



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

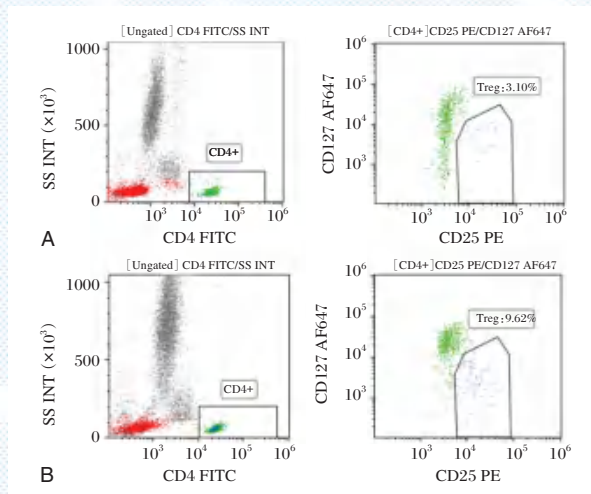
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2025 年 12 月 第 17 卷 第 12 期 总第 136 期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 17 Number 12 December 2025



注:A, 对照组、B, 肺癌组。

图(2365) 外周血检测 Treg 流式细胞图

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



分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2025 年 12 月 第 17 卷 第 12 期 总第 136 期 Monthly Volume 17 Number 12 December 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 12 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	2025.12.18
Price	RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》

分子诊断与治疗杂志

月刊 2025 年 12 月 第 17 卷 第 12 期

目次

述评

细菌 sRNA 在感染免疫中的作用机制 王方鸿 周鹏 刘红伟 等(2271)

论著

miR-99a、miR-146a 联合 CD64 对肺源性心脏病合并肺部感染的预测价值 褚怀德 钱秋敏 许浩军(2274)

双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷对混合痔术后创面愈合和血清 IL-1、PGE-2 水平的影响
..... 顾湘梅 沈亚蓓 李朱慧 等(2278)

踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平及其与关节功能的相关性
..... 吕军 金虎 辛天闻(2281)

宫颈残端不同缝合方式在宫颈冷刀锥切术中的应用及对患者血清 MMP-9、CRP、TNF- α 、IL-6 的影响
..... 封立欣 齐洋 陈红霞 等(2285)

TEMP320 加压冷疗对改善下肢骨折肿胀疗效及对凝血功能、炎症因子的影响
..... 马翠玉 俞明珠 孔丽珍 等(2288)

MRI 联合血清 PSA、PSAD、f/tPSA 对早期前列腺癌诊断价值 陈新国 陈蕾 肖伟 等(2292)

OSAHS 患者 25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40 与病情及轻度认知功能障碍的关系
..... 李晓燕 许婷婷 刘宁宁(2295)

凝血标志物对下肢静脉曲张的诊断价值 于海东 陈楚 索敏敏(2299)

血清 CRP/LMR、PCT/Lac 与脓毒症患者病情严重程度的相关性 杨波 王东磊 李磊(2302)

口腔鳞状细胞癌组织中 BTF3、CXCL5 的表达及与病理特征、预后的关系 陈华荣 李敏 蒋佳宇(2306)

基于系统评价的 miR-15b-3p 与卵巢储备功能减退相关性研究 王颖巨 皮芳草 郭素珍(2310)

达州市 2023-2024 年流行性腮腺炎流行病学特征分析 廖东 丁敏 邹依霖 等(2315)

468 例心脑血管疾病患者抗栓药物治疗相关基因多态性分布分析 吴晓康 熊朝亮 张月 等(2318)

外周血 WBC、NPR、PLR 在成人肺炎中的变化特征及其对病情评估和预后预测的价值
..... 冯珊珊 孙静 左芳 等(2322)

消肿健步汤结合冰芒散治疗全膝关节置换术后肿痛效果 邢海洋 赵伟伟 刘浩 等(2325)

沙库巴曲缬沙坦对老年高血压肾病患者 SCr、IL-6 的影响 张晋 吴清 马慧 等(2329)

血 miR-155、CK-MB、NLR 水平对急性心肌梗死患者室性心律失常的预测效能
..... 陈玉军 仲春雨 高亚迪(2332)

ESR、CRP、SDF-1 联合 sTREM-1 检测对胫腓骨开放性骨折术后感染的诊断价值
..... 闫献雨 张桂平 李鹏飞(2336)

母体孕期血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平与新生儿心脏功能的相关性 赵岗 刘慧丽 李新雨 等(2339)

胰岛素降解酶基因 rs11187007 位点多态性与妊娠期糖尿病孕妇产后 6~8 周转归的相关性
..... 杨发达 黄广强 何盛 等(2343)

清热利湿法结合非布司他片治疗老年湿热内蕴型慢性尿酸性肾病的疗效及对血清 NGAL、CCL2、IL-6 水平的影响
..... 陆梅 施玲玲 王丽娟(2346)

四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法在结肠镜后腹胀效果观察及对血清 DAO、D-LA 和 ET 水平的影响
..... 冯娟 陈林玲 庄瑞斐 等(2350)

CRP、PCT 与 MAU 联合预测冠心病患者 PCI 术后 CIN 的发生研究 许泽祥 袁学超 郭鑫 等(2353)

米乐松联合布地奈德在急性喘息性支气管肺炎中的应用 史敏康 邱云芬 袁杨刚 等(2357)

芒硝疗法对脑梗死后下肢肿痛患者血清 hs-CRP、IL-10、TNF- α 水平及疼痛的影响
..... 范娇娇 袁莹 贺晓燕 等(2360)

Treg在非小细胞肺癌中上调及其相关的长链非编码RNA的分析	侯盼飞 濮娟 华香 等(2364)
血清25-(OH)-D、Hcy、CL21及VEGF与妊娠期高血压疾病患者病情程度及妊娠结局的关系	宋杰 张丽红 高亚梅 等(2367)
微小RNA-1258、-490表达对脓毒症患者并发急性肺损伤的预测价值	孙燕琳 杨爱祥 周思璇(2371)
血小板功能预测动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的价值	刘帅 王晴 徐宗琴 等(2374)
基于深度学习与imFISH技术的循环肿瘤细胞智能筛查评估模型效能分析	李超 李广权 门自起 等(2378)
阿奇霉素调控miR-146a-3p对脂多糖诱导肺泡上皮细胞损伤及NF-κB表达的影响	李宝琪 温玲 郑舒扬 等(2381)
外周血GPBB、miR-21-5p及BChE检测对急性心肌梗死的诊断价值	张奕颖 杨峰 毛峥嵘(2385)
13例罕见型β地贫HBB:c.-81 A>C的研究报告	赖柏如 葛毅媛 马晓敏 等(2389)
鼻病毒混合感染的临床特征及下呼吸道细胞学分析	唐媛媛 朱寒寒 唐丽娟 等(2392)
rhIFN-α2b联合ALA-PDT治疗HPV感染相关慢性宫颈炎的临床研究	钱以琳 洪寅雯 周玉珍 等(2396)
子宫内膜癌患者N/U和组织中HIF-1α、SGK1表达水平及意义	段渭云 史志艳 荣含悦 等(2400)
脑脊液酶学参数、NLR、NLRP3、MMP-9在开颅手术后感染患者中的变化及其病原菌分布	乔路宽 彭兆龙 陈跃东(2404)
三黄益肾胶囊对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病患者肾功能及血清BUA、Cys-C、Hcy水平的影响研究	孟晓峰 白海龙 边云 等(2408)
急诊胸痛患者血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分与危险分层的关系和对预后的预测价值	陶磊 刘辉 刘念念(2412)
复方丹参滴丸对冠心病稳定型心绞痛患者血清tPAI-1、sVCAM-1、HMGB1水平及心肌损伤的影响	谷林秀 刘医农 刘海燕 等(2416)
HPV感染宫颈癌患者外周血miR-29a、miR-203与临床病理特征及预后的关系	宋红霞 韩凤霞 何陈云 等(2420)
冠心病患者RLP-C、MOTS-c、miR-17表达水平及与冠状动脉病变严重程度的关系	冯念 陈涛 潘少华 等(2424)
老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染病原学特点及ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平变化	肖聘 闻朋浩 申展(2428)
抗阻和有氧运动康复对糖尿病肾脏病患者肾功能及自噬水平的影响	李一慧 苏丹 李杰珍 等(2432)
超声造影结合穿刺活检组织中MMP-9、CK19检测对乳腺癌SLN转移的诊断价值	徐鑫 张宇 杨乐(2436)
乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的疗效及对JAK2/STAT3及EKR5通路的影响	张子祥 王翔宇 朱寅(2440)
脊柱结核患者血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平变化及其与预后的关系	沈红波 叶强 马璞龙(2444)
白内障术后角膜水肿与房水中TGF-β2、ANGPTL4、HIF-1α的关系	李亚楠 王海燕 左建霞 等(2448)
外周血P-选择素、ESM-1、KLK1水平与断指再植患者血运重建的关系	李杰 于丹 刘冬雪(2452)
Sclerostin、RAGE在慢性牙周炎患者血清中的变化及临床意义	刘美 董美鑫 樊瑞鑫 等(2456)
内养功联合滋阴清热安神汤和艾司唑仑对女性更年期失眠症MT、OXA的影响	郭倩 布立影 耿志月 等(2459)
急性心肌梗死后心力衰竭患者血清GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP水平变化及其与心功能的关系	韩海心 王波 杨讯(2463)
脑循环治疗对脑梗死后偏侧忽略GAP-43、5-HT及Pannexin1的影响	赵亮亮 乔蕾 王晓丹 等(2467)
KL-6、Eotaxin、sIL-2R对急性大出血患者输血不良反应的预测价值	王嫔 周延州 王坤 等(2471)
血清CGRP、CXCR2、sICAM-1水平对颅内破裂动脉瘤术后脑血管痉挛的预测价值	王丽红 朱丽丽 周凯云(2475)
增强型体外反搏治疗对冠状动脉非阻塞性心肌梗死的疗效及对血清endocan-1和vaspin的影响	李顺祥 侯冬子 王元珂 等(2479)
超声心动图联合外周血MMP-2、sST2水平评估心房颤动患者导管消融术后复发的临床分析	周晓娟 车德青 钱景娇(2483)
多西他赛序贯化疗方案治疗HER2阳性乳腺癌近期疗效及对免疫功能与肿瘤标志物水平的影响	卢文峰 何正阳 范越(2487)

综 述

体外诊断试剂的高剂量钩状效应评估	谭燕 吴昊楠(2490)
医疗器械行业标准YY 0793.3-2023的重要条款与改进趋势分析	叶晓燕 张海悦 魏滢 等(2494)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 17 Number 12 December 2025

CONTENTS

COMMENTS

Mechanisms of bacterial sRNA in infection and immunity

WANG Fanghong, ZHOU Peng, LIU Hongwei, MA Peng, YIN Weiguo (2271)

ORIGINAL ARTICLES

Predictive value of miR-99a, miR-146a combined with CD64 for pulmonary heart disease complicated with pulmonary infection

CHU Huaide, QIAN Qiumin, XU Haojun (2274)

Effects of combined treatment with fumigation and sitz bath with Shuanghuang lotion and external application of drug on wound healing and serum IL-1 and PGE-2 levels after surgery for mixed hemorrhoids

GU Xiangmei, SHEN Yabei, JI Zhuhui, SUN Xingxing (2278)

Levels of PGC1 α and sICAM-1 in peripheral blood of patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture and correlation with joint function

LV Jun, JIN Hu, XIN Tianwen (2281)

Application of different suturing methods for cervical stump in cervical cold knife conization and their effects on serum MMP-9, CRP, TNF - α , IL-6 in patients

FENG Lixin, QI Yang, CHEN Hongxia, LI Huangjia, CHEN Yichi (2285)

The effect of TEMP320 compression cryotherapy on the swelling of lower limb fracture and its effect on coagulation function and inflammatory factors

MA Cuiyu, YU Mingzhu, KONG Lizhen, WU Fang, QUE Yunduan (2288)

Diagnostic value of MRI combined with serum PSA, PSAD, and f/tPSA for early prostate cancer

CHEN Xinguo, CHEN Lei, XIAO Wei, GAO Feng (2292)

Relationship between 25(OH)D3, 8-OHdG and YKL-40 and disease conditions and mild cognitive impairment in patients with OSAHS

LI Xiaoyan, XU Tingting, LIU Ningning (2295)

Diagnostic value of coagulation markers in lower extremity varicose veins

YU Haidong, CHEN Chu, SUO Minmin (2299)

The correlation of serum CRP/LMR, PCT/Lac with severity of sepsis and their prognostic value

YANG Bo, WANG Donglei, LI Lei (2302)

Expressions of BTF3 and CXCL5 in oral squamous cell carcinoma tissues and relationship with pathological features and prognosis

CHEN Huarong, LI Min, JIANG Jiayu (2306)

A systematic review of the association between miR-15b-3p and diminished ovarian reserve

WANG Yingju, PI Fangcao, WU Suzhen (2310)

Epidemiological characteristics analysis of mumps in Dazhou from 2023-2024

LIAO Dong, DING Min, ZOU Yilin, ZHOU Hanhong, LI Hong, XIAO Sirui (2315)

Analysis of the distribution of genetic polymorphisms related to antithrombotic drug therapy in 468 patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases

WU Xiaokang, XIONG Chaoliang, ZHANG Yue, LI Tian, JIN Li, YIN Jiafeng, LIU Hailong, ZHANGSUN Mengyuan, HE Qian (2318)

Change characteristics of peripheral blood WBC, NPR and PLR, and their value in evaluation of disease severity and prognosis prediction in adult patients with pneumonia

FENG Shanshan, SUN Jing, ZUO Fang, GENG Xinpu, SHENG Lili, LIU Rong, ZHAO Feng (2322)

Effect of Xiaozhong Jianbu decoction combined with Bingmang powder on swelling and pain after total knee arthroplasty

XING Haiyang, ZHAO Weiwei, LIU Hao, ZHANG Liang, YU Guosheng (2325)

Effects of sacubitril valsartan on SCr and IL-6 in elderly patients with hypertensive nephropathy

ZHANG Jin, WU Qing, MA Hui, MA Meiling, FAN Xuequn, WANG Zhen, TONG Zhenzhen (2329)

Predictive efficacy of blood miR-155, CK-MB and NLR levels on ventricular arrhythmia in patients with acute myocardial infarction	
CHEN Yujun, ZHONG Chunyu, GAO Yadi	(2332)
Diagnostic value of ESR, CRP, SDF-1 combined with sTREM-1 in postoperative infection of open fracture the tibia and fibula	
YAN Xianyu, ZHANG Guiping, LI Pengfei	(2336)
Correlation between maternal serum Hcy, NT proBNP, HbA1c levels during pregnancy and neonatal cardiac function	
ZHAO Gang, LIU Huili, LI Xinyu, ZHENG Lixia, WU Qingju	(2339)
Relationship between insulin degrading enzyme gene rs11187007 locus polymorphism and 6-8 weeks postpartum outcomes in women with gestational diabetes mellitus	
YANG Fada, HUANG Guangqiang, HE Sheng, ZHU Lin, LIN Yanrun, LIANG Lisheng	(2343)
Therapeutic efficacy of Qingre Lishi Decoction combined with febuxostat tablet and its effects on levels of serum NGAL, CCL2 and IL-6 in elderly patients with chronic uric acid nephropathy of damp-heat internal accumulation type	
LU Mei, SHI Lingling, WANG Lijuan	(2346)
Effect of Sizi powder Reyanbao therapy combined with ginger oil abdomen rubbing method on abdominal distension after colonoscopy and its influence on serum DAO, D-LA and ET levels	
FENG Juan, CHEN Linling, ZHUANG Ruifei, ZHU Peipei	(2350)
Study on the combined predictive of CIN in patients with coronary heart disease after PCI by CRP, PCT and MAU	
XU Zexiang, YUAN Xuechao, GUO Xin, LI Haiyan, SONG Kunqing	(2353)
Application of methylprednisolone sodium succinate for injection combined with budesonide in acute asthmatic bronchopneumonia	
SHI Minkang, QIU Yunfen, YUAN Yanggang, SUN Yinghong	(2357)
Effect of mirabilite therapy on serum hs-CRP, IL-10, TNF- α levels and pain in patients with lower limb swelling and pain after cerebral infarction	
FAN Jiaojiao, YUAN Ying, HE Xiaoyan, KONG Yongmei, CHEN Jingxia, LI Juan, ZHANG Xueyuan, WANG Ziyue	(2360)
Analysis of the upregulation of Treg cells and their associated long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer	
HOU Panfei, PU Juan, HUA Xiang, SUN Rong, ZHU Lijing	(2364)
Relationship between serum 25-(OH)-D, Hcy, CL21 and VEGF and disease severity and pregnancy outcomes in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy	
SONG Jie, ZHANG Lihong, GAO Yamei, ZHAO Yanling	(2367)
The predictive value of microRNA-1258 and -490 expression for acute lung injury in patients with sepsis	
SUN Yanlin, YANG Aixiang, ZHOU Sixuan	(2371)
The value of platelet function in predicting cerebral ischemic events after aneurysm stenting	
LIU Shuai, WANG Qing, XU Zongqin, LIU Juanzi	(2374)
Performance analysis of a circulating tumor cell screening and evaluation model based on deep learning algorithms and imFISH technology	
LI Chao, LI Guangquan, MEN Ziqi, LI Zuo, HUANG Xiaocui	(2378)
The effect of azithromycin on miR-146a-3p regulation and its impact on lipopolysaccharide-induced alveolar epithelial cell injury and NF- κ B expression	
LI Baoqi, WEN Ling, ZHENG Shuyang, ZHAO Xinxin	(2381)
The diagnostic value of peripheral blood GPBB, miR-21-5p and BChE detection for acute myocardial infarction	
ZHANG Yiyi, YANG Feng, MAO Zhengrong	(2385)
Research report on 13 cases of rare type β -thalassemia <i>HBB</i> : c.-81 A>C.	
LAI Bairu, GE Yiyuan, MA Xiaomin, ZENG Guangkuan, YU Xiaohua, LIAO Yuwei, LIU Lili, CAO Yanbin, ZENG Yanqing, HUANG Yuchan, LIANG Jianlian, YANG Liye	(2389)
Clinical characteristics and lower respiratory tract cytology analysis of mixed infection with rhinovirus	
TANG Yuanyuan, ZHU Hanhan, TANG Lijuan, CHEN Lei, YI Zhengjun, QU Meihua	(2392)
Clinical study of rhIFN- α 2b combined with ALA-PDT in the treatment of HPV infection-related chronic cervicitis	
QIAN Yilin, HONG Yinwen, ZHOU Yuzhen, WANG Mengting	(2396)
Levels and significance of N/U, HIF-1 α and SGK1 in patients with endometrial cancer	
DUAN Weiyun, SHI Zhiyan, RONG Hanyue, ZHAO Yanling	(2400)
Changes of cerebrospinal fluid enzymological parameters, NLR, NLRP3, MMP-9 and distribution of pathogenic bacteria in patients with infection after craniotomy	
QIAO Lukuan, PENG Zhaolong, CHEN Yuedong	(2404)
A study on the effects of Sanhuang Yishen Capsule on renal function and serum BUA, Cys-C, and Hcy levels in patients with diabetic nephropathy of the qi-yin deficiency and blood stasis type	
MENG Xiaofeng, BAI Hailong, BIAN Yun, ZHANG Aizu, TIAN Fengsheng, CUI Ronggang, SU Yang, LI Juan, CHENG Wenli	(2408)
Relationship between serum NT-pro BNP, D-D and GRACE scores and risk stratification in patients with emergency chest pain and their predictive value for prognosis	
TAO Lei, LIU Hui, LIU Niannian	(2412)

Effects of compound Danshen Dripping Pills on serum tPAI-1, sVCAM-1 and HMGB1 levels in patients with stable angina pectoris of coronary heart disease and on myocardial injury	
GU Linxiu, LIU Yinong, LIU Haiyan, CHEN Linyan, YE Shuai	(2416)
Relationship between peripheral blood miR-29a and miR-203 and clinicopathological features and prognosis in HPV-infected cervical cancer patients	
SONG Hongxia, HAN Fengxia, HE Chenyun, LU Yun, JIA Meiqun	(2420)
Expression levels of RLP-C, MOTS-c, and miR-17 in patients with coronary heart disease and their relationship with the severity of coronary artery lesions	
FENG Nian, CHEN Tao, PAN Shaohua, HU Yanlei	(2424)
Etiological characteristics of nosocomial infection and changes of levels of ACE2, ang- II, NE and ALD in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer after radiotherapy and chemotherapy	
XIAO Dan, WEN Penghao, SHEN Zhan	(2428)
The effects of resistance and aerobic exercise rehabilitation on renal function and autophagy levels in patients with diabetic nephropathy	
LI Yihui, SU Dan, LI Jiezheng, ZHANG Min	(2432)
Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with MMP-9 and CK19 in puncture biopsy tissues in SLN metastasis of breast cancer	
XU Xin, ZHANG Yu, YANG Le	(2436)
Efficacy of ulinastatin adjuvant therapy for lung infection after chemotherapy in lung cancer patients and its effect on JAK2/STAT3 and EKR5 pathways	
ZHANG Zixiang, WANG Xiangyu, ZHU Yin	(2440)
Changes in serum TIM-3, MMP-2, and presepsin levels and their relationship with prognosis in patients with spinal tuberculosis	
SHEN Hongbo, YE Qiang, MA Yinglong	(2444)
Relationship between corneal edema after cataract surgery and the levels of TGF- β 2, ANGPTL4 and HIF-1 α in aqueous humor	
LI Yanan, WANG Haiyan, ZUO Jianxia, SUN Chaohui, ZHAO Xian	(2448)
Relationship between the levels of P-selectin, ESM-1 and KLK1 in peripheral blood and revascularization in patients with replantation of severed fingers	
LI Jie, YU Dan, LIU Dongxue	(2452)
Changes and clinical significance of sclerostin and RAGE in serum of patients with chronic periodontitis	
LIU Mei, DONG Meiluan, FAN Ruixin, GAO Mingying	(2456)
Effects of Neiyanggong combined with ZiyinqingreAnshen-decoction and estazolam on MT and OXA in menopausal women with insomnia	
GUO Qian, BU Liying, GENG Zhiyue, ZHOU Tingting, JIAO Yan, YAN Tong	(2459)
The changes of serum GDF-15, Trx1, MYO and NT-proBNP levels in patients with heart failure after acute myocardial infarction and their relationship with cardiac function	
HAN Haixin, WANG Bo, YANG Xun	(2463)
Effect of cerebral circulation therapy on the lateralized neglect of GAP-43, 5-HT and pannexin1 after cerebral infarction	
ZHAO Liangliang, QIAO Lei, WANG Xiaodan, SONG Shufen, ZHAO Hui	(2467)
The predictive value of KL-6, eotaxin, and sIL-2R for adverse reactions of blood transfusion in patients with acute massive hemorrhage	
WANG Pin, ZHOU Yanzhou, WANG Kun, NI Qinyi, GONG Tianjiao	(2471)
Predictive value of serum CGRP, CXCR2 and sICAM-1 levels for cerebral vasospasm after intracranial ruptured aneurysm surgery	
WANG Lihong, ZHU Lili, ZHOU Kaiyun	(2475)
The efficacy of enhanced external counterpulsation therapy on non-obstructive coronary myocardial infarction and its effect on serum endocan-1 and vaspin levels	
LI Shunxiang, HOU Dongzi, WANG Yuanke, LI Jianming, TIAN Wenlong, LAN Yihao, LI Peilan, LIU Jinlai, XIE Zhihui	(2479)
Clinical evaluation value of echocardiogram combined with peripheral blood MMP-2 and sST2 in recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation	
ZHOU Xiaojuan, CHE Deqing, QIAN Jingjiao	(2483)
Short-term curative effect of docetaxel sequential chemotherapy and its influences on immune function and levels of tumor markers in HER2-positive breast cancer	
LU Wenfeng, HE Zhengyang, FAN Yue	(2487)

REVIEWS

Assessment of the high-dose hook effect of in vitro diagnostic reagents	
TAN Yan, WU Haonan	(2490)
Analysis of key clauses and improvement trends in medical device industry standard YY 0793.3-2023	
YE Xiaoyan, ZHANG Haiyue, WEI Ying, LI Xiaolin, LUO Lihua, ZHANG Lin, YANG Zhenggen	(2494)

细菌 sRNA 在感染免疫中的作用机制

王方鸿¹ 周鹏² 刘红伟³ 马鹏⁴ 尹卫国^{2*}

[摘 要] sRNA (small non-coding RNA) 是一类广泛存在于真核和原核生物中, 长度为 50~500nt 的非编码小 RNA。随着研究技术的发展, 越来越多 sRNA 及其功能正逐步被阐述。sRNA 广泛参与调节铁稳态、代谢反应、应激反应等多种途径来调节细菌感染免疫反应。该综述拟针对近期国内外研究热点, 对细菌 sRNA 在感染免疫中的作用机制研究进展进行概述。

[关键词] sRNA; 细菌感染; 感染; 免疫

Mechanisms of bacterial sRNA in infection and immunity

WANG Fanghong¹, ZHOU Peng², LIU Hongwei³, MA Peng⁴, YIN Weiguo^{2*}

(1. Basic Medical College, Dali University, Dali, Yunnan, China, 671000; 2. Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, the Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518; 3. Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518; 4. Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515)

[ABSTRACT] sRNA (small non-coding RNA) is a class of small non-coding RNAs with a length of 50-500 nt, which are widely found in eukaryotes and prokaryotes. With the development of research technology, more sRNAs and their functions are gradually being elaborated. sRNAs are widely involved in the regulation of iron homeostasis, metabolic response, stress response, and other pathways to regulate the immune response to bacterial infection. This review aims to provide an overview of the research progress on the mechanism of bacterial sRNAs in immunity to infection in light of recent domestic and international research hotspots.

[KEY WORDS] sRNA; Bacterial infection; Infection; Immunity

为了适应不断变化的环境, 病原菌在宿主细胞内发生基因、蛋白水平的变化进化出复杂的遗传网络, 例如碳储存调节子(carbon storage regulator, Csr)系统和基于 sRNA 的系统等, 通过各种机制在转录和转录后进行调节。在过去的几十年里, 研究发现 sRNA 在细菌基因表达中起重要作用, 作为一种转录后调节因子, sRNA 通过与靶标 mRNA 的翻译起始区结合发生碱基配对, 影响 mRNA 的翻译和稳定性, 从而发挥重要的调节作用^[1]。近年来, 随着方法和技术的改进, 越来越多的 sRNA 被明确鉴定。本文结合国内外研究的最新进展, 对 sRNA 功能及其在感染免疫中的作用进行系统综述。

1 细菌 sRNA 概述

1.1 sRNA 的概念

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类由细菌基因组转录但无翻译功能的 RNA, 分为长链非编码 RNA (lncRNA) 和短调控非编码 RNA, 其中短调控非编码 RNA 常见于 miRNA、siRNA、sRNA、snRNA 等。在大多数情况下, sRNA 不能编码蛋白质, 由于其长度短 (约为 50~500 个核苷酸), 因此通常被称为小 RNA; 值得注意的是, sRNA 不能单独发挥调节功能, 而需要 RNA 伴侣、核糖核酸酶等与其协调发挥作用^[2]。

基金项目: 广东省医学科研基金(B2022198); 广东省中医药局科研项目(20231408); 广州医科大学附属清远医院开放课题资助项目(202301-202)

作者单位: 1. 大理大学基础医学院, 云南, 大理 671000

2. 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

3. 广州医科大学附属清远医院, 清远市人民医院检验医学部检验科, 广东, 清远 511518

4. 广州医科大学研究生院, 广东, 广州 510515

*通信作者: 尹卫国, E-mail: hyinweiguo@hotmail.com

1.2 sRNA 的特征

细菌 sRNA 具有以下特征:①长度较短;②多数位于开放阅读框(Open reading frame, ORF)的基因间区域(Intergenic region, IGR),也可能存在于基因组的任何部分,例如质粒、前体 mRNA^[3];③通常情况下, sRNA 通过与 mRNA 的碱基配对,在转录后水平发挥调控作用;④一种 sRNA 可以结合多种靶分子发挥不同调节功能,一个靶标 mRNA 可受多种 sRNA 的调节。

另外, sRNA 具有变异性、广泛性和多样性的特点,可影响细菌的毒力、感染力及其发育和代谢^[4]。研究表明^[5], sRNA 广泛存在于各种细菌中,通常在葡萄糖缺乏、铁缺乏、氧化应激、不利温度等应激条件下表达,能够调节代谢反应、铁稳态、应激反应等多种过程。

2 RNA 伴侣

RNA 伴侣可使 sRNA 与 RNA 结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)之间相互作用,在修饰 sRNA 结构、提高 sRNA 的稳定性,以及促进 sRNA 与靶 mRNA 的配对等方面发挥重要作用。在细菌中,与 sRNA 功能相关的 RNA 伴侣主要有 Sm 家族中的 Hfq、Fino 家族中的 ProQ,目前以 Hfq 的研究报道最多^[6]。

Hfq 是由 Hfq 基因编码的高度保守的 RNA 结合蛋白,在细菌中含量丰富,在稳定 sRNA 和促进 sRNA 和靶标 mRNA 间的不完全碱基配对方面发挥重要的作用^[7]。Hfq 能够保护 sRNAs 免受降解,并促进 sRNA-mRNA 双链形成^[8]。一方面, Hfq 可与 mRNA 结合干扰翻译起始复合物的合成,从而阻碍翻译,因此被认为是基因表达过程中的重要调节剂^[9]。另一方面,大多数 sRNA 又可以通过 Hfq 来维持靶标 mRNA 的稳定性^[10]。

已有研究表明, Hfq 参与调节了感染过程中的细菌毒力基因的表达,这提示细菌中 Hfq 的缺失可能会影响到病原菌在宿主细胞中的毒力^[11]。由于革兰氏阴性菌中鉴定的 sRNA 主要是反式编码的,与靶标 mRNA 的互补结合有限,因此革兰氏阴性细菌的大多数调节性 sRNA 发挥活性需要与 Hfq 的结合。而革兰氏阳性菌中鉴定的 sRNA 主要是顺式编码的,能够较好的与靶标 mRNA 互补结合,因此革兰氏阳性细菌的 sRNA 稳定性大多不依靠 Hfq^[12]。研究指出,在革兰氏阴性细菌中, Hfq 通常通过促进 sRNA 与靶标 mRNA 的碱基配对相互作用来发挥全局转录后调控作用^[13]。最近的研究指出, Hfq 还可以通过与 sRNA 一起插入细菌外膜囊泡从而促进 sRNA 进入宿主细胞^[14]。相比而言, Hfq 在革兰氏阳性细菌中的研究还尚浅。那么革兰氏阳性细菌是如何影响 sRNA 的呢? Nielsen JS 等^[15]研究发现 Hfq 不仅可以保护 *LhrA* 免受核糖核酸酶的降解,且能够促进 *LhrA* 和靶标 mRNA 之间的双链体形成。而 Dong M 等^[16]也提出 Hfq 在枯草芽孢杆菌的葡萄糖利用、生物膜形成和 QS 系统中发挥了作用。

综上所述, Hfq 在细菌发挥正常生理功能过程中发挥重要的作用,它的缺失会导致细菌的生长缺陷、毒性降低、以及对外界抵抗力下降等情况。

3 细菌 sRNA 对翻译的调控机制

sRNA 对靶标 mRNA 的影响主要包括抑制和激活翻译两方面。sRNA 与 mRNA 通过碱基互补配对形成 sRNA-mRNA 双链复合体,阻断了 30S 核糖体亚基与核糖体结合位点之间的结合,对翻译起始进行抑制。一方面,激活翻译的调节机制包括:①sRNAs 通过与 mRNA 的 5'UTR 结合来激活翻译。②sRNA 通过结合 mRNA 3'端进而提高 mRNA 的稳定性。③在 Hfq 结合蛋白的帮助下, sRNAs 通过与靶 mRNA 形成双链结构,从而起到稳定目标 mRNA 的作用。④sRNA 结合 mRNA 上的茎环结构,通过打开茎环结构从而促进翻译。另一方面是抑制翻译的调节机制:①sRNAs 与靶 mRNA 的核糖体结合位点(RBS)发生碱基互补配对,阻止 30S 核糖体与 RBS 的结合,从而抑制翻译的启动。②sRNAs 在结合蛋白 Hfq 的参与下与 mRNA 结合,引起 mRNA 的结构重组。随后 RBS 区域形成二级结构,阻止核糖体结合,从而抑制翻译。③sRNA 与靶 mRNA 进行碱基互补配对后募集 RNaseE,随后降解靶 mRNA 和 sRNA^[17-18]。

4 细菌 sRNA 对感染过程的调控机制

大量的文献报道,细菌对宿主机体的感染程度与其毒力密切相关, sRNA 在大肠杆菌和金黄色葡萄球菌感染宿主的过程中发挥极为重要的作用^[19]。Cao P 等^[20]通过建立小鼠感染模型发现铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*, PA)中有一种名叫 *sicX* 的 sRNA,能够影响其从慢性向急性感染的转变,被认为是 PA 急性感染转变的分子标志物。

近年来,关于 sRNA 的研究日益加深,与细菌毒力相关的 sRNA 逐渐被研究者发现。MGA 调节子在激活与病毒相关的调节因子表达过程中发挥重要作用,而 sRNA *MARS* 和 *Rivx* 在参与调节 MGA 依赖性毒力因子的表达和细菌荚膜生物合成方面发挥不可忽略的作用^[17]。此外, Du Y 等^[21]发现 sRNA1600 通过降低Ⅲ型分泌系统相关基因表达降低细菌的毒力,宁程等^[22]提出 sRNA *STnc290* 基因在鼠伤寒沙门菌的黏附、侵袭以及毒力调控过程中发挥了重要作用。

细菌有多种机制抑制宿主的炎症反应和感染免疫,在毒力基因的表达调控上,群体感应(quorum sensing, QS)系统发挥了重要作用。QS 系统是存在于细菌体内能够通过自身产生的信号调节其细胞密度以及基因表达的全局调节机制。近年新发现, sRNA 是与 QS 系统密切相关并影响细菌毒力的重要因子, QS 系统能够通过调控 sRNA 进而调控靶基因的表达。研究指出在细菌中,群体感应和毒力可以单独存在,并且细菌的毒力受外界因素和 QS 系统相互作用共同调节^[23]。而细菌生物膜早被证实与细菌在宿主体内的定植与感染密切相关,能够使病原菌具有多耐药性和免疫逃避能力,使其感染能力增强^[24]。在慢性感染期间,细菌生物膜是细菌存活的主要机制。AphA 是群体感应的主要调节因子,能够调控霍乱弧菌中毒力因子的产生, Liu H 等^[25]研究发现 sRNA 能够通过激活 AphA 的表达抑制 LuxR/HapR 的表达

进而促进生物膜的形成。Carlioni S等^[26]亦提出 sRNA *ReaL* 受到 QS 系统 las 调控因子 LasR 的负调控,进而影响 PA 的绿脓素合成、生物膜形成及集群运动。Pu J 等^[27]提出 sRNA *AmiL* 受 QS 系统的负调控,通过直接靶向 PhzC 和调节 las 和 rhl 系统参与调节 PA 的绿脓素、弹性蛋白酶、生物膜、鼠李糖脂等毒力。此外, Cai LL 等^[28]研究也进一步证实 sRNA 在细菌毒力的调控中发挥了关键作用。

5 外界环境对 sRNA 调控的影响

5.1 铁稳态对 sRNA 的影响

铁是细菌生长中必需的重要元素, sRNAs 对于铁稳态的调节有重要作用。在感染时,宿主通过耗尽体内的铁来对抗入侵的细菌,从而限制细菌感染。作为铁稳态的主要调节因子, sRNAs 在细菌缺铁时起重要调节作用^[29]。对于多数细菌而言,转录调节因子 Fur 对于调节细胞内铁的稳态有重要意义^[30]。在细菌铁稳态异常时, Fur 能够靶向参与铁获取的基因,维持细胞内铁的稳态,因此 Fur 被认为在铁稳态的调节中起重要作用。

5.2 温度对 sRNA 的影响

研究表明,低温环境可能会影响 *DsrA*、*RprA* 等细菌 sRNA 的转录,从而影响相关基因的表达。相应的,细菌能够随着外界环境温度的变化做出反应,在这一过程中发挥重要作用的 RNA 温度计位于 mRNA 的 5'-UTR 区域。通过改变 RNA 温度计的结构进而会对细菌的翻译产生正调控或负调控的作用。比如在大肠埃希菌中, *DsrA* 作为一种反式编码 sRNA,可作为 RNA 温度调控计调控 RpoS 蛋白的合成并参与 *mreB* 的转录后调控^[31]。

5.3 营养对 sRNA 的影响

双组分系统 (two-component signal transduction system, TCS) 是细菌基因表达的主要调节因子,已被证明能够通过细胞运动、生物膜形成、群体感应、应激反应等调节毒力^[32]。研究表明, CsrA/RsmA 蛋白在调节毒力方面有重要作用^[33]。Lalaouna D 等^[5]证明了 Rsm 基因在营养不足时会高度上调,并且其稳定性也会增加。除了碳源之外,镁离子在细菌生长繁殖过程中也是必需的,研究指出当镁离子较低时,肠杆菌属细菌可通过 PhoP/PhoQ 双组分系统上调 sRNA *MgrR* 的表达,进而影响细菌对 H₂O₂ 胁迫的抵御能力,使其对 H₂O₂ 敏感性增加^[34-35]。

综上所述,外界环境与 sRNA 的表达密切相关。当外界环境发生变化时,细菌 sRNA 在其影响下也会发生不同程度的改变,进而影响其下游相关毒力因子的表达,从而影响其感染能力。

6 总结与展望

sRNA 具有调节多种基因表达的能力,还与细胞毒力因子的调控等密切相关。研究 sRNA 在感染免疫中的作用机制,有利于进一步探讨感染性疾病的诊断及分子治疗。近年来,随着深度测序技术的发展和运用,为研究 sRNA 在宿主

与病原菌相互作用过程中的表达和功能提供了有力的工具。随着对细菌 sRNA 的深入研究, sRNA 的种类、功能和作用机制逐步被发现,但仍有很多未知领域,有待进一步阐明。

参考文献

- [1] Luo X, Majdalani N. Directed Screening for sRNA Targets in *E. coli* Using a Plasmid Library [J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2741: 291-306.
- [2] Arrieta-Ortiz ML, Hafemeister C, Shuster B, et al. Inference of bacterial small RNA regulatory networks and integration with transcription factor-driven regulatory networks [J]. *mSystems*, 2020, 5(3): e00057-20.
- [3] Bar A, Argaman L, Altuvia Y, et al. Prediction of Novel Bacterial Small RNAs From RIL-Seq RNA-RNA Interaction Data [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 635070.
- [4] Felden B, Augagneur Y. Diversity and versatility in small RNA-mediated regulation in bacterial pathogens [J]. *Front Microbiol*, 2021: 2273.
- [5] Lalaouna D, Fochesato S, Harir M, et al. Amplifying and fine-tuning rsm sRNAs expression and stability to optimize the survival of *Pseudomonas brassicacearum* in nutrient-poor environments [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 250.
- [6] Djapgne L, Oglesby AG. Impacts of small rnas and their chaperones on bacterial pathogenicity [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 604511.
- [7] Park S, Prévost K, Heideman EM, et al. Dynamic interactions between the RNA chaperone Hfq, small regulatory RNAs, and mRNAs in live bacterial cells [J]. *Elife*, 2021, 10: e64207.
- [8] Malecka EM, Woodson SA. Stepwise sRNA targeting of structured bacterial mRNAs leads to abortive annealing [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(9): 1988-99. e4.
- [9] Menard G, Silard C, Suriray M, et al. Thirty Years of sRNA-Mediated Regulation in *Staphylococcus aureus*: From Initial Discoveries to In Vivo Biological Implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7346.
- [10] Lai YJ, Yakhnin H, Pannuri A, et al. CsrA regulation via binding to the base-pairing small RNA Spot 42 [J]. *Mol Microbiol*, 2022, 117(1): 32-53.
- [11] Santoro S, Paganin C, Gilardi S, et al. Multifaceted interplay between Hfq and the small RNA GssA in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *mBio*, 2023, 14(1): e02418-22.
- [12] Watkins D, Arya D. Models of Hfq interactions with small non-coding RNA in Gram-negative and Gram-positive bacteria [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1282258.
- [13] Fuchs M, Lamm-Schmidt V, Sulzer J, et al. An RNA-centric global view of *Clostridioides difficile* reveals broad activity of Hfq in a clinically important gram-positive bacterium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(25): e2103579118.
- [14] Turbant F, Waeytens J, Blache A, et al. Interactions and Insertion of *Escherichia coli* Hfq into outer membrane vesicles as revealed by infrared and orientated circular dichroism spectroscopies [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11424.
- [15] Nielsen JS, Lei LK, Ebersbach T, et al. Defining a role for Hfq in Gram-positive bacteria: evidence for Hfq-dependent antisense regulation in *Listeria monocytogenes* [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(3): 907-919.

(下转第 2277 页)

miR-99a、miR-146a联合CD64对肺源性心脏病合并肺部感染的预测价值

褚怀德¹ 钱秋敏² 许浩军^{1*}

[摘要] **目的** 探讨 miR-99a、miR-146a 联合 CD64 对肺源性心脏病合并肺部感染的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2025 年 3 月昆山市第四人民医院收治的肺源性心脏病合并肺部感染患者 45 例(感染组)。选取无任何感染的肺源性心脏病患者 45 例(对照组)。比较两组的 miR-99a、miR-146a、CD64 表达水平。采用 ROC 曲线分析 miR-99a、miR-146a 联合 CD64 对肺心病患者发生肺部感染的预测价值。**结果** 感染组的 miR-99a、miR-146a 表达水平均高于对照组($P<0.05$)。感染组的 CD64 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-99a、miR-146a 预测肺心病患者发生肺部感染的灵敏度为 69.44%、72.22%,特异度为 65.93%、64.44%(AUC=0.716, AUC=0.734)。CD64 预测肺心病患者发生肺部感染的灵敏度为 75.00%,特异度为 68.15%(AUC=0.790)。miR-99a、miR-146a 联合 CD64 的灵敏度为 86.11%,特异度为 70.37%(AUC=0.860)。**结论** miR-99a、miR-146a 联合 CD64 对肺源性心脏病合并肺部感染具有较高的预测价值。

[关键词] 肺源性心脏病;肺部感染;miR-99a;miR-146a;中性粒细胞表面抗原 CD64

Predictive value of miR-99a, miR-146a combined with CD64 for pulmonary heart disease complicated with pulmonary infection

CHU Huaide¹, QIAN Qiumin², XU Haojun^{1*}

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Neurology, Kunshan Fourth People's Hospital, Kushan, Jiangsu, China, 215300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of miR-99a, miR-146a combined with CD64 for pulmonary heart disease complicated with pulmonary infection. **Methods** Totally 45 patients with pulmonary heart disease and pulmonary infection (infected group), and 45 patients with pulmonary heart disease but without any infection (control group) were selected between January 2022 and March 2025 at Kunshan Fourth People's Hospital. The expression levels of miR-99a, miR-146a, and CD64 were compared between the groups. The ROC curve was used to analyze the predictive value of miR-99a, miR-146a, and CD64 for pulmonary infection in patients with pulmonary heart disease. **Results** The expression levels of miR-99a, miR-146a, and CD64 in the infected group were higher than those in the control group, and the differences are statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity of miR-99a and miR-146a in predicting pulmonary infection in patients with pulmonary heart disease was 69.44% and 72.22%, and the specificity was 65.93% and 64.44% (AUC=0.716, AUC=0.734). The sensitivity and specificity of CD64 in predicting pulmonary infection in patients with pulmonary heart disease were 75.00% and 68.15% (AUC=0.790). The sensitivity and specificity of miR-99a, miR-146a combined with CD64 were 86.11% and 70.37% (AUC=0.860). **Conclusion** miR-99a, miR-146a combined with CD64 have high predictive value for pulmonary heart disease complicated with pulmonary infection.

[KEY WORDS] Pulmonary heart disease; miR-99a; miR-146a; Neutrophil surface antigen CD64

肺源性心脏病简称肺心病,临床上发现,肺心病患者主要为老年人,免疫力低下,易感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等^[1-2],并发肺部感染,增加患者预后不良风险^[3]。因此,寻找有助于肺心病合并肺部感染的临床诊断

评估指标具有重要意义。微小RNA是一类小分子非编码RNA片段,由细胞自身表达,相较于其他RNA分子,微小RNA的核苷酸数量较少,且在血液内具有高度稳定性,难以被分解,这一特点使其成为理想的诊断标志物。近年来研

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(JS2023ZD0173)

作者单位:1. 昆山市第四人民医院心血管内科,江苏,昆山 215300

2. 昆山市第四人民医院神经内科,江苏,昆山 215300

*通信作者:许浩军, E-mail:15062680097@163.com

究^[4-5]发现,miR-99a、miR-146a在感染患者中表达异常,miR-99a、miR-146a能否预测肺心病继发的肺部感染有待研究。中性粒细胞表面抗原CD64是一种新型感染标志物^[6],主要分布于巨噬细胞和单核细胞表面的免疫球蛋白Fc段受体,在正常生理状态下,中性粒细胞几乎不表达CD64,然而当机体出现细菌感染等炎症反应时,CD64表达水平会显著上调^[7]。既往研究表示CD64判断早期感染的敏感度与特异度较高,对败血症、脓毒血症的诊断效能良好^[8]。不过,CD64对肺心病合并肺部感染的诊断评估效能尚不明确,值得进一步研究。本研究探讨肺心病合并肺部感染患者的miR-99a、miR-146a和CD64表达水平,通过ROC曲线分析探讨上述指标对肺心病合并肺部感染的预测价值,为临床提供参考,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2025年3月昆山市第四人民医院收治的肺源性心脏病合并肺部感染患者45例(感染组)。纳入标准:①符合肺源性心脏病的诊断标准^[9];②符合肺部感染的诊断标准^[10];③年龄≥18岁。排除标准:①除肺源性心脏病以外的其他类型心脏病;②除肺部感染以外的其他感染;③肝肾功能不全;④中枢神经系统、血液、免疫系统疾病、恶性肿瘤;⑤研究近3个月参与其他临床研究。同期选取性别年龄配对的无任何感染的肺源性心脏病患者45例(对照组)。本研究获得昆山市第四人民医院伦理委员会批准,患者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 miR-99a、miR-146a检测

采集肘静脉血5 mL,经10 cm离心半径、3 000 rpm离心10 min后分离血清,采用淋巴细胞分离液梯度离心法获取外周血单个核细胞。将细胞沉淀重悬于100 μ L经PBS预冷的磁珠标记缓冲液中,加入CD14+磁珠分选试剂(德国Miltenyi Biotec公司)进行免疫磁珠分选,经磷酸盐缓冲液洗涤3次后取底部沉淀。采用TRIzol法提取总RNA后,使用DR3900可见分光光度计(哈希水质分析仪器(上海)有限公司)测定RNA纯度和浓度。采用实时荧光定量PCR法检测miR-99a、miR-146a表达,使用SuperScript IV系列试剂(上海抚生实业有限公司)检测,反应体系严格参照试剂盒方案配制。检测仪器为CFX96 Touch型实时荧光定量PCR仪(美国BioRad公司),在PCR仪上完成扩增。循环参数设置为:初始逆转录37℃维持60 min,预变性95℃处理5 min,扩增程序60℃30 s,共35个循环。采用熔解曲线分析验证扩增特异性,所有反应均设置阴性对照。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miR-99a、miR-146a相对表达量,以GAPDH基因作为参照物。

1.2.2 CD64检测

采集肘静脉血5 mL,经10 cm离心半径、3 000 rpm离心10 min后分离血清,CD64试剂盒购自购自泉州市九邦生物公司,检测原理为酶联免疫吸附法。具体方法:将待测样本

用磷酸盐缓冲液稀释,加入96孔酶标板中,每孔100 μ L,同时设置标准品孔和空白对照孔(仅加磷酸盐缓冲液),37℃孵育2 h,使CD64抗原充分吸附于板底。孵育结束后,弃去液体,使用含0.05% Tween-20的磷酸盐缓冲液洗涤3次。然后每孔加入200 μ L含5% BSA的封闭液,37℃封闭1 h,阻断非特异性结合位点。再次洗涤后,加入100 μ L生物素标记的抗CD64单克隆抗体,37℃反应1 h,与板中固定的CD64特异性结合。洗涤后加入100 μ L链霉亲和素-HRP复合物,室温避光孵育30 min。最后加入显色底物试剂,避光反应15 min,终止反应后立即在SpectraMax iD3多功能酶标仪(美谷分子仪器(上海)有限公司)450 nm波长下测定吸光度值,根据标准曲线计算样本中CD64的浓度。

1.3 统计学方法

使用SPSS 22.0统计分析软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。绘制ROC曲线,计算ROC曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、约登指数、截断值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染组与对照组一般资料比较

两组性别、年龄、体质指数、肺心病病因、病程、吸烟史、第一秒用力呼气容积占肺活量的百分比(FEV1%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 感染组与对照组一般资料比较 [$n(\%)$, $(\bar{x}\pm s)$]

指标	感染组 ($n=45$)	对照组 ($n=45$)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.131	0.288
男	28(62.22)	23(51.11)		
女	17(37.78)	22(48.89)		
年龄(岁)	67.42 \pm 6.82	65.91 \pm 6.13	1.105	0.272
体质指数(kg/m ²)	22.15 \pm 1.63	21.97 \pm 1.55	0.537	0.593
肺心病病因			0.832	0.842
慢性阻塞性肺疾病	21(46.67)	19(42.22)		
支气管哮喘	10(22.22)	13(28.89)		
支气管扩张	9(20.00)	7(15.56)		
尘肺	5(11.11)	6(13.33)		
肺心病病程(年)	4.29 \pm 0.98	4.46 \pm 1.07	0.786	0.434
吸烟史	18(40.00)	15(33.33)	0.431	0.512
FEV1%(%)	56.53 \pm 12.11	59.02 \pm 10.33	1.134	0.260

2.2 感染组与对照组 miR-99a、miR-146a、CD64 表达水平比较

感染组的miR-99a、miR-146a表达水平高于对照组($P<0.05$),感染组的CD64表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 感染组与对照组 miR-99a、miR-146a、CD64 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	感染组($n=45$)	对照组($n=45$)	t 值	P 值
miR-99a	1.73 \pm 0.43	0.96 \pm 0.24	10.489	<0.001
miR-146a	1.88 \pm 0.47	0.92 \pm 0.20	12.608	<0.001
CD64	3.83 \pm 0.95	2.69 \pm 0.67	6.578	<0.001

2.3 miR-99a、miR-146a联合CD64预测肺心病患者发生肺部感染的ROC曲线分析

miR-99a、miR-146a联合CD64预测肺心病患者发生肺部感染的AUC面积为0.860,优于单一检测($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 预测肺心病患者发生肺部感染的ROC曲线分析结果

指标	截断值	AUC值	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-99a	≥1.35	0.716	0.638~0.793	69.44	65.93	0.354
miR-146a	≥1.40	0.734	0.662~0.805	72.22	64.44	0.367
CD64	≥3.2	0.790	0.724~0.856	75.00	68.15	0.431
3项联合		0.860	0.808~0.912	86.11	70.37	0.565

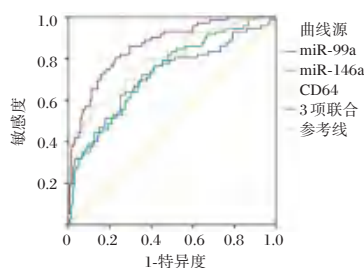


图1 ROC曲线

3 讨论

临床发现,肺心病患者机体免疫力低下,支气管黏膜防御能力下降,易继发肺部感染。本研究显示miR-99a、miR-146a在肺心病合并肺部感染患者中存在异常表达,感染组的miR-99a、miR-146a表达水平高于对照组,说明肺部感染使miR-99a、miR-146a表达上调。miR-99a、miR-146a表达上调影响肺部感染的机制尚不清楚,既往研究^[11-12]表示,miR-99a表达与CD4⁺T细胞活化机制有关,CD4⁺T细胞活化通过Cbl-b/HOXA10通路调控特定miR-99a表达来实现,从而影响机体细胞免疫。在肺部感染中,miR-99a表达上调可能促进肺泡上皮细胞异常增殖和凋亡抵抗,并促进缺氧诱导因子-1 α 和血管收缩因子表达,损害血管内皮功能,导致肺部屏障功能受损。miR-146a通过靶向Toll样受体信号通路抑制核因子 κ B激活,从而减少促炎因子释放。在肺源性心脏病合并肺部感染时,病原体刺激可能导致miR-146a表达失调,加剧炎症反应;而miR-146a反馈抑制失效可能促进巨噬细胞向促炎M1型极化,进一步加重肺组织损伤。miR-99a、miR-146a对感染的诊断效能较好,本研究ROC曲线显示miR-99a、miR-146a预测肺心病患者发生肺部感染的灵敏度为80.56%、88.89%,特异度为80.00%、72.59%,对临床诊断有一定价值。

CD64是免疫球蛋白IgG的Fc受体之一,在正常情况下,巨噬细胞、单核细胞表面存在大量的CD64抗原,而在中性粒细胞表面几乎不存在CD64抗原。当机体发生炎症反应后,在多种炎症因子介导下,中性粒细胞表面抗原CD64大量表达,从而促进CD64与IgG-Fc段结合,发挥机体细胞免疫作用。CD64表达上调与肺源性心脏病合并肺部感染的

病理机制较为复杂,可能与肺部损伤、血管重构、免疫细胞功能调控及全身炎症反应有关。在感染状态下,肺部感染病原体激活固有免疫系统,诱导中性粒细胞和单核细胞表面CD64表达显著上调。激活的中性粒细胞通过CD64介导的IgG-Fc段结合增强对病原体的吞噬清除,但CD64过度表达可导致大量活性氧和弹性蛋白酶释放,直接破坏肺泡-毛细血管屏障,加剧肺水肿。慢性缺氧环境还会进一步刺激肺动脉平滑肌细胞增殖,加速肺动脉高压的形成,CD64还会与缺氧诱导因子协同作用,导致血管内皮进一步损伤,形成炎症-缺氧-血管重塑的恶性循环。既往研究表示CD64对早期感染的敏感性高,通常在早期感染4h内CD64表达水平显著增高,相比降钙素原有着更高的敏感性^[13-14]。有研究^[15]表示,CD64表达水平与感染严重程度呈正相关,感染越严重CD64表达水平越高,CD64预测脓毒症28d死亡的灵敏度可达80%。本研究成果显示感染组的CD64表达水平高于对照组,这与既往研究^[16]报道相符。通过ROC曲线分析,CD64预测肺心病患者发生肺部感染的灵敏度为75.00%,特异度为68.15%。上述提示CD64对诊断感染以及预后评估具有一定价值。

综上所述,miR-99a、miR-146a联合CD64对肺源性心脏病合并肺部感染患者的诊断及预后评估具有一定临床价值。临床上可以根据检测miR-99a、miR-146a、CD64检测感染情况,指导临床用药,改善预后。本研究的不足之处在于:第一,仅分析肺心病患者住院初期的miR-99a、miR-146a、CD64表达水平,未考虑到治疗后各项指标的变化,在今后的研究中,应从此着手,分析miR-99a、miR-146a、CD64表达水平在治疗前后的变化情况。第二,影响感染的miR较多,本研究仅选取miR-99a、miR-146a重点分析,今后仍需更多地探讨其他的微小RNA在肺部感染中的机制作用。第三,本研究样本量较小,ROC曲线分析的灵敏度、特异度或许存在一定偏倚,这也有待日后多中心、大样本研究探讨。

参考文献

- [1] 钱晓军,李杏,金艳,等.尼可地尔联合芪苈强心胶囊治疗慢性肺源性心脏病伴冠心病心力衰竭的疗效[J].西北药学杂志, 2022,37(1):96-100.
- [2] 肖月梅,董锦华,于波.肺心病患者肺部感染的病原菌分布特征及IL-6基因-572C/G多态性的研究[J].贵州医药, 2021, 45(9):1368-1370.
- [3] 周颖,张龙,宋蕊.老年肺炎克雷伯菌肺部感染患者并发血流感染危险因素回归模型建立及早期预测价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2025,17(5):878-881,885.
- [4] Tsai TF, Chen PC, Lin YC, et al. Benzyl isothiocyanate promotes miR-99a expression through ERK/AP-1-dependent pathway in bladder cancer cells[J]. Environ Toxicol, 2020,35(1):47-54.
- [5] Nahand JS, Karimzadeh MR, Nezamnia M, et al. The role of miR-146a in viral infection[J]. IUBMB Life, 2020, 72(3):343-360.
- [6] Song C, Deng H, Zhang Y, et al. Neutrophil surface CD64 stimulation index detection assay in diagnosing mycobacterium tuberculosis infection[J]. Clin Lab, 2020,66(11):437-440.

- [7] Lekka K, Marangos M, Roupas N, et al. Evaluation of the activity of neutrophils and monocytes in diabetic patients with sepsis, can surface antigens HLA-DR and CD64 be useful as prognostic factors[J]. J Clin Med Res, 2020, 12(3): 157-164.
- [8] Ahmed HM, Ali EM, Abdelrhman KS, et al. Role of CD64 and myeloperoxidase as biomarkers for early diagnosis of sepsis in pediatric intensive care unit[J]. Egypt J Immunol, 2024, 31(4): 1-12.
- [9] 杨媛华. 慢性肺源性心脏病的识别与诊断[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 900-901.
- [10] 于翠香, 王西艳. 《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》解读[J]. 中国医刊, 2021, 56(9): 951-953.
- [11] 傅振远, 孟宪芳. miR-99a在恶性肿瘤中作用机制的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(6): 113-117.
- [12] Culina S, Commère PH, Turc E, et al. MicroRNA signatures of CD4⁺ T cell subsets in healthy and multiple sclerosis subjects determined by small RNA-sequencing[J]. J Neuroimmunol, 2025, 15(401): 5785-5791.
- [13] Yang Y, Griffin K, Li X, et al. Combined CD25, CD64, and CD69 Biomarker in 3D-Printed multizone millifluidic device for sepsis detection in clinical samples[J]. Anal Chem, 2023, 95(34): 12819-12825.
- [14] Patnaik R, Azim A, Singh K, et al. Serial Trend of Neutrophil CD64, C-reactive Protein, and Procalcitonin as a Prognostic Marker in Critically Ill Patients with Sepsis/Septic Shock: A Prospective Observational Study from a Tertiary Care ICU [J]. Indian J Crit Care Med, 2024, 28(8): 777-784.
- [15] Yan H, Zhang Y, Shi Y, et al. Combining CD64 and CD123 Biomarkers for Sepsis Early Diagnosis and Severity Assessment via PD-L1 Antibody Affinity Microfluidic (PAAM) Chip in Trace Clinical Samples [J]. Anal Chem, 2025, 97(14): 7928-7937.
- [16] Freitas CG, Farias MG. Evaluation of HLA-DR expression in monocytes and CD64 in neutrophils as A predictor of SEPSIS/sirs in the infectious - inflammatory process [J]. J Immunol Methods, 2024, 1(524): 1135-1140.

(上接第 2273 页)

- [16] Dong M, Yang X, Liu L, et al. Role of Hfq in glucose utilization, biofilm formation and quorum sensing system in *Bacillus subtilis* [J]. Biotechnol Lett, 2022, 44(7): 845-855.
- [17] Xiong ZQ, Lv ZX, Song X, et al. Recent Research Advances in Small Regulatory RNAs in *Streptococcus* [J]. Curr Microbiol, 2021, 78(6): 2231-2241.
- [18] 何宇婷, 陈茶, 黄彬. 环境胁迫下细菌非编码小RNA对基因表达的调控 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(2): 125-131.
- [19] Wang Z, Chen R, Xia F, et al. ProQ binding to small RNA RyfA promotes virulence and biofilm formation in avian pathogenic *Escherichia coli* [J]. Vet Res, 2023, 54(1): 109.
- [20] Cao P, Fleming D, Moustafa DA, et al. A *Pseudomonas aeruginosa* small RNA regulates chronic and acute infection [J]. Nature, 2023: 1-7.
- [21] Du Y, Wang Y, Geng J, et al. Molecular mechanism of Hfq-dependent sRNA1039 and sRNA1600 regulating antibiotic resistance and virulence in *Shigella sonnei*. Int J Antimicrob Agents. 2024; 63(2): 107070.
- [22] 宁程程, 李娜, 郭蕴, 等. sRNA STnc290 对鼠伤寒沙门菌感染细胞及致病力的影响[J]. 西南农业学报, 2022, 35(7): 1715-1722.
- [23] López-Martín M, Dubern JF, Alexander MR, et al. AbaM Regulates Quorum Sensing, Biofilm Formation, and Virulence in *Acinetobacter baumannii* [J]. J Bacteriol, 2021, 203(8).
- [24] Xu S, Cao Q, Liu Z, et al. Transcriptomic Analysis Reveals the Role of tmRNA on Biofilm Formation in *Bacillus subtilis* [J]. Microorganisms, 2022, 10(7): 1338.
- [25] Liu H, Liu W, He X, et al. Characterization of a cell density-dependent sRNA, Qrr, and its roles in the regulation of the quorum sensing and metabolism in *Vibrio alginolyticus* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(4): 1707-1720.
- [26] Carloni S, Macchi R, Sattin S, et al. The small RNA Real: a novel regulatory element embedded in the *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing networks [J]. Environ Microbiol, 2017, 19(10): 4220-4237.
- [27] Pu J, Zhang S, He X, et al. The small RNA AmiL regulates quorum sensing-mediated virulence in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e02211-21.
- [28] Cai LL, Xie YT, Hu HJ, et al. A Small RNA, SaaS, Promotes *Salmonella* Pathogenicity by Regulating Invasion, Intracellular Growth, and Virulence Factors [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e02938-22.
- [29] Coleman SR, Bains M, Smith ML, et al. The small RNAs PA2952. 1 and PrrH as regulators of virulence, motility, and iron metabolism in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Appl Environ Microbiol, 2021, 87(3): e02182-20.
- [30] Fontenot CR, Ding H. Ferric uptake regulator (Fur) binds a [2Fe-2S] cluster to regulate intracellular iron homeostasis in *Escherichia coli* [J]. J Biol Chem, 2023, 299(6): 104748.
- [31] Gant Kanegusuku A, Stankovic IN, Cote-Hammarlof PA, et al. A Shift to Human Body Temperature (37°C) Rapidly Reprograms Multiple Adaptive Responses in *Escherichia coli* That Would Facilitate Niche Survival and Colonization [J]. J Bacteriol, 2021, 203(22): e0036321.
- [32] Liu J, Yu M, Ge Y, et al. The RsmA RNA-binding proteins in *Pseudomonas syringae* exhibit distinct and overlapping roles in modulating virulence and survival under different nutritional conditions [J]. Front Plant Sci, 2021, 12: 637595.
- [33] Campa AR, Smith LM, Hampton HG, et al. The Rsm (Csr) post-transcriptional regulatory pathway coordinately controls multiple CRISPR-Cas immune systems [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(16): 9508-9525.
- [34] Wright AP, Dutcher HA, Butler B, et al. A small RNA is functional in *Escherichia fergusonii* despite containing a large insertion [J]. Microbiology (Reading), 2021, 167(10): 001099.
- [35] Arunima A, Suar M. Glucose Starvation, Magnesium Ion Starvation, and Bile Stress Assays [J]. Bio Protoc, 2021, 11(18): e4157.

双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷对混合痔术后创面愈合和血清IL-1、PGE-2水平的影响

顾湘梅 沈亚蓓 季朱慧 孙星星*

【摘要】目的 观察双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷对混合痔患者术后创面愈合和血清白介素1(IL-1)、前列腺素E2(PGE-2)水平的影响。**方法** 选取2023年7月至2024年7月于昆山市中西医结合医院进行手术治疗的混合痔患者80例,随机分成对照组与研究组,各40例,对照组采用药物外敷与高锰酸钾坐浴治疗,研究组采用双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷治疗,比较两组疗效、创面愈合情况、术后恢复情况、血清IL-1与PGE-2水平以及并发症发生情况。**结果** 研究组创面愈合总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组的创面愈合时间、肉眼观察创面完全上皮化时间、术后疼痛消失时间、术后创面分泌物消失时间、水肿消失时间均明显短于对照组,术后3 d内创面水肿程度评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后7 d,两组IL-1、PGE-2水平均明显降低,且研究组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷治疗能有效提高混合痔手术患者疗效、加快创面愈合、减轻患者疼痛与水肿等症状,并使相关炎症指标(IL-1、PGE-2)明显降低,且并发症风险更低,是值得推荐应用的术后治疗方式。

【关键词】 混合痔;双黄洗剂;熏洗坐浴;药物外敷;创面愈合;白介素1;前列腺素E2

Effects of combined treatment with fumigation and sitz bath with Shuanghuang lotion and external application of drug on wound healing and serum IL-1 and PGE-2 levels after surgery for mixed hemorrhoids

GU Xiangmei, SHEN Yabei, JI Zhuhui, SUN Xingxing*

(Department of Colorectal Medicine, Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Kunshan, Jiangsu, China, 215322)

【ABSTRACT】 Objective To observe the effect of fumigation and sitz bath with Shuanghuang lotion combined with external application of drug on wound healing and serum interleukin-1 (IL-1) and prostaglandin E2 (PGE2) levels in patients with mixed hemorrhoids after surgery. **Methods** A total of 80 patients with mixed hemorrhoids who underwent surgery at Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2023 to July 2024 were selected and randomized into the control group and the study group, with 40 cases in each group. The control group received treatment with topical medication and potassium permanganate sitz baths, while the study group received treatment with fumigation and sitz baths using Shuanghuang lotion combined with external application of drug. The overall efficacy, wound healing, postoperative recovery, serum IL-1 and PGE-2 levels, and incidence of complications were observed and compared between the two groups. **Results** Compared to the control group, the study group showed a higher total response rate in wound healing ($P<0.05$). The wound healing time, time for complete epithelialization of the wound visible to the naked eye, time for postoperative pain disappearance, time for postoperative wound secretion disappearance, and time for edema disappearance. The study also had a lower score for wound edema degree within 3 days after surgery compared to the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). On postoperative day 7, both groups experienced a significant decrease in levels of IL-1 and PGE-2, with the study group having lower levels than the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Furthermore, the study group had a lower incidence of complications compared to the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of Shuanghuang detergent fumigation, sitz baths and topical medication can effectively improve the efficacy of mixed hemorrhoid surgery. This treatment accelerates wound healing, alleviates symp-

基金项目:昆山市社会发展科技专项项目(KS2352)

作者单位:昆山市中西医结合医院肛肠科,江苏,昆山215322

*通信作者:孙星星, E-mail:13776303317@163.com

toms such as pain and swelling, and significantly reduces related inflammatory indicators (IL-1, PGE-2). Additionally, it carries a lower risk of complications. This method is recommended for postoperative care.

[KEY WORDS] Mixed hemorrhoids; Shuanghuang detergent; Smoked sitz bath; External application of medication; Wound healing; Interleukin-1; Prostaglandin E2

混合痔主要表现为肛门肿物脱出、排便时肛门出血、肛门肿痛、肛门异物感等症状,长期渗出分泌物还会可能导致肛周湿疹等并发症,给患者的日常生活带来严重影响^[1]。临床中常采用手术治疗混合痔,但混合痔病灶面积较大,患者术后创面愈合较慢,不利于肛门功能的恢复。既往术后常采用高锰酸钾坐浴治疗防止感染并促进愈合,但其易发生局部色素沉着且对皮肤刺激性较强^[2]。近年来中医外治法逐渐广泛应用,通过局部给药能有效缓解患者疼痛等症状。白介素-1(interleukin-1, IL-1)是重要的促炎因子,参与伤口愈合;前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE-2)则在炎症与疼痛等领域均具有较高的研究价值。因此本研究选择 80 例混合痔手术患者,观察昆山市中西医结合医院常用药方双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷对创面愈合和血清 IL-1、PGE-2 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 7 月至 2024 年 7 月本院收治的行手术治疗的混合痔患者 80 例。将患者按照随机数字表法分成两组,对照组 40 例,男女分别 17、23 例,年龄 25~62 岁,平均为(41.35±11.69)岁;病程 1~6 年,平均为(3.98±1.07)年;混合痔类型:多发性混合痔 21 例,复杂性 12 例,单纯性 7 例;内痔分期:Ⅲ期 26 例,Ⅳ期 14 例。研究组 40 例,男女分别 19、21 例,年龄 27~60 岁,平均为(41.87±12.03)岁;病程 1~7 年,平均为(3.84±1.14)年;混合痔类型:多发性混合痔 23 例,复杂性 13 例,单纯性 4 例;内痔分期:Ⅲ期 24 例,Ⅳ期 16 例。两组上述资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具备可比性。本研究已通过伦理委员会审批(审批号: KY2023003)。

诊断标准:符合文献^[3-4]中混合痔的诊断标准。纳入标准:①符合上述诊断标准,具备手术指征;②年龄 18~75 岁;③既往无相关肛周手术史;④心肺与肝肾功能均无异常;⑤患者及家属均签署知情同意书;⑥依从性好。排除标准:①妊娠期、哺乳期、月经期患者;②合并结直肠炎、炎症性肠病、消化道肿瘤或肛周传染病者;③合并心脑血管疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病者;④合并精神疾病者。

1.2 治疗方法

给予两组患者术后常规治疗护理,术后平卧 6 h,禁食禁水 6 h 后可进半流质饮食,次日可改为常规饮食。所有患者术后给予常规中药口服辅助通便等治疗,肛周每日换药 1 次。

1.2.1 对照组

采用药物外敷联合高锰酸钾片坐浴治疗。术后每日使用肛泰软膏(烟台荣昌制药股份有限公司,国药准字 Z20060212)外敷;术后 1 d 外用高锰酸钾片(济南康福生制药有限公司,国药准字 H37022233,规格 0.1 g/片)坐浴,每次

使用 2 片坐浴 10 min,每日 2 次,间隔 6 h。共治疗 7 d。

1.2.2 研究组

采用双黄洗剂熏洗坐浴联合药物外敷治疗,药物外敷同样使用肛泰软膏。另选用本科室常规混合痔术后熏洗方(双黄洗剂),具体方药组成:生大黄 15 g、黄柏 15 g、生苍术 15 g、赤芍 10 g、野菊花 10 g、制川乌 10 g、制草乌 10 g,上述药物水煎包装成袋装汤剂,每剂 2 袋,每袋 200 mL。术后第 2 天开始采用自动熏洗仪,每次取 1 袋中药煎剂,加入 2 000 mL 开水,设置熏洗恒定温度为 40℃,采用先熏蒸后坐浴的顺序,熏蒸 10 min,坐浴 20 min 总时长 30 min。术后第 2 天开始,熏洗早晚各 1 次,熏洗疗程设定为 7 天。

1.3 疗效标准

治疗后根据《中医临床病症诊断疗效标准》^[5]与临床症状观察评估创面愈合总体疗效。痊愈:患处创面全部愈合,且没有假性愈合现象,如痈下积脓等;显效:患处创面面积缩小,且缩小范围面积>75%,无脓性分泌物,创面新生肉芽组织新鲜,肉眼观察颜色鲜红;有效:患处创面面积缩小,且缩小范围面积为 25%~74%,没有脓性分泌物或虽有脓性分泌物但明显减少,创面新生肉芽组织肉眼观察色红;无效:创面面积缩小,但缩小范围面积<25%,创面脓性分泌物没有明显减少,创面新生肉芽组织肉眼观察色暗,创面未见明显缩小趋势。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 观察指标

①创面愈合情况:观察比较两组患者的创面愈合时间、肉眼观察创面完全上皮化时间。②术后恢复情况:观察比较两组患者术后疼痛消失时间、术后肉眼观察创面分泌物消失时间、术后 3 d 内肉眼观察创面水肿程度评分、水肿消失时间。术后疼痛程度采用视觉模拟疼痛评分(Visual Analogue Scale, VAS)^[6]评估, VAS 评分总分为 0~10 分, VAS 评分≤3 分为轻度疼痛,偶有隐痛,不影响正常休息; VAS 评分 4~6 分为中度疼痛,疼痛频发,影响正常休息; VAS 评分≥7 分为重度疼痛,疼痛频发且剧烈,难以忍受;以 VAS 评分降低至 0 分的时间记为疼痛消失时间。3 d 内肉眼观察创面水肿程度评分标准^[7]:0 分为无水肿;1 分为轻度水肿,创面轻度隆起,皮纹存在;2 分为中度水肿,创面中度隆起,皮纹不明显;3 分为重度水肿,创面重度隆起,皮肤发亮。③炎症因子水平:采集患者外周静脉血 3 mL,离心(离心半径 15 cm,时间 10 min,转速 2 500 r/min)处理后保存血清,采用酶联免疫吸附试验检测两组术后 1 d 与术后 7 d 血清 IL-1、PGE-2 水平,采用欣协生物科技有限公司生产的试剂盒。④并发症:治疗后比较两组患者并发症发生情况,包括伤口出血、肛周血肿、尿潴留、创面感染等。

1.5 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件分析处理。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组总体疗效比较

研究组创面愈合总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组总体疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	40	15(37.5)	17(42.50)	7(17.50)	1(2.50)	39(97.50)
对照组	40	10(25.00)	15(37.50)	7(17.50)	8(20.00)	32(80.00)
χ^2 值						6.135
P 值						0.013

2.2 两组创面愈合情况比较

研究组的创面愈合时间、肉眼观察创面完全上皮化时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组创面愈合情况比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	创面愈合时间	肉眼观察创面完全上皮化时间
研究组	40	13.94 \pm 3.05	11.52 \pm 2.85
对照组	40	16.43 \pm 3.68	13.96 \pm 3.72
t 值		3.295	3.293
P 值		0.002	0.002

2.3 两组术后恢复情况比较

研究组患者术后疼痛消失时间、术后创面分泌物消失时间、水肿消失时间均明显短于对照组,术后3d内创面水肿程度评分显著低于对照组,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	n	术后疼痛消失时间(d)	术后创面分泌物消失时间(d)	术后3d内创面水肿程度评分(分)	水肿消失时间(d)
研究组	40	10.31 \pm 2.45	5.37 \pm 1.05	1.24 \pm 0.49	6.79 \pm 1.62
对照组	40	13.76 \pm 2.93	7.86 \pm 1.36	1.87 \pm 0.64	9.28 \pm 1.54
t 值		5.713	9.166	4.943	7.046
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组炎症因子水平比较

术后1d时两组患者IL-1、PGE-2水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后7d,两组IL-1、PGE-2水平均明显降低,且研究组显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组IL-1、PGE-2水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1(mg/mL)		PGE-2(ng/L)	
		术后1d	术后7d	术后1d	术后7d
研究组	40	18.06 \pm 3.41	6.98 \pm 1.32 ^a	43.38 \pm 6.15	34.57 \pm 5.23 ^a
对照组	40	18.57 \pm 3.29	10.24 \pm 1.16 ^a	43.92 \pm 6.76	39.86 \pm 5.64 ^a
t 值		0.681	11.733	0.374	4.350
P 值		0.498	0.000	0.710	0.000

注:与同组术后1d比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组并发症发生率比较

研究组并发症发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组并发症发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	伤口出血	肛周血肿	尿潴留	创面感染	总发生率
研究组	40	0(0.00)	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	2(5.00)
对照组	40	2(5.00)	3(7.50)	3(7.50)	1(2.50)	9(25.50)
χ^2 值						5.165
P 值						0.023

3 讨论

本研究结果显示,研究组治疗总有效率高于对照组,说明双黄洗剂联合药物外敷治疗能有效提升疗效。双黄洗剂中生大黄、黄柏清热燥湿、凉血止血,共为君药;生苍术、赤芍、野菊花清热燥湿、散瘀止痛,共为臣药;制川乌与制草乌祛风除湿、温经止痛,共为佐药;七药合用,共奏清热利湿、消肿、止痛之效。研究还发现,研究组患者的创面愈合时间、肉眼观察创面完全上皮化时间、疼痛消失时间、创面分泌物消失时间、水肿消失时间以及术后3d内创面水肿程度评分显著低于对照组,提示双黄洗剂联合药物外敷能有效促进患者术后创面愈合,减轻患者疼痛与水肿等症状。中医理论中强调“外科之证,最重外治”,中医外治法通过局部给药缓解患者疼痛等不适症状,主要包括外用药物贴敷以及局部熏洗等,避免了口服药物依从性差等因素。本研究采用熏洗与坐浴两种方式,肛门局部用药便捷,使肛周保持清洁,避免粪便残渣或创面分泌物等对创口的刺激与污染;同时熏洗的热力扩散还能起到舒缓作用,对疼痛症状的缓解与水肿程度的减轻效果显著,从而促进创面愈合恢复^[8]。

本研究发现,双黄洗剂熏洗坐浴治疗不仅能提升疗效,还能降低患者血清中IL-1、PGE-2水平。IL-1是一种淋巴细胞刺激因子,可介导各种炎症反应,引起炎症介质释放。PGE-2是重要的致炎与致痛因子,会提高痛觉感受器对致痛因子的敏感性,参与疼痛与炎症的调节^[9]。双黄洗剂中含有大量蒽醌类物质,具有抗炎、抗菌以及抗感染作用^[10]。有研究发现,黄柏中的生物碱等成分能通过调节白细胞介素以及PGE-2水平发挥抗炎与抗菌作用,还具有减轻水肿的效果^[11]。生苍术与赤芍的提取物也具有一定抗炎作用^[12]。本研究中,研究组并发症发生率明显低于对照组,说明双黄洗剂联合药物外敷治疗能有效降低并发症风险,有助于患者术后恢复。

综上所述,双黄洗剂联合药物外敷对混合痔手术患者疗效较好,患者术后创面愈合及其他症状缓解更快,并能有效降低并发症发生风险。

参考文献

- [1] 朱镭,陈亚梅,徐立华,等.清热消瘀方熏洗对混合痔术后患者疼痛程度、创面愈合及肛门功能的影响[J].辽宁中医杂志, 2024,51(11):116-119.

(下转第2284页)

·论 著·

踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平及其与关节功能的相关性

吕军 金虎* 辛天闻

【摘要】目的 探究踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者外周血核受体辅助激活因子(PGC1 α)、人可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)水平及其与关节功能的相关性。**方法** 回顾性分析2023年3月至2024年3月于苏州市立医院骨科就诊且经1年随访的98例踝关节骨折患者的临床资料。根据其骨折后随访期间创伤性骨性关节炎的发生情况,将其分为发生组和未发生组,比较两组患者入院时外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平差异,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析入院时外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平对踝关节骨折患者骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎的预测价值。记录发生组患者踝关节骨折后随访1年期间,确诊创伤性骨性关节炎时外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平与关节功能[踝-后足功能评分(AOFAS-AH)量表、踝关节活动度]评估结果,经pearson相关系数分析踝关节骨折患者骨折后1年间确诊创伤性骨性关节炎时外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平与 AOFAS-AH 评分、踝关节活动度(内翻活动度、外翻活动度、背屈活动度、跖屈活动度)的相关性。**结果** 98例踝关节骨折患者中,骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎者25例(25.51%);未发生创伤性骨性关节炎者73例(74.49%)。入院时两组一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。入院时,发生组的 PGC1 α 水平低于未发生组,而 sICAM-1 水平高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 ROC 分析,PGC1 α 、sICAM-1 水平的单一指标检测 ROC 曲线下面积(AUC)值分别是0.769、0.788,敏感度分别是58.82%、74.51%,特异度分别是89.36%、78.72%,Youden 指数分别是0.4819、0.5323($P<0.05$)。Pearson 相关系数分析显示,踝关节骨折患者骨折后1年间确诊创伤性骨性关节炎时外周血 PGC1 α 水平与关节功能呈正相关,外周血 sICAM-1 水平与关节功能呈负相关($P<0.05$)。**结论** 外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平可用于预测踝关节骨折后是否会发展为创伤性骨性关节炎,且与关节功能的恢复情况密切相关。

【关键词】 踝关节骨折; 创伤性骨性关节炎; PGC1 α ; sICAM-1; 关节功能

Levels of PGC1 α and sICAM-1 in peripheral blood of patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture and correlation with joint function

LV Jun, JIN Hu*, XIN Tianwen

(Department of Orthopedics, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the levels of peripheral blood peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α (PGC1 α) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with traumatic osteoarthritis after ankle fracture and the correlation with joint function. **Methods** The clinical data of 98 patients with ankle fractures who were admitted to the Department of Orthopedics at Suzhou Municipal Hospital from March 2023 to March 2024, who were followed for one year were retrospectively analyzed. These patients were divided into two groups based on the occurrence of traumatic osteoarthritis during the follow-up period: an occurrence group and a non-occurrence group. The study compared the differences in peripheral blood levels of PGC1 α and sICAM-1 at admission between these two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of peripheral blood PGC1 α and sICAM-1 levels at admission for traumatic osteoarthritis one year after ankle fracture. Throughout the one-year follow-up period, levels of peripheral blood PGC1 α and sICAM-1, as well as joint function evaluations (specifically the American Orthopedic Foot and Ankle Society ankle-hindfoot function score, AOFAS-AH, and ankle range of motion) were recorded. In the occurrence group, their levels and evaluation results were also recorded at the time of confirmed

基金项目:中国博士后科学基金会(2023M741792)

作者单位:南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)骨科,江苏,苏州 215000

*通信作者:金虎, E-mail:MLvjun2024@163.com

traumatic osteoarthritis. The Pearson correlation coefficient was used to analyze the relationship between peripheral blood PGC1 α , sICAM-1, AOFAS-AH score, and ankle joint activities (varus activity, valgus activity, dorsiflexion activity, plantar flexion activity) in patients with ankle fractures within one year of confirmed traumatic osteoarthritis after the initial fracture. **Results** Among 98 patients with ankle fractures, there were 25 cases (25.51%) of traumatic osteoarthritis and 73 cases (74.49%) without traumatic osteoarthritis within 1 year after the fracture. There were no statistical differences in general clinical data between the two groups at admission ($P>0.05$). Upon admission, the level of PGC1 α in the occurrence group was lower than that in the non-occurrence group, while the level of sICAM-1 was higher than that in the non-occurrence group, with statistical differences ($P<0.05$). According to ROC analysis, the areas under the ROC curves (AUCs) of PGC1 α and sICAM-1 levels were 0.769 and 0.788, and the sensitivities were 58.82% and 74.51%, the specificities were 89.36% and 78.72%, and the Youden indexes were 0.4819 and 0.5323 respectively ($P<0.05$). Pearson correlation coefficient analysis showed that after patients with ankle fractures were diagnosed with traumatic osteoarthritis within 1-year post-fracture, peripheral blood PGC1 α was positively correlated with joint function, and peripheral blood sICAM-1 was negatively correlated with joint function ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of PGC1 α and sICAM-1 in peripheral blood can be used to predict the development of traumatic osteoarthritis after an ankle fracture and are closely related to the recovery of joint function.

[KEY WORDS] Ankle fracture; Traumatic osteoarthritis; PGC1 α ; sICAM-1; Joint function

在现代医学中,踝关节骨折是一种相对常见的损伤,通常由于外力冲击或不当姿势引起^[1]。部分踝关节骨折会逐渐发展为创伤性骨关节炎,其中炎症反应和细胞代谢的变化起到关键作用^[2]。血核受体辅助激活因子(Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α)作为一种重要的代谢调控因子,参与调节能量代谢、线粒体功能和氧化应激反应等生理过程^[3],其在创伤性骨折愈合组患者中的表达提升,表明在疾病发生和发展过程中可能发挥重要作用^[4]。而可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular cell adhesion molecule-1, sICAM-1)能通过干扰淋巴细胞功能抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)与其配体 ICAM-1 的相互作用,调节白细胞的迁移和黏附^[5]。此前有报道指出,该指标水平的升高与骨折恢复效果不良相关^[6]。本研究重点关注 PGC-1 α 和 sICAM-1 在踝关节骨折后发生创伤性骨关节炎这一过程中的角色,通过分析这两种因子在外周血中的水平变化,研究它们与关节功能和结构性变化的关联性,旨在发现能够早期预警和干预创伤性骨关节炎的新型生物标志物,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2023 年 3 月至 2024 年 3 月于苏州市立医院骨科就诊的 98 例踝关节骨折患者的临床资料。纳入标准:①经影像学诊断为单侧踝关节骨折,且符合相关诊断标准^[7](脚踝出现明显肿胀、皮下淤血或皮肤发紫;触诊可见异常骨性突起或凹陷,患者主诉局部压痛剧烈,患处有承重困难表现;踝关节主动活动范围减少 $\geq 50\%$;影像诊断可见韧带断裂或胫腓骨间距变大);②新鲜骨折(受伤时间 <48 h);③年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①存在病理性骨折或其他类型骨折;②存在下肢周围血管受损或存在下肢动静脉血栓者;③存在其他恶性肿瘤或脏器功能不全;④存在凝血功能障碍。本次研究经我院医学伦理委员会批准。

样本量计算:根据抽样调查样本量计算公式 $N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{\delta^2}$ ($Z_{\alpha/2}=1.96$, $\delta=0.05$, $P=0.0612$) 得 $N=88$, 考虑存在样本数据丢失或脱落的情况,最终纳入 98 例。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集

采用调查问卷收集入院时所有踝关节骨折患者性别、年龄、致伤原因、Bartonicek 分型等基本资料。

1.2.2 创伤性骨性关节炎诊断及分组

骨折后行为期 1 年随访,评估创伤性骨性关节炎的发生情况。创伤性骨性关节炎参考诊断标准(有创伤史;存在关节疼痛、僵硬、肿胀、不稳、弹响、活动受限、功能受限等症状;影像诊断可见关节间隙不对称性狭窄、骨赘形成、软骨下骨硬化/囊性病变、关节畸形等)^[8],并根据其发生情况分为发生组和未发生组。

1.2.3 相关血清指标检测

分别采集所有踝关节骨折患者外周血 2 mL,使用冷冻离心机(离心半径 10 cm)以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,取离心后的上清液,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购于北京阿斯特生物技术有限公司)检测 PGC1 α 、sICAM-1 水平。

1.2.4 关节功能评估

踝关节骨折后随访 1 年期间,发生组患者于确诊创伤性骨性关节炎时采用美国足踝外科协会(America Orthopedic Foot & Ankle Society, AOFAS)开发的踝-后足功能评分量表(AOFAS Ankle-Hindfoot Scale, AOFAS-AH)^[9](总分 100 分,分值越高表示踝关节功能越好)及踝关节活动度(用量角器测量内翻、外翻、背屈、跖屈等活动度)评估其关节功能。

1.3 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 25.0 分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 形式表示,采用独立样本 t 检验比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验比较。经受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析入院时外周血 PGC1 α 、sICAM-1 水平对踝关节骨折患者治疗后发生创伤性

骨性关节炎的预测价值,经pearson相关系数分析踝关节骨折患者骨折后1年间确诊创伤性骨性关节炎时外周血PGC1 α 、sICAM-1水平及关节功能的相关性,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 踝关节骨折患者创伤性骨性关节炎的发生情况及临床资料特征

98例踝关节骨折患者中,骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎者25例(25.51%),纳入发生组;未发生创伤性骨性关节炎者73例(74.49%),纳入未发生组。入院时两组一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

一般资料		发生组 ($n=25$)	未发生组 ($n=73$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别	男	13(52.00)	37(50.68)	0.013	0.910
	女	12(48.00)	36(49.32)		
年龄(岁)		42.12 \pm 5.31	41.98 \pm 5.17	0.116	0.908
受伤时间(h)		23.70 \pm 4.54	24.08 \pm 4.73	0.350	0.727
致伤原因	车祸	6(24.00)	17(23.29)	0.112	0.946
	摔伤	11(44.00)	30(41.10)		
	扭伤	8(32.00)	26(35.62)		
Bartonicek分型	I型	7(28.00)	18(24.66)	0.114	0.945
	II型	9(36.00)	28(38.36)		
	III型	9(36.00)	27(36.99)		

2.2 两组外周血PGC1 α 、sICAM-1水平检测结果比较

入院时,发生组的PGC1 α 水平低于未发生组,而sICAM-1水平高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组PGC1 α 、sICAM-1水平检测结果比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{ng/mL}]$

组别	n	PGC1 α	sICAM-1
发生组	25	1.73 \pm 0.42	182.27 \pm 22.39
未发生组	73	2.04 \pm 0.48	167.01 \pm 20.34
t 值		2.872	3.155
P 值		0.005	0.002

2.3 外周血PGC1 α 、sICAM-1水平对踝关节骨折患者骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎的预测价值

入院时,经ROC分析,PGC1 α 、sICAM-1水平的单一指标检测ROC曲线下面积(AUC)值分别是0.769、0.788;敏感度分别是58.82%、74.51%;特异度分别是89.36%、78.72%;Youden指数分别是0.4819、0.5323($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 外周血PGC1 α 、sICAM-1水平对踝关节骨折患者骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎的预测价值

变量	AUC	SE	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	P 值
PGC1 α	0.769	0.0479	0.673~0.848	58.82	89.36	0.4819	<0.001
sICAM-1	0.788	0.0476	0.694~0.864	74.51	78.72	0.5323	<0.001

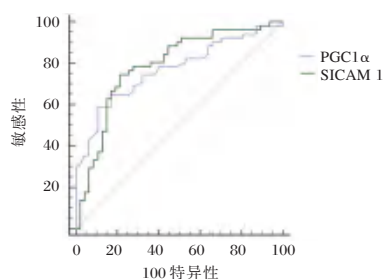


图1 PGC1 α 、sICAM-1水平对踝关节骨折患者骨折后1年间发生创伤性骨性关节炎预测价值的ROC曲线

2.4 骨折后1年间确诊创伤性骨性关节炎时外周血PGC1 α 、sICAM-1水平和关节功能评估结果比较

98例踝关节骨折患者骨折后1年随访期间,共25例患者发生创伤性骨性关节炎,其确诊创伤性骨性关节炎时外周血PGC1 α 、sICAM-1水平分别为(1.82 \pm 0.52) ng/mL、(185.65 \pm 26.05) ng/mL;其关节功能AOFAS评分、内翻、外翻、背伸、跖屈等活动度的均值分别为(56.40 \pm 6.60)分、(18.19 \pm 1.48) $^{\circ}$ 、(20.07 \pm 1.97) $^{\circ}$ 、(17.41 \pm 2.06) $^{\circ}$ 、(29.24 \pm 1.73) $^{\circ}$ 。

2.5 踝关节骨折后1年内确诊创伤性骨性关节炎时外周血PGC1 α 、sICAM-1水平及关节功能的相关性

经Pearson相关系数分析显示,25例发生组患者踝关节骨折后1年内确诊创伤性骨性关节炎时外周血PGC1 α 水平与关节功能呈正相关,外周血sICAM-1水平与关节功能呈负相关。见表4。

表4 外周血PGC1 α 、sICAM-1水平及关节功能的相关性

变量	PGC1 α		sICAM-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
AOFAS-AH评分	0.2627	0.009	-0.4215	<0.001
内翻活动度	0.2481	0.014	-0.4359	<0.001
外翻活动度	0.2093	0.039	-0.2231	0.027
背屈活动度	0.0267	0.027	-0.3736	<0.001
跖屈活动度	0.2122	0.036	-0.3128	0.001

3 讨论

踝关节骨折后引发的创伤性骨性关节炎,不仅疼痛难忍,还严重影响患者的行走与日常生活能力。近年来,医学研究逐渐聚焦于外周血中某些特定生物标志物的变化,试图揭示它们与疾病进展和关节功能恢复之间的联系。

本研究结果显示,踝关节骨折后创伤性骨性关节炎的患者在入院时的PGC1 α 水平显著低于未发生关节炎的患者,而sICAM-1的水平则高于未发生关节炎的患者。这一发现提示这两种生物标志物的水平变化可能与踝关节骨折后的炎症反应及修复过程密切相关。为进一步验证这两种指标的预测价值,本研究采用ROC曲线分析方法,结果显示,单独使用PGC1 α 或sICAM-1进行检测时其AUC值分别是0.769和0.788,表明它们在预测踝关节骨折后是否发展为创伤性骨性关节炎方面具有一定的准确性。究其原因,这与它们在人体生理和病理过程中的作用密不可分。PGC1 α 参与多种生物学过程,在调节能量平衡和抗氧化应激方面发挥着

重要作用^[10]。而创伤性骨性关节炎患者往往会出现能量代谢紊乱和氧化应激反应加剧的情况,这可能是导致 PGC1 α 水平下降的原因之一^[11]。而 sICAM-1 在炎症反应中起着关键作用,局部组织的炎症反应会促使 sICAM-1 从细胞表面脱落进入血液循环,导致其血清水平升高^[12]。这种升高反映机体炎症状态的加剧,而长期的炎症状态正是创伤性骨性关节炎发生的重要诱因之一^[13]。通过监测踝关节骨折患者入院时的 PGC1 α 和 sICAM-1 水平,可以更早地识别出那些可能发展为创伤性骨性关节炎的高风险患者,这对于临床医生制定更为个性化的治疗方案和预防措施具有重要意义。

进一步 Pearson 相关系数分析结果显示,外周血中 PGC1 α 水平与患者的关节功能呈正相关关系,这意味着 PGC1 α 水平越高,患者的关节功能往往越好。相反,外周血中 sICAM-1 水平则与关节功能呈负相关关系,即 sICAM-1 水平越高,患者的关节功能越差。推测其原因主要是,PGC1 α 与关节修复和能量代谢相关,而 sICAM-1 与炎症反应和关节损伤相关。在骨骼肌和能量代谢中,PGC1 α 能够促进线粒体生物合成和氧化磷酸化,增强细胞的能量产生能力^[14]。在踝关节骨折后创伤性骨性关节炎患者中,较高的 PGC1 α 水平可能促进受损组织的修复和能量代谢,从而有助于关节功能的改善。踝关节骨折后,关节周围的组织会遭受急性损伤,导致关节失稳和关节面失调,进而出现关节软骨丢失、骨重建及退行性变化^[15]。这些变化可能会引发炎症反应,而 sICAM-1 作为炎症标志物,其水平的升高可能与这些病理变化相关,从而影响关节功能。

综上所述,外周血 PGC1 α 和 sICAM-1 水平的变化与踝关节骨折后发展为创伤性骨性关节炎以及关节功能的恢复情况密切相关,可以作为预测指标。

参考文献

- [1] 杨国涛,陈志军,陈金亮,等.后踝骨折螺钉固定手术安全区的X线影像判断[J].中国临床研究,2023,36(8):1219-1222.
- [2] 黄臻,邓璐,邹丽,等.关节镜清理联合富血小板血浆治疗创伤性踝关节炎[J].中国矫形外科杂志,2023,31(23):2124-2129.
- [3] Li Z, Zhang Y, Tian F, et al. Omentin-1 promotes mitochondrial biogenesis via PGC1 α -AMPK pathway in chondrocytes [J]. Arch Physiol Biochem, 2023,129(2):291-297.
- [4] 廖宏伟,李学栋,马金锋.血清 CTRP3 及 PGC-1 α 表达与创伤性骨折愈合的相关性分析[J].中国骨伤,2022,35(11):1059-1064.
- [5] Juliana A, Zonneveld R, Plötz FB, et al. Neutrophil-endothelial interactions in respiratory syncytial virus bronchiolitis: An understudied aspect with a potential for prediction of severity of disease[J]. J Clin Virol, 2020,123:104258.
- [6] Zhao J, Ye X, Zhang Z. The predictive value of serum soluble ICAM-1 and CXCL13 in the therapeutic response to TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients who are refractory to cs DMARDs[J]. Clin Rheumatol, 2020,39(9):2573-2581.
- [7] 中华医学会骨科学分会足踝外科学组,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会足踝专家工作委员会,芦浩,等.后踝骨折诊疗专家共识[J].中华骨与关节外科杂志,2025,18(5):385-393.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [9] Paget LDA, Siersevelt IN, Tol JL, et al. The completely patient-reported version of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) score: A valid and reliable measurement for ankle osteoarthritis[J]. J ISAKOS, 2023,8(5):345-351.
- [10] 曲晓勇,朱康,王晓桐,等.血清 PGC-1 α 、VCAM-1、BSAP 与创伤性股骨粗隆骨折术后骨折愈合、骨代谢的关系分析[J].临床和实验医学杂志,2023,22(20):2189-2192.
- [11] 刘举,苏彬,潘琦,等.闹羊花毒素Ⅲ介导氧化应激途径对创伤后骨关节炎大鼠软骨损伤的影响[J].中国临床药理学杂志,2024,40(7):1034-1038.
- [12] 陈锦富,吴多庆,陈余兴.老年胫骨骨折患者术后骨痂与血清 ALP、IGF-1、sICAM-1 及 β -CTX 水平的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(3):521-524.
- [13] 苏晨晨,常睿,谢斌.关节液 IL-1、NO、CXCL12 水平对踝关节骨折内固定术后并发创伤性关节炎的预测价值[J].海南医学,2023,34(8):1134-1138.
- [14] 王震,罗肖,黄东.老年膝关节骨折患者术后外周血 PGC1 α 、sICAM-1 的表达及对骨折恢复的预测价值[J].临床和实验医学杂志,2023,22(7):718-722.
- [15] 盛学鑫,张明师,周子斐,等.踝关节骨折严重程度及预后功能与细胞因子水平的相关性分析[J].中华骨与关节外科杂志,2024,17(4):354-360.
- [2] 聂辉,熊炳贤,刘建金,曹亮.复方黄柏液涂剂联合自动弹力线痔疮套扎术对混合痔患者肛肠动力学和伤口愈合的影响[J].中国医学创新,2023,20(24):114-118.
- [3] 中国中西医结合学会大肠肛门病专业委员会.中国痔病诊疗指南(2020)[J].结直肠肛门外科,2020,26(5):519-533.
- [4] 谭皓,丁嘉明,续茜,等.《中国痔病诊疗指南(2020)》要点解读[J].结直肠肛门外科,2021,27(5):493-496.
- [5] 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,1994:53.
- [6] 马粤.魄舒熏洗剂治疗气滞血瘀型混合痔患者术后创面的临床观察[D].甘肃中医药大学,2024.
- [7] 鲁林源,王钱陶,孙琼.中药熏洗联合穴位贴敷对混合痔术后创面愈合、疼痛介质的影响[J].现代中西医结合杂志,2023,32(21):2977-2981.
- [8] 朱镭,陈亚梅,徐立华,等.清热消瘀方熏洗对混合痔术后患者疼痛程度、创面愈合及肛门功能的影响[J].辽宁中医杂志,2024,51(11):116-119.
- [9] 张智航,陈昊,赵德余.选择性痔上黏膜切除吻合术治疗Ⅲ度混合痔的 5-HT、PGE2 及 IL-6 水平变化及疗效[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):498-502.
- [10] 赵旭龙,王超,李燕.基于系统药理学方法探究中药大黄治疗胃肠系统疾病及抗炎机制[J].沈阳药科大学学报,2020,37(11):1022-1036.
- [11] 路舜,崔红倩,申远.黄柏与关黄柏化学成分及药理作用研究进展[J].新乡医学院学报,2023,40(5):478-482.
- [12] 李科迪,曹章净,敖慧.苍术化学成分及药理作用研究进展[J].成都中医药大学学报,2024,47(6):73-80.

(上接第 2280 页)

·论 著·

宫颈残端不同缝合方式在宫颈冷刀锥切术中的应用及对患者血清MMP-9、CRP、TNF- α 、IL-6的影响

封立欣* 齐洋 陈红霞 李皇佳 陈钊池

【摘要】目的 探讨宫颈残端不同缝合方式在宫颈冷刀锥切术(CKC)中的应用及对患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)的影响。**方法** 选取2020年5月至2023年12月潢川县人民医院收治的112例宫颈高级别鳞状上皮内病变患者,根据宫颈残端不同缝合方式分为A组(53例)和B组(59例)。A组采用改良的Sturmdorf缝合法,B组采用宫颈四点“U”字缝合法。两组术后均随访6个月。比较两组手术相关指标[手术时间、术中、术后出血量、术后住院时间],术前、术后1d的应激指标[皮质醇(Cor)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(ALD)]、血清MMP-9、CRP、TNF- α 、IL-6,术后6个月的子宫颈塑形满意度,随访期间的并发症。**结果** B组手术时间短于A组,术中出血量、术后出血量少于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与术前比较,术后1d,两组血清Cor、AngⅡ、ALD及CRP、TNF- α 、IL-6水平均升高,但B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清MMP-9水平均降低,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。B组术后6个月的子宫颈塑形满意度高于A组,随访期间的并发症发生率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 应用宫颈四点“U”字缝合能够减少CKC术中出血量,缩短手术时间,改善患者宫颈形态,显著减轻患者炎症反应及应激反应,并减少并发症的发生。

【关键词】 宫颈冷刀锥切术; Sturmdorf缝合法; 宫颈四点“U”字缝合法

Application of different suturing methods for cervical stump in cervical cold knife conization and their effects on serum MMP-9, CRP, TNF- α , IL-6 in patients

FENG Lixin*, QI Yang, CHEN Hongxia, LI Huangjia, CHEN Yichi

(Department Gynecology, Huangchuan County People's Hospital, Xinyang, Henan, China, 465100)

【ABSTRACT】Objective To explore the application of different suturing methods for cervical stump in cervical cold knife conization (CKC) surgery and their effects on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor - α (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6) in patients. **Methods** 112 patients with high-grade cervical squamous intraepithelial lesions who were admitted to Huangchuan County People's Hospital from May 2020 to December 2023 were selected for this study. They were divided into two groups: group A (53 cases) and group B (59 cases) based on the suture method used on the cervical stump. Group A used the modified Sturmdorf suture method, while group B used the cervical four-point “U” suture method. Both groups were followed for 6 months after surgery. Surgical-related indicators such as surgical time, intraoperative and postoperative blood loss, and postoperative hospital stay time, stress indicators including cortisol (Cor), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), aldosterone (ALD), serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) before and 1 day after surgery, cervical reshaping effect at 6 months after surgery, and complications during the follow-up period were compared between the two groups. **Results** The operation time of group B was shorter than that of group A, and both intraoperative and postoperative blood loss were significantly lower in group B compared to group A, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before surgery, 1 day after surgery, levels of serum Cor, Ang Ⅱ, ALD) CRP, TNF- α , and IL-6 increased on average in both groups, but group B were lower than group A, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of serum MMP-9 in both groups decreased on average, but the difference between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). The satisfaction rate of cervical shaping in group B was higher than that in group A at 6 months after surgery, and the incidence of complications during follow-up was lower than that in group A, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion** The application of a cervi-

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20240689)

作者单位:潢川县人民医院妇科,河南,信阳 465100

*通信作者:封立欣, E-mail: flx130125@163.com

cal four point “U” suture in cervical CKC surgery can reduce bleeding, shorten surgical time, improve cervical morphology, significantly decrease inflammation and stress reactions, and lower the occurrence of complications.

[KEY WORDS] CKC; Sturmdorf sewing method; Cervical four point “U” suture method

宫颈高级别鳞状上皮内病变属于癌前病变,若不及时采取有效措施进行干预,可能发展成为宫颈癌^[1]。宫颈冷刀锥切术(Cervical cold knife conization, CKC)是临床诊治宫颈病变的主要方法之一,其切缘清晰、切除深度及广度足够、术后切缘阳性率低,效果可靠,能够明显缩短术后观察时间^[2]。宫颈两侧血运丰富,目前宫颈残端缝合方法较多,其中改良的Sturmdorf缝合法和颈四点“U”字缝合较为常见,但不论哪种宫颈缝合方式,缝合后宫颈均会有不同程度的缩短,而宫颈塑形满意度也是临床医生关注的问题,故而应选择合适的缝合方式改善宫颈塑形效果^[3]。本研究选取宫颈高级别鳞状上皮内病变患者作为研究对象,旨在为临床在CKC术中选择合适宫颈残端缝合方式奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2023年12月潢川县人民医院收治的宫颈高级别鳞状上皮内病变患者,参照《医学统计学》第四版中定量资料的样本含量估计,公式如下: $n=[(Z_{\alpha/2} \cdot \sigma)/\delta]^2 = [Z_{\alpha/2}/\delta]^2 \cdot \pi(1-\pi)$ 。本研究采用单纯随机抽样的样本含量估计方法。用估计总体率的样本含量估计: $\alpha=0.05, Z_{\alpha/2}=Z_{0.05/2}=1.96, \delta=10\%$ 。总体率未知,取 $\pi=0.5$ 代入以上公式得 $n=96$ 。所以总体样本含量为96例,考虑到存在一定的脱落,共纳入总例数112例,并根据宫颈残端不同缝合方式分为A组(53例)和B组(59例)。其中A组年龄25~50(40.54±1.65)岁;宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)分级^[4]:Ⅱ级30例,Ⅲ级23例。B组年龄25~50(40.67±1.69)岁;CIN分级:Ⅱ级33例,Ⅲ级26例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究试验设计经潢川县人民医院医学研究伦理委员会审核并批准。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准

①宫颈高级别鳞状上皮内病变诊断符合《妇产科学》^[5]中的相关内容,且经病理检查确诊者;②接受CKC术治疗者;③无精神障碍,具备正常沟通、理解能力,可积极配合治疗及随访者等。

1.2.2 排除标准

①既往有宫颈锥切史者;②合并严重慢性疾病、其他妇科肿瘤病史或其他恶性肿瘤疾病者;③术前伴有活动性感染、发热者;④存在心、肾、肝等重大器官疾病者;⑤合并免疫系统缺陷者;⑥合并慢性肝炎、肾脏疾病、不稳定心脏病等其他可能明显影响结果的严重疾病或血液系统疾病者;⑦处于妊娠期或哺乳期者等。

1.2.3 剔除标准

同时参与其他试验研究者。

1.3 CKC术及其宫颈缝合

两组均进行CKC术,A组采用改良的Sturmdorf缝合法,B组采用宫颈四点“U”字缝合法。手术经过:全身麻醉,取膀胱截石位,进行消毒铺巾。鼠齿钳牵拉子宫颈前唇固定宫颈。宫颈及阴道壁卢戈氏液染色后。用2号可吸收线在12点处缝合1针做标记。遂用手术尖刀片距宫颈口外或不着色外5 mm在宫颈表面处作环形切口,切口达宫颈间质,锥尖内斜向宫颈内口,部分宫颈予以锥形切除。四点U形缝合:呈“U型”分别在宫颈左、右、上、下端缝合1针,自宫颈外切缘2点进针至锥尖后出针,于锥尖进针4点黏膜面出针,同法呈“U型”在11~1点、10~8点、5~7点处缝合1针,于12、9、6、3点打结。参考文献^[6]给予改良Sturmdorf缝合。两种方法术中局部出血,均行8字缝扎止血,且术毕均阴道填塞纱布压迫止血,48 h后取出。

1.4 随访观察指标

1.4.1 手术相关指标

比较两组手术时间、术中、术后出血量、术后住院时间等。

1.4.2 应激指标

于术前、术后1 d,采集两组3 mL空腹静脉血,在3 500 r/min速率下离心10 min制备血清,采用微粒子发光法(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)检测皮质醇(Cortisol, Cor)、血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、醛固酮(Aldosterone, ALD)水平。

1.4.3 血清基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)

于术前、术后1 d,采集两组3 mL空腹静脉血,在3 500 r/min速率下离心10 min制备血清,采用酶联免疫吸附试验(上海酶联生物科技有限公司)检测血清MMP-9、TNF- α 水平,采用散射比浊法(深圳普门科技股份有限公司)检测血清CRP水平,采用微粒子发光法(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)检测血清IL-6水平。

1.4.4 子宫颈塑形满意度

参考文献^[7]进行评估,统计患者院内复诊时的子宫颈影像学资料,其中修复再生的子宫颈组织恢复情况良好,形态自然,新的鳞柱交界区清楚、质地柔软光滑,子宫颈口没有出现柱状上皮外翻或显露的情况,没有任何瘢痕形成和子宫颈管狭窄为治愈;修复再生的子宫颈组织恢复情况较好,形态正常,新的鳞柱交界区清楚、质地柔软光滑,子宫颈口柱状上皮外翻或显露的状况轻微,子宫颈管松弛/子宫颈管狭窄的情况轻较轻为显效;修复再生的子宫颈组织恢复一般,形态自然,新的鳞柱交界区基本清楚、质地柔软而光滑,子宫颈口出现柱状上皮中度外翻或显露的情况,阴道穹窿粘连或子宫颈组

织变短、变浅为有效;子宫颈弹性差、质地硬,有明显的血丝及红斑存在,接触性出血或久治不愈为无效。子宫颈塑形满意度=治愈病例数/总病例数×100%。评估时间为术后6个月。

1.4.5 并发症

两组均随访6个月,随访期间,观察并比较两组宫颈管狭窄、感染、宫颈管粘连等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较予以 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组内和组间比较分别予以配对 t 检验、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 两组手术相关指标比较

B组手术时间短于A组,术中、术后出血量少于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组手术相关指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术后出血量 (mL)	术后住院时间 (d)
A组	53	30.54±4.43	15.54±1.72	22.32±2.65	3.80±0.17
B组	59	25.54±3.38	5.25±0.43	9.65±2.43	3.75±0.15
t 值		6.754	44.453	26.395	1.654
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.101

2.2 两组应激指标比较

两组术后1d的血清Cor、Ang II、ALD水平高于术前,但B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组血清MMP-9、CRP、TNF- α 、IL-6比较

两组术后1d的血清MMP-9水平低于术前,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组血清CRP、TNF- α 、IL-6水平高于术前,但B组低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组应激指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	Cor(ng/L)		Ang II (ng/mL)		ALD(μ g/L)	
		术前	术后1d	术前	术后1d	术前	术后1d
A组	53	126.92±10.65	175.65±10.97 ^a	237.09±12.68	389.54±16.32 ^a	66.98±5.28	119.43±14.21 ^a
B组	59	127.13±10.54	133.54±11.54 ^a	236.43±12.54	306.43±13.32 ^a	67.32±5.32	83.54±9.43 ^a
t 值		1.866	170.892	1.338	88.372	0.339	25.509
P 值		0.065	<0.001	0.184	<0.001	0.735	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组血清MMP-9、CRP、TNF- α 、IL-6比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	MMP-9(ng/mL)		CRP(μ g/L)		TNF- α (pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		术前	术后1d	术前	术后1d	术前	术后1d	术前	术后1d
A组	53	214.09±31.59	98.97±13.65 ^a	12.67±2.51	38.92±5.62 ^a	0.62±0.21	1.37±0.28 ^a	0.28±0.08	0.48±0.13 ^a
B组	59	213.54±31.43	98.54±12.43 ^a	12.54±2.43	33.43±5.21 ^a	0.65±0.23	0.89±0.24 ^a	0.27±0.09	0.34±0.10 ^a
t 值		1.927	0.174	0.278	5.364	0.718	9.767	0.619	6.424
P 值		0.862	0.862	0.781	<0.001	0.474	<0.001	0.537	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组子宫颈塑形满意度比较

B组术后6个月的子宫颈塑形满意度高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组子宫颈塑形满意度比较 $[n(\%)]$

组别	n	治愈	显效	有效	无效	子宫颈塑形满意度
A组	53	39(73.58)	10(18.87)	1(1.89)	3(5.66)	39(73.58)
B组	59	52(88.14)	4(6.78)	3(5.08)	0(0.00)	52(88.14)
χ^2 值						3.880
P 值						0.049

2.5 两组并发症比较

B组随访期间的并发症发生率低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组并发症比较 $[n(\%)]$

组别	n	宫颈管狭窄	感染	宫颈管粘连	并发症发生率
A组	53	4(7.55)	3(5.66)	2(3.77)	9(16.98)
B组	59	2(3.39)	1(1.69)	0(0.00)	3(5.08)
χ^2 值					4.130
P 值					0.042

3 讨论

CKC术是一种通过切除病变宫颈组织阻断其进一步发展的方法,治疗效果较为理想,但在围术期容易发生出血情况,引发多种并发症,故而选择恰当的缝合方法尤为关键。

改良的Sturmdorf缝合法通过缝合可以缝扎所有创面血管,因其缝合时间长,且缝合线切割宫颈创面,术中出血多,故术后出现并发症的风险较高,如感染、宫颈管狭窄及粘连等。宫颈四点“U”字缝合正好可以缝扎切断的血管分支,缝合简单,所以手术时间短,术中出血少;且缝线不切割宫颈创面,能够避免缝线嵌入宫颈组织导致宫颈损伤,从而改善宫颈形态,宫颈塑形满意度好^[8]。本研究结果显示,B组手术时间更短,术中出血量、术后出血量更少,术后6个月的子宫颈塑形满意度更高,随访期间的并发症发生率更低,证实了

TEMP320 加压冷疗对改善下肢骨折肿胀疗效及对凝血功能、炎症因子的影响

马翠玉 俞明珠* 孔丽珍 吴芳 阙云端

【摘要】目的 分析 TEMP320 加压冷疗对改善下肢骨折肿胀疗效及对凝血功能、炎症因子的影响。**方法** 选取南京市高淳人民医院骨科于 2022 年 6 月至 2024 年 3 月收治的单侧下肢骨折患者 120 例,采用随机数表法分为常规冷疗组(60 例,常规冷疗)和 TEMP320 冷疗组(60 例,TEMP320 型全自动加压冷热敷治疗系统冷疗)。比较两组的肿胀程度、凝血功能和炎症相关指标、安全性指标。**结果** 治疗后,TEMP320 冷疗组的肿胀程度低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组的中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C-反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体水平均降低,且 TEMP320 冷疗组的 NLR、CRP、纤维蛋白原、D-二聚体水平均低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$);TEMP320 冷疗组的总计不良反应发生率低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TEMP320 加压冷疗可有效改善凝血功能和炎症因子水平,缓解下肢骨折后肿胀,安全性良好。

【关键词】 加压冷疗; 下肢骨折肿胀; 凝血功能; 炎症; TEMP320 型全自动加压冷热敷治疗系统

The effect of TEMP320 compression cryotherapy on the swelling of lower limb fracture and its effect on coagulation function and inflammatory factors

MA Cuiyu, YU Mingzhu*, KONG Lizhen, WU Fang, QUE Yunduan

(Department of Trauma Orthopedics, Ward 507, Gaochun People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 211300)

[ABSTRACT] Objective To analyze the effect of TEMP320 compression cryotherapy on swelling of lower limb fracture and its influence on coagulation function and inflammatory factors. **Methods** A total of 120 patients with unilateral lower limb fracture admitted to the Department of Orthopaedics, Gaochun District People's Hospital from June 2022 to March 2024 were selected and divided into conventional cryotherapy group (60 cases, conventional cryotherapy) and TEMP320 cryotherapy group (60 cases, TEMP320 automatic compression cold hot compress therapy system cryotherapy) by random number table method. The degree of swelling, coagulation function and inflammation related indicators, and safety indicators were compared between the two groups. **Results** After treatment, the swelling degree of TEMP320 cryotherapy group was statistically significantly lower than conventional cryotherapy group ($P<0.05$). After treatment, the levels of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and D-dimer in the two groups were decreased, and the levels of NLR, CRP, fibrinogen and D-dimer in the TEMP320 cryotherapy group were lower than those in the conventional cryotherapy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in TEMP320 cryotherapy group was statistically significantly lower than conventional cryotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** TEMP320 compression cryotherapy can effectively improve the levels of coagulation function and inflammatory factors, and relieve swelling after lower limb fracture with good safety.

[KEY WORDS] Compression cryotherapy; Lower extremity fractures and swelling; Coagulation function; Inflammation; TEMP320 automatic cold and hot compress treatment system

基金项目:南京市医学科技发展基金重点项目(ZK X21063)

作者单位:南京市高淳人民医院 507 病区创伤骨科,江苏,南京 211300

*通信作者:俞明珠, E-mail: Ymz15205191236@163.com

下肢骨折包括股骨、胫骨、踝关节及跟骨等部位^[1]。据调查,下肢骨折的发生率在所有骨骼损伤占比超过 30%^[2]。骨折可损伤下肢的软组织和血管,引起肢体肿胀、疼痛、功能受限等,影响患者的生活质量和预后^[3]。传统消肿的物理方法包括抬高患肢、加压冰敷等,其中,冰敷可促使局部血管收缩,减少出血和渗出,减轻局部疼痛,然而,常规加压冰敷存在固定效果不佳、温度和持续时间难以精准控制、易产生冷凝水等缺点^[4]。TEMP320 型全自动加压冷热敷治疗系统采用半导体温控技术,可持续、稳定地缓解下肢骨折患者的患处肿胀和疼痛。本研究旨在分析 TEMP320 加压冷疗对下肢骨折后肿胀的疗效和对患者凝血功能、炎症因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京市高淳人民医院骨科于 2022 年 6 月~2024 年 3 月收治的单侧下肢骨折患者 120 例,采用随机数表法分为常规冷疗组和 TEMP320 冷疗组,每组各 60 例,一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经南京市高淳人民医院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①单侧下肢闭合性骨折诊断参考《外科学(第九版)》^[5],患者单侧下肢局部疼痛、肿胀、瘀斑和功能障碍,经病史调查和影像学检查,确定为经直接暴力、间接暴力引起的下肢闭合性骨折,骨折处皮肤完整、骨折端不与外界相通;②受伤至入院时间 <12 h;③肿胀程度^[6] I~II 级。④年龄 18~65 岁,具备正常认知、沟通能力,已签署知情同意书;⑤半年内无下肢骨折史。排除标准:①开放性骨折、病理性骨折、多发性骨折者;②合并骨质疏松或下肢神经、血管疾病;③合并下肢静脉血栓或其它原因引起的下肢肿胀;④既往有下肢运动功能障碍;⑤合并雷诺综合征患者、急性化脓性炎症、严重低蛋白血症、凝血异常、重度高血压、心血管疾病、恶性肿瘤或重要脏器功能异常;⑥对温度刺激过敏/异常;⑦合并局部感觉功能障碍,或皮肤感觉异常/不敏感;⑧妊娠或哺乳期女性。

1.2 方法

常规冷疗组:入院后进行常规干预,患肢抬高至心脏位置,参考陈英超等^[4]的研究,采用牛津布(外侧)和吸水毛巾(内层)自制加压冷疗袋,包裹 5~7 条冰囊并固定于肿胀处,弹性加压绷带适度加压固定,松紧度以不影响静脉回流,患者感觉受压但无疼痛感为准,冰块融化后立即更换冰囊,指导患者适当进行股四头肌功能锻炼,密切观察患肢血供和冷疗袋固定情况,干预至创伤后 48 h。

TEMP320 冷疗组:采用 TEMP320 型全自动加压冷热敷治疗系统(豫械注准 20192090012,河南煜博医疗器械制造有限公司)进行冷疗。该系统的主要结构包括主机、体温传感器、水囊(具有多种型号,包括踝部、小腿、膝部、大腿部等)和连接管。操作方法:温度设置为 10~15℃、高压为 45~65 mmHg、低压 0~15 mmHg,循环高/低压交替间隔为 30 s,根据患者骨折部位选取相应型号的水囊,完全包裹肿胀处,加压程度同常规冷疗组,冷疗过程中保持水量在刻度的 70~80 之间,水量不足及时补充蒸馏水/纯净水。指导患者在佩戴水囊的同时适当进行股四头肌功能锻炼,干预至创伤后 48 h。

1.3 观察指标

①肿胀程度:创伤后 48 h(以下简称治疗后)评估两组下肢骨折患者的肿胀程度,分级标准^[6],0 级:无肿胀;I 级:轻度肿胀,触诊时有明显凹陷,皮纹存在;II 级:中度肿胀,静止时有轻微凹陷,皮肤有光泽,皮纹消失;III 级:重度肿胀,皮肤张力明显增加,出现张力性水泡。②凝血功能、炎症相关指标:于入院时(治疗前)及治疗后,采集患者静脉血 5 mL,低温离心制备血清,采用全自动血液分析仪检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR);采用全自动凝血分析仪测定纤维蛋白原和 D-二聚体水平。③安全性指标:记录治疗期间冷疗不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行分析。正态分布计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,行 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;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 两组下肢骨折患者的肿胀程度比较

治疗后,TEMP320 冷疗组的肿胀程度低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组下肢骨折患者的肿胀程度比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	0 级	1 级	2 级	3 级
常规冷疗组	60	16(26.67)	37(61.67)	7(11.67)	0(0.00)
TEMP320 冷疗组	60	28(46.67)	30(50.00)	2(3.33)	0(0.00)
Z 值			2.550		
P 值			0.011		

表 1 两组下肢骨折患者的一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别(例)		年龄(岁)	骨折部位(例)			骨折侧(例)	
		男	女		胫骨	股骨	胫腓骨	左侧	右侧
常规冷疗组	60	34(56.67)	26(43.33)	41.26±8.15	24(40.00)	27(45.00)	9(15.00)	29(48.33)	31(51.67)
TEMP320 冷疗组	60	32(53.33)	28(46.67)	40.50±9.37	26(43.33)	23(38.33)	11(18.33)	33(55.00)	27(45.00)
<i>t</i> / χ^2 值		0.135		0.474	0.600			0.534	
P 值		0.714		0.636	0.741			0.465	

2.2 两组下肢骨折患者的炎症相关指标比较

治疗前,两组下肢骨折患者的炎症相关指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的NLR、CRP水平均降低,且TEMP320冷疗组低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组下肢骨折患者的炎症相关指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NLR		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规冷疗组	60	7.62±1.25	6.01±1.40 ^a	34.28±7.10	22.68±5.12 ^a
TEMP320冷疗组	60	7.45±1.44	5.12±1.27 ^a	33.80±6.54	19.81±4.22 ^a
t值		0.691	3.647	0.385	3.351
P值		0.491	<0.001	0.701	0.001

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组下肢骨折患者的凝血功能相关指标比较

治疗前,两组下肢骨折患者的凝血功能相关指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的纤维蛋白原、D-二聚体水平升高,且TEMP320冷疗组低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组下肢骨折患者的安全性指标比较

TEMP320冷疗组的总计不良反应发生率低于常规冷疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

骨折的类型及特征与人群、地区的特征差异相关,且随着饮食习惯、社会环境、交通运输业及工作性质的变化,不同部位的成年骨折住院率均呈逐年增加趋势^[7]。下肢骨折后,

表4 各组的凝血功能相关指标比较表 [$(\bar{x}\pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	纤维蛋白原(g/L)		D-二聚体(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规冷疗组	60	3.85±1.23	2.86±0.62 ^a	1.99(1.56, 2.41)	0.60(0.44, 0.95) ^a
TEMP320冷疗组	60	3.98±1.14	2.47±0.55 ^a	1.80(0.84, 2.36)	0.39(0.16, 0.50) ^a
t/Z值		0.600	3.645	0.263	2.823
P值		0.549	<0.001	0.793	0.006

注:与治疗前相比,^a $P<0.05$ 。

表5 两组下肢骨折患者的安全性指标比较 [$n(\%)$]

组别	n	皮肤干燥	皮肤瘙痒	红斑	局部血液循环异常	总计
常规冷疗组	60	3(5.00)	3(5.00)	1(1.67)	0(0.00)	7(11.67)
TEMP320冷疗组	60	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.67)	1(1.67)
χ^2 值						4.821
P值						0.028

骨髓、骨膜及周围软组织中的血管破裂出血,同时,骨折可引起疼痛反射性肌肉痉挛,肌泵作用消失,影响正常静脉回流,血液等瘀积下肢肿胀;组织受损、坏死后可释放大量致炎物质与致热源,激活机体免疫系统,招募并激活中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞进行浸润,促使炎症因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素等的释放,增加血管通透性,导致组织液大量外渗并积聚于组织间隙形成间质水肿,加重下肢骨折部位肿胀^[8]。此外,淋巴循环障碍、骨折端残留异物(如骨碎片、凝血块)引发局部无菌性炎症、静脉瓣膜受损等因素均可能加重下肢骨折后的肿胀程度^[6]。下肢骨折肿胀不仅会导致患肢疼痛加剧、活动受限,还可增加创口感染、下肢深静脉血栓等的风险,持续重度肿胀还可能发展为皮肤坏死或筋膜室综合征,严重威胁患者的肢体功能和生活质量,因此,及时有效的消肿治疗至关重要^[9]。

本研究结果提示两种冷疗方法均可有效地缓解下肢骨折患者的炎症和凝血。下肢骨折引起的组织损伤可刺激肝细胞合成CRP,同时附着于血管壁或贮备在骨髓中的中性粒细胞进入循环血流,淋巴细胞数量相对减少,NLR上升;NLR和CRP的下降提示加压冷疗可有效缓解下肢骨折后炎症,恢复免疫-炎症功能平衡^[10-11]。纤维蛋白原是凝血过程中

的关键因子,参与激活免疫细胞、促进白细胞迁移并浸润受损组织,其水平受下肢骨折后组织损伤和炎症反应的共同影响,持续升高则提示骨折后存在过度出血倾向,凝血功能发生异常;D-二聚体是交联纤维蛋白原降解产物,在下肢骨折中,肿瘤坏死因子、白细胞介素等可活化血小板,激活凝血和纤溶,影响D-二聚体水平;经加压冷疗后,纤维蛋白原和D-二聚体水平降低不仅提示炎症反应缓解,还提示患者骨折后活动性出血减少,高凝状态缓解,下肢深静脉血栓风险降低^[12]。

本研究结果显示,与常规冷疗组相比,TEMP320冷疗组治疗后肿胀程度和不良反应率较低,对炎症、凝血功能指标的改善效果更明显,提示TEMP320加压冷疗可更有效地缓解下肢骨折患者的炎症和凝血功能,减轻骨折后肿胀,且安全性较高。冷疗通过低温使局部血管收缩,减少出血和组织液渗出,降低神经纤维传递速度和神经终板兴奋性,以此缓解肿胀和疼痛,而冷疗后局部血管恢复扩张,组织中血流增加,有助于炎症因子、氧自由基及氧化产物的代谢清除,缓解血液高凝状态和炎症反应;加压则有助于促使血液、组织液、淋巴液等回流,达到消肿的目的^[13]。常规冷疗伴随一定程度的不良反应风险,如冰袋表面冷水长期与皮肤接触,导致表皮脂质流失,影响皮肤保水能力,引起皮肤干燥^[14];冰袋硬度较高,在加压包扎时压力传导不均匀,可引起局部血液循环障碍和神经末梢兴奋性过度增加,引发皮肤瘙痒、红斑^[15]。TEMP320加压冷疗采用半导体温控技术,水囊采用材质柔软、舒适度高的高分子材质,与下肢贴合性较强,温度和压力传导均匀,在治疗下肢骨折肿胀时,水囊中填充设定温度的冷水,智能温控系统和多模式水压加压功能实时水温、压力

的循环,以此精准调节冷疗的温度、压力和循环时间,安全、有效地提高冷疗对下肢骨折肿胀的治疗效果。

综上所述,TEMP320加压冷疗可有效改善凝血功能、炎症因子水平,缓解下肢骨折后肿胀,安全性良好。因此,TEMP320型全自动加压冷热敷治疗系统在下肢骨折肿胀的治疗中具有推广价值。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组,中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组,张长青,等.中国下肢骨折术后负重专家共识(2023)[J].中华创伤骨科杂志,2023,25(2):93-100.
- [2] Hoveidaei AH, Nakhostin-Ansari A, Heckmann ND, et al. Increasing Burden of Lower-Extremity Fractures in the Middle East and North Africa (MENA): A 30-Year Epidemiological Analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2024, 106(5): 414-424.
- [3] 冉妮,周建伟.活血散瘀汤对胫腓骨骨折术后肿胀的疗效分析[J].中药药理与临床,2021,37(1):203-206.
- [4] 陈英超,刘素霞,杨春英,等.全膝关节置换术患者应用加压持续冷疗袋的效果观察[J].中华关节外科杂志(电子版),2020,14(4):512-515.
- [5] 陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学(第9版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:611-614.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,白波,王坤正,等.下肢骨科手术术后肿胀防治专家共识(2024版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2024,18(6):691-701.
- [7] 符锦云,林静,陈锦富,等.4086例成年骨折病例特征及并发症

影响因素研究[J].华南预防医学,2022,48(9):1154-1157.

- [8] Yang L, Wu BY, Wang CF, et al. Indicators and medical tests to identify lower limb swelling causes after total knee arthroplasty: a Delphi study with multidisciplinary experts[J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18(1): 573.
- [9] Mckibben NS, Marchand LS, Demyanovich HK, et al. Patient preferences for physical therapy programs after a lower extremity fracture: a discrete choice experiment [J]. BMJ Open, 2023, 13(10): e072583.
- [10] Bath J, Smith JB, Kruse RL, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures[J]. J Vasc Surg, 2020, 72(2): 622-631.
- [11] Savic VK, Zivkovic A, Dozic I, et al. Oxidative Stress and Inflammation Biomarkers in Postoperative Pain Modulation in Surgically Treated Patients with Laryngeal Cancer-Pilot Study [J]. Cells, 2023, 12(10): 1391.
- [12] 张斌,胡伟,谈荣珍,等.益肾化瘀续骨方联合地舒单抗对老年骨质疏松性腰椎压缩性骨折手术患者IL-6、 β -CTX及骨密度的影响[J].实用医学杂志,2024,40(19):2766-2771.
- [13] Ihsan M, Watson G, Choo HC, et al. Skeletal Muscle Microvascular Adaptations Following Regular Cold Water Immersion[J]. Int J Sports Med, 2020, 41(2): 98-105.
- [14] 张晓雪,王硕,张宇,等.ICU老年患者医用粘胶相关性皮肤损伤现状及影响因素分析[J].护理学杂志,2022,37(6):54-57.
- [15] Wang Y, Wang Y, Han D, et al. Clinical Applications and Potential Mechanism of Cold Acclimation Therapy[J]. J Multidiscip Healthc, 2025, 18(7): 4113-4120.

(上接第2287页)

CKC术中应用宫颈四点“U”字缝合能够减少出血量,缩短手术时间,改善患者宫颈形态,并减少相关并发症的发生。

CKC术带来的手术创伤会造成宫颈高级别鳞状上皮内病变患者产生炎症、应激反应。CRP、TNF- α 、IL-6为临床常见的炎症因子,机体炎症反应程度跟其水平成正比;而Cor、Ang II、ALD均为常见应激指标,其水平升高可反映机体应激反应加重。本研究结果显示,两组术后1d的血清Cor、Ang II、ALD及CRP、TNF- α 、IL-6水平均升高,但B组更低;两组血清MMP-9水平均降低,但两组比较没有差异。提示CKC术中应用宫颈四点“U”字缝合能够显著减轻患者炎症反应及应激反应,但其对患者MMP-9水平的改善无明显优势。CKC术能够通过将病变组织切除,降低血清MMP-9水平,使恶性细胞的侵袭及转移能力减弱^[9]。而采用宫颈四点“U”字缝合可能通过缩短手术时间,减少出血和感染,从而有助于减轻患者炎症及应激反应^[10]。

综上,应用宫颈四点“U”字缝合能够减少CKC术中出血量,缩短手术时间,改善患者宫颈形态,显著减轻患者炎症反应及应激反应,并减少并发症的发生。

参考文献

- [1] 廖鹏飞,王晓丹,王永松,等.合并高级别鳞状上皮内病变的宫颈腺癌临床病理分析[J].诊断病理学杂志,2024,31

(8):796-798.

- [2] Fu K, Lei M, Yang WQ, et al. The treatment strategy of patients with positive margins after cervical cold knife conization-a 7-year retrospective study in china[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2022, 156(1): 159-165.
- [3] 丁轶,李双.子宫颈锥切术后HR-HPV持续性感染的诊治意义探讨及新进展[J].实用妇产科杂志,2023,39(7):497-500.
- [4] 任洁,邸曼,张莉,等.血清S100A11、AIF1水平对高级别宫颈上皮内瘤变的预测价值[J].疑难病杂志,2024,23(6):719-723.
- [5] 孔北华,马丁,段涛.妇产科学[M].10版.北京:人民卫生出版社,2024:137-139.
- [6] 李梅芳,刘凤花.不同缝合方法在宫颈HSIL冷刀锥切术中的应用效果[J].临床医学,2021,41(5):4-4.
- [7] 何剑颖,沈婷,寿坚.子宫颈缝合成形术与Sturmdorf缝合法在高级别鳞状上皮内病变子宫颈锥切术中应用效果比较研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2024,40(7):762-764.
- [8] 陈阳,刘晶,刘岩松.四象限缝合法在宫颈冷刀锥切术中的应用[J].大连医科大学学报,2022,44(6):490-494.
- [9] 李侠,肖维.多层螺旋CT联合血清MMP-2、MMP-9在宫颈癌淋巴结转移诊断中的价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(9):108-110.
- [10] 王苗苗,李秀芳,黄相艳,等.“垂钓式”子宫悬吊联合阴道荷包缝合包埋宫颈的腹腔镜广泛性子宫切除术[J].中国微创外科杂志,2024,24(7):473-478.

MRI联合血清PSA、PSAD、f/tPSA对早期前列腺癌诊断价值

陈新国 陈蕾 肖伟 高峰*

【摘要】目的 分析MRI联合血清前列腺特异性抗原(PSA)、PSA密度(PSAD)、游离PSA(fPSA)与总PSA(tPSA)的比值(f/tPSA)对早期前列腺癌(PCa)诊断价值。**方法** 回顾性选取靖江市人民医院2022年月至2025年1月收治疑似PCa的122例患者为研究对象,依据是否确诊PCa分为PCa组和非PCa组。所有研究对象入院时均接受彩色多普勒超声、MRI相关检查及血清PSA、PSAD、f/tPSA等相关实验室检查。比较两组研究对象MRI参数及血清PSA、PSAD、f/tPSA,分析上述指标在PCa早期诊断中的价值。**结果** PCa组前列腺体积、表观弥散系数(ADC)、相对ADC(rADC)值均大于非PCa组,差异有统计学意义($P<0.05$);PCa组PSA、PSAD均高于非PCa组,f/tPSA低于非PCa组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析,结果显示,rADC、PSA、PSAD及f/tPSA为PCa发生的独立相关因素($P<0.05$);受试者工作特征曲线(ROC)分析显示,rADC、PSA、PSAD及f/tPSA联合诊断的AUC值为0.941(0.884~0.976),显著高于单独诊断($P<0.05$)。**结论** MRI参数联合血清PSA、PSAD、f/tPSA对PCa早期的诊断具有显著的临床价值,值得临床推广。

【关键词】 前列腺癌; MRI; 前列腺特异性抗原; 早期诊断

Diagnostic value of MRI combined with serum PSA, PSAD, and f/tPSA for early prostate cancer

CHEN Xinguo, CHEN Lei, XIAO Wei, GAO Feng*

(Imaging Department, Jingjiang People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China, 214500)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the diagnostic value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum prostate-specific antigen (PSA), PSA density (PSAD), and free/total PSA (f/tPSA) for early prostate cancer (PCa). **Methods** A total of 122 patients with suspected PCa who were admitted to Jingjiang People's Hospital from 2022 to January 2025 were retrospectively selected and divided into the PCa group and the non-PCa group. Upon admission, all patients received color Doppler ultrasound examination, MRI-related examinations, and laboratory testing for serum PSA, PSAD, and f/tPSA. MRI parameters, serum PSA, PSAD, and f/tPSA were compared between the two groups. The value of the above indicators in diagnosing early PCa was analyzed. **Results** Prostate volume, apparent diffusion coefficient (ADC) value, and relative ADC (rADC) value of the PCa group were greater than those of the non-PCa group, with statistically significant differences ($P<0.05$). PSA level and PSAD of the PCa group were higher than those of the non-PCa group, while f/tPSA was lower than that of the non-PCa group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that rADC, PSA, PSAD, and f/tPSA were independent factors influencing the occurrence of PCa ($P<0.05$). The receiver operator characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) of joint diagnosis with rADC, PSA, PSAD, and f/tPSA was 0.941 (0.884~0.976), which was significantly greater than that of separate diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of MRI parameters, serum PSA, PSAD and f/tPSA demonstrates high clinical value in diagnosing early PCa and is worthy of clinical promotion.

【KEY WORDS】 Prostate cancer; Magnetic resonance imaging; PSA; Early diagnosis

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性常见的恶性肿瘤之一,早期诊断对改善预后至关重要^[1-2]。目前,前列腺穿刺活检仍是确诊的金标准,但其为有创操作,且存在出血、感染等风险,亟需发展无创、高效的筛查与分层诊断策略。

血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)筛查是虽广泛应用,但其特异性有限,易受良性前列腺增生、炎症等因素干扰,导致假阳性率较高^[3]。PSA密度(PSA density, PSAD)及游离PSA(free PSA, fPSA)/总PSA(total PSA,

基金项目:江苏省医药卫生科技发展计划项目(20220533)

作者单位:靖江市人民医院影像科,江苏,泰州 214500

*通信作者:高峰, E-mail: 1046776523@qq.com

tPSA)比值等衍生通过校正前列腺体积或优化 PSA 异构体比例,一定程度上增强了检测的特异性^[4]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以其高软组织分辨率及多参数成像优势,在前列腺病变检测中展现出独特价值^[5]。近年来,将 MRI 与血清学标志物联合应用的策略受到广泛关注,其通过整合解剖结构与分子水平信息,有望突破单一检测方法的瓶颈,构建更灵敏、特异的早期诊断模型。本研究分析 MRI 参数及血清 PSA、PSAD、f/tPSA,分析上述指标在 PCa 早期诊断中的价值,旨在为临床早期 PCa 诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取靖江市人民医院 2022 年月至 2025 年 1 月收治疑似 PCa 的患者为研究对象。样本量依据 G*Power 3.1 软件计算,参照既往文献以 PSAD 诊断的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.800 进行估算, $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$, 计算得 $n=98$ 例,考虑样本脱落,最终选取 122 例纳入研究。纳入标准:①年龄 >18 岁;②因临床表现疑似前列腺癌而就诊,包括但不限于:直肠指检(DRE)触及前列腺结节或质地异常、或存在下尿路症状(如尿频、尿急、排尿困难、尿流变细等);③所有对象入院后均接受血清指标检查、彩色多普勒超声及 MRI 相关检查;④所有对象接受相关检查后完成前列腺系统性穿刺活检;⑤首次血清 PSA 检测前未接受药物干预或侵入性操作;⑤所有对象临床资料完整。排除标准:①MRI 影像资料质量不佳,无法满足研究需求;②血清指标数据缺失;③在入院检测前使用过药物干预者或有前列腺手术史者;④伴有急性前列腺炎、急性尿潴留或其他非前列腺恶性肿瘤等严重疾病者。PCa 诊断标准^[6]:经前列腺系统性穿刺,分期为 T1-T2aN0M0 期即为 PCa,诊断结果显示 45 例确诊为 PCa 纳入为 PCa 组,其余 77 例纳入为非 PCa 组。PCa 组:年龄 48~89 岁, BMI 为 18.51~29.10 kg/m², 前列腺体积 25.34~68.91 cm³。非 PCa 组:年龄 45~88 岁, BMI 为 18.26~33.53 kg/m², 前列腺体积 35.23~110.65 cm³。本研究经本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

查阅电子病历收集患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、前列腺体积等资料。前列腺体积:彩色多普勒超声测定前列腺三维直径,计算前列腺体积。

1.2.2 MRI 检查

所有患者均采用 MR 扩散加权成像检查,应用 GESIGNA 3.0T MRI 扫描仪,使用腹部 8 通道相控阵体线圈。患者膀胱充盈后仰卧位行常规 MRI 平扫、弥散加权成像(DWI)检查,检查参数均符合 PI-RADS 第二版评分^[7]要求。完成扫描后由两名专业诊断医师共同阅片,勾勒测量区域并绘制感兴趣区,测量其相应的表现扩散系数(ADC),重复 2 次取平均值。同时测算病灶对侧的 ADC,根据正常前列腺组织的 ADC 值和病灶组织的 ADC 值计算出相对平均 ADC (rADC)值,医师间 PI-RADS 评分一致性 Kappa=0.78, ADC

测量 ICC=0.893。

1.2.3 血清 PSA、PSAD、f/tPSA 检测

入院后于 MRI 检查前 1 周内采集患者空腹静脉血 2~3 mL,采用酶联免疫吸附法测定血清 PSA、fPSA 水平。依据公式计算 PSAD=PSA/前列腺体积^[8];同时计算 f/tPSA=fPSA/总 PSA。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。经 Shapiro-Wilk 检验证实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 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;PCa 发生的相关因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;诊断效能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况

两组年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$); PCa 组前列腺体积显著小于非 PCa 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	前列腺体积(cm ³)
PCa 组	45	63.85 \pm 10.26	24.54 \pm 3.14	45.32 \pm 12.11
非 PCa 组	77	63.11 \pm 8.34	24.62 \pm 3.45	62.83 \pm 18.46
<i>t</i> 值		0.434	0.128	5.683
<i>P</i> 值		0.665	0.899	<0.001

2.2 两组 MRI 参数比较

PCa 组 ADC、rADC 值均大于非 PCa 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 MRI 参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ADC(10^{-3} mm ² /s)	rADC
PCa 组	45	0.75 \pm 0.21	0.54 \pm 0.14
非 PCa 组	77	0.98 \pm 0.26	0.72 \pm 0.21
<i>t</i> 值		5.047	5.119
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 两组血清 PSA、PSAD、f/tPSA 比较

PCa 组 PSA、PSAD 均高于非 PCa 组, f/tPSA 低于非 PCa 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 PSA、PSAD、f/tPSA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PSA(ng/mL)	PSAD(ng/mL/cm ³)	f/tPSA
PCa 组	45	12.38 \pm 3.45	0.22 \pm 0.06	0.15 \pm 0.04
非 PCa 组	77	9.84 \pm 1.66	0.16 \pm 0.04	0.21 \pm 0.06
<i>t</i> 值		5.477	6.620	5.972
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 PCa 发生的多因素分析

以 PCa 发生情况(PCa=1, 非 PCa=0)为因变量,以 ADC、rADC、PSA、PSAD 及 f/tPSA 为协变量,变量均为原值录入,行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, rADC、PSA、PSAD 及 f/tPSA 为 PCa 发生的独立相关因素($P<0.05$)。见表 4。

表4 PCa发生的多因素分析

变量	OR 值	95% CI	P 值
前列腺体积	0.970	0.939~1.003	0.078
ADC	0.465	0.174~1.243	0.128
rADC	0.132	0.036~0.485	0.002
PSA	1.183	1.043~1.341	0.003
PSAD	28.446	3.960~204.335	0.001
f/tPSA	0.008	0.001~0.104	<0.0001

2.5 rADC及血清PSA、PSAD、f/tPSA对PCa的诊断效能

四项联合公式 $\log(P) = -0.352 + 0.177 \times \text{PSA} + 3.348 \times \text{PSAD} - 4.783 \times \text{f/tPSA} - 2.024 \times \text{rADC}$ 。ROC分析显示, rADC、PSA、PSAD及f/tPSA四项联合诊断的AUC值为0.941,显著高于单独诊断($P < 0.05$)。见表5、图1。

表5 rADC及血清PSA、PSAD、f/tPSA对PCa的诊断效能

检测指标	AUC(95% CI)	cut-off	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
rADC	0.761(0.676~0.834)	0.694	93.33	51.95	<0.001
PSA	0.667(0.576~0.749)	11.914 ng/mL	51.11	93.51	0.006
PSAD	0.847(0.770~0.906)	0.205 ng/mL/cm ³	66.67	92.21	<0.001
f/tPSA	0.799(0.717~0.866)	0.188	93.33	62.34	<0.001
四项联合	0.941(0.884~0.976)		93.33	85.71	<0.001

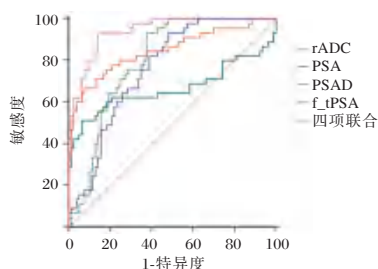


图1 rADC及血清PSA、PSAD、f/tPSA对PCa诊断的ROC曲线

3 讨论

PCa早期常无明显特异性症状,进展期可出现下尿路症状或骨转移相关疼痛。早期精准诊断对改善预后至关重要,但传统单一指标存在局限性^[9]。本研究通过联合MRI参数与血清标志物,构建了多维度诊断模型,为PCa早期筛查提供了新思路。

本研究结果显示,PCa组的ADC值及rADC值显著低于非PCa组,这与既往研究^[10-11]结论一致。其病理基础在于前列腺癌组织细胞密度显著增高,细胞外间隙缩小,严重限制了水分子的扩散运动。rADC通过计算病灶与正常组织的比值,有效减少了全腺体炎症或纤维化背景的干扰,提高了对局灶性病变的特异性。然而,本研究也发现,尽管rADC灵敏度较高(93.33%),但其特异度相对较低(51.95%),提示单一影像学参数在鉴别良恶性病变时仍存在局限性,需与其他指标互补。另外本研究还显示,PCa组前列腺体积显著小于非PCa组,这一现象源于前列腺癌的独特病理进程癌组织呈浸润性生长,其高细胞密度及纤维化反应导致腺体机械性收缩,而良性增生则以腺泡扩张为主,因此呈现体积差异。

而在多因素分析中前列腺体积无意义的原因则可能由于PSAD指标已将体积信息转化为诊断变量,已将体积进行校正,且体积与PSAD存在中度负相关,稀释其独立贡献,因此在Logistic回归中不显著。

在血清学指标方面,本研究数据证实PCa患者伴有PSA和PSAD的升高以及f/tPSA的降低。PSAD通过引入前列腺体积这一变量,校正了因良性前列腺增生(BPH)所致前列腺体积增大对PSA值的“稀释效应”^[12];且在PCa患者中PSA表达本就高于良性细胞,恶性组织缺乏正常排泄通道,导致PSA滞留,同理在单位体积内PSA mRNA表达更多,因此PSAD水平更高^[13];而在f/tPSA方面,f/tPSA可反映肿瘤微环境蛋白酶失衡,由于癌细胞高表达激肽释放酶2,促进PSA与 $\alpha 1$ -抗糜蛋白酶结合成复合体,导致游离PSA比例下降^[14]。多因素Logistic回归分析进一步表明,rADC、PSA、PSAD及f/tPSA是诊断PCa的独立相关因素。而本研究的核心创新点在于,并非简单地将MRI与血清指标并列使用,而是通过多因素统计模型将影像组学与血清分子标志物进行深度融合,构建了一个量化的联合诊断模型。该模型在本研究队列中展现了卓越的诊断效能(AUC=0.941),显著优于任何单一指标,与2025版EAU指南新增的“中危组预后分层”理念一致^[15]。其优势源于多维信息的互补:血清指标(PSA、PSAD、f/tPSA)从分子水平反映了前列腺上皮屏障的破坏和蛋白酶的失衡;而影像参数(rADC)则从微观结构层面捕捉了组织细胞密度增高的物理证据。这种空间尺度和病理进程的组能够更全面地刻画病变特征。

综上所述,MRI联合血清PSA、PSAD、f/tPSA对PCa的诊断价值较高,联合诊断可提高灵敏度、特异度,有助于减少临床误诊漏诊,同时减少过度穿刺,在早期PCa的诊断中具有显著价值。然而,本研究仍存在一些局限性,①本研究单中心回顾性设计,且虽满足最小样本量,但亚组分析能力不足;②本研究纳入患者PSA均大于4 ng/mL,存在一定选择偏倚;③其研究时间相对较短,未能对患者的长期预后进行追踪观察,因此无法评估联合诊断方法对患者长期生存率的影响。未来研究可进一步扩大样本量、增加新式检测指标、开展多中心长期研究,并深入探讨MRI参数与前列腺体积的关系,以优化早期前列腺癌的诊断方法。

参考文献

- [1] 张俊强,万久恺,姚浩宇,等.雷公藤甲素通过miR-320bAR轴对前列腺癌细胞的抑制作用[J].西北药学杂志,2022,37(1):65-70.
- [2] 张宇,王宏权,李俞润,等.miR-146a、miR-23b水平与前列腺癌患者术前临床分期及预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(4):774-777,782.
- [3] 黄再千,叶昶.PSA联合血栓弹力图对前列腺癌骨转移诊断价值的研究[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2025,17(1):9-13.
- [4] 贝明洁,许竞方,祝新.ADCmean联合PSAD对PI-RADS≥3分临床显著性前列腺癌的预测价值[J].磁共振成像,2025,16(4):81-86,107.

(下转第2298页)

·论 著·

OSAHS患者25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40与病情及轻度认知功能障碍的关系

李晓燕¹ 许婷婷^{2*} 刘宁宁¹

[摘要] **目的** 探究阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清25-羟基维生素D3[25(OH)D3]、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、几丁质酶3样蛋白-1(YKL-40)水平与病情及轻度认知功能障碍(MCI)的关系。**方法** 回顾性分析2023年1月至2025年3月上海市松江区泗泾医院收治的120例OSAHS患者的临床资料,选取同期进行健康体检的80名受试者纳入对照组。根据病情严重程度分为轻度组和中重度组,比较组间患者血清25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40水平的差异,运用Spearman相关系数分析,定量评估OSAHS患者血清25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40水平与疾病严重程度之间的相关性。根据MCI诊断标准将患者分为MCI组($n=37$)和认知正常组($n=83$),Spearman分析OSAHS患者血清指标水平与蒙特利尔认知评估量表(MOCA)评分的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清指标对MCI发生的预测价值。**结果** 研究组血清25(OH)D3低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),血清8-OHdG、YKL-40高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与轻度组相比,中重度OSAHS患者血清25(OH)D3水平显著下降,而8-OHdG和YKL-40水平呈现显著升高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步经Spearman相关性分析证实,25(OH)D3浓度与OSAHS病情严重程度存在显著负相关,而8-OHdG、YKL-40水平则与病情严重程度呈显著正相关($P<0.05$)。MCI组血清25(OH)D3水平低于认知正常组,8-OHdG、YKL-40水平高于认知正常组,差异有统计学意义(P 均 <0.05);血清25(OH)D3水平与MOCA评分呈正相关,8-OHdG、YKL-40水平与MOCA评分呈负相关(P 均 <0.05)。ROC曲线分析显示,血清25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40联合检测的曲线下面积0.888,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** OSAHS患者血清25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40水平与病情严重程度及MCI密切相关。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;血清指标;病情严重程度;轻度认知功能障碍

Relationship between 25(OH)D3, 8-OHdG and YKL-40 and disease conditions and mild cognitive impairment in patients with OSAHS

LI Xiaoyan¹, XU Tingting^{2*}, LIU Ningning¹

(1. Department of Respiratory and Digestive Medicine; 2. Department of Cardiology and Endocrinology, Shanghai Songjiang Sijin Hospital, Shanghai, China, 201601)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3], 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and chitinase 3-like protein-1 (YKL-40) and disease conditions and mild cognitive impairment (MCI) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A retrospective analysis was conducted on clinical data from 120 OSAHS patients admitted to Shanghai Songjiang Sijin Hospital from January 2023 to March 2025. 80 subjects who underwent health examinations during the same period were selected as the control group. The patients were divided into two groups based on disease severity: mild and moderate-to-severe. Differences in serum levels of 25(OH)D3, 8-OHdG, and YKL-40 were compared between the groups. Spearman correlation coefficient analysis was used to evaluate the correlation between these serum levels and disease severity in OSAHS patients. Patients were also divided into a group with mild cognitive impairment (MCI) ($n=37$) and a group with normal cognition ($n=83$) based on diagnostic criteria. Spearman analysis was used to assess the correlation between serum indicators and Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scores in OSAHS patients. Receiver operating characteristic (ROC)

基金项目:上海市松江区科技攻关(医药卫生类)项目(2024SJKJGG006)

作者单位:1.上海市松江区泗泾医院呼吸消化内科,上海201601

2.上海市松江区泗泾医院心内内分泌科,上海201601

*通信作者:许婷婷, E-mail:530498928@qq.com

curve analysis was performed to determine the predictive value of serum indicators for MCI. **Results** The serum level of 25 (OH) D₃ in the study group was lower than that in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Additionally, the serum levels of 8-OHdG and YKL-40 were higher in the study group compared to the control group, also with statistical differences ($P<0.05$). Furthermore, when comparing patients with mild OSAHS, it was found that the serum 25(OH)D₃ levels were significantly decreased in the former group, while the levels of 8-OHdG and YKL-40 were significantly increased, with statistical differences ($P<0.05$). Spearman correlation analysis further confirmed that the 25(OH)D₃ concentration was significantly negatively correlated with the severity of OSAHS, while the levels of 8-OHdG and YKL-40 were significantly positively correlated with the severity of OSAHS ($P<0.05$). In the MCI group, the level of serum 25(OH)D₃ was lower compared to the normal cognition group, while the levels of 8-OHdG and YKL-40 were higher, with statistical differences (all $P<0.05$). Additionally, the serum 25(OH)D₃ level showed a positive correlation with MOCA score, while 8-OHdG and YKL-40 were negatively correlated with MOCA score (all $P<0.05$). ROC curve analysis indicated that the area under the curve of combined detection of serum 25(OH)D₃, 8-OHdG, and YKL-40 was 0.888, which was superior to that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum 25(OH)D₃, 8-OHdG, and YKL-40 in OSAHS patients are closely related to disease severity and MCI.

[KEY WORDS] OSAHS; Serum indicators; Disease severity; Mild cognitive impairment

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, OSAHS)是一类严重威胁健康的睡眠呼吸障碍性疾病。在睡眠过程中,患者上气道出现周期性塌陷与阻塞,致使呼吸暂停及低通气反复发作^[1]。其典型临床表现为睡眠时鼾声响亮,伴随呼吸中断及浅表呼吸;由此引发的反复低氧血症和睡眠结构紊乱,不仅导致患者日间嗜睡,还会显著增加心脑血管疾病风险,长期进展可造成多器官功能损害。此外,大量研究表明,长期反复低氧血症可导致神经心理缺陷,影响注意力、记忆、执行功能和警觉性等神经认知功能,OSAHS患者中轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)的患病率明显高于普通人群,且OSAHS病情越严重,MCI的发生风险越高、认知功能损害程度也越重^[2]。OSAHS的早期发病并不明显,主要表现为无意识打鼾,由于患者及其家属缺乏相应的医学知识,治疗往往延迟。为了减少OSAHS造成的靶向损害,早期诊断、早期发现和及时治疗该疾病具有重要意义^[3-6]。本研究旨在OSAHS患者25-羟基维生素D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃]、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)、几丁质酶3样蛋白-1(Chitinase-3-Like protein-1, YKL-40)与病情及MCI的关系,以期改善在OSAHS患者预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2023年1月至2025年3月收治的120例OSAHS患者的临床资料并纳入研究组,选取同期进行健康体检的80名受试者纳入对照组。

纳入标准:①符合OSAHS诊断指南,并经多导睡眠图证实^[7];②年龄在23至79岁之间;③病历齐全;④所有参与者及其家属同意并签署同意书。排除标准:①患有严重精神疾病,无法配合治疗;②急性或慢性呼吸道感染,如哮喘;③肝、肾和/或心功能严重不足;④颞下颌关节疾病;⑤既往头颈部放射治疗。本研究经上海市松江区泗泾医院伦理学委员会审批通过。

1.2 病情严重程度及认知功能判定

病情严重程度:使用呼吸暂停低通气指数(Apnea-Hypopnea Index, AHI)^[8]进行评估,AHI指每小时呼吸暂停和低通气的平均次数之和,轻度组(AHI为5~15/h)、中重度组(AHI>16/h)。

认知功能:蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[9]用于评估认知功能,其中包括对七个认知领域的评估,包括执行、命名、记忆、注意力、语言、抽象和定向。总分30分,受教育程度≤12年的患者,在总分上加1分。MoCA评分≥26分提示认知功能正常,<26分则提示可能存在认知功能障碍。

1.3 血清指标检测

入院后,所有受试者禁食超过10小时。早上7点至9点采集空腹血液样本。血浆样本的血液被收集到两个2.7毫升的试管中,用抗凝剂乙二胺四乙酸处理,并在采集后立即离心。血清样本的血液被收集到两个5.5毫升的试管中,试管中装有带有凝血激活剂的塑料颗粒,并在室温下完全凝结30分钟。以2 000 g离心10分钟,并将获得的血清储存在-80℃,直至进行测定。

使用罗氏Cobas E411自动分析仪(德国)和电化学发光免疫测定法测量25(OH)D₃水平。

通过酶联免疫吸附测定试剂盒进行8-OHdG、YKL-40浓度测量。

1.4 统计学分析

本研究采用SPSS 28.0软件包对统计数据进行分析。使用Kolmogorov-Smirnov检验对数据进行分析,所有变量均呈正态分布,并表示为平均值±标准差,用 t 检验。计数数据以 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。血清指标与OSAHS严重程度及MCI发生与否之间的相关性由Spearman相关性分析确定。进行受试者操作特征(ROC)曲线分析,以确定血清25(OH)D₃、8-OHdG、YKL-40在区分OSAHS患者发生MCI时的敏感性和特异性曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清指标比较

研究组血清 25(OH)D3 低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),血清 8-OHdG、YKL-40 高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D3(ng/mL)	8-OHdG(ng/mL)	YKL-40(ng/mL)
研究组	120	17.82±2.83	5.02±0.73	89.94±8.69
对照组	80	35.78±7.22	3.85±0.61	71.15±6.67
<i>t</i> 值		24.587	11.840	16.384
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001

2.2 OSAHS 患者疾病严重程度情况及其血清指标差异

根据 AHI 指数,120 例 OSAHS 患者 52 例为轻症,68 例为中重度症。轻症组 25(OH)D3 高于中重度症组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),轻症组 8-OHdG、YKL-40 低于中重度症组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 轻症组与中重度组患者血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D3(ng/mL)	8-OHdG(ng/mL)	YKL-40(ng/mL)
轻症组	52	20.02±3.19	4.11±0.62	86.68±7.23
中重度症组	68	16.13±2.24	5.72±0.95	92.43±10.44
<i>t</i> 值		7.844	10.609	3.396
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001

2.2 OSAHS 患者疾病严重程度与血清指标的关系

经 Spearman 相关性分析,血清 25(OH)D3 水平与 OSAHS 病情严重程度呈负相关 ($r=-0.495, P<0.05$),8-OHdG、YKL-40 水平与病情严重程度呈正相关 ($r=0.511, 0.603, P<0.05$)。

2.3 OSAHS 患者 MCI 发生情况及其血清指标比较

根据患者 MOCA 评分情况分组,OSAHS 患者中 37 例确诊为 MCI,纳入 MCI 组,其余患者纳入认知正常组。MCI 组 25(OH)D3 水平低于认知正常组,8-OHdG、YKL-40 水平高于认知正常组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 MCI 组及认知正常组患者血清指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25(OH)D3(ng/mL)	8-OHdG(ng/mL)	YKL-40(ng/mL)
MCI 组	37	15.84±2.04	6.57±0.97	103.44±9.92
认知正常组	83	18.70±2.85	4.33±0.63	83.92±11.03
<i>t</i> 值		5.502	15.104	9.226
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 OSAHS 患者 MOCA 评分与血清指标的关系

经 Spearman 相关性分析,血清 25(OH)D3 水平与 MOCA 评分呈正相关 ($r=0.496, P<0.05$),8-OHdG、YKL-40 水平与 MOCA 评分呈负相关 ($r=-0.624, -0.581, P<0.05$)。

2.5 血清指标对 OSAHS 患者 MCI 发生的预测价值

经 ROC 曲线分析,血清 25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40 联合检测对 OSAHS 患者 MCI 发生的 AUC 为 0.888,优于单一检测 ($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清指标对 OSAHS 患者 MCI 发生的 ROC 曲线参数

变量	AUC	敏感度	特异度	约登指数	截断值	95% CI	<i>P</i> 值
25(OH)D3	0.802	0.92	0.67	0.606	18.04	0.725~0.878	<0.001
8-OHdG	0.789	0.76	0.93	0.684	5.69	0.680~0.898	<0.001
YKL-40	0.771	0.76	0.75	0.504	92.35	0.684~0.858	<0.001
联合	0.888	0.84	0.84	0.681		0.824~0.952	<0.001

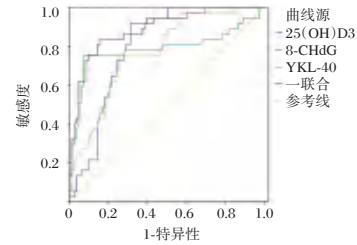


图 1 血清指标对 OSAHS 患者 MCI 发生 ROC 曲线

3 讨论

OSAHS 作为常见的睡眠呼吸障碍疾病,其核心病理机制为上呼吸道在睡眠期间发生反复性阻塞。临床特征表现为睡眠时鼾声异常,伴随呼吸暂停与浅慢呼吸,可引发机体反复出现低氧血症与高碳酸血症,并导致睡眠结构紊乱,严重影响生活质量与身心健康^[10]。

在本研究中发现,血清 25(OH)D3 水平与 OSAHS 严重程度具有显著相关性。分析原因,25(OH)D3 浓度低与肌肉骨骼功能差有关,而控制上呼吸道肌肉张力被认为是 OSAHS 的主要因素,25(OH)D3 浓度低的患者疾病程度可能会更加严重。Kilavuz 等^[11]研究指出,随着 OSAS 严重程度的增加,血清 25(OH)D3 水平存在显著差异,血清 25(OH)D3 水平与 OSAS 的严重程度显著相关。本研究还发现,OSAHS 患者的血清 25(OH)D3 水平与 MoCA 评分呈正相关,主要是因为 25(OH)D3 可以调节神经细胞的存活、发育和功能。当维生素 D 缺陷发生时,可能会导致认知功能障碍等疾病。Cheng 等^[12]研究证实,25(OH)D3 缺乏可能通过部分涉及炎症的机制增加认知障碍的风险。因此,补充维生素 D 可能是预防或延缓认知障碍的措施之一。

OSAHS 缺氧/复氧的周期性模式破坏了氧化剂和抗氧化防御系统之间的平衡,随后引发并放大过氧化损伤和炎症反应^[13]。本研究结果揭示了 8-OHdG 水平与 OSAHS 严重程度之间的显著相关性,还有与 MOCA 评分之间的相关性。究其原因在于 DNA 分子中的鸟嘌呤碱基被单线态氧和第 8 个碳原子处的羟基攻击时产生,随后通过碱基切除修复等过程从 DNA 链中去除,其中 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖苷酶起着保护机制的作用。最终以游离的形式通过尿液排出体外。因此,中重度患者的血清 8-OHdG 水平通常更高。先前有研究表明 OSAHS 患者存在广泛的蛋白质损伤,特别是影响轴突相关的脑组织,如边缘系统、桥脑、额颞叶和顶叶大脑皮层^[14]。

本研究还证实了 YKL-40 水平升高与 AHI 值相关,AHI 值描述了 OSAHS 患者的疾病严重程度。分析原因,在间歇性缺氧中,炎症信号因子在炎症细胞因子的转录调控中起着

至关重要的作用。YKL-40是一种炎症标志物,因此患者病情越严重,夜间缺氧程度越重,炎症反应就越强烈,会促使更多的炎症细胞释放YKL-40^[15]。与此同时,YKL-40还能够预测患者MCI发生情况。因为YKL-40是一种与白质损伤和认知功能障碍相关的因子,在Zhang等^[16]研究中发现,脑小血管病患者的血清YKL-40水平显著高于健康对照,轻度认知障碍高于健康对照和无认知障碍受试者,血清YKL-40对脑小血管病和轻度认知障碍具有较高的诊断准确性。此外,联合检测的AUC值最高,在兼顾敏感性与特异性方面表现最优,相较于单项指标检测,更有助于提高对OSAHS患者发生MCI的预测效能。

综上所述,OSAHS患者血清25(OH)D3、8-OHdG及YKL-40水平与疾病严重程度、MCI的发生发展呈现显著相关性。病情严重程度不同的OSAHS患者间上述血清标志物水平存在显著差异,且其浓度变化与MCI发生风险密切相关。血清25(OH)D3、8-OHdG、YKL-40有望成为评估OSAHS病情进展及预测MCI发生的潜在生物学标志物,为疾病的早期诊断、病情监测及个体化干预提供新的实验室依据。

参考文献

- [1] 赵倩倩,梁乐平,马磊.鼻腔扩容术结合乙酰半胱氨酸泡腾片对轻中度OSAHS患者睡眠质量的影响[J].西北药学杂志, 2021,36(4):651-655.
- [2] 田三胜,田晓静,李向华,等.互联网式延续性护理干预对老年脑小血管病伴OSAHS患者轻度认知功能障碍的影响[J].西部中医药, 2024,37(6):116-119.
- [3] 胡佩瑞,张亚倩,阎妍,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者HIF-1 α 、IGF-1及HGF的表达与意义[J].分子诊断与治疗杂志, 2023,15(6):939-942.
- [4] 丁颖,吴蓓蓉,顾浩翔,等.血清维生素D3水平检测在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停的应用价值[J].中国实用儿科杂志, 2023,38(12):918-923.
- [5] 林学贤,张亚和,崔光锐.血清8-OHdG、T-cad与急性胰腺炎患者病情严重程度、疾病转归的关系[J].中南医学科学杂志, 2024,52(4):592-595.
- [6] 李东瑞,何霞,邓文静,等.YKL-40与视神经脊髓炎谱系障碍患者神经功能的相关性[J].中国实用神经疾病杂志, 2023,26(8):953-957.
- [7] 阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识组.阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识(2022)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023,58(2):99-110.
- [8] Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index[J]. Sleep, 2021, 44(7):zsab030.
- [9] Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1):485.
- [10] 赵彬吉,郭竞宇,周佳瑾,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血红蛋白增多发生率及其临床意义研究[J].中国全科医学, 2023,26(2):184-191.
- [11] Kilavuz A, Celikhisar H, Dasdemir Ilkhan G. The Association of Serum 25(OH) Vitamin D Level with Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Syndrome Z (the Interaction of Obstructive Sleep Apnea with Metabolic Syndrome)[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2021, 19(10):549-555.
- [12] Cheng L, Dong R, Song C, et al. Mediation Effects of IL-1 β and IL-18 on the Association Between Vitamin D Levels and Mild Cognitive Impairment Among Chinese Older Adults: A Case-Control Study in Taiyuan, China[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(1):836311.
- [13] 黄敏,葛珊珊,王祎,等.OSAHS患者血清IGF-1、HIF-1 α 水平与病情及并发缺血性脑卒中的关系[J].检验医学与临床, 2025,22(7):905-909.
- [14] Marchi NA, Daneault V, André C, et al. Altered fornix integrity is associated with sleep apnea-related hypoxemia in mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(6):4092-4105.
- [15] 陈丽萍,陈艳红,冯平,等.哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者血清YKL-40、HIF-1 α 、ICAM-1变化及其意义[J].医学研究与战创伤救治, 2025,38(2):174-179.
- [16] Zhang W, Zhou X, Yin J, et al. YKL-40 as a novel biomarker related to white matter damage and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. Brain Res, 2023, 1807(1):148318.

(上接第2294页)

- [5] 陈锡军,史学权.3.0T磁共振T2WI联合DCE与DWI对前列腺癌的诊断价值分析[J].生命科学仪器, 2023,21(z1):20.
- [6] 贾自晓.老年早期前列腺癌患者腹腔镜前列腺癌根治术后尿路感染的病原菌分布及耐药性分析[J].新乡医学院学报, 2024,41(9):862-866,873.
- [7] 王俊欣,刘卫,彭保龙,等.mpmRI PI-RADS ≥ 3 分且PSA 4~20 ng/ml患者确诊有临床意义前列腺癌列线图的建立和验证[J].中华泌尿外科杂志, 2024,45(6):424-433.
- [8] 李奕博,臧攀,丁磊,等.基于mp-MRI和PSAD建立PI-RADS评分4~5分患者的前列腺靶向穿刺预测模型[J].现代泌尿外科杂志, 2025,30(7):565-570,575.
- [9] 章双林,陈昉铭,高茜.基于ADC直方图特征的列线图模型在预测移行区临床显著性前列腺癌中的应用[J].磁共振成像, 2025,16(4):87-92.
- [10] 崔强,王凡,程华才,等.不同b值ADC对前列腺癌患者术后Gleason评分的预测效果[J].中南医学科学杂志, 2024,52(4):669-672.
- [11] 周定燕,何文琪,王伟,等.DCE-MRI结合DWI对前列腺癌Ki-67表达和Gleason评分的预测价值[J].磁共振成像, 2024,15(9):94-100,119.
- [12] 王兴林,敬杰,李海青,等.3.0T磁共振小视野IVIM-DWI联合血清fPSA/tPSA鉴别诊断前列腺癌的应用评价[J].中国CT和MRI杂志, 2023,21(10):142-145.
- [13] 王迅,张青,郭宏寿,等.PSAD联合多参数MRI PI-RADS评分预测前列腺癌根治术后不良病理风险的价值[J].中华解剖与临床杂志, 2025,30(2):111-117.
- [14] 刘伊扬,毛兴君,夏佳东.前列腺小体外泄蛋白联合PSA在PSA“灰区”且PI-RADS评分3分前列腺癌诊断中的临床意义[J].中华男科学杂志, 2024,30(7):597-603.
- [15] 程勇兵,邱雪峰,郭宏寿.2025版EAU前列腺癌指南更新解读[J].中国肿瘤外科杂志, 2025,17(3):216-220.

·论 著·

凝血标志物对下肢静脉曲张的诊断价值

于海东¹ 陈楚² 索敏敏^{1*}

[摘要] **目的** 探究凝血标志物与下肢静脉曲张的关系并构建疾病预测模型。**方法** 纳入2020年9月至2023年9月于华北医疗健康集团峰峰总医院就诊的99例患有下肢静脉曲张(LLVV)的患者为疾病组,同期34名健康体检者为对照组,使用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析两组的临床资料然后构建预测模型,应用ROC曲线和预测正确率评价预测效果。**结果** 疾病组与对照组在糖化血红蛋白(HbA1c)、血小板计数(PLT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血管性血友病因子(vWF)、凝血酶抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶 α_2 抗纤溶酶复合物(PIC)和血栓调节蛋白(TM)间差异有统计学意义(P 均 <0.05),偏相关性分析中疾病组中vWF与静脉曲张临床严重程度(VCSS)评分呈显著正相关($R=0.601, P<0.001$),PLT呈弱负相关($R=-0.245, P=0.030$),TM呈弱正相关($R=0.275, P=0.015$);多因素回归分析发现HbA1c, APTT, vWF与LLVV呈正相关, TM与LLVV呈负相关;根据关联指标建立预测模型 $\text{Prob}=1/(e^{-Y})$, $Y=-9.831+6.327\times\text{HbA1c}+1.266\times\text{APTT}+1.049\times\text{vWF}+0.826\times\text{TM}$,模型经ROC曲线分析得曲线下面积0.960,灵敏度为92.9%,特异度为92.1%,模型预测正确率为92.6%。**结论** APTT、vWF与HbAc是LLVV发生的危险因素,而TM是LLVV发生的保护性因子,该结论为LLVV的诊疗提供了新的思路。

[关键词] 下肢静脉曲张; 血栓调节蛋白; vWF; 糖化血红蛋白; 预测模型

Diagnostic value of coagulation markers in lower extremity varicose veins

YU Haidong¹, CHEN Chu², SUO Minmin^{1*}

(1. Clinical Laboratory of Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei, China, 056201; 2. Department of Laboratory Medicine, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China, 710000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between coagulation markers and lower limb varicose veins and construct a disease prediction model. **Methods** 99 patients with lower extremity varicose veins (LLVV) who attended Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group from September 2020 to September 2023 were included in the disease group, and 34 patients with health examinations were included in the control group during the same period. The clinical data from both groups were analyzed using univariate analysis and multivariate logistic regression, and then building a prediction model whose prediction effect was evaluated by an ROC curve and prediction accuracy. **Results** The differences in HbA1c, platelet count (PLT), activated partial prothrombin time (APTT), fibrinogen (FIB), vascular von Willebrand factor (vWF), thrombin antithrombin complex (TAT), plasmin α_2 antiplasmin complex (PIC), and thrombo modulin (TM) between the two groups were statistically significant (all $P<0.05$). There was a significant positive correlation between vWF and VCSS score in the disease group ($R=0.601, P<0.001$), PLT showed a weak negative correlation ($R=-0.245, P=0.030$), TM showed a weak positive correlation ($R=0.275, P=0.015$). The multivariate regression analysis found that HbA1c, APTT, vWF was positively associated with LLVV, TM was negatively; The prediction model based on the association index $\text{Prob}=1/(e^{-Y})$, $Y=-9.831+6.327\times\text{HbA1c}+1.266\times\text{APTT}+1.049\times\text{vWF}+0.826\times\text{TM}$ which was analysis by the ROC and the area under the curve was 0.960, the sensitivity was 92.1%, and the accuracy of the model was 92.6%. **Conclusion** APTT, vWF and HbA1c are risk factors for LLVV, while TM is a protective factor for LLVV. This introduces a new idea for diagnosing LLVV.

[KEY WORDS] LLVV; thrombo modulin; vWF; HbA1c; Predictive Model

基金项目:河北省卫生健康委员会青年科技计划(20240612)

作者单位:1. 华北医疗健康集团峰峰总医院检验科, 河北, 邯郸 056201

2. 陕西省中医医院检验科, 陕西, 西安 710000

*通信作者:索敏敏, E-mail:779821852@qq.com

下肢静脉曲张(lower limb varicose veins, LLVV),作为人类的特有性疾病,是指下肢的浅表静脉(大、小隐静脉)和其属支扩张、迂曲甚至破裂出血^[1],在中国约有8.89%~16.5%的人口患有下肢静脉曲张^[2]。LLVV早期多表现为静脉充盈扩张,主要的病理表现为下肢静脉的静脉壁内皮组织的改变(内膜破坏,内膜和中层纤维及胶原纤维增生)和肥厚性组织的重构^[3]。因此,一般认为静脉瓣膜缺陷和静脉壁薄弱是患者静脉曲张发生的主要原因。慢性静脉炎症在LLVV的发生过程中起着作用^[4-5],长期的静脉血管高压充盈,导致静脉微循环中毛细血管床变形与内皮组织间隙增加,加剧组织间液和组织代谢产物等聚积,致使血管内皮细胞受损,从而激活炎症反应导致的炎症介质和细胞黏附因子局部循环增多。内皮细胞黏附并浸润至静脉内皮局部组织,促进血小板、单核细胞聚集,产生更多的炎症介质和细胞黏附,进一步加剧了营养血管内皮的损伤,使下肢肌肉肌泵功能进一步减退,导致静脉扩张与静脉瓣闭锁不全,从而产生了静脉曲张^[6]。一般认为LLVV是由于静脉瓣膜缺陷和静脉壁薄弱造成的,具有典型的家族史特征。但也有研究认为,LLVV也可能与其他静脉疾病有关,如血栓性静脉炎和深静脉血栓形成^[7-8]。因此本文着重于探讨LLVV患者中凝血功能的变化情况,为LLVV的早期诊断提供新的思路与方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年9月至2023年9月于华北医疗健康集团峰峰总医院99例LLVV患者(疾病组)和34名体检健康者(对照组)的临床资料。纳入标准:①符合LLVV的诊断标准^[2];②未进行手术治疗;③临床资料、影像学资料以及实验室资料完整。排除标准:①伴有可导致凝血障碍疾病的患者;②合并恶性肿瘤、炎症性或感染性疾病者;③伴有心、肝肾等重要脏器功能性障碍者。本研究经院伦理委员批准同意,参与人员知情并均签署同意书。同时选取2023年9月至2024年1月于本院就诊的94例病人作为验证集。

1.2 临床资料

收集患者的病例资料,包括性别、年龄、静脉临床严重程度评分表(Venous Clinical Severity Score, VCSS评分)、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、高血压(Hypertension, HTN)、谷草转氨酶(Aspartate Transaminase, AST)、谷丙转氨酶(Alanine Aminotransferase, ALT)、 γ -骨氨酰转肽酶(γ -Glutamyl Transpeptidase, GGT)、前白蛋白(Prealbumin, PAB)、总蛋白(Total Protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)、总胆汁酸(Total Bile Acid, TBA)、尿素(Urea, BUN)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、尿酸(Uric Acid, UA)、空腹血糖(Fasting Plasma Glucose, GLU)、糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白(High Density Lipoprotein, HDL-C)、血小板计数(Platelets, PLT)、凝血酶原时间(Prothrombin

Time, PT)、部分活化凝血酶原时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、凝血酶时间(Thrombin Time, TT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、纤维蛋白降解产物(Fibrinogen Degradation Products, FDP)、D-二聚体(D-Dimer, DD)水平、凝血调节蛋白(Thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制剂复合物(α_2 -Plasmininhibitor Plasmin Complex, PIC)、组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(Tissue Type Plasminogen Activator-Inhibitor Complex Antibody, t-PAIC)、血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)活性等。

1.3 统计学方法

使用SPSS 17.0软件进行数据统计。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行 t 检验。采用偏相关分析LLVV疾病组临床分级与实验室指标的相关性;采用单因素分析及logistic回归分析找出LLVV发生的危险因素和保护性因素并构建相关模型;采用ROC曲线分析评价模型的预测效果,建立验证集样本检验模型的正确率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析

疾病组与对照组的糖化血红蛋白、PLT、APTT、FIB、vWF、TAT、PIC和TM间差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 偏相关分析

采用VCSS评分系统对LLVV患者进行分级,同时控制肝肾功能、体重、血脂和血糖等指标,对VCSS评分与凝血功能指标进行相关性分析,PLT与VCSS评分呈弱负相关($R = -0.245, P = 0.030$),vWF与VCSS评分呈显著正相关($R = 0.601, P < 0.001$),TM与VCSS评分呈弱正相关($R = 0.275, P = 0.015$)。

2.3 多因素Logistic回归分析

将临床资料纳入多因素Logistic回归分析,HbA1c ($OR = 6.327, 95\%CI: 2.547 \sim 15.716, P < 0.001$)、APTT ($OR = 1.266, 95\%CI: 1.106 \sim 1.449, P = 0.001$)、vWF ($OR = 1.049, 95\%CI: 1.026 \sim 1.074, P < 0.001$)是LLVV发生的危险因素,TM ($OR = 0.826, 95\%CI: 0.689 \sim 0.989, P = 0.037$)是LLVV发生的保护因素。见表2。

2.3 预测模型的构建及效果验证

Logistic回归分析中各因素变量回归系数与常量构建预测模型 $Prob = 1/(e^{-Y})$, $Y = -9.831 + 6.327 \times HbA1c + 1.266 \times APTT + 1.049 \times vWF + 0.826 \times TM$ 。以约登指数最大值对应的风险概率Prob作为检验指标,AUC为0.960(95%CI: 0.928~0.992),最大约登指数为0.850,灵敏度为0.929,特异度为0.921。另选取2023年9月至2024年1月于本院就诊的病人作为验证对象,logistic回归模型使用GLM函数拟合logistic回归模型,并使用predict函数进行概率预测,因变量Y是0或1,期望值为类别1发生的概率,Prob > 0.5 则视为事件发生。得到模型预测灵敏度为91.4%(32/35),特异度为93.2%(55/59),总体预测正确率92.6%(87/94)。见表3、图1。

表1 基本资料分析 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

因素	对照组(n=74)	疾病组(n=99)	t/χ^2 值	P值
性别				
男	37(50.00)	38(38.38)	2.327	0.127
女	37(50.00)	61(61.61)		
年龄(year)	61±8	64±10	-2.018	0.055
BMI(kg/m ²)	23.5±2.3	24.4±2.8	-0.731	0.530
HTN	29(39.18)	45(45.45)	0.479	0.401
GLU(mmol/L)	5.96±1.01	6.06±1.12	-0.824	0.372
HbA1c(mmol/L)	5.3±0.5	7.0±1.5	-6.767	0.001
TC(mmol/L)	4.54±0.80	4.72±1.47	-0.599	0.071
TG(mmol/L)	1.40±0.64	1.72±1.30	-1.798	0.055
HDL(mmol/L)	1.19±0.28	1.24±1.12	-1.798	0.173
LDL(mmol/L)	2.50±0.66	2.67±1.03	-0.154	0.878
PA(mg/L)	206±87	214±81	-0.462	0.969
TP(g/L)	65±8	68±11	-1.440	0.619
ALB(g/L)	37±7	40±8	-0.702	0.993
TBA(mmol/L)	4.76±3.76	3.72±3.29	1.344	0.448
ALT(U/L)	19±15	19±10	0.204	0.085
AST(U/L)	21±9	22±8	-0.480	0.311
GGT(U/L)	23±15	23±16	0.063	0.713
BUN(mmol/L)	3.0±1.5	3.1±1.7	-1.161	0.370
Scr(μmol/L)	50±13	50±16	-0.055	0.114
UA(μmol/L)	301±91	305±98	-0.145	0.729
Plt(10 ¹² /L)	190±39	215±54	-2.339	0.008
PT(s)	11.2±0.9	11.3±1.0	-0.748	0.681
APTT(s)	30.4±4.8	35.6±4.3	-5.442	0.012
TT(s)	17.3±0.9	17.0±1.1	1.597	0.877
FIB(g/L)	2.73±0.61	3.14±0.86	-4.720	0.011
FDP(μmol/mL)	2.09±0.92	1.89±1.03	1.484	0.796
DD(μmol/mL)	0.55±0.22	0.65±0.28	-1.845	0.896
vWF(U/L)	84±35	118±39	-5.388	0.002
TAT(ng/μL)	3.1±1.1	4.0±1.9	-2.512	0.005
PIC(μg/mL)	0.63±0.31	0.67±0.19	-0.336	0.039
t-PAIC(ng/mL)	9.62±3.70	8.79±3.13	1.265	0.230
TM(TU/mL)	13.29±3.02	11.9±4.08	0.747	0.015

表2 多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE值	Wald χ^2	OR值	95% CI	P值
HbA1c	1.845	0.464	15.795	6.327	2.547~15.716	<0.001
APTT	0.236	0.069	11.705	1.266	1.106~1.449	0.001
vWF	0.048	0.012	17.290	1.049	1.026~1.074	<0.001
TM	-0.192	0.092	4.331	0.826	0.689~0.989	0.037
常量	-9.831	4.808	4.181	0.000		0.041

表3 预测模型验证结果

预测结果	实际诊断结果		合计
	LLVV	无LLVV	
LLVV	32	4	36
无LLVV	3	55	58
合计	35	59	94

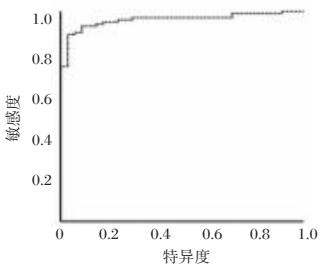


图1 LLVV患者预测模型的ROC曲线分析

3 讨论

LLVV 是一种下肢静脉血液回流受阻,从而引发静脉高压,静脉曲张及皮肤微循环受损的慢性静脉疾病^[9]。在LLVV 患者的静脉中,内皮组织损伤,炎症级联反应发生和血小板聚集是导致凝血功能障碍的病理学原因^[10],但其具体分子机制还有待进一步研究。因此本研究选择了目前国内医学实验室最新开展和常规开展的检测项目从血小板功能、内皮损伤以及凝血活性三个方面评估LLVV 患者与健康者的差异,为临床新的治疗模式提供理论依据。

本研究发现TM 与LLVV 有着紧密联系。TM 常被作为内皮细胞损伤的标志物,有显著的抗炎作用^[11],通过抑制激活C 蛋白发挥抗炎作用,同时激活纤溶抑制因子,降低炎症因子介导的致炎作用^[12]。在本研究中,TM 在LLVV 组中与疾病的进展呈正相关,也是LLVV 发生的重要保护因子。LLVV 患者的内皮损伤也可能与高血糖相关。本文的研究队列中排除了糖尿病患者,但是疾病组中HbA1c 明显高于对照组,是下肢静脉发生的危险因素。糖代谢异常患者的内皮细胞在细胞因子的作用下,促进了E-选择素的释放与内皮细胞中ICAM-1 等相关黏附分子的表达,加速了单核巨噬细胞在内皮细胞中的聚集,对血管内皮造成损伤^[13],也可能是导致TM 异常的原因之一。

vWF 为多聚体糖蛋白,主要是由巨核细胞、内皮细胞合成,是血小板与血管壁之间粘附的重要作用因子,能够聚集血小板,反映血管内皮细胞损伤程度,同时作为凝血因子Ⅷ的载体,形成保护Ⅷ因子被活性蛋白C 降解,并将其定位到血小板栓上,促进血凝块形成^[14]。LLVV 患者中下肢静脉的浸润炎症细胞会表达E-选择素、P-选择素、vWF 等粘附分子,与中性粒细胞和血小板与一起聚集,引发炎症级联反应^[15-16]。本研究发现,vWF 是LLVV 发生的危险因素,其升高与LLVV 的恶化正相关。

LLVV 患者常常存在凝血状态异常,静脉血管内皮损伤、炎症因子聚集与活化会恶化静脉微循环,使血流呈现瘀滞状态。本研究中APTT 在LLVV 中延长可能与凝血因子长期被消耗有关。本研究虽然观察到TM、vWF 和APTT 等对LLVV 的联合诊断价值,并且vWF 可能作为预测LLVV 严重程度的指标,为LLVV、慢性炎症与静脉血栓的形成之间的联系提供了理论证据,但作为回顾性研究,标本来源单一,数量较少,结果可能存在一些倚偏,有带进一步采用大样本、多中心的研究进行更详实的论证。

参考文献

[1] Kiran, Shankar H. Clinical study of varicose veins of lower limbs[J]. International Surgery Journal, 2017, 4(2): 633-639.
[2] 中华医学会外科学分会血管外科学组,中国医师协会血管外科医师分会,中国医疗保健国际交流促进会血管外科分会,等.中国慢性静脉疾病诊断与治疗指南[J].中华医学杂志, 2019, 99(39): 3047-3061.

(下转第2305页)

血清CRP/LMR、PCT/Lac与脓毒症患者病情严重程度的相关性

杨波* 王东磊 李磊

【摘要】目的 探究血清C-反应蛋白(CRP)/淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、降钙素原(PCT)/乳酸(Lac)与脓毒症患者病情严重程度的相关性。**方法** 选取2021年1月至2025年1月于宁夏医科大学总医院心脑血管病医院重症监护病房收治的196例脓毒症患者作为研究对象,根据是否发生脓毒性休克分为脓毒症组($n=142$)和脓毒症休克组($n=54$)。收集脓毒症患者一般资料,评估入院后24 h内的SOFA评分、APACHE II评分,并检测血清CRP、LMR、PCT、Lac水平。Pearson法分析血清CRP/LMR、PCT/Lac与SOFA评分、APACHE II评分的相关性。多因素Logistic回归分析影响脓毒症患者发生休克的因素。**结果** 脓毒症休克组患者APACHE II评分、SOFA评分、CRP/LMR、PCT/Lac均显著高于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。SOFA评分 >10 分的患者CRP/LMR、PCT/Lac显著高于SOFA评分6~10分的患者,SOFA评分6~10分的患者显著高于SOFA评分1~5分的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。脓毒症患者血清CRP/LMR、PCT/Lac与SOFA评分、APACHE II评分均呈正相关($P<0.001$)。SOFA评分、APACHE II评分、CRP/LMR、PCT/Lac均是影响脓毒症患者发生休克的重要因素($P<0.05$)。**结论** 血清CRP/LMR、PCT/Lac与脓毒症患者病情严重程度具有相关性,且是影响脓毒症患者发生休克的重要因素。

【关键词】 C-反应蛋白; 淋巴细胞与单核细胞比值; 降钙素原; 乳酸; 脓毒症

The correlation of serum CRP/LMR, PCT/Lac with severity of sepsis and their prognostic value

YANG Bo*, WANG Donglei, LI Lei

(ICU, Cardio-Cerebrovascular Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, China, 750004)

【ABSTRACT】 Objective To explore the correlation of serum C-reactive protein (CRP)/lymphocyte to monocyte ratio (LMR), procalcitonin (PCT)/lactate (Lac) with the severity of sepsis in patients. **Methods** A total of 196 patients with sepsis were admitted to the Intensive Care Unit of the Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital at Ningxia Medical University General Hospital from January 2021 to January 2025. These patients were selected as research subjects and were divided into the sepsis group ($n=142$) and the septic shock group ($n=54$) based on the presence of septic shock. General data of the sepsis patients were collected, and the SOFA score and APACHE II score were assessed within 24 h of admission, and serum CRP, LMR, PCT and Lac levels were detected. The Pearson method was used to analyze the correlation between serum CRP/LMR, PCT/Lac, and the SOFA score and APACHE II score. Multifactorial logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of shock in septic patients. **Results** The APACHE II score, SOFA score, CRP/LMR, and PCT/Lac of patients in the septic shock group were significantly higher than those in the sepsis group ($P<0.05$). CRP/LMR and PCT/Lac of patients with a SOFA score of >10 was significantly higher than those with a SOFA score of 6~10, and those with a SOFA score of 6~10 was significantly higher than those with a SOFA score of 1~5 score patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum CRP/LMR and PCT/Lac were positively correlated with SOFA score and APACHE II score in patients with sepsis ($P<0.001$). SOFA score and APACHE II score, CRP/LMR, and PCT/Lac were all significant factors influencing the occurrence of shock in septic patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CRP/LMR and PCT/Lac ratios correlate with the severity of sepsis and serve as independent predictors of septic shock, demonstrating potential for clinical risk stratification.

【KEY WORDS】 C-reactive protein; Lymphocyte to monocyte ratio; Procalcitonin; Lactate; Sepsis

基金项目:宁夏自然科学基金项目(2023AAC03581)

作者单位:宁夏医科大学总医院心脑血管病医院ICU,宁夏,银川 750004

*通信作者:杨波, E-mail: yangbo0951@126.com

脓毒症是宿主针对感染产生的反应出现失调,进而引发的、可危及生命的器官功能障碍综合征,病情进展迅速,病死率高,为重症监护带来了极大挑战^[1]。准确评估病情严重程度,对及时干预、改善患者生存状况意义重大^[2]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可触发补体系统,促进血小板、单核细胞和内皮细胞活跃。在健康个体中,CRP水平通常较低,但其可在4~6 h内显著升高以应对炎症或急性感染^[3]。淋巴细胞与单核细胞比值(Lymphocyte to monocyte ratio, LMR)已被证明可以反映全身炎症状态,淋巴细胞计数的减少阻碍了淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应,源自单核细胞的肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤组织中积累并形成炎症微环境。炎症状态会损害免疫应答,促进肿瘤免疫逃逸,驱动肿瘤进展和侵袭^[4]。血清CRP/LMR综合考量了炎症与免疫,比值越高,提示炎症反应越剧烈、免疫失衡越严重。降钙素(Procalcitonin, PCT)与全身炎症反应关联紧密,已被广泛用于促进脓毒症诊断^[5]。研究表明,乳酸(Lactate, Lac)可直接调节多种免疫细胞的功能,从而导致脓毒症中的免疫麻痹^[6]。PCT/Lac可反映感染严重程度,体现组织缺氧状况,有效预测重症脓毒症患者的预后情况^[7]。本研究旨在探究血清CRP/LMR、PCT/Lac与脓症患者病情严重程度的相关性,以期改善脓症患者预后,降低死亡率提供有力支持。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2025年1月于宁夏医科大学总医院心脑血管病医院重症监护病房收治的196例脓症患者作为研究对象,纳入标准:年龄>18岁;符合国际脓毒症会议Sepsis3.0关于脓毒症诊断标准^[8];无凝血功能异常或免疫功能缺陷;临床资料完整;排除标准:入院24 h内死亡;近3个月内服用过糖皮质激素类药物者;合并慢性肝、肾及免疫性疾病者;合并恶性肿瘤者。患者或家属知情且签署知情同意书。本研究获本院伦理委员会批准(审批号:20201136-05C)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集

收集所有研究对象的性别、年龄、BMI、基础疾病、吸烟史、饮酒史、感染部位。

1.2.2 CRP、LMR、PCT、Lac水平测定

所有研究对象血样均在临床诊断脓毒症后6 h内获得。将全血收集在血清分离管中,分离血清(3 500 r/min,离心10 min,离心半径=10 cm),将等分试样在-80℃下冷冻直至分析。采用免疫比浊法测定CRP水平,全自动血细胞分析仪检测淋巴细胞计数和单核细胞计数,并计算LMR(外周血清淋巴细胞总数÷单核细胞总数);化学发光免疫分析法测定PCT水平,氧化酶法测定Lac水平。

1.2.3 脓症患者病情严重程度评估及分组

所有研究对象均采用急性生理和慢性健康评分量表(APACHE II)评分^[9]、序贯器官衰竭估计(SOFA)^[10]评分评估脓症患者病情严重程度,SOFA评分由呼吸系统、心血

管系统、肝脏、凝血系统、肾脏、神经系统6个部分组成,每部分0~4分,总分为0~24分,得分越高病情越重。脓毒症判定标准为:存在感染+SOFA评分≥2分;脓毒性休克判定标准为:存在感染+SOFA评分≥2分,且经积极液体复苏仍需升压药维持平均动脉压≥65 mmHg,同时乳酸>2 mmol/L^[8]。依据是否发生脓毒性休克分为脓毒症组($n=142$)和脓毒症休克组($n=54$)。

1.3 统计学处理

研究中采用SPSS 22.0进行数据分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,用 t 检验进行两组间比较, F 检验进行三组间比较,采用LSD- t 检验对各组间进行两两比较;计数资料以 $n(\%)$ 表示,数据比较采用 χ^2 检验。Pearson法分析血清CRP/LMR、PCT/Lac与SOFA评分、APACHE II评分的相关性。多因素Logistic回归分析影响脓症患者发生休克的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组和脓毒症休克组患者一般资料比较

脓毒症休克组患者的性别、年龄、BMI、基础疾病、吸烟史、饮酒史、感染部位与脓毒症组间差异均无统计学意义($P>0.05$),脓毒症休克组患者APACHE II评分、SOFA评分、CRP/LMR、PCT/Lac均显著高于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 脓毒症组和脓毒症休克组患者一般资料比较

[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]				
指标	脓毒症组 ($n=142$)	脓毒症休克组 ($n=54$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.048	0.827
男	87(61.27)	34(62.96)		
女	55(38.73)	20(37.04)		
年龄(岁)	66.93±5.36	67.31±5.68	0.436	0.663
BMI(kg/m ²)	21.68±1.79	21.41±1.65	0.963	0.337
基础疾病				
高血压	49(34.51)	16(29.63)	0.420	0.517
糖尿病	41(28.87)	13(24.07)	0.451	0.502
吸烟史	46(32.39)	17(31.48)	0.015	0.903
饮酒史	53(37.32)	18(33.33)	0.270	0.604
感染部位			4.494	0.106
呼吸道	85(59.86)	41(75.93)		
泌尿道	32(22.54)	8(14.81)		
消化道	25(17.60)	5(9.26)		
APACHE II评分	18.68±3.59	23.01±4.16	7.214	0.000
SOFA评分	6.25±1.33	8.79±2.18	9.883	0.000
CRP/LMR	3.28±0.72	5.31±1.75	11.527	0.000
PCT/Lac	0.23±0.05	0.28±0.07	5.567	0.000

2.2 脓症患者SOFA评分不同分段的血清CRP/LMR、PCT/Lac比较

结果显示:SOFA评分>10分的脓症患者中CRP/LMR、PCT/Lac显著高于SOFA评分6~10分的患者,SOFA评分6~10分的患者显著高于SOFA评分1~5分的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 脓毒症患者 SOFA 评分不同分段的血清 CRP/LMR、PCT/Lac 比较 ($\bar{x} \pm s$)

SOFA 评分	n	CRP/LMR	PCT/Lac
1~5 分	84	2.73±0.38	0.18±0.04
6~10 分	77	4.11±0.65 ^a	0.25±0.07 ^a
>10 分	35	5.86±1.02 ^{ab}	0.33±0.09 ^{ab}
F 值		305.896	72.591
P 值		0.000	0.000

注:与 1~5 分比较,^a $P<0.05$,与 6~10 分比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 脓毒症患者 CRP/LMR、PCT/Lac 与 SOFA 评分、APACHE II 评分的相关性

Pearson 法分析结果显示,脓毒症患者血清 CRP/LMR、PCT/Lac 与 SOFA 评分、APACHE II 评分均呈正相关($r_{\text{SOFA}}=0.499, 0.542, r_{\text{APACHE II}}=0.510, 0.493, P<0.001$)。

2.4 脓毒症患者发生休克的多因素 Logistic 回归分析

将脓毒症患者是否发生休克作为因变量(否=0,是=1),以 SOFA 评分、APACHE II 评分、CRP/LMR、PCT/Lac(均为实测值)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:SOFA 评分、APACHE II 评分、CRP/LMR、PCT/Lac 均是影响脓毒症患者发生休克的重要因素($P<0.05$)。见表 3。

表3 脓毒症患者发生休克的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
SOFA 评分	0.833	0.339	6.043	2.301	1.184~4.472	0.014
APACHE II 评分	0.810	0.317	6.537	2.249	1.208~4.186	0.011
CRP/LMR	1.247	0.410	9.259	3.482	1.558~7.777	0.002
PCT/Lac	1.145	0.356	10.359	3.145	1.565~6.319	0.001

3 讨论

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,由宿主对典型感染的反应失调引起,被描述为当代典型的医学疾病,其病理生理过程极为复杂,涉及感染引发的全身炎症级联反应失控,导致多器官功能障碍^[11-13]。尽管各种疾病患者的医疗保健有所改善,但脓毒症是住院患者发病率和死亡率升高的主要原因^[14]。2020 年全球疾病负担报告显示,全球每年有近 5 000 万患者发生脓毒症^[15]。因此,早期精准评估脓毒症患者病情严重程度对于改善患者生存状况、降低死亡率起着决定性作用。

CRP 是一种主要由肝脏产生的急性期蛋白,在炎症过程和机体感染反应过程中起重要作用。CRP 通常充当炎症生物标志物,在细菌感染中可呈指数级增长到正常水平的 1000 倍,还可以在感染过程中诱导 IL-6、IL-1 及其他细胞因子的分泌增加^[16]。最近的研究显示,LMR 作为一种生物标志物在指示免疫状态方面具有广阔的实用性,免疫系统中淋巴细胞与单核细胞之间存在复杂的相互调节关系,LMR 能够综合反映这一动态平衡状态^[17]。Hu 等^[18]研究者认为 LMR 可以预测急性炎症反应和脓毒症的出现。本研究结果显示,血清 CRP/LMR 值在脓毒症休克组患者中显著升高,与国内外相关研究相符。推测随着病情恶化,炎症因子大量释放,CRP 水平急剧上升,同时对淋巴细胞与单核细胞的功

能及数量平衡产生干扰,进而使 CRP/LMR 比值显著升高。CRP 反映炎症强度,LMR 代表免疫细胞平衡,二者比值升高暗示炎症加剧且免疫失衡恶化。

PCT 由 11 号染色体上的降钙素 I(CALC-1)基因编码,几乎完全在甲状腺中产生,并在进入体循环之前转化为降钙素^[19]。在全身性细菌感染患者中,PCT 在细菌和促炎因子的诱导下在脾脏、胰腺、肾脏等组织的产生,并分布全身^[20]。糖酵解产物 Lac 是脓毒症严重程度和死亡率的重要指标。脓毒症患者的转录和代谢分析表明,从氧化磷酸化到有氧糖酵解的转变是宿主防御初始激活的重要组成部分,免疫细胞倾向于通过糖酵解快速获得能量,以帮助其快速增殖和分化,确保高强度的炎症反应,尽早清除病原体。在此过程中,Lac 大量产生并在体内积累^[21]。本研究结果显示,在脓毒症休克组患者中血清 PCT/Lac 比值显著高于脓毒症组,与既往多数研究结果一致。

另外,相关性分析结果显示,脓毒症患者血清 CRP/LMR、PCT/Lac 与 SOFA 评分、APACHE II 评分均呈正相关,提示随着脓毒症患者病情加重,机体炎症反应、免疫状态及组织灌注等多方面的变化,可通过 CRP/LMR、PCT/Lac 量化体现。进一步采用 Logistic 回归分析发现 SOFA 评分、APACHE II 评分、CRP/LMR、PCT/Lac 均是影响脓毒症患者发生休克的重要因素。相较于传统评分,CRP/LMR、PCT/Lac 从炎症、免疫、组织灌注等新角度为死亡风险评估提供依据,丰富了临床预测手段。为临床早期识别高危患者、制定合理治疗策略提供重要参考。

综上所述,脓毒症患者血清 CRP/LMR、PCT/Lac 与病情严重程度密切相关,是影响脓毒症患者发生休克的重要因素。在多维度评估、临床应用便捷性和个体化治疗指导等方面均体现出显著的创新性,为脓毒症的临床诊疗提供了重要的参考价值。但本研究存在一定局限性,样本量相对有限,研究为横断面研究,难以全面呈现指标随病程动态变化。未来研究可开展多中心、前瞻性队列研究,扩大样本量,增强结论的普适性;覆盖不同地区人群,长期跟踪患者,动态监测数据,以更全面反映指标随病情变化的趋势;进一步探讨 CRP/LMR 和 PCT/Lac 的临界值,以提升临床实用性。

参考文献

- [1] Xu JQ, Zhang WY, Fu JJ, et al. Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations[J]. Mil Med Res, 2024, 11(1):78.
- [2] Trzeciak A, Pietropaoli AP, Kim M. Biomarkers and Associated Immune Mechanisms for Early Detection and Therapeutic Management of Sepsis[J]. Immune Netw, 2020, 20(3):e23.
- [3] McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, et al. C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond[J]. Subcell Biochem, 2020, 94:499-520.
- [4] Tan S, Zheng Q, Zhang W, et al. Prognostic value of inflammatory markers NLR, PLR, and LMR in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-

- analysis and systematic review[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1408700.
- [5] Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1):968.
- [6] Zhang T, Chen L, Kueth G, et al. Lactate's impact on immune cells in sepsis: unraveling the complex interplay [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1483400.
- [7] Lu Y, Song L. Clinical Significance of Procalcitonin, Lactic Acid, and Endotoxin Testing for Children With Severe Pneumonia and Sepsis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(3): 218-223.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-10.
- [9] Polderman KH, Girbes AR, Thijs LG, Strack van Schijndel RJ. Accuracy and reliability of APACHE II scoring in two intensive care units Problems and pitfalls in the use of APACHE II and suggestions for improvement[J]. *Anaesthesia*, 2001, 56(1):47-50.
- [10] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):374.
- [11] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock; 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, (43) 3:304-377.
- [12] Srzić I, Neseke Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 61(Suppl 1):67-72.
- [13] 史东剑, 赵大铭, 张坤. 血清 NLRP3、Caspase-1 对脓毒症患者疾病转归的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9):1721-1724.
- [14] 赵芳, 陈才利, 黄琪锋. 外周血 TLR4 mRNA 及 IL-22、NLR 联合检测对脓毒症患者预后的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(4):747-750+755.
- [15] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219):200-211.
- [16] Sui YD, Xin WN, Feng LL. Comparison of the clinical application values of PCT, hs-CRP and SAA detection in the early diagnosis of sepsis[J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(7): 1683-1687.
- [17] Zhang J, Xie J, Chen H, et al. Development and validation of a clinical score combining the sequential organ failure assessment score with inflammation-based markers to predict outcome of patients with sepsis[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(3):1789-1797.
- [18] Hu X, Qin X, Gu X, et al. Effect of lymphocyte-to-monocyte ratio on survival in septic patients: an observational cohort study[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 20(3):790-797.
- [19] Zaki HA, Bensliman S, Bashir K, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis [J]. *Syst Rev*, 2024, 13(1):37.
- [20] Li Q, Yan W, Liu S, et al. Study on the correlation and clinical significance of T-lymphocyte Subsets, IL-6 and PCT in the severity of patients with sepsis[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(1):227-231.
- [21] Vandewalle J, Libert C. Sepsis: a failing starvation response [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(4):292-304.

(上接第 2301 页)

- [3] 弓文清, 徐晖, 董洪娜, 等. 高频超声成像评估中青年下肢静脉曲张及危险因素[J]. *中国医学影像学杂志*, 2023, 31(9): 985-989.
- [4] Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins [J]. *Vessel Plus*, 2021, 5(1):2051-2067.
- [5] 欧娟娟, 蔡秋妮, 洪诗钗. 下肢静脉曲张患者溃疡复发的高危因素分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(6): 909-914.
- [6] 钟妮, 朱美冬, 宋福晨, 等. 胫肿的三级预防[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8): 3707-3710.
- [7] 邵静涛, 王学军, 占小平, 等. 下肢静脉曲张术后并发静脉血栓栓塞症患者的临床特点及危险因素分析[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(5): 588-590.
- [8] Gwozdziński L, Pieniazek A, Gwozdziński K. Factors Influencing Venous Remodeling in the Development of Varicose Veins of the Lower Limbs [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1560-1588.
- [9] Grudzińska E, Lekstan A, Szliszka E, et al. Cytokines Produced by Lymphocytes in the Incompetent Great Saphenous Vein[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 14, 2018:716-746.
- [10] Youn YJ, LEE J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities[J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(2): 269-283.
- [11] 孙洋. 血管性血友病因子与深静脉血栓形成的相关性研究[D]. 苏州. 苏州大学, 2019.
- [12] 曾庆波, 张念清, 余婷, 等. 血栓调节蛋白对脓毒症性凝血病的诊断价值[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(6): 593-597.
- [13] 张彤, 董夏昕, 雷娜, 等. 血栓四项指标与血栓弹力图参数检测对脓毒症合并弥散性血管内凝血的早期诊断价值比较[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1):100-102.
- [14] 彭红梅, 余燕燕, 周红霞, 等. 血管性血友病因子、肾损伤分子-1、肝细胞生长因子在急性肾损伤患者中的表达及与预后相关性[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(9): 783-785.
- [15] 宋金萍, 马晶, 黄国虹. 血管性血友病因子检测在老年慢性心力衰竭患者并发下肢静脉血栓中的临床意义[J]. *检验医学*, 2022, 37(5):438-442.
- [16] 蒋丽华, 陈欢雪, 白怡, 等. 狼疮性肾炎患者血清 sTM、KIM-1、sCD134 水平的表达及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(21):4121-4125.

口腔鳞状细胞癌组织中 BTF3、CXCL5 的表达及与病理特征、预后的关系

陈华荣^{1*} 李敏¹ 蒋佳宇²

[摘要] **目的** 分析口腔鳞状细胞癌(OSCC)组织中基础转录因子3(BTF3)、趋化因子配体5(CXCL5)的表达及其与病理特征、预后的关系。**方法** 选取2021年2月至2024年2月于泰州市第二人民医院手术治疗的81例OSCC患者临床资料,收集患者癌组织及癌旁组织标本,分别采用肿瘤基因组图谱数据库、免疫组化酶标聚合物法检测上述组织内BTF3、CXCL5的表达情况并对比,采用Kaplan-Meier曲线分析不同BTF3、CXCL5表达的OSCC患者生存情况;采用单因素及多因素Logistic分析影响OSCC患者预后的危险因素,采用Hosmer-Lemeshow检验OSCC患者预后模型的拟合优度。**结果** OSCC癌组织中BTF3、CXCL5阳性表达率均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);淋巴结转移、中低分化患者BTF3、CXCL5阳性表达率均高于无淋巴结转移及高分化患者,差异有统计学意义($P<0.05$);Kaplan-Meier曲线分析结果显示,BTF3、CXCL5阳性患者的中位生存时间(OS)均短于BTF3、CXCL5阴性患者,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=5.711, 4.111, P=0.017, 0.043$);预后不良组发生淋巴结转移、中低分化、BTF3阳性、CXCL5阳性患者例数占比均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic分析结果显示,发生淋巴结转移($OR=3.655$)、BTF3阳性($OR=4.133$)、CXCL5阳性($OR=4.491$)是影响OSCC患者预后的危险因素($P<0.05$),OSCC患者预后模型的拟合优度检验较优(Hosmer-Lemeshow $P=0.715$)。**结论** BTF3、CXCL5在OSCC癌组织中呈阳性,且其表达与病情进展及不良预后密切相关。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌;基础转录因子3;趋化因子配体5

Expressions of BTF3 and CXCL5 in oral squamous cell carcinoma tissues and relationship with pathological features and prognosis

CHEN Huarong^{1*}, LI Min¹, JIANG Jiayu²

(1. Department of Stomatology; 2. Blood Evolution Center, Taizhou Second People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China, 225500)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expressions of basal transcription factor 3 (BTF3) and C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) tissues and their relationship with pathological features and prognosis. **Methods** The clinical data of 81 patients with OSCC who received surgical treatment at Taizhou Second People's Hospital from February 2021 to February 2024 were selected. Cancer tissues and adjacent tissues were collected as specimens. The expressions of BTF3 and CXCL5 in these tissues were detected and compared using the tumor genome atlas database and immunohistochemical enzyme-labeled polymer method. Kaplan-Meier curve was used to analyze the survival status of OSCC patients with different BTF3 and CXCL5 expressions. Univariate and multivariate logistic analyses were applied to analyze the risk factors affecting the prognosis of OSCC patients. Hosmer-Lemeshow was used to test the goodness-of-fit of the prognosis model of OSCC patients. **Results** The positive expression rates of BTF3 and CXCL5 in OSCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, with statistical differences ($P<0.05$). The positive expression rates of BTF3 and CXCL5 in patients with lymph node metastasis and moderate-to-low differentiation were higher than those in patients without lymph node metastasis and patients with high differentiation, with statistical differences ($P<0.05$). Kaplan-Meier curve analysis showed that the median survival time (OS) of patients

基金项目:江苏省科技项目(ZY202311024)

作者单位:1. 泰州市第二人民医院口腔科,江苏,泰州 225500

2. 泰州市第二人民医院血液进化中心,江苏,泰州 225500

*通信作者:陈华荣, E-mail:Chr19880924@163.com

with positive BTF3 or CXCL5 was shorter than that of patients with negative BTF3 or CXCL5 respectively (Log-Rank $\chi^2=5.711, 4.111, P=0.017, 0.043$). The proportions of patients with lymph node metastasis, moderate-to-low differentiation, positive BTF3 and positive CXCL5 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that lymph node metastasis ($OR=3.655$), positive BTF3 ($OR=4.133$) and positive CXCL5 ($OR=4.491$) were risk factors affecting the prognosis of OSCC patients ($P<0.05$). The goodness-of-fit test for the prognosis model of OSCC patients was better (Hosmer-Lemeshow $P=0.715$). **Conclusion** BTF3 and CXCL5 are both positively expressed in OSCC cancer tissues, and their levels are closely associated with disease progression and a poor prognosis.

[KEY WORDS] Oral squamous cell carcinoma; Basic transcription factor 3; C-X-C motif chemokine ligand 5

近年来,头颈部恶性肿瘤中口腔鳞状细胞癌(Oral squamous cell carcinoma, OSCC)占比显著增加,五年间发病率呈现上升趋势,累计增幅达12.5%^[1]。约60%~70%的患者确诊时已属中晚期,导致治疗难度增加、生存率下降,亟需特异性生物标志物以提升早期诊疗效果。基础转录因子3(Basic transcription factor 3, BTF3)是RNA聚合酶II的核心辅助因子,通过DNA结合域和转录激活域稳定聚合酶II在启动子区的定位,调控下游基因表达,其异常激活与直肠癌、前列腺癌等癌症的不良预后相关^[2]。而趋化因子配体5(C-X-C motif chemokine ligand 5, CXCL5)则通过招募中性粒细胞参与炎症调控,其异常表达与类风湿关节炎、慢性阻塞性肺疾病及肝癌、胃癌等多种疾病进展相关,是潜在的疾病诊断标志物和治疗靶点^[3]。本研究将分析BTF3、CXCL5在OSCC癌组织中的表达及与病理特征、预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2021年2月至2024年2月于泰州市第二人民医院手术治疗的81例OSCC患者临床资料。纳入标准:①经病理学诊断确诊为OSCC^[4];②均在本院进行手术;③术前未接受任何放化疗;④均签署知情同意书。排除标准:①有输血或免疫治疗史;②合并其他恶性肿瘤;③合并重要脏器功能障碍者;④无能配合完成治疗或随访者。本研究经泰州市第二人民医院医学伦理委员会批准,伦理批号:KY 2024-015-001。

1.2 方法

1.2.1 BTF3检测

术中采集OSCC患者癌组织及癌旁组织(距离肿瘤边缘2 cm以内),石蜡包埋后连续切取5 μ m厚度切片,一抗:兔源抗BTF3多克隆抗体(Santa Cruz公司,货号sc-15825),二抗及三抗试剂均选自迈新生物(中国福建)。切片预处理(二甲苯脱蜡→梯度乙醇水化→3% H_2O_2 /甲醇封闭内源性)后,依次滴加一抗(稀释比1:200)、二抗及三抗,DAB显色,苏木精核染,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封固,阴性对照以0.01 M PBS(pH 7.4)替代一抗进行全程染色。由肿瘤基因组图谱数据库获取了81对OSCC样本数据(含癌组织与癌旁组织,共162个文件),用于分析BTF3基因的表达差异。

1.2.2 CXCL5检测

采用免疫组化酶标聚合物法分析CXCL5蛋白表达情况,用乙二胺四乙酸缓冲液(pH9.0)进行98℃热修复20 min,一抗使用CXCL5单抗(Abcam公司,货号Ab091805)1:200稀释,阳性对照采用已知OSCC阳性切片,显色后经乙醇梯度脱水、二甲苯透明,中性树胶封固。显微镜观察每个区域(至少观察5个不重叠视野)的染色情况。

1.2.3 结果判定

免疫组化结果由2名具有5年以上经验的病理医师独立完成,采用显微镜(400×放大)进行系统评估^[5]。染色强度分级:阴性(0分)即无显色;弱阳性(1分)即淡黄色;中度阳性(2分)即棕黄色;强阳性(3分)即棕褐色。阳性细胞比例:<1/3细胞阳性即1分;1/3-2/3细胞阳性即2分;≥2/3细胞阳性即3分,最终评分=染色强度分×阳性细胞比例分,将评分低于4分判定为阴性,大于等于4分判定为阳性。两名医师评分不一致时,差异案例应通过第三位医师复核,同时采用Kappa一致性检验量化两名医师评分的一致性程度,排除随机误差干扰,Kappa值≥0.75定义为高度一致。

1.2.4 随访

患者出院后随访15个月,通过门诊复查、电话等方式随访至2025年7月或患者死亡,期间记录患者生存情况^[6]。出院1年内每3个月随访1次,1年后每6个月随访1次。

1.3 统计学方法

用SPSS 27.00统计学软件分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 示,采用 χ^2 检验、秩和检验;采用Kaplan-Meier曲线分析不同BTF3、CXCL5表达的OSCC患者生存情况;采用多因素Logistic分析影响OSCC患者预后的危险因素,采用Hosmer-Lemeshow检验OSCC患者预后模型的拟合优度,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OSCC患者癌组织及癌旁组织中BTF3、CXCL5的表达比较

OSCC癌组织中BTF3阳性表达率、CXCL5阳性表达率均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 BTF3、CXCL5表达与OSCC患者病理特征的关系

淋巴结转移、中低分化患者的BTF3、CXCL5阳性表达

表1 OSCC患者癌组织及癌旁组织中1BTF3,CXCL5的表达比较[n(%)]

组别	n	BTF3		CXCL5	
		阳性	阴性	阳性	阴性
OSCC癌组织	81	58(71.60)	23(28.40)	69(85.19)	12(14.81)
癌旁组织	81	32(39.51)	49(60.49)	35(43.21)	46(56.76)
χ^2 值		16.900		31.046	
P值		<0.001		<0.001	

率均高于无淋巴结转移及高分化患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 BTF3,CXCL5表达与OSCC患者病理特征的关系[n(%)]

病理参数		BTF3				CXCL5			
		阳性(n=58)	阴性(n=23)	χ^2 值	P值	阳性(n=69)	阴性(n=12)	χ^2 值	P值
性别	男	31(73.81)	11(26.19)	0.209	0.648	36(85.71)	6(14.29)	0.019	0.889
	女	27(69.23)	12(30.77)			33(84.62)	6(15.38)		
年龄(岁)	≤50	24(64.86)	13(35.14)	1.522	0.217	30(81.08)	7(18.92)	0.909	0.340
	>50	34(77.27)	10(22.73)			39(88.64)	5(11.36)		
体重指数(kg/m ²)	<24	43(76.79)	13(23.21)	2.395	0.122	49(87.50)	7(12.50)	0.770	0.380
	≥24	15(60.00)	10(40.00)			20(80.00)	5(20.00)		
吸烟	是	25(75.76)	8(24.24)	0.472	0.492	28(84.85)	5(15.15)	0.005	0.944
	否	33(66.75)	15(31.25)			41(85.42)	7(14.58)		
饮酒	是	29(78.38)	8(21.62)	1.537	0.215	32(86.49)	5(13.51)	0.091	0.762
	否	29(65.91)	15(34.09)			37(84.09)	7(15.91)		
原发部位	舌	24(70.59)	10(29.41)	0.151	0.927	28(82.35)	6(17.65)	0.584	0.747
	牙龈	19(70.37)	8(29.63)			23(85.19)	4(14.81)		
	颊黏膜	15(75.00)	5(25.00)			18(90.00)	2(10.00)		
高血压	是	31(79.49)	8(20.51)	2.298	0.130	34(87.18)	5(12.82)	0.237	0.626
	否	27(64.29)	15(35.71)			35(83.33)	7(16.67)		
糖尿病	是	20(71.43)	8(28.57)	0.023	0.880	23(82.14)	5(17.86)	0.314	0.575
	否	37(69.81)	16(30.19)			46(86.79)	7(13.21)		
淋巴结转移	是	44(78.57)	12(21.43)	4.331	0.037	51(91.07)	5(8.93)	4.981	0.026
	否	14(56.00)	11(44.00)			18(72.00)	7(28.00)		
分化程度	中低分化	43(79.63)	11(20.37)	5.131	0.024	49(90.74)	5(9.26)	3.962	0.047
	高分化	15(55.56)	12(44.44)			20(74.07)	7(25.93)		
TNM分期	I~II期	43(75.44)	14(24.56)	1.165	0.244	50(87.72)	7(12.28)	0.975	0.330
	III~IV期	15(62.50)	9(37.50)			19(79.17)	5(20.83)		

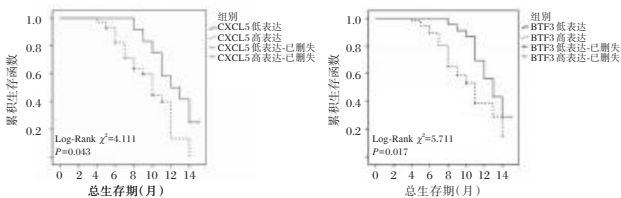


图1 不同BTF3,CXCL5表达OSCC患者的生存情况

2.4 影响OSCC患者生存预后的单因素分析

至2025年7月期间,患者死亡36例,生存45例,并依据患者预后情况,将患者分为预后不良组(36例)和预后良好组(45例),单因素分析结果显示,预后不良组发生淋巴结转移、中低分化、BTF3阳性、CXCL5阳性患者例数占比均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 影响OSCC患者预后的多因素分析

将自变量赋值,预后良好=0,预后不良=1,因变量淋巴结转移,否=0,是=1;分化程度,高分化=0,中低分化=1;

2.3 不同BTF3,CXCL5表达OSCC患者的生存情况

截至2025年7月或患者死亡,BTF3阳性患者中位生存时间(OS)为11个月(95%CI为9.273~12.727),阴性中位OS为13个月(95%CI为11.447~14.553);CXCL5阳性患者中位OS为10个月(95%CI为9.076~10.924),阴性中位OS为13个月(95%CI为8.605~15.395),BTF3、CXCL5阳性患者OS均短于BTF3、CXCL5阴性患者,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=5.711$ 、4.111, $P=0.017$ 、0.043)。见图1。

BTF3、CXCL5均为连续变量原值输入,多因素分析结果显示,发生淋巴结转移、BTF3阳性、CXCL5阳性的OSCC患者预后更差($P<0.05$),见表4。OSCC患者预后模型的拟合优度检验较优(Hosmer-Lemeshow $P=0.715$)。

3 讨论

据报道,BTF3是RNA聚合酶II转录的关键调控因子,对II型启动子转录起始具有不可替代的作用,其表达失调与膀胱尿路上皮癌、下咽部鳞癌、前列腺癌及乳腺癌等多种恶性肿瘤的恶性生物学行为显著相关^[7]。本研究结果显示,OSCC癌组织中BTF3阳性表达率高于癌旁组织,且其表达与淋巴结转移及分化程度相关。Wang H等^[8]研究指出,BTF3在肝癌组织中高表达,其基因沉默可导致细胞周期阻滞于S/G2/M期并促进凋亡,提示BTF3过表达可能通过抑制凋亡和诱导周期停滞驱动肝癌细胞异常增殖,本研究与之基本类似。Lu B等^[9]研究发现,BTF3通过磷脂酰肌醇3-激

表3 影响 OSCC 患者生存预后的单因素分析 [n(%)]

项目类别		预后不良组 (n=36)	预后良好组 (n=45)	χ^2 值	P 值
性别	男	17(47.22)	25(55.56)	0.556	0.456
	女	19(52.78)	20(44.44)		
年龄(岁)	≤50	12(33.33)	25(55.56)	3.980	0.046
	>50	24(66.67)	20(44.44)		
体重指数(kg/m ²)	<24	24(66.67)	32(71.11)	0.185	0.667
	≥24	12(33.33)	13(28.89)		
吸烟	是	18(50.00)	15(33.33)	2.301	0.129
	否	18(50.00)	30(66.67)		
饮酒	是	20(55.56)	17(37.78)	2.547	0.110
	否	16(44.44)	20(62.22)		
原发部位	舌	15(41.67)	19(42.22)	3.041	0.219
	牙龈	15(41.67)	12(26.67)		
	颊黏膜	6(16.66)	14(31.11)		
高血压	是	20(55.56)	19(42.22)	1.424	0.233
	否	16(44.44)	26(57.78)		
糖尿病	是	15(41.67)	13(28.89)	1.444	0.230
	否	21(58.33)	32(71.11)		
淋巴结转移	是	30(83.33)	26(57.78)	6.121	0.013
	否	6(16.67)	19(42.22)		
分化程度	中低分化	29(80.56)	25(55.56)	5.625	0.018
	高分化	7(19.44)	20(44.44)		
TNM 分期	I~II 期	25(69.44)	32(71.11)	0.156	0.876
	III~IV 期	11(30.56)	13(28.89)		
BTF3	阳性	31(86.11)	27(60.00)	6.706	0.010
	阴性	5(13.89)	18(40.00)		
CXCL5	阳性	35(97.22)	34(75.56)	5.822	0.016
	阴性	1(2.78)	11(24.44)		

表4 影响 OSCC 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

风险因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P 值
淋巴结转移	1.296	0.523	6.141	3.655	1.311~10.187	0.014
中低分化	1.198	0.619	3.749	3.313	0.985~11.148	0.054
BTF3 阳性	1.419	0.519	7.475	4.133	1.494~11.430	0.007
CXCL5 阳性	1.502	0.577	6.776	4.491	1.449~13.914	0.010

酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路干扰协同黏着斑蛋白增强肿瘤恶性表型。Luo C 等^[10]进一步揭示, BTF3 作为转录起始因子,可激活核因子- κ B 信号通路,促进血管内皮细胞生长因子受体-3 和环氧合酶-2 等促淋巴管生成因子表达,从而驱动 OSCC 淋巴结转移。

研究显示, CXCL5 作为促肿瘤微环境的关键因子,在机体炎症调控网络和免疫应答过程中发挥关键作用^[11]。本研究结果显示, OSCC 癌组织中 CXCL5 阳性表达率高于癌旁组织,且其表达与淋巴结转移及分化程度相关。Deng J 等^[12]研究认为, CXCL5 通过招募髓源性抑制细胞和中性粒细胞构建促肿瘤微环境,激活核因子- κ B 通路释放炎症因子,并协同环状 RNA(circFNDC3B)促进淋巴管生成。同时, CXCL5 可通过 C-X-C 趋化因子受体 2 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路诱导上皮-间质转化,显著增强 OSCC 侵袭性,在淋巴结转移患者中表达更高^[13]。

本研究进一步观察了 BTF3、CXCL5 表达情况与 OSCC 患者预后的关系,结果显示, BTF3、CXCL5 阳性患者的 OS 均短于 BTF3、CXCL5 阴性患者;多因素分析结果显示,淋巴

结转移、BTF3 阳性、CXCL5 阳性是影响 OSCC 患者预后的危险因素。究其原因, BTF3 通过上调复制因子 C 家族基因并稳定 Bmi-1 蛋白,促进 DNA 复制缺陷、干细胞特性增强及上皮-间质转化,影响患者预后^[14]。而 CXCL5 优先通过 Toll 样受体 4 激活核因子- κ B,促进白细胞介素-6/信号转导与转录激活因子 3 通路形成慢性炎症恶性循环,促进疾病进展^[15]。此外,淋巴结转移灶通过脂肪酸代谢重编程和铜死亡抵抗降低治疗敏感性,共同导致不良预后^[16]。

综上所述, BTF3、CXCL5 在 OSCC 癌组织中呈阳性,与淋巴结转移、分化程度密切相关,其中阳性患者预后更差,可成为潜在的生物标志物及治疗靶点。但本研究中 OS 绝对值差异仅 2~3 个月,可能与样本量及随访时间有限有关,未来需扩大队列或延长随访以增强结论可靠性。在机制研究方面,本研究现有证据多基于其他癌种,但 BTF3、CXCL5 在 OSCC 中的具体通路尚未通过功能实验直接验证,后续研究需补充体外细胞实验或动物模型,明确其在 OSCC 中的分子作用机制,以提升结论临床转化价值。

参考文献

- [1] Jagadeesan D, Sathasivam KV, Fuloria NK, et al. Comprehensive insights into oral squamous cell carcinoma: Diagnosis, pathogenesis, and therapeutic advances [J]. Pathol Res Pract, 2024, 261(9): 155489.
- [2] Hu M, Dai C, Sun X, et al. Ubiquitination-specific protease 7 enhances stemness of hepatocellular carcinoma by stabilizing basic transcription factor 3 [J]. Funct Integr Genomics, 2024, 24(1): 28.
- [3] Lei Q, Zhen S, Zhang L, et al. A2AR-mediated CXCL5 up-regulation on macrophages promotes NSCLC progression via NETosis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2024, 73(6): 108.
- [4] 杨凯,郭伟,孙沫逸,等. 口腔鳞状细胞癌时辰化疗中国专家共识 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(1): 7-12.
- [5] 赵军,刘丽娜. 基于 GEO 数据库分析影响口腔鳞状细胞癌的关键基因 [J]. 实用口腔医学杂志, 2021, 37(6): 819-823.
- [6] 徐小兵,张红英,范新德. 血红蛋白与红细胞分布宽度比值对口腔鳞状细胞癌化疗敏感性及其预后的预测价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(9): 1082-1086.
- [7] Wang P, Sun J, Sun C, et al. BTF3 promotes proliferation and glycolysis in hepatocellular carcinoma by regulating GLUT1 [J]. Cancer Biol Ther, 2023, 24(1): 2225884.
- [8] Wang H, Xing J, Wang W, et al. Molecular Characterization of the Oncogene BTF3 and Its Targets in Colorectal Cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8(3): 601502.
- [9] Lu B, Lu T, Shi J, et al. Basic Transcription Factor 3 Like 4 Enhances Malignant Phenotypes through Modulating Tumor Cell Function and Immune Microenvironment in Glioma [J]. Am J Pathol, 2024, 194(5): 772-784.
- [10] Luo C, Ruan Y, Sun P, et al. The Role of Transcription Factors in Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(12): 329.
- [11] Park SE, Park K, Kim E, et al. CXCL5/CXCL8 induces neutrophilic inflammation in peri-implantitis [J]. J Periodontol Res, 2024, 59(4): 698-711.

(下转第 2314 页)

基于系统评价的 miR-15b-3p 与卵巢储备功能减退相关性研究

王颖巨¹ 皮芳草² 邬素珍^{1,3*}

[摘要] **目的** 通过系统评价和实验验证,探讨微小 RNA(miR)-15b-3p 与卵巢储备功能减退(DOR)发生发展的关系。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方、中国知网、中国生物医学文献数据库,获取各数据库建库至2024年11月27日 miRNA 与 DOR 相关文献,根据纳入与排除标准筛选文献后,对纳入文献进行数据提取及质量评价,通过汇总、筛选、分析获得与 DOR 发生相关的 miRNA。随后选取2024年3月至2024年12月在佛山复星禅诚医院中医妇科就诊的 DOR 患者和正常卵巢储备功能(NOR)患者为研究对象,检测患者血浆 miR-15b-3p 表达水平。**结果** 共获得 miRNA 与 DOR 相关文献 1626 篇,最终纳入文献 8 篇,共涉及研究对象 125 人,其中实验组共 62 人,对照组共 63 人。8 篇纳入文献共涉及 10 个独立研究、5 种样本类型,结果共鉴定出 94 个 miRNA 至少在两项实验中差异表达。纳入文献的纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)平均得分 7.75 分。临床检测结果显示,14 位 DOR 患者和 35 位 NOR 患者血浆样本比较,DOR 组患者血浆 miR-15b-3p 表达水平明显降低($P<0.001$)。**结论** miR-221-3p、miR-483-3p、miR-126-5p、miR-15b-3p、miR-140-3p 等 miRNA 在不同地区、样本来源的 DOR 患者中均差异表达,其中 miR-15b-3p 与 DOR 的发生发展密切相关,可能成为 DOR 早期检测和靶向治疗的潜在靶点。

[关键词] 系统评价;微小 RNA-15b-3p;卵巢储备功能减退;治疗靶点

A systematic review of the association between miR-15b-3p and diminished ovarian reserve

WANG Yingju¹, PI Fangcao², WU Suzhen^{1,3*}

(1. Foshan Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan, Guangdong, China, 528000; 2. International Institute for Translational Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China, 510006. 3. Foshan Fosun Chancheng Hospital, Foshan, Guangdong, China, 528000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between microRNA (miR)-15b-3p and the occurrence and development of diminished ovarian reserve (DOR) through systematic review and experimental validation. **Methods** Computerized searches were conducted on PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Wanfang, CNKI, and Chinese Biomedical Literature Database (CBM) to retrieve literature on miRNAs and DOR from database inception until November 27, 2024. Following screening based on inclusion and exclusion criteria, data extraction and quality assessment were performed on the included studies. Relevant miRNAs associated with DOR were identified through summarization, screening, and analysis. In addition, DOR patients and patients with normal ovarian reserve (NOR) who attended the Department of Traditional Chinese Medicine Gynecology at Foshan Fosun Chancheng Hospital between March 2024 and December 2024 were selected as the study subjects, and plasma miR-15b-3p expression levels were measured in both groups. **Results** A total of 1626 articles related to miRNAs and DOR were retrieved, and 8 articles were finally included, involving 125 subjects (62 in the experimental group and 63 in the control group). These 8 articles included 10 independent studies and 5 sample types. 94 miRNAs were differentially expressed in at least 2 experiments. The average Newcastle-Ottawa Scale (NOS) quality score of the included studies was 7.75. Clinical validation revealed that plasma miR-15b-3p levels were significantly lower in DOR patients ($n=14$) compared with NOR participants ($n=35$) ($P<0.001$). **Conclusion** MiRNAs such as miR-221-3p, miR-483-3p, miR-126-5p, miR-15b-3p, and miR-140-3p are differentially expressed in DOR patients across different regions and sample

基金项目:广东省中医药抗衰老工程技术研究中心(2022E040)

作者单位:1. 广州中医药大学佛山临床医学院,广东,佛山 528000

2. 广州中医药大学国际中医药转化医学研究所,广东,广州 510006

3. 佛山复星禅诚医院,广东,佛山 528000

*通信作者:邬素珍, E-mail: fwszm@163.com

sources. Among them, miR-15b-3p is closely related to the occurrence and development of DOR and may serve as a potential biomarker and therapeutic target for early diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Systematic review; MicroRNA-15b-3p; Diminished ovarian reserve; Therapeutic target

卵巢储备功能减退(diminished ovarian reserve, DOR)是女性常见的生殖内分泌代谢性疾病,主要以卵母细胞质量和(或)数量的减少、生育能力下降为特征^[1],流行病学数据显示,我国育龄女性中 DOR 患病率高达 10%~35%^[2]。DOR 患者除表现为受孕困难、反复流产等生育能力下降^[3]之外,罹患妊娠并发症等风险也显著提高^[4],严重危害了育龄期女性身心健康及社会生育结构。目前 DOR 诊断标准尚不统一,临床常用指标(如 AMH、FSH、AFC)在早期诊断中敏感性有限,缺乏理想的分子标志物。因此,探索新的早期预测指标和潜在治疗靶点已成为研究热点。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)为一类长约 19~25 个核苷酸的内源小分子非编码 RNA^[5],能与靶信使 RNA(message RNA, mRNA)特异性结合,通过抑制其翻译或导致其降解,参与调控细胞增殖、分化和凋亡等过程^[6]。临床研究显示, DOR 女性与正常卵巢储备(normal ovarian reserve, NOR)女性相比,其血液、卵泡液、卵巢颗粒细胞(granulosa cells, GCs)等组织中 miRNA 表达丰度存在明显差异^[7],提示 miRNA 可能与 DOR 的发生发展相关,并具有成为潜在生物标志物和治疗靶点的可能性。本研究通过系统评价结合临床样本验证,筛选并分析与 DOR 密切相关的 miRNA,以期挖掘新的 DOR 生物标志物和治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 miRNA 与卵巢储备功能减退关系系统评价

1.1.1 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、万方、中国知网、中国生物医学文献数据库,使用主题词和自由词相结合的检索策略,收集各数据库建库至 2024 年 11 月 27 日前发表的关于 miRNA 和 DOR 的相关文献。中文检索词包括:微小 RNA、微小核糖核酸、卵巢储备功能减退、卵巢储备功能下降等。英文检索词包括:miRNA、MicroRNAs、diminished ovarian reserve、ovarian reserve 等,以上检索词用逻辑连接词 or 或 and 连接,并根据不同数据库的检索方法进行相对调整。

1.1.2 文献筛选与资料提取

纳入标准:①研究类型为病例对照研究;②研究对象明确诊断为 DOR^[8](民族、国籍等不限)。排除标准:①重复发表文献;②文献为病例报告、综述、会议摘要、评论或信件等;③无法获取全文或数据资料不全的文献。

两名研究者使用 NoteExpress 文献管理软件对检索所得文献根据纳入排除标准进行独立筛选,并利用 Microsoft Office Excel 2021 软件独立提取纳入文献主要数据,内容包括:第一作者姓名、发表年份、国家、基础人口学信息、研究对象例数、样本类型、miRNA 表达结果及质量评价关键要素

等。如遇分歧,讨论解决或交由第三方协助判断。

1.1.3 文献质量评价

两名研究者独立对纳入文献研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)进行质量评价,评价量表涉及干预对象的选择、可比性和结果测量三方面,满分为 9 分,≥7 分为高质量文献,4~6 分为中等质量文献,≤3 分为低质量文献^[9]。如遇分歧,讨论解决或交由第三方协助判断。

1.2 卵巢储备功能减退与 miR-15b-3p 表达临床研究

1.2.1 研究对象

选取 2024 年 3 月至 2024 年 12 月就诊于佛山复星禅诚医院中医妇科的 DOR 患者和 NOR 患者为研究对象。本研究方案充分告知患者,并签署书面知情同意书。本研究已获得佛山复星禅诚医院伦理委员会的批准,伦理批件号为 CYEC-LCYJ-2024003-PJ-20230208。

纳入标准:①18 周岁≤年龄<40 周岁;②三月内未使用激素类药物;③符合 DOR 诊断标准^[10]或卵巢储备功能正常。排除标准:①生殖器官先天畸形、染色体异常者;②医源性因素影响卵巢储备功能者等;③自然月经周期第 2~4 天血清促卵泡生成激素>25 U/L 者;④合并肾上腺皮质功能异常、甲状腺功能异常、垂体肿瘤等其他自身免疫性或内分泌疾病者;⑤合并急性盆腔感染性疾病、卵巢囊肿、多囊卵巢综合征等妇科疾病者;⑥合并心、肝、肾及血液系统等严重原发性疾病者;⑦有严重精神类疾病者;⑧家属代述,病案信息不可靠者。

1.2.2 样本采集与检测

收集患者空腹外周静脉血 2 mL,室温下 1 000 g(离心半径为 10 cm)离心 10 min 以分离获得血浆,保存于-80℃的冰箱下待检。取 200 μL 血浆,加入 cel-miR-39-3p RNA 引物按照 RNA 提取试剂盒说明书提取血浆总 RNA,接着根据逆转录试剂盒说明书去除基因组 DNA 后通过逆转录得到 cDNA,再根据 qPCR 试剂盒说明书进行 qPCR 扩增反应。以 cel-miR-39-3p 作为内参采用 2^{-ΔΔCt} 来计算 miR-15b-3p 的相对表达量。试剂盒均购自湖南艾科瑞生物工程有限公司,引物序列信息见表 1。

表 1 引物序列

引物名称	序列(5'-3')
miR-15b-3p	茎环:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACTAGAGC
	F: GCATCGTCGAATCATTATTGCT
	R: AGTGCAGGGTCCGAGGTATT
	UCACCGGGUGUAAAUACAGCUUG
cel-miR-39-3p	茎环:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACCAAGCT
	F: GGCGACCGGGGTGTAATCA
	R: AGTGCAGGGTCCGAGGTATT

1.3 统计学方法

数据处理统计学软件为 SPSS 25.0。两组正态计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 miRNA 与卵巢储备功能减退关系系统评价

2.1.1 文献检索结果

获得相关文献 1 626 篇,通过筛选后共纳入 8 篇文献^[11-18],文献筛选流程见图 1。纳入研究对象共 125 人,其中实验组 62 人,对照组 63 人。见表 2。

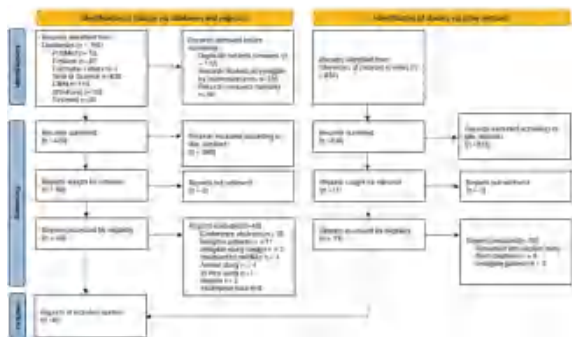


图1 文献筛选流程图

2.1.2 miRNA 分布情况

8 篇纳入文献共涉及 10 个研究,94 个 miRNA 至少在 2 项实验中差异表达,其中 miR-126-5p、miR-15b-3p、miR-140-3p、miR-378a-3p、miR-103a-3p、miR-509-3p、miR-150-5p、miR-144-3p 在 3 项实验中差异表达,miR-221-3p、miR-483-3p、miR-126-3p 在 4 项实验中差异表达。此外,miR-126-3p、miR-15b-3p、miR-140-3p、miR-378a-3p、miR-103a-3p、miR-509-3p、miR-150-5p 在 3 篇纳入文献中被发现,miR-221-3p、miR-483-3p 在 4 篇纳入研究中被发现。见图 2。纳入 8 篇文献中,涉及 5 种样本类型,分别为:GCs、卵丘细胞(cumulus cells,CCs)、全血、血清、卵泡液来源外泌体。其中,ssc-miR-339、let-7f-5p 等 19 个 miRNA 仅在一种样本类型中被发现,miR-423-5p、miR-144-3p 等 61 个 miRNA 在 GCs、CCs 和卵泡液来源外泌体中的 2 个样本类型种被发现;miR-576-5p、miR-106a 在血清、GCs 中被发现;miR-483-5p 在 CCs、血清中

被发现;miR-6723-5p、miR-1271-5p 在全血、CCs 中被发现;miR-7-1-3p、miR-21-5p 在全血、卵泡液来源外泌体中被发现;miR-502-5p、miR-144-5p、miR-15b-3p、miR-660-5p、miR-146b-5p 在全血、GCs 中被发现;MiR-150-5p 在 GCs、CCs、卵泡液来源外泌体中被发现;miR-126-3p 在全血、CCs、GCs 中被发现。见图 3。



图2 miRNA 频数分布图(部分)

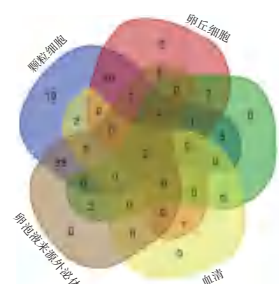


图3 纳入研究 miRNA 检测样本类型 Veen 图

2.1.3 文献质量评价

NOS 平均得分为 7.75 分,表明纳入研究采用了合理的研究方法。见表 3。

2.2 卵巢储备功能减退与 miR-15b-3p 表达临床研究

完成血液样本采集共 49 人,其中 DOR 患者 14 人,NOR

表 2 纳入研究基本特征

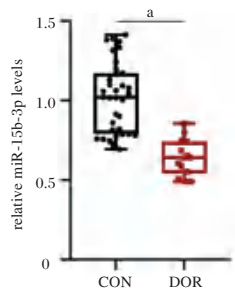
文献	国家	病例数 DOR/NOR	年龄		样本类型	miRNA 表达 上调/下调
			DOR	NOR		
Chen 2017 ^[18]	中国	10/10	33.74±3.25	30.57±2.69	CCs	29/50
Hong 2018 ^[14]	中国	3/3	33.32±3.98	29.4±3.37	GCs	3/5
					血清	7/7
Woo 2018 ^[16]	美国	3/3	35(33~37)	32(20~37)	GCs	85/20
					CCs	9/-
Liu 2020 ^[15]	中国	5/5	41.07±4.27	32.50±2.36	GCs	25/45
Abu-Halima 2021 ^[11]	德国	12/13	36±0.61	32±0.50	全血	16/18
Shen 2021 ^[13]	中国	15/15			卵泡液来源外泌体	31/49
Liu 2023 ^[17]	中国	5/5			GCs	42/39
Shen 2023 ^[12]	中国	9/9			卵泡液来源外泌体	1/4

表3 纳入文献质量评价表

文献	研究对象选择	组件可比性	暴露因素测量	总分	平均分
Chen 2017 ^[18]	1	2	3	6	7.75
Hong 2018 ^[14]	4	2	3	9	
Woo 2018 ^[16]	4	2	3	9	
Liu 2020 ^[15]	3	1	3	7	
Abu-Halima 2021 ^[11]	2	1	3	6	
Shen 2021 ^[13]	4	1	3	8	
Liu 2023 ^[17]	4	2	3	9	
Shen 2023 ^[12]	4	1	3	8	

注:文献命名格式:第一作者姓氏+文献发表年份。

患者35人。基于系统评价纳入文献的样本类型及实验可重复性,并综合实验的可操作性和创新性,选择聚焦miR-15b-3p进行研究。与CON组相比,DOR组血浆miR-15b-3p表达水平显著降低($P<0.001$)。见图4。



注:CON表示对照组,DOR表示卵巢储备功能减退组。 $n_{CON}=35$, $n_{DOR}=14$ 。与对照组比较,^a $P<0.001$ 。

图4 血浆miR-15b-3p水平

3 讨论

miRNA作为生物重要调控分子,在卵母细胞发育过程中发挥着重要调控作用^[19]。其中,MiR-221-3p作为与血管生成相关miRNA之一,与DOR发生发展密切相关^[20]。本研究结果显示,在Shen等^[13]研究中,DOR患者卵泡液来源外泌体中miR-221-3p表达水平显著降低;Liu等^[15,17]亦发现DOR患者的GCs中miR-221-3p表达水平下降。然而,在Woo等^[16]的研究中,DOR患者较NOR患者GCs中miR-221-3p水平明显升高,这与前两者研究结果趋势相反。上述结果之间的差异提示,需要扩大取样范围和样本量进行进一步研究。

MiR-483-3p是由位于IGF2基因座内的hsa-mir-483基因编码,在年轻和高龄患者的GCs中差异表达。该miRNA通过参与炎症、细胞因子信号传导、血管生成等过程影响卵泡发育与排卵^[21]。本研究中,Chen等^[18]和Woo等^[16]均发现DOR患者的CCs中miR-483-3p过表达;同时,Shen等^[12,13]则发现DOR患者卵泡液来源外泌体中miR-483-3p表达亦升高,进一步证明miR-483-3p与DOR发生发展有密切关联。

MiR-126-3p作为内皮生物标志物^[22],可以通过激活PI3K/Akt/eNOS信号通路改善子宫内膜容受性,从而影响胚胎植入过程^[23]。此外,其血清浓度与雌二醇水平呈正相关^[24],提示miR-126-3p与生殖和衰老密切相关。本研究中

Chen等^[18]发现miR-126-3p在DOR女性的GCs中高表达;Woo等^[16]亦观察到该miRNA在DOR患者的GCs与CCs中均显著富集。上述结果与Abu-Halima等^[11]发现的DOR患者血液样本miR-126-3p表达下调趋势完全相反,但考虑到检测样本来源不同,需要进一步研究验证。

研究显示凋亡参与卵泡形成、丢失、选择及闭锁等过程^[25],DOR患者GCs凋亡率显著升高^[26],而通过抑制GCs凋亡可明显改善卵巢功能^[27],提示DOR发生与凋亡密切相关。miR-15b-3p可通过靶向抑制FGF2、DYNLT1等基因表达干预PI3K/AKT等信号通路调控细胞增殖、凋亡等生物过程^[28-29],推测其可通过抑制下游靶基因激活凋亡通路干预GCs细胞及卵母细胞等凋亡过程,参与DOR的发生发展。Woo等^[16]通过测序发现miR-15b-3p在DOR患者GCs中表达上调,这与Liu等^[17]的测序结果一致。有趣的是Abu-Halima等^[11]的全血测序分析显示DOR患者全血中miR-15b-3p表达水平显著降低,这与GCs样本的测序结果趋势完全相反。本临床研究结果进一步表明,血浆miR-15b-3p水平与DOR发生呈负相关。这一趋势与Abu-Halima等^[11]的发现一致,为miR-15b-3p作为DOR潜在诊断标志物提供了参考依据。但由于涉及样本量较少,且血浆miR-15b-3p的检测既往实验无涉及,故有待在更大样本及多中心研究中进一步验证。此外,本研究未涉及分子机制验证,计划对miR-15b-3p下游靶基因进行预测筛选后,采用双荧光素酶报告基因等实验进行分子互作验证,并通过体内、体外实验进一步明确miR-15b-3p参与DOR发病的机制。

综上所述,已有研究显示,miR-126-5p、miR-144-3p、miR-150-5p、miR-509-3p、miR-103a-3p、miR-378a-3p、miR-140-3p、miR-15b-3p、miR-126-3p、miR-483-3p、miR-221-3p等miRNA在不同地区、国家、人群的DOR患者中呈差异性表达。其中,miR-15b-3p与DOR发生发展密切相关,可能成为DOR早期检测及靶向治疗的重要候选分子,为揭示DOR的分子机制及临床干预提供了新的思路。

参考文献

- [1] Xia X, Burn MS, Chen Y, et al. The relationship between H19 and parameters of ovarian reserve[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020,18(1):46.
- [2] Zhou SJ, Sun TC, Song LL, et al. The status and comparison of ovarian reserve between fertile and infertile healthy Chinese women of reproductive age[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17):e25361.
- [3] Alborzi S, Madadi G, Samsami A, et al. Decreased ovarian reserve: any new hope? [J]. Minerva Ginecol, 2015, 67(2): 149-167.
- [4] Hosseinzadeh P, Wild R A, Hansen K R. Diminished ovarian reserve: risk for preeclampsia in in vitro fertilization pregnancies[J]. Fertil Steril, 2023,119(5):802-803.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004,116(2):281-297.
- [6] Rojas-Pirela M, Andrade-Alvi3rez D, Qui3ones W, et al. microRNAs: Critical Players during Helminth Infections[J]. Mi-

- croorganisms, 2022,11(1).
- [7] Cuomo D, Porreca I, Ceccarelli M, et al. Transcriptional landscape of mouse-aged ovaries reveals a unique set of non-coding RNAs associated with physiological and environmental ovarian dysfunctions[J]. Cell Death Discov, 2018,4:112.
- [8] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011,26(7):1616-1624.
- [9] Fahmy O, Fahmy UA, Alhakamy NA, et al. Single-Port versus Multiple-Port Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(24).
- [10] Reserve Expert Group of Consensus, Association Reproductive Endocrinology Fertility Preservation. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022,31(4):425-434.
- [11] Abu-Halima M, Becker LS, Ayesh BM, et al. Characterization of micro-RNA in women with different ovarian reserve [J]. Sci Rep, 2021,11(1):13351.
- [12] 沈开元, 曲晓力, 代小丽, 等. 卵巢功能减退患者卵泡液外泌体差异表达 miRNA 筛选及生物学功能分析[J]. 现代检验医学杂志, 2023,38(5):17-22.
- [13] 沈开元, 黄芬, 罗江霞, 等. 卵巢功能减退患者卵泡液外泌体 miRNA 表达谱分析研究[J]. 生殖医学杂志, 2021,30(1):99-106.
- [14] Hong L, Peng S, Li Y, et al. miR-106a Increases Granulosa Cell Viability and Is Downregulated in Women With Diminished Ovarian Reserve[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018,103(6):2157-2166.
- [15] DL, FL, SX, et al. MicroRNAs with Altered Expression Profiles in Granulosa of Women of Advanced Age with Diminished Ovarian Reserve [J]. Journal of Medical Imaging and Health Informatics, 2020,10(10):2316-2323.
- [16] Woo I, Christenson LK, Gunewardena S, et al. Micro-RNAs involved in cellular proliferation have altered expression profiles in granulosa of young women with diminished ovarian reserve[J]. J Assist Reprod Genet, 2018,35(10):1777-1786.
- [17] Liu DQ, Wei CF, Zhang X, et al. MicroRNA profiling reveals effects of Erzhi Tiangui granules on kidney deficiency diminished ovarian reserve: A randomized trial [J]. Medicine (Baltimore), 2023,102(17):e33652.
- [18] Chen D, Zhang Z, Chen B, et al. Altered microRNA and Piwi-interacting RNA profiles in cumulus cells from patients with diminished ovarian reserve[J]. Biol Reprod, 2017,97(1):91-103.
- [19] Pasquariello R, Manzoni E, Fiandanese N, et al. Implications of miRNA expression pattern in bovine oocytes and follicular fluids for developmental competence [J]. Theriogenology, 2020,145:77-85.
- [20] Wei C, Xiang S, Yu Y, et al. miR-221-3p regulates apoptosis of ovarian granulosa cells via targeting FOXO1 in older women with diminished ovarian reserve (DOR)[J]. Mol Reprod Dev, 2021,88(4):251-260.
- [21] Rogers HM, Gad A, Cork GK, et al. Age-related integrative transcriptomic profiling of human granulosa cells reveals mRNA - microRNA regulatory network associated with key ovulation dynamics†[J]. Biol Reprod, 2025,112(5):916-931.
- [22] Chen C, Zhang L, Huang H, et al. Serum miR-126-3p level is down-regulated in sepsis patients [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018,11(5):2605-2612.
- [23] Wang W, Ge L, Zhang LL, et al. Mechanism of human chorionic gonadotropin in endometrial receptivity via the miR-126-3p/PI3K/Akt/eNOS axis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2023,39(5):468-477.
- [24] Li P, Wei J, Li X, et al. 17β-Estradiol Enhances Vascular Endothelial Ets-1/miR-126-3p Expression; The Possible Mechanism for Attenuation of Atherosclerosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017,102(2):594-603.
- [25] Hussein M R. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms [J]. Hum Reprod Update, 2005,11(2):162-177.
- [26] Fan Y, Chang Y, Wei L, et al. Apoptosis of mural granulosa cells is increased in women with diminished ovarian reserve [J]. J Assist Reprod Genet, 2019,36(6):1225-1235.
- [27] Qi Q, Zhang X, Yao L, et al. Puerarin improves diminished ovarian reserve by inhibiting apoptosis [J]. Exp Ther Med, 2021,22(6):1423.
- [28] Huang Y, Huang Y, Wang H, et al. The effect of low molecular weight - polycyclic aromatic hydrocarbons responsive hsa_circ_0039929/hsa-miR-15b-3p_R-1/FGF2 circuit on inflammatory response of A549 cells via the PI3K/AKT pathway and epithelial - mesenchymal transition process [J]. Environ Toxicol, 2022,37(8):2005-2018.
- [29] Wei S, Peng L, Yang J, et al. Exosomal transfer of miR-15b-3p enhances tumorigenesis and malignant transformation through the DYNLT1/Caspase-3/Caspase-9 signaling pathway in gastric cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020,39(1):32.

(上接第 2309 页)

- [12] Deng J, Jiang R, Meng E, et al. CXCL5: A coachman to drive cancer progression[J]. Front Oncol, 2022,12(5):944494.
- [13] Sun D, Tan L, Chen Y, et al. CXCL5 impedes CD8+T cell immunity by upregulating PD-L1 expression in lung cancer via PXN/AKT signaling phosphorylation and neutrophil chemotaxis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024,43(1):202.
- [14] Zhang P, Wang C, Wang H, et al. Clinicopathological and prognostic significance of elevated BTF3 expression in gastric cancer [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023,69(14):206-210.
- [15] Tsui KH, Liu CL, Yeh HL, et al. WNT1-inducible signaling pathway protein 1 activation through C-X-C motif chemokine ligand 5/C-X-C chemokine receptor type 2/leukemia inhibitory factor/leukemia inhibitory factor receptor signaling promotes immunosuppression and neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. iScience, 2024,27(8):110562.
- [16] 胡洁, 高峰, 王云静, 等. BTF3 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达及其与 PINCH 的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2023,31(22):4162-4166.

·论 著·

达州市2023-2024年流行性腮腺炎流行病学特征分析

廖东^{1*} 丁敏² 邹依霖³ 周汉红³ 李红³ 肖思睿³

[摘要] **目的** 分析达州市2023-2024年流行性腮腺炎流行病学特征。**方法** 采用描述性流行病学方法,分析达州市2023-2024年流行性腮腺炎病例地区分布、性别分布、年龄分布、发病时间分布及人群分布等流行病学特征。**结果** 达州市2023-2024年共报告流行性腮腺炎病例506例,其中2023年报告病例258例,2024年报告病例248例。达州市2023-2024年报告病例占比前三的县(市)区为通川区、渠县、达川区;病例地区分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。达州市2023-2024年流行性腮腺炎报告病例均以男性为主;病例性别分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。达州市2023-2024年流行性腮腺炎报告病例以0~5岁、6~10岁为主;病例年龄分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。达州市2023-2024年中5月、6月、9月、10月报告病例较多;病例发病时间分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。达州市2023-2024年流行性腮腺炎病例发病人群前三分别为学生、幼托儿童、散居儿童;病例人群分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 达州市2023-2024年流行性腮腺炎病例以10岁以下、男性群体居多,且呈现5~6月及9~10月季节性高发特征,发病人群以学生、幼托及散居儿童为主,临床应加强对流行性腮腺炎的检测及防治。

[关键词] 流行性腮腺炎;达州市;流行病学特征

Epidemiological characteristics analysis of mumps in Dazhou from 2023-2024

LIAO Dong^{1*}, DING Min², ZOU Yilin³, ZHOU Hanhong³, LI Hong³, XIAO Sirui³

(1. Health Education Department; 2. Disease Control Department; 3. Health Inspection Center, Dazhou Disease Prevention and Control Center, Dazhou, Sichuan, China, 635002)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of mumps in Dazhou from 2023-2024. **Methods** According to the descriptive epidemiological method, the epidemiological characteristics (such as regional distribution, gender distribution, age distribution, onset time distribution, and population distribution) of mumps in Dazhou from 2023 to 2024 were analyzed. **Results** In Dazhou from 2023-2024, there were a total of 506 reported cases of mumps, with 258 cases in 2023 and 248 cases in 2024. These cases were primarily located in Tongchuan District, Qu County, and Dachuan District, with no significant difference in regional distribution ($P>0.05$). Many reported cases were male, with no significant difference in gender distribution ($P>0.05$). The main age groups affected were 0-5 years and 6-10 years, with no significant difference in age distribution ($P>0.05$). The highest proportions of reported cases occurred in May, June, September, and October, with no significant difference in onset time distribution ($P>0.05$). In Dazhou, from 2023 to 2024, the reported cases mainly involved students, nursery children and scattered children, with no significant difference in population distribution ($P>0.05$). **Conclusion** In Dazhou from 2023 to 2024, mumps cases are mainly found in individuals under the age of 10 and in females. There are seasonal high-incidence periods, occurring in May-June, and September-October. The population most affected by mumps includes students, nursery children, and scattered children. It is important to enhance clinical testing and prevention measures for mumps.

[KEY WORDS] Mumps; Dazhou; Epidemiological characteristic

流行性腮腺炎是以腮腺非化脓性肿胀、疼痛等表现为主的急性呼吸道传染病,由腮腺炎病毒感染所致,具有较强的传染性^[1-2]。流行性腮腺炎主要通过飞沫传播,可侵袭生殖

系统、中枢神经系统,引起睾丸炎、卵巢炎、脑膜炎等并发症,加重患者生理及心理负担^[3-4]。近年来,我国流行性腮腺炎发病率随疫苗推广及接种而呈降低趋势,其流行周期、流行

基金项目:达州市科研课题(D202410)

作者单位:1.达州市疾病预防控制中心健康教育科,四川,达州 635002

2.达州市疾病预防控制中心疾控科,四川,达州 635002

3.达州市疾病预防控制中心卫检中心,四川,达州 635002

*通信作者:廖东, E-mail:ld362750@163.com

地区发生了相应的变化,不同地区的流行病学特征也存在差异^[5-6]。达州市地处川渝陕结合处,作为四川省人口大市,城乡人口流动频繁,导致传染病防控压力突出。明确达州市流行性腮腺炎流行病学特征,对合理分配医疗资源、制定针对性防控策略具有重要的价值。鉴于此,本研究分析达州市2023–2024年流行性腮腺炎流行情况,从病例地区分布、性别分布、年龄分布、发病时间分布及人群分布等多个维度进行全面分析,旨在全面揭示达州市流行性腮腺炎的流行病学特征,为强化本地区防控工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例。纳入标准:①符合流行性腮腺炎诊断标准^[7];②临床表现以腮腺非化脓性肿胀为主,伴头痛、嗜睡、呕吐及脑膜刺激征;③发病前14~18 d当地存在流行性腮腺炎流行或与该类患者接触;④血清IgG抗体滴度4倍升高、特异性IgM抗体阳性。排除标准:①非达州市常住人口;②缺乏完整的临床资料者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

采用描述性流行病学方法分析达州市2023–2024年流行性腮腺炎流行病学特征,包括病例地区分布、性别分布、年龄分布、发病时间分布及人群分布等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计数资料以率、构成比进行统计描述,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 达州市2023–2024年流行性腮腺炎流行概况

达州市2023–2024年共报告流行性腮腺炎病例506例,其中2023年报告病例258例、2024年报告病例248例。

2.2 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例地区分布

达州市2023–2024年7个县(市)区均有病例报告。达州市2023–2024年报告病例占比前三的县(市)区为通川区、渠县、达川区。病例地区分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例性别分布

达州市2023–2024年流行性腮腺炎报告病例均以男性为主,男女性别比为1.52:1。病例性别分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.4 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例年龄分布

达州市2023–2024年流行性腮腺炎报告病例以0~5岁、6~10岁为主。病例年龄分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例发病时间分布

达州市2023–2024年各月均有病例报告,其中5月、

表1 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例地区分布

地区	2023年($n=258$)		2024年($n=248$)	
	报告病例数	构成比(%)	报告病例数	构成比(%)
通川区	69	26.74	64	25.81
达川区	38	14.73	47	18.95
宣汉县	37	14.34	33	13.31
开江县	11	4.27	9	3.63
大竹县	13	5.04	15	6.05
渠县	62	24.03	48	19.35
万源市	28	10.85	32	12.90
χ^2 值	3.565			
P 值	0.735			

表2 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例性别分布

性别	2023年($n=258$)		2024年($n=248$)	
	报告病例数	构成比(%)	报告病例数	构成比(%)
男性	153	59.30	152	61.29
女性	105	40.70	96	38.71
χ^2 值	0.209			
P 值	0.648			

表3 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例年龄分布

年龄	2023年($n=258$)		2024年($n=248$)	
	报告病例数	构成比(%)	报告病例数	构成比(%)
0~5岁	79	30.62	81	32.66
6~10岁	137	53.10	126	50.81
11~15岁	8	3.10	7	2.82
16~20岁	3	1.16	5	2.02
21~30岁	6	2.33	8	3.23
31~40岁	6	2.33	7	2.82
41~50岁	6	2.33	4	1.61
51~60岁	6	2.33	3	1.21
>60岁	7	2.70	7	2.82
χ^2 值	2.618			
P 值	0.956			

6月、9月、10月报告病例较多。病例发病时间分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例发病时间分布

发病时间	2023年($n=258$)		2024年($n=248$)	
	报告病例数	构成比(%)	报告病例数	构成比(%)
1月	24	9.30	22	8.87
2月	20	7.75	19	7.66
3月	10	3.88	10	4.03
4月	9	3.49	11	4.44
5月	28	10.85	26	10.48
6月	34	13.18	27	10.89
7月	19	7.36	22	8.87
8月	17	6.59	20	8.06
9月	33	12.79	31	12.50
10月	26	10.08	28	11.29
11月	20	7.75	19	7.66
12月	18	6.98	13	5.25
χ^2 值	2.425			
P 值	0.996			

2.6 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例发病人群分布
达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例发病人群前三

分别为学生、幼托儿童、散居儿童。病例人群分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例发病人群分布

发病时间	2023年($n=258$)		2024年($n=248$)	
	报告病例数	构成比(%)	报告病例数	构成比(%)
幼托儿童	61	23.64	68	27.42
散居儿童	30	11.62	26	10.48
学生	130	50.38	120	48.39
商业服务	3	1.16	4	1.61
医务人员	1	0.39	1	0.40
民工	2	0.78	0	0.00
农民	21	8.13	19	7.66
干部职员	2	0.81	0	0.00
离退人员	3	1.16	3	1.22
家务及待业	4	1.54	7	2.82
不详	1	0.39	0	0.00
χ^2 值	6.932			
P 值	0.732			

3 讨论

流行性腮腺炎具有较强的传染性,发病受多种因素影响,其并发症可能引起多器官系统功能障碍,导致严重健康风险,现阶段仍无特效治疗手段^[8-10]。明确本地区流行性腮腺炎流行病学特征,可为强化重点场所防控、优化疫苗接种策略提供参考。本研究中,达州市2023–2024年流行性腮腺炎报告病例占比前三的县区为通川区、渠县、达川区。究其原因:在达州市内,上述三个区域的社会经济发展相对迅速,会增加地区间人口流动性,易存在免疫空白人群,导致腮腺炎病毒侵袭风险增加。性别分布显示,报告病例以男性为主,表明流行性腮腺炎病例以男性群体居多,与杨琳等^[11]研究结果相符。既往研究报道认为,相较于女性,男性更为活泼好动,在外时间较长,且活动范围相对广,可能更频繁参与集体活动,导致暴露风险升高,接触腮腺炎病毒的机会更多^[12-13]。年龄分布显示,病例以0~5岁、6~10岁为主,提示10岁以下群体是流行性腮腺炎的易感人群,与石锋等^[14]研究结果相近。分析原因:10岁以下群体处于生理发育关键期,免疫功能尚未完全建立,免疫力低下,且体内针对腮腺炎病毒的特异性抗体处于相对较低水平,具有较高的易感性,使感染风险明显增加^[15]。

发病时间分布显示,5月、6月、9月、10月报告流行性腮腺炎病例较多,表明流行性腮腺炎具有季节性高发特征,与孙金宁等^[16]研究结果相近。分析原因为:5~6月、9~10月分别处于春末夏初、夏秋交替阶段,气温较为适宜,有利于腮腺炎病毒存活及传播,为飞沫传播创造了条件,从而增加感染风险。此外,5~6月天气逐渐变暖,户外活动及集体活动增多,导致人群间的接触更加频繁及密切,进而增加易感人群接触病毒的机会。9~10月为开学季,大量学生重新聚集到学校,且长时间处于教室等密闭环境,飞沫传播概率增加,一旦发生感染,病毒会迅速在班级传播,导致病例增加。人群分布显示,病例发病人群以学生、幼托儿童、散居儿童为主,与年龄分布相吻合,这一结果也符合相关研究结果^[17]。学校防控机

制存在薄弱环节,晨检制度执行不严、因病缺勤追踪不彻底,易导致病例未能早期识别及隔离,使未报告病例或隐性感染者成为传播源头^[18]。托幼机构、学校等属于高密度人口聚集场所,室内通风不足,飞沫传播风险较高,出现感染者后,未接种疫苗的易感人群可能在短期内引起班级聚集感染^[19]。

综上所述,达州市2023–2024年流行性腮腺炎病例以10岁以下、男性群体居多,且呈现5~6月及9~10月季节性高发特征,发病人群以学生、幼托及散居儿童为主,临床应加强对流行性腮腺炎的检测及防治。

参考文献

- [1] 方泉均,温婷翠,郑灿杰,等. 2022年衢州市健康人群流行性腮腺炎抗体水平调查[J]. 实用预防医学, 2025, 32(5):566-569.
- [2] Yoo JW, Tae BS, Chang HK, et al. Epidemiology of mumps, mumps complications, and mumps orchitis in Korea using the National Health Insurance Service database [J]. Invest Clin Urol, 2023, 64(4):412-417.
- [3] Dharmapalan D, Gavhane J, Patil A, et al. Mumps Epidemic in Navi Mumbai in 2023-24: Lessons for the Health Management System[J]. Indian Pediatr, 2024, 61(12):1123-1126.
- [4] 池旭靖,罗森森,朱贞,等. 2020–2023年我国流行性腮腺炎流行病学特征分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2025, 39(1):34-40.
- [5] 彭鹏,陈伟,魏军,等. 2005–2023年潍坊市流行性腮腺炎流行特征及发病预测分析[J]. 预防医学论坛, 2025, 31(4):260-263+268.
- [6] 李玲,魏晶娇,潘琼娇,等. 2010–2023年温州市流行性腮腺炎时空聚集性分析[J]. 预防医学, 2025, 37(3):284-287.
- [7] 刘淑霞,张金忠,王文超,等. 2017–2021年山东省聊城市流行性腮腺炎流行特征分析[J]. 预防医学论坛, 2023, 29(1):58-61.
- [8] Liu Q, Bi Q, Liu S, et al. Vaccination Status and Incidences of Measles, Mumps, and Rubella-Worldwide, 2014–2023[J]. China CDC Wkly, 2025, 7(17):561-567.
- [9] 林焕年,陆以壮,黄焕坤,等. 南宁市西乡塘区流行性腮腺炎流行病学特征及ARIMA模型预测分析[J]. 医学动物防制, 2023, 39(1):46-51.
- [10] Sarmah K, Sarma K, Borah PK, et al. Mumps in Patients with Acute Encephalitis Syndrome in Assam, India during January 2018 to July 2021 [J]. Indian J Public Health, 2025, 69(1):107-110.
- [11] 杨琳,易娟,龙江,等. 2011–2021年重庆市流行性腮腺炎流行特征及趋势分析[J]. 现代预防医学, 2023, 50(20):3669-3672+3690.
- [12] 顾深,刘文东,朱立国. 2013–2022年江苏省新沂市流行性腮腺炎流行特征及时间序列分析[J]. 华南预防医学, 2025, 51(1):55-58.
- [13] 游诗建,刘凤妹. 2008–2022年南平市流行性腮腺炎特征分析[J]. 疾病预防控制中心通报, 2023, 38(4):72-76.
- [14] 石锋,刘丹. 2016年–2023年岳阳楼区流行性腮腺炎流行病学特征及干预效果分析[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(4):665-668.
- [15] 林艺兰,张怡盾,郭志南. 2016–2021年厦门市流行性腮腺炎流行特征分析与趋势预测[J]. 热带病与寄生虫学, 2022, 20(6):307-309+329.

(下转第2321页)

468例心脑血管疾病患者抗栓药物治疗相关基因多态性分布分析

吴晓康* 熊朝亮 张月 李恬 靳莉 尹佳锋 刘海龙 长孙梦圆 何谦

【摘要】目的 了解某三甲医院心脑血管疾病患者人群抗栓药物治疗相关基因多态性分布情况,为临床抗栓药物的个体化应用提供精准指导。**方法** 收集2023年9月至2024年9月于西安交通大学第二附属医院就诊的心脑血管疾病患者样本468例,采用荧光PCR-毛细管电泳法检测患者的 *CYP2C19**2、*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*CYP2C9**2、*CYP2C9**3和 *VKORC1* -1639G>A位点,分析其基因型和代谢表型的分布频率。**结果** 在468例患者中,*CYP2C9**3位点频率不符合Hardy-Weinberg平衡($P<0.05$),其余5个位点均符合平衡定律。未检出 *CYP2C9**2等位基因,*CYP2C19**2、*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*CYP2C9**3和 *VKORC1* -1639G>A频率分别为27.9%、5.6%、2.5%、5.1%和91.3%。氯吡格雷抵抗相关的 *CYP2C19* 基因多态性以中间代谢型占比最高,正常代谢型次之。华法林疗效相关的 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性分别以快代谢型(*1/*1)和敏感性高(AA)为主。不同性别患者 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因型分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 本院心脑血管疾病患者中,氯吡格雷抵抗相关的 *CYP2C19* 基因多态性表现出一定分布特征,其中 *CYP2C19* 中间和慢代谢型合计占比高达55.3%。华法林疗效相关的 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性分别以快代谢型(*1/*1)和敏感性高(AA)为主。

【关键词】 氯吡格雷; 华法林; 基因多态性; 性能验证; 个体化用药

Analysis of the distribution of genetic polymorphisms related to antithrombotic drug therapy in 468 patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases

WU Xiaokang*, XIONG Chaoliang, ZHANG Yue, LI Tian, JIN Li, YIN Jiafeng, LIU Hailong, ZHANGSUN Mengyuan, HE Qian

(Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China, 710004)

【ABSTRACT】Objective To investigate the distribution of antithrombotic drug gene polymorphisms in the population of cardiovascular and cerebrovascular disease patients in a certain Grade-3A hospital, and to provide precise guidance for the individualized application of antithrombotic drugs in clinical practice. **Methods** A total of 468 samples was collected from patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases who visited the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from September 2023 to September 2024. The *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1* -1639G>A loci were genotyped using the fluorescence PCR-capillary electrophoresis method. The distribution frequencies of the genotypes and metabolic phenotypes were analyzed. **Results** Among the 468 patients, the *CYP2C9**3 locus was not in Hardy-Weinberg equilibrium ($P<0.05$), but the other five loci were in Hardy-Weinberg equilibrium. The *CYP2C9**2 locus was not detected. The frequencies of the *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**17, *CYP2C9**3, and *VKORC1* -1639G>A loci were 27.9%, 5.6%, 2.5%, 5.1%, and 91.3%, respectively. The *CYP2C19* genetic polymorphisms associated with clopidogrel resistance were most frequently intermediate metabolizers, followed by normal metabolizers. The *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphisms associated with warfarin efficacy were predominantly rapid metabolizers (*1/*1) and highly sensitive (AA), respectively. A comparison of the genotype distributions of *CYP2C19*, *CYP2C9*, and *VKORC1* between male and female patients revealed no statistically significant differences ($P>0.05$). **Conclusion** In our hospital, patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases show certain distribution characteristics in genetic polymorphisms of *CYP2C19* related to clopidogrel resistance. The combined proportion of intermediate and poor metabolizers of

基金项目:陕西省重点研发计划(2021SF-133)

作者单位:西安交通大学第二附属医院医学检验科,陕西,西安 710004

*通信作者:吴晓康, E-mail:wxk111506@sohu.com

CYP2C19 can reach as high as 55.3%. Genetic polymorphisms of *CYP2C9* and *VKORC1* related to warfarin efficacy are mainly characterized by rapid metabolizers (*1/*1) and high sensitivity (AA), respectively.

[KEY WORDS] Clopidogrel; Warfarin; Gene polymorphism; Performance verification; Individualized medication

在抗栓治疗中,氯吡格雷和华法林是目前临床上最常选择的口服药物。氯吡格雷作为前体药物,必须通过肝细胞色素 P450 酶 2C19(cytochrome P450 enzyme 2C19, *CYP2C19*) 等转化才具有药效活性,发挥抗血小板聚集的作用,广泛用于急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)。*CYP2C19* 基因具有高度多态性,表现为不同的酶活性,将人群分为超快代谢者、快代谢者、正常代谢型、中间代谢者和慢代谢者 5 种氯吡格雷代谢表型,是影响氯吡格雷疗效及安全性的主要原因^[1]。华法林是需要长期抗凝治疗患者的常用药物,用于血栓栓塞性疾病的预防和治疗,如静脉血栓栓塞性疾病、心房颤动、人工新增瓣膜置换术和心腔内血栓形成等^[2]。*CYP2C9* 基因和 *VKORC1* 基因的多态性是影响华法林用量个体差异最主要的两个遗传因素^[3-4]。华法林用药建议综合考虑 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 的基因型,从而降低出血或栓塞的风险^[2]。本研究对 468 例本地心脑血管疾病患者的氯吡格雷和华法林相关的基因多态性进行分析,旨在为临床开展抗栓药物精准治疗提供一定的流行病学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2023 年 9 月至 2024 年 9 月来西安交通大学第二附属医院就诊的 468 例心脑血管疾病患者(心血管疾病 192 例,脑血管疾病 276 例)抗栓药物基因检测结果。其中,男性 318 例、女性 150 例,年龄 31~96 岁,平均年龄 63.0 岁。纳入标准:①需要接受氯吡格雷或华法林治疗的患者;②年龄≥18 岁的患者。排除标准:①肝肾功能不全;②对氯吡格雷、华法林及其辅料过敏的患者。本研究经院伦理委员会审查批准,患者或家属对研究内容均知情同意。

1.2 仪器与试剂

Gentier 96E 全自动医用 PCR 分析系统(西安天隆科技有限公司);智阅基因分析仪 GenReader7010(北京阅微基因技术有限公司);快速混匀仪(常州荣华仪器制造有限公司);掌上迷你离心机(上海百赛生物技术股份有限公司);

CYP2C19、*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因检测试剂盒(荧光 PCR-毛细管电泳法,北京阅微基因技术股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 PCR 扩增

根据 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因检测试剂盒(荧光 PCR-毛细管电泳法)说明书,该试剂盒适用于人 EDTA 抗凝全血样本。检测过程采用多重荧光 PCR 扩增技术结合毛细管电泳法,可直接对血液样本进行扩增检测,无需核酸提取纯化步骤。以血液样本直接扩增检测 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *VKORC1* 三个基因六个位点的基因型多态性,同时检测阴性(无核酸酶纯水)和阳性对照(质控品对照,试剂盒自带)。将各反应管放置于 PCR 仪的反应槽内,运行 PCR 程序。PCR 扩增程序:50℃,10 min(消化);95℃,5 min(预变性);94℃,30 s,58℃,30 s,72℃,30 s,30 个循环(扩增);72℃,5 min(延伸)。

1.3.2 毛细管电泳片段分析

将 PCR 扩增产物离心后,进行毛细管电泳检测,结合片段大小、基因位点的产物峰高比值,确定样本的基因型。使用 GeneMapper® 分析软件(Applied Biosystems)处理检测结果,操作步骤参考 GeneMapper® 分析软件用户手册。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 来表示,用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者人群各基因位点频率分布

*CYP2C9**3 位点频率不符合 Hardy-Weinberg 平衡($P<0.05$),*CYP2C19**2、*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*CYP2C9**2 和 *VKORC1* -1639G>A 位点频率均不显著偏离 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。见表 1。

2.2 基因多态性位点分布频率与东亚人群的比较

*CYP2C19**2、*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*CYP2C9**2、*CYP2C9**3 和 *VKORC1* -1639G>A 等位基因突变频率分别为 27.9%、5.6%、2.5%、0%、5.1% 和 91.3%。本研究人群

表 1 各位点基因不同基因型的观察值和预测值 [$n(\%)$]

基因位点	观察值			预期值			χ^2 值	P 值
	WW	WM	MM	WW	WM	MM		
<i>CYP2C19</i> *2	246(52.6)	183(39.1)	39(8.3)	243(52.0)	188(40.2)	36(7.8)	0.360	0.548
<i>CYP2C19</i> *3	418(89.3)	48(10.2)	2(0.4)	417(89.2)	49(10.5)	1(0.3)	0.240	0.625
<i>CYP2C19</i> *17	445(95.1)	23(4.9)	0(0.0)	445(95.3)	22(4.7)	0(0.0)	0.297	0.586
<i>CYP2C9</i> *2	468(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	468(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0.000	1.000
<i>CYP2C9</i> *3	425(90.8)	38(8.1)	5(1.1)	421(90.0)	46(9.7)	1(0.3)	12.825	0.000
<i>VKORC1</i> -1639G>A	3(0.6)	75(16.0)	390(83.3)	4(0.9)	74(15.8)	391(83.4)	0.087	0.768

注:WW,野生型(wild type);WM,杂合突变型(heterozygous);MM,纯合突变型(homozygous)。

*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*VKORC1* -1639G>A 频率高于 Genome Aggregation Database (gnomAD) 数据库中东亚人群频率, *CYP2C19**2、*CYP2C9**3 频率低于东亚人群频率。见表2。

表2 各位点基因不同基因型与等位基因的频率分布
[*n*(%)]

基因位点	基因型	分布	等位基因	分布	东亚人群 (%) ^[5]
<i>CYP2C19</i> *2	GG	246(52.6)	G	675(72.1)	68.3
	GA	183(39.1)	A	261(27.9)	31.7
	AA	39(8.3)	—	—	—
<i>CYP2C19</i> *3	GG	418(89.3)	G	884(94.4)	94.6
	GA	48(10.2)	A	52(5.6)	5.4
	AA	2(0.4)	—	—	—
<i>CYP2C19</i> *17	CC	445(95.1)	C	913(97.5)	99.3
	CT	23(4.9)	T	23(2.5)	0.7
	TT	0(0.0)	—	—	—
<i>CYP2C9</i> *2	CC	468(100.0)	C	936(100.0)	100.0
	CT	0(0.0)	T	0(0.0)	0.0
	TT	0(0.0)	—	—	—
<i>CYP2C9</i> *3	AA	425(90.8)	A	888(94.9)	91.4
	AC	38(8.1)	C	48(5.1)	8.6
	CC	5(1.1)	—	—	—
<i>VKORC1</i> -1639G>A	GG	3(0.6)	G	81(8.7)	10.6
	GA	75(16.0)	A	855(91.3)	89.4
	AA	390(83.3)	—	—	—

注:东亚人群,gnomAD 数据库收录的东亚人群等位基因频率。

表3 不同性别患者基因多态性分布比较 [*n*(%)]

基因位点	男(<i>n</i> =318)			女(<i>n</i> =150)			χ^2 值	<i>P</i> 值
	WW	WM	MM	WW	WM	MM		
<i>CYP2C19</i> *2	173(54.4)	118(37.1)	27(8.5)	73(48.7)	65(43.3)	12(8.0)	1.678	0.432
<i>CYP2C19</i> *3	286(89.9)	31(9.7)	1(0.3)	132(88.0)	17(11.3)	1(0.7)	0.997	^a 0.613
<i>CYP2C19</i> *17	300(94.3)	18(5.7)	0(0.0)	145(96.7)	5(3.3)	0(0.0)	1.181	0.277
<i>CYP2C9</i> *2	318(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	150(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	—
<i>CYP2C9</i> *3	290(91.2)	24(7.5)	4(1.3)	135(90.0)	14(9.3)	1(0.7)	0.708	^a 0.725
<i>VKORC1</i> -1639G>A	2(0.6)	54(17.0)	262(82.4)	1(0.7)	21(14.0)	128(85.3)	0.841	^a 0.777

注:WW,野生型(wild type);WM,杂合突变型(heterozygous);MM,纯合突变型(homozygous)。^aFisher's 确切概率法。

氯吡格雷是临床常用的抗血小板药物,其本身作为一种无活性的前体药物,主要经 *CYP2C19* 代谢活化后发挥抗血小板效应^[1]。*CYP2C19* 基因具有高度多态性,目前已定义了超过35种等位基因单倍型。*CYP2C19* 基因多态性是酶活性个体差异的基础,导致氯吡格雷的疗效不同,是造成氯吡格雷抵抗的主要原因^[1]。在中国人群中,*CYP2C19**2、*3 位点最为常见,均可导致 *CYP2C19* 酶活性降低,发生频率分别为32.5%和4.9%;*CYP2C19**17 编码的 *CYP2C19* 酶活性增强,发生频率为0.5%^[7]。本研究人群中,*CYP2C19**2 频率分布(27.9%)低于中国其他地区及东亚人群(29.5%~32.5%),*CYP2C19**17(2.5%)略高于中国其他地区及东亚人群(0.5%~1.5%),而 *CYP2C19**3(5.6%)与之相近^[5,7-8],具有自身的分布特征,这种差异可能与陕西地区复杂的人口迁移历史和遗传背景有关^[9]。不同性别之间 *CYP2C19**2、*3、*17

2.3 不同性别患者基因型频率比较

不同性别组间,*CYP2C19**2、*CYP2C19**3、*CYP2C19**17、*CYP2C9**2、*CYP2C9**3 及 *VKORC1* -1639G>A 基因多态性分布差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表3。

2.4 抗栓药物基因的基因分型与表现型

在468例心血管疾病患者中,氯吡格雷抵抗相关的 *CYP2C19* 基因多态性以中间代谢型占比最高,正常代谢型次之。华法林疗效相关的 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性分别以快代谢型(*1/*1)和敏感性高(AA)为主。见表4。

3 讨论

药物基因组学推动了精准医疗的发展。药物遗传学研究已明确指出,氯吡格雷、华法林的个体化反应与遗传因素密切相关,并且影响其个体差异的基因多态性具有种族和人群分布差异^[5]。本研究选取氯吡格雷(*CYP2C19**2、*3、*17)、华法林(*CYP2C9**2、*3 和 *VKORC1* -1639G>A)疗效相关的基因位点,分析其在本院心脑血管疾病患者中的分布情况进行相关性研究,为本地流行病学研究及抗栓精准用药提供指导。

6个抗栓药物基因位点的频率分布经 Hardy-Weinberg 平衡检验,除 *CYP2C9**3 位点频率不符合 Hardy-Weinberg 平衡,其余5个位点均符合平衡定律,表明研究人群的基因分布整体趋向于遗传平衡状态。*CYP2C9**3 位点的偏离可能是由于样本量小或基因突变破坏了等位基因频率的平衡^[6]。

等位基因携带率无显著差异,提示氯吡格雷抵抗相关基因多态性与性别无关。本研究心脑血管疾病患者的 *CYP2C19* 基因分型,未发现超快代谢型患者,而快、正常、中间、慢代谢型患者分别占4.1%、40.6%、43.8%和11.5%。快、正常代谢型患者对常规剂量药物反应良好,而中间、慢代谢型患者因氯吡格雷活性代谢物减少,抗血小板效果降低,心脑血管风险增加,可考虑替代抗血小板治疗。本研究显示,高达55.3%的心脑血管疾病患者属于氯吡格雷的中间或慢代谢型,这类患者需加强管理,预防氯吡格雷抵抗及不良反应事件发生。

华法林是长期抗凝治疗的常用药物, *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因是影响华法林耐受剂量和疗效的关键因素,解释了35%~50%的剂量个体差异^[2]。*CYP2C9**2 在中国人群少见,主要突变位点为 *CYP2C9**3,中国汉族人群中 *CYP2C9**1/*1、*1/*3 和 *3/*3 基因分型频率分别为91.0%、8.44%和

表4 抗栓药物相关基因分型和表现型 [n(%)]

药物	基因位点	基因分型	分布频率	表现型
氯吡格雷	<i>CYP2C19</i> *2	17/*17	0(0.0)	超快代谢型
		<i>CYP2C19</i> *3	*1/*17 19(4.1)	快代谢型
		<i>CYP2C19</i> *17	*1/*1 190(40.6)	正常代谢型
		*1/*2	166(35.5)	中间代谢型
		*1/*3	35(7.5)	
		*2/*17	4(0.9)	
		*3/*17	0(0.0)	
		*2/*2	39(8.3)	
		*2/*3	13(2.8)	慢代谢型
		*3/*3	2(0.4)	
华法林	<i>CYP2C9</i> *2	*1/*1	425(90.8)	快代谢型
		<i>CYP2C9</i> *3	*1/*2 0(0.0)	中间代谢型
		*1/*3	38(8.1)	
		*2/*2	0(0.0)	慢代谢型
		*2/*3	0(0.0)	
		*3/*3	5(1.1)	
	<i>VKORC1</i> -1639G>A	GG	3(0.6)	敏感性正常
		GA	75(16.0)	敏感性略高
		AA	390(83.3)	敏感性高

0.55%^[2]。与 *CYP2C9* 快代谢型 (*1/*1) 患者相比,携带 *CYP2C9**3 的中间、慢代谢型患者对华法林的代谢活性下降,只需低剂量的华法林就能实现相同的抗凝效应。在本研究心脑血管疾病患者中,未发现 *CYP2C9* *2 等位基因,*CYP2C9* 基因分型以快代谢型*1/*1(90.8%)为主,其次是中间代谢型*1/*3(8.1%),与文献报道的 *CYP2C9* 基因分布基本一致^[2]。慢代谢型*3/*3 比例为 1.1%,略高于先前报道的中国人群的频率范围(0.0%~0.55%)^[2,10]。*VKORC1* 启动子区-1639G>A 变异是影响个体及不同民族间华法林剂量需求差异的关键因素之一,它导致 *VKORC1* 生理活性降低,对华法林的敏感程度增加。相较于野生型 *VKORC1* -1639GG,携带突变基因型(AA/AG)患者所需华法林剂量更低^[2]。中国汉族人群以 *VKORC1* 突变基因型(AA/AG)为主(99.2%)^[11],这是汉族人群华法林剂量普遍较低的重要原因。本研究中携带 *VKORC1* 突变基因型(AA/AG)心脑血管疾病患者比例高达 99.3%,与 Sun 等^[11]的报道一致,这类人群在华法林治疗中应考虑个体化剂量调整。此外,华法林疗效相关 *CYP2C9**2、*3 及 *VKORC1*-1639G>A 的频率分布在不同性别之间无显著差异,提示其与性别无关。

目前检测氯吡格雷和华法林药物基因多态性的方法多样,但少有两种药物多基因位点联检产品。本研究采用血液样本直接扩增技术,无需核酸提取纯化步骤,可在同一 PCR

管内同时扩增检测抗栓药物相关的 *CYP2C19*、*CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因 6 个基因多态性,保持高度扩增特异性。

综上所述,本研究心脑血管疾病患者氯吡格雷抵抗相关的基因多态性具有一定分布特征,*CYP2C19* 中间和慢代谢型合计高达 55.3%。华法林疗效相关 *CYP2C9* 及 *VKORC1* 基因多态性分别以快代谢型(*1/*1)和敏感性高(AA)为主。

参考文献

[1] Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 112(5): 959-967.

[2] 张进华, 刘茂柏, 蔡铭智, 等. 模型引导的华法林精准用药: 中国专家共识(2022 版)[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(11): 1201-1212.

[3] Zhang S, Zhao M, Zhong S, et al. Association between CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and efficacy and safety of warfarin in Chinese patients [J]. Pharmacogenet Genomics, 2024, 34(4): 105-116.

[4] Holail J, Mobarak R, Al-Ghamdi B, et al. Association of VKORC1 and CYP2C9 single-nucleotide polymorphisms with warfarin dose adjustment in Saudi patients [J]. Drug Metab Pers Ther, 2022, 37(4): 353-359.

[5] Gudmundsson S, Singer-Berk M, Watts NA, et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD[J]. Hum Mutat, 2022, 43(8): 1012-1030.

[6] Teh LK, Subramaniam V, Tuan Abdu Aziz TA, et al. Systematic characterization and comparison of the CYP2C9 variability of the Orang Asli in Malaysia with 12 populations[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 31(4): 304-313.

[7] Mo Y, Lu Y, Guo F, Wu A, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and influencing factors of pharmacological response of clopidogrel in patients with cerebral infarction in Zhejiang, China. Front Cardiovasc Med, 2023, 10:1020593.

[8] 陈艳, 高波. 大理地区冠心病患者氯吡格雷代谢相关基因 CYP2C19 多态性分布研究[J]. 医药前沿, 2024, 14(5):9-13.

[9] Lv M, Ma H, Wang R, et al. Ancient genomes from the Tang Dynasty capital reveal the genetic legacy of trans-Eurasian communication at the eastern end of Silk Road[J]. BMC Biol. 2024, 22(1):267-278.

[10] 万淑君, 张梦莹, 陈其雷, 等. 高血压药物基因多态性分析对安徽皖南地区高血压患者个体化治疗的参考价值[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(1): 68-75.

[11] Sun B, Ma S, Xiao F, et al. Integrated analysis of clinical and genetic factors on the interindividual variation of warfarin anti-coagulation efficacy in clinical practice [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1):279-290.

(上接第 2317 页)

[16] 孙金宁, 孙翔, 王恒学, 等. 2013–2023 年南京市流行性腮腺炎流行特征分析与趋势预测[J]. 职业与健康, 2025, 41(2):201-205.

[17] 郑霄雁, 侯艳英, 陈清泉, 等. 福州市新冠疫情防控前后流行性腮腺炎流行特征分析[J]. 热带医学杂志, 2025, 25(4): 571-574.

[18] 吴苏宁, 王志, 张奇. 2019–2023 年新沂市流行性腮腺炎发病的流行特征分析[J]. 中国校医, 2025, 39(3): 217-219+228.

[19] 冯晖, 王沁芳, 秦海荣, 等. 不同年龄段流行性腮腺炎患儿发病特征、危险因素及 T 淋巴细胞亚群、炎症因子与其相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(19): 3765-3768.

外周血 WBC、NPR、PLR 在成人肺炎中的变化特征及其对病情评估和预后预测的价值

冯珊珊¹ 孙静¹ 左芳¹ 耿新普² 盛丽丽² 刘荣² 赵峰^{2*}

[摘要] **目的** 探究外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞与血小板计数比值(NPR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)在成人肺炎中的变化特征及其对病情评估和预后预测的价值。**方法** 将2022年1月至2025年1月南京医科大学康达学院附属涟水人民医院收治的104例成人社区获得性肺炎患者纳入研究。根据患者的肺炎严重指数(PSI)分为低危组(66例,PSI≤90分)和高危组(38例,PSI>90分),再根据患者预后效果分为预后良好组(78例)和预后不良组(26例),比较不同病情严重程度及不同预后患者的外周血WBC、NPR、PLR水平,分析外周血指标与病情及预后的关系,使用ROC分析外周血指标对预后的预测价值,使用Logistic回归分析影响患者预后的危险因素。**结果** 高危组外周血WBC、NPR、PLR均高于低危组,差异有统计学意义($P<0.05$);经Spearman分析,外周血WBC、NPR、PLR与病情严重程度呈正相关性($P<0.05$);预后不良组患者的外周血WBC、NPR、PLR水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$);经ROC分析,外周血WBC、NPR、PLR及联合检测对患者预后预测的曲线下面积分别为0.805、0.802、0.831、0.908($P<0.05$),Logistic回归分析显示,外周血WBC $\geq 13.08 \times 10^9/L$ 、NPR ≥ 3.2 、PLR ≥ 175.60 是影响成人社区获得性肺炎患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论** 外周血WBC、NPR、PLR水平会随成人肺炎患者病情加重而升高,可作为临床评估预后的辅助检测指标。

[关键词] 社区获得性肺炎;白细胞计数;中性粒细胞与血小板计数比值;血小板与淋巴细胞比值

Change characteristics of peripheral blood WBC, NPR and PLR, and their value in evaluation of disease severity and prognosis prediction in adult patients with pneumonia

FENG Shanshan¹, SUN Jing¹, ZUO Fang¹, GENG Xinp², SHENG Lili², LIU Rong², ZHAO Feng^{2*}

(1. Department of Respiratory Medicine, Lianshui People's Hospital Affiliated to Kangda College, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 223400; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huai'an Hospital, Huai'an, Jiangsu, China, 223200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore characteristics of peripheral blood white blood cell count (WBC), neutrophil-to-platelet ratio (NPR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and their value in evaluation of disease severity and prognosis prediction in adult patients with pneumonia. **Methods** A total of 104 adult patients with community-acquired pneumonia were enrolled at the Affiliated Hospital of Kangda College, Nanjing Medical University, between January 2022 and January 2025. Based on the pneumonia severity index (PSI), patients were divided into a low-risk group (66 cases, PSI≤90 points) and a high-risk group (38 cases, PSI>90 points). Additionally, patients were divided into a good prognosis group (78 cases) and a poor prognosis group (26 cases). The levels of peripheral blood WBC, NPR, and PLR were compared among patients with different disease severity and prognosis. The relationship between peripheral blood indexes and disease severity and prognosis were analyzed. The predictive value of peripheral blood indexes for prognosis was analyzed using ROC curves, and risk factors for prognosis were analyzed through logistic regression analysis. **Results** The levels of peripheral blood WBC, NPR, and PLR in the high-risk group were higher than those in the low-risk group ($P<0.05$). Spearman analysis showed that WBC, NPR, and PLR were positively correlated with disease severity ($P<0.05$). The levels of peripheral blood WBC, NPR, and PLR in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). ROC curves analysis showed that the area under the

基金项目:江苏护理职业学院科教融汇临床科研项目(SHKRD2312)

作者单位:1. 南京医科大学康达学院附属涟水人民医院呼吸与危重症医学科,江苏,淮安 223400

2. 江苏大学淮安临床医学院,淮安市淮安医院呼吸与危重症医学科,江苏,淮安 223200

*通信作者:赵峰, E-mail: 15950625042@163.com

curve (AUC) values of WBC, NPR, PLR, and combined detection for predicting prognosis were 0.805, 0.802, 0.831 and 0.908, respectively ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that peripheral blood WBC $\geq 13.08 \times 10^9/L$, NPR ≥ 3.2 and PLR ≥ 175.60 were risk factors for prognosis in adult patients with community-acquired pneumonia ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of peripheral blood WBC, NPR, and PLR increase with disease severity in adult patients with pneumonia. These can all be applied as auxiliary detection indicators to clinically evaluate prognosis.

[KEY WORDS] Community-acquired pneumonia; WBC; NPR; PLR

成人社区获得性肺炎是最为常见的呼吸道感染性疾病之一,具有发病率高、起病快、病情易反复的特点^[1-2]。因此,提高成人社区获得性肺炎患者的预后效果,降低临床病死率,是目前临床医疗工作中需关注的重点问题之一。目前,成人社区获得性肺炎患者的病情严重程度多依赖肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)及CURB-65评分等,但此类评分依赖临床参数,且操作复杂,存在一定的局限性。相关研究认为,外周血指标在病情早期诊断和病情分析中占据重要地位^[3]。其中,白细胞计数(white blood cell, WBC)具有抗感染、抗炎作用,是人体免疫系统的重要组成部分^[4]。中性粒细胞与血小板计数比值(Neutrophil-to-Platelet Ratio, NPR)是一项反映炎症和凝血系统相互作用的指标^[5]。血小板与淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)作为反映炎症与免疫失衡的复合指标,近年来逐渐被应用于感染性疾病预后评估中,能够反映患者凝血状态及炎症反应^[6]。本研究将探究成人社区获得性肺炎患者外周血WBC、NPR、PLR与病情严重程度及预后的关系,探索其作为辅助评估指标的临床潜力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2022年1月至2025年1月南京医科大学康达学院附属涟水人民医院收治的104例成人社区获得性肺炎患者纳入研究。纳入标准:①符合社区获得性肺炎诊断标准^[7];②年龄 ≥ 18 岁;③无血液学检查、影像学检查等临床检验禁忌。排除标准:①合并恶性肿瘤;②为避免混杂因素,排除合并凝血、风湿免疫性疾病;③合并多脏器功能严重衰竭;④近1年内合并肺部手术史;⑤医院获得性肺炎;⑥入院前48小时内使用抗生素;⑦合并认知障碍,无法配合研究者。根据患者的肺炎严重指数(PSI)^[8]分为低危组(66例,PSI ≤ 90 分)和高危组(38例,PSI > 90 分)。PSI总分 < 50 分为I级;51~70分为II级;71~90分为III级;91~130分为IV级;总分 > 130 分为V级。将I~III级记为低危,IV~V级记为高危。低危组有男34例,女32例;年龄43~74岁,平均(62.42 \pm 5.01)岁;体质指数15.44~29.89 kg/m²,平均(23.95 \pm 2.64) kg/m²;既往吸烟史47例;合并糖尿病17例(25.76%)、高血压32例(48.48%);细菌感染32例(48.48%)、病毒感染29例(43.94%)、支原体感染5例(7.58%)。高危组有男19例,女19例;年龄48~73岁,平均(63.01 \pm 4.98)岁;体质指数16.52~29.77 kg/m²,平均(24.02 \pm 2.18) kg/m²;既往吸烟史26例;合并糖尿病11例(28.95%)、高血压14例(36.84%);细

菌感染19例(50.00%)、病毒感染15例(39.47%)、支原体感染4例(10.53%)。两组基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。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 血清指标检测

患者入院后立即采集上肢外周静脉血5 mL,使用血细胞分析仪检测患者WBC、血小板计数、中性粒细胞和淋巴细胞表达水平,NPR=中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)/血小板计数($\times 10^9/L$)、PLR=血小板计数/淋巴细胞绝对值。

1.2.2 预后评估及分组

以患者住院结局及出院后30 d的预后情况评估预后效果^[9],将住院期间肺炎全因性死亡或出院后30 d内肺炎复发再入院的患者记为预后不良,纳入预后不良组(26例),反之则纳入预后良好组(78例)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 28.0统计学软件进行数据分析,计数资料使用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料使用Shapiro-Wilk检验,所有计量资料均符合正态分布检验,使用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,使用Spearman分析病情严重程度与外周血WBC、NPR、PLR的关系,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析外周血WBC、NPR、PLR对患者预后的预测价值,联合预测实施Logistic二元回归拟合。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者的外周血WBC、NPR、PLR水平比较

高危组外周血WBC、NPR、PLR均高于低危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 外周血WBC、NPR、PLR水平与病情严重程度的相关性分析

经Spearman分析,外周血WBC、NPR、PLR与病情严重程度呈正相关性,其中WBC、NPR呈中度相关,PLR呈高度相关($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后患者的外周血WBC、NPR、PLR水平比较

预后不良组患者的外周血WBC、NPR、PLR水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 外周血WBC、NPR、PLR水平对预后预测的ROC分析

经ROC分析,外周血WBC、NPR、PLR及联合检测对患者预后预测的曲线下面积分别为0.805、0.802、0.831、0.908,最佳截断值分别为 $13.08 \times 10^9/L$ 、0.32、175.60 ($P<0.05$)。见表4、图1。

表1 不同病情严重程度患者的外周血 WBC、NPR、PLR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	NPR	PLR
低危组	66	10.71 \pm 2.58	0.26 \pm 0.05	168.02 \pm 7.90
高危组	38	16.15 \pm 3.10	0.37 \pm 0.09	188.18 \pm 10.41
t值		9.610	8.025	11.133
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 外周血 WBC、NPR、PLR 水平与病情严重程度的相关性分析

项目		WBC	NPR	PLR
PSI评分	r值	0.679	0.643	0.702
	P值	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同预后患者的外周血 WBC、NPR、PLR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	NPR	PLR
预后良好组	78	11.68 \pm 3.42	0.27 \pm 0.06	171.28 \pm 10.76
预后不良组	26	15.76 \pm 2.11	0.37 \pm 0.10	187.72 \pm 12.38
t值		5.720	6.142	6.494
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表4 外周血 WBC、NPR、PLR 水平对预后预测的 ROC 分析

指标	曲线下面积	最佳截断值	标准误	95% CI	敏感度 (%)	特异性 (%)	P值
WBC	0.805	13.08 $\times 10^9/L$	0.049	0.710~0.901	80.77	69.23	<0.001
NPR	0.802	0.32	0.058	0.689~0.916	73.08	78.21	<0.001
PLR	0.831	175.60	0.049	0.735~0.928	84.62	73.08	<0.001
联合	0.908		0.038	0.834~0.983	92.31	85.90	<0.001

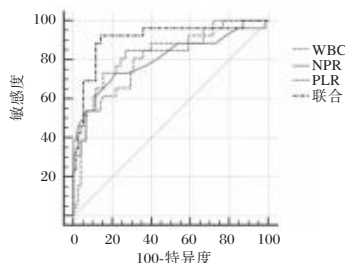


图1 外周血 WBC、NPR、PLR 水平对预后预测的 ROC 分析

2.5 外周血 WBC、NPR、PLR 水平与患者预后的 Logistic 回归分析

以预后结果为因变量,将预后不良赋值为1,预后良好赋值为0,将外周血 WBC、NPR、PLR 水平作为自变量并赋值(WBC: $<13.08 \times 10^9/L=0$, $\geq 13.08 \times 10^9/L=1$; NPR: $<0.32=0$, $\geq 0.32=1$; PLR: $<175.60=0$, $\geq 175.60=1$)。Logistic 回归分析显示,外周血 WBC $\geq 13.08 \times 10^9/L$ 、NPR ≥ 0.32 、PLR ≥ 175.60 是影响成人社区获得性肺炎患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表5。

表5 外周血 WBC、NPR、PLR 水平与患者预后的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
WBC	0.731	0.249	8.619	2.077	1.275~3.384	0.004
NPR	0.698	0.277	6.350	2.010	1.168~3.459	0.012
PLR	0.774	0.216	12.840	2.168	1.420~3.311	<0.001

3 讨论

研究指出,炎症反应是贯穿成人社区获得性肺炎整个病理过程的关键,在病情进展期间,人体炎性细胞活化程度较高,会释放大量的炎性介质,引起多种生理性变化,如代谢紊乱、免疫功能异常等^[10]。基于此,本研究探究了成人社区获得性肺炎患者外周血 WBC、NPR、PLR 对病情严重程度及预后的关系。结果显示,不同病情严重程度患者的外周血 WBC、NPR、PLR 水平存在显著差异,高危组外周血 WBC、NPR、PLR 均高于低危组;经 Spearman 分析,外周血 WBC、NPR、PLR 与病情严重程度呈正相关性。结果说明外周血 WBC、NPR、PLR 水平与患者的病情严重程度有关,可作为临床评估病情严重程度的辅助性检测指标。研究指出,WBC 表达水平与急性肺炎损伤、心功能损伤等疾病的发展关系密切^[11]。周勇^[12]等研究发现,WBC 水平与肺炎合并脓毒症患儿的诊断和预后有关,WBC 可能参与到肺炎与脓毒症的病情进展过程中。在本研究中,预后不良组患者的外周血 WBC 水平高于预后良好组,经 ROC 分析,外周血 WBC 对患者预后预测的曲线下面积为 0.805,最佳截断值为 $13.08 \times 10^9/L$,说明 WBC 对患者预后具有一定的预测价值。在病情进展期间,炎症反应可促使中性粒细胞浸润及促炎因子释放,加剧肺部炎症反应,增加细胞间的粘附性,导致呼吸道阻塞及微循环障碍等,进而引起通气不足、血氧水平异常等,加重病情。

研究认为,NPR、PLR 与肺部炎症反应关系密切,其中中性粒细胞水平与患者炎症反应状态有关,可参与体内的非特异性炎症反应^[13]。血小板具有识别、隔离病原体的作用,在被激活后可释放大量的细胞因子及血小板活性参素,提高血小板聚集率,并间接参与感染的防御过程,协助中性粒细胞消灭致病性微生物。炎症过度激活会导致组织损伤,并引起如细胞因子风暴、微血栓形成等凝血机制紊乱现象^[14]。在杨红霞^[15]等研究中,PCT、动脉血乳酸与 PSI 均呈正相关,且 PCT 对患者预后具有预测的 AUC 为 0.791,这与本研究中 NPR、PLR 的预测价值相当,提示相较于常规炎症因子,NPR、PLR 不仅具有相近的预测价值,还能反映患者凝血功能的变化情况,进一步提高对病情评估效果。在本研究中,预后不良组患者的外周血 NPR、PLR 水平均高于预后良好组,经 ROC 分析,外周血 NPR、PLR 对患者预后预测的曲线下面积分别为 0.802、0.831,最佳截断值分别为 0.32、175.60,提示 NPR、PLR 水平对患者预后具有一定的预测价值。联合检测的 AUC(0.908)显著高于单一指标,临床上可通过联合检测预测患者的预后效果,并及时调整治疗方式,以降低临床病死率,提高治疗有效性。

综上所述,成人肺炎患者外周血 WBC、NPR、PLR 改变受病情严重程度影响,在控制混杂因素后,病情严重程度与外周血 WBC、NLR、PLR 水平仍呈正相关。同时,外周血 WBC、NPR、PLR 对患者预后效果具有一定的预测价值,可作为临床评估预后的辅助检测指标。

(下转第 2328 页)

·论 著·

消肿健步汤结合冰芒散治疗全膝关节置换术后肿痛效果

邢海洋^{1,5} 赵伟伟² 刘浩³ 张亮⁴ 于国胜^{1*}

[摘要] **目的** 探究消肿健步汤结合冰芒散外敷治疗全膝关节置换术(TKA)后肿痛的效果。**方法** 选取河北省沧州中西医结合医院2022年1月至2025年1月间就诊的TKA术后肿痛的100例患者,随机分为联合组与对照组,每组各50例。对照组在常规西药治疗基础上予以冰芒散外敷,联合组在对照组的基础上联合消肿健步汤。观察两组患者手术前后患肢肿胀程度、疼痛程度[视觉模拟评分量表(VAS)]、膝关节功能[美国特种外科医院膝关节评分(HSS)]以及机体应激水平[血清神经肽Y(NPY)、去甲肾上腺素(NE)及基质金属蛋白酶(MMP)-9]。**结果** 两组患者术后10 d患肢膝上10 cm周长、膝下10 cm周长低于术前,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者不同时间点的VAS评分和HSS评分在组间上比较差异有统计学意义($P<0.05$),联合组术后3 d、7 d、10 d时的HSS评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组术后3 d、7 d、10 d时的VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者术后3 d血清MMP-9水平低于术前,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组术后3 d的血清NPY、NE高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组术后3 d与术前相比在血清NPY、NE水平上比较差异无统计学意义($P>0.05$),且联合组血清NPY、NE水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 消肿健步汤结合冰芒散外敷用于TKA术后肿痛的治疗中可有效改善患肢肿胀并降低机体应激水平。

[关键词] 消肿健步汤;冰芒散外敷;全膝关节置换术

Effect of Xiaozhong Jianbu decoction combined with Bingmang powder on swelling and pain after total knee arthroplastyXING Haiyang^{1,5}, ZHAO Weiwei², LIU Hao³, ZHANG Liang⁴, YU Guosheng^{1*}

(1. Sports Medicine Department; 2. Three Departments of Cardiology; 3. Upper limb trauma Department; 4. TCM Internal Medicine, Orthopedic Branch of Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 5. Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Osteoarthritis Research in Hebei Province, Cangzhou, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of Xiaozhong Jianbu decoction combined with external application of Bingmang powder on swelling and pain after total knee arthroplasty (TKA). **Methods** 100 patients with swelling and pain after TKA at Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, in Henan Province were selected from January 2022 to January 2025. They were randomly divided into a combined group and a control group, with 50 cases in each group. The control group received treatment with external application of Bingmang powder in addition to conventional Western medicine treatment. The combined group, on the other hand, received Xiaozhong Jianbu decoction in addition to the treatment received by the control group. The affected limb swelling degree, pain level measured using the [visual analogue scale (VAS)], knee function assessed using the Hospital for Special Surgery knee score (HSS), and the body's stress indexes (serum neuropeptide Y (NPY), norepinephrine (NE), matrix metalloproteinase (MMP)-9) were observed in the two groups before and after surgery. **Results** The circumference 10 cm above the knees of the affected limb and 10 cm below the knee of the affected knee in the two groups of patients 10 days after surgery were lower compared to those before surgery. Additionally, the above indexes in the combined group were lower than those in the control group, with statistical differences ($P<0.05$). The VAS score and HSS score in

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022234)

作者单位:1. 河北省沧州中西医结合医院骨科院区运动医学科,河北,沧州 061000

2. 河北省沧州中西医结合医院心内三科,河北,沧州 061000

3. 河北省沧州中西医结合医院上肢创伤科,河北,沧州 061000

4. 河北省沧州中西医结合医院中医内科,河北,沧州 061000

5. 河北省中西医结合骨关节病研究重点实验室,河北,沧州 061000

*通信作者:于国胜, E-mail: yuguosheng197443@sina.com

the two groups at different time points were statistically different in terms of between-group analysis ($P<0.05$). Compared to control group, the HSS scores in the combined group were higher at 3, 7 and 10 days after surgery, with statistical differences ($P<0.05$) while the VAS scores were lower at 3, 7 and 10 days after surgery, with statistical differences ($P<0.05$). The level of serum MMP-9 in the two groups was lower at 3 days after surgery than before surgery, and the level in the combined group was lower than in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of serum NPY and NE in the control group 3 days after surgery were higher than before surgery, with statistical differences ($P<0.05$). However, there were no statistical differences in the levels of serum NPY and NE in the combined group at 3 days after surgery compared to before surgery ($P>0.05$). Serum NPY and NE levels in the combined group were lower compared to those in the control group, with statistical differences ($P<0.05$). **Conclusion** Xiaozhong Jianbu decoction combined with Bingmang powder for external application is an effective treatment for swelling and pain after TKA. This combination can effectively reduce swelling in the affected limb and lower the body's stress levels.

[KEY WORDS] Xiaozhong Jianbu decoction; External application of Bingmang powder; TKA

全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)是一种用于治疗严重退行性关节疾病或炎症性关节疾病的外科手术,其通过移除受损的骨和软组织,使用人工关节假体来代替受损的关节结构,以帮助患者恢复正常的关节功能^[1]。TKA术后肿痛是手术后的常见反应,TKA为侵入性手术,对周围骨骼、软组织和血管均会造成一定损伤,从而引发局部肿胀和疼痛,此外机体炎症反应、组织愈合情况也与术后肿痛有关^[2]。西医临床针对TKA术后肿痛多采用镇痛药物治疗,会不可避免地带来药物不良反应,影响患者的术后康复^[3]。中医在TKA术后肿痛治疗上具有一定优势,消肿健步汤组方是由四味健步汤和桂枝茯苓丸的组方组成^[4],具有消除瘀堵,活络经脉气血、活血化瘀之效。冰芒散主要成分为冰片和芒硝,具有清热消肿、散瘀利水之效^[5]。基于此,本研究探究消肿健步汤结合冰芒散外敷治疗TKA术后肿痛的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河北省沧州中西医结合医院2022年1月至2025年1月间就诊的TKA术后肿痛的100例患者,采用随机数表法分为联合组与对照组,每组各50例患者。纳入标准:①TKA术后出现肿痛^[6];②为单侧病变;③初次行TKA治疗;④患者意识清晰;⑤对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:①合并心、肝、肾等严重器质性疾病;②合并恶性肿瘤;③对本研究所用药物存在禁忌症;④合并类风湿关节炎、痛风、下肢静脉血栓等疾病;⑤存在认知障碍或精神疾病;⑥伴有凝血功能障碍;⑦存在免疫系统疾病。两组基线资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

对照组常规西药治疗基础上予以冰芒散外敷:①常规西药治疗:TKA术后予以常规静脉输注非甾体类镇痛药物治疗。②冰芒散外敷:冰片与芒硝以1:10比例配制研磨成均匀粉末于薄纱布袋中,医护人员统一配制,将布袋摊平放于患处,用绷带固定,松紧适当。敷药时间为2~4 h/次,2次/d,连续治疗10 d。

表1 两组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	性别(例)		病程 (年)	手术部位(例)	
			男	女		左肢	右肢
联合组	50	59.25±6.17	22	28	5.94±1.41	26	24
对照组	50	60.18±5.59	24	26	5.83±1.35	29	21
χ^2/t 值		0.790	0.161		0.398	0.364	
P值		0.432	0.688		0.691	0.546	

联合组在对照组的基础上联合消肿健步汤:消肿健步汤方剂由桂枝10 g,白芍15 g,桃仁10 g,赤芍10 g,牡丹皮10 g,茯苓10 g,丹参10 g,石斛15 g、牛膝15 g组成,1剂/日,常规水煎,分早晚两次温服。连续治疗10 d。

1.3 观察指标

1.3.1 患肢肿胀程度

测量患者患肢膝上10 cm、膝下10 cm的周长,重复测量三次,取平均值。于术前和术后10 d时测量。

1.3.2 术后疼痛程度

采用视觉模拟评分量表(Visual Analogue Scale, VAS)^[7],评分0~10分,得分越高,患者疼痛感越强,于术前及术后3 d、7 d、10 d时评估。

1.3.3 血清应激指标

观察患者血清神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9水平,采集空腹静脉血3 mL,3 500 r/min离心10 min,取上清, NPY、MMP-9、NE水平采用酶联免疫吸附法检测,于术前和术后3 d时评估。

1.3.4 膝关节功能

采用美国特种外科医院膝关节评分(Hospital for Special Surgery, HSS)^[8],其中HSS评分包含疼痛、功能活动、关节活动度、肌力、稳定性、畸形6个维度,评分满分为100分。量表得分与膝关节功能呈正比。术前及术后3 d、7 d、10 d时评估。

1.4 统计学方法

所有资料使用SPSS 27.0进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以($\bar{x}\pm s$)表示,其中组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,多个时间点比较采用重复测量方差分析,以 F 检验。计数资料采用 χ^2 检验,以 $n(\%)$ 表示。以 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者患肢肿胀程度比较

两组患者术后10 d时患肢膝上10 cm周长、患肢膝下10 cm周长低于术前($P<0.05$),且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者患肢肿胀程度比较 [$(\bar{x}\pm s)$, cm]					
组别	n	患肢膝上10 cm周长		患肢膝下10 cm周长	
		术前	术后10 d	术前	术后10 d
联合组	50	41.83±3.25	35.02±1.98 ^a	34.16±4.12	31.13±1.87 ^a
对照组	50	40.71±3.11	36.18±2.35 ^a	35.01±3.94	32.42±2.09 ^a
t值		1.761	2.669	1.054	3.253
P值		0.081	0.009	0.294	0.002

注:与本组术前相比,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者术后疼痛程度比较

两组患者不同时间点的VAS评分在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),联合组术后3 d、7 d、10 d时的VAS评分低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组术后3 d时VAS评分较术前无明显差异($P>0.05$),术后7 d、10 d时VAS评分低于术前($P<0.05$);联合组术后3 d、7 d、10 d时的VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者术后疼痛程度比较 [$(\bar{x}\pm s)$, 分]					
组别	n	术前VAS评分	术后3 d VAS评分	术后7 d VAS评分	术后10 d VAS评分
联合组	50	4.25±1.06	3.82±1.10 ^a	3.02±0.89 ^a	2.91±0.53 ^a
对照组	50	4.20±1.23	4.04±1.25	3.76±0.94 ^a	3.22±0.78 ^a
F值			9.333		
P值			0.002		

注:与本组术前相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者血清应激指标比较

两组患者术后3 d血清MMP-9水平低于术前,且联合组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组术后3 d的血清NPY、NE水平高于术前($P<0.05$),联合组术后3 d血清NPY、NE水平与术前相比无明显差异($P>0.05$),且联合组上述指标水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组患者膝关节功能比较

两组患者不同时间点的HSS评分在组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),联合组术后3 d、7 d、10 d时的HSS评分高于术前($P<0.05$);对照组术后3 d时HSS评分较术前无明显差异($P>0.05$),术后7 d、10 d时HSS评分高于术前($P<$

0.05);联合组术后3 d、7 d、10 d时的HSS评分高于对照组($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者膝关节功能比较 [$(\bar{x}\pm s)$, 分]					
组别	n	术前HSS评分	术后3 d HSS评分	术后7 d HSS评分	术后10 d HSS评分
联合组	50	57.15±8.19	64.48±7.16 ^a	69.92±7.09 ^a	72.19±6.03 ^a
对照组	50	59.77±8.63	62.14±6.20	66.11±8.12 ^a	69.14±7.08 ^a
F值				4.989	
P值				0.026	

注:与本组术前相比,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

中医领域将TKA术后肿痛归于“股肿”范畴,其认为TKA手术操作本身即会损伤经脉,导致气机阻滞,而气推动血液的运行,气滞则血液运行受阻,二者相互作用,不通则痛,气血运行不畅则水液代谢紊乱,致水湿痰饮,此外局部肿胀产生后,瘀血积久则化热生风。因此该病的病机为气滞血瘀兼有痰湿热,中医治疗当以调理气血、祛风除湿、消肿止痛为主^[9]。本研究中联合组相较于对照组在术后10 d时的患肢膝上10 cm周长、膝下10 cm周长以及术后各时间点的VAS评分更低,在术后各时间点的HSS评分上更高。提示与常规西药治疗联合冰芒散外敷相比较,经消肿健步汤结合冰芒散外敷的TKA术后肿痛患者肿胀疼痛程度更轻,膝功能恢复更好。推测原因是,消肿健步汤方剂结合了四味健步汤和桂枝茯苓丸的组方,其中牡丹皮归心、肝、肾经,具有凉血活血之效^[10],可退虚热、散瘀血;丹参归心、肝经,可消散于淤堵、清热安神、消除肿痛;石斛归胃、肾经,可滋补肾阴,清除虚热^[11];牛膝归肝、肾经,既可活血化瘀,又可缓解关节僵硬疼痛;桂枝归心、肺、膀胱经,既能驱散风寒,又可温补阳气,能疏通全身气血运行;桃仁归心、肝、大肠经,具有活血祛瘀之效;赤芍归肝经,可清热降火改善血液过热状态以及疏通瘀血;茯苓归心、脾、肾经,可消除水肿,纠正体内水液代谢异常;白芍归肝、脾经,具补血、缓解疼痛之效。

NPY是一种广泛分布于中枢和外周神经系统的多肽,NE是一种儿茶酚胺类激素,MMP-9是一种胶原蛋白水解酶,三者均在机体应激反应和心血管调节上发挥重要作用^[12]。本研究结果提示与常规西药治疗联合冰芒散外敷相比较,经消肿健步汤结合冰芒散外敷的TKA术后肿痛患者机体应激程度较轻。推测原因是,根据现代药理学研究,消肿健步汤中牡丹皮中黄酮类、多酚类成分可有效清除体内自由基,减轻氧化应激损伤,并抑制炎症介质释放。丹参

表4 两组患者血清应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	NPY(pg/mL)		NE(ng/mL)		MMP-9(ng/mL)	
		术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d
联合组	50	182.93±19.06	186.04±18.75	210.03±22.02	218.93±24.27	228.49±27.71	132.24±16.82 ^a
对照组	50	179.91±18.67	200.38±24.10 ^a	208.91±20.14	229.52±25.49 ^a	225.16±29.06	141.28±19.91 ^a
t值		0.800	3.321	0.265	2.128	0.586	2.453
P值		0.425	0.001	0.791	0.036	0.559	0.016

注:与本组术前相比,^a $P<0.05$ 。

中单酚酸可通过清除自由基、激活通路来增加抗氧化酶活性,减轻应激损伤。石斛中具有丰富多糖成分,可增强机体免疫力,且其中含丰富抗氧化物质以减轻氧化应激,其还可调节神经系统功能。牛膝中含有黄酮类、三萜皂苷、甾酮等生物活性成分,不仅可以减轻氧化应激损伤,其提取物还可抑制软骨细胞凋亡,促进胶原合成,其中三萜皂苷可抑制炎症因子释放。桂枝中含挥发油、酚类、有机酸等有效成分,其中桂皮醛可通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路来减少炎症因子释放,酚类成分可增强超氧化物歧化酶活性以减少氧化应激损伤。赤芍富含芍药苷可抑制氧化应激和炎症反应^[13],其浸出液也被证实具有镇静、镇痛作用。多种药物合用共同发挥抗炎、抗氧化应激和镇痛等功效,可减轻因 TKA 手术损伤、术后疼痛、术后焦虑压力等给机体带来的应激刺激。

综上所述,消肿健步汤结合冰芒散外敷治疗 TKA 术后肿痛可有效改善患肢肿胀,缓解疼痛,减轻机体应激损伤,还可促进膝功能的恢复,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 仲彪,吕书军,史少华.全膝关节置换术治疗内翻型膝骨关节炎[J].临床骨科杂志,2024,27(6):793-795.
- [2] 李飞龙,谢平金,罗臻,等.凉性经筋通贴膏外敷对初次全膝关节置换术后肿痛及血清炎症应激介质的影响[J].广东医学,2023,44(5):570-577.
- [3] 包焕利,魏威,徐超,等.肿痛安胶囊联合利伐沙班片治疗全膝关节置换术后下肢深静脉血栓的效果研究[J].实用临床

医药杂志,2024,28(11):68-72.

- [4] 邢海洋,张亮,刘浩,等.消肿健步汤治疗全膝关节置换术后肿痛的临床观察[J].中国中医急症,2024,33(4):687-690.
- [5] 刘琪希,吴锦清,冯燕,等.芒硝外敷与冷疗法治疗老年患者全膝关节置换术后肿痛的效果[J].中国老年学杂志,2020,40(20):4336-4339.
- [6] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,北京医学会骨科专业委员会关节外科学组.中国全膝关节置换术围手术期疼痛管理指南(2022)[J].协和医学杂志,2022,13(6):965-985.
- [7] Shafshak TS, Elnemr R. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain [J]. J Clin Rheumatol. 2021, 27(7):282-285.
- [8] 杨学,江桥,徐驰,等.膝骨关节炎患者全膝关节置换术后 HSS 评分最小临床重要差异的研究[J].解放军医学院学报,2020,41(12):1188-1192.
- [9] 凌泽权,何勇,王兴龙,等.损伤灵软膏联合 ERAS 对 TKA 术后肿痛的临床疗效观察[J].中医药学报,2022,50(8):73-77.
- [10] 张树蓉,赵宏苏,佟沫儒,等.牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J].中草药,2022,53(16):5215-5224.
- [11] 张石玉,龚小见,周欣,等.铁皮石斛的化学成分及药理作用研究进展[J].甘肃农业大学学报,2024,59(4):257-278.
- [12] 薛怀建,王丹,盛玮. NPY、TSB/ALB、LDH 对新生儿高胆红素血症脑病预测效能[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1337-1340.
- [13] 王倩,李柳潼,马永彝,等.白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析[J].中国新药杂志,2021,30(12):1093-1098.

(上接第 2324 页)

参考文献

- [1] 李川,唐伟伟,方长太.红细胞分布宽度/白蛋白比值对重症社区获得性肺炎不良结局预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(4):713-716+720.
- [2] 鲍任任,梅清,杨田军,等.宏基因组二代测序对重症社区获得性肺炎患者的病原学诊断及预后分析[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(3):271-276.
- [3] 包榕,陈碧,王海清,等.外周血 T 淋巴细胞亚群计数、APACHE II 对成人社区获得性肺炎短期预后的临床价值[J].医学研究杂志,2022,51(4):99-103.
- [4] 汪平,罗兵,孙静茹.白细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值联合红细胞沉降率、C 反应蛋白在病毒性肺炎与细菌性肺炎诊断鉴别中的应用价值[J].中国医药导报,2023,20(4):160-163.
- [5] 朱瑶,董雪梅,晋小祥. NPR、HBP 及 APACHE II 评分对呼吸衰竭患者预后的评估价值[J].中华保健医学杂志,2024,26(5):609-611.
- [6] 陈悦,刘小煜.血清 PCT、NLR、PLR 及 CPIS 评分对危重症患者呼吸机相关性肺炎诊断及短期预后的价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(13):1935-1939.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [8] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining com-

munity acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study [J]. Thorax, 2003,58(5):377-82.

- [9] 张艳艳,蒋亚林. D-二聚体与社区获得性肺炎严重程度的关系及其预后价值[J].临床肺科杂志,2025,30(4):555-559.
- [10] 蒋佳维.在 β -内酰胺类抗菌药物治疗基础上口服克拉霉素可改善社区获得性肺炎合并全身炎症反应综合征患者的临床反应[J].中华危重病急救医学,2024,36(4):363.
- [11] 陈琳,张梨沙,董亚琼.淋巴细胞亚群联合 CRP、PCT、NLR 及 WBC 对重症肺炎患者转归的预测价值[J].贵州医科大学学报,2024,49(12):1806-1811,1823.
- [12] 周勇,徐建华. 静脉血 PCT、WBC 及 D-二聚体水平在肺炎合并脓毒症患儿病情诊断及预后评估的价值分析[J].中国实验诊断学,2021,25(11):1639-1643.
- [13] 王宏俊,褚庆霞,马大文,等.炎症指标及 NLR、PLR、红细胞分布宽度水平检测对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J].中国医药导报,2022,19(17):155-158.
- [14] 冯契靓,张诚实,崔栋慧,等.外周血中性粒细胞与血小板计数比值对呼吸衰竭患者预后的评估价值[J].中国老年学杂志,2023,43(16):3915-3917.
- [15] 杨红霞,揭凤英,葛若星,等. PCT、动脉血乳酸联合肺炎严重指数在重症社区获得性肺炎患者病情以及预后中的预测作用[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(10):1774-1777.

·论 著·

沙库巴曲缬沙坦对老年高血压肾病患者SCr、IL-6的影响

张晋 吴清 马慧 马梅凌 范学群 王珍 童振振*

[摘要] **目的** 探究沙库巴曲缬沙坦对老年高血压肾病患者血肌酐(SCr)、白细胞介素6(IL-6)的影响。**方法** 纳入2019年10月至2024年8月湖北省荣军医院收治的100例高血压肾病患者,随机分为对照组(50例)和观察组(50例)。两组均进行生活管理,对照组口服缬沙坦片治疗,观察组口服沙库巴曲缬沙坦片治疗。比较两组疗效、血压(收缩压和舒张压)、肾功能[24 h尿蛋白、血肌酐(SCr)和胱抑素C(Cys-C)]、炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及不良反应情况。**结果** 观察组治疗总有效率为90.00%,高于对照组的74.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组收缩压、舒张压、24 h尿蛋白、SCr、Cys-C、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦治疗老年高血压肾病患者疗效优于缬沙坦,在降压、改善肾功能和减轻炎症反应方面效果更佳,且安全性良好。

[关键词] 高血压肾病;沙库巴曲缬沙坦;血肌酐;白细胞介素6

Effects of sacubitril valsartan on SCr and IL-6 in elderly patients with hypertensive nephropathy

ZHANG Jin, WU Qing, MA Hui, MA Meiling, FAN Xuequn, WANG Zhen, TONG Zhenzhen*

(Department of Geriatric Medicine, Hubei Provincial Hospital for Disabled Veterans, Wuhan, Hubei, China, 430070)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of sacubitril valsartan on serum creatinine (SCr) and interleukin-6 (IL-6) in elderly patients with hypertensive nephropathy. **Methods** A total of 100 elderly patients with hypertensive nephropathy were admitted to Hubei Provincial Rongjun Hospital and randomly divided into a control group (50 cases) and an observation group (50 cases) between October 2019 and August 2024. Based on lifestyle management, the control group received oral valsartan tablets, while the observation group received oral sacubitril valsartan tablets. The curative effect, blood pressure (systolic and diastolic), renal function (24h urinary protein, SCr, cystatin C (Cys-C), inflammatory factors (IL-6, IL-1 β , tumor necrosis factor α (TNF- α), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total response rate to treatment was higher in the observation group than in the control group (90.00% vs 74.00%, $P<0.05$). After treatment, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24 h urinary protein, SCr, Cys-C, IL-6, IL-1 β , and TNF- α were lower in the observation group compared to the control group ($P<0.05$). The difference in total incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The curative effect of sacubitril valsartan is better than that of valsartan in elderly patients with hypertensive nephropathy. It has superior effects in lowering blood pressure, improving renal function, and relieving inflammatory response, while also maintaining good safety.

[KEY WORDS] Hypertensive nephropathy; Sacubitril valsartan; Serum creatinine; Interleukin-6

高血压是全球患病率最高的慢性疾病之一,其病理核心在于血管内皮功能紊乱与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)过度激活,其中原发性高血压占比超90%^[1]。长期血压负荷可引发肾小球“三高”状态,即高灌注、高压、高滤过,出现一系列肾脏病变,发展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),即高血

压肾病^[2]。而老年人群因血管弹性下降及肾功能生理性减退,更易发展为高血压肾病。另外,受损肾单位可增加肾素释放,激活RAAS,形成血压调控的恶性循环^[3]。临床治疗方面,常用以缬沙坦为代表的血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)类药物。但临床研究显示,长期使用ARB后仍有30%~40%患者出现肾功能进行性下降,提

基金项目:武汉市公共卫生及卫生政策科研项目(WC15E08)

作者单位:湖北省荣军医院老年医学科,湖北,武汉 430070

*通信作者:童振振, E-mail: tzz820@163.com

示还需要更全面的治疗策略^[4]。沙库巴曲缬沙坦兼具RAAS抑制与脑啡肽酶阻断双重机制,还可发挥抗炎、扩血管等作用^[5]。目前,已有报道沙库巴曲缬沙坦对高血压患者具有肾功能保护作用,多集中于中晚期CKD患者^[6-7]。本研究以老年CKD早期患者为研究对象,观察沙库巴曲缬沙坦的有效性和安全性,以期为高风险人群的临床治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性随机对照法,纳入2019年10月至2024年8月湖北省荣军医院收治的100例高血压肾病老年患者为研究对象,根据简单数表法随机分为对照组(50例)和观察组(50例)。纳入标准:①符合高血压肾病的诊断标准^[8],收缩压 ≥ 140 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,高血压病程中逐渐出现蛋白尿或肾功能异常,尿白蛋白于肌酐比值 >30 mg/g,或估算的肾小球滤过率 <60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²);②年龄60~80岁;③高血压病程 ≥ 5 年;④慢性肾脏病分期1~2期;⑤认知交流正常,并签署知情同意书。排除标准:①继发性高血压;②原发性肾病,或糖尿病、风湿免疫病等引起的肾病;③合并心机炎、心力衰竭等严重心脏疾病;④合并严重肝功能异常、感染、恶性肿瘤等;⑤长期服用激素或免疫抑制;⑥对本研究药物过敏。其中对照组男31例,女19例;年龄平均(68.52 \pm 5.47)岁;高血压平均病程(13.75 \pm 2.32)年;肾病病程平均(4.25 \pm 1.17)年;高血压分级^[9]:1级(收缩压140~159和/或舒张压90~99 mmHg)30例,2级(收缩压160~179和/或舒张压100~109 mmHg)12例,3级(收缩压 ≥ 180 和/或舒张压 ≥ 110 mmHg)8例;慢性肾脏病分期:1期22例,2期28例。观察组男35例,女15例;年龄平均(69.46 \pm 5.83)岁;高血压平均病程(12.61 \pm 2.57)年;肾病病程平均(4.63 \pm 1.24)年;高血压分级:1级32例,2级11例,3级7例;慢性肾脏病分期:1期25例,2期25例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过湖北省荣军医院伦理委员会审批。

1.2 治疗方法

两组均进行生活管理,包括控制体质量、适量运动、限制蛋白质及钠盐的摄入、注意摄入果蔬。对照组口服缬沙坦片(哈尔滨三联药业公司,国药准字H20061058)治疗,每次80 mg,每日1次;观察组口服沙库巴曲缬沙坦片(意大利Novartis Farma S.p.A,国药准字J20170363)治疗,每次200 mg,每日1次。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[8]

根据血压、尿蛋白变化情况评估疗效,划分为显效(血压在正常范围内,尿蛋白减少2个+)、有效(收缩压降低 ≥ 30 mmHg,或舒张压降低10~19 mmHg,或舒张压降低 ≤ 10 mmHg且处于正常范围,尿蛋白减少1个+)和无效(血压、24 h尿蛋白定量变化为达到上述标准)。计算治疗总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 血压

治疗前后,测量肱动脉收缩压和舒张压,每次测量间隔2 min,共测量2次,取均值为最终结果。

1.3.3 肾功能

治疗前后,留取患者24 h尿液,并采集空腹静脉血3 mL,采用全自动生化分析仪(德国西门子公司,型号为Dimension EXL)测定24 h尿蛋白、肌酐(serum creatinine, SCr)和胱抑素C(cystatin C, Cys-C),试剂盒分别购自北京中生北控生物公司、四川迈克生物公司、上海科华生物公司。

1.3.4 炎症因子

治疗前后,采集空腹静脉血3 mL,采用酶标仪(美国Bio-Rad公司,型号为Model 680)测定血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),酶联免疫吸附法试剂盒购自上海恒雅生物公司。

1.3.5 不良反应

统计患者治疗期间药物相关不良反应,包括胃肠道反应、低血压、高钾血症等。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 26.0分析数据,正态计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用独立/配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

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

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	30(60.00)	15(29.00)	5(10.00)	45(90.00)
对照组	50	23(46.00)	14(28.00)	13(26.00)	37(74.00)
χ^2 值					4.336
P 值					0.037

2.2 两组血压比较

治疗后观察组收缩压和舒张压低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血压比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	156.29 \pm 10.35	126.77 \pm 8.26 ^a	92.86 \pm 6.75	76.32 \pm 5.82 ^a
对照组	50	157.75 \pm 10.81	132.53 \pm 9.43 ^a	92.17 \pm 7.23	80.58 \pm 6.37 ^a
t 值		0.690	3.249	0.493	3.491
P 值		0.493	0.002	0.623	0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组肾功能比较

治疗后观察组24 h尿蛋白、SCr和Cys-C低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	24 h 尿蛋白(mg)		SCr(μ mol/L)		Cys-C(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	512.35±67.23	142.39±35.28 ^a	131.28±20.54	113.35±16.72 ^a	1.36±0.25	0.65±0.15 ^a
对照组	50	515.78±71.68	213.65±39.75 ^a	129.74±19.83	121.36±18.59 ^a	1.33±0.23	0.87±0.18 ^a
t 值		0.247	9.481	0.381	2.265	0.624	6.639
P 值		0.806	<0.001	0.704	0.026	0.534	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

2.4 两组炎症因子比较

治疗后观察组 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表5。

表4 两组炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)		IL-1 β (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	25.68±5.32	18.61±4.28 ^a	18.35±3.62	13.21±2.84 ^a	30.52±6.62	23.57±4.63 ^a
对照组	50	26.14±5.76	21.34±4.95 ^a	19.07±3.87	16.59±3.13 ^a	29.97±6.37	27.61±5.24 ^a
t 值		0.415	2.950	0.961	5.655	0.423	4.085
P 值		0.679	0.004	0.339	<0.001	0.673	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	胃肠道反应	低血压	高钾血症	总发生率
观察组	50	3(6.00)	1(2.00)	3(6.00)	7(14.00)
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)	5(10.00)
χ^2 值					0.379
P 值					0.538

3 讨论

老年高血压肾病是CKD的重要亚型,持续的血流动力学异常不仅易造成肾小球基底膜通透性增加,导致蛋白尿漏出,还会诱导肾小管间质纤维化,最终进展为终末期肾病^[10]。流行病学数据显示,高血压肾病患者进入透析阶段风险较普通人群高出3~5倍,且常伴随着心血管事件高发,严重危险老年患者生存质量^[11]。对于疾病早期阶段,肾脏病理损伤尚处于可逆阶段,及时启动有效治疗对保护参与肾功能意义重大。

本研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦用于老年高血压肾病患者,总有效率达90.00%,显著高于对照组的74.00%。与既往研究结果相似^[12]。这一差异体现在多维度临床指标的改善:观察组治疗后收缩压、舒张压、24 h 尿蛋白、SCr、Cys-C、IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 较对照组降低。尽管本研究对象为早期CKD患者,但其血压、蛋白尿及炎症的协同改善,提示沙库巴曲缬沙坦对高血压肾病病理进程的多靶点干预效应。从肾功能保护机制来看,沙库巴曲缬沙坦通过双重途径发挥作用:一方面,缬沙坦阻断血管紧张素 II 受体,扩张出球小动脉,降低肾小球内“三高”状态,减轻肾小球毛细血管内皮损伤,进而减少蛋白尿生成^[13]。另一方面,沙库巴曲抑制脑啡肽酶后,利钠肽水平升高,激活鸟苷酸环化酶-环鸟苷酸通路,不仅增强利尿排钠效应以降低肾脏负荷,还能直接抑制系膜细胞增殖与细胞外基质沉积,延缓肾小管间质纤维化进程^[14]。Cys-C 水平

降低印证了其对肾小球滤过功能的保护不仅依赖降压,更得益于利钠肽对肾脏固有细胞的直接修复作用^[15]。此外,利钠肽通过抑制RAAS的反馈激活,可减少醛固酮分泌,间接降低蛋白尿水平,这与本研究中观察组尿蛋白显著下降的结果相呼应^[16]。炎症反应方面,沙库巴曲缬沙坦有着独特的抗炎作用机制,缬沙坦阻断血管紧张素 II 受体,抑制相关炎症反应通路,减少IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等炎症细胞因子的生成和释放;同时沙库巴曲抑制脑啡肽酶后升高的利钠肽,可调节免疫细胞和内皮细胞功能,改善肾脏炎症微环境^[17]。

两组不良反应总发生率无显著差异,证实沙库巴曲缬沙坦在老年患者中安全性可控。本研究中高钾血症发生率低于既往报道数据^[18],可能与早期肾功能保留、利钠肽促尿钾排泄作用有关。需关注的是,观察组胃肠道反应略高,可能与沙库巴曲代谢产物影响肠道动力相关,临床应用时可通过随餐服用或小剂量起始策略提升依从性。与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦未增加低血压风险,这可能得益于利钠肽与RAAS抑制的平衡效应,既避免过度扩血管,又维持有效循环血量^[19],这对于合并体位性低血压的老年患者尤为重要。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦治疗老年高血压肾病疗效优于缬沙坦,在降压、改善肾功能和减轻炎症反应方面效果更佳,且安全性良好。

参考文献

[1] 印章,付永波,朱冬梅,等.替米沙坦联合西尼地平治疗原发性高血压的疗效[J].西北药学杂志,2024,39(6):201-206.
[2] Wang L, Wang J, Zhang Y, et al. Current perspectives and trends of the research on hypertensive nephropathy: a bibliometric analysis from 2000 to 2023[J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2310122.

(下转第2335页)

血 miR-155、CK-MB、NLR 水平对急性心肌梗死患者室性心律失常的预测效能

陈玉军 仲春雨 高亚迪*

[摘要] **目的** 分析血 miR-155、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、中性粒细胞淋巴细胞比率(NLR)水平对急性心肌梗死(AMI)患者室性心律失常(VA)的预测效能。**方法** 选取 2021.06-2023.06 南京中医药大学沭阳附属医院收治的 86 例 AMI 患者,给予抗感染、抗凝、止痛、镇静等对症治疗,对患者随访 6 个月,根据 Lown 分级,将患者分为发生组[Lown 分级 ≥ 2 级,即存在临床医院的室性心律失常和未发生组(Lown 分级为 0 级或 1 级)]。比较两组基础资料,分析 miR-155、CK-MB、NLR 水平对评估 AMI 患者发生 VA 的预测价值。**结果** 86 例 AMI 患者随访 6 个月,有 26 例患者发生 VA。发生组冠状动脉狭窄程度为重度/闭塞、Killip 心功能分级为 III~IV 级、NLR、miR-155、CK-MB 水平均高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 Logistic 回归方程分析,Killip 心功能分级为 III~IV 级、NLR 水平、miR-155 水平、CK-MB 水平、冠状动脉狭窄程度为重度/闭塞是预测 AMI 患者发生 VA 的危险因素($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析,NLR、miR-155、CK-MB、联合预测 AMI 患者发生 VA 的价值较高(AUC=0.897)。**结论** NLR、miR-155、CK-MB 水平变化与 AMI 患者发生 VA 相关,联合检测预测 AMI 患者发生 VA 的价值较高。

[关键词] 血 miR-155; CK-MB; NLR; 急性心肌梗死; 室性心律失常

Predictive efficacy of blood miR-155, CK-MB and NLR levels on ventricular arrhythmia in patients with acute myocardial infarction

CHEN Yujun, ZHONG Chunyu, GAO Yadi*

(Emergency Department, Shuyang Affiliated Hospital, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, China, 223600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive efficacy of serum miR-155, creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) on ventricular arrhythmia (VA) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 86 patients with AMI were admitted to Shuyang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from June 2021 to June 2023. They received symptomatic treatment including anti-infection, anticoagulation, analgesia and sedation. The patients were followed up for 6 months, and their VA classification was evaluated using Lown classification method. Patients were stratified by Lown grade: the occurrence group (\geq grade 2, i.e., significant VA) and the non-occurrence group (grade 0 or 1). The predictive value of miR-155, CK-MB, and NLR levels in evaluating the occurrence of VA in AMI patients was analyzed by comparing the basic data of the two groups. **Results** 86 patients with AMI were followed for 6 months, of which 26 patients had VA. The degree of coronary artery stenosis in the occurrence group was severe/occlusion, Killip cardiac function grade III~IV, and higher levels of NLR, miR-155, and CK-MB compared to the non-occurrence group, with statistical significance ($P<0.05$). Logistic regression equation analysis showed that Killip's heart function grade III~IV, NLR levels, miR-155 levels, CK-MB levels, and severity/occlusion of coronary artery stenosis were risk factors for predicting VA in AMI patients ($P<0.05$). ROC curve analysis, the combination of NLR, miR-155, CK-MB in AMI patients had a high value in predicting VA occurrence (AUC=0.897). **Conclusion** The changes of NLR, miR-155, and CK-MB levels are related to the occurrence of VA in AMI patients, and the combined detection has a high value in predicting the occurrence of VA in AMI patients.

[KEY WORDS] Blood miR-155; CK-MB; NLR; Acute myocardial infarction; Ventricular arrhythmia

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20201225)

作者单位:南京中医药大学沭阳附属医院急诊科,江苏,宿迁 223600

*通信作者:高亚迪, E-mail:1191064809@qq.com

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)为临床常见危急重症,我国每年死于AMI人数高达55万,且以每年12.92%的速度上升^[1]。AMI后,心肌细胞延迟除极、电解质失衡和儿茶酚胺浓度升高可引发室性心律失常(Ventricular arrhythmia, VA),是AMI患者猝死的原因之一^[2]。因此,早期预测AMI患者VA的发生,对于改善患者预后具有重要意义。miR-155是一种微小RNA,参与调控多种生物过程,包括炎症、细胞增殖和凋亡等。研究发现^[3],血miR-155水平在AMI患者中显著升高,与其病情严重程度和预后密切相关。肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)主要在心肌中,心肌受损时会释放入血,其水平可以反映心肌损伤的程度^[4]。但其与心律失常的关系尚不明确。中性粒细胞淋巴细胞比率(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)是衡量机体炎症反应的指标之一。研究发现^[5],NLR水平在AMI患者中升高,与心血管事件紧密相关。目前miR-155、CK-MB和NLR在预测AMI后VA的作用研究较少,且现有研究多为单一标志物研究。本研究探究血miR-155、CK-MB、NLR水平预测AMI患者VA的预测效能,通过早期识别高风险AMI患者,可在临床上实现更及时的干预,降低猝死的发生率,改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 基础资料

选取2021年6月至2023年6月南京中医药大学沭阳附属医院收治的86例AMI患者。纳入标准:符合AMI的诊断标准^[6];年龄≥18岁,临床资料齐全者;知晓此次研究并签署知情同意书;精神状态正常者,依从性较好者。排除标准:有神经系统、免疫系统疾病者;凝血功能障碍者;合并恶性肿瘤者;合并心脏创伤、先心病者;既往有VA史;中途退出者或随访资料不全者。研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 收集基础资料

于治疗前收集资料,包含性别、合并疾病、梗死部位、心功能分级Killip分级^[7]、病变血管支数、冠状动脉狭窄程度^[8]、年龄、体重指数(Body mass index, BMI)、发病至治疗时间、收缩压、舒张压、心率。抽取患者空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min离心15 min,离心半径13.5 cm,取上清液,选取免疫化学发光法检测CK-MB水平,试剂盒购自上海群己生物;选取全自动血细胞分析仪(美国雅培公司)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NLR。

1.2.2 外周血miR-155

于治疗前收集患者空腹静脉血5 mL,选取Ficoll-Hypaque密度梯度离心法对外周血单个核细胞予以分离处理,用TRIzolLS试剂提取外周血单个核细胞内总RNA,于-80℃条件下储备。用紫外分光光度计测定RNA浓度及质量,用TaqManmicroRNA反转录试剂盒逆转录合成cDNA, TaqManmicro RNA分析引物为对照U6引物,上游:5-GCTTCGGCAGCATATATATATAAAT-3,下游:

5CGCTTCACGAATTGTCAT-3,扩增长度94 bp。miR155引物:上游:5-GGAGGTTAATGCTA-ATCGTGATAG-3,下游:5-GTGCAGGTCCGAGGT-3,扩增长度60 bp。将小分子RNAU6作为内参,通过PCR反应体系(20L)、选取iCycler iC型实时荧光定量PCR仪(美国BIO-RAD)测定miR-155,条件:95℃ 10 s, 95℃ 15 s, 60℃ 60 s,循环40次。选取 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测miR-155表达量。

1.2.3 治疗方法和分组

参考《急性ST段抬高心肌梗死诊断和治疗》^[9]标准,给予抗感染、抗凝、止痛、镇静、调脂、减少心肌氧耗等对症药物治疗。采用电话、门诊的方式随访6个月,每2个月告知患者来院复查1次,给予24 h动态心电图检查,用Lown分级法^[10]对VA分级评估:0级:正常;1级:单源性室性期前收缩偶发,频率<30次/h或6次/min;2级:单源性室性期前收缩频发,频率>30次/h或6次/min;3级:多形性或多源性室性期前收缩;4级:室性期前收缩或室性心动过速成对出现;5级:心室颤动或RonT现象。根据Lown分级,将患者分为发生组(Lown分级≥2级,即存在临床医院的室性心律失常和未发生组(Lown分级为0级或1级))。

1.3 统计学分析

采用SPSS-24软件进行数据分析统计。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。影响因素分析用二元Logistic逐步回归模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估预测效能。 $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 分析AMI患者VA发生情况

86例AMI患者随访6个月,有26例患者发生VA,占比30.23%。

2.2 两组基础资料比较

发生组冠状动脉狭窄程度为重度/闭塞、Killip心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级、NLR、miR-155、CK-MB水平均高于未发生组($P < 0.05$)。见表1。

2.3 分析miR-155、CK-MB、NLR水平与AMI患者发生VA的关系

以AMI患者是否发生VA作为因变量(未发生=0,发生=1),对Killip心功能分级、冠状动脉狭窄程度、NLR、miR-155、CK-MB进行赋值。经多因素Logistic分析,结果显示:Killip心功能分级、NLR、miR-155、CK-MB、冠状动脉狭窄程度是预测AMI患者发生VA的危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.4 分析miR-155、CK-MB、NLR水平评估AMI患者发生VA的预测价值

经ROC曲线分析,NLR、miR-155、CK-MB、联合预测AMI患者发生VA的价值较高(AUC=0.897)。见表3、图1。

3 讨论

AMI具有发病急骤、进展速度快、死亡率高的特点^[11]。AMI病情表现为心肌组织急剧且严重的缺血与缺氧,引起

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

项目	发生组 (n=26)	未发生组 (n=60)	t/χ^2 值	P值
性别(n)			0.954	0.329
男	12(46.16)	21(35.00)		
女	14(53.85)	39(65.00)		
合并疾病(n)				
高血压	10(38.46)	18(30.00)	0.591	0.442
高脂血症	7(26.92)	13(21.67)	0.281	0.596
糖尿病	8(30.77)	14(23.33)	0.527	0.469
梗死部位(n)			0.265	0.607
下后壁梗死	15(57.69)	31(51.67)		
前壁梗死	11(42.31)	29(48.33)		
Killip 心功能分级(n)			8.576	0.003
I~II级	8(30.77)	39(65.00)		
III~IV级	18(69.23)	21(35.00)		
病变血管支数(n)			0.282	0.595
单支	12(46.15)	24(40.00)		
多支	14(53.85)	36(60.00)		
冠状动脉狭窄程度(n)			8.379	0.015
轻度	6(23.08)	24(40.00)		
中度	8(30.77)	26(43.33)		
重度/闭塞	12(46.15)	10(16.67)		
收缩压(mmHg)	126.32±10.56	122.85±8.69	1.592	0.115
舒张压(mmHg)	76.32±3.45	74.88±3.28	1.841	0.069
心率(次/min)	80.16±4.63	78.15±4.29	1.948	0.055
NLR	6.45±1.14	5.27±1.02	4.754	0.000
miR-155	1.89±0.34	1.69±0.29	2.786	0.007
CK-MB(U/L)	86.52±13.20	73.47±11.84	4.533	0.000
BMI(kg/m ²)	23.56±2.63	23.84±2.27	0.500	0.618
发病至治疗时间(h)	5.32±0.41	5.17±0.39	1.613	0.110
年龄(岁)	52.63±5.41	53.89±6.02	0.918	0.361

心肌细胞在形态学和结构上的显著变化,心肌兴奋性传导和复极顺序改变,动作电位时程延长,跨壁复极离散度增加,可能引发VA和心源性猝死。林茹秀等^[12]研究结果中,80例AMI患者发生VA有60.00%。苏杭等^[13]研究结果表明,发生VA比例为61.25%。而本研究对86例AMI患者随访6个月发现,有30.23%患者发生VA。尽管本研究VA发生率低于部分文献报道,单其发生率仍高达30.23%,是导致AMI患者不良预后的重要原因。因此,早期识别和预测VA高风险患者至关重要。

心血管疾病的进展过程中,miRNAs扮演着至关重要的功能性角色。其通过精确调控干扰RNA(iRNAs)的表达和活性,对于抑制心血管疾病的恶化具有极其重要的意义。miR-155作为miRNAs中重要的成员,属于多效性调节因子,其在心血管病症与病毒感染、炎症及免疫病症中具有调节作用。CK-MB为心脏生物标志物之一,其具有出色的性价比和检测的简单性,被广泛应用于AMI的诊断以及心肌损伤的评估^[14]。NLR是将两种白细胞亚群的预测风险整合为一个单一的危险因素,能够综合反映两种不同但相互影响的免疫途径,为心血管疾病的风险评估提供了新的视角,有助于更好地理解 and 预测心血管疾病的进展。本研究结果显示,冠状动脉狭窄程度为重度/闭塞、Killip心功能分级为III~IV级、NLR、miR-155、CK-MB是预测AMI患者发生VA的危险因素。究其原因在于,冠状动脉病变严重时,心肌缺血和重构加剧,导致心肌损伤加重,容易引发室性心动过速。此外,重度狭窄闭塞患者病情复杂,比轻中度病变患者更容易出现并发症。Killip心功能分级III~IV级意味着患者心功能

表2 分析miR-155、CK-MB、NLR水平与AMI患者发生VA的关系

因素	赋值	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
Killip 心功能分级	0=I~II级, 1=III~IV级	1.430	0.504	8.056	4.179	1.557~11.217	0.005
NLR	实测值	1.014	0.266	14.498	2.757	1.636~4.648	0.000
miR-155	实测值	2.500	0.859	8.481	12.187	2.265~65.576	0.004
CK-MB	实测值	0.083	0.023	13.594	1.087	1.040~1.136	0.000
冠状动脉狭窄程度	0=轻度、中度, 1=重度/闭塞	1.455	0.524	7.708	4.286	1.534~11.973	0.005

表3 分析miR-155、CK-MB、NLR水平评估AMI患者发生VA的价值

项目	截断值	灵敏度	特异度	AUC	95% CI	P值
NLR	5.86	0.769	0.717	0.784	0.670~0.899	0.000
miR-155	1.79	0.654	0.633	0.716	0.594~0.838	0.002
CK-MB	80.00 U/L	0.692	0.567	0.762	0.656~0.869	0.000
联合		0.923	0.883	0.897	0.798~0.995	0.000

受到严重影响,心脏泵血能力大幅下降。这种心功能损害可能导致心脏电生理环境的改变,从而增加VA发生的风险。NLR作为一种炎症生物标志物,反映了机体炎症反应的程度。任良强等^[15]研究指出,AMI患者NLR表达与主要不良心血管事件的发生具有相关性。究其原因在于,炎症反应激活导致心肌细胞损伤和死亡,进而引起电生理特性的改变,增加了VA的可能性。AMI患者miR-155表达上调,可能通过影响心肌细胞电生理特性、促进细胞凋亡和增强炎症反

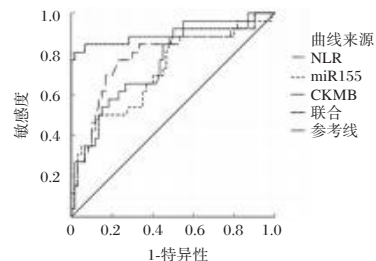


图1 分析miR-155、CK-MB、NLR水平评估AMI患者发生VA的价值

应,增加VA风险。CK-MB是心肌细胞损伤的敏感和特异性标志物。CK-MB水平的升高意味着心肌细胞的损伤程度较重,心肌电生理环境可能已经发生了改变,故CK-MB的升高可作为预测AMI患者发生VA的一个指标^[15]。本研究经ROC曲线分析,发现NLR、miR-155、CK-MB联合预测

AMI患者发生VA具有较高的价值。表明上述指标联合使用能够提供较高的预测准确性,有助于早期识别和干预AMI患者发生VA情况。

综上所述,NLR、miR-155、CK-MB水平变化与AMI患者发生VA相关,联合检测预测AMI患者发生VA的价值较高。

参考文献

- [1] 汤玮,胡荣,赵冬婧,等.血清CyPA、MMP-9水平对急性心肌梗死PCI后近期缺血性并发症的预测分析[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(3):317-320+325.
- [2] 朱明辉,杨磊,殷珺妹,等.QTc、Tp-Tec间期联合血清CTRP9水平对急性心肌梗死后室性心律失常发生的预测价值[J].山东医药,2022,62(13):24-28.
- [3] Morales-Rentería A, Ruiz-Santos A, Amezcua-Castillo LM, et al. MIR-155 as a potential biomarker for disease severity in st-segment elevation myocardial infarction: insights from a university-affiliated cardiovascular center[J]. Rev Invest Clin, 2025, 77(1):013-025.
- [4] 许莉莉,朱丽娟.中性粒细胞表面CD64表达结合心肌酶学诊断小儿川崎病并心肌损伤的临床研究[J].中国妇幼健康研究,2022,33(8):53-58.
- [5] 刘红艳,杜玉杰,尤冉冉,等.H型高血压合并急性心肌梗死患者外周血Furin、sTWEAK、NLR与心肌损伤指标和预后不良的关系[J].疑难病杂志,2023,22(4):343-349+372.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2015,43(5):380-393.
- [7] 陈霞,李敏,何偲,等.急性心肌梗死患者血清可溶性致癌抑制因子2和分泌型卷曲相关蛋白5表达及对主要不良心血管事件的预测价值[J].中国医药,2023,18(7):966-970.
- [8] 刘庆虹,胡科丹,杨秋妹.多模态超声评估冠心病患者冠状动脉狭窄程度及预后的价值[J].医学综述,2023,29(20):4386-4391.
- [9] 沈卫峰,沈迎,张奇,等.2015年《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》解读[J].中国循环杂志,2015,30(Z2):23-25.
- [10] 汪玮,刘志红,曾磊.不稳定型心绞痛患者外周血TGF-β1、ET-1对室性心律失常的预测价值及近期预后影响[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(5):624-628.
- [11] Zhang JL, Hou HT, Song Y, et al. Proteomics study and protein biomarkers of malignant ventricular arrhythmia in acute myocardial infarction patients[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(11):1435.
- [12] 林茹秀,符艾文,欧哲聪.心电图Tp-Te、Tp-Tec、QTc、Tp-Te/QT比值与AMI病人急性期发生室性心律失常的相关性[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(14):2403-2405.
- [13] 苏杭,刘思丽,吴婕.急性心肌梗死并发室性心律失常及心室重构患者12导联同步心电图监测及预后分析[J].海南医学,2023,34(2):180-184.
- [14] 颜波,滕圣敏,牛家林,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值评估老年急性ST段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度及预后[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(4):385-388.
- [15] 任良强,侯晓晓,乔平,等.WMR、RDW、NLR水平与急性心肌梗死患者PCI术后发生主要不良心血管事件的关系[J].中国现代医学杂志,2022,32(2):74-79.
- [3] 张丽媛,杨世娟,迟令福.三酰甘油-葡萄糖指数与血清肌酐正常老年高血压肾病的关系[J].江苏医药,2024,50(2):174-177.
- [4] Upadhyay B, Kozak PM, Stacey RB, et al. Newer drugs to reduce high blood pressure and mitigate hypertensive target organ damage[J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(1):1-20.
- [5] 张田玲,孙晓琳,孙彩丽.沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对H型高血压患者血压、sdLDL-C水平及血浆Hcy的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(2):383-386.
- [6] Saka Y, Takahashi H, Naruse T, et al. Sacubitril/valsartan reduces proteinuria depending on blood pressure in patients with stage 4-5 chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(12):1327-1331.
- [7] 宁燕虹,徐苑珊,李晓华,等.沙库巴曲缬沙坦治疗慢性肾脏病5期难治性高血压患者的临床观察[J].实用医学杂志,2024,40(4):543-548.
- [8] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员.高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)[J].中华高血压杂志,2022,30(4):307-317.
- [9] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南2018年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [10] 王骥,徐晓,沈玉芹.尿素氮肌酐比联合尿酸水平对老年高血压肾病的早期预测价值[J].同济大学学报(医学版),2024,45(4):557-562.
- [11] Yang X, Zhou B, Zhou L, et al. Development and validation of prediction models for hypertensive nephropathy, the PANDORA study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:794768.
- [12] 何易,钟慧,薛痕,等.沙库巴曲缬沙坦在慢性肾脏病患者中的应用[J].中华肾脏病杂志,2024,40(1):67-73.
- [13] Yang X, Jin J, Cheng M, et al. The role of sacubitril/valsartan in abnormal renal function patients combined with heart failure: a meta-analysis and systematic analysis[J]. Ren Fail, 2024, 46(1):2349135.
- [14] 闫宇,刘玉秋,李晓敏,等.沙库巴曲缬沙坦在非透析依赖性慢性肾脏病3~5期合并高血压患者中降压的有效性和安全性[J].中华肾脏病杂志,2024,40(4):255-260.
- [15] 王琳琳,冯佳莉,刘圣君,乔振华,贾秀玲,韩小丽.螺内酯联合沙库巴曲缬沙坦治疗高血压肾病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(8):1091-1095.
- [16] Lee WC, Liao TW, Chen TY, et al. Sacubitril/valsartan improves all-cause mortality in heart failure patients with reduced ejection fraction and chronic kidney disease[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2024, 38(3):505-515.
- [17] 张双阳,柴成国,张建军,等.沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦治疗1型肾综合征的疗效及对炎性指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2024,22(13):2446-2450.
- [18] Le D, Grams ME, Coresh J, et al. Sacubitril-valsartan in patients requiring hemodialysis[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(8):e2429237.
- [19] 谢雅君,赵蓓,冯雪瑶,等.沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者肾功能的影响[J].中国药房,2024,35(14):1770-1775.

(上接第2331页)

ESR、CRP、SDF-1 联合 sTREM-1 检测对胫腓骨开放性骨折术后感染的诊断价值

闫献雨* 张桂平 李鹏飞

【摘要】目的 探讨红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)联合可溶性髓系细胞触发受体1(sTREM-1)检测对胫腓骨开放性骨折术后感染的诊断价值。**方法** 选取2022年1月至2023年12月南阳市第二人民医院收治的207例胫腓骨开放性骨折手术患者,根据是否发生术后感染分为感染组(50例)和非感染组(157例)。统计病原菌谱及耐药性,比较两组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平,分析ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1单独及联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值。**结果** 50例胫腓骨开放性骨折术后感染患者共培养出68株病原菌,大肠埃希菌(23.53%)和金黄色葡萄球菌(30.88%)占比较多。大肠埃希菌对克林霉素、头孢唑林耐药严重,对亚胺培南敏感;金黄色葡萄球菌对哌拉西林/他唑巴坦、青霉素耐药严重,对万古霉素敏感。感染组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断曲线下面积(AUC)值高于单独检测的AUC值($P<0.05$),联合检测的敏感度为88.00%,特异度为92.99%。**结论** 胫腓骨开放性骨折术后感染患者病原菌主要为大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌,且大肠埃希菌对亚胺培南敏感,金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感。胫腓骨开放性骨折术后感染患者ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1呈高表达,四指标联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染诊断价值较高。

【关键词】 胫腓骨;开放性骨折;术后感染;病原菌;红细胞沉降率;C反应蛋白;基质细胞衍生因子-1;可溶性髓系细胞触发受体1

Diagnostic value of ESR, CRP, SDF-1 combined with sTREM-1 in postoperative infection of open fracture the tibia and fibula

YAN Xianyu*, ZHANG Guiping, LI Pengfei

(Department of Orthopedics II, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), stromal cell derived factor-1 (SDF-1) and soluble myeloid cell trigger receptor 1 (sTREM-1) in postoperative infection of open fractures of the tibia and fibula. **Methods** A total of 207 operation patients with open fractures of the tibia and fibula were admitted to Nanyang Second People's Hospital from January 2022 to December 2023. They were selected and divided into the infected group (50 cases) and the non-infected group (157 cases) based on whether postoperative infection occurred. The spectrum of pathogenic bacteria and drug resistance was analyzed, and levels of ESR, serum CRP, SDF-1, and sTREM-1 were compared between the two groups. The diagnostic value of ESR, serum CRP, SDF-1, sTREM-1 alone, and their combined detection for postoperative infection in patients with open fractures of the tibia and fibula were also analyzed. **Results** A total of 68 strains of pathogenic bacteria was cultured from 50 patients with postoperative infections of open fractures of the tibia and fibula. *Escherichia coli* (23.53%) and *Staphylococcus aureus* (30.88%) were the most common strains identified. *Escherichia coli* showed resistance to clindamycin and cefazolin but was sensitive to imipenem. *Staphylococcus aureus* was resistant to piperacillin/tazobactam and penicillin, but sensitive to vancomycin. The levels of ESR, serum CRP, SDF-1, and sTREM-1 were significantly higher in the infected group compared to the non-infected group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The combined detection of ESR, serum CRP, SDF-1 and sTREM-1 had a higher area under

基金项目:南阳市科技计划项目(24KJGG243)

作者单位:南阳市第二人民医院骨科二病区,河南,南阳473000

*通信作者:闫献雨, E-mail:yan3224651595@126.com

the diagnostic curve (AUC) value for diagnosing postoperative infections in patients with open fractures of the tibia and fibula compared to single detection methods ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of the combined detection were 88.00% and 92.99%. **Conclusion** *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* were the main pathogens in patients with postoperative infections of open fractures of the tibia and fibula. *Escherichia coli* was sensitive to imipenem, while *Staphylococcus aureus* was sensitive to vancomycin. The expressions of ESR, serum CRP, SDF-1, and sTREM-1 in these patients were significantly high. The combined detection of these four markers was found to be highly valuable in diagnosing postoperative infections in patients with open fractures in the tibia and fibula.

[KEY WORDS] Fracture the tibia and fibula; Open fracture; Postoperative infection; Pathogenic bacteria; ESR; CRP; SDF-1; sTREM-1

胫腓骨结构较为特殊,出现开放性骨折后可能会导致血管、深层肌腱的损伤,在术后极易并发感染,影响患者术后恢复^[1-2]。利用血清学指标进行检测便捷性高,有利于术后感染的辅助诊疗,具有重要意义。研究指出,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)可反映组织损伤程度及炎症进程^[3]。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是典型的炎症因子,参与调控机体的炎症反应进程^[4]。基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factors, SDF-1)水平在感染性疾病患者中会发生异常变化^[5]。可溶性髓系细胞触发受体1(soluble myeloid cell trigger receptor 1, sTREM-1)水平的变化与多种病原微生物的感染密切相关^[6]。本研究旨在探究胫腓骨开放性骨折术后感染患者与 ESR、CRP、SDF-1、sTREM-1 水平的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年1月至2023年12月南阳市第二人民医院收治的207例胫腓骨开放性骨折患者,根据是否发生术后感染^[7]分为感染组(50例)和非感染组(157例),所有患者的临床资料见表1,两组间一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:①所有患者均符合胫腓骨开放性骨折相关诊断标准^[8],且经医师诊断;②均符合胫腓骨开放性骨折手术指征且于我院进行手术者;③感染组符合术后感染相关诊断标准^[7],均经病原学检查确诊;④沟通无障碍者;⑤知情且自愿签署知情同意书者等。排除标准:①肝肾功能异常者;②其他部位骨折者;③恶性肿瘤者;④严重免疫缺陷疾病者;⑤传染性疾病者;⑥凝血功能异常者等。本研究经南阳市第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、病原菌谱及耐药性检测

感染组患者在感染24 h内且抗感染治疗前,采集患者切口分泌物,置于无菌试管内送检后进行培养,严格依据相关规程^[9]采集标本并进行鉴定。对分离菌株利用全自动微生物鉴定分析仪(上海思达分析仪器股份有限公司)进行鉴定,利用纸片扩散法(英国OXOID公司)进行药敏试验。质控菌株:ATCC25923金黄色葡萄球菌、ATCC25922大肠埃希菌(美国ATCC公司)。已排除定植与污染的菌株,当同一例患者在多次送检标本检出同一菌株时计1株。

表1 临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

临床资料		感染组 (50例)	非感染组 (157例)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)		54.02±6.94	54.11±7.01	0.079	0.937
性别	男	27(54.00)	87(55.41)	0.031	0.861
	女	23(46.00)	70(44.59)		
糖尿病	是	12(24.00)	32(20.38)	0.297	0.586
	否	38(76.00)	125(79.62)		
受伤原因	坠落/车祸	19(38.00)	63(40.13)	0.072	0.789
	砸伤/其他	31(62.00)	94(59.87)		
吸烟	是	21(42.00)	68(43.31)	0.027	0.870
	否	29(58.00)	89(56.69)		
高脂血症	是	8(16.00)	22(14.01)	0.121	0.728
	否	42(84.00)	135(85.99)		
高血压	是	10(20.00)	29(18.47)	0.058	0.810
	否	40(80.00)	128(81.53)		

1.2.2 ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平检测

感染组(感染24 h内且抗感染治疗前)和非感染组术后第3 d抽取4 mL空腹静脉血,取2 mL置于枸橼酸钠试管中,采用魏氏法检测 ESR 水平;取2 mL离心15 min(3 000 r/min,离心半径10 cm),采用酶联免疫吸附试验(武汉菲恩生物科技有限公司)检测血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,予以 χ^2 检验进行比较。计量资料经S-W法检验符合正态分布,使用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验。绘制ROC曲线,分析ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1单独及联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌谱特点

50例胫腓骨开放性骨折术后感染患者共培养出68株病原菌,大肠埃希菌(23.53%)和金黄色葡萄球菌(30.88%)占比较多。见表2。

2.2 耐药性分析

大肠埃希菌对克林霉素(10/16, 62.50%)、头孢唑林(14/16, 87.50%)耐药严重,对亚胺培南(1/16, 6.25%)敏感;金黄色葡萄球菌对哌拉西林/他唑巴坦(14/21, 66.67%)、青霉素(17/21, 80.95%)耐药严重,对万古霉素(0/21, 0.00%)敏感。

表2 病原菌谱特点

病原菌	株数(n=68)	构成比(%)
革兰阴性菌	27	39.71
大肠埃希菌	16	23.53
鲍氏不动杆菌	7	10.29
阴沟肠杆菌	2	2.94
铜绿假单胞菌	2	2.94
革兰阳性菌	41	60.29
金黄色葡萄球菌	21	30.88
肠球菌属	7	10.29
表皮葡萄球菌	5	7.35
肺炎链球菌	5	7.35
溶血酶阴性葡萄球菌	3	4.41

2.3 两组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平比较

感染组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平高于非感染组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	SDF-1 (pg/mL)	sTREM-1 (pg/mL)
感染组	50	52.15±17.37	16.02±5.34	204.19±67.92	64.61±21.27
非感染组	157	31.94±10.51	9.98±3.31	141.53±47.02	39.88±13.25
t值		9.959	9.555	7.312	9.795
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1单独及联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值

ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断曲线下面积(AUC)高于单独检测($P<0.05$)见表4和图1。

表4 ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1单独及联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
ESR(mm/h)	>37.92	0.844	0.788~0.891	84.00	72.61	<0.001
CRP(mg/L)	>13.23	0.845	0.788~0.892	78.00	82.17	<0.001
SDF-1(pg/mL)	>158.02	0.806	0.745~0.857	76.00	71.34	<0.001
sTREM-1(pg/mL)	>54.58	0.747	0.682~0.805	60.00	84.71	<0.001
联合		0.945	0.904~0.972	88.00	92.99	<0.001

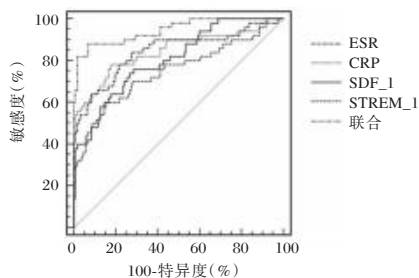


图1 ROC曲线

3 讨论

胫腓骨开放性骨折患者术后感染风险较高,严重影响患者的生活质量^[10]。利用病原学培养能够检测胫腓骨开放性

骨折患者术后感染病原菌种类,有助于临床指导用药。本研究纳入50例胫腓骨开放性骨折术后感染患者,共培养出68株病原菌,大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌占比较多。分析可能是由于胫腓骨开放性骨折患者骨折后机体免疫屏障受损,其伤口暴露,与空气中的病原菌接触风险加大,病原菌大量侵袭,最终导致术后感染发生风险升高。张勤致等^[11]研究显示,骨折患者术后感染病原菌主要为金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和大肠埃希菌,本研究与其有一定差异,可能与所处地区不同有关。本研究结果还显示,大肠埃希菌对克林霉素、头孢唑林耐药严重,对亚胺培南敏感;金黄色葡萄球菌对哌拉西林/他唑巴坦、青霉素耐药严重,对万古霉素敏感。临床可据此用药治疗,以改善患者病情。

利用血液学标志物对感染性疾病进行检测在近几年愈发受到临床的重视。本研究结果显示,感染组ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平高于非感染组,提示ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1的水平变化与胫腓骨开放性骨折术后感染患者密切相关。俞敏等^[12]研究显示,ESR、CRP在术后感染患者中水平升高。SDF-1具有趋化作用,与机体的应激、组织的损伤有关,且参与感染性疾病进程,在术后感染患者中SDF-1水平上调^[13]。sTREM-1水平的升高与机体的炎症因子分泌相关,有利于感染性疾病的及时诊断。宋小强等^[14]报道指出,骨折患者机体受创,术后发生感染后sTREM-1水平升高。此外,本研究结果还显示,ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平联合检测对胫腓骨开放性骨折术后感染患者诊断的AUC值高于单独检测,且联合检测的敏感度为88.00%,特异度为92.99%。说明ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平联合检测能够提高对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值。分析可能是因为,ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1存在相互调控的关系,体内发生炎症反应时受分泌炎症因子影响导致四指标水平异常变化,且四指标相结合产生的互补效应较好,对胫腓骨开放性骨折患者术后感染的诊断价值高。临床需高度重视ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1水平变化,以便及早采取措施,降低胫腓骨开放性骨折患者术后感染发生风险。

综上,胫腓骨开放性骨折术后感染患者病原菌主要为大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌,且大肠埃希菌对亚胺培南敏感,金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感。胫腓骨开放性骨折术后感染患者ESR、血清CRP、SDF-1、sTREM-1呈高表达,四指标联合检测对胫腓骨开放性骨折患者术后感染诊断价值较高。

参考文献

- [1] Beale B, McCally R. Minimally invasive fracture repair of the tibia and fibula [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2020, 50(1): 183-206.
- [2] Bibbo C, Bauder AR, Nelson J, et al. Reconstruction of traumatic defects of the tibia with free fibula flap and external fixation [J]. Ann Plast Surg, 2020, 85(5): 516-521.

(下转第2342页)

·论 著·

母体孕期血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平与新生儿心脏功能的相关性

赵岗* 刘慧丽 李新雨 郑莉霞 武清菊

【摘要】目的 探讨母体孕期血清同型半胱氨酸(Hcy)、N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平与新生儿心脏功能的相关性。**方法** 选取邢台市中心医院于2020年1月至2021年1月收治的100例妊娠期糖尿病孕妇且分娩后新生儿存在心脏发育异常者为异常组($n=100$),另选取同期来本院分娩的妊娠期糖尿病孕妇且分娩后新生儿健康者为正常组($n=100$)。比较两组孕妇的一般资料、Hcy、NT-proBNP、HbA1c水平,采用Pearson相关性分析母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c与新生儿心脏功能的相关性分析,绘制受试者工作特征曲线及其曲线下面积评估母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平对新生儿心脏发育异常的预测价值。**结果** 异常组孕妇的Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平均高于正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。异常组新生儿的IVS厚度、LV、RV及PAD水平均高于正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c与新生儿心脏的IVS厚度、PAD、LV、RV值均呈正相关性($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平预测新生儿心脏发育异常的AUC值为0.725、0.731、0.712。三者联合时预测效能最高,AUC为0.863,特异度77.0%,敏感度83.0%($P<0.05$)。**结论** 妊娠期糖尿病且分娩后存在新生儿心脏发育异常的孕妇孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平上升,且与新生儿心脏的异常发育具有正相关性,母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平联合预测新生儿心脏发育异常具有较好的临床价值。

【关键词】 同型半胱氨酸; 脑钠肽前体; 糖化血红蛋白; 新生儿; 心脏功能

Correlation between maternal serum Hcy, NT proBNP, HbA1c levels during pregnancy and neonatal cardiac function

ZHAO Gang*, LIU Huili, LI Xinyu, ZHENG Lixia, WU Qingju

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

【ABSTRACT】 Objective To investigate the correlation analysis between maternal serum homocysteine (Hcy), N-terminal B-type natriuretic peptide precursor (NT proBNP), and glycated hemoglobin (HbA1c) levels during pregnancy and neonatal cardiac function. **Methods** 100 pregnant women with gestational diabetes who were admitted to Xingtai Central Hospital from January 2020 to January 2021, and had newborns with abnormal cardiac development were selected as the abnormal group ($n=100$). Additionally, pregnant women with gestational diabetes who came to our hospital during the same period and had healthy newborns were selected as the normal group ($n=100$). The general data, Hcy, NT-proBNP and HbA1c levels of the two groups of pregnant women were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between maternal serum Hcy, NT-proBNP and HbA1c during pregnancy and neonatal cardiac function. Receiver operating characteristic curve and its area under the curve were drawn to evaluate the predictive value of maternal serum Hcy, NT-proBNP and HbA1c levels during pregnancy on neonatal cardiac dysplasia. **Results** The levels of Hcy, NT-proBNP, and HbA1c in the abnormal group were higher than those in the normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of IVS thickness, LV, RV, and PAD in the abnormal group were higher than those in normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that maternal blood Hcy, NT-proBNP, and HbA1c were positively correlated with neonatal heart IVS thickness, PAD, LV, and RV values ($P<0.05$). ROC curve results indicated that the AUC values of maternal blood Hcy, NT-proBNP, and HbA1c levels in predicting neonatal cardiac dysplasia were

基金项目:邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC110)

作者单位:邢台市中心医院产科,河北,邢台 054000

*通信作者:赵岗, E-mail: zhaog8886@163.com

0.725, 0.731 and 0.712, respectively, suggesting that all three levels had predictive value. When combined, the prediction efficiency was the highest, with an AUC of 0.863, specificity of 77.0% and sensitivity of 83.0% ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum Hcy, NT-proBNP, and HbA1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus and neonatal cardiac dysplasia increased during pregnancy and were positively correlated with abnormal development of the neonatal heart. The combined prediction of maternal serum Hcy, NT-proBNP, and HbA1c levels during pregnancy has good clinical value for neonatal cardiac dysplasia.

[KEY WORDS] Hcy; Brain natriuretic peptide precursor; HbA1c; A newborn; Cardiac function

随着居民生活质量的提升以及饮食习惯和对妊娠期检查观念的变化,近年来,被诊断为妊娠期糖尿病的孕妇比例持续攀升。与此同时,新生儿心脏发育畸形、心肌肥厚、心肌损害等不良妊娠结局的发生率也在逐年上升^[1]。GDM 的病情进展受多因素调控,现有产前检查虽能早期识别严重心脏结构畸形并实施干预^[2],但对心肌肥厚、心肌损害等微观病变的早期筛查仍存在局限^[3]。研究表明,GDM 孕妇体内激素与细胞因子紊乱可长期影响胎儿心脏发育^[4]。因此,动态监测孕妇血清标志物对预测新生儿心脏功能具有重要意义。临床研究^[5-7]显示,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)在妊娠期糖尿病孕妇中存在表达异常情况,且与新生儿结局密切相关。本研究拟通过观察母体孕期血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平与新生儿心脏功能的相关性,旨在为临床新生儿心脏功能的研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取邢台市中心医院于 2020 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 100 例妊娠期糖尿病孕妇且分娩后新生儿心脏发育异常者为异常组($n=100$),另选取同期来本院分娩的妊娠期糖尿病孕妇且分娩后新生儿健康者为正常组($n=100$)。纳入标准:①符合《2016 年 ADA 指南:孕期糖尿病诊疗标准》^[8]中所述妊娠期糖尿病诊断标准;②孕妇平时无吸烟、嗜酒等不良嗜好;③年龄分布 22~40 岁;④孕妇体重指数(BMI)分布($18.5\sim 28.0$) kg/m^2 ;⑤孕妇既往无基础疾病如肝肾功能不全、心脏病、慢性高血压、肾病、甲状腺疾病等内分泌代谢病史;⑥新生儿心脏发育异常判断:新生儿存在各心室、房室大小、形态、瓣膜形态、心脏活动情况、间隔连续性、心室与大动脉连接情况与正常新生儿心脏结构存在较大差异^[9],则视为新生儿心脏发育异常;⑦孕妇本人及其家属对本研究知情且同意。排除标准:①存在精神病史;②患有其他严重疾病;③孕前已患有糖尿病;④存在先天性心脏病家族史;⑤临床

资料不全者。本研究经邢台市中心医院伦理委员会审批开展(伦理号:2022-KY-25)。

两组孕妇的一般资料进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测

所有孕妇于入组后第二天清晨采集空腹静脉血液 3 mL,经离心 15 min 后(离心半径 8 cm,离心速率 3 000 r/min),取上层清液待检。采用酶联免疫吸附法[试剂盒分别由上海西唐生物科技有限公司、赫澎(上海)生物科技有限公司提供]检测 Hcy、NT-proBNP 水平;采用全自动生化分析仪检测 HbA1c 水平。

1.2.2 新生儿彩色多普勒心脏超声检查

于孕妇自然分娩后的第 3 天,采用飞利浦 EPIQ7C 彩色多普勒心脏超声诊断仪对新生儿进行心脏彩超检查,收集室间隔(interventricular septum, IVS)厚度、射血分数(ejection fraction, EF)、肺动脉压径(pulmonary artery pressure diameter, PAD)、左心室大小(left ventricle, LV)、右心室大小(right ventricular, RV)等心脏功能指标。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行卡方检验;采用 Pearson 相关性分析母体孕期血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 与新生儿心脏功能的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估母体孕期血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平对新生儿心脏发育异常的预测价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的血清 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平比较

异常组孕妇的 Hcy、NT-proBNP 及 HbA1c 水平均高于正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组新生儿的超声参数比较

异常组新生儿的 IVS 厚度、LV、RV 及 PAD 水平均高于正常组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组孕妇的一般资料 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	孕周(周)	产次(次)		
					首次	2~3 次	4 次及以上
异常组	100	33.19 \pm 2.96	24.73 \pm 2.84	37.90 \pm 1.82	32(32.00)	48(48.00)	20(20.00)
正常组	100	33.07 \pm 3.35	24.29 \pm 2.24	37.79 \pm 1.67	30(30.00)	44(44.00)	26(26.00)
t/χ^2 值		0.268	1.217	0.445		1.021	
P 值		0.789	0.225	0.657		0.600	

表2 两组孕妇的Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	NT-proBNP(pg/mL)	HbA1c(%)
异常组	100	17.19 \pm 2.01	205.93 \pm 54.45	6.02 \pm 0.71
正常组	100	15.42 \pm 2.09	162.07 \pm 37.19	5.54 \pm 0.42
t值		6.104	6.652	5.819
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组新生儿的心脏超声参数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IVS厚度(mm)	LV(mm)	RV(mm)	EF(%)	PAD(mm)
异常组	100	3.57 \pm 0.82	16.52 \pm 1.79	8.51 \pm 1.20	60.47 \pm 1.92	8.10 \pm 1.04
正常组	100	3.16 \pm 0.71	15.94 \pm 1.35	8.02 \pm 0.73	60.18 \pm 1.49	7.58 \pm 0.82
t值		3.780	2.587	3.489	1.193	3.926
P值		<0.001	0.010	<0.001	0.234	<0.001

2.3 母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c与新生儿心脏功能的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c与新生儿心脏的IVS厚度、PAD、LV、RV值均呈正相关性($P<0.05$)。见表4。

表4 母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c与新生儿心脏功能的相关性分析

指标	IVS厚度		PAD		LV		RV	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
Hcy	0.592	<0.05	0.576	<0.05	0.593	<0.05	0.615	<0.05
NT-proBNP	0.577	<0.05	0.580	<0.05	0.624	<0.05	0.606	<0.05
HbA1c	0.642	<0.05	0.602	<0.05	0.625	<0.05	0.592	<0.05

2.4 母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平对新生儿心脏发育异常的预测价值

ROC曲线结果显示,母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平预测新生儿心脏发育异常的AUC值为0.725、0.731、0.712。三者联合时预测效能最高,AUC为0.863,特异度77.0%,敏感度83.0%($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平对新生儿心脏发育异常的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)	P值
Hcy	0.725	0.656~0.794	16.14 $\mu\text{mol/L}$	66.0	70.0	<0.001
NT-proBNP	0.731	0.661~0.801	208.11 pg/mL	61.0	89.0	<0.001
HbA1c	0.712	0.640~0.784	5.82%	60.0	77.0	<0.001
联合	0.863	0.813~0.912		77.0	83.0	<0.001

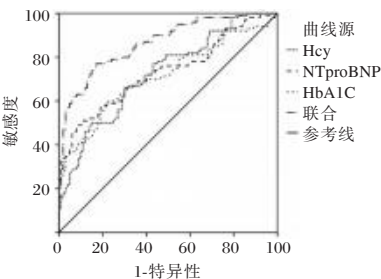


图1 ROC曲线图

3 讨论

孕妇在妊娠期通常面临较高的糖尿病风险,不仅会使孕妇遭遇多种并发症,还可能对胎儿造成严重影响,包括发育畸形、缺氧、心脏发育不良乃至宫内死亡,极大地威胁着母婴健康^[10]。有研究^[11]显示,妊娠糖尿病胎儿不仅心肌增厚且左室舒张功能受损,还可能存在亚临床状态的左室收缩功能下降。因此,对新生儿心脏发育及功能状况实施密切监测,是确保新生儿生命安全的关键措施。

Hcy作为蛋氨酸和半胱氨酸的代谢衍生物之一,通常Hcy在孕妇与胎儿中会维持在一定水平,并且随着妊娠周期呈现出显著的下降趋势,但糖尿病的发生可能会阻碍Hcy水平的下降^[12]。本研究结果显示,异常组孕妇的Hcy水平均高于正常组,这表明母体孕期血清中Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平的上升可能与新生儿心脏发育异常存在一定的联系。

近年国外一项研究^[13]揭示,胎盘不仅是孕妇与胎儿间血液循环及物质交换核心媒介的角色,也是孕妇NT-proBNP产生的主要部位之一。在妊娠期间,NT-proBNP的表达与胎儿心脏的发育密切相关,参与了胎儿血液供给及心肌细胞的增殖过程的调控,是胎儿心脏成长不可或缺的因素之一^[14]。但当NT-proBNP浓度异常升高时,可能预示着胎儿心脏承受了过大的负担,进而可能导致心脏发育异常^[15]。本研究结果显示,异常组孕妇的NT-proBNP和HbA1c水平存在过高现象,与上述研究结果一致。

有研究^[16]表明,HbA1c水平的升高与胎儿心脏异常风险的增加有关。这是因为高血糖会影响胎儿的生化转化过程,并导致胎盘慢性应激和慢性炎症的发生,限制胎儿的生长发育。已有相关临床研究^[17]揭示了妊娠期糖尿病可能会对胎儿产生的影响,包括可能引发胎儿心肌病、导致左室顺应性降低以及舒张功能减退。

本研究观察了两组新生儿的IVS厚度、LV、RV、EF及PAD等心脏功能指标时,发现异常组新生儿仅EF水平与正常组接近外,其他的心脏指标均与呈现明显变大趋势,这可能是由于异常组新生儿在妊娠期糖尿病诱导的内分泌紊乱刺激下,导致心脏结构的改变^[18]。通过分析对母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平与心脏功能指标的相关性时,发现母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平与新生儿心脏的IVS厚度、LV、RV及PAD水平均呈现出正相关性,表明心脏发育与母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平密切相关。进一步ROC曲线结果显示,采用母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平对新生儿心脏发育异常的预测价值较高,尤其是三种指标联合进行预测时,具有较高的敏感度和特异度,有望补充当前临床诊断内容。

综上,妊娠期糖尿病孕妇且分娩后新生儿存在心脏发育异常者的母体孕期血清Hcy、NT-proBNP及HbA1c水平要显著高于正常者,且其水平与新生儿的IVS厚度、LV、RV及PAD水平等心脏功能呈正相关性,通过联合三种指标对新生儿心脏发育异常具有较高的预测价值,有利于指导临床医

师对新生儿心脏功能的判断和干预。

参考文献

- [1] Kanti SM, Rajat GD, Sabiha A, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review[J]. *Endocrinol, diab metab*, 2021, 4(4):e00285.
- [2] Meng H, Luo LZ, Shen Y, et al. Accurate prenatal diagnosis of coarctation of the aorta by 3-step echocardiographic diagnostic protocol[J]. *BMC Pediatrics*, 2024, 24(1):552.
- [3] Rita SA, Duarte M, Ana T, et al. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: main differences with classic Fallot are crucial for an accurate prenatal diagnosis and counselling[J]. *BMJ case reports*, 2020, 13(4):e233592.
- [4] Huang C, Liu Z, Chen M, et al. Up-regulation of BRD4 contributes to gestational diabetes mellitus-induced cardiac hypertrophy in offspring by promoting mitochondria dysfunction in sex-independent manner[J]. *Biochem pharmacol*, 2024, 226(1):116387.
- [5] 沈敦隽, 王昕. 孕早期血清 Hcy、Hs-CRP 表达与妊娠期糖尿病 IR 的关系及对不良妊娠结局的预测价值[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2024, 25(3):267-268.
- [6] M PF, Xiaoning H, C LP, et al. Abstract 14907: Association Between Adverse Pregnancy Outcomes and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide 2-7 Years After Delivery: Numom2b Heart Health Study[J]. *Circulation*, 2022, 146(1):A14907.
- [7] Chatfield JM, Woods L, Sussock E, et al. Early pregnancy high normal HbA1c: a high risk group?[J]. *New Zealand med J*, 2024, 137(1604):13-21.
- [8] 美国糖尿病学会. 标准·方案·指南——2016 年 ADA 指南: 孕期糖尿病诊疗标准[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(1):40.
- [9] 祁媛贞. 二维超声联合 STIC 检查对先天性心脏发育异常胎儿产前诊断效能及临床应用[J]. *西藏医药*, 2024, 45(2):40-41.
- [10] Clement SN, Abul A, Farrelly R, et al. Pregnancy Outcomes in Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J obstetr gynecol*, 2024.
- [11] Duygulu D, Sütçüoğlu MB, Turgut E, et al. Prospective evaluation of ultrasonographic fetal cardiac morphometry and functions in the third trimester of pregnancies with gestational diabetes mellitus[J]. *J clin ultrasound*, 2024, 52(9):1265-1272.
- [12] 吴路路, 王瑞亚, 张雅宁, 等. 孕中期血清 Hcy、HbA1c 及 TyG 指数对妊娠期糖尿病的预测价值[J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(4):283-286+292.
- [13] A RZE, A AS, M NE A, et al. Maternal urinary vascular endothelial growth factor (VEGF) versus N.T.pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) as novel biomarkers for placental accreta spectrum (PAS): A case-control study[J]. *Egypt J immunol*, 2023, 30(2):141-149.
- [14] Kübra I, Nevin T, Gizem K, et al. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate[J]. *J Matern-Fetal Neonat Med*, 2021, 34(8):1249-1254.
- [15] Gopal HS, Martinek FK, Vacher C, et al. Utility of urinary NT-proBNP in congenital diaphragmatic hernia: a prospective pilot study[J]. *Pediatr Res*, 2024, 1(1):1-7.
- [16] 李江华, 马征戈, 周伟娜, 等. 孕晚期胎儿心脏室壁厚度与妊娠期糖尿病孕妇 HbA1c 水平控制状态的关系[J]. *分子影像学杂志*, 2020, 43(4):735-739.
- [17] Xu W, Spray JB, Daily AJ, et al. Maternal hemoglobin A1c and left ventricular hypertrophy in infants of mothers with pre-gestational diabetes[J]. *J maternal-fetal neonat med*, 2024, 37(1):2407038.
- [18] 颜雪萍, 李雪娇, 陈昌钊, 等. 超声心动图 Tei 指数在妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏功能评价中的应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(2):153-156.

(上接第 2338 页)

- [3] Christopher ZK, McQuivey KS, Deckey DG, et al. Acute or chronic periprosthetic joint infection? Using the ESR/CRP ratio to aid in determining the acuity of periprosthetic joint infections[J]. *J Bone Jt Infect*, 2021, 6(6):229-234.
- [4] Zhou X, Li H, Wang N, et al. Respiratory infection risk in primary Sjögren's syndrome complicated with interstitial lung disease: a retrospective study[J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(2):707-715.
- [5] Zick Y. Galectin-8, cytokines, and the storm[J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(1):135-149.
- [6] Klein TT, Kohn E, Klin B, et al. sTREM-1 as a diagnostic biomarker for acute appendicitis in children[J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(9):1172-1178.
- [7] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专家委员会, 等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018 版)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2018, 20(11):929-936.
- [8] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专业委员会, 等. 中国开放性骨折诊断与治疗指南(2019 版)[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019, 21(11):921-928.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 55-69.
- [10] Palm VF, Hoogendoorn JM, Verhage SM. The role of fibula fixation in combined distal-third tibia and fibula fractures: a systematic literature review[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2024, 144(1):219-228.
- [11] 张勤致, 杨国红, 沈哲源, 等. 四肢骨折患者内固定术后感染病原菌及 Smad 通路和骨代谢指标水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(11):1715-1719.
- [12] 俞敏, 曹国平, 胡君为, 等. 全膝全髋关节术后假体周围感染病原菌及 HBD-3、HBP、ESR、CRP 诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35(2):219-224.
- [13] 黄晓敏, 高月月, 孙杨, 等. 子宫肌瘤患者腹腔镜术后泌尿系感染病原菌分布及血清 SDF-1、HMGB1 早期评估价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2025, 33(4):941-945.
- [14] 宋小强, 胡兵, 秦谊, 等. 骨折患者内固定术后病原菌感染及其与血清 sTREM-1、PCT 的关系[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(9):1073-1076.

·论 著·

胰岛素降解酶基因 rs11187007 位点多态性与妊娠期糖尿病
孕妇产后6~8周转归的相关性杨发达¹ 黄广强¹ 何盛¹ 朱琳¹ 林延润^{1*} 梁丽笙²

【摘要】目的 探讨胰岛素降解酶(*IDE*)基因 rs11187007 位点多态性与孕妇妊娠期糖尿病(GDM)产后6~8周转归的关系。**方法** 选择2023年1月至2023年6月在佛山市南海区妇幼保健院诊断为GDM的孕妇129例。产后6~8周行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),根据结果分为转归失败组($n=40$)和转归良好组($n=89$)。比较两组的基因型分布、等位基因频率以及临床资料和检测指标的差异,并做二元logistics回归分析。**结果** 两组的基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律(P 均 >0.05),具有群体代表性。转归良好组的AA,AG基因型占比和A基因频率均高于转归失败组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。孕中期2h PG和基因位点突变对产后转归有影响,差异有统计学意义(P 均 <0.05),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。*IDE*基因 rs11187007 位点突变和孕中期高水平2h PG是影响GDM患者产后转归失败的危险因素(P 均 <0.05)。**结论** 产后6~8周转归结果不同的GDM患者,其*IDE*基因 rs11187007 位点存在多态性分布,该基因位点突变可能是影响GDM转归的独立危险因素。

【关键词】 胰岛素降解酶;妊娠期糖尿病;rs11187007

Relationship between insulin degrading enzyme gene rs11187007 locus polymorphism and
6-8 weeks postpartum outcomes in women with gestational diabetes mellitusYANG Fada¹, HUANG Guangqiang¹, HE Sheng¹, ZHU Lin¹, LIN Yanrun^{1*}, LIANG Lisheng²

(1. Department of Clinical Laboratory, Nanhai District Maternal and Child Health Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong, China, 528200; 2. Department of Obstetrics, Nanhai District Maternal and Child Health Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong, China, 528200)

【ABSTRACT】Objective To investigate the relationship between rs11187007 locus polymorphism of insulin degrading enzyme (*IDE*) gene and the outcome of gestational diabetes mellitus (GDM) in 6-8 weeks postpartum. **Methods** A total of 129 pregnant women diagnosed with GDM from January to June in 2023 at the Nanhai District Maternal and Child Health Hospital in Foshan City were selected. An oral glucose tolerance test (OGTT) was conducted 6~8 weeks postpartum. Based on the results, the women were divided into two groups: the failure outcome group ($n=40$) and the good outcome group ($n=89$). The genotype distribution, allele frequency, clinical data, and detection indexes were compared between the two groups, and logistic regression analysis was performed. **Results** The genotype distribution of both groups adheres to Hardy-Weinberg's equilibrium law ($P>0.05$), indicating population representativeness. The proportion of AA and AG genotypes and the frequency of A genes in the group with good conversion, were higher than those in the group with failed conversion, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). PG and gene site mutations at 2 hours during mid pregnancy have an impact on postpartum outcomes, with statistically significant differences ($P<0.05$), while other indicators show no statistically significant differences ($P>0.05$). Mutations at rs11187007 locus of the *IDE* gene and high levels of 2-hour PG in mid pregnancy are risk factors for postpartum outcome failure in GDM patients (all $P<0.05$). **Conclusion** The polymorphism of the *IDE* gene rs11187007 was found in GDM patients with different outcomes at 6~8 weeks postpartum. The mutation of A to G in the *IDE* gene may be an independent risk factor for the prognosis of GDM.

【KEY WORDS】 Insulin degrading enzyme; Gestational diabetes mellitus; rs11187007

基金项目:佛山市自筹经费类科技创新项目(2220001004415)

作者单位:1. 佛山市南海区妇幼保健院检验科,广东,佛山 528200

2. 佛山市南海区妇幼保健院产科,广东,佛山 528200

*通信作者:林延润, E-mail:422207430@qq.com

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发病率高,不仅对围产期母亲和胎儿的健康安全不利,也增加了孕妇产后罹患2型糖尿病的风险^[1-3]。其产后转归效果也并不理想,转归失败率为22.3%~43.8%^[4-6],因此探讨GDM产后转归的影响因素有一定的临床应用价值。GDM患者胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)基因rs11187007位点存在显著多态性,等位基因A向G的突变增加胰岛素抵抗程度,与糖代谢异常发生有相关性^[7],但目前未见该位点多态性与GDM产后转归的文献报道,本研究以GDM患者为研究对象,旨在探讨该基因突变对产后6~8周GDM转归的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2023年1月至2023年6月在佛山市南海区妇幼保健院产科建档、定期产检的孕妇130例。纳入标准:①单胎受孕,且妊娠前身体健康;②符合GDM诊断标准^[8];③妊娠期遵医嘱进行规范血糖管理;④产后能遵循血糖控制指导。排除标准:①妊娠前糖尿病;②妊娠合并心、肝、肾等重要器官疾病;③研究资料不完整。GDM诊断标准:符合下列任何一项即可诊断GDM:FPG \geq 5.1 mmol/L,餐后1 h血糖(1h PG) \geq 10.0 mmol/L,餐后2 h血糖(2h PG) \geq 8.5 mmol/L。病例分组:根据产后6~8周口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果分为转归失败组和转归良好组。转归诊断标准^[8]:转归失败:FPG \geq 6.1 mmol/L和(或)2 h PG \geq 7.8 mmol/L;转归良好:FPG $<$ 6.1 mmol/L和2 h PG $<$ 7.8 mmol/L。本课题共入组研究对象130例,未按要求完成产后OGTT试验1例,最终纳入研究对象129例,其中转归失败组40例,转归良好组89例。入组前均进行了知情同意告知,本研究经院伦理委员会批准通过(伦理文件编号为2022-01)。

1.2 仪器与试剂

血糖检测采用AU5800进行检测,检测试剂为豪迈生物公司检测试剂盒。DNA提取使用厦门致善全自动核酸提取仪及其配套试剂盒,IDE基因rs11187007位点检测试剂由上海生工公司合成,上游引物:5'-TTTGCGGACACT-GGGAGCAT-3',下游引物:5'-CTGGGATTACAGGCAC-GAGAC-3',限制性内切酶由北京NEB公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集

纳入的研究对象分别于孕24~28周和产后6~8周行OGTT试验,OGTT试验即在空腹时采集无抗凝管静脉血3 mL,采血后饮用糖水(含75 g葡萄糖),并依次在1、2小时

两个时间点再次采集无抗凝管静脉血各一支(3 mL),产后OGTT试验仅采集空腹时间和饮用糖水后2小时共两个时间点的血液。孕期同时采集EDTA-K2抗凝标本一支用于IDE基因rs11187007位点多态性检测,标本用EP管分装保存,-80℃保存。

1.3.2 标本检测

无抗凝标本采集后静置30分钟,离心(3 000 rpm, 10 min,离心半径10 cm)后直接上机检测;EDTA-K2抗凝标本先利用磁珠法提取DNA,取4 μ L DNA加入到配制好的IDE基因rs11187007位点检测体系中,上机扩增(PCR扩增条件:94℃ \times 15 min;94℃ \times 20 s,60℃ \times 30 s,72℃ \times 1 min,共40个循环;72℃ \times 10 min),扩增后的PCR产物酶切后经1%琼脂糖电泳进行分型,酶切反应体系:限制性内切酶0.2 μ L;BSA 1 μ L;NEB Buffer缓冲液1 μ L;PCR产物7.8 μ L。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0分析软件进行数据分析。临床资料和检测指标先行Kolmogorov-Smirnov检验。 Δ BMI不符合正态分布,用 $[M(P25, P75)]$ 表示;其余指标均符合正态分布,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。基因型分布先进行Hardy-Weinberg平衡检验,若 $P>0.05$,则认为基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律,有群体代表性。基因型和等位基因频率比较采用 χ^2 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,对 $P<0.05$ 的变量进一步行二元logistics回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg平衡检验

两组的基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律(P 均 >0.05)。见表1。

表1 基因型分布 Hardy-Weinberg 平衡检验

组别	基因型	观察值	期望值	χ^2 值	P 值
转归良好组	AA	24.0	19.3	3.902	0.142
	AG	35.0	44.3		
	GG	30.0	25.4		
转归失败组	AA	4.0	3.3	1.073	0.585
	AG	15.0	16.4		
	GG	21.0	20.3		

2.2 两组基因型分布及等位基因频率比较

转归良好组的AA、AG基因型占比和A基因频率均高于转归失败组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表2。

2.3 两组临床资料和检测指标比较

孕中期2h PG和基因位点突变对产后转归有影响,差异

表2 两组基因型分布和等位基因频率比较 [$n(\%)$]

分组	n	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
转归良好组	89	24(26.97)	35(39.33)	30(33.70)	83(46.63)	95(53.37)
转归失败组	40	4(10.00)	15(37.50)	21(52.50)	23(28.75)	57(71.25)
χ^2 值			6.149		7.289	
P 值			0.046		0.007	

有统计学意义(P 均 <0.05),其余指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组研究对象临床资料和检测指标比较

[($\bar{x}\pm s$), $M(P25,P75)$]				
指标	转归良好组 ($n=89$)	转归失败组 ($n=40$)	t 值	P 值
年龄	30.85±4.60	31.65±4.63	0.907	0.366
孕中期 FPG	4.77±0.50	4.87±0.52	1.084	0.281
孕中期 1h PG	9.74±1.75	10.11±1.51	1.150	0.252
孕中期 2h PG	8.54±1.40	9.39±1.31	3.230	0.002
分娩前收缩压	117.47±12.11	115.75±10.22	0.782	0.436
分娩前舒张压	78.19±8.15	77.08±9.46	0.684	0.495
分娩前体重	66.80±8.90	67.38±7.09	0.361	0.719
分娩前 BMI	26.61±3.28	26.69±2.55	0.134	0.894
产后收缩压	115.10±8.33	112.98±9.86	1.265	0.208
产后舒张压	72.58±6.36	71.32±8.32	0.942	0.348
产后体重	58.07±7.54	58.98±7.74	0.632	0.528
产后 BMI	23.21±2.92	23.16±2.87	0.719	0.934
ΔBMI	2.090(2.275,3.995)	3.080(2.508,4.138)	0.388	0.738
分娩方式				
顺娩	53(59.55)	26(65.00)	0.345	0.557
剖宫产	36(40.45)	14(35.00)		
喂养方式				
母乳喂养	43(48.31)	22(55.00)	0.688	0.709
人工喂养	10(11.24)	3(7.50)		
混合喂养	36(40.45)	15(37.50)		
IDE rs11187007 基因位点突变				
是	65	36	4.674	0.037
否	24	4		

2.4 影响GDM患者产后转归的二元logistics回归分析

IDE 基因 rs11187007 位点突变和孕中期高水平 2 h PG 是影响 GDM 患者产后转归失败的危险因素(P 均 <0.05)。见表4。

表4 影响GDM患者产后转归的二元logistics回归分析

项目	B 值	SE 值	Wald	Exp(B)	95% CI	P 值
孕中期 2 h PG	0.452	0.162	7.814	1.571	1.145~2.156	0.005
基因突变	-1.191	0.587	4.117	0.304	0.096~0.960	0.042

3 讨论

国际糖尿病学会建议 GDM 患者产后 6~12 周通过 OGTT 来评估糖代谢情况,以尽快发现和鉴别糖尿病,予以针对性预防或者治疗措施^[9]。探讨 GDM 产后转归的影响因素,可为 GDM 产妇分层管理和干预措施的制定提供理论依据,可能有助于降低远期发展为 2 型糖尿病的风险。

GDM 病程中重要的病理生理特征是胰岛素抵抗及其相应生物信号转导障碍。IDE 是由 IDE 基因 rs11187007 位点编码的高特异性产物,具有胰岛素降解活性,能大量水解胰岛素来削弱胰岛素的生物学效应,同时刺激新的胰岛素分泌,以此来维持体内正常的胰岛素浓度,是主要参与降解胰岛素的酶^[10]。而 IDE 基因 rs11187007 位点是胰岛素生物学

效应中重要的调节基因,IDE 基因多态性是影响 IDE 生物学活性的重要原因,该位点突变不仅增强 IDE 水解胰岛素的生物活性,同时增加胰岛素抵抗程度,使机体的胰岛素生物学效应减弱^[11]。本课题对比分析产后不同转归结果的 GDM 孕妇外周血中 IDE 基因 rs11187007 位点的基因型构成比和等位基因的分布情况,转归良好组的 AA、AG 基因型占比、A 基因频率均高于转归失败组,两组基因型分布差异有统计学意义。IDE 基因 rs11187007 位点突变是影响 GDM 患者产后血糖转归的独立危险因素,该基因位点 A 向 G 突变不利于 GDM 产后转归。孕妇在妊娠过程胰岛素抵抗程度增加,是引起 GDM 的重要原因,而产后转归情况也取决于胰岛素功能及胰岛素抵抗情况的恢复,上述基因突变催化 IDE 降解胰岛素活性增强,进而降低胰岛素的生物学效应,不仅与 GDM 发病有关,还可能影响了胰岛素功能的恢复,不利于 GDM 孕妇产后转归。

本研究结果与胡蕾等^[12]研究结果相同,二元 logistics 回归分析也表明孕中期高水平 2 h PG 是影响 GDM 患者产后血糖转归的独立危险因素,2 h PG 水平升高预示着人体在处理进食后处理葡萄糖的能力降低。因此,注重孕中期高 2 h PG 的孕妇血糖管理,在孕期和产后实施更为有效的干预措施,可能有助于 GDM 产后转归。

本研究显示,转归失败组与转归良好组之间的年龄、孕中期 FPG、孕中期 1h PG、分娩前后收缩压和舒张压、分娩前后体重、BMI、ΔBMI、分娩方式和喂养方式之间比较,差异无统计学意义,这与既往研究结论并不完全一致。既往也有文献表明年龄、孕期 BMI(≥ 28 kg/m²)、孕期 1h PG、喂养方式为 GDM 产后转归的影响因素^[13-15]。分析可能原因为一、本研究转归失败组患者例数略少;二、产后 OGTT 试验执行时间和产后转归情况评价时间并不完全一致,本研究 OGTT 试验执行时间控制在 6~8 周,产后转归情况也是根据本次 OGTT 试验结果,而部分文献对 OGTT 试验限制在 6 周或者 42 天,产后转归情况分组甚至延续至产后一年;三、对孕期 BMI 统计方法有差异,本研究对 BMI 为计量数据,部分文献是根据 IBM 结果分类计数统计的方法。

综上所述,产后 6~8 周转归结果不同的 GDM 患者,其 IDE 基因 rs11187007 位点存在多态性分布,该位点突变是影响 GDM 转归的独立危险因素。但本研究仍存在临床样本数不足,单一地域研究整体代表性不强的缺陷,后续仍需补充更大范围的调查研究,进一步分析 IDE 基因 rs11187007 位点突变在 GDM 临床转归中的影响机制,为临床应用提供理论依据。

参考文献

- [1] 曾晓玲,何子翼,周妮娅,等.重庆市 23869 名孕妇妊娠期糖尿病发病现状及危险因素分析[J].中华疾病控制杂志,2023,27(1):70-76.
- [2] 孟耀涵,曲翌敏,湛永乐,等.妊娠糖尿病的影响因素及围产期结局[J].中华疾病控制杂志,2022,26(9):1011-1026.

(下转第 2349 页)

清热利湿法结合非布司他片治疗老年湿热内蕴型慢性尿酸性肾病的疗效及对血清NGAL、CCL2、IL-6水平的影响

陆梅* 施玲玲 王丽娟

【摘要】目的 探讨清热利湿法结合非布司他片治疗老年湿热内蕴型慢性尿酸性肾病(CUAN)的疗效及对血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、C-C趋化因子配体2(CCL2)、白细胞介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 研究对象为南通市通州区中医院2021年1月至2024年12月收治的136例老年CUAN患者,中医分型为湿热内蕴型,按照是否服用清热利湿汤方分为对照组(65例,行非布司他片治疗)和治疗组(71例,行非布司他片+自拟清热利湿汤方)。治疗2个月后,比较两组临床疗效、中医症状积分、血清指标(NGAL、CCL2、IL-6)、肾功能[血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)]以及不良反应发生情况。**结果** 治疗2个月后,治疗组治疗有效率高于对照组(92.96% vs 81.54%),差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者各项中医症状积分、NGAL、CCL2、IL-6、Scr、BUN、UA均降低,且治疗组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 行清热利湿法结合非布司他片治疗可有效缓解老年湿热内蕴型CUAN患者的炎症反应,减轻肾脏损伤,保护肾脏功能,促进临床症状恢复,具有较好的综合疗效。

【关键词】 慢性尿酸性肾病;湿热内蕴证;清热利湿;非布司他片;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;C-C趋化因子配体2;白细胞介素

Therapeutic efficacy of Qingre Lishi Decoction combined with febuxostat tablet and its effects on levels of serum NGAL, CCL2 and IL-6 in elderly patients with chronic uric acid nephropathy of damp-heat internal accumulation type

LU Mei*, SHI Lingling, WANG Lijuan

(Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Nantong Tongzhou District Traditional Chinese Medicine Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226300)

【ABSTRACT】Objective To investigate the therapeutic efficacy of Qingre Lishi Decoction combined with febuxostat tablet and its effects on levels of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), C-C chemokine ligand 2 (CCL2) and interleukin-6 (IL-6) in elderly patients with chronic uric acid nephropathy (CUAN) characterized by damp-heat internal accumulation type. **Methods** A total of 136 elderly patients with CUAN of the damp-heat internal accumulation type were enrolled at Nantong Tongzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine between January 2021 and December 2024. Patients were divided into two groups based on treatment regimens; the control group ($n=65$) received febuxostat tablets alone, while the treatment group ($n=71$) received febuxostat in combination with a self-formulated Qingre Lishi Decoction. After 2 months of treatment, clinical therapeutic efficacy, Traditional Chinese Medicine (TCM) symptom scores, serum biomarkers (NGAL, CCL2, IL-6), renal function indicators (serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), uric acid (UA) and the occurrence of adverse reactions were assessed and compared between the groups. **Results** After 2 months of treatment, the treatment group exhibited a higher overall response rate compared to the control group (92.96% vs 81.54%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, TCM symptom scores, serum levels of NGAL, CCL2, IL-6, Scr, BUN, and UA decreased in both groups. However, the treatment group experienced a significantly greater decline, which was also statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combination of Qingre Lishi Decoction and febuxostat tablets effectively at-

基金项目:南通市中医医疗联盟科研项目(TZYK202113)

作者单位:南通市通州区中医院中医内科,江苏,南通 226300

*通信作者:陆梅, E-mail: tcmmay2023@163.com

tenuates inflammatory responses, alleviates renal injury, preserves kidney function and promotes the resolution of clinical symptoms in elderly patients with CUAN of damp-heat internal accumulation type. This integrative approach demonstrates favorable therapeutic efficacy.

[KEY WORDS] Chronic uric acid nephropathy; Damp-heat internal accumulation syndrome; Qingre Lishi; Febuxostat tablet; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; C-C chemokine ligand 2; Interleukin

作为尿酸性肾病(uric acid nephropathy, UAN)的亚型,慢性尿酸性肾病(chronic uric acid nephropathy, CUAN)以长期高尿酸血症引发的持续性肾损伤为特征,病理表现为肾间质尿酸结晶沉积、慢性炎症及纤维化^[1]。非布司他片主要用于控制患者尿酸过高问题,为当前治疗 CUAN 的常规方式,但其存在心血管风险等安全性问题^[2]。中医药治疗 CUAN 被证实安全有效^[3]。中医认为 CUAN 属本虚(脾肾失调)标实(湿浊瘀阻),湿热内蕴是常见证型,治宜清热利湿泄浊。清热利湿法治疗湿热内蕴型 CUAN 已显示疗效^[4]。本研究借鉴清热利湿法思路,自拟清热利湿汤方,并联合非布司他片,探究其对于湿热内蕴型 CUAN 患者的临床疗效,以期为优化治疗方案提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性分析。研究对象为南通市通州区中医院 2021 年 1 月至 2024 年 12 月收治的 136 例老年湿热内蕴型 CUAN 患者,按照是否服用清热利湿汤方分为对照组(65 例,行非布司他片治疗)和治疗组(71 例,行非布司他片+自拟清热利湿汤方治疗)。两组患者的基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]						
组别	n	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m^2)	性别	
					男	女
治疗组	71	73.53 \pm 3.31	3.85 \pm 1.24	23.56 \pm 2.37	38(53.52)	33(46.48)
对照组	65	72.85 \pm 3.52	3.97 \pm 1.31	23.68 \pm 2.45	39(60.00)	26(40.00)
t/χ^2 值		1.161	0.549	0.290	0.580	
P 值		0.248	0.584	0.772	0.446	

纳入标准:①符合 CUAN 西医诊断标准^[5]者,即绝经前女性尿酸 $>360\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$,男性、绝经期女性尿酸含量 $>420\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$;临床可见慢性间质性肾炎表现;常有痛风性关节炎或痛风结节病史等。②符合中医辨证分型为湿热内蕴型 CUAN^[6],即,主症:四肢沉重,关节灼热肿痛,颜面或下肢浮肿。次症:皮肤疖肿、疮疡,咽喉肿痛,关节痛风石形成,局部红肿疼痛,小便黄赤、灼热或涩痛不利,大便黏滞不爽或秘结。舌脉:舌红,苔黄腻,脉濡数或滑数。主症具备至少一项,次症至少两项,结合舌、脉,可诊断。③年龄 ≥ 65 岁;④非痛风急性发作。排除标准:①近 3 个月参与其他类似研究;②同时服用其他降尿酸药物;③对本研究使用的药物过敏;④合并心、肝、肾等重大疾病;⑤合并恶性肿瘤;⑥精神异常。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的道德准则。

1.2 方法

对照组给予非布司他片(重庆圣华曦药业股份有限公司,国药准字 H20213859,规格:20 mg/片)40 mg,1 次/d,共治疗 2 个月。

治疗组在对照组基础上联合自拟清热利湿汤方。组方:炒薏苡仁 25 g、茯苓 20 g、炒黄柏 10 g、苍术 10 g、牛膝 15 g、虎杖 10 g、丹参 20 g、柴胡 15 g、赤芍 15 g、草薢 15 g、忍冬藤 10 g、甘草 5 g。由医院中药制药室进行统一煎煮,具体操作为:将上述组方配置好后放入煎药容器内,加入纯净水约 1 200 mL,以武火煮沸后转至文火煎煮约 1 h,浓缩至 300 mL,使用 3 个 100 mL 密封袋进行封装,嘱患者分早、中、晚三次服用。每日一副。共治疗 2 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

疗效评估依据证候疗效评价标准^[7]。具体标准如下:治愈表现为中医症状与体征完全或基本消退,证候积分降低幅度 $\geq 95\%$ 。显效表现为中医症状与体征显著改善,证候积分降幅介于 70%~95%。有效表现为中医临床症状与体征出现好转,证候积分降幅介于 30%~70%。无效:不满足上述治疗有效判定标准。治疗有效率=(1-无效率) $\times 100\%$ 。疗效评价主要由 2 名医师进行双盲评价,评价前均不知患者用药情况。

1.3.2 中医症状积分

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7],将该证型中主症按照无、轻、中、重 4 个等级进行打分,分数分别为 0、2、4、6 分。分数与症状严重程度呈正比。

1.3.3 血清指标

治疗前后,抽取患者清晨空腹静脉血 10 mL,取其中 5 mL 以离心机 3 500 r/min,12 min,半径 20cm 的参数进行离心,取上清液以免疫分析法检测 NGAL 水平,酶联免疫吸附法检测 CCL2、IL-6 水平,试剂盒均购买于上海源叶生物科技有限公司,检测严格步骤按照说明书进行。

1.3.4 肾功能

取血方法与上述 1.3.3 一致,取剩余 5 mL 以同样的参数进行离心后,使用成都一科仪器设备有限公司生产的 URIT-8036 型全自动生化分析仪检测肾功能血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)水平。

1.3.5 不良反应

记录两组患者治疗过程中肝功能异常、胃肠道不适(恶心、腹泻)、皮疹、心血管不良事件等发生情况。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 28.0 统计学软件分析数据,计量数据首先以 Shapiro-Wilk 检验正态性,所有数据均符合正态分布,以

($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗2个月后,治疗组有效率高于对照组(92.96% vs 81.54%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	治愈	显效	有效	无效	有效率
治疗组	71	6(8.45)	31(43.66)	29(40.85)	5(7.04)	66(92.96)
对照组	65	2(3.08)	25(38.46)	26(40.00)	12(18.46)	53(81.54)
χ^2 值						4.046
P 值						0.044

2.2 两组中医症状积分比较

与治疗前比较,治疗2个月后两组患者各项中医症状积分均降低,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组血清指标比较

与治疗前比较,治疗2个月后两组患者NGAL、CCL2、IL-6均降低,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组肾功能比较

与治疗前比较,治疗2个月后两组Scr、BUN、UA均下降,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	n	肝功能异常	恶心	腹泻	皮疹	心血管不良事件	总发生率
治疗组	71	2(2.82)	3(4.23)	1(1.41)	0	1(1.41)	7(9.86)
对照组	65	2(3.08)	2(3.08)	2(3.08)	2(3.08)	2(3.08)	10(15.38)
χ^2 值							0.947
P 值							0.330

3 讨论

中医将CUAN归为“痹症”“水肿”等范畴,其核心病机为:饮食失节损伤脾胃,致运化失司,湿浊内生,困阻脾肾,脾失健运,肾失气化,致湿浊弥漫,阻滞经络气血则发为痹痛;湿性黏滞,久与瘀结,耗伤气血,痰瘀互结,损伤肾脏,终致肾衰^[8]。湿热内蕴是本病关键病机,故治疗当以清热利湿为主。

本研究自拟清热利湿汤方,药方中炒薏苡仁可入阳明以利筋络、祛湿热;茯苓祛风除湿,舒筋通络;黄柏寒以胜热,苦以燥湿,清化下焦湿热;苍术健脾燥湿;牛膝活血通络,引药下行,补益肝肾;虎杖清热利湿、活血定痛;丹参活血祛瘀;柴胡可疏肝解郁、和解表里;赤芍清热凉血、散瘀止痛;萆薢可祛风湿,善治风湿,以缓弱顽痹、遗浊;忍冬藤清热解毒、祛风通络;甘草补脾益气,可调和诸药。结果提示,清热利湿法联合非布司他治疗老年CUAN患者疗效显著,可有效改善其临床相关症状。有研究使用四神煎合四妙丸加减方治疗湿

表3 两组治疗前后中医症状积分比较 [分, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	四肢沉重		关节肿痛		颜面或下肢浮肿	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	71	4.85 \pm 0.52	1.68 \pm 0.22 ^a	4.95 \pm 0.37	2.05 \pm 0.26 ^a	4.67 \pm 0.51	1.87 \pm 0.23 ^a
对照组	65	4.79 \pm 0.46	1.94 \pm 0.31 ^a	5.02 \pm 0.48	2.31 \pm 0.22 ^a	4.78 \pm 0.57	2.06 \pm 0.19 ^a
t 值		0.710	5.677	0.957	6.266	1.188	5.225
P 值		0.479	<0.001	0.340	<0.001	0.237	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后NGAL、CCL2、IL-6比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL(ng/mL)		CCL2(pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	71	159.67 \pm 16.63	114.69 \pm 12.57 ^a	476.56 \pm 89.67	304.56 \pm 52.43 ^a	16.53 \pm 4.16	8.46 \pm 2.67 ^a
对照组	65	155.81 \pm 17.44	131.56 \pm 13.78 ^a	469.61 \pm 82.76	367.59 \pm 63.44 ^a	15.89 \pm 4.82	11.57 \pm 3.06 ^a
t 值		1.321	7.466	0.468	6.336	0.831	6.328
P 值		0.189	<0.001	0.640	<0.001	0.408	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组治疗前后Scr、BUN、UA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		UA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	71	126.53 \pm 16.53	91.22 \pm 10.64 ^a	7.86 \pm 1.61	5.11 \pm 1.02 ^a	468.96 \pm 56.94	326.56 \pm 49.61 ^a
对照组	65	121.47 \pm 15.84	103.55 \pm 11.27 ^a	7.73 \pm 1.52	5.87 \pm 1.17 ^a	479.56 \pm 59.71	358.45 \pm 45.17 ^a
t 值		1.819	6.562	0.483	4.046	1.152	3.908
P 值		0.071	<0.001	0.630	<0.001	0.251	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

热内蕴型UAN患者也具有较高的临床疗效以及有效改善中医症状^[9]。分析原因,两研究中均具有核心清热利湿组合,即炒薏苡仁、茯苓、黄柏、苍术等,进一步提示了清热利湿法在治疗本病中的作用。

本研究另一结果提示,清热利湿法联合非布司他治疗可有效减轻老年CUAN患者的炎症反应,降低肾损伤,保护肾功能。赵丽等人^[10]使用清热泄浊方治疗湿热蕴结型痛风性肾病患者也证实了该类型治疗方法减轻患者炎症状态以及肾小管间质损伤,改善肾功能的作用。景凯丽^[11]使用草薢渗湿汤加減(清热利湿功效)治疗湿热内蕴型UAN患者结果也与本研究结果类似。具体分析本研究汤方,草薢总皂苷具有降低血尿酸水平的作用^[12]。黄柏所含的黄柏碱能有效抑制脂多糖引发的肾小管上皮细胞NRK-52E氧化应激反应及细胞凋亡,当与苍术联合应用时,其可减少高尿酸血症大鼠模型的尿素氮含量和黄嘌呤氧化酶活性,通过调节嘌呤代谢过程、减轻炎症反应、促进足细胞裂孔膜蛋白CD2AP表达等机制发挥肾脏保护效果^[13]。薏苡仁活性成分在弗氏佐剂诱导的类风湿性关节炎大鼠模型中呈现双重调节作用,既能显著抑制促炎性细胞因子表达,又可有效增强机体抗氧化酶系统活性^[14]。茯苓则通过调节黄嘌呤氧化酶活性,加强其抗氧化功能从而降低血液尿酸浓度,实现肾脏保护^[15]。

综上所述,行清热利湿法结合非布司他片治疗能够有效缓解老年湿热内蕴型CUAN患者的炎症反应,减轻肾脏损伤,保护肾功能,改善临床症状,有较为显著的综合治疗效果。

参考文献

- 贾元萍,王萱之,牛诗翔,等.调补脾胃中药治疗慢性尿酸性肾病的系统评价[J].海南医学院学报,2021,27(22):1737-1744.
- 辛家东,高建东.降尿酸方治疗慢性尿酸性肾病痰浊瘀阻证随机对照研究[J].时珍国医国药,2024,35(3):657-660.
- 王昀,贾元萍,邱新萍.基于关联规则的中医药治疗慢性尿酸性肾病用药规律研究[J].中国医药导报,2021,18(4):127-130.
- 柯雅思,陈小丽,陈君兰,等.清热利湿法治疗湿热内蕴型慢性尿酸性肾病的临床效果及对血清NGAL、IL-6水平的影响[J].中外医学研究,2021,19(30):1-5.
- 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:189.
- 李顺民,伍新林,于俊生,等.尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志,2008,42(1):23-25.
- 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,2002:143-150.
- 杨硕.中西医结合治疗痛风性肾病的研究进展[J].吉林医学,2022,43(1):243-244.
- 洪子茜.四神煎合四妙丸加減方治疗湿热内蕴型尿酸性肾病的疗效观察[D].福建中医药大学,2024.
- 赵丽,马金荣,李莉,等.清热泄浊方治疗湿热蕴结型痛风性肾病的临床研究[J].河北中医药学报,2022,37(6):45-48.
- 景凯丽.草薢渗湿汤加減治疗尿酸性肾病湿热内蕴证的临床疗效分析[D].辽宁中医药大学,2024.
- 李国莺,章维志,姜璐,等.草薢总皂苷对尿酸钠诱导THP-1细胞Toll样受体/核转录因子- κ B(TLR/NF- κ B)信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(5):34-41.
- 庄莉,翟园园,姚卫峰,等.基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用的机制研究[J].药学报,2019,54(5):877-885.
- Zhang C, Zhang W, Shi R, et al. Coix lachryma-jobi extract ameliorates inflammation and oxidative stress in a complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis model[J]. Pharm Biol, 2019,57(1):792-798.
- 李佳丹,周迪夷.茯苓多糖对db/db小鼠肾脏保护作用及其对p38MAPK/PPAR- γ 信号通路的影响[J].中国中医药科技,2019,26(3):346-350.
- Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence rate of Type 2 Diabetes Mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-Analysis of 170, 139 women[J]. J Diabetes Res, 2020,2020:3076463.
- 毋晶,林凤武,申有霞,等.妊娠期糖尿病患者产后6~8周糖代谢转归及相关因素的分析[J].中国实验诊断学,2018,22(5):826-829.
- 林莹,谭志华.妊娠期糖尿病孕妇产后血糖水平分析[J].公共卫生与预防医学,2018,29(6):142-144.
- 赵艳平,徐宏燕,宋美娜.孕晚期血清Hcy、NLR及C肽与妊娠糖尿病患者产后血糖转归的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(3):516-519.
- 石娟.IDE基因rs11187007位点多态性与GDM患者胰岛素抵抗、全身炎症反应的相关性[J].海南医学院学报,2019,25(1):29-32.
- 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会.妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J].中华妇产科杂志,2022,57(1):3-12.
- Benhalima K, Jegers K, Devlieger R, et al. Glucose intolerance after a recent history of gestational diabetes based on the 2013 WHO Criteria[J]. PLoS One, 11(6):e0157272.
- Tang WJ. Targeting insulin-degrading enzyme to treat type 2 diabetes mellitus[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(1): 24-34.
- Cheng H, Wang L, Shi T, et al. Association of insulin degrading enzyme gene polymorphisms with Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(5):328-335.
- 胡蕾,温洁红,何相成,等.江门市妊娠糖尿病妇女产后糖代谢转归的横断面研究[J].深圳中西医结合杂志,2021,31(14):31-33.
- 梁桂英,卢玉珊,梁咏诗.妊娠期糖尿病产后42d血糖转归及相关因素分析[J].糖尿病新世界,2020,23(8):27-29.
- 胡雪媚,夏雪梅.初产妇妊娠期糖尿病产后血糖转归相关因素的前瞻性队列研究[J].中国妇幼保健,2023,38(7):1266-1269.
- 石志宜,顾平,司曼丽,等.生活方式干预预防妊娠期糖尿病孕妇产后发生2型糖尿病风险的系统评价[J].护理研究,2018,32(9):1415-1422.

(上接第2345页)

四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法在结肠镜后腹胀效果观察及对血清DAO、D-LA和ET水平的影响

冯娟 陈林玲 庄瑞斐 朱培培*

【摘要】目的 观察四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法对结肠镜检查后患者腹胀的改善效果。**方法** 收集2023年1月至2024年12月期间南通市中医院收治的行结肠镜检查后出现腹胀的患者90例,根据干预方法,分为观察组($n=46$,接受四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法)与对照组($n=44$,接受常规腹胀干预)。比较两组的腹胀程度[视觉模拟评分法(VAS)]、中医证候积分、二胺氧化酶(DAO)、内毒素(ET)、D-乳酸(D-LA)水平。**结果** 干预后,两组VAS评分逐渐降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的DAO、D-LA、ET水平降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的首次排气、肠鸣音恢复时间更短,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的腹部胀满、遇冷加重、喜热喜按、四肢不温积分降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法用于结肠镜后腹胀患者,可改善腹胀、降低血清DAO、D-LA和ET水平。

【关键词】 结肠镜检查;腹胀;热奄包疗法;摩腹法

Effect of Sizi powder Reyanbao therapy combined with ginger oil abdomen rubbing method on abdominal distension after colonoscopy and its influence on serum DAO, D-LA and ET levels

FENG Juan, CHEN Linling, ZHUANG Ruifei, ZHU Peipei*

(Department of Spleen and Stomach Diseases, Nantong Traditional Chinese Medicine Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226000)

【ABSTRACT】 Objective To observe the improvement effect of Sizi powder Reyanbao therapy combined with ginger oil abdomen rubbing method on abdominal distension after colonoscopy. **Methods** From January 2023 to December 2024, 90 patients with abdominal distension after colonoscopy at Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine were collected. Based on the intervention methods, they were divided into the observation group ($n=46$, receiving Sizi powder Reyanbao therapy combined with ginger oil abdomen rubbing method) and the control group ($n=44$, receiving routine abdominal distension intervention). The degree of abdominal distension [visual analogue scale (VAS)], TCM syndromes scores, diamine oxidase (DAO), endotoxin (ET) and D-lactic acid (D-LA) were compared between the two groups. **Results** After intervention, the VAS score in both groups decreased gradually, and the score in the observation group was lower, with a statistical difference ($P<0.05$). The levels of DAO, D-LA, and ET in both groups decreased, and the levels were lower in the observation group, with statistical differences ($P<0.05$). The first exhaust time and recovery time of bowel sounds in the observation group were shorter, with statistical differences ($P<0.05$). The scores of abdominal fullness, cold aggravation, heat preference and relief with pressure and cold limbs were declined in both groups, and the scores in the observation group were lower, with statistical differences ($P<0.05$). **Conclusion** The application of Sizi powder Reyanbao therapy combined with ginger oil abdominal rubbing method in patients with abdominal distension after colonoscopy can improve the abdominal distension, and reduce levels of serum DAO, D-LA, and ET.

【KEY WORDS】 Colonoscopy; Abdominal distension; Reyanbao therapy; Abdomen rubbing method

结肠镜是消化道疾病诊断及内镜下治疗的核心手段,检查中为清晰观察肠道内部,需向肠腔注入气体,此操作常导致患者术后出现腹胀不适;同时,内镜镜头对肠壁的直接触

碰与牵拉,易造成肠黏膜轻微损伤、通透性增加,使肠黏膜中的二胺氧化酶(DAO)大量释放入血,肠道细菌代谢产生的D-乳酸(D-LA)突破屏障入血,革兰阴性菌内毒素(ET)也随之

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(MSZ2022021);南通市卫健委青年课题(QNZ2023050)

作者单位:南通市中医医院脾胃病科,江苏,南通 226000

*通信作者:朱培培, E-mail:905723058@qq.com

移位进入血液循环,进而引发炎症反应、加剧腹胀,干扰患者饮食与日常活动,延缓机体恢复,严重影响生活质量^[1-3]。四子散热奄包疗法基于中医“寒者热之”理论,以紫苏子、吴茱萸等中药为原料,加热后外敷腹部,既能借温热刺激促进局部气血运行、调节经络功能,又能让药物经皮渗透改善肠道功能^[4];生姜油摩腹法依托经络学说与脏腑理论,利用生姜温性及按摩动作,促进胃肠蠕动、调节胃肠气机、增强脾胃运化^[5]。但目前两者单独或联合用于改善结肠镜后腹胀的研究仍较有限,联合效果未得到充分验证。本研究旨在观察该联合疗法对结肠镜后腹胀的改善作用及血清 DAO、D-LA、ET 水平的影响,为临床提供更优干预方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2023 年 1 月至 2024 年 12 月期间,南通市中医院收

治的行结肠镜检查后出现腹胀的患者 90 例,根据干预方法,分为观察组($n=46$,接受四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法)与对照组($n=44$,接受常规腹胀干预)。纳入标准:①符合《消化系统常见病功能性腹胀中医诊疗指南(基层医生版)》中^[6]的诊断标准,符合中焦虚寒证,具体为:腹部胀满,遇冷加重,喜热饮,喜热敷,得热则舒,伴四肢不温、小便清长、大便溏烂,舌体淡胖有齿痕,脉沉;②18 岁以上;③临床资料完整;④既往无长期慢性便秘病史;⑤结肠镜检查后 24 小时内出现腹胀。排除标准:①近期(检查前 1 周内)使用过影响胃肠动力的药物(如泻药、阿片类镇痛药等);②合并严重肠道器质性病变,如肠梗阻、肠穿孔、肠道恶性肿瘤等;③腹部皮肤存在破损、感染、溃疡或对中药、生姜油过敏者;④患有精神疾病或认知功能障碍,无法准确表达腹胀感受及配合治疗者;⑤因其他原因(如严重感染、创伤等)导致的非结肠镜检查相关腹胀者。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

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

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	结肠镜检查时间(min)	受检原因			
			男	女			便血	腹痛	腹泻	便秘
观察组	46	48.31±6.15	17(36.96)	29(63.04)	23.15±2.04	25.37±4.12	15(32.61)	12(26.09)	10(21.74)	9(19.57)
对照组	44	47.83±5.93	19(43.18)	25(56.82)	23.04±2.18	24.81±3.97	14(31.82)	16(36.36)	11(25.00)	6(13.64)
χ^2/t 值		0.377	0.363		0.247	0.656	0.006	1.108	0.134	0.569
<i>P</i> 值		0.707	0.547		0.805	0.513	0.936	0.292	0.715	0.451

1.2 方法

对照组接受常规腹胀干预措施,指导取半卧位或仰卧位、进行床上活动,病情允许者尽早下床走动以促肠道排气;检查后 4~6 小时先饮少量温水,无不适后过渡至清淡流质饮食(避免易产气食物),再逐步转为半流质及普食;每日取普通基质油 3~5 mL 滴于掌心搓热,避开中脘、神阙、天枢等腹部穴位,在腹部非穴位区域以顺时针方向轻柔按摩 5~10 分钟,按摩力度与观察组摩腹力度一致;若腹胀持续不缓解或加重,仍予肛管排气。

观察组:在常规腹胀干预措施的基础上,行四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法。生姜油摩腹:取 3~5 mL 生姜油掌心搓热,以神阙穴为中心,先顺时针环形摩腹(60~80 圈/分,3 分钟),再沿任脉自上而下按揉中脘、神阙、天枢等穴位(每穴 1~2 分钟),共 5~10 分钟;四子散热奄包:将紫苏子、莱菔子、白芥子、吴茱萸各 100 g 加粗盐混匀装布袋,恒温箱加热至 50~60℃后用毛巾包裹,沿任脉自胃脘部移至耻骨联合(重复 5 次),再以神阙穴为中心放置 20~30 分钟,期间观察皮肤防烫伤。

1.3 观察指标

1.3.1 腹胀程度

干预前、干预后 1、3 d,采用视觉模拟评分法(VAS)^[7]进行评估,0 分为无腹胀,10 分表示腹胀程度最严重。

1.3.2 肠道屏障功能指标

干预前后,采集空腹静脉血 5 mL,分离血清(3 000 r/min, 10 min, 离心半径 15 cm)。采用酶法检测血清 DAO、D-LA、ET 水平(试剂盒购自北京中生金域诊断技术股份有限公司)。

1.3.3 肠道功能恢复指标

记录患者首次排气、肠鸣音恢复时间。

1.3.4 中医证候积分^[7-8]

干预前后,主症(腹部胀满、遇冷加重、喜热喜按)按严重程度赋 0~3 分;次症(四肢不温)赋 0~2 分。

1.4 统计学方法

所得数据用 SPSS 24.0 软件处理。正态计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 *t* 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 VAS 评分比较

干预后,两组 VAS 评分逐渐降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 VAS 评分比较 [$(\bar{x}\pm s)$, 分]

组别	<i>n</i>	干预前	干预后 1 d	干预后 3 d
观察组	46	5.42±1.13	3.72±0.86 ^{ab}	1.85±0.57 ^{abc}
对照组	44	5.38±1.17	4.93±1.05 ^a	3.27±0.82 ^{ab}
<i>t</i> 值		0.165	5.992	9.574
<i>P</i> 值		0.869	<0.001	<0.001

注:与同组干预前相比,^a $P<0.05$;与对照组相比,^b $P<0.05$;与干预后 1 d 相比,^c $P<0.05$ 。

2.2 两组肠道屏障功能指标比较

干预后,两组的 DAO、D-LA、ET 水平降低,且观察组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表3 两组肠道屏障功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DAO(U/mL)		D-LA(mg/L)		ET(EU/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	46	3.41±0.82	2.53±0.58 ^a	6.42±1.18	4.72±1.13 ^a	0.63±0.16	0.46±0.11 ^a
对照组	44	3.44±0.75	3.12±0.69 ^a	6.35±1.24	5.82±1.25 ^a	0.62±0.14	0.55±0.15 ^a
t值		0.181	4.398	0.274	4.383	0.315	3.256
P值		0.857	<0.001	0.784	<0.001	0.754	0.002

注:与同组干预前相比,^aP<0.05。

2.3 两组肠道功能恢复指标比较

观察组的首次排气时间及肠鸣音恢复时间更短,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组中医证候积分比较

干预后,两组的腹部胀满、遇冷加重、喜热喜按、四肢不温积分降低,且观察组更低,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表4 两组肠道功能恢复指标比较 ($\bar{x} \pm s, h$)

组别	n	首次排气时间	肠鸣音恢复时间
观察组	46	9.94±2.24	4.15±1.57
对照组	44	15.37±3.15	7.83±1.92
t值		9.457	9.973
P值		<0.001	<0.001

注:与同组干预前相比,^aP<0.05。

表5 两组中医证候积分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

组别	n	腹部胀满		遇冷加重		喜热喜按		四肢不温	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	46	2.05±0.21	1.17±0.37 ^a	2.31±0.18	1.51±0.32 ^a	2.11±0.22	1.05±0.29 ^a	1.25±0.15	0.84±0.14 ^a
对照组	44	2.07±0.22	1.61±0.41 ^a	2.29±0.17	1.74±0.34 ^a	2.13±0.24	1.21±0.28 ^a	1.27±0.17	1.01±0.13 ^a
t值		0.441	5.349	0.541	3.306	0.412	2.661	0.592	5.963
P值		0.660	<0.001	0.590	0.001	0.681	0.009	0.555	<0.001

注:与同组干预前相比,^aP<0.05。

3 讨论

中医理论中,结肠镜检查后腹胀可归为“痞满”“腹胀”范畴,其病机与镜检注气致肠腑气机壅滞、通降失司相关;若患者素体中焦虚寒、脾阳不振,更会加重脾胃运化失常,致糟粕停滞、浊气内聚成胀。《景岳全书》言“凡病胀而治不愈者,单胀也,为脾虚之甚”,印证中焦虚寒、升降失常是本病关键。四子散热奄包与生姜油摩腹法均为中医外治手段,二者合用共奏温中通阳、理气消胀之效,与本病机契合。

结果显示,干预后观察组VAS评分更低,首次排气及肠鸣音恢复时间更短,且腹部胀满、遇冷加重、喜热喜按、四肢不温积分亦低于对照组,提示联合疗法不仅在缓解腹胀、促进肠道功能恢复上优于对照组,还能有效改善中焦虚寒证。对照组虽可通过活动、饮食调整等促排气,但作用单一;而联合疗法中,四子散热奄包借温热与药物渗透改善胃肠黏膜血供、刺激神阙等穴位调节脾胃气机^[9-10],生姜油摩腹则以温热驱寒邪、机械刺激促胃肠蠕动^[11],二者从病因(温中散寒)与症状(促排气、消胀满)双管齐下,故能改善腹胀程度与中焦虚寒证候。从西医视角,紫苏子挥发油可增强胃肠平滑肌收缩,莱菔子成分能调节平滑肌运动节律^[12],热奄包与生姜油还可通过影响胃肠神经反射、抗炎活血,加快肠鸣音恢复与排气^[13]。

DAO主要存在于肠黏膜绒毛上皮细胞中,肠黏膜受损时,会释放入血,导致血清中DAO水平升高;D-LA是肠道细菌代谢的产物,肠道屏障功能正常时,D-LA进入血液的量较少,当肠道屏障受损,其吸收入血的量增加^[14];ET是革兰氏

阴性菌细胞壁的成分,肠道屏障功能障碍时,肠道内的ET易进入血液循环,导致血清ET水平升高^[15]。结果显示,干预后,两组的DAO、D-LA、ET水平降低,且观察组更低。这一结果表明四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法能够更有效地改善肠道屏障功能。从作用机制来看,中医外治法通过改善局部血液循环,促进胃肠黏膜修复,从而降低DAO的释放^[16]。同时,促进胃肠蠕动,加速肠道内有害物质的排出,减少D-LA和ET在肠道内的蓄积和吸收入血^[17]。

综上所述,四子散热奄包疗法联合生姜油摩腹法应用于结肠镜检查后腹胀患者,可有效改善腹胀程度,促进肠道功能恢复,降低血清DAO、D-LA和ET水平,改善焦虚寒证的中医证候。该联合疗法充分发挥了中医外治疗法的优势,为结肠镜检查后腹胀患者提供了一种有效的干预方案。本研究为单中心设计,仅纳入90例患者,样本量有限且未设安慰剂对照,亦缺乏长期随访以观察远期肠道功能及腹胀复发情况,对结果外推性有一定限制。后续可扩大样本量开展多中心研究,引入安慰剂对照控制混杂因素,延长随访明确远期疗效,并结合现代技术探究四子散及生姜油有效成分的分子机制,为临床应用提供更坚实循证支持。

参考文献

- [1] Ma L, Yan J, Shen J, et al. Comparison of application value between conventional air insufflation and water infusion in colonoscopy[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(9):2333-2341.
- [2] 杨蕾,杨幼林. 结肠镜检查轻微不良事件危险因素及预防[J]. 医学综述, 2020, 26(4):762-765.

(下转第2356页)

·论 著·

CRP、PCT与MAU联合预测冠心病患者PCI术后CIN的发生研究

许泽祥 袁学超* 郭鑫 李海燕 宋坤青

[摘要] **目的** 探讨C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)与尿微量白蛋白(MAU)应用于冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后发生造影剂肾病(CIN)的联合预测价值。**方法** 选取2023年4月至2024年3月于沧州市中心医院行PCI术的197例冠心病患者为研究对象,以CIN诊断标准为依据,将其分为CIN组($n=36$)与非CIN组($n=161$)。比较两组患者的临床资料、CRP、PCT及MAU等差异,经Logistic回归分析明确冠心病患者PCI术后发生CIN的独立危险因素;运用受试者工作特征曲线(ROC)分析CRP、PCT、MAU三者单独、CRP+PCT、CRP+MAU、PCT+MAU、CRP+PCT+MAU对冠心病患者行PCI术后发生CIN的预测价值。**结果** 与非CIN组比,CIN组患者碘造影剂剂量、CRP、PCT及MAU水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,碘造影剂剂量大、CRP、PCT及MAU升高均是冠心病患者行PCI术后发生CIN的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,CRP、PCT、MAU单独预测冠心病患者行PCI术后发生CIN的曲线下面积(AUC)分别为0.816、0.792、0.819;CRP+PCT、CRP+MAU、PCT+MAU的AUC分别提升至0.889、0.893、0.901,而CRP+PCT+MAU联合预测的AUC为0.940($P<0.05$)。**结论** CRP、PCT、MAU水平与冠心病患者PCI术后CIN的发生密切相关,三者联合检测可显著提高CIN预测的准确性。

[关键词] 冠心病;经皮冠状动脉介入术;造影剂肾病;尿微量白蛋白

Study on the combined predictive of CIN in patients with coronary heart disease after PCI by CRP, PCT and MAU

XU Zexiang, YUAN Xuechao*, GUO Xin, LI Haiyan, SONG Kunqing

(Cangzhou Central Hospital, Cardiovascular Department Four, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the combined predictive value of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and microalbuminuria (MAU) in the occurrence of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 197 patients with coronary heart disease who underwent PCI at Cangzhou Central Hospital from April 2023 to March 2024 were selected as the research subjects. Based on the diagnostic criteria of CIN, they were divided into the CIN group ($n=36$) and the non-CIN group ($n=161$). The differences in clinical data, CRP, PCT and MAU between the two groups of patients were compared. Logistic regression analysis was conducted to identify the independent risk factors for CIN after PCI in patients with coronary heart disease. The predictive value of CRP, PCT, and MAU alone, CRP+PCT, CRP+MAU, PCT+ter PCI was analyzed using the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared to the non-CIN group, patients in the CIN group had higher levels of iodine contrast agent dosage, CRP, PCT and MAU ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that a large dose of iodine contrast agent, elevated CRP, PCT and MAU were all independent risk factors for CIN after PCI in patients with coronary heart disease. This difference was statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of CRP, PCT, and MAU alone predicting the occurrence of CIN in patients with coronary heart disease after PCI were 0.816, 0.792, and 0.819, respectively. The AUC of CRP+PCT, CRP+MAU, and PCT+MAU increased to 0.889, 0.893, and 0.901 respectively. while the AUC for the combined prediction of CRP+PCT+MAU was 0.940 ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CRP, PCT, and MAU are closely related to the occurrence of CIN in patients with coronary heart disease after PCI. The combined detection of the three markers can significantly enhance the accuracy of predicting CIN.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Percutaneous coronary intervention; CIN; Microalbuminuria

基金项目:沧州市重点研发计划自筹项目(222106044)

作者单位:沧州市中心医院心血管内四科,河北,沧州 061000

*通信作者:袁学超, E-mail: yuanxuechao0@126.com

经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)作为冠心病治疗的重要手段,能够显著降低主要不良心血管事件的发生风险,改善患者预后^[1]。然而,造影剂肾病(Contrast-induced nephropathy, CIN)作为PCI术后严重的并发症之一,其发生率较高,且与死亡风险及不良预后显著相关^[2]。因此,寻找敏感、有效的生物标志物,早期预测CIN的发生,对降低其发生率、改善患者预后具有重要意义。近年来研究发现,炎症和感染与CIN的发生发展密切相关,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(Procalcitonin, PCT)可能通过参与炎症反应和氧化应激过程,在CIN的发病中发挥作用。其中,CRP作为炎症标志物,在机体受到感染、创伤等应激状态时,肝脏细胞大量合成并释放入血,其水平升高反映机体存在炎症反应。PCT作为感染及全身炎症早期敏感标志物,高水平PCT可能促进PCI术后CIN发生,对CIN预测的敏感性和特异性较高^[3-4]。此外,尿微量白蛋白(Microalbuminuria, MAU)是提示肾损伤的早期标志物,其升高提示肾小球滤过膜通透性增加,而这一病理改变可进一步加速肾脏功能的损伤^[5]。目前,CRP、PCT、MAU单独用于预测CIN的研究较多,但三者联合应用于冠心病患者PCI术后CIN预测价值的研究较少。本研究旨在探讨CRP、PCT与MAU联合检测对冠心病患者PCI术后发生CIN的预测价值,为临床早期识别高危患者、及时采取干预措施提供实验依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2023年4月至2024年3月于沧州市中心医院行PCI术的197例冠心病患者为研究对象。诊断标准:依据《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[6]中关于冠心病的诊断标准,诊断为冠心病。即患者出现劳力性胸痛,冠状动脉造影提示管腔狭窄 $\geq 50\%$,且伴心肌缺血证据。纳入标准:①确诊为冠心病且需行PCI治疗;②年龄 ≥ 18 岁;③无急性感染性疾病或全身炎症反应综合征;④临床病历资料完整;⑤签署知情同意书,可配合血清学检测。排除标准:①术前已存在严重肾功能不全;②近3个月内使用过肾毒性药物;③合并慢性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等其他严重肾脏疾病;④存在严重心力衰竭、肝功能衰竭等严重脏器功能障碍;⑤对造影剂过敏者;⑥存在精神类疾病。本研究经过沧州市中心医院伦理委员会批准(审批编号:2023-129-02(z))

参照《碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识》^[7]中相关诊断标准,符合以下条件者诊断为CIN:患者在接受PCI术后72小时内,血清肌酐水平较术前2~4周内的稳定基线值升高 $\geq 25\%$ 或绝对值升高 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$,且排除其他肾损伤因素。并根据是否诊断为CIN,将研究对象分为CIN组($n=36$)与非CIN组($n=161$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

由心血管内科高级介入医师采用标准Seldinger技术行桡动脉穿刺实施PCI。且所有患者冠脉造影均使用碘克沙

醇注射液(规格:50 mL:16 g(I),国药准字:H20184001,厂家:扬子江药业集团有限公司)作为造影剂,术中通过导管室信息系统实时记录造影剂实际使用剂量,确保数据采集的准确性与可追溯性。

1.2.2 临床资料收集

收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、合并史(糖尿病、高血压、高尿酸血症)、饮酒史(饮酒频次 >2 次/周,且持续1年)等内容。

1.2.3 实验室指标

抽取冠心病患者入院后静脉血5 mL,经3 000 r/min离心15 min处理后(离心管半径8 cm)。采用在全自动生化分析仪检测CRP水平;采用电化学发光法测定PCT含量。

收集冠心病患者入院次日晨尿10 mL,3 000 r/min离心10 min(离心半径8 cm),取上清液,采用放射免疫法测定MAU水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件完成数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间采用独立样本 t 检验。采用多因素Logistic分析CRP、PCT及MAU与冠心病患者PCI术后发生CIN的关系;并绘制受者工作特征曲线(ROC)分析CRP、PCT、MAU三者单独、CRP+PCT、CRP+MAU、PCT+MAU、CRP+PCT+MAU对冠心病患者PCI术后发生CIN的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

与非CIN组比,CIN组患者碘造影剂剂量、CRP、PCT及MAU水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

项目	n	非CIN组 ($n=161$)	CIN组 ($n=36$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)		56.79 \pm 8.64	54.28 \pm 9.64	1.542	0.125
性别				0.609	0.435
男	152	126(78.26)	26(72.22)		
女	45	35(21.74)	10(27.78)		
合并史					
糖尿病	20	15(9.32)	5(13.89)	0.266	0.606
高血压	34	27(16.77)	7(19.44)	0.147	0.701
高尿酸血症	18	12(7.45)	6(16.67)	2.001	0.157
饮酒史	48	37(22.98)	11(30.56)	0.916	0.339
造影剂剂量(mL)		98.32 \pm 11.34	112.21 \pm 12.61	6.507	<0.001
CRP(mg/L)		13.76 \pm 3.12	16.89 \pm 2.12	5.725	<0.001
PCT($\mu\text{g/L}$)		4.02 \pm 1.03	5.37 \pm 1.25	6.826	<0.001
MAU(mg/mL)		21.46 \pm 5.26	29.25 \pm 6.19	7.769	<0.001

2.2 冠心病患者行PCI术后发生CIN的多因素Logistic分析

以冠心病患者行PCI术后是否发生CIN为因变量(未发生CIN=0,发生CIN=1),以碘造影剂剂量、CRP、PCT及

MAU作为变量,行多因素 *Logistic* 回归分析。结果显示,碘造影剂剂量大、CRP、PCT 及 MAU 升高均是冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的多因素 *Logistic* 分析

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	Wald 值	OR 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
造影剂剂量	连续变量	0.143	0.035	16.456	1.154	1.077~1.237	<0.001
CRP	连续变量	0.519	0.142	13.292	1.680	1.271~2.220	<0.001
PCT	连续变量	1.381	0.352	15.392	3.977	1.996~7.928	<0.001
MAU	连续变量	0.326	0.081	16.247	1.386	1.183~1.624	<0.001

2.3 CRP、PCT 及 MAU 对冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的预测价值

ROC 曲线分析显示,CRP、PCT、MAU 三者单独、CRP+PCT、CRP+MAU、PCT+MAU、CRP+PCT+MAU 对冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.816、0.792、0.819、0.889、0.893、0.901、0.940($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 CRP、PCT 及 MAU 对冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度 (%)	特异度 (%)	<i>P</i> 值
CRP	15.040	0.816	0.749~0.884	75.80	77.80	<0.001
PCT	4.675	0.792	0.708~0.876	75.80	72.20	<0.001
MAU	25.515	0.819	0.738~0.901	72.70	72.20	<0.001
CRP+PCT		0.889	0.834~0.944	79.50	75.00	<0.001
CRP+MAU		0.893	0.839~0.947	80.70	77.80	<0.001
PCT+MAU		0.901	0.845~0.956	85.10	83.30	<0.001
CRP+PCT+MAU		0.940	0.901~0.979	85.10	86.10	<0.001

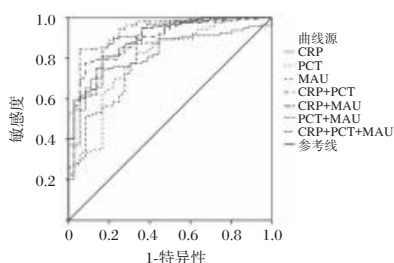


图 1 ROC 曲线

3 讨论

PCI 通过血运重建改善心肌缺血,以恢复冠状动脉血流并减轻心肌损伤,从而显著降低急性心肌梗死、心力衰竭等严重心血管事件的发生风险^[8]。但由于 PCI 术中使用大量造影剂,使得 CIN 的发生风险显著增加,威胁患者的生命安全^[9]。因此早期准确识别冠心病 PCI 术后 CIN 高危人群并及时干预,对改善患者预后至关重要。

本研究结果显示,与非 CIN 组相比,CIN 组患者碘造影剂剂量、CRP、PCT 及 MAU 水平显著升高,且 *Logistic* 回归分析表明,碘造影剂剂量大、CRP、PCT 及 MAU 升高均是冠心病患者行 PCI 术后发生 CIN 的独立危险因素。大量研究证实,造影剂用量大是 PCI 术后发生 CIN 的独立危险因素,其可能与造影剂所致肾毒性及血流动力学持续性改变相关^[10]。一方面,当造影剂流经肾血管床时,可直接促使血管平滑肌收缩,减少肾血流量,引发肾小管细胞缺血缺氧,造成

肾损伤^[11]。另一方面,造影剂对肾小管细胞的直接毒性作用激活氧化应激反应,大量生成活性氧。其不仅增强血管收缩介质的效应,降低血管舒张介质的生物利用度,加重肾缺血,还可直接攻击肾小管细胞的脂质、蛋白质和 DNA,造成细胞损伤,最终导致肾小管细胞结构破坏,增加 PCI 术后发生 CIN 的风险^[12]。

另外,炎症和感染在 CIN 的发生发展进程中扮演着关键角色,CRP、PCT 和 MAU 作为重要标志物,通过复杂的病理机制相互关联,共同推动疾病进展。其中,CRP 作为经典的急性时相反应蛋白,其水平升高提示术前血管内皮功能障碍及亚临床炎症状态。同时,CRP 可通过激活补体系统与促进白细胞黏附,显著降低肾脏对造影剂的耐受性。且在炎症状态下过度激活的肾内氧化应激反应,与造影剂直接诱导的肾毒性产生协同效应,加速肾小管上皮细胞损伤^[13]。而 PCT 作为降钙素的前体蛋白,在严重感染或多器官功能衰竭时呈指数级升高,其异常升高提示全身炎症反应综合征的激活。且其可通过介导中性粒细胞趋化与炎症因子级联反应,参与急性肾损伤的病理过程,进而增加冠心病 PCI 术后 CIN 的发生风险^[14]。另外,MAU 的出现表明肾小球基底膜的电荷屏障和分子屏障已遭破坏,使得造影剂更易引发渗透性肾病。同时,MAU 还反映出肾脏微血管存在病变,并伴随肾内血流调节功能异常。值得注意的是,MAU 常与血管内皮功能紊乱同时存在,内皮损伤会导致内皮源性舒张因子分泌减少,进而加剧造影剂引起的肾血管收缩,进一步削弱肾脏对造影剂的代偿能力^[15]。由此推测,CRP 升高所触发的炎症级联反应,可与 PCT 协同激活全身炎症状态,同时联合 MAU 介导的肾脏微血管病变,共同削弱肾脏保护机制。最终在造影剂暴露时,显著增加冠心病患者 PCI 术后 CIN 的发生风险及疾病进展程度。

进一步研究发现,CRP、PCT、MAU 单独预测冠心病患者 PCI 术后 CIN 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.816、0.792、0.819,而联合检测 CRP+PCT、CRP+MAU、PCT+MAU 时,AUC 升至 0.889、0.893、0.901,且 CRP+PCT+MAU 联合预测 AUC 更达 0.940。提示 CRP、PCT、MAU 分别反映炎症、感染和肾损伤,联合检测能全面评估患者状况,弥补单一指标不足。临床中,PCI 术前检测这三项指标并结合造影剂剂量,可筛选冠心病患者 PCI 术后发生 CIN 的高危患者,进而采取优化造影剂方案、强化水化等预防措施,降低冠心病患者 PCI 术后发生 CIN 发生率,改善预后。同时,为病情监测和治疗调整提供依据。

综上所述,碘造影剂剂量、CRP、PCT及MAU是冠心病患者PCI术后发生CIN的独立危险因素,联合检测CRP、PCT及MAU可提高预测准确性。但本研究为单中心,样本可能存在地域局限,且未纳入其他生物标志物。未来需多中心大样本研究,纳入更多指标以验证联合检测价值并探索机制,为CIN防治提供依据。

参考文献

- [1] 李明辉,吴永健.稳定性冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗理念的变迁[J].中国循环杂志,2025,40(1):95-99.
- [2] Cossette F, Trifan A, Marcotte PG, et al. Tailored Hydration for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiogram or PCI: A Systematic Review and Meta-Analysis.[J]. Am heart J, 2025,282:93-102.
- [3] Xiaoyan W, Chao M, Daqing S, et al. Inflammatory Indicators and Hematological Indices in Contrast-Induced Nephropathy Among Patients Receiving Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis.[J]. Angiology, 2021, 72(9):33197211000492.
- [4] Gu G, Yuan X, Zhou Y, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein combined with procalcitonin predicts high risk of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention[J]. BMC Cardio Disord, 2019,19(1):1-7.
- [5] Hongda C, Maoti W, Hongxia C, et al. The association among uric acid, microalbumin and estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients: a case control study.[J]. BMC cardiov disord, 2023,23(1):68-68.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [7] 中华医学会临床药学会,中国药学会医院药专业委员会,中华医学会肾脏病学分会.碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识[J].中华肾脏病杂志,2022,38(3):265-288.
- [8] 赵菊馨,吴金海.银杏酮酯滴丸联合替罗非班对冠心病患者PCI术后血清CK-MB、cTnI水平及MACE发生率的影响[J].西北药学杂志,2020,35(6):915-920.
- [9] 吴秋杰,张靖华,刘金瑞,等. NGAL、铁调素及CysC水平在造影剂肾病早期诊断中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1192-1195.
- [10] 提拉柯孜·图尔荪,魏海燕,努尔巴哈尔·热木图拉,等.血清NLRP3水平和造影剂用量在急性ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后造影剂肾病的诊断价值研究[J].中国全科医学,2024,27(27):3378-3382.
- [11] Bansal S, Patel NR. Pathophysiology of Contrast-Induced Acute Kidney Injury[J]. Intervent Cardiol Clin, 2020,9(3):293-298.
- [12] 孙晓琳,董得时,杨世磊.碘造影剂肾病的损伤机制和预防策略[J].中国现代应用药理学,2022,39(2):261-268.
- [13] 张鹏,张雪,杨世诚,等.尼可地尔对经皮冠状动脉介入治疗中肾功能不全患者对比剂肾病的预防作用[J].中国新药与临床杂志,2020,39(6):357-362.
- [14] 刘莉,刘名鑫,牛世慧,等.脓毒症并发急性肾损伤患者肾功能衰竭的影响因素[J].中华医院感染学杂志,2021,31(20):3078-3081.
- [15] Craham V, Verri V, Lorenzo DA, et al. Reduced systemic microvascular function in patients with resistant hypertension and microalbuminuria: an observational study[J]. J Human Hypertens, 2024,38(12):1-8.

(上接第2352页)

- [3] Kim HI, Yoon JY, Kwak MS, et al. Gastrointestinal and Non-gastrointestinal Complications of Esophagogastroduodenoscopy and Colonoscopy in the Real World: A Nationwide Standard Cohort Using the Common Data Model Database[J]. Gut Liver, 2021,15(4):569-578.
- [4] 黄洁,熊振芳,吴倩,等.小茴香粗盐烫熨对结肠镜检查肠道准备不良反应的效果研究[J].时珍国医国药,2023,34(3):633-635.
- [5] 任雪晗,王继红,许嘉英,等.不同频率摩腹法对脾虚型功能性消化不良家兔胃肠平滑肌IP3浓度及Ca²⁺强度的影响[J].广州中医药大学学报,2023,40(8):2002-2008.
- [6] 黄穗平,孟立娜,唐旭东,等.消化系统常见病功能性腹胀中医诊疗指南(基层医生版)[J].中华中医药杂志,2019,34(9):4148-4154.
- [7] 高万露,汪小海.视觉模拟疼痛评分研究的进展[J].医学研究杂志,2013,42(12):144-146.
- [8] 向晶,刘静.附子理中汤结合芒硝外敷对非酒精性脂肪肝临床疗效及肝功能、血清瘦素水平影响研究[J].中华中医药学刊,2022,40(06):213-216.
- [9] 郭水仙,庞卓越.中药热奄包对腹腔镜术后患者胃肠功能紊乱的改善作用及肠道菌群的治疗效果研究[J].生命科学仪器,2023,21(5):46-49.
- [10] 曹萍,欧阳红莲,张军,等.耳穴压豆联合神阙穴热敷对老年胃肠功能障碍患者恢复的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(13):3119-3122.
- [11] 许嘉英,王继红,黄志凯,等.基于胃肠黏膜屏障探讨不同频率摩腹对脾虚证家兔的治疗效应研究[J].四川中医,2023,41(6):62-68.
- [12] 李君豪,胡春祥,张建华,等.四子热奄包对腹部术后胃肠功能恢复的影响[J].辽宁中医杂志,2024,51(12):97-99.
- [13] 顾琦,魏旭超,刘露,等.基于网络药理学探讨辛热中药挥发油外用的药效物质基础及潜在分子机制[J].中草药,2021,52(5):1383-1392.
- [14] Mehndru S, Colombel JF. The intestinal barrier, an arbitrator turned provocateur in IBD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021,18(2):83-84.
- [15] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review[J]. Intern Emerg Med, 2024,19(2):275-293.
- [16] 王丹,潘小丽.基于十二指肠异常探讨功能性消化不良的中医研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(3):925-932.
- [17] 安成飞,李华南,宁静,等.腹部推拿治疗消化系统疾病的研究现状及思考[J].中华中医药杂志,2024,39(12):6600-6603.

·论 著·

米乐松联合布地奈德在急性喘息性支气管肺炎中的应用

史敏康¹ 邱云芬¹ 袁杨刚² 孙映红^{3*}

【摘要】目的 探讨甲泼尼龙(米乐松)联合布地奈德在急性喘息性支气管肺炎中的应用。**方法** 在江苏省人民医院溧阳分院2021年1月至2024年1月收治的急性喘息性支气管肺炎患儿中选取100例,按照随机数字表法分为两组,治疗组(50例):米乐松联合布地奈德,对照组(50例):布地奈德,对比两组临床疗效、免疫功能、炎症水平、不良反应。**结果** 治疗后,治疗组总有效率高,治疗组发热减退时间、咳嗽减退时间、气喘减退时间、肺部湿啰音消失时间短于对照组,治疗组免疫球蛋白(Ig)M、IgG、IgA水平均高于对照组,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均低于对照组,上述指标比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 急性喘息性支气管肺炎患儿给予米乐松联合布地奈德可改善免疫水平,降低炎症水平,促进患儿症状缓解,且具有一定的治疗安全性。

【关键词】 支气管肺炎; 米乐松; 布地奈德; 免疫; 联合治疗

Application of methylprednisolone sodium succinate for injection combined with budesonide in acute asthmatic bronchopneumoniaSHI Minkang¹, QIU Yunfen¹, YUAN Yanggang², SUN Yinghong^{3*}

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Nephrology, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 3. Department of Pediatrics, Jiangsu University Affiliated Hospital, Zhenjiang, Jiangsu, China, 212001)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the application of methylprednisolone sodium succinate for injection combined with budesonide in acute asthmatic bronchopneumonia. **Methods** A total of 100 children with acute asthmatic bronchopneumonia admitted to the Liyang Branch of Jiangsu Province Hospital from January 2021 to January 2024 were selected and divided into two groups using a random number table method. The treatment group (50 cases) received methylprednisolone sodium succinate for injection combined with budesonide, while the control group (50 cases) received only budesonide. The clinical efficacy, immune function, inflammation levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the overall effectiveness rate in the treatment group was higher than that in the control group. The time for fever, cough, and asthma to subside, as well as the time for pulmonary moist rales to disappear was shorter in the treatment group compared to the control group. The levels of immunoglobulin (Ig) M, IgG, and IgA were higher in the treatment group than in the control group. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) were lower in the treatment group compared to the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in both groups was similar ($P>0.05$). **Conclusion** The combined treatment with methylprednisolone sodium succinate for injection and budesonide can enhance immune function, decrease inflammation, and provide symptom relief in children with acute asthmatic bronchopneumonia, all while maintaining safety.

【KEY WORDS】 Bronchopneumonia; Methylprednisolone sodium succinate for injection; Budesonide; Immune; Combined treatment

急性喘息性支气管肺炎是小儿常见呼吸系统感染性疾病,多由病毒、细菌感染或过敏原刺激引发,与患儿免疫状

态、过敏体质及环境暴露相关,可表现为咳嗽、气喘等症状,若不及时给予有效处理,病情可能随时加重,最终引发呼吸

基金项目:江苏省人口学会开放课题(JSPA2019025)

作者单位:1. 江苏省人民医院溧阳分院儿科,江苏,常州 213300

2. 江苏省人民医院肾脏科,江苏,南京 210000

3. 江苏大学附属医院儿科,江苏,镇江 212001

*通信作者:孙映红, E-mail: 116100965@qq.com

衰竭甚至死亡^[1-2]。因此临床针对感染或免疫调节给予药物治疗,常见的药物有止咳平喘类、激素类药物,疗效均较为显著。布地奈德是一种常用的糖皮质激素,具有高效局部抗炎作用,在支气管哮喘、支气管炎等疾病中均应用广泛^[3]。甲泼尼龙(米乐松)是一种糖皮质激素,通过抑制免疫反应发挥抗炎、抗过敏作用,能够起到抑制自身免疫反应的作用^[4]。米乐松联合布地奈德作为全身性和局部性糖皮质激素,具有双重抗炎机制互补的协同作用,联合用药或可改善急性喘息性支气管肺炎患儿的疗效,为了验证其双重作用机制,本研究通过选取本病患儿100例开展对照试验探讨二者联用对急性喘息性支气管肺炎患儿的疗效及安全性,具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江苏省人民医院溧阳分院2021年1月至2024年1月收治的急性喘息性支气管肺炎患儿100例作为研究对象,纳入标准:①伴有发热(体温 $>37^{\circ}\text{C}$)、咳嗽(阵发性干咳)、呼吸频率 ≥ 50 次/分(1岁以下)或 ≥ 40 次/分(1岁以上)等,符合《实用儿科学》^[5]中相关诊断标准;②胸部X线显示双肺野散在斑片状或点状浸润影;③本研究已通过江苏省人民医院溧阳分院伦理委员会审查(伦理批号:LYS-RMY20250409-K123),患儿家属均签署知情同意书。排除标准:①合并原发心肺功能障碍;②合并肝肾等脏器器质性病变;③伴有支气管哮喘、异物吸入或原发性纤毛运动障碍;④合并免疫系统功能障碍;近期使用过激素或其他相关药物治疗。研究组将纳入患儿按照双盲密封信封法分组,治疗组(50例)男/女:26例/24例,年龄(24.15 ± 5.36)月,病程(自发病至入组的持续时间)(4.31 ± 1.12)d,对照组(50例)男/女:24例/26例,年龄(23.86 ± 5.41)月,病程($2\sim 7$)(4.23 ± 1.08)d,两组一般资料经 t 检验、 χ^2 检验对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

两组均给予常规干预如退热、止咳、抗感染等,在此基础上,对照组加用布地奈德雾化,治疗组联合甲泼尼龙静脉注射。对照组:吸入用布地奈德(规格2 mL:1 mg;长风药业股份有限公司;国药准字H20213357),1 mg/次,与2 mL 0.9%氯化钠混匀雾化吸入,1次/d,治疗7 d,治疗组:联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(规格20 mg;国药集团容生制药有限公司;国药准字H 20010098)治疗,1~3 mg/kg,适用于1岁以上患儿,1岁以下需减量至0.5 mg/次。静脉注射,1次/d,治疗7 d。治疗前向患儿家属告知激素治疗潜在风险,并签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗后参照李才学^[6]等研究针对儿童支气管肺炎的疗效判定标准评定疗效,显效:患儿咳嗽、喘息等症状基本消失,胸部X线显示斑片状阴影病灶消失90%以上;有效:患儿症状明显缓解,胸部X线显示点状或片状模糊阴影消

失70%~90%;无效:症状无有效缓解,胸部X线显示斑片状阴影病灶消失不足70%,未达上述标准。临床总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 临床指标

观察并记录患儿发热减退时间、咳嗽减退时间、气喘减退时间、肺部湿啰音消失时间。

1.3.3 免疫指标

治疗前后采集患儿晨起空腹静脉血3 mL,离心取血清,以酶联免疫吸附法检测免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)水平。

1.3.4 炎性指标

样本采集同1.3.3,以酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP),以免疫色谱法检测降钙素原(PCT)水平,试剂盒均购自上海酶联生物。

1.3.5 不良反应

观察两组患儿出现吞咽困难(通过饮水试验评估)、声音沙哑(通过喉镜评估)、水肿、头痛的情况,定期监测血糖、血压,记录新发感染(如上呼吸道感染),并及时处理严重不良反应。

1.4 统计学方法

应用SPSS 28.0统计软件进行数据分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,期望频数 ≥ 5 时组间比较行 χ^2 检验,否则使用Fisher确切概率法;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,服从正态分布的资料组间、组内比较采用独立、配对样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	50	31(62.0)	16(32.0)	3(6.0)	47(94.0)
对照组	50	17(34.0)	19(38.0)	14(28.0)	36(72.0)
Z/χ^2 值			3.250		7.087
P 值			0.001		0.008

2.2 两组临床指标比较

治疗组发热减退时间、咳嗽减退时间、气喘减退时间、肺部湿啰音消失时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	发热减退时间	咳嗽减退时间	气喘减退时间	肺部湿啰音消失时间
治疗组	50	2.18 ± 0.43	3.54 ± 0.52	2.22 ± 0.41	2.44 ± 0.53
对照组	50	2.69 ± 0.67	5.20 ± 1.23	3.85 ± 0.59	3.21 ± 0.61
t 值		4.530	8.790	16.042	6.738
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组免疫指标比较

治疗后治疗组 IgM、IgG、IgA 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组炎性指标比较

治疗后,两组 TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 水平均降低且治

疗组 TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应比较

两组不良反应发生率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表3 两组免疫指标比较 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/L]

组别	n	IgM		IgG		IgA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	0.92±0.26	1.82±0.35 ^a	6.16±1.21	10.21±2.26 ^a	0.92±0.31	2.35±0.78 ^a
对照组	50	0.98±0.23	1.35±0.30 ^a	6.25±1.23	8.10±1.65 ^a	0.96±0.29	1.35±0.41 ^a
t 值		1.222	7.209	0.369	5.332	0.666	8.024
P 值		0.225	<0.001	0.713	<0.001	0.507	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组炎性指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)		IL-6(μ g/L)		CRP(mg/L)		PCT(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	50	203.22±20.32	125.28±10.11 ^a	50.73±7.46	28.35±4.19 ^a	14.20±2.33	6.15±1.85 ^a	9.15±1.65	2.14±1.02 ^a
对照组	50	198.67±21.02	167.54±12.29 ^a	52.52±6.88	41.36±4.26 ^a	13.85±2.54	10.15±2.23 ^a	8.86±2.15	5.25±1.51 ^a
t 值		1.100	18.777	1.247	15.396	0.718	9.762	0.757	12.068
P 值		0.274	<0.001	0.215	<0.001	0.474	<0.001	0.451	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组不良反应对比(例,%)

组别	n	吞咽困难	声音嘶哑	水肿	头痛	上呼吸道感染	总发生
治疗组	50	1(2.0)	2(4.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(8.0)
对照组	50	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	2(4.0)
χ^2 值							0.177
P 值							0.674

3 讨论

急性喘息性支气管肺炎是婴幼儿常见的呼吸道综合征,与过敏反应、感染等因素有关,需早期干预以避免严重并发症^[7-8]。布地奈德(吸入剂型)通过抑制炎症细胞浸润和介质释放,常用于支气管哮喘和慢性支气管炎伴喘息。甲泼尼龙琥珀酸钠(商品名:米乐松)属于中效糖皮质激素,抗炎作用强,广泛用于危重症及免疫性疾病治疗。岑敏婷^[9]等研究中将布地奈德与甲泼尼龙联合应用于小儿支原体肺炎中,结果证实两种药物联合使用能够改善临床症状,且对心肌酶指标、炎症指标均有显著改善作用。本研究将布地奈德联合米乐松用于急性喘息性支气管肺炎患儿中,结果与相关研究具有共通之处。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,发热、咳嗽、气喘缓解时间均短于对照组,提示联合治疗可能改善部分疗效指标。布地奈德能够降低支气管黏膜固有层中嗜酸性粒细胞数量,从而降低气道高反应性,同时使组胺等过敏活性介质的释放减少和活性降低,整体上减轻过敏反应对呼吸道的刺激,从而缓解患儿症状^[10-11];甲泼尼龙琥珀酸钠为水溶性泼尼松龙衍生物,可通过局部抗炎、全身抗炎的不同机制发挥叠加效应,并且能够抑制前列腺素的合成,减少炎性物质渗出,减轻呼吸道黏膜组织的损伤,二者通过局部与全身抗炎机制形成叠加效应^[12]。

治疗后治疗组 IgM、IgG、IgA 水平均高于对照组,TNF- α 、IL-6、CRP、PCT 水平均低于对照组,提示联合治疗有助于降低炎性水平,有效调节免疫。布地奈德具有抗炎作用,甲泼尼龙琥珀酸钠可减少过敏介质的合成和释放,如组胺、白三烯等,在既往临床应用中多作为风湿免疫、自身免疫类药物,有效调节免疫因子活性,减轻过敏反应对自体组织的损伤^[13-14]。董奇敏^[15]等研究中将甲泼尼龙用于小儿喘息性支气管炎的治疗中,结果显示对患儿症状及疗效具有显著的改善作用,有利于肺功能的恢复。甲泼尼龙琥珀酸钠通过抑制磷脂酶A2活性,减少前列腺素及白三烯合成,减少炎症病灶周围免疫活性细胞和血管扩张、抑制吞噬,通过上述途径发挥强大的抗炎和免疫抑制的功效^[16-17]。两组不良反应类型及发生率相似,提示联合治疗未显著增加安全性风险。临床实践显示,糖皮质激素类药物具有一定依赖性 & 副作用,对药物作用发挥有一定的影响^[18]。在本研究中,两组患儿均有轻微的头痛或水肿等不适,经过临床对症处理后均自行缓解,总体安全性良好。

综上所述,在急性喘息性支气管肺炎患儿中应用联合治疗有助于缓解临床症状,调节免疫及炎症水平,整体疗效及安全性良好。

参考文献

[1] 蒋中英. 喘息性支气管炎和喘息性支气管肺炎儿童过敏原呼吸道炎症指标及肺功能检测情况[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(10): 1828-1831.
[2] 陈亚平, 邢前, 徐小玲, 等. 小儿肺热咳嗽颗粒联合哌拉西林钠舒巴坦钠治疗小儿喘息性支气管肺炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(10): 2490-2494.

(下转第 2363 页)

芒硝疗法对脑梗死后下肢肿痛患者血清 hs-CRP、IL-10、TNF- α 水平及疼痛的影响

范娇娇 袁莹* 贺晓燕 孔咏梅 陈静霞 李娟 张雪远 王子月

[摘要] **目的** 研究芒硝疗法对脑梗死后下肢肿痛患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及疼痛的影响。**方法** 选取2023年1月至2024年12月邢台市中心医院收治的204例脑梗死后下肢肿痛患者为研究对象,采用随机数字表法分为常规组(常规护理,102例)和芒硝组(常规护理联合芒硝外敷,102例),两组均干预7 d,观察至出院。比较两组血清hs-CRP、IL-10、TNF- α 水平及患肢股骨远段、髌骨中点、小腿近端周径、患肢疼痛情况、患肢并发症发生情况。**结果** 两组干预7 d后血清hs-CRP、TNF- α 水平均降低,且芒硝组低于常规组;两组血清IL-10水平升高,且芒硝组高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组干预前及干预3、5、7 d后患肢股骨远段、髌骨中点及小腿近端周径大小呈降低趋势,且芒硝组干预3、5、7 d后低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组干预前及干预3、5、7 d后患肢疼痛评分呈降低趋势,且芒硝组干预3、5、7 d后低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。住院期间,两组总并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与常规护理相比,联合芒硝疗法可降低脑梗死后下肢肿痛患者机体炎症反应,同时消除患肢肿胀,缓解患肢疼痛,且可降低并发症的发生,提示芒硝疗法可能在脑梗死后下肢肿痛的干预中发挥一定积极作用。

[关键词] 脑梗死; 下肢肿痛; 芒硝疗法; 超敏C反应蛋白; 白介素-10; 肿瘤坏死因子- α

Effect of mirabilite therapy on serum hs-CRP, IL-10, TNF- α levels and pain in patients with lower limb swelling and pain after cerebral infarction

FAN Jiaojiao, YUAN Ying*, HE Xiaoyan, KONG Yongmei, CHEN Jingxia, LI Juan, ZHANG Xueyuan, WANG Ziyue

(Department 4 of Neurology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effect of mirabilite therapy on levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF- α), and pain in patients with lower limb swelling and pain after cerebral infarction. **Methods** A total of 204 patients with lower limb swelling and pain after cerebral infarction were admitted to Xingtai Central Hospital from January 2023 to December 2024 and selected as research subjects. They were randomly divided into two groups: the routine group (102 cases receiving routine nursing) and the mirabilite group (102 cases receiving routine nursing combined with mirabilite external application). Both groups were treated for 7 days and observed until discharged. The levels of serum hs-CRP, IL-10, and TNF- α , as well as measurements at the distal femur, midpoint of the patella, proximal circumference of the calf, pain in the affected limb, and complications of the affected limb were compared between the two groups. **Results** After 7 days of intervention, the levels of serum hs-CRP and TNF- α decreased in the two groups, with the mirabilite group showing lower levels than the conventional group. Serum IL-10 levels increased, with the mirabilite group showing higher levels than the conventional group. These differences were statistically significant ($P<0.05$). The circumference of the distal femur, middle point of the patella, and proximal leg showed a decreasing trend before and after intervention in both groups. The mirabilite group had lower measurements than the conventional group after intervention for 3, 5, and 7 days ($P<0.05$). The score of limb pain also showed a decreasing trend before and after intervention in the two groups. The mirabilite group was lower than the conventional group after intervention for 3, 5, and 7 days ($P<0.05$). During hospitalization, there was no significant difference in the incidence of total complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared to routine nursing care, combining mirabilite therapy could reduce the inflammatory response in patients with lower limb swelling and pain following cerebral infarction. This treatment

基金项目:邢台市重点研发计划项目(2023ZC087)

作者单位:邢台市中心医院神经内科,河北,邢台 054000

*通信作者:袁莹, E-mail: 15632900777@163.com

can help eliminate swelling and alleviate pain in the affected limb, as well as reduce the risk of complications. These findings suggest that mirabilite therapy may have a beneficial impact on managing lower limb swelling and pain after cerebral infarction.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Lower limb swelling and pain; Mirabilite therapy; High sensitivity C-reactive protein; Interleukin-10; Tumor necrosis factor- α

研究表明,脑梗死后下肢肿痛的发生与局部微循环障碍、炎症反应激活及神经源性水肿密切相关^[1]。临床对于脑梗死后下肢肿痛患者的基础常规护理干预主要包括严密监测患者相关症状体征变化情况、给予患者下肢运动干预等,但物理康复虽能改善肢体活动,但对急性期肿痛的控制效果有限^[2]。芒硝外敷可通过高渗作用促进组织液回流,减轻水肿;其富含的硫酸钠成分可抑制中性粒细胞浸润,有助于缓解患者机体炎症反应^[3]。本研究通过分析芒硝疗法对脑梗死后下肢肿痛患者血清超敏C反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素-10(Interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平及疼痛的影响,为脑梗死后下肢肿痛患者的临床治疗提供参考和依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为双盲、前瞻性、随机对照研究。选取2023年1月至2024年12月邢台市中心医院收治的204例脑梗死后下肢肿痛患者为研究对象,采用随机数字表法分为常规组(进行常规护理,102例)和芒硝组(常规护理联合芒硝外敷,102例)。常规组男54例,女48例;平均脑梗死病程(14.83 \pm 2.61)d;平均年龄(61.72 \pm 4.06)岁;患肢:左侧53例,右侧49例。芒硝组男52例,女50例;平均脑梗死病程(15.02 \pm 2.78)d;平均年龄(62.31 \pm 4.74)岁;患肢:左侧50例,右侧52例。两组性别、平均脑梗死病程、平均年龄、患肢(左侧或右侧)等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会审核批准(批号2023-KY-50)。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4]中的相关标准者;②下肢肿痛是由于脑梗死引起者;③能配合完成相关干预和评估者;④此前未进行过下肢肿痛相关干预和治疗者;⑤均单侧肢体肿痛者;⑥受试者家属对本研究知情同意者等。排除标准:①对芒硝过敏者;②合并严重肢体疾病者;③脑梗前发生瘫痪、下肢功能障碍者;④合并其他骨关节疾病者;⑤合并恶性肿瘤者等。

1.3 干预方法

所有患者均根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[4]中的相关标准进行脑梗死基础治疗。在此基础上,常规组进行常规护理。抬高患者患肢20~30 cm,对患肢开展足趾屈伸及踝关节背伸与跖屈的主动或被动功能锻炼,并加强直腿抬高锻炼及股四头肌收缩功能锻炼、屈膝与伸膝的功能锻炼。严密观察患肢末梢感觉、运动、局部皮肤温度及

血运情况,注意有不适现象,做好一般护理。

芒硝组进行常规护理联合芒硝外敷,其中常规护理同常规组。芒硝外敷前先进行皮肤敏感性试验;协助患者取合适体位,暴露敷药部位,根据下肢肢体肿胀部位和肢体周径选择不同型号的布袋,取芒硝500 g,碾碎成细沫状后装入密封布袋里,厚度以3 cm为宜;将装好芒硝的布袋中央置于下肢水肿部位正下方,固定芒硝袋,操作完毕,做好记录并签字。芒硝外敷干预周期为7 d,定义为1个疗程。本研究共干预1个疗程,干预频次为每日4次,每次2小时,连续干预7 d。

1.4 观察指标

1.4.1 血清炎症因子水平

干预前和干预7 d后,采集3 mL清晨空腹静脉血,3 500 r/min离心10 min(离心半径:15 cm)收集血清,采用酶联免疫吸附试验检测患者血清hs-CRP、IL-10和TNF- α 水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供。

1.4.2 患肢股骨远段、髌骨中点及小腿近端周径

干预前及干预3、5、7 d后采用皮尺对患者患肢股骨远段(髌骨上10 cm)、髌骨中点及小腿近端(髌骨下10 cm处)周径进行测量。

1.4.3 患肢疼痛情况

干预前及干预3、5、7 d后,采用视觉模拟评分^[5]对患者患肢疼痛情况进行评估。

1.4.4 并发症发生情况

统计两组住院期间相关并发症即下肢深静脉血栓发生情况,静脉造影显示静脉腔内出现充盈缺损(血栓占据空间导致造影剂无法充盈)或静脉完全不显影即可诊断。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验,多时间点比较行重复测量方差分析,不同时间点两两比较行 $LSD-t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清炎症因子水平比较

两组干预7 d后血清hs-CRP、TNF- α 水平均降低,血清IL-10水平均升高,且芒硝组血清hs-CRP、TNF- α 水平低于常规组,且血清IL-10水平高于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患肢股骨远段、髌骨中点及小腿近端周径比较

两组干预前及干预3、5、7 d后患肢股骨远段、髌骨中点及小腿近端周径大小呈降低趋势,且芒硝组干预3、5、7 d后低于常规组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 1 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)		IL-10(ng/L)		TNF-α(pg/mL)	
		干预前	干预 7 d 后	干预前	干预 7 d 后	干预前	干预 7 d 后
常规组	102	17.63±4.83	14.54±4.17 ^a	2.97±0.63	3.89±0.71 ^a	2.25±0.52	1.81±0.44 ^a
芒硝组	102	18.31±5.31	12.41±2.97 ^a	2.88±0.59	4.62±0.64 ^a	2.34±0.63	1.49±0.31 ^a
t 值		0.957	4.202	1.053	7.713	1.113	6.004
P 值		0.340	<0.001	0.294	<0.001	0.267	<0.001

注:与干预前相比,^aP<0.05。

表 2 两组患肢股骨远段、髌骨中点及小腿近端周径比较 [$(\bar{x} \pm s)$,cm]

组别	n	股骨远段				髌骨中点			
		干预前	干预 3 d 后	干预 5 d 后	干预 7 d 后	干预前	干预 3 d 后	干预 5 d 后	干预 7 d 后
常规组	102	51.87±2.03	50.39±2.83 ^a	48.51±1.31 ^{ab}	47.31±2.53 ^{abc}	44.63±2.15	43.03±2.05 ^a	41.22±1.90 ^{ab}	39.84±1.52 ^{abc}
芒硝组	102	51.32±2.54	48.54±1.05 ^a	47.05±1.28 ^{ab}	46.68±1.38 ^{abc}	45.22±2.41	41.29±1.88 ^a	39.90±1.61 ^{ab}	38.64±1.36 ^{abc}
t 值		1.708	6.190	8.051	2.208	1.845	6.318	5.353	5.942
P 值		0.089	<0.001	<0.001	0.028	0.067	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	小腿近端			
		干预前	干预 3 d 后	干预 5 d 后	干预 7 d 后
常规组	102	38.76±1.83	37.50±1.69 ^a	36.44±1.50 ^{ab}	35.31±2.05 ^{abc}
芒硝组	102	39.21±1.95	36.31±1.58 ^a	34.98±1.51 ^{ab}	34.19±1.42 ^{abc}
t 值		1.699	5.195	6.928	4.536
P 值		0.091	<0.001	<0.001	<0.001

注:与干预前相比,^aP<0.05;与干预 3 d 后相比,^bP<0.05;与干预 5 d 后相比,^cP<0.05。

2.3 两组患肢疼痛情况比较

两组干预前及干预 3、5、7 d 后患肢疼痛评分呈降低趋势,且芒硝组干预 3、5、7 d 后低于常规组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组患肢疼痛情况比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	干预前	干预 3 d 后	干预 5 d 后	干预 7 d 后
常规组	102	5.88±1.02	4.66±0.78 ^a	3.97±0.82 ^{ab}	2.41±0.37 ^{abc}
芒硝组	102	5.71±1.16	4.05±1.03 ^a	3.30±0.59 ^{ab}	1.98±0.24 ^{abc}
t 值		1.112	4.768	6.698	9.847
P 值		0.268	<0.001	<0.001	<0.001

注:与干预前相比,^aP<0.05;与干预 3 d 后相比,^bP<0.05;与干预 5 d 后相比,^cP<0.05。

2.4 两组并发症发生情况比较

住院期间,芒硝组发生患肢深静脉血栓 2 例,总并发症发生率为 1.96%;常规组发生患肢深静脉血栓 8 例,总并发症发生率为 7.84%,组间比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.786$,P=0.052)。

3 讨论

下肢肿痛是脑梗死患者常见的并发症,其发生机制涉及多系统、多因素的相互作用,主要包括神经源性水肿与自主神经功能紊乱导致中枢神经系统对下肢血管舒缩功能的调控失衡,引起下肢血管扩张,毛细血管通透性增加,液体外渗至组织间隙,引发下肢水肿。同时,患者因自主神经功能失调,局部血管活性物质释放增多,进一步加重血管扩张和渗出;此外,患者中枢损伤可通过脑-周围神经轴激活 C 类神经纤维,释放神经肽类物质,诱发局部无菌性炎症,导致疼痛和

肿胀,形成炎症-水肿-疼痛恶性循环,对患者康复产生严重不良影响^[6]。常规护理干预虽然能通过加强患者下肢运动促进血液和淋巴循环进而促进水肿吸收,可在一定程度上缓解患者下肢肿胀,但在缓解患者疼痛方面应用效果不佳^[7]。

脑梗死后,中性粒细胞迅速浸润脑组织,IL-10 的表达受抑,而 TNF-α、hs-CRP 表达升高,诱导星形胶质细胞的水通道蛋白 4 表达增加,加剧细胞内水肿和血管源性水肿;缺血再灌注损伤时,大量氧自由基和炎症因子被释放,激活补体系统和凝血系统,加剧血管内皮损伤和细胞凋亡,且谷氨酸的异常累积导致钙超载,进一步破坏神经细胞稳态;此外,TNF-α、hs-CRP 可激活背根神经节中的伤害性感受器,降低痛阈,引发痛觉过敏或触诱发痛^[8-9]。本研究结果显示,芒硝疗法可有效降低脑梗死后下肢肿痛患者机体炎症反应,缓解患者下肢疼痛。芒硝的主要成分为硫酸钠,其可通过抑制核因子-κB 信号通路,减少 TNF-α、hs-CRP 等促炎因子的表达,同时上调抗炎因子 IL-10 的水平,纠正促炎-抗炎失衡状态,从而减轻局部炎症反应,缓解患者疼痛^[10];此外,硫酸钠还能通过清除自由基,保护血管内皮细胞完整性,减少炎症介质的渗出,有助于预防患肢局部氧化应激损伤相关的炎症反应加剧,因此可有效降低患者机体炎症反应^[11-12]。

本研究结果显示,芒硝疗法可有效降低脑梗死后下肢肿痛患者患肢肿胀程度,这与赵玉杰等^[13]研究结果接近。同时,本研究结果显示,芒硝疗法可在一定程度预防下肢深静脉血栓的发生。芒硝外敷后,其高渗透压可形成局部浓度梯度,促使组织间隙的液体向血管内回流,从而快速减轻水肿,这一物理效应尤其适用于脑梗死后因静脉回流受阻或淋巴循环障碍导致的肿胀^[14];同时,芒硝通过抑制血小板聚集和

纤维蛋白原沉积,降低血液黏稠度,改善下肢微循环淤滞状态,其还可扩张局部血管,增加血流灌注,加速代谢废物清除,促进血肿吸收,因此可有效改善患者下肢肿胀,并预防下肢深静脉血栓的发生^[15]。

综上,与常规护理相比,联合芒硝疗法对脑梗死后下肢肿痛患者进行干预可降低机体炎症反应,同时消除患肢肿胀,缓解患肢疼痛,且可降低并发症的发生,提示芒硝疗法可能在脑梗死后下肢肿痛的干预中发挥一定积极作用。

参考文献

- [1] Tascon-Cervera JJ, Torres-Tejera LM, Herrera-Munoz M, et al. Dose-Dependent Facial Edema Secondary to Olanzapine in a Medium-Long Stay Psychiatry Ward: Case Report and Review of Cases[J]. J Clin Psychopharmacol, 2022, 42(2): 210-211.
- [2] 王翠婷, 黄开秀. 综合康复护理干预对脑梗死恢复期合并下肢肌间静脉血栓患者的效果观察[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(17): 2545-2547.
- [3] 池根英, 郑建红, 蒋青仙, 等. 改良芒硝多纳敷袋在四肢骨折早期患者中消肿止痛的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2021, 37(16): 1267-1271.
- [4] 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.
- [5] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6): 645-645.
- [6] Song D, Ji YB, Huang XW, et al. Lithium attenuates blood-brain barrier damage and brain edema following intracerebral hemorrhage via an endothelial Wnt/beta-catenin signaling-dependent mechanism in mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(6): 862-872.
- [7] 郑红琴, 顾志娥, 王莉. 正念减压激励式康复护理在脑梗死患者中的应用[J]. 国际护理学杂志, 2024, 43(7): 1197-1201.
- [8] 周静, 周建梅, 王文君. 多学科协作下路径护理对脑梗死患者肢体运动功能的改善作用[J]. 河北医药, 2024, 46(22): 3509-3512.
- [9] 王轶, 边文超, 赵犹太, 等. 益气通脉方联合芒硝外敷治疗膝关节置换术后下肢肿胀疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(2): 94-96.
- [10] 彭宣福, 王德良, 王尧. 中药芒硝外敷防治腹部外科手术后手术部位感染的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(4): 471-475.
- [11] 鞠昌军, 孔慧, 赵锦伟, 等. 温灸联合冰片芒硝外敷加速膝关节置换术后康复的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2024, 30(2): 224-228.
- [12] 薛莉莉, 徐淑琳, 蒋雅琼, 等. 大黄芒硝外敷联合徒手淋巴引流对产后会阴水肿的疗效研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(10): 51-54, 59.
- [13] 赵玉杰, 张素华, 刘慧洁, 等. 中西医结合治疗脑卒中后肢体肿胀疗效观察[J]. 山西中医, 2020, 36(5): 24-25.
- [14] 陈萌, 吕婵, 蔡淦, 等. 大柴胡汤口服联合芒硝外敷治疗 ERCP 术后胰腺炎的临床疗效研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1415-1421.
- [15] 唐元贵, 王勇, 周康源, 等. 芒硝联合化石利胆汤治疗肝胆湿热型慢性胆囊炎急性发作的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(3): 519-521.
- [16] 余燕娟. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿血清炎症因子与儿童哮喘控制测试评分痰液嗜酸性粒细胞水平相关性及其诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(1): 44-47.
- [17] 韦国栋, 常亮. 肺炎支原体感染与支气管哮喘急性发作患儿免疫状态及病情的相关性[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(10): 1242-1245.
- [18] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1172-1175.
- [19] 李才学, 陈云龙, 王忠敏, 等. 小儿咳喘灵颗粒联合盐酸氨溴索口服液治疗小儿支气管肺炎对肺功能, 免疫功能, FeNO, EOS, PCT 及 CRP 水平的影响[J]. 中药材, 2022, 45(5): 1262-1265.
- [20] 刘翠兰, 冯琴, 魏春艳. 支气管哮喘患儿血清 IgE, IL-6, TNF- α 水平变化及其与肺炎支原体感染的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1126-1129.
- [21] Daley-Yates P, Singh D, Igea JM, et al. Assessing the Effects of Changing Patterns of Inhaled Corticosteroid Dosing and Adherence with Fluticasone Furoate and Budesonide on Asthma Management[J]. Adv Ther, 2023, 40(9): 4042-4059.
- [22] 岑敏婷. 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠对婴幼儿急性喘息性支气管炎的临床应用[J]. 北方药学, 2022, 19(3): 145-147180.
- [23] Ye J, Ye H, Wang M, et al. Total serum IL-6 and TNF-C levels in children with bronchopneumonia following treatment with methylprednisolone in combination with azithromycin[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(8): 9458-9464.
- [24] 谢勇, 郭丽丽. 支气管哮喘合并肺炎支原体感染患儿糖皮质激素受体 α, β mRNA 表达检测及其与血清炎症因子, 肺功能相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(9): 1142-1145.
- [25] 张明凤, 马海彬, 张德良. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂联合甲泼尼龙治疗重症支气管哮喘的临床疗效及其对炎症反应的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 13-16.
- [26] 亓玲, 魏丽, 李静. 吸入西林钠他唑巴坦联合布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 1979-1982.
- [27] 王玲莉, 瞿色华, 王德志. 布地奈德, 异丙托溴铵联合沙丁胺醇雾化吸入治疗小儿支气管肺炎的效果及对 TGF- β 1, CRP 的影响[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2021, 18(4): 230-233.
- [28] 董奇敏, 顾银萍. 甲泼尼龙结合临床干预路径治疗小儿哮喘性支气管炎的临床效果及对症状改善时间的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(14): 2566-2569.
- [29] 唐云丽, 康丽, 邹登, 等. 雾化吸入布地奈德联合溴己新治疗小儿重症肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 160-163.
- [30] 赵梦娇, 王玺. 阿奇霉素联合甲泼尼龙治疗小儿肺炎支原体肺炎的效果及胸部 CT 征象变化[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(6): 1550-1554.
- [31] 阮仁伟, 刘晓玲, 查梅宝, 等. 甲泼尼龙琥珀酸钠联合红霉素治疗儿童肺炎支原体感染合并乳酸脱氢酶升高的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(3): 312-316.

(上接第 2359 页)

Treg 在非小细胞肺癌中上调及其相关的长链非编码 RNA 的分析

侯盼飞¹ 濮娟² 华香¹ 孙榕¹ 祝丽晶^{1*}

[摘要] **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者调节性T细胞(Treg)的变化及其与长链非编码RNA(long non-coding RNA, lnc RNA)的关系。**方法** 按照严格的纳入和排除标准,选取南京医科大学康达学院附属涟水人民医院2019年1月至2022年8月收治的20例NSCLC患者作为肺癌组,选取同期在本院体检健康者30名作为对照组,采集对照组以及肺癌组外周静脉血,运用流式细胞术(FCM)和实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术分别检测肺癌与健康对照者外周血Treg占CD4⁺T淋巴细胞比例以及其重要转录因子叉头/翅膀状螺旋转录因子3(*Foxp3*) mRNA相对表达水平。通过Agilent ceRNA芯片技术筛选肺癌患者和健康对照者外周血中的差异表达基因,利用生物信息学技术分析与*Foxp3* mRNA相关的lnc RNA。**结果** 肺癌组外周血Treg占CD4⁺T淋巴细胞百分比显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);*Foxp3* mRNA相对表达量明显高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);通过ceRNA芯片检测,共筛选出4 626个差异基因,其中2 095个基因表达上调,2 531个基因表达下调,靶基因*Foxp3*表达上调。以*Foxp3*为靶点,通过转录因子预测与*Foxp3*相关的lnc RNA,发现其中lnc RNA NONHSAT197842.1差异最明显(上调6.25倍)。**结论** NSCLC中Treg升高可能与lnc RNA有关,其机制有待进一步研究。

[关键词] 肺癌;调节性T细胞;叉头/翅膀状螺旋转录因子3;长链非编码RNA

Analysis of the upregulation of Treg cells and their associated long non-coding RNAs in non-small cell lung cancer

HOU Panfei¹, PU Juan², HUA Xiang¹, SUN Rong¹, ZHU Lijing^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Radiation Oncology, Lianshui People's Hospital Affiliated Kangda College of Nanjing Medical University, Lianshui, China, 223400)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate changes of regulatory T cells (Treg) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and their relationship with long non-coding RNA (lnc RNA). **Methods** A total of 20 patients with non-small cell lung cancer admitted between January 2019 and August 2022 were selected as the carcinoma group, and 30 healthy individuals undergoing medical examinations during the same period were chosen as the control group. Serum Treg levels, accounting for CD4⁺T cell proportions, were monitored using flow cytometry and Forkhead/winged helix family transcription factor3 (*Foxp3*) levels were monitored using reverse-transcription PCR. Differential gene expressions were screened using Agilent Cerna microarray in 3 pairs of lung cancer patients and healthy controls, and analysis of lnc RNA associated with *Foxp3* mRNA was conducted using bioinformatics. **Results** The percentage of peripheral blood Tregs to CD4⁺T lymphocytes in the lung cancer group was significantly higher than in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The relative expression level of *Foxp3* mRNA was significantly higher in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Through ceRNA chip detection, a total of 4,626 differentially expressed genes were screened. Among them, 2 095 genes were upregulated, 2 531 genes were downregulated, and the target gene *Foxp3* was upregulated. By targeting *Foxp3* and predicting lnc-RNAs associated with *Foxp3* through transcription factors, it was found that lnc-RNA NONHSAT197842.1 exhibited the most significant difference, being upregulated 6.25-fold. **Conclusion** The increase of Tregs in NSCLC may be related to lnc-RNA, but the mechanism requires further investigation.

[KEY WORDS] Lung cancer; Regulatory T cells; *Foxp3*; Long non-coding RNA

基金项目:江苏省中西医结合老年病防治重点实验室课题(202129),江苏省医院协会医院管理创新研究课题(JSYGY-3-2024-10);

淮安市科技计划项目(HAP202507)

作者单位:1.南京医科大学康达学院附属涟水人民医院检验科,江苏,涟水 223400

2.南京医科大学康达学院附属涟水人民医院放疗科,江苏,涟水 223400

*通信作者:祝丽晶, E-mail:zhulijing830710@126.com

肺癌发病率高、死亡率高,一直是国内外研究的热点,但多数研究集中于肺癌细胞基因以及代谢的改变^[1-2],而对肺癌细胞微环境的研究较少。本项目以“非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)”为切入点,围绕“调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lnc RNA)”,通过生物信息学、实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(reverse-transcription PCR, RT-PCR)、流式细胞术(Flow Cytometry, FCM)等技术,研究 NSCLC 外周血中 Treg 及其关键转录因子叉头/翅膀状螺旋转录因子3(Forkhead/winged helix family transcription factor3, *Foxp3*)的变化规律,探讨 NSCLC 发生、进展的原因,并寻找干预靶点打下基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京医科大学康达学院附属涟水人民医院2019年1月至2022年8月收治的20例NSCLC患者纳入肺癌组,其中男12例,女8例;年龄(70.41 ± 6.85)岁,国际抗癌联盟肺癌分期^[3]Ⅰ期4例,Ⅱ期6例,Ⅲ期3例,Ⅳ期7例。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁、病理证实NSCLC,收集标本时患者未接受治疗;排除标准:处于慢性阻塞性肺疾病、哮喘急性发作期,合并自身免疫系统疾病、感染,近一月使用过糖皮质激素或免疫抑制剂。选取同期在本院查体健康的30名作为对照组,其中男16例,女14例;年龄(68.51 ± 7.39)岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

20例NSCLC患者和30名健康对照者均采集空腹静脉血5 mL,其中2 mL肝素抗凝、3 mL乙二胺四乙酸钾(EDTA-K2)抗凝。采集血样后,按照Treg检测试剂说明书(BD Biosciences)处理标本,采用流式细胞仪检测Treg占CD4⁺T淋巴细胞百分比。采用RT-PCR技术测定外周血中*Foxp3* mRNA相对表达水平。用全血RNA管采集3例NSCLC和3名体检健康者空腹静脉血2 mL,外送至上海欧易生物医学科技有限公司行Agilent ceRNA芯片技术。按照试剂盒说明(mirVana™ PARIS Kit试剂盒)从全血RNA管提取Total RNA;质检合格后,Total RNA反转录成cDNA;合成用荧光Cy3标记的cRNA并对其纯化和浓度测定;标记好的cRNA和芯片杂交;芯片洗涤后扫描得到原始图像。

1.3 统计学方法

采用SPSS统计学软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,在Agilent ceRNA芯片技术中采用Feature Extraction软件处理原始图像提取原始数据,对生成的原始数据文件经Genespring标准化后进行数据分析,利用 t 检验的 P 值和倍数变化值进行差异基因筛选。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

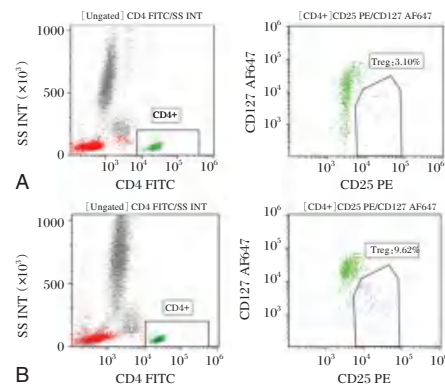
2 结果

2.1 两组外周血Treg及*Foxp3* mRNA的比较

流式细胞检测结果显示,肺癌组外周血Treg占CD4⁺T淋巴细胞百分比显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。RT-PCR检测结果显示,肺癌组*Foxp3* mRNA的相对表达量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1、图1。

表1 肺癌组与对照组Treg占CD4⁺T淋巴细胞百分比及*Foxp3* mRNA的相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Treg	<i>Foxp3</i>
对照组	5.28 ± 2.64	1.63 ± 0.75
肺癌组	7.60 ± 2.79	2.30 ± 0.70
t 值	7.29	21.59
P 值	0.01	0.00



注:A,对照组;B,肺癌组。

图1 外周血检测Treg流式细胞图

2.2 两组差异表达基因筛选

通过ceRNA芯片检测,共筛选出4 626个差异基因,其中2 095个基因表达上调,2 531个基因表达下调,本次重点关注的靶基因*Foxp3*表达上调。见图2。

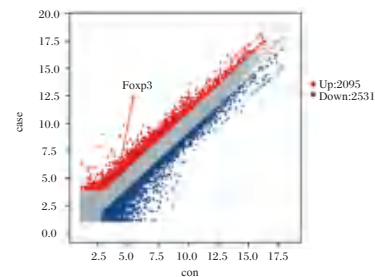


图2 差异基因数据可视化图

2.3 *Foxp3*相关lncRNA预测

以*Foxp3*为靶点,通过转录因子网络分析进行预测,找到可能通过转录因子对靶基因*Foxp3*进行调控的相关lncRNA,见图3,对相关的lncRNA进行统计,通过表格分析发现其中差异最显著的为lncRNA NONHSAT197842.1(上调6.25倍)。见表2、图3、4。

表 2 与 *Foxp3* 相关的差异表达的 lncRNA

lncRNA	Foldchange	log2 (Foldchange)	P 值	异常 表达 情况
NONHSAT197842.1	6.252772532	2.644496035	0.003744685	上调
lnc-CNCSR3-6:1	5.595940447	2.484380609	0.040451488	上调
ENST00000654665.1	4.483799645	2.164721814	0.001557611	上调
T163140	4.151274068	2.053554182	0.003593459	上调
T104896	3.660443994	1.872018651	0.003220876	上调
lnc-MAFK-6:2	3.524012524	1.817219052	0.002332792	上调
T218918	3.099221467	1.631905852	0.009041246	上调
ENST00000661259.1	2.881481329	1.526810672	0.005058786	上调
LINC01176:11	2.662383171	1.412718219	0.002060356	上调
NONHSAT168000.1	2.473242463	1.30640368	0.027257059	上调
MSTRG.1162.3	2.447078236	1.291060227	0.022696707	上调
NONHSAT190090.1	2.403338656	1.265039954	0.048093567	上调
ENST00000449175.1	2.381114596	1.251637055	0.027380143	上调
T031242	2.35587797	1.236264812	0.001203086	上调
lnc-MEGF11-1:4	2.265791776	1.180015285	0.016886665	上调
NONHSAT215097.1	2.167415313	1.115975624	0.033962408	上调
ENST00000661748.1	2.165247729	1.114532095	0.005809661	上调
NONHSAT201276.1	2.120363828	1.084311834	0.003969649	上调
ENST00000642756.1	2.0624249	1.044341587	0.01996815	上调
NONHSAT163146.1	2.036900652	1.026375616	0.003741604	上调

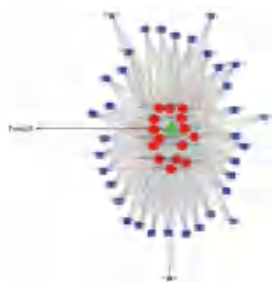


图 3 lncRNA-TF-mRNA 网络调控图

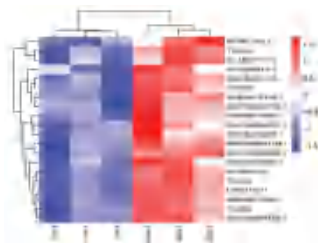


图 4 *Foxp3* 相关联的 lncRNA 的热图

3 讨论

在恶性肿瘤中,肺癌的发病率和死亡率均位居首位。据世界卫生组织预测,到 2025 年,我国肺癌患者总数将超过 100 万,成为世界第一肺癌大国。肺癌以 NSCLC 最为多见,约占肺癌总数的 80%~87%,虽然采取手术、放疗、化疗等多种治疗方式,但 5 年生存率仍然小于 15%^[1-2]。肺癌免疫逃逸是其最主要的特征,其中,具有高度免疫抑制作用的 Treg 降低机体的免疫监视能力,在促进肺癌免疫逃逸方面具有重要作用^[3]。因此,医疗界许多专家建议,采用联合免疫的综合治疗措施,以提高肺癌的治疗效果。

1995 年 Sakaguchi 等^[4]发现鼠外周血 5%~10% 的 CD4⁺T 细胞高表达 CD25,且具有免疫抑制和免疫调节功能,并首次提出了 Treg 的概念,主要依靠细胞-细胞间的接触抑制、细胞因子调节两种途径抑制效应细胞的免疫反应,从而抑制机体的抗肿瘤免疫应答以及促进肿瘤的发生、发展和转移^[5-6]。*Foxp3* 为 Treg 的特征性转录因子,对 Treg 的发育和功能至关重要,通过调控基因表达维持免疫耐受和稳态。本研究结果表明,肺癌组患者外周血 Treg 占 CD4⁺T 淋巴细胞百分比以及 *Foxp3* mRNA 的相对表达量均显著高于对照组,与 Lisa 等^[7-9]的研究结论一致,并且这种现象也在其它的恶性肿瘤中得到证实^[10-11]。增多的 Treg 会加重机体的免疫抑制,导致肺癌进展^[12]。通过筛查外周血的 Treg 水平预警肺癌的发生和发展对于肺癌诊治具有重要意义。

有研究表明肿瘤微环境中增多的白细胞介素-10、转化生长因子-β 以及未成熟抗原递呈细胞表达,可能诱导 Treg 的增殖^[13-14],但 Treg 增多的具体机制并未阐明。研究已证实^[15]在 T 细胞的活化、分化或动态表达变化过程中有许多淋巴细胞特异性的 lncRNA 参与,围绕或重叠于重要免疫蛋白分子编码区。lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的不编码蛋白的 RNA,可以在表观遗传水平、转录以及转录后水平调控基因表达^[16]。lncRNA 特异性的表达于 T 细胞的不同发育阶段,和 T 细胞之间具有密切关系。经 pubmed 检索,仅有两篇英文文献报道 lncRNA 在血液病^[17]和哮喘^[18]方向与 Treg 有关,无肿瘤方面的研究报道。本研究通过 Agilent ceRNA 芯片技术对 3 对肺癌患者和健康对照样本进行差异基因筛选后以表达上调的 *Foxp3* 为靶点,通过转录因子预测,找到与 *Foxp3* 相关的 lncRNA,其中差异最显著的是上调 6.25 倍 lncRNA NONHSAT197842.1。

综上,Treg 在 NSCLC 发生发展中发挥重要作用,可望作为肺癌筛查的分子标记物,lncRNA NONHSAT197842.1 有望成为肺癌精准治疗的新的靶点。

参考文献

- [1] Wanqing Chen, Rongshou Zheng, Peter et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,1:1-18.
- [2] Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology [J]. Curr Oncol, 2022,29(3):1828-1839.
- [3] Sugiyama D, Hinohara K, Nishikawa H. Significance of regulatory T cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. Exp Dermatol, 2023,32(3):256-263.
- [4] Pu JT, Zhang T, He KM, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 promotes the growth of non-small cell lung cancer by regulating Foxp3[J]. Acta Biochim Pol, 2022,69(1):51-57.
- [5] Ziolkowska-Suchanek I, Żurawek M. FOXP3: A Player of Immunogenetic Architecture in Lung Cancer[J]. Genes (Basel), 2024,15(4):493.
- [6] Li C, Jiang P, Wei S, Xu X, et al. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects[J]. Mol Cancer, 2020,19(1):116.

(下转第 2370 页)

·论 著·

血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21 及 VEGF 与妊娠期高血压疾病患者病情程度及妊娠结局的关系

宋杰¹ 张丽红^{1*} 高亚梅² 赵艳玲³

[摘要] **目的** 探究血清 25-羟维生素 D[25-(OH)-D]、同型半胱氨酸(Hcy)、CC 趋化因子配体 21 (CCL21)、血管内皮生长因子(VEGF)与妊娠期高血压疾病患者病情程度及妊娠结局的关系。**方法** 选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月秦皇岛市妇幼保健院收治的 81 例单纯妊娠期高血压患者作为妊娠期高血压组,选取 69 例子痫前期患者作为子痫前期组,比较两组血清 25-(OH)-D、Hcy、CC 趋化因子配体 21 (CCL21)、血管内皮生长因子(VEGF),采用 Pearson 相关分析血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21 和 VEGF 与妊娠期高血压患者病情程度的关系。根据妊娠结局分为妊娠结局不良组($n=47$ 例)和妊娠结局良好组($n=103$ 例),运用多因素 Logistic 回归,分析妊娠期高血压患者妊娠结局的影响因素。**结果** 妊娠期高血压组血清 Hcy、CCL21 水平高于子痫前期组患者,25-(OH)-D、VEGF 水平低于子痫前期组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 分析显示,血清 25-(OH)-D、VEGF 与疾病严重程度呈负相关($P<0.05$),Hcy、CCL21 与疾病严重程度呈正相关($P<0.05$)。妊娠结局不良组年龄、BMI、高血压家族史阳性率、血清 Hcy、CCL21 水平及重度病情比例高于良好组,25-(OH)-D、VEGF 水平低于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 及病情严重程度是影响妊娠结局的独立因素($P<0.05$)。**结论** 监测血清 Hcy、CCL21、25-(OH)-D、VEGF 水平可为妊娠期高血压疾病病情及妊娠结局的预判提供依据。

[关键词] 妊娠期高血压; 25-羟维生素 D; 同型半胱氨酸; CC 趋化因子配体 21; 血管内皮生长因子

Relationship between serum 25-(OH)-D, Hcy, CCL21 and VEGF and disease severity and pregnancy outcomes in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy

SONG Jie¹, ZHANG Lihong^{1*}, GAO Yamei², ZHAO Yanling³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Chengde Maternal and Child Health Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)-D], homocysteine (Hcy), CC chemokine ligand 21 (CCL21) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and disease severity and pregnancy outcomes in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy. **Methods** 81 patients with simple gestational hypertension in Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital from December 2022 to December 2024 were set as gestational hypertension group, and 69 patients with pre-eclampsia were included in pre-eclampsia group. Serum 25-(OH)-D, Hcy, CC chemokine ligand 21 (CCL21) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum 25-(OH)-D, Hcy, CCL21 and VEGF and disease severity in patients with gestational hypertension. According to the pregnancy outcomes, they were divided into poor pregnancy outcome group ($n=47$) and good pregnancy outcome group ($n=103$). Multivariate logistic regression was adopted to analyze the influencing factors of pregnancy outcomes in patients with gestational hypertension. **Results** The levels of serum Hcy and CCL21 in the gestational hypertension group were higher than those in the pre-eclampsia group, while the levels of 25-(OH)-D and VEGF were lower than those in the pre-ec-

基金项目:秦皇岛市妇幼保健院科技支撑计划项目(202301A160)

作者单位:1. 秦皇岛市妇幼保健院产科,河北,秦皇岛 066000

2. 秦皇岛市妇幼保健院妇科,河北,秦皇岛 066000

3. 承德市妇幼保健院妇科,河北,承德 067000

*通信作者:张丽红, E-mail:542173860@qq.com

lampsia group ($P<0.05$). Pearson analysis showed that serum 25-(OH)-D and VEGF were negatively correlated with disease severity ($P<0.05$), and Hcy and CCL21 were positively correlated with disease severity ($P<0.05$). The age, BMI, positive rate of family history of hypertension, serum Hcy, CCL21 and proportion of severe disease in the poor pregnancy outcome group were higher, while the levels of 25-(OH)-D and VEGF were lower compared to the good group, with statistical differences ($P<0.05$). 25-(OH)-D, Hcy, CCL21, VEGF, and disease severity were independent factors affecting pregnancy outcomes ($P<0.05$). **Conclusion** The monitoring of serum levels of Hcy, CCL21, 25-(OH)-D, and VEGF can provide a basis for predicting disease conditions and pregnancy outcomes in hypertensive disorders complicating pregnancy.

[KEY WORDS] Gestational hypertension; 25-(OH)-D; Hcy; CCL21; VEGF

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有疾病,严重威胁母婴健康,是孕产妇和围生儿患病、死亡的重要因素之一^[1]。其发病机制复杂,涉及免疫调节异常、血管内皮细胞损伤等^[2],探寻可预测不良妊娠结局的生物标志物成为当前研究热点^[3]。血清 25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)-D]是维生素 D 的主要循环形态,具有免疫调节和血管保护作用^[4]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是含硫氨基酸,其水平升高与血管内皮功能障碍相关^[5]。CC 趋化因子配体 21(CC-chemokine ligand21, CCL21)由淋巴管内皮等细胞分泌,妊娠期高血压时其水平呈升高状态,影响胎盘灌注^[6]。血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)在正常妊娠中可维持胎盘血管生成,在妊娠期高血压中呈异常表达^[7]。本研究旨在检测血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21 及 VEGF 水平,探究其与妊娠期高血压患者病情及妊娠结局的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 12 月至 2024 年 12 月秦皇岛市妇幼保健院收治的 81 例单纯妊娠期高血压患者作为妊娠期高血压组,选取 69 例子痫前期患者作为子痫前期组。纳入标准:①契合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》所规定的诊断准则,妊娠期高血压为在妊娠 20 周后首次出现血压升高,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,且于产后 12 周内血压恢复正常;子痫前期为妊娠 20 周后首次出现血压升高,收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,蛋白尿 ≥ 0.3 g/24 h^[8];②受检孕周 32~39 周;③仅怀有一个存活胎儿的妊娠;④临床资料完整;⑤在本院进行孕期检查并分娩。排除标准:①存在妊娠期间糖尿病、肾脏疾病、自身免疫性疾病等其他合并并发症;②其他可能导致血压升高的疾病,如慢性高血压、肾脏疾病、内分泌疾病等引起的血压异常;③对此前有过不良生育过往;④伴随心血管疾病及恶性肿瘤症状;⑤因外力作用造成妊娠结局不理想。本研究所有患者均知情同意,且通过医院伦理委员会审批通过(编号:QHDFY-20215011601)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集所有患者的基线资料,包括年龄、体质量指数(Body Mass Index, BMI)、分娩孕周、吸烟史、饮酒史、高血压家族史、空腹血糖(Fasting Plasma Glucose, FPG)。

1.2.2 血清指标检测

血清 25-(OH)-D、Hcy 水平检测:抽取患者 5 mL 空腹静脉血,离心机半径为 10 cm 条件下,以 3 000 转/分钟的转速离心 10 分钟分离血清。采用罗氏诊断(上海)试剂盒,以化学发光免疫分析法,通过罗氏 Cobase601 全自动电化学发光免疫分析仪检测 25-(OH)-D 水平;采用北京九强生物技术试剂盒,以循环酶法,通过迈瑞 BS-400 全自动生化分析仪检测 Hcy 水平。

血清 CCL21、VEGF 水平检测:抽取患者 5 mL 空腹静脉血,离心机半径为 10 cm 条件下,以 3 500 转/分钟的转速离心 15 分钟获取血清。运用上海酶联生物科技有限公司的试剂盒,酶联免疫吸附试验(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)对血清 CCL21、VEGF 水平予以检测,整个操作严格依照试剂盒说明书执行,借助酶标仪(Molecular Devices SpectraMax iD5)在 450 nm 波长下测定吸光度,依据标准曲线算出样本中 CCL21、VEGF 的浓度。

1.2.3 分组

按妊娠结局分组:妊娠结局不良组($n=47$ 例),含早产(28 周 \leq 妊娠 <37 周分娩)、胎儿生长受限(出生体重低于同孕龄均值 2 个标准差或第 10 百分位数)、胎盘早剥(妊娠 20 周后或分娩期胎盘提前剥离)、羊水过多(羊水量 >2 000 mL)、巨大儿(胎儿体重 ≥ 4 000 g);妊娠结局良好组($n=103$ 例),新生儿足月(37 周 \leq 妊娠 <42 周)顺产或剖宫产, Apgar 评分 ≥ 7 分,母婴无明显并发症^[9]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 来概括,采用独立样本 t 检验,采用 Pearson 相关分析血清指标与病情程度的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析妊娠结局的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情程度妊娠期高血压患者血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 水平比较

妊娠期高血压组血清中的 Hcy、CCL21 水平高于子痫前期组, 25-(OH)-D、VEGF 水平低于子痫前期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 水平与妊娠期高血压疾病严重程度的相关性

Pearson 相关分析显示,血清 25-(OH)-D、VEGF 水平与

妊娠期高血压疾病严重程度呈负相关($P<0.001$), Hcy、CCL21 水平与妊娠期高血压疾病严重程度呈正相关($P<0.001$)。见表 2。

2.3 影响妊娠期高血压妊娠结局的单因素分析

妊娠结局不良组的年龄、BMI、高血压家族史阳性率、血清 Hcy、CCL21 水平、病情严重程度为重度的比例均高于妊

娠结局良好组,血清 25-(OH)-D、VEGF 水平低于妊娠结局良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响妊娠期高血压妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF、病情严重程度是影响妊娠期高血压妊娠结局的独立影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 不同病情程度妊娠期高血压患者血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	25-(OH)-D(ng/mL)	Hcy(μmol/L)	CCL21(ng/L)	VEGF(pg/mL)
妊娠期高血压组	81	35.45±5.68	11.67±3.34	111.67±44.56	1027.89±207.12
子痫前期组	69	30.98±5.77	14.22±3.23	161.78±45.44	896.11±59.09
<i>t</i> 值		4.769	4.731	6.802	5.109
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 水平与妊娠期高血压疾病严重程度的相关性

指标	<i>r</i> 值	置信区间	<i>P</i> 值
25-(OH)-D	-0.523	-0.684~-0.362	<0.001
Hcy	0.587	0.335~0.639	<0.001
CCL21	0.502	0.351~0.653	<0.001
VEGF	-0.538	-0.677~-0.388	<0.001

表 3 影响妊娠期高血压妊娠结局的单因素分析

[($\bar{x}\pm s$), $n(\%)$]					
指标		妊娠结局 不良组 ($n=47$)	妊娠结局 良好组 ($n=103$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)		32.18±3.11	28.11±3.09	7.468	<0.001
BMI(kg/m ²)		27.18±1.11	23.45±2.18	8.108	<0.001
分娩孕周(周)		38.83±2.34	39.45±2.11	1.613	0.109
吸烟史	有	8(17.02)	10(9.71)	1.634	0.201
	无	39(82.98)	93(90.29)		
饮酒史	有	8(17.02)	11(10.68)	1.173	0.279
	无	39(82.98)	92(89.32)		
高血压家族史	有	18(38.30)	20(19.42)	6.082	0.014
	无	29(61.70)	83(80.58)		
25-(OH)-D(ng/mL)		30.22±3.77	34.84±5.68	5.084	<0.001
Hcy(μmol/L)		16.12±3.23	11.35±2.34	3.539	<0.001
CCL21(ng/L)		157.28±23.44	124.43±28.56	6.749	<0.001
VEGF(pg/mL)		812.11±59.09	1038.07±213.12	7.061	<0.001
FPG(mmol/L)		5.88±0.67	5.81±0.55	0.674	0.501
病情严重程度	轻度	15(31.91)	66(64.08)	13.440	<0.001
	重度	32(68.09)	37(35.92)		

3 讨论

妊娠期高血压的病理机制在于滋养细胞侵袭出现异常,致使螺旋小动脉重铸过程受阻,进一步引发胎盘缺血缺氧,造成免疫失衡,最终致血管内皮损伤,血压升高^[10]。

本研究表明,妊娠期高血压组血清 Hcy、CCL21 水平高于子痫前期组,而 25-(OH)-D、VEGF 水平低于子痫前期组。国外研究指出,高血压病情进展伴随体内炎症及血管内皮功能变化,与本研究相关指标变化相符^[11]。Pearson 分析显示,血清 25-(OH)-D、VEGF 与疾病严重程度负相关, Hcy、CCL21 与疾病严重程度呈正相关。解娟等^[12]发现,维生素 D 可通过调节肾素-血管紧张素系统降低血压。维生素 D 缺乏会激活该系统,致使血压升高,同时因抑制炎症因子释放受阻,加重了妊娠期高血压患者炎症损伤,所以 25-(OH)-D 水平与病情严重程度呈负相关。Hcy 作为甲硫氨酸代谢中间产物,在机体缺乏维生素 B6、B12 和叶酸时水平升高。刘国霖等^[13]研究表明,Hcy 血症与妊娠期高血压疾病紧密相关。血液中过高的 Hcy 会损害血管内皮细胞,破坏其正常功能,进而引发系列生理反应促使血压升高,导致妊娠期高血压疾病发生发展,Hcy 水平与病情呈正相关。相关研究^[14]及本研究均显示,妊娠期高血压患者血清 CCL21 升高且与病情有关。患病时,CCL21 趋化炎症细胞,损伤胎盘血管内皮与功能,加重病情。VEGF 对血管生成及维持血管内皮细胞功能至关重要,正常妊娠胎盘靠其保障血供。疾病重度时,sFlt-1 升高与 VEGF 竞争,致胎儿供血不足^[15], VEGF 水平与疾病严重程度呈现负相关关系,即疾病越严重, VEGF 水平越低。

表 4 影响妊娠期高血压妊娠结局的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β 值	<i>S.E</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	连续变量	0.754	0.403	3.501	2.125	0.965~4.683	0.063
BMI	连续变量	0.758	0.459	2.727	2.134	0.868~5.247	0.101
高血压家族史	有=1,无=0	-0.116	0.314	0.136	0.890	0.481~1.648	0.712
25-(OH)-D	连续变量	-0.894	0.352	6.450	0.409	0.205~0.815	0.012
Hcy	连续变量	0.776	0.237	10.721	2.173	1.365~3.457	0.001
CCL21	连续变量	0.791	0.239	10.953	2.206	1.381~3.523	0.001
VEGF	连续变量	0.658	0.239	7.580	1.931	1.209~3.085	0.007
病情严重程度	轻度=1,重度=0	0.871	0.343	6.448	2.390	1.220~4.680	0.012

本研究还显示,妊娠结局不良组的年龄、BMI、高血压家族史阳性率、血清 Hcy、CCL21 水平及重度病情比例高于良好组,血清 25-(OH)-D、VEGF 水平则低于妊娠结局良好组,且血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF、病情严重程度是影响妊娠期高血压妊娠结局的独立因素。分析原因,年龄增长致身体机能、血管弹性及血压调节能力下降,可增加不良结局风险。高 BMI 者因代谢紊乱易患高血压影响结局,有高血压家族史者因遗传因素风险上升。血清 Hcy 升高损害血管内皮、影响凝血,加重病情致不良结局;CCL21 异常升高趋化炎症细胞,损伤胎盘相关功能影响发育,致结局不良;血清 25-(OH)-D 水平低,无法有效调节免疫与维持血管内皮功能,加重病情与炎症,不利结局;VEGF 水平降低阻碍胎盘血管生成,致胎儿供血不足,增加不良结局风险。病情严重程度直接影响母婴,重度患者风险更高,各因素相互作用影响妊娠结局。

综上,血清 25-(OH)-D、Hcy、CCL21、VEGF 水平或可作评估妊娠期高血压病情及妊娠结局的重要指标,调节其水平或为改善疾病提供新策略。

参考文献

- [1] 王玉鹏,胡小黎,刘玉慧.妊娠期高血压疾病孕妇血压监测认知与依从性现状及影响因素分析[J]. 护理实践与研究, 2021,18(16):2394-2398.
- [2] 彦飞,倪亚莉.妊娠期高血压疾病子代近远期安全[J]. 实用妇产科杂志, 2024,40(1):4-6.
- [3] 李蓉,梅又文,柯雪.血清 PLGF、sICAM-1、sFlt-1 与妊娠期高血压疾病病情进展的关系及其对患者分娩结局的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(9):1704-1707+1712.
- [4] 谢佳,刘芳,刘琴,等.血清 RDW-CV、sICAM-1、25-(OH)D 水平与妊娠期高血压疾病病情及预后的关系[J]. 山东医药, 2023,63(5):67-70.
- [5] 黄国平,徐梅,陈月华,等.同型半胱氨酸联合叶酸代谢相关酶基因在妊娠期高血压疾病中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2023,20(15):2201-2205.
- [6] 崔亚利,杨延敏,张慧婷,等.血清趋化因子 CCL21 水平对妊娠期高血压患者心血管不良事件的预测价值[J]. 海南医学, 2023,34(23):3442-3445.
- [7] 谢灿滔,李莹,陆靖,等.急性缺血性脑卒中患者血管内介入治疗后血管再通率及与 VEGF、D-D、sST2 的关系分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2025,19(3):75-80.
- [8] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020,55(4):227-238.
- [9] 杨孜,张为远.《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》解读[J]. 中华妇产科杂志, 2020,55(6):425-432.
- [10] Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy[J]. Curr Hypertens Rep, 2020,22(9):64.
- [11] van den Heuvel EG, Lips P, Schoonmade LJ, et al. Comparison of the Effect of Daily Vitamin D2 and Vitamin D3 Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration (Total 25(OH)D, 25(OH)D2, and 25(OH)D3) and Importance of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Adv Nutr, 2024,15(1):100133.
- [12] 解娟,李博,张思若. 25-(OH)-D、钙及 Hcy 水平与妊娠期高血压患者妊娠结局的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2023,20(19):2790-2793.
- [13] 刘国霖,李姣姣,金瑞,等.同型半胱氨酸-叶酸代谢对妊娠期高血压疾病的诊断价值[J]. 中南医学科学杂志, 2024,52(4):617-619.
- [14] 李超,徐紫薇,张璇,等.血清 CCL21、CYTL-1 水平与慢性牙周炎患者牙龈卟啉单胞菌感染及牙周临床指标的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2024,31(2):264-269.
- [15] 彭楚喻,刘博,张怡波,等.血清 VEGF、sFlt-1、IL-4 水平与妊娠期高血压疾病患者预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2024,24(2):274-279.
- [7] Lisa D, Anja D, Josefin H, et al. Modern Radiotherapy Concepts and the Impact of Radiation on Immune Activation [J]. Front Oncol, 2016, 6: 141.
- [8] Backman M, Strell C, Lindberg A, et al. Spatial immunophenotyping of the tumour microenvironment in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2023,185:40-52.
- [9] Chen BJ, Zhao JW, Zhang DH, et al. Immunotherapy of Cancer by Targeting Regulatory T cells [J]. Int Immunopharmacol, 2022,104:108469.
- [10] Chang L, Zhou T, Jing YT, et al. Analysis of Treg/Th17 cells in patients with tongue squamous cell carcinoma [J]. Exp reapeut med, 2019,18: 2187-2193.
- [11] Wang Z, He L, Li W, et al. GDF15 induces immunosuppression via CD48 on regulatory T cells in hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2021,9(9):e002787.
- [12] Zagorulya M, Yim L, Morgan DM, et al. Tissue-specific abundance of interferon-gamma drives regulatory T cells to restrain DC1-mediated priming of cytotoxic T cells against lung cancer[J]. Immunity, 2023,56(2):386-405.
- [13] Laine A, Labiad O, Hernandez-Vargas H, et al. Regulatory T cells promote cancer immune-escape through integrin $\alpha\beta8$ -mediated TGF- β activation [J]. Nat Commun, 2021,12(1): 6228.
- [14] Song J, Lin Z, Liu Q, et al. MiR-192-5p/RB1/NF- κ Bp65 signaling axis promotes IL-10 secretion during gastric cancer EMT to induce Treg cell differentiation in the tumour microenvironment [J]. Clin Transl Med, 2022,12(8):e992.
- [15] Dabbaghipour R, Ahmadi E, Entezam M, Rahbar Farzam O, Baghbanzadeh A, Saber Sichani A, Jalilzadeh N, Jafarlou M, Baradaran B. Regulatory Effects of Long Non-coding RNAs on Th17/Treg Differentiation and Imbalance [J]. Iran J Allergy Asthma Immuno, 2023,22(6):512-526.
- [16] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021,22(2):96-118.
- [17] Sabaghi F, Sadat SY, Mirsaedi Z, Salahi A, Vazifehshenas S, Kesh NZ, Balavar M, Ghoraeian P. The Role of Long Non-coding RNAs in Progression of Leukemia: Based on Chromosomal Location [J]. Microna, 2024,13(1):14-32.
- [18] Chen XF, Deng JM. Emerging Role of Long Non-coding RNAs in Asthma [J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023,26(2):247-255.

(上接第 2366 页)

·论 著·

微小RNA-1258、-490表达对脓毒症患者并发急性肺损伤的预测价值

孙燕琳¹ 杨爱祥^{*} 周思璇

[摘要] **目的** 研究微小RNA-1258(miR-1258)、微小RNA-490(miR-490)表达对脓毒症患者并发急性肺损伤(ALI)的预测价值。**方法** 将2023年1月至2025年1月南京医科大学附属苏州医院期间收治的86例脓毒症患者根据是否发生ALI分为发生ALI的脓毒症ALI组和未发生ALI的脓毒症对照组。采用荧光定量PCR实验检测血清miR-1258和miR-490的表达水平,评价急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)和肺损伤预测评分(LIPS)。采用logistic回归分析脓毒症ALI的影响因素,采用受试者工作特征曲线分析血清miR-1258和miR-490表达对脓毒症ALI的预测价值。**结果** 脓毒症ALI组的血清miR-1258、miR-490表达水平低于脓毒症对照组,血清C反应蛋白、降钙素(PCT)及APACHE Ⅱ评分、LIPS评分高于脓毒症对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);脓毒症患者的血清miR-1258、miR-490表达水平与CRP、PCT、APACHE Ⅱ评分、LIPS评分具有负相关关系($P<0.05$);血清miR-1258、miR-490表达增加是脓毒症合并ALI的保护因素,PCT及APACHE Ⅱ评分、LIPS评分是脓毒症合并ALI的危险因素($P<0.05$);血清miR-1258、miR-490表达水平预测脓毒症ALI的曲线下面积分别为0.830和0.823。**结论** 血清miR-1258、miR-490表达降低与脓毒症并发ALI相关,检测血清miR-1258、miR-490表达水平对脓毒症ALI具有预测价值。

[关键词] 脓毒症;急性肺损伤;微小RNA-1258;微小RNA-490;预测

The predictive value of microRNA -1258 and -490 expression for acute lung injury in patients with sepsis

SUN Yanlin¹, YANG Aixiang^{*}, ZHOU Sixuan

(The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of microRNA -1258 (miR -1258) and microRNA-490 (miR-490) expressions for acute lung injury (ALI) of patients with sepsis. **Methods** 6 patients with sepsis were admitted to the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University from January 2023 to January 2025 and were selected as research subjects. Based on whether ALI occurred, the patients were divided into the sepsis ALI group with ALI and the sepsis control group without ALI. The expression levels of serum miR-1258 and miR-490 were detected using fluorescence quantitative PCR experiment, and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) and Lung Injury Prediction Score (LIPS) were evaluated. Logistic regression analysis was applied to identify factors influencing ALI in patients with sepsis, while the receiver operating characteristic curve was adopted to evaluate the predictive potential of serum miR-1258 and miR-490 expression levels for ALI in sepsis. **Results** The expression levels of serum miR-1258 and miR-490 in the sepsis ALI group were lower than those in the sepsis control group, while the serum C-reactive protein, calcitonin (PCT), APACHE Ⅱ score, and LIPS score were higher than those in the sepsis control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of serum miR-1258 and miR-490 in patients with sepsis were negatively correlated with CRP, PCT, APACHE Ⅱ score, and LIPS score ($P<0.05$). The increased expression of serum miR-1258 and miR-490 were protective factors for sepsis complicated with ALI, while PCT, APACHE Ⅱ score, and LIPS score were risk factors for sepsis complicated with ALI. The areas under the curves for serum miR-1258 and miR-490 expression levels in predicting ALI in sepsis were 0.830 and 0.823 respectively. **Conclusion** The decreased expression of serum miR-1258 and miR-490 is associated with sepsis complicated with ALI. Detection of the expression levels of serum miR-1258 and miR-490 has predictive value for ALI in sepsis.

[KEY WORDS] Sepsis; Acute lung injury; microRNA-1258; microRNA-490; Prediction

基金项目:中西医协同慢病管理项目(C2)

作者单位:南京医科大学附属苏州医院,江苏,苏州215000

^{*}通信作者:杨爱祥, E-mail:yangax_2000@163.com

脓毒症是一种累及多器官的危重症,其中肺组织是脓毒症进展过程中最常见的受累靶器官之一。脓毒症累及肺组织的表现是急性肺损伤(acute lung injury, ALI),合并 ALI 使脓毒症患者多器官功能障碍、死亡风险增加^[1-2]。因此,尽早预测脓毒症合并 ALI 有助于积极进行防治并减轻 ALI 严重程度或降低 ALI 发生率,进而有利于改善脓毒症预后。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类长度 18-25bp 的非编码 RNA,能够在转录后水平调节多种基因表达并产生相应的生物学效应。脓毒症诱导 ALI 相关的动物实验显示:脓毒症小鼠肺组织中 miR-1258 和 miR-490 的表达降低,过表达 miR-1258 和 miR-490 减轻脓毒症小鼠的 ALI^[3-4],提示上述两种 miRNAs 在脓毒症诱导 ALI 中发挥保护作用。但是,miR-1258 和 miR-490 是否能够作为脓毒症合并 ALI 的血清标志物尚缺乏研究证据。因此,本研究对 miR-1258 和 miR-490 表达用于脓毒症患者并发 ALI 的预测展开探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 1 月至 2025 年 1 月期间南京医科大学附属苏州医院收治的 86 例脓毒症患者作为研究对象。纳入标准:①符合指南中脓毒症的诊断标准^[5];②患者有完整的临床资料;③留取血清样本用于 miR-1258、miR-490 表达的检测;④取得知情同意。排除标准:①合并慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺纤维化等呼吸系统疾病;②合并恶性肿瘤;③正在接受激素或免疫抑制剂治疗;④合并免疫系统疾病、血液系统疾病。根据《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)》^[6]判断是否发生 ALI,将发生 ALI 的脓毒症患者作为脓毒症 ALI 组,将未发生 ALI 的脓毒症患者作为脓毒症对照组。本研究经医院临床伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 miR-1258、miR-490 表达的检测

入院后,脓毒症患者抽取外周静脉血 3 mL,3 000 r/min、半径 10 cm 离心 10 min,分离血清并采用 Trizol 法提取血清总 RNA,采用试剂盒进行逆转录和荧光定量 PCR,对 miR-1258、miR-490 表达进行检测。试剂盒购自北京百迈客生物科技有限公司,荧光定量 PCR 仪购自德国 QIAGEN 公司。PCR 反应的引物序列如下:miR-1258 正向引物 5'-TAGGTCAT-TATTCGATGCT-3'、反向引物 5'-CGAATATATGCGAT-CAGTT-3',miR-490 正向引物 5'-GCTAATTAGCGCTAGC-TAC-3'、反向引物 5'-TAACAGGCATGCTAGCACA-3'。PCR 反应条件如下:95℃ 3 min,而后 95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s 并重复 40 次。以 β -actin 为内参,计算 miR-1258、miR-490 的表达水平。

1.2.2 资料收集

收集脓毒症患者的性别、年龄、合并症等一般资料,白细胞、血红蛋白、血小板、C 反应蛋白、降钙素(PCT)、血糖、肌酐、尿素等实验室指标。参照指南^[5]进行肺损伤预测评分

(Lungs Injury Prediction Score, LIPS)和急性生理学与慢性健康状况评分 II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据的统计学处理,计量数据用($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;miR-1258、miR-490 表达与 APACHE II 评分、LIPS 评分的相关性行 Pearson 检验;脓毒症 ALI 的影响因素采用 logistic 多因素回归分析;血清 miR-1258、miR-490 表达对脓毒症 ALI 的预测价值行受试者工作特征(receiver-operating characteristic, ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症对照组与脓毒症 ALI 组血清 miR-1258、miR-490 表达的比较

脓毒症 ALI 组的血清 miR-1258、miR-490 表达水平与脓毒症对照组比较显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 miR-1258、miR-490 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-1258	miR-490
脓毒症 ALI 组	30	0.83±0.09	0.78±0.10
脓毒症对照组	56	1.00±0.14	1.00±0.12
t 值		6.010	8.567
P 值		<0.001	<0.001

2.2 脓毒症对照组与脓毒症 ALI 组临床资料的比较

脓毒症 ALI 组的血清 CRP、PCT 及 APACHE II 评分、LIPS 评分与脓毒症对照组比较显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他一般资料及实验室指标的两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组脓毒症患者一般资料、实验室指标及临床评分的比较($\bar{x} \pm s$)

资料	脓毒症 ALI 组 ($n=30$)	脓毒症对照组 ($n=56$)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	17	29	0.187	0.665
女	13	27		
年龄(岁)	68.79±9.49	67.86±8.14	0.476	0.635
合并症				
高血压	12	17	0.813	0.367
糖尿病	10	13	1.021	0.312
白细胞($\times 10^9/L$)	14.48±2.95	13.97±2.71	0.806	0.422
血红蛋白(g/L)	129.58±22.12	132.14±19.87	0.547	0.586
血小板($\times 10^9/L$)	128.77±24.95	123.42±21.56	1.037	0.302
C 反应蛋白(mg/L)	52.84±8.58	49.15±7.74	1.803	0.075
PCT($\mu g/L$)	13.88±1.94	11.75±1.57	5.257	<0.001
血糖	8.95±1.35	8.57±1.29	1.281	0.204
肌酐	113.85±18.85	109.76±17.51	1.005	0.318
尿素	10.25±1.52	9.89±1.44	1.084	0.282
APACHE II 评分	23.51±4.42	19.46±2.98	5.051	<0.001
LIPS 评分	10.44±1.85	7.85±1.34	7.456	<0.001

2.3 脓毒症患者血清 miR-1258、miR-490 表达与炎症指标、临床评分的相关性

脓毒症患者的血清 miR-1258、miR-490 表达水平与 CRP、PCT、APACHE II 评分、LIPS 评分具有负相关关系($P<0.05$)。见表 3。

表 3 脓毒症患者血清 miR-1258、miR-490 表达与炎症指标、临床评分的相关性

指标	miR-1258		miR-490	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CRP	-0.341	<0.05	-0.337	<0.05
PCT	-0.392	<0.05	-0.384	<0.05
APACHE II 评分	-0.408	<0.05	-0.452	<0.05
LIPS 评分	-0.427	<0.05	-0.419	<0.05

2.4 脓毒症 ALI 的影响因素分析

以脓毒症患者是否合并 ALI 作为因变量,对 miR-1258、miR-490、CRP、PCT 及 APACHE II 评分、LIPS 评分进行 logistic 回归分析,结果显示:血清 miR-1258、miR-490 表达增加是脓毒症合并 ALI 的保护因素,PCT 及 APACHE II 评分、LIPS 评分是脓毒症合并 ALI 的危险因素。见表 4。

表 4 脓毒症 ALI 的影响因素

自变量	回归系数	Wald χ^2 值	OR	95% CI	<i>P</i> 值
miR-1258	-0.228	7.694	0.796	0.621~0.902	0.002
miR-490	-0.291	7.119	0.748	0.619~0.925	0.005
CRP	0.048	1.382	1.049	0.831~1.982	0.212
PCT	0.052	5.584	1.053	1.018~1.185	0.021
APACHE II 评分	0.031	8.595	1.031	1.009~1.185	<0.001
LIPS 评分	0.077	8.918	1.080	1.031~1.129	<0.001

2.5 血清 miR-1258、miR-490 表达对脓毒症 ALI 的预测价值

血清 miR-1258、miR-490 表达预测脓毒症 ALI 的 ROC 曲线下面积分别为 0.830 和 0.823。见图 1。

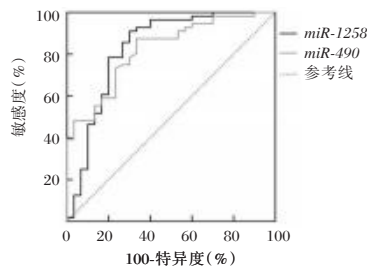


图 1 血清 miR-1258、miR-490 表达预测脓毒症 ALI 的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症病情危重,全身炎症反应激活是参与脓毒症发生及病情进展、导致全身多个器官功能损害的关键生物学因素。ALI 是脓毒症常见的严重并发症之一,临床表现为低氧血症及呼吸窘迫,严重时会导致死亡^[7-9]。因此,准确评估脓毒症并发 ALI 并尽早进行干预,对改善低氧血症、降低死亡率具有重要意义。

脓毒症进程中炎症反应级联放大激活、多种炎症细胞因子大量释放是导致病情加重的重要生物学过程,该过程的调控机制复杂,其中 miRNA 通过靶基因转录后水平的调控在炎症反应的级联放大激活中发挥重要作用^[9-11]。MiR-1258 是一种具有抗炎活性的 miRNA,Xu X^[3]的研究在脓毒症小鼠模型以及脂多糖诱导肺泡上皮细胞损伤模型中均观察到 miR-1258 表达降低,过表达 miR-1258 在动物模型和细胞模型中均显著减少肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子的释放。以上结果提示 miR-1258 在脓毒症诱导 ALI 过程中通过抗炎活性发挥保护作用。Wang F^[12]的临床研究证实血清 miR-1258 是诊断慢性阻塞性肺疾病急性加重的分子标志物,血清 miR-1258 表达与患者的白细胞、中性粒细胞等炎症指标呈负相关。本研究结果提示 miR-1258 表达降低与脓毒症并发 ALI 及炎症反应加重相关,可能原因是 miR-1258 表达降低使其抗炎活性减弱,进而导致多种炎症细胞因子释放增加、刺激脓毒症进程中炎症反应级联激活。

MiR-490 是另一种与脓毒症 ALI 相关的 miRNA,Lin J^[4]的研究在脓毒症小鼠模型以及脂多糖诱导肺微血管内皮细胞损伤中均观察到 miR-490 表达降低,过表达 miR-490 在动物模型和细胞模型中均显著减轻损伤并减少多种炎症因子释放。以上结果提示 miR-490 在脓毒症进程中发挥抗炎作用。此外,在心血管系统中 miR-490 也发挥保护作用,Jiang J^[13]的研究表明在缺氧诱导心肌细胞损伤模型中 miR-490 表达降低,过表达 miR-490 减轻细胞损伤、减少炎症因子释放。本研究结果提示 miR-490 表达降低与脓毒症并发 ALI 及炎症反应加重相关,可能原因是 miR-490 表达降低使其抗炎活性及组织保护作用减弱,进而导致多种炎症细胞因子释放增加并在脓毒症进程中加重炎症反应和组织损伤。

APACHE II 评分和 LIPS 评分是评价脓毒症病情的常用根据,多项临床研究表明上述两项评分增加是脓症患者发生 ALI 的危险因素^[14]。本研究发现,合并 ALI 的脓毒症患者的 APACHE II 评分和 LIPS 评分均高于未合并 ALI 的脓症患者,且两项评分与 miR-1258、miR-490 表达水平呈负相关。上述相关性结果提示 miR-1258、miR-490 表达降低与脓症患者病情加重相关。最后,通过 logistic 回归分析及 ROC 曲线分析发现,血清 miR-1258、miR-490 表达增加是脓毒症并发 ALI 的保护因素,两项 miRNAs 对脓毒症并发 ALI 具有预测价值;PCT 及 APACHE II 评分、LIPS 评分是脓毒症合并 ALI 的危险因素。上述结果一方面进一步确认 miR-1258、miR-490 表达降低与脓毒症并发 ALI 相关,另一方面也说明 miR-1258、miR-490 表达降低使合并 ALI 的脓症患者病情加重。

综上所述,血清 miR-1258、miR-490 表达降低与脓毒症并发 ALI 相关,检测血清 miR-1258、miR-490 表达水平对脓毒症 ALI 具有预测价值。

(下转第 2377 页)

血小板功能预测动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的价值

刘帅¹ 王晴² 徐宗琴² 刘娟子^{2*}

[摘要] **目的** 探讨血小板功能预测动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的价值。**方法** 纳入2022年5月至2025年5月于广州市红十字会医院接受动脉瘤支架植入术的110例颅内动脉瘤患者为研究对象,根据术后是否发生脑缺血事件分为脑缺血组($n=17$)与无脑缺血组($n=93$),比较两组一般资料及血小板功能相关指标[二磷酸腺苷(ADP)及花生四烯酸(AA)诱导剂诱导的血小板最大聚集率 MAR_{ADP} 和 MAR_{AA}]。单、多因素Logistic分析血小板功能相关指标与术后脑缺血事件的关系;通过受试者工作特性(ROC)曲线分析血小板功能相关指标对脑缺血事件的预测价值。**结果** 脑缺血组年龄、手术时间、高血压、基因检测、既往卒中、吸烟 MAR_{ADP} 、 MAR_{AA} 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);多因素分析结果表明,高龄、合并高血压、既往卒中、高 MAR_{ADP} 水平、高 MAR_{AA} 水平为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立危险因素,有基因检测为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立保护因素(均 $P<0.05$);ROC曲线分析显示, MAR_{ADP} 、 MAR_{AA} 联合检测的曲线下面积为0.861,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** MAR_{ADP} 及 MAR_{AA} 血小板功能指标联合检测对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件具有一定的预测价值。

[关键词] 动脉瘤; 支架植入手术; 脑缺血; 血小板功能

The value of platelet function in predicting cerebral ischemic events after aneurysm stenting

LIU Shuai¹, WANG Qing², XU Zongqin², LIU Juanzi^{2*}

(1. Department of Neurosurgery, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University Guangzhou, Guangdong, China, 510000; 2. Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Southern Theater Command Guangzhou, Guangdong, China, 510000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of platelet function in predicting cerebral ischemic events after aneurysm stent implantation. **Methods** 110 patients with intracranial aneurysms who underwent aneurysm stent implantation in Guangzhou Red Cross Hospital from May 2022 to May 2025 were enrolled, and were divided into cerebral ischemia group ($n=17$) and no ischemia group ($n=93$) according to whether postoperative ischemic events occurred, and the general data and platelet function-related indexes of the two groups [adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA) inducers-induced platelet maximum aggregation rate MAR_{ADP} and MAR_{AA}] were compared. Univariate logistic analysis of the relationship between platelet function-related indicators and postoperative cerebral ischemic events. The predictive value of platelet function-related indicators on cerebral ischemic events was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There were significant differences in age, operation time, hypertension, genetic testing, previous stroke, smoking MAR_{ADP} and MAR_{AA} in the ischemia group ($P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that advanced age, combined hypertension, previous stroke, high MAR_{ADP} level, and high MAR_{AA} level were independent risk factors for cerebral ischemic events after aneurysm stent implantation. Genetic detection was an independent protective factor for cerebral ischemic events after aneurysm stent implantation (both $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of MAR_{ADP} and MAR_{AA} combined detection was 0.861, which was better than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of MAR_{ADP} and MAR_{AA} platelet function indexes has certain predictive value for cerebral ischemic events after aneurysm stent implantation.

[KEY WORDS] Aneurysm; Stent implantation surgery; Cerebral ischemia; Platelet function

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(B2025722)

作者单位:1.暨南大学附属广州红十字会医院神经外科,广东,广州510000

2.南部战区总医院检验科,广东,广州510000

*通信作者:刘娟子, E-mail:15813360776@163.com

颅内动脉瘤是因局部脑血管壁结构薄弱区域长期受异常血流动力学作用而产生的病理性膨胀,在我国人群中的发病率为1.3%~7.6%,高于全球平均水平,其中复杂类型颅内动脉瘤容易发生破裂,具有较高的致残及致死风险^[1-3]。颅内动脉瘤的临床干预策略始终是神经外科领域的重要课题,介入器械的迭代升级及支架技术的应用,不仅显著提升了疾病治疗的成功率,同时也使术后病灶复发风险得到有效控制^[4]。然而,血管内支架植入后可能通过生理级联反应诱发血栓形成,继发的病理进程可促使血管内膜异常增生,增加脑缺血事件的发生风险,最终对患者康复进程和生活质量造成不良影响^[5]。血小板功能检测在动脉瘤支架植入手术的全程管理中具有重要意义,术前通过评估药物反应性识别相关抗血小板药物抵抗患者,指导个体化抗栓方案调整(如替格瑞洛替代氯吡格雷),预防无效抗凝;术中动态监测血小板活性可预警急性血栓形成风险,指导替罗非班等抢救性用药;术后持续追踪聚集率变化,既能规避早期高发缺血事件,又可防范过度抗栓导致的出血转化,最终通过平衡血栓-出血风险链,优化患者神经功能预后^[6]。但目前有关血小板功能预测动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的价值研究较少,相关截断值指标缺乏,其对患者术后预后的指导意义仍有待明确。本研究拟探讨血小板功能对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2022年5月至2025年5月于广州市红十字会医院接受动脉瘤支架植入术的110例颅内动脉瘤患者为研究对象。纳入标准:①影像学检查确诊为颅内动脉瘤^[7]患者,且未破裂;②符合手术指征,均接受支架植入手术治疗(包括单纯支架植入、支架辅助弹簧圈栓塞),术前均接受双联抗血小板治疗;③知情同意本研究所有内容;④年龄≥18岁。排除标准:①需开颅手术治疗;②有严重认知及凝血功能障碍,肝、肾、心功能不全;③合并恶性肿瘤疾病;④伴硬脑膜动静脉瘘、脑动静脉畸形、烟雾病或其他颅内血管性疾病;⑤临床资料不完整或随访中途丢失。研究经广州市红十字会医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

借助医院电子病历档案管理系统对入组对象相关资料进行收集,涵盖年龄、性别、手术时间、多发动脉瘤、合并基础疾病、动脉瘤最大径、动脉瘤位置、基因检测情况、既往卒中、吸烟及饮酒情况。

1.2.2 血小板功能相关指标检测

术前行血小板功能检测,采集入组患者晨起空腹静脉血标本,以流式细胞术测定二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)及花生四烯酸(arachidonic acid, AA)诱导剂诱导的血小板最大聚集率,得到的检测指标分别记作MAR_{ADP}与MAR_{AA}。

1.2.3 随访及分组

记录颅内动脉瘤患者支架植入术后30天的随访情况,

随访终点为脑缺血事件发生(行MRI/CT检查头部存在梗死病灶,并排除随访途中出现的支架内狭窄和闭塞,脑血管痉挛相关暂时性脑缺血发作或脑梗死)。依据脑出血事件发生情况分为脑缺血组($n=17$)及无脑缺血组($n=93$)。

1.3 统计学方法

SPSS27.0分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行 t 检验;行Logistic回归分析血小板功能相关指标与支架植入术后脑缺血事件的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血小板功能相关指标对支架植入术后脑缺血事件的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的单因素分析

脑缺血组年龄、手术时间、高血压、基因检测、既往卒中、吸烟、MAR_{ADP}、MAR_{AA}比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 影响动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的单因素分析
[$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

因素	n	脑缺血组 ($n=17$)	无脑缺血组 ($n=93$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)				5.541	0.019
>60	43	11(64.71)	32(34.41)		
≤60	67	6(35.29)	61(65.59)		
性别				0.288	0.592
男	39	7(41.18)	37(39.78)		
女	71	10(58.82)	56(60.22)		
手术时间(min)		83.76±25.62	73.04±18.53	2.059	0.042
多发动脉瘤		5(29.41)	18(19.35)	0.376	0.540
合并糖尿病		4(23.53)	14(15.05)	0.262	0.609
合并高脂血症		5(29.41)	17(18.28)	0.526	0.468
合并高血压		10(58.82)	25(26.88)	6.760	0.009
动脉瘤最大径(mm)		5.48±2.09	5.42±2.13	0.107	0.915
动脉瘤位置				0.071	0.790
前循环	96	15(88.24)	81(87.10)		
后循环	14	2(11.76)	12(12.90)		
基因检测				7.080	0.008
有	52	3(17.65)	49(52.69)		
无	58	14(82.35)	44(47.31)		
既往卒中		4(23.53)	5(5.38)	4.120	0.042
饮酒		7(41.18)	31(33.33)	0.391	0.532
吸烟		9(52.94)	26(27.96)	4.136	0.042
MAR _{ADP} (%)		40.26±6.05	32.81±5.94	4.742	<0.001
MAR _{AA} (%)		22.65±4.08	18.47±3.95	3.992	<0.001

2.2 影响动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的多因素分析

以术后脑缺血事件发生情况为因变量(无脑缺血=0,脑缺血=1),年龄、手术时间、高血压、基因检测、既往卒中、吸烟MAR_{ADP}、MAR_{AA}为自变量,行多因素回归分析。结果显示,高龄、合并高血压、既往卒中、高MAR_{ADP}水平、高MAR_{AA}水平为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立危险因素,有基因检测为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立保护因素(均 $P<0.05$)。见表2。

表2 影响动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的多因素分析

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	Wald值	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	>60岁=1, ≤60岁=0	0.736	0.325	5.128	2.088	1.104~3.947	0.024
手术时间	连续变量	0.062	0.036	2.966	1.064	0.991~1.142	0.085
合并高血压	有=1, 无=0	0.718	0.309	5.399	2.050	1.119~3.757	0.020
基因检测	有=1, 无=0	-0.804	0.279	8.304	0.448	0.259~0.773	0.004
既往卒中	有=1, 无=0	0.836	0.351	5.673	2.307	1.160~4.590	0.017
吸烟	有=1, 无=0	1.027	0.969	1.123	2.793	0.418~18.672	0.289
MAR _{ADP}	连续变量	0.179	0.084	4.541	1.196	1.014~1.410	0.033
MAR _{AA}	连续变量	0.364	0.126	8.346	1.439	1.124~1.842	0.004

2.3 血小板功能指标对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的预测效能

ROC曲线分析显示, MAR_{ADP}、MAR_{AA}以及二者联合检测的曲线下面积为0.774、0.735以及0.861 ($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 血小板功能指标对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的预测效能

检测指标	最佳截断值	AUC	约登指数	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
MAR _{ADP}	36.650%	0.774	0.522	0.647~0.901	0.824	0.698	<0.001
MAR _{AA}	20.250%	0.735	0.469	0.615~0.856	0.815	0.654	<0.001
联合检测		0.861	0.710	0.772~0.950	0.882	0.828	<0.001

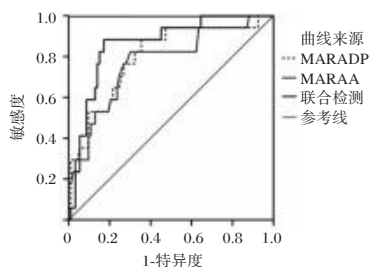


图1 ROC曲线

3 讨论

颅内动脉瘤介入治疗虽具微创优势,但手术相关风险客观存在,其中脑缺血事件作为术中和术后最严重的不良事件之一,可显著损害患者神经功能结局,提升预后不良发生风险^[8]。临床研究显示,术后30天为脑缺血事件集中高发阶段,约65%的脑缺血事件发生于该窗口期,且值得注意的是,双联抗血小板治疗时长与并发症发生率未呈现显著相关性,提示血小板功能检测在术后早期的风险预测中可能具有更关键的临床意义^[9]。

本研究结果显示,高龄、合并高血压、既往卒中、高MAR_{ADP}水平、高MAR_{AA}水平为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立危险因素,有基因检测为动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的独立保护因素。究其原因,高龄患者身体各项机能较年轻患者减弱,脑血管自动调节功能下降,致使脑侧支循环建立能力较为不足,当支架植入后导致局部血流动力学改变时,高龄患者脑组织更易因灌注不足而发生缺血事件^[10]。长期高血压则可能通过血液分配失衡、血管壁病理重构(动脉粥样硬化、血管内皮损伤)和血液高凝状态,显著增

加支架术后脑缺血事件发生风险,亦可视为血流动力学改变促进动脉瘤发展相关病理机制的体现,与既往研究结果一致^[11]。既往卒中可导致脑组织坏死灶周围微血管床减少,支架植入术后新生血栓易堵塞代偿性侧支通路,扩大梗死范围,术后新发脑梗死病灶数量显著增加,进而导致脑缺血事件发生^[12]。基因检测可通过精准用药来减少颅内动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的发生风险,如根据CYP2C19基因分型识别抗血小板药物氯吡格雷慢代谢型(*2/*3等位基因),此类患者常规使用氯吡格雷时容易发生ADP抑制率不足,导致脑缺血风险增加,而进行基因检测的患者可根据测定的基因分型及时进行药物(如替格瑞洛)替换,进而提高ADP抑制率,最终保护患者降低术后脑缺血事件的发生风险^[13]。

抗血小板聚集治疗是预防颅内动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的关键策略,根据专家共识推荐,术前3~7天口服联合阿司匹林的双联抗栓方案已成为颅内未破裂动脉瘤临床标准预处理措施,ADP及AA抑制率是评估抗血小板聚集药物氯吡格雷和阿司匹林的重要指标^[14]。Fuga等^[15]研究表明,ADP抑制率可作为未破裂颅内动脉瘤介入治疗后缺血性并发症的独立预测因子,当患者ADP抑制率<28.8%时,提示需要重新制定相关干预措施,强化患者的抗血小板聚集治疗,降低术后脑缺血事件的发生概率。而双联抗血小板药物治疗后仍存在高MAR_{ADP}或MAR_{AA}水平则提示患者可能存在氯吡格雷抵抗或阿司匹林抵抗,导致抗血小板聚集药物治疗效果欠佳,ADP和AA抑制率不足,进而导致术后脑缺血事件发生风险增加^[16]。进一步ROC分析显示, MAR_{ADP}联合MAR_{AA}检测的AUC为0.861,优于单项指标,提示联合检测可提升预测效能,临床可据此精准评估颅内动脉瘤患者血小板的抑制状态,并指导其术后个体化抗血小板聚集药物治疗剂量及方案调整,降低脑缺血事件发生率,最终改善患者预后。

综上所述, MAR_{ADP}及MAR_{AA}血小板功能指标联合检测对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件具有一定的预测价值,可为临床用药决策制定及更新提供参考。同时,本研究有以下局限:样本量较小,且动脉瘤患者仅选自广州市红十字会医院。对此,未来研究需对样本量进行扩充,并与其他三甲医院配合进行多中心的临床试验,以期进一步验证血小板功能相关指标对动脉瘤支架植入术后脑缺血事件的预测价值。

参考文献

- [1] 颅内动脉瘤显微手术治疗专家共识工作组. 颅内动脉瘤显微手术治疗专家共识(2025版)[J]. 中华外科杂志, 2025, 63(3):187-202.
- [2] 孙军, 张丽阳, 高军, 等. 血清RDW、CRP及IL-33对颅内复杂动脉瘤患者血流导向装置治疗短期预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12):2064-2067.
- [3] 袁海潮, 王秋芳, 吴艳, 等. 中青年和老年急性脑出血患者致病原因及发病影响因素比较[J]. 华南预防医学, 2021, 47(9):1214-1217.
- [4] Li T, Shi S, Chen Q, et al. Use of the Neuroform Atlas Stent or LVIS Jr Stent for Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms in Parent Arteries of <2 mm in Diameter: A Multicenter Experience[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2024, 45(7):899-905.
- [5] Chen R, Lu Y, Tian Z, et al. DWI-based deep learning radiomics nomogram for predicting the impaired quality of life in patients with unruptured intracranial aneurysm developing new iatrogenic cerebral infarcts following stent placement: a multicenter cohort study[J]. Neurosurg Rev, 2025, 48(1):508.
- [6] 王思敏, 向思诗, 张鸿祺. 颅内动脉瘤行血管内治疗的抗血小板聚集药物应用研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2025, 22(2):105-112.
- [7] 吉喆, 耿介文, 翟晓东, 等. 颅内动脉瘤影像学判读专家共识[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(7):492-504.
- [8] 蒋铭, 张志国, 李博, 等. 低级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后短期临床预后影响因素分析及预测模型构建[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(10):879-886.
- [9] Caroff J, Mihalea C, Fiehler J, et al. Dual antiplatelet therapy practices following Pipeline Shield embolization and their impact on adverse events in three large real-life registries[J]. J Neuroradiol, 2025, 52(5):101372.
- [10] Lukic S, Zornic N, Jovanovic N, et al. Prevalence of Risk Factors in Patients with Postprocedural Ischemic Lesions after Coiling of Very Small Intracranial Aneurysms[J]. J Clin Med, 2024, 13(13):3711.
- [11] 王颖琪, 周晓明, 吴琪, 等. 血栓弹力图指导抗血小板聚集治疗对预防颅内动脉瘤支架辅助弹簧圈栓塞术后脑缺血事件的价值研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2025, 22(6):395-402.
- [12] Jiang Q, Jing J, Hao Z, et al. Pathway plaques and diffusion-weighted lesion analysis after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: a prospective study[J]. Eur Radiol, 2025, 35(7):4141-4151.
- [13] 顾大群, 汪洋, 张杨, 等. 调整的抗血小板聚集治疗方案对老年未破裂颅内动脉瘤介入治疗围手术期缺血事件发生的影响分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(1):20-26+73.
- [14] 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识编写组. 颅内动脉瘤抗血小板治疗中国专家共识[J]. 国际脑血管病杂志, 2021, 29(9):646-653.
- [15] Fuga M, Tanaka T, Tachi R, et al. Thromboelastography 6s for assessment of platelet function during coil embolization of unruptured intracranial aneurysms[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32(2):106924.
- [16] Ge R, Lin J, Feng X, et al. Analysis of the effect of platelet function and different doses of ticagrelor after flow diverter treatment of intracranial aneurysms[J]. Neurosurg Rev, 2025, 48(1):90.

(上接第 2373 页)

参考文献

- [1] Wang Y, Wei A, Su Z, et al. Characterization of lactylation-based phenotypes and molecular biomarkers in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome[J]. Sci Rep, 2025, 15(1):13831.
- [2] Randolph AG, Bembea MM, Cheifetz IM, et al. Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI): Evolution of an Investigator-Initiated Research Network[J]. Pediatr Crit Care Med, 2022, 23(12):1056-1066.
- [3] Xu X, Xu X, Cao J, et al. MicroRNA-1258 suppresses oxidative stress and inflammation in septic acute lung injury through the Pknox1-regulated TGF- β 1/SMAD3 cascade[J]. Clinics (Sao Paulo), 2024, 18(79):100354.
- [4] Lin J, Lin Z, Lin L. MiR-490 alleviates sepsis-induced acute lung injury by targeting MRP4 in new-born mice[J]. Acta Biochim Pol, 2021, 68(2):151-158.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4):343-349.
- [7] Zhang J, Yan W, Dong Y, et al. Early identification and diagnosis, pathophysiology, and treatment of sepsis-related acute lung injury: a narrative review[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(8):5457-5476.
- [8] Kam KQ, Chen T, Kadri SS, et al. Epidemiology and Outcomes of Antibiotic De-escalation in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals[J]. Clin Infect Dis, 2025, 80(1):108-117.
- [9] Chen F, Wang N, Liao J, et al. Esculetin rebalances M1/M2 macrophage polarization to treat sepsis-induced acute lung injury through regulating metabolic reprogramming[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(21):e70178.
- [10] Vulcănescu A, Siminel MA, Dijmărescu AL, et al. Molecular Mechanisms Underlying Inflammation in Early-Onset Neonatal Sepsis: A Systematic Review of Human Studies[J]. J Clin Med, 2025, 14(15):5315.
- [11] Saadh MJ, Saeed TN, Alfartoosi KH, et al. Exosomes and MicroRNAs: key modulators of macrophage polarization in sepsis pathophysiology[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1):298.
- [12] Wang F, Yang B, Qiao J, et al. Serum exosomal microRNA-1258 may as a novel biomarker for the diagnosis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):18332.
- [13] Jiang J, Xu J, Tang H. miR-490-3p Alleviates Cardiomyocyte Injury via Targeting FOXO1[J]. Protein Pept Lett, 2022, 29(11):917-924.
- [14] 宋金云, 罗曼, 王文娟. 血清sTim-3、NLRP3联合肺损伤预测评分对脓毒症患者并发ARDS的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(9):1622-1625.

基于深度学习与imFISH技术的循环肿瘤细胞智能筛查评估模型效能分析

李超¹ 李广权^{2*} 门自起³ 李佐¹ 黄小翠¹

【摘要】目的 探讨基于深度学习与免疫荧光原位杂交(imFISH)技术构建的循环肿瘤细胞智能筛查评估模型效能分析。**方法** 收集2022年1月至2022年12月成都市锦江区妇幼保健院1 000个循环肿瘤细胞图像及2 000个健康细胞图像,1 000个循环肿瘤细胞图像按照8:2比例随机分为训练集($n=800$)和测试集($n=200$),2 000个健康细胞图像按照8:2比例随机分为训练集($n=1 600$)和测试集($n=400$),比较imFISH人工诊断、智能筛查评估模型诊断及联合诊断三者和综合诊断的一致性,以及不同诊断方法用于肿瘤患者筛查的诊断效能。**结果** imFISH人工诊断肿瘤患者的敏感度为91.50%,特异度为94.25%,准确度为93.33%,Kappa值为0.851。智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的敏感度为84.00%,特异度为90.25%,准确度为88.67%,Kappa值为0.736。imFISH人工诊断联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的敏感度为96.50%,特异度为97.25%,准确度为97.00%,Kappa值为0.933。imFISH人工联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者,其敏感度、特异度、准确度高于单一诊断方法($P<0.05$)。**结论** 基于深度学习与imFISH技术的循环肿瘤细胞智能筛查评估模型联合人工诊断可以更好提高肿瘤患者诊断准确度,在临床上具有良好的应用价值。

【关键词】 深度学习算法;免疫荧光原位杂交;智能筛查评估模型

Performance analysis of a circulating tumor cell screening and evaluation model based on deep learning algorithms and imFISH technology

LI Chao¹, LI Guangquan^{2*}, MEN Ziqi³, LI Zuo¹, HUANG Xiaocui¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Jinjiang District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu City Chengdu, Sichuan, China, 610061; 2. Department of Laboratory Medicine, 363 Hospital Chengdu, Sichuan, China, 610041; 3. Department of Laboratory Pathology, Emei Rehabilitation and Convalescence Center of the 3rd Joint Logistic Support Force Leshan, Sichuan, China, 614201)

【ABSTRACT】Objective To explore the performance analysis of an intelligent screening and evaluation model for circulating tumor cells constructed based on deep learning algorithms and immunofluorescence in situ hybridization (imFISH) technology. **Methods** From January 2022 to December 2022, 1 000 circulating tumor cell (CTC) images and 2 000 healthy cell images from the Maternal and Child Health Hospital of Jinjiang District, Chengdu City were collected. The 1 000 circulating tumor cell images were randomly divided into a training set ($n=800$) and a test set ($n=200$) at an 8:2 ratio. The 2000 healthy cell images were randomly divided into a training set ($n=1600$) and a test set ($n=400$) at the same ratio. The consistency of imFISH manual diagnosis, intelligent screening and evaluation model diagnosis, combined diagnosis and comprehensive diagnosis was compared, and the diagnostic efficacy of different diagnostic methods for tumor patient screening was evaluated. **Results** For imFISH manual diagnosis of tumor patients, the sensitivity was 91.50%, specificity 94.25%, accuracy 93.33%, and the Kappa value 0.851. For the intelligent screening and evaluation model, the sensitivity was 84.00%, specificity 90.25%, accuracy 88.67%, and Kappa value 0.736. For the combined diagnosis of imFISH manual diagnosis with the intelligent screening and evaluation model, the sensitivity was 96.50%, specificity 97.25%, accuracy 97.00%, and Kappa value 0.933. The sensitivity, specificity and accuracy of the combined diagnosis were significantly higher than those of the either single diagnostic method ($P<0.05$). **Conclusion** The

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2023YFG0280)

作者单位:1.成都市锦江区妇幼保健院检验科,四川,成都610061

2.三六三医院检验科,四川,成都610041

3.联勤保障部队峨眉康复疗养中心检验病理科,四川,乐山614201

*通信作者:李广权, E-mail:499191009@qq.com

construction of a circulating tumor cell screening and evaluation model based on deep learning algorithms and imFISH technology combined with manual diagnosis can improve the diagnostic accuracy of tumor patients and has good application value in clinical practice. The intelligent screening and evaluation model for circulating tumor cells constructed using deep learning algorithms and imFISH technology, when combined with manual diagnosis, can further improve diagnostic accuracy in tumor patients and has good clinical application value.

[KEY WORDS] Deep learning algorithm; imFISH; Intelligent screening and evaluation model

循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)是指从原发肿瘤脱落后进入血液循环,并可能在其他器官形成转移灶的癌细胞,是恶性肿瘤发生远处转移和定植的前体细胞^[1-2]。液体活检是通过分析体液(主要为血液)中的特定生物标志物,包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤脱氧核糖核酸等,以提取与肿瘤相关的信息,辅助临床诊断与治疗决策的一种新型检测方法^[3]。目前,CellSearch系统是唯—获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的液体活检CTC自动化检测技术,具有较高的特异性、敏感性 & 可重复性。然而,由于缺乏普适性的肿瘤特异性标记物及高昂的检测成本,该技术在临床中难以普及^[4]。免疫荧光原位杂交(Immunofluorescence in situ hybridization, imFISH)技术通过荧光免疫抗体和荧光探针染色,能够在荧光显微镜下分析循环肿瘤的荧光信号表达情况^[5]。但imFISH技术存在一定的局限性,如人工镜检时易受判读经验差异、人眼生理识别能力限制等因素影响,导致误诊漏诊的风险。深度学习作为一种基于神经网络模型和方法的机器学习范式,可以自主和解析图像中复杂高维数据的多层次抽象特征,进而实现精准的数据分类与预测,从而有望提高图像判别的准确性^[6-7]。当前,关于深度学习算法联合imFISH技术构建循环肿瘤细胞筛查评估模型的临床研究仍较少。本研究拟构建深度学习与imFISH技术联合的CTC筛查评估模型,旨在探讨其在临床诊断中的应用价值效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2022年1月至2022年12月成都市锦江区妇幼保健院收治的3 000例液体活检样本imFISH图像,提取出1 000个循环肿瘤细胞图像及2 000个健康细胞图像,1 000个循环肿瘤细胞图像按照8:2比例随机分为训练集($n=800$)和测试集($n=200$),2 000个健康细胞图像按照8:2比例随机分为训练集($n=1600$)和测试集($n=400$)。选取600个测试集为研究对象,分别进行imFISH人工诊断、智能筛查评估模型诊断及联合诊断。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

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

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	体质量指数(kg/m^2)
		男	女		
肿瘤组	200	106(53.00)	94(47.00)	56.11 \pm 7.25	21.88 \pm 1.53
健康组	400	209(52.25)	191(47.75)	57.29 \pm 7.34	22.10 \pm 1.58
t/χ^2 值		0.301		1.864	1.625
P 值		0.862		0.063	0.105

纳入标准:年龄 >18 岁,病历等资料完整;②所有患者均接受病理和imFISH检查;③初次诊断,无手术、靶向药物等治疗史;④语言交流能力、认知功能正常。排除标准:①合并肝衰竭、肾衰竭等重要器官严重功能不全;②合并免疫功能障碍、血液系统疾病;③合并脑卒中、心力衰竭等严重心脑血管疾病;④合并精神疾病、内分泌系统疾病;⑤妊娠期或哺乳期妇女。本研究经成都市锦江区妇幼保健院伦理委员会审批通过,伦理编号:2022年科研伦理审第(038)号。

1.2 方法

构建循环肿瘤细胞筛查评估模型:①影像数据采集与预处理:采用多专家共识系统进行特征提取前,对影像数据进行了标准化预处理,包括图像裁剪、灰度归一化、插值以及尺寸归一化,完成数据采集、清洗与特征保留。②标准化循环肿瘤细胞影像数据库构建:对预处理后的多通道荧光影像进行特征分析,重点描述各荧光通道表现并标记肿瘤细胞特征。标记结果由专家评估确认其准确性,并最终确定肿瘤细胞识别结果。所有图像按训练集和测试集进行划分,整合影像数据及其对应的多模态信息(如细胞密度、荧光通道特征、多通道叠加图),构建标准化的循环肿瘤细胞imFISH影像特征数据库。③深度学习预测模型开发与平台构建:针对循环肿瘤细胞阳性与阴性对照样本,设计一种基于长短期记忆网络、卷积神经网络、YOLO目标检测、U-Net图像分割等的深度学习模型,用于对液体活检样本的imFISH影像进行目标细胞自动筛选与判别,旨在提升肿瘤细胞分类预测及危险分层的精度。最终基于该模型开发大数据分析平台,为临床诊疗评估提供客观量化的影像学支持。④智能筛选评估体系建立与应用:通过系统开发及在合作医疗机构的示范应用,建立覆盖全流程的循环肿瘤细胞智能筛选评估体系,包括患者样本采集、imFISH影像数据分析、循环肿瘤细胞自动筛选、分级评估及辅助诊断等。该体系的完善旨在为肿瘤早期诊断、耐药监测、疗效评估、疾病进展实时监控、预后判断及靶向治疗提供更精准的数据支撑,进而深化对肿瘤发病机制及肿瘤细胞生物学的理解。

1.3 统计学方法

本研究采用SPSS 23.0软件对实验数据进行统计和分析。以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示计量资料,执行 t 检验,以 $n(\%)$ 表示计数资料,执行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。Kappa检验分析imFISH人工诊断、智能筛查评估模型诊断及联合诊断与病理学检查的一致性,其中Kappa值 ≤ 0.40 表示缺乏一致性,0.40<Kappa值 <0.75 表示一致性中等,Kappa值 ≥ 0.75 表示一致性较好。

2 结果

2.1 imFISH 人工诊断结果与综合诊断的一致性

imFISH 人工诊断肿瘤患者的 Kappa 值为 0.851。见表 2。

表 2 imFISH 人工诊断结果与综合诊断的一致性

imFISH 人工诊断	综合诊断		合计	Kappa 值
	阳性	阴性		
阳性	183	23	206	0.851
阴性	17	377	394	
合计	200	400	600	

2.2 智能筛查评估模型诊断结果与综合诊断的一致性

智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的 Kappa 值为 0.736。见表 3。

表 3 智能筛查评估模型诊断结果与综合诊断的一致性

智能筛查评估 模型诊断	综合诊断		合计	Kappa 值
	阳性	阴性		
阳性	168	39	207	0.736
阴性	32	361	393	
合计	200	400	600	

2.3 imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断结果与综合诊断的一致性

imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的 Kappa 值为 0.933。见表 4。

表 4 imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断结果与综合诊断的一致性

联合诊断	综合诊断		合计	Kappa 值
	阳性	阴性		
阳性	193	11	204	0.933
阴性	7	389	396	
合计	200	400	600	

2.4 不同诊断方法诊断效能比较

imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的敏感度、特异度、准确度均高于单一诊断方法,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

循环肿瘤细胞(CTCs)源自原发性肿瘤,经血液循环播散至远端器官,是癌症转移的关键介质,携带大量关于肿瘤发生、演进、转移潜能及耐药性的关键信息^[8]。因此,对 CTCs

的分离与检测在癌症早期诊断中具有重要价值。液体活检是 CTCs 检测的常用方法,相较于传统的手术或穿刺活检,具备微创、操作便捷、可重复性强、成本效益高等显著优势^[9]。流式细胞术、逆转录-聚合酶链反应等是液体活检检测循环肿瘤细胞的常用技术,但部分存在敏感度、特异度不足等问题^[10]。改良荧光原位杂交 imFISH 是近年发展起来的具有较高敏感度、特异度的检测技术,然而其人工镜检时存在主观性较强、耗时较长等局限。基于此,本研究拟结合深度学习算法与 imFISH 技术,构建循环肿瘤细胞筛查评估模型,并探讨其检测效能。

本研究结果显示,imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者的敏感度、特异度、准确度均高于单一诊断方法。分析其原因在于,imFISH 是一种能够实现细胞或组织内特定核酸序列精准定位的关键技术,其通过荧光抗体对细胞表面或胞内蛋白进行免疫染色,并基于碱基互补配对原则,设计合成的荧光标记探针与目标核酸序列(如变性后的双链 DNA 或在能量有利条件下形成的 DNA-RNA 杂交链)进行特异性结合。实验流程主要包括样本固定与透化处理、探针与靶序列杂交孵育、洗涤去除未结合探针以降低背景信号,最终通过荧光显微镜成像实现目标核酸序列的空间定位^[11]。

近年来,癌症精准诊断和监测技术创新需求激增,推动了循环肿瘤细胞自动化检测技术的快速发展。深度学习算法作为机器学习的重要分支,其核心在于构建深层人工神经网络,通过增加网络深度(隐藏层数)来增强模型对高维特征的提取能力,从而高效解决各类图像处理问题^[12]。尤其是卷积神经网络在处理非结构化数据时展现出卓越的鲁棒性与准确性,可以自动识别 CTCs 图像数据中的深层非线性特征,并实现特征提取、分类及预测等多重功能,进而准确完成图像分类、分割与目标检测等任务。同时凭借其高度自动化、高效性及强自适应能力,能够高效处理海量图像数据并实现快速检测^[13]。因此,imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断具有优势互补性,智能筛查评估模型可以快速筛查肿瘤图像、标记病灶,辅助医师高效定位异常,缩短诊断时间,提升筛查效率;在此基础上,人工诊断结合智能筛查评估模型提示图像细节与临床资料进行综合分析,能够进一步提升诊断准确率,减少漏诊和误诊的发生。

综上所述,imFISH 人工联合智能筛查评估模型诊断肿瘤患者诊断中的敏感度、特异度及准确度均高于单一诊断方法,可以准确筛查循环肿瘤,具有较高的诊断效能,值得在临床上推广使用。然而,本研究存在局限性:首先,本研究在单中

表 5 不同诊断方法诊断效能比较 [$n(\%)$]

诊断方法	敏感度	特异度	准确度
imFISH 人工诊断	91.50(183/200)	94.25(377/400)	93.33(560/600)
智能筛查评估模型诊断	84.00(168/200) ^a	90.25(361/400) ^a	88.67(529/600) ^a
联合诊断	96.50(193/200) ^{ab}	97.25(389/400) ^{ab}	97.00(582/600) ^{ab}
χ^2 值	18.711	17.270	50.633
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 imFISH 人工诊断比较 ^a $P<0.05$;与智能筛查评估模型诊断比较 ^b $P<0.05$ 。

(下转第 2384 页)

·论 著·

阿奇霉素调控 miR-146a-3p 对脂多糖诱导肺泡上皮细胞损伤及 NF- κ B 表达的影响

李宝琪* 温玲 郑舒扬 赵欣欣

[摘要] **目的** 研究阿奇霉素调控微小 RNA-146a-3p(miR-146a-3p)对脂多糖(LPS)诱导肺泡上皮细胞损伤及核因子- κ B(NF- κ B)表达的影响。**方法** 培养小鼠肺泡上皮细胞株 MLE12,分为对照组、LPS组、不同浓度阿奇霉素组、阴性对照(NC)组、LPS+NC组、8 mg/L 阿奇霉素+NC组、8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p组,采用MTS法检测细胞增殖抑制率,酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)水平,qPCR检测 miR-146a-3p 表达水平,免疫印迹实验检测 NF- κ B 表达水平。**结果** 与 LPS 组比较,不同浓度阿奇霉素组的细胞增殖抑制率、IL-1 β 及 IL-6 水平、miR-146a-3p 及 NF- κ B 表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与 8 mg/L 阿奇霉素+NC 组比较,8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组的细胞增殖抑制率、IL-1 β 及 IL-6 水平、miR-146a-3p 及 NF- κ B 表达水平增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿奇霉素通过抑制 miR-146a-3p 表达减轻 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤、下调 NF- κ B 表达。

[关键词] 阿奇霉素;脂多糖;肺泡上皮细胞;miR-146a-3p;核因子- κ B

The effect of azithromycin on miR-146a-3p regulation and its impact on lipopolysaccharide-induced alveolar epithelial cell injury and NF- κ B expression

LI Baoqi*, WEN Ling, ZHENG Shuyang, ZHAO Xinxin

(Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao City, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of azithromycin on lipopolysaccharide (LPS) induced alveolar epithelial cell injury and nuclear factor- κ B (NF- κ B) expression by regulating microRNA-146a-3p (miR-146a-3p). **Methods** The mouse alveolar epithelial cell line MLE12 was cultured and divided into several groups: the control group, the LPS group, different concentrations of azithromycin group, negative control (NC) group, LPS+NC group, 8 mg/L azithromycin +NC group, and 8 mg/L azithromycin+miR-146a-3p group. The proliferation inhibition rate was determined using MTS assay. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) were measured through enzyme-linked immunosorbent assay. The expression level of miR-146a-3p was analyzed with qPCR. The expression level of NF- κ B was assessed using Western blotting. **Results** Compared to the LPS group, the proliferation inhibition rate, IL-1 β , and IL-6 levels, and the expression levels of miR-146a-3p and NF- κ B decreased in different concentrations of azithromycin groups, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared to the 8 mg/L azithromycin +NC group, the proliferation inhibition rate, IL-1 β , and IL-6 levels, and the expression levels of miR-146a-3p and NF- κ B increased in the 8 mg/L azithromycin + miR-146a-3p group, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Azithromycin alleviates LPS-induced alveolar epithelial cell injury and down-regulates NF- κ B expression by inhibiting miR-146a-3p expression.

[KEY WORDS] Azithromycin; LPS; Alveolar epithelial cell; miR-146a-3p; Nuclear factor- κ B

重症肺炎是常见的呼吸系统危重症,容易并发急性肺损伤、威胁生命安全。肺泡上皮细胞是急性肺损伤过程中容易受到攻击的靶细胞,研究能够保护肺泡上皮细胞的药物对治疗重症肺炎、预防急性肺损伤具有重要意义^[1-2]。脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导肺泡上皮细胞损伤是研究急

性肺损伤的常用细胞模型,相关的细胞实验研究表明大环内酯类抗生素阿奇霉素通过抑制核因子- κ B(NF- κ B)表达减轻 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤^[3]。NF- κ B 是调控炎症反应的关键转录因子,在急性肺损伤中 NF- κ B 表达增加并促进下游多种因子表达、激活炎症反应。微小 RNA-146a-3p

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展课题(202301A102)

作者单位:秦皇岛市第一医院,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:李宝琪, E-mail:pete1007@163.com

(microRNA-146a-3p, miR-146a-3p)是急性肺损伤中调控NF- κ B的上游调控分子,敲除miR-146a-3p表达改善急性肺损伤并抑制NF- κ B、减轻炎症反应^[4]。本研究旨在分析阿奇霉素调控miR-146a-3p对LPS诱导肺泡上皮细胞损伤及NF- κ B表达的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

小鼠肺泡上皮细胞株MLE12购自武汉尚恩生物技术有限公司;脂多糖(LPS)和阿奇霉素购自美国MCE公司;对照miRNA和miR-146a-3p购自广州市锐博生物科技有限公司;小鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)和小鼠白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附法试剂盒购自北京百普赛斯生物科技股份有限公司;兔抗小鼠NF- κ B一抗购自美国Abcam公司;miRNA提取试剂盒、miRNA逆转录试剂盒、miRNA qPCR试剂盒购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组处理

MLE12细胞进行常规培养,消化传代后进行分组处理。LPS组用含有5 μ g/mL LPS的培养基处理,不同浓度阿奇霉素组用含有5 μ g/mL LPS和不同浓度(1 mg/L、2 mg/L、4 mg/L、8 mg/L)阿奇霉素的培养基处理,阴性对照(NC)组转染对照miRNA,LPS+NC组用含有5 μ g/mL LPS的培养基处理并同时转染对照miRNA,8 mg/L阿奇霉素+NC组用含有5 μ g/mL LPS和8 mg/L阿奇霉素的培养基处理并同时转染对照miRNA,8 mg/L阿奇霉素+miR-146a-3p组用含有5 μ g/mL LPS和8 mg/L阿奇霉素的培养基处理并同时转染miR-146a-3p。

1.2.2 增殖活力检测

MLE12细胞分组处理后24 h和48 h时,用MTS增殖试剂盒检测各孔细胞的450 nm波长吸光度(A),同时设置不含细胞的空白孔,计算细胞增殖率=(A处理孔-A空白孔)/(A对照孔-A空白孔) \times 100%,计算细胞增殖抑制率=100%-细胞增殖率。

1.2.3 培养基中IL-1 β 、IL-6的酶联免疫吸附法检测

MLE12细胞分组处理后24 h时收集培养基,采用试剂盒进行酶联免疫吸附法实验,检测IL-1 β 、IL-6水平。

1.2.4 细胞中miR-146a-3p的qPCR检测

MLE12细胞分组处理后24 h时收集细胞,采用试剂盒提取细胞miRNA并反转录得到cDNA,采用miRNA qPCR试剂盒对miR-146a-3p进行qPCR检测,以U6为内参、根据qPCR反应得到的循环阈值(Ct)、通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-146a-3p的表达水平。

1.2.5 细胞中NF- κ B的免疫印迹检测

MLE12细胞分组处理后24 h时收集细胞,在冰上裂解细胞、提取蛋白并用于免疫印迹实验,通过凝胶电泳分离蛋白后湿转膜,孵育兔抗小鼠NF- κ B一抗过夜,孵育二抗1 h,加入ECL显影液、显示NF- κ B蛋白条带,以 β -actin为内参、

根据蛋白条带的光密度值计算NF- κ B的蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,计量资料经检验符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行单因素方差分析,两两比较采用LSD法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度阿奇霉素对LPS诱导MLE12细胞增殖活力降低的影响

处理24 h、48 h的细胞增殖抑制率为对照组<LPS组>1 mg/L阿奇霉素组>2 mg/L阿奇霉素组>4 mg/L阿奇霉素组>8 mg/L阿奇霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 六组细胞增殖抑制率的比较 $[(\bar{x}\pm s), n=6]$

组别	24 h	48 h
对照组	0.16 \pm 0.01	0.21 \pm 0.02
LPS组	32.52 \pm 2.94 ^a	40.91 \pm 3.36 ^a
1 mg/L阿奇霉素组	24.62 \pm 2.42 ^b	26.69 \pm 2.18 ^b
2 mg/L阿奇霉素组	21.77 \pm 1.59 ^b	21.89 \pm 1.85 ^b
4 mg/L阿奇霉素组	16.42 \pm 1.45 ^b	17.44 \pm 1.52 ^b
8 mg/L阿奇霉素组	12.12 \pm 1.29 ^b	12.61 \pm 1.32 ^b
F值	195.852	254.997
P值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与LPS组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同浓度阿奇霉素对LPS促进MLE12细胞炎症反应激活的影响

培养基中IL-1 β 、IL-6的水平为对照组<LPS组>1 mg/L阿奇霉素组>2 mg/L阿奇霉素组>4 mg/L阿奇霉素组>8 mg/L阿奇霉素组。见表2。

表2 六组细胞培养基中IL-1 β 、IL-6水平的比较 $[(\bar{x}\pm s), n=6]$

组别	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)
对照组	41.26 \pm 3.95	29.58 \pm 2.42
LPS组	103.55 \pm 9.71 ^a	76.26 \pm 6.24 ^a
1 mg/L阿奇霉素组	89.34 \pm 7.24 ^b	60.11 \pm 5.57 ^b
2 mg/L阿奇霉素组	77.62 \pm 6.79 ^b	51.24 \pm 3.75 ^b
4 mg/L阿奇霉素组	66.14 \pm 5.52 ^b	43.52 \pm 2.46 ^b
8 mg/L阿奇霉素组	56.32 \pm 4.59 ^b	37.36 \pm 2.94 ^b
F值	84.988	111.132
P值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与LPS组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同浓度阿奇霉素对LPS促进MLE12细胞miR-146a-3p、NF- κ B表达的影响

细胞中miR-146a-3p、NF- κ B的表达水平为对照组<LPS组>1 mg/L阿奇霉素组>2 mg/L阿奇霉素组>4 mg/L阿奇霉素组>8 mg/L阿奇霉素组。见表3。

2.4 抑制miR-146a-3p联合8 mg/L阿奇霉素对LPS促进MLE12细胞NF- κ B表达的影响

细胞中miR-146a-3p、NF- κ B的表达水平为NC组<LPS+NC组>8 mg/L阿奇霉素+NC组<8 mg/L阿奇霉素+miR-146a-3p组($P<0.05$)。见表4。

表3 六组细胞中 miR-146a-3p、NF-κB 表达水平的比较
[($\bar{x} \pm s$), $n=6$]

组别	miR-146a-3p	NF-κB
对照组	1.00±0.09	0.28±0.02
LPS 组	2.25±0.21 ^a	1.15±0.11 ^a
1 mg/L 阿奇霉素组	1.87±0.15 ^b	0.97±0.07 ^b
2 mg/L 阿奇霉素组	1.65±0.12 ^b	0.82±0.05 ^b
4 mg/L 阿奇霉素组	1.44±0.11 ^b	0.64±0.06 ^b
8 mg/L 阿奇霉素组	1.26±0.09 ^b	0.48±0.04 ^b
<i>F</i> 值	84.594	148.005
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 LPS 组比较,^b $P<0.05$ 。

表4 四组细胞中 miR-146a-3p、NF-κB 表达水平的比较
[($\bar{x} \pm s$), $n=6$]

组别	miR-146a-3p	NF-κB
NC 组	1.00±0.09	0.30±0.02
LPS+NC 组	2.32±0.22 ^a	1.21±0.12 ^a
8 mg/L 阿奇霉素+NC 组	1.31±0.11 ^b	0.44±0.04 ^b
8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组	2.52±0.23 ^c	0.91±0.09 ^c
<i>F</i> 值	91.538	144.463
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 LPS+NC 组比较,^b $P<0.05$;与 8 mg/L 阿奇霉素+NC 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 抑制 miR-146a-3p 联合 8 mg/L 阿奇霉素对 LPS 诱导 MLE12 细胞增殖活力降低的影响

处理 24 h、48 h 的细胞增殖抑制率为 NC 组<LPS+NC 组>8 mg/L 阿奇霉素+NC 组<8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组($P<0.05$)。见表 5。

表5 四组细胞增殖抑制率的比较[($\bar{x} \pm s$), $n=6$]

组别	24 h	48 h
NC 组	0.18±0.01	0.23±0.02
LPS+NC 组	33.18±2.77 ^a	41.22±3.52 ^a
8 mg/L 阿奇霉素+NC 组	12.35±1.16 ^b	13.25±1.27 ^b
8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组	27.62±2.51	30.57±2.77 ^c
<i>F</i> 值	292.457	304.933
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 LPS+NC 组比较,^b $P<0.05$;与 8 mg/L 阿奇霉素+NC 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.6 抑制 miR-146a-3p 联合 8 mg/L 阿奇霉素对 LPS 促进 MLE12 细胞炎症反应激活的影响

培养基中 IL-1β、IL-6 的水平为 NC 组<LPS+NC 组>8 mg/L 阿奇霉素+NC 组<8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组($P<0.05$)。见表 6。

3 讨论

弥漫性肺泡上皮细胞损伤是急性肺损伤的主要病理特征,针对肺泡上皮细胞损伤进行干预对预防或减轻急性肺损伤具有重要意义。LPS 是革兰阴性菌的外膜成分,能够通过激活转录因子 NF-κB 使多种炎症因子释放增多,进而在多种疾病的病理生理过程中发挥促炎作用^[5-7]。ALI 相关的基础研究采用气管内注射 LPS 的方法建立 ALI 动物模型^[8-9],

表6 四组细胞培养基中 IL-1β、IL-6 水平的比较
[($\bar{x} \pm s$), $n=6$]

组别	IL-1β(ng/L)	IL-6(ng/L)
NC 组	40.83±3.74	28.91±2.37
LPS+NC 组	105.14±9.88 ^a	78.14±6.62 ^a
8 mg/L 阿奇霉素+NC 组	58.14±4.72 ^b	36.13±2.88 ^b
8 mg/L 阿奇霉素+miR-146a-3p 组	89.36±7.62 ^c	62.52±5.69 ^c
<i>F</i> 值	88.769	116.733
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 LPS+NC 组比较,^b $P<0.05$;与 8 mg/L 阿奇霉素+NC 组比较,^c $P<0.05$ 。

采用 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤的方法建立 ALI 细胞模型^[3]。本研究在 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤模型中观察阿奇霉素的保护作用及机制,旨在为发现急性肺损伤的有效治疗药物提供依据。

阿奇霉素是临床上广泛应用的一种大环内酯类抗生素,对多种病原菌引起的呼吸道感染具有治疗价值。新近的动物实验结果显示:阿奇霉素在 LPS 诱导肺损伤、放射性肺损伤、顺铂诱导肺损伤等模型中发挥保护作用,显著减轻肺组织病理损伤及炎症反应^[10-12],提示阿奇霉素可能具有肺泡上皮细胞保护作用。国内温玲的细胞实验结果在 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤模型中证实阿奇霉素的保护作用,阿奇霉素通过抑制 NF-κB 表达的方式减轻细胞损伤和炎症反应^[3]。目前,关于阿奇霉素保护肺泡上皮细胞的研究较少,本研究通过细胞实验对温玲的细胞实验结果进行验证。细胞损伤过程中增殖受到抑制、表现为增殖抑制率增加;NF-κB 是调控炎症反应的关键转录因子,IL-1β 和 IL-6 是受到 NF-κB 调控的炎症因子,细胞培养基中两种因子的水平能够反映炎症激活程度。本研究的结果显示:在 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤过程中,不同浓度阿奇霉素均降低增殖抑制率、培养基中 IL-1β、IL-6 水平和细胞中 NF-κB 的表达水平。以上结果与国内温玲的结果一致^[3],共同表明阿奇霉素对 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤具有保护作用,同时抑制 NF-κB 介导的炎症反应。

本研究进一步对阿奇霉素发挥细胞保护及抗炎作用的分子机制进行探索,旨在更深入认识阿奇霉素的作用分子靶点以及 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤的防治分子靶点。miRNA 是一种分布广泛、生物学效应多样的非编码 RNA,临床研究资料显示:急性呼吸窘迫综合征、肺囊性纤维化、闭塞性细支气管炎等多种疾病中 miR-146a-3p 表达增加且与炎症反应及病情加重相关^[13-14],提示 miR-146a-3p 可能在多种肺疾病中发挥促炎作用。除此之外,Wen J 在骨关节系统中证实减少 miR-146a-3p 表达对 NF-κB 介导的炎症反应具有抑制作用^[15]。本研究对 miR-146a-3p 在阿奇霉素减轻 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤及 NF-κB 介导炎症反应中的作用进行分析,在阿奇霉素干预的同时转染 miR-146a-3p,以期达到逆转阿奇霉素作用的效应,结果显示:增加 miR-146a-3p 的表达使阿奇霉素减轻 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤及 NF-κB 介导炎症反应的作用减弱,进而提示阿奇霉素通过抑制

miR-146a-3p 表达在 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤模型中发挥保护作用 and 抗炎作用。

综上所述,阿奇霉素可能通过抑制 miR-146a-3p 表达减轻 LPS 诱导肺泡上皮细胞损伤、下调 NF- κ B 表达并减轻炎症反应。

参考文献

- [1] Oyster T, Shukla VC, Tomizawa Y, et al. Macrophage-Epithelial Interactions Modulate Epithelial Cell Injury During Airway Reopening[J]. J Biomech Eng, 2025, 29: 1-27.
- [2] Qi X, Luo Y, Xiao M, et al. Mechanisms of Alveolar Type 2 Epithelial Cell Death During Acute Lung Injury [J]. Stem Cells, 2023, 41(12):1113-1132.
- [3] 温玲, 李宝琪, 赵艳敏, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨阿奇霉素对脂多糖诱导肺泡上皮细胞增殖、凋亡的作用[J]. 安徽医药, 2025, 29(7): 1303-1307.
- [4] Yang Y, Li L. Depleting microRNA-146a-3p attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via up-regulating SIRT1 and mediating NF- κ B pathway [J]. J Drug Target, 2021, 29(4):420-429.
- [5] Ding W, Sun Y, Tuohudaali W, et al. Isostrictiniin Alleviates LPS-Induced Acute Lung Injury via the Regulation of the Keap1-Nrf2/HO-1 and MAPK/NF- κ B Signaling Pathways [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(12):5912.
- [6] Zhai Y, Chen K, Xu Z, et al. Harmine alleviates LPS-induced acute lung injury by inhibiting CSF3-mediated MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. Respir Res, 2025, 26(1):119.
- [7] Wang X, Lu W, Cai R, et al. Intestinal NF- κ B pathway-mediated pyroptosis contributes to endotoxemia-induced intestinal injury[J]. Inflamm Res, 2025, 74(1):94.

- [8] 卢晶, 苑萌, 冯学辉, 等. 白藜芦醇调控 ROS/NLRP3/Caspase1 通路介导的细胞焦亡对重症肺炎大鼠肺损伤的保护作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5): 888-891,896.
- [9] 武周游, 李婷, 张腾伟, 等. miR-370-3p/SES2 调控脂多糖诱导的小鼠肺泡上皮细胞凋亡的机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(9): 1121-1128.
- [10] Hafner M, Paukner S, Wicha WW, et al. Anti-inflammatory activity of lefamulin versus azithromycin and dexamethasone in vivo and in vitro in a lipopolysaccharide-induced lung neutrophilia mouse model[J]. PLoS One, 2021, 16(9):e0237659.
- [11] Tang F, Li R, Xue J, et al. Azithromycin attenuates acute radiation-induced lung injury in mice[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5):5211-5220.
- [12] Hassanein EHM, Sayed GA, Alzoghbaibi AM, et al. Azithromycin Mitigates Cisplatin-Induced Lung Oxidative Stress, Inflammation and Necroptosis by Upregulating SIRT1, PPARgamma, and Nrf2/HO-1 Signaling [J]. Pharmaceuticals, 2022, 16(1):52.
- [13] Curcio R, Poli G, Fabi C, et al. Exosomal miR-17-5p, miR-146a-3p, and miR-223-3p Correlate with Radiologic Sequelae in Survivors of COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17):13037.
- [14] Gronau L, Duecker RP, Jerkic SP, et al. Dual Role of microRNA-146a in Experimental Inflammation in Human Pulmonary Epithelial and Immune Cells and Expression in Inflammatory Lung Diseases[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14):7686.
- [15] Wen J, Liu J, Wan L, et al. m(6)A-mediated lncRNA MAPKAPK5-AS1 induces apoptosis and suppresses inflammation via regulating miR-146a-3p/SIRT1/NF- κ B axis in rheumatoid arthritis[J]. Cell Cycle, 2023, 22(23-24):2602-2621.

(上接第 2380 页)

心进行,存在潜在的选择偏倚;其次,循环肿瘤细胞数量稀少、形态多变,数据集规模有限、质量不均,可能影响智能评估模型在训练及测试阶段的表现。未来研究将在多中心进行验证,并扩大与优化数据集,以进一步提升模型的稳定性和结果可靠性。

参考文献

- [1] Lin D, Shen L, Luo M, et al. Circulating tumor cells: biology and clinical significance[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):404.
- [2] Zhu HH, Liu YT, Feng Y, et al. Circulating tumor cells (CTCs)/circulating tumor endothelial cells (CTECs) and their subtypes in small cell lung cancer: Predictors for response and prognosis[J].Thorac Cancer, 2021,12(20):2749-2757.
- [3] Ren F, Fei Q, Qiu K, et al. Liquid biopsy techniques and lung cancer: diagnosis, monitoring and evaluation [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024,43(1):96.
- [4] 张晓敏,徐梦圆,李西川,等. 液体活检在小细胞肺癌诊疗中的应用研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2022,25(8):609-614.
- [5] 王志婷,任敏,薛田,等. 荧光原位杂交与尿脱落细胞学在尿路上皮癌诊断中的效能比较:一项单中心回顾性队列研究[J]. 中国癌症杂志, 2024,34(12):1080-1089.

- [6] Tran KA, Kondrashova O, Bradley A, et al. Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection [J]. Genome Med, 2021,13(1):152.
- [7] Theodosiou AA, Read RC. Artificial intelligence, machine learning and deep learning: Potential resources for the infection clinician[J]. J Infect, 2023,87(4):287-294.
- [8] 华建峰,刘瑶,蒋浏馨,等. 循环肿瘤细胞与乳腺癌临床特征及疗效评估的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024,16(2):269-272+277.
- [9] 李玉龙,张欣欣. 液体活检在肝细胞癌诊断及治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025,41(6):1194-1198.
- [10] 白俊杰,白孟麟,邹本奎,等. CellSearch 和 CTC-Biopsy 系统检测肾细胞癌患者外周血 CTCs 价值探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022,29(17):1290-1294+1304.
- [11] 芮涵,孙正龙,关森. 单分子荧光原位杂交(smFISH)技术及应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(6):1239-1255.
- [12] Chiu YC, Zheng S, Wang LJ, et al. Predicting and characterizing a cancer dependency map of tumors with deep learning [J]. Sci Adv, 2021,7(34):eabhl275.
- [13] 朱帅,刘明,阳剑波,等. 深度学习在循环肿瘤细胞检测中的应用及进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2025,44(1):101-111.

·论 著·

外周血 GPBB、*miR-21-5p* 及 BChE 检测对急性心肌梗死的诊断价值张奕颖^{1*} 杨峰¹ 毛峥嵘²

[摘要] **目的** 探讨外周血糖原磷酸化酶同工酶脑型(GPBB)、微小RNA-21-5p(*miR-21-5p*)及丁酰胆碱酯酶(BChE)检测对急性心肌梗死的诊断价值。**方法** 选取2022年2月至2025年2月河南中医药大学第一附属医院收治的急性心肌梗死患者128例为观察组,同期体检健康者128例为对照组,比较两组外周血GPBB、*miR-21-5p*及BChE水平,收集两组临床资料,多因素Logistic回归分析急性心肌梗死患者的影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析GPBB、*miR-21-5p*及BChE水平对急性心肌梗死患者的诊断价值。**结果** 观察组外周血GPBB、*miR-21-5p*水平高于对照组,BChE水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,肌酐(Cr)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、白介素-6(IL-6)、心肌肌钙蛋白(CTnI)、GPBB、*miR-21-5p*是急性心肌梗死患者的危险因素,BChE是急性心肌梗死患者的保护因素($P<0.05$)。GPBB、*miR-21-5p*及BChE联合检测诊断急性心肌梗死患者的曲线下面积(95%CI)、敏感度、特异度为0.942(0.915~0.968)、0.820、0.930,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 急性心肌梗死患者外周血GPBB、*miR-21-5p*水平升高,BChE水平降低,三者联合检测对急性心肌梗死具有良好的诊断价值。

[关键词] 糖原磷酸化酶同工酶脑型;微小RNA-21-5p;丁酰胆碱酯酶;急性心肌梗死;诊断

The diagnostic value of peripheral blood GPBB, *miR-21-5p* and BChE detection for acute myocardial infarctionZHANG Yiyi^{1*}, YANG Feng¹, MAO Zhengrong²

(1. Department of Emergency; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of peripheral blood glycogen phosphorylase enzyme BB in brain (GPBB), microRNA-21-5p (*miR-21-5p*) and buloyl cholinesterase (BChE) detection for acute myocardial infarction. **Methods** A total of 128 patients with acute myocardial infarction admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine from February 2022 to February 2025 were selected as the observation group, and 128 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The levels of GPBB, *miR-21-5p* and BChE in the peripheral blood of the two groups were compared, and the clinical data of the two groups were collected. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of patients with acute myocardial infarction, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to analyze the diagnostic value of GPBB, *miR-21-5p* and BChE levels for patients with acute myocardial infarction. **Results** The levels of GPBB and *miR-21-5p* in the peripheral blood of the observation group were higher than those of the control group, while the level of BChE was lower than that of the control group ($P<0.05$). The results of logistic regression analysis showed that creatinine (Cr), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), interleukin-6 (IL-6), cardiac troponin (CTnI), GPBB, and *miR-21-5p* were risk factors for patients with acute myocardial infarction. BChE is a protective factor for patients with acute myocardial infarction ($P<0.05$). The area under the curve (95%CI), sensitivity and specificity of the combined detection of GPBB, *miR-21-5p* and BChE in diagnosing

基金项目:河南省卫生健康委员会项目(2024ZXZX1027)

作者单位:1. 河南中医药大学第一附属医院急诊科,河南,郑州450000

2. 河南中医药大学第一附属医院重症医学科,河南,郑州450000

*通信作者:张奕颖, E-mail: xinnevercloudy@163.com

patients with acute myocardial infarction were 0.942 (0.915~0.968), 0.820 and 0.930, respectively.

Conclusion The levels of GPBB and *miR-21-5p* in the peripheral blood of patients with acute myocardial infarction increase, while the level of BChE decreases. The combined detection of the three has a good diagnostic value for acute myocardial infarction.

[KEY WORDS] Glycogen phosphorylase enzyme BB in brain; microRNA-21-5p; Butyrylcholinesterase; Acute myocardial infarction; Diagnosis

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI)是因冠状动脉粥样硬化斑块破裂引发血栓,导致血管急性闭塞、心肌坏死的危重疾病^[1]。患者常表现为胸痛、呼吸困难,甚至休克,及时诊断与治疗对改善预后至关重要^[2]。目前临床常用心肌损伤标志物如肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶和肌红蛋白,但它们在特异性或早期诊断方面存在一定局限。糖原磷酸化酶同工酶BB(GPBB)在心肌缺血早期即可释放入血,有助于急性期诊断^[3];微小RNA-21-5p(microRNA-21-5p, *miR-21-5p*)作为一种生物体内源小分子非编码RNA,参与血管损伤及氧化应激等过程,可能揭示AMI发生机制并评估预后^[4];丁酰胆碱酯酶(BChE)则与脂代谢及神经内分泌应激相关,可提供病理生理补充信息^[5-6]。三者联合检测能够构建一个更为全面、互补的诊断模型,进而提高AMI诊断的特异性与灵敏度。本研究旨在探讨外周血中GPBB、*miR-21-5p*及BChE对AMI的诊断价值,为临床寻找更可靠的早期诊断标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年2月至2025年2月河南中医药大学第一附属医院收治的急性心肌梗死患者128例为观察组,同期体检健康者128例为对照组。纳入标准:①符合《急性心肌梗死中医临床诊疗指南》^[7]中急性心肌梗死的西医诊断标准;②年龄>18岁,临床资料完整;③精神状态、认知功能正常;④患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并严重血液系统疾病、呼吸系统疾病;②合并严重肺、肝等器官功能不全、恶性肿瘤;③合并严重神经系统功能障碍、急慢性感染性疾病;④合并先天性心脏病等其他心脏疾病。本研究经河南中医药大学第一附属医院审批通过,伦理编号:17075。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

查询河南中医药大学第一附属医院电子病历系统收集急性心肌梗死患者性别、饮酒史、年龄、高血压、体质指数(Body mass index, BMI)、吸烟史、糖尿病等临床资料,采用酶联免疫吸附试验检测白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、心肌肌钙蛋白(Cardiac troponin I, CTnI),通过全自动凝血分析仪检测纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB),通过全自动生化分析仪检测葡萄糖(Glucose, Glu)、尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT)、肌酐(Creatinine, Cr)、低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)。

1.2.2 外周血GPBB、*miR-21-5p*及BChE检测

症状出现后即刻采集急性心肌梗死患者6 mL空腹静脉血,均分为两份。一份样本经3 000 r/min离心10分钟,收集血清,4小时内采用酶联免疫吸附法检测GPBB和BChE水平,所用试剂盒分别购武汉吉立德生物科技有限公司和武汉华美生物工程有限公司。试剂盒经方法学验证:GPBB批内CV(2.21±0.12)%、批间CV(2.64±0.23)%、回收率(95.67±2.48)%;BChE批内CV(2.13±0.15)%、批间CV(2.59±0.27)%、回收率(96.10±2.51)%,精密度与回收率均符合要求。另一份样本于4℃下离心后,使用Trizol法提取血清总RNA,经测定A260/A280为1.8~2.1,纯度合格。以U6为内参,通过逆转录及实时荧光定量PCR检测*miR-21-5p*表达量。PCR程序为:95℃ 10 min,随后94℃ 15 s、60℃ 20 s、70℃ 30 s,共40个循环。所有样本设3个复孔,技术重复Ct值变异系数小于1.5%,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量,结果稳定可靠,引物序列见表1。

表1 *miR-21-5p*、U6引物序列

基因	上游引物序列 5'-3'	下游引物序列 5'-3'
<i>miR-21-5p</i>	TGCGCTAGCTTATCAGACTGAT	CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT
U6	CGCTTCGGCAGCACATATAC	AAATATGGAACGCTTCACGA

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,执行*t*检验,计数资料采用*n*(%)表示,执行 χ^2 检验。采用Logistic回归方程多因素分析影响急性心肌梗死患者的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析GPBB、*miR-21-5p*及BChE水平对急性心肌梗死患者的诊断

价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血GPBB、*miR-21-5p*及BChE水平比较

观察组外周血GPBB、*miR-21-5p*水平高于对照组,BChE水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组外周血 GPBB、miR-21-5p 及 BChE 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GPBB($\mu\text{g/L}$)	miR-21-5p	BChE(kU/L)
观察组	128	9.27 \pm 4.42	2.43 \pm 0.91	7.39 \pm 3.56
对照组	128	5.46 \pm 1.38	1.56 \pm 0.40	15.41 \pm 6.82
t 值		9.309	9.902	11.794
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组临床资料比较

两组性别、年龄、ALT、BMI、吸烟史、FIB、饮酒史、BUN、糖尿病、Glu、高血压、TG、LDL-C 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 观察组 Cr、CK-MB、LDH、IL-6、CTnI 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表3 两组临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

项目		观察组 ($n=128$)	对照组 ($n=128$)	t/χ^2 值	P 值
性别(例)	男	72(56.25)	67(52.34)	0.394	0.531
	女	56(43.75)	61(47.66)		
年龄(岁)		61.86 \pm 5.91	62.41 \pm 5.87	0.747	0.456
BMI(kg/m^2)		22.94 \pm 1.65	23.09 \pm 1.68	0.721	0.472
吸烟史(例)	有	77(60.16)	83(64.84)	0.600	0.439
	无	51(39.84)	45(35.16)		
饮酒史(例)	有	73(57.03)	78(60.94)	0.404	0.525
	无	55(42.97)	50(39.06)		
糖尿病(例)	有	23(17.97)	19(14.84)	0.456	0.500
	无	105(82.03)	109(85.16)		
高血压(例)	有	66(51.56)	61(47.66)	0.391	0.532
	无	62(68.44)	67(52.34)		
TG(mmol/L)		1.23 \pm 0.62	1.30 \pm 0.65	0.882	0.379
Glu(mmol/L)		5.04 \pm 0.81	4.93 \pm 0.84	1.067	0.287
LDL-C(mmol/L)		2.66 \pm 0.38	2.72 \pm 0.39	1.247	0.214
BUN(mmol/L)		5.43 \pm 0.82	5.54 \pm 0.85	1.054	0.293
Cr($\mu\text{mol/L}$)		71.13 \pm 6.56	57.46 \pm 5.37	18.243	<0.001
FIB(g/L)		2.98 \pm 0.62	3.11 \pm 0.69	1.586	0.114
ALT(U/L)		23.61 \pm 3.74	24.15 \pm 3.83	1.141	0.255
LDH(U/L)		214.53 \pm 16.84	181.76 \pm 15.72	16.094	<0.001
CK-MB($\mu\text{g/L}$)		9.59 \pm 4.78	1.42 \pm 0.84	19.046	<0.001
CTnI($\mu\text{g/L}$)		1.36 \pm 0.65	0.24 \pm 0.16	18.929	<0.001
IL-6(pg/mL)		13.54 \pm 4.89	4.67 \pm 0.93	20.161	<0.001

2.3 影响急性心肌梗死患者的多因素分析

以发生急性心肌梗死为因变量(是=1, 否=0), 以 Cr、CK-MB、LDH、IL-6、CTnI、GPBB、miR-21-5p、BChE 为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示, Cr、CK-MB、LDH、IL-6、CTnI、GPBB、miR-21-5p 是急性心肌梗死患者的危险因素, BChE 是急性心肌梗死患者的保护因素 ($P<0.05$)。见表 4。

2.4 GPBB、miR-21-5p 及 BChE 水平对急性心肌梗死患者的诊断价值

ROC 曲线显示, GPBB、miR-21-5p、BChE 三者联合检测的曲线下面积(AUC)(95%CI)0.942(0.915~0.968), 优于单一检测 ($P<0.05$)。见表 5、图 1。

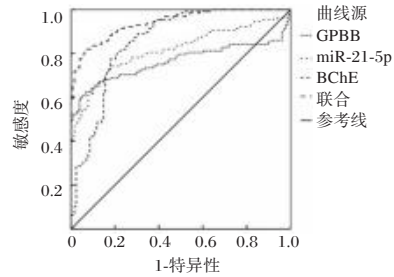


图1 GPBB、miR-21-5p 及 BChE 水平对急性心肌梗死患者的诊断价值

3 讨论

急性心肌梗死作为一种心血管急症, 是全球死亡的主要诱因, 具有起病急、进展快的临床特点, 发病早期如未获及时治疗, 心功能会持续下降, 进而引发恶性心律失常等严重并发症, 显著升高死亡风险^[8]。当前, 急性心肌梗死的诊断方法多样, 包括心电图、冠状动脉造影等。然而, 心电图在早期敏感性不足, 冠脉造影虽诊断精确, 但存在操作繁琐、耗时且具侵入性等局限性, 血清学检测仅需少量静脉血即可完成检测, 具有取材方便、结果获取快速、重复性好等优势, 能在患者入院后迅速完成, 为病情评估和临床诊断提供重要依据^[9]。临床常用肌红蛋白等生物标志物诊断急性心肌梗死,

表4 影响急性心肌梗死患者的多因素分析

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
Cr	连续变量	1.092	0.362	9.100	2.980	1.466~6.059	0.003
LDH	连续变量	0.996	0.358	7.740	2.707	1.342~5.461	0.005
CK-MB	连续变量	1.143	0.361	10.025	3.136	1.546~6.363	0.002
CTnI	连续变量	1.125	0.367	9.397	3.080	1.500~6.324	0.002
IL-6	连续变量	1.151	0.352	10.692	3.161	1.586~6.302	0.001
GPBB	连续变量	0.748	0.346	4.674	2.113	1.072~4.163	0.031
miR-21-5p	连续变量	0.760	0.344	4.881	2.138	1.090~4.196	0.027
BChE	连续变量	-0.874	0.351	6.200	0.417	0.210~0.830	0.013

表5 GPBB、miR-21-5p 及 BChE 水平对急性心肌梗死患者的诊断价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P 值
GPBB	7.13($\mu\text{g/L}$)	0.764	0.700~0.829	0.672	0.875	0.547	<0.001
miR-21-5p	1.935	0.816	0.762~0.870	0.742	0.820	0.562	<0.001
BChE	10.331(kU/L)	0.856	0.810~0.903	0.805	0.789	0.594	<0.001
联合		0.942	0.915~0.968	0.820	0.930	0.750	<0.001

但存在特异性较低等不足,且单一指标检测往往难以满足临床需求。基于此,本研究旨在探讨外周血 GPBB、*miR-21-5p* 及 BChE 水平对急性心肌梗死患者的诊断价值。

GPBB 是主要分布于脑与心肌组织的糖原磷酸化酶同工酶,正常情况下,它与糖原结合于肌浆网,为心肌收缩供能并维持代谢稳态^[10-11]。心肌损伤时,GPBB 水平显著上升,且升高幅度与损伤程度正相关。本研究结果显示,观察组 GPBB 水平高于对照组,其原因在于心肌缺血抑制线粒体氧化磷酸化,转而启动糖原分解;作为关键酶,GPBB 从结合态解离为游离态,并通过通透性增高的细胞膜释放入血,导致血中浓度上升^[12]。*miRNA* 是约 22 个核苷酸的非编码 RNA,可通过结合靶基因 mRNA 的 3'非翻译区来抑制蛋白合成,参与生长发育及疾病进程^[13]。*miR-21-5p* 分布于心肌与内皮细胞,调控增殖、炎症及组织纤维化等过程^[14]。本研究结果显示,观察组 *miR-21-5p* 水平高于对照组,急性心肌梗死发生时,心肌细胞缺血缺氧,使机体处于应激状态,能够诱导 *miR-21-5p* 表达,使其体内表达水平升高,此外过表达的 *miR-21-5p* 通过阻碍信号转导分子 7 的表达过程,上调转化生长因子- β 1 等的表达水平,可以刺激心脏成纤维细胞增殖,并增强其迁移活性,从而进一步加重病情^[15]。BChE 作为一种胆碱酯酶同工酶,主要在肝脏合成,分布于心肌细胞、脑组织等中,能够水解多种酰胺类化合物、肽类化合物,参与脂质代谢的调控过程,介导胆碱能抗炎通路^[16]。当 BChE 水平下降时,会减轻机体抗炎效应,减弱脂质稳态调节能力,进而促进心血管疾病的发生发展。本研究结果显示,观察组 BChE 水平低于对照组,分析原因心肌细胞因缺血缺氧而发生坏死,引起心脏泵血功能下降,影响全身血液循环和组织器官的灌注,肝脏由于血液供应不足,影响代谢功能,进而抑制 BChE 的合成,导致其水平降低。本研究通过比较 GPBB、*miR-21-5p* 及 BChE 联合检测和单一检测所得的 AUC 值,结果显示联合检测的 AUC 值高于单一检测的。此外,Guan 等学者^[17]研究显示,心肌肌钙蛋白 I 在急性心肌梗死诊断中的 AUC (95%CI) 为 0.803 (0.736-0.869),特异度为 64.37%,敏感度为 78.95%。与本研究结果相比,*miR-21-5p*、BChE 及联合检测的 AUC 值高于心肌肌钙蛋白 I 的,GPBB 略低于心肌肌钙蛋白 I 的。三者分别从 AMI 不同层面的病理生理信息进行诊断,其中 GPBB 反映心肌能量代谢的早期应激,*miR-21-5p* 揭示微观的基因调控与纤维化进程,BChE 体现全身性的代谢与炎症状态,表明 GPBB、*miR-21-5p* 及 BChE 联合检测可以相互取长补短,更有效地评估急性心肌梗死的病理过程和生理情况,提高诊断的特异度、敏感度,有利于提高诊断的准确性。

综上所述,GPBB、*miR-21-5p* 及 BChE 能够作为急性心肌梗死的诊断指标,在急性心肌梗死的临床诊断中具有良好的参考价值。

参考文献

- [1] Wu X, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(5):1257-1273.
- [2] 贺睿卿,孙晓冰,于晓卫. 和肽素、Lp-PLA2、H-FABP 及 NLR 与急性心肌梗死患者心电图缺血分级和预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(9):1656-1660.
- [3] Ghimire A, Giri S, Khanal N, et al. Diagnostic accuracy of glycogen phosphorylase BB for myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5):e24368.
- [4] Ji Z, Wang C. Mesenchymal stem cell-derived exosomal *miR-21-5p* inhibits YAP1 expression and improves outcomes in myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1):547.
- [5] Dingová D, Kučera M, Hodbod T, et al. Cardiac acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase have distinct localization and function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2025, 328(3):H526-H542.
- [6] Villeda-González JD, Gómez-Olivares JL, Baiza-Gutman LA. New paradigms in the study of the cholinergic system and metabolic diseases: Acetyl- and - butyrylcholinesterase [J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(8):e31274.
- [7] 张敏州,丁邦哈,林谦. 急性心肌梗死中医临床诊疗指南[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7):4119-4127.
- [8] 孟海云,谷新顺,张旗. 急性心肌梗死患者丁酰胆碱酯酶活性与炎症因子、预后的关系分析[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(8):878-881+887.
- [9] 王静,于宏亮,朱俊. 联合检测血清胱抑素 C 脑钠肽肌钙蛋白 I 及丁酰胆碱酯酶在急性心肌梗死患者中的诊断价值[J]. *实用医技杂志*, 2024, 31(3):201-204.
- [10] 陈丽红,朱屹华,吴明. 血清心脏型脂肪酸结合蛋白联合糖原磷酸化酶脑型检测在小儿脓毒症心肌损伤诊断中的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(3):276-279.
- [11] Netala VR, Hou T, Wang Y, et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7):3218.
- [12] 侯小龙,岳伶俐,孙自国,等. 脓毒症患者心肌损伤早期血清 FABP3 和 GPBB 表达水平及其临床意义研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(1):36-41.
- [13] 王笑寒,潘燕,张小林,等. 血清 *miR-491-5p* 和 *miR-21-5p* 对急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化的预测价值[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(12):1441-1447.
- [14] 谢瑾,李红,罗浩. 姜黄素下调 *miR-21-5p* 减轻缺氧/复氧诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(7):1339-1346.
- [15] 常方圆,徐莎,张秋霞,等. 心肌梗死患者 *miR-150*、*miR-21-5p* 水平表达变化及其与心室重构、预后的关系分析[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22(5):4949-4956.
- [16] 董京京,王德良,张亚云,等. Mb、BChE、cTnI 及 IL-6 在心肌梗死中的表达水平及诊断价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(1):44-48.
- [17] Guan X, Liang T, Fan J, et al. The value of Copeptin, myocardial fatty acid-binding protein and myocardial markers in the early diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11):8002-8008.

· 论 著 ·

13例罕见型 β 地贫 *HBB*:c.-81 A>C的研究报告

赖柏如¹ 葛毅媛² 马晓敏² 曾广款¹ 余晓华¹ 廖裕威¹ 刘莉莉¹ 曹延斌¹ 曾燕清¹
黄玉婵¹ 梁简恋¹ 杨立业^{1*}

【摘要】目的 分析罕见型 β 地贫 *HBB*:c.-81 A>C 基因型与表型的关系。**方法** 对血液学表型与常规地贫基因检测结果不相符的标本进行 GAP-PCR 检测及 Sanger 测序。**结果** 检出 13 例患者 *HBB* 基因发生罕见突变, HGVS 命名为 *HBB*:c.-81 A>C(-31 A>C), 其中 1 例病例为 *HBB*:c.-81 A>C(-31 A>C) 合并 IVS-II-654(C>T, 654M) 突变双重杂合子, 呈中度贫血; 12 例 *HBB*:c.-81 A>C(-31 A>C) 突变杂合子中, 2 例无血红蛋白数据, 3 例轻度贫血, 1 例重度贫血, 6 例无贫血症状; HbA₂(4.0%~5.4%) 均升高, MCV(57.1~80.8fl) 均下降, 11 例 MCH(16.2~26.6pg) 下降, 1 例 MCH 正常; 12 例杂合子中, 9 例有 HbF 数据, 其中 7 例 HbF(0.4%~7.4%) 升高。**结论** 罕见型 *HBB*:c.-81 A>C 杂合子可表现为 β^+ 地贫的表型; 当 *HBB*:c.-81 A>C 位点杂合突变复合其他 *HBB* 基因突变时, 会表现为中间型或重型 β 地贫特征; 当血液学表型与常规地贫基因突变检测结果不符时, 应进一步做罕见基因型检测。

【关键词】 β -地中海贫血; 罕见突变; DNA 测序; *HBB*:c.-81 A>C

Research report on 13 cases of rare type β -thalassemia *HBB*: c.-81 A>C.

LAI Bairu¹, GE Yiyuan², MA Xiaomin², ZENG Guangkuan¹, YU Xiaohua¹, LIAO Yuwei¹, LIU Lili¹, CAO Yanbin¹, ZENG Yanqing¹, HUANG Yuchan¹, LIANG Jianlian¹, YANG Liye^{1*}

(1. Precision Medical Laboratory Center, People's Hospital of Yangjiang, Yangjiang, Guangdong, China, 529500; 2. Guangzhou HybriBio Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Guangzhou, Guangdong, China, 510700)

【ABSTRACT】Objective To analyze the relationship between the rare β -thalassemia *HBB*: c.-81 A>C genotype and phenotype. **Methods** GAP-PCR and Sanger sequencing were performed on samples from patients with hematological phenotypes inconsistent with the routine testing results for routine thalassemia gene mutation. **Results** Thirteen cases of rare mutations in the *HBB* gene were detected, referred to as HGVS as *HBB*: c.-81 A>C (-31 A>C). Among them, one case had a compound heterozygous mutation of *HBB*: c.-81 A>C (-31 A>C) combined with IVS-II-654 (C>T, 654 M), showing moderate anemia. Among the twelve cases with the heterozygous mutation *HBB*: c.-81 A>C (-31 A>C), two had no hemoglobin data, three had mild anemia, one had severe anemia, and six had no anemia symptoms. HbA₂ levels (4.0%~5.4%) were elevated, MCV (57.1-80.8fl) was decreased, MCH (16.2~26.6 pg) decreased in eleven cases, and was normal in one case. Among the twelve heterozygous cases, nine had HbF data, among which seven cases showed elevated HbF levels (0.4%~7.4%). **Conclusion** The rare *HBB*: c.-81 A>C heterozygous mutation can manifest as a β -thalassemia minor phenotype; when the *HBB*: c.-81 A>C site undergoes a heterozygous mutation combined with other mutations in the *HBB* gene, it can present as an intermediate or severe β -thalassemia phenotype. If the hematological phenotype does not match the results of routine thalassemia gene mutation testing, additional testing for rare gene types should be performed.

【KEY WORDS】 β -thalassemia; rare mutation; DNA sequencing; *HBB*: c.-81 A>C

地中海贫血也称珠蛋白生成障碍性贫血或海洋性贫血, 是一类常染色体隐性遗传性疾病。按缺乏的珠蛋白链的种类可分为 α -地中海贫血(α 珠蛋白链缺乏)和 β -地中海贫血(β 珠蛋白链缺乏)。其中 β -地中海贫血是地贫中发病率较高的一

种类型, 主要是由于第 11 号染色体上 β 珠蛋白基因点突变或更罕见的缺失引起的, 导致 β 珠蛋白链合成减少(β^+)或完全不能合成(β^0), 造成红细胞内血红蛋白合成减少, 进而导致贫血^[1]。本研究通过 DNA 测序技术发现 13 例罕见型 β 地

基金项目: 阳江市高水平重点医疗卫生科研项目(2023001)

作者单位: 1. 阳江市人民医院精准医学检测中心, 广东, 阳江 529500

2. 广州凯普医药科技有限公司, 广东, 广州 510700

*通信作者: 杨立业, E-mail: yangleeyee@sina.com

贫 *HBB*:c.-81 A>C, 现对其临床表型和基因型进行分析。

1 资料与方法

1.1 对象

13 例患者分布情况:湖南省 8 例,深圳 4 例,广西 1 例。纳入标准为:患者均在当地医疗机构进行了血常规、血红蛋白电泳和常规地贫基因突变检测,但血常规、血红蛋白电泳与常规地贫基因突变检测结果不符,怀疑存在罕见地贫基因突变。将患者外周血或 DNA 样本在 4℃ 环境下送至广东凯普生物有限公司进行下一步分析。本研究经过院医学伦理委员会审查批准,研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血液学分析

抽取患者 2 mL EDTA-K₂ 真空管抗凝血按常规方法进行血常规、血红蛋白电泳检测。

1.2.2 DNA 的提取

从外周血白细胞提取基因组 DNA, 具体操作步骤详见凯普 α-、β-地中海贫血基因检测试剂盒说明书。

1.2.3 α-、β-地贫基因检测

采用 PCR 和反向点杂交(RDB)技术检测 3 种常见的缺失型 α-地贫(-^{SEA}、-α^{3.7}、-α^{4.2})、3 种点突变型[Hb CS(α^{CS}α), *HBA2*:c.427T>C; Hb QS(α^{QS}α), *HBA2*:c.377T>C; Hb WS(α^{WS}α), *HBA2*:c.369C>G]以及 17 个位点的 19 种突变型 β-地贫(HGVs 命名为:*HBB*:c.-82C>A、*HBB*:c.-80T>C、*HBB*:c.-79A>G、*HBB*:c.-78A>G、*HBB*:c.-50A>C、*HBB*:c.-11_-8delAAAC、*HBB*:c.2T>G、*HBB*:c.45_46insG、*HBB*:c.52A>T、*HBB*:c.79G>A、*HBB*:c.84_85insC、*HBB*:c.92+1G>A、*HBB*:c.92+1G>T、*HBB*:c.92+5G>C、*HBB*:c.94delC、*HBB*:c.126_129delCTTT、*HBB*:c.130G>T、*HBB*:c.216_217insA、*HBB*:c.316-197C>T)^[2];所有基因分型都使用地贫基因芯片试剂盒(广东凯普生物股份有限公司)进行分析,此方法无法检测出罕见型突变,对于怀疑为罕见型地贫基因的患者,采用 GAP-PCR 技术检测罕见的缺失型 α-地贫(泰国型 -^{THAI}、菲律宾型 -^{FLI})及 β-地贫[中国型 α^γ

(^{Δγδβ})⁰、东南亚型 HPFH];根据美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)公布的 α 及 β 珠蛋白基因序列设计 4 对引物^[3],进行样本 DNA 扩增和纯化后,用 ABI 3500Dx 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行 α、β 珠蛋白基因测序,通过网站 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST> 对测序结果进行序列比对^[3]。

2 结果

2.1 血液学检测结果

13 例患者中,3 例轻度贫血,中度和重度贫血各 1 例,6 例无贫血症状,2 例无血红蛋白数据。12 例 *HBB*:c.-81 A>C(-31 A>C)突变杂合子 MCV 均<82fl;血红蛋白电泳结果显示 HbA₂(4.0%~5.4%)均升高;11 例 MCH<27 pg,1 例 MCH 正常;9 例患者有 HbF 数据,其中 7 例 HbF(0.4%~7.4%)升高;病例 10 为重度贫血,血液学表型与基因型不符,怀疑患者合并其他疾病导致重度贫血。1 例病人基因型(病例 12)为 *HBB*:c.-81 A>C(-31 A>C)合并 IVS- II -654(C>T, 654M)突变双重杂合子,有输血史(MCV、MCH 参考意义不大),其 HbF 显著升高,HbA₂下降。见表 1。

2.2 基因检测结果

利用 PCR 结合反向点杂交(RDB)技术检出病例 12 存在 *HBB*:c.316-197C>T [IVS- II 654(C>T)]杂合突变,其余 12 例患者均未检出常见 α-地中海贫血和 β-地中海贫血基因突变类型。经 Sanger 测序,检出 13 例患者 *HBB*:c.-81 A>C 杂合突变。该突变为 *HBB* 基因起始密码子上游的第 81 个碱基腺嘌呤(A)突变为胞嘧啶(C)。结合 13 例患者临床症状及血液学检测结果,推测该罕见基因突变对应的临床表型为 β⁺。见图 1。

3 讨论

地中海贫血广泛流行于地中海沿岸、中东、南高加索、印度次大陆以及东南亚地区^[4];在中国,地中海贫血最常见于长江以南的省份,如广东、广西、海南等^[5]。其中 β-地中海贫血(β-地贫)是 β-珠蛋白基因突变所致的严重危害人类健康的常染色体单基因隐性遗传病,其常见突变以 *HBB*:c.126-

表 1 13 名患者的红细胞参数和基因型

病例编号	性别	年龄(岁)	Hb(g/L)	MCV(fl)	MCH(pg)	HbA(%)	HbA ₂ (%)	HbF(%)	α 基因型	β 基因型
1	女	31	106.0	78.1	26.6	88.5	4.0	7.4	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
2	女	35	105.0	80.6	27.2	93.2	4.4	2.4	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
3	男	7	121.0	66.2	21.4	94.3	5.2	0.5	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
4	女	/	123.0	73.7	24.2	/	4.3	/	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
5	男	30	152.0	72.5	23.8	/	5.1	/	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
6	男	28	147.0	77.4	25.2	94.2	4.7	1.1	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
7	男	27	/	75.4	24.4	/	5.4	/	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
8	女	32	100.0	74.0	22.4	95.5	4.5	0.0	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
9	女	26	160.0	71.5	24.4	94.8	4.8	0.4	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
10	男	5	60.0	57.1	16.2	94.3	4.3	1.4	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
11	女	21	110.0	75.3	23.1	94.1	5.1	0.8	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}
12	女	6	83.0	84.1	25.9	86.0	1.5	12.5	αα/αα	β ^{IVS II -654(C>T)} /β ^{-31(A>C)}
13	女	25	/	80.8	25.0	94.9	5.1	0.0	αα/αα	β ^N /β ^{-31(A>C)}

注:“/”表示数据不可用。

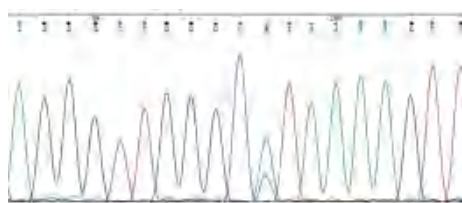


图1 病例1的 β 地中海贫血HBB:c.-81 A>C Sanger测序图

129delCTTT(CD41-42)、HBB:c.316-197 C>T(IVS- II -654)、HBB:c.-78 A>G(-28)、HBB:c.52 A>T(CD17)为主^[6],具有临床表型复杂、表型谱宽泛、个体差异大等特点。

本研究首先对地贫血液学筛查结果异常(HbA₂、HbF升高)的患者进行常见 α -、 β -地中海贫血基因检测,除病例12检出HBB:c.316-197C>T(IVS- II -654)杂合突变外,其余结果均正常。由于血液学表型与常规地贫基因突变检测结果不符,考虑存在罕见的HBB基因突变类型,遂对HBB基因进行Sanger测序,检出13例患者为HBB:c.-81 A>C(-31 A>C)位点杂合突变,其中第12例患者同时合并HBB:c.316-197C>T(IVS- II -654)双重杂合突变。

HBB:c.-81 A>C是一种罕见的 β -地中海贫血基因突变类型。而HBB:c.-81 A>G于1986年在日本患者身上首次发现,HBB基因起始密码子上游的第81号碱基A突变为G,A>G转变可能是通过降低基因转录水平而导致地中海贫血表型,这种突变在日本很常见^[7-8],随后在韩国^[9]、泰国^[10]等国家的地中海贫血患者中也有发现,未见中国报道,其临床表型为 β^+ ,HBB:c.-81 A>C在上述国家均未见报道,其导致地中海贫血表型的机制可能与HBB:c.-81 A>G相似。杨昭庆等^[11]于2002年在中国首次报道HBB:c.-81 A>C-31(A>C),他们对于一个 β 地贫家系进行基因分析,发现云南存在 β 基因-31(A>C),在此家系的先证者及其父亲中,他们发现-31(A>C)突变符合孟德尔遗传规律,在家系呈现由父至女的遗传,排除了偶发突变和测序误差的可能性^[11]。后续也有科研人员利用DNA测序检出1例-31(A>C),报道的临床表型为 β^+ ^[3]。此外,在意大利也有发现HBB:c.-81 A>C,对应临床表型也为 β^+ ,相关信息可在数据库ithanet和HbVar查到。数据库参考信息:[https://www.ithanet.eu/db/ithagenes?ithaID=21,HbVarID763\(psu.edu\)](https://www.ithanet.eu/db/ithagenes?ithaID=21,HbVarID763(psu.edu))。

结合本研究12例杂合子的临床症状和血液学表型,HBB:c.-81 A>C对应的地贫表型应该是 β^+ ,本研究12例杂合子HbA₂升高,MCV降低,大部分病例HbF呈不同程度升高。值得注意的是,病例12为HBB:c.-81A>C(-31 A>C)合并IVS- II -654(C>T, 654M)双重杂合突变,其HbF显著升高,HbA₂反而下降,表现为重型地贫,该患儿经输血治疗后存在中度小细胞低色性贫血。在临床上,当HBB:c.-81A>C合并HBB其他位点基因突变(基因型为 $\beta^+\beta^+$ 或 $\beta^+\beta^0$)可能会加重贫血症状,可表现为中间型或重型 β -地中海贫血,严重的患者需进行红细胞输注和排铁等治疗;此外,重型地贫会导致HbF含量显著升高,而 γ 链倾向于与 δ 链竞争,所以部分重型地贫患者HbA₂真实值会降低^[12]。病例10表现为重度贫血,其临床表型与地贫基因突变检测结果不符,不排

除该患儿存在HBB:c.-81A>C杂合突变合并其他未能检出的更罕见的地贫突变或其他疾病导致的严重贫血。

在临床上利用常规的 β -地贫基因检测方法如PCR-反向斑点杂交技术和高分辨率溶解曲线(HRM)无法检测出罕见的基因突变位点,容易造成漏检。当患者血液学表型与常规地贫基因检测结果不符时,需考虑是否存在罕见的突变位点,可进一步使用Sanger测序、MLPA、二代测序(NGS)以及单分子实时测序(SMRT)等技术进行DNA序列分析^[13]。

地中海贫血可防可控,且预防比治疗更为重要。中重型地贫属于致死或致残性疾病,目前尚无有效的治疗方法,在地贫高发区开展地贫基因筛查及产前诊断,是防止中重型地贫患儿出生最必要的措施^[14]。

参考文献

- [1] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2010,5:11.
- [2] Liang HF, Liang WM, Xie WG, et al. The gene spectrum of thalassemia in Yangjiang of western Guangdong Province[J]. Front Genet, 2023,14:1126099.
- [3] 林芬, 杨立业, 林敏, 等. 华南人群地中海贫血的罕见基因突变[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017,34(6):792-796.
- [4] He S, Li J, Li DM, et al. Molecular characterization of α - and β -thalassemia in the Yulin region of Southern China[J]. Gene, 2018,655:61-64.
- [5] Xu C, Liao B, Qi Y, et al. Analysis of Gene Mutation Types of α - and β -Thalassemia in Fuzhou, Fujian Province in China[J]. Hemoglobin, 2018,42(3):143-147.
- [6] Chen PQ, Liang QN, Huang TS, et al. A Simple, Rapid, and Highly Sensitive Electrochemical DNA Sensor for the Detection of α - and β -Thalassemia in China[J]. J Clin Lab Anal, 2016,30(5):719-26.
- [7] Takihara Y, Nakamura T, Yamada H, et al. A novel mutation in the TATA box in a Japanese patient with beta + -thalassemia[J]. Blood, 1986,67(2):547-50.
- [8] Yamashiro Y, Hattori Y, Matsuno Y, et al. Another example of Japanese beta-thalassemia [-31 Cap (A----G)][J]. Hemoglobin, 1989,13(7-8):761-767.
- [9] Ohba Y, Hattori Y, Harano T, et al. beta-thalassemia mutations in Japanese and Koreans[J]. Hemoglobin, 1997,21(2):191-200.
- [10] Panyasai S, Jaiping K, Pornprasert S. Elevated Hb A₂ Levels in a Patient with a Compound Heterozygosity for the (β^+)-31(A>G) and (β^0) Codon 17(A>T) Mutations Together with a Single α -Globin Gene[J]. Hemoglobin, 2015,39(4):292-295.
- [11] 杨昭庆, 褚嘉佑, 史磊, 等. 一个重型 β 地中海贫血家系中的 β 珠蛋白基因变异[J]. 中国优生与遗传杂志, 2002,(1):21-23+135.
- [12] Sharifi A, Mahdich N. HBB mutations and HbA₂ level: Escaping the carrier screening programs[J]. Clin Case Rep, 2020,9(2):973-977.
- [13] Luo S, Chen X, Zeng D, et al. The value of single-molecule real-time technology in the diagnosis of rare thalassemia variants and analysis of phenotype-genotype correlation[J]. J Hum Genet, 2022,67(4):183-195.
- [14] 裴元元, 冉健, 丛萧怡, 等. 血红蛋白A₂筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019,34(1):128-130.

鼻病毒混合感染的临床特征及下呼吸道细胞学分析

唐媛媛¹ 朱寒寒¹ 唐丽娟² 陈磊³ 伊正君⁴ 曲梅花^{1*}

[摘要] **目的** 探讨鼻病毒感染上呼吸道的临床特征及鼻病毒肺炎下呼吸道细胞学特征。**方法** 选取2018年1月至2022年12月于潍坊市第二人民医院就诊的591例鼻病毒核酸阳性患者为研究对象。根据是否合并其他病原学感染,分为单纯鼻病毒感染组($n=371$)和混合感染组($n=220$)。对两组患者的年龄、性别、基础疾病、症状、病原学特征、下呼吸道细胞分类等情况进行比较分析。**结果** 混合感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、C反应蛋白、降钙素原和合并支气管扩张比例明显高于单纯鼻病毒组,差异有统计学意义($P<0.05$)。混合感染患者中,细菌检出116例(52.7%),病毒80例(36.3%),真菌37例(16.8%),肺炎支原体8例(3.6%)。细菌感染中以铜绿假单胞菌为主。混合细菌感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、超敏C反应蛋白、降钙素原明显高于单纯鼻病毒感染组;混合病毒感染组超敏C反应蛋白和降钙素原明显高于单纯鼻病毒组;混合真菌感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数和降钙素原明显高于单纯鼻病毒组;混合感染两种及以上组淋巴细胞计数、超敏C反应蛋白、降钙素原明显高于单纯鼻病毒感染组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。混合感染肺炎组BALF细胞总数和中性粒细胞百分比明显高于单纯鼻病毒肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。男性、发热、中性粒细胞计数、C反应蛋白、支气管扩张为鼻病毒感染患者是否合并混合感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 鼻病毒感染易合并混合感染,白细胞计数、中性粒细胞计数、C反应蛋白、降钙素原结果可提示混合感染的类型。

[关键词] 鼻病毒;混合感染;细胞学分类

Clinical characteristics and lower respiratory tract cytology analysis of mixed infection with rhinovirus

TANG Yuanyuan¹, ZHU Hanhan¹, TANG Lijuan², CHEN Lei³, YI Zhengjun⁴, QU Meihua^{1*}

(1. Translational Medicine Center, Weifang Second People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261041;
2. Department of Clinical Laboratory, Weifang Sun Union Hospital, Weifang, Shandong, China, 261072;
3. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261041;
4. Inspection College, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong, China, 261053)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the upper respiratory tract clinical features, lower respiratory cytological characteristics of co-infections with rhinovirus pneumonia. **Methods** Five hundred and ninety-one patients admitted to hospitals for rhinovirus pneumonia were enrolled from Laboratory Department at Weifang Second People's Hospital between January 2018 and December 2022. The patients were divided into two groups depending on the status of other etiologic coinfection (simple rhinovirus pneumonia group, $n=371$; coinfections group, $n=220$). Characteristics including age, gender, underlying diseases, symptoms, pathogenic characteristics and lower respiratory cell classification between the groups were compared. **Results** The white blood cell count, neutrophil count, C-reactive protein, procalcitonin, and proportion of bronchiectasis in the mixed infection group were significantly higher than those in the simple rhinovirus group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Among mixed infection patients, bacteria were detected in 116 cases (52.7%), viruses in 80 cases (36.3%), fungi in 37 cases (16.8%), and *Mycoplasma pneumoniae* in 8 cases (3.6%). *Pseudomonas aeruginosa* is the main type of bacterial infection. The white blood cell count, neutrophil count, high-

基金项目:潍坊市科技发展规划(2022YX103)

作者单位:1. 潍坊市第二人民医院转化医学研究中心,山东,潍坊 261041

2. 阳光融合医院检验科,山东,潍坊 261072

3. 潍坊市第二人民医院检验科,山东,潍坊 261041

4. 山东第二医科大学检验学院,山东,潍坊 261053

*通信作者:曲梅花, E-mail: qumeihua2016@163.com

sensitivity C-reactive protein, and procalcitonin in the mixed bacterial infection group were significantly higher than those in the simple rhinovirus infection group; The levels of high-sensitivity C-reactive protein and procalcitonin in the mixed virus infection group were significantly higher than those in the simple rhinovirus group; The white blood cell count, neutrophil count, monocyte count, and procalcitonin count in the mixed fungal infection group were significantly higher than those in the simple rhinovirus group; The lymphocyte count, high-sensitivity C-reactive protein, and procalcitonin in the mixed infection group of two or more types were significantly higher than those in the simple rhinovirus infection group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total number of BALF cells and percentage of neutrophils in the mixed infection pneumonia group were significantly higher than those in the simple rhinovirus pneumonia group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Male gender, fever, neutrophil count, C-reactive protein, and bronchiectasis are independent risk factors for whether patients with rhinovirus infection have co-infection ($P<0.05$). **Conclusion** Nasal virus infections are prone to co-infection with mixed infections, and the results of neutrophil count, C-reactive protein, and procalcitonin levels can indicate the type of mixed infection.

[KEY WORDS] Rhinovirus yanj; Coinfections; Cytological classification

在人类相关疾病中,呼吸道感染的发生非常普遍,但其发病率和死亡率具有较高的水平,是全世界发病和死亡的主要原因^[1]。鼻病毒(rhinovirus, RhV)在呼吸道感染中最常见,在全国30个省份哨点医院社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)患者中,RhV阳性率仅次于流感及呼吸道合胞病毒感染,居于第三位^[2]。RhV重症CAP患者中发现有60%患者合并基础疾病,RhV-细菌合并感染率高于RhV-病毒、RhV-真菌合并感染^[3]。RhV感染患者表现为无症状或是轻微症状。然而,对于儿童和成人中患有哮喘、支气管炎或肺炎的个体,RhV感染可能会加剧病情,导致严重的急性呼吸道疾病,并在某些情况下,可能会引发威胁生命的并发症^[4]。尽管只有部分的RhV感染会导致下呼吸道感染及哮喘,但由于感染的数量庞大,RhV引起的发病率和卫生保健费用是巨大的^[5]。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究,最终纳入选取潍坊市第二人民医院2018年1月至2022年12月所有住院的RhV核酸检测阳性的591例患者,其中男性354例、女性237例。上呼吸道感染患者纳入标准:①高热、咳嗽、流鼻涕等上呼吸道感染症状;②咽拭子RhV核酸检测阳性。肺炎患者纳入标准:①符合社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2006年)^[6];②年龄 ≥ 18 岁;③支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)鼻病毒核酸检测阳性;④BALF细胞分类检测。肺炎患者排除标准:①上呼吸道感染;②年龄 < 18 岁。本研究经院伦理委员会批准(KY2023-037-01)。患者及家属对本研究基本了解,并签署同意书。

1.2 资料收集

收集RhV核酸阳性患者的年龄、性别、发病时间、基础疾病、临床症状、病原学结果等,肺炎患者BALF的病原学结果、细胞学分类结果、肺部影像学等。

1.3 病原学检查

所有患者均行痰或BALF检查,2 h内进行细菌、真菌和病毒检查;培养标本均按照标准操作流程进行培养、鉴定及

药敏试验。病原体核酸检测,采用广州达安基因股份有限公司的实时聚合酶链反应检测试剂盒进行呼吸道病毒核酸检测(批号:2022001 规格:48人/份)。

1.4 BALF细胞形态学检验

BALF用尼龙滤网(300目)过滤,取冰醋酸酸化后进行显微镜下手工计数有核细胞(未计入上皮细胞)。将过滤后的BALF 2 000 rpm离心7 min,离心半径10 cm,弃上清,震荡混匀后手工法制片。涂片进行瑞氏-吉姆萨染色,油镜下计数400~600个非上皮有核细胞,以百分比显示分类结果。

1.5 统计方法

采用SPSS 26.0软件行数据统计分析。符合正态性检验的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(Q1, Q3)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验。采用多因素Logistic回归模型分析影响鼻病毒感染患者合并混合感染的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单纯鼻病毒感染组与混合感染组资料比较

混合感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、C反应蛋白、降钙素原和合并支气管扩张比例明显高于单纯鼻病毒组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 鼻病毒混合感染的病原学特点

混合感染患者中,细菌检出116例(52.7%),病毒80例(36.3%),真菌37例(16.8%),肺炎支原体8例(3.6%)。细菌感染中以铜绿假单胞菌为主。见表2。

2.3 单纯鼻病毒感染与混合感染实验室指标比较

混合细菌感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、超敏C反应蛋白、降钙素原明显高于单纯鼻病毒感染组;混合病毒感染组超敏C反应蛋白和降钙素原明显高于单纯鼻病毒组;混合真菌感染组白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数和降钙素原明显高于单纯鼻病毒组;混合感染两种及以上组淋巴细胞计数、超敏C反应蛋白、降钙素原明显高于单纯鼻病毒感染组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表3。

表1 单纯鼻病毒感染组和混合感染组患者资料比较

项目	[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]		t/χ^2 值	P值
	单纯鼻病毒感染组(n=371)	混合感染组(n=220)		
性别(男)	205(55.3)	149(67.7)	8.942	0.030
年龄(岁)	60.38±24.74	63.15±17.46	0.145	0.145
症状和体征				
咳嗽	341(91.9)	211(95.9)	3.577	0.059
喘息	155(41.8)	72(32.7)	4.783	0.029
呼吸困难	107(28.8)	81(36.8)	4.052	0.044
发热	126(34.0)	109(49.5)	14.002	<0.001
实验室检查				
白细胞计数	8.26±3.59	9.77±5.70	-3.947	<0.001
中性粒细胞计数	5.94±3.34	7.58±5.76	-4.375	<0.001
淋巴细胞计数	1.63±0.86	1.45±0.79	2.616	0.009
单核细胞计数	0.57±0.50	0.57±0.28	-0.049	0.961
C反应蛋白	17.65±17.51	27.37±22.61	-5.606	<0.001
降钙素原	0.227±1.378	0.798±3.60	-2.235	0.026
基础疾病				
无基础疾病	65(17.5)	41(18.6)	0.117	0.732
慢性阻塞性肺疾病	154(41.5)	102(46.4)	0.250	0.250
支气管哮喘	77(20.8)	27(12.3)	0.009	0.009
支气管扩张	30(8.1)	34(15.5)	7.765	0.005
高血压	91(24.5)	60(27.3)	0.547	0.460
冠心病	125(33.7)	52(23.6)	6.657	0.010
糖尿病	44(11.9)	31(14.1)	0.620	0.431
脑血管病	28(7.5)	18(8.2)	0.431	0.781
结缔组织病	4(1.1)	7(3.2)	2.293	0.130
慢性肾功能衰竭	1(0.3)	5(2.3)	3.701	0.054

2.4 单纯鼻病毒肺炎组与混合感染肺炎组 BALF 细胞形态学分类特点

混合感染肺炎组 BALF 细胞总数和中性粒细胞百分比明显高于单纯鼻病毒肺炎组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析

以鼻病毒感染患者是否合并混合感染(否=0,是=1)作为因变量,以性别(女=0,男=1)、喘息(无=0,有=1)、呼吸困难(无=0,有=1)、发热(无=0,有=1)、支气管扩张(无=0,有=1)、支气管哮喘(无=0,有=1)、冠心病(无=0,有=1)、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原等作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,男性、发热、中性粒细胞计数、C 反应蛋白、支气管扩张为鼻病毒感染患者是否合并混合感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表2 鼻病毒混合感染的病原学特点 [n(%)]

项目	鼻病毒混合感染组(n=220)
细菌	116(52.7)
铜绿假单胞菌	43(19.5)
肺炎链球菌	16(7.3)
肺炎克雷伯菌	16(7.3)
鲍曼不动杆菌	14(6.4)
其他	34(15.5)
真菌	37(16.8)
白色假丝酵母菌	12(5.5)
念珠菌属	11(5.0)
曲霉菌	10(4.5)
耶氏肺孢子菌	3(1.4)
病毒	80(36.3)
甲型流感病毒	42(19.1)
乙型流感病毒	7(3.2)
呼吸道合胞病毒	8(3.6)
EB 病毒	7(3.2)
巨细胞病毒	8(3.6)
非典型病原体	
肺炎支原体	8(3.6)

表4 单纯鼻病毒肺炎组与混合感染肺炎组 BALF 细胞形态学分类特点 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

性状	单纯鼻病毒肺炎组(n=24)	混合感染肺炎组(n=23)	χ^2/t 值	P值
灰色浑浊	3(12.5)	8(34.8)	3.253	0.071
无色透明	10(41.7)	2(8.7)	6.715	0.010
无色微浑浊	11(45.8)	9(39.1)	0.216	0.642
BALF 细胞总数	23.97±32.17	98.43±137.61	-2.530	0.018
BALF 巨噬细胞(%)	18.58±19.76	10.17±13.12	1.727	0.092
BALF 中性粒细胞(%)	70.73±28.57	10.17±13.12	-2.042	0.048
BALF 淋巴细胞(%)	6.28±9.84	3.37±2.60	1.399	0.173
BALF 嗜酸粒细胞(%)	3.98±14.58	2.07±4.65	0.599	0.552

3 讨论

本研究回顾性总结了鼻病毒感染呼吸系统混合感染的临床特点。鼻病毒混合组以合并细菌感染为主,鼻病毒感染后可诱导气道上皮细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞产生各种细胞因子,促炎因子活化,多种趋化因子诱导中性粒细胞等从邻近血管组织迁移到气道平滑肌细胞内^[7],发生免疫炎症反应,激活气道上皮细胞,引起上皮细胞脱落^[8],纤毛细胞减少,清除病原体能力下降,更容易受到其他病原体的入侵^[9]。呼吸道上皮细胞屏障破坏可导致宿主免疫系统失调,

表3 单纯鼻病毒感染组和混合感染组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞计数	淋巴细胞计数	中性粒细胞计数	单核细胞计数	C反应蛋白	降钙素原
单纯鼻病毒感染组	8.27±3.60	1.64±0.86	5.95±3.34	0.57±0.50	17.69±17.53	0.23±1.37
混合细菌感染组	10.26±6.07 ^a	1.44±0.78	8.11±6.20 ^a	0.57±0.29	28.81±27.27 ^a	0.61±2.22 ^a
混合病毒感染组	8.72±4.96	1.42±0.75	6.50±4.88	0.53±0.24	23.95±15.89 ^b	1.39±6.50 ^b
混合真菌感染组	8.9(7.0,13.1) ^c	1.5(1.0,2.1)	6.2(5.0,10.3) ^c	0.6(0.5,0.8) ^c	26.6(7.7,35.5)	0.4(0.3,0.6) ^c
混合两种及以上感染组	8.9(5.6,13.1)	1.1(0.8,1.7) ^d	6.6(3.6,11.4)	0.6(0.4,0.8)	38.4(10.2,44.6) ^d	0.1(0.1,0.7) ^d
F值	3.989	1.947	4.809	0.313	6.901	2.333
P值	0.001	0.085	0.001	0.905	0.001	0.041

注:混合细菌感染组与单纯鼻病毒感染组比较,^a $P<0.05$;混合病毒感染组与单纯鼻病毒感染组比较,^b $P<0.05$;混合真菌感染组与单纯鼻病毒感染组比较,^c $P<0.05$;混合两种及以上感染组与单纯鼻病毒感染组比较,^d $P<0.05$ 。

表5 多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
男性	0.416	0.186	4.987	1.516	1.052~2.183	0.026
发热	0.486	0.205	5.642	1.626	1.089~2.429	0.018
白细胞计数	0.072	0.021	12.039	1.075	1.032~1.120	0.001
中性粒细胞计数	0.106	0.032	10.832	1.112	1.044~1.185	0.001
淋巴细胞计数	-0.333	0.166	4.005	0.717	0.518~0.993	0.045
C反应蛋白	0.024	0.005	24.317	1.024	1.015~1.034	<0.001
支气管哮喘	-0.572	0.253	5.115	0.565	0.344~0.927	0.024
支气管扩张	0.733	0.275	7.105	2.082	1.214~3.571	0.008
冠心病	-0.531	0.200	7.029	0.588	0.397~0.871	0.008

促进细菌生长导致细菌感染^[6]。鼻病毒感染铜绿假单胞菌感染可以改变先天免疫反应和损伤上皮屏障功能,从而导致鼻病毒感染的病程加重^[10]。

病毒-病毒相互作用可能导致疾病严重程度及合并感染发病机制的增加^[11]。Le等^[12]发现 SARS-CoV-2 合并鼻病毒感染明显高于 SARS-CoV-2 合并其他病毒感染。合并鼻病毒感染的 SARS-CoV-2 阳性患者临床严重程度增加的风险可能更高。Richard等^[13]研究表明,鼻病毒感染是儿童和成人急性气道阻塞和加重的有效诱因^[7]。婴幼儿感染鼻病毒引起的喘息会增加儿童期患哮喘的风险^[14]。鼻病毒感染后,哮喘患者的血液及肺泡灌洗液中中性粒细胞比例增加,中性粒细胞参与了病毒诱发的哮喘发作^[15]。鼻病毒感染可以促进病原体主导的气道微生物群,从而增加喘息的风险。当鼻病毒与其他病原体共感染时,患者表现出更为明显的喘息、呼吸困难和发热症状^[16]。这可能与炎症细胞在气道内的聚集有关,这种聚集可能导致气道的高反应性,进而引起支气管收缩和气道阻塞,诱发相关症状^[17]。

综上所述,鼻病毒感染不仅在成人和儿童中常见,可导致普通感冒、肺炎、哮喘等呼吸系统疾病,还可能与其他病原体混合感染,增加病情严重程度和住院病死率,特别是在有基础疾病或免疫功能低下的人群中。本研究为单中心回顾性研究,存在一定的局限性。本研究病原学检查时部分患者已经应用了抗感染治疗,常见的病原体如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等的检出率偏低。

参考文献

[1] Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding rhinovirus circulation and impact on illness [J]. *Viruses*, 2022, 13, 14 (1):141.

[2] Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):5026.

[3] 李丽娟,刘思危,孙凌霄,等. 成人鼻病毒肺炎临床特征和混合感染病原学特点分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*. 2020, 19(5): 451-456.

[4] Schmit KM, DeMuri GP, et al. Genotypic diversity of childhood rhinovirus infections [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2023, 12(4):239-241.

[5] Bosco A. Emerging role for interferons in respiratory viral infections and childhood asthma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1109001.

[6] To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus -from bench to bedside[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(7):496-504.

[7] Hayashi Y, Sada M. Rhinovirus infection and virus-induced asthma[J]. *Viruses*, 2022, 14(12):2616.

[8] Yuan XH, Li YM, Shen YY. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(1):26-33.

[9] Radzikowska U, Eljaszewicz A, Tan G. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):2329.

[10] Endres A, Hügel C, Boland H. *Pseudomonas aeruginosa* affects airway epithelial response and barrier function during rhinovirus infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 846828.

[11] Piret J, Boivin G. Viral interference between respiratory viruses[J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(2):273-281.

[12] Le Glass E, Hoang VT, Boschi C. Incidence and outcome of coinfections with SARS-CoV-2 and rhinovirus[J]. *Viruses*, 2021, 13(12):2528.

[13] Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2008, 27(3):213-7.

[14] Cafferkey J, Coultas JA, Mallia P. Human rhinovirus infection and COPD: role in exacerbations and potential for therapeutic targets[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(8):777-789.

[15] Bergroth E, Aakula M, Elenius V. Rhinovirus type in severe bronchiolitis and the development of asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(2):588-595.

[16] Pagliano P, Sellitto C, Conti V. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update[J]. *Infection*, 2021, 49(4):607-616.

[17] 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006,(10):651-655.

rhIFN- α 2b联合ALA-PDT治疗HPV感染相关慢性宫颈炎的临床研究

钱以琳 洪寅雯* 周玉珍 王梦婷

【摘要】目的 分析rhIFN- α 2b联合ALA-PDT治疗HPV感染相关慢性宫颈炎的效果。**方法** 将2022年1月至2024年7月苏州市中西医结合医院收治的102例慢性宫颈炎合并HPV患者纳入研究对象,按随机数字表法分为rhIFN- α 2b治疗组、ALA-PDT治疗组和联合治疗组,每组34例。比较三组临床疗效和HPV阴转率、HPV病毒载量,以及治疗前后阴道微环境因子[过氧化氢(H₂O₂)、白细胞酯酶(LE)和唾液酸苷酶(SNA)],炎症因子水平[转化生长因子- β (TGF- β)、干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素-17(IL-17)]。**结果** 联合组总有效率大于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,各组HPV病毒载量和宫颈炎评分均低于治疗前,且联合组治疗后的载量和评分低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组;联合组治疗结束时HPV阴转率大于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,各组H₂O₂、LE和SNA阳性率低于治疗前,且联合组治疗后各指标低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,各组TGF- β 、IFN- γ 和IL-17均低于治疗前,且联合组低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组不良反应发生情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);各组宫颈炎和HPV感染复发率升高,联合组复发率小于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** rhIFN- α 2b联合ALA-PDT可有效改善慢性宫颈炎并HPV感染患者临床症状,降低体内HPV病毒载量,并改善阴道微生态,降低炎症因子水平,同时不良反应少,且HPV再感染发生率更低。

【关键词】 重组人干扰素- α 2b; 5-氨基酮戊酸光动力疗法; 慢性宫颈炎; 宫颈癌

Clinical study of rhIFN- α 2b combined with ALA-PDT in the treatment of HPV infection-related chronic cervicitis

QIAN Yilin, HONG Yinwen*, ZHOU Yuzhen, WANG Mengting

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

【ABSTRACT】Objective To analyze the effect of rhIFN- α 2b combined with ALA-PDT in treating HPV infection-related chronic cervicitis. **Methods** A total of 102 patients with chronic cervicitis and HPV who were admitted to Suzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2022 to July 2024 were included as study subjects. According to the random number table method, they were divided into rhIFN- α 2b group, ALA-PDT group and combined group, with 34 cases in each group. The clinical efficacy, HPV negative conversion rate, HPV viral load, and vaginal microenvironment factors [hydrogen peroxide (H₂O₂), leukocyte esterase (LE), sialidase (SNA)] and inflammatory factors [transforming growth factor- β (TGF- β), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-17 (IL-17)] before and after treatment were compared among the three groups. **Results** The overall response rate in combined group was higher than that in rhIFN- α 2b group and ALA-PDT group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, HPV viral load and cervicitis score in all groups were lower than those before treatment, with the combined group showing lower viral load and score compared to the rhIFN- α 2b and ALA-PDT groups after treatment. At the end of treatment, the HPV negative conversion in combined group was higher than that in rhIFN- α 2b group and ALA-PDT group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the positive rates of H₂O₂, LE and SNA in all groups were lower compared with those before treatment, and the combined group after treatment demonstrated lower values for these indicators compared to rhIFN- α 2b and ALA-PDT groups, with statistically significant differences ($P<0.05$). Similarly, the levels of TGF- β , IFN- γ and IL-17 in all groups were lower after treatment than those before treatment, and the combined group exhibited lower levels than the rhIFN- α 2b

基金项目:苏州市重点临床病种诊疗技术专项项目(LCZX201827)

作者单位:苏州市中西医结合医院妇产科,江苏,苏州 215000

*通信作者:洪寅雯, E-mail:921091121@qq.com

and ALA-PDT groups, with statistically significant differences ($P<0.05$). No statistical significance was observed in the comparison of occurrence of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). The recurrence rates increased across all groups. The combined group exhibited a lower recurrence rate compared to the rhIFN- α 2b and ALA-PDT groups, with a statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** rhIFN- α 2b combined with ALA-PDT can effectively improve the clinical symptoms in patients with chronic cervicitis and HPV infection, reduce HPV viral load in vivo, improve vaginal microecology, and lower inflammatory factors, with few adverse reactions and low incidence rate of HPV reinfection.

[KEY WORDS] Recombinant human interferon- α 2b; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; Chronic cervicitis; Cervical cancer

宫颈炎是临床常见的妇科病症,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是其主要感染源^[1-2]。重组人干扰素- α 2b(recombinant human interferon α 2b, rhIFN- α 2b)尽管能抑制病毒 DNA 复制,但其难以彻底清除病毒,停药后具有一定疾病复发风险^[3]。5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, ALA-PDT)是一种新型药械联合治疗方案,该疗法利用光动力效应可诱导异常增生细胞及潜在感染细胞发生凋亡,最终实现疾病转归。该疗法具有一定特异性,临床可选择光照部位,通过光辐射精准定位于局部病灶,并应用特定波长的激光辐照,改善临床症状^[4]。本研究旨在探究 rhIFN- α 2b 联合 ALA-PDT 治疗 HPV 感染相关慢性宫颈炎的临床研究,以期临床诊治提供思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2022 年 1 月至 2024 年 7 月苏州市中西医结合医院妇产科收治的 102 例慢性宫颈炎合并 HPV 患者纳为研究对象。纳入标准:①确诊慢性宫颈炎^[5];②经组织活检确诊为 HPV 感染者;③入组前 2 周末进行相关治疗;④知情同意。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并宫颈息肉;③既往有宫颈物理治疗史;④急性、亚急性盆腔炎者。遵随机数字表法分为 rhIFN- α 2b 组(rhIFN- α 2b 治疗),ALA-PDT 组(ALA-PDT 治疗)和联合组(rhIFN- α 2b 联合 ALA-PDT 治疗),每组 34 例,见表 1。本研究经伦理委员会审批(2025 伦审(论)批第 053 号)。

表 1 三组一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]					
指标	rhIFN- α 2b 组 ($n=34$)	ALA-PDT 组 ($n=34$)	联合组 ($n=34$)	Hc/F/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)	38.23 \pm 3.27	37.51 \pm 3.73	38.48 \pm 3.24	0.737	0.481
病程(d)	15.58 \pm 2.57	15.27 \pm 2.69	14.97 \pm 2.38	0.487	0.616
宫颈炎程度(%)					
轻度	12(35.29)	11(32.35)	13(38.24)	0.526	0.769
中度	16(47.06)	14(41.18)	14(41.18)		
重度	6(17.65)	9(26.47)	7(20.59)		
HPV 基因型(%)					
HPV16	10(29.41)	11(32.35)	13(38.24)	0.812	0.937
HPV18	13(38.24)	12(35.29)	10(29.41)		
其他	11(32.35)	11(32.35)	11(32.35)		
糜烂面积(cm ²)	2.68 \pm 0.75	2.73 \pm 0.80	2.60 \pm 0.71	0.017	0.983

1.2 治疗方法

rhIFN- α 2b 组:每疗程采用 10 万 UrhIFN- α 2b 凝胶,间隔 48 小时给药一次;于非经期睡前时段,经专用推注装置将凝胶剂推送至阴道深部,以 3 个月经周期为治疗总时长,每周规范用药 10 次,全程需严格避免性生活。ALA-PDT 组:治疗当日限制饮水,治疗前完成膀胱排空操作,采取膀胱截石体位,先行阴道及宫颈分泌物清洁;将光敏剂与温敏凝胶介质充分混匀,制备成浓度 20% 的药物凝胶剂,分别于宫颈管及宫颈阴道区域均匀涂抹,药物作用时长设定为 3 小时,每部位使用独立包装药物 1 支;3 小时药物作用完成后,采用波长 635 nm 激光设备进行照射,设定能量密度 100 J/cm²,每部位单次照射时长 20 分钟,治疗间隔设定为 2 周,重复实施 3 次操作,全程需严格避免性生活。联合组:该组患者接受上述 rhIFN- α 2b 与 ALA-PDT 的联合治疗, rhIFN- α 2b 和 ALA-PDT 避免同日进行治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[6]

显效:临床症状治愈,病毒载量较治疗前降低 $>70\%$,糜烂面积较治疗前降低 $>70\%$;有效:临床症状显著改善,病毒载量较治疗前降低 $\leq 70\%$,糜烂面积较治疗前降低 50~70%;无效不满足上述要求。总有效率=显效率+有效率。宫颈炎评分^[5]:0 分:宫颈光滑,无充血、水肿,黏膜分泌物清稀、量少。2 分(轻度):宫颈轻度充血、水肿,分泌物增多、稍黏稠。4 分(中度):宫颈明显充血、水肿,接触性出血易出现,分泌物脓性、量多。6 分(重度):宫颈重度充血、水肿或伴糜烂样改变,自发性出血或接触性出血明显,分泌物呈脓性、量多伴异味。

1.3.2 HPV 病毒载量、HPV 阴转率^[7]

HPV 病毒载量检测方法:采用宫颈拭子,应用聚合酶链式反应法检测 HPV 病毒载量; HPV 转阴: RLI/CO (HPV-DNA 相对光化学值/临界值)比值 ≤ 1 。

1.3.3 阴道微环境因子

治疗前后,采用一次性棉签收集阴道分泌物,利用阴道炎五联检测试剂盒检测过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂, 红色:+)、白细胞酯酶(leukocyte esterase, LE, 淡蓝色:+)和唾液酸苷酶(sialidase, SNA, 淡蓝色:+)阳性率。

1.3.4 炎症因子

治疗前后,采集患者的空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 10 min 收集上清,采用抗体夹心酶联免疫法检测转化生长因子- β (transforming growth factor- β ,

TGF- β)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平。

1.3.5 不良反应发生情况

统计三组患者治疗期间不良反应,包括局部灼烧感、瘙痒、红肿等症状。

1.3.6 宫颈炎和HPV感染复发率

依据相关指南标准^[5],结合临床症状判断。复发定义:治疗痊愈或改善后,在随访期间再次出现宫颈炎相关临床症状且宫颈检查符合宫颈炎诊断标准^[5];HPV感染复发定义为:治疗结束后HPV检测结果曾转为阴性,随访期间再次检测为阳性。

1.4 统计学分析

使用SPSS 24.0统计学软件处理结果数据。正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床疗效比较

联合组总有效率大于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$),rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)治疗后,各组宫颈炎评分均低于治疗前,且联合组低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组临床疗效比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

分组	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率	宫颈炎评分(分)	
						治疗前	治疗后
rhIFN- α 2b组	34	13(38.24)	14(41.18)	7(20.59)	27(79.41)	10.74 \pm 0.87	4.27 \pm 0.63 ^a
ALA-PDT组	34	12(35.29)	16(47.06)	6(17.65)	28(82.35)	10.69 \pm 0.92	4.30 \pm 0.58 ^a
联合组	34	21(61.76)	12(35.29)	1(2.94)	33(97.06) ^{bc}	10.80 \pm 0.88	3.64 \pm 0.49 ^{abc}
F/Hc值			7.474		3.981	0.130	14.555
<i>P</i> 值			0.024		0.046	0.878	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与rhIFN- α 2b组比较,^b $P<0.05$;与ALA-PDT组比较,^c $P<0.05$ 。

表4 三组治疗前后阴道微环境因子比较 [$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	H ₂ O ₂		LE		SNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rhIFN- α 2b组	34	26(76.47)	13(38.24) ^a	20(58.82)	12(35.29) ^a	24(70.59)	13(38.24) ^a
ALA-PDT组	34	27(79.41)	13(38.24) ^a	21(61.76)	11(32.35) ^a	24(70.59)	14(41.18) ^a
联合组	34	25(73.53)	4(11.76) ^{abc}	19(55.88)	3(8.82) ^{abc}	25(73.53)	5(14.71) ^{abc}
χ^2 值		0.327	7.650	0.243	7.536	0.096	6.648
<i>P</i> 值		0.849	0.022	0.886	0.023	0.953	0.036

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与rhIFN- α 2b组比较,^b $P<0.05$;与ALA-PDT组比较,^c $P<0.05$ 。

表5 三组治疗前后炎症因子比较 [$(\bar{x}\pm s)$, pg/mL]

分组	<i>n</i>	TGF- β		IFN- γ		IL-17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rhIFN- α 2b组	34	52.13 \pm 8.54	38.47 \pm 7.26 ^a	34.58 \pm 6.48	26.42 \pm 4.37 ^a	182.47 \pm 13.69	143.27 \pm 9.46 ^a
ALA-PDT组	34	52.68 \pm 9.12	36.87 \pm 7.54 ^a	32.47 \pm 6.53	25.34 \pm 4.53 ^a	180.39 \pm 10.12	140.86 \pm 8.48 ^a
联合组	34	52.47 \pm 8.59	30.69 \pm 6.57 ^{abc}	33.69 \pm 6.22	21.69 \pm 4.72 ^{abc}	184.69 \pm 14.36	134.82 \pm 7.98 ^{abc}
<i>F</i> 值		0.034	11.274	0.928	10.124	0.951	8.587
<i>P</i> 值		0.966	<0.001	0.399	<0.001	0.390	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与rhIFN- α 2b组比较,^b $P<0.05$;与ALA-PDT组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 三组HPV病毒载量、HPV阴转率比较

治疗后,各组HPV病毒载量均低于治疗前,且联合组低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组HPV阴转率大于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 三组治疗前后HPV病毒载量、HPV阴转率比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

分组	<i>n</i>	HPV病毒载量($\times 10^3$ copies/mL)		HPV阴转率
		治疗前	治疗后	
rhIFN- α 2b组	34	82.14 \pm 4.93	10.36 \pm 2.69 ^a	27(79.41)
ALA-PDT组	34	83.69 \pm 4.26	10.80 \pm 2.72 ^a	27(79.41)
联合组	34	83.20 \pm 4.69	8.23 \pm 2.49 ^{abc}	33(97.06) ^{bc}
χ^2/F 值		0.993	9.249	5.628
<i>P</i> 值		0.374	<0.001	0.048

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与rhIFN- α 2b组比较,^b $P<0.05$;与ALA-PDT组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 三组阴道微环境因子比较

治疗后,各组H2O2、LE和SNA阳性率均低于治疗前,且联合组治疗后各指标低于rhIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 三组炎症因子比较

治疗后,各组TGF- β 、IFN- γ 和IL-17均低于治疗前,且联合组治疗后各指标低于hIFN- α 2b组和ALA-PDT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 三组不良反应比较

所有患者治疗过程顺利。rhIFN- α 2b 组无不适症状；ALA-PDT 组中出现 2 例局部灼烧感；联合组中出现 1 例局部灼烧感。三组不良反应比较差异无统计学意义 ($\chi^2=2.048, P>0.05$)。

2.6 三组宫颈炎和 HPV 感染复发率比较

治疗 9 个月后, 各组宫颈炎和 HPV 感染复发率升高, 联合组复发率小于 rhIFN- α 2b 组和 ALA-PDT 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 6。

表 6 三组随访期间宫颈炎和 HPV 感染复发率比较 [$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	宫颈炎复发率		HPV 感染复发率	
		治疗后 6 个月	治疗后 9 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
rhIFN- α 2b 组	34	1(2.94)	10(29.41) ^a	2(5.88)	11(32.35) ^a
ALA-PDT 组	34	1(2.94)	7(20.59) ^a	2(5.88)	13(38.24) ^a
联合组	34	0(0.00)	1(2.94) ^{bc}	0(0.00)	2(5.88) ^{bc}
<i>F</i> 值		1.020	8.500	2.082	13.141
<i>P</i> 值		0.600	0.014	0.353	0.001

注: 与治疗 6 个月比较, ^a $P<0.05$; 与 rhIFN- α 2b 组比较, ^b $P<0.05$; 与 ALA-PDT 组比较, ^c $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究结果显示, rhIFN- α 2b 和 ALA-PDT 联合治疗疗效更佳。分析原因, 联合用药一方面能够抑制病毒 DNA 复制, 进而抑制其定植, 另一方面还能够破坏病毒结构直接减少病毒载量^[8-9]。深入研究其机制可知, rhIFN- α 2b 通过激活 JAK-STAT 信号通路, 上调细胞内多种抗病毒蛋白的表达, 在分子层面抑制 HPV 复制, 这不仅直接抑制了病毒 DNA 的复制与组装, 同时还能逆转 HPV E6/E7 癌蛋白对宿主细胞免疫识别关键环节的抑制作用, 从而增强被感染细胞对后续免疫攻击的易感性^[10]。在此基础上进一步应用 ALA-PDT 能够直接破坏被 HPV 感染细胞的完整性、诱导其凋亡或坏死, 还能引发免疫原性细胞死亡, 即暴露的损伤相关分子模式和释放的肿瘤相关抗原, 能够高效招募和激活树突状细胞等抗原呈递细胞, 进而强烈启动 HPV 特异性的细胞免疫应答^[11]。

HPV 黏附于宫颈柱状上皮异位表面时, 易诱导宫颈病理理性改变及阴道黏膜完整性破坏, 此时阴道自净功能减弱, 清洁度下降, 继发条件致病菌增殖。本研究结果显示, 联合组 H2O2、LE 和 SNA 阳性率低于 rhIFN- α 2b 组和 ALA-PDT 组, 表明两者联合使用可以有效改善患者阴道微生态。临床研究数据^[12]表明, 炎性因子在慢性宫颈炎发生发展进程中发挥关键作用, 通过检测炎症指标可评估病情状态。炎症级联反应是感染性疾病的主要病理机制之一, 其多存在于多种病原体感染性疾病及妇科疾病的发病过程中。本研究结果显示, 联合组 TGF- β 、IFN- γ 和 IL-17 低于 rhIFN- α 2b 组和 ALA-PDT 组, 表明两者联合使用可以有效抑制患者机体炎症反应, 促进疾病恢复。

综上所述, rhIFN- α 2b 联合 ALA-PDT 可有效改善慢性宫颈炎并 HPV 感染患者临床症状, 降低体内 HPV 病毒载量, 并改善阴道微生态, 降低炎症反应。

参考文献

- [1] 纪桢, 祁美霞, 田秀芳, 等. HPV 感染对慢性宫颈炎患者阴道微生态及 miR-21、COX-2 和炎性因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(2): 243-247.
- [2] 王丽娟, 刘妮. 微波联合干扰素治疗 HPV 感染合并慢性宫颈炎的临床疗效及对患者阴道微生态的影响[J]. 医学临床研究, 2023, 40(1): 130-133.
- [3] 马艳芬, 毕颖, 陈艳玲. 重组人 IFN α 2b 凝胶联合冷冻治疗老年慢性宫颈炎合并 HPV 感染的临床疗效及对 IL-12、IFN- γ 、IL-4、IL-10 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1872-1875.
- [4] 何东红, 刘娟, 李凌云. 5- α 氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈高危型 HPV 持续感染的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(16): 1756-1758.
- [5] 汤继云, 闫玉桂, 李华容. 临床妇科疾病诊断与治疗[M]. 吉林: 吉林科学技术出版社, 2018: 156-157.
- [6] 樊尚荣, 黎婷. 2015 年美国疾病预防控制中心阴道感染诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学, 2015, 18(25): 3046-3049.
- [7] 王秀丽. 临床实用妇科学[M]. 中国海洋大学出版社, 2017: 125-126.
- [8] 马灵云, 张汝倩, 赵君, 等. HR-HPV 感染对宫颈阴道微生态, miR-21、CDK5 表达的影响[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(10): 112-116.
- [9] 何秋玲, 刘冬艳. 重组人干扰素 α 2b 阴道泡腾片联合抗宫炎片治疗慢性宫颈炎合并人乳头瘤病毒感染的临床效果[J]. 广西医学, 2021, 43(10): 1201-1204.
- [10] 王进云, 张深, 朱应彬, 等. 麟甲酸钠联合 ALA-PDT 治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1193-1196.
- [11] 王进云, 张深, 朱应彬, 等. 麟甲酸钠联合 ALA-PDT 治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1193-1196.
- [12] 张金辉, 陈明芳. 甲硝唑联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎的疗效及对血清炎性因子和免疫球蛋白的影响[J]. 贵州医药, 2024, 48(5): 752-754.

子宫内膜癌患者N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达水平及意义

段渭云^{1*} 史志艳¹ 荣含悦¹ 赵艳玲²

【摘要】目的 探究子宫内膜癌患者肿瘤病灶体积与子宫体积比值(N/U)和组织中低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、糖皮质激素诱导激酶1(SGK1)表达水平及意义。**方法** 选取2019年1月至2023年12月秦皇岛市妇幼保健院收治的295例子宫内膜癌患者,根据预后1年内是否复发子宫内膜癌分为复发组(68例)和未复发组(227例),比较两组N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达差异,观察不同N/U、HIF-1 α 和SGK1表达患者预后1年内无复发生存率,比较不同病理特征患者的N/U、HIF-1 α 和SGK1表达差异,分析N/U、HIF-1 α 和SGK1表达与患者病理特征的相关性。**结果** 以295例患者N/U检查结果的中位数0.21为临界值,复发组患者N/U \geq 0.21、HIF-1 α 和SGK1表达阳性率均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$);N/U \geq 0.21患者预后1年内无复发生存率低于N/U<0.21患者(HR:2.080,95%CI:1.286~3.365, $P<0.05$);HIF-1 α 阳性患者预后1年内无复发生存率低于HIF-1 α 阴性患者(HR:2.016,95%CI:9.515~10.647, $P<0.05$);SGK1阳性患者预后1年内无复发生存率低于SGK1阴性患者,差异均有统计学意义(HR:2.242,95%CI:9.497~10.586, $P<0.05$)。N/U \geq 0.21患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于N/U<0.21患者($P<0.05$);HIF-1 α 阳性患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于HIF-1 α 阴性患者($P<0.05$);SGK1阳性患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于SGK1阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经Spearman分析,N/U、HIF-1 α 和SGK1表达与患者子宫内膜癌分期、淋巴结转移、肌层浸润程度呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关($P<0.05$)。**结论** 子宫内膜癌患者N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达水平与病情进展相关,N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达水平升高提示患者子宫内膜癌复发的风险可能越高。

【关键词】 子宫内膜癌;肿瘤病灶体积与子宫体积比值;低氧诱导因子-1 α ;糖皮质激素诱导激酶1

Levels and significance of N/U, HIF-1 α and SGK1 in patients with endometrial cancer

DUAN Weiyun^{1*}, SHI Zhiyan¹, RONG Hanyue¹, ZHAO Yanling²

(1. Obstetrics and Gynecology Department of Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Gynecology Department of Chengde Maternal and Child Health Hospital, Chengde, Hebei, China, 067060)

【ABSTRACT】Objective To explore the levels and significance of neoplasm/uterus volume ratio (N/U), hypoxic-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and glucocorticoid-induced kinase 1 (SGK1) in patients with endometrial cancer. **Methods** A total of 295 patients with endometrial cancer were admitted to the Maternity and Child Care Center of Qinhuangdao between January 2019 and December 2023. They were divided into two groups: based on the recurrence of endometrial cancer within one year: the recurrence group (68 cases) and the non-recurrence group (227 cases). The study compared the differences in N/U, HIF-1 α , and SGK1 between the two groups. It also observed the recurrence-free survival rates within one year in patients with different expressions of N/U, HIF-1 α , and SGK1. Additionally, the study compared the differences in N/U, HIF-1 α , and SGK1 among patients with different pathological characteristics. Furthermore, the study analyzed the correlation between N/U, HIF-1 α , SGK1, and the pathological characteristics of the patients. **Results** Taking the N/U median (0.21) as the critical value, the proportion of patients with N/U \geq 0.21, positive expression rates of HIF-1 α and SGK1 in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P<0.05$). The recurrence-free survival rate within one year in patients with N/U \geq 0.21 was lower than that with N/U<0.21 (HR: 2.080, 95%CI: 1.286~3.365, $P<0.05$). The recurrence-free survival rate within one year in patients with positive HIF-

基金项目:承德市科技计划自筹经费项目(202301A001)

作者单位:1. 秦皇岛市妇幼保健院妇科,河北,秦皇岛 066000

2. 承德市妇幼保健院妇科,河北,承德 067060

*通信作者:段渭云, E-mail:duanweiyun2025@163.com

1 α was lower than that with negative HIF-1 α (HR: 2.016, 95% CI: 9.515~10.647, $P<0.05$). The recurrence-free survival rate within one year in patients with positive SGK1 was lower than that with negative SGK1 (HR: 2.242, 95% CI: 9.497~10.586, $P<0.05$). The proportions of stage III endometrial cancer and low differentiation, incidence of lymph node metastasis and degree of myometrial invasion in patients with N/U ≥ 0.21 were all higher than those with N/U <0.21 ($P<0.05$). The proportions of stage III endometrial cancer and low differentiation, incidence of lymph node metastasis and degree of myometrial invasion in patients with positive HIF-1 α were all higher than those with negative HIF-1 α ($P<0.05$). The proportions of stage III endometrial cancer and low differentiation, incidence of lymph node metastasis and degree of myometrial invasion in patients with positive SGK1 were higher than those with negative SGK1 ($P<0.05$). Spearman analysis showed that N/U, HIF-1 α , and SGK1 were positively correlated with the staging of endometrial cancer, lymph node metastasis and degree of myometrial invasion, while negatively correlated with tumor differentiation degree ($P<0.05$). **Conclusion** N/U, HIF-1 α , and SGK1 are all associated with disease progression in patients with endometrial cancer. The risk of recurrence in endometrial cancer patients is elevated in individuals with high levels of N/U, HIF-1 α , and SGK1.

[KEY WORDS] Endometrial cancer; Neoplasm/uterus volume ratio; Hypoxic-inducible factor-1 α ; Glucocorticoid-induced kinase 1

子宫内膜癌是临床上常见的女性生殖系统恶性肿瘤,多见于围绝经期及绝经期患者,具有较高的发病率^[1]。据统计,世界范围内子宫内膜癌的年增长例数超过40万,已成为影响女性生命安全的重要疾病之一^[2]。根治手术能有效切除肿瘤病灶,避免肿瘤细胞增殖和迁移,是临床治疗子宫内膜癌的重要方式^[3]。但部分患者术后复发风险较高,可在原病灶处新生肿瘤组织,严重影响预后^[4]。因此,寻找合适的临床检测指标,对预估患者术后复发风险,改善患者预后具有重要意义。为有效改善患者预后效果,评估术后复发风险,本研究将探究子宫内膜癌患者N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达水平及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2023年12月秦皇岛市妇幼保健院收治的295例子宫内膜癌患者的临床资料。纳入标准:①符合子宫内膜癌诊断标准^[5];②满足临床手术指征,均接受子宫内膜癌手术治疗;③年龄 ≥ 18 岁;④预计生存周期 >6 个月;⑤临床资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤疾病;②合并其他妇科疾病;③多脏器功能严重衰竭;④随访失联者;⑤合并精神类疾病,无法配合临床研究者。对患者开展预后随访,以CT/MRI等影像学检查方式监测子宫内膜癌复发情况,复发界定为原病灶切除部位出现新病灶^[6],根据预后1年内的随访结果分为复发组(68例)和未复发组(227例)。复发组年龄34~67岁,平均(52.14 \pm 4.33)岁;体质指数16.34~30.92 kg/m²,平均(22.15 \pm 3.77)kg/m²;病程1~3年,平均(1.72 \pm 0.36)年。未复发组年龄36~70岁,平均(52.77 \pm 4.03)岁;体质指数15.96~29.73 kg/m²,平均(22.44 \pm 3.65)kg/m²;病程1~3年,平均(1.83 \pm 0.41)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准通过,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的基本资料及病理特征,包括年龄、肿瘤病理

学分化程度、肿瘤分期(FIGO分期)、肌层浸润深度、淋巴结转移情况、是否累积子宫颈。

1.2.2 N/U检查

所有患者术前行MRI常规检查,患者取仰卧位,使用1.5T超导核磁共振扫描仪,设置扫描参数:TR:4560 ms, TE:103 ms,层厚7 mm,间隔1.0 mm,视野45 cm \times 36 cm,矩阵160 \times 160,行轴位、矢状位T2 FRFSE序列扫描。将扫描结果传输至工作站,由高年资医师进行图像分析,使用ITK·SNAP 3.8软件分离肿瘤病灶及子宫图像,分别测量肿瘤病灶及子宫体积,计算N/U值,数据测量3次,结果取均值。

1.2.3 HIF-1 α 、SGK1检测

患者手术期间采集肿瘤组织样本,将样本使用甲醛液固定,进行石蜡包埋并切片。取两组样本切片,使用免疫组化法分别检测组织中HIF-1 α 、SGK1表达。将标本常规脱蜡后使用蒸馏水清洗,3%浓度的过氧化氢处理后,于37℃下孵育10 min,磷酸缓冲盐溶液冲洗4次,5 min/次,正常山羊血清对切片的非特异性结合位点进行封闭,37℃下孵育10 min后加入一抗、二抗处理,磷酸缓冲盐溶液冲洗3次,行DAB染色处理,苏木精复染脱水后于显微镜下观察HIF-1 α 、SGK1表达。

根据阳性细胞占比和细胞着色程度判定阳性表达。阳性细胞占比:0分:阳性细胞占比 $\leq 5\%$;1分:阳性细胞占比在6%~25%;2分:阳性细胞占比在26%~50%;3分:阳性细胞占比在51%~75%;4分:阳性细胞占比 $>75\%$ 。细胞着色程度:0分:无着色;1分:弱着色;2分:呈现中度显色;3分:呈现强度显色。将样本阳性细胞占比得分与细胞着色得分相乘得到阳性结果得分,将得分 <3 分的记为阴性, ≥ 3 分记为阳性^[7]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 28.0统计软件分析数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Kaplan-meier法分析患者预后1年

内无复发生存率;采用 Spearman 相关性分析 N/U 和组织中 HIF-1 α 、SGK1 表达与病理特征的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 N/U 和组织中 HIF-1 α 、SGK1 表达结果比较

以 295 例患者 N/U 检查结果的中位数 0.21 为临界值,复发组患者 N/U ≥ 0.21 、HIF-1 α 和 SGK1 表达阳性率均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 N/U 和组织中 HIF-1 α 、SGK1 表达结果比较 [n(%)]

组别	n	N/U		HIF-1 α		SGK1	
		≥ 0.21	< 0.21	阳性	阴性	阳性	阴性
复发组	68	39(57.35)	29(42.65)	36(52.94)	32(47.06)	40(58.52)	28(41.18)
未复发组	227	82(36.12)	145(63.88)	75(33.04)	152(66.96)	81(35.68)	146(64.32)
χ^2 值		9.748		8.831		11.582	
P 值		0.002		0.003		0.001	

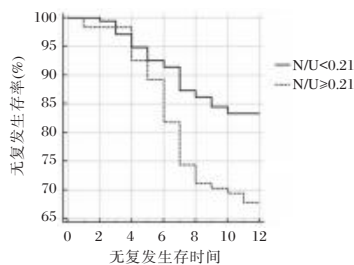


图 1 不同 N/U 表达患者预后 1 年内无复发生存率比较

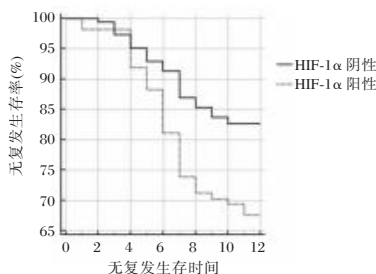


图 2 不同 HIF-1 α 表达患者预后 1 年内无复发生存率比较

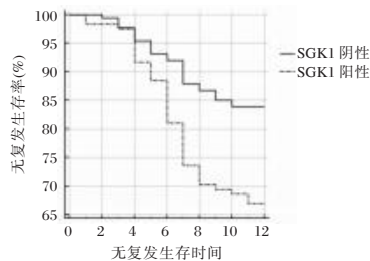


图 3 不同 SGK1 表达患者预后 1 年内无复发生存率比较

2.3 不同病理特征患者的 N/U 和组织中 HIF-1 α 、SGK1 表达结果比较

N/U ≥ 0.21 患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于 N/U < 0.21 患者($P<0.05$);HIF-1 α 阳性患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于 HIF-1 α 阴性患者

2.2 不同 N/U、HIF-1 α 和 SGK1 表达患者预后 1 年内无复发生存率比较

N/U ≥ 0.21 患者预后 1 年内无复发生存率低于 N/U < 0.21 患者(HR: 2.080, 95%CI: 1.286~3.365, $\chi^2=9.627$, $P=0.002$); HIF-1 α 阳性患者预后 1 年内无复发生存率低于 HIF-1 α 阴性患者(HR: 2.016, 95%CI: 1.252~3.246, $\chi^2=8.813$, $P=0.003$); SGK1 阳性患者预后 1 年内无复发生存率低于 SGK1 阴性患者,差异均有统计学意义(HR: 2.242, 95% CI: 1.383~3.635, $\chi^2=11.672$, $P<0.001$)。见图 1~3。

($P<0.05$);SGK1 阳性患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于 SGK1 阴性患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 不同病理特征与 N/U 和组织中 HIF-1 α 、SGK1 表达的相关性分析

经 Spearman 分析,N/U、HIF-1 α 和 SGK1 表达与患者子宫内膜癌分期、淋巴结转移、肌层浸润程度呈正相关,与肿瘤分化程度呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

N/U 水平能够反映肿瘤病灶的扩增程度,是临床评估肿瘤细胞活性和侵袭能力的重要参考指标^[8]。研究指出,N/U 与子宫内膜癌患者病理特征和病情的发展与发展的关系密切^[9]。在本研究中,N/U ≥ 0.21 患者预后 1 年内无复发生存率低于 N/U < 0.21 患者,子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率均高于 N/U < 0.21 患者,提示 N/U 表达与子宫内膜癌患者术后复发及病理特征有关,可作为评估子宫内膜癌病情进展及术后复发风险的检查指标。高水平 N/U 代表肿瘤细胞对子宫肌层的浸润程度较深,可对周围组织产生严重侵袭,促使细胞趋向低分化,导致术后复发风险升高,严重影响预后效果^[10]。

HIF-1 α 是一种转录因子,在肿瘤细胞处于缺氧条件下形成,可调节下游多种靶基因表达,与肿瘤的侵袭性关系密切^[11]。本研究结果显示,HIF-1 α 阳性患者预后 1 年内无复发生存率低于 HIF-1 α 阴性患者,HIF-1 α 阳性患者的子宫内膜癌Ⅲ期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于 HIF-1 α 阴性患者,提示 HIF-1 α 与患者病情发生及发展有关,HIF-1 α 阳性表达患者术后复发风险更高。临床研究显示,HIF-1 α 对靶基因的调控功能能够促使肿瘤病灶内部血管增生,并通过调节血管内皮生长因子表达的方式增强血管通透性^[12]。

SGK1 是一种糖皮质激素调节蛋白激酶,对多种生理功能具有调节作用,能够影响机体内细胞增殖和凋亡^[13]。在本

表2 不同病理特征患者的N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达结果比较[n(%)]

项目	N/U		χ^2 值	P值	HIF-1 α		χ^2 值	P值	SGK1		χ^2 值	P值
	≥ 0.21 (n=121)	< 0.21 (n=174)			阳性 (n=111)	阴性 (n=184)			阳性 (n=121)	阴性 (n=174)		
年龄			1.995	0.158			3.066	0.080			0.068	0.794
<50岁	58(47.93)	69(39.66)			55(49.55)	72(39.13)			51(42.15)	76(43.68)		
≥ 50 岁	63(52.07)	105(60.34)			56(50.48)	112(60.87)			70(57.85)	98(56.32)		
FIGO分期			26.159	0.000			53.258	0.000			59.631	0.000
I~II期	42(34.71)	113(64.94)			28(25.23)	127(69.02)			31(25.62)	124(71.26)		
III期	79(65.29)	61(35.06)			83(74.77)	57(30.98)			90(74.38)	50(28.74)		
分化程度			30.323	0.000			15.619	0.000			18.681	0.000
中、高分化	35(28.93)	107(61.49)			37(33.33)	105(57.07)			40(33.06)	102(58.62)		
低分化	86(71.07)	67(38.51)			74(66.67)	79(42.93)			81(66.94)	72(41.8)		
淋巴结转移			19.263	0.000			12.142	0.000			15.260	0.000
否	54(44.63)	122(70.11)			52(46.85)	124(67.39)			56(46.28)	120(68.97)		
是	67(55.37)	52(29.89)			59(53.15)	60(32.61)			65(53.72)	54(31.03)		
肌层浸润程度			5.190	0.023			6.462	0.011			8.101	0.004
<50%	47(38.84)	91(52.30)			41(36.94)	96(52.17)			44(36.36)	93(53.14)		
$\geq 50\%$	74(61.16)	83(47.70)			70(63.06)	88(47.83)			77(63.64)	82(46.86)		
累及子宫颈			0.173	0.678			0.964	0.326			0.027	0.869
否	97(80.17)	136(78.16)			91(81.98)	142(77.17)			95(78.51)	138(79.31)		
是	24(19.83)	38(21.84)			20(18.02)	42(22.83)			26(21.49)	36(20.69)		

表3 不同病理特征与N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达的相关性分析

项目	N/U		HIF-1 α		SGK1	
	R值	P值	R值	P值	R值	P值
FIGO分期	0.417	<0.001	0.625	<0.001	0.643	<0.001
肿瘤分化程度	-0.443	<0.001	-0.412	<0.001	-0.424	<0.001
淋巴结转移	0.472	<0.001	0.401	<0.001	0.439	<0.001
肌层浸润程度	0.461	<0.001	0.377	<0.001	0.442	<0.001

研究中,SGK1阳性患者预后1年内无复发生存率低于SGK1阴性患者,SGK1阳性患者的子宫内膜癌III期占比、肿瘤低分化占比、淋巴结转移率、肌层浸润程度均高于SGK1阴性患者,提示SGK1表达可能参与子宫内膜癌病情的发展与发生,且对患者术后复发具有一定的预测价值。SGK1可诱导肿瘤细胞运动性及黏附能力增强,从而提高肿瘤细胞侵袭性,增加对肌层的浸润程度和淋巴结转移率,降低肿瘤分化程度,提高术后复发风险^[14]。研究指出,有效抑制患者SGK1表达,能够显著减缓肿瘤细胞的增殖速度,降低细胞侵袭性,从而降低病情恶性程度,对改善预后具有积极作用^[15]。

综上所述,子宫内膜癌患者N/U和组织中HIF-1 α 、SGK1表达水平与病情的发展有关,可能会增加患者子宫内膜癌复发的风险。

参考文献

[1] 彭依琳,陈文欣,胡华,等. miR-27a低表达对子宫内膜癌HEC-1-A细胞增殖的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(3):360-362.

[2] 杨然,董莉丽,汪爱兵,等. miR-29a、PTEN、p53在育龄子宫内膜癌组织中的表达及与其术后复发转移的关系分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(5):751-755.

[3] 巫丽平. 腹腔镜联合腹主动脉旁淋巴结清扫术治疗子宫内膜癌的临床疗效[J]. 罕见疾病杂志, 2024, 31(1):86-87, 92.

[4] 司小丽,苏宝珍. 子宫内膜癌组织中Ki-67、p16蛋白的表达及其对手术治疗预后的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(1):16-20.

[5] 子宫内膜癌筛查专家委员会. 子宫内膜癌筛查和早期诊断专家共识(草案)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(10):1050-1052.

[6] 陈丽萍,罗菊玉,彭章艳,等. 肿瘤病灶体积与子宫体积比值和组织中Ki-67、p16蛋白表达与子宫内膜癌病理特征及复发的关联[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(23):3367-3372.

[7] 余凤,李良,赵静. JDP2、SGK1、GSK-3 β 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24):3022-3026.

[8] Maheshwari E, Nougaret S, Stein EB, et al. Update on MRI in evaluation and treatment of endometrial cancer[J]. Radiographics, 2022, 42(7):2112-2130.

[9] 朱争艳,王彩霞,梁菲梅,等. 早期高危子宫内膜癌患者术后辅助治疗与预后的关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(2):99-103.

[10] 孔伟,余裕珍,王康,等. 术前MRI影像组学模型预测子宫内膜癌风险分层[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(12):1857-1861.

[11] 郑瑜,梁燕茹,李倩. 基于临床病理特征分析子宫内膜癌患者的MTA-1、IL-6和HIF-1 α 的表达情况及临床变化机制[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11):1927-1932.

[12] 李倩,郑瑜,梁燕茹. MTA-1、HIF-1 α 、ER、PR在子宫内膜癌临床特征上的表达差异及相关性分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(10):42-46.

[13] 王冲,刘涛,黄丽文,等. SGK1在鼻咽癌中的表达及其对鼻咽癌细胞生物学特性的影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(5):478-484.

[14] 余凤,李良,赵静. JDP2、SGK1、GSK-3 β 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24):3022-3026.

[15] 周曼霞,廖成成,柯晴,等. SGK1稳定敲除的弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞株构建及其细胞生物学特征研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(22):1592-1598.

脑脊液酶学参数、NLR、NLRP3、MMP-9 在开颅手术后感染患者中的变化及其病原菌分布

乔路宽* 彭兆龙 陈跃东

[摘要] **目的** 探讨脑脊液酶学参数变化及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、Nod样受体蛋白3(NLRP3)、基质金属蛋白酶(MMP)-9对开颅手术后患者感染的预测价值。**方法** 选取2020年2月至2024年2月南阳南石医院收治的60例开颅手术后感染患者作为研究组,另选取73例开颅手术后无感染患者作为对照组,统计病原菌分布,比较两组肌酸激酶(CK)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、NLR、NLRP3、MMP-9水平,分析NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值。**结果** 开颅手术后感染患者共检测出56株病原菌,占比较高的为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌。研究组CK、AST、LDH、NSE、NLR、NLRP3、MMP-9水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NLR、NLRP3、MMP-9水平联合检测对开颅手术后患者感染的诊断曲线下面积(AUC)值高于单独检测的AUC值($P<0.05$),且联合检测的敏感度为90.00%,特异度为91.78%。**结论** 开颅手术后感染患者主要病原菌为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌,且其感染与脑脊液酶学参数变化有关,NLR、NLRP3、MMP-9联合对开颅手术后患者感染预测价值较高。

[关键词] 开颅手术;感染;病原菌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;Nod样受体蛋白3;基质金属蛋白酶-9

Changes of cerebrospinal fluid enzymological parameters, NLR, NLRP3, MMP-9 and distribution of pathogenic bacteria in patients with infection after craniotomy

QIAO Lukuan*, PENG Zhaolong, CHEN Yuedong

(Department of Neurosurgery, Wuxian District, Nanyang South Stone Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of changes in cerebrospinal fluid enzymological parameters and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), and matrix metalloproteinase (MMP)-9 for infection in patients after craniotomy. **Methods** A total of 60 patients with post-craniotomy infections admitted to Nanyang Nanshi Hospital from February 2020 to February 2024 were selected as the study group, while 73 patients without infections after craniotomy were chosen as the control group. The distribution of pathogenic bacteria was analyzed. The levels of creatine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), neuron-specific enolase (NSE), NLR, NLRP3, and MMP-9 were compared between the two groups. The predictive value of NLR, NLRP3, and MMP-9 levels alone and in combination for infections in post-craniotomy patients was also analyzed. **Results** A total of 56 strains of pathogenic bacteria was detected in patients with infections after craniotomy. The most common ones were *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus epidermidis*. Levels of CK, AST, LDH, NSE, NLR, NLRP3, and MMP-9 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of NLR, NLRP3, and MMP-9 combined detection for infections in patients after craniotomy was higher than that of a single variable ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection were 90.00% and 91.78% respectively. **Conclusion** The main pathogens in patients with infections after craniotomy were *Acinetobacter baumannii* and *Staphylococcus epidermidis*. Their infections are related to changes in cerebrospinal fluid enzymological parameters. The combined predictive value of NLR, NLRP3, and MMP-9 for infections in patients after craniotomy is relatively high.

[KEY WORDS] Craniotomy; Infection; Pathogenic bacteria; Neutrophil to lymphocyte ratio; Nod-like receptor protein 3; Matrix metalloproteinase-9

基金项目:南阳市科技发展规划项目(23KGG137)

作者单位:南阳南石医院神经外科五病区,河南,南阳 473000

*通信作者:乔路宽, E-mail:18538413915@163.com

临床上对脑部肿瘤压迫、脑出血以及颅脑外伤等患者的治疗方式主要为开颅手术,能够有较好的治疗效果^[1]。但由于开颅手术属于侵袭性操作,不可避免的会对患者有一定创伤,破坏机体的免疫屏障,易引发病原菌大量定植,进而引发感染风险,增加开颅手术后感染患者的死亡风险^[2]。研究显示,感染性疾病患者脑脊液酶学参数会发生变化,脑脊液酶活性会在机体感染时升高,因此脑脊液酶学参数对于感染性疾病的诊断有着较高的应用价值^[3]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可以对细菌感染患者病情有一定预测价值^[4]。Nod样受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)与炎症反应密切相关^[5]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9参与机体免疫及炎症反应,能够激活炎症因子的功能,参与机体炎症反应^[6-7]。脑脊液酶学参数能够反映患者颅脑损伤情况,研究显示,在脑部出现感染时,脑脊液酶学参数肌酸激酶(creatine kinase, CK)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等会发生改变^[8],因而检测脑脊液酶学参数对于临床脑部感染的诊疗具有重要意义。本研究基于南阳南石医院收治的开颅手术后感染患者,深入探讨开颅手术后感染患者病原菌分布、脑脊液酶学参数及NLR、NLRP3、MMP-9水平变化,以期临床开颅手术后感染患者诊疗提供辅助,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2020年2月至2024年2月南阳南石医院收治的60例开颅手术后感染患者作为研究组,另选取73例开颅手术后无感染患者作为对照组,根据南阳南石医院电子病历系统收集研究组与对照组临床资料。两组年龄、体温、性别、手术类型(肿瘤,外伤/血管)、合并症(糖尿病、高血压)等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。见表1。

表1 两组临床资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

临床资料	研究组(60例)	对照组(73例)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	54.79 \pm 3.41	53.93 \pm 3.57	1.411	0.161
体温($^{\circ}$ C)	38.03 \pm 1.47	37.62 \pm 1.40	1.643	0.103
性别			0.028	0.866
男	32(53.33)	40(54.79)		
女	28(46.67)	33(45.21)		
手术类型			0.083	0.774
肿瘤	24(40.00)	31(42.47)		
外伤/血管	36(60.00)	42(57.53)		
糖尿病			0.063	0.801
是	10(16.67)	11(15.07)		
否	50(83.33)	62(84.93)		
高血压			0.014	0.905
是	12(20.00)	14(19.18)		
否	48(80.00)	59(80.82)		

纳入标准:①均符合开颅手术指征,于南阳南石医院接受开颅手术者;②所有感染患者符合相关诊断标准^[9]:(1)持续发热(体温 $>38^{\circ}$ C),手术切口愈合不佳或延迟愈合,且有脓性分泌物排出。(2)影像学检查:表现为弥漫性脑肿胀、头颅增强CT可见典型的环形增强病灶或低密度脓腔、硬脑膜增厚、脑室内液-液平面,头颅MRI弥散加权成像可见高信号表达。(3)脑脊液检查:脑脊液浑浊,呈黄色或脓性,压力 >200 mmH₂O,白细胞计数 $>1\ 000$ 个/mm³,多核细胞比例 >0.7 ,蛋白定量 >450 mg/L;葡萄糖 <2.20 mmol/L。(4)血清学检查:白细胞计数 $>10.0\times 10^9$ /L,中性粒细胞比例 >0.8 ;(5)采样后鉴定细菌培养为阳性。满足(1)-(5)项中任一项即可确诊感染;③病原菌检测阳性者;④开颅手术前未感染者;⑤所有患者均首次进行开颅手术;⑥病原菌采样时间为术后3 d~7 d;⑦年龄 <70 周岁者等。排除标准:①感染性疾病者;②癌症中末期者;③心力衰竭者;④传染性疾病者;⑤免疫系统疾病者;⑥哺乳期或妊娠期者;⑦近1周内使用抗菌药物者;⑧存在长期抑制剂使用史等。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、病原菌检测

采集研究组患者感染24 h内抗感染治疗前血液、痰液、尿液、粪便、脑脊液等标本,置于无菌试管内,标本采集与鉴定均依据相关规程^[10]严格操作。对分离菌株利用微生物鉴定分析系统(VITEK2 Compact型,法国梅里埃公司)进行鉴定。质控菌株:ATCC25922大肠埃希菌、ATCC25923金黄色葡萄球菌(美国ATCC公司)。剔除定植与污染菌株以及同一患者重复菌株。

1.2.2 CK、AST、LDH、NSE水平检测

抽取研究组感染24 h内抗感染治疗前及同时期对照组4 mL脑脊液,进行10 min离心(3 500 r/min),取上清,应用酶联免疫吸附试验(武汉菲恩生物科技有限公司)检测CK、AST、LDH、NSE水平。

1.2.3 NLR、NLRP3、MMP-9水平检测

抽取研究组感染24 h内抗感染治疗前及同时期对照组6 mL外周静脉血进行10 min离心(3 500 r/min),取血清,应用酶联免疫吸附试验(武汉菲恩生物科技有限公司)检测NLRP3、MMP-9水平,采用CoulterEpicsXL型流式细胞仪(美国Beckman公司)检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NLR。

1.3 观察指标

1.3.1 病原菌分布

根据患者临床资料统计病原菌分布,病原菌的分离、培养及鉴定方法同1.2.1。

1.3.2 两组CK、AST、LDH、NSE水平比较

根据检测结果对研究组和对照组CK、AST、LDH、NSE等脑脊液酶学参数水平进行比较,方法同1.2.2。

1.3.3 两组NLR、NLRP3、MMP-9水平比较

根据检测结果对研究组和对照组NLR、NLRP3、MMP-9水平进行比较,方法同1.2.3。

1.3.4 NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值

采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值。

1.4 统计学方法

使用SPSS软件(版本为26.0)分析,经计算 $P<0.05$ (表示差异有统计学意义)。计数行 χ^2 检验,用 $[n(\%)]$ 表示;计量资料(经S-W法检验,均符合正态分布)行 t 检验,用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。绘制ROC曲线,分析NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值。

2 结果

2.1 病原菌分布

开颅手术后感染患者共检测出56株病原菌,占比较高的为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌。见表2。

表2 病原菌分布

病原菌	株数($n=56$)	构成比(%)
革兰阴性菌	21	37.50
鲍氏不动杆菌	10	17.86
肺炎克雷伯菌	4	7.14
铜绿假单胞菌	3	5.36
鲁氏不动杆菌	2	3.57
大肠埃希菌	1	1.79
其他	1	1.79
革兰阳性菌	32	57.14
表皮葡萄球菌	12	21.43
人葡萄球菌	6	10.71
肠球菌属	6	10.71
溶血性葡萄球菌	3	5.36
金黄色葡萄球菌	3	5.36
其他	2	3.57
真菌	3	5.36
平滑假丝酵母	2	3.57
其他	1	1.79

2.2 两组CK、AST、LDH、NSE水平比较

研究组CK、AST、LDH、NSE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CK、AST、LDH、NSE水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组(60例)	对照组(73例)	t 值	P 值
CK(U/L)	179.94 \pm 39.87	114.25 \pm 17.92	12.619	<0.001
AST(U/L)	39.81 \pm 5.21	24.95 \pm 4.24	18.137	<0.001
LDH(U/L)	50.79 \pm 5.82	17.97 \pm 2.32	44.132	<0.001
NSE(ng/mL)	28.82 \pm 3.24	19.15 \pm 2.16	20.550	<0.001

表5 NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值

指标	截断值	AUC值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
NLR	>4.37	0.788 ^a	0.709~0.854	63.33	83.56	<0.001
NLRP3(pg/mL)	>187.64	0.832 ^a	0.758~0.891	68.33	90.41	<0.001
MMP-9(ng/mL)	>126.77	0.804 ^a	0.726~0.868	68.33	83.56	<0.001
联合		0.942	0.887~0.975	90.00	91.78	<0.001

注:与联合相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组NLR、NLRP3、MMP-9水平比较

研究组NLR、NLRP3、MMP-9水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组NLR、NLRP3、MMP-9水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	研究组(60例)	对照组(73例)	t 值	P 值
NLR	4.98 \pm 1.65	3.26 \pm 1.08	7.223	<0.001
NLRP3(pg/mL)	215.46 \pm 71.16	138.83 \pm 46.19	7.483	<0.001
MMP-9(ng/mL)	154.52 \pm 51.32	99.21 \pm 33.02	7.512	<0.001

2.4 NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染的预测价值

NLR、NLRP3、MMP-9水平联合检测对开颅手术后患者感染的诊断曲线下面积(AUC)为0.942,高于单独检测($P<0.05$)。见表5、图1。

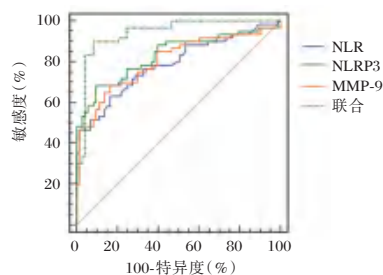


图1 NLR、NLRP3、MMP-9水平单独及联合检测对开颅手术后患者感染预测价值的ROC曲线

3 讨论

大脑组织主要组成部分为颅骨、头皮、脑膜,患者脑部受伤后会损伤免疫系统,影响其免疫屏障功能,由于脑部缺乏吞噬细胞与免疫球蛋白,导致机体对病原菌抵抗较低^[11]。开颅手术会对患者颅骨、脑膜等脑部外周组织造成破坏,导致内部血脑屏障对脑组织保护作用下降,由于有侵入性操作,病原菌会通过此过程在脑部大量定植,且开颅手术患者有着较强的机体应激性,会抑制机体免疫功能,感染风险出现上升的趋势^[12]。开颅手术后感染患者的病死率较高,预后较差,在早期对其进行诊疗能够降低病死率,改善预后,具有重要临床意义。本研究结果显示,开颅手术后感染患者共检测出56株病原菌,占比较高的为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌。提示开颅手术后感染患者病原菌主要为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌。临床在对开颅手术后感染患者进行治疗时,可根据病原菌种类选用相应的抗菌药物,便于合理用药达到较好效果。

患者出现颅脑损伤或者脑出血时,脑组织受到破坏,细胞结构会发生改变,破坏细胞解体,CK、AST、LDH、NSE等酶会溢出,由于脑损伤会导致脑脊液酶的清除能力相应减弱,随着脑脊液的增加,CK、AST、LDH、NSE也增加,感染增加血脑屏障通透性,CK、AST、LDH、NSE活性发生变化^[13]。本研究结果显示,研究组CK、AST、LDH、NSE水平高于对照组。提示开颅手术后感染患者与脑脊液酶学参数水平变化有关,可能是因为,开颅手术后患者脑损伤降低了脑脊液酶清除能力,大量病原菌定植,感染风险升高,刺激机体,促进抗炎因子的生成,CK、AST、LDH、NSE等酶活性表达增强^[8]。

近年来有研究将NLR用于感染性疾病的诊断,其与术后感染复发有关^[14]。NLRP3参与感染性疾病的进展,能够通过调控促炎因子调控炎症性疾病进展;MMP-9与机体炎症/免疫反应有关,能够激活炎症因子以及蛋白水解酶,在炎症反应过程中发挥重要作用^[15]。当前在感染性疾病诊断中,利用各指标进行联合检测有着较好的预测价值。本研究结果显示,研究组NLR、NLRP3、MMP-9水平高于对照组。提示开颅手术后感染与NLR、NLRP3、MMP-9水平变化有关,可能是因为,开颅手术后患者机体免疫力下降,病原菌大量定植,刺激促炎因子分泌,炎症介质大量释放,感染风险升高,脑组织出现缺血、缺氧等情况,血脑屏障受损,增加血脑屏障通透性,NLR、NLRP3、MMP-9水平上升,加重机体炎症反应。在向城卫等^[16]与刘亚捧等^[17]的研究中,NLR与MMP-9在颅脑肿瘤术后颅内感染患者中水平波动较大。张人菁等^[18]对脑出血开颅术后颅内感染患者的研究发现NLRP3水平有着明显的升高。本研究与前人研究结果趋势相似,说明开颅手术后感染与NLR、NLRP3、MMP-9水平变化关系密切。此外,本研究结果还显示,NLR、NLRP3、MMP-9水平联合检测对开颅手术后患者感染诊断的AUC值高于单独检测的AUC值,且联合检测的敏感度为90.00%,特异度为91.78%。提示NLR、NLRP3、MMP-9水平联合检测时对其诊断效能较高。NLR、NLRP3、MMP-9水平联合检测不仅能更全面地反映开颅手术后感染患者的病情和状态,还因其高准确性和敏感性而具有更高的诊断效能,为临床开颅手术后感染患者诊治的指导提供新思路。

综上,开颅手术后感染患者主要病原菌为鲍氏不动杆菌和表皮葡萄球菌,开颅手术后患者感染与脑脊液酶学参数水平变化有关,NLR、NLRP3、MMP-9水平呈高表达,且三者联合对开颅手术后患者感染预测价值较高。但本研究受限于样本来源,可能影响结果的广泛适用性,未来的研究中应加以改进和深入探讨,为疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] Lei Z, Zhang J. Experience of drug combined with lumbar cistern drainage in treating postoperative intracranial infection in patients with craniotomy aneurysm clipping[J]. *Minerva Med*, 2023, 114(3): 429-432.
- [2] Yang W, Wu X, Li Z, et al. Trends of intra-cranial bacterial infection in patients requiring emergency neurosurgery [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2020, 21(8): 677-683.
- [3] Yazar H, Kayacan Y, Ozdin M. De Ritis ratio and biochemical parameters in COVID-19 patients [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022, 128(6): 1676-1680.
- [4] Magalhães RS, Magalhães J, Sousa-Pinto B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an accurate method for diagnosing infection in cirrhosis[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(6): 613-618.
- [5] Xu J, Núñez G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(4): 331-344.
- [6] Chang M, Nguyen TT. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(5): 1080-1093.
- [7] 孙静, 邵世和, 薛佳欣, 等. 幽门螺杆菌感染所致人脐静脉内皮细胞功能异常及炎症反应的作用机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(2): 197-201.
- [8] 戴雯, 吴嘉, 汪俊军, 等. 脑脊液酶学参数检测对开颅手术后颅内感染的临床意义[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(6): 434-436.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 55-69.
- [11] Kappen PR, Kakar E, Dirven CMF, et al. Delirium in neurosurgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(1): 329-341.
- [12] Belouaer A, Cossu G, Papadakis GE, et al. Implementation of the enhanced recovery after surgery (ERAS) program in neurosurgery [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2023, 165(11): 3137-3145.
- [13] Gurusamy E, Mahalakshmi S, Kaarthikeyan G, et al. Biochemical predictors for Sars-Cov-2 severity [J]. *Bioinformation*, 2021, 17(9): 834-839.
- [14] 蔡如, 徐林芳, 钱昇, 等. 血清PTH联合NLR水平预测维持性血液透析老年患者细菌感染及预后的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10): 2454-2457.
- [15] Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, et al. Expression profiles of MMP-9 and EMMPRIN in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2023, 43(6): 400-408.
- [16] 向城卫, 曾春. 颅脑肿瘤术后颅内细菌感染相关危险因素分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(5): 156-159.
- [17] 刘亚捧, 张玉文, 孙岳, 等. 脑肿瘤术后颅内感染危险因素及脑脊液HBP和PCT与MMP-9水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(5): 641-645.
- [18] 张人菁, 黄焰霞, 邓云新, 等. 老年脑出血开颅术后不同类型病原菌颅内感染对脑脊液NSE、NLRP3、HBP水平的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1): 23-27.

三黄益肾胶囊对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病患者肾功能及血清BUA、Cys-C、Hcy水平的影响研究

孟晓峰^{1*} 白海龙² 边云² 张爱族² 田凤胜² 崔荣岗² 苏阳² 李娟² 程文丽³

[摘要] **目的** 分析三黄益肾胶囊(SHYS)对气阴两虚夹瘀型糖尿病肾病(DKD)患者肾功能及血尿酸(BUA)、胱抑素C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)的影响。**方法** 选取2020年6月至2025年6月河北省沧州市中西医结合医院接诊的200例气阴两虚夹瘀型DKD患者,按照随机掷硬币法分为常规组(100例,给予常规西药治疗)和SHYS组(100例,在常规组基础上给予SHYS治疗),治疗4周后,对比两组中医证候积分、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、丙二醛(MDA)水平]、血糖指标[餐后2h血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平]、肾功能指标[血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)水平]、血清指标[BUA、Cys-C、Hcy水平],并观察不良反应。**结果** 治疗4周后,两组中医证候积分均较前降低,且SHYS组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);较治疗前,两组治疗4周后SOD、GSH-PX水平均升高且SHYS组高于常规组,MDA、2h PG、HbA1c、SCr、BUN、BUA、Cys-C、Hcy水平均降低且SHYS组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$);对比两组不良反应总发生率,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** SHYS能改善气阴两虚夹瘀型DKD患者临床症状,减轻氧化应激反应和炎症反应,具有降糖、保护肾功能的作用,且具备安全性。

[关键词] 糖尿病肾病;气阴两虚夹瘀型;三黄益肾胶囊;血尿酸;胱抑素C;同型半胱氨酸

A study on the effects of Sanhuang Yishen Capsule on renal function and serum BUA, Cys-C, and Hcy levels in patients with diabetic nephropathy of the qi-yin deficiency and blood stasis type

MENG Xiaofeng^{1*}, BAI Hailong², BIAN Yun², ZHANG Aizu², TIAN Fengsheng², CUI Ronggang², SU Yang², LI Juan², CHENG Wenli³

(1. Department of Preventive Treatment; 2. Department of Diabetes III; 3. Department of Gynecology I, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Hebei, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the influence of Sanhuang Yishen Capsule (SHYS) on renal function, blood uric acid (BUA), cystatin C (Cys-C) and homocysteine (Hcy) in patients with diabetic kidney disease (DKD) of qi-yin deficiency and blood stasis type. **Methods** A total of 200 patients with DKD of qi-yin deficiency and blood stasis type were admitted to Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM, Hebei from June 2020 to June 2025. They were selected and divided into two groups: the conventional group (100 cases, receiving conventional western medicine treatment) and the SHYS group (100 cases, receiving SHYS in addition to conventional treatment) using the random coin-tossing method. After 4 weeks of treatment, the TCM syndrome scores, oxidative stress indexes (superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), malondialdehyde (MDA), blood glucose indexes (2h postprandial blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), renal function indexes (serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN) and serum indexes (BUA, Cys-C, Hcy) were compared between the two groups, and adverse reactions were observed. **Results** After 4 weeks of treatment, the scores of TCM syndromes in the two groups decreased compared to before treatment. The scores in the SHYS group were lower than those in the conventional group, with statistical differences ($P<0.05$). Compared to before treatment, the levels of SOD and GSH-PX in both groups increased after 4 weeks of treatment. The levels in the SHYS group were higher than those in the conventional group. The levels of MDA, 2h PG, HbA1c, SCr, BUN, BUA, Cys-C, and Hcy in both groups were decreased. The levels in the

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2020511)

作者单位:1. 河北省沧州市中西医结合医院治未病科,河北,沧州 061000

2. 河北省沧州市中西医结合医院糖尿病三科,河北,沧州 061000

3. 河北省沧州市中西医结合医院妇一科,河北,沧州 061000

*通信作者:孟晓峰, E-mail:Czy2076511@163.com

SHYS group were lower than those in the conventional group, with statistical differences ($P<0.05$). There was no statistical significance in the total incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion SHYS for patients with DKD of qi-yin deficiency and blood stasis type can improve clinical symptoms, relieve oxidative stress and inflammatory response, and have the effects of reducing blood glucose levels and protecting renal function, all while being safe.

[KEY WORDS] DKD; Qi-yin deficiency and blood stasis type; SHYS; Blood uric acid; Cys-C; Hcy

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)由长期高血糖致糖代谢紊乱、血流动力学异常及肾小球基质损伤导致,在糖尿病患者中发生率高达33.6%,病情呈渐进性发展,最终可能导致终末期肾衰竭^[1]。西医降糖、护肾、调脂、抗炎的疗效常不达预期,且易致头晕、乏力等不良反应^[2]。中医将DKD归为“尿浊”“消肾”“水肿”范畴,病机为气阴两虚,肾络瘀阻,治宜益气养阴,健脾补肾,活血通络^[3]。三黄益肾胶囊(Sanhuang Yishen capsule, SHYS)以黄芪、山药、丹参等组方,具有益气养阴、活血通络之功效,经证实可有效改善肾功能,调节糖脂代谢,且安全性较好^[4]。另外,血尿酸(Blood Uric Acid, BUA)是嘌呤代谢终产物,由核酸、嘌呤类化合物及食物嘌呤分解生成,其水平变化与肾功能减退密切相关^[5]。而胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)是肾小球滤过功能的敏感指标,较肌酐等传统指标更能早期反映肾功能损伤,且不受年龄、性别及肌肉量影响,尤其适用于DKD、肾移植术后等患者的肾功能监测^[6]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)则是蛋氨酸代谢的中间产物,其高水平会激活炎症反应并加剧糖尿病患者血管病变^[7]。然而,SHYS对气阴两虚夹瘀型DKD患者血清BUA、Cys-C、Hcy的影响及作用机制,仍需进一步验证,故本研究对此展开分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将2020年6月至2025年6月河北省沧州中西医结合医院接诊的200例气阴两虚夹瘀型DKD患者纳入研究,按照随机掷硬币法分为常规组和SHYS组,各100例。其中常规组男63例,女37例;年龄平均(53.77±10.07)岁;DKD病程平均(3.58±0.63)年;空腹血糖平均(8.84±0.33)mmol/L。SHYS组男61例,女39例;年龄平均(54.51±10.13)岁;DKD病程平均(3.72±0.75)年;空腹血糖平均(9.01±0.36)mmol/L。对比两组基线数据,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合西医DKD诊断标准,DKD分期为Ⅱ期^[8];②连续两次(入组前3个月内)尿微量白蛋白在30~300 mg/24小时(24小时尿定量),或尿白蛋白排泄率在20~200 μg/min,尿蛋白定量<0.5 g/天,伴随症状为轻度水肿、血压升高等;③气阴两虚夹瘀型,主证倦怠乏力、面色㿔白、咽干舌燥等,次证心悸气短、失眠盗汗、浮肿、爪甲紫暗等,舌暗红有瘀斑,脉沉细或弦涩;④入组前3个月降糖方案未调整,且持续稳定服用达格列净片(10 mg/日)达3个月及以上;⑤均签署知情同意书。排除标准:①合并心力衰竭、原发性高血压、恶性肿瘤、泌尿系统感染者;②合并肝功能不全或原

发性肾病患者;③过敏体质或有多种药物过敏史;④近6个月内有脑血管意外、急性心肌梗死或糖尿病酮症酸中毒等重大病史者;⑤合并凝血功能障碍者;⑥依从性较差者;⑦精神异常,或沟通交流障碍者。

1.2 方法

两组均以调脂控糖、肾功能修复、抗炎、饮食管理和运动治疗为主,常规组在此基础上给予北京福元医药的10 mg达格列净(国药准字H20203836, 10 mg),每天1次;SHYS组则在常规组基础上服用河北省沧州中西医结合医院中药制剂室生产的2.25 g SHYS(冀药制字Z20050795, 每粒0.45 g),每天3次,两组均治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 中医证候积分^[9]

治疗前后,将主证倦怠乏力、面色㿔白,次证心悸气短、失眠盗汗,由轻至重分别计分0~6分、0~3分,得分与临床症状严重程度成正比。

1.3.2 氧化应激指标

治疗前后,采集患者静脉血3 mL,离心10 min(3 000 r/min),采用英科新创(厦门)科技的酶联免疫吸附实验试剂盒检测超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-PX)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)含量。

1.3.3 血糖与肾功能

治疗前后,同上采集血清,采用三诺生物的金准+型血糖仪检测餐后2h血糖(2-hour Postprandial Glucose, 2h PG)、糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin, HbA1c)水平;采用武汉尚宜康健的KEA-TR100型全自动生化分析仪检测血肌酐(Serum Creatinine, SCr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)水平。

1.3.4 血清指标

治疗前后,同上采集血清,采用全自动生化分析仪检测BUA水平,采用英冠免疫层分析法、酶循环法检测Cys-C、Hcy水平,试剂盒分别由英科新创(厦门)、深圳普门提供。

1.3.5 安全性

治疗4周内,观察两组不良反应(胃肠道反应、过敏反应、肝功能异常、出血、头晕乏力)发生情况。

1.4 统计学方法

数据用SPSS 27.00软件处理。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)示,组间及时间点间分别采用独立样本 t 检验和配对 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计意义。

2 结果

2.1 两组中医证候积分比较

两组治疗4周后中医证候积分均较前降低,且SHYS组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 比较两组氧化应激指标

较治疗前,两组治疗4周后SOD、GSH-PX均升高且SHYS组高于常规组,MDA降低且SHYS组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 比较两组血糖与肾功能指标

较治疗前,两组治疗4周后2hPG、HbA1c、SCr、BUN均降低,且SHYS组低于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

见表3。

2.4 比较两组血清指标

两组治疗4周后BUA、Cys-C、Hcy水平均较前降低,且SHYS组低于常规组($P<0.05$)。见表4。

2.5 比较两组不良反应

对比两组不良反应总发生率,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

3 讨论

中医理论认为,气阴两虚夹瘀型DKD发病机制以消渴病迁延不愈、肾阴耗伤为核心,治疗需益气养阴、活血化瘀,经典方剂三黄丸(大黄、黄连、黄芩)经改良后形成的SHYS

表1 两组中医证候积分对比 [$(\bar{x}\pm s)$,分]

组别	n	倦怠乏力		面色㿔白		心悸气短		失眠盗汗	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	100	4.81±0.91	2.69±0.57 ^a	4.61±0.96	2.77±0.61 ^a	2.31±0.40	1.55±0.23 ^a	2.22±0.46	1.68±0.32 ^a
SHYS组	100	4.94±0.85	2.50±0.53 ^a	4.75±0.90	2.58±0.60 ^a	2.37±0.41	1.48±0.22 ^a	2.29±0.48	1.56±0.35 ^a
t值		1.044	2.441	1.064	2.221	1.047	2.199	1.053	2.530
P值		0.298	0.016	0.289	0.028	0.296	0.029	0.294	0.012

注:^a $P<0.05$,与同组治疗前对比。

表2 两组氧化应激指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD(U/mL)		GSH-PX(U/mL)		MDA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	100	133.77±16.24	145.85±17.95 ^a	127.26±11.93	159.22±12.06 ^a	6.89±1.65	5.34±1.17 ^a
SHYS组	100	130.74±16.07	159.34±18.22 ^a	124.85±11.90	167.91±12.37 ^a	7.26±1.83	4.92±1.05 ^a
t值		1.326	5.274	1.430	5.030	1.502	2.672
P值		0.186	<0.001	0.154	<0.001	0.135	0.008

注:^a $P<0.05$,与同组治疗前对比。

表3 两组血糖与肾功能指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	2hPG(mmol/L)		HbA1c(%)		SCr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	100	11.87±1.86	9.05±1.43 ^a	9.64±1.77	7.44±1.30 ^a	117.25±29.88	101.44±19.52 ^a	9.79±2.04	7.07±1.56 ^a
SHYS组	100	12.21±1.89	8.46±1.38 ^a	10.02±1.81	6.92±1.29 ^a	121.63±30.24	94.17±18.51 ^a	10.20±2.11	5.94±1.52 ^a
t值		1.282	2.969	1.501	2.839	1.030	2.703	1.397	5.188
P值		0.201	0.003	0.135	0.005	0.304	0.007	0.164	<0.001

注:^a $P<0.05$,与同组治疗前对比。

表4 两组血清指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BUA(μ mol/L)		Cys-C(mg/L)		Hcy(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	100	397.36±25.24	356.36±21.48 ^a	1.58±0.45	0.94±0.27 ^a	14.65±2.19	11.02±2.01 ^a
SHYS组	100	401.25±26.27	347.22±29.39 ^a	1.49±0.43	0.81±0.21 ^a	15.07±2.22	10.22±1.96 ^a
t值		1.068	2.511	1.446	3.216	1.347	2.850
P值		0.287	0.013	0.150	0.002	0.180	0.005

注:^a $P<0.05$,与同组治疗前对比。

表5 两组不良反应对比 [$n(\%)$]

组别	n	胃肠道反应	过敏反应	肝功能异常	出血	头晕乏力	总发生率
常规组	100	2(2.00)	1(1.00)	1(1.00)	0(0.00)	2(2.00)	6(6.00)
SHYS组	100	3(3.00)	1(1.00)	1(1.00)	1(1.00)	2(2.00)	8(8.00)
χ^2 值							0.307
P值							0.579

方,通过配伍黄芪、菟丝子等补肾药材,显著提升疗效^[10]。孟晓峰^[11]研究指出,SHYS方中生地、黄精、黄芪健脾益气养阴;山药、菟丝子等滋补肝肾;金樱子、芡实固摄精微;川芎、丹参等活血化瘀,全方协同发挥益气养阴、活血通络的作用,尤其适用于气阴两虚夹瘀型病症。本研究将SHYS应用于DKD患者,结果显示,SHYS组治疗4周后中医证候积分均低于常规组,提示SHYS能缓解DKD患者临床症状,与上述研究结果相呼应。

在DKD中,MDA作为脂质过氧化的终末产物,其水平升高直接反映肾脏氧化应激损伤程度;而SOD和GSH-PX通过清除自由基、阻断过氧化链式反应,构成机体内源性抗氧化防御体系的核心,对缓解DKD氧化损伤具有关键作用^[12]。本研究结果显示,较常规组,治疗4周后,SHYS组SOD、GSH-PX均升高,MDA降低,说明SHYS能减轻DKD患者氧化应激反应。与范立荣^[13]研究结果类似,其认为SHYS能激活DKD模型大鼠肾脏组织中核因子E2相关因子2/血红素氧合酶1信号通路,显著上调关键分子基因转录与蛋白合成水平,进而增强SOD、GSH-PX活性,降低MDA含量。本研究结果还显示,SHYS组治疗4周后2h PG、HbA1c、SCr、BUN水平均低于常规组,表明SHYS能降低DKD患者血糖,改善肾功能。分析原因在于,SHYS中的黄芪、丹参等成分通过激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路,增强胰岛素敏感性,减少肝脏糖异生,从而降低2h PG、HbA1c水平;SHYS中活血化瘀成分(如益母草、丹参)可促进肾微循环,降低肾小球毛细血管内高压,减轻蛋白尿,从而降低SCr和BUN水平^[14]。加之,SHYS还能通过调控单核细胞超氧化物-1和胱天蛋白酶3表达,抑制肾小管上皮细胞凋亡,促进组织修复,改善肾小球滤过率,进而降低SCr、BUN水平^[15]。

据报道,DKD患者氧化应激水平显著升高会反馈性增加BUA生成以清除自由基,同时Cys-C作为肾小球滤过功能的敏感标志物,其水平升高直接反映肾损伤程度;Hcy则通过激活炎症通路和破坏血管结构双重机制,进一步加剧糖尿病血管病变,形成恶性循环^[16]。本研究结果显示,较常规组,SHYS组治疗4周后BUA、Cys-C、Hcy水平均更低,提示SHYS能减轻DKD患者炎症反应,保护肾功能。动物实验证实,SHYS通过下调肾组织中核因子 κ B活化,减少促炎因子(白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 等)释放,减少肾小球损伤和肾小管间质纤维化,从而降低Cys-C水平,同时DKD炎症反应的缓解,可促进Hcy水平降低^[17]。另外,肾脏氧化应激状态的改善可间接抑制炎症级联反应,降低BUA水平^[18]。本研究还发现,对比常规组与SHYS组不良反应总发生率,差异无统计学意义,说明SHYS治疗DKD具备安全性,可能与SHYS药物成分有关,该药物为中成药,其组方成分低毒性,安全性较好。

综上所述,常规西药联合SHYS能改善气阴两虚夹瘀型DKD患者临床症状,减轻氧化应激反应和炎症反应,稳定患者血糖,改善肾功能,安全性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Dwivedi S, Sikarwar MS. Diabetic Nephropathy: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Strategies[J]. *Horm Metab Res*, 2025, 57(1):7-17.
- [2] 刘奇,石建霞,林毅,等.达格列净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的安全性分析[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(3):139-143.
- [3] Wu XQ, Zhao L, Zhao YL, et al. Traditional Chinese medicine improved diabetic kidney disease through targeting gut microbiota[J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1):423-435.
- [4] Lv S, Li H, Zhang T, et al. San-Huang-Yi-Shen capsule ameliorates diabetic nephropathy in mice through inhibiting ferroptosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165(7):115086.
- [5] Qin C, Li G, Yuan Y, et al. Association between uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio and diabetic kidney disease in US adults[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):24353.
- [6] 匡蕾,戴武,邹玲玲,等.血清CysC、CRP及GADA与糖尿病肾病患者病变严重程度及心血管事件的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(4):660-664.
- [7] Zheng X, Liu Q, Liu Z. Serum homocysteine concentration as a marker for advanced diabetic nephropathy in a cohort of elderly patients[J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1):114.
- [8] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组.糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(5):522-527.
- [9] 中华中医药学会肾病分会.糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(7):7-8.
- [10] Yu R, Wu R, Chen T, et al. Yiqi Yangyin Tongluo Recipe Alleviates Diabetic Kidney Disease Through AGE-RAGE Signalling Axis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2025, 18(7):2041-2055.
- [11] 孟晓峰,白海龙,边云,等.基于血清miR-192、miR-200c及肾功能水平变化探究三黄益肾胶囊联合达格列净在糖尿病肾病患者中的应用价值[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2024, 25(12):1096-1098.
- [12] Ma L, Wu F, Shao Q, et al. Baicalin Alleviates Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Nephropathy via Nrf2 and MAPK Signaling Pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15(4):3207-3221.
- [13] 范立荣,李松林,李函舟,等.基于Nrf2/HO-1信号通路探讨三黄益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠氧化应激的影响[J]. *天津中医药*, 2025, 42(3):381-386.
- [14] Zhang L, Han L, Wang X, et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of *Salvia miltiorrhiza* in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6):BSR20203520.
- [15] Su X, Yu W, Liu A, et al. San-Huang-Yi-Shen Capsule Ameliorates Diabetic Nephropathy in Rats Through Modulating the Gut Microbiota and Overall Metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12(4):808867.
- [16] Li X, Huang B, Liu Y, et al. Uric acid in diabetic microvascular complications: Mechanisms and therapy[J]. *J Diabet Complicat*, 2025, 39(2):108929.
- [17] Wang B, Li H, Wang N, et al. The impact of homocysteine on patients with diabetic nephropathy: a mendelian randomization study[J]. *Acta Diabetol*, 2025, 62(1):123-130.
- [18] 吕树泉,潘保朝,刘爱茹,等.三黄益肾胶囊调控NF- κ B信号通路减轻糖尿病肾病大鼠炎症反应的机制研究[J]. *世界中医药*, 2024, 19(10):1406-1413.

急诊胸痛患者血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分与危险分层的关系和对预后的预测价值

陶磊¹ 刘辉^{2*} 刘念念³

【摘要】目的 探讨急诊胸痛患者血清 N 末端脑钠肽前体(NT-pro BNP)、D-二聚体(D-D)及全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分与危险分层的关系和对预后的预测价值。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2024 年 10 月南京市栖霞区医院急诊科收治的 112 例急性胸痛患者纳入研究,入组患者入院 24 h 内进行 GRACE 评分,以此分为低危组($n=38$)、中危组($n=51$)和高危组($n=23$),比较不同危险分层组血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分;患者入院后随访 30 d 并分为 MACE 组($n=31$)和非 MACE 组($n=81$),比较两组一般资料、血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分;采用多因素 Logistic 回归分析影响急诊胸痛患者发生 MACE 的因素;采用 ROC 曲线分析血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分预测急诊胸痛患者预后的价值。**结果** 血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分:低危组<中危组<高危组,差异有统计学意义($P<0.05$);MACE 组血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分均高于非 MACE 组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分升高是急诊胸痛患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$);血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分预测急诊胸痛患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.854、0.832、0.796,联合预测的 AUC 为 0.981,联合 AUC 高于各指标单独 AUC($P<0.05$)。**结论** 急诊胸痛患者血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分与危险分层有关,三指标对急诊胸痛患者入院 30 d MACE 的发生有一定预测价值。

【关键词】 急诊胸痛; N 末端脑钠肽前体; D-二聚体; 全球急性冠状动脉事件注册评分

Relationship between serum NT-pro BNP, D-D and GRACE scores and risk stratification in patients with emergency chest pain and their predictive value for prognosis

TAO Lei¹, LIU Hui^{2*}, LIU Niannian³

(1. Emergency Department, 2. Encephalopathy Center, Qixia District Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210000; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210031)

【ABSTRACT】Objective To explore the relationship between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), D-dimer (D-D), and Global Acute Coronary Event Registry (GRACE) scores in patients with emergency chest pain and risk stratification, as well as their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 112 patients with acute chest pain admitted to the Emergency Department of Qixia District Hospital in Nanjing City from January 2022 to October 2024 were selected for the study. The GRACE score was conducted within 24 hours after admission for the enrolled patients, and they were then divided into the low-risk group ($n=38$), the medium-risk group ($n=51$), and the high-risk group ($n=23$). The serum levels of NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores in different risk stratification groups were compared. The patients were followed up for 30 days after admission and divided into the MACE group ($n=31$) and the non-MACE group ($n=81$). The general information, serum NT-pro BNP, D-D and GRACE scores of the two groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing the occurrence of MACE in emergency patients with chest pain. The ROC curve was used to analyze the value of serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores in predicting the prognosis of patients with emergency chest pain. **Results** Serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores: the low-risk group < the medium-risk group < the high-risk group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The scores for serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE were all

基金项目:南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB20210049)

作者单位:1. 南京市栖霞区医院急诊科,江苏,南京 210000

2. 南京市栖霞区医院脑病中心,江苏,南京 210000

3. 南京医科大学第四附属医院心血管内科,江苏,南京 210031

*通信作者:刘辉, E-mail:33996530@qq.com

higher in the MACE group compared to the the non-MACE group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Elevated serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores were identified as risk factors for MACE in patients with emergency chest pain ($P<0.05$). The AUCs for serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores in predicting MACE among emergency patients with chest pain were 0.854, 0.832 and 0.796, respectively. The combined prediction AUC was 0.981, which was significantly higher than the individual AUC of each index ($P<0.05$). **Conclusion** The serum NT-pro BNP, D-D, and GRACE scores of patients with emergency chest pain are related to risk stratification. These three indicators have a certain predictive value for the occurrence of MACE in patients with emergency chest pain within 30 days after admission.

[KEY WORDS] Emergency chest pain; NT-pro BNP; D-D; GRACE

急诊胸痛是急诊科常发疾病,其准确评估关系到急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)的识别和患者生存率,因此需要关注相关标志物的研究^[1-2]。N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro BNP)表达水平与不稳定心绞痛患者病变情况及严重程度呈正相关^[3]。D-二聚体(D-dimer, D-D)是交联纤维蛋白溶解产物,发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的急诊胸痛患者较未发生MACE者血清D-D水平升高^[4]。全球急性冠状动脉事件注册(Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE)评分是评估心绞痛和心肌梗死患者住院期间或治疗后死亡率的一种工具,发生MACE的急性胸痛患者GRACE评分升高,但其单独预测价值不高^[5]。本研究主要探究血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分与急性胸痛患者危险分层的关系和对预后的预测价值,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2022年1月至2024年10月南京市栖霞区医院急诊科收治的112例急性胸痛患者纳入研究,男71例,女41例,平均年龄(57.25 ± 8.16)岁。纳入标准:①急诊入院,主要症状为急性胸痛;②胸痛发作时间不超过24 h;③年龄 ≥ 18 岁,资料齐全,患者知情同意。排除标准:①创伤所致急性胸痛;②因风湿性心脏病、肿瘤、肺栓塞等引起的胸痛;③快速心律失常、肺水肿、终末期疾病或严重肝肾疾病者;④严重精神类疾病患者及随访期间失联者。本研究已获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者胸痛发作至就诊时间、性别、入院收缩压、年龄、入院舒张压、基础疾病、呼吸频率、心率等临床资料。

1.2.2 血清NT-pro BNP、D-D水平测定

患者入院后立即采集静脉血5 mL,离心半径为15 cm、转速3 000 r/min,30 min,分离血清,分装待测;取出NT-pro BNP ELISA试剂盒(武汉菲恩生物科技,EH0350)中反应板,将标准品、血清待测样品分别加入相应孔中,孵育后洗去未结合成分;滴加生物素-检测抗体以结合包被在抗体上的NT-proBNP,再洗去未结合成分;加入HRP-链霉亲和素和TMB显色底物,TMB被催化呈现蓝色时,加入终止液,使用

酶标仪检测吸光度并计算NT-pro BNP的水平。另取一份血清样本,采用免疫比浊法检测D-D水平。

1.2.3 GRACE评分及危险分层评估

入组患者入院24 h内进行GRACE评分,根据患者的年龄、KILLIP分类、初始血清肌酸、心率、初始心肌酶阳性、收缩压、心脏停搏、标记偏差等变量,综合评估。GRECE评分低于109分为低危,109~140分为中危,高于140分为高危^[6]。入组患者根据GRACE评分分为低危组($n=38$)、中危组($n=51$)和高危组($n=23$)。

1.2.4 预后随访及分组

统计所有入组患者入院后30 d内发生MACE的例数。MACE包括再发心肌梗死、心力衰竭、心律失常、再次血运重建、死亡等^[7]。根据有无发生MACE,分为MACE组($n=31$)和非MACE组($n=81$)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 t 检验,三组间比较使用 F 检验,组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较使用 χ^2 检验;剔除混杂因素后,采用多因素Logistic回归分析影响急诊胸痛患者发生MACE的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分诊断急诊胸痛患者预后的价值;Bootstrap法重复100次抽样交叉验证来进行内部验证,Hosmer-Lemeshow检验模型拟合程度。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同危险分层的急诊胸痛患者血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分比较

血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分:低危组<中危组<高危组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 非MACE组和MACE组临床资料比较

非MACE组和MACE组胸痛发作至就诊时间、性别、入院收缩压、年龄、入院舒张压、基础疾病、呼吸频率、心率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 非MACE组和MACE组血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分比较

MACE组血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分均高于非MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 不同危险分层的急诊胸痛患者血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-pro BNP(pg/mL)	D-D(μ g/L)	GRACE 评分(分)
低危组	38	291.70 \pm 33.64	196.86 \pm 28.17	101.48 \pm 6.70
中危组	51	332.72 \pm 44.18 ^a	211.26 \pm 32.53 ^a	122.35 \pm 10.67 ^a
高危组	23	390.74 \pm 54.41 ^{ab}	256.78 \pm 37.58 ^{ab}	158.29 \pm 15.49 ^{ab}
F 值		37.537	25.633	199.541
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低危组比较,^a P <0.05;与中危组比较,^b P <0.05。

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

项目	非 MACE 组 (n=81)	MACE 组 (n=31)	t/ χ^2 值	P 值
性别			0.023	0.879
男	51(62.96)	20(64.52)		
女	30(37.04)	11(35.48)		
年龄(岁)	56.94 \pm 8.14	58.06 \pm 8.33	0.647	0.519
胸痛发作至就诊时间(h)	9.08 \pm 1.55	9.56 \pm 2.14	1.313	0.192
基础疾病				
高血压	15(18.52)	10(32.26)	2.441	0.118
糖尿病	25(30.86)	11(35.48)	0.219	0.640
高脂血症	21(25.93)	13(41.94)	2.718	0.099
呼吸频率(次/min)	19.23 \pm 2.58	19.41 \pm 2.13	0.346	0.730
心率(次/min)	81.47 \pm 16.82	82.38 \pm 17.25	0.254	0.800
入院收缩压(mmHg)	136.47 \pm 28.14	141.02 \pm 25.66	0.784	0.435
入院舒张压(mmHg)	78.13 \pm 15.63	79.89 \pm 17.11	0.519	0.605

表3 非 MACE 组和 MACE 组血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	NT-pro BNP (pg/mL)	D-D (μ g/L)	GRACE 评分 (分)
非 MACE 组	81	311.19 \pm 42.54	202.12 \pm 31.66	119.48 \pm 9.77
MACE 组	31	381.74 \pm 50.88	251.26 \pm 34.53	130.93 \pm 13.45
t 值		7.429	7.166	4.975
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 影响急诊胸痛患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

以急诊胸痛患者是否发生 MACE(是=1;否=0)为因变量,以具有统计学意义的单因素 NT-pro BNP、D-D、GRACE 评分(均为实测值)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型,结果提示,血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分升高是急诊胸痛患者发生 MACE 的危险因素(P <0.05)。见表 4。

表4 影响急诊胸痛患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2	OR 值	95% CI	P 值
NT-pro BNP	1.164	0.336	12.003	3.203	1.658~6.188	<0.001
D-D	0.802	0.291	7.596	2.230	1.261~3.945	0.006
GRACE 评分	0.880	0.241	13.322	2.410	1.503~3.865	<0.001

2.5 血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分诊断急诊胸痛患者预后的价值

以急性胸痛患者发生 MACE 为因变量,急诊胸痛患者血清 NT-pro BNP、D-D 水平及 GRACE 评分为检验变量,通

过二元 Logistic 进行回归分析,得到回归方程 Logit(P)=1.164X1+0.802X2+0.880X3,经转换后得到联合诊断因子(NT-pro BNP 水平+D-D 水平+GRACE 评分),血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分诊断急诊胸痛患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.854、0.832、0.796,联合诊断的 AUC 为 0.981,联合 AUC 高于各指标单独 AUC($Z=2.961$ 、 3.460 、 3.920 , $P=0.003$ 、 0.001 、 0.000)。见表 5、图 1。

表5 血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分诊断急诊胸痛患者预后的价值分析

指标	AUC	95% CI	敏感度	特异性	截断值
NT-pro BNP	0.854	0.775~0.913	0.807	0.815	350.76 pg/mL
D-D	0.832	0.750~0.896	0.645	0.926	244.07 μ g/L
GRACE 评分	0.796	0.710~0.866	0.613	0.926	119 分
联合	0.981	0.935~0.997	0.968	0.914	

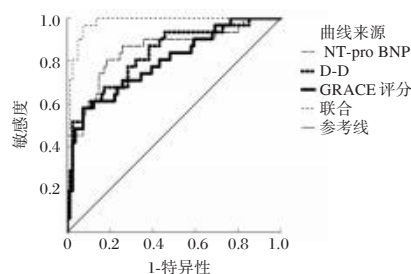


图1 血清 NT-pro BNP、D-D 及 GRACE 评分诊断急诊胸痛患者预后的 ROC 曲线

2.6 诊断模型的内部验证

采用 Bootstrap 重抽样 100 次内部验证结果显示,校准曲线与理想曲线基本一致。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示, $\chi^2=1.775$,自由度为 8, $P=0.987$,联合诊断标准化回归系数 0.842,表明一致性较好。见图 2。

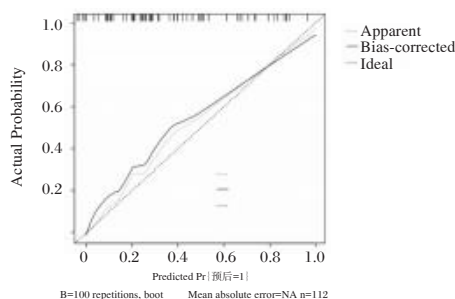


图2 内部验证预测模型的校准曲线

3 讨论

GRACE 评分可通过综合患者年龄、生命体征、肾功能、肌钙蛋白水平、心电图等信息,判断急性胸痛患者的风险分层^[8]。Zheng 等^[9]提出,GRACE 评分与急性胸部不适急诊患者 30 d 预后的 MACE 发生率呈线性正相关,特异性 $\geq 95\%$ 。GRACE 评分联合血清指标可能对急诊胸痛有临床指导意义。

BNP和NT-pro BNP是心房和心室分泌的心脏激素,在脂肪分解、电解质及水平平衡和血压调节中发挥重要作用,BNP/NT-proBNP也可以作为心血管疾病表现的预测因子,并与患者的预后症状有关^[10]。NT-pro BNP表达水平与不稳定心绞痛患者病变情况和严重程度呈正相关,其联合miR-126-5p水平对不稳定心绞痛具有较高的诊断价值^[11]。冠心病心绞痛患者经治疗后血清NT-pro BNP大幅降低,心肌缺血和冠脉狭窄状态缓解,心功能改善,心绞痛发作频次和发作时间减少^[12]。本研究发现,急诊胸痛患者血清NT-proBNP升高,且与危险分层增加和MACE的发生有关,说明急诊胸痛患者心房和心室分泌激素可能失衡,并进一步影响到电解质平衡、血压调节平衡、心功能调节等过程,NT-proBNP的生物功能降低,心脏负担和并发症的发生风险随之升高。

D-D是一种纤维蛋白降解标志物,含D-D的纤维蛋白分子常出现在止血、血栓形成和组织修复等关键生理过程中。D-D水平的异常可反映一系列非病理性和病理性疾病,临床已将其应用于静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)、深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)、肺栓塞(pulmonary embolism, PE)和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)等领域^[13]。在诊断为心脏急症的胸痛患者中,患者出院后1年的生存率与D-D水平有关^[14]。血浆D-D是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者全因死亡率和随后的心肌梗死事件的独立预测因子^[15]。本研究同样在急诊胸痛患者血清中发现D-D水平的异常升高,且患者危险分层越高、预后越差,血清D-D水平越高。高表达的D-D可能是病理特征进展的一个可观测信号,推测其可能影响心脏组织修复和功能调节,增加治疗后并发症的发生概率。然而,随着年龄的增长,D-D的特异性降低,临床效用受到限制,有必要将D-D与其他指标联合应用于临床诊疗工作。本研究多因素分析表明,血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分升高是急诊胸痛患者发生MACE的危险因素,三指标的异常表达可能是MACE发生的诱因之一;ROC曲线分析证实,三指标联合诊断MACE的AUC高于任何单一指标,诊断效能较高;且Bootstrap内部验证结果显示,联合预测模型的预测效能曲线与临床实际发生曲线具有一致性。结果提示联合诊断可作为临床治疗和评估预后工作的辅助工具。

综上所述,急诊胸痛患者血清NT-pro BNP、D-D及GRACE评分与危险分层有关,三指标对急诊胸痛患者入院30 d MACE的发生有一定诊断价值。

参考文献

[1] Lee PY, Saad K, Hossain A, et al. Initial Evaluation and

Management of Patients Presenting with Acute Chest Pain in the Emergency Department[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2023, 25(12):1677-1686.

[2] Lindskou TA, Andersen PJ, Christensen EF, et al. More emergency patients presenting with chest pain[J]. *PLoS One*, 2023, 18(3):e0283454.

[3] 孙欣, 马红彦, 李静. sVCAM-1、NT-pro BNP、miR-126-5p在不稳定性心绞痛中的表达及相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(12):2123-2128.

[4] 李庆, 方凯, 廖中华, 等. HEART评分联合白细胞介素6、D-二聚体、抗心磷脂抗体对急诊胸痛患者30 d内主要不良心血管事件的预测价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(2):246-250.

[5] 杨春兰, 林文佳. GRACE评分和HEART评分用于急诊胸痛高危人群预后的临床价值比较[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(14):2411-2413.

[6] 魏茜, 王嘉川, 方凯. GRACE评分及血清CKMB、CTnI、Mb在急诊胸痛患者急诊科危险分层及短期预后评估中的应用[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(5):648-652.

[7] Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(16):1582-1593.

[8] Meier M, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Comparing the utility of clinical risk scores and integrated clinical judgement in patients with suspected acute coronary syndrome[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2023, 12(10):693-702.

[9] Zheng W, Wang G, Ma J, et al. Evaluation and comparison of six GRACE models for the stratification of undifferentiated chest pain in the emergency department[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):1-13.

[10] Hendricks S, Dykun I, Balcer B, et al. Higher BNP/NT-pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5):3198-3209.

[11] 孙欣, 马红彦, 李静. sVCAM-1、NT-pro BNP、miR-126-5p在不稳定性心绞痛中的表达及相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(12):2123-2128.

[12] 王震, 郑波, 张方霞, 等. 通心络胶囊结合非洛地平治疗冠心病心绞痛的疗效及对NT-pro BNP、sCD105水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12):193-196.

[13] Tayal D, Jain P, Goswami B. D-dimer - a multifaceted molecule[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2024, 45(2):75-84.

[14] Skoczyński P, Wizowska J, Pochciół P, et al. Predictors of mortality in emergency department patients with chest pain without cardiovascular emergencies[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(1):147-155.

[15] Koch V, Booz C, Gruenewald LD, et al. Diagnostic performance and predictive value of D-dimer testing in patients referred to the emergency department for suspected myocardial infarction[J]. *Clin Biochem*, 2022, 104:22-29.

复方丹参滴丸对冠心病稳定型心绞痛患者血清 tPAI-1、sVCAM-1、HMGB1 水平及心肌损伤的影响

谷林秀^{1*} 刘医农¹ 刘海燕² 陈林艳² 叶帅²

[摘要] **目的** 研究复方丹参滴丸对冠心病(CHD)稳定型心绞痛(CSA)患者血清组织纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1(tPAI-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)水平及心肌损伤的影响。**方法** 将衡水市第七人民医院2020年1月至2023年6月收治的102例CHD合并CSA患者分为A组(常规治疗、酒石酸美托洛尔治疗)和B组(A组的基础上联合复方丹参滴丸治疗),均51例/组,分组方法为随机数字表法,均治疗3个月。比较两组临床疗效、心功能[左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)]、心绞痛改善情况(心绞痛发作频率、心绞痛持续时间)、血清炎症反应指标[淀粉酶A(SAA)、C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)水平、血清组织纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1(tPAI-1)、可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)、高迁移率族蛋白1(HMGB1)]、心肌损伤标志物[血清肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、脑钠肽(BNP)]及治疗期间不良反应。**结果** 治疗3个月后,B组总有效率高于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗3个月后,B组LVEF高于A组,LVEDD、LVESD、心绞痛发作频率及血清CRP、SAA、IL-6、cTnI、肌酸激酶同工酶、H-FABP、BNP、tPAI-1、sVCAM-1、HMGB1水平低于A组,心绞痛持续时间短于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 复方丹参滴丸治疗可降低CHD合并CSA患者机体炎症反应,缓解患者心肌损伤,改善其心功能及心绞痛发作情况,具有较好的临床疗效,且不会增加不良反应的发生。

[关键词] 冠心病;稳定型心绞痛;复方丹参滴丸;酒石酸美托洛尔;心功能;炎症反应;心肌损伤

Effects of compound Danshen Dripping Pills on serum tPAI-1, sVCAM-1 and HMGB1 levels in patients with stable angina pectoris of coronary heart disease and on myocardial injury

GU Linxiu^{1*}, LIU Yinong¹, LIU Haiyan², CHEN Linyan², YE Shuai²

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2. General Internal Medicine, Hengshui Seventh People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of compound Danshen Dripping Pills on the levels of plasminogen activator inhibitor -1 (tPAI-1), soluble vascular adhesion molecule -1 (sVCAM-1) and high mobility group protein-1 (HMGB1) and myocardial injury in patients with stable angina pectoris (CSA) and coronary heart disease (CHD). **Methods** 102 patients with CHD complicated with CSA were admitted to the Seventh People's Hospital of Hengshui City from January 2020 to June 2023. They were divided into two groups, group A (routine treatment and metoprolol tartrate) and group B (combined with compound Danshen dripping pills based on group A), each with 51 cases. The grouping method was random number table method, and both groups were treated for 3 months. The study compared the clinical efficacy, cardiac function (left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), improvement in angina pectoris (frequency and duration), serum inflammatory response indicators amylase A (SAA), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) level, tissue plasminogen activator inhibitor-1 (tPAI-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), high mobility group protein B1 (HMGB1)], myocardial injury markers (serum cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221498)

作者单位:1.衡水市第七人民医院中西医结合科,河北,衡水 053000

2.衡水市第七人民医院综合内科,河北,衡水 053000

*通信作者:谷林秀, E-mail:hebeijizhouglx@163.com

MB), heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), brain natriuretic peptide (BNP), and adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After 3 months of treatment, the total effective rate in group B was higher than that in group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 months of treatment, the total effective rate of group B was higher than that of group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 months of treatment, LVEF in group B was higher than that in group A. LVEDD, LVESD, angina pectoris attack frequency, levels of serum CRP, SAA, IL-6, cTnI, creatine kinase isoenzyme, H-FABP, BNP, tPAI-1, sVCAM-1, and HMGB1 were lower in group B than in group A. The duration of angina pectoris was also shorter in group B. These differences were all statistically significant ($P<0.05$). The duration of angina pectoris was significantly shorter in group B compared to group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Throughout the treatment period, there was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compound Danshen dripping pills, used in the treatment of patients with CSA of CHD, can reduce the body's inflammatory response, alleviate myocardial injury, improve cardiac function, and relieve angina pectoris. This treatment has shown good clinical efficacy and does not increase the incidence of adverse reactions.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Stable angina pectoris; Compound Danshen dripping pills; Metoprolol tartrate; Cardiac function; Inflammatory reaction; Myocardial damage

稳定型心绞痛(Stable angina pectoris, CSA)是冠心病(Coronary heart disease, CHD)最常见的临床表现形式,以发作性胸痛为特征,主要由冠状动脉粥样硬化导致心肌供血与需氧失衡引发^[1]。酒石酸美托洛尔可有效改善患者心肌血流灌注,降低心肌耗氧量,但目前其治疗CHD合并CSA的临床疗效已经处于瓶颈期^[2]。中医认为CHD合并CSA属于“胸痹”、“心痛”范畴,患者多因情志不畅、年老体衰或过食肥甘引起心脉不通,发为“胸痹”、“心痛”^[3]。复方丹参滴丸主要包括丹参、三七、冰片等,可活血化瘀、理气止痛,可对症治疗CHD合并CSA^[4]。本研究选取102例CHD合并CSA患者作为研究对象,分析复方丹参滴丸对CHD合并CSA患者的治疗效果,以期为临床有效治疗CHD合并CSA提供依据及参考,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用随机数字表法(由计算机生成)将衡水市第七人民医院2020年1月至2023年6月收治的102例CHD合并CSA患者分为A组(常规治疗、酒石酸美托洛尔治疗)和B组(A组的基础上联合复方丹参滴丸治疗),均51例每组。A组年龄63~90岁,平均(77.84 ± 3.82)岁;男31例,女20例。B组年龄65~91岁,平均(78.42 ± 4.17)岁;男28例,女23例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获衡水市第七人民医院医学伦理委员会审核批准,批准号:2019090903。

纳入标准:①CHD合并CSA西医诊断标准符合文献^[5],中医气滞血瘀证诊断符合文献^[6]者;②每周心绞痛次数发作2次及以上者;③知情同意者;④治疗依从性良好者等。排除标准:①伴有其他心脏疾病者;②合并严重感染性疾病者;③合并严重肝、肾、等器官功能疾病者;④凝血功能障碍者;⑤合并严重心律失常者;⑥既往心肌梗死者等。

1.2 治疗方法

A组进行常规治疗、酒石酸美托洛尔治疗,常规治疗包括低脂、低盐饮食等指导、适度有氧运动、严格戒烟戒酒、对基础疾病进行对症治疗;酒石酸美托洛尔口服,25 mg/次,2次/d。

B组在A组的基础上联合复方丹参滴丸治疗,口服,270 mg/次,3次/d。常规治疗、酒石酸美托洛尔用法用量同A组。两组均治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效判定标准

根据文献^[5]、文献^[6]中的标准将临床疗效分为显效(治疗后心电图监护无异常波动,心绞痛症状消失)、有效(心电图监护仍有异常波动,同时心绞痛发生频率降低)和无效(未达到上述标准)。总有效率=1-无效率。

1.3.2 心功能及心绞痛改善情况

治疗前和治疗3个月后,采用彩色多普勒超声仪(DC-90Exp)检测心功能指标[左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)];并统计两组心绞痛发作频率、心绞痛持续时间。

1.3.3 血清炎症反应指标

抽取两组空腹状态下静脉血6 mL,在3 500 r/min速率下离心10 min,离心半径为10 cm,采用酶联免疫吸附试验检测血清血清[淀粉酶A(amylase A, SAA)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)]水平(上海纪宁生物科技有限公司)及组织纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1(Tissue plasminogen activator inhibitor-1, tPAI-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(Soluble vascular intercellular adhesion molecule-1, sVCAM-1)、高迁移率族蛋白B(High mobility group protein B, HMGB1)水平(上海酶联生物科技有限公司)。

1.3.4 血清心肌损伤标志物

抽取两组空腹状态下静脉血 6 mL,在 3 500 r/min 速率下离心 10 min,离心半径为 10 cm,取血清采用酶联免疫吸附试验(合肥莱尔生物科技有限公司)检测血清肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心脏型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein, H-FABP)水平,采用胶乳增强免疫比浊法(上海雅吉生物科技有限公司)检测血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平。

1.3.5 不良反应

统计两组治疗期间不良反应发生情况,包括头痛、眩晕、胃肠道反应等。

1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验比较;计数资料采用[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 校正检验比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗 3 个月后,B 组总有效率高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	无效	有效	显效	总有效率
A 组	51	10(19.61)	19(37.25)	22(43.14)	41(80.39)
B 组	51	3(5.88)	22(43.14)	26(50.98)	48(94.12)
χ^2 值					4.320
<i>P</i> 值					0.038

2.2 两组心功能及心绞痛改善情况比较

治疗 3 个月后,B 组 LVEF 高于 A 组,LVEDD、LVESD、心绞痛发作频率低于 A 组,心绞痛持续时间短于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清炎症反应指标比较

治疗 3 个月后,B 组血清 SAA、CRP、IL-6、tPAI-1、sVCAM-1、HMGB1 水平低于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组血清心肌损伤标志物比较

治疗 3 个月后,B 组血清 cTnI、CK-MB、H-FABP、BNP 水平低于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 两组心功能及心绞痛改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)		心绞痛发作频率(次/周)		心绞痛持续时间(min/次)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
A 组	51	36.84±3.96	41.27±4.86 ^a	60.98±3.48	54.82±2.59 ^a	41.93±3.47	36.17±0.43 ^a	4.47±0.21	1.32±0.21 ^a	14.03±0.32	3.63±0.42 ^a
B 组	51	36.91±4.12	45.60±5.11 ^a	60.21±3.61	52.41±2.48 ^a	41.56±3.53	32.87±0.37 ^a	4.39±0.23	0.88±0.17 ^a	13.99±0.27	2.31±0.33 ^a
<i>t</i> 值		0.087	4.385	1.097	4.800	0.534	41.544	1.834	11.630	0.682	17.649
<i>P</i> 值		0.930	0.000	0.275	0.000	0.595	0.000	0.070	0.000	0.497	0.000

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组血清炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SAA(mg/L)		CRP(mg/L)		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
A 组	51	22.63±1.372.43	14.11±2.31 ^a	18.39±3.20	8.94±1.36 ^a	35.49±4.52	23.51±3.10 ^a
B 组	51	21.98±2.59	10.96±1.68 ^a	17.95±2.97	4.88±0.63 ^a	34.97±4.17	18.87±2.62 ^a
<i>t</i> 值		1.307	7.876	0.720	19.345	0.604	8.164
<i>P</i> 值		0.194	0.000	0.473	0.000	0.547	0.000
组别	<i>n</i>	tPAI-1(kU/L)		sVCAM-1(ng/mL)		HMGB1(μg/L)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
A 组	51	9.33±2.17	5.87±1.37 ^a	359.82±49.60	306.84±35.48 ^a	4.16±0.73	3.02±0.57 ^a
B 组	51	9.60±2.41	3.29±0.84 ^a	354.93±51.26	277.51±29.59 ^a	4.31±0.85	1.98±0.42 ^a
<i>t</i> 值		0.595	11.465	0.490	4.534	0.956	10.490
<i>P</i> 值		0.553	0.000	0.625	0.000	0.341	0.000

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清心肌损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnI(ng/mL)		CK-MB(U/L)		H-FABP(μg/L)		BNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
A 组	51	1.02±0.23	0.77±0.22 ^a	17.49±2.33	15.72±2.53 ^a	1.59±0.35	1.13±0.27 ^a	214.73±29.60	179.83±27.63 ^a
B 组	51	1.05±0.28	0.58±0.15 ^a	17.95±2.52	11.96±1.42 ^a	1.63±0.42	0.64±0.13 ^a	215.42±31.29	146.83±17.59 ^a
<i>t</i> 值		0.591	5.096	0.957	9.255	0.522	11.677	0.114	7.195
<i>P</i> 值		0.556	0.000	0.341	0.000	0.602	0.000	0.909	0.000

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	头痛	眩晕	胃肠道反应	总不良反应发生率
A组	51	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	4(7.84)
B组	51	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	5(9.80)
χ^2 值					0.000 ^b
P值					1.000

注:^b表示校正 χ^2 。

3 讨论

CHD合并CSA患者临床主要表现为呼吸困难及阵发性疼痛,通常在劳累时出现疼痛,其疼痛主要发生于胸骨后部,也可放射到前胸和左上肢的尺侧^[7]。酒石酸美托洛尔可通过抑制心脏 β 肾上腺素能受体降低患者心率,降低患者心肌耗氧量,增强患者运动耐力,进而减少心绞痛发生频率,但其长期使用疗效不佳,需要联合其他药物治疗^[8]。

《金匱要略》中记载,CHD合并CSA患者的病机特点在于阳微阴弦,阳气亏虚,胸阳不振,外邪乘虚侵袭,致使心失所养,血瘀为其“虚”所致的常见结果,因此临床治疗在对患者补虚的基础上给予活血化瘀之法^[9]。复方丹参滴丸中,丹参有活血调经、祛瘀止痛等功效;三七有化瘀止血,活血定痛的功效,其与丹参相配,相辅相成,使活血散瘀、通经止痛之功倍增;冰片芳香开窍、通阳定痛。诸药联合共奏活血化瘀、理气止痛的功效^[10]。本研究结果显示,使用复方丹参滴丸治疗可有效改善CHD合并CSA患者心绞痛症状,促进其病情转归,具有良好的治疗效果,与临床相关研究^[11]结果接近。

CHD合并CSA患者心肌损伤加重可引起细胞坏死,导致cTnI、CK-MB、H-FABP释放进入血液;同时,心肌损伤加重可引起BNP代偿性合成增加;此外,tPAI-1属于纤溶系统敏感标记物,炎症反应上调可促进其表达上调,加重局部炎症;sVCAM-1作为一种趋化因子,可促进炎症细胞及因子向患者心肌细胞趋化而加重患者心肌炎症损伤;HMGB1可通过激活相关的信号通路促进多种炎症因子合成^[12]。本研究结果显示,复方丹参滴丸可降低患者机体炎症反应,缓解其心肌损伤,促进心功能改善,与既往研究结果^[13]基本一致。现代药理研究显示,丹参中的丹参酮可降低血液黏稠度,促进冠状动脉扩张,增加冠状动脉血流量,改善心肌血液灌注,并有助于心肌缺血损伤修复,同时提高心肌细胞缺氧能力,降低心肌炎症损伤,对心肌缺血缺氧具有保护作用^[14];三七中的三七总皂苷具有抗炎、抗心绞痛、抗心律失常的效果,同时对心肌缺血及再灌注损伤具有保护作用,可有效降低心肌耗氧量和氧利用率;而冰片中的右旋龙脑具有抗炎、镇痛作用,可有效缓解患者心绞痛症状^[15]。此外,本研究结果复方丹参滴丸未明显增加CHD合并CSA患者不良反应,安全性良好。

综上,在常规治疗、酒石酸美托洛尔治疗的基础上联合复方丹参滴丸治疗可降低CHD合并CSA患者机体炎症反应,缓解患者心肌损伤,改善其心功能及心绞痛发作情况,具有较好的临床疗效,且不会增加不良反应的发生。

参考文献

- [1] Zhou J, Liu Y, Zhao H, et al. Application of Cardiac Rehabilitation Aerobic Exercise in Patients with Stable Angina in Coronary Heart Disease[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2025, 86(1):1-12.
- [2] 边玮婧,董志,戚凤君,等.单硝酸异山梨酯联合酒石酸美托洛尔对老年冠心病心绞痛患者心肌酶谱的影响[J].西北药学杂志, 2023, 38(4): 179-182.
- [3] 孟倩,陈小惠,彭锐,等.复方丹参滴丸联合替罗非班对急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后心肌缺血再灌注损伤的临床疗效[J].广州中医药大学学报, 2025, 42(7): 1611-1620.
- [4] 许佳怡,拓西平.复方丹参滴丸治疗硝酸酯不耐受冠心病患者1例[J].中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(11): 1394-1395.
- [5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.稳定性冠心病基层诊疗指南(实践版·2020)[J].中华全科医师杂志, 2021, 20(3): 274-280.
- [6] 中华中医药学会心血管病分会.冠心病稳定型心绞痛中医诊疗指南[J].中医杂志, 2019, 60(21): 1880-1890.
- [7] Cirakoglu OF, Karadeniz AG, Akyuz AR, et al. Abdominal Aortic Intima-Media Thickness Predicts Coronary Artery Disease Severity in Patients With Stable Angina Pectoris: A Prospective Study[J]. Angiology, 2021, 72(8): 754-761.
- [8] Akin H, Bilge O. Relationship between frontal QRS-T duration and the severity of coronary artery disease in who were non-diabetic and had stable angina pectoris[J]. Anatol J Cardiol, 2021, 25(8): 572-578.
- [9] 李妍,李红,王艳.润肺解毒汤加减对冠心病心绞痛气滞血瘀证病人血清PAPP-A及VASP的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 592-596.
- [10] 杨克勤,王相东,秦源.附子汤加味联合西医治疗冠心病急性心绞痛(寒凝心脉证)的疗效观察[J].中国中医急症, 2023, 32(1): 117-119.
- [11] 李付兵,吴萱.复方丹参滴丸联合马来酸桂哌齐特对冠心病稳定型心绞痛患者的临床疗效[J].中成药, 2020, 42(7): 1764-1768.
- [12] Feldman DI, Latina J, Lovell J, et al. Coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(7): 421-428.
- [13] 李爱珍.复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛患者不良反应及心绞痛改善情况的影响[J].中国现代药物应用, 2024, 18(2): 128-130.
- [14] 王晶,李莉,刘冰,等.基于网络药理学和实验验证研究丹参饮治疗心衰的作用机制[J].中国药理学通报, 2024, 40(9): 1773-1780.
- [15] 樊亚梅,王建,黄维,等.基于网络药理学探究冰片改善冠心病的作用机制[J].中成药, 2020, 42(5): 1334-1339.

HPV 感染宫颈癌患者外周血 *miR-29a*、*miR-203* 与临床病理特征及预后的关系

宋红霞 韩凤霞* 何陈云 陆云 贾美群

[摘要] 目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)感染宫颈癌患者外周血微小核糖核酸(*miR*)-29a、*miR*-203 与临床病理特征及预后的关系。方法 选取2021年6月至2023年6月南通市肿瘤医院收治的72例 HPV 感染宫颈癌患者为研究组,另选取同期30例慢性宫颈炎患者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测对比两组患者外周血 *miR*-29a、*miR*-203 相对表达量。收集研究组患者的临床病理特征,分析外周血 *miR*-29a、*miR*-203 表达与病理特征及预后的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 *miR*-29a、*miR*-203 表达对 HPV 感染宫颈癌患者1年总生存率的影响。结果 研究组外周血 *miR*-29a、*miR*-203 表达均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。*miR*-29a 低表达、*miR*-203 低表达患者的肿瘤直径 ≥ 4 cm、FIGO 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、低分化占比均高于 *miR*-29a 高表达、*miR*-203 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访至2024年6月30日,HPV 感染宫颈癌的1年总生存率为77.78%,且肿瘤直径 ≥ 4 cm、FIGO 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、低分化、*miR*-29a 低表达、*miR*-203 低表达患者的生存率均低于肿瘤直径 < 4 cm、FIGO 分期为Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移、中高分化、*miR*-29a 高表达、*miR*-203 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线显示,*miR*-29a、*miR*-203 低表达的 HPV 感染宫颈癌患者总生存率显著低于 *miR*-29a、*miR*-203 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HPV 感染宫颈癌患者外周血 *miR*-29a、*miR*-203 均下调,且 *miR*-29a、*miR*-203 低表达均与 HPV 感染宫颈癌患者临床病理特征及预后密切相关,可作为评估 HPV 感染宫颈癌患者进展和预后的潜在预测指标。

[关键词] 人乳头瘤病毒感染;宫颈癌;*miR*-29a;*miR*-203

Relationship between peripheral blood *miR* - 29a and *miR* - 203 and clinicopathological features and prognosis in HPV-infected cervical cancer patients

SONG Hongxia, HAN Fengxia*, HE Chenyun, LU Yun, JIA Meiqun

(Obstetrics and Gynecology Department of Nantong Cancer Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226361)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between peripheral blood microribonucleic acid (*miR*) - 29a, *miR* - 203 and clinicopathological characteristics as well as prognosis in patients with cervical cancer infected with human papillomavirus (HPV). **Methods** Seventy - two patients with cervical cancer infected with HPV who were admitted to Nantong Cancer Hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the study group. Another 30 patients with chronic cervicitis during the same period were chosen as the control group. Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect and compare the relative expression of *miR*-29a and *miR*-203 in peripheral blood of the two groups of patients. The clinicopathological characteristics of the patients in the study group were collected, and the relationship between peripheral blood *miR*-29a and *miR*-203 expression, pathological characteristics, and prognosis was analyzed. The effects of *miR* - 29a and *miR* - 203 expression on the 1-year overall survival rate of HPV-infected cervical cancer patients were examined using the Kaplan-Meier survival curve. **Results** The peripheral blood expression of *miR*-29a and *miR*-203 in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Patients with low expression of *miR*-29a and *miR*-203 had a higher proportion of tumor diameter ≥ 4 cm, FIGO

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(H2023081)

作者单位:南通市肿瘤医院妇科,江苏,南通 226361

*通信作者:韩凤霞, E-mail:2641940094@qq.com

stage III lymph node metastasis, and low differentiation compared to those with high expression, and these differences were statistically significant ($P<0.05$). The 1-year overall survival rate for HPV-infected cervical cancer was 77.78% as of June 30, 2024. Patients with a tumor diameter of ≥ 4 cm, FIGO stage III, lymph node metastasis, low differentiation, low expression of *miR-29a*, and low expression of *miR-203* had lower survival rates compared to those with tumor diameter of <4 cm, FIGO stage I ~ II, no lymph node metastasis, moderate to high differentiation, high expression of *miR-29a*, and high expression of *miR-203*, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Kaplan-Meier survival curves demonstrated that patients with low expression of *miR-29a* and *miR-203* had significantly lower overall survival rates compared to those with high expression of *miR-29a* and *miR-203* ($P<0.05$). **Conclusion** Peripheral blood *miR-29a* and *miR-203* were found to be down-regulated in HPV-infected cervical cancer patients. The low expression of *miR-29a* and *miR-203* was as closely associated with clinicopathological features and prognosis in these patients. These miRNAs could serve as potential predictors for assessing the progression and prognosis of HPV-infected cervical cancer patients.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; Cervical cancer; *miR-29a*; *miR-203*

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,发病率及病死率仅次于乳腺癌^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是宫颈癌的病原体,约90%以上的宫颈癌均与HPV感染有关^[2]。研究表明^[3],HPV早期表达的调节蛋白可影响宿主细胞的微小核糖核酸(microribonucleic acid, miR)表达,进而导致细胞发生凋亡、增殖、迁移等。miR作为表观遗传学标志物,参与细胞的增殖、迁移及凋亡等生物学行为^[4]。宫颈癌的基因特异性表达与其细胞生物学行为有关,而研究miR基因表达可为HPV感染宫颈癌的机制提供新方向。研究发现^[5],*miR-29a*、*miR-203*均在食管癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤中异常表达。本研究拟探讨HPV感染宫颈癌患者外周血*miR-29a*、*miR-203*与临床病理特征及预后的关系,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年6月至2023年6月南通市肿瘤医院收治的72例HPV感染宫颈癌患者为研究组,另选取同期30例HPV慢性宫颈炎患者为对照组。纳入标准:①宫颈癌符合《2021年NCCN宫颈癌临床实践指南》^[6]中相关诊断标准,并经病理学确诊;②HPV感染通过HPV-脱氧核糖核酸检测符合《性传播感染诊疗规范》^[7]相关标准;③慢性宫颈炎符合《妇产科学(第9版)》^[8]中相关标准;④患者均为首次确诊;⑤认知功能正常,可配合研究进行随访工作;⑥临床病理资料及随访资料完整。排除标准:①入组前已接受抗肿瘤治疗;②合并其他恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病及严重感染性疾病;③合并沟通障碍、精神障碍;④中途退出研究或失联者;⑤妊娠期或哺乳期女性。本研究经本院医学伦理委员会审批,研究对象均对研究知情。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅电子病历系统收集研究组患者的年龄、绝经情况、肿瘤直径、病理分级、国际妇产科联盟^[9](federation international of gynecology and obstetrics, FIGO)分期^[10]、淋

巴结转移、分化程度等资料。

1.2.2 外周血*miR-29a*、*miR-203*表达检测

于治疗前采集所有入组患者的晨起空腹外周静脉血3 mL, 3 500 r/min离心10 min,离心半径8 cm,获取上层血清,置于-80℃条件下保存、待检。以梯度离心法提取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),采用TRIzol Reagent RNA试剂盒(赛默飞世尔科技公司)提取总RNA,继续采用逆转录试剂盒(日本TaKaRa公司)反转录成cDNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)对*miR-29a*、*miR-203*相对表达量进行检测,检测试剂盒购自杭州诺扬生物技术有限公司,引物序列由上海生工生物股份有限公司合成。引物序列为:*miR-29a*上游引物:5'-CACTACGCGGTTCTCGGTTTC-3',*miR-29a*下游引物:5'-GCCTGCAATGGGCTAGTTGG-3';*miR-203*上游引物:5'-GUGAAAUGUUUAGGACCACUAG-3',*miR-203*下游引物:5'-CCAGUGGUUCUUAACAGU-UCA-AC-3';U6上游引物:5'-GACTTATGTTAGGAGACGA-3',U6下游引物:5'-AAC-GCTTTCACGAATTTGCGT-3'。反应体系为20 μ L,反应条件:首先95℃预变性10 min(1个循环);随后进行20个循环扩增,每个循环包括95℃变性15 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s。以U6作为内参通过以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算*miR-29a*、*miR-203*相对表达量。

1.2.3 随访

通过电话随访、复诊等形式对研究组患者进行为期1年的生存随访,截止时间为2024年6月30日,将死亡定义为终点事件,记录患者的存活情况,对比分析不同*miR-29a*、*miR-203*表达HPV感染宫颈癌患者的1年总生存率差异。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对研究数据进行分析处理,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;经Kaplan-Meier生存曲线的Log-Rank检验比较不同*miR-29a*、*miR-203*表达HPV感染宫颈癌患者的1年生存差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 *miR-29a*、*miR-203* 表达对比

研究组外周血 *miR-29a*、*miR-203* 表达均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组外周血 *miR-29a*、*miR-203* 表达对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-29a</i>	<i>miR-203</i>
研究组	72	0.31±0.07	0.63±0.14
对照组	30	1.06±0.04	1.02±0.11
<i>t</i> 值		54.964	13.596
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 HPV 感染宫颈癌患者 *miR-29a*、*miR-203* 表达与临床病理特征的关系

以 HPV 感染宫颈癌患者的外周血 *miR-29a*、*miR-203* 表达均数 0.31、0.63 作为分界值,将 72 例 HPV 感染宫颈癌患者分成 *miR-29a* 高表达与 *miR-29a* 低表达、*miR-203* 高表达与 *miR-203* 低表达。*miR-29a* 低表达、*miR-203* 低表达患者的肿瘤直径 ≥ 4 cm、FIGO 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、低分化占比均高于 *miR-29a* 高表达、*miR-203* 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 HPV 感染宫颈癌患者 *miR-29a*、*miR-203* 表达与预后的关系

随访至2024年6月30日,72例 HPV 感染宫颈癌患者中存活有 56 例、死亡有 16 例,1 年总生存率为 77.78%(56/72),肿瘤直径 ≥ 4 cm、FIGO 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、低分化、*miR-29a* 低表达、*miR-203* 低表达患者的生存率均低于肿瘤直径 <4 cm、FIGO 分期为 I~Ⅱ期、无淋巴结转移、中高分化、*miR-29a* 高表达、*miR-203* 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析 *miR-29a*、*miR-203* 表达对 HPV 感染宫颈癌患者生存率的影响

miR-29a 低表达患者的 1 年总生存率低于 *miR-29a* 高表达患者(57.58% vs 94.87%),*miR-203* 低表达患者的 1 年总生存率低于 *miR-203* 高表达患者(59.46% vs 97.14%),差异均有统计学意义(Log-rank=14.392、14.133, $P<0.05$)。见图1。

表3 HPV 感染宫颈癌患者 *miR-29a*、*miR-203* 表达与预后的关系 [$n(\%)$]

指标	<i>n</i>	1 年生存率	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)				
≥60	33	26(78.79)	0.036	0.850
<60	39	30(76.92)		
绝经情况				
有	31	24(77.42)	0.004	0.950
无	41	32(78.05)		
肿瘤直径(cm)				
≥4	37	23(62.16)	10.738	0.001
<4	35	33(94.29)		
病理分级				
G1~G2	47	35(74.47)	0.858	0.354
G3	25	21(84.00)		
FIGO 分期				
I~Ⅱ期	49	46(93.88)	23.004	<0.001
Ⅲ期	23	10(43.48)		
淋巴结转移				
有	28	14(50.00)	20.455	<0.001
无	44	42(95.45)		
分化程度				
低分化	22	8(36.36)	28.081	<0.001
中高分化	50	48(96.00)		
<i>miR-29a</i>				
低表达	33	19(57.58)	14.386	<0.001
高表达	39	37(94.87)		
<i>miR-203</i>				
低表达	37	22(59.46)	14.777	<0.001
高表达	35	34(97.14)		

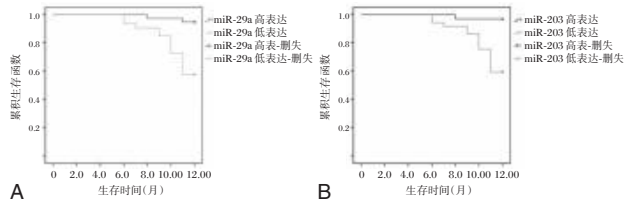


图1 *miR-29a*(A)、*miR-203*(B)表达对 HPV 感染宫颈癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

表2 HPV 感染宫颈癌患者 *miR-29a*、*miR-203* 表达与临床病理特征的关系 [$n(\%)$]

临床病理特征	<i>n</i>	<i>miR-29a</i> 低表达($n=33$)	χ^2 值	<i>P</i> 值	<i>miR-203</i> 低表达($n=37$)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)							
≥60	33	15(45.45)	0.004	0.953	16(43.24)	0.206	0.650
<60	39	18(54.55)			21(56.76)		
绝经情况							
有	31	12(36.36)	1.113	0.292	17(45.95)	0.259	0.611
无	41	21(63.64)			20(54.05)		
肿瘤直径(cm)							
≥4	37	24(72.73)	11.105	0.001	25(67.57)	7.975	0.005
<4	35	9(27.27)			12(32.43)		
病理分级							
G1~G2	47	22(66.67)	0.052	0.820	28(75.68)	3.631	0.057
G3	25	11(33.33)			9(24.32)		
FIGO 分期							
I~Ⅱ期	49	12(36.36)	28.146	<0.001	15(40.54)	26.506	<0.001
Ⅲ期	23	21(63.64)			22(59.46)		
淋巴结转移							
有	28	26(78.79)	40.809	<0.001	26(70.27)	31.540	<0.001
无	44	7(21.21)			11(29.73)		
分化程度							
低分化	22	19(57.58)	20.962	<0.001	19(51.35)	15.513	<0.001
中高分化	50	14(42.42)			18(48.65)		

3 讨论

目前认为 HPV 感染是诱发宫颈癌发生及影响患者预后的主要原因,临床主要通过手术治疗 HPV 感染宫颈癌患者,大部分早期宫颈癌患者通过手术治疗可有效改善预后,远期生存率也较高^[11]。然而,对于中晚期患者而言,大部分已错过最佳的手术治疗时间,整体预后较差,5 年生存率不到 35%。因此,如何早期评估并改善宫颈癌患者的预后已成为临床研究的重点。

本研究结果显示,HPV 感染宫颈癌患者的外周血 *miR-29a*、*miR-203* 表达均低于对照组,提示 *miR-29a*、*miR-203* 或可作为 HPV 感染相关宫颈癌筛查的分子标志物。*miR* 作为关键转录后调控因子,通过时序表达影响肿瘤转移与分化,可作为癌症进展的评估指标。*miR-29* 家族主要包含 *miR-29a*、*miR-29b*、*miR-29c* 三个成员,主要位于人体染色体 1 号与 7 号,已被研究证实^[9]在胃癌、白血病、肺癌等多种肿瘤疾病中扮演着抑癌基因的作用,其机制可能与促进 NK 细胞、Tc 细胞杀灭肿瘤细胞及下调抗凋亡因子 Mcl-1 有关。其中,*miR-29a* 位于 7q32,在多种肿瘤中异常低表达。Gong 等^[10]研究发现,*miR-29a* 可对宫颈癌细胞的增殖进行抑制,且还可促进细胞凋亡,并能通过调控 NF- κ B 信号通路抑制宫颈癌细胞的侵袭、迁移。熊焱强等^[11]结果表明,HPV16 E7 可对肿瘤细胞中的 *miR-29a* 表达进行调控,而 *miR-29a* 表达又可对肿瘤细胞的增殖及凋亡产生直接影响,故恢复 *miR-29a* 表达可能对 HPV16 E7 的增殖效应起到逆转作用。*miR-203* 位于人体染色体 14q32.33 点位上,该区域是染色体上的最不稳定区域,*miR-203* 的异常表达与多种肿瘤疾病的发展及预后密切相关。有研究指出^[12],*miR-203* 在乳腺癌、胰腺癌中异常上升,可能是因肿瘤组织特异性而导致的。另有研究发现^[13],*miR-203* 基因异常表达是 HPV 感染宫颈癌诱发的原因之一。李亚芹等^[14]研究结果也显示,与癌旁组织相比,宫颈癌组织中的 *miR-203* 表达水平显著降低,且研究还发现 *miR-203* 可通过直接下调 CUL2 表达从而对 HPV16 阳性宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移进行抑制。由此推测,*miR-203* 在 HPV 感染宫颈癌中起着抑癌基因作用,与 HPV 感染宫颈癌发生发展密切相关。

本研究结果显示,*miR-29a*、*miR-203* 表达水平均与肿瘤直径、FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度密切相关,提示 *miR-29a*、*miR-203* 在 HPV 阳性宫颈癌的进展及转移中扮演着极为关键的角色。当 *miR-29a*、*miR-203* 处于低表达状态时,可能通过促进癌细胞增殖与侵袭,并抑制机体抗肿瘤免疫机制,加速癌细胞的扩散和转移。此外,本研究预后分析结果显示,肿瘤直径、FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度在不同预后 HPV 感染宫颈癌患者中存在着差异性,与既往研究相一致^[15-16]。同时,*miR-29a*、*miR-203* 低表达患者的 1 年总生存率低于 *miR-29a*、*miR-203* 高表达患者,证实 *miR-29a*、*miR-203* 低表达可促进 HPV 感染宫颈癌患者疾病进展,导致

HPV 感染宫颈癌患者预后不良。结果表明 *miR-29a*、*miR-203* 有助于评估 HPV 感染宫颈癌患者的疾病进展及预后,或可作为新的治疗靶点。

综上,*miR-29a* 及 *miR-203* 可作为评估 HPV 感染宫颈癌患者疾病进展及预后的分子标志物。

参考文献

- [1] Shen L, Dang J, Liu S, et al. CircRNA VPRBP inhibits tumorigenicity of cervical cancer via miR-93-5p/FRMD6 axis [J]. *Reprod Sci*, 2022,29(8):2251-2264.
- [2] Rezaqalla J, Alshatti M, Ibraheem A, et al. Human Papillomavirus (HPV): unawareness of the causal role of HPV infection in cervical cancer, HPV vaccine availability, and HPV vaccine uptake among female schoolteachers in a Middle Eastern country [J]. *J Infect Public Health*, 2021,14(5):661-667.
- [3] Perkins RB, Wentzensen N, Schiffman M. Primary HPV Screening vs Cotesting for Cervical Cancer-Reply [J]. *JAMA*, 2023,330(21):2121-2122.
- [4] He L, Wang J, Chang D, et al. Effect of miRNA-200b on the proliferation and apoptosis of cervical cancer cells by targeting RhoA [J]. *Open Med (Wars)*, 2020,15(1):1019-1027.
- [5] Ali A, Mahla SB, Reza V, et al. Predicting the possible effect of *miR-203a-3p* and *miR-29a-3p* on DNMT3B and GAS7 genes expression [J]. *J Integr Bioinform*, 2021,19(1):20210016.
- [6] Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019,17(1):64-84.
- [7] 周晖,刘昀昀,罗铭,等.《2021 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020,36(11):1098-1104.
- [8] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,2018:295-298.
- [9] 左佳,常莉,李硕,等. *miR-29a* 调控肿瘤的侵袭迁移研究进展 [J]. *国际遗传学杂志*, 2021,44(5):339-345.
- [10] Gong Y, Wan JH, Zou W, et al. *miR-29a* inhibits invasion and metastasis of cervical cancer via modulating methylation of tumor suppressor SOCS1 [J]. *Future Oncol*, 2019,15(15):1729-1744.
- [11] 熊焱强,冯晶,刘朝奇,等. HPV16 E7 通过调控 *miR-29a*-CDK6 信号通路促进肿瘤细胞增殖 [J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021,50(6):744-749.
- [12] Nan P, Niu YG, Wang XH, et al. *miR-29a* function as tumor suppressor in cervical cancer by targeting SIRT1 and predict patient prognosis [J]. *Onco Targets Ther*, 2019,12(1):6917-6925.
- [13] 吴扬帆,卜璋于. *miR-203* 及靶基因与人乳头状瘤病毒感染的研究进展 [J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2020,47(4):354-357.
- [14] 李亚芹,刘亚涛,张宏蕾,等. *miR-203* 靶向调控 CUL2 对 HPV16 阳性宫颈癌细胞生物学特性的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2022,47(10):968-975.
- [15] 杜依蓓,邓琦程,杨主娟,等. HPV 感染宫颈癌组织 LPCAT1、SOCS2 的表达情况及其临床价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2024,24(07):1330-1334.
- [16] 杨一,陈雪梅,朱争艳. HPV 阳性宫颈癌组织中 *miR-34b* 的表达水平及其临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021,29(19):3448-3452.

冠心病患者 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 表达水平及与冠状动脉病变严重程度的关系

冯念 陈涛* 潘少华 胡彦雷

【摘要】目的 探讨冠心病患者脂蛋白残粒胆固醇(RLP-C)、线粒体衍生肽 MOTS-c、微小 RNA (*miR*)-17 表达水平及与冠状动脉病变严重程度的关系。**方法** 回顾性纳入 2023 年 1 月至 2024 年 3 月上海市浦东新区光明中医医院 82 例冠心病患者(观察组),按 Gensini 评分分为轻度(<18 分,25 例)、中度(18~50 分,39 例)、重度(>50 分,18 例)三组,另选 53 例非心脑血管疾病患者为对照组。比较两组及亚组间临床资料 and RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 水平,采用 Pearson 相关性分析冠状动脉病变严重程度与 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 的关系;采用 logistic 多因素分析影响病变严重程度的危险因素。**结果** 观察组合并糖尿病占比、吸烟占比和 TC、LDL-C、RLP-C、*miR*-17 水平均显著高于对照组,HDL-C、MOTS-c 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素分析显示,合并糖尿病、吸烟和 TC、LDL-C、RLP-C、*miR*-17 水平升高是冠状动脉病变的危险因素,HDL-C、MOTS-c 水平升高是冠状动脉病变的保护因素($P<0.05$);RLP-C、*miR*-17 随病变加重升高(重度>中度>轻度),MOTS-c 随病变加重降低(重度<中度<轻度),HDL-C 轻度组高于中、重度组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。相关性分析显示,冠状动脉病变严重程度与 RLP-C($r=0.441$)、*miR*-17 ($r=0.424$)呈正相关,与 MOTS-c 呈负相关($r=0.457$)(P 均 <0.05)。**结论** RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 在冠心病患者中异常表达,三指标与冠状动脉病变严重程度相关,可作为评估其病变严重程度的辅助指标。

【关键词】 冠心病;冠状动脉病变;脂蛋白残粒胆固醇;线粒体衍生肽 MOTS-c;微小 RNA-17

Expression levels of RLP-C, MOTS-c, and *miR*-17 in patients with coronary heart disease and their relationship with the severity of coronary artery lesions

FENG Nian, CHEN Tao*, PAN Shaohua, HU Yanlei

(Department of Laboratory Medicine, Guangming Traditional Chinese Medicine Hospital, Pudong New Area, Shanghai, Shanghai, China, 201399)

【ABSTRACT】Objective To investigate the expression levels of remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C), mitochondrial-derived peptide MOTS-c, and microRNA-17 (*miR*-17) in patients with coronary heart disease and their association with coronary lesion severity. **Methods** The retrospective analysis included 82 coronary heart disease patients (observation group) from Shanghai Pudong New Area Guangming TCM Hospital (Jan 2023-Mar 2024), stratified by Gensini score into mild (<18, $n=25$), moderate (18~50, $n=39$), and severe (>50, $n=18$) subgroups. A control group of 53 non-cardiovascular patients were enrolled. Clinical data and levels of RLP-C/MOTS-c/*miR*-17 were compared between groups/subgroups, with Pearson correlation analysis to examine the relationship between the severity of coronary artery lesions and RLP-C, MOTS-c, and *miR*-17 levels. Multivariate logistic regression analysis was employed to identify risk factors influencing the severity of the lesions. **Results** The observation group had a significantly higher proportion of patients with diabetes, a higher proportion of smokers, and significantly higher levels of TC, LDL-C, RLP-C, and *miR*-17 compared to the control group, while the levels of HDL-C and MOTS-c were significantly lower ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that diabetes, smoking, and elevated levels of TC, LDL-C, RLP-C, and *miR*-17 were risk factors for coronary artery lesions, while increased levels of HDL-C and MOTS-c served as protective factors ($P<0.05$). Subgroup analysis revealed RLP-C/*miR*-17 increased with lesion severity (severe > moderate > mild), while MOTS-c decreased (severe < moderate < mild). HDL-C was higher in the mild vs. moderate/severe subgroups (all $P<0.05$). Correlation analysis showed that lesion severity positively correlated with RLP-C ($r=$

基金项目:上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项医疗卫生项目(PKJ2021-Y15)

作者单位:上海市浦东新区光明中医医院检验科,上海 201399

*通信作者:陈涛, E-mail: transaero@163.com

0.441) and *miR*-17 ($r=0.424$), and negatively with MOTS-c ($r=0.457$) (all $P<0.05$). **Conclusion** RLP-C, MOTS-c, and *miR*-17 are abnormally expressed in coronary heart disease patients, and they correlate with coronary lesion severity. These markers may serve as auxiliary indicators for assessing the severity of lesions.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Coronary artery lesions; Remnant lipoprotein cholesterol; Mitochondrial-derived peptide MOTS-c; MicroRNA-17

冠心病作为一种严重威胁人类健康的心血管疾病,其发病率和死亡率在我国呈持续上升趋势,给社会和家庭带来沉重负担^[1]。深入研究其发病机制、寻找有效诊断标志物及治疗靶点是心血管领域研究热点。研究发现,残粒样脂蛋白胆固醇(remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C)、线粒体衍生肽 MOTS-c 以及微小 RNA(microRNA, *miR*)-17 与心血管疾病发展有关^[2-3]。RLP-C 是富含甘油三酯的脂蛋白前体,可通过促脂质沉积、炎症反应等参与冠脉病变,且与冠心病的发生风险相关。MOTS-c 是一种线粒体编码肽,具有调节代谢、保护内皮功能,在冠脉病变患者中的表达降低,可能为潜在的保护因素。*miR*-17 是一种内源性非编码 RNA,参与细胞增殖、分化、凋亡等过程,在心血管疾病中起重要调节作用^[4]。本研究旨在探讨冠心病患者血清 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 的表达水平,并分析其与冠状动脉病变严重程度的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集上海市浦东新区光明中医医院 2023 年 1 月至 2024 年 3 月收治的 82 例冠心病患者的临床资料,纳入观察组。纳入标准:①符合稳定性冠心病的诊断标准^[5];②年龄 18~80 岁;③临床资料完整;④认知正常,可配合检查。排除标准:①近 3 个月发生过脑血管意外;②合并恶性肿瘤;③合并重要脏器功能损伤;④有心脏手术史;⑤先天性心功能不全者。采用 Gensini 评分^[6]评估患者冠状动脉病变的严重程度,按照分值<18 分、18~<50 分、≥50 分将其分为轻度组($n=25$)、中度组($n=39$)、重度组($n=18$)。另选取同期非心脑血管疾病患者 53 例作为对照组。本研究经上海市浦东新区光明中医医院伦理委员会批准(百脑汇:GMEC-KY-2021028)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

收集所有患者的年龄、性别、体质量指数、合并症、吸烟史、血压等临床资料。

1.2.2 实验室指标检测

采集 2 份患者的空腹外周血 3 mL,第 1 份用于生化指标检测的血液样本采集于含有肝素钠抗凝剂的采血管中,第 2 份用于后续离心分离的血液样本采集于不含抗凝剂的普通采血管中。第 1 份样本(抗凝血浆)采用全自动生化分析仪测定空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),试剂盒均来自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;根据公式 $RLP-C=TC-HDL-C-LDL-C$ 计算得到 RLP-C。第 2 份

血液样本经离心机以 4 500 r/min,离心半径 9 cm 运行 10 min 后,取上层血清保存(-20℃)待测。采用酶联免疫吸附法并严格按照试剂盒说明书测定血清 MOTS-c(试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司),采用实时定量 PCR 测定血清 *miR*-17。具体如下:采用 RNA 提取剂提取待测液中的 RNA,利用特异性的逆转录试剂盒将 *miR*-17RNA 转录成 cDNA 后经 PCR 实时扩增,条件:95℃预变性 10min,95℃变性 15s,60℃退火/延伸 1 min,对 *miR*-17 的 cDNA 进行 PCR 扩增时,需按照设定条件进 40 次循环反应。引物上游:5'-GCCGAG-3',下游:5'-CTCAACTGGTGTCTGGA-3';选择 U6 小核 RNA 作为内参基因。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 *miR*-17 的相对表达水平,取 3 次重复实验的平均值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析数据,首先对所有连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性分布验证,符合正态分布计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;多组之间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD 法(最小显著差异法);计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。多因素分析采用 logistic 回归模型,相关性分析采用 Pearson 系数法。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 水平比较

观察组合并糖尿病占比、吸烟占比和 TC、LDL-C、RLP-C、*miR*-17 水平均显著高于对照组, HDL-C、MOTS-c 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料及 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 水平比较

项目	观察组($n=82$)	对照组($n=53$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	58.43±6.49	57.14±5.84	1.172	0.243
性别				
男	44(53.66)	23(43.40)		
女	38(46.34)	30(56.60)		
体质量指数(kg/m ²)	23.11±1.43	22.74±1.26	1.537	0.127
高血压	39(47.56)	18(33.96)	2.440	0.118
糖尿病	34(41.46)	11(20.75)	6.213	0.013
吸烟	47(57.32)	20(37.74)	4.938	0.026
收缩压(mmHg)	137.94±9.25	135.86±8.64	1.309	0.193
舒张压(mmHg)	84.67±6.43	83.43±5.46	1.159	0.248
空腹血糖(mmol/L)	5.89±0.48	5.74±0.41	1.875	0.063
TC(mmol/L)	4.23±0.85	3.86±0.72	2.619	0.010
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.24	1.27±0.28	4.647	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.24±0.59	1.93±0.40	3.357	0.001
RLP-C(mmol/L)	0.76±0.35	0.60±0.25	2.885	0.005
MOTS-c(ng/mL)	182.31±38.24	224.95±35.20	6.524	<0.001
<i>miR</i> -17	1.52±0.34	1.26±0.28	4.641	<0.001

2.2 多因素分析冠状动脉病变的影响因素

多因素分析显示,合并糖尿病、吸烟和 TC、LDL-C、RLP-C、*miR*-17 水平升高是冠状动脉病变的危险因素, HDL-C、MOTS-c 水平升高是冠状动脉病变的保护因素。见表 2。

2.3 不同亚组基本资料及 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 比较

Gensini 评分、RLP-C、*miR*-17 呈现为:轻度组<中度组<重度组;MOTS-c 呈现为:轻度组>中度组>重度组,差异有统

计学意义($P<0.05$)。轻度组 HDL-C 高于中度组、重度组($P<0.05$);但中度组与重度组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 冠状动脉病变严重程度与 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 的相关性分析

相关性分析显示,冠状动脉病变严重程度与 RLP-C($r=0.441$)、*miR*-17($r=0.424$)呈正相关,与 MOTS-c 呈负相关($r=0.457$)(P 均 <0.05)。见图 1。

表 2 多因素分析冠状动脉病变的影响因素

变量	赋值	β 值	<i>S.E.</i> 值	Wald 值	OR 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
糖尿病	有=1,无=0	0.468	0.161	8.450	1.597	1.165~2.189	0.004
吸烟	有=1,无=0	0.524	0.162	10.462	1.689	1.229~2.320	0.001
TC	原值录入	0.189	0.090	4.410	1.208	1.013~1.441	0.036
HDL-C	原值录入	-0.059	0.022	7.192	0.943	0.903~0.984	0.007
LDL-C	原值录入	0.304	0.126	5.821	1.355	1.059~1.735	0.016
RLP-C	原值录入	0.274	0.125	4.805	1.315	1.029~1.680	0.028
MOTS-c	原值录入	-0.134	0.035	14.658	0.875	0.817~0.937	<0.001
<i>miR</i> -17	原值录入	0.856	0.249	11.818	2.354	1.445~3.835	0.001

表 3 不同亚组基本资料及 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 比较

项目		轻度组(<i>n</i> =25)	中度组(<i>n</i> =39)	重度组(<i>n</i> =18)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	年龄	57.24±5.67	58.39±6.85	60.15±5.21	1.162	0.318
	男	14(56.00)	20(51.28)	10(55.56)	0.170	0.919
	女	11(44.00)	19(48.72)	8(44.44)		
体质量指数(kg/m ²)		22.86±1.59	23.04±1.68	23.64±1.53	1.294	0.280
病程		3.59±1.06	3.84±1.23	4.12±1.05	1.131	0.328
高血压		12(48.00)	18(46.15)	9(50.00)	0.076	0.963
糖尿病		11(44.00)	15(38.46)	8(44.44)	0.277	0.871
吸烟		16(64.00)	20(51.28)	11(61.11)	1.143	0.565
病变部位	左主干	14(56.00)	11(28.21)	8(44.44)	5.063	0.080
	左前降支	13(52.00)	14(35.90)	10(55.56)	2.609	0.271
	左回旋支	10(40.00)	12(30.77)	9(50.00)	2.011	0.366
	右冠状动脉	8(32.00)	9(23.08)	6(33.33)	0.920	0.631
Gensini 评分(分)		10.23±3.51	35.81±5.10 ^a	73.82±6.89 ^{ab}	799.786	<0.001
收缩压(mmHg)		136.92±7.61	138.04±8.20	139.20±7.83	0.435	0.649
舒张压(mmHg)		85.51±5.83	83.46±6.12	86.02±5.41	1.552	0.218
空腹血糖(mmol/L)		6.02±0.38	5.81±0.40	5.85±0.44	2.144	0.124
TC(mmol/L)		4.16±0.79	4.22±0.89	4.32±0.75	0.194	0.824
HDL-C(mmol/L)		1.18±0.32	1.02±0.26 ^a	0.91±0.20 ^a	5.593	0.005
LDL-C(mmol/L)		2.16±0.43	2.24±0.51	2.38±0.49	1.094	0.340
RLP-C(mmol/L)		0.63±0.20	0.77±0.22 ^a	0.90±0.21 ^{ab}	8.657	<0.001
MOTS-c(ng/mL)		199.70±25.94	179.44±22.83 ^a	164.42±23.61 ^{ab}	11.861	<0.001
miR-17		1.34±0.25	1.52±0.26 ^a	1.71±0.30 ^{ab}	10.199	<0.001

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

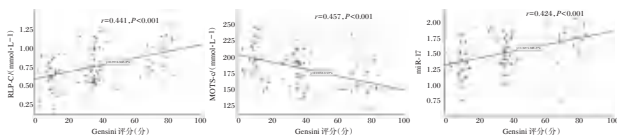


图 1 冠状动脉病变严重程度与 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 的相关性分析

3 讨论

冠心病多发于 40 岁以上人群,发病率随年龄增长升高^[7],其核心机制为动脉粥样硬化导致的冠状动脉狭窄或

阻塞,涉及高血压、血脂异常、炎症反应等因素^[8]。现有评估方法(如冠脉造影、血管内超声等)为有创检查,存在并发症风险且费用高;血液标志物(如肌钙蛋白)对病变严重程度评估价值有限。本研究聚焦近年发现与心血管调控有关的 RLP-C、MOTS-c、*miR*-17 三种新型生物标志物^[9-11],探讨其与冠状动脉病变严重程度的关系。

RLP-C 是残粒样脂蛋白中的胆固醇成分,其颗粒较小,能够穿透动脉内膜,促进动脉斑块形成^[12]。一项横断面研究显示,冠心病患者 RLP-C 水平显著高于正常人,且与动脉粥样硬化形成有关^[13]。MOTS-c 是一种多肽,在细胞应激条件

下表达增加,与冠状动脉疾病成强相关^[14-15]。*miR-17*是一种小型RNA,通过调控基因表达参与细胞增殖、凋亡及炎症,其水平在动脉粥样硬化患者中升高,可作为诊断预测因子^[16]。本研究显示,观察组合并糖尿病占比、吸烟占比和TC、LDL-C、RLP-C、*miR-17*水平均显著高于对照组,HDL-C、MOTS-c水平均显著低于对照组;多因素分析显示,合并糖尿病、吸烟和TC、LDL-C、RLP-C、*miR-17*水平升高是冠状动脉病变的危险因素,HDL-C、MOTS-c水平升高是冠状动脉病变的保护因素。分析其原因为,烟草中的尼古丁等有害物质可损伤血管内皮,增加氧化应激和炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块形成;长期高血糖会导致血管内皮损伤,加速脂质沉积^[17]。TC直接促进动脉壁脂质沉积,形成粥样硬化斑块;LDL-C易被氧化,进入血管内膜,触发炎症反应和斑块进展。*miR-17*通过抑制血管新生因子的表达,阻碍毛细血管生成,并干扰低氧下心肌细胞的代谢适应,加剧缺血损伤^[18]。RLP-C可加重胆固醇负荷,促进泡沫细胞形成和斑块不稳定^[19]。HDL-C可清除血管壁胆固醇并减少脂质沉积,兼具抗炎、抗氧化及改善内皮功能作用。亚组分析结果显示,轻度组HDL-C水平高于中重度组,但在中重度组间无差异,提示其可能在病变早期通过升高水平延缓进展,而中重度阶段因慢性炎症、胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱等抑制其功能,保护作用被抵消。MOTS-c可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B通路缓解内皮功能障碍,同时恢复线粒体结构来改善心功能,发挥细胞保护作用^[20]。相关性分析显示,冠状动脉病变严重程度与RLP-C、*miR-17*呈正相关,与MOTS-c呈负相关。

本研究采用Gensini评分对冠状动脉病变严重程度分组,结果显示左主干、左前降支等病变部位在各严重程度组间的分布无统计学差异。这可能因动脉粥样硬化可同时累及多条血管,病变分布具有普遍性;也可能是Gensini评分的综合性掩盖了特定部位差异,或受限于样本量(重度组样本极少)及统计效能不足。

综上所述,RLP-C、MOTS-c和*miR-17*在冠心病患者中异常表达,三指标与冠状动脉病变严重程度有关,是冠状动脉病变的独立影响因素。

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J].中国介入心脏病学杂志,2024,32(10):541-550.
- [2] 陈焱,吕智博,赵昕.残粒脂蛋白胆固醇及非高密度脂蛋白胆固醇水平不一致性与冠状动脉狭窄严重程度的相关性研究[J].中国全科医学,2023,26(24):3010-3015+3021.
- [3] 王美娟,时涵远,李娇,等.血清MOTS-c、sLRP-1水平与急性冠状动脉综合征严重程度及预后相关性[J].临床心血管病杂志,2023,39(7):516-520.
- [4] Neiburga KD, Vilne B, Bauer S, Bongiovanni D, et al. Vascular Tissue Specific miRNA Profiles Reveal Novel Correlations with Risk Factors in Coronary Artery Disease [J]. Bio-molecules, 2021,11(11):1683.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [6] 邓静,陈昱,杨大春,等.血清CTX、PINP、COMP表达水平与冠心病发生发展及疾病严重程度的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(18):3899-3901.
- [7] Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022[J]. J Am Coll Cardiol, 2023,82(25):2350-2473.
- [8] 徐宝华,吴有华,朱家庭,等.福辛普利联合普伐他汀治疗冠心病心力衰竭的临床疗效[J].西北药学杂志,2022,37(3):166-170.
- [9] Inoue N, Morikawa S, Murohara T. Comprehensive Assessment of Lipid Markers in Cardiovascular Events Prediction[J]. Int Heart J, 2024,65(5):792-799.
- [10] Mohtashami Z, Singh MK, Salimiaghdam N, et al. MOTs-c, the Most Recent Mitochondrial Derived Peptide in Human Aging and Age-Related Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022,23(19):11991.
- [11] 许欣,星玉洁,杜娟,等. *miR-17-5p*与高血压左室肥厚相关性及其预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2081-2085.
- [12] 冯丹,李娜,侯东燕.血清残粒脂蛋白胆固醇浓度与急性心肌梗死相关性分析[J].首都医科大学学报,2023,44(5):872-876.
- [13] Jaishankar T, Shivasekar M, Vinodhini VM. Assessment of Remnant Lipoprotein Cholesterol and Oxidized Low density Lipoprotein Associated with Low-grade Inflammation in Coronary Heart Disease Subjects of Young South Indian Population [J]. J Assoc Physicians India, 2022,70(6):11-12.
- [14] 宋玉,李萌萌,李灿,等.运动、线粒体衍生活肽MOTS-c与胰岛素抵抗研究进展[J].中国运动医学杂志,2021,40(8):648-652.
- [15] Yaşar E, Çakmak T, Bayramoğlu A, et al. MOTs-c as a predictor of coronary lesions and complexity in patients with stable coronary artery disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022,26(16):5676-5682.
- [16] Telkoparan - Akillilar P, Cevik D. Identification of *miR-17*, *miR-21*, *miR-27a*, *miR-106b* and *miR-222* as endoplasmic reticulum stress-related potential biomarkers in circulation of patients with atherosclerosis [J]. Mol Biol Rep, 2021,48(4):3503-3513.
- [17] 林小梅,祖姆热提·阿布都克依木,马春晖,等.血清白介素6、空腹血糖水平与冠心病及不良心血管事件关系的研究[J].中国全科医学,2024,27(3):286-292.
- [18] 黄文霞,周菲,黄玉冰,等.微小RNA-17和微小RNA-214水平对老年冠心病患者冠状动脉侧支循环形成的预测价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(12):1264-1267.
- [19] Liu J, Teng TQ, Li Z, et al. Influence of remnant lipoprotein particle cholesterol on non-target lesions progression in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Front Cardiovasc Med, 2024,11(1):1471479.
- [20] Li Y, Li Z, Ren Y, et al. Mitochondrial-derived peptides in cardiovascular disease: Novel insights and therapeutic opportunities [J]. J Adv Res, 2024,64(1):99-115.

老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染病原学特点及ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平变化

肖聃* 闻朋浩 申展

【摘要】目的 分析老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染病原学特点及血管紧张素转换酶2(ACE2)、血管紧张素Ⅱ(Ang-Ⅱ)、去甲肾上腺素(NE)、醛固酮(ALD)水平变化。**方法** 纳入2022年6月至2024年6月南阳南石医院收治的老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者238例作为研究对象,根据是否发生院内感染分为院内感染组(46例)和未院内感染组(192例)。分析老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染病原菌分布、耐药性,比较两组患者临床资料、血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值。**结果** 老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者发生院内感染46例,检出病原菌共66株,其中革兰阳性菌22株,占比33.33%,主要为金黄色葡萄球菌;革兰阴性菌42株,占比63.64%,主要为肺炎克雷伯菌。革兰阴性菌肺炎克雷伯菌主要对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,耐药率≥50.00%。相较未院内感染组,院内感染组血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平均更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。将院内感染组纳入阳性,未院内感染组纳入阴性,采用ROC曲线分析血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值,曲线下面积(AUC)为0.774、0.728、0.775、0.752、0.946,敏感度为78.26%、69.57%、76.09%、60.87%、91.30%,特异度为68.75%、69.79%、69.79%、83.85%、85.94%,联合检测AUC最高($Z=4.147$ 、 4.888 、 4.657 、 3.971 , $P<0.05$)。**结论** 老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染以革兰阴性菌肺炎克雷伯菌为主,而主要革兰阴性菌对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,可根据病原菌分布及耐药性进行给药,联合检测血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值较高。

【关键词】 非小细胞肺癌;晚期;老年;放化疗;院内感染;病原学

Etiological characteristics of nosocomial infection and changes of levels of ACE2, ang-Ⅱ, NE and ALD in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer after radiotherapy and chemotherapy

XIAO Dan*, WEN Penghao, SHEN Zhan

(Department of Oncology, Nanyang Nan Shi Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

【ABSTRACT】Objective To analyze the etiological characteristics of nosocomial infection and the changes of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin Ⅱ (Ang-Ⅱ), norepinephrine (NE) and aldosterone (ALD) in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer after radiotherapy and chemotherapy. **Methods** 238 elderly patients with advanced non-small cell lung cancer treated with radiotherapy and chemotherapy at Nanyang Nanshi Hospital from June 2022 to June 2024 were included as the research subject and were divided into the nosocomial infection group (46 cases) and the uninfected group (192 cases) based on whether nosocomial infection occurred. The aim of the study was to analyze the distribution and drug resistance of pathogens causing nosocomial infections in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy. Additionally, the study aimed to compare the clinical data, serum levels of ACE2, Ang-Ⅱ, NE and ALD between the two groups, and to draw the receiver's operating characteristics (ROC) curves to analyze the predictive value of levels of serum ACE2, Ang-Ⅱ, NE and ALD for nosocomial infections in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy. **Results** Hospital infections occurred in 46 elderly patients with advanced non-small cell lung cancer after radiotherapy and chemotherapy. A total of 66 strains of pathogens were detected, including 22 strains of

基金项目:南阳市科技发展规划项目(23KJGG199)

作者单位:南阳南石医院肿瘤科,河南,南阳473000

*通信作者:肖聃, E-mail: XIAOjin15623@163.com

gram-positive bacteria, accounting for 33.33%, mainly *Staphylococcus aureus* and 42 strains of gram-negative bacteria, accounting for 63.64%, mainly *Klebsiella pneumoniae*. Gram-negative bacteria *Klebsiella pneumoniae* were mainly resistant to ceftriaxone, gentamicin and cefotaxime, and the resistance rate was $\geq 50.00\%$. Compared to the uninfected group, the serum levels of ACE2, Ang- II , NE, and ALD in the nosocomial infection group were higher, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The nosocomial infection group tested positive, while the uninfected group tested negative. The ROC curve was used to analyze the predictive value of levels of serum ACE2, Ang- II , NE, and ALD in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy. The AUC values were 0.774, 0.728, 0.775, 0.752, 0.946, respectively, with sensitivities ranging from 60.87% to 91.30%. and specificities ranging from 68.75%, to 85.94%. The combined detection AUC was the highest ($Z=4.147, 4.888, 4.657$ and $3.971, P<0.05$). **Conclusion** Gram-negative bacteria *Klebsiella pneumoniae* is the main nosocomial infection in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy , while the main gram-negative bacteria were resistant to ceftriaxone, gentamicin and cefotaxime. Treatment should be administered based on the distribution and drug resistance of pathogens. A combined detection of serum levels of ACE2, Ang- II , NE, and ALD has been found to have a high predictive value for nosocomial infections in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing radiotherapy and chemotherapy.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Late stage; Old age; Chemotherapy and radiotherapy; Nosocomial infection; Etiology

化疗可降低老年非小细胞肺癌患者体内的免疫细胞,损伤其自身的免疫功能,致使老年晚期非小细胞肺癌放疗患者院内感染率升高^[1-2]。院内感染会使患者的病情恶化,使患者的治疗变得更加困难^[3]。血管紧张素 II (angiotensin II , Ang- II)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、醛固酮(aldosterone, ALD)是临床常见的内分泌标志物,血管紧张素转换酶 2(agiotensinconvertigenzyme 2, ACE2)在患者机体血中的表达异常,其水平的改变可以反应炎症损伤的严重程度,并可引起炎症反应^[4-5]。研究^[6-7]发现,老年晚期非小细胞肺癌放疗患者院内感染与上述指标水平变化密切相关。本研究旨在分析老年晚期非小细胞肺癌放疗患者院内感染病原学特点及 ACE2、Ang- II 、NE、ALD 变化情况,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2022 年 6 月至 2024 年 6 月南阳南石医院收治的老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者 238 例为研究对象,根据是否发生院内感染^[8]分为院内感染组(46 例)和未院内感染组(192 例),两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。院医学伦理委员会已详细审核本次研究方案,并批准开展。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:①晚期非小细胞肺癌符合《肺癌查与管理中国专家共识》^[9]相关标准者;②院内感染组符合《医院感染诊断标准(试行)》^[8]相关标准者;③年龄 ≥ 65 岁者;④造血功能及凝血功能正常者;⑤初次发病者;⑥获取患者或家属知情同意书者等。排除标准:①标本污染者;②肝及肾功能不全者;③合并其他慢、急性传染性病症者;④入院前接受抗凝或溶栓药物者;⑤合并其他恶性肿瘤疾病者;⑥血液系统疾病者;⑦处于妊娠及哺乳期者等。

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

指标	院内感染组 ($n=46$)	未院内感染组 ($n=192$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.045	0.831
男	25(54.35)	101(52.60)		
女	21(45.65)	91(47.40)		
年龄(岁)	76.03 \pm 2.68	75.55 \pm 2.71	1.081	0.281
BMI(kg/m ²)	21.87 \pm 1.71	21.93 \pm 1.68	0.217	0.829
基础疾病				
高血压	22(47.83)	94(48.96)	0.019	0.890
高脂血症	13(28.26)	67(34.90)	0.732	0.392
糖尿病	26(56.52)	105(54.69)	0.050	0.822
冠状动脉粥样硬化性心脏病	10(21.74)	51(26.56)	0.453	0.501
临床分期			0.052	0.820
Ⅲ期	31(67.39)	126(65.63)		
Ⅳ期	15(32.61)	66(34.38)		

1.3 方法

1.3.1 院内感染病原菌分布

老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染确诊后 2 h 内,根据《全国临床检验操作规程》^[10]采集患者血液 5 mL 进行血培养【赛默飞世尔生物化学制品(北京)有限公司】,采用全自动微生物鉴定及药敏分析仪(生物梅里埃美国股份有限公司)进行微生物培养和种类鉴定,排除污染血液标本,同一患者血培养重复检出菌株仅计算 1 次,标准菌株大肠杆菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC212053)购自杭州天和试剂公司。

1.3.2 主要病原菌耐药性

采用法国梅里埃公司生产的 VITEK2 Compact 型药物敏感度测定仪,对所分离的菌株进行微生物学及药敏鉴定。

1.3.3 血清 ACE2、Ang- II 、NE、ALD 水平

入院后 2 h 内采集所有患者空腹静脉血 6 mL,取其中 2 mL,离心处理(3 000 r/min, 10 min,离心半径 13 cm)后取

血清,于-80℃的条件下进行储存,应用酶联免疫吸附法检测血清 ACE2 水平,试剂盒生产公司:北京协和洛克生物技术有限责任公司。取其中 2 mL 加上血管紧张素抑制剂,应用磁微粒化学发光法检测血清 Ang- II 水平。取剩余 2 mL,进行 3 500 r/min 离心 10 min,应用磁微粒化学发光法检测血清 NE、ALD 水平,试剂盒生产公司:郑州安图生物工程股份有限公司。

1.4 统计学分析

数据分析使用 SPSS 26.0 统计软件进行,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,两组间采用 χ^2 检验进行比较。计量资料符合正态分布使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间采用独立样本 t 检验进行比较。根据是否发生院内感染将院内感染组纳入阳性,未院内感染组纳入阴性,采用 MedCalc 11.4 绘制 ROC 曲线分析血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值,分析其 AUC、敏感度、特异度。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 院内感染病原菌分布

老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者发生院内感染 46 例,检出病原菌共 66 株,其中革兰阳性菌 22 株,占比 33.33%,主要为金黄色葡萄球菌;革兰阴性菌 42 株,占比 63.64%,主要为肺炎克雷伯菌。见表 2。

表 2 院内感染病原菌分布

病原菌	株数($n=66$)	构成比(%)
革兰阳性菌	22	33.33
金黄色葡萄球菌	11	16.67
肠球菌属	6	9.09
表皮葡萄球菌	3	4.55
其他	2	3.03
革兰阴性菌	42	63.64
肺炎克雷伯菌	21	31.82
铜绿假单胞菌	13	19.70
大肠埃希菌	5	7.58
鲍氏不动杆菌	2	3.03
其他	1	1.52
真菌	2	3.03
白假丝酵母	1	1.52
光滑假丝酵母	1	1.52
合计	66	100.00

2.2 主要革兰阴性菌耐药性

革兰阴性菌肺炎克雷伯菌主要对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,耐药率 $\geq 50.00\%$ 。见表 3。

表 5 血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值

指标	AUC	标准误	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI 值	截断值	P 值
ACE2	0.774	0.040	78.26	68.75	0.715~0.825	>67.31 U/L	<0.001
Ang- II	0.728	0.042	69.57	69.79	0.667~0.783	>10.61 ng/L	<0.001
NE	0.775	0.037	76.09	69.79	0.716~0.826	>10.15 μ g/L	<0.001
ALD	0.752	0.045	60.87	83.85	0.692~0.806	>15.67 ng/L	<0.001
联合检测	0.946 ^{abcd}	0.015	91.30	85.94	0.910~0.971		<0.001

注:与 ACE2 比较,^a $P < 0.05$;与 Ang- II 比较,^b $P < 0.05$;与 NE 比较,^c $P < 0.05$;与 ALD 比较,^d $P < 0.05$ 。

表 3 主要革兰阴性菌耐药性

抗菌药物	肺炎克雷伯菌($n=21$)	
	株数	构成比(%)
哌拉西林	5	23.81
庆大霉素	13	61.90
美罗培南	0	0.00
左氧氟沙星	7	33.33
环丙沙星	9	42.86
头孢曲松	15	71.43
亚胺培南	1	4.76
头孢噻肟	12	57.14
头孢他啶	4	19.05

2.3 两组血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平比较

相较未院内感染组,院内感染组血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平均更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	n	ACE2 (U/L)	Ang- II (ng/L)	NE (μ g/L)	ALD (ng/L)
院内感染组	46	71.36 \pm 8.57	12.86 \pm 1.85	11.20 \pm 1.50	16.09 \pm 1.76
未院内感染组	192	46.05 \pm 5.51	4.09 \pm 0.76	3.73 \pm 0.53	5.67 \pm 0.81
t 值		24.824	50.480	56.168	59.935
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值

将院内感染组纳入阳性,未院内感染组纳入阴性,采用 ROC 曲线分析血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值,AUC 为 0.774、0.728、0.775、0.752、0.946,敏感度为 78.26%、69.57%、76.09%、60.87%、91.30%,特异度为 68.75%、69.79%、69.79%、83.85%、85.94%,联合检测 AUC 均为最高($Z=4.147$ 、4.888、4.657、3.971, $P < 0.05$)。见表 5、图 1。

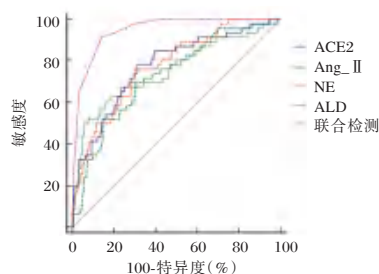


图 1 血清 ACE2、Ang- II、NE、ALD 水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放化疗患者院内感染的预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染目前尚无特效治疗方案,主要治疗方案为给予抗菌药物及支持治疗,预后较差。故而分析患者院内感染的病原菌特点及其耐药性具有重要意义,可为感染的预防及控制奠定基础。

刘翔等^[11]分析老年非小细胞肺癌放疗化疗院内感染患者病原菌分布,发现革兰阴性菌为老年非小细胞肺癌放疗化疗院内感染的主要病原菌,这与本研究结果较为相似,但其并未进一步分析主要病原菌具体耐药情况。而本研究结果则发现,老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者发生院内感染46例,检出病原菌主要为肺炎克雷伯菌;肺炎克雷伯菌主要对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,耐药率≥50.00%。提示老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染以革兰阴性菌肺炎克雷伯菌为主,而主要革兰阴性菌对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,可根据病原菌分布及耐药性进行给药。

本研究中,相较未院内感染组,院内感染组血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平均更高。采用ROC曲线分析血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平单独及联合检测对老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染的预测价值,AUC、敏感度、特异度均较高,联合检测AUC均为最高,提示联合检测血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平对老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染的预测价值较高。肺部与内分泌系统是相互影响的,在放疗化疗过程中,老年晚期非小细胞肺癌患者体内多种激素Ang-Ⅱ、NE、ALD等含量增加,引起了机体的内分泌功能失调,从而导致患者的血糖、下丘脑、垂体、肾上腺和矿物质代谢的异常,使患者的免疫力下降,造成患者发生院内感染。老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染后,会导致过度的炎性因子释放,致使心肌细胞的损伤,造成心脏功能的异常;同时,还可以通过刺激荷尔蒙的分泌来调控组织和器官的功能,形成负反馈调控,导致内分泌失调,最终导致Ang-Ⅱ、NE、ALD水平升高^[12-13]。而ACE2则是一种新型的抗炎药物,在老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者的院内感染中,ACE2可以通过调节P38蛋白,调节蛋白激酶的表达,防止过度的炎症反应;所以,在患者院内感染后,ACE2补偿性高表达,对炎症损伤起到保护作用,且随着炎症的加重,ACE2的水平表达也随之加重^[14-15]。

综上,老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染主要革兰阴性菌对头孢曲松、庆大霉素、头孢噻肟耐药,可根据病原菌分布及耐药性进行给药,联合检测血清ACE2、Ang-Ⅱ、NE、ALD水平对老年晚期非小细胞肺癌放疗化疗患者院内感染的预测价值较高。

参考文献

- [1] Lanaghan F, Stenhouse P. Nosocomial infections in the intensive care unit[J]. *Anaesth Intens Care Med*, 2024, 25(10): 652-656.
- [2] Su PY, Li LR, Wang YY, et al. Application of PDCA in improving hand hygiene compliance and nosocomial infection quality in orthopedics†[J]. *Front Nurs*, 2024, 11(3): 327-335.
- [3] Morales M, Asaban B, Parsons S, et al. Controlled substance liquid waste management systems as potential reservoirs for nosocomial infection in a pediatric hospital[J]. *J pediatr pharmacol therapeut*, 2024, 29(4): 399-403.
- [4] Gezer BE, Şahin SA. Determinant role of toll-like receptor 4 (TLR4) on angiotensin II in isolated umbilical arteries from normal and gestational diabetes pregnant women [J]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi*, 2024, 52(7): 486-491.
- [5] Jin RJ, Zhang YZ, Chu PC, et al. Norepinephrine triggers glutamatergic long-term potentiation in hypothalamic paraventricular nucleus magnocellular neuroendocrine cells through postsynaptic $\beta 1$ -AR/PKA signaling pathway in vitro in rats [J]. *Korean J physiol pharmacol*, 2024, 28(6): 569-576.
- [6] Li L, Wang R, He L, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme 2 expression in vivo with novel 68ga-labeled peptides originated from the coronavirus receptor-binding domain [J]. *ACS Pharmacol Translat Sci*, 2024, 7(10): 3119-3130.
- [7] Jacobs KA, Morley DS, Samuel K, et al. Hepatic angiotensin-converting enzyme 2 expression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and in patients with fatal COVID-19[J]. *World J gastroent*, 2024, 30(31): 3705-3716.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *现代实用医学*, 2003, 15(7): 460-465.
- [9] 中国肺癌防治联盟, 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺癌工作委员会. 肺癌查与管理中国专家共识[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(21): 1604-1615.
- [10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 812-899.
- [11] 刘翔, 胡陶玉, 李丹. 老年非小细胞肺癌患者放疗化疗院内感染的因素分析[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(3): 200-204.
- [12] Russell AJ. Vasopressor responsiveness 101: prediction of responsiveness to angiotensin II infusion [J]. *Crit care med*, 2024, 52(8): 1310-1313.
- [13] 刘新, 朱井玲, 张丽翠, 等. 血管紧张素Ⅱ、去甲肾上腺素、醛固酮与非小细胞肺癌患者术后肺部感染的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(14): 14-19.
- [14] 余英姿, 丁向春, 苏小红, 等. 非小细胞肺癌合并肺部感染患者组织中血管紧张素转换酶2的表达及机制[J]. *解剖学杂志*, 2022, 45(1): 28-32.
- [15] Duarte FM, Oliveira GCL, Quintas C, et al. Angiotensin-converting enzymes 1 and 2 in the feces: presence and catalytic activity in the rat 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced model of colitis[J]. *J gastroent hepatol*, 2024, 39(9): 1885-1894.

抗阻和有氧运动康复对糖尿病肾脏病患者肾功能及自噬水平的影响

李一慧 苏丹 李杰珍 张敏*

【摘要】 目的 探究抗阻与有氧运动康复对糖尿病肾病(DKD)患者肾功能及 mTOR 通路及自噬水平相关指标的影响。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月于新疆医科大学第一附属医院确诊的 DKD 患者 180 例,随机分为对照组(90 例)和观察组(90 例)。对照组采用常规方式护理和基础健康教育,观察组在此基础上给予抗阻和有氧运动康复训练,连续治疗 2 个月。比较两组患者治疗效果、肾功能[肾小球滤过率(eGFR)、尿白蛋白排泄率(UAER)和胱抑素 C(Cys C)]、血糖水平[糖化血红蛋白(HbA1c)、餐后 2 小时血糖(2hPG)及空腹血糖水平(FBG)]、mTOR 通路[PI3K mRNA、AKT mRNA、NF- κ B mRNA]及自噬水平[AGR7 mRNA、Beclin1 mRNA、LC3 mRNA]相关指标。**结果** 观察组临床治疗效果优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组 CysC 和 UAER 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);但两组 eGFR 指标比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的 HbA_{1c}、2hPG、FBG 指标低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 表达低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组的 ATG7、Beclin1、LC3 表达高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 抗阻与有氧运动康复训练可有效控制 DKD 患者的血糖水平,进一步减轻肾脏损伤,降低 mTOR 信号通路的活性,提升自噬水平,从而增强临床治疗的整体有效率。

【关键词】 糖尿病肾病; 抗阻和有氧运动; 肾功能指标; 血糖指标; mTOR 信号通路; 自噬水平

The effects of resistance and aerobic exercise rehabilitation on renal function and autophagy levels in patients with diabetic nephropathy

LI Yihui, SU Dan, LI Jiezheng, ZHANG Min*

(Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

【ABSTRACT】 Objective To explore the effects of resistance and aerobic exercise rehabilitation on renal function and related indicators of the mTOR pathway and autophagy level in patients with diabetic nephropathy (DKD). **Methods** A total of 180 patients diagnosed with DKD at the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2023 to January 2024 were selected and randomly divided into two groups: the control group (90 cases) and the observation group (90 cases). The control group received conventional nursing and basic health education, while the observation group was given resistance and aerobic exercise rehabilitation training on this basis for continuous treatment for 2 months. The therapeutic effects, renal functions (glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin excretion rate (UAER), and cystatin C (Cys C)), blood glucose levels [glycated hemoglobin (HbA1c), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), and fasting blood glucose level (FBG)], and mTOR pathway were compared between the two groups of patients. Indicators related to PI3K mRNA, AKT mRNA, NF- κ B mRNA and autophagy levels (AGR7 mRNA, Beclin1 mRNA, LC3 mRNA) were analyzed. **Results** Compared to the control arm, the intervention arm demonstrated a significantly better therapeutic response ($P<0.05$). Post-treatment, serum cystatin-C and urinary albumin excretion rates were markedly lower in the intervention arm compared to the control arm ($P<0.05$). Conversely, estimated glomerular filtration rates did not differ between the arms ($P>0.05$). Glycemic control indices-HbA1c, 2hPG and FBG-were all lower in the intervention arm ($P<0.05$). Furthermore, the phosphorylated-to-total protein ratios of PI3K, AKT, and mTOR were significantly down-regulated, while the autophagy-related proteins ATG7, Beclin-1, and LC3 were up-regulated in the intervention arm (all $P<0.05$). **Conclusion** Resistance and aerobic exercise reha-

基金项目:新疆医科大学人文社会科学基金项目改革与发展专项资助计划(2017YFYG109)

作者单位:新疆医科大学第一附属医院中医综合科,新疆,乌鲁木齐 830054

*通信作者:张敏, E-mail:2442593680@qq.com

bilitation training can effectively control the blood glucose levels of patients with DKD. This helps alleviate renal injury, reduce the activity of the mTOR signaling pathway, and increase the level of autophagy. These effects enhance the overall effectiveness of clinical treatment.

[KEY WORDS] Diabetic nephropathy; Resistance and aerobic exercise; Renal function index; Blood glucose index; mTOR signaling pathway; Autophagy level

糖尿病患者的数量持续攀升,且年轻化趋势明显。预计到2045年,全球糖尿病患者将达到7亿^[1]。糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)作为糖尿病的严重并发症,患病率逐年上升,严重威胁患者生活质量。研究发现,I型和II型糖尿病患者罹患DKD的比例分别高达23.4%和47.9%。一旦进入大量白蛋白尿期,患者10年内进展至终末期肾病的风险增加14~16倍,且死亡风险较无CKD的糖尿病患者升高2~3倍^[2]。传统治疗包括强化降糖、肾素-血管紧张素系统阻断剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂及严格血压、血脂管理等,但药物不良反应、经济负担及依从性不佳限制了其长期效果^[2]。近年来,运动康复被证实可在药物基础上进一步降低DKD进展风险。研究报道,有氧联合抗阻训练可使尿白蛋白排泄率下降,减缓肾小球滤过率下降速度^[3]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian Target of Rapamycin, mTOR)信号通路的活化状态与足细胞肥大、系膜基质增生及自噬水平密切相关,是DKD进展的核心环节^[4]。运动被证实能抑制mTOR过度激活,恢复自噬水平,减轻肾脏损伤^[5]。本研究旨在探讨这些影响及机制,以期为制定更有效的DKD康复方案提供理论和实践指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年1月至2024年1月新疆医科大学第一附属医院收治的180例DKD患者,随机分为对照组和观察组各90例。纳入标准:①符合DKD诊断标准^[6];②两组具备良好的治疗依从性;③患者及其家属自愿签署知情同意书。排除标准:①I型糖尿病患者;②其他肾脏疾病患者;③存在运动禁忌症的患者;④处于妊娠或哺乳期的患者;⑤合并精神疾病、认知障碍等无法配合完成研究的患者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会审批。

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	肾病病程 (年)
		男性	女性			
对照组	90	51(56.67)	39(43.33)	57.35 \pm 11.36	7.79 \pm 2.65	3.73 \pm 0.89
观察组	90	53(58.89)	37(41.11)	58.27 \pm 11.89	8.13 \pm 2.53	3.69 \pm 0.92
t/χ^2 值		0.202		0.531	0.880	0.296
P 值		0.450		0.596	0.380	0.767

1.2 治疗方法

对照组患者接受常规护理和基础健康教育,包括饮食指导、血糖监测、药物治疗指导等。

观察组患者给予抗阻和有氧运动干预。抗阻训练每周

进行2~3次,采用8~12 RM(重复最大次数)的强度,包括腿举、坐姿推胸、哑铃弯举等。每个动作进行3组,每组8~12次。组间休息1~2 min。有氧运动采用中等强度(控制在50%~70%最大摄氧量),每周运动3~5次,包括快走、游泳、踏车等。每次运动持续时间为30~60 min,其中包括5~10 min的热身活动,如慢走、关节活动操等,以及5~10 min的放松活动,如慢走、深呼吸、拉伸等。

两组患者均持续干预治疗2个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标

根据患者治疗后相关症状及指标的改变情况,将治疗效果分为显效、有效和无效三种^[7]。显效表现为:患者的症状与体征得到明显改善或完全消失,同时血糖、血脂以及肾功能指标恢复至正常水平,或相较于治疗前降低了超过50%。有效表现为症状与体征得到缓解,相关指标的水平降低20%至50%。无效表现为患者症状、体征未出现好转,甚至有所加重,且相关指标降低幅度小于20%,则视为治疗无效。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.3.2 肾功能指标

收集并检测患者治疗前后24小时内的尿液样本(一般1 000~3 000 mL),通过高压液相法检测肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR),采用免疫透射比浊法检测尿白蛋白排泄率(Urinary Albumin Excretion Rate, UAER)和胱抑素C(Cystatin C, Cys C)。

1.3.3 血糖指标

检测患者治疗前后血糖相关指标,主要包括糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)、餐后2小时血糖(2-hour Postprandial Glucose, 2hPG)及空腹血糖水平(Fasting Blood Glucose, FBG)的改变。检测方法:患者在清晨空腹(至少8~10 h未进食热量)状态下,先采集静脉血2~5 mL,用于检测FBG、HbA1c;口服75 g无水葡萄糖(溶于250~300 mL水中),从服糖第一口开始计算时间,2 h后采集血液样本测定血糖水平,以检测2hPG水平。将采集后的血液样本在室温下以3 000 \times g离心10 min(离心半径12 cm),采用全自动生化分析仪检测FBG和2hPG;采用高效液相色谱法检测HbA1c。

1.3.4 mTOR信号通路指标

收集DKD患者治疗前后的外周静脉血2~5 mL,3 000 \times g,半径12 cm离心机离心10 min取上层血清,QIAzol裂解血清后抽总RNA,质检合格即逆转录为cDNA按SYBR Green qPCR试剂说明书进行实时荧光定量PCR反应,计算外周血PI3K、AKT、NF- κ B mRNA表达。

1.3.5 自噬水平指标

采用实时荧光定量PCR反应检测患者血清中自噬相关分子 *AGR7* mRNA、*Beclin1* mRNA 和 *LC3* mRNA 的表达,具体实验方法同1.3.4。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料则以 [*n*(%)]表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

观察组患者的临床治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗效果比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	90	20(22.22)	43(47.78)	27(30.00)	63(70.00)
观察组	90	29(32.22)	51(56.67)	10(11.11)	80(88.89)
χ^2 值					9.832
<i>P</i> 值					0.002

2.2 两组肾功能相关指标比较

治疗前,两组CysC、UAER、eGFR指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组CysC和UAER低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但两组eGFR指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组肾功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC (mg/L)		UAER (mg/24 h)		eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	4.89±0.75	3.35±0.54 ^a	178.87±30.37	142.26±21.46 ^a	90.87±11.56	92.09±12.89
观察组	90	4.92±0.83	2.76±0.53 ^a	181.26±27.29	125.13±19.30 ^a	91.09±12.20	93.27±11.45
<i>t</i> 值		0.254	7.398	0.555	5.631	0.124	0.649
<i>P</i> 值		0.799	<0.001	0.579	<0.001	0.901	0.517

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA _{1c} (%)		2hPG (mmol/L)		FBG (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	8.76±0.58	7.38±0.45 ^a	12.25±1.34	10.47±0.38 ^a	9.69±0.76	8.43±0.62 ^a
观察组	90	8.71±0.60	7.03±0.42 ^a	12.39±1.27	10.30±0.36 ^a	9.57±0.63	6.61±0.52 ^a
<i>t</i> 值		0.568	5.394	0.719	3.081	1.153	21.337
<i>P</i> 值		0.570	<0.001	0.473	0.002	0.250	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组mTOR信号通路分子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	p-PI3K/PI3K		p-AKT/AKT		p-mTOR/mTOR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	1.93±0.32	1.60±0.39 ^a	2.21±0.30	1.72±0.26 ^a	2.72±0.49	1.92±0.45 ^a
观察组	90	1.91±0.27	1.35±0.36 ^a	2.25±0.29	1.27±0.18 ^a	2.68±0.45	1.70±0.52 ^a
<i>t</i> 值		0.453	4.469	0.909	13.500	0.570	3.035
<i>P</i> 值		0.651	<0.001	0.364	<0.001	0.569	0.003

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组血糖相关指标比较

治疗前,两组HbA_{1c}、2hPG、FBG指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组的HbA_{1c}、2hPG、FBG指标低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组mTOR信号通路分子水平比较

治疗前,两组p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组的p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR表达低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组自噬相关分子水平比较

治疗前,两组ATG7、Beclin1、LC3表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组的ATG7、Beclin1、LC3表达高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

DKD是糖尿病最常见且危害最大的微血管并发症之一,其高发病率与终末期肾病的高风险已成为全球公共卫生难题。传统治疗以多靶点药物联合为核心,如SGLT-2抑制剂、ACEI/ARB、非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂及GLP-1受体激动剂等联合应用,虽可延缓肾功能恶化,但长期用药易产生耐药性、药物不良反应,增加患者经济负担。因此,寻找安全、经济、可持续的非药物干预手段成为临床研究热点。近年来,运动康复训练凭借其代谢、血流动力学及细胞信号通路的综合调节作用,在DKD治疗领域受到广泛关注。本研究结果证实,在常规药物治疗的基础上,实施个体化抗

表6 两组自噬相关分子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ATG7		Beclin1		LC3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	90	2.23±0.56	3.85±0.37 ^a	2.73±0.72	3.19±0.28 ^a	3.08±0.79	4.17±0.46 ^a
观察组	90	2.30±0.72	4.76±0.41 ^a	2.69±0.70	4.57±0.32 ^a	2.92±0.83	5.28±0.52 ^a
t值		0.728	15.632	0.378	30.789	1.325	15.168
P值		0.468	<0.001	0.706	<0.001	0.187	<0.001

注:与同组治疗前相比,^aP<0.05。

阻联合有氧运动方案,可显著促进肾功能恢复并减轻肾脏进一步损伤,与张丽等^[8]的多中心随机对照试验结论一致。

分析原因主要是有氧运动可增强心肺功能,促进血液循环,使肾脏得到更充足的血液灌注,改善肾小球的血流动力学。抗阻运动则能增加肌肉质量,提高基础代谢率,改善胰岛素抵抗,间接减轻肾脏的代谢负担。两者结合,协同作用于肾小球滤过屏障,有效降低了尿蛋白的排泄。进一步分析调控机制发现,有氧运动可通过改善肾组织中的线粒体功能,减少线粒体超氧化物歧化酶和活性氧的产生,进而有助于延缓DKD的疾病进程^[9-10]。本研究还发现,抗阻和有氧运动康复训练显著改善患者的血糖控制水平,HbA1c、2hPG和FBG均降低,上述指标的降低与肾脏功能密切相关,与徐星等人的研究结果相一致^[11]。这一效益主要归因于有氧运动增强了骨骼肌细胞膜上葡萄糖转运蛋白4(Glucose transporter 4, GLUT4)的表达活性,促进了葡萄糖的摄取;同时,运动还上调了肌膜和T管膜上的GLUT4表达,进一步增强了降糖效果^[12]。此外,有氧运动训练通过增强线粒体的氧化能力,提高了葡萄糖的氧化利用率^[13];而抗阻训练则通过抑制糖原合成酶激酶3 β 的丝氨酸残基磷酸化,激活糖原合成酶,从而促进糖原合成,有效降低血糖水平^[14]。

本研究发现,经康复治疗后观察组患者的mTOR信号通路活性降低,与其他研究的结果相一致^[15]。分析原因,一方面,运动能够增加肌肉对葡萄糖的摄取和利用,降低血糖水平,减少高血糖对肾脏的刺激,从而间接抑制mTOR信号通路的激活;另一方面,运动可以直接调节mTOR信号通路中的关键分子,如通过激活AMPK,抑制mTOR的活性^[16]。另外,本研究还发现,观察组患者的自噬水平升高,这表明运动后足细胞功能得到一定程度改善,与RUNWAL等的结论相一致^[17]。分析原因,运动上调自噬相关蛋白表达,促进自噬体形成与降解,增强线粒体自噬效率,并减少细胞外基质堆积,保护足细胞与肾小管上皮细胞,从而改善DKD中肾小球滤过屏障与肾小管结构功能异常^[18]。

综上所述,抗阻联合有氧运动通过“血流动力学-代谢-分子信号”三维网络,协同降低血糖、抑制mTOR过度激活、恢复足细胞自噬稳态,最终减轻肾脏病理损害并提升临床疗效。

参考文献

[1] Wang Y, Zhao H, Wang Q, et al. Chinese Herbal Medicine in Ameliorating Diabetic Kidney Disease via Activating Au-

tophagy[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019:9030893.
[2] Griffin TP, O'Shea PM, Smyth A, et al. Burden of chronic kidney disease and rapid decline in renal function among adults attending a hospital-based diabetes center in Northern Europe[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1):e002125.
[3] 钟瑜,谢小美,许淑梅.抗阻训练结合有氧运动对糖尿病肾病患者肾功能、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.
[4] 王珍,杨洛,廖敏,等. mTOR 信号通路在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J]. 生物技术进展, 2021, 11(3):316-321.
[5] 周鸿雁,张译丹,季威,等. 不同强度运动抑制糖尿病大鼠肾脏 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善自噬的比较[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(11):2310-2318.
[6] 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.
[7] 王磊. 阿魏酸哌嗪联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2025, 37(7):40-43.
[8] 张丽,曹雯,张开贵,等. 早期抗阻训练联合连续性远红外线照射在中老年糖尿病肾病人中的应用[J]. 护理研究, 2024, 38(11):2034-2038.
[9] Liu HW, Kao HH, Wu CH. Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice[J]. Nutr Metab (Lond), 2019, 16:22.
[10] Zhou Z, Ying C, Zhou X, et al. Aerobic exercise training alleviates renal injury in db/db mice through inhibiting Nox4-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. Exp Gerontol, 2022, 168:111934.
[11] 徐星. 康复护理干预对糖尿病肾病患者病情的延缓作用分析[J]. 航空航天医学杂志, 2021, 32(11):1369-1371.
[12] 戴刘宴,张梅. 运动干预糖尿病肾病的机制及应用研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(9):1307-1312.
[13] 林建健,宋洁. 运动调控线粒体动力学变化的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11):1767-1771.
[14] Strasser B, Pesta D. Resistance training for diabetes prevention and therapy: experimental findings and molecular mechanisms[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:805217.
[15] 杨世睿,周婷婷,马超超,等. 中医药干预mTOR通路靶向自噬防治糖尿病肾病的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(11):1675-1678.
[16] 黄嵩,傅力. 运动调节骨骼肌细胞葡萄糖摄取的研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(4):281-284.
[17] Runwal G, Stamatakou E, Siddiqi FH, et al. LC3-positive structures are prominent in autophagy-deficient cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):10147.
[18] 郭宗承,蓝天,马路遥,等. 运动改善糖尿病肾病作用机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2023, 45(10):1568-1574.

超声造影结合穿刺活检组织中MMP-9、CK19检测对乳腺癌SLN转移的诊断价值

徐鑫¹ 张宇^{2*} 杨乐³

【摘要】目的 探讨超声造影(CEUS)结合穿刺活检组织中基质金属蛋白酶(MMP)9、细胞角蛋白(CK)19检测对乳腺癌(BC)前哨淋巴结(SLN)转移(SLNM)的诊断价值。**方法** 对2021年1月至2023年12月唐山弘慈医院收治的150例BC患者的临床资料进行回顾性分析,据靶向穿刺活检术后病理学检查结果分为SLNM组($n=71$)及无SLNM组($n=79$),比较两组基线资料,比较两组的病理特征、SLN CEUS特征、穿刺活检组织中MMP-9、CK19阳性表达情况。采用Logistic回归模型分析CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检测诊断SLNM的价值。**结果** 两组基线资料及CEUS检查中SLN形态、内部灌注缺损、增强后边界特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SLNM组淋巴结N1~N2期、SLN纵横比 <2 、皮髓质分界不清、最大皮质厚度 >3 mm、淋巴门消失、血流分布混合型、自皮质向门部灌注、存在周边声晕、周边汇聚、增强后范围扩大、边缘放射性增强、Ⅲ~Ⅳ型增强模式占比均高于无SLNM组,差异有统计学意义($P<0.05$);SLNM组活检组织中MMP-9、CK19阳性表达占比均高于无SLNM组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,CEUS、MMP-9、CK-19检查阳性是BC患者发生SLNM的危险因素($P<0.05$)。CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检查诊断SLNM的灵敏性、特异性、准确率、阳性预测率、阴性预测率、Kappa值分别为95.77%、93.67%、94.67%、93.15%、96.10%、0.893,均高于单一指标检测。**结论** CEUS、活检组织中MMP-9、CK19对BC患者SLNM均有一定的诊断价值,且联合应用的价值更高。

【关键词】 乳腺癌;前哨淋巴结;超声造影;基质金属蛋白酶9;细胞角蛋白19

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with MMP-9 and CK19 in puncture biopsy tissues in SLN metastasis of breast cancer

XU Xin¹, ZHANG Yu^{2*}, YANG Le³

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

【ABSTRACT】Objective To explore the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) combined with matrix metalloproteinase (MMP)-9 and cytokeratin (CK) 19 in puncture biopsy tissues in sentinel lymph node (SLN) metastasis (SLNM) of breast cancer (BC). **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 150 patients with BC at Tangshan Hongci Hospital between January 2021 and December 2023. Based on the results of pathological examination after targeted puncture biopsy, patients were divided into the SLNM group ($n=71$) and the non-SLNM group ($n=79$). The baseline data of the two groups were compared using an independent sample t-test. Pathological characteristics, SLN CEUS characteristics, and the positive expressions of MMP-9 and CK19 in puncture biopsy tissues in the two groups were compared between the two groups using a chi-square test. The diagnostic value of CEUS combined with MMP-9 and CK19 in SLNM was analyzed using the four-table method, Kappa test, and logistic regression model. **Results** There was no significant difference in baseline data and CEUS characteristics (SLN morphology, internal perfusion defect, post-enhancement boundary characteristics) between the two groups ($P>0.05$). The proportion of lymph nodes at stage N1-N2, SLN aspect ratio <2 , unclear boundary between cortex and medulla, maximum cortex

基金项目:河北省2024年度医学科学研究课题项目(20240439)

作者单位:1.唐山弘慈医院放射科,河北,唐山 063000

2.唐山中心医院超声科,河北,唐山 063000

3.开滦精神卫生中心放射科,河北,唐山 063000

*通信作者:张宇, E-mail: duledu198549@163.com

thickness >3 mm, disappearance of lymphatic portal, mixed blood flow distribution, cortex-portal perfusion, peripheral sound halo, peripheral convergence, range expansion after enhancement, radioactivity edge enhancement and type III~IV enhancement mode in the SLNM group were higher than those in the non-SLNM group ($P<0.05$). The proportions of positive MMP-9 and CK19 in the SLNM group were higher than those in the non-SLNM group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that CEUS, MMP-9 and CK-19 positive were risk factors of SLNM in BC patients ($P<0.05$). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive rate, negative predictive rate and Kappa value of CEUS combined with MMP-9 and CK19 in the diagnosis of SLNM were 95.77%, 93.67%, 94.67%, 93.15%, 96.10% and 0.893, higher than those of a single index.

Conclusion CEUS, MMP-9, and CK19 in biopsy tissues all have diagnostic value in SLNM for BC patients, and the diagnostic value of combined detection is even higher.

[KEY WORDS] Breast cancer; Sentinel lymph node; CEUS; (MMP)-9; (Ck)19

乳腺癌(Breast cancer, BC)是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,早期起病隐匿,行常规根治手术治疗患者的5年生存率可达92.58%~94.30%^[1],但现行BC发病人群中以中晚期患者占比更高,使得生存率下降为31.37%~71.52%^[2]。因此,探索适宜的手段明确BC患者临床分期显得尤为重要。其中腋窝淋巴结转移是公认的评价指标之一,前哨淋巴结(Sentinel lymph node, SLN)更是防止病灶转移的第一道屏障^[3],故早日判断BC患者SLN转移(SLN metastasis, SLNM)情况对于快速准确预测病情进展、改善患者的生存率意义重大。超声造影(Contrast-enhanced ultrasound, CEUS)是目前临床诊断SLNM的主要手段^[4]。同时有研究发现^[5-6],基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)-9、细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)19均参与癌细胞增殖、侵袭、分化的过程,可在SLNM的诊断中发挥重要的作用。为探寻更加敏感、准确的SLNM诊断方案,丰富临床参考依据,本文以150例BC患者为对象来探究CEUS联合组织内MMP-9、CK19检测的诊断价值,结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对2021年1月至2023年12月唐山弘慈医院收治的150例BC患者的临床资料进行回顾性分析,纳入标准:①参照相关文献^[7]标准首次诊断单发BC;②符合乳腺淋巴结靶向穿刺活检术适应证^[7],术中获取活检组织行MMP-9、CK19免疫组化检查;③符合超声检查指征^[8]且于术前行CEUS检查;④腋窝淋巴结阴性;⑤年龄≥18岁,认知及沟通正常;⑥临床诊疗及资料完整,所有检查均获得明确结果。排除标准:①存在双侧、复发或远处转移BC或其他乳腺疾病;②既往有乳腺或腋窝手术史、抗肿瘤治疗史;③合并其他恶性肿瘤、急慢性感染、免疫疾病、脏器功能不全、血液疾病等;④存在CEUS、免疫组化检、病理检查禁忌证或图像不清晰、检查结果不明;⑤妊娠期、哺乳期女性;⑥合并精神疾病或沟通障碍,依从性差。据靶向穿刺活检术后组织病理学检查结果是否存在SLN转移分为SLNM组($n=71$)及无SLNM组($n=79$)。本研究经唐山弘慈医院医学伦理委员会审批通过(20200310)。

1.2 方法

1.2.1 CEUS检查

应用彩色多普勒超声诊断仪及配套7.5~13.0 MHz线阵探头检查,首先行常规平扫,再对患侧乳晕区上3、6、9、12点处注射0.5 mL声诺维,启动造影双幅成像模式,以首个显影的淋巴结或分支上首个淋巴结计为SLNM,做好体表标记并储存图像,获取SLN形态、纵横比等信息。

1.2.2 活检组织MMP-9、CK19检查

超声导丝定位抽吸病变组织,行术中冰冻切片分成两份,其中一份通过石蜡包埋、苏木精-伊红染色行病理检查,另一份活检组织行MMP-9、CK19免疫组织化学检查,随机选择10个高倍视野($\times 400$)下阳性细胞染色情况判定,以其染色强度(无色、淡黄、黄褐、棕褐色依次为0~3分)及范围(淋巴结内占比0%、1~10%、11%~50%、51%~75%、>75%依次为0~4分)乘积≥3分为阳性^[9]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Kappa检验评估一致性,以Kappa值0.81~1.0、0.61~0.80、0.4~0.6、<0.4分别为完全一致、高度一致、中度一致、不一致。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及病理特征比较

两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SLNM组与无SLNM组淋巴结状态比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组SLN CEUS特征比较

两组SLN形态、内部灌注缺损、增强后边界比较,差异无统计学意义($P>0.05$);SLNM组SLN纵横比<2、皮髓质分界不清、最大皮质厚度>3 mm、淋巴门消失、血流分布混合型、自皮质向门部灌注、存在周边声晕、周边汇聚、增强后范围扩大、边缘放射性增强、III~IV型增强模式占比均高于无SLNM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组活检组织中MMP-9、CK19表达比较

SLNM组活检组织中MMP-9、CK19阳性表达占比均高于无SLNM组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组基线资料及病理特征比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

参数	SLNM组 (n=71)	无SLNM组 (n=79)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	51.24±8.12	52.06±8.37	0.608	0.544
体质量指数(kg/m ²)	21.89±1.23	22.13±1.25	1.183	0.239
绝经情况			0.734	0.391
是	58(81.69)	60(75.95)		
否	13(18.31)	19(24.05)		
肿瘤侧别				0.403
左	32(45.07)	41(51.90)	0.698	
右	39(54.93)	38(48.10)		
肿瘤位置			4.021	0.403
乳晕	3(4.23)	1(1.27)		
外上象限	14(19.72)	17(21.52)		
外下象限	18(25.35)	25(31.65)		
内上象限	16(22.54)	22(27.85)		
内下象限	20(28.17)	14(17.72)		
肿瘤直径(mm)	15.23±4.17	15.86±4.21	0.919	0.360
分子分型			1.926	0.588
Luminal A型	16(22.54)	11(13.92)		
Luminal B型	26(36.62)	33(41.77)		
三阴性	11(15.49)	14(17.72)		
HER-2过表达型	18(25.35)	21(26.58)		
病理类型			0.027	0.870
浸润性导管癌	35(49.30)	40(50.63)		
其他	36(50.70)	39(49.37)		
病理分期			0.009	0.925
I期	32(45.07)	35(44.30)		
II期	39(54.93)	44(55.70)		
肿瘤大小			0.937	0.626
T1	18(25.35)	16(20.25)		
T2	47(66.20)	58(73.42)		
T3	6(8.45)	5(6.33)		
淋巴结状态			150.000	<0.001
N0期	0(0.00)	79(100.0)		
N1期	42(59.15)	0(0.00)		
N2期	29(40.85)	0(0.00)		

2.4 CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检查诊断SLNM的价值分析

CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检查诊断SLNM的灵敏性、特异性、准确率、阳性预测率、阴性预测率、Kappa值分别为95.77%、93.67%、94.67%、93.15%、96.10%、0.893,均高于单一指标检测。见表4。

以是否发生SLNM作为因变量(否=0,是=1),CEUS、MMP-9、CK-19为自变量行多因素Logistic回归分析,结果显示,CEUS、MMP-9、CK-19检查阳性是BC患者发生SLNM的危险因素($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

本文以病理证实的71例SLNM转移及79例无SLNM转移的BC患者为对象,分析CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19的诊断价值。CEUS主要通过造影剂注射增强BC组织淋巴管内散射回声来获取SLN位置、大小、微血管循环状态等信息^[10]。本研究行CEUS检测结果发现,SLNM组患者在纵横比、皮髓质分界等特征中占比更高,表明存在

表2 两组SLN CEUS特征比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

淋巴结特征	SLNM组 (n=71)	无SLNM组 (n=79)	t/χ^2 值	P值
形态			0.751	0.687
椭圆形	51(71.83)	54(68.35)		
类圆形	16(22.54)	22(27.85)		
不规则	4(5.63)	3(3.80)		
纵横比			11.372	0.001
<2	38(53.52)	21(26.58)		
≥2	33(46.48)	58(73.42)		
皮髓质分界			25.208	<0.001
清晰	16(22.54)	50(63.29)		
不清	55(77.46)	29(36.71)		
最大皮质厚度			27.926	<0.001
>3 mm	58(81.69)	31(39.24)		
≤3 mm	13(18.31)	48(60.76)		
淋巴门			21.857	<0.001
消失	31(43.66)	8(10.13)		
存在	40(56.34)	71(89.87)		
周边声晕			58.675	<0.001
有	55(77.46)	12(15.19)		
无	16(22.54)	67(84.81)		
周边汇聚			6.344	0.012
有	22(30.99)	11(13.92)		
无	49(69.01)	68(86.08)		
血流分布			40.066	<0.001
淋巴门型	6(8.45)	32(40.51)		
无血流型	9(12.68)	24(30.38)		
周边型	21(29.58)	13(16.46)		
混合型	35(49.30)	10(12.66)		
内部灌注缺损			0.118	0.731
有	28(39.44)	29(36.71)		
无	43(60.56)	50(63.29)		
灌注顺序			9.039	0.003
自门部向皮质	15(21.13)	35(44.30)		
自皮质向门部	56(78.87)	44(55.70)		
增强后范围扩大			35.692	<0.001
有	57(80.28)	25(31.65)		
无	14(19.72)	54(68.35)		
增强后边界			0.125	0.724
清晰	33(46.48)	39(49.37)		
不清	38(53.52)	40(50.63)		
边缘放射性增强			13.685	<0.001
有	55(77.46)	41(51.90)		
无	16(22.54)	38(48.10)		
增强模式			85.496	<0.001
I型	1(1.41)	45(56.96)		
II型	7(9.86)	20(25.32)		
III型	34(47.89)	14(17.72)		
IV型	29(40.85)	0(0.00)		

表3 两组活检组织中MMP-9、CK19表达比较 $[n(\%)]$

组别	n	MMP-9		CK-19	
		阳性	阴性	阳性	阴性
SLNM组	71	61(85.92)	10(14.08)	58(81.69)	13(18.31)
无SLNM组	79	15(18.99)	64(81.10)	12(15.19)	67(84.81)
χ^2 值		67.011		66.441	
P值		<0.001		<0.001	

表4 CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检查对SLNM的诊断效能分析(%)

检测方法	灵敏性	特异性	准确率	阳性预测率	阴性预测率	Kappa
CEUS	90.14	88.61	89.33	87.67	90.91	0.786
MMP-9	85.92	81.10	83.33	80.26	86.49	0.667
CK-19	81.69	84.81	83.33	82.86	83.75	0.665
三者联合	95.77	93.67	94.67	93.15	96.10	0.893

表5 SLNM发生的影响因素分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR值	95% CI	P值
CEUS	阴性=0, 阳性=1	1.185	0.368	10.369	3.271	1.590~6.728	0.001
MMP-9	阴性=0, 阳性=1	0.098	0.028	12.250	1.103	1.044~1.165	0.001
CK-19	阴性=0, 阳性=1	0.238	0.091	6.840	1.269	1.061~1.516	0.009

Wang等^[12]指出,SLNM是指癌细胞通过淋巴系统转移到淋巴结并增殖的现象,是癌细胞常见的恶性生物学行为之一,选择SLN内与之相关的因子表达或可为SLNM的早期诊断提供新的靶点。MMP-9是MMPs类蛋白水解酶中分子最大的蛋白酶,可通过降解致密细胞外基质生成大量血管内皮生长因子,增加血管通透性,从而扩宽癌细胞运动空间来促进其侵袭与转移^[5,13]。CK-19是一种存在于上皮细胞的低分子酸性角蛋白,生理情况下于机体淋巴结中无表达,当出现乳腺上皮细胞癌变时则会加速CK-19降解,从而增加CK-19在淋巴结的表达水平,CK-19阳性表达被认为是癌细胞浸润、转移的重要标志^[6,14]。本研究,SLNM组MMP-9、CK-19阳性表达占比高于无SLNM组的结果也进一步证实了二者与SLNM的相关性。为分析穿刺活检组织中MMP-9、CK-19在SLNM诊断中的价值,本文行灵敏性、特异性、准确率等检验,发现结果均>80%,与病理结果处于高度一致,表明活检组织中MMP-9、CK-19检测对SLNM的诊断具有一定价值。

为进一步提高SLNM的诊断准确率,本文对上述方法联合检查的结果进行分析,发现联合检测的灵敏性、特异性、准确率等均高于单一指标,且与病理结果完全一致(Kappa=0.893),表明CEUS联合活检组织MMP-9、CK-19对BC患者SLNM诊断的效能更高,与马鑫等^[15]结果一致。提示临床可通过上述指标的联合监测来有效预测BC患者SLNM的发生及制定适宜的治疗方案,以改善患者的预后。

综上所述,CEUS联合活检组织中MMP-9、CK19检查可显著提高BC SLNM的诊断效能,对于预测病情进展、实现早期对症治疗、改善患者的预后均具有重要价值。

[参考文献]

[1] Lyu S, Cheung RCC. Efficient and automatic breast cancer early diagnosis system based on the hierarchical extreme learning machine[J]. *Sensors (Basel)*, 2023,23(18):7772.
 [2] El Masri J, Phadke S. Breast cancer epidemiology and contemporary breast cancer care: a review of the literature and clinical applications[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2022,65(3):461-481.

上述差异特征的BC患者更可能发生SLNM,与郝蕾娜等^[11]报道的SLNM CEUS征象基本一致,提示CEUS在BC患者SLNM的诊断中具有一定价值。这可能与发生SLNM的BC患者分布于淋巴结的癌细胞更多,更易侵袭周边的淋巴管,促进大量新生血管生成,破坏正常血流信号的机制有关。

[3] 阮彦,查国芬,郑雨欣,等.基于病理和超声图像特征的列线图模型预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的临床价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2024,26(7):590-595.
 [4] Liu X, Wang M, Wang Q, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node metastasis in breast cancer: an updated meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023,202(2):221-231.
 [5] Yan C, Sun C, Lu D, et al. Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: evidence from a meta-analysis[J]. *Int J Biol Markers*, 2022,37(1):13-20.
 [6] Pina H, Salleron J, Gilson P, et al. Intraoperative prediction of non-sentinel lymph node metastases in breast cancer using cytokeratin 19 mRNA copy number: a retrospective analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2022,16(3):58.
 [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021,31(10):954-1040.
 [8] 国家超声医学质量控制中心,中华医学会超声医学分会.乳腺疾病超声检查质量控制专家共识(2019版)[J]. *中华超声影像学杂志*, 2020,29(1):1-5.
 [9] 王莹,刘秋雨,张梦阳,等.乳腺癌组织中bFGF、Ki-67及ADAM15表达情况及其与临床病理特征的相关性分析[J]. *实用癌症杂志*, 2024,39(7):1093-1096.
 [10] 陈雪,李健,张明,等.超声造影联合NLR在乳腺癌合并淋巴结转移中的应用分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024,22(6):104-106.
 [11] 郝蕾娜,武林松,周恒,等.乳腺癌前哨淋巴结经皮注射淋巴结超声造影的影像特征及定性评估[J]. *实用医院临床杂志*, 2021,18(1):85-88.
 [12] Wang F, Yi J, Chen Y, et al. PRSS2 regulates EMT and metastasis via MMP-9 in gastric cancer [J]. *Acta Histochem*, 2023,125(6):152071.
 [13] 姜黄,郑丽华,徐小艳,等.细胞外基质金属蛋白酶诱导因子、基质金属蛋白酶-9和赖氨酸去甲基化酶6B在浸润性乳腺癌组织中的表达及其病理诊断价值[J]. *新乡医学院学报*, 2024,41(2):143-150.
 [14] 李倩,张丽,左云鹏.超声弹性成像联合血清CK19、CEA水平在乳腺癌腋窝淋巴结转移中的诊断价值研究[J]. *河北医科大学学报*, 2024,45(4):472-476.
 [15] 马鑫,张盛敏,施霞.超声造影特征联合NLR、TSR诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2024,34(23):27-33.

乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的疗效及对 JAK2/STAT3 及 EKR5 通路的影响

张子祥^{1*} 王翔宇² 朱寅¹

[摘要] **目的** 研究乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的疗效及对 Janus 激酶 2(JAK2)/信号传导与转录激活因子 3(STAT3)及细胞外信号调节激酶 5(EKR5)通路的影响。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月期间收治的 150 例肺癌化疗后肺部感染患者,分为接受乌司他汀辅助治疗的乌司他汀组($n=72$)和接受常规治疗的对照组($n=78$),连续治疗 14 天。观察发热、咳嗽咳痰以及肺部啰音的持续时间;治疗前及治疗后分别检测动脉血氧饱和度(SaO_2)、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)、血清中可溶性 CD16(sCD16)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的含量。外周血中 JAK2、STAT3、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、ERK5、Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)的 mRNA 表达水平。**结果** 乌司他汀组的发热持续时间、咳嗽咳痰持续时间、肺部啰音持续时间均较对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,乌司他汀组患者的 SaO_2 、 PaO_2 水平均高于对照组, PaCO_2 水平、血清 sCD16、sTREM-1、hs-CRP 含量以及外周血 JAK2、STAT3、NLRP3、ERK5、iNOS 的 mRNA 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染有助于促进临床症状和体征缓解、改善肺氧合功能和炎症反应,抑制 JAK2/STAT3 及 EKR5 通路是与乌司他汀上述作用相关的分子机制。

[关键词] 乌司他汀; 肺部感染; 炎症反应; JAK2/STAT3 通路; EKR5 通路

Efficacy of ulinastatin adjuvant therapy for lung infection after chemotherapy in lung cancer patients and its effect on JAK2/STAT3 and EKR5 pathways

ZHANG Zixiang^{1*}, WANG Xiangyu², ZHU Yin¹

[1. Bozhou Second Hospital of Chinese Medicine (Mengcheng county Hospital of Chinese Medicine), Bozhou, Anhui, China, 233500; 2. The Second People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou, Anhui, China, 233500]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the efficacy of ulinastatin in the adjuvant treatment of pulmonary infection after chemotherapy of lung cancer patients and its effect on Janus kinase 2 (JAK2)/Signal transduction and transcriptional activator 3 (STAT3) and extracellular regulated kinase 5 (EKR5) pathways. **Methods** 150 lung cancer patients with pulmonary infection after chemotherapy were selected from January 2022 to December 2023. They were divided into the ulinastatin group receiving ulinastatin adjuvant treatment ($n=72$) and the control group ($n=78$) and were treated for 14 days. The duration of fever, cough, sputum, and pulmonary rales were observed. Before and after treatment, arterial oxygen saturation (SaO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), serum contents of soluble CD16 (sCD16), soluble myeloid cell trigger receptor-1 (sTREM-1), and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), the mRNA expression levels of JAK2, STAT3, inducible nitric oxide synthase (iNOS), ERK5, NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) in peripheral blood were also measured. **Results** The duration of fever, cough, sputum, and lung rales in the ulinastatin group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of SaO_2 and PaO_2 in the ulinastatin group were higher than those in the control group, while the levels of PaCO_2 , serum sCD16, sTREM-1 and hs-CRP contents and the mRNA expression levels of JAK2, STAT3, NLRP3, ERK5 and iNOS in peripheral blood were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Ulinastatin adjuvant treatment for pulmonary infections after chemotherapy in lung cancer patients can promote the relief of clinical symptoms and signs, improve pulmonary oxygenation function, and reduce inflammatory response. The inhibition of the JAK2/STAT3 and ERK5 pathways is the molecular mecha-

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020012)

作者单位:1. 亳州市第二中医院,安徽,亳州 233500

2. 蒙城县第二人民医院(蒙城县中医院),安徽,亳州 233500

*通信作者:张子祥, E-mail:zhangzixiangty@163.com

nism related to these effects of ulinastatin.

[KEY WORDS] Ulinastatin; Pulmonary infection; Inflammatory response; JAK2/STAT3 pathway; EKR5 pathway

化疗是治疗晚期肺癌的主要手段之一,化疗药物能有效杀手癌细胞,同时也会对机体免疫系统产生抑制,进而增加感染性疾病的发生风险。肺部感染是肺癌化疗过程中常见的并发症之一,不积极救治会导致全身情况恶化、死亡风险增加^[1-2]。抗感染是肺部感染的基础治疗,但受限于肺癌患者化疗过程中免疫力低下、抗菌药物耐药等因素影响,肺癌患者化疗后肺部感染的治疗难度大、疗效不理想。乌司他汀是从新鲜的人体尿液中提取出得到的一种尿胰蛋白酶抑制剂,在重症肺炎、重症胰腺炎等疾病的治疗中发挥抑制炎症反应、减轻组织损伤等作用^[3-4]。相关的基础研究资料显示:乌司他汀的抗炎及组织保护作用与抑制 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3)、细胞外信号调节激酶 5 (extracellular regulated kinase 5, ERK5) 通路相关^[5-6]。为深入认识乌司他汀在肺癌患者化疗后肺部感染中的治疗价值及可能机制,本研究对乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的疗效及对 JAK2/STAT3 及 ERK5 通路的影响展开工作,汇报如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 1 月至 2023 年 12 月期间安徽省亳州市第二中医院和蒙城县第二人民医院收治的 150 例肺癌化疗后肺部感染患者作为研究对象,纳入标准:①经病理学确诊为非小细胞肺癌^[7];②临床分期Ⅲ~Ⅳ期,接受顺铂联合紫杉醇化疗^[7];③经细菌学检测和肺部影像学检查诊断为肺部感染^[8];④接受头孢哌酮舒巴坦钠抗感染,使用或不使用乌司他汀辅助治疗;⑤临床资料及研究所需样本完整。排除标准:①合并肺脓肿、肺大泡、慢性阻塞性肺疾病等其他呼吸系统疾病;②合并非小细胞肺癌外的其他恶性肿瘤;③对研究所使用药物过敏。所有入组患者均签署知情同意书。本研究获得医院临床伦理委员会批准。

根据治疗过程中是否使用乌司他汀辅助治疗分为乌司他汀组($n=72$)和对照组($n=78$)。乌司他汀组中男性 43 例、女性 29 例,年龄平均(60.38 ± 6.96)岁,临床分期Ⅲ期 49 例、Ⅳ期 23 例;对照组中男性 45 例、女性 33 例,年龄平均(61.14 ± 6.23)岁,临床分期Ⅲ期 50 例、Ⅳ期 28 例。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者确诊肺部感染后均进行常规对症和抗感染治疗,对症治疗包括止咳化痰、解痉平喘、维持水电解质平衡,抗感染治疗为受头孢哌酮舒巴坦钠 3.0 g 加入到 100 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,每日 2 次。乌司他汀组在常规治疗的基础上加用注射用乌司他汀辅助治疗,方法如下:将注射用乌司他汀 20 万单位加入 500 mL 5% 葡萄糖注射液

中静脉滴注,每日 2 次。两组均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标和方法

1.3.1 临床症状和体征

治疗过程中每日观察临床症状和体征,包括发热、咳嗽、咳痰以及肺部啰音,记录相应临床症状和体征的持续时间。

1.3.2 动脉血清分析

治疗前和治疗后 14 d 时,采集动脉血 1~2 mL,在血气分析仪中检测动脉血氧饱和度(SaO_2)、动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)

1.3.2 血清指标

治疗前和治疗后 14 d 时,采集外周静脉血 5~6 mL,静置分离血清后采用酶联免疫吸附法试剂盒检测可溶性 CD16 (sCD16)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的含量。试剂盒均购自海西塘生物科技有限公司,由同一名人员按照试剂盒说明书进行检测操作,根据标准品的检测结果绘制标准曲线,将待测血清样本的检测结果代入标准曲线、计算 sCD16、sTREM-1、hs-CRP 的含量。

1.3.3 外周血指标

治疗前和治疗后 14 d 时,采集外周静脉血 5~6 mL,采用 Ficoll 密度梯度离心分离外周血单个核细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC),采用 Trizol 法提取 PBMC 中总 RNA,采用荧光定量 PCR 法检测 JAK2、STAT3、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、ERK5、Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 的 mRNA 表达水平。试剂盒均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,由同一名人员按照试剂盒说明书进行检测操作,根据循环阈值 (Ct) 计算 JAK2、STAT3、NLRP3、ERK5、iNOS 的 mRNA 表达水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理,计量资料均符合正态分布,用均数 \pm 标准差描述并采用 t 检验进行两组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状和体征持续时间的比较

乌司他汀组的发热持续时间、咳嗽咳痰持续时间、肺部啰音持续时间均较对照组缩短,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床症状和体征持续时间的比较

组别	n	发热持续时间(d)	咳嗽咳痰持续时间(d)	肺部啰音持续时间(d)
乌司他汀组	72	3.71 ± 0.64	7.72 ± 1.04	5.85 ± 0.81
对照组	78	4.50 ± 0.71	9.81 ± 1.25	7.24 ± 0.98
t 值		7.137	11.081	9.425
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者治疗前后血气分析指标的比较

治疗前,两组患者的SaO₂、PaO₂、PaCO₂水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的SaO₂、PaO₂水平均较组内治疗前增加,PaCO₂水平较组内治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),乌司他汀组患者的SaO₂、PaO₂水平均高于对照组,PaCO₂水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清炎症指标的比较

治疗前,两组患者的血清sCD16、sTREM-1、hs-CRP含量表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清sCD16、sTREM-1、hs-CRP含量均较组内治疗前

降低,差异有统计学意义($P<0.05$),乌司他汀组患者的血清sCD16、sTREM-1、hs-CRP含量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后外周血JAK2/STAT3通路的比较

治疗前,两组患者外周血JAK2、STAT3、NLRP3的mRNA表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者外周血JAK2、STAT3、NLRP3的mRNA表达水平均较组内治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),乌司他汀组患者外周血JAK2、STAT3、NLRP3的mRNA表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组患者治疗前后血气分析指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SaO ₂ (%)		PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乌司他汀组	72	0.88±0.06	0.98±0.07 ^a	60.41±5.58	91.32±8.32 ^a	58.59±4.42	36.03±3.24 ^a
对照组	78	0.87±0.05	0.93±0.06 ^a	60.84±5.24	83.51±7.79 ^a	59.11±4.71	44.41±3.95 ^a
<i>t</i> 值		1.112	4.708	0.487	5.937	0.696	14.155
<i>P</i> 值		0.268	<0.001	0.627	<0.001	0.488	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后血清炎症指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sCD16(pg/mL)		sTREM-1(pg/mL)		hs-CRP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乌司他汀组	72	157.61±18.58	118.57±16.57 ^a	43.82±5.69	20.13±2.68 ^a	33.28±6.38	3.58±0.62 ^a
对照组	78	160.32±20.47	137.47±18.62 ^a	44.13±6.04	28.59±3.04 ^a	31.95±7.71	7.76±0.95 ^a
<i>t</i> 值		0.842	6.545	0.219	18.018	1.146	31.628
<i>P</i> 值		0.401	<0.001	0.827	<0.001	0.254	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后外周血JAK2/STAT3通路的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	JAK2		STAT3		NLRP3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乌司他汀组	72	1.04±0.13	0.68±0.08 ^a	0.98±0.10	0.64±0.07 ^a	1.03±0.12	0.61±0.08 ^a
对照组	78	1.00±0.15	0.85±0.11 ^a	1.00±0.13	0.88±0.11 ^a	1.00±0.13	0.79±0.10 ^a
<i>t</i> 值		1.739	10.749	1.050	15.893	1.465	12.109
<i>P</i> 值		0.085	<0.001	0.296	<0.001	0.145	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后ERK5通路的比较

治疗前,两组患者外周血ERK5、iNOS的mRNA表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者外周血ERK5、iNOS的mRNA表达水平均较组内治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),乌司他汀组患者外周血ERK5、iNOS的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。

表5 两组患者治疗前后ERK5通路的比较

组别	<i>n</i>	ERK5		iNOS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乌司他汀组	72	1.02±0.14	0.59±0.07 ^a	0.96±0.14	0.67±0.08 ^a
对照组	78	1.00±0.11	0.78±0.12 ^a	1.00±0.12	0.82±0.12 ^a
<i>t</i> 值		0.977	11.718	1.883	8.931
<i>P</i> 值		0.330	<0.001	0.062	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

肺癌具有发病率高、早期诊断率的特点,多数肺癌患者确诊时已经进入进展期、无法进行手术切除,需要进行放疗为基础的辅助治疗以杀伤癌细胞、缩小肿瘤病灶,进而争取手术切除的机会或延长患者的生存时间。化疗会产生毒副作用,对机体的心血管系统、肝肾功能、免疫系统均造成不利影响,化疗过程中免疫功能下降会使肺癌患者抵抗病原菌的能力减弱,进而增加肺部感染的风险。头孢哌酮钠舒巴坦钠是治疗肺部感染的常用抗菌药物,但肺癌患者化疗后免疫力低下、发生肺部感染的病情重且炎症反应活化显著,单用头孢哌酮钠舒巴坦钠的疗效有限,需要联合使用不同作用机制的药物以改善疗效^[9-10]。本研究将乌司他汀注射液用于肺癌患者化疗后肺部感染的辅助治疗,旨在发现乌司他汀的治疗效果及相关分子机制。

乌司他汀是一种尿胰蛋白酶抑制剂,对多种蛋白水解酶的活性具有抑制作用,用于临床治疗能够起到抑制炎症因子生成、减少氧自由基合成,进而在重症肺炎、重症胰腺炎等疾病的治疗中发挥抗炎、组织保护等作用^[11-13]。本研究将乌司他汀注射液用于肺癌患者化疗后肺部感染的辅助治疗,旨在发挥其抗炎及保护肺组织的作用。首先通过观察临床症状和体征的持续时间评价乌司他汀辅助治疗的效果,结果显示:乌司他汀辅助治疗后的发热、咳嗽咳痰、肺部啰音较超常规治疗缩短;肺部症状和体征的好转提示肺泡换气功能改善,进一步通过动脉血气分析评价肺泡换气功能,结果显示:乌司他汀辅助治疗后的 SaO_2 、 PaO_2 水平较常规治疗后升高, PaCO_2 水平较常规治疗后降低。以上结果表明乌司他汀辅助治疗促进肺癌患者化疗后肺部感染的病情减轻,表现为临床症状和体征的改善以及肺泡换气功能的改善。

炎症反应激活是与肺部感染发生及病情进展密切相关的生物学环节,病原菌感染使多种炎症细胞活化并在肺内浸润,由炎症细胞合成和释放多种炎症细胞因子一方面促进炎症反应的级联放大、严重者可发生全身炎症反应综合征,另一方面引起肺损伤、影响肺泡换气功能并加重肺部症状和体征。 sCD16 、 sTREM-1 、 hs-CRP 是评价炎症反应的标志物, sCD16 是单核巨噬细胞表面 CD16 脱落进入血液循环的产物, sTREM-1 是介导炎症信号转导的细胞表面蛋白, hs-CRP 是促炎因子作用下产生的急性时相蛋白,三项指标升高均反映炎症反映激活。研究资料显示,肺部感染患者的血清 sCD16 、 sTREM-1 、 hs-CRP 含量显著升高^[14-15]。本研究结果提示乌司他汀注射液用于肺癌患者化疗后肺部感染的辅助治疗能够起到抗炎作用。

肺部感染发生发展过程中炎症反应的激活受复杂信号通路的调控,乌司他汀的抗炎及组织保护作用也与下游多条信号通路相关^[16-17]。相关的基础研究显示,乌司他汀减轻脓毒症相关肺损伤的作用与抑制 JAK2/STAT3 通路活化、下调下游 NLRP3 表达相关;乌司他汀改善肺部炎症反应的作用与抑制 ERK5 通路活化、下调下游 iNOS 表达有关^[4-5]。为初步认识乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染的相关分子机制,本研究对外周血中 JAK2/STAT3 通路和 ERK5 通路进行检测,结果显示:两组患者治疗后的外周血 JAK2 、 STAT3 、 NLRP3 、 ERK5 、 iNOS 表达水平均较治疗前下降,提示经治疗后患者的 JAK2/STAT3 通路和 ERK5 通路均被抑制;乌司他汀辅助治疗后的外周血 JAK2 、 STAT3 、 NLRP3 、 ERK5 、 iNOS 表达水平较常规治疗后降低,提示乌司他汀注射液用于肺癌患者化疗后肺部感染的辅助治疗能够更显著地抑制 JAK2/STAT3 通路和 ERK5 通路。

综上所述,乌司他汀辅助治疗肺癌患者化疗后肺部感染有助于促进临床症状和体征缓解、改善肺氧合功能和炎症反应,抑制 JAK2/STAT3 及 ERK5 通路是与乌司他汀上述作用相关的分子机制。

参考文献

- [1] Jin F, Liu W, Qiao X, et al. Nomogram prediction model of postoperative pneumonia in patients with lung cancer: A retrospective cohort study[J]. *Front Oncol*, 2023, 23(13): 1114302.
- [2] 张俐丽, 冯国琴. 个体化预测非小细胞肺癌患者化疗期间肺部感染风险 Nomogram 模型的建立与验证[J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(2): 171-179.
- [3] Zhang R, Ma J, Zheng P, et al. Ulinastatin plus biapenem for severe pneumonia in the elderly and its influence on pulmonary function and inflammatory cytokines [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5027-5034.
- [4] Wang SQ, Jiao W, Zhang J, et al. Ulinastatin in the treatment of severe acute pancreatitis: A single-center randomized controlled trial[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(19): 4601-4611.
- [5] Wu J, Yan X, Jin G. Ulinastatin protects rats from sepsis-induced acute lung injury by suppressing the JAK-STAT3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2554-2559.
- [6] Li J, Shao R, Xie Q, et al. Ulinastatin promotes macrophage efferocytosis and ameliorates lung inflammation via the ERK5/Mer signaling pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(8): 1498-1508.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [9] 陈荣, 马改平, 李院玲. 清金化痰汤联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对肺癌术后肺部感染的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(10): 1236-1240.
- [10] 何光辉, 蔡立长, 黄民强. 盐酸氨溴索联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗老年肺癌患者化疗后肺部感染的疗效观察[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(2): 228-231.
- [11] Zhao L, Ma Y, Li Q, et al. Ulinastatin combined with glutamine improves liver function and inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 918-926.
- [12] Dian D, Zhang W, Lu M, et al. Clinical Efficacy of Ulinastatin Combined with Azithromycin in the Treatment of Severe Pneumonia in Children and the Effects on Inflammatory Cytokines and Oxidative Stress: A Retrospective Cohort Study[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 8(16): 7165-7174.
- [13] Chen Y, Tao H, Chen R, et al. Biomimetic Nanoparticles Loaded with Ulinastatin for the Targeted Treatment of Acute Pancreatitis[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(8): 4108-4119.
- [14] 薛昭, 张卓红. 肺癌新辅助化疗患者血清C-反应蛋白、降钙素原和细胞角蛋白19片段抗原表达与肺部感染严重程度评分关系[J]. *陕西: 陕西医学杂志*, 2022, 51(10): 1227-1231.
- [15] 张帆, 周勇锋, 辛伟. 肺癌化疗患者并发细菌性肺部感染的病原菌特点和血清MMP-9、sTREM-1、sCD163变化情况及其诊断价值[J]. *贵州: 贵州医药*, 2022, 46(7): 1130-1131.
- [16] 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 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 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.
- [17] 魏一泽, 王宾宾, 黄文军, 等. 肺癌根治术后感染对机体 JAK/STAT 通路蛋白及T细胞亚群的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(3): 493-496, 500.

脊柱结核患者血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 水平变化及其与预后的关系

沈红波 叶强 马瑛龙*

[摘要] **目的** 探究脊柱结核患者(STB)T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(TIM-3)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)及可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(Presepsin)水平变化及其与预后的关系。**方法** 选取宁夏回族自治区第四人民医院 2023 年 6 月至 2025 年 6 月收治的 160 例 STB 患者作为研究组,根据患者预后情况分为预后良好组($n=102$)和预后不良组($n=58$),选择同期与本院进行健康体检的志愿者 90 名作为对照组。酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 水平;Logistic 回归分析 STB 患者预后不良的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 对 STB 预后不良的诊断价值。**结果** 研究组血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 水平均显著高于对照组,且预后不良组各指标水平更高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与预后良好组相比,预后不良组患者的疼痛程度及血沉亦明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,高疼痛程度、血沉升高以及血清 TIM-3、MMP-2、Presepsin 水平升高均为 STB 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 TIM-3、MMP-2、Presepsin 三者联合检测对 STB 预后不良的诊断的 AUC 为 0.913(95%CI:0.872~0.953),高于单一指标检测($P<0.05$)。**结论** STB 患者血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 水平均显著升高,三者联合检测可提高对 STB 患者预后不良的诊断准确性,具有重要的临床应用价值。

[关键词] 脊柱结核; T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 基质金属蛋白酶-2; 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型

Changes in serum TIM-3, MMP-2, and presepsin levels and their relationship with prognosis in patients with spinal tuberculosis

SHEN Hongbo, YE Qiang, MA Yinglong*

(Department of Laboratory Medicine, the Fourth People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Hui Autonomous Region, 750001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes in serum T-cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM-3), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), and soluble CD14 subtype (presepsin) levels, and their relationship with prognosis in patients with spinal tuberculosis (STB). **Methods** A total of 160 STB patients admitted to the Fourth People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region from June 2023 to June 2025 were selected for the study. Based on their prognosis, they were divided into a good prognosis group ($n=102$) and a poor prognosis group ($n=58$). Additionally, 90 volunteers who underwent health examinations at our hospital during the same period were chosen as the control group. Serum levels of TIM-3, MMP-2, and presepsin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Logistic regression analysis was conducted to identify the risk factors associated with poor prognosis in STB patients. The diagnostic value of serum TIM-3, MMP-2, and presepsin for poor prognosis in STB was evaluated through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum levels of TIM-3, MMP-2, and presepsin in the study group were significantly higher than those in the control group, and the levels of these indicators in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The poor prognosis group also exhibited higher pain scores and erythrocyte sedimentation rate (ESR) compared to the good prognosis group ($P<0.05$). Logistic regression analysis identified high pain score, elevated ESR, and increased serum levels of TIM-3, MMP-2, and presepsin as independent risk factors for poor prognosis in STB patients ($P<0.05$). ROC

基金项目:宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题(2024NWZCB010)

作者简介:宁夏回族自治区第四人民医院检验科,宁夏回族自治区 750001

*通信作者:马瑛龙, E-mail:358942668@qq.com

curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) for diagnosing poor prognosis using serum TIM-3, MMP-2, and presepsin alone were 0.913 (95% CI: 0.872-0.953), respectively. The combined detection demonstrated a higher AUC than any single indicator, suggesting that joint detection has greater diagnostic value in evaluating the prognosis of STB. **Conclusion** Serum levels of TIM-3, MMP-2, and presepsin were significantly elevated in STB patients. The combined detection of these three markers can improve diagnostic accuracy for predicting poor prognosis in STB patients, demonstrating important clinical value in assessing an unfavorable prognosis in STB.

[KEY WORDS] Spinal tuberculosis; T-cell immunoglobulin and mucin domain-3; Matrix metalloproteinase-2; Soluble CD14 subtype; prognosis

脊柱结核(spinal tuberculosis, STB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)经血行传播至椎间盘和骨骼等部位导致的一种慢性传染病,是临床上常见的肺外结核病^[1]。随着病情逐渐发展,STB患者可出现脊髓神经功能损伤、脊柱畸形等严重并发症,显著影响患者日常生活。由于MTB感染周期通常较长,早期无典型症状,多数患者可能在出现明显症状后数月才能确诊,延误治疗可导致截瘫等严重后果。因此,寻找可靠的生物学标志物以实现STB的早期诊断和预后评估具有重要临床意义^[2]。T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3((T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)为一种由辅助性T淋巴细胞表达分泌的重要介质,并在机体胃肠炎症反应稳态和介导免疫反应中扮演关键角色。研究显示^[3],TIM-3参与了MTB感染过程中的免疫应答反应调节,与结核感染的免疫耐受密切相关^[3]。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是一类可降解细胞外基质并调控炎症细胞因子的蛋白水解酶,其活性异常与MTB感染引发的免疫损伤密切相关^[4]。可溶性白细胞分化抗原14亚型(Presepsin)是单核-巨噬细胞系统活化的标志物,可通过促进炎症因子表达,与感染所致炎症反应的发生发展密切相关^[5]。目前,关于STB患者血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平联合检测的研究尚不多见。本研究旨在探讨三者在STB患者中的表达变化及其临床意义,以期为STB的早期临床诊断和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取宁夏回族自治区第四人民医院2023年6月至2025年6月收治的160例STB患者作为研究组,纳入标准:①均符合STB的诊断标准^[6],经病理检查等确诊;②均接受手术和术后抗结核治疗;③自愿参与本研究,签署知情同意书;④临床资料完整。排除标准:①存在治疗相关禁忌症者;②合并免疫异常、血液疾病、神经功能障碍、恶性肿瘤及重要脏器功能障碍者;③合并活动性肺结核、脊柱炎等感染或炎症疾病;④脊柱放化疗史、局部治疗史、胸腰椎畸形等椎体疾病者。所有患者术后6个月评估预后情况,根据患者预后情况分为预后良好组和预后不良组,预后良好评估标准^[7]:能自由活动,未见结核复发病状,移植骨正常、红细胞沉降正常。其中预后良好组男58例、女44例,年龄平均(56.53±3.86)岁,体质指数平均(22.26±1.86)kg/m²;预后不良组男

32例、女26例,年龄平均(56.21±4.52)岁,体质指数平均(22.44±1.61)kg/m²。选择同期与本院进行健康体检的志愿者90名作为对照组,其中男58例,女32例,年龄平均(56.19±3.99)岁,体质指数平均(22.44±1.91)kg/m²。各组临床一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经宁夏回族自治区第四人民医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

收集所有研究对象性别、年龄、身高、体重等资料,并收集STB患者病程、病变位置、疼痛程度、病灶形态、骨质破坏类型、住院时间、神经压迫症状、血沉、白细胞计数、白蛋白水平等资料。所有患者于确诊时、健康体检者于入院当日抽取5 mL清晨空腹静脉血,3 000 r/min离心10 min分离血清,离心半径12 cm, -20℃保持待测。采用酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)检测血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平,试剂盒均由德国默克公司提供,严格依照试剂盒说明书执行各项操作。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两比较采用 t 检验,三组间比较采用单因素方差分析;多因素Logistic回归分析影响STB患者预后不良的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平对STB预后不良的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平比较

研究组血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平高于对照组,且预后不良组各指标水平更高于预后良好组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各组血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TIM-3 (ng/mL)	MMP-2 (pg/mL)	Presepsin (pg/mL)
对照组	90	6.16±1.92	22.41±3.61	173.63±49.37
预后良好组	102	8.89±1.72 ^a	30.42±5.36 ^a	336.62±66.44 ^a
预后不良组	58	10.25±2.37 ^{ab}	38.97±5.80 ^{ab}	465.57±51.43 ^{ab}
<i>F</i> 值		12.055	17.088	30.217
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

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

2.2 不同预后 STB 患者临床一般资料比较

预后不良组患者的疼痛程度、血沉均显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的性别、年龄、体质量指数、病程、病变位置、病灶形态、骨质破坏类型、住院时间、神经压迫症状、白细胞计数、白蛋白水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同预后 STB 患者临床一般资料比较

项目	预后良好组 ($n=102$)	预后不良组 ($n=58$)	t/χ^2 值	P 值
性别(%)			0.043	0.836
男	58(56.86)	32(55.17)		
女	44(43.13)	26(44.83)		
年龄(岁)	56.53±3.86	56.21±4.52	0.473	0.637
体质量指数(kg/m^2)	22.26±1.86	22.44±1.61	0.617	0.538
病程(月)	11.65±1.77	11.20±1.96	1.486	0.139
病变位置(%)			0.946	0.623
L1-S1	44(43.13)	22(37.93)		
T2-L1	35(34.31)	19(32.76)		
C2-T1	23(22.55)	17(29.31)		
疼痛程度(分)			6.412	0.011
≤4	82(80.39)	36(62.07)		
>4	20(19.61)	22(37.93)		
病灶形态(%)			0.003	0.958
长条梭形	77(75.49)	44(75.86)		
凸出类圆形	25(24.51)	14(24.14)		
骨质破坏类型(%)			0.280	0.869
增生	76(74.51)	41(70.69)		
溶解/侵蚀	15(14.71)	10(17.24)		
混合	11(10.78)	7(12.07)		
住院时间(%)			0.636	0.425
≤1	79(77.45)	48(82.76)		
>1	23(22.55)	10(17.24)		
神经压迫症状(%)			0.000	0.988
有	21(20.59)	12(20.69)		
无	81(79.41)	46(79.31)		
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	6.48±1.20	6.54±1.64	0.244	0.808
血沉(mm/h)	26.21±2.83	30.72±2.49	10.111	0.000
白蛋白(g/L)	31.77±5.40	32.05±5.65	0.310	0.757

2.3 STB 患者预后不良的危险因素分析

以 STB 患者预后不良作为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以不同预后差异因素为自变量并赋值[疼痛程度(<4 分=0, >4 分=1)、血沉、TIM-3、MMP-2、Presepsin 均为连续变量原值带入],行二元 Logistic 回归分析结果显示,高疼痛程度、血沉、血清 TIM-3、MMP-2、Presepsin 水平升高均为 STB 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 STB 患者预后不良的危险因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
疼痛程度	0.583	0.147	15.728	1.792	1.343~2.391	0.000
血沉	1.274	0.285	19.996	3.575	2.044~6.254	0.000
TIM-3	0.846	0.194	19.008	2.330	1.593~3.407	0.000
MMP-2	0.719	0.168	18.314	2.053	1.478~2.851	0.000
Presepsin	0.957	0.205	21.785	2.604	1.742~3.891	0.000

2.4 血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 对 STB 预后不良的诊断价值

ROC 曲线结果显示,血清 TIM-3、MMP-2、Presepsin 三者联合检测对 STB 预后不良预测的 AUC 为 0.913 (95%CI: 0.872~0.953),联合检测的预测效能高于单一项目检测。见表4、图1。

表4 血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 对 STB 预后不良的诊断价值

指标	截断值	AUC	敏感度	特异度	约登指数	95% CI
TIM-3	9.17 ng/mL	0.865	88.79	80.23	0.690	0.813~0.917
MMP-2	32.76 pg/mL	0.826	85.10	80.02	0.651	0.759~0.892
Presepsin	385.19 pg/mL	0.871	88.93	85.47	0.744	0.820~0.922
联合检测		0.913	92.26	89.12	0.814	0.872~0.953

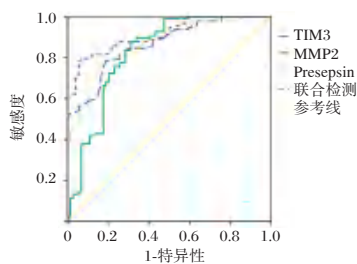


图1 血清 TIM-3、MMP-2 及 Presepsin 诊断 STB 预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

脊柱结核是一种由 MTB 引起的继发性感染性疾病,不仅可导致椎体骨质破坏、脊柱畸形和顽固性疼痛,严重时还可引发截瘫等不可逆的神经功能损伤,给患者带来巨大的身心痛苦。由于早期症状隐匿,缺乏特异性,临床上超过 50% 的患者确诊时已出现明显的椎体破坏或脓肿形成,从而错失了最佳治疗时机。这种诊断延迟不仅增加了治疗难度,还显著提高了致残率,给家庭和社会带来沉重的经济负担^[8]。因此,寻找可靠的生物标志物以实现 STB 的早期诊断显得尤为重要。传统的微生物学检查周期长、灵敏度有限,而影像学检查在早期阶段难以发现微小病灶。相比之下,血清生物标志物检测因其操作简便、创伤小、可动态监测而展现出独特优势。通过联合检测具有高敏感度和高特异性的生物标志物,不仅有助于实现脊柱结核的早期筛查和诊断,还能评估病情进展、改善患者预后、减轻社会医疗负担提供重要参考^[9]。

脊柱结核的病理核心在于结核分枝杆菌引发的慢性肉芽肿性炎症。该菌具有独特的免疫逃逸机制,能在巨噬细胞内生存并繁殖,促使巨噬细胞转化为上皮样细胞,并相互融合形成朗格汉斯巨细胞,三者共同构成肉芽肿的典型结构,并以此为基础持续驱动机体免疫炎症反应^[10-11]。这种持续的炎症状态是导致骨质破坏、椎体塌陷乃至神经受压的病理生理学基础。本研究结果提示这些分子在 STB 的疾病发生发展病理过程中发挥重要作用。二元 Logistic 回归分析结果显示,高疼痛程度、血沉升高以及血清 TIM-3、MMP-2 及

Presepsin水平升高均为STB患者预后不良的独立危险因素。由此可见,血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平与STB患者预后不良密切相关,可能作为评估疾病严重程度和预后的潜在生物学指标。

TIM-3是一种表达于多种免疫细胞表面的免疫检查点分子。在免疫应答中,TIM-3通过与其配体结合以防止免疫过度激活,维持免疫稳态。然而,在脊柱结核这样的慢性感染中,病原体的持续刺激会导致TIM-3的异常高表达,进而引起T细胞功能耗竭。高水平的TIM-3意味着机体的抗结核特异性T淋巴细胞功能受到抑制,免疫系统无法有效清除病原体,导致感染迁延不愈和炎症持续存在,从而显著增加了预后不良的风险^[12]。周杰等^[13]研究显示,STB患者血清TIM-3水平明显升高,对于疾病临床早期筛查具有重要意义。MMP-2是基质金属蛋白酶家族的重要成员,主要负责降解IV型胶原和明胶。在结核肉芽肿的微环境中,大量的炎症细胞在白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumour Necrosis Factor- α , TNF- α)等促炎因子的刺激下,分泌过量的MMP-2,。其水平升高意味着细胞外基质和骨基质的降解平衡被严重打破,破骨活动远超成骨活动。这直接导致了椎间盘和椎体的软骨终板、骨小梁等支撑结构的破坏,为椎体塌陷、脊柱后凸畸形以及寒性脓肿的形成创造了条件。因此,MMP-2水平越高,预示着骨破坏越严重,患者的疼痛程度和神经损伤风险也相应增高^[14]。许祖远等^[15]研究认为,MMP-2水平与STB患者预后密切相关,可作为评估病情进展的重要指标。

倪水军等^[16]研究也显示,STB患者血清Presepsin与C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)均表现为异常升高,二者联合检测有助于提高对STB的诊断价值,这与本研究的结果相类似。Presepsin是白细胞分化抗原14(CD14)的可溶性亚型。CD14是一种存在于单核/巨噬细胞表面的模式识别受体,能与脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein, LBP)形成复合物。当结核分枝杆菌被巨噬细胞吞噬后,其在胞内的繁殖和裂解会释放出这些病原体相关分子模式,强烈激活表达CD14的巨噬细胞^[17]。在此过程中,CD14被剪切并释放入血,形成Presepsin。因此,血清Presepsin水平升高直接反映了单核—巨噬细胞系统因结核感染而被广泛激活的剧烈程度,提示机体炎症反应的强度和感染的严重性。

研究结果显示,血清TIM-3、MMP-2、Presepsin三者联合检测对STB预后不良的诊断高于单一项检测。这提示,联合检测血清TIM-3、MMP-2及Presepsin对于STB患者预后不良的预测具有显著价值。三者分别从免疫调节、组织重塑及天然免疫激活三个相互关联却又独立的病理生理维度反映了疾病进程。联合检测此三项指标能够提供一个更为全面和精准的病理状态评估,为早期识别高风险患者、实施个体化干预策略提供了重要的实验室依据。

综上所述,STB患者血清TIM-3、MMP-2及Presepsin水平均存在异常升高,三者联合检测可提高对STB预后不良的诊断准确性,具有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 娄才立,马宏宝,任智博,等. 基于蛋白质组学对脊柱结核患者外周血浆差异蛋白筛选及功能分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2022, 32(9): 814-822.
- [2] 许祖远,钟鑫,潘建超,等. 脊柱结核术后TLR-4、TNF- α 、IL-6、IL-17的变化及与预后的相关性研究[J]. 外科研究与新技术(中英文), 2024, 13(1): 13-17.
- [3] Jiang J, Cao Z, Xiao L, et al. Tim-3 expression is induced by mycobacterial antigens and identifies tissue-resident subsets of MAIT cells from patients with tuberculosis [J]. Microbes Infect, 2023, 25(1-2): 105021.
- [4] Gao Y, Ma X, Shi Z, et al. MMP expression and its clinical significance in intervertebral disc destruction of spinal tuberculosis, Brucellar spondylitis, and pyogenic spondylitis [J]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 208.
- [5] 丁媛媛,朱井俊. 血清IL-10 Presepsin对脓毒血症并发急性肾损伤的预测价值[J]. 安徽医学, 2025, 46(8): 956-960.
- [6] 马远征. 脊柱结核[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 46-49.
- [7] 中华医学会结核病学分会骨科专业委员会. 中国脊柱结核外科治疗指南(2022年版)[J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30(17): 1537-1548.
- [8] 王新,王天香,耿艳华,等. 脊柱结核中PD-L1、LAG-3的表达及临床病理相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(4): 590-592.
- [9] 黄志刚,马克,刘晶. 探讨环状RNA标记物诊断脊柱结核的潜在价值[J]. 世界复合医学, 2022, 8(5): 38-40.
- [10] Yergin CG, Pafford R, Pirris J, et al. Spinal Tuberculosis Secondary to Intravesical Bacille Calmette-Guerin Treatment for Bladder Cancer[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17446.
- [11] Shang X, Wang L, Liu Y, et al. Diagnostic value of CXCR3 and its ligands in spinal tuberculosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 73.
- [12] 沃拉孜汗·玛德尼亚提,迪力夏提·图尔迪麦提,康绍涛,等. T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3在肺结核免疫反应中的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(29): 90-93.
- [13] 周杰,张杰,杜鹃琳,等. 脊柱结核患者血清SOCS1、TIM-3、CRP水平及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(10): 1390-1394.
- [14] Wang Y, Yin S, Wang S, et al. Proteomics study the potential targets for Rifampicin-resistant spinal tuberculosis [J]. Front Pharmacol, 2024, 15(1): 1370444.
- [15] 许祖远,钟鑫,潘建超,等. 血清MMP-2、TNF- α 及IL-17在脊柱结核患者预后中的价值研究[J]. 系统医学, 2023, 8(20): 18-21.
- [16] 倪水军,金丹,王海姣,等. MRI联合血清Presepsin、CRP对脊柱结核的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(3): 367-372.
- [17] Kouroupis D, Zografou I, Balaska A, et al. Presepsin Levels in Infection-Free Subjects with Diabetes Mellitus: An Exploratory Study[J]. Biomedicines, 2024, 12(9): 1960.

白内障术后角膜水肿与房水中 TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 的关系

李亚楠^{1*} 王海燕¹ 左建霞¹ 孙朝晖² 赵娴¹

[摘要] **目的** 探讨白内障术后角膜水肿与房水中转化生长因子 β 2(TGF- β 2)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的关系。**方法** 选取石家庄市人民医院2020年1月至2023年12月间收治的350例年龄相关性白内障患者,根据是否发生白内障术后角膜水肿分为角膜水肿组(82例)和无水肿组(268例),采集房水样本,对比两组的一般资料、临床资料、手术情况及实验室指标[TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)],采用Logistic回归进行多因素分析分析白内障术后角膜水肿的影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 及三者联合预测白内障术后角膜水肿的预测价值。**结果** 在纳入的350例白内障术后患者中,角膜水肿患者占23.43%;角膜水肿组的年龄大于无水肿组,入院眼压、晶状体核硬度高于无水肿组,手术时长长于无水肿组,糖尿病、术中玻璃体溢出例数多于无水肿组,前房深度小于无水肿组,差异具有统计学意义($P<0.05$);角膜水肿组的TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6均高于无水肿组,差异具有统计学意义($P<0.05$);晶状体核硬度较高、合并糖尿病、术中玻璃体溢出及房水TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6水平较高均为白内障术后角膜水肿的危险因素,前房深度较大为保护因素;TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 对白内障术后角膜水肿均有预测价值($P<0.05$),三者联合预测的曲线下面积最大,为0.935,敏感度和特异度分别为85.40%和97.00%。**结论** 房水TGF- β 2、ANGPTL4及HIF-1 α 水平升高是白内障术后角膜水肿的危险因素,三指标对白内障术后角膜水肿的发生具有预测价值。

[关键词] 白内障术;角膜水肿;转化生长因子 β 2;血管生成素样蛋白4;缺氧诱导因子-1 α

Relationship between corneal edema after cataract surgery and the levels of TGF- β 2, ANGPTL4 and HIF-1 α in aqueous humor

LI Yanan^{1*}, WANG Haiyan¹, ZUO Jianxia¹, SUN Chaohui², ZHAO Xian¹

(1. Ophthalmology Department, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000;

2. Ophthalmology Department, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between corneal edema after cataract surgery and the levels of transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2), angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in aqueous humor. **Methods** A total of 350 patients with age-related cataracts who were admitted to Shijiazhuang People's Hospital from January 2020 to December 2023 were selected and grouped based on whether corneal edema occurred after cataract surgery. The general data, clinical data, surgical conditions, and laboratory indicators (TGF- β , ANGPTL4, HIF-1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6)) of the two groups were compared. Logistic regression was used for multivariate analysis to examine the influencing factors of corneal edema after cataract surgery. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to assess the predictive value of TGF- β , ANGPTL4, HIF-1 α , and their combination in predicting corneal edema after cataract surgery. **Results** Corneal edema was present in 23.43% of the 350 patients. The age of the corneal edema group was higher than that of the non-edema group, the intraocular pressure upon admission and the hardness of the lens nucleus were greater in the edema group compared to the non-edema group. The operation time was also longer for the edema group, and there were more cases of diabetes mellitus and intraoperative vitreous overflow. Furthermore, the anterior chamber depth was smaller in

基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目(20191477)

作者单位:1. 石家庄市人民医院眼科,河北,石家庄 050000

2. 石家庄市第三医院眼科,河北,石家庄 050000

*通信作者:李亚楠, E-mail:langzhang644977@163.com

the edema group, with these differences being statistically significant ($P<0.05$). The levels of TGF- β , ANGPTL4, HIF-1 α , VEGF, and IL-6 in the corneal edema group were statistically significantly higher than those in the non-edema group ($P<0.05$). A higher hardness of the lens nucleus, diabetes mellitus, intraoperative vitreous extravasation, and higher levels of TGF- β 2, ANGPTL4, HIF-1 α , VEGF, and IL-6 in the aqueous humor are all identified as risk factors for corneal edema after cataract surgery. Conversely, a greater anterior chamber depth serves as a protective factor. **Conclusion** The increased levels of TGF- β 2, ANGPTL4, and HIF-1 α in the aqueous humor are risk factors for corneal edema after cataract surgery. They also have predictive value for the occurrence of corneal edema post-cataract surgery.

[KEY WORDS] Cataract surgery; Corneal edema; TGF- β 2; ANGPTL4; HIF-1 α

白内障是一种多发于50岁以上中老年人群的视觉障碍性疾病,据统计,中国成人白内障的发病率已达22.78%,随着人口老龄化加剧,预计我国2050年时白内障患者将超过2.4亿人^[1]。外科手术是白内障的有效治疗方法之一,但受手术机械性损伤、术后局部炎症及患者自身因素等的影响,可引起房水循环受阻及房水中的炎症介质或细胞因子增加,导致眼压异常,角膜内皮细胞功能受损,进而引发角膜水肿^[2]。角膜水肿不仅易影响白内障患者康复,若诊断、处理不当,还可严重损伤术后视力^[3]。转化生长因子 β 2(Transferring growth factor- β 2, TGF- β 2)、血管生成素样蛋白4(Angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)和缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)等细胞因子与白内障术后角膜水肿具有潜在的相关性。TGF- β 2可促进角膜内皮细胞的增殖和迁移,同时诱导细胞外基质的合成和沉积^[4]。ANGPTL4是促血管生成因子之一,介导血管生成、血管通透性改变和炎症反应^[5]。HIF-1 α 是一种在缺氧损伤中表达上调的转录因子,可激活多种代谢酶、生长因子及细胞因子的表达^[6]。本研究旨在分析白内障术后角膜水肿的发生与房水中的TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 等因子的关系,以期为临床诊断治疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取石家庄市人民医院2020年1月至2023年12月间收治的350例年龄相关性白内障患者,其中男142例、女208例,年龄50~89岁,单侧左眼160例、单侧右眼171例、双眼19例,共计患眼369眼。所有患者均已签署知情同意书,根据白内障术后是否发生角膜水肿(术后3d经裂隙灯显微镜检查,仍显示角膜增厚、肿胀、浑浊)分为角膜水肿组(82例)和无水肿组(268例)。本研究已通过石家庄市人民医院医学伦理委员会批准(审批号:2018年院伦审第20号)。

纳入标准:①白内障的诊断符合《眼科学(第九版)》^[7]中年龄相关性白内障的诊断,年龄 ≥ 50 岁,晶状体浑浊,视力下降、强光下视力低于弱光下,屈光改变,视野缺损,可伴随散光、对比敏感度下降、复视、眩光、色觉改变等;②符合白内障手术治疗指征^[7];③患眼角膜内皮数量基本正常($2\,000\sim 3\,000/\text{mm}^2$),六角细胞占比 $>50\%$ 。排除标准:①非年龄相关性白内障,②既往有角膜手术史或外伤史;③术前存在角膜水肿、感染或病变,或合并其它类型眼部疾病;

④非手术因素引起的眼压升高;⑤合并凝血、免疫、重要器官功能异常或恶性肿瘤。

1.2 治疗方法

所有患者均行常规超声乳化白内障吸除联合人工晶状体植入术,术前30 min进行术眼眼散瞳和结膜囊冲洗,表面麻醉于角膜2:00位行前房穿刺,1号针头+1 mL针筒于前房中部,缓慢抽吸房水至前房变浅为止,约抽取0.05~0.10 mL,立即将收集的房水转入无菌离心管中,置于冰上并快速送入 -80°C 中密封保存。术后首周采用妥布霉素地塞米松滴眼液[HJ20150119,比利时 s.a. ALCON-COUP-REUR n.v.,规格5 mL(妥布霉素15 mg+地塞米松5 mg)]滴眼,6次/d。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料、临床资料及手术情况

于入院当日,收集两组患者的一般资料和临床资料,包括性别、年龄、发病部位、入院眼压、晶状体核硬度、角膜内皮细胞数、基础疾病和前房深度,其中入院眼压采用气动眼压检测仪检测,晶状体核硬度分级参考《眼科学(第九版)》^[7],角膜内皮细胞数采用角膜内皮细胞计数仪检测,前房深度采用光学生物测量仪检测;白内障术后收集手术情况,包括手术时间和术中玻璃体溢出情况。

1.3.2 实验室指标

两组患者的房水样本解冻后,采用酶联免疫吸附法检测TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6水平,TGF- β 、ANGPTL4、VEGF试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司,货号ARB13927、ZN2027、ZN2430-DIC;HIF-1 α 试剂盒购自上海恒科生物科技有限公司,货号XK-E1504h;IL-6试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,货号EH0201。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件分析数据。正态分布计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析白内障术后角膜水肿的影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 及三者联合预测白内障术后角膜水肿的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组白内障患者的一般资料、临床资料及手术情况比较在纳入的350例白内障术后患者中,角膜水肿患者占

23.43% (82/350); 两组的性别和发病部位差异无统计学意义 ($P>0.05$); 角膜水肿组的年龄大于无水肿组, 入院眼压、晶状体核硬度高于无水肿组, 手术时长长于无水肿组, 糖尿病、术中玻璃体溢出例数多于无水肿组, 前房深度小于无水肿组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组白内障患者的一般资料、临床资料及手术情况比较
[($\bar{x}\pm s$), n (%)]

组别	角膜水肿组 ($n=82$)	无水肿组 ($n=268$)	t/χ^2 值	P 值
性别			1.126	0.289
男	35 (42.68)	107 (47.29)		
女	47 (57.32)	161 (52.61)		
年龄 (岁)	72.30 \pm 5.08	70.15 \pm 7.81	2.344	0.020
发病部位			2.358	0.308
左眼	34 (41.46)	126 (47.01)		
右眼	41 (50.00)	130 (48.51)		
双眼	7 (8.54)	12 (4.48)		
入院眼压 (mmHg)	22.43 \pm 3.29	21.03 \pm 4.48	2.621	0.009
晶状体核硬度			17.185	<0.001
Ⅳ级	34 (41.46)	51 (19.03)		
Ⅱ~Ⅲ级	48 (58.54)	217 (80.97)		
糖尿病	55 (67.07)	72 (26.87)	43.906	<0.001
前房深度 (mm)	2.35 \pm 0.41	2.58 \pm 0.52	3.670	<0.001
手术时间			12.655	<0.001
≥ 30 min	19 (23.17)	23 (8.58)		
< 30 min	63 (76.83)	245 (91.42)		
术中玻璃体溢出	26 (31.71)	36 (13.43)	14.385	<0.001

2.2 两组白内障患者的实验室指标比较

角膜水肿组的 TGF- β 、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6 均高于无水肿组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组白内障患者的实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TGF- $\beta 2$ ($\mu\text{g/L}$)	ANGPTL4 ($\mu\text{g/L}$)	HIF-1 α ($\mu\text{g/L}$)	VEGF (ng/L)	IL-6 (ng/L)
角膜水肿组	82	1.90 \pm 0.55	50.61 \pm 11.02	35.00 \pm 10.25	94.88 \pm 18.43	33.27 \pm 6.78
无水肿组	268	1.54 \pm 0.43	34.73 \pm 9.51	24.57 \pm 6.10	82.44 \pm 10.26	26.09 \pm 5.33
t 值		6.192	12.733	11.352	7.797	9.980
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 白内障术后角膜水肿的多因素分析

指标	赋值	β 值	SE 值	Wald/ χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	连续变量	0.021	0.034	0.386	1.021	0.956~1.091	0.535
入院眼压	连续变量	0.076	0.060	1.593	1.079	0.959~1.213	0.207
晶状体核硬度	Ⅳ级=1, Ⅱ~Ⅲ级=0	0.073	0.035	4.319	1.076	1.004~1.152	0.038
糖尿病	合并糖尿病=1, 否=0	1.440	0.670	4.624	4.221	1.136~15.687	0.032
前房深度	连续变量	-1.492	0.541	7.607	0.225	0.078~0.649	0.006
手术时间	连续变量	0.039	0.021	3.434	1.040	0.998~1.084	0.064
术中玻璃体溢出	发生玻璃体溢出=1, 否=0	1.454	0.704	4.266	4.280	1.077~17.011	0.039
TGF- $\beta 2$	连续变量	2.206	0.593	13.852	9.079	2.841~29.010	<0.001
ANGPTL4	连续变量	0.173	0.030	32.228	1.189	1.120~1.262	<0.001
HIF-1 α	连续变量	0.116	0.032	13.416	1.123	1.056~1.195	<0.001
VEGF	连续变量	0.061	0.021	8.768	1.063	1.021~1.107	0.003
IL-6	连续变量	0.203	0.048	17.719	1.225	1.114~1.346	<0.001

表 4 TGF- $\beta 2$ 、ANGPTL4、HIF-1 α 及三者联合对白内障术后角膜水肿的预测价值

指标	AUC	标准误	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P 值
TGF- $\beta 2$	0.695	0.036	0.625~0.765	1.795 $\mu\text{g/L}$	59.80	72.00	0.318	<0.001
ANGPTL4	0.862	0.023	0.817~0.906	44.055 $\mu\text{g/L}$	72.00	85.80	0.578	<0.001
HIF-1 α	0.806	0.033	0.740~0.871	36.055 $\mu\text{g/L}$	58.50	97.40	0.559	<0.001
联合预测	0.935	0.019	0.898~0.973		85.40	97.00	0.824	<0.001

2.3 白内障术后角膜水肿的多因素分析

以白内障术后是否发生角膜水肿为因变量 (是=1, 否=0), 以上述 $P<0.05$ 的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示晶状体核硬度较高、合并糖尿病、术中玻璃体溢出及房水 TGF- $\beta 2$ 、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6 水平较高均为白内障术后角膜水肿的危险因素, 前房深度较大为保护因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 TGF- $\beta 2$ 、ANGPTL4、HIF-1 α 及三者联合对白内障术后角膜水肿的预测价值

TGF- $\beta 2$ 、ANGPTL4、HIF-1 α 对白内障术后角膜水肿均有预测价值 ($P<0.05$), 三者联合预测的曲线下面积最大, 为 0.935, 敏感度和特异度分别为 85.40% 和 97.00%。见表 4、图 1。

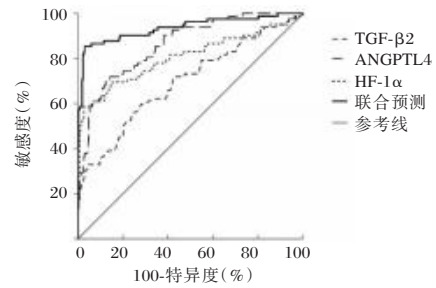


图 1 TGF- $\beta 2$ 、ANGPTL4、HIF-1 α 及三者联合预测白内障术后角膜水肿的 ROC 曲线

3 讨论

年龄相关性白内障多发生于50岁以上人群,其发病与晶状体退行性改变、发生蛋白变性聚集、透明度下降相关^[8]。据统计,我国70岁以上人群的白内障发病率超过80%^[9]。白内障摘除术联合人工晶状体植入术是白内障的有效治疗方法之一,但受手术机械性损伤、术后局部炎症及患者自身因素的影响,可引发内皮细胞代谢异常,引发角膜水肿,若诊断、处理不当还可导致角膜失代偿、永久性角膜雾状混浊、后弹力层皱褶等,严重影响术后视力^[3]。

房水可调节角膜内皮细胞中的液体和电解质循环,避免角膜过度水化引发角膜水肿^[10]。本研究结果显示,角膜水肿组患者的TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 水平均高于无水肿组,晶状体核硬度较高、合并糖尿病、术中玻璃体溢出及房水TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 、VEGF、IL-6水平较高均为白内障术后角膜水肿的危险因素,前房深度较大为保护因素。

TGF- β 2广泛分布于眼前节和眼后节,且房水中的TGF- β 2更易于检测^[11]。TGF- β 2诱导的上皮-间质转化可加重眼部纤维化,促进白内障发生发展^[12]。而在白内障术后,角膜-房水屏障受损,TGF- β 2病理性作用于晶状体、角膜、视网膜和小梁网等眼内结构,可加重角膜内皮细胞氧化应激,导致血管通透性增加,促进角膜水肿的发生和加重^[13]。此外,TGF- β 2过度升高可诱导细胞外基质沉积,导致房水流出阻力增加,眼压升高,抑制内皮泵功能,迫使房水通过角膜内皮细胞进入角膜基质,导致角膜水肿^[14]。

ANGPTL4属于血管生成素样蛋白家族,参与调节血管生成和血管通透性。本研究结果显示,角膜水肿组患者房水中的ANGPTL4、IL-6水平均较高,与李明等^[15]关于糖尿病性白内障患者术后,ANGPTL4水平与炎症因子白细胞介素-8水平正相关的结果相似。提示房水ANGPTL4水平升高可能导致白内障术后角膜炎症加重,加剧角膜血管新生或局部血管扩张、通透性增加,损伤血-组织屏障,引发角膜水肿。

HIF-1 α 可通过核因子- κ B相关通路诱导炎症加重,VEGF和ANGPTL4均为HIF-1 α 的下游靶点,晶状体核硬度增加可影响眼内血液循环,引起局部组织缺血缺氧。而糖尿病可导致角膜内皮细胞密度降低,促进HIF-1 α 信号通路激活。房水中的HIF-1 α 水平增加,进而上调ANGPTL4、VEGF和IL-6的表达,通过促血管生成、调节血管通透性并加重眼部慢性炎症。术中玻璃体溢出可进一步加重角膜内皮损伤,引发白内障术后角膜水肿^[6,16]。

本研究结果显示,TGF- β 2、ANGPTL4、HIF-1 α 均可有效预测角膜水肿,且三者联合后具有更高的预测价值,提示上述细胞因子相互作用,共同调节角膜内皮细胞功能、房水循环、血管生成及通透性和局部炎症,影响白内障术后角膜水肿的形成和进展。

综上所述,房水TGF- β 2、ANGPTL4及HIF-1 α 水平升高是白内障术后角膜水肿的危险因素,三指标对白内障术后角膜水肿的发生具有预测价值。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会白内障及屈光手术学组,姚克. 中国成人白内障摘除手术指南(2023年)[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(12): 977-987.
- [2] Chen A, Harris ZB, Virk A, et al. Assessing Corneal Endothelial Damage Using Terahertz Time-Domain Spectroscopy and Support Vector Machines[J]. Sensors (Basel), 2022, 22(23): 9071.
- [3] 方琦琦,吴婷婷,邢健强. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液治疗白内障术后干眼症的效果[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(3): 149-152.
- [4] Barone V, Surico PL, Cutrupi F, et al. The Role of Immune Cells and Signaling Pathways in Diabetic Eye Disease: A Comprehensive Review[J]. Biomedicines, 2024, 12(10): 2346.
- [5] 楚紫栋,刘士超,刘小军. 血清Sulfatide、ANGPTL4在急性心肌梗死合并心力衰竭中的表达[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 50-54.
- [6] Jin Y, Wang Y, Wang C, et al. Salidroside inhibits osteoclast differentiation based on osteoblast-osteoclast interaction via HIF-1 α pathway[J]. Chin J Nat Med, 2025, 23(5): 572-584.
- [7] 杨培增,范先群. 眼科学(第9版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 133-138.
- [8] 中国康复医学会视觉康复专业委员会,俞一波,申屠形超,等. 白内障健康管理流程专家共识(2024版)[J]. 中华预防医学杂志, 2025, 59(3): 263-270.
- [9] 黎慧娟,莫彩银. 综合护理干预对老年白内障术后的疗效[J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(24): 4554-4556.
- [10] Briceno-Lopez C, Burguera-Gimenez N, Garcia-Domene M C, et al. Corneal Edema after Cataract Surgery[J]. J Clin Med, 2023, 12(21): 6751.
- [11] Zhao Z, Zhang Y, Zhang C, et al. TGF- β promotes pericyte-myofibroblast transition in subretinal fibrosis through the Smad2/3 and Akt/mTOR pathways[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(5): 673-684.
- [12] 郝一宪,魏慧霞,郭大东,等. Rho/ROCK信号通路在眼科疾病发生发展中的作用研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(4): 640-643.
- [13] Llorian-Salvador M, Byrne EM, Szczepan M, et al. Complement activation contributes to subretinal fibrosis through the induction of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in retinal pigment epithelial cells[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 182.
- [14] Nakamura N, Yamagishi R, Honjo M, et al. Effects of topical TGF- β 1, TGF- β 2, ATX, and LPA on IOP elevation and regulation of the conventional aqueous humor outflow pathway[J]. Mol Vis, 2021, 27(1): 61-77.
- [15] 李明,郝艳洁,刘明文. 糖尿病性白内障患者房水中ANGPTL4及HIF-1 α 水平对术后发生黄斑水肿的预测效能[J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(12): 1895-1899.
- [16] 王美菊. 老年性白内障患者术后角膜内皮细胞丢失率及其相关影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 3942-3945.

外周血 P-选择素、ESM-1、KLK1 水平与断指再植患者血运重建的关系

李杰 于丹* 刘冬雪

【摘要】目的 探讨外周血 P-选择素、内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、激肽释放酶 1(KLK1)水平与断指再植患者血运重建的关系。**方法** 选取 2022 年 10 月至 2024 年 10 月吉大一院乐群院区收治的断指再植患者 118 例为研究对象,根据术后是否发生血管危象(VC)分为 VC 组($n=26$)和无 VC 组($n=92$),比较两组外周血 P-选择素、ESM-1、KLK1 水平,收集两组基线资料,比较两组血运情况,采用 Spearman 分析断指再植患者外周血 P-选择素、ESM-1、KLK1 水平与 VC 的相关性,采用多因素分析断指再植患者 VC 的影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 P-选择素、ESM-1、KLK1 对 VC 的预测价值。**结果** VC 组外周血 P-选择素、ESM-1 水平高于无 VC 组,KLK1 水平低于无 VC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。VC 组血流阻力指数(RI)高于无 VC 组,经皮氧分压($TcPO_2$)、平均血流速度(V_m)低于无 VC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,P-选择素、ESM-1 与 RI 呈正相关,与 $TcPO_2$ 、 V_m 呈负相关;KLK1 与 RI 呈负相关,与 $TcPO_2$ 、 V_m 呈正相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,存在吸烟史、缺血时间 >10 h、损伤性质为撕脱伤、指节完全离断、P-选择素水平升高、ESM-1 水平升高、RI 水平升高为断指再植患者 VC 的危险因素,KLK1、 $TcPO_2$ 、 V_m 水平降低为断指再植患者 VC 的保护因素($P<0.05$)。P-选择素、ESM-1、KLK1 联合预测血管危象的曲线下面积(95%CI)、敏感度、特异度为 0.910(0.852~0.969)、0.846、0.848。**结论** 断指再植 VC 患者 P-选择素、ESM-1 水平升高,KLK1 水平降低,三指标联合检测对 VC 具有良好的预测价值。

【关键词】 P-选择素; 内皮细胞特异性分子-1; 激肽释放酶 1; 断指再植; 血运重建

Relationship between the levels of P-selectin, ESM-1 and KLK1 in peripheral blood and revascularization in patients with replantation of severed fingers

LI Jie, YU Dan*, LIU Dongxue

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

【ABSTRACT】Objective To investigate the relationship between the levels of p-selectin, endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1), and kallikrein-releasing enzyme 1 (KLK1) in peripheral blood and revascularization in patients with replantation of severed fingers. **Methods** A total of 118 patients who underwent replantation surgery for severed fingers were admitted to the Lequn Campus of the First Hospital of Jilin University from October 2022 to October 2024 and were selected as research subjects. They were divided into the VC group ($n=26$) and the non-VC group ($n=92$) based on whether vascular crisis (VC) occurred after the operation. The levels of p-selectin, ESM-1, and KLK1 in the peripheral blood of the two groups were compared. Baseline data from both groups were collected, and the blood supply conditions were compared. Spearman analysis was used to examine the correlation between the levels of p-selectin, ESM-1, and KLK1 in the peripheral blood of patients who underwent replantation surgery for severed fingers and VC. Multivariate analysis was conducted to identify the influencing factors of VC in patients with replantation of severed fingers. A receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to assess the predictive value of p-selectin, ESM-1 and KLK1 for VC. **Results** The levels of p-selectin and ESM-1 in the peripheral blood of the VC group were higher than those of the non-VC group, and the level of KLK1 was lower than that of the non-VC group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The blood flow resistance index (RI) in the VC group was higher than in the non-VC group, while the transcutaneous partial pressure of oxygen ($TcPO_2$) and mean blood flow velocity (V_m) were lower than those in the non-VC group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman

基金项目:吉林省科技厅重点研发项目(20230404209YY)

作者单位:吉林大学第一医院乐群院区手足外科,吉林,长春 130000

*通信作者:于丹, E-mail: 18743020832@163.com

correlation analysis showed that p-selectin and ESM-1 were positively correlated with RI and negatively correlated with TcPO₂ and V_m. KLK1 was negatively correlated with RI and positively correlated with TcPO₂ and V_m ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the presence of smoking history, ischemic time ≥ 10 hours, injury nature of avulsion injury, complete phalanx amputation, elevated p-selectin level, elevated ESM-1 level, and elevated RI level were risk factors for VC in patients with replanted severed fingers. The decreased levels of KLK1, TcPO₂ and V_m were protective factors for VC in patients with replanted severed fingers ($P<0.05$). The area under the curve (95%CI), sensitivity and specificity of the combined prediction of vascular crisis by P-selectin, ESM-1 and KLK1 were 0.910 (0.852-0.969), 0.846 and 0.848, respectively. **Conclusion** The levels of p-selectin and ESM-1 in patients with replanted severed fingers and VC increase, while the level of KLK1 decreases. The combined detection of the three has a good predictive value for VC.

[KEY WORDS] P-selectin; ESM-1; KLK 1; Replantation of severed fingers; Revascularization

断指再植术通过清创、血管吻合等复杂步骤,可将部分或完全离断的指体重新连接到原位,恢复指体的血液供应及生理功能^[1-2]。血管危象(Vascular crisis, VC)是指吻合处血管发生痉挛或栓塞,引起血流受阻,断指再植部位出现缺血或淤血现象^[3]。随着医学技术的发展,断指再植的成活率显著提高,但仍有部分患者由于情绪、疼痛等因素,容易引发VC,对断指的成活率产生不利影响。P-选择素是一种黏附分子,主要表达于血小板和内皮细胞表面,参与炎症反应和血小板活化过程^[4]。内皮细胞特异性分子-1(Endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)是内皮细胞特异性标志物,其水平的变化能够反映血管内皮的损伤程度和修复能力^[5]。激肽释放酶1(Kallikrein-1, KLK1)是一种丝氨酸蛋白酶,能够促进激肽的释放,调节心血管系统等的生理功能,与血管炎症反应和组织修复密切相关^[6]。本研究旨在探讨外周血P-选择素、ESM-1和KLK1水平与断指再植患者血运重建的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年10月至2024年10月吉大一院乐群院区收治的断指再植患者118例为研究对象,根据术后是否发生VC^[7]分为VC组($n=26$)和无VC组($n=92$)。纳入标准:①符合断指再植术的手术指征;②符合《实用骨科学》^[7]中血管危象的诊断标准;③年龄20~70岁,具有完善的临床病理资料;④语言交流能力、认知功能正常;⑤患者及家属均已知情并签署知情同意书。排除标准:①合并凝血功能障碍、肝等重要器官严重功能不全;②合并严重免疫系统疾病、精神障碍性疾病;③合并恶性肿瘤、其他部位外伤;④患者处于哺乳期或妊娠期。本研究经吉大一院乐群院区伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

查阅本院电子病历系统收集断指再植患者性别、年龄、缺血时间、体质量指数、断指部位、高血压史、离断平面、糖尿病史、动静脉吻合比例、吸烟史、损伤性质、离断程度等基线资料。

1.2.2 P-选择素、ESM-1、KLK1检测

入院当天清晨采集断指再植患者3 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的转速离心15 min,离心半径为8 cm,取上清液,并保存于-20℃冰箱中待检,24 h内通过酶联免疫吸附实验

完成外周血P-选择素(试剂盒:上海江莱生物科技有限公司)、ESM-1(试剂盒:北京百奥莱博科技有限公司)、KLK1(试剂盒:科鹿(武汉)生物科技有限责任公司)的检测。所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 血运相关指标检测

术后24 h内通过康达洲际医疗器械有限公司的多普勒超声诊断仪(型号:Apsaras US-10)检测断指再植患者血流阻力指数(Resistance index, RI)、平均血流速度(Mean flow velocity, V_m),采用瑞典帕瑞医学(中国)公司的经皮氧分压仪(型号:PeriFlux System 6000)检测断指再植患者经皮氧分压(Transcutaneous oxygen pressure, TcPO₂)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。采用Spearman相关性系数分析P-选择素、ESM-1、KLK1与VC的相关性。采用多因素Logistic回归分析影响断指再植患者血管危象的因素。绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析P-选择素、ESM-1、KLK1对血管危象的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组P-选择素、ESM-1、KLK1水平比较

VC组P-选择素、ESM-1水平高于无VC组, KLK1水平低于无VC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组P-选择素、ESM-1、KLK1水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $\mu\text{g/L}$]

组别	n	P-选择素	ESM-1	KLK1
VC组	26	5.63 \pm 4.34	1.76 \pm 0.51	19.37 \pm 6.45
无VC组	92	3.18 \pm 2.20	1.12 \pm 0.23	28.09 \pm 7.26
t 值		3.936	9.226	5.535
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组基线资料比较

两组性别、年龄、断指部位、体质量指数、高血压史、离断平面、糖尿病史、动静脉吻合比例比较差异无统计学意义($P>0.05$), VC组吸烟史、缺血时间 ≥ 10 h、损伤性质为撕脱伤、离断程度为完全离断的比例高于无VC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	VC组 (n=26)	无VC组 (n=92)	统计值	P值
性别			0.059	0.808
男	16(61.54)	59(64.13)		
女	10(38.46)	33(35.87)		
年龄(岁)	45.31±7.42	43.67±7.30	1.008	0.316
体质量指数(m ² /kg)	23.64±2.39	24.13±2.40	0.920	0.360
高血压史			0.008	0.930
有	9(34.62)	31(33.70)		
无	17(65.38)	61(66.30)		
糖尿病史			0.002	0.970
有	5(19.23)	18(19.57)		
无	21(80.77)	74(80.43)		
吸烟史			7.969	0.005
有	18(69.23)	35(38.04)		
无	8(30.77)	57(61.96)		
断指部位			0.951	0.917
拇指	5(19.23)	19(20.65)		
食指	7(26.92)	24(26.09)		
中指	4(15.38)	20(21.74)		
示指	6(23.08)	15(16.30)		
小指	4(15.38)	14(15.22)		
损伤性质			10.159	0.006
切割伤	4(15.38)	14(15.22)		
压砸伤	6(23.08)	51(55.43)		
撕脱伤	16(61.54)	27(29.35)		
离断平面			0.315	0.989
近节	6(23.08)	21(22.83)		
近指间关节	7(26.92)	22(23.91)		
中节	4(15.38)	18(19.57)		
远指间关节	5(19.23)	16(17.39)		
末节	4(15.38)	15(16.30)		
离断程度			15.380	<0.001
完全	19(73.08)	28(30.43)		
部分	7(26.92)	64(69.57)		
动静脉吻合比例			0.021	0.990
<1:2	8(30.77)	29(31.52)		
1:2	12(46.15)	41(44.57)		
>1:2	6(23.08)	22(23.91)		
缺血时间			17.208	<0.001
<10 h	6(23.08)	63(68.48)		
≥10 h	20(76.92)	29(31.52)		

2.3 两组血运情况比较

VC组RI高于无VC组,TcPO₂、V_m低于无VC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血运情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	RI	TcPO ₂ (mmHg)	V _m (cm/s)
VC组	26	0.87±0.18	21.43±3.57	4.21±0.76
无VC组	92	0.46±0.15	34.19±4.22	7.08±0.83
t值		11.761	14.051	15.847
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 P-选择素、ESM-1、KLK1水平与VC的相关性分析

Spearman相关性分析显示,P-选择素、ESM-1与RI呈正相关,与TcPO₂、V_m呈负相关;KLK1与RI呈负相关,与TcPO₂、V_m呈正相关($P<0.05$)。见表4。

表4 外周血P-选择素、ESM-1、KLK1水平与VC的相关性分析

项目	P-选择素		ESM-1		KLK1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
RI	0.215	0.020	0.424	<0.001	-0.354	<0.001
TcPO ₂	-0.241	0.008	-0.548	<0.001	0.263	0.004
V _m	-0.331	<0.001	-0.544	<0.001	0.329	<0.001

2.5 影响断指再植患者VC的多因素分析

以发生VC为因变量,以吸烟史、缺血时间、损伤性质、离断程度、P-选择素、ESM-1、KLK1、RI、TcPO₂、V_m为自变量进行Logistic回归分析,结果显示,存在吸烟史、缺血时间≥10h、损伤性质为撕脱伤、指节完全离断、P-选择素水平升高、ESM-1水平升高、RI水平升高为断指再植患者VC的危险因素,KLK1、TcPO₂、V_m水平降低为断指再植患者VC的保护因素($P<0.05$)。见表5。

2.6 P-选择素、ESM-1、KLK1对VC的预测价值

ROC曲线显示,P-选择素、ESM-1、KLK1三指标联合检测的曲线下面积0.910(0.852~0.969),高于单一检测($P<0.05$)($P<0.05$)。见表6、图1。

3 讨论

研究显示,断指再植手术的成功率可以超过90%。然而在修复重建过程中,疼痛刺激等因素容易减缓血管吻合速

表5 影响断指再植患者VC的多因素分析

因素	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR值	95% CI	P值
吸烟史	是=1,否=0	0.870	0.339	6.586	2.387	1.228~4.639	0.010
缺血时间	≥10 h=1,<10 h=0	1.364	0.408	11.177	3.912	1.758~8.703	0.001
损伤性质	切割伤=0,压砸伤=1,撕脱伤=2	0.966	0.350	7.618	2.627	1.323~5.217	0.006
离断程度	完全=1,部分=0	1.292	0.362	12.738	3.640	1.790~7.400	<0.001
P-选择素	连续变量	0.785	0.346	5.147	2.192	1.113~4.320	0.023
ESM-1	连续变量	0.957	0.361	7.028	2.604	1.283~5.283	0.008
KLK1	连续变量	-0.813	0.352	5.335	0.444	0.222~0.884	0.021
RI	连续变量	1.084	0.343	9.988	2.957	1.509~5.791	0.002
TcPO ₂	连续变量	-1.173	0.356	10.857	0.309	0.154~0.622	0.001
V _m	连续变量	-1.222	0.393	9.668	0.295	0.136~0.637	0.002

表6 P-选择素、ESM-1、KLK1对VC的预测价值

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数	P值
P-选择素	4.34(μg/L)	0.774	0.680~0.868	0.769	0.696	0.465	<0.001
ESM-1	1.4323(μg/L)	0.726	0.614~0.838	0.615	0.739	0.354	<0.001
KLK1	23.87(μg/L)	0.798	0.707~0.888	0.808	0.739	0.547	<0.001
联合预测	—	0.910	0.852~0.969	0.846	0.848	0.694	<0.001

注:“—”该项无数据。

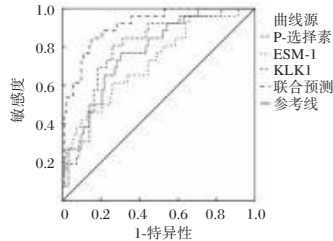


图1 P-选择素、ESM-1、KLK1对VC的预测价值

度,增加VC的发生危险,导致患者手部功能障碍^[8]。本研究以P-选择素、ESM-1、KLK1为主要研究指标,分析其在断指再植患者中的水平变化,并探讨其与血运重建的关系。

P-选择素主要存在于血小板的 α -颗粒、内皮细胞的Weible-Palade小体^[9]。炎症反应中,P-选择素通过与配体相结合,能介导血小板与中性粒细胞、单核细胞等多种免疫细胞间的相互作用,进而介导各种炎症、免疫反应。机体出现出血时,P-选择素通过和P-选择素糖蛋白配体-1作用激活体液级联反应,发挥凝血作用^[10]。本研究结果显示,VC组外周血P-选择素水平高于无VC组。分析原因,患者机体遭受凝血酶等刺激时,P-选择素会快速转移到细胞表面,与血小板上的糖蛋白结合,介导血小板之间的聚集以及血小板与内皮细胞等的黏附;同时,P-选择素可介导白细胞与内皮细胞作用,促使白细胞迁移至炎症部位,释放炎症因子,加重炎症反应,影响再植手指血运,诱发或加重VC^[11-12]。

ESM-1是一种硫酸肽素蛋白聚糖,在内皮功能障碍等中发挥重要作用^[13]。ESM-1在慢性肾病等疾病的预后中也表现出调控功能^[14]。本研究结果显示,VC组外周血ESM-1水平高于无VC组,表明患者血管内皮细胞受损时,ESM-1呈高表达。高表达的ESM-1能通过核因子 κ B信号通路等激活炎症基因的表达,促进炎症细胞募集,释放大量炎症介质等,进一步损伤血管内皮细胞,加重血管痉挛或血栓形成,最终促进VC发生和发展^[15]。

KLK1广泛分布于肾脏和心血管组织,能够参与机体血压调节、血管微循环的维持等^[16]。KLK1通过其底物特异性切割低分子量激肽原,释放出活性缓激肽,激活缓激肽 B_2 受体,触发多种下游信号通路,舒张血管平滑肌,降低血管阻力,增加局部血流量,改善再植手指的血液循环^[17]。本研究结果显示,VC组外周血KLK1水平低于无VC组。分析原因,患者受到缺血再灌注损伤时,机体的炎症反应等被激活,促进炎症因子大量释放,不仅损伤内皮细胞,还会抑制KLK1的表达,进而减弱KLK1对血管的保护作用及抗纤维化、抗炎作用,影响断指的血运情况,引发VC。

综上所述,断指再植患者VC的P-选择素、ESM-1水平升高,KLK1水平降低,三指标可作为断指再植VC的预测指标,且具有良好的VC预测价值。

参考文献

- [1] Cai TL. Analysis of factors affecting early necrosis of the affected finger after surgery in patients with reimplantation of severed fingers [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104 (2): e41155.
- [2] 蔡红,孙建新,庞德华,等.血清TNF- α 、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.
- [3] 胡蓉,何翠环,周翔,等.血管吻合术后应用低分子右旋糖酐与皮肤瘙痒和血管危象相关性的临床观察[J].中华显微外科杂志,2022,45(4):457-459.
- [4] Ling T, Liu J, Dong L, et al. The roles of P-selectin in cancer cachexia[J]. Med Oncol, 2023, 40(11):338.
- [5] 侯林志,李广尚,柳欢娥,等.老年脑小血管病患者血清ESM-1、Trx2、ANGPTL4水平与认知功能障碍相关性[J].中国老年学杂志,2025,45(2):275-279.
- [6] Huang S, Chen M, Yu H, et al. Co-expression of tissue kallikrein 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 improves myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis and inhibiting oxidative stress[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(2):166.
- [7] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:2362.
- [8] 周程林,贾楠,王鑫.断指再植术后开展低分子右旋糖酐静滴对血液流变学及患指成活率的影响[J].沈阳药科大学学报,2021,38(S1):85+87.
- [9] Agrati C, Sacchi A, Tartaglia E, et al. The Role of P-Selectin in COVID-19 Coagulopathy: An Updated Review [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):7942.
- [10] 许琪,史明,张昌林,等.P-选择素在急性胰腺炎发病机制和诊疗中作用的研究进展[J].国际消化病杂志,2022,42(6):357-361.
- [11] Purdy M, Obi A, Myers D, et al. P- and E- selectin in venous thrombosis and non-venous pathologies [J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(5):1056-1066.
- [12] 刘紫燕,朱定君.血塞通颗粒治疗急性冠脉综合征颈动脉斑块的效果[J].西北药学杂志,2023,38(1):173-177.
- [13] 余阳阳,杜方,马佳良,等.血清HO-1、ESM-1与急性ST段抬高型心肌梗死合并2型糖尿病患者冠脉病变和主要不良心血管事件的关系[J].现代生物医学进展,2024,24(21):4197-4200.
- [14] Hung TW, Chu CY, Yu CL, et al. Endothelial Cell-Specific Molecule 1 Promotes Endothelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrosis [J]. Toxins (Basel), 2020, 12(8):506.
- [15] Zhou J, Zhou P, Wang J, et al. Roles of endothelial cell specific molecule-1 in tumor angiogenesis (Review) [J]. Oncol Lett, 2024, 27(3):137.
- [16] 黄柳,崔坤,田小超,等.老年急性心力衰竭患者血清Clusterin、KLK1水平及对病情和预后的评估价值[J].疑难病杂志,2023,22(8):791-795+803.
- [17] Kasner SE, Bath PM, Hill MD, et al. Recombinant Human Tissue Kallikrein-1 for Treating Acute Ischemic Stroke and Preventing Recurrence [J]. Stroke, 2025, 56(3):745-753.

Sclerostin、RAGE在慢性牙周炎患者血清中的变化及临床意义

刘美* 董美璠 樊瑞鑫 高明英

【摘要】目的 研究骨硬化蛋白(sclerostin)、晚期糖基化终产物受体(RAGE)在慢性牙周炎患者血清中的变化及临床意义。**方法** 选择2023年6月至2024年8月唐山职业技术学院附属医院期间收治的120例慢性牙周炎患者和70例健康体检,分别作为慢性牙周炎组和对照组;将慢性牙周炎组根据病情分为轻度亚组($n=46$)、中度亚组($n=42$)及重度亚组($n=32$)。检测血清中sclerostin、RAGE水平及龈沟液中骨保护素(OPG)、骨钙素(OCN)、碱性磷酸酶(ALP)、核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)水平,评估慢性牙周炎患者的探诊深度(PD)、牙龈出血指数(SBI)、牙菌斑指数(PLI)。**结果** 慢性牙周炎组的血清sclerostin、RAGE水平高于对照组,且重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性牙周炎组龈沟液中OPG、OCN、ALP的水平低于对照组且重度亚组<中度亚组<轻度亚组,RANKL的水平高于对照组且重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性牙周炎患者血清sclerostin、RAGE与龈沟液OPG、OCN、ALP呈负相关,与龈沟液RANKL及PD、CAL、PLI呈正相关;血清Sclerostin联合RAGE诊断重度慢性牙周炎的曲线下面积为0.903,优于单一检查($P<0.05$)。**结论** 慢性牙周炎患者血清sclerostin、RAGE水平增加且与病情加重、骨代谢异常有关,血清sclerostin、RAGE对重度慢性牙周炎具有诊断价值。

【关键词】 慢性牙周炎; sclerostin; RAGE; 骨代谢

Changes and clinical significance of sclerostin and RAGE in serum of patients with chronic periodontitis

LIU Mei¹*, DONG Meiluan, FAN Ruixin, GAO Mingying

(Department of Stomatology, Tangshan Vocational and Technical College Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the changes and clinical significance of sclerostin and receptor for advanced glycation end products (RAGE) in the serum of patients with chronic periodontitis. **Methods** A total of 120 patients with chronic periodontitis and 70 healthy individuals undergoing physical examinations between June 2023 and August 2024 were selected as the chronic periodontitis group and the control group respectively. The chronic periodontitis group was further divided into mild ($n=46$), moderate ($n=42$), and severe ($n=32$) subgroups based on disease severity. Serum levels of sclerostin and RAGE, as well as gingival crevicular fluid levels of osteoprotegerin (OPG), osteocalcin (OCN), alkaline phosphatase (ALP), and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) were measured. Clinical parameters including probing depth (PD), sulcus bleeding index (SBI), and plaque index (PLI) were evaluated in chronic periodontitis patients. **Results** Serum levels of sclerostin and RAGE in the chronic periodontitis group were higher than those in the control group, with the severe subgroup > moderate subgroup > mild subgroup, showing statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of OPG, OCN, and ALP in gingival crevicular fluid of the chronic periodontitis group were lower than those of the control group, with the severe subgroup < moderate subgroup < mild subgroup, while RANKL level was higher than that of the control group, with the severe subgroup > mild subgroup ($P<0.05$). Serum sclerostin and RAGE levels were negatively correlated with gingival crevicular fluid OPG, OCN and ALP, positively correlated with RANKL, PD, CAL, and PLI. The area under the curve for the diagnosis of severe chronic periodontitis by serum sclerostin combined with RAGE was 0.903, which was superior to that of a single examination ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of sclerostin and RAGE are elevated in patients with chronic periodontitis and are associated with disease progression and abnormal bone metabolism. Serum sclerostin and RAGE have diagnostic value for severe chronic periodontitis.

【KEY WORDS】 Chronic periodontitis; Sclerostin; RAGE; Bone metabolism

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20211829)

作者单位:唐山职业技术学院附属医院口腔科,河北,唐山 063000

*通信作者:刘美, E-mail: 18032552075@163.com

慢性牙周炎是一种牙菌斑慢性感染性疾病,以牙周组织慢性炎症性改变和破坏性改变为特征。该病的病程迁延、病情逐渐发展,随着轻中度慢性牙周炎发展至重度慢性牙周炎,患者会逐步出现牙槽骨破坏为,严重者会出现牙齿松动甚至脱落,影响患者口腔健康及生活质量^[1-2]。因此,准确评估慢性牙周炎的病情严重程度对指导治疗、改善口腔健康及生活质量具有重要意义。骨硬化蛋白(Sclerostin)是一种由骨基质分泌的糖蛋白,其生物学作用是抑制成骨分化、阻碍骨重建,晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是一种免疫球蛋白超家族成员,其生物学作用是激活炎症反应、促进破骨分化、加速骨吸收。Sclerostin和RAGE均在牙周炎动物模型中表达增加且参与牙槽骨破坏^[3-4],但以上两种分子作用慢性牙周炎血清标志物的临床应用价值尚缺乏研究资料。因此,本研究对Sclerostin、RAGE在慢性牙周炎患者血清中的变化及临床意义展开分析,以期临床评估慢性牙周炎病情提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2023年6月至2024年8月唐山职业技术学院附属医院期间收治的120例慢性牙周炎患者和70例健康体检者进行研究。慢性牙周炎患者的纳入标准:①符合疾病的诊断标准^[5];②均为首发病例;③近半年未接受过口腔相关治疗和操作;④均留取血清及龈沟液样本;⑤临床资料完整。排除标准:①侵袭性牙周炎患者、合并根尖区病变患者;②合并心肝肾功能不全;③合并糖尿病;④近3月发生过感染的患者;⑤合并骨质疏松或骨代谢疾病的患者。慢性牙周炎患者作为慢性牙周炎组,健康志愿者作为对照组,两组间一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组间一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	吸烟史
			男	女		
慢性牙周炎组	120	44.58±5.52	69	51	23.11±3.52	42
对照组	70	43.76±5.19	39	31	22.87±3.28	19
<i>t</i> / χ^2 值		1.009	0.057		0.456	1.252
<i>P</i> 值		0.314	0.811		0.643	0.263

1.2 研究方法

1.2.1 慢性牙周炎病情严重程度的评估

参照《中国牙周病防治指南》^[6]评估慢性牙周炎的病情严重程度,据此将其分为轻度亚组($n=46$)、中度亚组($n=42$)及重度亚组($n=32$)。

1.2.2 血清Sclerostin、RAGE检测方法

慢性牙周炎患者牙周治疗前采集空腹静脉血3 mL,对照组体检时采集空腹静脉血3 mL,离心得到血清,采用人Sclerostin酶联免疫吸附法试剂盒(批号ZN2401,北京百奥莱博科技有限公司)、人RAGE酶联免疫吸附法试剂盒(批号ZN2383,北京百奥莱博科技有限公司)检测血清Sclerostin、RAGE水平。

1.2.3 龈沟液中骨代谢指标检测方法

在慢性牙周炎患的磨牙及前磨牙处插入滤纸,静置30 s吸取龈沟液,取出滤纸、放入100 mL磷酸盐缓冲液内,在-80℃保存。解冻后13 000 r/min离心10 min,取上清并采用人骨保护素(osteoprotegerin, OPG)酶联免疫吸附法试剂盒、人骨钙素(osteocalcin, OCN)酶联免疫吸附法试剂盒、人碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)酶联免疫吸附法试剂盒、人核因子κB受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)酶联免疫吸附法试剂盒检测龈沟液OPG、OCN、ALP、RANKL水平。

1.2.4 牙周指标检测

慢性牙周炎患者牙周治疗前进行牙周探诊,检测探诊深度(probing depth, PD)、牙龈出血指数(sulcus bleeding index, SBI)、牙菌斑指数(plaque index, PLI)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,采用*t*检验;采用ROC曲线及曲线下面积(AUC)分析血清sclerostin、RAGE对重症慢性牙周炎的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性牙周炎组与对照组血清sclerostin、RAGE的比较

慢性牙周炎组的血清sclerostin、RAGE水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清sclerostin、RAGE的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Sclerostin(pmol/L)	RAGE(ng/mL)
慢性牙周炎组	120	114.58±15.24	1.68±0.25
对照组	70	82.62±10.95	0.69±0.09
<i>t</i> 值		15.375	31.918
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 慢性牙周炎组与对照组龈沟液中骨代谢指标的比较

慢性牙周炎组龈沟液中OPG、OCN、ALP的水平低于对照组,RANKL的水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组龈沟液中骨代谢指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	OPG(ng/L)	OCN(μg/L)	ALP(μg/L)	RANKL(ng/L)
慢性牙周炎组	120	162.95±21.54	1.26±0.19	2.21±0.37	565.95±76.12
对照组	70	285.62±33.57	3.47±0.62	7.62±0.95	294.57±45.58
<i>t</i> 值		30.669	36.293	55.645	27.120
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清Sclerostin、RAGE的比较

慢性牙周炎组中血清Sclerostin、RAGE的比较,均为重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 轻度亚组、中度亚组、重度亚组龈沟液中骨代谢指标的比较

慢性牙周炎组中龈沟液OPG、OCN、ALP的比较均为重

表 4 不同程度组血清 Sclerostin、RAGE 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sclerostin(pmol/L)	RAGE(ng/mL)
轻度亚组	46	95.51±13.59	1.12±0.25
中度亚组	42	118.12±17.52 ^a	1.71±0.32 ^a
重度亚组	32	133.35±19.95 ^{ab}	2.45±0.39 ^{ab}

注:与轻度亚组比较,^a*P*<0.05;与中度亚组比较,^b*P*<0.05。

度亚组<中度亚组<轻度亚组,RANKL 的比较均为重度亚组>中度亚组>轻度亚组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

表 5 不同程度组、重度亚组龈沟液中骨代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OPG (ng/L)	OCN (μg/L)	ALP (μg/L)	RANKL (ng/L)
轻度亚组	46	203.26±29.42	1.82±0.31	3.09±0.52	422.32±65.49
中度亚组	42	159.52±22.52 ^a	1.13±0.25 ^a	2.12±0.44 ^a	607.19±79.12 ^a
重度亚组	32	109.51±18.77 ^{ab}	0.62±0.10 ^{ab}	1.06±0.29 ^{ab}	718.29±84.49 ^{ab}

注:与轻度亚组比较,^a*P*<0.05;与中度亚组比较,^b*P*<0.05。

2.5 慢性牙周炎患者血清 Sclerostin、RAGE 与龈沟液指标、牙周指标的相关性

慢性牙周炎患者血清 Sclerostin、RAGE 与龈沟液 OPG、OCN、ALP 呈负相关,与龈沟液 RANKL 及 PD、CAL、PLI 呈正相关。见表 6。

表 6 慢性牙周炎患者血清 Sclerostin、RAGE 与龈沟液指标、牙周指标的相关性

指标	Sclerostin		RAGE	
	r 值	P 值	r 值	P 值
OPG	-0.352	0.012	-0.389	0.008
OCN	-0.337	0.015	-0.422	0.004
ALP	-0.401	0.007	-0.489	<0.001
RANKL	0.394	0.007	0.419	0.005
PD	0.366	0.011	0.324	0.017
CAL	0.452	0.002	0.309	0.022
PLI	0.423	0.004	0.391	0.008

2.6 血清 Sclerostin、RAGE 对重度慢性牙周炎的诊断价值

血清 Sclerostin 联合 RAGE 诊断重度慢性牙周炎的曲线下面积为 0.903(95%CI:0.842~0.963),优于单一检测(*P*<0.05)。见表 1、图 1。

表 7 血清 Sclerostin、RAGE 对重度慢性牙周炎的诊断价值

诊断指标	AUC	95% CI	灵敏度%	特异度%	P 值
Sclerostin	0.799	0.706~0.893	84.27	63.64	<0.001
RAGE	0.764	0.669~0.858	76.40	75.76	<0.001
Sclerostin+RAGE	0.903	0.842~0.963	86.52	81.82	<0.001

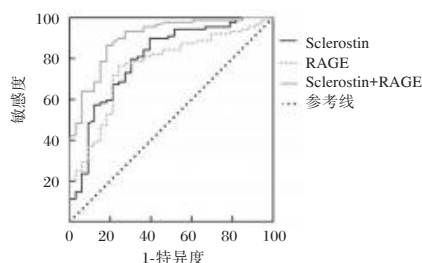


图 1 血清 Sclerostin、RAG 诊断重度慢性牙周炎的 ROC 曲线

3 讨论

慢性牙周炎是严重威胁口腔健康的慢性疾病。在临床实践中,探索特异性血清标志物用于慢性牙周炎的病情评估能够为临床诊疗提供依据。

Sclerostin 是参与骨代谢调控的分子,对成骨分化和破骨分化均具有调控作用。一方面 sclerostin 通过其半胱氨酸半圆形环结构域及节点样结构域阻碍 β-连环蛋白从细胞浆向细胞质转运,进而抑制 Wnt/β-连环蛋白对成骨细胞分化的促进作用,最终抑制骨形成;另一方面,sclerostin 能够促进 RANKL 表达,RANKL 与破骨前体细胞表面的受体结合并促进破骨分化,进而促进骨吸收^[7]。综合上述两方面的作用,sclerostin 在骨质疏松、骨折愈合等模型中对骨代谢中发挥负性调控作用^[8]。相关的临床研究显示:骨质疏松患者的血清 sclerostin 水平增加且与骨代谢呈负相关^[9]。本研究的结果显示:慢性牙周炎患者的血清 sclerostin 水平高于健康者且与牙周指标 PD、CAL、PLI 均呈正相关。进一步通过龈沟液 OPG、OCN、ALP、RANKL 反映牙槽骨的骨代谢情况,OPG、OCN、ALP 参与成骨分化、反映骨形成,RANKL 参与破骨分化、反映骨吸收,本研究的相关性分析结果显示:慢性牙周炎患者的血清 sclerostin 与龈沟液 OPG、OCN、ALP 呈负相关,与 RANKL 呈正相关。以上结果提示慢性牙周炎的发生发展过程中存在 sclerostin 增多,sclerostin 可能通过影响骨代谢的方式促进慢性牙周炎的病情加重。

RAGE 是参与炎症反应调控的免疫球蛋白超家族成员,其生物学活性是激活核因子-κB、使其转位进入细胞核并促进多种炎症因子表达,进而激活炎症反应并在骨代谢过程中促进破骨细胞分化、加速骨吸收^[10]。此外,RAGE 也能抑制 Wnt/β-连环蛋白信号通路的促进成骨分化效应,进而抑制骨形成^[11]。在糖尿病性骨质疏松模型以及慢性牙周炎模型中 RAGE 表达增加且 RAGE 骨质结构具有破坏作用^[12]。相关的临床研究显示:2 型糖尿病患者的血清 RAGE 水平增加与骨骼脆性增加、骨折风险升高有关^[13]。本研究的结果显示:慢性牙周炎患者的血清 RAGE 水平高于健康者且与牙周指标 PD、CAL、PLI 均呈正相关。进一步进行相关性分析的结果显示:慢性牙周炎患者的血清 RAGE 与龈沟液 OPG、OCN、ALP 呈负相关,与 RANKL 呈正相关。以上结果提示慢性牙周炎的发生发展过程中存在 RAGE 增多,RAGE 可能通过激活炎症反应的方式影响骨代谢、进而促进慢性牙周炎的病情加重。

重症慢性牙周炎患者存在牙周支持组织破坏,进而导致牙齿松动或缺失的风险增加。因此,准确评估慢性牙周炎的病情严重程度、识别重症慢性牙周炎具有积极的临床意义。Sclerostin 和 RAGE 参与骨代谢的调控,在慢性牙周炎的发生发展过程中影响牙槽骨的骨代谢,本研究结果提示随着慢性牙周炎病情加重、血清 Sclerostin 和 RAGE 的水平均呈增加趋势,分析可能原因是 Sclerostin 和 RAGE 增加影响骨代谢,引起牙槽骨吸收,进而导致慢性牙周炎病情加重^[14]。进一步进行 ROC 分析的结果显示:血清 Sclerostin、RAGE 对重度慢性牙周炎具有诊断价值。

(下转第 2462 页)

·论 著·

内养功联合滋阴清热安神汤和艾司唑仑对女性更年期失眠症MT、OXA的影响

郭倩^{1*} 布立影² 耿志月³ 周婷婷⁴ 焦妍⁵ 闫彤⁵

[摘要] **目的** 分析内养功联合滋阴清热安神汤和艾司唑仑对更年期失眠症女性患者的疗效及对褪黑素(MT)、食欲素A(OXA)水平的影响。**方法** 纳入河北省康复医院于2022年8月至2024年12月收治的更年期失眠症女性132例,随机数表法分为安神汤组(66例,滋阴清热安神汤+艾司唑仑片,治疗8周)和联合组(66例,滋阴清热安神汤+艾司唑仑片+内养功,治疗8周)。**结果** 治疗后,两组的总计中医证候评分(TCM-SS)、睡眠潜伏时间(SOL)、Spiegel评分、OXA均降低,且联合组低于安神汤组,两组的睡眠持续时间(TST)、雌二醇、MT均升高,且联合组高于安神汤组,联合组的TCM-SS变化值和治疗总有效率高于安神汤组,差异具有统计学意义($P<0.05$),两组的不良反应总发生率和复发率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 联合应用内养功有助于提高雌二醇和MT水平、降低OXA水平,改善更年期失眠症症状和睡眠质量,提高滋阴清热安神汤和艾司唑仑对更年期失眠症的疗效。

[关键词] 更年期失眠症; 滋阴清热安神汤; 内养功; 褪黑素; 食欲素A

Effects of Neiyanggong combined with Ziyinqingre Anshen-decoction and estazolam on MT and OXA in menopausal women with insomnia

GUO Qian^{1*}, BU Liying², GENG Zhiyue³, ZHOU Tingting⁴, JIAO Yan⁵, YAN Tong⁵

(1. Internal Medicine; 2. Department of Orthopedics and Traumatology Rehabilitation; 3. Department of Oncology Rehabilitation; 4. Department of Neuropathic Pain and Orthopedic Joint Rehabilitation; 5. Geriatric (Chronic Disease) Rehabilitation Department, Hebei Provincial Rehabilitation Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 0660000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of Neiyanggong combined with Ziyinqingre Anshen-decoction and estazolam on menopausal women with insomnia and its influence on melatonin (MT) and orexin A (OXA) levels. **Methods** A total of 132 menopausal women with insomnia were admitted to Hebei Rehabilitation Hospital from August 2022 to December 2024. They were enrolled and randomly divided into an Anshen-decoction group (66 cases, treated with Ziyinqingre Anshen-decoction + estazolam tablets, for 8 weeks) and a combined group (66 cases, treated with Ziyinqingre Anshen-decoction + estazolam tablets + Neiyanggong, for 8 weeks). **Results** After treatment, the total TCM syndrome score (TCM-SS), sleep onset latency (SOL), Spiegel score, and OXA of the two groups decreased. The combined group had lower scores than the Anshen-decoction group. Additionally, the total sleep time (TST), estradiol, and MT of the two groups increased, with the combined group showing higher levels than the Anshen-decoction group. The reduction in TCM-SS and the total effective rate of treatment in the combined group were higher than in the Anshen-decoction group, with the difference being statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The combined application of neiyanggong can improve the levels of estradiol and MT, reduce the level of OXA, improve the symptoms and sleep quality of climacteric insomnia, and improve the therapeutic effect of Ziyinqingre Anshen-decoction and estazolam on climacteric insomnia.

[KEY WORDS] Climacteric insomnia; Ziyinqingre Anshen - decoction; Neiyanggong; Melatonin; Orexin A

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2022384)

作者单位:1. 河北省康复医院内科, 河北, 秦皇岛 066000

2. 河北省康复医院骨伤康复科, 河北, 秦皇岛 066000

3. 河北省康复医院肿瘤康复科, 河北, 秦皇岛 066000

4. 河北省康复医院神经疼痛骨关节康复科, 河北, 秦皇岛 0660000

5. 河北省康复医院老年(慢性病)康复科, 河北, 秦皇岛 0660000

*通信作者:郭倩, E-mail: 18133504907@163.com

更年期失眠症是女性更年期期间,由卵巢功能下降、雌激素水平波动引起的植物神经功能紊乱症状,表现为入睡困难、多梦易醒、醒后疲乏等,调查显示,失眠在更年期女性中发生率为33%~51%,严重影响其精神、心理状态及生活质量^[1]。目前,更年期失眠症的西医治疗主要采用激素替代和镇静安眠,但在长期应用中,安眠药物具有一定的依赖性,雌激素可能导致子宫、乳腺癌变及心血管事件的风险增加^[2]。在中医领域,绝经前后诸症多是由肾气阴两虚引起的,而失眠症归属于“不寐”,是脏腑气血亏虚、阴阳失调所致^[3]。内养功是中医外治法之一,通过调节人体气血运行,达到养生保健和治疗疾病的目的^[4];安神汤是滋阴清热的经典中药方剂,常用于治疗阴虚火旺、心神不宁所致的失眠^[5]。本研究旨在对比分析内养功联合滋阴清热安神汤和艾司唑仑对雌二醇及睡眠调节相关内源活性物质褪黑素(melatonin, MT)、食欲素A(orexin A, OXA)水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入河北省康复医院老年慢性病康复科于2022年8月至2024年12月收治的更年期失眠症女性132例,随机数表法分为安神汤组和联合组。河北省康复医院医学伦理委员会已审核批准本研究。安神汤组(66例)年龄平均(50.21±4.18)岁,失眠病程平均(11.41±2.26)个月;联合组(66例)年龄平均(49.52±4.40)岁,失眠病程平均(12.25±3.55)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①西医诊断:更年期^[6];40~60岁女性,出现月经紊乱/停闭,性激素测定提示卵巢储备功能下降/衰竭;失眠^[3]。②中医诊断^[7]:绝经前后,主证见月经紊乱、失眠难寐、多梦易惊、精神涣散,次证见口燥咽干、心烦不宁、潮热盗汗、腰膝酸痛疲软、舌红苔少、脉弦数。③患者均已签署知情同意书。排除标准:①手术切除或卵巢病变引起的更年期综合征;②日间睡眠过多、睡眠-觉醒异常、精神疾病、心理障碍、器质性病变或药物引起的失眠;③合并恶性肿瘤、严重感染、重要器官或系统功能障碍;④对治疗药物过敏;⑤入组前1个月或研究期间进行雌激素替代治疗。

1.2 方法

安神汤组:睡前口服艾司唑仑片(H13020974,石药集团欧意药业,规格1 mg),1 mg/次,连续服用3周后根据病情逐渐停用;滋阴清热安神汤每日1剂,于晚饭前(约16:00~17:00)及睡前2~3 h(约20:00~21:00)温服,持续治疗8周。方剂组成:酸枣仁30 g,龙骨、牡蛎各20 g,女贞子、龟甲各16 g,白芍、知母、旱莲草、当归、生地各12 g,黄连、黄柏各6 g,甘草10 g。治疗期间引导患者保持乐观积极,日间自然光照至少0.5 h,尽量保持规律睡眠,晚间避免饮酒或咖啡因饮料,减少使用发光屏幕设备。

联合组:在安神汤组的基础上联合内养功锻炼:第一步:放松身心,适当松解衣物,取自然坐式,保持心情舒畅、心无杂念,意守丹田,放松躯干、四肢肌肉;第二步:调整坐姿,使

身体端正,双脚踏实地面,双掌平放于大腿;第三步:鼻吸口呼,鼻子吸气,吸气同时匀速默念“静”(根据患者情况逐渐延长),嘴巴呼气,呼气同时匀速默念“松”,呼吸缓慢均匀深长,随后重复进行,每次30 min,于入睡前和起床后各进行1次,持续治疗8周。

1.3 观察指标

①中医证候评分(TCM syndrome scoring, TCM-SS)^[8]:治疗前、后,根据更年期失眠症中医证候严重程度的重/中/轻/无,主证每项评为6/4/2/0分,次证每项评为3/2/1/0分,统计两组更年期失眠症患者的TCM-SS及治疗前后变化量。②睡眠质量:治疗前、后,以便携式多导睡眠记录仪监测两组患者的睡眠潜伏时间(sleep onset latency, SOL)和睡眠持续时间(total sleep time, TST)^[9]。采用Spiegel问卷^[10]评估两组患者的睡眠质量,自评条目包括SOL、TST、夜醒次数、睡眠深度、夜间做梦和醒后感觉,总分42分,分值高表示睡眠质量差。③血清指标:于治疗前、后首个月经期的第2~4天,采集患者空腹静脉血5 mL制备血清,电化学发光免疫分析法检测雌二醇水平,酶联免疫吸附法检测MT和OXA水平。④疗效^[8]:综合TCM-SS和睡眠质量评估疗效:显效:TCM-SS下降>70%,TST>6 h或增加至少3 h,SOL<30 min;有效:TCM-SS下降30%~70%,TST明显增加,SOL明显缩短;无效:TCM-SS下降<30%,TST和SOL无明显改变。总有效(例)=显效(例)+有效(例)。⑤统计两组更年期失眠症患者治疗期间不良反应情况,随访至治疗后3个月,统计失眠症复发情况。

1.4 统计学方法

以SPSS 24.0统计软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,同组治疗前后比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的TCM-SS比较

治疗前,两组更年期失眠症患者的TCM-SS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的主证、次证及总计TCM-SS评分均降低,且联合组低于安神汤组,联合组的TCM-SS变化值高于安神汤组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组的睡眠质量比较

治疗前,两组更年期失眠症患者的SOL、TST和Spiegel评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的SOL和Spiegel评分均降低,且联合组低于安神汤组,两组的TST均升高,且联合组高于安神汤组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组的血清指标比较

治疗前,两组更年期失眠症患者的血清指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组的雌二醇、MT水平均升高,且联合组高于安神汤组,两组的OXA均降低,且联合组低于安神汤组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 两组的TCM-SS比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{分}]$

组别	<i>n</i>	主证		次证		总计		变化值
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
安神汤组	66	17.34±3.80	5.26±1.67 ^a	12.85±3.95	5.02±1.26 ^a	30.18±5.62	10.28±2.11 ^a	19.91±5.74
联合组	66	18.10±3.42	4.74±0.83 ^a	13.14±4.20	4.19±1.45 ^a	31.24±5.98	8.93±1.83 ^a	22.31±5.89
<i>t</i> 值		1.208	2.265	0.409	3.510	1.041	3.925	2.371
<i>P</i> 值		0.229	0.025	0.684	0.001	0.300	0.001	0.019

注:与治疗前相比,^a*P*<0.05。

表2 两组的睡眠质量比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	SOL(min)		TST(h)		Spiegel(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
安神汤组	66	48.38±14.33	28.37±10.26 ^a	4.82±0.94	5.66±1.28 ^a	22.85±5.58	11.33±4.67 ^a
联合组	66	51.20±12.54	20.74±7.05 ^a	4.76±0.79	6.59±0.54 ^a	23.20±5.84	8.68±3.77 ^a
<i>t</i> 值		1.203	4.979	0.397	5.439	0.352	3.587
<i>P</i> 值		0.231	<0.001	0.682	<0.001	0.725	<0.001

注:与治疗前相比,^a*P*<0.05。

表3 两组的血清指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	雌二醇(pg/mL)		MT(ng/L)		OXA(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
安神汤组	66	60.40±17.88	88.63±24.50 ^a	55.09±9.44	62.28±7.23 ^a	64.12±20.33	51.83±18.95 ^a
联合组	66	61.51±16.24	104.72±30.31 ^a	54.35±13.07	66.74±9.03 ^a	62.28±16.73	44.35±12.67 ^a
<i>t</i> 值		0.373	3.354	0.373	3.132	0.568	2.666
<i>P</i> 值		0.710	0.001	0.710	0.002	0.571	0.009

注:与治疗前相比,^a*P*<0.05。

2.4 两组的疗效及不良反应、复发情况比较

联合组的治疗总有效率高于安神汤组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。两组治疗期间均未发生认知障碍、记忆

减退、睡眠综合症等严重不良反应,两组更年期失眠症患者的不良反应总发生率和复发率差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

表4 两组的疗效及不良反应、复发情况比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	疗效			不良反应			复发
		显效	有效	无效	总有效	腹痛	恶心呕吐	总发生
安神汤组	66	24(36.36)	18(27.27)	24(36.36)	42(63.64)	5(7.58)	8(12.12)	13(19.70)
联合组	66	41(62.12)	13(19.70)	12(18.18)	54(81.82)	3(4.55)	5(7.58)	8(12.12)
χ^2 值					5.500			1.416
<i>P</i> 值					0.019			0.234

3 讨论

更年期失眠症是由女性激素水平变化、神经递质失衡及心理社会因素引起的非器质性失眠。中医认为肾虚是更年期失眠症的致病之本,月经绝断、经脉虚衰、肾气渐亏可引起阴阳失衡、脏腑功能衰退,肝气疏泄失常,导致气血郁滞、心神失养,久而心肾不交、心烦难寐,而社会压力、精神负担等外界因素影响可引起患者情志失调、肝气郁结、心神受扰,加重睡眠问题^[5,8]。艾司唑仑是苯二氮草类精神药物,通过调节中枢神经内 γ -氨基丁酸受体,发挥短效抗焦虑、镇静、安眠作用,但可加重中枢抑制,长期应用可引起日间困倦、认知功能减退等不良反应,且具有一定的依赖性^[11-12]。

本研究在西医安眠药物艾司唑仑和中医汤剂滋阴清热安神汤的基础上,联合应用内养功治疗更年期失眠症,结果显示与安神汤组相比,联合组可更明显地降低TCM-SS,改善睡眠质量和雌二醇水平,提高对更年期失眠症的疗效,其

作用机制与提高和MT水平、降低OXA水平相关。MT由松果体分泌,是影响睡眠-觉醒周期的重要胺类激素,具有抗炎、抗氧化、缓解焦虑、改善睡眠质量、调节线粒体稳态等作用,其水平与夜间较高的慢波活动(深度睡眠)呈正相关,雌激素可抑制其代谢^[13]。OXA是下丘脑外侧神经元分泌的神经肽之一,不仅可调控食欲和进食行为,还可影响睡眠觉醒、情绪和认知等人体重要机能,在睡眠期大脑活动频繁和睡眠剥夺时分泌增加^[9]。本研究采用的滋阴清热安神汤方中:酸枣仁可养心补肝、宁心安神,可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴上调MT前体5-羟色胺的水平,并抑制OXA及其受体的表达,以此缩短SOL、延长TST^[14];龙骨、牡蛎具重镇安神功效,可缓解心肾不交引发的心烦不宁、多梦易惊等;女贞子、旱莲草能够滋补肝肾,Qin等^[15]的研究发现女贞子与旱莲草中的植物雌激素成分可提高雌二醇水平、改善子宫功能,有助于恢复更年期的内分泌平衡;当归、白芍、龟甲可滋阴补血、养血柔肝,黄连、黄柏、生地、知母可清热泻火,缓解肝气郁结,促使疏泄运行有

序,缓解因肝火上炎引起的心烦失眠。内养功是中医传统气功之一,通过放松身心、调节姿势、呼吸和意念,可平心静气、疏通经络、平衡阴阳,促进气血运行^[4]。在滋阴清热安神汤和艾司唑仑的基础上,联合应用内养功可结合内外治的优势,通过调节情绪、改善血液循环、调节氧自由基代谢等作用机制,与内服药物发挥协同增效作用,协同改善睡眠质量。调节雌二醇及MT、OXA等内源性活性物质的分泌,恢复更年期患者的自主神经系统功能,以此有效治疗失眠症状。

综上所述,联合应用内养功有助于提高雌二醇和MT水平、降低OXA水平,改善更年期失眠症症状和睡眠质量,提高滋阴清热安神汤和艾司唑仑对更年期失眠症的疗效。

参考文献

- [1] 于利燕,柳洋,王刚,等.围绝经期综合征女性睡眠质量及其影响因素研究[J].华南预防医学,2021,47(5):651-654.
- [2] 中国医师协会全科医师分会,北京妇产学会社区与基层分会.更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J].中国全科医学,2021,24(11):1317-1324.
- [3] 中华预防医学会更年期保健分会,中国人健康科技促进会妇科内分泌和生育力促进专委会,北京中西医结合学会更年期专业委员会,等.绝经相关失眠临床管理中国专家共识[J].中国全科医学,2023,26(24):2951-2958.
- [4] 杨春香,邸志芳,刘新,等.针灸联合内养功对慢性盆腔炎患者盆腔包块直径和子宫动脉血流动力学参数的影响[J].辽宁中医杂志,2024,51(1):183-187.
- [5] 刘琼,关双,陈亚飞,等.中西医结合治疗顽固性失眠的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(10):1670-1674.
- [6] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学(第九版)[M].北京:人民卫

生出版社,2018:313-316.

- [7] 世界中医药学会联合会,中华中医药学会.国际中医临床实践指南更年期综合征(2020-10-11)[J].世界中医药,2021,16(2):190-192.
- [8] 于眉,李玉波,杨敏.更眠安汤联合针刺对肾虚型更年期失眠症的疗效[J].西北药学杂志,2021,36(4):627-631.
- [9] 李修恒,汤玲,孙天琳,等.更欣汤对围绝经期失眠模型小鼠下丘脑结节状乳头核雌激素受体和食欲素A的影响[J].中医杂志,2024,65(23):2461-2467.
- [10] Ben SH, Hajjem L, Youssef I, et al. Impact of atypical working hours on sleep and mood among healthcare workers [J]. Work, 2023, 76(3): 1193-1201.
- [11] 王建宇,赵军英,刘斌,等.高含量原生褪黑素牛奶对失眠小鼠及失眠人群的改善作用[J].中国食品学报,2025,25(3):178-186.
- [12] Wu Q, Wang J, Fan L, et al. Efficacy and safety of auricular acupuncture on reduction of estazolam in patients with insomnia: a study protocol for a three-arm, blinded randomized controlled trial [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 367.
- [13] Toffol E, Kalleinen N, Himanen SL, et al. Nighttime melatonin secretion and sleep architecture: different associations in perimenopausal and postmenopausal women [J]. Sleep Med, 2021, 81(5): 52-61.
- [14] Dong YJ, Jiang NH, Zhan LH, et al. Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction on mice models of insomnia by regulating Orexin-A and HPA axis homeostasis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143(11): 112141.
- [15] Qin XY, Niu ZC, Han XL, et al. Anti-perimenopausal osteoporosis effects of Erzhi formula via regulation of bone resorption through osteoclast differentiation: A network pharmacology-integrated experimental study [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270: 113815.

(上接第2458页)

综上所述,慢性牙周炎患者血清 sclerostin、RAGE 水平增加且与病情加重、骨代谢异常有关,血清 sclerostin、RAGE 对重度慢性牙周炎具有诊断价值。

参考文献

- [1] Veeray JM, Gupta KK, Soni S, et al. Comparison of clinical indices with halitosis grading in chronic periodontitis: A randomized control trial [J]. J Indian Soc Periodontol, 2023, 27(4): 422-427.
- [2] Huang M, Wang C, Li P, et al. Role of immune dysregulation in peri-implantitis [J]. Front Immunol, 2024, 1(15): 1466417. d
- [3] 王刚,孙澎,李娟,等.晚期糖基化终产物受体在2型糖尿病伴慢性牙周炎大鼠牙龈组织内皮细胞中的表达[J].口腔疾病防治,2019,27(7):428-434.
- [4] 刘晓东,张颖,马金玉,等. sclerostin 在2型糖尿病伴牙周炎大鼠牙槽骨重建过程中的表达及意义[J].中国口腔颌面外科杂志,2023,21(1):19-23.
- [5] 中华口腔医学会牙周病学专业委员会.重度牙周炎诊断及特殊人群牙周病治疗原则的中国专家共识[J].中华口腔医学杂志,2017,52(2):67-71.
- [6] 孟焕新.中国牙周病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2015:45-49.
- [7] Yu S, Ren M, Sun M, et al. Sclerostin inhibition in rare bone

diseases: Molecular understanding and therapeutic perspectives [J]. J Orthop Translat, 2024, 19(47):39-49.

- [8] Kutlu Z, Bilen A, Celik M, et al. The relationship of telmisartan with sclerostin in the osteoporosis model induced by ovariectomy in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(12):1693-1702.
- [9] Traechslin C, Sewing L, Baumann S, et al. Association of total and bioactive serum sclerostin levels with bone metabolism in type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2025, 8(40): 100393.
- [10] Zhou J, Liu S, Bi S, et al. The RAGE signaling in osteoporosis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115044.
- [11] Yang L, Wang K, Zeng ZH, et al. Morroniside Improves Diabetic Osteoporosis via the AGE/RAGE/Wnt/beta-Catenin Signaling Pathway [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2025, 26:e70063.
- [12] Lei SS, Wang YY, Huang XW, et al. Epimedium brevicornum Maxim alleviates diabetes osteoporosis by regulating AGE-RAGE signaling pathway [J]. Mol Med, 2025, 31(1):101.
- [13] Cavati G, Pirrotta F, Merlotti D, et al. Role of Advanced Glycation End-Products and Oxidative Stress in Type-2-Diabetes-Induced Bone Fragility and Implications on Fracture Risk Stratification [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(4):928.
- [14] 曹慧,吴芳芳,杜文芳,等. TLR4、TLR9 及 IL-35 在慢性牙周炎患者牙龈组织中的表达及其临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2025, 17(4): 733-737.

·论 著·

急性心肌梗死后心力衰竭患者血清 GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP 水平变化及其与心功能的关系

韩海心* 王波 杨讯

【摘要】目的 探讨急性心肌梗死(AMI)后发生心力衰竭(心衰)患者血清生长分化因子15(GDF-15)、硫氧还蛋白1(Trx1)、肌红蛋白(MYO)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平变化及其与心功能的关系。**方法** 选取2023年3月至2024年12月南阳市中心医院98例AMI后发生心衰患者作为发生心衰组,另选同期98例AMI但未发生心衰患者为对照组,分析GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP与AMI发生心衰的关系,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测价值。采用Spearman相关分析血清GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP与心功能分级关系。**结果** 两组GDF-15、MYO及NT-proBNP、Trx1存在显著差异($P<0.05$);logistic结果显示,GDF-15、MYO、NT-proBNP升高,Trx1降低均是AMI患者发生心衰的独立影响因素($P<0.05$)。与心功能Ⅱ级患者相比,Ⅲ~Ⅳ级患者GDF-15、MYO及NT-proBNP水平更高,Trx1水平更低($P<0.05$)。Spearman相关性分析显示,GDF-15、MYO及NT-proBNP与AMI发生心衰患者心功能呈正相关,Trx1与AMI发生心衰患者心功能呈负相关($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP联合预测AMI患者发生心衰的曲线下面积为0.962,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** AMI后心衰患者血清GDF-15、MYO、NT-proBNP升高,Trx1降低,对AMI患者心衰发生有较高预测价值。

【关键词】 急性心肌梗死;心力衰竭;生长分化因子15;硫氧还蛋白1;肌红蛋白;N末端B型利钠肽原

The changes of serum GDF-15, Trx1, MYO and NT-proBNP levels in patients with heart failure after acute myocardial infarction and their relationship with cardiac function

HAN Haixin*, WANG Bo, YANG Xun

(Blood Transfusion Department, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

【ABSTRACT】 Objective To explore the changes in the levels of serum growth differentiation factor 15 (GDF-15), thioredoxin 1 (Trx1), myoglobin (MYO), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with heart failure after acute myocardial infarction (AMI), and their relationship with cardiac function. **Methods** From March 2023 to December 2024, 98 patients with heart failure after AMI at Nanyang Central Hospital were selected as the heart failure group, and another 98 patients with AMI but without heart failure during the same period were selected as the control group. The relationship between GDF-15, Trx1, MYO, NT-proBNP and the occurrence of heart failure in AMI was analyzed, and the predictive value was analyzed by using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between serum GDF-15, Trx1, MYO, NT-proBNP, and cardiac function classification. **Results** There were significant differences in GDF-15, MYO, NT-proBNP, and Trx1 between the two groups ($P<0.05$). The results of logistic regression showed that elevated GDF-15, MYO, NT-proBNP, and decreased Trx1 were all independent influencing factors for heart failure in AMI patients ($P<0.05$). Compared to patients with cardiac function grades II, patients with grade III~IV had higher levels of GDF-15, MYO and NT-proBNP, and lower levels of Trx1 ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that GDF-15, MYO, and NT-proBNP were positively correlated with cardiac function in patients with heart failure due to AMI, while Trx1 was negatively correlated with cardiac function in patients with heart failure due to AMI ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the areas under the curves of serum GDF-15, Trx1, MYO, and NT-proBNP for predicting heart failure in AMI patients in combination were 0.962, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum GDF-15, MYO, and NT-proBNP increase in patients with heart failure after AMI, while Trx1 decreases. This has a high predictive value for the occurrence of heart failure in AMI patients.

【KEY WORDS】 AMI; Heart failure; GDF-15; Trx1; MYO; NT-proBNP

基金项目:南阳市科学技术局科技攻关项目(23KJGG088)

作者单位:南阳市中心医院输血科,河南,南阳473000

*通信作者:韩海心, E-mail:15937711683@163.com

急性心肌梗死(acute Myocardial infarction, AMI)是临床常见急危重症,起病急、病情凶险且病死率高。近年来,虽介入与药物治疗技术进步降低了患者短期病死率,但心肌梗死后心力衰竭(心衰)发生率仍较高^[1]。因此,探寻有效的生物学标志物,对精准评估 AMI 合并心衰患者病情演变及预后转归意义重大。在心血管疾病病理机制研究中,多种生物分子作用渐明,为诊疗提供新潜在靶点。其中,生长分化因子 15(growth differentiation factor 15, GDF-15)属于转化生长因子 β 超家族,参与炎症调控与心肌重构;硫氧还蛋白 1(thioredoxin1, Trx1)通过抗氧化应激、抗细胞凋亡等功能参与心肌梗死后损伤修复^[2-3]。而肌红蛋白(myoglobin, MYO)为氧结合血红素蛋白,AMI 后血中浓度迅速升高,是反映心肌早期损伤的标志物;N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)由 B 型利钠肽原裂解产生,其血清水平与心力衰竭严重程度显著正相关^[4]。然而,血清 GDF-15、Trx1、MYO 及 NT-proBNP 联合检测在 AMI 心力衰竭患者中的应用价值,尤其是与心功能分级及远期预后的相关性,相关研究仍较匮乏。本研究系统检测上述指标水平,深入分析其与心功能分级的关联及对预后评估的预测效能,旨在为临床优化诊疗策略、改善患者预后提供依据。

1 研究方法与对象

1.1 研究对象

选取 2023 年 3 月至 2024 年 12 月南阳市中心医院 98 例 AMI 后发生心衰患者作为发生心衰组。纳入标准:①参考第四版《心肌梗死全球定义》^[5]及《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[6]相关标准,诊断为 AMI 后发生心衰;②依从性好,可配合研究相关检查及数据采集;③临床资料完整;④患者或家属自愿签署知情同意书,愿意参与本研究。

排除标准:①合并肝硬化失代偿期、慢性肾衰竭尿毒症期、慢性阻塞性肺疾病急性加重期需机械通气等严重肝、肾、肺等重要脏器功能障碍者;②合并感染性心内膜炎、心包炎等其他心脏疾病;③合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等活动期等自身免疫性疾病;④近期服用影响心肌代谢或心功能的药物。

依据 Killip classification^[7]评估发生心衰组患者心功能。其中 II 级:轻-中度心衰,有第三心音、肺淤血(啰音<50%肺野),活动轻度受限。III 级:重度心衰,急性肺水肿(啰音>50%肺野),活动明显受限。IV 级:心源性休克(收缩压<90 mmHg、四肢厥冷、意识障碍等),休息时也有心衰表现,预后极差。其中 II 级 62 例,III~IV 级 36 例。

另按 1:1 比例选取同期 98 例 AMI 但未发生心衰患者为对照组。纳入标准除①外,其余纳入及排除标准同发生心衰组。本研究经南阳市中心医院医学伦理委员会批准(批号 20230127012)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料

收集所有患者的临床资料:性别、年龄、吸烟史(吸烟数

量>1 支/d)、饮酒史(饮酒频次>2 次/周,且持续 1 年)、药物使用情况(β 受体阻滞剂、他汀类药物)等。

1.2.2 血清指标

患者入院后抽取空腹外周静脉血 5 mL,置于离心管中,以 3 500 r/min 转速、10 cm 离心半径离心 10 分钟,分离上层血清待测。①取 100 μ L 血清滴加至检测卡样本孔,放入 Getein1100 干式荧光免疫分析仪(基蛋生物)检测 NT-proBNP 水平。②20 μ L 血清与 200 μ L 缓冲液混合,37℃孵育 5 分钟,加 100 μ L 乳胶试剂再孵育 5 分钟,置于 BS-800 生化分析仪(迈瑞),于 546 nm 测吸光度,依标准曲线计算超敏 C 反应蛋白水平。③取 100 μ L 标准品或血清加至包被抗体的酶标板孔,37℃孵育 60 分钟,弃液后洗涤 5 次。加 100 μ L 生物素标记检测抗体,37℃孵育 30 分钟,洗涤后加 100 μ L 辣根过氧化物酶标记链霉亲和素,37℃孵育 30 分钟,再次洗涤。加 100 μ L TMB 底物,37℃避光孵育 15 分钟,加 50 μ L 终止液,用酶标仪(Thermo Multiskan FC)450 nm 测吸光度,依标准曲线计算 GDF-15、Trx1 水平。④50 μ L 血清滴加至检测试纸条样本区,10~15 分钟后观察。质控线未显色需重测,用万孚生物免疫层析读数仪定量 MYO 水平。

1.3 统计方法

采用 SPSS 24.0 分析数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示符合正态分布的计量资料,采用 t 检验。采用 Spearman 相关分析血清 GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP 与心功能分级关系。采用多因素 logistic 分析 GDF-15、Trx1、MYO、NT-proBNP 与 AMI 发生心衰的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线探究血清各指标对 AMI 患者发生心衰的预测价值,其中联合预测概率方程为 $\text{logit}(Y) = \text{常数项} + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同心功能分级患者 GDF-15、Trx1、MYO 及 NT-proBNP 的差异

与心功能 II 级患者相比,III~IV 级患者 GDF-15、MYO 及 NT-proBNP 水平更高,Trx1 水平更低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同心功能分级患者 GDF-15、Trx1、MYO 及 NT-proBNP 的差异 ($\bar{x} \pm s$)

心功能分级	<i>n</i>	GDF-15 (ng·mL ⁻¹)	Trx1 (ng·mL ⁻¹)	MYO (pg·mL ⁻¹)	NT-proBNP (ng·mL ⁻¹)
II 级	62	1.14±0.39	16.59±3.29	72.56±7.67	1.19±0.25
III~IV 级	36	1.90±0.42	10.52±4.08	83.31±6.39	1.49±0.21
<i>t</i> 值		9.04	8.051	7.096	6.061
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 GDF-15、Trx1、MYO 及 NT-proBNP 与不同心功能分级的相关性

Spearman 相关性分析显示,GDF-15、MYO 及 NT-proB-

NP与AMI发生心衰患者心功能呈正相关($r=0.694, 0.608, 0.520, P$ 均 <0.001), Trx1与AMI发生心衰患者心功能呈负相关($r=-0.636, P<0.001$)。

2.3 两组患者临床资料比较

与对照组比,发生心衰组GDF-15、MYO及NT-proBNP水平更高,Trx1更低($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床资料比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

因素	<i>n</i>	发生心衰组(<i>n</i> =98)	对照组(<i>n</i> =98)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄/岁		64.36±2.19	63.45±4.27	1.877	0.062
性别	男	46(46.94)	37(37.76)	1.693	0.193
	女	113	61(62.24)		
吸烟史	29	16(16.33)	13(13.27)	0.364	0.546
饮酒史	34	19(19.39)	15(15.31)	0.569	0.450
药物使用情况					
β受体阻滞剂	103	50(51.02)	53(54.08)	0.184	0.668
他汀类药物	67	35(35.71)	32(32.65)	0.204	0.651
超敏C反应蛋白($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)		12.63±5.24	11.28±5.24	1.803	0.073
GDF-15($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		1.42±0.46	1.03±0.29	7.100	<0.001
Trx1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		14.36±2.51	18.63±2.41	12.148	<0.001
MYO($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		76.51±8.56	66.39±7.54	8.782	<0.001
NT-proBNP($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)		1.30±0.35	1.01±0.32	6.054	<0.001

2.4 AMI发生心衰的多因素 logistic 分析

以AMI患者是否发生心衰为因变量(未发生=0,发生=1),以GDF-15、Trx1、MYO及NT-proBNP为自变量。结果显示,GDF-15、MYO、NT-proBNP升高,Trx1降低均是AMI患者发生心衰的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.5 GDF-15、Trx1、MYO及NT-proBNP对AMI发生心衰的预测价值

ROC曲线分析显示,GDF-15、Trx1、MYO及NT-proBNP单独及联合预测AMI发生心衰的曲线下面积为0.771、0.885、0.813、0.713、0.962($P<0.05$)。见表4、图1。

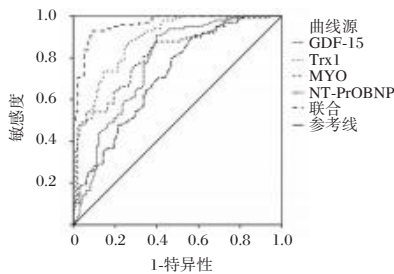


图1 预测AMI发生心衰的ROC曲线

3 讨论

AMI由冠状动脉粥样硬化斑块破裂引发血栓,阻塞血管致心肌缺血坏死,在梗死后心脏出现心肌细胞坏死、纤维化及心室重构等改变,进而诱发心衰^[8]。而心衰是AMI常见严重并发症,其机制涉及神经内分泌激活、氧化应激、炎症反应等多个方面^[9]。寻找有效生物学标志物,对早期诊断心梗后心衰、评估心功能及指导治疗意义重大。

本研究结果显示,与对照组比,发生心衰组GDF-15、MYO及NT-proBNP水平更高,Trx1更低,且均为AMI患者发生心衰的独立影响因素。分析其原因,GDF-15是应激诱导细胞因子,正常时心脏组织表达低,在心脏疾病进展中作用关键^[10]。而Trx1是小分子蛋白,具抗氧化、调控细胞增殖凋亡等功能,以维持心脏正常功能^[11]。另外,MYO是低分子量血红素蛋白,主要存在于心肌与骨骼肌^[12]。此外,NT-proBNP是BNP的N末端片段,半衰期长、稳定性好,血清水平与心脏功能密切相关^[13]。当AMI发作时,心肌缺血缺氧引发强烈应激,促使心肌细胞大量分泌GDF-15,激活炎症通路、加速心肌纤维化与结构重塑,抑制心肌细胞存活信号,加重损伤,增加

表3 AMI发生心衰的多因素 logistic 分析

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
GDF-15	连续变量	2.228	0.733	9.187	9.228	2.193~38.834	0.002
Trx1	连续变量	-0.708	0.138	26.501	0.492	0.376~0.645	<0.001
MYO	连续变量	0.178	0.038	21.631	1.195	1.108~1.288	<0.001
NT-proBNP	连续变量	2.005	0.765	6.874	7.428	1.659~33.26	0.009

表4 GDF-15、Trx1、MYO及NT-proBNP对AMI发生心衰的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
GDF-15($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.175	0.771	0.704~0.837	0.653	0.673	<0.001
Trx1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	16.529	0.885	0.841~0.930	0.786	0.776	<0.001
MYO($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	70.540	0.813	0.754~0.872	0.735	0.724	<0.001
NT-proBNP($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.165	0.713	0.642~0.784	0.622	0.653	<0.001
联合		0.962	0.939~0.985	0.929	0.898	<0.001

心衰的发生风险^[14]。同时,心肌细胞受损破裂使 MYO 快速释放入血,高浓度 MYO 促氧化应激、激活炎症小体,加剧心肌微环境紊乱,其引发的氧化应激抑制 Trx1 抗氧化功能,而 GDF-15 介导的炎症重构又为 MYO 持续升高营造“损伤-炎症”恶性循环,二者水平随心肌损伤同步攀升^[15]。此外,心肌损伤后心室壁张力增加、重构启动,刺激 NT-proBNP 大量合成释放,直接抑制心肌细胞增殖、促进凋亡,增加心衰风险^[16]。

进一步对 AMI 后发生心衰患者心功能进行分级,发现与 II 级患者相比,III~IV 级患者 GDF-15、MYO 及 NT-proBNP 水平更高,Trx1 水平更低。且 GDF-15、MYO 及 NT-proBNP 与 AMI 发生心衰患者心功能呈正相关,Trx1 与 AMI 发生心衰患者心功能呈负相关。分析其原因,心功能 III~IV 级患者较 I~II 级者心肌缺血缺氧及细胞坏死范围更广,应激反应更强烈,心肌细胞分泌 GDF-15 增多,受损心肌释放 MYO 增加,且心室壁张力显著升高刺激 NT-proBNP 大量合成,三者水平与心肌损伤及心室重构程度呈正比^[17]。而 Trx1 作为抗氧化蛋白,在严重心衰时因心肌氧化应激剧烈被过度消耗,同时心肌能量代谢紊乱也抑制其合成,导致血清水平降低,与心功能呈负相关^[18]。此外,ROC 曲线分析显示,GDF-15、Trx1、MYO 及 NT-proBNP 单独及联合预测 AMI 发生心衰的曲线下面积为 0.771、0.885、0.813、0.713、0.962。可见,临床联合检测上述指标,为早期识别高风险患者,制定个性化干预策略及动态监测病情提供更全面的实验室依据。

综上所述,AMI 后心衰患者血清 GDF-15、MYO、NT-proBNP 水平升高,Trx1 水平降低,这些指标与心功能密切相关,对 AMI 患者心衰发生有较高预测价值。但本研究样本量小且为单中心研究,可能存在偏倚。未来需开展大样本、多中心研究验证结果,深入探讨其在 AMI 后心衰发展中的机制,为临床治疗提供更有力的理论依据。

参考文献

- [1] 于卫兵,高静,赵秉铖.氨基末端脑钠素前体对老年急性心肌梗死合并左心衰竭患者 24h 预后的评估价值[J].中国老年学杂志,2024,44(2):263-265.
- [2] 李楠楠,张晓东,张芹.NT-ProBNP、血清生长分化因子-15 及和肽素水平变化与慢性心力衰竭急性发作的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(10):1812-1815.
- [3] Tania M, Dominique C, Nathalie M, et al. Thioredoxin-1 and its mimetic peptide improve systolic cardiac function and remodeling after myocardial infarction. [J]. FASEB J: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2024,38(1):e23291.
- [4] 王建林,王琰华,史磊.急性心肌梗死患者 LGE-CMR 评价结果及其与血清心肌标志物的关系[J].天津医药,2022,50(4):393-398.
- [5] Kristian T, SJA, SAJ, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction(2018).[J]. Circulation, 2018,138(20):e618-e651.
- [6] 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.
- [7] Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients[J]. Am J Cardiol, 1967, 20(4):457-464.
- [8] Li Y, Hu Y, Jiang F, et al. Combining WGCNA and machine learning to identify mechanisms and biomarkers of ischemic heart failure development after acute myocardial infarction[J]. Heliyon, 2024,10(5):e27165.
- [9] Tasić D, Dimitrijević Z. The Role of Oxidative Stress as a Mechanism in the Pathogenesis of Acute Heart Failure in Acute Kidney Injury. [J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2024,14(18):2094-2094.
- [10] Michele ACD, Xavier DAD, Rodolfo GM, et al. Growth differentiation factor-15, a novel systemic biomarker of oxidative stress, inflammation, and cellular aging: Potential role in cardiovascular diseases [J]. American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2021,9:100046.
- [11] WAQAS Y, Chuanlong C, Ping S, et al. Abstract 10706: Transnitrosation From the NO-Receptor Soluble Guanylyl Cyclase to Oxidized Thioredoxin-1 Has a Potential Cardiovascular Protective Effect Against Oxidative Stress [J]. Circulation, 2022,146(Suppl_1):A10706-A10706.
- [12] Chen Y, Liu X, Hong C, et al. Metabolic Profiling Reveals Diagnostic Biomarkers for Distinguishing Myocarditis From Acute Myocardial Infarction [J]. Cardio Therap, 2025, 2025(1):6292099.
- [13] 殷梦,李子进.B 型钠尿肽和 N 末端 B 型钠尿肽前体对老年慢性阻塞性肺疾病合并心力衰竭的诊断价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(9):1020-1025.
- [14] 李康清,顾见明,程丽霞.NLR、TG/HDL-C、GDF-15 在老年稳定期 NSTEMI 患者预后中的评估效果[J].中国老年学杂志,2024,44(15):3594-3597.
- [15] 李占虎,李勇,李原.MYO、TSA、APN 在老年急性心肌梗死患者血清中的表达及其在预后评估中的价值[J].中国老年学杂志,2020,40(5):900-903.
- [16] 俞啸,苏伟,吴银山,等.感染性休克心肌损伤血清 NT-proBNP、PCT 及氧化应激损伤指标表达及意义[J].中华医院感染学杂志,2024,34(13):1944-1948.
- [17] X-JZ, XZ, JZ, et al. Diagnostic value of growth differentiation factor-15 and β 2-microglobulin in children with congenital heart disease combined with chronic heart failure and its relationship with cardiac function. [J]. Eur rev med pharmacol sci, 2020,24(15):8096-8103.
- [18] 吴志林,朱轶.右美托咪定通过 Trx1/AMPK 通路减轻心肌缺血再灌注损伤中的氧化应激[J].华中科技大学学报(医学版),2020,49(4):404-407.

·论 著·

脑循环治疗对脑梗死后偏侧忽略 GAP-43、5-HT 及 Pannexin1 的影响

赵亮亮¹ 乔蕾^{2*} 王晓丹³ 宋淑芬⁴ 赵晖⁵

【摘要】目的 分析脑循环治疗对脑梗死后偏侧忽略神经生长相关蛋白 43(GAP-43)、5-羟色胺(5-HT)及泛连接蛋白 1(Pannexin1)的影响。**方法** 本研究纳入 2021 年 12 月至 2024 年 12 月期间于上海市浦东新区老年医院康复医学科就诊的 120 例脑梗死后偏侧忽略患者。依据随机数字表法,将受试者均分为两组:对照组($n=60$)接受常规治疗,联合组($n=60$)则在对照组基础上给予脑循环治疗。比较两组治疗前后临床总有效率、不良反应发生率、偏侧忽略评分[中国行为性忽略测试-香港版(CBIT-HK)量表评分、凯瑟琳-波哥量表(CBS)评分]、脑血流灌注指标[脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、脑血流平均通过时间(MTT)]、血清 GAP-43、5-HT 及 Pannexin1 水平。**结果** 治疗后,联合组的总有效率(90.00%)显著高于对照组(75.00%)($P<0.05$)。两组在不良反应发生率方面(10.00% vs 3.33%)差异无统计学意义($P>0.05$)。在偏侧忽略评分上,联合组的 CBIT-HK 得分高于对照组,而 CBS 得分则低于对照组($P<0.05$)。脑血流动力学方面,联合组患者的 CBF、CBV 及 MTT 值均优于对照组($P<0.05$)。血清学检测显示,联合组的 GAP-43 和 5-HT ng/mL 水平高于对照组,Pannexin1 水平则低于对照组($P<0.05$)。**结论** 脑循环治疗脑梗死后偏侧忽略患者效果显著,可改善患者的偏侧忽略症状、脑部供血,恢复神经功能,安全性良好。

【关键词】 脑循环治疗; 脑梗死; 偏侧忽略; 神经生长相关蛋白 43; 5-羟色胺; 泛连接蛋白 1

Effect of cerebral circulation therapy on the lateralized neglect of GAP-43, 5-HT and pannexin1 after cerebral infarction

ZHAO Liangliang¹, QIAO Lei^{2*}, WANG Xiaodan³, SONG Shufen⁴, ZHAO Hui⁵

(1. Department of Rehabilitation Medicine, 3. Department of Scientific Research and Teaching, 4. Department of Inpatient, 5. Department of Rehabilitation Medicine, Pudong New Area Geriatric Hospital, Shanghai, China, 201314; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai, China, 200031)

【ABSTRACT】Objective To analyze the effects of cerebral circulation therapy on nerve growth-associated protein 43 (GAP-43), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and pannexin 1 (pannexin1) in postinfarction lateralized neglect. **Methods** This study included 120 patients with post-stroke hemispatial neglect who visited the Department of Rehabilitation Medicine, at Shanghai Pudong New Area Geriatric Hospital between December 2021 and December 2024. Participants were randomly divided into two groups using a random number table method: the control group ($n=60$) received conventional treatment, while the combination group ($n=60$) received cerebral circulation therapy in addition to the conventional treatment regimen. The following parameters were compared between the two groups before and after treatment: total clinical effective rate, incidence of adverse reactions, hemispatial neglect scores [Chinese Behavioral Neglect Test-Hong Kong version (CBIT-HK)

基金项目:上海市浦东新区卫生健康委员会优秀青年医学人才培养计划项目(PWRq2021-48);上海市浦东新区卫生健康委员会面上项目(PW2022A-56)

作者单位:1.上海市浦东新区老年医院康复医学科,上海 201314

2.上海市徐汇区中心医院康复医学科,上海 200031

3.上海市浦东新区老年医院科研教学部,上海 201314

4.上海市浦东新区老年医院住院部,上海 201314

5.上海市浦东新区老年医院康复医学科,上海 201314

*通信作者:乔蕾, E-mail: 13370217879@163.com

scale score, Catherine Bergego Scale (CBS) score], cerebral perfusion indicators cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT), and serum levels of GAP-43, 5-HT, and pannexin1.

Results After treatment, the total effective rate of the combined group (90.00%) was significantly higher than that of the control group (75.00%) ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups. Regarding the lateralized neglect score, the CBIT-HK score points of the combined group were higher than that of the control group, while the CBS score points was lower than that of the control group ($P<0.05$). In terms of cerebral hemodynamics, CBV, and MTT values were better than those of the control group ($P<0.05$). Serological tests showed that the levels of GAP-43 pg/mL and 5-HT ng/mL were higher in the combined group than in the control group, and the levels of pannexin1 mg/mL levels were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Cerebral circulation is an effective treatment for patients with lateralized neglect following cerebral infarction. This treatment can improve symptoms of lateralized neglect, increase cerebral blood supply, and restore neurological function safely and effectively.

[KEY WORDS] Cerebral circulation therapy; Cerebral infarction; Hemineglect; Nerve growth-associated protein 43; 5-hydroxytryptamine; Pannexin1

脑梗死是由脑部供血中断导致的局部脑组织缺血性坏死^[1]。脑梗死常见并发症偏侧忽略多见于右侧脑损伤,患者表现为无法感知、注意或回应身体对侧刺激,属高级认知功能障碍^[2]。此症状损害患侧空间及身体感知,严重影响生活能力、阻碍康复并降低生活质量。神经生长相关蛋白43(Nerve growth-associated protein 43, GAP-43)通过促进轴突再生和突触可塑性参与神经功能重塑^[3]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)存在于皮层突触内,可促进神经可塑性,利于受损神经通路修复^[4]。泛连接蛋白1(Pannexin1)作为膜通道蛋白,可介导炎症或异常神经元活动加剧神经缺损^[5]。脑循环治疗可提升脑血流速度、建立侧支循环,改善受损脑组织氧供和营养;同时促进神经可塑性,增强大脑适应能力,帮助恢复运动及认知功能^[6]。本研究观察脑循环治疗对脑梗死后偏侧忽略患者 GAP-43、5-HT、Pannexin1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入2021年12月至2024年12月期间于上海市浦东新区老年医院康复医学科就诊的120例脑梗死后偏侧忽略患者。依据随机数字表法,将受试者均分为对照组与联合组,各60例。对照组患者给予常规治疗,联合组患者在对照组基础上给予脑循环治疗。纳入标准:①参照指南^[7]确诊为脑梗死;②影像学证实病灶定位于右侧大脑半球,伴有左侧肢体偏瘫;③优势手为右手;④具备良好的治疗依从性与参与意愿;⑤年龄介于50至70周岁;⑥患者家属知情并签署同意书。排除标准:①合并脑外伤;②合并严重认知障碍;

③上肢存在严重畸形;④伴有恶性肿瘤;⑤合并重要脏器功能异常。两组受试者在入组时的基线特征经统计学分析,显示具有可比性($P>0.05$)。见表1。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

对照组开展视觉扫描及棱镜适应训练等常规治疗。视觉扫描训练借助计算机视觉搜索任务,引导患者注视左侧,通过连接或描绘左侧线条、图形进行视觉搜索,并结合语言提示强化意识;棱镜适应训练则让患者佩戴棱镜眼镜偏移视野,经抓取物体等任务诱导大脑适应改善空间感知,疗程均为2周。

联合组在对照组基础上加用脑循环治疗:脑循环治疗仪(河南荣赢医疗科技有限公司,批准文号:20182091278,型号:BW-69)。向患者讲解治疗过程及可能出现的轻微头皮刺痛、温热感等,并通过血常规等检查评估身体状况和禁忌症;协助患者取仰卧位,头部稍抬高或垫枕保持中立位,将电极片置于太阳穴、乳突等部位并固定;依据患者情况将仪器参数设为模式3,主电极强度25~40 mA,辅电极强度30~70 mA。治疗时密切观察患者反应,出现不良反应立即暂停调整,每次30分钟,每日2次,疗程2周。

1.3 观察指标

①临床总有效率:基本痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[8]评分下降 $>90\%$;显效:NIHSS评分下降 $60\%\sim 90\%$;有效:NIHSS评分下降 $30\%\sim 59\%$;无效:NIHSS评分下降 $<30\%$ 。总有效率=(基本痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②记录脑循环治疗时引发的头痛、头晕、局部肌肉抽搐、头皮

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

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	病程(d)	体质量指数(kg/m ²)
		男	女			
联合组	60	32(53.33)	28(46.67)	61.53 \pm 1.85	8.22 \pm 0.98	23.98 \pm 2.57
对照组	60	40(66.67)	20(33.33)	61.24 \pm 1.15	8.11 \pm 0.38	24.01 \pm 3.91
χ^2/t 值		2.222		1.031	0.811	0.050
<i>P</i> 值		0.136		0.305	0.419	0.961

疼痛或不适的不良反应发生率。③偏侧忽略评分:中国行为性忽略测试-香港版(Chinese Behavioural Inattention Test-Hong Kong Version, CBIT- HK)^[9]:治疗前后评估,包括传统测试(划线测验、字母删除、星形删除、临摹图形、线段二等分、自由绘图)146分+行为任务(看图画、打电话、读菜单、读报纸、钟表课题、硬币分类、抄写、地图定位及扑克课题)81分,总评估满分为227分,评估得分与偏侧忽略症状严重程度呈负相关。凯瑟琳-波哥量表(Catherine Boggs Scale, CBS)^[10]:治疗前后评估日常生活忽略程度,0分:无忽略;1~10分:轻度忽略;11~20分:中度忽略;21~30分:重度忽略。④脑血流灌注指标:治疗前后采用CMS1700C彩色多普勒超声诊断仪检测脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)指标水平、脑血容量(Cerebral blood volume, CBV)指标水平、脑血流平均通过时间(Mean transit time, MTT)指标水平。⑤血清标志物水平:于晨间禁食状态下,分别于治疗前后采集患者外周静脉血样本各3 mL,经Eppendorf离心机以3 000 r/min离心15分钟获取血清,使用酶联免疫吸附法测定血清中的GAP-43、5-HT及Pannexin1水平。

1.4 统计学方法

经SPSS 21.0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 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床总有效率比较

治疗后,联合组的总有效率(90.00%)显著高于对照组(75.00%)($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组临床总有效率比较 [$n(\%)$]

组别	n	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效率
联合组	60	18(30.00)	21(35.00)	15(25.00)	6(10.00)	54(90.00)
对照组	60	15(25.00)	14(23.33)	16(26.67)	15(25.00)	45(75.00)
χ^2 值						4.675
P 值						0.031

表5 两组脑血流灌注指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CBF[mL·(100 g·min) ⁻¹]		CBV(mL·100 mg) ⁻¹		MTT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	50.11±4.67	75.83±6.12 ^a	60.74±4.82	96.87±6.47 ^a	80.70±6.87	162.41±12.53 ^a
对照组	60	50.77±4.28	62.54±5.94 ^a	60.50±4.91	82.54±5.86 ^a	80.81±6.29	130.92±11.12 ^a
t 值		0.807	12.070	0.270	12.716	0.092	14.560
P 值		0.421	<0.001	0.788	<0.001	0.927	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表6 两组血清GAP-43、5-HT及Pannexin1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GAP-43(pg/mL)		5-HT(ng/mL)		Pannexin1(mg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	242.87±20.51	588.84±30.27 ^a	89.31±9.20	116.96±10.23 ^a	6.15±0.35	4.92±0.47 ^a
对照组	60	247.62±21.11	467.29±26.79 ^a	90.63±9.42	109.18±9.40 ^a	6.07±0.21	5.36±0.28 ^a
t 值		1.250	23.292	0.777	4.338	1.518	6.230
P 值		0.214	<0.001	0.439	<0.001	0.132	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	头痛	头晕	局部肌肉抽搐	头皮疼痛或不适	总发生率
联合组	60	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	6(10.00)
对照组	60	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.33)
χ^2 值						1.205
P 值						0.272

表4 两组偏侧忽略评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	CBIT-HK评分		CBS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	60	136.48±12.76	196.40±11.70 ^a	17.40±2.66	5.16±1.67 ^a
对照组	60	135.71±12.90	185.69±14.96 ^a	18.03±1.95	6.76±2.14 ^a
t 值		0.329	4.368	1.480	4.566
P 值		0.743	<0.001	0.142	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组不良反应发生率比较

两组在不良反应发生率方面(10.00% vs 3.33%)差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组偏侧忽略评分比较

联合组的CBIT-HK评分显著高于对照组,而CBS评分显著低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组脑血流灌注指标比较

联合组患者的脑血流动力学参数CBF、CBV、MTT均显著优于对照组($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组血清GAP-43、5-HT及Pannexin1水平比较

联合组的GAP-43和5-HT水平显著高于对照组,而Pannexin1水平显著低于对照组($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

脑梗死的发生主要与血栓栓塞、心房颤动、血管结构异常及炎症性血管病变等因素有关,这些病理过程会导致脑血管腔隙狭窄或完全闭塞,最终造成局部脑组织因缺血缺氧而发生不可逆性损伤。通过优化脑血流灌注、重建有效血液循环并促进神经功能恢复,可有效推动神经重塑过程,改善偏侧忽略症状。脑循环治疗仪通过微电流刺激小脑顶核或穴位,增加脑血流量、改善血管弹性及代谢功能,从而改善供血。

本研究发现联合组(90.00%)疗效优于对照组(75.00%),不良反应率(10.00%vs3.33%)组间无统计学差异。脑循环治疗能增强脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)分泌,支持突触重塑和轴突生长,促进受损功能代偿。该技术还可与视觉扫描等训练相结合,提升患者对忽略侧的注意力。同时通过物理刺激,避免手术或侵入性操作风险,治疗参数可灵活调整,精准靶向刺激,降低头晕风险^[11]。本研究显示,联合组患者CBIT-HK评分较高,CBS评分较低。脑循环治疗可靶向刺激患侧运动皮层,增强运动诱发电位,提升患侧肢体肌力和协调性。脑循环治疗可激活患侧顶叶后部,改善空间感知及日常生活能力^[12]。脑循环治疗还可刺激前额叶背外侧皮层增强工作记忆与计划能力,调节边缘系统稳定情绪。本研究显示,联合组患者CBF、CBV、MTT水平均高于对照组。脑循环治疗通过刺激内皮细胞释放血管活性物质,从而扩张血管、降低血管阻力,增加缺血区域的血液供应。此外,该治疗还能通过改善微循环效率,加速血流速度,缩短MTT。GAP-43可促进偏侧忽略患者右侧顶下小叶与背侧注意网络的突触重建,其水平与视觉扫描训练效果呈正相关^[13]。5-HT能增强前额叶皮层对顶叶注意网络的调控效率,减少忽略相关的注意力分散,缓解空间忽视行为^[14]。Pannexin1高表达会加剧缺血后神经炎症。本研究显示,联合组患者血清GAP-43、5-HT水平均高于对照组,Pannexin1水平低于对照组。脑循环治疗仪通过电磁场激活细胞内钙离子信号通路,上调GAP-43合成,刺激中缝核等区域增强神经元活性并促进5-HT合成释放^[15]。脑循环治疗还通过调节前额叶-边缘系统环路功能减少5-HT再摄取,抑制炎症通路减少促炎因子释放,下调Pannexin1表达。此外,脑循环治疗仪改善微循环和抗氧化作用减轻细胞膜损伤,阻断Pannexin1介导的腺苷三磷酸过度释放,降低神经炎症反应和继发性损伤^[16]。

综上所述,脑循环能有效治疗脑梗死后偏侧忽略患者,改善偏侧忽略症状和脑部供血,恢复神经功能,且安全性良好。

参考文献

- [1] Ye Z, Hu J, Xu H, et al. Serum Exosomal microRNA-27-3p Aggravates Cerebral Injury and Inflammation in Patients with Acute Cerebral Infarction by Targeting PPAR γ [J]. *Inflammation*, 2023, 44(3):1035-1048.
- [2] 刘迅,李钰佳,罗政,等. NLRP3炎症小体与缺血性卒中的关系及中医药的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18):225-236.
- [3] Huang X, Wang X, Yang M, et al. Spontaneous Neuronal Plasticity in the Contralateral Motor Cortex and Corticospinal Tract after Focal Cortical Infarction in Hypertensive Rats[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020, 29(12): 105235.
- [4] Carla B, Kayla E, Michael C, et al. Broad Serotonergic Actions of Vortioxetine as a Promising Avenue for the Treatment of L-DOPA-Induced Dyskinesia[J]. *Cells*, 2023, 12(6):837.
- [5] Morishita K, Nakashima H, Machino M, et al. Adenosine triphosphate release inhibitors targeting pannexin1 improve recovery after spinal cord injury[J]. *Nagoya journal of medical science*, 2024, 86(3):392-406.
- [6] 葛晓琳,段晓华. 脑电仿生电刺激仪联合早期康复对脑梗死患者脑血流动力学和生活质量的影响[J]. *西部中医药*, 2020, 33(6):126-128.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [8] Grönberg A, Henriksson I, Lindgren A. Accuracy of NIH stroke scale for diagnosing aphasia[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2021, 143(4):375-382.
- [9] 申嘉怡,张通,胡雪艳,等. 动作观察疗法对脑卒中后单侧忽略的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(8):930-937.
- [10] 甄巧霞,刘爱贤,郅淑燕,等. 经颅直流电刺激结合认知训练治疗单侧空间忽略的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7):855-857.
- [11] 魏修盼,陈沫,周静,等. 重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠痉挛状态及BDNF-TrkB信号通路的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(7):926-933.
- [12] Ho CJ, Grigsby ME, Damiani A, et al. Potentiation of corticospinal output via targeted electrical stimulation of the motor thalamus[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1):8461.
- [13] 王亚芳,李志芳,王涛. 电项针对颅脑损伤后神经功能障碍大鼠神经可塑性的促进作用及机制研究[J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(6):644-652.
- [14] 李远庆,李蕾,韩婷婷,等. 多模式CT预测评估缺血性卒中患者血脑屏障完整性和侧支循环的价值分析[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(3):387-391.
- [15] 郑鹏,刘美君,杨娜,等. 海马细胞凋亡参与针刺改善睡眠剥夺大鼠焦虑样行为和认知功能的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10):2504-2509.
- [16] Yang Q, Sun X, Ding Q, et al. An ATP-responsive metal-organic framework against periodontitis via synergistic ion-interference-mediated pyroptosis[J]. *National Science Review*, 2024, 11(8):196-208.

·论 著·

KL-6、Eotaxin、sIL-2R对急性大出血患者输血不良反应的预测价值

王嫔 周延州* 王坤 倪沁怡 龚天娇

【摘要】目的 探讨涎液化糖链抗原(KL-6)、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)对急性大出血患者出现输血不良反应的预测价值。**方法** 选取2022年1月至2025年1月由无锡市锡山人民医院输血科接诊的104例急性大出血患者为研究对象,根据是否发生输血不良反应分为发生组($n=41$)和未发生组($n=63$)。收集所有患者的临床资料,比较两组患者输血后2 h血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平;采用多因素Logistic回归分析急性大出血患者发生输血不良反应的影响因素;使用受试者工作曲线(ROC)分析KL-6、Eotaxin、sIL-2R对输血不良反应发生的预测价值。**结果** 发生组输血次数 ≥ 2 次的所占比例、血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic分析显示输血次数 ≥ 2 次、KL-6、Eotaxin、sIL-2R升高是急性大出血患者出现输血不良反应的独立危险因素($P<0.05$)。血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平单独及三者联合预测急性大出血患者出现输血不良反应的曲线下面积分别为0.805、0.683、0.756、0.951,联合预测价值更高($P<0.05$)。**结论** 出现输血不良反应的急性大出血患者血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平升高,KL-6、Eotaxin、sIL-2R三者联合对急性大出血患者出现输血不良反应具有较高的预测价值。

【关键词】 涎液化糖链抗原;嗜酸性粒细胞趋化因子;可溶性白细胞介素-2受体;急性大出血

The predictive value of KL-6, eotaxin, and sIL-2R for adverse reactions of blood transfusion in patients with acute massive hemorrhage

WANG Pin, ZHOU Yanzhou*, WANG Kun, NI Qinyi, GONG Tianjiao

(Laboratory Department, Xishan People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, China, 214000)

【ABSTRACT】Objective To investigate the predictive value of Krebs von den Lungen-6 (KL-6), eotaxin and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) for adverse reactions of blood transfusion in patients with acute massive hemorrhage. **Methods** A total of 104 patients with acute massive hemorrhage admitted to the Department of Blood Transfusion at Xishan People's Hospital in Wuxi from January 2022 to January 2025 were selected as the research subjects. They were divided into two groups based on the occurrence of adverse reactions to blood transfusion: the occurrence group ($n=41$) and the non-occurrence group ($n=63$). Clinical data for all patients were collected, and the serum levels of KL-6, eotaxin and sIL-2R at 2 hours after blood transfusion were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse reactions of blood transfusion in patients with acute massive hemorrhage. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of KL-6, eotaxin and sIL-2R for the occurrence of adverse transfusion reactions. **Results** The proportion of patients who received blood transfusion ≥ 2 times and serum KL-6, eotaxin, and sIL-2R levels in patients with acute massive hemorrhage in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group ($P<0.05$). Multivariate logistic analysis showed that received two or more blood transfusions, increased levels of KL-6, eotaxin and sIL-2R were independent risk factors for adverse transfusion reactions in patients with acute massive hemorrhage ($P<0.05$). The area under the curve for serum levels of KL-6, eotaxin, and sIL-2R alone and in combination to predict adverse transfusion reactions in patients with acute massive hemorrhage were 0.805, 0.683, 0.756 and 0.951, respectively, and the combined prediction value was significantly higher ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum KL-6, eo-

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(LGY2018065)

作者单位:无锡市锡山人民医院检验科,江苏,无锡214000

*通信作者:周延州, E-mail:zyz200611@163.com

taxin, and sIL-2R increase in patients with acute massive hemorrhage who experience adverse transfusion reactions. The combination of KL-6, eotaxin, and sIL-2R demonstrates a high predictive value for adverse transfusion reactions.

[KEY WORDS] KL-6; Eotaxin; sIL-2R; Acute massive bleeding

大出血需要输血的情况可发生在任何临床场合,是一种医疗紧急状况^[1]。创伤后急性大出血会导致体内血容量急剧下降,回心血量和心输出量随之减少,组织器官灌注不足,进而导致机体氧气和营养物质供应减少,引发一系列生理功能紊乱,严重时危及生命^[2]。及时进行输血可避免出现持续低灌注,纠正失血性休克,恢复正常的生理功能,降低死亡率。如何提升输血后不良反应的监测与预防能力、准确评估输血效果和减少不良反应事件是当前输血工作者的临床关注热点。涎液化糖链抗原(Krebs von den Lungen-6, KL-6)是一种高分子量糖类蛋白,在正常情况下主要分布于Ⅱ型肺泡上皮细胞的胞质和胞膜,输血后出现肺部损伤时,Ⅱ型肺泡上皮细胞受刺激而增殖,KL-6表达量显著增加^[3]。嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)是一类能特异性吸引嗜酸性粒细胞向炎症部位迁移的细胞因子,血制品中的复杂成分通过多种机制相互作用,加剧了Eotaxin的产生,增加输血后出现过敏等不良反应的风险^[4]。可溶性白细胞介素-2受体(soluble Interleukin-2 Receptor, sIL-2R)是T淋巴细胞膜IL-2受体 α 链成分,外来血液中的成分会刺激患者的免疫系统释放更多sIL-2R, sIL-2R升高会加重免疫抑制,导致接受输血的患者更易出现感染等不良反应^[5]。本研究旨在探讨血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平对急性大出血患者出现输血不良反应的预测价值,现将结果系统报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2025年1月由无锡市锡山人民医院输血科接诊的104例急性大出血患者为研究对象,根据是否发生输血不良反应分为发生组($n=41$)和未发生组($n=63$)。纳入标准:①出血的诊断和监测符合《创伤后大出血与凝血病处理的欧洲指南(第5版)》^[6]中的相关标准;②均为创伤后急性大出血;③24 h出血量或3 h内出血量占总血容量的50%以上;④输血后患者血红蛋白超过120 g/L;⑤输血不良反应诊断参考《输血治疗学》^[7]中的相关标准;⑥入组后未接受免疫抑制治疗;⑦患者及其家属对本研究内容知情并签署知情同意书。排除标准:①合并高血压、糖尿病、高脂血症;②并发脑出血、出血性脑卒中等其他出血性疾病;③伴有免疫缺陷综合征等免疫系统异常疾病;④合并恶性肿瘤;⑤合并间质性肺病。本研究已通过无锡市锡山人民医院医学伦理委员会审核(ky2021052)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

通过电子病历收集两组患者的一般资料,包括性别、

年龄、创伤类型、输血次数;通过治疗日志收集患者输血前休克情况;通过全自动血细胞分析仪检测输血后2 h两组患者的血常规指标(血红蛋白量、白细胞计数、血小板计数);输血后2 h使用血气分析仪检测两组患者输血后的动脉血氧分压,通过呼吸机获取吸入氧浓度,通过公式氧合指数=(动脉血氧分压/吸入氧浓度) $\times 100$ 得出氧合指数。

1.2.2 血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平检测

输血后2 h,采集两组患者的外周静脉血5 mL,在转速3 000 rpm下离心10 min,取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清中的KL-6(试剂盒货号:ELK0179,武汉科鹿生物科技有限责任公司)、Eotaxin(试剂盒货号:69-22775,武汉默沙克生物科技有限公司)、sIL-2R(试剂盒货号:EK191,杭州联科生物技术股份有限公司)水平。(试剂盒货号与公司是否相符,请确认。)

1.3 统计学分析

本次研究所得数据均采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较行 χ^2 检验;采用单因素及多因素Logistic回归分析急性大出血患者出现输血不良反应的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析KL-6、Eotaxin、sIL-2R对急性大出血患者出现输血不良反应的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性大出血患者出现输血不良反应的单因素分析

发生组急性大出血患者输血次数 ≥ 2 次的所占比例、血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平高于未发生组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 急性大出血患者出现输血不良反应的单因素及多因素Logistic分析

将单因素Logistic分析中差异有统计学意义的因素纳入多因素Logistic分析,结果显示,存在输血次数 ≥ 2 次、KL-6、Eotaxin、sIL-2R升高是急性大出血患者出现输血不良反应的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2、3。

2.3 血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平对急性大出血患者出现输血不良反应的预测价值

根据Logistic回归分析结果,将KL-6、Eotaxin、sIL-2R纳入预测模型,Logit(P)= $-18.203+0.056 \times \text{KL-6}+0.142 \times \text{Eotaxin}+0.084 \times \text{sIL-2R}$ 。血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平单独及三者联合预测急性大出血患者出现输血不良反应的曲线下面积(AUC)分别为0.805、0.683、0.756、0.951,联合预测价值更高。见表4、图1。

表1 急性大出血患者出现输血不良反应的单因素分析

		[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]			
指标		发生组 (n=41)	未发生组 (n=63)	χ^2/t 值	P值
性别(例)				1.350	0.245
男		23(56.10)	28(44.44)		
女		18(43.90)	35(55.56)		
年龄(岁)		43.26 \pm 10.87	40.39 \pm 9.12	1.453	0.149
创伤类型					
高速车祸		19(46.34)	31(49.21)	0.082	0.775
刀刺伤		4(9.76)	7(11.11)	0.011	0.915
高处坠落		7(17.07)	11(17.46)	0.003	0.959
钢筋贯穿		2(4.88)	3(4.76)	0.195	0.658
重物压砸		6(14.63)	8(12.70)	0.080	0.777
爆炸伤		1(2.44)	0(0.00)	0.047	0.827
其他		2(4.88)	3(4.76)	0.195	0.658
输血次数	<2次	17(41.46)	42(66.67)	6.427	0.011
是否	≥ 2 次	24(58.54)	21(33.33)		
输血前休克				0.067	0.796
是		16(39.02)	23(36.51)		
否		25(60.98)	40(63.49)		
血常规指标					
血红蛋白(g/L)		100.71 \pm 6.45	102.96 \pm 6.07	1.802	0.074
白细胞计数($\times 10^9/L$)		8.34 \pm 2.86	9.19 \pm 2.63	1.556	0.123
血小板计数($\times 10^9/L$)		210.53 \pm 22.72	203.28 \pm 22.14	1.571	0.119
氧合指数(mmHg)		403.28 \pm 38.56	414.64 \pm 43.79	1.354	0.179
KL-6(U/mL)		284.65 \pm 30.02	234.93 \pm 26.73	8.827	<0.001
Eotaxin($\mu g/L$)		73.48 \pm 12.19	58.76 \pm 10.22	6.649	<0.001
sIL-2R(U/mL)		404.31 \pm 42.54	336.74 \pm 40.81	8.043	<0.001

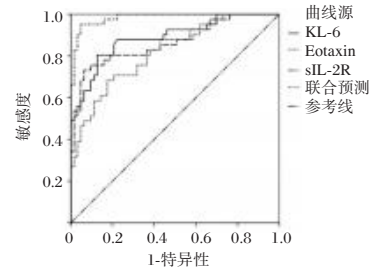


图1 ROC曲线

3 讨论

在贫血、创伤、手术等多种危急的临床情况下,及时足量的输血输注对于挽救生命至关重要,但因血液成分复杂及个体异质性,输血后可能出现输血不良反应,对患者健康造成严重威胁^[8-9]。输血相关肺损伤、过敏反应、感染是输血后较为常见的急性不良反应,输血相关肺损伤是输血相关死亡的主要原因之一,严重过敏反应可导致休克、呼吸衰竭,感染可直接危及生命安全或导致长期并发症^[10]。如果在输血早期识别出高风险患者,医护人员可采取针对性预防措施,优化血液资源利用,为个体化调整输血方案提供科学依据。

本研究结果发现,与未发生输血不良反应的患者相比,发生不良反应的患者血清中KL-6、Eotaxin、sIL-2R均升高。KL-6是Ⅱ型肺泡上皮和呼吸性支气管上皮细胞表面的黏蛋白样糖蛋白,主要受黏蛋白基因1调节,血制品中含有的抗人类白细胞抗体、抗中性粒细胞抗体等,可结合患者自身的白细胞,促进中性粒细胞活化,释放出大量蛋白酶、活性氧等

表2 急性大出血患者出现输血不良反应的单因素 Logistic 分析

自变量	赋值	β 值	S.E值	Wald χ^2	95% CI	OR值	P值
输血不良反应	0=未发生,1=发生						
输血次数	0= <2 次,1= ≥ 2 次	0.083	0.019	19.083	1.047~1.128	1.086	<0.001
输血前休克	0=是,1=否	1.005	0.358	7.881	1.354~5.511	2.732	0.005
氧合指数	连续变量	0.164	0.101	2.637	0.967~1.436	1.178	0.104
KL-6	连续变量	0.027	0.006	20.250	1.015~1.039	1.027	<0.001
Eotaxin	连续变量	0.951	0.307	9.596	1.418~4.724	2.588	0.002
sIL-2R	连续变量	1.895	0.643	8.685	1.886~23.460	6.652	0.003

表3 急性大出血患者出现输血不良反应的多因素 Logistic 分析

自变量	赋值	β 值	S.E值	Wald χ^2	95% CI	OR	P值
输血不良反应	0=未发生,1=发生						
输血次数	0= <2 次,1= ≥ 2 次	1.038	0.415	6.267	1.253~6.364	2.824	0.012
KL-6	连续变量	0.056	0.015	13.734	1.306~2.379	1.763	<0.001
Eotaxin	连续变量	0.142	0.038	13.527	1.937~8.763	4.121	<0.001
sIL-2R	连续变量	0.084	0.022	14.949	1.512~3.541	2.314	<0.001

表4 血清KL-6、Eotaxin、sIL-2R水平对急性大出血患者出现输血不良反应的预测价值

因素	截点值	敏感性	约登指数	特异性	AUC	95% CI	P值
KL-6	262.78 U/mL	0.805	0.678	0.873	0.887	0.820~0.954	<0.001
Eotaxin	68.53 $\mu g/L$	0.683	0.508	0.825	0.817	0.735~0.899	<0.001
sIL-2R	357.14 U/mL	0.756	0.645	0.889	0.865	0.789~0.941	<0.001
联合预测		0.951	0.903	0.952	0.983	0.965~0.999	<0.001

物质,直接攻击患者肺血管内皮细胞和肺上皮细胞,引起肺部损伤,破坏肺毛细血管基底膜的完整性,增加肺中毛细血管通透性,肺损伤可促进白细胞介素(Interleukin, IL)-1 β 和缺氧诱导因子 1- α 表达,与 II 型肺泡上皮细胞表面的受体结合,促使 II 型肺泡上皮细胞代偿性增生并分化为 I 型,从而产生过量 KL-6, KL-6 分泌入肺泡腔和细胞外基质中,随后通过受损的肺间质基底膜进入血液循环,导致出现肺损伤输血不良反应的患者血清中 KL-6 显著升高^[11-14]。血制品中,脂质介质、趋化因子等外源性活性成分可与患者体内的单核细胞、肥大细胞等免疫细胞表面的相应受体结合,通过刺激肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、IL-4 合成,激活核因子- κ B、信号转导及转录激活因子 6 信号通路,加速 Eotaxin 的产生, Eotaxin 与嗜酸性粒细胞表面的 C-C 基序趋化因子受体 3 结合,激活嗜酸性粒细胞的趋化运动,并诱导酸性粒细胞释放更多 TNF- α 、IL-4 及其它炎症介质,增强辅助性 T 细胞 2 型 (Type 2 Helper T Cell, Th2) 免疫,形成级联放大效应,导致血管通透性增加、黏液增多等症状出现,诱发严重的过敏性休克等输血不良反应发生^[15]。当免疫系统被血制品中抗原或其他刺激物的激活后,淋巴细胞表面的 IL-2R 表达上调, IL-2R 的 α 链通过蛋白水解作用被切割下来并释放入血,形成 sIL-2R, sIL-2R 可与血液中的 IL-2 竞争性结合,使 IL-2 对免疫细胞的刺激作用减弱,削弱患者整体细胞免疫反应,患者机体免疫功能紊乱,清除入侵病原体的能力严重降低,更易发生血流感染严重感染,而在免疫功能抑制状态下,感染难以控制,最终可能出现脓毒症、多器官衰竭,延长患者住院时间和康复过程^[16]。

此外,本研究结果显示, KL-6、Eotaxin、sIL-2R 联合预测大出血患者出现输血不良反应的效能优于单一预测,分析原因为, KL-6 显著升高反映了 II 型肺泡上皮细胞的代偿性增生、损伤,直接指向输血相关肺损伤。Eotaxin 升高反映了 Th2 型免疫反应的激活、嗜酸性粒细胞的募集和活化,可直接指向过敏反应。sIL-2R 升高反映了 T 细胞的广泛激活和随之发生的免疫失调,指向细胞免疫功能抑制和严重感染。血清 KL-6 水平变化相对滞后于急性肺损伤的实际变化;患者输血前存在过敏反应可能影响 Eotaxin 的解读; sIL-2R 是广泛性炎症和免疫激活标志物,对特定类型输血不良反应的特异性有限。KL-6、Eotaxin、sIL-2R 联合预测不仅能覆盖更广泛的输血不良反应发病机制和通路,通过对比三个指标的相对变化幅度可预测特定输血不良反应的发生,评估患者整体免疫状态,减少单一标志物因非特异性带来的误判,显著提高预测大出血患者发生输血不良反应的效能。

综上所述,出现输血不良反应的急性大出血患者血清 KL-6、Eotaxin、sIL-2R 水平升高, KL-6、Eotaxin、sIL-2R 三者联合对输血不良反应具有较高的预测价值。本研究所有受

试对象为单中心研究,均来源于无锡市锡山人民医院输血科,有限的样本量选择可能影响结果的普适性和准确性,后续应联合不同地区多家医疗机构,并扩大样本选择范围,共同展开多中心研究。

参考文献

- [1] Lin VS, Sun E, Yau S, et al. Definitions of massive transfusion in adults with critical bleeding: a systematic review [J]. Crit Care, 2023, 27(1):265.
- [2] Meneses E, Boneva D, McKenney M, et al. Massive transfusion protocol in adult trauma population [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(12):2661-2666.
- [3] 兰超, 戎雪冰, 闫宛玉. 血清涎液化糖链抗原-6、纤溶酶原激活物抑制物-1 及白介素-10 在评估肺间质纤维化合并肺癌患者吡非尼酮治疗效果中的价值 [J]. 中国医刊, 2023, 58(8): 833-836.
- [4] 陈雪梅, 贺小艳, 邓文斌, 等. 嗜酸性粒细胞联合 hs-CRP 对输血后不良反应的预测价值 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(14): 92-96.
- [5] 徐凤琴, 朱群艳, 张姘, 等. 血清中可溶性白介素-2 受体胶体金免疫层析试纸检测方法研究 [J]. 分析化学, 2021, 49(6): 973-981.
- [6] 张斌, 蒋守银, 江利冰, 等. 创伤后大出血与凝血病处理的欧洲指南是(第 5 版) [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(4): 429-431.
- [7] 陈小伍. 输血治疗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2012: 11-12.
- [8] 臧炫月, 王明星, 张刘仟, 等. 血清 TC、TG 及 ApoB 在输血后脂质代谢监测中的应用价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(11): 2202-2205+2210.
- [9] 曹丹, 咎小玲, 朱海峰, 等. 济南市无偿献血人群 ABO 血型及与 Rh 血型分布研究 [J]. 华南预防医学, 2021, 47(4):416-420.
- [10] Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events [J]. Clin Lab Med, 2021, 41(4):669-696.
- [11] Hong M, Yin X, Yan W, et al. Serum KL-6 and the mortality of patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A meta-analysis [J]. Biomol Biomed, 2024, 24(5):1105-1116.
- [12] 胡媛, 陈唯韞, 黄宇光. 输血相关急性肺损伤发病机制及防治措施研究进展 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(5):674-680.
- [13] Konda R, Rajasekaran A, Rizk DV. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2024, 33(5):503-511.
- [14] Ruaro B, Salton F, Braga L, et al. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2566.
- [15] Peng C, Zhang H, Yang J, et al. Regulation of eotaxin expression in skin allergic diseases [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2022, 39(3):565-579.
- [16] Dik WA, Heron M. Clinical significance of soluble interleukin-2 receptor measurement in immune-mediated diseases [J]. Neth J Med, 2020, 78(5):220-231.

·论 著·

血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平对颅内破裂动脉瘤术后脑血管痉挛的预测价值

王丽红¹ 朱丽丽¹ 周凯云^{2*}

【摘要】目的 分析血清降钙素基因相关肽(CGRP)、CXC趋化因子受体2(CXCR2)、可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)水平对颅内破裂动脉瘤(RIA)术后脑血管痉挛(CVS)的预测价值。**方法** 选取2023年1月至2024年12月盐城市第三人民医院收治的225例RIA患者纳入研究,均接受介入栓塞治疗。根据术后CVS发生情况,分为CVS组和非CVS组。比较两组临床资料、血清CGRP、CXCR2、sICAM-1水平,采用多因素Logistic回归分析RIA患者术后发生CVS的危险因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清CGRP、CXCR2、sICAM-1水平指标单独及联合检测对RIA患者术后发生CVS的预测价值。**结果** 225例RIA患者术后发生CVS 78例,发生率为34.67%。相较非CVS组,CVS组Fisher分级3~4级、手术时机 ≥ 72 h、Hunt-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级、颅内出血量 ≥ 30 mL占比更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相较非CVS组,CVS组血清CGRP水平更低,血清CXCR2、sICAM-1水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic分析结果显示,手术时机 ≥ 72 h、Hunt-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级、颅内出血量 ≥ 30 mL、血清CXCR2、sICAM-1水平升高为RIA患者术后发生CVS的危险因素,血清CGRP水平升高为RIA患者术后发生CVS的保护因素($P < 0.05$)。绘制ROC曲线分析CGRP、CXCR2、sICAM-1单独及联合检测对RIA患者术后发生CVS的预测价值,联合检测曲线下面积(AUC)最高($P < 0.05$)。**结论** RIA患者术后CVS发生率为34.67%,危险因素较多,联合检测血清CGRP、CXCR2、sICAM-1水平可提高对RIA患者术后发生CVS的预测价值。

【关键词】 颅内破裂动脉瘤;脑血管痉挛;降钙素基因相关肽;CXC趋化因子受体2;可溶性细胞间黏附分子1

Predictive value of serum CGRP, CXCR2 and sICAM-1 levels for cerebral vasospasm after intracranial ruptured aneurysm surgery

WANG Lihong¹, ZHU Lili¹, ZHOU Kaiyun^{2*}

(1. Jiangsu University Neurosurgery Department of the Third People's Hospital of Yancheng City, Yancheng, Jiangsu, China, 224600; 2. Neurosurgery Department of Kunshan People's Hospital, Kunshan, Jiangsu, China, 215300)

【ABSTRACT】Objective To analyze the predictive value of serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP), CXC chemokine receptor 2 (CXCR2) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) for cerebral vasospasm (CVS) after ruptured intracranial aneurysm (RIA) surgery. **Methods** A total of 225 RIA patients admitted to the Third People's Hospital of Yancheng City from January 2023 to December 2024 were included in the study, and all received interventional embolization treatment. Based on the occurrence of CVS after surgery, they were divided into the CVS group and the non-CVS group. Clinical data, and serum levels of CGRP, CXCR2, and sICAM-1 in the two groups were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the risk factors for CVS in RIA patients after surgery, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum levels of CGRP, CXCR2 and sICAM-1 alone and in combination for CVS in RIA patients after surgery. **Results** Among the 225 RIA patients, 78 had CVS after surgery, resulting in an incidence rate of 34.67%. Compared to the non-CVS group, the proportions of

基金项目:江苏省科学技术局项目(Ym2023059)

作者单位:1. 江苏大学盐城市第三人民医院神经外科,江苏,盐城 224600

2. 昆山市人民医院神经外科,江苏,昆山 215300

*通信作者:周凯云, E-mail:2351390187@qq.com

Fisher grade 3~4, surgical timing ≥ 72 h, Hunt-Hess grade III~IV, and intracranial hemorrhage volume ≥ 30 mL in the CVS group were higher ($P<0.05$). Compared to the non-CVS group, the serum level of CGRP was lower in the CVS group, and the serum levels of CXCR2 and sICAM-1 were higher in the CVS group ($P<0.05$). The results of multivariate *logistic* analysis showed that the operation timing ≥ 72 h, Hunt-Hess grade III~IV, intracranial hemorrhage volume ≥ 30 mL, elevated serum levels of CXCR2 and serum levels of sICAM-1 were risk factors for CVS in RIA patients after surgery, and elevated serum level of CGRP was a protective factor for CVS in RIA patients after surgery ($P<0.05$). The ROC curve was drawn to analyze the predictive value of CGRP, CXCR2 and sICAM-1 alone and in combination for CVS in RIA patients after surgery, the area under the curve (AUC) of the combined detection was the highest ($P<0.05$), with a sensitivity of 80.77% and a specificity of 89.80%. **Conclusion** The situation of CVS in RIA patients after surgery was still not optimistic, and there were many risk factors, combined detection of serum levels of CGRP, CXCR2, and sICAM-1 could improve the predictive value for CVS in RIA patients after surgery.

[KEY WORDS] Ruptured intracranial aneurysm; Cerebral vasospasm; Calcitonin gene-related peptide; CXC chemokine receptor 2; Soluble intercellular adhesion molecule-1

颅内破裂动脉瘤(ruptured intracranial aneurysm, RIA)是一种严重的脑血管疾病,具有较高的致残率和死亡率。手术治疗是 RIA 主要的治疗手段之一,但术后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是常见且严重的并发症,可显著增加患者致残率和病死率^[1]。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种强效的血管舒张神经肽^[2]。CXC 趋化因子受体 2(CXC chemokine receptor 2, CXCR2)可介导中性粒细胞募集参与血管内皮损伤过程^[3]。可溶性细胞间黏附分子 1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM1)则反映内皮细胞激活和炎症级联反应,在血管生理和病理过程中发挥着重要作用^[4]。本研究纳入 225 例 RIA 患者进行研究,旨在进一步分析血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平对 RIA 术后 CVS 的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2024 年 12 月盐城市第三人民医院收治的 225 例 RIA 患者纳入研究,均接受介入栓塞治疗。纳入标准:① RIA 符合诊疗指南^[5]中相关标准,并经影像学检测确诊者;② 脏器功能正常者;③ 在同一手术小组操作下完成介入栓塞治疗者;④ 造血、凝血功能正常者;⑤ 首发 RIA 者;⑥ 年龄 ≥ 18 周岁者。排除标准:① 全身感染性疾病者;② 存在恶性肿瘤者;③ 术后再次出血者;④ 假性、外伤性、感染性动脉瘤者;⑤ 合并脑梗死者;⑥ 术前存在 CVS 者;⑦ 脑血管畸形或烟雾病相关动脉瘤者等。本研究获本院医学伦理委员会批准,患者对研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

登录电子病历系统收集患者年龄、性别、体质量指数(以体质量指数 <18.50 kg/m²或 ≥ 28 kg/m²为异常)、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、动脉瘤长径、动脉瘤数量、Fisher 分级^[6]、动脉瘤部位、手术时机、Hunt-Hess 分级^[7]、颅内出血量。

1.2.2 血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平

入院后治疗前采集研究对象肘静脉血液标本 3 mL,离

心处理(3 500 rpm、离心半径 10 cm、10 min),取血清,检测血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平,所应用的酶联免疫吸附试验试剂盒来自奥森多临床诊断(美国)股份有限公司。

1.2.3 分组

根据术后 CVS 发生情况(定义为术后超声检测发现任一侧大脑中动脉血流速率 >120 cm/s,且血管痉挛指数 >3.0 ^[8]),将患者分为 CVS 组和非 CVS 组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据。计数资料用 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验;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。采用多因素 *Logistic* 回归分析法分析 RIA 术后 CVS 的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CGRP、CXCR2、sICAM-1 单独及联合检测对 RIA 患者术后发生 CVS 的预测价值,分析其曲线下面积(AUC)、敏感性、特异性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

225 例 RIA 患者术后发生 CVS 78 例,发生率为 34.67%。相较非 CVS 组, CVS 组 Fisher 分级 3~4 级、手术时机 ≥ 72 h、Hunt-Hess 分级 III~IV 级、颅内出血量 ≥ 30 mL 占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平比较

相较非 CVS 组, CVS 组血清 CGRP 水平更低,血清 CXCR2、sICAM-1 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 RIA 患者术后发生 CVS 的多因素分析

多因素 *Logistic* 分析结果显示,手术时机 ≥ 72 h、Hunt-Hess 分级 III~IV 级、颅内出血量 ≥ 30 mL、血清 CXCR2、sICAM-1 水平升高为 RIA 患者术后发生 CVS 的危险因素,血清 CGRP 水平升高($OR=0.557$, 95% $CI=0.340\sim 0.912$)为 RIA 患者术后发生 CVS 的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表1 两组临床资料比较 [n(%)]

变量	CVS组(n=78)	非CVS组(n=147)	χ^2 值	P值
年龄			0.101	0.751
≥65岁	41(52.56)	74(50.34)		
<65岁	37(47.44)	73(49.66)		
性别			0.878	0.349
男	47(60.26)	79(53.74)		
女	31(39.74)	68(46.26)		
体质量指数			0.149	0.700
正常	50(64.10)	98(66.67)		
异常	28(35.90)	49(33.33)		
吸烟			0.205	0.650
有	24(30.77)	41(27.89)		
无	54(69.23)	106(72.11)		
饮酒			0.043	0.836
有	19(24.36)	34(23.13)		
无	59(75.64)	113(76.87)		
高血压			0.065	0.799
有	47(60.26)	86(58.50)		
无	31(39.74)	61(41.50)		
糖尿病			0.972	0.324
有	25(32.05)	38(25.85)		
无	53(67.95)	109(74.15)		
冠心病			0.658	0.417
有	23(29.49)	36(24.49)		
无	55(70.51)	111(75.51)		
动脉瘤长径			0.645	0.422
≥5 mm	41(52.56)	69(46.94)		
<5 mm	37(47.44)	78(53.06)		
动脉瘤数量			0.930	0.335
单发	34(43.59)	74(50.34)		
多发	44(56.41)	73(49.66)		
Fisher分级			12.517	<0.001
1~2级	29(37.18)	91(61.90)		
3~4级	49(62.82)	56(38.10)		
动脉瘤部位			0.274	0.601
前循环	38(48.72)	77(52.38)		
非前循环	40(51.28)	70(47.62)		
手术时机			4.859	0.027
≥72 h	36(46.15)	46(31.29)		
<72 h	42(53.85)	101(68.71)		
Hunt-Hess分级			14.350	<0.001
I~II级	26(33.33)	88(59.86)		
III~IV级	52(66.67)	59(40.14)		
颅内出血量			9.734	0.002
≥30 mL	51(65.38)	64(43.54)		
<30 mL	27(34.62)	83(56.46)		

表2 两组血清CGRP、CXCR2、sICAM-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	CGRP(pg/mL)	CXCR2(μ g/L)	sICAM-1(ng/mL)
CVS组	78	16.84±3.18	4.97±0.79	691.55±57.25
非CVS组	147	19.22±3.26	4.14±0.64	637.56±50.12
t值		5.256	8.520	7.315
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 CGRP、CXCR2、sICAM-1指标单独及联合检测对RIA患者术后发生CVS的预测价值

将CVS纳入阳性,非CVS纳入阴性,绘制ROC曲线分析CGRP、CXCR2、sICAM-1单独及联合检测对RIA患者术后发生CVS的预测价值,AUC为0.670、0.775、0.668、0.916,联合检测AUC最高(Z=5.345、2.336、6.333,P<0.05),敏感性为80.77%,特异性为89.80%。见表4、图1。

3 讨论

本研究中,225例RIA患者术后发生CVS 78例,发生率为34.67%,提示RIA术后并发CVS的临床风险较高。进一步探究RIA患者术后发生CVS发病机制,寻找更有效的预测与防治策略,仍是当前该领域研究的主流和热点。

多因素Logistic分析结果显示,手术时机≥72 h、Hunt-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级、颅内出血量≥30 mL为RIA患者术后发生CVS的危险因素。分析其原因为,手术时机≥72 h延迟手术使得蛛网膜下腔出血后的血液成分在颅内留存时间延长,红细胞裂解产物、炎性介质等持续刺激脑血管,破坏血管内皮稳态,促进血管平滑肌收缩,从而增加CVS发生几率。吴珂等^[9]研究亦显示,早期进行手术治疗可改善RIA患者预后,与本研究结果相互印证。Hunt-Hess分级Ⅲ~Ⅳ级患者颅内压增高明显,脑灌注压紊乱,脑血管自动调节功能受损严重,在术后更易受到多种因素刺激引发血管痉挛,与费文静等^[10]研究一致。大量出血不仅直接压迫脑血管,导致局部血流动力学改变,还会引发更强烈的炎性反应,激活凝血系统,使血液处于高凝状态,进一步阻碍脑血流,诱发血管痉挛^[11]。

CXCR2在炎症反应中起着核心动员作用,其水平上升意味着大量炎性细胞被募集至脑血管周围,释放如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎性介质,这些介质一方面直接刺激血管平滑肌收缩,另一方面损伤血管内皮细胞,破坏血管舒张功能,协同引发CVS^[12]。sICAM-1作为内皮细胞损伤的标志,其增多反映脑血管内皮在出血、手术等刺激下受损

表3 RIA患者术后发生CVS的多因素分析

变量	赋值方法	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P值
Fisher分级	I~II级=0,3~4级=1	0.494	0.379	1.699	1.639	0.780~3.445	0.192
手术时机	<72 h=0,≥72 h=1	0.889	0.309	8.277	2.433	1.328~4.458	0.004
Hunt-Hess分级	I~II级=0,III~IV级=1	0.511	0.204	6.275	1.667	1.118~2.486	0.012
颅内出血量	<30 mL=0,≥30 mL=1	0.729	0.325	5.031	2.073	1.096~3.920	0.025
CGRP	原值输入	-0.586	0.252	5.407	0.557	0.340~0.912	0.020
CXCR2	原值输入	0.675	0.225	9.000	1.964	1.264~3.053	0.003
sICAM-1	原值输入	0.652	0.257	6.436	1.919	1.160~3.176	0.011

表4 CGRP、CXCR2、sICAM-1 指标单独及联合检测对 RIA 患者术后发生 CVS 的预测价值

方法	AUC	标准误	敏感性(%)	特异性(%)	95% CI 值	截断值	P 值
CGRP(pg/mL)	0.670	0.039	64.10	72.11	0.605~0.731	≤17.89	<0.001
CXCR2(μg/L)	0.775	0.036	67.90	82.99	0.715~0.828	>4.70	<0.001
sICAM-1(ng/mL)	0.668	0.038	62.82	70.07	0.602~0.729	≤659.83	<0.001
联合检测	0.916 ^{abc}	0.019	80.77	89.80	0.872~0.949		<0.001

注:与 CGRP 比较:^a $P<0.05$;与 CXCR2 比较:^b $P<0.05$;与 sICAM-1 比较:^c $P<0.05$ 。

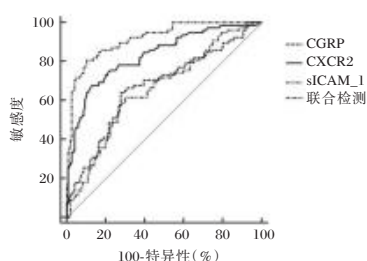


图1 ROC 曲线

严重,血脑屏障受到破坏和血管炎症状态,促进白细胞黏附、迁移,形成微血栓,加剧血管狭窄^[13]。CGRP 作为天然的血管舒张剂,能够对抗多种缩血管物质的作用,它还具有抗炎、减轻氧化应激损伤等特性,通过维持血管内皮细胞的完整性,促进一氧化氮释放,稳定脑血管血流动力学,控制 RIA 患者术后发生 CVS 的风险。陆建力等^[14]研究显示, CGRP 与脑出血患者血管狭窄程度、脑血肿量的密切相关。本研究中,血清 CXCR2、sICAM-1 水平升高为 RIA 患者术后发生 CVS 的危险因素,血清 CGRP 水平升高为 RIA 患者术后发生 CVS 的保护因素;绘制 ROC 曲线分析显示,联合检测以上指标对 RIA 患者术后发生 CVS 的预测价值较高。分析其原因为, CXCR2、sICAM-1、CGRP 可反映 RIA 患者术后发生 CVS 的不同途径,包括血管平滑肌细胞舒缩、血管炎症损伤以及血管壁重塑等过程,联合检测可提高预测价值^[15]。

综上所述, RIA 患者术后 CVS 发生率为 34.67%,危险因素较多,联合检测血清 CGRP、CXCR2、sICAM-1 水平可提高对 RIA 患者术后发生 CVS 的预测价值。

参考文献

[1] Zhang XH, Zhao XY, Liu LL, et al. Identification of ruptured intracranial aneurysms using the aneurysm-specific prediction score in patients with multiple aneurysms with subarachnoid hemorrhages - a Chinese population based external validation study[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 201-201.

[2] 张李涛, 田和平, 郁龚杰, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的脑组织 CT 灌注成像与 CGRP、ET-1 的相关性分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 249-252.

[3] 李露, 王卫红, 刘洪涛, 等. CXCR2 抑制剂在视神经脊髓炎大鼠模型中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(13): 2785-2788.

[4] Zinellu A, Mangoni AA. A systematic review and meta-analysis of the effect of statin treatment on sVCAM-1 and sICAM-1 [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022, 15(5): 601-620.

[5] 张彤宇, 刘鹏, 向思诗, 等. 中国颅内破裂动脉瘤诊疗指南 2021[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(8): 546-574.

[6] Olmstead C, Wakabayashi AT, Freeman TR, et al. Abdominal aortic aneurysm screening in an academic family practice: short-term impact of guideline changes [J]. Can Fam Physician, 2022, 68(12): 899-904.

[7] Romenskaya T, Longhitano Y, Piccolella F, et al. Cerebral vasospasm: practical review of diagnosis and management[J]. Rev Recent Clin Trials, 2023, 18(1): 12-18.

[8] Xu S, Chen B, Qi H, et al. Risk factors for cerebral edema following aneurysm clipping in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosciences (Riyadh), 2024, 29(2): 90-95.

[9] 吴珂, 杨晓滨, 李德康, 等. 早期不同时机显微夹闭手术治疗破裂颅内动脉瘤疗效及预后因素分析[J]. 生物医学工程与临床, 2021, 25(6): 702-708.

[10] 费文静, 陈阳, 石丹, 等. 76 例 Hunt-Hess 分级 IV~V 级颅内动脉瘤破裂急性期的管理经验[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(2): 202-205, 209.

[11] 王玉婷, 程美雄, 柳思洁, 等. 颅内动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血的严重程度的相关风险因素分析[J]. 实用放射学杂志, 2023, 39(6): 883-886.

[12] 刘超, 岳阳阳, 张孟钊, 等. 趋化因子受体 CXCR2 在腹主动脉瘤中的表达及其临床意义[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(1): 37-40.

[13] 王克, 包志军, 梁彦彬, 等. 颅底肿瘤患者术后血清 sICAM-1、sFlt-1 动态变化及其与脑血管痉挛发生的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 469-473.

[14] 陆建力, 温慧灵, 贲道昀. 急性脑出血患者血清 Nogo-A、CGRP、cFN 表达与其血管狭窄程度、脑血肿量的关系及对预后的评估[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(10): 1163-1166.

[15] 魏萌萌, 吕志坤, 李国珍, 等. 血清血管生成素样蛋白 8、血管细胞黏附分子-1 水平联合检测对颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的预测价值[J]. 临床外科杂志, 2023, 31(12): 1133-1136.

· 论 著 ·

增强型体外反搏治疗对冠状动脉非阻塞性心肌梗死的疗效及对血清 endocan-1 和 vaspin 的影响

李顺祥¹ 侯冬子^{1*} 王元珂¹ 李建明¹ 田文龙¹ 蓝怡浩² 黎佩兰¹ 刘金来³ 谢志辉¹

【摘要】目的 增强型体外反搏治疗对冠状动脉非阻塞性心肌梗死的疗效及对血清内皮细胞特异分子-1(endocan-1)、脂肪特异性丝氨酸蛋白酶(vaspin)的影响。**方法** 选择2022年1月至2024年6月期间中山大学附属第三医院粤东医院收治的96例冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者,随机分为观察组(接受常规口服药物治疗联合增强型体外反搏治疗, $n=48$)和对照组(接受常规口服药物治疗, $n=48$)。治疗前及治疗后4周时检测血清心肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)、肌酸激酶(CK),左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室舒张末期容积(LVEDV),血清 endocan-1 和 vaspin 水平,内皮依赖性血管舒张功能(FMD);随访1年心血管事件的发生率。**结果** 治疗后4周时,观察组的血清 cTnI、CK-MB、CK 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后4周时,观察组的 LVEF、血清 vaspin 水平、FMD 高于对照组, LVESV、LVEDV 及血清 endocan-1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);1年随访中观察组的心血管事件发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 增强型体外反搏治疗改善冠状动脉非阻塞性心肌梗死的心肌损伤及心功能,调控 endocan-1、vaspin 水平并改善内皮功能。

【关键词】 冠状动脉非阻塞性心肌梗死; 增强型体外反搏; endocan-1; vaspin; 内皮功能

The efficacy of enhanced external counterpulsation therapy on non-obstructive coronary myocardial infarction and its effect on serum endocan-1 and vaspin levels

LI Shunxiang¹, HOU Dongzi^{1*}, WANG Yuanke¹, LI Jianming¹, TIAN Wenlong¹, LAN Yihao², LI Peilan¹, LIU Jinlai³, XIE Zhihui¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine; 2. Department of Laboratory Medicine The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Yuedong Hospital, Meizhou, Guangdong, China, 514700; 3. Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China, 510630)

【ABSTRACT】 Objective To explore the efficacy of enhanced external counterpulsation therapy on non-obstructive coronary myocardial infarction and its effect on serum endocan-1 and vaspin. **Methods** A total of 96 patients with non-obstructive coronary myocardial infarction were admitted to Yuedong Hospital of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2022 to June 2024. They were selected and randomly divided into the observation group (receiving conventional oral medication treatment combined with enhanced external counterpulsation treatment, $n=48$) and the control group (receiving conventional oral medication treatment, $n=48$). Before and 4 weeks after the treatment, serum levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), and creatine kinase (CK), as well as left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), serum levels of endocan-1 and vaspin, and endothelium-dependent vasodilation function (FMD) were measured. The incidence of cardiovascular events was monitored for one year. **Results** At 4 weeks after treatment, the levels of serum cTnI, CK-MB, and CK in the observation group were all lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). At 4 weeks after treatment, the levels of LVEF, serum vaspin, and FMD in the observation group were higher than those in the control group. Conversely, the levels of LVESV, LVEDV, and serum endocan-1 were lower in the observation group compared to the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Throughout the 1-year follow-up period, the incidence of

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2024745);2022年度梅州市社会发展科技计划项目(2022B92)

作者单位:1. 中山大学附属第三医院粤东医院心血管内科, 广东, 梅州 514700

2. 中山大学附属第三医院粤东医院检验科, 广东, 梅州 514700

3. 中山大学附属第三医院心血管内科, 广东, 广州 510630

*通信作者:侯冬子, E-mail:hdz1489@163.com

cardiovascular events in the observation group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Enhanced external counterpulsation therapy improves myocardial injury and cardiac function in cases of non-obstructive coronary myocardial infarction. It also regulates endocan-1 and vaspin levels, leading to improved endothelial function.

[KEY WORDS] Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; Enhanced external counterpulsation; Endocan-1; Vaspin; Endothelial function

冠状动脉非阻塞性心肌梗死是指冠脉狭窄不足50%的急性心肌梗死,病因复杂且发病机制不明确,临床上治疗策略尚未统一^[1-2]。增强型体外反搏是一种能够改善组织缺血的无创治疗手段,在冠心病、心力衰竭等心血管疾病的心脏康复治疗中能够减轻心肌损害、改善心脏功能。研究资料显示,增强型体外反搏改善组织缺血的机制与提高血管舒缩功能及血管内皮功能相关^[3]。内皮细胞特异分子-1(endocan-1)和脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)是新发现的内皮标志物,增强型体外反搏调控冠心病心绞痛患者的血清 endocan-1 和 vaspin^[4]。冠状动脉内皮细胞损害、组织微循环障碍是冠状动脉非阻塞性心肌梗死的重要发病机制之一^[5],但增强型体外反搏用于疾病治疗的疗效及对内皮功能的改善作用尚缺乏研究资料。因此,本研究分析增强型体外反搏治疗冠状动脉非阻塞性心肌梗死的疗效及对血清 endocan-1 和 vaspin 的影响,旨在初步认识增强型体外反搏用于冠状动脉非阻塞性心肌梗死治疗的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2022年1月至2024年6月期间中山大学附属第三医院粤东医院收治的冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者96例进行研究,纳入标准:①符合冠状动脉非阻塞性心肌梗死的诊断,明确诊断为急性心肌梗死,梗死相关冠脉的狭窄程度 $<50\%$ ^[6];②能够配合完成治疗、血清样本收集及随访;③签署知情同意书。排除标准:①既往有心肌梗死病史或支架植入病史;②合并免疫疾病、血液疾病;③合并心脏病、先天性心脏病、心瓣膜病;④合并肝肾功能不全。将96例患者随机分为观察组($n=48$)和对照组($n=48$)。观察组中男性和女性分别27例和21例,年龄(61.58 ± 6.97)岁;对照组男性和女性分别29例和19例,年龄(60.74 ± 6.88)岁。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

两组患者入院后进行常规药物治疗,给予阿司匹林100 mg/d、氯吡格雷75 mg/d抗血小板、阿托伐他汀20 mg/d调脂及稳定斑块,对合并高血压、糖尿病的患者进行规范降压及降糖治疗。观察组在上述治疗的基础上进行增强型体外反搏治疗,方法如下:在小腿、大腿、臀部包裹气囊,放置电极片,设置气囊的充气压力值为263~303 mmHg,启动体外反搏治疗,治疗过程中检测生命体征及心电图。每次60 min、每天1次,连续治疗4周。对照组行相同气囊包裹,但不启

动体外反搏治疗,其他操作与观察组一致。持续时间60 min、每天1次,连续治疗4周。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 血清心肌酶检测

治疗前及治疗后4周时,采集外周静脉血3 mL,分离血清并采用电化学发光法检测心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶MB(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)的水平。

1.3.2 超声心动图指标的检测

治疗前及治疗后4周时,行超声心动图检查,经心尖四切面获取超声图像,测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室收缩末期容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)。

1.3.3 血清 endocan-1 和 vaspin 的检测

治疗前及治疗后4周时,采集外周静脉血3 mL,分离血清并采用人 endocan-1 酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 endocan-1 水平,采用人 vaspin 酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 vaspin 水平。

1.3.4 内皮功能检测

治疗前及治疗后4周时,采用彩色多普勒超声诊断仪对肱动脉进行探查,探查范围为肘部以上2~15 cm的肱动脉,在肱动脉远端佩戴血压计袖带并充气,施加250 mmHg的压力,4 min后放气,静息时和反应性充血状态时测量肱动脉内径。计算内皮依赖性血管舒张功能(Flow Mediated Dilation, FMD)为反应性充血状态时和静息时肱动脉内径的差值与静息时肱动脉内径的比值。

1.3.5 预后观察

治疗后随访观察1年,通过门诊复诊、电话回访等方式观察患者发生心力衰竭、恶性心律失常、再发心肌梗死等心血管事件的情况,计算心血管事件发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行独立 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清心肌酶的比较

两组间治疗前的血清cTnI、CK-MB、CK比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周时,观察组的血清cTnI、CK-MB、CK水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者血清cTnI、CK-MB、CK的比较($n=48$)($\bar{x}\pm s$)

组别	cTnI(ng/mL)		CK-MB		CK	
	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周
观察组	11.62±2.52	0.55±0.06 ^a	53.52±9.94	16.52±1.98 ^a	859.18±165.42	165.92±24.14 ^a
对照组	11.09±2.78	0.89±0.10 ^a	54.71±9.15	19.34±2.44 ^a	870.24±191.54	192.14±31.59 ^a
<i>t</i> 值	0.979	10.834	0.610	4.197	0.302	3.649
<i>P</i> 值	0.330	<0.001	0.543	<0.001	0.763	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者超声心动图指标的比较

两组间治疗前超声心动图指标LVEF、LVESV、LVEDV的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周时,观察组的LVEF高于对照组,LVESV、LVEDV低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者血清endocan-1和vaspin的比较

两组间治疗前血清endocan-1和vaspin的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周时,观察组的血清endocan-1水平低于对照组,vaspin水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者内皮功能的比较

两组间治疗前的FMD的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后4周时,观察组的FMD高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组患者心血管事件的比较

观察组患者发生心力衰竭、恶性心律失常、再发心肌梗死分别1、1、0例,对照组患者发生心力衰竭、恶性心律失常、再发心肌梗死分别3、4、2例。观察组患者的心血管事件发生率4.17%,低于对照组的18.75%,差异有统计学意义($\chi^2=4.019$ 、 $P=0.045$)。

表2 两组患者LVEF、LVESV、LVEDV的比较($n=48$)($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF(%)		LVESV(mL)		LVEDV(mL)	
	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周
观察组	40.39±4.25	50.44±5.59 ^a	116.61±10.93	93.51±8.59 ^a	142.85±12.77	103.21±10.85 ^a
对照组	41.03±3.94	47.04±5.14 ^a	114.95±9.74	97.62±7.76 ^a	140.91±11.85	112.62±9.41 ^a
<i>t</i> 值	0.765	3.102	0.777	2.460	0.811	4.631
<i>P</i> 值	0.446	0.003	0.439	0.016	0.419	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者血清endocan-1和vaspin的比较(ng/mL, $n=48$)

组别	endocan-1		vaspin	
	治疗前	治疗后4周	治疗前	治疗后4周
观察组	2.95±0.46	2.04±0.32 ^a	1.05±0.16	1.72±0.26 ^a
对照组	2.88±0.51	2.51±0.37 ^a	1.10±0.18	1.39±0.22 ^a
<i>t</i> 值	0.706	6.657	1.438	6.813
<i>P</i> 值	0.482	<0.001	0.154	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组患者FMD的比较($n=48$)($\bar{x}\pm s$)

组别	FMD	
	治疗前	治疗后4周
观察组	6.42±0.61	8.11±0.89 ^a
对照组	6.35±0.67	6.51±0.71
<i>t</i> 值	0.535	9.737
<i>P</i> 值	0.594	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

增强型体外反搏治疗是一种无创的心脏康复治疗手段,通过在臀部、大腿、小腿包裹气囊并与心动周期协调一致地进行加压,一方面保证心脏舒张期肢体血液在气囊压力作用下返回主动脉,进而使冠状动脉内的血流速

度加快、血流量加大并改善心肌缺血缺氧、增加微循环血流灌注;另一方面保证心脏收缩期气囊放气、心脏射血阻力下降,进而使心肌收缩的耗氧量减少^[7-8]。研究资料显示,增强型体外反搏用于冠心病、心力衰竭、脑卒中等缺血性疾病的治疗均显著改善组织血流灌注、减轻组织缺血缺氧损害^[9]。

冠状动脉非阻塞性心肌梗死的发生与微循环血流灌注不足有关^[10],目前临床上尚无统一的治疗手段。本研究将增强型体外反搏用于冠状动脉非阻塞性心肌梗死的治疗,旨在发挥该治疗手段改善微循环血流灌注的作用。首先,通过血清心肌酶的检测评价心肌损害程度,结果显示:与常规药物治疗的对照组比较,常规药物治疗联合进行增强型体外反搏治疗的观察组患者三项血清心肌酶cTnI、CK-MB、CK水平均更低,提示增强型体外反搏治疗显著减轻心肌损害。然后,通过超声心电图评价心脏射血功能,结果显示:与对照组比较,观察组患者的LVEF更高,而LVESV、LVEDV更低,提示增强型体外反搏治疗显著改善心脏射血功能。以上结果从心肌损害及心肌射血功能两个角度说明增强型体外反搏在冠状动脉非阻塞性心肌梗死治疗中的积极疗效,增强型体外反搏改进疗效的可能原因是改善心肌微循环,进而减轻心肌损害、改善心脏功能。

血管内皮对维持血管舒缩功能、抑制微循环血栓形成具有重要意义,微循环内皮细胞损害是导致心肌微循环障碍的重要机制之一。研究资料显示,增强型体外反搏对微循环血流灌注的改善作用与其保护内皮功能、增加内皮舒张因子表达、减少内皮损伤因子表达有关^[11-12]。Endocan-1和vaspin是近些年新发现的内皮标志物,前者是在内皮细胞中高表达的黏蛋白,缺血缺氧、炎症介质、活性氧等因素引起内皮细胞损伤过程中 endocan-1 释放至细胞外,进而对炎症和氧化应激产生正向调控、加重细胞损伤;后者是一种具有抗炎和抗氧化活性的细胞因子,能够在内皮细胞损伤过程中发挥保护作用。本研究对血清 endocan-1 和 vaspin 的水平及 FMD 进行检测,旨在评价增强型体外反搏对内皮功能的影响,结果显示:与对照组比较,观察组患者的 endocan-1 更低,而 vaspin 和 FMD 更高,提示进行增强型体外反搏治疗显著改善内皮功能、调节 endocan-1 和 vaspin 的释放。

虽然冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者的责任血管狭窄不超过 50%,但患者的预后不良风险并不低于冠状动脉阻塞性心肌梗死^[13]。心血管事件是评价心肌梗死预后的常用手段,研究资料显示:增强型体外反搏降低 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后的心血管事件发生率^[14]。本研究的结果显示:与对照组比较,观察组患者 1 年内心血管事件发生率更低,提示增强型体外反搏治疗显著改善预后。

综上所述,增强型体外反搏治疗改善冠状动脉非阻塞性心肌梗死的心肌损伤及心功能,调控 endocan-1、vaspin 水平并改善内皮功能。

参考文献

- [1] Krajewska N, Walag D, Koltowski ŁN. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: clinical characteristics and role of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to troponin ratio as a novel diagnostic tool [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2025, 135(7-8):17051.
- [2] Vervaat FE, de Vos A, Schenk J, et al. Treatment Modalities for Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries (ANOCA): A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(12):4069.
- [3] Yin Q, Jiang H, Zhang Z, et al. Influence of enhanced external counterpulsation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2023, 57(1): 2273223.
- [4] 张辉, 赵东升, 王云豹, 等. 增强型体外反搏通过调节 endocan-1 和 vaspin 水平改善血管内皮功能障碍[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 141-146.
- [5] Sheng Z, Che W, An S, et al. Assessing Coronary Microvascular Dysfunction Using Angiographic Frame Count in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Arteries [J]. *Can J Cardiol*, 2025, 41(8):1446-1455.
- [6] Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group [J]. *Neth Heart J*, 2020, 28(3):116-130.
- [7] Cao F, Liu Y, Wei W, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary microcirculation dysfunction (CMD) in patients with coronary artery disease (EECP-CMD II): study protocol of a single-centre, open-label, parallel group, randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(8):e086901.
- [8] Zhang Y, Yin X, Ren L. A Randomized Controlled Study of Enhanced External Counterpulsation with Cardiac Rehabilitation in Patients with Nonobstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction [J]. *Int Heart J*, 2024, 65(3):380-385.
- [9] 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.
- [10] Sorop O, van de Wouw J, Merkus D, et al. Coronary Microvascular Dysfunction in Ischaemic Heart Disease: Lessons From Large Animal Models [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 137(2):e70074.
- [11] Tartaglia JT, Eisenberg CA, DeMarco JC, et al. Mobilization of Endogenous CD34+/CD133+ Endothelial Progenitor Cells by Enhanced External Counter Pulsation for Treatment of Refractory Angina [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18):10030.
- [12] Yang H, Song L, Ning X, et al. Enhanced external counterpulsation ameliorates endothelial dysfunction and elevates exercise tolerance in patients with coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 29(9): 997109.
- [13] Fan Z, Wang Z, Wang Y, et al. Clinical characteristics and prognosis analysis of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the Qinghai-Tibet plateau region [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 18(12): 1590446.
- [14] 闫育平, 屈文静, 马彩娜. 增强型体外反搏联合比索洛尔对经皮冠状动脉介入治疗后患者康复的影响[J]. *中国临床医生杂志*, 2024, 52(12): 1413-1415.

·论 著·

超声心动图联合外周血 MMP-2、sST2 水平评估心房颤动患者导管消融术后复发的临床分析

周晓娟 车德青* 钱景娇

【摘要】目的 探讨超声心动图联合外周血基质金属蛋白酶2(MMP-2)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)水平在心房颤动患者导管消融术后复发评估中的应用价值。**方法** 选取2020年1月至2024年3月昆山市中西医结合医院138例心房颤动导管消融术治疗患者,术前1d检测超声心动图指标[左心耳射血流速(LAAEV)、左心房前后径/容积(LAD、LAV)、左心室舒张/收缩末期内径(LVEDD、LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、室间隔舒张末期厚度(IVSTd)、二尖瓣血流E峰与二尖瓣环运动E'峰比值(E/E')]以及外周血MMP-2、sST2水平。术后随访1年,根据房颤复发分为复发组、未复发组,通过Logistic回归分析术后复发危险因素,使用ROC曲线评估联合检测预测效能。**结果** 术后随访1年,共有37例患者出现房颤复发,复发组LAAEV水平低于未复发组,LAD、LAV、E/E'水平高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$);复发组与未复发组LVEDD、LVESD、IVSTd、LVEF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Logistic回归分析结果显示,低LAAEV值和高LAD、LAV、E/E'值以及血清MMP-2、sST2高表达是心房颤动患者导管消融术后1年复发的独立危险因素;心房颤动患者术前超声心动图参数LAAEV、LAD、LAV、E/E'联合血清指标MMP-2、sST2预测心房颤动患者导管消融术后1年复发ROC曲线下面积为0.838高于各项指标单独检测曲线下面积0.688、0.694、0.666、0.718、0.667、0.669($P<0.05$)。**结论** 超声心动图联合外周血MMP-2、sST2水平对预测房颤导管消融术后复发具有较高的临床价值。

【关键词】 心房颤动;导管消融术;超声心动图;基质金属蛋白酶2;可溶性生长刺激表达基因2蛋白

Clinical evaluation value of echocardiogram combined with peripheral blood MMP-2 and sST2 in recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation

ZHOU Xiaojuan, CHE Deqing*, QIAN Jingjiao

(Ultrasound Department of Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Suzhou, Jiangsu, China, 215300)

【ABSTRACT】Objective To investigate the evaluation value of echocardiogram combined with peripheral blood matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) in recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. **Methods** A total of 138 patients with atrial fibrillation who underwent catheter ablation at Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital were enrolled between January 2020 and March 2024. One day before surgery, echocardiogram indexes including left atrial appendage ejection velocity (LAAEV), left atrial diameter/volume (LAD, LAV), left ventricular end-diastolic/systolic diameter (LVEDD, LVESD), interventricular septum end-diastolic thickness (IVSTd), left ventricular ejection fraction (LVEF), and the ratio of mitral valve blood flow E peak to annular motion E' peak (E/E') were measured. Peripheral blood levels of MMP-2 and sST2 were also assessed. Based on the recurrence of atrial fibrillation during the one-year postoperative follow-up, patients were divided into a recurrence group and a non-recurrence group. The risk factors of postoperative recurrence were analyzed using logistic regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were then used to evaluate the predictive efficiency of combined detection methods. **Results** During 1 year of postoperative follow-up, there were 37 cases of atrial fibrillation recurrence. The LAAEV in the recurrence group was slower than in the non-recurrence group, while LAD, LAV, and E/E' ratio were higher in the recurrence group than in non-recurrence group ($P<0.05$). The differences in LVEDD, LVESD, IVSTd, and LVEF between the two groups were not statistically significant ($P>0.05$). The results of logistic regression analysis showed that low LAAEV, high LAD, LAV, E/E' ratio,

基金项目:昆山市级科技专项项目(KS2378)

作者单位:昆山市中西医结合医院超声科,江苏,苏州215300

*通信作者:车德青, E-mail:385763580@qq.com

serum MMP-2, and sST2 were independent risk factors for atrial fibrillation recurrence. The area under the ROC curve (AUC) of preoperative echocardiogram parameters (LAAEV, LAD, LAV, E/E') combined with serum MMP-2 and sST2 for predicting recurrence of catheter ablation was 0.838, which was greater than that of any single index (0.688, 0.694, 0.666, 0.718, 0.667, 0.669; $P<0.05$). **Conclusion** The clinical predictive value of an echocardiogram combined with peripheral blood MMP-2 and sST2 is higher for predicting the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation.

[KEY WORDS] Atrial fibrillation; Catheter ablation; Echocardiogram; MMP-2; sST2

导管消融术因其微创优势及良好的节律控制效果,已成为药物治疗反应不佳或无法耐受房颤患者的首选干预方式,然而其术后复发率仍处于较高水平^[1]。因此,开发可靠手段预测消融术后复发,对于优化患者管理和提升临床结局至关重要。超声心动图作为无创、可重复的影像技术,能有效评估心房结构与功能,在房颤诊疗及预后判断中具有重要地位^[2]。房颤的病理生理机制与炎症反应激活、心肌结构重构密切相关,基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)作为调控细胞外基质重塑的核心酶,与心肌纤维化显著相关;可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble suppression of tumorigenicity 2, sST2)可反映心肌炎症状态和纤维化程度,二者在房颤进展及预后判断中显示出良好的应用前景^[3-4]。依赖单一指标预测消融术后复发存在不足,整合多维度信息进行综合评估有望提供更优的临床指导,但目前超声心动图联合外周血 MMP-2、sST2 对患者术后复发的预测价值尚未得到充分探讨。本研究就此展开分析,旨在为临床识别高复发风险人群提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2024年3月本院138例心房颤动导管消融术治疗患者,其中男性75例,女性63例;年龄平均(61.54±6.49)岁;阵发性房颤87例,持续性房颤51例。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属同意。

纳入标准:①符合心房颤动诊断标准^[5];②≥18岁;③具备导管消融手术指征并在本院接受该手术治疗;④术前经胸超声心动图检查图像质量满足分析要求,且满足:无器质性心脏病证据;左心房前后径≤50 mm;左心室射血分数≥40%^[6];⑤能够配合完成研究要求的各项检查及术后随访计划;⑥临床资料完整。排除标准:①合并风湿性心脏瓣膜病或其他可能导致心脏结构/功能显著异常的疾病;②既往曾接受房颤射频消融、冷冻球囊消融手术;③存在以下情况之一:已植入永久性心脏起搏器或除颤器;病态窦房结综合征;预激综合征;房室传导阻滞(Ⅱ度及以上)或束支传导阻滞;④近3个月内发生急性脑卒中事件,或合并严重肝肾功能不全、活动性恶性肿瘤等;⑤入院时处于其他急性起病、感染者。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检测

所有患者均在术前1d进行彩色多普勒超声检测(飞利浦, EPIQ 7C)诊断仪, S5-1探头(频率范围:1~5 MHz)。患者取左侧卧位,平静呼吸,同步记录心电图。检测左心房结构:左心房前后径/容积(LAD、LAV)、左心耳射血流速

(LAAEV);左心室结构与收缩功能:室间隔舒张末期厚度(IVSTd)、左心室舒张/收缩末期内径(LVEDD、LVESD)、左心室射血分数(LVEF);左心室舒张功能:二尖瓣血流E峰与二尖瓣环运动e'峰比值(E/e')。所有上述超声心动图参数均连续测量3个心动周期,取其平均值作为最终结果。

1.2.2 外周血 MMP-2、sST2 水平检测

于导管消融术前1d清晨,采集空腹状态下患者的肘静脉血5 mL。在室温条件下以3000转/分钟(rpm)离心15分钟,离心半径10 cm,吸取上层血清。血清MMP-2、sST2水平检测采用酶联免疫吸附测定法,使用美国R&D Systems公司提供的相应试剂盒。

1.3 术后随访

患者随访自出院日起启动。门诊随访计划安排于术后第1、3、6及12个月。若患者在随访期间出现心悸、胸闷、头晕等不适主诉,疑似房颤复发,需及时返院就诊。房颤复发定义参考文献^[6]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 ;通过Logistic回归分析术后复发的危险因素,使用ROC曲线评估超声心动图联合外周血指标对术后复发的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发组与未复发组基础资料比较

复发组与未复发组性别、年龄、BMI指数、病程、收缩压、舒张压、房颤类型、病史比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 复发组与未复发组基础资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

临床特征	复发组 ($n=37$)	未复发组 ($n=101$)	t 值 χ^2 值	P 值
性别				
男	20(54.05)	55(54.46)	0.002	0.967
女	17(45.95)	46(45.54)		
年龄(岁)	62.92±6.49	61.03±5.92	1.619	0.108
BMI指数(kg/m ²)	24.38±3.26	24.69±2.95	0.532	0.596
病程(月)	18.76±4.24	17.88±4.71	0.998	0.320
收缩压(mmHg)	126.05±12.17	127.19±13.34	0.455	0.650
舒张压(mmHg)	78.25±8.46	78.91±7.71	0.434	0.665
房颤类型				
持续性	16(43.24)	35(34.65)	0.002	0.967
阵发性	21(56.76)	66(65.35)		
病史				
高血压	19(51.35)	42(41.58)	1.047	0.306
糖尿病	9(24.32)	26(25.74)	0.029	0.865
冠心病	11(29.73)	28(27.72)	0.054	0.817

2.2 复发组与未复发组超声心动图指标比较

复发组与未复发组超声心动图指标 LAAEV 水平低于未复发组, LAD、LAV、E/E' 水平高于未复发组, 差异有统

计学意义 ($P<0.05$); 复发组与未复发组 LVEDD、LVESD、IVSTd、LVEF 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 复发组与未复发组超声心动图指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LAAEV(cm/s)	LAD(mm)	LAV(mL)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	IVSTd(mm)	LVEF(%)	E/E'(m/s)
复发组	37	38.66±7.85	43.49±5.14	57.09±11.26	47.23±4.20	32.76±3.92	10.91±1.49	58.05±3.95	12.81±1.76
未复发组	101	45.49±8.30	39.35±4.30	45.92±10.43	46.71±5.29	32.05±4.15	10.62±1.82	59.14±4.12	10.40±1.95
<i>t</i> 值		4.343	4.748	5.455	0.539	0.903	0.868	1.392	6.595
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.591	0.368	0.387	0.166	<0.001

2.3 复发组与未复发组外周血 MMP-2、sST2 水平比较

复发组外周血 MMP-2、sST2 表达水平高于未复发组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 复发组与未复发组外周血 MMP-2、sST2 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP-2(ng/mL)	sST2(pg/mL)
复发组	37	82.56±13.31	70.84±12.46
未复发组	101	73.39±12.16	61.29±9.37
<i>t</i> 值		3.825	4.835
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 术后复发影响因素 Logistic 回归分析

对心房颤动患者导管消融术后复发情况进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 低 LAAEV 值和高 LAD、LAV、E/E' 值以及血清 MMP-2、sST2 高表达是心房颤动患者导管消融术后 1 年复发的独立危险因素。见表 4。

2.5 超声心动图与外周血 MMP-2、sST2 联合检测对术后复发的预测价值分析

心房颤动患者术前超声心动图参数 LAAEV、LAD、LAV、E/E' 联合血清指标 MMP-2、sST2 预测心房颤动患者导管消融术后 1 年复发 ROC 曲线下面积为 0.838, 高于各项指标单独检测 ($P<0.05$)。见表 5、图 1。

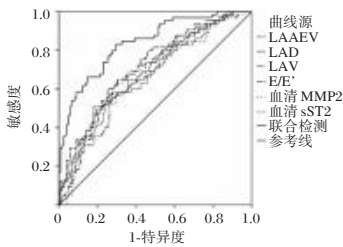


图 1 超声心动图与外周血 MMP-2、sST2 联合检测对术后复发的预测价值 ROC 曲线分析

3 讨论

既往研究数据表明^[7], 阵发性房颤消融术后 1 年复发风险约为 20%, 而持续性房颤则高达 30%~50%。本中心数据显示, 房颤患者导管消融术后 1 年复发率达 26.81%, 与上述研究结果相符。精准识别房颤患者导管消融术后复发危险因素、构建高效预测体系对患者预后改善具有重要临床意义。

超声心动图以其安全无创、操作便捷、重复性好的特点, 是心血管疾病诊疗中重要的影像学工具^[8]。本研究观察到, 复发组患者术前 LAAEV 显著低于未复发组, 而 LAD、LAV 及 E/E' 比值则明显高于未复发组。LAAEV 降低直接反映左心耳收缩功能受损, 其排空效率下降导致血液滞留时间延

表 4 术后复发影响因素 Logistic 回归分析

观察指标	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>Exp(B)</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
LAAEV	-0.077	0.022	12.250	0.926	0.887~0.967	0.001
LAD	0.094	0.033	8.114	1.099	1.030~1.172	0.005
LAV	0.068	0.021	10.485	1.070	1.027~1.115	0.001
E/E'	0.246	0.065	14.323	1.279	1.126~1.453	<0.001
血清 MMP-2	0.057	0.011	26.851	1.059	1.036~1.082	3.413
血清 sST2	0.044	0.013	11.456	1.045	1.019~1.072	0.001

表 5 超声心动图与外周血 MMP-2、sST2 联合检测对术后复发的预测价值分析

时间	临界值	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度%	特异度%
LAAEV	41.00 cm/s	0.688	0.610~0.767	51.35	77.23
LAD	42.00 mm	0.694	0.615~0.772	62.16	72.28
LAV	54.00 mL	0.666	0.587~0.745	56.76	73.27
E/E'	12.00 m/s	0.718	0.642~0.795	59.46	74.26
血清 MMP-2	78.10 ng/mL	0.667	0.586~0.748	48.65	80.20
血清 sST2	67.40 pg/mL	0.669	0.588~0.750	54.05	75.25
联合检测		0.838	0.779~0.897	83.78	70.30

长,不仅增加血栓形成风险,其释放的炎症因子还会进一步扰乱心房电生理稳态,同时左心耳功能障碍伴随的心房机械耦联异常会形成折返性心律失常的病理基础^[9-10]。复发组 LAD 及 LAV 显著增大,凸显了左心房重构在房颤复发中的核心地位,结构重构会延长电传导路径、促进微折返环形成,且左心房重构过程常与肾素-血管紧张素系统过度激活相互作用,形成“心房纤维化-张力增加-重构加剧”的恶性循环,持续推高复发风险^[11]。复发组 E/E' 比值升高, E/E' 作为左心室充盈压的有效评估指标,其升高意味着左心室舒张期压力负荷增加,进而导致左心房后负荷升高、心房壁张力增大,诱发心房肌细胞损伤与凋亡,同时破坏房室间机械协调性,造成心房内血流动力学紊乱,进而触发房颤^[12]。

本研究中复发组患者术前血清 MMP-2 浓度显著高于未复发组,提示术前高 MMP-2 状态与术后复发风险增加相关, MMP-2 在房颤状态下受机械牵张及炎症刺激表达上调,其过度表达可降解 I 型和 III 型胶原等细胞外基质成分,破坏心肌细胞正常排列,增加电传导各向异性,同时干扰缝隙连接蛋白功能,损害心肌微血管完整性,导致局部缺血缺氧,缺血环境触发心肌细胞凋亡和炎症级联反应,形成恶性循环,驱动房颤复发^[13]。sST2 是白细胞介素-1 受体家族成员,房颤患者的心房重构导致心房壁张力持续升高,刺激心肌细胞大量分泌 sST2 入血。本研究多因素回归分析确认高 sST2 是术后 1 年复发的独立危险因素,其一, sST2 作为 IL-33 的“诱饵受体”,竞争性结合 IL-33,阻断 IL-33/ST2L 信号通路介导的心肌抗纤维化与抗重构保护作用;其二, sST2 可激活核因子 κ B 信号通路,加剧心房炎症反应和纤维化进程;其三, sST2 通过上调金属蛋白酶组织抑制因子-1 的表达,间接调节细胞外基质代谢平衡,增强 MMP-2 的净活性,协同促进心肌纤维化发展^[14]。

本研究表明,整合术前超声心动图参数与外周血 MMP-2、sST2 水平的检测,对房颤导管消融术后 1 年复发具有较好的预测效能(ROC 曲线下面积 AUC=0.838),且显著优于单一指标检测。超声心动图直观评估心脏结构与功能状态,而 MMP-2 和 sST2 则从分子层面反映心房重构、炎症及纤维化的病理进程,二者联合应用实现了优势互补,能够更全面地识别高危患者。然而,本研究也存在一定局限性,本研究纳入样本量有限($n=138$),可能影响结果的稳定性和外推适用性,需更大样本研究进一步验证。后续研究应扩大样本量,开展前瞻性多中心队列研究,并延长随访时间以评估长期预测价值。

综上所述,低 LAAEV 值和高 LAD、LAV、E/E' 值以及血清 MMP-2、sST2 高表达是房颤患者导管消融术后 1 年复发的独立危险因素,超声心动图联合外周血 MMP-2、sST2 水平对预测房颤导管消融术后复发具有较高的临床价值。

参考文献

[1] 高晓,孙琳琳,王一帆,等.心房颤动患者导管射频消融术后复发风险预测模型的系统评价[J].山东医药, 2025,65(1):

- 114-118.
- [2] Zhou D, Yang J, Zhang B, et al. Clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation guided by intracardiac echocardiography for Chinese atrial fibrillation patients: a single-center, retrospective study[J]. J Thorac Dis, 2024,16(4):2341-2352.
- [3] 孙旭杜,董梅,张姗,等.达格列净对 2 型糖尿病合并阵发性房颤患者症状,左心房形态及功能的影响[J].中国慢性病预防与控制, 2023,31(9):694-698.
- [4] Somuncu MU, Gudul NE, Kokturk U, et al. Relationship between sST2 and NT-proBNP levels and postoperative atrial fibrillation in patients having non-cardiac surgery[J]. Minerva Cardiol Angiol, 2025,73(2):192-200.
- [5] Fuster V, Ryden LE, Canom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary[J]. Rev Exp Cardiol, 2006,48(7):854-906.
- [6] European Heart Rhythm Association (EHRA), European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS), American College of Cardiology (ACC), et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2007,4(6):816-820.
- [7] 张颖,南景龙,吴广,等.术前 LCR 联合 HALP 评分对持续性房颤患者射频消融术预后的评估效能[J].分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(8):1480-1483.
- [8] Leung M, Rosendaal PJ, Bijl P, et al. The value of serial echocardiography in risk assessment of patients with paroxysmal atrial fibrillation[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2024,40(3):499-508.
- [9] Pongratz J, Kuniss M, Wu L, et al. Impact of intracardiac echocardiography usage on the safety of cryoballoon atrial fibrillation ablation: Subanalysis of the prospective FREEZE cluster cohort study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2023,34(10):2029-2039.
- [10] Miyoshi M, Abe I, Kodama N, et al. Association between interatrial septum adiposity and atrial fibrillation: transesophageal echocardiography imaging and autopsy study[J]. Sci Rep, 2023,13(1):9828.
- [11] Li Y, Han B, Li J, et al. Value of echocardiography in evaluating efficacy of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation[J]. Am J Transl Res, 2022,14(3):1778-1787.
- [12] Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2020,36(7):1293-1309.
- [13] Buckley LF, Agha AM, Dorbala P, et al. MMP-2 Associates With Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation: The ARIC Study[J]. Circ Heart Fail, 2023,16(11):e010849.
- [14] Fan J, Li Y, Yan Q, et al. Higher serum sST2 is associated with increased left atrial low-voltage areas and atrial fibrillation recurrence in patients undergoing radiofrequency ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2022,64(3):733-742.

·论 著·

多西他赛序贯化疗方案治疗HER2阳性乳腺癌近期疗效及对免疫功能与肿瘤标志物水平的影响

卢文峰¹ 何正阳¹ 范越^{2*}

[摘要] **目的** 探讨多西他赛序贯化疗方案(EC-T)治疗人表皮生长因子受体2(HER2)阳性乳腺癌近期疗效及对免疫功能与肿瘤标志物水平的影响。**方法** 回顾性选取2020年1月至2024年1月在复旦大学附属中山医院就诊的90例HER2阳性乳腺癌患者的临床资料,按照化疗方案分为EC-T组($n=43$, EC-T序贯化疗)和EC组($n=47$, EC化疗)。比较两组患者治疗后效果,治疗前后肿瘤标志物(糖类抗原153、癌胚抗原),免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$),血脂(低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇),以及治疗期间安全性情况,采用Kaplan-Meier法分析患者1年内无病生存期(DFS)、总生存期(OS)。**结果** 治疗后,EC-T组有效率显著高于EC组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组肿瘤标志物水平均降低,且与EC组对比,EC-T组更低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组免疫功能水平均下降,但EC-T组免疫功能下降幅度小于EC组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及三酰甘油水平均升高,高密度脂蛋白胆固醇水平均降低,且与EC组对比,EC-T组变化幅度更小,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗期间,EC-T组肝功能损伤、中性粒细胞减少、骨髓抑制等副作用发生率低于EC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组DFS、OS比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** EC-T序贯化疗方案治疗HER2阳性乳腺癌具有较好的临床效果。

[关键词] 多西他赛序贯化疗;人表皮生长因子受体2;乳腺癌;免疫功能;肿瘤标志物

Short-term curative effect of docetaxel sequential chemotherapy and its influences on immune function and levels of tumor markers in HER2-positive breast cancer

LU Wenfeng¹, HE Zhengyang¹, FAN Yue^{2*}

(1. Department of Traditional Chinese Medicine/Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai, China, 201100; 2. Department of Traditional Chinese Medicine/Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, China, 200032)

[ABSTRACT] **Objective** To explore short-term curative effect of the docetaxel-based sequential chemotherapy regimen (EC-T) and its influences on immune function and levels of tumor markers in breast cancer with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 90 patients with HER2-positive breast cancer treated at Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University between January 2020 and January 2024. Based on different chemotherapy regimens, patients were divided into the EC-T group ($n=43$, EC-T) and the EC group ($n=47$, EC chemotherapy). The curative effect after treatment, tumor markers (carbohydrate antigen 153, carcinoembryonic antigen), immune function ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) and blood lipids (low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol) before and after treatment, and safety during treatment were compared between the two groups. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) within 1 year were assessed using Kaplan-Meier method. **Results** After treatment, the response rate of the EC-T group was significantly higher than that of the EC group ($P<0.05$). After treatment, levels of tumor markers decreased in both groups, with significantly lower levels observed in the EC-T group ($P<0.05$). After treatment, immune function declined in both groups, and the decline amplitude was lower in the EC-T group than in the EC group ($P<0.05$). After treatment, levels of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and triglycerides in-

基金项目:上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2022QN095)

作者单位:1.上海市老年医学中心中医/中西医结合科,上海 201100

2.复旦大学附属中山医院中医/中西医结合科,上海 200032

*通信作者:范越, E-mail: fan.yue@zs-hospital.sh.cn

creased, while high-density lipoprotein cholesterol decreased in both groups, and the change amplitude of the above indicators was lower in the EC-T group than in the EC group ($P<0.05$). During treatment, the incidence of side effects such as liver injury, neutropenia, myelosuppression in the EC-T group was lower than that in the EC group ($P<0.05$). There was no significant difference in DFS or OS between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion The clinical curative effect of EC-T is good for HER2-positive breast cancer.

[KEY WORDS] EC-T; HER2; Breast cancer; Immune function; Tumor marker

乳腺癌作为患病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,严重威胁人类生命健康。其中,约有三分之一的患者为表皮生长因子受体2(human epidermal growthfactor receptor 2, HER2)阳性亚型,具有更高的恶性程度和更差的预后,其治疗方案的优化已成为临床研究的重点方向^[1]。目前,乳腺癌的治疗以化疗为主,表柔比星+环磷酰胺(EC)化疗方案是其临床常用化疗方案,并且疗效获得临床医师和患者的广泛好评^[2]。但是,有研究指出,EC化疗方案容易导致乳腺癌患者产生不良反应,影响患者的治疗依从性,导致其应用受限^[3-4]。因此,临床亟需寻找EC的替代化疗方案。近年来,序贯化疗方案开始在临床得到应用,但其效果还待临床进一步验证^[5]。本研究旨在探讨EC-T序贯化疗方案在HER2阳性乳腺癌患者中的近期的疗效,并评估其对患者免疫功能及肿瘤标志物水平的影响,以期优化HER2阳性乳腺癌的临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2020年1月至2024年1月在复旦大学附属中山医院就诊的112例HER2阳性乳腺癌患者的临床资料,经过纳入、排除及剔除标准筛选后,最终纳入90例患者,按照化疗方案分为EC-T组($n=43$)和EC组($n=47$)。纳入标准:①病理穿刺检查为HER2阳性乳腺癌;②年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①乳腺其他疾病者;②化疗禁忌者;③其他恶性肿瘤者;④精神类疾病者;⑤免疫缺陷症者;⑥男性乳腺癌者。剔除标准:①治疗过程中因严重不良反应无法继续完成治疗者;②随访过程中失联或主动退出研究者;③治疗期间更改化疗方案者;④临床资料出现缺失,影响疗效及安全性评估者。两组患者的基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已获取伦理委员会审批(审查编号:B2021-806R)。

1.2 方法

EC-T组:第1d静脉滴注环磷酰胺600 mg/m²(德国Baxter Oncology GmbH)+表柔比星90 mg/m²(法玛新、辉瑞制药有限公司),具体用药剂量根据体表面积换算,3w

为1个周期,治疗4个周期后,第1d静脉滴注多西他赛80 mg/m²(艾素),3w为1个周期,治疗4个周期,共治疗8个周期;另第1周期起同步静脉滴注曲妥珠单抗(赫赛汀,罗氏制药),首剂8 mg/kg,后续6 mg/kg,每3周1次,共治疗8周期。

EC组:第1d静脉滴注环磷酰胺600 mg/m²+表柔比星90 mg/m²,具体用药剂量根据体表面积换算,3w为1个周期,共治疗8个周期。另外靶向联合治疗方案与EC-T组相同。

1.3 观察指标

①临床效果^[6]:于治疗结束后6个月内评估近期疗效。完全缓解:无新病灶,肿瘤消失,且持续4周;部分缓解:无新病灶,肿瘤体积缩小一半以上,且持续4周;稳定:无新病灶,肿瘤体积缩小25%~50%,或增大 $\leq 25\%$;进展:出现新病灶,或肿瘤体积增大 $>25\%$ 。有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$ 。②于治疗前后对患者CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平使用流式细胞仪(BD)测定;③于治疗前后对患者糖类抗原153、癌胚抗原水平使用电化学发光法(Cobas8000)测定;④于治疗前后对患者低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇水平使用全自动生化分析仪(Beckman Coulter AU5800)测定。⑤安全性分析:记录治疗期间肝功能损伤、恶心呕吐、中性粒细胞减少、脱发等副作用。⑥生存指标:定义无病生存期(DFS)为治疗开始至首次复发、转移或任何死亡的时间;总生存期(OS)为治疗开始至任何死亡的时间。采用门诊+电话随访,最长随访至治疗结束后1年。

1.4 统计学方法

使用SPSS 24.0统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示并以 χ^2 进行检验;生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,组间比较采用对数秩检验(log-rank test)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果对比

治疗后,EC-T组患者有效率显著高于EC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	绝经状态		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病理类型		
		是	否			浸润导管癌	浸润小叶癌	导管内乳头状癌
EC-T组	43	25	18	56.81 \pm 3.11	21.63 \pm 1.79	25	11	7
EC组	47	22	25	54.83 \pm 3.34	22.15 \pm 1.82	29	10	8
χ^2/t 值		1.156		0.953	1.365	0.233		
P 值		0.282		0.343	0.176	0.890		

表2 两组患者治疗效果对比 [n(%)]

组别	n	进展	稳定	部分缓解	完全缓解	有效率
EC-T组	43	6(13.95)	10(23.26)	23(53.49)	4(9.30)	27(62.79)
EC组	47	11(23.40)	21(44.68)	14(29.79)	1(2.13)	15(31.91)
χ^2 值						8.601
P值						0.003

2.2 两组患者标志物水平对比

治疗后,两组肿瘤标志物水平平均降低,且与EC组对比,EC-T组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者肿瘤标志物水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	糖类抗原153(U/L)	癌胚抗原(ng/mL)
EC-T组	43	治疗前	241.81±36.04	218.26±21.28
		治疗后	118.28±17.31 ^{ab}	93.94±8.54 ^{ab}
EC组	47	治疗前	243.29±37.16	215.09±21.71
		治疗后	152.15±18.64 ^a	130.85±10.46 ^a

注:与同组治疗前对比,^a P 值 <0.05 ;与EC组对比,^b P 值 <0.05 。

2.3 两组患者免疫功能水平对比

治疗后,两组患者免疫功能水平均下降,但EC-T组免疫功能下降幅度小于EC组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者免疫功能水平对比 ($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
EC-T组	43	治疗前	71.81±6.23	32.08±5.40	43.80±5.01
		治疗后	64.23±6.79 ^{ab}	27.36±4.24 ^{ab}	56.52±6.25 ^{ab}
EC组	47	治疗前	70.64±6.59	33.12±5.28	42.65±5.33
		治疗后	56.35±5.84 ^a	21.77±3.32 ^a	49.37±5.64 ^a

注:与同组治疗前对比,^a P 值 <0.05 ;与EC组对比,^b P 值 <0.05 。

2.4 两组患者血脂水平对比

治疗后,两组患者低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及三酰甘油水平均升高,高密度脂蛋白胆固醇水平均降低,且与EC组对比,EC-T组变化幅度更小,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 两组患者副作用对比

治疗期间,EC-T组肝功能损伤、中性粒细胞减少、骨髓抑制等副作用发生率低于TEC组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

2.6 生存情况分析

截至最后随访时间(2025年1月),中位随访时间为1年。EC-T、EC组1年DFS分别为83.72%(36/43)、82.98%(39/47),1年OS分别为93.02%(40/43)、89.36%(42/47),比较差异均无统计学意义(Log-Rank $\chi^2=0.173, 0.389, P=0.677, 0.533$)。见图1、2。

表5 两组患者血脂水平对比 [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

组别	n	时间	低密度脂蛋白胆固醇	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白胆固醇
EC-T组	43	治疗前	2.81±0.54	4.74±1.15	1.22±0.36	1.52±0.20
		治疗后	3.07±0.31 ^{ab}	5.24±1.37 ^{ab}	2.58±0.32 ^{ab}	1.24±0.15 ^{ab}
EC组	47	治疗前	2.79±0.46	4.80±1.32	1.26±0.24	1.48±0.27
		治疗后	3.15±0.24 ^a	5.61±1.80 ^a	2.94±0.41 ^a	1.06±0.13 ^a

注:与同组治疗前对比,^a P 值 <0.05 ;与EC组对比,^b P 值 <0.05 。

表6 两组患者副作用对比 [n(%)]

组别	n	肝功能损伤	恶心呕吐	中性粒细胞减少	脱发	骨髓抑制
EC-T组	43	2(4.65)	7(16.28)	1(2.33)	5(11.63)	1(2.33)
EC组	47	10(21.28)	9(19.15)	7(14.89)	6(12.77)	9(19.15)
χ^2 值		5.371	0.127		0.027	
P值		0.020	0.722	0.042 ^a	0.869	0.011 ^a

注:^aFisher确切概率法。

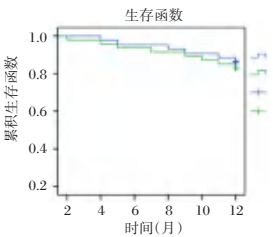


图1 两组患者DFS生存函数图

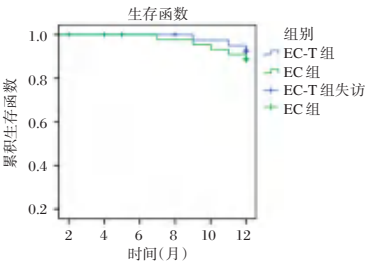


图2 两组患者OS生存函数图

3 讨论

对于早期的乳腺癌,可以采用手术治疗,清除癌细胞,而大部分的乳腺癌患者因错过了手术治疗时机,一般采用化疗作为主要治疗手段^[7-8]。HER2阳性表达可促进癌细胞增殖与侵袭,并经淋巴向远处转移,损伤重要脏器,严重威胁乳腺癌患者生命健康^[9]。因此,HER2阳性乳腺癌患者病情进展快,预后较差,其治疗难度更高^[10]。表柔比星联合环磷酰胺(EC)化疗方案在乳腺癌的治疗中应用广泛,但其引起的肝功能损伤等不良反应会影响患者的治疗依从性,导致化疗无法达到预期的治疗效果^[11]。

本研究发现,治疗后,EC-T组有效率明显高于EC组,且与EC组对比,EC-T组肿瘤患者的标志物水平更低,提示EC-T序贯化疗方案可以提升化疗效果。其机制可能与三种药物的协同作用密切相关:表柔比星能够嵌入DNA碱基中,影响mRNA的形成,从而干扰肿瘤组织DNA的合成^[12];环磷酰胺在进入机体后,在氧化酶的作用下,可以最终转化为酰胺氮芥,能够与DNA发生交叉反应,干扰DNA的合成,

体外诊断试剂的高剂量钩状效应评估

谭燕^{1*} 吴昊楠²

[摘 要] 基于免疫反应的体外诊断(IVD)试剂由于高剂量钩状效应导致检测结果偏低或呈假阴性,制造商需对此进行充分评价。本文根据国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心发布的体外诊断试剂分析性能评估指导原则要求,阐述在明确高剂量钩状效应导致信号值开始下降时的最高分析物浓度,应根据临床应用的实际情况选择合适浓度的初始样本进行梯度稀释;同时,讨论稀释倍数、稀释液和临床检测试剂评估方案中的其他因素以及扩展测量区间对高剂量钩状效应的影响。

[关键词] 体外诊断试剂;高剂量钩状效应;梯度稀释;扩展测量区间

Assessment of the high-dose hook effect of *in vitro* diagnostic reagents

TAN Yan^{1*}, WU Haonan²

(1. Great Bay Area Center for Medical Device Evaluation and Inspection of NMPA, Shenzhen, China, 518045;

2. Yangtze River Delta Center for Medical Device Evaluation and Inspection of NMPA, Shanghai, China, 201210)

[ABSTRACT] Manufacturers must assess the high-dose hook effect for certain *in vitro* diagnostic (IVD) reagents to address the risk of low or false-negative test results. In accordance with the “Guidelines for the Registration and Review of Analytical Performance Evaluation of *In Vitro* Diagnostic Reagents” released by the Center for Medical Device Evaluation (CMDE) of the National Medical Products Administration (NMPA), it is important to determine the appropriate initial dilution of the sample based on clinical applications. This helps identify the maximum analyte concentration at which the high-dose hook effect may occur. Meanwhile, factors such as dilution factors, diluent solutions, and extended measurement intervals should be considered in the evaluation protocol for clinical test reagents to mitigate the impact of the high-dose hook effect.

[KEY WORDS] *In vitro* diagnostic reagents (IVD); High-dose hook effects; Gradient dilution; Extended measuring interval

基于抗原和抗体的特异性免疫学反应的临床检测方法,如酶联免疫法、免疫比浊法、化学发光免疫分析法等,在待测物浓度高到一定程度时形成抗原抗体复合物的量反而下降导致检测结果偏低或出现假阴性的高剂量钩状效应现象(High-dose Hook Effect, Hook)^[1]。对 Hook 效应的充分评估是体外诊断试剂产品注册审评中需要关注的问题。根据国家药监局制定并发布的《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》,对于特定方法学的产品,申请人应评估 Hook 效应并提交研究资料^[2]。本文旨在向制造商阐述体外诊断试剂注册申报中有关 Hook 效应的具体要求以及常见评估方法需要注意的问题,对文献中应对 Hook 效应的方式进行了描述,旨在为制造商能够更好地评估和应对 Hook 效应。

1 临床检测中的 Hook 效应

如图1的效应曲线所示,随着待测分析物浓度的增加,抗原抗体特异反应产生的信号值比如吸光度、发光值达到峰值后,呈现平台期如点4到点5。随着待测分析物浓度的进一步增加不显示平台状延伸而是向下弯曲形成钩状的线型,如点6的浓度虽高于点5,但信号值低于点5。当待测物浓度增大至C7浓度时,信号值落入测量区间内(C1-C2)或低于检出限(C2),导致错误的检测结果。

研究表明,在用于肝癌治疗监测的甲胎蛋白化学发光测定中,对单日检测的39 484份样本中结果大于2 000 ng/mL的200份样本进行稀释后重新检测,发现3例由于 Hook 效应而导致结果错误^[3]。用于肾脏疾病指标的尿微量白蛋白

基金项目:深圳市出站博士后科研资助深人社博接[2023]1154号

作者单位:1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查大湾区分中心,深圳 518045

2. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查长三角分中心,上海 201210

*通信作者:谭燕, E-mail: tanyan@mdei.org.cn

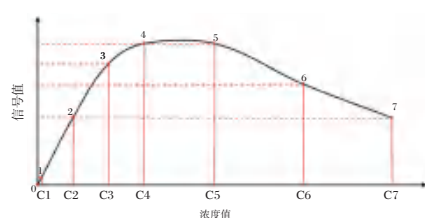


图1 Hook效应曲线

通过免疫比浊法检测容易出现假阴性结果^[4];在绒毛膜癌辅助诊断和治疗监测的检测出现假阴性影响临床诊断准确性^[5]。使用西门子 Atellica 析仪出现两例 Hook 效应,影响临床总前列腺特异抗原和总人绒毛膜促性腺激素测定^[6]。对于乙肝表面抗原的检测,双抗体夹心法会产生 Hook 效应,使超高浓度样品的检测结果降低了数个数量级^[7]。此外,在使用 Elecsys Anti-SARS-CoV-2 试剂盒对新冠抗体半定量检测中发现 Hook 效应导致观察到的浓度远低于准确的浓度^[8]。因此,基于抗原抗体免疫分析方法的检测,Hook 效应不容忽视。

2 Hook效应的评估要求

器审中心发布的《体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》(简称指导原则)中,关于 Hook 效应的性能评估要求:建议对多个含有高浓度分析物的样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度检测,每个梯度的稀释液重复多份进行检测,明确不产生 Hook 效应的最高分析物浓度^[9-10]。对于 Hook 效应的评估方法,目前并无相关的技术标准性文件,指导原则推荐采用梯度稀释的方法。

“明确不产生 Hook 效应的最高分析物浓度”,该内容包含两个要点。第一,不产生 Hook 效应的最高分析物浓度指的是因 Hook 效应导致信号值开始下降的样本浓度,而不是因 Hook 效应开始产生假阴性或者测量值低于真实值的样本浓度。存在扩展测量区间的定量检测试剂会存在特殊情况。第二,关于“明确”有两种视角。其一,只考虑待测物和试剂导致的 Hook 效应本身,并不考虑临床实际情况,即制造商通过找寻或制备多个足够高浓度的初始样本,根据梯度稀释结果得出完整的效应曲线,如图1所示曲线明确 C5 浓度为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度。其二,将待测物和试剂导致的 Hook 效应结合临床样本中待测物能够达到的极值浓度等实际情况综合考虑,即制造商通过找寻或制备多个特定浓度的初始样本,根据梯度稀释结果得出实际的效应曲线通常为图1曲线中的一部分。

“明确”一词在指导原则的分析特异性评估部分也有出现,明确不产生干扰和交叉反应的物质浓度上限是由制造商根据临床情况选择参考区间上/下限附近浓度样本或者弱阳性样本进行研究^[9-10]。同理,Hook 效应的评估应当由制造商根据待测物和试剂结合临床实际情况进行。

3 Hook效应的评估研究

根据指导原则推荐的样本梯度稀释的方法,涉及到初始样本浓度、稀释液、稀释倍数,以及其他因素如试剂批次、

适用机型等。

3.1 初始样本浓度

根据初始样本浓度的选择,最终实际效应曲线可能出现以下三种情况。第一,初始样本低于图1中 C4 浓度,效应曲线呈现为随着样本浓度上升信号值上升。第二,初始样本处于图1中 C4 和 C5 浓度之间,效应曲线呈现随着样本浓度上升信号值先上升后进入平台期。第三,初始样本浓度高于图1中 C5 浓度,能够得到较为完整的效应曲线。无论何种情况,通常会选择信号值最大的浓度为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度。

制造商可选择特定浓度的临床样本进行评估,但从技术审评的风险控制角度应当予以限制,初始样本浓度的选择尽可能高于理论上不产生 Hook 效应的最高分析物浓度。在有合理的临床情况如已有待测物最高浓度的报道,可按照第一种或第二种情况。对于定量检测试剂不建议直接以测量区间上限作为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度。

用于研究初始样本浓度应使用同类已上市产品或者标准测量程序进行确定。在 Hook 效应研究的高浓度临床样本浓度难以获得的情况下,可采用添加分析物纯品的混合临床样本。添加标准溶液、标准物质的体积不对临床样本的基质产生变化,一般加入体积不超过总体积的 10%^[11]。

3.2 稀释液及稀释倍数

梯度稀释即加入稀释液按照比例梯度进行配制,需要考虑稀释液的基质效应。稀释液的最佳选择为不含待测分析物或已知低浓度的临床样本。在其他性能研究中对基质效应已充分验证的样本稀释液或校准品稀释液,在梯度稀释研究中可考虑使用。

稀释倍数的设计会影响 Hook 效应研究结果,以图1为例,假设初始样本浓度为 C6,下一个稀释浓度为 C5 或 C2,Hook 效应的结论则截然相反。为避免发生上述情况,建议尽量保证一定数量的稀释样本落在平台期。

3.3 其他因素

Hook 效应受试剂中抗体/抗原的数量影响,考虑到原材料和生产工艺等导致的批间差,应当使用多批次试剂分别进行评估。为减少多次稀释引入的误差,应按照国家标准化流程进行稀释操作。建议对效应曲线上每个浓度的信号值进行多次测量,减少偶然误差带来的影响,确保结果的可靠性。此外,Hook 效应是由于样本和试剂之间的免疫反应导致的。检测用的仪器信号值不存在差异的情况下,可选择代表性机型进行评估。

3.4 扩展测量区间

对定量检测试剂的扩展测量区间(Extended Measuring Interval, EMI),以图2的效应曲线所示,点1到点2为测量区间(Analytical Measuring Interval, AMI),测量区间下限为定量限(Limit of Quantitation, LoQ),上限为定量上限(Upper Limit of Quantitation, ULoQ),对于超过点2浓度的样本使用合适的稀释液按照一定的稀释倍数进行稀释到测量区间范围内进行准确测量,稀释程序的建立和验证保证 EMI 符合正确度需求,EMI 的上限为测量区间上限乘以稀释倍数^[12]。

若只考虑 Hook 效应的结果,图 2 所示,HOOK-1 浓度为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度。由于 HOOK-1 浓度大于 ULoQ 浓度,HOOK-1 浓度附近的样本会稀释后检测。当扩展测量区间上限 EMI-2 大于 HOOK-1 浓度时,附近的样本能通过扩展测量区间得到准确检测结果。因此在扩展测量区间情况下,仍以 HOOK-1 浓度为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度在实际临床中并无意义。美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)发布 EP34 对于含扩展测量区间的试剂,以与测量区间上限的信号值相同的高浓度为不产生 Hook 效应的最高分析物浓度^[11],即图 2 中点 7 所示的 HOOK-2 浓度。

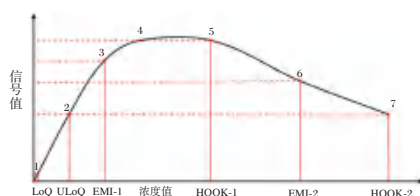


图 2 Hook 效应与扩展测量区间

4 Hook 效应的应对

如上文所述,Hook 效应影响肿瘤或激素标志物等(如甲胎蛋白,前列腺特异性抗原,人绒毛膜促性腺激素等)在超高浓度时的测量,通过稀释测试识别 Hook 效应^[12-13]。当临床怀疑肿瘤或激素标志物水平升高时,应执行额外的稀释步骤。IVD 制造商应考虑 Hook 效应的风险,并调整测定步骤或配方。

在同时添加捕获和检测抗体的双抗夹心法免疫检测中,若采用多步法先用捕获抗体孵育样本,并在洗涤后添加检测抗体,去除过量的抗原或抗体,减少高浓度样本的影响可防止 Hook 效应^[14],如乙肝表面抗原一步测定在无洗涤阶段的均匀系统中完成反应,会受到 Hook 效应的影响导致假阴性结果^[15]。基于光启动化学发光免疫测定(Light Initiated Chemiluminescent Assay, LICA)技术用于检测乙肝表面抗原,不需要洗涤步骤且微珠较传统化学发光的磁珠更小,能为免疫反应提供更大的表面积^[16]。

研究人员还开发了解决 Hook 效应的算法,基于对分析物浓度对检测线和对照线信号生成动力学的影响的理解,通过数学模型拟合到经验方程,拟合参数根据分析物浓度进行校准,从而将市售验孕试纸检测人绒毛膜促性腺激素的动态范围从 2 个数量级(0.5~40 IU/mL)扩大到了 3 个数量级(0.5~500 IU/mL)^[17]。从软件算法角度拓展对 Hook 效应进行识别,通过内置控制器对图像进行处理规避,实现更精确的定量检测。

此外,通过产品设计或改进检测结构等方法可规避 Hook 效应,如采用三线法设计侧流免疫层析试纸条,加入第三条检测线之后,在低浓度待测物存在时,有高的信号值;在高浓度待测物存在时,该线产生非常低强度的信号或根本没有信号^[18];引入中间垫来控制释放抗原抗体复合物的策略,避免了检测线上的待测物与复合物之间的竞争,可减轻 Hook 效应^[19]。前沿科学研究的实用性为制造商提供了解决

Hook 效应的思路^[20],在提交注册资料时,对于新的降低 Hook 效应的设计,应当在检测原理部分进行详细说明。

5 小结

采用免疫学方法的体外诊断试剂在临床检测中因 Hook 效应导致错误的检测结果或假阴性,甚至会造成误诊等严重后果。本文详细阐述了注册审查指导原则对 Hook 效应评价研究的具体要求,并结合审评经验和相关技术文献,对 Hook 效应评价方法涉及的初始样本、稀释液、稀释倍数、试剂、适用机型等问题以及对扩展测量区间带来的影响进行了分析。对于无法给出连续量值信号的其他定性试剂,可参照本文相关要求尽量使用定量或半定量结果来客观反映,如胶体金产品可通过颜色分级。制造商准备完整的临床前研究注册资料,对试剂的 Hook 效应进行充分评估,提高产品检测的准确性,避免临床检测出现假阴性现象,有助于临床医生正确的诊断决策,这对于维持企业高质量发展和高水平健康安全有着重要意义。

参考文献

- [1] Roy RD, Rosenmund C, Stefan MI. Cooperative binding mitigates the high-dose hook effect [J]. BMC Syst Biol, 2017, 11(1): 74.
- [2] 国家药品监督管理局. 关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告(2021 年第 122 号)[EB/OL]. 2021-09-30 [2025-04-01]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/fgwj/ggtg/20210930163300622.html>.
- [3] 崔怀中,王莹,孙少丹. 钩状效应对化学发光法测定甲胎蛋白的影响与解决方案探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1854-1856.
- [4] 万兴运,陈意志,汤力. 尿白蛋白免疫比浊法的 HOOK 效应及与干化学法的一致性比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(3): 221-223.
- [5] Mangla M, Singla D, Kaur H, et al. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: A systematic review of case reports [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(1): 1-8.
- [6] Benamour M, Brouwers P, Nevraumont A, et al. Double trouble: Unmasking two hook effects on Siemens Atellica-Total PSA and total hCG assays [J]. Pract Lab Med, 2024, 39: e00366.
- [7] Ward G, Simpson A, Boscatto L, et al. The investigation of interferences in immunoassay [J]. Clin Biochem, 2017, 50(18): 1306-1311.
- [8] Benirschke RC, Lee HK. Hook Effect in Semiquantitative SARS-CoV-2 Antispike Total Antibody Assay [J]. Am J Clin Pathol, 2023, 160(3): 225-228.
- [9] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则 [EB/OL]. 2022-08-26 [2025-04-01]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20221008092521132.html>.
- [10] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则(2022 年第 36 号)[EB/OL]. 2022-09-30 [2025-04-01]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/>.
- [11] Wayne PC aL SI. Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking [M]. Wayne, Pennsylvania, 2018.

- [12] Pekar JD, Schraen S, Grzych G, et al. Antigen excess pitfall for free light chains measurements solved by ELISA assay [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(5): E120-E122.
- [13] Dasgupta A. Chapter 2 - Biotin: Pharmacology, Pathophysiology, and Assessment of Biotin Status [J]. *Biot other interf immun*, 2019, 17-35.
- [14] Haddad RA, Giacherio D, Barkan AL. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations [J]. *Clin Diab Endocrin*, 2019, 5: 12.
- [15] Xu W, Tong Y, Li Y. Comparison of Roche Elecsys and Sysmex HISCL immunoassays for the screening of common blood-borne pathogens [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14): 300.
- [16] Lou S, Taylor R, Pearce S, et al. An ultra-sensitive Abbott ARCHITECT® assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) [J]. *J Clin Virol*, 2018, 105: 18-25.
- [17] Sathishkumar N, Toley B J. Development of an experimental method to overcome the hook effect in sandwich-type lateral flow immunoassays guided by computational modelling [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2020, 324: 128756.
- [18] Gao Y, Zhu Z, Xi X, et al. An aptamer-based hook-effect-recognizable three-line lateral flow biosensor for rapid detection of thrombin [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 133: 177-182.
- [19] He G, Dong T, Yang Z, et al. Mitigating hook effect in one-step quantitative sandwich lateral flow assay by timed conjugate release [J]. *Talanta*, 2022, 240: 123157.
- [20] 刘尚,叶雅冰,何康松,等.解决夹心式侧流免疫层析中钩效应的问题:回顾及对未来解决方案的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(4): 415-420.

(上接第 2489 页)

尤其是处于 S 期的 DNA 合成过程;多西他赛能够与微管蛋白聚结合,促进微管稳定,阻断其解聚,从而使细胞周期停滞在 G₂/M 期,影响肿瘤细胞有丝分裂过程,从而发挥抗肿瘤效果。EC-T 序贯化疗方案可以充分发挥三种化疗药物的作用效果,有助于清除转移、隐匿的肿瘤细胞,并避免耐药细胞的形成,进而降低患者的肿瘤标志物水平。

本研究结果显示,治疗后与 EC 组对比,EC-T 组患者的免疫功能水平更高,血脂变化幅度更小,且治疗期间,EC-T 组肝功能损伤、中性粒细胞减少及骨髓抑制等副作用发生率更低。提示相比 EC 化疗方案治疗,采用 EC-T 序贯化疗方案不仅可有效控制肿瘤进展,还能在一定程度上降低化疗药物对免疫功能、血脂水平以及不良反应的影响^[13]。值得关注的是,多西他赛常见副作用包括中性粒细胞减少和体液滞留,但在本研究中,EC-T 组相关副作用发生率反而更低,这可能主要由于序贯用药避免了蒽环与紫杉类药物的骨髓毒性叠加效应,为多西他赛足剂量应用预留安全窗^[14-15]。

本研究存在以下关键局限性:①随访时间仅为治疗结束后 6 个月,未收集远期生存指标,目前所比较的近期生存情况比较未显示显著差异,尚无法全面评估 EC-T 方案对长期预后的影响;②6 个月随访期内,肿瘤复发和远处转移事件发生较少,缺乏足够事件数量显示组间差异。因此,后续研究将延长随访期限,完善生存结局评估。

综上所述,对于 HER2 阳性乳腺癌患者,采用 EC-T 序贯化疗方案可以提升化疗效果,显著抑制肿瘤标志物表达水平,且在改善免疫功能、调控血脂水平及减少不良反应方面具有一定优势,具有良好的临床应用前景。

参考文献

- [1] Gradishar WJ, O'Regan R, Rimawi MF, et al. Margetuximab in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(16): 1099-1112.
- [2] 齐艳姝,傅鉴乾,黄如意.曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗靶向治疗 HER2 阳性乳腺癌患者临床疗效研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2024, 31(1): 75-76.
- [3] 于伟伟,郭晨辉,刘爱霞. EC-wP、EC-T 和 TEC 新辅助化疗方案治疗乳腺癌的疗效比较[J]. *癌症进展*, 2023, 21(4): 458-461.
- [4] 黄国兴,苏国森,李上芹,等. 3 种新辅助化疗方案治疗乳腺癌的有效性和安全性比较[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(2): 203-206.
- [5] Chen X, Wei X, Yao P, et al. The Efficiency and Toxicity Of Anlotinib in Combination With Docetaxel Followed by Epirubicin and Cyclophosphamide Regimen as Neoadjuvant Treatment in II B to III A Triple Negative Breast Cancer: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase II Study [J]. *Clin Breast Cancer*, 2024, 24(4): e195-e202.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] 黄建平,袁宇霆. 早期乳腺癌乳腺肿瘤整形保乳术中柔性透明材料 3D 打印的应用效果观察[J]. *感染·炎症·修复*, 2022, 23(1): 28-32.
- [8] 白吉明,张勃,李建华,等. 乳腺癌患者外周血循环肿瘤细胞与临床特征的关系[J]. *感染·炎症·修复*, 2021, 22(1): 34-36.
- [9] Du F, Wang W, Wang Y, et al. Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant chemotherapy for early triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(1): 67-77.
- [10] 陈贤飞,李蕊蕊,刘旭东,等. 探讨 DCE-MR 影像组学预测模型鉴别 HER2 低表达与 HER2 阳性乳腺癌的应用价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2023, 21(10): 87-90.
- [11] 任文静,张婉璐,王慧冰,等. 吡咯替尼治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效和安全性[J]. *中国药物应用与监测*, 2023, 20(1): 5-9+14.
- [12] 洪玮,吕志红,赵刚,等. 左心房纵向应变评价 HER2 阳性乳腺癌患者序贯化疗相关心肌损伤的临床价值[J]. *浙江医学*, 2023, 45(8): 834-839.
- [13] 石一涵,陈燕,邢雷,等. 化疗对乳腺癌患者 T 细胞亚群的影响[J]. *重庆医学*, 2023, 52(11): 1633-1638.
- [14] 陈也,李永飞,陆澄. 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合蒽环类药物新辅助治疗 HER-2 阳性乳腺癌的效果分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2023, 28(12): 1035-1039.
- [15] 徐惠亮,金永锋,王华,等. 多西他赛序贯方案化疗在可手术乳腺癌中的应用效果及对促血管生成素-2 和血管内皮生长因子水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(10): 1800-1803.

医疗器械行业标准 YY 0793.3-2023 的重要条款与改进趋势分析

叶晓燕¹ 张海悦² 魏滢² 厉晓琳¹ 罗丽华³ 张林¹ 杨正根^{3*}

[摘 要] 本文分析了 YY 0793.3-2023《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理 第 3 部分: 血液透析和相关治疗用浓缩物》的重要条款与改进趋势。通过对标准的深入分析,以期进一步提高血液透析治疗的安全性和有效性。

[关键词] YY 0793.3-2023; 血液透析浓缩物; 改进趋势; 分析

Analysis of key clauses and improvement trends in medical device industry standard YY 0793.3-2023

YE Xiaoyan¹, ZHANG Haiyue², WEI Ying², LI Xiaolin¹, LUO Lihua³, ZHANG Lin¹, YANG Zhenggen^{3*}

(1. Guangzhou Science and Technology Trade Vocational College, Guangzhou, Guangdong, China, 511442;

2. Jilin Fusheng Medical Equipment Co., Ltd., Jilin, Changchun, China, 130000; 3. Guangzhou Kangsheng

Biotechnology Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510660)

[ABSTRACT] This paper analyzes the important clauses and improvement trends of YY 0793.3-2023 《Preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapies-Part 3: Concentrates for hemodialysis and related therapies》. Through an in-depth analysis of the standard, it is expected to further improve the safety and effectiveness of hemodialysis treatment.

[KEY WORDS] YY 0793.3-2023; Hemodialysis concentrates; Improvement trends; Analysis

医疗器械强制性行业标准 YY 0793.3-2023《血液透析和相关治疗用液体的制备和质量管理 第 3 部分: 血液透析和相关治疗用浓缩物》由国家药品监督管理局于 2023 年 6 月 20 日发布,取代了 YY 0598 第二版标准 YY 0598-2015。YY 0793.3-2023 修改采用 ISO 23500-4:2019《血液透析及相关治疗用液体的制备及质量管理 第四部分: 血液透析及相关治疗浓缩物》^[1-3]。YY 0793.3-2023 将于 2025 年 7 月 1 日起实施,从发布到实施的过渡期为两年,企业及监管评审机构可以利用过渡期进行缓冲和适应。医疗器械注册人应建立健全质量管理体系并保证其有效运行,在实施日期以前应保证出厂的血液透析浓缩物符合强制性标准的要求^[4-5]。

1 重要技术条款分析

血液透析浓缩物是血液透析治疗中的重要组成部分,主要用于透析患者纠正电解质失衡、控制酸碱平衡失调、清除

尿毒症毒素等,在 YY 0793.3-2023 血液透析浓缩物行业标准中规定了性状、溶质浓度、微生物限度、细菌内毒素、装量、微粒污染、pH 值、联机性能(在线使用联机 B 干粉 pH 值及溶质浓度)的八项指标,其中联机性能、溶质浓度、微生物限度、细菌内毒素指标是确保血液透析浓缩物的质量和安全性,保障透析治疗的效果和患者安全性的重要指标,YY 0793.3-2023 在 YY 0598-2015 基础上对此做出重要修订及完善,以下对这四重要技术条款逐一进行分析。

1.1 联机性能

在线使用联机 B 干粉用于配合带有干粉支架的透析机,联机生成碳酸氢钠浓缩液。装有碳酸氢钠原料的干粉桶/袋连接在血液透析机后,迅速溶解于透析用水中配制成碳酸氢盐饱和溶液,该透析液制备方式降低了微生物污染风险,尤其适合于超纯透析液的制备^[6-7]。确保联机 B 干粉的质量和安全性涉及多个方面,包括原料质量控制、生产工艺、包装材

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2023TDB38);吉林省科技发展计划项目(20230401098YY);

广州市高校其他改革类项目(2024QTGG021)

作者单位:1. 广州科技贸易职业学院,广东,广州 511442

2. 吉林省富生医疗器械有限公司,吉林,长春 130000

3. 广州康盛生物科技股份有限公司,广东,广州 510660

*通信作者:杨正根, E-mail: yangzhg@koncen.com

料选择、产品稳定性,以及临床使用性能验证等。YY 0598-2015 标准中并未明确联机性能的技术标准,由于联机干粉的联机性能直接关系到透析治疗的效果和患者的安全,所以 YY 0793.3-2023 将此指标做出了明确的规定,以保证更好地与国际标准接轨,提高我国血液透析和相关治疗用浓缩物的质量和竞争力。

按照《血液净化标准操作规程(2021版)》,每周3次透析者,透析时间为4.0~4.5 h/次;每周2次透析者,透析时间为5.0~5.5 h/次^[8]。基于临床使用特征,在国际标准 ISO 23500-4:2019 的基础上,《血液透析浓缩物注册审查指导原则(2023年修订版)》和行业标准 YY 0793.3-2023 对联机干粉作出同样要求^[9-10]:①对于在线使用联机B干粉产品,应检测其联机使用性能,包括在临床适用机型、使用方式和最长使用时间条件下的pH值和溶质浓度;②按《中华人民共和国药典(四部)》(以下简称《中国药典》)pH值测定法检测,联机配制透析液的pH值应在产品标示范围^[11];③如存在联机袋、联机桶不同包装,应分别进行检测;④联机性能的检测方面,规定了仲裁法为实验室按照浓缩液配比配制成的透析液。

1.2 溶质浓度

血液透析液不仅在清除代谢废物方面发挥作用,还在调节血浆电解质和酸碱平衡方面具有重要作用。透析浓缩物的溶质浓度是确保透析治疗安全性和有效性的关键因素^[12]。YY 0793.3-2023 对 YY 0598-2015 及 ISO 23500-4:2019 中溶质浓度的检测方法进行优化和完善:①与 ISO 23500-4:2019 不同,YY 0793.3-2023 采用透析液作为检验液。为确保透析液离子含量检测的准确性,透析液应现配现检^[13];②离子色谱法是透析液溶质浓度检测的有效方法,能够提供准确、可靠的测试结果,有助于保证透析治疗的质量。YY 0793.3-2023 将离子色谱法作为钠、钾、钙、镁、氯离子的仲裁检测方法;③YY 0793.3-2023 明确液相色谱法作为枸橼酸根的检测方法。验证表明,采用《中国药典》2020年版四部3108枸橼酸离子测定法,将流动相pH调至约2.00时,检测方法准确、可靠^[11,14];④原标准 YY 0598-2015 对盐酸滴定法检测碳酸氢根方法未做详细说明。在实践中,企业通常采用中国药典碳酸氢钠注射液项下的盐酸滴定法。然而,有数据显示,采用该方法在对含有醋酸钠的透析液进行测定时,醋酸钠的存在会对检测产生干扰,导致检测结果不准确。通过方法学验证试验结果表明,使用返滴定法测定透析液中的碳酸氢根离子浓度,该方法准确度、精密性、选择性和灵敏度良好^[15];⑤离子含量的检测时,如采用非仲裁法需要与仲裁法进行比较使用,这就需要企业进行充分的验证与比较分析后掌握使用。

1.3 微生物限度

YY 0793.3-2023 要求检测碳酸氢盐浓缩物的需氧菌、霉菌和酵母菌总数,依据《中国药典》进行检测。基于《中国药典》,微生物检测方法提供了更多的细节,培养方法和培养温度均与 ISO 23500-4:2019 不同。根据《中国药典》2020年版四部通则1107“非无菌药品微生物限度标准”的表1的规定,仅对于口服、口腔粘膜、呼吸道给药途径的非无菌药品制

剂要求进行大肠埃希菌检查,透析液不属于此类给药途径。此外,大肠埃希菌不是耐盐细菌,透析浓缩液并不适宜大肠埃希菌生存,ISO 23500-4:2019 也不要求检测大肠埃希菌。因此,YY 0793.3-2023 对大肠埃希菌不做要求。

1.4 细菌内毒素

有报告显示,使用高通量透析器是显著导致热原反应的重要风险因素,细菌内毒素可通过穿透高通量透析膜转移到人体血液中。因此,强制性的规定透析用水、透析浓缩物、透析液中内毒素含量上限具有十分重要的意义^[16]。

对于细菌内毒素,YY 0793.3-2023 规定:浓缩物以细菌内毒素检查用水配成透析液后,透析液的细菌内毒素含量应小于0.5 EU/mL,按《中国药典》的鲎试剂检查法检测。YY 0793.3-2023 修改了 YY 0598-2015 中“透析液的细菌内毒素含量应不大于0.5 EU/mL”的描述,与 YY/T 0793.4-2022 及 ISO 23500-5:2019 中规定的透析液内毒素限量要求一致^[16-17]。在鲎试剂凝胶法检测试验,“小于”用于描述实际检测结果,表示测得的内毒素含量低于某个特定的值。如果供试品溶液的所有平行管均为阴性,应记为内毒素浓度小于 λ 。而“不大于”的字面意思包含“等于”,但对内毒素限量检测来说,无法清晰界定“等于”的这个状态,所以,“小于”的表述较“不大于”更准确。

2 改进趋势分析

2.1 优化葡萄糖检测方法

血液透析患者可能存在血糖波动的情况,临床上为了提高患者的透析安全性,对于含糖透析液的需求越来越多,葡萄糖是含糖透析液中重要的成分之一。YY 0793.3-2023 及 ISO 23500-4:2019 未给出葡萄糖的具体检验方法,仅规定溶质浓度的检验液为透析液。按照《中国药典》中“葡萄糖氯化钠注射液”项的方法,使用旋光仪进行测试,以样品旋光度与2.0852相乘,即得供试液量中含水葡萄糖的重量(g)。现有大部分的透析液标示葡萄糖含量为1 g/L(旋光度约为0.048),旋光仪的精密性及稳定性达不到透析液的检测要求,不能准确反映血液透析浓缩物的葡萄糖投料量^[18]。

文献公布,采用高效液相色谱的示差折光检测方法检测中药制剂、抗菌注射液中的葡萄糖含量,准确性高、专属性强,可准确反映药品制剂中的葡萄糖实际投料情况^[19-21]。有公开发明专利表明,高效液相色谱的示差折光检测方法检测血液透析液中的葡萄糖含量,该方法重现性好,准确率高,适用于对血液透析液中葡萄糖含量的检测^[22]。对于食品和药品中葡萄糖的检测方法有多种,如DNS法、费林试剂法、高效液相法、气相色谱法^[23]。因此透析液中的葡萄糖检测可以进一步研究,筛选适宜的检测方法,供企业参考使用。

2.2 增加铝污染物控制

铝极易在透析患者体内蓄积,导致严重的铝性脑病和铝性骨病,并且在《中国药典》中血液透析用浓缩物的原材料都增加了对铝的控制。血液透析浓缩物现行行标 YY 0793.3-2023 及 ISO 23500-4:2019 未对铝污染物做出要求及

控制。YY 0793.2-2023《血液透析及相关治疗用水》要求透析用水中铝元素的最大允许量为 10 μg/L^[24]。

铝极易在透析患者体内蓄积,导致严重的脑性疾病。1993 年葡萄牙一家血透中心由于使用了铝超标的透析用水,导致 18 位患者因严重脑病死亡。血液透析浓缩物的原辅料包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、冰醋酸/枸橼酸、碳酸氢钠以及透析用水,在化学原料配制过程中均可能引入铝污染物。碳酸氢钠为血液透析 B 浓缩物的主要原料,《中国药典》中,透析用碳酸氢钠需用原子吸收分光光度法检测铝盐,而注射、口服用碳酸氢钠则无此项要求,可见透析浓缩物中增加铝污染物检测的重要性。然而,血液透析浓缩物为高盐物质,检测透析液中的微量铝污染物难度较大,检测方法需进一步验证与商榷。

2.3 增加超纯浓缩液内毒素要求

在血液透析中,超纯浓缩液的应用是为了减少透析液中的微生物污染,从而降低患者因透析液污染导致的感染风险和炎症反应。超纯浓缩液是指微生物含量(包括细菌和内毒素)低于常规透析浓缩液,通常为 B 浓缩液。这种浓缩液的使用可以显著提高透析治疗的质量和患者的安全性。在临床应用中,使用超纯浓缩液进行透析治疗可以改善透析患者的临床结果,减少透析相关的并发症,提高患者的生活质量,并可能延长患者的生存期。随着透析治疗需求的升级,超纯透析液的应用需求也在进一步释放^[6]。

现行行标 YY 0793.3-2023 及 ISO 23500-4:2019 未对超纯浓缩液的指标做出要求及控制。

透析液的质量标准 YY/T 0793.4-2022 和 ISO 23500-5:2019 规定:超纯透析液中细菌总数应小于 0.1 CFU/mL,内毒素含量应低于 0.03 EU/mL。超纯透析液的细菌总数采用薄膜过滤法检测^[16-17]。如果要达到超纯透析,医疗机构使用的透析用水是关键,因为透析液中大部分成分是透析用水,而浓缩液的制备过程应该更加严格以保证得到超纯浓缩液。

3 总结

综上所述,YY 0793.3-2023 标准的实施对于提高血液透析和相关治疗用浓缩物的质量、保障患者安全具有重要意义。随着医疗技术的不断进步和血液透析治疗需求的不断增加,YY 0793.3-2023 标准的实施将为行业带来新的挑战和机遇。未来,随着新技术、新材料的应用,标准需要不断更新和升级,以适应行业发展的需要。

参考文献

- [1] YY 0793.3-2023,血液透析和相关治疗用液体的制备和质量 管理 第 3 部分:血液透析和相关治疗用浓缩物[S]. 国家药品监督管理局, 2023.
- [2] YY0598-2015,血液透析及相关治疗用浓缩物[S]. 国家食品 药品监督管理局, 2015.
- [3] ISO 23500-4: 2019, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies-Part 4: Concen- trates for haemodialysis and related therapies[S]. International

- Organization for Standardization, 2019.
- [4] 《医疗器械监督管理条例》(中华人民共和国国务院令第 739 号)[EB/OL]. 2021-03-19. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210319202057136.html>.
- [5] 《医疗器械注册与备案管理办法》(国家市场监督管理总局令 第 47 号)[EB/OL]. 2021-08-26. https://www.gov.cn/zhengce/2021-08/31/content_5723519.html.
- [6] 叶晓燕,黄麒麟,张海悦,等.血液透析浓缩物的临床应用及 研究进展[J]. 医疗装备, 2022,35(23):193-196.
- [7] 彭琨懿. 2020 年中国血液透析行业发展现状和市场前景分 析 产业发展空间广阔[EB/OL]. <https://www.qianzhan.com/analyst/detail/220/200413-91423aa6.html>. 2020-04-14.
- [8] 国家卫生健康委办公厅.国家卫生健康委办公厅关于印发血 液净化标准操作规程(2021 版)的通知[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202111/6e25b8260b214c55886d6f0512c1e53f.shtml>, 2021-11-8.
- [9] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.国家药监局器 审中心关于发布血液透析浓缩物注册审查指导原则(2023 年修订版)等 6 项医疗器械产品注册审查指导原则的通告 (2023 年第 15 号)[EB/OL]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/gztg/20230428091759143.html>, 2023-4-26.
- [10] 杨宇希,骆庆峰.新版《血液透析浓缩物注册审查指导原则》 的研究探讨[J]. 中国药物评价, 2024,41(2):93-96.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药 科技出版社, 2020.
- [12] 叶晓燕,韩聪,颜林,等.血液透析浓缩物的质量评价与改进 建议[J]. 医疗装备, 2021,34(21):39-41.
- [13] 张海悦,郭海南,魏滢,等.血液透析液中离子浓度稳定性研 究[J]. 中国医疗器械信息, 2021,27(3):23-24.
- [14] 曲亚南,徐苏华,叶晓燕,等.高效液相色谱法测定透析液中 枸橼酸根含量[J]. 医疗装备, 2021,34(20):1-3.
- [15] 叶晓燕,陈华燕,黄麒麟,等.血液透析液中碳酸氢根检测方 法的优化与改进[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(9): 1520-1529.
- [16] ISO 23500-5: 2019, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies — Part 5: Qual- ity of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies [S]. International Organization for Standardization.
- [17] YY/T 0793.4-2022,血液透析和相关治疗用液体的制备和质 量管理 第 4 部分:血液透析和相关治疗用透析液质量[S]. 国家食品药品监督管理局, 2022.
- [18] 柯军,叶晓燕,张海悦,等.含糖血液透析液中葡萄糖含量检 测方法的探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2020,26(23):23-25.
- [19] 陈希,鄢雷娜,吴燕红,等.HPLC-RID 法测定门冬氨酸洛美沙星 葡萄糖注射液中的葡萄糖[J]. 化学工程师, 2020 (8):21-24.
- [20] 张璐,张土金.HPLC-RID 法测定生脉饮(党参方)中果糖、葡 萄糖、蔗糖、麦芽糖[J]. 药品评价, 2022,19(19):1161-1165.
- [21] 李琼.HPLC-RID 法测定食品中果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽 糖、乳糖的方法学验证[J]. 食品工程, 2022,(2):76-80.
- [22] 张燕玉,柯军,叶晓燕,等.一种血液透析液中葡萄糖浓度的 检测方法[P]. 中国专利: CN 114460202 A, 2022.05.10.
- [23] 柯苗.食品与药品中葡萄糖含量检测方法的研究进展[J]. 分析与检测, 2022,(14):33-35.
- [24] YY 0793.2-2023,血液透析和相关治疗用液体的制备和质 量管理 第 2 部分:血液透析和相关治疗用水[S]. 国家药品监 督管理局, 2023.

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。

