准及分期标准;②患者首次就诊,无化疗史或免疫治疗史;③患者年龄均大于18岁,具有完整的临床病理资料;④患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并呼吸系统、内分泌系统严重功能障碍;②合并认知功能不全、其他恶性肿瘤;③患者处于妊娠期或哺乳期;④合并严重感染性疾病、心血管疾病。本研究经山东第二医科大学第一附属医院(潍坊市人民医院)伦理委员会审批通过,伦理编号:KYLL20231101-25。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

查阅本院电子病历系统收集患者性别、年龄、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、白蛋白、血钙、β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-microglobulin, β<sub>2</sub>-MG)、Durie-Salmon分期系统(DS分期)、血肌酐(Creati-

nine, Cr)、国际分期系统(International staging system, ISS分期)<sup>[7]</sup>、流式细胞学异常浆细胞比例、修订的ISS分期系统(Revised international staging system, R-ISS分期)<sup>[7]</sup>、骨穿涂片学异常浆细胞比例、免疫球蛋白分型、遗传学等基线资料。

#### 1.2.2 实验室指标检测

于患者入院后24 h内行常规骨髓穿刺,采集骨髓液3 mL置于EDTA抗凝管中,加入红细胞裂解液,室温静置10 min,以1 500 r/min的转速离心10 min(离心半径12.5 cm),使用磷酸盐缓冲溶液洗涤2次,分离沉淀,细胞沉淀中加入Trizol(中国艾科瑞生物科技有限公司)提取RNA。采用反转录试剂盒PrimeScript RT Master Mix(perfect Real Time)(日本TaKaRa公司)将RNA逆转录为cDNA,反应条件:37℃ 15 min, 85℃ 5 s, 4℃保存。采用TB GreenPremix Ex Taq试剂盒(日本TaKaRa公司)进行聚合酶链式反应,反应条件:变性95℃ 30 s,一个循环;PCR 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 40个循环;融解95℃ 5 s, 60℃ 1 min, 95℃ 10 s, 1个循环;降温50℃ 30 s, 1个循环。以GAPDH为内参基因,根据2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算CBS、CSE、3-MST相对表达量,引物序列见表1。所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

#### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。以( $\bar{x} \pm s$ )表示符合正态分布的计量资料,执行 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示不符合正态分布的计量资料,执行Mann-Whitney U检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验。以 $n(\%)$ 表示计数资料,执行 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Spearman相关性系数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组CBS、CSE、3-MST表达水平比较

MM组CBS表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组CSE、3-MST表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组CBS、CSE、3-MST表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CBS	CSE	3-MST
MM组	120	0.68±0.32	0.25±0.16	0.28±0.12
对照组	54	0.24±0.11	0.22±0.13	0.26±0.10
<i>t</i> 值		9.833	1.209	1.069
<i>P</i> 值		<0.001	0.228	0.287

### 2.2 临床特征与CBS表达水平的关系

不同性别、年龄、LDH、白蛋白、血钙、Cr、免疫球蛋白分型、遗传学的CBS表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), HGB≤100 g/L、β<sub>2</sub>-MG≥3.5 mg/L、DS分期Ⅲ期、ISS分

表1 CBS、CSE、3-MST引物序列

基因	正向引物	反向引物
CBS	5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGG-3'	5'-AGGACGGTGCAGTGAGAGTG-3'
CSE	5'-CTTGCTGCCACCA TTACG-3'	5'-TTCAGATGCCACCCTCCT-3'
3-MST	5'-ATGGCAGCCGCGCGCTGG-3'	5'-TCAGCTGCTGCTGCTGCTG-3'
GAPDH	5'-TGATTCTACCCACGGCAAGTT-3'	5'-TGATGGGTTTCCCATTGATGA-3'

期Ⅲ期、R-ISS分期Ⅲ期、骨穿涂片学异常浆细胞比例>25%、流式细胞学异常浆细胞比例>30%的MM患者CBS表达水平更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 临床特征与CBS表达水平的关系 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

临床特征		<i>n</i>	CBS	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别(例)	男	63	0.71±0.31	1.092	0.277
	女	57	0.65±0.29		
年龄	≤60岁	68	0.67±0.34	0.315	0.753
	>60岁	52	0.69±0.35		
HGB	≤100g/L	74	0.73±0.31	2.399	0.018
	>100g/L	46	0.60±0.25		
LDH	≤250U/L	63	0.71±0.30	1.129	0.261
	>250U/L	57	0.65±0.28		
白蛋白	≤35g/L	65	0.73±0.36	1.711	0.090
	>35g/L	55	0.62±0.34		
血钙	≤2.65mmol/L	64	0.67±0.31	0.332	0.741
	>2.65mmol/L	56	0.69±0.35		
β <sub>2</sub> -MG	<3.5mg/L	37	0.56±0.26	2.645	0.009
	≥3.5mg/L	83	0.73±0.35		
Cr	<177 μmol/L	71	0.65±0.33	1.128	0.262
	≥177 μmol/L	49	0.72±0.34		
DS分期(例)	I期、II期	43	0.59±0.28	2.454	0.016
	III期	77	0.73±0.31		
ISS分期(例)	I期、II期	37	0.59±0.22	2.365	0.020
	III期	83	0.72±0.30		
R-ISS分期(例)	I期、II期	39	0.56±0.25	2.943	0.004
	III期	81	0.74±0.34		
骨穿涂片学异常浆细胞比例(例)	≤25%	47	0.58±0.29	2.509	0.014
	>25%	73	0.74±0.37		
流式细胞学异常浆细胞比例(例)	≤30%	48	0.61±0.25	2.344	0.021
	>30%	72	0.73±0.29		
免疫球蛋白分型(例)	IgA	32	0.65±0.29	0.381	0.684
	IgD	16	0.67±0.30		
	IgG	51	0.71±0.33		
	轻链型	21	0.66±0.32		
遗传学(例)	1q21扩增	25	0.72±0.34	0.747	0.479
	TP53缺失	18	0.65±0.29		
	RB1缺失	16	0.69±0.30		
	D13S319缺失	14	0.63±0.31		
	IgH重排	11	0.59±0.24		
	遗传学不改变	36	0.71±0.25		

### 2.3 临床特征与CBS表达水平的相关性分析

Spearman相关性分析显示,HGB与CBS表达水平呈负相关,β<sub>2</sub>-MG、DS分期、骨穿涂片学异常浆细胞比例、ISS分期、流式细胞学异常浆细胞比例、R-ISS分期与CBS表达水平呈正相关( $P<0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

作为一种血液系统中较为常见的恶性疾病,MM在发病率上位居第二,约为10%,仅次于淋巴瘤<sup>[8-9]</sup>。随着我国人口老龄化程度的不断加深,诊断技术日益精准,MM的发病率呈现出逐年递增的态势<sup>[7]</sup>。MM在临床上主要表现为高钙

表4 临床特征与CBS表达水平的相关性分析

项目	CBS	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HGB	-0.199	0.029
β <sub>2</sub> -MG	0.222	0.015
DS分期	0.234	0.010
ISS分期	0.212	0.020
R-ISS分期	0.252	0.006
骨穿涂片学异常浆细胞比例	0.226	0.013
流式细胞学异常浆细胞比例	0.210	0.022

血症、肾功能损害、多发骨破坏等,据全球统计,每年大约有14万新患者被确诊,近年来MM治疗技术有所发展,但由于MM的异质性,其治疗效果及预后仍不理想,10年生存率较低,仅为17%左右<sup>[10]</sup>。随着免疫调节剂等新型药物的广泛使用,常规的HGB、β<sub>2</sub>-MG、DS分期等临床特征在诊断MM中表现出一定的局限性<sup>[11]</sup>。因此,进一步探索MM的临床特征,并寻找更精准的血清生物标志物以优化临床诊疗策略,已成为当务之急。

H<sub>2</sub>S是继一氧化碳(CO)、一氧化氮(NO)后发现的第三种重要气体递质,广泛参与调节血管张力、炎症反应、氧化应激等生理和病理过程,在神经元、胃肠道、肾脏等中具有重要作用<sup>[12]</sup>。在哺乳动物中,H<sub>2</sub>S的产生主要通过酶促反应完成,其中CBS、CSE、3-MST等重要辅酶在严格调控下可以生成内源性H<sub>2</sub>S,并呈现出特定的组织特异性<sup>[13]</sup>。近期研究显示,H<sub>2</sub>S合成酶的表达失调在乳腺癌、直肠癌、肺癌等多种癌症中普遍存在,通过调节这些酶的表达水平,能够改变肿瘤来源的H<sub>2</sub>S浓度,进而影响肿瘤微环境,显著促进肿瘤的生长、迁移<sup>[14]</sup>。此外,下调CBS表达水平可以减少肿瘤微血管生成,而外源性H<sub>2</sub>S供体,如硫氢化钠,则会增加肿瘤新生血管的形成量,这进一步证实了CBS等H<sub>2</sub>S合成酶在肿瘤新生血管生成及肿瘤进展中的关键作用。在结直肠癌中,通过沉默CBS或使用药物抑制其活性,可减少内源性H<sub>2</sub>S生成,从而减缓肿瘤生长和血管生成。在乳腺癌中,CSE的高表达与肿瘤转移密切相关,抑制CSE活性可减少肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[15]</sup>。然而,H<sub>2</sub>S的作用并非一成不变,其对肿瘤细胞的影响还受到细胞类型、H<sub>2</sub>S浓度以及作用时间等多种因素的影响。在某些情况下,外源性H<sub>2</sub>S也可能发挥抗癌作用,例如通过激活促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路来抑制肿瘤细胞的生长。这种复杂的双重作用机制表明,在研究H<sub>2</sub>S与肿瘤的关系时,需要综合考虑其在不同情境下的具体作用<sup>[16]</sup>。当CBS等H<sub>2</sub>S合成酶表达水平升高时,H<sub>2</sub>S合成量增加,H<sub>2</sub>S能够通过上调抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)的水平,推动肿瘤的恶性进展,同时降低凋亡相关蛋白酶如天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)的活性,进而抑制细胞凋亡。此外,H<sub>2</sub>S还能激活蛋白激酶B信号通路,增强细胞活力,加快细胞周期,从而促进肿瘤细胞的增殖和存活。因此,抑制H<sub>2</sub>S合成相关酶能够减少内源性H<sub>2</sub>S生成,进而对肿瘤进展产生抑制作用。本研究结



果表明 CBS 表达水平越高,肿瘤细胞的生长和侵袭能力越强,这些临床特征的表现有助于 MM 的发展及患者病情程度的评估,进而指导临床治疗的选择。

综上所述,CBS/H<sub>2</sub>S 能够促进 MM 的发生发展,其相关酶的表达水平可作为评估 MM 的重要指标,值得在临床上推广使用。本研究存在一定的局限性:本研究为单中心研究且样本量较少,易产生选择偏倚,后续研究需进行多中心验证及扩大样本量以提高研究结果的准确性。

## 参考文献

- [1] 张永前,赵继胜,魏小芳,等. IgD 型多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2025,33(2): 437-441.
- [2] 徐士云,凌春,金其川. 1q21 扩增和血清 IL-21、乳酸脱氢酶与多发性骨髓瘤患者疗效及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(8):1587-1590+1595.
- [3] Wang D, Yang H, Zhang Y, et al. Inhibition of cystathionine  $\beta$ -synthase promotes apoptosis and reduces cell proliferation in chronic myeloid leukemia [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):52.
- [4] Pozzi G, Gobbi G, Masselli E, et al. Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide [J]. Cells, 2022,11(3):325.
- [5] 尚宏伟,马亚楠,路欣,等. 肝星状细胞通过胱硫醚  $\gamma$ -裂解酶/硫化氢(CSE/H<sub>2</sub>S)调控肝细胞癌细胞凋亡的作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024,40(11):2238-2245.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020,59(5):341-346.
- [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] Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. JAMA, 2022, 327(5):464-477.
- [9] 权阳,何佩东,朱娇,等. 多发性骨髓瘤组织 lncRNA CCAT2、OTUD1 的表达及与其临床病理特征和预后的关系[J]. 重庆医学, 2024,53(21):3215-3221.
- [10] Wallington-Beddoe CT, Mynott RL. Prognostic and predictive bio-marker developments in multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2021,14(1):151.
- [11] Dutta AK, Alberge JB, Sklavenitis-Pistofidis R, et al. Single-cell profiling of tumour evolution in multiple myeloma-opportunities for precision medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(4):223-236.
- [12] 马建帅,陈洁,黄辉. 硫化氢在血管钙化中作用及机制的研究进展[J]. 生理学报, 2022,74(6):903-912.
- [13] Zhang M, Li J, Huang B, et al. Cystathionine  $\beta$  Synthase/Hydrogen Sulfide Signaling in Multiple Myeloma Regulates Cell Proliferation and Apoptosis [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020,39(3):281-290.
- [14] 刘广杰,韩亚青,张浩然,等. 胱硫氨酸  $\beta$ -合成酶在食管胃结合部腺癌中的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2024,29(2):120-125.
- [15] 赵蒙蒙,王雅璐,许翔,等. 硫化氢合成酶 CBS 和 CSE 对乳腺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2025,51(1):34-43.
- [16] Gao W, Liu YF, Zhang YX, et al. The potential role of hydrogen sulfide in cancer cell apoptosis [J]. Cell Death Discov, 2024,10(1):114.
- [25] Xu J, Song J, Wang T, et al. A combination of methylation and protein markers is capable of detecting gastric cancer detection by combined markers [J]. Epigenomics, 2021,13(19): 1557-1570.
- [26] Ma L, Gong J, Zhao M, et al. A Novel Stool Methylation Test for the Non-Invasive Screening of Gastric and Colorectal Cancer [J]. Front Oncol, 2022,12:860701.
- [27] Sun J, Xu J, Sun C, et al. Screening and Prognostic Value of Methylated Septin9 and its Association With Clinicopathological and Molecular Characteristics in Colorectal Cancer [J]. Front Mol Biosci, 2021,8:568818.
- [28] 朱磊磊,朱冰,管佳佳,等. 血浆 PAX5、SEPT9 和 WIF-1 基因启动子甲基化在原发性胃癌中的诊断价值[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2023,17(4):288-292.
- [29] Ren J, Lu P, Zhou X, et al. Genome - Scale Methylation Analysis of Circulating Cell-Free DNA in Gastric Cancer Patients [J]. Clin Chem, 2022,68(2):354-364.
- [30] 李红霞,胡利明,郭明洲. TMEM176A 基因甲基化是胃癌诊断的分子标志物[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021,30(2): 126-129.
- [31] 陈馨宁,姜惠琴,杨轶慧,等. 血浆 Septin9 基因甲基化状态和水平在胃癌患者诊断和预后评估中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2023,33(2):162-167.
- [32] Godley FA, Shogan BD, Hyman NH. Role of the Microbiome in Malignancy [J]. Surg Infect (Larchmt), 2023,24(3):271-275.
- [33] Grady WM. Epigenetic alterations in the gastrointestinal tract: Current and emerging use for biomarkers of cancer [J]. Adv Cancer Res, 2021,151:425-468.
- [34] Han L, Shu X, Wang J. Helicobacter pylori-Mediated Oxidative Stress and Gastric Diseases: A Review [J]. Front Microbiol, 2022,13:811258.
- [35] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice [J]. Gut, 2022,71(7):1266-1276.
- [36] Kandimalla R, Xu J, Link A, et al. EpiPanGI Dx: A Cell-free DNA Methylation Fingerprint for the Early Detection of Gastrointestinal Cancers [J]. Clin Cancer Res, 2021,27(22): 6135-6144.
- [37] Sun F, Liu Y, Gong T, et al. Inhibition of DTYMK significantly restrains the growth of HCC and increases sensitivity to oxaliplatin [J]. Cell Death Dis, 2021,12(12):1093.

(上接第 1829 页)

## 整合 FinnGen 与 deCODE 数据库的蛋白质组学多维度分析 揭示心律失常潜在治疗靶点及药物转化价值

陈欢语<sup>1\*</sup> 潘光明<sup>2</sup> 邹旭<sup>2\*</sup>

**【摘要】目的** 本研究采用全面的孟德尔随机化(MR)方法,以揭示心律失常的潜在蛋白质标志物和治疗靶点。**方法** 本研究采用孟德尔随机化方法,分析了来自 FinnGen 联盟 R9 发布数据(67 035 例病例和 220 224 例对照)的汇总统计数据。我们进行了逆方差加权 MR 分析,重点关注与 deCODE 研究中 2 845 种血液蛋白质相关的顺式作用变异( $n=35\,559$ )。为了确定候选蛋白质的因果关系,我们使用共定位和基于汇总数据的孟德尔随机化分析进行了相关实验。通过评估蛋白质相互作用和药物可及性,确定了潜在的治疗靶点。**结果** 分析确定了 11 种蛋白质的遗传预测水平与心律失常风险增加有关,特别是 PCSK9。值得注意的是, SERPINC1、MBTPS1、PROS1、ANGPTL3 和 PCSK9 之间的相互作用表明存在一个影响心律失常风险的网络。此前被认为与预防血栓形成和脂质代谢有关的 PCSK9、ANGPTL3、SERPINC1 和 PROS1,如今已被证实是心律失常的潜在治疗靶点。**结论** 本研究确定了一系列与心律失常风险相关的蛋白质生物标志物,为该疾病的病因学提供了新的见解。这些发现为开发和筛选心律失常治疗的生物标志物和治疗剂提供了有前景的途径。

**【关键词】** 心律失常; 蛋白质; 全蛋白质组孟德尔随机化; 药物靶点; 脂质

### Multi-dimensional Proteomic Analysis Integrating FinnGen and deCODE Databases Unveils Potential Therapeutic Targets for Arrhythmias and the Value of Drug Translation

CHEN Huanyu<sup>1\*</sup>, PAN Guangming<sup>2</sup>, ZOU Xu<sup>2\*</sup>

(1. Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou, China, 510006; 2. Cardiovascular Department, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou, China, 510120)

**[ABSTRACT] Objective** This study adopted a comprehensive Mendelian randomization (MR) approach to unveil potential protein biomarkers and therapeutic targets for arrhythmias. **Methods** In this study, the Mendelian randomization method was utilized to analyze the summary statistics derived from the data released by the FinnGen Consortium R9 (67,035 cases and 220,224 controls). An inverse variance weighted MR analysis was conducted, with a particular focus on cis-acting variants ( $n=35,559$ ) associated with 2 845 blood proteins in the deCODE study. To establish the causal relationships of candidate proteins, relevant experiments were carried out using colocalization and Mendelian randomization analysis based on summary data. Potential therapeutic targets were determined by evaluating protein-protein interactions and drug accessibility. **Results** Through Mendelian randomization analysis, this study identified significant causal associations between the genetically predicted levels of 11 proteins and an increased risk of arrhythmia. Among them, the association of PCSK9 was particularly prominent. Protein-protein interaction analysis indicated that there were interaction relationships between SERPINC1, MBTPS1, PROS1, ANGPTL3 and PCSK9. **Conclusions** This study has identified a series of protein biomarkers associated with the risk of arrhythmia. The analysis shows that there is an interaction network among these proteins, suggesting that they could serve as potential biomarkers and therapeutic targets for arrhythmia.

**[KEY WORDS]** Arrhythmia; Protein; Mendelian randomization of the whole proteome; Drug target; Lipid

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-中医药人才培养重点学科建设项目“中医心病学”(国中医药人教函[2023]85号 zyyzdxk-2023160); 国家中医药管理局重点研究室建设项目(国中医药科技发[2012]27号); 广东省中医药局项目(粤中医办函[2020]1号); 广东省中医药局项目(20223011); 广州市科技计划项目(202201020290, 2023A03J0230, 2024A03J0040); 广东省中医院中医学术流派传承工作室建设项目(中医二院[20131]233号)

作者单位: 1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东, 广州 510006

2. 广东省中医院心血管科, 广东, 广州 510120

\*通信作者: 邹旭, E-mail: profxuzou@foxmail.com

心律失常是一种常见的临床疾病,表现为心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度或顺序异常,可分为心动过速与心动过缓。在重症情况下,可能诱发致命性心血管事件<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化加剧,心律失常已成为全球医疗系统面临的主要挑战之一。当前治疗手段包括抗心律失常药物、植入式心脏复律除颤器及导管消融术,虽在急性期具有显著疗效,但长期使用可能导致脏器损伤及严重不良反应。此外,药物疗效有限且副作用频发,强调亟需识别新型、安全的治疗靶点。近年来,蛋白质组学在解析疾病机制与识别治疗靶点方面展现出巨大潜力。研究表明,具有遗传支持的蛋白更可能成功转化为药物靶点<sup>[2-3]</sup>。孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)作为一种基于遗传变异的因果推断方法,已广泛应用于靶点筛选,其优势在于可有效降低混杂因素干扰,提高因果推断的可靠性<sup>[4]</sup>。然而,目前聚焦心律失常的基于蛋白质组的MR研究仍较为有限,尚缺乏系统性评估。

## 1 材料与方法

### 1.1 血浆蛋白定量性状位点 (protein Quantitative Trait Loci, pQTL)

血浆蛋白的遗传工具变量选自与蛋白水平显著相关的顺式单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), 基于全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS) ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), 限定于编码基因上下游  $\pm 1$  Mb 内, 并参考 1000 基因组项目欧洲人群数据评估连锁不平衡。本研究 pQTL 数据来自 deCODE 项目, 基于 35,559 名冰岛裔个体, 利用 SomaScan 平台测定 4,907 种蛋白适配体, 用于因果推断和共定位分析。为提升特异性, 控制可能存在功能重叠或结构相似的蛋白影响。

### 1.2 心律失常表型定义与 GWAS 数据来源

本研究心律失常的遗传数据来自 FinnGen 第九版, 涵盖 67 035 例患者和 220,224 名对照, 均为欧洲血统, 具有良好统计效能<sup>[5]</sup>。该 GWAS 汇总数据公开可得, 适用于两样本孟德尔随机化分析, 并作为因果推断的结局变量。蛋白质遗传变异数据来源于 Ferkingstad 等人建立的 pQTL 数据库, 基于 SomaScan 平台检测 4 907 种蛋白适配体, 涵盖 35 559 名冰岛裔个体<sup>[6]</sup>。两组数据的整合构建了本研究的分析框架, 确保因果推断中暴露与结局变量在遗传上的独立性<sup>[7]</sup>。

### 1.3 因果推断方法: 基于蛋白质组的孟德尔随机化分析

为评估血浆蛋白对心律失常的因果效应, 本研究采用双样本孟德尔随机化分析。工具变量选自 Ferkingstad 等人发布的 pQTL 数据中与蛋白水平显著相关的 SNP ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), 并补充纳入  $P < 5 \times 10^{-6}$  的位点以扩大蛋白覆盖范围。为确保 SNP 间独立性, 剔除高度连锁不平衡 ( $R^2 > 0.001$ ) 的位点, 并区分顺式与反式作用位点。主分析通过 TwoSampleMR 软件以逆方差加权法进行, 单一 SNP 则采用 Wald 比值法。敏感性分析包括加权中位数法与 MR-Egger 回归, 统计显著

性经假发现率 (False Discovery Rate, FDR) 校正 ( $P < 0.05$ )。

### 1.4 贝叶斯共定位分析

使用 R 软件 “coloc” 包评估蛋白 pQTL 与心律失常 GWAS 信号的共定位关系<sup>[8-9]</sup>。在  $pQTL \pm 1$  Mb 范围内纳入所有 SNP, 计算共享因果变异的后验概率。若后验概率  $\geq 0.8$ , 视为存在显著共定位。本研究采用该软件包的默认先验概率设置:  $p1 = p2 = 1 \times 10^{-4}$ ,  $p12 = 1 \times 10^{-5}$ 。

### 1.5 基于汇总数据的孟德尔随机化分析

为验证分析稳健性, 使用汇总数据孟德尔随机化 (Summary data-based Mendelian Randomization, SMR) 软件 (v1.3.1) 整合 pQTL 与 GWAS 汇总数据,  $P < 4.55 \times 10^{-3}$  为显著性阈值<sup>[10]</sup>。异质性 (Heterogeneity in Allelic Instruments, HEIDI) 检验用于区分真实因果关联与 LD 引起的共线性。文献回顾发现部分蛋白此前尚未与心律失常相关, 可能代表潜在新型生物标志物。

### 1.6 蛋白互作 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络与药物可及性评估

基于 STRING 数据库 (v11.5) 构建 PPI 网络, 设定置信得分阈值为 0.4<sup>[11]</sup>。结合 DrugBank、ChEMBL 和 DGIdb 数据库, 检索候选蛋白的已知药物靶点, 并通过 ClinicalTrials.gov 平台了解相关临床试验进展。

## 2 结果

### 2.1 与心律失常显著相关的心浆蛋白识别结果

在对 2 845 种血浆蛋白进行的两样本孟德尔随机化分析中, 共识别出 11 种与心律失常存在显著因果关联的蛋白质 (FDR 校正后  $P < 0.05$ )。主要显著蛋白包括 SERPINC1、LIFR、JAG1、MBTPS1 及 C1GALT1C1 等。

上述结果在加权中位数、加权模式及 MR-Egger 等敏感性方法中表现一致, 未发现显著异向效应 (Egger 截距  $P > 0.05$ ), 显示本研究结果具有较高稳健性。图 1 为火山图, 展示 MR 分析结果; 图 2 为显著因果关联蛋白列表。详细统计结果见表 1。

### 2.2 基因共定位分析支持的候选蛋白

对 11 种候选蛋白开展共定位分析, 结果显示 JAG1、LIFR、PCSK9 的共定位后验概率均大于 0.80, 提示其 pQTL 信号与心律失常 GWAS 信号可能共享因果变异; 此外, C1GALT1C1 也表现出中等共定位证据。见图 3。

### 2.3 SMR 分析验证并分级因果证据强度

为进一步验证初步发现的因果关联, 采用 SMR 方法对 11 种蛋白进行验证分析。结果显示, PCSK9 在 SMR 分析中仍保持显著性 ( $P < 4.55 \times 10^{-3}$ ), 且未通过 HEIDI 检验排除, 提示其具有稳健的因果效应。其余蛋白未在 SMR 中获得验证。见表 2。

基于多方法整合证据, 将 11 种蛋白划分为三类: 一级: PCSK9 (多方法支持, 因果证据最强); 二级: JAG1、LIFR、C1GALT1C1 (共定位支持, 但未通过 SMR 验证); 三级: 其余 7 种蛋白 (在 MR、SMR 或共定位中未获一致验证)。



表1 通过全蛋白质组孟德尔随机化分析所确定的11种蛋白质的孟德尔随机化、共定位和SMR分析结果

血浆蛋白	孟德尔随机分析		共定位分析 PP4	基于汇总数据的孟德尔随机化			分层
	P	Pfdr		b_SMR	p_SMR	p_HEIDI	
SERPINC1	2.08183E-09	8.32609E-06	0.036101709	0.223365	1.54E-01	8.29E-01	tier3
MBTPS1	7.37848E-07	8.32609E-06	0.002616334	NA	NA	NA	tier3
C1GALT1C1	8.18055E-07	8.32609E-06	0.590729898	NA	NA	NA	tier2
PROS1	2.75264E-06	0.000802839	0.00380958	0.0363354	4.24E-02	8.68E-01	tier3
APBB1	6.59381E-06	0.000802839	0.492497588	NA	NA	NA	tier3
SEMA6A	3.16783E-05	0.002251197	0.000639011	-0.0606357	4.80E-01	3.92E-01	tier3
HERC5	4.55574E-05	0.049194459	2.68413E-06	NA	NA	NA	tier3
ANGPTL3	0.000108862	8.32609E-06	0.04516217	0.00723214	9.38E-01	7.54E-01	tier3
PCSK9	0.000110279	0.049194423	0.913225901	0.0863829	8.35E-05	4.46E-01	tier1
LIFR	4.96554E-09	0.004622263	0.990434969	-0.0607953	4.72E-01	NA	tier2
JAG1	5.09034E-09	0.049194423	0.990458779	-0.0447698	6.81E-01	8.28E-01	tier2

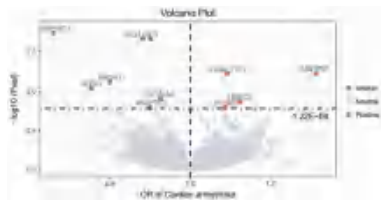


图1 展示全蛋白质组孟德尔随机化分析所获得的结果的火山图

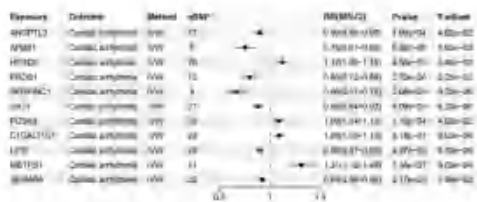


图2 血浆蛋白在心律失常中的因果关系( $P<0.5\times10^{-6}$ )



图3 血浆蛋白与心律失常风险共定位分析的区域关联图

表2 SMR分析验证蛋白质因果关联的结果

SMR	ProbeChr	Gene	Probe_bp	topSNP	p_SMR	p_HEIDI	nsnp_HEIDI
ENSG00000184500	3	PROS1	93873051	rs76512637	4.24E-02	8.68E-01	4
ENSG00000117601	1	SERPINC1	173903800	rs2227624	1.54E-01	8.29E-01	18
ENSG00000101384	20	JAG1	10637684	rs2423507	6.81E-01	8.28E-01	20
ENSG00000169174	1	PCSK9	55039447	rs11591147	8.35E-05	4.46E-01	17
ENSG00000113594	5	LIFR	38474668	rs74856317	4.72E-01	NA	NA
ENSG00000092421	5	SEMA6A	116443555	rs73781084	4.80E-01	3.92E-01	20
ENSG00000132855	1	ANGPTL3	62597520	rs187971248	9.38E-01	7.54E-01	6

## 2.4 候选蛋白的蛋白互作与成药性分析

蛋白互作网络分析结果显示,ANGPTL3、SERPINC1、PROS1、MBTPS1及PCSK9间存在一定功能关联,主要涉及脂质代谢与抗凝通路,如图4所示。成药性数据库检索显示,PCSK9抑制剂已广泛用于心血管疾病防治,其他蛋白也有相应药物在研或临床应用前景。见表3。

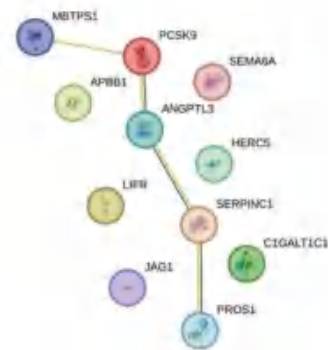


图4 关键靶点蛋白的PPI功能关联

## 3 讨论

本研究基于全蛋白质组GWAS数据,构建了符合孟德尔随机化三大核心假设的工具变量,系统评估了1763种血浆蛋白与心律失常风险之间的因果关系,共识别出11种具有潜在因果作用的蛋白,包括SERPINC1、MBTPS1、C1GALT1C1、PROS1、APBB1、SEMA6A、HERC5、ANGPTL3、PCSK9、JAG1和LIFR。其中,4种蛋白与心律失常风

表3 与心律失常可能存在因果关联的血浆蛋白的成药性

血浆蛋白	药物/成分	分类	核心适应症/用途
PCSK9	Alirocumab	已批准	降低心血管疾病风险;治疗高脂血症
	Inclisiran	已批准/临床研究中	治疗高胆固醇血症
	Evolocumab	已批准	降低心血管事件风险;治疗家族性高胆固醇血症
ANGPTL3	Evinacumab	已批准/临床研究中	治疗纯合子家族性高胆固醇血症
SERPINC1	Fondaparinux	已批准/临床研究中	预防/治疗静脉血栓栓塞;急性冠脉综合征管理
	Heparin	已批准/临床研究中	抗凝
	Enoxaparin	已批准	预防血栓;治疗深静脉血栓/肺栓塞;急性冠脉综合征
	Tinzaparin/Nadroparin/Dalteparin/Bemiparin	已批准	预防/治疗 VTE;血液透析抗凝;冠脉综合征治疗
	Antithrombin III	已批准	先天性抗凝血酶缺乏症的血栓防治
PROS1	Protamine sulfate	已批准	逆转肝素抗凝作用
	Drotrecogin alfa	已撤市	曾用于脓毒症治疗(已撤市)
	Menadione	已批准	参与凝血过程;维生素 K 缺乏相关凝血障碍
	Sodium tetradecyl sulfate	已批准	治疗轻度静脉曲张

险呈正相关,7种呈负相关。

在上述蛋白中,PCSK9表现尤为突出,具有良好的成药性,并在多种分析中展现出稳定的因果效应。动物实验证据显示,PCSK9可通过改善线粒体功能和缝隙连接蛋白的磷酸化水平,减轻急性心肌梗死后的心律失常发生风险<sup>[12]</sup>。LIFR则通过缓解氧化应激发挥心肌保护作用<sup>[13]</sup>;JAG1参与心血管发育,与先天性心脏病密切相关<sup>[14]</sup>;C1GALT1C1可能通过调控糖基化机制维持心血管稳态。SERPINC1和PROS1为重要抗凝蛋白,其功能缺陷可诱发血栓形成,进而导致继发性心律失常;MBTPS1与胆固醇代谢相关,可能参与动脉粥样硬化进程<sup>[15]</sup>。

此外,部分蛋白如 APBB1、ANGPTL3、SEMA6A 和 HERC5 在心律失常中的研究较少,但本研究提示其可能涉及新的致病机制。ANGPTL3 为脂质代谢调控蛋白,其功能缺失与动脉粥样硬化风险降低有关<sup>[16]</sup>;SEMA6A 可能通过影响神经嵴细胞迁移,调控心脏神经网络的发育<sup>[17]</sup>;HERC5 与内皮炎症反应相关,提示炎症路径可能在心律失常的发生中发挥作用<sup>[18]</sup>。

结合药物数据库信息,本研究还评估了关键蛋白的成药潜力,发现 PCSK9、ANGPTL3、SERPINC1 和 PROS1 已被开发为获批药物靶点,具有良好的临床转化前景。从脂质代谢、抗凝机制到炎症通路,本研究多维度揭示了心律失常的潜在致病机制。配合贝叶斯共定位分析、单细胞表达图谱与 PPI 网络构建,多组学证据共同支持关键蛋白的致病可能性。

尽管本研究获得了多个重要发现,仍存在一定局限。首先,所用数据主要来自欧洲人群,其结果能否推广至亚洲人群尚需验证;其次,蛋白质 GWAS 数据基于血浆样本,可能无法完全反映心脏组织的蛋白表达;此外,由于采用汇总数据进行 MR 分析,尽管优先选择顺式 SNP 以降低偏倚,但仍可能存在残余多效性或测量误差干扰。综上,本研究识别出一系列与心律失常存在因果关联的关键蛋白,强调了脂质代谢和抗凝机制在疾病发生过程中的核心作用,并为临床靶向治疗提供了潜在线索。

参考文献

[1] Sannino G, De Pietro G. A deep learning approach for ECG-based heartbeat classification for arrhythmia detection. *Future Gener Comput Syst.* (2018) 86: 446-455. doi: 10.1016/j.future.2018.03.057.

[2] Sonkawade SD, Pokharel S, Karthikeyan B, et al. Small endogenous peptide mitigates myocardial remodeling in a mouse model of cardioselective galectin - 3 overexpression. *Circ Heart Fail.* (2021) 14: e008510-e008521. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008510.

[3] Nelson MR, Tipney H, Painter JL, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* (2015) 47:856-860. doi: 10.1038/ng.3314.

[4] Reay WR, Cairns MJ. Advancing the use of genome-wide association studies for drug repurposing. *Nat Rev Genet.* (2021) 22:658-671. doi: 10.1038/s41576-021-00354-4.

[5] Wang X, Huang T, Jia J. Proteome-Wide Mendelian Randomization Analysis Identified Potential Drug Targets for Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* (2023) 12(16): e029003. doi: 10.1161/JAHA.122.029003.

[6] Levin MG, Tsao NL, Singhal P, et al. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun.* (2022) 13(1): 6914. doi: 10.1038/s41467-022-34216-6.

[7] FinnGen. FinnGen Documentation of R9 release. (2022). Available from: <https://finngen.gitbook.io/documentation/v/r9>

[8] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease. *Nat Genet.* (2021) 53(12):1712-1721. doi: 10.1038/s41588-021-00978-w.

[9] Henry A, Gordillo-Marañón M, Finan C, et al. Therapeutic targets for heart failure identified using proteomics and mendelian randomization. *Circulation.* (2022) 145(16): 1205-1217. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056663.

[10] Hemani G, Zheng J, Elsworth B, et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome. *Elife.* (2018) 7:e34408. doi: 10.7554/eLife.34408.

[11] Giambartolomei C, Vukcevic D, Schadt EE, et al. Bayesian test for colocalisation between pairs of genetic association studies using summary statistics. *PLoS Genet.* (2014) 10(5): e1004383. doi: 10.1371/journal.pgen.1004383.

## 康复训练联合电针干预对老年缺血性脑卒中患者神经功能及 AMPK、mTOR、自噬的影响

彭海珊 阮巍 赵金凤 李墨 闫欣\*

**【摘要】目的** 研究康复训练联合电针干预对老年缺血性脑卒中患者神经功能及腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、自噬的影响。**方法** 选择2021年6月至2024年6月收治的100例老年缺血性脑卒中患者作为研究对象,根据康复治疗方案的联合干预组(常规康复训练联合电针干预,  $n=50$ )和康复对照组(常规康复训练,  $n=50$ )。干预前和干预后4周,采用Fugl-Meyer运动量表和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能,评价中医证候积分,检测血清神经营养-3(NT-3)、神经生长因子(NGF)、Beclin-1、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、自噬基因7(Atg7)的水平以及外周血 AMPK、mTOR 的 mRNA 表达水平。**结果** 干预后4周,联合干预组的上肢 Fugl-Meyer 评分、下肢 Fugl-Meyer 评分均高于康复对照组,NIHSS 评分中医证候主症积分及次症积分低于康复对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );联合干预组的血清 NT-3、NGF 水平高于康复对照组,Beclin-1、LC3、Atg7 水平低于康复对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );联合干预组的外周血 AMPK、mTOR mRNA 表达水平低于康复对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论** 康复训练联合电针干预改善老年缺血性脑卒中患者的神经功能并减轻 AMPK 介导的细胞自噬。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 康复训练; 电针; 腺苷酸激活蛋白激酶; 自噬

### Effects of rehabilitation training combined with electroacupuncture intervention on neurological function, AMPK, mTOR and autophagy in elderly patients with ischemic stroke

PENG Haishan, RUAN Wei, ZHAO Jinfeng, LI Mo, YAN Xin\*

(Neurology Department of Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, China, 100096)

**【ABSTRACT】Objective** To study the effects of rehabilitation training combined with electroacupuncture intervention on nerve function and adenosine 5-monophosphate activated protein kinase (AMPK), mammalian target of rapamycin (mTOR), autophagy in elderly patients with ischemic stroke. **Methods** 100 elderly patients with ischemic stroke from June 2021 to June 2024 were selected as the study subjects. Based on different rehabilitation treatment programs, they were divided into the combined intervention group ( $n=50$ ), which received conventional rehabilitation training along with electroacupuncture intervention, and the rehabilitation control group ( $n=50$ ), which only received conventional rehabilitation training. Before intervention and 4 weeks after the intervention, the Fugl-Meyer Exercise Scale and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were used to evaluate neurological function. Additionally, TCM syndrome scores were assessed, and serum levels of neurotrophin-3 (NT-3), nerve growth factor (NGF), Beclin-1, microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3), autophagy gene 7 (Atg7), as well as the mRNA expression levels of AMPK and mTOR in peripheral blood were measured. **Results** Four weeks after the intervention, the Fugl-Meyer scores for the upper and lower limbs in the combined intervention group were higher than those in the rehabilitation control group, and the NIHSS scores for the main and secondary syndrome were lower in the combined intervention group compared to the rehabilitation control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The serum levels of NT-3 and NGF were higher in the combined intervention group than in the rehabilitation control group, while the levels of Beclin-1, LC3, and Atg7 were lower in the combined intervention group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Furthermore, the mRNA expression levels of AMPK and mTOR in the peripheral blood of the combined intervention group were lower than those in the rehabilitation control group, with statistical significance.

基金项目:北京市积水潭医院学科新星项目(XKXX201611)

作者单位:首都医科大学附属北京积水潭医院神经内科,北京 100096

\*通信作者:闫欣, E-mail: ynxn0403@163.com



cance ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Rehabilitation training combined with electroacupuncture can improve nerve function and reduce AMPK-mediated autophagy in elderly patients with ischemic stroke.

**[KEY WORDS]** Ischemic stroke; Rehabilitation training; Electroacupuncture; AMPK; Autophagy

缺血性脑卒中是临床常见的脑血管疾病,脑组织缺血缺氧损害会引起神经功能障碍,不仅影响患者的生活质量,也增加家庭和社会的负担。康复训练是广泛开展的缺血性脑卒中康复治疗手段,针灸是康复治疗的传统中医手段,两者均对缺血性脑卒中患者的神经功能具有改善作用<sup>[1-2]</sup>。电针是针灸与现代医学手段结合的治疗方式,通过对穴位进行电刺激产生治疗作用。相关的动物实验显示:电针对脑缺血再灌注大鼠的神经功能具有改善作用,且这一改善作用与其在损伤中晚期调控腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5-mono-phosphate activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路介导的细胞自噬有关<sup>[3-4]</sup>。为认识电针干预的应用价值可能机制,本研究观察康复训练联合电针干预对老年缺血性脑卒中患者神经功能及 AMPK、mTOR、自噬的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年6月至2024年6月收治的100例缺血性脑卒中患者作为研究对象,纳入标准:①符合缺血性脑卒中的诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄 $\geq 60$ 岁;③首次发病;④病程 $>1$ 个月;⑤存在语言、运动、认知等功能障碍;⑥临床资料完整。排除标准:①存在出血倾向;②合并阿尔茨海默病、癫痫等神经系统疾病;③既往有脑出血、脑外伤等病史;④无法配合康复训练以及电针干预。根据康复治疗方案不同分为联合干预组( $n=50$ )和康复对照组( $n=50$ )。联合干预组中男性28例、女性22例,年龄( $64.42\pm 7.72$ )岁,病程( $2.59\pm 0.46$ )月,合并高血压24例、糖尿病21例、高脂血症26例;康复对照组中男性30例、女性20例,年龄( $65.18\pm 7.91$ )岁,病程( $2.72\pm 0.52$ )月,合并高血压25例、糖尿病23例、高脂血症24例。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,取得入组患者知情同意。

### 1.2 干预方法

康复对照组患者进行常规康复,包括语言训练、物理治疗、运动锻炼等。联合干预组在常规康复的基础上进行电针干预,方法参照满慧静<sup>[1]</sup>的研究,具体如下:首先进行穴位选择,头部穴位为百会、印堂、风池,上肢穴位为曲池、肩髃、手三里、合谷,下肢穴位为委中、阳陵泉、环跳、足三里、太冲、风市、三阴交。常规消毒穴位,使用针灸针(华佗牌,0.35 mm $\times$  40 mm)对穴位进行针刺20 min,得气后连接电针仪(华佗牌,SDZ-II),选择疏密波、设置频率15 Hz,持续时间20 min,每周进行6次、连续4周。

### 1.3 观察指标及方法

#### 1.3.1 神经功能评分的评价

干预前及干预后4周,采用Fugl-Meyer运动量表和美

国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价患者的神经功能<sup>[5]</sup>。

#### 1.3.2 中医证候积分的评价

干预前及干预后4周,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>对缺血性脑卒中的中医证候进行评分,包括主症6项(口舌歪斜、言语不利、偏身麻木、辗转不利、半身不遂、神志昏蒙)和次症10项(头晕目眩、瞳神变化、饮水发呛、目偏不瞬、步履不稳、面色㿔白、气短乏力、口角流涎、心悸便溏、麻木不仁),每项症状按照正常、轻、中、重评为0、1、2、3分。

#### 1.3.3 血清指标的检测

干预前及干预后4周,空腹时采集静脉血3 mL,按照半径10 cm、速度3 000 r/min离心10 min,收集血清并进行酶联免疫吸附实验,检测神经营养因子-3(NT-3)、神经生长因子(NGF)、Beclin-1、微管相关蛋白1轻链3(LC3)、自噬基因7(Atg7)的水平。NT-3试剂盒(货号97067ES48)购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,NGF试剂盒(货号KE00174)、Atg7试剂盒购自(货号KE00276)购自武汉三鹰生物技术有限公司,Beclin-1试剂盒(货号E-EL-H0564)、LC3试剂盒(货号E-AB-22136)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

#### 1.3.4 外周血 mRNA 表达水平的检测

干预前及干预后4周,空腹时采集静脉血3 mL并采用血液RNA提取试剂盒[19241ES50,翌圣生物科技(上海)股份有限公司]提取RNA,采用一步法多重反转PCR试剂盒盒[货号13089ES50,翌圣生物科技(上海)股份有限公司]分别对AMPK、mTOR以及 $\beta$ -actin进行荧光定量PCR反应,反应完成后得到循环曲线及循环阈值(Ct),以 $\beta$ -actin为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算AMPK、mTOR的mRNA表达水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料使用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验、干预前后比较采用配对样本 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者各项神经功能评分的比较

干预后,两组患者的上肢Fugl-Meyer评分、下肢Fugl-Meyer评分均高于干预前,且联合干预组高于康复对照组;NIHSS评分低于干预前,且联合干预组低于康复对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者中医证候积分的比较

干预后,两组患者的主症积分、次症积分均低于干预前,且联合干预组低于康复对照组,差异有统计学意义( $P<$

0.05)。见表2。

### 2.3 两组患者血清神经细胞因子的比较

干预后,两组患者的血清 NGF、NT-3 水平均高于干预前,且联合干预组高于康复对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组患者血清 Beclin-1、LC3、Atg7 水平的比较

干预后,两组患者的血清 Beclin-1、LC3、Atg7 水平均低

于干预前,且联合干预组低于康复对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组患者外周血 AMPK、mTOR mRNA 表达水平的比较

干预后,两组患者的外周血 AMPK mRNA 表达水平低于干预前,且联合干预组低于康复对照组;mTOR mRNA 表达水平高于干预前,且联合干预组高于康复对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表1 两组患者各项神经功能评分的比较

组别	n	上肢 Fugl-Meyer 评分		下肢 Fugl-Meyer 评分		NIHSS 评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	50	25.41±3.52	46.72±6.62 <sup>a</sup>	14.86±1.95	26.52±3.47 <sup>a</sup>	25.55±4.76	14.75±2.72 <sup>a</sup>
康复对照组	50	26.08±3.76	42.12±6.91 <sup>a</sup>	15.01±2.06	23.09±3.14 <sup>a</sup>	26.01±5.12	18.11±3.32 <sup>a</sup>
t 值		0.920	3.399	0.374	5.183	0.465	5.536
P 值		0.360	0.001	0.709	<0.001	0.643	<0.001

注:与同组的干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组患者中医证候积分的比较

组别	n	主症积分		次症积分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	50	13.88±1.64	5.52±0.75	22.58±3.68	8.75±1.09
康复对照组	50	14.02±1.77	6.98±0.84	23.14±4.15	11.08±1.35
t 值		0.410	9.168	0.714	9.495
P 值		0.683	<0.001	0.477	<0.001

注:与同组的干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组患者血清 NGF、NT-3 水平的比较

组别	n	血清 NGF(pg/mL)		血清 NT-3(pg/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	50	7.33±0.96	11.89±1.86 <sup>a</sup>	6.25±0.89	10.52±1.52 <sup>a</sup>
康复对照组	50	7.19±0.94	9.35±1.42 <sup>a</sup>	6.19±0.91	8.33±1.05 <sup>a</sup>
t 值		0.737	7.675	0.333	8.383
P 值		0.463	<0.001	0.740	<0.001

注:与同组的干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

现代生物医学研究认为缺血性脑卒中的神经功能损害过程伴随炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、细胞自噬等生物学环节的改变,进而导致脑卒中后神经元持续损害并引起神经功能障碍等后遗症<sup>[7-8]</sup>。近些年针灸等中医治疗手段在神经系统疾病中的治疗价值受到越来越多关注,在康复训练基础上进行针灸干预对缺血性脑卒中患者的神经功能具有改善作用。

电针是传统针灸治疗与现代医学电刺激治疗相结合的治疗手段,一项 Meta 分析及系统评价的研究结果显示:电针辅助用于脑外伤患者的治疗具有促醒作用<sup>[7-8]</sup>;另有临床研究结果显示:电针配合药物治疗显著改善脑出血患者的神经功能<sup>[9-10]</sup>。本研究的结果显示:接受康复训练联合电针干预的联合干预组患者 NIHSS 评分及中医证候积分降低,上肢及下肢 Fugl-Meyer 评分,提示在康复训练基础上联合使用电针干预对缺血性脑卒中患者的神经功能具有改善作用。这一结果与其他研究中电针干预改善脑出血、脑外伤患者神经功能的结果相似。NT-3 和 NGF 是具有神经营养作用以及神经修复作用的细胞因子,对维持神经元存活、调控神经元生长和再生具有重要意义,检测血清 NT-3、NGF 水平能够对患者的神经功能损害进行评价<sup>[1,11]</sup>。本研究的结果表明在康复训练基础上联合使用电针干预有助于缺血性脑卒中患者神经功能的恢复。

细胞自噬是一种新发现的细胞程序性死亡方式,在组织

表4 两组患者血清 Beclin-1、LC3、Atg7 水平的比较

组别	n	血清 Beclin-1(ng/mL)		血清 LC3(pg/mL)		血清 Atg7(pg/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	50	3.18±0.62	2.09±0.36 <sup>a</sup>	142.53±17.61	90.34±11.88 <sup>a</sup>	83.51±11.59	60.12±8.96 <sup>a</sup>
康复对照组	50	3.34±0.71	2.61±0.38 <sup>a</sup>	144.75±18.57	114.52±13.56 <sup>a</sup>	85.08±10.87	72.46±9.17 <sup>a</sup>
t 值		1.200	7.024	0.613	9.484	0.689	6.806
P 值		0.233	<0.001	0.541	<0.001	0.486	<0.001

注:与同组干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

缺血损伤以及缺血再灌注损伤过程中持续激活的自噬会导致细胞内蛋白质和细胞器过度破坏,加重组织损伤<sup>[12]</sup>。电针用于脑缺血再灌注损伤大鼠模型的干预能够在损伤中晚期抑制自噬、减轻神经功能损害<sup>[3]</sup>。Beclin-1、LC3、Atg7是临床研究中反映脑卒中、心肌梗死患者自噬程度的血清标志物,其水平越高、自噬程度越剧烈<sup>[13]</sup>。本研究的检测结果表明在康复训练基础上联合使用电针干预对缺血性脑卒中患者的自噬具有抑制作用。

最后,本研究对电针干预改善缺血性脑卒中患者神经功能及自噬的可能分子机制进行初步探索。AMPK/mTOR是调控自噬的经典信号通路,AMPK对自噬具有激活作用、mTOR则是自噬的负向调控分子,AMPK通过抑制mTOR实现激活自噬的作用<sup>[14]</sup>。徐小雯的动物实验证实电针通过调控AMPK/mTOR通路改善大鼠脑缺血再灌注损伤并抑制自噬<sup>[4]</sup>。本研究的检测结果显示:联合干预组患者外周血中AMPK的mRNA表达水平降低、mTOR的mRNA表达水平增加,表明在康复训练基础上联合使用电针干预对缺血性脑卒中患者的AMPK/mTOR通路具有调控作用。

综上所述,康复训练联合电针干预改善老年缺血性脑卒中患者的神经功能并减轻AMPK介导的细胞自噬。

## 参考文献

- [1] 满慧静,孙明君,刘亚静,等.超早期康复训练联合穴位按摩后电针刺激对老年卒中中偏瘫患者肢体功能及神经功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2024,33(8):1128-1132.
- [2] 黄诗蔚,李桂英,杨亮,等.针刺水沟穴、百会穴联合足运感区对脑卒中恢复期患者肢体功能、颅内血流动力学的影响[J].新中医,2022,54(21):178-182.
- [3] 孙晓伟,刘婷婷,孙忠人,等.电针对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞自噬影响的实验研究[J].针灸临床杂志,2019,35(1):58-63.
- [4] 徐小雯,徐钊锋,朱炎贞,等.基于AMPK/mTOR/ULK1信号通路探讨电针对脑缺血再灌注损伤模型大鼠神经功能的影响[J].中国针灸,2024,44(12):1418-1425.
- [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2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:67.
- [7] Hutto S, Kyle K, Balaban D, et al. Ischemic Stroke in Neurosarcoidosis: A Retrospective Cohort Analysis[J]. Neurology, 2022, 99(23): S63-S63.
- [8] 张艳云,汪美霞,李祥.缺血性脑卒中中的分子生物学研究进展[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1081-1084,1093.
- [9] 陈之兴,彭永,刘新春,等.电针辅助治疗对颅脑外伤昏迷患者促醒作用随机对照实验的Meta分析和系统评价[J].中医药临床杂志,2021,33(2):289-295.
- [10] Xu S, Guo S, Sun M, et al. A Multicentre Randomized Controlled Clinical Study of Cross Electro - Nape - Acupuncture (CENA) for the Treatment of Pseudobulbar Palsy in Patients with Tracheotomy Intubation for Severe Cerebral Haemorrhage [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2023, 27(2023): 9304934.
- [11] Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta - Analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(3):297.
- [12] Bai S, Ding Y, Simo L, et al. Mechanisms of Autophagy in Ineffective Reperfusion After Ischemic Stroke [J]. J Neurosci Res, 2025, 103(1):e70017.
- [13] 李森,姜永亮,潘磊,等.急性脑梗死患者时间窗内行血管内介入治疗前后血清自噬相关蛋白的检测及临床价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1133-1137.
- [14] Wang R, Wang M, Fan YC, et al. Hyperglycemia exacerbates cerebral ischemia/reperfusion injury by up-regulating autophagy through p53 - Sesn2 - AMPK pathway [J]. Neurosci Lett, 2024, 31(821):137629.
- [12] Wu Y, Zeng J, Zhang F, et al. Integrative analysis of omics summary data reveals putative mechanisms underlying complex traits. Nat Commun. (2018) 9(1):918. doi: 10.1038/s41467-018-03371-0.
- [13] Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. (2018) 46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.
- [14] Yang S, Shen W, Zhang HZ, et al. Effect of PCSK9 Monoclonal Antibody Versus Placebo/Ezetimibe on Atrial Fibrillation in Patients at High Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis of 26 Randomized Controlled Trials. Cardiovasc Drugs Ther. (2023) 37(5):927-940. doi: 10.1007/s10557-022-07338-8.
- [15] Zou Y, Takano H, Mizukami M, et al. Leukemia Inhibitory Factor Enhances Survival of Cardiomyocytes and Induces Regeneration of Myocardium After Myocardial Infarction. Circulation. (2003) 108:748-753. doi: 10.1161/01.CIR.0000081773.76337.44.
- [16] Mathieu M-E, Saucourt C, Mournetas V, et al. LIF-Dependent Signaling: New Pieces in the Lego. Stem Cell Rev Rep. (2011) 8:1-15. doi: 10.1007/s12015-011-9261-7.
- [17] Suur BE, Chemaly M, Lindquist Liljeqvist M, Djordjevic D, Stenemo M, Bergman O, Karlöf E, Lengquist M, Odeberg J, Hurt-Camejo E, Eriksson P, Ketelhuth DFJ, Roy J, Hedin U, Nyberg M, Matic L. Therapeutic potential of the Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin family in vascular disease. Front Pharmacol. 2022 Sep 15;13:988561. doi: 10.3389/fphar.2022.988561.
- [18] Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. N Engl J Med. (2017) 377(3):222-232. doi: 10.1056/NEJ-Moa1701329.

(上接第1837页)



## 男男同性恋 HIV/AIDS 患者梅毒感染现状及 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数与 RPR 效价的关系

祁慧 肖峻 宋小云 谭思 陈钟\*

**【摘要】目的** 分析长沙地区男男同性恋 HIV/AIDS 患者梅毒感染现状,并探讨 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与快速血浆反应素效价的关系。**方法** 采用横断面调查方法,选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 月在长沙市第一医院就诊的 4 125 例 HIV/AIDS 患者门诊资料,其中合并梅毒感染的 264 例男男同性恋 HIV/AIDS 患者作为研究组,同期 43 名健康体检人群作为对照组。应用流式细胞仪检测两组研究对象外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数及两者百分比,血细胞分析仪检测白细胞数(WBC)、中性粒细胞(NE)、血红蛋白(Hb)水平,快速血浆反应素纸片试验检测 RPR。双变量线性相关分析合并梅毒感染男男同性恋 HIV/AIDS 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群的变化与快速血浆反应素效价的相关性。**结果** 4 125 例 HIV/AIDS 患者中,男男同性恋人群占 52.2%(2153/4125),其中 264 例合并梅毒感染。异性性取向 HIV/AIDS 患者占 47.8%(1972/4125),其中 132 例合并梅毒感染。男男同性恋人群 HIV/AIDS 患者合并梅毒感染率 12.3%(264/2153),高于异性性取向梅毒感染率 6.7%(132/1972)。研究组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低于对照组,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比高于对照组,差异有统计学意义( $t=7.068, 4.000, 9.221, P<0.05$ )。研究组 WBC 水平及 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数高于对照组,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数少于对照组,差异有统计学意义( $t=1.992, 2.314, 34.883, P<0.05$ );两组 NE、Hb 水平差异无统计学意义( $t=0.310, 2.870, P>0.05$ )。双变量线性相关分析结果显示,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与 RPR 效价呈负相关( $r=-0.130, P=0.020$ )。**结论** 长沙地区男男同性恋 HIV/AIDS 患者梅毒感染率高,并高于异性性取向人群,考虑其机体内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞免疫应答反应失衡是导致快速血浆反应素处于高效价的原因。

**【关键词】** 艾滋病;梅毒;男男同性恋;淋巴细胞;快速血浆反应素

### Analysis of the status of syphilis infection and the relationship between CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count and rapid plasma reagin titer in male homosexual HIV/AIDS patients

QI Hui, XIAO Jun, SONG Xiaoyun, TAN Si, CHEN Zhong\*

(Department of Infection and Immunology, Changsha First Hospital, Changsha, Hunan, China, 410000)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the current situation of syphilis infection in male homosexual HIV/AIDS patients in the Changsha area, and to explore the relationship between CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count and rapid plasma reactive antigen titer. **Methods** A cross-sectional survey method was used to select outpatient data from 4, 125 HIV/AIDS patients who visited Changsha First Hospital from January 2023 to December 2023. Among them, 264 male homosexual HIV/AIDS patients with syphilis infection were chosen as the study group, while 43 healthy individuals who had physical examinations during the same period were selected as the control group. The peripheral blood CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count, CD8<sup>+</sup>T lymphocyte count, and their percentages were measured using flow cytometry in both groups. Additionally, the white blood cell count (WBC), neutrophil (NE), and hemoglobin (Hb) levels were analyzed using a blood cell analyzer, and RPR was tested using a rapid plasma biotin paper test. Bivariate linear correlation analysis was conducted to explore the relationship between changes in CD4<sup>+</sup>T lymphocyte subsets and rapid plasma reagin titers in HIV/AIDS patients with syphilis infection in male homosexual men. **Results** Among 4, 125 HIV/AIDS patients, the male homosexual population accounted for 52.2% (2, 153/4, 125), with 264 cases complicated by syphilis infection. 47.8% (1, 972/4, 125) of HIV/AIDS patients identified as heterosexual, with 132 cases complicated by syphilis infection. The incidence of

基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(D202303086966);湖南省科技厅创新引导项目(2021SK53110)

作者单位:长沙市第一医院感染与免疫科,湖南,长沙 410000

\*通信作者:陈钟, E-mail:chenzhong033@163.com

syphilis infection in HIV/AIDS patients among male homosexuals was 12.3% (264/2,153), higher than the incidence in heterosexual individuals 6.7% (132/1,972). The percentage of CD4+T lymphocytes and CD4+/CD8+ in the study group was lower than in the control group, while the percentage of CD8+T lymphocytes was higher, showing statistically significant differences ( $t=7.068, 4.000, 9.221, P<0.05$ ). The WBC level and CD8+T lymphocyte count in the study group were higher than in the control group, while the CD4+T lymphocyte count was lower, with statistically significant differences ( $t=1.992, 2.314, 34.883, P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in NE and Hb levels between the two groups ( $t=0.310, 2.870, P>0.05$ ). Bivariate linear correlation analysis showed a negative correlation between CD4+T lymphocyte count and RPR potency ( $r=-0.130, P=0.020$ ). **Conclusion** The syphilis infection rate among male homosexual HIV/AIDS patients in the Changsha area is high, higher than that of the heterosexual population. It is believed that the imbalance of CD4+T lymphocyte immune response in their bodies is the reason for the high potency of rapid plasma reagin.

**[KEY WORDS]** AIDS; Syphilis; Gay men; Lymphocytes; Rapid plasma reagin

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)即艾滋病,是由逆转录RNA病毒—人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiencyvirus, HIV)侵袭人体,导致感染者免疫系统被破坏的严重传染性疾病。据流行病学调查显示,截至2022年底,全球现存活3 900万例HIV/AIDS患者,是全球重大的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。梅毒是一种由梅毒螺旋体引起的性传播疾病,由于具有相同的传播途径,HIV与梅毒常常发生合并感染。免疫系统的削弱使得HIV/AIDS患者更易感染梅毒,同样的,梅毒导致的皮疹、皮肤溃烂也增加了感染HIV的风险<sup>[2]</sup>。HIV和梅毒螺旋体都可经母婴、血液及性行为等途径传播,男男同性恋(men who have sex with men, MSM)人群常因不安全性行为、高风险性交方式等因素导致HIV合并梅毒感染率较高,属于HIV合并梅毒感染的高危人群<sup>[3]</sup>。快速血浆反应素(rapid plasma reagin, RPR)试验为前梅毒抗原检测的主要方法,梅毒患者经正规治疗后RPR可转阴,但有部分患者治疗1~2年后出现血清固定现象,即RPR依然保持较高效价,尤其在MSM HIV/AIDS患者中,但具体机制不详,研究显示梅毒持续感染不仅能促进HIV的传播,加快病程进展,还能增加其他性病的感染风险<sup>[4]</sup>。本研究目的是为了解长沙地区MSM HIV/AIDS患者合并梅毒的感染情况,并探究其RPR处于高效价的原因。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年01月至2023年12月在长沙市第一医院就诊的4 125例HIV/AIDS患者门诊资料,其中合并梅毒感染的男男同性恋HIV/AIDS患者作为研究组,选取同期43名健康体检人群作为对照组。研究组纳入标准:①经《中国艾滋病诊疗指南》<sup>[5]</sup>确诊为HIV感染;②合并梅毒感染;③患者知情并同意参与本研究。排除标准:①合并其他免疫缺陷性疾病;②合并肝肾功能不全、严重心脑血管疾病;③精神疾病或意识障碍;④合并严重机会性感染。4 125例HIV/AIDS患者中,男男同性恋人群占52.2%(2 153/4 125),其中264例合并梅毒感染。异性性取向HIV/AIDS患者占47.8%(1 972/4 125),其中132例合并梅毒感染。男男同性恋人群

HIV/AIDS患者合并梅毒感染率12.3%(264/2 153),高于异性性取向梅毒感染率6.7%(132/1 972)。其中合并梅毒感染的MSM HIV/AIDS患者作为研究组,同期健康体检人群作为对照组。研究对象年龄(17~75)岁,平均年龄( $49.92\pm 10.58$ )岁。常住地雨花区(14.8%)、岳麓区(11.6%)、开福区(11.3%),职业以服务业(34.3%)、自由职业(19.8%)为主,学生比例不容忽视(22.6%),其他职业(23.3%)。见表1。本研究从每位参与者处获得了书面知情同意书,并且经医院医学伦理会审批并通过。

表1 两组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	婚姻状况
					已婚/未婚/ 离异(丧偶)
研究组	264	49.25±9.54	3.84±1.87	19.65±6.17	165/72/27
对照组	43	51.04±8.02		20.82±6.85	22/15/6
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		1.320		1.135	0.938
<i>P</i> 值		0.188		0.257	0.348

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 调查及检测方法

研究人员向研究对象发放社会人口学调查问卷,包括性别、年龄、婚姻状况、居住地等,并向研究对象详细讲述研究目的、问卷内容及填写方法,由研究对象自行填写问卷。采集所有研究对象空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心(有效离心半径为10 cm)3 min后取上层血清。采用FACSCanto II流式细胞仪,美国BD公司(Becton, Dickinson and Company)检测研究对象外周血CD4+T淋巴细胞计数、CD8+T淋巴细胞计数及两者百分比,血细胞分析仪分析白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophils, NE)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平,快速血浆反应素纸片试验检测RPR。

#### 1.2.2 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本*t*检验;计数资料以*n*(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用双变量线性相关分析HIV/AIDS合并梅毒感染MSM患者CD4+T淋巴细胞计数的变化与RPR效价的相关性。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比比较

研究组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低于对照组, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 WBC、NE、Hb 水平与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数比较

研究组 WBC 水平及 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞计数高于对照组,

表 2 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD4 <sup>+</sup> 淋巴细胞 (%)	CD8 <sup>+</sup> 淋巴细胞 (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
研究组	264	27.59±2.22	40.39±4.07	0.76±0.17
对照组	43	45.33±5.24	24.26±2.04	1.77±0.24
<i>t</i> 值		7.068	9.221	4.000
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数少于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 两组 NE、Hb 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 3。

表 3 WBC、NE、Hb 水平与 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	WBC( $\times 10^9/L$ )	NE( $\times 10^9/L$ )	CD4 <sup>+</sup> (个/ $\mu L$ )	Hb(g/L)	CD8 <sup>+</sup> (个/ $\mu L$ )
研究组	264	6.37±1.82	3.53±1.39	439.13±68.54	156.23±18.28	522.38±137.21
对照组	43	5.79±1.42	3.46±1.25	882.04±80.05	147.54±19.25	470.85±123.46
<i>t</i> 值		1.992	0.310	34.883	2.870	2.314
<i>P</i> 值		0.047	0.757	<0.001	0.402	0.021

### 2.3 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与 RPR 效价的相关性分析

双变量线性相关分析结果显示, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与 RPR 效价呈负相关 ( $r=-0.130$ ,  $P=0.020$ )。见图 1。

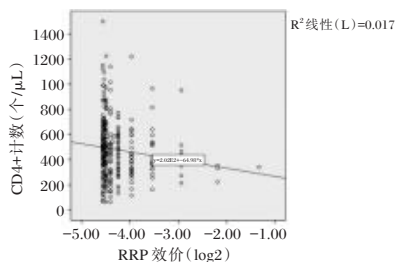


图 1 研究组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数与 RPR 效价的相关性

## 3 讨论

本研究发现男男同性恋 HIV/AIDS 患者梅毒感染发生率高于异性性取向 HIV/AIDS 患者, 而研究表明<sup>[6]</sup>我国每年新发现的 HIV/AIDS 患者中, MSM 人群的构成比逐年上升, 从 2012 年的 19.10% 上升至 2016 年的 27.00%。2006~2016 年, MSM 人群在新报告病例中的占比从 3% 上升到近 30%。而 MSM 人群梅毒感染率较高可能是因为 MSM 人群因普遍存在无保护性口交、肛交、群 P、商业性行为以及多性伴等高风险性的性行为, 其主要性行为方式为生殖器-肛门性交, 易造成肛门及直肠粘膜破损出血, 导致感染风险上升<sup>[7]</sup>。同时梅毒感染是生殖器溃疡病的重要原因之一, 梅毒溃疡可以导致上皮和黏膜破损, 从而增加 HIV 的感染和传播风险<sup>[8-10]</sup>。此外, 梅毒感染, 尤其是二期梅毒的泛发期, 可能会导致宿主细胞的免疫激活, 影响包括 TNF- $\alpha$  在内的细胞因子的分泌, 并上调核因子  $\kappa B$  等转录因子来改变细胞周期, 从而增强 HIV 复制<sup>[11]</sup>。而 HIV/AIDS 患者因为免疫力低下及免疫功能紊乱可导致梅毒感染率增加及治愈率下降。因此, 需重点针对 MSM 人群展开干预, 加强 AIDS 及梅毒的综合防治。

正常机体内各免疫细胞之间维持着动态平衡, 以适应各种不同环境及刺激所造成的应激状态。T 淋巴细胞是一类主要参与自身免疫性疾病的免疫细胞, 在维持机体免疫稳态、调节免疫应答、抗细菌、病毒感染等方面发挥重要作用。RPR 是由于梅毒螺旋体侵犯机体后产生的非特异性抗体, 其效价较高提示梅毒螺旋体活跃性高。本研究结果显示, 与对照相比, 合并梅毒感染的男男同性恋 HIV/AIDS 患者外周血中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比及数量下降, 而 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比及数量均升高, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均降低, RPR 效价与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数呈负相关。可能是因为感染 HIV 和梅毒后, 一方面生殖器溃疡病可能会增加 HIV 病毒载量复制并降低 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数, HIV 感染通过 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞耗竭 (免疫缺陷) 和免疫激活 (免疫抑制) 导致免疫功能障碍<sup>[12]</sup>。另一方面, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞在 HIV 及梅毒螺旋体感染后早期迅速活化, 介导迟发性超敏反应清除梅毒螺旋体。而 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的主要功能为抑制机体免疫反应, 抑制 HIV 及梅毒螺旋体抗体的产生, 降低 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞活性, 从而降低机体抵抗和清除梅毒螺旋体感染的能力, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群百分比的升高意味着机体细胞免疫受到抑制<sup>[13]</sup>。故 HIV/AIDS 合并梅毒感染的 MSM 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞减少, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞明显增多, 因此出现 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 倒置的情况。而本研究发现合并梅毒感染的男男同性恋 HIV/AIDS 患者外周血白细胞数升高, 白细胞计数是 HIV 感染者的重点监测指标, HIV 感染会引起白细胞计数增多<sup>[14]</sup>, 同时也是 HIV 感染者合并 TP 感染的重要标志, 在美国 STIs 治疗指南中就曾提出, 脑脊液中白细胞临界值 (>20 个/L) 做为神经性梅毒的诊断指标<sup>[15]</sup>。

综上, 长沙地区 MSM HIV/AIDS 患者合并梅毒感染的发生率较高, 并高于异性性取向人群, 考虑其机体内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞免疫应答反应失衡是导致快速血浆反应素处于高效价的原因, 因此, 需重点针对 MSM 人群展开 AIDS 及梅

(下转第 1848 页)



## ·论 著·

# 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 Irisin、Metnrl、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的关系

何小景 刘洋 张蕊 惠琳 王松\*

**【摘要】目的** 分析阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者血清鸢尾素(Irisin)、锦纹蛋白样蛋白(Metrnl)、分泌型卷曲相关蛋白5(SFRP5)水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的关系。**方法** 2021年1月至2024年11月南阳市中心医院收治的OSAS患者132例纳入研究,根据疾病严重程度纳入重度组[呼吸暂停低通气指数(AHI)>30次/h,  $n=45$ ]及轻中度组(AHI≤30次/h,  $n=87$ ),另择同期健康体检者132名纳入健康对照组。比较三组血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平、胰岛素抵抗,通过Spearman、Pearson相关分析法分析血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平单独及联合检测对OSAS患者严重程度的诊断价值。**结果** 血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平:重度组>轻中度组>健康对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。血清空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数水平:重度组>轻中度组>健康对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Spearman相关分析法结果显示,血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平与疾病严重程度呈负相关性( $P<0.05$ );Pearson相关分析法结果显示,血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平与胰岛素抵抗(空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数)呈负相关( $P<0.05$ )。将重度OSAS纳入阳性,轻中度OSAS纳入阴性,绘制ROC曲线分析血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平单独及联合检测对OSAS患者严重程度的诊断价值,曲线下面积(AUC)为0.821、0.745、0.800、0.910,联合检测AUC均最高( $Z=2.015, 3.038, 2.191, P<0.05$ ),敏感度、特异度为88.89%、86.21%。**结论** OSAS患者血清Irisin、Metnrl、SFRP5水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗密切相关,联合检测上述血清指标可辅助判断OSAS的疾病严重程度。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 鸢尾素; 锦纹蛋白样蛋白; 分泌型卷曲相关蛋白5; 胰岛素抵抗

## Relationship between serum levels of irisin, metnrl, SFRP5 and disease severity and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome

HE Xiaojing, LIU Yang, ZHANG Rui, HUI Lin, WANG Song\*

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Endocrinology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the relationship between serum levels of irisin (Irisin), meteorin-like protein (Metnrl), secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) and disease severity and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** A total of 132 patients with OSAS were admitted to Nanyang Central Hospital from January 2021 to November 2024 and included in the study. The patients were divided into two groups: the severe group [apnea-hypopnea index (AHI)>30 times/h,  $n=45$ ] and the mild-to-moderate group (AHI≤30 times/h,  $n=87$ ) based on disease severity. Additionally, 132 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were included in the health control group. The study compared serum levels of irisin, metnrl, SFRP5 and insulin resistance in patients with different degrees of OSAS and the control group. The correlations between serum levels of irisin, metnrl, SFRP5 and disease severity and insulin resistance were analyzed using Spearman and Pearson correlation analysis methods. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the diagnostic value of single and combined detection of serum levels of irisin, metnrl, SFRP5 for the severity of patients with OSAS. **Results** The levels of serum irisin, metnrl and SFRP5 in the severe group were lower than those in the mild to moderate group and the health control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The levels of fasting insulin and insulin resistance index in the serum of the severe group were higher than those in the mild to moderate group and

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2023ZY2186)

作者单位:南阳市中心医院中西医结合内分泌科,河南,南阳 473000

\*通信作者:王松, E-mail:276861106@qq.com

the health control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The results of *Spearman* correlation analysis showed that serum levels of irisin, metrn1, and SFRP5 were negatively correlated with disease severity ( $P<0.05$ ). The results of *Pearson* correlation analysis showed that serum levels of irisin, metrn1, and SFRP5 were negatively correlated with insulin resistance (fasting insulin, insulin resistance index) ( $P<0.05$ ). By considering severe OSAS as positive and mild-to-moderate OSAS as negative, ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of single and combined detection of serum levels of irisin, metrn1, and SFRP5 for the severity of patients with OSAS. The area under the curve (AUC) was 0.821, 0.745, 0.800, 0.910, respectively, and the combined detection had the highest AUC ( $Z=2.015, 3.038, 2.191, P<0.05$ ), with a sensitivity and specificity of 88.89% and 86.21%. **Conclusion** Serum levels of irisin, metrn1, and SFRP5 in patients with OSAS were closely related to disease severity and insulin resistance. Joint detection of these serum indicators could assist in determining the severity of OSAS.

**[KEY WORDS]** OSAS; Irisin; Metrn1; Secreted frizzled-related protein 5; Insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 为临床常见的睡眠相关性疾病, 患者睡眠期间可反复出现睡眠暂停和低氧血症<sup>[1-2]</sup>。多导睡眠监测能综合评估呼吸及睡眠情况, 为 OSAS 诊断的金标准, 但对设备场地具有较高的要求, 且过程较长、舒适度差, 影响了其临床应用, 临床需探究 OSAS 相关分子生物学指标变化<sup>[3]</sup>。目前 OSAS 的病因、机制尚不清楚, 有学者认为其不仅仅是一种呼吸系统的疾病, 还与系统性的代谢紊乱有关。鸢尾素 (Irisin) 是一种高度糖基化的蛋白质激素, 可通过多重机制参与能量代谢、糖脂稳态和心血管保护; 镍纹蛋白样蛋白 (Metrn1) 为新型的脂肪因子, 可调控能量代谢; 分泌型卷曲相关蛋白 5 (Secreted frizzled-related protein 5, SFRP5) 可抑制脂肪组织中的巨噬细胞炎症, 三者均可能通过调节代谢紊乱情况参与 OSAS 患者病情进展<sup>[4-6]</sup>。本研究旨在进一步分析 OSAS 患者血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 11 月南阳市中心医院收治的 OSAS 患者 132 例纳入研究, OSAS 符合诊疗指南<sup>[7]</sup>中相关标准, 根据其疾病严重程度<sup>[8]</sup>纳入重度组 [呼吸暂停低通气指数 (AHI) $>30$  次/h,  $n=45$ ] 及轻中度组 (AHI $\leq 30$  次/h,  $n=87$ ), 另择同期健康体检者 132 名纳入健康对照组。三组性别、年龄、体质指数等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。OSAS 患者及健康对照组的纳入标准: ①无其他类型睡眠障碍者; ②年龄 $\geq 18$  岁者; ③签署知情同意书者; ④造血功能及凝血功能正常者等。排除标准: ①合并重要脏器功能障碍者; ②合并慢性炎症性疾病者; ③中枢性睡眠呼吸暂停综合征者; ④采集血液标本前接受相关治疗者; ⑤合并恶性肿瘤者; ⑥合并风湿免疫性疾病者; ⑦妊娠及哺乳期妇女; ⑧肺发育不全、呼吸道、胸廓畸形者; ⑨合并精神疾病者等。本研究获南阳市中心医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法与观察指标

#### 1.2.1 血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平检测

OSAS 患者入院后次日、对照组体检当日, 采集肘静脉血 3 mL, 将血液标本进行离心处理, 离心半径 10 cm, 转速

表 1 三组一般资料比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
重度组	45	34(75.56)	11(24.44)	55.11 $\pm$ 5.11	21.92 $\pm$ 1.18
轻中度组	87	68(78.16)	19(21.84)	55.02 $\pm$ 5.26	21.98 $\pm$ 1.32
健康对照组	132	98(74.24)	34(25.76)	54.85 $\pm$ 5.07	22.01 $\pm$ 1.22
$t/\chi^2$ 值		0.440		0.055	0.088
P 值		0.803		0.947	0.916

3 500 r/min, 时间为 10 min, 取上层血清并置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存, 采用酶联免疫吸附试验检测血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平 (美国 Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 公司)。

#### 1.2.2 胰岛素抵抗指数计算

同 1.2.1 采集血液标本并制备血清, 通过电化学法检测空腹血糖水平 (苏州乔阳医学科技有限公司); 采用磁微粒化学发光法检测血清空腹胰岛素水平 (北京美联泰科生物技术有限公司); 计算胰岛素抵抗指数=空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素/22.5。

#### 1.2.3 血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平单独及联合检测

对 OSAS 患者严重程度诊断价值 将重度 OSAS 纳入阳性, 轻中度 OSAS 纳入阴性, 绘制受试者工作特征 (draw the receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度的诊断价值, 分析其曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感度及特异度。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料, 使用  $(\bar{x}\pm s)$  表示, 两组比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两组间比较采用  $LSD-t$  检验。通过 *Spearman*、*Pearson* 相关分析法分析指标之间相关性。采用 MedCalc 11.4 绘制 ROC 曲线, 分析相关指标单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度的诊断价值。  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平比较

血清 Irisin、Metrn1、SFRP5 水平: 重度组 $>$ 轻中度组 $>$ 健康对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 三组血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Irisin (ng/L)	MetrnI (ng/L)	SFRP5 (ng/mL)
重度组	45	0.95±0.29 <sup>ab</sup>	49.25±9.60 <sup>ab</sup>	8.75±2.51 <sup>ab</sup>
轻中度组	87	1.23±0.36 <sup>a</sup>	57.86±8.12 <sup>a</sup>	11.05±2.68 <sup>a</sup>
健康对照组	132	2.08±0.52	67.79±8.75	15.23±2.07
F 值		159.195	86.687	159.811
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与轻中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.2 三组胰岛素抵抗水平比较

血清空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数水平:重度组>轻中度组>健康对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 三组胰岛素抵抗水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (mU/L)	胰岛素抵抗指数
重度组	45	4.78±0.54	9.15±1.60 <sup>ab</sup>	1.94±0.21 <sup>ab</sup>
轻中度组	87	4.67±0.45	8.53±1.55 <sup>a</sup>	1.77±0.22 <sup>a</sup>
健康对照组	132	4.60±0.48	7.22±1.26	1.48±0.27
F 值		2.422	40.633	73.767
P 值		0.091	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与轻中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的相关性

Spearman 相关分析法结果显示,血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度呈负相关性( $P<0.05$ );Pearson 相关分析法结果显示,血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与胰岛素抵抗(空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数)呈负相关( $P<0.05$ )。见表4。

表4 血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	Irisin		MetrnI		SFRP5	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
疾病严重程度	-0.592	0.011	-0.781	<0.001	-0.658	<0.001
空腹胰岛素	-0.571	0.015	-0.755	<0.001	-0.695	<0.001
胰岛素抵抗指数	-0.789	<0.001	-0.826	<0.001	-0.802	<0.001

## 2.4 血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度诊断价值

ROC 曲线分析血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平联合检测对 OSAS 患者严重程度 AUC 为 0.910,联合检测 AUC 均最高( $P<0.05$ )。见表5、图1。

## 3 讨论

OSAS 与肥胖、高血压、高脂血症及糖代谢紊乱密切相关,这些疾病通常存在一个共同的病理生理状态,即胰岛素抵抗<sup>[9]</sup>。本研究中,血清空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数水平:

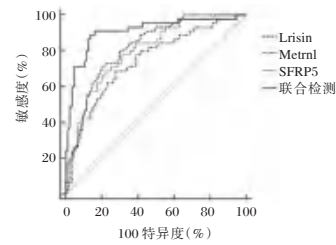


图1 血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度诊断价值的 ROC 曲线

重度组>轻中度组>健康对照组,提示 OSAS 患者普遍存在代谢紊乱、胰岛素抵抗,且随着 OSAS 的发生及发展,患者胰岛素抵抗程度加剧,与既往研究<sup>[10]</sup>结果一致。分析其原因为,OSAS 使得睡眠质量下降,可增加机体交感神经兴奋、氧化应激、全身炎症,影响胰岛素细胞活性,加重胰岛素抵抗。

Irisin 在诱导白色脂肪组织棕色化中起中心作用,可介导白色脂肪细胞棕色化,增加脂肪细胞的能量消耗。血清 Irisin 表达水平与呼吸睡眠暂停综合征有一定关系,具有成为预防或治疗代谢性疾病新靶点的可行性<sup>[11]</sup>。MetrnI 高表达于脂肪组织、骨骼肌、黏膜和皮肤等组织,可增加葡萄糖摄取相关的磷酸化反应,还可通过调节核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体调节全身炎症反应,参与 OSAS 的发展<sup>[12]</sup>。有学者<sup>[13]</sup>发现,SFRP5 可下调 Wnt 家族成员 5a 信号通路,抑制下游信号应激活蛋白激酶。而活化的应激活蛋白激酶可以阻断胰岛素信号的通路,引起胰岛素抵抗的发生,故而 SFRP5 可影响 OSAS 的发生。本研究结果表明血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗(空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数)呈负相关,提示 OSAS 患者血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗密切相关。

本研究进一步绘制 ROC 曲线分析血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度的诊断价值,结果显示联合检测 AUC 最高,提示联合检测上述血清指标辅助判断 OSAS 的疾病严重程度。分析其原因为,血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平可反映 OSAS 患者慢性间歇性缺氧、慢性睡眠片段化所诱导巨噬细胞极化、内皮功能障碍、脂肪组织炎症过程,提高对疾病严重程度的诊断价值<sup>[14]</sup>。Yildiz H 等<sup>[15]</sup>研究亦指出,肥胖合并 OSAS 患者血清 Irisin 水平降低,且与疾病严重程度密切相关,在识别严重 OSAS 中具有作为生物标志物的潜力。

综上,OSAS 患者血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平与疾病严重程度、胰岛素抵抗密切相关,联合检测上述血清指标可辅助判断 OSAS 的疾病严重程度。

表5 血清 Irisin、MetrnI、SFRP5 水平单独及联合检测对 OSAS 患者严重程度诊断价值

方法	AUC	标准误	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI 值	截断值	P 值
Irisin (ng/L)	0.821	0.037	71.11	79.31	0.744~0.882	≤1.04	<0.001
MetrnI (ng/L)	0.745	0.046	68.89	72.41	0.662~0.817	≤54.43	<0.001
SFRP5 (ng/mL)	0.800	0.040	68.89	78.16	0.722~0.865	≤9.34	<0.001
联合检测	0.910 <sup>abc</sup>	0.030	88.89	86.21	0.848~0.953		<0.001

注:与 Irisin 比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;MetrnI 比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;SFRP5 比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。



## 参考文献

- [1] 李茜, 陈欣然, 马兰. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征临床风险预测模型的构建和验证[J]. 安徽医学, 2025, 46(2): 154-160.
- [2] Nguyen BHM, Murphy PB, Yee BJ. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea overlap syndrome: an update on the epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Sleep Med Clin, 2024, 19(3): 405-417.
- [3] 丁秀, 袁世针, 王小轶. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者多导睡眠监测性别差异的研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2024, 31(7): 456-460.
- [4] 邱峰, 宋春艳, 秦福创, 等. 血清鸢尾素在诊断阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中的价值分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(1): 62-64, 68.
- [5] 贾慧芬, 肖圆圆, 郝晓莹. 新型脂肪因子 Metrn1 在多囊卵巢综合征中的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(6): 824-830.
- [6] 彭红建, 田香勤, 贾国立. 血清 FGF21、Sfrp5、miRNA-21 对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(2): 321-325.
- [7] 中华医学会, 中华医学学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(1): 21-29.
- [8] 叶自强, 彭建新. 基于鼾声特征的呼吸暂停低通气指数预测[J]. 声学技术, 2024, 43(6): 862-866.
- [9] Javaheri S, Javaheri S, Somers VK, et al. Interactions of obstructive sleep apnea with the pathophysiology of cardiovascular disease, part 1: jacc state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(13): 1208-1223.
- [10] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association[J]. Circulation, 2021, 144(3): e56-e67.
- [11] 赵哲, 刘霖, 赵力博, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与代谢综合征相关性的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(2): 201-207.
- [12] 李小红, 陈频. 新型脂肪细胞因子 Metrn1 在糖脂代谢中的作用的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2022, 42(2): 138-141+145.
- [13] Fazhoğlu N, Uysal P, Durmus S, et al. Significance of plasma irisin, adiponectin, and retinol binding protein-4 levels as biomarkers for obstructive sleep apnea syndrome severity[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1440-1440.
- [14] 麦克丽亚·帕力哈提, 祖丽胡马尔·努尔艾合买提, 赛地热娅·阿不力米提, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征生物标志物的多重组学研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2025, 41(2): 112-116.
- [15] Yildiz H, Alp HH. The role of irisin in predicting obstructive sleep apnea severity among obese individuals: a comparative analysis[J]. Sleep Breath, 2024, 28(2): 951-958.

(上接第 1844 页)

毒的综合防治。本研究的局限性在于,此研究为一项回顾性研究,未对疾病进行临床分期,同时未设立 HIV 阴性而单纯梅毒阳性组作为参考,拟下一步开展前瞻性研究,针对合并梅毒感染的男男同性恋 HIV/AIDS 患者进行临床分期并开展随访调查,动态观察 HIV-RNA 载量、T 淋巴细胞亚群等指标变化,从而为疾病的临床治疗提供理论依据。

## 参考文献

- [1] 张思玮. 2024 版《中国艾滋病诊疗指南》发布[N]. 医学科学报, 2024-05-24(11).
- [2] 胡莹, 闫畅, 张福杰. 2014-2023 年 HIV/AIDS 患者与梅毒螺旋体共感染的文献计量学与可视化分析[J]. 传染病信息, 2024, 37(2): 119-123+141.
- [3] He N. Research progress in the epidemiology of HIV/AIDS in China[J]. china CDC Weekly, 2021, 3(48): 1022-1030.
- [4] Wu MY, Gong HZ, Hu KR, et al. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis[J]. Sex Transm Infect, 2021, 97(7): 525-533.
- [5] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙肝学组. 中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 183(12): 1266-1282.
- [6] 王寅寅, 袁智, 郑敏, 等. 2011-2019 年贵州省重点地区男男同性恋人群 HIV 新发感染状况研究[J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1523-1525.
- [7] 豆正东, 张正红, 芮蓓. 中国男男性行为青少年艾滋病流行及危险行为研究进展[J]. 中国学校卫生, 2020, 324(12): 1915-1920.
- [8] 王毅, 周万明, 樊静, 等. 绵阳市 2017 年男男性行为者 HIV、梅毒血清学检测及 HIV 感染影响因素[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(4): 274-280.
- [9] 李莉, 管文辉, 吴小刚, 等. 在婚男男性行为者 355 例性行为特征及 HIV 感染状况分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2020, 279(12): 1415-1419.
- [10] Díaz YMS, Orlando-Narvée SA, Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends[J]. Cien Saude Colet, 2019, 24(4): 1417-1426.
- [11] Ren M, Dashwood T, Walmsley S. The Intersection of HIV and Syphilis: Update on the Key Considerations in Testing and Management[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2021, 18(4): 280-288.
- [12] Subra C, Trautmann L. Role of T Lymphocytes in HIV Neuro-pathogenesis[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2019, 16(3): 236-243.
- [13] Collins DR, Gaiha GD, Walker BD. CD8+T cells in HIV control, cure and prevention[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(8): 471-482.
- [14] 魏春波, 赵兴云, 袁柳凤, 等. ART 对 HIV/AIDS 合并神经梅毒患者脑脊液检测指标的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(9): 1070-1073.
- [15] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021[J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187.
- [16] 覃达文, 杨秀程, 洪章萍, 等. 贵州省 HIV/AIDS 患者合并梅毒感染病毒载量与 T 淋巴细胞亚群相关性分析[J]. 天津医药, 2023, 51(8): 851-855.

## ·论 著·

## 基于液质联用技术探寻森林脑炎相关脂质标志物的研究

杜彦丹 陆德生 欧乐平\*

**[摘要]** **目的** 通过对森林脑炎(TBE)患者的外周血清样本进行定量分析,筛选特征代谢物及了解特征代谢物通路信息,作为TBE早期筛查、诊断的指标。**方法** 选取2022年5月到2022年9月内蒙古林业总医院神经内科确诊的20例TBE患者为实验组,同时选取同期蜱咬伤但未感染TBE的患者10例为病例组及10例健康体检人群为体检组。采用超高效液相色谱串联质谱技术对血清进行检测,利用软件Analyst1.6.3对所得质谱数据进行处理并结合多元统计分析方法,对所得脂质数据进行分析,以鉴定出TBE的特征代谢物。利用KEGG数据库,了解TBE患者特征代谢物关键的代谢通路。**结果** 三组样本临床资料差异无统计学意义,主成分分析显示各组之间存在差异,OPLS-DA分析所得模型稳定有效。共鉴定出1 213种,44类代谢物,在实验组与体检组、实验组与病例组两两对比中,共有33种差异代谢物(21种上调表达,12种下调表达),其中溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)、溶血磷脂酸(18:1)、神经酰胺(d22:1/23:1(2OH))诊断效能较高。KEGG通路分析中,实验组与体检组、实验组与病例组的差异代谢物主要注释和富集在甘油磷脂代谢通路、亚油酸代谢通路。**结论** 本研究表明溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)、溶血磷脂酸(18:1)、神经酰胺(d22:1/23:1(2OH))可作为TBE早期筛查、诊断的特征代谢产物,与其相关的甘油磷脂代谢通路、亚油酸代谢通路,可为进一步研究TBE提供代谢组学信息。

**[关键词]** 质谱;森林脑炎;定量;代谢

**Study on the exploration of lipid biomarkers related to forest encephalitis based on liquid-liquid coupling chromatography-mass spectrometry**

DU Yandan, LU Desheng, OU Leping\*

(Department of Laboratory Medicine, The Second School of Clinical Medicine of Inner Mongolia University for Nationalities, Hulunbuir, Inner Mongolia, China, 022150)

**[ABSTRACT]** **Objective** To screen the characteristic metabolites and understand the information of characteristic metabolite pathways through quantitative analysis of peripheral serum samples from patients with Tick-borne encephalitis (TBE), as an indicator for early screening and diagnosis of TBE. **Methods** Twenty patients diagnosed with TBE in the Department of Neurology at Inner Mongolia Forestry General Hospital from May 2022 to September 2022 were selected as the experimental group. 10 patients with tick bites but not infected with TBE during the same period were chosen as the control group, and 10 healthy individuals undergoing medical checkups served as the comparison group. Serum samples was analyzed using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS). The resulting mass spectrometry data were processed with Analyst 1.6.3 software and subjected to multivariate statistical analysis to identify characteristic metabolites of TBE. The KEGG compound database was used to investigate the key metabolic pathways associated with these metabolites in TBE patients. **Results** The differences in clinical data among the three groups of samples were not statistically significant, and principal component analysis revealed differences between the groups, and the model obtained from OPLS-DA analysis was stable and valid. A total of 1,213 metabolites and 44 classes of metabolites were identified. In two-way comparisons between the experimental group and the physical examination group, and between the experimental group and the control group, 33 differential metabolites (21 up-regulated and 12 down-regulated) were identified. Lysophosphatidylcholine (O-20:3), lysophosphatidic acid (18:1), and ceramides (d22:1/23:1(2OH)) were found to have higher diagnostic efficacy. According to KEGG pathway analysis, the differential metabolites between the experimental group and the physical examination group, and the experimental group and the control group were mainly annotated and enriched in the glycerophospho-

基金项目:内蒙古自然科学基金(202202388)

作者单位:内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古林业总医院)检验科,内蒙古,呼伦贝尔 022150

\*通信作者:欧乐平, E-mail:15243603241@163.com

lipid metabolism pathway, and the linoleic acid metabolism pathway. **Conclusion** This study demonstrated that LPC (O-20:3, LPA (18:1), and Cer (d22:1/23:1(2OH)) can be used as a characteristic metabolite for early screening and diagnosis of TBE. The glycerophospholipid metabolic pathway and linoleic acid metabolic pathway associated with these metabolites can provide metabolomics information for further study of TBE.

**[KEY WORDS]** Metabolomics; Tick-borne encephalitis; Quantitative; Metabolite

蜱传脑炎(Tick-borne encephalitis, TBE)又称森林脑炎,是由感染 TBE 病毒的蜱虫叮咬后引起的一种疾病,主要侵袭中枢神经系统,该病一般发生在蜱虫积极寻找宿主吸血的4~11月<sup>[1]</sup>。病毒分离培养是检测 TBE 病毒的金标准方法,但是该方法对于细胞培养技术要求极高,易被外源微生物污染,操作复杂、耗时长。而目前科研人员更倾向的血清学和分子生物学方法,前者灵敏度较低,且易出现窗口期而导致漏检,后者需要复杂的仪器,而且耗时也长<sup>[2]</sup>。因此,本研究旨在通过串联质谱技术定性定量 TBE 患者与蜱虫叮咬患者、正常人群的脂质差异表达,建立一种特异性和敏感度都高的快速检测手段来弥补目前 TBE 诊断的不足。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象及筛选标准

选取2022年5月到2022年9月内蒙古林业总医院神经内科确诊的20例TBE患者为实验组(SY),同时选取同期蜱咬伤但未感染TBE的患者10例为病例组(BL)及10名健康体检人群为体检组(TJ)。实验组患者入选标准:①蜱咬伤,患者外周血清森林脑炎病毒(Tick-borne encephalitis virus, TBEV)特异性抗体IgM或IgG≥1:20阳性,明确诊断为TBE患者(符合《职业性森林脑炎的诊断标准》(GBZ2002))<sup>[3]</sup>。②各组年龄选择在18~65岁之间。病例组患者入选标准:①蜱咬伤,患者外周血清TBEV特异性抗体IgM或IgG≥1:20阴性。②各组年龄选择在18~65岁之间。体检组患者入选标准:①无蜱咬伤及森脑疫苗接种史,患者外周血清TBEV特异性抗体IgM或IgG阴性的健康体检者。②各组年龄选择在18~65岁之间。试验组、病例组、体检组患者排除标准:①近期未发生感染及预防接种。②非妊娠期或哺乳期女性。③排除存在严重的心、脑、肝、肾等器质性疾病和自身免疫疾病人群。④排除未能按照实验要求及时抽血者。所有受试对象均知情同意,本研究经院伦理委员会进行授权并批准进行实验。

### 1.2 仪器与试剂

QTRAP 6500+ 液质联用仪(美国 AB SCIEX 公司产品);5424R 离心机(Eppendorf);AS 60/220.R2 电子天平(RADWAG);MM400 球磨机(Retsch);CentriVap 离心浓缩仪(LABCONCO);MIX-200 多管涡旋振荡器(上海净信);KQ5200E 超声清洗仪(昆山舒美);色谱柱(Thermo Accucore™ C30 柱,2.6 μm, 2.1 mm×100 mm i.d.)。Merck 公司产品(甲醇、乙腈、异丙醇,均为色谱纯);Sigma-Aldrich 公司产品(甲酸,色谱纯);Fisher 公司产品(甲酸铵、氯仿,均为色谱纯);CNW 公司产品(甲基叔丁基醚,色谱纯);Avanti/zzstandard 公司产品(标准品,纯度均大于99%)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 样本收集

统计患者年龄、性别等一般资料,于清晨空腹时采血,采集受试者静脉血,立即将静脉血常温低速离心(离心半径:8.37 cm,3 000 rpm,10 min),收集血清。

#### 1.3.2 LC-MS 定量

基于超高效液相色谱串联质谱(Ultra performance liquid chromatography-mass spectrum, UPLC-MS)检测平台,利用脂质数据库,采用多反映监测模式分析获得不同样本的脂质质谱分析数据,对所有物质色谱峰进行峰面积积分,通过内标法进行定量分析。

#### 1.3.3 脂质的定量数据统计

利用软件Analyst1.6.3处理质谱数据。单变量统计分析方法包括假设检验(Hypothesis testing, HT)和差异倍数分析(Fold Change, FC),多变量统计分析方法包括主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)、正交偏最小二乘法判别分析(Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis, OPLS-DA)等。绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)。筛选满足FC>2、变量重要性投影(Variable Importance in Projection, VIP)>1、P<0.05、ROC 其曲线下面积(Area under the curve, AUC)>0.7的脂质为特征代谢物。

#### 1.3.4 生物信息学分析

为了解TBE患者血清中的特征性代谢物参与的代谢途径,采用KEGG(<https://www.kegg.jp/>)线上分析,对差异显著脂质KEGG的注释结果按照KEGG中通路类型进行分类。

#### 1.3.5 统计学方法

采用IBM Statistics SPSS 27软件。计数资料以n表示,行χ<sup>2</sup>检验。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间用F检验。采用ROC曲线分析差异代谢物对TBE的诊断效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本临床资料

三组血清样本性别、年龄一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

### 2.2 区分模型的构建

实验组、病例组与体检组都发生明显的分离,展现了各组之间的差异。见图1、图2。OPLS-DA验证图见图3,所构建比较组的Q<sup>2</sup>分别为0.814、0.683,证明该OPLS-DA模型为有效模型。

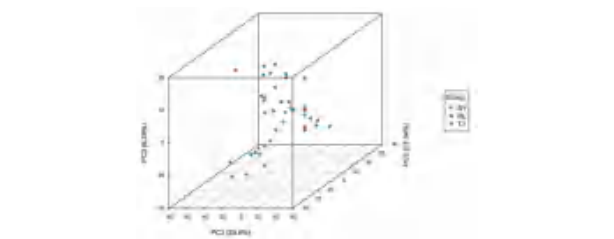
### 2.3 代谢物鉴定

本研究共鉴定出1 213种,44类代谢物,热图示:同一分



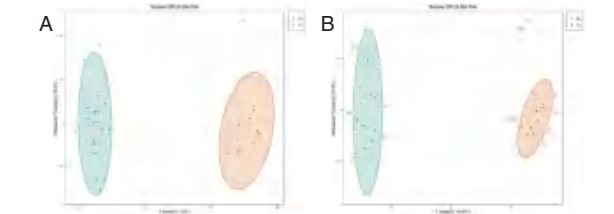
表1 一般基础资料 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
实验组	20	47.85±10.42	11/9	4.27±0.55	1.38±0.55
病例组	10	46.10±12.24	6/4	4.42±0.72	1.53±0.47
体检组	10	45.80±11.88	6/4	4.54±0.71	1.35±0.56
F/ $\chi^2$ 值		0.14	0.10	0.68	0.35
P值		0.87	0.95	0.51	0.71



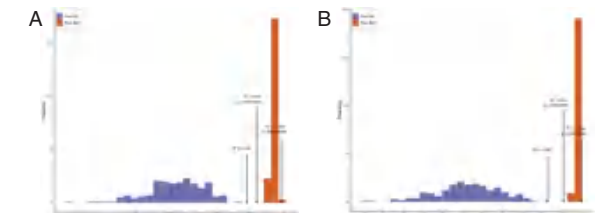
注:其中PC1表示第一主成分,PC2表示第二主成分,PC3表示第三主成分。

图1 分组主成分分析三维图



注:横坐标表示预测主成分,纵坐标表示正交主成分,百分比表示该成分对数据集的解釋率。图A表示的是实验组VS体检组,图B表示的是实验组VS病例组,下图同。

图2 OPLS-DA得分图



注:横坐标表示模型R<sup>2</sup>Y、Q<sup>2</sup>值,纵坐标是模型分类效果出现的频数。

图3 OPLS-DA验证图

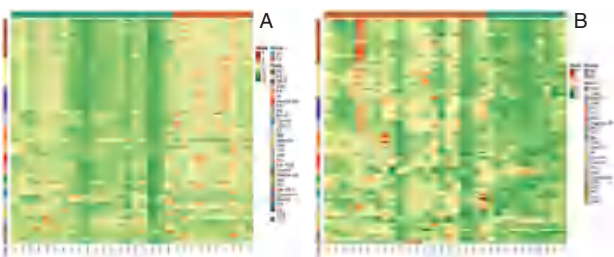
组内的多个样本之间单个化合物的相对含量相似,三个不同分组的样本之间存在显著差异。见图4。火山图:两组样品中的含量差异以及差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图5。韦恩图:在实验组vs体检组、实验组vs病例组的对比中,共有33种差异代谢物,其中有21种代谢物上调表达,有12种代谢物下调表达。见图6、表2。

2.4 差异脂质的筛选及诊断效能评估

33种差异代谢物中,其中3种代谢物诊断效能较高,分别为溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)、溶血磷脂酸(18:1)、神经酰胺(d22:1/23:1(2OH))。见图7、表3。

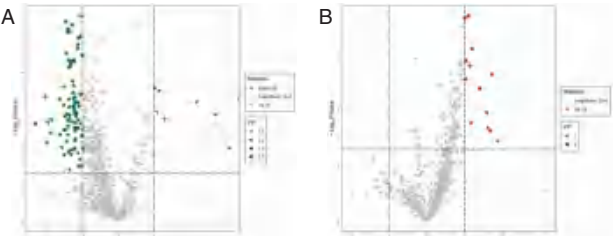
2.5 代谢通路分析

实验组与体检组、实验组与病例组的差异代谢物主要注释和富集在甘油磷脂代谢通路、亚油酸代谢通路。见图8、图9。



注:横坐标代表样品名称 纵坐标代表脂质信息。

图4 差异脂质聚类热图



注:VIP+FC+ Pvalue/FDR 三重筛选条件下,横坐标表示脂质在不同分组中的差异倍数变化(log 2FoldChange),纵坐标表示差异显著性水平(-log<sub>10</sub>p-value),火山图中每个点代表一个脂质,显著上调的脂质用红色点表示,显著下调的脂质用绿色点表示,圆点的大小代表VIP值。

图5 差异脂质火山图



图6 差异脂质韦恩图

3 讨论

溶血磷脂酰胆碱(Lysophosphatidylcholine, LPC)能引起淋巴、巨噬细胞的迁移,促进炎症因子的分泌,诱发氧化应激,促进细胞凋亡,聚集炎症反应,加速病情的进展<sup>[4]</sup>。此外,LPC对炎症的调节在炎症和感染性疾病中起着不同的作用。TBEV激活宿主免疫系统,引起相关的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等免疫介质升高<sup>[5-6]</sup>,TNF- $\alpha$ 是一种具有多种促炎特性的细胞因子,包括在内皮细胞上诱导增强粘附分子和增强免疫反应, LPC可诱导 TNF- $\alpha$ 分泌,参与炎症反应<sup>[7]</sup>。

溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA)与对应的G蛋白受体结合后激活下游通路来参与钙稳态的调节、细胞增殖、细胞骨架形成、细胞迁移、细胞生存、细胞凋亡以及髓鞘、神经脊的形成<sup>[8-9]</sup>。G蛋白偶联受体家族对于中枢神经系统至关重要<sup>[10-11]</sup>。目前虽然没有关于LPA在TBE中如何发挥作用的报道,但其在中枢神经系统中的作用是明确的,主要通过激活G蛋白受体调控神经系统。

本研究中神经酰胺在TBE患者血清中的表达升高,有研究表明,神经酰胺升高引起鞘氨醇升高<sup>[12]</sup>,导致少突胶质

表2 33种差异代谢物

物质	VIP	SY/TJ
牛磺胆酸-3-硫酸盐	2.04	↑ a
鹅脱氧胆酸	3.04	↑ a
石胆酸-3-硫酸盐	4.04	↑ a
肉碱 C22:1	5.04	↑ a
肉碱 C18:2	6.04	↓ a
肉碱 C20:3	7.04	↓ a
肉碱 C20:4	8.04	↓ a
肉碱 C22:4	9.04	↓ a
神经酰胺(d24:1/18:0(2OH))	10.04	↓ a
神经酰胺(d22:1/23:1(2OH))	11.04	↑ a
二十二碳五烯酸	12.04	↓ a
糖鞘脂(t22:1/16:1(2OH))	13.04	↓ a
溶血磷脂酸(18:1)	14.04	↑ a
溶血磷脂酸(18:2)	15.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(24:0)	16.04	↓ a
溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)	17.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-22:2)	18.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-20:2)	19.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-18:2)	20.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-16:0)	21.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-18:1)	22.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-18:0)	23.04	↑ a
溶血磷脂酰胆碱(O-20:1)	24.04	↑ a
溶血磷脂酰乙醇胺(0:0/18:0)	25.04	↑ a
溶血磷脂酰乙醇胺(18:0/0:0)	26.04	↑ a
溶血磷脂酰乙醇胺(0:0/16:0)	27.04	↑ a
溶血磷脂酰乙醇胺(16:0/0:0)	28.04	↑ a
溶血磷脂酰肌醇(18:0)	29.04	↑ a
磷脂酸(18:0_22:6)	30.04	↓ a
磷脂酰胆碱(O-18:2_20:4)	31.04	↓ a
磷脂酰甘油(9:0_22:4)	32.04	↑ a
磷脂酰肌醇(17:0_18:0)	33.04	↓ a
磷脂酰肌醇(16:0_19:0)	34.04	↓ a

注:↓表示前者比后者降低;↑表示前者比后者升高;a表示 $P<0.05$ 。

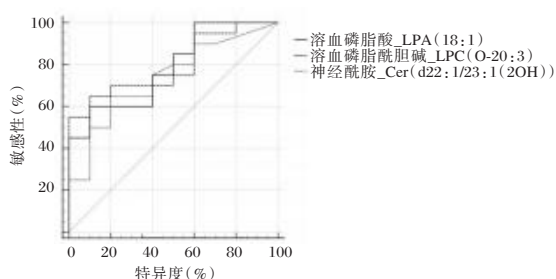


图7 ROC曲线

表3 3种特征代谢物

代谢物名称	VIP	P值	差异倍数	AUC	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
溶血磷脂酸(18:1)	1.51	0.035	3.67	0.785	0.61~0.96	60	90
神经酰胺(d22:1/23:1(2OH))	2.22	0.023	3.21	0.738	0.55~0.93	65	80
溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)	2.60	0.001	2.06	0.795	0.63~0.96	65	90

细胞死亡并促进脱髓鞘,神经酰胺和鞘氨醇在大脑发育和髓鞘生成中扮演重要角色。由于髓鞘中含有丰富的鞘脂,所以对神经酰胺及其相关代谢产物在中枢神经系统疾病中的作

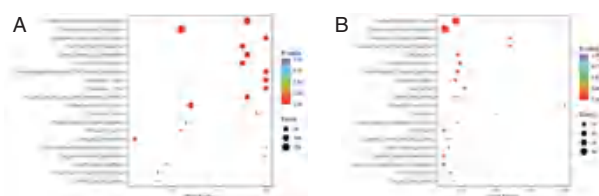


图8 差异脂质 KEGG 富集

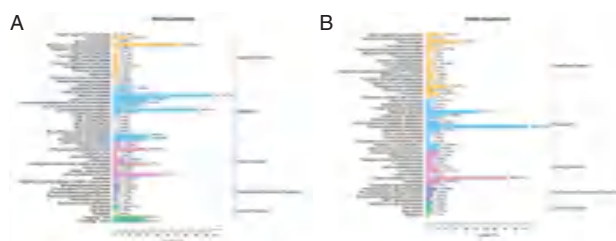


图9 差异脂质 KEGG 分类图

用进行更多的研究是非常重要的<sup>[13]</sup>。

基于 UPLC-MS 共定量检测得到 1 213 种脂类代谢物,经实验组与体检组、实验组与病例组两两对比得到相应差异脂质,筛选重叠差异脂质后得到 33 种差异脂质,其中满足  $FC>2$  且 AUC 大于 0.7 的特征差异脂质有 3 种分别为溶血磷脂酰胆碱(O-20:3)、溶血磷脂酸(18:1)、神经酰胺(d22:1/23:1(2OH)),具有一定的诊断价值。将所得差异脂质进行 KEGG 富集分析,结果显示有两条信号富集通路为甘油磷脂代谢通路、亚油酸代谢通路。脑炎病毒感染人体后,患者抗炎免疫机制发挥作用以抵御病毒对机体产生影响,导致相应代谢通路会发生一定变化<sup>[14]</sup>。因此,上述通路均可能在 TBE 发生发展过程中发挥了重要的调控作用。

综上所述,本研究通过 UPLC-MS 定量技术对 TBE 发生发展过程中发挥重要作用的脂质及通路进行系统筛选和分析,得到了相应差异代谢物及通路,对寻找特征代谢产物作为 TBE 患者早期筛查、诊断检测指标,进一步为研究 TBE 的发生、发展机制提供新思路。

## 参考文献

- [1] Phipps L P, Johnson N. Tick-borne encephalitis virus[J]. Med Microbiol, 2022, 71(5): 001492.
- [2] 马雨楠,刘全斌,高志丹,等. PSR 快速检测森林脑炎病毒方法的建立[J]. 解放军预防医学杂志, 2020.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 职业性森林脑炎诊断标准[S]. 北京:中国标准出版社, 2002:1-5.
- [4] Liu P, Zhu W, Chen C, et al. The mechanisms of lysophosphatidylcholine in the development of diseases[J]. Life Sci, 2020, 247: 117443.
- [5] 陆德生. 液质联用技术在蝉传脑炎代谢组学的应用研究[D]. 通辽:内蒙古民族大学, 2020.
- [6] Bogovič P, Lusa L, Korva M, et al. Inflammatory immune responses in the pathogenesis of tick-borne encephalitis[J]. J Clin Med, 2019, 8(5): 731.
- [7] Sasaki Y, Asaoka Y, Nishizuka Y. Potentiation of diacylglycerol-induced activation of protein kinase C by lysophospholipid

(下转第 1856 页)

## ·论 著·

## KLF6、IGF-1R及Ki-67蛋白在皮肤黑色素瘤中的表达及临床意义

吴刚<sup>1\*</sup> 罗承逊<sup>2</sup> 王楠<sup>1</sup> 杨露<sup>1</sup> 陈易华<sup>3</sup> 曾冬梅<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探究KLF6、IGF-1R及Ki-67蛋白在皮肤黑色素瘤中的表达及临床意义。**方法** 选取2021年3月至2023年6月期间四川大家医学检验中心接收的108例黑色素瘤患者作为观察组,选取同期患98例色素痣患者作为对照组。检测两组KLF6、IGF-1R、Ki-67的表达情况;分析KLF6、IGF-1R、Ki-67与黑色素瘤临床特征的关系;随访记录黑色素瘤患者预后情况,比较不同预后患者相关临床资料;分析影响皮肤黑色素瘤预后的危险因素。**结果** 观察组中KLF6阳性表达率低于对照组,IGF-1R、Ki-67阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );低分化、出现淋巴结转移、TNM分期Ⅲ期及有深肌浸润患者KLF6蛋白阳性表达率均低于高分化、无淋巴结转移、TNM分期0~Ⅱ期及无深肌浸润患者,低分化、出现淋巴结转移、TNM分期Ⅲ期及有深肌浸润患者IGF-1R及Ki-67蛋白阳性率均高于高分化、无淋巴结转移、TNM分期0~Ⅱ期及无深肌浸润患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润KLF6蛋白阳性表达率显著低于预后良好组,出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润IGF-1R及Ki-67阳性表达率显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经多元Logistic回归分析可知,淋巴结转移、深肌层浸润、KLF6阴性、IGF-1R阳性、Ki-67阳性是影响黑色素瘤患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** KLF6在黑色素瘤中呈低表达,IGF-1R、Ki-67在黑色素瘤中呈高表达,三指标可以反映黑色素瘤患者病情程度及评估预后情况。

**【关键词】** KLF6; IGF-1R; Ki-67; 黑色素瘤

## Expression and clinical significance of KLF6, IGF-1R and Ki-67 proteins in cutaneous melanoma

WU Gang<sup>1\*</sup>, LUO Chengxun<sup>2</sup>, WANG Nan<sup>1</sup>, YANG Lu<sup>1</sup>, CHEN Yihua<sup>3</sup>, ZENG Dongmei<sup>3</sup>

(1. Pathology Center, Sichuan University Medical Laboratory Center, Chengdu, Sichuan, China, 611731; 2. Department of Pharmacy, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610051; 3. Department of Pathology, Western Theater Command General Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610083)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the expression and clinical significance of KLF6, IGF-1R, and Ki-67 proteins in cutaneous melanoma. **Methods** The observation group consisted of 108 melanoma patients whose clinical data was received by Sichuan Dajia Medical Laboratory Center from March 2021 to June 2023. The control group, on the other hand, included 98 patients with pigmented nevi during the same period. The expressions of KLF6, IGF-1R, and Ki-67 was detected in these patients to analyze the relationship between KLF6, IGF-1R, Ki-67, and the clinical characteristics of melanoma. Additionally, the prognosis of melanoma patients was followed up and recorded, and relevant clinical data of patients with different prognoses were compared. Risk factors for the prognosis of cutaneous melanoma were analyzed. **Results** The positive expression rate of KLF6 in the observation group was lower than that in the control group, while the positive expression rate of IGF-1R and Ki-67 in the observation group was higher than that in the control group. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive expression rates of KLF6 protein in patients with low differentiation, lymph node metastasis, TNM stage Ⅲ, and deep muscle infiltration were lower than those in patients with high differentiation, no lymph node metastasis, TNM stage 0-Ⅱ, and no deep muscle infiltration. Similarly, the positive rates of IGF-1R and Ki-67 proteins in patients with low differentiation, lymph node metastasis, TNM stage Ⅲ, and deep muscle infiltration were higher than those in patients with high differentiation, no

基金项目:四川省自然科学基金资助项目(2023NSFSC0510)

作者单位:1. 四川大家医学检验中心病理中心,四川,成都 611731

2. 四川省成都市第六人民医院药剂科,四川,成都 610051

3. 西部战区总医院病理科,四川,成都 610083

\*通信作者:吴刚, E-mail: wugang11453@163.com



lymph node metastasis, TNM stage 0-II, and no deep muscle infiltration. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive expression rate of KLF6 protein in lymph node metastasis and deep muscle infiltration in the poor prognosis group was significantly lower than that in the good prognosis group. In contrast, the positive expression rates of IGF-1R and Ki-67 in lymph node metastasis and deep muscle infiltration were significantly higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that lymph node metastasis, deep myometrial invasion, KLF6 negative, IGF-1R positive, and Ki-67 positive were independent risk factors affecting the poor prognosis of melanoma patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** KLF6 is expressed at low levels in melanoma, while IGF-1R and Ki-67 are highly expressed in melanoma. This can indicate the severity of melanoma in patients and be used to evaluate prognosis.

**[KEY WORDS]** KLF6; IGF-1R; Ki-67; Melanoma

近几年来,黑色素瘤的患病率呈阶梯式上升,发病年龄也逐渐偏向年轻化。黑色素瘤随着时间的推移其色素会加深,出现瘙痒和疼痛以及溃疡等,严重危害人体健康<sup>[1]</sup>。有文献表明,分子生物学指标与黑色素瘤的发展进程紧密相关,对于黑色素瘤病情进展及预后评估具有重要意义<sup>[2]</sup>。抑癌基因 KLF6 (Kruppel-like factor6, KLF6) 是核转录调控因子,其失活或异常表达在多种肿瘤的发生发展中起着关键作用<sup>[3]</sup>。胰岛素样生长因子1受体 (Insulin-like growth factor1, IGF-1R) 是一种具有促进生长作用的酪氨酸酶受体,在人的生长发育和合成代谢中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。Ki-67 是一种抗原,可反映肿瘤细胞的增殖情况。本文旨在探究 KLF6、IGF-1R、Ki-67 在皮肤黑色素瘤的表达和临床意义,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年3月至2023年6月期间四川大家医学检验中心接收的108例黑色素瘤患者为观察组。其中男性53例,女性55例;年龄:25~68岁,平均年龄( $51.10\pm 10.56$ )岁;分期:0期-II期46例,III期62例,淋巴结转移情况:转移58例,未转移50例。选取同期患98例色素痣患者作为对照组,其中男47例,女51例;年龄:21~70岁,平均年龄( $52.26\pm 10.91$ )岁。两组一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)临床资料完整;(2)经临床确诊为皮肤黑色素瘤<sup>[5]</sup>或色素痣<sup>[6]</sup>者;(3)均未接受过放疗和化疗;(4)所有患者及家属均知晓本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)患有严重肝肾功能及凝血功能异常者;(2)患有传染性疾病者;(3)妊娠期妇女。

### 1.2 方法

取术后组织进行石蜡包埋和切片处理,采用免疫组化方法检测 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白表达情况。具体步骤为:切取厚度为4 $\mu$ m的石蜡,将手术获取的组织进行包埋处理,经基础脱蜡、水化后,加0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>内源性过氧化氢酶20 min。经过抗原热修复后,滴加 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 抗体放入37℃中孵育12 min,封闭剂温育30 min,随后滴加二抗孵育10 min,用二氨基联苯胺显色,苏木素染色,随后进行常规脱水、封片处理。评分标准<sup>[7]</sup>:阳性细胞比例评分为0分:

无阳性细胞,1分:<25%,2分:26%~50%,3分:>50%,染色强度:0分:无色,1分:淡黄色,2分:棕黄色,3分:深棕色。最终以染色强度×阳性细胞百分比得分为总评分:0~4分表示阴性、5~9分表示阳性。

### 1.3 预后情况评估

所有皮肤黑色素瘤患者行化疗或放疗后,通过电话或者复查等方式随访1年,随访截止时间至2024年6月,根据随访资料中患者预后情况分为预后良好组(1年内无复发、转移、死亡)和预后不良组(1年内死亡、病情进展)<sup>[8]</sup>。

### 1.4 观察指标

①比较两组 KLF6、IGF-1R、Ki-67 蛋白的阳性表达情况。②比较不同年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、TNM分期及有无深肌层浸润皮肤黑色素瘤患者间 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白阳性表达情况。③统计所有皮肤黑色素瘤患者随访结束预后情况,并比较不同预后患者 TNM分期、肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移情况、有无深肌层浸润及 KLF6、IGF-1R、Ki-67 蛋白阳性表达情况。④使用 Logistic 回归分析回归分析影响皮肤黑色素瘤预后的危险因素。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件处理数据,计量资料使用( $\bar{x}\pm s$ )表示,使用  $t$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;使用 Logistic 回归分析回归分析皮肤黑色素瘤预后的危险因素。均以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白表达情况比较

观察组 KLF6 阳性表达率低于对照组,IGF-1R、Ki-67 阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同临床特征皮肤黑色素瘤患者 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白表达比较

低分化、出现淋巴结转移、TNM分期III期及有深肌浸润患者 KLF6 蛋白阳性表达率均低于高分化、无淋巴结转移、TNM分期0~II期及无深肌浸润患者;低分化、出现淋巴结转移、TNM分期III期及有深肌浸润患者 IGF-1R 及 Ki-67 蛋白阳性率均高于高分化、无淋巴结转移、TNM分期0~II期及无深肌浸润患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 两组 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白表达情况比较 [n(%)]

组别	n	KLF6		IGF-1R		Ki-67	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
观察组	108	41(37.96)	67(62.04)	78(72.22)	30(27.78)	60(55.55)	48(44.45)
对照组	98	52(53.06)	46(46.94)	58(59.18)	40(40.82)	40(40.82)	58(59.18)
χ <sup>2</sup> 值		4.729		3.893		4.468	
P 值		0.030		0.048		0.035	

表2 不同临床特征皮肤黑色素瘤患者 KLF6、IGF-1R 及 Ki-67 蛋白表达比较 [n(%)]

临床特征	n	KLF6		χ <sup>2</sup> 值	P 值	IGF-1R		χ <sup>2</sup> 值	P 值	Ki-67		χ <sup>2</sup> 值	P 值
		阳性 (n=41)	阴性 (n=67)			阳性 (n=78)	阴性 (n=30)			阳性 (n=60)	阴性 (n=48)		
年龄(岁)				0.424	0.515			3.215	0.073			0.819	0.365
<50	51	21(41.18)	30(58.82)			41(80.39)	10(19.61)			26(50.98)	25(49.02)		
≥50	57	20(35.08)	37(64.91)			37(64.91)	20(35.09)			34(59.65)	23(40.35)		
性别				0.002	0.962			0.958	0.328			0.313	0.576
男性	53	20(37.73)	33(62.27)			36(67.92)	17(32.08)			28(52.83)	25(47.17)		
女性	55	21(38.18)	34(61.82)			42(76.36)	13(23.64)			32(58.18)	23(41.82)		
肿瘤部位				1.336	0.248			0.002	0.961			0.008	0.929
头颈	68	23(33.82)	45(66.18)			49(72.06)	19(27.94)			38(55.88)	30(44.12)		
四肢	40	18(45.00)	22(55.00)			29(72.50)	11(27.50)			22(55.00)	18(45.00)		
肿瘤大小				0.804	0.370			0.447	0.504			0.002	0.966
≤3 cm	52	22(42.31)	30(53.85)			36(69.23)	16(30.77)			29(55.77)	23(44.23)		
>3 cm	56	19(33.93)	37(66.07)			42(75.00)	14(25.00)			31(55.36)	25(44.64)		
分化程度				12.404	<0.001			7.278	0.007			6.323	0.013
高、中分化	53	29(54.71)	24(45.29)			32(60.38)	21(39.62)			23(43.40)	30(56.60)		
低分化	55	12(21.82)	43(78.18)			46(83.64)	9(16.36)			37(67.27)	18(32.73)		
淋巴结转移情况				5.728	0.017			12.213	<0.001			14.420	<0.001
是	58	16(27.58)	42(72.41)			50(86.21)	8(13.79)			42(72.41)	16(27.59)		
否	50	25(50.00)	25(50.00)			28(56.00)	22(44.00)			18(36.00)	32(64.00)		
TNM 分期				17.853	<0.001			19.724	<0.001			6.591	0.010
0~Ⅱ期	46	28(60.87)	18(39.13)			23(50.00)	23(50.00)			19(41.30)	27(58.70)		
Ⅲ期	62	13(20.97)	49(79.03)			55(88.71)	7(11.29)			41(66.13)	21(33.87)		
深肌层浸润				4.622	0.032			5.408	0.020			5.858	0.016
有	59	17(28.81)	42(71.19)			48(81.36)	11(18.64)			39(66.10)	20(33.90)		
无	49	24(48.98)	25(51.02)			30(61.22)	19(38.78)			21(42.86)	28(57.14)		

2.3 皮肤黑色素瘤不同预后患者相关临床资料比较

108 例患者中预后良好 73 例,预后不良 35 例。预后不良组出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润 KLF6 蛋白阳性表达率显著低于预后良好组,出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润 IGF-1R 及 Ki-67 阳性表达率显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 影响皮肤黑色素瘤预后的危险因素分析

经多元 Logistic 回归分析可知,出现淋巴结转移、有深肌层浸润、KLF6 阴性、IGF-1R 阳性、Ki-67 阳性均为影响黑色素瘤患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

3 讨论

本次研究结果中,观察组中 KLF6 阳性表达率低于对照组,IGF-1R、Ki-67 阳性表达率高于对照组,表明 KLF6 低表达、IGF-1R 和 Ki-67 高表达与黑色素瘤的发生可能有着密切联系。另一方面,针对不同临床特征患者分析发现:低分化、出现淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ期及有深肌浸润患者 KLF6 蛋白阳性表达率均低于高分化、无淋巴结转移、TNM 分期 0~Ⅱ期及无深肌浸润患者,低分化、出现淋巴结转移、TNM

表3 皮肤黑色素瘤不同预后患者相关临床资料比较 [n(%)]

因素		预后良好 (n=73)	预后不良 (n=35)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
TNM 分期	0~Ⅱ期	37(50.68)	9(25.71)	6.033	0.014
	Ⅲ期	36(49.32)	26(74.29)		
分化程度	高、中分化	42(57.53)	11(31.43)	6.451	0.011
	低分化	31(42.47)	24(68.57)		
肿瘤大小	≤3 cm	30(41.10)	22(62.86)	4.487	0.034
	>3 cm	43(58.90)	13(37.14)		
淋巴结转移	有	47(64.38)	11(31.43)	10.334	0.001
	无	26(35.62)	24(68.57)		
深肌层浸润	有	49(67.12)	10(28.57)	14.186	<0.001
	无	24(32.88)	25(71.43)		
KLF6	阳性	36(49.32)	5(14.29)	12.326	<0.001
	阴性	37(50.68)	30(85.71)		
IGF-1R	阳性	45(61.64)	33(94.29)	12.565	<0.001
	阴性	28(38.36)	2(5.71)		
Ki-67	阳性	48(65.75)	12(34.29)	9.488	0.002
	阴性	25(34.25)	23(65.71)		

分期Ⅲ期及有深肌浸润患者 IGF-1R 及 Ki-67 蛋白阳性率均高于高分化、无淋巴结转移、TNM 分期 0~Ⅱ期及无深肌浸润患者,提示 KLF6、IGF-1R 和 Ki-67 的异常表达可促进肿瘤浸

表4 影响黑色素瘤患者预后的多因素

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
淋巴结转移	0.252	0.113	5.003	1.287(1.032~1.605)	0.025
深肌层浸润	0.325	0.125	6.759	1.383(1.083~1.767)	0.009
KLF6 阴性	0.377	0.138	7.434	1.458(1.112~1.912)	0.006
IGF-1R 阳性	0.589	0.160	13.528	1.803(1.317~2.468)	<0.001
Ki-67 阳性	0.410	0.123	11.090	1.508(1.184~1.919)	0.001

润转移。分析原因为:当 KLF6 丢失杂合子后,体细胞发生突变,其基因失活阻碍了调节酸性酰胺酶基因的表达作用,导致正常生长的细胞发生紊乱,致使发生肿瘤<sup>[9]</sup>。Ki-67 在细胞增殖期的表达与细胞周期存在密切联系,当 Ki-67 过度表达时一般提示细胞过度增殖,极有可能与恶性肿瘤相关<sup>[10-11]</sup>。

目前,临床上针对皮肤黑色素瘤的主要治疗方式是手术,但绝大数黑色素瘤侵袭性较强,预后差<sup>[12-13]</sup>。整理本研究随访资料发现,108 例患者中预后不良率达 32.41%。预后不良组出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润 KLF6 蛋白阳性表达率显著低于预后良好组,出现淋巴结转移占比、有深肌层浸润 IGF-1R 及 Ki-67 阳性表达率显著高于预后良好组。究其原因为:KLF6 为酸性酰胺酶基因表达的转录调节因子,正常细胞的生长发育与其表达密切相关,故当其表达水平显著下降时,正常细胞生长发育受到影响,从而加大肿瘤细胞增殖风险。也有相关文献证实,IGF-1R 能够促进恶黑细胞的增殖和转移及侵袭,是黑色素瘤预后不良的标志,其高表达增加了患者远处转移和死亡的风险<sup>[14]</sup>。Ki-67 是存在恶性肿瘤细胞的非组织蛋白,在细胞增殖期表达,静止期不表达,可作为判定肿瘤预后的参考指标<sup>[15]</sup>。进一步多元 Logistic 回归分析显示,出现淋巴结转移、有深肌层浸润、KLF6 阴性、IGF-1R 阳性、Ki-67 阳性均为影响黑色素瘤患者预后不良的独立危险因素,证实了除临床病理特征外,KLF6、IGF-1R、Ki-67 也可作为评估黑色素瘤病情进展和预后的有效分子指标。

综上所述,KLF6、IGF-1R、Ki-67 在皮肤黑色素瘤中的表达水平与患者的病理特征及预后均有紧密的联系,三指标可作为诊断和评估病情及预后的重要指标,对后续治疗方案的调整和制定有一定的参考价值。

## 参考文献

- [1] 国丽茹,王淑彬,桑梅香,等. MAGE-A1 和 MAGE-A3 在脑胶质瘤组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019,26(4):402-408.
- [2] 苏江维,余慧,杜坤,等. CCL2 和 ETS-1 在皮肤黑色素瘤组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021,29(11):1938-1942.
- [3] 胡怀远,汤衡. miR-302b 和 CDK2 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及临床意义[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022,21(4):313-318.
- [4] 蒋中秀,崔国元,张晓晔. P65 和 P16 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义[J]. 现代医学, 2021,49(2):157-163.
- [5] 王荣,贾爱华,刘新艳,等. IGF-1 及其相关性因素对 2 型糖尿病并发骨质疏松的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019,48(9):1163-1166.
- [6] 万梦弟,尤艳. MMP-2、MMP-9 在恶性黑色素瘤中的表达及预后意义[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020,19(2):116-119.
- [7] 苏江维,余慧,杜坤,等. CCL2 和 ETS-1 在皮肤黑色素瘤组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2021,29(11):1938-1942.
- [8] Michielin O, van Akkooi ACJ, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12):1884-1901.
- [9] 雷雅丽,朱峰. 皮肤恶性黑色素瘤组织中 MMP-9 和 Tiam1 和 Nm23-h1 和 Caveolin-1 的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019,26(11):1165-1168.
- [10] 慕文,卢涛,杨艳萍. 胰岛素样生长因子 1 受体、肿瘤转移相关蛋白 1 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2022,20(7):720-723.
- [11] 陈花花,吕大伦,虞佳其,等. 皮肤恶性黑色素瘤患者预后的影响因素分析[J]. 癌症进展, 2019,17(8):936-938.
- [12] Pavri SN, Clune J, Ariyan S, et al. Malignant Melanoma: Beyond the Basics[J]. Plast Reconstr Surg, 2016,138(2):330-340.
- [13] 张馨月,高西,许颢. MiR-767 和 CYLD 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达和意义[J]. 河北医药, 2020,42(6):828-831+836.
- [14] 庞慧,高玉敏,赵燕平,等. 2 型糖尿病患者胰岛素样生长因子 1 水平及相关影响因素[J]. 科学技术与工程, 2019,19(12):90-96.
- [15] 孟燕,蒋明东,张献全. 皮肤黑色素瘤免疫细胞浸润模式及其与预后的相关性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021,46(5):577-582.

(上接第 1852 页)

- ids; subspecies difference[J]. FEBS Lett, 1993, 320(1): 47-51.
- [8] Riaz A, Huang Y, Johansson S. G-protein-coupled lysophosphatidic acid receptors and their regulation of AKT signaling [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(2): 215.
- [9] Stoddard N C, Chun J. Promising pharmacological directions in the world of lysophosphatidic acid signaling [J]. Biomol Ther (Seoul), 2015, 23(1): 1.
- [10] Hecht, Jonathan H, et al. Ventricular zone gene-1 (vzg-1) encodes a lysophosphatidic acid receptor expressed in neurogenic. [J]. J Cell Biol, 1996.
- [11] Yung YC, Stoddard NC, Mirendil H, et al. Lysophosphatidic

- acid signaling in the nervous system [J]. Neuron, 2015, 85(4): 669-682.
- [12] Dasgupta S, Ray SK. Ceramide and sphingosine regulation of myelinogenesis: targeting serine palmitoyltransferase using microrna in multiple sclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5031.
- [13] 杜悦,张翔飞,曾明. 神经酰胺在炎症反应及相关疾病中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023,37(5):376-382.
- [14] 陆德生,牛艺卿,张仕华,等. 基于超高效液相色谱-质谱技术分析癫痫脑炎患者脂质代谢分布[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2022,36(5):541-546.



## ·论 著·

# 帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节置换术患者血清IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA的影响

刘志飞\* 王彦 郝晓锋 孙丽颖 郭全周

**【摘要】目的** 分析帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节置换术患者炎症因子、氧化应激因子的影响。**方法** 按随机数字法将2021年6月至2023年6月于邢台市中心医院行髋关节置换术的120例老年患者分入研究组( $n=60$ )与对照组( $n=60$ ),并分别于术前30 min输注瑞昔布钠、生理盐水。观察记录两组手术时间、术中失血量、术后苏醒时间、术后不良反应、术后镇痛效果及不同时间点血清白介素-1 $\beta$ (IL1 $\beta$ )、白介素-33(IL-33)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平变化。**结果** 两组手术时间、术中失血量、术后苏醒时间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。麻醉前,两组血清IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );与麻醉前比较,两组术后24 h血清IL1 $\beta$ 、IL-33、MDA水平均明显升高,且研究组高于对照组;两组SOD水平明显降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组术后6 h、12 h、24 h的VAS评分均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组不良反应总发生率(18.33%)低于对照组(36.67%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 帕瑞昔布钠超前镇痛用于老年髋关节置换术具有确切的效果,可改善患者术后炎症及应激反应状况,减少术后不良反应,同时可提高术后镇痛效果,值得临床推广。

**【关键词】** 髋关节置换术;帕瑞昔布钠;超前镇痛;神经炎症

## Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on serum IL1 $\beta$ , IL-33, SOD and MDA in elderly patients undergoing hip replacement surgery

LIU Zhifei\*, WANG Yan, HAO Xiaofeng, SUN Liying, GUO Quanzhou

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

**[ABSTRACT] Objective** To analyze the effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on inflammatory factors, oxidative stress factors in elderly patients undergoing hip replacement. **Methods** A total of 120 elderly patients undergoing hip replacement surgery from June 2021 to June 2023 were randomly divided into a study group ( $n=60$ ) and a control group ( $n=60$ ). The study group received an injection of rexib sodium, while the control group received normal saline 30 min before surgery. Various factors such as operation time, intraoperative blood loss, postoperative recovery time, postoperative adverse reactions, postoperative analgesia, and changes in serum levels of interleukin-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), interleukin-33 (IL-33), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) at different time points were observed and recorded in both groups. **Results** There were no significant differences in operation time, intraoperative blood loss, and postoperative recovery time between the two groups ( $P>0.05$ ). Before anesthesia, there were no significant differences in serum levels of IL1 $\beta$ , IL-33, SOD, and MDA between the two groups ( $P>0.05$ ). Compared to before anesthesia, the levels of serum IL1 $\beta$ , IL-33, and MDA in both groups were significantly increased 24 h after surgery, and the study group was higher than the control group. The SOD levels in both groups significantly decreased, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The VAS scores in the study group at 6 h, 12 h and 24 h were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the study group (18.33%) was lower than that in the control group (36.67%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Preanalgesia with parecoxib sodium in elderly patients undergoing hip replacement surgery has a clear impact. This pre-treatment not only improves postoperative inflammation and stress response, reducing adverse reactions during recovery, but also enhances postoperative pain relief. These benefits make it a treatment worthy of clinical promotion.

**[KEY WORDS]** Hip replacement; Parecoxib sodium; Preemptive analgesia; Neuroinflammation

基金项目:河北省医学科学重点研究项目(20220826)

作者单位:邢台市中心医院麻醉科,河北,邢台 054000

\*通信作者:刘志飞, E-mail: LiuZf6866@126.com

髋关节置换术是临床治疗骨折的常用手段,能有效矫正畸形、恢复关节功能。然而,手术过程中容易刺激机体释放大  
量炎性反应及致痛物质,这不仅导致术后易伴随剧烈疼痛,还  
显著增加术后心动过缓、嗜睡、谵妄等不良反应发生风险,严重  
影响患者治疗效果及预后恢复<sup>[1-2]</sup>。既往研究报道,髋关节置  
换术不良反应的发生与麻醉深度和麻醉药物等因素密切相关<sup>[3]</sup>。因此,如何从麻醉学和镇痛药物方面缓解老年置换术  
患者术后炎症及降低不良反应是临床面临的难点。超前镇  
痛可通过减少刺激性伤害传入中枢,减轻痛觉过敏和痛觉异  
常<sup>[4]</sup>。非甾体类抗炎药物帕瑞昔布钠用于超前镇痛不仅能减  
轻疼痛,同时可缓解膝骨关节炎人工膝关节置换术患者应激  
与炎症反应<sup>[5]</sup>。本研究拟探讨帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋  
关节置换术患者炎症因子、氧化应激因子的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按随机数字法将2021年6月至2023年6月于邢台市中  
心医院进行髋关节置换术治疗的120例老年患者分入研究组  
( $n=60$ ,术前30 min输注瑞昔布钠,)与对照组( $n=60$ ,术前30  
min输注生理盐水)。纳入标准:①均择期行髋关节置换术;  
②均已签署知情协议书;③美国麻醉医师协会(American So-  
ciety of Anesthesiologist, ASA)<sup>[6]</sup>分级 I ~ II 级;④年龄 60~80  
岁者。排除标准:①伴有重要脏器功能明显异常者;②合并凝  
血功能障碍性疾病、严重营养不良、严重感染性疾病、自身免  
疫性疾病及恶性肿瘤疾病者;③术前存在谵妄者;④近期接受  
大型手术治疗者;⑤既往存在麻醉药物过敏史、抗炎药过敏史  
者;⑥长期酗酒者;⑦简易智能状态评价量表(Mini-Mental  
State Examination, MMSE)<sup>[7]</sup>评分<23分;⑧长期镇静、镇痛类  
药物服用史者;⑨精神功能障碍者史;⑩临床数据料不完善  
者;⑪中途退出研究者。两组一般资料比较差异无统计学意  
义( $P>0.05$ ),见表1。本研究已获院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

麻醉诱导前30 min,研究组经静脉注射2 mL瑞昔布钠(生  
产厂家:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字H20183179),  
对照组注射2 mL生理盐水。麻醉诱导:咪达唑仑0.04~0.08  
mg/kg、依托咪酯0.02~0.03 mg/kg、丙泊酚1.5 mg/kg、舒芬太尼  
0.2~0.5  $\mu$ g/kg、顺式阿曲库铵0.15~0.3 mg/kg,起效后行经口插  
入气管导管,予以机械通气,维持呼气末二氧化碳分压在30~  
40 mmHg。维持麻醉:丙泊酚3~5 mg/(kg·h)、顺式阿曲库0.1~  
0.2 mg/(kg·h)、瑞芬太尼0.1~0.2  $\mu$ g/(kg·min)恒速输注,术中  
使脑电双频指数(BIS)维持在40~60。术毕采用静脉自控镇痛,

100  $\mu$ g 舒芬太尼+10 mg 地佐辛+0.25 mg 盐酸帕瑞司琼,加入  
生理盐水稀释至110 mL,2 mL/min速度泵注,锁定时间  
20 min。手术结束后送麻醉后监测治疗室,待患者意识、呼吸  
恢复,血压心率稳定后予以拔除气管插管送返病房。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血清指标

抽取两组麻醉前、术后25 h患者的外周血3 mL送检,室  
温下经1 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min后取上层  
血清,存放至-80℃低温冰箱。采用酶联免疫吸附法检测血  
清白介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素-33(Interleukin-  
33, IL-33)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、  
丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平变化。试剂盒均来自  
美国ZEUS公司公司提供,步骤按照试剂说明书操作。

#### 1.3.2 镇痛效果

两组术后6 h、12 h、24 h采用视觉模拟评分(Visual Ana-  
logue Scale/Score, VAS)<sup>[8]</sup>评估疼痛程度,总分0~10分,得分  
越高疼痛越严重。

#### 1.3.3 不良反应

观察记录两组心动过缓、头晕头痛、恶心呕吐、嗜睡、  
谵妄等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计量资料以  
( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验,  
以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组手术时间、术中失血量、术后苏醒时间比较

两组手术时间、术中失血量、术后苏醒时间比较差异均  
无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 两组手术时间、术中失血量、术后苏醒时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	手术时间(min)	术中失血量(mL)	术后苏醒时间(min)
研究组	60	85.74 $\pm$ 3.28	298.69 $\pm$ 10.63	25.25 $\pm$ 5.62
对照组	60	86.55 $\pm$ 3.36	300.28 $\pm$ 11.47	27.18 $\pm$ 6.11
$t$ 值		-1.336	-0.788	-1.801
$P$ 值		0.184	0.433	0.074

### 2.2 两组不同时间点血清IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA水平比较

麻醉前,两组血清IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA水平比较差  
异无统计学意义( $P>0.05$ );与麻醉前比较,两组术后24 h血  
清IL1 $\beta$ 、IL-33、MDA水平均明显升高,且研究组高于对照  
组;两组SOD水平明显降低,且研究组低于对照组,差异有  
统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表1 两组基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	年龄(岁)	性别		术前体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	ASA 分级	
			男	女		I 级	II 级
研究组	60	70.65 $\pm$ 1.25	36(60.00)	24(40.00)	23.52 $\pm$ 1.55	35(58.33)	25(41.67)
对照组	60	70.74 $\pm$ 1.36	38(63.33)	22(36.67)	23.47 $\pm$ 1.47	37(61.67)	23(38.33)
$t/\chi^2$ 值		-0.377		0.141	0.181		0.139
$P$ 值		0.707		0.707	0.856		0.709

表3 两组不同时间点血清IL1 $\beta$ 、IL-33、SOD、MDA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	IL1 $\beta$ (pg/mL)	IL-33(ng/L)	SOD(Um/L)	MDA(nmol/mL)
研究组	麻醉前	51.52 $\pm$ 3.62	422.52 $\pm$ 80.62	84.54 $\pm$ 22.66	10.11 $\pm$ 2.14
	术后24 h	80.44 $\pm$ 5.16	520.63 $\pm$ 90.63	60.11 $\pm$ 10.15	16.65 $\pm$ 3.36
	<i>t</i> 值	-35.507	-6.265	7.621	-12.717
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	麻醉前	51.47 $\pm$ 3.60	426.63 $\pm$ 79.88	84.01 $\pm$ 22.17	10.05 $\pm$ 2.10
	术后24 h	101.25 $\pm$ 7.47 <sup>a</sup>	588.96 $\pm$ 95.49 <sup>a</sup>	51.25 $\pm$ 8.41 <sup>a</sup>	25.41 $\pm$ 5.11 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值	-46.501	-10.100	10.702	-20.134
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:<sup>a</sup>与研究组术后24 h比较,*P*<0.05。

### 2.3 两组术后镇痛效果比较

研究组术后6 h、12 h、24 h VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

表4 两组术后镇痛效果比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	术后6 h	术后12 h	术后24 h
研究组	60	2.11 $\pm$ 0.28	3.10 $\pm$ 0.41	2.28 $\pm$ 0.30
对照组	60	2.45 $\pm$ 0.33	3.69 $\pm$ 0.48	2.63 $\pm$ 0.35
<i>t</i> 值		-6.085	-7.240	-5.881
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 两组不良反应发生率比较

研究组不良反应总发生率(18.33%)低于对照组(36.67%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

表5 两组不良反应发生率比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	心动过缓	头晕头痛	恶心呕吐	嗜睡	谵妄	总发生率
研究组	60	1	2	2	1	5	11(18.33)
对照组	60	2	4	5	2	9	22(36.67)
$\chi^2$ 值							5.057
<i>P</i> 值							0.025

## 3 讨论

髋关节置换术是一类大型外科手术,术后常伴有炎症反应强烈、谵妄风险高等特点,与麻醉相关因素有关。帕瑞昔布钠作为选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)受体拮抗药,不仅具有抗炎、解热、镇痛等作用,还有不良反应少、伤害性刺激强度低、外周和中枢过敏化受抑制等优势<sup>[9-10]</sup>。既往武若杰等<sup>[11]</sup>研究报道,帕瑞昔布钠可有效改善腹腔镜下直肠癌根治术患者的炎症微环境。本研究主要分析帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节置换术患者炎症因子、氧化应激及谵妄的影响。

IL1 $\beta$ 作为促炎因子,在手术创伤后大量释放,通过激活炎症细胞促进炎症反应;IL-33作为IL-1超家族成员,可参与调节机体炎症反应过程,在炎症反应中持续升高;SOD、MDA是氧化应激指标,前者可反映机体抗氧化能力,后者是氧化代谢产物,MDA水平与氧化代谢产物释放有关。本研究发现,与麻醉前比较,研究组术后24 h血清IL1 $\beta$ 、IL-33、MDA升高幅度均低于对照组,血清SOD水平降低幅度低于对照组,说明帕瑞昔布钠超前镇痛可有效减少患者术后炎症

及氧化应激反应。既往研究报道,老年脑胶质瘤患者全麻切除术中,帕瑞昔布钠超前镇痛可显著降低术后血清IL-1 $\beta$ 水平,且可通过抑制炎症因子表达,降低对认知功能的损伤<sup>[12]</sup>。髋关节置换术作为一种创伤性手术,术中因出血、操作以及手术切口等因素易诱导组织损伤,释放大炎症介质与致痛物质,激活小胶质细胞并改变血脑屏障通透性,诱发中枢神经炎症,导致血清IL1 $\beta$ 、IL-33水平异常;同时,神经炎症的持续存在还可促使活性氧过量生成,打破氧化/抗氧化平衡,引起致血清SOD、MDA水平异常<sup>[13]</sup>。帕瑞昔布钠作为选择性抑制COX-2酶,可通过抑制前列腺素合成减少炎症反应,进而降低氧化应激。

本研究发现,研究组术后6 h、12 h、24 h VAS评分均低于对照组,说明帕瑞昔布钠超前镇痛可有效缓解患者术后疼痛。帕瑞昔布钠超前镇痛通过调控伤害性刺激强度、抑制外周和中枢敏化发挥镇痛效果,从而降低术后疼痛<sup>[14]</sup>。本研究发现,研究组患者术后不良反应发生率低于对照组。分析原因,帕瑞昔布钠作为伐地昔布的酰胺前体化合物,可通过抑制外周和中枢COX-2活性降低炎症介质释放,降低中枢神经炎症反应对神经元损伤,减少术后不良反应<sup>[15]</sup>。

综上所述,帕瑞昔布钠超前镇痛用于老年髋关节置换术具有确切的效果,可改善患者术后炎症及应激反应状况,减少术后不良反应,同时可提高术后镇痛效果,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 王立平,张颖,张立.超声引导下腰方肌阻滞对髋关节置换术患者术后镇痛、炎症及应激反应的影响[J].转化医学杂志, 2024, 13(3):447-450.
- [2] 徐同生,孙卫楠,陈晓东,等.艾司氯胺酮无阿片全身麻醉对老年全髋关节置换术患者神经源性炎症因子、脑氧代谢、麻醉及苏醒质量的影响[J].转化医学杂志, 2023, 12(6): 350-356.
- [3] 王亚群,邱新建,彭杰成,等.老年髋关节置换术中实施丙泊酚闭环靶控输注麻醉的效果及对患者术后谵妄风险的影响[J].临床和实验医学杂志, 2024, 23(10):1118-1120.
- [4] 任莹莹,郭晓辉,杨毛香.右美托咪定复合帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节骨折术后患者疼痛程度及炎症因子的影响[J].保健医学研究与实践, 2022, 19(5):66-69.
- [5] 张玉波.帕瑞昔布钠超前镇痛对人工膝关节置换膝关节炎的效果[J].西北药学杂志, 2023, 38(5):103-107.

(下转第1863页)



## 维迪西妥单抗在膀胱肿瘤综合治疗中的临床疗效分析

缪永杰 张天宇 解坤鹏 赵乙霖 陈仁富\*

**[摘要]** **目的** 探讨维迪西妥单抗在膀胱肿瘤综合治疗中的疗效。**方法** 回顾性对2023年1月至2024年6月在徐州医科大学附属医院进行治疗的139例膀胱肿瘤患者的临床资料进行分析,经纳排标准剔除17例,最终纳入122例,根据不同治疗方案将其分为参照组( $n=63$ )及试验组( $n=59$ )。参照组接受手术+吉西他滨联合顺铂治疗,试验组接受手术+维迪西妥单抗治疗。对两组间临床疗效、血清趋化因子配体5(CXCL5)、细胞角蛋白-19(CK-19)、细胞角蛋白19片段21-1(CYFRA21-1)、肿瘤异常蛋白(TAP)水平、生活质量及安全性进行对比。**结果** 试验组的客观缓解率及疾病控制率分别为47.46%、88.14%,均高于参照组的28.57%、65.08%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );相比于参照组,试验组治疗后的血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平均降低,且癌症生活质量测定共性量表(FACT-G)、膀胱癌特异性量表(BSS)及膀胱癌治疗功能评价系统(FACT-BL)总分均升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );试验组与参照组的毒副反应发生率相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 在膀胱肿瘤综合治疗中应用维迪西妥单抗具有较好的客观缓解率及疾病控制率,能有效降低血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1及TAP水平,且在本研究条件下显示良好的安全性。

**[关键词]** 膀胱肿瘤;维迪西妥单抗;趋化因子配体5;细胞角蛋白-19;细胞角蛋白19抗原21-1;肿瘤异常蛋白

### Analysis of the clinical efficacy of vediximab in the comprehensive treatment of bladder tumors

MIAO Yongjie, ZHANG Tianyu, XIE Kunpeng, ZHAO Yilin, CHEN Renfu\*

(Department of Urology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China, 221006)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy of vidiximab in the comprehensive treatment of bladder cancer. **Methods** The clinical data of 139 patients with bladder cancer who were treated at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2023 to June 2024 were retrospectively analyzed. 17 cases were excluded based on the inclusion and exclusion criteria, leaving a total of 122 cases for analysis. These cases were then divided into two groups: the reference group ( $n=63$ ) and the experimental group ( $n=59$ ). The reference group received surgery + gemcitabine combined with cisplatin, while the experimental group received surgery+vidiximab. The study compared the clinical efficacy, serum levels of C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5), cytokeratin-19 (CK-19), cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), and tumor abnormal protein (TAP), quality of life and safety between the two groups. **Results** The experimental group had an objective remission rate of 47.46% and a disease control rate of 88.14%, both higher than in the reference group's rates of 28.57% and 65.08%, respectively. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of serum CXCL5, CK-19, CYFRA21-1, and TAP decreased in the experimental group compared to the reference group. Additionally, total scores of FACT-G, BSS, and FACT-BL increased, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of toxic and side effects between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The use of vidiximab in the comprehensive treatment of bladder cancer has shown a positive objective response rate and disease control rate. It effectively lowers serum levels of CXCL5, CK-19, CYFRA21-1, and TAP, and demonstrates good safety in the conditions of this study.

**[KEY WORDS]** Bladder neoplasms; Vidisituzumab; C-X-C motif chemokine ligand 5; Cytokeratin-19; Cytokeratin 19 antigen 21-1; Tumor abnormal protein

基金项目:江苏省“双创博士”项目(JSSCBS20230227)

作者单位:徐州医科大学附属医院泌尿外科,江苏,徐州 221006

\*通信作者:陈仁富, E-mail:Renfu\_chen@aliyun.com

膀胱肿瘤是全球范围内第10大常见的恶性肿瘤,男性发病率远高于女性,是男性第6大常见的恶性肿瘤及第9大癌症相关死亡原因<sup>[1]</sup>。尽管手术、化疗等常规治疗手段在膀胱肿瘤的治疗中取得了一定的疗效,但复发率高、耐药性强等问题依然存在,亟需探索更为有效的治疗策略<sup>[2]</sup>。维迪西妥单抗是我国自主研发的一种新型的抗肿瘤药物,可通过靶向肿瘤细胞表面的特定抗原,抑制肿瘤细胞的增殖和转移,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。趋化因子配体5(C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5)、细胞角蛋白-19(cytokeratin 19, CK-19)、细胞角蛋白19片段21-1(cytokeratin 19 fragment antigen21-1, CYFRA21-1)、肿瘤异常蛋白(tumor abnormal protein, TAP)水平在膀胱肿瘤的血清中异常表达,提示其可作为反映膀胱肿瘤治疗效果的生物标志物。本研究探讨维迪西妥单抗在膀胱肿瘤综合治疗中的疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

对2023年1月至2024年6月在徐州医科大学附属医院进行治疗的139例膀胱肿瘤患者的临床资料进行分析,经纳排标准剔除17例,最终纳入122例,根据不同治疗方案将其分为参照组( $n=63$ )及试验组( $n=59$ )。

纳入标准:①符合膀胱癌诊断标准<sup>[4]</sup>,术后经病理学检查确诊为原发性膀胱癌;②符合手术指征<sup>[5]</sup>,行手术治疗;③预期生存期在3个月以上;④病理分期<sup>[6]</sup>为 $T_a$ 、 $T_1$ ;年龄18~80岁;⑤首次发病;⑥所有患者均签署知情同意书。排除标准:①既往接受过化疗或其他抗肿瘤治疗;②临床资料不齐;③合并严重重要器官功能障碍;④合并其他恶性肿瘤或严重感染性疾病;⑤妊娠期或哺乳期女性;⑥转移性膀胱癌;⑦对本研究所用药物过敏。参照组年龄平均( $56.82 \pm 12.66$ )岁;男、女性别44及19例;病理分期 $T_a$ 、 $T_1$ 分别为37及26例;吸烟史34例。试验组年龄平均( $58.15 \pm 13.92$ )岁;男、女性别39及20例;病理分期 $T_a$ 、 $T_1$ 分别为35及24例;吸烟史37例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),存在可比性。本研究已通过徐州医科大学附属医院伦理委员会审核(编号:XYFY2023-KL156-01)

### 1.2 治疗方法<sup>[7]</sup>

所有患者均行经尿道膀胱肿瘤切除术(transurethral resection of bladder tumor, TURBT)治疗。参照组术后给予吉西他滨联合顺铂治疗。具体方案为第1、8 d采用注射用盐酸吉西他滨(国药准字H20113285,齐鲁制药有限公司)1 000 mg/ $m^2$ 静脉滴注,第2 d采用注射用顺铂(国药准字H37021358,齐鲁制药有限公司)70 mg/ $m^2$ 静脉滴注,1个周期为3周,共连续治疗3个周期。试验组在术后给予注射用维迪西妥单抗(国药准字S20210017,荣昌生物制药股份有限公司)120 mg静脉输注,每两周为1个周期,共治疗3个周期。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效评价

参照实体瘤疗效评价标准1.1<sup>[8]</sup>在治疗3个周期进行疗效

评价。治疗后出现新发病灶或靶病灶的最长直径总和较基线增加 $\geq 20\%$ 且绝对值增加 $\geq 5$  mm为疾病进展(progressive disease, PD);完全缓解(complete response, CR)为所有靶病灶及非靶病灶消失,且无新发病灶;部分缓解(partial response, PR)为靶病灶的最长直径总和较基线减少 $\geq 30\%$ ;疾病稳定(stable disease, SD)为靶病灶的最长直径总和较基线减少未达PR标准,且增加未达PD标准。客观缓解率为CR+PR例数百分比;疾病控制率为CR+PR+SD例数百分比。

#### 1.3.2 肿瘤相关血清因子水平

在治疗前及治疗3个周期后抽取所有患者空腹静脉血液约5 mL,在3 200 r/min条件下离心10 min(离心半径10 cm),收集上层清液,CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平均通过酶联免疫吸附法测得,试剂盒均购自上海钰博生物科技有限公司。

#### 1.3.4 生活质量

分别于治疗前及治疗3个周期后通过膀胱癌治疗功能评价系统(functional assessment of cancer therapy-bladder cancer, FACT-BL)评分<sup>[9]</sup>进行评估,此量表由癌症生命质量测定共性量表(function assessment of cancer therapy-bladder cancer-general, FACT-G)及膀胱癌特异性量表(bladder cancer specific scale, BSS)构成,FACT-G包括功能情况、生理等内容,BSS包括性功能、外观等内容,FACT-BL总分156分,最终得分与患者生活质量正相关。

#### 1.3.5 安全性评价

参照不良事件通用术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)4.0<sup>[10]</sup>标准,判断治疗期间的毒副反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

通过SPSS 24.0软件分析数据,计量资料描述以( $\bar{x} \pm s$ )形式,组间比较采用 $t$ 检验;分类变量描述以 $n(\%)$ 形式,行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效对比

试验组的客观缓解率及疾病控制率高于参照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平对比

两组治疗前血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );相比于参照组,试验组治疗后的血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平均降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患者生活质量对比

两组治疗前FACT-G、BSS及FACT-BL评分对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );相比于参照组,试验组治疗后的FACT-G、BSS及FACT-BL评分均升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组患者的毒副反应发生率对比

试验组与参照组的毒副反应发生率相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表1 两组患者临床疗效对比 [n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
试验组	59	5(8.47)	23(38.98)	24(40.68)	7(11.86)	28(47.46)	52(88.14)
参照组	63	1(1.59)	17(26.98)	23(36.51)	22(34.92)	18(28.57)	41(65.08)
$\chi^2$ 值						4.627	8.938
P值						0.032	0.003

表2 两组患者血清CXCL5、CK-19、CYFRA21-1、TAP水平对比 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CXCL5(ng/mL)		CK-19(ng/mL)		CYFRA21-1( $\mu$ g/L)		TAP( $\mu$ m <sup>2</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	59	5.36±0.78	3.61±0.53 <sup>a</sup>	14.68±3.24	8.76±1.97 <sup>a</sup>	26.13±3.52	15.80±3.98 <sup>a</sup>	132.25±21.06	109.52±18.91 <sup>a</sup>
参照组	63	5.43±0.65	3.89±0.59 <sup>a</sup>	15.09±3.79	10.05±2.24 <sup>a</sup>	25.75±3.16	17.64±3.31 <sup>a</sup>	130.87±22.58	117.20±20.36 <sup>a</sup>
t值		0.540	2.751	0.640	3.369	0.628	2.783	0.349	2.155
P值		0.590	0.007	0.523	0.001	0.531	0.006	0.728	0.033

注:为与同组治疗前对比,<sup>a</sup>P<0.05。

表3 两组患者生活质量对比 [( $\bar{x}\pm s$ ),分]

组别	n	FACT-G		BSS		FACT-BL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	59	49.32±8.21	67.81±10.12 <sup>a</sup>	17.26±4.09	29.60±6.32 <sup>a</sup>	66.58±15.23	97.41±19.52 <sup>a</sup>
参照组	63	51.05±8.97	63.22±11.69 <sup>a</sup>	18.44±4.35	26.34±5.10 <sup>a</sup>	69.49±16.25	89.56±17.31 <sup>a</sup>
t值		1.109	2.312	1.541	3.145	1.019	2.353
P值		0.270	0.023	0.126	0.002	0.310	0.020

注:为与同组治疗前对比,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组患者的毒副反应发生率对比 [n(%)]

组别	n	白细胞减少	血红蛋白减少	中性粒细胞减少	恶性呕吐	脱发	乏力
试验组	59	16(27.12)	23(28.98)	14(23.73)	15(25.42)	9(15.25)	9(15.25)
参照组	63	19(30.16)	21(33.33)	17(26.98)	13(20.63)	8(12.70)	11(17.64)
$\chi^2$ 值		0.138	0.422	0.170	0.395	0.166	0.108
P值		0.710	0.516	0.680	0.530	0.684	0.742

### 3 讨论

抗体偶联药物是一类创新性高效靶向药物,其结构由单克隆抗体与细胞毒性小分子通过连接器精准偶联,具备高度的靶向特异性,已在临床实践中展现出较好的治疗前景<sup>[11]</sup>。人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)可介导细胞生长及存活,是肿瘤治疗的重要靶点,相关研究<sup>[12]</sup>指出,HER-2表达水平与膀胱肿瘤患者预后密切相关,针对HER2靶点的抗体偶联药物在膀胱癌的靶向治疗发展潜力巨大。维迪西妥单抗是国内首个获批的抗体偶联药物,同时具有小分子药物杀伤性及抗体靶向性的特征。Zhu等<sup>[13]</sup>研究指出,相比于首个获批用于治疗低表达HER-2乳腺癌的德曲妥珠单抗,维迪西妥单抗对HER-2靶点具有更高的分子亲和力。阮中天等<sup>[14]</sup>纳入33例膀胱癌患者,22例接受维迪西妥单抗+免疫治疗,病理完全缓解率为52.38%,高于12例接受吉西他滨/顺铂+免疫治疗的病理完全缓解率16.67%。本研究结果表明维迪西妥单抗在膀胱肿瘤治疗中具有较好的临床疗效。维迪西妥单抗可通过抗体组分抑制人表皮生长因子受体-2激活的下游信号传导,协同细胞毒性药物,双重干预癌细胞的转录、生长、增殖及分裂过

程,实现抗肿瘤效应;此外,其利用抗原及抗体的特异性识别,精准内化递送细胞毒性有效载荷至肿瘤细胞,实现靶向性杀伤肿瘤细胞<sup>[15]</sup>。

CXCL5是CXC趋化因子家族的一员,参与肿瘤的进展及恶化。有研究<sup>[16]</sup>发现,CXCL5在膀胱肿瘤患者中高表达,与患者的预后密切相关。CK-19是上皮性肿瘤的标志物,其水平与多种肿瘤的分化程度、侵袭性及转移潜能相关;CYFRA21-1是CK-19的降解产物,属于细胞角蛋白片段。李绪鲲等<sup>[17]</sup>研究发现,CK-19及CYFRA21-1在膀胱肿瘤中表达均明显上调,均可抑制膀胱癌微环境中免疫细胞,促进膀胱肿瘤的恶化。TAP由肿瘤细胞异常代谢产生,当肿瘤细胞释放的TAP到达一定含量时,可在机体血液中检测,在膀胱肿瘤的临床监测中具有一定价值。上述指标均在膀胱肿瘤的发生发展中发挥重要作用,或可作为监测膀胱肿瘤治疗效果的潜在生物标志物。本研究结果提示维迪西妥单抗可有效调节膀胱肿瘤患者的血清肿瘤标志物水平。考虑原因为维迪西妥单抗可通过靶向肿瘤细胞表面的特定抗原,从而减少肿瘤细胞的释放及代谢产物的生成。本研究结果提示维迪西妥单抗治疗能有效改善膀胱肿瘤患者的生活质量。其原因可能在于,维迪西妥单抗通过有效控制肿瘤进展,



从而减轻肿瘤相关症状对患者生理和心理的负面影响, 进而提高患者生活质量。在安全性方面, 本研究显示试验组与对照组的毒副反应发生率相当, 提示采用维迪西妥单抗治疗膀胱肿瘤并不会增加药物毒副反应的发生率, 安全性可控。

综上, 在综合治疗中应用维迪西妥单抗具有较好的客观缓解率及疾病控制率, 能有效降低血清 CXCL5、CK-19、CYFRA21-1 及 TAP 水平, 改善患者生活质量, 且安全性良好。

## 参考文献

- [1] Wang W, Zhang M, Huang Z, et al. Knockdown of CXCL5 inhibits the invasion, metastasis and stemness of bladder cancer lung metastatic cells by downregulating CD44[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1):e103-e112.
- [2] Wigner P, Bijak M, Saluk-Bijak J. Clinical Potential of Fruit in Bladder Cancer Prevention and Treatment[J]. *Nutrients*, 2022, 14(6):1132.
- [3] 尹晓玉, 路明, 于泽芳, 等. 新型抗体偶联药物——维迪西妥单抗[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(11):1315-1320.
- [4] 符伟军. 膀胱癌患者诊疗指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014:14-17.
- [5] Kubota Y, Nakaigawa N, Committee for Establishment of the Clinical Practice Guideline for the Management of Bladder Cancer and the Japanese Urological Association. Essential content of evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer: The Japanese Urological Association 2015 update[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(8):640-645.
- [6] Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(4):560-569.
- [7] 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组. 中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(3):209-218.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2):228-247.
- [9] Degboe A, Ivanescu C, Rohay JM, et al. Validity and performance of the Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder (FACT - B1) among advanced urothelial cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(11):4189-4198.
- [10] CTCAEv4.0, Common Terminology Criteria for Adverse Events[EB/OL]. [2011/09/01] [http://www.calg.org/Public/meetings/presentations/2009/summer\\_group/cra\\_cont\\_ed/06a\\_CTCAE-Setser\\_062009](http://www.calg.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009).
- [11] 杨婧, 严冬, 高芸菲, 等. 维迪西妥单抗治疗晚期实体肿瘤的有效性和安全性研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(7):773-775+779.
- [12] 周海鹏, 林天海, 张孟尼, 等. HER2 在膀胱尿路上皮癌中的表达情况及临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(9):769-776.
- [13] Zhu Y, Zhu X, Wei X, et al. HER2-targeted therapies in gastric cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021 [2023-11-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894300/>.
- [14] 阮中天, 林云知, 柯志滨, 等. 维迪西妥单抗对比 GC 方案联合免疫治疗在膀胱癌保膀胱治疗中的疗效和安全性分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2024, 39(11):1000-1007.
- [15] 金洋冰, 蔡劭, 计骏, 等. 抗体偶联药物维迪西妥单抗对 HER-2 不同表达水平胃癌细胞抑制效应的体外研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(1):1-7.
- [16] Sun X, Chen Q, Zhang L, et al. Exploration of prognostic biomarkers and therapeutic targets in the microenvironment of bladder cancer based on CXC chemokines[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5):6262-6287.
- [17] 李绪鲲, 刘星, 唐义权. 膀胱癌患者血清 CK-19、CYFRA21-1 的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(22):17-21.
- [6] Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System[J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(5):904-919.
- [7] 王金伙, 郭建荣, 高新跃. 麻醉前应用帕瑞昔布钠对高龄膝关节置换术患者术后谵妄的预防作用及其机制[J]. *山东医药*, 2023, 63(2):64-67.
- [8] 孙志红. 氟比洛芬酯联合低分子肝素钠治疗对老年膝关节置换患者 VAS 评分及氧化应激反应的影响[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(13):1693-1697.
- [9] 刘恒花, 杨锦锦, 邱迪, 等. 术中持续泵注瑞马唑仑对老年患者髋部骨折手术后谵妄的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2024, 40(10):1063-1067.
- [10] 吴瑞阳, 韩灵龙, 栗付民. 帕瑞昔布钠对胸腔镜下肺癌手术患者镇痛效果、血清炎症因子及氧化应激反应的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7):1246-1249+1254.
- [11] 武若杰, 刘睿, 张一粟, 等. 帕瑞昔布钠改善腹腔镜下直肠癌根治术患者的炎症微环境并促进患者恢复: 基于下调 CXCL8-CXCR1/2 表达[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(2):363-369.
- [12] 张操魁. 帕瑞昔布钠对老年脑胶质瘤患者全麻切除术后认知功能的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2020, (9):1379-1381.
- [13] 孙新宇, 杨帆, 孙聪, 等. 艾司氯胺酮联合氟比洛芬酯超前镇痛对老年膝关节置换术患者术后认知功能、疼痛介质和氧化应激的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(21):4176-4178.
- [14] 周余发, 刘正元, 邱珺. 不同时间点帕瑞昔布钠超前镇痛对肩关节镜肩袖修复术后镇痛及麻醉药量的影响[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(7):123-126.
- [15] 高新跃, 王金伙, 郭建荣. 帕瑞昔布钠降低老年膝关节置换术患者术后谵妄机制探讨[J]. *实用医院临床杂志*, 2023, 20(5):59-62.

(上接第 1859 页)

## 慢性肾衰竭患者维持性血透期间 CALLY 指数与透析感染的关系

张晴<sup>1</sup> 李路玲<sup>1\*</sup> 赵艳<sup>1</sup> 黄建<sup>1</sup> 崔博宁<sup>1</sup> 张钰<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨慢性肾衰竭(CRF)患者维持性血透(MHD)期间 C 反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(CALLY)指数与透析感染的关系。**方法** 选择2022年1月至2024年6月于首都医科大学附属北京朝阳医院行MHD治疗的132例CRF患者作为研究对象,所有患者均行病原菌培养,根据有无发生透析感染分别分入未感染组( $n=94$ )与感染组( $n=38$ )。比较两组患者一般资料及CALLY指数。绘制受试者工作特性曲线(ROC)评价CALLY指数对透析感染的评估价值,采用多因素Logistic回归分析探讨透析感染的影响因素。**结果** 感染组患者CALLY指数低于未感染组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CALLY指数评估MHD患者透析感染的AUC为0.922,特异度和灵敏度分别为0.862、0.868。感染组患者气管插管、合并高血压、合并糖尿病、合并低蛋白血症人数占比均高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素分析显示:气管插管,合并糖尿病,CALLY指数 $<2.98$ 是MHD患者透析感染的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** CRF患者MHD期间CALLY指数下降与其发生透析感染有关,CALLY指数有望成为评估CRF患者透析感染风险的生物标志物。

**[关键词]** 慢性肾衰竭;维持性血液透析;透析感染;C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞指数

### Relationship between CALLY index and dialysis infection in patients with chronic renal failure during maintenance hemodialysis

ZHANG Qing<sup>1</sup>, LI Luling<sup>1\*</sup>, ZHAO Yan<sup>1</sup>, HUANGN Jian<sup>1</sup>, CUI Boning<sup>1</sup>, ZHANG Yu<sup>2</sup>

(1. Department of Hemodialysis, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100020; 2. School of Economics and Management, University of Science and Technology Beijing, Beijing, China, 100083)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between C-reactive protein-albumin-lymphocyte (CALLY) index and dialysis infection in patients with chronic renal failure (CRF) during maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** A total of 132 cases with CRF who underwent MHD treatment at our hospital from January 2022 to June 2024 were selected as the research subjects. All cases underwent pathogen culture and were divided into a non-infection group ( $n=94$ ) and an infection group ( $n=38$ ) based on the presence or absence of dialysis infection. The general data and CALLY index of the two groups were compared. The value of the CALLY index for dialysis infection was evaluated using ROC analysis. The influencing factors of dialysis infection were explored through multivariate logistic regression analysis. **Results** The CALLY index was lower in the infection group than in the non-infection group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The AUC of the CALLY index for evaluating dialysis infection in MHD cases was 0.922, with a specificity of 0.862 and sensitivity of 0.868. The proportions of patients with tracheal intubation, hypertension, diabetes, and hypoproteinemia in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis indicated that endotracheal intubation, diabetes mellitus, and a CALLY index  $<2.98$  were influencing factors of dialysis infection in MHD patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The decrease in the CALLY index during MHD in CRF patients is associated with the occurrence of dialysis infections. The CALLY index is expected to serve as a biomarker for evaluating the risk of dialysis infections in CRF patients.

**[KEY WORDS]** CRF; MHD; Infection on dialysis; C-reactive protein-albumin-lymphocyte index

基金项目:北京市社会科学基金项目(22GLC068)

作者单位:1.首都医科大学附属北京朝阳医院血液透析室,北京100020

2.北京科技大学经济管理学院,北京100083

\*通信作者:李路玲, E-mail: lulingli8411@163.com

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是一种逐渐进展的肾脏功能障碍,最终会导致肾功能丧失,即终末期肾病<sup>[1]</sup>。随着我国人口老龄化进程加速及慢性疾病患病率上升,CRF患者群体规模持续扩大。此类患者中多数需依赖维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)维持生命,但其生活质量和生存率仍面临严峻挑战<sup>[2]</sup>。透析相关感染是MHD常见并发症,不仅会增加患者住院风险及医疗支出,更会干扰透析充分性,加速肾功能恶化进程,甚至诱发脓毒症及多器官功能障碍<sup>[3]</sup>。C反应蛋白、白蛋白和淋巴细胞是临床上常用的血液指标,分别反映炎症反应、营养状态和免疫功能。为了更全面地评估机体的炎症和营养状况,综合上述三个参数的C反应蛋白-白蛋白-淋巴细胞(c-reactive protein-albumin-lymphocyte Index, CALLY)指数被提出,临床上常用于评估疾病的预后。研究表明,CALLY指数对多种慢性疾病的预后具有预测价值<sup>[4]</sup>。鉴于本研究主要探讨CALLY指数与MHD患者透析感染之间的关系,评估其在透析感染中的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年1月至2024年6月于首都医科大学附属北京朝阳医院行MHD治疗的132例CRF患者作为研究对象,均行病原菌培养及鉴定<sup>[5]</sup>,检出病原菌为阴性的患者分入未感染组( $n=94$ ),阳性分入感染组( $n=38$ )。纳入标准:①符合肾脏疾病预后质量倡议<sup>[6]</sup>的有关CRF标准,患者的肾小球滤过率 $<15\text{ mL/min/1.73 m}^2$ ,且持续时间超过3个月;②有明确的肾功能衰竭病因;③年龄 $>18$ 岁;④MHD治疗时间超过6个月;⑤所有纳入患者均签署知情同意书,同意参与本研究,本院医学伦理委员会已审核本研究。排除标准:①急性肾损伤;②活动性恶性肿瘤;③自身免疫性疾病;④严重的肝功能不全;⑤入院前6个月接受免疫抑制治疗;⑥研究期间接受营养支持治疗或特殊蛋白质饮食;⑦怀孕及妊娠期妇女;⑧临床数据不齐全。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集132例患者的临床资料,包括:年龄、体质指数(body mass index, BMI)、性别、透析龄、原发疾病、是否气管插管、合并疾病[高血压、糖尿病、低蛋白血症(成年人的血清白蛋白浓度 $<35\text{ g/L}$ 即可提示低蛋白血症<sup>[7]</sup>)、吸烟史。

1.2.2 指标检测及比值计算

入院次日清晨,采集所有患者的晨起空腹静脉血2 mL,采用全自动血液细胞分析仪(仪器:Sysmex XE-2100)检测C反应蛋白、白蛋白、淋巴细胞水平。计算CALLY指数,CALLY指数计算公式为:白蛋白( $\text{g/dL}$ ) $\times$ 淋巴细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )/C反应蛋白( $\text{mg/L}$ )。

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 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特性曲线(ROC)评价CALLY指数对MHD患者发生透析感染的评估价值,采用多因素Logistic逐步回归分析MHD患者

发生透析感染的影响因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未感染组与感染组患者CALLY指数比较

感染组患者CALLY指数低于未感染组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 未感染组与感染组患者CALLY指数比较

组别	$n$	CALLY指数
未感染组	94	$5.18\pm 0.93$
感染组	38	$1.49\pm 0.22$
$t$ 值		24.136
$P$ 值		$<0.001$

2.2 CALLY指数对MHD患者透析感染的评估价值

CALLY指数评估MHD患者透析感染的AUC(95%CI)为0.922(0.872~0.967),特异度和灵敏度分别为0.862、0.868。见图1。

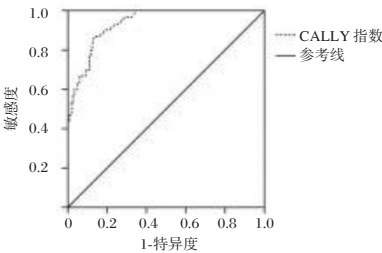


图1 CALLY指数评估透析感染的ROC曲线

2.3 MHD患者透析感染的单因素分析

感染组患者气管插管、合并高血压、合并糖尿病、合并低蛋白血症人数占比均高于未感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 MHD患者透析感染的单因素分析

指标	未感染组 ( $n=94$ )	感染组 ( $n=38$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	$58.48\pm 8.20$	$58.96\pm 8.33$	0.303	0.762
BMI( $\text{kg/m}^2$ )	$20.49\pm 2.14$	$20.13\pm 2.11$	0.879	0.381
性别男	65(69.15)	28(73.68)	0.267	0.605
女	29(30.85)	10(26.32)		
透析龄(月)	$25.34\pm 5.06$	$26.79\pm 5.63$	1.443	0.152
原发疾病糖尿病肾病	45(47.87)	18(47.37)		
原发性肾小球肾炎	22(23.40)	11(28.95)	0.729	0.866
高血压肾损害	17(18.09)	5(13.16)		
其他	10(10.64)	4(10.53)		
气管插管是	8(8.51)	12(31.58)	11.201	0.001
否	86(91.49)	26(68.42)		
合并高血压是	20(21.28)	26(68.42)	26.491	$<0.001$
否	74(78.72)	12(31.58)		
合并糖尿病是	28(29.79)	21(55.26)	7.524	0.006
否	66(70.21)	17(44.74)		
合并低蛋白血症是	26(27.66)	18(47.37)	4.730	0.030
否	68(72.34)	20(52.63)		
吸烟史有	31(32.98)	15(39.47)	0.503	0.478
无	63(67.02)	23(60.53)		



## 2.4 MHD患者透析感染的多因素 Logistic 回归分析

以 MHD 患者是否发生透析感染作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义的指标以及 CALLY 指数作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:气管插管( $OR=2.563$ ,  $95\%CI:1.260\sim 5.210$ ),合并糖尿病( $OR=2.230$ ,  $95\%CI:1.256\sim 3.960$ ),CALLY 指数 $<2.98$ ( $OR=3.418$ ,  $95\%CI:1.811\sim 6.450$ )是 MHD 患者透析感染的影响因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 MHD 患者透析感染的多因素 logistic 回归分析

变量	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P 值
气管插管	否=0;是=1	0.9410.362	6.757	2.563	(1.260~5.210)	0.009
合并糖尿病	否=0;是=1	0.8020.293	7.492	2.230	(1.256~3.960)	0.006
CALLY 指数	$\geq 2.98=0$ ; $<2.98=1$	1.2290.324	14.388	3.418	(1.811~6.450)	$<0.001$

## 3 讨论

CRF 是指由各种原因引起的慢性进行性肾实质损害,其特点是肾脏功能逐渐减退。CRF 的早期症状较为隐匿,但随着病情发展,患者可能出现高血压、贫血和骨质疏松等多系统并发症。MHD 是目前治疗 CRF 常用的方式,但在治疗过程中患者面临着较高的感染风险。因此,寻找有效生物学指标评估 MHD 患者的透析感染风险对解决临床问题有重要意义。

研究证实,炎性反应和氧化应激状态在 CRF 的发病和进展中起着重要作用<sup>[8]</sup>。这些反应不仅影响患者的营养状态,还可能导致免疫功能的紊乱,增加感染的风险。而透析感染,无论是血管通路感染、透析液污染还是透析器相关感染,都会在体内引起急性炎症反应。C 反应蛋白是由肝脏合成的一种急性期蛋白,其水平在感染、炎症和创伤等情况下显著升高<sup>[9]</sup>。谭雪莉<sup>[10]</sup>通过分析 CRF 患者的血液学指标发现,CRF 合并细菌感染者的 C 反应蛋白水平显著高于未感染的 CRF 患者。白蛋白作为血液中主要的蛋白质,其水平的下降反映了患者的营养不良和炎症状态<sup>[11]</sup>。淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分,其数量和功能的变化直接影响机体的免疫反应<sup>[12]</sup>。基于上述指标的临床意义,将 C 反应蛋白、白蛋白及淋巴细胞计数整合为复合指标 CALLY 指数(白蛋白 $\times$ 淋巴细胞/C 反应蛋白),通过整合炎症强度、营养状态及免疫应答能力的交互作用,可能可以更精准地预测感染风险。

本研究发现,感染组患者 CALLY 指数低于未感染组患者,CALLY 指数 $<2.98$ 是 MHD 患者透析感染的影响因素。究其原因,CRF 患者普遍存在免疫功能紊乱,其核心机制与尿毒症毒素蓄积及透析治疗的双重影响密切相关。一方面,尿毒症毒素可直接抑制淋巴细胞增殖分化,导致其数量与活性下降<sup>[13]</sup>;另一方面,透析过程中血液与人工膜的接触可激活补体系统,诱发淋巴细胞异常活化及耗竭,进一步削弱抗感染免疫应答。淋巴细胞的持续减少使机体难以有效识别和清除病原体,显著增加感染易感性。此外,CRF 患者的营养状态通常较差,尤其是在 MHD 期间。慢性肾功能不全会

导致蛋白质代谢异常,白蛋白的合成减少和分解增加。透析过程中,一些必需的营养物质可能通过透析膜丢失,进一步加剧营养不良。在感染状态下,机体的代谢需求增加,大量白蛋白被消耗用于炎症反应和支持免疫细胞的活动。众所周知,C 反应蛋白水平会在感染、炎症和其他应激状态下迅速上升<sup>[14]</sup>。由于 CRF 患者基础炎症负荷已经较高,感染会进一步加剧这一过程,使得 CRP 水平更高。高 CRP 水平不仅反映了炎症的严重程度,还可能通过多种机制直接或间接损害肾脏功能,加重 CRF 患者的病情。进一步通过 ROC 曲线分析发现,CALLY 指数评估透析感染的 AUC 为 0.922,特异度和灵敏度分别为 0.862、0.868,评估价值较好。多因素分析显示,气管插管、合并糖尿病也是 MHD 患者透析感染的影响因素,与既往研究结果相似<sup>[15]</sup>。

综上所述,CRF 患者 MHD 期间 CALLY 指数下降与其发生透析感染有关,CALLY 指数有望成为评估 CRF 患者透析感染风险的生物标志物。

## 参考文献

- [1] Pan Y, Zhou T, Dong X, et al. Urotensin II can Induce Skeletal Muscle Atrophy Associated with Upregulating Ubiquitin-Proteasome System and Inhibiting the Differentiation of Satellite Cells in CRF Mice[J]. Calcif Tissue Int, 2023, 112(5): 603-612.
- [2] 许婉婷,朱小静,张爱红,等. 杂合型血液净化治疗对慢性肾衰竭患者肾功能、FGF-23 及炎症因子的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2090-2093.
- [3] 陈庆云,马亚琼,苏裕. 维持性血液透析患者血清 SAA、YKL-40、HBP 与透析导管相关性感染及预后的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 868-871.
- [4] 张晶晶,赵文栋,赵远,等. CALLY 指数对缺血性脑卒中后抑郁的预测价值[J]. 天津医药, 2024, 52(12): 1300-1304.
- [5] 王永霞,刘东伟,潘少康,等. 慢性肾衰竭患者维持性血液透析期间血清 PCT、IL-6 和免疫球蛋白水平与透析感染的关系[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(10): 1440-1443+1495.
- [6] 王凯,蔡均均. 《2021 KDIGO 临床实践指南:慢性肾脏病患者的血压管理》解读[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(7): 637-642.
- [7] 侯维,蒋朱明,杨剑,等. 慢性肝病患者肠外肠内营养支持与膳食干预专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(7): 1236-1245.
- [8] Zhang YY, Jin PP, Guo DZ, et al. Modified Zhenwu Tang delays chronic renal failure progression by modulating oxidative stress and hypoxic responses in renal proximal tubular epithelial cells[J]. Heliyon, 2024, 10(10): e31265.
- [9] 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(2): 79-84.
- [10] 谭雪莉. PCT、CRP 检测诊断慢性肾衰竭合并细菌感染的价值[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023, 33(2): 43-45.
- [11] 李中士,兰超,张文华,等. Alb、PCT 及 NT-proBNP 检测与重症肺炎致 ARDS 患者病情的相关性及其预后评估效能[J]. 西南医科大学学报, 2023, 46(6): 509-512+523.

(下转第 1870 页)

## ·论 著·

# 基于多模态MR影像组学模型术前预测子宫内膜癌广泛淋巴血管浸润

郭艳娜\* 朱益麟 张晓琦 邢仪通

**【摘要】目的** 本研究旨在基于多模态MRI影像组学与机器学习方法,构建用于术前预测I期子宫内膜癌患者广泛淋巴血管浸润状态的模型。**方法** 本研究纳入2022年6月至2024年6月间于郑州大学第二附属医院接受MRI检查且确诊为I期子宫内膜癌的患者。所有患者通过MR影像获取多模态数据,使用PyRadiomics库提取影像组学特征,并与临床基线数据构建预测模型比较。通过Spearman相关系数、LASSO和基于XGBoost模型的SHAP值重要性排序进行特征选择与降维。模型通过五折交叉验证、验证集进行训练与验证,并评估效能。**结果** 临床特征分析显示,肿瘤最大直径、矢状位短径及深肌层浸润与广泛淋巴血管浸润显著相关。经LASSO与SHAP分析筛选出18个关键特征,基于此构建的XGBoost影像组学模型及临床-影像组学联合模型在训练集的AUC分别为0.98和0.99,外部验证集AUC分别为0.85和0.87,表明模型具有良好的预测性能与稳定性。SHAP分析进一步提示,低灰度游程强调和瘤周灰度方差等影像组学特征具有重要预测价值。**结论** 基于多模态MRI影像组学的机器学习模型在预测I期子宫内膜癌广泛淋巴血管浸润方面具有一定潜力,但仍有待多中心队列及分子标志物进一步验证和优化。

**【关键词】** 子宫内膜癌;影像组学;磁共振成像;淋巴脉管浸润

## Multimodal MR Imaging model predicted extensive lymphatic vascular infiltration of endometrial carcinoma before surgery

GUO Yanna\*, ZHU Yilin, ZHANG Xiaoqi, XING Yitong

(Department of Medical Imaging, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**【ABSTRACT】 Objective** This study aimed to develop a model based on multimodal MRI radiomics and machine learning for preoperative prediction of extensive lymphovascular space invasion (LVSI) in patients with stage I endometrial carcinoma. **Methods** This study enrolled patients diagnosed with stage I endometrial carcinoma who underwent MRI at the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University between June 2022 and June 2024. Multimodal data were acquired through MRI, and radiomic features were extracted using the PyRadiomics library. A predictive model was constructed and compared with clinical baseline data. Feature selection and dimensionality reduction were performed using Spearman correlation, LASSO, and SHAP value importance ranking based on XGBoost. The model was trained and validated through five-fold cross-validation and a validation set, and its performance was assessed. **Results** Clinical feature analysis revealed that maximum tumor diameter, sagittal short diameter, and deep myometrial invasion were significantly associated with extensive LVSI. Eighteen key features were selected through LASSO and SHAP analysis. The XGBoost radiomics model and the clinical - radiomics combined model constructed based on these features achieved AUCs of 0.98 and 0.99 in the training set, and 0.85 and 0.87 in the external validation set, respectively, indicating favorable predictive performance and stability. SHAP analysis further highlighted the important predictive value of radiomic features such as Low Gray Level Run Emphasis and peritumoral Gray-Level Variance. **Conclusion** The machine learning model based on multimodal MRI radiomics shows potential for predicting extensive LVSI in stage I endometrial carcinoma; however, further validation and optimization through multi-center cohorts and molecular markers are warranted.

**【KEY WORDS】** Endometrial cancer; Radiomics; Magnetic resonance imaging; Lymphovascular space invasion

基金项目:河南省卫生健康委员会基金项目(LHGJ20220488)

作者单位:郑州大学第二附属医院医学影像科,河南,郑州450000

\*通信作者:郭艳娜, E-mail:15637178618@163.com

子宫内膜癌(Endometrial Cancer, EC)是全球第二大最常见的女性肿瘤,且发病率持续上升,每年约有40万例新发子宫内膜癌病例<sup>[1]</sup>。侵袭性组织学类型、肿瘤大小、浸润深度、年龄、淋巴血管浸润是EC患者治疗和预后的重要因素<sup>[2]</sup>。淋巴血管浸润(Lymphovascular Space Invasion, LV-SI)在约35%的子宫内膜癌患者中可被检出,与主动脉旁淋巴结转移有强相关性,是淋巴结转移和子宫内膜癌不良预后的独立预测因子<sup>[3]</sup>。FIGO 2023分期系统将其作为分类的关键因素,首次区分局灶和大量LVSI,大量LVSI即一张HE片上 $\geq 5$ 个淋巴管血管腔隙被侵犯<sup>[4]</sup>。在FIGO2023分期系统中,大量LVSI的I期子宫内膜癌患者被提高至IIb期。一般认为,广泛LVSI相较局灶LVSI涉及更深层次的肿瘤浸润,是肿瘤复发的危险因素,需要更积极的治疗策略和手术方案<sup>[2]</sup>。LVSI只有在术后才能获得准确结论<sup>[5]</sup>,传统影像学方法难以准确识别广泛LVSI<sup>[6]</sup>,而基于MRI的多模态组学为术前广泛LVSI的预测提供了新的可能性。本研究旨在通过构建基于多模态MRI影像组学的机器学习模型,对FIGO分期系统中I期子宫内膜癌患者中的广泛LVSI状态进行早期预测,建立符合FIGO 2023分期需求的大量LVSI预测工具,辅助临床在术前做出更科学和个性化的治疗决策。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例收集

本研究纳入2022年6月至2024年6月期间在郑州大学第二附属医院接受盆腔MRI检查且确诊为子宫内膜癌的患者。所有患者均满足以下纳入标准:①手术前两周进行盆腔MRI检查的患者;②在本院接受手术及术后病理检查诊断为子宫内膜癌;③按照FIGO 2009分期系统为I期<sup>[7]</sup>;排除标准为:①MRI成像质量差;②MRI上未见明确肿瘤的子宫内膜癌患者;③病理结果不完整;④合并其他恶性肿瘤;⑤术前接受放化疗。研究对象按照7:3的比例随机分为训练集(174例,大量LVSI患者31例)和验证集(68例,大量LVSI患者14例)。为评估模型的泛化性能,另收集了59例符合相同纳入与排除标准的郑州大学第三附属医院病例作为外部验证集,其中大量LVSI阳性12例,阴性47例。基于文献<sup>[8-9]</sup>从患者临床基线数据中选择部分术前特征评估大量LVSI,包括:MRI肿瘤直径、矢状位短径、浸润深度、年龄、术前评估侵袭性组织学分型。

### 1.2 MR扫描

采用西门子3.0T MR设备(Magnetom Skyra 3.0T)及16通道体相控阵线圈。行盆腔MR常规平扫及增强扫描,其中矢状位T2WI重复时间(repetition time, TR)4000 ms,回波时间(echo time, TE)95 ms;轴位DWI TR 7 500 ms, TE 81 ms, b值=0、800 s/mm<sup>2</sup>,自动重建ADC图;矢状位T1WI+CTR 700 ms, TE 12 ms。利用动力注射器,以0.2 mL/kg的剂量以2 mL/s的速率静脉注射钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)造影剂,后以20 mL/s的速率冲洗2 mL盐水。

### 1.3 图像分割与提取

所有MRI均由两位经验丰富的影像科副主任医师使用3D Slicer(版本5.0.3)软件进行手动分割ROI并3D融合。分割所用序列包括轴位T2WI、T1WI+C第二阶段,分割肿瘤瘤体,并在T1WI+C序列扩增2 mm再减去原瘤体获得瘤周区域。分割工作确保每位患者的ROI涵盖瘤周和肿瘤的关键特征。

影像组学特征提取采用Python(版本3.11)中的PyRadiomics库。提取的特征涵盖形态学特征、纹理特征以及统计学特征。每个3D VOI提取约1 200余个特征,每名患者共约3 600个特征。所有特征提取过程符合影像生物标志物标准化倡议(IBSI)要求。

### 1.4 模型构建

对提取数据标准化,通过Spearman相关系数( $|\text{rl}| \leq 0.95$ )和LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)方法、基于shap值的XGBoost特征重要性排序进一步进行特征降维。最终,选择LVSI相关性最强的特征,并基于这些特征构建XGBoost机器学习模型。由于模型的样本均衡性差,使用SMOTE算法(imbalanced-learn v0.10.1)处理训练集样本失衡,过采样后阳性样本增至143例,与阴性样本平衡,验证集严格保持原始分布。为优化模型的预测效果,采用五折交叉验证法进行模型验证,外部验证集进一步验证。为进一步提升模型效能,将筛选计算出的影像组学评分与有统计学意义的临床基线特征共同纳入多变量Logistic回归分析,构建最终的临床-影像组学联合模型。

### 1.5 统计学分析

数据使用Anaconda(版本2024.06)进行统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,计量资料以中位数表示。影像组学特征降维采用LASSO方法。构建的Logistic、XGBoost机器学习模型使用受试者工作特征曲线(ROC)、shap分析、常用统计分析性能指标评估其效能和临床应用价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征及基线模型构建

临床基线数据见表1,MRI深肌层浸润、肿瘤最大直径 $\geq 20$  mm、矢状位短径 $\geq 24$  mm、术前病理评估侵袭性组织学分型均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),而年龄无统计学差异( $P > 0.05$ )。基于上述临床基线数据构建Logistic机器学习模型,其模型的临床基线数据评分为 $-5.54 + 1.46 \times \text{MRI矢状位短径} \geq 24 \text{ mm} + 0.92 \times \text{MRI肿瘤最大直径} \geq 20 \text{ mm} + 1.65 \times \text{深肌层浸润} + 0.01 \times \text{年龄} + 2.92 \times \text{侵袭性组织学分型}$ ,预测概率为 $1/(1 + e^{-\text{基线数据评分}})$ ,模型效能见表2。

### 2.2 影像组学特征选择

基于图像共提取3 517个影像组学特征,经LASSO降维和Spearman相关系数筛选后,剩余39个特征,为确保模型的稳定性,减少过拟合风险,进行基于shap值的XGBoost特征重要性排序,保留前18个特征,该18个特征训练集、验证集的相关性热图显示特征间无强相关性,组学流程见图1。



表1 子宫内腺癌脉管浸润基线数据特征

特征	训练集 (n=174)			验证集 (n=68)		
	LVSI-(n=143)	LVSI+(n=31)	P 值	LVSI-(n=54)	LVSI+(n=14)	P 值
年龄	60.2±10.0	59.8±9.1	0.841	60.3±10.1	58.5±8.5	0.521
MRI 深肌层浸润	58	25	<0.001	22	11	0.015
肿瘤直径 ≥20 mm	102	24	0.512	38	13	0.082
矢状短径 ≥24 mm	88	24	0.095	32	13	0.018
侵袭性组织学分型	39	18	<0.001	12	10	<0.001

表2 基于临床基线数据的Logistics 模型评估子宫内腺癌大量LVSI的效能表

数据集	准确度	敏感度	特异度	PPV	NPV	AUC
训练集	88.81%	87.48%	90.14%	89.93%	87.76%	0.90(0.85,0.96)
验证集	73.94%	70.37%	77.78%	76.00%	72.41%	0.76(0.58,0.94)



图1 基于MRI影像组学评估子宫内腺癌大量LVSI的组学流程图

### 2.3 构建组学模型的诊断效能并验证

为进一步评估模型在样本不平衡条件下的稳定性,采用10次重复5折交叉验证,XGBoost模型在交叉验证中表现出

良好的稳健性,平均AUC为0.92(标准差=0.03)。验证集Delong检验表明其与临床模型有统计学差异。联合模型在验证集和外部验证集上的AUC均显著优于纯临床基线模型( $P<0.05$ ),与XGBoost组学模型相比性能亦有提升但无统计学差异( $P>0.05$ )。见表3、图2。

### 2.4 诊断模型的shap分析

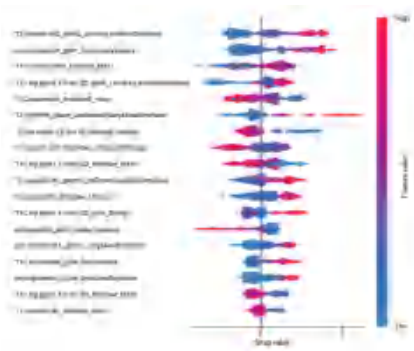
对XGBoost组学模型进行shap分析,shap值强度图(图2)每个点坐标均表示shap特征值,渐变色越深,表示该特征总体为高特征值在模型中的影响大,深色总体偏右侧表示该特征值倾向于增加模型的阳性预测概率,偏左侧则相反。

## 3 讨论

本研究通过瘤体-瘤周影像组学分析预测子宫内腺癌中广泛LVSI状态,采用FIGO 2023标准校准,使模型更契合妇科肿瘤的即时诊疗场景,将广泛LVSI识别准确率提升至81%,满足NCCN指南敏感度要求。这一性能提升部分归功于更丰富的肿瘤微环境信息,界定清晰的窄瘤周区域特征能更特异性地反映与LVSI相关的微环境改变,并有助于降低与瘤体特征的多重共线性,从而优化模型预测效能<sup>[10]</sup>。

表3 基于MRI影像组学及联合模型评估子宫内腺癌大量LVSI的效能表

模型	数据集	AUC (95% CI)	准确度 (%)	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
XGBoost	训练集	0.98(0.96~1.00)	94.06	90.70	97.13	97.01	91.32
	验证集	0.90(0.83~0.97)	81.47	74.07	88.89	86.96	77.42
	外部验证	0.85(0.74~0.96)	80.41	75.00	82.98	61.31	90.91
联合	训练集	0.99(0.98~1.00)	95.82	93.11	97.26	95.61	95.90
	验证集	0.93(0.86~0.98)	85.29	77.78	88.89	80.04	87.21
	外部验证	0.87(0.78~0.96)	83.05	75.00	85.11	64.01	91.73



注:①纵轴为特征重要性排序(自上而下递减);②点位置表示对预测的影响方向(右侧:增加阳性概率;左侧:降低概率);③颜色表示特征值高低(深:高值,浅:低值)。

图2 基于MRI影像组学XGBoost模型评估子宫内腺癌大量LVSIshap值强度图

LVSI的形成是一个复杂的病理生理过程。当肿瘤细胞穿透基底膜后,常伴间质淋巴管和小血管的侵袭<sup>[11]</sup>,肿瘤细胞形成均聚物,或与白细胞和血小板结合形成杂聚物,从而导致癌栓形成。本研究中,大肿瘤直径、矢状位短径、深肌层浸润均提示更高的组织浸润性,更可能广泛LVSI。另外,矢状位短径与侵袭性组织学类型相关,而该类型组织浸润性高<sup>[9]</sup>。

与临床模型相比,组学模型效能更高。Liu等开发了一种多模态MRI的影像组学和临床参数组合模型,用于预测EC中的LVSI<sup>[12]</sup>。另一项最近的研究借助组学、计算机视觉和分级分期获得了更好的效能,但模型构建、集成复杂,且使用了部分术后信息<sup>[13]</sup>。本研究中XGBoost模型通过贝叶斯超参数调节优化了训练过程,降低了过拟合的风险,提升了对未知数据的预测能力,使其较逻辑回归稳定性和效能的优势更明显。另外,SHAP分析为模型提供了优秀的可解释

性,其中,pm.wavelet.LLH\_glrIm\_GrayLevelVariance 为阴性表征强特征,代表低值显著降低 LVSI 阳性概率,这可能反映当瘤周微环境无淋巴管/血管浸润时纹理异质性降低,无肿瘤细胞扩散引发的组织水肿或脉管结构破坏。T2.wavelet.HHL\_glrIm\_LowGrayLevelRunEmphasis 亦为阴性表征强特征,低值显著降低 LVSI 阳性概率,表明 T2WI 上缺乏广泛分布的低信号区域时,对应密集癌栓或纤维化减少。T1C.log.sigma.1.0.mm.3D\_glrIm\_LowGrayLevelRunEmphasis 与上述特征表征类似,表示增强上缺乏微坏死时,对应密集癌栓可能减少。T1C.wavelet.HHH\_firstorder\_Mean 虽然有些噪点,但总体表现均衡,高值代表血供丰富侵袭活跃,低值则相反。这四个效能最强的特征表明瘤周微环境异质性、微坏死分布、血供或许是广泛 LVSI 的核心组学标志,这与肿瘤缺氧-血管生成恶性循环和缺氧肿瘤微环境相关论述吻合<sup>[14]</sup>。

本研究进一步构建的临床-影像组学联合模型,其性能优于单一的临床或影像组学模型,尤其在独立外部验证中展现了良好的泛化能力。这表明影像组学特征与临床指标蕴含互补的预测信息。联合模型高阴性预测值(NPV>90%)使其在术前排除广泛 LVSI、避免过度手术方面具备临床转化潜力。

本研究仍存在若干局限性。首先,模型基于单中心开发,且训练集过采样处理可能引入偏差。其次,模型尚未整合术后病理分子数据及预后信息,这些因素的缺失可能限制模型在复杂临床场景中的综合判断价值。尽管我们通过独立外部验证集初步证明了模型的泛化性,但未来仍需更大样本、多中心的前瞻性研究,并融合分子分型等多维度信息,以最终验证模型的临床实用价值。

本研究通过多模态 MRI 影像组学及临床-组学模型实现了对传统 I 期子宫内膜癌广泛 LVSI 状态的初步预测探索,结果表明,该方法有望为临床和患者提供了一全面、无创的辅助诊断工具,并为个性化治疗决策提供参考信息。然而,模型的有效性与可靠性尚需要更大样本、多中心的外部验证加以验证,其长期效益亦有待进一步随访。

## 参考文献

- [1] Ferrari F, Giannini A. Approaches to prevention of gynecological malignancies. *BMC Womens Health*, 2024, 24:254.
- [2] Buda Alessandro, Fruscio Robert, Mauro Jessica, et al. The

impact of Substantial Lymphovascular space invasion on sentinel lymph nodes status and recurrence in Endometrial Cancer patients: SLYM-EC a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2024, 50: 108731.

- [3] Solmaz Ulas, Mat Emre, Dereli Murat Levent, et al. Lymphovascular space invasion and positive pelvic lymph nodes are independent risk factors for para-aortic nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 186: 63-7.
- [4] 宋艳,刘爱军. 子宫内膜癌 FIGO 2023 分期的更新及其临床病理意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(3):179-183.
- [5] Avesani G, Bonatti M, Venkatesan AM, Nougaret S, Sala E. RadioGraphics Update: 2023 FIGO Staging System for Endometrial Cancer. *Radiographics*, 2024, 44:e240084.
- [6] Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial Cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol*, 2019, 29:792-805.
- [7] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2):109.
- [8] Wang F, Pang R, Shi S, Zhang Y. Construction and validation of a clinical risk model based on machine learning for screening characteristic factors of lymphovascular space invasion in endometrial cancer. *Sci Rep*, 2024, 14(1):12624.
- [9] Lavaud P, Fedida B, Canlorbe G, et al. Preoperative MR imaging for ESMO-ESGO-ESTRO classification of endometrial cancer [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2018, 99(6): 387-396.
- [10] 林宝金,吴朝霞,王石,等. 瘤内及瘤周 MR 影像组学联合临床特征预测宫颈鳞癌淋巴管间隙浸润[J]. *中国医学物理学杂志*, 2024, 41(7):851-857.
- [11] Meydanli MM, Aslan K, Öz M, Muftuoglu KH, Yalcin I, Engin-Ustun Y. Is it possible to develop a prediction model for lymphovascular space invasion in endometrioid endometrial cancer? *Int. J. Gynecol. Pathol*, 2020, 39:213-220.
- [12] Liu D, Huang J, Zhang Y, et al. Multimodal MRI-based radiomics models for the preoperative prediction of lymphovascular space invasion of endometrial carcinoma. *BMC Med Imaging*, 2024, 20, 24(1):252.
- [13] Long L, Sun J, Jiang L, Hu Y, Li L, Tan Y, et al. MRI-based traditional radiomics and computer-vision nomogram for predicting lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Diagn Interv Imaging*, 2021, 102:455-462.
- [14] Kamilla Ja, Bigos, Conrado G, et al. Tumour response to hypoxia: understanding the hypoxic tumour microenvironment to improve treatment outcome in solid tumours[J]. *Front Oncol*, 2024, 14:1331355.

(上接第 1866 页)

- [12] 赵扬扬,陈欢欢,李娟. T 淋巴细胞亚群、EBV-DNA 检测在儿童传染性单核细胞增多症诊治中的价值[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(10): 98-101+110.
- [13] 罗静,王琰,张瑞,等. 慢性肾衰竭血液透析患者 IL-13、FGF23、SOST 水平变化与血管钙化的关系[J]. *西南医科大学学报*, 2024, 47(4): 325-329.

- [14] 王松青,杨华,黄仁强,等. 颅脑损伤相关创伤后应激障碍的影响因素分析[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2024, 18(1):21-26.
- [15] 李彬,胡晓舟,张燕. 慢性肾衰竭维持性血液透析患者医院感染的病原菌分布及影响因素[J]. *中国卫生工程学*, 2024, 23(4): 515-517.

## ·论 著·

## 运动康复通过 JNK 通路调控巨噬细胞极化改善儿童变应性鼻炎的作用研究

方丽<sup>1</sup> 林伟<sup>1</sup> 刘涛<sup>1</sup> 林琤<sup>2</sup> 张杰<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 研究运动康复对儿童变应性鼻炎(AR)的改善作用及对 Janus 激酶(JNK)介导巨噬细胞极化的影响。**方法** 选择取2022年6月至2024年3月期间收治的124例AR儿童,随机分为观察组( $n=62$ ,接受运动康复联合+常规治疗)以及对照组( $n=62$ ,接受常规治疗)。干预干预前及干预后3个月时,分别进行评估鼻部症状总分表(TNSS)、鼻部伴随症状总分表(TNNS)的评价,检测外周血M1型及M2型巨噬细胞比例、计算M1/M2型巨噬细胞比值,血清诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、精氨酸酶1(Arg-1)、白细胞介素-10(IL-10)的水平,及外周血JNK的mRNA表达水平。**结果** 干预后3个月时,观察组干预后的TNSS评分、TNNS评分较对照组显著降低,M2型巨噬细胞比例、血清Arg-1、及IL-10水平、及外周血JNK的mRNA表达水平均低于对照组,而M1型巨噬细胞比例、M1/M2型巨噬细胞比值、血清iNOS、TNF- $\alpha$ 水平均高于对照组,差异有统计学意义,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 运动康复可通过调控JNK通路介导的巨噬细胞极化,有效改善儿童AR症状。

**[关键词]** 变应性鼻炎; 运动康复; 巨噬细胞极化; Janus 激酶

## Study on the effect of exercise rehabilitation on improving allergic rhinitis in children via regulating macrophage polarization through the JNK pathway

FANG Li<sup>1</sup>, LIN Wei<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, LIN Cheng<sup>2</sup>, ZHANG Jie<sup>1\*</sup>

(1. Air Force Hospital of Western Theater Command, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Chinese People's Liberation Army Special Medical Center, Chongqing, China, 400038)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the improvement of exercise rehabilitation in children with allergic rhinitis (AR) and the effect of exercise rehabilitation on macrophage polarization mediated by Janus kinase (JNK). **Methods** 124 children with AR were enrolled and randomly divided into an observation group ( $n=62$ , receiving exercise rehabilitation combined with conventional treatment) and a control group ( $n=62$ , receiving only conventional treatment). Before the intervention and 3 months after the intervention, the nasal symptoms (TNSS, TNNS) were evaluated. Additionally, the proportion of M1/M2 macrophages in peripheral blood, the ratio of M1/M2, iNOS, TNF- $\alpha$ , Arg-1, and IL-10 in serum and the JNK mRNA expression level in peripheral blood were also detected. **Results** The TNSS, TNNS scores in the observation group after intervention were lower than those in the control group. The M2 macrophage proportion, serum Arg-1 and IL-10 levels, and JNK mRNA expression level in peripheral blood were lower in the observation group compared to the control group. Conversely, the proportion of M1 macrophages, the ratio of M1/M2 macrophages, iNOS and TNF- $\alpha$  levels in serum were higher in the observation group than in the control group. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Exercise rehabilitation can significantly improve the symptoms of AR children by regulating macrophage polarization mediated by the JNK pathway.

**[KEY WORDS]** Allergic rhinitis; Exercise rehabilitation; Macrophage polarization; Janus kinase

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是儿科常见的慢性变应性疾病,属于I型变态反应,表现为鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏。AR的病情反复、难以彻底治愈,极大地影响患儿的日常

生活和学习。巨噬细胞在免疫应答中发挥重要调控作用,在不同环境下可分化为经典激活的M1型和替代激活的M2型,这一过程被称为巨噬细胞极化。AR、哮喘等变应性疾病

基金项目:四川省自然科学基金项目(81761515)

作者单位:1. 西部战区空军医院,四川,成都610000

2. 中国人民解放军陆军特色医学中心,重庆400038

\*通信作者:张杰, E-mail: entzj@sina.cn



中,M2型巨噬细胞往往占优势地位,巨噬细胞M2极化能够促进肥大细胞活化、增加免疫球蛋白的产生并引起变态反应<sup>[1-2]</sup>。运动康复是儿童AR综合治疗方案的重要组成部分,对控制急性发作、改善鼻炎症状具有积极价值<sup>[3]</sup>,然而,尽管其在临床上取得了显著效果,但对相关的分子机制认识并不深入。相关的基础研究表明,运动锻炼通过Janus激酶(Janus kinase, JNK)改善巨噬细胞极化状态<sup>[4]</sup>。本研究JNK通路介导的巨噬细胞极化为切入点,对运动康复改善儿童AR中的作用及相关分子机制展开探索。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选择2022年6月至2024年3月期间收治的124例AR儿童,采用随机数字表分为观察组( $n=62$ ,接受运动康复联合常规治疗)以及对照组( $n=62$ ,接受常规治疗)。观察组儿童平均年龄为( $9.42\pm 1.52$ 岁),其中男童35例、女童27例,病程( $9.52\pm 1.14$ )月;对照组儿童平均年龄( $9.89\pm 1.47$ )岁,其中男童33例、女童29例,病程( $9.18\pm 1.09$ )月。研究经医院伦理委员会批准,并取得入组儿童监护人的知情同意。两组儿童一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①符合指南中AR的诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄4至16岁之间;③能够配合完成治疗;④临床资料完整。排除标准:①合并哮喘;②合并其他慢性心肺疾病或其他不适合参加运动康复的疾病;③不配合治疗或明确表示不愿意参加运动康复计划。

### 1.2 干预方法

两组儿童均进行常规治疗,包括使用抗组胺药物、鼻用激素以及回避变应原。观察组在常规治疗的基础上进行运动康复,方法如下:运动方式依据儿童的锻炼习惯以及耐受性,以慢跑、游泳等有氧运动为主,由专人进行组织、指导及监督,每周保证运动3天以上,每次运动时间3分钟以上,强度达到轻中度,即儿感觉轻微的出汗,不引起气急、胸闷及诱发鼻炎或哮喘急性发作为度。连续干预3个月后进行评估。

### 1.3 观察指标

干预前及干预后3个月时,分别进行指标的观察,具体如下:①采用鼻部症状总分表(total nasalsymptom score, TNSS)、鼻部伴随症状总分表(total non nasalsymptom score, TNNSS)评估AR症状;②采集空腹外周静脉血1 mL,以CD68标记巨噬细胞,以CCL2标记M1型巨噬细胞、以CD206标记M2型巨噬细胞,用流式细胞仪检测M1、M2型巨噬细胞数量,计算M1/M2型巨噬细胞比值;③采集空腹外

周静脉血3 mL,以3,000 r/min的转速,在4℃条件下离心10 min,分离血清并在酶标仪中进行酶联免疫吸附实验,检测诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、精氨酸酶1(Arginase 1, Arg-1)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)的水平;④采集空腹外周静脉血3 mL,采用Trizol法提取RNA,采用荧光定量PCR检测JNK的mRNA表达水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对数据进行录入和统计学分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验进行两组间比较,采用配对样本 $t$ 检验进行组内干预前后比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组间TNSS和TNNSS比较

干预前,两组间TNSS和TNNSS比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );干预后,两组的TNSS和TNNSS均较干预前显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组的两项评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组间TNSS和TNNSS的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	TNSS		TNNSS	
		干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
观察组	62	12.44 $\pm$ 2.03	7.03 $\pm$ 1.29	18.72 $\pm$ 2.69	11.25 $\pm$ 1.62
对照组	62	12.19 $\pm$ 2.24	9.22 $\pm$ 1.45	18.91 $\pm$ 2.48	13.77 $\pm$ 1.85
$t$ 值		0.651	8.885	0.409	8.060
$P$ 值		0.516	<0.001	0.683	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 两组患者外周血M1型和M2型巨噬细胞比例及比值的比较

干预前,两组间M1型巨噬细胞比例、M2型巨噬细胞比例及M1/M2型巨噬细胞比值比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );干预后,两组M1型巨噬细胞比例均有所上升、M2型巨噬细胞比例均有所下降,M1/M2型巨噬细胞比值均有所增高,与干预前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组的M1型和M2型巨噬细胞比例及M1/M2型巨噬细胞比值优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组间血清M1型巨噬细胞标志物的比较

干预前,两组间血清iNOS、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );干预后,两组血清iNOS、TNF- $\alpha$ 水平均有所上升,与干预前相比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且

表2 两组患者外周血M1型和M2型巨噬细胞的比较

组别	$n$	M1型巨噬细胞比例		M2型巨噬细胞比例		M1/M2型巨噬细胞比值	
		干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
观察组	62	28.52 $\pm$ 4.59	34.51 $\pm$ 5.62 <sup>a</sup>	26.61 $\pm$ 3.69	21.45 $\pm$ 2.91 <sup>a</sup>	1.072 $\pm$ 0.12	1.61 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>
对照组	62	28.14 $\pm$ 4.41	32.09 $\pm$ 5.24 <sup>a</sup>	26.94 $\pm$ 3.44	23.45 $\pm$ 2.44 <sup>a</sup>	1.04 $\pm$ 0.15	1.37 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.470	2.480	0.578	4.147	1.312	5.020
$P$ 值		0.639	0.015	0.564	<0.001	0.192	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

观察组的血清 iNOS、TNF- $\alpha$  水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组间血清 M1 型巨噬细胞标志物的比较

组别	n	iNOS( $\mu\text{g/mL}$ )		TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ )	
		干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
观察组	62	9.12 $\pm$ 1.15	14.55 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>	202.58 $\pm$ 33.59	285.82 $\pm$ 37.24 <sup>a</sup>
对照组	62	9.34 $\pm$ 1.24	12.18 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>	209.11 $\pm$ 34.72	240.61 $\pm$ 33.25 <sup>a</sup>
t 值		1.024	4.885	1.059	7.131
P 值		0.308	<0.001	0.291	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.4 两组间血清 M2 型巨噬细胞标志物的比较

干预前,两组间血清 Arg-1、IL-10 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );干预后,两组血清 Arg-1、IL-10 水平均有所下降,与干预前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且干预后,观察组的血清 Arg-1、IL-10 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组间血清 M2 型巨噬细胞标志物的比较

组别	n	Arg-1( $\mu\text{g/mL}$ )		IL-10( $\text{pg/mL}$ )	
		干预前	干预3个月后	干预前	干预3个月后
观察组	62	8.59 $\pm$ 1.09	5.61 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>	17.71 $\pm$ 2.26	11.44 $\pm$ 1.95 <sup>a</sup>
对照组	62	8.94 $\pm$ 1.14	7.04 $\pm$ 0.95 <sup>a</sup>	18.09 $\pm$ 2.31	14.75 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>
t 值		1.747	8.972	0.926	9.647
P 值		0.083	<0.001	0.356	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

#### 2.5 两组患者外周血 JNK 表达水平的比较

干预前,两组间外周血 JNK 的 mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );干预后,两组各自的外周血 JNK 的 mRNA 表达水平均低于干预前的水平,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且干预后观察组的外周血 JNK 的 mRNA 表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组患者外周血 JNK 表达水平的比较

组别	n	干预前	干预3个月后
观察组	62	1.04 $\pm$ 0.14	0.67 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
对照组	62	1.00 $\pm$ 0.15	0.81 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
t 值		1.535	6.872
P 值		0.126	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

AR 是机体接触过敏原后发生的免疫球蛋白 E 介导的 I 型变态反应,儿童 AR 发病率高且病情容易反复发作。目前,治疗儿童 AR 的常规手段包括口服抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂以及鼻用糖皮质激素等,然而,这些药物长期使用可能会导致疗效减弱,甚至出现药物效果降低的情况,进而使病情反复迁延。在严重的情况下,还可能易引发细菌感染,导致鼻窦炎的发生。AR 发生及进展中的 I 型变态反应涉及多种免疫细胞及细胞因子,因此,采用有效手段改善免疫应答是控制 AR 病情和症状的潜在思路<sup>[6-7]</sup>。

近些年,运动康复在变应性疾病中的应用价值受到广泛关注,其优势在于安全性及可操作性好,其作用在于控制临床症状、改善免疫应答。多项临床研究<sup>[8]</sup>。和基础研究<sup>[9]</sup>均表明,运动康复能够改善哮喘患者的气道功能和气道炎症,以及在哮喘动物模型中调节免疫应答。哮喘和 AR 被认为是“同一气道、同一疾病”,两种疾病的病理生理特征相似,均涉及免疫球蛋白 E 介导的 I 型变态反应。运动康复在 AR 中的应用价值也受到越来越多关注,国内谭永强<sup>[3]</sup>和国外 Kerdkaew K<sup>[10]</sup>的研究均证实运动康复改善 AR 儿童的临床症状。本研究在常规治疗的基础上,加用运动康复3个月后将临床症状进行评价,结果显示观察组的 TNSS 和 TNNSS 均低于对照组,表明运动康复显著改善了 AR 儿童鼻部和非鼻部的症状,与国内外文献报道的研究结果一致<sup>[3,10]</sup>。

AR 相关的分子机制研究表明,巨噬细胞极化在 I 型变态反应中发挥重要的调控作用。巨噬细胞具有极强的可塑性,在不同病理生理环境下可分化为不同亚群,包括经典激活的 M1 型和替代激活的 M2 型。在 AR 及哮喘等变应性疾病中,巨噬细胞向 M2 型极化并特异度表达 Arg-1、IL-10 等,进而一方面促进 B 细胞活化并产生免疫球蛋白 E,一方面促进肥大细胞活化并导致血管通透性增加,两方面共同作用导致局部组织渗出增多、粘液分泌增加<sup>[11-12]</sup>。本研究对巨噬细胞极化的分析结果显示:常规治疗联合运动康复3个月后,外周血中 M1 型巨噬细胞比例及 M1/M2 型比值均有所上升,而 M2 型巨噬细胞比例则有所下降,表明运动康复抑制 M2 型巨噬细胞极化。进一步检测血清标志物,结果显示:常规治疗联合运动康复3个月后,血清中 M1 型标志物 iNOS、TNF- $\alpha$  水平增加,而 M2 型标志物 Arg-1、IL-10 水平降低。这一结果进一步验证了运动康复对 AR 儿童 M2 型巨噬细胞极化的抑制作用。

巨噬细胞的极化过程受到多种信号通路的调控,其中 JNK 是 MAPK 家族的重要成员,能够感知细胞能量变化并参与细胞周期、细胞分化及增殖等生物学环节的调控。在某些条件下,JNK 通路可能促进巨噬细胞向 M2 型极化。然而,运动锻炼在多种疾病模型中,包括非酒精性脂肪肝模型,可通过抑制 JNK 通路来抑制巨噬细胞 M2 极化抑制巨噬细胞 M2 极化<sup>[4,13]</sup>。本研究的结果表明运动康复对 AR 儿童的 JNK 通路具有抑制作用。进而提示,运动康复通过抑制 JNK 通路介导的 M2 型巨噬细胞极化,显著改善了儿童 AR 的症状。

综上所述,运动康复可显著改善儿童 AR 的症状,抑制 JNK 通路介导的 M2 型巨噬细胞极化是可能是运动康复改善 AR 症状相关的分子机制。

#### 参考文献

- [1] Lou H, Huang Y, Chu X, et al. M2 Macrophages Upregulated by Allergen Exposure in Seasonal Allergic Rhinitis [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2023, 184(6):587-597.
- [2] Tian C, Liu Q, Zhang X, et al. Blocking group 2 innate lymphoid cell activation and macrophage M2 polarization: potential therapeutic mechanisms in ovalbumin-induced allergic

(下转第 1877 页)

## 肺部超声评分联合 *miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 对老年肺部感染的诊断价值

张宇<sup>1</sup> 杨乐<sup>2\*</sup> 徐鑫<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 探讨肺部超声评分联合微小核糖核酸(*miR*)-495-3p、*miR*-155、高迁移率族蛋白1(HMGB1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)对老年肺部感染的诊断价值。**方法** 选取2020年1月至2023年6月唐山中心医院收治的104例老年肺部感染患者(病例组)和同期110例健康体检者(对照组)作为研究对象,其中病例组根据疾病严重程度分为重症组(55例)和非重症组(49例)。比较病例组、对照组以及重症组、非重症组肺部超声评分、*miR*-495-3p、*miR*-155、HMGB1、hs-CRP水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析肺部超声评分联合 *miR*-495-3p、*miR*-155、HMGB1、hs-CRP 对老年肺部感染的诊断价值。**结果** 病例组肺部超声评分、血清 *miR*-155、HMGB1、hs-CRP 水平高于对照组,血清 *miR*-495-3p 水平低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。重症组肺部超声评分、血清 *miR*-155、HMGB1、hs-CRP 水平高于非重症组,血清 *miR*-495-3p 水平低于非重症组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。肺部超声评分联合 *miR*-495-3p、*miR*-155、HMGB1、hs-CRP 对老年肺部感染的诊断曲线下面积(AUC)值高于单独检测( $P<0.05$ ),联合检测的敏感度为85.58%,特异度为90.00%。**结论** 肺部超声评分、*miR*-155、HMGB1、hs-CRP 水平异常升高,*miR*-495-3p 水平异常下降与老年肺部感染关系密切,且与疾病严重程度相关。肺部超声评分、*miR*-495-3p、*miR*-155、HMGB1、hs-CRP 联合诊断能够有效提高对老年肺部感染的诊断效能。

**【关键词】** 肺部感染; 肺部超声评分; 微小核糖核酸-495-3p; 微小核糖核酸-155; 高迁移率族蛋白1; 超敏C反应蛋白

### Diagnostic Value of Lung Ultrasound Score Combined with *miR*-495-3p, *miR*-155, HMGB1 and hs-CRP in Elderly Patients with Pulmonary Infection

ZHANG Yu<sup>1</sup>, YANG Le<sup>2\*</sup>, XU Xin<sup>3</sup>

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

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the diagnostic value of pulmonary ultrasound score combined with serum levels of microRNA-495-3p (*miR*-495-3p), microRNA-155 (*miR*-155), high mobility group box1 (HMGB1) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in elderly patients with lung infection. **Methods** A total of 104 elderly patients with lung infection (case group) and 110 healthy subjects (control group) were selected from January 2020 to June 2023 at Tangshan Central Hospital. The case group was further divided into a severe subgroup ( $n=55$ ) and a non-severe group ( $n=49$ ) based on severity of the disease. LUS and serum levels of *miR*-495-3p, *miR*-155, HMGB1, and hs-CRP were compared among groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the diagnostic performance of individual and combined biomarkers. The pulmonary ultrasound scores, serum levels of *miR*-495-3p, *miR*-155, HMGB1 and hs-CRP were compared among groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of individual and combined biomarkers in elderly patients with lung infection. **Results** The case group showed significantly higher pulmonary ultrasound scores, serum *miR*-155, HMGB1 and hs-CRP levels, and lower *miR*-495-3p

基金项目:河北省2024年度医学科学研究课题(20240439)

作者单位:1.唐山中心医院超声科,河北,唐山 063000

2.开滦精神卫生中心放射科,河北,唐山 063000

3.唐山弘慈医院CT室,河北,唐山 063000

\*通信作者:杨乐, E-mail: 13503156027@163.com



levels compared to the control group (all  $P<0.05$ ). Similar trends were observed when comparing severe and non-severe group (all  $P<0.05$ ). The combined use of pulmonary ultrasound score, *miR-495-3p*, *miR-155*, HMGB1 and hs-CRP yielded an area under the ROC curve (AUC) of 0.940, which was significantly higher than that of any single markers (AUCs: 0.713, 0.823, 0.737, 0.826, and 0.750, respectively; all  $P<0.05$ ). The combined model demonstrated a sensitivity of 85.58% and a specificity of 90.00%. **Conclusion** Abnormal elevations in pulmonary ultrasound scores, *miR-155*, HMGB1, hs-CRP, along with abnormal decreased *miR-495-3p* levels, are associated with the presence and severity of pulmonary infection in the elderly. The combined diagnosis of these biomarkers significantly improves the diagnostic efficiency of lung infection in the elderly.

**[KEY WORDS]** Lung infection; Pulmonary ultrasound score; microRNA-495-3p; microRNA-155; High mobility group box 1; Hypersensitive C-reactive protein

肺部感染属于肺实质炎症性疾病,多发于慢阻肺、脑卒中相关的老年患者,严重者会出现死亡<sup>[1]</sup>。临床常利用CT、X线等手段评估肺部感染,但对重症肺炎患者有一定局限性,肺部超声无辐射、重复性好、操作简便,有助于感染患者早期的识别及诊疗<sup>[2]</sup>。血清生物学指标在临床上的应用价值也逐渐被重视,研究显示微小核糖核酸(MicroRNAs, miRNA)-495-3p、*miR-155*参与感染性疾病的免疫调控、炎症反应<sup>[3-4]</sup>。高迁移率族蛋白1(High mobility group protein1, HMGB1)参与疾病的免疫及代谢反应,且其与感染性疾病关系密切<sup>[5]</sup>。超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平变化与机体受细菌/病毒感染的严重程度密切相关<sup>[6]</sup>。本研究对肺部超声评分、*miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP水平与老年肺部感染患者的关系进行探究,以期为临床治疗干预提供更多参考。现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2023年6月唐山中心医院收治的104例老年肺部感染患者(病例组)和同期110例健康体检者(对照组)作为研究对象,肺部感染诊断参照《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[7]</sup>。其中病例组根据肺部感染评分<sup>[8]</sup>分为重症组(55例)和非重症组(49例),所有研究对象的具体一般资料见表1,两组间一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:①病例组患者均符合《医院感染诊断标准(试行)》<sup>[7]</sup>中关于肺部感染相关诊断标准者;②临床资料齐全者;③无传染性疾病者;④知情且自愿签署知情同意书者;⑤年龄>60岁者等。排除标准:①严重营养不良者;②近3个月内有免疫抑制剂治疗史者;③合并恶性肿瘤者;④凝血功能异常者等。本研究经唐山中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 肺部超声评分评估

利用GELOGIQE9彩色多普勒超声诊断仪(购自上海三崑医疗设备有限公司)进行检测,根据患者入院第3d超声检查结果,进行肺部超声评分<sup>[8]</sup>:①正常通气区:肺滑动征伴A线或者小于2个单独B线,计为0分。②中度肺通气减少区:多发、典型B线,计为1分。③重度肺通气减少区:多发融合B线,计2分。④肺实变区:肺部出现类似肝样组织结构与支气管充气征,或者肺实变合并胸腔积液时,均计为3分。各区域评分总和为肺部超声评分,分值范围为0~36分。

#### 1.2.2 血清*miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP水平检测

采集病例组入院第3d和对照组体检当天的空腹静脉血6 mL。取2 mL血液在3 000 r/min转速下进行15 min离心(离心半径10 cm),取血清,检测*miR-495-3p*、*miR-155*水平,提取核糖核酸并反转录为互补脱氧核糖核酸,设置条件为16℃、40 min,42℃、30 min、85℃、10 min。取互补脱氧核糖核酸2 μL,以U6作为内参,进行实时荧光定量聚合酶链反应,扩增条件为95℃预变性3 min,95℃变性5 s,60℃退火30 s、延伸1 min,共扩增35个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量,每个样本进行3次重复,取平均值。*miR-495-3p*上游引物5'-GACGAAACAAACATGGTGCAC-3',下游引物5'-TACCCACCATTCCCTTCTCC-3';*miR-155*上游引物5'-GGAGGTAAATGCTAATCGTGATAG-3',下游引物5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3';U6上游引物5'-CGCTTCG-GCAGCACATATAC-3',下游引物5'-TTCACGAATTTGC-GTGTTCAT-3';取2 mL血清,采用酶联免疫吸附试验(南京诺唯赞生物公司)对血清HMGB1水平进行检测;取2 mL血清,采用罗氏电化学发光试剂盒(宁波鸿鼎医疗器械科技有限公司)检测血清hs-CRP水平。

#### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。计数资料以

表1 病例组、对照组的临床资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

组别	$n$	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	糖尿病	
		男	女			是	否
病例组	104	53(50.96)	51(49.04)	74.84±7.81	23.63±2.38	22(21.15)	82(78.85)
对照组	110	57(51.82)	53(48.18)	73.73±7.79	23.57±2.40	21(19.09)	89(80.91)
$\chi^2$ 值		0.016		1.041	0.184	0.142	
$P$ 值		0.900		0.299	0.855	0.707	

[ $n(\%)$ ]表示,予以 $\chi^2$ 检验进行比较。计量资料经K-S法检验符合正态分布,使用 $(\bar{x} \pm s)$ 来表示,组间比较使用独立样本 $t$ 检验。绘制ROC曲线,分析肺部超声评分联合miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染患者的诊断价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例组、对照组肺部超声评分、血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP水平比较

病例组肺部超声评分、血清miR-155、HMGB1、hs-CRP高于对照组,血清miR-495-3p水平低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 病例组、对照组肺部超声评分、血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	肺部超声评分(分)	miR-495-3p	miR-155	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP(mg/L)
病例组	104	7.10 $\pm$ 2.32	0.52 $\pm$ 0.14	1.74 $\pm$ 0.59	45.59 $\pm$ 18.12	12.08 $\pm$ 5.24
对照组	110	5.09 $\pm$ 1.98	0.82 $\pm$ 0.35	1.22 $\pm$ 0.47	28.95 $\pm$ 11.26	6.29 $\pm$ 2.38
$t$ 值		6.829	8.146	7.151	21.227	10.501
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 重症组、非重症组肺部超声评分、血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP水平比较

重症组肺部超声评分、血清miR-155、HMGB1、hs-CRP水平高于非重症组,血清miR-495-3p水平低于非重症组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 重症组、非重症组肺部超声评分、血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	肺部超声评分(分)	miR-495-3p	miR-155	HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP(mg/L)
重症组	55	8.75 $\pm$ 2.62	0.45 $\pm$ 0.11	1.92 $\pm$ 0.60	56.72 $\pm$ 19.86	13.13 $\pm$ 5.47
非重症组	49	6.52 $\pm$ 2.04	0.58 $\pm$ 0.23	1.41 $\pm$ 0.49	34.78 $\pm$ 13.15	10.68 $\pm$ 2.95
$t$ 值		4.800	3.741	4.712	14.906	2.793
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 肺部超声评分联合血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染的诊断价值

肺部超声评分联合miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染的诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)值高于单独检测的AUC值( $P < 0.05$ ),联合检测的敏感度为85.58%,特异度为90.00%。见表4、图1。

表4 肺部超声评分联合血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染的诊断价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
肺部超声评分(分)	>5.98	0.713 <sup>a</sup>	0.648~0.773	67.31	69.09
miR-495-3p	$\leq 0.66$	0.823 <sup>a</sup>	0.765~0.872	84.62	70.00
miR-155	>1.55	0.737 <sup>a</sup>	0.672~0.794	61.54	78.18
HMGB1( $\mu\text{g/L}$ )	>42.75	0.826 <sup>a</sup>	0.769~0.875	63.46	90.91
hs-CRP(mg/L)	>9.38	0.750 <sup>a</sup>	0.687~0.807	63.46	87.27
联合		0.940	0.900~0.968	85.58	90.00

注:与联合相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

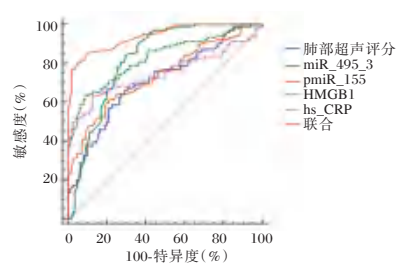


图1 肺部超声评分联合miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染诊断价值的ROC曲线

## 3 讨论

老年患者发生肺部感染初期起病较为隐匿,缺乏典型的临床症状,大多依靠血常规与病原学检测进行常规诊断。病原学检测所需时间较长,当前的血常规结果特异性不佳,无法在老年肺部感染患者的早期进行及时有效的诊断,临床亟需有效且快捷的诊疗方式对老年肺部感染进行早期诊断。

肺部超声具有可重复性高、分辨率高、安全性高、经济实用及操作简单等诸多优势,目前已被广泛应用于诊断急危重症<sup>[9]</sup>。肺部通气能够反映肺部感染的早期生理病理改变,在评估肺部感染患者早期疾病的严重程度中有非常重要的临床应用价值,而肺部超声评分能够对肺部通气的改变进行评估<sup>[10]</sup>。血清中的各项生物学指标水平变化与机体的病理、生理状态关系密切,近些年在感染性疾病的诊断中利用生物学指标的手段也愈发被临床认可。有研究显示,miR表达的改变可能直接或间接参与到炎症过程导致老年肺部感染的发生<sup>[11-12]</sup>。易志钢等<sup>[13]</sup>研究指出,miR-155在肺部感染患者中水平较高,且随着病情严重程度的增加,miR-155水平也会相应增加。Zhang X等<sup>[14]</sup>报道中,调控miR-495-3p变化能够影响机体炎症反应。古丽加马丽·阿不都拉等<sup>[15]</sup>对老年社区获得性肺炎患者的研究中,HMGB1、hs-CRP水平随病情严重程度出现升高趋势。本研究结果显示,老年肺部感染患者的肺部超声评分、血清miR-155、HMGB1、hs-CRP水平较高,而血清miR-495-3p水平较低,且在老年肺部感染重症组中,肺部超声评分、血清miR-155、HMGB1、hs-CRP高于非重症组,血清miR-495-3p水平低于非重症组。提示肺部超声评分、血清miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP水平与老年肺部感染及疾病的严重程度关系密切。考虑原因可能为,miR-495-3p、miR-155参与调节与组织修复,miR-495-3p下调、miR-155上调表达调控炎症反应,机体对炎症细胞的抑制能力降低,老年肺部感染风险升高,免疫功能下降,疾病加重;HMGB1、hs-CRP高表达时炎症因子大量释放,可加剧机体发生炎症反应,导致老年肺部感染患者风险升高且使疾病严重程度进一步加重。

此外,本研究结果也显示,肺部超声评分联合miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP对老年肺部感染的诊断AUC值高于单独检测,联合检测的敏感度为85.58%、特异度为90.00%,说明肺部超声评分联合miR-495-3p、miR-155、HMGB1、hs-CRP进行检测能够提高对老年肺部感染患者的

诊断价值。分析原因可能为,肺部超声评分与 *miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 相结合能够产生较好的互补效应,有效提高对老年肺部感染患者的诊断价值。临床需高度重视肺部超声评分、*miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 水平变化,可依据老年患者早期肺部超声评分、*miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 水平及时调整治疗方案,采取积极的针对性防范措施,在最大程度上对疾病进行有效控制,降低老年肺部感染发生风险。

综上,肺部超声评分、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 水平异常升高,*miR-495-3p* 水平异常下降与老年肺部感染关系密切,且与疾病严重程度相关。肺部超声评分、*miR-495-3p*、*miR-155*、HMGB1、hs-CRP 联合诊断能够有效的提高老年肺部感染的诊断效能。

### 参考文献

- [1] Ji X, Cui W, Zhang B, et al. Effect of lung protective ventilation on perioperative pulmonary infection in elderly patients with mild to moderate COPD under general anesthesia[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(2): 281-286.
- [2] 李雅雅,陈泽坤,陈晓康. 肺部超声在小儿肺出血中的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(8): 845-847.
- [3] He Y, Sun Y, Peng J. Circ\_0114428 regulates sepsis-induced kidney injury by targeting the miR-495-3p/CRBN axis[J]. Inflammation, 2021, 44(4): 1464-1477.
- [4] Alijani E, Rad FR, Katebi A, et al. Differential expression of miR-146 and miR-155 in active and latent tuberculosis infection[J]. Iran J Public Health, 2023, 52(8): 1749-1757.
- [5] 于博轩,徐婉心,张艳艳,等. HMGB1 和 IL-1 $\beta$  基因多态性与老年心衰患者合并肺部感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(2): 171-175.
- [6] 梅文星,陈韞炜,朱文平,等. 中西医结合治疗对老年肺部感染患者 hs-CRP、BUN 水平的影响及临床疗效[J]. 老年学杂志, 2020, 40(22): 4763-4765.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [8] Gunalan A, Sistla S, Sastry AS, et al. Concordance between the National Healthcare Safety Network (NHSN) Surveillance Criteria and Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) Criteria for Diagnosis of Ventilator-associated Pneumonia (VAP) [J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(3): 296-298.
- [9] Allinovi M, Parise A, Giacalone M, et al. Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 Pneumonia[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(11): 2908-2917.
- [10] Kameda T, Mizuma Y, Taniguchi H, et al. Point-of-care lung ultrasound for the assessment of pneumonia: a narrative review in the COVID-19 era[J]. J Med Ultrason (2001), 2021, 48(1): 31-43.
- [11] 李发科,罗杰,甘德露,等. miR-155 和 SOCS6 在结核感染鉴别诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(7): 751-757.
- [12] Karimi M, Mohammadnia A, Amini MA, et al. Overexpression of miR-146a and miR-155 are potentially biomarkers and predict unfavorable relationship between gastric cancer and helicobacter pylori infection[J]. Chonnam Med J, 2023, 59(3): 167-173.
- [13] 易志钢,张李刚,张春天,等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7): 991-995.
- [14] Zhang X, Chen C, Li B, et al. Circ-UQCRC2 aggravates lipopolysaccharide-induced injury in human bronchial epithelioid cells via targeting miR-495-3p/MYD88-mediated inflammatory response and oxidative stress[J]. Autoimmunity, 2021, 54(8): 483-492.
- [15] 古丽加玛丽·阿不都拉,阿衣吐拉·卡地尔. 支气管肺泡灌洗液 IL-6 与 HMGB1 水平在老年重症肺部感染病情及预后评价中的价值[J]. 中国临床研究, 2023, 36(4): 532-536.
- [1] asthma by calycosin[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2024, 25(1):30.
- [3] 谭永强,施燕蓉,叶桂云,等. 运动康复对儿童变应性鼻炎病情及嗜酸性粒细胞炎症的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(3): 11-15.
- [4] Cui N, Li H, Dun Y, et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Endocrinol, 2022, 6(13): 961231.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组、小儿学组. 儿童变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(4): 392-404.
- [6] Lan YA, Guo JX, Yao MH, et al. The Role of Neuro-Immune Interactions in the Pathology and Pathogenesis of Allergic Rhinitis[J]. Immunol Invest, 2024, 53(7): 1013-1029.
- [7] 林红艳,尚红坤,潘利平. 变应性鼻炎 T 淋巴细胞亚群、IFN- $\gamma$  及 IgE 水平与 VitD 的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1407-1410.
- [8] Jiang J, Zhang D, Huang Y, et al. Exercise rehabilitation in pediatric asthma: A systematic review and network meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol, 2022, 57(12):2915-2927.
- [9] Huang JH, Gao HW, Gao DD, et al. Exercise Reduces Airway Smooth Muscle Contraction in Asthmatic Rats via Inhibition of IL-4 Secretion and Store-Operated Ca(2+) Entry Pathway [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2023, 15(3): 361-373.
- [10] Kerdkaew K, Tongtako W. Acute Effects of Exercise at Different Temperatures on Clinical Symptoms and Nasal Blood Flow in Patient with Allergic Rhinitis: A Randomized Crossover Trial[J]. Int J Exerc Sci, 2024, 17(3):779-793.
- [11] Fan W, Liu P, Tan L, et al. Tet2 modulates M2 macrophage polarization via mRNA 5-methylcytosine in allergic rhinitis [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 3):113495.
- [12] Hou C, Yan L, Sun K, et al. Nuclear receptor corepressor 1 deficiency exacerbates asthma by modulating macrophage polarization[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):429.
- [13] Gaspar RS, Katashima CK, Crisol BM, et al. Physical exercise elicits UPR(mt) in the skeletal muscle: The role of c-Jun N-terminal kinase[J]. Mol Metab, 2023, 78:101816.

(上接第 1873 页)



## 慢性牙周炎患者血清CCL18、Sema4D水平及其临床意义

王琳<sup>1</sup> 刘珊<sup>2</sup> 刘伟<sup>1</sup> 姜莉<sup>3</sup> 潘永海<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析慢性牙周炎患者血清趋化因子配体18(CCL18)及信号素4D(Sema4D)的表达水平及其临床意义。**方法** 选取2022年3月至2024年9月康复大学青岛中心医院收治的慢性牙周炎患者57例作为研究组,选择同期54名牙周健康志愿者作为对照组。比较研究组与对照组、不同严重程度慢性牙周炎患者血清CCL18、Sema4D水平。采用Spearman法分析慢性牙周炎与血清CCL18、Sema4D的相关性。采用ROC曲线分析血清CCL18及Sema4D对慢性牙周炎的诊断价值。**结果** 研究组血清CCL18、Sema4D表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清CCL18及Sema4D:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经Spearman法分析,慢性牙周炎与血清CCL18及Sema4D呈正相关性( $P<0.001$ )。ROC曲线显示,CCL18和Sema4D单独诊断慢性牙周炎的AUC分别为0.715和0.752,二者联合诊断慢性牙周炎的AUC为0.863,二者联合诊断的AUC显著大于CCL18及Sema4D单独诊断的AUC。**结论** 慢性牙周炎患者体内血清CCL18及Sema4D的表达水平上升,联合检测血清CCL18及Sema4D的表达水平对于慢性牙周炎的临床诊断具有潜在的应用价值。

**[关键词]** 慢性牙周炎;趋化因子配体18;Sema4D;临床意义

### Serum CCL18 and Sema4D levels in patients with chronic periodontitis and their clinical significance

WANG Lin<sup>1</sup>, LIU Shan<sup>2</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, JIANG Li<sup>3</sup>, PAN Yonghai<sup>1\*</sup>

(1. Department of Stomatology, 2. Department of Laboratory Medicine, 3. Admission Preparation Center, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao, Shandong, China, 266042)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the expression levels of serum chemokine ligand 18 (CCL18) and signalin 4D (Sema4D) in patients with chronic periodontitis and their clinical significance. **Methods** Fifty-seven patients with chronic periodontitis were admitted to Qingdao Central Hospital of Rehabilitation University from March 2022 to September 2024 and were selected as the study group, and 54 periodontally healthy volunteers from the same period were chosen as the control group. The study aimed to compare serum levels of CCL18 and Sema4D between the study and control groups, analyze the correlation of chronic periodontitis with serum CCL18 and Sema4D using Spearman's method, and assess the diagnostic value of serum CCL18 and Sema4D in chronic periodontitis through ROC curve analysis. **Results** Clearly, CCL18 and Sema4D expression levels in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum CCL18 and Sema4D levels were found to be in the order of mild group<moderate group<severe group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Chronic periodontitis exhibited a positive correlation with serum CCL18 and Sema4D levels, as determined by Spearman's method ( $P<0.001$ ). The ROC curves demonstrated that the AUCs for CCL18 and Sema4D alone in diagnosing chronic periodontitis were 0.715 and 0.752, respectively. When combined, the AUC for the diagnosis of chronic periodontitis using both markers was 0.863, significantly higher than using either marker alone. **Conclusion** The levels of serum CCL18 and Sema4D expression are elevated in patients with chronic periodontitis. The combined detection of serum CCL18 and Sema4D levels may be valuable for the clinical diagnosis of chronic periodontitis.

**[KEY WORDS]** Chronic periodontitis; Chemokine ligand 18; Semaphorin 4D; Clinical significance

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202202040230)

作者单位:1. 康复大学青岛中心医院口腔科,山东,青岛 266042

2. 康复大学青岛中心医院检验科,山东,青岛 266042

3. 康复大学青岛中心医院入院准备中心,山东,青岛 266042

\*通信作者:潘永海, E-mail:pan\_yonghai163.com

慢性牙周炎是常见的慢性炎症性疾病,发病机制较为复杂,可引发多种症状,如不及时治疗会导致牙龈退缩,严重者甚至牙齿脱落<sup>[1-2]</sup>。目前关于慢性牙周炎的发病机制接受度最高的是免疫功能阻碍引导的炎症反应。CCL18是一种趋化因子,与炎症密切相关,能够通过多种途径如激活炎症反应等趋化多种炎症因子至炎症部位<sup>[3-4]</sup>。信号素4D(Semaphorin 4D, Sema4D)是一种跨膜蛋白,其在免疫调节、血管生成、肿瘤迁移等方面具有重要作用<sup>[5]</sup>。Sema4D作为第一个在免疫系统发现的信号素,主要作用于抗原传递细胞,负向调控B淋巴细胞,诱导B淋巴细胞的增殖与分化<sup>[6]</sup>。慢性牙周炎与炎症分子的释放密切相关。早期临床上采用TNF- $\alpha$ 评估牙周炎病情及疗效,但其灵敏度与特异性不高。筛选敏感有效的候选标志物,对慢性牙周炎的辅助诊断具有重要价值<sup>[7]</sup>。本研究将探讨慢性牙周炎患者体内血清CCL18及Sema4D的表达水平及其临床意义,以期慢性牙周炎的诊断提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2022年3月至2024年9月康复大学青岛中心医院收治的57例慢性牙周炎患者作为研究组,其中男性26例,女性31例,平均年龄为(45.36 $\pm$ 5.43)岁,平均体重为(62.15 $\pm$ 6.43)kg。同时选取54名牙周健康的志愿者作为对照组,男性23例,女性31例,平均年龄为(45.12 $\pm$ 5.18)岁,平均体重为(62.43 $\pm$ 5.26)kg。两组性别、年龄及体重比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

研究组入标准:①经诊断确定<sup>[8]</sup>为慢性牙周炎;②患者出现牙周袋溢脓或牙周脓肿,牙周袋深度 $\geq 2.0$  mm,附着丧失 $\geq 1.0$  mm;③患者全口的牙齿 $>18$ 颗。对照组纳入标准:①志愿者牙周袋深度 $<1.0$  mm且牙龈健康无出血症状;②志愿者没有牙槽骨的吸收症状。两组排除标准:①有梅毒、肺结核等传染性疾病的受检者;②有心脑血管疾病、骨质疏松、糖尿病等疾病的受检者;③有免疫系统疾病,其他慢性病的受检者;④有其它口腔疾病或牙齿疾病的受检者;⑤哺乳期或者妊娠期的妇女;⑥患者一个月内服用抗生素或接受其他牙周治疗的。所有受检者同意参与本研究,签署知情同意书。本研究已通过本院伦理委员会的批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 试剂及仪器

LGZ离心机购自德国贝克尔公司,酶联免疫吸附仪(Infinite F60)购自美国R&D公司,试剂盒购自法国Benders Madsystems公司,超低温冰箱购自山东科方好仪器有限公司,牙周探针购自武汉碧云天生物科技公司。

#### 1.2.2 标本采集及血清CCL18、Sema4D检测

所有受试者禁食10 h,次日清晨采集空腹肘静脉血3 mL置于没有抗凝剂的试管内,转移至高速离心机内分离血清,5 000 r/min离心20 min,离心半径为8 cm,吸取试管中的血清,分装后放置于超低温冰箱等待检测。

取出待测的血清样本,采用ELISA试剂盒检测血清CCL18(货号:JK-EA01020,厂家:上海晶抗生物公司)及Sema4D(货号:KM092256,厂家:温州科森生物公司)水平。

#### 1.2.3 牙周临床检查及病情评估与分组

对慢性牙周炎患者进行牙周探诊、龈缘距离、出血程度、牙齿松动程度、附着丧失程度及牙龈情况等一类牙周的临床检查,依据检查结果<sup>[9]</sup>将慢性牙周炎患者分成三组,轻度组( $n=11$ )、中度组( $n=40$ )以及重度组( $n=6$ )。轻度组表现为:附着丧失1~2 mm,牙周袋深度2~4 mm,牙槽吸收到牙根的范围 $<1/3$ ,患者存在点状菌斑牙石;中度组表现为:附着丧失3~4 mm,牙周袋深度5~6 mm,牙槽吸收到牙根的范围为 $1/2\sim 1/3$ ,存在散状菌斑牙石;重度组表现为:附着丧失 $\geq 5$  mm,牙周袋深度 $>6$  mm,牙槽吸收超过牙根的 $1/2$ ,存在大量菌斑牙石。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0统计学软件分析数据,计量资料符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行 $t$ 检验,多组间比较行 $F$ 检验,组内两两比较采用SNK- $q$ 检验;采用Spearman相关性分析慢性牙周炎病情与血清CCL18与Sema4D水平的相关性;采用ROC曲线分析血清CCL18、Sema4D联合检测对慢性牙周炎患者的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较用 $Z$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清CCL18、Sema4D的表达水平比较

研究组血清CCL18、Sema4D表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组血清CCL18、Sema4D的表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	CCL18(ng/mL)	Sema4D(ng/mL)
研究组	57	1.28 $\pm$ 0.15	11.46 $\pm$ 1.21
对照组	54	0.98 $\pm$ 0.08	7.85 $\pm$ 1.12
$t$ 值		13.042	13.562
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 不同严重程度慢性牙周炎患者体内的血清CCL18、Sema4D比较

血清CCL18及Sema4D:轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 不同严重程度慢性牙周炎患者体内的血清CCL18、Sema4D比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	CCL18(ng/mL)	Sema4D(ng/mL)
轻度组	11	1.16 $\pm$ 0.09	9.95 $\pm$ 1.08
中度组	40	1.28 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	11.46 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>
重度组	6	1.52 $\pm$ 0.25 <sup>ab</sup>	14.23 $\pm$ 1.41 <sup>ab</sup>
$F$ 值		9.772	24.107
$P$ 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> $P<0.05$ 。

### 2.3 慢性牙周炎与血清CCL18及Sema4D相关性分析

经Spearman法分析,慢性牙周炎病情与血清CCL18及Sema4D呈现正相关性( $r=0.457, 0.536, P<0.001$ )。

## 2.4 血清 CCL18、Sema4D 联合检测对慢性牙周炎患者的诊断价值分析

ROC 曲线显示,CCL18 和 Sema4D 单独诊断慢性牙周炎的 AUC 分别为 0.715 和 0.752,二者联合诊断慢性牙周炎的 AUC 为 0.863,CCL18、Sema4D 联合诊断的 AUC 显著大于 CCL18 单独诊断的 AUC ( $Z=2.433, P=0.015$ ) 和 Sema4D 单独诊断的 AUC ( $Z=2.033, P=0.042$ )。见图 1。

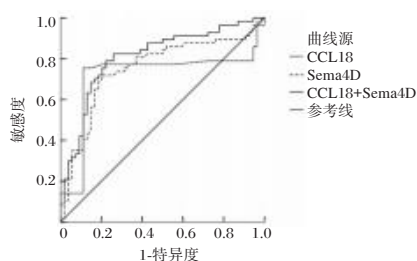


图1 血清 CCL18 及 Sema4D 诊断慢性牙周炎的 ROC 曲线

## 3 讨论

慢性牙周炎的主要病因是牙菌斑积累,这些细菌在牙龈沟中形成并引发炎症。慢性牙周炎的重要危险因素包括吸烟、遗传、糖尿病及幽门螺旋杆菌感染等,病理过程包括牙周袋形成、牙龈炎症及牙槽骨吸收,严重影响患者的日常生活<sup>[10-11]</sup>。若缺少及时有效的治疗,慢性牙周炎会严重影响牙齿的健康状态。其可以激活机体的免疫反应,释放炎症分子,后期不仅可造成牙齿脱落,严重时还会引发多种并发症。相关研究显示,慢性牙周炎与炎症分子的释放密切相关<sup>[12]</sup>。慢性牙周炎的主要治疗手段包括机械性清洁(牙周刮治、根面平整术)和药物治疗,早期识别管理慢性牙周炎对于患者的预后改善十分关键<sup>[13]</sup>。因此,寻找与慢性牙周炎发生密切相关的因子对于慢性牙周炎的临床诊断意义重大<sup>[14]</sup>。

CCL18 是一种趋化因子,来源于巨噬细胞及树突状细胞,与多种疾病的发生与发展过程相关。在炎症条件下,CCL18 能够通过招募 T 细胞等参与炎症性疾病的形成<sup>[15]</sup>。肺炎患者中 CCL18 能够通过促进巨噬细胞和 T 细胞的募集,进一步加剧患者的肺部感染<sup>[16]</sup>。本研究中,血清 CCL18 在慢性牙周炎患者体内的表达水平上升,结果提示血清 CCL18 与慢性牙周炎密切相关。同时,患者病情越严重血清 CCL18 水平越高,表明血清 CCL18 可能参与了慢性牙周炎的发生与发展过程,分析可能是通过影响 T 细胞及巨噬细胞加重慢性牙周炎患者的病情。

Sema4D 在人体内广泛分布,属于跨膜糖蛋白,具有重要的生物学功能和病理学意义。Sema4D 在免疫系统中具有重要作用,能够调节免疫细胞的激活和功能发挥,可作为炎症性疾病如类风湿性关节炎的生物标志物<sup>[17]</sup>。Sema4D 以同源二聚体形式在细胞表面表达,最开始被定为神经发育的相关信号因素,是生长因素之后的又一个十分重要的促进血管生成的因素,不仅是免疫调节因子,同时还参与多种心血管疾病的发生发展,促进炎症反应发生和细胞趋化<sup>[18]</sup>。本研究发现,慢性牙周炎患者体内的 Sema4D 表达水平高于对照组,且病情越严重 Sema4D 水平越高,结果说明 Sema4D

参与了慢性牙周炎的发生发展过程。

相关性分析结果显示,慢性牙周炎病情与血清 CCL18 及 Sema4D 呈现正相关性。进一步 ROC 曲线显示,CCL18、Sema4D 单个指标单独诊断慢性牙周炎的价值均低于 0.850,诊断价值一般。二者联合诊断的价值升高至 0.863,表明联合诊断具有较好的诊断价值,分析可能是 CCL18、Sema4D 联合后弥补了单一诊断的局限性。

综上所述,慢性牙周炎患者血清 CCL18 与 Sema4D 的水平升高,两指标与患者病情严重程度有关,联合检测血清 CCL18 与 Sema4D 水平对于慢性牙周炎的临床诊断具有潜在的应用价值。

## 参考文献

- [1] 姜星.白藜芦醇补充剂对慢性牙周炎患者牙周健康指标及炎症标志物的影响[J].转化医学杂志,2024,13(3):474-476+486.
- [2] 于森,卢明举.牙周基础治疗联合正畸治疗对慢性牙周炎合并上前牙唇向移位患者牙齿功能的影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(4):48-51.
- [3] Zanatta E, Martini A, Depascale R, et al. CCL18 as a Biomarker of Interstitial Lung Disease (ILD) and Progressive Fibrosis in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(10):1715-1725.
- [4] 罗珊,蔡俊玮,李敏,等.类风湿关节炎相关间质性肺疾病血清 CCL18 及 PTX3 的水平变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2022,43(23):2869-2873+2879.
- [5] Abu Jhaisha S, Hohlstein P, Yagmur E, et al. Soluble Semaphorin 4D Serum Concentrations Are Elevated in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Correlate with Aminotransferases[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(4):370-382.
- [6] Wang L, Li X, Song Y, et al. The emerging roles of semaphorin4D/CD100 in immunological diseases [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(6):2875-2890.
- [7] 何龙,云蔓,吴薇薇,等.血清 PGE2、HMGB1 和 CGRP 在慢性牙周炎患者中的表达及预测效能[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1242-1245.
- [8] 司玲,崔蕾,边百川,等.慢性牙周炎患者血清 STAT6 mRNA、HMGB1、MMP-13 水平分析及临床意义探讨[J].国际检验医学杂志,2023,44(4):396-400.
- [9] 黄翔雨.高迁移率族蛋白 1 在牙周炎病理机制中的作用初探[D].南方医科大学,2018.
- [10] 王星星,徐峰,王璐璐.康复新液含漱对幽门螺杆菌感染相关性消化性溃疡患者牙周菌群及幽门螺杆菌感染情况的影响[J].感染、炎症、修复,2023,24(1):28-31.
- [11] 汪世超,林苇,葛宇.ProTaper 机用镍钛锉在磨牙根管治疗中的应用及对患者龈沟液基质金属蛋白酶-8、基质金属蛋白酶-2、白细胞介素-8 水平的影响[J].转化医学杂志,2024,13(4):576-579.
- [12] 咸猛猛,宋璨,李雪梅,等.外周血中 NLRP3 炎症小体及血清 IL1 $\beta$ 、IL18 水平与 2 型糖尿病合并慢性牙周炎的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(6):1113-1116.
- [13] Nikniaz S, Vaziri F, Mansouri R. Impact of resveratrol supplementation on clinical parameters and inflammatory markers in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial [J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1):177-184.

(下转第 1884 页)



## ·论 著·

## 血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 水平和 SIRI 对血液透析中心静脉置管相关血流感染的预测价值

张龙飞\* 程孝雨 李松强 张世杰

**【摘要】目的** 探讨血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、降钙素原 (PCT) 和全身炎症反应指数 (SIRI) 对血液透析患者中心静脉导管相关血流感染 (CLABSI) 的预测价值。**方法** 选取平顶山第二人民医院肾内科于 2022 年 1 月至 2024 年 12 月收治的 106 例血液透析 CLABSI 患者为感染组 ( $n=106$ ), 根据不同感染程度, 将其分为轻度组 ( $n=35$ )、中度组 ( $n=37$ ) 和重度组 ( $n=34$ ), 另选同期未发生 CLABSI 的血液透析患者 106 例为非感染组 ( $n=106$ ), 比较不同组别的血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 及 SIRI 水平, 分析三项指标与感染程度的相关性, 采用多因素分析血液透析 CLABSI 的独立危险因素, 运用 ROC 曲线评估三项指标对血液透析 CLABSI 的预测价值。**结果** 不同感染程度的血清 TNF- $\alpha$ 、PCT 水平和 SIRI 水平比较, 重度组 > 中度组 > 轻度组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05); 各水平与感染严重程度呈正相关 ( $P$  < 0.05); 感染组的导管留置时间 > 7 d 占比、TNF- $\alpha$ 、PCT 及 SIRI 水平均高于非感染组, 差异有统计学意义 ( $P$  均 < 0.05), 两组年龄、性别、原发病类型及置管位置比较差异无统计学意义 ( $P$  均 > 0.05); 多因素分析显示, 导管留置时间 > 7 d、TNF- $\alpha$ 、PCT 及 SIRI 水平升高是血液透析 CLABSI 的独立危险因素 ( $P$  < 0.05)。ROC 曲线显示, 三项指标联合预测血液透析患者 CLABSI 的价值优于单独检测 ( $AUC=0.942$ ,  $P$  < 0.05)。**结论** TNF- $\alpha$ 、PCT 和 SIRI 水平与血液透析患者 CLABSI 的严重程度相关, 联合检测可提高血液透析 CLABSI 的预测价值。

**【关键词】** 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 降钙素原; 全身炎症反应指数; 血液透析; 中心静脉置管相关血流感染

### Predictive value of serum TNF- $\alpha$ , PCT and SIRI for central venous catheter-related bloodstream infection in hemodialysis patients

ZHANG Longfei\*, CHENG Xiaoyu, LI Songqiang, ZHANG Shijie

(Department of Nephrology, The Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan, China, 467000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the predictive value of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), procalcitonin (PCT) and systemic inflammatory response index (SIRI) on Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) in hemodialysis patients. **Methods** 106 hemodialysis CLABSI patients admitted to the Department of Nephrology at Pingdingshan Second People's Hospital from January 2022 to December 2024 were selected for the infection group ( $n=106$ ). Based on different infection severity levels, they were further divided into a mild group ( $n=35$ ), a moderate group ( $n=37$ ) and a severe group ( $n=34$ ). Additionally, 106 hemodialysis patients without CLABSI during the same period were selected as the non-infection group ( $n=106$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , PCT, and SIRI in serum among the different groups were compared, and the correlation between these indicators and infection severity was analyzed. Multivariate analysis was used to identify independent risk factors for hemodialysis-related CLABSI, and ROC curve analysis was conducted to evaluate the predictive value of these three indicators for hemodialysis-related CLABSI. **Results** The comparison of serum TNF- $\alpha$ , PCT, and SIRI levels among different degrees of infection revealed that the severe group > moderate group > mild group ( $P$  < 0.05). Each level was positively correlated with the severity of infection ( $P$  < 0.05). The proportion of patients with catheter indwelling time > 7 days, TNF- $\alpha$ , PCT, and SIRI levels in the infection group were higher than those in the non-infection group ( $P$  < 0.05). However, there were no significant differences in age, gender, primary disease type, and catheter placement between the two groups ( $P$  > 0.05). Multivariate analysis indicated that

基金项目:河南省科技厅重点项目(20140507x)

作者单位:河南省平顶山市第二人民医院肾内科,河南,平顶山 467000

\*通信作者:张龙飞, E-mail: zlfzcx2025@163.com

catheter indwelling time >7 days, elevated levels of TNF- $\alpha$ , PCT, and SIRI were independent risk factors for CLABSI in hemodialysis patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the combined detection of these three indicators in predicting CLABSI in hemodialysis patients was superior to single detection (AUC=0.942,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of TNF- $\alpha$ , PCT, and SIRI are related to the severity of CLABSI in hemodialysis patients. Combined detection can enhance the predictive value of CLABSI in hemodialysis patients.

**[KEY WORDS]** Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Procalcitonin; Systemic inflammatory response indicator; Hemodialysis; Central line-associated bloodstream infection

血液透析是终末期肾病患者维持生命的重要治疗手段,其中中心静脉置管作为常见的血管通路,被广泛应用于血液透析的临床中<sup>[1]</sup>。然而,中心静脉置管作为侵入性操作,治疗周期较长,易导致中心静脉置管相关血流感染(Central line-associated bloodstream infection, CLABSI)。该并发症不仅常见且严重,可引发脓毒症、多器官衰竭等严重后果,甚至危及患者生命<sup>[2]</sup>。因此,早期预测和诊断 CLABSI 对改善患者预后至关重要。目前,CLABSI 的诊断主要依赖血培养和临床症状,但这些方法存在一定局限性。血培养结果耗时长,且阳性率受多种因素影响,而发热、寒战等症状缺乏特异性,易与其他疾病混淆<sup>[3]</sup>。因此,寻找快速、敏感的生物标志物以预测 CLABSI,成为临床研究的重点。近年来,炎症标志物在感染性疾病中的预测价值备受关注。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )作为重要的促炎细胞因子,参与机体炎症反应,并在感染早期即可显著升高;降钙素原(Procalcitonin, PCT)是感染相关的敏感标志物,在多种感染性疾病中均呈现升高趋势<sup>[4]</sup>。此外,全身炎症反应指数(systemic inflammatory response index, SIRI)作为一种基于单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等参数的综合指标,能够更全面的评估全身炎症情况以及免疫功能<sup>[5]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取平顶山第二人民医院肾病科于2022年1月至2024年12月收治的106例血液透析CLABSI患者为感染组( $n=106$ ),根据不同感染程度<sup>[6]</sup>,将其分为轻度组( $n=35$ )、中度组( $n=37$ )和重度组( $n=34$ ),另选同期未发生CLABSI的血液透析患者106例为非感染组( $n=106$ )。其中,轻度组男性18例,女性17例,年龄( $58.80\pm 10.64$ )岁;中度组男性21例,女性16例,年龄( $59.36\pm 10.79$ )岁;重度组男性16例,女性18例,年龄( $59.78\pm 10.12$ )岁,各组一般资料对比,差异有统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①连续性血液透析治疗>3个月;②感染组符合CLABSI的诊断标准<sup>[7]</sup>;③年龄 $\geq 18$ 岁;④患者知情并签署知情同意书。排除标准:①精神障碍者;②免疫功能异常者;③接受腹膜透析者;④合并其他感染或肿瘤疾病者。本研究经平顶山第二人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集各组患者年龄、性别、原发病类型、导管留置时间及

置管位置等一般资料和实验室指标。

#### 1.2.2 检测方法

于患者入院次日清晨,采集其空腹肘静脉血5 mL,取其中3 mL,采用3 500 r/min(半径10 cm)离心10 min,应用酶联免疫法对患者血清TNF- $\alpha$ (试剂盒由美国RayBiotech公司提供)、PCT(试剂盒由深圳瑞清生物信息科技有限公司提供)水平进行检测。其余2 mL,采用全自动细胞计数器(日本希森美康株式会社, HST201)检测单核细胞(monocytes, M)、中性粒细胞(neutrophils, N)及淋巴细胞(lymphocytes, L)绝对计数,单位为 $\times 10^9/L$ 。计算SIRI(计算公式 $SIRI=N\times M/L$ )。所有实验操作均严格遵循仪器及试剂说明书。

#### 1.3 统计学方法

数据处理采用软件(SPSS 21.0),计量资料如TNF- $\alpha$ 、PCT和SIRI水平等,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间使用单因素方差分析对比,进一步两两比较使用SNK- $q$ 检验;计数资料如原发病类型等,用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。Spearman相关性分析血清TNF- $\alpha$ 、PCT水平和SIRI与感染程度的关系。多因素logistics回归分析血液透析CLABSI的独立危险因素。绘制ROC曲线,通过曲线下面积(AUC),评估血清TNF- $\alpha$ 、PCT和SIRI水平单独或联合检测对血液透析患者CLABSI的诊断价值。 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同感染程度 CLABSI 患者的 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 SIRI 水平比较

不同感染程度患者的TNF- $\alpha$ 、PCT和SIRI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1。

表1 不同感染程度 CLABSI 患者的 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 SIRI 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	TNF- $\alpha$	PCT	SIRI
轻度组	35	9.48 $\pm$ 3.26	1.85 $\pm$ 0.76	1.94 $\pm$ 0.97
中度组	37	11.74 $\pm$ 4.38 <sup>a</sup>	2.45 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>	2.95 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>
重度组	34	13.88 $\pm$ 5.24 <sup>ab</sup>	3.13 $\pm$ 1.38 <sup>ab</sup>	3.74 $\pm$ 1.64 <sup>ab</sup>
$F$ 值		8.787	12.143	14.204
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

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

### 2.2 TNF- $\alpha$ 、PCT 和 SIRI 水平与 CLABSI 患者感染严重程度关系

Spearman相关性分析结果显示,TNF- $\alpha$ 、PCT和SIRI水平与CLABSI患者感染严重程度呈正相关( $P<0.05$ )。见表2。

表2 TNF-α、PCT和SIRI水平与CLABSI患者感染严重程度  
程度的关系

指标	r值	P值
TNF-α	0.617	<0.001
PCT	0.645	<0.001
SIRI	0.698	<0.001

2.3 血液透析患者的一般资料及实验指标比较

感染组患者的导管留置时间>7 d占比、TNF-α、PCT及SIRI水平均高于非感染组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组年龄、性别、原发病类型及置管位置等比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 血液透析患者的一般资料、TNF-α、PCT和SIRI水平  
比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

指标	n	感染组 (n=106)	未感染组 (n=106)	t/χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄(岁)		59.31±10.29	58.94±10.12	0.264	0.792
性别				0.685	0.408
男	116	55(51.89)	61(57.55)		
女	96	51(48.11)	45(42.45)		
原发病类型				2.772	0.096
非糖尿病肾病	177	84(79.25)	93(87.74)		
糖尿病肾病	35	22(20.75)	13(12.26)		
导管留置时间				11.958	0.001
≤7 d	74	25(23.58)	49(46.23)		
>7 d	138	81(76.42)	57(53.77)		
置管位置				2.418	0.120
股静脉	81	46(43.40)	35(33.02)		
颈内静脉	131	60(56.60)	71(66.98)		
TNF-α(pg/mL)		11.68±5.95	6.96±2.74	7.419	<0.001
PCT(ng/mL)		2.47±1.07	1.25±0.69	9.866	<0.001
SIRI		2.87±1.43	1.21±0.97	9.891	<0.001

2.4 血液透析患者CLABSI的多因素分析

以血液透析患者是否CLABSI感染(未感染=0,感染=1)作为因变量,将导管留置时间、TNF-α、PCT及SIRI水平作为自变量纳入进行多因素Logistic回归分析。结果显示,导管留置时间>7 d、TNF-α、PCT及SIRI水平升高是血液透析CLABSI的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

2.5 TNF-α、PCT及SIRI联合预测血液透析患者CLABSI  
的ROC曲线特征

ROC曲线分析结果显示,TNF-α、PCT及SIRI单独指标预测血液透析患者CLABSI的曲线下面积分别为0.803、0.802、0.786;相较于单独检测,三项指标联合预测血液透析患者CLABSI的价值更高( $AUC=0.942$ ,  $P<0.05$ )。见表5、图1。

表5 TNF-α、PCT及SIRI联合预测血液透析患者CLABSI  
的ROC曲线特征

因素	截点值	AUC	敏感性	特异性	95% CI	P值
TNF-α	11.28 pg/mL	0.803	0.925	0.651	0.740~0.865	<0.001
PCT	2.03 ng/mL	0.802	0.868	0.679	0.742~0.863	<0.001
SIRI	2.19	0.786	0.774	0.736	0.721~0.851	<0.001
三者联合	2.66	0.942	0.953	0.840	0.910~0.973	<0.001

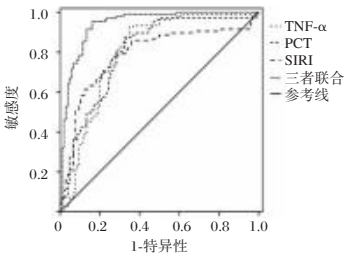


图1 ROC分析曲线

3 讨论

中心静脉导管作为血液透析患者常用的血管通路,因其侵入性操作特性而具有较高的感染风险。有研究表明,与动静脉内瘘相比,中心静脉导管置管患者发生血流感染的风险更高,且即使经治疗恢复,感染患者的死亡风险仍高于未感染者<sup>[8-9]</sup>。因此,CLABSI的早期识别与预防对保障血液透析患者的安全具有重要意义。基于此,本文对TNF-α、PCT和SIRI在血液透析患者CLABSI预测中的价值进行了探讨。

本研究结果显示,TNF-α、PCT和SIRI水平在CLABSI重度组中显著升高,且其表达水平均显著高于其他两组,各指标水平与感染严重程度呈正相关。提示TNF-α、PCT和SIRI在评估血液透析患者CLABSI的严重程度方面具有重要价值。其潜在机制可能包括以下方面:TNF-α作为关键的促炎细胞因子,可通过激活NF-κB信号通路,进一步诱导其他炎症因子(如IL-1、IL-6等)的产生,形成炎症级联反应,导致组织损伤加剧<sup>[10]</sup>。此外,过量的TNF-α不仅通过诱导细胞凋亡导致免疫功能失调,还会引发血管内皮细胞损伤及微血栓形成,为病原体定植和感染扩散提供有利环境,进而加剧感染进程<sup>[11]</sup>。PCT作为降钙素的前体物质,其血清浓度在细菌感染时呈现特异性升高,其机制主要与病原体释放的细菌毒素刺激密切相关。PCT的高表达不仅提示细菌毒素负荷的增加,同时也反映机体炎症反应的加剧,血液透析患者CLABSI的严重程度较高<sup>[12]</sup>。中性粒细胞可通过分泌多种炎症介质导致内皮细胞损伤,其功能异常与感染性疾病的进展密切相关<sup>[13]</sup>。淋巴细胞数量减少和功能抑制反映了机体免疫应答的失衡,通常在炎症环境下呈现低表达。单核细胞不仅能够激活T细胞并调

表4 血液透析患者CLABSI的多因素分析

因素	赋值	β值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI值	P值
导管留置时间	≤7 d=0;>7 d=1	0.726	0.259	7.857	2.067	1.244~3.434	0.005
TNF-α	原值输入	0.569	0.144	15.613	1.766	1.332~2.343	<0.001
PCT	原值输入	1.069	0.265	16.273	2.912	1.733~4.896	<0.001
SIRI	原值输入	0.893	0.221	16.327	2.442	1.584~3.767	<0.001



控其分化,还可通过分泌多种细胞因子参与炎症反应的调控;尤其在抗原刺激下,单核细胞中特定群体可显著增加炎症介质的分泌,从而推动炎症级联反应的持续发展<sup>[14]</sup>。而SIRI是基于中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞计数的一种新型指标,能够综合反映机体的炎症情况,其水平升高与患者体内中性粒细胞和单核细胞的显著增多,以及淋巴细胞的明显减少密切相关。这一变化提示血液透析患者可能存在免疫功能抑制,并伴随显著的全身性炎症反应,提示CLABSI病情较为严重。

此外,本研究结果显示,导管留置时间>7 d、TNF- $\alpha$ 、PCT及SIRI水平升高均为血液透析患者CLABSI的独立危险因素。其可能机制为:导管长期留置可促进生物膜的形成,为病原菌定植和繁殖提供环境。此外,导管的持续机械性刺激可导致内皮细胞损伤,而反复的封管和冲管操作不仅增加了致病菌暴露的机会,还会削弱局部免疫功能,降低机体清除病原体的能力,从而显著增加血液透析患者发生CLABSI的风险<sup>[15]</sup>。而TNF- $\alpha$ 、PCT及SIRI作为重要的炎症和感染相关指标,能够从不同层面反映血液透析患者CLABSI的感染情况,与CLABSI的发生和发展密切相关。ROC曲线分析结果显示,TNF- $\alpha$ 、PCT及SIRI联合预测血液透析患者CLABSI的效能优于单一指标检测。表明多指标联合检测能够更全面、准确地评估感染风险,有望成为血液透析患者CLABSI诊治过程中的辅助诊断工具,有助于早期识别高危患者并实施针对性干预,从而改善患者预后。

综上所述,TNF- $\alpha$ 、PCT和SIRI水平与血液透析患者CLABSI的严重程度密切相关,其联合检测可提高血液透析CLABSI的预测价值。然而,本研究因样本量有限,可能影响结果的普适性。未来需进一步扩大样本规模,并结合多中心研究,以优化和完善相关结论,从而提升CLABSI的早期识别与临床干预效果。

## 参考文献

- [1] Fisher M, Golestaneh L, Allon M, et al. Prevention of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020,15(1):132-151.
- [2] Mielke D, Wittig A, Teichgraber U. Peripherally inserted central venous catheter (PICC) in outpatient and inpatient oncological treatment[J]. Support Care Cancer, 2020, 28 (10): 4753-4760.
- [3] 郑俊生,叶中绿,刘丽丽.宏基因组二代测序技术对儿童血液病继发血流感染的诊断效能的观察性研究[J].中国实验血液学杂志, 2025,33(1):280-285.
- [4] 张慧弟,冯秋雨,崔敏,等.多发性骨髓瘤合并肺部感染病原学及血清TNF- $\alpha$ 、CRP和PCT水平[J].中华医院感染学杂志, 2023,33(13):2018-2022.
- [5] Vitiello R, Smimmo A, Matteini E, et al. Systemic Inflammation Response Index (SIRI) and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR) Are Predictors of Good Outcomes in Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infections of Lower Limbs: A Single-Center Retrospective Analysis[J]. Healthcare, 2024, 12 (9):867.
- [6] 中国医师协会检验医师分会.导管相关性血流感染检验诊断报告模式专家共识[J].中华医学杂志, 2017,97(18):1376-1379.
- [7] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组.中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J].中国血液净化, 2019,18(6):365-381.
- [8] El Khudari H, Ozen M, Kowalczyk B, et al. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications[J]. Semin Intervent Radiol, 2022,39(1):90-102.
- [9] Donati G, Spazzoli A, Croci Chiocchini AL, et al. Bloodstream infections and patient survival with tunneled - cuffed catheters for hemodialysis: A single-center observational study [J]. Int J Artif Organs, 2020,43(12):767-773.
- [10] Huang Y, Lai Y, Chen L, et al. Danshensu enhances autophagy and reduces inflammation by downregulating TNF- $\alpha$  to inhibit the NF- $\kappa$ B signaling pathway in ischemic flaps[J]. Phytomedicine, 2025,137:156378.
- [11] 兰梅,杨建军,雷易.老年2型糖尿病合并尿路感染患者病原菌分布及血糖水平与炎症因子变化研究[J].华南预防医学, 2020,46(2):192-194.
- [12] Sun Q, Lin Q, Lv Y, et al. Predictive value of serum procalcitonin level for the diagnosis of bloodstream infections in hematological patients[J]. BMC Infect Dis, 2025,25(1):162.
- [13] 李艳红,李珍宇,梁世炫,等. NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA联合检测对不同病原菌血流感染的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2024,16(2):317-320+325.
- [14] 毕占虎,王临旭,胡海峰,等.慢加急性肝衰竭合并细菌感染患者的临床特征及早期预警指标筛选[J].临床肝胆病杂志, 2024,40(4):760-766.
- [15] 沈瑜,宋晓莉,张欢茜.血液透析患者中心静脉导管相关血流感染病原菌及其危险因素[J].中华医院感染学杂志, 2024, 34(4):508-511.
- [14] 张婧,汪静.慢性牙周炎患者龈沟液LF、Shh蛋白、TREM-1水平与牙周临床指标和炎症因子的相关性研究[J].检验医学与临床, 2023, 20(13):1859-1863.
- [15] 吕彤,陈德鹏,陈东阳.急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者早期血管内治疗前后单核细胞趋化蛋白和钙黏蛋白水平变化及其临床意义[J].感染、炎症、修复, 2024, 25 (4):283-287.
- [16] Pascual-Reguant A, Kroh S, Hauser AE. Tissue niches and immunopathology through the lens of spatial tissue profiling techniques [J]. Eur J Immunol, 2024, 54 (2): 2350484 - 2350492.
- [17] Liu H, Zhang Y, Cao J, et al. Sema4D as a biomarker for Predicting rheumatoid arthritis disease activity [J]. Clin Rheumatol, 2024, 43(2):645-655.
- [18] Xuan Z, Zhang Y, Li D, et al. PLXNB1/SEMA4D signals mediate interactions between malignant epithelial and immune cells to promote colorectal cancer liver metastasis [J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(20):70142-70153.

(上接第1880页)

## ·论 著·

## *LncRNA-MIAT/miR-133a-3p* 分子轴与AMI患者心室重构的相关性

李超 李田江 刘双飞 孙子兰 谭博\*

**【摘要】目的** 分析 *LncRNA-MIAT/miR-133a-3p* 分子轴在急性心肌梗死(AMI)患者的表达模式及其与心室重构的相关性。**方法** 选取2020年4月至2024年4月空军军医大学西京医院心血管外科80例AMI患者作为研究组,另选取同期50例健康体检者作为对照组。比较两组 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 的表达水平及心室重构指标[左室舒张末期内径(LVEDD)、左房内径(LAD)、室间隔厚度(IVST)及左室射血分数(LVEF)]差异,采用Pearson积矩相关分析评估分子表达水平与心室重构参数之间的相关性。术后随访6个月,根据不良心血管事件发生情况将患者分为预后不良组和预后良好组,比较两组 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 表达水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 表达水平对不良心血管事件的预测价值,并构建Logistic回归模型分析不良心血管事件的独立预测因素。**结果** AMI组 *LncRNA-MIAT* 表达水平及LVEDD、LAD、IVST均高于对照组,*miR-133a-3p* 表达水平及LVEF低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );AMI患者血液白细胞 *LncRNA-MIAT* 表达水平与LVEDD、LAD、IVST均呈正相关( $P<0.05$ ),与LVEF呈负相关( $P<0.05$ ),*miR-133a-3p* 表达水平与LVEDD、LAD、IVST均呈负相关( $P<0.05$ ),与LVEF呈正相关( $P<0.05$ );预后不良组 *LncRNA-MIAT* 表达水平高于预后良好组,*miR-133a-3p* 表达水平低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC曲线显示,*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 单独及联合预测AMI预后的AUC分别为0.832、0.907、0.943;Logistics回归分析显示,*LncRNA-MIAT*>2.51、*miR-133a-3p*<0.88均为AMI患者不良心血管事件的独立预测指标( $P<0.05$ )。**结论** AMI患者存在 *LncRNA-MIAT* 上调和 *miR-133a-3p* 下调的特征,二者与心室重构密切相关,可将二者作为预测AMI患者不良心血管事件的新型标记物。

**【关键词】** *LncRNA-MIAT*; *miR-133a-3p*; 急性心肌梗死; 心室重构

### Correlation of *LncRNA-MIAT/miR-133a-3p* molecular axis with ventricular remodeling in patients with AMI

LI Chao, LI Tianjiang, LIU Shuangfei, SUN Zilan, TAN Bo\*

(Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, China, 710032)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the expression pattern of *LncRNA-MIAT/miR-133a-3p* molecular axis in patients with acute myocardial infarction (AMI) and the correlation with ventricular remodeling. **Methods** 80 patients with AMI in the Department of Cardiovascular Surgery at Xijing Hospital of the Air Force Military Medical University from April 2020 to April 2024 were selected as the AMI group, and 50 healthy subjects with physical examinations during the same period were enrolled as the control group. The expression levels of *LncRNA-MIAT* and *miR-133a-3p*, and ventricular remodeling related indicators [left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left atrial diameter (LAD), interventricular septal thickness (IVST) and left ventricular ejection fraction (LVEF)] were compared between the two groups. Pearson product-moment correlation analysis was used to evaluate the correlation between molecular expression levels and ventricular remodeling parameters. At the 6-month follow-up after surgery, the patients were divided into a poor prognosis group and a good prognosis group based on the occurrence of adverse cardiovascular events. The expression levels of *LncRNA-MIAT* and *miR-133a-3p* were compared between the groups, and a receiver operating characteristic

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-428)

作者单位:空军军医大学西京医院心血管外科,陕西,西安710032

\*通信作者:谭博, E-mail: tanbo5356@163.com

(ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of these expression levels of *LncRNA-MIAT* and *miR-133a-3p* on adverse cardiovascular events. A logistic regression model was constructed to analyze the independent predictors of adverse cardiovascular events. **Results** The expression levels of *LncRNA-MIAT* and LVEDD, LAD and IVST in the AMI group were higher than those in the control group, while the expression levels of *miR-133a-3p* and LVEF were lower than those in the control group, with statistical differences ( $P < 0.05$ ). The expression level of *LncRNA-MIAT* in the blood leukocytes of patients with AMI was positively correlated with LVEDD, LAD, and IVST ( $P < 0.05$ ), and was negatively correlated with LVEF ( $P < 0.05$ ). The expression level of *miR-133a-3p* was negatively correlated with LVEDD, LAD, and IVST ( $P < 0.05$ ) and positively correlated with LVEF ( $P < 0.05$ ). The expression level of *LncRNA-MIAT* in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, while the expression level of *miR-133a-3p* was lower than that in the good prognosis group, with statistical differences ( $P < 0.05$ ). ROC curves showed that the AUCs of *LncRNA-MIAT* and *miR-133a-3p* alone and in combination in predicting the prognosis of AMI were 0.832, 0.907 and 0.943 respectively. Logistic regression analysis revealed that *LncRNA-MIAT*  $> 2.51$  and *miR-133a-3p*  $< 0.88$  were independent predictors of adverse cardiovascular events in patients with AMI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients with AMI exhibit up-regulation of *LncRNA-MIAT* and down-regulation of *miR-133a-3p*. These two levels are closely linked to ventricular remodeling and can serve as new markers for predicting adverse cardiovascular events in patients with AMI.

**[KEY WORDS]** *LncRNA-MIAT*; *miR-133a-3p*; Acute myocardial infarction; Ventricular remodeling

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是由于冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死, 其发病率较高且呈现年轻化趋势<sup>[1]</sup>。虽然随着经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的推广及新型药物的出现, AMI 患者的死亡率显著下降, 但部分患者 PCI 术后仍会因心绞痛、心衰再次入院, 整体预后仍不理想<sup>[2]</sup>。目前认为, AMI 患者的上述不良预后与心室重构有关<sup>[3]</sup>。明确 AMI 患者心室重构的发生机制, 寻找合适的治疗靶点, 可为临床诊治提供方向。随着生物信息学的发展和高通量测序的出现, 更多基因信息被发掘并认识。目前, 非编码 RNA (competing endogenous RNA, ncRNA) 广受学者关注, *LncRNA-MIAT* 最初发现于心肌梗死患者, 其表达与心肌纤维化、心肌肥厚等密切相关<sup>[4]</sup>。*miR-133a-3p* 是心脏组织中含量最多的 miRNA 之一, 既往研究发现其在诸多心血管疾病中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。已有生物信息学分析预测 *LncRNA-MIAT* 的序列中存在与 *miR-133a-3p* 的结合位点, 提示二者可能形成调控轴<sup>[6]</sup>。本研究旨在分析 AMI 患者体内 *LncRNA-MIAT* 与 *miR-133a-3p* 表达情况, 探讨 *LncRNA-MIAT*/*miR-133a-3p* 分子轴与患者心室重构的关系, 详述如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 4 月至 2024 年 4 月空军军医大学西京医院心血管外科 80 例 AMI 患者作为 AMI 组。纳入标准: ①符合 AMI 诊断标准<sup>[7]</sup>; ②初次发病, 且发病至入院时间 12 h 以内; ③在本院接受 PCI 治疗。排除标准: ①先天性心脏病、陈旧性心肌梗死、心力衰竭者; ②合并严重的肝肾功能障碍者; ③合并恶性肿瘤、免疫系统疾病、精神障碍者; ④资料缺失者。AMI 组男 43 例, 女 37 例; 年龄 26~70 岁, 平均 (56.25±

10.16) 岁; 有高血压病史者 21 例。选取同时期健康体检者 50 例为对照组, 其中男 26 例, 女 24 例; 年龄 28~72 岁, 平均 (57.09±8.72) 岁; 有高血压病史者 10 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 表达检测

于患者入院后 (对照组体检时), 采集肘静脉血 5 mL, 2 h 内采用人外周血淋巴细胞分离液 (TBD, 天津) 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞。随后, 采用 TRIzol Reagent (Invitrogen, USA, Cat# 15596026) 提取总 RNA, 采用 NanoDrop 2000 分光光度计测定 RNA 浓度与纯度。取 1  $\mu$ g 合格的总 RNA, 使用 PrimeScript™ RT Reagent Kit with gDNA Eraser (Takara, Japan, Cat# RR047A) 进行逆转录合成 cDNA, *LncRNA* 的逆转录采用随机引物, 而 *miR-133a-3p* 的逆转录则采用特异性茎环引物, 合成的 cDNA 产物于 -20℃ 保存备用。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 测定 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 表达水平, 设备采用 Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (ABI, USA), 试剂盒采用 SYBR Premix Ex Taq™ II (Tli RNaseH Plus) (Takara, Japan, Cat# RR820A)。反应体系为 20  $\mu$ L, 反应程序: 95℃ 预变性 30 s, 然后进行 40 个循环 (95℃ 5 s, 60℃ 30 s), 以 U6 snRNA 作为 miRNA 的内参, 以 GAPDH 作为 *LncRNA* 的内参, 所有样本设 3 个复孔。引物序列如下 (由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成): *LncRNA-MIAT*: F: 5'-TTTACTTTAACAGACCAGAA-3', R: 5'-CTCCTTTGTTGAA TCCAT-3'; *miR-133a-3p*: F: 5'-TTTGGTCCCTT CAAC-CAGCTG-3'; U6: F: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACT-3', R: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'; GAPDH: F: 5'-GGAGC GAGATCCCTCCAAAAT-3', R: 5'-GGCTGTTGT-CATAC TTCTCATGG-3'。采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法计算 *LncRNA-MIAT*



和 *miR-133a-3p* 的相对表达量。

### 1.3 心室重构指标检测

于患者入院后(对照组体检时),采用美国GE超声诊断系统对患者进行超声心动图检测左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心房内径(left atrial diameter, LAD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)。

### 1.4 随访与分组

对所有AMI患者进行为期6个月的随访,随访方式包括门诊复查及电话随访,研究的主要终点事件为主要不良心血管事件<sup>[8]</sup>,具体包括心源性死亡、因心力衰竭再住院、非致死性再发心肌梗死、靶血管重建及心源性休克。根据随访期内是否发生主要不良心血管事件,将患者分为预后良好组(未发生主要不良心血管事件, $n=60$ )和预后不良组(发生任一主要不良心血管事件, $n=20$ )。

### 1.5 统计学处理

使用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计量数据符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验进行;采用Pearson积矩相关分析AMI患者血液白细胞*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*表达水平与心室重构指标的相关性;绘制*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*预测AMI患者不良预后的受试者工作特征(ROC)曲线,读取曲线下面积(AUC)等参数;采用Logistic回归模型分析AMI预后的独立预测因素,将单因素分析中有意义的变量以及临床公认的混杂因素(如年龄、Killip分级、糖尿病史、基线LVEF)纳入模型进行校正。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AMI组与对照组*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*比较

AMI组血液白细胞*LncRNA-MIAT*表达水平高于对照组,*miR-133a-3p*表达水平低于对照组,差有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 AMI组与对照组*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	<i>LncRNA-MIAT</i>	<i>miR-133a-3p</i>
AMI组	80	$2.40 \pm 0.37$	$0.96 \pm 0.29$
对照组	50	$0.92 \pm 0.19$	$1.83 \pm 0.47$
$t$ 值		26.183	13.064
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.2 AMI组与对照组心室重构参数比较

AMI组LVEDD、LAD、IVST均高于对照组,LVEF低于对照组,差有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*与AMI患者心室重构的相关性分析

Pearson积矩相关分析显示,AMI患者血液白细胞*LncRNA-MIAT*表达水平与LVEDD、LAD、IVST均呈正相关

表2 AMI组与对照组心室重构参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LAD(mm)	IVST(mm)
AMI组	80	$47.21 \pm 5.19$	$59.01 \pm 3.31$	$45.94 \pm 6.07$	$13.02 \pm 2.64$
对照组	50	$75.98 \pm 5.14$	$41.69 \pm 3.72$	$31.12 \pm 4.63$	$8.55 \pm 2.03$
$t$ 值		30.862	27.666	14.777	10.226
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

( $P<0.05$ ),与LVEF呈负相关( $P<0.05$ ),*miR-133a-3p*表达水平与LVEDD、LAD、IVST均呈负相关( $P<0.05$ ),与LVEF呈正相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*与AMI患者心室重构的相关性分析

指标	LVEF		LVEDD		LAD		IVST	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
<i>LncRNA-MIAT</i>	-0.724	<0.001	0.692	<0.001	0.680	<0.001	0.710	<0.001
<i>miR-133a-3p</i>	0.701	<0.001	-0.722	<0.001	-0.692	<0.001	-0.737	<0.001

### 2.4 预后不良组与预后良好组*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*表达比较

预后不良组血液白细胞*LncRNA-MIAT*表达水平高于预后良好组,*miR-133a-3p*表达水平低于预后良好组,差有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 预后不良组与预后良好组*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

时期	$n$	<i>LncRNA-MIAT</i>	<i>miR-133a-3p</i>
预后不良组	20	$2.58 \pm 0.17$	$0.79 \pm 0.13$
预后良好组	60	$2.34 \pm 0.31$	$1.02 \pm 0.24$
$t$ 值		3.292	4.079
$P$ 值		0.002	<0.001

### 2.5 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*对AMI患者预后的预测价值分析

ROC曲线显示,*LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*单独及联合预测AMI预后的AUC分别为0.832、0.907、0.943,联合预测价值更高。见表5、图1。

表5 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*对AMI预后的预测效能

指标	最佳截断值	AUC	SE	95% CI	敏感度	特异度
<i>LncRNA-MIAT</i>	2.505	0.832	0.047	0.739~0.924	0.80	0.78
<i>miR-133a-3p</i>	0.875	0.907	0.038	0.843~0.981	0.90	0.87
联合检测		0.943	0.026	0.892~0.993	0.95	0.77

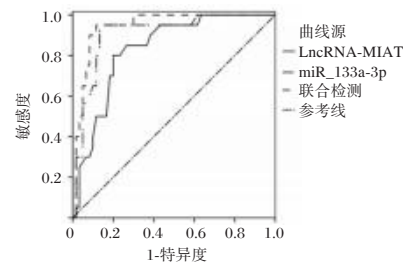


图1 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p*预测AMI预后的ROC曲线

## 2.6 AMI患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将 *LncRNA-MIAT* 和 *miR-133a-3p* (根据最佳截断值进行二分类) 以及其他潜在混杂因素 (年龄、性别、高血压史、糖尿病史、Killip 分级、基线 LVEF) 纳入多因素 Logistic 回归模型, 采用 Logistic 回归分析校正可能的混杂因素 (包括血压、血脂、血糖、吸烟史和饮酒史等), 结果显示, 在校正上述混杂因素后, *LncRNA-MIAT* > 2.51、*miR-133a-3p* < 0.88 仍为 AMI 患者不良心血管事件的独立预测指标 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 AMI 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$	OR 值	95% CI	P 值
<i>LncRNA-MIAT</i>	>2.51=1, ≤2.51=0	1.072	0.439	5.963	2.921	1.236~6.906	0.015
<i>miR-133a-3p</i>	<0.88=1, ≥0.88=0	0.634	0.282	5.055	0.530	0.305~0.922	0.025

## 3 讨论

心室重构在 AMI 病情进展中发挥重要作用, 是导致 AMI 患者不良预后的原因之一。既往采用肌钙蛋白、脑钠肽等作为 AMI 患者不良心血管事件的预测因子, 但这些指标预测价值有限<sup>[9-10]</sup>。了解心室重构的发生机制, 寻找治疗靶点, 对于 AMI 的临床诊治具有重要意义。

*LncRNA-MIAT* 是与心肌梗死发生发展密切相关的长链非编码 RNA, 既往研究发现, 其通过促进心肌细胞凋亡, 参与心肌疾病的发生与发展, 且其在冠脉粥样硬化患者血液中表达上调, 可作为冠心病病情评估的潜在指标<sup>[11]</sup>。本研究中, AMI 组 *LncRNA-MIAT* 表达水平高于对照组, 且 AMI 患者 *LncRNA-MIAT* 表达水平与 LVEDD、LAD、IVST 均呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 表明 *LncRNA-MIAT* 可能参与 AMI 心室重构进程。AMI 患者心室重构的发生机制中, 钙代谢异常、电重构、结构重构等过程均可能受到 *LncRNA-MIAT* 的调控, 其可能通过调节细胞凋亡、氧化应激、炎症反应过程等诸多途径实现调控作用<sup>[12]</sup>。

miRNA 与 *LncRNA* 同属非编码 RNA, 其可通过转录或转录后调控, 与有互补关系的靶基因序列结合, 参与细胞增殖等过程<sup>[13]</sup>。*miR-133a-3p* 为心脏组织中含量较为丰富的 miRNA 类型, 既往关于心衰患者的相关报道显示, *miR-133a-3p* 可抑制丝氨酸-苏氨酸激酶, 进而改善心肌纤维化<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, AMI 组患者 *miR-133a-3p* 表达水平低于对照组, 且 *miR-133a-3p* 表达水平与 LVEDD、LAD、IVST 均呈负相关, 与 LVEF 呈正相关, 提示 AMI 患者血液 *miR-133a-3p* 表达变化趋势与 *LncRNA-MIAT* 相反, 同样可能参与 AMI 患者心室重构过程。*LncRNA-MIAT* 基因序列上有两个可以与 *miR-133a-3p* 靶向结合的位点, *LncRNA-MIAT* 与 *miR-133a-3p* 的靶向关系在疾病调控中的作用已成为临床关注热点<sup>[15]</sup>。研究发现, 在胰腺癌等诸多疾病中普遍存在 *LncRNA-MIAT* 表达上调的情况, 且 *LncRNA-MIAT* 高表达的患者预后较低表达患者更差, 通过激活 *miR-133a-3p* 的表达可逆转 *LncRNA-MIAT* 上调对心肌纤维化等过程的影响<sup>[16]</sup>。本研究

中, 预后不良组 *LncRNA-MIAT* 表达水平高于预后良好组, *miR-133a-3p* 表达水平低于预后良好组。ROC 曲线显示, *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 单独检测预测 AMI 患者预后的最佳截断值分别为 2.51、0.88, 对应的 AUC 分别为 0.832、0.907, 联合检测 AUC 为 0.943, 敏感度可达 0.95。进一步 Logistics 回归分析显示, *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 均为 AMI 患者不良心血管事件的独立预测指标, 提示 *LncRNA-MIAT*、*miR-133a-3p* 表达与 AMI 患者预后有关, 可作为 PCI 术后不良心血管事件的潜在预测因子。

综上所述, AMI 患者 *LncRNA-MIAT* 和 *miR-133a-3p* 存在差异表达, 且二者表达水平与心室重构密切相关, 可能参与心室重构的病理过程。

## 参考文献

- [1] 赵文心, 祁新坤, 李雅欣. 血清 GDF-15、SDF-1 和 CXCL16 水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉狭窄的关系研究[J]. 感染、炎症、修复, 2025, 26(1): 49-52.
- [2] 李迪, 蒋达兴, 朱捷. 基于 CysC、FAR 构建冠状动脉非阻塞性心肌梗死并发主要不良心血管事件的预测模型[J]. 转化医学杂志, 2024, 13(9): 1395-1401.
- [3] 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.
- [4] 何莉, 何茜, 杨刚. 血清 *LncRNA-XIST* 和 *miR-23a* 在急性心肌梗死患者中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2023, 52(12): 1833-1838.
- [5] 赵沱, 白鹏飞, 孙婧, 等. 血清 *lncRNANEAT1* 在急性心肌梗死患者中的表达及其临床意义[J]. 检验医学, 2023, 38(9): 897-900.
- [6] 陈云宪, 张文涛, 梁家荣, 等. *LncRNA*CoroMarker 在急性心肌梗死患者外周血单核细胞中的表达及意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(5): 569-572.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(10): 766-783.
- [8] Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial [J]. EuroIntervention, 2016, 12(10): 1239-1245.
- [9] Wang W, Ni Y, Cao G, et al. *MicroRNA-330-5p* Mediates the TDRG1-Regulated Myocardial Inflammation and Apoptosis after Myocardial Infarction by Inhibiting MAPK1 [J]. Int Heart J, 2024, 65(4): 693-702.
- [10] 刘伯欣, 郝明辉, 陈文明. 急性心肌梗死患者血清 *LncRNA TUG1*、*miR-370-3p* 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2024, 64(22): 72-75.
- [11] Tian YT, Sun HX, Zhou XH, et al. Long non-coding RNA *DANCR* alleviates acute myocardial infarction damage via regulating *microRNA-509-5p/KLF* transcription factor 13 pathway[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023, 39(7): 652-664.
- [12] Elmasri RA, Rashwan AA, Gaber SH, et al. Puzzling out the role of *MIAT LncRNA* in hepatocellular carcinoma[J]. Noncoding RNA Res, 2024, 9(2): 547-559.

(下转第 1892 页)

## ·论 著·

# 血清 NOX4、Kal、AQP4 对急性前循环大血管闭塞血管内治疗后并发恶性脑水肿的预测价值

耿卫峰\* 何小娜 郑玺 殷捷

**【摘要】目的** 探究在急性前循环大血管闭塞血管内治疗后血清烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)、激肽释放酶结合蛋白(Kal)、水通道蛋白4(AQP4)对并发恶性脑水肿的预测价值。**方法** 选取2022年1月至2024年8月于新疆四七四医院行血管内机械取栓治疗的急性前循环大血管闭塞患者104例为研究组,根据术后是否发生脑水肿分为脑水肿组和非脑水肿组。另纳入同期152例体检健康者为对照组。比较研究组与对照组、脑水肿组与非脑水肿组间血清NOX4、Kal、AQP4表达水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NOX4、Kal、AQP4对急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿的预测价值。采用Spearman法分析血清NOX4、Kal、AQP4与患者临床资料的相关性。**结果** 研究组血清NOX4、AQP4水平显著高于对照组,Kal水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组治疗后血清NOX4、AQP4水平降低,Kal水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。脑水肿组术前NIHSS评分、取栓次数 $>3$ 次占比、血清NOX4、AQP4水平显著高于非脑水肿组,Kal水平显著低于非脑水肿组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血清NOX4、Kal、AQP4与术前NIHSS评分、取栓次数均相关( $P<0.05$ )。治疗前血清NOX4、Kal、AQP4联合预测急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿的曲线下面积为0.979,显著大于NOX4( $Z=3.274, P=0.001$ )、Kal( $Z=2.458, P=0.014$ )、AQP4( $Z=2.083, P=0.037$ )单独预测。**结论** 血清NOX4、Kal、AQP4水平与急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿有关,三指标联合检测对患者治疗后并发恶性脑水肿具有较高的预测价值。

**【关键词】** 急性前循环大血管闭塞;恶性脑水肿;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4;激肽释放酶结合蛋白;水通道蛋白4

## Serum NOX4/Kal/AQP4 as biomarkers for malignant edema prediction after EVT in anterior circulation LVO

GENG Weifeng\*, HE Xiaona, ZHENG Xi, YIN Jie

(Department of Neurology, Xinjiang 474 Hospital, Urumqi, Xinjiang, China, 830013)

**【ABSTRACT】 Objective:** To explore the predictive value of serum nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 (NOX4), kallikrein (Kal), aquaporin 4 (AQP4) for malignant brain edema after endovascular treatment in acute anterior circulation large vessel occlusion. **Methods** From January 2022 to August 2024, The study group comprised 104 acute anterior circulation large vessel occlusion patients undergoing mechanical thrombectomy at Xinjiang 474 Hospital. They were assigned into a brain edema group and a non-brain edema group based on whether postoperative brain edema occurred. Another 152 healthy individuals who underwent physical examination were included as control group. Compare the expression levels of serum NOX4, Kal, and AQP4 between the study group and the control group, as well as between the brain edema group and the non-brain edema group. Receiver operating characteristic (ROC) curves was used to analyze the predictive value of serum NOX4, Kal, and AQP4 for malignant brain edema after endovascular treatment in patients with acute anterior circulation large vessel occlusion. Spearman method was used to analyze of the correlation between serum NOX4, Kal, AQP4 and patient clinical data. **Results** The study group had significantly higher serum NOX4 and AQP4 than control group ( $P<0.05$ ), and clearly lower Kal than control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of serum NOX4 and AQP4 in the study

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(202402222126)

作者单位:新疆四七四医院神经内科,新疆,乌鲁木齐 830013

\*通信作者:耿卫峰, E-mail:gengwfff@163.com



group decreased, while the level of Kal increased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The preoperative NIHSS score, proportion of thrombectomy times  $>3$ , serum NOX4 and AQP4 levels in the brain edema group were significantly higher than those in the non-brain edema group, and Kal levels were significantly lower than those in the non-brain edema group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum NOX4, Kal, AQP4 were correlated with preoperative NIHSS score and number of thrombectomy ( $P<0.05$ ). The combined prediction of pre-treatment serum NOX4, Kal, and AQP4 for the area under the curve of malignant brain edema after endovascular treatment in patients with acute anterior circulation large vessel occlusion was 0.979, which was clearly larger than individual predictions of NOX4 ( $Z=3.274$ ,  $P=0.001$ ), Kal ( $Z=2.458$ ,  $P=0.014$ ), and AQP4 ( $Z=2.083$ ,  $P=0.037$ ). **Conclusion** Serum NOX4, Kal, and AQP4 are related to the occurrence of malignant brain edema after endovascular treatment in acute anterior circulation large vessel occlusion. The combined detection of the three indicators has high predictive value for malignant brain edema in patients after treatment.

**[KEY WORDS]** Acute anterior circulation large vessel occlusion; Malignant brain edema; Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4; Kallikrein; Aquaporin 4

急性前循环大血管闭塞以血栓形成、动脉粥样硬化病变等为特征,是世界范围内致残和致死的主要原因,随着人口持续老龄化,患病数仍将大幅增加。血管内治疗技术和设备的进步显著改善了临床结果,但仍有部分患者在卒中发生后数小时至数天内并发恶性脑水肿,导致中线移位、脑疝,甚至死亡<sup>[1]</sup>。目前脑水肿检测依赖于影像学上的肿块效应和恶化迹象显现,缺乏早期预测指标。因此,探究早期可预测急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发指标对提高患者预后具有重要意义。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4)能直接将超氧阴离子转化为过氧化氢,诱导糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等疾病的发生和进展<sup>[2]</sup>。激肽释放酶结合蛋白(Kallikrein, Kal)是内源性丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有抗氧化、抗炎症和抗血管生成等多种功能。Kim等<sup>[3]</sup>认为,低血清Kal水平与心脏骤停幸存者神经预后不良相关。水通道蛋白4(aquaporin 4, AQP4)是脑内与神经胶质谱系相关的水通道,能够调节神经炎症,与颅脑损伤患者继发脑水肿密切相关<sup>[4]</sup>。本研究将分析急性前循环大血管闭塞患者血清中NOX4、Kal、AQP4水平,进一步了解其与急性前循环大血管闭塞患者并发恶性脑水肿的相关因素,以期助于及早干预,改善治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年8月新疆四七四医院收治的急性前循环大血管闭塞患者104例作为研究组,年龄范围48~75( $62.86\pm5.31$ )岁, BMI( $23.28\pm3.35$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ , 男性67例, 女性37例, 吸烟史39例, 饮酒史32例。纳入标准:①符合急性前循环大血管闭塞相关诊断标准<sup>[5]</sup>, 且经头颅CTA证实为前循环大血管闭塞引起;②术前Alberta卒中项目早期CT扫描评分(Alberta Stroke Program early computed tomography score, ASPECTS)<sup>[6]</sup> $\geq 6$ 分;③术前美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分<sup>[7]</sup> $\geq 6$ 分;④无机械取栓禁忌症;⑤临床资料完整;⑥年龄 $\geq 18$ 岁;⑦首次发作, 且发病时间 $<6$  h。排除标准:①出血性

脑卒中、非前循环大血管缺血性脑卒中、合并脑动脉瘤者;②合并恶性肿瘤、脏器严重功能障碍、血液性疾病、感染性疾病等;③近期抗生素、抗凝等相关药物服用史;④妊娠期、哺乳期女性;⑤依从性差, 无法正常交流者。另纳入同期152例体检健康者为对照组, 年龄范围47~77( $62.17\pm5.09$ )岁, BMI( $22.61\pm3.27$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ , 男性84例, 女性68例, 吸烟史50例, 饮酒史38例。经检验, 两组一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。医院医学伦理委员会同意进行本研究。所有受试者均知情同意。

### 1.2 血清NOX4、Kal、AQP4表达检测

采集研究组血管内治疗前(均在发病6 h内)、治疗后次日以及对照组入组当天外周静脉血5 mL, 3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm), 分离血清,  $-80^\circ\text{C}$ 保存待测。采用酶联免疫吸附法检测各组血清NOX4、Kal、AQP4表达, 试剂盒均购自无锡东林科技发展有限公司, 货号依次为: DL-NOX4-Hu1、DL-KAL-Hu1、DLR-AQP4-Hu。

### 1.3 急性前循环大血管闭塞患者的治疗和恶性脑水肿评定及分组

参照血管内治疗共识<sup>[8]</sup>, 对急性前循环大血管闭塞患者行静脉溶栓、血管内机械取栓手术。术中, 行全脑数字减影血管造影, 明确责任血管和侧支循环状态, 取栓装置机取栓, 必要时多次取栓, 直至责任血管再通。侧支循环状态良好: 美国介入和治疗放射学协会/介入放射学协会评分系统评分 $\geq 3$ 分<sup>[9]</sup>。

恶性脑水肿诊断标准<sup>[10]</sup>: 取栓后72小时内CT显示占位效应(中线移位 $>5$  mm)伴神经功能恶化(NIHSS增加 $\geq 4$ 分)。根据上述定义, 将患者分为脑水肿组和非脑水肿组。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量数据以( $\bar{x}\pm s$ )形式表示, 组间比较行独立样本 $t$ 检验; 不符合正态分布用中位数(P25, P75), 组间比较行曼尼-惠特 $U$ 检验。计数数据以 $n(\%)$ 形式表示, 组间比较行 $\chi^2$ 检验。采用Spearman法分析血清NOX4、Kal、AQP4与患者临床资料的相关性。采用ROC曲线分析预测价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究组、对照组血清 NOX4、Kal、AQP4 水平比较

研究组血清 NOX4、AQP4 水平显著高于对照组, Kal 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且研究组治疗后血清 NOX4、AQP4 水平降低, Kal 水平升高 ( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。见表 1。

表 1 研究组、对照组血清 NOX4、Kal、AQP4 水平比较

组别	n	NOX4(pg/mL)	Kal(ng/mL)	AQP4(ng/mL)
研究组治疗前	104	134.26±18.19	5.24±1.12	1.83±0.30
研究组治疗后	104	114.13±15.62 <sup>a</sup>	6.76±1.28 <sup>a</sup>	1.61±0.22 <sup>a</sup>
对照组	152	92.58±11.31	8.05±1.47	0.92±0.15
t 值		22.590	16.489	32.021
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与研究组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 脑水肿组、非脑水肿组临床资料比较

104 例急性前循环大血管闭塞患者经血管内治疗后发生恶性脑水肿患者 28 例, 未发生恶性脑水肿患者 76 例, 恶性脑水肿发生率为 26.92%。脑水肿组术前 NIHSS 评分、取栓次数>3 次占比高于非脑水肿组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 年龄、BMI、性别、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、术前 ASPECTS 评分、脑卒中亚型、责任血管、侧支循环良好等比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 脑水肿组、非脑水肿组血清 NOX4、Kal、AQP4 水平比较

脑水肿组血清 NOX4、AQP4 水平显著高于非脑水肿组, Kal 水平显著低于非脑水肿组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且治血管内治疗后血清 NOX4、AQP4 水平降低, Kal 水平升高 ( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。见表 3。

### 2.4 血清 NOX4、Kal、AQP4 与患者临床资料的相关性

血清 NOX4 ( $r_s=0.472$ 、 $0.326$ )、AQP4 ( $r_s=0.518$ 、 $0.473$ ) 与术前 NIHSS 评分、取栓次数均正相关 ( $P<0.05$ ), Kal 与术前 NIHSS 评分、取栓次数均负相关 ( $r_s=-0.265$ 、 $-0.411$ ,  $P<0.05$ )。

### 2.5 治疗前血清 NOX4、Kal、AQP4 对并发恶性脑水肿的预测价值

治疗前血清 NOX4、Kal、AQP4 联合预测急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿的曲线下面积为 0.979, 显著大于 NOX4、Kal、AQP4 单独预测。联合预测的灵敏度为 0.964, 特异度为 0.934, 优于单独预测 ( $P<0.05$ )。见表 4、图 1。

表 2 脑水肿组、非脑水肿组临床资料比较

指标	非脑水肿组 (n=76)	脑水肿组 (n=28)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	62.71±5.49	63.25±5.62	0.442	0.659
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.06±3.39	23.87±3.46	1.075	0.285
男性(例)	47(61.84)	20(71.43)	0.820	0.365
吸烟史(例)	27(35.53)	12(42.86)	0.469	0.493
饮酒史(例)	22(28.95)	10(35.71)	0.440	0.507
高血压(例)	42(55.26)	19(67.86)	1.338	0.247
糖尿病(例)	17(22.37)	5(19.23)	0.113	0.737
冠心病(例)	12(15.79)	4(14.29)	0.014	0.906
高脂血症(例)	25(32.89)	11(39.29)	0.369	0.543
术前 ASPECTS 评分(分)	8(7.9)	8(6.25, 8.75)	0.247	0.805
术前 NIHSS 评分(分)	12(9, 13)	16.50(15, 20)	6.072	<0.001
脑卒中亚型(例)			1.036	0.596
大动脉粥样硬化	52(68.42)	16(57.14)		
心源性栓塞	21(27.63)	11(39.29)		
其他	3(3.95)	1(3.57)		
责任血管			1.262	0.261
颈内动脉	34(44.74)	16(57.14)		
大脑中动脉	42(55.26)	12(42.86)		
侧支循环状况(例)			3.212	0.073
良好	50(65.79)	13(46.33)		
不良	26(34.21)	15(53.57)		
取栓次数(例)			7.809	0.005
≤3 次	67(88.16)	18(64.29)		
>3 次	9(11.84)	10(35.71)		

表 4 NOX4、Kal、AQP4 对并发恶性脑水肿的预测效能

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度	特异度	P 值
NOX4	0.836	0.753~0.919	134.467 pg/mL	0.893	0.684	<0.001
Kal	0.895	0.831~0.958	4.804 ng/mL	0.893	0.776	<0.001
AQP4	0.888	0.805~0.970	1.875 ng/mL	0.821	0.908	<0.001
联合	0.979	0.955~1.000		0.964	0.934	<0.001

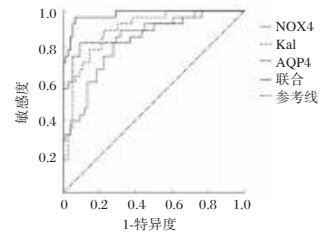


图 1 血清 NOX4、Kal、AQP4 预测并发恶性脑水肿的 ROC 曲线

## 3 讨论

大血管闭塞是急性缺血性卒中的主要病因, 其中前循环大血管闭塞指大脑主要供血动脉颈内动脉、大脑中动脉突然闭塞, 是主要的大血管闭塞类型<sup>[1]</sup>。急性大血管闭塞性卒中

表 3 脑水肿组、非脑水肿组血清 NOX4、Kal、AQP4 水平比较

组别	n	NOX4(pg/mL)		Kal(ng/mL)		AQP4(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非脑水肿组	76	125.87±19.22	108.12±15.43 <sup>a</sup>	5.74±1.16	7.36±1.09 <sup>a</sup>	1.69±0.25	1.48±0.21 <sup>a</sup>
脑水肿组	28	157.03±20.51	130.45±19.57 <sup>a</sup>	3.89±0.94	5.14±0.95 <sup>a</sup>	2.21±0.33	1.95±0.33 <sup>a</sup>
t 值		7.202	6.075	7.566	9.521	8.601	8.590
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

患者易发生恶性水肿,死亡率可达80%。早期预测恶性脑水肿发生情况可以为临床干预提供依据,以改善临床结果并进一步减轻卒中相关残疾的负担。

NOX4可通过激活活性氧和NF- $\kappa$ B信号通路,加重细胞炎症,促进细胞凋亡<sup>[11]</sup>。Hu等<sup>[12]</sup>研究显示,脑缺血再灌注大鼠脑组织中NOX4表达上调,牡荆素化合物治疗后可降低NOX4表达,减轻脑损伤。Um等<sup>[13]</sup>基于氧糖剥夺脐静脉内皮细胞建立缺血性脑卒中体外模型发现,特异性敲低Kal可下调内皮型一氧化氮合酶浓度,降低内皮细胞活力,加重氧化应激损伤。AQP4抑制剂处理可抑制脑中动脉闭塞大鼠梗死周围星型胶质细胞增生和AQP4去极化,减轻脑水肿,改善大鼠神经功能<sup>[14]</sup>。Zhu等<sup>[15]</sup>研究显示,敲除AQP4可激活星形胶质细胞自噬,抑制神经炎症,并通过下调星形胶质细胞内Na通道蛋白活性,减轻小鼠学习和记忆障碍。

本研究发现,研究组患者血清NOX4、AQP4水平显著高于对照组,Kal水平显著低于对照组,且研究组患者治疗后NOX4、AQP4水平降低,Kal水平升高,提示血清NOX4、Kal、AQP4与急性前循环大血管闭塞相关。脑水肿组术前NIHSS评分、取栓次数>3次占比、血清NOX4、AQP4水平高于非脑水肿组,Kal水平低于非脑水肿组,且血清NOX4、Kal、AQP4与术前NIHSS评分、取栓次数相关,提示NOX4、Kal、AQP4与急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿相关。推测NOX4通过产生过量活性氧引发线粒体功能障碍,影响脑细胞能量代谢,造成血管内皮细胞损伤和炎症反应,水分、营养物质等渗出至脑组织间隙,进而引发恶性脑水肿<sup>[11-12]</sup>;Kal可抑制急性前循环大血管闭塞患者缺血区域的炎症反应、氧化应激、血管通透性增加等,有利于预防恶性脑水肿<sup>[13]</sup>;AQP4通过调节Na通道蛋白活性促进前循环大血管闭塞后脑部星形胶质细胞的水分进入,加重细胞肿胀,诱发恶性脑水肿<sup>[14-15]</sup>。此外,本研究中,血清NOX4、Kal、AQP4联合预测的AUC显著大于三指标单独预测,且灵敏度、特异度优于单独预测,提示三指标联合具有较高的并发恶性脑水肿预测效能,具有一定的临床应用潜力。

综上所述,血清NOX4、Kal、AQP4水平与急性前循环大血管闭塞患者血管内治疗后并发恶性脑水肿有关,三指标联合对患者治疗后并发恶性脑水肿具有较高的预测价值。

## 参考文献

- [1] 吕彤,陈德鹏,陈东阳.急性前循环大血管闭塞性脑卒中患者早期血管内治疗前后单核细胞趋化蛋白和钙黏蛋白水平变化及其临床意义[J].感染、炎症、修复,2024,25(4):283-287.
- [2] 石剑,贡丽雅,王燕. $\gamma$ -亚麻酸对糖尿病小鼠记忆衰退的影响及机制[J].转化医学杂志,2024,13(2):153-157.
- [3] Kim H, Suh GJ, Kwon WY, et al. Kallistatin deficiency exacerbates neuronal damage after cardiac arrest[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):4279-4288.
- [4] 程子洙,张扬,高宝城.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[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(1):171-174.
- [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,彭斌,等.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] Voleti S, Vidovich J, Corcoran B, et al. Correlation of Alberta Stroke Program early computed tomography score with computed tomography perfusion core in large vessel occlusion in delayed time windows[J]. Stroke, 2021, 52(2):498-504.
- [7] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale zero strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12):3057-3059.
- [8] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会,中华医学会神经科学分会神经介入学组,中华医学会放射学分会介入学组,等.急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗中国专家共识(2019年修订版)[J].中华神经外科杂志,2019,35(9):868-879.
- [9] 李瑶,滑美焕,黄小茜,等.脑侧支循环影像学评估方法及其在急性缺血性脑卒中患者中的应用[J].卒中与神经疾病,2020,27(2):247-251.
- [10] 吴思卿,袁若圳,刘鸣.应当提倡大面积脑梗死后恶性脑水肿的预防理念及其研究[J].中华神经科杂志,2020,53(4):244-249.
- [11] Li J, Wang L, Wang B, et al. NOX4 is a potential therapeutic target in septic acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation[J]. Theranostics, 2023, 13(9):2863-2878.
- [12] Hu ZY, Yang ZB, Zhang R, et al. The protective effect of vitexin compound B-1 on rat cerebral I/R injury through a mechanism involving modulation of miR-92b/NOX4 pathway[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2023, 22(1):137-147.
- [13] Um YW, Kwon WY, Seong SY, et al. Protective role of kallistatin in oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in human umbilical vein endothelial cells[J]. Clin Exp Emerg Med, 2024, 11(1):43-50.
- [14] Sun C, Lin L, Yin L, et al. Acutely inhibiting AQP4 with TGN-020 improves functional outcome by attenuating edema and peri-infarct astrogliosis after cerebral ischemia[J]. Front Immunol, 2022, 13(1):870029-870038.
- [15] Zhu DD, Huang YL, Guo SY, et al. AQP4 aggravates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy through inhibiting Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-mediated astrocyte autophagy[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(14):e2205862.
- [13] 韦颖,莫昌干,花冠杰,等.急性ST段抬高型心肌梗死患者血清 *lncRNA SNHG1* 与 PCI 术后支架内再狭窄的相关性[J].广西医科大学学报,2023,40(3):477-481.
- [14] 李建飞,朱王亮,崔旭东,等.急性心肌梗死患者血清 *lncRNA H19*、LIPCAR 水平变化及其对不良心血管事件的预测效能[J].山东医药,2024,64(36):40-44.
- [15] Hou MN, Zong GJ, Sun Y, et al. *LncRNA NEAT1/miR-211/IL-10 Axis Regulates Inflammation of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Acute Myocardial Infarction* [J]. Int Heart J, 2024, 65(3):498-505.
- [16] Dai R, Yang X, He W, et al. *LncRNA AC005332.7 Inhibited Ferroptosis to Alleviate Acute Myocardial Infarction Through Regulating miR-331-3p/CCND2 Axis* [J]. Korean Circ J, 2023, 53(3):151-167.

(上接第1888页)



## ·论 著·

## CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 表达水平对 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值

黄良陟\* 陈俏 林婷婷

**【摘要】目的** 探究簇分化抗原 64 (CD64) 表达量及巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2)、正五聚蛋白 3 (PTX3) 表达水平对 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。**方法** 回顾性分析南平市第一医院 2022 年 1 月至 2024 年 12 月收治的 140 例 2 型糖尿病肾病患者的病历资料, 经纳排标准剔除 12 例后, 最终纳入 128 例作为研究对象。按患者是否发生肺部感染分为感染组 42 例与未感染组 86 例。比较两组患者一般资料、CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 表达水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 CD64、MIP-2、PTX3 对 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。**结果** 两组患者年龄、病程比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与非感染组患者比较, 感染组血清 CD64 表达量、MIP-2、PTX3 表达水平均显著升高 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄、病程、CD64、MIP-2、PTX3 水平是 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。CD64、MIP-2、PTX3 水平联合预测 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的曲线下面积 (AUC) 值为 0.922, 敏感度和特异度分别为 78.60% 和 96.50%。**结论** 2 型糖尿病肾病患者合并肺部感染的危险因素与 CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 水平偏高有关, 且三者联合检测可提高 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 肾病; 簇分化抗原 64; 巨噬细胞炎性蛋白-2; 正五聚蛋白 3

### Predictive value of CD64 expression, MIP-2 and PTX3 expression levels in type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection

HUANG Liangzhi\*, CHEN Qiao, LIN Tingting

(Department of Endocrinology and Metabolism, Nanping First Hospital Nanping, Fujian, China, 353000)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the predictive value of cluster differentiation antigen 64 (CD64) expression and macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) and pentraxin 3 (PTX3) expression levels in type 2 diabetic nephropathy with pulmonary infection. **Methods** The medical records of 140 patients with type 2 diabetic nephropathy admitted to the First Hospital of Nanping from January 2022 to December 2024 were retrospectively analyzed. After excluding 12 cases based on inclusion and exclusion criteria, 128 cases were included for the research. The patients were divided into an infection group (42 cases) and a non-infection group (86 cases) based on whether they had pulmonary infection. General data, CD64 expression, MIP-2, and PTX3 expression levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors for type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of CD64, MIP-2, and PTX3 for type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection. **Results** There were significant differences in age and course of disease between the two groups ( $P < 0.05$ ). Compared to the non-infected group, the expression levels of CD64, MIP-2, and PTX3 in the infected group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age, course of disease, CD64 expression, MIP-2, and PTX3 levels were independent influencing factors of type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection ( $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) value of CD64, MIP-2, and PTX3 combined to predict type 2 diabetic nephropathy complicated with pulmonary infection was 0.922, and the sensitivity and specificity were 78.60% and 96.50%, respectively. **Conclusion** The risk factors for pulmonary infection in patients with type 2 diabetic nephropathy

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2022J011488)

作者单位:南平市第一医院内分泌代谢科,福建,南平 353000

\*通信作者:黄良陟, E-mail:huang1803970@163.com

are related to the high levels of CD64, MIP-2, and PTX3. Combining the detection of the three can enhance the predictive value for type 2 diabetic nephropathy with pulmonary infection.

**[KEY WORDS]** Type 2 diabetes mellitus; Kidney disease; CD64; MIP-2; PTX3

糖尿病肾病作为2型糖尿病主要的微血管并发症,其病理基础与长期高血糖引起的肾小球毛细血管基底膜增厚密切相关。该疾病进程可引发肾小球滤过屏障功能障碍,并伴随全身多系统受累。糖尿病肾病患者由于机体长期处于高血糖状态,抗氧化系统中参与杀菌活性的细胞功能受到抑制,抵抗力显著降低,因此易并发肺部感染,加大治疗难度<sup>[1-2]</sup>。目前临床诊断肺部感染诊断需结合临床表现、实验室检查及影像学结果综合判断,但耗时较长<sup>[3]</sup>。因此,积极寻找预测2型糖尿病肾病患者合并肺部感染的分子标志物,对降低肺部感染率、提高生活质量、降低死亡率具有重要意义。簇分化抗原64(Cluster differentiation antigen 64, CD64)是一种应用多年的感染生物标志物<sup>[4]</sup>,正五聚蛋白3(Pentraxin 3, PTX3)是一种急性炎症蛋白,其高度保守的分子模式可介导巨噬细胞对病原菌的吞噬过程,研究证实PTX3在肺部疾病患者血清中水平显著升高<sup>[5]</sup>。巨噬细胞炎症蛋白-2(Macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)是一种趋化因子,在感染或损伤时产生,并影响中性粒细胞的聚集和活化<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>指出,联合检测与2型糖尿病肾病合并肺部感染相关的血清标志物可有效提高感染预测的准确性,因此本文主要探究CD64表达量及MIP-2、PTX3表达水平对于2型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值,报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

分析南平市第一医院2022年1月至2024年12月收治的140例2型糖尿病肾病患者的病历资料。纳入标准:符合中华医学会糖尿病学分会发布的《糖尿病肾脏病诊治专家共识》<sup>[8]</sup>中2型糖尿病肾病的诊断标准,尿白蛋白水平异常( $\geq 30$  mg/g);年龄不小于18周岁;对本研究知情同意;临床资料完整。排除标准:入院时伴有感染性疾病、严重认知障碍或既往精神病史者;入组前接受过抗感染治疗者;肺结核、肺肿瘤等疾病患者;肺外活动性感染者;其他原因导致的白蛋白尿者;凝血障碍或严重出血性疾病者;妊娠期和哺乳期患者。经纳排标准剔除12例后,纳入128例作为研究对象。按照《肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)》<sup>[9]</sup>中肺部感染的诊断标准判定患者有无肺部感染,具体标准如下:根据有无新发斑片状浸润、大叶性或节段性实变、毛玻璃影或肺间质性改变,有无胸腔积液,包括以下四项之一:①肺实变体征和/或闻及湿啰音;②发热,体温超过38℃;③近期患者出现排痰性咳嗽或既往呼吸系统病症的临床表现显著加剧,可能合并出现以下体征:呼吸道脓性分泌物潴留、呼吸困难、胸痛及痰液中带血丝等异常现象;④白细胞水平显著升高( $>10.0 \times 10^9/L$ ),病原学培养结果呈阳性。根据上述肺部感染标准将所有研究对象分为感染组42

例与未感染组86例。本研究已通过南平市第一医院伦理委员会审核,伦理批准号:NPSY202505018。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

由2名内分泌科医生对符合研究条件的2型糖尿病肾病患者通过医院病案管理系统收集以下临床资料,包括性别、年龄、病程、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、肌酐、是否进行维持性血液透析、肾功能状况、吸烟史、饮酒史、是否合并高血压,准确录入并核对相关研究数据、建立数据库。

#### 1.2.2 CD64表达量及MIP-2、PTX3表达水平检测

取患者血液标本使用酶联免疫吸附法测定MIP-2、PTX3表达水平,严格按照试剂盒(奥森多临床诊断股份有限公司)操作说明书进行实验。FASC-Calibur流式细胞仪(美国BD Biosciences公司)进行CD64检测。

### 1.3 统计分析

本研究数据采用SPSS Statistics 21处理。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;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素Logistic回归进行影响因素分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析CD64表达量及MIP-2、PTX3表达水平对2型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料

两组患者年龄、病程比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。性别、BMI、HbA1c、FPG、是否透析、肾功能状况、吸烟史、饮酒史、是否合并高血压、肌酐值等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组CD64表达量及MIP-2、PTX3表达水平

与非感染组患者比较,感染组血清CD64表达量及MIP-2、PTX3表达水平均显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 2型糖尿病肾病合并肺部感染的多因素Logistic回归分析

以是否合并肺部感染为因变量,将上述有统计学意义的因素作为自变量纳入多因素Logistic回归分析,结果显示,年龄、病程、CD64、MIP-2、PTX3水平是2型糖尿病肾病合并肺部感染的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 CD64、MIP-2、PTX3对2型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值

CD64、MIP-2、PTX3联合预测2型糖尿病肾病合并肺部感染的曲线下面积(AUC)值为0.922,优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

表1 两组一般资料比较

一般资料	感染组(n=42)	未感染组(n=86)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	64.48±8.25	59.36±9.12	3.075	0.003
性别(例)			0.264	0.608
男	24	45		
女	18	41		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	27.64±2.91	27.01±2.59	1.240	0.217
病程(年)	8.15±1.68	6.52±1.94	4.657	<0.001
是否进行维持性血液透析(例)			3.076	0.079
是	25	37		
否	17	49		
吸烟史(例)			0.384	0.536
有	16	28		
无	26	58		
饮酒史(例)			0.047	0.828
有	12	23		
无	30	63		
肾功能状况(例)			0.769	0.381
代偿期	19	46		
失代偿期	23	40		
合并高血压(例)			0.017	0.897
有	22	44		
无	20	42		
HbA1c(%)	8.82±1.64	8.61±1.47	0.730	0.467
FPG(mmol/L)	8.65±2.33	8.47±2.05	0.446	0.657
肌酐(μmol/L)	1076.65±87.39	1113.25±104.16	1.964	0.052

表2 两组血清 CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	感染组(n=42)	未感染组(n=86)	t值	P值
CD64	10.35±3.14	6.26±2.29	8.365	<0.001
MIP-2(pg/mL)	93.86±14.52	77.15±12.87	6.610	<0.001
PTX3(ng/mL)	22.39±3.87	19.16±2.44	5.755	<0.001

表3 2型糖尿病肾病合并肺部感染的多因素 Logistic 回归分析结果

影响因素	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	0.514	0.243	4.474	1.672	1.038~2.692	0.034
病程	0.215	0.097	4.913	1.240	1.025~1.499	0.027
CD64	0.560	0.103	29.469	1.750	1.430~2.142	<0.001
MIP-2	0.091	0.019	24.157	1.096	1.056~1.136	<0.001
PTX3	0.340	0.074	21.212	1.404	1.215~1.623	<0.001

表4 CD64、MIP-2、PTX3 对 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
CD64	8.965	0.851	0.774~0.929	73.80	90.70	0.645
MIP-2	83.850 pg/mL	0.801	0.722~0.881	78.60	69.80	0.484
PTX3	20.515 ng/mL	0.748	0.648~0.848	69.00	75.60	0.446
联合	24.320	0.922	0.866~0.977	78.60	96.50	0.751

注：“…”该项无数据。

3 讨论

肺部感染是导致糖尿病肾病患者死亡的重要原因之一。糖尿病患者的糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱是肺部感染的主要原因之一,患者机体肺泡巨噬细胞中细菌酶的合成减少,伴随

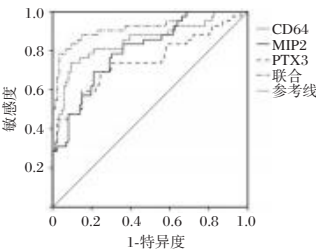


图1 ROC 曲线

必需脂肪酸代谢稳态失衡,进而导致免疫功能显著衰减。加上糖尿病是一种慢性终生疾病,病程长,为细菌的侵袭繁殖创造了条件,更易发生肺部感染<sup>[10-11]</sup>。因此,寻找 2 型糖尿病肾病患者合并肺部感染的危险因素以进行预防意义重大。

本研究多因素 Logistic 回归分析中年龄、病程是 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的独立影响因素。这可能是由于随着年龄的增长和病程的延长,呼吸系统的功能逐渐下降,生活在呼吸道中的条件致病菌数量会增加,再加上老年群体因气道黏液纤毛效能减退,引发咳嗽反射敏感性降低、肺组织弹性不足以及呼吸道分泌物滞留倾向等多重防御机制障碍。此病理过程削弱了气道黏膜免疫屏障功能,促使致病微生物定植风险增加,最终形成肺部感染的病理基础<sup>[12]</sup>。另有研究指出<sup>[13]</sup>,T2DM 的维持性血液透析情况、肾功能均是 T2DM 患者肺部感染的危险因素,但本研究尚未得出此结论,可能与本研究样本量较少,且为回顾性单中心研究有关。

CD64 是免疫球蛋白的 Fc 段受体,其可介导细胞及体液免疫反应,正常情况下其中性粒细胞表面的含量较低,但当机体发生炎症或感染时可引起其水平迅速升高<sup>[14]</sup>。CD64 参与感染过程的机制认为可能与 CD64 水平升高可激活中性粒细胞而促使机体炎症反应加重有关。PTX3 是 pentraxin 亚家族的一种急性炎症蛋白,在肝脏中生成,并由促炎细胞因子诱导。PTX3 浓度在正常情况下较低,在炎症期间迅速增加。Ye 等<sup>[15]</sup>的荟萃分析证实,PTX3 对呼吸道感染的诊断总敏感度为 78%,总特异度为 73%,表明其在诊断肺部感染方面具有中等准确性,高于本研究的敏感度。作为趋化因子家族的关键成员,MIP-2 通过调控中性粒细胞迁移和活化参与炎症级联反应,其阳离子多肽特性可增强内皮细胞黏附分子的表达,促进白细胞-内皮细胞相互作用,进而触发促炎因子释放及血管内皮屏障功能紊乱<sup>[16]</sup>。在肺部病原微生物感染过程中,MIP-2 可能通过上述机制介导局部炎症微环境失衡,加速感染性损伤的病理进程。本研究 ROC 曲线说明三者联合检测有助于提高 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。

综上,2 型糖尿病肾病患者合并肺部感染的危险因素与 CD64 表达量及 MIP-2、PTX3 水平偏高有关,且三者联合检测可提高 2 型糖尿病肾病合并肺部感染的预测价值。

参考文献

[1] Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective[J]. Endocrinol Metab

(下转第 1899 页)



## 前列腺癌患者血清 miR-425-5p、miR-221 变化及与术后复发转移的关系分析

黄劲熹 唐昊 胡强\*

**【摘要】目的** 分析前列腺癌患者血清微小RNA(miR)-425-5p、miR-221变化及与术后复发转移的关系。**方法** 回顾性分析病例资料选自南京医科大学附属无锡人民医院2020年9月至2023年12月收治的95例前列腺癌患者,根据术后复发转移情况分组,将存在术后复发转移的38例患者纳入A组,将未存在复发转移的57例患者纳入B组,并选取同期健康体检者80例纳入对照组。观察三组患者血清miR-425-5p、miR-221水平差异,并绘制受试者工作(ROC)曲线分析上述指标与术后复发转移的预测能力。**结果** 三组间血清miR-425-5p、miR-221表达水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。三组间血清miR-425-5p、miR-221表达水平比较:A组>B组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。A组患者在临床分期、Gleason评分、入院时PSA水平高于B组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),经Logistic多因素回归分析,临床分期为Ⅲa、Ⅲb期、Gleason评分>7分、Gleason评分为4+3分、血清miR-425-5p和miR-221表达水平高是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素( $P<0.05$ )。绘制ROC曲线发现,血清miR-425-5p、miR-221表达水平对前列腺癌患者术后复发转移预测的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.842、0.849,联合预测AUC最高为0.940。**结论** 前列腺癌患者血清miR-425-5p和miR-221的表达水平均呈升高趋势,对前列腺癌术后复发转移具有一定的预测价值。

**【关键词】** 前列腺癌;微小RNA-221;微小RNA-425-5p;术后复发转移

### Changes of serum miR-425-5p and miR-221 in patients with prostate cancer and relationship with postoperative recurrence/metastasis

HUANG Jingxi, TANG Hao, HU Qiang\*

(Department of Urological Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, China, 214023)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the changes of serum microRNA (miR)-425-5p and miR-221 in patients with prostate cancer and the relationship with postoperative recurrence/metastasis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on case data of 95 patients with prostate cancer admitted to Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from September 2020 to December 2023. Based on the postoperative recurrence/metastasis status, 38 patients with postoperative recurrence/metastasis were included in group A, while 57 patients without recurrence/metastasis were placed in group B. Additionally, 80 healthy subjects who underwent physical examinations were selected as the control group. Differences in serum miR-425-5p and miR-221 levels were observed among the three groups of patients, and a receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive ability of these indicators for postoperative recurrence/metastasis. **Results** There were statistical differences in the expression levels of serum miR-425-5p and miR-221 among the three groups ( $P<0.05$ ). Serum miR-425-5p and miR-221 were expressed as group A > group B > control group, with statistical differences ( $P<0.05$ ). The clinical staging, Gleason score and PSA level at admission in group A were higher than those in group B, with statistical differences ( $P<0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that clinical stage Ⅲa and Ⅲb, Gleason score >7 points, Gleason scored 4+3 points, and high expression levels of serum miR-425-5p and miR-221 were risk factors for postoperative recurrence/metastasis in prostate cancer patients ( $P<0.05$ ). Drawing a ROC curve found that the areas under the ROC curves (AUCs) of serum miR-425-5p and miR-221 expression levels for predicting postoperative recurrence/metastasis were 0.842 and 0.849, respectively, and the AUC of combined prediction was the highest at 0.940. **Conclusion** The levels of serum miR-425-5p and miR-221 in patients with prostate cancer show increasing

基金项目:江苏省科技计划专项基础研究计划自然科学基金项目(BK20221200)

作者单位:南京医科大学附属无锡人民医院 泌尿外科,江苏,无锡214023

\*通信作者:胡强, E-mail:hqbb8866@163.com

trends and have a certain predictive value for postoperative recurrence/metastasis of prostate cancer.

**[KEY WORDS]** Prostate cancer; miRNA-221; miRNA-425-5p; Postoperative recurrence/metastasis;

前列腺癌是男性排尿和生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一,起源于负责分泌功能的腺上皮细胞<sup>[1]</sup>。该病早期阶段,肿瘤位置较深且生长速度缓慢,可能大部分患者没有明显症状,当癌细胞快速增殖压迫前列腺组织或突破前列腺范围向其他部分扩散时就会出现排尿困难、骨痛等明显症状。前列腺癌根治术是目前治疗前列腺癌效果最确切的治疗方式,术中完整切除前列腺和精囊,并重建排尿通道<sup>[2]</sup>。但前列腺癌术后仍存在复发转移风险,一旦出现复发转移会使前列腺癌患者生存期明显缩短<sup>[3]</sup>。因而对行前列腺癌手术患者进行复发转移风险的相关评估有助于临床尽早干预和改善临床结局。微小RNA(microRNA, miRNA)是一种内源性、非编码单链小RNA分子,长度约在19~23个核苷酸序列。近年来越来越多的研究指出miRNA失调与多种肿瘤发生发展密切相关,且在不同癌症类型中miRNA的表达水平变化可作为肿瘤诊断和预后判断的标志物<sup>[4-5]</sup>。miR-221与肿瘤的发生密切相关,在食管癌、前列腺癌、舌鳞癌等多种疾病中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。miR-425-5p也被指出参与调控肿瘤、纤维化疾病的发展<sup>[7]</sup>,但目前在前列腺癌中报道较少。本研究分析前列腺癌患者血清miR-425-5p、miR-221的表达情况及上述指标表达水平与术后复发转移的关系,以期前列腺癌患者术后复发转移风险的早期预测提供新方向。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析病例资料选自南京医科大学附属无锡人民医院2020年9月至2023年12月收治的95例前列腺癌患者。纳入标准:①确诊为前列腺癌<sup>[8]</sup>;②行前列腺癌根治术治疗;③临床病历资料完整。排除标准:①术前已存在远处转移;②合并其他恶性肿瘤;③存在严重器质性疾病;④伴有感染性疾病;⑤存在血液系统疾病;⑥存在精神疾病或认知障碍。根据术后复发转移情况分组,将存在术后复发转移的38例患者纳入A组,将未存在复发转移的57例患者纳入B组。选取同期健康体检者80例纳入对照组。A组平均年龄(52.09±6.18)岁,B组平均年龄(51.61±6.73)岁,对照组平均年龄(52.47±6.21)岁。三组年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清miR-425-5p、miR-221水平检测

采集患者外周血3 mL,静置后离心,离心机转速设置为4 800 r/min,离心半径为10 cm,离心时长设置为5 min,采集上层血清,采用trizol法抽提总RNA后,使用miR-425-5p与miR-221扩增引物(表1)对RNA样本用荧光定量PCR仪扩增目的基因miR-425-5p与miR-221。PCR反应体系:上、下游引物各2  $\mu$ L, cDNA 2  $\mu$ L, Taq聚合酶1  $\mu$ L, 补充无菌双蒸水至20 mL。PCR反应条件:95℃ 2 min, 95℃ 30 s, 56℃ 30 s,

72℃ 60 s, 共45个循环, 72℃ 5 min。反应完成后检测表达量,以U6作为内参基因。于入院24 h内完成检测。见表1。

表1 引物扩增序列

基因	引物序列(5'-3')
miR-425-5p(F)	GGGGAGTTAGGATTAGGTC
miR-425-5p(R)	TGCGTGTCTGGGAGTC
miR-221(F)	GTTCTGTGGGAGCTACATCTGGC
miR-221(R)	GTGTCTGTGGAGTCGGCAATTC
U6(F)	CTGGCTTCGGCAGCACA
U6(R)	AACGCTTCACGAATTTGCGT

#### 1.2.2 收集资料

收集A、B两组患者年龄、病理类型、体重质量指数、肿瘤直径、分化程度、临床分期<sup>[8]</sup>、Gleason评分、血清miR-425-5p表达水平、miR-221表达水平、入院时前列腺特异抗原(PSA)水平等临床资料。

#### 1.2.3 前列腺Gleason评分<sup>[9]</sup>

通过肿瘤病理组织学特征分级评估,评分范围2~10分,由主要分级和次要分级得分相加,评分越高表示肿瘤分化程度越低、侵袭性越强。

#### 1.2.4 前列腺特异抗原(PSA)水平检测

抽取外周静脉血3 mL,离心机转速设置为4 800 r/min,离心时长设置为5 min,离心半径为10 cm,采集上层血清,使用酶联免疫吸附法检测PSA水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。于入院24 h内完成检测。

#### 1.3 前列腺癌患者术后3年内复发转移标准<sup>[10]</sup>

连续两次血清PSA水平 $\geq 0.2$  ng/mL;并经影像学检查发现局部复发病灶的位置或发现存在淋巴结、膀胱、骨或其他器官的转移灶。

#### 1.4 统计学方法

所有资料使用SPSS 26.0进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,三组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 $t$ 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。等级资料采用秩和检验。通过绘制受试者工作(ROC)曲线分析血清miR-425-5p、miR-221水平对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值。以多因素Logistic回归分析前列腺癌患者术后复发转移的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组血清miR-425-5p、miR-221表达水平比较

三组间血清miR-425-5p、miR-221表达水平比较:A组>B组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组患者临床资料比较

A组患者在临床分期、Gleason评分、入院时PSA水平高于B组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组在年龄、体重

表2 三组血清 miR-425-5p、miR-221 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-425-5p	miR-221
A组	38	2.87±0.34 <sup>ab</sup>	2.19±0.57 <sup>ab</sup>
B组	57	2.45±0.20 <sup>a</sup>	1.53±0.35 <sup>a</sup>
对照组	80	1.08±0.14	0.34±0.19
F值		1138.227	402.612
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组相比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;B组相比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

质量指数、病理类型等其他临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 两组患者临床资料比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

项目	A组( $n=38$ )	B组( $n=57$ )	$t/\chi^2/Z$ 值	P值
年龄(岁)	52.09±6.18	51.61±6.73	0.352	0.726
体重质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.01±2.45	23.17±2.64	0.298	0.767
病理类型			0.702	0.402
腺癌	32(84.21)	44(77.19)		
其他	6(15.79)	13(22.81)		
肿瘤直径			0.064	0.800
>3 cm	17(44.74)	24(42.11)		
≤3 cm	21(55.26)	33(57.89)		
肿瘤分化程度			0.905	0.342
中-高分化	26(68.42)	44(77.19)		
低分化	12(31.58)	13(22.81)		
临床分期			6.914	0.009
I~II期	12(31.58)	36(63.16)		
IIIa期	16(42.10)	11(19.30)		
IIIb期	10(24.32)	10(17.54)		
Gleason评分			7.289	0.007
>7分	12(31.58)	12(21.05)		
4+3	14(36.84)	15(25.32)		
3+4	8(21.05)	20(35.09)		
≤6分	4(10.53)	10(17.54)		
入院时PSA水平(ng/mL)	49.18±4.59	44.25±4.08	5.487	<0.001

### 2.3 前列腺癌患者术后复发转移的多因素 Logistic 分析

将前列腺癌患者术后复发转移作为因变量,将临床分期、Gleason评分、入院时PSA水平、血清miR-425-5p表达水平、血清miR-221表达水平作为自变量进行logistic回归分析,校正其他因素影响后发现,临床分期为IIIa、IIIb期、Gleason评分>7分、Gleason评分为4+3分、血清miR-425-5p和miR-221表达水平高为术后复发转移的独立影响因素。见表4。

### 2.4 血清 miR-425-5p、miR-221 表达水平对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值

绘制ROC曲线发现,在预测前列腺癌患者术后复发转移中,血清miR-425-5p、miR-221表达水平预测的ROC曲线下面积(AUC)、特异度、敏感度、截断值。见表5、图1。

## 3 讨论

早期的前列腺癌有较高的治愈率,可通过手术切除治疗,目的是完全去除前列腺及周围组织,以最大限度降低癌症复发的风险<sup>[11]</sup>。然而受术中前列腺组织残留、患者自身激

表4 前列腺癌患者术后复发转移的多因素 Logistic 分析

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
临床分期			6.496	1	1.296~10.304	0.011
I期	0.281	0.322	0.762	1.324	0.705~2.490	0.383
II期	0.245	0.326	0.565	1.278	0.674~2.420	0.452
IIIa期	1.106	0.541	4.179	3.022	1.047~8.726	0.041
IIIb期	1.201	0.506	5.634	3.323	1.233~8.960	0.018
Gleason评分			7.604	1	1.452~18.752	0.008
>7分	1.480	0.656	5.090	4.393	1.214~15.891	0.024
4+3	0.865	0.389	4.945	2.375	1.108~5.091	0.026
3+4	0.356	0.407	0.765	0.765	0.643~3.170	0.382
≤6分	0.318	0.651	0.239	1.374	0.384~4.923	0.625
入院时PSA水平	0.167	0.260	0.413	1.182	0.710~1.967	0.521
血清miR-425-5p表达水平高	0.856	0.403	4.512	2.354	1.068~5.186	0.034
血清miR-221表达水平高	0.943	0.421	5.017	2.568	1.125~5.860	0.025

表5 血清 miR-425-5p、miR-221 表达水平对前列腺癌患者术后复发转移的预测效能

项目	AUC(95% CI)	特异度(%)	敏感度(%)	截断值
miR-425-5p	0.842(0.757~0.926)	82.50	78.90	2.65 $\Delta$ Ct
miR-221	0.849(0.767~0.932)	77.20	84.20	1.77 $\Delta$ Ct
联合指标	0.940(0.896~0.984)	75.40	92.1	

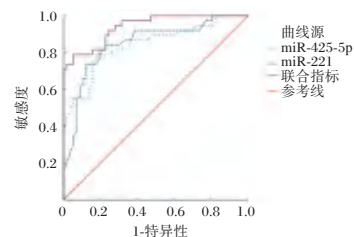


图1 ROC曲线分析

素水平、术后不良生活习惯等诸多因素影响,部分患者术后仍会出现复发转移。

临床对前列腺癌根治术后患者进行早期复发风险评估有助于后续制定个体化治疗方案,延长生存期以及改善预后。本研究经Logistic多因素分析发现临床分期为III期及Gleason评分≥7分是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素。前列腺癌临床分期为III期说明肿瘤细胞可能已经侵入临近器官,如精囊、前列腺包膜外侵犯。尽管尚未远处转移,但相较于临床分期=I~II期肿瘤细胞进入血液或淋巴系统的概率更高,术中局部残留风险更高。前列腺癌Gleason评分是评估前列腺癌恶性程度的重要指标,主要通过病理组织学特征分级,根据肿瘤组织中主要和次要生长模式的分级相加得出,评分超过7分说明肿瘤恶性程度为中高度,术后复发转移风险高<sup>[12]</sup>。尽管Gleason评分可评估前列腺癌术后患者预后情况,但该评分需要经前列腺穿刺活检或手术切除标本进行病理检查,为有创性检查,且结果可能具有滞后性。因而临床探寻相关的血清生物标志物对于早期预测前列腺癌术后复发转移具有积极意义。

miRNA通过多种机制参与肿瘤的生物学过程,其在肿瘤中的表达上调或下调可能会对肿瘤的发生起到促进



或抑制的作用。本研究结果提示前列腺癌患者的血清 miR-425-5p、miR-221 表达呈升高趋势。经 Logistic 多因素分析,血清 miR-425-5p 和 miR-221 表达量高是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素。绘制 ROC 曲线提示血清 miR-425-5p、miR-221 表达水平对前列腺癌术后复发转移均有一定的预测价值。miR-425-5p 在前列腺癌中研究较少,本研究推测 miR-425-5p 可能通过抑制 PTEN、TIMP2 等抑癌基因的表达来促进肿瘤细胞增殖和迁移,可调控 TGF- $\beta$ /Smad、Wnt/ $\beta$ -catenin 等通路来参与上皮-间质转化过程,从而促进肿瘤的复发和转移<sup>[13]</sup>。有研究指出 miR-221 可促进前列腺癌细胞的神经内分泌样转化,导致前列腺癌雄激素非依赖转化,使得肿瘤细胞增殖活跃,侵袭性更强<sup>[14]</sup>;其还可下调靶基因 DVL2 来促进前列腺癌细胞的迁移和侵袭。由此可见 miR-425-5p、miR-221 在前列腺癌的复发转移中发挥重要作用,但有关二者具体作用机制仍未十分明确,需要更多研究深入,未来有望作为治疗靶点,为前列腺癌的治疗提供新的选择。

综上所述,前列腺癌患者血清 miR-425-5p 和 miR-221 的表达水平均呈升高趋势,且二者高表达均为术后复发转移的危险因素。血清 miR-425-5p 和 miR-221 表达水平对前列腺癌术后复发转移均有一定的预测价值。

#### 参考文献

- [1] 年新文,高旭.前列腺癌局灶治疗的现状与展望[J].临床外科杂志,2025,33(2):123-128.
- [2] 武俊平,马琳,马文波,等.前列腺癌患者根治性切除术前 CAR 与术后骨转移的关系[J].中国性科学,2025,34(1):44-48.
- [3] 安宁,程佳琪,何宏艳,等.术前 NLR、IL-35 及 MTA2 与前列腺癌患者术后复发及转移的相关性[J].国际老年医学杂志,2024,45(5):571-575.
- [4] 马梦飞,胡隼,许松.自噬相关 miRNA 与前列腺癌相关性的研究进展[J].中华男科学杂志,2024,30(1):77-82.
- [5] 张泉波,李玉莲,陈绮,等.基于 TCGA 数据库构建前列腺癌相关 miRNA 预后模型[J].浙江医学,2021,43(18):1971-1978,前插3-前插4.
- [6] 关胜,曹林升,徐皖江,等.前列腺癌患者血清 miR-221 水平与临床特征的关系及诊断价值[J].浙江医学,2019,41(21):2288-2291.
- [7] 白咪红,张洁,寇莉,等.miR-425-5p 在子宫内膜癌中的诊断价值及其对子宫内膜癌细胞增殖、迁移和凋亡的影响[J].医学分子生物学杂志,2025,22(2):173-179.
- [8] Dasgupta P, Davis J, Hughes S. NICE guidelines on prostate cancer 2019. BJU Int, 2019. 124(1):1.
- [9] 马婧,宋争放,王霄.前列腺癌美国、欧洲、日本指南与中国诊疗指南对比研究[J].四川医学,2022,43(5):511-514.
- [10] Broeck T, Bergh RCN, Briers E, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations [J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(2):231-234.
- [11] 米尔扎依提·艾合麦提江,李硕,李凯,等.前列腺癌发生骨转移的诊断与治疗研究进展[J].成都医学院学报,2025,20(2):354-357.
- [12] 赵士玉,刘子楦,卢山,等.基于表观扩散系数影像组学在鉴别前列腺癌 Gleason 评分分级分组中的应用[J].临床放射学杂志,2022,41(2):298-302.
- [13] Jian S, Kong D, Tian J. Expression of miR-425-5p in Pancreatic Carcinoma and Its Correlation with Tumor Immune Micro-environment[J]. J Invest Surg, 2023, 36(1):2216756.
- [14] 许品,李锋,张双,等.磁共振成像联合血清 microRNA-221 对前列腺癌的诊断价值[J].中国现代医学杂志,2023,33(18):26-30.
- [1] Clin North Am, 2021, 50(3):337-355.
- [2] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(5):442-449.
- [3] 张丽,赵静,王晨菲.2型糖尿病合并肺部感染病原菌类型及肺部 CT 特征分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(5):589-592+597.
- [4] Hu BQ, Yang Y, Zhao CJ, et al. Accuracy of neutrophil CD64 expression in diagnosing infection in patients with autoimmune diseases: a meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(5):1319-1328.
- [5] Moulana Z, Bagherzadeh M, Mirzakhani M, et al. Increased Levels of serum Pentraxin 3 in Critical Coronavirus Disease-2019 Patients[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(57):85569-85573.
- [6] 吴英凤,刘毅,王林.血清 MMP-9、MIP-2、CD64 指数在心力衰竭合并肺部感染诊断中价值及与心功能关系[J].中国老年学杂志,2022,42(4):781-784.
- [7] Wang X, Sun Y, Shao X. Predictive value of procalcitonin for infection of patients with type -2 diabetes mellitus [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1):722-728.
- [8] 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组.糖尿病肾脏病诊治专家共识[J].中华医学杂志,2020,100(4):247-260.
- [9] 王杰,杨青,黄怡.肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(8):578-583.
- [10] Weipeng D, Haixia W, Man X. Characteristics of pathogens of pulmonary infection and its correlation with inflammatory factors and pulmonary function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Pathog Biol, 2021, 16(1):90-93.
- [11] Kunxia X, Feng Z, Xiaoliang F. Effects of vitamin A combined with insulin on the frequency and complications of glycosylated hemoglobin hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus [J]. Matern Child Health Care in China, 2021, 36(3):604-606.
- [12] Ting L, Yayang Z, Jiangang W. Effects of different inhaled oxygen concentrations on perioperative pulmonary function in patients with diabetes mellitus complicated with microangiopathy[J]. Chin J Modern Surg, 2020, 24(6):447-452.
- [13] 王晶,蒲建中,段志学,等.糖尿病肾病合并肺部感染病原学与危险因素及与 PTX3 基因多态性的关联[J].中华医院感染学杂志,2023,33(8):1192-1196.
- [14] 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.
- [15] Ye W, Huang QD, Tang TY, et al. Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(14):e19532.
- [16] 鲍利改,董谦.慢性心力衰竭合并肺部感染患者 MIP-2、MMP-9、D-D、miR-21 表达及与病原菌类型、心肌功能的关联性研究[J].临床误诊误治,2022,35(3):78-83.

(上接第 1895 页)

# 过敏性鼻炎患者 *miR-181a*、VIP、GATA3 与疾病严重程度、T 淋巴细胞平衡的关系

司卫锋<sup>1</sup> 王怡然<sup>1</sup> 张旭阳<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨过敏性鼻炎(AR)患者微小RNA-181a(*miR-181a*)、血管活性肠肽(VIP)、GATA结合蛋白3(*GATA3*)与疾病严重程度、T淋巴细胞平衡的关系。**方法** 选取2023年1月至2024年1月青岛市第八人民医院106例AR患者为AR组,52名同期健康志愿者为对照组;采用鼻部症状总评分将AR患者分为轻、中、重度组;*Pearson*相关性分析AR患者*miR-181a*、VIP、*GATA3*与疾病严重程度、T淋巴平衡的相关性。**结果** AR组*miR-181a*、Th1/Th2低于对照组,*GATA3*、VIP、Th17/Treg高于对照组( $P<0.05$ );*miR-181a*比较:轻度组>中度组>重度组,*GATA3*、VIP:轻度组<中度组<重度组( $P<0.05$ );*Pearson*分析显示,*miR-181a*与疾病严重程度、Th17/Treg呈负相关,与Th1/Th2呈正相关,VIP、*GATA3*与疾病严重程度、Th17/Tre呈正相关,与Th1/Th2呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** *miR-181a*、VIP、*GATA3*可作为评估过敏性鼻炎病情的标志物。

**[关键词]** 微小RNA-181a; 血管活性肠肽; GATA结合蛋白3; 过敏性鼻炎; T淋巴细胞平衡

## Relationship between *miR-181a*, VIP, *GATA3* and disease severity and T lymphocyte balance in patients with allergic rhinitis

SI Weifeng<sup>1</sup>, WANG Yiran<sup>1</sup>, ZHANG Xuyang<sup>2\*</sup>

(1. Department of Otolaryngology, The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong, China, 266000; 2. Department of Otolaryngology, Qingdao Hospital, Peking University People's Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between *microRNA-181a* (*miR-181a*), vasoactive intestinal peptide (VIP), *GATA-binding protein 3* (*GATA3*) and disease severity and T lymphocyte balance in patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** A total of 106 patients with AR treated at the Eighth People's Hospital of Qingdao from January 2023 to January 2024 were selected as the AR group, while 52 healthy volunteers from the same period were chosen as the control group. Based on the total nasal symptom score, patients with AR were categorized into mild, moderate, and severe groups. *Pearson* correlation analysis was conducted to examine the correlation of *miR-181a*, VIP, and *GATA3* with disease severity and T lymphocyte balance in AR patients. **Results** Compared to the control group, the AR group had significantly lower levels of *miR-181a* and Th1/Th2, and significantly higher levels of *GATA3*, VIP, and Th17/Treg ( $P<0.05$ ). The comparison of *miR-181a* was as follows: mild group > moderate group > severe group, *GATA3* and VIP: mild group < moderate group < severe group ( $P<0.05$ ). *Pearson* analysis showed that *miR-181a* was negatively correlated with the severity of the disease and Th17/Treg and positively correlated with Th1/Th2 ( $P<0.05$ ). VIP and *GATA3* were positively correlated with the severity of the disease and Th17/Treg and negatively correlated with Th1/Th2 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *miR-181a*, VIP, and *GATA3* can be used as markers to assess the status of allergic rhinitis.

**[KEY WORDS]** *MicroRNA-181a*; Vasoactive Intestinal Peptide; *GATA-Binding Protein 3*; Allergic rhinitis; T lymphocyte balance

过敏性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)又可称为变应性鼻炎,是一种由免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)介导的、多种免疫细胞参与的慢性鼻黏膜炎症性疾病,其发病主要与鼻黏膜内发生的I型超敏反应相关,同时II型免疫反

应也在一定程度上参与其中,常由吸入性过敏源诱发<sup>[1]</sup>。随着工业化带来的环境污染日益严重,过敏问题日趋明显,AR发病呈逐年上升趋势,中重度患者常因鼻炎症状导致工作和学习效率下降,引发呼吸障碍<sup>[2]</sup>。随着AR病情发

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2022WS0095)

作者单位:1. 青岛市第八人民医院耳鼻喉科,山东,青岛266000

2. 北京大学人民医院青岛医院耳鼻喉头颈外科,山东,青岛266000

\*通信作者:张旭阳, E-mail:15376752923@163.com

展,最终导致严重并发症,长期的药物、免疫治疗会造成个人及社会的经济负担,因此AR已成为临床医学研究的热点。研究发现,辅助性T细胞在过敏性鼻炎中起着关键作用,T细胞产生各种因子导致免疫反应过度激活,引发过敏性临床症状<sup>[3]</sup>。微小RNA-181a(microRNA-181a,miR-181a)在自体免疫性疾病中发挥了重要作用,通过影响淋巴细胞分化平衡来影响过敏性反应的进程<sup>[4]</sup>。血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide,VIP)是脑肠轴中的神经递质,具有传递信息的作用,可调节T细胞亚群发挥免疫作用<sup>[5]</sup>。适量的GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3,GATA3)可有效调节辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(T helper 1 cells/T helper 2 cells,Th1/Th2)细胞因子平衡,从而发挥抑制AR的作用<sup>[6]</sup>。AR发病机制亟须深入研究,本次试验对AR患者血液中miR-181a、VIP、GATA3与疾病严重程度、T淋巴细胞平衡的关系进行探究,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年1月至2024年1月青岛市第八人民医院耳鼻喉科接诊的106例过敏性鼻炎患者为AR组,另取52名同期进行健康体检的志愿者为对照组。AR组性别比例男:女=49:57,年龄平均(19.98±6.69)岁,AR病程平均(2.02±0.61)年;健康对照组性别比例男:女=31:21,年龄平均(18.11±6.53)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。采用按鼻部症状总评分(Total Nasal Symptom Score,TNSS)<sup>[7]</sup>对AR症状进行评估,分为轻度组31例、中度组40例、重度组35例。本研究经青岛市第八人民医院伦理委员会批准,伦理批号:25。该批准涵盖了本研究中患者及志愿者的知情同意、数据收集与分析等所有关键环节。

纳入标准:①AR诊断符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》<sup>[8]</sup>中的相关诊断标准;②伴有鼻塞、清水样涕、阵发性喷嚏等症状,且单个症状持续时间 $\geq 1$  h/天;③皮肤点刺试验呈阳性;④4周内无上呼吸道感染病史;⑤患者及家属对本研究内容知情并且签署知情同意书。排除标准:①鼻腔解剖结构异常或近期接受鼻部手术;②近1周内应用免疫抑制剂药物治疗;③伴有精神系统疾病,如精神分裂症、抑郁症等;④合并严重心脑血管疾病及恶性肿瘤、肾脏功能不全。脱落标准:①研究中途并发其他病症,经综合评价宜停止本次研究;②中途因个人意愿,选择不再继续参与本次研究。本次研究过程中无脱落病例。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 AR严重程度分组<sup>[7]</sup>

对所有AR患者开展TNSS评分,包括鼻塞、鼻漏、鼻痒和喷嚏四项,采用四分法进行评估,其中0=无AR,1=轻度AR,2=中度AR,3=重度AR。

#### 1.2.2 细胞因子检测

采集所有受试对象外周静脉血2 mL,立即离心,离心机设置参数为温度恒定4℃、转速2 500 r/min、离心时间5 min,

取0.2 mL上清液转移至新离心管中,加入1.8 mL浓度为5%的碘基水杨酸混合均匀,放入4℃冰箱静置20~25 min,再以温度恒定4℃、转速2 500 r/min,离心处理10 min。取上清液,采用酶联免疫吸附法,应用SpectraMax Paradigm多功能酶标仪(上海美谷分子仪器有限公司)测定吸光度,计算VIP。采集所有受试对象外周静脉血2 mL,加入缓冲液1:1稀释、转速3 000 r/min,离心处理10 min获取高纯度外周血单核细胞,采用Trizol试剂盒提取总RNA,使用逆转录试剂盒合成模板cDNA,参考实时荧光定量PCR试剂盒说明书严格执行,以 $\beta$ -actin为内参, $\beta$ -actin引物正向序列:5'-CAGTACGCGGTACCTGAATGACGCT-3',反向序列:5'-ATGC-CATGCAAGAGCATACGTGCCAC-3';miR-181a引物正向序列:5'-GCGGATTCCAGACAAGGCTGACTAGT-3',反向序列:GTCACCGATACTTGACGGAGCCGAATTG;GATA3引物正向序列:5'-CACTCAATGCCAGACACG-3',反向序列:GTTAGGCGATGTTAACGCCTG,反应步骤为:95℃预变性5 s,90℃变性1 min,65℃退火2 min,70℃延伸40 s,循环45次,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-181a、GATA3 mRNA相对表达量。

#### 1.2.3 淋巴细胞水平检测

应用iQue高通量流式细胞仪(德国Sartorius公司),检测辅助性T细胞(T helper cells,Th)1、2、17、调节性T细胞(Regulatory T cells,Treg)水平。采集所有受试对象外周静脉血2 mL,室温下自然沉淀,然后转速3 000 r/min,离心处理10 min,取下层细胞。选择荧光的标记抗体与细胞混合,Th1选择2.5  $\mu$ L IFN- $\gamma$ -APC(货号:AC0057,上海碧云天生物科技有限公司,1:150)、Th2选择5  $\mu$ L IL-4-PE(货号:E-AB-F1203D,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,1:150)、Th17选择5  $\mu$ L IL-17A-PE-Cy7(货号:FHNILA,杭州诺扬技术有限公司,1:200)、Treg选择5  $\mu$ L CD4-FITC(货号:HIT4a,杭州联科生物科技股份有限公司,1:200)和20  $\mu$ L CD25-PE(货号:IVA053,BD Biosciences,1:100),孵育1 h后应用缓冲液去除未结合抗体,检测细胞荧光信号,计算出Th1/Th2、Th17/Treg比值。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据统计计算,满足正态性和方差齐性的计量资料采用 $t/F$ 检验,以( $\bar{x}\pm s$ )描述;过敏性鼻炎患者miR-181a、VIP、GATA3与疾病严重程度、Th1/Th2、Th17/Treg的相关性采用皮尔逊(Pearson)相关性分析,以相关系数 $r$ 表示相关性强度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试人员miR-181a、GATA3、VIP比较

AR组miR-181a低于对照组,GATA3和VIP显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见表1。

### 2.2 不同严重程度AR患者miR-181a、GATA3、VIP比较

miR-181a水平随AR严重程度加重而显著降低(轻度组>中度组>重度组 $P<0.001$ ),GATA3和VIP水平显著升高(轻度组<中度组<重度组 $P<0.001$ )。见表2。



表1 两组受试人员 *miR-181a*、*GATA3*、VIP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	<i>miR-181a</i>	<i>GATA3</i>	VIP(pg/mL)
对照组	52	1.73±0.16	0.31±0.06	27.38±4.66
AR组	106	1.41±0.33	0.43±0.08	50.35±6.42
<i>t</i> 值		6.614	9.570	22.985
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同严重程度AR患者 *miR-181a*、*GATA3*、VIP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	<i>miR-181a</i>	<i>GATA3</i>	VIP(mol/L)
轻度AR组	31	1.63±0.36	0.36±0.05	39.85±4.31
中度AR组	40	1.44±0.37 <sup>a</sup>	0.41±0.09 <sup>a</sup>	43.74±5.44 <sup>a</sup>
重度AR组	35	1.21±0.41 <sup>ab</sup>	0.47±0.07 <sup>ab</sup>	52.93±7.26 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		10.087	18.535	44.741
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度AR组相比,经 Bonferroni 校正后,<sup>a</sup>*P*<0.05;与中度AR组相比,经 Bonferroni 校正后,<sup>b</sup>*P*<0.05。

### 2.3 两组受试人员 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较

AR组 Th1/Th2 比值低于对照组(*P*<0.001), Th17/Treg 比值显著高于对照组(*P*<0.001)。见表3。

表3 两组受试人员 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Th1/Th2	Th17/Treg
对照组	52	1.76±0.39	4.12±0.73
AR组	106	1.07±0.45	7.68±1.02
<i>t</i> 值		9.449	22.485
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

### 2.4 过敏性鼻炎患者 *miR-181a*、VIP、*GATA3* 与疾病严重程度、Th1/Th2、Th17/Treg 的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,*miR-181a* 与疾病严重程度、Th17/Treg 呈负相关,与 Th1/Th2 呈正相关(*P*<0.001)。VIP 与疾病严重程度、Th17/Treg 呈正相关,与 Th1/Th2 呈负相关(*P*<0.001)。*GATA3* 与疾病严重程度、Th17/Treg 呈正相关,与 Th1/Th2 呈负相关(所有 *P*<0.025)。见表4。

表4 过敏性鼻炎患者 *miR-181a*、VIP、*GATA3* 与疾病严重程度、Th1/Th2、Th17/Treg 的相关性分析

项目	<i>miR-181a</i>		<i>GATA3</i>		VIP	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
疾病严重程度	-0.366	<0.001	0.314	<0.001	0.297	<0.001
Th1/Th2	0.298	<0.001	-0.237	0.002	-0.376	<0.001
Th17/Treg	-0.311	<0.001	0.162	0.025	0.401	<0.001

## 3 讨论

在我国,南方AR患者尘螨皮肤点刺试验阳性率高,患病率四季变化幅度较小,北方患者的过敏原常常为花粉,多发于花粉季,具有季节性特征<sup>[9-10]</sup>。此外,动物毛发、皮屑等引起的AR比例在过去十年间呈逐年上升趋势。若无有效干预,儿童或尘螨、花粉高暴露人群患病率将继续上升<sup>[11]</sup>。AR目前主要通过IgE来评估AR患者脱敏治疗前疾病严重程度,IgE的变化可以反映短期治疗效果,但对于脱敏治疗的长期症状控制缺乏直接相关性、对于长期病情进展缺乏预测能力<sup>[12]</sup>。因此选择新指标用于评估AR疾病严重性、判断

是否过度免疫具有重要意义。

本研究结果提示 *miR-181a*、*GATA3*、VIP 共同参与AR的病理进程。*miR-181a* 是 *miR-181* 家族成员,长度约为22个核苷酸的非编码RNA分子,位于9号染色体上,过敏性鼻炎症状加深时,血液中 *miR-181a* 水平越低,对B淋巴细胞的分化的抑制效果越明显,同时 *miR-181a* 可抑制细胞分泌白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)等抗炎因子、促进肿瘤坏死因子-β等促炎因子的mRNA表达,因此 *miR-181a* 下降幅度不同,患者机体免疫炎症反应强烈程度也不同,故重度患者会出现重度鼻塞、持续流涕、鼻腔充血等严重的临床症状,而轻中度的临床症状则较轻;*miR-181a* 表达越接近正常值,对下游靶基因丝分裂原活化蛋白激活1(Mitogen-Activated Protein Kinase1, MAPK1)的负向调控作用越明显,从而对MAPK1的合成产生不同程度的抑制效果,蛋白激酶B、细胞外信号调节激酶的磷酸化水平随之降低,促使相对应通路保持相对静息,减少炎症反应的过度激活,则鼻腔症状减轻<sup>[13]</sup>。*miR-181a* 的降低可为 *GATA3*、VIP 的升高提供炎症微环境,加重Th2炎症和血管渗漏。*GATA3* 是Th2分化的重要调节子,可促进Th2相关细胞因子的表达,过敏原暴露后,*GATA3* 的表达强度与IL-10的分泌速率呈正相关,随着机体 *GATA3* 含量的增加,IL-10通过旁分泌或自分泌驱动Th2细胞分化的作用相应性增强,诱导炎症级联反应放大,刺激神经源性VIP分泌<sup>[14]</sup>。VIP主要由神经组织和肥大细胞、淋巴细胞等部分表达VIP受体的免疫细胞分泌,接触过敏原后,血清中VIP含量越高,血管通透性越大,对液体和蛋白质的选择性越小,血浆渗出导致鼻腔黏膜和上呼吸道组织充血、水肿,加剧患者呼吸功能障碍,此外,VIP与对应受体血管活性肠肽受体2结合,促使CD4<sup>+</sup>T细胞响应信号产生IL-10等Th2细胞因子,诱导肥大细胞脱颗粒释放组胺,而VIP与VPAC2结合引发的信号传导增强与VIP含量成正比,即血清中VIP越高的AR患者鼻高反应性越严重<sup>[15]</sup>。这些研究结果为AR的治疗提供了新的靶点,通过调节 *miR-181a*、*GATA3*、VIP 的水平,可能有助于控制AR的病情发展,减轻患者的症状。

*miR-181a*、VIP、*GATA3* 的变化直接或间接诱导Th2细胞极化,降低Th1活性,在正常生理条件下,Th17/Treg处于动态平衡状态,互相拮抗互相调节,在过敏原刺激下,Th2数量激增,分泌大量IL-4因子,推动巨噬细胞发生M2型极化,增强抗原呈递能力,间接促进过敏原渗透和炎症持续,同时促进巨噬细胞释放IL-6和IL-23,IL-6通过信号转导及转录激活因子3通路激活CD4<sup>+</sup>T细胞向Th17分化,增强Th17细胞稳定性,抑制Treg活性,引发过度免疫,促进AR患者机体炎症反应和鼻黏膜损伤<sup>[16]</sup>。

综上所述, *miR-181a*、VIP、*GATA3* 与疾病严重程度、T淋巴细胞平衡均具有相关性,可作为评估过敏性鼻炎患者病情的标志物。

## 参考文献

[1] 朱海莉,李玲,于眉,等.北京地区职业人群过敏性鼻炎患者

(下转第1906页)

## ·论 著·

## 血清 SDF-1、sRAGE 水平对老年 2 型糖尿病合并肺炎患者预后的预测价值

郭娟娟<sup>1\*</sup> 韩捷<sup>2</sup> 张丽玲<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探讨分析血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)水平对老年 2 型糖尿病(T2DM)合并肺炎患者预后的预测价值。**方法** 回顾选取 2024 年 1 月至 2024 年 12 月长治医学院附属和平医院收治的 211 例老年 T2DM 肺炎患者为研究对象,按照纳排标准剔除病例 11 例,最终纳入病例 200 例,根据其 28 天病死情况分为预后不良组 44 例及预后良好组 156 例。比较两组临床特征及血清 SDF-1、sRAGE 水平,多因素 Logistics 回归分析影响老年 T2DM 合并肺炎患者预后不良的相关因素,采用 ROC 曲线分析血清 SDF-1、sRAGE 对老年 T2DM 合并肺炎患者预后不良的预测价值。**结果** 预后不良组检出多重耐药菌、院前使用抗菌药物比率以及年龄、白蛋白、入院时炎症浸润肺叶数均高于预后良好组( $P<0.05$ );预后不良组血清 SDF-1、sRAGE 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistics 回归分析显示检出多重耐药菌、入院时炎症浸润肺叶数及血清 SDF-1、sRAGE 水平偏高均是影响 T2DM 肺炎患者预后不良的独立危险因素,白蛋白偏高为其独立保护因素( $P<0.05$ );ROC 曲线显示 SDF-1、sRAGE 联合预测老年 T2DM 合并肺炎患者预后不良的曲线下面积为 0.909,敏感度为 79.5%,特异度为 94.9%,均高于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 老年 T2DM 合并肺炎患者预后不良与年龄、白蛋白、检出多重耐药菌、入院时炎症浸润肺叶数及血清 SDF-1、sRAGE 水平偏高相关,SDF-1 和 sRAGE 的联合检测可提高对老年 T2DM 肺炎患者预后不良的预测价值。

**【关键词】** 基质细胞衍生因子-1;可溶性晚期糖基化终产物受体;老年 2 型糖尿病;肺炎;预后

## The predictive value of serum SDF-1 and sRAGE levels in the prognosis of elderly patients with type 2 diabetic pneumonia

GUO Juanjuan<sup>1\*</sup>, HAN Jie<sup>2</sup>, ZHANG Liling<sup>1</sup>

(1. Department of Geriatrics; 2. Physical Examination Center, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Shanxi Province; Changzhi, Shanxi, China, 046000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the predictive value of serum stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) levels in the prognosis of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and pneumonia. **Methods** A retrospective study was conducted on 211 elderly patients with T2DM pneumonia admitted to the Department of Geriatrics at Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from January 2024 to December 2024. Eleven cases were excluded based on the inclusion and exclusion criteria, leaving 200 cases for final analysis. These cases were then divided into two groups: 44 in the poor prognosis group and 156 in the good prognosis group. The study compared the clinical characteristics and serum levels of SDF-1 and sRAGE between the two groups. Multivariate logistics regression was used to analyze factors associated with poor prognosis in elderly patients with T2DM complicated by pneumonia. A Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive value of serum SDF-1 and sRAGE for poor prognosis in these. **Results** The detection rate of multi-drug-resistant bacteria, the rate of antibiotic use, age, albumin levels, and the number of inflammatory infiltrated lobes at admission were higher in the poor prognosis group compared to the good prognosis group ( $P<0.05$ ). The levels of serum SDF-1 and sRAGE in the poor prognosis group were also higher than those in the good prognosis group, and the differ-

基金项目:山西省中医药管理局(2024ZY2C151)

作者单位:1. 山西省长治医学院附属和平医院老年病科,山西,长治 046000

2. 山西省长治医学院附属和平医院体检中心,山西,长治 046000

\*通信作者:郭娟娟, E-mail: guojuanjuan411@163.com

ences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the detection of multidrug-resistant bacteria, the number of inflammatory infiltrated lung lobes at admission, and the elevated levels of serum SDF-1 and sRAGE were independent risk factors for poor prognosis in patients with T2 DM pneumonia. Conversely, high albumin levels were identified as an independent protective factor ( $P<0.05$ ). The ROC curve demonstrated that the area under the curve of SDF-1 and sRAGE in predicting poor prognosis for elderly patients with T2 DM complicated by pneumonia was 0.909. The sensitivity was 79.5%, and the specificity was 94.9%, both of which were higher than those of individual markers ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The poor prognosis of elderly patients with T2DM complicated by pneumonia is associated with age, albumin levels, detection of multidrug-resistant bacteria, number of inflammatory infiltration lobes upon admission, and high levels of serum SDF-1 and sRAGE. The combined detection of SDF-1 and sRAGE can enhance the predictive value of poor prognosis in elderly patients with T2DM complicated by pneumonia.

**[KEY WORDS]** SDF-1; sRAGE; T2DM; Pneumonia; Prognosis

糖尿病是一种因胰岛素分泌或利用障碍而导致的异质性疾病。其中,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占有糖尿病病例的90%以上<sup>[1]</sup>。肺炎是糖尿病患者常见合并症之一,且老年T2DM肺炎患者病情较重,治疗难度增加,病程进展迅速,严重威胁患者生命安全<sup>[2]</sup>。因此,寻找有效预测指标早期评估老年T2DM合并肺炎患者的预后情况尤为重要。研究指出<sup>[3-4]</sup>,可溶性晚期糖基化终末产物受体(Soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)可能通过调节炎症免疫应答影响肺部疾病进展,与肺损伤有关,而基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)在机体受到损伤或炎症时能有效趋化活性的细胞因子,参与组织修复,二者在肺损伤过程中均存在浓度升高的现象。然而,目前关于SDF-1和sRAGE与老年T2DM合并肺炎患者预后的关系尚不明确。因此,本研究旨在探讨分析血清SDF-1和sRAGE水平对老年T2DM合并肺炎患者预后的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2024年1月至2024年12月长治医学院附属和平医院收治的老年T2DM肺炎患者211例,按照纳排标准剔除病例11例,最终纳入病例200例,根据其28天病死情况分为预后不良组44例及预后良好组156例。纳入标准:①年龄为 $\geq 60$ 岁,符合T2DM肺炎患者的诊断标准<sup>[5]</sup>;②患者资料齐全,均签署知情同意;③患者依从性良好。排除标准:①有抗炎治疗史;②哮喘、肺结核等其他呼吸系统疾病;③合并先天性代谢、免疫、凝血功能异常者。本研究经长治医学院附属和平医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清sRAGE、SDF-1水平检测

患者入院后次日清晨采集其外周空腹静脉血,经血清制备(离心10 min,离心半径10 cm,3 000 r/min)后 $-20^{\circ}\text{C}$ 至 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,收集所有标本后逐步解冻,使用酶联免疫吸附试验检测sRAGE(试剂盒:美国西门子)及SDF-1(试剂盒:上海博迈生物)水平,具体按试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

采用IMB SPSS 25.0对数据进行统计分析,计量资料均呈正态分布或近似正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;多因素Logistics回归和ROC曲线分析血清sRAGE、SDF-1水平与老年T2DM合并肺炎患者预后的关系和预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床基本资料比较

两组患者性别、吸烟史、BMI、空腹血糖水平、T2DM病程、呼吸频率、血小板比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );预后不良组检出多重耐药菌、院前使用抗菌药物患者占比以及年龄、白蛋白、入院时炎症浸润肺叶数均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者临床基本资料比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x}\pm s)$ ]

一般资料	预后良好组 ( $n=156$ )	预后不良组 ( $n=44$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	75.26 $\pm$ 7.31	78.23 $\pm$ 6.67	2.425	0.016
性别(例)	男 80(51.28)	27(61.36)	1.402	0.236
	女 76(48.72)	17(38.64)		
吸烟史	有 35(22.44)	13(29.55)	0.329	0.951
	无 121(77.56)	31(70.45)		
检出多重耐药菌	是 23(14.74)	15(34.09)	8.222	0.004
	否 132(84.62)	29(65.91)		
使用抗菌药物	是 66(42.31)	28(63.63)	6.268	0.012
	否 90(57.69)	16(36.36)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.15 $\pm$ 2.04	23.32 $\pm$ 1.55	0.512	0.609
空腹血糖水平 (mmol/L)	11.71 $\pm$ 1.85	12.02 $\pm$ 1.43	1.028	0.305
T2DM病程(年)	9.21 $\pm$ 2.31	9.76 $\pm$ 2.22	1.407	0.161
呼吸频率(次/min)	17.25 $\pm$ 3.91	18.37 $\pm$ 3.12	1.749	0.082
入院时炎症浸润 肺叶数(个)	2.25 $\pm$ 0.74	3.14 $\pm$ 1.01	6.466	$<0.001$
白蛋白(g/L)	37.21 $\pm$ 7.21	32.24 $\pm$ 5.54	4.231	$<0.001$
血小板( $\times 10^9/\text{L}$ )	254.23 $\pm$ 70.17	232.36 $\pm$ 72.26	1.814	0.071

### 2.2 两组患者血清sRAGE和SDF-1水平比较

预后不良组血清sRAGE、SDF-1水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。



表2 两组患者血清sRAGE、SDF-1水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	sRAGE(ng/L)	SDF-1(ng/L)
预后良好组	156	558.87±154.31	2.55±0.83
预后不良组	44	821.23±293.31	4.01±1.05
t值		7.956	8.365
P值		<0.001	<0.001

### 2.3 Logistic回归分析影响老年T2DM肺炎患者预后不良的相关因素

取表1、2中存在统计学差异的单因素作为自变量,以患

者预后不良作为因变量,带入多因素分析得出检出多重耐药菌合并入院时炎症浸润肺叶数、年龄、sRAGE、SDF-1偏高均是影响腺病毒感染严重程度的独立危险因素,白蛋白偏高为其独立保护因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 sRAGE、SDF-1联合预测老年T2DM肺炎患者预后不良的ROC特征

血清sRAGE、SDF-1联合预测老年T2DM肺炎患者预后不良的曲线下面积为0.909,均高于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表3 Logistic回归分析影响老年T2DM肺炎患者预后不良的相关因素

一般资料	赋值	$\beta$ 值	S.E值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI值	P值
检出多重耐药菌	是=1;否=0	0.598	0.246	5.909	1.818	1.123~2.945	0.015
使用抗菌药物	是=1;否=0	0.545	0.289	3.556	1.725	0.979~3.039	0.059
入院时炎症浸润肺叶数	连续变量	0.617	0.239	6.665	1.853	1.160~2.961	0.010
年龄	连续变量	0.564	0.211	7.145	1.758	1.162~2.658	0.007
白蛋白	连续变量	-0.317	0.129	6.039	0.728	0.566~0.938	0.014
sRAGE	连续变量	0.619	0.204	9.207	1.857	1.245~2.770	0.002
SDF-1	连续变量	0.615	0.237	6.734	1.850	1.162~2.943	0.009

表4 sRAGE、SDF-1联合预测老年T2DM肺炎患者预后不良的ROC特征

组别	截点值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	95% CI	AUC	P值
sRAGE	708.18 ng/L	0.479	61.4	86.5	0.692~0.867	0.780	<0.001
SDF-1	3.39 ng/L	0.628	79.5	83.3	0.792~0.930	0.861	<0.001
联合检测		0.744	79.5	94.9	0.852~0.965	0.909	<0.001

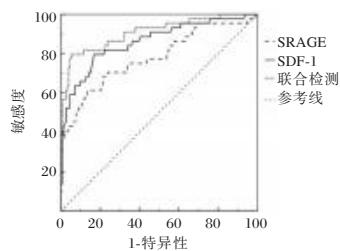


图1 ROC曲线图

## 3 讨论

近年来,随着人们生活方式的改变,2型糖尿病(T2DM)的发病率不断上升,已成为全球公共健康的重要挑战<sup>[6]</sup>。老年患者机体免疫机能降低,常合并基础疾病,加之内分泌和代谢功能紊乱,易受病原菌感染,从而诱发肺炎<sup>[7]</sup>。然而,临床上病原体培养阳性率较低,目前仍缺乏指导治疗和预测预后的有效生物学指标。因此,探索能够有效预测老年T2DM肺炎预后情况的生物学指标,对降低患者死亡风险具有重要临床意义。

有研究<sup>[8]</sup>指出,SDF-1在感染性疾病中水平升高,并通过反馈机制参与感染性疾病、炎症反应的调控,从而促进组织修复过程。另一方面,sRAGE在糖尿病患者血糖水平升高情况下,其水平亦会相应增高,以减轻晚期糖基化终产物(AGEs)可能引起的损害,发挥保护作用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示:相较于预后良好组,预后不良患者更易合并多重耐药菌,脓毒症比例偏高,血清SDF-1、sRAGE水平偏高,年龄偏大,白蛋白水平偏低,且上述因素均是老年T2DM肺炎患者预后不良的独立影响因素。其中,高龄、白蛋白对预后的影响与王静等<sup>[10]</sup>研究结果一致。低白蛋白水平和年龄增长均会导

致机体免疫功能下降,降低抵御病原菌的能力。同时,T2DM患者体内晚期糖基化终末产物浓度较高,可促进多种炎症因子释放,导致肺部浸润影形成,肺组织结构改变,肺功能受损,从而加重病情。

晚期糖基化终产物受体(RAGE)是一种新的跨膜蛋白,能够与多种配体(如高迁移率族蛋白和S100蛋白等)结合,从而激活下游一系列信号级联反应,参与并调控细胞内氧自由基的蓄积、炎症反应等病理过程,进而加剧肺损伤<sup>[11]</sup>。可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)是RAGE的可溶性异构体,被由蛋白水解酶水解或选择性剪切产生,可竞争性结合RAGE配体,阻断其炎症信号传导。研究<sup>[12]</sup>发现,肺炎患儿sRAGE水平随着病情严重程度呈上升趋势。还有研究<sup>[13]</sup>证实,COVID-19患者血清sRAGE浓度随着疾病严重程度增加而升高,可以作为预测死亡率生物标志物。基质细胞衍生因子-1(SDF-1)对多种细胞具有趋化作用,如T淋巴细胞的归巢、迁移和增殖,招募嗜酸性粒细胞及Th2细胞,并诱导炎症递质产生<sup>[14]</sup>。在机体受到损伤或炎症时,损伤部位的SDF-1增多,且扩散至周围组织,与CXC趋化因子受体4(CXCR4)特异性结合,驱动干细胞沿SDF-1浓度梯度定向迁移至损伤处,并诱导胰岛微环境的局部免疫调节,发挥免疫调节与修复作用<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>指出,SDF-1可通过与结合,上调FoxO1,从而抑制高血糖状态下胰岛 $\beta$ 细胞的去分化,逆转糖尿病的进展。ROC曲线分析显示,SDF-1和sRAGE水平联合预测老年T2DM肺炎患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.909。这一结果提示SDF-1和sRAGE可作为老年T2DM肺炎患者预后不良的早期预测血清学指标,且二者

联合检测有助于提高预测效能。

综上所述,老年T2DM合并肺炎预后不良患者,其血清SDF-1、sRAGE水平均较高,二者联合检测可提高对该类患者预后不良的预测价值。然而,本研究为单中心回顾性研究,可能存在混杂因素,从而影响研究结果的可靠性。因此,结果外推时需谨慎,尚需进一步开展前瞻性、多中心试验验证其临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 王思琼,王锐,王蕊,等.血镁水平对2型糖尿病合并社区获得性肺炎患者预后的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(9):789-793.
- [2] Thor MO, Matovu AD, Kirstine CK, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. BMC Pulmon Med, 2022,22(1):83-83.
- [3] 魏会强,郭丽萍,侯彦琨,等.慢性阻塞性肺疾病患者发生肺损伤及肺动脉高压的危险因素及血清SDF-1、sRAGE的预测价值[J].实用医学杂志,2023,39(24):3214-3221.
- [4] 王太行,李慧娴,李宝利,等.肥胖对腹腔镜结直肠癌根治术后肺部并发症的影响[J].中华医学杂志,2024,104(18):1610-1616.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.糖尿病合并肺炎诊治路径中国专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(8):639-647.
- [6] Yan Y, Wu T, Zhang M, et al. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population[J]. BMC Public Health, 2022,22(1):1382-1387.
- [7] Peper KM, Guo B, Leann LD, et al. C-reactive protein and racial differences in type 2 diabetes incidence: The REGARDS Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6): e2523-

e2531.

- [8] 蔡红,孙建新,庞德华,等.血清TNF- $\alpha$ 、SDF-1及VEGF水平与断指再植术后感染的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(2):314-317.
- [9] Mitra S, Shahin A, Dariush I, et al. The Remarkable Roles of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Its Soluble Isoforms in COVID-19: The Importance of RAGE Pathway in the Lung Injuries[J]. Ind J clin biochem, 2022,38(2):11-13.
- [10] 王静,韩琦,肖晓芬,等.老年糖尿病医院获得性肺炎流行病学和营养状况及其预后[J].中华医院感染学杂志,2021,31(9):1363-1367.
- [11] 李静,何学明,章勇,等.miRNA-127-5p及sRAGE和IL-10预测重症肺炎临床转归不良的临床价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(18):2737-2741.
- [12] 李斐,郭珊,郭利敏,等.不同病原体感染肺炎患儿血清sRAGE、Galectin-3表达变化及临床意义[J].中国病原生物学杂志,2024,19(1):79-82+87.
- [13] Lim A, Radujkovic A, Weigand MA, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of COVID-19 disease severity and indicator of the need for mechanical ventilation, ARDS and mortality[J]. Ann Intensive Care, 2021,11(1):50.
- [14] 朱慧志,王坤,朱舜之,等.SDF-1表达升高促进骨髓间充质干细胞(BMSC)迁移减轻哮喘大鼠气道炎症[J].细胞与分子免疫学杂志,2023,39(3):213-219.
- [15] 何嘉,周莹,刘锐,等.麦门冬汤上调大鼠纤维化肺组织中SDF-1表达对肺纤维化的影响研究[J].时珍国医国药,2022,33(6):1300-1303.
- [16] Chen XY, Shi YX, Huang YP, et al. SDF-1 inhibits the dedifferentiation of islet  $\beta$  cells in hyperglycaemia by up-regulating FoxO1 via binding to CXCR4.[J]. J cell mol med, 2021,26(3):750-763.

(上接第1902页)

- 过敏原分布及影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(5):578-582.
- [2] 陈文博,沈小飞,李琦,等.尘螨舌下免疫治疗片对过敏性鼻炎的安全性和有效性分析[J].医学研究与战创伤救治,2024,37(10):1055-1059.
- [3] Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2020,20(5):437-453.
- [4] 仲顺虎,孙玥,郭小腊,等.多房棘球蚴感染小鼠脾淋巴细胞中差异表达miRNA的鉴定及其生物信息学分析[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2022,40(3):288-295.
- [5] 车明璐,严香,王冬雨,等.基于VIP/PACAP介导的肠道免疫功能失调探讨强的松治疗免疫性血小板减少症的效应机制[J].中国现代医学杂志,2023,33(21):33-40.
- [6] 钱星毅,王勇平,董伟,等.山蜡梅叶颗粒通过调控Th1/Th2平衡缓解变应性鼻炎大鼠炎症反应的机制[J].中华中医药杂志,2024,39(12):6472-6479.
- [7] Barnes ML, Vaidyanathan S, Williamson PA, et al. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis[J]. Clin Exp Allergy, 2010,40(2):242-250.
- [8] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志鼻科组.变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,

2016,51(1):6-24.

- [9] 张茂华,李慧凤,陈丽文,等.变应性鼻炎(粉尘螨)儿童的声导抗分析[J].中华耳科学杂志,2022,20(5):756-760.
- [10] 郝玉珠,郭春燕,王佳.鄂尔多斯地区气传花粉与过敏性鼻炎特征分析[J].中国环境科学,2024,44(5):2766-2776.
- [11] Wang C, Bao Y, Chen J, et al. Chinese Guideline on Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: The 2022 Update[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2022,14(6):604-652.
- [12] Liu J, Zhang X, Zhao Y, et al. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2020,15(2):e0228533.
- [13] 崔红梅,卢坤玲,付丽坤,等.乙型肝炎肝硬化患者血液miR-122、miR-181a水平与病情严重程度的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1693-1696.
- [14] He K, Hettinga A, Kale SL, et al. Blimp-1 is essential for allergen-induced asthma and Th2 cell development in the lung[J]. J Exp Med, 2020,217(7):e20190742.
- [15] 陈靖媛,陈枫虹,史剑波.神经免疫在变应性疾病中的作用研究进展[J].解放军医学杂志,2020,45(2):150-157.
- [16] Qu Y, Li D, Xiong H, et al. Transcriptional regulation on effector T cells in the pathogenesis of psoriasis[J]. Eur J Med Res, 2023,28(1):182.

## ·论 著·

# 纳布啡复合舒芬太尼对高龄产妇剖宫产术后镇痛效果及炎症因子的影响

杜丽芳 宁锋锋\* 韩旭东 张鹏 葛亮

**【摘要】目的** 探讨纳布啡复合舒芬太尼对高龄产妇剖宫产术后镇痛效果及炎症因子的影响。**方法** 选择2023年8月至2024年8月于甘肃省妇幼保健院行剖宫产的204例高龄产妇作为研究对象,并按随机数字法分为联合组( $n=102$ )与对照组( $n=102$ ),两组孕妇均行腰-硬联合麻醉,其中对照组给予舒芬太尼,联合组给予纳布啡复合舒芬太尼。观察记录两组孕妇围术期相关指标(首次下床活动时间、自主排尿时间、有效镇痛时间、镇痛补救、舒芬太尼用量),术后6 h、12 h、24 h视觉模拟评分法(VAS)、Ramsay镇静评分,术前、术后24 h血清坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)变化及不良反应发生率。**结果** 联合组孕妇首次下床活动时间、自主排尿时间短于对照组,镇痛补救率、舒芬太尼用量低于对照组,有效镇痛时间长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组孕妇术后6 h、12 h、24 h VAS评分均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组孕妇术后24 h血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平与术前比较均升高,但联合组升高幅度低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组孕妇剖宫产术期间不良反应发生率为4.90%,明显低于对照组的23.55%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 纳布啡复合舒芬太尼在高龄产妇剖宫产术后镇痛中具有较好的应用效果,在保证镇痛效果的同时,减少了强效阿片类药物舒芬太尼的用量,并展现出抑制炎症反应和良好的安全性特征。这一镇痛方案为高龄产妇这一特殊群体的术后镇痛管理提供了新的有效选择,值得在临床实践中进一步推广和应用。

**【关键词】** 纳布啡;舒芬太尼;高龄孕妇;剖宫产;镇痛效果;炎症因子

## Effects of nalbuphine combined with sufentanil on postoperative analgesia and inflammatory factors after cesarean section in elderly parturients

DU Lifang, NING Fengfeng\*, HAN Xudong, ZHANG Peng, GE Liang

(Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Maternity and Child-care Hospital, Lanzhou, Gansu, China, 730050)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the effect of nalbuphine combined with sufentanil on postoperative analgesia and inflammatory factors in elderly parturients after cesarean section. **Methods** A total of 204 elderly parturients who underwent cesarean section at our hospital from August 2023 to August 2024 were selected as research subjects and randomly divided into the combined group ( $n=102$ ) and the control group ( $n=102$ ). Both groups received combined spinal-epidural anesthesia. The control group was administered sufentanil, while the combined group received nalbuphine combined with sufentanil. The study observed and recorded the time for first activity after surgery, time for spontaneous urination, time for effective analgesia, need for analgesic rescue, sufentanil dosage, Visual Analogue Scale (VAS) at 6 hours, 12 hours, and 24 hours post-surgery, and Ramsay sedation scores for both groups of pregnant women. Additionally, changes in serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6) before and 24 hours after the operation, and the incidence of adverse reactions were monitored. **Results** The time of first getting out of bed and time of spontaneous urination in the combined group were shorter compared to the control group, the analgesic rescue rate and sufentanil dosage were lower, and the effective analgesia time was longer ( $P<0.05$ ). The VAS scores in the combined group at 6 h, 12 h, and 24 h after surgery were lower compared to the control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum TNF- $\alpha$  and IL-6 at 24 h after surgery in both groups were higher than before surgery, but the increase in the

基金项目:甘肃省自然科学基金(23JRRA1385)

作者单位:甘肃省妇幼保健院麻醉科,甘肃,兰州 730050

\*通信作者:宁锋锋, E-mail:ningff2022@163.com



combined group was lower compared to the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions during cesarean section in the combined group (4.90%) was lower compared to the control group (23.55%) ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Nalbuphine combined with sufentanil has shown to be effective in providing postoperative analgesia for elderly parturients undergoing cesarean section. This treatment not only alleviates postoperative pain and decreases the need for intraoperative analgesic rescue and sufentanil dosage, but also helps to inhibit inflammatory cytokines, ultimately ensuring a high level of safety.

**[KEY WORDS]** Nalbuphine; Sufentanil; Elderly parturients; Cesarean section; Analgesic effect; Inflammatory factors

剖宫产作为产科领域中的重要手段,有效挽救了胎位不正、产道狭窄产孕妇的母婴生命,但术后的急性疼痛易对产妇术后恢复和生活质量产生显著的影响<sup>[1]</sup>。高龄产妇因身体机能下降及合并症增多,不仅影响疼痛耐受性,还可能增加术后并发症发生风险,严重威胁产妇的身体康复<sup>[2]</sup>。因此,如何有效改善产妇术后疼痛管理已成为临床重点方向。舒芬太尼作为常见的麻醉药物,具有明显的镇痛效果,但同时易伴随明显不良反应<sup>[3]</sup>。既往研究报道,舒芬太尼联合其他用药可有效提高镇痛效果,同时减轻产妇术后应激反应及抑郁程度<sup>[4]</sup>。纳布啡作为新型强效阿片类药物,在产妇术后镇痛效果中已取得良好的效果。研究报道,纳布啡联合舒芬太尼有效改善剖宫产术后产妇的应激反应和疼痛程度<sup>[5]</sup>。本研究主要分析纳布啡复合舒芬太尼在高龄产妇剖宫产术后镇痛效果中的应用,以期改善高龄产妇术后疼痛管理策略提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

按随机数字法将2023年8月至2024年8月于甘肃省妇幼保健院行剖宫产的204例高龄产妇分为联合组( $n=102$ )与对照组( $n=102$ )。纳入标准:①均接受剖宫产术,且符合剖宫产指征;②美国麻醉医师协会(ASA)分级为I~II级;③年龄35~45岁。排除标准:①伴有剖宫产禁忌证者;②既往有其它大型腹部手术史者;③伴有子宫瘢痕妊娠者;④多胎妊娠;⑤伴有严重产科并发症者;⑥伴有脏器功能障碍者;⑦合并凝血功能障碍、自身免疫异常者;⑧本研究药物过敏者;⑨镇痛药物滥用或依赖史者;⑩严重不良反应者;⑪伴有精神病史者;⑫同时参与其他研究者;⑬临床数据不完整者。两组一般资料之间比较差异无统计学意义( $P$ 值 $>0.05$ ),见表1。所有孕妇均签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。

表1 两组一般资料比较

组别	$n$	年龄 (岁)	孕周 (周)	体质指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	ASA 分级	
					I 级	II 级
联合组	102	38.66 $\pm$ 1.62	39.55 $\pm$ 1.55	23.66 $\pm$ 1.47	57(55.88)	45(44.18)
对照组	102	38.63 $\pm$ 1.60	39.48 $\pm$ 1.50	23.69 $\pm$ 1.52	60(58.82)	42(41.18)
$t/\chi^2$ 值		0.133	0.328	-0.143		0.180
$P$ 值		0.894	0.743	0.886		0.671

### 1.2 方法

纳入对象术前均完成各项检查,常规操作禁食、禁止饮水,进入手术室以后,开放外周静脉通路并且连接多功能心

电监护仪,监测患者生命体征指标。两组孕妇均给予腰-硬联合麻醉,左侧卧位,L3/4间隙实施腰硬联合穿刺,蛛网膜下腔注入0.5%布比卡因2 mL,麻醉完成后在硬膜外向头端留置深度3~5 cm的导管,注意麻醉平面控制在T6~8水平,于10 min后进行剖宫产术。

对照组给予舒芬太尼镇痛,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  舒芬太尼+0.9%氯化钠溶液药物稀释至100 mL进行自控硬膜外镇痛。

联合组给予纳布啡复合舒芬太尼,30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  纳布啡+1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  舒芬太尼+0.9%氯化钠溶液药物稀释至100 mL进行自控硬膜外镇痛。镇痛速率2 mL/h,单次剂量为2 mL,镇痛时间15 min。

当镇痛效果欠佳时可通过自控硬膜外镇痛或增加药量加强镇痛效果,同时密切监测两组孕妇不良反应发生情况。

### 1.3 观察指标

①围术期相关指标:记录两组孕妇首次下床活动时间、自主排尿时间、有效镇痛时间、镇痛补救、舒芬太尼用量。②镇痛、镇静效果:剖宫产术后6 h、12 h、24 h采用视觉模拟评分法(VAS)<sup>[6]</sup>评估两组镇痛效果,总分为10分,得分越高表示疼痛越严重。剖宫产术前、术后24 h采用Ramsay镇静评分<sup>[6]</sup>评估两组镇静效果,总分为6分,1分为镇静欠佳,2~4分为镇静满意,5~6分为镇静过度。③炎症因子:术前、术后24 h均分别抽取剖宫产孕妇外周静脉血2~3 mL,置于含促凝剂的真空采血管中,室温静置30 min后以3 000 r/min离心10 min,分离血清,-80℃冻存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA),进行肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平检测。试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司,所有操作严格按说明书进行。④不良反应:监测并统计两组患者的不良反应,涵盖低血压、呼吸抑制(RR $<8$ 次/分,持续 $>30$ 秒)、皮肤瘙痒及恶心呕吐等症状。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件分析,计量数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,并通过 $t$ 检验进行分析;计数数据以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验进行对比。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围术期相关指标比较

联合组孕妇首次下床活动时间、自主排尿时间短于对照组,镇痛补救率、舒芬太尼用量低于对照组,有效镇痛时间长于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组手术相关指标比较

组别	n	首次下床活动时间(h)	自主排尿时间(h)	有效镇痛时间(h)	镇痛补救	舒芬太尼用量( $\mu\text{g}$ )
联合组	102	22.65 $\pm$ 2.62	17.84 $\pm$ 1.44	40.66 $\pm$ 5.68	11(10.78)	445.85 $\pm$ 50.68
对照组	102	25.02 $\pm$ 3.05	22.46 $\pm$ 2.54	30.46 $\pm$ 4.67	29(28.43)	574.85 $\pm$ 56.94
$t/\chi^2$ 值		-5.953	-15.980	14.009	10.076	-17.091
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

## 2.2 两组术后不同时间点镇痛、镇静效果比较

联合组孕妇术后6 h、12 h、24 h的VAS评分均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组术后6 h、12 h、24 h的Ramsay镇静评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组术后不同时间点镇痛、镇静效果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	VAS评分			Ramsay镇静评分		
		术后6 h	术后12 h	术后24 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h
联合组	102	3.55 $\pm$ 0.26	2.39 $\pm$ 0.20	2.30 $\pm$ 0.19	2.50 $\pm$ 0.23	2.58 $\pm$ 0.30	2.47 $\pm$ 0.20
对照组	102	4.74 $\pm$ 0.45	3.68 $\pm$ 0.30	3.22 $\pm$ 0.26	2.55 $\pm$ 0.26	2.68 $\pm$ 0.35	2.50 $\pm$ 0.24
$t$ 值		-23.125	-36.134	-28.854	-1.455	-2.191	-0.970
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.147	0.030	0.333

表4 两组不同时间点血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (ng/mL)		IL-6(ng/L)	
		术前	术后24 h	术前	术后24 h
联合组	102	6.14 $\pm$ 1.62	15.64 $\pm$ 3.58 <sup>a</sup>	65.55 $\pm$ 10.21	70.49 $\pm$ 12.58 <sup>a</sup>
对照组	102	6.10 $\pm$ 1.58	19.74 $\pm$ 5.11 <sup>a</sup>	65.50 $\pm$ 10.18	78.96 $\pm$ 14.66 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.179	-6.637	0.035	-4.428
P值		0.858	<0.001	0.972	<0.001

注:与同组内术前比较<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 两组不良反应比较

联合组不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	低血压	呼吸抑制	皮肤瘙痒	恶心呕吐	总发生率
联合组	102	2(1.96)	0(0.00)	1(0.98)	2(1.96)	5(4.90)
对照组	102	6(5.88)	3(2.94)	4(3.92)	10(9.80)	23(23.55)
$\chi^2$ 值						13.412
P值						<0.001

## 3 讨论

近年来,随着我国生育政策的调整,高龄产妇选择剖宫产的比例逐渐增加。剖宫产作为创伤性较大的手术,术后伴随剧烈疼痛,严重影响术后恢复。据统计,高龄产妇术后疼痛强度较年轻产妇增加20%~30%<sup>[7]</sup>。因此,加强高龄产妇剖宫产的镇痛管理具有重要意义。

舒芬太尼是一种强效 $\mu$ 受体激动剂,可通过特异性激活中枢神经系统 $\mu$ 受体发挥强效镇痛效果,虽具有起效快、半衰期短、持续时间长、体内代谢快等优势,但可引发剂量依赖性呼吸抑制<sup>[8]</sup>。既往研究认为,舒芬太尼与其他类型镇痛药物联用可有效减少舒芬太尼剂量<sup>[9]</sup>。纳布啡作为 $\kappa$ 受体激动剂和 $\mu$ 受体拮抗剂,可通过激动脊髓 $\kappa$ 受体与拮抗 $\mu$ 受体发挥镇静、镇痛及抑制呼吸抑制、恶心呕吐等作用<sup>[10]</sup>。

## 2.3 两组不同时间点血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平比较

两组孕妇术前血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后24 h,血清TNF- $\alpha$ 和IL-6水平均较术前上升,但联合组的上升幅度显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

闫云等<sup>[11]</sup>研究报道,纳布啡联合舒芬太尼有效调节腹腔镜结直肠癌手术患者手术创伤后应激反应。

本研究发现,联合组孕妇首次下床活动时间、自主排尿时间短于对照组,有效镇痛时间长于对照组,术后6h、12h、24h VAS评分低于对照组,提示纳布啡复合舒芬太尼可在保证充分镇痛的同时加速产妇恢复,与李娜等<sup>[12]</sup>中老年骨科患者全身麻醉中的结论一致。进一步分析发现,联合组镇痛补救率、舒芬太尼用量更低,与闫云等<sup>[13]</sup>中腹腔镜结直肠癌手术的结论一致。分析原因可能在于 $\kappa$ 受体激动剂纳布啡与 $\mu$ 受体激动剂舒芬太尼产生协同镇痛,既增强镇痛强度,又减少单药剂量及因镇痛不足追加的药量,从而缩短术后恢复时间。本研究发现,与术前比较,联合组孕妇术后24 h血清TNF- $\alpha$ 、IL-6水平升高幅度低于对照组,联合组不良反应发生率明显低于对照组,提示纳布啡联合舒芬太尼有效降低孕妇术后炎症反应,且具有一定安全性,与蔡瑞卿等<sup>[14]</sup>及Wang L等<sup>[15]</sup>研究结论一致。分析原因可能是,纳布啡作为 $\kappa$ 受体激动剂与 $\mu$ 受体拮抗剂,不仅可降低儿茶酚胺表达,还可抑制外周神经兴奋性神经递质活动,减弱炎症反应,进而减轻阿片类药物诱发的不良反应。

综上所述,纳布啡复合舒芬太尼在高龄产妇剖宫产术后镇痛中具有较好的应用效果,在保证镇痛效果的同时,减少了强效阿片类药物舒芬太尼的用量,并展现出抑制炎症反应和良好的安全性特征。这一镇痛方案为高龄产妇这一特殊群体的术后镇痛管理提供了新的有效选择,值得在临床实践中进一步推广和应用。

## 参考文献

- [1] 宋德恒,曹统,吴杭庆.自制便携式简易负压封闭引流装置在剖宫产术后切口脂肪液化治疗中的应用[J].感染、炎症、修复,2023,24(2):93-95.

(下转第1913页)

## CTI对行补救性卵子激活的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的预测价值

吴晓璇 康嘉慧 金宁娟\* 杨芸 王杜娟 潘苏荣

**[摘要]** 目的 探讨C反应蛋白(CRP)-甘油三酯葡萄糖(TyG)指数(CTI)对行补救性卵子激活(AOA)的肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)患者卵胞质内单精子注射-胚胎移植(ICSI-ET)助孕不良妊娠结局的预测价值。方法 将2020年7月至2024年6月于扬州大学医学院附属盐城妇幼保健院行AOA处理后ICSI-ET助孕的67例肥胖型PCOS妊娠良好患者纳入妊娠良好组( $n=67$ ),另将同期行AOA处理后ICSI-ET助孕的35例妊娠不良患者纳入妊娠不良组( $n=35$ )。收集所有患者的基线资料,所有患者于促排卵周期前空腹采集静脉血,检测CRP、甘油三酯及血糖,计算TyG指数及CTI。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析CRP、TyG及CTI评价行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的预测价值,采用多因素Logistic回归分析行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的危险因素。结果 妊娠不良组患者CRP、TyG、CTI均高于妊娠良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CRP、TyG及CTI预测行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的AUC分别为0.743、0.819、0.932。妊娠不良组胰岛素抵抗指数、黄体生成素高于妊娠良好组,促卵泡激素、受精率、优良胚胎率低于妊娠良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素分析显示:胰岛素抵抗指数、黄体生成素、CTI是行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的影响因素( $P<0.05$ )。结论 CTI值升高与接受AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局存在一定关联,CTI值有望成为行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的预测标志物。

**[关键词]** 多囊卵巢综合征; 补救性卵子激活技术; C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数

### Relationship between C-reactive protein-triglyceride-glucose index and adverse pregnancy outcomes of ICSI-ET in obese PCOS patients undergoing rescue oocyte activation

WU Xiaoxuan, KANG Jiahui, JIN Ningjuan\*, YANG Yun, WANG Dujuan, PAN Surong

(Reproductive Medicine Center, Yancheng Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Yangzhou University Medical College/Yancheng Maternal and Child Health Hospital, yancheng, Jiangsu, China, 224000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of C-reactive protein (CRP) - triglyceride glucose (TyG) index (CTI) for adverse pregnancy outcomes in obese polycystic ovary syndrome (PCOS) patients undergoing salvage oocyte activation (AOA) with intracytoplasmic sperm injection embryo transfer (ICSI-ET) assisted pregnancy. **Methods** A total of 67 obese PCOS cases with good pregnancy outcomes who underwent AOA and ICSI-ET at Yancheng Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Yangzhou University Medical College from July 2020 to June 2024 were included in the good pregnancy outcome group ( $n=67$ ), and another 35 cases with poor pregnancy outcomes during the same period were included in the poor pregnancy outcome group ( $n=35$ ). Baseline data for all cases were collected. Venous blood was collected from all cases in the fasting state before the ovulation induction cycle to detect CRP, triglycerides, and blood glucose. The TyG index and CTI were calculated. The predictive value of CRP, TyG, and CTI for adverse pregnancy outcomes in obese PCOS cases undergoing AOA and ICSI-ET was evaluated by ROC analysis. Furthermore, the risk factors for adverse pregnancy outcomes in obese PCOS cases undergoing AOA and ICSI-ET were evaluated by multivariate logistic regression. **Results** The levels of CRP, TyG, and CTI in the poor pregnancy outcome group were higher than those in the good pregnancy outcome group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The AUC (95%CI) of CRP, TyG, and CTI for predicting adverse pregnancy outcomes in obese PCOS cases undergoing AOA and ICSI-ET were 0.743, 0.819, and 0.932, respectively. The insulin resistance index and luteinizing hormone in the poor pregnancy outcome group were higher than those in the good pregnancy outcome group, while

基金项目:盐城市科技项目(YCBK2024096)

作者单位:扬州大学医学院附属盐城妇幼保健院(盐城市妇幼保健院)生殖医学中心,江苏,盐城 224000

\*通信作者:金宁娟, E-mail:yyjingnj@163.com



the follicle-stimulating hormone, fertilization rate, and high-quality embryo rate were lower than those in the good pregnancy outcome group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that the insulin resistance index, luteinizing hormone, and CTI were the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in obese PCOS cases undergoing AOA and ICSI-ET ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There is a correlation between elevated CTI values and adverse pregnancy outcomes of ICSI-ET assisted pregnancy in obese PCOS patients receiving AOA. CTI values can serve as independent risk factors and potential predictive markers.

**[KEY WORDS]** PCOS; AOA; C-reactive protein-triglyceride glucose index

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄女性常见的内分泌代谢性疾病,其中约50%~70%患者合并肥胖<sup>[1]</sup>。肥胖型PCOS患者常伴有胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及慢性低度炎症状态,不仅加重生殖障碍,而且可能通过氧化应激、线粒体功能障碍等机制损害卵母细胞质量,导致辅助生殖技术受精失败的风险升高<sup>[2]</sup>。卵胞质内单精子注射-胚胎移植(Intracytoplasmic Sperm Injection-Embryo Transfer, ICSI-ET)可有效改善精子穿透障碍,但部分患者仍因卵母细胞激活缺陷需行补救性卵子激活(Artificial Oocyte Activation, AOA)以提高受精率<sup>[3]</sup>。然而,即使受精成功,肥胖型PCOS患者仍面临胚胎着床失败、流产及早产等不良妊娠结局,可能与代谢炎症微环境干扰胚胎及内膜有关。C反应蛋白-甘油三酯葡萄糖指数是一种新型代谢炎症标志物,整合C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)与甘油三酯葡萄糖指数(triglyceride-glucose index, TyG),可更全面评估炎症和IR水平<sup>[4]</sup>。研究表明,CTI可以预测高血压患者的中风风险,其升高与内皮功能障碍、斑块不稳定性及脂毒性密切相关<sup>[5]</sup>。本研究探讨CTI与行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的关系,以期优化该类患者的个体化诊疗策略提供新思路。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

将2020年7月至2024年6月于扬州大学医学院附属盐城妇幼保健院行AOA处理后ICSI-ET助孕的67例肥胖型PCOS妊娠良好患者纳入妊娠良好组( $n=67$ ),另将同期行AOA处理后ICSI-ET助孕的35例妊娠不良患者纳入妊娠不良组( $n=35$ )。妊娠良好组:平均年龄( $32.76\pm1.84$ )岁;平均不孕年限( $3.92\pm0.58$ )年。平均体质质量指数(BMI)( $31.43\pm2.15$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。妊娠不良组:平均年龄( $32.92\pm1.80$ )岁;平均不孕年限( $3.95\pm0.47$ )年。平均BMI( $31.56\pm2.38$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组纳入标准:①符合PCOS诊断标准<sup>[6]</sup>;②BMI $>28\text{ kg}/\text{m}^2$ ;③首次接受ICSI-ET助孕周期;④卵巢储备功能正常;⑤患者及家属均签署知情同意书自愿接受AOA干预;⑥临床资料完整。排除标准:①男方严重少弱精子症;②合并子宫内异症、子宫畸形或宫腔粘连等器质性病变;③合并甲状腺功能异常、糖尿病、自身免疫性疾病等全身性疾病;④受精率 $<20\%$ 的周期;⑤夫妇任一方染色体核型异常;⑥入组前使用糖皮质激素、免疫抑制剂。本研究经医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

促排卵周期前采集患者空腹静脉血样3~4 mL,30 min内使用离心机(离心半径15 cm)以3 000 rpm离心10 min,取上清液保存于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱待测。采用免疫比浊法检测CRP水平,采用全自动生化分析仪检测TG和FPG水平。根据公式<sup>[7]</sup>计算TyG指数和CTI:TyG指数 $=\ln(\text{空腹甘油三酯}[\text{mg}/\text{dL}]\times\text{空腹血糖}[\text{mg}/\text{dL}]/2)$ ,CTI $=0.412\times\ln(\text{CRP}[\text{mg}/\text{L}])+\ln(\text{TyG指数})/2$ 。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行独立样本 $t$ 检验;非正态分布者以中位数(四分位数间距) $[M(Q1, Q3)]$ 描述,采用Mann-Whitney U检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,依据理论频数和样本量选择卡方检验或Fisher精确检验。绘制受试者工作特性(ROC)曲线评价CRP、TyG及CTI对行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的预测价值,采用多因素Logistic逐步回归分析探讨影响这类患者不良妊娠结局的危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者CRP、TyG及CTI比较

妊娠不良组患者CRP、TyG、CTI均高于妊娠良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者CRP、TyG及CTI比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	CRP(mg/L)	TyG	CTI
妊娠良好组	67	$4.12\pm0.76$	$8.92\pm1.48$	$1.68\pm0.11$
妊娠不良组	35	$5.96\pm1.18$	$10.53\pm1.67$	$2.46\pm0.19$
$t$ 值		9.543	4.989	26.275
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 CRP、TyG及CTI对行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕妊娠结局的预测价值

CRP、TyG及CTI预测行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的AUC分别为0.743、0.819、0.932。见表2、图1。

表2 CRP、TyG及CTI对行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕妊娠结局的预测价值

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
CRP	0.743	0.693~0.793	4.83 mg/L	0.583	0.905
TyG	0.819	0.774~0.869	9.63	0.654	0.905
CTI	0.932	0.882~0.977	2.03	0.849	0.858

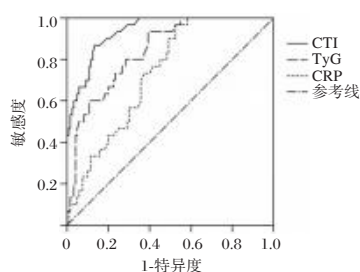


图1 ROC 曲线

### 2.3 行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕妊娠结局的单因素分析

妊娠不良组胰岛素抵抗指数、黄体生成素高于妊娠良好组,促卵泡激素、受精率、优良胚胎率低于妊娠良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕妊娠结局的单因素分析 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

项目	妊娠良好组 ( $n=67$ )	妊娠不良组 ( $n=35$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	32.76 $\pm$ 1.84	32.92 $\pm$ 1.80	0.420	0.675
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	31.43 $\pm$ 2.15	31.56 $\pm$ 2.38	0.279	0.781
不孕年限(年)	3.92 $\pm$ 0.58	3.95 $\pm$ 0.47	0.264	0.792
胰岛素抵抗指数	1.87 $\pm$ 0.52	2.62 $\pm$ 0.64	6.635	<0.001
子宫内膜厚度(mm)	10.67 $\pm$ 1.92	10.92 $\pm$ 1.96	0.620	0.537
子宫内膜容积(mL)	3.19 $\pm$ 0.80	3.22 $\pm$ 0.83	0.178	0.859
黄体生成素(U/L)	13.52 $\pm$ 2.13	16.49 $\pm$ 2.83	5.956	<0.001
促卵泡激素(U/L)	6.75 $\pm$ 0.81	5.80 $\pm$ 1.06	5.045	<0.001
孕酮(nmol/L)	1.28 $\pm$ 0.36	1.32 $\pm$ 0.38	0.523	0.602
雌二酮(pg/mL)	135.43 $\pm$ 37.92	128.47 $\pm$ 33.40	0.916	0.362
睾酮(nmol/L)	1.09 $\pm$ 0.12	1.12 $\pm$ 0.13	1.165	0.247
受精率	380/500(76.00)	180/280(64.29)	12.340	0.001
优良胚胎率	150/260(57.69)	60/130(46.15)	4.780	0.029
妊娠期糖尿病 <sup>a</sup>				1.000
有	8(11.94)	4(11.43)		
无	59(88.06)	31(88.57)		
妊娠期高血压疾病 <sup>a</sup>				0.659
有	3(4.48)	2(5.71)		
无	64(95.52)	33(94.29)		

注:<sup>a</sup>分类变量期望频数<5时采用 Fisher 精确检验,该方法直接生成精确概率 $P$ 值,无传统检验统计量。

### 2.4 行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕妊娠结局的多因素分析

将患者妊娠结局作为因变量(妊娠良好=0、妊娠不良=1),将单因素有意义的指标以及 CTI 作为自变量采用多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示:胰岛素抵抗指数、黄体生成素、CTI 是行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕不良妊娠结局的影响因素( $P<0.05$ )。见表4。

表4 行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕妊娠结局的多因素分析

变量	赋值	$\beta$ 值	$SE$ 值	Wald $\chi^2$	OR(95% CI)	$P$ 值
胰岛素抵抗指数	原值赋入	0.869	0.327	7.062	2.385(1.256~4.526)	0.008
黄体生成素	原值赋入	0.713	0.295	5.842	2.040(1.144~3.637)	0.016
CTI	<2.03=0; $\geq$ 2.03=1	1.384	0.243	32.438	3.991(2.479~6.426)	<0.001

## 3 讨论

近年来,PCOS 的临床发生率呈上升趋势,其发病机制涉及遗传易感性、环境内分泌干扰物暴露及能量代谢失衡等多因素协同作用。而肥胖是 PCOS 患者常见的共病表型,通常伴随更严重的内分泌和代谢紊乱,抑制卵泡发育和成熟,导致不孕。

慢性炎症与代谢紊乱的交互作用在 PCOS 病理机制中的重要性日益凸显。CRP 是评估全身低度炎症的经典标志物,其水平升高与脂肪组织巨噬细胞浸润及促炎因子释放密切相关<sup>[8]</sup>。在辅助生殖技术应用中,AOA 常与代谢炎症微环境改变存在关联,这可能是肥胖型 PCOS 患者卵子质量受损的重要机制。本研究选择接受 AOA 联合 ICSI-ET 助孕的肥胖型 PCOS 患者作为研究对象,正是基于该类群体普遍存在线粒体功能障碍和钙振荡异常等代谢缺陷,需通过 AOA 技术干预方能获得可移植胚胎的特殊病理背景。研究显示,肥胖型 PCOS 患者血清 CRP 水平明显升高,对代谢紊乱有较强诊断价值<sup>[9]</sup>。而 TyG 指数综合空腹甘油三酯和血糖水平,能敏感反映胰岛素抵抗状态,较胰岛素抵抗指数更适用于评估肥胖人群的糖脂代谢紊乱<sup>[10]</sup>。本研究结果提示代谢炎症微环境可能在生殖结局调控中发挥潜在作用,影响胚胎发育潜能。肥胖型 PCOS 患者的脂肪组织功能失调可引发脂肪细胞肥大和缺氧,促使巨噬细胞浸润并释放促炎因子,并通过肝细胞 IL-6 受体信号通路激活 CRP 的合成<sup>[11]</sup>。而炎症微环境可通过干扰卵泡液氧化还原稳态,从而影响卵母细胞成熟和胚胎发育。同时,胰岛素抵抗通过增强脂解作用促进游离脂肪酸释放,刺激肝脏分泌极低密度脂蛋白,导致循环甘油三酯蓄积并推高 TyG 指数<sup>[12]</sup>。升高的 TyG 指数可反映脂质异位沉积及卵泡液游离脂肪酸紊乱,在接受 AOA 的肥胖型 PCOS 患者中,这种代谢失衡可能通过线粒体功能异常直接损害颗粒细胞能量代谢,干扰卵母细胞成熟,进而影响 ICSI-ET 周期中人工激活后胚胎的发育潜能。而 CTI 整合代谢与炎症的病理信号,其升高提示两种病理过程通过协同抑制胚胎基因组激活及子宫内膜蜕膜化,共同导致不良妊娠结局。

进一步 ROC 曲线分析显示,CTI 预测行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕不良妊娠结局的 AUC 为 0.932,预测价值较佳。多因素 logistic 回归分析还发现,胰岛素抵抗指数、黄体生成素、CTI 是行 AOA 的肥胖型 PCOS 患者 ICSI-ET 助孕不良妊娠结局的影响因素。胰岛素抵抗可能通过多种机制影响生殖结局:一方面,高胰岛素血症激活卵巢 IGF-1 受体后,会促进雄激素合成并抑制性激素结合球蛋白分泌,加剧卵泡闭锁及卵母细胞线粒体功能障碍;另一方面,胰岛素信号通路异常可能干扰子宫内膜蜕膜化过程中基质细胞增殖与血管生成,从而降低胚胎着床容受性<sup>[13]</sup>。黄体生成素

水平异常升高反映下丘脑-垂体-卵巢轴调控紊乱,高雄激素状态通过正反馈作用促使黄体生成素脉冲式分泌增强,持续升高的黄体生成素可能诱导卵泡提前进入黄素化阶段,破坏卵母细胞核成熟与胞质发育的同步性<sup>[14]</sup>。

综上所述,CTI值升高与接受AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局存在一定关联,CTI值有望成为行AOA的肥胖型PCOS患者ICSI-ET助孕不良妊娠结局的预测标志物,为此类患者评估生育力及风险分层。

## 参考文献

- [1] 姬秀香,殷飞鸽,鲁玉婷.多囊卵巢综合征治疗后妊娠患者自然流产危险因素的Logistic回归分析[J].保健医学研究与实践, 2022,19(2):60-62.
- [2] 章婷婷,段佳佳,刘传鑫,等.提高PCOS患者的临床诊疗:在脂质组学中寻找新突破[J].分子诊断与治疗杂志, 2023,15(9):1658-1662.
- [3] 王淑林,翁崇双,巢时斌,等.补救性卵子激活技术在挽救ICSI未受精卵子中的应用研究[J].中国医药指南, 2023,21(21):82-85.
- [4] Huang C, You H, Zhang Y, et al. Association between C-reactive protein-triglyceride glucose index and depressive symptoms in American adults: results from the NHANES 2005 to 2010[J]. BMC Psychiatry, 2024,24(1):890.
- [5] Tang S, Wang H, Li K, et al. C-reactive protein-triglyceride glucose index predicts stroke incidence in a hypertensive population: a national cohort study [J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1):277.
- [6] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J].中华妇产科杂志, 2018, 53(1):5.
- [7] Tang S, Wang H, Li K, et al. C-reactive protein-triglyceride glucose index predicts stroke incidence in a hypertensive population: a national cohort study [J]. Diabetol Metab Syndr, 2024,16(1):277.
- [8] 赵婧,丁茹茹,李娜.糖皮质激素与环磷酰胺联合治疗脑动脉炎的临床效果观察[J].感染、炎症、修复, 2024,25(4):279-282.
- [9] Liu W, Li S, Lou X, et al. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, mean platelet volume in obese, and nonobese patients with polycystic ovary syndrome [J]. Medicine (Baltimore), 2022,101(29):e29678.
- [10] Dundar C, Terzi O, Arslan HN. Comparison of the ability of HOMA-IR, VAI, and TyG indexes to predict metabolic syndrome in children with obesity: a cross-sectional study [J]. BMC Pediatr, 2023,23(1):74.
- [11] Mahabady M, Zolfaghari H, Samimi M, et al. The association between dietary obesity-prevention score (DOS) and polycystic ovary syndrome: a case-control study[J]. Sci Rep, 2024,14(1):28618.
- [12] Huo RR, Liao Q, Zhai L, et al. Interacting and joint effects of triglyceride-glucose index (TyG) and body mass index on stroke risk and the mediating role of TyG in middle-aged and older Chinese adults: a nationwide prospective cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2024,23(1):30.
- [13] 王艳,张慕玲.妊娠期糖尿病外周血中NK细胞水平变化及与胰岛素抵抗的相关性分析[J].转化医学杂志, 2024,13(7):1096-1100.
- [14] 吴惠梅,曾彬,黄千贻,等.血清SF、AMH、APN、NF- $\kappa$ B与肥胖型多囊卵巢综合征不孕患者胰岛素抵抗及IVF-ET助孕妊娠结局的关系研究[J].现代生物医学进展, 2022,22(16):3153-3157+3142.
- [2] 钱敏,殷艺娜,高铭晨,等.右美托咪定联合舒芬太尼对高龄剖宫产术后镇痛效果及康复的影响[J].转化医学杂志, 2024,13(4):649-651.
- [3] Huang H, Wang S, Lin R, et al. Sufentanil for Spinal Analgesia during Cesarean Section Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Int J Clin Pract, 2022,2022:4741141.
- [4] 周易,张秋实,马垚,等.艾司氯胺酮联合舒芬太尼对剖宫产围手术期镇痛、应激指标及抑郁评分的影响[J].现代生物医学进展, 2022,22(17):3356-3361.
- [5] 陶翠萍,杨飞熊,闵欣欣,等.纳布啡联合舒芬太尼对剖宫产术后产妇镇痛、疼痛及预后影响[J].中国计划生育学杂志, 2023,31(7):1581-1584.
- [6] 刘磊,钟巍,周俊辉.瑞马唑仑联合舒芬太尼对胸腔镜下肺癌手术患者血清IL-6、PGE2、SP-A水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2023,15(6):951-954.
- [7] 邓红梅,宋雪,樊勇.艾司氯胺酮用于高龄产妇剖宫产术后PCIA中的效果及对疼痛程度、抑郁的影响[J].临床误诊误治, 2024,37(9):84-88.
- [8] 孙琳,李岳洁,张静,等.艾司氯胺酮联合舒芬太尼+昂丹司琼全身麻醉对结直肠癌根治术患者镇痛效果、应激指标及术后恢复的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(6):1077-1080.
- [9] 黄志华,邵海军,陶国荣,等.舒芬太尼联合地佐辛应用于胰腺肿瘤手术后患者自控静脉镇痛的效果评价[J].上海医学, 2023,46(5):291-296.
- [10] 卓王强,肖志彬,贺显建,等.无痛结肠镜肠息肉切除术中纳布啡与芬太尼联合丙泊酚的麻醉效果对比分析[J].保健医学研究与实践, 2025, 22(3): 88-93.
- [11] 闫云,徐利,杨明全.纳布啡联合舒芬太尼对腹腔镜结肠癌手术患者术后镇痛效果及应激反应的影响[J].中国内镜杂志, 2024,30(2):33-40.
- [12] 李娜,蒋留琴,靳乐.纳布啡联合舒芬太尼诱导在老年骨科患者全身麻醉中的临床效果[J].贵州医药, 2024,48(6):932-934.
- [13] 闫云,徐利,杨明全.纳布啡联合舒芬太尼对腹腔镜结肠癌手术患者术后镇痛效果及应激反应的影响[J].中国内镜杂志, 2024,30(2):33-40.
- [14] 蔡瑞卿,刘丽贤,钟启钊,等.纳布啡复合舒芬太尼PCIA对老年股骨骨折患者PFNA术后镇痛、认知功能和血清炎症因子的影响[J].中国药物滥用防治杂志, 2024,30(12):2179-2180+2183.
- [15] Wang L, Wang Y, Ma Y, et al. Sufentanil Combined with Nalbuphine via Patient-Controlled Intravenous Analgesia After Cesarean Section: A Retrospective Evaluation [J]. Drug Des Devel Ther, 2022,16:3711-3721.

(上接第1909页)



## cTnI、Mb及SOFA评分对脓毒症患者预后的评估价值

马子骏<sup>1</sup> 刘倩<sup>2\*</sup> 王雅婧<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究血清肌钙蛋白T(cTnI)、肌红蛋白(Mb)及序贯器官衰竭(SOFA)评分对脓毒症患者预后的评估价值。**方法** 回顾分析2019年3月至2024年3月于保定市第一中心医院展开治疗的519例脓毒症的临床资料。收集所有患者年龄、性别等一般临床资料及入院24 h内的血常规、cTnI、Mb等生化指标和SOFA评分。统计治疗28d后患者转归状况,分别纳入存活组与死亡组,经单因素及多因素Logistic回归分析脓毒症患者预后的影响因素,探讨cTnI、Mb及SOFA对脓毒症预后的评估价值。**结果** 治疗28 d后,519例患者死亡132例,占25.43%,存活387例,占74.57%,并分别纳入死亡组、存活组。经单因素及多因素Logistic回归分析,cTnI、Mb及SOFA评分升高均为脓毒症患者预后的影响因素( $P<0.05$ )。绘制cTnI、Mb、SOFA评分及三者联合对评估脓毒症预后的受试者工作特征曲线,结果显示其曲线下面积分别为0.670、0.672、0.701及0.834( $P<0.05$ )。**结论** 血清cTnI、Mb及SOFA评分是脓毒症患者预后的影响因素,三指标均可有效评估脓毒症预后,且联合应用诊断价值更优。

**[关键词]** 肌钙蛋白T; 肌红蛋白; 序贯器官衰竭评分; 脓毒症

### Prognostic Value of Serum cTnI, Mb, and SOFA score in patients with sepsis

MA Zijun<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>2\*</sup>, WANG Yajing<sup>1</sup>

(1. Second Department of Critical Care Medicine, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China; 2. First Department of Critical Care Medicine, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding, Hebei, 071000, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the prognostic value of serum cardiac troponin I (cTnI), myoglobin (Mb) and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in patients with sepsis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 519 patients with sepsis treated at Baoding No.1 Central Hospital between March 2019 and March 2024. The patients' general clinical data, biochemical indicators (including cTnI and Mb) within 24 hours of admission, and SOFA scores were collected. According to 28-day outcomes, patients were divided into a survival group and a death group. Univariate and multivariate logistic regression analysis were performed to identify the prognostic factors, and the prognostic value of cTnI, Mb, and the SOFA score in sepsis was evaluated. **Results** After 28 days, 132 patients (25.43%) died and 387 (74.57%) survived. Multivariate logistic regression analysis found that elevated cTnI, Mb and SOFA score as independent prognostic factors for sepsis ( $P<0.05$ ). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis indicated that the areas under the curves (AUCs) for cTnI, Mb, SOFA score, and their combination in predicting prognosis of sepsis were 0.670, 0.672, 0.701, and 0.834, respectively. The combined model demonstrated significantly higher predictive value than any single indicator ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum cTnI, Mb, and SOFA score are independent prognostic factors for patients with sepsis. The combination of these three markers provides superior diagnostic performance for predicting sepsis outcomes compared to individual indicators.

**[KEY WORDS]** Troponin I; Myoglobin; Sequential Organ Failure Assessment score; Sepsis

脓毒症是临床常见的严重感染性疾病,主要因机体对感染反应失调致器官功能障碍引起,具有较高的死亡率与致残率<sup>[1]</sup>。据报道,脓毒症患者病死率可高达40%~50%,感谢您提供的宝贵意见,文章已修改表述被认为是重症患者病死率

最高的因素,已成为世界范围内重点关注的问题<sup>[2]</sup>。因此,尽早对脓毒症患者病情及预后展开评估具有重要价值。肌钙蛋白T(serum troponin I, cTnI)是临床常用于评估心肌损伤程度的指标,作为心脏特异性蛋白,cTnI水平的变化多预

基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF256)

作者单位:1. 保定市第一中心医院重症医学二科,河北,保定 071000

2. 保定市第一中心医院重症医学一科,河北,保定 071000

\*通信作者:刘倩, E-mail: 908918031@qq.com

示着心脏相关不良事件的出现。但有研究指出,在一些重症疾病如创伤、脓毒症等患者中也可检测到cTnI水平升高<sup>[3-4]</sup>。序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分是临床常用的危重症评分系统,能够动态反应器官功能的变化,但SOFA评分较为复杂,会延迟脓毒症病情识别,单独应用效果不佳<sup>[5]</sup>。肌红蛋白(myoglobin, Mb)主要存在于机体的心肌与骨骼肌细胞质中,在脓毒症缺氧应激下可大量释放,可比cTnI更早反映全身性损伤,近年来有学者指出Mb与脓毒症病情联系密切<sup>[6]</sup>。本研究整合cTnI、Mb及SOFA评分,对脓症患者预后的评估价值展开分析,现做如下报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾收集2019年3月至2024年3月保定市第一中心医院收治的519例脓症患者临床资料。纳入标准:①符合脓毒症诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床资料完整。排除标准:①合并严重肝肾肾功能不全;②妊娠或哺乳期女性;③服用抗凝药物;④有免疫缺陷疾病或近期应用免疫抑制剂治疗;⑤血液疾病;⑥近期接受化(放)疗患者。本研究经保定市第一中心医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

所有患者入院后均接受维持水电解质平衡、酸碱平衡调节、控制感染、清楚感染灶、脏器功能支持等治疗。

#### 1.2.2 临床资料收集

收集所有患者年龄、性别、平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、基础疾病、感染部位、舒张压(Diastolic Blood Pressure, DBP)、动脉压(Systolic Blood Pressure, SBP)、吸烟史、饮酒史等临床资料。

#### 1.2.3 生化指标检测

于入院24 h内采集患者采集EDTA抗凝管全血2 mL,使用COULTER HMX五分类血球分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测白细胞计数(White Blood Cell count, WBC)、红细胞计数(Red Blood Cell count, RBC)、中性粒细胞绝对值(Neutrophil count, NEU)、淋巴细胞绝对值(Lymphocyte count, LYM)、血小板计数(Platelet count, PLT);使用促凝管采集患者外周静脉血4.0 mL,静置30 min后以3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上层清液应用日本希森美康凝血分析仪CS-5100检测活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT);应用日立7060全自动生化分析仪检测肌酐(Serum creatinine, Scr)、总胆红素(Total Bilirubin, TBil);使用Access 2电化学发光仪(美国贝克曼库尔特公司)检测cTnI、Mb。

#### 1.2.4 SOFA评分

该评分依据呼吸(呼吸机支持、Pa/FiO<sub>2</sub>)、肝(TBil)、凝血(PLT)、循环(血管升压药、MAP)、肾脏(Scr、尿量)及神经(GCS评分)6个系统状况进行预测,可反映患者器官功能衰

竭程度越严重,满分24分<sup>[8]</sup>。

### 1.2.5 分组方法

于治疗28 d后统计患者转归状况,将死亡患者纳入死亡组,存活患者纳入存活组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;以多因素Logistic回归分析脓症患者预后的影响因素;以受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)分析cTnI、Mb及SOFA评分对脓症患者预后的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脓症患者预后影响因素的单因素分析

519例患者经统计,死亡132例,占25.43%,余下387例患者均存活,分别纳入死亡组、存活组。两组年龄、性别、BMI、基础疾病、吸烟史、饮酒史、感染部位、RBC、LYM、PLT、APTT、FIB、PT、Scr及TBil比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );死亡组MAP均低于存活组,WBC、NEU、cTnI、Mb及SOFA评分均高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 脓症患者预后影响因素的多因素分析

以脓症患者死亡为自变量,单因素分析中差异有统计学意义的指标为因变量,将连续性变量以实际值分析,Logistic回归分析结果显示,cTnI、Mb及SOFA评分升高均为脓症患者预后的影响因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 cTnI、Mb、SOFA评分及三者联合对脓症患者预后的评估价值

绘制cTnI、Mb、SOFA评分及三者联合评估脓症患者预后的ROC曲线,结果显示其AUC分别为0.670、0.672、0.701及0.834,其中三者联合的诊断价值均优于三者单独应用( $Z = 5.871$ 、 $5.507$ 、 $5.113$ ,  $P < 0.05$ )。见表3、图1。

## 3 讨论

目前越来越多的学者认为脓毒症是一个较为复杂事件链,其病理生理过程涉及细胞、体液反应与循环异常等<sup>[9]</sup>。国外有学者报道,脓毒症在全球范围内发病率约为3 100万/年,死亡率约为17.42%<sup>[10]</sup>。因此,尽早发现并展治疗开对降低脓症患者死亡率有着重要价值。

笔者通过统计519例患者治疗28 d后的临床结局,结果显示死亡患者132例,死亡率为25.43%,略低于李依等<sup>[11]</sup>报道的34.62%,与贺明铁等<sup>[12]</sup>报道的26.67%结果相似,分析可能与地域差异及医院级别有关,且李依等<sup>[11]</sup>纳入了更多伴有不可控感染源、多重耐药菌感染或极高危基础疾病的患者,从而导致其死亡率偏高。肌钙蛋白是心肌损伤的特异性标志物,主要参与横纹肌收缩,在炎症或其他因素的刺激下可释放大量cTnI。cTnI在生理状态下水平较低,其功能主要为在钙离子的介导下与肌球蛋白和肌动蛋白发生反应,以维持心脏收缩与舒张,因此常被视为心肌损害的高度敏感生

表1 脓毒症患者预后影响因素的单因素分析  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	存活组 (n=387)	死亡组 (n=132)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	70.57±5.82	71.18±6.39	1.014	0.311
性别			0.606	0.436
男	229(59.17)	73(55.30)		
女	158(40.83)	59(72.81)		
MAP(mmHg)	87.45±10.13	85.26±11.58	2.066	0.039
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.64±3.16	21.29±3.37	1.080	0.281
基础疾病				
高血压	116(29.97)	48(36.36)	1.859	0.173
糖尿病	81(20.93)	32(24.24)	0.634	0.426
DBP(mmHg)	115.63±16.38	117.25±14.25	1.013	0.312
SBP(mmHg)	81.13±8.25	82.26±8.71	1.140	0.181
吸烟史	138(35.66)	52(39.39)	0.592	0.442
饮酒史	107(27.65)	33(25.00)	0.351	0.554
感染部位			1.985	0.738
肺部感染	184(47.42)	61(46.21)		
颅内感染	41(10.57)	16(12.12)		
腹腔感染	75(19.33)	23(17.42)		
尿路感染	62(15.98)	26(19.70)		
其他	25(6.70)	6(4.55)		
WBC( $\times 10^9/L$ )	12.46±4.26	13.52±5.29	2.315	0.021
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	3.49±1.24	3.32±1.15	1.385	0.167
NEU( $\times 10^9/L$ )	11.44±3.32	12.16±3.57	2.110	0.035
LYM( $\times 10^9/L$ )	0.96±0.31	1.02±0.33	1.889	0.060
PLT( $\times 10^9/L$ )	185.29±61.19	175.39±59.11	0.965	0.335
APTT(s)	40.87±10.24	42.11±11.32	1.169	0.243
FIB(g/L)	3.32±1.19	3.14±1.08	1.535	0.125
PT(s)	12.56±2.96	13.09±3.45	1.701	0.090
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	124.36±36.49	130.06±41.15	1.499	0.135
TBil( $\mu\text{mol/L}$ )	16.24±4.58	15.36±4.26	1.940	0.053
cTnI( $\mu\text{g/L}$ )	0.24±0.05	0.29±0.07	8.898	<0.001
Mb( $\mu\text{g/L}$ )	96.73±17.36	108.28±20.25	6.318	<0.001
SOFA 评分(分)	6.85±2.54	9.21±3.52	8.301	<0.001

表2 脓毒症患者预后影响因素的多因素分析

指标	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95% CI	P 值
MAP	实际值	0.528	0.398	1.760	1.696	0.777~3.699	0.185
WBC	实际值	1.159	0.635	3.331	3.187	0.918~11.063	0.069
NEU	实际值	0.952	0.582	2.676	2.591	0.828~8.107	0.103
cTnI	实际值	2.254	1.025	4.836	9.526	1.278~71.023	0.028
Mb	实际值	1.164	0.548	4.512	3.203	1.094~9.375	0.034
SOFA 评分	实际值	0.654	0.269	5.911	1.923	1.135~3.258	0.015

表3 cTnI、Mb 及 SOFA 对脓毒症患者预后的评估价值分析

检测指标	AUC	约登 指数	cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
cTnI	0.670	0.307	0.288	48.48	82.17	0.628~0.711	0.001
Mb	0.670	0.273	104.367	58.33	68.99	0.630~0.712	0.001
SOFA 评分	0.701	0.366	9.101	50.76	85.79	0.660~0.740	0.001
三者联合	0.834	0.516		70.45	81.14	0.799~0.865	<0.001

物标记物。王耀等<sup>[13]</sup>学者通过选取 100 例脓毒症患者,分析 cTnI 水平在脓毒症患者中的变化,结果显示脓毒症患者 cTnI 水平呈高水平。国外亦有报道显示,cTnI 在脓毒症患者中呈高水平表达<sup>[14]</sup>。本研究结果与侯燕燕等<sup>[15]</sup>研究相似。分析原因,早期脓毒症患者体内炎性因子大量释放可诱发机体不同程度的炎性反应,导致体内线粒体功能障碍,能量产

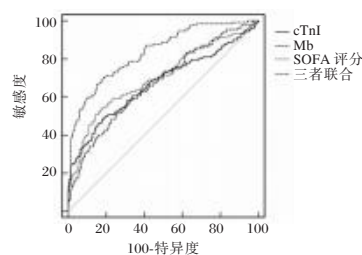


图1 ROC 曲线

物减少,引起血容量不足,使心输出量减少,心脏充盈不足,引起器官功能损害,加重病情,不利于患者预后<sup>[16]</sup>。Mb 广泛存在于心肌组织与骨骼肌细胞质中,与血红蛋白同源。以往多认为 Mb 主要用于储存氧气并输送至线粒体,使体内细胞在缺氧条件下也可以呼吸。近年来有学者指出,Mb 还可以介导一氧化氮、活性氧生成,参与至脂肪酸代谢过程中,引起脂肪酸氧化<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,死亡组患者 Mb 水平高于存活组,且经多因素 Logistic 回归分析显示,Mb 水平升高是脓毒症患者预后的影响因素。这可能是因为,Mb 能携带氧,其水平升高可能与患者缺氧有关,在缺氧状态下,Mb 会生成一氧化氮,而过量的一氧化氮会修饰细胞中的酶类与离子通道,产生超氧化物,诱发细胞内氧化应激反应,还会引起活性氮物质增多,使线粒体功能障碍,导致细胞死亡,加重器官功能衰竭,不利于疾病预后<sup>[18]</sup>。SOFA 评分在 1994 年制定,主要利用简单客观的指标数据对器官功能衰竭进行评估。笔者进一步分析 cTnI、M、SOFA 评分及三者联合对脓毒症患者预后的评估价值的 ROC 曲线,结果显示其 AUC 分别为 0.670、0.672、0.701、0.834,表明 cTnI、Mb、及 SOFA 评分均可评估患者预后,且三者联合应用的评估价值更优。

综上所述,血清 cTnI、Mb 及 SOFA 评分是脓毒症患者预后的影响因素,三指标均可有效评估脓毒症预后,且联合应用诊断价值更优。

## 参考文献

- [1] 崔航,何新枫.血清降钙素原检测联合 SOFA 评分对脓毒症患者预后的预测效能[J].山东医药,2021,61(15):49-52.
- [2] 陈瑞娟,周熙谋,芮庆林,等.影响脓毒症短期预后危险因素联合预测价值[J].中华危重病急救医学,2020,32(3):307-312.
- [3] 翁海滨.血清凝溶胶蛋白、降钙素原、同型半胱氨酸、心肌肌钙蛋白 I 诊断多发性创伤严重程度和预后评估价值分析[J].中国医师进修杂志,2021,44(12):1106-1110.
- [4] 李育梅,陈聪德,张丹如,等.重症脓毒症患儿血乳酸、肌钙蛋白、凝血指标动态变化特点及与预后的关系分析[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3544-3547.
- [5] 刘静一,杨世海,孙旭,等.脓毒症患者降钙素原和 C-反应蛋白与序贯器官衰竭估计评分的相关性及其影响因素分析[J].实用医学杂志,2020,36(23):3241-3245.
- [6] 顾彬,刘宁,聂垚,等.肌红蛋白变化对脓毒症相关慢性重症患者预后的预测价值[J].中华内科杂志,2021,60(4):350-355.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].感染、炎症、修复,2019,20(1):3-22.

(下转第 1920 页)



## ·论 著·

## 血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与急性脑梗死患者溶栓后神经功能预后的相关性

冯佳佳<sup>1\*</sup> 陈欣欣<sup>2</sup> 李丽<sup>1</sup> 丁姝月<sup>1</sup> 袁园<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 探究血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与急性脑梗死(ACI)患者溶栓后神经功能预后的相关性。**方法** 纳入2022年8月到2024年5月巴彦淖尔市医院收治的116例急性脑梗死患者,均接受静脉溶栓治疗,根据溶栓90d后神经功能预后情况,分为良好组( $n=78$ )与不良组( $n=38$ )。对比两组患者基线资料与临床指标差异,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平差异;采用pearson相关性分析血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与临床指标的相关性;采用二元logistic方程分析血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与ACI患者神经功能预后的关系;采用ROC曲线分析血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平对ACI患者溶栓后神经功能不良预后的预测价值。**结果** 不良组溶栓前NIHSS、脑梗死体积、白细胞计数、中性粒细胞、纤维蛋白降解产物显著高于良好组,白蛋白显著低于良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不良组血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平显著高于良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );pearson相关性分析显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与溶栓前NIHSS、脑梗死体积、白细胞计数、中性粒细胞、纤维蛋白降解产物均呈显著正相关( $P<0.05$ ),与白蛋白呈显著负相关( $P<0.05$ );二元logistic回归分析,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平是影响急性脑梗死溶栓后神经功能预后的重要因素( $P<0.05$ );ROC曲线显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平预测急性脑梗死溶栓后发生神经功能不良预后的AUC为0.867、0.790、0.695,联合诊断价值更高。**结论** 血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平异常升高提示急性脑梗死溶栓后可能出现神经功能不良预后,三指标具有一定临床预测价值,有望成为预测神经功能的生物标志物。

**【关键词】** 急性脑梗死;溶栓治疗;神经功能;基质金属蛋白酶9;脂蛋白相关磷脂酶A2;同型半胱氨酸

## Relationship between serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels and neurological function prognosis after thrombolysis for patients with acute cerebral infarction

FENG Jiajia<sup>1\*</sup>, CHEN Xinxin<sup>2</sup>, LI Li<sup>1</sup>, DING Shuyue<sup>1</sup>, YUAN Yuan<sup>1</sup>

(1. Department of Neurorehabilitation, 2. Department of Laboratory, Bayannur Hospital, Bayannur, Inner Mongolia, China, 015000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the relationship between serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and homocysteine (Hcy) and neurological function prognosis in patients with acute cerebral infarction (ACI) after thrombolysis. **Methods** A total of 116 patients with ACI at Bayannur Hospital were enrolled from August 2022 to May 2024. All patients received intravenous thrombolytic therapy. Based on the prognosis of neurological function after 90 days of thrombolysis, they were divided into a good prognosis group ( $n=78$ ) and a poor prognosis group ( $n=38$ ). The differences in baseline data and clinical indicators and differences in serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy and clinical indicators. Binary logistic regression equation analysis was used to analyze the relationship between serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels and neurological function prognosis in patients with ACI. ROC curve was used to analyze the predictive value of serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels on the poor prognosis of neurological function in ACI patients after thrombolysis. **Results** The pre-thrombolysis NIHSS, cerebral infarction volume, white blood cell count, neutrophil, and fibrinogen degrada-

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08060)

作者单位:1. 巴彦淖尔市医院神经康复科,内蒙古,巴彦淖尔 015000

2. 巴彦淖尔市医院检验科,内蒙古,巴彦淖尔 015000

\*通信作者:冯佳佳, E-mail:13134789297@163.com

tion product in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group while albumin was significantly lower than that in the good prognosis group, with statistical differences ( $P<0.05$ ). The levels of serum MMP-9, Lp-PLA2, and Hcy were significantly higher in the poor prognosis group than those in the good prognosis group, with statistical differences ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum MMP-9, Lp-PLA2, and Hcy were significantly positively correlated with pre-thrombolysis NIHSS, cerebral infarction volume, white blood cell count, neutrophil, and fibrinogen degradation product ( $P<0.05$ ), and significantly negatively correlated with albumin ( $P<0.05$ ). Binary logistic regression analysis found that serum MMP-9, Lp-PLA2, and Hcy levels were important factors affecting the prognosis of neurological function after thrombolysis for ACI ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUCs of serum MMP-9, Lp-PLA2 and Hcy levels in predicting the poor prognosis of neurological function after thrombolysis were 0.867, 0.790 and 0.695, and the combined diagnostic value was higher. **Conclusion** The abnormal increases in serum MMP-9, Lp-PLA2, and Hcy levels suggest that a poor prognosis of neurological function may occur after thrombolysis for ACI, which has a certain clinical predictive value. These indicators are expected to become biomarkers for predicting neurological function.

**[KEY WORDS]** ACI; Thrombolytic therapy; Neurological function; MMP-9; Lp-PLA2; Hcy

静脉溶栓治疗是缺血性卒中的最佳治疗方案,但部分患者仍会因再灌注损伤、微循环障碍或出血转化导致神经功能恶化,这种预后的出现可能与再灌注损伤、炎症反应及氧化损伤等因素有关,因此寻找可早期预测溶栓后神经功能预后的生物标志物至关重要<sup>[1]</sup>。基质金属蛋白酶9(Matrix metalloprotein-9, MMP-9)可通过调节斑块稳定性参与脑梗死的发生与发展过程<sup>[2]</sup>。研究发现,脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平升高与血管事件风险相关, Lp-PLA2能预测溶栓后血管再闭塞以及神经功能恢复延迟等<sup>[3]</sup>。同型半胱氨酸(Homocystine, Hcy)水平升高是动脉硬化与血栓形成的独立危险因素,其会损伤血管内皮细胞,调节凝血功能,增加血栓风险<sup>[4]</sup>。本文将探究血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与急性脑梗死患者静脉溶栓后神经功能预后的关系,旨在为急性脑梗死静脉溶栓后个体化治疗和预后评估提供新策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2022年8月到2024年5月巴彦淖尔市医院收治的116例急性脑梗死患者,均接受静脉溶栓治疗。纳入标准:①确诊为急性脑梗死<sup>[5]</sup>;②接受静脉溶栓治疗;③临床资料完整;④签署知情同意书。排除标准:①合并其他神经系统疾病;②既往有颅脑血管介入治疗史;③溶栓后出现脑出血或脑疝;④合并血液系统疾病;⑤不配合随访。本研究经伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 常规治疗

所有患者入院后均接受静脉溶栓治疗,并接受抗血小板聚集、降脂稳斑等常规治疗。

#### 1.2.2 资料收集

收集患者基线资料与临床指标,包括性别、年龄、合并症、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[6]</sup>、脑梗死体积、白蛋白、白细胞计数、中性粒细胞、纤维蛋白降解产物等。

#### 1.2.3 生化指标检测

采集患者外周静脉血液3ml,离心半径10cm,3000 r/min离心10min收集上清后分别采用人MMP-9酶联免疫吸附试剂盒、人Lp-PLA2酶联免疫吸附试剂盒、人Hcy酶联免疫吸附试剂盒(上海酶联生物科技)检测血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平。

#### 1.2.4 梗死体积检测

脑梗死体积计算梗死体积( $\text{cm}^3$ )<sup>[7]</sup>= $\pi/6 \times \text{最大长轴}(L) \times \text{短轴}(S) \times \text{扫描阳性层数(或层面厚度)}$ 。

#### 1.2.5 随访

开展90d随访,根据溶栓90d后脑卒中患者神经功能恢复量表评分(modified rankin scale, mRS)<sup>[7]</sup>评估, mRS共0~5分,分数越高代表神经功能恢复情况越差,将患者按预后情况分为良好组(mRS 0~2分, 78例)与不良组(mRS 3~5分, 38例)。量表由2名具有3年以上经验的神经内科医师评估。

## 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 形式表示,进行 $\chi^2$ 检验;计量资料符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示,进行 $t$ 检验;采用pearson相关性分析血清指标与临床指标的相关性;采用二元logistic方程分析ACI患者神经功能影响因素;采用ROC曲线分析血清指标对神经功能不良预后的预测价值;以 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 良好组与不良组患者资料对比

不良组溶栓前NIHSS、脑梗死体积、白细胞计数、中性粒细胞、纤维蛋白降解产物显著高于良好组,白蛋白显著低于良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 良好组与不良组患者血清指标对比

不良组血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平显著高于良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 pearson相关性分析血清指标与临床指标的相关性

Pearson分析发现,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平与溶栓前NIHSS、脑梗死体积、白细胞计数、中性粒细胞、纤维

表1 良好组与不良组患者资料对比 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	不良组 ( $n=38$ )	良好组 ( $n=78$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.011	0.916
男	23(60.53)	48(61.54)		
女	15(39.47)	30(38.46)		
年龄(岁)	63.53 $\pm$ 7.50	62.71 $\pm$ 8.04	0.527	0.599
糖尿病	11(28.95)	18(23.08)	0.470	0.493
高血压	17(44.74)	34(43.59)	0.014	0.907
冠心病	19(50.00)	35(44.87)	0.270	0.603
溶栓前NIHSS(分)	13.50 $\pm$ 2.17	8.69 $\pm$ 1.63	13.338	<0.001
脑梗死体积( $\text{cm}^3$ )	8.24 $\pm$ 1.36	5.27 $\pm$ 0.91	13.941	<0.001
白蛋白( $\text{g/L}$ )	39.11 $\pm$ 3.54	42.01 $\pm$ 4.42	3.528	<0.001
白细胞计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	10.35 $\pm$ 1.95	7.86 $\pm$ 1.63	7.232	<0.001
中性粒细胞( $\times 10^9/\text{L}$ )	8.87 $\pm$ 1.70	5.83 $\pm$ 1.30	10.656	<0.001
纤维蛋白降解产物( $\text{mg/L}$ )	4.22 $\pm$ 1.07	2.38 $\pm$ 0.65	11.475	<0.001

表2 良好组与不良组患者血清指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	MMP-9( $\text{ng/mL}$ )	Lp-PLA2( $\text{ng/mL}$ )	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )
不良组	38	307.50 $\pm$ 41.32	233.35 $\pm$ 29.57	18.82 $\pm$ 3.29
良好组	78	233.97 $\pm$ 52.25	190.68 $\pm$ 42.95	16.28 $\pm$ 4.15
$t$ 值		7.592	5.515	3.299
$P$ 值		<0.001	<0.001	0.001

蛋白降解产物均呈显著正相关( $P<0.05$ ),与白蛋白呈显著负相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 pearson 相关性分析血清指标与临床指标的相关性

项目	溶栓前NIHSS	脑梗死体积	白蛋白	白细胞计数	中性粒细胞	纤维蛋白降解产物
MMP-9	0.613 <sup>b</sup>	0.603 <sup>a</sup>	-0.563 <sup>a</sup>	0.635 <sup>b</sup>	0.598 <sup>b</sup>	0.581 <sup>a</sup>
Lp-PLA2	0.663 <sup>b</sup>	0.625 <sup>a</sup>	-0.635 <sup>b</sup>	0.750 <sup>b</sup>	0.663 <sup>b</sup>	0.625 <sup>a</sup>
Hcy	0.631 <sup>b</sup>	0.698 <sup>b</sup>	-0.574 <sup>a</sup>	0.495 <sup>a</sup>	0.515 <sup>a</sup>	0.591 <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup>为 $P<0.05$ ;<sup>b</sup>为 $P<0.001$ 。

## 2.4 二元 logistic 回归分析影响神经功能预后的因素

校正基线资料后进行logistics回归分析(因变量赋值不良组=1,良好组=0)显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平是急性脑梗死溶栓后神经功能预后的影响因素( $P<0.05$ )。见表4。

表4 二元 logistic 回归分析影响神经功能预后的因素

指标	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$	OR(95% CI)	$P$ 值
MMP-9	0.028	0.006	22.605	5.697(1.094~29.675)	0.039
Lp-PLA2	0.014	0.006	5.509	2.662(1.128~6.281)	0.026
Hcy	0.109	0.071	2.341	10.892(1.383~85.788)	0.024

## 2.5 ROC 曲线分析血清指标对神经功能不良预后的预测价值

以患者是否发生神经功能不良预后为状态变量(不良组=1,良好组=0),以血清MMP-9、Lp-PLA2、Hcy水平为检验

变量,ROC曲线结果显示联合诊断AUC为0.939( $P<0.05$ ),联合诊断价值更高。见表5、图1。

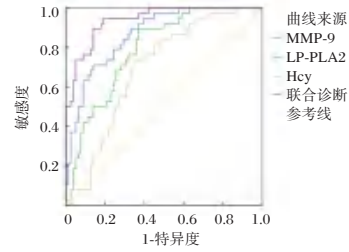


图1 ROC 曲线分析血清指标对神经功能不良预后的预测价值

## 3 讨论

既往研究发现,MMP-9是评估急性脑梗死患者病情严重程度及预后的重要生物学指标<sup>[8]</sup>。MMP-9参与了动脉粥样硬化斑块的形成与进展过程,同时也参与脑组织炎症反应与脑损伤过程。余小艳等<sup>[9]</sup>研究发现,MMP-9对急性缺血性卒中静脉溶栓预后的预测价值较高,且具有较高的敏感度与特异度,提示MMP-9可能参与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化过程。本文研究发现,高水平MMP-9与急性脑梗死溶栓后神经功能异常相关,与上述研究结论类似。MMP-9作为胞外基质降解与重构的关键生物因子,能够特异性攻击IV型胶原、层蛋白以及纤连蛋白,进而损害血脑屏障。Ruan等<sup>[10]</sup>一项帕金森小鼠模型发现,MMP-9的激活能够通过神经炎症介导血脑屏障功能障碍。由此可见,MMP-9与神经炎症具有相关性,提示MMP-9的动态变化可反映脑损伤程度与神经功能障碍情况。

Lp-PLA2作为一种新兴炎症标志物,由多种血管内皮细胞分泌形成。Lp-PLA2能够提高血液黏稠度,并促进炎症因子分泌,进而介导动脉粥样硬化斑块的形成,同时也与脂肪酸、溶血磷脂胆碱等炎症脂类物质的分泌合成有关,因此其被认为与动脉粥样硬化相关<sup>[11]</sup>。本研究显示,高水平Lp-PLA2与急性脑梗死溶栓后神经功能异常相关,且对急性脑梗死溶栓后神经功能异常有一定预测价值。出血转化是急性脑梗死的严重并发症之一,多继发于溶栓治疗后,同时该症状也是导致脑梗死病情进展、新发神经功能缺损的重要因素,严重甚至可导致脑水肿、脑疝等<sup>[12]</sup>。Xue等<sup>[13]</sup>研究发现,血清Lp-PLA2对急性缺血性脑卒中患者出血转化的预测价值较高,预后不良患者表现为高水平Lp-PLA2,提示Lp-PLA2与急性脑梗死患者预后相关。既往研究发现,Lp-PLA2通过参与多种生物学途径促进纤维蛋白黏附与血小板聚集,同时还能够激活纤溶酶原,因此其与出血转化过程相关<sup>[14]</sup>。

表5 ROC 曲线分析血清指标对神经功能不良预后的预测价值

指标	AUC	SE	95% CI	临界值	约登指数	敏感度	特异度	$P$ 值
MMP-9	0.867	0.033	0.802 0.932	257.32 $\text{ng/mL}$	0.561	0.895	0.667	<0.001
Lp-PLA2	0.790	0.041	0.709 0.871	202.42 $\text{ng/mL}$	0.523	0.895	0.628	<0.001
Hcy	0.695	0.049	0.599 0.791	17.18 $\mu\text{mol/L}$	0.391	0.737	0.654	0.001
联合诊断	0.939	0.021	0.898 0.980	/	0.576	0.947	0.628	<0.001



Hcy 被证实参与动脉硬化与血栓形成等脑血管疾病过程。既往研究显示,高 Hcy 血症是脑梗死的独立危险因素,其通过促进氧化应激和内皮功能障碍,加重缺血再灌注损伤<sup>[15]</sup>。本文发现,高水平 Hcy 与急性脑梗死溶栓后神经功能异常相关。既往研究表明,Hcy 介导神经功能损伤的机制包括以下几个方面:一是 Hcy 产生超氧化物与过氧化物,可损伤血管内皮细胞,引发其功能障碍;二是 Hcy 造成内皮功能紊乱、脂质代谢异常,导致血管内膜增厚,并影响凝血因子,促进血小板聚集,抑制纤溶作用,造成动脉粥样硬化与血栓形成;三是 Hcy 还能够促进血管平滑肌细胞增殖,进而影响动脉粥样硬化进程<sup>[16]</sup>。由此可见,高水平 Hcy 可反映患者动脉血流灌注情况。本文最后通过联合诊断发现,三指标联合预测急性脑梗死溶栓后神经功能异常价值更高,分析 Lp-PLA2 与 MMP-9 的协同作用可能放大炎症损伤,而 Hcy 与 Lp-PLA2 的联合升高可能进一步损害内皮修复能力等。

综上所述,血清 MMP-9、Lp-PLA2、Hcy 水平异常升高提示急性脑梗死溶栓后可能出现神经功能不良预后,具有一定临床价值,三指标有望成为预测神经功能的生物标志物。

## 参考文献

- [1] 高巧林,封婷,张宏,等. MES,LP-PLA2,VCAM-1 与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(2):55-60.
- [2] Fu Y, Zheng S, Kong H, et al. Clinical Value of Combined Detection of UA and MMP-9 in Evaluating Bleeding Transformation and Prognosis After Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2022,194(11):5236-5254.
- [3] Chang Q, Zhang F, Xue Q, et al. Evaluation of ankle brachial index, serum miR-103 and LP-PLA2 in the prognosis of acute ischemic stroke[J]. Pak J Med Sci, 2024,40(4):763-766.
- [4] 王刚,张博,吕风华,等. DWI-ASPECTS 评分联合血清 Hcy、LDL-C、Lp-PLA2 对急性脑梗死静脉溶栓患者预后不良的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2024,21(18):2642-2646.
- [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] Braga MAF, Faria-Fortini I, Dutra TMFV, et al. Functional independence measured in the acute phase of stroke predicts both generic and specific health-related quality of life: a 3-month prospective study in a middle-income country[J]. Disabil Rehabil, 2023,45(25):4245-4251.
- [7] Åberg D, Gadd G, Jood K, et al. Serum IGFBP-1 Concentration as a Predictor of Outcome after Ischemic Stroke-A Prospective Observational Study[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(11):9120-9134.
- [8] 周芹,谭薛姣,侯波,等. HR-MRI 和头颈 CT 血管成像对急性脑梗死及其颅内动脉狭窄的诊断价值[J]. 转化医学杂志, 2024,13(10):1637-1640.
- [9] 余小艳,丛光燕,吕鸿燕,等. 基质金属蛋白酶 9、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与急性缺血性卒中静脉溶栓预后及脑出血转化的相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2023,48(6):772-775.
- [10] Ruan Z, Zhang D, Huang R, et al. Microglial Activation Damages Dopaminergic Neurons through MMP-2/-9-Mediated Increase of Blood-Brain Barrier Permeability in a Parkinson's Disease Mouse Model[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(5):2793-2807.
- [11] Liu ZL, Hua FF, Qu L, et al. Evaluating serum CXCL12, sCD22, Lp-PLA2 levels and ratios as biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. World J Psychiatry, 2024,14(3):380-387.
- [12] 董兰真,孙学瑞,吴婧,等. 血清 LP-PLA2 和 MMP-9 水平与 2 型糖尿病合并脑梗死患者颈动脉斑块易损性的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024,23(18):1916-1920.
- [13] Xue J, Xiang Y, Jiang X, et al. The joint association of lipoprotein (a) and lipoprotein-associated phospholipase A2 with the risk of stroke recurrence[J]. J Clin Lipidol, 2024,18(5):729-737.
- [14] Yu B, Shi G, Yang F, et al. Correlation of LP-PLA2 and MMP-9 with the occurrence of early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. Medicine (Baltimore), 2024,103(21):1-5.
- [15] 赵静,马科,冯博,等. 脑梗死患者 Hcy/HDL-C 比值变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2024,21(15):2159-2163.
- [16] Yang F, Zhang P. Prevalence and Predictive factors of Post-Stroke Depression in Patients with Acute Cerebral Infarction [J]. Alpha Psychiatry, 2024,25(5):592-597.
- [8] 崔航,何新颀. 血清降钙素原检测联合 SOFA 评分对脓毒症患者预后的预测效能[J]. 山东医药, 2021,61(15):49-52.
- [9] 彭海伦,赵月丽,徐崇孝,等. 成人脓毒症分型研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023,48(9):1107-1112.
- [10] Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician[J]. Pol Arch Intern Med, 2022,132(7-8):16290.
- [11] 李依,周平,邓磊. 血清 UCP2 水平对脓毒症诊断和预后评估的临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2023,27(3):297-300.
- [12] 贺明轶,王春梅,翟文亮,等. 脓毒症休克患者预后影响因素研究[J]. 临床军医杂志, 2023,51(6):570-573,578.
- [13] 王耀,郭筱王. 脓毒症患者血清心肌钙蛋白 I 及缺血修饰白蛋白的变化及临床意义[J]. 临床急诊杂志, 2021,22(7):478-481.
- [14] Forner J, Schupp T, Weidner K, et al. Cardiac Troponin I Reveals Diagnostic and Prognostic Superiority to Aminoterminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Sepsis and Septic Shock[J]. J Clin Med, 2022,11(21):6592.
- [15] 侯燕燕,田颖,陈新卫,等. 脓毒症患者血乳酸、肌钙蛋白、凝血指标动态变化特点及其与患者预后关系[J]. 西部医学, 2023,35(12):1788-1792.
- [16] 罗家庆. 脓毒症心肌病患者 cTnI IMA 和 CK-MB 浓度水平变化及与预后的关系[J]. 河北医学, 2018,24(6):943-947.
- [17] 顾彬,刘宁,聂磊,等. 肌红蛋白变化对脓毒症相关慢性重症患者预后的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2021,60(4):350-355.
- [18] Yim D, Lee DE, So Y, et al. Sustainable Nanosheet Antioxidants for Sepsis Therapy via Scavenging Intracellular Reactive Oxygen and Nitrogen Species[J]. ACS Nano, 2020,14(8):10324-10336.

(上接第 1916 页)

## ·论 著·

# LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 及 S100 $\beta$ 检测预测小细胞肺癌脑转移的临床价值

吴敏<sup>1,3</sup> 拜红霞<sup>2\*</sup> 钱晨<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探讨长链非编码 RNA SBF2 反义 1 (LncRNA SBF2-AS1)、微小 RNA-375-3p (miR-375-3p) 及 S100 钙结合蛋白  $\beta$  (S100 $\beta$ ) 检测预测小细胞肺癌 (SCLC) 脑转移的临床价值。方法 根据随访结果将 2021 年 1 月至 2024 年 1 月由无锡市锡山人民医院接诊的 120 例 SCLC 患者分为脑转移组 30 例、非脑转移组 90 例, 比较两组患者的基线资料、血清 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p; 使用多因素 Logistic 回归分析小细胞肺癌脑转移发生的影响因素; 利用受试者工作曲线 (ROC) 分析血清 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 对小细胞肺癌脑转移的预测价值。结果 脑转移组有吸烟史、美国退伍军人肺癌协会 (VLAG) 分期为广泛期占比、癌胚抗原高于非脑转移组, CD3<sup>+</sup>、自然杀伤细胞 (NK) 低于非脑转移组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。脑转移组 S100 $\beta$  高于暂无转移组及其他转移组; 脑转移组 LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 高于暂无转移组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。经多因素 Logistic 分析, 可见存在吸烟史、VLAG 分期为广泛期、癌胚抗原、S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 升高是 SCLC 脑转移发生的独立危险因素, CD3<sup>+</sup> 升高是小细胞肺癌脑转移发生的独立保护因素 ( $P < 0.05$ )。S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 检测预测小细胞肺癌脑转移的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.933, 高于单一预测 ( $P < 0.05$ )。结论 血清 S100 $\beta$  水平、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 三者联合可提高预测 SCLC 脑转移的准确性。

**[关键词]** S100 钙结合蛋白  $\beta$ ; 长链非编码 RNA SBF2 反义 1; 微小 RNA-375-3p; 小细胞肺癌; 脑转移

## Clinical value of LncRNA SBF2-AS1, miR-375-3p and S100 $\beta$ detection in predicting brain metastasis of small cell lung cancer

WU Min<sup>1,3</sup>, BAI Hongxia<sup>2\*</sup>, Qian Chen<sup>1</sup>

(1. Laboratory Department; 2. Science and Education Department, Xishan People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu, China, 210000; 3. Jiangsu Basic Medical College Department, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical value of long non-coding RNA SBF2 antisense 1 (LncRNA SBF2-AS1), microRNA-375-3p (miR-375-3p) and S100 calcium binding protein  $\beta$  (S100 $\beta$ ) in predicting brain metastasis of small cell lung cancer (SCLC). **Methods** Based on the follow-up results, 120 patients with SCLC who were treated at Xishan People's Hospital in Wuxi from January 2021 to January 2024 were divided into a brain metastasis group of 30 cases and a non-brain metastasis group of 90 cases. Baseline data, serum S100 $\beta$ , LncRNA SBF2-AS1, and miR-375-3p were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of brain metastasis in SCLC. The receiver operating curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum S100 $\beta$ , LncRNA SBF2-AS1 and miR-375-3p for brain metastasis in small cell lung cancer. **Results** Compared to the non-brain metastasis group, the brain metastasis group had a significantly higher proportion of individuals with a smoking history, an extensive stage of VLAG stage, elevated carcinoembryonic antigen levels, and significantly lower levels of CD3<sup>+</sup> and natural killer cells (NK) ( $P < 0.05$ ). S100 $\beta$  levels in the brain metastasis group were higher than those in the group with-

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金项目自助 (JLY2021128)

作者单位: 1. 江苏省无锡市锡山人民医院检验科, 江苏, 无锡 210000

2. 江苏省无锡市锡山人民医院科教科, 江苏, 无锡 210000

3. 苏州大学江苏基础医学院系, 江苏, 苏州 215000

\*通信作者: 拜红霞, E-mail: bhx198302040025@163.com

out metastasis and other metastasis groups. Additionally, levels of LncRNA SBF2-AS1 and miR-375-3p were significantly different in the brain metastasis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic analysis revealed that smoking history, extensive VLAG stage, elevated carcinoembryonic antigen levels, S100 $\beta$  levels, LncRNA SBF2-AS1 levels, and miR-375-3p levels were independent risk factors for brain metastasis of SCLC. Conversely, an increase in CD3 $^{+}$  levels was identified as an independent protective factor for brain metastasis of SCLC ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) for S100 $\beta$ , LncRNA SBF2-AS1, and miR-375-3p detection in predicting brain metastasis of SCLC was 0.933, which was higher than that of single predictions ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of S100 $\beta$ , LncRNA SBF2-AS1, and miR-375-3p are significantly increased in SCLC patients with brain metastasis. The combined prediction of the three biomarkers has important clinical application value for brain metastasis of small cell lung cancer.

**[KEY WORDS]** S100 calcium-binding protein  $\beta$ ; Long non-coding RNA SBF2 antisense 1; MicroRNA-375-3p; Small cell lung cancer; Brain metastases

肺癌在全球范围内的发病率与死亡率极高,是导致癌症相关死亡的主要原因之一,在所有肺癌中,小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)占13%~17%,已成为一个重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。SCLC起源于支气管周围位置并浸润支气管黏膜下层,具有细胞分裂和增殖速度快、耐药性高的特点,肿瘤可在短时间内体积迅速增大,并且具有高侵袭性,在早期即可通过血液和淋巴系统发生远处转移,脑是其常见的转移部位之一<sup>[2-3]</sup>。通过放射治疗或化学治疗可遏制SCLC脑转移进一步恶化,但患者生存率并没有很大改善,临床效果仍然较差。当前,寻找能预测是否会发生脑转移的可靠标志物,识别出有潜在脑转移风险的患者,是目前亟待解决的重要问题。S100钙结合蛋白 $\beta$ (S100 calcium-binding protein B, S100 $\beta$ )在大脑存在病理损伤的早期可透过血脑屏障进入血液中,反映侵袭性肺癌细胞对神经细胞的损害作用<sup>[4]</sup>。长链非编码RNA SET结合因子2-反义链1(Long non-coding RNA SBF2-AS1, LncRNA SBF2-AS1)能调控细胞周期和凋亡相关基因的表达,促进肺癌增殖与转移<sup>[5]</sup>。微小RNA-375-3p(miRNA 375-3p, miR-375-3p)在SCLC外泌体中的含量丰富,可增加血管通透性,促进肺癌细胞向远处转移<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p对SCLC患者是否发生脑转移的预测价值,现将结果系统报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

根据随访结果将2021年1月至2024年1月无锡市锡山人民医院接诊的120例SCLC患者分为脑转移组30例、非脑转移组90例。本研究已获得无锡市锡山人民医院伦理委员会的审批,审批文件号:xs2023ky030。

纳入标准:①临床表现及病理诊断符合《中国小细胞肺癌放射治疗临床指南》<sup>[7]</sup>中的相关标准;②美国东部肿瘤协作组评分<sup>[8]</sup>为0~2分;③可接受头部磁共振成像检查和头部计算机断层扫描检查;④有肿瘤实性成分。排除标准:①伴有第二原发癌症或非肿瘤性炎症;②合并感染性疾病;③入组前已接受相关抗癌治疗。剔除标准:①相

关临床病例资料缺失严重;②依从性差,不能配合完成相关检查。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 脑转移诊断

随访1年,通过磁共振成像检查判断是否发生脑转移。平扫时可见脑转移瘤在T1加权影像上呈低信号,T2加权像上呈中、高信号,增强扫描后在病灶周围可见环形强化或结节样强化,则可判断为存在脑转移。

#### 1.2.2 基线资料收集

收集所有研究对象的一般资料,包括:性别、年龄。采集两组患者外周静脉血2 mL,离心(转速3 000 r/min、离心半径10 cm,离心5 min),白蛋白、采用免疫比浊法检测D-二聚体。采用美国退伍军人肺癌协会(Veterans Administration Lung Group, VLAG)分期<sup>[9]</sup>标准评估患者SCLC分期。采集两组患者外周静脉血2 mL,使用流式细胞仪检测CD3 $^{+}$ 、自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)。

#### 1.2.3 血清S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p检测

入组后的第1天,抽取两组SCLC患者外周静脉血5 mL,分装2份,取一份抗凝处理,另一份进行凝血处理2 h,凝血处理的血样以4℃、转速3 000 r/min、离心半径10 cm,离心5 min,立即采用酶联免疫吸附法测S100 $\beta$ ,根据试剂盒(DY1820-05, R&D Systems公司)说明书操作,终止显色后使用酶标仪检测450 nm处的吸光度值,根据标准曲线计算血清S100 $\beta$ 水平。使用Trizol RNA提取试剂提取单个核细胞总RNA,选取完整度较高的RNA反转录为cDNA,反应步骤为:95℃预变性5 s,90℃变性10 min,65℃退火2 min,70℃延伸40 s,循环45次。通过实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应来定量扩增的cDNA浓度,并用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 公式计算LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p的相对表达量。LncRNA SBF2-AS1以 $\beta$ -actin作为内参, $\beta$ -actin上游引物:5'-CACCGTAGGATCGAACTGATTCTCGCT-3',下游引物:5'-ATGTGACCGTGACATAACTGACCAC-3'; LncRNA SBF2-AS1上游引物:5'-AGACGATTTCGACCTA-ATAGGACTG-3',下游引物:5'-GTTAGTCAGTTACGTCC-GGACTGTC-3'。miR-375-3p以U6作为内参,引物基于茎环法设计合成,U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACAC-



3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';miR-375-3p 上游引物:5'-UGGGAUACCGUGAUAGCAC-3',下游引物:5'-GTGCAGGTCCGAGGT-3'。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.00 软件对本研究数据进行统计学分析,符合正态分布数据计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;使用多因素 Logistic 分析 SCLC 脑转移的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 三者联合对 SCLC 患者发生脑转移的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料单因素分析

单因素分析显示,两组的性别、年龄、KPS 评分、白蛋白、D-二聚体等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );脑转移组有吸烟史、VLAG 分期为广泛期占比、癌胚抗原高于非脑转移组,CD3 $^{+}$ 、NK 低于非脑转移组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 三组患者血清 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 比较

脑转移组 S100 $\beta$  高于暂无转移组及其他转移组;脑转移组 LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 高于暂无转移组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 SCLC 脑转移发生的多因素 Logistic 分析

经多因素 Logistic 分析,可见存在吸烟史、VLAG 分期为广泛期、癌胚抗原、S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 升高是 SCLC 脑转移发生的独立危险因素,CD3 $^{+}$  升高是 SCLC 脑转移发生的独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 对 SCLC 脑转移的预测价值

S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 检测预测

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

因素	脑转移组 ( $n=30$ )	非脑转移组 ( $n=90$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.011	0.916
男	16(53.33)	47(52.22)		
女	14(46.67)	43(47.78)		
年龄(岁)	46.27 $\pm$ 6.58	45.13 $\pm$ 5.74	0.908	0.366
吸烟史			6.993	0.008
有	20(66.67)	35(38.89)		
无	10(33.33)	55(61.11)		
白蛋白(g/L)	3.26 $\pm$ 0.69	3.11 $\pm$ 0.53	1.241	0.217
癌胚抗原( $\mu$ g/L)	3.54 $\pm$ 0.74	3.08 $\pm$ 0.64	3.276	0.001
D-二聚体(mg/L)	1.31 $\pm$ 0.46	1.47 $\pm$ 0.59	1.353	0.179
VLAG 分期			23.917	<0.001
局限期	11(36.67)	61(67.78)		
广泛期	19(63.33)	29(32.22)		
非脑转移组患者其他部位转移情况				
暂无转移组		48(53.33)		
其他转移组		42(46.67)		
CD3 $^{+}$ (%)	56.14 $\pm$ 6.22	68.45 $\pm$ 6.07	9.561	<0.001
NK(%)	11.73 $\pm$ 1.86	14.21 $\pm$ 1.96	6.077	<0.001

表 2 三组患者血清 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	S100 $\beta$ (ng/mL)	LncRNA SBF2-AS1	miR-375-3p
脑转移组	30	1.54 $\pm$ 0.33	2.65 $\pm$ 0.87	0.63 $\pm$ 0.11
暂无转移组	48	1.18 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.63 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	0.48 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
其他转移组	42	1.14 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	2.52 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>	0.67 $\pm$ 0.10 <sup>b</sup>
$t$ 值		29.408	25.421	33.601
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与脑转移组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与暂无转移组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

SCLC 脑转移的曲线下面积(AUC)为 0.933,高于单一预测( $P < 0.05$ )。拟合方程为  $\text{logit}(P) = -4.969 + 1.208 \times \text{S100}\beta + 1.573 \times \text{LncRNA SBF2-AS1} + 1.318 \times \text{miR-375-3p}$ ,使用该方程进行预测时,预测值大于 0.5 说明 SCLC 患者可能会发生脑转移,预测值小于 0.5 说明 SCLC 患者可能不发生脑转移。见表 4、图 1。

表 3 SCLC 脑转移发生的多因素 Logistic 分析

自变量	赋值	$\beta$ 值	$SE$ 值	Wald $\chi^2$	95% $CI$	$OR$	$P$ 值
吸烟史	0=无吸烟史,1=有吸烟史	1.713	0.503	11.598	2.069~14.863	5.546	0.001
癌胚抗原	连续变量	0.241	0.115	4.392	1.016~1.594	1.273	0.036
VLAG 分期	0=局限期,1=广泛期	0.352	0.156	5.091	1.047~1.930	1.422	0.024
CD3 $^{+}$	连续变量	-0.026	0.016	5.587	0.954~0.996	0.974	0.018
NK	连续变量	-0.129	0.134	0.927	0.676~1.143	0.879	0.336
S100 $\beta$	连续变量	1.208	0.331	13.319	1.749~6.403	3.347	<0.001
LncRNA SBF2-AS1	连续变量	1.573	0.392	16.102	2.236~10.395	4.821	<0.001
miR-375-3p	连续变量	1.318	0.209	39.77	2.480~5.627	3.736	<0.001
常量		-4.969	1.228	16.373	0.001~0.077	0.007	<0.001

表 4 S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p 对 SCLC 脑转移的预测价值

因素	截点值	约登指数	敏感性	特异性	95% $CI$	AUC	$P$ 值
S100 $\beta$	1.395 ng/mL	0.587	0.692	0.895	0.783~0.898	0.841	<0.001
LncRNA SBF2-AS1	2.455	0.435	0.588	0.877	0.680~0.820	0.750	<0.001
miR-375-3p	1.835	0.472	0.683	0.789	0.703~0.842	0.772	<0.001
联合预测		0.747	0.800	0.947	0.898~0.969	0.933	<0.001

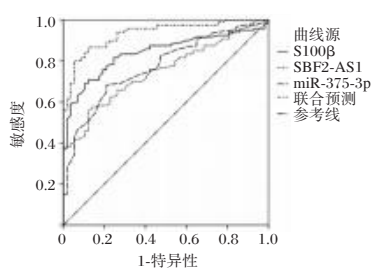


图1 ROC 曲线

### 3 讨论

约有10~24%的SCLC患者在首次诊断时就已经发生了脑转移,而超过一半的SCLC患者会在治疗过程中发生脑转移<sup>[10]</sup>。SCLC细胞的高侵袭性和转移性使患者在出现脑转移后会迅速恶化,严重影响患者的生存期。因此,临床上仍需要更深入地了解SCLC发生脑转移的分子机制,开发更有效的预防策略,以最大程度延长患者的生存时间。

本研究结果显示,与未发生脑转移的SCLC患者相比,发生脑转移的患者血液中S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p显著增加。S100 $\beta$ 可与四聚体抑癌蛋白p53的无序C末端结合,抑制C末端调节结构域乙酰化和磷酸化,进而导致其特定DNA结合结构域与SCLC细胞DNA序列分离,可能无法诱导SCLC细胞凋亡,而DNA结构域的改变还负向调节了p53的转录活性,p53/p21/RB信号通路调控机制失效,导致细胞G1周期停滞解除,推动更多SCLC细胞进入S期,同时分泌组织蛋白酶S等多种特定蛋白,降解周围细胞外基质,增强SCLC细胞对周围组织的穿透能力,促使其脱离原发灶位,向脑部迁移<sup>[11]</sup>。LncRNA SBF2-AS1以竞争性内源RNA的形式,吸附多种miRNA,消除miR338-3P等对癌细胞增殖的抑制作用,可能促进SCLC细胞中E2F转录因子1(E2F transcription factor 1, E2F1)的表达,诱导SCLC上皮细胞由上皮表型向间质表型转化,使SCLC细胞获得更强的侵袭和转移能力,从而增加脑转移风险<sup>[12]</sup>。miR-375-3p被SCLC细胞包裹到外泌体中,并随血液流动递送到血管内皮细胞,与内皮细胞密封蛋白claudin-1的3'非编码区定向结合,降低claudin-1表达来减弱内皮细胞间的紧密连接,进而降低血管屏障的完整性,可能促进SCLC细胞跨皮迁移,并进一步定位到脑部,SCLC细胞分泌的大脑发育因子可募集反应性星形胶质细胞,并激活星形胶质细胞的存活因子分泌机制,提高SCLC细胞在脑组织的存活率,从而实现肺癌细胞在大脑中的定植和生长<sup>[13]</sup>。

Jiayi Guo<sup>[14]</sup>团队基于治疗前乳酸脱氢酶、血红蛋白水平等指标构建了的SCLC脑转移预测模型,该模型在训练队列中表现出色,AUC值为0.897。已有模型从宏观机体代谢、治疗信息等方面评估脑转移风险,本研究结果从分子微环境层面进行更深入的探索。SCLC细胞中的LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p通过外泌体释放进入循环系统,外周血单个核细胞等免疫细胞可被动携带血液中的LncRNA、miRNA,或主动摄取外泌体获得部分LncRNA、miRNA,外周血单个核细胞

中存在高水平的LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p有助于判断SCLC细胞是否发生肺外转移<sup>[13,15]</sup>。但仅借助LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p无法明确判断为脑转移,SCLC细胞在侵袭大脑的早期,miR-375-3p外泌体即可通过靶向封闭蛋白-1(claudin-1)破坏血脑屏障,原本存在于大脑中的S100 $\beta$ 大量进入外周血,外周血S100 $\beta$ 水平升高为LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p预测脑转移特异性不足问题提供了关键互补。研究初步建立S100 $\beta$ 、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p联合预测模型,确定了三个指标水平与小SCLC脑转移风险之间存在显著关联,但值得注意的是,相关的机制解释主要来源于现有文献报道和对现有数据的推论,在本研究框架内尚未能通过直接的实验手段对这些机制通路进行实证,仍待未来设计严谨的体内外功能实验深入探索 and 验证。

血清S100 $\beta$ 水平、LncRNA SBF2-AS1、miR-375-3p三者联合可提高预测SCLC脑转移的准确性。本研究的局限性在于:所有样本均来源于无锡市锡山人民医院,样本量相对较小,可能影响结果的普适性,未来应扩大样本覆盖范围,并开展更大规模的前瞻性研究对本次研究结果进行验证。

### 参考文献

- [1] 季怀君,孙美玲,李静宜,等.放疗联合免疫治疗和化疗改善广泛期小细胞肺癌预后并展现协同作用[J].中国肺癌杂志,2024,27(11):831-839.
- [2] 余剑桥,周俊,付海琴.CYFRA21-1、LDH联合NSE检测辅助诊断肺癌及与TNM分期的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1619-1622.
- [3] Meijer JJ, Leonetti A, Airò G, et al. Small cell lung cancer: Novel treatments beyond immunotherapy [J]. Semin Cancer Biol, 2022,86(Pt 2):376-385.
- [4] 张洪高,王锦星,徐丙超.胞磷胆碱联合rt-PA治疗老年急性脑梗死的疗效[J].中国老年学杂志,2024,44(16):3854-3857.
- [5] 谷少华,刘巧方,李向南.白芷提取物通过调控SBF2-AS1/miR-329-3p轴影响卵巢癌细胞增殖及凋亡[J].中国老年学杂志,2021,41(23):5360-5365.
- [6] Zhong C, Xie Z, Duan S. H1Innovative approaches to combat anti-cancer drug resistance: Targeting lncRNA and autophagy [J]. Clin Transl Med, 2023,13(10):e1445.
- [7] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会,中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会,中国抗癌协会放射治疗专业委员会,等.中国小细胞肺癌放射治疗临床指南(2020版)[J].中华放射肿瘤学杂志,2020,29(8):608-614.
- [8] Azam F, Latif MF, Farooq A, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals[J]. Case Rep Oncol, 2019,12(3):728-736.
- [9] Davis S, Stanley KE, Yesner R, et al. Small-cell carcinoma of the lung--survival according to histologic subtype: a Veterans Administration Lung Group Study [J]. Cancer, 1981,47(7):1863-1866.

(下转第1928页)

## ·论 著·

# 芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 患者的临床效果及循环外泌体 *miR-92b-5p*、*miR-208a* 水平的影响

赖沛伦\* 李锦锋 袁圣亮 周龙珊 刘俏贤 张飞

**【摘要】目的** 探究芪参益气滴丸联合沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者的临床效果及循环外泌体微小核糖核酸(miR)-92b-5p、微小核糖核酸(miR)-208a 水平的影响。**方法** 回顾性选取 2023 年 10 月至 2024 年 10 月高州市人民医院收治的 HFrEF 患者 151 例,通过纳入、排除标准排除 33 例,最终共 118 例,依据治疗方式不同分为对照组(57 例)、联合组(61 例)。对照组接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗;联合组接受芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦治疗。对比两组 HFrEF 患者的治疗效果。**结果** 治疗 8 周后,联合组的气短乏力、身寒肢冷、呼吸困难、胸痛刺痛、心悸等各证候积分均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 8 周后,联合组的心搏量(SV)、心输出量(CO)、左心射血分数(LVEF)均较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 8 周后,联合组的明尼苏达生活质量量表(MLHFQ)、Lee 氏心衰得分均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗 8 周后,联合组的外泌体 *miR-92b-5p*、*miR-208a* 水平均较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用可缓解 HFrEF 患者临床症状,有效改善其心功能与生活质量。

**【关键词】** 射血分数降低型心力衰竭;芪参益气滴丸;沙库巴曲缬沙坦;外泌体;微小核糖核酸-92b-5p;微小核糖核酸-208a

## Clinical effect of Qishen Yiqi Dropping Pills combined with sacubitril-valsartan on patients with HFrEF and its impact on circulating exosomal *miR-92b-5p* and *miR-208a* levels

LAI Peilun\*, LI Jinfeng, YUAN Shengliang, ZHOU Longshan, LIU Qiaoxian, ZHANG Fei

(Department of Pharmacy; Gaozhou People's Hospital; Maoming, Guangdong, China, 525200)

**【ABSTRACT】Objective** To assess the influence of Qishen Yiqi Dropping Pills plus sacubitril-valsartan on circulating exosomal microRNA (miR)-92b-5p and microRNA (miR)-208a levels in chronic heart failure (HFrEF) subjects. **Methods** A total of 151 cases with HFrEF were hospitalized in Gaozhou People's Hospital between October 2023 and October 2024. Out of these cases, 33 were excluded based on inclusion and rejection criteria, leaving a total of 118 cases. These cases were then classified into a standard group (57 cases) and a mixed group (61 cases) based on various therapy modalities they received. The standard group received sacubitril-valsartan sodium, while the mixed group received Qishen Yiqi Dropping Pills and Sacubitril-Valsartan. The therapeutic outcomes of these two cohorts were compared. **Results** After 8 weeks of therapy, the symptoms of respiratory distress, cold extremities, dizziness, acute chest pain, palpitations, and other issues decreased in the mixed group compared to in the standard group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Additionally, after 8 weeks of therapy, parameters such as stroke volume (SV), coronary oxygenation (CO), and left ventricular ejection fraction (LVEF) improved in the mixed group compared to in the standard group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Furthermore, after 8 weeks of therapy, the Minnesota Quality of Life Scale (MLHFQ) and Lee's Heart Failure Score showed a reduction in the mixed group compared to the standard group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Similarly, after 8 weeks of therapy, the levels of *miR-92b-5p* and *miR-208a* in the mixed group increased relative to those in the standard group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combination therapy of Qishen Yiqi Dropping Pills and sacubitril-valsartan can alleviate the clinical symptoms of patients with HFrEF, while

基金项目:茂名市科技计划项目(200416114559893)

作者单位:高州市人民医院药剂科,广东,茂名 525200

\*通信作者:赖沛伦, E-mail:laipeilun2025@163.com



also effectively improving their cardiac index and quality of life.

**[KEY WORDS]** Heart failure with reduced ejection fraction; Qishen Yiqi Dropping Pills; Sacubitril val-sartan; Exosomes; MicroRNA-92b-5p; MicroRNA-208a

射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)是一种表现为心脏重塑与左心室扩张的疾病,该患者的左心室射血分数均 $\leq 40\%$ <sup>[1]</sup>。国外相关研究显示,HFrEF在全球心力衰竭患者中占比约50%,且HFrEF患者的再入院可能性比其他心衰患者更大,对其健康构成极大威胁<sup>[2]</sup>。临床西医常规疗法主要有利尿、强心、扩管等对症治疗,但药物副作用较大,相比之下,中医疗法注重整体调节,作用靶点广泛,可实现对HFrEF的联合干预<sup>[3]</sup>。研究表明,芪参益气滴丸具备缓解心脏重塑、心肌缺血再灌注受损、阻碍血小板聚集、抗炎等作用,在心力衰竭、冠心病等病症中得到广泛运用<sup>[4]</sup>。然而关于芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用治疗对HFrEF患者心功能、生活质量等影响的研究报道有限。基于此,本研究通过对HFrEF患者应用芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用法,了解其治疗效果,并探讨该疗法对外泌体miR-92b-5p、miR-208a表达的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取2023年10月至2024年10月高州市人民医院收治的HFrEF患者151例。纳入标准:①年龄在44至75岁;②满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[5]</sup>中HFrEF与《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>中气阳不足型的诊断准则;③心脏超声结果显示左心室舒张末期容积大于50 mm<sup>3</sup>,LVEF低于40%;④纽约心脏病协会心功能等级<sup>[7]</sup>处于Ⅱ~Ⅳ级;⑤患者或家属已了解研究内容,并签订知情同意书。排除标准:①伴有严重传染病;②对研究用药有禁忌症的患者;③合并恶性肿瘤;④有精神障碍;⑤伴有心、肝、肾等主要器官病变。通过纳入、排除标准排除33例,最终共118例,依据治疗方式不同分成对照组(57例)、联合组(61例)。对照组中男31例、女26例;年龄平均为(59.26 $\pm$ 7.80)年。联合组中男32例、女29例;年龄平均为(60.67 $\pm$ 7.91)年。对比所有HFrEF患者的一般资料,发现差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具备对比性。本研究已通过高州市人民医院伦理委员会审核,编号:GYLLPJ-2024161。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

全部患者均接受西医常规疗法,并保障其水电解质平衡状态,对膳食结构进行调整,如出现呼吸困难则予以吸氧辅助。

对照组患者接受沙库巴曲缬沙坦(购自北京诺华制药有限公司,国药准字:HJ20170363)口服治疗。起始每次口服50 mg,每日2次,待其耐受后每次口服100 mg。

联合组患者芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用治疗。在对照组的前提下予以(购自天士力医药集团股份有限公

司,国药准字:Z20113048)芪参益气滴丸,每次服用1袋,每天3次。两组患者均进行8周的治疗。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 中医证候积分<sup>[8]</sup>

于治疗前后,观察两组气短乏力、身寒肢冷、呼吸困难、胸胁刺痛、心悸等症状,按其严重程度予以评价,每个症状最高6分,分值越大提示症状越严重。

#### 1.3.2 心功能参数

于治疗前后,通过西门子AUCSON 3000型彩色多普勒超声设备对患者的SV、CO、LVEF进行测定,对3个持续的心动周期进行测定,后取均值。

#### 1.3.3 生活质量、心衰程度

(1)生活质量:在治疗前后,采用MLHFQ量表<sup>[9]</sup>对病人展开评价,该量表含21项,共105分,分数越高意味着患者的生活质量越差。(2)心衰程度:在治疗前后,通过Lee氏心衰评分对病人的心衰程度<sup>[10]</sup>予以评估,涵盖浮肿、肺部湿啰音、呼吸不畅等6项病症,共计18分,分值越大意味着患者的心衰越严重。

#### 1.3.4 外泌体miR-92b-5p、miR-208a检测

在治疗前后,用EDTA抗凝管采集空腹时受试者外周血,以半径为10 cm、转速为3 000 r/min的条件下4℃离心15分钟,分离血浆。使用血液Exosome试剂盒分离外泌体,通过Trizol试剂获取总RNA,逆转录得到cDNA,取cDNA 2  $\mu$ L,以U6作为内参基因,实时荧光定量聚合酶链反应使用美国ABI公司的7900 HT荧光定量PCR仪实施操作。引物具体序列为:miR-92b-5p, F为5-TCACATAGGAAT-GAAAAGCCATA-3, R为5-GCGAGCACAGAATTAATAC-GAC-3; miR-208a, F为5-TGCGGTATAAGACGAGCAAA-3, R为5-ATTCCAT-GTTGTCCACAGTCTCCC-3; U6, F为5-CTCGCTTCGCCAGCACACA-3, R为5-AACGCTTCAC-GAATTTGCGT-3。PCR扩增变量如下:预变性:95℃ 10 min,变性:95℃ 20 s,进行40个循环,最后61℃ 1 min。采取2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>方法计算miR-92b-5p、miR-208a相对表达量,每个样品测定4次,取均值。

### 1.4 统计学方法

选取SPSS 26.0软件进行统计。患者证候积分,SV、CO、LVEF,MLHFQ、Lee氏心衰得分,外泌体miR-92b-5p、miR-208a水平均符合正态分布,计量数据以( $\bar{x}\pm s$ )描述,组间对比运用独立样本t检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者中医证候积分比较

治疗8周后,两组气短乏力、身寒肢冷、呼吸困难、胸胁刺痛、心悸等各证候积分均较治疗前下降,且联合组的上述

证候积分均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者主要证候积分比较 $[(\bar{x}\pm s)$ ,分]

组别	联合组(61例)	对照组(57例)	$t$ 值	$P$ 值
气短乏力	治疗前	3.76±0.67	3.91±0.59	1.370 0.173
	治疗8周后	2.58±0.43 <sup>a</sup>	3.27±0.51 <sup>a</sup>	7.933 <0.001
身寒肢冷	治疗前	3.48±0.59	3.51±0.64	0.263 0.793
	治疗8周后	2.36±0.47 <sup>a</sup>	3.28±0.52 <sup>a</sup>	9.985 <0.001
呼吸困难	治疗前	3.92±0.83	4.05±0.79	0.935 0.352
	治疗8周后	2.52±0.46 <sup>a</sup>	3.10±0.57 <sup>a</sup>	6.007 <0.001
胸胁刺痛	治疗前	4.10±0.75	4.23±0.83	0.967 0.336
	治疗8周后	2.71±0.45 <sup>a</sup>	3.56±0.62 <sup>a</sup>	8.572 <0.001
心悸	治疗前	3.86±0.93	3.91±0.87	0.360 0.720
	治疗8周后	2.39±0.54 <sup>a</sup>	2.77±0.65 <sup>a</sup>	3.372 0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 2.2 两组患者心功能参数比较

治疗8周后,两组SV、CO、LVEF均较治疗前上升,且联合组的SV、CO、LVEF均较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组患者心功能参数比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	$n$	SV (mL)		CO (L/min)		LVEF (%)	
		治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后
联合组	61	58.46±6.64	69.08±7.45 <sup>a</sup>	4.37±0.85	5.93±1.07 <sup>a</sup>	49.32±5.81	67.16±7.28 <sup>a</sup>
对照组	57	59.20±6.51	63.27±7.02 <sup>a</sup>	4.21±0.91	5.25±0.91 <sup>a</sup>	48.56±5.69	59.20±6.36 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.606	4.360	0.927	3.650	0.709	6.335
$P$ 值		0.546	<0.001	0.356	<0.001	0.480	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组患者生活质量、心衰程度对比 $[(\bar{x}\pm s)$ ,分]

组别	MLHFQ得分		Lee氏心衰得分	
	治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后
联合组(61例)	85.93±10.17	41.17±6.36 <sup>a</sup>	11.13±1.42	5.20±0.87 <sup>a</sup>
对照组(57例)	86.25±9.83	53.08±7.20 <sup>a</sup>	10.76±1.39	6.94±1.21 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.169	9.535	1.467	8.978
$P$ 值	0.866	<0.001	0.145	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组患者外泌体miR-92b-5p、miR-208a比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	$n$	miR-92b-5p		miR-208a	
		治疗前	治疗8周后	治疗前	治疗8周后
联合组	61	15.75±2.42	7.19±1.14 <sup>a</sup>	1.83±0.35	0.45±0.13 <sup>a</sup>
对照组	57	16.08±2.26	12.20±1.87 <sup>a</sup>	1.79±0.41	0.82±0.29 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.732	17.773	0.431	8.861
$P$ 值		0.466	<0.001	0.667	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

芪、三七、丹参与降香等药材配伍而成,具备通脉止痛、补气行血的作用。本研究结果得出,治疗8周后,联合组的气短乏力、身寒肢冷、呼吸困难、胸胁刺痛、心悸等各证候积分均较对照组低,提示芪参益气滴丸联用沙库巴曲缬沙坦可有效改善患者心力衰竭的临床表现,加速康复进程。芪参益气滴丸的组方中,黄芪能祛湿退肿、扶阳益气;三七可理气行血、祛瘀散结;丹参具有益气养阴双重功效;降香可

## 2.3 两组患者生活质量、心衰程度对比

治疗8周后,两组MLHFQ、Lee氏心衰得分均较治疗前下降,且联合组的MLHFQ、Lee氏心衰得分均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

## 2.4 两组患者外泌体miR-92b-5p、miR-208a比较

治疗8周后,两组外泌体miR-92b-5p、miR-208a水平均较治疗前上升,且联合组的外泌体miR-92b-5p、miR-208a水平均较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

按照中医理论体系,HFrEF被纳入“怔忡”“心悸”等范畴,其发病根源在心脏,经病情进展则影响至肾脏,引发肾阳虚损的病理状态<sup>[11]</sup>。《素问》中提及:“若心气虚衰,可见喘息持续不止”,提示瘀血与气虚是致使HFrEF发病的重要因素。HFrEF在中医辨证中属于本虚标实之证,阳气衰弱、心气亏虚构成其本虚,而血液瘀滞、水饮停聚是其标实的外在表现,故治疗原则为补益心气、温补肾阳治本,借助利水渗湿、活血化瘀治标<sup>[12]</sup>。芪参益气滴丸作为一种中成药,由黄

温阳行滞、祛瘀止血<sup>[13]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠具备维持肾内压平衡,促进机体排泄的能力,其代谢物质可延缓心肌纤维化、缓解心肌受损<sup>[14]</sup>。芪参益气滴丸结合沙库巴曲缬沙坦可共同改善HFrEF患者的临床症状,抑制心脏重塑,促进康复。

心肌重构作为慢性心力衰竭的基本病理进程,具体表现为心肌细胞、非心肌细胞以及细胞外基质出现异常,致使心室结构出现病理性变化,如心脏僵硬度上升,心肌肥厚、纤维化,心肌细胞缺氧、缺血,泵血功能异常,收缩力降低,最终诱发心力衰竭相关病症<sup>[15]</sup>。张国梁等<sup>[16]</sup>运用芪参益气滴丸与经鼻高流量湿化氧疗联用疗法对心力衰竭患者开展治疗,结果显示该疗法能对LVDD、LVDS、LVEF等心脏功能指标水平进行调节,证实芪参益气滴丸有助于提升患者的心功能。

有报道指出,miRNA能够介导心肌细胞以及血管平滑肌细胞的信号传导过程,在心肌梗死的发病及病情进展中发挥关键作用<sup>[17]</sup>。miR-208a是一种在心脏组织中具有较高特异性的miRNA,能对肌球蛋白重链基因的表达进行调节,调控心肌胚胎干细胞的分化进程,并在心肌肥大与纤维化过程的发展过程中亦有参与,与HFrEF患者的病情发展及预后状况存在关联;miR-92b-5p与心力衰竭、心房颤动等相关病症紧密相关<sup>[18]</sup>。吕秋等<sup>[19]</sup>研究表明,采用麝香保心丸联合瑞

替普酶对急性心肌梗死患者开展治疗,能促使 *miR-208a*、*miR-208b* 表达下调,意味着外周血中 *miR-208a* 水平有助于评价心肌受损程度,同时也适用于对心脑血管疾病的预后状况做出判断。有报道指出, *miR-92b-5p* 能靶向作用于 SHOX2 基因遗传变异的 3' 非翻译区,使其表达量下降,引发心房纤颤,最终加剧 HFrEF 的病程进展<sup>[20]</sup>。本研究得出,治疗 8 周后,联合组的外泌体 *miR-92b-5p*、*miR-208a* 水平均高于对照组,与上述前人研究报道结果一致。

综上所述,芪参益气滴丸与沙库巴曲缬沙坦联用疗法用于 HFrEF,可有效调节病人心功能参数水平,缓解心衰程度,提升生活质量,安全性可靠。

## 参考文献

- [1] Correale M, Mazzeo P, Tricarico L, et al. Pharmacological anti-remodelling effects of disease-modifying drugs in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Clin Drug Investig, 2022, 42(7):567-579.
- [2] Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF[J]. Circulation: Heart Failure, 2024, 17(1):e010805.
- [3] Wang X, Zhang C, Cardiovascular Group, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly patients (2021)[J]. Aging Med, 2022, 5(2):78-93.
- [4] 谷丰,白瑞娜,于燕乔,等.芪参益气滴丸治疗 ACS 介入术后合并糖尿病的临床研究[J].时珍国医国药, 2024, 35(15): 3411-3416.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社, 1994:201-202.
- [7] 李珊珊,吴优璇,呼晓雷,等.达格列净治疗住院 HFrEF 患者的利尿效果及对肾功能的影响[J].中南大学学报(医学版), 2024, 49(11):1732-1740.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国中医药科技出版社, 2002:68.
- [9] 李昭祺,符大鹏,邱勋雾,等.慢性心力衰竭患者症状群及其与生活质量的相关性研究[J].华南预防医学, 2023, 49(1):97-100.
- [10] Stutsman N, Habecker B, Pavlovic N, et al. Sympathetic dysfunction is associated with worse fatigue and early and subtle symptoms in heart failure: an exploratory sex-stratified analysis[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2024, 23(5):532-539.
- [11] 陆滢屹,陈丽雯,柴钰,等.强心方联合沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者中医证候、心室重构及运动耐力的影响[J].陕西中医, 2023, 44(8):1052-1055.
- [12] 乔利杰,李彬,彭广操,等.益气活血方及其拆方治疗冠心病心力衰竭气虚血瘀证的双盲随机对照试验[J].中华中医药杂志, 2023, 38(2):881-886.
- [13] 刘洋,贾孟晓,赵婷,等.基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 和网络药理学的芪参益气滴丸治疗心肌缺血的配伍机制研究[J].中国中药杂志, 2024, 49(14):3769-3783.
- [14] Martínez-Falguera D, Aranyó J, Teis A, et al. Antiarrhythmic and anti-inflammatory effects of sacubitril/valsartan on post-myocardial infarction scar[J]. Circul, 2024, 17(5): e012517.
- [15] González A, Richards AM, Boer RA, et al. Cardiac remodeling-Part 1: From cells and tissues to circulating biomarkers. A review from the Study Group on Biomarkers of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J heart fail, 2022, 24(6):927-943.
- [16] 张国梁,董卫青,高路,等.芪参益气滴丸联合经鼻高流量湿化氧疗治疗老年心力衰竭的单中心临床对照研究[J].中华中医药学刊, 2024, 42(8):94-97.
- [17] 孙大敬,王小虎,曹凌飞,等.血清 *miR-155*、*miR-302b*、*miR-208a* 水平与 AMI 患者 PCI 术后 MACE 发生的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6):925-928.
- [18] Huang JP, Chang CC, Kuo CY, et al. Exosomal microRNAs *miR-30d-5p* and *miR-126a-5p* are associated with heart failure with preserved ejection fraction in STZ-induced type 1 diabetic rats[J]. Internat J Mol Sci, 2022, 23(14): 7514.
- [19] 吕秋,邹心乐,甘艳.麝香保心丸联合替普酶治疗急性心肌梗死的效果及对血清 *miR-208a*、*miR-208b* 表达的影响[J].中华中医药学刊, 2023, 41(6):74-77.
- [20] Zhang Q, Zhang X, Xie P, et al. Liquid biopsy: An arsenal for tumour screening and early diagnosis[J]. Canc Treatm Rev, 2024, 3(1): 102774.

(上接第 1924 页)

- [10] Megyesfalvi Z, Gay CM, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: Tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6):620-652.
- [11] Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5):946-960.
- [12] Zha W, Li X, Tie X, et al. The molecular mechanisms of the long noncoding RNA SBF2-AS1 in regulating the proliferation of oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):805.
- [13] Mao S, Zheng S, Lu Z, et al. Exosomal miR-375-3p breaks vascular barrier and promotes small cell lung cancer metastasis by targeting claudin-1[J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(7):3155-3172.
- [14] Guo J, Liu J, Ye W, et al. Construction of brain metastasis prediction model in limited stage small cell lung cancer patients without prophylactic cranial irradiation[J]. Clin Respir J, 2024, 18(1):e13730.
- [15] 向星宇,南岩东.小细胞肺癌骨转移的机制及其诊断标志物的研究进展[J].中国肺癌杂志, 2024, 27(9):697-703.



## ·论 著·

## 不同剂量瑞马唑仑对老年患者膝关节置换术后谵妄、认知功能、Nrf2和HO-1的影响

杨桦\* 郭栋 余春艳 全红敏 姚传玉 李童心 秦丹

**【摘要】目的** 研究不同剂量瑞马唑仑对老年患者膝关节置换术后谵妄、认知功能及核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)的影响。**方法** 选取2023年3月至2024年6月于青县人民医院行全膝关节置换术的老年患者,随机分为低剂量组(0.3 mg/kg 瑞马唑仑联合常规全麻,54例)、常规剂量组(0.4 mg/kg 瑞马唑仑联合常规全麻,54例)。术后24 h时,采用意识模糊评估法评估两组谵妄发生率,采用简易精神状态检查表(MMSE)评估两组认知功能,比较两组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、Nrf2、HO-1水平及外周血CD4+、CD8+水平。**结果** 低剂量组的谵妄发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );低剂量组的MMSE评分高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );低剂量组的血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、MDA水平低于常规剂量组,SOD、Nrf2、HO-1水平高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组外周血CD4+、CD8+水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 与0.4 mg/kg 常规剂量瑞马唑仑比较,0.3 mg/kg 低剂量瑞马唑仑可降低老年患者膝关节置换术后谵妄发生率,同时改善认知功能、减轻炎症反应及氧化应激,相关的分子机制可能是血清Nrf2和HO-1水平升高。

**【关键词】** 膝关节置换术; 瑞马唑仑; 核因子红细胞2相关因子2; 血红素加氧酶-1

**Effects of different doses of remazolam on delirium, cognitive function, Nrf2 and HO-1 in elderly patients after knee replacement surgery**

YANG Hua\*, GUO Dong, YU Chunyan, QUAN Hongmin, YAO Chuanyu, LI Tongxin, QIN Dan  
(Department of Anesthesiology, Qingxian People's Hospital (Cangzhou Fifth Hospital), Cangzhou, Hebei, China, 062650)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the effects of different doses of remazolam on postoperative delirium, cognitive function, nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) of elderly patients after knee arthroplasty. **Methods** Elderly patients undergoing total knee arthroplasty at Qingxian People's Hospital from March 2023 to June 2024 were randomly divided into a low-dose group (0.3 mg/kg remazolam combined with conventional general anesthesia, 54 cases) and a conventional-dose group (0.4 mg/kg remazolam combined with conventional general anesthesia, 54 cases). 24 h after the operation, the incidence of delirium was assessed using fuzzy consciousness assessment, cognitive function was evaluated through mini-mental state examination (MMSE), and serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), Nrf2, HO-1, and peripheral blood CD4+ and CD8+ were measured. **Results** The incidence of delirium in the low-dose group was lower than that in the conventional dose group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The MMSE score in the low-dose group was higher than that in the conventional dose group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and MDA in the low-dose group were lower than those in the conventional dose group, while serum levels of SOD, Nrf2, and HO-1 were higher, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of CD4+ and CD8+ in peripheral blood in the low-dose group were not significantly different from those in the conventional dose group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** A low dose of remazolam at 0.3 mg/kg reduces the incidence of delirium after knee arthroplasty in elderly patients, while also improving cognitive function and alleviating inflammatory responses and oxidative stress. The related molecular mechanism may involve the elevated levels of serum Nrf2 and HO-1.

**【KEY WORDS】** Knee replacement; Remazolam; Nrf2; HO-1

基金项目:沧州市科技计划项目(222106165)

作者单位:青县人民医院(沧州市第五医院)麻醉科,河北,沧州 062650

\*通信作者:杨桦, E-mail:19933779759@163.com

膝关节置换术是治疗老年膝关节退行性病变的常用手段。由于老年患者的各项身体机能退化、耐受手术创伤的能力较差,容易并发术后谵妄、认知功能障碍,不利于术后康复训练,严重者甚至可能危及生命安全<sup>[1-2]</sup>。瑞马唑仑是一类超短效苯二氮䓬类新型镇静剂,广泛用于各类全麻手术,具有起效快、恢复快等优势。研究显示,0.3 mg/kg的低剂量瑞马唑仑用于膝关节置换术有助于改善术中血流动力学、降低术后躁动发生率<sup>[3]</sup>,低剂量瑞马唑仑用于髋关节置换术可改善术后谵妄、认知功能<sup>[4]</sup>。核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)通路是细胞内发挥抗炎及抗氧化作用的重要信号通路,激活该通路对多种疾病引起的认知功能障碍具有改善作用<sup>[5-6]</sup>。为了解瑞马唑仑在改善老年患者膝关节置换术后谵妄及认知功能中的价值,本研究旨在分析不同剂量瑞马唑仑对老年患者膝关节置换术后谵妄、认知功能及Nrf2、HO-1的影响,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年3月至2024年6月于本院行全膝关节置换术的108例老年患者作为研究对象。纳入标准:①符合全膝关节置换术的手术适应症<sup>[7]</sup>;②拟由同一组骨科医生进行手术;③年龄≥60岁;④生命体征稳定。排除标准:①既往有脑卒中、脑外伤、脑肿瘤等中枢神经系统疾病的病史;②合并精神疾病、认知障碍;③合并心肝肾功能不全;④合并急慢性感染;⑤合并免疫功能异常或正在使用免疫制剂。采用随机数字表将其分为低剂量组(0.3 mg/kg瑞马唑仑静推,  $n=54$ )和常规剂量组(0.4 mg/kg瑞马唑仑静推,  $n=54$ )。低剂量组年龄( $68.63\pm 8.69$ )岁,男性22例、女性32例,合并高血压10例、糖尿病6例、高脂血症5例;常规剂量组年龄( $67.79\pm 9.29$ )岁,男性20例、女性34例,合并高血压12例、糖尿病5例、高脂血症7例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得医院伦理委员会批准,入组患者签署知情同意书。

### 1.2 麻醉方案

两组均接受全膝关节置换术,手术操作由同一组骨科医生完成,麻醉方案均为瑞马唑仑诱导的全身麻醉,方法如下:低剂量组给予0.3 mg/kg瑞马唑仑静推、常规剂量组给予0.4 mg/kg瑞马唑仑静推,2 min后给予0.6 mg/kg罗库溴铵及0.4  $\mu$ g/kg舒芬太尼、依托咪酯0.2 mg/kg静推,完成麻醉诱导;术中给予血浆靶控输注0.2~0.4  $\mu$ g/kg/min瑞芬太尼及1~5 mg/kg/h丙泊酚,间断追加罗库溴铵,大脑双频指数范围40~60。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 谵妄发生率

术后24 h时采用意识模糊评估法(Confusion Assessment Method, CAM)<sup>[8]</sup>进行术后谵妄的评估,CAM得分≥20分为谵妄、20~22分为可能谵妄、<20分为未出现谵妄。谵妄发生率=(谵妄例数+可能谵妄例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

#### 1.3.2 认知功能

术前1 d及术后24 h时,采用简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[6]</sup>评估认知功能,从定向力、记忆力、语言能力等方面进行评估,得分越低、认知功能越差。

#### 1.3.3 免疫功能

术前1 d及术后24 h时,分别抽取静脉血3 mL,采用流式细胞术测定CD4<sup>+</sup>细胞和CD8<sup>+</sup>细胞的水平。

#### 1.3.4 炎症反应及氧化应激反应

术前1 d及术后24 h时,分别抽取静脉血5 mL,静置30 min后离心(离心半径8 cm、转速3 000 r/min)10 min,分离血清后进行酶联免疫吸附实验,检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的水平。TNF- $\alpha$ 试剂盒(货号J21848)、IL-6试剂盒(货号J20252)、MDA试剂盒(货号J20465)、SOD试剂盒(货号J21118)购自武汉吉立德生物科技有限公司。

#### 1.3.5 Nrf2/HO-1 通路

取1.3.4中收集的血清样本,进行酶联免疫吸附实验,检测Nrf2和HO-1的水平,酶联免疫吸附法试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术后谵妄发生率比较

低剂量组的术后谵妄发生率低于常规剂量组,差异有统计学意义( $P=0.021$ )。见表1。

表1 两组术后谵妄发生率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	谵妄发生率
低剂量组	54	2(3.70)
常规剂量组	54	9(16.67)
$\chi^2$ 值		6.238
$P$ 值		0.021

### 2.2 两组认知功能比较

手术前,两组MMSE评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术后,两组MMSE评分均升高,且低剂量组高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组MMSE评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	术前1 d	术后24 h
低剂量组	54	27.95 $\pm$ 1.58	26.02 $\pm$ 1.17 <sup>a</sup>
常规剂量组	54	28.14 $\pm$ 1.49	24.51 $\pm$ 1.24 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.643	6.509
$P$ 值		0.522	<0.001

注:组内术后24 h与术前1 d比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 两组免疫功能比较

手术前及手术后,两组外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )手术后,两组 CD4<sup>+</sup>均降低、CD8<sup>+</sup>均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表3 两组外周血 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>	
		术前1 d	术后24 h	术前1 d	术后24 h
低剂量组	54	48.31±5.59	45.76±4.95 <sup>a</sup>	24.12±3.23	25.59±3.94 <sup>a</sup>
常规剂量组	54	48.67±5.24	44.91±4.24 <sup>a</sup>	23.85±3.19	26.42±3.85 <sup>a</sup>
t值		0.345	0.958	0.437	1.107
P值		0.731	0.340	0.663	0.271

注:组内术后24 h与术前1 d比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 两组血清炎症指标及氧化应激指标比较

手术前,两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MDA、SOD 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术后,两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MDA 水平增加且低剂量组低于常规剂量组,SOD 水平降低且低剂量组高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组血清 Nrf2、HO-1 水平比较

手术前,两组血清 Nrf2、HO-1 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术后,低剂量组血清 Nrf2、HO-1 水平高于常规剂量组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

术后谵妄、术后认知功能障碍是老年患者进行全膝关节

表4 两组血清炎症指标和氧化应激指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (ng/mL)		IL-6(ng/mL)		MDA(mmol/L)		SOD(U/mL)	
		术前1 d	术后24 h	术前1 d	术后24 h	术前1 d	术后24 h	术前1 d	术后24 h
低剂量组	54	9.29±1.14	14.52±1.85 <sup>a</sup>	21.48±3.91	28.59±4.42 <sup>a</sup>	3.51±0.52	5.08±0.76 <sup>a</sup>	83.31±10.59	70.32±9.52 <sup>a</sup>
常规剂量组	54	9.44±1.29	17.78±2.08 <sup>a</sup>	22.09±3.74	35.56±4.95 <sup>a</sup>	3.44±0.49	6.69±0.85 <sup>a</sup>	84.58±11.24	62.44±7.71 <sup>a</sup>
t值		0.640	8.606	0.828	7.718	0.720	10.376	0.604	4.727
P值		0.523	<0.001	0.409	<0.001	0.473	<0.001	0.548	<0.001

注:组内术后24 h与术前1 d比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表5 两组血清 Nrf2 和 HO-1 的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Nrf2(ng/mL)		HO-1(ng/mL)	
		术前1 d	术后24 h	术前1 d	术后24 h
低剂量组	54	1.85±0.32	1.46±0.19 <sup>a</sup>	3.58±0.52	3.02±0.44 <sup>a</sup>
常规剂量组	54	1.94±0.24	1.12±0.13 <sup>a</sup>	3.44±0.49	2.45±0.37 <sup>a</sup>
t值		1.653	10.853	1.440	7.286
P值		0.101	<0.001	0.153	<0.001

注:组内术后24 h与术前1 d比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

置换术的常见并发症。术后并发症会影响康复训练、不利于关节功能恢复,部分发生严重并发症的患者会增加心血管事件风险、甚至死亡<sup>[9]</sup>。因此,选择安全有效且能降低术后谵妄、改善术后认知功能的麻醉方案具有积极的临床意义<sup>[10-11]</sup>。近些年,瑞马唑仑在髌关节置换术、膝关节置换术等骨科手术中的积极应用价值受到越来越多关注。赵建华等<sup>[12]</sup>的研究显示,瑞马唑仑用于髌关节置换可显著提高患者的苏醒质量、降低患者的术后谵妄发生率。吴鼎等的研究显示,瑞马唑仑用于腰椎间盘突出手术可显著减轻患者的术后应激、改善患者的术后认知功能<sup>[13]</sup>。靳乐等的研究显示,低剂量瑞马唑仑用于膝关节置换术可显著稳定患者的术中血流动力学、降低患者的术后躁动发生率<sup>[3]</sup>。本研究结果提示低剂量瑞马唑仑对老年患者膝关节置换术的谵妄及认知功能均具有改善作用,结果与靳乐等<sup>[3]</sup>关于低剂量瑞马唑仑改善术后躁动的结果相似。

术后谵妄以及认知功能障碍的发生与手术创伤引起的免疫功能紊乱、炎症及氧化应激激活有关<sup>[14]</sup>。赵建华等<sup>[12]</sup>的研究表明,瑞马唑仑改善髌关节置换术后谵妄的作用与抑制炎症应激相关。李先蕊<sup>[15]</sup>的研究表明,瑞马唑仑改善腹腔镜手术后认知功能的作用与抑制氧化应激、改善免疫功能相关。本研究结果表明低剂量瑞马唑仑改善术后谵妄及认知

功能的作用可能与抑制炎症反应和氧化应激反应有关,与上述赵建华、李先蕊的研究结果相似<sup>[12,15]</sup>。

Nrf2/HO-1 通路是细胞内调控炎症反应和氧化应激反应的经典通路,Nrf2 能够感知氧化应激、创伤、炎症等刺激,转位进入细胞核后与抗氧化反应元件结合,促进 HO-1 表达并发挥抗炎、抗氧化作用。多项研究表明,激活 Nrf2/HO-1 通路对多种疾病模型的炎症反应、氧化应激及认知功能具有改善作用<sup>[16]</sup>。本研究结果显示:与常规剂量瑞马唑仑比较,接受低剂量瑞马唑仑麻醉诱导的患者术后 Nrf2、HO-1 水平较高。表明低剂量瑞马唑仑增加膝关节置换术后 Nrf2 和 HO-1 水平,提示瑞马唑仑改善术后谵妄及认知功能、抑制炎症反应和氧化应激反应可能与血清 Nrf2 和 HO-1 水平升高相关。

综上所述,与 0.4 mg/kg 常规剂量瑞马唑仑比较,0.3 mg/kg 低剂量瑞马唑仑可降低老年患者膝关节置换术后谵妄发生率,同时改善认知功能、减轻炎症反应及氧化应激,相关的分子机制可能是血清 Nrf2 和 HO-1 水平升高。

## 参考文献

- [1] Peng Z, Wu J, Wang Z, et al. Incidence and related risk factors for postoperative delirium following revision total knee arthroplasty: a retrospective nationwide inpatient sample database study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024, 25(1):633.
- [2] Lin X, Pan MJ, Wu XY, et al. Daytime dysfunction may be associated with postoperative delirium in patients undergoing total hip/knee replacement: The PNDABLE study[J]. Brain Behav, 2023, 13(11): e3270.
- [3] 靳乐, 蒋留琴, 李娜. 不同剂量瑞马唑仑在老年患者全膝关节置换术麻醉中的镇静效果比较[J]. 贵州医药, 2024, 48

(下转第 1935 页)



## 外周血 NLR、PCT 联合 CRP/ALB 检测对神经内科住院患者肺部感染预后的预测价值

吕秀梅<sup>1</sup> 卢晓晓<sup>2</sup> 朱慧忠<sup>3\*</sup>

**【摘要】目的** 探究外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、降钙素原(PCT)联合C反应蛋白/白蛋白比值(CRP/ALB)检测对神经内科住院患者肺部感染预后的预测价值。**方法** 选取2021年11月至2024年11月于长治医学院附属和济医院神经内科住院期间发生肺部感染的102例患者作为研究对象。根据研究对象肺部感染评分(CPIS)分为轻度组( $6 \leq \text{CPIS} \leq 7$ 分, 39例)、中度组( $8 \leq \text{CPIS} \leq 9$ 分, 42例)和重度组( $10 \leq \text{CPIS} \leq 12$ 分, 21例)。对比不同严重程度患者入院1d的NLR、PCT、CRP/ALB, 使用Pearson分析肺部感染严重程度与NLR、PCT、CRP/ALB的相关性。根据随访结果将患者分为预后不良组(36例)与预后良好组(66例)。对比两组患者入院1d的NLR、PCT、CRP/ALB, 使用受试者工作特征曲线(ROC)分析NLR、PCT、CRP/ALB对神经内科住院患者肺部感染预后的预测价值。**结果** NLR、PCT、CRP/ALB; 重度组>中度组>轻度组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 经Pearson分析, 入院1d的NLR、PCT、CRP/ALB与肺部感染严重程度呈正相关性( $r = 0.859, 0.869, 0.831, P < 0.05$ )。预后不良组患者入院1d的NLR、PCT、CRP/ALB及CPIS评分等级均高于预后良好组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 经ROC分析, 入院1d的NLR、PCT、CRP/ALB、CPIS、NLR+PCT+CRP/ALB四者联合检测对神经内科住院患者肺部感染预后预测的曲线下面积为0.954( $P < 0.05$ ); 经多因素logistic回归分析,  $\text{NLR} > 4.505$ 、 $\text{PCT} > 1.215$ 、 $\text{CRP/ALB} > 4.890$ 、CPIS中重度是影响患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 外周血NLR、PCT、CRP/ALB与神经内科住院患者感染严重程度有关, 可作为临床预测肺部感染预后效果的辅助性参考指标。

**【关键词】** 肺部感染; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 降钙素原; C反应蛋白/白蛋白比值

### Predictive value of peripheral blood NLR and PCT combined with CRP/ALB detection for the prognosis of pulmonary infection in inpatients of neurology department

LV Xiumei<sup>1</sup>, LU Xiaoxiao<sup>2</sup>, ZHU Huizhong<sup>3\*</sup>

(1. Department of Infection Management, 2. Quality Control Office, 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi, China, 046000)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the predictive value of peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and procalcitonin (PCT) combined with C-reactive protein/albumin ratio (CRP/ALB) in prognosis of lung infection in inpatients in neurology department. **Methods** A total of 102 patients with lung infections during hospitalization in the neurology department at Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College were enrolled as research subjects between November 2021 and November 2024. Based on the clinical pulmonary infection score (CPIS), they were divided into three groups: mild ( $6 \leq \text{CPIS} \leq 7$  points, 39 cases), moderate ( $8 \leq \text{CPIS} \leq 9$  points, 42 cases), and severe ( $10 \leq \text{CPIS} \leq 12$  points, 21 cases), NLR, PCT, and CRP/ALB levels were compared among the three groups 1 day after admission. The correlation between the severity of lung infection and NLR, PCT, and CRP/ALB was analyzed using Pearson analysis. Based on follow-up results, patients were further divided into a poor prognosis group (36 cases) and a good prognosis group (66 cases). NLR, PCT, and CRP/ALB levels in the two groups were compared 1 day after admission, and their predictive value in the prognosis of lung infection was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** In

基金项目:山西省高等学校科技创新项目(2024L292);长治市基础 Research 计划(自由探索类)项目(JC202427)

作者单位:1. 长治医学院附属和济医院感染管理科, 山西, 长治 046000

2. 长治医学院附属和济医院质控办, 山西, 长治 046000

3. 长治医学院附属和济医院呼吸与危重症医学科, 山西, 长治 046000

\*通信作者:朱慧忠, E-mail:13393551818@189.cn

the severe, moderate and mild groups, NLR, PCT, and CRP/ALB gradually decreased ( $P<0.05$ ). Pearson analysis indicated a positive correlation between NLR, PCT, CRP/ALB, and the severity of lung infection 1 day after admission ( $r=0.859, 0.869, 0.831, P<0.05$ ). On the first day after admission, NLR, PCT, CRP/ALB, and CPIS levels were higher in the poor prognosis group compared to the good prognosis group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC), NLR+PCT+CRP/ALB+CPIS for predicting the prognosis of lung infection were 0.954, respectively ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis identified NLR  $>4.505$ , PCT  $>1.215$ , CRP/ALB  $>4.890$ , and moderate to severe CPIS as independent risk factors affecting patient prognosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The peripheral blood NLR, PCT, and CRP/ALB are all related to infection severity in inpatients in the neurology department. These markers can be used as auxiliary reference indicators to predict the prognostic effect of lung infection clinically.

**[KEY WORDS]** Lung infection; NLR; PCT; CRP-ALB

肺部感染是神经内科住院患者中常见的呼吸系统并发症之一,主要由细菌、病毒等感染源入侵人体所致<sup>[1]</sup>。神经内科患者因神经系统损伤、自身免疫功能低下导致住院期间发生肺部感染的风险较高<sup>[2]</sup>。神经内科住院患者并发肺部感染的临床治疗难度大,预后效果差,且发生肺部感染时会增加神经系统负担,加重神经损伤,严重影响临床预后效果<sup>[3]</sup>。肺部影像学检查是诊断肺部感染的重要方式,但在感染初期,多数患者的肺部阴影面积较小,影像学检查无法有效判断感染情况,早期评估价值不高<sup>[4]</sup>。有研究指出,肺部感染的发生与住院患者的炎症反应关系密切,同时,神经内科患者的自身免疫机制也会影响住院期间肺部感染的发生<sup>[5]</sup>。本研究将分析外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、降钙素原(procalcitonin, PCT)联合C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactiveprotein/albumin, CRP/ALB)等血液学指标对肺部感染严重程度的评估及预后预测价值,旨在为神经内科住院患者肺部感染的临床治疗提供有价值的指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年11月至2024年11月于长治医学院附属和济医院神经内科住院期间发生肺部感染的102例患者的临床资料。纳入标准:①确诊为肺部感染<sup>[6]</sup>;②住院时间 $\geq 72$  h;③年龄 $\geq 18$ 岁;④临床资料完整。排除标准:①合并恶性肿瘤、原发性免疫性疾病;②合并其他肺部疾病、呼吸系统疾病;③合并其他感染性疾病;④合并昏迷、意识模糊,无法配合研究者。轻度组有男19例,女20例;年龄( $65.14\pm 5.03$ )岁;体质量指数( $24.01\pm 2.31$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;住院时间( $14.32\pm 3.01$ )d。中度组有男21例,女21例;年龄( $64.89\pm 4.92$ )岁;体质量指数( $23.75\pm 2.24$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;住院时间( $14.37\pm 2.89$ )d。重度组有男11例,女10例;年龄( $65.02\pm 4.55$ )岁;体质量指数( $23.62\pm 2.17$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;住院时间( $14.72\pm 2.76$ )d。不同感染严重程度患者的基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准,患者均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 外周血指标检测

于患者入院1 d进行外周血指标检测,所有患者均为晨起、空腹状态,采集外周静脉血2 mL,设置离心转速为3 500

r/min,离心半径为10 cm,进行10 min的离心处理。分离上层清液后使用全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NL;采用增强化学发光法检测PCT;使用免疫比浊法检测CRP、ALB,计算CRP/ALB。

#### 1.2.2 肺部感染严重程度评估及分组

使用肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)评估感染组患者肺部感染严重程度<sup>[7]</sup>。根据感染组CPIS评分将患者分为轻度组( $6\leq \text{CPIS}\leq 7$ 分,39例)、中度组( $8\leq \text{CPIS}\leq 9$ 分,42例)和重度组( $10\leq \text{CPIS}\leq 12$ 分,21例)。

#### 1.2.3 随访及分组

对患者进行3个月的随访,将随访期间出现呼吸衰竭、肺纤维化、死亡等不良事件的患者定义为预后不良<sup>[8]</sup>,根据随访结果将患者分为预后不良组(36例)与预后良好组(66例)。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 28.0统计学软件分析数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行独立 $t$ 检验;多组间比较采用方差分析,组内两两比较采用LSD法;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关性分析NLR、PCT、CRP/ALB与感染严重程度相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR、PCT、CRP/ALB、CPIS、NLR+PCT+CRP/ALB及四者联合检测对患者预后的预测价值;使用多因素logistic回归分析影响患者预后的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同感染严重程度患者入院1 d的外周血NLR、PCT、CRP/ALB对比

NLR、PCT、CRP/ALB:重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 不同感染严重程度患者入院1 d的外周血NLR、PCT、CRP/ALB对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	NLR	PCT( $\text{ng}/\text{mL}$ )	CRP/ALB
轻度组	39	$2.96\pm 0.38^{\text{ab}}$	$0.76\pm 0.13^{\text{ab}}$	$2.97\pm 0.54^{\text{ab}}$
中度组	42	$4.23\pm 0.43^{\text{a}}$	$1.15\pm 0.15^{\text{a}}$	$4.61\pm 0.41^{\text{a}}$
重度组	21	$6.31\pm 0.96$	$1.66\pm 0.24$	$6.66\pm 0.90$
<i>F</i> 值		241.091	203.989	273.567
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

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

## 2.2 入院1 d的外周血NLR、PCT、CRP/ALB与感染严重程度的相关性分析

经 Pearson 分析,NLR、PCT、CRP/ALB 与肺部感染严重程度呈正相关性( $P<0.05$ )。见表2。

表2 入院1 d的外周血NLR、PCT、CRP/ALB与感染严重程度的相关性分析

项目		NLR	PCT	CRP/ALB
CPIS 评分	$r$ 值	0.859	0.869	0.831
	$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.3 影响患者预后的单因素分析

预后不良组患者入院1 d的NLR、PCT、CRP/ALB及CPIS评分等级均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 影响患者预后的单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

临床资料	预后不良组 ( $n=36$ )	预后良好组 ( $n=66$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.172	0.679
男	19(52.78)	32(48.48)		
女	17(47.22)	34(51.52)		
年龄(岁)	64.99±4.94	65.02±4.75	0.030	0.976
体质量指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.73±2.08	23.88±2.30	0.325	0.746
住院时间(d)	14.88±2.61	14.18±2.97	1.186	0.239
NLR	5.41±1.37	3.51±0.73	9.155	<0.001
PCT( $\text{ng}/\text{mL}$ )	1.43±0.36	0.94±0.23	8.375	<0.001
CRP/ALB	5.64±1.43	3.75±1.01	7.769	<0.001
CPIS 评分			28.884	<0.001
轻度	3(8.33)	36(54.55)		
中度	17(47.22)	25(37.88)		
重度	16(44.44)	5(7.58)		

## 2.4 入院1 d患者外周血NLR、PCT、CRP/ALB、CPIS预测肺部感染预后的ROC分析

经 ROC 分析,入院1 d的NLR、PCT、CRP/ALB、CPIS、NLR+PCT+CRP/ALB 四者联合检测对神经内科住院患者肺部感染预后预测的曲线下面积为0.954,优于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

## 2.5 影响患者预后的多因素 logistic 回归分析

以患者预后结局为因变量,将预后不良赋值为1,预后良好赋值为0,将可能影响患者预后的因素作为自变量赋值(CPIS 评分:重度=2,中度=1,轻度=0;NLR、PCT、CRP/ALB 原值带入),经多因素 logistic 回归分析,NLR>4.505、PCT>1.215、CRP/ALB>4.890、CPIS 中重度是影响患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表5。

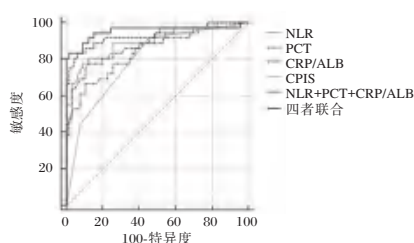


图1 ROC 分析图

表5 影响患者预后的多因素 logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
NLR	0.489	0.215	5.173	1.631	1.070~2.485	0.023
PCT	0.557	0.239	5.431	1.745	1.093~2.788	0.020
CRP/ALB	0.537	0.229	5.499	1.711	1.092~2.680	0.019
CPIS	0.673	0.246	7.484	1.960	1.210~3.175	0.006

## 3 讨论

一项国外的研究指出,NLR是肺部感染患者预后评估的独立预测因子,其表达水平可随病情的进展而升高<sup>[9-10]</sup>。本研究中,重度组NLR高于中度组、中度组高于轻度组;经 Pearson 分析,NLR与肺部感染严重程度呈正相关性。NLR作为新型的严重标志物,现已在炎症性疾病的诊断与评估中应用广泛<sup>[11]</sup>。中性粒细胞属于人体防御系统的重要组成部分,具有吞噬和杀菌的作用,而淋巴细胞是机体重要的防卫细胞,可以起到识别并清除病原微生物的作用。临床认为,NLR的表达水平可反映患者体内中性粒细胞活动强度<sup>[12]</sup>。当患者出现肺部感染时,人体炎症反应激活,中性粒细胞表达升高,进而表现为中性粒细胞与淋巴细胞的比值增加。

PCT是由甲状腺C细胞分泌的激素,主要由人体蛋白质组成。正常情况下人体PCT的含量较低,但当患者出现炎症、感染后,人体会大量释放PCT,从而增加血液中PCT浓度。本研究中,重度组PCT高于中度组、中度组高于轻度组;经 Pearson 分析,PCT与肺部感染严重程度呈正相关性。研究认为,PCT表达水平升高预示患者体内存在多种致病菌感染,且随着感染程度的加剧或累及重要器官时,其在血液中的表达会显著升高,可作为预测临床感染事件预后的有效监测指标之一,这与本研究结果一致<sup>[13]</sup>。

CRP是一种急性时相蛋白,由人体肝脏合成。当患者机体受到感染源侵袭时,CRP的表达水平上升,且变化发生迅速,远早于白细胞变化<sup>[14]</sup>。肺部感染所致机体免疫、炎症系统激活导致肝脏蛋白合成减少,血液中白蛋白水平降低,则会引发CRP/ALB比例失衡,临床表现为血液中CRP/ALB升高<sup>[15]</sup>。

表4 入院1 d患者外周血NLR、PCT、CRP/ALB、CPIS预测肺部感染预后的ROC分析

指标	曲线下面积	截断值	标准误	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	$P$ 值
NLR	0.893	4.505	0.037	0.821~0.966	80.56	90.91	<0.001
PCT	0.870	1.215 $\text{ng}/\text{mL}$	0.041	0.790~0.951	77.78	86.36	<0.001
CRP/ALB	0.853	4.890	0.040	0.775~0.930	66.67	89.39	<0.001
CPIS	0.797	轻度	0.042	0.706~0.870	91.67	54.55	<0.001
NLR+PCT+CRP/ALB	0.933		0.029	0.875~0.990	83.33	93.94	<0.001
四者联合	0.954		0.028	0.893~0.985	83.33	98.48	<0.001



因此,临床上可通过检测患者外周血 NLR、PCT、CRP/ALB 评估神经内科住院患者肺部感染严重程度。

于患者入院第 1 d 进行外周血指标检测能够尽早反应其病情严重程度,并以此指导临床治疗,保障治疗效果。经 ROC 分析,入院 1 d 的 NLR、PCT、CRP/ALB 三者联合检测对神经内科住院患者肺部感染预后预测的曲线下面积为 0.933,提示外周血 NLR、PCT、CRP/ALB 三者联合具有较高的预测价值。CPIS 作为评估肺部感染事件的常用临床评分对肺部感染患者预后预测的敏感度较高,但特异度较低,可能会在一点程度上影响对患者预后的判断。本研究将外周血 NLP、PCT、CPR/ALB 联合 CPIS 对肺部感染患者进行预后预测,结果显示四者联合的曲线下面积为 0.954,提示临床上可结合外周血指标与 CPIS 评分判断患者预后,并及时调整治疗方式,保障临床疗效。

综上所述,外周血 NLR、PCT、CRP/ALB 与神经内科住院患者感染严重程度有关,并可作为临床预测肺部感染预后效果的辅助性参考指标。

## 参考文献

- [1] 罗曦,唐姗姗.基于循证的集束化护理在预防脑卒中患者肺部感染中的应用[J].川北医学院学报,2023,38(6):859-862.
- [2] 刘真真,张潇,王丽娟,等. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路表达与脑梗死患者并发肺部感染的关联及其危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(7): 978-982.
- [3] 陈燕,赵宗波,郁晓丹,等. 缺血性脑卒中患者肺部感染病原菌及其血清 HIF-1 $\alpha$ 、HMGB1 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(19): 2923-2927.
- [4] 汪利宗,张春雷,周韦玲. NLR、PLR、MLR 对老年肺部感染的辅助诊断价值研究[J]. 皖南医学院学报, 2024, 43(3): 242-245.
- [5] 周先岭,江伟,张季,等. 脑梗死后肺部感染全身免疫炎症指数和外周血 NLR 与 RDW 及 PLR 水平及其预后评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(8): 1173-1177.
- [6] 《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》发布[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(10): 9.
- [7] 邓霁红,颜可,蒋汉刚. 血小板计数、降钙素原联合简化临床肺部感染评分预测卒中后肺部感染患者预后的价值[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(2): 147-150.
- [8] 黄建平,姜琴琴,胡嘉琪. 急性脑卒中合并肺部感染患者血清 TNFSF14、Periostin、sFLT-1 的表达及其与预后的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2025, 20(3): 375-378, 392.
- [9] 赵磊,薛剑,王瑜玲,等. 脑梗死合并肺部感染病人 Th1/Th2、CRP/ALB 比值和 NLR 变化及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(8): 1388-1391.
- [10] 朱敏,梁冲,雷文婧,等. 血清 NGAL、GLI 及 NLR 对脑卒中并发肺部感染患者预后的预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(20): 3884-3888, 3893.
- [11] 江慧娟,徐培杰,谢中秀. 脑梗死后遗症患者 NLR、RDW 和 PLR 变化监测在并发肺部感染防治中的应用分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(2): 385-388.
- [12] 田甜,吕宏祥,杨帆,等. 血清 PCT、IL-6、HBP 和 CRP 水平对脑梗死合并肺部感染的预测价值[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(5): 343-347.
- [13] 金妍,石志华,张可. PCT、CRP 和 NT-ProBNP 在心功能不全并肺部感染中的变化及预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 1040-1043.
- [14] Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 386.
- [15] Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, et al. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(8): 1086-1093.
- (上接第 1931 页)
- (5): 763-765.
- [4] 王添伟,徐燕华. 不同剂量瑞马唑仑复合全身麻醉对老年髋部骨折手术患者术后谵妄的影响分析[J]. 北方药学, 2023, 20(2): 104-106.
- [5] Song M, Zhang S, Yu W, et al. Gomisin N rescues cognitive impairment of Alzheimer's disease by targeting GSK3beta and activating Nrf2 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155811.
- [6] Xie G, Xu Z, Li F, et al. Aerobic Exercise Ameliorates Cognitive Disorder and Declined Oxidative Stress via Modulating the Nrf2 Signaling Pathway in D-galactose Induced Aging Mouse Model[J]. Neurochem Res, 2024, 49(9): 2408-2422.
- [7] 中国研究型医院学会关节外科学专业委员会膝关节部分置换研究学组. 膝关节单髁置换手术围手术期管理专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(4): 265-271.
- [8] 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 综合医院谵妄诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(10): 1226-1233.
- [9] 刘立军,甘经岳,卢立军. 全膝关节置换术对晚期 KOA 患者 IL-1 $\beta$ 、SOD 及 TGF- $\beta$ 1 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(1): 120-123.
- [10] Hannon CP, Fillingham YA, Gililland JM, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Ketamine in Total Joint Arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2023, 38(4): 763-768.
- [11] Lin D, Yu L, Chen J, et al. Fluoxetine for reducing postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after total knee replacement: study protocol for a single-centre, double-blind, randomised, parallel-group, superiority, placebo-controlled trial[J]. BMJ Open, 2022, 12(6): e057000.
- [12] 赵建华,王玲,李梅,等. 瑞马唑仑对老年髋关节置换术后患者苏醒质量、炎症应激及术后谵妄的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(3): 335-339.
- [13] 吴鼎,周敏. 甲苯磺酸瑞马唑仑与盐酸右美托咪定静脉麻醉对椎间孔镜下髓核摘除术患者围术期应激反应的影响[J]. 颈腰痛杂志, 2024, 45(5): 925-928.
- [14] Li R, Zhang Y, Zhu Q, et al. The role of anesthesia in peri-operative neurocognitive disorders: Molecular mechanisms and preventive strategies[J]. Fundam Res, 2023, 4(4): 797-805.
- [15] 李先蕊,吴浩,徐幻滢. 不同剂量甲苯磺酸瑞马唑仑对老年腹腔镜术后血流动力学参数及免疫功能的影响[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(5): 560-565.
- [16] Kong X, Lyu W, Lin X, et al. Itaconate alleviates anesthesia/surgery-induced cognitive impairment by activating a Nrf2-dependent anti-neuroinflammation and neurogenesis via gut-brain axis[J]. J Neuroinflamm, 2024, 21(1): 104.

## 急性脑梗死伴认知功能障碍患者血清 IL-8、MMP-9、ACA 表达意义及影响因素分析

魏晓梅<sup>1</sup> 张美玲<sup>2\*</sup> 邹玉环<sup>3</sup> 郭洪升<sup>4</sup>

**【摘要】目的** 探究急性脑梗死(ACI)伴认知功能障碍患者血清白细胞介素-8(IL-8)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、抗心磷脂抗体(ACA)表达意义及认知功能障碍的影响因素。**方法** 选取2022年6月至2024年4月青岛市胶州中心医院154例ACI患者,根据蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分不同分组,其中伴认知功能障碍(MOCA评分<26分)患者49例作为研究组,无认知功能障碍(MOCA评分≥26分)患者105例作为对照组。比较两组血清IL-8、MMP-9、ACA水平、MOCA、简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分,分析血清IL-8、MMP-9、ACA水平诊断ACI伴认知功能障碍价值及与MOCA、MMSE评分的相关性,分析ACI伴认知功能障碍影响因素。**结果** 研究组血清IL-8、MMP-9、ACA水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清IL-8、MMP-9、ACA联合诊断ACI伴认知功能障碍的曲线下面积(AUC)为0.882,大于单一诊断( $P<0.05$ );研究组MOCA、MMSE评分低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ACI伴认知功能障碍患者血清IL-8、MMP-9、ACA水平与MOCA、MMSE评分间存在负相关关系( $P<0.05$ );经Logistic回归分析发现,年龄≥68岁、糖尿病、NIHSS评分>7分均为ACI伴认知功能障碍发生危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 血清IL-8、MMP-9、ACA为ACI伴认知功能障碍发生危险因素,且能辅助临床诊断ACI伴认知功能障碍。

**【关键词】** 急性脑梗死; 认知功能障碍; 白细胞介素-8; 基质金属蛋白酶-9; 抗心磷脂抗体

### Analysis of the significance and influencing factors of serum IL-8, MMP-9 and ACA expression in patients with acute cerebral infarction and cognitive dysfunction

WEI Xiaomei<sup>1</sup>, ZHANG Meiling<sup>2\*</sup>, ZOU Yuhuan<sup>3</sup>, GUO Hongsheng<sup>4</sup>

(1. Department of Supply Room; 2. Department of Pediatrics; 3. Department of Rehabilitation Medicine, Jiaozhou Central Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266300; 4. Internal Medicine Department of Beiguan Health Center, Jiaobei Street, Jiaozhou City, Qingdao, Shandong, China, 266300)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the expression significance of serum interleukin-8 (IL-8), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and anticardiolipin antibody (ACA) in patients with acute cerebral infarction (ACI) and cognitive dysfunction and the influencing factors of cognitive dysfunction. **Methods** A total of 154 patients with ACI at Qingdao Jiaozhou Central Hospital were selected from June 2022 to April 2024. They were grouped according to their Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) scores. The study group consisted of 49 patients with cognitive dysfunction (MOCA score <26 scores), while the control group included 105 patients without cognitive dysfunction (MOCA score ≥26 scores). The levels of serum IL-8, MMP-9, ACA, MOCA, and the score of the Mini-Mental State Examination (MMSE) were compared between the two groups. The diagnostic value of serum IL-8, MMP-9, and ACA levels for ACI with cognitive dysfunction was analyzed, along with their correlation with MOCA and MMSE scores. The influencing factors of ACI with cognitive dysfunction were examined. **Results** The levels of serum IL-8, MMP-9, and ACA in the study group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The combined area under the curve (AUC) for serum IL-8, MMP-9, and ACA in the diagnosing of ACI with cognitive dys-

基金项目:青岛市医药卫生科研计划项目(2021-WJZD32162)

作者单位:1. 山东省青岛市胶州中心医院供应室, 山东, 青岛 266300

2. 山东省青岛市胶州中心医院儿科, 山东, 青岛 266300

3. 山东省青岛市胶州中心医院康复医学科, 山东, 青岛 266300

4. 山东省青岛市胶州市胶北街道北关卫生院内科, 山东, 青岛 266300

\*通信作者:张美玲, E-mail:75678652@qq.com

function was 0.882, which was higher than that of single diagnoses ( $P<0.05$ ). The scores of MOCA and MMSE in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was a negative correlation between serum IL-8, MMP-9, and ACA levels and MOCA and MMSE scores in ACI patients with cognitive dysfunction ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis indicated that age  $\geq 68$  years, diabetes, and NIHSS score  $>7$  were all risk factors for ACI with cognitive dysfunction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum IL-8, MMP-9, and ACA are risk factors for the development of cognitive dysfunction in ACI and can assist in the clinical diagnosis of ACI with cognitive dysfunction.

**[KEY WORDS]** ACI; Cognitive dysfunction; IL-8; MMP-9; ACA

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)发病率约占全部脑卒中的60%~80%,近年其病死率得到一定控制,但致残率仍较高<sup>[1-2]</sup>。认知功能障碍是ACI主要并发症,亦是导致患者日常生活能力及生活质量降低的重要因素<sup>[3]</sup>。相关资料表明,生物标记物在评估患病风险、疾病诊断与治疗方法中起着重要的作用<sup>[4]</sup>。ACI患者血清白细胞介素-8(IL-8)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、抗心磷脂抗体(Anticardiolipin antibody, ACA)水平明显高于正常范围,且与认知功能障碍也有着密不可分的关系<sup>[5-6]</sup>。但相关文献较少。本研究通过探究ACI伴认知功能障碍患者血清IL-8、MMP-9、ACA表达意义及影响因素,旨在为该病早期预防、诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年6月至2024年4月青岛市胶州中心医院154例ACI患者,其中女62例,男92例;年龄平均(65.39 $\pm$ 4.19)岁;美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[7]</sup>评分3~24分,平均(10.28 $\pm$ 3.62)分;吸烟85例,前循环脑梗死108例,后循环脑梗死46例;合并症:高血压101例,糖尿病84例,脂代谢异常46例。入组后采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)<sup>[8]</sup>评估患者认知功能,总分30分, $<26$ 分则判定为认知功能障碍。其中伴认知功能障碍患者49例作为研究组,无认知功能障碍患者105例作为对照组。本研究经本院伦理委员会审批通过。

纳入标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[9]</sup>中ACI诊断标准;②病程 $\leq 7$  d;③ACI发病前无认知功能障碍;④既往无颅脑创伤病史;⑤无凝血功能障碍、白血病等血液系统疾病;⑥患者知晓本研究,已签署同意书。排除标准:①恶性肿瘤患者;②合并严重心血管疾病、肝肾功能障碍者;③脑出血患者;④合并脑占位性病变、动脉炎者;⑤脓毒症、急性慢性肝炎、系统性红斑狼疮等患者;⑥脑卒中史、多发性脑梗死等可能影响本研究指标水平疾病。

### 1.2 方法

血清指标检测方法:患者入院治疗前采集外周静脉血5 mL,离心取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清IL-8、MMP-9、ACA水平,试剂盒均购自上海酶联实业有限公司。认知功能评估方法:采用MOCA及简易智能精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)<sup>[10]</sup>评分评估,总

分均为30分,分值越高认知功能越好。

### 1.3 统计学方法

数据处理采用SPSS 22.0软件,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,通过Logistic进行多因素回归分析,采用Pearson进行相关性分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清IL-8、MMP-9、ACA水平比较

研究组血清IL-8、MMP-9、ACA水平较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组血清IL-8、MMP-9、ACA水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-8(pg/mL)	MMP-9( $\mu$ g/L)	ACA(mg/L)
研究组	49	8.70 $\pm$ 1.04	456.28 $\pm$ 65.37	0.92 $\pm$ 0.20
对照组	105	6.09 $\pm$ 0.85	340.82 $\pm$ 58.14	0.60 $\pm$ 0.12
<i>t</i> 值		16.500	11.028	12.335
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 血清IL-8、MMP-9、ACA对ACI伴认知功能障碍的诊断价值

绘制血清IL-8、MMP-9、ACA诊断ACI伴认知功能障碍的ROC曲线,显示血清IL-8、MMP-9、ACA单独诊断的曲线下面积(AUC)分别为0.812、0.788、0.767,各指标联合诊断的AUC为0.882,大于各指标单独诊断的AUC( $Z=0.186$ 、 $0.205$ 、 $0.211$ ,  $P<0.05$ )。见表2、图1。

表2 ACI伴认知功能障碍单因素分析 [ $n(\%)$ ]

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	<i>P</i> 值
IL-8	0.812	0.741~0.870	8.37 pg/mL	51.02	95.24	$<0.001$
MMP-9	0.788	0.715~0.850	420.67 $\mu$ g/L	67.35%	81.90%	$<0.001$
ACA	0.767	0.692~0.831	0.65 mg/L	89.80%	46.67%	$<0.001$
联合预测	0.882	0.820~0.928		79.59%	87.62%	$<0.001$

### 2.3 血清IL-8、MMP-9、ACA水平与MOCA、MMSE评分的相关性

ACI伴认知功能障碍患者血清IL-8、MMP-9、ACA水平与MOCA( $r=-0.824$ 、 $-0.757$ 、 $-0.873$ )、MMSE( $r=-0.854$ 、 $-0.649$ 、 $-0.726$ )评分均呈负相关( $P<0.05$ )。

### 2.3 ACI伴认知功能障碍影响因素分析

单因素分析可知,两组在年龄、糖尿病、NIHSS评分方面



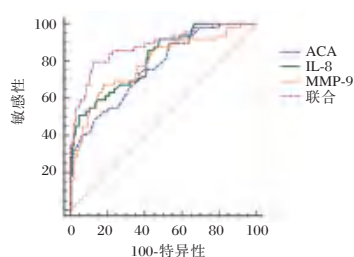


图1 血清指标单一、联合诊断的ROC

相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析可知,以 ACI 伴认知功能障碍作为因变量,将年龄、糖尿病、NIHSS 评分作自变量进行多因素 Logistic 回归分析,年龄 $\geq 68$ 岁、糖尿病、NIHSS 评分 $>7$ 分均为 ACI 伴认知功能障碍发生危险因素( $P<0.05$ )。见表 3、4。

表3 ACI 伴认知功能障碍单因素分析 [ $n(\%)$ ]

资料	研究组( $n=49$ )	对照组( $n=105$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄				
<68 岁	20(40.82)	65(61.90)	6.008	0.014
$\geq 68$ 岁	29(59.18)	40(38.10)		
性别				
男	26(53.06)	66(62.86)	1.333	0.248
女	23(46.94)	39(37.14)		
吸烟				
是	28(57.14)	57(54.29)	0.110	0.740
否	21(42.86)	48(45.71)		
高血压				
是	32(65.31)	69(65.71)	0.003	0.960
否	17(34.69)	36(34.29)		
糖尿病				
是	33(67.35)	52(49.52)	4.292	0.038
否	16(32.65)	53(50.48)		
脂代谢异常				
是	16(32.65)	30(28.57)	0.266	0.606
否	33(67.35)	75(71.43)		
脑梗死部位				
前循环梗死	31(63.27)	77(73.33)	1.617	0.204
后循环梗死	18(36.73)	28(26.67)		
NIHSS 评分				
$\leq 7$ 分	20(40.82)	64(60.95)	5.464	0.019
$>7$ 分	29(59.18)	41(39.05)		

表4 ACI 伴认知功能障碍多因素分析

因素	$\beta$ 值	$S.E.$ 值	Wald $\chi^2$ 值	$OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值
年龄 $\geq 68$ 岁	1.518	0.348	19.024	4.563	2.306~9.026	$<0.001$
糖尿病	1.304	0.429	9.239	3.684	1.589~8.540	0.005
NIHSS 评分 $>7$ 分	1.554	0.349	19.821	4.730	2.386~9.375	$<0.001$

### 3 讨论

ACI 由脑部血液供应障碍引起的缺血、缺氧所导致,患者存在局限性脑组织缺血性坏死或软化,从而导致神经功能缺损,易引发认知功能障碍<sup>[11-12]</sup>。明确 ACI 后认知功能障碍可能的危险因素,对认知功能障碍的早期预测和干预具有重要意义。

相关研究指出,炎症反应贯穿 ACI 发生、进展整个过程,是加重患者神经功能缺损的重要因素之一<sup>[13]</sup>。IL-8 是典型炎性细胞因子,本研究发现 ACI 伴认知功能障碍患者的血清 IL-8 水平明显高于无认知功能障碍患者,且与患者 MOCA、MMSE 评分间存在负相关关系,提示 IL-8 水平升高可能参与 ACI 伴认知功能障碍的发生发展。此外,IL-8 能中性粒细胞黏附分子表达及血管通透性进行调节,刺激中性粒细胞形成呼吸爆发,致使氧自由基、溶酶体酶大量释放,从而促进炎症反应扩展。因此,血清 IL-8 水平升高可加重 ACI 患者脑部炎症状态,增加脑组织损伤,促进认知功能障碍发生。近年来研究发现,MMP-9 也是炎症反应的重要生物学标志物,与脑梗死神经细胞损伤密切相关<sup>[14]</sup>。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,主要表达于神经细胞、胶质细胞、血管内皮细胞内,作为一种炎症反应的下游产物,其表达增加与炎症反应的发生存在正相关关系<sup>[15]</sup>。ACI 发生时,小胶质细胞、星形胶质细胞大量合成、分泌 MMP-9,巨噬细胞、血管内皮细胞等合成 MMP-9 量也会增加,MMP-9 被激活后可透过血脑屏障对脑组织细胞造成损伤,加重神经功能缺损程度,增加认知功能障碍发生风险。因此本研究结果中 ACI 伴认知功能障碍患者血清 MMP-9 水平与 MOCA、MMSE 评分间存在负相关关系。有文献指出,血液高凝状态是缺血性脑梗死的独立危险因素,而 ACA 是目前为止唯一发现的可直接诱发血液高凝状态的自身抗体<sup>[16]</sup>。本研究发现,ACI 伴认知功能障碍患者的血清 ACA 水平同样处于高表达状态,且与患者认知功能障碍密切相关,可能发挥促进认知功能障碍发生的作用。ACA 属于抗磷脂抗体的重要成分,可与神经细胞的磷脂发生交叉反应,从而引起神经系统损伤,同时能促进血栓形成,致使脑组织中微梗死灶形成,少数则因大动脉栓塞而出现脑组织大片梗死。因此 ACA 表达水平增加可促进认知功能障碍发生。

本研究发现年龄 $\geq 68$ 岁、糖尿病、既往脑卒中史、多发性脑梗死、左侧脑梗死、NIHSS 评分 $>7$ 分均为 ACI 伴认知功能障碍发生的独立危险因素。Ye XG 等<sup>[17]</sup>研究发现,高龄、糖尿病均可加重患者认知功能减退,是脑梗死后认知功能障碍的影响因素。与本研究结果相互验证。而多发性脑梗死、NIHSS 评分 $>7$ 分的 ACI 患者,病情较严重,神经细胞损伤增加,从而导致认知功能障碍发生风险升高。因此,对于存在上述危险因素的 ACI 患者,应加强相关治疗、干预措施,以降低认知功能障碍发生风险,对改善患者预后具有重要意义。针对存在上述危险因素的 ACI 患者,应积极开展病因预防,可通过加强早期健康教育,提高患者对认知功能障碍健康认知,同时指导患者合理饮食、适量运动、保持良好生活习惯,以降低认知功能障碍发生风险。同时应加强基础疾病的治疗,积极控制血压、血糖等,以降低基础疾病对认知功能的影响。

影响 ACI 患者认知功能障碍发生的危险因素较多,临床应综合考虑患者个体特征,积极开展预防性措施,通过早期检测血清 IL-8、MMP-9、ACA 表达情况,将有助于临床医生对 ACI 伴认知功能障碍进行诊断和病情评估,具有重要指导作用。

(下转第 1942 页)

## ·论 著·

# 血清免疫球蛋白 G4、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶联合对自身免疫性胰腺炎的鉴别诊断价值分析

刘华<sup>1\*</sup> 李金梅<sup>2</sup> 李雨珊<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清免疫球蛋白 G4(IgG4)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)联合对自身免疫性胰腺炎(AIP)的鉴别诊断价值分析。**方法** 选取2023年6月至2024年12月我院收治并确诊的AIP患者62例(AIP组)与胰腺癌患者62例(胰腺癌组),以及同期来院体检的健康者62例(健康组)。**结果** 较胰腺癌组而言,AIP组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更低,较健康组而言,AIP组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更高( $P<0.05$ )。较Ⅲ期患者而言,胰腺癌Ⅱ期患者IgG4、 $\gamma$ -GT水平更低,较Ⅰ期患者而言,Ⅱ期组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更高( $P<0.05$ )。多因素logistic回归分析显示IgG4、 $\gamma$ -GT水平是AIP发病影响因素( $P<0.05$ )。血清IgG4、 $\gamma$ -GT水平在AIP中呈正相关( $P<0.05$ );血清IgG4、 $\gamma$ -GT单独诊断及联合诊断AIP的曲线下面积(AUC)分别为0.908、0.820、0.926,敏感度、特异度分别为80.6%/90.3%、95.2%/58.1%、85.5%/88.7%。**结论** 血清IgG4、 $\gamma$ -GT的检测对于AIP的诊断鉴别临床参考价值,且将IgG4、 $\gamma$ -GT联合应用有助于提高AIP的诊断效能。

**[关键词]**  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶;自身免疫性胰腺炎;免疫球蛋白G4;诊断价值

## Analysis of the value of combined serum immunoglobulin G4 and $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in the differential diagnosis of autoimmune pancreatitis

LIU Hua<sup>1\*</sup>, LI Jinmei<sup>2</sup>, LI Yushan<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Gaoping District People's Hospital of Nanchong, Nanchong, Sichuan, 637100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University Nanchong Hospital(Nanchong Central Hospital), Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the value of combined serum immunoglobulin G4 (IgG4) and  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT) in the differential diagnosis of autoimmune pancreatitis (AIP). **Methods** A total of 62 patients with AIP (AIP group) and 62 patients with pancreatic cancer (pancreatic cancer group) admitted and diagnosed in our hospital from June 2023 to December 2024 were selected, as well as 62 healthy patients (healthy group) who came to our hospital for physical examination during the same period. **Results** Compared with the pancreatic cancer group, the levels of IgG4 and  $\gamma$ -GT in the AIP group were lower, while compared with the healthy group, the levels of IgG4 and  $\gamma$ -GT in the AIP group were higher. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with patients in phase III, patients in phase II of pancreatic cancer have lower levels of IgG4 and  $\gamma$ -GT, and patients in phase II have higher levels of IgG4 and  $\gamma$ -GT than patients in phase I ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed IgG4 and  $\gamma$ -GT were influencing factors for the onset of AIP. ( $P<0.05$ ). The levels of serum IgG4 and  $\gamma$ -GT were positively correlated in AIP ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) for the diagnosis of AIP using serum IgG4 and  $\gamma$ -GT alone and in combination were 0.908, 0.820, and 0.926, respectively. The sensitivity and specificity were 80.6%/90.3%, 95.2%/58.1%, and 85.5%/88.7%, respectively. **Conclusion** The detection of serum IgG4 and  $\gamma$ -GT has clinical reference value for the diagnosis and differentiation of AIP, and the combined application of IgG4 and  $\gamma$ -GT can help improve the diagnostic efficiency of AIP.

**[KEY WORDS]**  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; autoimmune pancreatitis; immunoglobulin G4; Diagnostic value

基金项目:南充市校合作科研专项项目(18SXHZ0513)

作者单位:1. 南充市高坪区人民医院 检验科,四川,南充 637100

2. 首都医科大学附属北京安贞医院南充医院(南充市中心医院) 检验科,四川,南充 637000

\*通信作者:刘华, E-mail: 15908371544@163.com

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是与自身免疫机制失调相关的特殊慢性胰腺炎,发病机理尚不完全清楚,但已证实与机体免疫功能异常导致针对胰腺组织的自身免疫应答有关<sup>[1]</sup>。AIP患者常表现为轻中度腹痛、低热和体重减轻等症状,且易误诊为胰腺癌<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找准确、敏感的诊断方法对AIP的早期诊断、疗效监测及预后判断意义重大。免疫球蛋白G4(immunoglobulin G4, IgG4)为AIP的重要生物标志物,在AIP的诊断中发挥了关键作用。研究显示,AIP患者血清IgG4水平明显升高,炎症组织中存在大量IgG4+浆细胞浸润<sup>[4]</sup>。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GT)广泛分布于人体组织,在肾、肝、胰腺等实质性脏器中含量较高<sup>[5]</sup>。在AIP患者中,由于胰腺组织的慢性炎症和纤维化,可能导致 $\gamma$ -GT水平发生变化。虽然 $\gamma$ -GT作为肝癌、胆道梗阻等疾病的诊断指标已得到广泛应用,但在AIP中的诊断价值尚需进一步探讨。本研究旨在联合检测血清IgG4和 $\gamma$ -GT水平,分析其在AIP诊断中的敏感性和特异性,为提高诊断准确率提供新思路。现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年6月至2024年12月我院收治并确诊的AIP患者62例[男35例,女27例;平均(52.84±3.11)岁]与胰腺癌患者62例[男38例,女24例;平均(52.15±3.49)岁],并分别作为AIP组和胰腺癌组,以及选取同期来院体检的健康者62例为健康组[男36例,女26例;平均(52.69±3.66)岁]。所有入组者均已签署知情同意书。三组受试者基线资料无显著差异,研究数据具有对比意义( $P>0.05$ )。本研究已报至医院伦理委员会且于获批后实施。

纳入标准:①AIP确诊依据符合《中国自身免疫性胰腺炎诊治指南(上海,2023)》<sup>[6]</sup>中的相关标准;②胰腺癌确诊依据符合《中国抗癌协会胰腺癌整合诊治指南(精简版)》<sup>[7]</sup>中的相关标准;③对本研究能够积极配合完成;④临床资料充分完善。排除标准:①有其他恶性疾病者;②有多种胰腺疾病重叠者;③有其他自身免疫性疾病者;④既往有胰腺手术史者;⑤既往使用过激素。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

清晨空腹时,抽取三组受试者3毫升全血入促凝真空管,静置30分钟后,以3 000转/分钟(离心半径15厘米)离心15分钟分离血清,随后存于-20℃冰箱中待测。

#### 1.2.2 血清IgG4、 $\gamma$ -GT的测定

以免疫散射比浊法测定血清IgG4值,使用仪器为全自动特定蛋白分析仪(西门子BN ProSpec,德国);以GPNA底物法测定血清 $\gamma$ -GT值,使用仪器为全自动生化分析仪(Beckman,美国)。

### 1.3 统计学方法

数据以统计学软件SPSS 22.0处理。计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验;计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )描述,且运用单因素方差

分析进行多组数据的比较,并进行方差齐性检验。若检验结果显示方差齐性成立,则选择LSD方法进行各组间的两两对比;反之,若方差不齐,则采用Dunnett's方法进行两两比较。Logistic回归分析相关影响因素,以Pearson分析IgG4、 $\gamma$ -GT在AIP中的相关性。建立ROC曲线探究IgG4、 $\gamma$ -GT单项及联合检测AIP的诊断鉴别价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 健康组、AIP组、胰腺癌组IgG4、 $\gamma$ -GT水平差异比较

较胰腺癌组而言,AIP组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更低,较健康组而言,AIP组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 健康组、AIP组、胰腺癌组IgG4、 $\gamma$ -GT水平差异比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	IgG4(g/L)	$\gamma$ -GT(U/L)
AIP组	62	4.55±0.89 <sup>ab</sup>	154.93±25.26 <sup>ab</sup>
胰腺癌组	62	7.61±2.26 <sup>b</sup>	218.89±54.52 <sup>b</sup>
健康组	62	0.74±0.28	35.19±5.39
<i>F</i> 值		368.705	444.403
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与胰腺癌组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与健康组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 胰腺癌临床分期IgG4、 $\gamma$ -GT水平差异比较

胰腺癌患者IgG4、 $\gamma$ -GT水平比较,较Ⅲ期患者而言,Ⅱ期患者IgG4、 $\gamma$ -GT水平更低,较Ⅰ期患者而言,Ⅱ期组IgG4、 $\gamma$ -GT水平更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 胰腺癌临床分期IgG4、 $\gamma$ -GT水平差异比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	IgG4(g/L)	$\gamma$ -GT(U/L)
Ⅰ期	21	6.22±1.98	197.59±56.46
Ⅱ期	27	7.43±2.04	223.37±47.17
Ⅲ期	14	10.04±0.33	242.20±56.86
<i>F</i> 值		19.576	3.186
<i>P</i> 值		<0.001	0.049

### 2.2 AIP发病影响因素分析

选AIP患者与胰腺癌患者进行影响因素分析,以组别为因变量(AIP=1,胰腺癌=0),选性别(男=1,女=0)、年龄、IgG4、 $\gamma$ -GT为自变量,采用多因素logistic回归分析,结果发现,IgG4、 $\gamma$ -GT水平是AIP发病影响因素,IgG4、 $\gamma$ -GT水平降低,相对胰腺癌,患者出现AIP风险增加( $P<0.05$ )。见表3。

表3 AIP发病影响因素分析

项目	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	Exp( <i>B</i> )	95% C.I. 用于 EXP( <i>B</i> )	
						下限	上限
性别(1)	0.148	0.767	0.037	0.847	1.160	0.258	5.213
年龄	0.065	0.056	1.356	0.244	1.067	0.957	1.190
IgG4	-2.396	0.774	9.586	0.002	0.091	0.020	0.415
$\gamma$ -GT	-0.041	0.015	7.199	0.007	0.960	0.932	0.989
常量	-11.889	5.978	3.955	0.047	0.000		



### 2.3 血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 在 AIP 中的相关性分析

Pearson 相关分析显示,血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 水平在 AIP 中呈正相关( $r=0.640, P<0.001$ )。

### 2.4 血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 诊断 AIP 的价值分析

对 AIP 患者与胰腺癌患者进行鉴别诊断,血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 单独诊断 AIP 的 AUC 为 0.908、0.820。最佳临界值分别为 5.24g/L、186.74U/L,该点预测 IgG4、 $\gamma$ -GT 敏感度、特异度分别为 80.6%/90.3%、95.2%/58.1%。

将 IgG4、 $\gamma$ -GT 作为自变量,AIP 作为因变量纳入 Logistic 回归模型,通过回归系数(见表 3)得出联合数值,计算公式为:联合数值= $\text{IgG4} + (0.024/1.152) * \gamma\text{-GT}$ ,统计分析得出联合数据,并进行 ROC 分析,结果显示联合检测诊断 AIP 的 AUC 为 0.926,敏感度与特异性分别为 85.5%、88.7%。见表 4~5、图 1。

表 4 血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误差	Wald	自由度	显著性	Exp (B)	95% CI
IgG4	1.152	0.368	9.787	1	0.002	3.164	1.537~6.51
$\gamma$ -GT	0.024	0.008	8.335	1	0.004	1.024	1.008~1.041
常量	-10.725	2.031	27.871	1	<0.001	0	

表 5 血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 诊断 AIP 的价值分析

变量	AUC	标准错误	95% CI	Cut-off 值	约登指数	灵敏度	特异度	P 值
IgG4	0.908	0.025	0.859~0.957	5.24	0.709	80.6	90.3	<0.001
$\gamma$ -GT	0.820	0.037	0.747~0.894	186.74	0.533	95.2	58.1	<0.001
联合	0.926	0.023	0.880~0.971		0.742	85.5	88.7	<0.001

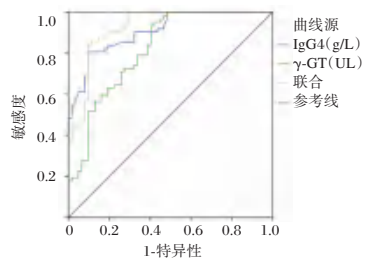


图 1 血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 单项及联合诊断 AIP 的 ROC 曲线图

## 3 讨论

AIP 是一种与胰腺癌在临床表现和影像学特征上存在显著相似性的良性胰腺疾病<sup>[8]</sup>。鉴于其相对较低的发病率以及临床对其认知的局限性,AIP 常常被错误地诊断为胰腺癌,进而导致患者接受了不必要的手术治疗<sup>[9]</sup>。为避免误诊带来的不必要风险,提高对 AIP 的诊断准确性意义重大。

血清 IgG4 属于 IgG 的一个亚型,约占总 IgG 的 3%~6%,在人体的免疫系统中扮演了重要角色<sup>[10]</sup>。IgG4 具有独特的功能,能通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性反应较少参与免疫防御,还能通过阻断其他抗体与抗原的结合调节免疫反应,并且在某些慢性炎症状态下,可以减少组织损伤<sup>[11]</sup>。AIP 是 IgG4 相关系统性疾病中的一种,其特点是血清 IgG4 水平升高,以及受累组织中存在大量 IgG4 阳性浆细胞浸

润<sup>[12]</sup>。研究显示,AIP 患者血清 IgG4 水平明显升高,通常超过正常上限的 2 倍<sup>[13]</sup>。这一区别有助于将 AIP 与其他类型的胰腺炎,尤其是胰腺癌进行鉴别。此外,组织病理学检查发现大量 IgG4+浆细胞浸润,进一步支持了 IgG4 在 AIP 发病中的作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,AIP 组血清 IgG4 水平均高于健康组,但低于胰腺癌组。logistic 回归分析发现,IgG4 水平是 AIP 发病影响因素,IgG4 水平降低,相对胰腺癌,患者出现 AIP 风险增加。在 AIP 和胰腺癌的 ROC 曲线分析中,IgG4 诊断 AIP 的 AUC 为 0.908,敏感度、特异度为 80.6%、90.3%,表明 IgG4 作为诊断 AIP 的标记物具有较好的准确性和区分度。与乔敏等<sup>[15]</sup>研究结论基本相符。

血清  $\gamma$ -GT 是  $\gamma$ -谷氨酰循环中由细胞分泌的关键酶,催化谷氨酰基转移到氨基酸上,形成谷氨酰氨基酸。在 AIP 的发病过程中,胰腺组织受到免疫系统的攻击,导致胰腺损伤和炎症反应,从而引起血清中  $\gamma$ -GT 水平的升高。2013 年,张新刚等<sup>[16]</sup>认为 AIP 可以影响肝胆系统,导致部分 AIP 患者的血清中肝胆相关酶类和胆红素水平上升,特别是  $\gamma$ -GT 的显著增高。2015 年,Zhang 等<sup>[17]</sup>研究表明纳入的 16 名患者中,12 名患者血清  $\gamma$ -GT 水平升高。本研究结果显示,AIP 组血清  $\gamma$ -GT 水平均高于健康组,但低于胰腺癌组。logistic 回归分析结果发现, $\gamma$ -GT 水平是 AIP 发病影响因素, $\gamma$ -GT 水平降低,相对胰腺癌,患者出现 AIP 风险增加。在 AIP 和胰腺癌的 ROC 曲线分析中, $\gamma$ -GT 诊断 AIP 的 AUC 为 0.820,敏感度、特异度为 95.2%、58.1%,表明  $\gamma$ -GT 作为诊断 AIP 的标记物具有较好的敏感度。本研究中  $\gamma$ -GT 诊断 AIP 的敏感度较高,而特异度较低,分析其原因可能为, $\gamma$ -GT 在胰腺组织中也有分布,并且与胰腺的炎症和损伤密切相关。因此,当 AIP 发生时,血清  $\gamma$ -GT 水平往往会有所升高,但血清  $\gamma$ -GT 活力增高主要见于各种类型的肝胆疾病,特别是肝内或肝外胆道阻塞患者。

本研究还发现,血清 IgG4、 $\gamma$ -GT 水平在 AIP 中呈正相关,表明两者可能共同参与了 AIP 的发病过程。AIP 患者中的炎症反应可能导致胰腺组织的损伤和修复过程。在这个过程中,IgG4+浆细胞的浸润和  $\gamma$ -GT 的释放可能同时发生,从而导致两者在血清中的水平呈现正相关。且随着 AIP 的进展,胰腺组织的损伤可能逐渐加重,导致更多的 IgG4+浆细胞浸润和  $\gamma$ -GT 释放。同时,IgG4 水平的升高也可能进一步加剧胰腺组织的炎症反应和损伤,从而形成恶性循环。故导致 IgG4 和  $\gamma$ -GT 在血清中的水平持续升高,并呈现正相关关系。本研究中,联合检测诊断 AIP 的 AUC 为 0.926,敏感度与特异性分别为 85.5%、88.7%,表明血清 IgG4 和  $\gamma$ -GT 的联合检测对于 AIP 的诊断具有较高的临床应用价值,能够有效区分 AIP 患者与健康或其他疾病人群。

综上所述,血清 IgG4 和  $\gamma$ -GT 在诊断鉴别 AIP 与胰腺癌均有参考价值,联合检测可提升鉴别效能。临床实践中,建议综合考量两指标,以提高诊断准确性。但本研究仍有不足:由于该疾病发病率低,所收集样本量有限,未来需扩大样本规模进行验证,以提高结论的普遍性。

## 参考文献

- [1] Nista EC, De Lucia SS, Manilla V, et al. Autoimmune pancreatitis: from pathogenesis to treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12667.
- [2] 杨士凤,孙广明,田凤宇,等. 外科干预在自身免疫性胰腺炎诊断及治疗中的意义[J]. *中华普通外科杂志*, 2020, 35(2): 112-115.
- [3] Goyal S, Sakhuja P. Autoimmune pancreatitis: current perspectives [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2021, 64 (Supplement):S149-S159.
- [4] 张丽华,陈玮吉,林宁,等. 超声造影与超声引导下组织学活检在 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎中的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2024, 40(7):821-824.
- [5] Brennan PN, Dillon JF, Tapper EB. Gamma-Glutamyl Transferase ( $\gamma$ -GT) - an old dog with new tricks [J]? *Liver Int*, 2022, 42(1):9-15.
- [6] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),免疫与炎症全国重点实验室,中国医师协会胰腺病学专业委员会,等. 中国自身免疫性胰腺炎诊治指南(上海,2023)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7):1312-1320.
- [7] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 中国抗癌协会胰腺癌整合诊治指南(精简版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(10):487-496.
- [8] 杜福川,刘辉,张昌飞,等. CT 和 MRI 在鉴别非弥漫性自身免疫性胰腺炎与胰腺导管腺癌的价值比较[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(4):416-419.
- [9] 牛英杰,陆嘉杰,严帅,等. 误诊为胆总管胰腺段癌的免疫球蛋白 G4 相关自身免疫性胰腺炎 1 例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(3):462-467.
- [10] 李晨,汤庆. 血清 IgG4 在 IgG4 相关性疾病中水平表达差异及实验诊断价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5): 171-174, 204.
- [11] 赵波涛. 血清免疫球蛋白 G 和亚型免疫球蛋白 G4 联合检测在儿童自身免疫性肾小球肾炎中的诊断价值[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(15):2789-2792.
- [12] Wang N, Zhu P, Xiang Y, et al. IgG4-related autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis: A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(17):e37922.
- [13] 高硕,张燕,郭利利,等. 血清 IgG4、CEA、CA19-9 和 NLR 联合检测在 IgG4 相关性自身免疫性胰腺炎与胰腺癌鉴别诊断中的临床价值[J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(7):523-525.
- [14] 张静,王亚静,张慧生. 不同病变范围自身免疫性胰腺炎治疗效果与 IgG4 关系探索[J]. *山西医药杂志*, 2020, 48(11): 1367-1369.
- [15] 乔敏,郭丽君,董丽娜,等. 血清 IgG4 及联合 CA19-9 对自身免疫性胰腺炎的诊断价值[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(1):59-62.
- [16] 张新刚,郭韵,张晓莉,等. 自身免疫性胰腺炎临床症状及血清学特征分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(3):228-230.
- [17] Zhang R, Shi XD, Zeng H, et al. Clinicopathological analysis of 12 patients with autoimmune pancreatitis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1):121-126.

(上接第 1938 页)

## 参考文献

- [1] Xuefeng Z, Xizhe S, Qiong C, et al. Dysregulation of Serum UCA1 and Its Clinical Significance in Patients with Acute Cerebral Infarction.[J]. *Ann Clin Laborat Sci*, 2023, 53(5):719-725.
- [2] 赵玉婷,崔杨慧,陈秋香,等. 海安市急性脑梗死患者继发认知功能障碍情况及影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2024, 50(8):732-735.
- [3] 李培远,王刚,石军峰. 急性脑梗死患者血浆 LncRNA CEBPA-AS1、miR-139-5p 表达及与认知功能障碍的相关性分析[J]. *天津医药*, 2025, 53(1):75-79.
- [4] 杨蕾,高可,付博文,等. 血液生物标志物联合 CHA2DS2-VASc 评分对非瓣膜性心房颤动患者发生急性脑梗死的预测价值[J]. *中国医刊*, 2020, 55(1):31-35.
- [5] Huihong M, Xiaoming X, Chao Z, et al. Relations between antinuclear, antineutrophil cytoplasmic, anticardiolipin antibodies and degree of neurological deficit, cerebrovascular stenosis in cerebral infarction patients.[J]. *Pak J Med sciences*, 2023, 39(3):677-681.
- [6] 张亦园,王颖. 低分子肝素对不同抗心磷脂抗体 IgM 表达水平复发性流产患者治疗效果的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2025, 40(4):676-680.
- [7] 郭宇闻,杨登法,杨铁军,等. 扩散张量成像联合美国国立卫生研究院卒中量表评价老年急性脑梗死患者预后价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(10):52-55.
- [8] Xiao X, Yuan MQ, Wang YF, et al. Differential item functioning analysis of Montreal Cognitive Assessment Scale on educational level[J]. *Chin J Psychiatr*, 2019, 52(3):206-211.
- [9] 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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [10] Shang YC, Xie HG, Xie Y. Application of combined AD8 and MMSE in detecting cognitive impairment in servicemen undergoing physical examination[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2018, 20(4):340-343.
- [11] 许娜,马青川,穆妮. 丁苯酞对不同 CYP2C19 基因型急性脑梗死患者神经与内皮功能及血液流变学的影响[J]. *实用检验医师杂志*, 2023, 15(4):385-388.
- [12] Shen GH. Study on the Correlation of Cognitive Dysfunction After Cerebral Infarction[J]. *Chin Contin Med Educ*, 2017, 9(35):27-29.
- [13] 秦义亮,武艳品,张红占,等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、视锥蛋白样蛋白 1、甲壳质酶蛋白 40 水平与 CO 中毒患者并发急性脑梗死相关[J]. *内科急危重症杂志*, 2025, 31(1):58-61.
- [14] Cao Y. Correlation analysis between the level of serum MMP-9 and cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction[J]. *Clin Res Pract*, 2017, 2(33):12-13.
- [15] 王晨莉,战杨,王乐. 补阳还五汤治疗急性脑梗死的疗效及改善患者神经功能和血清 MMP-9、VEGF、Ang-2 水平的研究[J]. *四川中医*, 2024, 42(12):164-166.
- [16] 杨帆,丁桂兵,刘梅,等. 血清 sCD40L、YKL-40、A $\beta$ 1-42 水平与急性脑梗死患者认知障碍的相关性[J]. *江苏医药*, 2022, 48(12):1217-1220.
- [17] Ye XG, Li J, Li T. The relationship study between plasma homocysteine and cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Bengbu Med Coll*, 2016, 41(11):1462-1464.

## · 论 著 ·

基线血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 miR-34a 与难治性支原体肺炎患儿预后的关联

张军 沈勤 唐斌\*

**【摘要】目的** 探究基线血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 miR-34a 与难治性支原体肺炎患儿预后的相关性。**方法** 选取宿迁市第一人民医院2022年2月至2025年3月收治的136例难治性支原体肺炎患儿为研究对象。患儿出院后进行1个月随访,根据预后情况分为预后不良组( $n=38$ )与预后良好组( $n=98$ ),比较两组的临床资料、血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  与 miR-34a 水平。以 logistic 回归分析筛选难治性支原体肺炎患儿预后不良的独立影响因素后,应用受试者工作特性曲线(ROC)分析基线血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 miR-34a 对难治性支原体肺炎患儿预后不良的预测效能。**结果** 预后不良患儿支气管充气征比例、胸腔积液比例、临床肺部感染评分(CPIS)、血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 miR-34a 均较对照组升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );logistic 分析显示,支气管充气征比例( $OR=1.446$ )、CPIS 评分( $OR=1.292$ )、血清 IL-1 $\beta$ ( $OR=1.178$ )、TNF- $\alpha$ ( $OR=1.406$ )及 miR-34a( $OR=1.680$ )水平升高均为难治性支原体肺炎患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线显示,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、miR-34a 三者联合预测难治性支原体肺炎患儿预后不良的曲线下面积为 0.916,优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 基线血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 miR-34a 与难治性支原体肺炎患儿的预后相关,可为临床诊疗提供参考。

**【关键词】** 白细胞介素-1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; miR-34a; 难治性支原体肺炎患儿; 预后

Association of baseline serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a with the prognosis in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*

ZHANG Jun, SHEN Qin, TANG Bin\*

(Pediatrics Department of Suqian First People's Hospital, Suqian, Jiangsu, China, 223800)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the correlation between baseline serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and miR-34a levels and prognosis in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. **Methods** A total of 136 children with refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* were admitted to Suqian First People's Hospital from February 2022 to March 2025 and enrolled in the study. After discharge, patients were followed for 1 month and divided into a poor prognosis group ( $n=38$ ) and a good prognosis group ( $n=98$ ) based on their outcomes. Clinical data and serum levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a were compared between the two groups. Logistic regression was used to identify independent risk factors for poor prognosis, followed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to evaluate the predictive efficacy of baseline IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a. **Results** The proportion of bronchopneumogram, incidence of pleural effusion, Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), serum levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a were significantly higher in the poor prognosis group compared to the controls ( $P<0.05$ ). Logistic regression identified bronchopneumonic infiltration ( $OR=1.446$ ), CPIS ( $OR=1.292$ ), IL-1 $\beta$  ( $OR=1.178$ ), TNF- $\alpha$  ( $OR=1.406$ ), and miR-34a ( $OR=1.680$ ) as independent risk factors for poor prognosis ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis demonstrated that the combination of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a achieved an area under the curve (AUC) of 0.916 for predicting poor prognosis in refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*, which was superior to individual biomarker testing ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Baseline serum IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and miR-34a levels are associated with the prognosis in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia* and they may serve as potential biomarkers for clinical management.

**【KEY WORDS】** Interleukin-1 $\beta$ ; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; MiR-34a; Refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; Prognosis

基金项目:宿迁市科技局项目(SY202304)

作者单位:宿迁市第一人民医院儿科,江苏,宿迁 223800

\*通信作者:唐斌, E-mail: tangbin0405@163.com



支原体肺炎是由肺炎支原体感染引起的肺部间质性感染性疾病,该病好发于学龄期幼童中,是社区获得性肺炎的主要亚型<sup>[1]</sup>。支原体肺炎起病较为缓慢,大部分患儿呈自限性,预后良好。但也有部分患儿对抗菌药物反应差,病情持续进展至难治性支原体肺炎,若未及时治疗容易继发肺外系统损伤,甚至多器官功能衰竭,严重危害患儿生命安全<sup>[2]</sup>。目前,临床在难治性支原体肺炎患儿治疗上取得一定进展,如支气管镜灌洗治疗等,但患儿的整体预后情况仍不理想,因此,尽早预测难治性支原体肺炎患儿的预后情况对及时调整用药方案及提高患儿生活质量具有积极意义。临床研究表明,在难治性支原体肺炎的发病机制中,细胞因子介导的免疫炎症反应起着关键作用<sup>[3]</sup>。其中白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 beta, IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF- $\alpha$ )为强效促炎因子,其水平在支原体肺炎患儿中显著上升,可能在难治性支原体肺炎的发生、发展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。此外,近年来研究发现,微小RNA如miR-34a也参与肺部疾病的免疫炎症调控网络<sup>[5]</sup>。但目前上述指标用于预测难治性支原体肺炎患儿的相关研究较少,因此,特开展本研究探讨基线血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a与难治性支原体肺炎患儿预后的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取宿迁市第一人民医院2022年2月至2025年3月收治的136例难治性支原体肺炎患儿为研究对象。纳入标准:①与《儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南》<sup>[6]</sup>中难治性支原体肺炎的诊断标准相符且实验室检查确诊;②患儿入组前3月无免疫制剂、糖皮质激素使用史;③患儿临床资料完整且监护人对本研究内容知情同意。排除标准:①合并其他病原体混合感染或存在其他部位感染;②伴有反复性气道感染等其他肺部疾病、血液病、先天性免疫缺陷、精神类疾病;③未按时门诊复查或依从性差,不配合者。本研究已通过宿迁市第一人民医院伦理委员会审核(编号:2025-SR-0037)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

以病例系统收集难治性支原体肺炎患儿的临床资料,包括性别、氧疗时间、有无肺实变影、有无胸腔积液、临床肺部感染评分(Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)<sup>[7]</sup>、年龄及体质量。其中CPIS共包括7项指标,分值范围为0~12分,分数越高,肺部感染越严重

#### 1.2.2 检测方法

抽取所有难治性支原体肺炎患儿空腹静脉血5 mL于A、B两抗凝管中,其中A管3 mL,B管2 mL。

A管离心(转速3 000 r/min,半径15 cm)10分钟后低温保存待检。采用DG5033A全自动酶标仪检测血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平,试剂盒均购自深圳科润达生物工程有限公司。

B管采用TRIzol试剂(美国Invitrogen公司)根据说明书提取总RNA,检测浓度后以逆转录试剂盒(美国BIO-RAD公司)将其逆转录合成cDNA。以U6为内参,采用PikoREAL型PCR仪进行扩增。引物序列均由上海生工合成,具体序列为:miR-34a正向:5'-TGGCAGTGTCTTAGCTGGTTG-3';miR-34a反向:5'-GGCAGTATACTTGCTGATTGCTT-3';U6正向:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3';U6反向:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。采用2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup> 法计算miR-34a相对表达量。

#### 1.2.3 随访分组

难治性支原体肺炎患儿出院后均采用门诊复查方式随访1个月,根据患儿预后情况分为预后不良组( $n=38$ )与预后良好组( $n=98$ )。预后不良包括:①出院1个月内出现哮喘、肺不张、闭塞性细支气管炎或死亡等不良事件;②发热、咳嗽等体征无明显改善且急性生理学和慢性健康状况II评分 $>2$ 分<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

以SPSS 26.0进行数据分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。以Logistic回归分析筛选难治性支原体肺炎患儿预后不良的独立影响因素,应用受试者工作特性曲线(ROC)评估基线血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a对难治性支原体肺炎患儿预后不良的预测效能。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿临床资料、血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 与miR-34a水平对比

预后不良组难治性支原体肺炎患儿支气管充气征比例、胸腔积液比例、CPIS评分、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及miR-34a水平平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿临床资料、血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 与miR-34a水平对比 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

因素	$n$	预后不良组 ( $n=38$ )	预后良好组 ( $n=98$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				0.523	0.469
男	79	23(60.53)	56(57.14)		
女	57	15(39.47)	42(42.86)		
支气管充气征				8.676	0.003
有	62	25(65.79)	37(37.76)		
无	74	13(34.21)	61(62.24)		
肺实变影				1.366	0.243
有	120	36(94.74)	84(85.71)		
无	16	2(5.26)	14(14.29)		
胸腔积液				4.857	0.028
有	45	18(47.37)	27(27.55)		
无	91	20(52.63)	71(72.49)		
CPIS(分)		8.42 $\pm$ 1.36	7.58 $\pm$ 1.03	3.887	$<0.001$
氧疗时间(d)		4.27 $\pm$ 1.19	3.83 $\pm$ 1.61	1.529	0.129
年龄(岁)		6.28 $\pm$ 1.94	6.75 $\pm$ 2.82	0.943	0.347
体质量(kg)		23.07 $\pm$ 3.80	22.76 $\pm$ 4.19	0.397	0.692
IL-1 $\beta$ (pg/mL)		8.44 $\pm$ 2.51	6.38 $\pm$ 1.42	6.027	$<0.001$
TNF- $\alpha$ (pg/mL)		46.87 $\pm$ 9.73	37.52 $\pm$ 8.04	5.729	$<0.001$
miR-34a		1.82 $\pm$ 0.36	1.35 $\pm$ 0.27	8.265	$<0.001$

## 2.2 影响难治性支原体肺炎患儿预后的多因素分析

以难治性支原体肺炎患儿预后不良为因变量,以有无支气管充气征、有无胸腔积液、CPIS评分、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及miR-34a水平为自变量,行logistic回归分析。结果显示,支气管充气征比例、CPIS评分、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及miR-34a水平升高均为难治性支原体肺炎患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

表2 影响难治性支原体肺炎患儿预后的多因素分析

因素	赋值	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
支气管充气征	无=0,有=1	0.369	0.143	6.659	1.446	1.093~1.914	0.010
胸腔积液	无=0,有=1	0.472	0.253	3.481	1.603	0.976~2.632	0.062
CPIS	连续变量	0.256	0.084	9.288	1.292	1.096~1.523	0.002
IL-1 $\beta$	连续变量	0.164	0.051	10.340	1.178	1.066~1.302	0.001
TNF- $\alpha$	连续变量	0.341	0.099	11.864	1.406	1.158~1.708	0.001
miR-34a	连续变量	0.519	0.136	14.563	1.680	1.287~2.194	<0.001

## 2.3 基线血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a对难治性支原体肺炎患儿预后不良的预测效能

ROC曲线显示,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、miR-34a三者联合预测难治性支原体肺炎患儿预后不良的曲线下面积(AUC)为0.916,高于单一检测( $P<0.05$ )。见表3、图1。

表3 基线血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a对难治性支原体肺炎患儿预后不良的预测效能

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
IL-1 $\beta$	7.785	0.777	0.669~0.884	84.60	82.90	<0.001
TNF- $\alpha$	49.370	0.792	0.700~0.884	76.30	97.50	<0.001
miR-34a	2.705	0.835	0.757~0.913	66.30	95.00	<0.001
联合检测		0.916	0.856~0.976	86.80	96.20	<0.001

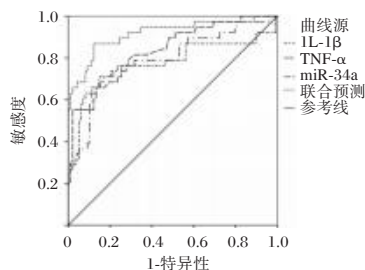


图1 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、miR-34a及三者联合预测难治性支原体肺炎患儿预后的ROC曲线

## 3 讨论

近年来,支原体肺炎发病率呈现逐年上升趋势,已成为儿科临床的常见病和多发病<sup>[8]</sup>。其中,难治性支原体肺炎由于过度激活的免疫炎症反应、病原体耐药性以及混合感染等因素,常导致肺栓塞、坏死性肺炎等并发症,显著增加临床治疗难度及病死风险<sup>[9]</sup>。

本研究多因素分析结果提示上述指标与为难治性支原体肺炎患儿的预后密切相关。分析其原因可能为:支气管充气征的实质为肺实变区域内残留的含气支气管结构,其存在

提示通气/血流比例失调,可引发患儿呼吸做功增加和顽固性低氧血症。苏布德格日乐等<sup>[10]</sup>研究也表明,支气管充气征是导致支原体肺炎患儿出现肺部后遗症的独立危险因素。CPIS为临床评估难治性支原体肺炎患儿病情和预后的常用评分工具,其升高程度与肺部感染严重程度呈正相关,而持续的高评分状态反映病原体清除障碍和治疗效果欠佳,提示患儿预后不良<sup>[11]</sup>。IL-1 $\beta$ 是NLRP3炎症小体诱导合成的促炎因子,在难治性支原体肺炎患儿中,IL-1 $\beta$ 可与IL-8协同,共同驱动中性粒细胞向肺组织浸润,而中性粒细胞释放的髓过氧化物酶和中性粒细胞胞外诱捕网直接损伤肺实质,加重患儿病情<sup>[12]</sup>。其次,IL-1 $\beta$ 可通过转化生长因子 $\beta$ 1/Smad3信号通路促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化并上调基质金属蛋白酶表达,从而破坏细胞外基质稳态,加剧患儿肺纤维化进程。此外,IL-1 $\beta$ 还可诱导TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达,而TNF- $\alpha$ 可通过激活核因子- $\kappa$ B及丝裂原活化蛋白激酶信号通路,进一步释放IL-6、IL-1 $\beta$ 等细胞因子,从而形成正反馈环路,加剧炎症反应对患儿的损害<sup>[13]</sup>。miR-34a是一种高度保守的,与细胞凋亡、炎症调控密切相关的微小RNA<sup>[14]</sup>。在难治性支原体肺炎患儿中,miR-34a可通过抑制沉默信息调节因子1的表达,进而增强核因子- $\kappa$ B通路活性,促进TNF- $\alpha$ 等炎症因子表达,加重肺组织损伤<sup>[15]</sup>。同时,miR-34a还可抑制叉头框蛋白P3表达,在抑制调节性T细胞活性,减少IL-10等抑炎因子释放的同时,促进辅助性T细胞的分化,从而促进中性粒细胞浸润和炎症因子释放,进而导致患儿病情恶化。Li等<sup>[16]</sup>研究发现,miR-34a在支原体肺炎患儿中呈异常高表达状态,且与患儿康复效果密切相关。因此,上述指标对难治性支原体肺炎患儿预后具有一定警示作用。进一步ROC曲线结果显示,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、miR-34a及三者联合预测难治性支原体肺炎患儿预后不良的AUC分别为0.777、0.792、0.835以及0.916,表明相较于单一检测,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、miR-34a三者联合预测难治性支原体肺炎患儿预后不良的诊断效能更好,可能作为预测难治性支原体肺炎患儿预后不良的潜在标志物。

综上所述,有无支气管充气征、CPIS评分、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 及miR-34a水平与难治性支原体肺炎患儿的预后相关,可为临床诊疗提供参考。但本研究样本来源存在地域局限性,且未动态观察IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和miR-34a水平的变化,结果可能存在偏倚,未来仍需吸取本次经验教训,配合基础动物研究,进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] 孙景巍,李娜,胡苗苗,等.宏基因二代测序技术对儿童肺炎支原体肺炎的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2025,35(8):1177-1181.
- [2] Pei H, Luo H. Predictive clinical indicators of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A retrospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (34): e39375.

(下转第1949页)

## 血清 ALB、PLT 浓度与维持性血液透析患者肾性贫血的相关性及预后预测价值

陈其明 徐芸\*

**【摘要】目的** 探讨血清白蛋白(ALB)浓度、血小板计数(PLT)与维持性血液透析(MHD)患者肾性贫血的相关性及预后预测价值。**方法** 回顾性选取2019年10月至2021年10月于南京市高淳人民医院接受MHD治疗的228例慢性肾脏病(CKD)患者为研究对象,根据是否合并分为贫血组(174例)和未贫血组(54例)。检测两组相关实验室指标及血清ALB、PLT水平。对MHD肾性贫血患者进行随访,根据生存结局分为生存组(89例)和死亡组(85例)。分析MHD肾性贫血患者血清ALB、PLT水平与血红蛋白(Hb)、肌酐(Scr)、血清铁蛋白(SF)、C反应蛋白(CRP)的相关性,肾性贫血患者预后的影响因素,血清ALB、PLT对MHD肾性贫血患者预后预测价值。**结果** 与未贫血组相比,贫血组血清ALB水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),PLB水平明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与生存组相比,死亡组血清Hb、SF、ALB水平明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),Scr、CRP、PLT水平明显升高( $P$ 均 $<0.05$ )。血清ALB与Hb呈正相关( $P<0.001$ ),PLT与Scr、CRP呈正相关( $P$ 均 $<0.001$ );血清ALB与Scr、CRP呈负相关( $P$ 均 $<0.001$ ),PLT与Hb、SF呈负相关( $P$ 均 $<0.001$ )。血清Scr、PLT为MHN肾性贫血患者预后的危险因素( $P$ 均 $<0.05$ ),Hb、ALB为保护因素( $P$ 均 $<0.05$ )。血清Hb、Scr、ALB、PLT联合预测MHD肾性贫血患者预后的曲线下面积(AUC)为0.961,敏感性和特异性分别为89.41%、89.89%,优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 血清ALB、PLT水平变化与MHD肾性贫血患者预后密切相关,且均具有一定预后预测价值。

**【关键词】** 维持性血液透析;肾性贫血;血小板计数;白蛋白

### Correlation between serum PLT and ALB concentrations and renal anemia in maintenance hemodialysis patients and their prognostic value

CHEN Qiming, XU Yun\*

(Hemodialysis Department, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211300)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the correlation between serum albumin (ALB), platelet count (PLT) concentrations and renal anemia in maintenance hemodialysis (MHD) patients and their prognostic value. **Methods** A retrospective study was conducted on 228 patients with chronic kidney disease (CKD) who received MHD treatment at Nanjing Gaochun People's Hospital from October 2019 to October 2021. They were divided into an anemia group (174 cases) and a non anemia group (54 cases) based on the presence of anemia. The relevant laboratory indicators, serum ALB, and PLT of both groups were tested. Patients with renal anemia in MHD were followed up and divided into the survival group (89 cases) and the death group (85 cases) based on their outcomes. The correlation between serum ALB, PLT, hemoglobin (Hb), serum creatinine (Scr), serum ferritin (SF), and C-reactive protein (CRP) in patients with MHD renal anemia was analyzed, as well as the influencing factors on prognosis in patients with renal anemia. Additionally, the predictive value of serum ALB and PLT for the prognosis of MHD renal anemia patients was examined. **Results** Compared to the non-anemic group, the serum ALB level was significantly lower in the anemic group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ), and the PLB level was significantly higher, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). In comparison to the survival group, the death group had significantly lower serum Hb, SF, and ALB levels, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ), and Scr, CRP, and PLT levels were significantly higher (all  $P<0.05$ ). Serum ALB showed a positive correlation with Hb ( $P<0.001$ ), while PLT was positively correlated with Scr and CRP (both  $P<0.001$ ). Conversely, serum ALB had a negative correlation with Scr and CRP (both  $P<0.001$ ), and PLT was negatively correlated with Hb and SF (both  $P<0.001$ ). Serum Scr and PLT

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK22246)

作者单位:南京市高淳人民医院血液透析室,江苏,南京211300

\*通信作者:徐芸, E-mail:xy1071114520@163.com



were identified as risk factors for the prognosis of patients with renal anemia in MHN (all  $P<0.05$ ), while Hb and ALB were considered protective factors (all  $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum Hb, Scr, ALB, and PLT combined to predict the prognosis of patients with renal anemia in MHD was 0.961, with a sensitivity and specificity of 89.41% and 89.89%, respectively, surpassing that of a single assay ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Changes in serum ALB and PLT levels are closely related to the prognosis of patients with MHD renal anemia, and both have some prognostic predictive value.

**[KEY WORDS]** Maintenance hemodialysis; Renal anemia; Platelet count; Albumin

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的常见并发症,随着病情进展,患者肾功能降低,其发生率会随之升高<sup>[1]</sup>。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是改善CKD临床症状的主要治疗方法,然而,相关研究表明,MHD会增加肾性贫血及其相关死亡发生风险<sup>[2]</sup>。目前,随着医药技术的不断发展,临床研究已研发出较多用于治疗肾性贫血的新型药物,但肾性贫血达标率仍较低<sup>[3]</sup>。如临床研究显示,即便规范使用新型药物,我国MHD患者血红蛋白(Hb)达标率( $>110\text{ g/L}$ )仍不足40%<sup>[4]</sup>。这一困境与药物副作用(如罗沙司他导致的铁代谢紊乱)、患者依从性差、个体化剂量调整困难及长期治疗的经济负担密切相关<sup>[5]</sup>。因此,有必要寻找能早期预测MHD肾性贫血预后的标志物,并尽早干预,这对改善肾性贫血相关死亡结局具有重要意义。研究表明,在MHD患者中,饮食限制引发的营养不良可能导致铁、叶酸、维生素B12等造血原料的缺乏,从而影响红细胞生成<sup>[6]</sup>。血清白蛋白(albumin, ALB)是反映机体营养状态的重要指标,且与机体持续的炎症状态有关<sup>[7]</sup>。有证据表明,低血清ALB水平是CKD患者肾性贫血的独立危险因素之一<sup>[8]</sup>。然而,关于血清PLT浓度与MHD患者肾性贫血的直接相关性研究相对较少。因此,本研究通过检测MHD肾性贫血患者早期血清ALB、PLT水平,并分析其与肾性贫血的关系及对MHD肾性贫血患者预后预测效能,以期为临床在治疗MHD肾性贫血方面提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取2019年10月至2021年10月于南京市高淳人民医院接受MHD治疗的CKD患者。根据贫血相关诊断标准<sup>[9]</sup>(男性Hb $<120\text{ g/L}$ 、女性Hb $<110\text{ g/L}$ )进行筛选,最终纳入228例患者。其中贫血组174例(男100例、女74例),年龄( $54.81\pm5.85$ )岁,透析龄( $22.22\pm2.58$ )月;未贫血患者54例(男33例、女21例),年龄( $54.24\pm5.36$ )岁,透析龄( $22.14\pm2.35$ )月。两组一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。研究获得南京市高淳人民医院伦理委员会批准。

纳入标准:①终末期CKD病患者<sup>[10]</sup>;②年龄 $>18$ 岁;③规律性MHD治疗超过3个月;④病历资料完整。排除标准:①3个月内接受过促红细胞生成素治疗等;②合并严重感染、自身免疫疾病、恶性肿瘤者;③无法配合完成研究所需相关检查者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验室指标检测

采集患者入组次日空腹静脉血,并送至医院检验科进行

检测。主要的检测指标包括血常规指标血红蛋白(hemoglobin, Hb)、ALB、PLT,肾功能指标血清肌酐(serum creatinine, Scr),铁代谢指标血清铁蛋白(serum ferritin, SF),炎症指标C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。所有检测均由本院经验丰富的检验医师进行,并严格按照实验室标准操作程序进行。

#### 1.2.2 随访

采取电话、门诊、住院病历随访方式,随访时间截止为2024年10月,随访终点时间为患者死亡。其中,MHD肾性贫血死亡患者85人,生存患者89人。

#### 1.3 统计学分析

采用SPSS 27.0进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行独立样本 $t$ 检验。Pearson分析ALB、PLT与Hb、Scr、SF、CRP的相关性;多因素Logistic回归分析MHD肾性贫血患者预后影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ALB、PLT与Hb、Scr联合检测对肾性贫血患者预后预测价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 贫血组和未贫血组血清ALB、PLT水平比较

贫血组血清ALB水平明显低于未贫血组,PLT水平高于未贫血组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 贫血组和未贫血组血清ALB、PLT水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	ALB(g/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )
未贫血组	54	$61.32\pm 16.43$	$44.52\pm 8.86$
贫血组	174	$39.68\pm 11.09$	$67.96\pm 13.43$
$t$ 值		11.071	12.029
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 单因素分析MHD肾性贫血患者预后影响因素

结果显示,血清Hb、Scr、SF、CRP、ALB、PLT均为MHD肾性贫血患者预后的影响因素( $P$ 均 $<0.05$ )。见表2。

### 2.3 血清ALB、PLT与Hb、Scr、SF、CRP的相关性分析

血清ALB与Hb呈正相关( $P<0.001$ ),PLT与Scr、CRP呈正相关( $P$ 均 $<0.001$ );血清ALB与Scr、CRP呈负相关( $P$ 均 $<0.001$ ),PLT与Hb、SF呈负相关( $P$ 均 $<0.001$ )。见表3。

### 2.4 多因素Logistic分析MHD肾性贫血患者预后影响因素

以MHD肾性贫血患者生存情况为因变量(死亡=1,生存=0),以血清Hb、Scr、SF、CRP、ALB、PLT水平为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,Hb、Scr、ALB、PLT均为MHD肾性贫血患者预后的影响因素( $P$ 均 $<0.05$ )。见表4。

表2 单因素分析MHD肾性贫血患者预后影响因素

[ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	生存组( $n=89$ )	死亡组( $n=85$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	54.46 $\pm$ 5.13	55.18 $\pm$ 6.61	0.805	0.422
性别			1.620	0.203
男	47(52.81)	53(62.35)		
女	42(47.19)	32(37.65)		
透析龄(月)	22.16 $\pm$ 2.30	22.28 $\pm$ 2.88	0.304	0.761
Hb(g/L)	93.50 $\pm$ 20.55	74.63 $\pm$ 13.12	7.182	0.000
Scr( $\mu$ mol/L)	233.42 $\pm$ 25.91	277.42 $\pm$ 35.50	9.369	0.000
SF( $\mu$ g/L)	9.84 $\pm$ 3.60	8.36 $\pm$ 2.52	3.128	0.002
CRP(mg/L)	5.92 $\pm$ 1.07	6.46 $\pm$ 1.71	2.509	0.013
ALB(g/L)	46.63 $\pm$ 12.57	32.41 $\pm$ 9.55	8.374	0.000
PLT( $\times 10^9/L$ )	59.39 $\pm$ 10.01	76.93 $\pm$ 17.01	8.334	0.000

表3 血清ALB、PLT与Hb、Scr、SF、CRP的相关性分析

指标	ALB		PLT	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
Hb	0.428	<0.001	-0.456	<0.001
Scr	-0.473	<0.001	0.449	<0.001
SF	0.174	0.065	-0.407	<0.001
CRP	-0.395	<0.001	0.399	<0.001

表4 影响MHD肾性贫血患者预后的多因素 Logistic 回归分析

自变量	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	$P$ 值
Hb	-1.008	0.404	6.224	0.365	0.165~0.806	0.013
Scr	1.058	0.501	4.461	2.881	1.079~7.691	0.035
SF	-0.147	0.169	0.760	0.863	0.620~1.202	0.383
CRP	0.281	0.181	2.404	1.324	0.929~1.888	0.121
ALB	-0.437	0.184	5.639	0.646	0.450~0.927	0.018
PLT	0.545	0.259	4.432	1.725	1.038~2.866	0.035

## 2.5 血清ALB、PLT、Hb、Scr联合检测对MHD肾性贫血患者预后的预测效能

结果显示,血清Hb、Scr、ALB、PLT联合预测MHD肾性贫血患者预后的AUC为0.961,联合优于单独预测( $P$ 均<0.001)。见表5、图1。

表5 血清ALB、PLT、Hb、Scr联合检测对MHD肾性贫血患者预后的预测效能

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden指数
Hb	0.771	87.87 g/L	0.702~0.831	90.59	60.67	0.523
Scr	0.845	244.24 $\mu$ mol/L	0.782~0.895	84.71	71.91	0.566
ALB	0.808	38.24 g/L	0.741~0.863	78.82	73.03	0.519
PLT	0.806	65.19 $\times 10^9/L$	0.740~0.862	75.29	71.91	0.472
联合	0.961		0.920~0.984	89.41	89.89	0.793

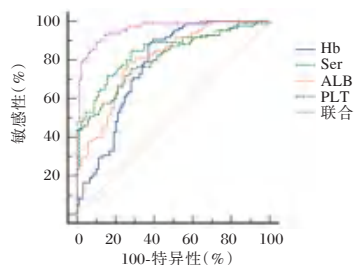


图1 ROC曲线

## 3 讨论

ALB是人血浆中最丰富的蛋白质,约占血清总蛋白质含量的一半,其也是一种常用的临床生物标志物<sup>[11]</sup>。近期有研究表明,ALB水平低于4.1 g/dL时,ALB水平降低与CKD患者肾功能下降及患者预后不良密切相关<sup>[12]</sup>。Yin等<sup>[13]</sup>研究显示,HD肾性贫血与无肾性贫血患者血清ALB水平存在明显差异,且其水平与Hb呈显著正相关。另有研究表明,低血清ALB水平与营养不良有关,并在一定程度上可反映机体的炎症状态<sup>[7]</sup>。以上研究说明,低水平ALB与多种肾性贫血发生机制相关,监测MHD患者ALB水平变化可能有助于早期预防肾性贫血的发生。在本研究结果提示ALB水平降低与MHD患者肾性贫血及不良结局发生有关。研究表明,MHD治疗过程中,患者受病情恶化肾功能下降、饮食限制、透析过程中血液丢失等因素的影响,会直接或间接影响机体红细胞的生成,从而导致贫血<sup>[14]</sup>。而ALB在血液中起着维持血浆胶体渗透压、运输营养物质和代谢废物的作用<sup>[11]</sup>,故推测MHD患者肾功能的衰退,可能造成体内液体和电解质平衡被打破,ALB水平由此明显降低,进而导致血液胶体渗透压下降,影响到血液中代谢产物的正常转运和清除,加重肾脏负担,肾功能下降,红细胞生成素分泌减少,从而在肾性贫血的发生发展中发挥重要作用<sup>[1,13]</sup>。另一方面,MHD患者免疫功能紊乱是常见的病理现象,而ALB水平降低可能会进一步削弱机体的免疫防御能力,造成持续的炎症状态,进而影响到促红细胞生成素的产生和作用,导致贫血、肾损伤加重,从而影响患者预后<sup>[7]</sup>。

众所周知,PLT参与止血、血栓形成和炎症反应等多个生理病理过程,对维护血管的完整性至关重要。心血管事件与血栓形成关系密切<sup>[15]</sup>。以上研究说明,高水平PLT诱发的血栓形成可能与MHD患者预后不良之间存在一定关联。本研究结果显示,肾性贫血患者PLT水平明显高于无肾性贫血者,说明PLT可能参与肾性贫血的发生。究其原因,可能是由于MHD治疗并不能完全清除血液中的毒素,从而导致患者凝血功能障碍,PLT异常升高并促进血栓形成,导致血管破裂出血而出血会导致体内红细胞丢失,引起贫血<sup>[16]</sup>。本研究显示,MHD肾性贫血患者血清PLT与Hb、SF明显相关,这提示PLT与肾性贫血存在密切关联,但具体机制仍需进一步研究明确。

本研究结果还显示,血清ALB、PLT、Hb和Scr均为预后影响因素,而临床肾性贫血相关指标Hb、Scr单独评估MHD肾性贫血患者预后的特异性均较低,联合ALB、PLT可显著提升预测效能,说明ALB、PLT浓度可作为评估MHD患者肾性贫血相关死亡的血清学指标。本研究局限性:(1)作为一项回顾性研究,病例选择可能受限于医疗记录的完整性,存在选择偏倚风险;其次,部分潜在混杂因素(如营养状况动态变化、药物依从性等)因数据可及性问题未能纳入分析,后续研究将采用前瞻性队列设计,通过标准化数据采集流程和定期随访来提升数据质量。(2)PLT、ALB与肾性贫血的相关性研究较少,二者与肾性贫血的直接相关性以及是否可作为临床评估MHD肾性贫血患者预后的指标,有待后续进一步试验进行验证。

## 参考文献

- [1] 吴劭, 刘莲芝, 邓金秀, 等. PTH-HIF1 $\alpha$ -EPO 信号通路促进慢性肾病患者肾性贫血的机制[J]. 贵州医科大学学报, 2024, 49(10):1484-1489.
- [2] 张宗玮, 丁国华, 石明. 血清  $\beta_2$  微球蛋白浓度与维持性血液透析患者肾性贫血的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(5):846-852.
- [3] 秦超, 程新星, 刘小丽, 等. 罗沙司他与促红细胞生成素治疗对肾性贫血血液透析患者微炎症因子和心功能指标的影响[J]. 中国药物应用与监测, 2024, 21(5):545-549.
- [4] 徐冷楠, 陈献广, 李传保, 等. 网织红细胞血红蛋白含量对维持性血液透析患者贫血治疗的指导意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(11):853-856.
- [5] Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials[J]. Clin Kidney J, 2023, 17(1):sfad143.
- [6] Li YL, Cheng F, Chen Y, et al. Effect of traditional Chinese medicine Bailing capsule on renal anemia in maintenance hemodialysis patients: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(15):e29086.
- [7] 任连杰, 余志怡, 马贤庆, 等. 竹叶石膏汤对同步放化疗食管癌患者营养和免疫及炎症状态的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(11):966-970.
- [8] 孙晓敏, 刘东, 梁东. 血清 iPTH、ALB、hs-CRP、A/G 水平对慢性肾脏病合并肾性贫血的预测价值[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(4):484-487.
- [9] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20):1463-1502.
- [10] 徐钢. 肾脏病诊疗指南[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2013:31-37.
- [11] 王凯, 郭爱荣, 王艳. PLT、IGFBP-3、ALB 联合诊断对肝硬化上消化道出血的预测价值[J]. 华夏医学, 2024, 37(4):145-150.
- [12] Cheng T, Wang X, Han Y, et al. The level of serum albumin is associated with renal prognosis and renal function decline in patients with chronic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1):57-73.
- [13] Yin S, Du Y, Guo Y, et al. Multifactorial analysis of renal anemia-associated substandard hemoglobin levels and prevalence of anemia in patients on maintenance hemodialysis in Liaoning Province: a cross-sectional study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(12):3743-3754.
- [14] 胡萌萌, 李恩就, 刘娜, 等. 罗沙司他对维持性血液透析患者肾性贫血的疗效及铁、脂代谢的影响[J]. 中国医学创新, 2023, 20(14):50-55.
- [15] 吴玉. 血栓相关指标检测对急性心肌梗死患者发生主要不良心血管事件的预测价值[J]. 中国当代医药, 2023, 30(2):163-166+170.
- [16] Wang LT, Yang H, Zhang HD. Very early major bleeding in acute pulmonary embolism: could the French Pulmonary Embolism-Syncope, Anemia, and Renal Dysfunction score be applied to the Swiss cohort? [J]. J Thromb Haemos, 2023, 21(10):2711-2714.
- [3] Jiang Z, Li S, Zhu C, et al. Mycoplasma pneumoniae Infections: Pathogenesis and Vaccine Development[J]. Pathogens, 2021, 10(2):119.
- [4] 郭淑娟, 韩吉香, 姜文青. 肺癌合并肺部感染病原学特点及其血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平检测价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(12):2109-2112.
- [5] 苏红见, 乔亚红, 安云霞, 等. 二甲双胍调控 miR-34a 对慢阻肺大鼠气道炎症的影响研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7):55-61.
- [6] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊断与治疗循证指南(2023)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(12):1137-1144.
- [7] 李凡, 林钰惠, 李晓婷, 等. CPIS 评分及 miR-127 和 miR-146a 诊断老年重症肺炎患者预后的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(9):1290-1294.
- [8] 李娟, 颜维孝, 马如海. 重症 MPP 患儿外周血 Th1/Th2 类细胞因子变化及对近期预后不良的预测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(10):2222-2226.
- [9] 王华国, 漆星, 林胜. 2020-2024 年资阳地区肺炎支原体感染流行情况及耐药性[J]. 华南预防医学, 2025, 51(2):243-246.
- [10] Li M, Wei X, Zhang SS, et al. Recognition of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia among Mycoplasma pneumoniae pneumonia in hospitalized children: development and validation of a predictive nomogram model[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1):383.
- [11] 苏布德格日乐, 刘伟民, 斯琴格日勒, 等. 儿童肺炎支原体肺炎急性期高分辨率 CT 特征与血清炎症因子、病情严重程度及预后的相关性[J]. 放射学实践, 2023, 38(9):1173-1177.
- [12] 唐才环, 薛芳, 陈乙云, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清中 lncRNA MALAT1 和 lncRNA GAS5 表达与病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(10):1199-1203.
- [13] Yang L, Zhang C, Liu Y, et al. The Therapeutic Potential of Neutrophil Extracellular Traps and NLRP3 Inflammasomes in Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Immunol Invest, 2024, 53(6):975-988.
- [14] Yu M, Zhang Q, Yan H. Cytokines and refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a systematic review[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2024, 76(2):259-267.
- [15] 代宇, 范伟. 基于 AMPK/mTOR 信号通路探究下调 miR-34a 对非酒精性脂肪肝大鼠的干预效果[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(6):1473-1477.
- [16] Zhu H, Lin Y, Liu Y. miR-34a increases inflammation and oxidative stress levels in patients with necrotizing enterocolitis by downregulating SIRT1 expression [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(3):664.

(上接第 1945 页)



## 绝经前与绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变情况及临床特征分析

石学敏\* 马启敏 董国玲

**【摘要】目的** 分析绝经前与绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变情况及临床特征。**方法** 收集2021年1月至2023年12月于安阳市妇幼保健院因宫颈活检确诊为HSIL并接受子宫颈锥切术的1560例患者资料,按绝经状态分为绝经前组( $n=922$ )和绝经后组( $n=638$ )。比较两组的临床症状、激素水平、临床病理指标、HPV高危类型、TCT检查结果、手术方式选择及术后复发率情况。**结果** 绝经后组出现接触性出血的比例明显高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组白带异常、盆腔疼痛等症状比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。绝经后组LH、FSH水平明显高于绝经前组,E2、T、E2/T显著低于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。绝经后组阴道镜检查不充分率、子宫颈转化区为Ⅲ型、子宫颈管刮取术阳性率、阴道壁累及阳性率、切缘阳性率、病理升级率显著高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。绝经后组HPV 16型阳性率显著高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组其他类型的高危HPV感染阳性率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。绝经前组的细胞学正常率高于绝经后组,而绝经后组HSIL发生率高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。绝经后组患者选取LEEP术的比例显著低于绝经前组,而选择宫颈切除术患者则高于绝经前组,且术后复发率明显高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 绝经后女性与绝经前女性在HPV感染类型、阴道镜评估及术后复发等方面存在差异,需加强绝经后女性高危HPV治疗后的长期随访与干预。

**【关键词】** 宫颈高级别鳞状上皮内病变; 绝经前后; 阴道检查; 宫颈癌

### Analysis of the situation and clinical characteristics of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix in pre- and post-menopausal

SHI Xuemin\*, MA Qimin, DONG Guoling

(Department of Obstetrics and Gynecology, Anyang Maternal and Child Health Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

**【ABSTRACT】Objective** Analysis of the situation and clinical characteristics of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix in pre- and post-menopausal. **Methods** Clinical data from 1,560 patients diagnosed with HSIL by cervical biopsy and treated with conization at Anyang Maternal and Child Health Hospital between January 2021 and December 2023 were collected. Patients were divided into premenopausal ( $n=922$ ) and postmenopausal ( $n=638$ ) groups. The clinical symptoms, hormone levels, clinical pathological indicators, high-risk HPV types, TCT results, surgical method choices, and postoperative recurrence rates of two groups were compared. **Results** Postmenopausal women had significantly higher rates of contact bleeding, but no significant difference in leucorrhea abnormalities or pelvic pain. Postmenopausal women had significantly higher LH and FSH levels, and significantly lower E2, T, and E2/T levels. Postmenopausal women had significantly higher rates of insufficient colposcopy, transformation zone type III, positive cervical cytology, positive vaginal wall involvement, positive margin, pathological upgrading, HPV 16 positivity, and HSIL. Premenopausal women had a higher rate of normal cytology. No difference in other high-risk HPV types. Postmenopausal women were less likely to choose LEEP and more likely to choose cervical section, with a significantly higher postoperative recurrence rate. **Conclusion** Postmenopausal women show distinct differences from premenopausal women in terms of HPV infection types, colposcopic findings, and post-treatment recurrence. Long-term follow-up and intervention are essential for postmenopausal patients.

**【KEY WORDS】** High-grade squamous intraepithelial lesion; Menopausal status; Vaginal examination; Cervical cancer

基金项目:安阳市重点研发与推广专项(2023CO1SF062)

作者单位:安阳市妇幼保健院妇二科,河南,安阳 455000

\*通信作者:石学敏, E-mail:442972254@qq.com

宫颈高级别鳞状上皮内病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL)是宫颈癌前病变之一,具有较高的恶变风险<sup>[1]</sup>。随着宫颈癌筛查技术的进步,HSIL的早期发现率逐渐提高。然而,宫颈病变的临床特征、发生机制及治疗效果受多种因素影响,其中绝经状态被认为是重要生物学因素<sup>[2]</sup>。绝经前后妇女在生理和免疫系统方面的差异可能影响宫颈病变的发生和发展<sup>[3]</sup>。已有研究表明<sup>[4]</sup>,绝经后妇女的激素变化可能导致宫颈细胞结构和免疫功能变化,进而影响宫颈病变的临床进展。同时,绝经后妇女宫颈血流供应和自我修复能力下降,可能增加病变复发的风险。本文通过分析1560例2021年1月至2023年12月间确诊为HSIL并接受子宫颈锥切术的患者临床资料,比较绝经前与绝经后妇女在临床症状、HPV感染类型、阴道镜评估、病理结果及术后复发情况上的差异,以期对绝经后妇女的治疗策略和长期随访提供更多依据。

## 1 资料及方法

### 1.1 临床资料

选取2021年1月至2023年12月于安阳市妇幼保健院因宫颈活检确诊为HSIL并接受子宫颈锥切术的1560例患者的临床资料,患者按绝经状态<sup>[5]</sup>分为绝经前组( $n=922$ )和绝经后组( $n=638$ )。纳入标准:①符合中国宫颈癌筛查指南<sup>[6]</sup>中对HSIL的诊断标准;②18岁及以上的女性;③通过宫颈活检确诊为HSIL者;④所有患者均接受子宫颈锥切术;⑤患者对研究知情同意。排除标准:①孕妇或有近期妊娠史的患者;②存在宫颈癌或其他宫颈恶性肿瘤的患者;③对宫颈锥切术有禁忌症的患者(例如,重度凝血功能障碍等);④术前治疗(如激光治疗、电切术等)干扰结果的患者;⑤缺乏有效临床资料或随访资料的患者;⑥有其他严重合并症或可能影响研究结论的疾病患者。本研究已获得本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

1560例患者采用的治疗方法包括冷刀锥切术(Cold knife cone, CKC)383例、电环切除术(Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP)799例、宫颈切除术132例。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床症状分析

通过病历收集患者的临床症状信息,包括阴道出血、白带异常、盆腔疼痛等症状。

#### 1.3.2 激素水平测定

患者入组时应用化学发光免疫分析法(CLIA)测定两组血清黄体生成素(LH)、卵泡雌激素(FSH)、雌二醇(E2)、睾酮(T)水平。

#### 1.3.3 HPV高危分型检测

使用Abbott公司提供的RealTime High-Risk HPV试剂盒,通过实时定量PCR技术进行高风险HPV类型(包括HPV 16型、18型、31型、33型、45型、52型、58型)的检测和分型分析。

#### 1.3.4 TCT检查

通过宫颈液基细胞学检查进行TCT筛查,根据美国妇

产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)<sup>[7]</sup>相关标准,将宫颈细胞学结果分为正常、不明意义的非典型鳞状细胞(ASC-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)、不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)、低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、鳞状细胞癌。

#### 1.3.5 子宫颈锥切术后病理结果确认

参考中国宫颈癌筛查指南<sup>[8]</sup>对病理结果进行评价,术后通过病理切片检查,确认切除的组织是否为HSIL、宫颈癌前病变、癌症等。

#### 1.3.6 术后复发率评价

术后对患者随访12个月,随访截止时间为2024年12月,参考《中国宫颈癌防治科普指南》<sup>[9]</sup>相关标准对术后复发率进行评价,通过随访检查患者的宫颈状况,统计术后复发的比例,可结合宫颈细胞学检查、阴道镜检查 and HPV检测等进行复查。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据,符合正态分布的连续性计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异比较通过独立样本 $t$ 检验进行,计数资料以 $n(\%)$ 表示,根据样本量特征选用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床症状比较

绝经后组出现接触性出血的比例明显高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组白带异常、盆腔疼痛等症状比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组临床症状比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	接触性出血	白带异常	盆腔疼痛
绝经前组	922	18(1.95)	128(13.88)	82(8.89)
绝经后组	638	42(6.58)	109(17.08)	72(11.29)
$\chi^2$ 值		20.630	2.938	2.163
$P$ 值		<0.001	0.086	0.141

### 2.2 两组激素水平比较

绝经后组LH、FSH水平明显高于绝经前组,E2、T、E2/T显著低于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组临床病理指标比较

绝经后组阴道镜检查不充分率、子宫颈转化区为Ⅲ型、子宫颈管刮取术阳性率、阴道壁累及阳性率、切缘阳性率、病理升级率显著高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组HPV高危类型比较

绝经后组HPV 16型阳性率显著高于绝经前组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组其他类型的高危HPV感染阳性率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表2 两组激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	E2(pmol/L)	T(nmol/L)	E2/T
绝经前组	922	6.52±0.39	8.22±1.22	85.33±1.56	32.11±3.11	2.66±0.36
绝经后组	638	34.62±3.41	68.93±4.02	12.42±3.44	25.32±2.89	0.49±0.15
<i>t</i> 值		207.18	369.822	500.824	44.204	163.643
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组临床病理指标比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	阴道镜检查		子宫转化区		子宫颈管刮取术		阴道壁累及		切缘情况		病理升级	
		充分	不充分	I/II型	III型	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	升级	不升级
绝经前组	922	702(76.14)	220(23.86)	820(88.94)	102(11.06)	814(88.29)	108(11.71)	912(98.92)	10(1.08)	910(98.70)	12(1.30)	22(2.39)	900(97.61)
绝经后组	638	213(33.39)	425(66.61)	210(32.92)	428(67.08)	323(50.63)	315(49.37)	593(92.95)	45(7.05)	550(86.21)	88(13.79)	65(10.19)	573(89.81)
$\chi^2$ 值		282.45		525.07		268.69		37.759		96.004		42.119	
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

表4 两组HPV高危类型比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	HPV 16型	HPV 18型	HPV 31型	HPV33型	HPV45型	HPV52型	HPV58型
绝经前组	922	140(15.18) <sup>a</sup>	105(11.39)	120(13.01)	112(12.15)	108(11.71)	96(10.41)	72(7.81)
绝经后组	638	152(23.82) <sup>a</sup>	88(13.79)	92(14.42)	90(14.10)	72(11.28)	72(11.28)	58(9.09)
$\chi^2$ 值		18.502	2.011	0.197	1.284	0.068	0.299	0.811
<i>P</i> 值		<0.001	0.156	0.657	0.257	0.795	0.584	0.368

注:与其他类型高危HPV相比,<sup>a</sup>*P*<0.05。

## 2.5 两组TCT检查结果比较

绝经前组的细胞学正常率高于绝经后组,而绝经后组HSIL发生率高于绝经前组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

## 2.5 两组手术方式选择及术后复发率比较

绝经后组患者选取LEEP术的比例显著低于绝经前组,而选择宫颈切除术患者则高于绝经前组,且术后复发率明显高于绝经前组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表6。

表5 两组TCT检查结果比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	正常	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	鳞状细胞癌
绝经前组	922	252(27.33)	170(18.44)	186(20.17)	174(18.87)	110(11.93)	30(3.25)
绝经后组	638	98(15.36)	115(18.02)	120(18.81)	143(22.41)	140(21.94)	22(3.45)
$\chi^2$ 值		31.054	1.758	0.285	2.921	28.093	0.044
<i>P</i> 值		<0.001	0.185	0.593	0.087	<0.001	0.833

表6 两组手术方式选择及术后复发率比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	术式			
		CKC术	LEEP术	宫颈切除术	复发率
绝经前组	922	203(22.02)	689(74.73)	30(3.25)	38(4.12)
绝经后组	638	180(28.21)	110(17.24)	102(15.99)	70(10.97)
$\chi^2$ 值		7.814	498.76	78.937	27.460
<i>P</i> 值		0.005	<0.001	<0.001	<0.001

## 3 讨论

本研究结果显示,绝经后组患者的接触性出血发生率显著高于绝经前组,这与王爽等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。文献指出<sup>[11]</sup>,绝经后女性由于雌激素水平下降,子宫颈血管脆性增加,导致接触性出血的发生率较高,宫颈上皮退化或萎缩也容易使得外界刺激引发出血。

在HPV分型方面,本研究结果发现,绝经后组的HPV16型阳性率显著高于其他类型高危HPV,差异有统计学意义。已有研究表明<sup>[12]</sup>,HPV16型在宫颈癌前病变和宫颈癌的发生中占主导地位,特别是在绝经后女性中。HPV16型的感染率可能由

于免疫系统衰退和激素水平变化而增加,从而成为宫颈高级别病变的重要因素<sup>[13]</sup>。此外,绝经后组在阴道镜检查中的不充分率、子宫颈转化区为III型、子宫颈管刮取术阳性率、阴道壁累及阳性率等指标显著高于绝经前组。研究认为<sup>[14]</sup>,绝经后女性因雌激素缺乏,宫颈组织血管结构改变,局部微循环不良,免疫细胞功能减弱,使病变易扩展至子宫颈管及阴道壁,影响阴道镜检查的准确性,病理升级率较高可能与免疫状态下降有关。

绝经后女性治疗宫颈病变时,LEEP术并非首选,因为宫颈组织可能发生萎缩,血供较差,恢复能力降低<sup>[15]</sup>。绝经后患者更倾向于选择更彻底的手术,如宫颈切除术,以减少复发风险<sup>[16]</sup>。相比之下,绝经前女性宫颈组织健康,恢复较快,复发率较低。绝经后患者的复发率较高与激素水平变化、组织退行性改变以及术后恢复困难等因素密切相关<sup>[17]</sup>。虽然本研究未深入探讨生育情况,但绝经前妇女常因保留生育能力选择较为保守的治疗方式,如LEEP术,而绝经后妇女则更多选择电环锥切术。

(下转第1956页)



## ·论 著·

## 支气管肺发育不良早产儿 CC16、IP-10、TNC 水平及对远期肺功能的影响

郝学敏\* 王欲琦 何仙 李伟娜 郭秀亚 李妍

**【摘要】目的** 分析支气管肺发育不良(BPD)早产儿 Clara 细胞蛋白(CC16)、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、肌腱蛋白 C(TNC)水平及对远期肺功能的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月于保定市妇幼保健院诊治的 186 例 BPD 早产儿(轻度 71 例,中度 69 例,重度 46 例)为 BPD 组,同期 80 例健康新生儿为对照组。比较 BPD 组和对照组及不同病情严重程度患儿血清中 CC16、IP-10、TNC 水平及肺功能指标[千克体重潮气量(VT/kg)、达峰时间比(TPTEF/TE)、达峰容积比(VPEF/VE)]的变化,分析上述指标与 BPD 远期肺功能的相关性及其诊断效能。**结果** BPD 组血清中 CC16 水平明显低于对照组,IP-10、TNC 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。不同 BPD 早产儿血清中 CC16 水平:轻度组>中度组>重度组,IP-10、TNC 水平:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,CC16 与 VT/kg、TPTEF/TE、VPEF/VE 呈正相关,而 IP-10、TNC 与上述肺功能指标均呈负相关( $P<0.05$ )。Logistic 多因素分析显示,CC16 是 BPD 早产儿的保护因素,IP-10、TNC 是危险因素( $P<0.05$ )。接受者操作特性(ROC)曲线结果显示,三项指标联合检测的曲线下面积(AUC 为 0.990)显著优于单项检测( $P<0.05$ )。**结论** BPD 早产儿血清 CC16、IP-10、TNC 水平可反映疾病严重程度并预测肺功能预后,三者联合检测对 BPD 具有重要诊断价值。

**【关键词】** 支气管肺发育不良;早产儿;Clara 细胞蛋白;干扰素诱导蛋白 10;肌腱蛋白 C;远期肺功能

## Levels of CC16, IP-10, and TNC in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia and effects on long-term lung function

QIE Xuemin\*, WANG Yuqi, HE Xian, LI Weina, GUO Xiuya, LI Yan

(Department of Neonatology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Hebei Province, Baoding, Hebei, China, 071000)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the levels of clara cell protein (CC16), interferon inducible protein 10 (IP-10), and tendon protein C (TNC) and their effects on long-term lung function in premature infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Methods** One hundred and eighty-six preterm infants with BPD (71 cases of mild, 69 cases of moderate, and 46 cases of severe) diagnosed and treated at Baoding Maternal and Child Health Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the BPD group. Additionally, 80 healthy newborns during the same period were selected as the control group. The study aimed to compare the serum levels of CC16, IP-10, TNC, and pulmonary function indexes [including tidal volume per kilogram of body weight (VT/kg), time to peak (TPTEF/TE), and volume to peak (VPEF/VE)] between the BPD group and the control group. Furthermore, the study analyzed the correlation between these indexes and the long-term pulmonary function of individuals with BPD, and their diagnostic efficacy. **Results** The serum levels of CC16 in the BPD group were significantly lower than those in the control group, and the levels of IP-10 and TNC were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The serum levels of CC16 in preterm infants with different BPD: mild group > moderate group > severe group, and the levels of IP-10 and TNC: mild group < moderate group < severe group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that CC16 was positively correlated with VT/kg, TPTEF/TE, VPEF/VE, and IP-10, and TNC were negatively correlated with the above pulmonary function indexes ( $P<0.05$ ). Logistic correlation analysis showed that CC16 was positively correlated with VT/kg, TPTEF/TE, VPEF/VE, and IP-10 and TNC were all negatively correlated ( $P<0.05$ ). Logistic multifactorial analysis showed that CC16 was a protective factor for preterm infants with BPD, while IP-10 and TNC were risk factors ( $P<0.05$ ). The results of receiver operating characteristic (ROC) curves showed that the

基金项目:保定市科学技术局(2341ZF120)

作者单位:河北省保定市妇幼保健院新生儿科,河北,保定 071000

\*通信作者:郝学敏, E-mail: qxm333666666@126.com

area under the curve of the combined test of the three indicators (AUC of 0.990) was significantly better than that of the single test ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum CC16, IP-10, and TNC levels in preterm infants with BPD can indicate the severity of the disease and predict the prognosis of lung function. The combination of these three tests holds important diagnostic value for BPD.

**[KEY WORDS]** BPD; Premature infant; CC16; IP-10; TNC; Long-term lung function

支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)是一种与围产期感染、炎症反应相关的慢性呼吸系统疾病,多发于肺发育不全的新生儿,可导致肺部器质性损伤<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,BPD在出生体重<1 500 g的新生儿中患病率约为30%,在妊娠<28周的极早产儿中甚至高达40%~50%<sup>[2]</sup>。BPD患儿常伴随肺泡发育障碍及肺通气功能异常,可持续至成年,并可并发持续性气流受限和肺血管病变。因此,建立早期预测模型对改善患儿预后具有重要意义。Clara细胞蛋白(Clara cell protein, CC16)由气道棒状细胞分泌,具有抗炎、抗氧化及抗纤维化作用<sup>[3]</sup>。干扰素诱导蛋白10(Interferon inducible protein 10, IP-10)是与病毒感染相关的趋化因子<sup>[4]</sup>。细胞外基质成分肌腱蛋白C(Tendon protein C, TNC)作为多功能糖蛋白,可参与纤维化及炎症调控<sup>[5]</sup>。本研究探讨BPD患儿外周血CC16、IP-10、TNC水平动态变化及其与远期肺功能的相关性,为优化诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2024年1月保定市妇幼保健院收治的186例BPD早产儿(BPD组)及80例健康新生儿(对照组)。BPD诊断标准<sup>[6]</sup>:新生儿若出生后超过28天仍需额外氧疗维持吸入氧浓度(Fraction of Inspired Oxygen,  $\text{FiO}_2$ )>21%。纳入标准:①胎龄为28~32周;②出生体重≤1.5 kg;③出生后24 h内进入重症监护室;④临床资料保存完整;⑤监护人知情同意。排除标准:①合并严重先天性畸形;②产前筛查异常;③合并严重感染;④自动出院或转院。本研究经保定市妇幼保健院医学伦理委员会批准通过,伦理批号:2023-01-k006。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集患儿性别、胎龄、出生体重、胎数及分娩方式等基本信息。

#### 1.2.2 基本治疗措施

所有患儿均接受:①机械通气支持;②根据药敏试验结果选用抗生素抗感染;③液体管理维持内环境稳态,并应用肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)促进肺发育。

#### 1.2.3 CC16、IP-10及TNC水平检测

入院24 h内采集患儿静脉血3 mL,利用离心机(离心半径为10 cm,转速为3 000 rpm)离心10 min后分离上清,采用酶联免疫吸附法检测血清中CC16(美国Ray Biotech公司,货号E-EL-H6205)、IP-10(武汉赛培生物科技有限公司,货号SP10177)及TNC(江莱生物公司,货号JL14918-48T)水平,酶标仪为美国伯乐Bio-rad550(货号iMark)。

### 1.2.4 肺功能检测

出生后第4个月采用潮气呼吸法检测肺功能指标,包括千克体重潮气量(Tidal Volume per kilogram, VT/kg)、达峰时间比(Time to Peak Tidal Expiratory Flow over Total Expiratory time, TPTEF/TE)、达峰容积比(Volume to Peak Expiratory Flow over Expired Volume, VPEF/VE),肺功能检测仪器为康讯SpiroScout。

#### 1.2.5 BPD组病情程度<sup>[7]</sup>

根据 $\text{FiO}_2$ 将BPD患儿分为三级:轻度( $\text{FiO}_2 \approx 0.21$ , 71例)、中度( $0.21 < \text{FiO}_2 < 0.30$ , 69例)及重度( $\text{FiO}_2 \geq 0.30$ 或需持续呼吸支持, 46例)。

### 1.3 统计学方法

用SPSS 22.0统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验或单因素方差分析,SNK-q法两两比较;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验;Pearson相关分析CC16、IP-10、TNC与肺功能参数的相关性;接受者操作特性(ROC)曲线评估三者对BPD的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BPD组和对照组血清CC16、IP-10、TNC水平比较

BPD组血清中CC16水平明显低于对照组,IP-10、TNC水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 BPD组和对照组血清CC16、IP-10、TNC水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CC16(ng/mL)	IP-10(pg/mL)	TNC(ng/mL)
对照组	80	2.95±1.06	95.35±13.76	95.30±19.37
BPD组	186	1.03±1.02	121.61±17.48	125.04±19.43
<i>t</i> 值		13.913	11.936	11.459
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 BPD组不同病情程度血清CC16、IP-10、TNC水平比较

不同BPD早产儿血清中CC16水平:轻度组>中度组>重度组,IP-10、TNC水平:轻度组<中度组<重度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 三组血清CC16、IP-10、TNC水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CC16(ng/mL)	IP-10(pg/mL)	TNC(ng/mL)
轻度组	71	1.48±0.34 <sup>ab</sup>	98.16±12.11 <sup>ab</sup>	99.40±10.74 <sup>ab</sup>
中度组	69	1.23±0.22 <sup>a</sup>	115.29±15.57 <sup>a</sup>	128.57±18.88 <sup>a</sup>
重度组	46	0.98±0.21	135.58±13.58	141.54±20.47
<i>F</i> 值		48.616	102.705	100.967
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 CC16、IP-10及TNC与BPD组远期肺功能的相关性

Pearson相关性分析结果显示,血清CC16水平与VT/kg、

TPTEF/TE、VPEF/VE呈正相关,而IP-10、TNC水平与上述肺功能指标均呈负相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 CC16、IP-10及TNC与BPD组远期肺功能的相关性

指标	CC16		IP-10		TNC	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
VT/kg	0.935	<0.001	-0.990	<0.001	-0.995	<0.001
TPTEF/TE	0.952	<0.001	-0.990	<0.001	-0.990	<0.001
VPEF/VE	0.934	<0.001	-0.992	<0.001	-0.995	<0.001

#### 2.4 影响BPD早产儿的Logistic回归分析

CC16是BPD早产儿的保护因素,IP-10、TNC是危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

表4 影响BPD早产儿的Logistic回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
性别(男 vs 女)	0.727	0.427~1.237	0.239			
胎龄	1.264	0.828~1.930	0.277			
出生体重	1.026	0.208~5.052	0.975			
胎数(单胎 vs 多胎)	0.885	0.522~1.500	0.650			
分娩方式(顺产 vs 剖宫产)	0.607	0.354~1.040	0.069			
CC16	0.204	0.137~0.302	<0.001	0.107	0.047~0.245	<0.001
IP-10	1.117	1.086~1.149	<0.001	1.169	1.100~1.241	<0.001
TNC	1.087	1.064~1.111	<0.001	1.103	1.056~1.151	<0.001

表5 CC16、IP-10及TNC对BPD诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P值
CC16	2.095 ng/mL	0.897	0.858~0.937	0.690	0.862	0.828	<0.001
IP-10	110.095 pg/mL	0.884	0.845~0.923	0.624	0.887	0.737	<0.001
TNC	106.230 ng/mL	0.862	0.815~0.909	0.570	0.737	0.833	<0.001

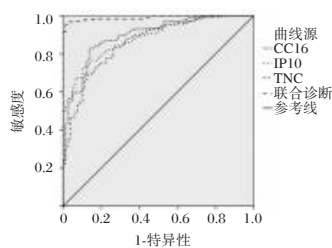


图1 CC16、IP-10及TNC对BPD诊断价值

CC16是下呼吸道特异性生物标志物,主要来自终末细支气管无纤毛上皮细胞,可调节炎症介质释放、维持纤毛细胞代谢稳态,保护呼吸道结构完整性<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,BPD组血清中CC16水平低于对照组,与病情严重程度呈负相关,与远期肺功能呈正相关,提示CC16含量越低,早产儿发生BPD的可能性越高且肺功能越差。CC16能促进肺表面活性物质生成,维持肺泡-毛细血管屏障功能,降低氧化应激水平,抑制呼吸道重构,发挥肺保护作用,还可调节炎症细胞趋化过程及抑制炎症细胞浸润,降低磷脂酶A2活性,减少炎症因子释放<sup>[11]</sup>。BPD患儿肺部发育不成熟,CC16产生和功能受损,无法有效抑制炎症因子释放,增加BPD风险。

IP-10作为CXC趋化因子家族成员,由内皮细胞、免疫细胞等分泌,通过与特异性受体结合激活自然杀伤细胞及单

#### 2.5 CC16、IP-10及TNC对BPD诊断价值

ROC曲线结果显示,三项指标单独检测诊断BPD时曲线下面积(AUC)为联合诊断为0.990,明显高于单独诊断( $P<0.05$ )。见表5、图1。

#### 3 讨论

早产儿因器官发育不成熟,易患多种并发症,其中BPD是威胁其生命健康的重要疾病<sup>[8]</sup>。BPD的发病与肺部发育不成熟、急性炎症损伤及损伤后的异常修复密切相关,且病情逐渐发展<sup>[9]</sup>。目前,BPD的诊断主要依据氧依赖持续时间超过28 d,但可能导致治疗时机延误。

核细胞,在炎症疾病进程中起调控作用<sup>[4]</sup>。TNC作为肌腱蛋白家族早期成员,在胚胎发育阶段高表达,而在组织损伤或重塑时表达上调<sup>[5]</sup>。TNC对分支形态发生和肺泡形成有重要作用,通过参与肺泡间隔形成、促进微血管成熟等影响肺发育,调节细胞增殖迁移及参与先天免疫应答维持肺组织稳态<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,BPD组血清中IP-10、TNC水平明显高于对照组,与病情严重程度呈正相关,且与远期肺功能呈负相关,提示IP-10、TNC水平升高可能促进BPD的发生发展,并影响肺功能。当肺组织发生炎症反应时,促炎因子通过激活核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)信号通路诱导TNC合成<sup>[13]</sup>。氧化应激产生的活性氧(ROS)通过增强转录激活因子(AP-1)活性促进TNC转录<sup>[14]</sup>。TNC过度表达会加剧细胞外基质紊乱和肺泡破坏,并通过toll样受体4(TLR4)等受体激活炎症信号,形成恶性循环,促进肺纤维化和BPD进展。IP-10为T辅助细胞1型(Th1)细胞活化标志,炎症刺激时上调CXC趋化因子受体3表达,增加 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )释放,刺激免疫应答<sup>[15]</sup>。IP-10过量表达加重炎症反应,促进BPD发生发展,还可作用于转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)信号下游,抑制纤维化,从而抑制肺泡发育并促进异常修复<sup>[16]</sup>。CC16、IP-10、TNC三者存在协同作用:CC16缺乏增加肺部氧化应激和炎症损伤易感性,为IP-10介导的炎症反应提供病理基础;IP-10驱动的慢性炎症破坏肺泡结构,刺激TNC合成与沉积;TNC介导的细胞外基质重构干扰肺泡上皮细胞修复,形成“炎症-纤维化”恶性循环。

综上所述,血清CC16水平下降和IP-10、TNC水平升高可能增加BPD发生风险,其水平变化可为患儿病情严重程度和远期肺功能评估提供参考。本研究因样本量少且对象



局限,后续研究应增加样本数量并扩大范围,提高结果准确性和可信度。

### 参考文献

- [1] 林晴晴, 谭弄哈, 吴永芳, 等. 脐血 TGF- $\beta$ 1、Treg 细胞数量水平对早产儿支气管肺发育不良的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1052-1055.
- [2] Yang TT, Shen QQ, Wang SY, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 200.
- [3] Li X, Guerra S, Ledford JG, et al. Low CC16 mRNA expression levels in bronchial epithelial cells are associated with asthma severity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(4): 438-451.
- [4] 邵远江, 黄炳红. AECOPD 患者感染呼吸道病毒特征及呼吸道合胞病毒感染与血清 IP-10 的关系[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(10): 1207-1215.
- [5] 胡晶晶, 郑亚斐, 朱海艳, 等. 肌腱蛋白 C 对支气管肺发育不良诊断价值的前瞻性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(4): 531-562.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 早产儿支气管肺发育不良临床管理专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 5(24): 358-365.
- [7] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 596-597.
- [8] 朱良梅, 孔少云, 戴玉腾, 等. 早产儿支气管肺发育不良的危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(13): 1647-1656.
- [9] 刘萌萌, 吉玲, 董梦园, 等. 布地奈德联合肺表面活性物质气管内给药预防支气管肺发育不良的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(1): 78-84.
- [10] 郭民, 李婷, 杨晓雪, 等. 重组人 CC16 蛋白改善慢性阻塞性肺疾病模型小鼠肺功能及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(10): 1789-1795.
- [11] Houman G, Hirokazu K, Hiroki K, et al. Association of serum CC16 levels with eosinophilic inflammation and respiratory dysfunction in severe asthma[J]. Respir Med, 2023, 206(1): 1-7.
- [12] Mund SI, Schittny JC. Tenascin-C deficiency impairs alveolarization and microvascular maturation during postnatal lung development[J]. J Appl Physiol (1985), 2020, 128(5): 1287-1298.
- [13] Xu C, Hou P, Li X, et al. Comprehensive understanding of glioblastoma molecular phenotypes: classification, characteristics, and transition[J]. Canc Biol Med, 2024, 21(5): 363-381.
- [14] 申英杰, 薛国强. 神经炎症与氧化应激机制在蛛网膜下腔出血中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(9): 1130-1135.
- [15] 李佳, 赵洁, 张俊华. 益生菌联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的临床效果[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(9): 1616-1619.
- [16] 刘一平, 颜菲, 张榕. 细胞因子在结缔组织病相关间质性肺病发病机制中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(3): 651-662.

(上接第 1952 页)

综上所述,绝经后妇女与绝经前妇女在 HSIL 的临床表现上存在显著差异,尤其在接触性出血、激素水平变化、HPV16 型感染、病变累及子宫颈管及阴道壁以及术后复发等方面。这些差异可能与激素水平变化、免疫功能衰退及宫颈组织退行性变化相关。因此,针对绝经后妇女的宫颈病变应进行更为细致的检查和治疗,并加强术后的长期随访和干预。

### 参考文献

- [1] STELOW, Edward B, Dill EA, Davick JJ, et al. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Gastroesophageal Junction Secondary to High - Risk Human Papillomavirus An Emerging Entity[J]. Am J clin pathol, 2019, 152(3): 359-364.
- [2] 林堃, 黄洁香, 洪奇阳, 等. 福建省莆田市 115 455 例女性 HPV 感染及宫颈病变流行病学分析[J]. 福建医科大学学报, 2024, 58(2): 135-142.
- [3] 刘莉, 陈丽梅, 陶祥, 等. 1502 例子宫颈 HSIL 患者行 LEEP 锥切术后随访半年的临床结局及术后病灶残留的危险因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(11): 751-756.
- [4] 张书敏, 付艺璇, 戚亚兰. 绝经期宫颈高级别上皮内病变或宫颈癌患者 HPV 感染及临床特点分析[J]. 中国基层医药, 2024, 31(12): 1773-1777.
- [5] McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition[J]. Am J Hum Biol, 1992, 4(1): 37-46.
- [6] 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会, 中华医学会儿科学分会, 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(一)[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(7): 481-487.
- [7] ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(1): 202-216.
- [8] 李明珠, 李静然, 李晓, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(二)[J]. 现代妇产科进展, 2025, 34(1): 1-9.
- [9] 王新宇, 邓敏端, 丛青, 等. 中国子宫颈癌防治科普指南[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(6): 569-576.
- [10] 史晓峰, 吴素慧, 孙静汾, 等. 绝经后女性子宫颈高级别鳞状上皮内病变术后病理诊断升级临床病理分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(9): 679-682.
- [11] 王爽, 徐海洋, 梁华茂, 等. 绝经后宫颈高级别鳞状上皮内病变妇女术式选择的定量指标研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(2): 68-71.
- [12] 郭燕, 毛敏泓, 赵会荣, 等. 门诊女性对 TCT 及 HPV 联合筛查子宫颈病变的认知度及影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2025, 33(1): 29-34.
- [13] 普布仓决, 泽仁卓玛, 高春, 等. 超高海拔地区宫颈筛查人乳头瘤病毒感染和细胞管薄层液基检查结果分析[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(7): 500-504.
- [14] 曹倩文, 尤志学, 钱晓月, 等. 绝经后子宫颈高级别鳞状上皮内病变诊治方式的探讨[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6): 393-398.
- [15] 张武霞, 张秀珊, 童砚. 高危型人乳头瘤病毒及 p16 和 Ki-67 联合检测在宫颈鳞状上皮内病变诊断中的价值分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(2): 119-124.
- [16] 王金萍. 宫颈冷刀锥切术对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者术后 HPV 转归情况的研究[J]. 江西医药, 2022, 57(9): 1226-1228.
- [17] ZANG L, HU Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Arch gynecol obstetr, 2021, 304(6): 1409-1416.

## ·论 著·

# 曼月乐与地屈孕酮预防子宫内膜息肉切除术后息肉复发的临床效果比较

赵一<sup>1</sup> 侯颖<sup>2</sup> 马雪莲<sup>1\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨曼月乐对子宫内膜息肉(EP)切除术患者半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)/Gasdermin 家族蛋白 D(GSDMD)通路及术后复发的影响。**方法** 选取2019年9月至2024年9月北京天坛医院收治的EP切除术患者86例为研究对象,根据随机数表法分为对照组(地屈孕酮治疗,  $n=43$ )和曼月乐组(在对照组的基础上进行曼月乐治疗,  $n=43$ ),比较两组临床疗效, Caspase-1/GSDMD通路指标, 内分泌指标, 复发情况。**结果** 曼月乐组治疗总有效率高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。曼月乐组白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、GSDMD、Caspase-1水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。曼月乐组孕激素受体(PR)、孕酮(P)、雌激素受体(ER)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。曼月乐组总复发率低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 曼月乐能够抑制EP切除术患者Caspase-1/GSDMD通路, 调节内分泌水平, 降低术后复发率, 在临床上具有良好疗效。

**【关键词】** 曼月乐; 子宫内膜息肉; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1; Gasdermin 家族蛋白 D; 复发

## Comparison of the clinical effects of mirena and dydrogesterone in preventing the recurrence of endometrial polyps after endometrial polyp resection

ZHAO Yi<sup>1</sup>, HOU Ying<sup>2</sup>, MA Xuelian<sup>1\*</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070; 2. Department of Gynecology, Beijing You'an Hospital, Beijing 100070)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the effect of mirena on the cystein-containing aspartat-specific protease\_1 (caspase-1) /gasdermin family protein D (GSDMD) pathway and postoperative recurrence in patients undergoing endometrial polypectomy. **Methods** A total of 86 patients who underwent endometrial polypectomy and were admitted to Beijing Tiantan Hospital from September 2019 to September 2024 were selected as the research subjects. They were divided into the control group (treated with dydrogesterone,  $n=43$ ) and the Mirena group (treated with mirena based on the control group,  $n=43$ ) according to the random number table method. The clinical efficacy, caspase-1/GSDMD pathway indicators, endocrine indicators, and recurrence rates of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of treatment in the Mirena group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), GSDMD, and caspase-1 in the Mirena group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of progesterone receptor (PR), progesterone (P), estrogen receptor (ER), and estradiol (E<sub>2</sub>) in the Mirena group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total recurrence rate of the Mirena group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Mirena can inhibit the caspase-1/GSDMD pathway in patients undergoing EP resection, regulate endocrine levels, and reduce the postoperative recurrence rate, demonstrating good clinical efficacy.

**【KEY WORDS】** Mirena; Endometrial polyps; Cystein-containing aspartat-specific protease\_1; Gasdermin family protein D; Recurrence

基金项目:首都医科大学附属北京佑安医院2019年度院内中青年人才孵育项目(BJYAYY-CY2019-13)

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院妇产科,北京100070

2.北京佑安医院妇科,北京100070

\*通信作者:马雪莲, E-mail:zhaoyi19920228@126.com

子宫内膜息肉(Endometrial polyps, EP)是由于子宫内膜腺体、间质和血管的过度增生,导致异常内膜组织向宫腔内突出的一种妇科疾病<sup>[1-2]</sup>。对于息肉直径超过10毫米且症状明显的患者,通常会采用EP切除术进行治疗<sup>[3-4]</sup>。宫腔镜切除术是治疗EP的主要手术方法,然而,仅通过手术治疗,EP的术后复发率可高达43.0%,这已成为困扰临床医生的重要难题<sup>[5]</sup>。因此,探索有效的术后干预措施以降低EP复发率对于患者预后具有重要的临床意义。EP的发病可能与慢性炎症、激素水平失衡、血管生成异常等多种因素相关<sup>[6]</sup>。近年来,细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式,其在多种疾病中的作用逐渐受到关注。半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Cystein-containing aspartat-specific protease-1, Caspase-1)/Gasdermin 家族蛋白 D (Gasdermin family proteinD, GSDMD)通路是细胞焦亡的关键信号通路之一,Caspase-1的激活可切割GSDMD,形成孔道,导致细胞膨胀、破裂,进而引发炎症反应,促进EP的发生<sup>[7]</sup>。曼月乐是一种高效的孕激素释放系统,广泛应用于子宫内膜病变的治疗,其通过局部释放左炔诺孕酮,能够有效调节子宫内膜的生长和代谢,抑制炎症反应<sup>[8]</sup>。本研究旨在探讨曼月乐对EP切除术患者Caspase-1/GSDMD通路的影响,并评估其在术后复发预防中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年9月至2024年9月北京天坛医院收治的子宫内膜息肉切除术患者86例为研究对象,根据随机数表法分为对照组(地屈孕酮治疗, $n=43$ )和曼月乐组(在对照组的基础上进行曼月乐治疗, $n=43$ )。其中对照组年龄平均( $37.62\pm 5.21$ )岁,病程平均( $2.17\pm 0.63$ )年,体质量指数平均( $21.72\pm 1.35$ ) $\text{kg/m}^2$ ,单发30例,多发13例。曼月乐组年龄平均( $38.34\pm 5.28$ )岁,病程平均( $2.31\pm 0.65$ )年,体质量指数平均( $22.16\pm 1.43$ ) $\text{kg/m}^2$ ,单发28例,多发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《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》<sup>[9]</sup>中子宫内膜息肉的诊断标准;②年龄30~50岁,自愿接受子宫内膜息肉切除术;③临床资料完整,近半年内没有生育计划;④患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并子宫腺肌症、多囊卵巢综合征、子宫内膜癌等生殖系统疾病;②合并肾、肺等重要器官严重功能不全;③合并凝血功能障碍等血液系统疾病、精神障碍性疾病;④对本研究所使用药物过敏。本研究经北京天坛医院伦理委员会审批通过,伦理编号:KY2021-188-02。

### 1.2 方法

对照组于患者术后月经的第14天给予地屈孕酮(荷兰Abbott Biologicals B.V.,批准文号:H20130110,规格:10 mg/片)口服治疗,10 mg/次,2次/天,连续服用10天,共治疗3个月经周期。曼月乐组在对照组的基础上,EP切除术后同时将曼月乐(Bayer Schering Pharma Oy,批准文号:国药准字

J20090144,左炔诺孕酮52 mg/个)置入患者宫腔内,并借助超声检查评估其放置情况。

### 1.3 观察指标

①临床疗效:根据《中医新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>评估治疗效果,痊愈:月经量和经期天数恢复正常,未出现息肉复发,疗效指数达到90%及以上;显效:月经量和经期天数恢复正常,未出现息肉复发,疗效指数介于70%(含)到90%之间;有效:月经量和经期天数明显改善,未出现息肉复发,疗效指数处于30%(含)到70%之间;无效:月经量和经期天数未见明显好转,甚至更加紊乱,疗效指数低于30%。治疗总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②Caspase-1/GSDMD通路指标:治疗前、治疗3个月经周期后,采集患者4 mL外周静脉血,离心处理,通过TRIzol试剂盒提取总RNA,采用逆转录试剂盒逆转录为cDNA,通过荧光定量聚合酶链反应进行扩增,反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性5 min,65℃退火15 s,60℃延伸34 s,共40个循环。以GAPDH作为内参基因,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算Caspase-1 mRNA、GSDMD mRNA的相对表达水平。引物序列:GAPDH: F: 5'-ACAACCTTTGGTATCGTGGA-3', R: 5'-GCCATCACAGCCACAG-3'; Caspase-1: F: 5'-TTTCCGCAA GGTTCGATTTTC A-3', R: 5'-GGCATCTGC-GCTCTACCAT-3'; GSDMD: F: 5'-GTGGTGTC AACCT-GTCTA TCAAAGG-3', R: 5'-CATGGCATCGTAGAA GTG-GAAG-3'。抽取患者2 mL空腹静脉血,以3 000 r/min转速离心10 min,通过酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )水平。③内分泌指标:治疗前、治疗3个月经周期后,抽取患者4 mL空腹静脉血,离心处理,分为2等份,通过酶联免疫吸附法检测孕激素受体(Progesterone receptor, PR)、雌激素受体(Estrogen receptor, ER)水平,通过化学发光法检测患者雌二醇(Estradiol, E<sub>2</sub>)、孕酮(Progesterone, P)水平。④复发情况:随访半年,经阴道超声检测子宫腔内是否有可疑回声,根据病理检查结果确定患者子宫内膜息肉复发情况,并统计复发率。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

曼月乐组治疗总有效率为93.02%,高于对照组74.42%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
曼月乐组	43	7(16.28)	21(48.84)	12(27.91)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	1(2.33)	17(39.53)	14(32.56)	11(25.58)	32(74.42)
$\chi^2$ 值						5.460
$P$ 值						0.020



2.2 两组 Caspase-1/GSDMD 通路指标比较

治疗前两组 IL-1 $\beta$ 、GSDMD、Caspase-1 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组 IL-1 $\beta$ 、GSDMD、Caspase-1 水平均降低, 且曼月乐组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 两组内分泌指标比较

治疗前两组 PR、P、ER、E<sub>2</sub> 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 治疗后两组 PR、P、ER、E<sub>2</sub> 水平均降低, 且曼月乐

组低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 两组复发情况比较

曼月乐组总复发率为 2.33%, 低于对照组 18.60%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

3 讨论

EP 是子宫内膜腺体和纤维间质局部过度生长形成的带蒂肿物, 通常从上皮层表面突起, 是一种局部的良性病变, 好

表 2 两组 Caspase-1/GSDMD 通路指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IL-1 $\beta$ (pg/mL)		GSDMD		Caspase-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曼月乐组	43	32.48 $\pm$ 0.53	4.78 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	1.29 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	1.76 $\pm$ 0.58	1.06 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>
对照组	43	32.41 $\pm$ 0.50	5.19 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	1.23 $\pm$ 0.21	0.92 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.71 $\pm$ 0.56	1.15 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>
t 值		0.630	5.430	1.205	3.475	0.407	7.320
P 值		0.530	<0.001	0.232	0.001	0.685	<0.001

注: 与治疗前比较 <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组内分泌指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PR(ng/mL)		P(ng/mL)		ER(ng/mL)		E <sub>2</sub> (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
曼月乐组	43	1.92 $\pm$ 0.57	0.91 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	1.36 $\pm$ 0.57	0.75 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	1.77 $\pm$ 0.59	0.85 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>	55.38 $\pm$ 14.41	38.59 $\pm$ 9.11 <sup>a</sup>
对照组	43	1.87 $\pm$ 0.53	1.25 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.34 $\pm$ 0.55	1.03 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup>	1.73 $\pm$ 0.54	1.16 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	54.89 $\pm$ 14.35	46.67 $\pm$ 9.38 <sup>a</sup>
t 值		0.421	3.665	0.166	2.733	0.328	5.320	0.158	4.052
P 值		0.675	<0.001	0.869	0.008	0.744	<0.001	0.845	<0.001

注: 与治疗前比较 <sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组复发情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	n	单发	多发	总复发率
曼月乐组	43	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33)
对照组	43	6(13.95)	2(4.65)	8(18.60)
$\chi^2$ 值				4.468
P 值				0.035

发于 30~60 岁女性<sup>[11]</sup>。临床上通常表现为月经失调、不孕不育、阴道异常出血等症状, 甚至有癌变的风险。根据流行病学调查, EP 的发病率在 7.8%~34.9% 之间, 且呈上升的趋势<sup>[12]</sup>。宫腔镜切除术是临床治疗 EP 的金标准, 但仍有较高的术后复发风险。目前, 临床主要通过服用地屈孕酮等孕激素类药物预防 EP 复发, 但仅使用地屈孕酮的预防效果有限, 且部分患者存在不良反应增多、药物耐受性变差等问题。随着医学技术的不断提升, 曼月乐在预防 EP 复发中显示出显著优势, 其副作用较少, 且患者更易接受。

本研究结果显示, 曼月乐组治疗总有效率高于对照组, 分析原因曼月乐是一种含 52 mg 左炔诺孕酮的 T 型宫内节育器, 主要对子宫局部产生作用, 放置于子宫腔内后, 能够以每日 20  $\mu$ g 的速度长期释放左炔诺孕酮, 并通过阻断子宫内膜增生过程, 诱导内膜蜕膜化、萎缩等生物学效应, 降低内膜厚度, 还能减轻 EP 患者子宫内膜对雌激素的反应性, 抑制血管新生, 使子宫内膜进一步变薄, 最终达到控制月经量等目的, 能够有效提高治疗效果<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 曼月乐组 IL-1 $\beta$ 、GSDMD、Caspase-1 水平低于对照组。EP 是一种与炎

症反应相关的代谢性疾病, 其发生和发展与炎症因子水平异常密切相关。细胞焦亡在炎症性疾病、感染性疾病的进程中扮演着重要角色。Caspases-1 主要由免疫细胞分泌, 能够激活炎症小体, 促进白介素-18 等促炎细胞因子的释放, 从而触发炎症反应, 其中 Caspases-1 所激活的 IL-1 $\beta$  可以调节中性粒细胞的激活水平, 并通过促进巨噬细胞等的释放来影响炎症反应, 还能够激活白细胞介素-10 等下游细胞因子, 进而引发多种炎症因子之间的相互作用和级联反应<sup>[14]</sup>。GSDMD 是一种效应蛋白, 当细胞受到内、外刺激后, 可受 Caspase-1/4/5/11 的切割, 形成质膜孔洞, 加剧炎症级联反应, 进一步损伤组织<sup>[15]</sup>。Caspase-1/GSDMD 通路是一种细胞焦亡通路, 通过抑制 Caspase-1/GSDMD 通路能够调控细胞焦亡进程, 阻断 EP 的发展。曼月乐通过局部持续释放左炔诺孕酮, 能够降低 Caspase-1、GSDMD 蛋白的表达水平, 抑制炎症小体的激活, 减少细胞焦亡, 还可以使宫颈粘液黏稠, 降低子宫内膜局部的雌激素水平, 减少炎症因子的生成, 减轻子宫内膜的炎症状态, 从而改善子宫内膜的病理状态, 降低息肉的形成风险。本研究结果显示, 曼月乐组 PR、P、ER、E<sub>2</sub> 水平、总复发率低于对照组, 分析原因曼月乐作为一种含高效孕激素的宫内释放系统, 通过释放孕激素, 可以抵抗雌激素作用, 抑制 PR、ER 生成, 还可以减少子宫收缩, 促进体内多余水分和钠盐的排出, 同时促进 ER-雌激素复合物形成, 并通过一系列生物学机制, 调控核糖核酸及蛋白质的结合, 修复子宫内质间质与

(下转第 1963 页)

## 下肢动脉硬化闭塞症患者血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$ 水平与临床分期的关系

余莉<sup>1</sup> 文栋<sup>2</sup> 李强<sup>3\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨下肢动脉硬化闭塞症(ASO)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素 17(IL-17)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平与临床分期的关系。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于汉中市中心医院确诊的 152 例 ASO 患者为 ASO 组,另选取同期 100 名体检健康人群为对照组。比较两组血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清学指标对 ASO 的诊断价值。根据 Fontaine 分期,将 ASO 组患者分为 I 期组( $n=30$ )、II 期组( $n=32$ )、III 期组( $n=44$ )、IV 期组( $n=46$ ),比较不同分期 ASO 患者的血清学水平,采用 Pearson 相关性分析 ASO 患者临床分期与血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平的相关性。**结果** ASO 组患者的血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 分析显示,血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  联合检测对 ASO 诊断的 AUC 为 0.800, ( $P<0.05$ )。血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平:IV 期组>III 期组>II 期组>I 期组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,ASO 患者临床分期与血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** ASO 患者临床分期与血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平均具有相关性。

**【关键词】** 下肢动脉硬化闭塞症;同型半胱氨酸;血管内皮生长因子;白细胞介素 17;肿瘤坏死因子

### Relationship between serum Hcy, VEGF, IL-17, TNF- $\alpha$ and clinical staging in patients with arteriosclerosis obliterans

YU Li<sup>1</sup>, WEN Dong<sup>2</sup>, LI Qiang<sup>3\*</sup>

(1. Hanzhong Vocational and Technical College, Hanzhong, Shaanxi, China, 723000; 2. Department of Imaging Medicine, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi, China, 723000; 3. Department of Interventional Medicine, General Medical 3201 Hospital of Hanzhong, Hanzhong, Shaanxi, China, 723000)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the relationship between serum homocysteine (Hcy), vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and clinical staging in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO). **Methods** A total of 152 patients confirmed with ASO and 100 healthy controls in Hanzhong Central Hospital were enrolled as ASO group and control group between June 2021 and June 2024, respectively. The levels of serological indexes (Hcy, VEGF, IL-17, TNF- $\alpha$ ) were compared between the two groups, and their diagnostic value in ASO was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. According to Fontaine staging, ASO patients were divided into stage I group ( $n=30$ ), stage II group ( $n=32$ ), stage III group ( $n=44$ ) and stage IV group ( $n=46$ ), and serological indexes in the four groups were compared. The correlation between clinical staging and serum Hcy, VEGF, IL-17, TNF- $\alpha$  in ASO patients was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of serum Hcy, VEGF, IL-17 and TNF- $\alpha$  in ASO group were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). ROC curves analysis showed that AUC, sensitivity and specificity of serum Hcy, VEGF, IL-17, TNF- $\alpha$  and combined detection in the diagnosis of ASO were ( $P<0.05$ ). In stage I group, stage II group, stage III group and stage IV group, levels of serum Hcy, VEGF, IL-17 and TNF- $\alpha$  were gradually increased ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that clinical

基金项目:陕西高等职业教育教学改革研究项目(23GY077)

作者单位:1. 汉中职业技术学院,陕西,汉中 723000

2. 汉中市中心医院医学影像科,陕西,汉中 723000

3. 通用医疗汉中三二〇一医院介入医学科,陕西,汉中 723000

\*通信作者:李强, E-mail: 137098271@qq.com

staging was positively correlated with levels of serum Hcy, VEGF, IL-17 and TNF- $\alpha$  in ASO patients ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The clinical staging has certain correlation with levels of serum Hcy, VEGF, IL-17 and TNF- $\alpha$  in ASO patients.

**[KEY WORDS]** ASO; Hcy; VEGF; IL-17; TNF- $\alpha$

下肢动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)是指下肢动脉壁上沉积脂肪物质所导致的硬化或闭塞,可导致动脉受阻<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为蛋氨酸代谢的中间产物,其水平升高可导致内皮细胞功能障碍和损伤,增加氧化应激,损害内皮细胞,促进动脉粥样硬化的形成<sup>[2]</sup>。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是一种强效的促血管生成因子,主要由缺氧条件下的细胞分泌,作用于血管内皮细胞,可促进血管生成和血管通透性增加<sup>[3]</sup>。白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)是一种由 Th17 细胞分泌的促炎细胞因子,在多种炎症和自身免疫性疾病中发挥重要作用,能诱导其他促炎细胞因子的产生。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )是参与炎症反应和免疫调节的促炎细胞因子<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨下肢动脉硬化闭塞症患者血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  与临床分期的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月于汉市中心医院确诊的 152 例 ASO 患者为 ASO 组,另选取 100 名体检健康人群为对照组。ASO 组纳入标准:①符合 ASO 相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②均尚未接受激素或免疫抑制剂治疗;③均接受超声和冠脉造影检查,提示为下肢动脉狭窄或闭塞。对照组纳入标准:①无下肢酸胀、疼痛;②经超声检查,提示双侧下肢动脉未见明显异常。ASO 组、对照组排除标准:①心肺功能、肝肾功能严重异常;②合并多发性大动脉炎或其他感染性疾病;③哺乳或妊娠期;④合并恶性肿瘤。ASO 组男 79 例,女 73 例;年龄平均(44.18 $\pm$ 6.39)岁。对照组男 57 例,女 43 例;年龄(45.74 $\pm$ 6.42)岁。两组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通过,所有患者及家属均在了解方案后签署同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床分期评估及分组

由科内 2 位副主任医师以上职称的医师,按照 Fontaine 分期<sup>[6]</sup>标准进行分期,其中 I 期为轻微症状期,表现为下肢无症状或轻微不适;II 期为间歇性跛行期,表现为间歇性或

中重度动脉阻塞;III 期为静息痛期,表现为下肢萎缩、多水平受累;IV 期为溃疡和坏疽期,表现为多部位、多水平严重受累。根据 Fontaine 分期,将 ASO 组患者分为 I 期组( $n=30$ )、II 期组( $n=32$ )、III 期组( $n=44$ )、IV 期组( $n=46$ )。

#### 1.2.2 血清学检查

采集所有入组患者肘部静脉血 3 mL,静置直至血液凝固后,离心分离血清(3 000 r/min, 10 min,离心半径 15 cm),取上层清液,采用上海科华全自动酶标仪应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平,试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司。

#### 1.3 统计学处理

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

## 2 结果

### 2.1 ASO 组和对照组血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$ 水平比较

ASO 组患者的血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 ASO 组和对照组血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	VEGF (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
ASO 组	152	29.75 $\pm$ 6.73	220.16 $\pm$ 52.12	790.56 $\pm$ 101.20	69.34 $\pm$ 14.23
对照组	100	17.23 $\pm$ 4.54	117.34 $\pm$ 28.37	438.27 $\pm$ 71.41	38.25 $\pm$ 7.97
$t$ 值		29.014	21.362	35.067	23.501
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$ 对 ASO 的诊断价值

ROC 分析显示,血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  联合检测对 ASO 诊断的 AUC 分别为 0.800 ( $P<0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 血清 Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$  对 ASO 的诊断价值

指标	AUC	SE	95% CI	敏感度	特异度	截断值	$P$ 值
Hcy	0.635	0.056	0.526–0.744	0.68	0.72	21.45 $\mu\text{mol/L}$	<0.001
VEGF	0.641	0.056	0.533–0.750	0.65	0.71	165.42 pg/mL	<0.001
IL-17	0.716	0.052	0.614–0.818	0.80	0.76	532.16 pg/mL	<0.001
TNF- $\alpha$	0.762	0.050	0.664–0.859	0.82	0.74	43.24 ng/L	<0.001
联合检测	0.800	0.046	0.709–0.891	0.94	0.66		<0.001



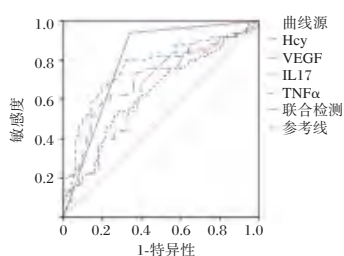


图1 血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α对ASO的诊断曲线

表3 不同临床分期ASO患者血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	VEGF( $\text{pg/mL}$ )	IL-17( $\text{pg/mL}$ )	TNF- $\alpha$ ( $\text{ng/L}$ )
I期组	30	19.13 $\pm$ 4.65	180.36 $\pm$ 41.23	627.44 $\pm$ 80.46	48.33 $\pm$ 7.54
II期组	32	26.34 $\pm$ 6.51 <sup>a</sup>	189.34 $\pm$ 49.62 <sup>a</sup>	761.33 $\pm$ 92.35 <sup>a</sup>	62.31 $\pm$ 11.37 <sup>a</sup>
III期组	44	32.11 $\pm$ 7.56 <sup>ab</sup>	231.23 $\pm$ 57.34 <sup>ab</sup>	849.00 $\pm$ 110.26 <sup>ab</sup>	73.23 $\pm$ 16.43 <sup>ab</sup>
IV期组	46	36.80 $\pm$ 8.34 <sup>abc</sup>	256.97 $\pm$ 60.13 <sup>abc</sup>	861.38 $\pm$ 120.47 <sup>abc</sup>	84.21 $\pm$ 22.47 <sup>abc</sup>
F值		41.198	16.720	33.003	31.661
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与II期组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与III期组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,与IV期组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

表4 ASO患者的临床分期与血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平的相关性

血清指标	临床分期	
	r值	P值
Hcy	0.358	<0.001
VEGF	0.374	<0.001
IL-17	0.361	<0.001
TNF-α	0.420	<0.001

### 3 讨论

动脉内膜出现脂质沉积、纤维化、钙化和炎症反应,形成粥样斑块,随着斑块逐渐增大,导致动脉管腔变窄,血流量减少,严重时可能完全闭塞,导致下游组织缺血,动脉壁增厚、硬化、弹性减弱,内膜损伤和中膜平滑肌细胞增生,逐渐形成ASO<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示,ASO组患者的血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平均高于对照组,其可能与动脉粥样硬化闭塞症的发病机制密切相关。分析原因,首先,Hcy水平升高可导致内皮功能损伤、促进氧化应激及平滑肌细胞异常增殖,从而加速血管粥样硬化进程。其次,VEGF作为血管新生的重要因子,在缺血缺氧环境中被上调,以促进侧支循环形成,但其过度表达亦提示局部缺血损伤严重。再次,IL-17作为促炎性细胞因子,能够激活免疫炎症反应,促进中性粒细胞浸润并加重血管壁炎症反应。与此同时,TNF-α水平升高可进一步诱导内皮细胞凋亡、促进炎症因子释放和斑块不稳定性形成。因此,ASO患者血清Hcy、VEGF、IL-17及TNF-α的升高,反映了动脉粥样硬化闭塞症中内皮功能障碍、炎症反应活化及缺血性代偿等多重病理过程的共同作用。郭根心等<sup>[8]</sup>研究指出,血清Hcy对老年冠心病患者下肢动脉粥样硬化疾病具有诊断价值。本研究结果与其部分一致,说明可采用Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α指标诊断ASO。

本研究ROC分析结果提示联合血清检测对于诊断ASO患者具有更高的准确率。分析其原因,可能是因为多

### 2.3 不同临床分期ASO患者血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平比较

血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平:IV期组>III期组>II期组>I期组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 ASO患者的临床分期与血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平的相关性

Pearson相关性分析显示,ASO患者临床分期与血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平呈正相关( $P<0.05$ )。见表4。

指标能够从不同病理环节反映疾病特征,形成互补效应。具体而言,Hcy主要反映内皮损伤及氧化应激水平,VEGF提示缺血状态下的血管新生反应,IL-17则代表免疫炎症的活化,而TNF-α可进一步揭示炎症级联反应及斑块不稳定性。单一指标往往只聚焦于某一病理环节,敏感性和特异性有限,而多指标联合检测能够综合体现ASO患者内皮功能障碍、炎症反应和缺血代偿等多方面病理生理过程,从而提高对不同临床分期的识别能力和诊断准确率。国外研究显示<sup>[9]</sup>,VEGF水平与ASO具有相关性,本研究结果与其部分一致,提示联合检测可提高对ASO的敏感度。

本研究结果提示血清学指标水平随着疾病进展逐渐升高。分析其原因,Hcy升高主要反映血管内皮损伤及氧化应激的累积效应,随着病情加重,其对内皮功能障碍和平滑肌细胞异常增殖的促进作用更加显著<sup>[10]</sup>。VEGF则是缺血缺氧状态下诱导的关键血管新生因子,疾病早期轻度升高,至中晚期因远端组织灌注不足而显著上调,反映缺血损伤及侧支循环代偿的增强<sup>[11]</sup>。与此同时,IL-17水平逐渐升高,提示免疫炎症反应在疾病进展过程中持续活化,其可加重血管壁炎症、促进炎性细胞浸润,加速动脉粥样硬化及斑块演变。TNF-α作为炎症级联反应的核心因子,在晚期阶段水平显著升高,进一步诱导内皮细胞凋亡、促进斑块不稳定和血栓形成。因此,四项指标在ASO各分期逐级升高,反映了疾病由早至晚过程中内皮损伤、缺血缺氧、炎症反应和斑块不稳定性等多环节病理机制的叠加与加重,对评估疾病严重程度及进展具有重要意义。

进一步Pearson相关性分析结果显示,临床分期与血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF-α水平呈正相关。分析原因,随着ASO进展,动脉血管逐渐狭窄甚至闭塞,组织缺血加重,VEGF水平升高反映机体对缺血的代偿性血管新生反应<sup>[12]</sup>;Hcy累积可加重血管壁损伤,促进斑块形成和血管硬化<sup>[13]</sup>;IL-17的升高提示炎症微环境持续激活,增强血管壁免疫细

胞浸润和炎性因子释放;TNF- $\alpha$ 上调则反映全身性炎症级联反应增强,可能加速斑块不稳定及血栓风险。多项指标共同反映了血管结构损伤、缺血缺氧及免疫炎症的叠加效应,随着临床分期加重,病理负荷增加,导致这些指标水平逐步升高,从而形成与临床分期的正相关关系。

综上所述,ASO患者临床分期与血清Hcy、VEGF、IL-17、TNF- $\alpha$ 水平均具有相关性。

## 参考文献

- [1] Liu Y, Cui Y, Zhou Z, et al. Relationship between Angiotensin II, Vascular Endothelial Growth Factor, and Arteriosclerosis Obliterans[J]. Dis Markers, 2023, 10(1):1316821.
- [2] 高奋,朱洁,李虹,等. 同型半胱氨酸和lncRNA ANRIL对动脉粥样硬化炎症反应的影响[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(6):828-833.
- [3] 田浩,郑翔,闻作川,等. ASO患者血管介入术后ET-1、sTREM-1、VECF水平对血管再狭窄发生的预测价值[J]. 中国病案, 2023, 24(1):106-109.
- [4] 蔡润泽,曹芳蕊,姚艳丽,等. Th17/Treg细胞功能轴在抑郁性精神压力诱导老年人动脉粥样硬化中的中介效应[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5):404-410.
- [5] Zheng YH, Song XT. Progress and prospect of the treatment of lower extremity arteriosclerosis obliterans [J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2021, 59(12):961-964.
- [6] 李琳琳,李光新,王宾. 保守与介入治疗Fontaine II期下肢动脉硬化闭塞症患者近期和远期疗效对比[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(12):931-935.
- [7] 程鹏,王毅,冯登,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后复发风险的列线图模型构建及验证[J]. 西部医学, 2024, 36(6):920-925.
- [8] 郭根心,成宏兵. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2联合同型半胱氨酸对老年冠心病患者下肢动脉粥样硬化疾病的诊断价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1):15-20.
- [9] Xu T, Zheng C, Wu Y, et al. MiR-34a ameliorates arterial blood flow in rats with lower limb arteriosclerosis obliterans via Sirt1 signaling pathway[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(3):248-253.
- [10] 张温温,孙灿龙,吴延庆,等. Lp-PLA2、Hcy及 $\gamma$ -GGT在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10):1595-1598.
- [11] 尹晶,吴清华,王鹏,等. 下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后白细胞介素-8、白细胞介素-18、血管内皮细胞生长因子检测及意义[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(2):132-135.
- [12] 尹晓霞,孙有伟,王玉涛,等. 下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗术后发生静脉血栓栓塞症的危险因素[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(5):352-355, 361.
- [13] 霍静,姜海军,李伟,等. Hs-CRP、Hcy、 $\beta$ 2-MG和UA水平在老年高血压合并下肢动脉硬化闭塞症患者中的风险评估价值[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2):165-168.

(上接第1959页)

腺体结构异常,从而同步恢复ER、PR生理效应,调节雌激素、孕激素水平,具有预防EP复发的作用<sup>[16]</sup>。

综上所述,曼月乐可以促进EP切除术患者的月经及子宫内膜恢复成正常状态,阻断Caspase-1/GSDMD通路,调整内分泌指标水平,提高治疗效果,降低术后复发风险,具有良好的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] Yuksel S, Tuna G, Celik HG, et al. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible[J]? Obstet Gynecol Sci, 2021, 64(1):114-121.
- [2] Raz N, Feinmesser L, Moore O, et al. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature [J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2021, 30(5):278-287.
- [3] Monlhar S, Farkas Z, Jakab A, et al. Effectiveness of different methods for polypectomy in the menopause: a retrospective study[J]. Climacteric, 2020, 23(4):325-329.
- [4] Jee BC, Jeong HG. Management of endometrial polyps in infertile women: A mini-review[J]. Clin Exp Reprod Med, 2021, 48(3):198-202.
- [5] 李英焕,龙娜,张静,等. 补肾调周法联合地屈孕酮片预防子宫内膜息肉宫腔镜术后复发的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2):240-244+292.
- [6] 闫佼佼,梁国伟,叶瑞珍,等. 子宫内膜息肉不孕症患者子宫内膜组织VEGF、Ki-67表达临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12):2602-2605.
- [7] 裴雨环,吕丽丽,李曼,等. 焦亡相关标志物及PI3K/AKT通路在内异症中的表达及相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(19):1472-1476.
- [8] 韩晓洁,万颖. 宫腔镜下子宫内膜息肉切除术后两种不同方法预防息肉复发的效果比较[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4):422-424.
- [9] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12):793-800.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:239-243+383-385.
- [12] Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, et al. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(12):2182.
- [12] Xie A, Wu X, Su Y, et al. Risk factors for endometrial polyps to transform into endometrial cancer: insights from a bibliometric analysis[J]. J Health Popul Nutr, 2025, 44(1):95.
- [13] 马雪莲,李海燕. GnRH- $\alpha$ 联合LNG-IUS对子宫内膜异位症术后患者血清ENA-78及MCP-1水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7):910-913.
- [14] 龙熙翠,刘贝贝,卢绍波,等. 细胞焦亡因子Caspase-1、IL-1 $\beta$ 与IL-18在子宫内膜息肉组织中的表达和意义[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(9):51-56.
- [15] 曹慧敏,曹月琴,刘欣. 少腹逐瘀汤联合地屈孕酮片对子宫内膜息肉宫腔镜术后患者复发情况及GSDMD、caspases-1水平的影响[J]. 中国性科学, 2025, 34(3):128-132.
- [16] 李娜,惠宁. 宫腔镜切除术联合曼月乐应用于子宫内膜息肉患者对其雌孕激素代谢情况的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(24):3424-3427.

## 血清 *miR-182-5 p*、*miR-203*、*miR-106a* 在急性髓系白血病患者中的表达及临床意义

杨海<sup>1\*</sup> 康明哲<sup>1</sup> 冉鹏飞<sup>2</sup> 王战芳<sup>3</sup> 梅刚<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的** 探究急性髓系白血病(AML)患者中血清 *miR-182-5 p*、*miR-203*、*miR-106a* 的表达水平与临床意义。**方法** 选取2021年4月至2022年8月平顶山市第一人民医院收治的104例AML患者(AML组)及50名同期体检的健康者(对照组)作为研究对象,AML组根据临床疗效进一步分为完全缓解组( $n=56$ )、部分缓解组( $n=22$ )和未缓解组( $n=26$ ),比较AML组、对照组临床特征,比较AML组、对照组、完全缓解组、部分缓解组、未缓解组以及生存组、死亡组血清miRNA(*miR-182-5 p*、*miR-203*、*miR-106a*)表达水平,并采用Kaplan-Meier生存曲线分析血清miRNA表达水平与生存预后的关系。**结果** AML组患者WBC、*miR-182-5 p*、*miR-106a*均高于对照组,PLT、HGB、*miR-203*均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );完全缓解组血清*miR-182-5 p*、*miR-106a*表达水平均低于部分缓解组和未缓解组,*miR-203*高于部分缓解组和未缓解组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );死亡组*miR-182-5 p*、*miR-106a*低于生存组,*miR-203*高于生存组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC曲线结果显示,当*miR-182-5 p*、*miR-203*、*miR-106a*临界值分别为1.95、0.63、1.86时,其预测预后的AUC分别为0.740、0.760、0.832;以ROC预测截断值1.95、0.63、1.86分别对*miR-182-5 p*、*miR-203*、*miR-106a*进行表达水平分界,不同表达水平*miR-182-5 p*、*miR-106a*的AML患者OS比较,差异有统计学意义(Log rank  $\chi^2=25.625$ 、 $12.774$ ,  $P<0.05$ ),而不同表达水平*miR-203*的AML患者OS比较,差异无统计学意义(Log rank  $\chi^2=1.986$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 血清*miR-182-5 p*、*miR-106a*及*miR-203*水平与AML患者发病、临床疗效及预后密切相关,可为临床诊治提供参考。

**[关键词]** 急性髓系白血病; *miR-182-5p*; *miR-203*; *miR-106a*

### Expressions and clinical significance of serum *miR-182-5p*, *miR-203* and *miR-106a* in patients with acute myeloid leukemia

YANG Hai<sup>1\*</sup>, KANG Mingzhe<sup>1</sup>, RAN Pengfei<sup>2</sup>, WANG Zhanfang<sup>3</sup>, MEI Gang<sup>4</sup>

(1. Hematology Laboratory, 2. Rehabilitation Center, 3. Department of Blood Lymphoma, 4. Department of General Surgery, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan, Henan, China, 467000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression levels and clinical significance of serum *miR-182-5p*, *miR-203* and *miR-106a* in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** 104 AML patients (AML group) and 50 healthy subjects underwent physical examinations (control group) at the First People's Hospital of Pingdingshan from April 2021 to August 2022. The patients in the AML group were further categorized into the complete remission group ( $n=56$ ), the partial remission group ( $n=22$ ) and the non-remission group ( $n=26$ ) based on clinical efficacy. Clinical characteristics were compared between the AML group and the control group. Serum levels of *miR-182-5p*, *miR-203*, and *miR-106a* were compared between the AML group and the control group, as well as among the complete remission (CR), partial remission (PR), and non-remission (NR) groups, and between the survival group and the death group. Additionally, the Kaplan-Meier survival curve method was used to analyze the relationship between serum miRNA expression levels and survival prognosis. **Results** The WBC, *miR-182-5p*, and *miR-106a* levels in AML patients were higher than those in

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20230847)

作者单位:1. 平顶山市第一人民医院血液病化实验室,河南,平顶山 467000

2. 平顶山市第一人民医院康复中心,河南,平顶山 467000

3. 平顶山市第一人民医院血液淋巴瘤科,河南,平顶山 467000

4. 平顶山市第一人民医院普通外科,河南,平顶山 467000

\*通信作者:杨海, E-mail: 15238270009@163.com



the control group, while the PLT, HGB, and *miR-203* levels were lower than those in the control group, with statistical differences ( $P<0.05$ ). The expression levels of serum *miR-182-5p* and *miR-106a* in the complete remission group were lower while *miR-203* was higher than in the partial remission group and non-remission group, with statistical differences ( $P<0.05$ ). The *miR-182-5p* and *miR-106a* levels in the death group were lower than those in the survival group, while *miR-203* was higher, with statistical differences ( $P<0.05$ ). ROC curve results suggested that the critical values of *miR-182-5p*, *miR-203*, and *miR-106a* for predicting prognosis were 1.95, 0.63, and 1.86, respectively. The AUCs for predicting prognosis were 0.740, 0.760, and 0.832, respectively. The ROC predictive cut-off values of 1.95, 0.63, and 1.86 were used to determine the expression levels of *miR-182-5p*, *miR-203*, and *miR-106a*, respectively. The overall survival (OS) of AML patients with different expression levels of *miR-182-5p* and *miR-106a* was statistically different (Log rank  $\chi^2=25.625$ , 12.774,  $P<0.05$ ), but there was no statistical significance in OS among AML patients with different expression levels of *miR-203* (Log rank  $\chi^2=1.986$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum *miR-182-5p*, *miR-203*, and *miR-106a* are closely related to the pathogenesis, clinical efficacy, and prognosis of AML patients. They can provide a reference for clinical diagnosis and treatment.

**[KEY WORDS]** Acute myeloid leukemia; *miR-182-5p*; *miR-203*; *miR-106a*

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是一类单克隆恶性增殖性疾病,由造血干细胞和祖细胞增殖失控和分化受损所致,表现为肝、脾、淋巴结等脏器贫血、出血、感染和浸润等征象<sup>[1]</sup>。AML是成人最常见的血液系统恶性肿瘤疾病之一,在恶性肿瘤所致的死亡率中居于前十,其病因及发病机制十分复杂,目前尚未完全阐明<sup>[2]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)是一种短链非编码RNA,可发挥转录后调控基因表达的功能,在细胞生长、分化、发育、侵袭转移等多方面起重要调控作用<sup>[3]</sup>。现有研究证实,*miR-182-5p*、*miR-203*、*miR-106a*可能参与调控AML发生发展,可作为AML潜在生物标志物<sup>[4-6]</sup>。本研究将检测AML患者血清*miR-182-5p*、*miR-203*、*miR-106a*的表达水平,进一步探讨其与AML患者疗效及预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年4月至2022年8月平顶山市第一人民医院收治的104例AML患者作为AML组,其中男62例,女42例,年龄平均( $59.58\pm 5.42$ )岁。纳入标准:①符合AML诊断标准<sup>[7]</sup>,经骨髓形态学、细胞遗传学等实验室检查确诊;②年龄 $\geq 18$ 岁;③入组前未接受相关治疗;④临床资料、随访资料完整;⑤患者对本研究知情同意。排除标准:①并发性慢性髓系白血病、骨髓增生异常;②合并其他恶性肿瘤;③合并严重肝肾肺功能障碍者;④妊娠期、哺乳期女性。另选取50名同期体检的健康者作为对照组,均无血液系统疾病、恶性肿瘤疾病,男29例,女21例,年龄平均( $59.19\pm 5.57$ )岁。本研究在平顶山第一人民医院伦理委员会批准下开展。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

收集两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)等资料。

#### 1.2.2 血清miRNA检测

AML组患者入院后(对照组体检时),采集空腹静脉血5 mL,静置30 min后以3 000 rpm离心15 min分离血清(离心半径8 cm), $-80^{\circ}\text{C}$ 冻存备用。取200  $\mu\text{L}$ 冻存血清样本,加入1 mL Trizol试剂(碧云天, R0016),按说明书提取总RNA,使用NanoDrop 2000测定RNA浓度与纯度(A260/A280比值需在1.8~2.0之间),采用miRNA特异性茎环引物和miRNA逆转录试剂盒(Takara, RR047A)合成cDNA。以U6 snRNA为内参基因,使用SYBR Green Master Mix (Thermo Fisher, A25742)在QuantStudio 5 Real-Time PCR系统上进行扩增。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性10 min;95 $^{\circ}\text{C}$  15 s、60 $^{\circ}\text{C}$  30 s,40个循环。每个样本设置3个复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算*miR-182-5p*、*miR-203*、*miR-106a*的相对表达量。

#### 1.2.3 疗效评价标准<sup>[7]</sup>

于患者标准化治疗1个疗程后评定疗效,完全缓解:骨髓原始细胞比例 $<5\%$ ,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.0\times 10^9/\text{L}$ , $\text{PLT}\geq 100\times 10^9/\text{L}$ ;部分缓解:骨髓原始细胞比例 $5\%\sim 15\%$ ,或较基线下降 $>50\%$ ,同时中性粒细胞和PLT未达完全缓解标准;未缓解:骨髓原始细胞比例 $>15\%$ 或临床症状无改善。根据不同临床疗效,将AML组患者分为完全缓解组( $n=56$ )、部分缓解组( $n=22$ )和未缓解组( $n=26$ )。

#### 1.2.4 随访及分组

所有患者均于治疗后2年,定期通过电话、门诊方式随访,随访截止时间为2024年8月31日,随访终点为患者死亡和随访终止时间,总生存(Overall survival, OS)时间为从诊断到死亡、随访结束的时间。根据随访截止时的生存状态,将AML组患者进一步分为生存组、死亡组。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。计量资料均符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用独立样本 $t$ 检验分析,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用Bonferroni检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验分析;采用

Kaplan-Meier生存曲线分析miRNA与AML患者预后的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

AML组患者WBC、骨髓原始细胞比例均高于对照组,PLT、HGB均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

项目	AML组( $n=104$ )	对照组( $n=50$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				
男	62(59.62)	29(58.00)	0.036	0.849
女	42(40.38)	21(42.00)		
年龄(岁)	59.58 $\pm$ 5.42	59.19 $\pm$ 5.57	0.414	0.679
吸烟史	21(20.19)	8(16.00)	0.388	0.533
饮酒史	25(24.04)	10(20.00)	0.314	0.575
WBC( $\times 10^9/L$ )	12.54 $\pm$ 3.58	5.18 $\pm$ 1.12	14.186	<0.001
PLT( $\times 10^9/L$ )	54.23 $\pm$ 11.74	135.87 $\pm$ 27.18	26.054	<0.001
HGB(g/L)	86.15 $\pm$ 12.57	137.47 $\pm$ 15.65	21.865	<0.001

### 2.2 AML组与对照组血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a水平比较

AML组患者miR-182-5p、miR-106a均高于对照组,miR-203均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 AML组与对照组血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	miR-182-5p	miR-203	miR-106a
AML组	104	1.77 $\pm$ 0.38	0.67 $\pm$ 0.19	1.84 $\pm$ 0.20
对照组	50	1.21 $\pm$ 0.24	0.87 $\pm$ 0.19	1.45 $\pm$ 0.22
$t$ 值		9.537	6.117	10.966
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 不同临床疗效患者血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a表达水平比较

完全缓解组血清miR-182-5p、miR-106a表达水平均低于部分缓解组和未缓解组,miR-203高于部分缓解组和未缓解组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同临床疗效患者血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a表达水平比较

组别	$n$	miR-182-5p	miR-203	miR-106a
完全缓解组	56	1.45 $\pm$ 0.32	0.80 $\pm$ 0.18	1.61 $\pm$ 0.23
部分缓解组	22	1.81 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	0.54 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.85 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>
未缓解组	26	2.43 $\pm$ 0.38 <sup>ab</sup>	0.49 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	2.32 $\pm$ 0.23 <sup>ab</sup>
$t$ 值		82.600	47.095	86.162
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与完全缓解组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与部分缓解组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 生存组与死亡组AML患者血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a表达水平比较

至随访截止时,死亡38例,生存66例。死亡组miR-182-5p、miR-106a低于生存组,miR-203高于生存组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 生存组与死亡组AML患者血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a表达水平比较对比 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	miR-182-5p	miR-203	miR-106a
生存组	66	1.67 $\pm$ 0.36	0.73 $\pm$ 0.19	1.76 $\pm$ 0.18
死亡组	38	1.95 $\pm$ 0.34	0.57 $\pm$ 0.14	1.99 $\pm$ 0.15
$t$ 值		3.897	4.528	6.654
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.5 miR-182-5p、miR-203、miR-106a对AML患者预后的预测价值

以AML患者是否死亡为状态变量,以miR-182-5p、miR-203、miR-106a为检验变量,ROC曲线结果显示,当miR-182-5p、miR-203、miR-106a临界值分别为1.95、0.63、1.86时,其预测预后的AUC分别为0.740、0.760、0.832;三者联合预测AML患者死亡的AUC、敏感度、特异度分别为0.937、0.816、0.727,联合诊断价值更高。见表5、图1。

表5 miR-182-5p、miR-203、miR-106a对AML患者预后的预测价值

指标	AUC	SE	95% CI	临界值	敏感度	特异度	$P$ 值
miR-182-5p	0.740	0.052	0.639 0.842	1.95	0.737	0.727	<0.001
miR-203	0.760	0.047	0.667 0.853	0.63	0.762	0.758	<0.001
miR-106a	0.832	0.040	0.753 0.910	1.86	0.790	0.742	<0.001
联合检测	0.937	0.023	0.892 0.982		0.815	0.727	<0.001

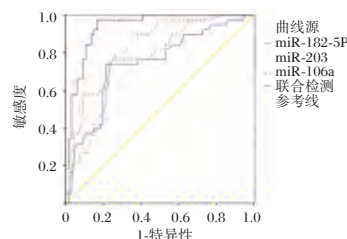


图1 miR-182-5p、miR-203、miR-106a对AML患者预后的预测价值

### 2.4 血清miR-182-5p、miR-203、miR-106a表达水平与生存预后的关系

以ROC预测生存预后的血清miR-182-5p截断值1.95进行分界,miR-182-5p $\leq$ 1.95为低水平组,共42例,其中死亡10例,平均OS(22.83 $\pm$ 0.36)月,miR-182-5p>1.95为高水平组,共62例,其中死亡28例,平均OS(20.82 $\pm$ 0.53)月,不同miR-182-5p表达水平AML患者OS比较,差异有统计学意义(Log rank  $\chi^2=5.625$ ,  $P=0.018$ );以ROC预测生存预后的miR-203截断值0.63进行分界,miR-203 $\leq$ 0.63为低水平组,共49例,其中死亡21例,平均OS(20.93 $\pm$ 0.61)月,miR-203>0.63为高水平组,共55例,其中死亡17例,平均OS(22.24 $\pm$ 0.40)月,不同miR-203表达水平AML患者OS比较,差异无统计学意义(Log rank  $\chi^2=1.986$ ,  $P=0.159$ );以ROC预测生存预后的miR-106a截断值1.86进行分界,miR-106a $\leq$ 1.86为低水平组,共58例,其中死亡13例,平均OS(22.79 $\pm$ 0.32)月,miR-106a>1.86为高水平组,共46例,其中死亡25例,平均OS(20.16 $\pm$ 0.65)月,不同miR-106a表达水平AML患者OS比较,差异有统计学意义(Log rank  $\chi^2=12.774$ ,  $P<0.001$ )。见图2。

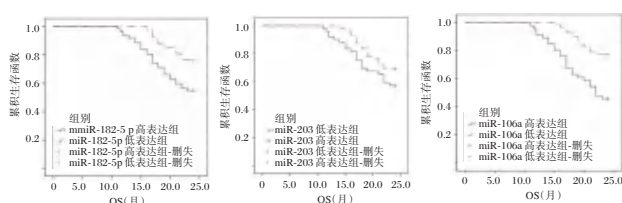


图2 miR-182-5p、miR-203、miR-106a与AML患者预后的关系

### 3 讨论

随着治疗手段的进步,AML患者生存率有所改善,但仅30%能获得长期无病生存<sup>[8]</sup>。因此,寻找预测AML预后的新型生物标志物尤为重要。既往研究表明,miR-182-5p、miR-203、miR-106a在AML发病中起重要作用,但其临床意义仍需探究<sup>[9]</sup>。

miR-182-5p是高度保守的miRNA,可参与DNA损伤修复和细胞增殖调控,在多种肿瘤中异常表达<sup>[10]</sup>。miR-182-5p可通过靶向抑癌基因促进肿瘤细胞存活和化疗耐药,在AML中,转录因子C/EBP $\alpha$ 是粒细胞分化的关键调控因子,而miR-182-5p可直接抑制C/EBP $\alpha$ 表达,阻断骨髓正常分化过程<sup>[11]</sup>。有研究指出,抑制miR-182可降低急性早幼粒细胞白血病细胞的增殖,有望成为AML患者潜在治疗靶点<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,AML患者的血清miR-182-5p表达水平高于对照组,且miR-182-5p高表达AML患者两年生存率、生存期均低于低表达患者,提示miR-182-5p在AML中表达上调,在AML发生发展过程中起促进作用。

miR-203位于染色体的不稳定区域14q32-33上,在不同组织中表达存在差异。研究表明,miR-203下调与多种肿瘤的发生发展及化疗耐药相关,miR-203在AML细胞中的表达下调可促进白血病干细胞增殖<sup>[13]</sup>。研究报道,AML血清miR-203表达水平显著低于健康对照组,进一步分析发现血清miR-203低表达是AML预后不良的独立预测因子<sup>[14]</sup>。此外,DNA甲基化异常是AML的重要特征,DNA异常甲基化参与影响骨髓分化,是造成白血病的发生机制之一。Chim等<sup>[15]</sup>研究发现,AML、急性淋巴细胞白血病等血液系统恶性肿瘤疾病患者常见miR-203甲基化沉默。本研究结果提示miR-203高表达可能与良好的治疗反应有关。

miR-106a由miR-106a-363基因簇编码,具有原癌基因活性,在结直肠癌、胃癌消化道肿瘤发生发展中发挥重要作用,常用于评估患者的预后情况<sup>[16]</sup>。Sperb等<sup>[17]</sup>研究发现,miR-106a在治疗后完全缓解的AML患者中显著降低,而治疗反应不佳的患者则miR-106a表达水平相对较高。本研究结果提示高表达miR-106a与AML较差的治疗反应和不良预后密切相关。

综上所述,AML患者血清miR-182-5p、miR-106a表达水平显著升高,miR-203水平显著降低,三指标表达水平与患者的治疗反应及预后相关。

### 参考文献

- [1] 孙琦,周厚法,李文倩,等.不同海拔急性髓系白血病患者化疗前后血清及骨髓造血因子表达水平差异研究[J].中国全科医学,2024,27(14):1716-1722.
- [2] 李彦卿,许晓炜,曹宇峰,等.粒细胞集落刺激因子联合羟基脲对慢性粒细胞白血病患者疗效及Bcl-2,Bax,Smoothed蛋白表达的影响[J].转化医学杂志,2023,12(6):314-318.
- [3] 敖会芳,黄华,王红权,等.长链非编码RNA RP11-641D5.1通过靶向微小RNA-486-5p调控急性髓系白血病细胞增殖、细胞周期和免疫逃逸实验研究[J].陕西医学杂志,2024,53(3):297-302.
- [4] Li D, Yuan Y, Meng C, et al. Low expression of miR-182 caused by DNA hypermethylation accelerates acute lymphocyte leukemia development by targeting PBX3 and BCL2: miR-182 promoter methylation is a predictive marker for hypomethylation agents+BCL2 inhibitor venetoclax [J]. Clin Epigenetics, 2024, 16(1):48.
- [5] 刘薇,薛文明,李向欣,等.血清miR-21、miR-148b、miR-203、miR-370在急性髓系白血病患者中的水平及意义[J].检验医学与临床,2024,21(12):1764-1768,1774.
- [6] 田彪,唐海龙,孙文瑞,等.免疫检查点分子TIM-3在血液恶性肿瘤中的研究进展[J].转化医学杂志,2023,12(3):204-209.
- [7] Medinger M, Heim D, Halter JP, et al. Diagnostik und Therapie der Akuten Myeloischen Leukämie Diagnosis and Therapy of Acute Myeloid Leukemia [J]. Ther Umsch, 2019, 76(9):481-486.
- [8] 邓媛,姜坤,陶善东.复发、难治性急性髓系白血病患者预后的影响因素分析[J].江苏医药,2023,49(5):479-484.
- [9] 罗婷,段蕴泉,钟浩,等.急性髓系白血病患者血清miR-24,miR-106a水平表达及其临床诊断价值[J].现代检验医学杂志,2024,39(5):1-5.
- [10] 刘显妮,张兰兰,戴婷丽,等.结直肠癌患者microRNA-101、microRNA-182表达与病理特征及预后的关系[J].中国现代医学杂志,2023,33(13):1-6.
- [11] 沈宏宇,何川,余娟,等.急性髓系白血病患者血清miR-182-5p和HOXA9 mRNA表达及与复发的关系[J].疑难病杂志,2022,21(1):7-11,23.
- [12] 张致晨,摆姣凤,施显清,等.急性髓系白血病异基因造血干细胞移植治疗后复发的免疫逃逸机制及免疫疗法应用研究进展[J].山东医药,2024,64(18):111-115.
- [13] 盛盼,张荣贵,黄涛,等.miR-203靶向PI3K/Akt通路抑制乙型肝炎病毒感染肝癌细胞迁移和侵袭的机制[J].中华医院感染学杂志,2024,34(11):1611-1615.
- [14] 陈珂,刘寅寅,刘磊,等.急性髓系白血病患者输注去白红细胞的疗效及对炎症调节因子水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1310-1313.
- [15] 邓洁,罗剑波,李婵玉,等.miR-182靶向NUMB调控卵巢癌SKOV3细胞增殖和侵袭的机制研究[J].解剖科学进展,2023,29(1):21-24.
- [16] 李琦,黄广智,李亚军,等.miR-106a通过调控PI3K/PDK1/AKT蛋白通路调节胃癌细胞生物学行为的研究[J].解剖学研究,2024,46(2):132-138.
- [17] Sperb N, Krowiorz K, Grasedieck S, et al. Members of the microRNA-106a-363 cluster associate with unfavorable outcome in adult acute myeloid leukemia patients and promote leukemogenesis in vivo through increased metabolic activity [J]. Blood, 2018, 132:3924.



## 全身振动训练联合八段锦运动对膝骨关节炎患者运动功能及 RhoA/ROCK 炎症通路的影响

范祎 李敏\* 高晴 黄莉

**【摘要】目的** 分析全身振动训练联合八段锦运动对膝骨关节炎患者运动功能及 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)/Rho 激酶(ROCK)炎症通路的影响。**方法** 将2022年6月至2024年6月武汉市第一医院收治的168例膝骨关节炎患者随机分为干预组(接受常规治疗+全身振动训练联合八段锦运动,  $n=84$ )和对照组(接受常规治疗,  $n=84$ )。干预第12周时,比较两组西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)、Lysholm 评分、Tinetti 评分、视觉模拟评分法(VAS)评分、膝关节活动度及肌力、外周血 *RhoA*、*ROCK*、核因子- $\kappa$ B (*NF- $\kappa$ B*)的 mRNA 表达水平及血清 C 反应蛋白(CRP)/前白蛋白(PAB)比值、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平的差异。**结果** 干预组的 WOMAC 评分、Tinetti 评分、VAS 评分低于对照组, Lysholm 评分高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 干预组的膝关节活动度及肌力均高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 干预组的外周血 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B* mRNA 表达水平、血清 CRP/PAB、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 全身振动训练联合八段锦运动可改善膝骨关节炎患者的膝关节症状及运动功能、减轻炎症反应并抑制 *RhoA*、*ROCK1*、*NF- $\kappa$ B* 表达。

**【关键词】** 膝骨关节炎; 全身振动训练; 八段锦; Ras 同源基因家族成员 A; Rho 激酶

### Effects of whole-body vibration training combined with Baduanjin Exercise on motor function and RhoA/ROCK inflammatory pathway of patients with knee osteoarthritis

FAN Yi, LI Min\*, GAO Qing, HUANG Li

(Department of Orthopedics and Joint Surgery, Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430030)

**【ABSTRACT】Objective** To study the effects of whole-body vibration training combined with Baduanjin exercise on motor function and Ras homologous gene family A (RhoA) /Rho kinase (ROCK) inflammatory pathway of patients with knee osteoarthritis. **Methods** From June 2022 to June 2024, 168 patients with knee osteoarthritis admitted to the First Hospital of Wuhan were randomly divided into the intervention group (receiving conventional treatment + whole body vibration training combined with Baduanjin exercise,  $n=84$ ) and the control group (receiving only conventional treatment,  $n=84$ ). At the 12th week of the intervention, Western University and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), Lysholm score, Tinetti score, visual analogue scale (VAS) score, and knee motion and muscle strength, the mRNA expression levels of *RhoA*, *ROCK*, and nuclear factor- $\kappa$ B (*NF- $\kappa$ B*) in peripheral blood and the ratio of C-reactive protein (CRP)/prealbumin (PAB), the levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) in serum were compared. **Results** The WOMAC score, Tinetti score and VAS score in the intervention group were lower than those in the control group, while the Lysholm score was higher, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The range of motion and muscle strength of the knee joint in the intervention group were both higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The mRNA expression levels of *RhoA*, *ROCK1*, *NF- $\kappa$ B* in peripheral blood, and the levels of serum CRP/PAB, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in the intervention group were all lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Whole-body vibration training, when combined with Baduanjin exercise, has been shown to improve knee symptoms and motor function, reduce inflammatory responses, and inhibit the expressions of RhoA, ROCK1, and NF- $\kappa$ B in patients with knee osteoarthritis.

**【KEY WORDS】** Knee osteoarthritis; Whole body vibration training; Baduanjin; Ras homologous gene family member A; Rho kinase

基金项目:湖北省卫生健康委青年人才项目(WJ2022F022)

作者单位:武汉市第一医院骨关节外科,湖北,武汉 430030

\*通信作者:李敏, E-mail:15976184497@163.com

膝关节关节炎是老年人常见的关节软骨退行性疾病,患者主要表现为关节疼痛、关节功能和肌肉功能减退,对日常生活造成严重负面影响。目前,临床治疗膝关节关节炎的方案多样且疗效不一,其中运动锻炼是该病的基础治疗手段之一,对改善关节功能和肌肉功能具有积极价值<sup>[1-2]</sup>。寻找行之有效的运动锻炼方式并研究相关的分子机制具有重要的临床意义。全身振动训练是一种新型运动训练方式,通过机械振动和负荷刺激机体的方式改善神经肌肉反应、增强肌肉功能,能够增强肌少症患者的肌肉功能和姿势稳定性<sup>[3]</sup>。八段锦是一种健身气功,将天人合一的中医思想与体医结合的运动理念进行综合,对膝关节关节炎患者的关节功能具有改善作用<sup>[4]</sup>。Ras 同源基因家族成员 A(Ras homologous gene family member A, RhoA)/Rho 激酶(Rho kinase, ROCK)信号通路是调节炎症反应的重要通路。骨关节炎相关研究显示:运动训练可显著改善骨关节炎大鼠的 RhoA/ROCK 通路<sup>[5]</sup>。本研究将观察全身振动训练联合八段锦运动对膝关节关节炎患者运动功能及 RhoA/ROCK 炎症通路的影响,旨在为临床治疗膝关节关节炎提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2022 年 6 月至 2024 年 6 月武汉市第一医院收治的 168 例膝关节关节炎患者作为研究对象。纳入标准:①参照考《膝关节关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版)》<sup>[6]</sup>进行疾病诊断;②能够配合完成运动训练;③符合专家共识中 Kellgren-Lawrence 分级 I~II 级;④自愿参加本研究。排除标准:①合并心肝肾等重要脏器功能不全;②合并骨折、骨结核、骨肿瘤等其他骨关节疾病;③合并心脑血管疾病。本研究取得入组患者知情同意,研究方案经医院临床伦理委员会批准。

### 1.2 分组方法

采用随机数字表将 168 例患者分为干预组(常规治疗+全身振动训练联合八段锦运动,  $n=84$ )和对照组(常规治疗,  $n=84$ )。干预组中男性 36 例、女性 48 例,年龄( $64.41\pm 7.72$ )岁,病程( $5.86\pm 1.05$ )年,体质指数( $24.12\pm 3.58$ ) $\text{kg/m}^2$ , Kellgren-Lawrence 分级 I 级 31 例、II 级 53 例;对照组中男性 34 例、女性 50 例,年龄( $63.85\pm 7.91$ )岁,病程( $5.68\pm 1.14$ )年,体质指数( $23.89\pm 3.71$ ) $\text{kg/m}^2$ , Kellgren-Lawrence 分级 I 级 34 例、II 级 50 例。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.3 干预方法

两组患者均进行常规治疗,方法如下:美洛昔康片(苏州

爱美津制药有限公司, 7.5 mg/片), 7.5 mg 口服 1 次/d。干预组在常规治疗的基础上进行全身振动训练联合八段锦运动,全身振动训练方法如下:采用立式左右交替倾斜振动训练系统进行训练,患者站立于左右交替倾斜振动训练平台,双足与肩同宽,保持膝关节屈曲 45°状态,设置正弦波周期性垂直振动模式,频率 6~16 Hz、振幅 3~5 mm,每组训练 3 min、每次训练 5 组、组间休息 1 min,每周训练 3 次,连续 12 周。八段锦由专业教练进行指导,每次运动包括准备活动 10 min、八段锦练习时间 30 min 以及整理放松 10 min,每周运动 3 次,连续 12 周。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 关节功能的评价<sup>[6]</sup>

干预前以及干预第 12 周时,采用西大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(western ontario and memaster universities osteoarthritis index, WOMAC)从疼痛、僵硬、功能以及生活质量四个维度评价关节功能,采用 Lysholm 膝关节功能评分从跛行、支撑、锁定、不稳定、疼痛、肿胀、爬楼梯和下蹲八个方面评价关节功能,采用 Tinetti 平衡与步态评分从平衡、步态两个方面评价关节功能。

#### 1.4.2 关节疼痛的评价<sup>[6]</sup>

干预前及干预第 12 周时,采用视觉模拟评分法(visual simulation scoring, VAS)、按照 0~10 分评价关节疼痛程度。

#### 1.4.3 膝关节活动度及肌力

干预前以及干预后 12 周时,采用 MicroFET3 便携式肌力与关节活动度测试仪(上海瑞狮生物科技有限公司)检测患侧肢体的膝关节活动度及肌力。

#### 1.4.4 外周血 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B 的 mRNA 表达水平

干预前以及干预后 12 周时,分别采集空腹静脉血 3 mL,采用 Trizol 法提取 RNA,采用第一链 cDNA 合成试剂盒(安徽白鲨生物科技有限公司)将 RNA 反转录为 cDNA,然后采用通用荧光定量 PCR 试剂盒(安徽白鲨生物科技有限公司)检测 RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B 的 mRNA 表达水平,选择 GAPDH 作为内参,基因的引物序列见表 1。根据荧光定量 PCR 的扩增曲线,按照  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  法计算 mRNA 表达水平。

#### 1.4.5 血清 C 反应蛋白(CRP)/前白蛋白(PAB)比值以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平

干预前以及干预后 12 周时,分别采集空腹静脉血 5 mL, 3 000 转/分、10 cm 半径离心 10 min 分离血清,采用全自动生化分析仪检测 CRP、PAB,计算 CRP/PAB 比值;采用酶联免疫吸附法试剂盒及配套酶标仪检测 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平。TNF- $\alpha$  试剂盒(货号 SP10204)、IL-1 $\beta$  试剂盒(货

表 1 荧光定量 PCR 的引物序列

基因	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
RhoA	AACTCGTAGTATCGATGC	GCATATCGATCGTAGCTA
ROCK1	CGATGCATGCTATAGCTAG	CGTACGATGCATGCTTAGC
NF- $\kappa$ B	GCTATTACGTAGCTACGTA	GCGTATATCGATGCTAGCT
GAPDH	GCGTAGCATTGCATCGTAA	GCGTATATAGCTAGCTATA

号 SP10178)、IL-6 试剂盒(货号 SP10234)购自武汉赛培生物科技有限公司。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者关节功能的比较

与干预前比较,两组干预后 12 周时的 WOMAC 评分、Tinetti 评分均降低, Lysholm 评分均升高,且干预组 WOMAC 评分、Tinetti 评分低于对照组, Lysholm 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者关节疼痛程度的比较

与干预前比较,两组干预后 12 周时的 VAS 评分均降低,且干预组 VAS 评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者膝关节活动度及肌力的比较

与干预前比较,两组干预后 12 周时的膝关节活动度及肌力均增加,且干预组膝关节活动度及肌力高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组患者外周血 *RhoA*、*ROCK1*、*NF-κB* mRNA 表达水平的比较

与干预前比较,两组干预后 12 周时的外周血 *RhoA*、*ROCK1*、*NF-κB* mRNA 表达水平均降低,且干预组外周血

表 3 两组患者关节疼痛程度的比较

组别	<i>n</i>	VAS 评分	
		干预前	干预后 12 周
干预组	84	5.61±0.78	2.21±0.34 <sup>a</sup>
对照组	84	5.37±0.81	3.07±0.48 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.956	13.587
<i>P</i> 值		0.054	<0.001

注:组内干预后与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者膝关节活动度及肌力的比较

组别	<i>n</i>	膝关节活动(°)		膝关节肌力(N.m)	
		干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周
干预组	84	84.51±6.69	108.44±9.57 <sup>a</sup>	1.09±0.15	1.45±0.17 <sup>a</sup>
对照组	84	85.27±7.01	97.51±8.71 <sup>a</sup>	1.13±0.16	1.27±0.14 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.719	7.741	1.672	7.491
<i>P</i> 值		0.473	<0.001	0.096	<0.001

注:组内干预后与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

*RhoA*、*ROCK1*、*NF-κB* mRNA 表达水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 两组患者血清 CRP/PAB、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平的比较

与干预前比较,两组干预后 12 周时的血清 CRP/PAB、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均降低,且干预组血清 CRP/PAB、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 2 两组患者关节功能的比较

组别	<i>n</i>	WOMAC 评分		Lysholm 评分		Tinetti 评分	
		干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周
干预组	84	40.58±3.58	15.88±1.74 <sup>a</sup>	54.68±5.96	82.75±9.14 <sup>a</sup>	11.85±1.22	5.85±0.74 <sup>a</sup>
对照组	84	41.27±4.09	19.57±1.88 <sup>a</sup>	55.81±6.29	74.45±7.78 <sup>a</sup>	12.09±1.39	7.68±0.95 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.163	13.022	1.195	6.338	0.955	9.603
<i>P</i> 值		0.245	<0.001	0.234	<0.001	0.342	<0.001

注:组内干预后与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者外周血 *RhoA*、*ROCK1*、*NF-κB* mRNA 表达水平的比较

组别	<i>n</i>	RhoA		ROCK1		NF-κB	
		干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周
干预组	84	1.04±0.15	0.57±0.06 <sup>a</sup>	0.97±0.13	0.61±0.08 <sup>a</sup>	1.05±0.13	0.54±0.07 <sup>a</sup>
对照组	84	1.00±0.14	0.74±0.08 <sup>a</sup>	1.00±0.14	0.78±0.09 <sup>a</sup>	1.00±0.12	0.71±0.09 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.787	15.581	1.439	12.939	1.761	9.419
<i>P</i> 值		0.076	<0.001	0.152	<0.001	0.081	<0.001

注:组内干预后与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者血清 CRP/PAB、TNF-α、IL-1β、IL-6 水平的比较

组别	<i>n</i>	CRP/PAB		TNF-α(pg/mL)		IL-1β(pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周	干预前	干预后 12 周
干预组	84	0.26±0.04	0.10±0.01 <sup>a</sup>	36.51±5.68	20.31±4.42 <sup>a</sup>	29.45±4.95	18.77±3.51 <sup>a</sup>	40.12±6.62	23.51±4.52 <sup>a</sup>
对照组	84	0.27±0.05	0.16±0.02 <sup>a</sup>	37.28±5.94	26.62±3.98 <sup>a</sup>	28.85±5.12	23.25±3.72 <sup>a</sup>	40.98±6.89	28.95±4.91 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.431	24.592	0.859	9.723	0.772	8.032	0.825	7.471
<i>P</i> 值		0.154	<0.001	0.392	<0.001	0.441	<0.001	0.411	<0.001

注:组内干预后与干预前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。



### 3 讨论

全身振动训练是一种替代力量训练的运动训练方式,适用于运动耐力差、行动受限的老年人群。该运动训练通过对机体施加振动刺激以激活 $\alpha$ 运动神经元、促进神经递质分泌并增强肌纤维收缩功能,最终实现改善肌肉功能的作用<sup>[7-8]</sup>。八段锦是一种低强度有氧运动方式,运动过程中的下蹲姿势有利于促进肌肉的离心等长收缩,进而提高肌肉力量;此外,八段锦对神经激素的合成和分泌具有正向调控作用,能够使肌纤维增粗并使肌肉力量和耐力增强<sup>[9-10]</sup>。两种运动方式潜在作用机制不同,联合使用能够增强膝关节周围肌肉力量,提高膝关节稳定性、改善膝关节功能。

一项随机对照研究的结果显示:全身振动训练可显著改善肌少症患者的肌肉力量<sup>[3]</sup>。另有一项自身对照研究的结果显示:八段锦对膝骨关节炎患者的关节功能具有改善价值<sup>[4]</sup>。本研究结果显示:两种运动方式联合干预后,患者膝关节活动度及肌力均显著提高,反映膝关节功能的WOMAC评分、Tinetti评分、Lysholm评分以及反映关节疼痛的VAS评分均显著改善。结果表明全身振动训练联合八段锦可改善膝骨关节炎患者的关节活动度及肌力,同时提高关节功能、减轻关节疼痛。分析原因,一方面全身振动训练具有增强肌纤维收缩功能的作用,另一方面八段锦具有提高肌肉力量、增强肌肉耐力的作用;联合使用全身振动训练和八段锦能够发挥协同作用,在提高膝骨关节炎患者肌肉功能的基础上改善关节功能、减轻关节疼痛。

炎症反应诱导关节软骨退行性改变是膝骨关节炎发病的重要生物学因素之一,抑制关节软骨的炎症反应是治疗膝骨关节炎的重要靶点。运动训练是临床上广泛用于膝骨关节炎、代谢性疾病、心血管疾病的治疗手段,在多种疾病模型中运动训练对炎症反应具有抑制作用<sup>[11-13]</sup>。相关研究表明,运动通过抑制RhoA/ROCK信号通路介导的炎症反应改善骨关节炎<sup>[5]</sup>,该通路能够作用于NF- $\kappa$ B、促进NF- $\kappa$ B进入细胞核并调控多种炎症基因表达<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示:两种运动方式联合干预后,患者的RhoA、ROCK、NF- $\kappa$ B表达均显著下降,表明全身振动训练联合八段锦可抑制膝骨关节炎患者的RhoA/ROCK信号通路。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6是RhoA/ROCK/NF- $\kappa$ B通路下游的炎症因子,膝骨关节炎患者的血清中上述三种炎症因子的水平升高<sup>[16]</sup>;CRP/PAB是反映膝骨关节炎患者炎症反应程度的标志物<sup>[17]</sup>。本研究结果显示:两种运动方式联合干预后的血清CRP/PAB、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6水平均显著下降,这一结果从炎症因子及炎症标志物的层面揭示了全身振动训练联合八段锦对膝骨关节炎患者炎症反应的抑制作用。基于此推测,全身振动训练联合八段锦对膝骨关节炎患者关节功能和疼痛的改善作用与抑制RhoA/ROCK炎症通路、抑制炎症反应有关。

综上所述,全身振动训练联合八段锦运动可改善膝骨关节炎患者的膝关节症状及运动功能、减轻炎症反应并抑制RhoA、ROCK1、NF- $\kappa$ B表达。

### 参考文献

- [1] Jang S, Lee K, Ju JH. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2619.
- [2] Ni X, Hu L, Zhang X, et al. Physical therapy options for knee osteoarthritis: A review [J]. Medicine, 2024, 103(30):e38415.
- [3] 黄墩兵, 林忠华, 姜财, 等. 全身振动训练联合八段锦运动对老年肌少症患者姿势稳定性的影响 [J]. 中国康复, 2023, 38(7): 430-433.
- [4] 杨耀华. 健身气功八段锦对中老年人膝关节骨性关节炎的影响 [J]. 武术研究, 2018, 3(9): 110-112.
- [5] 邓晓凤, 许浩然, 郝晓霞, 等. 适度机械应力与跑步运动通过抑制RhoA/ROCK/NF- $\kappa$ B通路改善骨关节炎进展 [J]. 骨科, 2023, 14(1):59-66.
- [6] 中华医学会骨科分会关节外科学组 吴阶平医学基金会骨科专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版) [J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [7] Wang Z, Zhang X, Sun M. The application of whole-body vibration training in knee osteoarthritis [J]. Joint Bone Spine, 2022, 89(2):105276.
- [8] Tan X, Jiang G, Zhang L, et al. Effects of Whole-Body Vibration Training on Lower Limb Muscle Strength and Physical Performance Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2023, 104(11): 1954-1965.
- [9] Zhang S, Huang R, Guo G, et al. Efficacy of traditional Chinese exercise for the treatment of pain and disability on knee osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Public Health, 2023, 8(11): 1168167.
- [10] Tao T, Shi MP, Zhang XS, et al. Effects of different traditional Chinese exercise for knee osteoarthritis patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine, 2024, 103(38): e39660.
- [11] Feng H, Qi Y, Wang X, et al. Treadmill Exercise Decreases Inflammation Via Modulating IL-6 Expression in the Rat Model of Middle Cerebral Artery Occlusion [J]. Neurocrit Care, 2023, 38(2):279-287.
- [12] Zheng YN, Zheng YL, Wang XQ, et al. Role of Exercise on Inflammation Cytokines of Neuropathic Pain in Animal Models [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(12):10288-10301.
- [13] Pauli JR, Muñoz VR, Vieira RFL, et al. Exercise training restores weight gain and attenuates hepatic inflammation in a rat model of non-celiac gluten sensitivity [J]. J Cell Biochem, 2023, 124(4):520-532.
- [14] Lu W, Chen Z, Wen J. The role of RhoA/ROCK pathway in the ischemic stroke-induced neuroinflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165:115141.
- [15] Lu W, Wang Y, Wen J. The Roles of RhoA/ROCK/NF- $\kappa$ B Pathway in Microglia Polarization Following Ischemic Stroke [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 19(1):19.
- [16] Tu PC, Pan YL, Liang ZQ, et al. Mechanical Stretch Promotes Macrophage Polarization and Inflammation via the RhoA - ROCK/NF -  $\kappa$ B Pathway [J]. Biomed Res Int, 2022, 23(2022): 6871269.
- [17] 张恒林, 钟开义, 李梅桂, 等. 原发性膝骨关节炎患者CRP/PAB比值与病情严重性、发病的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(7): 1242-1245, 1250.

## 慢性心力衰竭患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平与病情严重程度及预后的相关性

柴东妹 周立宾\*

**【摘要】目的** 分析慢性心力衰竭(CHF)患者血清钙超载可诱导钙蛋白酶(Calpain)-1, Calpain-2水平与病情严重程度及预后的相关性。**方法** 选择2022年7月至2024年5月于华北医疗健康集团邢台总医院住院治疗的125例CHF患者作为CHF组,选择同期80名进行体检的健康志愿者作为对照组。比较两组、CHF组中不同纽约心脏病协会(NYHA)分级患者的Calpain-1、Calpain-2水平,分析CHF患者血清Calpain-1、Calpain-2水平与左室舒张末期内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPW)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)的相关性,随访CHF患者出院后3个月是否发生主要不良心血管事件(MACE),采用logistic回归模型分析CHF患者发生MACE的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析CHF患者发生MACE的预测指标。**结果** CHF组的血清Calpain-1、Calpain-2水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CHF组中不同心功能分级患者的血清Calpain-1、Calpain-2水平比较:NYHA II级组<NYHA III级组<NYHA IV级组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CHF组患者的血清Calpain-1、Calpain-2水平与LVEF呈负相关,与LVEDD、LVESD、LVPW呈正相关( $P<0.05$ );MACE组糖尿病比例、NYHA IV级比例以及血清Calpain-1、Calpain-2水平均高于非MACE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NYHA IV级以及血清Calpain-1、Calpain-2水平是CHF患者发生MACE的影响因素( $P<0.05$ );血清Calpain-1、Calpain-2水平单独及联合预测CHF患者发生MACE的AUC分别为0.773、0.808、0.887( $P<0.05$ )。**结论** CHF患者血清Calpain-1、Calpain-2水平升高与病情加重相关,两项指标均对CHF患者发生MACE具有预测价值。

**【关键词】** 慢性心力衰竭;钙超载可诱导钙蛋白酶;影响因素;主要不良心血管事件

### Correlation between serum Calpain-1, Calpain-2 levels and disease severity and prognosis in patients with chronic heart failure

CHAI Dongmei, ZHOU Libin\*

(Department of Cardiovascular Medicine, Xingtai General Hospital, North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**【ABSTRACT】Objective** To investigate the correlation between serum calpain-1, calpain-2 levels and the severity and prognosis of chronic heart failure (CHF) patients. **Methods** 125 patients with CHF who were hospitalized from July 2022 to May 2024 at Xingtai General Hospital, North China Medical and Health Group were selected as the CHF group, and 80 healthy volunteers who had undergone physical examinations were chosen as the control group. The levels of calpain-1 and calpain-2 were compared between the two groups, as well as among patients with different New York Heart Association (NYHA) grades within the CHF group. Furthermore, correlations between serum calpain-1 and calpain-2 levels and various cardiac parameters such as left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular posterior wall thickness (LVPW), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and left ventricular ejection fraction (LVEF) in CHF patients were analyzed. A logistic regression model was used to examine the influencing factors contributing to major adverse cardiac events (MACE) in CHF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) analyses were conducted to identify predictive indicators of MACE occurrence in CHF patients. **Results** The serum levels of calpain-1 and calpain-2 in the CHF group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum levels of calpain-1 and calpain-2 in pa-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20242280)

作者单位:华北医疗健康集团邢台总医院心血管内科,河北,邢台 054000

\*通信作者:周立宾, E-mail: xueh782009@163.com

tients with different cardiac function grades in the CHF group were compared as follows: NYHA grade II group < NYHA grade III group < NYHA grade IV group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum calpain-1 and calpain-2 levels in the CHF group were negatively correlated with LVEF, but positively correlated with LVEDD, LVESD, and LVPW ( $P < 0.05$ ). The proportion of diabetes mellitus, the proportion of NYHA grade IV and the serum levels of calpain-1 and calpain-2 in the MACE group were higher than those in the non-MACE group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). NYHA grade IV and serum calpain-1 and calpain-2 levels were the influencing factors for MACE in CHF patients ( $P < 0.05$ ). The AUC of serum calpain-1 and calpain-2 alone and in combination predicted MACE in CHF patients were 0.773, 0.808, 0.887 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The increase in serum calpain-1 and calpain-2 levels in CHF patients is associated with disease exacerbation. These two indicators have predictive value for MACE in CHF patients.

**[KEY WORDS]** Chronic heart failure; Calpsin; Influencing factors; Major adverse cardiovascular events

慢性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是基础心脏病发展至终末阶段的综合病症。因心肌收缩和舒张功能下降、回心血流难以充分泵出,CHF患者会出现运动耐力下降、呼吸困难等临床症状,同时也增加了各种不良心血管事件的发生风险<sup>[1]</sup>。目前,纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级是临床评估CHF病情的手段之一,该评价手段具有简便易行的优点,但也存在评估结果受患者主观影响的缺点。因此,寻找与疾病严重程度及预后均相关的血清标志物具有重要的临床意义,能够为临床评估CHF病情提供客观依据。钙超载可诱导钙蛋白酶(Calpain)-1和Calpain-2由钙超载激活,在心肌组织中调控炎症反应及纤维化,抑制Calpain-1、Calpain-2能够延缓心肌重塑<sup>[2,3]</sup>。一项房颤相关的临床研究证实,血清Calpain-2水平与房颤患者心功能减退相关<sup>[4]</sup>,但CHF发生发展过程中Calpain-1、Calpain-2的变化及意义尚不明确。因此,本研究对CHF患者血清Calpain-1、Calpain-2水平与病情严重程度及预后的相关性展开探索,旨在发现与CHF疾病严重程度及预后相关的血清标志物。

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

选择2022年7月至2024年5月于华北医疗健康集团邢台总医院住院治疗的125例CHF患者作为CHF组。纳入标准:①符合指南中CHF的诊断<sup>[5]</sup>;②NYHA分级II~IV级<sup>[5]</sup>;③临床资料完整,无缺失。排除标准:①合并急性心肌梗死、严重心律失常、心源性休克;②合并电解质紊乱;③合并免疫功能缺陷;④合并恶性肿瘤、肝肾功能不全。选择同期80名进行体检的健康志愿者作为对照组。本研究取得受试者知情同意,获得医院临床伦理委员会批准。

CHF组中男性68例、女性57例,年龄( $62.41 \pm 8.58$ )岁,体质量指数( $22.48 \pm 4.42$ ) $\text{kg/m}^2$ ;对照组中男性42例、女性38例,年龄( $60.94 \pm 7.79$ )岁,体质量指数( $22.94 \pm 4.29$ ) $\text{kg/m}^2$ 。两组间一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清Calpain-1、Calpain-2水平检测

CHF患者入院次日收集空腹静脉血5 mL,对照组体检

者体检当天收集空腹静脉血5 mL,静置1 h凝血,按照转速3 000 r/min、离心半径10 cm、时间10 min进行离心,分离上层血清并统一放置在 $-80^\circ\text{C}$ 低温冰箱保存。采用酶联免疫吸附法实验检测血清Calpain-1、Calpain-2水平。Calpain-1检测试剂盒(批号SEB964Ra,规格96T)、Calpain-2检测试剂盒(批号SEC358Hu,规格96T)购自武汉云克隆科技股份有限公司。

#### 1.2.2 心功能评估

根据NYHA心功能分级指南<sup>[5]</sup>评价心功能,分为NYHA II级组( $n=38$ )、NYHA III级组( $n=54$ )、NYHA IV级组( $n=33$ )。

#### 1.2.3 心脏彩色多普勒超声检查

入院当天进行床旁心脏彩色多普勒超声检查,获取胸骨旁左心室长轴切面的图像,检测左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall, LVPW);获取心尖四腔切面图像,检测左心室收缩末期内径(Left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。

#### 1.2.4 预后评估

CHF患者出院后随访3个月,随访方式包括门诊复查、线上或电话回访,记录患者随访期间发生心力衰竭再入院、心肌梗死、恶性心律失常等主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的情况<sup>[6]</sup>。根据随访情况分为MACE组( $n=38$ )和非MACE组( $n=87$ )。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间行独立 $t$ 检验,多组间行单因素方差分析,组内进一步行SNK- $q$ 两两比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析Calpain-1、Calpain-2评估CHF患者MACE的临床效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清Calpain-1、Calpain-2水平比较

CHF组的血清Calpain-1、Calpain-2水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。



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

组别	n	Calpain-1(U/L)	Calpain-2(U/L)
CHF组	125	372.91±56.52	464.19±75.51
对照组	80	289.44±41.38	347.25±56.24
t值		11.384	11.896
P值		<0.001	<0.001

## 2.2 CHF组中不同心功能分级患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平比较

CHF组中不同心功能分级患者的血清 Calpain-1、Calpain-2 水平:NYHA II级组<NYHA III级组<NYHA IV级组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 CHF组中不同心功能分级患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Calpain-1(U/L)	Calpain-2(U/L)
NYHA II级组	38	321.57±47.69	389.12±63.58
NYHA III级组	54	370.62±58.52 <sup>a</sup>	461.75±77.62 <sup>a</sup>
NYHA IV级组	33	435.78±62.31 <sup>ab</sup>	554.63±81.34 <sup>ab</sup>
F值		36.122	45.697
P值		<0.001	<0.001

注:与NYHA II级组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与NYHA III级组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 CHF组患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平与心功能指标的相关性

CHF组患者的血清 Calpain-1、Calpain-2 水平与LVEF呈负相关,与LVEDD、LVESD、LVPW呈正相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 CHF组患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平与心功能指标的相关性

指标	Calpain-1		Calpain-2	
	r值	P值	r值	P值
LVEDD	0.462	<0.001	0.485	<0.001
LVESD	0.449	<0.001	0.419	<0.001
LVPW	0.478	<0.001	0.463	<0.001
LVEF	-0.511	<0.001	-0.508	<0.001

## 2.4 CHF组中不同预后患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平及临床资料比较

MACE组与非MACE组的患者性别、年龄、CHF病程、体质量指数、高血压史比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ );MACE组糖尿病比例、NYHA IV级比例以及血清 Calpain-1、Calpain-2 水平均高于非MACE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 2.5 CHF患者发生 MACE 的影响因素

以CHF患者是否发生MACE作为因变量进行多元logistic回归分析,结果显示:血清 Calpain-1、Calpain-2 水平是CHF患者发生MACE的影响因素( $P<0.05$ )。见表5。

## 2.6 血清 Calpain-1、Calpain-2 水平对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值

ROC曲线分析显示,血清 Calpain-1、Calpain-2 水平预测CHF患者发生MACE的AUC分别为,两者联合预测的AUC为0.773、0.808、0.887。见表6、图1。

表4 CHF组中不同预后患者血清 Calpain-1、Calpain-2 水平及临床资料比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

指标		MACE组 (n=38)	非MACE组 (n=87)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别	男	22(57.89)	46(52.87)	0.269	0.604
	女	16(42.11)	41(47.13)		
年龄(岁)		62.95±9.12	62.17±9.68	0.422	0.674
病程(年)		4.49±0.81	4.22±0.74	1.823	0.071
高血压史		9(23.68)	15(17.24)	0.708	0.400
糖尿病史		10(26.32)	9(10.34)	5.235	0.022
NYHA 分级	II~III	23(60.53)	69(79.31)	4.803	0.028
	IV	15(39.47)	18(20.69)		
Calpain-1		390.44±61.44	365.25±58.71	2.176	0.031
Calpain-2		420.67±78.69	473.19±73.74	3.589	0.001

表5 CHF患者发生 MACE 的影响因素

自变量	$\beta$ 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
NYHA 分级	0.286	1.487	1.331	0.745~2.295	0.125
Calpain-1	0.119	6.795	1.126	1.093~1.285	<0.001
Calpain-2	0.147	7.447	1.158	1.067~1.541	<0.001

表6 血清 Calpain-1、Calpain-2 水平对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值
Calpain-1	0.773	0.684~0.862	67.19	78.95	<0.001
Calpain-2	0.808	0.726~0.890	74.65	78.95	<0.001
联合预测	0.887	0.820~0.954	85.92	81.58	<0.001

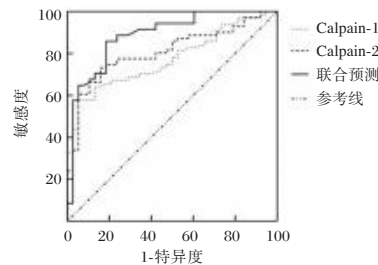


图1 血清 Calpain-1、Calpain-2 水平预测 CHF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

## 3 讨论

CHF是威胁生命健康和安全的慢性疾病,不仅会影响患者的心血管健康、增加不良心血管事件的发生风险,还会影响肺脏及肾脏等多个重要脏器的功能<sup>[6-7]</sup>。因此,准确评估CHF的病情严重程度、预测CHF的MACE发生风险,能够为制定个体化诊疗策略提供依据。血清标志物检测具有取材便捷、检测步骤简单、可重复等优势,对诊断疾病、评估病情、预测预后均具有重要价值,探索CHF的特异性血清标志物是近些年心血管研究领域的热点问题。

Calpain是一种感应细胞内钙超载的中性半胱氨酸蛋白酶,参与炎症反应、细胞凋亡、组织纤维化和重塑等生物学环节的调控。Calpain-1、Calpain-2在心血管系统中发挥重要的调控作用,心肌在缺血缺氧、负荷增加等病理因素作用下发

生钙超载,而后促进 Calpain-1、Calpain-2 表达并影响心血管系统<sup>[8-9]</sup>。在心肌梗死后心功能减退、心房颤动引起心功能减退等模型中,Calpain-1、Calpain-2 的水平明显增加,提示两种 Calpain 可能影响心功能<sup>[10-11]</sup>。本研究中,与健康者比较,CHF 患者的血清 Calpain-1 和 Calpain-2 水平明显升高,提示 Calpain-1 和 Calpain-2 可能参与 CHF 的发生发展。

研究显示,CHF 的病情进展过程中涉及炎症反应异常激活、成纤维细胞过度增殖、心肌间质发生重构及纤维化<sup>[12-13]</sup>。本研究关注的 Calpain-1 和 Calpain-2 两种分子调控炎症反应、组织纤维化,对心肌重塑具有促进作用。一方面,两种 Calpain 能够引起核因子- $\kappa$ B 活化,进而启动多种炎症因子表达并激活炎症反应;另一方面,两种 Calpain 能够刺激转化生长因子- $\beta$  的表达并促进成纤维细胞增殖、诱导组织纤维化。已有研究证实,随着炎症反应及纤维化的加剧,CHF 患者的心功能显著下降<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示:随着 CHF 患者心功能分级增加、血清 Calpain-1 和 Calpain-2 水平明显升高;并且两种 Calpain 与心功能指标 LVEF 呈负相关,而与 LVEDD、LVESD、LVPW 呈正相关。结果表明 CHF 患者血清 Calpain-1 和 Calpain-2 增加与心功能下降有关,相关机制可能是升高的 Calpain-1 和 Calpain-2 通过激活炎症反应、诱导组织纤维化引起心肌重塑、最终导致心功能减退。

CHF 患者容易发生不良心血管事件,MACE 发生是评价 CHF 患者心血管结局的常用终点事件,准确预测 CHF 患者 MACE 的风险有助于尽早防治、降低心血管事件风险并改善预后<sup>[14]</sup>。本研究中,CHF 患者出院后 3 个月共 38 例发生 MACE、发生率 30.4%,与国内姜桥姜桥的研究数据相似<sup>[15]</sup>。Calpain-1、Calpain-2 不仅参与心肌重塑,还影响心肌细胞、内皮细胞的增殖和凋亡,进而参与不良心血管事件的发生发展<sup>[16-17]</sup>。进一步分析血清 Calpain-1、Calpain-2 与 MACE 的关系可知:发生 MACE 的 CHF 患者血清 Calpain-1 和 Calpain-2 水平更高,血清 Calpain-1 和 Calpain-2 水平是 CHF 患者发生 MACE 的影响因素。ROC 曲线证实,血清 Calpain-1 和 Calpain-2 单独和联合均对 CHF 患者发生 MACE 均具有一定的预测价值。

综上所述,CHF 患者血清 Calpain-1 和 Calpain-2 水平升高与病情加重相关且对发生 MACE 具有预测价值。

## 参考文献

- [1] Pma B, Jled E. Tendencies in cause of death in patients with chronic heart failure and depressed systolic function [J]. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2020, 73 (9):783-784.
- [2] Wang Q, Yuan J, Shen H, et al. Calpain inhibition protects against atrial fibrillation by mitigating diabetes - associated atrial fibrosis and calcium handling dysfunction in type 2 diabetes mice [J]. Heart Rhythm, 2024, 21(7):1143-1151.
- [3] Liang C, Aisa Z, Sun L, et al. Cardiac ischemic preconditioning promotes cMyBP-C phosphorylation by inhibiting the calpain-mediated proteolysis [J]. Exp Cell Res, 2023, 433(2): 113859.
- [4] 卢园园, 李浩宇, 耿嘉逸, 等. 心房颤动病人 IL-1 $\beta$ 、Calpain-2 水平与心脏结构重构的相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(1): 95-99.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] Gong J, Waldr us N, Hu S, et al. Thirst and factors associated with thirst in hospitalized patients with heart failure in China [J]. Heart Lung, 2022, 53:83-88.
- [7] Kondo T, Jhund PS, Gasparyan SB, et al. A hierarchical kidney outcome using win statistics in patients with heart failure from the DAPA-HF and DELIVER trials [J]. Nat Med, 2024, 30(5):1432-1439.
- [8] Ran C, Lu M, Zhao F, et al. Ginsenoside Rg1 alleviates vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension mice through the calpain - 1/STAT3 signaling pathway [J]. J Ginseng Res, 2024, 48(4):405-416.
- [9] Jiang HX, Wang XD, Wang HX, et al. Baicalin attenuates pulmonary vascular remodeling by inhibiting calpain-1 mediated endothelial - to - mesenchymal transition [J]. Heliyon, 2023, 9(12): e23076.
- [10] Potz BA, Sabe SA, Scrimgeour LA, et al. Calpain inhibition decreases oxidative stress via mitochondrial regulation in a swine model of chronic myocardial ischemia [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 1(208): 700-707.
- [11] Lahiri SK, Lu J, Aguilar-Sanchez Y, et al. Targeting calpain-2-mediated junctophilin-2 cleavage delays heart failure progression following myocardial infarction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2024, 194:85-95.
- [12] Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5):2667.
- [13] Camacho-Encina M, Booth LK, Redgrave RE, et al. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease [J]. Cells, 2024, 13(4):353.
- [14] Schulze A, Kwast S, P kel C, et al. Assessment of the Relationship between Periodontitis and Cardiac Parameters in Patients with Early Chronic Heart Failure: A Cross - Sectional Study [J]. J Funct Morphol Kinesiol, 2024, 9(1):52.
- [15] 姜桥, 胡月, 谢钊. 血清 Myo、CK、Lp(a) 在慢性心力衰竭心功能分级评估及心脏不良事件预测中的价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(10): 1711-1714, 1719.
- [16] Zhao Z, Wang X, Lu M, et al. Rosuvastatin Improves Endothelial Dysfunction in Diabetes by Normalizing Endoplasmic Reticulum Stress via Calpain - 1 Inhibition [J]. Curr Pharm Des, 2023, 29(32): 2579-2590.
- [17] Zeng X, Zhao L, Chen Z, et al. Calpain inhibitors inhibit mitochondrial calpain activity to ameliorate apoptosis of cocultured myoblast [J]. Chin J Physiol, 2022, 65(5):226-232.

## Ⅲ期结直肠癌患者术前血清 miR-18b、-106b、-141 对复发或转移的预测价值

蒋林燕 沈晓雯\* 黄琳玲

**【摘要】目的** 研究Ⅲ期结直肠癌患者术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 对复发或转移的预测价值。**方法** 选择2021年1月至2023年6月期间在南通市第二人民医院行根治手术的160例Ⅲ期结直肠癌患者作为研究的结直肠癌组并收集术前血清,另取100例体检的健康者作为对照组并收集血清,检测血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平。随访结直肠癌患者术后1年复发或转移情况,分为复发转移组( $n=28$ )和未复发转移组( $n=132$ )。采用 logistic 回归分析结直肠癌术后复发或转移的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对复发或转移的预测价值。**结果** 结直肠癌组患者术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 的表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同组织学类型、肿瘤直径、分化程度的结直肠癌患者血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );T3~T4期且有脉管侵犯的结直肠癌患者术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平高于T1~T2期且无脉管侵犯的结直肠癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );复发转移组结直肠癌患者的分化程度低于未复发转移组,术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平高于未复发转移组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );分化程度以及术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平是结直肠癌术后复发或转移的影响因素( $P<0.05$ );术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平单独和联合预测结直肠癌术后复发或转移的曲线下面积分别为0.807、0.805、0.785、0.956( $P<0.05$ )。**结论** Ⅲ期结直肠癌患者术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平是术后复发或转移的影响因素,三项血清指标对术后复发或转移具有预测价值。

**【关键词】** 结直肠癌;复发;转移;微小RNA;预测

### Predictive value of serum miR-18b, -106b, and -141 for recurrence or metastasis in patients with stage III colorectal cancer before surgery

JIANG Linyan, SHEN Xiaowen\*, HUANG Linling

(Department of Laboratory Medicine, Nantong Second People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226001)

**【ABSTRACT】Objective** To study the predictive value of preoperative serum miR-18b, miR-106b and miR-141 for recurrence or metastasis in patients with stage III colorectal cancer. **Methods** A total of 160 patients with stage III colorectal cancer who underwent radical surgery at Nantong Second People's Hospital from January 2021 to June 2023 were selected for the colorectal cancer group. Preoperative serum samples were collected from these patients. Additionally, 100 healthy subjects were chosen as the control group and serum samples were collected from them as well. The expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the serum were then detected. Patients with colorectal cancer were followed up for recurrence or metastasis within one year after surgery. They were divided into the recurrence or metastasis group ( $n=28$ ) and the non-recurrence or metastasis group ( $n=132$ ). Logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative recurrence or metastasis in colorectal cancer. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the predictive value of each indicator for recurrence or metastasis. **Results** The levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the preoperative serum of the colorectal cancer group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the serum of colorectal cancer patients with different histological types, tumor diameters and differentiation degrees, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). However, the expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the preoperative serum of colorectal cancer patients with T3-T4 stage and vascular invasion were significantly higher than those of patients with T1-

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(指导性)(QNZ2023060)

作者单位:南通市第二人民医院检验科,江苏,南通 226001

\*通信作者:沈晓雯, E-mail:13962868323@163.com



T2 stage and no vascular invasion, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The differentiation degree of colorectal cancer patients in the recurrence or metastasis group was lower than that in the non-recurrence or metastasis group. The expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the preoperative serum were higher in the recurrence or metastasis group, but this difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The differentiation degree and expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in the preoperative serum were identified as influencing factors for postoperative recurrence or metastasis of colorectal cancer ( $P<0.05$ ). The areas under the curves of preoperative serum miR-18b, miR-106b, and miR-141 expression levels for predicting postoperative recurrence or metastasis of colorectal cancer alone and in combination were 0.807, 0.805, 0.785, and 0.956, respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of miR-18b, miR-106b, and miR-141 in preoperative patients with stage III colorectal cancer are influencing factors for postoperative recurrence or metastasis. These three serum indicators have predictive value for postoperative recurrence or metastasis.

**[KEY WORDS]** Colorectal cancer; Recurrence; Metastasis; MicroRNAs; Prediction

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤, I 期和 II 期结直肠癌患者术后 5 年生存率分别为 90% 和 60%~80%, 而 III 期结直肠癌手术后容易早期出现复发或转移<sup>[1-2]</sup>。因此, 在手术前准确评估 III 期结直肠癌患者的预后有助于指导治疗、加强随访, 进而改善预后、提高生存率。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类生物学作用广泛的小分子 RNA, 在恶性肿瘤的发生发展中发挥促癌或抑癌作用。研究资料显示, 血清 miRNAs 可作为恶性肿瘤诊断及预后评估的标志物。miR-18b、miR-106b、miR-141 是三种在结直肠癌细胞中发挥促癌作用的 miRNAs, 对癌细胞的增殖、迁移、侵袭等多个恶性生物学环节均具有促进作用<sup>[3-5]</sup>。但上述三种 miRNAs 对 III 期结直肠癌预后的评估价值尚不清楚。本研究对接受根治手术的 III 期结直肠癌患者进行术后 1 年随访, 分析术后复发或转移与病理特征及术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平的关系, 探讨血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 对 III 期结直肠癌患者术后复发或转移的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2023 年 6 月期间在南通市第二人民医院行根治手术的 160 例 III 期结直肠癌患者作为研究的结直肠癌组, 纳入标志: ①经病理确诊为结直肠癌<sup>[6]</sup>; ②TNM 分期 III 期<sup>[6]</sup>; ③临床病理资料完整; ④术后一年随访资料完整; 排除标准: ①既往有其他恶性肿瘤病史; ②合并心肝肾功能不全。另取 100 例体检的健康者作为对照组。结直肠癌组年龄 ( $57.18\pm6.23$ ) 岁, 男性 95 例、女性 65 例, 体质量指数 ( $21.98\pm3.42$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 对照组年龄 ( $55.94\pm5.69$ ) 岁, 男性 55 例、女性 45 例, 体质量指数 ( $22.61\pm3.29$ )  $\text{kg/m}^2$ 。两组间一般资料的比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 荧光定量 PCR 检测血清 miRNAs 表达

结直肠癌患者术前收集空腹外周静脉血 3 mL, 对照组体检时收集空腹外周静脉血 3 mL, 静置 30 min 后离心分离血清。采用血液 RNA 提取试剂盒[货号: 19241ES50, 翌圣生物科技(上海)股份有限公司]提取血清 RNA, 采用 Hifair miRNA 第一链 cDNA 合成试剂盒[货号: 11148ES50, 翌圣生物科技(上海)股份有限公司]进行加 A 法 miRNA 反转录, 得

到 cDNA 后采用 Hieff miRNA 荧光定量 PCR Master Mix 进行荧光定量 PCR 反应, 分别使用引物对 miR-18b、miR-106b、miR-141、U6 进行扩增, miR-18b 正向引物: 5'-TATGCGATGCTTAGCTA-3', miR-106b 正向引物: 5'-TAAGGCTAGCTAGCTAAC-3', miR-141 正向引物: 5'-GCGATGCTACGTAGCTAA-3', miRNA 的反向引物由 Hieff miRNA 荧光定量 PCR Master Mix 配套; U6 的上游引物: 5'-CGATCGATCGATGCTACGT-3'、下游引物: 5'-CTTAGCTATGCTAGCTAA-3'。在 PCR 仪上完成荧光定量 PCR 反应、得到反应的循环曲线及循环阈值, 以 U6 为内参, 计算 miR-18b、miR-106b、miR-141 的表达水平。

#### 1.2.2 结直肠癌的病理资料收集

查阅结直肠癌患者的病历资料, 收集以下病理资料: 组织学类型(腺癌、黏液腺癌)、肿瘤直径( $\geq 5$  cm、 $< 5$  cm)、分化程度(低分化、中分化、高分化)、浸润深度(T1、T2、T3、T4)、脉管侵犯(有、无)<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.3 结直肠癌复发和转移的随访

采用门诊复诊、电话回访等方式进行术后 1 年随访, 每 3 个月随访 1 次, 根据影像学检查以及病理检查结果判断结直肠癌复发或转移情况。根据随访情况, 将结直肠癌患者分为复发转移组( $n=28$ )和未复发转移组( $n=132$ )。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。计量资料符合正态分布, 采用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 多组间比较用  $F$  检验。计数资料采用  $n(\%)$  表示, 两组间比较采用卡方检验。复发或转移的影响因素采用 logistic 回归分析, 预测采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结直肠癌组与对照组血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达的比较

结直肠癌组患者术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 的表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 结直肠癌的病理特征与血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达的关系

不同组织学类型、肿瘤直径、分化程度的结直肠癌患者血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平比较, 差异无统计学

表1 结直肠癌组与对照组血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达的比较

组别	n	miR-18b	miR-106b	miR-141
结直肠癌组	160	1.52±0.22	1.48±0.20	1.40±0.15
对照组	100	1.00±0.11	1.00±0.09	1.00±0.12
t 值		21.971	22.600	22.533
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

意义( $P<0.05$ );T3~T4期、有脉管侵犯的结直肠癌患者血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平高于T1~T2期、无脉管侵犯的结直肠癌患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 结直肠癌的病理特征与血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达的关系

病理特征	分类	n	miR-18b	miR-106b	miR-141
组织学类型	腺癌	94	1.54±0.24	1.46±0.22	1.42±0.18
	黏液腺癌	66	1.49±0.20	1.51±0.18	1.37±0.14
	t 值		1.387	1.523	1.890
	P 值		0.167	0.129	0.091
肿瘤直径	≥5 cm	101	1.54±0.25	1.49±0.23	1.42±0.19
	<5 cm	59	1.49±0.20	1.45±0.17	1.37±0.14
	t 值		1.310	1.163	1.760
	P 值		0.192	0.247	0.108
分化程度	低分化	41	1.55±0.25	1.52±0.24	1.44±0.18
	中分化	57	1.53±0.24	1.50±0.23	1.39±0.17
	高分化	62	1.49±0.21	1.44±0.19	1.38±0.14
	F 值		0.852	0.912	0.763
浸润深度	T1~2	118	1.50±0.20	1.46±0.19	1.37±0.20
	T3~4	42	1.58±0.25	1.54±0.26	1.48±0.24
	t 值		2.080	2.116	2.203
	P 值		0.039	0.036	0.029
脉管浸润	无	128	1.50±0.21	1.46±0.20	1.38±0.21
	有	32	1.60±0.24	1.56±0.24	1.48±0.25
	t 值		2.340	2.427	2.316
	P 值		0.021	0.016	0.022

### 2.3 不同预后的结直肠癌患者血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达及病理特征的比较

复发转移组与未复发转移组结直肠癌患者的组织学类型、肿瘤直径、浸润深度、脉管侵犯的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );复发转移组结直肠癌患者的分化程度低于未复发转移组,术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平高于未复发转移组( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 结直肠癌患者复发转移的影响因素

以结直肠癌患者预后作为因变量(复发转移=1、未复发转移=0),表3中有统计学差异的指标作为自变量,进行 logistic 回归分析,结果显示:分化程度以及术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平是结直肠癌复发转移的影响因素( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平对Ⅲ期结直肠癌术后复发或转移的预测价值

术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平对Ⅲ期结直肠癌术后复发或转移具有预测价值( $P<0.05$ )。见表5、图1。

表3 不同预后的结直肠癌患者血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达及病理特征的比较

病理特征	分类	复发转移组 (n=28)	未复发转移组 (n=132)	$\chi^2/t$ 值	P 值
组织学类型	腺癌	15	79	0.376	0.540
	黏液腺癌	13	53		
肿瘤直径	≥5 cm	19	82	0.327	0.568
	<5 cm	9	50		
分化程度	低分化	12	29	6.561	0.038
	中分化	10	47		
	高分化	6	56		
浸润深度	T1~2	17	101	2.979	0.084
	T3~4	11	31		
脉管侵犯	无	21	107	0.530	0.466
	有	7	25		
miR-18b		1.80±0.27	1.46±0.19	7.937	<0.001
miR-106b		1.81±0.28	1.41±0.20	8.909	<0.001
miR-141		1.73±0.25	1.33±0.14	11.715	<0.001

表4 结直肠癌患者复发转移的影响因素

自变量	$\beta$ 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
miR-18b	0.251	0.175	7.381	1.285	1.032~1.672	0.005
miR-106b	0.229	0.208	8.578	1.257	1.118~1.458	<0.001
miR-141	0.208	0.136	6.682	1.231	1.086~1.585	0.009

表5 术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平对Ⅲ期结直肠癌术后复发或转移的预测价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P 值
miR-18b	0.807	0.743~0.871	75.64	71.11%	<0.001
miR-106b	0.805	0.739~0.872	75.00	71.11%	<0.001
miR-141	0.785	0.682~0.888	80.26	73.08%	<0.001
联合	0.956	0.921~0.992	92.38	92.31%	<0.001

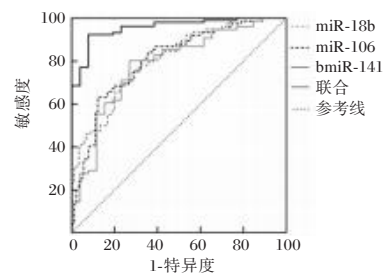


图1 术前血清 miR-18b、miR-106b、miR-141 表达水平预测Ⅲ期结直肠癌术后复发或转移的 ROC 曲线

## 3 讨论

根治性切除是治疗Ⅲ期结直肠癌的重要手段,与Ⅰ~Ⅱ期结直肠癌具有较好预后、较高五年生存率不同,Ⅲ期结直肠癌手术后的复发和转移风险较高,进而导致Ⅲ期结直肠癌患者的5年生存率较低、不足50%<sup>[7-8]</sup>。尽早对Ⅲ期结直肠癌患者手术后复发或转移做出预测对指导治疗、预防复发或转移、提高生存率具有重要意义。一项结直肠癌相关的临床研究结果显示:Ⅲ期结直肠癌患者术后1年的复发转移率为16%<sup>[9]</sup>。本研究对160例接受根治手术的Ⅲ期结直肠癌患者进行术后1年随访,发生复发或转移28例、发生率17.5%,与相关研究资料<sup>[9]</sup>相似。

血清肿瘤标志物对Ⅲ期结直肠癌患者术后1年复发或转移进行预测,虽然得到有预测价值的结果,但预测的特异性较低,不足50%<sup>[9]</sup>。因此,寻找更为高效的血清指标进行Ⅲ期结直肠癌复发或转移的预测具有重要的临床意义。miRNAs是一类非编码小分子RNA,虽然本身不具备编码功能,但能够在转录后水平发挥基因表达调控作用。在癌症的发表和病理进展中,miRNAs通过调控癌基因表达发挥抑癌或促癌作用<sup>[10-11]</sup>。近些年,miRNAs作为血清标志物用于恶性肿瘤诊断及预后评估的价值受到越来越多关注。miR-18b、miR-106b、miR-141是三种具有促癌作用的miRNAs,在多种癌组织及癌细胞中呈高表达状态<sup>[12-14]</sup>。本研究分析结果显示:Ⅲ期结直肠癌患者的血清miR-18b、miR-106b、miR-141表达水平高于健康者。这一结果与三种miRNAs在癌组织及癌细胞中高表达的结果一致,与之相关的潜在分子机制可能是三种具有促癌作用的miRNAs表达增加促进结直肠癌的发生和发展。

结直肠癌相关的基础研究资料显示:结直肠癌细胞的多种恶性生物学环节受到miR-18b、miR-106b、miR-141调控,三种miRNAs对结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭均具有促进作用<sup>[3-5, 15-16]</sup>。在结直肠癌病灶的局部生长以及浸润过程中,病灶会出现相应的病理特征改变,而癌细胞过度激活的迁移、迁移、侵袭是与病灶生长和浸润直接相关的生物学环节。本研究对不同病理特征结直肠癌患者的血清miRNAs表达进行分析,结果显示:随着结直肠癌T分期升高以及脉管发生浸润,患者的血清miR-18b、miR-106b、miR-141表达水平进一步升高。这一结果表明血清中三种miRNAs表达增加与结直肠癌T分期增加、脉管发生浸润有关。分析可能的分子生物学机制是三种miRNAs表达增加促进结直肠癌细胞发生增殖、迁移、侵袭,进而导致T分期增加、脉管发生浸润。

结直肠癌手术后复发和转移的发生与癌细胞在局部增殖以及远处迁移、侵袭有关。本研究所关注的三种miRNAs参与结直肠癌细胞增殖、迁移、侵袭的调控,也与结直肠癌病理进展相关。在此基础上,进一步分析三种miRNAs与结直肠癌手术后复发和转移的关系可知:发生复发或转移的结直肠癌患者术前血清中miR-18b、miR-106b、miR-141的表达水平较未发生复发或转移的结直肠癌患者升高,术前血清miR-18b、miR-106b、miR-141表达是术后复发或转移的影响因素。以上结果提示术前三种miRNAs表达水平增加会导致术后复发或转移风险增加,可能原因是术前较高的miR-18b、miR-106b、miR-141表达水平意味着癌细胞具有更强的增殖、迁移、侵袭能力,进而容易在术后促进病灶复发或转移。最后,通过ROC曲线分析证实术前血清中miR-18b、miR-106b、miR-141表达均对术后复发或转移具有预测价值,且三者联合预测的灵敏度和特异性具有超过90%、预测效能理想。

综上所述,Ⅲ期结直肠癌患者术前血清miR-18b、miR-106b、miR-141表达水平是术后复发或转移的影响因素,三项血清指标对术后复发或转移具有预测价值。

## 参考文献

- [1] Wang Z, Yao W, Wu W, et al. Global incidence trends of early-onset colorectal cancer and related exposures in early-life: an ecological analysis based on the GBD 2019[J]. *Front Public Health*, 2024, 20(12): 1367818.
- [2] Su J, Liang Y, He X. The global burden and trends analysis of early-onset colorectal cancer attributable to dietary risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a secondary analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Front Nutr*, 2024, 31(11): 1384352.
- [3] 应成龙, 陈华斌, 吴剑. circVRK1/miR-18b-5p轴调控结直肠癌细胞增殖、迁移和凋亡[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(1): 60-66.
- [4] Liu S, An G, Cao Q, et al. The miR-106b/NR2F2-AS1/PLEKHO2 Axis Regulates Migration and Invasion of Colorectal Cancer through the MAPK Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5877.
- [5] Fang F, Cheng L, Wu X, et al. miR-141 Promotes Colon Cancer Cell Proliferation by Targeted PHLPP2 Expression Inhibition[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 6(12): 11341-11350.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会《中国结直肠癌诊疗规范(年版)》专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2018, 12(1): 3-23.
- [7] Li J, Xie Y, Huang Z, et al. Current treatment and surveillance modalities are not sufficient for advanced stage III colon cancer: Result from a multicenter cohort analysis[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(24):8924-8933.
- [8] Liu H, Li Y, Qu YD, et al. Construction of a clinical survival prognostic model for middle-aged and elderly patients with stage III rectal adenocarcinoma[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(7): 1563-1579.
- [9] 苑琴, 强黎明, 秦金玉, 等. 血清甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原19-9水平对Ⅲ期结直肠癌复发或转移的预测价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(2): 182-187.
- [10] Mustafaov D, Ahmad MS, Serrano A, et al. MicroRNA: Single crosstalk in cancer progression[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2024, 18(81): 102502.
- [11] Pandey C, Tiwari P. Differential microRNAs Expression during Cancer Development, and Chemoprevention by Natural Compounds: A Comprehensive Review[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2024, 43(4):65-80.
- [12] Yadav AK, Singh N, Yadav SK, et al. Expression of miR-145 and miR-18b in Peripheral Blood Samples of Head and Neck Cancer Patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2023, 38(4):528-535.
- [13] El-Aal AEA, Elshafei A, Ismail MY, et al. Identification of miR-106b-5p, miR-601, and miR-760 Expression and Their Clinical Values in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients' Serum[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 248:154663.
- [14] 王聪, 张娜贤, 周阳, 等. 血清miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2水平在乳腺癌中的表达及意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1422-1425+1430.
- [15] 罗旭, 夏平, 周城, 等. miR-106b-5p对人结直肠癌HT-29细胞迁移和侵袭的影响及作用机制研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(4): 259-263.
- [16] 王庆旭. miR-141-3p靶向UNC5C促进结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2020, 18(2): 8-15.



## 外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 对 2 型糖尿病患者冠状动脉狭窄程度的诊断价值

刘佳<sup>1</sup> 彭丽<sup>1</sup> 崔晓露<sup>1\*</sup> 李宪江<sup>2</sup> 吴明景<sup>3</sup> 徐海波<sup>4</sup>

**[摘要]** 目的 分析外周血微小 RNA (*miR*)-6089、膜联蛋白 A1 (ANXA1)、成纤维细胞因子 23 (FGF23) 对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者冠状动脉狭窄程度的诊断价值。方法 选择 2022 年 2 月至 2024 年 5 月于南京医科大学第四附属医院进行冠状动脉造影的 218 例 T2DM 患者作为研究对象,根据冠脉造影结果将 136 例符合冠心病 (CHD) 诊断的 T2DM 患者作为 T2DM+CHD 组,将 82 例排除 CHD 诊断的 T2DM 患者作为单纯 T2DM 组,根据 Gensini 评分标准将 T2DM+CHD 组分为中重度狭窄患者 ( $n=62$ ) 和轻度狭窄患者 ( $n=74$ )。比较两组、不同冠状动脉狭窄程度患者外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 水平,采用 Pearson 检验分析外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 水平与 Gensini 评分的相关性,采用受试者工作特征曲线分析外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 对 T2DM 患者 CHD 及冠状动脉狭窄程度的诊断价值。结果 T2DM+CHD 组的外周血 *miR-6089* 水平低于 T2DM 组,AnxA1、FGF23 水平高于 T2DM 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); T2DM+CHD 组内中重度冠状动脉狭窄患者的外周血 *miR-6089* 水平低于轻度冠状动脉狭窄患者,AnxA1、FGF23 水平高于轻度冠状动脉狭窄患者,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); T2DM+CHD 组外周血 *miR-6089* 水平与 Gensini 评分呈负相关 ( $P=0.016$ ),AnxA1、FGF23 水平与 Gensini 评分呈正相关 ( $P<0.05$ ); 外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 患者 CHD 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.842、0.819、0.284,诊断 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的 AUC 分别为 0.806、0.811、0.764。结论 外周血 *miR-6089*、AnxA1、FGF23 对 T2DM 患者 CHD 及冠状动脉狭窄程度具有辅助诊断价值。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 微小 RNA-6089; 膜联蛋白 A1; 成纤维细胞因子 23

### Diagnostic value of peripheral blood *miR-6089*, AnxA1, and FGF23 levels for the degree of coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes

LIU Jia<sup>1</sup>, PENG Li<sup>1</sup>, CUI Xiaolu<sup>1\*</sup>, LI Xianjiang<sup>2</sup>, WU Mingjing<sup>3</sup>, XU Haibo<sup>4</sup>

(1. Department of Endocrinology, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210019; 2. Department of Endocrinology, Qixia Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210038; 3. Department of Respiratory Medicine, Yifu Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 211112; 4. Department of Endocrinology, Nanjing Jiangbei Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210044)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the diagnostic value of peripheral blood micRNAs (*miR*)-6089, Annexin A1 (ANXA1), and fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels for the degree of coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 218 patients with T2DM undergoing coronary angiography at the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from February 2022 to May 2024 were selected for the study. Based on the results of coronary angiography, 136 T2DM patients who met the criteria for coronary heart disease (CHD) diagnosis were assigned to the T2DM+CHD group, while 82 T2DM patients without CHD were placed in the simple T2DM group. Within the T2DM+CHD group, patients were further categorized into those with moderate to severe stenosis ( $n=62$ ) and those with mild stenosis ( $n=74$ ) based on the Gensini scoring criteria. The levels of *miR-6089*, AnxA1, and FGF23 in the peripheral blood of T2DM patients in both groups were measured, and the correlations between these levels and the Gensini score were analyzed using Pearson's test. The diagnostic value of *miR-6089*, AnxA1, and FGF23 in predicting CHD

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目 (ZPD2022033)

作者单位:1. 南京医科大学第四附属医院内分泌科,江苏,南京 210019

2. 南京栖霞医院内分泌科,江苏,南京 210038

3. 南京医科大学附属逸夫医院呼吸内科,江苏,南京 211112

4. 南京江北医院内分泌科,江苏,南京 210044

\*通信作者:崔晓露, E-mail: jialiu0309@163.com

and coronary artery stenosis in T2DM patients was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The level of *miR-6089* in the peripheral blood of the T2DM+CHD group was lower than that in the simple T2DM group, while the levels of AnxA1 and FGF23 were higher than those in the simple T2DM group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The level of *miR-6089* in the peripheral blood of patients with moderate to severe coronary artery stenosis in T2DM+CHD group was lower than that of patients with mild coronary artery stenosis, and the levels of AnxA1 and FGF23 were higher than those of patients with mild coronary artery stenosis, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The level of *miR-6089* in the peripheral blood of the T2DM+CHD group was negatively correlated with the Gensini score ( $P<0.05$ ), while the levels of AnxA1 and FGF23 were positively correlated with the Gensini score ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of peripheral blood *miR-6089*, AnxA1, and FGF23 levels in diagnosing CHD were 0.842, 0.819 and 0.284, respectively. The AUC in diagnosing moderate to severe coronary artery stenosis in T2DM patients with CHD were 0.806, 0.811, and 0.764, respectively. **Conclusion** The levels of *miR-6089*, AnxA1, and FGF23 in peripheral blood have auxiliary diagnostic value for CHD and the degree of coronary artery stenosis in T2DM patients.

**[KEY WORDS]** T2DM; Coronary heart disease; MicroRNA-6089; AnxA1; FGF23

我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病人数呈逐年上升趋势。心血管疾病是2型糖尿病常见的并发症,研究资料显示,2型糖尿病患者的冠心病(coronary heart disease, CHD)发病风险是非糖尿病患者的2~4倍,CHD也是2型糖尿病患者最常见的致死原因<sup>[1-2]</sup>。冠状动脉造影是目前诊断CHD并评估冠状动脉狭窄程度的金标准,但该检查为有创检查,且操作复杂、费用较高。目前亟需寻找更加简单、便捷的血液学指标用于T2DM患者CHD发病及冠状动脉狭窄程度的辅助诊断。微小RNA(microRNA, miR)-6089具有抑制血管平滑肌细胞增殖的功能,在CHD的发病过程中表达下降<sup>[3]</sup>。膜联蛋白A1(Annexin A1, ANXA1)和成纤维细胞因子23(Fibroblast growth factor 23, FGF23)两者具有促进炎症反应、血管钙化的作用,在CHD的发病过程中表达增加<sup>[4-5]</sup>。本研究对外周血*miR-6089*、AnxA1、FGF23水平与T2DM患者冠状动脉狭窄程度的相关性进行分析,旨在探索T2DM患者CHD诊断标志物。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2022年2月至2024年5月于南京医科大学第四附属医院进行冠状动脉造影的218例T2DM患者作为研究对象。纳入标准:①既往已明确诊断为T2DM<sup>[6]</sup>;②接受冠状动脉造影检查;③临床资料完整;④留取外周血样本待测。排除标准:①除T2DM外的其他类型糖尿病;②既往行冠状动脉造影或有冠状动脉支架植入术、冠状动脉旁路移植术病史;③合并器质性心脏病,如心瓣膜病、心肌病等;④有恶性肿瘤、肝肾功能不全。根据冠状动脉造影检查结果,参照《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》<sup>[7]</sup>,将136例符合CHD诊断的T2DM患者作为研究的T2DM+CHD组,将82例排除CHD诊断的T2DM患者作为单纯T2DM组。本研究获得医院伦理委员会批准,取得入组患者知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

收集入组T2DM患者的一般临床资料,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、糖尿病病程、空腹血糖(Fasting blood

glucose, FBG)、餐后2小时血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG)、糖化血红蛋白A1c(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯、尿酸、肌酐。

#### 1.2.2 冠状动脉狭窄程度评估

根据动脉造影结果进行冠状动脉狭窄程度的评估,按照Gensini评分标准<sup>[7]</sup>将冠状动脉狭窄分为轻度狭窄( $\leq 30$ 分)、中度狭窄(30~60分)、重度狭窄( $> 60$ 分),将T2DM+CHD组分为中重度狭窄患者( $n=62$ )和轻度狭窄患者( $n=74$ )。

#### 1.2.3 外周血*miR-6089*、AnxA1、FGF23水平检测

T2DM患者入组当日或次日收集空腹静脉血5 mL,按照离心机半径8 cm、转速3 000 r/min、温度4℃、时间10 min进行离心,收集血清。采用聚合酶链式反应检测血清*miR-6089*水平,采用酶联免疫吸附反应检测血清AnxA1、FGF23水平。聚合酶链式反应试剂盒购自北京天根生化公司,酶联免疫吸附反应试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 25.0统计软件处理数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;采用Pearson检验分析外周血*miR-6089*、AnxA1、FGF23水平与Gensini评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清指标诊断T2DM患者CHD及冠状动脉狭窄程度的临床效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料比较

T2DM+CHD组的糖尿病病程、吸烟比例、FBG、2hPBG、HbA1c、LDLC水平高于T2DM组,HDLC水平低于T2DM组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组间性别、年龄、体质量指数、总胆固醇、甘油三酯、尿酸、肌酐比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

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

临床资料	T2DM组 (n=82)	T2DM+CHD组 (n=136)	$\chi^2$ 值	P值
性别				
男	46(56.10)	70(51.47)	0.440	0.507
女	36(43.90)	66(48.53)		
年龄(岁)	61.58±8.79	63.61±8.91	1.638	0.103
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.41±3.85	25.09±3.77	1.280	0.202
吸烟史	22(26.83)	61(44.85)	7.048	0.008
糖尿病病程(年)	6.31±0.95	6.67±0.98	2.658	0.008
FBG(mmol/L)	7.19±0.95	8.18±1.05	6.985	<0.001
2hPBG(mmol/L)	10.09±1.26	12.97±1.52	14.424	<0.001
HbA1c(%)	6.89±0.96	8.01±1.18	7.265	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.22±0.62	4.39±0.71	1.794	0.074
LDLC(mmol/L)	2.44±0.36	2.75±0.43	5.472	<0.001
HDLc(mmol/L)	1.09±0.18	0.99±0.14	4.579	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.78±0.26	1.85±0.31	1.713	0.088
尿酸(mmol/L)	332.76±67.58	340.86±69.14	0.845	0.399
肌酐(μmol/L)	77.79±10.56	81.32±11.38	1.634	0.104

## 2.2 两组外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平比较

T2DM+CHD 组的外周血 miR-6089 水平低于 T2DM 组, AnxA1、FGF23 水平高于 T2DM 组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 两组外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-6089	AnxA1(ng/mL)	FGF23(pg/mL)
T2DM组	82	1.00±0.15	2.54±0.51	237.61±36.58
T2DM+CHD组	136	0.72±0.09	3.97±0.57	354.75±51.44
t值		7.682	6.098	6.587
P值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.3 不同冠状动脉狭窄程度患者外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平比较

T2DM+CHD 组内中重度冠状动脉狭窄患者的外周血 miR-6089 水平低于轻度冠状动脉狭窄患者, AnxA1、FGF23 水平高于轻度冠状动脉狭窄患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 不同冠状动脉狭窄程度患者外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平比较

冠状动脉狭窄程度	n	miR-6089	AnxA1	FGF23
中重度狭窄	62	0.61±0.08	4.79±0.65	404.15±62.85
轻度狭窄	74	0.81±0.11	3.28±0.52	313.36±46.72
t值		5.582	5.128	6.094
P值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.4 T2DM+CHD 组外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平与 Gensini 评分的相关性

T2DM+CHD 组外周血 miR-6089 水平与 Gensini 评分呈负相关 ( $r=-0.412, P=0.016$ ), AnxA1、FGF23 水平与 Gensini 评分呈正相关 ( $r=0.385, 0.429, P=0.021, 0.009$ )。

## 2.5 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平对 T2DM 患者 CHD 的诊断价值

绘制外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM

患者 CHD 的 ROC 曲线, 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 均对 T2DM 患者 CHD 具有诊断价值 ( $P<0.05$ )。表 4、图 1。

表4 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 患者 CHD 的价值

指标	AUC(95% CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
miR-6089	0.842(0.786~0.899)	78.10	77.11	<0.001
AnxA1	0.819(0.762~0.875)	72.26	81.83	<0.001
FGF23	0.284(0.769~0.879)	71.53	78.31	<0.001

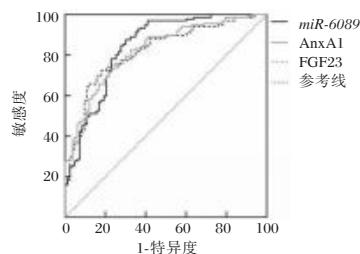


图1 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 患者 CHD 的 ROC 曲线

## 2.6 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平对 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的诊断价值

绘制外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的 ROC 曲线, 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 均对 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄具有诊断价值 ( $P<0.05$ )。见表 5、图 2。

表5 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的价值

指标	AUC(95% CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
miR-6089	0.806(0.729~0.882)	76.47	74.19	<0.001
AnxA1	0.811(0.740~0.882)	73.33	75.81	<0.001
FGF23	0.764(0.685~0.843)	69.33	67.74	<0.001

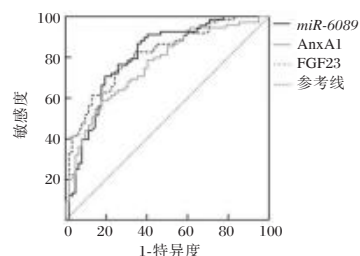


图2 外周血 miR-6089、AnxA1、FGF23 水平诊断 T2DM 合并 CHD 患者冠状动脉中重度狭窄的 ROC 曲线

## 3 讨论

T2DM 是 CHD 发病的独立危险因素, 合并 CHD 可增加 T2DM 患者的死亡风险<sup>[8-9]</sup>。冠状动脉造影是有创检查, 术后存在出血及血肿等并发症风险, 该检查技术用于 CHD 辅助评估的价值受限。CHD 的发生涉及不同基因表达的变化, 同时也伴随血液循环中相应分子的水平变化<sup>[10-12]</sup>。因此, 寻找协助评估 CHD 的分子标志物能够为疾病的诊断提供便捷且无创的手段。



研究显示,*miR-6089*对血管平滑肌细胞的迁移和增殖具有抑制作用,并通过该作用抑制动脉粥样硬化的发生<sup>[4]</sup>。关节炎相关的研究证实,*miR-6089*通过下调趋化因子受体表达、核因子受体- $\kappa$ B表达等方式抑制炎症反应<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示:合并CHD的T2DM患者外周血*miR-6089*水平较单纯T2DM患者降低,提示*miR-6089*表达降低与T2DM患者发生CHD有关,与之相关的分子机制可能是*miR-6089*表达降低使*miR-6089*抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制炎症反应的作用减弱,进而促进粥样斑块形成、导致CHD发病。

AnxA1和FGF23是两种在动脉粥样硬化进程中参与多个环节调控的分子。AnxA1通过调控Nod样受体蛋白3炎症小体活性影响炎症反应和氧化应激反应的进程,进而在动脉粥样硬化进程中促进斑块形成、降低斑块稳定性<sup>[15-16]</sup>。FGF23一方面通过调控 $\beta$ -连环蛋白通路诱导钙化,另一方面通过信号转导和转录激活因子3途径以及转化生长因子 $\beta$ 途径促进血管重构,经由以上两方面作用,FGF23在动脉粥样硬化进程中促进血管壁钙化<sup>[17-18]</sup>。本研究对AnxA1和FGF23的检测结果显示:合并CHD的T2DM患者外周血AnxA1和FGF23水平较单纯T2DM患者降低,提示AnxA1和FGF23水平升高与T2DM患者发生CHD有关,与之相关的分子机制可能是AnxA1和FGF23水平升高促进血管壁钙化、加重动脉粥样硬化,进而导致CHD发病<sup>[15-18]</sup>。

*miR-6089*、AnxA1、FGF23参与炎症反应、氧化应激反应、平滑肌细胞增殖、血管钙化等多个生物学环节的调控,对动脉粥样硬化进程具有促进作用<sup>[13-18]</sup>。本研究对三项分子标志物与T2DM患者CHD病情的关系进行分析,结果显示,与冠状动脉轻度狭窄的CHD患者比较,冠状动脉中重度狭窄的CHD患者外周血*miR-6089*水平降低,AnxA1、FGF23水平升高;*miR-6089*水平与Gensini评分呈负相关,AnxA1、FGF23水平与Gensini评分呈正相关。以上结果表明*miR-6089*水平降低、AnxA1和FGF23水平升高与T2DM患者CHD病情加重相关。最后,本研究通过ROC曲线对三项指标的诊断效能进行分析,结果显示:外周血*miR-6089*、AnxA1、FGF23水平既对T2DM患者CHD具有辅助诊断价值,也对T2DM患者CHD的冠脉狭窄程度具有协助评估价值。

综上所述,外周血*miR-6089*水平降低、AnxA1和FGF23水平升高与T2DM患者发生CHD相关、也与T2DM患者CHD的冠脉狭窄严重程度加重相关。外周血*miR-6089*、AnxA1、FGF23可作为T2DM患者CHD的辅助诊断标志物,也可作为T2DM患者CHD冠脉狭窄程度的协助评估标志物。

## 参考文献

- [1] Dabla PK, Upreti K, Shrivastav D, et al. Discovering hidden patterns: Association rules for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus[J]. World J Methodol, 2024, 14(2):92608.
- [2] Sadat Rafiei SK, Fateh F, et al. Weight Change and the Risk of Micro and Macro Vascular Complications of Diabetes: A Systematic Review[J]. Malays J Med Sci, 2024, 31(3):18-31.
- [3] Shi X, Pan S, Li L, et al. HIX003209 promotes vascular smooth muscle cell migration and proliferation through modulating *miR-6089*[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(10):8913-8922.
- [4] 蔡欣, 李炎玉, 苏国媚, 等. 膜联蛋白A1促进肺成纤维细胞炎症反应及胶原合成的研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(11): 1807-1810, 1900.
- [5] Wungu CDK, Susilo H, Alsagaff MY, et al. Role of klotho and fibroblast growth factor 23 in arterial calcification, thickness, and stiffness: a meta-analysis of observational studies[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):5712.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(5): 382-400.
- [8] Roger G, Ducrocq G, Mesnier J, et al. Chronic coronary syndromes without standard modifiable cardiovascular risk factors and outcomes: the CLARIFY registry[J]. Eur Heart J, 2024, 45(27): 2396-2406.
- [9] Huang Z, Liu N, Chen S, et al. Factors influencing accelerated aging in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 31(15): 1416234.
- [10] Liu X, Yang X, Wu N. Relationship Between Glycosylated Hemoglobin Variability and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. J Diabetes Res, 2024, 1(2024): 9958586.
- [11] Chan K, Wahome E, Tsiachristas A, et al. Inflammatory risk and cardiovascular events in patients without obstructive coronary artery disease: the ORFAN multicentre, longitudinal cohort study[J]. Lancet, 2024, 403(10444):2606-2618.
- [12] 郑武, 赵千文, 黎德葵. 冠心病合并糖尿病患者外周血FoxO6、NF- $\kappa$ B的相关性及其与PCI术后支架内再狭窄的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 998-1002.
- [13] Lin S, Wang S, Zhang Z, et al. MiRNA-6089 inhibits rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes proliferation and induces apoptosis by targeting CCR4[J]. Arch Physiol Biochem, 2022, 128(6):1426-1433.
- [14] Yang J, Cheng M, Gu B, et al. CircRNA\_09505 aggravates inflammation and joint damage in collagen-induced arthritis mice via *miR-6089*/AKT1/NF- $\kappa$ B axis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):833.
- [15] Sanches JM, Correia-Silva RD, Duarte GHB, et al. Role of Annexin A1 in NLRP3 Inflammasome Activation in Murine Neutrophils[J]. Cells, 2021, 10(1):121.
- [16] Galvão I, de Carvalho RVH, Vago JP, et al. The role of annexin A1 in the modulation of the NLRP3 inflammasome[J]. Immunology, 2020, 160(1):78-89.
- [17] Dong Q, Li S, Wang W, et al. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11):19502-19510.
- [18] Kuga K, Kusakari Y, Uesugi K, et al. Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- $\beta$ 1[J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231905.

## 八段锦联合抗阻运动康复改善2型糖尿病肾脏病患者肾功能及线粒体功能、细胞自噬的研究

白梦婷 王静 邱文慧\*

**【摘要】目的** 研究八段锦联合抗阻运动康复改善2型糖尿病肾脏病患者肾功能及线粒体功能、细胞自噬的临床价值。**方法** 选择2022年6月至2024年6月武汉市第一医院收治的164例2型糖尿病肾脏病患者,随机分为联合干预组( $n=82$ ,在常规干预及治疗的基础上进行八段锦联合抗阻运动康复)和对照组( $n=82$ ,进行常规干预及治疗)。干预前及干预后6个月时,比较两组患者血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后2小时血糖(2hPG)、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)]、肾功能指标[血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24h尿蛋白排泄率(24h UAER)、估算肾小球滤过率(eGFR)]、线粒体功能指标[线粒体转录因子A(TFAM)、线粒体偶联因子6(CF6)、核呼吸因子1(NRF1)]、细胞自噬指标[轻链蛋白3-Ⅱ(LC3-Ⅱ)、Beclin-1、自噬相关蛋白9a(Atg9a)]的差异。**结果** 干预后6个月时,两组患者的HbA1c、FPG、2hPG比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );联合干预组的BUN、Scr、24hUACR低于对照组,eGFR高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合干预组的血清TFAM、NRF1水平高于对照组,CF6水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合干预组的血清LC3-Ⅱ、Beclin-1、Atg9a水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 八段锦联合抗阻运动康复可改善2型糖尿病肾脏病患者的肾功能,同时可改善线粒体功能及细胞自噬。

**【关键词】** 2型糖尿病肾脏病;八段锦;抗阻运动;线粒体;自噬

## Study on the effect of Baduanjin combined with anti-resistance exercise rehabilitation on improving renal function, mitochondrial function and autophagy of patients with type 2 diabetic nephropathy

BAI Mengting, WANG Jing, QIU Wenhui\*

(Nephrology Department of Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430030)

**【ABSTRACT】 Objective** To study the clinical value of Baduanjin combined with anti-resistance exercise rehabilitation in improving renal function, mitochondrial function and autophagy in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 164 patients with type 2 diabetic nephropathy were treated at Wuhan First Hospital from June 2022 to June 2024. They were randomly divided into the combined intervention group ( $n=82$ ), which received Bduanjin combined resistance exercise rehabilitation in addition to routine intervention and treatment, and the control group ( $n=82$ ), which only received routine intervention and treatment. Before the intervention and 6 months after the intervention, blood glucose indexes [fasting plasma glucose (FPG), 2 hour postprandial plasma glucose (2hPG), glycated hemoglobin A1c (HbA1c)] and renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), 24h urinary protein excretion rate (24h UAER), estimated glomerular filtration rate (eGFR)], mitochondrial function indicators [mitochondrial transcription factor A (TFAM), mitochondrial coupling factor 6 (CF6), nuclear respiratory factor 1 (NRF1)], autophagy indicators [light chain 3-Ⅱ (LC3-Ⅱ), Beclin-1, autophagy related proteins 9a (Atg9a)] were measured. **Results** 6 months after the intervention, there was no significant difference in HbA1c, FPG, and 2hPG between two groups ( $P>0.05$ ). BUN, Scr, and 24hUACR in the combined intervention group were lower than those in the control group, and eGFR was higher than in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of serum TFAM and NRF1 in the combined intervention group were higher than those in the control group,

基金项目:湖北省自然科学基金计划项目(2023AFB533)

作者单位:武汉市第一医院肾病内科,湖北,武汉 430030

\*通信作者:邱文慧, E-mail:15976184497@163.com

while CF6 levels were lower than in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of serum LC3- II, Beclin-1, and Atg9a in the combined intervention group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Baduanjin combined with anti-resistance exercise can improve renal function, mitochondrial function and autophagy in patients with type 2 diabetic nephropathy.

**[KEY WORDS]** Type 2 diabetic nephropathy; Baduanjin; Anti-resistance exercise; Mitochondria; Autophagy

糖尿病肾脏病(diabetic nephropathy, DN)是2型糖尿病常见的慢性并发症之一,部分DN患者会发展至终末期肾脏病。运动锻炼在糖尿病综合管理中意义重大,合理的运动训练在调整代谢、改善内脏肥胖、增加胰岛素敏感性等方面起着积极作用<sup>[1-2]</sup>。现代生物医学研究表明,运动训练能够针对线粒体功能障碍、细胞自噬等多个糖尿病慢性并发症相关的生物学环节发挥调节作用<sup>[3-4]</sup>。八段锦是基于中医理论的中低强度有氧运动,抗阻运动是机体通过骨骼肌收缩来对抗外部阻力的力量练习方式。一项荟萃分析的结果显示:八段锦联合抗阻运动对2型糖尿病患者糖代谢及脂代谢具有更好的改善作用<sup>[5]</sup>。本研究2型糖尿病肾脏病患者为对象,观察八段锦联合抗阻运动康复改善肾功能及线粒体功能、细胞自噬的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2022年6月至2024年6月武汉市第一医院收治的164例2型糖尿病合并DN患者作为研究对象,纳入标准:①符合指南中2型糖尿病及DN的诊断标准<sup>[6]</sup>;②DN临床分期Ⅲ期~Ⅳ期;③能够配合完成运动锻炼;④取得知情同意。排除标准:①合并原发性肾脏疾病的患者;②1型糖尿病、类固醇性糖尿病等其他类型糖尿病;③伴有糖尿病急性并发症,如酮症酸中毒、高渗昏迷;④合并心功能、肝功能不全。采用随机数字表将入组患者分为联合干预组(常规治疗+八段锦联合抗阻运动康复,  $n=82$ )和对照组(常规治疗,  $n=82$ )。两组患者基线临床资料的比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。本研究经医院临床伦理委员会批准。

### 1.2 干预方法

两组患者均由同一组医生制定治疗方案,包括限制蛋白摄入、低盐饮食,参照指南<sup>[6]</sup>制定降糖、降压、调脂及护肾方案。联合干预组在常规治疗的基础上进行八段锦联合抗阻运动康复,方法如下:采用弹力带进行抗阻运动,每次运动时间30~40 min,包括热身5 min、弹力带抗阻运动20~30 min、

放松5 min,每周训练2~3次,两次训练间隔48小时以上;弹力带抗阻运动的动作包括弹力带双臂下拉、带后划船、单侧伸膝及直膝位踝屈,每组10~15次、每次进行3组、组间休息2~3 min。八段锦由专业教练进行指导,每次运动包括准备活动10 min、八段锦练习时间30 min以及整理放松10 min,每周运动3次,连续6个月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血糖及肾功能指标

干预前及干预后6个月时,空腹时采集静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白A1c(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR);早餐后2小时采集静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪检测餐后2小时血糖(2 hour postprandial plasma glucose, 2hPG)。留取24小时尿液,检测24 h尿蛋白排泄率(24 hour urinary albumin excretion rate, 24h UAER)。

#### 1.3.2 血清线粒体功能标志物及细胞自噬标志物的检测

干预前及干预后6个月时,空腹时采集静脉血3 mL,静置0.5 h后按照半径10 cm、速度3 000 r/min离心10 min,收集血清并进行酶联免疫吸附实验,检测线粒体转录因子A(Mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体偶联因子6(mitochondrial coupling factor 6, CF6)、核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF1)、轻链蛋白3- II(light chain 3- II, LC3- II)、Beclin-1、自噬相关蛋白9a(Autophagy related protein 9a, Atg9a)。

TFAM试剂盒(货号JL52537)、CF6试剂盒(货号JL52537)购自上海将来实业股份有限公司, NRF1试剂盒(货号ELK9189)购自科鹿(武汉)生物科技有限责任公司, LC3- II试剂盒(货号JLC12235)购自上海晶抗生物工程有限公司, Beclin-1试剂盒(货号D711117)购自生工生物工程(上海)股份有限公司, Atg9a试剂盒(货号F00288)购自上海西唐生物科技有限公司。

表1 两组患者基线临床资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程(年)	DN病程(年龄)	分期(Ⅲ/Ⅳ期)
联合干预组	82	44/38	59.88±6.61	7.96±0.94	1.54±0.22	49/33
对照组	82	39/43	58.49±5.94	7.79±0.98	1.48±0.24	52/30
$\chi^2/t$ 值		0.490	1.416	1.134	1.669	0.232
<i>P</i> 值		0.484	0.159	0.259	0.098	0.630



## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,计数资料采用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料使用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用  $t$  检验进行组间及组内干预前后的比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者干预前后血糖指标的比较

干预前,两组患者的 HbA1c、FPG、2hPG 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );干预后,两组患者的 HbA1c、FPG、2hPG 均低于干预前,但联合干预组与对照组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组患者干预前后肾功能的比较

干预前,两组患者的 24hUAER、BUN、Scr、eGFR 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );干预后,两组患者的

24hUAER、BUN、Scr 均低于干预前,且联合干预组低于对照组;eGFR 高于干预前,且联合干预组高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组患者干预前后血清线粒体功能指标的比较

干预前,两组患者的血清 TFAM、CF6、NFR1 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );干预后,两组患者的血清 TFAM、NFR1 高于干预前,且联合干预组高于对照组;CF6 低于干预前,且联合干预组低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组患者干预前后血清自噬指标的比较

干预前,两组患者的血清 LC3- II、Beclin-1、Atg9a 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );干预后,两组患者的血清 LC3- II、Beclin-1、Atg9a 高于干预前,且联合干预组高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 2 两组患者干预前后血糖指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HbA1c		FPG		2hPG	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	82	7.95±1.14	6.85±0.94 <sup>a</sup>	8.51±1.21	7.08±0.89 <sup>a</sup>	13.41±1.85	10.34±1.95 <sup>a</sup>
对照组	82	8.02±1.09	6.94±0.98 <sup>a</sup>	8.74±1.18	6.97±0.94 <sup>a</sup>	13.11±1.91	10.88±1.96 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.402	0.600	1.232	0.769	1.022	1.769
<i>P</i> 值		0.688	0.549	0.220	0.443	0.308	0.079

注:同组干预前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者干预前后肾功能的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	24hUAER( $\mu\text{g}/\text{min}$ )		BUN		Scr		eGFR	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	82	185.58±22.52	81.51±10.84 <sup>a</sup>	16.52±2.77	12.52±1.95 <sup>a</sup>	231.41±34.58	182.51±27.32 <sup>a</sup>	31.54±5.52	39.75±5.77 <sup>a</sup>
对照组	82	190.26±23.47	98.57±11.48 <sup>a</sup>	16.29±2.46	14.09±1.88 <sup>a</sup>	227.45±31.92	198.54±28.42 <sup>a</sup>	30.58±4.84	35.11±4.98 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.303	9.784	0.562	5.249	0.762	3.682	1.184	5.513
<i>P</i> 值		0.194	<0.001	0.575	<0.001	0.447	<0.001	0.238	<0.001

注:同组干预前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者干预前后血清线粒体功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	TFAM(pg/mL)		CF6(ng/mL)		NFR(pg/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	82	101.31±14.22	158.56±21.33 <sup>a</sup>	0.49±0.06	0.27±0.03 <sup>a</sup>	6.85±0.95	9.86±1.21 <sup>a</sup>
对照组	82	103.47±13.95	130.47±16.68 <sup>a</sup>	0.51±0.08	0.35±0.05 <sup>a</sup>	7.02±0.89	8.56±1.18 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.982	9.393	1.811	12.424	1.183	6.965
<i>P</i> 值		0.328	<0.001	0.082	<0.001	0.239	<0.001

注:同组干预前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者干预前后血清自噬指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LC3- II (ng/mL)		Beclin-1(pg/mL)		Atg9a(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
联合干预组	82	0.77±0.09	1.31±0.18 <sup>a</sup>	17.58±2.52	25.54±3.49 <sup>a</sup>	0.88±0.42	1.55±0.19 <sup>a</sup>
对照组	82	0.81±0.10	1.14±0.14 <sup>a</sup>	18.04±2.49	21.91±3.24 <sup>a</sup>	0.92±0.13	1.27±0.15 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.595	6.751	1.176	6.903	1.896	10.474
<i>P</i> 值		0.113	<0.001	0.241	<0.001	0.060	<0.001

注:同组干预前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

运动训练是生活方式管理的重要形式之一,制定合理的运动训练方案在DN治疗中具有积极意义<sup>[7-8]</sup>。本研究对DN患者进行八段锦联合抗阻运动,旨在发挥两种运动方式的特点及优势,以期达到改善患者肾功能的目标。抗阻运动可以利用自身重量或训练器材提供外部阻力,机体通过肌肉收缩来对抗外部阻力,进而增加肌肉力量、耐力以及体积。钟瑜的研究表明,抗阻训练对DN患者的肾功能具有改善作用<sup>[9]</sup>。八段锦是一种基于中医理论的保健气功,通过中低强度有氧运动达到疏通经络、使气血循经入脏腑、调节气血阴阳的效果。刘海燕的研究表明,八段锦对DN腹膜透析患者的肾功能具有改善作用<sup>[10]</sup>。

本研究对患者进行八段锦联合抗阻运动干预,通过评价血糖及肾功能指标可知:联合干预组的各项血糖指标与对照组无差异,而各项肾功能指标BUN、Scr、24hUAER、eGFR均优于对照组。上述血糖检测结果提示,八段锦联合抗阻运动并未改善DN患者的血糖,可能原因是研究过程中由同一医生团队给予个体化降糖药物能够使患者的血糖达标;肾功能检测结果表明,八段锦联合抗阻运动显著改善DN患者的肾功能,提示联合干预对DN患者肾功能的改善作用可能不依赖于对血糖的改善,而是涉及其他分子生物学机制。

线粒体功能障碍以及细胞自噬异常是与DN发生发展密切相关的生物学环节<sup>[11-12]</sup>。现代生物医学对运动锻炼调整代谢、改善脏器功能的研究认为,线粒体功能以及细胞自噬是运动锻炼发挥治疗作用的分子靶点<sup>[13-14]</sup>。TFAM、CF、NFR1是反映线粒体功能的标志物,研究资料显示:慢性心力衰竭中改善患者治疗后的线粒体功能改善,血清TFAM水平升高、血清CF水平降低<sup>[15]</sup>。本研究结果显示:联合干预组的各项线粒体功能指标均优于对照组,提示八段锦联合抗阻运动显著改善DN患者的线粒体功能。细胞自噬是细胞通过溶酶体降解受损蛋白质及细胞器并用于再循环的过程,有利于细胞在病理环境下存活。LC3-II、Beclin-1、Atg9a是反映自噬的标志物,三者参与自噬的调节。研究资料显示:运动康复改善慢性心力衰竭患者的细胞自噬,增加血清中三种自噬标志物的水平<sup>[16]</sup>。研究结果显示:联合干预组血清中三项自噬标志物均高于对照组,提示八段锦联合抗阻运动显著改善DN患者的自噬。以上结果表明,八段锦联合抗阻运动显著改善DN患者肾功能的作用可能与改善线粒体功能及细胞自噬有关。

八段锦联合抗阻运动康复改善DN患者的肾功能,同时改善线粒体功能及细胞自噬。

### 参考文献

[1] Nishida Y, Watada H. The Up-to-date Treatment for Diabetes

and Prevention of its Complications[J]. Juntendo Iji Zasshi, 2024, 70(6):400-407.

- [2] Jan YK, Kelhofer N, Tu T, et al. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(24):2830.
- [3] Sadeghi S, Delphan M, Shams M, et al. The high-intensity interval training(HIIT) and curcumin supplementation can positively regulate the autophagy pathway in myocardial cells of STZ-induced diabetic rats[J]. BMC Res Notes, 2023, 16(1):21.
- [4] Cai M, Wan J, Cai K, et al. The mitochondrial quality control system: a new target for exercise therapeutic intervention in the treatment of brain insulin resistance-induced neurodegeneration in obesity[J]. Int J Obes (Lond), 2024, 48(6):749-763.
- [5] 董子萱, 马占科. 八段锦单独与联合抗阻运动对老年2型糖尿病患者治疗效果影响的Meta分析[J]. 沈阳医学院学报, 2024, 26(2): 122-130.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] Hoshino J, Ohigashi T, Tsunoda R, et al. Physical activity and renal outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease stage G3b to G5[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26378.
- [8] He P, Deng Y, Dong S, et al. Association of different domains of physical activity with diabetic kidney disease: a population-based study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 28(15): 1364028.
- [9] 钟瑜, 谢小美, 许淑梅, 等. 抗阻训练结合有氧运动对糖尿病肾病肾病患者肾功能、血糖水平及人体学指标的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(22): 130-133.
- [10] 刘海燕, 吴峰芬, 潘永金, 等. 归补汤联合八段锦对糖尿病肾病腹膜透析患者预后及相关指标的影响[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(12): 756-759.
- [11] Sehrawat A, Mishra J, Mastana SS, et al. Dysregulated autophagy: A key player in the pathophysiology of type 2 diabetes and its complications[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(4): 166666.
- [12] Chen Z, Zhou Z, Deng Q, et al. Type 2 Diabetes Induces Mitochondrial Dysfunction in Zebrafish Skeletal Muscle Leading to Diabetic Myopathy via the miR-139-5p/NAMPT Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(2):752.
- [13] Andani FM, Talebi-Garakani E, Ashabi G, et al. Exercise-activated hepatic autophagy combined with silymarin is associated with suppression of apoptosis in rats subjected to dexamethasone induced - fatty liver damage[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1):928.
- [14] Liang R, Hou X, Zhou D, et al. Exercise preconditioning mitigates Ischemia-Reperfusion injury in rats by enhancing mitochondrial respiration[J]. Neuroscience, 2024, 6(562): 64-74.
- [15] 孙燕, 李晓红, 王丽, 等. 补益强心片对心力衰竭患者血清线粒体偶联因子6、内源性前列腺素的影响分析[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(11): 2731-2738.
- [16] 黄志萍, 肖丹丹, 钟前波, 等. 运动康复干预对慢性心力衰竭患者心功能及细胞自噬、mTOR通路的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(8): 1463-1466, 1471.

## GLP-1、IGF-1 及 ALP 与女性绝经后骨代谢及骨质疏松症的相关性

李昌轩 朱梦成 郝彦明\*

**【摘要】目的** 探讨胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及碱性磷酸酶(ALP)与女性绝经后骨代谢及骨质疏松症的相关性。**方法** 选取2023年1月至2025年3月于昆山市第一人民医院骨科就诊的绝经后女性患者150例,根据是否发生绝经后骨质疏松(PMOP)分为PMOP组和非PMOP组,对比两组的一般资料、骨代谢指标及GLP-1、IGF-1、ALP水平,分析其与PMOP的相关性。**结果** 本研究纳入的150例绝经后女性中,PMOP组占59.33%,其中中度PMOP组占65.17%、重度PMOP占34.83%;与无PMOP组相比,PMOP组的绝经年龄较早,25-羟基维生素D [25(OH)D]、GLP-1、IGF-1水平较低,绝经时长、产次及甲状旁腺激素(PTH)、总I型原胶原氨基端肽(T-P1NP)、ALP水平较高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistic回归显示绝经时长、PTH、T-P1NP、ALP均为PMOP的危险因素,而25(OH)D、GLP-1、IGF-1为保护因素;GLP-1、IGF-1、ALP对PMOP均具有诊断价值( $P<0.05$ ),三者联合诊断的曲线下面积最大,为0.915,敏感度和特异度分别为69.70%和96.70%;GLP-1和IGF-1与25(OH)D正相关、与PTH、T-P1NP及PMOP严重程度负相关,而ALP与25(OH)D负相关、与PTH、T-P1NP及PMOP严重程度正相关( $P<0.05$ )。**结论** GLP-1、IGF-1及ALP与PMOP患者的骨代谢指标25(OH)D、PTH及T-P1NP关系密切,可反映PMOP的发生和严重程度,对PMOP具有诊断价值。

**【关键词】** 绝经后骨质疏松症;胰高血糖素样肽-1;胰岛素样生长因子-1;碱性磷酸酶;骨代谢

### Correlation of GLP-1, IGF-1 and ALP with bone metabolism and osteoporosis in postmenopausal women

LI Changxuan, ZHU Mengcheng, HAO Yanming\*

(Department of Joints, the First People's Hospital of Kunshan City Suzhou, Jiangsu, China, 215300)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the correlation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and alkaline phosphatase (ALP) with bone metabolism and osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** A total of 150 postmenopausal women who visited the orthopedics department of the First People's Hospital of Kunshan from January 2023 to March 2025 were selected and divided into PMOP group and non-PMOP group. The general data, bone metabolism indexes, and levels of GLP-1, IGF-1, and ALP were compared between the two groups. The correlation between GLP-1, IGF-1, ALP and PMOP was analyzed. **Results** PMOP accounted for 59.33%, with moderate PMOP accounting for 65.17% and severe PMOP accounting for 34.83%. Compared with the non-PMOP group, the PMOP group had an earlier menopausal age, lower levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], GLP-1 and IGF-1, and higher menopausal duration, parity, and levels of parathyroid hormone (PTH), total procollagen type I N-terminal peptide (T-P1NP) and ALP, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression showed that the duration of menopause, PTH, T-P1NP and ALP were risk factors for PMOP, while 25(OH)D, GLP-1 and IGF-1 were protective factors. GLP-1, IGF-1 and ALP all had diagnostic value for PMOP ( $P<0.05$ ), the combined diagnosis of the three had the largest area under the curve (0.915), and the sensitivity and specificity were 69.70% and 96.70%. GLP-1 and IGF-1 were positively correlated with 25(OH)D and negatively correlated with PTH, T-P1NP and the severity of PMOP, while ALP was negatively correlated with 25(OH)D and positively correlated with PTH, T-P1NP and the severity of PMOP ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The levels of GLP-1, IGF-1 and

基金项目:苏州市科技计划项目(SYS2020061);2023年昆山市级科技专项(KS2312)

作者单位:昆山市第一人民医院关节科,江苏,苏州 215300

\*通信作者:郝彦明, E-mail: a3878072@163.com



ALP are closely related to the bone metabolism indexes of 25(OH)D, PTH and T-P1NP in PMOP patients, which can reflect the occurrence and severity of PMOP, and have diagnostic value for PMOP.

**[KEY WORDS]** Postmenopausal osteoporosis; Glucagon-like peptide-1; Insulin-like growth factor-1; Alkaline phosphatase; Bone metabolism

绝经后骨质疏松(postmenopausal osteoporosis, PMOP)是中老年女性常见的骨骼疾病之一,其发病与绝经后卵巢储备功能下降、雌激素分泌不足密切相关,可导致骨代谢的失衡,引发骨量减少、骨微结构破坏和骨密度下降<sup>[1]</sup>。PMOP初期常无明显症状,随着骨密度下降,可表现为乏力、疼痛、四肢酸痛、骨骼变形等,增加压缩性骨折或外力作用下骨骼断裂的风险<sup>[2]</sup>。据调查,我国海口市的绝经期女性中,骨量减少的检出率为36.6%,而骨质疏松的检出率为34.0%<sup>[3]</sup>。目前,生物标志物与PMOP的相关性研究受广泛关注。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)是回肠分泌的脑肠肽之一,具有调节胰岛B细胞功能、维持血糖等作用,对骨骼代谢具有潜在影响<sup>[4]</sup>。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是组织生长、发育、代谢中的重要多肽,又称生长调节肽,具有类胰岛素作用,在骨骼系统中,源自成骨细胞和软骨细胞的IGF-1对于正常骨骼发育至关重要<sup>[5]</sup>。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是磷酸单酯化合物碱性条件下的水解酶,主要来源于肝脏和骨骼,其中骨ALP水平升高提示骨转换活跃<sup>[6]</sup>。本研究旨在分析GLP-1、IGF-1、ALP与骨代谢指标及PMOP程度的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2023年1月至2025年3月于昆山市第一人民医院骨科就诊的绝经后女性患者150例,年龄平均(65.53±7.38)岁,根据是否发生PMOP分为PMOP组和非PMOP组。本研究通过昆山市第一人民医院医学伦理委员会审核批准(伦理审批号:2024-03-053-H00-K01)。

纳入标准:①PMOP诊断符合《围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识》<sup>[1]</sup>中的相关诊断标准,年龄≥45岁,月经停止>12个月,卵泡刺激素>40 IU/L,骨密度检测结果显示峰值骨密度丢失≥25%;②病历资料完整清晰,未进行激素替代、抗骨质疏松及调节骨代谢相关治疗;③可配合完成本研究检查项目,已签署知情同意书。排除标准:①继发性骨质疏松症其他非骨质疏松性骨量减低、骨软化;②合并糖尿病、回结肠疾病、甲状腺或甲状旁腺功能异常、库欣综合征、类风湿性关节炎等影响骨代谢的疾病;③合并恶性肿瘤、严

重代谢紊乱、感染疾病、胃肠道营养紊乱、重要器官或系统功能障碍;④近6个月内曾服用糖皮质激素、降钙素、维生素D等可能影响骨代谢的药物。

### 1.2 方法

一般资料收集:根据电子病历,收集两组绝经后女性的一般资料,包括年龄、体质量指数、绝经年龄、绝经时长、产次和骨折史。PMOP严重程度分级参考《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022版)》<sup>[7]</sup>,骨质疏松:骨密度T-值为-2.5~-1.0;严重骨质疏松:T-值<-2.5或发生脆性骨折。

实验室检查:采血前禁食至少10 h,于次日采集两组绝经后女性的清晨空腹肘静脉血5 mL,电化学发光法检测25-羟基维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)及总I型原胶原氨基端肽(total procollagen type1 N-terminal peptide, T-P1NP)水平,酶联免疫吸附法检测GLP-1、IGF-1及骨ALP水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归进行多因素分析;采用Spearman或Pearson检验分析GLP-1、IGF-1、ALP与骨代谢指标及PMOP严重程度的相关性;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析GLP-1、IGF-1、ALP及三者联合诊断PMOP的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组的一般资料比较

本研究纳入的150例绝经后女性中,PMOP组占59.33%(89/150);两组的年龄、体质量指数和骨折史差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与无PMOP组相比,PMOP组的绝经年龄较早,绝经时长和产次较高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组的骨代谢指标及GLP-1、IGF-1及ALP比较

与无PMOP组相比,PMOP组的25(OH)D、GLP-1、IGF-1水平较低,PTH、T-P1NP、ALP水平较高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 多因素分析PMOP的影响因素

以是否发生PMOP为因变量,以上述 $P < 0.05$ 的指标为

表1 两组的一般资料比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	$n$	年龄(岁)	体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	绝经年龄(岁)	绝经时长(年)	产次(次)	骨折史(例)
无PMOP组	61	66.84±5.62	23.52±1.94	51.84±4.35	15.18±6.64	1.59±0.50	10(16.39)
PMOP组	89	68.01±6.03	22.97±2.67	49.40±6.17	18.92±8.18	1.87±0.43	23(25.84)
$t/\chi^2$ 值		1.200	1.378	2.656	2.958	3.665	2.768
$P$ 值		0.232	0.170	0.008	0.004	<0.001	0.096

表2 两组的骨代谢指标及GLP-1、IGF-1及ALP比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	25(OH)D(mmol/L)	PTH(ng/L)	T-P1NP(μg/L)	GLP-1(ng/L)	IGF-1(μg/L)	ALP(U/L)
无PMOP组	61	24.67±6.28	64.61±6.36	34.94±5.45	1.90±0.42	189.25±45.26	64.61±5.79
PMOP组	89	18.09±3.16	73.79±8.41	41.53±6.47	1.52±0.35	148.39±30.57	72.02±6.83
<i>t</i> 值		8.454	7.224	6.524	6.017	6.603	6.934
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示绝经时长、PTH、T-P1NP、ALP 均为 PMOP 的危险因素,而 25(OH)D、GLP-1、IGF-1 为保护因素( $P<0.05$ )。见表 3。

#### 2.4 GLP-1、IGF-1、ALP 及三者联合对 PMOP 的诊断价值

GLP-1、IGF-1、ALP 对 PMOP 均具有诊断价值( $P<0.05$ ),三者联合诊断的曲线下面积最大,为 0.915,敏感度和特异度分别为 69.70% 和 96.70%。见表 4、图 1。

#### 2.5 GLP-1、IGF-1 及 ALP 与骨代谢指标、PMOP 严重程度的相关性

本研究的 89 例 PMOP 患者中,中度 PMOP 组占 65.17% (58/89),重度 PMOP 占 34.83% (31/89),GLP-1 和 IGF-1 与 25(OH)D 正相关、与 PTH、T-P1NP 及 PMOP 严重程度负相关,而 ALP 与 25(OH)D 负相关、与 PTH、T-P1NP 及 PMOP 严重程度正相关( $P<0.05$ )。见表 5。

表3 PMOP 的影响因素的多因素分析

指标	$\beta$ 值	<i>SE</i> 值	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
绝经年龄	-0.122	0.066	3.381	0.066	0.885	0.777~1.008
绝经时长	0.082	0.041	3.987	0.046	1.085	1.002~1.176
产次	0.105	0.058	3.277	0.070	1.111	0.991~1.244
25(OH)D	-0.197	0.067	8.645	0.003	0.821	0.936~0.720
PTH	0.198	0.082	5.830	0.015	1.219	1.038~1.431
T-P1NP	0.099	0.047	4.422	0.035	1.104	1.007~1.210
GLP-1	-2.444	0.903	7.317	0.007	0.087	0.015~0.510
IGF-1	-0.035	0.009	14.849	<0.001	0.966	0.949~0.983
ALP	0.237	0.058	16.531	<0.001	1.268	1.131~1.421

表4 LP-1、IGF-1、ALP 及三者联合对 PMOP 的诊断价值

指标	AUC	标准误	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
GLP-1	0.755	0.039	<0.001	0.678~0.831	1.885 ng/L	58.40	86.90	0.453
IGF-1	0.797	0.036	<0.001	0.726~0.868	174.075 μg/L	70.80	82.00	0.528
ALP	0.783	0.037	<0.001	0.710~0.855	66.345 U/L	76.40	70.50	0.469
联合诊断	0.915	0.022	<0.001	0.872~0.958		69.70	96.70	0.664

表5 GLP-1、IGF-1 及 ALP 与骨代谢指标、PMOP 严重程度的相关性

指标	25(OH)D		PTH		T-P1NP		PMOP 严重程度	
	<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
GLP-1	0.216	0.008	-0.213	0.009	-0.181	0.027	-0.228	0.005
IGF-1	0.226	0.005	-0.257	0.002	-0.190	0.020	-0.302	<0.001
ALP	-0.276	0.001	0.381	<0.001	0.261	0.001	0.399	<0.001

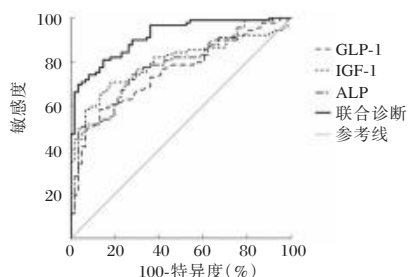


图1 GLP-1、IGF-1、ALP 及三者联合诊断 PMOP 的 ROC 曲线

### 3 讨论

PMOP 与雌激素水平密切相关,雌激素的缺乏可导致护骨素生成减少,核因子- $\kappa$ B 配体激活因子活性增强,激活破

骨细胞,加速骨重吸收,还可通过影响 Wnt 信号通路的活性,抑制成骨细胞的增殖和分化,导致骨形成减少。与此同时,雌激素水平下降可促使外周巨噬细胞产生白细胞介素、肿瘤坏死因子- $\alpha$  等促炎细胞因子,刺激核因子- $\kappa$ B 配体激活因子的产生,进一步促进破骨细胞的生成和活化,导致骨重建失衡,骨组织吸收大于形成,引起骨量减少、骨小梁结构退变、骨皮质变薄、骨脆性增高,逐渐发展至 PMOP<sup>[8-9]</sup>。

25(OH)D、PTH 及 T-P1NP 均为骨代谢的重要血清学指标,在 PMOP 的发生和严重程度评估中具有重要作用,本研究结果显示,与未合并 PMOP 的绝经后女性相比,PMOP 患者的 25(OH)D、T-P1NP 水平较低、PTH 水平较高。25(OH)D 是维生素 D 的主要循环形式,参与调节钙磷代谢,维持血钙浓度,而 Wu 等<sup>[10]</sup>的研究表明,雌激素通过其受体对质膜

钙泵的作用,增强十二指肠钙吸收,提示PMOP患者中25(OH)D水平下降与绝经后卵巢功能衰退相关,可导致患者钙磷代谢紊乱,骨组织钙化不足。低25(OH)D水平可引发继发性甲状旁腺功能亢进,导致甲状旁腺细胞增殖,提高PTH分泌,而PTH水平上升可激活破骨细胞功能,增加骨吸收,增强骨质流失,加重PMOP<sup>[11]</sup>。PINP是骨形成的早期标志物,可反映短期内I型胶原合成活性,在PMOP中,PINP的升高与患者的骨吸收增加速度高于骨形成速度相关,提示骨代谢转化过程异常,且对骨质疏松性后骨折风险具有预测价值<sup>[12]</sup>。

上述指标的变化不仅与绝经后女性骨代谢的改变有关,还可与GLP-1、IGF-1及ALP等激素或酶的水平相互影响,共同作用于PMOP的发生和发展。本研究结果显示,PMOP患者的GLP-1、IGF-1水平较低、ALP水平较高,上述指标均对PMOP具有诊断价值,且GLP-1和IGF-1与25(OH)D正相关、与PTH、T-PINP及PMOP严重程度负相关,ALP与25(OH)D负相关、与PTH、T-PINP及PMOP严重程度正相关,提示GLP-1和IGF-1可有助于维持骨代谢平衡,减少绝经后女性骨质流失,缓解PMOP的发生和进展,而ALP水平上升则提示PMOP加重。GLP-1是肠内分泌细胞释放的肠促胰岛素激素,通过调节胰岛素-胰高血糖素分泌维持血糖平衡,在骨代谢中,GLP-1可增加成骨细胞活性,或直接作用于骨髓间充质干细胞,以此促进骨形成<sup>[4]</sup>。Hsu等<sup>[13]</sup>的研究提出GLP-1还可影响肠道钙吸收和维生素D代谢,间接改善骨健康,与本研究GLP-1水平与25(OH)D正相关、与PTH负相关的结果相近。IGF-1是一种多肽类激素,具有类胰岛素作用,可通过AKT信号通路激活成骨细胞的增殖和分化,促进骨骼生长和矿化,提高骨密度<sup>[14]</sup>。此外,IGF-1可影响PTH的合成及代谢,进而影响骨代谢<sup>[15]</sup>。雌激素受体 $\alpha$ 的激活可促进GLP-1的分泌,而雌激素可促进成骨细胞生成IGF-1并调节其功能,PMOP患者雌激素水平下降,影响雌激素受体 $\alpha$ 的转录表达,导致GLP-1、IGF-1水平降低,加重骨质流失,不仅与PMOP严重程度密切相关,还提示糖脂代谢紊乱的风险增加<sup>[16]</sup>。ALP在骨代谢中主要由成骨细胞分泌,是骨形成的标志物之一,PMOP患者的血清ALP水平升高与卵巢功能衰退后内分泌紊乱导致破骨细胞分化增加、激活ALP基因转录相关,提示骨吸收与骨形成的动态耦联失衡,引起骨量丢失<sup>[17]</sup>。ALP和T-PINP均可反映成骨细胞的活性,Bae等<sup>[6]</sup>的研究表明,ALP可预测椎骨骨折风险,与T-PINP水平正相关,与本研究一致。GLP-1、IGF-1和ALP三者联合可综合肠道激素、生长因子和水解酶在绝经后低雌激素水平下的变化,从多维度评估骨代谢状态,提高PMOP诊断准确性。

综上所述,GLP-1、IGF-1及ALP与PMOP患者的骨代谢指标25(OH)D、PTH及T-PINP关系密切,可反映PMOP的发生和严重程度,对PMOP均具有诊断价值。

## 参考文献

- [1] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会,围绝经期骨质疏松防控培训部.围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J].中国临床医生杂志,2020,48(28):903-908.
- [2] Perez M O, Pedro P, Lyrio A M, et al. Osteoporosis and fracture risk assessment: improving outcomes in postmenopausal women[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2023, 69(suppl 1): e2023S130.
- [3] 邢小丽,郑原媛,林秋萍.海口市绝经期女性骨质疏松情况及其影响因素[J].华南预防医学,2021,47(8):1069-1071.
- [4] 巩彦龙,黄九妹,张杰,等.肠道屏障与骨代谢[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(12):1815-1819.
- [5] Wang J, Zhu Q, Cao D, et al. Bone marrow-derived IGF-1 orchestrates maintenance and regeneration of the adult skeleton[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(1): e2091188176.
- [6] Bae E, Sim S Y, Park S J, et al. Bone-Specific Alkaline Phosphatase as a Complementary Diagnostic Marker for the Assessment of Children and Adolescents with Secondary Osteoporosis[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(5): 630.
- [7] 袁玲丹,宋利格.《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022版)》解读[J].同济大学学报(医学版),2023,44(06):777-784.
- [8] 郑旭霞,柴爽,魏立伟,等.基于PI3K/Akt信号通路的骨松益骨方对去势大鼠的骨保护作用[J].中药新药与临床药理,2023,34(12):1691-1699.
- [9] 姚淑萍,赵成玉.免疫系统与肠道微生物群在骨质疏松中的作用机制[J].中国老年学杂志,2025,45(10):2555-2559.
- [10] Wu Y, Guo X, Jiang A, et al. Estrogen regulates duodenal calcium absorption and improves postmenopausal osteoporosis by the effect of ERbeta on PMCA1b[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 16053.
- [11] Xiang Z, Wang M, Miao C, et al. Mechanism of calcitriol regulating parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1020858.
- [12] 方兵,程翰,虞红林,等.血清E2、PINP水平对绝经后骨质疏松性腰椎骨折风险的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(07):956-959.
- [13] Hsu S H, Chen L R, Chen K H. Primary Osteoporosis Induced by Androgen and Estrogen Deficiency: The Molecular and Cellular Perspective on Pathophysiological Mechanisms and Treatments[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(22): 12139.
- [14] Wang Z, Dai D, Wang S, et al. IGF-1 c.258 A > G synonymous mutation ameliorates senile osteoporosis[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1675.
- [15] Li T, Yan Z, He S, et al. Intermittent parathyroid hormone improves orthodontic retention via insulin-like growth factor-1[J]. Oral Dis, 2021, 27(2): 290-300.
- [16] Wang J, Zhang X, Zhang L, et al. Silychristin A activates Nrf2-HO-1/SOD2 pathway to reduce apoptosis and improve GLP-1 production through upregulation of estrogen receptor alpha in GLUTag cells[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 881(8): 173236.
- [17] 郝莹,张丽蓉.运动通过“肌-骨-脑 Crosstalk”改善绝经后骨质疏松认知障碍机制[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(7):1073-1080.



## 星状神经节阻滞对老年全麻患者血流动力学及血清 Cor、E 的影响

钟惠<sup>1</sup> 于洋<sup>1</sup> 辜梦月<sup>1\*</sup> 张天瑶<sup>2</sup> 杨晓旭<sup>1</sup> 张富俊<sup>1</sup> 张永俊<sup>1\*</sup> 王梦梅<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 研究星状神经节阻滞对老年全麻患者术中血流动力学及应激指标的影响。**方法** 选择2023年3月31日至2023年12月19日于成都市第七人民医院择期全麻手术老年患者101例为研究对象,随机分配至接受术前单次星状神经节阻滞的星状组(50例),或是不接受任何干预的对照组(51例)。比较两组患者术中血流动力学及应激指标血清 Cor、E 变化情况。**结果** 两组麻醉诱导前(T1)、麻醉诱导后—气管插管前最低(T2)、气管插管后(T3)、切皮后(T5)、手术结束(T6)、拔管时(T7)时收缩压、舒张压、平均动脉压、心率及应激指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );T4时收缩压、舒张压、平均动脉压比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );星状组患者在 T3、T5、T7 时血清皮质醇(cortisol, Cor)、肾上腺素(epinephrine, E)水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。星状组术后首次自主进食、术后首次下床活动及术后住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 术前单次星状神经节阻滞对稳定老年患者术中血流动力学有一定作用,可减轻气管插管时的心血管反应,降低应激反应程度,有助于患者术后早期恢复,但在改善术后疼痛及睡眠时长的作用有限。

**【关键词】** 全麻手术; 老年; 星状神经节阻滞; 血流动力学; 术后恢复

### Effects of stellate ganglion block on hemodynamics and serum Cor and E in elderly patients with general anesthesia

ZHONG Hui<sup>1</sup>, YU Yang<sup>1</sup>, GU Mengyue<sup>1\*</sup>, ZHANG Tianyao<sup>2</sup>, YANG Xiaoxu<sup>1</sup>, ZHANG Fujun<sup>1</sup>, ZHANG Yongjun<sup>1\*</sup>, WANG Mengmei<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610041;  
2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, 610041)

**【ABSTRACT】Objective** To study the effect of stellate ganglion block on hemodynamics and stress indexes in elderly patients undergoing general anesthesia. **Methods** A total of 101 elderly patients undergoing elective general anesthesia surgery at Chengdu Seventh People's Hospital from March 31, 2023, to December 19, 2023, were selected as subjects. They were randomly assigned to either the stellate group, receiving a single stellate ganglion block before surgery (50 cases), or the control group without any intervention (51 cases). The changes in hemodynamics and serum Cor and E levels during the operation were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, and stress indexes between the two groups before anesthesia induction (T1), after anesthesia induction but before tracheal intubation (T2), after tracheal intubation (T3), after skin incision (T5), at the end of surgery (T6), and at extubation (T7) ( $P>0.05$ ). There were significant differences in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure at T4 ( $P<0.05$ ). The levels of serum cortisol (Cor) and epinephrine (E) at T3, T5 and T7 in the stellate group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Additionally, the stellate group had a shorter time to first self-feed, time to first getting out of bed, and postoperative hospital stay compared to the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Preoperative single stellate ganglion block has a specific effect on stabilizing intraoperative hemodynamics in elderly patients.

基金项目:成都市卫生健康委员会医学科研项目(2022646);成都市卫生健康委员会医学科研项目(2023338)

作者单位:1. 成都市第七人民医院麻醉科,四川,成都 610041

2. 成都医学院附属医院麻醉科,四川,成都 610041

\*通信作者:辜梦月, E-mail:949154865@qq.com; 张永俊, E-mail:zhangyongjun08@163.com

This can reduce the cardiovascular response during tracheal intubation, decrease the degree of stress response, and aid in the early recovery of patients after surgery. However, its impact on improving postoperative pain and sleep duration is limited.

**[KEY WORDS]** General anesthesia surgery; Old age; Stellate ganglion block; Hemodynamics; Postoperative recovery

随着我国人口老龄化日益加重,接受手术治疗的老年患者数量也在不断增加,但是老年患者生理储备较低,自身常合并多种疾病,机体内环境的调节能力和机体对外环境的适应性和反应能力均下降,做好围术期的相关工作具有更高挑战性<sup>[1-2]</sup>。外科手术是一种强刺激性治疗手段,具有创伤性,有研究提示老年患者术中血流动力学波动和术后应激反应与围术期不良结局有关<sup>[3-5]</sup>。既往研究表明星状神经节阻滞可以减轻交感神经张力,有稳定血流动力学的潜在作用<sup>[6-7]</sup>。本研究拟分析星状神经节阻滞对老年全麻手术患者术中血流动力学与术后恢复的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2023年3月31日至2023年12月19日于本院在全麻下接受手术的受试者130例,最终纳入分析101例患者,纳入标准:年龄 $\geq 65$ 岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)<sup>[8]</sup>分级 $\leq$ Ⅲ级,患者知情同意研究内容并签署知情同意书;排除标准:中枢神经系统疾病病史,严重凝血功能障碍,颈部畸形或拟行颈部手术,严重心肺疾病。按1:1的比例被随机分配至接受术前单次星状神经节阻滞的星状组,或是不接受任何干预的对照组。随机序列由一名不参与研究的医生利用SPSS软件生成(Windows版本26.0,IBM公司,美国),随机种子被设置为20230329。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。本研究符合赫尔辛基宣言,已通过成都市第七人民医院伦理委员会批准(KY2023-002-01),并于2023年3月30日在中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR2300069968)。

### 1.2 方法

两组患者入手术室后立即监测心电图、无创血压、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压及BIS监测(诱导后及术中:40~60,术毕前:50~70)。对照组全麻方案:麻醉诱导静脉给予地佐辛5 mg、咪达唑仑0.02 mg/kg、丙泊酚1.5~2.5 mg/kg、舒芬太尼0.3~0.4  $\mu$ g/kg、罗库溴铵0.6 mg/kg及地塞米松8 mg。3 min后行气管插管/喉罩置入,机械通气参数:潮气量6~8 mL/kg, I:E 1:2, FiO<sub>2</sub> 50%, PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O。术中维持采用丙泊酚+右美托咪定持续输注复合七氟烷吸入,按需追加瑞芬太尼,间断推注罗库溴铵维持肌松,动态调控血流动力学。术毕前30 min追加舒芬太尼5~15  $\mu$ g强化镇痛,术后根据需求启用静脉自控镇痛(PCIA)。

星状组在对照组全麻操作基础上增加术前单次星状神经节阻滞:由一名有经验的麻醉医生在超声引导下进行左侧

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

项目	对照组( $n=51$ )	星状组( $n=50$ )	$t/Z/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	70.61 $\pm$ 4.31	70.58 $\pm$ 4.47	0.032	0.975
性别				
男	24(47.1)	33(66.0)	3.684	0.055
女	27(52.9)	17(34.0)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.71 $\pm$ 3.96	23.23 $\pm$ 3.27	0.669	0.505
ASA分级				
2级	12(23.5)	9(18.0)		
3级	39(76.5)	41(82.0)	0.469	0.494
手术类型耳鼻喉	1(2.0)	0(0.0)		
肝胆	7(13.7)	6(12.0)		
骨科	18(35.3)	20(40.0)	1.699	0.889
泌尿	9(17.6)	11(22.0)		
胃肠	7(13.7)	6(12.0)		
胸外	9(17.6)	7(14.0)		
插管类型喉罩	13(25.5)	12(24.0)	0.03	0.862
气管导管	38(74.5)	38(76.0)		
镇痛泵				
未使用	26(51.0)	21(42.0)	0.818	0.366
使用	25(49.0)	29(58.0)		
cc麻醉时长(min)	131(94~198)	114(90~168)	-1.213	0.225

星状神经节阻滞。在完成麻醉诱导、气管插管或喉罩置入后立即进行。患者取平卧位,头稍偏向右侧,暴露左侧颈部。在超声下定位C6、C7和颈长肌,于C6~C7之间颈长肌表面、椎前筋膜深面注射0.25%罗哌卡因5 mL,并观察局麻药物的扩散情况。术后在PACU观察左侧瞳孔缩小、左眼睑下垂等Horner's综合征表现。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 主要指标

1.3.1.1 术中各时间点生命体征 观察麻醉诱导前(T1)、麻醉诱导后—气管插管前最低(T2)、气管插管后(T3)、切皮前(T4)、切皮后(T5)、手术结束(T6)、拔管时(T7)的收缩压、舒张压、平均动脉压(mmHg)以及心率(次/min)。

1.3.1.2 应激指标 两组患者均在T1、T3、T5、T7时点静脉血3 mL,经肝素抗凝后,以3 000 r/min速率离心处理15 min,取上清液分装试管,-80℃冷冻保存,采用酶联免疫吸附试验检测血清皮质醇(cortisol, Cor)、肾上腺素(epinephrine, E)水平,试剂购自上海酶联生物科技有限公司。

#### 1.3.2 次要指标

1.3.2.1 时间指标 记录两组患者的术后首次自主进食时间(h)、术后首次下床活动时间(h)、术后住院时间(d)。

1.3.2.2 NRS评分 分别于术前1 d,术后1 d、3 d采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)评估患者疼痛程度,0到10分,分值越高则疼痛越严重。

1.3.2.3 睡眠指标 术前1晚、术后第1晚、术后第2晚睡眠时长。

1.3.2.4 不良反应 观察有无头晕、恶心呕吐、一过性肢体麻木、术后寒战等不良反应发生。

#### 1.4 统计学分析

应用SPSS 26.0,所有数据均进行正态分布检验服从正态分布的连续变量采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;不服从正态分布的连续变量,采用中位数和四分位数 $[M(Q1, Q3)]$ 表示,组间比较都采用曼惠特尼 $U$ 检验。计数资料以频数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验进行分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组血压及心率比较

两组T1、T2、T3时收缩压、舒张压、平均动脉压以及心率差异均无统计学意义( $P>0.05$ );T4时收缩压、舒张压、平均动脉压比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但心率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );T5、T6、T7时收缩压、舒张压、平均动脉压以及心率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组应激指标比较

T1时,两组患者应激指标差异无统计学意义( $P>0.05$ );T3、T5、T7时,两组患者血清Cor、E水平呈先升高后降低的趋势( $P<0.05$ )。星状组患者在T3、T5、T7时血清Cor、E水平均低于对照组( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组术后首次自主进食时间、术后首次下床活动时间及术后住院时间比较

星状组患者的术后首次自主进食时间、术后首次下床活动时间及术后住院时间均短于对照组( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组术后NRS疼痛评分比较

术前1d,两组NRS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后1、3d两组NRS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组睡眠时长比较

术前1晚,两组睡眠时长比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后第1晚和第2晚两组睡眠时长比较差异也无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

### 2.6 两组不良反应情况比较

两组均无严重不良反应发生。两组不良反应发生率比较,比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.001, P>0.05$ )。见表7。

表2 两组各时间点血压及心率比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{mmHg}]$

组别	<i>n</i>	收缩压(mmHg)						
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
星状组	50	111.51±7.56	111.39±8.50	110.68±7.33	108.20±7.69	110.22±9.32	111.25±8.19	110.86±7.40
对照组	51	110.41±6.93	110.10±7.45	109.15±8.06	111.31±5.78	110.06±8.34	109.88±7.81	110.25±8.22
<i>t</i> 值		0.865	0.812	0.979	2.294	0.091	0.860	0.392
<i>P</i> 值		0.389	0.419	0.330	0.024	0.928	0.392	0.696
组别	<i>n</i>	舒张压(mmHg)						
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
星状组	50	79.25±6.50	78.79±6.10	77.80±6.13	76.42±4.91	76.92±5.26	75.05±6.27	76.10±5.93
对照组	51	78.41±7.32	78.06±5.71	76.35±5.69	78.67±5.70	76.06±6.10	75.94±4.98	75.89±4.60
<i>t</i> 值		0.609	0.621	1.232	2.127	0.758	0.098	0.199
<i>P</i> 值		0.544	0.536	0.221	0.036	0.450	0.922	0.843
组别	<i>n</i>	平均动脉压(mmHg)						
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
星状组	50	95.38±11.53	95.19±6.30	94.30±6.23	93.20±4.21	94.22±4.29	93.65±5.23	93.48±4.94
对照组	51	96.41±10.35	96.08±3.72	93.25±5.09	95.01±3.74	93.06±5.10	92.91±4.82	93.07±5.06
<i>t</i> 值		0.474	0.866	0.928	2.283	1.236	0.740	0.412
<i>P</i> 值		0.637	0.388	0.036	0.025	0.220	0.461	0.681
组别	<i>n</i>	收缩压(mmHg)						
		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
星状组	50	77.03±8.60	76.52±3.80	75.94±2.48	74.22±4.09	74.03±5.60	75.19±6.08	75.03±5.96
对照组	51	76.54±9.15	75.90±2.94	75.06±3.71	74.02±5.43	73.54±4.15	74.11±5.60	74.82±6.15
<i>t</i> 值		0.277	0.918	1.398	0.209	0.500	0.929	0.174
<i>P</i> 值		0.782	0.361	0.165	0.835	0.618	0.355	0.862

表3 两组患者不同时间血清Cor、E水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	Cor(nmol/mL)				E(pg/mL)			
		T1	T3	T5	T7	T1	T3	T5	T7
星状组	50	201.38±11.61	260.18±22.21 <sup>a</sup>	286.25±20.54 <sup>a</sup>	258.74±17.43 <sup>a</sup>	146.87±14.47	219.40±18.78 <sup>a</sup>	253.43±22.10 <sup>a</sup>	240.01±16.23 <sup>a</sup>
对照组	51	198.44±11.48	290.60±22.62 <sup>a</sup>	320.61±19.32 <sup>a</sup>	290.56±19.51 <sup>a</sup>	147.50±16.35	276.56±18.90 <sup>a</sup>	317.87±20.82 <sup>a</sup>	271.05±19.22 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.280	6.818	8.661	7.984	0.205	15.244	15.086	8.761
<i>P</i> 值		0.204	<0.001	<0.001	<0.001	0.838	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组同时时间点比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。



表4 两组术后首次自主进食时间、术后首次下床活动时间及术后住院时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	首次自主进食(h)	术后首次下床活动(h)	住院时间(d)
星状组	50	11.06±2.29	39.28±4.51	5.94±1.62
对照组	51	12.47±1.90	43.65±5.08	7.02±1.83
<i>t</i> 值		3.370	4.569	3.138
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	0.002

表5 两组NRS评分比较(分)

组别	<i>n</i>	术前1 d	术后1 d	术后3 d
星状组	50	0(0~1)	2.81±0.92 <sup>a</sup>	1.96±0.80 <sup>a</sup>
对照组	51	0(0~0)	3.06±0.71 <sup>a</sup>	2.24±0.65 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值		-1.266	1.531	1.932
<i>P</i> 值		0.206	0.129	0.056

注:与术前1 d相比较,*P*<0.05。

表6 两组睡眠时长比较(min)

组别	<i>n</i>	术前1晚	术后1晚	术后2晚
星状组	50	400.4±154.0	508[327~733] <sup>a</sup>	426[310~555] <sup>a</sup>
对照组	51	409.4±150.5	541[312~692] <sup>a</sup>	433[286~548] <sup>a</sup>
<i>t</i> 值/ <i>Z</i> 值		0.298	-0.245	-0.309
<i>P</i> 值		0.766	0.807	0.757

注:与术前1 d相比较,*P*<0.05。

表7 两组不良反应发生情况比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	头晕	恶心呕吐	一过性肢体麻木	术后寒战	合计
星状组	50	1	2	1	0	4(8.00)
对照组	51	1	2	0	2	5(9.80)
$\chi^2$ 值						0.001
<i>P</i> 值						0.975

### 3 讨论

本研究探讨了术前单次星状神经节阻滞对老年全麻患者术中血流动力学及应激指标的影响,结果表明星状神经节阻滞在一定程度上有助于稳定术中血流动力学状态,并减轻术中应激反应。这些发现对于临床麻醉管理尤其是老年患者的术后恢复具有重要意义。星状神经节阻滞可通过抑制交感神经活动,减少交感神经介导的血管收缩,从而改善微循环。这种机制在老年患者中特别重要,因为随着年龄增长,交感神经系统的反应性增加,导致术中和术后的应激反应更为明显。此外,老年患者通常伴有多种心血管疾病,星状神经节阻滞可以通过降低应激反应,减少心血管事件的发生风险<sup>[8]</sup>。文献表明<sup>[9]</sup>,星状神经节阻滞能够降低术中和术后Cor、E水平,这与本研究结果一致,显示了其在减轻术中应激反应方面的有效性。

在本研究中,T4时间点(切皮后)血流动力学参数的显著差异可能与切皮引起的剧烈疼痛和应激反应有关<sup>[10]</sup>。星状神经节阻滞通过阻断交感神经活动,可有效地减轻这种反应,从而在T4时表现出显著的血流动力学稳定性<sup>[11]</sup>。这一差异不仅具有统计学意义,更重要的是其临床意义,即通过减轻术中应激反应,改善患者的术中稳定性。应激指标方面,本研究显示星状组在T3、T5、T7时血清Cor和E水平显著低于对照组。这一结果表明,星状神经节阻滞可以有效地

减少术中和术后的内分泌应激反应。曾美娜等<sup>[12]</sup>研究表明,高水平的皮质醇和肾上腺素与术后并发症、延长住院时间及不良预后相关。因此,通过降低这些应激激素水平,星状神经节阻滞有助于改善术后恢复,提高患者的术后生活质量。术后恢复指标方面,星状组患者术后首次自主进食、下床活动及住院时间均短于对照组。这些结果表明,星状神经节阻滞不仅在术中具有保护作用,也显著促进了术后早期恢复<sup>[13]</sup>。结合临床实践,术后早期进食和活动不仅有助于患者的心理康复,还能减少并发症如深静脉血栓、肺部感染等的发生,缩短住院时间,降低医疗成本,提高患者满意度<sup>[14]</sup>。

综上所述,术前单次星状神经节阻滞对稳定老年患者的术中血流动力学具有一定积极作用,能减轻气管插管时的心血管反应,降低应激反应,有助于术后早期恢复。

### 参考文献

- [1] 中国研究型医院学会老年外科专业委员会. 老年外科患者围手术期营养支持中国专家共识(2024版)[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(7): 624-636.
- [2] 王天龙. 推动老龄化时代“麻醉门诊”向“门诊一站式麻醉与多学科评估、诊疗、预康复、随访中心”转变[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(41): 3229-3231.
- [3] 吴宣, 沈勤, 胡文举. 瑞马唑仑对老年腹腔镜手术患者围术期应激反应和术后认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4159-4163.
- [4] Soecknick S. Stellate ganglion block with procaine in breast cancer survivors with hot flashes and sleep disturbances undergoing Endocrine Therapy [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(2): 36848.
- [5] 李会云, 张舒依. 环泊酚联合星状神经节阻滞对心脏瓣膜置换术的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2024, 34(20): 76-79.
- [6] 曹慧灵, 谢先丰, 王棣馨, 等. 超声引导下星状神经节阻滞对老年患者肝癌根治术后急性应激障碍的影响[J]. 重庆医学, 2023, 52(7): 986-990.
- [7] 周昶, 吴荭, 张永志, 等. 超声引导下星状神经节阻滞对老年胃肠手术患者围术期应激反应及术后胃肠道功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1843-1846.
- [8] 蔡理忠. 超声引导下星状神经节阻滞在胃癌根治术中的应用价值及对患者术中应激反应脑血流的影响[J]. 山西医药杂志, 2025, 54(2): 138-143.
- [9] 云龙, 徐建军, 许加阳, 等. 星状神经节阻滞最新临床研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2024, 45(6): 151-153.
- [10] 尚凯茜, 孔清泉. 星状神经节阻滞与自主神经功能的调节研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1604-1609.
- [11] 杜健华, 袁应川, 许宜珍, 等. 星状神经节阻滞对急性脑梗死合并高血压患者超早期取栓术血流动力学及局部脑氧饱和度的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 75-78.
- [12] 曾美娜, 陈潇, 廖永红. 超声引导星状神经节阻滞对患者全身麻醉期间血流动力学的影响[J]. 医疗装备, 2022, 35(17): 80-82.
- [13] Yang RZ, Li YZ, Liang M, et al. Stellate Ganglion Block Improves Postoperative Sleep Quality and Analgesia in Patients with Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. Pain Ther, 2023, 12(2): 491-503.
- [14] 万丽, 毛冬梅, 黄媛馨, 等. 星状神经节阻滞治疗阵发性交感神经过度兴奋综合征研究进展[J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(3): 452-457.

## 基于单细胞转录组学构建泛素化相关的肾透明细胞癌预后模型与验证

杨昊翰 彭建平\*

**[摘要]** **目的** 构建泛素化相关肾透明细胞癌(KIRC)预后模型,用于预测患者生存及指导个体化治疗。**方法** 基于GEO数据库的KIRC单细胞RNA测序数据,构建含79个泛素化相关基因的评分系统,采用Cox和LASSO回归分析筛选预后基因并构建泛素化相关预后模型。RT-qPCR验证泛素化评分基因表达水平,结合免疫浸润分析、药物敏感性预测及构建列线图,评估预后模型的临床价值。**结果** 构建由IQGAP2、AMD1、RPL36A、UBE2S和PTTG1泛素化评分基因组成的预后模型,生存分析结果显示低风险组预后较高风险组好,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),内、外部验证ROC曲线显示模型曲线下面积5年内均大于0.7。低风险组对免疫治疗响应更好,高、低风险组在免疫浸润和药物敏感性分析中均有明显差异且有统计学意义( $P<0.05$ )。列线图模型ROC曲线显示曲线下面积5年内为0.7299,具有良好预测效能。**结论** 本研究首次基于单细胞转录组数据构建泛素化相关的KIRC预后模型,可有效预测KIRC患者生存及免疫治疗效果。

**[关键词]** 单细胞测序; 泛素化; 预后模型; 免疫治疗; 肾透明细胞癌

### Construction and validation of a ubiquitination-related prognostic model for renal clear cell carcinoma based on single-cell transcriptomics

YANG Haohan, PENG Jianping\*

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To construct a prognostic signature of a ubiquitination-related kidney renal clear cell carcinoma (KIRC) for predicting patient survival and guiding individualized treatment. **Methods** A scoring system containing 79 ubiquitination-related genes was constructed based on the scRNA-seq data of KIRC from the GEO database. Cox and LASSO regression analyses were used to screen the prognostic genes and construct the Ubiquitination-Related Prognostic Signature (URPS). Key genes were verified by RT-qPCR. The clinical value of the model was assessed by combining immuno-infiltration analysis, drug-sensitivity prediction, and nomogram construction. **Results** A prognostic signature was constructed using the IQGAP2, AMD1, RPL36A, UBE2S, and PTTG1 genes. Survival analysis demonstrated a significantly better prognosis in the low-risk group compared to the high-risk group, with the difference statistically significant ( $P<0.05$ ). Internal and external validation ROC curves showed an AUC  $>0.7$  for 5-year survival. There were significant differences in immune infiltration and drug susceptibility between the risk groups ( $P<0.05$ ). The nomogram ROC curve revealed a 5-year survival AUC of 0.7299, indicating a satisfactory predictive efficacy. **Conclusion** This study introduces a novel single-cell-based prognostic signature related to ubiquitination for KIRC. It offers a reliable tool for predicting survival and optimizing immunotherapy.

**[KEY WORDS]** scRNA-seq; Ubiquitination; URPS; Immunotherapy; KIRC

肾细胞癌是一种最常见的肾癌,占有肾癌的90%<sup>[1]</sup>。在过去的20年以来,全球肾细胞癌发病率逐年上升,2022年新发病例已达434 840例<sup>[2]</sup>。肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)是最常见也是最具侵袭性的肾细胞癌亚型之一,早期症状隐匿且转移率高,转移患者5年

生存率不足10%<sup>[3]</sup>。目前晚期KIRC一线治疗主要采用免疫联合靶向治疗,但靶向治疗反应率低、毒副作用显著<sup>[2]</sup>,亟需探索安全有效的新靶点及预后标志物。泛素化是由泛素激活酶、结合酶和连接酶介导的可逆蛋白修饰过程,调控细胞凋亡、DNA修复等关键通路,其失调与癌症等多种疾病密切

基金项目:武汉市中青年医学骨干人才培养工程(YL1400000018)

作者单位:武汉大学中南医院泌尿外科,湖北,武汉 430071

\*通信作者:彭建平, E-mail: pengjianping@whu.edu.cn

相关<sup>[4]</sup>。已有多项研究证明调控 KIRC 进展的关键基因,如 BAP1、VHL 等同样受泛素化调控<sup>[5]</sup>。因此,靶向泛素化调控通路有望为 KIRC 治疗提供新方向。在分析多细胞或块状组织样品时,传统测序难以解析细胞异质性,导致了重要生物学信息的丢失<sup>[6]</sup>。随着单细胞组学的发展,单细胞 RNA 测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)成为揭示肿瘤异质性和肿瘤微环境的主流技术。KIRC 存在显著瘤内异质性并极大影响患者预后,单细胞测序可精准刻画其表型特征,非常适合用于 KIRC 的分析<sup>[7]</sup>。本研究旨在针对 KIRC 显著的肿瘤异质性,首次基于 scRNA-seq 数据集探索泛素化系统在 KIRC 中的功能机制,为靶点筛选及临床转化提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据下载

从 GEO 数据库下载 GSE242299 的 30 例样本数据用于单细胞分析。从 TCGA 数据库下载 614 例已处理的 KIRC 原始表达谱数据,按 4:1 的比例将来自 TCGA 数据库的包含生存数据的患者队列随机分为训练集(80%)和测试集(20%)。从 EMBL-EBI 数据库下载 E-MTAB-1980 转录组数据,共提取 101 例带有完整表达谱及生存信息的 KIRC 患者数据。从分子签名数据库(Molecular Signatures Database, MSigDB)获取 79 个泛素化相关基因。

### 1.2 单细胞分析

通过 Seurat 包导入单细胞表达谱数据,使用 LogNormalize 标准化数据,主成分分析(PCA)降维后,结合 Harmony 算法消除批次效应,UMAP 可视化细胞亚群分布。通过文献和 CellMarker 数据库对簇进行注释,使用 SingleR 软件进行细胞注释。

### 1.3 模型构建与预后

通过 COX 回归和 LASSO 回归筛选预后相关基因,构建多因素预后预测模型。基于基因表达值构建患者个体化风险评分公式,并以 LASSO 回归系数加权优化模型。以中位风险评分为阈值,将队列分为高风险组与低风险组。通过 Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 检验评估组间生存差异,进一步通过分层分析验证风险评分对预后的独立预测价值。结合 ROC 曲线评估模型的预测效能。

### 1.4 免疫细胞浸润分析

本研究通过 ssGSEA 算法对表达谱中的免疫细胞进行量化,用来推断 29 种免疫浸润细胞的相对比例。

### 1.5 药物敏感性分析

基于癌症药物敏感性基因组学(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC)数据库,使用 R 软件包 oncoPredict 预测每个肿瘤样本的化疗敏感性。

### 1.6 基因集变异分析(gene set variation analysis, GSVA)

从 MSigDB 下载基因集,采用 GSVA 算法对每个基因集进行综合打分,评估不同样本潜在的生物学功能变化。

### 1.7 基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)

通过 GSEA 分析高风险组与低风险组之间的信号通路差异情况。用于分析的背景基因集来源于 MSigDB 中的注释基因集,这些基因集用于定义特异性亚型的通路,做亚型之间通路的差异表达分析,根据一致性得分对显著富集的基因集(调整  $P$  值 $<0.05$ )进行排序。

### 1.8 列线图的构建

列线图是一种基于多变量回归模型的预测工具,通过整合风险评分与临床参数,以刻度线段比例展示变量权重关系。其构建步骤包括:基于回归系数评估变量对结局的贡献度,进行标准化赋分后累加总分,实现个体化预后预测的可视化计算。

### 1.9 细胞培养与 RT-qPCR 分析

人 KIRC 细胞系 786-O 和 Caki-1 以及人正常对照细胞系 HK-2 均来自中国科学院细胞库。使用 FreeZol Reagent (Vazyme, 中国南京)从细胞中提取总 RNA。cDNA 合成时,使用 HiScript II Q RT SuperMix (Vazyme, 中国南京)反转录 1  $\mu$ g RNA。随后,使用 PCR 仪 CFX96 (Bio-Rad, 美国)进行 RT-qPCR 检测,并记录循环阈值。以 GAPDH 为内参基因,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法分析 mRNA 表达水平,并进行三次生物重复。

### 1.10 统计分析

所有统计分析和图形可视化均使用 R 软件(4.3.0 版)和 GraphPad Prism(9.5.1 版)进行。采用 Kaplan-Meier 法生成生存曲线,并通过对数秩检验进行比较。采用 Cox 比例风险模型进行多变量分析。 $P<0.05$  即为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 单细胞数据处理及量化泛素化分数

基于 GSE242299 的 scRNA-seq 数据,筛选出高质量细胞后,ElbowPlot 确定最佳主成分数目为 20。对 UMAP 分析识别出的 18 个簇进行注释,得到 12 种不同的细胞亚型(图 1A)。从 MSigDB 获取 79 个泛素化相关基因(ubiquitination-related genes, URGs),并使用 AUCell 算法对单细胞的泛素化活性进行定量评分(图 1B)。结果显示,CD8+T 细胞在肿瘤样本中表现出显著高于对照组的泛素化评分,并且差异最大(图 1C)。提取 CD8+T 细胞进行差异基因表达分析,得到泛素化差异表达基因。

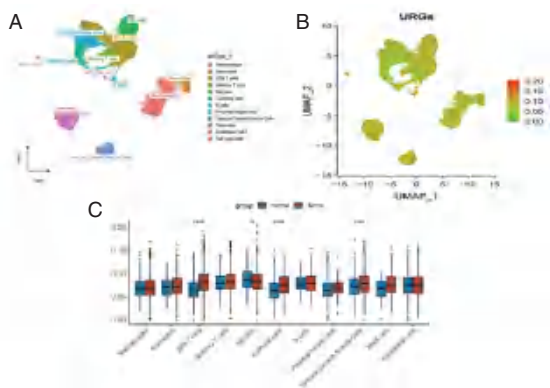
### 2.2 泛素化相关预后模型(URPS)的构建

从 TCGA 数据库获取 KIRC 患者的临床数据,通过 Cox 单因素回归分析在泛素化差异表达基因中筛选出 569 个 KIRC 预后基因( $P<0.05$ )。经过 LASSO 回归分析(图 2A-C)后,得到每个样本对应的最佳风险评分值。风险评分公式如下:

$$\text{RiskScore} = \text{IQGAP2} \times -0.0436670087369056 + \text{AMD1} \times -0.0412097649117544 + \text{RPL36A} \times [0.0554827405838339 + \text{UBE2S} \times 0.0832171468619169 + \text{PTTG1} \times 0.101289669587901]$$

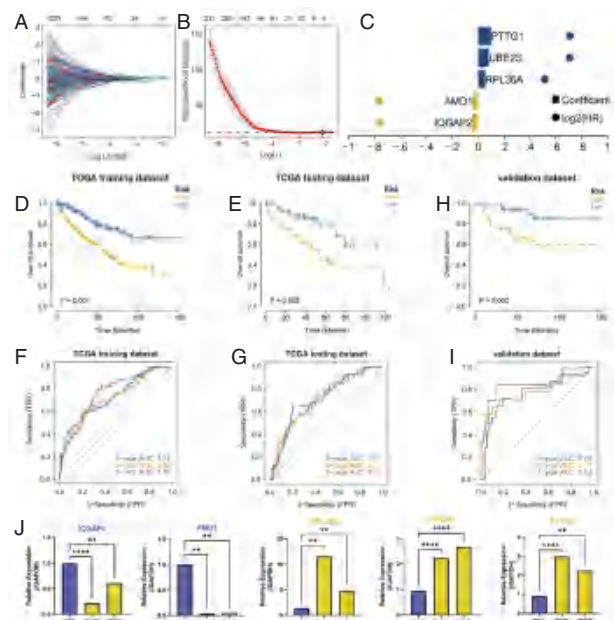
Kaplan-Meier 生存分析显示,在训练集和测试集中,高风险组的总生存期(OS)显著低于低风险组(图 2D 和 E)。训练集和测试集的 ROC 曲线分析表明,该模型具有高预测准确性和验证效率(图 2F 和 G)。





注:A为注释后的12种细胞亚型;B为URGs的活性;C为各细胞亚型中正常组与肿瘤组间的泛素化相关AUC差异。

图1 细胞注释及每种细胞亚型的差异



注:A为LASSO系数分布;B为回归分析中的偏似然偏差;C为泛素化评分基因的LASSO-COX回归系数;D-E为TCGA训练/测试集中高/低风险组的Kaplan-Meier曲线;F-G为TCGA训练/测试集中高/低风险组的ROC曲线;H为E-MTAB-1980验证集的高/低风险组的Kaplan-Meier曲线;I为E-MTAB-1980验证集的高/低风险组的ROC曲线;J为泛素化评分基因的mRNA表达水平。

图2 泛素化相关预后模型的构建与外部验证

### 2.3 外部验证的稳健性

基于EMBL-EBI数据库E-MTAB-1980的101名KIRC患者的完整表达谱和生存数据,通过Kaplan-Meier分析评估外部验证队列中高风险组和低风险组之间的生存差异,以验证预测模型的稳健性。结果显示,外部验证集高风险组的OS显著低于低风险组(图2H)。为了进一步验证模型的准确性,使用外部数据集进行了ROC曲线分析,结果显示模型对患者的预后具有很强的预测效能(图2I)。

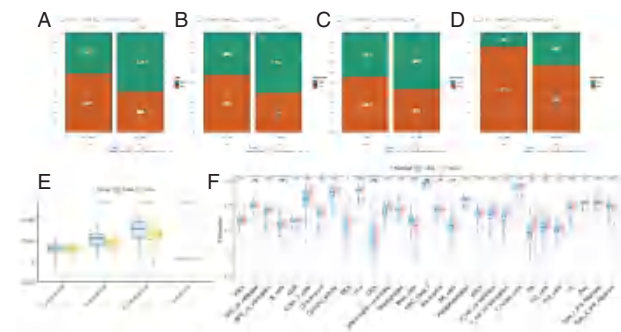
### 2.4 泛素化评分基因的RT-qPCR验证

为了验证URPS的可靠性,通过RT-qPCR实验初步验

证这5个泛素化评分基因在人正常肾小管上皮细胞(HK-2)和KIRC细胞(786-O, Caki-1)中的mRNA表达水平。结果显示,KIRC细胞中AMD1和IQGAP2的表达低于正常肾细胞,而PTTG1、UBE2S和RPL36A的表达高于正常肾细胞(图2J)。

### 2.5 免疫治疗反应及免疫浸润分析

本研究基于风险评分评估了高风险组和低风险组在免疫治疗相关指标上的差异。低风险组患者表现出较低的TIDE评分和Dysfunction评分,表明低风险组患者响应免疫治疗的可能性更高(图3A-D)。此外,利用URPS分析肿瘤免疫微环境的组成,结果显示高风险组的免疫评分和ESTIMATE评分较高(图3E)。进一步比较两组免疫细胞含量的差异,结果显示高风险组Mast\_cells、type\_IL\_IFN\_Response显著降低,而aDCs、CCR、CD8+ T\_cells等显著升高(图3F)。



注:A-D为高/低风险组患者在TIDE分数、Dysfunction分数、Exclusion分数、对免疫治疗的反应的差异;E为高/低风险组患者在基质评分、免疫评分、ESTIMATE评分和肿瘤纯度的差异;F为高/低风险组患者免疫细胞含量的差异。

图3 免疫治疗反应与免疫浸润分析

### 2.6 药物敏感性关联分析

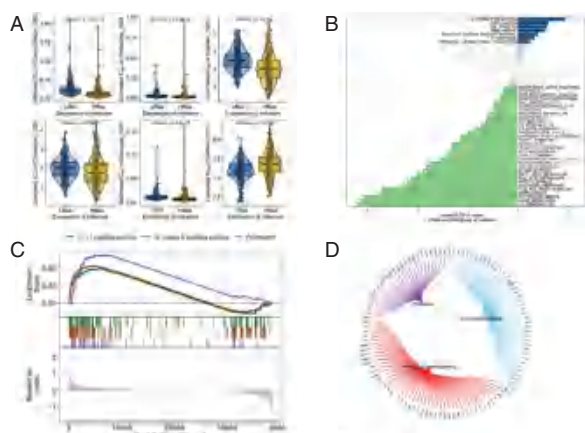
研究结果显示,风险评分水平与患者对Camptothecin\_1003、Vinblastine\_1004、Cisplatin\_1005、Cytarabine\_1006、Docetaxel\_1007、Gefitinib\_1010药物的敏感性显著相关(图4A)。

### 2.7 URPS参与的信号通路

GSVA结果显示,两组之间的差异通路主要富集在ALLOGRAFT\_REJECTION、COAGULATION、REACTIVE\_OXYGEN\_SPECIES\_PATHWAY等信号通路中(图4B)。GSEA结果显示,涉及到的通路有Proteasome、IL-17 signaling pathway、NF-kappa B signaling pathway等(图4C)。各通路之间的分子相互作用网络如图所示(图4D)。

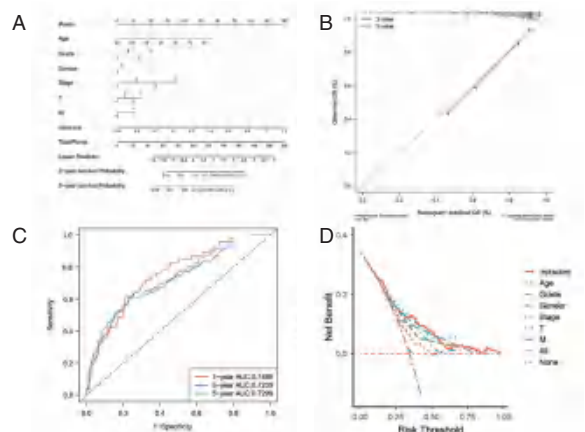
### 2.8 列线图模型的构建

逻辑回归分析显示,风险评分在所有样本的列线图模型预测过程中具有显著贡献(图5A)。对KIRC进行了三年和五年的预后分析,列线图校准曲线显示预测误差较低(图5B)。此外,列线图ROC曲线和决策曲线分析(DCA)显示该列线图有较好的预测效能(图5C-D)。



注:A为Camptothecin、Vinblastine、Cisplatin、Cytarabine、Docetaxel、Gefitinib在高/低风险组患者中的敏感性差异;B为高/低风险组中的GSEA分析。蓝色、绿色分别表示高、低风险组基因参与信号通路;C-D为高/低风险组中的GSEA分析。

图4 药物敏感性及信号通路分析



注:A为基于风险评分、年龄、性别、肿瘤分级和分期的列线图;B为列线图内部验证的校准曲线;C为列线图预测1、3、5年OS的ROC曲线;D为列线图DCA。

图5 构建预测KIRC患者总生存期的列线图

### 3 讨论

KIRC与泛素化调控息息相关,开发长期且安全的靶点治疗方法仍是晚期和转移性肾癌治疗的热点和难点<sup>[8]</sup>。由于KIRC具有高度肿瘤内异质性,分析单细胞测序数据来寻找个性化的治疗靶点更加合理可靠。目前,这是第一个利用单细胞测序数据探索基于泛素化基因评分的预后模型的研究。

用于建URPS的五个泛素化评分基因是IQGAP2、AMD1、RPL36A、UBE2S和PTTG1。IQGAP2在大多数癌症中发挥肿瘤抑制因子的作用,如IQGAP2通过调节MEK-ERK通路来降低乳腺癌细胞的癌变特性<sup>[9]</sup>。AMD1是多胺合成中的关键酶,被认为是潜在的治疗靶点。RPL36A在多种肿瘤中表达升高,可促进ERK磷酸化从而增强结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[10]</sup>。UBE2S在多种人类癌症中表

达上调,并与不良预后相关。有研究报道UBE2S促进泛素介导的VHL降解,进而促进肝癌细胞的增殖<sup>[11]</sup>。PTTG1是一种参与增殖和代谢的原癌基因,受HBx蛋白介导的泛素化调控<sup>[12]</sup>。本研究揭示了PTTG1、UBE2S和RPL36A在KIRC细胞系中高表达,而AMD1和IQGAP2在KIRC细胞系表达下调。

本研究尚存在以下不足:首先,预后模型构建依赖公共数据库的回顾性数据,需通过前瞻性多中心队列研究进一步验证模型普适性及临床适用性。其次,筛选的泛素化评分基因在KIRC中的调控机制尚未明确,亟待通过体内外功能实验阐明其分子调控网络,为靶向干预提供理论依据。

总之,本研究利用单细胞测序技术为KIRC的进展和免疫治疗提供了新的见解,即在单细胞转录组数据基础上,从泛素化调节的角度构建了一个新的预后模型,用于预测KIRC患者的预后、肿瘤微环境特征和免疫治疗反应等。

### 参考文献

- [1] Riazalhosseini Y, Lathrop M. Precision medicine from the renal cancer genome[J]. *Nature Rev Nephrol*, 2016, 12(11): 655-666.
- [2] Rose T L, Kim W Y. Renal Cell Carcinoma: A Review[J]. *JAMA*, 2024, 332(12): 1001-1010.
- [3] Jonasch E, Walker C L, Rathmell W K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality[J]. *Nature Rev Nephrol*, 2021, 17(4): 245-261.
- [4] Tang Q, Chen Z, Xie J, et al. Transcriptome Analysis and Single-Cell Sequencing Analysis Constructed the Ubiquitination-Related Signature in Glioma and Identified USP4 as a Novel Biomarker[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 915709.
- [5] Carbone M, Harbour J W, Brugarolas J, et al. Biological Mechanisms and Clinical Significance of BAP1 Mutations in Human Cancer[J]. *Canc discovery*, 2020, 10(8): 1103-1120.
- [6] Xu X, Wang J, Wu L, et al. Microfluidic Single-Cell Omics Analysis[J]. *Small*, 2020, 16(9): 1903905.
- [7] Zhang L, Li Z, Skrzypczynska KM, et al. Single-Cell Analyses Inform Mechanisms of Myeloid-Targeted Therapies in Colon Cancer[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 442-459.e29.
- [8] Cirillo L, Innocenti S, Becherucci F. Global epidemiology of kidney cancer[J]. *Nephrol Dialys Transplant*, 2024, 39(6): 920-928.
- [9] Kumar D, Patel S A, Hassan Md K, et al. Reduced IQGAP2 expression promotes EMT and inhibits apoptosis by modulating the MEK-ERK and p38 signaling in breast cancer irrespective of ER status[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 389.
- [10] Shi J, Yang Y, Chen F, et al. RPL36A activates ERK pathway and promotes colorectal cancer growth[J]. *Translational Oncology*, 2024, 51: 102170.
- [11] Zhang R, Li C, Zhang S, et al. UBE2S promotes glycolysis in hepatocellular carcinoma by enhancing E3 enzyme-independent polyubiquitination of VHL[J]. *Clin Molec Hepatol*, 2024, 30(4): 771-792.
- [12] Zhou Q, Li L, Sha F, et al. PTTG1 Reprograms Asparagine Metabolism to Promote Hepatocellular Carcinoma Progression[J]. *Canc Res*, 2023, 83(14): 2372-2386.

## 清远地区 16 926 例女性患者 HPV 感染现状及亚型分析

陈晨 刘艳枚 成彬 周美芳 杜秀芬 罗瑛 尹卫国\*

**[摘要]** **目的** 探讨广东清远地区女性患者人乳头瘤病毒(HPV)感染现状和亚型分布特点,为 HPV 感染防治和疫苗接种提供临床依据。**方法** 收集清远市人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月 HPV DNA 25 分型检测的 16 926 例女性患者数据,回顾性分析患者 HPV 基因型分布和不同年龄层、不同宫颈病变程度 HPV 感染特点。**结果** 本研究共纳入数据 16 926 例,HPV 阳性感染 3 563 例,阳性率为 21.05%,高危型检出率前 5 位分别是 HPV52、58、16、39 和 51,低危型最常见型别为 HPV42、81 和 6。分析女性患者各年龄层组间差异发现 11~20 岁 HPV 阳性检出率最高(42.38%),HPV 感染随着年龄的增加呈现先下降后升高的趋势。不同程度宫颈病变患者感染型别最多依次为 HPV52、58 和 16,HPV 感染随着宫颈病变程度的加重呈现出先升高再下降的趋势。各宫颈病变组 HPV 单一感染占比(23.89%)明显高于多重感染(10.02%),单一和多重感染中均以高危型 HPV 感染为主,且差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。**结论** 清远地区女性 HPV 感染以 HPV52、58、16、39 和 51 型为主,11~20 岁和 $>60$  岁患者阳性率较高,不同程度宫颈病变患者多见单一高危型感染。

**[关键词]** HPV; 基因分型; 宫颈病变程度; 多重 PCR

### Current Status and Genotype Distribution Analysis of HPV Infection in 16 926 Female Patients in Qingyuan

CHEN Chen, LIU Yanmei, CHENG Bin, ZHOU Meifang, DU Xiufen, LUO Ying, YIN Weiguo\*

[1. Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, (Qingyuan People's Hospital), Qingyuan, Guangdong, China, 511518; Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518]

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the infection status and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) among female patients in Qingyuan, Guangdong province, in order to provide a clinical basis for HPV infection prevention, treatment, and vaccination strategies. **Methods** The retrospective analysis was conducted on data from 16,926 female patients who underwent HPV DNA 25 typing detection at Qingyuan People's Hospital from January 2021 to December 2022. The distribution of HPV genotypes and infection characteristics across different age groups and cervical lesion grades were analyzed. **Results** Among the 16 926 cases included in this study, 3,563 (21.05%) were HPV-positive infection. The top five high-risk HPV (HR-HPV) types detected were HPV52, 58, 16, 39, and 51. The most common low-risk HPV (LR-HPV) types were HPV42, 81 and 6. Analysis by age groups of female patients showed that the HPV highest positively rate (42.38%) in the 11 - 20 years old group. HPV prevalence initially decreased and then increased with advancing age. Among patients with different grades of cervical lesions, the most frequently detected HPV types were HPV52, 58 and 16. HPV positivity showed an initial increase followed by a decrease as the severity of cervical lesions advanced. The proportion of single HPV infection (23.89%) was significantly higher than that of multiple infections (10.02%) across all lesion groups. High-risk HPV infections predominated in both single and multiple infections, and these differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The main HPV types among women in the Qingyuan area are 52, 58, 16, 39, and 51. The positive rate is higher in people aged 11-20 and over 60 years old. Single and high-risk HPV infection were more common among patients with varying degrees of cervical lesions.

**[KEY WORDS]** HPV; Genotyping; Cervical lesions; Multiplex PCR

基金项目:广州医科大学附属清远医院开放课题(202301-311)资助

作者单位:广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院),检验医学部分子诊断中心,广东,清远 511518

\*通信作者:尹卫国, E-mail:hyinweiguo@hotmail.com



人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一组无包膜的闭合双链DNA病毒,属于乳头瘤病毒科。HPV主要通过性传播方式感染人类的表皮和粘膜上皮细胞,可引起多种皮肤疾病和良、恶性肿瘤<sup>[1-2]</sup>。目前已鉴定出400多种HPV亚型,临床上根据感染后诱发病变的良恶性不同将HPV分为高危型和低危型,其中高危型HPV(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)的持续性感染是宫颈癌发生的主要原因,早期筛查及治疗可有效降低宫颈癌发生发展的病理进程;低危型HPV(low-risk human papillomavirus, LR-HPV)感染会引发尖锐湿疣、寻常疣、扁平疣等多种皮肤病变,严重影响正常生活<sup>[3-4]</sup>。

HPV核酸检测技术作为宫颈癌的初筛方法具有灵敏度高,特异性佳等优点,对疾病的早诊早治具有重要价值。本研究采用多重PCR法与毛细电泳片段分析法联用技术,分析清远地区HPV感染亚型和不同年龄段和不同宫颈病变程度女性患者HPV感染现状及基因型分布,旨在为女性HPV感染疾病的预防筛查、病程监控和疫苗的接种策略提供科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

采用回顾性研究,选取2021年1月至2022年12月就诊于清远市人民医院并进行HPV DNA 25分型检测的16 926例患者作为研究对象,平均年龄(40.36±10.78)岁。纳入标准:因临床需要或个人要求进行HPV DNA分型检测患者的标本数据;排除标准:因标本状态不佳,实验操作错误等原因检测失败患者的标本数据。本研究已通过豁免知情同意申请。本研究已获得院伦理委员会批准(伦理号批件号为IRB-2023-093)。

### 1.2 试剂与仪器

圆点提取仪(SLA32),一代测序仪(ABI 3500DX),HPV DNA 25分型检测试剂(宁波海尔施基因科技有限公司),此试剂盒可检测25种HPV型别,包括常见的低危型HPV分型:HPV6、11、42、43、44、81、83型,高危型HPV分型:HPV16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73和82型。检测设备为3500DX测序仪。

### 1.3 实验操作步骤

标本漩涡振荡10 s以上,取1 mL标本加入1.5 mL离心管,室温离心(12 000 rpm, 5 min, 离心半径8 cm),弃上清,加

入200  $\mu$ L树脂悬液,振荡,100℃煮15 min。室温离心(12 000 rpm, 5 min, 离心半径8 cm)后留取上清核酸待测,取9  $\mu$ L核酸加入扩增液,进行PCR扩增,在96孔板加入9  $\mu$ L HID1和1  $\mu$ L扩增产物变性后将96孔板放入ABI 3500DX测序仪开始进行片段分析,GENEMAPPER软件分析结果。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件GrandPad Prism 9.0对所有数据进行统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 女性HPV感染亚型分布总体情况

在16 926例患者标本中,25种亚型均有检出,HPV阳性总人数为3 563例,HPV感染阳性率为21.05%,其中LR-HPV感染占阳性例数的17.98%,HR-HPV感染占比达到82.02%。女性HPV分型检测最常见的HPV高危型别依次为HPV52、58、16、39和51型,低危型别中最常见的3种HPV型别依次是HPV42、81和6型。见图1。

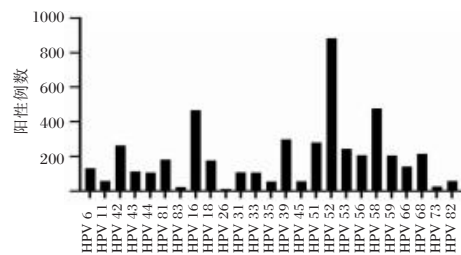


图1 女性HPV感染亚型分布总体情况

### 2.2 不同年龄层女性HPV感染情况

>60岁组HPV单一感染阳性率最高,11~20岁组HPV多重感染阳性率最高。HPV感染率随着年龄的增加呈现先下降后升高趋势,41~50岁组阳性率最低。各年龄层组间单一感染、多重感染和总感染阳性例数差异有统计学意义( $P$ 均<0.05)。见表1。

### 2.3 不同程度宫颈病变患者HPV亚型分析

阴道炎、宫颈炎、CIN I级组患者HPV感染型别最高为HPV52型,CIN II级和CIN III级组患者中HPV58感染居多,宫颈癌组患者中HPV16较为。HPV16的检出率随着宫

表1 不同年龄层女性HPV感染情况 [ $n(\%)$ ]

年龄(岁)	<i>n</i>	单一感染	单一低危	单一高危	多重感染	多重低危	多重高危	混合感染	总阳性
11~20	151	25(16.56)	10(6.62)	15(9.93)	39(25.83)	2(1.32)	9(5.96)	28(18.54)	64(42.38)
21~30	2 948	521(17.67)	79(2.68)	442(14.99)	220(7.46)	6(0.20)	124(4.21)	90(3.05)	741(25.14)
31~40	6 213	923(14.86)	131(2.11)	792(12.75)	264(4.25)	7(0.11)	161(2.59)	96(1.55)	1 187(19.11)
41~50	4 581	652(14.23)	86(1.88)	566(12.36)	174(3.80)	7(0.15)	85(1.86)	82(1.79)	826(18.03)
51~60	2 392	397(16.60)	74(3.09)	323(13.50)	159(6.65)	7(0.29)	95(3.97)	57(2.38)	556(23.24)
>60	641	116(18.10)	11(1.72)	105(16.38)	74(11.54)	0(0.00)	41(6.40)	33(5.15)	190(29.64)
$\chi^2$ 值		23.713	28.936	19.390	237.463	16.419	75.495	230.882	145.595
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

颈细胞学检查的严重程度而增加,CIN I 级组总阳性率最高,HPV 感染随着宫颈病变程度的加重呈现出先升高再下降的趋势,且各组差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。不同程度宫颈病变患者中,低危型 HPV6、81 型和高危型 HPV16、31、33、52、58 型别差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。见表 2。

2.4 不同程度宫颈病变患者 HPV 多重感染分析

HPV 单一感染占比明显高于多重感染组,单一感染和多重感染中均以高危型感染居多。HPV 单一感染中 CIN III 级患者比例最高,多重感染和总阳性感染患者中 CIN I 级患者比例最高,各组 HPV 单一、多重和总阳性感染差异有统计学意义( $P$  均 $<0.05$ )。见表 3。

表 2 不同程度宫颈病变患者 HPV 亚型分析 [ $n(\%)$ ]

HPV 基因型	阳性例数	阴道炎 ( $n=1186$ )	宫颈炎 ( $n=908$ )	CIN I 级 ( $n=143$ )	CIN II 级 ( $n=189$ )	CIN III 级 ( $n=189$ )	宫颈癌 ( $n=290$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
HPV 6	42	29(2.45)	7(0.77)	3(2.10)	2(1.06)	0(0.00)	1(0.34)	17.082	0.004
HPV 11	20	15(1.26)	3(0.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.53)	1(0.34)	10.336	0.066
HPV 42	79	32(2.70)	23(2.53)	6(4.20)	4(2.12)	7(3.70)	7(2.41)	2.354	0.798
HPV 43	31	11(0.93)	12(1.32)	2(1.40)	2(1.06)	2(1.06)	2(0.69)	1.316	0.933
HPV 44	27	9(0.76)	7(0.77)	3(2.10)	4(2.12)	2(1.06)	2(0.69)	5.850	0.321
HPV 81	54	14(1.18)	15(1.65)	13(9.09)	4(2.12)	1(0.53)	7(2.41)	46.593	$<0.001$
HPV 83	6	0(0.00)	4(0.44)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.69)	9.229	0.100
HPV 16	150	35(2.95)	47(5.18)	10(6.99)	7(3.70)	16(8.47)	35(12.07)	46.103	$<0.001$
HPV 18	57	14(1.18)	26(2.86)	2(1.40)	4(2.12)	2(1.06)	9(3.10)	10.628	0.059
HPV 26	5	1(0.08)	2(0.22)	1(0.70)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.34)	4.123	0.532
HPV 31	35	8(0.67)	12(1.32)	0(0.00)	4(2.12)	5(2.65)	6(2.07)	11.084	0.049
HPV 33	36	11(0.93)	9(0.99)	3(2.10)	0(0.00)	8(4.23)	5(1.72)	19.027	0.002
HPV 35	16	7(0.59)	5(0.55)	1(0.70)	2(1.06)	0(0.00)	1(0.34)	2.251	0.813
HPV 39	71	22(1.85)	31(3.41)	3(2.10)	5(2.65)	5(2.65)	5(1.72)	6.076	0.299
HPV 45	18	2(0.17)	10(1.10)	1(0.70)	1(0.53)	1(0.53)	3(1.03)	8.214	0.145
HPV 51	76	33(2.78)	17(1.87)	4(2.80)	7(3.70)	8(4.23)	7(2.41)	4.982	0.418
HPV 52	242	81(6.83)	104(11.45)	20(13.99)	17(8.99)	6(3.17)	14(4.83)	32.434	$<0.001$
HPV 53	64	24(2.02)	20(2.20)	6(4.20)	4(2.12)	2(1.06)	8(2.76)	4.385	0.496
HPV 56	57	22(1.85)	21(2.31)	5(3.50)	3(1.59)	1(0.53)	5(1.72)	4.642	0.461
HPV 58	139	33(2.78)	44(4.85)	11(7.69)	22(11.64)	17(8.99)	12(4.14)	40.213	$<0.001$
HPV 59	57	18(1.52)	22(2.42)	7(4.90)	1(0.53)	3(1.59)	6(2.07)	10.788	0.056
HPV 66	50	15(1.26)	23(2.53)	4(2.80)	3(1.59)	0(0.00)	5(1.72)	9.308	0.097
HPV 68	59	22(1.85)	22(2.42)	5(3.50)	3(1.59)	4(2.12)	3(1.03)	4.070	0.539
HPV 73	9	0(0.00)	5(0.55)	0(0.00)	1(0.53)	1(0.53)	2(0.69)	7.779	0.169
HPV 82	17	5(0.42)	8(0.88)	1(0.70)	3(1.59)	0(0.00)	0(0.00)	8.026	0.155
总	1 417	463(39.04)	499(54.96)	111(77.62)	103(54.50)	92(48.68)	149(51.38)	109.800	$<0.001$

表 3 不同程度宫颈病变患者 HPV 多重感染分析 [ $n(\%)$ ]

宫颈病变	$n$	单一感染	单一低危	单一高危	多重感染	多重低危)	多重高危	混合感染	总阳性
阴道炎	1186	208(17.54)	41(3.46)	167(14.08)	97(8.18)	2(0.17)	41(3.46)	54(4.55)	305(25.72)
宫颈炎	908	261(28.74)	25(2.75)	236(25.99)	98(10.79)	2(0.22)	55(6.06)	41(4.52)	359(39.54)
CIN I 级	143	37(25.87)	6(4.20)	31(21.68)	30(20.98)	3(2.10)	14(9.79)	13(9.09)	67(46.85)
CIN II 级	189	52(27.51)	3(1.59)	49(25.93)	22(11.64)	0(0.00)	10(5.29)	12(6.35)	74(39.15)
CIN III 级	189	62(32.80)	12(6.35)	50(26.46)	14(7.41)	0(0.00)	13(6.88)	1(0.53)	76(40.21)
宫颈癌	290	74(25.52)	7(2.41)	67(23.10)	30(10.34)	0(0.00)	16(5.52)	14(4.83)	104(35.86)
$\chi^2$ 值		48.443	9.399	55.289	26.132	22.401	16.095	14.922	65.209
$P$ 值		$<0.001$	0.094	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.007	0.011	$<0.001$

3 讨论

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,HPV 感染率和基因型分布对制定宫颈癌防控策略和评估中国女性接种 HPV 疫苗的有效性具有重要意义<sup>[5-6]</sup>。我国因文化地域差异和医疗资源分配不均等原因,人们对 HPV 感染认知有限、宫颈癌筛查意识欠缺,加之国产 HPV 疫苗供不应求,使得宫颈癌的发病率及死亡率仍呈现不断上升趋势<sup>[7-8]</sup>。本

文采用多重 PCR 法与毛细电泳片段分析法联用技术,根据特异性扩增片段长度不同在一次检测中对 25 种 HPV 型别进行分型<sup>[9]</sup>。

本研究回顾性分析了清远地区 16 926 例女性患者的 HPV 感染率及型别分布情况,发现 HPV 感染率占有受检者率的 21.05%,与广州(21.66%) HPV 感染情况类似<sup>[10]</sup>,而比山西(8.92%)<sup>[11]</sup>和郑州(12.09%)<sup>[12]</sup>等地明显偏高,可能是由于各地区检测 HPV 靶向基因或研究对象不同导致

HPV 阳性检出率存在地域差异。相关研究显示<sup>[13]</sup>我国最常见 5 种 HPV 高危型别依次为 HPV52、16、58、68 和 18, 低危型为 HPV81、43 和 6。本研究 HPV 最常见亚型依次为 HPV52、58、16、39、51、42、81 和 6 型, 与目前我国其他地区的阳性检出率构成比稍有差异, 提示本地区可酌情增加 HPV 基因的分型鉴定, 针对性宣传 HPV 疫苗, 适当调整区域疫苗接种策略。

本研究发现 HPV 感染率随着年龄的增加先下降后升高, 41~50 岁个体阳性率最低, 且各年龄段组间单一、多重感染和总感染阳性例数差异均有统计学意义。这与 HPV 感染率随着年龄的增长呈现“V”型分布的既往研究相似<sup>[14]</sup>。推测本研究中<20 岁患者 HPV 感染率遥遥领先且以多重感染为主, 是年轻女性不良性行为 and 生理发育不成熟所致<sup>[11]</sup>。而>60 岁患者 HPV 疫苗接种率较低, 在绝经期或衰老状态下免疫力有所下降等因素容易导致 HPV 潜伏感染再次激活<sup>[15]</sup>。基于本次研究, 建议本地区加大<20 岁和>60 岁人群两癌筛查力度, 落实宫颈癌早期预防管理政策。

既往研究报道 HPV 亚型阳性率在不同程度宫颈病变患者的分布有所差异<sup>[16]</sup>。本文发现阴道炎、宫颈炎、CIN I 级的病例中, HPV52 型阳性率最高, CIN II 级、CIN III 级 HPV58 型最常见, 而宫颈癌阶段 HPV16 型占比最高, 这与 Huiyun J 等<sup>[17]</sup>学者研究相符, HPV52 和 HPV58 在宫颈癌前病变中已经成为本地区的主导型。这些研究数据将有助于指导未来针对宫颈癌的 HPV 疫苗开发策略。本研究显示 HPV 阳性率随宫颈病变程度加重呈现先升高再下降的趋势, 各宫颈病变中 HPV 单一感染占比明显高于多重感染, 不同宫颈病变患者单一和多重感染率差异有统计学意义。侯品等<sup>[18]</sup>报道安阳市宫颈病变患者 HPV 感染仍以单一感染为主, 一种或多种高危 HPV 基因型的持续感染是宫颈肿瘤的主要原因之一。

综上所述, 本院就诊女性患者常见感染型别以 HPV52、58、16、39 和 51 为主, 单一高危感染类型居多, 不同年龄层和不同程度宫颈病变的 HPV 感染情况存在统计学差异。此次研究为清远地区疾病早期预防、诊断治疗和疫苗接种开发等提供了宝贵的流行病学数据指导。

## 参考文献

- [1] Illah O, Olaitan A. Updates on HPV Vaccination[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(2): 243.
- [2] Li H, Li P, Huang L, et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) infection in the Zhoupu District, Shanghai City, China[J]. *Virology*, 2020, 17(1): 84.
- [3] Hua H, Zhou S, Gu L, et al. Multiple-type HPV infection predicting condyloma acuminatum recurrence after aminolevulinic acid photodynamic therapy[J]. *Photodiagnosis Photodynamic Ther*, 2021, 36: 102538.
- [4] 刘海风. TCT 与 HPV 联合检测在健康体检宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *临床医学*, 2022, 42(2): 77-78.
- [5] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] Li N, Cheng C, Liang R, et al. Epidemiological analysis of HPV in Sichuan during 2014 - 2021 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2023, 84: 102360.
- [7] Zhang W, Guo N, Li B, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infections in Beijing, China between 2016 and 2020[J]. *Virology*, 2023, 20(1): 11.
- [8] Han C, Huang W, Ye M, et al. HPV prevalence and genotype distribution in 2,306 patients with cervical squamous cell carcinoma in central and eastern China[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1225652.
- [9] 高源, 江越, 帖彦清, 等. 多重 PCR-毛细管电泳法的应用及 HPV 感染亚型分布特征分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(3): 393-399.
- [10] Yang X, Li Y, Tang Y, et al. Cervical HPV infection in Guangzhou, China: an epidemiological study of 198, 111 women from 2015 to 2021[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): e2176009.
- [11] Yang J, Wang W, Wang Z, et al. Prevalence, genotype distribution and risk factors of cervical HPV infection in Yangqu, China: a population-based survey of 10086 women[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(7): 1645-1652.
- [12] Liu J, Ma S, Qin C, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in Zhengzhou, China, in 2016 [J]. *Arch Virol*, 2020, 165(3): 731-736.
- [13] 杜丽芳, 马智静, 靳玉琴, 等. 中国大陆女性人群人乳头瘤病毒感染的回顾性分析[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(12): 954-961.
- [14] 余意, 甘桂萍, 何婵凤, 等. 人乳头状病毒感染现状及其影响因素分析[J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13(2): 47-51.
- [15] Na J, Li Y, Wang J, et al. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1220522.
- [16] Moussavou - Boundzanga P, Koumakpayi IH, Engohan Aloghe C, et al. HPV genotypes in high-grade cervical lesions and invasive cervical carcinoma detected in Gabonese women [J]. *Infect Agent Cancer*, 2023, 18(1): 16.
- [17] Huiyun J, Jie D, Huan W, et al. Prevalence and characteristics of cervical human papillomavirus genotypes and cervical lesions among 58630 women from Guangzhou, China[J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16(10): 1531-1536.
- [18] 侯品, 朱蕾, 袁恕玲. 安阳市宫颈病变患者人乳头瘤病毒感染现状及基因分型分析[J]. *国际病毒学杂志*, 2022, 29(1): 44-48.



## 艾司氯胺酮联合纳布啡对腹腔镜结直肠癌根治术患者术后镇痛及疼痛介质、炎症指标的影响

杨宁<sup>1</sup> 李海燕<sup>1\*</sup> 王二松<sup>2</sup> 李超<sup>3</sup> 杨静<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 观察艾司氯胺酮(ESK)联合纳布啡用于腹腔镜结直肠癌根治术(LRRC)术后患者静脉自控镇痛(PCIA)的效果及对疼痛介质、炎症指标的影响。**方法** 选择2021年5月到2024年7月于沧州市人民医院择期行LRRC患者74例,术后均行PCIA。按随机数字表法分为两组,对照组37例给予纳布啡(给药剂量0.2 mg/kg),加入生理盐水至100 mL;联合组37例给予纳布啡(给药剂量0.2 mg/kg)和ESK(给药剂量0.5 mg/kg),加入生理盐水至100 mL。比较两组镇痛情况、镇静程度、疼痛介质[前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、P物质]、炎症指标[肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)]、不良反应。**结果** 联合组镇痛泵按压次数少于对照组,术后2 h、6 h、12 h、24 h及48 h视觉模拟量表(VAS)评分、Ramsay镇静量表评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组PGE<sub>2</sub>、P物质、TNF- $\alpha$ 、MCP-1低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组的呕吐发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能减少镇痛泵按压次数,减轻疼痛,维持适度镇静,调节疼痛介质、炎症指标,同时可减少呕吐情况。

**[关键词]** 艾司氯胺酮; 纳布啡; 腹腔镜结直肠癌根治术; 术后镇痛; 前列腺素E<sub>2</sub>; 单核细胞趋化蛋白-1

## Effects of esketamine combined with nalbuphine on postoperative analgesia, pain mediators and inflammatory indicators in patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer

YANG Ning<sup>1</sup>, LI Haiyan<sup>1\*</sup>, WANG Ersong<sup>2</sup>, LI Chao<sup>3</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 2. Department of Anesthesiology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To observe the effect of esketamine (ESK) combined with nalbuphine on postoperative patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) in patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer (LRRC), and its effects on pain mediators and inflammatory indicators. **Methods** From September 2023 to March 2025, a total of 74 patients who underwent LRRC at our hospital were selected. All patients received PCIA after surgery. Following the random number table method, the patients were divided into two groups: the control group (37 cases) received nalbuphine (0.2 mg/kg) added to 100 mL of physiological saline, while the combined group (37 cases) received nalbuphine (0.2 mg/kg) and ESK (0.5 mg/kg) added to 100 mL physiological saline. The study compared the analgesic effect, sedation level, levels of pain mediators [prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), substance P], inflammatory indicators [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)], and adverse reactions that occurred. **Results** The combined group had fewer analgesic pump presses than the control group ( $P<0.05$ ). The VAS scores and Ramsay sedation scale scores of the combined group at 2 h, 6 h, 12 h, 24 h, and 48 h after surgery were all lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of PGE<sub>2</sub>, substance P, TNF- $\alpha$ , and MCP-1 in the combined group were lower than those in the control group and were higher

基金项目:沧州市科技计划项目(213106080)

作者单位:1. 沧州市人民医院麻醉科,河北,沧州 061000

2. 河北省沧州中西医结合医院麻醉科,河北,沧州 061000

3. 沧州市人民医院胃肠外科,河北,沧州 061000

\*通信作者:李海燕, E-mail:19933278520@163.com

at 24 h after surgery than immediately after surgery ( $P<0.05$ ). The combined group had a lower incidence of vomiting than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ESK combined with nalbuphine for postoperative PCIA in LRRC patients can reduce the number of analgesic pump presses, alleviate pain, maintain moderate sedation, regulate pain mediators and inflammatory indicators, and reduce vomiting.

**[KEY WORDS]** Esketamine; Nalbuphine; Laparoscopic radical resection of colorectal cancer; Postoperative analgesia; Prostaglandin E2; Monocyte Chemoattractant protein-1

近年来,中国结直肠癌的发病率和病死率上升显著<sup>[1]</sup>。腹腔镜结直肠癌根治术(laparoscopic radical resection of colorectal cancer, LRRC)因兼具创伤轻、恢复快、并发症少等优势,目前已成为治疗结直肠癌的重要术式<sup>[2]</sup>。然而,术后疼痛仍是影响 LRRC 患者康复速度和质量的关键因素<sup>[3]</sup>。术后患者静脉自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)为术后镇痛常用方法,即由患者按需自控给药,实现个体化镇痛<sup>[4]</sup>。传统 PCIA 主要应用阿片类药物如吗啡,但其剂量依赖性等不良反应(如呼吸抑制)造成临床应用明显受限,临床用药面临较高风险。因此,优化 LRRC 患者术后 PCIA 用药方案十分重要。纳布啡通过激动  $\kappa$  受体发挥镇痛作用,且能拮抗  $\mu$  受体<sup>[5]</sup>。目前,术后疼痛管理推荐多模式镇痛<sup>[6]</sup>。艾司氯胺酮(esketamine, ESK)可拮抗 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartate, NMDA)受体,能强效镇痛、镇静,且对循环系统影响轻微<sup>[7]</sup>。近期研究显示,ESK 联合纳布啡在剖宫产术后显示出确切镇痛效果<sup>[8]</sup>,提示二者可能通过多靶点协同作用收获更全面镇痛效果。本研究将 ESK 联合纳布啡用于 LRRC 术后 PCIA,评估其有效性、安全性,以期优化 LRRC 术后镇痛模式提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择 2021 年 5 月到 2024 年 7 月于沧州市人民医院择期行 LRRC 患者 74 例,术后均行 PCIA。按随机数字表法分为对照组(纳布啡)和联合组(纳布啡和 ESK),每组 37 例。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审核批准(K2021-055-02)。患者自愿签署知情同意书。

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

组别	对照组( $n=37$ )	联合组( $n=37$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	57.08 $\pm$ 5.82	58.19 $\pm$ 5.84	0.819	0.416
性别			0.218	0.641
男	19(51.35)	21(56.76)		
女	18(48.65)	16(43.24)		
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.14 $\pm$ 2.42	23.43 $\pm$ 2.45	0.512	0.610
ASA 分级			0.259	0.611
I 级	25(67.57)	27(72.97)		
II 级	12(32.43)	10(27.03)		
高血压	7(18.92)	5(13.51)	0.398	0.528
糖尿病	5(13.51)	8(21.62)	0.840	0.359

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 纳入标准

①符合结直肠癌诊断标准<sup>[9]</sup>;②符合 LRRC 指征<sup>[10]</sup>,且在本院择期行 LRRC<sup>[10]</sup>;③年龄 18~70 岁;④ASA 分级 I 级、II 级。

#### 1.2.2 排除标准

①慢性疼痛病史;②对 ESK、纳布啡过敏;③有精神疾病史,如双相情感障碍;④癫痫病史;⑤严重肝、肾功能不全;⑥严重心脑血管疾病,如不稳定型心绞痛;⑦长期使用镇静药、阿片类药物;⑧长期酗酒;⑨研究者认为不适合纳入本研究的其他情况。

### 1.3 方法

LRRC 结束时接镇痛泵,均采用 PCIA。

对照组给予纳布啡(给药剂量 0.2 mg/kg),加入生理盐水至 100 mL。背景量:2 mL/h;单次量:1 mL;锁定时间:15 min。

联合组给予纳布啡(给药剂量 0.2 mg/kg)和 ESK(给药剂量 0.5 mg/kg),加入生理盐水至 100 mL。背景量:2 mL/h;单次量:1 mL;锁定时间:15 min。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 镇痛情况

记录镇痛泵按压次数,同时于术后 2 h、6 h、12 h、24 h 及 48 h 测评视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)<sup>[11]</sup>,VAS 总分 0 分(无痛)~10 分(剧痛)。

#### 1.4.2 镇静程度

术后 2 h、6 h、12 h、24 h 及 48 h 测评 Ramsay 镇静量表<sup>[12]</sup>,评分 1 分~6 分,目标镇静深度 2 分~4 分,>4 分需警惕呼吸抑制。

#### 1.4.3 疼痛介质

术后即刻(即“手术结束时”)、术后 24 h,采用酶联免疫吸附法、酶标仪(美国赛默飞世尔, Varioskan™ LUX)检测前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)(厂商:江苏科惟生物技术有限公司,货号:KW-0162)、P 物质(厂商:江苏科惟生物技术有限公司,货号:KW-1506)。

#### 1.4.4 炎症指标

术后即刻(即“手术结束时”)、术后 24 h,采用酶联免疫吸附法、酶标仪(美国赛默飞世尔, Varioskan™ LUX)检测肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)。

#### 1.4.5 不良反应

记录两组呕吐、头晕、尿潴留、呃逆、嗜睡等不良反应情况。

### 1.5 统计学分析

数据分析采用 SPSS 23.0 统计学软件。计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验或连续性修正。

计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验。不服从正态分布的计量资料用 $[M(P25, P75)]$ 描述,两组间比较行非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。同一时间点两组组间比较行独立样本 $t$ 检验,同组组内不同时间点两两比较行配对样本 $t$ 检验同时进行 Bonferroni 校正。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组镇痛情况比较

联合组镇痛泵按压次数少于对照组,术后 2 h、6 h、12 h、24 h 及 48 h VAS 评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组镇静程度比较

联合组术后 2 h、6 h、12 h、24 h 及 48 h Ramsay 镇静量表

评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组疼痛介质比较

两组术后即刻 PGE2、P 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组术后即刻、24 h PGE2、P 物质低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组炎症指标比较

两组术后即刻 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组术后即刻、24 h PGE2、P 物质低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

### 2.5 两组不良反应比较

联合组的呕吐发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 2 两组镇痛情况比较  $[M(P25, P75)]/(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	镇痛泵按压次数	VAS(分)				
			术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
对照组	37	3(1, 5)	3.03±0.92	3.64±1.11 <sup>a</sup>	2.43±0.82 <sup>ab</sup>	1.86±0.57 <sup>abc</sup>	1.27±0.36 <sup>abcd</sup>
联合组	37	2(1, 4)	2.67±0.84	3.13±1.02 <sup>a</sup>	2.08±0.55 <sup>ab</sup>	1.54±0.46 <sup>abc</sup>	1.00±0.29 <sup>abcd</sup>
<i>U</i> / <i>t</i> 值		2.896	1.758	2.058	2.156	2.657	3.553
<i>P</i> 值		0.005	0.083	0.043	0.034	0.010	0.001

注:与同组术后 2 h 比较<sup>a</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 6 h 比较<sup>b</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 12 h 比较<sup>c</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 24 h 比较<sup>d</sup> $P < 0.005$ 。

表 3 两组镇静程度比较  $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
对照组	37	2.32±0.69	2.54±0.83 <sup>a</sup>	2.70±0.87 <sup>ab</sup>	2.22±0.53 <sup>abc</sup>	2.16±0.42 <sup>abcd</sup>
联合组	37	2.35±0.74	2.49±0.81 <sup>a</sup>	2.54±0.82 <sup>ab</sup>	2.19±0.48 <sup>abc</sup>	2.08±0.37 <sup>abcd</sup>
<i>t</i> 值		0.180	0.262	0.814	0.255	0.869
<i>P</i> 值		0.857	0.794	0.418	0.799	0.388

注:与同组术后 2 h 比较<sup>a</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 6 h 比较<sup>b</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 12 h 比较<sup>c</sup> $P < 0.005$ ,与同组术后 24 h 比较<sup>d</sup> $P < 0.005$ 。

表 4 两组疼痛介质比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PGE2(pg/mL)		P 物质( $\mu\text{g/mL}$ )	
		术后即刻	术后 24 h	术后即刻	术后 24 h
对照组	37	127.46±15.28	148.04±16.67 <sup>a</sup>	0.42±0.11	1.07±0.34 <sup>a</sup>
联合组	37	130.28±13.79	137.23±14.21 <sup>a</sup>	0.40±0.09	0.88±0.21 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.833	3.002	0.856	2.892
<i>P</i> 值		0.407	0.004	0.395	0.005

与同组术后即刻比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 两组炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	TNF- $\alpha$ (pg/mL)		MCP-1( $\mu\text{g/L}$ )	
		术后即刻	术后 24 h	术后即刻	术后 24 h
对照组	37	38.83±6.87	74.87±9.65 <sup>a</sup>	151.48±16.25	227.36±23.84 <sup>a</sup>
联合组	37	39.28±7.63	64.23±8.28 <sup>a</sup>	147.36±15.84	181.52±19.22 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.267	5.090	1.104	9.105
<i>P</i> 值		0.791	<0.001	0.273	<0.001

注:与同组术后即刻比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 6 两组不良反应比较  $n(\%)$

组别	<i>n</i>	呕吐	头晕	尿潴留	呃逆	嗜睡
对照组	37	10(27.03)	6(16.22)	4(10.81)	1(2.70)	1(2.70)
联合组	37	3(8.11)	1(2.70)	1(2.70)	0(0.00)	2(5.41)
$\chi^2$ 值		4.573	2.525 <sup>b</sup>	0.858 <sup>b</sup>		0.000 <sup>b</sup>
<i>P</i> 值		0.032	0.112 <sup>b</sup>	0.354 <sup>b</sup>	1.000 <sup>a</sup>	1.000 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup>Fisher 精确检验;<sup>b</sup>连续性修正。



### 3 讨论

本研究中,联合组镇痛泵按压次数少于对照组,术后2 h、6 h、12 h、24 h及48 h VAS评分均低于对照组。结果表明ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能减少镇痛泵按压次数,减轻疼痛,与卢俊军<sup>[8]</sup>等所获结论相似,猜测和二者联用能产生协同镇痛效应有关。其中,纳布啡能激活 $\kappa$ 阿片受体,以有效缓解LRRC术后疼痛;ESK可拮抗NMDA受体,抑制中枢敏化,从而强效镇痛。

适度镇静对于LRRC术后患者具有重要意义。本研究中,联合组术后2 h、6 h、12 h、24 h及48 h Ramsay镇静量表评分均低于对照组,与卢俊军<sup>[8]</sup>等所获结论不符,其认为,纳布啡能产生镇静作用,与此同时联用小剂量ESK,能避免过度镇静。可能原因是,这种表象上的结论差异实际上反映了联合用药方案的独特优势,在不同临床情境下,纳布啡联合小剂量ESK既能够提供足够的镇静深度,又能保持患者良好的唤醒状态,体现出该方案在镇静调控方面的灵活性和适应性。从药理学机制角度分析,纳布啡本身具有封顶效应,可避免过度镇静;而小剂量ESK在提供镇痛的同时,其拟精神病样副作用恰好被纳布啡的镇静作用所拮抗,两种药物相互制约又协同增效,共同维持理想的镇静水平。同时,研究结果的差异可能与评估时机和人群特征有关。

本研究结果表明,ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能调节疼痛介质,与卢俊军<sup>[8]</sup>等所获结论相似。分析原因,ESK可拮抗NMDA受体,影响脊髓背角神经元,抑制其过度兴奋,进而减少P物质;ESK也具有抗炎效应,通过降低PGE2合成相关酶(如环氧合酶-2)表达,进而减少PGE2。纳布啡则可激活 $\kappa$ 阿片受体,能抑制痛觉信号传导,从而减少PGE2、P物质的产生。两者联合应用可能通过多靶点协同作用,从而更明显减少PGE2、P物质。

本研究结果表明,ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能调节炎症指标。该项结果也证实ESK联合纳布啡具有协同抗炎优势。其中,ESK可能通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路、影响巨噬细胞由M1型向M2型极化、减少中性粒细胞浸润等不同途径发挥抗炎作用,从而抑制促炎因子(如TNF- $\alpha$ )的释放<sup>[13]</sup>。纳布啡则可激活 $\kappa$ 阿片受体,改变中性粒细胞表面MCP-1受体表达,从而减少MCP-1分泌<sup>[14]</sup>。前述研究<sup>[13-14]</sup>支持本研究所获结论。

本研究中,联合组的呕吐发生率低于对照组。结果表明,ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能减少呕吐。分析原因可能是,小剂量使用ESK对胃肠道功能影响轻微,且可能通过双重受体调节机制(即抑制多巴胺D2受体、拮抗5-HT3受体)从而产生止吐效应。这一结论与近期研究<sup>[15]</sup>结果接近,进一步证实ESK在预防术后呕吐方面的显著优势。

综上所述,ESK联合纳布啡用于LRRC患者术后PCIA,能减少镇痛泵按压次数,减轻疼痛,维持适度镇静,调节疼痛介质、炎症指标,同时可减少呕吐情况。

### 参考文献

- [1] Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(2): 729-753.
- [2] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科专家工作组, 等. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(1): 10-22.
- [3] 李选发, 李瑞程, 张伊川. 羟考酮联合瑞芬太尼在老年腹腔镜结直肠癌根治术后镇痛中的应用[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2024, 23(9): 671-674.
- [4] 郭志鹏, 冯锋, 王其敏. 高剂量右美托咪定对子宫恶性肿瘤腹腔镜手术患者术后肠屏障功能的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2024, 25(4): 312-316.
- [5] 闫云, 徐利, 杨明全. 纳布啡联合舒芬太尼对腹腔镜结直肠癌手术患者术后镇痛效果及应激反应的影响[J]. *中国内镜杂志*, 2024, 30(2): 33-40.
- [6] 万仑, 李成龙, 黄丽莎, 等. 超声引导下浅层与深层前锯肌阻滞对乳腺癌改良根治术患者术后镇痛效果的影响[J]. *保健医学研究与实践*, 2025, 22(3): 113-118.
- [7] Mion G, Himmelseher S. Esketamine: Less Drowsiness, More Analgesia[J]. *Anesth Analg*, 2024, 139(1): 78-91.
- [8] 卢俊军, 杨芳, 潘志豪, 等. 艾司氯胺酮联合纳布啡用于剖宫产术后镇痛对产后抑郁及镇痛效果的影响[J]. *中华疼痛学杂志*, 2024, 20(1): 91-96.
- [9] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(6): 602-630.
- [10] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 中国医师协会外科医师分会结直肠外科专家工作组, 中国抗癌协会腔镜与机器人外科分会, 中国医学装备协会腔镜与微创技术分会. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2023版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(1): 10-22.
- [11] 辛蔚妮, 曾博, 许青峰, 等. 视觉模拟评分法评估根管治疗后疼痛程度及疼痛相关因素分析[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2019, 13(5): 278-283.
- [12] 孙光梅, 刘姚珍, 王欢. 右美托咪定联合布托啡诺超前镇痛对老年结直肠癌手术围术期疼痛介质的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(19): 4136-4138.
- [13] 赵云, 任学军, 梁晶光. 不同剂量艾司氯胺酮预先给药对乳腺手术患者的效果及Nrf2/HO-1通路的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2025, 17(3): 487-490, 498.
- [14] 赵馨, 尹健, 贾彤. 纳布啡调节Hippo/YAP信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响[J]. *临床外科杂志*, 2024, 32(10): 1100-1104.
- [15] 刘彤, 林威威, 陈东文, 等. 艾司氯胺酮自控静脉镇痛在胸腔镜手术患者术后镇痛中的应用价值[J]. *转化医学杂志*, 2025, 14(3): 161-164.

## 右美托咪定复合罗哌卡因对腹腔镜下子宫切除术患者 GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ的影响

戴成\* 黄可 陈萍

**【摘要】目的** 分析右美托咪定(Dex)复合罗哌卡因(ROP)对腹腔镜下子宫切除术(LH)患者葡萄糖(GLU)、皮质醇(COR)、内皮素-1(ET-1)、血管紧张素-Ⅱ(Ang-Ⅱ)的影响。**方法** 回顾性纳入2022年10月至2025年1月望城区人民医院收治的LH患者111例临床资料,依据麻醉方式分为A组( $n=52$ )、B组( $n=59$ )。A组给予ROP腰方肌阻滞,B组给予Dex复合ROP腰方肌阻滞,两组均观察至出院。比较两组镇痛效果相关指标[首次按压镇痛泵时间、术后48 h内有效PCA次数,术后2 h、6 h、12 h、24 h视觉模拟评分(VAS)],术后恢复情况(苏醒时间、术后排气、下床活动、住院时间),麻醉诱导前(T0)、术中行切口时(T1)、手术结束时(T2)血流动力学[中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)],术前、术后即刻应激反应(GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ),术后48 h不良反应。**结果** 与A组比较,B组首次按压镇痛泵时间更长,术后48 h内镇痛泵按压次数、术后2 h、6 h、12 h、24 h视觉模拟评分(VAS)评分更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与A组比较,B组苏醒、术后排气、下床活动、住院时间更短,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与T0比较,T1、T2两组中心静脉压(CVP)降低,且T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与T0、T1、T2两组平均动脉压(MAP)先升高后降低,且T1、T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与T0比较,T1、T2两组心率(HR)升高,且T1、T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与术前比较,术后即刻两组血清GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ水平升高,但B组低于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术后48 h A组、B组麻醉相关不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** Dex复合ROP可改善LH患者镇痛效果相关指标,促进术后恢复,提高血流动力学稳定性,并可抑制血清GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ水平,降低机体应激反应,安全性良好。

**【关键词】** 腹腔镜下子宫切除术;右美托咪定;罗哌卡因;葡萄糖;皮质醇;内皮素-1;血管紧张素-Ⅱ

### Effects of Dexmedetomidine Combined with Ropivacaine on GLU, COR, ET-1 and Ang-Ⅱ in Patients Undergoing laparoscopic hysterectomy

DAI Cheng\*, HUANG Ke, CHEN Ping

(Department of Anesthesiology, Wangcheng District People's Hospital, Changsha, Hunan, China, 410203)

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the effects of dexmedetomidine (Dex) combined with ropivacaine (ROP) on glucose (GLU), cortisol (COR), endothelin-1 (ET-1) and angiotensin-Ⅱ (Ang-Ⅱ) in patients undergoing laparoscopic hysterectomy. **Methods** The clinical data of 111 patients with laparoscopic hysterectomy admitted to our hospital from October 2022 to January 2025 were retrospectively included. According to the anesthesia methods, they were divided into the A group ( $n=52$ ) and the B group ( $n=59$ ). The A group was given ROP quadratus lumborum block, and the B group was given Dex combined with ROP quadratus lumborum block, both groups were observed until discharge. The indicators related to the analgesic effect [the time of the first compression of the analgesic pump, the number of effective PCA within 48 hours after surgery, visual Analogue Scale (VAS) scores at 2 hours, 6 hours, 12 hours, and 24 hours after surgery], and the postoperative recovery conditions (awakening time, postoperative exhaust, getting out of bed for activities, and hospital stay). Hemodynamics [central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR)] before anesthesia induction (T0), during incision during the operation (T1), and at the end of the operation (T2), pre-operative and immediate postoperative stress responses (GLU, COR, ET-1, Ang-Ⅱ), and adverse reactions 48 h after the operation were compared between the two groups. **Results** Compared with the A group, the time of

基金项目:长沙市科技计划项目(zq1916063)

作者单位:长沙市望城区人民医院麻醉科,湖南,长沙 410203

\*通信作者:戴成, E-mail: soul\_6113@126.com

the first press of the analgesic pump in the B group was longer, and the number of presses of the analgesic pump within 48 h after the operation, and the visual analogue scale (VAS) scores at 2 h, 6 h, 12 h and 24 h after the operation were lower, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with the A group, the awakening time, postoperative exhaust, getting out of bed and hospitalization time in the B group were shorter, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with T0, the central venous pressure (CVP) of the two groups decreased at T1 and T2, and the comparison between groups showed that the B group was lower than group A at T2, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). compared with T0, the mean arterial pressure (MAP) of the two groups increased first and then decreased, and the comparison between groups showed that the B group was lower than group A at T1 and T2, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). compared with T0, the heart rate (HR) of the two groups increased at T1 and T2, and the comparison between groups showed that the B group was lower than group A at T1 and T2, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with preoperative, the levels of serum GLU, COR, ET-1 and Ang- II in the two groups increased immediately postoperative, but the B group was lower than group A, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in anesthesia-related adverse reactions between the A group and the B group 48 h after the operation ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The application of Dex combined with ROP in patients undergoing laparoscopic hysterectomy could improve the indexes related to analgesic effect, promote postoperative recovery, improve hemodynamic stability, inhibit the levels of serum GLU, COR, ET-1 and Ang- II, reduce the body stress response, and had good safety.

**[KEY WORDS]** Laparoscopic hysterectomy; Dexmedetomidine; Ropivacaine; Glucose; Cortisol; Endothelin-1; Angiotensin- II

子宫肌瘤、子宫腺肌瘤、肌腺症等均为女性生殖系统最常见的良性疾病,腹腔镜下子宫切除术(laparoscopic hysterectomy, LH)为其主要治疗方案<sup>[1]</sup>。然而,术中手术创伤和二氧化碳气腹可引发应激反应,导致血糖(Glucose, GLU)、皮质醇(Cortisol, COR)、内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)和血管紧张素 II (Angiotensin- II, Ang- II)等应激指标异常升高,进而影响术后恢复<sup>[2]</sup>。腰方肌阻滞是近年来开展的一种新型躯干阻滞方法,罗哌卡因(ROP)作为长效酰胺类局麻药,在 LH 局部阻滞中应用较广,但在长效镇痛中应用效果较差<sup>[3]</sup>。右美托咪定(Dex)是一种具有多种药理特性的药物,包括镇静、镇痛、抑制交感神经兴奋,Dex 复合 ROP 可能会在提高麻醉效果、减轻应激反应等方面发挥协同作用。本研究旨在进一步探讨 Dex 复合 ROP 对 LH 患者 GLU、COR、ET-1、Ang- II 的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性纳入 2022 年 10 月至 2025 年 1 月望城区人民医院收治的 LH 患者 111 例临床资料,依据麻醉方式分为 A 组( $n=52$ ,行 ROP 腰方肌阻滞)、B 组( $n=59$ ,行 Dex 复合 ROP 腰方肌阻滞)。纳入标准:①符合《妇产科学》<sup>[4]</sup>中子宫肌瘤、子宫腺肌瘤、肌腺症相关标准者;②美国麻醉医师协会分级(ASA)<sup>[5]</sup> I~II 级者;③ LH 者;④择期手术者等;⑤临床资料完整者等。排除标准:① Dex、ROP 过敏者;② 恶液质者;③ 合并腹腔粘连者;④ 其他重要脏器功能严重不全者等。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可比,见表 1。本研究经院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

两组入室后开放静脉通路,监测生命体征,麻醉诱导前行腰方肌阻滞:患者仰卧,将 Voluson E10 型超声诊断仪

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

组别	$n$	年龄 (岁)	体质量指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	疾病类型		
				子宫肌瘤	子宫腺肌瘤	肌腺症
A 组	52	$49.08\pm 4.23$	$22.01\pm 1.31$	28(53.85)	15(28.85)	9(17.31)
B 组	59	$48.83\pm 4.50$	$21.97\pm 1.20$	29(49.15)	18(30.51)	12(20.34)
$\chi^2/t$ 值		0.300	0.168		0.279	
$P$ 值		0.764	0.867		0.870	

(美国 GE 公司)置于髂和肋下缘之间的腋中线,观察腹部肌肉走向。使用 22G 局针采取超声平面内技术穿刺,针尖抵达腹外斜肌下方、腰方肌后方时注入氯化钠注射液 2~4 mL 扩散于腰方肌,回抽无血后, A 组缓慢注入 0.25% 盐酸 ROP 注射液 20 mL, B 组缓慢注入 0.25% 盐酸 ROP 注射液+0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  盐酸 Dex 注射液共 20 mL;同法行对侧腰方肌阻滞。麻醉诱导:静脉滴注丙泊酚乳状注射液 2  $\text{mg}/\text{kg}$ +枸橼酸芬太尼注射液 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ +注射用维库溴铵 1  $\text{mg}/\text{kg}$ 。气管插管,机械通气。麻醉维持:泵注射用盐酸瑞芬太尼 0.1~0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ +丙泊酚乳状注射液 4~6  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ 。肌松维持:静注注射用维库溴铵 0.12  $\text{mg}/\text{kg}$ ,根据需要可追加,追加量 $<0.03 \text{ mg}/\text{kg}$ 。术中保持 ZK-1001 型脑电双频指数监测仪(云南筑康科技有限公司)40~60,体动者追加注射用维库溴铵 0.02  $\text{mg}/\text{kg}$ 。

两组均术后恢复自主呼吸、血氧饱和度 $>95\%$ 时拔除气管插管,送麻醉恢复室。术后镇痛均予以枸橼酸芬太尼注射液 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ +注射用盐酸雷莫司琼 0.6  $\text{mg}$ +氯化钠注射液 100 mL,镇痛泵注,输注速率 2 mL/h,锁定时间 15 min,单次按压 0.5 mL。两组均观察至出院。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 镇痛效果相关指标

记录两组研究对象首次按压镇痛泵时间、术后 48 h 内有效 PCA 次数;采用视觉模拟评分(visual analogue scale,



VAS)<sup>[6]</sup>评分(0~10 分别代表无痛至剧痛的变化)评估研究对象术后2 h、6 h、12 h、24 h疼痛情况。

### 1.3.2 术后恢复情况

比较两组苏醒时间、术后排气、下床活动、住院时间。

### 1.3.3 血流动力学

通过PDJ-5000型多参数监护仪检测两组麻醉诱导前(T0)、术中行切口时(T1)、手术结束时(T2)的中心静脉压(central venous pressure, CVP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(heart rate, HR)。

### 1.3.4 应激反应

术前、术后即刻采集所有研究对象静脉血2 mL,对血液标本进行离心处理(3 000 r/min, 10 min, 离心机半径为13.5 cm)后取血清,采用山西致利生物传感技术有限公司提供的葡萄糖脱氢酶法试剂盒检测血清GLU水平;采用深圳市锦瑞生物科技股份有限公司提供的荧光免疫层析法试剂盒检测血清COR水平;采用美国B&D公司提供的酶联免疫吸附试验试剂盒检测血清ET-1、Ang-Ⅱ水平。

### 1.3.5 不良反应

比较两组术后48 h不良反应,包括类型囊括恶心呕吐、呼吸抑制、眩晕、血肿等。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )形式表示,两组比较采用 $t$ 检验,多时间点比较采用重复方差分析,进一步两两组间比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组镇痛效果相关指标比较

与A组比较,B组首次按压镇痛泵时间更长,术后48 h内镇痛泵按压次数、术后2 h、6 h、12 h、24 h VAS评分更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组镇痛效果相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	首次按压镇痛泵时间(h)	术后48 h内镇痛泵按压次数(次)	VAS(分)			
				术后2 h	术后6 h	术后12 h	术后24 h
A组	52	9.04±1.09	14.12±2.45	1.21±0.25	2.03±0.47	2.76±0.48	3.83±0.58
B组	59	12.92±2.22	8.92±2.40	0.95±0.24	1.57±0.32	1.86±0.32	2.80±0.64
<i>t</i> 值		11.442	11.280	5.585	6.087	11.745	8.839
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组术前、术后即刻两组应激反应比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	<i>n</i>	GLU(mmol/L)	COR(ng/mL)	ET-1(ng/L)	Ang-Ⅱ(ng/L)
术前	A组	52	4.48±0.75	130.91±16.78	75.82±7.82	242.21±25.06
	B组	59	4.52±0.85	133.23±13.47	76.24±6.72	240.84±25.11
	<i>t</i> 值		0.261	0.807	0.304	0.287
	<i>P</i> 值		0.794	0.421	0.761	0.775
术后即刻	A组	52	6.15±1.36 <sup>a</sup>	187.07±22.32 <sup>a</sup>	113.68±16.57 <sup>a</sup>	310.47±35.52 <sup>a</sup>
	B组	59	5.28±1.12 <sup>a</sup>	165.21±17.60 <sup>a</sup>	96.62±9.41 <sup>a</sup>	281.76±29.75 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值		3.694	5.761	6.769	4.633
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组术后恢复情况比较

与A组比较,B组苏醒、术后排气、下床活动以及住院时间更短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组术后恢复情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	苏醒时间(min)	术后排气时间(h)	下床活动时间(d)	住院时间(d)
A组	52	13.11±1.84	32.20±5.24	2.28±0.42	6.51±1.53
B组	59	10.20±1.93	26.60±5.45	1.53±0.21	5.33±1.34
<i>t</i> 值		8.101	5.500	12.111	4.332
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 两组不同时间点两组血流动力学比较

与T0比较,T1、T2两组CVP降低,且T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );T0、T1、T2两组MAP先升高后降低,且T1、T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与T0比较,T1、T2两组HR升高,且T1、T2组间比较B组低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组不同时间点两组血流动力学比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	<i>n</i>	CVP(mmHg)	MAP(mmHg)	HR(次/min)
T0	A组	52	4.68±0.74	78.11±6.23	75.61±5.11
	B组	59	4.72±0.82	77.85±5.21	76.13±6.12
	<i>t</i> 值		0.268	0.239	0.482
	<i>P</i> 值		0.789	0.811	0.631
T1	A组	52	4.18±0.95 <sup>a</sup>	87.64±5.72 <sup>a</sup>	82.73±6.16 <sup>a</sup>
	B组	59	4.24±0.92 <sup>a</sup>	83.66±5.21 <sup>a</sup>	78.84±6.47 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值		0.338	3.836	3.232
	<i>P</i> 值		0.736	<0.001	0.002
T2	A组	52	4.32±0.53 <sup>a</sup>	83.63±5.44 <sup>ab</sup>	84.25±6.56 <sup>a</sup>
	B组	59	4.05±0.56 <sup>a</sup>	80.85±5.15 <sup>ab</sup>	77.47±6.48 <sup>a</sup>
	<i>t</i> 值		2.599	2.764	5.469
	<i>P</i> 值		0.011	0.007	<0.001

注:与T0比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与T1比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 术前、术后即刻两组应激反应比较

与术前比较,术后两组血清GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ水平升高,但B组低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组术后48 h麻醉相关不良反应比较

术后48 h两组麻醉相关不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

表6 两组术后48 h麻醉相关不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	恶心呕吐	呼吸抑制	眩晕	血肿	不良反应
A组	52	3(5.77)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	7(13.46)
B组	59	4(6.78)	2(3.39)	2(3.39)	1(1.69)	9(15.25)
$\chi^2$ 值						0.072
$P$ 值						0.788

### 3 讨论

研究<sup>[7]</sup>指出,ROP可实现机体运动神经阻滞与感觉神经阻滞,在腹部手术中应用广泛。Dex的镇静作用可减少患者术中应激,降低术后谵妄等并发症风险,利于患者早期苏醒和活动;Dex可通过脊髓背角 $\alpha_2$ 受体增强ROP的镇痛效能,从而更好地缓解术后疼痛,减少镇痛药物需求;同时,Dex的抗炎、抗氧化等作用,可能减轻手术创伤导致的炎症反应,促进胃肠功能恢复,进而加速康复进程<sup>[8-9]</sup>。本研究中,与A组比较,B组首次按压镇痛泵时间更长,术后48 h内镇痛泵按压次数、术后各时间点VAS评分更低,苏醒时间、术后排气、下床活动、住院时间更短,术后48 h两组麻醉相关不良反应接近,提示Dex复合ROP可改善LH患者镇痛效果相关指标,促进术后恢复,安全性良好。王静等<sup>[10]</sup>研究指出,加用Dex在未增加安全风险的同时,可提高镇痛效果。

应激反应过程中,GLU水平升高是机体应对应激的常见代谢改变;COR可增强机体应激适应能力;同时,血管活性物质ET-1和Ang-Ⅱ在手术应激引发的血管舒缩调节和血流动力学改变中发挥关键作用,可能导致血压波动,影响重要脏器灌注<sup>[11]</sup>。本研究中,T2组间比较B组CVP低于A组,T1、T2组间比较B组MAP、HR低于A组,术后即刻组间比较B组血清GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ水平低于A组,提示Dex复合ROP应用于LH患者,血流动力学更稳定,可降低机体应激反应。Dex具有一定轻度心动过缓效应,可促进HR降低,抵消了气腹导致的交感兴奋,而Dex的镇痛作用也减少了疼痛引发的血压波动;Dex可降低手术对机体代谢和心血管系统的影响,维持内环境稳态<sup>[12-13]</sup>。邹欣等<sup>[14]</sup>研究指出,Dex通过激活中枢 $\alpha_2$ 受体,抑制交感神经兴奋性,减少儿茶酚胺释放,从而降低肝糖原分解,进而降低GLU水平。Dex下调肾交感神经可阻断肾素-血管紧张素系统、下丘脑-垂体-肾上腺过度激活,抑制COR、Ang-Ⅱ水平;Dex还可能通过抑制核因子 $\kappa$ B通路减少血管内皮损伤,降低ET-1释放<sup>[15]</sup>。

综上所述,Dex复合ROP可改善LH患者镇痛效果相关指标,促进术后恢复,提高血流动力学稳定性,并抑制血清GLU、COR、ET-1、Ang-Ⅱ水平,降低机体应激反应,安全性良好。

### 参考文献

- [1] Awiwi MO, Badawy M, Shaaban AM, et al. Review of uterine fibroids: imaging of typical and atypical features, variants, and mimics with emphasis on workup and figo classification[J]. Abdom Radiol (NY), 2022, 47(7): 2468-2485.
- [2] Daniels J, Middleton LJ, Cheed V, et al. Uterine artery embolisation versus myomectomy for premenopausal women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: the femme rct[J]. Health Technol Assess, 2022, 26(22): 1-74.
- [3] Peng J, Wang J, Shu Q, et al. Systematic review and meta-analysis of current evidence in uterine artery embolization vs myomectomy for symptomatic uterine fibroids [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 19252-19252.
- [4] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 215-218.
- [5] Apfelbaum JL, Hagberg CA, Connis RT, et al. 2022 american society of anesthesiologists practice guidelines for management of the difficult airway[J]. Anesthesiology, 2022, 136(1): 31-81.
- [6] 王东, 唐兢, 莫珊, 等. 基于视觉模拟评分法和免疫功能指标评估全身麻醉复合腰方肌阻滞在老年妇科肿瘤患者围术期的应用价值[J]. 中国医刊, 2023, 58(4): 417-421.
- [7] Hazimeh D, Coco A, Casubhoy I, et al. The annual economic burden of uterine fibroids in the united states (2010 versus 2022): a comparative cost-analysis[J]. Reprod Sci, 2024, 31(12): 3743-3756.
- [8] Stewart JK, Myers E, Petrozza J, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing uterine artery embolization for uterine fibroids: proceedings from the dr. james b. spies summit for uterine fibroid research-a society of interventional radiology foundation research consensus panel[J]. J Vasc Interv Radiol, 2024, 35(9): 1288-1295.
- [9] 王静. 右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者镇痛效果及认知功能的影响[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(11): 15-20.
- [10] 贾小梅, 高彦军, 赵建华. 右美托咪定或丙泊酚复合舒芬太尼对宫腔镜手术患者镇痛镇静及应激反应的影响[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(4): 55-59.
- [11] 周飞人, 黄庆录, 谭新梅, 等. 不同剂量右美托咪定滴鼻联合超声引导下腹横肌平面阻滞用于日间腹腔镜胆囊切除术的效果[J]. 西北药学杂志, 2025, 40(1): 32-37.
- [12] 温永宏, 刘军武, 朱隼, 等. 右美托咪定复合麻醉在腹腔镜子宫切除术中效果及安全性评价[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(9): 2017-2021.
- [13] 曾贝贝, 何清, 张玲. 超声引导下不同浓度罗哌卡因腰方肌阻滞对剖宫产术后镇痛及免疫功能影响的研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19(8): 99-104.
- [14] 邹欣, 程洪武, 华萍. 腹腔镜全子宫切除术经弓状韧带上腰方肌阻滞与前路腰方肌阻滞麻醉效果对比[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(9): 2078-2082.
- [15] 李靖, 刘翠翠, 李念梅. 右美托咪定对脑功能区手术中唤醒患者术后痛觉阈值、应激反应及细胞免疫的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(9): 1767-1770.

## “两针一法”疗法对腰椎间盘突出症患者疗效及对疼痛、腰椎功能的影响

闫华刚\* 王阿满 姚义君 翟战锋 韩贺飞

**[摘要]** **目的** 探讨“两针一法”疗法对腰椎间盘突出症(LDH)患者疗效及疼痛、腰椎功能影响。**方法** 将2022年2月至2024年6月在利辛县中医院收治的LDH患者80例,随机分为常规针刺组和两针一法组,每组40例,常规针刺组给予常规针刺治疗,两针一法组在常规针刺组的治疗基础上加予腹针、平衡针针刺疗法联合刺络放血法治疗。评估两组临床疗效,对比两组治疗前及治疗10 d后的中医症状积分、腰椎疼痛程度[视觉模拟评分(VAS)]和腰椎功能[ Oswestry 功能障碍指数评分(ODI)、日本骨科协会腰痛评分表(JOA)]、腰部主要活动范围(腰部屈曲、伸展、侧屈的主动活动范围)变化,记录两组不良副反应。**结果** 两针一法组的临床总有效率相比常规针刺组的结果呈现显著性提高,差异有统计学意义(95.00% vs 75.00%,  $P<0.05$ );10d治疗后,两组关于腰痛、腿痛、腰部板硬、唇甲色暗、肌肤甲错共5项中医症状均相较治疗前呈现显著性下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),腰椎VAS评分、ODI评分相比治疗前呈现显著降低趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),JOA评分相比治疗前呈现显著增加趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组腰部屈曲、伸展、侧屈的主动活动范围较治疗前呈现显著性增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),以上结果两针一法组变化幅度大于常规针刺组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组均无不良反应。**结论** “两针一法”疗法治疗LDH疗效确切,可显著改善症状,减轻疼痛,恢复功能,安全性佳。

**[关键词]** 腹针;平衡针;刺络放血法;腰椎间盘突出症;炎性因子

### Effects of “two acupunctures and one method” therapy on pain, lumbar function with lumbar disc herniation

YAN Huagang\*, WANG Aman, YAO Yijun, ZHAI Zhanfeng, HAN Hefei

(Department of Acupuncture, Massage and Rehabilitation, Lixin County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou, Anhui, China, 236700)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of “two acupunctures and one method” therapy on pain, lumbar function and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels in patients with lumbar disc herniation. **Methods** Eighty LDH patients in Lixin County Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 2022 to June 2024 were randomized into conventional acupuncture group and two needles and one method group, with 40 patients in each group. The conventional acupuncture group was treated with routine acupuncture, while the two needles and one method group was given abdominal acupuncture and balance needle acupuncture combined with blood-letting puncture on the basis of the treatment in conventional acupuncture group. The clinical efficacy of the two groups was evaluated. The changes in scores of TCM symptoms, lumbar pain intensity [Visual Analogue Scale (VAS)] and lumbar function [Oswestry Dysfunction Index (ODI), Japanese Orthopedic Association low back pain score (JOA)], lumbar main activity range (active ranges of lumbar flexion, extension and lateral flexion) were compared before treatment and after 10 days of treatment. Record the two groups of adverse reactions. **Results** The total clinical effective rate in two needles and one method group was significantly greater than that in conventional acupuncture group (95.00% vs 75.00%,  $P<0.05$ ). After 10 days of treatment, the five TCM symptoms of low back pain, leg pain, lumbar hardness, dark lip and nail color, and squa-

基金项目:安徽省红十字会中医药传承创新发展研究项目(2022ZYYD11)

作者单位:利辛县中医院针灸推拿康复科,安徽,亳州 236700

\*通信作者:闫华刚, E-mail:Liugang6668882023@163.com



mous and dry skin in the two groups were significantly reduced compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the lumbar VAS score and ODI score showed significant decreases compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ) while the JOA score showed a significant increase compared with that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the active ranges of lumbar flexion, extension and lateral flexion in both groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the changes of the above indicators in two needles and one method group were greater than those in conventional acupuncture group ( $P < 0.05$ ). There were no adverse reactions in both groups. **Conclusion** “Two acu punctures and one method” therapy has been shown to be effective in treating LDH, significantly improving symptoms, reducing pain, restoring function. And good security.

**[KEY WORDS]** Abdominal acupuncture; Balanced acupuncture; Blood-letting puncture; Lumbar disc herniation; Inflammatory factors

腰椎间盘突出症(Lumbar disc herniation, LDH)是骨科常见病,目前治疗以外科手术和非手术方法为主,但手术创伤大、易复发且可能遗留后遗症;牵引、药物、理疗等虽可短期缓解症状,但远期疗效欠佳,有一定安全风险<sup>[1]</sup>。近年来,中医综合疗法在LDH治疗中显示出独特优势。该病属中医“痹证”、“腰痛”范畴,病机关键在于肝肾亏虚、筋脉失养,外加外邪侵袭,致气滞血瘀、不通则痛<sup>[2]</sup>。针刺与刺络放血作为中医外治法,具有活血化瘀、消炎止痛的作用<sup>[3]</sup>。本研究采用腹针联合平衡针(合称“两针疗法”)并配合刺络放血治疗LDH,通过评估患者疼痛程度及腰椎功能变化和临床疗效,以期LDH治疗提供新思路 and 循证医学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2022年2月至2024年6月利辛县中医院针灸推拿康复科收治的LDH患者80例。纳入标准:①符合西医对LDH的判断标准<sup>[4]</sup>者;符合中医对“气滞血瘀型”LDH的辨证标准<sup>[5]</sup>者;②年龄在30~60岁,病程为10~14 d者;③临床资料完整者。排除标准:①腰椎占位性病变者;②合并脊柱炎者;③神经缺陷者;④完全性椎间盘突出甚至脱垂者;⑤恶性肿瘤类疾病者;⑥脊髓肿瘤者;⑦伴有严重风湿性关节炎或类风湿关节炎者;⑧骨质疏松症者;⑨针刺、刺络皮肤处溃烂或其他损伤者;⑩精神系统疾病或认知功能障碍者;⑪哺乳阶段女性或怀孕时期女性者;⑫合并免疫性疾病者。按照随机数字表,以1:1比例随机分为常规针刺组和两针一法组各40例。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究符合医院伦理委员会通过批准并全程跟踪,受试者签订知情同意书。见表1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 常规针刺组给予常规针刺治疗

针刺穴位取阿是穴、秩边、阳陵泉、肾俞、环跳、次髎、委中、悬钟穴,侧卧位,消毒穴位周围皮肤,用2.5寸(60 mm)28号毫针施以快速进针,留针30 min,期间行针2~3次,1次/d,共治疗10 d。

#### 1.2.2 两针一法组在常规针刺组的治疗基础上加予腹针、平衡针针刺疗法联合刺络放血法治疗。

①平衡针联合腹针治疗:平衡针取腰痛穴,腹针取水分、关元、气海、外陵(患侧)、气穴(患侧)。操作方法:仰卧位,消毒前额正中皮肤,取一次性使用无菌针灸针(0.25 mm×40.00 mm,生产公司来自苏州针灸用品有限公司),以定位取穴,交叉取穴原则,快速刺入相应穴位。a.平衡针操作:以腰痛部位决定针刺方向,双侧/中部腰痛向下平刺,左侧腰痛向右平刺,右侧腰痛向左平刺,上部腰痛向上平刺,进针深度均为1~2同身寸,以刺中滑车上神经或眶上神经产生针感为宜;单侧腰痛采用15~20°角平刺;禁止提插捻转等强刺激手法;重症患者若镇痛不足,留针20分钟,以酸、麻、胀等得气感为度。腹针操作:直刺法,进针深度15~25 mm,手法轻柔,行平补平泻手法,以上治疗均为每日1次,10天为1疗程。②刺络放血法:取穴:腰俞、环跳、委中、丘墟;操作:橡皮管结扎患肢大腿部3 min后松开,常规消毒穴位皮肤,以一次性无菌中号三棱针(生产公司为苏州华佗医疗用品厂有限公司)斜刺委中、丘墟穴附近胀满的血络(浅表静脉),直刺腰俞、环跳穴直至出血;待止血后用中号真空罐拔吸,留罐5 min,以总出血量50~100 mL为宜,最后无菌擦拭、消毒,敷贴针孔。每5 d治疗1次,共治疗2次。

### 1.3 观察指标

评估两组临床疗效,对比两组治疗前及治疗10d后的中医症状积分(腰痛、腿痛、腰部板硬3项和唇甲色暗、肌肤甲

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

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	病程 (天)	节段		
		男	女			L <sub>3</sub> ~L <sub>4</sub>	L <sub>4</sub> ~L <sub>5</sub>	L <sub>5</sub> ~S <sub>1</sub>
两针一法组	40	25(62.50)	15(37.50)	35.15±5.12	12.15±1.78	8(20.00)	27(67.50)	5(12.50)
常规针刺组	40	27(67.50)	13(32.50)	35.25±5.05	12.28±1.89	9(22.50)	25(62.50)	6(15.00)
$\chi^2/t$ 值		0.220		0.088	0.317	0.227		
<i>P</i> 值		0.639		0.930	0.752	0.893		

错2项,主症和次症由无、轻、中、重依次赋值为0分、2分、4分、6分和0分、1分、2分、3分)、腰椎疼痛程度[视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)<sup>[6]</sup>:0~10分,分越高,腿部主观疼痛程度越严重]和腰椎功能[Oswestry功能障碍指数评分(Oswestry disability index, ODI)<sup>[7]</sup>:9项内容,0~45分,分值越高,患者腰椎功能障碍严重;日本骨科协会腰痛评分表(Japanese Orthopaedic Association, JOA)<sup>[8]</sup>:涵盖症状、体征以及日常活动情况,0~29分,分越高,患者腰痛症状越轻、日常生活活动情况越良好]、腰部主要活动范围(美国BASELINE公司Baseline Bubble Inclinator测定腰部屈曲、伸展、侧屈的主动活动范围)变化;记录两组不良反应。

#### 1.4 疗效标准<sup>[9]</sup>

治愈:腰疼或麻木等症状全无,腰部活动自如,直腿抬高测试正常,能够正常生活和活动,且 $n \geq 95\%$ ;显效:上述结果明显改善, $n \geq 70\%$ ;有效:上述结果一定程度缓解, $n \geq 30\%$ ;无效:上述结果均未缓解,甚至加重,且 $n < 30\%$ 。疗效指数 $n = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$ 。总有效率 $= (\text{治愈病例} + \text{显效病例} + \text{有效病例}) / \text{总病例} \times 100.00\%$ 。

#### 1.5 统计学方法

使用SPSS 20.0进行数据处理与分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间采用独立样本 $t$ 检验,治疗前后采用配对 $t$

检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。等级资料采用Wilcoxon秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效对比

两针一法组总有效率比常规针刺组更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组治疗前后的中医症状积分对比

两组10 d治疗后,患者5项中医症状均较之治疗前呈现显著性下降,两针一法组降低更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组治疗前后的腰椎疼痛程度和腰椎功能对比

两组10 d治疗后,患者腰椎VAS评分、ODI评分相比治疗前呈现显著降低趋势,JOA评分相比治疗前呈现显著增加趋势,组内和组间均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 两组治疗前后的腰部主要活动范围对比

两组通过10 d治疗后,患者关于腰部屈曲、伸展、侧屈的主动活动范围较治疗前呈现显著性增加,两针一法组增加更显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组不良反应对比

两组均未见明显不良反应。

表2 两组临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

时间	组别	n	腰痛	腿痛	腰部板硬	唇甲色暗	肌肤甲错
治疗前	两针一法组	40	4.08±0.89	3.89±0.62	3.45±0.64	1.96±0.22	1.69±0.22
	常规针刺组	40	4.11±0.87	3.91±0.66	3.51±0.66	1.98±0.25	1.71±0.24
	$t$ 值		0.152	0.140	0.413	0.380	0.380
	$P$ 值		0.879	0.889	0.681	0.705	0.705
治疗后	两针一法组	40	2.12±0.52 <sup>a</sup>	1.89±0.21 <sup>a</sup>	1.87±0.28 <sup>a</sup>	0.86±0.16 <sup>a</sup>	0.85±0.12 <sup>a</sup>
	常规针刺组	40	3.42±0.61 <sup>a</sup>	2.44±0.33 <sup>a</sup>	2.31±0.35 <sup>a</sup>	1.12±0.28 <sup>a</sup>	1.02±0.21 <sup>a</sup>
	$t$ 值		10.257	8.893	6.209	5.099	4.445
	$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:表示与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后的中医症状积分对比 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,分]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率
两针一法组	40	21(52.50)	11(27.50)	6(15.00)	2(5.00)	38(95.00)
常规针刺组	40	15(37.50)	8(20.00)	7(17.50)	10(25.00)	30(75.00)
$Z/\chi^2$ 值				2.081		6.275
$P$ 值				0.037		0.012

表4 两组治疗前后的腰椎VAS评分、ODI评分及JOA评分对比 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,分]

组别	n	VAS评分		ODI评分		JOA评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
两针一法组	40	7.21±1.86	1.85±0.36 <sup>a</sup>	33.12±6.25	11.86±2.15 <sup>a</sup>	10.89±1.58	28.41±5.56 <sup>a</sup>
常规针刺组	40	7.33±1.89	3.52±0.89 <sup>a</sup>	33.24±6.18	16.74±3.27 <sup>a</sup>	10.92±1.64	21.35±4.02 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.286	11.001	0.086	7.887	0.083	6.508
$P$ 值		0.775	<0.001	0.931	<0.001	0.934	<0.001

注:表示与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表5 两组治疗前后的腰部主要活动范围对比 ( $\bar{x} \pm s, ^\circ$ )

组别	n	屈曲		伸展		侧屈	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
两针一法组	40	57.21±6.12	86.25±7.12 <sup>a</sup>	20.56±3.25	29.45±2.12 <sup>a</sup>	25.46±2.56	29.86±1.56 <sup>a</sup>
常规针刺组	40	57.31±6.32	80.02±5.85 <sup>a</sup>	20.62±3.12	24.16±2.98 <sup>a</sup>	25.75±2.64	27.66±2.02 <sup>a</sup>
t值		0.072	4.276	0.084	9.148	0.499	5.452
P值		0.943	<0.001	0.933	<0.001	0.619	<0.001

注:表示与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

祖国医学认为,腰椎间盘突出症(LDH)的发生内因责之肝肾亏虚,外因常与湿、热、风、寒等外邪侵袭,或久病正虚有关,导致精血亏虚、气滞血瘀。腰为肾之府,肾虚则腰部失养,不荣则痛;邪阻经络,气血不畅,不通亦痛,病机与足太阳、足少阳经密切相关,临床以气滞血瘀型最为常见<sup>[10]</sup>。

平衡针并非直接作用于病灶,而是通过刺激神经将信号传导至中枢调控系统,激发机体自身的应激调节能力,调节紊乱功能、增强镇痛、免疫及抗炎机制,从而恢复内在生理平衡,达到治疗目的<sup>[11]</sup>。腰痛穴专治腰部急、慢性炎症所引起的病变,特别针对腰部软组织损伤以及LDH治疗具有良好疗效。基于此,本研究应“阳部病变取阴部的治疗理念”缪刺,以平衡之用,取腰痛穴,可调节气血阴阳、疏通经络,起到活血化瘀、通络止痛、消肿镇痛之功效。腹针疗法注重引气归元,特取关元、气海等穴,通过“以后天养先天”的调节机制,实现调理脾胃、补肾强腰的治疗效果;临床选取患侧外陵、气穴等穴位施针,可有效行气活血、疏通经络,促进气血向肢体末梢输布,充分发挥引脏腑之气通达全身的治疗作用<sup>[12]</sup>。刺络放血疗法通过针刺疼痛局部穴位,或将浅表静脉刺破,达到出血渗液的目的,起到调整机体气血阴阳、疏通活络、化瘀止痛、活血消癥之功效<sup>[13]</sup>。本文“两针一法”治疗本研腰椎间盘突出症患者后,本组临床总有效率可提升至94.12%,患者中医症状积分均得以降低,且腰椎VAS评分、ODI评分均明显降低,而JOA评分有明显提高,患者腰部屈曲、伸展、侧屈的主动活动范围明显增加,黄建等<sup>[14]</sup>报道可支持本文论点。本文刺络放血利用其强效的“泻热祛瘀”作用,体现了“急则治标”,配合腹针与平衡针疗法持续性刺激,体现了“缓则治本”,三者协同整体调节,为整个疗程奠定关键基础。最后,本文两组均未见不良反应,提示“两针一法”治疗安全性。

综上所述,“两针一法”治疗LDH患者疗效确切,可减轻患者相关症状,缓解其腰椎疼痛程度,改善其腰椎功能障碍,从而达到改善病情的目的。但本研究尚存不足之处,治疗无法对患者及操作医师实施盲法、样本量偏低,治疗观察周期较短,且未设置随访期,仍有待后续设计更完善、扩大样本

量、周期更长的研究加以验证。

### 参考文献

- [1] 洪柳,陈晓影.督灸联合中药封包对寒湿痹阻型腰椎间盘突出症的疗效影响[J].蚌埠医学院学报, 2023,48(7):981-984.
- [2] 魏天懿,卞恒杰,周宇,等.盐杜仲颗粒联合腰椎牵引治疗腰椎间盘突出症(气滞血瘀型)的效果及对患者疼痛、微炎症和氧化因子的影响[J].现代生物医学进展, 2023,23(19):3673-3677.
- [3] 张萌芮,梁超,林明慧,等.刺络放血联合“通脊”电针治疗腰椎间盘突出症坐骨神经痛疗效及对患者功能恢复和疼痛的影响[J].陕西中医, 2023,44(8):1141-1144.
- [4] 胡有谷.腰椎间盘突出症[M].北京:人民卫生出版社, 2011:23-37.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则试行[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:361-390.
- [6] Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain [J]. Pain, 1976,2(2):175-184.
- [7] 程继伟,王振林,刘伟,等. Oswestry 功能障碍指数的改良及信度和效度检验[J].中国脊柱脊髓杂志, 2017,27(3):235-241.
- [8] 戚麟,王馨,陈瑞奇,等.评分量表在脊柱疾病评价中的应用进展[J].实用骨科杂志, 2019,25(12):1098-1102.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社, 1994:284-285.
- [10] 沈志全,孙娜,王愉鸿,等.经筋刺法治疗气滞血瘀型腰椎间盘突出症患者的临床研究[J].针灸临床杂志, 2023,39(12):26-30.
- [11] 李兆东,周愚,黄民君.平衡针联合疏密波电针治疗肝肾亏虚型腰椎间盘突出症疗效观察[J].保健医学研究与实践, 2023,20(9):85-90.
- [12] 谢卓君,付丽珊,王婉飞.刺血拔罐联合薄氏腹针对老年血瘀型腰椎间盘突出症疼痛及腰椎功能的影响[J].中国老年学杂志, 2021,41(4):793-796.
- [13] 杨训红,陈幸生,孙强.针灸辨证取穴联合刺络放血疗法治疗腰椎间盘突出症患者疗效观察[J].辽宁中医杂志, 2024,51(7):156-160.
- [14] 黄建,汪洪,徐文博.激痛点针刺联合脊柱平衡法治疗腰椎间盘突出急性期的疗效观察[J].中国中医急症, 2022,31(12):2197-2199.



## 外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 与肥胖症儿童左心室肥厚的关联

郭兴旺<sup>1</sup> 刘玉清<sup>1\*</sup> 王乙<sup>2</sup> 张天骄<sup>1</sup> 屈满娇<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨外周血 Adropin、血管生成素样蛋白8(ANGPTL8)、髓样分化蛋白-2(MD-2)与肥胖症儿童左心室肥厚的相关性。**方法** 选取北京中医药大学东直门医院于2023年3月至2025年3月期间收治的肥胖症患儿120例,根据是否患有左心室肥厚将其分为肥胖组( $n=42$ )和对照组( $n=78$ )。比较两组的外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 水平。应用多因素 logistic 回归模型分析外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 与肥胖症患儿发生左心室肥厚的相关性。通过受试者工作特征(ROC)曲线检验外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合对肥胖症患儿左心室肥厚的预测价值。**结果** 相比对照组,肥胖组的 Adropin 水平显著更低,ANGPTL8、MD-2 水平则显著更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。logistic 回归分析结果显示,外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 均为肥胖症儿童发生左心室肥厚的独立影响因素。Adropin 水平与肥胖症儿童发生左心室肥厚的风险呈负相关( $P<0.05$ ),ANGPTL8、MD-2 水平则呈正相关( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果表明,外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合比各指标单独检测对肥胖症儿童左心室肥厚具有更优的预测价值,其曲线下面积、特异度、敏感度、约登指数分别为 0.940、0.949、0.857、0.806。**结论** 外周血 Adropin 水平越低,ANGPTL8、MD-2 水平越高,肥胖症儿童发生左心室肥厚的风险亦越高。三者联合检测对肥胖症儿童左心室肥厚具有一定的预测价值。

**[关键词]** 儿童;肥胖症;左心室肥厚;Adropin;血管生成素样蛋白8;髓样分化蛋白-2

### Association of Peripheral Blood Adropin, ANGPTL8, and MD-2 with Left Ventricular Hypertrophy in Children with Obesity

GUO Xingwang<sup>1</sup>, LIU Yuqing<sup>1\*</sup>, WANG Yi<sup>2</sup>, ZHANG Tianjiao<sup>1</sup>, QU Manjiao<sup>1</sup>

(1. Pediatrics, Dongcheng Campus, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine Beijing, China, 100007; 2. Beijing University of Chinese Medicine Chaoyang, Beijing, China, 100105)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between peripheral blood levels of Adropin, angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8), myeloid differentiation protein-2 (MD-2), and left ventricular hypertrophy (LVH) in children with obesity. **Methods** A total of 120 obese children admitted to Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from March 2023 to March 2025 were enrolled. Based on echocardiographic criteria, they were divided into a LVH group ( $n=42$ ) and a non-LVH control group ( $n=78$ ). Peripheral blood levels of Adropin, ANGPTL8, and MD-2 were measured and compared between the two groups. Multivariable logistic regression was used to analyze the independent association of these biomarkers with left ventricular hypertrophy. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of individual and combined Adropin, ANGPTL8, and MD-2 for left ventricular hypertrophy in obese children. **Results** Compared with the control group, the hypertrophy group had significantly lower Adropin levels and higher ANGPTL8 and MD-2 levels (all  $P<0.05$ ). Multivariable logistic regression analysis showed that peripheral blood Adropin, ANGPTL8, and MD-2 were all independent factors associated with left ventricular hypertrophy in obese children. Adropin was negatively correlated with the risk of left ventricular hypertrophy, whereas ANGPTL8 and MD-2 were positively correlated (all  $P<0.05$ ). ROC curve analysis demonstrated that the combined use of the three biomarkers provided superior predictive value (AUC=0.940) com-

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发2022-2-7011)

作者单位:1. 北京中医药大学东直门医院东城院区儿科,北京 100007

2. 北京中医药大学,北京 100105

\*通信作者:刘玉清, E-mail:xyuqingliu\_2008@126.com

pared to Adropin (AUC=0.796), ANGPTL8 (AUC=0.912), or MD-2 (AUC=0.895) alone, with a specificity of 94.9% and sensitivity of 85.7%. **Conclusion** Decreased Adropin and increased ANGPTL8 and MD-2 levels are independently associated with left ventricular hypertrophy in obese children. The combination of these biomarkers provides high predictive value for left ventricular hypertrophy and may serve as a useful tool for early risk stratification in this population.

**[KEY WORDS]** Children; Obesity; Left ventricular hypertrophy; Adropin; Angiopoietin-like protein 8; Myeloid differentiation protein-2

近几十年来,儿童肥胖已逐渐成为全球健康问题之一。据流行病学统计,1990年至2021年间,全球儿童肥胖患病率激增244.0%,预计2021年至2050年期间还将进一步增长120.7%<sup>[1]</sup>。这一趋势与儿童内分泌激素紊乱、生活饮食习惯不良以及体育锻炼缺乏密切相关<sup>[2]</sup>。肥胖不仅影响代谢健康,更可能引发严重的心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)。研究表明,肥胖相关的血流动力学和代谢异常可促进左心室肥厚并导致最终发展为心力衰竭,而肥胖儿童中左心室肥厚的发生率已达14.0%,但具体的分子机制仍有待深入探索<sup>[3]</sup>。既往研究发现,多种生物活性分子可能在肥胖相关心血管病变中发挥关键作用。Adropin是一种主要在肝脏表达,参与能量代谢调节的分泌蛋白,其水平与日常饮食的营养成分有关。Uysal<sup>[4]</sup>等的研究指出,低Adropin水平是冠状动脉扩张症的独立危险因素,提示其在心血管疾病中的潜在作用。血管生成素样蛋白(Angiopoietin-like protein, ANGPTL)8主要由肝脏和脂肪组织分泌,参与葡萄糖和脂质代谢调控,其表达异常与肥胖、动脉粥样硬化等代谢性疾病密切相关,被认为是心血管疾病防治的重要靶点<sup>[5]</sup>。此外,髓样分化蛋白-2(Medullary differentiation protein-2, MD-2)作为一种糖蛋白,参与糖脂代谢调控,并且可通过与脂多糖及Toll样受体4(Toll-like receptor4, TLR4)结合激活炎症反应,可能在肥胖相关心血管损伤中起关键作用<sup>[6]</sup>。本研究设计前瞻性试验,旨在探讨以上外周血Adropin、ANGPTL8和MD-2水平与肥胖症儿童左心室肥厚的关联,以期为早期识别和靶向干预提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入2023年3月至2025年3月期间北京中医药大学东直门医院收治的120例肥胖症儿童作为研究对象。纳入标准:①参照国际肥胖工作组定义的体质量指数(Body mass index, BMI)分界点,符合肥胖的诊断<sup>[7]</sup>;②年龄≤14岁;③依从性好,能配合完成各项检查;④患儿及家属均已对研究内容知情同意并已签署知情同意书。排除标准:①合并先天性心脏病、心肌炎、继发性高血压相关心脏病等心脏疾病;②合并慢性贫血、恶性肿瘤或严重感染;③其他器官或组织合并严重功能不全;④入组前曾接受可能影响检测指标的药物治疗。本研究已获得北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会的审批同意,伦理编号:yxll2022012。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料

通过电子病历系统等方式收集患儿的基线资料,包括人口学特征(年龄、性别、运动习惯)、人体测量学指标[BMI、腰围(Waist circumference, WC)、腰围身高比(Waist to height ratio, WHtR)、臀围]以及血脂指标[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)、总胆固醇(Cholesterol, TC)、三酰甘油(Triglycerides, TG)]。

#### 1.2.2 超声检查与分组

采用数字超声心动图设备,按照标准M型测量建议进行操作。在标准心前区位置进行二维引导下的M型超声心动图评估。记录患儿连续3个心动周期内的舒张末期室间隔厚度(Interventricular septal diameter, IVSd)、舒张末期左心室后壁厚度(Left ventricular posterior wall diameter, LVPWd)、左心室舒张末期直径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左心室舒张末期内径(Left ventricular internal dimension at end-diastole, LVIDd),各参数均取平均值。计算左心室质量(Left ventricular mass, LVM) =  $0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVEDd + LVPWd)^3 - LVEDd^3] + 0.6$  (g)。计算左心室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI) = LVM/身高<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)和相对室壁厚度(Relative wall thickness, RWT) =  $2 \times LVPWd / LVIDd$ 。当RWT或LVMI ≥ 年龄与性别特异性第95百分位数时,则诊断为左心室肥厚<sup>[8]</sup>。将患有左心室肥厚的患儿归为肥厚组,共42例,余下78例患儿作为对照组。

#### 1.2.3 外周血指标检查

入组后48 h内抽取患儿清晨空腹状态下的外周肘静脉血5 mL,以3 500 r/min转速和8.0 cm的离心半径离心10 min后,吸取上层血清。应用酶联免疫吸附法试剂盒(上海博湖生物科技有限公司)和HBS-1101型酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)检测血清中的Adropin、ANGPTL和MD-2水平。

### 1.3 统计学方法

收集的数据均采用SPSS 26.0软件进行统计。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间对比采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间对比采用 $\chi^2$ 检验。应用多因素logistic回归分析外周血Adropin、ANGPTL8、MD-2与肥胖症儿童发生左心室肥厚的相关性。应用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评估外周血Adropin、ANGPTL8、MD-2及其联合检测对肥胖症儿童左心室肥厚的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组的基线资料对比

对比肥胖组和对照组的性别、年龄、运动习惯、BMI、WC、WhtR、臀围、HDL-c、LDL-c、TC、TG,差异均无统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组的基线资料对比 [ $n(\%)$ ], ( $\bar{x}\pm s$ )]

项目	肥胖组 ( $n=42$ )	对照组 ( $n=78$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(例)			0.966	0.326
男	26(61.90)	41(52.56)		
女	16(38.10)	37(47.44)		
年龄(岁)	10.32 $\pm$ 1.71	9.86 $\pm$ 1.95	1.285	0.201
运动习惯(次/周)			0.968	0.631
0	18(42.86)	33(42.31)		
1~3	21(50.00)	35(44.87)		
>3	3(7.14)	10(12.82)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.61 $\pm$ 1.36	25.32 $\pm$ 1.44	1.073	0.286
WC(cm)	77.49 $\pm$ 5.81	76.90 $\pm$ 6.26	0.505	0.615
WhtR	0.54 $\pm$ 0.06	0.53 $\pm$ 0.08	0.709	0.480
臀围(cm)	86.75 $\pm$ 6.13	86.07 $\pm$ 6.57	0.578	0.565
HDL-c(mmol/L)	1.38 $\pm$ 0.11	1.41 $\pm$ 0.15	1.141	0.256
LDL-c(mmol/L)	2.84 $\pm$ 0.47	2.71 $\pm$ 0.52	1.350	0.180
TC(mmol/L)	4.63 $\pm$ 0.77	4.52 $\pm$ 0.73	0.772	0.441
TG(mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.26	1.23 $\pm$ 0.28	0.383	0.703

### 2.2 两组的外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 水平对比

结果显示,肥胖组的 Adropin 水平显著低于对照组, ANGPTL8、MD-2 水平则显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组的外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 水平对比 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	Adropin( $\text{ng}/\text{mL}$ )	ANGPTL8( $\text{ng}/\text{mL}$ )	MD-2( $\text{pg}/\text{mL}$ )
肥胖组	42	2.84 $\pm$ 0.51	30.93 $\pm$ 4.31	577.66 $\pm$ 21.49
对照组	78	3.49 $\pm$ 0.58	22.70 $\pm$ 4.82	534.57 $\pm$ 17.85
$t$ 值		6.101	9.249	11.730
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 与肥胖症儿童左心室肥厚的相关性

以 Adropin、ANGPTL8、MD-2 水平作为自变量,以肥胖症儿童是否发生左心室肥厚作为因变量(是=1,否=0),在校正混杂因素后,采用多因素 logistic 回归模型分析。结果显示,Adropin、ANGPTL8、MD-2 均为肥胖症儿童发生左心室肥厚的独立影响因素。Adropin 水平与肥胖症儿童发生左心室肥厚的风险呈负相关( $P<0.05$ ); ANGPTL8、MD-2 水平与肥胖症儿童发生左心室肥厚的风险呈正相关( $P<0.05$ )。见表3。

表4 外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合对肥胖症儿童左心室肥厚的预测价值

参数	截断值	约登指数	AUC	95%CI	特异度	敏感度	$P$ 值
Adropin	2.975 $\text{ng}/\text{mL}$	0.462	0.796	0.715~0.877	0.795	0.667	<0.001
ANGPTL8	25.89 $\text{ng}/\text{mL}$	0.654	0.912	0.861~0.962	0.821	0.833	<0.001
MD-2	560.825 $\text{pg}/\text{mL}$	0.685	0.895	0.829~0.961	0.923	0.762	<0.001
联合预测		0.806	0.940	0.895~0.985	0.949	0.857	<0.001

表3 肥胖症儿童出现左心室肥厚的二元 logistic 回归模型

参数	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI)	$P$ 值
Adropin	-0.783	0.241	10.556	0.457(0.285~0.733)	0.001
ANGPTL8	0.969	0.453	4.576	2.635(1.085~6.404)	0.032
MD-2	0.581	0.190	9.351	1.788(1.232~2.595)	0.002

### 2.4 外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合对肥胖症儿童左心室肥厚的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合预测肥胖症儿童左心室肥厚的曲线下面积为 0.940 (95%CI:0.895~0.985)高于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

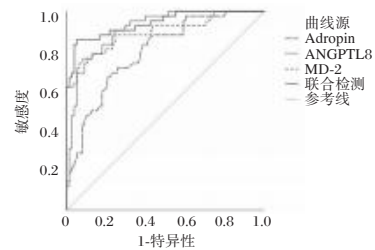


图1 外周血 Adropin、ANGPTL8、MD-2 联合预测肥胖症儿童左心室肥厚的 ROC 曲线

## 3 讨论

肥胖是 CVD 的重要致病危险因素,与 CVD 的发生风险上升显著相关<sup>[9]</sup>。其中,脂肪组织在躯干中央区域异常堆积形成的向心性肥胖对儿童群体的心脏代谢影响最为明显,其可导致心外膜脂肪厚度显著增加,能够直接影响心肌的正常代谢功能,引发左心室肥厚等心脏结构改变,促进冠状动脉粥样硬化的发生发展<sup>[10]</sup>。因此,探索能够早期识别肥胖儿童左心室肥厚高危人群的生物标志物并明确其潜在治疗价值,具有重要的临床意义。

既往已有多项研究解释低水平 Adropin 促进肥胖的病理机制。Adropin 的下降会通过影响肉碱棕榈酰转移酶-1B 和丙酮酸脱氢酶的作用,促进脂肪和葡萄糖的氧化失衡,导致机体产生大量不完全脂肪氧化的中间代谢产物,引发代谢灵活性丧失,最终促进肥胖的发展<sup>[11]</sup>。另外,低水平的 Adropin 还可能通过抑制下游腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)活性,促进固醇调节元件结合蛋白-1c 的核转位,最终导致肝脏葡萄糖生成增加和脂质异常累积<sup>[12]</sup>。本研究进一步揭示了肥胖儿童血清 Adropin 水平越低,左心室肥厚风险越高。原因可能为 Adropin 水平降低会抑制内皮细胞一氧化氮合酶活性,进而减少血管舒张因子一氧化氮的生成,最终导致一氧化氮依赖性血管舒张功能障碍;并且这种低 Adropin 水平状态还会促使纤维肌动蛋白应力纤维异



常聚集并增强血管平滑肌细胞收缩,这些病理改变共同加速了肥胖儿童的动脉硬化发展和左心室肥厚的发生<sup>[13]</sup>。

此前 Chen<sup>[14]</sup>等人的研究发现,肥胖受试者内脏脂肪组织的 ANGPTL8 处于较高的表达水平,且与 BMI 呈正相关,这初步证明了 ANGPTL8 与肥胖的关系,提示 ANGPTL8 可能参与肥胖的发生发展。本研究结果显示,患有左心室肥厚的肥胖儿童具有更高水平的 ANGPTL8,且 ANGPTL8 与肥胖儿童发生左心室肥厚的风险呈正相关。这可能是由于低水平 ANGPTL8 可能通过减少与抑制性受体白细胞免疫球蛋白样受体 B 亚族成员 3 (Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 3, LILRB3) 的结合,解除对蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (Protein kinase B/Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , Akt/GSK3 $\beta$ ) 信号通路的抑制作用,从而促进肥胖儿童左心室肥厚的发展<sup>[15]</sup>。同样地,在梁亚鹏<sup>[16]</sup>的研究中,急性心肌梗死患者体内高水平的 ANGPTL8 亦能够加重冠脉病变程度。现有研究表明,运动、冷暴露和饮食干预可能通过调节 ANGPTL3-4-8 模型改善肥胖患者的血脂异常,这为通过靶向 ANGPTL8 通路来预防和治疗儿童肥胖相关心血管疾病提供了潜在策略<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,MD-2 在肥厚组中的水平显著更高,且其水平越高,肥胖儿童发生左心室肥厚的风险越大。这一发现与现有研究揭示的 MD-2 促炎机制相符。既往已证实肥胖状态下升高的棕榈酸酯可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/MD-2 信号轴激活脂肪组织炎症<sup>[18]</sup>。Feldtmann<sup>[19]</sup>进一步发现 MD-2 过表达可通过 TLR4/核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路促使单核细胞极化并增强内皮细胞的募集功能,最终导致心肌炎症和心功能恶化。黄成珂<sup>[6]</sup>对肥胖小鼠的研究则补充了高水平的 MD-2 可通过抑制 AMPK 活性直接介导心肌损伤的机制。

本研究 ROC 曲线结果表明,联合 Adropin、ANGPTL8 和 MD-2 这三项标志物的检测可较单独指标更有效地预测肥胖症儿童左心室肥厚的发生。这可能是因为三项指标分别从不同的机制解释了肥胖症儿童出现左心室肥厚的原因,共同构成肥胖相关左心室肥厚的完整发病病理。然而,由于本研究样本仅来源于同一间医院收治的 120 例肥胖患儿,样本量有限且存在地域局限性,后续仍需在多中心扩大样本量并对各标志物的具体分子机制进行深入研究,以进一步验证其相关性和临床价值。

综上所述,肥胖症儿童外周血 Adropin 表达水平降低以及 ANGPTL8 和 MD-2 水平升高均与左心室肥厚的发生风险呈显著相关性。Adropin、ANGPTL8 和 MD-2 三种外周血标志物可应用于临床预测肥胖症儿童左心室肥厚。

## 参考文献

[1] GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*,

2025, 405(10481):785-812.

[2] 刘芳,卫海燕,曹冰燕,等.河南省3~15岁儿童青少年肥胖流行状况及与生活饮食行为关联[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(10):1170-1173+1178.

[3] Bartkowiak J, Spitzer E, Kurmann R, et al. The impact of obesity on left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children and adolescents [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):13022.

[4] Uysal BA, Kuyumcu MS. Serum irisin and adropin levels may be predictors for coronary artery ectasia [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2022, 44(3):223-227.

[5] Thorin E, Labbé P, Lambert M, et al. Angiotensin-like proteins: cardiovascular biology and therapeutic targeting for the prevention of cardiovascular diseases [J]. *Can J Cardio*, 2023, 39(12):1736-1756.

[6] 黄成珂,周伶俐,孙未,等.髓样分化蛋白-2调控AMPK介导肥胖所致心肌损伤的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(10):1458-1462.

[7] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey [J]. *BMJ*, 2000, 320(7244):1240-3.

[8] Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(6):709-14.

[9] Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34):3388-3403.

[10] 肖建东,路玉李,王雅,等.心外膜脂肪厚度与急性冠状动脉综合征再发心血管事件的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5):828-831.

[11] Mushala BAS, Scott I. Adropin: a hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(1):H238-H244.

[12] 杨雪歌,傅力.运动、Adropin与代谢性疾病研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2022, 41(3):227-231.

[13] Jurrissen TJ, Ramirez-Perez FI, Cabral-Amador FJ, et al. Role of adropin in arterial stiffening associated with obesity and type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 323(5):H879-H891.

[14] Chen SM, Huang TY, Lee WJ, et al. Positive correlation of ANGPTL8 expression in human visceral adipose tissue with body mass index [J]. *J Formos Med Assoc*, 2024, 123(8):860-865.

[15] Hu L, Wei J, Zhang Y, et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7):621.

[16] 梁亚鹏,张朝普,张浩,等.急性心肌梗死患者血清ANGPTL8、KLF2表达与冠脉病变程度及主要心脏不良事件发生的关系[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(13):1827-1832.

[17] 陈志敏,翁锡全,王朝格,等.运动、冷暴露与饮食通过ANGPTL3-4-8模型调控血脂代谢的研究进展[J]. *生命科学*, 2022, 34(3):314-323.

[18] 宋瑜婷,彭彬,王莹,等. TLR4/MD2/NF- $\kappa$ B 信号通路与研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(7):633-638.

[19] Feldtmann R, Kümmel A, Chamling B, et al. Myeloid differentiation factor-2 activates monocytes in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Immunology*, 2022, 167(1):40-53.

## NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3对新生儿高胆红素血症并发急性胆红素脑病的预测价值

许沙沙<sup>1</sup> 郭晓薇<sup>1</sup> 李翠燕<sup>1</sup> 陈静<sup>2</sup> 张长庚<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨新生儿行为神经测定(NBNA)评分联合血清神经丝蛋白(NFL)、亲环素A(CyPA)、25羟基维生素D3[25-(OH)D3]对新生儿高胆红素血症(NHB)并发急性胆红素脑病(ABE)的预测价值。**方法** 选取2021年12月至2024年9月衡水市人民医院接诊的新生儿NHB患儿210例为病例组,另选择150例进行儿保检查的健康儿为对照组。病例组治疗2周后,根据是否发生ABE分为ABE组、非ABE组。比较病例组、对照组及ABE组、非ABE组血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平;采用Logistic回归分析NHB患儿并发ABE的影响因素;采用ROC曲线分析NHB患儿并发ABE的预测价值。**结果** 病例组母亲孕期磷(P)、白细胞计数(WBC)、餐后2h血糖(2h PBG)高于正常组,白蛋白、免疫球蛋白G(IgG)低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2h PBG、WBC升高是新生儿NHB的危险因素,IgG、白蛋白升高是新生儿NHB的保护因素( $P<0.05$ )。病例组血清CyPA、NFL水平高于对照组,血清25-(OH)D3水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ABE组血红蛋白、血清NFL、CyPA水平高于非ABE组,血清25-(OH)D3水平低于非ABE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。NBNA评分、血红蛋白、血清NFL、CyPA、25-(OH)D3是NHB患儿并发ABE的影响因素( $P<0.05$ )。NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3预测NHB患儿并发ABE的曲线下面积(AUC)为0.907,优于各自单独预测AUC( $P<0.05$ )。**结论** NHB患儿血清NFL、CyPA水平上升,血清25-(OH)D3水平降低,三指标联合NBNA评分预测NHB患儿并发ABE具有较好的效能。

**[关键词]** 新生儿行为神经测定评分;神经丝蛋白;亲环素A;25羟基维生素D3;新生儿高胆红素血症;急性胆红素脑病

### Predictive Value of NBNA score combined with serum NFL, CyPA, 25-(OH)D3 for Acute Bilirubin Encephalopathy in Neonatal Hyperbilirubinemia

XU Shasha<sup>1</sup>, GUO Xiaoheng<sup>1</sup>, LI Cuiyan<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, ZHANG Changgeng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Laboratory, 2. Department of Obstetrics, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of Neonatal Behavioral Neurological Assessment (NBNA) score combined with serum neurofilament protein (NFL), cyclophilin A (CyPA), and 25 hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3] for acute bilirubin encephalopathy (ABE) in neonatal hyperbilirubinemia (NHB). **Methods** From December 2021 to September 2024, 210 newborns with NHB admitted to our hospital were served as the case group; and another 150 healthy children who underwent child normal examinations in our hospital were served as the control group. After two weeks of treatment, the case group was divided into an ABE group ( $n=57$ ) and a non-ABE group ( $n=153$ ) according to clinical diagnosis. The levels of serum NFL, CyPA and 25-(OH)D3 were detected using ELISA. Logistic regression was used to analyze the influencing factors associated with ABE, and receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to analyze the predictive value of ABE in NHB patients. **Results** The phosphorus (P), white blood cell count (WBC), and 2-hour postprandial blood glucose (2h PBG) of the mothers in case group during pregnancy were higher than those in the normal group, while the albumin and immunoglobulin G (IgG) were rise than those in the normal group (all  $P<0.05$ ). Elevated 2h PBG and WBC are risk factors for neonatal NHB, while increased IgG and albumin are risk factors for neonatal NHB Protective factors. The case group had higher serum CyPA and NFL, and lower serum 25-(OH)D3 than the control group (all  $P<0.05$ ). The levels of hemoglobin, serum NFL and CyPA in the ABE

基金项目:衡水市科技局项目(2021014094Z)

作者单位:1.衡水市人民医院检验科,河北,衡水 053000

2.衡水市人民医院产科,河北,衡水 053000

\*通信作者:张长庚, E-mail:13831839080@163.com

group were higher than those in the non-ABE group, while the level of serum 25-(OH) D3 was lower than that in the non-ABE group. There was a statistically significant difference in the ABE group ( $P<0.05$ ). NBNA score, hemoglobin, serum NFL, CyPA, and 25-(OH) D3 are indicators of children with NHB. Influencing factors of ABE ( $P<0.05$ ). The NBNA score combined with serum NFL, CyPA and 25-(OH) D3 is used to predict the occurrence of ABE in children with NHB. The area below the line (AUC) was 0.907, which was superior to the AUC predicted separately ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum NFL and CyPA levels and decreased 25-(OH)D3 are associated with ABE in neonates with hyperbilirubinemia. The combination of these three indicators with the NBNA score provides high predictive accuracy for ABE in children with NHB.

**[KEY WORDS]** NBNA; NFL; CyPA; 25-(OH)D3; NHB; ABE

新生儿高胆红素血症(hyperbilirubinemia of newborn, NHB)是新生儿期一种较为常见的病症,重症患儿可引起严重并发症。急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)是NHB患儿中较为严重的并发症,给个人家庭经济造成巨大压力<sup>[1]</sup>。因此,探寻与ABE发展相关的因素,对降低并发症的发生有重要意义。新生儿行为神经测定(neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评分是一种用于评估新生儿神经系统发育、行为能力的标准化检查方法<sup>[2]</sup>。神经丝蛋白(neurofilaments, NFL)在神经系统疾病发展中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。亲环素A(cyclophilin A, CyPA)是参与免疫调节、炎症反应等过程的重要因子,在脑损伤等神经系统疾病中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。25-羟基维生素D3[25-hydroxyvitamin D3, 25-(OH)D3]在大脑相关疾病中显示出多效性作用,可调节炎症及生长因子合成<sup>[5]</sup>。本研究探讨NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平对NHB并发ABE的预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年12月至2024年9月衡水市人民医院接诊的新生儿NHB患儿210例为病例组,男115例,女95例;胎龄为(38.39±1.32)周;体重(3304.08±345.27)g。纳入标准:①符合NHB相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②胎龄在37~42周及出生24 h内出现黄疸;③血清总胆红素>221 μmol/L。排除标准:①早产儿及出生体重在2.5 kg以下;②围生期缺氧、窒息者;③先天畸形、遗传代谢性及先天性器质性疾病者;④因母婴血型不合引起的NHB。另选取同期150例进行儿保检查的健康儿为对照组,男86例,女64例,胎龄为(38.43±1.25)周;体重(3285.17±335.79)g,两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经衡水市人民医院伦理委员会批准(批号:2021-3-006),入选者监护人均签署书面知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集入选新生儿资料及其母亲孕期血清学指标,进行组间比较。

#### 1.2.2 NBNA评分及血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平检测

采集患儿入院第二日及对照组新生儿体检当天清晨空腹静脉血1 mL, 3 500 rpm离心12 min(离心半径12 cm)后取血清,放入-80℃冰箱内保存备用。ELISA法检测血清

NFL(上海信帆生物科技有限公司)、CyPA(上海博耀商贸有限公司)、25-(OH)D3(化学发光法美国雅培公司)表达水平,参考说明书进行操作。

NBNA评分测定:患儿病情情况采用NBNA评分表<sup>[7]</sup>进行评分,共40分,分数越低,代表患儿病情状况越严重。

#### 1.2.3 ABE评估及分组

ABE诊断标准<sup>[8]</sup>:①临床表现抽搐、拒奶、嗜睡等情况;②存在HB,出生后1~2周内出现胆红素中毒,神经系统异常导致急性脑损伤。对NHB患儿治疗2周后,根据ABE诊断标准患儿是否发生ABE分为ABE组( $n=57$ )、非ABE组( $n=153$ )。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,用 $t$ 检验;符合偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用Mann-Whitney U检验,已进行Bonferroni校正;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归分析NHB患儿并发ABE的影响因素;绘制ROC曲线评估ABE的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 新生儿病例组与正常组母亲孕期血清学指标比较

病例组母亲孕期P、WBC、2h PBG高于正常组,白蛋白、IgG低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 新生儿病例组与正常组母亲孕期血清学指标比较  
[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

检测项目	病例组( $n=210$ )	对照组( $n=150$ )	$t/Z$ 值	$P$ 值
叶酸(ng/mL)	13.81±2.64	14.29±3.26	0.255	0.799
Fe(μmol/L)	17.3(12.40~22.20)	18.1(13.22~23.77)	1.694	0.09
P(mmol/L)	1.21(1.11~1.32)	1.19(1.07~1.25)	1.965	0.049
Mg(mmol/L)	0.84(0.79~0.88)	0.82(0.78~0.89)	1.878	0.06
WBC( $\times 10^9/L$ )	11.08(10.06~12.24)	8.98(7.46~10.75)	8.633	<0.001
CRP(mg/L)	3.97(2.56~9.84)	3.71(2.15~8.64)	1.292	0.196
白蛋白(g/L)	35.60(33.80~37.30)	37.75(35.80~39.50)	8.914	<0.001
胆固醇(mmol/L)	5.45(4.63~6.59)	5.61(4.76~6.73)	0.327	0.473
甘油三脂(mmol/L)	2.63(1.42~3.90)	2.59(1.62~3.79)	0.069	0.945
FPG(mmol/L)	5.39±0.43	5.26±0.51	1.896	0.058
2h PBG(mmol/L)	6.98(6.34~7.99)	6.71(5.91~7.78)	3.172	0.002
IgA(g/L)	2.08(1.42~2.70)	2.17(1.53~2.83)	1.373	0.170
IgG(g/L)	11.20(8.67~13.2)	11.41(9.73~13.80)	2.820	0.005
IgM(g/L)	1.13(0.89~1.55)	1.08(0.88~1.44)	1.780	0.076



## 2.2 新生儿NHB的影响因素

以新生儿是否发生NHB为因变量(发生=1,未发生=0),以P、WBC、2h PBG、白蛋白、IgG为自变量,纳入多因素Logistic回归分析,结果显示2h PBG、WBC升高是新生儿NHB的危险因素,IgG、白蛋白降低是新生儿NHB的保护因素( $P<0.05$ )。见表2。

表2 NHB的影响因素

影响因素	赋值方式	$\beta$	SE	Wald	OR	95% CI	P值
2h PBG	连续变量	0.175	0.065	7.230	1.191	1.048~1.353	0.007
IgG	连续变量	-0.073	0.035	4.478	0.930	0.869~0.995	0.034
白蛋白	连续变量	-0.147	0.023	40.410	0.863	0.825~0.903	<0.001
WBC	连续变量	0.251	0.034	55.314	1.285	1.203~1.373	<0.001
P值	连续变量	-0.320	0.520	0.377	0.726	0.262~2.014	0.539

## 2.3 病例组和对照组血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平比较

病例组血清CyPA、NFL水平高于对照组,血清25-(OH)D3水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 病例组和对照组血清指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	NFL(pg/mL)	CyPA(ng/L)	25-(OH)D3(nmol/L)
病例组	148	51.77±14.29	5.18±1.43	38.57±10.25
对照组	140	32.12±7.36	3.26±0.83	78.52±12.35
t值		15.438	14.760	33.449
P值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.4 ABE组和非ABE组资料及血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平比较

与非ABE组比,ABE组血红蛋白、血清NFL、CyPA水平升高、血清25-(OH)D3水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 2.5 ABE的影响因素

以NHB患儿并发ABE为因变量(非ABE=0,ABE=1),以上述表3中有显著差异的因素[NBNA评分、血红蛋白、NFL、CyPA、25-(OH)D3]为自变量,纳入多因素Logistic回归分析显示,NBNA评分、血红蛋白、血清NFL、CyPA、

表4 ABE组、非ABE组资料及血清指标比较( $\bar{x}\pm s$ ),n(%)

临床资料	ABE组 (n=57)	非ABE组 (n=153)	$\chi^2$ 值	P值
性别男	33(57.89)	82(53.59)	0.310	0.578
性别女	24(42.11)	71(46.41)		
胎龄(周)	38.21±1.05	38.46±1.03	1.556	0.121
体重(g)	3269.05±336.41	3317.13±336.19	0.921	0.358
黄疸出现时间(d)	3.52±0.43	3.63±0.45	1.594	0.112
母亲有高危因素	31(54.39)	93(60.78)	0.703	0.402
母亲无高危因素	26(45.61)	60(39.22)		
AST(U/L)	43.58±12.54	46.29±13.21	1.340	0.182
GGT(U/L)	117.28±19.23	118.37±21.36	0.338	0.736
ALT(U/L)	15.12±3.25	16.04±3.64	1.675	0.095
ALP(U/L)	41.21±8.61	39.85±9.22	0.967	0.334
血红蛋白(g/L)	165.27±17.13	157.21±16.32	3.140	0.002
总蛋白(g/L)	50.35±8.42	51.27±8.34	0.709	0.479
白蛋白(g/L)	37.48±10.25	36.87±9.31	0.411	0.682
NBNA评分(分)	22.35±4.02	27.43±4.25	7.814	<0.001
NFL(pg/mL)	59.43±10.52	48.91±9.26	7.050	<0.001
CyPA(ng/L)	6.01±0.96	4.87±0.85	7.534	<0.001
25-(OH)D3 (nmol/L)	30.54±6.37	41.56±9.13	8.171	<0.001

25-(OH)D3是NHB患儿并发ABE的影响因素( $P<0.05$ )。见表5。

## 2.6 NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平预测NHB患儿并发ABE的效能

NBNA评分、血清NFL、CyPA、25-(OH)D3联合预测NHB患儿并发ABE的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.907,优于各自单独预测AUC( $P<0.05$ )。见表6。

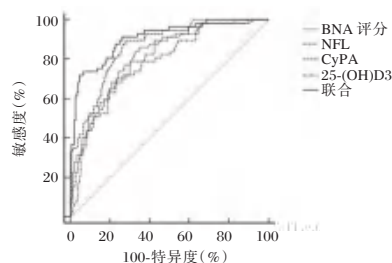


图1 ROC曲线

表5 ABE的影响因素

影响因素	赋值方式	$\beta$	SE	Wald	OR	95% CI	P值
血红蛋白	连续变量	0.856	0.321	7.113	2.354	1.255~4.416	0.008
NBNA评分	连续变量	-0.849	0.324	6.860	0.428	0.227~0.808	0.009
NFL	连续变量	0.700	0.325	4.641	2.014	1.065~3.808	0.031
CyPA	连续变量	0.516	0.229	5.085	1.676	1.070~2.625	0.024
25-(OH)D3	连续变量	-0.742	0.287	6.690	0.476	0.271~0.835	0.010

表6 NBNA评分联合血清NFL、CyPA、25-(OH)D3水平预测NHB患儿并发ABE的效能

变量	AUC	最佳截断值	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
NBNA评分	0.822	26.60分	0.763~0.871	84.21	67.32	0.515	<0.001
NFL	0.786	54.11(pg/mL)	0.724~0.839	70.18	76.47	0.467	<0.001
CyPA	0.860	5.39(ng/L)	0.806~0.904	89.47	71.90	0.614	<0.001
25-(OH)D3	0.802	36.71(nmol/L)	0.741~0.853	77.19	72.55	0.497	<0.001
联合	0.907		0.859~0.943	71.93	95.42	0.674	<0.001

### 3 讨论

病理性新生儿黄疸可发展为HB,而重度HB可引起ABE,对患儿的生长发育有较大影响<sup>[9]</sup>。本研究结果提示,NBNA评分预测ABE有一定效能,而NBNA评分已广泛用于足月儿神经行为能力的评价,但其特异性不足<sup>[2]</sup>。故寻找敏感指标联合NBNA评分准确预测ABE的发生,对改善预后积极作用。

NFL可作为神经炎症、神经元损伤的标志物<sup>[3]</sup>。研究发现,多发性硬化症患者血清NfL浓度升高,正常外观白质中各向异性的分数降低与NfL升高相关,提示NFL高水平可能与神经系统异常有关<sup>[10]</sup>。本研究中,NHB及合并ABE患儿血清NFL水平均升高,提示NFL参与NHB患儿并发ABE的发展进程。其机制可能是NHB中胆红素水平过高透过血脑屏障后,会对神经元产生毒性作用,导致神经元损伤,进而引发NFL浓度升高。NFL可反映NHB患儿是否存在神经元损伤及其程度,对评估NHB患儿并发ABE有辅助作用<sup>[11]</sup>。

CyPA在感染、脑病等各种疾病炎症中发挥作用<sup>[4]</sup>。脑出血患者CyPA表达上调,低密度脂蛋白受体相关蛋白1可抑制CypA/MMP-9通路并减少血脑屏障损伤,且CyPA高表达与脑损伤患者预后不良密切相关,推测CyPA可能参与NHB患儿ABE的发生<sup>[12]</sup>。本研究发现,NHB及ABE患儿血清CyPA水平升高,表明血清CyPA异常表达对NHB患儿病情发展可能产生影响,促进ABE的发生。其原因是,CyPA可能通过与细胞表面的受体结合,激活细胞内的信号通路,促进炎症因子的表达,在NHB的情况下胆红素刺激脑组织中的细胞,使其释放CyPA,进而引发炎症反应,导致神经细胞炎症,而炎症效应与内质网应激可能在胆红素神经毒性中起协同作用,促进ABE发生<sup>[13]</sup>。

25-(OH)D3是参与神经可塑性、神经炎症相关基因的调节剂,已成为神经系统疾病发展的影响因素<sup>[5]</sup>。研究报道,阿尔茨海默病患者25-(OH)D3水平降低,与认知能力呈正相关,提示患者认知功能较差可能与维生素D缺乏有关<sup>[14]</sup>。本研究发现,NHB及合并ABE患儿血清25-(OH)D3水平均下降,提示25-(OH)D3缺乏与患儿并发ABE相关。其原因可能是,25-(OH)D3水平不足导致新生儿免疫系统功能异常,使机体对感染的易感性增加,促使胆红素水平升高;25-(OH)D3还可影响炎症因子的分泌和调节,炎症反应可被胆红素诱导激活,促使神经炎症因子释放,导致ABE发生<sup>[15]</sup>。本研究还发现,上述血清指标均是NHB患儿并发ABE的影响因素,联合NBNA评分预测ABE的AUC高达0.907,表明联合预测ABE有较高的应用价值。此外,本研究结果还提示,孕期2h PBG、WBC、IgG、白蛋白均是NHB的影响因素,提示孕期应特别关注这几个指标,尽早干预,以降低NHB及ABE的风险。

综上所述,NHB患儿血清NFL、CyPA水平上升,血清25-(OH)D3水平降低,三者联合NBNA评分预测NHB

患儿并发ABE有更高的效能。

### 参考文献

- [1] 陈颖,王雅曼,黎青.ABO新生儿溶血病患者心肌酶谱与肝肾功能的变化[J].感染、炎症、修复,2021,22(2):86-89.
- [2] 陈芳,张继保,任虎.血清神经元特异性烯醇化酶、血清总胆红素联合神经行为评分对新生儿胆红素脑病的诊断价值[J].中国临床医生杂志,2024,52(6):726-729.
- [3] Keddie S, Smyth D, Keh RYS, et al. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease[J]. Brain, 2023, 146(11):4562-4573.
- [4] Chai Y L, Rajeev V, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion alters the CypA-EMMPRIN-gelatinase pathway: Implications for vascular dementia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(5):722-735.
- [5] 张继涛,王东娜,袁红亮,等.血清S100 $\beta$ 、25(OH)D水平与酒精依赖综合征患者认知功能的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(5):915-918.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52(10):745-748.
- [7] 舒服常,李慧娟,尹晓光.不同剂量缩宫素对新生儿神经行为能力及高胆红素血症发生率的影响[J].安徽医学,2020,41(7):825-827.
- [8] 中国优生优育协会婴幼儿发育专业委员会.高危新生儿行为神经发育早期干预专家共识[J].中国儿童保健杂志,2022,30(3):233-236.
- [9] 王潇翔,王鑫,杨柳.孕妇血清IgG抗体效价、新生儿网织红细胞和血红蛋白水平在新生儿ABO溶血病早期诊断中的应用价值研究[J].感染、炎症、修复,2024,25(2):136-139.
- [10] Ammitzbøll C, Dyrby TB, Börnsen L, et al. NfL and GFAP in serum are associated with microstructural brain damage in progressive multiple sclerosis[J]. Mult Scler Relat Disord, 2023, 77(1):104854.
- [11] Samadzadeh S, Sleator RD. The role of Neurofilament light (NFL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in MS and AQP4-NMOSD: Advancing clinical applications[J]. eNeurologicalSci, 2025, 38(1):100550.
- [12] Chen X, Wang L, Wang N, et al. An apolipoprotein E receptor mimetic peptide decreases blood-brain barrier permeability following intracerebral hemorrhage by inhibiting the CypA/MMP-9 signaling pathway via LRP1 activation[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(3):113007.
- [13] 焦春秀,程彩霞,刘桂芬.脐血胆红素、免疫球蛋白G抗体效价和呼气末一氧化氮值对新生儿溶血性高胆红素血症的预测价值[J].转化医学杂志,2025,14(5):1-4.
- [14] Richter AL, Diepeveen-de Bruin M, Balvers MGJ, et al. Association between Low Vitamin D Status, Serotonin, and Clinico-Biobehavioral Parameters in Alzheimer's Disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2023, 52(5-6):318-326.
- [15] Wang Z, Yi SY, Zhang YY, et al. The role of vitamin D through SphK1/S1P in the regulation of MS progression[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2024, 236(1):106425.

## 武汉市妇幼保健院2 357名孕妇羊水染色体核型分析

张池 胡晞江\*

**[摘要]** **目的** 探讨孕妇羊水染色体核型分析在胎儿染色体异常检测中的应用价值。**方法** 选取2013年8月至2022年12月武汉市妇幼保健院2357例因血清唐氏筛查高风险、高龄、无创结果高风险等高危因素选择羊水穿刺的孕妇羊水标本作为研究对象,回顾性分析孕妇羊水染色体核型结果。**结果** 2 357例孕妇羊水染色体核型分析检测成功率为100%。共检测出511例染色体异常核型,染色体异常检出率21.68%。其中染色体数目异常473例,占92.56%;常染色体非整倍体286例,性染色体数目异常186例,三倍体染色体核型1例;染色体结构异常38例,占7.44%。三组异常核型比率差异有统计学意义( $\chi^2=6.114$ ,  $P<0.05$ )。30~34岁组与 $\geq 35$ 岁组异常核型比率差异有统计学意义( $\chi^2=5.899$ ,  $P<0.05$ ),30~34岁组与 $<30$ 岁组和 $<30$ 岁组与 $\geq 35$ 岁组组间差异无统计学意义( $\chi^2=2.686, 0.902$ ,  $P$ 均 $>0.05$ )。三体综合征占异常核型比率在三组之间差异有统计学意义( $\chi^2=18.474$ ,  $P<0.05$ )。两两比较发现, $\geq 35$ 岁组与 $<30$ 岁组、30~34岁组三体综合征占异常核型比率差异有统计学意义( $\chi^2=15.399, 14.735$ ,  $P<0.05$ ); $<30$ 岁组与30~34岁组三体综合征占异常核型比率差异无统计学意义( $\chi^2=0.001$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 孕妇羊水染色体核型分析能够有效地识别胎儿染色体异常,是进行产前诊断的有效手段。对于高龄孕妇,产前诊断非常重要。

**[关键词]** 产前诊断;染色体核型分析;染色体数目异常;染色体结构异常

### Analysis of amniotic fluid chromosome karyotypes in 2357 pregnant women from Wuhan Maternal and Child Health Hospital

ZHANG Chi, HU Xijiang\*

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical application of the chromosome karyotype analysis in amniotic fluid prenatal diagnosis. **Methods** A retrospective analysis was performed on the chromosome karyotype results of 2357 amniotic fluid samples. This analysis was prompted by high-risk Down's screening, advanced maternal age, and abnormal non-invasive results. The samples were collected between August 2013 and December 2022. **Results** A total of 2,357 cases was successfully cultured, resulting in a 100% success rate. Among these cases, abnormal karyotypes were found in 511 instances (21.68%). Specifically, numerical chromosome abnormalities were detected in 473 cases (92.56%); 286 cases exhibited autosomal aneuploidy, 186 cases had sex chromosome number abnormalities, and one case showed triploid chromosomes; 38 cases had structural chromosome abnormalities (7.44%). Statistically significant differences were observed in the abnormal karyotype rate among three age groups ( $\chi^2=6.114$ ,  $P<0.05$ ). Additionally, there were statistically significant differences in the abnormal karyotype rate between the 30~34 age group and the  $\geq 35$  age group ( $\chi^2=5.899$ ,  $P<0.05$ ). The abnormal karyotype rate in the  $<30$  age group was not significantly different from the 30~34 age group and the  $\geq 35$  age group ( $\chi^2=2.686, 0.902$ , both  $P>0.05$ ). Furthermore, statistically significant differences were noted in the trisomy syndrome rate of abnormal karyotype cases among the three age groups ( $\chi^2=18.474$ ,  $P<0.05$ ). The trisomy syndrome rate of abnormal karyotype cases in the  $\geq 35$  age group differed significantly from those in the  $<30$  age group and the 30~34 age group ( $\chi^2=15.399, 14.735$ , both  $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the trisomy syndrome rate of abnormal karyotype cases between the  $<30$  age group and the 30~34 age group ( $\chi^2=0.001$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The chromosome karyotype analysis in amniotic fluid prenatal diagnosis can effectively detect fetal chromosomal abnormalities, making it an effective method of prenatal diagnosis. Prenatal diagnosis is particularly important for elderly pregnancies.

**[KEY WORDS]** Prenatal diagnosis; Chromosome karyotype analysis; Numerical chromosomal abnormalities; Structural chromosomal abnormalities

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

\*通信作者:胡晞江, E-mail:1936861339@qq.com



产前诊断是预防遗传病患儿出生的有效手段,也属于遗传病预防的重要环节<sup>[1]</sup>。多年来,G显带染色体核型技术仍然是细胞遗传产前诊断的“金标准”<sup>[2]</sup>,也是染色体病产前诊断的一线方法,能够有效地检测出胎儿染色体数目异常和结构异常。本研究通过对2 357例因血清唐氏筛查高风险、高龄、无创结果高风险、不良孕产史等高危因素选择羊水穿刺的孕妇羊水标本染色体核型检测结果回顾性分析,探讨孕妇羊水染色体核型分析在孕妇产前诊断中的应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取武汉市妇幼保健院2013年8月至2022年12月因血清唐氏筛查高风险、高龄、无创结果高风险、不良孕产史、夫妇之一是染色体异常患者、夫妇之一为某种单基因病患者、胎儿发育异常或胎儿有可疑畸形、孕早期接触过可能导致胎儿先天缺陷物质等高危因素作为产前诊断指征于本院就诊孕妇2 357名,接受有创产前诊断取材,术前常规进行咨询并签署知情同意书,收集孕妇羊水标本染色体核型分析检测结果。纳入标准:完成羊水染色体核型分析且签署知情同意书就诊孕妇。排除标准:合并精神异常者;临床资料不完整者;恶性肿瘤患者。本研究经院医学伦理委员会批准(2023R043-E01)。

### 1.2 方法

羊水染色体核型分析由本院优生遗传实验室完成,取材后羊水样本进行细胞培养、收获、制片和G显带,显微镜下观察并计数30个中期分裂相,分析5个核型,嵌合体加数至100个中期分裂相,根据人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013)/(ISCN2016)相关规定进行描述<sup>[3]</sup>。

孕妇按照年龄分为三组:<30岁、30~34岁和≥35岁,将羊水染色体核型分析统计结果组间比较分析。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间率比较采用 $\chi^2$ 检验或校正 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 羊水染色体核型结果分析

2 357例孕妇羊水染色体核型分析检测成功率为100%。共检测出511例染色体异常核型,染色体异常检出率21.68%。其中染色体数目异常473例,占92.56%;常染色体

非整倍体286例,性染色体数目异常186例,三倍体染色体核型1例;染色体结构异常38例,占7.44%。见表1。

表1 2357例羊水染色体核型分析结果

	分类	<i>n</i>	构成比(%)
染色体数目异常 含嵌合体	21三体	216	9.16
	XXY综合征	77	3.27
	18三体	50	2.12
	XYY综合征	39	1.66
	X三体综合征	38	1.61
	Turner综合征	30	1.27
	13三体	10	0.42
	47,XN,+mar	4	0.17
	22三体	2	0.09
	2三体	1	0.04
	5三体	1	0.04
	9三体	1	0.04
	17三体	1	0.04
	XXXY	1	0.04
	XXYY	1	0.04
	69,XXY	1	0.04
染色体结构异常 含嵌合体	易位	20	0.85
	缺失	6	0.26
	未知来源物	6	0.26
	倒位	2	0.09
	衍生、双着丝粒等	4	0.17
染色体多态性		83	3.52
正常染色体		1763	74.80
合计		2357	100.00

### 2.2 羊水染色体核型分析结果比较

三组异常核型比率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。30~34岁组与≥35岁组异常核型比率差异有统计学意义( $\chi^2=5.899, P<0.05$ ),30~34岁组与<30岁组和<30岁组与≥35岁组组间差异无统计学意义( $\chi^2=2.686, 0.902, P$ 均 $>0.05$ )。三体综合征占异常核型比率在三组之间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两两比较发现,≥35岁组与<30岁组、30~34岁组三体综合征占异常核型比率差异有统计学意义( $\chi^2=15.399, 14.735, P<0.05$ );<30岁组与30~34岁组三体综合征占异常核型比率差异无统计学意义( $\chi^2=0.001, P>0.05$ )。见表2。

## 3 讨论

染色体异常可分为数目异常和结构异常。无论数目异常,还是结构异常,其实质是涉及染色体上基因群的增减或位置的转移,这使遗传物质发生了改变,导致染色体异常综

表2 羊水染色体核型分析结果差异比较 [ $n(\%)$ ]

年龄(岁)	正常	异常	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	三体综合征	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
<30	737(78.74)	199(21.26)	6.114	0.047	115(57.79) <sup>b</sup>	18.474	0.000
30~34	518(75.29)	170(24.71) <sup>a</sup>			98(57.65) <sup>c</sup>		
≥35	591(80.63)	142(19.37)			111(78.17)		
合计	1 846(78.32)	511(21.68)					

注:与≥35岁异常核型组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与≥35岁三体综合征组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与≥35岁三体综合征组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

合征或染色体病。本研究对2 357例孕妇羊水标本进行染色体核型结果分析,检出常染色体非整倍体286例,主要包括21三体、18三体和13三体;性染色体数目异常186例,主要包括XXY、XYY、X三体综合征和Turner综合征。常见三体综合征及性染色体数目异常依然是产前诊断胎儿染色体异常的重点。三体综合征的发生一般是染色体不分离所导致的,染色体不分离可以发生在细胞的有丝分裂过程,也可以发生在配子形成时的减数分裂过程。高龄孕妇卵子形成过程中容易发生染色体不分离,导致染色体数目异常,尤其是三体综合征的发生<sup>[4]</sup>。因此,对于高龄孕妇,产前诊断非常重要<sup>[5-6]</sup>。性染色体异常胎儿出生后一般有先天性多发畸形,包括智力发育和生长发育迟缓,部分存在特殊的皮肤纹理改变。具有染色体异常的胚胎,大部分面临流产或死产。部分性染色体异常胎儿还有内外生殖器异常或畸形,如性腺发育不全,副性征不发育等。本研究中性染色体数目异常胎儿XXY最多,额外的X染色体产生于减数分裂时X染色体的不分离,不分离发生在父方和母方的几率相等。XXY患者临床和遗传表现存在很大的异质性,而且对于此类患者临床和遗传表现的认知还非常有限<sup>[7]</sup>。因此,临床医生需要结合超声和临床检测结果对孕妇胎儿性染色体异常者进行充分评估,并告知孕妇其风险,以便孕妇及家属充分知情选择。

染色体易位检出20例,其中染色体平衡易位14例,罗伯逊易位6例,涉及到1、2、3、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、16、19和21号染色体。染色体易位携带者通常不会造成遗传物质丢失,胎儿表型一般正常,但携带者产生异常配子几率大,易导致流产、死胎、死产、胎儿染色体异常和胎儿畸形等结果发生<sup>[8-9]</sup>,故医生应详细告知孕妇其子代今后所面临的婚育风险,以便孕妇及家属能够充分知情选择<sup>[10]</sup>。通常夫妻一方为染色体易位携带者时,再次妊娠生育畸形胎儿或流产的风险增加<sup>[11-12]</sup>,临床上医生多建议孕妇继续妊娠并定期进行随访观察。

染色体多态性变异主要发生在结构异染色质区域,包括异染色质区域、部分染色体随体柄和随体的长度变异,大量研究报道认为这些变异区域无重要的结构功能基因,患者一般无明显的临床表型和病理学意义,其是否引起临床表型效应一直都是存在争议<sup>[13-15]</sup>。在本研究中,染色体核型多态性83例,检出率为3.52%,包括qh+,qh-,ps+,pstk+,inv(9),inv(Y)等。

综上所述,虽然目前也有一些全基因组芯片或测序的产前诊断技术,但由于价格昂贵、技术要求高以及无法检测出染色体平衡易位等局限性,而羊水染色体核型分析价格便宜、技术成熟和能够准确地识别出胎儿染色体数目异常和大

片段染色体结构异常患者。通过孕妇羊水染色体核型分析进行产前诊断,能有效地为孕妇生育提供正确的遗传咨询指导依据,与此同时,加强优生优育宣传力度,积极开展优生遗传咨询,尽可能减少异常染色体胎儿的出生,这对有效提高人口素质和减少出生缺陷有重要意义。

## 参考文献

- [1] 陈竺,傅松滨,张灼华,等.医学遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2019:109-112.
- [2] Caspersson T, Farber S, Foley GE, et al. Chemical differentiation along metaphase chromosomes[J]. Exp Cell Res, 1968, 49:219-222.
- [3] International standing committee on human cytogenetic nomenclature, ISCN 2016: An international system for human cytogenetic nomenclature (2016) [M]. Berlin: Karger Publishers, 2016:34-36.
- [4] Bornstein E, Lenchner E, Donnenfeld A, et al. Advanced maternal age as a sole indication for genetic amniocentesis; risk-benefit analysis based on a large database reflecting the current common practice[J]. J Perinat Med, 2009, 37(2):99-102.
- [5] 马丽爽,徐建扬,王方娜,等.4224例高龄孕妇胎儿染色体细胞遗传学分析[J].中国计划生育学杂志,2020,28(10):1596-1600.
- [6] 陈杨萍,徐峰,唐少华,等.4943例高危孕妇羊水细胞遗传学分析[J].温州医科大学学报,2019,49(10):756-759.
- [7] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): Genetics, clinical phenotype and hypogonadism [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(2):123-134.
- [8] 刘念,阎炯,宋婕萍,等.复发性流产患者夫妇的细胞遗传学结果分析[J].中国妇幼保健,2015,22:3858-3860.
- [9] 林小玲,谢番妮,唐少华,等.胎儿染色体相互易位的产前诊断和临床咨询[J].中华医学遗传学杂志,2013,30(5):612-615.
- [10] 易翠兴,李东至,刘晗,等.广州地区4 247例羊水细胞染色体核型分析[J].中国优生与遗传杂志,2014,22(1):37-38.
- [11] 林少宾,方群,谢英俊,等.36例胎儿染色体相互易位表型效应的探讨[J].中华医学遗传学杂志,2012,29(3):364-366.
- [12] Fantes JA, Boland E, Ramsay J, et al. Fish mapping of de novo apparently balanced chromosome rearrangements identified characteristics associated with phenotypic abnormality[J]. Am J Hum Genet, 2008, 82(4):916-926.
- [13] 唐芳,陶晓海,卢航,等.染色体异常、染色体多态性与生殖异常的相关性分析.海南医学,2015,26(16):2379-2381.
- [14] 王小荣,邓剑霞,李津津.染色体多态性与临床效应及生殖关系的探究[J].遗传,2007,9(11):1362-1366.
- [15] 欧珊,欧惠,唐斌,等.反复流产夫妇的染色体异常及多态性分析.实用妇产科杂志,2015,31(5):376-379.

## ·论 著·

# 基于YAP通路调控线粒体功能研究电针干预改善脑梗死患者神经功能的临床价值

徐卫影<sup>1\*</sup> 庄捷<sup>2</sup> 陆智慧<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 基于Yes相关蛋白(YAP)通路调控线粒体功能研究电针干预改善脑梗死患者神经功能的临床价值。**方法** 选择2020年12月至2023年12月涡阳县人民医院接受保守治疗的82例急性脑梗死患者作为研究对象,随机分为接受常规治疗的对照组( $n=41$ )和接受常规治疗联合电针干预的观察组( $n=41$ ),连续干预2周。干预前及干预后分别评价NIHSS评分和Barthel指数,检测外周血YAP和神经萎缩蛋白1(OPA1)的mRNA表达水平,血清线粒体转录因子A(TFAM)、线粒体偶联因子6(CF6)、线粒体融合蛋白2(Mfn2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)的水平。**结果** 干预后,观察组患者的NIHSS评分及血清CF6、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、Bax、Caspase-3水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),Barthel指数、外周血YAP和OPA1的mRNA表达水平、血清TFAM、Mfn2、Bcl-2的水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 电针干预显著改善脑梗死患者的神经功能,该作用与激活YAP-OPA1通路并改善线粒体功能、减轻炎症反应和线粒体途径细胞凋亡有关。

**【关键词】** 脑梗死;电针干预;Yes相关蛋白;炎症反应;细胞凋亡

## Study of the clinical value of electroacupuncture intervention to improve nerve function in patients with cerebral infarction based on mitochondrial function regulated by YAP pathway

XU Weiyi<sup>1\*</sup>, ZHUANG Jie<sup>2</sup>, LU Zhihui<sup>3</sup>

(1. Department of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Wuyang County People's Hospital, Wuyang, Anhui, China, 233600; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Anhui Provincial Hospital, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, China, 230000)

**【ABSTRACT】Objective** To study the clinical value of electroacupuncture intervention in improving neurological function of patients with cerebral infarction based on mitochondrial function regulated by Yes associated protein(YAP) pathway. **Methods** A total of 82 patients with acute cerebral infarction who received conservative treatment in our department from December 2020 to December 2023 were selected as the study objects. They were randomly divided into the control group receiving conventional treatment ( $n=41$ ) and the observation group receiving conventional treatment combined with electroacupuncture intervention ( $n=41$ ). The intervention lasted for 2 weeks. Before and after intervention, NIHSS score and Barthel index were evaluated, the mRNA expression levels of YAP and optic atrophy protein 1 (OPA1) in peripheral blood, serum levels of mitochondrial transcription factor A (TFAM), mitochondrial coupling factor 6 (CF6), mitochondrial fusion protein 2 (Mfn2), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), cysteinyl aspartate specific proteinase-3 (Caspase-3) were detected. **Results** After intervention, the NIHSS score and serum levels of CF6, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , Bax and Caspase-3 in observation group were lower than those in control group ( $P<0.05$ ), Barthel index, mRNA expres-

项目基金:安徽省卫生厅科研计划项目(2022SYL015)

作者单位:1. 涡阳县人民医院中医科,安徽,涡阳233600

2. 涡阳县人民医院中医科,安徽,涡阳233600

3. 中科大附属第一医院安徽省立医院中医科,安徽,合肥230000

\*通信作者:徐卫影, E-mail:13856795797@163.com



sion levels of YAP and OPA1 in peripheral blood, serum TFAM, Mfn2, Bcl-2 levels were higher than those of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Electroacupuncture intervention can significantly improve the neurological function of patients with cerebral infarction, which is related to activation of the YAP-OPA1 pathway and improvement of mitochondrial function, reduction of inflammation and apoptosis of mitochondrial pathway.

**[KEY WORDS]** Cerebral infarction; Electroacupuncture intervention; Yes associated protein; Inflammatory response; Apoptosis

脑梗死是大脑动脉血栓形成或粥样硬化闭塞引起的脑组织缺血缺氧损害,患者会遗留神经功能损害、影响生活质量<sup>[1]</sup>。近些年,中医治疗手段在改善脑梗死患者神经功能中展现出积极价值。脑梗死的发生与气血运行不畅有关,通过针刺穴位能够行气、活血、通络,进而使神经功能得到改善。电针是在针刺治疗基础上给予电脉冲刺激的治疗手段,相关的临床研究资料显示,电针干预对脑梗死患者的神经功能具有改善作用<sup>[2-3]</sup>;相关的基础研究资料显示,电针减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的作用与激活 Yes 相关蛋白(Yes associated protein, YAP)-神经萎缩蛋白 1(Optic atrophy protein 1, OPA1)通路有关<sup>[4]</sup>。YAP-OPA1 通路是中枢神经系统中发挥保护作用的重要通路之一,通过改善线粒体功能减轻炎症反应、细胞凋亡是该通路发挥神经保护作用的重要方式<sup>[5]</sup>。粒体转录因子 A(Mitochondrial transcription factor A, TFAM)、线粒体偶联因子 6(mitochondrial coupling factor 6, CF6)、线粒体融合蛋白 2(mitochondrial fusion protein, Mfn2)是与线粒体功能相关的血清标志物。为认识 YAP-OPA1 通路在电针改善脑梗死患者神经功能中的作用,本文以 YAP1 通路为切入点、以血清线粒体功能标志物为检测指标,对电针干预改善脑梗死患者神经功能的临床价值展开研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 12 月至 2023 年 12 月涡阳县人民医院收治的急性脑梗死患者作为研究对象,纳入标志:①符合指南中疾病的诊断标准<sup>[6]</sup>;②起病时间 $<7$  d;③首次发病;④接受保守治疗。排除标准:①接受溶栓治疗或介入治疗;②有脑出血、短暂性脑缺血发作、脑外伤等病史;③合并心肝肾等重要脏器功能不全;④合并恶性肿瘤。共纳入 82 例患者,采用随机数字表将其分为观察组( $n=41$ )和对照组( $n=41$ )。观察组中男性 25 例、女性 16 例,年龄( $56.41\pm 5.23$ )岁,起病时间( $2.51\pm 0.32$ )d,合并高血压 22 例、2 型糖尿病 12 例、冠心病 4 例;对照组中男性 24 例、女性 17 例,年龄( $55.86\pm 4.95$ )岁,起病时间( $2.44\pm 0.29$ )d,合并高血压 24 例、2 型糖尿病 11 例、冠心病 2 例。两组间一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 干预方法

对照组参照指南<sup>[7]</sup>进行常规治疗,包括稳定斑块、抗血小板、改善循环等治疗,针对合并症进行降压、降糖;观察组在常规治疗的基础上进行电针干预,方法如下:取头部的百会穴、印堂穴,取上肢的肩髃穴、曲池穴、手三里穴、外关穴、合谷

穴,取下肢血海穴、梁丘穴、阴陵泉穴、足三里穴、三阴交穴、太冲穴,消毒后用华佗牌针灸针进行针刺,进针手法为平补平泻法,得气后连接电针治疗仪,设置连续波,刺激强度根据患者能耐受为限度,每次 20 min,每日 1 次,连续干预 2 周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 评分量表

干预前和干预后 2 周,参照指南<sup>[7]</sup>采用美国国立卫生院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS 量表和 Barthel 量表<sup>[7]</sup>进行评价,NIHSS 评分越高、神经功能越差,Barthel 指数越高、神经功能越好。

#### 1.3.2 外周血 YAP、OPA1 表达水平

干预前和干预后 2 周,于晨起空腹状态下分别采集两组患者的肘静脉血 3 mL,采用 Trizol 法提取 RNA 并逆转录为 cDNA。采用荧光定量试剂盒在荧光定量 PCR 仪(德国 QIAGEN 公司)中检测 cDNA 中 YAP、OPA1 的 mRNA 表达水平,反应程序为:95℃ 3 min 单次反应,95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s 循环 40 次。以 U6 基因为内参,根据 PCR 反应得到的循环阈值(Ct)代入  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 YAP、OPA1 的 mRNA 表达水平。

#### 1.3.3 血清指标

干预前和干预后 2 周,于晨起空腹状态下分别采集两组患者的肘静脉血 5 mL,离心分离血清并采用酶联免疫吸附法检测)检测 TFAM、CF6、Mfn2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)的水平。试剂盒均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据的统计学分析,计量资料符合正态分布,用( $\bar{x}\pm s$ )描述,采用  $t$  检验进行干预前后比较和组间比较。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NIHSS 评分、Barthel 指数在两组间的差异

NIHSS 评分、Barthel 指数在干预前的两组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );NIHSS 评分在组内干预后均低于干预前、Barthel 指数在组内干预后均高于干预前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NIHSS 评分在干预后的观察组均低于对照组、Barthel 指数在干预后的观察组均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表1 NIHSS评分、Barthel指数在两组间的差异

组别	n	NIHSS评分		Barthel指数	
		干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	41	12.21±2.85	5.86±0.85 <sup>a</sup>	34.51±6.72	63.11±10.85 <sup>a</sup>
对照组	41	11.76±2.76	7.31±0.94 <sup>a</sup>	32.78±5.41	49.59±7.79 <sup>a</sup>
t值		0.726	7.326	1.284	6.481
P值		0.470	<0.001	0.203	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.2 外周血 YAP、OPA1 表达水平在两组间的差异

外周血 YAP、OPA1 的 mRNA 表达水平在干预前的两组间比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ );外周血 YAP、OPA1 的 mRNA 表达水平在组内干预后均高于干预前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );外周血 YAP、OPA1 的 mRNA 表达水平在干预后的观察组均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 外周血 YAP、OPA1 表达水平在两组间的差异

组别	n	YAP		OPA1	
		干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	41	1.04±0.11	1.85±0.22 <sup>a</sup>	1.03±0.13	1.77±0.18 <sup>a</sup>
对照组	41	1.00±0.09	1.43±0.17 <sup>a</sup>	1.00±0.12	1.39±0.14 <sup>a</sup>
t值		1.802	9.673	1.086	10.670
P值		0.075	<0.001	0.281	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.3 血清 TFAM、CF6、Mfn2 水平在两组间的差异

血清 TFAM、CF6、Mfn2 水平在干预前的两组间比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ );血清 TFAM、CF6、Mfn2 水平在组

内干预后均高于干预前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 TFAM、CF6、Mfn2 水平在干预后的观察组均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

## 2.4 血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平在两组间的差异

血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平在干预前的两组间比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ );血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平在组内干预后均低于干预前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平在干预后的观察组均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

## 2.5 血清 Bcl-2、Bax、Caspase-3 水平在两组间的差异

血清 Bcl-2、Bax、Caspase-3 水平在干预前的两组间比较,差异无统计学意义( $P<0.05$ );血清 Bcl-2 水平在组内干预后均高于干预前,Bax、Caspase-3 水平在组内干预后均低于干预前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清 Bcl-2 水平在干预后的观察组均高于对照组,Bax、Caspase-3 水平在干预后的观察组均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

电针干预是在传统针刺治疗基础上形成的康复治疗手段,同时使用针刺和电脉冲两种方式对穴位进行刺激,进而达到治疗效果。在脑梗死、脑出血、脑外伤的治疗中,电针干预对患者的神经功能具有显著改善作用<sup>[3-4,8]</sup>。根据中医理论,脑梗死的中医病机与气血运行不畅有关,使用头针和体针同时进行电针干预能够实现行气、活血、通络以及调补肝肾阴阳的作用,进而有助于缺血脑组织建立侧枝循环、减轻缺血损害、改善神经功能。本研究采用 NIHSS 评分和 Barthel 指数

表3 血清 TFAM、CF6、Mfn2 水平在两组间的差异

组别	n	TFAM(pg/mL)		CF6(ng/mL)		Mfn2(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	41	101.32±13.25	165.51±21.32 <sup>a</sup>	0.43±0.07	0.27±0.04 <sup>a</sup>	4.95±0.72	7.59±1.03 <sup>a</sup>
对照组	41	98.67±12.77	131.47±18.57 <sup>a</sup>	0.42±0.07	0.34±0.05 <sup>a</sup>	5.03±0.78	6.23±0.86 <sup>a</sup>
t值		0.922	7.709	1.294	7.001	0.483	6.490
P值		0.359	<0.001	0.200	<0.001	0.631	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平在两组间的差异

组别	n	TNF-α(ng/mL)		IL-6(pg/mL)		IL-1β(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	41	7.37±1.23	5.23±0.81	118.93±21.12	81.32±11.93	4.88±0.89	3.36±0.52
对照组	41	7.89±1.38	6.39±0.97	126.31±24.59	98.31±15.85	4.61±0.88	4.09±0.61
t值		1.801	5.585	1.458	5.831	1.381	4.780
P值		0.075	<0.001	0.148	<0.001	0.171	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 血清 Bcl-2、Bax、Caspase-3 水平在两组间的差异

组别	n	Bcl-2(ng/mL)		Bax(ng/mL)		Caspase-3(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	41	4.39±0.75	6.72±0.95 <sup>a</sup>	1.88±0.29	1.13±0.20 <sup>a</sup>	24.12±4.41	15.75±2.89 <sup>a</sup>
对照组	41	4.51±0.81	5.89±0.86 <sup>a</sup>	1.83±0.25	1.45±0.21 <sup>a</sup>	23.88±3.89	18.92±3.11 <sup>a</sup>
t值		0.696	4.194	1.171	7.066	0.262	4.781
P值		0.488	<0.001	0.245	<0.001	0.794	<0.001

注:与组内干预前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

评价神经功能,结果显示:脑梗死患者接受常规治疗联合电针干预后的NIHSS评分和Barthel指数改善较仅使用常规治疗的患者更为显著。这一结果与既往其他学者的研究结果一致<sup>[3-4]</sup>,表明电针干预有助于改善脑梗死患者的神经功能。

随着近些年分子生物学研究的深入,越来越多基础研究对针刺治疗、电针干预改善神经功能的分子机制进行了深入探索。线粒体是完成氧化呼吸供能的重要细胞器,同时也参与感知氧化应激、调控炎症和凋亡等生物学环节。脑组织的线粒体稳态对维持正常的神经元活动、调节神经功能具有重要意义;在脑梗死、脑外伤等疾病的发生发展过程中,缺血缺氧、缺血再灌注、机械损伤等会破坏线粒体稳态,进而导致神经功能损害<sup>[9-11]</sup>。YAP-OPA1是新发现的线粒体稳态调控通路,能够促进线粒体融合、维持线粒体稳态。研究资料显示:大鼠脑缺血再灌注组织中YAP、OPA1表达减少,电针干预通过增加YAP、OPA1表达改善脑缺血再灌注大鼠的神经功能<sup>[5]</sup>。本研究对外周血YAP、OPA1表达的检测结果显示:脑梗死患者接受常规治疗联合电针干预后YAP、OPA1表达水平的增加较仅使用常规治疗的患者更为显著,表明常规治疗基础上加用电针干预对脑梗死患者的YAP-OPA1通路具有激活作用,电针干预可能通过这一激活作用改善脑梗死患者的神经功能。

YAP-OPA1通路能够调控线粒体稳态,TFAM、CF6、Mfn2是反映线粒体稳态的标志物。TFAM通过调控结合线粒体DNA的方式调控线粒体转录,进而维持线粒体功能;CF6参与线粒体内氧化呼吸过程,线粒体损伤过程中CF6的释放增多;Mfn2参与调控线粒体融合、维持线粒体结构完整<sup>[12-13]</sup>。研究资料显示,心力衰竭过程中TFAM、Mfn2增多以及CF6减少与线粒体功能改善、心功能改善相关<sup>[14-15]</sup>。本研究中,脑梗死患者接受常规治疗联合电针干预后TFAM、Mfn2水平增加以及CF6水平降低较仅使用常规治疗的患者更为显著,表明常规治疗基础上加用电针干预能够改善脑梗死患者的线粒体功能,这一改善作用与电针干预激活YAP-OPA1通路的作用吻合。

脑组织中线粒体稳态不仅调控神经元的氧化呼吸供能,还能减轻炎症反应、线粒体途径凋亡。研究资料显示:电针干预用于脑缺血再灌注损伤大鼠、脑外伤大鼠能够抑制脑组织的炎症反应及细胞凋亡,TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等促炎因子的表达以及促进线粒体凋亡的Bax和Caspase-3的表达减少,抑制线粒体凋亡的Bcl-2的表达增加<sup>[16-17]</sup>。本研究中,脑梗死患者接受常规治疗联合电针干预后血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、Bax和Caspase-3水平降低以及Bcl-2水平增加较仅使用常规治疗的患者更为显著,表明常规治疗基础上加用电针干预能够减轻脑梗死患者的炎症反应和线粒体途径细胞凋亡。

综上所述,电针干预显著改善脑梗死患者的神经功能,这一改善作用与激活YAP-OPA1通路并改善线粒体功能、减轻炎症反应和线粒体途径细胞凋亡有关。

## 参考文献

- [1] Hutto S, Kyle K, Balaban D, et al. Ischemic Stroke in Neurosarcoidosis: A Retrospective Cohort Analysis[J]. *Neurology*, 2022, 99(23): S63-S63.
- [2] 唐晓敏,丁锐,姚舒雅,等.电针督脉穴对脑梗死恢复期患者神经功能恢复及炎症因子、凝血状态影响时效性临床研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(7): 7-10.
- [3] 徐文文,廖庆红,王丽芳,等.电针对急性脑梗死患者脑血流动力学及血清bFGF、IGF-1的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(9): 969-972.
- [4] 梁晖,阮甦,王芳,等.电针通过Yes相关蛋白-视神经萎缩蛋白1信号轴激活线粒体融合功能减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的机制研究[J]. *针刺研究*, 2023, 48(11): 1088-1094.
- [5] Wei N, Pu Y, Yang Z, et al. Therapeutic effects of melatonin on cerebral ischemia reperfusion injury: Role of Yap-OPA1 signaling pathway and mitochondrial fusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110:203-212.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] You S, Wang Y, Wang X, et al. Twenty-Four-Hour Post-Thrombolysis NIHSS Score As the Strongest Prognostic Predictor After Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(18): e036109.
- [8] 黄成宝,刘毅,黄明安,等.电针联合康复功能训练治疗脑出血偏瘫患者临床疗效观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(4): 85-87.
- [9] Chen M, Liu J, Wu W, et al. SIRT1 restores mitochondrial structure and function in rats by activating SIRT3 after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1):31.
- [10] Choudhary RC, Kuschner CE, Kazmi J, et al. The Role of Phospholipid Alterations in Mitochondrial and Brain Dysfunction after Cardiac Arrest[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9):4645.
- [11] Qian F, Zhong Q, Chen Z. Role of mitochondrial dysfunction in acute traumatic brain injury: Evidence from bioinformatics analysis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(10):e31121.
- [12] Zhang M, Feng N, Peng Z, et al. Reduced acetylation of TFAM promotes bioenergetic dysfunction in the failing heart[J]. *iScience*, 2023, 26(6): 106942.
- [13] Li N, Shi Y, Yin J, et al. Impact of ATP synthase/coupling factor 6 in hypoxic pulmonary arterial hypertension: An experimental rat model[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(5): 1468-1477.
- [14] 张冰,张维,胡祥稳,等.血清线粒体融合蛋白-2和乙醛脱氢酶2与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(4): 431-435.
- [15] 孙晓静,王立中,张振英,等.体外反搏联合心脏康复治疗慢性心力衰竭的疗效及其对线粒体标志物的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(5): 877-880.
- [16] Zhang XH, Cui H, Zheng SM, et al. Electroacupuncture regulates microglial polarization via inhibiting NF-kappaB/COX2 pathway following traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2023, 1(1818): 148516.
- [17] Meng L, Wu B, OuYang L, et al. Electroacupuncture regulates histone acetylation of Bcl-2 and Caspase-3 genes to improve ischemic stroke injury[J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27045.



## · 论 著 ·

# 血清 AFP、 $\beta$ -HCG、uE3 联合缩宫素使用剂量对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值

谷金丽<sup>1</sup> 马勤宜<sup>2</sup> 孙晓琴<sup>1\*</sup>

**【摘要】目的** 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、 $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、游离雌三醇(uE3)联合缩宫素(OT)使用剂量对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值。**方法** 回顾性分析2022年7月至2024年7月期间于南通大学附属妇幼保健院产科建档、定期产前检查并行阴道分娩的115例合并肥胖初产妇的临床资料(肥胖组),根据合并肥胖初产妇是否出现不良妊娠结局分为结局良好组(72例)、结局不良组(43例),另收集同期115名非肥胖初产妇临床资料(非肥胖组)。比较肥胖组与非肥胖组、肥胖组中结局良好组与结局不良组初产妇血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3水平和宫缩素使用剂量差异,采用受试者特征曲线(ROC)分析上述指标对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局的指导价值。**结果** 肥胖组初产妇的OT使用剂量和血清AFP、 $\beta$ -HCG水平均高于非肥胖组,uE3水平低于非肥胖组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结局不良组妊娠合并肥胖初产妇的OT使用剂量和血清AFP、 $\beta$ -HCG水平均高于结局良好组,uE3水平]低于结局良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。妊娠合并肥胖初产妇的OT使用剂量和血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3及其联合对不良妊娠结局预测的曲线下面积(AUC)分别为0.832、0.833、0.784、0.825和0.965,联合预测时的AUC明显高于四项指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** OT使用剂量和血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3联合检测对妊娠合并肥胖初产妇试行阴道分娩不良妊娠结局有一定的指导预测价值。

**【关键词】** 妊娠合并肥胖; 甲胎蛋白;  $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素; 游离雌三醇

## Predictive value of serum AFP, $\beta$ -HCG and uE3 combined with oxytocin dosage for adverse pregnancy outcomes in primiparas with pregnancy and obesity

GU Jinli<sup>1</sup>, MA Qinyi<sup>2</sup>, SUN Xiaojin<sup>1\*</sup>

(1. Delivery Room; 2. Department of Obstetrics, the Affiliated Maternity and Child Health Care Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, China, 226018)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the predictive value of serum alpha-fetoprotein (AFP),  $\beta$  human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) and free estriol (uE3) combined with oxytocin (OT) dosage for adverse pregnancy outcomes in primiparas with pregnancy and obesity. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 115 primiparas with obesity (obesity group) who underwent archiving, regular antenatal examinations, vaginal delivery, and archiving at the Obstetrics Department of the Maternal and Child Health Hospital affiliated to Nantong University between July 2022 and July 2024. Primiparas in the obesity group were divided into two groups; based on the presence or absence of adverse pregnancy outcomes, the good outcome group (72 cases) and the adverse outcome group (43 cases). Clinical data were also collected from 115 primiparas without obesity (non-obesity group) during the same period. The study compared the differences in serum AFP,  $\beta$ -HCG, uE3, and OT dosage between the obesity group and the non-obesity group, as well as between the good outcome group and the adverse outcome group. The study also analyzed the guidance value of the above indicators in predicting adverse pregnancy outcomes using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The dosage of oxytocin, levels of serum AFP and  $\beta$ -HCG in the obesity group were higher than those in the non-obesity group, while uE3 levels were lower than those in the non-obesity group ( $P<0.05$ ). The dosage of oxytocin, levels of serum AFP and  $\beta$ -HCG in the adverse outcome group were higher than those in the good outcome group, while uE3 levels were lower than those in the good outcome group ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) values for OT dosage, serum AFP,  $\beta$ -HCG, uE3, and combined detection in pre-

基金项目:南通市自然科学基金和社会民生科技计划(指导性)项目(MSZ2023146)

作者单位:1. 南通大学附属妇幼保健院产房,江苏,南通 226018

2. 南通大学附属妇幼保健院产科,江苏,南通 226018

\*通信作者:孙晓琴, E-mail:751800775@qq.com

dicting adverse pregnancy outcomes were 0.832, 0.833, 0.784, 0.825 and 0.965, respectively. The AUC of combined detection was significantly greater than that of a single indicator ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The combined detection of OT dosage, serum AFP,  $\beta$ -HCG, and uE3 has a certain predictive value for adverse pregnancy outcomes during vaginal delivery in primiparas with pregnancy and obesity.

**[KEY WORDS]** Pregnancy combined with obesity; AFP;  $\beta$ -HCG; Free estriol

妊娠合并肥胖包含两种临床情况:其一为妊娠前已达到肥胖诊断标准( $\text{BMI}\geq 28\text{ kg/m}^2$ ),其二为妊娠期体重增长速度超过IOM指南推荐的孕前BMI对应增重范围,其是妊娠期糖尿病、子痫前期等产科并发症的高风险因素<sup>[1-2]</sup>,同时还会对产妇分娩产生影响,使产程延长、增加不良妊娠结局几率<sup>[3]</sup>。因此,妊娠合并肥胖的足月妊娠女性在行阴道分娩时更需要使用缩宫素(Oxytocin, OT)以提高自然分娩率和降低阴道试产中转剖宫产的发生率<sup>[4]</sup>。血清甲胎蛋白(Alpha-Fetoprotein, AFP)、 $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素(Beta Subunit of Human Chorionic Gonadotropin,  $\beta$ -HCG)、游离雌三醇(Unconjugated Estriol, uE3)均为产前筛查指标。近年来有研究<sup>[5]</sup>发现,母体血清AFP、 $\beta$ -HCG和uE3水平异常对胎盘不良、胎膜早破、新生儿窒息等不良妊娠结局有预测价值。本研究拟通过回顾性分析妊娠合并肥胖初产妇的临床资料,分析血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3联合缩宫素使用剂量对不良妊娠结局的预测价值,以期为此类初产妇围产期保健工作提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2022年7月至2024年7月期间于南通大学附属妇幼保健院产科建档、定期产前检查并试行阴道分娩的115例合并肥胖初产妇的临床资料(肥胖组),另收集同期与肥胖组初产妇年龄匹配的115名非肥胖初产妇临床资料(非肥胖组)。采用成组设计样本估算公式 $n=((q_1(-1)+q_2(-1))(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2 S^2)/\delta^2$ ,  $\alpha$ 为0.05,  $\beta$ 为0.1,查表 $Z_{\alpha/2}$ 得1.96,  $Z_{\beta}$ 得1.28,  $q_1$ 、 $q_2$ 分别为肥胖组、非肥胖组比例均为0.5,根据前期预研究得均数差值 $\delta$ 约为3.87,变异指标 $S$ 为9,计算 $n$ 约为115,故每组需要纳入例数为115例。肥胖组纳入标准:①孕期体重增长 $>15\text{ kg}$ 或体质指数( $\text{BMI}$ ) $\geq 28\text{ kg/m}^2$ ;②年龄为20~34岁;③单胎,自然受孕;④初产妇,头位,试行阴道分娩;⑤孕期定期产检其产妇的临床资料、分娩记录完整。肥胖组排除标准:①有剖宫产指征者;②早产;③孕前有糖尿病、高血压等基础疾病;④孕期使用过会影响研究中涉及指标水平的药物者;⑤胎儿染色体异常。非肥胖组纳入标准:①孕期体重增长 $\leq 15\text{ kg}$ 或体质指数( $\text{BMI}$ ) $<28\text{ kg/m}^2$ ;②单胎,自然受孕;③初产妇,头位,试行阴道分娩;④孕期定期产检其产妇的临

床资料、分娩记录完整。非肥胖组排除标准与肥胖组相同。本研究经医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 孕产妇基础资料及分娩信息收集

根据医院孕产妇保健信息化管理系统对纳入的初产妇的年龄、孕前BMI、分娩前BMI、宫颈成熟(Bishop)评分<sup>[6]</sup>、分娩过程中OT累积使用剂量(根据宫缩强度和频率动态调整剂量)等信息进行检索录入。

#### 1.2.2 血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3水平检测

于孕15周~20周<sup>6</sup>期间,抽取孕妇空腹静脉血3 mL,经室温静置后离心收集上层血清(离心转速3 500 r/min,时间15 min,半径13.5 cm),采用全自动分析仪检测血清AFP、 $\beta$ -HCG(仪器型号为贝克曼库尔特DXI800),采用磁微粒化学发光法检测血清uE3(检测试剂盒购于深圳市新产业生物医学工程股份有限公司, MAGLUMI x8),为标准化个体孕周差异,使指标更具临床可比性,优化风险评估,本研究将所检测指标水平转化为同孕周中位数倍数(MoM)。

#### 1.2.3 不良妊娠结局评估及分组

根据妊娠合并肥胖初产妇的分娩记录,统计产后出血、胎儿缺氧或窘迫(破膜后羊水污染胎动减弱,胎心监护见变异减速,宫锁高峰时胎心110次/min,胎儿头血pH值 $<7.08$ )<sup>[7]</sup>发生率、新生儿窒息(Apgar评分1 min $\leq 7$ 分)<sup>[8]</sup>情况,将发生上述不良结局者纳入结局不良组(43例)、未发生上述不良结局者纳入结局良好组(72例)。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;采用受试者特征曲线(ROC)分析OT使用剂量和血清AFP、 $\beta$ -HCG、uE3水平对肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值,AUC比较使用 $Z$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料比较

两组初产妇的年龄、孕前BMI、分娩孕周和Bishop评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而肥胖组初产妇孕期体重增长、妊娠期糖尿病构成比、妊娠期高血压构成比均高于非肥胖组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组的基本资料比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	年龄(岁)	孕前BMI( $\text{kg/m}^2$ )	孕期体重增长(kg)	分娩孕周(周)	Bishop评分(分)	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压
肥胖组	115	27.88 $\pm$ 4.26	21.52 $\pm$ 1.41	19.05 $\pm$ 1.43	39.82 $\pm$ 0.55	10.05 $\pm$ 1.19	33(28.70)	68(59.13)
非肥胖组	115	27.71 $\pm$ 3.74	21.31 $\pm$ 1.08	13.14 $\pm$ 1.12	39.67 $\pm$ 0.73	9.88 $\pm$ 1.07	10(8.70)	20(17.39)
$t/\chi^2$ 值		0.322	1.268	34.892	1.760	1.139	15.131	42.108
$P$ 值		0.748	0.206	$<0.001$	0.080	0.256	$<0.001$	$<0.001$

## 2.2 两组 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平比较

肥胖组初产妇的 OT 使用剂量和血清 AFP MoM 值、β-HCG MoM 值均高于非肥胖组，uE3 MoM 值低于非肥胖组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	OT 使用剂量(U)	AFP (MoM)	β-HCG (MoM)	uE3 (MoM)
肥胖组	115	6.16±1.24	1.44±0.29	1.64±0.29	1.60±0.32
非肥胖组	115	4.38±1.01	1.01±0.18	1.22±0.17	1.91±0.22
<i>t</i> 值		11.936	13.510	13.399	8.561
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.3 妊娠合并肥胖初产妇良好结局组与不良结局组的基本资料比较

两组年龄、BMI、孕期体重增长、分娩孕周和 Bishop 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，结局不良组的妊娠期糖尿病构成比、妊娠期高血构成比均高于结局良好组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

## 2.4 妊娠合并肥胖初产妇良好结局组与不良结局组 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平比较

结局不良组妊娠合并肥胖初产妇的 OT 使用剂量和血清 AFP MoM 值、β-HCG MoM 值均高于结局良好组，uE3 MoM 值低于结局良好组，差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 4。

表 4 妊娠合并肥胖初产妇良好结局组与不良结局组 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平比较

组别	<i>n</i>	OT 使用剂量(U)	AFP (MoM)	β-HCG (MoM)	uE3 (MoM)
结局良好组	72	5.56±1.12	1.29±0.27	1.51±0.24	1.76±0.31
结局不良组	43	7.17±1.32	1.68±0.34	1.86±0.33	1.34±0.34
<i>t</i> 值		6.964	6.792	6.559	6.779
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.5 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平对肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值

OT 使用剂量与血清 AFP MoM 值、β-HCG MoM 值、uE3 MoM 值联合检测的 AUC 显著高于其单独检测的 AUC ( $P<0.05$ )。见表 5、图 1。

## 3 讨论

女性妊娠后由于体内激素水平较妊娠前存在明显变化，如雌激素、孕激素水平升高，这些激素水平升高有助于脂肪合成，易使妊娠期女性在孕期增重过度，从而发生肥胖<sup>[9]</sup>。妊娠合并肥胖不仅会增加妊娠期并发症风险，还会出现因脂

表 5 OT 使用剂量和血清 AFP、β-HCG、uE3 水平对肥胖初产妇不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC	se	cut-off 值	95% CI	<i>P</i> 值
OT 使用剂量	0.832 <sup>a</sup>	0.037	6.135 U	0.760~0.904	<0.001
AFP MoM 值	0.833 <sup>a</sup>	0.044	1.495 MoM	0.747~0.918	<0.001
β-HCG MoM 值	0.784 <sup>a</sup>	0.043	1.685 MoM	0.700~0.869	<0.001
uE3 MoM 值	0.825 <sup>a</sup>	0.038	1.475 MoM	0.751~0.898	<0.001
联合	0.965	0.014		0.938~0.993	<0.001

注：与联合检测比较，<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

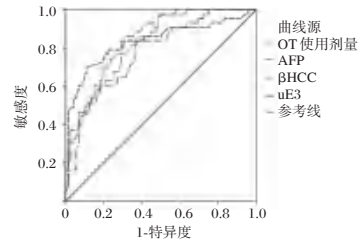


图 1 ROC 曲线分析

肪堆积多引起产道变窄，增加胎儿通过产道难度。OT 对子宫平滑肌收缩有促进作用，还能降低子宫出血风险，是产科常用药物之一。有研究表明，肥胖产妇的子宫肌层收缩力会随着 BMI 升高而呈现出减弱趋势，对缩宫素受体的敏感性降低，需合理增加 OT 使用剂量<sup>[10]</sup>。本研究通过比较分析妊娠两组的 OT 使用剂量也显示，肥胖初产妇的 OT 使用剂量较非肥胖初产妇呈现出明显增加趋势，可能是妊娠合并肥胖女性的体力相对较差，在阴道分娩过程中更易出现难产风险，为降低这类不良事件发生风险，所以在临床分娩过程中会增加 OT 使用剂量。

AFP 是一种单链糖蛋白，妊娠女性的血 AFP 可由胎儿、卵黄囊产生，整个孕期呈现出早期升高，后期降低趋势<sup>[11]</sup>。β-HCG 本质为糖蛋白激素，主要是由胎盘的滋养层细胞分泌，在孕早期其水平呈快速升高趋势，后期趋于平稳<sup>[12]</sup>。uE3 是雌二醇的代谢产物，孕期母体 uE3 水平变化可以反映胎盘、胎儿情况<sup>[13]</sup>。本研究结果显示，妊娠合并肥胖初产妇的血清 AFP、β-HCG、uE3 水平与非肥胖初产妇存在明显差异，相比于非肥胖初产妇，合并肥胖初产妇的血清 AFP、β-HCG 水平存在升高趋势，而血清 uE3 水平表现为降低趋势，可能与妊娠期肥胖会增加糖尿病、高血压等并发症风险有关，脂肪组织会分泌大量的瘦素和肿瘤坏死因子等，引起机体代谢紊乱(如糖代谢紊乱等)，加重机体损伤，使机体血液系统中血清 AFP、β-HCG、uE3 水平发生异常。

有研究表明，初产妇孕中期的血清 AFP、β-HCG、uE3 水平对母婴不良结局有良好的预测价值<sup>[14]</sup>，孕期增重过多、孕

表 3 妊娠合并肥胖初产妇良好结局组与不良结局组的基本资料比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	孕期体重增长(kg)	分娩孕周(周)	Bishop 评分(分)	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压
结局良好组	72	27.62±4.36	31.33±1.55	18.88±1.38	39.76±0.62	10.15±1.34	15(20.83)	35(48.61)
结局不良组	43	28.31±3.98	31.84±1.37	19.34±1.55	39.91±0.48	9.88±1.02	18(41.86)	33(76.74)
<i>t/χ<sup>2</sup></i> 值		0.848	1.781	1.651	1.361	1.138	5.823	8.818
<i>P</i> 值		0.398	0.078	0.102	0.176	0.257	0.016	0.003

(下转第 2037 页)



## 基于TCGA数据库分析 *EME1* 基因在肾细胞癌中的表达及临床意义

张晓洋<sup>1</sup> 李东旭<sup>1</sup> 史巧玉<sup>1</sup> 喻明霞<sup>1</sup> 江振华<sup>2\*</sup>

**【摘要】目的** 基于癌症基因图谱数据库(TCGA),对必需减数分裂核酸内切酶1(*EME1*)基因在肾细胞癌(RCC)中的表达、临床病理特征和预后相关性进行分析。**方法** 在TCGA数据库下载RCC患者的基因表达数据和临床病理信息,使用Wilcoxon检验比较RCC组织与正常组织中*EME1*基因的表达差异。利用卡方检验、Kolmogorov-Smirnov检验、逻辑回归、Kaplan-Meier曲线和Cox回归分析*EME1*与RCC患者的临床预后关系。使用基因富集分析预测*EME1*可能参与的分子信号通路。**结果** RCC组织中*EME1*的表达量显著高于正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。*EME1* mRNA的表达水平与患者的年龄( $P<0.05$ )、性别( $P<0.05$ )、肿瘤分级( $P<0.05$ )、T分期( $P<0.05$ )、M分期( $P<0.05$ )和N分期( $P<0.05$ )均有关。高表达组患者的总体生存率比低表达组更差( $P<0.05$ )。多因素Cox回归分析表明,*EME1* ( $HR=1.51, 95\%CI: 1.24\sim 1.84, P<0.05$ )可作为肾细胞癌的独立预后因子。GSEA结果显示,*EME1*高表达主要参与同源重组、细胞周期、DNA复制、P53信号通路和错配修复等分子信号通路。**结论** *EME1*在肾细胞癌患者中高表达,并与预后相关,可能成为肾细胞癌的新型分子标志物。

**【关键词】** *EME1*; 肾细胞癌; TCGA数据库; GSEA; 信号通路

### Expression and Clinical Significance of *EME1* Gene in Renal Cell Carcinoma Analyzed Based on TCGA Database

ZHANG Xiaoyang<sup>1</sup>, LI Dongxu<sup>1</sup>, SHI Qiaoyu<sup>1</sup>, YU Mingxia<sup>1</sup>, JIANG Zhenhua<sup>2\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Outpatient Department, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071)

**【ABSTRACT】Objective** To analyzed the expression, clinicopathological features and prognostic relevance of the Essential Meiotic Endonuclease 1 (*EME1*) gene in renal cell carcinoma (RCC) using data from The Cancer Gene Atlas database (TCGA) database. **Methods** Gene expression data and clinicopathologic information of RCC patients were downloaded from TCGA. The Wilcoxon test was used to compare the differences of *EME1* expression between RCC tissues and normal tissues. The Chi-square test, kolmogorov-smirnov test logistic regression, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox regression were used to analyze the relationship between *EME1* expression and RCC patients clinical characteristics and prognosis. The signaling pathways associated with *EME1* were predicted using GSEA. **Results** *EME1* expression in RCC tissue was significantly higher compared to normal tissue ( $P<0.05$ ). Elevated *EME1* mRNA levels were significantly associated with patients' age ( $P<0.05$ ), gender ( $P<0.05$ ), tumor grade ( $P<0.05$ ), T-stage ( $P<0.05$ ), M-stage ( $P<0.05$ ), and N-stage ( $P<0.05$ ). Patients with high expression of *EME1* had a significantly poorer overall survival rate than those patients with low expression ( $P<0.05$ ). Multifactorial Cox regression analysis showed that *EME1* ( $HR=1.51, 95\%CI: 1.24\sim 1.84, P<0.05$ ) serves as an independent prognostic factor for RCC. GSEA showed that high expression of *EME1* was mainly involved in pathways related to homologous recombination, cell cycle, DNA replication, P53 signaling pathway and mismatch repair. **Conclusion** *EME1* is highly expressed in RCC and correlates with poor prognosis, suggesting its potential role as a novel molecular marker for RCC.

**【KEY WORDS】** *EME1*; renal cell carcinoma; TCGA database; GSEA; signaling pathway

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

作者单位:1. 武汉大学中南医院检验科,湖北,武汉 430071

2. 武汉大学中南医院门诊部,湖北,武汉 430071

\*通信作者:江振华, E-mail: dewrosy520@163.com

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是第三大泌尿系统恶性肿瘤,来源于肾小管上皮<sup>[1]</sup>。引发RCC的原因可能与高能量饮食摄入、肥胖、长期吸烟、高血压和糖尿病等有关<sup>[2-5]</sup>。早期的RCC通常没有明显的症状或体征,然而进展期的RCC通常预后不佳<sup>[6]</sup>。必需减数分裂核酸内切酶1(essential meiotic structure-specific endonuclease 1, *EME1*)是重要的DNA损伤修复基因,在基因组稳定性的维持和肿瘤对放化疗的敏感性方面有重要作用,同时会影响患者预后<sup>[7]</sup>。有研究表明,*EME1*在胃癌和乳腺癌中过度表达,并与不良预后相关<sup>[8-9]</sup>。然而,目前关于*EME1*基因在RCC中的预后价值尚不明确。本研究收集TCGA数据库中RCC的相关数据,通过生物信息学方法,对*EME1*基因在RCC中的表达差异、预后和可能参与的分子通路进行分析。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据收集与处理

从TCGA数据库下载肾细胞癌的RNA表达数据,包括893个肾细胞癌组织样本和128个正常组织样本,以及941个肾细胞癌患者的临床数据。使用R软件(4.2.1)和Strawberry Perl软件(5.32.1.1)进行数据处理。同时收集肾细胞癌患者的临床病理特征信息,信息不完整的样本不纳入分析范围。

### 1.2 *EME1*的表达与患者临床病理特征和预后的联系

使用R软件(4.2.1)提取RCC组织和正常组织中*EME1*基因的mRNA表达数据并分析组间差异。依据*EME1*在RCC组织中的中位表达量(0.358),将患者分为高低表达组。随后进行配对差异分析,比较来自同一患者的两组样本之间的差异。使用卡方检验、Kolmogorov-Smirnov检验和逻辑回归分析*EME1*基因表达量与患者基本信息和各种病理分期之间的相关性。绘制Kaplan-Meier生存曲线分析两组的总体生存率(overall survival, OS)差异,使用Cox回归分析*EME1*基因的预后价值。

### 1.3 基因富集分析

使用GSEA(4.2.3)和加权富集法对RCC中*EME1*基因所涉及的信号通路进行基因富集分析。当基因集同时满足P值小于0.05且错误发现率(false discovery rate, FDR)小于0.05时,视为显著富集。

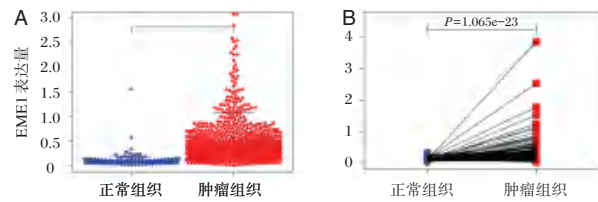
### 1.4 统计学分析

使用SPSS软件(27.0)和R软件(4.2.1)进行数据分析。使用Wilcoxon检验分析*EME1*基因表达差异。卡方检验、Kolmogorov-Smirnov检验和逻辑回归分析*EME1*表达与RCC患者临床特征之间的相关性。Kaplan-Meier生存分析和Cox比例风险回归模型分析预后。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *EME1*在RCC组织中的表达差异

TCGA-RCC数据集的分析结果显示,与正常样本相比,*EME1*基因在RCC样本中的表达量显著上调,差异有统计学意义(P<0.05)。见图1A~B。



注:A为在TCGA-RCC数据集中,*EME1*在正常组织和RCC组织中的表达差异;B为来自同一病例的RCC组织和癌旁组织的*EME1*表达的配对差异分析图

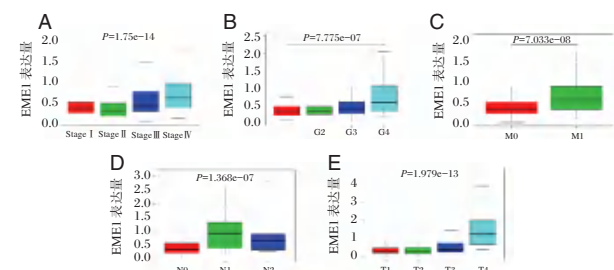
图1 *EME1*在RCC组织和正常组织中的表达差异

### 2.2 *EME1*表达与临床病理特征的关系

881名RCC患者的基本临床特征见表1。高表达组与低表达组比较,在患者的年龄、性别、分期(Stage、T、M、N)方面差异均有统计学意义(P<0.05)。Kolmogorov-Smirnov检验结果显示,在肿瘤的临床分期、组织学分期、发生远处转移、淋巴结转移以及肿瘤状态方面,两组的差异有统计学意义(P<0.05)。见图2A~E。逻辑回归分析显示,男性患者的*EME1*表达水平明显高于女性患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 *EME1*表达与RCC患者临床特征的关系[n(%)]

临床病理特征	分类	低表达	高表达	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	≤65	271(30.87)	303(34.51)	5.152	0.023
	>65	168(19.13)	136(15.49)		
性别	男	283(32.12)	312(35.41)	4.559	0.033
	女	158(17.93)	128(14.54)		
Stage分期	I+II	319(37.57)	241(28.39)	30.318	<0.001
	III+IV	107(12.60)	182(21.44)		
T分期	T1+T2	338(38.45)	272(30.94)	21.886	<0.001
	T3+T4	103(11.72)	166(18.89)		
M分期	M0	289(45.51)	260(40.94)	14.935	0.001
	M1	26(4.09)	60(9.46)		
N分期	N0	173(46.01)	154(40.96)	11.859	<0.001
	N1	13(3.46)	36(9.57)		



注:A-E依次为RCC患者stage分期、组织学分级、M分期、N分期、T分期与*EME1*表达量的关系

图2 RCC患者临床病理特征与*EME1*表达量的关系

### 2.3 *EME1*的表达与RCC患者预后的关系

采用Kaplan-Meier法分析高低表达组总体生存率的差异,与低表达组相比,高表达*EME1*组的患者显示出更低的总体生存率,差异有统计学意义(P<0.05)。见图3。在RCC中,年龄、grade分级、分期(stage、T、M、N)以及*EME1*表达量均可作为预后因素(P<0.05)。多因素分析表明,*EME1*可以作为RCC的独立预后因子,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。森林图结果也显示出上述差异。见图4。

表2 逻辑回归方法分析 *EME1* 的表达与 RCC 患者临床特征的关系

临床特征	总数	OR 值(95% CI)	P 值
性别	881	1.36(1.03~1.81)	0.033
Grade 分期			
1 vs 2	241	1.34(0.45~4.49)	0.607
1 vs 3	205	2.17(0.72~7.26)	0.179
1 vs 4	88	2.96(0.93~10.47)	0.034
Stage 分期			
I vs II	560	0.73(0.47~1.31)	0.164
I vs III	654	1.84(1.31~2.61)	0.001
I vs IV	558	2.96(1.88~4.77)	0.000
T 分期			
1 vs 2	610	0.98(0.66~1.46)	0.937
1 vs 3	738	1.80(1.33~2.46)	0.000
N 分期	370	3.35(1.68~7.17)	0.001

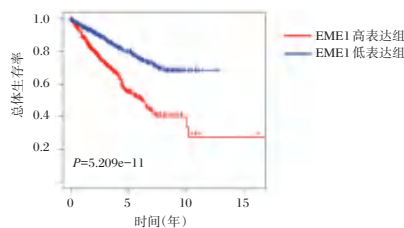


图3 *EME1* 的表达与 RCC 患者预后的关系

表3 RCC 患者单因素和多因素 Cox 回归分析

因素	单因素 Cox 回归分析			多因素 Cox 回归分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄	1.02	1.01~1.04	0.010	1.04	1.01~1.06	0.001
性别	1.02	0.67~1.55	0.935	1.22	0.78~1.91	0.380
Grade 分期	2.13	1.61~2.82	0.000	1.37	0.97~1.92	0.073
Stage 分期	1.82	1.50~2.20	0.000	1.29	0.76~2.19	0.337
T 分期	1.85	1.46~2.33	0.000	0.98	0.60~1.61	0.938
M 分期	4.02	2.60~6.22	0.000	2.12	0.94~4.80	0.070
N 分期	3.03	1.57~5.87	0.001	1.38	0.67~2.86	0.381
<i>EME1</i>	1.66	1.41~1.94	0.000	1.51	1.24~1.84	0.000

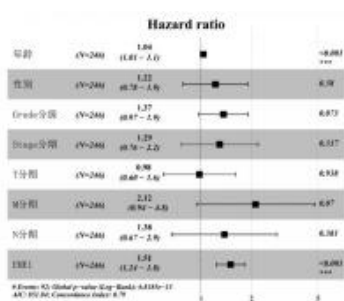


图4 多因素 Cox 回归森林图

## 2.4 GSEA 富集分析

通过 KEGG 数据集进行 GSEA 分析,得到与 *EME1* 表达相关的富集信号通路。选择校正后富集得分最高的正相关和负相关各 5 个信号通路绘制图表。见图 5。*EME1* 的表达与 10 个信号通路相关( $P<0.05$ , $FDR<0.05$ )。同源重组、细胞周期、DNA 复制、P53 信号通路和错配修复通路与 *EME1* 的高表达呈正相关;而心肌收缩、近端小管对碳酸氢盐的回收、

醛固酮调节钠重吸收、缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸降解和三羧酸循环通路与 *EME1* 的低表达呈负相关。见表 4。

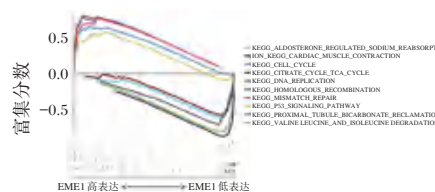


图5 *EME1* 基因高表达和低表达样本相关富集基因集

表4 *EME1* 基因功能富集分析

富集通路	富集分数	标准化富集分数	P 值	FDR 值
同源重组	0.755	2.175	0.000	0.014
细胞周期	0.633	2.146	0.000	0.015
DNA 复制	0.789	2.128	0.000	0.014
P53 信号通路	0.565	2.021	0.000	0.042
错配修复	0.750	1.990	0.002	0.050
心肌收缩	-0.563	-2.030	0.004	0.034
近端小管碳酸氢盐回收	-0.709	-2.019	0.002	0.030
醛固酮调节钠重吸收	-0.593	-2.019	0.002	0.026
缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸降解	-0.800	-2.010	0.000	0.025
三羧酸循环	-0.868	-1.960	0.002	0.034

## 3 讨论

DNA 双链断裂是一种具有高度细胞毒性的损伤,如果未正确修复,可能出现染色体缺失、重排和倒置等异常,从而促进肿瘤形成<sup>[10]</sup>。*EME1* 基因是 DNA 修复中的关键基因之一,其编码的蛋白是 MUS81-*EME1* 复合物的的重要组成部分<sup>[11]</sup>。MUS81-*EME1* 复合物可识别复制叉处特定的 DNA 结构,参与 DNA 双链断裂的修复<sup>[12]</sup>。优化 MUS81-*EME1* 复合物结构可以提高结合亲和力,降低胰腺癌细胞的活力<sup>[13]</sup>。

*EME1* 可通过激活 Akt/GSK3B/CCND1 通路来发挥促肿瘤作用,在胃癌中可促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡<sup>[8]</sup>。在肺癌中,酸性成纤维细胞生长因子胞内结合蛋白(FIBP)与转录因子 STAT3 相互作用,诱导 *EME1* 的表达并促进肿瘤进展和放射治疗的耐药性<sup>[14]</sup>。*EME1* 已被证实能增加结肠癌细胞 HCT16 对抗癌药物顺铂的敏感性<sup>[15]</sup>,另外 *EME1* 也与食管腺癌患者总生存期降低有关<sup>[16]</sup>。因此,深入了解 *EME1* 基因在肿瘤中的表达和作用机制,可能为肿瘤的早期检测和预后评定提供新的分子标记方法。

综上所述,本研究基于生物信息学进行数据挖掘,发现 *EME1* 在 RCC 中高表达,并与肿瘤的恶性程度密切相关,高表达的 *EME1* 预示患者预后不良。*EME1* 可作为 RCC 的独立预后因子,并有望作为 RCC 的分子标志物和治疗的新型靶点。

## 参考文献

- [1] Deleuze A, Saout J, Dugay F, et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7).
- [2] Yang XF, Ma G, Feng NH, et al. Twist2 and CD24 expression alters renal microenvironment in obesity associated kid-



- ney cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 358-364.
- [3] Lotan Y, Karam JA, Shariat SF, et al. Renal-cell carcinoma risk estimates based on participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and national lung screening trial[J]. Urol Oncol, 2016, 34(4): 167.e9-16.
- [4] Hidayat K, Du X, Zou S Y, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies[J]. J Hypertens, 2017, 35(7): 1333-1344.
- [5] Graff RE, Sanchez A, Tobias DK, et al. Type 2 Diabetes in Relation to the Risk of Renal Cell Carcinoma Among Men and Women in Two Large Prospective Cohort Studies[J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1432-1437.
- [6] Jonasch E, Walker CL, Rathmell WK. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(4): 245-261.
- [7] Calzetta NL, González Besteiro MA, Gottifredi V. Mus81-Eme1-dependent aberrant processing of DNA replication intermediates in mitosis impairs genome integrity[J]. Sci Adv, 2020, 6(50).
- [8] Guo Z, Liang E, Li W, et al. Essential meiotic structure-specific endonuclease1 (EME1) promotes malignant features in gastric cancer cells via the Akt/GSK3B/CCND1 pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9869-9884.
- [9] Véquaud E, Desplanques G, Jézéquel P, et al. Survivin contributes to DNA repair by homologous recombination in breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(1): 53-63.
- [10] Ui A, Chiba N, Yasui A. Relationship among DNA double-strand break (DSB), DSB repair, and transcription prevents genome instability and cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(5): 1443-1451.
- [11] Ciccio A, Constantinou A, West SC. Identification and characterization of the human mus81 - eme1 endonuclease[J]. J Biol Chem, 2003, 278(27): 25172-8.
- [12] 贺鸿桂, 徐祖敏. MUS81-EME1 维持基因稳定性作用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(8): 98-101.
- [13] Garton M, Corbi-Verge C, Hu Y, et al. Rapid and accurate structure-based therapeutic peptide design using GPU accelerated thermodynamic integration[J]. Proteins, 2019, 87(3): 236-244.
- [14] Xu Y, Li J, Zhu K, et al. FIBP interacts with transcription factor STAT3 to induce EME1 expression and drive radioresistance in lung adenocarcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(12): 3816-3829.
- [15] Tomoda Y, Katsura M, Okajima M, et al. Functional evidence for Eme1 as a marker of cisplatin resistance[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2997-3001.
- [16] Macgregor TP, Carter R, Gillies RS, et al. Translational study identifies XPF and MUS81 as predictive biomarkers for oxaliplatin-based peri-operative chemotherapy in patients with esophageal adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7265.

(上接第 2033 页)

期血清 AFP、 $\beta$ -HCG 异常升高和 uE3 水平异常降低均会增加分娩并发症、剖宫产率以及新生儿异常情况。本研究结果显示,妊娠合并肥胖初产妇中不良结局初产妇的 OT 使用剂量和血清 AFP、 $\beta$ -HCG 水平较良好结局初产妇呈明显升高趋势,而血清 uE3 水平呈明显降低趋势。进一步分析发现,OT 使用剂量与上述三项血清指标对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局均表现出良好的预测价值,且其联合检测时的预测价值明显高于其单独检测,OT 使用剂量与血清指标联合通过多维度协同作用,显著提升了对妊娠合并肥胖初产妇不良妊娠结局的早期识别效能,联合检测弥补了单一指标检测的不足,更符合精准医学需求,可为临床制定高危人群分层管理方案提供量化决策依据。

综上所述,肥胖状态可影响妊娠初产妇 AFP、 $\beta$ -HCG、uE3 分泌,增加 OT 使用剂量,OT 使用剂量和三项血清指标联合检测对妊娠合并肥胖初产妇试行阴道分娩不良妊娠结局有一定的指导预测价值,可量化评估肥胖相关分娩障碍的病理生理负荷,为产时个体化缩宫素使用阈值调整及紧急剖宫产指征评估提供生物标志物参考。

## 参考文献

- [1] 王译鹤,隗娟,杨慧霞,等.通过干预措施降低超重/肥胖女性妊娠期糖尿病发病率的研究现状[J].中华围产医学杂志,2024,27(9):780-784.
- [2] 刘云,刘俊霞,张海艳,等.孕早期肥胖孕妇 D-二聚体/纤维蛋白原比值与子痫前期、不良围产结局发生分析[J].中国计划生育学杂志,2023,31(8):1935-1938.
- [3] 王雪萍,何静媛.孕前不同体质指数及孕期体重不同增加

- 量与子痫前期产妇产后结局的关系[J].川北医学院学报,2024,39(4):559-562.
- [4] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:183.
- [5] 马晓梅,杨美霞.高龄孕妇血清 AFP、 $\beta$ -hCG 及 uE3 水平与不良妊娠结局的相关性[J].中国计划生育学杂志,2021,29(8):1749-1752.
- [6] Dîră L, Drăgușin RC, Șorop-Florea M, et al. Can we use the bishop score as a prediction tool for the mode of delivery in primiparous women at term before the onset of labor? [J]. Curr Health Sci J, 2021, 47(1): 68-74.
- [7] 张海红,张顺仓.妇产科临床诊疗手册[M].西北大学出版社,2021:105-109.
- [8] 陈自励.从循证角度审视新生儿窒息诊断和分度标准[J].中国当代儿科杂志,2019,21(1):1-5.
- [9] Welsh A, Hammad M, Piña IL, et al. Obesity and cardiovascular health[J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31(8): 1026-1035.
- [10] Lammers SM, Peczkowski KK, Patel N, et al. Maternal body mass index, myometrium contractility and uterotonic receptor expression in pregnancy[J]. Reprod Sci, 2024, 31(10): 3016-3025.
- [11] 尧美茜,毛锦江,甘冰.孕中晚期血清 AFP、CK 联合 MRI 影像学评估前置胎盘合并胎盘植入价值[J].中国计划生育学杂志,2022,30(5):1085-1088,1093.
- [12] 魏民,徐凌燕,韩婕,等.妊娠滋养细胞疾病患者血清趋化因子 10 的表达及对葡萄胎恶变的预测价值[J].中国临床研究,2020,33(12):1616-1619.
- [13] 杨璐嘉,刘璇,李慧君,等. TORCH 联合血清  $\beta$ -hCG、AFP、uE3 检测诊断超声软指标异常胎儿价值[J].中国计划生育学杂志,2024,32(5):1167-1170.
- [14] 罗静枝,缪铃,朱春兰,等.妊娠中期孕妇血清 AFP、 $\beta$ -HCG、uE3、Inhibin-A 联合检测预测不良妊娠结局价值[J].中国计划生育学杂志,2021,29(12):2671-2674.

# 动脉支架置入术对症状性颈动脉狭窄患者 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 及认知功能的影响

张海燕<sup>1\*</sup> 陶瑞明<sup>1</sup> 冯晨芳<sup>1</sup> 李雷<sup>2</sup> 刘深龙<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 评价颈动脉支架植入术(CAS)治疗症状性颈动脉狭窄(SCS)的疗效和神经保护机制,以及对 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 和认知功能的影响。**方法** 纳入2023年12月至2024年6月沧州市人民医院收治的84例SCS患者,随机分为观察组(在药物治疗基础上行CAS治疗)、对照组(药物治疗)各42例。比较两组治疗前、治疗后相对脑血流量(rCBF)、相对脑血容量(rCBV)、相对平均通过时间(rMTT)等脑血流动力学指标,血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症因子水平,血清 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 水平,MMSE、MoCA 评分等认知功能指标以及术后并发症。分析血流动力学指标和炎症因子、认知功能指标的相关性。**结果** 治疗后,观察组 rCBF、rCBV 显著大于对照组, rMTT 显著小于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 MMSE、MoCA 评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组术后并发症发生率为7.14%。**结论** CAS 治疗SCS 可更有效地改善患者脑血流动力学,其通过减少缺血再灌注损伤间接缓解局部炎症反应,并可能通过降低神经轴突损伤相关标志物(HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL)水平改善认知功能,且术后并发症发生率降低。

**【关键词】** 动脉支架置入术; 症状性颈动脉狭窄; HSP-70; s100- $\beta$ ; NfL; 认知功能

## Study on the Effects of Carotid Artery Stenting on HSP-70, s100- $\beta$ , NfL and cognitive function in Patients with Symptomatic Carotid Artery Stenosis

ZHANG Haiyan<sup>1\*</sup>, TAO Ruiming<sup>1</sup>, FENG Chenfang<sup>1</sup>, LI Lei<sup>2</sup>, LIU Shenlong<sup>3</sup>

(1. Department of Cerebrovascular Intervention, 2. Department of Catheterization, 3. Department of Neurology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061000)

**【ABSTRACT】Objective** To evaluate therapeutic efficacy and neuroprotective mechanisms of Carotid Artery Stenting (CAS) in the treatment of symptomatic carotid artery stenosis (SCS) and on HSP-70, s100- $\beta$ , NfL, and cognitive function. **Methods** 84 patients with SCS admitted to Cangzhou People's Hospital from December 2023 to June 2024 were randomly divided into an observation group (CAS treatment is administered on the basis of drug therapy) and a control group (drug treatment), with 42 patients in each group. Observe the cerebral hemodynamic indicators such as relative cerebral blood flow (rCBF), relative cerebral blood volume (rCBV), and relative mean transit time (rMTT) of the two group before treatment and after treatment. The levels of inflammatory factors such as serum interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); Serum levels of HSP-70, s100- $\beta$  and NfL; Cognitive function indicators such as the MMSE score, MoCA score and postoperative complications. Analyze the correlations between hemodynamic indicators and inflammatory factors as well as cognitive function indicators. **Results** after treatment, the rCBF and rCBV in the observation group were significantly greater than those in the control group, and the rMTT was significantly smaller than that in the control group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of HSP-70, s100- $\beta$  and NfL in the observation

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20251494)

作者单位:1. 沧州市人民医院脑血管介入科,河北,沧州 061000

2. 沧州市人民医院导管室,河北,沧州 061000

3. 沧州市人民医院神经内科,河北,沧州 061000

\*通信作者:张海燕, E-mail:ZHY180\_123@163.com

group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The MMSE and MoCA scores of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of postoperative complications in the observation group was 7.14%. **Conclusion** CAS treatment for SCS can more effectively improve the cerebral hemodynamics of patients, it indirectly alleviate the local inflammatory response by reducing ischemia-reperfusion injury, and may improve cognitive function by reducing the levels of nerve axonal injury related markers (HSP-70, s100- $\beta$ , NfL), with a low incidence of postoperative complications.

**[KEY WORDS]** Carotid Artery Stenting; Symptomatic carotid stenosis; HSP-70; s100- $\beta$ ; NfL; Cognitive function

症状性颈动脉狭窄 (Symptomatic carotid stenosis, SCS) 主要是动脉粥样硬化引发的颈部动脉狭窄或闭塞<sup>[1]</sup>。颈动脉内膜剥脱术 (Carotid endarterectomy, CEA) 为临床治疗 SCS 的经典术式, 该术式尽管具有疗效好、安全性高等优势, 但仍存在创伤大、术后恢复慢等缺点。动脉支架置入术 (Carotid Artery Stenting, CAS) 可直接将支架释放于颈动脉狭窄处, 快速恢复脑组织供血, 减轻脑组织损伤, 改善 SCS 患者临床症状, 与 CEA 相比较, CAS 具有明显的微创优势<sup>[2]</sup>。热休克蛋白-70 (Heat shock protein 70, HSP-70) 为细胞应激蛋白, 其水平升高反映内皮细胞损伤<sup>[3]</sup>。中枢神经特异蛋白 (Central nervous system specific protein, s100- $\beta$ ) 释放与血脑屏障破坏相关<sup>[4]</sup>。神经丝轻链蛋白 (Neurofilament light chain, NfL) 浓度变化可量化轴突损伤程度<sup>[5]</sup>。本研究将探究 CAS 治疗 SCS 的临床效果及对 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 的影响以及与认知功能的相关性, 为 SCS 的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2023 年 12 月至 2024 年 6 月沧州市人民医院 84 例收治的 SCS 患者, 以随机数字表法分为观察组 (在药物治疗基础上行 CAS 治疗)、对照组 (药物治疗) 各 42 例, 两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。纳入标准: ①依据《中国颈动脉狭窄诊治指南 (2022 版)》<sup>[6]</sup> 诊断为 SCS 者; ②颈动脉狭窄  $\geq 50\%$ , 且无创影像显示狭窄  $\geq 70\%$  者; ③改良 Rankin 量表 (Modified Rankin scale, MRS) 评分  $\leq 2$  分, 美国国立卫生院神经功能缺损评分 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)  $\leq 3$  分; ④简易精神状态检查量表 (Mini mental state examination, MMSE): 文盲  $\leq 17$  分, 小学  $\leq 20$  分, 初中及以上  $\leq 24$  分; ⑤知情同意者。排除标准: ①颈动脉闭塞者; ②距本次发病 6 个月内有脑出血病史或 3 个月内有其他颅内出血事件者; ③合并非血管性认知功能障碍者; ④合并重要脏器功能不全者; ⑤服用影响认知功能药物者; ⑥依从性差者。本研究经本院伦理委员会批准 (批号 K2023-189-05)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 对照组

对照组行药物治疗。规律口服双联抗血小板 (阿司匹林肠溶片和硫酸氢氯吡格雷片)、阿托伐他汀钙 1 周后, 口服 3

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

指标	观察组 ( $n=42$ )	对照组 ( $n=42$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别	男	35 (83.33)	0.384	0.535
	女	7 (16.67)		
年龄 (岁)	64.95 $\pm$ 6.82	64.87 $\pm$ 6.78	0.054	0.957
狭窄部位	左侧	24 (57.14)	0.195	0.659
	右侧	18 (42.86)		
狭窄程度	中度	15 (35.71)	0.200	0.655
	重度	27 (64.29)		
吸烟史	有	29 (69.05)	0.231	0.631
	无	13 (30.95)		
吸烟指数 (包/年)	216.85 $\pm$ 24.16	213.96 $\pm$ 24.11	0.549	0.585
教育程度	文盲	3 (7.14)	0.399	0.819
	小学	10 (23.81)		
	初中及以上	29 (69.05)		

个月。上述 3 种药物用量分别为 100 mg/次/d、75 mg/次/d、20 mg/次/d。

#### 1.2.2 观察组

观察组在药物治疗基础上行 CAS 治疗。规律口服双联抗血小板 (阿司匹林肠溶片和硫酸氢氯吡格雷片) 治疗 1 周, 药物用法用量同对照组。CAS 术: 患者局部麻醉, 行左 (右) 侧股动脉穿刺, 置入 8F 动脉鞘, 静脉推注 3 000 U 肝素, 注入造影剂明确颈内动脉狭窄部位、血管病变长度、狭窄程度及远端血管侧枝循环代偿情况, 将脑保护装置置于动脉狭窄远端 (距离病变血管约 2 cm)。置入球囊预扩张病变段, 选取适当支架精准定位后准确置入, 缓慢释放支架完全覆盖病变血管。行造影检查确认血管狭窄改善情况, 术后血管缝合器封堵穿刺处, 加压包扎。术后药物治疗与对照组同。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 脑血流动力学指标

治疗前后, 以经颅多普勒超声诊断仪 (Companion III 型) 检测两组脑血流动力学指标: 相对平均通过时间 (relative mean transit timer, rMTT)、相对脑血容量 (relative cerebral blood volume, rCBV)、相对脑血流量 (relative cerebral blood flow, rCBF)。

#### 1.3.2 血清炎症因子

分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹肘静脉血 5 ml, 离心 10 min (离心速度 3 500 r/min, 离心半径 6 cm), 提取上层血清, 以酶联免疫吸附法检测血清白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-1 $\beta$  (interleukin-1  $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$



(Tumor necrosis factor - $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等血清炎症因子。试剂盒均购于武汉菲恩生物科技有限公司。

### 1.3.3 血清 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL

采血方法同 1.3.2,以酶联免疫吸附法检测血清 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL。试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3.4 认知功能指标

治疗前后,以 MMSE<sup>[7]</sup>、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)<sup>[8]</sup>检测两组认知功能。

### 1.3.5 术后并发症

观察观察组切口感染、切口血肿及颈动脉窦反应等术后并发症。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件处理数据析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较行独立  $t$  检验,组内两两比较采用 LSD 法;计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组脑血流动力学指标比较

治疗前,两组脑血流动力学指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 rCBF、rCBV 均增大,rMTT 均减小,且观察组 rCBF、rCBV 显著大于对照组,rMTT 显著小于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组炎症因子比较

治疗前,两组炎症因子比较差异无统计学意义( $P>$

0.05)。治疗后,两组 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  均降低,且观察组 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 比较

治疗前,两组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 均降低,且观察组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组认知功能比较

治疗前,两组认知功能比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 MMSE、MoCA 评分均升高,且观察组 MMSE、MoCA 评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 两组认知功能比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,分]

组别	$n$	MMSE 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	21.54 $\pm$ 2.38	27.06 $\pm$ 2.83 <sup>a</sup>	20.97 $\pm$ 2.29	26.46 $\pm$ 2.77 <sup>a</sup>
对照组	42	21.60 $\pm$ 2.40	24.39 $\pm$ 2.67 <sup>a</sup>	21.05 $\pm$ 2.33	23.86 $\pm$ 2.59 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.115	4.447	0.159	4.443
$P$ 值		0.909	<0.001	0.874	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 术后并发症

观察组发生切口感染、切口血肿及颈动脉窦反应各 1 例,术后并发症发生率为 7.14%。

表 2 两组脑血流动力学指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	rCBF		rCBV		rMTT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	0.89 $\pm$ 0.03	1.04 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.03	1.09 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.18 $\pm$ 0.14	1.02 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
对照组	42	0.90 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	0.93 $\pm$ 0.04	1.00 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	1.17 $\pm$ 0.13	1.11 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.528	5.833	1.296	2.939	0.339	3.583
$P$ 值		0.131	<0.001	0.199	0.004	0.735	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组炎症因子比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	IL-6( $\mu$ g/L)		IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)		TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	0.099 $\pm$ 0.011	0.060 $\pm$ 0.006 <sup>a</sup>	4.82 $\pm$ 0.50	3.09 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	4.06 $\pm$ 0.43	2.98 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>
对照组	42	0.097 $\pm$ 0.001	0.068 $\pm$ 0.007 <sup>a</sup>	4.79 $\pm$ 0.48	3.68 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	4.01 $\pm$ 0.41	3.37 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.680	5.787	0.281	7.484	0.545	5.247
$P$ 值		0.499	<0.001	0.780	<0.001	0.587	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组 HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL 比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	HSP-70( $\mu$ g/L)		s100- $\beta$ ( $\mu$ g/L)		NfL( $\mu$ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	4.37 $\pm$ 0.46	2.15 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	0.71 $\pm$ 0.09	0.48 $\pm$ 0.05 <sup>a</sup>	23.67 $\pm$ 2.53	18.85 $\pm$ 2.04 <sup>a</sup>
对照组	42	4.32 $\pm$ 0.44	2.64 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>	0.69 $\pm$ 0.08	0.56 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	23.51 $\pm$ 2.51	20.92 $\pm$ 2.32 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.509	8.266	1.076	6.638	0.292	4.342
$P$ 值		0.612	<0.001	0.285	<0.001	0.771	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

颈动脉狭窄是导致缺血性脑病的关键病因<sup>[9]</sup>。颈动脉内膜剥脱术(CEA)是治疗中度SCS及重度颈动脉狭窄的“金标准”,但因其具有较多的手术禁忌证,临床应用常存在一定局限<sup>[1]</sup>。CAS可将支架精准置于颈动脉狭窄处,恢复局部管腔内径,改善脑部血流灌注,且具有同步处理颈动脉多处狭窄、脑保护、侵入性低等优势,是临床治疗SCS的重要术式<sup>[2]</sup>。

本研究治疗3个月后,观察组rCBF、rCBV均大于对照组,rMTT小于对照组,说明CAS治疗SCS可改善患者脑血流动力学。rCBF、rCBV升高可反映局部血管扩张或代偿性血流增加,rMTT缩短可反映血流速度加快。但在颈动脉狭窄背景下,因血流阻力增加导致rMTT延长则是灌注不足的典型表现,若rMTT缩短,可能提示血管扩张后血流速度恢复<sup>[10]</sup>。CAS通过支架机械支撑恢复SCS患者狭窄血管管腔直径,促进血流畅通,快速恢复脑部血供,改善脑血流动力学<sup>[11]</sup>。Liu X等<sup>[12]</sup>证明,CAS治疗SCS可恢复患者脑血流,改善脑低灌注状态。

本研究治疗3个月后,观察组IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 均低于对照组,说明CAS治疗SCS可缓解炎症反应。SCS患者长期脑缺血可导致神经细胞及胶质细胞凋亡,开启损伤相关分子模式,进而激活炎症反应,加重脑细胞损伤,从而形成恶性循环<sup>[13]</sup>。长期脑缺血可导致血管内皮细胞连接蛋白持续降解,血脑屏障通透性增加,外周免疫细胞经血脑屏障进入脑组织,导致脑组织免疫损伤,释放炎症因子<sup>[14]</sup>。CAS可有效改善脑部血供,保护神经细胞,促进血脑屏障修复,阻断外周免疫细胞进入脑组织,从而有效减轻炎症反应。王廉等<sup>[15]</sup>证明,CAS治疗SCS有效降低炎症因子水平,减轻患者炎症反应。

本研究治疗后,观察组HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL均低于对照组,MMSE评分、MoCA评分均高于对照组,说明CAS治疗SCS可有效降低HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL水平,改善患者认知功能。HSP-70可经抑制NF-KB活性缓解炎症免疫反应,阻断部分免疫基因转录,避免神经细胞损伤,保护神经功能<sup>[3]</sup>。s100- $\beta$ 高表达具有神经毒性,可经NO依赖途径促进神经细胞凋亡,降低海马、额颞叶功能,导致认知功能损伤<sup>[16]</sup>。神经细胞损伤可导致NfL释放至脑脊液,并通过被动扩散或主动转运进入血液<sup>[5]</sup>。CAS可有效恢复SCS患者脑部血供,缓解因血供不足导致的氧化应激、炎症反应,促进海马、额颞叶等功能恢复;CAS使用的支架可通过扩张狭窄段恢复管腔直径,斑块被压向血管壁,降低斑块破裂导致的栓塞风险,术中脑保护装置的使用也可避免斑块碎片进入脑循环,减少栓塞事件,改善SCS患者认知功能<sup>[17]</sup>。进一步研究显示,观察组术后并发症发生率低,经对症处理后均可快速恢复,对患者无明显影响。

综上所述,CAS治疗SCS可更有效地改善患者脑血流动力学,其通过减少缺血再灌注损伤间接缓解局部炎症反

应,并可能通过降低神经轴突损伤相关标志物(HSP-70、s100- $\beta$ 、NfL)水平改善认知功能。

### 参考文献

- [1] 张彩霞,马媛媛,崔二平,等.血清Lp-PLA2、PON-1及vWF水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响及临床预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(10):1698-1702.
- [2] 赵全堂,毛俊翔,郭鹏航,等.经颈动脉入路行颈动脉狭窄血运重建术的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2025,24(3):233-236.
- [3] Singh MK, Han S, Ju S, et al. Hsp70: A Multifunctional Chaperone in Maintaining Proteostasis and Its Implications in Human Disease[J]. Cells, 2025, 14(7): 509.
- [4] Wu L, Jin M. Clinical Significance of Serum MMP-9, S100-beta and GFAP in Patients with Mental Disorders after Traumatic Brain Injury[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2025, 53(1): 11-18.
- [5] 康苡,余刚.血清神经丝轻链蛋白在中枢神经系统脱髓鞘疾病中的研究进展[J].癫痫与神经电生理学杂志,2025,34(1):42-46,60.
- [6] 中华医学会神经病学分会联合脑血管病学组.中国颈动脉狭窄诊治指南(2022版)[J].中华神经科杂志,2023,56(3):167-180.
- [7] Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitivestate of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [8] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] 吴柳,赵萍,谢育.颈部血管超声用于缺血性脑血管病的临床研究[J].转化医学杂志,2024,13(8):1170-1173.
- [10] Garcia F, Jácome F, Sousa J, et al. Transcarotid artery revascularization in symptomatic carotid stenosis: a systematic review[J]. Int Angiol, 2025, 44(2): 131-140.
- [11] Langhoff R. Stenting of the extracranial internal carotid artery[J]. Inn Med (Heidelb), 2025, 66(3): 274-282.
- [10] Liu X, Pan B, Zhang Y, et al. Risk factors for hemodynamic depression after carotid artery stenting: A system review and meta analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2025, 34(7): 108340.
- [12] 周丹丹,王宗立,邢小飞.短暂性脑缺血发作患者血清同型半胱氨酸、D-二聚体、脂蛋白a水平与预后的关系分析[J].感染、炎症、修复,2024,25(4):288-291.
- [14] 王坤鹏,卢志刚.微小RNA调控脑缺血再灌注损伤炎症反应机制的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2024,32(8):136-140.
- [15] 肖耀文,龚迎光,邢雪峰,等.颈动脉狭窄内膜剥脱术与支架置入术卫生经济学评价的系统综述及meta分析[J].医学与社会,2025,38(1):126-132.
- [16] 徐凯利,沈煜.腰硬联合麻醉对老年股骨骨折患者术后短期认知功能的影响[J].保健医学研究与实践,2023,20(3):35-38.
- [17] Ogata A, Furukawa T, Masuoka J, et al. Wandering Carotid Artery in Carotid Artery Stenting[J]. Cureus, 2025, 17(2): e78788.

## 西双版纳州傣族地中海贫血基因检测结果研究

余超<sup>1</sup> 罗嫚第<sup>1</sup> 孔滔<sup>1</sup> 袁玉<sup>2</sup> 覃宏高<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨西双版纳州傣族地中海贫血基因检测结果。**方法** 选取2020年5月1日至2023年5月23日于西双版纳州人民医院进行地贫基因诊断的育龄受检者共计20 037例,采用跨越断裂点PCR技术监测缺失型 $\alpha$ 地中海贫血基因,应用反向斑点杂交技术检测非缺失型 $\alpha$ 与 $\beta$ 地中海贫血基因。统计分析本地区地中海贫血变异类型。**结果** 截止2023年5月23日,20 037例检测者中共检出常见地贫基因携带者阳性3114例,检出率为15.54%,其中 $\alpha$ 地贫检出2006例,检出率为10.01%; $\beta$ 地贫788例,检出率为3.93%; $\alpha$ 、 $\beta$ 复合地贫320例,检出率为1.60%。 $\alpha$ 地贫以基因型 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$ 、 $^{-SEA}/\alpha^{3.7}$ 为主,构成比分别为50.648%、16.052%、10.618%,基因型 $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha^{QS}$ 、 $^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha^{WS}$ 、 $^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha^{CS}$ 位点突变相对较少,构成比分别为0.100%、0.100%、0.050%。 $\beta$ 地贫患者以基因型 $\beta^{17M}/\beta$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta$ 、 $\beta^{BEM}/\beta$ 为主,构成比分别为33.122%、31.472%、17.766%,基因型 $\beta^{17M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{17M}/\beta^{IVS-1-1M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{27-28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{IVS-1-1M}$ 位点突变相对较少,均占0.127%。检出的 $\alpha$ 地贫复合 $\beta$ 地贫中最常见的是 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{41-42M}/\beta$ (41例,构成比12.81%)。**结论** 西双版纳州傣族地贫基因检出率高,孕龄夫妻需要予以地中海贫血基因诊断,从而为孕龄夫妻提供地中海贫血产前基因诊断提供依据。

**[关键词]** 西双版纳州傣族;地中海贫血;基因检测;儿童

### Study on Genetic testing Results of Thalassemia in Dai Nationality of Xishuangbanna

YU Chao<sup>1</sup>, LUO Man<sup>1</sup>, KONG Tao<sup>1</sup>, YUAN Yu<sup>2</sup>, QIN Honggao<sup>1\*</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Xishuangbanna Prefecture People's Hospital, Xishuangbanna, Yunnan, China, 666100; 2. Laboratory Department of Zhenxiong County People's Hospital, Zhaotong, Yunnan, China, 657299)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the results of Genetic testing of Thalassemia in Dai nationality of Xishuangbanna. **Methods** A total of 20 037 reproductive age individuals who came to our hospital for genetic diagnosis of thalassemia from May 1, 2020 to May 23, 2023 were selected. Cross breakpoint PCR technology was used to detect deletions  $\alpha$  The gene of Thalassemia was monitored, and the non deletion type was detected by reverse dot blot hybridization  $\alpha$  And  $\beta$  Thalassemia gene was detected. Statistical analysis of variation types of Thalassemia in the region. **Results** As of May 23, 2023, out of the 20 037 tested individuals, a total of 3114 Dai individuals with common ground poverty gene carriers were detected as positive, with a detection rate of 15.54%  $\alpha$  There were 2006 cases of ground poverty detected, with a detection rate of 10.01%;  $\beta$  788 cases of ground poverty, with a detection rate of 3.93%;  $\alpha$ 、 $\beta$  There were 320 cases of compound ground poverty, with a detection rate of 1.60%.  $\alpha$  Genotype of thalassemia  $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 、 $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha$ 、 $^{-SEA}/\alpha^{3.7}$ , with composition ratios of 50.648%, 16.052%, and 10.618%, respectively. Genotype  $^{-\alpha^{3.7}}/\alpha\alpha^{QS}$ 、 $^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha^{WS}$ 、 $^{-\alpha^{4.2}}/\alpha\alpha^{CS}$  there are relatively few mutations at CS locus, with the constituent ratios of 0.100%, 0.100% and 0.050% respectively.  $\beta$  The genotype of patients with ground poverty  $\beta^{17M}/\beta$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta$ 、 $\beta^{BEM}/\beta$  mainly composed of 33.122%, 31.472%, and 17.766% of genotypes, respectively  $\beta^{17M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{17M}/\beta^{IVS-1-1M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{27-28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{IVS-1-1M}$  mutation is relatively small, accounting for 0.127%. The most common  $\alpha$ -thalassemia complex  $\beta$ -thalassemia was  $^{-SEA}/\alpha$ -thalassemia  $\beta^{41-42M}/\beta$  (41 cases, composition ratio 12.81%). **Conclusion** The detection rate of thalassemia genes is high among the Dai ethnic group in Xishuangbanna Prefecture. Pregnant couples need to undergo genetic diagnosis of thalassemia, in order to provide a basis for prenatal genetic diagnosis of thalassemia for pregnant couples.

**[KEY WORDS]** Dai people in Xishuangbanna Prefecture; Thalassemia; Genetic testing; children

作者单位:1. 西双版纳州人民医院检验科, 云南, 西双版纳 666100

2. 镇雄县人民医院检验科, 云南, 昭通 657299

\*通信作者: 覃宏高, E-mail: 105337199@qq.com



地中海贫血(简称地贫)是珠蛋白基因发生缺失或突变形成的一种遗传性溶血性疾病<sup>[1]</sup>。本病广泛分布于世界许多地区,西双版纳州傣族地区是地中海贫血的高发区<sup>[2]</sup>。地贫基因变异位点的分布具有地域特征,目前重型地贫无法治愈,只能预防<sup>[3]</sup>。通过孕期地贫筛查降低重症地贫胎儿的出生,对优生优育、降低地贫发病率有重要作用<sup>[4]</sup>。因此孕妇产前的地贫筛查和基因诊断对该病的防控十分重要<sup>[5-6]</sup>。本项目将通过地贫基因检测试剂对地贫基因变异的检出情况进行分析,总结西双版纳州傣族地区地贫变异类型,丰富本地区地贫基因突变谱,以期对西双版纳州傣族的地贫基因突变类型和分布情况提供参考数据,现报告如下。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 临床资料

通过医学伦理委员会的审批后,选取2020年5月1日至2023年5月23日于西双版纳州人民医院进行地贫基因诊断的育龄受检者共计20 037例。患者或其监护人充分了解此研究内容,自愿参加并签订知情同意文件。纳入标准:①以西双版纳州下辖的3个市(县)景洪市、勐海县、勐腊县为一级抽样点,随机抽中景洪市,以景洪市下辖勐龙镇、嘎洒镇、勐罕镇、勐养镇、勐旺乡5个傣族聚居的乡镇为傣族抽样点,选择来院诊断的育龄受检者作为调查对象。②临床资料完整。排除标准:①基本临床资料不完整;②受检者存在其他血液疾病;③受检者近3个月有输血史;④受汉文化影响较重以及其它少数民族聚居地。

### 1.2 实验材料

全血基因组DNA提取试剂盒,西安天隆科技有限公司;缺失型 $\alpha$ 地贫基因诊断试剂盒(Gap-PCR法),亚能生物技术(深圳)有限公司;非缺失型 $\alpha$ 地贫基因突变检测试剂盒(PCR-RDB法),亚能生物技术(深圳)有限公司; $\beta$ 地贫基因检测试剂盒(PCR-RDB法),亚能生物技术(深圳)有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 血样标本获取

抽取地贫筛查阳性受检者的外周静脉血2~3 mL,使用EDTA抗凝管保存,并在抗凝管上标记好受检者的姓名、性别、年龄、病历号等信息以供辨识。

#### 1.3.2 基因检测<sup>[7]</sup>

采用型号为Ex-DNA全血基因组(3.0)的试剂盒使用磁珠法提取样本DNA,从试剂盒中取出PCR反应管进行PCR扩增,将电泳40 min后的琼脂糖凝胶放在UVP下拍照,进行结果判读。检测的 $\alpha$ -缺失型地贫包括--SEA/ $\alpha\alpha$ 、-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ 、-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$ , $\alpha$ 非缺失型地贫包括 $\alpha^{CS}$ / $\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{QS}$ / $\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{WS}$ / $\alpha\alpha$ 。 $\beta$ 地贫检测包含17种分别为-28、-29、-30、-32、CD14-15、CD17、CD26( $\beta E$ )、CD27-28、CD31、CD41-42、CD43、CD71-72、IVS-I-1、IVS-I-5、IVS-II-654、CAP+1、initiationcon- don。每次实验均有阳性、阴性和空白对照,对于罕见的或者与临床血液学结果不符的标本进行重新检测。

## 2 结果

### 2.1 基因检测结果分析

截止2023年5月23日,20 037例检测者中共检出常见地贫基因携带者阳性3 114例,检出率为15.54%,其中 $\alpha$ 地贫检出2006例,检出率为10.01%; $\beta$ 地贫788例,检出率为3.93%; $\alpha$ 、 $\beta$ 复合地贫320例,检出率为1.60%。

### 2.2 常见 $\alpha$ 地贫基因检测结果分析

2006例 $\alpha$ 地贫中,主要以基因型--SEA/ $\alpha\alpha$ 、-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$ 、--SEA/- $\alpha^{3.7}$ 为主,构成比分别为50.648%、16.052%、10.618%,基因型-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha^{QS}$ 、-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha^{WS}$ 、-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha^{CS}$ 位点突变相对较少,构成比分别为0.100%、0.100%、0.050%。基因型分布见表1。

表1 2 006例常见 $\alpha$ 地贫基因型分析

基因型	表型	例数	占比(%)
--SEA/ $\alpha\alpha$	$\alpha^0/\alpha$	1016	50.648
-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha$	$\alpha^+/ \alpha$	322	16.052
--SEA/- $\alpha^{3.7}$	$\alpha^0/\alpha^+$	213	10.618
$\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	$\alpha^+/\alpha$	102	5.085
-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha$	$\alpha^+/\alpha$	87	4.337
$\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	$\alpha^+/\alpha$	74	3.689
--SEA/ $\alpha\alpha^{CS}$	$\alpha^0/\alpha^+$	59	2.941
--SEA/- $\alpha^{4.2}$	$\alpha^0/\alpha$	54	2.692
--SEA/ $\alpha\alpha^{WS}$	$\alpha^0/\alpha^+$	26	1.296
-- $\alpha^{3.7}$ /-- $\alpha^{3.7}$	$\alpha^+/\alpha^+$	18	0.897
$\alpha\alpha^{QS}/\alpha\alpha$	$\alpha^+/\alpha$	6	0.299
--SEA/ $\alpha\alpha^{QS}$	$\alpha^0/\alpha$	5	0.249
-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha^{WS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	5	0.249
-- $\alpha^{3.7}$ /-- $\alpha^{4.2}$	$\alpha^+/\alpha^+$	4	0.199
-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha^{CS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	4	0.199
$\alpha\alpha^{CS}/\alpha\alpha^{CS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	3	0.150
$\alpha\alpha^{WS}/\alpha\alpha^{WS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	3	0.150
-- $\alpha^{3.7}$ / $\alpha\alpha^{QS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	2	0.100
-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha^{WS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	2	0.100
-- $\alpha^{4.2}$ / $\alpha\alpha^{CS}$	$\alpha^+/\alpha^+$	1	0.050
合计		2006	100.000

### 2.3 常见 $\beta$ 地贫基因检测结果分析

788例 $\beta$ 地贫患者中,主要以基因型 $\beta^{17M}/\beta$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta$ 、 $\beta^{6EM}/\beta$ 为主,构成比分别为33.122%、31.472%、17.766%,基因型 $\beta^{17M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{17M}/\beta^{IVS-1-1M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{27-28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{28M}$ 、 $\beta^{41-42M}/\beta^{IVS-1-1M}$ 位点突变相对较少,均占0.127%。具体基因型分布。见表2。

### 2.4 $\alpha$ 地贫复合 $\beta$ 地贫基因检测结果分析

在3 114例地贫患者中, $\alpha$ 地贫复合 $\beta$ 地贫检出320例,占1.60%,其中最常见的是--SEA/ $\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{41-42M}/\beta$ (41例,构成比12.81%),具体基因型分布见表3。

## 3 讨论

地贫又名珠蛋白生成障碍性贫血,是由于珠蛋白基因的缺失或者点突变导致珠蛋白类 $\alpha$ 链或类 $\beta$ 链的合成不足或缺失而引起的遗传性溶血性贫血疾病。目前临床上最普遍采用的试剂盒主要检测 $\alpha$ -、 $\beta$ -地贫常见的23种变异,包括 $\alpha$ -地贫的3种缺失(--SEA、-- $\alpha^{3.7}$ 、-- $\alpha^{4.2}$ )和3种点突变

表2 788例常见β地贫基因结果分析

基因型	表型	例数	占比(%)
β <sup>17M</sup> /β	β <sup>0</sup> /β	261	33.122
β <sup>41-42M</sup> /β	β <sup>0</sup> /β	248	31.472
β <sup>BEM</sup> /β	β <sup>+</sup> /β	140	17.766
β <sup>-28M</sup> /β	β <sup>+</sup> /β	32	4.061
β <sup>IVS-1-1M</sup> /β	β <sup>0</sup> /β	26	3.299
β <sup>17M</sup> /β <sup>BEM</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	22	2.792
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>BEM</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	17	2.157
β <sup>71-72M</sup> /β	β <sup>0</sup> /β	8	1.015
β <sup>27-28M</sup> /β	β <sup>0</sup> /β	4	0.508
β <sup>BEM</sup> /β <sup>BEM</sup>	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>	4	0.508
β <sup>17M</sup> /β <sup>17M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	3	0.381
β <sup>17M</sup> /β <sup>41-42M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	3	0.381
β <sup>-28M</sup> /β <sup>BEM</sup>	β <sup>+</sup> /β <sup>+</sup>	3	0.381
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>41-42M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	3	0.381
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>CapM</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	3	0.381
β <sup>IVS-1-1M</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	3	0.381
β <sup>BEM</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup>	3	0.381
β <sup>17M</sup> /β <sup>-28M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1	0.127
β <sup>17M</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	1	0.127
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>27-28M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	1	0.127
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>-28M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1	0.127
β <sup>41-42M</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	1	0.127
合计		788	100.000

(αCSα、αWSα、αQSα)<sup>[8]</sup>,及β-地贫的CD41-42(-CTTT)、CD71-72(+A)、IVS-1-1(G>T)等17种变异<sup>[9]</sup>。地贫属于常染色体隐性遗传病,全世界范围内约3.5亿人携带地贫基因,涉及到全世界范围内7%人口<sup>[10]</sup>。我国的地贫高发区主要分布于长江以南各省区,人群基因携带率高达3%~24%,广西、广东、海南等省发病率最高<sup>[11]</sup>,地贫基因携带率分别高达24.51%、16.94%、21.03%,其他省份次之。西双版纳地处热带北部边缘,属热带季风气候,多为中低山和丘陵区,海拔800~1300米的低山区,占西双版纳总面积的65.3%,傣族人群经济相对落后,且本地居民居多,地贫基因携带率高,因此做好地贫防控的工作十分重要。目前我省相关研究发现<sup>[12]</sup>,西双版纳州傣族人群中地中海贫血发生率较高,但目前暂无西双版纳州傣族地中海贫血基因检测的系统性分析。

本研究中地贫基因的检出率较高,达到了15.54%,出现这一因素的原因与近期地贫防控变为夫妻婚前检查的必备项目有关。西双版纳州傣族α地贫主要以<sup>-SEA</sup>/αα为主,占总α地贫的50.648%,该基因主要为两条α珠蛋白链缺失,若夫妻双方均属于这一基因型类型则须予以产前诊断。相关研究发现,25%概率新生儿为上巴氏水肿胎<sup>[13]</sup>,这一疾病属重型α地贫胎儿,患有该疾病的胎儿可能会在妊娠期间自然流产或出生后几小时内死亡<sup>[14]</sup>,并可能导致产妇产后出血、妊娠高血压综合征等<sup>[15]</sup>。重型α地贫胎儿一般通过羊水筛查或B超进行诊断。β地贫是指β链的合成部分或完全抑制的一组血红蛋白病,此类患儿发病年龄愈早,病情愈重,为严重慢性进行性贫血,需依靠输血维持生命,3~4周输血1次,随年龄增长日益明显,β-地中海贫血基因携带者的检出率为1%~8%<sup>[16]</sup>。目前地贫尚无有效的治疗方法,地贫需持续输血治疗以及除铁疗法,一般患儿寿命不超10年,需要后续予以骨髓移植,对家庭

表3 320例α、β复合地贫基因检测情况

α地贫基因型	β地贫基因型	表型	例数
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	41
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	37
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	37
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	29
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	29
α <sup>4.2</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	13
α <sup>-</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	9
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>-28M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	7
αα <sup>WS</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	6
<sup>-SEA</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	5
<sup>-SEA</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	5
α <sup>4.2</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	5
αα <sup>WS</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	5
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>71-72M</sup>	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	4
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>-28M</sup>	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	4
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>71-72M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	4
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	4
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>28M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	4
αα <sup>CS</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	4
αα <sup>CS</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	4
αα <sup>WS</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	4
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>28M</sup>	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	3
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>IVS-1-1M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	3
α <sup>4.2</sup> /αα	β <sup>71-72M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	3
α <sup>-</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	3
<sup>-SEA</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /α <sup>4.2</sup>	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	2
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>CS</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>CS</sup>	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>QS</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	2
α <sup>-</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>41-42M</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	2
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	2
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>CapM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	2
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	2
α <sup>3.7</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	2
<sup>-SEA</sup> /α <sup>4.2</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	1
<sup>-SEA</sup> /α <sup>4.2</sup>	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	1
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>17M</sup>	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>	1
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>27-28M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	1
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>28M</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	α <sup>0</sup> /α,β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup>	1
<sup>-SEA</sup> /αα	β <sup>IVS-1-1M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	1
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>CS</sup>	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>CapM</sup>	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
<sup>-SEA</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>0</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>28M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /α <sup>3.7</sup>	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>+</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>-28M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β <sup>-28M</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>71-72M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β <sup>IVS-1-1M</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β <sup>0</sup>	1
α <sup>3.7</sup> /αα <sup>QS</sup>	β <sup>17M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	1
α <sup>3.7</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>17M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
α <sup>3.7</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β	1
α <sup>4.2</sup> /αα	β <sup>17M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
α <sup>4.2</sup> /αα	β <sup>28M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	1
αα <sup>CS</sup> /αα	β <sup>IVS-1-1M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	1
αα <sup>CS</sup> /αα	β <sup>BEM</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>+</sup> /β	1
αα <sup>QS</sup> /αα	β <sup>41-42M</sup> /β	α <sup>+</sup> /α,β <sup>0</sup> /β	1
αα <sup>WS</sup> /αα <sup>WS</sup>	β <sup>17M</sup> /β <sup>BEM</sup>	α <sup>+</sup> /α <sup>+</sup> ,β <sup>0</sup> /β <sup>+</sup>	1
320			

影响较大在<sup>[17]</sup>,因此地贫的筛查尤为关键。本研究结果显示,β地贫中主要以β<sup>17M</sup>/β、β<sup>41-42M</sup>/β、β<sup>BEM</sup>/β为主,分布占据33.122%、31.472%、17.766%,上述基因型均属于β<sup>0</sup>,临床贫血

## · 综述 ·

# 超声造影及生物标志物在肾移植术后排斥反应预测中的作用研究进展

袁冰 吕康泰\* 吴迎春

**【摘要】** 术后排斥反应作为肾移植术后常见且严重的并发症,直接影响移植肾的功能及患者预后。目前,其临床诊断多依赖病理学检查,但该方法具有侵入性,易引发出血、感染、肾实质损伤等风险,且由于病理异质性可能导致假阴性结果。因此,临床迫切需要一种无创、高效的预测与早期诊断检测方法,以辅助术后排斥反应的诊疗决策。近年来,对比超声造影(CEUS)及生物标志物的相关研究为肾移植术后排斥反应的早期预测提供了新的思路。基于此,本文将重点围绕CEUS及生物标志物在肾移植术后排斥反应预测价值展开综述,旨在为临床提供更为精确、便捷的预测工具,优化肾移植术后排斥反应的诊疗策略。

**【关键词】** 肾移植; 超声造影; 移植排斥; 生物标志物; 预测价值

## Research Progress on the Role of Contrast-Enhanced Ultrasound and Biomarkers in Predicting Rejection after Kidney Transplantation

YUAN Bing, LV Kangtai\*, WU Yingchun

(Department of Ultrasound Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University Nanjing, Jiangsu, China, 210011)

**【ABSTRACT】** Post-transplant rejection is a common and serious complication following kidney transplantation, directly affecting the function of the transplanted kidney and the prognosis of patients. At present, clinical diagnosis primarily relies on pathological examination, which is invasive and prone to risks such as bleeding, infection, and renal parenchymal injury, in addition to potential false negative results due to pathological heterogeneity. Therefore, there is an urgent need in clinical practice for a non-invasive and efficient methods for the prediction and early diagnosis of rejection to guide therapeutic decision-making. In recent years, research on contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and biomarkers has provided new insights for the early prediction of post-transplant rejection. This article reviews the predictive value of CEUS and various biomarkers-including gene expression profiles, urinary chemokines, and cellular adhesion molecules-for rejection after kidney transplantation, aiming to provide more accurate and convenient predictive tools for clinical practice and optimize the diagnosis and treatment strategies for post-transplant rejection.

**【KEY WORDS】** Kidney Transplantation; Contrast-Enhanced Ultrasound; Graft Rejection; Biomarkers; Predictive Value

肾移植是终末期肾病的首选治疗方案。随着免疫抑制方案的优化和手术技术的提升,患者的短期预后明显改善,但术后排斥反应仍影响移植肾长期存活<sup>[1]</sup>。目前临床以病理学检查为诊断金标准,然而其存在侵入性并发症及穿刺假阴性等问题,故建立精准及时的预测与诊断体系意义重大<sup>[2]</sup>。在影像学诊断领域,超声检查凭借其无创、安全、便捷的独特优势,成为评估肾移植功能障碍的首选手段。其中,对比超声造影(Contrast-enhanced ultrasound examination, CEUS)通过微泡造影剂联合互补谐波脉冲序列,能够精准呈

现肾实质的血流灌注特征。同时,CEUS具有安全便捷、检测费用较低、无辐射、无肾毒性及患者耐受性好等优点,为移植术后肾功能动态监测与排斥反应风险预测提供了新选择<sup>[3]</sup>。同时,随着高通量细胞和分子生物技术的不断发展,关于肾移植术后排斥反应潜在机制的研究逐渐深入,新发现的生物标志物为排斥反应早期预警提供分子层面的依据,也为患者术后的个体化管理提供重要指导<sup>[4]</sup>。基于此,本文围绕CEUS技术及常见生物标志物在肾移植术后排斥反应预测中的证据等级、临床适用性及整合策略展开综述,旨在为

基金项目:南京医科大学科技发展基金项目(NMUB20240017)

作者单位:南京医科大学第二附属医院 超声医学科,江苏南京 210011

\*通信作者:吕康泰, E-mail:lvkti@126.com



临床提供更精确便捷的预测工具,从而优化术后排斥反应的诊断与治疗方案。

## 1 肾移植术后排斥反应的概述

肾移植术后排斥反应是受者免疫系统对供体肾脏异种抗原产生的特异性免疫应答,是导致移植肾失功的主要原因,可分T细胞介导型和抗体介导型两类。其中,T细胞介导的排斥反应中,主要由抗原呈递细胞激活CD4<sup>+</sup>T细胞释放促炎因子,CD8<sup>+</sup>T细胞直接攻击肾实质细胞,从而引发肾小管炎等。而在抗体介导的排斥反应中,由B细胞克隆扩增产生的供体特异性抗体(Donor-Specific Antibody, DSA), DSA结合血管内皮抗原激活补体通路,形成膜攻击复合物,并伴随C4d沉积,最终导致内皮损伤、血栓形成及微循环障碍。临床中实践表明,免疫抑制剂血药浓度不足、受者免疫状态亢进或供受者肾脏异种抗原错配程度较高等因素,均会显著增加排斥反应发生风险。因此,通过精准监测实现早期识别与干预,对于维护移植肾功能具有重要意义<sup>[5]</sup>。

## 2 CEUS技术在肾移植排斥反应预测中的应用

### 2.1 普通CEUS的预测价值

#### 2.1.1 移植肾排斥反应的CEUS影像学预测特征

在CEUS检查中,正常移植肾表现为均匀快速的血流灌注,而急性排斥反应高危患者的移植肾常会出现包膜下皮质强回声充盈不全、髓质低回声病灶及实质非均匀性造影剂滞留等改变<sup>[6]</sup>。慢性排斥反应则表现为皮质渐进性变薄、微循环血流灌注强度持续下降,其灌注异常范围较急性排斥反应更广泛持久<sup>[7]</sup>。Hai等<sup>[8]</sup>研究者对12篇共542例患者的临床研究进行荟萃分析,结果显示总体敏感性估计为0.86(95%CI: 0.78~0.92),总体特异度为0.90(95%CI: 0.82~0.94),合并曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)达0.94。另外,Lerchbaumer等<sup>[9]</sup>研究者回顾性分析2008年至2020年间行CEUS检查肾移植患者的临床资料,发现CEUS的敏感性和特异性分别为0.929(95%CI: 0.815~0.969)、0.889(95%CI: 0.719~0.961),提示CEUS对捕捉排斥反应所致肾损伤有一定价值,但其单中心回顾性设计可能存在选择偏倚,且样本量及基线特征均衡性未充分说明。尽管上述研究提示CEUS能快速捕捉排斥反应相关肾损伤影像特征,但糖尿病肾病等病变也会引发类似表现。此外,现有研究在样本代表性、方法学设计方面仍存在不足。因此,在诊断时需结合影像特征谨慎鉴别,并需通过大样本、多中心前瞻性研究进一步验证其临床价值。

#### 2.1.2 CEUS定量参数的预测效能

CEUS定量分析通过时间-强度曲线(Time Intensity Curve, TIC)提取达峰时间(Time To Peak, TTP)、峰值强度(Peak Intensity, PI)等参数,从而实现对排斥风险的量化预测。其中,PI反映微血管灌注丰富程度,其降低提示血流减少及微循环障碍;TTP与灌注速度相关,延迟则提示效率下降。这些参数异常可间接提示移植肾微循环损伤,为排斥反

应预测提供量化指标<sup>[10]</sup>。DeokGie K等<sup>[11]</sup>研究者对72例患者进行评估后发现,排斥组移植肾阻力指数(Resistive Index, RI)显著高,并且6个CEUS参数、RI和血尿素氮组合的AUC达到0.853。Eva V等<sup>[12]</sup>研究者对64例肾移植受者进行随访观察,发现12例受者出现临床排斥反应,其髓质TTP明显缩短(27.75 vs. 32.26 s,  $P=0.03$ ),提示TTP可作为早期排斥反应的潜在指标。然而,在临床研究中,TIC分析的参数分析尚无统一标准。Sarah F等<sup>[13]</sup>研究者发现,不同的感兴趣区域(Region of Interest, ROI)和TIC分析方法对参数结果存在显著影响。操作员间方差总体较低,但ROI形式差异可导致髓鞘中ROI<sub>s</sub>与ROI<sub>Ant</sub>的部分TIC参数出现差异;ROI<sub>Ant</sub>深度影响TIC参数,但皮层ROI<sub>s</sub>深度变化对其无显著影响。因此,建议在分析时选用多个5 mm<sup>2</sup>大小的ROI,覆盖皮质区与髓质区的TIC参数。

可见,CEUS定量分析技术可客观准确评估移植肾微循环血流灌注,虽相关参数分析尚无统一标准,但其定量诊断能力已被证实适用于肾移植术后肾功能常规监测,为排斥反应的早期预测提供了重要价值。

### 2.2 靶向CEUS的预测潜力及临床转化障碍

随着技术的发展,研究者通过共价或非共价连接方式,在微泡表面修饰抗体、多肽等分子,使其可与特定受体结合,从而实现分子及细胞层面特异性成像。这不仅提高了血栓等疾病的诊断能力,也为预测移植肾排斥反应的分子病理变化提供了新的可能<sup>[14]</sup>。如廖涛等<sup>[15]</sup>研究者将载有一氧化氮(Nitric oxide, NO)的C4d靶向微泡注入抗体介导排斥反应的大鼠模型,发现心肌区域超声信号强度及清除时间随C4d分级升高而增加,提示其在相关排斥反应无创诊断中预测潜力突出。然而,目前相关研究多为临床前动物实验,尚未进入临床应用。此外,成像研究多聚焦效果,未深入体内分子表达与肾功能的关联研究,加之体内环境复杂也可能导致造影剂难以达到预期功能。因此,未来研究需进一步优化造影剂性能,明确其体内过程及影响因素,并开发优质制剂以推动临床转化应用。

## 3 生物标志物在肾移植排斥反应预测中的应用

### 3.1 生物标志物的预测价值与证据等级

生物标志物为肾移植排斥反应的早期预测提供了无创、动态的评估手段,其核心价值在于通过捕捉移植肾免疫状态及病理生理变化的分子信号,提前识别排斥反应风险,从而为临床干预争取时间。从预测价值来看,理想的生物标志物需具备高敏感性和高特异性,并可量化评估排斥反应的进展阶段。然而,目前大多数仍处研究阶段,因缺乏验证、设计方法不够严谨、解释与透明度不足,导致现有证据等级参差不齐<sup>[16]</sup>。

### 3.2 不同类型生物标志物的预测效能

生物标志物依据其分子层面的差异可分为多个类别,不同类型标志物通过捕捉排斥反应发生过程中基因调控、蛋白表达、细胞功能等不同维度的变化,展现出各具特色的预测效能<sup>[17]</sup>。cfDNA、尿液代谢组学标志物等亦有充足研究证实与排斥反应相关,本研究选取转录组、蛋白质组及细胞层面

具有代表性的标志物进行阐述。

### 3.2.1 基因调控生物标志物

基因调控生物标志物通过解析基因表达及调控变化,揭示排斥反应中免疫激活、炎症传导等机制,在排斥风险早期预测及分型中优势显著。在转录组研究层面,RNA测序可捕捉免疫相关基因异常表达。Friedewald等<sup>[18]</sup>研究者对253例受者的530份外周血样本进行研究,发现含61个探针组(对应57个基因)的表达谱可预测亚临床排斥,在验证集中与临床、病理结果及新发供者数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)显著相关,从而实现了通过外周血无创识别早期免疫失衡。另外,El Fekih等<sup>[19]</sup>分析192例受者(59例排斥)的尿外泌体mRNA,开发出可区分急性排斥的15基因特征(AUC=0.93),以及用于鉴别T细胞介导与活动性抗体介导排斥的5基因特征(AUC=0.87)。这类标志物不仅能够实现早期无创预测及精准分型,还可为个体化管理提供支撑。然而,现有证据仍存在不足。多数研究基于单中心样本,缺乏大规模多中心验证。此外,且检测依赖高精度测序技术,成本较高且流程尚未标准化,可能导致结果偏差。

### 3.2.2 蛋白质组与细胞标志物

蛋白质组与细胞标志物直接反映免疫激活及组织损伤的功能状态,在排斥反应预测中更贴近临床实践。在蛋白质组标志物中,通过检测血液或尿液中特定蛋白质水平的动态变化,可用于评估移植肾微环境的免疫炎症状态。Van Loon E等<sup>[20]</sup>分析了2013年4月至2019年7月比利时某移植中心622例肾移植的1559份活检配对尿液样本,并对986份样本进行外部验证。通过自动免疫测定平台定量尿CXCL9和CXCL10,并标准化为尿肌酐,将其纳入含常规临床标志物的多变量综合模型,并与班夫分类的组织学诊断进行比较。结果显示,该模型在检测急性排斥反应方面的AUC达0.813(95% CI:0.776~0.850);当预计排斥风险<10%时,每100名患者可避免59次活检,且外部验证队列性能相似。提示该综合模型有望减少活检次数,但因研究为横截面性质,无法探究其随时间的动态变化及预测未来排斥的价值,因此仍需前瞻性随机试验进一步验证其临床应用价值。

细胞标志物通过外周血免疫细胞亚群变化反映全身免疫状态,对肾移植预后评估意义重大。Peiter等<sup>[21]</sup>研究者对2009~2015年间哥本哈根611例肾移植受者进行研究后发现,移植前血清中内皮细胞激活标志物-可溶性细胞间粘附分子1(soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, sICAM-1)、可溶性血管细胞粘附分子1(soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1, sVCAM-1),在调整混杂因素后,其水平与移植后移植物功能延迟、受者死亡率显著相关。其中,高水平sICAM-1还与移植物丢失,且在无预先形成供体DSA的受者中表现更为明显,但两者均与急性排斥反应无关。故这些标志物可作为预测移植物丢失及死亡率的潜在细胞标志物,尤其对无预先形成供体DSA受者有风险分层价值。但其仅关注移植前的标志物水平,未涉及移植后的动态变化,因而难以反映病程中内皮细胞激活状态的演变。同时,由于其与

急性排斥反应无关联,预测范围相对有限。

总体来看,这些不同类型细胞标志物从不同层面反映免疫状态与移植肾损伤,虽部分存在特异性不足、检测局限等问题,但仍为临床预后评估提供了重要参考。

## 4 小结与展望

CEUS通过影像特征与定量参数直观评估移植肾微循环功能,实现无创化结构与功能同步监测;而生物标志物则从基因、蛋白、细胞层面解析免疫激活机制,为排斥反应的分型及风险分层提供分子依据,二者协同,有望构成多元评估体系。然而,当前CEUS仍面临定量参数标准化不足、靶向微泡转化滞后等问题,且现有证据多源于小样本研究,缺乏大样本多中心验证。另外,生物标志物受个体异质性、动态变异性影响,部分指标效能有限,且多数未经跨场景验证,其作为稳定监测指标的基础需进一步巩固。

未来,多模态整合策略将成为重要发展方向。通过联合CEUS与生物标志物,结合人工智能、单细胞测序等前沿技术,进行内外部验证,可平衡成本、操作与时效,提升适用性。一方面,需借助大样本研究统一CEUS定量标准,开发智能造影剂,实现“影像-分子”同步检测;另一方面,应通过动态监测模型与分层分析优化生物标志物效能,筛选具有高诊断价值的标志物谱系。随着标准化体系建立、多中心验证推进及技术成本降低,该整合策略将推动排斥反应预测从经验性判断迈向精准化预警,加速临床转化,为移植肾长期存活提供核心支撑。

## 参考文献

- [1] 孙煦勇,蓝柳根,文宁,等.肝肾联合移植临床诊疗指南[J].器官移植,2024,15(4):533-547.
- [2] Moataz F, Ahmed S, ARA, et al. Incidence and Determinants of Complications of Percutaneous Kidney Biopsy in a Large Cohort of Native Kidney and Kidney Transplant Recipients. [J]. Sultan Qaboos University medical journal, 2022, 22(2): 268-273.
- [3] Busara S, Kevin B, Sebastian S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound in diagnosing hepatic artery occlusion after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. [J]. Clinical transplantation, 2023, 37(11):e15070.
- [4] 石炳毅,陈莉萍.中国肾移植排斥反应临床诊疗指南(2016版)[J].器官移植,2016,7(5):332-338.
- [5] 郑瑾,薛武军.肾移植新兴生物标志物之研究进展[J].器官移植,2023,14(2):194-200.
- [6] 冷强华,韩飞,黄正宇.超声造影技术在肾移植术后急性排斥反应中的应用进展[J].器官移植,2023,14(4):514-520.
- [7] Franke D, Renz DM, Mentzel HJ. Bildgebung nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter [Imaging after kidney transplantation in childhood and adolescence][J]. Radiologie (Heidelb), 2024, 64(1):45-53.
- [8] Hai Y, Chong W, Liu J, et al. The Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Complications After Kidney Transplantation—A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Academic Radiology, 2020, 28 (prepublish): 1086-1093.



- [9] Lerchbaumer MH, Fischer T, Uluk D, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in kidney allografts - 12 years of experience in a tertiary referral center [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2022,82(1):75-83.
- [10] 袁明星,韩治宇,冯卉,等. CEUS 定性定量参数在肝细胞肝癌和肝血管瘤鉴别诊断中的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2024,35(10):711-715.
- [11] DeokGie K, Young JL, JhiiHyun A, et al. Quantitative ultrasound for non-invasive evaluation of subclinical rejection in renal transplantation. [J]. European radiology, 2022, 33 (4) : 2367-2377.
- [12] Eva V, Nika K, Tomaž H, et al. Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound for the Differentiation of Kidney Allografts with Significant Histopathological Injury.[J]. Microcirculation (New York, N.Y.: 1994), 2021, 28(8): e12732.
- [13] Sarah F, Michael EJ, Tobias B, et al. Factors influencing the time-intensity curve analysis of contrast-enhanced ultrasound in kidney transplanted patients: Toward a standardized contrast-enhanced ultrasound examination [J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9928567.
- [14] 吕昀徽,王硕,王小康,等. 靶向超声造影技术及其在心血管疾病中的应用[J]. 中国循环杂志, 2023,38(7):781-786.
- [15] Liao T, Li Q, Zhang Y, et al. Precise treatment of acute antibody-mediated cardiac allograft rejection in rats using C4d-targeted microbubbles loaded with nitric oxide [J]. Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020,39(5):481-490.
- [16] Marc R, Solaf A, Kevin L, et al. Prognostic Biomarkers in Kidney Transplantation: a Systematic Review and Critical Appraisal. [J]. Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2023,35(2):177-188.
- [17] JeongHoon L, Ha BC, SangHo L, et al. Omics-based biomarkers for diagnosis and prediction of kidney allograft rejection. [J]. The Korean journal of internal medicine, 2022, 37 (3):520-533.
- [18] John J Friedewald, Sunil M Kurian, Raymond L Heilman, et al. Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. [J]. Am J Transplant, 2019,19(1):98-109.
- [19] El Fekih R, Hurley J, Tadigotla V, et al. Discovery and validation of a urinary exosome mRNA signature for the diagnosis of human kidney transplant rejection. [J]. J Am Soc Nephrol, 2021,32:994-1004.
- [20] Van Loon E, Tinel C, de Loor H, et al. Automated Urinary Chemokine Assays for Noninvasive Detection of Kidney Transplant Rejection: A Prospective Cohort Study. [J]. Am J Kidney Dis, 2024 ,83(4):467-476.
- [21] Peiter KL, Frank E, Klarlund BP, et al. Pretransplant serum levels of endothelial cell activation markers are associated with graft loss and mortality after kidney transplantation [J]. Scandinavian Journal of Immunology, 2022,97(1):e13225.

(上接第 2044 页)

表现较明显。当夫妇双方均为同类型 $\alpha$ 地贫或 $\beta$ 地贫基因携带者时,其后代则有罹患中、重型 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫的风险,而夫妇双方均为复合型地贫携带者时,该风险将大大增加。本实验室检出主要以 $^{-SEA}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{+142M}/\beta$ 为主,占据复合型地贫的12.81%,该类型地贫携带者需更加关注配偶的地贫基因型,其与 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫患者都有可能生育中重型地贫患儿。

综上所述,西双版纳州傣族地贫基因检出率高,孕龄夫妻需要予以地中海贫血基因诊断。

## 参考文献

- [1] 姜湖铃,周亦燕,杨莉,等. 浙江嘉兴地区地中海贫血基因突变的携带者筛查及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023,40(3):295-300.
- [2] Huang H, Chen M, Chen L, Zhang M, Wang Y, Lin N, Xu L. Prenatal diagnosis of thalassemia in 695 pedigrees from southeastern China: a 10-year follow-up study [J]. J Clin Lab Anal, 2021,35(10):e23982.
- [3] 何健淳,黎青,王燕超,等. 单精子测序结合PCR-反向点杂交技术在1例东南亚缺失型 $\alpha$ 地中海贫血患者胚胎植入前遗传学检测中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023,43(4):407-411.
- [4] Wang K, Yi T, Wu WT, Lu J, He LN, Zhou HP, Ke JW, Liu FD. Investigation of the Distribution of Thalassemia in Children in Jiangxi Province, the People's Republic of China [J]. Hemoglobin, 2022,46(5):272-276.
- [5] 徐闰红,李卉,秦亚运,等. 湖北省育龄人群地中海贫血基因变异类型及分布特征[J]. 中华地方病学杂志, 2023,42(4):280-285.
- [6] 潘霖,谢燕妮,甘钊萍,等. 构建重型 $\beta$ 地中海贫血患者移植后出现巨细胞病毒感染风险的预测模型[J]. 广西医科大学学报, 2023,40(4):657-662.
- [7] 朱智慧. 全自动血细胞分析仪血常规检验在地中海贫血和缺铁性贫血诊断中的作用分析[J]. 中国医疗器械信息, 2023,29(6):69-71.
- [8] 王丽,郑仲征,李瑶芸,等. 重型 $\beta$ 地中海贫血亲缘单倍型造血干细胞移植中aGVHD生物标志物的研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023,28(2):107-112.
- [9] 邝彩云,刘莎,黄海英,等.  $\beta$ -重型地中海贫血患儿异基因造血干细胞移植前后营养状况的研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2023,28(3):176-180.
- [10] 姜湖铃,周亦燕,杨莉,等. 浙江嘉兴地区地中海贫血基因突变的携带者筛查及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023,40(3):295-300.
- [11] 崔瑾,孙晨雨,程伟,等. 重庆地区血红蛋白病的患病率及其基因型和血液学表型分析[J]. 重庆医科大学学报, 2023,48(3):279-285.
- [12] 赵婷婷,胡艳丽,胡滔,等. 西双版纳勐海县育龄人群血常规及地中海贫血现状分析[J]. 昆明医科大学学报, 2020,41(7):54-58.
- [13] 庄建龙,张娜,王元白,等. 中国福建泉州地区育龄夫妇地中海贫血基因分析及产前诊断[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1):5.
- [14] Hokland P, Daar S, Khair W, Sheth S, Taher AT, Torti L, Hantaweepant C, Rund D. Thalassaemia-A global view [J]. Br J Haematol, 2023,201(2):199-214.
- [15] 陈年坤,李仲均,黄莺莺,等. 轻型 $\beta$ 地中海贫血合并缺铁性贫血与单纯缺铁性贫血孕妇补铁治疗前后铁代谢参数变化的特点[J]. 实用医学杂志, 2022,38(3):340-343.
- [16] 岳林林,何颖,黄云,等. 赣南地区 $\alpha$ -地贫和 $\beta$ -地贫植入前胚胎遗传学检测技术平台建立及临床应用[J]. 中国计划生育学杂志, 2022,30(11):2526-2530,2536.
- [17] 何圆圆,李平萍,李瑶芸,等.  $\beta$ 地中海贫血患者1331例出生年份及基因突变类型分析[J]. 广东医学, 2022,43(8):961-965.



## 杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于 2009 年 5 月创刊，是由中山大学主管的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家 80 余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于 2016 年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

