



ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R
邮发代号: 46-283

分子诊断与治疗杂志

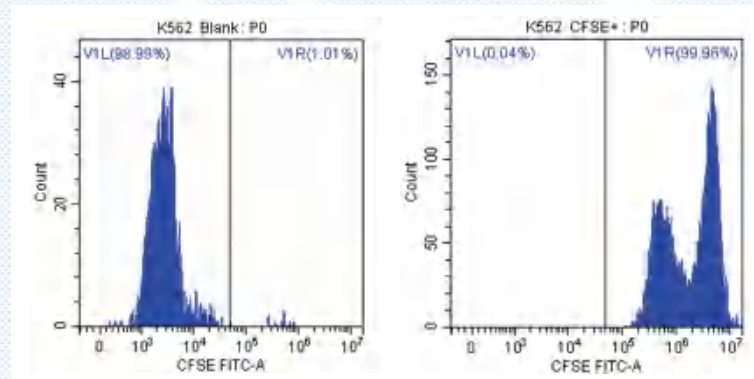
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2022年11月 第14卷 第11期 总第99期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 14 Number 11 November 2022



图(1901) 靶细胞经CFSE标记前后荧光强度变化

Figure(1901) Changes of fluorescence intensity of target cells labeled with CFSE

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



侯琦



侯琦,1971年9月出生,1995年医学检验专业本科毕业,2003年获安徽医科大学医学硕士学位,曾赴中国人民解放军总医院和美国CAP等机构培训。

执业医师,副主任技师,上海嘉会医疗集团检验科主任。担任上海社会医疗协会检验专委会副会长;上海健康学院临床检验专业客座教授;中国微生物学会临床微生物学专委会青年委员;上海市医师协会检验分会委员;上海市医学

会检验分会委员;长三角疑难病原微生物鉴定协作委员会委员;CNAS实习评审员;上海医学会检验分会微生物专委会第8和9届委员;欧洲临床微生物学和传染病协会委员等。

专业方向为临床微生物学,深耕临床检验专业20余年,擅长实验室建设和运营管理,2015年起组建嘉会医疗临床基础、分子和基因多项检测平台。曾参与国家863项目和国家科技重大专项;中美新发和再发传染病合作项目;上海市长宁区卫生和计生委课题;安徽省卫生厅课题等;主编区域医学检验中心丛书1部,参编著作1部,以第一或通讯作者发表SCI或核心期刊10余篇。带领科室获得2018年度社会医疗质量管理优秀奖,微生物团队获得上海医师协会检验医师分会颁发的“优秀检验团队”称号,并多次在上海临床检验中心的质量评比中获得优异成绩。个人获得第三届进博会岗位标兵,上海长宁区检验技能大赛一等奖等。培养并指导本科和硕士毕业课题10余人。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2022 年 11 月 第 14 卷 第 11 期 总第 99 期 Monthly Volume 14 Number 11 November 2022

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
承办	广州达安基因股份有限公司
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
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发售
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2022 年 11 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2022.11.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路15号 100038 www.istic.ac.cn

2021年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2022年11月 第14卷 第11期

目次

述评

LncRNA 调控类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的研究进展 徐娇 陈利锋 张传成 等(1827)

论著

NGS panel 与全基因组 SNP 芯片在胚胎植入前地贫检测中的应用比较
..... 李钰华 黄杰 姬晓伟 等(1832)

BNP、MYO、CK-MB 和 cTnI2 与慢性心力衰竭患者心功能及发生 MACE 的关系
..... 张芝 赵云华 徐彩云 等(1836)

宫腔粘连组织中 *miR-22*、*TGF β 1* 表达与三维能量超声参数的相关性及其临床意义
..... 张友 王琮 杨燕(1841)

抗 A 抗 B 血型定型试剂的质量分析 胡泽斌 于婷 孙彬裕 等(1845)

血清干扰素调节因子 1 对初治肺结核患者疗效的影响 白玺 王萍 丁成智 等(1850)

ApoA、Hcy 和 NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性及对预后的预测价值
..... 仇秀莹 李欣 杨金月 等(1854)

LncRNA MALAT1 对非小细胞肺癌患者脑转移的预测价值 俞岑明 石佑萌 刘怡 等(1858)

不同剂量瑞舒伐他汀对 CHD 并 T2DM 血脂、Hcy 及血粘度的影响
..... 李秀丽 赵芳 石美丽 等(1862)

血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 联合检测预测冠心病合并糖尿病 PCI 术后支架内再狭窄的价值
..... 杨青 吕树志 韦雪峰(1867)

HbA1c、UACR 与 2 型糖尿病胰岛素敏感性关系 何秀丽 李雷 姚瑶(1871)

高血压患者 GGT、BNP 及 eGFR 的测定在早期肾损害中的诊断价值
..... 李华丽 王旭 紫晓 等(1875)

白癜风患者血清甲状腺激素、T 淋巴细胞的变化与疾病分期、分型的关系
..... 汪春蕾 李银喜 余胜斌 等(1879)

系统性红斑狼疮患者血清 TNF- α 表达与 T 淋巴细胞亚群的关系
..... 张钟元 刘姗姗 王凯 等(1883)

氯吡格雷与替格瑞洛早期静脉溶栓治疗对 STEMI 患者疗效观察 庞停 强泽蕊 汪虎(1887)

RDW、NLR 及 HCT 对非瓣膜性房颤抗凝治疗出血事件的预测价值
..... 李杰冲 韩亚魏 罗玉保(1891)

VEGF、FGF2 及 ER 在术前内痔粘膜中的分布特征及其临床意义 陈孟君 梁永强 袁燕文(1895)

双色法和三色法检测 NK 细胞杀伤功能的实用性比较 陈晓燕 阳莉 蔡惠宁 等(1899)

BNP、Mb 及 CK-MB 水平与急性心肌梗死急诊 PCI 术后左室重塑及近期预后的相关性
..... 杨金月 紫晓 李华丽 等(1905)

高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达的相关性及临床意义
..... 赵丽娜 闫丽隽 范丽君(1909)

IL-17、IL-23 及 Eotaxin-2 水平检测在大疱性类天疱疮病情评估中的应用
..... 杨贝贝 郑小菊 韩义明(1914)

NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎关系	张倩倩 王桂周 陆启峰 等(1918)
麻醉方式对老年胫骨骨折患者TNF- α 、IL-6及Wnt/ β -catenin信号水平的影响	刘国胜 贾若(1922)
D-二聚体、尿酸联合补体C3、C4水平对老年抑郁症患者认知损害的预测价值	杨树前 张志艳 张丽 等(1926)
血清TSH、Cyfra 21-1、TgAb联合15 MHz高频超声在HT背景下诊断PTC患者中的应用	杨海涛 康磊 李晓雪(1930)
循环miR-361-5p、miR-223及miR-146a水平与ACS患者冠脉介入术后近期预后的关系	邱勋雾 李昭祺 萧少武(1934)
血清pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的相关性分析	刘坡 孔君花 刘攀攀(1938)
类风湿关节炎合并骨关节炎患者临床特点及相关因素分析	魏竹节 王涛 李志军(1942)
SCH患者血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1和t-PA水平及临床意义	王莹 周飞 益智辉(1946)
血清CN-1、 β 2-MG与2型糖尿病患者微血管病变的关系	胡文秀 徐润和 许珊珊 等(1950)
血清AMH、 β -HCG联合FORT在高龄不孕女性体外受精-胚胎移植妊娠结局中的预测	张淑贞 王磊 张敬(1954)
甲泼尼龙治疗对RMPP患儿凝血酶调节蛋白、sTREM-1及TNF- α 的影响	傅俊建 施艳 周春 等(1959)
惠州地区血红蛋白E病患者的基因型与血液学特征分析	官凌燕 吴志勇 邱佩绵(1963)
Cys C、PAI-1与急性心肌梗死的早期诊断及疾病严重程度的相关性分析	李帅 金爱莲 刘青 等(1968)
主动脉内球囊反搏术对老年心血管危重症病人心功能及血流动力学的影响	欧阳琳 梅迎晨 张欣(1972)
糖肽类药物治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌血流感染的临床特点及预后分析	苏建伟 钟婉平 黄国宾 等(1976)
有限内固定结合微型外固定架对骨折患者OPG、CRP及RANK的影响	梁丽霞 吴锦 张莉(1981)
基于阴道病原微生物特征与多指标特征构建HPV感染阳性的风险预测模型与验证	郭爱霞 陈钰 林仙芝(1985)
GAS、胃蛋白酶原在萎缩性胃炎中的表达及其与幽门螺杆菌感染相关性分析	葛静静 王帮平 蔡大棒(1989)
慢性肾衰竭尿毒症期患者HFHD、HD治疗的疗效对比	邱强 宋洁 张月(1993)
一期前后路联合手术治疗脊髓性颈椎病患者临床疗效及椎间盘组织IL-10、IL-1 β 及TNF- α 表达	王瑞博 唐晓东 吕柏康 等(1997)
术前LSR、D-Dime及MMP-9联合检测在胃癌根治术预后中的评估价值	陈浩 白利君 于超(2001)
KGFR、KLK8及ADAM-19与宫颈癌临床病理及预后的关系	刘楠楠 于淑玲 李丽娟(2005)
一例3M综合征合并Netherton综合征家系的遗传学研究	黎伟豪 黄秀静 叶燕绸(2009)
洛阳市某三甲医院6 538例女性HPV感染及亚型分布特征分析	王莹 王晓川 宋淑亚 等(2014)

综 述

血管内皮生长因子在胃癌诊疗中的研究进展	杨媛 王岚(2018)
---------------------------	-------------

专家风采

侯琦	(封二)
----------	------

实验室巡礼

上海嘉会国际医院检验科	(封三)
-------------------	------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 14 Number 11 November 2022

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress of *LncRNA* regulation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells
XU Jiao, CHEN Lifeng, ZHANG Chuancheng, SHANG Guilian (1827)

ORIGINAL ARTICLES

- Comparative study of NGS panel and whole genome SNP microarray in pre-implantation genetic testing of thalassemia
LI Yuhua, HUANG Jie, JI Xiaowei, FEI Jia, YU Ting, HUANG Yining (1832)
- Correlation of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 with cardiac function and occurrence of MACE in patients with chronic heart failure
ZHANG Zhi, ZHAO Yunhua, XU Caiyun, WANG Guoxing (1836)
- Correlation and clinical significance of *miR-22* and *TGF β 1* expression in intrauterine adhesions and three-dimensional energy ultrasound parameters
ZHANG You, WANG Cong, YANG Yan (1841)
- Quality analysis of anti-A and anti-B blood typing reagents
HU Zebin, YU Ting, SUN Binyu, BO Shuying, QU Shoufang, HUANG Jie (1845)
- Effect of serum interferon regulatory factor 1 on curative effect of newly treated patients with pulmonary tuberculosis
BAI Xi, WANG Ping, DING Chengzhi, BAI Fengxi (1850)
- Correlation between ApoA, Hcy, NT-proBNP and cardiac function in CHF patients and their prognostic value
QIU Xiuying, LI Xin, YANG Jinyue, LI Huali (1854)
- Predictive value of *LncRNA MALAT1* for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer
YU Cenming, SHI Youmeng, LIU Yi, TAI Guomei (1858)
- Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids, Hcy and blood viscosity in CHD patients with T2DM
LI Xiuli, ZHAO Fang, SHI Meili, YU Shan, ZHANG Limin, LU Kang, LIU Weilin (1862)
- The value of combined detection of serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI in predicting in-stent restenosis after coronary heart disease complicated with diabetes mellitus after PCI
YANG Qing, LV Shuzhi, WEI Xuefeng (1867)
- Relationship between HbA1c, UACR and insulin sensitivity in type 2 diabetes
HE Xiuli, LI Lei, YAO Yao (1871)
- Diagnostic value of GGT, BNP and eGFR detection in hypertensive patients in early renal damage
LI Huali, WANG Xu, ZI Xiao, YANG Jinyue (1875)
- Relationship between the changes of serum thyroid hormone and T lymphocytes and the stage and type of disease in patients with vitiligo
WANG Chunlei, LI Yinxi, YU Shengbin, ZENG Ying (1879)
- Relationship between TNF- α expression and T lymphocyte subsets in patients with systemic lupus erythematosus
ZHANG Zhongyuan, LIU Shanshan, WANG Kai, TIAN Yian, CHEN Caiyun, LI Ju (1883)
- Observation of curative effect of early intravenous thrombolysis with clopidogrel and ticagrelor in patients with STEMI
PANG Ting, QIANG Zerui, WANG Hu (1887)
- Predictive value of RDW, NLR and HCT for bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with anticoagulation
LI Jiechong, HAN Yawei, LUO Yubao (1891)
- Distribution characteristics and clinical significance of VEGF, FGF2 and ER in internal hemorrhoid mucosa before operation
CHEN Mengjun, LIANG Yongqiang, YUAN Yanwen (1895)
- Comparison of two-color method and three-color method to detect the killing function of NK cell
CHEN Xiaoyan, YANG Li, CAI Huining, LI Cuiping, LU Jianxi (1899)
- Correlation of BNP, Mb and CK-MB levels with left ventricular remodeling and short-term prognosis after emergency PCI in acute myocardial infarction
YANG Jinyue, ZI Xiao, LI Huali, YANG Li (1905)
- Correlation and clinical significance of *miR-let-7d-5p* and *HMG1* expression in high-risk HPV positive cervical cancer
ZHAO Lina, YAN Lijun, FAN Lijun (1909)

Application of detection of IL-17, IL-23 and Eotaxin-2 levels in evaluation of bullous pemphigoid <i>YANG Beibei, ZHENG Xiaoju, HAN Yiming</i>	(1914)
Relationship between NLR and PLR on acute severe pancreatitis after ercp surgery <i>ZHANG Qianqian, WANG Guizhou, LU Qifeng, WANG Shuangping, ZHOU Yabai</i>	(1918)
Effects of anesthesia on TNF- α , IL-6 and <i>Wnt</i> / β - <i>catenin</i> signallevels in elderly patients with tibial fracture <i>LIU Guosheng, JIA Ruo</i>	(1922)
Predictive value of D-dimer, uric acid combined with complement C3 and C4 levels on cognitive impairment in elderly patients with depression <i>YANG Shuqian, ZHANG Zhiyan, ZHANG Li, ZHENG Haiyan, HANG Cheng</i>	(1926)
Application of serum TSH, Cyfra 21-1, TgAb combined with 15 MHz high-frequency ultrasound in the diagnosis of PTC patients under the background of HT <i>YANG Haitao, KANG Lei, LI Xiaoxue</i>	(1930)
Relationship between the levels of circulating <i>miR-361-5p</i> , <i>miR-223</i> and <i>miR-146a</i> and the short-term prognosis of patients with ACS after coronary intervention <i>QIU Xumwu, LI Zhaoqi, XIAO Shaowu</i>	(1934)
Correlation of serum pNF-H, OXA, melatonin and cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia <i>LIU Po, KONG Junhua, LIU Panpan</i>	(1938)
Analysis of clinical characteristics and related factors in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis <i>WEI Zhujie, WANG Tao, LI Zhijun</i>	(1942)
Levels of serum Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA in SCH patients and their clinical significance <i>WANG Ying, ZHOU Fei, YI Zhihui</i>	(1946)
Relationship between serum CN-1, β 2-MG and microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus <i>HU Wenxiu, XU Runhe, XU Shanshan, YE Qibao</i>	(1950)
Prediction of serum AMH, β -HCG combined with FORT in pregnancy outcomes of in vitro fertilization embryo transfer in elderly infertile women <i>ZHANG Shuzhen, WANG Lei, ZHANG Jing</i>	(1954)
Effects of methylprednisolone treatment on thromboplastin, sTREM-1 and TNF- α in children with RMPP <i>FU Junjian, SHI Yan, ZHOU Chun, XUE Yong</i>	(1959)
Analysis of genotype and hematological characteristics of patients with hemoglobin E disease in Huizhou area <i>GUAN Lingyan, WU Zhiyong, QIU Peimian</i>	(1963)
Correlation of Cys C, PAI-1 and early diagnosis and severity of acute myocardial infarction <i>LI Shuai, JIN Ailian, LIU Qing, SU Jiankang, HE Xing, LI Shengli, YAN Mingguang</i>	(1968)
Effect of intra-aortic balloon counter pulsation on cardiac function and hemodynamics in elderly critically ill patients with cardiovascular disease <i>OU Yanglin, MEI Yingchen, ZHANG Xin</i>	(1972)
Clinical characteristics and prognosis of glycopeptide in the treatment of methicillin sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> bloodstream infection <i>SU Jianwei, ZHONG Wanping, HANG Guobin, ZHOU Mouqing, WANG Yanhong</i>	(1976)
Effects of limited internal fixation combined with miniature external fixator on OPG, CRP and RANK in patients with fractures <i>LIANG Lixia, WU Jin, ZHANG Li</i>	(1981)
Construction and validation of risk prediction model for positive HPV infection based on vaginal pathogenic microbial characteristics and multi-indicator features <i>GUO Aixia, CHEN Yu, LIN Xianzhi</i>	(1985)
Expression of GAS and pepsinogen in atrophic gastritis and their correlation with <i>Helicobacter pylori</i> infection <i>GE Jingjing, WANG Bangping, CAI Dabang</i>	(1989)
Comparison of therapeutic effects between HFHD and HD in patients with chronic renal failure and uremia <i>QIU Qiang, SONG Jie, ZHANG Yue</i>	(1993)
Clinical efficacy and expression of IL-10, IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc tissue in patients with cervical spondylotic myelopathy treated by one-stage anterior and posterior approach <i>WANG Ruibo, TANG Xiaodong, LV Bokang, YAN Peng</i>	(1997)
The value of combined detection of preoperative LSR, D-Dime and MMP-9 in the prognosis of gastric cancer after radical gastrectomy <i>CHEN Hao, BAI Lijun, YU Chao</i>	(2001)
Correlation of KGFR, KLK8 and ADAM-19 with clinicopathology and prognosis of cervical cancer <i>LIU Nannan, YU Shuling, LI Lijuan</i>	(2005)
Genetic analysis of A family with 3M syndrome and Netherton syndrome <i>LI Weihao, HUANG Xiuqing, YE Yanchou</i>	(2009)
Prevalence and subtype distribution of human papillomavirus infection among 6 538 females attending gynecological clinic of an AAA hospital in Luoyang area <i>WANG Ying, WANG Xiaochuan, SONG Shuya, JI Ping, MA Li, WANG Xiuli</i>	(2014)

REVIEWS

Research progress of vascular endothelial growth factor in the diagnosis and treatment of gastric cancer <i>YANG Yuan, WANG Lan</i>	(2018)
--	--------

LncRNA 调控类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的研究进展

徐娇¹ 陈利锋² 张传成³ 尚桂莲^{1*}

[摘要] 长链非编码RNA(*LncRNA*)是一类具有调控功能的长度大于200个核苷酸的非编码RNA分子。*LncRNA*的生物学功能广泛,在疾病的发生发展及维持免疫系统稳态的过程中扮演着非常重要的角色,特别是自身免疫性疾病。成纤维样滑膜细胞是关节滑膜的主要效应细胞。*LncRNA*与类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的持续增生、迁移、侵袭、凋亡、炎症因子以及血管翳的形成密切相关。若能明确类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞中*LncRNA*的作用机制,将为类风湿关节炎及其他自免性疾病的诊治提供新思路。

[关键词] 长链非编码RNA; 类风湿性关节炎; 成纤维样滑膜细胞

Research progress of *LncRNA* regulation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells

XU Jiao¹, CHEN Lifeng², ZHANG Chuancheng³, SHANG Guilian^{1*}

(1. Department of Rheumatology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430064; 2. Department of Rheumatology, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei, China, 430070; 3. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430065)

[ABSTRACT] Long non-coding RNA (*LncRNA*) is a type of non-coding RNA molecule with a length of more than 200 nucleotides with regulatory functions. *LncRNA* has a wide range of biological functions, and plays a very important role in the occurrence and development of diseases and the process of maintaining the homeostasis of the immune system, especially in autoimmune diseases. Fibroblast-like synovial cells are the main effector cells of joint synovium. *LncRNA* is closely related to the continuous proliferation, migration, invasion, apoptosis, inflammatory factors and the formation of pannus in rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. If the mechanism of action of *LncRNA* in fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis can be clarified, it will provide new ideas for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune-related diseases.

[KEY WORDS] *LncRNA*; Rheumatoid arthritis; Fibroblast-like synovial cells

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是临床常见的慢性炎症性自身免疫性疾病,其特征是持续性滑膜炎和关节破坏。类风湿关节炎的发

病机制尚不明确,而近年来成纤维样滑膜细胞(Fibroblast-like Synovial Cells, FLSs)被认为是RA发病机制的关键参与者^[1]。研究发现,类风湿关节

基金项目:湖北省自然科学基金(2020CFB595);湖北省医学青年拔尖人才项目

作者单位:1. 武汉科技大学附属天佑医院风湿免疫科,湖北,武汉430064

2. 中部战区总医院风湿免疫科,湖北,武汉430070

3. 武汉科技大学医学院,湖北,武汉430065

*通信作者:尚桂莲, E-mail: 510635090@163.com

炎成纤维样滑膜细胞(Rheumatoid Arthritis-fibroblast-like Synovial Cells, RA-FLSs)可以产生多种细胞因子,因环境的变化而变化,表现出异常增殖与抗凋亡的特性,从而导致滑膜增生、关节软骨及骨的破坏^[2]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, *LncRNA*)的异常表达及功能与人类疾病休戚相关,包括自身免疫性疾病、癌症、精神疾病等^[3-4]。越来越多的证据表明,*LncRNAs*参与了RA-FLSs的激活,在RA的发病机制中起着关键作用。本文就*LncRNAs*对RA-FLSs增殖、迁移、侵袭、凋亡及滑膜炎等的作用进行系统综述。

1 RA-FLSs 概述

FLSs 又称B型滑膜细胞,是关节滑膜处主要的细胞类型。正常的滑膜组织主要由FLSs和巨噬细胞样滑膜细胞(Macrophage-like synovial cells, MLSs)组成,而前者占有滑膜细胞的2/3,是滑膜组织的主要功能细胞^[5]。生理状态下,FLSs在关节稳态中起着平衡关节、调节关节滑液量、调控关节正常炎症反应及修复关节囊等作用^[6]。病理状态下,FLSs同样参与类风湿关节炎的早期发病与疾病进展。

首先,RA-FLSs可通过分泌炎症因子及趋化因子促进炎症反应,分泌基质金属蛋白酶降解软骨、刺激破骨细胞分化侵袭关节骨从而导致关节破坏^[7-8]。其次,RA-FLSs与免疫和非免疫细胞的相互作用可能参与了RA的发病过程。RA-FLSs可产生多种细胞因子来刺激T细胞分化^[9],同时T细胞也能够激活FLSs,并刺激它们分泌炎症介质,如白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素8(Interleukin-8, IL-8)和前列腺素E2等^[7]。抗环瓜氨酸抗体、类风湿因子等自身抗体提示B细胞参与了RA的发病过程,而局部滑膜组织是产生这些抗体的主要部位,也是B细胞活化、成熟和分化的地方。此外,B细胞分化和成熟的两个重要因子-B细胞活化因子和增殖诱导配体也主要是通过TLR3刺激RA-FLSs产生^[10]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)主要来源于巨噬细胞,而RA-FLSs被认为是产生IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage

colony stimulating factor, GM-CSF)等的主要来源^[11]。MLSs和FLSs之间相互作用以及IL-8、IL-6和GM-CSF的释放是启动和维持RA患者炎症和关节损害的关键环节^[12]。最后,表观遗传学改变,如DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等,被认为与类风湿性关节炎的发病密切相关,其可能通过调控成纤维样滑膜细胞影响RA^[13]。所以了解*LncRNA*对RA-FLSs的作用对认识RA的发生发展的机制非常重要,也为RA的治疗提供新的思路。

2 *LncRNA* 概述

*LncRNA*是指长度大于200个核苷酸,不具有蛋白编码能力的RNA^[14]。依据NONCODE 2021数据库可知,目前人类和小鼠中分别有17957和13197个*LncRNA*基因^[15],而且越来越多的新的*LncRNA*正在不断被发现。*LncRNA*数目众多,尚无统一的分类标准,当前常见的一个分类方法是根据其邻近编码序列的位置关系来分为以下5类^[16]:①基因间*LncRNAs*:由蛋白质编码基因之间的基因间区独立转录而来;②正义*LncRNAs*:由蛋白质编码基因的正链转录而来,并可能与编码蛋白质序列的部分或全部序列重叠;③反义*LncRNAs*:由蛋白质编码基因相对应的反链转录而来;④内含子*LncRNAs*:由基因外显子之间的内含子区域转录而来;⑤双向*LncRNAs*:从转录起始点的正义和反义方向转录而来。

*LncRNA*是RNA聚合酶II转录的副产物,既往被认为是基因组转录的“噪音”,不具有生物学功能。但近年来研究发现,*LncRNA*广泛参与DNA甲基化、组蛋白修饰、细胞周期、细胞分化等生物学过程,能够直接与DNA、RNA、蛋白质、染色质等相互作用,分别在转录、转录后以及表观遗传水平上对靶基因表达发挥调控作用^[13]。一些*LncRNA*还可以翻译成具有重要生物学功能的小肽^[17]。由此可见,*LncRNA*以不同的功能形式,直接或间接地参与机体的生命活动,总结起来有以下几种作用机制^[18]:①竞争内源性RNA(Competes for endogenous RNA, *CeRNA*)机制:*LncRNAs*与mRNA竞争结合miRNAs,从而解除miRNAs对靶基因mRNA表达的抑制作用;②信号分子机制:作为信号分子直接调节其他基因的转录;③诱饵

机制:通过影响与转录位点 DNA 的结合间接调控靶基因的转录过程;④向导机制:*LncRNA* 与蛋白结合,然后将其定位到特定的基因序列上;⑤支架机制:形成高级构象,组成可结合蛋白或其他效应分子的多个结构域发挥调节作用;⑥miRNA 加工机制:一些 *LncRNA*,如线粒体动态相关 *LncRNA*、与 miRNA 加工相关的 *LncRNA* 等,可以通过调节 miRNA 的加工来发挥作用;⑦其他机制:包括但不限于启动子完成、染色质富集、选择性剪接等。

3 RA-FLSs 中的 *LncRNA* 及其调控机制

3.1 *LncRNA* 与 RA-FLSs 增殖和炎症的关系

FLSs 的增殖和炎症反应在 RA 的发病机制中起关键作用。*LncRNA NEATI* 位于染色体 11q13.1 位点上,有 6 个转录本,与多种癌症的发生紧密相关^[19]。研究发现,RA 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中 *NEATI* 表达显著上调,且 PBMCs 来源的外泌体通过传递 *NEATI* 进而调节 MDM2/SIRT6 轴促进 FLSs 增殖和炎症反应^[20-21]。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)及 MAPK/ERK 信号通路参与了 RA 炎症反应和 RA-FLSs 增殖^[22-23]。Chen 等^[24]发现,沉默 *NEATI* 可使 miR-129 和 miR-204 的表达增加,进而调控 MAPK/ERK 通路抑制 FLSs 增殖和滑膜炎。研究显示,*LINC00152* 在 RA-FLSs 中的表达水平明显高于对照组。过表达 *LINC00152* 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进 RA-FLSs 的增殖。此外,叉头框蛋白 M1 (Forkhead box protein M1, FOXM1)是 *LINC00152* 的上游调控因子,在转录水平上激活了 *LINC00152* 的表达,导致 Wnt 信号的激活,而 *LINC00152* 又可作为 CeRNA,通过 miR-1270 正向调节 FOXM1 的表达。因此 FOXM1/*LINC00152* 反馈环在调节 RA-FLSs 中的作用对我们研究 RA 具有重要指导意义^[25]。*RP11-83J16.1* 是一个新发现的 *LncRNA*,与 RA 患者的炎症和疾病活动增加相关^[26]。过表达 *RP11-83J16.1* 可通过激活 UR11 和 β -catenin 信号通路,促进 RA-FLSs 的增殖和侵袭及促炎因子分泌,这提示 *RP11-83J16.1* 可能是 RA 患者的一个新的有价值的治疗靶点^[27]。综上所述,*LncRNAs* 在影响 RA 患者滑膜增殖及滑膜炎反应中发挥着十分重要的作用。

3.2 *LncRNA* 与 RA-FLSs 迁移与侵袭的关系

在 RA 发展过程中,FLSs 的表型发生了改变,其侵袭性及迁移能力增强,导致滑膜增生及血管翳的形成,从而引起关节软骨及骨的破坏。

LncRNA ZFAS1 在多种人类疾病中异常表达,包括 RA。*ZFAS1* 敲低可抑制 RA-FLSs 迁移、侵袭,甚至抑制 RA-FLSs 增殖和炎症因子的产生^[28]。深入研究发现,*ZFAS1* 可直接作用于 miR-27a,使 miR-27a 的表达下调,进而抑制 RA-FLSs 侵袭及迁移^[29]。同样,*LncRNA SNHG1* 在 RA-FLSs 中表达上调,通过调控多聚嘧啶道结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBPI) 来调节 RA-FLSs 的侵袭和增殖^[30]。早期研究发现,*LncRNA PICSAR* 与皮肤鳞状细胞癌密切相关^[31]。与健康人相比,RA 患者滑膜细胞和滑液中 *PICSAR* 表达明显升高。上调 *PICSAR* 可促进滑膜浸润和关节破坏,而下调 *PICSAR* 表达可抑制 FLS 的增殖、迁移、侵袭和促炎因子的释放。进一步发现,*PICSAR* 可通过竞争结合 miRNA-4701-5p 促进类风湿性关节炎成纤维细胞样滑膜细胞增殖、迁移和侵袭^[32]。因此,*LncRNA PICSAR* 可能是 RA 有价值的生物标志物,为 RA 的发病机制提供新的认识。

3.3 *LncRNA* 与 RA-FLSs 凋亡的关系

凋亡是除了增殖以外,控制细胞数量以应对 DNA 损伤的另一种机制。RA-FLSs 的线粒体凋亡途径发生了明显变化,表现为对凋亡的显著抵抗^[33]。

RA 患者 PBMCs 及滑膜细胞中 *ENST00000619282* 的表达明显增高^[34]。过表达 *ENST00000619282* 可降低促凋亡蛋白和促炎因子的表达水平,提高抗凋亡蛋白和抗炎因子水平。雷公藤在临床中被普遍用于类风湿关节炎的治疗,研究证实其可通过下调 *ENST00000619282* 的表达来促进 RA-FLSs 凋亡并减轻炎症反应^[35]。Li 等发现,*LncRNA GAS5* 在 RA 患者滑膜组织和细胞中表达显著降低,丹参酮 IIA 可通过上调 *GAS5* 促进 RA-FLSs 凋亡减轻滑膜炎症反应^[36]。此外,*GAS5* 上调还可通过增强 caspase-3 和 caspase-9 的表达,并激活 PI3K/AKT 信号通路诱导细胞凋亡。*LncRNA PVT1* 是一个公认的癌症风险位点,与晚期肿瘤分级和分期相关^[37]。已证实,*PVT1* 上调可

诱导骨关节炎软骨细胞凋亡^[38]。基因敲除 *PVT1* 可以减轻滑膜炎反应并可能通过调控依赖 miR-543 的 SCUBE2 蛋白表达来诱导 RA-FLSs 凋亡^[39]。此外, SCUBE2 还可通过调节滑膜血管生成发挥抗风湿作用^[40]。

4 总结与展望

综上所述,在类风关节炎发生发展过程中, FLSs 表现出肿瘤样生物学行为—增殖异常、抗凋亡、迁移性及侵袭性增加,引起关节滑膜增生、骨和软骨破坏,从而导致 RA 患者关节畸形,活动障碍甚至功能丧失。许多研究已证实, *LncRNAs* 在基因调控中具有重要作用,参与了多种生物学过程和途径,并与不同疾病的病理机制关系密切。*LncRNAs* 对 RA-FLSs 的调控并不是单一方面的,而是多方面协同作用共同影响类风关节炎的发生发展。目前,除少数 *LncRNAs* 在 RA 发病机制中的作用已被阐明外,大多数 *LncRNAs* 在 RA 发病中的作用和机制尚不清楚。因此,深入研究 *LncRNAs* 对 RA-FLSs 的调控作用对阐明 RA 发病机制具有非常重要的意义,也为类风关节炎的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6):316-333.
- [2] Pap T, Dankbar B, Wehmeyer C, et al. Synovial fibroblasts and articular tissue remodelling: Role and mechanisms [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 140-145.
- [3] Miao C, Bai L, Yang Y, et al. Dysregulation of *LncRNAs* in Rheumatoid Arthritis: Biomarkers, Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 652751.
- [4] Yrondi A, Fiori LM, Nogovitsyn N, et al. Association between the expression of *LncRNA* *BASP-AS1* and volume of right hippocampal tail moderated by episode duration in major depressive disorder: a CAN-BIND 1 report [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):469.
- [5] Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5):302-311.
- [6] 熊翱,熊仁平,彭艳.成纤维样滑膜细胞的生理功能及其在炎性关节炎诊疗中的应用进展 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(8):1399-1403.
- [7] Mousavi MJ, Karami J, Aslani S, et al. Transformation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis; from a friend to foe [J]. *Auto Immun Highlights*, 2021, 12(1):3.
- [8] Masoumi M, Bashiri H, Khorramdelazad H, et al. Destructive Roles of Fibroblast-like Synoviocytes in Chronic Inflammation and Joint Damage in Rheumatoid Arthritis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2):466-479.
- [9] Yoshitomi H. Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1395.
- [10] Bombardieri M, Kam NW, Brentano F, et al. A BAFF/APRIL-dependent TLR3-stimulated pathway enhances the capacity of rheumatoid synovial fibroblasts to induce AID expression and Ig class-switching in B cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(10):1857-1865.
- [11] Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. IV. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-mediated induction of class II MHC antigen on human monocytes: a possible role in rheumatoid arthritis [J]. *J Exp Med*, 1989, 170(3):865-875.
- [12] Mateen S, Zafar A, Moin S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 455:161-171.
- [13] Karami J, Aslani S, Tahmasebi MN, et al. Epigenetics in rheumatoid arthritis; fibroblast-like synoviocytes as an emerging paradigm in the pathogenesis of the disease [J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98(3):171-186.
- [14] Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43):4577-4587.
- [15] Frankish A, Diekhans M, Jungreis I, et al. GENCODE 2021 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D916-D923.
- [16] Chowdhary A, Satagopam V, Schneider R. Long Non-coding RNAs: Mechanisms, Experimental, and Computational Approaches in Identification, Characterization, and Their Biomarker Potential in Cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 649619.
- [17] Hube F, Francastel C. Coding and Non-coding RNAs, the Frontier Has Never Been So Blurred [J]. *Front Genet*, 2018, 9:140.
- [18] 张雯,查小慧,邓佳铃,等. *LncRNA* 在类风关节炎发病机制的研究进展 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(4):614-617.
- [19] Zhang L, Zhang Z, Yu Z. Long non-coding RNA NEA T1 can predict various malignant tumour lymph node metastasis: a meta-analysis [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):2516-2520.
- [20] Shui X, Chen S, Lin J, et al. Knockdown of *LncRNA* NEAT1 inhibits Th17/CD4(+) T cell differentiation through

- reducing the STAT3 protein level [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):22477-22484.
- [21] Rao Y, Fang Y, Tan W, et al. Delivery of Long Non-coding RNA NEAT1 by Peripheral Blood Mononuclear Cells-Derived Exosomes Promotes the Occurrence of Rheumatoid Arthritis via the MicroRNA - 23a/MDM2/SIRT6 Axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:551681.
- [22] Lan YY, Wang YQ, Liu Y. CCR5 silencing reduces inflammatory response, inhibits viability, and promotes apoptosis of synovial cells in rat models of rheumatoid arthritis through the MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):18748-18762.
- [23] Liu F, Feng XX, Zhu S L, et al. Sonic Hedgehog Signaling Pathway Mediates Proliferation and Migration of Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis via MAPK/ERK Signaling Pathway [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2847.
- [24] Chen J, Luo X, Liu M. Silencing long non - coding RNA NEAT1 attenuates rheumatoid arthritis via the MAPK/ERK signalling pathway by downregulating microRNA-129 and microRNA-204 [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(5):657-668.
- [25] Wang W, Guo P, Chen M, et al. FOXM1/LINC00152 feedback loop regulates proliferation and apoptosis in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1).
- [26] Piao X, Zhou J, Hu J. Role of RP11-83J16.1, a novel long non - coding RNA, in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(4):1397-1414.
- [27] Piao X, Zhou J, Xue L. Triptolide decreases rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte proliferation, invasion, inflammation and presents a therapeutic effect in collagen - induced arthritis rats via inactivating *LncRNA* RP11-83J16.1 mediated UR1 and beta-catenin signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:108010.
- [28] Yang S, Yin W, Ding Y, et al. *Lnc RNA* ZFAS1 regulates the proliferation, apoptosis, inflammatory response and autophagy of fibroblast-like synoviocytes via miR-2682-5p/ADAMTS9 axis in rheumatoid arthritis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8):BSR20201273.
- [29] Ye Y, Gao X, Yang N. *LncRNA* ZFAS1 promotes cell migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by suppression of miR-27a in rheumatoid arthritis [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(1):14-21.
- [30] Liu F, Feng XX, Zhu SL, et al. Long non-coding RNA SNHG1 regulates rheumatoid synovial invasion and proliferation by interaction with PTBP1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90:107182.
- [31] Piipponen M, Heino J, Kahari VM, et al. Long non-coding RNA PICSAR decreases adhesion and promotes migration of squamous carcinoma cells by downregulating α 2 β 1 and α 5 β 1 integrin expression [J]. *Biol Open*, 2018, 7(11):bio037044.
- [32] Bi X, Guo XH, Mo BY, et al. *LncRNA* PICSAR promotes cell proliferation, migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes by sponging miRNA-4701-5p in rheumatoid arthritis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 50:408-420.
- [33] Lee SY, Kwok SK, Son HJ, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(1):R31.
- [34] Wen J, Liu J, Jiang H, et al. *LncRNA* expression profiles related to apoptosis and autophagy in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(8):1642-1654.
- [35] Wen J, Liu J, Wang X, et al. Triptolide promotes the apoptosis and attenuates the inflammation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by down - regulating *LncRNA* ENST00000619282 [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8):4334-4346.
- [36] Li G, Liu Y, Meng F, et al. Tanshinone IIA promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by up-regulating *LncRNA* GAS5 [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5).
- [37] Tang J, Yi S, Liu Y. Long non-coding RNA PVT1 can regulate the proliferation and inflammatory responses of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by targeting microRNA-145-5p [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4):1081-1090.
- [38] Pan F, Zhu L, Lv H, et al. Quercetin promotes the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis by up-regulating *LncRNA* MALAT1 [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(5):1507-1514.
- [39] Wang J, Kong X, Hu H, et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 induces apoptosis of fibroblast-like synoviocytes through modulating miR - 543 - dependent SCUBE2 in rheumatoid arthritis [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):142.
- [40] Yang M, Guo M, Hu Y, et al. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(5):948-953.

NGS panel 与全基因组 SNP 芯片在胚胎植入前地贫检测中的应用比较

李钰华¹ 黄杰² 姬晓伟¹ 费嘉¹ 于婷^{2*} 黄以宁^{1*}

[摘要] **目的** 比较 NGS panel 与全基因组 SNP 芯片对胚胎植入前地贫的检测性能。**方法** 以胚胎植入前地中海贫血诊断国家参考品为对象,采用 NGS panel 靶向捕获致病区域 SNP 位点并进行文库构建,illumina-Miseq 平台测序;同时采用全基因组 SNP 芯片(CytoSNP-12, v2.1)进行杂交检测,iScan 芯片平台扫描,最后均在嘉宝仁和公司 PGXCould 平台进行信息学分析。**结果** 两种试剂在国家参考品 *HBA* 基因上游 2 Mb 范围及 *HBB* 基因上下游 2 Mb 范围内均获得 2 个以上有效位点,但均未在 *HBA* 基因下游 0~1 Mb 范围内检测到有效位点。在 *HBA* 基因下游 1~2 Mb 范围内,除 CNGB030015 样本两种方法均未获得有效位点外,NGS panel 在其它样本上获得的有效位点数总体多于芯片法,且部分样本中还检测到了 STR 位点;两种试剂均可实现 *HBA* 和 *HBB* 基因 4 个家系单体型构建,但 CytoSNP-12(v2.1)对于 1 号家系 *HBA* 基因致病性判断存在风险。**结论** 针对地贫国家参考品,两种试剂均能够对 *HBB* 基因致病性做出判断,但针对 *HBA* 基因的致病性判断,芯片方法在部分家系中存在一定风险。

[关键词] 二代测序;全基因组 SNP 芯片;胚胎植入前单基因病检测;地中海贫血

Comparative study of NGS panel and whole genome SNP microarray in pre-implantation genetic testing of thalassemia

LI Yuhua¹, HUANG Jie², JI Xiaowei¹, FEI Jia¹, YU Ting^{2*}, HUANG Yining^{1*}

(1. Peking Jabrehoo Med Tech Co., Ltd, Beijing, China, 102629; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the performance of next generation sequence panel and genome-wide SNP microarray in pre-implantation genetic testing of thalassemia. **Methods** Taking the national reference product for the diagnosis of preimplantation thalassemia as the object, NGS panel was used to target and capture the SNP loci in the pathogenic region and the library was constructed, and sequenced on the illumina-Miseq platform. At the same time, the whole genome SNP microarray (CytoSNP-12, v2.1) was used for hybridization detection, then scanned by iSCAN platform. Finally, the informatics analysis was conducted on the PGXCould platform of jabrehoo Company. **Results** The two kits obtained more than two informative loci in the upstream within 2 Mb range of the *HBA* gene and in the upstream and downstream within 2 Mb range of the *HBB* gene of the national reference product, but no effective sites were detected in the range of 0-1 Mb downstream of *HBA* gene. In the range of 1-2 Mb downstream of the *HBA* gene, except for CNGB030015 sample, where both methods did not obtain effective loci, the number of effective loci obtained on other samples by NGS panel was generally more than that obtained by chip method, and STR site was also detected in some samples. Both reagents can achieve the construction of four haplotypes of *HBA* and *HBB* gene haplotypes in 4 families, but CytoSNP-12 (v2.1) has a risk in determining the pathogenicity of *HBA* gene in family No.1..

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002400);安徽省科技重大专项(202003a07020012)

作者单位:1.北京嘉宝仁和医疗科技有限公司,北京 102629

2.中国食品药品检定研究院,北京 100050

*通信作者:于婷, E-mail:yuting@nifdc.org.cn;黄以宁, E-mail:huangyining@jabrehoo.com

注:李钰华与黄杰为共同第一作者。

Conclusion For the national reference of thalassemia, both reagents can determine the pathogenicity of *HBB* gene, but for the pathogenicity judgment of *HBA* gene, the microarray method has certain risks in some families.

[KEY WORDS] Next generation sequencing; Whole genome SNP microarray; Preimplantation monogenic disease testing; Thalassemia

地中海贫血是珠蛋白基因缺陷导致的一种溶血性疾病,为全球分布最广、携带/发病人群最多的一种常染色体单基因遗传病^[1]。在中国,地贫多发于广东、海南等南部沿海地区^[2],以 α 型和 β 型最为常见,编码 α -珠蛋白的*HBA*基因和编码 β -珠蛋白的*HBB*基因的突变和缺失是导致地中海贫血的直接原因。胚胎植入前单基因病检测技术(Preimplantation Genetic Testing for Monogenic, PGT-M)通过检测致病基因区域上下游一定范围的遗传学标志物,结合家系成员之间的遗传学关系及致病基因携带情况,构建单体型以区分致病和正常胚胎,避免将携带致病基因的胚胎移植入母体。早期单体型构建主要采用PCR法扩增与致病基因座连锁的生物标记物^[3-4],但通量低、灵活性差、易受等位基因脱扣(allele dropout, ADO)的影响^[5-6],位点附近如发生重组时易引起误诊。随着高通量检测技术^[7-9]的发展,二代测序(Next generation sequencing, NGS)和基因芯片已逐步应用于PGT-M。本研究拟对一种NGS地贫panel和全基因组SNP(single nucleotide polymorphism, SNP)芯片试剂的检测性能进行评价,为胚胎植入前地中海贫血检测选择适宜的方法提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 胚胎植入前地中海贫血诊断国家参考品

批号:360027-201901,由中国食品药品检定研究院研制并提供,包含4个地中海贫血家系20份样本。参考品原料系以人全血建立的永生化细胞系和永生化细胞系提取的DNA,适用于对父本、母本、和(或)先证者以及胚胎检测。

1.2 主要试剂

DNA定量试剂(Qubit 1X dsDNA HS Assay Kit,美国ThermoFisher公司),核酸纯化磁珠(AM-Pure XP磁珠,北京中仪康卫医疗器械有限公司),SNP芯片试剂盒(Infinum Assay Kit,美国illumina公司),单核苷酸多态性微阵列芯片(Human CytoSNP-12v2.1,美国illumina公司),单细胞全基因组扩增试剂盒(Discover-sc[®]Single Cell WGA

Kit,南京诺唯赞生物科技有限公司),多重靶向扩增试剂盒[MultipSeq[®] Custom Panel,艾吉泰康生物科技(北京)有限公司],测序反应通用试剂盒(MiSeqTMDx Reagent Kit v3,美国illumina公司)。

1.3 主要仪器

SNP芯片扫描仪(型号:iScan,美国illumina公司),Life ECO基因扩增仪(型号:TC-96/G/H(b)C,杭州博日公司),高通量测序仪(型号:MiSeq,美国illumina公司)。

1.4 NGS panel及全基因组芯片试剂盒位点分析

市售用于胚胎植入前地中海贫血基因检测的试剂盒包括:基于NGS方法的地贫panel、基于全基因组SNP的芯片试剂盒。文献中^[5,6,8]进行胚胎植入前单基因病遗传学检测的全基因组SNP芯片主要来源于illumina公司,其芯片产品包括:HumanCyto-12、ASA芯片、GSA芯片。分别对3款芯片及NGS panel的SNP位点设计数量、最小等位基因频率进行统计分析,评估NGS panel和全基因组SNP芯片试剂盒的检测性能。

1.5 试验方法

国家参考品中4份模拟胚胎样本(含3~5个细胞)采用单细胞全基因组扩增试剂盒进行多重置换扩增,产物定量后与gDNA样本进行后续检测。按照SNP芯片试剂盒说明书操作步骤,对参考品进行处理和芯片杂交,芯片包被后通过iScan扫描仪扫描获得数据。

同时样本按照MultipSeq[®]Custom Panel文库构建流程进行文库制备,文库经稀释混合变性后,在MiSeq高通量测序仪上进行测序。将iScan和MiSeq下机数据上传至嘉宝仁和公司PGX Cloud云平台进行数据分析,选取*HBA*和*HBB*基因及上下游2 Mb范围构建单体型,并统计有效位点数量。

2 结果

2.1 NGS地贫panel和全基因组SNP芯片位点评估

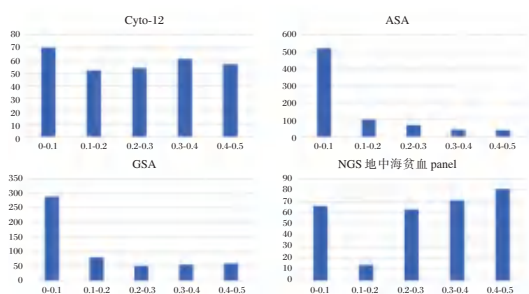
除*HBA*基因上游外,所有类型芯片在其它位置设计的SNP位点数量均大于NGS panel。见表1。ASA和GSA所设计的位点最小等位基因频率

(Minor allele frequency, MAF)集中在0-0.1,与NGS地中海贫血panel及Cyto-12芯片相比偏低。见图1、图2。

表1 目标区域位点数量

Table 1 Number of loci in target area

基因	方法	基因上游	基因内部	基因下游
<i>HBA</i>	NGS	104	2	192
	Cyto-12	36	4	355
	ASA	52	1	1 278
	GSA	59	4	1 285
<i>HBB</i>	NGS	103	3	109
	Cyto-12	199	14	303
	ASA	576	48	811
	GSA	507	57	743



注: X轴表示位点的最小等位基因频率(MAF)区间, Y轴表示区间内位点数量(与表1一致)。

图1 *HBA* 基因上下游位点MAF值分布

Figure 1 Distribution of MAF values of upstream and downstream loci of *HBA* gene

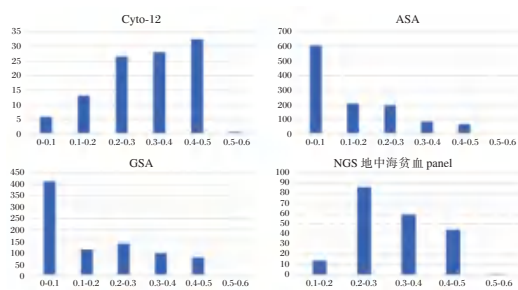


图2 *HBB* 基因上下游位点MAF值分布

Figure 2 Distribution of MAF values of upstream and downstream loci of *HBB* gene

2.2 数据质量

基因组DNA样本数据质量良好,4个模拟胚胎活检样本质控参数的质量偏低,尤其是30 X覆盖度(58.71%~88.50%)和SNP检出率(0.595 9~0.701 1)。见表2。

2.3 *HBA* 有效位点结果

2种方法在*HBA*基因上游2 Mb范围内获得2个以上有效位点,但均未在基因下游0~1 Mb范围内检测到有效位点。在*HBA*基因下游1~2 Mb范

表2 数据质量参数

Table 2 Data quality parameters

样品编号	NGS panel		SNP 芯片法 SNP 检出率
	覆盖度(%)	30X 覆盖度(%)	
CNGB030011	99.18	97.75	0.996 9
CNGB030012	99.61	97.67	0.992 0
CNGB030014	99.18	97.71	0.996 5
CNGB030013 ^a	97.61	88.50	0.701 1
CNGB030015	99.48	97.78	0.995 5
CNGB030016	98.67	97.37	0.990 1
CNGB030018	98.67	97.23	0.996 9
CNGB030017 ^a	96.93	78.01	0.670 9
CNGB030019	95.34	93.28	0.996 3
CNGB030020	94.84	93.39	0.991 3
CNGB030328	94.89	93.36	0.990 1
CNGB030021 ^a	91.33	65.33	0.666 1
CNGB030006	94.94	93.22	0.996 5
CNGB030007	95.08	93.27	0.990 5
CNGB030031	95.44	93.11	0.990 2
CNGB030032	94.94	93.35	0.989 3
CNGB030008	94.91	92.81	0.995 1
CNGB030009	95.54	93.46	0.988 7
CNGB030004	94.78	93.37	0.991 6
CNGB030010 ^a	88.14	58.71	0.595 9

注:“a”代表模拟胚胎活检样本。

围内,除4号家系男方样本两种方法均未获得有效位点外,NGS地贫panel在其它样本上获得的有效位点数总体多于SNP芯片,在1号家系中,NGS地贫panel检测到了短串联重复序列(Short tandem repeats,STR)位点。见表3。

表3 *HBA* 基因SNP有效位点

Table 3 SNP effective loci of *HBA* gene

家系 编号	方法	基因上游		基因 内部	基因下游					
		1~2 Mb	0~1 Mb		0~1 Mb	1~2 Mb				
1号	NGS	24	16	16	27	2	0	0	22	3+(2)
	SNP 芯片	27	28	22	14	0	0	0	10	0
2号	NGS	14	16	24	13	2	0	0	20	8
	SNP 芯片	25	31	40	11	0	0	0	3	2
4号	NGS	18	12	8	20	0	0	0	8	0
	SNP 芯片	27	15	16	18	0	0	0	2	0

注:括号中的数字代表STR有效位点数量。

2.4 *HBB* 有效位点结果

两种方法均能在*HBB*基因上下游各2 Mb范围内获得2个以上有效位点。见表4。

2.5 单体型构建及家系分析

以1号、4号家系的NGS和芯片数据构建的*HBA*和*HBB*家系单体型结果见图3、图4。两种方法构建的胚胎单体型结果与国家参考品标明的致病性位点遗传关系一致,但由于SNP芯片在1号家

表4 HBB 基因 SNP 有效位点
Table 4 SNP effective loci of HBB gene

家系编号	方法	基因上游		基因内部		基因下游					
		1~2 Mb		0~1 Mb		0~1 Mb		1~2 Mb			
		女方	男方	女方	男方	女方	男方	女方	男方		
1号	NGS	5	8	14	17	0	1	18	18	6	2
	SNP 芯片	14	16	11	15	0	2	39	16	33	20
3号	NGS	2	9	27	30	1	0	23	16	5	4
	SNP 芯片	7	16	31	22	2	0	25	29	44	14
4号	NGS	6	5	30	12	1	0	25	31	0	6
	SNP 芯片	18	11	30	16	2	0	29	30	23	18

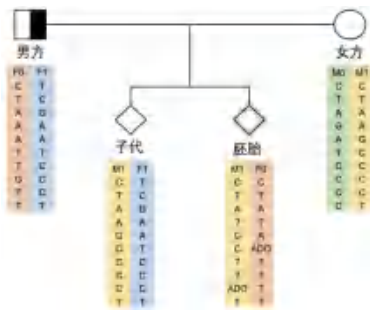


图3 1号家系 HBA 基因家系关系图

Figure 3 genealogical tree of HBA gene in family 1

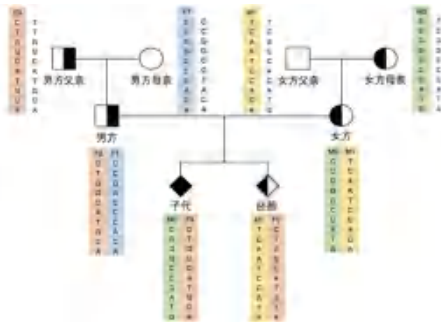


图4 4号家系 HBB 基因家系关系图

Figure 4 genealogical tree of HBB gene in family 4

系男方 HBA 基因下游无有效位点,因此不能排除胚胎在 HBA 基因下游区域的重组风险。见表5。

表5 单体型构建结果一致性

家系编号	方法	HBA 一致性	HBB 一致性
1	NGS	一致	一致
	芯片	无法排除重组风险	一致
2	NGS	一致	一致
	芯片	一致	一致
3	NGS	一致	一致
	芯片	一致	一致
4	NGS	一致	一致
	芯片	一致	一致

备注:F0 表示男方风险染色体,F1 表示男方正常染色体,M0 表示女方风险染色体,M1 表示女方正常染色体,图4同。

3 讨论

全基因组 SNP 芯片和 NGS 法均为高通量检测技术,芯片法优势在于通用性和一体化,在进行单基因病检测的同时给出染色体非整倍体信息^[10],而胚胎植入前非整倍体筛查(Preimplantation Genetic Testing for aneuploidy, PGT-A)的加入与单独的胚胎植入前单基因遗传学检测(preimplantation genetic testing for monogenic, PGT-M)周期相比妊娠率显著增加(68.4% vs 45.4%)^[11]。NGS 法从检测成本考虑,全基因组测序的深度及分辨率不足以实现大多数单基因病的检出^[12],需通过多重 PCR 靶向扩增,对目标区域富集后检测以达到较高测序深度,其缺点在于需针对每一种单基因病定制靶向富集引物,且无法同时给出 PGT-A 检测结果。但对于基因组的特殊区域(如端粒区),NGS 方法表现相对灵活,可根据实际情况添加或删除检测位点,因此在解决部分疑难病例上更有针对性。

本研究首先筛选了适用于进行胚胎植入前地贫检测的试剂盒,其中 NGS panel 在千人基因组数据库中筛选最小等位基因频率大于等于 0.1 的 SNP 位点,去除含有多聚核苷酸及上下游 100 bp 范围内 GC 含量大于 70% 的 SNP 及 STR 位点。针对 SNP 芯片方法,分析了 3 款芯片(ASA、GSA、Cyto-12)参数,前两者位点数量较多,但位点 MAF 值偏低,且定位于全基因组关联分析研究,大部分位点为低频位点,不适合用于胚胎植入前单基因病遗传学检测;而 Cyto-12 芯片位点 MAF 值较其他芯片更高,应用相对成熟,已有文献报道广泛应用于胚胎植入前遗传学检测和产前诊断^[13]。

地中海贫血国家参考品样本来源清晰,突变位点均已确认,故用于对 NGS panel 和 SNP 芯片试剂盒进行评价。有效位点统计结果表明,HBA 基因上游 2 Mb 范围内,两种方法均能获得足够的有效位点,但在基因内部和下游 2 Mb 范围内有效位点数量大幅减少,在 HBB 基因上下游 2 Mb 范围内,NGS panel 和 Cyto-12 芯片试剂盒均获得足够的有效位点。由于 HBA 基因下游靠近 16 号染色体端粒,端粒区域多为高度重复区域,不利于探针和引物的设计。对于芯片来说,探针设计时为提高探针杂交成功率和准确性,除需满足类似于 NGS panel 引物设计的条件外还需满足其它条件:例如探针 60 bp 范围内不能存在 (下转第 1840 页)

BNP、MYO、CK-MB 和 cTnI2 与慢性心力衰竭患者心功能及发生 MACE 的关系

张芝 赵云华* 徐彩云 王国兴

[摘要] **目的** 探讨脑钠肽(BNP)、肌红蛋白(MYO)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I2(cTnI2)与慢性心力衰竭(CHF)患者心功能和近期主要不良心血管事件(MACE)发生的关系。**方法** 选取2019年1月至2021年12月北京友谊医院收治的124例CHF患者作为研究组,另选取同期进行健康体检的志愿者110名为对照组。比较两组BNP、MYO、CK-MB、cTnI2及心功能;分析研究组BNP、MYO、CK-MB、cTnI2与心功能的关系。随访CHF患者3个月,按是否发生MACE分成MACE组($n=36$)和非MACE组($n=88$),并多因素分析CHF患者发生MACE的危险因素,ROC曲线分析BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平对CHF患者发生MACE的预测价值。**结果** 与对照组相比,研究组的BNP、MYO、CK-MB、cTnI2、左室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)均更高,左心室射血分数(LVEF)更低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson显示,BNP、MYO、CK-MB、cTnI2与LVEF负相关,与LVESD、LVEDD正相关($P<0.05$)。多因素分析显示,BNP、MYO、CK-MB、cTnI2是CHF患者发生MACE的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,BNP、MYO、CK-MB、cTnI2及四者联合检测曲线下面积为0.744、0.721、0.694、0.751、0.887。**结论** BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平与CHF患者心功能及发生MACE密切相关,联合检测对预测发生MACE的有重要意义。

[关键词] 脑钠肽;肌红蛋白;肌酸激酶同工酶;心肌肌钙蛋白 I2;心功能;主要不良心血管事件

Correlation of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 with cardiac function and occurrence of MACE in patients with chronic heart failure

ZHANG Zhi, ZHAO Yunhua*, XU Caiyun, WANG Guoxing

(Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between brain natriuretic peptide (BNP), myoglobin (MYO), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I 2 (cTnI2) and cardiac function and recent major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 124 CHF patients admitted to Beijing Friendship Hospital from January 2019 to December 2021 were selected, and 110 volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. BNP, MYO, CK-MB, cTnI2 and cardiac function were compared between the two groups. The relationship between BNP, MYO, CK-MB, cTnI2 and cardiac function was analyzed. CHF patients were followed up for 3 months, and divided into the MACE group ($n=36$) and the non-MACE group ($n=88$) according to the occurrence of MACE. The risk factors of MACE in CHF patients were analyzed by multivariate analysis. The predictive value of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 levels on MACE in CHF patients was analyzed by ROC curve. **Results** Compared with the control group, the BNP, MYO, CK-MB, cTnI2, left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the study group were higher, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) was lower, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson showed that BNP, MYO,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81773931)

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院急诊科,北京 100050

*通信作者:赵云华, E-mail: zhaoyunhua0806@163.com

CK-MB and cTnI2 in CHF patients were negatively correlated with LVEF, and positively correlated with LVESD and LVEDD ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 were independent risk factors for MACE in CHF patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of BNP, MYO, CK-MB, cTnI2 and their combined detection were 0.744, 0.721, 0.694, 0.751 and 0.887. **Conclusion** The levels of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 are closely related to cardiac function and the occurrence of MACE in CHF patients. The combined detection of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 is of great significance in predicting the occurrence of MACE.

[**KEY WORDS**] Brain natriuretic peptid; Myoglobin; Creatine kinase isoenzyme; Cardiac troponin I 2; Cardiac function; Major adverse cardiovascular events

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)指持续存在的心力衰竭状态,是高血压、心肌梗死、冠心病等心血管疾病发展的终末阶段,具有较高的发病率、致死率^[1]。不良心血管事件(Major adverse cardiovascular events, MACE)是CHF患者常见的严重并发症,同时也是造成患者死亡的重要因素之一^[2]。因此,及时、有效地评估患者病情对后续制定适宜的治疗方案及预后评估均有重大临床意义。检测血液学标志物逐渐成为一种新的诊断、评估手段,对预后评价亦有指导意义。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)由心室肌细胞分泌,心室负荷和室壁张力都会刺激BNP的分泌^[3]。肌红蛋白(myoglobin, MYO)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I2 (cardiac troponin I, cTnI2)是评估心肌细胞受损的特异性标志物^[4]。本文就BNP、MYO、CK-MB、cTnI2与CHF患者心功能及MACE发生的关系进行探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月北京友谊医院收治的124例CHF患者为研究组,其中男性84例,女性40例,年龄43~75岁,平均年龄(58.73±8.42)岁,病程4~24个月,平均病程(10.22±3.65)个月。另选取同期进行健康体检的志愿者110名为对照组,男性75名,女性35名,年龄45~75岁,平均年龄(59.88±7.31)岁。两组性别、年龄间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有研究对象及家属知情同意。本研究经医院伦理委员会审查。

研究组纳入标准:①经心脏超声检查确诊为CHF;②CHF的诊断符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[5];③CHF患者临床资料、随访资料完整;④依从性良好者。排除标准:①急性心力衰竭者或急性心肌梗死发作;②合并血液系统疾病者;③合

并严重感染性疾病或恶性肿瘤者;④合并严重肝肾功能不全者;⑤严重精神障碍者;⑥中途退出研究者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用本院自制的调查表收集研究对象的临床资料,包括患者年龄、性别、病程、高血压史、糖尿病史等。

1.2.2 血清检测

研究组患者于入院第二日早晨、对照组健康体检者于体检当天早晨空腹抽取肘静脉血5 mL, 3 000 r/min(离心半径15 cm)离心10 min分离血清后采用酶联免疫吸附试验检测BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平,严格按照试剂盒说明书完成操作,本研究所使用的试剂盒均购自上海将来实业股份有限公司。

1.2.3 心功能指标

采用飞利浦公司彩色多普勒心脏超声仪检测所有受试者的超声心动图,检测参数包括左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD),连续检测3个心动周期取平均值。该检测工作均由同一名高年资的医师完成操作。

1.2.4 随访

CHF患者出院后均接受3个月的随访,随访截止时间为2022年3月31日。以电话或门诊等方式进行随访,统计CHF患者近期发生MACE的情况。MACE定义为心力衰竭再入院、心源性死亡、非致死性心肌梗死和靶血管血运重建^[6]。按照是否发生MACE将CHF患者分为MACE组和非MACE组。

1.3 统计学方法

以SPSS 22.0统计学软件对数据进行分析处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行 t 检验。Pearson相关性

分析BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平与CHF患者心功能的相关性;单因素及多因素分析影响CHF患者发生MACE的危险因素;采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平对CHF患者发生MACE的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 两组BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平及心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BNP(ng/L)	MYO(μ g/mL)	CK-MB(μ g/L)	cTnI2(ng/mL)	LVEF(%)	LVESD(mm)	LVEDD(mm)
研究组	124	263.12±22.66	50.11±9.36	5.62±1.36	0.27±0.09	60.42±9.32	40.11±6.84	48.35±7.36
对照组	110	255.81±20.58	46.58±8.37	3.28±1.55	0.24±0.08	63.27±8.27	37.54±5.81	46.19±6.48
t值		2.571	3.025	2.590	2.681	2.461	3.077	2.369
P值		0.011	0.003	0.010	0.008	0.015	0.002	0.019

2.2 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平与心功能指标相关性分析

Pearson分析表示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2与LVEF呈负相关,与LVESD、LVEDD呈正相关($P<0.05$)。见表2。

表2 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平与心功能指标相关性分析

指标	LVEF		LVESD		LVEDD	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
BNP	-0.627	<0.001	0.524	0.011	0.530	0.013
MYO	-0.578	<0.001	0.548	0.016	0.507	0.009
CK-MB	-0.596	<0.001	0.527	0.012	0.534	0.014
cTnI2	-0.684	<0.001	0.558	0.022	0.579	0.030

2.3 CHF患者发生MACE的单因素分析

124例CHF患者中36例(29.03%)发生MACE,其中心源性死亡12例(9.68%),心律失常14例(11.29%)、心力衰竭再入院10例(8.06%)。单因素分析显示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2、LVEF是CHF患者发生MACE的影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 CHF患者发生MACE的多因素分析

多因素分析显示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2是影响CHF患者发生MACE的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

2.5 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2预测CHF患者发生MACE的价值

ROC曲线分析显示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2联合检测在预测CHF患者发生MACE中的敏感度与特异度高于四指标单一检测。见表5、图1。

2 结果

2.1 两组BNP、MYO、CK-MB、cTnI2水平及心功能指标比较

与对照组比较,研究组的BNP、MYO、CK-MB、cTnI2、LVESD、LVEDD均更高, LVEF更低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

因素	分类	MACE组(n=36)	非MACE组(n=88)	χ^2 t值	P值
年龄(岁)	男	56.79±7.08	59.42±8.16	1.690	0.094
	女	22(61.22)	62(70.45)		
性别	男	14(38.89)	26(29.55)	1.021	0.312
	女	14(38.89)	26(29.55)		
高血压史	有	16(44.44)	37(42.05)	0.060	0.806
	无	20(55.56)	51(57.95)		
糖尿病史	有	24(66.67)	45(51.14)	2.497	0.114
	无	12(33.33)	43(48.86)		
病程(个月)		8.49±1.58	9.15±1.81	1.909	0.059
BNP(ng/L)		271.36±20.49	259.75±23.55	3.029	0.003
MYO(μ g/mL)		53.16±8.56	48.86±9.69	2.317	0.022
CK-MB(μ g/L)		6.11±1.22	5.42±1.42	2.554	0.012
cTnI2(ng/mL)		0.36±0.12	0.23±0.08	7.048	<0.001
LVEF(%)		57.32±8.74	61.69±9.56	2.367	0.020
LVESD(mm)		40.02±6.41	40.15±7.02	0.096	0.924
LVEDD(mm)		48.21±7.06	48.41±7.48	0.137	0.891

表4 CHF患者发生MACE的多因素分析

因素	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
BNP(ng/L)	0.036	0.010	12.960	1.037	1.016~1.058	0.000
MYO(μ g/mL)	1.533	0.551	7.741	4.632	1.573~13.640	0.005
CK-MB(μ g/L)	1.041	0.230	20.485	2.832	1.804~4.446	0.000
cTnI2(ng/mL)	1.051	0.216	23.675	2.861	1.874~4.367	0.000
LVEF(%)	-0.125	0.213	0.344	0.883	0.582~1.339	0.558

3 讨论

临床研究表明^[7], CHF患者5年及10年生存率较低。因此,寻找高特异性和高灵敏度高的标志物是临床医师研究的热点,其对临床早期诊断、准确评估病情及预测预后具有关键作用。

本研究结果显示,与对照组相比,研究组的BNP、MYO、CK-MB、cTnI2、LVESD、LVEDD均更

表5 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 预测 CHF 患者发生 MACE 的价值

Table 5 The value of BNP, MYO, CK-MB and cTnI2 in predicting MACE in patients with CHF

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度
BNP(ng/L)	265.56	0.744	0.650-0.826	0.750	0.739
MYO(μg/mL)	51.01	0.721	0.636-0.818	0.722	0.716
CK-MB(μg/L)	5.77	0.694	0.630-0.810	0.694	0.693
cTnI2(ng/mL)	0.30	0.751	0.662-0.840	0.778	0.750
联合检测		0.887	0.850-0.985	0.889	0.852

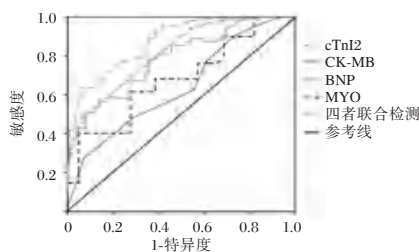


图1 ROC 曲线分析
Figure 1 ROC curve

高, LVEF 更低, 与既往研究^[8]相符。CHF 患者心脏在神经体液的作用、机械刺激及生物活性分子影响下会增高心肌间质纤维化水平, 进而增大心脏僵硬程度, 而心脏收缩能力会下降, 造成患者心功能持续衰退, 心室壁压力升高, 加重心肌细胞损伤, 导致大量 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 被释放, 使得 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 水平升高^[9]。Pearson 分析表示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 与 LVEF 呈负相关, 与 LVESD、LVEDD 呈正相关, 与赵大林等^[10]报道相似。提示 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 水平能反映 CHF 患者的心功能情况, 可早期检测 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 水平以辅助评估心功能情况。多因素分析显示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 是影响 CHF 患者发生 MACE 的危险因素, 与既往研究一致^[11-12], 提示 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 与 CHF 患者预后相关。LVEF 是反映患者心功能的重要指标, 且对 CHF 患者具有较高的诊断特异性。BNP 升高常提示着患者心室负荷、室壁张力增加以及心功能损伤加重^[13], 因此, MACE 的发生风险会增加, 可作为 MACE 发生的预测指标。研究表明^[14], 当心肌损伤 1 h 后, MYO 水平会逐渐升高, 在 2~5 h 内迅速上升, 在 6~9 h 即到峰值, 表示患者病情越严重, 会增加 MACE 的发生风险, 故早期检测该水平对早期评估心肌受损有一定的帮助。CK-MB 主要存在于心肌细胞中, 是心肌损伤以及缺血坏死的早期标志物。储莉等^[15]研

究表明, CK-MB 含量在常态下会较低, 然而当心肌、横纹肌受到损伤后, 会快速释放进入血液, 其水平越高则表示心肌损伤加重。cTnI2 是反映心肌细胞受损程度的生物标志物, 已有研究证实^[16]其为临床评价 CHF 患者预后的有效指标, CHF 患者正常情况下不会出现 cTnI2 明显异常, 但合并有长时间心肌进行性损伤以及预后不佳的患者更容易出现 cTnI2 异常升高情况, 提示该指标与心功能及 MACE 的发生密切相关。本研究进一步 ROC 曲线分析显示, BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 四者联合检测预测价值更高, 与上述观点相符。

综上所述, CHF 患者 BNP、MYO、CK-MB、cTnI2 水平显著升高, 且与患者心功能及 MACE 的发生密切相关, 四者联合检测可辅助预测 MACE 的发生。

参考文献

- [1] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [2] 夏玲, 黄治霞, 刘东, 等. 慢性心力衰竭患者实验室指标与心功能水平相关性研究[J]. 华南预防医学, 2020, 46(4):447-449.
- [3] Harpaz D, Seet RCS, Marks RS, et al. B-Type Natriuretic Peptide as a Significant Brain Biomarker for Stroke Triaging Using a Bedside Point-of-Care Monitoring Biosensor[J]. Biosensors (Basel), 2020, 10(9):107.
- [4] Zhang Q, Wu X, Yang J. miR-194-5p protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via MAPK1/PTEN/AKT pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8):654.
- [5] 鞠春晓, 张瑶, 刘晓林, 等. 慢性心力衰竭防治指南和共识的方法学质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9):1091-1097.
- [6] 李艳艳, 王旁, 李飞. D-二聚体和肌酸激酶同工酶与 N 末端 B 型脑钠肽前体在老年慢性心力衰竭患者血浆中的表达及与患者预后的相关性[J]. 中国医药, 2022, 17(5):646-650.
- [7] Ren L, Guan H, Dai G, et al. Efficacy and safety of Shen-fuqi-xin pills in complementary treatment of chronic heart failure: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(15):e24531.
- [8] 顾公山, 何进舟, 冯俊, 等. 老年慢性心力衰竭患者血浆 NT-proBNP、cTnT 和 Mb 变化及其联合辅助诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12):2065-2068+2072.
- [9] 杨坤, 唐学文, 唐杨, 等. 急性心肌梗死后心力衰竭患者血清 cTnI、MYO、BNP 水平与心室重塑及预后的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(5):4187-4190.
- [10] 赵大林, 王建, 谢陈玲. 慢性心力衰竭患者血清 CK-MB、cTnT 与病情严重程度及临床预后的关系[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6):1363-1368.
- [11] Zile MR, Desai AS, Agarwal R, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide vs history of heart failure hospitaliza-

- tion in a large real-world population [J]. Clin Cardiol, 2020, 43(12):1501-1510.
- [12] 杨彦磊,薛现军,刘敏洁,等. NT-pro BNP、MYO、CK-MB 水平预测慢性肾衰合并心衰患者预后的价值[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(3):356-359+250.
- [13] Vinod P, Krishnappa V, Chauvin AM, et al. Cardiorenal Syndrome: Role of Arginine Vasopressin and Vaptans in Heart Failure [J]. Cardiol Res, 2017, 8(3):87-95.
- [14] 原建华,康丹丹. BNP、hs-cTn I、MYO、CK-MB 联合检测在急性心肌梗死诊断中的应用价值[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(1):84-85+91.
- [15] 储莉,刘伏元,闻伟,等. CK-MB、cTnI 联合 Fib 对老年慢性心力衰竭患者诊断和预后的价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14):2927-2931.
- [16] 尚加芬. 参芪附仙饮联合盐酸曲美他嗪片辨治慢性心力衰竭心肾阳虚证临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(1):38-41.

(上接第 1835 页)

未测明的 N 碱基, 25 bp 内不能存在其它 SNP 位点等, 这导致对于基因组特殊区域来说, 芯片的多家系适用性降低。单体型构建结果表明, 针对 *HBA* 基因, 芯片在 1 号家系男方样本的基因下游未获得有效位点, 因此不能排除基因该侧在胚胎中的重组风险。而 NGS panel 在该区域能够获得足够的有效位点, 且同时在 1 号和 3 号家系中检测到了 STR 位点, 因此可给出胚胎致病性的明确判断。STR 是 PGT-M 检测中常见的遗传标志物之一^[14], 单个 STR 标志物的信息含量相当于 3 个 SNP^[15]。采用 SNP+STR 标志物的方式能够增加排除胚胎染色体重组的灵敏性, 提高家系单体型分析的可靠性。

综上所述, 在地中海贫血国家参考品 *HBB* 基因家系分析中, 采用 NGS 地中海贫血 panel 和全基因组 SNP 芯片均可给出基因致病性判断, 但对于 *HBA* 基因, SNP 芯片在部分家系中由于有效位点不足无法排除胚胎重组。说明该芯片针对 *HBA* 基因胚胎植入前检测存在一定风险, 应谨慎选择, 建议针对特殊区域采用 NGS 法构建单体型, 提高临床检测效率。

参考文献

- [1] Teawtrakul N. Current standards and the latest developments in the treatment of thalassemia [J]. ISBT Sci Ser, 2020, 15(3):1-5.
- [2] 杜丽, 秦丹卿, 刘玲, 等. 台湾型缺失 β 地中海贫血的基因诊断, 产前诊断和植入前遗传学诊断 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5):1585-1591.
- [3] 刘宜平. 地中海贫血诊断方法研究进展 [J]. 川北医学院学报, 2016, 31(4):622-625.
- [4] Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, et al. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study [J]. Eur J Hum Genet, 2014, 22(8):1012-1018.
- [5] Senthilkumar AN, Alex JB, Serdar C, et al. Genome-wide karyomapping accurately identifies the inheritance of single-gene defects in human preimplantation embryos in vitro [J]. Genet Med, 2014, 16(11):838-845.
- [6] Gould RL, Griffin DK. Karyomapping and how is it improving preimplantation genetics? [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6):611-621.
- [7] 何天文, 卢建, 陈创奇, 等. 采用二代测序对 α/β 复合型地中海贫血夫妇进行胚胎植入前遗传学诊断 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4):1275-1279.
- [8] Zhang S, Lei C, Wu J, et al. A comprehensive and universal approach for embryo testing in patients with different genetic disorders [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(7):e490.
- [9] 谢美娟, 杨学习, 李明. 下一代测序技术在胚胎植入前遗传学检测中的应用 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(5):5.
- [10] Sui YL, Lei CX, Ye JF, et al. In vitro Fertilization with Single-nucleotide Polymorphism Microarray-based Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Significantly Improves Clinical Outcomes in Infertile Women with Recurrent Pregnancy Loss: A Randomized Controlled Trial [J]. Reprod Dev Med, 2020, 4(1):32-41.
- [11] Rechitsky S, Pakhalchuk T, San RG, et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24-chromosome aneuploidy testing [J]. Fertil Steril, 2015, 103(2):503-512.
- [12] Lee V, Chow JF, Yeung W, et al. Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 44(21):68-75.
- [13] Wang R, Zhang H, Li L, et al. Prenatal detection of interstitial 18p11.31-p11.22 microduplications: Phenotypic diversity and literature review [J]. Prenat Diagn, 2019, 39(12):1120-1126.
- [14] Gueye NA, Jalias C, Tao X, et al. Improved sensitivity to detect recombination using qPCR for Dyskeratosis Congenita PGD [J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(9):1227-1230.
- [15] Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, et al. ESHRE PGD Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders [J]. Hum Reprod Open, 2020, 2020(3):1-18.

宫腔粘连组织中 *miR-22*、*TGFβR1* 表达与三维能量超声参数的相关性及其临床意义

张友* 王琮² 杨燕²

[摘要] **目的** 研究宫腔粘连(IUA)组织中 *miR-22*、转化生长因子β受体1(*TGFβR1*)表达与三维能量超声参数的相关性及其临床意义。**方法** 选择2018年1月至2020年12月于安徽理工大学第一附属医院接受IUA分离术的48例IUA患者作为IUA组,54例接受宫腔镜检查的输卵管性不孕患者作为对照组。术前进行三维能量超声检查并检测子宫内膜体积(V)、血管指数(VI)、血流指数(FI)、血管血流指数(VFI);术后收集子宫内膜组织,检测 *miR-22*、*TGFβR1* 的相对表达水平;随访IUA患者术后2年的妊娠情况。**结果** IUA组子宫内膜组织中 *miR-22* 的相对表达水平及V、VI、FI、VFI均低于对照组,*TGFβR1* 的相对表达水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。IUA组 *miR-22* 与 *TGFβR1* 的相对表达水平呈负相关,*miR-22* 的相对表达水平与V、VI、FI、VFI呈正相关,*TGFβR1* 的相对表达水平与V、VI、FI、VFI呈负相关($P<0.05$)。IUA组中重度粘连患者子宫内膜组织中 *miR-22* 的相对表达水平低于轻度粘连患者,*TGFβR1* 的相对表达水平高于轻度粘连患者,差异有统计学意义($t=3.171, 4.640, P<0.05$);IUA组中 *miR-22* 表达 \geq 中位数患者的2年累积妊娠率高于 *miR-22* 表达 $<$ 中位数患者,*TGFβR1* 表达 \geq 中位数患者的2年累积妊娠率低于 *TGFβR1* 表达 $<$ 中位数患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.580, 8.596, P<0.05$)。**结论** IUA组织中 *miR-22* 低表达、*TGFβR1* 高表达与粘连加重、子宫内膜体积缩小及血流灌注减少、妊娠预后不良有关。

[关键词] 宫腔粘连;微小RNA-22;转化生长因子β受体1;三维能量超声

Correlation and clinical significance of *miR-22* and *TGFβR1* expression in intrauterine adhesions and three-dimensional energy ultrasound parameters

ZHANG You¹*, WANG Cong², YANG Yan²

(Obstetric Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui, China, 232007)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between the expression of *miR-22*, TGF-β receptor 1 (*TGFβR1*) in intrauterine adhesions (IUA) and the three-dimensional energy ultrasound parameters and its clinical significance. **Methods** 48 patients with IUA who underwent IUA separation in the First Affiliated Hospital of Anhui University of Technology from January 2018 to December 2020 were selected as the IUA group and 54 patients with tubal infertility who underwent hysteroscopy as the control group. Three-dimensional energy ultrasound was performed before operation, and endometrial volume (V), vascular index (VI), blood flow index (FI) and vascular blood flow index (VFI) were detected. Endometrial tissues were collected after operation and the relative expression level of *miR-22* and *TGFβR1* were detected. The pregnancy of IUA patients 2 years after operation was followed up. **Results** The relative expression level of *miR-22* and V, VI, FI, VFI in the IUA group were lower than those in the control group, the relative expression level of *TGFβR1* was higher than that in the control group ($P<0.05$). The relative expression level of *miR-22* and *TGFβR1* in the IUA group was negatively correlated, and the relative expression level of *miR-22* was positively correlated with V, VI, FI and VFI, the relative expression level of *TGFβR1* was negatively correlated with V, VI, FI and VFI.

基金项目:蚌埠医学院自然科学类项目(BYKY2019320ZD)

作者单位:安徽理工大学第一附属医院超声诊断科,安徽,淮南 232007

*通信作者:张友, E-mail:xyz284583909@163.com

The relative expression level of *miR-22* in endometrium of patients with moderate and severe adhesion in the IUA group was lower than that of patients with mild adhesion, the relative expression level of *TGFβR1* was higher than that of patients with mild adhesion ($t=3.171, 4.640, P<0.05$). In the IUA group, the 2-year cumulative pregnancy rate of patients with *miR-22* expression \geq median was higher than that of patients with *miR-22* expression $<$ median, the 2-year cumulative pregnancy rate of patients with *TGFβR1* expression \geq median was lower than that of patient with *TGFβR1* expression $<$ median ($\chi^2=4.580, 8.596, P<0.05$).

Conclusion The low expression of *miR-22* and the high expression of *TGFβR1* in IUA tissue were associated with aggravated adhesion, decreased endometrial volume and blood perfusion, and poor pregnancy prognosis.

[KEY WORDS] Intrauterine adhesion; MicroRNA -22; Transforming growth factor β receptor 1; Three dimensional energy ultrasound

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 是子宫内膜基底层破坏后出现的子宫壁之间的粘连, 多见于人工流产、刮宫等宫腔操作后, 会导致月经异常以及不孕。IUA 的常用治疗手段是宫腔镜下 IUA 松解术或切除术, 虽然手术操作的技术不断进步, 但手术操作仍不可避免会造成子宫内膜损伤并导致术后再次发生 IUA^[1-2]。细胞外基质沉积是 IUA 发生发展的重要生物学特征, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是调控细胞外基质代谢的关键细胞因子, 其与 TGF- β 受体 1 (TGF- β receptor 1, *TGFβR1*) 结合后能够促进细胞外基质的水解和异常沉积, 进而促进组织纤维化及粘连^[3]。国内一项研究证实, 微小 RNA (microRNA, miR) -22 是 *TGFβR1* 的上游调控分子, 过表达 *miR-22* 能够抑制 *TGFβR1* 并改善 IUA 大鼠的组织粘连^[4]。为了进一步认识 *miR-22* 靶向调控 *TGFβR1* 在 IUA 发病中的作用, 本研究将以 IUA 患者为对象, 通过三维能量超声评价组织粘连程度, 分析 IUA 组织中 *miR-22*、*TGFβR1* 表达与三维能量超声参数的相关性及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2020 年 12 月于安徽理工大学第一附属医院接受 IUA 分离术的 48 例 IUA 患者作为 IUA 组, 纳入标准: ①符合指南中 IUA 的诊断^[5]; ②存在月经异常和周期性腹痛; ③接受宫

腔镜手术; ④有妊娠需求。排除标准: ①合并生殖系统先天畸形; ②合并多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等妇科疾病; ③合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病等。选择 54 例接受宫腔镜检查的输卵管性不孕患者作为对照组。IUA 组患者年龄 21~44 岁、平均 (31.25 \pm 5.49) 岁, 体质指数 (23.12 \pm 6.23) kg/m²; 对照组患者年龄 21~42 岁、平均 (28.71 \pm 5.33) 岁, 体质指数 (22.89 \pm 6.82) kg/m²。两组间一般资料的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究取得医院伦理委员会批准, 获得入组患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 *miR-22*、*TGFβR1* 表达水平的检测

取 IUA 组和对照组的子宫内膜组织, 采用总 RNA 提取试剂盒提取组织中的 RNA, 采用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 采用荧光定量检测试剂盒对 cDNA 中的 *miR-22*、*TGFβR1* 进行荧光定量 PCR 检测。检测的反应体系如下: cDNA 1 μ L、试剂盒内反应混合液 10 μ L、上下游引物各 0.6 μ L、去离子水 7.8 μ L; 反应程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min 后 95 $^{\circ}$ C 15 s、特异性退火温度 25 s、72 $^{\circ}$ C 30 s, 重复 40 次。所用基因的引物序列及特异性退火温度见表 1。完成反应后得到循环曲线及循环阈值 (Cycle threshold, Ct), 以 β -actin 为内参、按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 *miR-22*、*TGFβR1* 的相对表达水平。

1.2.2 子宫内膜三维能量超声检查

采用三维多普勒超声仪对两组患者进行三维能量超声检查, 探头频率 3~9 MHz, 首先进行常规

表 1 *miR-22*、*TGFβR1*、 β -actin 的引物序列及退火温度

Table 1 Primer sequence and annealing temperature of *miR-22*, *TGFβR1*, β -actin

基因	上游引物 (5' \rightarrow 3')	下游引物 (5' \rightarrow 3')	退火温度 ($^{\circ}$ C)
<i>miR-22</i>	TAGCAATAGTCTAGTTAGC	TAGCTATAGCTAGCTAGCT	60
<i>TGFβR1</i>	CATAGCTAGCGATCGTATG	TAGCTAGTAGTCGATGCTA	58
β -actin	TAGGCGTAGCTAGCTGATG	TATGGATCGTAGCTATAGC	58

超声探查,显示子宫最大纵切面后固定该平面,启动能量多普勒模式,取样框比子宫略大、将子宫完全包绕,启动三维功能键并勾勒子宫内膜轮廓,检测体积(Volume, V)、血管指数(vascular index, VI)、血流指数(flow index, FI)、血管血流指数(vascular flow index, VFI)。

1.2.3 IUA 严重程度及预后的评估

参照指南^[5]中Nasr宫腔粘连分级评估IUA严重程度,从峡部粘连、膜状粘连、致密粘连、输卵管开口、管状宫腔、月经类型、孕产史进行评分,计算总得分,0~4分为轻度、5~10分为中度、11~22分为重度。根据妊娠情况评价IUA患者的预后,共随访2年。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验进行两组间比较,采用Pearson检验进行相关性分析,采用K-M曲线及log rank检验分析累积妊娠率的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IUA组与对照组miR-22、TGFβ1表达水平的比较

IUA组局部组织中miR-22的相对表达水平低于对照组,TGFβ1的相对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 IUA组与对照组miR-22、TGFβ1表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-22	TGFβ1
IUA组	48	0.66±0.17	1.29±0.25
对照组	54	1.00±0.22	1.00±0.28
t值		5.489	8.653
P值		0.000	0.000

2.2 IUA组miR-22、TGFβ1表达水平的相关性

IUA组局部组织中miR-22的相对表达水平与TGFβ1的相对表达水平呈负相关,相关系数为-0.4146。见图1。

2.3 IUA组中不同严重程度患者miR-22、TGFβ1表达水平的比较

IUA组中重度患者局部组织中miR-22的相对表达水平低于轻度患者,TGFβ1的相对表达水平高于轻度患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

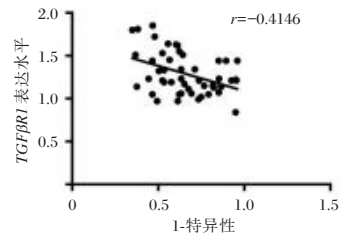


图1 IUA组miR-22、TGFβ1表达水平的相关性

Figure 1 Correlation of miR-22 and TGFβ1 expression level in IUA group

表3 IUA组中不同严重程度患者miR-22、TGFβ1表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of miR-22 and TGFβ1 expression levels among patients with different severity ($\bar{x} \pm s$)

严重程度	n	miR-22	TGFβ1
轻度	26	0.75±0.22	1.10±0.24
中重度	22	0.55±0.19	1.52±0.32
t值		3.171	4.640
P值		0.003	0.000

2.4 IUA组与对照组三维能量超声参数的比较

IUA组患者子宫内膜的三维能量超声参数V、VI、FI、VFI均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2、表4。



注:A为二维灰阶显示子宫内膜回声多发连续性中断,多条粗大低回声连接子宫前后壁;B为三维成像较直观显示:两侧宫角消失,宫腔形态欠规则,其内见多条散在粘连带迂曲走行。

图2 宫腔粘连的超声图像

Figure 2 ultrasonic image of intrauterine adhesion

表4 IUA组与对照组三维能量超声参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of three-dimensional energy ultrasonic parameters between IUA group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	V(cm ³)	VI(%)	FI	VFI
IUA组	48	3.41±0.62	3.74±0.89	23.09±4.51	1.16±0.25
对照组	54	4.49±0.77	4.71±0.94	26.65±6.44	1.49±0.31
t值		7.739	5.333	3.195	5.870
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 IUA组miR-22、TGFβ1表达水平与三维能量超声参数的相关性

IUA组患者局部组织中miR-22的相对表达水平与V、VI、FI、VFI呈正相关,TGFβ1的相对表达水平与V、VI、FI、VFI呈负相关。见表5。

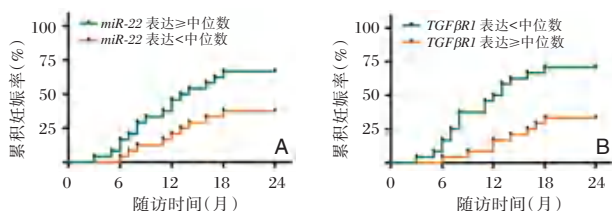
表5 IUA组 *miR-22*、*TGFβ1* 表达水平与三维能量超声参数的相关性

Table 5 Correlation between *miR-22*, *TGFβ1* expression level and three-dimensional energy ultrasonic parameters in IUA group

指标	<i>miR-22</i>		<i>TGFβ1</i>	
	r值	P值	r值	P值
V	0.3951	<0.05	-0.4092	<0.05
VI	0.4475	<0.05	-0.3751	<0.05
FI	0.3075	<0.05	-0.3332	<0.05
VFI	0.3416	<0.05	-0.3848	<0.05

2.6 IUA组 *miR-22*、*TGFβ1* 表达水平与预后的关系

IUA组中不同 *miR-22*、*TGFβ1* 表达水平的患者累积妊娠率的K-M曲线见图3。经log-rank检验:IUA组中 *miR-22* 表达≥中位数患者的2年累积妊娠率高于 *miR-22* 表达<中位数患者, *TGFβ1* 表达≥中位数患者的2年累积妊娠率低于 *TGFβ1* 表达<中位数患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。



注:A为IUA组中不同 *miR-22* 表达水平的患者累积妊娠率的K-M曲线,B为IUA组中不同 *TGFβ1* 表达水平的患者累积妊娠率的K-M曲线。

图3 K-M曲线
Figure 3 K-M curve

3 讨论

IUA分离术及切除术是治疗IUA的常用手段,能够有效分离或清除粘连的宫腔组织,但手术操作也不可避免会造成子宫内膜损害,术后IUA复发的风险较高^[6-7]。

成纤维细胞过度增殖、纤维结缔组织异常增生是与IUA发生密切相关的生物学环节,参与该环节的关键调控分子是TGF-β。*TGFβ1*是介导TGF-β生物学效应的膜受体,能够招募下游Smad3并促进胶原蛋白、层黏连蛋白合成,进而导致组织纤维化的发生^[8-10]。一项动物实验通过刮宫术建立了IUA大鼠模型,IUA大鼠内膜组织中*TGFβ1*的表达水平明显增加^[4],提示*TGFβ1*的高表达与IUA的发生有关。本研究对IUA患者进

行了检测,与正常子宫内膜组织比较,IUA子宫内膜组织中*TGFβ1*的表达水平增加,与上述研究结果一致。进一步通过Nasr宫腔粘连分级评估IUA严重程度并分析可知:中重度IUA患者子宫内膜组织中*TGFβ1*的表达水平高于轻度IUA患者,结果表明*TGFβ1*表达增加与IUA的发生及粘连程度的加重有关。

*TGFβ1*表达的上游调控机制复杂,其中miRs能够在转录后水平调控基因表达^[11],多项研究证实*TGFβ1*是*miR-22*的下游靶基因之一^[12-13]。本研究对IUA患者进行了检测,与正常子宫内膜组织比较,IUA子宫内膜组织中*miR-22*的表达水平降低,与IUA大鼠中*miR-22*减轻粘连的生物学作用吻合;同时,*miR-22*的表达与*TGFβ1*呈负相关,中重度IUA患者子宫内膜组织中*miR-22*的表达水平低于轻度IUA患者。以上结果表明*miR-22*表达降低与IUA的发生及粘连程度的加重有关,并且*miR-22*可能通过靶向调控*TGFβ1*的参与IUA的发病。

超声检查是临床诊断IUA并评估病情的常用手段,三维能量超声是新的超声检查技术,相关的超声特征包括宫腔缩小、子宫内膜容积减小以及粘连组织中血流灌注不足^[14]。随着IUA病情加重,上述超声变化更加显著。本研究对IUA患者进行了三维能量超声检查,结果显示:与对照组比较,IUA患者子宫内膜的V、VI、FI、VFI均降低,符合IUA发病过程中子宫内膜容积减小以及血流灌注不足的特征^[14]。进一步在IUA患者中进行相关性分析可知:*miR-22*的表达水平与超声参数V、VI、FI、VFI呈负相关,*TGFβ1*的表达水平与超声参数V、VI、FI、VFI呈正相关,表明IUA发病过程中*miR-22*及*TGFβ1*表达的变化会加重子宫内膜容积减小以及血流灌注不足。

*miR-22*及其靶向调控的*TGFβ1*参与成纤维细胞增殖及组织纤维化的调控,两者异常表达可能在术后促进子宫内膜纤维化的发生、严重者出现IUA复发,进而影响妊娠。本研究对IUA患者的妊娠情况进行了随访,分析其与*miR-22*、*TGFβ1*表达的关系,结果显示,*miR-22*表达降低、*TGFβ1*表达增加会导致累积妊娠率显著降低。

综上所述,IUA组织中*miR-22*低表达、*TGFβ1*高表达存在相关性,同时两者表达的变化与粘连加重、子宫内膜体积缩小及血流灌注减少、妊娠预后不良有关。

(下转第1849页)

抗A抗B血型定型试剂的质量分析

胡泽斌 于婷 孙彬裕 薄淑英 曲守方* 黄杰*

[摘要] 目的 评价按照生物制品批签发管理的血筛诊断试剂之抗A抗B血型定型试剂品种的产品质量。方法 按照《中国药典》要求,检查抗A抗B血型定型试剂成品的外观、特异性、亲和力、效价、冷凝集素和不规则抗体以及稳定性等性能指标。结果 4家国产336批抗A抗B血型定型试剂成品的质量均满足《中国药典》要求。抗A试剂均为透明的蓝色液体,抗B试剂均为透明的黄色液体;抗A试剂与A₁、A₂B红细胞均产生凝集,与O及B型红细胞均不凝集,抗B试剂与B红细胞均产生凝集,与A₁、O红细胞均不凝集;抗A试剂与A₁、A₂、A₂B红细胞出现凝集的时间均分别≤15 s、≤30 s、≤45 s,抗B试剂与B红细胞出现凝集的时间均≤15 s,且在3 min内凝集块均达到1 mm²以上;抗A试剂与A₁、A₂、A₂B型红细胞的凝集效价均不低于国家参考品的同步测定结果,抗B试剂与B型红细胞的凝集效价均不低于国家参考品的同步测定结果;抗A试剂与10例非血缘性O型红细胞和3例B型红细胞在4℃、18~25℃、37℃三个反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血,抗B试剂与10例非血缘性O型红细胞和3例A型红细胞在4℃、18~25℃、37℃三个反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血。结论 对抗A抗B血型定型试剂进行每一批次全部项目的质量检测,是保障血筛诊断试剂批签发工作的重要技术支撑,有助于梳理此品种的质量风险,为监管提供科学依据。

[关键词] ABO血型;质量分析;批签发;抗A;抗B

Quality analysis of anti-A and anti-B blood typing reagents

HU Zebin, YU Ting, SUN Binyu, BO Shuying, QU Shoufang*, HUANG Jie*

(National Institute for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the product quality of anti-A and anti-B blood typing reagents of blood screening diagnostic reagents managed in accordance with the batch issuance of biological products. **Methods** According to the requirements of the Chinese Pharmacopoeia, check the appearance, specificity, affinity, titer, cold agglutinin and unexpected antibody, stability as the performance indexes of the anti-A and anti-B blood group typing reagents. **Results** The quality of 336 batches of anti-A and anti-B blood group typing reagents produced from 4 enterprises all met the requirements of the Chinese Pharmacopoeia. Anti-A reagents are transparent blue liquids, and anti-B reagents are transparent yellow liquids. Anti-A reagent agglutinates with A₁ and A₂B red blood cells but does not agglutinate with O and B type red blood cells. Anti-B reagent agglutinates with B red blood cells and does not agglutinate with A₁ and O red blood cells. The time for anti-A reagent to agglutinate with A₁, A₂, and A₂B erythrocytes is ≤ 15 s, ≤ 30 s, ≤ 45 s, respectively, and the time for anti-B reagent to agglutinate with B erythrocytes is ≤ 15 s, and the agglutination time is less than 3 min. All reach more than 1 mm². The agglutination titers of anti-A reagents and A₁, A₂, and A₂B red blood cells are not lower than the simultaneous determination results of national reference products, and the agglutination titers of anti-B reagents and B-type red blood cells are not lower than the simultaneous determination results of national reference materials. Anti-A reagent and 10 cases of unrelated type O red blood cells and 3 cases of type B red blood

基金项目:广东省重点领域研发计划项目(2020B0404010002)

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京100050

注:胡泽斌和于婷为共同第一作者

*通信作者:曲守方, E-mail: qushoufang@126.com; 黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

cells did not show agglutination reaction or hemolysis under the three reaction conditions of 4℃, 18–25℃ and 37℃. Anti-B reagent and 10 cases of unrelated type O red blood cells and 3 cases of type A red blood cells did not show agglutination reaction or hemolysis under the three reaction conditions of 4℃, 18–25℃ and 37℃.

Conclusion The quality inspection of all items in each batch of anti-A and anti-B blood typing reagents is an important technical support for guaranteeing the batch issuance of blood screening diagnostic reagents, which helps to sort out the quality risks of this variety and provide a scientific basis for supervision.

[KEY WORDS] ABO blood group; Quality analysis; Batch issuance; Anti-A; Anti-B

按照临床输血的要求, ABO血型的鉴定必须以正、反定型试验结果相互参照来确定^[1-3]。所谓正定型是指用标准抗A和抗B血型定型试剂来测定红细胞上的A抗原和B抗原;反定型是指用标准A型细胞和B型细胞来测定血清或血浆中有无相应的抗A和抗B抗体。ABO血型正定型用抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)被列为血液筛查类体外诊断试剂,按照药品中的生物制品进行批签发管理^[4-6]。国家药品监督管理局批准了4家国产和2家进口抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体),用于临床ABO血型正定型鉴定。

中国食品药品检定研究院负责对抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)进行批签发工作的具体实施,对该品种按照《中国药典》^[7]进行全部检验。本研究对4家国产A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)近5年来的产品质量进行检测分析,梳理此品种的质量风险,为保障血筛诊断试剂批签发工作提供技术支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂

O型、B型、A型、A₁型、A₂型、A₂B型红细胞,由中国食品药品检定研究院提供;4家待检测试剂抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体),分别来自北京金豪制药股份有限公司、河北医科大学生物医学工程中心、上海血液生物医药有限责任公司、长春博德生物技术有限责任公司。

1.1.2 标准品

抗A抗B血型定型试剂效价测定用国家参考品,批号:280020-201702,抗A参考品为蓝色冻干品,抗B参考品为黄色冻干品,由中国食品药品检定研究院提供。

1.1.3 仪器

澄明度检测仪(生产厂家:天津市精拓仪器科技有限公司,型号:YB-2型)、离心机(生产厂家:北京时代北利离心机有限公司,型号:DT5-3)、久保田离心机(生产

厂家:日本株式会社久保田制作所,型号:KA-2200)、恒温培养箱(生产厂家:上海一恒科技有限公司,型号:GHP-9080)、秒表(生产厂家:上海金雀表业有限公司,型号:J9-2 II)、微量移液器(生产厂家:艾本德(上海)国际贸易有限公司,型号:10~100 μL,100~1 000 μL)。

1.2 方法

按照《中国药典》2020版三部生物制品通则中对抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)的成品检定要求,对4家抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)成品进行全部性能指标的检测,包括外观、特异性、亲和力、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测试、稳定性试验。

1.2.1 外观

取待检试剂5支,打开外包装。采用澄明度仪检查法,选择2200 lx光照度,手持瓶颈部于遮光板边缘处,轻轻旋转和翻转容器使溶液中可能存在的可见异物悬浮,分别在黑色和白色背景下,在明视距离(待检试剂至人眼的清晰观察距离,通常为25 cm)目视检查20 s。肉眼观察液体情况。

1.2.2 特异性

取A₁、B、O型红细胞各3例,分离红细胞后混合,洗3次后用生理氯化钠溶液配成2%红细胞悬液使用。将试管排2行,第1行每支加待检试剂0.1 mL,第2行每支加生理氯化钠溶液,然后分别加入2% A₁、A₂B、B、O型红细胞悬液0.1 mL。置18~25℃ 15 min,1 000 r/min离心1 min离心半径16.5 cm,肉眼观察结果。生理氯化钠溶液做红细胞悬液对照。

1.2.3 亲和力

取A₁、A₂、A₂B、B型红细胞各3例,分离红细胞后混合,洗3次后用生理氯化钠溶液配成配成10%红细胞悬液使用。取0.05 mL待检试剂置洁净玻片上,加等体积10%红细胞悬液立即混匀,面积直径要求10 mm²以上,滴入红细胞悬液同时,即刻记录肉眼可见凝集出现时间及3 min凝块大小。

1.2.4 效价测定

取A₁、A₂、A₂B、B型红细胞各3例,分离红细

胞后混合,洗3次后用生理氯化钠溶液配成2%红细胞悬液使用。将试管排成2行,每行10支,每支加0.1 mL生理氯化钠溶液,将待检试剂或国家参考品0.1 mL二倍系列稀释,加入相应的2%红细胞悬液0.1 mL。置18~25℃ 15 min,1 000 r/min离心1 min离心半径16.5 cm,肉眼观察结果。

1.2.5 冷凝集素和不规则抗体测定

每一待检试剂排5行试管,每行13支,各加待检试剂0.1 mL,前3行的前10管分别加入10例O型2%红细胞悬液0.1 mL,后3管分别加入3例A型或者B型2%红细胞悬液0.1 mL。第1行置4℃,第2行置18~25℃,第3行置37℃,静置2 h观察结果;第4和第5行,前10管分别加入10例O型5%红细胞悬液0.1 mL,后3管分别加入3例A型或者B型5%红细胞悬液0.1 mL;第4行置18~25℃,第5行置37℃,静置2 h后观察结果。

1.2.6 稳定性

待检试剂的有效期为1年的在37℃加热7 d,有效期为2年的在37℃加热14 d。按上述1.2.1-1.2.5方法进行外观、特异性、亲和力、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测定项目的检测。

2 结果

2.1 外观结果

对4家国产抗A抗B血型定型试剂共336批进行外观检查,抗A试剂均为透明的蓝色液体,抗B试剂均为透明的黄色液体,且均无摇不散的沉淀或异物。4家企业的抗A抗B血型定型试剂的外观项目检测结果均符合《中国药典》规定。

2.2 特异性结果

对4家企业共336批次的抗A抗B血型定型试剂进行特异性检查,结果表明,抗A试剂与A₁、A₂B红细胞均产生凝集,与O及B型红细胞均不凝集,抗B试剂与B红细胞均产生凝集,与A₁、O红细胞均不凝集,均无溶血和其他不易分辨的现象。4家企业的抗A抗B血型定型试剂的特异性项目检测结果均符合《中国药典》规定。

2.3 亲和力结果

对4家企业共336批次的抗A抗B血型定型试剂进行亲和力检查,结果表明,抗A试剂与A₁、A₂、A₂B红细胞出现凝集的时间均分别≤15 s、≤30 s、≤45 s,抗B试剂与B红细胞出现凝集的时间均≤15 s,且在3 min内凝集块均达到1 mm²以上。见表1。4家企业的抗A抗B血型定型试剂的亲和力项目检测结果均符合《中国药典》规定。

表1 抗A抗B血型定型试剂亲和力结果

Table 1 Affinity results of anti-A and anti-B blood typing reagents

血型定型试剂	红细胞	A(s)	B(s)	C(s)	D(s)	药典规定(s)	亲和力检定结论
抗A	A ₁	3.45~3.88	2.45~3.08	3.05~3.88	4.25~5.28	≤15	符合规定
	A ₂	3.68~4.32	2.68~3.32	3.18~4.52	4.68~5.32	≤30	符合规定
	A ₂ B	3.69~4.59	2.89~3.69	3.09~4.29	4.69~5.79	≤45	符合规定
抗B	B	3.50~5.17	2.58~3.17	3.60~5.07	4.50~6.17	≤15	符合规定

注:“A、B、C、D”表示4个不同厂家,表2同。

2.4 效价测定结果

效价滴度以产生“+”凝集的待检试剂最高稀释度计算,不计红细胞悬液体积。对4家企业共336批次的抗A抗B血型定型试剂进行效价测定,结果表明,抗A试剂与A₁、A₂、A₂B型红细胞的凝集效价均不低于国家参考品的同步测定结果,抗B试剂与B型红细胞的凝集效价均不低于国家参考品的同步测定结果。见表2。4家企业的抗A抗B血型定型试剂的效价测定项目检测结果均符合《中国药典》规定。

2.5 冷凝集素和不规则抗体测定结果

对4家企业共336批次的抗A抗B血型定型试剂进行效价测定,结果表明,抗A试剂与2%的10例非血缘性O型红细胞和3例B型红细胞在4℃、18~25℃、37℃三个反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血。抗B试剂与2%的10例非血缘性O型红细胞和3例A型红细胞在4℃、18~25℃、37℃三个反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血;抗A试剂与5%的10例非血缘性O型红细胞和3例B型红细胞在18~25℃、37℃两个

表2 抗A抗B血型定型试剂效价测定结果

Table 2 Titer results of anti-A and anti-B blood typing reagents

血型定型试剂	红细胞	A	B	C	D	国家参考品规定	效价测定检定结论
抗A	A ₁	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256	符合规定
	A ₂	1:128~1:256	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:128	符合规定
	A ₂ B	1:128~1:256	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:128	符合规定
抗B	B	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256~1:512	1:256	符合规定

反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血。抗 B 试剂与 5% 的 10 例非血缘性 O 型红细胞和 3 例 A 型红细胞在 18~25℃、37℃ 两个反应条件下均不出现凝集反应,也不发生溶血。4 家企业的抗 A 抗 B 血型定型试剂的冷凝集素和不规则抗体测定项目检测结果均符合《中国药典》规定。

2.6 稳定性试验结果

4 家企业 336 批次的抗 A 抗 B 血型定型试剂在 37℃ 加热 7 d 或 14 d 后,与 4℃ 保存的试剂相比外观没有明显变化,抗 A 试剂仍为透明的蓝色液体,抗 B 试剂仍为透明的黄色液体,且均无摇不散的沉淀或异物;与 4℃ 保存的试剂相比特异性没有变化,抗 A 试剂仍与 A₁、A₂B 红细胞凝集,与 O 及 B 型红细胞不凝集,抗 B 试剂仍与 B 红细胞产生凝集,与 A₁、O 红细胞不产生凝集,且均无溶血和其他不易分辨的现象;与 4℃ 保存的试剂相比,加热后的抗 A 抗 B 血型定型试剂与红细胞出现的凝集时间略有 0.50~1.50 s 延迟,但仍符合《中国药典》规定;与 4℃ 保存的试剂相比,加热后的抗 A 抗 B 血型定型试剂的效价测定结果略低,但仍满足国家参考品的要求;与 4℃ 保存的试剂相比冷凝集素和不规则抗体测定结果没有变化,全部试管均不出现非特异性凝集反应,也未发生溶血。4 家企业 336 批次的抗 A 抗 B 血型定型试剂的稳定性试验结果均符合《中国药典》规定。

3 讨论

生物制品批签发^[8],是指国家药品监督管理局对获得上市许可的疫苗类制品、血液制品、用于血源筛查的体外诊断试剂以及国家药品监督管理局规定的其他生物制品,在每批产品上市销售前或者进口时,经指定的批签发机构进行审核、检验,对符合要求的发给批签发证明的活动。未通过批签发的产品,不得上市销售或者进口。为规范生物制品批签发行为,保证生物制品安全有效,根据新制修订《药品管理法》和《疫苗管理法》,2020 年 12 月 11 日国家市场监督管理总局令第 33 号《生物制品批签发管理办法》公布,本办法自 2021 年 3 月 1 日起施行。新《生物制品批签发管理办法》进一步明确了批签发职责分工和重大质量风险产品查处程序,明确了批签发机构的职责,强调对于发现的质量问题、缺陷和风险及时进行调查评估,采取必要措施处理。

中国食品药品检定研究院^[9]是负责抗 A 抗 B 血型定型试剂(单克隆抗体)的唯一批签发机构,一直非常重视该品种的产品质量,坚持对每一批试剂进行全部检测项目的质量检定。2018 年以来,中国食品药品检定研究院共签发了 336 批 4 家国产抗 A 抗 B 血型定型试剂,签发量达 741 956 800 人份,对试剂成品进行了外观、特异性、亲和力、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测试、稳定性试验等 6 个项目的检验,质量全部合格。总体来讲,北京金豪制药股份有限公司、河北医科大学生物医学工程中心、上海血液生物医药有限责任公司、长春博德生物技术有限责任公司 4 家国产抗 A 抗 B 血型定型试剂的质量稳定。

抗 A 抗 B 血型定型试剂(单克隆抗体)的批发工作主要有三个环节:资料审核、产品检定、出具检验报告及批签发证明。产品检定依据《中国药典》进行全部项目的检定,包括外观、特异性、亲和力、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测试、稳定性试验共 6 个项目。《中国药典》每 5 年进行一次修订,但是针对抗 A 抗 B 血型定型试剂(单克隆抗体)这个品种,2015 版^[10]与 2020 版的内容没有发生任何变化,所以 2018 年以来对抗 A 抗 B 血型定型试剂(单克隆抗体)的产品检定依据了相同的技术指标和判定方法。

在 6 个检定项目中,效价是反映不同厂家生产的抗 A 抗 B 血型定型试剂的灵敏度,是试剂检出能力的关键评价指标,在临床输血等 ABO 血型鉴定中发挥重要作用^[11-13],因此,在效价测定中采用了抗 A 抗 B 血型定型试剂效价测定用国家参考品这样一把标尺来进行统一评价^[14-15]。《中国药典》规定,抗 A 抗 B 血型定型试剂在半成品检定中需要进行特异性、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测定、无菌检查以及稳定性试验,半成品的稳定性试验同样采用 37℃ 加热 7 天(有效期 1 年)或 14 天(有效期 2 年)后进行特异性、效价测定、冷凝集素和不规则抗体测定以及无菌检查,在实际工作中企业对此反映较多,认为半成品已经进行 4 个关键指标的检测,加热之后再进行一次全部项目检测,大大延迟了产品的放行,尤其是无菌检查采用直接接种法需要 14 天时间。是否有必要对半成品和成品均进行稳定性检验,以及半成品加热后是否必须再进行一次无菌检测,希望引起更多的讨论与思考,在下一版药典修订时对此进一步研判。

参考文献

[1] 尹湧华, 孔玉洁, 王美玉, 等.《血站技术操作规程(2015版)》[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(11):1303-1305.

[2] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规范(第4版)[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:118-123.

[3] Carson JF, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157:49-58.

[4] 国家市场监督管理总局. 中华人民共和国药品管理法实施条例[EB/OL].(2021-6-11)[2022-02-18].https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210611_330611.html.

[5] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2019-8-26)[2022-02-18]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.

[6] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL].(2019-6-30)[2022-02-18].http://www.gov.cn/xinwen/2019-06/30/content_5404540.htm.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 2020年版三部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020,430-431.

[8] 国家药品监督管理局. 生物制品批签发管理办法[EB/OL].(2020-12-21)[2022-02-18] <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20201221174641125.html>.

[9] 中国食品药品检定研究院. 抗A抗B血型定型试剂效价测定用国家参考品[EB/OL].(2018-5-10)[2022-02-18]. <http://aoc.nifdc.org.cn/sell/home/search.html>.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 2015年版三部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015, 389-390.

[11] Koch EJ, Snow R, Cook JT, et al. Variation of anti-A and anti-B titers in group O potential blood donors: A pilot study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2021, 91(2S Suppl 2):S221-S225.

[12] Cap AP, Beckett A, Benov A, et al. Whole Blood Transfusion[J]. *Mil Med*, 2018, 183(suppl_2):44-51.

[13] McVey J, Baker D, Parti R, et al. Anti-A and anti-B titers in donor plasma, plasma pools, and immunoglobulin final products[J]. *Transfusion*, 2015, 55(Suppl 2):S98-104.

[14] 孙彬裕, 曲守方, 于婷, 等. 抗A抗B血型定型试剂(单克隆抗体)国家参考品的建立[J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4):369-372.

[15] Thorpe SJ, Fox B, Heath AB, et al. International standards for minimum potency of anti-A and anti-B blood grouping reagents: evaluation of candidate preparations in an international collaborative study[J]. *Vox Sang*, 2006, 91(4):336-344.

(上接第1844页)

参考文献

[1] Vitale SG, Riemma G, Carugno J, et al. Postsurgical barrier strategies to avoid the recurrence of intrauterine adhesion formation after hysteroscopic adhesiolysis: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(4):487-498.e8.

[2] Yang X, Liu Y, Li TC, et al. Durations of intrauterine balloon therapy and adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial [J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(4):539-546.

[3] Abudukeyoumu A, Li MQ, Xie F, et al. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(2):e13262.

[4] 覃筱婕, 伦桂欢, 刘应锋, 等. miR-22 靶向 TGF β 1 对宫腔粘连大鼠内膜组织的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(2): 213-219.

[5] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.

[6] Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Campo R, et al. Pregnancy-related intrauterine adhesion treatment: new insights [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(4):1188.

[7] Lee WL, Liu CH, Cheng M, et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5175.

[8] Leung RK, Lin Y, Liu Y, et al. Recent Advances in Understandings Towards Pathogenesis and Treatment for Intrauterine Adhesion and Disruptive Insights from Single-Cell Analysis[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(7):1812-1826.

[9] Chen JX, Yi XJ, Gu PL, et al. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(10):e8324.

[10] Yao Y, Chen R, Wang G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):225.

[11] Mitchell CJ, D'Souza RF, Schierding W, et al. Identification of human skeletal muscle miRNA related to strength by high-throughput sequencing[J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(6):416-424.

[12] Wang H, Zhang Q, Wang B, et al. miR-22 regulates C2C12 myoblast proliferation and differentiation by targeting TGFBR1 [J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(4):257-268.

[13] Hong Y, Cao H, Wang Q, et al. MiR-22 may Suppress Fibrogenesis by Targeting TGFBR1 in Cardiac Fibroblasts [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1345-1353.

[14] 周颖, 黄昕宁, 刘艳婷, 等. 宫腔镜下重度宫腔粘连松解术后子宫内皮下血流的三维能量多普勒超声变化[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 589-592.

血清干扰素调节因子1对初治肺结核患者疗效的影响

白玺* 王萍 丁成智 白丰玺

[摘要] **目的** 探讨血清干扰素调节因子1(IRF-1)水平与初治肺结核患者T淋巴细胞免疫功能及近期疗效的关系。**方法** 2018年1月至2021年1月河南省胸科医院连续收治新诊断肺结核患者为研究对象。采用酶联免疫吸附法检测血清中IRF-1水平,根据IRF-1检测结果,将患者分为高IRF-1组和低IRF-1组。流式细胞术检测外周血中CD4⁺、CD8⁺、Th17和Treg细胞水平。所有患者均在规范治疗6个月后接受临床疗效评估,统计患者临床症状消失、痰涂片转阴、肺部浸润影消失和临床治愈情况。**结果** 高IRF-1组和低IRF-1组初治肺结核患者性别、年龄、户口、体质量指数、合并糖尿病和合并咯血情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高IRF-1组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg低于低IRF-1组,CD8⁺、Th17水平高于高IRF-1组,差异有统计学意义($t=6.359$ 、 6.129 、 4.881 、 3.692 、 4.800 、 5.829 , P 均 <0.05);高IRF-1组规范抗结核治疗6个月后临床症状消失率、痰涂片转阴率和肺部浸润影消失率低于低IRF-1组,差异有统计学意义($\chi^2=6.571$ 、 6.154 、 4.453 , P 均 <0.05),但两组临床治愈率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.313$, $P>0.05$)。ROC分析结果显示,开始治疗前IRF-1水平预测初治肺结核患者治疗6个月临床症状消失、痰涂片转阴和肺部浸润影消失曲线下面积分别为0.731、0.792和0.775,截断值分别为54.34、56.73和53.86。**结论** 血清IRF-1水平可反映初治肺结核患者T细胞免疫功能,且与患者规律治疗6个月临床疗效有一定关联。

[关键词] 干扰素调节因子1;初治肺结核;T淋巴细胞;近期疗效

Effect of serum interferon regulatory factor 1 on curative effect of newly treated patients with pulmonary tuberculosis

BAI Xi*, WANG Ping, DING Chengzhi, BAI Fengxi

(Ward 1, Department of Tuberculosis, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum interferon regulatory factor 1 (IRF-1) level and T lymphocyte immune function and short-term efficacy in newly treated pulmonary tuberculosis patients. **Methods** From January 2018 to January 2021, patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis were consecutively admitted to the Henan Provincial Chest Hospital as the research object. The serum IRF-1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. According to the IRF-1 detection results, the patients were divided into high IRF-1 group and low IRF-1 group. The levels of CD4⁺, CD8⁺, Th17 and Treg cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. All patients were evaluated for clinical efficacy after 6 months of standard treatment. The disappearance of clinical symptoms, negative sputum smear, disappearance of pulmonary infiltrates and clinical cure were counted. **Results** There was no significant difference in gender, age, household registration, body mass index, diabetes mellitus and hemoptysis in newly treated pulmonary tuberculosis patients with high IRF-1 group and low IRF-1 group ($P>0.05$). The levels of CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and Treg in the high IRF-1 group were lower than those in the low IRF-1 group, and the levels of CD8⁺ and Th17 were higher than those in the high IRF-1 group, and the differences were statistically significant ($t=6.359$, 6.129 , 4.881 , 3.692 , 4.800 , 5.829 , $P<0.05$). The disappearance rate of clinical symptoms,

基金项目:河南省卫健委联合共建项目(LHGJ20190751)

作者单位:河南省胸科医院结核内科一病区,河南,郑州 450000

*通信作者:白玺, E-mail: bxyx9560@163.com

negative rate of sputum smear and pulmonary infiltrates after 6 months of standard anti-tuberculosis treatment in the high IRF-1 group were lower than those in the low IRF-1 group, with statistical differences ($\chi^2=6.571, 6.154, 4.453, P<0.05$). There was no significant difference in the clinical cure rate between the two groups ($\chi^2=1.313, P>0.05$). The results of ROC analysis showed that the IRF-1 level before the start of treatment predicted the disappearance of clinical symptoms, sputum smear negative and disappearance of pulmonary infiltrates in patients with pulmonary tuberculosis at 6 months of treatment. The areas under the curve were 0.731, 0.792 and 0.775, respectively. The cutoff values are 54.34, 56.73 and 53.86, respectively. **Conclusion** The serum IRF-1 level can reflect the T cell immune function of newly treated pulmonary tuberculosis patients, and it has a certain correlation with the clinical efficacy of patients after regular treatment for 6 months.

[KEY WORDS] Interferon regulatory factor 1; Newly treated pulmonary tuberculosis; T lymphocytes; Short-term efficacy

肺结核是由于结核分支杆菌感染肺部引起的传染性疾病,在世界卫生组织2020年统计结果中肺结核是导致人群死亡的十大原因之一^[1-2]。我国是结核病大国,有较大的结核病患者群体,且患者普遍存在营养状况差、治疗依从性低等特点^[3],虽然结核病宣传和防治消耗了巨大的人力和物力,但仍有较多结核病患者在初次接受治疗后出现复发的情况^[4],对患者预后产生不良影响。肺结核疾病复发受到多种因素调控和影响,干扰素作为单核细胞和淋巴细胞产生的多功能蛋白质^[5],在同种细胞上可产生广谱抗菌、抗病毒效果,对细胞生长、分化、调节免疫等多个生物学过程产生影响^[6]。干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor-1, IRF-1)可通过激活相关信号转导通路刺激机体产生干扰素,并进一步调节结核菌诱导的细胞死亡过程^[7-8],从而对肺结核患者病情产生影响,但对初治肺结核患者而言,IRF-1与其抗结核疗效临床关联尚不明确,本研究对此进行探讨,现将结果报道如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象

2018年1月至2021年1月河南省胸科医院连续收治新诊断肺结核患者为研究对象。纳入标准:①年龄18~60周岁。②符合肺结核诊断标准^[9],且为初次接受治疗。③均为本地户口,持续接受治疗6个月以上。④相关临床资料完整。排除标准:①治疗中途失访或转院者。②合并艾滋病、病毒性肝炎。③合并恶性肿瘤。④对治疗药物不耐受或中途更改治疗方案。所有患者均接受血清中IRF-1水平检测,并根据结果进行分组,研

究对象均签署知情同意书,研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 血清IRF-1和外周血T淋巴细胞水平检测

所有患者均在开始治疗前1d采集外周静脉血标本2份,其中一份常规分离为血清后采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)检测血清中IRF-1水平,试剂盒购自上海纪宁生物公司(人干扰素调节因子-1ELISA试剂盒,货号:JN19646)。根据IRF-1检测结果,将患者平均分为高IRF-1组和低IRF-1组。另一份血样使用人外周血单个核细胞分离液将其分离为单个核细胞并将细胞调至 1×10^6 个/mL后,以流式细胞术检测外周血中CD4⁺、CD8⁺、Th17和Treg细胞水平,其中Th17细胞以CD4⁺IL-17⁺标记,Treg细胞以CD4⁺IFN- γ ⁺标记,并自动计算得出CD4⁺/CD8⁺,所用NAVIOS 10流式细胞仪由美国贝克曼库尔特公司生产,所有抗体均在避光条件下依次加入。

1.3 临床评估

患者初治方案均为2HRZE/4HR为主,其中H为异烟肼,R为利福平,Z为吡嗪酰胺,E为乙胺丁醇。所有患者均在规范治疗6个月后接受临床疗效评估,且治疗期间每个月进行1次痰涂片和细菌培养,统计患者临床症状消失、痰涂片转阴、肺部浸润影消失和临床治愈情况。临床治愈标准:连续两个月临床症状消失、肺部浸润影基本吸收且至少连续3次痰检结果阴性^[9]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0进行数据分析;实验数据中符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验;计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(Receiver operating charac-

teristic, ROC)评价治疗开始前 IRF-1 水平对患者治疗 6 个月不同临床结局的预测效能;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

高 IRF-1 组和低 IRF-1 组初治肺结核患者性

别、年龄、户口、体质量指数、合并糖尿病和合并咯血情况比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组细胞免疫功能和 IRF-1 水平比较

高 IRF-1 组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、Treg 低于低 IRF-1 组, $CD8^+$ 、Th17 水平高于高 IRF-1 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

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

Table 1 Comparison of general information between the two groups [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

分组	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	户口(农村/城市)	体质量指数(kg/m ²)	合并糖尿病(例)	合并咯血(例)
高 IRF-1 组	55	30/25 (54.55/45.45)	40.86±4.55	15/40 (27.27/72.73)	23.53±3.28	6 (10.91)	10 (18.18)
低 IRF-1 组	55	32/23 (58.18/41.82)	40.62±4.50	13/42 (23.64/76.36)	23.70±3.31	5 (9.09)	12 (21.82)
<i>t</i> / χ^2 值		0.148	0.278	0.192	0.271	0.101	0.227
<i>P</i> 值		0.701	0.781	0.662	0.787	0.751	0.634

表 2 两组细胞免疫功能和 IRF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of cellular immune function and IRF-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	Th17 (%)	Treg (%)	IRF-1 (ng/mL)
高 IRF-1 组	55	32.34±3.40	28.40±3.28	1.14±0.35	8.34±2.01	4.34±1.28	64.53±18.64
低 IRF-1 组	55	36.53±3.51	24.67±3.10	1.48±0.38	6.97±1.88	5.53±1.32	46.34±13.72
<i>t</i> 值		6.359	6.129	4.881	3.692	4.800	5.829
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组治疗 6 个月后临床结局比较

高 IRF-1 组规范抗结核治疗 6 个月后临床症状消失率、痰涂片转阴率和肺部浸润影消失率低于低 IRF-1 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但两组临床治愈率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗 6 个月后临床结局比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of clinical outcomes between the two groups after 6 months of treatment [$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	临床症状消失	痰涂片转阴	肺部浸润影消失	临床治愈
高 IRF-1 组	55	28 (50.91)	22 (40.00)	19 (34.55)	23 (41.82)
低 IRF-1 组	55	41 (74.55)	35 (63.64)	30 (54.55)	29 (52.73)
χ^2 值		6.571	6.154	4.453	1.313
<i>P</i> 值		0.010	0.013	0.035	0.252

2.4 开始治疗前 IRF-1 水平对初治肺结核患者治疗 6 个月不同临床结局的预测效能

ROC 分析结果显示,开始治疗前 IRF-1 水平预测初治肺结核患者治疗 6 个月临床症状消失、痰涂片转阴和肺部浸润影消失曲线下面积分别为 0.731、0.792 和 0.775,截断值分别为 54.34、56.73 和 53.86。见表 4。

表 4 开始治疗前 IRF-1 水平对初治肺结核患者治疗 6 个月不同临床结局的预测效能

Table 4 Predictive efficacy of IRF-1 level before starting treatment on different clinical outcomes of 6-month treatment-naïve pulmonary tuberculosis patients

指标	曲线下面积 (AUC)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI	截断值
临床症状消失	0.731	71.64	70.18	0.717-0.759	54.34
痰涂片转阴	0.792	76.43	74.23	0.773-0.822	56.73
肺部浸润影消失	0.775	75.30	73.15	0.757-0.799	53.86

3 讨论

随着卡介苗接种的普及、公共卫生措施的推广以及各种标准化治疗手段的完善,肺结核发病率在本世纪已明显改善^[10-11]。近年来随着病原学、影像学、分子生物学技术不断发展,肺结核诊断技术有很大提高,但由于 TB 清除较为困难,服药周期往往较长,在长时间的治疗过程中出现毒副作用风险也逐渐加大^[12],为了提高患者的治疗和生存体验,有必要对肺结核患者的发病因素进行调查。

T 淋巴细胞在机体免疫反应中发挥重要作用,而免疫功能损伤是患者肺部出现结核重要原因^[13],研究^[14-15]表明,IFN- γ 可诱导 IRF-1 表达,随

后在免疫细胞的发育及活化过程中起重要作用。此外,另有研究^[16-17]表明 IRF-1 在 MHC I 类分子的诱导性表达及凋亡中起重要作用。CD⁴⁺、CD⁸⁺ 水平以及 CD⁴⁺/CD⁸⁺ 比值可以有效反映机体免疫功能,其中 CD⁴⁺ 细胞则经由分泌各种细胞因子来介导机体免疫反应,可以发挥诱导体液免疫,帮助促进 T 淋巴细胞转化为效应细胞作用^[18]; CD⁸⁺ 细胞在机体中通过抑制 B 细胞抗体生成以及 T 淋巴细胞活性发挥抑制免疫功能作用; CD⁴⁺ 与 CD⁸⁺ 细胞在机体中保持平衡以维持正常机体免疫状态, CD⁴⁺/CD⁸⁺ 比值则有效反映了这种平衡状态^[19]。此外, Th17/Treg 免疫细胞轴及其释放细胞因子在机体感染及抗感染过程中免疫作用发挥重要作用, Th17 介导的炎症反应和下游细胞因子主要发挥促炎功能^[20], 而 Treg 介导的炎症反应和下游细胞因子则主要发挥抑炎功能^[21]。本研究发现高 IRF-1 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、Treg 低于低 IRF-1 组, CD8⁺、Th17 水平高于高 IRF-1 组, 机体 T 淋巴细胞亚群水平以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值水平变化显示机体成熟 T 淋巴细胞数量减少, CD4⁺ 细胞免疫诱导作用减弱, CD8⁺ 细胞免疫抑制作用增强, 机体免疫平衡被打破, 免疫功能减弱。同时对肺结核患者而言, 促炎反应失调可能是病原发挥免疫逃逸的重要机制, Th17 细胞促炎功能受损导致机体对结核杆菌的清除能力下降。

综上所述, 血清 IRF-1 水平可反映初治肺结核患者 T 细胞免疫功能, 且与患者规律治疗 6 个月临床疗效有一定关联。

参考文献

- [1] Long Q, Guo L, Jiang W, et al. Ending tuberculosis in China: health system challenges[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e948-e953.
- [2] Su W, Ruan YZ, Li T, et al. Characteristics of rifampicin-resistant tuberculosis detection in China, 2015-2019[J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1): 99.
- [3] Kang W, Yu J, Du J, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0237753.
- [4] Cheng J, Zhang H, Zhao YL, et al. Mutual Impact of Diabetes Mellitus and Tuberculosis in China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(5): 384-389.
- [5] Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008-2017[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 457-464.
- [6] Ghanavi J, Farnia P, Farnia P, et al. The role of interferon-gamma and interferon-gamma receptor in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections[J]. *Int J Mycobacteriol*, 2021, 10(4): 349-357.
- [7] Zhou G, Luo Q, Luo S, et al. Interferon- γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(12): 1457-1469.
- [8] Zhang L, Jiang X, Pfau D, et al. Type I interferon signaling mediates Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage death[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(2): e20200887.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 288-2017 肺结核诊断[S]. 2017-11-009.
- [10] 赵春娥, 田冰, 刘刚, 等. IL-4 和 IL-10 基因多态性与肺结核患者抗结核药物性肝损伤的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022(4): 535-539
- [11] Yan Y, Zheng L, Du Q, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 regulate PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma (HCC) cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1891-1903.
- [12] Li S, He J, Xu H, et al. Autophagic activation of IRF-1 aggravates hepatic ischemia-reperfusion injury via JNK signaling[J]. *Med Comm(2020)*, 2021, 2(1): 91-100.
- [13] Peng K, Fan X, Li Q, et al. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 140: 30-41.
- [14] Li Y, Liu Y, Huang Y, et al. IRF-1 promotes renal fibrosis by downregulation of Klotho[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4415-4429.
- [15] 谢昌利, 刘翠颖, 林艳, 等. IRF1 对 M1 巨噬细胞极化及其抗肿瘤效应的影响[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(2): 189-196.
- [16] 梁雯慧, 庄帝钱, 刘雅玲, 等. 支气管哮喘患儿外周血中 ADAM8, IRF1 的表达水平及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(12): 2583-2588.
- [17] 依含, 黄建胜, 李雪, 等. STAT3 诱捕寡核苷酸经 STAT3/IRF-1 通路抑制肿瘤细胞 PD-L1 的表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(22): 2742-2748+2754.
- [18] 刘钰, 王朝阳, 李世朋, 等. 干扰素调节因子 1 通过调控细胞焦亡参与小鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. *天津医药*, 2021, 49(5): 465-471.
- [19] 王翔, 王新华, 张新. 外周血 STAT1、IRF1 水平与儿童咳嗽变异性哮喘急性发作的相关性[J]. *中国实用医刊*, 2021, 48(15): 44-47.
- [20] 姜姣姣, 邵云侠, 董雄军, 等. IRF1、IRF8 水平与 2 型糖尿病肾病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(9): 1027-1031.
- [21] 赵颀, 王经琳, 任昊桢, 等. 干扰素调节因子-1 在肝脏疾病中作用的研究进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(5): 726-730.

ApoA、Hcy 和 NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性及对预后的预测价值

仇秀莹* 李欣 杨金月 李华丽

【摘要】目的 探讨载脂蛋白 A(ApoA)、同型半胱氨酸(Hcy)、N末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)与慢性心力衰竭(CHF)患者心功能的相关性及对预后的预测价值。**方法** 选取首都医科大学附属北京世纪坛医院 2020 年 3 月至 2021 年 12 月 102 例 CHF 患者作为研究组,根据美国纽约心脏病学会心功能分级标准分为 II 组($n=42$)、III 组($n=38$)及 IV 组($n=22$),选取同期 65 名健康体检者作为对照组。根据 6 个月随访情况将研究组分为预后不良组($n=31$)及预后良好组($n=71$)。检测并比较所有受试者血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平,分析 ApoA、Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性,判断 ApoA、Hcy、NT-proBNP 对 CHF 患者预后的预测价值。**结果** 研究组血清 ApoA 水平低于对照组,Hcy、NT-proBNP 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级 CHF 患者血清 ApoA、LVEF 比较:IV 组<III 组<II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级 CHF 患者血清 Hcy、NT-proBNP、LVEDD、LVPW 比较,IV 组>III 组>II 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 ApoA 与 LVEF 成正相关,与 LVEDD、LVPW 成负相关;Hcy、NT-proBNP 与 LVEF 成负相关,与 LVEDD、LVPW 成正相关($P<0.05$)。预后不良组血清 ApoA 水平低于预后良好组,Hcy、NT-proBNP 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线显示,血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 联合预测 CHF 预后的 AUC 为 0.861,高于三者单独预测的 0.741、0.734、0.746($P<0.05$)。**结论** CHF 患者血清 ApoA 降低,Hcy、NT-proBNP 升高,三者与心功能存在相关性,联合检测对 CHF 患者预后具有良好的预测价值。

【关键词】 慢性心力衰竭;载脂蛋白 A;同型半胱氨酸;N末端 B 型脑钠肽前体;心功能

Correlation between ApoA, Hcy, NT-proBNP and cardiac function in CHF patients and their prognostic value

QIU Xiuying*, LI Xin, YANG Jinyue, LI Huali

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

【ABSTRACT】 Objective To explore the correlation between apolipoprotein A (ApoA), homocysteine (Hcy), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac function in patients with chronic heart failure (CHF) and their prognostic value. **Methods** A total of 102 patients with CHF in Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University were enrolled as the study group between March 2020 and December 2021. According to the standard of New York Heart Association cardiac function grading, they were divided into grade II group ($n=42$), grade III group ($n=38$) and grade IV group ($n=22$). A total of 65 healthy controls during the same period were enrolled as the control group. According to the results of 6-month follow-up, patients in the study group were divided into the poor prognosis group ($n=31$) and the good prognosis group ($n=71$). The levels of serum ApoA, Hcy and NT-proBNP in all objects were detected and compared. The correlation between the three indicators and cardiac function was analyzed, and their prognostic value was determined. **Results** The level of serum ApoA in the study group was lower than that in the control group,

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7182148)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科一病区,北京,100038

*通信作者:仇秀莹, E-mail: qiuxiuying3100@bjsjth.cn

while the levels of Hcy and NT-proBNP were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum ApoA and LVEF were the highest in grade II group, followed by grade III group and grade IV group ($P<0.05$), while the levels of serum Hcy, NT-proBNP, LVEDD and LVPW were on the contrary ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum ApoA was positively correlated with LVEF, while negatively correlated with LVEDD and LVPW. Hcy and NT-proBNP were negatively correlated with LVEF, while positively correlated with LVEDD and LVPW ($P<0.05$). The level of serum ApoA in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group, while the levels of Hcy and NT-proBNP were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). The ROC curves analysis showed that the AUC of serum ApoA combined with Hcy and NT-proBNP for predicting prognosis of CHF was 0.861, which was higher than that of the single indicator (0.741, 0.734, 0.746) ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum ApoA decreases, while the levels of Hcy and NT-proBNP increase in CHF patients, and the three were correlated with cardiac function. The combined detection has a good predictive value for the prognosis of CHF patients.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Apolipoprotein A; Homocysteine; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Cardiac function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是HF的持续存在状态,临床以心排量减少、心脏舒张功能损伤、呼吸困难等表现为主,对患者生命安全造成了威胁^[1]。准确评估病情严重程度、预测预后对控制CHF患者病情进展具有重要价值。载脂蛋白A(Apolipoprotein A, ApoA)是血脂蛋白中一员,具有不同生物学功能,与心脑血管疾病发生发展密切相关^[2]。临床研究发现,同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)与心肌重构有关,其水平与心脏疾病病情进展紧密相关^[3]。N末端B型脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)能反映心脏病理变化,是近年来诊断HF的新型生化标记物^[4]。本研究探讨ApoA、Hcy、NT-proBNP与CHF患者心功能的相关性及对预后的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取首都医科大学附属北京世纪坛医院2020年3月至2021年12月102例CHF患者作为研究组。纳入标准:①满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[5]标准,经影像学检查确诊;②患者签署知情同意书;③思维正常,能配合完成研究;④临床资料完整。排除标准:①6个月内有心脏介入者;②先天性心脏病者;③合并肥厚型心肌病、急性心力衰竭、急性心肌梗死、瓣膜性心脏病者;④合并自身免疫性疾病、内分泌疾病、感染性疾病者;⑤肾、肺等重要脏器严重损伤者;⑥缺少随访资料者;⑦精神、认知功能严重损伤者。选取同期65名健康体检者作

为对照组。研究组:男性59例,女性43例;年龄43~72岁,平均(56.87±5.23)岁;体质指数18.53~26.09 kg/m²,平均(23.03±1.25)kg/m²。对照组:男性35名,女性30名;年龄46~76岁,平均(57.35±4.98)岁;体质指数18.21~26.47 kg/m²,平均(22.89±1.37)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者根据美国纽约心脏病学会心功能分级标准^[6]分为II组($n=42$)、III组($n=38$)及IV组($n=22$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血清ApoA、Hcy、NT-proBNP水平检测

研究组于入院次日清晨、对照组于体检当日清晨,采集空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,取上清液。免疫透射比浊法检测ApoA(试剂盒由深圳迈瑞生物科技有限公司提供),酶联免疫吸附法检测Hcy(试剂盒由上海生工生物工程有限公司提供),电化学发光免疫法检测NT-proBNP(试剂盒由德国罗氏公司提供)。

1.2.2 心功能指标检测

采用超声仪(厂家:Philips,型号:IE33)检测研究组患者左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall thickness, LVPW)等心功能指标,由2名医师共同进行检测,取三次平均值作为最终结果。

1.3 随访

通过电话、复查等方式对CHF进行6个月随访,随访截止时间2022年6月,记录再入院、心血管疾病

死亡等不良事件发生情况。根据随访结果将研究组分为预后良好组($n=71$)及预后不良组($n=31$)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较行单因素方差分析,组间比较行 t 检验;采用 Spearman 相关性分析血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 对 CHF 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较

研究组血清 ApoA 水平低于对照组, Hcy、NT-proBNP 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ApoA (g/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NT-proBNP (ng/L)
研究组	102	0.56 \pm 0.12	27.49 \pm 6.31	489.87 \pm 76.74
对照组	65	1.52 \pm 0.31	11.37 \pm 1.65	106.91 \pm 11.33
t 值		28.175	20.142	39.915
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级 CHF 患者血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较

不同心功能分级 CHF 患者血清 ApoA 水平比较, IV 组 < III 组 < II 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同心功能分级 CHF 患者血清 Hcy、NT-proBNP 水平比较, IV 组 > III 组 > II 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同心功能分级 CHF 患者血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ApoA (g/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NT-proBNP (ng/L)
IV 组	22	0.37 \pm 0.08 ^{ab}	34.57 \pm 2.58 ^{ab}	621.47 \pm 31.55 ^{ab}
III 组	38	0.51 \pm 0.11 ^a	28.98 \pm 5.43 ^a	515.96 \pm 60.67 ^a
II 组	42	0.70 \pm 0.14	22.43 \pm 3.51	397.33 \pm 42.84
F 值		61.156	64.518	163.312
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 II 组比较, ^a $P < 0.05$;与 III 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同心功能分级 CHF 患者心功能指标比较

不同心功能分级 CHF 患者 LVEF 比较, IV 组 < III 组 < II 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同心功能分级 CHF 患者 LVEDD、LVPW 比较, IV 组 > III 组 > II 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同心功能分级 CHF 患者心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVPW (mm)
IV 组	22	43.81 \pm 4.43 ^{ab}	63.56 \pm 5.82 ^{ab}	11.05 \pm 1.47 ^{ab}
III 组	38	47.62 \pm 6.11 ^a	59.27 \pm 5.15 ^a	9.87 \pm 1.25 ^a
II 组	42	53.57 \pm 5.49	55.09 \pm 6.34	8.62 \pm 1.04
F 值		25.097	15.916	29.978
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 II 组比较, ^a $P < 0.05$;与 III 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 ApoA、Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性

Spearman 相关性分析显示,血清 ApoA 与 CHF 患者 LVEF 成正相关,与 LVEDD、LVPW 成负相关;Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者 LVEF 成负相关,与 LVEDD、LVPW 成正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 ApoA、Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者心功能的相关性

指标	LVEF		LVEDD		LVPW	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
ApoA	0.709	<0.001	-0.656	<0.001	-0.724	<0.001
Hcy	-0.569	<0.001	0.535	<0.001	0.617	<0.001
NT-proBNP	-0.736	<0.001	0.629	<0.001	0.751	<0.001

2.5 不同预后 CHF 患者血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较

预后不良组血清 ApoA 水平低于预后良好组, Hcy、NT-proBNP 水平均高于预后良好组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 不同预后 CHF 患者血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ApoA (g/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NT-proBNP (ng/L)
预后不良组	31	0.47 \pm 0.11	31.66 \pm 4.06	532.52 \pm 68.49
预后良好组	71	0.60 \pm 0.14	25.67 \pm 4.92	471.25 \pm 53.41
t 值		4.585	5.947	4.878
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 对 CHF 患者预后预测价值

ROC 曲线显示,血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 联合预测 CHF 预后的 AUC 为 0.861,高于三者单独预测的 0.741、0.734、0.746($P < 0.05$)。见表 6、图 1。

表 6 预测价值
Table 6 Predictive value

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)
ApoA	0.741	0.645-0.823	0.53 g/L	80.65	61.97
Hcy	0.734	0.637-0.816	28.93 μ mol/L	73.24	67.74
NT-proBNP	0.746	0.650-0.827	487.86 ng/L	64.79	77.42
三者联合	0.861	0.782-0.922		80.28	83.87

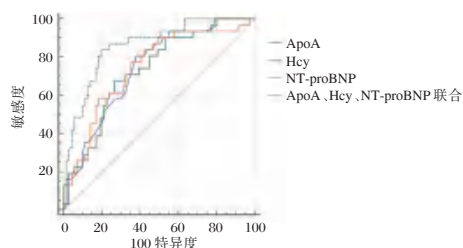


图 1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

国外研究发现,高密度脂蛋白异常降低与 CHF 发生有关^[7]。ApoA 作为高密度脂蛋白的重要脂蛋白成分,能对动脉平滑肌增殖产生刺激作用,对心血管具有保护作用。有报道显示,CHF 患者血清 ApoA 水平异常表达,且血清 ApoA 水平降低是导致不良预后的危险因素^[8]。Hcy 作为蛋氨酸分解的中间产物,能通过影响冠状动脉对心肌功能产生影响^[9]。既往研究发现,Hcy 水平升高会损伤内皮细胞,加重血管炎症反应,导致动脉粥样硬化,引起心脏舒张及收缩功能障碍^[10]。Hcy 能促进细胞释放活性氧,通过强氧化诱导心肌细胞凋亡,减少心肌细胞胶原降解,导致心肌纤维化^[11]。Hcy 水平过高还会通过线粒体 NO 及钙蛋白酶,破坏心肌细胞间的支架结构,引起心肌重构,加重心功能损伤^[12]。临床研究发现,CHF 患者心排量降低,心血容量增加后,心室在牵拉伸张作用下合成大量前 B 型钠尿肽,随后可裂解为 NT-proBNP^[13]。国内研究显示,CHF 患者血清 NT-proBNP 水平可作为预测心血管事件住院及死亡的参考指标^[14]。本研究中 CHF 患者血清 ApoA 降低,Hcy、NT-proBNP 升高,与上述研究结果相符。分析原因为:ApoA 能

通过抗炎和抗氧化作用保护心肌,CHF 患者机体内炎症反应及氧化应激反应均激活,多种促炎介质及过氧化物参与上述反应,导致大量 ApoA 被消耗,血清 ApoA 水平明显降低^[15];当心功能损伤加重,机体内炎症反应及氧化应激加剧,导致 ApoA 消耗量不断升高。Hcy 能激活神经递质,刺激细胞产生活性氧,从而诱导心肌细胞自我凋亡、心肌纤维化,导致心功能损伤程度加重,诱发 CHF。NT-proBNP 主要由心室肌细胞合成,CHF 心室壁张力明显增加,心肌细胞负荷加重,导致心肌细胞大量合成 NT-proBNP,血清 NT-proBNP 水平异常升高。进一步的 Spearman 分析显示,血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 与 CHF 患者心功能存在相关性,提示三者可作为 CHF 患者心功能的评价指标。本研究结果显示预后不良患者血清 ApoA 降低,Hcy、NT-proBNP 升高说明,说明 ApoA、Hcy、NT-proBNP 水平高低对 CHF 患者预后具有一定影响。进一步的 ROC 曲线分析显示,血清 ApoA、Hcy、NT-proBNP 联合预测的价值更高,这主要与三种指标联合预测可以优势互补有关。

综上所述,CHF 患者血清 ApoA 降低,Hcy、NT-proBNP 升高,三者与心功能存在相关性,可作为评估病情严重程度的参考指标,联合检测对 CHF 患者预后具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] Romaine SPR, Denniff M, Codd V, et al. Telomere length is independently associated with all-cause mortality in chronic heart failure[J]. Heart, 2022, 108(2):124-129.
- [2] Liu C, Lai Y, Pei J, et al. Clinical and Genetic Analysis of KATP Variants With Heart Failure Risk in Patients With Decreased Serum ApoA-I Levels[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(8):2264-2278.
- [3] Wang X, Wang F, Feng Z, et al. The association between levels of serum homocysteine and chronic heart failure: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(5):e24117.
- [4] Parcha V, Patel N, Kalra R, et al. Racial Differences in Serial NT-proBNP Levels in Heart Failure Management: Insights From the GUIDE-IT Trial[J]. Circulation, 2020, 142(10):1018-1020.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志, 2018, 46(10):760-789.

(下转第 1866 页)

LncRNA MALAT1 对非小细胞肺癌患者脑转移的预测价值

俞岑明 石佑萌 刘怡 邵国梅*

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA (*LncRNA*) *MALAT1* 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 脑转移患者血清中的表达情况, 并分析其预测价值。**方法** 选择 2019 年 6 月至 2021 年 9 月南通大学附属肿瘤医院收治的 100 例 NSCLC 患者作为观察对象, 其中发生脑转移患者 34 例 (脑转移组) 与未发生脑转移患者 66 例 (非脑转移组), 选择同期在本院健康体检人员 50 名作为对照组; 采用实时荧光定量 PCR 法 (RT-qPCR) 检测血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平, ROC 曲线分析血清 *LncRNA MALAT1* 对 NSCLC 患者发生脑转移的预测价值; Cox 回归模型分析影响 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素。**结果** 脑转移组有吸烟史、病理类型为腺癌、TNM 分期为 III+IV 及有 *EGR* 突变的患者比例显著高于非脑转移组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.508, 4.456, 3.862, 5.058, P=0.034, 0.035, 0.049, 0.025$), 脑转移与非脑转移组患者年龄、性别、肿瘤直径比较无统计学意义 ($P>0.05$); 与对照组比较, 脑转移组与非脑转移组患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平显著升高, 差异有统计学意义 ($t=30.912, 21.718, 均 P<0.001$); 与非脑转移组比较, 脑转移组患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平显著升高, 差异有统计学意义 ($t=13.261, P<0.001$); 血清 *LncRNA MALAT1* 预测 NSCLC 患者发生脑转移的曲线下面积为 0.879 (95% *CI*: 0.826~0.921, $P<0.001$), 截断值为 2.28, 敏感度为 0.84, 特异性为 0.83。Cox 多因素回归分析显示, 病理类型为腺癌、TNM 分期 III+IV 期、*EGR* 突变、*LncRNA MALAT1* ≥ 2.28 是影响 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素 ($P<0.05$)。**结论** *LncRNA MALAT1* 表达水平在 NSCLC 脑转移患者血清中升高, 是影响 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素, 可能成为预测 NSCLC 患者发生脑转移的辅助标志物。

[关键词] 长链非编码 RNA *MALAT1*; 非小细胞肺癌; 脑转移; 预测

Predictive value of *LncRNA MALAT1* for brain metastases in patients with non-small cell lung cancer

YU Cenming, SHI Youmeng, LIU Yi, TAI Guomei*

(Department of Radiotherapy, Cancer Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong, Jiangsu, China, 226361)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of long non-coding RNA (*LncRNA*) *MALAT1* in the serum of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases, and to analyze its predictive value. **Methods** A total of 100 NSCLC patients admitted to Nantong University Affiliated Cancer Hospital from June 2019 to September 2021 were taken as observation objects, including 34 patients with brain metastasis (brain metastasis group) and 66 patients without brain metastasis (non-brain metastasis group), and 50 cases of healthy physical examination persons in our hospital were taken as the control group. Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was performed to detect serum *LncRNA MALAT1* expression level, and the ROC curves were performed to analyze the predictive value of serum *LncRNA MALAT1* for brain metastases in NSCLC patients; and Cox regression model was implemented to analyze the risk factors affecting the development of brain metastases in NSCLC patients. **Results** The proportion of patients with smoking history,

基金项目:南通市卫生健康委员会科研课题(MB2021040)

作者单位:南通大学附属肿瘤医院放疗科,江苏,南通 226361

*通信作者:邵国梅, E-mail: guomeitai@163.com

pathological type of adenocarcinoma, TNM stage of III+IV and *EGR* mutation in the brain metastasis group was obviously higher than that in the non-brain metastasis group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.508, 4.456, 3.862, 5.058, P=0.034, 0.035, 0.049, 0.025$), while the age, gender and tumor diameter were not statistically significant between the brain metastasis and non-brain metastasis groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the expression level of serum *LncRNA MALAT1* in the brain metastasis group and non-brain metastasis group was obviously higher, the difference was statistically significant ($t=30.912, 21.718, P<0.001$). Compared with the non-brain metastasis group, the expression level of serum *LncRNA MALAT1* in the brain metastasis group was obviously higher, the difference was statistically significant ($t=13.261, P<0.001$). The area under the curve of serum *LncRNA MALAT1* for predicting brain metastasis in NSCLC patients was 0.879 (95% CI: 0.826-0.921, $P<0.001$), the cutoff value was 2.28, the sensitivity was 0.84, and the specificity was 0.83. Cox multivariate regression analysis showed that the pathological type of adenocarcinoma, TNM stage of III+IV, *EGR* mutation, and *LncRNA MALAT1* ≥ 2.28 were the risk factors for brain metastasis in NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of *LncRNA MALAT1* is elevated in the serum of patients with NSCLC brain metastases, which is a risk factor affecting the occurrence of brain metastases in patients with NSCLC, and may become an auxiliary marker for predicting brain metastases in patients with NSCLC.

[KEY WORDS] Long non-coding RNA MALAT1; Non-small cell lung cancer; Brain metastasis; Prediction

复发与转移是影响非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 预后不良的主要原因, 脑转移是 NSCLC 发生转移的常见部位, 发生率可达 25%~35%, 是导致患者死亡的重要原因, 早期诊断 NSCLC 脑转移对于治疗与改善预后具有重要意义^[1]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在调节肿瘤的复发与转移过程中发挥重要作用, *LncRNA* 通过调控肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 促进肿瘤生长与转移^[2]。*LncRNA MALAT1* 在膀胱癌、乳腺癌、颅内动脉瘤等肿瘤中高表达, 且与颅内动脉瘤血管内治疗后复发有关^[3]。已有报道显示, *LncRNA MALAT1* 发生脑转移的患者肺癌组织中表达水平显著高于没有发生脑转移患者的肺癌组织, 且与患者预后有关, 体外研究显示, *LncRNA MALAT1* 通过诱导上皮间质转化促进肺癌的脑转移^[4]。病理学与影像学诊断 NSCLC 的转移具有一定的创伤性, 血清标志物可有效避免此项缺陷^[5]。本研究探讨血清 *LncRNA MALAT1* 对 NSCLC 患者发生脑转移的诊断价值, 以期对 NSCLC 的治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 6 月至 2021 年 9 月南通大学附属肿瘤医院收治的 100 例 NSCLC 患者作为研究对象, 其中男 58 例, 女 42 例, 平均年龄 (62.20 \pm 10.70)

岁, 其中发生脑转移患者 34 例 (脑转移组) 与未发生脑转移患者 66 例 (非脑转移组)。纳入标准: ①经病理诊断为原发性 NSCLC; ②初次确诊; ③患者临床资料完整。脑转移诊断标准^[6]: 出现颅高压症状如头痛、恶心及呕吐等, 运动、感觉、视力及认知功能障碍, 局灶性无力、语言缺失、注意力下降等, 有一种或同时出现几个症状, 经头部 CT 或 MRI 检查提示脑转移者, 无症状者由 2 名以上肿瘤专科医生根据 CT 或 MRI 确认。排除标准: ①合并其部位原发性恶性肿瘤患者; ②合并支气管扩张等其他呼吸系统疾病患者; ③血液系统疾病及免疫系统疾病患者; ④妊娠哺乳期女性。选择同期在本院健康体检人员 50 名作为对照组, 其中男 28 名, 女 22 名, 平均年龄 (61.50 \pm 10.20) 岁。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.2 研究方法

实时荧光定量 PCR 法 (Real-time quantification PCR, RT-qPCR) 检测血清 *LncRNA MALAT1* 表达: 采集患者入院时空腹静脉血 5 mL, 以 3 500 r/min 的转速离心 10 min 后 (离心半径 10 cm), 分离血清 -80 $^{\circ}$ C 保存待测, 采用 qRT-PCR 实验检测血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平, RNA 提取试剂 (R0016, 上海碧云天生物科技有限公司) 提取血清总 RNA, 分析 RNA 浓度与纯度后, 取 2 μ g RNA 逆转录合成 cDNA, 再进行 PCR 反应, 其中逆转录合成试剂盒 (D7168M)、SYBR Green qPCR Mix 试剂

(D7260)均购自上海碧云天生物科技有限公司, *LncRNA MALAT1* 及 GAPDH 引物购自上海生工生物工程股份有限公司, *LncRNA MALAT1* 上游引物(5'-3'): GACGGAGGTTGAGATGAAGC, 下游引物(5'-3'): ATTCGGGGCTCTGTAGTCCT; GAPDH 上游引物(5'-3'): AACGGGAAGCTTGTCATCAATG-GAAA, 下游引物(5'-3') GCATCAGCAGAGGG GGCAGAG。反应结束后,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 *LncRNA MALAT1* 相对表达量。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计分析;实验数据符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,组间比较行卡方检验;ROC 曲线分析血清 *LncRNA MALAT1* 对 NSCLC 患者发生脑转移的预测价值;Cox 回归模型分析影响 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑转移组与非脑转移组 NSCLC 患者临床资料比较

脑转移组有吸烟史、病理类型为腺癌、TNM 分期为 III+IV 及有 *EGR* 突变的患者比例显著高于非脑转移组患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),脑转移与非脑转移组患者年龄、性别、肿瘤直径比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 脑转移与非脑转移组 NSCLC 患者临床资料比较 [n(%)]

临床病理特征		脑转移组 (n=34)	非脑转移组 (n=66)	χ^2 值	P 值
年龄	<60 岁	15(44.12)	32(48.48)	0.172	0.679
	≥60 岁	19(55.88)	34(51.52)		
性别	男	18(52.94)	40(60.61)	0.541	0.462
	女	16(47.06)	26(39.39)		
吸烟史	有	21(61.76)	26(39.39)	4.508	0.034
	无	13(38.24)	40(60.61)		
病理类型	腺癌	22(64.71)	28(42.42)	4.456	0.035
	鳞癌及其他	12(35.29)	38(57.58)		
肿瘤直径	<3 cm	15(44.12)	33(50.00)	0.311	0.577
	≥3 cm	19(55.88)	33(50.00)		
TNM 分期	I+II	11(32.35)	35(53.03)	3.862	0.049
	III+IV	23(67.65)	31(46.97)		
<i>EGR</i> 突变	是	24(70.59)	31(46.97)	5.058	0.025
	否	10(29.41)	35(53.03)		

2.2 对照组、脑转移与非脑转移 NSCLC 患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平比较

与对照组比较,脑转移组与非脑转移组患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平显著升高,差异有统计学意义 ($t=30.912, 21.718$, 均 $P < 0.001$);与非脑转移组比较,脑转移组患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平显著升高,差异有统计学意义 ($t=30.912, 21.718$, 均 $P < 0.001$)。见表 2。

表 2 对照组、脑转移与非脑转移 NSCLC 患者血清 *LncRNA MALAT1* 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum *LncRNA MALAT1* expression levels in control group, brain metastases and non-brain metastases NSCLC patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>LncRNA MALAT1</i>
对照组	50	1.01±0.15
非脑转移组	66	1.97±0.32 ^a
脑转移组	34	2.63±0.51 ^{ab}
F 值		254.276
P 值		0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与非脑转移组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 血清 *LncRNA MALAT1* 对 NSCLC 患者发生脑转移的预测价值

血清 *LncRNA MALAT1* 预测 NSCLC 患者发生脑转移的曲线下面积为 0.879 (95% CI: 0.826~0.921, $P < 0.001$),截断值为 2.28,敏感度为 0.84,特异性为 0.83。见图 1。

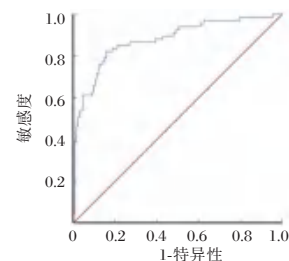


图 1 预测价值

Figure 1 Predictive value

2.4 影响 NSCLC 患者发生脑转移 Cox 回归分析

以 NSCLC 患者是否发生脑转移为因变量(是=1,否=0),将表 1 中有差异变量带入 Cox 回归模型,赋值,吸烟史(有=1,无=0)、病理类型(腺癌=1,鳞癌=0)、TNM 分期(III+IV 期=1, I+II 期=0)、*EGR* 突变(是=1,否=0)、*LncRNA MALAT1* ($\geq 2.28=1, < 2.28=0$) Cox 多因素回归分析,结果显示,病理类型为腺癌、TNM 分期 III+IV 期、*EGR* 突变、*LncRNA MALAT1* ≥ 2.28 是影响 NSCLC 患者发生脑转移的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 影响NSCLC患者发生脑转移Cox回归分析

Table 3 Cox regression analysis of brain metastases affecting NSCLC patients

影响因素	β 值	SE值	wald χ^2 值	HR值	95% CI	P值
吸烟史	0.619	0.421	2.165	1.858	0.776~4.451	0.141
病理类型	1.065	0.320	11.070	2.900	1.675~5.021	0.000
TNM分期	0.973	0.353	7.598	2.646	1.894~3.697	0.005
EGR突变	0.930	0.372	6.258	2.536	1.375~4.678	0.012
<i>LncRNA MALAT1</i>	0.863	0.305	8.012	2.371	1.269~4.431	0.004

3 讨论

发生脑转移的NSCLC患者预后较差,寻找发生脑转移的危险因素对于改善患者预后具有重要意义^[7]。研究表明,*LncRNA*的异常表达与肿瘤的发生、转移密切相关,*LncRNA*可在外周血、组织液中稳定表达,成为肿瘤早期鉴别诊断、预后评估的标志物^[8]。*LncRNA MALAT1*与糖尿病、冠心病、肺动脉高压、阿尔茨海默病、脓毒症、肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关^[9]。研究证实,*LncRNA MALAT1*在NSCLC细胞中表达水平升高,抑制*LncRNA MALAT1*表达可通过调控miR-125a-5p及其靶基因Rab25表达,抑制肺癌细胞的增殖,降低细胞对厄洛替尼的耐药能力^[10]。肺癌细胞中,抑制*LncRNA MALAT1*表达可通过调控miR-205表达,抑制肺癌细胞的增殖与迁移,还可抑制肺癌荷瘤小鼠肿瘤的生长^[11]。本研究检测NSCLC患者血清中*LncRNA MALAT1*表达,结果显示,脑转移组与非脑转移组患者血清*LncRNA MALAT1*表达水平显著高于对照组,且脑转移组患者血清*LncRNA MALAT1*表达水平显著高于非脑转移组,提示*LncRNA MALAT1*高表达与NSCLC患者发生脑转移有关,可能成为预测NSCLC患者发生脑转移的标志物。已有报道显示,外周血*LncRNA MALAT1*对NSCLC有一定诊断价值,血清中*LncRNA MALAT1*检测综合诊断效能高于血浆,且在肺鳞癌中的诊断效能优于腺癌^[12]。本研究通过ROC曲线分析发现,血清*LncRNA MALAT1*预测NSCLC患者发生脑转移的曲线下面积为0.879,截断值为2.28,敏感度为0.84,特异性为0.83,提示检测血清*LncRNA MALAT1*水平在临床上对NSCLC患者发生脑转移的诊断具有一定指导意义。

肺腺癌是NSCLC患者发生脑转移的危险因素,肺腺癌主要以浸润式生长为主,发生转移的可能性较大,已有研究显示,腺癌在中枢神经系统转移的概率较高^[13]。EGFR突变是NSCLC患者发生

脑转移的另一个危险因素,EGFR在调控恶性肿瘤细胞的增殖、分化等过程中发挥重要作用,NSCLC患者肿瘤组织存在EGFR突变,且多见于女性、无吸烟史、肺腺癌患者^[14]。另有研究显示,年龄、性别、吸烟史等也与NSCLC患者发生脑转移有关^[15]。本研究经Cox多因素回归分析结果显示,病理类型为腺癌、TNM分期III+IV期、*EGR*突变是影响NSCLC患者发生脑转移的危险因素,与以往报道结果类似。本研究经Cox回归分析还显示,*LncRNA MALAT1*≥2.28是影响NSCLC患者发生脑转移的危险因素,推测其可能的原因是*LncRNA MALAT1*调控肺癌细胞增殖与转移有关^[16]。

综上所述,NSCLC发生脑转移患者血清*LncRNA MALAT1*表达水平升高,是影响NSCLC患者发生脑转移的危险因素,可能成为预测NSCLC患者发生脑转移的辅助标志物,具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R, Stencel K. Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):593-614.
- [2] Chen C, Zheng H, Luo Y, et al. SUMOylation promotes extracellular vesicle-mediated transmission of *lncRNA ELNAT1* and lymph node metastasis in bladder cancer [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8):1-19.
- [3] Shih CH, Chuang LL, Tsai MH, et al. Hypoxia-Induced *MALAT1* Promotes the Proliferation and Migration of Breast Cancer Cells by Sponging MiR-3064-5p [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1):1-14.
- [4] Shen L, Chen L, Wang Y, et al. Long noncoding RNA *MALAT1* promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1):101-108.
- [5] 夏奎, 马米果, 陈锋夏, 等. 非小细胞肺癌患者血清中*lncRNA GHET1*的表达及临床意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(9):1417-1419.
- [6] 龚青红, 刘玉英, 古小琼. 非小细胞肺癌脑转移患者血清肿瘤标志物与临床病理、近期疗效及预后的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(9):31-35.
- [7] 唐珊珊, 李莉, 袁双虎. EGFR 19/21 位点突变与 597 例非小细胞肺癌患者中发生脑转移的关联分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(10):724-727.
- [8] Huang Z, Qin Q, Xia L, et al. Significance of Oncotype DX 21 - Gene Test and Expression of Long Non - Coding RNA *MALAT1* in Early and Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13(1):587-593.

(下转第1866页)

不同剂量瑞舒伐他汀对CHD并T2DM血脂、Hcy及血粘度的影响

李秀丽¹ 赵芳² 石美丽¹ 于珊¹ 张丽敏³ 路康⁴ 刘玮琳^{1*}

[摘要] **目的** 探讨不同剂量瑞舒伐他汀对冠心病(CHD)并2型糖尿病(T2DM)血脂、同型半胱氨酸(Hcy)及血粘度的影响。**方法** 回顾性选取2020年9月至2021年9月河北省第八人民医院收治的老年CHD合并T2DM患者162例,按照病历资料中治疗剂量的不同分为研究组(高剂量瑞舒伐他汀, $n=81$)和对照组(低剂量瑞舒伐他汀, $n=81$)。对比两组血脂、Hcy、血粘度、炎症因子、调节因子、血糖及不良反应。**结果** 治疗后各组HDL-C及Omentin-1水平上升、TC、TG、LDL-C、Hcy、血浆粘度、全血粘度、IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平、NF- κ B水平水平皆降低,以研究组最明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,FPG、2h PG水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前、治疗后FPG、2h PG水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 老年CHD合并T2DM患者采取高剂量瑞舒伐他汀降脂和抗炎效果更强,能更有效改善患者血脂、Hcy、血粘度、NF- κ B、Omentin-1及血糖水平,减轻炎症反应,且安全性尚可。

[关键词] 瑞舒伐他汀; Omentin-1; Hcy; 冠心病; NF- κ B; 2型糖尿病

Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids, Hcy and blood viscosity in CHD patients with T2DM

LI Xiuli¹, ZHAO Fang², SHI Meili¹, YU Shan¹, ZHANG Limin³, LU Kang⁴, LIU Weilin^{1*}

(1. the Second Department of Cardiology, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011; 2. Department of Respiratory and Nephrology, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011; 3. Department of Endoscopy Room, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011; 4. Department of Laboratory Medicine, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050011)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of different doses of rosuvastatin on blood lipid, homocysteine (Hcy) and blood viscosity in patients with coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 162 elderly patients with CHD complicated with T2DM who were admitted to the Eighth People's Hospital of Hebei Province from September 2020 to September 2021 were retrospectively selected, and according to the the medical records of different doses of treatment, they were divided into the study group (high-dose rosuvastatin, $n=81$) and the control group (low-dose rosuvastatin, $n=81$). Blood lipids, Hcy, blood viscosity, inflammatory factors, regulatory factors and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of HDL-C and Omentin-1 increased, TC, TG, LDL-C, Hcy, plasma viscosity, whole blood viscosity, IL-6, TNF- α , Hs-CRP and NF- κ B levels decreased in tow groups. The decrease was the most obvious in the study group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of FPG and 2h PG decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$).

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20220797)

作者单位:1. 河北省第八人民医院心内二科,河北,石家庄 050011

2. 河北省第八人民医院呼吸肾内科,河北,石家庄 050011

3. 河北省第八人民医院内镜室,河北,石家庄 050011

4. 河北省第八人民医院检验科,河北,石家庄 050011

*通信作者:刘玮琳, E-mail:lx14626782@126.com

There was no significant difference in the FPG and 2h PG levels between the two groups before and after treatment ($P>0.05$). There was no difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion High-dose rosuvastatin has better lipid-lowering and anti-inflammatory effects in elderly patients with CHD complicated with T2DM, and can more effectively improve the levels of blood lipid, Hcy, blood viscosity, NF- κ B, omentin-1 and blood glucose, reduce the inflammatory response, and the safety is acceptable.

[KEY WORDS] Rosuvastatin; Omentin-1; Hcy; Coronary heart disease; NF- κ B; Type 2 diabetes

CHD (Coronary Heart Disease, CHD) 属于循环系统较为易见的一类慢性病变, 以老年群体多发, 该疾病是由于冠状动脉血管出现粥样硬化, 而造成血管腔的阻塞或者狭窄情况, 易导致心肌缺氧、缺血甚至坏死^[1]。报道指出, 动脉血管出现粥样硬化同胰岛素抵抗之间存在一定联系, 由于 T2DM 患者血液里含有较高浓度的葡萄糖, 而高浓度血糖会影响冠状动脉的血流, 长此以往就容易引发冠状动脉粥样硬化^[2]。此外, 由于脂代谢异常为造成 CHD 合并 T2DM (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者病情进一步发展的危险因素, 因此纠正脂代谢异常为临床治疗的重点问题^[3]。瑞舒伐他汀属于临床应用较广的一种强效降脂药物, 其可有效调节脂代谢异常情况, 但当前有关于瑞舒伐他汀的治疗用量尚无统一标准。为此, 本研究旨在分析不同剂量瑞舒伐他汀治疗对老年 CHD 合并 T2DM 患者血脂、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 及血粘度水平的影响。

1 资料与方法

1.1 基本资料

回顾性选取 2020 年 9 月至 2021 年 9 月河北省第八人民医院收治的老年 CHD 合并 T2DM 患者 162 例, 按照病历资料中治疗剂量的不同分为研究组 (高剂量瑞舒伐他汀, $n=81$) 和对照组 (低剂量瑞舒伐他汀, $n=81$)。纳入标准: 皆满足 CHD 合并 T2DM 的诊断^[4]; 皆经影像学、实验室检查明确诊断; 年龄 ≥ 60 岁; 临床资料完整无缺漏。排除指标: 血液系统存有病变; 存在恶性肿瘤, 存在严重感染; 本次治疗前 1 个月内进行相关治疗; 其他类型糖尿病者; 有器官功能异常。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

两组皆予以常规治疗, 即给予降糖、抗血小板聚集、营养支持及调整微循环等。对照组瑞舒伐他汀 (制作厂家: 阿斯利康药业公司, 批准文号 J20160025) 采用低剂量, 用法: 温水吞服, 10 mg/次,

表 1 两组基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	研究组 ($n=81$)	对照组 ($n=81$)	χ^2/t 值	P 值
平均年龄 (岁)	75.63 \pm 4.28	74.35 \pm 4.13	1.937	0.055
性别 (男/女)	47/34	42/39	0.623	0.430
CHD 病程 (年)	12.97 \pm 3.26	13.56 \pm 3.87	1.049	0.296
糖尿病病程 (年)	6.24 \pm 1.39	6.89 \pm 1.48	1.463	0.146
糖化血红蛋白 (%)	10.25 \pm 1.35	9.87 \pm 1.29	1.832	0.069

1 次/d。研究组予以高剂量瑞舒伐他汀, 用法: 温水吞服, 20 mg/次, 1 次/d。皆连续治疗 3M。

1.3 检测

收集治疗前、后两组早上静脉空腹血 5 mL, 予以离心 (3 500 r/min, 5 min, 离心半径 8 cm) 取血清。总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 及 Hcy 应用全自动生化分析仪测定; 血浆粘度、全血粘度应用旋转式粘度测量法测定; 白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、内源性核因子 (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 及血浆网膜素-1 (Omentin-1) 运用酶联免疫吸附法测定, 超敏 C-反应蛋白 (hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 应用免疫比浊法测定; 空腹血糖 (Fasting blood glucose, FPG)、餐后 2h 血糖 (Postprandial 2h blood glucose, 2h PG) 运用标准糖耐量试验测定。

1.4 不良反应

包括皮疹、肌痛及消化不良。

1.5 统计学方法

以 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 计量数据通过 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 行 t 检验; 计数数据通过 $n(\%)$ 描述, 行 χ^2 检验; 以 $P<0.05$, 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较

治疗后各组 TC、TG、LDL-C 水平均下降、

HDL-C 水平上升,其中以研究组最为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组 Hcy、血浆粘度及全血粘度比较

治疗后各组 Hcy、血浆粘度及全血粘度均下降,其中以研究组最为显著,差异均有统计学意义

($P<0.05$)。见表3。

2.3 两组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平比较

治疗后,研究组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表2 两组 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

Table 2 Comparison of the levels of TC, TG, HDL-C and LDL-C between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

组别	n	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	81	5.81±0.74	3.07±0.50 ^a	3.25±0.63	1.71±0.48 ^a	0.87±0.15	1.27±0.22 ^a	3.84±0.72	2.53±0.41 ^a
对照组	81	5.63±0.71	4.12±0.63 ^a	3.10±0.57	2.29±0.52 ^a	0.91±0.16	1.10±0.18 ^a	3.65±0.68	2.83±0.47 ^a
t 值		1.580	11.749	1.589	7.376	1.641	5.383	1.727	7.504
P 值		0.116	<0.001	0.114	<0.001	0.103	<0.001	0.086	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组 Hcy、血浆粘度及全血粘度比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of Hcy, plasma viscosity and whole blood viscosity between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy (ng/mL)		血浆粘度 (mpa/s)		全血粘度 (mpa/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	81	21.18±4.62	15.26±3.15 ^a	2.53±0.51	1.45±0.33 ^a	4.89±1.07	3.25±0.48 ^a
对照组	81	20.35±4.78	17.42±3.81 ^a	2.38±0.49	1.86±0.41 ^a	4.73±1.12	3.89±0.57 ^a
t 值		1.124	3.932	1.909	7.011	0.930	7.730
P 值		0.267	<0.001	0.058	<0.001	0.354	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 比较两组 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/L]

Table 4 Comparison of the levels of IL-6, TNF- α and hs-CRP between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, ng/L]

组别	n	IL-6		TNF- α		hs-CRP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	81	32.68±6.49	14.34±4.27 ^a	64.28±6.25	32.64±4.81 ^a	7.26±1.38	2.63±0.80 ^a
对照组	81	30.57±6.63	21.67±5.38 ^a	62.56±5.80	43.62±5.23 ^a	6.97±1.41	3.75±0.93 ^a
t 值		1.077	9.605	1.816	13.907	1.323	8.217
P 值		0.283	<0.001	0.071	<0.001	0.188	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组 NF- κ B、Omentin-1 水平比较

治疗后,两组 NF- κ B 水平下降、Omentin-1 水平上升,其中以研究组最为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组 NF- κ B、Omentin-1 水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, ng/mL]

Table 5 Comparison of the levels of NF- κ B and Omentin-1 between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, ng/mL]

组别	n	NF- κ B		Omentin-1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	81	22.57±3.76	12.78±3.14 ^a	19.93±5.42	26.48±6.83 ^a
对照组	81	21.49±3.68	16.39±3.42 ^a	20.79±5.51	22.69±6.27 ^a
t 值		1.847	6.998	1.001	3.679
P 值		0.067	<0.001	0.318	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组 FPG、2h PG 水平比较

治疗后,两组 FPG、2h PG 水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗前、治疗后 FPG、2h PG 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 两组 FPG、2h PG 水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

Table 6 Comparison of the levels of FPG and 2h PG between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, mmol/L]

组别	n	FPG		2h PG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	81	9.82±1.47	7.21±1.12 ^a	14.49±2.08	11.29±1.47 ^a
对照组	81	9.56±1.43	6.89±1.08 ^a	14.12±2.03	10.82±1.72 ^a
t 值		1.141	1.851	1.146	1.870
P 值		0.256	0.066	0.254	0.063

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组不良反应比较

两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表7。

表7 两组不良反应比较 [$n(\%)$]

Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	皮疹	肌痛	消化不良	合计
研究组	81	2(2.47)	3(3.70)	2(2.47)	7(8.64)
对照组	81	1(1.23)	2(2.47)	1(1.23)	4(4.94)
χ^2 值					0.878
P 值					0.349

3 讨论

近年来CHD的发生率呈逐渐增加趋势,而作为CHD发生、发展进程中较为严重的影响因素,动脉粥样硬化也逐渐引起临床的重视^[5]。研究显示,CHD合并T2DM患者心脑血管疾病的发生风险明显高于单纯CHD患者^[6]。

研究指出,脂质代谢异常是动脉粥样硬化的病变基础,而纠正脂质代谢异常有利于动脉粥样硬化的发展进程延缓^[7]。他汀类药物被认为是临床现阶段唯一能逆转动脉粥样硬化的药物,其具有显著的降脂与抗炎作用^[8]。瑞舒伐他汀属于常用的一种他汀类药物,具有较佳的降脂作用,能有效抑制血小板聚集与心室重构,且肝脏选择性及低亲脂性较为显著^[9-10]。Cho等^[11]研究指出,对于合并T2DM的CHD患者而言,不同剂量的瑞舒伐他汀钙治疗效果存在差异。本研究中,研究组治疗后TC、TG、LDL-C水平较对照组低、HDL-C水平较对照组高,由此可见,高剂量的瑞舒伐他汀有着较为显著的调脂效果,这与既往Serik等^[12]研究结果相似。Hcy为含硫的一种非必需氨基酸,相关研究指出,Hcy水平和T2DM患者冠状动脉疾病的严重程度存在一定联系。Bubnova等^[13]研究表明,CHD合并T2DM的基本病理变化为血液微循环受阻致使红细胞的集聚及血小板的粘附。本研究中,研究组治疗后Hcy、血浆粘度及全血粘度较对照组低,证实了高剂量的瑞舒伐他汀可有效降低患者Hcy及血粘度水平,这可能同血脂水平的下降有关。

近年来多个研究结果均显示,CHD合并T2DM的发生、发展进程中,患者皆会存在不同程度的炎症反应,而炎症反应是促进患者病情发展、造成肾功能受损的相关危险因素^[14]。本研究中,治疗后研究组IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平低于对照组,也进一

步证实了高剂量的瑞舒伐他汀对减轻机体炎症反应的效果明显优于低剂量的瑞舒伐他汀。近年相关研究显示,NF- κ B、Omentin-1参与CHD合并T2DM的发生、发展进程^[15]。本研究中,治疗后,两组NF- κ B水平下降、Omentin-1水平上升,并以研究组最为显著。说明高剂量的瑞舒伐他汀可有效改善患者NF- κ B、Omentin-1水平。本研究还对比了两组血糖水平,结果显示,治疗后两组FPG、2h PG水平下降,这说明瑞舒伐他汀可有效改善患者的血糖,这可能与瑞舒伐他汀有着较强的调脂功能,能有效调节血液黏稠度有密切的关系。且两组治疗前、治疗后FPG、2h PG水平比较差异无统计学意义,说明适度增加瑞舒伐他汀剂量具有一定安全性。此外,两组不良反对比未见显著差异,进一步说明高剂量的瑞舒伐他汀安全性尚可。

综上所述,老年CHD合并T2DM患者采取高剂量瑞舒伐他汀降脂和抗炎效果更强,能更有效改善患者血脂、Hcy、血粘度、NF- κ B、Omentin-1及血糖水平,减轻炎症反应,且安全性尚可。

参考文献

- [1] 郝佳佳,周沛萱,吴丹娜. 瑞舒伐他汀辅助治疗对2型糖尿病合并冠心病患者实验室指标及肾功能的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(1): 75-77.
- [2] 汪琦,李屏,崔传义,等. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并冠心病病人PCI术后血清sLox-1、hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(15): 2254-2258.
- [3] Wang G, Gong D, Liu Q, et al. Effect of different dosage of rosuvastatin on blood lipid in patients with coronary heart disease intervention therapy [J]. J Cardiovasc Surg (Electronic Edition), 2019, 60(8): 332-337.
- [4] Fu J, Liu LZ, Lu CJ, et al. Effects of different doses of atorvastatin on blood lipids, cardiac function and prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction [J]. Acta Medica Mediterranea, 2020, 36(6): 3591-3596.
- [5] 郭丽娟,陆芳,扈晓霞,等. 不同剂量瑞舒伐他汀钙对老年冠心病合并高脂血症患者的有效性和安全性分析[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(5): 513-515.
- [6] He W, Cao M, Li Z. Effects of different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin on elderly patients with ST-elevation acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) [J]. Drug Dev Res, 2020, 81(5): 551-556.
- [7] 宋晓燕,张毅,雷小宝,等. 不同剂量阿托伐他汀钙治疗对冠心病合并高血压患者血脂、血管内皮功能及动态血压水平的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(21): 2736-2739.
- [8] Tuncel A, Altunkeser BB, B Ztürk, et al. Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients

- with acute myocardial infarction[J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(5):240-249.
- [9] 刘松年,伍星,荆凌华. HCY与2型糖尿病合并冠心病患者心率变异性及心律失常的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(5):678-682.
- [10] 朱雪锋,仇娟,王淑真. 丹红注射液联合瑞舒伐他汀对冠心病患者血脂及心功能的影响[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(11):1564-1566.
- [11] Cho KI, Kim BH, Park YH, et al. Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Candesartan and Rosuvastatin on Blood Pressure and Cholesterol in Patients With Hypertension and Hypercholesterolemia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Phase III Clinical Study [J]. *Clin Ther*, 2019, 41(8):1508-1521.
- [12] Serik S, Riabukha V, Serdobinska-Kanivets E, et al. Dose-dependent effects of rosuvastatin on circulating microRNAs-27a and 221 levels in patients with coronary artery disease with type 2 diabetes mellitus[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(1):573-576.
- [13] Bubnova M, Aronov D, Persyanova-Dubrova A. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on blood pressure, cerebral blood flow, endothelial function, angiotensin ii in patients with ischemic stroke-complicated hypertension[J]. *JHypertens*, 2019, 37(5):277-283.
- [14] 符标,张耿,占达良. 不同剂量瑞舒伐他汀对老年冠心病合并糖尿病患者脂代谢与NF- κ B活性的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2020, 17(6):110-113.
- [15] Ha MS, Kim JH, Kim YS, et al. Effects of aquarobic exercise and burdock intake on serum blood lipids and vascular elasticity in Korean elderly women [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 101(7):63-68.

(上接第1857页)

- [6] Carbone RG, Paredi P, Monselise A, et al. New York Heart Association class associated with imaging is a prognostic mortality risk predictor in interstitial lung diseases [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17):9012-9021.
- [7] Emmens JE, Jia C, Ng LL, et al. Impaired High-Density Lipoprotein Function in Patients With Heart Failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9):e019123.
- [8] 李四荣,孔令超,李根海,等. 血清ApoA、LDH和ALP在慢性心力衰竭中的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4):697-700.
- [9] Li S, Sun L, Qi L, et al. Effect of High Homocysteine Level on the Severity of Coronary Heart Disease and Prognosis After Stent Implantation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(1):101-105.
- [10] 蔡玉婵,张敏,李汉华,等. sST2、MPV、Hcy水平与慢性心力衰竭患者病情严重程度的关系[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(2):213-215+219.
- [11] 拓步雄,徐杰,邹倩,等. 慢性心力衰竭血清Hcy、MIP-1 α 、SIRT1水平检测的价值研究[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(10):36-39+44.
- [12] 何平. 急性心力衰竭病人血清Hcy与NA-ProBNP、LP(a)水平及性别的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(6):176-178.
- [13] Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction[J]. *Heart*, 2019, 105(15):1182-1189.
- [14] 郭玉梅,张琳,李海洲. 血清NT-proBNP、Galectin-3水平检测在慢性心力衰竭患者心功能分级中的应用[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2):274-276.
- [15] 王丽君,王晨,吴昊渝,等. ApoA1与急性心肌梗死患者左心室收缩功能的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5):1142-1147.

(上接第1861页)

- [9] Li L, Xu Y, Zhao M, et al. Neuro-protective roles of long non-coding RNA MALAT1 in Alzheimer's disease with the involvement of the microRNA-30b/CNR1 network and the following PI3K/AKT activation [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 117(1):104545.
- [10] 罗杰,杨玲,刘晓曦,等. LncRNA MALAT-1调控miR-125a-5p及其靶基因Rab25参与非小细胞肺癌EGFR-TKIs耐药机制研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(22):1782-1791.
- [11] 王俊钢,李聪聪,毛广显,等. 长链非编码MALAT-1调控miR-205的表达影响非小细胞肺癌细胞的生长和迁移[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(2):227-232.
- [12] 王秀珍,王丹,姜熙,等. 循环长链非编码RNA-MALAT-1检测在肺癌诊断中的综合效能评价[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(4):619-624.
- [13] 欧国瑶,张俊杰,林小凤,等. 非小细胞肺癌脑转移的治疗研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(2):222-228.
- [14] Chang WY, Wu YL, Su PL, et al. The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):1-16.
- [15] 杨思琦,姚颀,宋启斌. 非小细胞肺癌脑转移患者临床特征及预后影响因素分析[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(32):4-8+16.
- [16] MOHAMMED ABDO ALI ALSHWMI. 长链非编码RNA MALAT1通过调节FUT4和 α 1,3-岩藻糖基化介导的PI3K/Akt信号通路促进肺癌的增殖和转移[D]. 大连:大连医科大学, 2020.

血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 联合检测预测冠心病合并糖尿病 PCI 术后支架内再狭窄的价值

杨青* 吕树志 韦雪峰

[摘要] 目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)联合检测对冠心病合并糖尿病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的预测价值。方法 选取于2019年1月至2021年12月南阳市第二人民医院心内科确诊且行PCI术治疗的冠心病合并糖尿病患者256例,根据随访6个月是否发生ISR分为ISR组($n=45$)和无ISR组($n=211$)。检测血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平,比较不同情况患者的血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平。以血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平作为自变量进行logistic回归分析,并采用受试者工作(ROC)曲线分析三者单独检测以及联合检测对PCI术后ISR的预测价值。结果 ISR组的血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平高于无ISR组,差异具有统计学意义($t=6.678, 3.220, 5.268, P<0.05$)。糖尿病病情程度轻度的血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平低于重度,差异具有统计学意义($t=8.852, 2.900, 4.508, P<0.05$),冠脉病变严重程度的血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平为:轻度<中度<重度,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平是PCI术后ISR的重要影响因素($P<0.05$)。血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI预测PCI术后ISR的AUC分别为0.814、0.851、0.863,三者联合检测预测PCI术后ISR的AUC为0.925,优于三者单独预测。结论 血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI与冠心病合并糖尿病患者的病情具有一定的联系,三者联合检测具有较高的预测价值,能够在临床上推广使用。

[关键词] 冠心病合并糖尿病;经皮冠状动脉介入治疗;糖化血红蛋白;氨基末端脑钠肽前体;心肌肌钙蛋白I

The value of combined detection of serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI in predicting in-stent restenosis after coronary heart disease complicated with diabetes mellitus after PCI

YANG Qing*, LV Shuzhi, WEI Xuefeng

(Department of Cardiovascular Medicine, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of combined detection of glycosylated hemoglobin (HbA1c), amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) on in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary heart disease complicated with diabetes mellitus (ISR) predictive value. **Methods** A total of 256 patients with coronary heart disease and diabetes who were diagnosed by the Department of Cardiology of Nanyang Second People's Hospital and treated by PCI from January 2019 to December 2021 were selected and divided into the ISR group ($n=45$) and the non-ISR group ($n=211$). Serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI levels were detected, and serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI levels in patients with different conditions were compared. Logistic regression analysis was performed with serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI levels as independent variables, and receiver operating (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the three alone and combined detection on ISR after PCI. **Results**

基金项目:河南省卫生厅重点项目(20200585X)

作者单位:南阳市第二人民医院心血管内科,河南,南阳473000

*通信作者:杨青, E-mail: yangqing0979@126.com

The levels of serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI in the ISR group were higher than those in the non-ISR group, and the difference was statistically significant ($t=6.678, 3.220, 5.268, P<0.05$). The levels of serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI in the mild degree of diabetes were lower than those in the severe degree ($t=8.852, 2.900, 4.508, P<0.05$). Serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI levels in the severity of coronary artery disease were: mild < moderate < severe, and the difference was statistically significant ($t=22.501, 8.875, 30.881, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI levels were important influencing factors of ISR after PCI ($P<0.05$). The AUCs of serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI for predicting ISR after CPI were 0.814, 0.851, and 0.863, respectively. The AUC of the three combined detection for predicting ISR after CPI was 0.925, which was better than the three alone. **Conclusion** Serum HbA1c, NT-proBNP, and cTnI have a certain relationship with the condition of patients with coronary heart disease and diabetes. The combined detection of the three has high predictive value and can be widely used in clinical practice.

[KEY WORDS] Coronary heart disease complicated with diabetes mellitus; Percutaneous coronary intervention; Glycosylated hemoglobin; Amino-terminal brain natriuretic peptide precursor; Cardiac troponin I

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病除药物治疗外最常见的有效治疗方法,经过PCI术后可恢复患者心肌血液灌注,挽救患者濒临死亡的心肌组织,但由于不同患者之间的个体差异、疾病的病变程度等因素,PCI术后仍然有20%的患者会出现支架再狭窄(in-stent restenosis, ISR)这一现象^[1]。目前研究表明冠心病合并糖尿病患者PCI术后ISR风险会升高^[2]。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin lglycosylated hemoglobin, HbA1c)是红细胞中的血红蛋白与糖类的非酶反应相结合的产物,有研究表明HbA1c的水平越高,其PCI术后ISR率就越高^[3]。氨基末端脑钠肽前体(Nterminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)是目前最重要的心脏功能生物标志物,心肌肌钙蛋白I(Cardiac Troponin I, cTnI)为心肌损伤的标志物,均对PCI术后ISR具有一定的预测价值。本研究检验患者术前的血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI水平,分析三者联合检测对患者PCI术后ISR的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第二人民医院心内科于2019年1月至2021年12月确诊且行PCI术治疗的冠心病合并糖尿病患者256例,随访6个月,经冠脉造影检查具有支架植入段和(或)支架近远端各5mm节段内管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 判定为ISR^[4]。根据是否发生ISR将患者分为ISR组($n=45$)和无ISR组($n=211$)。纳入标准:①符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》中冠心病相关诊断标准^[5];②符合《中国糖尿病防控专

家共识》中2型糖尿病相关诊断标准^[6];③冠状动脉造影至少1支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$;④年龄40~75岁;⑤病历资料完整。排除标准:①曾实施过PCI治疗;②冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)后者;③有活动性出血、凝血功能障碍和脑血管意外者;④随访依从性较差;⑤伴有严重心功能不全。所有患者或家属均知情同意。本研究经南阳市第二人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

两组均行PCI术治疗。①血清HbA1c、NT-proBNP、cTnI检测方法^[7]:于PCI术前收集患者清晨空腹静脉血5mL,以3000r/min的速度低速离心15min(离心半径为5cm)后分离出血清,在 -70°C 的条件下保存,待检。HbA1c采用全自动糖化血红蛋白仪(型号:HLC-723G11,厂家:东曹(上海)生物科技有限公司)进行检测;用自动生化分析仪(型号:日立7600 Series,厂家:日立高新技术(上海)国际贸易有限公司)对NT-proBNP、cTnI分别选择电化学发光法、酶联免疫法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)来测定,试剂盒由上海明华体外诊断试剂有限公司提供。②病情程度判定方法:冠脉病变程度与SYNTAX积分来判定^[8]:0~22分为轻度;23~32分为中度;超过32分为重度。糖尿病病情程度以HbA1c水平判定^[9]:HbA1c $\leq 8\%$ 为轻度, $>8\%$ 为重度。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验或 F 检验计算统计量,计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验计算统计量。影响因素采用Lp Logistic多因素回归分析,并采用ROC

曲线析明确 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平对 PCI 术后 ISR 的预测效能,并计算 ROC 曲线下面积 (AUC)、截断值以及其对应的灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平比较

两组的年龄、性别、BMI、支架个数、支架直径、冠心病病程以及糖尿病病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);ISR 组的血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平均高于无 ISR 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料及血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	ISR 组 (n=45)	无 ISR 组 (n=121)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	61.42±6.23	60.79±6.45	0.565	0.573
性别	男 26(57.78) 女 19(42.22)	73(60.33) 48(39.67)	0.089	0.766
BMI(kg/m ²)	22.49±2.40	22.37±2.46	0.281	0.779
支架个数(个)	2.02±0.29	2.01±0.31	0.188	0.851
支架直径(mm)	2.91±0.55	2.87±0.61	0.385	0.701
冠心病病程(年)	8.16±1.11	7.97±1.20	0.919	0.359
糖尿病病程(年)	10.61±3.01	10.54±2.98	0.134	0.893
HbA1c(%)	6.50±1.07	5.41±0.88	6.678	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	841.12±157.95	751.48±159.96	3.220	0.002
cTnI(μg/L)	9.54±1.61	6.95±1.77	5.268	<0.001

2.2 不同糖尿病病情程度和冠脉病变严重程度患者的血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平比较

糖尿病重症患者血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平均高于轻度患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);不同冠脉病变严重程度患者的血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平均为重症患者 < 中症患者 < 轻症患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 冠心病合并糖尿病患者 PCI 术后 ISR 发生的 Logistic 回归分析结果

以 PCI 术后是否发生 ISR 作为因变量(否=0;是=1),以血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平作为自变量(血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平以所有患者平均值为界:≤平均值=0;>平均值=1),Logistic 回归分析结果显示血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平是 PCI 术后 ISR 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不同糖尿病病情程度、冠脉病变严重程度患者的血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI levels in patients with different degrees of diabetes, different severity of coronary artery disease $(\bar{x} \pm s)$

病情程度	HbA1c (%)	NT-proBNP (ng/L)	cTnI (μg/L)
糖尿病病情程度			
轻度(n=146)	5.61±0.74	767.82±160.01	8.05±1.81
重度(n=110)	6.47±0.87	827.49±166.83	9.11±1.93
t 值	8.852	2.900	4.508
P 值	<0.001	0.004	<0.001
冠脉病变严重程度			
轻度(n=176)	5.45±0.81	751.55±149.76	7.01±1.79
中度(n=51)	6.01±0.99 ^a	799.07±124.69 ^a	8.24±1.68 ^a
重度(n=29)	6.51±1.07 ^{ab}	864.07±115.26 ^{ab}	9.5±1.62 ^{ab}
F 值	22.501	8.875	30.881
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:经 LSD-t 检验,与轻度组比较,^a $P < 0.05$,与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 Logistic 回归分析 PCI 术后 ISR 的影响因素

Table 3 Logistic regression analysis of the influencing factors of ISR after PCI

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
HbA1c	0.781	0.262	8.886	2.184	1.307~3.649	0.003
NT-proBNP	0.661	0.228	8.405	1.937	1.239~3.028	0.004
cTnI	1.680	0.518	10.519	5.366	1.944~14.810	0.001

2.4 血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 水平对 PCI 术后 ISR 的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 HbA1c、NT-proBNP 以及 cTnI 以及三者联合诊断对应的 AUC 分别为 0.814、0.851、0.863、0.925,联合检测的价值高于三者单独对 PCI 术后 ISR 的预测价值。见表 4、图 1。

表 4 血清 HbA1c、NT-proBNP 以及 cTnI 水平以及联合检测对 PCI 术后 ISR 的预测价值

Table 4 Serum HbA1c, NT-proBNP and cTnI levels and their predictive value for ISR after PCI

指标	临界值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
HbA1c	5.57	0.565	80.03	76.48	0.814	0.622~0.829
NT-proBNP	919.00	0.627	82.63	80.04	0.851	1.979~2.403
cTnI	7.711	0.696	84.17	85.45	0.863	0.640~0.969
联合检测		0.823	90.02	92.31	0.925	0.808~0.997

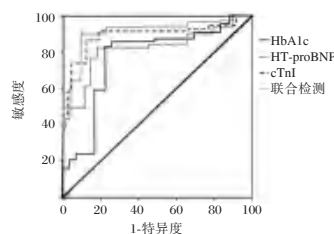


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

PCI是治疗冠心病最常见的方法,具有创口小、恢复时间短以及血管再通率高等特点,PCI术后ISR是影响预后的重要因素^[10]。并且有研究表明,冠心病作为常见的心血管疾病,冠心病合并糖尿病是十分常见的,糖尿病会影响冠心病的病程发展,同样冠心病是糖尿病患者的主要死亡原因^[11]。因此探索有效、准确地指标用于预测糖尿病合并冠心病患者PCI术后ISR的发生是十分有必要的。

HbA1c作为机体红细胞血红蛋白和血清糖类相结合的分泌物,在临床上作为评估血糖水平的理想指标存在。吴晓鹏^[7]研究发现HbA1c不仅能够对糖尿病的诊断有着较高的准确度,还能够评估糖尿病的病情程度,在糖尿病患者中HbA1c水平较高。韩雪等^[12]研究报道HbA1c水平与冠状动脉病变的严重程度呈正相关。本研究结果说明,HbA1c水平在糖尿病病变程度以及冠状动脉病变严重程度较严重的患者中较高,与上述研究结果一致。ISR组的HbA1c水平明显高于无ISR组,考虑可能原因为:人体的血糖水平一旦上升,组织内油酸甘油的含量会增加,从而提高蛋白酶C的活性,直接损伤血管内皮细胞功能;此外HbA1c水平一旦超过6.5%,会导致斑块负荷以及新生内膜面积的增加,进而增加PCI术后ISR发生的概率^[3]。秦抗洪等^[13]的研究报道NT-proBNP水平可以作为冠状动脉病变严重程度评估的指标,并且NT-proBNP对心肌缺血较为灵敏,能够反映心肌缺血损伤的范围大小以及轻重程度。本研究结果显示糖尿病病变程度以及冠状动脉病变严重程度较严重的NT-proBNP水平均较高,且ISR组的NT-proBNP水平显著升高。此结果可能是ISR引起的心肌缺血和缺血后心脏的收缩以及舒张功能不完全,使得室壁压力增加,释放更多的NT-proBNP水平^[14]。施颖超等^[15]的研究表示cTnI水平能够对老年冠心病的诊断以及冠脉病变严重程度精心有效地预测。吴少麟等^[16]研究报道cTnI能够作为早期2型糖尿病患者无症状心肌缺血诊断的指标。本研究结果表明cTnI在冠心病合并糖尿病的疾病发展、PCI术后ISR的发生中具有一定的重要性,有可能是由于PCI术后ISR发生导致远端的微血管栓塞、内皮损伤引起的微血管痉挛以及旁支血管闭塞导致cTnI水平的升高^[17]。

本研究对三者联合预测冠心病合并糖尿病患者PCI术后ISR的预测价值进行分析,结果证明三者联合诊断的预测价值高于单独检测的预测价值,为临床预测PCI术后ISR的发生提供新的思路。

综上所述,血清HbA1c、NT-proBNP以及cTnI水平与冠心病合并糖尿病患者的病情相关,联合检测可以作为预测患者PCI术后ISR的新途径。

参考文献

- [1] Ather MH, Ahmed T, Akhtar S, et al. Iatrogenic trauma following percutaneous and minimally invasive surgical interventions[J]. J Pak Med Assoc, 2020, 70(2): S83-S88.
- [2] Ibrahim AW. In-Stent Restenosis, the Achilles Heel of Percutaneous Coronary Intervention: The Predictive Role of High-Sensitivity C-Reactive Protein[J]. Cardiovasc Med, 2019, 20(7): 542-543.
- [3] 王东方,滕伟,王鲜花. 急性心肌梗死患者HbA1c水平与PCI术后支架内再狭窄的相关性[J]. 中国实用医刊, 2020, 47(13): 33-36.
- [4] 魏冬,高鹏芝,范吉利,等. CTRP3、Lp(a)对冠心病合并糖尿病PCI术后支架内再狭窄的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1365-1368.
- [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] 《中国糖尿病防控专家共识》专家组. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 12.
- [7] 吴晓鹏. 血清C肽和HbA1c联合检验在糖尿病患者病情程度诊断中的应用价值[J]. 临床研究, 2022, 30(7): 154-156.
- [8] 王用,刘秀玲,史云桃,等. SYNTAX积分评价急性冠脉综合征患者危险分层及短期预后的效能[J]. 医学临床研究, 2018, 35(9): 1706-1708.
- [9] 陈积雄,黄晓燕,徐文星,等. 糖化血红蛋白水平在老年2型糖尿病合并冠心病患者病情评估中的应用[J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(5): 707-709.
- [10] 林雪琴,黄文娟. 经皮冠状动脉介入术后冠心病患者健康促进行为与健康信念的相关性研究[J]. 华南预防医学, 2019, 45(4): 309-313+340.
- [11] 赵立成,王园园,杜银苹,等. 血浆微小RNA-122和33a与2型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(7): 633-638.
- [12] 韩雪,孙玉芹. HbA1c、NLR与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(2): 84-86.
- [13] 秦抗洪,张磊,薛礼. 心率变异性和NT-proBNP对冠状动脉病变严重程度评估的临床应用价值[J]. 九江学院学报(自然科学版), 2022, 37(2): 111-115.
- [14] 郑阳,刘晓唤,马维冬,等. 冠脉支架植入后患者血浆big ET-1、NT-proBNP与支架内再狭窄的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(3): 332-335+340.

HbA1c、UACR 与 2 型糖尿病胰岛素敏感性关系

何秀丽* 李雷 姚瑶

[摘要] 目的 分析糖化血红蛋白(HbA1c)、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)与2型糖尿病(T2DM)胰岛素敏感性的关系。方法 选取2018年5月至2022年3月安徽省淮南市田家庵区淮南阳光新康医院收治的116例T2DM患者作为观察组,另选取本院同期体检健康者50名作为对照组,比较两组HbA1c、UACR、胰岛素敏感性指数(ISI),评价HbA1c、UACR、ISI对T2DM的诊断价值;分析HbA1c、UACR、ISI对糖尿病肾病发生风险的影响,分析HbA1c、UACR与2型糖尿病患者ISI的相关性。结果 观察组HbA1c、UACR水平高于对照组,ISI低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HbA1c、UACR、ISI联合诊断T2DM的AUC为0.922;T2DM患者HbA1c、UACR与ISI呈负相关关系($P<0.05$);HbA1c、UACR、ISI高水平患者糖尿病肾病发病风险分别是低水平患者的3.156倍、5.647倍、0.238倍($P<0.05$)。结论 T2DM患者HbA1c、UACR明显上升,与胰岛素敏感性呈负相关关系,三者联合检测有助于诊断T2DM,预测糖尿病肾病发生风险。

[关键词] 2型糖尿病;胰岛素敏感性;HbA1c;UACR

Relationship between HbA1c, UACR and insulin sensitivity in type 2 diabetes

HE Xiuli*, LI Lei, YAO Yao

(Department of Endocrinology, Huainan Sunshine Xinkang Hospital, Tianjia-an District, Huainan, Anhui, China, 232007)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c), urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 116 patients with T2DM admitted to Huainan Subshine Xinkang Hospital in Tianjiaan District, Huainan City, Anhui Province, from May 2018 to March 2022 were selected as the observation group, and another 50 healthy individuals from the same period of physical examination in our hospital were selected as the control group. The HbA1c, UACR, and insulin sensitivity index (ISI) of the two groups were compared, and the diagnostic value of HbA1c, UACR, and ISI in T2DM was evaluated; the effects of HbA1c, UACR, and ISI on the risk of diabetic nephropathy were analyzed. The correlation between HbA1c, UACR and ISI in patients with type 2 diabetes was analyzed. **Results** HbA1c and UACR levels in the observation group were higher than those in the control group, and ISI was lower than that in the control group ($P<0.05$). The AUC for the combined diagnosis of T2DM with HbA1c, UACR, and ISI was 0.922, which was significantly higher than the diagnostic value of each indicator alone. HbA1c, UACR, and ISI were negatively correlated in patients with T2DM ($P<0.05$). The risk of diabetic nephropathy in patients with high levels of HbA1c, UACR, and ISI was 3.156 times, 5.647 times, and 0.238 times that of patients with low levels, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** HbA1c and UACR are significantly increased in T2DM patients and negatively correlated with insulin sensitivity. The combined detection of the three factors is helpful for the diagnosis of T2DM and predicts the risk of diabetic nephropathy.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes mellitus; Insulin sensitivity; HbA1c; UACR

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QH379)

作者单位:安徽省淮南市田家庵区淮南阳光新康医院内分泌科,安徽,淮南 232007

*通信作者:何秀丽, E-mail:hexiuli0219@163.com

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)为临床常见内分泌代谢障碍疾病,近年来,受到生活方式改变、膳食结构转变等因素影响,该病发病率呈明显增长趋势,且发病人群年轻化趋势明显^[1-2]。T2DM发病机制与胰岛β细胞凋亡有关,相关研究指出,T2DM确诊时约50%胰岛β细胞功能丧失,即使是疾病早期也存在胰岛β细胞功能丧失可能^[3-4]。糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)为反映T2DM患者近期血糖水平指标,HbA1c不仅对于该病临床筛查工作具有重要意义,同时还与糖尿病并发症关系密切,其控制水平对糖尿病患者长期预后具有直接影响效应^[5]。尿微量白蛋白与肌酐比值(Urinary microalbumin creatinine ratio, UACR)为专家共识推荐筛查与诊断早期糖尿病肾病的重要指标。研究指出,在T2DM患者中,UACR不仅是早期肾病的特征性改变,同时参与疾病病情演变,与多种并发症发生关系密切^[6]。本研究分析HbA1c、UACR与2型糖尿病胰岛素敏感性关系,旨在为疾病治疗提供参考依据。结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年5月至2022年3月淮南阳光新康医院(原淮南新康医院)内分泌科收治的116例T2DM患者作为观察组,均符合T2DM相关诊断标准^[7],知情同意本研究,且临床资料详细完整;排除合并血液或免疫系统疾病者、恶性肿瘤、心肝等重要脏器功能障碍、存在严重感染或应激者。另选取本院同期体检健康者50名作为对照组。

观察组男74例,女42例,年龄20~67(43.50±9.82)岁,体质指数21~28(24.50±2.06)kg/m²;对照组男32名,女18名,年龄20~70(45.02±10.67)岁,体质指数20~28(23.98±1.79)kg/m²。两组年龄、性别及体质指数等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

受检者均于空腹状态下抽取5 mL肘静脉血,以上海赫澎生物科技有限公司提供高效液相色谱法试剂盒测定HbA1c水平,济南程腾生物技术有限公司提供化学发光法试剂盒测定空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS),氧化酶法测定空腹血糖

(Fasting blood glucose, FPG)水平,计算胰岛素敏感指数(Insulin sensitivity index, ISI)评估胰岛素敏感性^[8], $ISI=1/(FINS \times FPG)$,因其为非正态分布,分析时取其自然对数即 $ISI=-\ln(FINS \times FPG)$ 。收集2 mL晨尿,以上海恒远生物科技有限公司提供苦味酸法试剂盒测定尿肌酐水平,上海舒话生物科技有限公司提供免疫比浊法试剂盒测定尿微量白蛋白水平,计算UACR。

1.3 观察指标

①两组HbA1c、UACR、ISI比较;②HbA1c、UACR、ISI对T2DM的诊断价值;③HbA1c、UACR与ISI相关性;④定期通过电话,门诊等随访,参考中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组发布《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》中糖尿病肾病相关诊断标准^[9]判定患者是否发生糖尿病肾病,分析HbA1c、UACR、ISI对糖尿病肾病发生风险的影响。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,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;相关性采用Pearson相关系数模型分析;预测价值采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析;糖尿病肾病发病危险度采用RR检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组HbA1c、UACR、ISI比较

观察组HbA1c、UACR水平高于对照组,ISI低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组HbA1c、UACR、ISI比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HbA1c, UACR and ISI between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA1c (%)	UACR(mg/g)	ISI
观察组	116	8.59±1.74	14.28±4.25	-5.52±0.48
对照组	50	4.62±1.14	42.39±9.41	-4.74±0.29
<i>t</i> 值		14.808	26.565	10.671
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 HbA1c、UACR、ISI对T2DM的诊断价值

绘制ROC曲线,结果显示,HbA1c、UACR、ISI诊断T2DM的AUC分别为0.828、0.815、0.813,联合诊断AUC为0.922,较各指标单独诊断价值明显提高。见表2、图1。

表2 HbA1c、UACR、ISI对T2DM的诊断价值

Table 2 diagnostic value of HbA1c, UACR and ISI in T2DM

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
HbA1c	0.828	0.762~0.883	5.67%	67.83	72.00	<0.001
UACR	0.815	0.748~0.871	36.49 mg/g	80.17	74.00	<0.001
ISI	0.831	0.765~0.885	-4.99	72.41	86.00	<0.001
联合诊断	0.922	0.870~0.958		87.93	86.00	<0.001

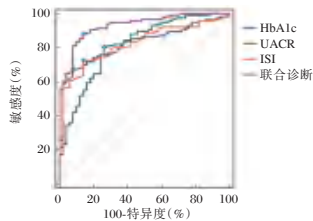


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.3 HbA1c、UACR与ISI相关性

Spearman相关性分析可知，T2DM患者HbA1c、UACR与ISI呈负相关关系($r=0.669$ 、 0.723 , $P<0.05$)。见图2。

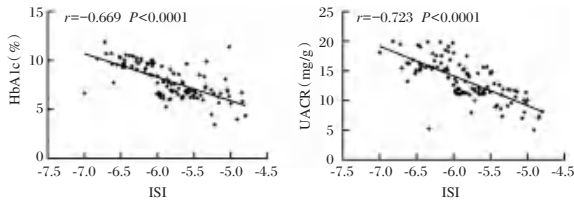


图2 HbA1c、UACR与ISI相关性

Figure 2 Correlation between HbA1c, UACR and ISI

2.4 HbA1c、UACR、ISI对糖尿病肾病发生危险度的影响

随访可知，116例T2DM患者中18例进展为糖尿病肾病。以T2DM患者HbA1c、UACR、ISI平均值为界分为低水平与高水平患者。HbA1c、UACR、ISI高水平患者糖尿病肾病发病风险是低水平患者的3.156倍(95%CI: 1.105~9.016)、5.647倍(95%CI: 1.361~23.428)、0.238倍(95%CI: 0.073~0.777)($P<0.05$)。见表3。

表3 HbA1c、UACR、ISI对糖尿病肾病发生危险度的影响 [n(%)]

Table 3 the influence of HbA1c, UACR and ISI on the risk of diabetes nephropathy [n(%)]

组别	n	HbA1c		UACR		ISI	
		高水平(n=61)	低水平(n=55)	高水平(n=68)	低水平(n=48)	高水平(n=53)	低水平(n=63)
发生	18	14(77.78)	4(22.22)	16(88.89)	2(11.11)	3(16.67)	15(83.33)
未发生	98	47(47.96)	51(52.04)	52(53.06)	46(46.94)	50(51.02)	48(48.98)
RR(95% CI)值		3.156(1.105~9.016)		5.647(1.361~23.428)		0.238(0.073~0.777)	
U值		2.140		2.607		-2.472	
P值		0.032		0.009		0.013	

3 讨论

T2DM主要生理变化是胰岛素分泌功能减弱与胰岛素抵抗性增加，长久的高血糖状态可致使胰岛β细胞增殖与凋亡失衡，减少正常功能的胰岛β细胞数量，且随着胰岛β细胞功能逐步衰竭，T2DM患者病情不断加剧^[10]。因此，早期发现T2DM，正确评估患者胰岛功能，选择合理有效的治疗方案是延缓或减少糖尿病肾病等并发症的重要策略，对改善临床预后具有积极意义。

目前血糖检测是T2DM诊断重要指标，但易受其他因素影响，误诊及漏诊率较高。HbA1c作为红细胞中血糖与血红蛋白结合产物，可准确反映受检者过去2~3个月的血糖水平，对于反映机体长期血糖具有高度可靠性^[11]。本研究中观察组HbA1c水平明显高于对照组，且HbA1c诊断T2DM的AUC值在0.7以上，与既往研究^[12]结果一致，表明HbA1c可作为临床诊断T2DM的生物学指标之一。近年来，大量研究证实，人尿微量白蛋白的存在反映机体全身血管内皮受损状态^[13]，而血管内皮损伤在T2DM发生发展中发挥重要作用。本研究中观察组UACR水平明显高于对照组，提示T2DM患者存在UACR升高现象，ROC曲线表明UACR诊断T2DM的AUC值为0.815，可作为T2DM诊断指标之一。UACR为尿白蛋白与肌酐的比值，由于尿白蛋白与肌酐排出量因受相同因素影响而波动，加之每日内生肌酐排泄率相对恒定，故测定比值可一定程度校正干扰因素影响，较单纯尿白蛋白测定更加方便、稳定，且特异性更强。

T2DM发病主要与胰岛素相对缺乏或胰岛素抵抗有关，胰岛β细胞功能减退与胰岛素抵抗是致使血糖异常的重要原因^[14]。本文进一步研究显示，T2DM患者HbA1c水平与ISI呈负相关关系，提示随T2DM患者HbA1c水平升高，胰岛素敏感性随之下降。T2DM病情演变过程中，在葡萄糖自

氧化及线粒体电子传递链等途径作用下,血糖高水平激发机体氧化应激反应,从而致使胰岛 β 细胞功能减退与胰岛素抵抗。进一步研究显示,T2DM患者UACR水平与ISI呈负相关关系,提示T2DM患者UACR水平越高,胰岛素敏感性越差。分析原因可能是由于T2DM患者胰岛素敏感性下降,引起胰岛素抵抗,胰岛素抵抗可造成高血糖或高胰岛素血症状态,长时间高血糖诱导血管内皮细胞凋亡,引起全身炎症反应;高血糖可通过增加晚期糖基化终产物形成,加剧机体氧化应激反应等途径致使肾小球内皮细胞及系膜功能损害,致使血管壁通透性改变,从而造成蛋白尿形成,UACR水平升高^[15]。

UACR为临床早期诊断及预测糖尿病肾病的重要指标之一,研究指出,相较于单纯T2DM患者,糖尿病肾病患者HbA1c水平明显较高^[16]。本研究显示,HbA1c、UACR、ISI高水平患者糖尿病肾病发病风险是低水平患者的3.156倍、5.647倍、0.238倍,提示HbA1c、UACR水平升高是T2DM患者并发肾病的危险因素,胰岛素敏感性增加可降低糖尿病肾病发生风险。分析原因,可能与足细胞损伤、肾素血管紧张素及炎症因子等有关,但其具体机制有待临床多中心、多渠道取样,做进一步证实。

综上所述,T2DM患者HbA1c、UACR明显上升,与胰岛素敏感性呈负相关关系,检测其水平有助于诊断T2DM,预测糖尿病肾病发生风险,在临床工作中具有重要意义。

参考文献

[1] 张秀云,侯凤英,刘美,等. 2型糖尿病患者外周血miR-183表达水平与足细胞标志物表达及白蛋白尿短期进展的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 299-303.

[2] Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215.

[3] 陈崇鑫,余萌,杨征,等. 2型糖尿病患者糖化血红蛋白指

数与糖尿病心脏自主神经病变的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(3): 238-244.

[4] Thomas MK, Nikooinenejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): 388-396.

[5] Ren M, Zhang H, Qi J, et al. An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3036.

[6] 李文静. 尿白蛋白/尿肌酐比与2型糖尿病下肢动脉硬化相关因素的研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2020.

[7] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 735.

[8] 王慧,邝建,罗涌,等. 西格列汀对初治2型糖尿病患者胰岛素敏感性及胰岛 α 和 β 细胞功能的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 382-386.

[9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.

[10] 王文鑫,刘传鑫,张丛,等. 基于LC-MS和分子对接策略分析金芪降糖片治疗2型糖尿病的药效物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 125-136.

[11] Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(15): 1466-1480.

[12] 郑康鑫. TBIL、HbA1c联合血脂检验在T2DM合并冠心病诊断中的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(8): 80-82.

[13] 李琛,周文锐,朱敏洁,等. 老年2型糖尿病患者尿微量白蛋白与纤维蛋白原的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 374-377.

[14] 张冬平,肖甜,宗慧. 艾赛那肽对2型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞凋亡的保护作用及其分子机制研究[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(3): 286-290.

[15] 陈丽娟,叶桂云,闵翼,等. 二甲双胍治疗对SLC47A1基因多态性2型糖尿病患者尿白蛋白/肌酐比值影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(3): 180-184.

[16] 陆姣. 糖化血红蛋白在2型糖尿病肾病中的检测价值研究[D]. 长春:吉林大学, 2021.

(上接第1870页)

[15] 施颖超,杨浩,张小英. 血清超敏C-反应蛋白及肌钙蛋白I与老年冠心病的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2021, 59(33): 27-30.

[16] 吴少麟,王名南,黄德秋,等. IMA和cTnI联合检测对早期2型糖尿病患者无症状心肌缺血的诊断价值[J]. 中国医学

创新, 2019, 16(23): 138-141.

[17] 林佩环. 经皮冠状动脉介入术后高敏C-反应蛋白和肌钙蛋白水平对支架内再狭窄的评价[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(1): 26-28.

高血压患者GGT、BNP及eGFR的测定在早期肾损害中的诊断价值

李华丽* 王旭 紫晓 杨金月

[摘要] **目的** 分析高血压患者r-谷氨酰基转移酶(GGT)、脑钠肽(BNP)及肾小球滤过率(eGFR)的测定在早期肾损害中的诊断价值。**方法** 收集2019年2月至2021年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的高血压患者113例为研究组,其中高血压分级1级29例、2级63例、3级21例;早期肾损害患者41例,无肾损害患者72例。另选取本院同期体检健康人群89名作为对照组。对比不同人群、不同高血压分级患者、肾损害与未损害患者中eGFR、GGT及BNP表达情况;绘制ROC曲线分析eGFR、GGT及BNP对高血压患者早期肾损害的诊断价值。**结果** 研究组患者eGFR明显低于对照组,GGT、BNP表达水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。eGFR在不同高血压分级患者中表达情况为:I级>II级>III级,GGT、BNP表达情况为:I级<II级<III级,差异均有统计学意义($P<0.05$)。早期肾损害组患者eGFR明显低于无肾损害组,GGT、BNP表达水平明显高于无肾损害组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。eGFR、GGT、BNP联合检测评估高血压患者早期肾损害的ACU为0.848(95% CI:0.776~0.920),明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。**结论** eGFR、GGT、BNP可作为高血压患者早期肾损害评估的重要参考指标,联合检测可提高对患者早期肾损害的诊断准确性。

[关键词] 高血压; eGFR; GGT; BNP; 早期肾损害

Diagnostic value of GGT, BNP and eGFR detection in hypertensive patients in early renal damage

LI Huali*, WANG Xu, ZI Xiao, YANG Jinyue

(The First Ward, Department of Cardiovascular Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of r-glutamyltransferase (GGT), brain natriuretic peptide (BNP) and glomerular filtration rate (eGFR) detection in hypertensive patients in the early stage of renal damage. **Methods** 113 hypertensive patients admitted to Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from February 2019 to May 2021 were collected as the study group, including 29 cases of hypertension grade 1, 63 cases of grade 2, and 21 cases of grade 3; there were 41 patients with renal impairment and 72 patients without renal impairment. In addition, 89 healthy people who received physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. ①The expression of eGFR, GGT and BNP in different populations were compared. ②The expression of eGFR, GGT and BNP in patients with different hypertension grades were analyzed. ③The expression of eGFR, GGT and BNP in patients with renal impairment and without renal impairment were compared. ④The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of eGFR, GGT and BNP for early renal damage in hypertensive patients. **Results** The eGFR in the study group was significantly lower than that in the control group, and the expression levels of GGT and BNP were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression of eGFR in patients with different hypertension grades was grade I > grade

基金项目:北京市自然科学基金(7162026)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科一病区,北京 100038

*通信作者:李华丽, E-mail:lihuali3408@bjsjth.cn

II > grade III, the expression of GGT and BNP was grade I < grade II < grade III, the expression level was significantly higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The eGFR in the early renal damage group was significantly lower than that in the non-renal damage group, the expression levels of GGT and BNP in the renal damage group were significantly higher than those in the non-renal damage group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The combined detection of eGFR, GGT, and BNP had an ACU of 0.848 (95% CI: 0.776-0.920) to assess early renal damage in hypertensive patients, which was significantly higher than that of the three alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of eGFR, GGT, and BNP can be used as important reference indicators for the evaluation of early renal damage in patients with hypertension, and combined detection can improve the diagnostic accuracy of early renal damage in patients.

[KEY WORDS] Hypertension; eGFR; GGT; BNP; Early renal damage

高血压是临床中常见的一种慢性疾病,以中老年人多见,可导致患者心、脑、肾等器官功能损伤。研究显示,持续性的高血压可导致肾小球高灌注,进而引起肾小球动脉硬化,导致肾脏损伤,对患者生活质量及生命健康造成严重不良影响^[1]。因此,寻找合适指标评估高血压患者早期肾损伤情况对改善患者肾功能有积极意义。肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)可反映机体肾脏血流动力学指标,广泛应用于肾脏疾病的诊断中^[2]。r-谷氨酰基转移酶(r-Glutamyltransferase, GGT)主要存在于肾脏组织中,在机体肾脏受损后其表达可明显升高,研究显示,GGT水平升高与将来发生胰岛素抵抗、肾脏疾病、糖尿病有关^[3]。脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)则是具有利尿、舒张血管功能的因子,临床中主要应用其评估心脏功能,近年来也有研究显示,BNP可作为糖尿病肾病患者的诊断指标^[4]。本研究旨在分析高血压患者eGFR、GGT及BNP表达水平与其肾脏损伤的关系,探讨三者对患者早期肾损害中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年2月至2021年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的高血压患者113例(研究组),纳入标准:①临床资料完整;②符合《中国高血压防治指南》中相关诊断及分级标准^[5]。排除标准:①合并存在心、肝、肾等严重原发性疾病;②为继发性高血压者;③合并血液系统疾病、感染性疾病、精神障碍等疾病者。113例高血压患者中男66例,女47例;年龄49~81岁,平均年龄为(62.58±4.57)岁;病程1~10年,平均(5.88±1.74)年;高血压分级^[6]: I级29例(收缩压:140~159 mmHg,舒张压90~99 mmHg)、II级63例(收缩压:

160~179 mmHg,舒张压100~109 mmHg)、III级21例(收缩压:≥180 mmHg,舒张压≥110 mmHg);肾损害情况^[7]:早期肾损害(至少检测2次尿微量蛋白30 mg~300 mg/24 h)41例,无损害(重复检测3次尿微量白蛋白<30 mg/24 h)72例。另选取本院同期收治体检健康人群89名,其中男51名,女38名,年龄49~80岁,平均年龄为(62.14±4.69)岁,两组患者在一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 eGFR检测

在检查前受试者常规饮水300 mL,在进行检查前需要将小便排空,记录好患者升高体重。检查仪器为美国GE公司InfiniaVCHawkeyeAC双探头SPECT/CT仪,^{99m}Tc_m-DTPA试剂为广东希埃医院有限公司提供,放化纯度>95%。检查完毕后使用Gate's法计算双肾及分肾的GFR值,并使用体表面积进行矫正。

1.2.2 GGT及BNP检测

收集研究对象晨尿10 mL以及空腹状态下静脉血液3 mL,尿液使用半径为17.9 cm、转速为3 000 r/min的离心机离心10 min获取上清液;血液则使用半径为10 cm、转速为3 000 r/min的离心机离心10 min获取上清液。GGT采用速率检测法进行检测,仪器与试剂均由美国贝克曼库尔特有限公司提供;BNP采用免疫化学发光法进行测定,试剂盒由美国Bayer公司提供。

1.2.3 尿微量蛋白检查

收集研究对象7时以后至次日7时,期间24 h内所有的排尿量,将24 h内所有的尿全部收集、混合、搅匀,记总量。将混匀的24 h尿液取出10 mL进行尿微量蛋白检测。

1.3 观察指标

①对比不同人群中 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况;②对比不同高血压分级患者中 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况;③对比早期肾损害与未损害者 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况;④绘制 ROC 曲线分析 eGFR、GGT 及 BNP 对高血压患者早期肾损害的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 eGFR、GGT 及 BNP 对高血压患者早期肾损害的诊断价值,计算其检测曲线下面积(AUC),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况

研究组患者 eGFR 明显低于对照组,GGT、BNP 表达水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Expression of eGFR, GGT and BNP between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	eGFR(mL/min)	GGT(U/gGr)	BNP(pg/mL)
对照组	89	94.68±5.16	35.12±5.33	55.46±7.51
研究组	113	79.16±5.94	47.72±6.15	95.10±7.88
<i>t</i> 值		19.519	15.319	36.233
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同高血压分级患者中 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况

eGFR 在不同高血压分级患者中表达情况为: I 级 > II 级 > III 级,GGT、BNP 表达情况为: I 级 < II 级 < III 级,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组不同高血压分级患者中 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Expression of eGFR, GGT and BNP in patients with different hypertension grades in the study group $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	eGFR(mL/min)	GGT(U/gGr)	BNP(pg/mL)
I 级	29	91.62±5.11	38.12±5.33	61.84±7.40
II 级	63	83.64±5.84 ^a	44.85±5.74 ^a	95.61±7.06 ^a
III 级	21	48.54±4.94 ^{ab}	69.64±7.10 ^{ab}	139.55±10.84 ^{ab}
<i>F</i> 值		419.97	189.92	580.38
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级比较,^a $P < 0.05$;与 II 级比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 早期肾损害与未损害者 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况

早期肾损害组患者 eGFR 明显低于无肾损害组,GGT、BNP 表达水平明显高于无肾损害组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 研究组早期肾损害与未损害者 eGFR、GGT 及 BNP 表达情况 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Expression of eGFR, GGT and BNP in patients with and without renal impairment in the study group $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	eGFR(mL/min)	GGT(U/gGr)	BNP(pg/mL)
无肾损害组	72	92.41±5.07	33.51±6.14	65.82±7.18
早期肾损害组	41	55.90±4.13	72.70±7.89	146.54±11.94
<i>t</i> 值		39.433	29.359	44.922
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 eGFR、GGT 及 BNP 对高血压患者早期肾损害的诊断价值

ROC 结果显示,eGFR、GGT、BNP 联合检测评估高血压患者早期肾损害 ACU 为 0.848(95% CI: 0.776~0.920),明显高于三者单独诊断($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 eGFR、GGT 及 BNP 对高血压患者早期肾损害的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of eGFR, GGT and BNP for early renal damage in hypertensive patients

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
eGFR	0.722	0.617~0.827	0.683	0.819	<0.001
GGT	0.648	0.540~0.756	0.561	0.639	0.009
BNP	0.583	0.469~0.696	0.488	0.736	0.001
eGFR+GGT+BNP	0.848	0.776~0.920	0.805	0.750	<0.001

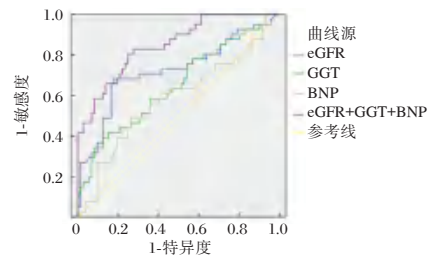


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

高血压患者早期肾脏损害时并无明显临床症状,相关实验室检查也基本正常,但随着病情进展其肾功能损伤严重,在进行治疗时效果并不理想,患者远期生存率较低。因此,需寻求早期肾损伤标志物,在早期发现患者肾功能改变,可为其预后

奠定良好的基础。

eGFR 是指在单位时间内经肾小球所过滤出的血浆液体量,是评估肾功能的有效指标。以往研究显示,通过对比不同微量白蛋白尿组患者的 eGFR 可知,随着微量白蛋白尿增加患者的 eGFR 明显降低,认为 eGFR 为肾脏血流动力学的敏感指标,其下降的幅度与肾小球损伤程度存在相关性^[8]。也有研究显示,相比尿微量白蛋白、血清肌酐,eGFR 对肾脏损伤更敏感^[9]。本研究结果显示,eGFR 在高血压患者中表达降低,且随着其分级增加 eGFR 逐渐降低,分析可能与高血压患者血液的粘稠度增加影响患者肾脏的血流动力学有关^[10]。同时在出现肾脏损伤的患者中 eGFR 表达也明显降低,与以往研究结果相符^[11],提示肾小球高滤过状态、肾血流动力学改变可能导致高血压患者出现肾脏损伤,eGFR 水平降低与患者肾脏损伤发生密切相关。

GGT 在机体多种组织中存在,以肾脏内含量最高,在机体内可参与氨基酸的转运。GGT 分子量较大,难以滤过肾小球,主要分布于近曲肾小管边缘,尿液中的 GGT 主要为肾小球上皮细胞产生。以往研究显示,发生肾小球肾炎、肾病综合征的患者其尿液中 GGT 含量显著高于健康对照者^[12]。本研究也发现,研究组 GGT 表达水平明显高于对照组,高血压患者其分级越高 GGT 含量越高,且存在肾脏损伤患者中 GGT 表达也明显高于肾脏未损伤者,提示随着患者病情进展患者肾小球病变程度加重,导致基底膜通透性增加,进而引起 GGT 升高。

BNP 是心脏中合成、分泌的一种激素,可通过抑制钠吸收增加肾小球的滤过作用,达到利尿、利钠的效果。有研究显示,糖尿病肾病肾损伤患者血浆内 BNP 水平升高明显,BNP 可作为糖尿病肾脏功能评估的参考指标^[13]。也有研究显示,高血压合并肾功能不全患者中 BNP 水平明显升高,在经对症治疗后 BNP 水平随之降低^[14]。本研究结果显示,在高血压患者中 BNP 表达水平升高,且与病情分级之间存在联系,在高血压合并肾损伤患者中其升高程度更明显,与以往研究结果相符^[15],提示 BNP 与高血压患者病情进展存在联系,其表达水平升高可反映患者肾功能情况。

本研究结果显示,在 eGFR、GGT 及 BNP 三者单独检测中,eGFR 对高血压早期肾脏损伤评估效能较好,而三者联合诊断可进一步提高诊断效能,AUC 值为 0.848,高于三者单独诊断,提示临床监测三者

水平变化,对患者早期干预及预后积极意义。

综上所述,eGFR、GGT、BNP 可作为高血压患者早期肾损害评估中的重要参考指标,联合检测可提高对患者早期肾损害的诊断准确性。

参考文献

- [1] 李明峰,胡臻,杨莉,等. 高血压患者肾脏损害影响因素分析[J]. 江苏医药, 2020, 46(8):803-806.
- [2] 吴慧君,余意君,徐艳玲,等. 高血压患者肾功能与血压变异性的关系[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(5):639-644.
- [3] 李波,王海玉,刘雅洁. NGAL 在原发性高血压患者肾功能损伤诊断中的价值[J]. 检验医学, 2019, 34(5):390-393.
- [4] Magdy G, El-Tahhan S, Ahmed AZ, et al. Study of Global Longitudinal Strain and N Terminal Pro BNP as Predictors of Outcome in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Interventions[J]. Eur Heart J Suppl, 2021, 12(3):778-782.
- [5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5):42-93.
- [6] 李茹茹,陈少泽,刘晶晶,等. 胱抑素 C 和尿酸对哈萨克族 H 型高血压患者初期肾损害的诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(6):664-667.
- [7] Gong G, Zheng K, Xue S, et al. Serum AFU, GGT and TK1 levels in PHC patients and their correlation with clinicopathology and diagnostic value[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand, France), 2020, 66(5):111.
- [8] 兰飞平,胡振平,练惠织,等. 高血压合并 CAS 患者血清 Hcy, ET-1, GGT 的变化及其意义[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4):369-371.
- [9] 仲颖,毕艳,冯文焕,等. 血清 GGT 与中老年人代谢综合征相关性分析[J]. 中国临床研究, 2020, 33(5):611-615.
- [10] 徐敏,张继波,余建峰,等. 血浆 NGAL 和 BNP 水平对急性肾功能损害患者肾功能恢复的预测作用研究[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(6):765-769.
- [11] Mouron-Hryciuk J, Cachat F, Parvex P, et al. Serum NGAL, BNP, PTH, and albumin do not improve glomerular filtration rate estimating formulas in children [J]. European Journal of Pediatrics, 2021(12):1-6.
- [12] 彭玲,杨渝伟,俸家富. 血清 NGAL 在原发性高血压患者早期肾损害及其预后危险分层中的应用价值探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(3):452-456+518.
- [13] Huang Z, An R, Wei S, et al. Noninvasive ratiometric fluorescence imaging of γ glutamyltransferase activity using an activatable probe[J]. Analyst, 2021, 11(5):712-714.
- [14] 吴超,赵雪燕,袁晋青,等. 心力衰竭患者 NT-proANP, NT-proBNP 和 NT-proCNP 与肾功能指标的相关性分析[J]. 南昌大学学报:医学版, 2021, 61(2):34-38+67.
- [15] Dandamudi R, Vyas N, Hmiel SP, et al. Performance of the various serum creatinine-based GFR estimating equations in pediatric kidney transplant recipients, stratified by age and CKD staging[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(10):3221-3228.

白癜风患者血清甲状腺激素、T淋巴细胞的变化与疾病分期、分型的关系

汪春蕾¹ 李银喜¹ 余胜斌¹ 曾颖^{2*}

[摘要] **目的** 探讨白癜风患者血清甲状腺激素、外周血中T淋巴细胞水平的变化及其意义。**方法** 选取武汉市新洲区人民医院确诊的90例白癜风患者(白癜风组)、90名健康体检志愿者(健康组),分别检测两组的血清促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺激素(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、外周血T淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)表达水平;并按照疾病分期、疾病分型进行分层分析。**结果** 白癜风组患者的血清TSH、FT₃、FT₄、外周血CD8⁺T淋巴细胞表达水平高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);白癜风组患者的外周血CD4⁺T淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺比值低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);进展期和稳定期白癜风组患者的血清TSH、FT₃、FT₄、T₃、T₄、外周血CD3⁺T淋巴细胞表达水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);进展期白癜风患者的外周血CD4⁺T淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺比值低于稳定期患者,差异有统计学意义($P<0.05$),进展期白癜风患者的外周血CD8⁺T淋巴细胞表达水平高于稳定期患者,差异有统计学意义($P<0.05$);节段型白癜风组患者的血清TSH高于寻常型患者,差异有统计学意义($P<0.05$);节段型白癜风组患者与寻常型患者FT₃、FT₄、T₃、T₄、淋巴细胞表面抗原(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);白癜风患者的外周血中CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺测定值与患者VIDA评分呈显著负相关($P<0.05$),外周血CD8⁺与VIDA评分呈显著正相关($P<0.05$)。**结论** 白癜风患者存在一定程度的免疫功能紊乱及甲状腺功能紊乱,外周血T淋巴细胞与疾病分期有关,血清TSH与疾病分型有关。

[关键词] 白癜风;甲状腺激素;T淋巴细胞

Relationship between the changes of serum thyroid hormone and T lymphocytes and the stage and type of disease in patients with vitiligo

WANG Chunlei¹, LI Yinxi¹, YU Shengbin¹, ZENG Ying^{2*}

(1. Department of Dermatology, Xinzhou District People's Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430400;
2. Department of Dermatology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430015)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes and significance of serum thyroid hormone and peripheral blood T lymphocyte levels in patients with vitiligo. **Methods** A total of 90 patients with vitiligo (Vitiligo group) and 90 healthy volunteers (healthy group) diagnosed in Xinzhou District People's Hospital of Wuhan City were selected, and the serum levels of thyrotropin (TSH) and triiodothyronine (T₃), thyroid hormone (T₄), free three-point thyroxine (FT₃), free thyroxine (FT₄), peripheral blood T lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) expression levels were detected. Stratified analysis was performed according to disease stage and disease type. **Results** The expression levels of serum TSH, FT₃, FT₄ and peripheral blood CD8⁺T lymphocytes in the vitiligo group were higher than those in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The peripheral blood CD4⁺T lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the vitiligo group were lower than those in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statisti-

基金项目:武汉市医学科研项目立项(WX19Y01)

作者单位:1.武汉市新洲区人民医院皮肤科,湖北,武汉430400

2.华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院皮肤科,湖北,武汉430015

*通信作者:曾颖, E-mail:cnzeny0813@163.com

cal difference in the expression levels of serum TSH, FT3, FT4, T3, T4 and peripheral blood CD3+ T lymphocytes between the advanced and stable vitiligo groups. The peripheral blood CD4+ T lymphocytes and CD4+/CD8+ ratio of patients with advanced vitiligo were lower than those of patients with stable period, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of CD8+ T lymphocytes in peripheral blood of patients with advanced vitiligo was higher than that of patients with stable period patients, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in FT3, FT4, T3, T4, peripheral blood CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ between the vitiligo group and the vulgar type ($P>0.05$). The CD4+, CD4+/CD8+ in peripheral blood of patients with vitiligo was significantly negatively correlated with the VIDA score of the patients ($P<0.05$), and the peripheral blood CD8+ was significantly positively correlated with the VIDA score ($P<0.05$). **Conclusion** Vitiligo patients have a certain degree of immune dysfunction and thyroid dysfunction. T lymphocytes in peripheral blood are related to disease stages, and serum TSH is related to disease classification.

[KEY WORDS] Vitiligo; Thyroid hormone; T lymphocyte

白癜风是一种常见的自身免疫性色素粘膜炎,按白斑的形态、部位、范围等分为局限型、散发型、泛发型、节段型、肢端型,按疾病进展情况分为稳定期和进展期。临床表现为不同程度的色素脱失斑片为主,多见乳白色或浅粉色,可见于全身,一般无自觉症状。其病因与神经调节、免疫功能有关,外周血免疫细胞应答机制中^[1]T细胞跨膜蛋白是免疫机制靶点^[2]。其表面受体接收外来抗原物质,引起细胞免疫,释放细胞因子“杀死”外来抗原,其中尤以Th细胞、Tc细胞发挥主要作用^[3]。研究发现20%的白癜风患者伴不同程度的自身免疫性甲状腺疾病^[4]。为研究白癜风患者血清甲状腺激素、T淋巴细胞水平的变化与疾病分期、分型的关系,以供临床治疗参考,现进行如下研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取武汉市新洲区人民医院2020年6月至2022年4月确诊的90例白癜风患者(白癜风组),其中男47例、女43例,年龄平均(45.3±18.0)岁,其中进展期50例、稳定期40例;疾病分型:节段型18例、寻常型72例(局限性18例、肢端性15例、泛发性5例、散发性34例)。选取同期90名健康体检志愿者(健康组),男52名、女38名,年龄平均(43.8±15.8)岁。两组研究对象的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

诊断及入选标准:①白癜风患者的诊断标准参考中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组制定的《白癜风临床分型及疗效标准2015年修订版》^[4]中的标准;②年龄19~75岁;③病程>3个月;④近3个月未使用相关白癜风药物治疗的患者;

⑤本研究符合《赫尔透辛基宣言》相关医学伦理规定,患者知情同意,并对患者个人资料保密。排除标准:①皮肤感染、皮肤肿瘤;②放化疗病史;③妊娠及哺乳期;④免疫学疾病;⑤原发性甲状腺功能疾病。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

采集两组人员清晨空腹血液标本,使用转速为4 500 r/min的日本KUBOTA 2420型离心机(血细胞分析用溶血剂,南京迈瑞),离心半径为8 cm,离心处理20 min,分离血清,放入EP试管中,在-20℃环境中保存、待用。采集两组人员静脉血液标本,使用电化学发光法(PR-荧光探针法,湖南,圣湘生物)检测两组样本促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺激素(Thyroid hormone, T4)、游离三点甲状腺原氨酸(Free three-point thyronogen, FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)表达水平,同时采用(罗氏检测试剂盒,上海罗氏)检测两组样本淋巴细胞表面抗原(CD3+、CD4+、CD8+)表达水平。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 VIDA(白癜风活动程度评分)标准^[5]:最近6周内出现新皮损或原皮损扩大+4分;最近3个月内出现新皮损或原皮损扩大+3分;最近6个月内出现新皮损或原皮损扩大+2分;最近1年内出现新皮损或原皮损扩大+1分;至少1年内稳定0分;至少1年内稳定且有自发色素再生-1分;VIDA评分越低表示患者的疾病活动程度越低,得分<4分为稳定期,得分≥4分为进展期。

1.2.2.2 实验室检测:观察组所有患者采用同一仪器及方法检测甲功五项, A. TSH: 20~49岁正常

参考值为 0.4~4.2 mIU/L; B. T3: 100~201 ng/dL; C. FT3: 4~10 pmol/L; D. T4: 4.5~13 g/dL; E. FT4: 10~30 pmol/L; CD8+T 参考范围为 20.39~34.71 之间^[6]。

1.2.3 统计学方法

本研究收集的所有数据均在 SPSS 21.0 中进行统计分析, 计量数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述, 采用 *t* 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 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 白癜风组和健康组的血清甲状腺激素、外周血 T 淋巴细胞比较

白癜风组患者的血清 TSH、FT3、FT4、外周血 CD8+ 高于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 白癜风组患者的外周血 CD4+、CD4+/CD8+ 低于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同分期的白癜风患者血清甲状腺激素、外周血 T 淋巴细胞比较

进展期和稳定期白癜风组患者的血清 TSH、FT3、FT4、T3、T4、外周血 CD3+ 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 进展期白癜风患者的外周血 CD4+、CD4+/CD8+ 低于稳定期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进展期白癜风患者的外周血 CD8+ 高于稳定期患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同分型的白癜风患者血清甲状腺激素、外周血 T 淋巴细胞比较

节段型白癜风患者患者的血清 TSH 高于寻常型患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 节段型白癜风患者与寻常型患者 FT3、FT4、T3、T4、外周血 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 血清甲状腺激素、外周血 T 淋巴细胞与白癜风患者病情程度的关系

白癜风组患者的血清 TSH、FT3、FT4、T3、T4、外周血 CD3+ 水平与患者的 VIDA 评分无明显的相关性 ($P > 0.05$); 白癜风患者的外周血中 CD4+、CD4+/CD8+ 测定值与患者 VIDA 评分呈显著负相关 ($P < 0.05$), 外周血 CD8+ 与 VIDA 评分呈显著正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

白癜风患者常伴有甲状腺等自身免疫性疾病。有研究发现, 白癜风与自身免疫性甲状腺病具有相似的易感基因^[7]。甲状腺激素是参与下丘脑-腺垂体-甲状腺轴的重要因子, 是临床常用的甲状腺功能检测指标^[8]。本研究结果显示, 白癜风组患者的血清 TSH、FT3、FT4 高于健康组, 表明白癜风的发病与血清甲状腺激素有关。有研究发

表 1 白癜风组和健康组的血清甲状腺激素、T 淋巴细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum thyroid hormones and T lymphocytes between vitiligo group and healthy group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(mIU/L)	T3(ng/mL)	T4(μ g/dL)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
白癜风组	90	1.74±0.66	1.46±0.30	9.26±3.18	5.44±0.86	15.40±2.11	66.74±6.21	36.84±3.81	26.11±2.85	1.41±0.25
健康组	90	1.28±0.40	1.38±0.33	8.67±2.90	4.87±0.61	13.39±1.85	67.38±5.90	40.02±4.01	23.40±2.70	1.71±0.28
<i>t</i> 值		5.655	1.702	1.301	5.129	6.795	-0.709	-5.454	6.549	-7.582
<i>P</i> 值		0.000	0.091	0.195	0.000	0.000	0.479	0.000	0.000	0.000

表 2 不同分期的白癜风患者血清甲状腺激素、T 淋巴细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Serum Thyroid Hormone and T Lymphocytes in Vitiligo Patients with Different Stages ($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	TSH(mIU/L)	T3(ng/mL)	T4(μ g/dL)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
进展期	50	1.78±0.61	1.47±0.28	9.40±3.09	5.52±0.82	15.62±1.95	66.36±5.90	35.62±3.45	27.08±2.76	1.31±0.24
稳定期	40	1.69±0.65	1.44±0.26	9.09±2.75	5.34±0.80	15.13±2.06	67.22±6.04	38.37±3.11	24.90±2.44	1.54±0.21
<i>t</i> 值		0.676	0.521	0.496	1.046	1.155	-0.680	-3.924	3.918	-4.772
<i>P</i> 值		0.501	0.604	0.621	0.298	0.251	0.498	0.000	0.000	0.000

表 3 不同分型的白癜风患者血清甲状腺激素、T 淋巴细胞比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Serum Thyroid Hormone and T Lymphocytes in Vitiligo Patients with Different Types ($\bar{x} \pm s$)

分型	<i>n</i>	TSH(mIU/L)	T3(ng/mL)	T4(μ g/dL)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
节段型	18	2.00±0.42	1.50±0.24	9.38±2.83	5.60±0.61	15.60±1.88	66.58±4.98	36.20±3.32	26.89±2.60	1.34±0.22
寻常型	72	1.68±0.63	1.45±0.28	9.23±3.12	5.40±0.83	15.35±2.09	66.78±6.13	37.00±3.76	25.92±2.71	1.43±0.24
<i>t</i> 值		2.040	0.696	0.186	0.958	0.463	-0.128	-0.825	1.369	-1.446
<i>P</i> 值		0.044	0.488	0.853	0.341	0.645	0.898	0.412	0.175	0.152

表4 相关性分析结果

Table 4 Correlation analysis results

指标		TSH	T3	T4	FT3	FT4	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
VIDA 评分	r 值	0.109	0.08	0.074	0.133	0.108	0.081	-0.397	0.481	-0.503
	P 值	0.336	0.382	0.385	0.314	0.337	0.382	0.041	0.023	0.006

现,白癜风患者伴有的黑色素功能异常将阻滞络氨酸的黑素合成方向,过多的络氨酸将通过合成甲状腺素来实现代谢^[9]。进一步的研究结果显示,节段型 TSH 水平显著高于寻常型,这说明白癜风发病与自身免疫性甲状腺病的相关。这也佐证了白癜风发病与甲状腺激素密切相关^[10]。

本研究结果显示,白癜风组患者外周血 CD8+ 高于健康组,而 CD4+、CD4+/CD8+ 低于健康组,表明白癜风患者的发病与 T 淋巴细胞有关。T 淋巴细胞亚群是临床常用的免疫功能检测指标,其中 CD3+ 多表达与 T 细胞表面,是 T 细胞抗原受体结构稳定的重要因子,同时还是 T 细胞信号活化递质^[11]; CD4+、CD8+ 则是 T 细胞抗原受体识别抗原的共受体,可辅助 T 细胞抗原受体识别抗原,并转活化信号^[12]。免疫治疗可显著改善患者症状。

进一步的研究结果发现,进展期和稳定期白癜风组患者外周血 CD3+ 差异均无统计学意义,但进展期患者 CD4+、CD4+/CD8+ 高于稳定期患者,表明免疫功能紊乱与患者疾病分期密切相关。研究显示,患者出现白斑的皮肤处有大量 CD4+、CD8+ 浸润,说明此皮损处黑素抗原大量活跃,引起细胞表面抗黑素抗体与其结合,触发 T 细胞表面特异性免疫因子 CD4+、CD8+ 破坏黑素细胞^[13]。CD4+、CD8+ 还可诱导黑素细胞吸引肿瘤破坏因子,启动自我凋亡程序,致使患者皮肤表面出现褪黑现象,使病情加重^[14]。本研究结果发现,节段型白癜风组患者与寻常型患者外周血 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 比较,差异均无统计学意义,表明免疫功能状态与患者疾病分型无明显联系。因外周血免疫应答是 T 淋巴细胞接收外界抗原,应答因子与抗原结合,对抗原进行处理,可随血液循环至全身的免疫器官和组织中^[15]。对白癜风而言,针对黑色素细胞,免疫因子均可对其触发应答。

相关性分析结果显示,白癜风患者的外周血中 CD4+、CD4+/CD8+ 测定值与患者 VIDA 评分呈显著负相关且外周血 CD8+ 与 VIDA 评分呈显著正相关关系。说明白癜风患者皮损区域与局部皮神经支配区域以病情程度走向分布,随着病情的分期和

分型,皮肤上出现的斑块也会发生变化^[16]。临床或可通过 VIDA 评分来对白癜风患者进行分期、分型诊断,并以此指导治疗。

综上所述,白癜风患者存在显著的免疫功能紊乱及甲状腺功能紊乱,其中外周血 T 淋巴细胞与疾病分期有关,血清 TSH 与疾病分型有关。

参考文献

- [1] 李智洁. 308 nm 准分子光治疗白癜风患儿的临床效果[J]. 医疗装备, 2022, 35(16): 4-7.
- [2] 李秀珍, 徐秀莲. 儿童白癜风的特点及治疗进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2022, 29(3): 275-279.
- [3] 刘向阳. 白癜风患者治疗依从性影响因素及与社会心理因素相关性研究[J]. 皮肤病与性病, 2022, 44(3): 246-248.
- [4] 杨锐, 张圣燕, 葛连佳, 等. 白癜风中西医结合治疗概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(9): 1300-1305.
- [5] 苗钰, 苏东强, 付倩, 等. 白癜风与甲状腺抗体及功能的关系[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(2): 121-124+132.
- [6] 赵晨晖. 白癜风与自身免疫性甲状腺疾病相关性的 Meta 分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [7] 罗军, 陈彩凤. 血清甲状腺自身抗体水平与白癜风临床特征相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(24): 3485-3487.
- [8] 于修楠, 王力金, 张龙奎, 等. 白癜风患者血清甲状腺自身抗体及甲状腺激素水平检测临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(19): 73+195.
- [9] 王熠, 宋晗, 田庆均. 血清免疫和炎症指标在白癜风严重程度判断以及活动状态中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(8): 1168-1171.
- [10] 王浩洋, 宋乐彬, 栾焦晨, 等. 基于加权基因共表达网络分析的白癜风关键免疫基因分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(8): 451-458.
- [11] 郭激, 彭明霞, 张春华. 白驳汤联合窄谱中波紫外线治疗白癜风的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(7): 139-142.
- [12] 李欣. 滤泡辅助性 T 细胞及 B 细胞亚群在进展期非节段型白癜风中的作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [13] 邱洞仙, 边莉, 柴旭亚, 等. 火针疗法对白癜风患者黑素细胞抗氧化损伤、皮损面积修复及自身免疫调节和 sICAM-1、Teff、gC1qR 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(7): 217-220.
- [14] 王禹毅, 王小琴, 刁庆春, 等. 白癜风与自身免疫性共病的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(11): 1973-1976.
- [15] 惠坤, 安庆, 朱东宁, 等. 308 nm 准分子光联合祛白酞治疗白癜风的效果及对患者皮损情况、免疫功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(15): 110-112.
- [16] 刘娟慧, 刘远针, 林妙莉, 等. 白癜风患者窄谱中波紫外线治疗效果与光疗反应的关系及多因素分析[J]. 智慧健康, 2021, 7(19): 88-90+93.

系统性红斑狼疮患者血清 TNF- α 表达与 T 淋巴细胞亚群的关系

张钟元¹ 刘姗姗¹ 王凯¹ 田怡安¹ 陈彩云² 李鞠^{1*}

[摘要] **目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达与 T 淋巴细胞亚群的关系。**方法** 选取淮安市第一人民医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 94 例 SLE 患者(狼疮组)及同期年龄、性别匹配的 60 名健康体检者(对照组)作为研究对象,根据 SLE 活动性指数(SLEDAI)评分将研究组分为活动组(53 例)和非活动组(41 例),检测所有受试者的外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺及血清 TNF- α 表达水平,分析不同组别上述指标表达水平,采用 Spearman 相关性分析血清 TNF- α 表达水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺的相关性。**结果** 狼疮组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组,CD8⁺、TNF- α 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SLE 患者中活动组的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于非活动组,CD8⁺、TNF- α 高于非活动组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。狼疮组中血清 TNF- α 水平与 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关, r 值分别为-0.586、-0.611、-0.656($P < 0.05$),与 CD8⁺ 呈正相关, r 值为 0.564($P < 0.05$)。TNF- α 评估 SLE 病情严重程度曲线下面积(AUC)为 0.758,最佳截点为 4.35 (pg/mL),此时诊断敏感度为 81.13%,特异性为 65.85%。**结论** SLE 患者存在 TNF- α 及 T 淋巴细胞亚群表达异常,在疾病活动期患者中更为明显,且 SLE 患者中 TNF- α 表达水平与 T 淋巴细胞亚群水平关系密切,通过检测 TNF- α 水平,提示其与 SLE 患者的疾病活动度具有相关性。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 肿瘤坏死因子- α ; T 淋巴细胞亚群; CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺

Relationship between TNF- α expression and T lymphocyte subsets in patients with systemic lupus erythematosus

ZHANG Zhongyuan¹, LIU Shanshan¹, WANG Kai¹, TIAN Yian¹, CHEN Caiyun², LI Ju^{1*}

(1. Department of Immunology and Rheumatology, the First Affiliated Huai'an Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223300; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Huai'an Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression and T lymphocyte subsets in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 94 patients (SLE group) admitted to Huai'an First People's Hospital from January 2019 to January 2022 and 60 healthy subjects with matched age and sex in the same period (control group) were selected as subjects. According to SLE activity index (SLEDAI) score, the SLE group was divided into the active group ($n=53$) and the stable group ($n=41$). Peripheral blood T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), CD4⁺/CD8⁺ and serum TNF- α expression levels in all subjects were detected, and the expression levels of these indicators in different groups were analyzed. The correlation between serum TNF- α expression level and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ was analyzed by Spearman correlation. **Results** CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the SLE group were lower than those in the control group, while CD8⁺ and TNF- α in the SLE group were higher than those in the control group. CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the active group were lower than those in

基金项目:淮安市卫生健康科研项目(HAWJZ202001)

作者单位:1.南京医科大学附属淮安第一医院免疫风湿科,江苏,淮安 223300

2.南京医科大学附属淮安第一医院检验科,江苏,淮安 223300

*通信作者:李鞠, E-mail:lijju198461@163.com

the stable group, while CD8⁺ and TNF- α in the active group were higher than those in the stable group. TNF- α was negatively correlated with CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ ($r=0.586, -0.611, -0.656$), and TNF- α was positively correlated with CD8⁺ ($r=0.564$). The area under the curve (AUC) of SLE evaluated by TNF- α was 0.758, and the best cut-off point was 4.35 (pg/mL). The diagnostic sensitivity and specificity were 81.13% and 65.85%, respectively. **Conclusion** there is abnormal expression of TNF- α and T lymphocyte subsets in patients with SLE, especially in patients with active disease, and the expression level of TNF- α in SLE patients is closely related to the level of T lymphocyte subsets. The disease severity of SLE patients can be evaluated by detecting the level of TNF- α .

[KEY WORDS] Systemic lupus erythematosus; Tumor necrosis factor - α ; T lymphocyte subsets; CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种原因不明的伴有多种自身抗体及多系统损害为特征的自身免疫性疾病,其临床表现复杂,难以治愈。患者可出现不同程度的黏膜及皮肤损害,病情严重者可出现狼疮性脑病、狼疮性肾炎、肺栓塞、心力衰竭等,预后较差^[1]。研究发现,目前发现SLE患者体内B淋巴细胞高度活化,T淋巴细胞数量减少,产生大量抗原抗体复合物,沉积在肾小球、皮肤、关节等部位,引起发病^[2]。也有研究显示^[3],SLE发病与外周血T淋巴细胞亚群功能异常及TNF- α 表达异常具有密切联系,二者在SLE疾病发生发展中具有重要作用。为明确二者在SLE患者中的关系,本研究分析TNF- α 与T淋巴细胞亚群的关系,为临床SLE患者病情评估提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取淮安市第一人民医院2019年1月至2022年1月收治的94例SLE患者(狼疮组)及同期年龄、性别匹配的60名健康体检者(对照组)作为研究对象,检测所有受试者的外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、CD4⁺/CD8⁺及血清TNF- α 表达水平。狼疮组男性12例,女性82例,年龄平均(37.31 \pm 4.17)岁。对照组男8名,女52名,年龄(38.27 \pm 5.64)岁。狼疮组根据SLE活动性指数(SLE disease activity index, SLEDAI)评分^[4],分为活动组(53例)和非活动组(41例),活动组男7例,女46例,年龄(37.11 \pm 3.26)岁;非活动组男5例,女36例,年龄(37.59 \pm 5.15)岁。狼疮组与对照组、活动组与非活动组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①参考2021年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)制定的关于SLE诊断标准^[5],明确诊断为SLE;②年龄在

18岁以上;③参考SLEDAI评分^[4],SLEDAI评分 ≤ 9 判定为非活动性SLE,其余判定为活动性SLE;④患者及家属知情同意。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病者;②合并心、肝、肺等重要脏器功能障碍者;③妊娠期或哺乳期女性。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 指标检测方法

抽取受试者外周静脉血5 mL于EDTA抗凝管,使用北京新时代生产的北利DT5-4B型低速台式离心机离心(转速3 000 r/min,半径为10 cm)10 min,分离出外周血单个核细胞,取50 μ L样本,加入CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺单克隆抗体(购自普健生物科技有限公司)20 μ L,采用美国贝克曼公司生产的CytoFLEX流式细胞仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平。

抽取受试者外周静脉血5 mL,于EDTA抗凝管,使用北京新时代生产的北利DT5-4B型低速台式离心机离心(转速3 000 r/min,半径为10 cm)10 min,取上清保存于冰箱待测,使用酶联免疫吸附法检测TNF- α 水平,试剂盒购自美国RD公司,所有操作严格按照使用说明书进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0进行数据分析,计数资料则采用率 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,TNF- α 水平与T淋巴细胞亚群的相关性采用Spearman相关性分析,构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析TNF- α 水平对SLE病情的评估价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 狼疮组与对照组各指标的比较

狼疮组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于对照组,

CD₈⁺、TNF-α 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 狼疮组与对照组各指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of each index between the SLE group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	TNF-α (pg/mL)
对照组	60	73.02±6.71	43.96±6.22	32.51±5.57	1.41±0.43	1.45±0.13
狼疮组	94	62.56±5.04	31.02±4.62	37.62±5.17	0.96±0.22	4.53±1.09
t值		10.354	14.769	-5.804	9.440	-27.735
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 活动组与非活动组各指标的比较

活动组的 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 低于非活动组, CD₈⁺、TNF-α 高于非活动组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 活动组与非活动组各指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of the indicators of active vs inactive groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	TNF-α (pg/mL)
活动组	53	59.26±2.99	27.92±3.04	40.79±4.16	0.89±0.10	4.95±0.95
非活动组	41	66.83±3.80	35.02±2.92	33.52±3.01	1.05±0.13	3.99±1.02
t值		-10.828	-11.407	9.442	-14.090	4.714
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TNF-α 水平与T淋巴细胞亚群的相关性分析

TNF-α 与 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 呈负相关, r 值分别为 -0.586、-0.611、-0.656 ($P < 0.05$), TNF-α 与 CD₈⁺ 呈正相关, r 值为 0.564 ($P < 0.05$)。

2.4 TNF-α 对SLE病情的评估价值

构建 TNF-α 评估 SLE 病情严重程度的 ROC 曲线,结果显示 TNF-α 评估活动性 SLE 与非活动性 SLE 的曲线下面积 (AUC) 为 0.758, 95% CI (0.659~0.840), 最佳截点为 4.35 (pg/mL), 此时诊断敏感度为 81.13%, 特异性为 65.85%。见图1。

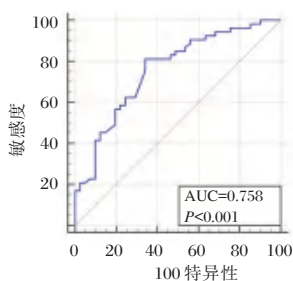


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

SLE 临床表现复杂,疾病早期患者可出现血管功能异常,随着病情进展,可出现肾脏、心脏等多脏器受损,患者预后不佳。目前尚未完全阐明 SLE 发病机制,多数学者认为^[6-7],其发病与 T 淋巴细胞亚群功能紊乱及机体 TNF-α 表达水平的异常关系密切。

多数研究显示^[8-9],在 SLE 患者中 TNF-α 表达水平显著升高,在患者肾脏组织中 TNF-α 表达水平更高,且与患者肾功能关系密切。研究发现, TNF-α 信号网络紊乱是 SLE 免疫病理学基础之一, SLE 中免疫复合物刺激单核-巨噬细胞产生 TNF-α,直接或通过其他促炎症因子如 IL-1、IL-6 等的表达促进炎症及继发性组织损伤^[10]。同时 TNF-α 诱导的炎症反应可能是 SLE 的动脉粥样硬化和高甘油三酯血症的关键因素^[11]。本课题组前期研究发现,系统性红斑狼疮模型小鼠表现出抑郁样行为,脑小胶质细胞明显激活,促炎细胞因子明显增加。体外实验表明 TNF-α 通过上调 NF-κB 信号通路和促炎细胞因子激活小胶质细胞。NF-κB 抑制剂,可有效降低 TNF-α 介导的小胶质细胞炎症信号传导。这些结果提示 TNF-α 诱导的小胶质细胞活化在 SLE 伴抑郁的神经炎症中起重要作用^[12]。本研究结果显示,狼疮组的 TNF-α 表达水平高于对照组,活动组的 TNF-α 表达水平高于非活动组,提示 TNF-α 与 SLE 发病及病情严重程度具有一定关系,通过监测 TNF-α 水平对病情进行评估进而指导临床治疗具有一定可行性。

多项研究显示^[13-14],SLE 发生发展与 T 淋巴细胞亚群功能紊乱有关,T 淋巴细胞可介导 B 细胞的增殖及高度活化,大量 B 细胞提呈抗原,可产生大量的抗原抗体复合物及细胞因子,使机体免疫功能进一步紊乱,导致发病。T 淋巴细胞亚群根据表面 CD 分子的表达不同主要分为 CD₃⁺T 细胞、CD₄⁺T 细胞及 CD₈⁺T 细胞,其中 CD₄⁺T 称为辅助性 T 细胞,其可辅助机体体液免疫及细胞免疫,反应机体免疫功能。研究显示^[15],在 SLE 患者中 CD₄⁺T 细胞出现异常凋亡,其产生的多种细胞因子通过炎症因子及细胞接触,可作用于靶细胞及靶器官,在 SLE 患者机体损伤中具有重要作用。国外研究显示^[16], CD₄⁺T 细胞的数量下降通常提示 SLE 患者

疾病活动,预后不良。 CD_8^+ T细胞是一种免疫抑制细胞,其可促进机体免疫抑制因子的释放,近年来研究显示^[17],在SLE患者中 CD_8^+ T细胞数量显著升高,同时可观察到 CD_4^+/CD_8^+ 的降低。本研究中对SLE患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 水平进行检测,结果显示对照组及非活动组的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 高于狼疮组及活动组, CD_8^+ 、TNF- α 低于狼疮组及活动组,提示在SLE患者中存在明显的T淋巴细胞亚群功能紊乱,尤其在活动期患者中更为明显。SLE中T细胞异常引起B细胞多克隆激活,同时引起机体体液免疫异常,介导疾病的发生。本研究中对SLE患者的TNF- α 水平及T淋巴细胞亚群水平进行相关性分析,结果显示TNF- α 与 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 呈负相关,TNF- α 与 CD_8^+ 呈正相关,提示TNF- α 水平与SLE患者的免疫功能紊乱关系密切。进一步对TNF- α 评估SLE患者病情严重程度进行分析,结果显示,TNF- α 评估活动性SLE与非活动性SLE的曲线下面积(AUC)为0.758,诊断敏感度为81.13%,特异性为65.85%。结果表明TNF- α 水平和狼疮病情活动度相关,其特异度较低表明TNF- α 水平可能与狼疮本身原发病之外的因素如器官累及、年龄、是否合并感染等因素相关。本研究表明TNF- α 和SLE淋巴细胞亚群相关,一定程度上可以反映病情活动度,从而更好地指导临床治疗。

综上所述,SLE患者存在TNF- α 及T淋巴细胞亚群表达异常,在疾病活动期患者中,异常程度更明显,且SLE患者中TNF- α 表达水平与T淋巴细胞亚群水平关系密切,通过检测TNF- α 水平,可从一定程度上评估SLE患者疾病严重程度。

参考文献

[1] 王佳兰,张风肖,林玮,等. EB病毒感染在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(1): 54-59.

[2] 夏源,李向培. 微RNAs对系统性红斑狼疮B细胞分化及功能的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(3): 201-204.

[3] 高瑛瑛,王雪琴. 系统性红斑狼疮患者血清25-羟维生素D3水平与调节性T细胞亚群的关系[J]. 现代免疫学, 2020, 40(6): 501-505.

[4] 王蒙,韩迪迪,王力宁,等. 系统性红斑狼疮两种评分系

统对狼疮肾炎活动临床评价的比较[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(6): 391-插页6-1.

[5] Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(5): 809-813.

[6] Chen J, Ding L, Meng W, et al. Vincristine-cyclophosphamide combination therapy positively affects T-cell subset distribution in systemic lupus erythematosus patients[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 505-510.

[7] Idborg H, Eketjäll S, Pettersson S, et al. TNF- α and plasma albumin as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus Sci Med, 2018, 5(1): e000260.

[8] 梁建群. 35例系统性红斑狼疮患者血清自身抗体分析[J]. 华南预防医学, 2005, 31(3): 58-59.

[9] 高香,吕玲,王小钦. TNF- α -308位点多态性与中国系统性红斑狼疮相关性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(9): 1053-1057.

[10] Hashemi S, Habibagahi Z, Heidari M, et al. Effects of combined aerobic and anaerobic exercise training on cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a randomized controlled trial[J]. Transpl Immunol, 2022, 70: 101516.

[11] Coelewijn L, Waddington KE, Robinson GA, et al. Serum Metabolomic Signatures Can Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(4): 1446-1458.

[12] Kong X, Zhang Z, Fu T, et al. TNF- α regulates microglial activation via the NF- κ B signaling pathway in systemic lupus erythematosus with depression[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 125: 892-900.

[13] 刘志明,邵苗苗,邵丽丽,等. 系统性红斑狼疮患儿中性粒细胞亚群与外周血自噬相关基因Beclin1表达水平相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1669-1672.

[14] 黄子宸,赵铖,王健,等. 滤泡辅助性T细胞及其功能分子在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(1): 73-78.

[15] 林小军,罗敏,蔡小燕. fas介导系统性红斑狼疮患者Foxp3+CD4+CD25+Treg细胞凋亡的研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(9): 586-590.

[16] Liu C, Yu S, Jin R, et al. Correlation of the levels of DNA-binding inhibitor Id3 and regulatory T cells with SLE disease severity[J]. J Autoimm, 2020, 113: 102498.

[17] 任雪景,阎磊,李纳,等. T淋巴细胞亚群和血脂水平与系统性红斑狼疮疾病活动度的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 132-135.

氯吡格雷与替格瑞洛早期静脉溶栓治疗对 STEMI 患者疗效观察

庞婷^{1*} 强泽蕊² 汪虎³

【摘要】 目的 探究氯吡格雷与替格瑞洛早期静脉溶栓治疗对 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者疗效。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月于颍上县人民医院接受治疗的 78 例 STEMI 患者为本次研究对象, 随机数字表法分组, 观察组及对照组 ($n=39$)。常规方案联合氯吡格雷治疗对照组, 常规方案联合替格瑞洛早期静脉溶栓治疗观察组。比较凝血功能、临床症状改善情况、心功能治疗效果。结果 治疗后 30 d、60 d, 凝血酶、凝血酶原及活化部分凝血酶时间 (TT)、(PT) 及 (APTT)、D-二聚体 (D-D)、血浆纤维蛋白原 (FIB) 水平, 观察组及对照组均较治疗前提高, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组无复流现象低于对照组, PCI 后 2 h ST 段完全回落率高于对照组, 观察组 PCI 后 cTFC 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后 30 d、60 d, 左心室舒张末期内径 (LVEDD) 水平, 观察组及对照组均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 左心室射血分数 (LVEF) 水平, 观察组及对照组较治疗前提高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 替格瑞洛早期静脉溶栓治疗 STEMI 患者, 可有效调节凝血功能, 改善临床症状进而提升心功能, 较氯吡格雷的疗效更佳。

【关键词】 氯吡格雷; 替格瑞洛; 早期静脉溶栓; ST 段抬高型心肌梗死; 血清心肌标志物

Observation of curative effect of early intravenous thrombolysis with clopidogrel and ticagrelor in patients with STEMI

PANG Ting^{1*}, QIANG Zerui², WANG Hu³

(1. Department of Pharmacy, Yingshang County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236208;
2. Department of Cardiovascular Medicine, Yingshang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236208;
3. Department of Tumor Surgery, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233300)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the efficacy of early intravenous thrombolysis with clopidogrel and ticagrelor in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 78 STEMI patients who received treatment in Yingshang County People's Hospital from January 2020 to February 2022 were selected as the subjects of this study and were randomly divided into the observation group and the control group ($n=39$). The conventional regimen combined with clopidogrel was used in the control group, and the conventional regimen combined with ticagrelor early intravenous thrombolysis in the observation group. The coagulation function, improvement of clinical symptoms, treatment effect of cardiac function and adverse cardiovascular events were compared. **Results** The levels of thrombin, prothrombin, activated partial thrombin time (TT), (Prothrombin time, PT) and (activated partial thromboplastin time, APTT), D-dimer (D-dimer) at 30 and 60 days after treatment dimer, D-D) and plasma fibrinogen (FIB) in both the observation group and the control group were higher than those before treatment, and the observation group

基金项目: 蚌埠医学院自然科学重点科研项目 (BYKY2019099ZD)

作者单位: 1. 颍上县人民医院药剂科, 安徽, 阜阳 236208

2. 颍上县人民医院心血管内二科, 安徽, 阜阳 236208

3. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科, 安徽, 蚌埠 233300

通信作者: 庞婷, E-mail: porang143197@163.com

was lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The no-reflow phenomenon in the observation group was lower than that in the control group, the complete fall rate of ST segment 2 h after PCI was higher than that in the control group, and the cTFC in the observation group after PCI was lower than that in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). 30 d and 60 d after treatment, the levels of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) in the observation group and the control group were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group, and the levels of left ventricular ejection fraction (LVEF) in the observation group and Compared with before treatment, the control group increased, and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Early intravenous thrombolysis of ticagrelor in the treatment of STEMI patients can effectively regulate blood coagulation function, improve clinical symptoms and improve cardiac function, and prevent the occurrence of adverse cardiovascular events, which is more effective than clopidogrel.

[KEY WORDS] Clopidogrel; Ticagrelor; Early intravenous thrombolysis; ST-segment elevation myocardial infarction; Serum myocardial markers

ST段抬高型心肌梗死(ST elevation myocardial infarction, STEMI)是一种以冠状动脉粥样硬化导致的炎性不稳定斑块破裂或内皮损伤、继发闭塞性血栓为发病机制,以心肌严重缺血甚至缺血性坏死为疾病结局的心血管急症,具有发病率高、致死率高、病情进展迅速等特点^[1-2]。目前,临床对于STEMI的治疗,主要通过经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)以恢复心肌血液灌注,减小心肌缺血范围、改善心功能及疾病症状,纠正疾病。但手术过程中,由于多因素影响,会导致血液呈现高凝状态,继发血栓,影响手术的顺利开展,提高缺血性疾病风险,因此有效的抗血小板干预对手术成功具有巨大意义^[3]。氯吡格雷为口服型抗血小板药物,在PCI抗凝中较为常见,且多与阿司匹林联合应用,可在一定程度上改善血液凝血状态,同时可对血管内皮细胞产生保护作用,提升预后^[4]。替格瑞洛为新型抗血小板药物,具有稳定的使用效果,且起效更快,停药后,血小板功能及作用可迅速恢复,可有效预防不良心血管事件^[5]。本研究拟讨论氯吡格雷与替格瑞洛早期静脉溶栓治疗对STEMI患者疗效观察和血清心肌标志物、D-D二聚体指标的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年2月于颍上县人民医院接受治疗的78例STEMI患者为本次研究对象,随机数字表法分组,观察组及对照组($n=39$)。观察组男、女患者分别为22例、17例;年龄平均(63.56 ± 3.56)岁;发病至纠正平均(7.85 ± 1.15)h;对

照组男、女患者分别为18例、21例;年龄平均(64.15 ± 3.09)岁;发病至纠正平均(7.76 ± 1.09)h。两组间基线资料比较差异有统计学意义($P > 0.05$)。本研究均经本院伦理委员会审批同意。

纳入标准:①符合《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]中相关诊断标准;②发病至就诊 ≤ 12 h;③影像学提示存在2个或2个以上ST段抬高 ≥ 1 mm;④首次发病;⑤家属知情,且签署同意书;排除标准:①药物用药禁忌;②合并肝肾功能障碍;③合并III~IV级NYHA分级的心力衰竭者;④伴随凝血功能障碍;⑤伴随出血性脑卒中。

1.2 方法

常规治疗:两组患者入院后,以0.1 g/次,1次/d的剂量及频率开展阿司匹林肠溶片(生产厂家:沈阳奥吉娜药业有限公司,批准文号/生产许可证号:国药准字H20065051,规格:100 mg \times 30 s)口服治疗。

对照组:常规方案联合硫酸氢氯吡格雷片治疗:以300 mg负荷的初始剂量于术前3 d,对患者开展硫酸氢氯吡格雷片(生产厂家:赛诺菲(杭州)制药有限公司,J20180029,规格75 mg \times 7 s)口服治疗,于第2 d后,均以75 mg/次,1次/d的剂量及频率开展持续性治疗,期间予以阿司匹林肠溶片辅助治疗,共治疗60 d,60 d后,返院复查。

观察组:常规方案联合替格瑞洛早期静脉溶栓治疗:以180 mg负荷的初始剂量于术前3 d,对患者开展替格瑞洛片(生产厂家:阿斯利康,批准文号:国药准字J20171077,规格:90 mg \times 14 s/盒)口服治疗,于第2 d后,均以90 mg/次,2次/d的剂量及频率开展持续性治疗,期间予以阿司匹林肠溶片辅助治疗,共治疗60 d,60 d后,返院复查。

1.3 观察指标

①凝血功能:患者治疗后,返院复查,于治疗前及治疗后30 d、60 d,对两组患者开展10 mL空腹肘静脉血采集,并将其一式两份,分别加入抗凝剂开展常规离心处理(离心时间:15 min,离心速率:3 000 r/min,离心半径10 cm),离心结束后,利用无菌试管,采集上层血清送检,取其中一份血样本,开展凝血功能检验,对D-二聚体(D dimer, D-D)予以酶联免疫吸附试验检验(试剂盒厂家:上海羽喙生物科技有限公司),对凝血酶、凝血酶原及活化部分凝血酶时间(thrombintime, TT)、(Prothrombin time, PT)及(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)予以止血筛检方式检验,检验过程,严格按照试剂盒说明书进行;②临床症状改善情况:对两组患者PCI后校正TIMI血流帧数计数(corrected TIMI frame counted, cTFC)予以记录;无复流现象根据TIMI分级 ≤ 1 级予以定义^[7];两组患者PCI前、后2 hST段抬高值通过12导联心电图予以检,并计算2 hST段完全回落率;③心功能治疗效果:于治疗前及治疗后30 d、60 d,针对左心室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic area, LVEDD)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)予以飞利浦心脏彩超检查(产地:美国,型号:iE33),检查过程严格按照仪器说明书进行。

1.4 统计学方法

应用SPSS 20.0软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能分析

治疗前,D-D、PT、FIB、TT、APTT水平,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后30 d、60 d,两组各指标水平均较治疗前提高,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 凝血功能分析($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组($n=39$)	对照组($n=39$)	t 值	P 值
D-D(g/L)				
治疗前	130.25 \pm 15.35	132.32 \pm 15.55	0.592	0.556
治疗后30 d	136.69 \pm 15.36 ^a	144.69 \pm 15.11 ^a	2.319	0.023
治疗后60 d	141.55 \pm 15.39 ^a	150.56 \pm 16.25 ^a	2.514	0.014
PT(s)				
治疗前	11.14 \pm 1.36	11.26 \pm 1.41	0.383	0.703
治疗后30 d	12.25 \pm 2.01 ^a	13.29 \pm 2.10 ^a	2.234	0.028
治疗后60 d	14.53 \pm 2.10 ^a	15.82 \pm 2.24 ^a	2.624	0.011
FIB(g/L)				
治疗前	3.56 \pm 0.51	3.60 \pm 0.52	0.343	0.733
治疗后30 d	4.12 \pm 0.62 ^a	4.43 \pm 0.69 ^a	2.087	0.040
治疗后60 d	4.62 \pm 0.72 ^a	5.01 \pm 0.81 ^a	2.247	0.028
TT(s)				
治疗前	6.25 \pm 1.02	6.31 \pm 1.05	0.256	0.799
治疗后30 d	12.11 \pm 2.01 ^a	11.21 \pm 1.52 ^a	2.230	0.029
治疗后60 d	16.32 \pm 2.32 ^a	15.15 \pm 2.15 ^a	2.310	0.024
APTT(s)				
治疗前	26.58 \pm 4.10	27.01 \pm 4.32	0.451	0.653
治疗后30 d	29.56 \pm 3.52 ^a	31.15 \pm 3.25 ^a	2.073	0.042
治疗后60 d	33.25 \pm 5.10 ^a	35.89 \pm 5.01 ^a	2.306	0.024

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 临床症状改善情况分析 [$n(\%)$]

组别	n	无复流现象	PCI后cTFC(帧)	PCI后2hST段完全回落
观察组	39	5(12.82)	23.03 \pm 3.01	33(84.62)
对照组	39	13(33.33)	26.89 \pm 3.54	25(64.10)
t/χ^2 值		4.622	5.188	4.303
P 值		0.032	<0.001	0.038

2.2 临床症状改善情况分析

观察组无复流现象低于对照组,PCI后2 hST段完全回落率高于对照组,观察组PCI后cTFC低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 心功能治疗效果分析

治疗前,LVEDD及LVEF水平,两组比较,差异有统计学意义($P > 0.05$),治疗后30 d、60 d,LVEDD水平,两组均较治疗前降低,且观察组低于对照组,LVEF水平,两组较治疗前提高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 心功能治疗效果分析($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Analysis of the effect of cardiac function treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDD(mm)			LVEF(%)		
		治疗前	治疗后30 d	治疗后60 d	治疗前	治疗后30 d	治疗后60 d
观察组	39	72.36 \pm 10.25	61.65 \pm 8.65	55.85 \pm 8.52 ^a	50.36 \pm 3.65	56.54 \pm 5.15	62.69 \pm 4.58 ^a
对照组	39	71.58 \pm 10.93	66.21 \pm 8.57	60.45 \pm 8.11 ^a	49.98 \pm 3.78	53.69 \pm 5.11	59.89 \pm 5.25 ^a
t 值		0.325	2.339	2.442	0.452	2.453	2.510
P 值		0.746	0.022	0.017	0.653	0.016	0.014

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

现阶段,PCI是治疗STEMI的首选方式,其可在短时间内,改善血流速度,促进血运重建,调节心肌细胞供氧供血水平,从而减少病灶,提升患者预后^[8]。但据相关研究表明,在PCI手术过程中,由于支架植入的影响会在一定程度上损伤血管内膜,从而造成斑块脱落,形成血栓,因此,改善血小板聚集是确保良好预后的关键^[9]。

本研究结果显示,治疗后30 d、60 d,两组D-D、PT、FIB、TT、APTT水平均较治疗前提高,观察组低于对照组。分析原因在于,氯吡格雷在STEMI的治疗过程中,由于氯吡格雷在作用过程中,在生物转化影响下,会产生一种活性代谢物质,在与作用靶点P2Y₁₂结合时,呈现出不可逆性状,损伤血小板活性,导致血小板在作用过程中,其应用寿命及作用能力大幅度减小,而替格瑞洛与P2Y₁₂结合时,具有可逆性,进而不会对受体构象产生影响,在停止用药后,血小板功能及作用,会迅速恢复,尽管在手术过程中,凝血功能仍受一定影响,但对比氯吡格雷而言,对凝血功能指标影响较小^[10-11]。本研究结果显示,观察组无复流现象低于对照组,PCI后2hST段完全回落率高于对照组,观察组PCI后cTFC低于对照组。结果与胡佳勇等^[12]研究存在一致性。分析原因在于,有研究表明,PCI后,仍存在患者心肌血流灌注不足、病变血管无法开通现象,导致冠状动脉无复流现象,同时对2hST段完全回落及PCI后cTFC造成影响,影响患者预后,替格瑞洛溶栓干预可完成与血小板P2Y₁₂ADP受体的可逆性结合,未对血小板产生不可逆影响,进而降低出血风险,同时其可改善血流灌注、2hST段完全回落率、PCI后Ctfc指标^[13]。本研究结果显示,治疗后30 d、60 d, LVEDD水平,两组均较治疗前降低,且观察组低于对照组,LVEF水平,观察组及对照组较治疗前提高,且观察组高于对照组。分析原因在于,替格瑞洛在STEMI治疗过程中,通过可逆性与P2Y₁₂ADP受体结合,可对信号传递及血小板活化产生阻滞效果,进而预防血栓风险,同时其活性形态使其无需经过肝脏代谢,从而减少血栓负荷,改善血流速度,提升血流量,降低心肌损伤,改善心功能^[14-15]。

综上所述,替格瑞洛早期静脉溶栓治疗STEMI患者,可有效调节凝血功能,改善临床症状进而提升心功能,较氯吡格雷的疗效更佳。

参考文献

- [1] 魏鹏,杨向军,付强,等.替格瑞洛对急性ST段抬高型心肌梗死患者血清hs-CRP和ESM-1水平的影响及短期预后观察[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(3):155-160.
- [2] 张明亮,沈玉华,王环宇,等.替格瑞洛与氯吡格雷序贯治疗对STEMI急诊PCI患者血小板聚集率及MACE的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2016,8(3):331-334.
- [3] 鲁叶弘,王雅心,付强,等.替格瑞洛联合冻干重组人脑利钠肽对急性ST段抬高型心肌梗死介入治疗患者炎症因子、血小板功能及预后的影响[J].实用药物与临床,2018,21(12):115-119.
- [4] 刘南朝.替格瑞洛与氯吡格雷对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后预后影响的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(2):154-159.
- [5] 刘倩,宋慧慧,常国栋.替格瑞洛对糖尿病合并STEMI患者PCI后凝血功能及冠状动脉微循环的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(7):839-841+845.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J].中华心血管病杂志,2019,47(10):766-783.
- [7] 宋玮,金叔宣,刘建平,等.急性心肌梗死患者梗死相关冠状动脉病变形态和介入治疗后无复流现象的关系[J].临床心血管病杂志,2005,32(5):261-262.
- [8] 毛艳阳,王军强,王晨霞,等.替格瑞洛联合溶栓治疗ST段抬高型心肌梗死疗效及对患者心肌损伤标志物与炎症因子水平的影响[J].安徽医药,2016,20(3):254-259.
- [9] 盖延红,栾晓东,徐丹,等.替格瑞洛联合阿司匹林对PCI术后STEMI患者心功能恢复及炎症反应的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(9):1092-1095.
- [10] 郭力鹏,梁滨,许青宗.氯吡格雷与替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗术后患者凝血功能及心脑血管的影响[J].检验医学与临床,2018,15(5):654-656.
- [11] Abraham NS, Yang EH, Noseworthy PA, et al. Fewer gastrointestinal bleeds with ticagrelor and prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(4):646-654.
- [12] 胡佳勇,余皓月,陈照俊,等.替格瑞洛治疗急性ST段抬高型心肌梗死的疗效及近期预后[J].心血管康复医学杂志,2017,26(1):74-77.
- [13] 刘南朝.替格瑞洛与氯吡格雷对急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗后预后影响的对比研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(2):47-50.
- [14] 王家永,庞新权.氯吡格雷联合替格瑞洛溶栓对老年STEMI行PCI术后患者心功能,心肌坏死标志物含量及血清炎症因子水平的影响[J].2020,24(96):416-421.
- [15] 刘育苗,兰燕平,闫世林.替格瑞洛与氯吡格雷对STEMI患者炎症水平及预后的疗效比较[J].西南国防医药,2018,28(3):257-259.

RDW、NLR及HCT对非瓣膜性房颤抗凝治疗出血事件的预测价值

李杰冲* 韩亚魏 罗玉保

[摘要] 目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)及红细胞压积(HCT)对非瓣膜性房颤抗凝治疗出血事件的预测价值。方法 选取2015年1月至2017年1月于河北省唐山弘慈医院进行抗凝治疗的86例非瓣膜性房颤患者,以是否出血分为出血组($n=39$)、未出血组($n=47$)。对比两组RDW、NLR及HCT水平,并探讨影响患者抗凝治疗中发生出血事件的独立危险因素及RDW、NLR、HCT检测对出血事件的预测价值。结果 出血组NLR、RDW及HCT水平均明显高于未出血组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。高血压史、卒中史、肝/肾功能指标异常、NLR升高、RDW升高、HCT升高为影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的独立危险因素($P<0.05$)。NLR、RDW及HCT及三者联合检测RCC曲线下面积分别为:0.757、0.746、0.811、0.928,各指标曲线下面积以联合检测最大($P<0.05$)。结论 抗凝治疗过程中发生出血的非瓣膜性房颤患者NLR、RDW及HCT水平均明显高于未发生出血的患者,临床可通过对房颤患者加强NLR、RDW及HCT联合检测,以提高抗凝治疗的安全性。

[关键词] RDW; NLR; HCT; 非瓣膜性房颤; 抗凝治疗; 预测出血事件

Predictive value of RDW, NLR and HCT for bleeding events in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with anticoagulation

LI Jiechong*, HAN Yawei, LUO Yubao

(Department of Emergency, Tangshan Hongci Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the predictive value of red blood cell distribution width (RDW), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and hematocrit (HCT) in the anticoagulation treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation. **Methods** 86 patients with non-valvular atrial fibrillation who underwent anticoagulation therapy in Tangshan Hongci Hospital from January 2015 to January 2017 were selected, and they were divided into the bleeding group ($n=39$) and the non-bleeding group ($n=47$) according to whether they were bleeding. The levels of RDW, NLR, and HCT in the two groups were compared, and independent risk factors that affected patients' bleeding events during anticoagulation therapy and the predictive value of RDW, NLR, HCT detection for bleeding events of patients were discussed. **Results** The levels of NLR, RDW and HCT in the bleeding group were significantly higher than those in the non-bleeding group, and the differences were all statistically significant ($P<0.05$). History of hypertension, history of stroke, abnormal liver/kidney function, the increasing of NLR, RDW, and HCT were independent risk factors that affect bleeding events during anticoagulation treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation ($P<0.05$). The area under the RCC curve of NLR, RDW, HCT and their combined detection were: 0.757, 0.746, 0.811, 0.928, and the area under the curve of combined detection was the largest ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of NLR, RDW and HCT in patients with non-valvular atrial fibrillation who had bleeding during anticoagulation therapy were significantly higher than those in patients without bleeding. Clinically, the safety of anticoagulation therapy can be improved by strengthening the combined detection of NLR, RDW and HCT in patients with atrial fibrillation.

[KEY WORDS] RDW; NLR; HCT; Non-valvular atrial fibrillation; Anticoagulant therapy; Prediction of bleeding events

基金项目:河北省科技计划项目(172777135)

作者单位:河北省唐山弘慈医院急诊科,河北,唐山 063000

*通信作者:李杰冲, E-mail:lijiechong1975@126.com

心房颤动是临床最常见的心律失常形式,据相关研究显示,我国人群房颤发病率约为0.77%^[1]。目前导管消融术是临床对于症状性心房颤动常用的治疗方案之一,但导管消融术围手术期易并发脑卒中等疾病的风险,所以需要在此期间进行抗凝治疗^[2]。而在抗凝过程中,使用的各种抗凝药物在降低血栓栓塞事件风险的同时,均具有增加出血事件的潜在风险。因此,对非瓣膜性房颤患者实施抗凝治疗安全性监管是临床医生需要特别重视的环节。

随着广大学者的不断深入研究,发现高水平中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)显著增加了心血管病发病及心源性死亡的风险^[3]。红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)可反映外周血中红细胞大小的异质性,已有相关研究表明, RDW 与非瓣膜性房颤患者预后相关^[4]。较多研究报道,红细胞压积(Hematocrit, HCT)对炎症性疾病的发生有较高敏感性及特异性^[5]。本研究旨在探讨 RDW、NLR 及 HCT 对非瓣膜性房颤抗凝治疗出血事件的预测价值。现将研究结果整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月至2017年1月河北省唐山弘慈医院住院部收治的非瓣膜性房颤患者为研究对象。纳入标准:①诊断符合美国2014年制定的《2014年心房颤动患者管理指南》关于非瓣膜性房颤的诊断标准^[6];②经过心电图和心脏超声检查证实;③纳入研究前未服用过影响 RDW、NLR、HCT 及相关实验室指标的药物;④治疗依从性佳,可配合医护人员完成随访。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②认知功能障碍者;③合并严重肝/肾功能障碍、造血系统疾病,自身免疫系统疾病者;④患有先天性心脏病、心肌病、急性冠状动脉综合征者。

本研究最终纳入符合纳入排除标准的86例非瓣膜性房颤患者,以是否出血为分组标准分为出血组39例,未出血组47例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者对研究知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

收集组患者的一般资料,包括性别、年龄、高

表1 两组患者基线资料对比 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 1 Comparison of baseline data of the two groups of patients [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

组别	n	性别		平均年龄 (岁)	阵发性/ 非阵发性
		男	女		
出血组	39	20(51.28)	19(48.72)	55.60±3.42	25/14
未出血组	47	25(53.19)	22(46.81)	55.69±3.46	46/21
t/ χ^2 值			0.031	0.121	0.231
P值			0.860	0.904	0.860

血压史、卒中史、肝/肾功能指标情况。两组均予以华法林抗凝治疗。初始剂量2.5 mg, 1次/d, 每3天复查国际标准化比值(International normalized ratio, INR)^[7], 根据 INR 逐渐加量, 每次加量0.5 mg, 每次调整剂量后每3天复查 INR。INR 目标值定为2.0~3.0, INR 达到预定目标的华法林剂量作为维持剂量并长期服用。当 INR 连续3次稳定在2.0~3.0时每月测 INR 1次, 根据 INR 调整华法林用量。

1.2.2 NLR、RDW 及 HCT 水平检测方法

所有患者在入院次日清晨空腹抽取静脉血3 mL, 置于肝素锂抗凝管中, 在低温离心机中离心(3 000 r/min, 15 min, 离心半径10 cm), 取400 μ L 血浆送血常规等实验室检查。采用日本希斯美康公司生产的型号 SX-5001 全自动血液分析仪检测中性粒细胞计数(Neutrophil, NEU)、淋巴细胞计数(Lymphocyte, LYM), 计算 NLR 水平, 并检测 HCT 水平, 自动计算 RDW 水平。NEU 参考范围: 50~70%、LYM 参考范围: 20%~40%、NLR 参考范围: <2.0^[8]; RDW 正常参考范围: 11.0%~16.0%^[9]; HCT 参考范围 37%~50%^[10]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 采用多元 Logistic 回归分析影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗中发生出血事件的相关危险因素; 绘制 ROC 曲线, 并计算 ROC 曲线下面积等指标, 以分析 RDW、NLR 及 HCT 检测及三者联合检测对非瓣膜性房颤抗凝治疗出血事件的预测价值; 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NLR、RDW 及 HCT 水平比较

出血组 NLR、RDW 及 HCT 水平均明显高于未出血组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组NLR、RDW及HCT水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NLR, RDW and HCT levels in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLR	RDW(%)	HCT(%)
出血组	39	2.32±0.59	17.71±2.65	58.65±6.74
未出血组	47	1.89±0.37	12.21±1.77	43.59±5.28
t值		4.118	11.480	11.617
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗出血的单一因素分析

年龄、性别非影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的相关危险因素($P > 0.05$);高血压史、卒中史、肝/肾功能指标异常、NLR(异常升高)、RDW(异常升高)、HCT(异常升高)为影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

2.3 NLR、RDW及HCT及三者联合检测对非瓣膜性房颤患者抗凝治疗出血的预测价值

NLR、RDW及HCT及三者联合检测ROC曲线下面积分别为:0.757、0.746、0.811、0.928,各指标曲线下面积以联合检测最大($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 预测价值

Table 4 Predictive value

预测指标	最佳临界值	灵敏度	特异度	ROC曲线下面积	95%可信区间
NLR	25.13	0.835	0.810	0.757	0.598~0.917
RDW	25.68	0.804	0.735	0.746	0.589~0.904
HCT	25.25	0.863	0.852	0.811	0.662~0.961
三者联合检测	26.08	0.924	0.895	0.928	0.000~1.000
预测指数模型	1.536	0.814	0.792	0.815	0.669~0.908

3 讨论

既往学者报道^[11],有70%左右的房颤患者年龄超过65岁,近年来80岁以上者房颤发病率则上升

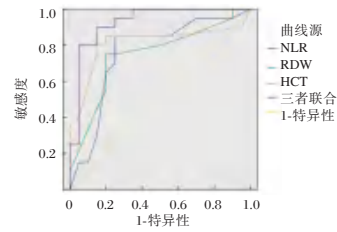


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

至50%左右。笔者通过整理本院收治的非瓣膜性房颤患者基本资料,并分析抗凝治疗现状,发现一些检验指标对非瓣膜性房颤患者预后影响重大。

近年来,较多文献报道NLR与房颤的发生、持续时间及复发相关^[12]。Vallejo等^[13]研究结果显示,NLR与房颤患者发生缺血性脑卒中事件相关,并通过研究证实NLR是房颤患者抗凝治疗发生栓塞的独立危险因素。RDW是通过自动血细胞计数仪在十几秒钟内测得10万个红细胞体积大小变化的变异系数,能准确、及时地反映红细胞大小不等的程度,是反映红细胞体积大小变异性的参数^[14]。国外学者分析高血压相关的危险因素时,探讨了RDW与血压水平的相关性,研究结果显示,高血压组的RDW水平最高,并与收缩压水平密切相关^[15]。本组研究数据显示:非瓣膜性房颤患者抗凝治疗出血患者NLR、RDW及HCT水平均显著高于未出血者,且进一步经多元Logistic回归分析发现,高血压史、卒中史、肝/肾功能指标异常、NLR(异常升高)、RDW(异常升高)、HCT(异常升高)为影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的独立危险因素,这一研究结果与既往报道^[16]类似。因此,笔者推断,NLR、RDW及HCT可能与非瓣膜性房颤患者抗凝治疗中发生出血事件有着密

表3 影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗出血的单一因素分析

Table 3 Single and multivariate analysis of the influence of anticoagulation therapy on bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
年龄(岁)(≥65岁 vs <65岁)	1.225	0.713~1.513	0.624			
性别(男 vs 女)	1.658	0.892~1.081	0.687			
高血压史(有 vs 无)	1.716	1.236~1.997	0.010	1.621	1.364~1.885	0.023
卒中史(有 vs 无)	1.568	1.354~1.685	0.034	1.328	1.234~1.785	0.031
肝/肾功能指标异常(是 vs 否)	1.765	1.212~1.835	0.023	1.758	1.368~1.854	0.038
NLR(异常升高 vs 正常)	1.548	1.587~1.884	0.023	1.558	1.369~1.732	0.015
RDW(异常升高 vs 正常)	1.558	1.352~1.884	0.017	1.524	1.265~1.896	0.026
HCT(异常升高 vs 正常)	1.285	1.234~1.579	0.011	1.547	1.325~1.887	0.025

切联系。分析原因可能为:NLR在体内发生特异性炎症反应时显著升高,而心房颤动患者体内炎症反应及氧化应激等均可导致血液高凝,即所谓的血栓前状态,从而致使出血事件的发生;而在炎症状态下,促红细胞生成素对骨髓造血的刺激作用明显下降,导致大量体积较大的未成熟红细胞进入外周血,从而使得红细胞体积异质性变大,表现为RDW增高;HCT是指红细胞比容,可反映血液粘稠度^[17]。

Li等^[18]研究指出,RDW增高与高血压有关,且可以作为急性冠状动脉综合征、心力衰竭、脑卒中等疾病患者预后不良的独立预测因素。本文结果显示,NLR(异常升高)、RDW(异常升高)、HCT(异常升高)为影响非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的独立危险因素。ROC曲线分析进一步证实:NLR、RDW及HCT联合检测ROC曲线下面积最大,可见三者联合检测在预测非瓣膜性房颤患者抗凝治疗过程中发生出血事件的临床优势更佳。

综上所述,抗凝治疗过程中发生出血的非瓣膜性房颤患者NLR、RDW及HCT水平均明显高于未发生出血的患者,三者为影响患者预后的独立危险因素。临床医务工作者可通过对房颤患者加强NLR、RDW及HCT联合检测,以评估发生出血事件的概率,及时采取预防性针对措施,提高非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的安全性。

参考文献

[1] 孙丽杰,杜昕,刘书旺,等.中国心房颤动患者抗心律失常药物的临床应用情况及处方合理性分析[J].中华心血管病杂志,2020,48(9):740-747.

[2] 白金龙,李洪仕,蔡衡.非瓣膜性心房颤动患者导管消融术后抗凝策略的研究进展[J].心血管病学进展,2021,42(1):30-34+42.

[3] Shroff GR, Solid CA, Bloomgarden Z, et al. Temporal trends in ischemic stroke and anticoagulation therapy for non-valvular atrial fibrillation: effect of diabetes [J]. J Diabetes, 2017, 9(2):115-122.

[4] Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(2):45-51.

[5] Mihoko K, Masahiko G, Takeshi S, et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy - Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants [J]. Circ J, 2017, 81(5):645-651.

[6] Shimokawa H, Yamashita T, Uchiyama S, et al. The EXPAND study: Efficacy and safety of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. Int J Cardiol, 2018, 15(25):17-23.

[7] Lee SR, Choi EK, Han KD, et al. Temporal trends of anti-thrombotic therapy for stroke prevention in Korean patients with non-valvular atrial fibrillation in the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A nationwide population-based study [J]. Plos One, 2017, 12(12):15-20.

[8] Camm AJ, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Impact of gender on event rates at 1 year in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation: contemporary perspective from the GARFIELD-AF registry [J]. BMJ Open, 2017, 7(3):14-20.

[9] Berkovitch A, Younis A, Grossman Y, et al. Relation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Risk of Incident Atrial Fibrillation [J]. Am J Cardiol, 2019, 123(3):396-401.

[10] Moulson N, McIntyre WF, Oqab Z, et al. The anticoagulation choices of internal medicine residents for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation [J]. Postgrad Med J, 2017, 25(10):13-18.

[11] 邢爱君,赵权辉,马丽梅,等.收缩压水平对非瓣膜性心房颤动患者死亡的影响[J].中华心血管病杂志,2021,49(3):236-241.

[12] Fukuda Y, Okamoto M, Tomomori S, et al. In Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients, the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Related to Thrombogenesis and More Closely Associated with Left Atrial Appendage Contraction than with the Left Atrial Body Function [J]. Intern Med, 2018, 57(5):633-640.

[13] Vallejo JM, Mimblera DF. Secondary prevention in non-valvular atrial fibrillation patients: a practical approach with edoxaban [J]. Int J Neurosci, 2017, 127(8):716-725.

[14] Dereli S, Bayramoğlu A, Yontar OC. Usefulness of platelet to lymphocyte ratio for predicting recurrence of atrial fibrillation after direct current cardioversion [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2018, 24(2):e12616.

[15] Karimi DF, Saidijam M, Amini R, et al. Resveratrol Inhibits Proliferation, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition by Increasing miR-200c Expression in HCT-116 Colorectal Cancer Cells [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(6):1547-1555.

[16] Eitaro K, Hirotsugu A, Hiroshi I, et al. Impact of creatinine clearance on outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation: a subanalysis of the J-RHYTHM Registry [J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 12(1):59-68.

[17] Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS [J]. Neurology, 2017, 88(9):842-852.

[18] Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in "real-world" clinical practice [J]. Thromb Haemost, 2017, 117(6):1072-1082.

VEGF、FGF2及ER在术前内痔粘膜中的分布特征及其临床意义

陈孟君^{1*} 梁永强² 袁燕文¹

[摘要] 目的 探讨血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(FGF2)及雌激素受体(ER)在术前内痔粘膜中的分布特征及分析其临床意义。方法 选取2019年10月至2021年11月于东莞市人民医院就诊的Ⅲ、Ⅳ分度的内痔患者96例作为研究对象,Ⅲ分度的内痔患者为Ⅲ度组($n=50$)、Ⅳ分度的内痔患者为Ⅳ度组($n=46$),以及选取同期35名非痔患者正常肛垫作为正常组,术前采用HE染色观察组织病理学变化,测定各组肛管静息压(RASP)、肛管收缩压(MASP)、直肠感知阈值(RSTV)、直肠最大容量阈值(RMTV),免疫组化检测正常组肛垫、内痔黏膜VEGF、FGF2及ER表达水平,并进行比较。结果 正常组肛垫组织黏膜层被覆盖上皮完整、未见血管扩张,内痔组织黏膜层被覆盖上皮明显破坏、见血管扩张、血管壁增厚迂回;内痔Ⅲ度组与Ⅳ度组VEGF、FGF2及ER表达水平均高于正常组的表达水平,差异有统计学意义($F=636.745, 430.832, 288.301, P<0.05$),Ⅳ度组的VEGF、FGF2及ER表达水平高于Ⅲ度组,差异有统计学意义($t=11.502, 9.041, 13.484 P<0.05$);内痔Ⅲ度组与Ⅳ度组RASP水平高于正常组、Ⅳ度组高于Ⅲ度组,差异有统计学意义($F=169.60, P<0.05$)。Ⅳ度组低于Ⅲ度组MASP水平低于正常组,差异有统计学意义($F=16.145, P<0.05$),各组RSTV、RMTV水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);VEGF、FGF2表达水平与RASP呈正相关、与MASP呈负相关($P<0.05$);ER表达水平与RASP、MASP均无显著相关性($P>0.05$)。结论 VEGF、FGF2及ER在内痔垫的微血管的生成与发展具有重要作用,VEGF、FGF2与患者临床表现存在相关性。

[关键词] 血管内皮生长因子;碱性成纤维细胞生长因子;雌激素受体;内痔粘膜

Distribution characteristics and clinical significance of VEGF, FGF2 and ER in internal hemorrhoid mucosa before operation

CHEN Mengjun^{1*}, LIANG Yongqiang², YUAN Yanwen¹

[1. Department of Gastroenterology, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan, Guangdong, China, 523000; 2. Department of Proctology, Affiliated Dongguan Hospital, Southern Medical University (Dongguan People's Hospital), Dongguan, Guangdong, China, 523000]

[ABSTRACT] **Objective** To characterize the distribution and analyze the clinical significance of vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (FGF2) and estrogen receptor (ER) in preoperative internal hemorrhoidal mucosa. **Methods** A total of 96 patients with Ⅲ- and Ⅳ indexed internal hemorrhoids who were admitted to the Dongguan People's Hospital from October 2019 to November 2021 were selected as the study subjects, the Ⅲ indexed internal hemorrhoids were the Ⅲ degree group ($n=50$), the Ⅳ indexed internal hemorrhoids were the Ⅳ degree group ($n=46$), and 35 non hemorrhoids patients with normal anal pads during the same period were selected as the normal control group. Histopathological changes were

基金项目:广东省东莞市科技发展(一般)(20211800903442)

作者单位:1. 南方医科大学附属东莞医院(东莞市人民医院)消化内科,广东,东莞523000

2. 南方医科大学附属东莞医院(东莞市人民医院)肛肠科,广东,东莞523000

*通信作者:陈孟君, E-mail: mjchun0847@126.com

observed by HE staining preoperatively, and the resting blood pressure (RASP), anal canal systolic pressure (MASP), and anal canal pressure in each group were measured. Rectal perceptual threshold (RSTV), rectal maximum volume threshold (RMTV), and the expression levels of VEGF, FGF2, and ER in anal pads and internal hemorrhoidal mucosa of normal group were detected and compared by immunohistochemistry. **Results** In the normal group, the mucosa of the anal cushion tissue was covered with intact epithelium, and no vascular dilatation was seen, while the mucosal layer of the internal hemorrhoid tissue was obviously destroyed by the covering epithelium, with vascular dilatation and thickening of the blood vessel wall. The expression levels of VEGF, FGF2 and ER in the internal hemorrhoids III degree group versus the IV degree group were higher than those in the normal group ($F=636.745, 430.832, 288.301, P<0.05$). The expression levels of VEGF, FGF2 and ER in the IV degree group were higher than those in the III degree group ($t=11.502, 9.041, 13.484, P<0.05$). The internal hemorrhoids grade III vs. grade IV group had higher RASP level than that in the normal group. The grade IV group was higher than the grade III group ($F=169.60, P<0.05$). The masp level was lower than that in the normal group, the grade IV group was lower than the grade III group ($F=16.145, P<0.05$). There was no significant difference in the level of RSTV and RMTV between groups ($P>0.05$). VEGF and FGF2 expression levels were positively correlated with RASP and negatively correlated with MASP ($P<0.05$). There was no significant correlation between ER expression levels and either RASP or MASP ($P>0.05$). **Conclusion** VEGF, FGF2 and ER play an important role in the formation and development of microvessels in internal hemorrhoid cushion, and VEGF, FGF2 are correlated with clinical manifestations of patients.

[**KEY WORDS**] Vascular endothelial growth factor; Basic fibroblast growth factor; Estrogen receptor; Internal hemorrhoidal mucosa

痔疮分为内部和外部,是一种相当常见的疾病,尽管一直以来都试图阐明其病理生理学,以治愈、改善患者的生活质量,然而该疾病的许多方面仍然难以捉摸^[1]。其中内痔常见于45~65岁人群中,因其为良性疾病,所以并未引起人们足够的重视,有关内痔病理学研究相对较少,分子学机制等也尚未明确,其中“静脉曲张”、“血管增生”、“肛垫下移”等学说是目前内痔形成与发展的主要机制理论^[2]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)属于新生血管形成因子,可促进血管内皮的分化与增殖^[3],碱性成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)可促进细胞有丝分裂及血管生成^[4],雌激素受体(estrogen receptor, ER)在血管生成调控中起到促进作用^[5]。本研究通过检测III、IV分度内痔患者术前内痔黏膜VEGF、FGF2、ER表达,探讨术前内痔黏膜中的分布特征,旨在进一步阐明内痔发生的分子机制,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年10月至2021年11月于东莞市人民医院就诊的III、IV分度的内痔患者96例作为研究对象,III分度的内痔患者为III度组($n=50$)、IV分度

的内痔患者为IV度组($n=46$),以及选取同期体检志愿者35名非痔患者作为正常组。内痔患者纳入标准:①符合《痔临床诊治指南(2006版)》^[6]中内痔诊断标准;②年龄20~75岁;③III、IV分度并符合手术指征;④患者及其家属均知情同意本研究。排除标准:①无法耐受像关治疗并中途终止治疗者;②合并凝血功能障碍患者;③存在恶性肿瘤或其他重要器官功能障碍患者;④哺乳期或妊娠期患者。正常组为正常肛垫患者。III度组男31例,女19例,平均年龄(42.52 ± 6.41)岁,平均病程(5.72 ± 2.43)年, BMI(25.79 ± 3.34) kg/m^2 ,既往治疗0次12例、1次20例、2次18例;IV度组男28例,女18例,平均年龄(43.41 ± 6.58)岁,平均病程(5.33 ± 3.17)年, BMI(25.56 ± 4.24) kg/m^2 ,既往治疗0次9例、1次26例、2次11例;正常组男18名,女17名,平均年龄(44.72 ± 8.11)岁, BMI(24.83 ± 2.34) kg/m^2 ,三组性别比例、年龄、BMI等差异无统计意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 试剂与设备

苏木素、伊红染色液(四川维克奇生物科技有限公司), VEGF、ER抗体(德国默克公司), FGF2抗体(ABCclonal公司),羊抗兔免疫球蛋白IgG抗体(德国默克公司), DAB显色液(福州迈新生物科技有限

公司);18596W6WEE 生物显微镜(德国 Leica 公司),HS-S7220-B 电动石蜡切片机(广东恒松科技有限公司),胃肠功能检测系统挤压力换能器(瑞典 Medtronic-Synectic 公司)。

1.2.2 组织病理学检查

所有标本均有病理科常规固定取材后,进行脱水、石蜡包埋等处理,根据分度及正常肛垫进行编号,采用组织切片机进行连续切片,在采用 HE 染色,于生物显微镜下观察。

1.2.3 免疫组化检测

采用免疫组化法检测各组 VEGF、FGF2 及 ER 表达与分布。将组织石蜡片置于 65℃ 烤箱中 90 min 后进行脱蜡,修复 3 次后加入山羊血清,37℃ 保温性中封闭 30 min 后加入一抗,VEGF、FGF2、ER 抗体,保湿 4℃ 过夜,再加入羊抗兔免疫球蛋白 IgG 抗体温室孵育 20 min,应用 PBS 液进行洗片 2 min,共洗 3 次,避光,加入 DAB 显色剂至覆盖组织切片,显微镜下观察,棕黄色显色后用蒸馏水终止,1 min,加入苏木素进行细胞核染色,1 min,蒸馏水冲洗至蓝色,采用乙醇脱水、二甲苯透明、中性树脂封片,在显微镜下进行观察,其中褐色则为阳性表达,采用图像分析软件进行灰度(IOD)值测量。

1.2.4 临床特征检测

采用胃肠功能检测系统挤压力换能器对患者肛管静息压(anal canal resting pressure, RASP)、肛管收缩压(anal canal resting pressure, MASP)、直肠感知阈值(rectal perceptual thresholds, RSTV)、直肠最大容量阈值(rectal maximum volume threshold, RMTV)进行检测。

1.3 统计学方法

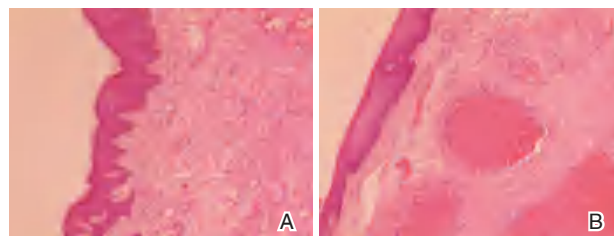
本研究采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用 F 检验,进一步两两比较使用 SNK- q 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析法进行相关性分析; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理组织特点

正常组的肛垫组织黏膜层被覆盖的上皮厚度均匀、完整,无明显的出血以及血管增生,Trizet 肌纤维聚集且平行排列,形态较为规则,弹性纤维

多。见图 1A。内痔组织黏膜层被覆盖的上皮呈连续性的破坏、糜烂甚至溃烂,黏膜厚度不均匀,黏膜以及黏膜的下层或可见炎症浸润,组织可见明显的弥漫性出血,血管扩张且数量增多,可见血管腔形成在或新鲜或陈旧的血栓,Trizet 肌排列紊乱疏松,纤维缺乏弹性,肌纤维有断裂或变性。见图 1B。



注:A 为正常肛垫组织黏膜层病理学形态;B 为内痔组织黏膜层病理学形态。

图 1 组织病理学检查(HE 法, $\times 100$)

Figure 1 Histopathological examination (HE, $\times 100$)

2.2 正常组肛垫与与不同程度内痔患者黏膜 VEGF、FGF2 及 ER 染色表现及表达水平比较

与正常组比较,内痔黏膜微血管内皮细胞中具有明显的棕褐色染色,正常组肛垫细胞质内没有或仅有少量棕黄色可沉淀。内痔 III 度组与 IV 度组 VEGF、FGF2 及 ER 表达水平均高于正常组的表达水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);IV 度组的 VEGF、FGF2 及 ER 表达水平高于 III 度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 正常组肛垫与不同程度内痔患者黏膜 VEGF、FGF2 及 ER 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of mucosal VEGF, FGF2 and ER expression levels between anal pads from normal subjects and patients with internal hemorrhoids of various degrees ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF	FGF2	ER
正常组	35	25.55±5.62	50.19±8.69	15.83±4.42
III 度组	50	83.71±8.56 ^a	99.87±9.76 ^a	31.51±6.22 ^a
IV 度组	46	112.74±15.46 ^{ab}	121.43±13.45 ^{ab}	52.46±8.87 ^{ab}
<i>F</i> 值		636.745	430.832	288.301
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与正常肛垫组比较,^a $P < 0.05$;与内痔 III 度患者比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 各组临床特征值比较

内痔 III 度组与 IV 度组 RASP 水平高于正常组、IV 度组高于 III 度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MASP 水平低于正常组,IV 度组低于 III 度组,差异有统计学意义($P < 0.05$);各组 RSTV、RMTV 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表2 各组 RASP、MASP、RSTV、RMTV 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of rasp, masp, rstv, and rmtv levels in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RASP(mmHg)	MASP(mmHg)	RSTV(mL)	RMTV(mL)
正常组	35	31.56±10.42	162.44±17.85	56.74±16.96	218.58±36.42
Ⅲ度组	50	64.74±11.14 ^a	144.86±33.86 ^a	61.52±17.78	216.53±34.66
Ⅳ度组	46	78.79±12.85 ^{ab}	125.83±29.76 ^{ab}	63.92±16.98	214.60±37.17
F值		169.60	16.145	1.740	0.122
P值		0.000	0.000	0.180	0.885

注:与正常肛垫组比较,^a $P < 0.05$;与内痔Ⅲ度患者比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 患者内痔黏膜 VEGF、FGF2 及 ER 表达水平与 RASP、MASP 的关系

VEGF、FGF2 表达水平与 RASP 呈正相关、与 MASP 呈负相关 ($P < 0.05$); ER 表达水平与 RASP、MASP 均无显著相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表3 患者内痔黏膜 VEGF、FGF2 及 ER 表达水平与 RASP、MASP 的相关性

Table 3 Correlation of VEGF, FGF2 and ER expression levels with rasp and masp in internal hemorrhoidal mucosa of patients

指标	RASP		MASP	
	r值	P值	r值	P值
VEGF	0.428	0.000	-0.314	0.000
FGF2	0.312	0.000	-0.258	0.001
ER	0.131	0.431	-0.124	0.542

3 讨论

根据脱垂程度,内痔可以进一步分为 I 至 IV 级^[7]。痔疮可以通过内科和外科手术进行治疗,具体取决于它们的脱垂程度以及它们是内部还是外部,Ⅲ级或Ⅳ级痔疮最有效的治疗方法是手术切除。“血管增生学说”是内痔发生机制的主要学说之一^[8]。目前利用分子生物学研究机制的方法已经逐渐成为医学领域的主流^[9]。

本研究对正常肛垫及内痔黏膜组织病理学形态观察比较,结果显示,正常组的肛垫组织黏膜层被覆盖的上皮厚度均匀、完整,无明显的出血以及血管增生,Trietz 肌纤维聚集且平行排列,形态较为规则,弹性纤维多。内痔组织黏膜层被覆盖的上皮呈连续性的破坏、糜烂甚至溃烂,黏膜厚度不均匀,黏膜以及黏膜的下层或可见炎症浸润,组织可见明显的弥漫性出血,血管扩张且数量增多,可见血管腔形成在或新鲜或陈旧的血栓,Trietz 肌排列紊乱疏松,纤维缺乏弹性,肌纤维有断裂或变性。正常肛垫的结构与功能的震颤,需在血管与纤维结缔组织的共同作用下维持,而病理情况下

的肛垫组织,黏膜较薄,Trietz 肌的固定与支持作用遭到破坏,痔区的血管受到的约束降低,从而引起肛垫充血肥大甚至导致内痔脱垂等^[10]。

同时,本研究对内痔黏膜 VEGF、FGF2 及 ER 在术前的分布情况进行分析,结果显示,VEGF、FGF2 与 ER 在内痔黏膜血管内皮细胞中呈高表达状态,表明 VEGF、FGF2 与 ER 的表达与内痔垫的微血管生成有关。VEGF 具有重要促血管生成活性的生长因子,对内皮细胞具有促有丝分裂和抗凋亡作用,增加血管通透性,促进细胞迁移等^[11]。FGF2 代表 FGF 家族的原型成员,能够在体外诱导内皮细胞中的复杂“血管生成表型”,促炎和血管生成信号之间的紧密相互作用,能够在体内诱导强有力的新血管反应^[12]。VEGF 和 FGF-2 是最强的血管生成激活剂,其刺激现有血管中内皮细胞的迁移和增殖以产生和稳定新血管^[13]。作为类固醇激素,雌激素在血管病理学方面获得了广泛的关注,ER 是雌激素的细胞受体,其可通过炎症调节血管系统,调节平滑肌细胞增殖、血管张力和新生血管^[14]。在内痔的生成过程中,血管内皮细胞增殖,可促进血管的生成,因此可诱导黏膜下的血管增生同时产生曲张、扩张等情况,同时各种炎症因子从管壁渗出,造成局部的炎症细胞增殖,黏膜开始发生溃烂,因此痔疮反复加重或不愈。本研究中 VEGF、FGF2 表达水平与 RASP 呈正相关、与 MASP 呈负相关,可能与 VEGF、FGF2 在内痔黏膜组织中的高表达导致肛垫血管过度增生,从而导致患者 RASP 的升高、MASP 的降低^[15],而此作用可能为内痔临床症状的发生与发展的机制之一。

综上所述,VEGF、FGF2 及 ER 在内痔垫的微血管的生成与发展具有重要作用,VEGF、FGF2 与患者临床表现存在相关性,为临床的治疗提供实验依据。

(下转第 1904 页)

双色法和三色法检测NK细胞杀伤功能的实用性比较

陈晓燕 阳莉 蔡惠宁 李翠平 卢建溪*

[摘要] **目的** 比较双色法和三色法检测自然杀伤细胞(NK cell)的体外杀伤功能。**方法** 选取20例自2019年至2021年于中山大学附属第三医院献血者外周血,体外诱导扩增NK细胞(效应细胞),在培养第14天按10:1、20:1效靶比分别与K562细胞(靶细胞)混合共培养,且在1 h、2 h、3 h、4 h共4个时间组取样,分别采用CFSE/PI双色法和CFSE/Annexin-V/7-AAD三色法进行流式染色,检测K562细胞的凋亡。**结果** 在不同效靶比实验组,两种染色方法都能检测出NK细胞在效靶比20:1杀伤功能显著高于效靶比10:1,差异有统计学意义($P<0.05$),在4个时间点实验组中,效靶细胞共培养4 h时NK细胞杀伤功能最强。其中,三色法检测出细胞杀伤功能显著高于双色法,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 三色荧光染色法比双色法能更灵敏更特异地检测NK细胞杀伤功能,结果更为可靠。

[关键词] 双色法;三色法;NK细胞;杀伤功能

Comparison of two-color method and three-color method to detect the killing function of NK cell

CHEN Xiaoyan, YANG Li, CAI Huining, LI Cuiping, LU Jianxi*

(The Third Affiliated Hospital Of Sun Yat - sen University, Biological Treatment Center, Guangzhou, Guangdong, China, 510000)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the killing function of natural killer cells (NK cells) in vitro by two-color method and three-color method. **Methods** Peripheral of 20 blood donors in our hospital from 2019 to 2021 was selected to induce and expand NK cells (effector cells) in vitro. On the 14th day of culture, NK cells (effector cells) were mixed and co cultured with K562 cells (target cells) according to the efficiency target ratio of 10:1 and 20:1, and samples were taken in four time groups of 1 h, 2 h, 3 h and 4 h. CFSE / PI two-color method and CFSE / annexin-V / 7-AAD three-color method were used to detect the apoptosis of K562 cells. **Results** In the experimental groups with different effect target ratio, both staining methods can detect that the killing function of NK cells in the effect target ratio of 20:1 is significantly higher than that in the effect target ratio of 10:1 ($P<0.05$). In the experimental groups at four time points, the killing function of NK cells is the strongest when the effect target cells are co cultured for 4H. Among them, the cell killing function detected by the three color method is significantly higher than that by the two-color method, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Under the experimental conditions of effect target ratio of 20:1 and killing time of 3 hours, trichromatic fluorescence staining method can detect NK cell injury function more sensitively and specifically than bichromatic method, and the result is more reliable.

[KEY WORDS] Two color method; Trichromatic method; NK cells; Killing function

自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK cell)是具有主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)非限制性杀伤特点的先天性

免疫细胞,是人体抵御肿瘤和病毒感染的第一道防线^[1-2]。NK细胞活化后通过分泌细胞因子、趋化因子,增强细胞毒功能发挥自然杀伤功能^[3],NK

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2021TDB22)

作者单位:中山大学附属第三医院生物治疗中心科,广东,广州 510000

*通信作者:卢建溪, E-mail: 1390619968@qq.com

细胞还有较强的免疫调节功能,在机体免疫监视和早期抗感染和免疫过程都起着重要作用^[4]。NK细胞对细胞免疫治疗效果具有重要意义,而评估NK细胞活性的主要方法是通过检测外周血或体外诱导扩增培养NK细胞的杀伤功能^[5-6]。

本研究采用流式细胞检测方法联合应用CFSE与Annexin-V/7-AAD三色荧光染色法和CFSE与PI双色荧光染色法检测不同效靶比以及不同孵育时间的NK细胞对K562细胞的杀伤功能。

1 材料与方法

1.1 样本来源

K562白血病细胞株为本实验室保存;所有外周血样本取自2019年至2021年中山大学附属第三医院健康志愿者,癌症肿瘤患者排除纳入,共计20名,平均年龄(59±8)岁,本研究获得本院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 主要试剂和仪器

ALYS505NK-AC培养液和ALYS505NK-EX培养液购自日本CSTI公司,RPMI1640培养液和胎牛血清FBS购自美国Gibco公司,DMSO购自德国Sigma公司,赫赛汀购自美国Roche公司,rhIL-2重组人白细胞介素-2购自山东泉港药业,淋巴细胞检测试剂盒CD45/CD56/CD19/CD3购自美国Bechman Coulter公司,CFSE购自美国Thermo Fisher Scientific公司,PE-Annexin-V/7-AAD荧光凋亡检测试剂盒购自孟加拉国BD公司,PI溶液购自德国Sigma公司,PBS缓冲液购自美国Gibco公司,Centrifuge 5702R离心机购自德国Eppendorf公司,Sorvall ST16R Centrifuge离心机购自美国Thermo Scientific公司,CU600型电热恒温水箱购自中国Bluepard,二氧化碳培养箱240i购自美国Thermo Scientific公司,CytoFLEX流式细胞分析仪购自美国Bechman Coulter公司。

1.3 方法

NK细胞对K562细胞的杀伤检测分2组,分别采用2种不同染色方法,A组:CFSE/Annexin-V/7-AAD三色荧光染色;B组:CFSE/PI双色荧光染色。

1.3.1 效应细胞(NK细胞)的准备

肝素钠抗凝管采集的外周血,通过密度梯度离心法分离出单个核细胞(PBMC),用ALYS505NK-AC培养液重悬细胞,调整细胞密度为(1-3)×10⁶/mL,加入预先用赫赛汀包被好的培

养瓶中,于37℃、5% CO₂培养箱培养。每隔3 d用ALYS505NK-EX培养液进行补液。收集培养14 d的细胞,使用淋巴细胞检测试剂盒CD45/CD56/CD19/CD3在流式细胞仪上测定NK细胞(CD3⁺CD56⁺)含量,用含10%FBS的RPMI1640培养基重悬细胞,调整细胞浓度为1×10⁶/mL、2×10⁶/mL。

1.3.2 靶细胞(K562细胞)的准备

K562细胞培养于含10%FBS的RPMI1640培养液中,置于37℃、5% CO₂培养箱中培养,每隔3 d换液。收集生长状况良好的K562细胞,用PBS缓冲液洗涤两次,用含0.1%FBS的PBS重悬细胞,并将细胞分为A组和B组,每组准备4管细胞,每管细胞的细胞浓度均为1×10⁶/mL。在A组和B组的每管细胞中分别加入荧光染料CFSE对靶细胞进行标记,37℃避光,水浴20 min;加入5倍体积预冷的含10%FBS的RPMI1640培养基,冰浴5 min,终止反应;PBS洗涤两次,用含10%FBS的RPMI1640培养基重悬细胞调整细胞浓度至1×10⁶/mL。

1.3.3 效-靶细胞共培养

效应细胞按照细胞数2×10⁶/mL、1×10⁶/mL,与标记好的靶细胞按照效靶比10:1、20:1分别加入24孔无菌培养板中,每孔设3个复孔,并设对照孔只加靶细胞,用于检测靶细胞自发死亡率。将细胞培养板中的效应细胞与靶细胞轻轻混匀,室温,1 600 r/min,离心3 min(离心半径13.9 cm),以使细胞紧密接触。37℃、5% CO₂培养箱孵育。

1.3.4 使用荧光凋亡检测试剂盒测定NK细胞对K562细胞的杀伤功能

分别取1 h、2 h、3 h、4 h四个时间点的共培养细胞转入流式管中,用PBS缓冲液洗涤两次后重悬细胞。A组细胞加入Annexin-V和7-AAD各5 μL标记细胞,B组细胞加入PI 5 μL标记细胞,混匀,室温避光孵育15 min。加入500 μL缓冲液,室温,2 200 r/min,离心3 min(离心半径13.9 cm),洗涤1次后,加入200 μL缓冲液重悬。用CytoFLEX流式细胞仪进行检测,CytExpert获取和分析数据。

计算公式:靶细胞杀伤率(%)=(靶细胞死亡率-靶细胞自发死亡率)/(100-靶细胞自发死亡率)×100%

1.3.5 统计学处理

采用Excel、Prism 6和IBM SPSS Statistics 25.0统计软件进行数据处理;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表

示,使用 Shapiro-Wilk 方法检验数据是否服从正态,用 Levene's 方法检验数据的方差是否有差异,对总体实验结果进行三因素方差分析,使用配对样本 *t* 检验进行进一步的两两比较;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NK 细胞培养结果

初始培养时 NK 细胞占 PBMC 的比例仅为 $(6.15 \pm 7.29)\%$,培养到第 14 天,NK 细胞比例增至 $(48.83 \pm 27.28)\%$ 。

2.2 CFSE 标记靶细胞结果

CFSE 均能对密度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$ 的靶细胞进行有效标记,对靶细胞的标记率均可达 99% 以上。见图 1。

2.3 NK 细胞(CD3-CD56+)对靶细胞(K562)的杀伤功能

CFSE/PI 双色法圈定目的细胞,分出 CFSE

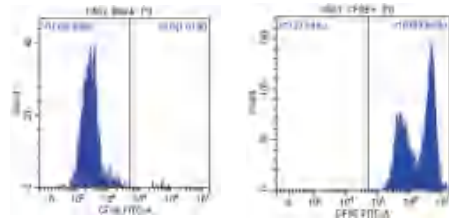
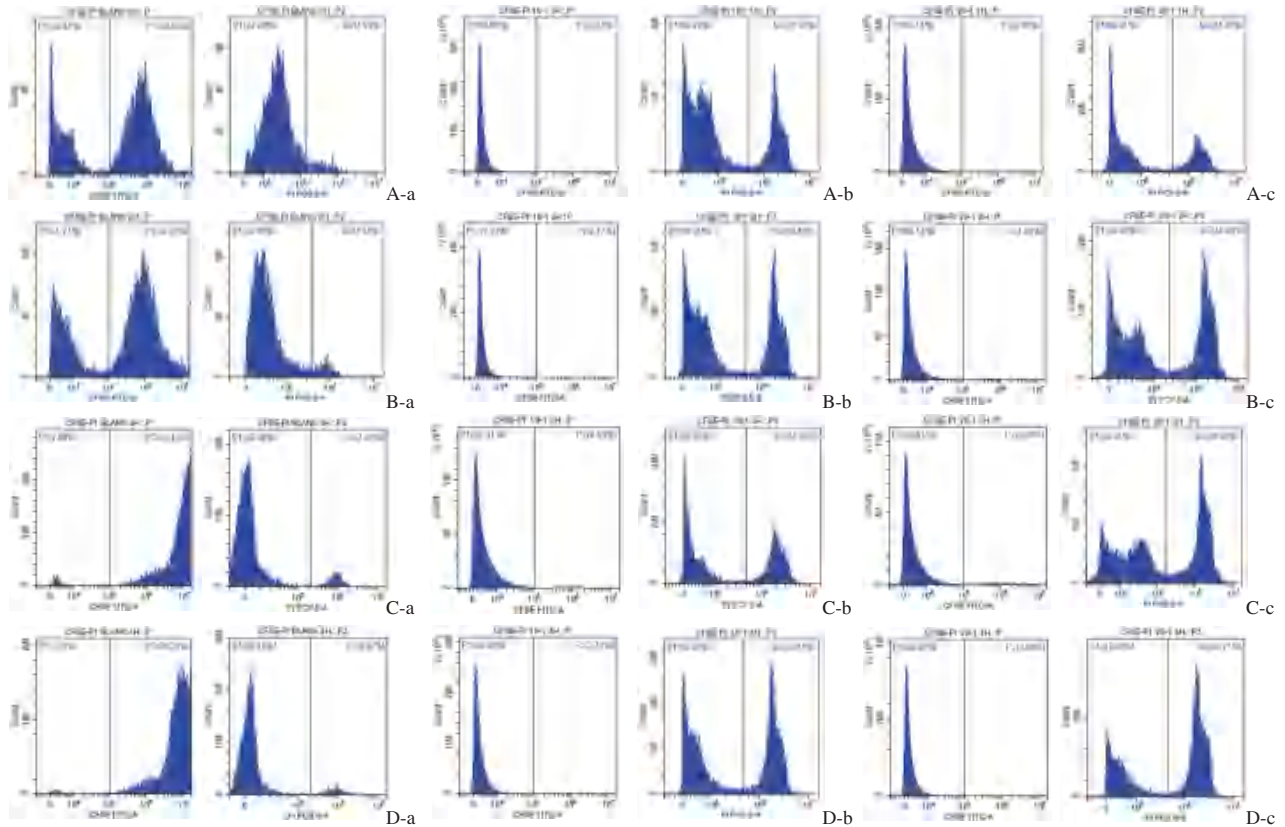


图 1 靶细胞经 CFSE 标记前后荧光强度变化

Figure 1 Changes of fluorescence intensity of target cells labeled with CFSE

阳性的细胞(图 2 中直方图 P2),在门 P2 中分析凋亡细胞(图 2 中直方图 Q2)。在 CFSE⁺细胞群中,CFSE⁺PI⁻为正常靶细胞,CFSE⁺PI⁺为发生凋亡的靶细胞。NK 细胞对靶细胞杀伤功能越强,靶细胞凋亡值越大,从图 2 可知,随着效靶比由 10:1 增加为 20:1,NK 细胞杀伤靶细胞功能越强;随着共培养时间越长,NK 细胞杀伤靶细胞功能越强。

CFSE/Annexin-V/7-AAD 三色法圈定目的细



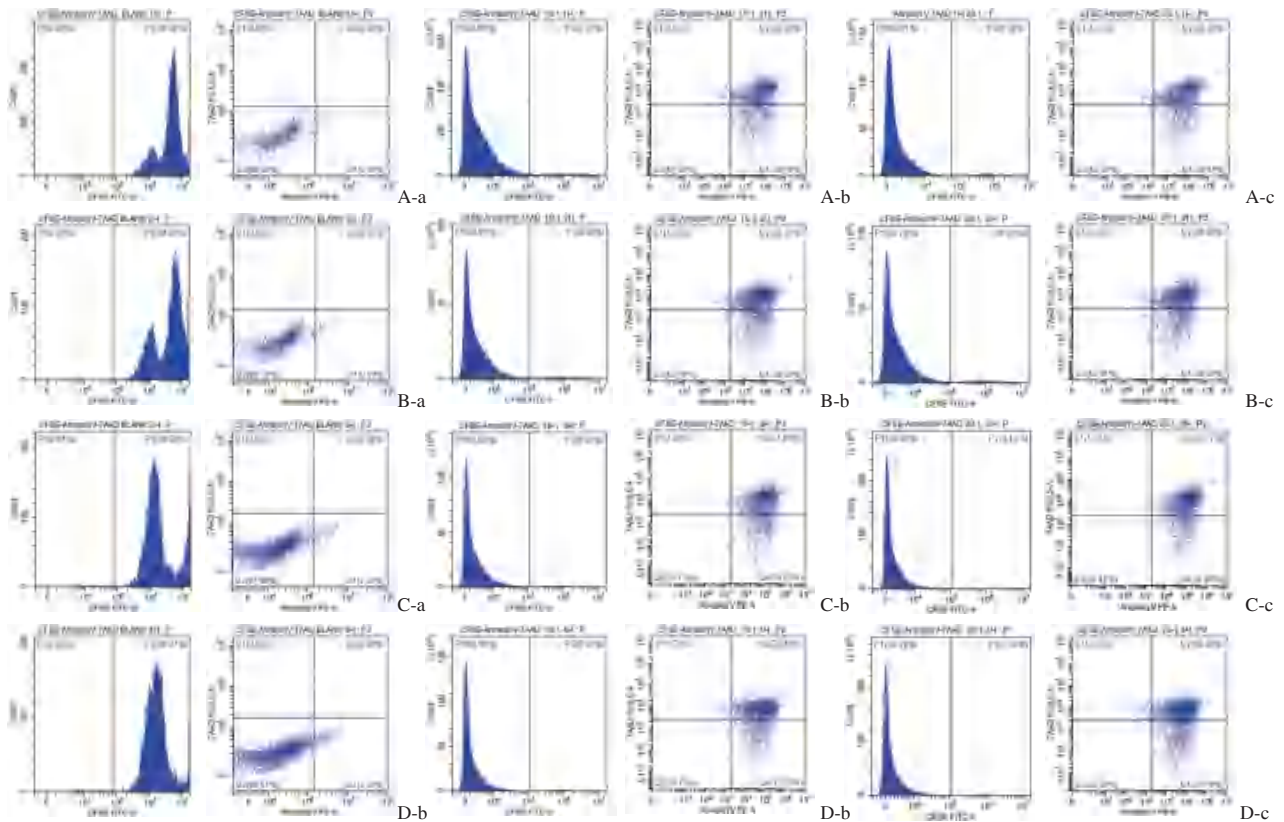
注:A-a,1 小时后的 0:1 效靶比; A-b,1 小时后的 10:1 效靶比; A-c,1 小时后的 20:1 效靶比; B-a,2 小时后的 0:1 效靶比; B-b,2 小时后的 10:1 效靶比; B-c,2 小时后的 20:1 效靶比; C-a,3 小时后的 0:1 效靶比; C-b,3 小时后的 10:1 效靶比; C-c,3 小时后的 20:1 效靶比; D-a,4 小时后的 0:1 效靶比; D-b,4 小时后的 10:1 效靶比; D-c,4 小时后的 20:1 效靶比。

图 2 CFSE/PI 双色法检测 NK 细胞对 K562 细胞的杀伤功能

Figure 2 CFSE/PI to detect the killing function of NK cells on K562 cells

胞,分出CFSE阳性的细胞(图3中直方图P2),在P2中分析早期凋亡和中晚期凋亡细胞(图3中十字门散点图)。CFSE可有效地将效应细胞和靶细胞区分开,CFSE⁺为靶细胞,在CFSE⁺细胞群中,Annexin-V和7-AAD双标记将靶细胞分为Annexin-V⁻7-AAD⁻、Annexin-V⁻7-AAD⁺、Annexin-V⁺7-AAD⁺、Annexin-V⁺7-AAD⁻4个组群,

其中CFSE⁺Annexin-V⁻7-AAD⁻为正常靶细胞、CFSE⁺Annexin-V⁻7-AAD⁺为早期凋亡的靶细胞,CFSE⁺Annexin-V⁺7-AAD⁺为中晚期凋亡的靶细胞。NK细胞对靶细胞杀伤功能越强,靶细胞凋亡值越大,从图3可知,随着效靶比由10:1增加为20:1,NK细胞杀伤靶细胞功能越强;随着共培养时间越长,NK细胞杀伤靶细胞功能越强。



注:A-a,1小时后的0:1效靶比;A-b,1小时后的10:1效靶比;A-c,1小时后的20:1效靶比;B-a,2小时后的0:1效靶比;B-b,2小时后的10:1效靶比;B-c,2小时后的20:1效靶比;C-a,3小时后的0:1效靶比;C-b,3小时后的10:1效靶比;C-c,3小时后的20:1效靶比;D-a,4小时后的0:1效靶比;D-b,4小时后的10:1效靶比;D-c,4小时后的20:1效靶比。

图3 CFSE/Annexin-V/7-AAD三色法检测NK细胞对K562细胞的细胞毒作用

Figure 3 CFSE/Annexin-V/7-AAD to detect the killing function of NK cells on K562 cells

NK细胞对K562白血病细胞株的杀伤结果显示:检测方法的差异性不受效靶比和共培养时间影响,交互作用不明显($F=0.039, P=0.990$),差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。在4个时间点实验组,效靶比为10:1、20:1时,NK细胞杀伤功能(%)两两比较,三色法NK细胞杀伤功能显著高于双色法,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。在4个时间点,效靶细胞共培养4h时NK细胞杀伤功能最强;在不同效靶比实验组,两种染色方法都检测出在效靶比20:1时,NK杀伤功能显著高于效靶比10:1。见图4。

表1 两种染色方法检测NK细胞对靶细胞在不同效靶比及不同时间组的杀伤效果的三因素方差分析

Table 1 Three-way ANOVA of two staining methods were used to detect the killing effect of NK cells on target cells in different effect target ratio and different time groups

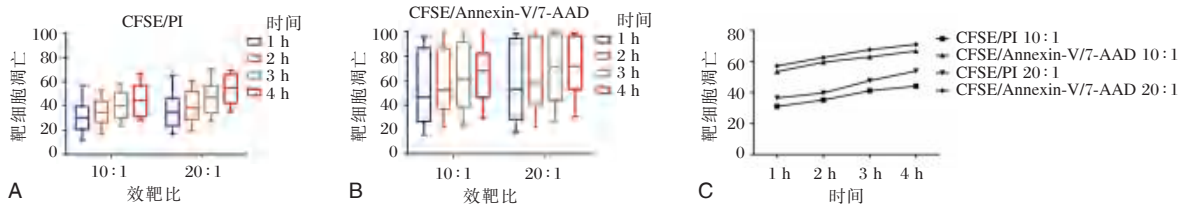
染色方法	效靶比	共培养时间	t/F值	P值
双色法/三色法			87.087	<0.001
双色法/三色法	10:1/20:1		0.261	0.610
双色法/三色法		1 h/2 h/3 h/4 h	0.152	0.928
双色法/三色法	10:1/20:1	1 h/2 h/3 h/4 h	0.039	0.990
t/F值	4.920	7.599		
P值	0.027	<0.001		

表2 两种染色方法检测NK细胞在20:1和10:1效靶比下对靶细胞的杀伤功能 (n=20, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 The killing function of NK cells to target cells was detected by two staining methods at 20:1 and 10:1 target ratios (n=20, $\bar{x} \pm s$)

染色方法	效靶比	时间组(h)			
		1	2	3	4
CFSE/PI	10:1	31.71±12.89	34.88±11.10	41.50±11.34	44.79±13.28
	20:1	36.53±14.39	39.76±13.20	47.72±14.13	53.93±12.35
CFSE/Annexin-V/7-AAD	10:1	53.53±28.84 ^a	59.08±25.62 ^a	63.41±25.30 ^a	66.74±21.64 ^a
	20:1	57.15±29.52 ^b	63.07±26.82 ^b	67.21±25.62 ^b	71.01±23.98 ^b
F值		27.577	30.647	30.647	13.914
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与CFSE/PI染色方法效靶比为10:1组比较,^aP<0.05;与CFSE/PI染色方法效靶比为20:1组比较,^bP<0.05。



注:A CFSE/PI 双色法在不同效靶比和不同共培养时间的细胞杀伤功能,B CFSE/Annexin-V/7-AAD 三色法在不同效靶比和不同共培养时间的细胞杀伤功能。C 双色法和三色法在不同效靶比和不同共培养时间的细胞杀伤功能。

图4 不同处理的细胞杀伤功能比较

Figure 4 the killing function of NK cells to target cells for different treatments

3 讨论

近年来,活化的NK细胞的调节免疫功能和细胞杀伤作用已成为免疫治疗研究的热点^[7-8]。有研究表明,肿瘤患者外周血中NK细胞活性随着临床分期升高呈负相关,因此,NK细胞活性的检测对评估肿瘤患者病程和预后都具有重要的指导意义^[9]。

目前检测免疫细胞细胞毒活性常用的方法主要有同位素标记法、酶反应比色法和流式细胞技术三大类,而流式细胞术广泛用于免疫学研究,在单细胞水平上监测细胞信号变化,较其他方法更为准确^[10]。研究通过流式细胞术结合示踪荧光染料CFSE对靶细胞进行荧光标记,在单细胞水平上根据CFSE具有很高的荧光活性和稳定性,有效地将靶细胞和效应细胞区分开,检测结果不受效应细胞的影响^[11-12]。

本研究通过比较CFSE/PI两色法和CFSE/Annexin-V/7-AAD三色法两种荧光标记染色方法,检测在不同效靶比、不同共培养时间的NK细胞杀伤功能,结果显示三色法更为灵敏。此外,CFSE/PI两色法的优点是单染色法,上流式调节补偿更为简便。缺点是虽然能特异性地检测靶细胞

的凋亡,但检测不到早期凋亡的靶细胞。CFSE/Annexin-V/7-AAD三色方法不但能检测出中晚期凋亡细胞,还能检测早期凋亡细胞。其原理是Annexin-V是检测细胞早期凋亡的灵敏指标,Annexin-V/7-AAD能与细胞凋亡过程中翻转到膜外的膜磷脂酰丝氨酸(PS)高亲和力特异性结合,可以检测出靶细胞中早期和中晚期凋亡的情况,从而计算出效应细胞的杀伤功能^[13-15]。若对靶细胞凋亡需要进一步分析,三色法较两色法更优。

综上所述,两种染色方法均能对不同的靶细胞进行有效标记,均能检测NK细胞杀伤功能。但由于CFSE/Annexin-V/7-AAD三色方法早、中晚期凋亡细胞都能区分开来,有利于后续的实验研究。CFSE/Annexin-V/7-AAD三色方法较CFSE/PI两色法能更直观呈现靶细胞凋亡状态,且重复性好、灵敏度高。

参考文献

[1] 胡渊,田志刚,张彩.基于自然杀伤细胞的癌症免疫疗法的进展和前景[J].中国工程院院刊,2019,5(1):228-246.
[2] 陈雪梅,张曦,林建炜,等.自剪切多肽P2A对自然杀伤细胞的高效诱导扩增作用的研究[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2019,9(5):282-291.

- [3] 胡梓菡,谢剑锋,杨毅.自然杀伤细胞在脓毒症免疫功能障碍中的研究进展[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2019,5(2):194-198.
- [4] 韩光宇,周忠海,张巍,等.NK细胞体外培养及对HepG2细胞的杀伤活性研究[J].医学理论与实践,2019,32(24):3933-3934+3947.
- [5] Jin Q, Jiang L, Chen Q, et al. Rapid flow cytometry-based assay for the evaluation of gammadelta T cell-mediated cytotoxicity[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(3):3555-3562.
- [6] 蔡思齐,邓志辉.流式细胞术检测NK细胞的细胞毒作用的两种方法比较[J].中国免疫学杂志,2019,35(3):325-330.
- [7] 许立国,冯广森,林亚超,等.细胞免疫联合手术对结直肠癌肝转移患者生存质量的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):295-302.
- [8] Lim Seon Ah, Kim Jungwon, Jeon Seunghyun, et al. Defective Localization With Impaired Tumor Cytotoxicity Contributes to the Immune Escape of NK Cells in Pancreatic Cancer Patients[J]. Front. Immunol, 2019, 10.
- [9] 鲁广建,狄文玉,张春晓.肾癌病人外周血NK细胞活性表达与临床分期的相关性研究[J].临床研究,2020,28(7):135-137.
- [10] 郭继强,韩亚萍,李芳,等.流式细胞术三种染色方法检测体外纯化扩增的NK细胞的细胞毒作用比较[J].中国实验血液学杂志,2016,24(6):1691-1697.
- [11] 周佳锋,马孟杰,彭小忠,等.CFSE标记神经祖细胞方法的建立与验证[J].基础医学与临床,2021,41(5):648-652.
- [12] Jessica Pottenburgh, Lakyn Mayo, Elise Ma, et al. Use of FITC and CFSE labeled erythrocytes for in vivo retinal imaging in non-human primates[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61.
- [13] Gillissen MA, Yasuda E, de Jong G, et al. The modified FACS calcein AM retention assay: A high throughput flow cytometer based method to measure cytotoxicity[J]. J Immunol Methods, 2016, 434:16-23.
- [14] 楚广民,张建波,孙森森.RNA干扰沉默SOX9对肾细胞癌786-O细胞体外增殖、凋亡及裸鼠成瘤能力的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2018,10(3):174-179+195.
- [15] 李海燕,李凡.miR-148a-3p靶向DLL4基因影响婴幼儿血管瘤内皮细胞增殖和凋亡[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(5):601-605.

(上接第1898页)

参考文献

- [1] Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids [J]. Ann Gastroenterol, 2019, 32(3):264-272.
- [2] 王琪,经芳艳,邓永键.内痔粘膜及血管上皮细胞VEGF/FGF2的表达与内痔分期的相关性分析[J].中国临床解剖学杂志,2019,37(4):409-413.
- [3] 刘小玮,王蕊.妊娠高血压综合征孕妇母婴结局及其影响因素研究[J].华南预防医学,2021,47(5):566-570.
- [4] 韩媛媛,魏玉磊,章春芝.外周血FGF2、VEGFA及循环肿瘤细胞含量水平与肺癌转移的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(1):152-155.
- [5] 曾天保,徐仙赞,刘海金,等.雌激素受体调控血管生成的研究进展[J].赣南医学院学报,2021,41(4):399-403.
- [6] 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组,中华中医药学会肛肠病专业委员会,中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会.痔临床诊治指南(2006版)[J].中华胃肠外科杂志,2006(5):461-463.
- [7] Mott T, Latimer K, Edwards C. Hemorrhoids: Diagnosis and Treatment Options [J]. Am Fam Physician, 2018, 97(3):172-179.
- [8] 冯伟静,周雪涛,李建明,等.内痔微创治疗的进展[J].中国肛肠病杂志,2021,41(12):64-66.
- [9] 孙锋,肖团有,陈辉,等.补中益气汤对Ⅲ度脱垂性内痔组织中Fibulin-5表达影响的研究[J].新中医,2018,50(12):120-124.
- [10] 席作武,杨娅娟.内痔病理学本质与中医证型相关性研究[J].国医论坛,2021,36(5):23-25.
- [11] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2):455-467.
- [12] Presta M, Foglio E, Churrua Schuind A, et al. Long Penetraxin - 3 Modulates the Angiogenic Activity of Fibroblast Growth Factor-2 [J]. Front Immunol, 2018, 9:2327.
- [13] Laddha AP, Kulkarni YA. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders [J]. Respir Med, 2019, 156:33-46.
- [14] Mennander A, Valtonen NN, Niinimäki E, et al. Ascending aortic estrogen receptor positivity and aortic valve stenosis [J]. Anatol J Cardiol, 2020, 24(5):300-302.
- [15] 梁文龙,曹杰,杨平,等.血管内皮生长因子受体2在痔黏膜中的分布特征及临床意义[J].实用医学杂志,2015,31(17):2830-2832.

BNP、Mb及CK-MB水平与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑及近期预后的相关性

杨金月* 紫晓 李华丽 杨丽

[摘要] 目的 探讨脑钠肽(BNP)、肌红蛋白(Mb)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平与急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入术(PCI)术后左室重塑、近期预后的相关性分析。方法 选取2019年1月至2021年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的急诊行PCI术的急性心肌梗死患者118例设为研究组,再选取同时间收治的96例非PCI治疗急性心肌梗死患者作为对照组。根据研究组患者随访期间预后情况分为预后不良组和预后良好组,对比各组BNP、Mb及CK-MB水平;对比急性心肌梗死患者治疗前后左室质量指数(LVMI)、左室舒张末期内径(LVEDD),并计算射血分数(LVEF)水平;分析BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑的相关性。结果 入院时两组BNP、Mb及CK-MB水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),入院24、72 h,研究组BNP、Mb及CK-MB水平均显著低于对照组($t_{24h}=77.030、47.928、30.673, P<0.001; t_{72h}=58.553、55.039、35.442, P<0.001$)。经PCI治疗急性心肌梗死患者治疗后LVMI及LVEDD水平低于治疗前、LVEF水平高于治疗前,差异有统计学意义($t=19.500、18.599、11.212, P<0.001$)。Spearman相关分析显示,BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVMI、LVEDD均呈正相关($P<0.05$);BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVEF呈负相关($P<0.05$)。所有经PCI治疗患者均成功完成随访,随访期间共33例患者预后不良,85例患者预后良好。预后不良组BNP、Mb及CK-MB水平均明显高于预后良好组,差异均有统计学意义($t=45.115、8.811、16.206, P<0.001$)。结论 BNP、Mb及CK-MB在急性心肌梗死患者中存在异常表达,可能与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑密切相关,通过检测BNP、Mb及CK-MB水平有助于评估患者近期预后情况。

[关键词] BNP; Mb; 近期预后; CK-MB; 急性心肌梗死; 左室重塑

Correlation of BNP, Mb and CK-MB levels with left ventricular remodeling and short-term prognosis after emergency PCI in acute myocardial infarction

YANG Jinyue*, ZI Xiao, LI Huali, YANG Li

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

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between the levels of brain natriuretic peptide (BNP), myoglobin (Mb) and Creatine kinase-MB (CK-MB) with left ventricular remodeling and short-term prognosis after emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in acute myocardial infarction. **Methods** 118 patients with acute myocardial infarction who underwent emergency PCI in Beijing Shijitan Hospital affiliated to Capital Medical University from January 2019 to May 2021 were selected as the study group, and 96 patients with acute myocardial infarction without PCI who were treated during the same period were selected as the control group. According to the prognosis of the patients in the study group during the follow-up period, they were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group, the levels of BNP, Mb and CK-MB in each group were compared. The left ventricular mass index (LVMI), the Left ventricular mass index

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7182148)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科,北京100038

*通信作者:杨金月, E-mail: yangjinyue3146@bjsjth.cn

(LVEDD) before and after treatment in patients with acute myocardial infarction were compared; the level of left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated; and the correlation between BNP, Mb and CK-MB and left ventricular remodeling after emergency PCI in acute myocardial infarction was analyzed. **Results** There was no difference in the levels of BNP, Mb and CK-MB between the two groups at admission ($P>0.05$). At 24 and 72 hours after admission, the levels of BNP, Mb and CK-MB in the study group were significantly lower than those in the control group ($t_{24h}=77.030, 47.928, 30.673, P<0.001; t_{72h}=58.553, 55.039, 35.442, P<0.001$). The levels of LVMI and LVEDD in patients with acute myocardial infarction treated by PCI were lower than those before treatment, and the level of LVEF was higher than that before treatment, the difference was statistically significant ($t=19.500, 18.599, 11.212, P<0.001$). Spearman correlation analysis showed that BNP, Mb and CK-MB were positively correlated with LVMI and LVEDD after acute myocardial infarction after emergency PCI ($P<0.05$). BNP, Mb and CK-MB were negatively correlated with LVEF after acute myocardial infarction after emergency PCI ($P<0.05$). All PCI-treated patients completed the follow-up successfully, 33 patients had poor prognosis and 85 patients had good prognosis during the follow-up period. The levels of BNP, Mb and CK-MB in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, the difference was statistically significant ($t=45.115, 8.811, 16.206, P<0.001$). **Conclusion** BNP, Mb and CK-MB are abnormally expressed in patients with acute myocardial infarction, which may be closely related to left ventricular remodeling after acute myocardial infarction after emergency PCI. Detection of BNP, Mb and CK-MB levels can help to evaluate the short-term prognosis of patients.

[KEY WORDS] BNP; Mb; Short-term prognosis; CK-MB; Acute myocardial infarction; Left ventricular remodeling

急性心肌梗死是指心肌缺血坏死,致使血流急剧减少或中断,从而引起相应的心肌出现严重且持续的急性缺血,最终造成心肌坏死^[1]。由于心肌梗死的高发病率和高死亡率,其已日益成为当今社会重要的一类健康问题^[2]。当前临床治疗急性心肌梗死主要采取经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,急诊PCI术能使梗死冠状动脉快速开放,挽救缺血心肌,降低死亡率。急诊PCI术后左室重塑是不良心血管事件发生的病理基础,但若能及早发现,对指导治疗及改善预后具有重要意义^[3]。脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)为心脏神经激素,临床中主要应用其评估心脏功能;肌红蛋白(Myoglobin, Mb)在心肌细胞中大量存在,有着储存氧气与运输的功能,为常见的心肌损伤标志物;肌酸激酶同工酶(Creatine kinase-MB, CK-MB)为评估心肌梗死等疾病患者预后的重要生化指标之一^[4]。故本研究就BNP、Mb及CK-MB水平与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑、近期预后的相关性进行分析,现报告见下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取2019年1月至2021年5月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的急诊行PCI术的

急性心肌梗死患者118例为研究组,男79例,女39例,平均年龄(59.84 ± 7.62)岁。纳入标准:①均符合《实用内科学》中对于急性心肌梗死的诊断标准^[5];②临床各方面资料完整;③所有PCI治疗患者术后均予以常规抗凝药物治疗等,且均进行了系统化康复治疗病情好转出院。排除标准:①免疫功能障碍者或合并严重感染者;②存在恶性肿瘤或血液系统疾病者;③长期应用免疫抑制剂、激素者;④存在心肌病者;⑤处于妊娠期女性;⑥二次心外科手术者;⑦未能接受随访者。选取同时间收治的96例非PCI治疗急性心肌梗死患者作为对照组。其中男54例,女42例,平均年龄(58.43 ± 7.31)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者监护人已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 BNP、Mb及CK-MB水平检测

所有患者均于入院时、入院24h及入院72h时抽取5mL肘前静脉血,离心($3\ 000\ \text{r/min}$, $10\ \text{min}$, $r=10\ \text{cm}$)后取上清液,运用免疫化学发光法测定BNP水平,试剂盒由美国Bayer公司提供;运用酶联免疫吸附法测定Mb、CK-MB水平,试剂盒均由上海乔羽生物科技有限公司提供。具体方法均严格按照操作说明书执行。

1.2.2 左室重塑指标

于研究组入院时及术后1个月进行测定,采用意大利百胜公司生产的Myla型心脏彩色多普勒超声^[6]测定左心室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD),并计算射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3 观察指标

①对比研究组与对照组BNP、Mb及CK-MB水平;②对比急性心肌梗死患者治疗前后LVMI、LVEDD及LVEF水平;③分析BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑的相关性;④对急性心肌梗死患者进行为期3个月的随访,随访方式为门诊及住院随访,对不良心血管事件(包括心源性休克、再发心梗、心力衰竭、猝死、恶性心律失常等)进行统计,并根据患者随访期间是否发生不良心血管事件分为预后不良组和预后良好组,比较两组BNP、Mb及CK-MB水平。

1.4 统计学方法

以SPSS 22.0软件统计分析,计量资料通过($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;采用Spearman分析BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑的相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组不同时间点BNP、Mb及CK-MB水平比较

入院时两组BNP、Mb及CK-MB水平比较无差异,入院24、72h,研究组BNP、Mb及CK-MB水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 经PCI治疗急性心肌梗死患者治疗前后LVMI、LVEDD及LVEF水平比较

治疗后LVMI及LVEDD水平低于治疗前、

LVEF水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 经PCI治疗急性心肌梗死患者治疗前后LVMI、LVEDD及LVEF水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of LVMI, LVEDD and LVEF levels before and after PCI in patients with acute myocardial infarction ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVMI(g/m ²)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
治疗前	118	138.45±15.62	43.57±4.63	45.26±6.58
治疗后	118	102.56±12.48	32.89±4.18	56.33±8.47
<i>t</i> 值		19.500	18.599	11.212
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 分析BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑的相关性

Spearman相关分析显示,BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVMI、LVEDD均呈正相关($P < 0.05$);BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVEF呈负相关($P < 0.05$)。见表3。

表3 BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of BNP, Mb and CK-MB with left ventricular remodeling after emergency PCI in acute myocardial infarction

指标	LVMI		LVEDD		LVEF	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
BNP	0.633	0.011	0.731	<0.001	-0.592	<0.001
Mb	0.596	0.009	0.754	<0.001	-0.618	<0.001
CK-MB	0.662	0.018	0.762	<0.001	-0.643	<0.001

2.4 预后不良组和预后良好组BNP、Mb及CK-MB水平比较

所有患者均成功完成随访,随访期间共33例患者预后不良,85例患者预后良好。预后不良组BNP、Mb及CK-MB水平均明显高于预后良好组($P < 0.05$)。见表4。

表1 研究组与对照组不同时间点BNP、Mb及CK-MB水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of BNP, Mb and CK-MB levels between the study group and the control group at different time points ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BNP(pg/mL)			Mb(ng/mL)			CK-MB(U/L)		
		入院时	入院24h	入院72h	入院时	入院24h	入院72h	入院时	入院24h	入院72h
研究组	118	324.56±16.59	617.31±26.17 ^a	536.79±22.06 ^{ab}	125.46±20.74	376.30±30.47 ^a	249.27±26.10 ^{ab}	74.68±18.39	274.64±27.62 ^a	164.37±20.24 ^{ab}
对照组	96	326.87±16.61	935.25±34.19 ^a	734.18±27.26 ^{ab}	120.47±20.12	624.06±44.87 ^a	472.31±33.18 ^{ab}	72.01±18.52	398.62±31.47 ^a	272.42±24.36 ^{ab}
<i>t</i> 值		1.013	77.030	58.553	1.774	47.928	55.039	1.053	30.673	35.442
<i>P</i> 值		0.312	<0.001	<0.001	0.078	<0.001	<0.001	0.293	<0.001	<0.001

注:与入院时相比,^a $P < 0.05$;与入院24h相比,^b $P < 0.05$ 。

表4 预后不良组和预后良好组BNP、Mb及CK-MB水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of BNP, Mb and CK-MB levels between poor prognosis group and good prognosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP(pg/mL)	Mb(ng/mL)	CK-MB(U/L)
预后不良组	33	712.46±34.28	356.97±33.88	246.42±24.57
预后良好组	85	468.59±17.32	207.46±23.08	132.52±18.56
t值		51.101	27.505	27.228
P值		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

急诊PCI为治疗急性心肌梗死的有效治疗方式,然而由于患者的冠状动脉中有大量血栓的存在,虽然经急诊PCI治疗后可得到部分或完全脱落,但血栓脱落后易造成远端微循环障碍,导致心肌组织的复流不良乃至无复流,对患者的预后造成影响^[7]。

BNP是在心脏中合成与分泌的一类激素,为利钠肽系统中继心钠素的又一成员,其主要作用是通过抑制钠的吸收来增加肾小球滤过,从而发挥利尿、排钠的功效,且具有较强的舒张血管作用^[8]。据研究显示,BNP可以拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的血管收缩作用,其同心钠素的不同主要在心钠素合成于心房、BNP合成于心室,且BNP释放增加主要在心室超负荷以及扩张时,更能敏感和特异地反映心室功能的变化^[9]。本研究结果显示,入院时两组BNP水平无差异,但入院24、72 h,研究组BNP平均显著高于对照组,且于入院24 h达到峰值,各时间点明显高于正常值,这与既往研究相似^[10],说明BNP对判断急性心肌梗死的发生具有重要的参考价值。

Mb为横纹肌组织的一种特有蛋白质,于健康人中含量较少,而当出现骨骼肌、心肌损伤的情况下,Mb就会经由损伤的肌细胞往血液中释放^[11]。据研究指出,Mb在心肌受损2~3 h即可出现在血液中,发病6~9 h后可达到峰值^[12]。本研究结果亦显示,入院时两组Mb水平比较无差异,但入院24、72 h时研究组Mb水平均显著低于对照组,且均在正常值范围之上,提示Mb可能参与了急性心肌梗死的发病过程。据研究指出,CK-MB主要于心肌严重受损后释放进入血液,是目前用于心肌损伤诊断的最佳血清酶指标^[13]。本研究中,研究组入院24 h、72 h时CK-MB水平明显低于对照组,且均在正常值上,说明CK-MB水平的变化可用于急性心肌梗死的早期诊断。

据研究指出,急性心肌梗死的左室重塑与室壁瘤形成、心力衰竭和心脏破裂等并发症的发生、发展有直接关系^[14]。本研究结果显示,BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVMI、LVEDD均呈正相关,BNP、Mb及CK-MB与急性心肌梗死急诊PCI术后LVEF呈负相关。说明BNP、Mb及CK-MB的表达与急性心肌梗死患者急诊PCI术后左室重塑存在相关性,表明BNP、Mb及CK-MB三者可作为反映患者急性心肌梗死患者急诊PCI术后左室重塑害的敏感性指标。另据Zhao等^[15]研究指出,急性心肌梗死患者急诊PCI术后不良心血管事件是导致病情恶化或死亡率上升的主要原因。本研究通过进一步分析发现,预后不良组BNP、Mb及CK-MB水平均明显高于预后良好组,因此,推测测定BNP、Mb及CK-MB水平对预测急性心梗患者急诊PCI术后近期预后具有重要意义。

综上所述,BNP、Mb及CK-MB在急性心肌梗死患者中存在异常表达,可能与急性心肌梗死急诊PCI术后左室重塑密切相关,通过检测BNP、Mb及CK-MB水平有助于评估患者近期预后情况。

参考文献

- [1] 刘晖,吕政. 通心络胶囊辅助治疗对急性心肌梗死患者PCI术后心肌微循环和左室重构的改善分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(10): 1926-1930.
- [2] 刘江波,赵晓宁,姚明杨,等. 心肌梗死合并肺部感染患者血清PCT、IL-6和TNF- α 与心肌酶谱的关系及临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 19-22+27.
- [3] Kapur NK, Thayer KL, Zweck E. Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction [J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2020, 16(1): 16-21.
- [4] 汪蛟龙,李枫,宁伟. 急性心肌梗死患者血脂水平变化与PCI术后并发症及预后的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2019, 36(4): 710-712.
- [5] 林果为,王吉耀,葛均波. 《实用内科学》第1~15版[J]. 科技与出版, 2017, 36(12): 2.
- [6] 谭任缝. 心脏彩色多普勒超声评估急性心肌梗死后不同时间段心室重塑程度的临床价值分析[J]. 吉林医学, 2021, 42(9): 2253-2255.
- [7] 娜日罕,周红,董莉. 热休克蛋白70检测在急性心肌梗死诊断及治疗中的意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(10): 1054-1057.
- [8] 杨焕杰,完海平,杨永昌,等. 急诊超声心动图联合血清NT-proBNP、cTnI、CK-MB诊断急性心肌梗死的临床价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4084-4087.
- [9] 陈赞赞,卢冬雨. 血清肌红蛋白联合SYNTAX-II评分对急性心肌梗死PCI术后近期预后的预测分析[J]. 中国急救医学, 2020, 40(10): 961-965. (下转第1913页)

高危型HPV阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGA1* 表达的相关性及临床意义

赵丽娜* 闫丽隽¹ 范丽君²

[摘要] **目的** 高危型人乳头瘤病毒(HPV)阳性宫颈癌中微小RNA(*miR*)-*let-7d-5p*、高迁移率族蛋白A1(*HMGA1*)表达的相关性及临床意义。**方法** 选择2020年4月至2021年4月期间在山西省肿瘤医院接受根治性手术的104例宫颈癌患者作为研究对象,检测宫颈癌组织中高危型HPV(HPV16和HPV18)的感染情况,宫颈癌组织及癌旁组织中*miR-let-7d-5p*、*HMGA1*的表达水平,随访宫颈癌患者的无进展生存率和总生存率。**结果** 宫颈癌组织中*miR-let-7d-5p*的表达水平低于癌旁组织,*HMGA1*的表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=11.627/10.278, P<0.05$)。高危型HPV阳性的宫颈癌组织中*miR-let-7d-5p*的表达水平低于高危型HPV阴性的宫颈癌组织,*HMGA1*的表达水平高于高危型HPV阴性的宫颈癌组织,差异有统计学意义($t=2.543, 3.189, P<0.05$)。高危型HPV阳性宫颈癌中*miR-let-7d-5p*的表达水平与*HMGA1*的mRNA相对表达水平呈负相关($P<0.05$)。FIGO分期IIA期高危型HPV阳性宫颈癌中*miR-let-7d-5p*的表达水平低于FIGO分期I期高危型HPV阳性宫颈癌,*HMGA1*的mRNA相对表达水平高于FIGO分期I期高危型HPV阳性宫颈癌,差异有统计学意义($P<0.05$)。高危型HPV阳性宫颈癌中*miR-let-7d-5p*表达 \geq 中位数的患者累积无进展生存率高于*miR-let-7d-5p*表达 $<$ 中位数的患者,高危型HPV阳性宫颈癌中*HMGA1*表达 \geq 中位数的患者累积无进展生存率低于*HMGA1*表达 $<$ 中位数的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高危型HPV感染的宫颈癌中*miR-let-7d-5p*表达降低、*HMGA1*表达增加,上述表达变化与FIGO分期进展、无进展生存率降低有关。

[关键词] 宫颈癌; 高危型人乳头瘤病毒; 微小RNA-*let-7d-5p*、高迁移率族蛋白A1

Correlation and clinical significance of *miR-let-7d-5p* and *HMGA1* expression in high-risk HPV positive cervical cancer

ZHAO Lina^{1*}, YAN Lijun¹, FAN Lijun²

(1. Clinical Laboratory, Shanxi Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital Shanxi Hospital, Shanxi Medical University Affiliated Cancer Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 034000;

2. Clinical Laboratory, Xinzhou People's Hospital, Xinzhou Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Tenth Clinical Medical College, Xinzhou, Shanxi, China, 034099)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation and clinical significance of microRNA (*miR*)-*let-7d-5p* and high mobility group protein A1 (*HMGA1*) expression in high-risk human papillomavirus (HPV) - positive cervical cancer. **Methods** 104 patients with cervical cancer who underwent radical surgery in our hospital from April 2020 to April 2021 were selected as the research objects. The infection of high-risk HPV (HPV16 and HPV18) in cervical cancer tissues and the expression levels of *miR-let-7d-5p* and *HMGA1* in cervical cancer tissues and adjacent tissues were detected. The progression free survival rate and overall survival rate of cervical cancer patients were followed up. **Results** The expression level of *miR-let-7d-5p* in cervical cancer

基金项目:山西省自然科学基金项目(2015011090)

作者单位:1. 山西省肿瘤医院, 中国医学科学院肿瘤医院山西医院, 山西医科大学附属肿瘤医院, 临床实验室, 山西, 太原 034000

2. 忻州市人民医院, 山西医科大学附属忻州医院, 第十临床医学院, 临床实验室, 山西, 忻州 034099

*通信作者:赵丽娜, E-mail: zhaolina130605@163.com

was lower than that in adjacent tissues, and the expression level of *HMGA1* was higher than that in adjacent tissues ($t=11.627/10.278$, $P<0.05$). The expression level of *miR-let-7d-5p* in high-risk HPV positive cervical cancer tissues was lower than that in high-risk HPV negative cervical cancer tissues, and the expression level of *HMGA1* was higher than that in high-risk HPV negative cervical cancer tissues ($t=2.543, 3.189$, $P<0.05$). The expression level of *miR-let-7d-5p* in high-risk HPV positive cervical cancer was negatively correlated with the relative mRNA expression level of *HMGA1* ($P<0.05$). The expression level of *miR-let-7d-5p* in FIGO stage II A high-risk HPV positive cervical cancer was lower than that in FIGO stage I high-risk HPV positive cervical cancer, and the relative mRNA expression level of *HMGA1* was higher than that in FIGO stage I high-risk HPV positive cervical cancer ($P<0.05$). The cumulative progression free survival rate of patients with *miR-let-7d-5p* expression \geq median in high-risk HPV positive cervical cancer was higher than that of patients with *miR-let-7d-5p* expression $<$ median, and the cumulative progression free survival rate of patients with *HMGA1* expression \geq median in high-risk HPV positive cervical cancer was lower than that of patients with *HMGA1* expression $<$ median ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of *miR-let-7d-5p* decreased and the expression of *HMGA1* increased in cervical cancer infected with high-risk HPV. The above expression changes are related to the progression of FIGO stage and the reduction of progression free survival rate.

[KEY WORDS] Cervical cancer; High risk human papillomavirus; *MicroRNA-let-7d-5p*; High mobility group protein A1; Correlation; Prognosis

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染、特别是HPV16及HPV18等高危型HPV感染是宫颈癌发病的独立危险因素^[1]。微小RNA(miRNA, miR)是一类具有广泛生物学作用的非编码小分子RNA,病毒感染可能通过改变miR表达的方式进一步引起下游癌基因表达的变化,进而导致恶性肿瘤的发生发展^[2]。*miR-let-7d-5p*是一种具有抑癌作用的miR,在多种恶性肿瘤的发生发展过程中通过靶向抑制高迁移率蛋白A1(High mobility group protein A1, *HMGA1*)表达的方式抑制癌细胞的增殖、迁移、侵袭^[3]。张鹏飞在HPV16阳性的宫颈癌细胞中观察了*miR-let-7d-5p*的生物学作用,结果证实HPV16阳性的宫颈癌细胞中*miR-let-7d-5p*的表达水平显著降低,过表达*miR-let-7d-5p*显著促进癌细胞的凋亡并抑制癌细胞的迁移、侵袭^[4],这一结果表明*miR-let-7d-5p*的低表达可能参与高危型HPV感染导致宫颈癌发生发展的过程。本研究将分析高危型HPV阳性宫颈癌中*miR-let-7d-5p*、*HMGA1*表达的相关性及临床意义,旨在为深入认识高危型HPV感染导致宫颈癌发生发展的生物学机制提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2020年4月至2021年4月期间在山西省肿瘤医院接受根治性手术的114例宫颈癌患者作

为研究对象,年龄平均(52.83 ± 9.21)岁,FIGO分期I期48例、IIA期66例,鳞癌79例、腺癌18例、腺鳞癌17例。术后留取宫颈癌组织和癌旁组织(距离病灶边缘 ≥ 5 cm),用于高危型HPV检测及基因表达检测。纳入标准:①参照指南^[5],经术后病理诊断为宫颈癌;②参照指南^[5],FIGO分期I~IIA期;③按要求留取组织样本;④临床病理资料完整。排除标准:①术前接受过放化疗;②合并急性感染、免疫系统疾病;③既往有其他恶性肿瘤病史。所有患者及家属均签署知情同意书。本研究取得医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 高危型HPV的检测

取宫颈癌组织,采用基因组DNA提取试剂盒分离提取基因组DNA,设计HPV16基因及HPV18基因的特异性引物,分别进行PCR反应,反应程序:95℃ 5 min后95℃ 1 min、55℃ 30 s、72℃ 30 s,重复40次后得到PCR产物。在2%琼脂糖凝胶中对PCR产物进行电泳,在紫外凝胶成像仪(WD-9413A,济南童鑫生物科技公司)显影得到图像,HPV16基因的PCR产物长度为152 bp、HPV18基因的PCR产物长度为471 bp。

1.2.2 *miR-let-7d-5p*、*HMGA1* 表达的检测

取宫颈癌组织,采用总RNA提取试剂盒提取RNA,采用反转录试剂盒将RNA反转录为cDNA,采用荧光定量PCR试剂盒对cDNA中的目的基因

miR-let-7d-5p、*HMGAI* 及内参基因 *U6* 进行扩增, 反应体系为: cDNA 1 μ L、试剂盒内反应混合液 10 μ L、上下游引物各 0.6 μ L、去离子水 7.8 μ L; 反应程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min 后 95 $^{\circ}$ C 15 s、特异性退火温度 (*miR-let-7d-5p* 60 $^{\circ}$ C、*HMGAI* 62.0 $^{\circ}$ C、 *β -actin* 58.0 $^{\circ}$ C) 25 s、72 $^{\circ}$ C 30 s, 重复 40 次后得到 PCR 反应的循环曲线及循环阈值 (Cycle threshold, Ct), 以 *U6* 为内参、按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 *HMGAI* 的 mRNA 表达水平。

1.2.3 预后的随访

采用电话回访、门诊复诊等方式进行随访, 随访截止至 2022 年 3 月 31 日, 随访内容包括患者发生复发、转移及死亡的情况, 分别计算累积无进展生存率和累积总生存率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示、两组间比较采用独立样本 *t* 检验、多组间比较采用单因素方差分析, 相关性分析采用 Pearson 检验; 预后采用 K-M 曲线表示, 组间比较采用 log rank 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌组织高危型 HPV 的 PCR 检测结果

宫颈癌组织中 *HPV16* 及 *HPV18* 基因 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图见图 1, *HPV16* 基因的 PCR 产物长度为 152 bp、*HPV18* 基因的 PCR 产物长度为 471 bp。宫颈癌组织高危型 HPV 阳性 99 例、阴性 15 例, 高危型 HPV 感染率 86.74%。

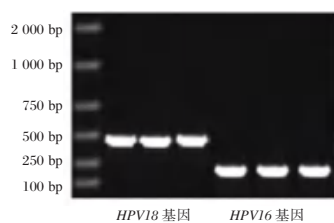


图 1 宫颈癌组织中 *HPV16* 及 *HPV18* 基因 PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图

Figure 1 Agarose gel electrophoresis of *HPV16* and *HPV18* gene PCR products in cervical cancer

2.2 宫颈癌组织与癌旁组织中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的比较

宫颈癌组织中 *miR-let-7d-5p* 的相对表达水平低于癌旁组织, *HMGAI* 的 mRNA 相对表达水

平高于癌旁组织, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

表 1 宫颈癌组织与癌旁组织中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of *miR-let-7d-5p* and *HMGAI* expression levels between cervical cancer and adjacent tissues ($\bar{x} \pm s$)

组织	n	<i>miR-let-7d-p</i>	<i>HMGAI</i>
宫颈癌组织	114	0.72 \pm 0.19	1.35 \pm 0.31
癌旁组织	114	1.00 \pm 0.17	1.00 \pm 0.19
<i>t</i> 值		11.627	10.278
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.3 高危型 HPV 阳性与阴性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的比较

高危型 HPV 阳性的宫颈癌组织中 *miR-let-7d-5p* 的相对表达水平低于高危型 HPV 阴性的宫颈癌组织, *HMGAI* 的 mRNA 相对表达水平高于高危型 HPV 阴性的宫颈癌组织, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表 2 高危型 HPV 阳性与阴性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of *miR-let-7d-5p* and *HMGAI* expression levels in high-risk HPV positive and negative cervical cancer ($\bar{x} \pm s$)

高危型 HPV	n	<i>miR-let-7d-5p</i>	<i>HMGAI</i>
阳性	99	0.71 \pm 0.19	1.39 \pm 0.30
阴性	15	0.84 \pm 0.14	1.13 \pm 0.26
<i>t</i> 值		2.543	3.189
<i>P</i> 值		0.012	0.002

2.4 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的相关性

高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p* 的表达水平与 *HMGAI* 的 mRNA 相对表达水平呈负相关, 相关系数为 -0.428 (P<0.05)。见图 2。

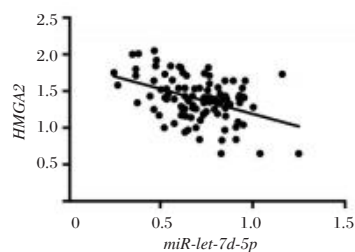


图 2 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平相关性的散点图

Figure 2 Scatter plot of the correlation between the expression levels of *miR-let-7d-5p* and *HMGAI* in high-risk HPV positive cervical cancer

2.5 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平与临床病理特征的关系

不同年龄、病理类型的高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); FIGO 分期 II A 期高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p* 的表达水平低于 FIGO 分期 I 期高危型 HPV 阳性宫颈癌, *HMGAI* 的 mRNA 相对表达水平高于 FIGO 分期 I 期高危型 HPV 阳性宫颈癌,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between the expression levels of *miR-let-7d-5p*, *HMGAI* and clinicopathological features in high-risk HPV positive cervical cancer ($\bar{x} \pm s$)

特征	分类	n	<i>miR-let-7d-5p</i>	t/F 值	P 值	<i>HMGAI</i>	t/F 值	P 值
年龄	<55 岁	63	0.69±0.22	1.052	0.295	1.33±0.32	0.469	0.469
	≥55 岁	51	0.74±0.25			1.38±0.36		
病理类型	鳞癌	79	0.73±0.20	1.282	0.138	1.36±0.35	0.109	0.109
	腺癌	18	0.67±0.24			1.32±0.37		
	腺鳞癌	17	0.68±0.25			1.31±0.37		
FIGO 分期	I 期	48	0.77±0.22	2.487	0.015	1.26±0.34	0.016	0.016
	II A 期	66	0.67±0.18			1.42±0.31		

2.6 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平与预后的关系

高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p* 表达 ≥中位数的患者累积无进展生存率高于 *miR-let-7d-5p* 表达 <中位数的患者,高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *HMGAI* 表达 ≥中位数的患者累积无进展生存率低于 *HMGAI* 表达 <中位数的患者,差异有统计学意义 ($P<0.05$); 高危型 HPV 阳性宫颈癌中不同 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平的患者累积总生存率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 3、4。

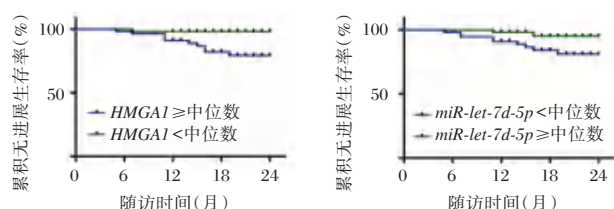


图 3 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平与无进展生存的 K-M 曲线

Figure 3 K-M curve of *miR-let-7d-5p* and *HMGAI* expression levels and progression free survival in high-risk HPV positive cervical cancer

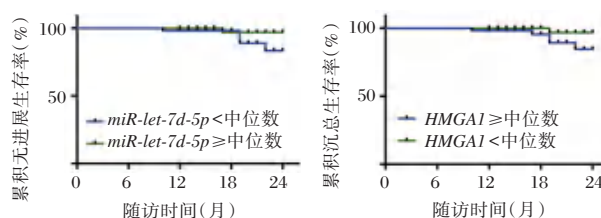


图 4 高危型 HPV 阳性宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGAI* 表达水平与总生存的 K-M 曲线

Figure 4 K-M curve of *miR-let-7d-5p* and *HMGAI* expression levels and overall survival in high-risk HPV positive cervical cancer

3 讨论

高危型 HPV 感染是导致宫颈癌发病的明确危险因素,感染宫颈上皮细胞的 HPV 能够将病毒基因组整合进入宿主细胞并引起细胞内多种癌基因表达发生改变,在此基础上会发生上皮内瘤变、原位癌及浸润癌等阶梯式改变。

近些年关于高危型 HPV 感染的相关基础研究证实,高危型 HPV 阳性的宫颈癌细胞株中存在多种 miRs、长链非编码 RNA、环状 RNA 等非编码 RNA 表达的变化,可能原因是 HPV 的 E6、E7 基因整合进入宿主基因的不同位点、引起邻近非编码 RNA 转录的改变,进而造成不同非编码 RNA 表达的上调或下调^[6-7]。*miR-let-7d-5p* 是目前已知具有抑癌作用的 miR,在食管癌、乳腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中均表现出表达降低的趋势^[8-10]。本研究结果提示 *miR-let-7d-5p* 低表达可能削弱其抑癌作用、进而导致宫颈癌的发生。

目前关于 HPV 感染与 *miR-let-7d-5p* 表达之间相互关系的研究主要停留在细胞实验阶段,国内张鹏飞和国外 Honegger 等^[11]的细胞实验分别证实 HPV16 阳性和 HPV18 阳性的宫颈癌细胞中 *miR-let-7d-5p* 的表达降低,提示高危型 HPV 感染可能是 *miR-let-7d-5p* 表达的上游调控因素。本研究结果提示高危型 HPV 感染在宫颈癌中可能抑制 *miR-let-7d-5p* 的表达,进而削弱 *miR-let-7d-5p* 的抑癌作用并促进宫颈癌的发生发展。

根据目前 *miR-let-7d-5p* 抑癌的相关基础研究结果, *HMGAI* 是 *miR-let-7d-5p* 的靶基因之一。 *HMGAI* 属于高迁移率族蛋白,在宫颈癌中表达增加且对宫颈癌细胞的增殖、迁移、侵袭均具有促进作用^[12-13]。本研究结果提示高危型 HPV 感染可能通过抑制 *miR-let-7d-5p* 表达的方式促进 *HMGAI*

的表达、增强 *HMGA1* 介导的促癌作用。宫颈癌细胞不断的增殖、迁移、侵袭会造成肿瘤病理进展、FIGO 分期增加,本研究的分析显示:随着 HPV 阳性宫颈癌的 FIGO 分期从 I 期进展至 II A 期,局部组织中 *miR-let-7d-5p* 的表达降低、*HMGA1* 的表达增加,表明 *miR-let-7d-5p* 及 *HMGA1* 表达的变化参与了高危型 HPV 阳性宫颈癌的病理进展。

最后,本研究还对入组的宫颈癌患者进行了预后随访。高危型 HPV 感染不仅是宫颈癌发病的独立危险因素,也是预后不良的影响因素之一^[14-15]。本研究对总生存和无进展生存进行了随访,结果显示高危型 HPV 阳性的宫颈癌中 *miR-let-7d-5p*、*HMGA1* 的表达与无进展生存有关,*miR-let-7d-5p* 表达降低、*HMGA1* 表达增加会造成累积无进展生存率降低,但受限于随访时间较短、未观察到累积总生存率有统计学差异的结果。

综上所述,高危型 HPV 感染的宫颈癌中 *miR-let-7d-5p* 表达降低、*HMGA1* 表达增加,上述表达变化与 FIGO 分期进展、无进展生存率降低有关。

参考文献

[1] 郑文龙,张辉,王德征,等.天津市1999-2015年宫颈癌死亡率和过早死亡损失寿命年变化趋势分析[J].中华流行病学杂志,2019,40(1):64-69.

[2] Yuan Y, Shi X, Li B, et al. Integrated analysis of key microRNAs/TFs/mRNAs/in HPV-positive cervical cancer based on microRNA sequencing and bioinformatics analysis[J]. Pathol Res Pract, 2020, 8: 152952.

[3] Ni Y, Lu C, Wang W, et al. circBANP promotes colorectal cancer growth and metastasis via sponging let-7d-5p to modulate HMGA1/Wnt/ β -catenin signaling[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 23(21): 119-133.

[4] 张鹏飞,周保成,周哲,等.let-7d-5p调控HPV16阳性宫颈癌细胞侵袭、迁移及凋亡的分子机制[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):892-896.

[5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622.

[6] Tomesello ML, Faraonio R, Buonaguro L, et al. The Role of microRNAs, Long non-coding RNAs, and circular RNAs in cervical cancer[J]. Front Oncol, 2020, 20(10): 150.

[7] Jiang Y, Hu Z, Zuo Z, et al. Identification of circulating microRNAs as a promising diagnostic biomarker for cervical intraepithelial neoplasia and early cancer: A meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2020, 23(2020):4947381.

[8] Xue J, Jia E, Ren N, et al. Identification of prognostic miRNA biomarkers for esophageal cancer based on The Cancer Genome Atlas and Gene Expression Omnibus[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(7):e24832.

[9] 耿淼,潘静坤,罗芸,等.miRNA Let-7与乳腺癌预后的相关性分析[J].局解手术学杂志,2019,28(1):1-5.

[10] Lin X, Zhuang S, Chen X, et al. lncRNA ITGB8-AS1 functions as a ceRNA to promote colorectal cancer growth and migration through integrin-mediated focal adhesion signaling[J]. Mol Ther, 2022, 30(2):688-702.

[11] Honegger A, Schilling D, Bastian S, et al. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(3):e1004712.

[12] Sun B, Zhang Y, Zhou L, et al. The proliferation of cervical cancer is promoted by miRNA-125b through the regulation of the HMGA1[J]. Onco Targets Ther, 2019, 11(12): 2767-2776.

[13] Fu F, Wang T, Wu Z, et al. HMGA1 exacerbates tumor growth through regulating the cell cycle and accelerates migration/invasion via targeting miR-221/222 in cervical cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6):594.

[14] Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2): 181-186.

[15] Miller D, Morris CP, Maleki Z, et al. Health disparities in cervical cancer: Prevalence of high-risk HPV and cytologic diagnoses according to race[J]. Cancer Cytopathol, 2020, 128(11):860-869.

(上接第1908页)

[10] Josiassen J, Møller JE, Holmvang L, et al. Interventional treatment of acute myocardial infarction-related cardiogenic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2021, 27(4): 433-439.

[11] 吉世军,白静,杨钦超.血浆中游离中性粒细胞胞外诱捕网水平与急性心肌梗死患者短期预后的关系研究[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):995-998.

[12] Tehrani BN, Basir MB, Kapur NK. Acute myocardial infarction and cardiogenic shock: Should we unload the ventricle before percutaneous coronary intervention?[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(5): 607-622.

[13] 薛炎,王立新,周帆,等.血清BNP、CK-MB、H-FABP水平

早期动态检测对先心病合并肺炎患儿病情评估的临床价值[J].临床和实验医学杂志,2020,19(3):282-286.

[14] Buono A, Pedrotti P, Soriano F, et al. L'infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa (MINOCA): inquadramento diagnostico, patogenesi, terapia e prognosi [Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): diagnosis, pathogenesis, therapy and prognosis[J]. G Ital Cardiol (Rome), 2019, 20(9): 499-511.

[15] Zhao J, Zeng Y, Shen X. Efficacy and safety of early initiation of Sacubitril/Valsartan in patients after acute myocardial infarction: A meta-analysis[J]. Clin Cardiol, 2021, 44(10): 1354-1359.

IL-17、IL-23 及 Eotaxin-2 水平检测在大疱性类天疱疮病情评估中的应用

杨贝贝^{1,2*} 郑小菊¹ 韩义明³

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-17(IL-17)及白细胞介素-23(IL-23)及嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin-2)水平检测在大疱性类天疱疮病情评估中的应用。**方法** 选取2014年3月至2020年3月于信阳职业技术学院附属医院进行治疗的104例大疱性类天疱疮患者设为观察组(轻度40例、中度33例、重度31例);选取同期在本院进行体检的健康者110名设为对照组。对比各组之间IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平,采用Pearson直线相关分析三者与ABSI评分的相关性;绘制ROC曲线,分析IL-17、IL-23、Eotaxin-2及三者联合检测对大疱性类天疱疮的诊断价值。**结果** 观察组IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3组IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平比较:轻度组<中度组<重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson直线相关分析显示:IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平与ABSI评分呈正相关($P<0.05$)。联合IL-17、IL-23、Eotaxin-2灵敏度(0.923)、特异度(0.943)、AUC(0.998)均高于单一指标检测($P<0.05$)。**结论** IL-17、IL-23及Eotaxin-2与大疱性类天疱疮病情进展关系密切,三者联合检测可为临床诊断该疾病、判断病情、评估预后提供更好的理论依据。

[关键词] IL-17; IL-23; Eotaxin-2; 大疱性类天疱疮

Application of detection of IL-17, IL-23 and Eotaxin-2 levels in evaluation of bullous pemphigoid

YANG Beibei^{1,2*}, ZHENG Xiaoju¹, HAN Yiming³

(1. Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang, Henan, China, 464000; 2. Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang, Henan, China, 464000; 3. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College, Xinyang, Henan, China, 464000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of interleukin-17 (IL-17), interleukin-23 (IL-23) and eosinophil chemotactic factor (Eotaxin-2) levels detection in the disease evaluation of bullous pemphigoid. **Methods** The 104 patients with bullous pemphigoid treated in the Affiliated Hospital of Xinyang Vocational and Technical College from March 2014 to March 2020 were selected as the observation group (40 mild cases, 33 moderate cases, and 31 severe cases); 110 healthy people who had physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of IL-17, IL-23, and Eotaxin-2 between the groups were compared, and the correlation between the three and the ABSIS score was analyzed by Pearson linear correlation. The ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of IL-17, IL-23, Eotaxin-2 levels and the three combined detection of patients with bullous pemphigoid. **Results** The levels of IL-17, IL-23 and Eotaxin-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences

基金项目:河南省科技研发项目(162102310035)

作者单位:1. 信阳市职业技术学院,河南,信阳 464000

2. 信阳职业技术学院附属医院病理科,河南,信阳 464000

3. 信阳职业技术学院附属医院皮肤科,河南,信阳 464000

*通信作者:杨贝贝, E-mail: yangbei_1008@163.com

were statistically significant ($P<0.05$). Comparison of the levels of IL-17, IL-23, and Eotaxin-2 in the three groups: mild group < moderate group < severe group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that the levels of IL-17, IL-23, and Eotaxin-2 were positively correlated with the ABSIS score ($P<0.05$). The sensitivity (0.923), specificity (0.943), and AUC (0.998) of combined IL-17, IL-23, and Eotaxin-2 were higher than those of single indicator detection ($P<0.05$).

Conclusion IL-17, IL-23, and Eotaxin-2 are closely related to the progression of bullous pemphigoid, and the combined detection of the three can provide a better theoretical basis for clinical diagnosis of the disease, judging the condition and the evaluating the prognosis.

[KEY WORDS] IL-17; IL-23; Eotaxin-2; Bullous pemphigoid

大疱性类天疱疮属于自身免疫性皮肤病,在65岁以上的老年人中高发,部分年轻人及儿童也可发病,影响患者生活质量^[1]。白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)及白细胞介素-23(Interleukin-23, IL-23)均由CD4⁺T淋巴细胞亚群中的Th17细胞分泌而来^[2]。已有较多研究发现IL-17、IL-23在类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、银屑病等慢性炎症疾病中呈异常表达状态^[3]。近年来有研究发现,IL-17、IL-23可能在大疱性类天疱疮的发病过程中发挥至关重要的作用,可能通过多种激酶途径,促进炎症细胞释放,引发炎症反应,加重病情^[4]。嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin-2)是CC型趋化因子家族的成员,是目前发现的具有超强嗜酸性粒细胞趋化活性作用的因子,其与支气管哮喘、变应性鼻炎等疾病的发生密切相关^[5],但Eotaxin-2与大疱性类天疱疮的关系研究较为缺乏。本研究旨在探讨IL-17、IL-23及Eotaxin-2水平检测在大疱性类天疱疮病情评估中的应用,现将研究报告整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2014年3月至2020年3月于信阳职业技术学院附属医院进行治疗的大疱性类天疱疮患者的临床资料。纳入标准:①存在皮肤红斑、水疱、疱壁厚、不易破等临床症状,均经病理组织检查证实为大疱性类天疱疮^[6];②纳入研究前一个月内无大剂量糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗史。排除标准:①合并嗜酸性粒细胞增多症、哮喘、荨麻疹者;②患有寄生虫病、湿疹、特异性皮炎的患者;③合并肿瘤、血液病或相关性皮肤病者。

本研究最终纳入104例患者,设为观察组:其中男49例,女55例;年龄32~85岁,平均年龄

(73.83±9.54)岁。选取同期在本院进行健康体检的健康者110名设为对照组,男52名,女58名;年龄35~87岁,平均年龄(74.25±9.84)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准,患者已签署知情同意书。

1.2 方法

观察组于入院后次日采集空腹肘前静脉血5 mL,对照组于体检当日采集空腹肘前静脉血5 mL,将标本放入4℃冰箱内进行凝血反应0.5 h,以3 000 r/min离心15 min($r=10$ cm),提取上层血清冻存于-80℃冰箱待测。统一将冻存样品取出,预先置入4℃冰箱缓慢融化12 h,测试前0.5 h再将其与试剂盒一同放入室温环境进行温度平衡。IL-17、IL-23及Eotaxin-2水平测试均应用酶联免疫吸附法进行检测。试剂盒购自贝克曼库尔特商务(中国)有限公司。具体操作步骤参见试剂盒说明书。

1.3 观察指标

比较各组间IL-17、IL-23及Eotaxin-2水平,并分析IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平与临床严重程度评分(Autoimmune bullous skin disorder intensity score, ABSIS)^[7]的相关性。由1名皮肤科医师对ABSIS评分进行评定:0~1分,基本无活动;2~3分,轻度活动;4~5分,中度活动;6~7分,重度活动。根据ABSIS评分将观察组分为轻度40例、中度33例、重度31例。通过ROC曲线分析IL-17、IL-23、Eotaxin-2及三者联合检测对大疱性类天疱疮的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;采用Pearson直线相关分析IL-17、IL-23、Eotaxin-2水平与ABSIS评分的相关

性;绘制 ROC 曲线,计算 AUC,分析 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 及三者联合检测对大疱性类天疱的诊断价值;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平比较

观察组 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, (pg/mL)]

组别	n	IL-17	IL-23	Eotaxin-2
观察组	104	139.32±25.89	55.89±4.61	288.01±56.52
对照组	110	23.67±3.10	31.54±2.36	26.45±5.24
t 值		46.505	48.842	48.324
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度的患者 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平比较

3 组 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平比较:轻度组 < 中度组 < 重度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度的患者 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, (pg/mL)]

组别	n	IL-17	IL-23	Eotaxin-2
轻度组	40	122.45±19.34	48.41±3.45	272.48±51.23
中度组	33	146.69±23.69 ^a	52.25±5.07 ^a	287.74±55.69 ^a
重度组	31	153.24±36.68 ^{ab}	69.45±5.62 ^{ab}	308.34±64.23 ^{ab}
F 值		13.290	189.300	3.490
P 值		<0.001	<0.001	0.034

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

2.3 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平与 ABSIS 评分的相关性

经 Pearson 直线相关分析显示:IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平与 ABSIS 评分均呈正相关($R = 0.758, P = 0.021$; $R = 0.569, P = 0.005$; $R = 0.727, P = 0.013$)。见图 1。

2.4 联合 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 检测对大疱性类天疱的诊断价值

联合 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 灵敏度(0.923)、特异度(0.943)、AUC(0.998)均高于单一指标检测($P < 0.05$)。见表 3、图 2。

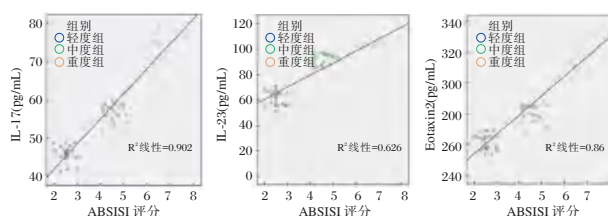


图 1 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平与 ABSIS 评分的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of IL-17, IL-23, Eotaxin-2 levels and ABSIS score

表 3 联合 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 检测对大疱性类天疱的诊断价值分析

Table 3 Analysis of the diagnostic value of combined IL-17, IL-23 and Eotaxin-2 detection for bullous pemphigoid

临床指标	AUC	灵敏度	特异度	Youden 指数	95% CI	P 值
IL-17	0.903	0.808	0.863	0.671	0.841~0.964	<0.005
IL-23	0.922	0.898	0.923	0.821	0.872~0.972	<0.005
Eotaxin-2	0.919	0.832	0.894	0.726	0.861~0.976	<0.005
三者联合检测	0.998	0.923	0.943	0.866	0.994~1.000	<0.005

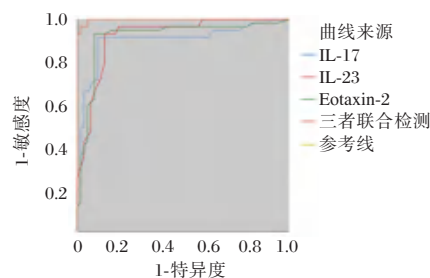


图 2 预测价值

Figure 2 Predictive value

3 讨论

大疱性类天疱疮病理表现为表皮下水疱,可伴有多种炎性细胞浸润,患者常伴有不同程度的皮肤瘙痒。对大疱性类天疱疮患者实施有效的、早期的治疗,控制患者病情,促进预后意义重大。目前,大疱性类天疱疮发病机制尚未明确,但有学者发现多种细胞因子及嗜酸性粒细胞与免疫性疾病之间的关系错综复杂,T 细胞介导的免疫学说参与大疱性类天疱疮的发病机制已被证实^[8]。IL-17 是 Th17 细胞中最重要的细胞因子之一,大多数为 CD4+T 细胞分泌,但部分 IL-17 也可由嗜中性粒细胞等多数固有免疫细胞产生,其表达于肝肾、成骨细胞等多种组织中^[9]。本研究发现,大疱性类天疱疮患者血清中 IL-17 表达水平较高,且随着患者病情的加重 IL-17 水平逐渐升高,考虑原因为:随着

病情的发展,机体 Th 免疫系统逐渐活跃,其中 Th2 细胞活化、嗜酸性粒细胞聚集,促进慢性炎症的发生,从而导致 IL-17 水平升高,最终促使皮损中水疱形成。

国外研究发现,IL-23 具有独特的免疫调节作用,可诱导幼稚 CD4+T 细胞新型 Th 细胞分化,通过不同 T 细胞亚群发挥作用,产生大量促炎因子 IL-17,同时可通过促进多种炎症介质的分泌和释放而参与炎症损伤^[10-11]。既往研究显示,IL-23 在急性感染早期机体细胞与微生物接触几小时内便产生,细胞因子迅速聚集于感染病灶以控制感染,若 IL-23 免疫调节功能异常,会破坏大疱性类天疱疮患者免疫耐受功能,加重病情^[12-13]。本研究中,大疱性类天疱疮患者血清 IL-23 水平较对照组明显升高,且因病情程度不同,轻度组、中度组、重度组之间表达存在明显差异,由此认为,IL-23 介导的免疫通路可能参与了大疱性类天疱疮致病过程,且与疾病活动性关系密切。

程秀芳等^[14]报道,Eotaxin-2 能促进嗜酸性粒细胞与内皮细胞黏附,Eotaxin-2 表达水平上调会使嗜酸性粒细胞快速在炎症部位聚集,且文章中进一步分析 Eotaxin-2 与患者病情轻重的关系发现:Eotaxin-2 与疾病早期活动密切相关。而本文研究数据结果显示:观察组 Eotaxin-2 水平显著高于对照组,且观察组中轻度组<中度组<重度组,进一步证实了上述程秀芳等学者的研究观点。提示 Eotaxin-2 可作为标志性实验室指标来监测大疱性类天疱疮患者病情变化,指导临床治疗,以改善患者生活质量。ABSIS 评分是评价大疱性皮肤病病情严重程度的有力工具^[15]。本文研究结果发现,IL-17、IL-23、Eotaxin-2 水平与 ABSIS 评分呈正相关,证实三者表达水平可反应大疱性类天疱疮病情的严重程度。进一步 ROC 曲线结果显示:联合 IL-17、IL-23、Eotaxin-2 灵敏度(0.923)、特异度(0.943)、AUC(0.998)均高于单一指标检测,表明加强三项指标联合检测能有效诊断大疱性类天疱疮。

综上所述,IL-17、IL-23 及 Eotaxin-2 大疱性类天疱疮发生、发展的关系密切,三者联合检测可为临床诊断该疾病、判断病情、评估预后提供更好的理论依据。

参考文献

- [1] 梁波,张书梅,高金平.中老年大疱性类天疱疮与湿疹临床特征及 BP180 抗体结果分析[J].中国医刊,2022,57(4):392-395.
- [2] 曾令斌,陆捷洁,吴伟伟,等.天疱疮患者创面感染病原菌及血清 IL-17 和 IFN- γ 与骨桥蛋白水平[J].中华医院感染学杂志,2020,30(21):3336-3340.
- [3] 肖光文,陈美任,周正锋,等.sPD-1、IL-17A、IL-23 和 IL-37 在寻常型银屑病患者血清中的表达与意义[J].中国免疫学杂志,2021,37(5):591-594.
- [4] 叶珊珊,李莹洁,李卉,等.Th17 相关细胞因子和趋化因子在天疱疮发病中的作用[J].中国麻风皮肤病杂志,2019,35(9):529-532,+535.
- [5] 迟春天,周建,张明春.布地奈德福莫特罗联合孟鲁司特钠对支气管哮喘急性发作期患者血清 eotaxin-2、IL-33 水平的影响[J].实用药物与临床,2021,24(12):1087-1089.
- [6] 李锁,向睿宇,李志量,等.盐裂皮肤间接免疫荧光技术在大疱性类天疱疮诊断中的价值评估[J].中华皮肤科杂志,2022,55(3):235-237.
- [7] Montagnon CM, Lehman JS, Murrell DF, et al. Intraepithelial autoimmune bullous dermatoses disease activity assessment and therapy[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(6):1523-1537.
- [8] Kameyama N, He H, Kim H, et al. 040 Th/Tc9 and Th/Tc17 pathways are augmented in moderate-to-extensive bullous pemphigoid patients and suppressed by bertilimumab[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(5):7-11.
- [9] 李玉婷,付萍.IL-17、p-S6 在狼疮性肾炎患者肾脏组织中的表达[J].皮肤病与性病,2020,42(6):783-787.
- [10] Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101:287-292.
- [11] Banerjee A, Bhattacharya P, Dagur PK, et al. Live Attenuated Leishmania donovani Centrin Gene-Deleted Parasites Induce IL-23-Dependent IL-17-Protective Immune Response against Visceral Leishmaniasis in a Murine Model[J]. J Immunol, 2018, 20(1):163-165.
- [12] 魏鑫鑫,许欢,闫一敏,等.HMGB1、EOS、IL-23 与慢性鼻窦炎病变范围关系及诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1644-1647.
- [13] 钱琤,崔庆亚,邓安梅,等.45 例原发免疫性血小板减少症患者 IL-23/IL-17 轴表达的研究[J].中华血液学杂志,2015,36(12):1035-1038.
- [14] 程秀芳,陈俊松.支气管哮喘急性发作期患儿血清 MIF、eotaxin-2 和 IgE 的表达及相关性[J].现代临床医学,2020,46(2):85-88.
- [15] 陈梦馨,李晓岚.天疱疮疾病严重程度的评估方法简介[J].临床皮肤科杂志,2022,51(3):183-186.

NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎关系

张倩倩* 王桂周 陆启峰 王双平 周亚柏

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板计数与淋巴细胞比值(PLR)对经内镜逆行胰胆管造影(ercp)术后并发急性重症胰腺炎的关系。**方法** 分析2019年10月至2021年1月阜阳市人民医院消化内科完成ercp手术后并发急性胰腺炎的患者103例,并根据疾病严重程度将患者分为轻中度(MAP/MSAP)组($n=85$)和重症(SAP)组($n=18$);比较MAP/MSAP组和SAP组之间的中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和血小板计数与淋巴细胞比值(PLR);采用spearman分析法分析各组患者疾病严重程度与NLR和PLR之间的相关性;并采用受试者工作特征(ROC)曲线和二元Logistic回归分析探究NLR以及PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎的预测价值。**结果** MAP/MSAP组的NLR和PLR均低于SAP组,差异有统计学意义($t=8.400, 9.698, P<0.05$);经Spearman相关分析,患者的NLR、PLR均与ercp术后并发急性重症胰腺炎呈正相关($P<0.05$);二元Logistic回归分析结果显示,NLR升高、PLR升高是患者ercp术后并发急性重症胰腺炎的独立危险因素($P<0.05$);NLR、PLR以及两者联合预测ercp术后并发急性重症胰腺炎的ROC曲线下面积分别为0.751、0.665、0.808。**结论** ercp术后并发急性重症胰腺炎患者NLR与PLR的水平均显著升高,且表达水平均与ercp术后并发急性重症胰腺炎呈正相关,NLR以及PLR均能够预测ercp术后并发急性重症胰腺炎的发生,且联合NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎具有较高的预测价值。

[关键词] 中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板计数与淋巴细胞比值;经内镜逆行胰胆管造影ercp;术后并发急性重症胰腺炎

Relationship between NLR and PLR on acute severe pancreatitis after ercp surgery

ZHANG Qianqian*, WANG Guizhou, LU Qifeng, WANG Shuangping, ZHOU Yabai

(Department of Gastroenterology, Fuyang People's Hospital of Anhui, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet count to lymphocyte ratio (PLR) to acute severe pancreatitis after ercp surgery. **Methods** A retrospective analysis of 103 patients with acute pancreatitis after ERCP surgery in the Department of Gastroenterology, Fuyang People's Hospital from October 2019 to January 2021 was retrospective, and the patients were divided into the mild to moderate (MAP/MSAP) groups according to the severity of the disease. ($n=85$) and the severe (SAP) group ($n=18$). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet count-to-lymphocyte ratio (PLR) were compared between the MAP/MSAP group and the SAP group. Spearman analysis was used to analyze the correlation between disease severity and NLR and PLR in each group. The receiver operating characteristic curve (ROC) curve and binary logistic regression analysis were used to explore the effect of NLR and PLR on ercp surgery and predict the value of subsequent acute severe pancreatitis. **Results** The NLR and PLR in the MAP/MSAP group were lower than those in the SAP group ($t=8.400, 9.698, P<0.05$). According to Spearman correlation analysis, the NLR and PLR in the patients were positively correlated with acute severe pancreatitis after ercp surgery ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that increased NLR and PLR were independent risk factors for acute severe pancreatitis after ercp surgery ($P<0.05$). The areas

基金项目:阜阳市卫健委科研项目(FY2019-002)

作者单位:安徽省阜阳市人民医院消化内科,安徽,阜阳236000

*通信作者:张倩倩, E-mail: lqzhangyufu@163.com

under the ROC curve of NLR, PLR and their combination predicting acute severe pancreatitis after ercp were 0.751, 0.665, and 0.808, respectively. **Conclusion** The levels of NLR and PLR in patients with acute severe pancreatitis after ercp were significantly increased, and the expression levels were positively correlated with acute and severe pancreatitis after ercp. Both NLR and PLR could predict the incidence of severe acute pancreatitis after ercp, and the combination of NLR and PLR has a high predictive value for acute severe pancreatitis after ercp, and the combination of NLR and PLR has a high predictive value for acute severe pancreatitis after ercp.

[KEY WORDS] NLR; PLR; Ercp; Postoperative severe acute pancreatitis

经内镜逆行胰胆管造影(Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography, ercp)属于微创手术,是指在内镜下经十二指肠乳头插管注入造影剂,以逆行显示胰胆管的造影技术。ercp术后的并发症主要有胰腺炎、出血、感染以及消化道穿孔等,其中胰腺炎的发生率较高^[1],并且大多为轻中度急性胰腺炎,少数发展为重症胰腺炎,最终导致器官衰竭,可能危及患者的生命安全。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)主要的发病原因是胰酶异常激活后对胰腺自身以及周围器官产生消化作用,其主要特征为胰腺局部炎症反应^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)作为一种标志物能够反映炎症和免疫状态的结合,是反映中高性粒细胞数和低淋巴细胞数共同作用的指标^[3]。据有关研究^[4]表示,NLR和血小板计数与淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)均在高血脂症性急性胰腺炎(Hyperlipidemic acute pancreatitis, HLAP)的诊断以及评估上具有预测价值。本研究旨在探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板计数与淋巴细胞比值对ercp术后并发急性重症胰腺炎的关系以及NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎的预测价值,为临床通过NLR和PLR预测ercp术后并发急性重症胰腺炎提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取阜阳市人民医院消化内科2019年10月至2021年1月完成ercp手术的103例患者作为研究对象进行分析,根据疾病严重程度将患者分为轻中度(MAP/MSAP)组($n=85$)和重症(SAP)组($n=18$)。轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)/中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)组85例患者,男性36例,女性49例,平均年龄(65.96 ± 19.39)岁;重症急性胰腺炎(severe acute

pancreatitis, SAP)组18例患者,男性9例,女性9例,平均年龄(56.67 ± 17.74)岁。两组的性别和年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①在本院进行ercp手术;②符合急性胰腺炎诊断标准^[5],诊断标准为:上腹部具有持续性疼痛;血清淀粉酶和(或)脂肪酶浓度升高,其浓度高于正常值上限值的三倍;经腹部影像学检查,其结果显示其符合AP的改变。以上三项中符合两项者即可确诊为患有AP。②无合并其他脏器功能障碍;③患者的临床资料完整;④术前血清淀粉酶水平正常;⑤患者及其家属均知情并同意参与本次研究。排除标准:①入院时已确诊有AP;②严重胆系感染者;③无法耐受内镜检查以及手术;④外院转入患者。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 急性胰腺炎分级标准

采用修订版Atlanta分级(revised Atlanta classification, RAC)^[5]对AP患者进行严重程度的分级,其分级标准为:①轻症急性胰腺炎(mild acute pancreatitis, MAP)患者主要表现为没有器官功能障碍以及局部或全身并发症,其病死率极低,一般能在1~2周内恢复,占AP的80%~85%;②中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)患者主要伴随有短期(≤ 48 h)的器官功能障碍和(或)局部并发症,除特殊情况外(坏死组织合并感染),病死率较低;③重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者具有持续(> 48 h)的器官功能障碍且病死率较高,主要占AP的5%~10%。诊断器官是否具有功能障碍的标准为改良Marshall评分系统^[5],存在器官功能障碍即指任何器官评分 ≥ 2 分。

1.2.2 NLR、PLR水平检测

在患者入院24 h内采集晨起空腹静脉血5 mL,并以3 000 r/min条件进行离心15 min,离心半径为

10 cm,分离血清以备用^[6]。采用BC-6900全自动血液分析仪(型号:BC-6900,厂家:mindray公司)进行全血细胞计数,NLR值=外周血中性粒细胞数/淋巴细胞计数,PLR值=血小板计数/淋巴细胞计数。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,用*t*检验计算统计量,计数资料用*n*(%)表示,用 χ^2 检验计算统计量。采用Spearman相关分析各组患者疾病严重程度与NLR和PLR之间的相关性。采用多因素Logistic回归分析ercp术后并发急性重症胰腺炎的独立危险因素并且绘制ROC曲线并计算ROC曲线下面积(Area Under Curve, AUC)和截断值以及其对应的灵敏度和特异度。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MAP/MSAP组和SAP组的NLR和PLR比较

比较MAP/MSAP组和SAP组的NLR和PLR可知,MAP/MSAP组和SAP组的NLR比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),MAP/MSAP组和SAP组的PLR进行比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 MAP/MSAP组和重症组之间NLR和PLR的比较($\bar{x} \pm s$)

	<i>n</i>	NLR	PLR
MAP/MSAP组	85	6.61±1.55	180.03±42.65
重症组	18	10.97±3.45	312.94±87.11
<i>t</i> 值		8.400	9.698
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎关系

经Spearman相关分析,患者的NLR与患者ercp术后并发急性重症胰腺炎呈正相关(*r*=0.233, *P*<0.01),患者的PLR与患者ercp术后并发急性重症胰腺炎呈正相关(*r*=0.256, *P*<0.05)。

2.3 分析ercp术后并发急性重症胰腺炎的独立危险因素

以完成ercp手术的患者是否发生重症急性胰腺炎为因变量(未发生重症急性胰腺炎=0;发生重症急性胰腺炎=1),以NLR和PLR作为自变量。多因素Logistic回归分析结果显示,NLR和PLR是完成ercp手术的患者发生重症急性胰腺炎的独立危险因素。见表2。

表2 完成ercp手术的患者发生重症急性胰腺炎的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
NLR	0.420	0.163	6.639	1.522	1.106~2.095	0.010
PLR	0.006	0.002	9.000	1.006	1.002~1.010	0.003

2.4 NLR和PLR对ercp术后并发急性重症胰腺炎的诊断价值分析

绘制NLR和PLR诊断ercp术后并发急性重症胰腺炎的ROC曲线,ROC曲线分析显示,NLR、PLR以及NLR联合PLR对应AUC分别为0.751、0.665、0.808,其对应的约登指数分别为0.286、0.359、0.603。NLR和PLR联合诊断的价值高于NLR、PLR单独对ercp术后并发AP的诊断价值。见表3、图1。

表3 NLR、PLR以及两者联合对ercp术后并发急性重症胰腺炎的诊断价值

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
NLR	11.004	0.286	0.741	0.299	0.751	0.641~0.799
PLR	210.063	0.359	0.650	0.337	0.665	0.572~0.771
NLR合并PLR		0.603	0.887	0.339	0.808	0.749~0.890

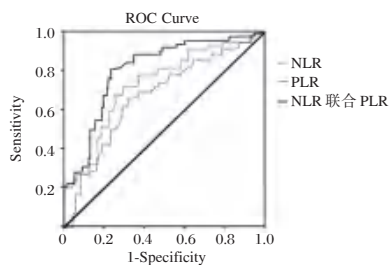


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

有研究表明^[7],ercp术后并发AP的发生率为2%~40%。尽管大部分的患者主要为MAP或MSAP患者,仍存在少数患者患有SAP,病情发展极为迅速。主要是在AP发展过程中,胰腺局部腺泡细胞受损,从而诱导出现无菌炎症信号,继而导致大量的中性粒细胞出现在该部位,并与血管内皮细胞黏附,从而阻碍胰腺微循环,使得AP发展成SAP^[8-9]。若未及时诊断并加以治疗,可能造成器官衰竭乃至危及生命^[10]。有学者认为AP的最佳治疗时间是发病后的48 h内^[11],及时评估出病情并予以干预措施有利于患者的预后。因此,找

出能够在早期预测 ercp 术后并发 SAP 的指标是十分必要的。根据有关研究^[12]显示,NLR 和 PLR 可以对 SAP 患者的病情严重程度进行预测,且敏感度和特异度较高。

本研究表明:MAP/MSAP 组的 NLR 和 PLR 水平均低于 SAP 组;经 Spearman 相关分析,患者的 NLR 和 PLR 与患者 ercp 术后并发 SAP 呈正相关;因此可以分析得出 NLR 和 PLR 的水平在 MAP/MSAP 和 SAP 患者之间是具有差异的,通过这种差异可以提示患者 ercp 术后发生的 AP 是 MAP/MSAP 或者 SAP,从而提高预测 ercp 术后并发 SAP 的准确度。多因素 Logistic 回归分析结果显示,NLR 和 PLR 是完成 ercp 手术的患者发生重症急性胰腺炎的独立危险因素。NLR 作为中性粒细胞与淋巴细胞计数的比值比单一淋巴细胞或中性粒细胞在 AP 患者病情评估方面更具有意义^[13],NLR 能够反映中性粒细胞与淋巴细胞的平衡状态,能够作为一种新型的炎性标志物广泛应用于临床;PLR 是血小板与淋巴细胞的比值,能够作为反映炎症程度的指标。来源于骨髓的中性粒细胞能够在全身的炎症反应中起作用,其胞浆内含有多种酶类,主要与细胞吞噬和消化功能有关;由淋巴器官产生的淋巴细胞主要存在于淋巴液中,是机体免疫应答功能的重要细胞成分,主要执行着淋巴系统几乎全部的免疫功能;血小板作为从骨髓成熟的巨核细胞浆裂解脱落的小块胞质,其计数在炎症反应中也发挥着重要作用,血小板参与 AP 的发病有可能是通过调节中性粒细胞外诱捕网^[14]。造成患者 ercp 术后并发 AP 的因素主要是在胰管进行器械操作所造成的机械损伤、注射造影剂产生的静水压造成的损伤、将肠道的酶引入胰管以及细菌易位和炎症级联放大效应等,这些作用机制或独立或联合,使得患者在 ercp 术后出现 AP 的临床表现,释放大量炎症因子,中性粒细胞数上升,淋巴细胞积极参与免疫调节,凋亡增加,炎症介质或细胞因子激活血小板,出现血小板聚集、黏附导致其数量减少,从而促进机体骨髓生成、释放血小板^[15],因此,患者 ercp 术后出现 SAP 时 NLR 和 PLR 两个比值均增加。

进一步 ROC 曲线分析显示,NLR、PLR 以及 NLR 联合 PLR 对应 AUC 分别为 0.751、0.665、0.808,PLR 与 NLR 联合诊断 ercp 术后并发 SAP 的诊断效果最佳,有较好的灵敏度和特异度,与游蕴腾等^[12]的研究结果一致。

综上所述,NLR 与 PLR 的水平均与 ercp 术后并发 SAP 均呈正相关,NLR 升高以及 PLR 升高作为 ercp 术后并发 SAP 的独立危险因素均具有对 ercp 术后并发 SAP 的预测价值,且 NLR 和 PLR 联合的预测价值高于单独 NLR 或 PLR 的预测价值,具有更高的临床价值。

参考文献

- [1] 戴欣,张俊文.低分子右旋糖酐联合吡喹酮预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎[J].中国新药与临床杂志,2017,36(8):484-488.
- [2] 李备,林俊,翟惠敏.1068例急性胰腺炎患者病例特征及并发症发生影响因素分析[J].华南预防医学,2022,48(4):503-505.
- [3] Kokulu K, Günaydn YK, Akıllı NB, et al. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pancreatitis and the severity and systemic complications of the disease [J]. Turk J Gastroenterol, 2018,29(6):684-691.
- [4] 刘畅,宋建梅,李晓阳.NLR、PLR 在高血脂症性急性胰腺炎诊断及病情评估中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):380-383+387.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J].中华消化外科杂志,2021,20(7):730-739.
- [6] 赵贺,王冲,张文静,等.术前 LSR、NLR 及 PLR 检测评估结肠直肠癌预后的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(2):228-231+236.
- [7] Aljohani S, Mirghani H. Aggressive Hydration With Ringer's Lactate in the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis: A Meta-Analysis[J]. Cureus, 2021,13(5):e14897.
- [8] Kong W, He Y, Bao H, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis [J]. Dis Markers, 2020,2020:9731854.
- [9] Neumann S. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis [J]. Vet Clin Pathol, 2021,50(1):45-51.
- [10] Köseoğlu H, Solakoğlu T, Başaran M, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2020,83(4):598-602.
- [11] 张娟,章润叶,杨淑洁,等.实验室指标和评分系统对急性胰腺炎患者病情严重程度及早期预后的评估价值[J].临床急诊杂志,2021,22(1):50-54.
- [12] 游蕴腾,伊丽珊,林明星.NLR 联合 PLR 早期预测急性胰腺炎严重程度的价值[J].西藏医药,2022,43(2):17-20.
- [13] 张洪领.动态分析 NLR 预测急性胰腺炎严重程度及器官衰竭的临床价值[J].北华大学学报:自然科学版,2019,20(1):90-94.
- [14] 王东东,魏丰贤,张宇浩,等.血常规相关指标对急性胰腺炎病情严重程度预测价值的研究现状[J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(2):264-269.
- [15] 何冬兰,李文.NLR、PLR 在慢性阻塞性肺疾病进展、预后中的相关研究[J].医学信息,2022,35(11):25-28.

麻醉方式对老年胫骨骨折患者 TNF- α 、IL-6 及 Wnt/ β -catenin 信号水平的影响

刘国胜 贾若*

[摘要] **目的** 探讨全麻联合硬膜外麻醉对老年胫骨骨折患者 Wnt/ β -catenin 信号表达水平的影响。**方法** 选择2018年1月至2020年12月中国中医科学院望京医院收治的80例胫骨骨折老年患者,按照麻醉方式将其分为对照组(静吸复合麻醉)和观察组(全麻联合硬膜外麻醉),每组均为40例。比较两组患者麻醉后 Wnt/ β -catenin 信号表达水平,检测其术后认知功能评分及应激指标。**结果** 两组麻醉前 Wnt、 β -catenin、Tcf-4 表达水平差异无统计学意义($t=0.784, 0.000, -1.372, P$ 均 >0.05),麻醉后两组各指标均明显升高,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t=14.322, 11.662, 14.487, P$ 均 <0.05)。两组术前 TNF- α 、IL-6、MDA、SOD 水平差异无统计学意义($t=0.108, 0.141, 0.359, 0.130, P$ 均 >0.05)。术后3 d 两组 TNF- α 、IL-6 水平,差异无统计学意义($t=0.544, -0.147, P$ 均 >0.05),观察组 MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组,差异有统计学意义($t=16.371, -6.661, P$ 均 <0.05)。术前1 d 两组 MMSE 评分差异无统计学意义($t=0.434, P>0.05$),术后1 d、3 d、7 d 观察组 MMSE 评分高于对照组,差异有统计学意义($t=-9.098, -9.348, -11.482, P$ 均 <0.05)。**结论** 全麻联合硬膜外麻醉有助于抑制老年胫骨骨折患者 Wnt/ β -catenin 信号表达及氧化应激反应,对其认知功能损伤程度较低,切实可行。

[关键词] 全身麻醉;硬膜外麻醉;胫骨骨折;老年骨折;Wnt/ β -catenin 信号

Effects of anesthesia on TNF- α , IL-6 and Wnt/ β -catenin signal levels in elderly patients with tibial fracture

LIU Guosheng, JIA Ruo*

(Department of Anesthesiology, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China, 100102)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of general anesthesia combined with epidural anesthesia on the expression of Wnt/ β -catenin signal in elderly patients with tibial fracture. **Methods** Eighty elderly patients with tibial fracture who were admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were divided into a control group (static inhalation combined with anesthesia) and an observation group (general anesthesia combined with epidural anesthesia) according to the anesthesia method, 40 cases in each group. The signal expression levels of Wnt/ β -catenin after anesthesia were compared between the two groups, and the postoperative cognitive function score and stress index were detected. **Results** There was no significant difference in the expression levels of Wnt, β -catenin and Tcf-4 before anesthesia between the two groups ($t=0.784, 0.000, -1.372, P>0.05$), and each indicator in the two groups was significantly increased after anesthesia, which was lower in the observation group than in the control group ($t=14.322, 11.662, 14.487, P>0.05$). There was no significant difference in levels of TNF- α , IL-6, MDA and SOD before operation between the two groups ($t=0.108, 0.141, 0.359, 0.130, P>0.05$). There was no significant difference in levels of TNF- α and IL-6 of the two groups 3 d after operation ($t=0.544, -0.147, P>0.05$). The level of MDA in the observation group was lower than that in the control group, while the SOD level was higher than that in the

基金项目:北京市自然科学基金(7152143)

作者单位:中国中医科学院望京医院麻醉科,北京100102

*通信作者:贾若, E-mail: sjsdshici@yeah.net

control group, and the difference was statistically significant ($t=16.371, -6.661, P>0.05$). The difference in MMSE scores between the two groups was not statistically significant 1 d before operation ($t=0.434, P>0.05$), while the MMSE scores in the observation group were higher than those in the control group 1 d, 3 d and 7 d after operation ($t=-9.098, -9.348, -11.482, P>0.05$). **Conclusion** General anesthesia combined with epidural anesthesia is effective and feasible in inhibiting oxidative stress in elderly patients with tibial fracture and impairing their cognitive function to a lesser extent.

[KEY WORDS] General anesthesia; Epidural anesthesia; Tibial fracture; Old age fracture; *Wnt/β-catenin* signal

胫骨骨折是老年常见关节内骨折,若未能得到及时治疗患者易出现关节功能障碍,对患者及其家属造成巨大的心理、经济负担^[1]。老年胫骨骨折多通过手术治疗,但麻醉和手术均会对机体造成一定刺激,且老年患者术后所需恢复时间较长,并发症风险较高^[2]。研究表明,科学选择麻醉方式不仅有利于维持手术患者内环境稳态,还有利于减轻手术对机体的刺激,从而帮助患者顺利度过围术期,改善认知功能^[3]。外周血单个核细胞 *Wnt/β-catenin* 信号通路与机体氧化应激状态、炎症反应水平密切相关,可有效反映麻醉前后患者机体内环境的波动^[4]。受年龄等因素影响,老年骨折患者麻醉风险相对较高,麻醉易导致其术后认知功能下降,影响生活质量及术后康复。本研究探讨不同麻醉方式对老年胫骨骨折患者 *Wnt/β-catenin* 信号表达水平的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至2020年12月中国中医科学院望京医院收治的80例胫骨骨折老年患者为研究对象。纳入标准:①年龄>60岁;②符合中华创伤骨科杂志编辑委员会制定的胫骨骨折诊断标准^[5],并经影像学检查确诊;③患者及其家属均知晓本研究目的、过程并自愿参与研究。排除标准:①存在手术禁忌证者;②存在严重胃食管返流者;③合并意识、凝血障碍者;④合并喉头急慢性炎症者。按照麻醉方式法将符合上述标准的80例胫骨骨折老年患者分为对照组(静吸复合麻醉)和观察组(全麻联合硬膜外麻醉),每组40例。对照组:男性21例,女性19例,平均年龄(68.62±1.05)岁,骨折原因:交通事故21例、高空坠伤12例、重物砸伤5例、其他2例;观察组:男性18例,女性22例,平均年龄(69.04±1.10)岁,骨折原因:交通事故19例、高空坠伤13例、重物砸伤6例、其他2例。两组患者骨折

原因、年龄、性别等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究经院伦理委员会批准进行。

1.2 方法

两组患者术前均遵医嘱8 h禁饮、12 h禁食,进入手术室后均连接心电监护仪监测其生心率、血压、血氧饱和度、心电图及脑电双频指数,为患者建立静脉通路行麻醉,具体如下。

①对照组:麻醉诱导,静脉推注0.05 mg/kg 咪达唑仑、0.8 mg/kg 顺式阿曲库铵、3 μg/kg 芬太尼、1.5 mg/kg 丙泊酚后行气管插管,以微泵注入4 mg/(kg·h)丙泊酚4 mg/(kg·h)+吸入七氟醚方案行麻醉维持,保持BIS在40~60,根据患者状态合理追加芬太尼及顺式阿曲库铵。②观察组:麻醉诱导,静脉推注0.05 mg/kg 咪达唑仑、0.8 mg/kg 顺式阿曲库铵、3 μg/kg 芬太尼、1.5 mg/kg 丙泊酚后在腰2~3隙硬膜外腔穿刺,由向头端将导管置入3 cm,按照微泵注入4 mg/(kg·h)丙泊酚4 mg/(kg·h)+吸入七氟醚方案行麻醉维持,保持BIS在40~60,根据患者状态合理追加芬太尼及顺式阿曲库铵,术后持续给予3 min 5 mg/L 罗哌卡因(5 mL/h)。

1.3 判定指标

①按试剂盒说明反转录为cDNA并保存待用。合成 *Wnt* (上游: TGGATACGTTTCCTTATA-AG; 下游: GAAATGGACCCACCCCTTC)、*β-catenin* (上游: CCTCCACATCCTCCCTTCC; 下游: GTCGCAGAGACTGATCAACCTC)、*Tcf-4* (上游: AGTCAACGGATTTGGTC; 下游: AACACTTCCC-GTCGATCAATCG) 基因引物后获取PCR产物,取其中64 μL电泳处理后扫描拍照,进行图像分析。麻醉前后收集患者外周血单个核细胞,检测 *Wnt*、*β-catenin*、*Tcf-4* 情况,按照公式目的基因电泳条带OD值/*β-catenin* 内参基因电泳条带OD值计算其相对表达量。见图1。②采集术前、术后3 d两组患者3 mL 静脉血,3 000 r/min 离心5 min(离心半径:15 cm)后分离血清,采用ELISA法测定肿瘤坏

死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6), 硫代巴比妥酸比色法测定氧化应激因子丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 及超氧化物歧化酶水平 (Superoxidedis-mutase, SOD)。③分别于术前1 d、术后1 d、3 d、7 d 采用MMES量表评估两组患者认知功能, 该量表评分范围为0~30分, 按照评分可将认知功能障碍分为轻度(24~30分)、中度(19~23分)、重度(0~18分)^[6]。

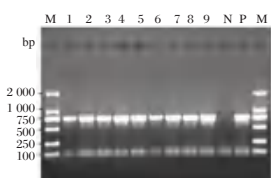


图1 β -catenin 内参基因电泳条带

Figure 1 Electrophoretic bands of β -catenin internal reference gene

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行数据分析; 计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 两两比较采用 t 检; 计数资料用频率表示, 行 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Wnt/ β -catenin 信号表达水平比较

两组麻醉前 Wnt、 β -catenin、Tcf-4 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 麻醉后两组各指标均明显升高, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组 Wnt/ β -catenin 信号表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Wnt/ β -catenin signal expression levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Wnt		β -catenin		Tcf-4	
		麻醉前	麻醉后	麻醉前	麻醉后	麻醉前	麻醉后
对照组	40	2.9 \pm 0.7	6.4 \pm 1.0 ^a	2.9 \pm 0.5	7.7 \pm 1.4 ^a	3.5 \pm 0.7	9.4 \pm 1.2 ^a
观察组	40	2.8 \pm 0.4	3.5 \pm 0.8 ^a	2.9 \pm 0.8	4.3 \pm 1.2 ^a	3.7 \pm 0.6	5.0 \pm 1.5 ^a
t 值		0.784	14.322	0.000	11.662	-1.372	14.487
P 值		0.435	<0.001	1.000	<0.001	0.174	<0.001

注: 与本组麻醉前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表2 两组应激反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of stress response indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)		IL-6 (pg/mL)		MDA (ng/mL)		SOD (pg/mL)	
		术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d	术前	术后3 d
对照组	40	23.01 \pm 2.14	24.28 \pm 2.37	66.28 \pm 5.73	65.90 \pm 7.55	18.93 \pm 2.04	13.26 \pm 1.75 ^a	60.45 \pm 7.01	76.32 \pm 9.14 ^a
观察组	40	22.96 \pm 1.98	23.95 \pm 3.02	66.09 \pm 6.28	66.16 \pm 8.24	18.77 \pm 1.95	8.03 \pm 1.01 ^a	60.26 \pm 5.99	89.61 \pm 8.70 ^a
t 值		0.108	0.544	0.141	-0.147	0.359	16.371	0.130	-6.661
P 值		0.914	0.588	0.888	0.884	0.721	<0.001	0.897	<0.001

注: 与本组术前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组应激反应指标比较

两组术前 TNF- α 、IL-6、MDA、SOD 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后3 d 两组 TNF- α 、IL-6 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组 MDA 水平低于对照组, SOD 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组认知功能评分比较

术前1 d 两组 MMSE 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 术后1 d、3 d、7 d 观察组 MMSE 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组认知功能评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of cognitive function scores between the two groups (point, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前1 d	术后1 d	术后3 d	术后7 d
对照组	40	35.38 \pm 2.04	21.39 \pm 2.24	24.55 \pm 2.61	29.08 \pm 2.17
观察组	40	35.19 \pm 1.87	26.06 \pm 2.35	29.27 \pm 1.84	34.69 \pm 2.20
t 值		0.434	-9.098	-9.348	-11.482
P 值		0.665	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

胫骨骨折是老年患者临床常见骨折类型之一, 可导致周围血管及软组织损伤, 手术是胫骨骨折常用治疗方法^[7]。但由于高龄患者常合并高血压、糖尿病等基础病症, 且手术本身会对患者机体造成巨大损伤, 老年患者免疫功能及应激能力低于年轻患者, 加之对手术的恐惧, 老年患者心理、生理均可能导致全身性应激反应的发生^[8]。Li 等^[9]研究指出, 手术麻醉方式对患者免疫功能指标、机体内环境的影响程度均不同, 降低机体氧化应激活化程度有利于其降低床上打击, 维持内环境稳态。因此, 临床应根据患者年龄、病情等因素选取合适的麻醉方式, 最大程度降低麻醉及手术对机体的影响, 以促进其术后早期康复。

老年患者血管张力调节能力差, 在麻醉药物及手术刺激影响下, 术中易出现循环大幅波动, 导致心血管意外^[10]。本研究选择 SOD、MDA 作为氧

化应激评价指标,其中SOD作为抗氧化物质,因脑损伤被过量消耗表现为水平降低,同时MDA水平显著升高,机体发生再灌注损伤或缺血缺氧其应激水平会提高,继而过氧化物、自由基过量表达,导致一系列脑性损伤^[11]。本研究结果提示,可能由于全麻联合硬膜外麻醉可加快麻醉维持中的药物代谢,避免追加麻醉药物,继而减少患者的氧化应激水平,促进术后早期康复。

IL-6是一种可调节多种细胞的生长与分化且功能广泛的多效性细胞因子,具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能,并在机体的抗感染免疫反应中起重要作用。TNF- α 是重要的炎症因子,并参与某些自身免疫病的病理损伤。既往研究表明,IL-6、TNF- α 水平与术后免疫力水平密切相关^[12]。本研究结果显示,术后3d两组间IL-6、TNF- α 水平并无显著差异,且较本组术前波动并不明显,差异无统计学意义,提示麻醉方式与老年胫骨骨折患者术后恢复期炎症因子水平可能并无直接关系。

Wnt/ β -catenin信号通路由跨膜受体、信号蛋白Wnt及胞质蛋白组成,通过活化该通路可对干细胞自我更新和造血起到促进和维持的作用,继而促进T/B细胞的正常发育。Morelli等^[13]研究指出,Wnt/ β -catenin信号通路与T/B细胞增殖过程密切相关,机体出现炎症损伤或免疫反应时,Wnt/ β -catenin出现过度表达,而该表达水平的提高可能进一步活化机体免疫反应,造成更为严重的免疫损伤^[14]。本研究结果显示,观察组麻醉后Wnt/ β -catenin表达水平虽有所升高,但相较于对照组仍有显著优势,提示本全麻联合硬膜外麻醉可能起到抑制Wnt/ β -catenin活化及炎症反应的作用。此外,麻醉是导致手术患者认知功能下降的首要原因,合理麻醉方式的选择有利于维持正常认知功能。本研究对两组患者进行认知功能评估,结果显示,相较于静吸复合麻醉,全麻联合硬膜外麻醉对患者认知功能损害更小,分析其原因可能为:七氟醚可能导致海马中神经元发生可塑性变化,继而导致患者术后出现认知障碍。七氟醚也是脑局部血流障碍的危险因素,促进颅脑内出现代谢废物聚集及认知功能障碍^[15]。

综上所述,全麻联合硬膜外麻醉有助于抑制老年胫骨骨折患者应激反应,降低对患者认知功能的损害,值得推广及应用。

参考文献

- [1] 裴晓娟,吴高平. 超声引导神经阻滞联合全身麻醉在胫骨骨折手术中的麻醉效果及对患者应激反应的影响[J]. 陕西医学杂志, 2019,48(11):1477-1480.
- [2] Myatt A, Saleeb H, Robertson GAJ, et al. Management of Gustilo-Anderson IIIB open tibial fractures in adults-a systematic review[J]. Br Med Bull, 2021,139(1):48-58.
- [3] Tarng YW, Lin KC, Lin KJ, et al. A novel low-profile external skeletal fixator for type IIIB open tibial fractures: A biomechanical and clinical pilot study[J]. J Chin Med Assoc, 2021,84(5):528-535.
- [4] Zhou QQ, Wang J, Tang W, et al. Automatic Detection and Classification of Rib Fractures on Thoracic CT Using Convolutional Neural Network: Accuracy and Feasibility[J]. Korean J Radiol, 2020,21(7):869-879.
- [5] Guo J, Zhang T, Dou D. Knockdown of HOXB8 inhibits tumor growth and metastasis by the inactivation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in osteosarcoma[J]. Eur J Pharmacol, 2019,854:22-27.
- [6] 中华创伤骨科杂志编辑委员会. 胫骨平台骨折诊断与治疗的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015,17(1):3-7.
- [7] 倪梦雅,陈潇潇,倪文宗. 七氟醚复合丙泊酚麻醉对MCI大鼠胫骨骨折术后认知功能的影响及机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2020,19(9):935-939.
- [8] Perry JM, Tao F, Roy A, et al. Overcoming Wnt- β -catenin dependent anticancer therapy resistance in leukaemia stem cells[J]. Nat Cell Biol, 2020,22(6):689-700.
- [9] Li Y, Chen M, Hu J, et al. Volumetric Compression Induces Intracellular Crowding to Control Intestinal Organoid Growth via Wnt/ β -Catenin Signaling[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(1):170-172.
- [10] 马晋,孙春汉,黄建华. 老年髋部骨折患者围术期发生脑血管意外的危险因素分析[J]. 新医学, 2020,51(9):714-717.
- [11] 崔宏刚. 妥布霉素激活Wnt/ β -catenin信号通路上调ALP和RUNX2蛋白表达促进骨折愈合的实验研究[J]. 中国骨伤, 2021,34(9):866-869.
- [12] Petrovic R, Puskas L, Jevtic Dozudic G, et al. NADPH oxidase and redox status in amygdala, hippocampus and cortex of male Wistar rats in an animal model of post-traumatic stress disorder[J]. Stress, 2018,21(6):494-502.
- [13] Morelli NR, Maes M, Bonifacio KL, et al. Increased nitro-oxidative toxicity in association with metabolic syndrome, atherogenicity and insulin resistance in patients with affective disorders[J]. J Affect Disord, 2021, 294:410-419.
- [14] Oztekin U, Caniklioglu M, Atac F, et al. Comparison of Safety and Efficiency of General, Spinal and Epidural Anesthesia Methods Used for the Endoscopic Surgical Treatment of Ureteral Stones: Which One is Better To Access The Ureter and Reach The Stone?[J]. Urol J, 2020,17(3):237-242.
- [15] 叶丙霖,李淑玲,王想福,等. 陇中损伤胶囊对老年性骨质疏松性椎体压缩骨折患者Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. 西部中医药, 2021,34(6):99-102.

D-二聚体、尿酸联合补体 C3、C4 水平对老年抑郁症患者认知损害的预测价值

杨树前¹ 张志艳^{1*} 张丽¹ 郑海燕¹ 杭程²

[摘要] **目的** 分析D-二聚体、尿酸(UA)联合补体 C3、C4 水平对老年抑郁症(LLD)患者认知损害(MCI)的预测价值。**方法** 选取2018年4月至2021年3月于江苏淮安市第三人民医院精神科就诊的LLD患者96例作为研究对象,检测患者D-二聚体、UA和补体 C3、C4 水平,随访1年,根据是否伴有MCI,将患者分为MCI组($n=51$)和非MCI组($n=45$)。对两组患者临床资料及D-二聚体、UA和补体 C3、C4 水平进行比较,采用多因素 logistic 回归分析筛选 LLD 患者 MCI 分独立危险因素,绘制受试者工作特性曲线(ROC)分析D-二聚体、UA联合补体 C3、C4 水平对 LLD 患者 MCI 的预测效能。**结果** MCI 组独居患者比例、D-二聚体、UA 水平高于非 MCI 组,受教育年限、睡眠时长、MMSE 评分、补体 C3、C4 水平均低于非 MCI 组,差异具有统计学意义($\chi^2=7.218, t=2.354, 2.112, 2.573, 2.653, 8.176, 3.188, 2.641, P<0.05$);多因素 Logistics 回归结果显示受教育年限和D-二聚体、UA、补体 C3、C4 水平为 LLD 患者发生 MCI 独立影响因素($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,D-二聚体、UA 和补体 C3、C4 水平及4项指标联合曲线下面积(AUC)分别为0.663、0.834、0.672、0.678、0.904,敏感度分别为0.711、0.778、0.759、0.533、0.733,特异性分别为0.706、0.765、0.569、0.824、0.902($P<0.05$)。**结论** D-二聚体、UA 和补体 C3、C4 与 LLD 患者发生 MCI 存在密切关系,D-二聚体、尿酸联合补体 C3、C4 水平对 LLD 患者 MCI 具有良好的预测价值。

[关键词] D-二聚体;尿酸;补体 C3、C4;老年抑郁症;认知损害

Predictive value of D-dimer, uric acid combined with complement C3 and C4 levels on cognitive impairment in elderly patients with depression

YANG Shuqian¹, ZHANG Zhiyan^{1*}, ZHANG Li¹, ZHENG Haiyan¹, HANG Cheng²

(1. Department of Geriatric Psychiatry, Huai'an Third People's Hospital, Huai'an, Jiangsu, China, 223001;

2. Department of Sleep Medicine, Huai'an Sleep Medicine Center, Huai'an, Jiangsu, China, 223001)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of D-dimer, uric acid (UA) combined with complement C3 and C4 levels on cognitive impairment (MCI) in elderly patients with major depressive disorder (LLD). **Methods** A total of 96 patients with LLD treated in the Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Huai'an, Jiangsu from April 2018 to March 2021 were selected as the research objects. And D-dimer, UA and complement C3 and C4 levels were measured and followed for 1 year, and the patients were divided into MCI ($n=51$) and non MCI ($n=45$) groups according to whether they had MCI or not. Clinical data and levels of D-dimer, UA and complement C3 and C4 were compared between the two groups, independent risk factors for MCI in LLC patients were screened by multivariate logistic regression analysis, and receiver operating characteristic curve (ROC) were drawn to analyze the predictive efficacy of D-dimer, UA combined with complement C3 and C4 levels for MCI in LLC patients. **Results** The proportion of patients living alone, D-dimer, and UA levels in the MCI group were higher than those in the non MCI group, and the years of education, sleep duration, MMSE scores, and complement C3 and C4 levels were lower than those in in the non MCI group, with significant

基金项目:江苏省卫生健康委科研项目合同书(Z2021044)

作者单位:1.淮安市第三人民医院老年精神科,江苏,淮安 223001

2.淮安市睡眠医学中心睡眠医学科,江苏,淮安 223001

*通信作者:张志艳, E-mail: 751895307@qq.com

differences ($\chi^2=7.218$, $t=2.354$, 2.112 , 2.573 , 2.653 , 8.176 , 3.188 , 2.641 , $P<0.05$). Multivariate logistic regression results showed that the years of education and levels of D-dimer, UA, complement C3 and C4 were independent influencing factors ($P<0.05$) for the occurrence of MCI in LLD patients. The results of ROC curve showed that the area under the joint curve (AUC) of D-dimer, UA and complement C3 and C4 levels and four indicators were 0.663, 0.834, 0.672, 0.678, 0.904, respectively, with the sensitivities of 0.711, 0.778, 0.759, 0.533, 0.733, and the specificities of 0.706, 0.765, 0.569, 0.824, 0.902, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** D-dimer, UA and complement C3 and C4 are closely related to the occurrence of MCI in LLD patients. The levels of D-dimer, uric acid combined with complement C3 and C4 have good predictive value for MCI in LLD patients.

[KEY WORDS] D-dimer; Uric acid; Complement C3, C4; Geriatric depression; Cognitive impairment

抑郁症是一种严重影响个体社会功能的精神疾病,情绪低落、兴趣低下等是抑郁症的核心症状,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2017年发布的报告指出,世界范围内已超过3亿抑郁症患者,中国精神卫生调查结果显示,超过9500万抑郁症患者^[1]。目前伴随着我国人口老龄化速度不断加快,老年抑郁症(Late-life depression, LLD)也逐渐被高度重视。LLD是老年人心理健康面临的最严重的威胁之一,同时LLD患者认知功能损害(mild Cognitive Impairment, MCI)高达50%~75%^[2]。相关研究表明D-二聚体^[3]、尿酸(uric acid, UA)^[4]、补体C3、C4^[5]与认知功能损害存在密切关系,然而上述四项指标的水平与LLD患者MCI的关系尚未明确,因此本研究对LLD患者血清D-二聚体、UA和补体C3、C4进行检测,并探讨4项指标与LLD患者认知功能的关系,分析4项指标对LLD患者发生MCI的预测价值,旨在为临床对LLD患者发生MCI的前期诊断及预防提供参考。报道如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选取2018年4月至2021年3月于江苏淮安市第三人民医院精神科就诊的LLD患者96例作为研究对象,检测患者D-二聚体、UA和补体C3、C4水平,随访1年,根据是否伴有MCI,将患者分为MCI组($n=51$)和非MCI组($n=45$)。纳入标准:①符合2001版《中国精神障碍分类与诊断标准》^[6]中关于LLD或睡眠障碍的诊断标准;②年龄 ≥ 60 岁;③入组前2周末服用过精神类药物、改善认知或影响患者认知的药物;④入组时通过诊断无认知功能损伤;⑤患者及其家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①存在药物或器质性疾

引起的精神障碍;②存在其他影响因素的脑部供血及结构疾病患者;③妊娠期、哺乳期患者及依从性差患者。本研究已通过医院伦理委员会批准。

分组方法:采用蒙特利尔认知评估量表(montréal cognitive assessment, MoCA)评分^[7]评估患者认知功能,量表总分为30分,其中包括空间、执行能力、命名、注意力、语言、抽象、定向力、延迟记忆7各方面,分数越高则表明认知功能越好, ≥ 26 分则表明认知功能正常。

1.2 研究方法

血清指标检测:提前3d告知患者禁止食用高蛋白食物,抽取空腹静脉血5mL,3000r/min(半径为10cm)离心10min,取上层血清置于 -70°C 环境中保存待测。采用散射比浊法检测血清D-二聚体水平,试剂盒产自希斯美康公司;采用尿酸酶法检测UA水平,试剂盒产自北京森美希克玛生物科技有限公司;采用液相免疫散射速率比浊法检测补体C3、C4水平,试剂盒产自四川省迈克科技有限责任公司;操作严格按照试剂盒说明书进行。汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression, HAMD)评分标准^[8]:共24项,包括焦虑、躯体化、体质量、认知障碍、日夜变化、迟缓、睡眠障碍、绝望感等7各症状,总分76分, < 8 分为正常。

简易智力状况检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分标准^[9]:评估患者认知功能,内容包括7个方面,共30个题目,包括即刻记忆、延迟记忆、计算力及注意力、视空间、地点及时间定向力、语言,即回答错误为0分,回答正确为1分,总分0~30分,分数越高说明智力状况越好。

性别、年龄等资料获取:均收集自医院电子病历系统,由研究组专人进行收集整理。

1.3 观察指标

于入组时对患者HAMD评分、MMSE评分进

行调查,检测D-二聚体、UA和补体C3、C4水平,随访一年,于末次随访对患者进行MoCA评分,≥26分患者记为非MCI组,<26分患者记为MCI组。

1.4 统计学方法

本研究数据均应用SPSS 21.0进行统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验;计数资料用n(%)表示,比较用 χ^2 检验;采用多因素Logistics回归分析进行多因素分析,绘制绘制ROC曲线检验预测效能; $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较

MCI组独居患者比例、D-二聚体、UA水平高于非MCI组,MCI组受教育年限、睡眠时长、MMSE评分、补体C3、C4水平均低于非MCI组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 影响LLC患者MCI单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Impact of MCI in LLC patients on univariate analysis [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	MCI组 (n=51)	非MCI组 (n=45)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女)	23/28	19/26	0.080	0.777
年龄(岁)	69.52±4.43	70.43±3.69	1.085	0.281
吸烟史	34(66.67)	29(64.44)	0.052	0.819
饮酒史	32(62.75)	27(60.00)	0.076	0.783
独居	31(60.78)	15(33.33)	7.218	0.007
受教育年限	12.42±3.11	13.78±2.46	2.354	0.021
收缩压(mmHg)	122.16±9.77	123.58±8.14	0.768	0.445
舒张压(mmHg)	75.46±6.42	73.87±6.06	1.243	0.217
睡眠时长(h/d)	4.51±1.65	5.26±1.83	2.112	0.037
BMI(kg/m ²)	23.05±3.69	24.14±2.87	1.600	0.113
治疗药物			0.344	0.952
SSRI	18(35.29)	15(33.33)		
SNRI	15(29.41)	12(26.67)		
SSRI+米氮平	10(19.61)	9(20.00)		
SNRI+米氮平	8(15.69)	9(20.00)		
HAMD评分(分)	19.21±4.63	20.58±5.25	1.359	0.178
MMSE评分(分)	9.97±1.04	10.54±1.12	2.573	0.012
D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	2.47±0.64	2.14±0.57	2.653	0.009
UA($\mu\text{mol/L}$)	297.58±27.33	252.47±26.66	8.176	0.000
补体C3(g/L)	0.68±0.21	0.82±0.22	3.188	0.002
补体C4(g/L)	0.18±0.06	0.21±0.05	2.641	0.010

2.2 LLD患者发生MCI多因素Logistics回归分析

将单因素分析具有统计学意义因素纳入多因素Logistics回归分析中,非独居=0、独居=1,其余因素取原数值,结果显示受教育年限和D-二聚体、UA、补体C3、C4水平为LLD患者发生MCI独立影响因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 LLD患者发生MCI多因素Logistics回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of MCI occurrence in LLD patients

自变量	β 值	S.E.值	word值	OR值	95% CI	P值
独居	0.214	0.133	2.589	1.239	0.700~5.086	0.108
受教育年限	-0.821	0.411	3.990	0.440	0.197~0.985	0.046
睡眠时长	-0.117	0.107	2.736	0.838	0.679~1.033	0.098
MMSE评分(分)	-1.471	0.776	3.593	0.230	0.050~1.051	0.058
D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	0.405	0.201	4.060	1.499	0.997~2.254	0.044
UA($\mu\text{mol/L}$)	1.447	0.726	3.972	4.250	1.024~17.639	0.046
补体C3(g/L)	-0.397	0.183	4.706	0.672	0.470~0.962	0.030
补体C4(g/L)	-1.186	0.467	6.450	0.305	0.122~0.763	0.011
常量	2.247	1.024	4.818	9.459		0.028

2.3 D-二聚体、尿酸和补体C3、C4水平对LLC患者MCI的预测ROC曲线

ROC曲线结果显示,D-二聚体、尿酸和补体C3、C4水平4项指标联合曲线下面积(AUC)为0.904,敏感度为0.733,特异性为0.902,联合预测效能AUC大于单项预测效能($P < 0.005$)。见表3、图1。

表3 D-二聚体、尿酸和补体C3、C4水平对LLC患者MCI的预测ROC曲线

Table 3 ROC curves of D-dimer, uric acid and complement C3 and C4 levels for the prediction of MCI in LLC patients

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	P值
D-二聚体	0.663	0.056	0.711	0.706	0.553~0.773	0.006
UA	0.834	0.040	0.778	0.765	0.755~0.912	0.000
补体C3	0.672	0.055	0.756	0.569	0.565~0.779	0.004
补体C4	0.678	0.055	0.533	0.824	0.569~0.786	0.003
联合检测	0.904	0.029	0.733	0.902	0.846~0.961	0.000

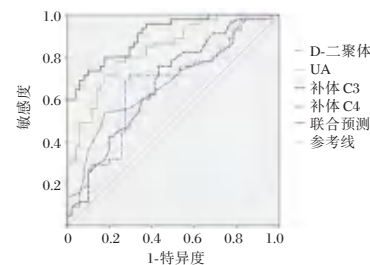


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

LLD是老年人中常见的精神行为问题之一,LLD患者常存在多维度的MCI,其中注意力、加工速度等功能受损尤甚^[10-11]。然而,轻度的认知功能损伤早期症状不明显,因此往往错过重要的防治时期。因此寻找血清学因子指标对LLD患者MCI进行准确的预测,对及早发现及早治疗意义重大。本研究对入组时为发生MCI的LLD患者的

血清D-二聚体、尿酸、补体C3、C4水平进行检测,随访确认其是否继发MCI,通过因素分析及ROC曲线,分析D-二聚体、尿酸联合补体C3、C4水平对LLD症患者认MCI的预测价值,旨在对临床及早对LLD患者的MCI进行预测与诊断,及时作出防范措施,预防MCI的发生与发展。

本研究结果显示,通过因素分析,受教育年限和D-二聚体、UA、补体C3、C4水平为LLD患者发生MCI独立影响因素;绘制D-二聚体、尿酸和补体C3、C4水平对LLC患者MCI的预测ROC曲线结果显示,4项指标均对LLD患者发生是否发生MCI具有良好的预测效能,而4项指标联合的预测效果优于单项预测。受教育程度越高的人群中发生MCI的风险越低,其中原因可能是接受更长的教育年限患者掌握更复杂的技术以开发大脑潜能,如记忆、复杂的学习等使大脑神经突触增多,以具有更强的抵抗神经突触丢失从而抵抗MCI的作用。同时有研究表明,抑郁症患者MCI严重程度与D-二聚体水平有关,D-二聚体水平越高患者MCI程度越严重^[12],本研究结果与该研究结果一致。抑郁症患者的躯体症状是患者自身心血管疾病及其预后不良等的相关因素之一。D-二聚体是一项反映血栓前状态的纤维蛋白形成或降解的生物标志物,反映了凝血酶与纤溶酶的生成情况,D-二聚体水平升高患者脑部生成血栓的风险增加,脑白质受损的概率随之增大,因此导致患者认知功能下降。UA是嘌呤代谢的最终产物,主要通过肾脏排出,血清UA水平升高可导致痛风、血脂异常、心血管疾病、高血压等疾病^[13]。研究^[14]则表明血清UA水平与认知功能损伤程度呈正相关,与本研究,发生MCI的LLD患的血清UA水平低于未发生MCI患者结果一致。血清中较高的UA水平可促进氧化应激反应及血管内皮炎症反应,从而导致脑血管内皮功能损伤,造成脑白质受损,因此影响患者认知功能。补体C3是补体途径中的主要激活剂,与脑发育、可塑性和脑功能障碍密切相关,来自人类死后大脑样本和动物研究的研究数据表明,补体C3在调节抑郁行为中起着重要作用。同样,还发现补体C4参与神经突触消除,并通过参与炎症或调节神经功能在抑郁症中发挥潜在作用^[15]。本研究显示,发生MCI的LLD患者血清补体C3、C4水平显著低于未发生MCI患者,表明补体C3、C4可能参与LLD患者MCI的发生。

综上所述,D-二聚体、UA和补体C3、C4与LLD患者发生MCI存在密切关系,D-二聚体、尿酸联合补体C3、C4水平对LLD患者MCI具有良好的预测价值,因此D-二聚体、尿酸联合补体C3、C4或可作为临床对LLD患者发生MCI的血清指标。

参考文献

- [1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [M]. Geneva: World Health Organization, 2017: 7-8.
- [2] Yang HL, Chan PT, Chang PC, et al. Memory-focused interventions for people with cognitive disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *Int J Nurs Stud*, 2018, 78: 44-51.
- [3] 梁永志. 血清Hcy、D-D、hs-CRP水平变化与血管性痴呆患者认知功能的关联性及其联合监测临床意义[J]. *药品评价*, 2020, 17(5): 15-16+53.
- [4] 黄玮, 陈肖霖, 黄宏强, 等. 轻度认知障碍患者中医体质分布情况及其认知功能与血清尿酸、超氧化物歧化酶的相关性研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(3): 481-484.
- [5] 韦彬, 黄进瑜, 卢非, 等. 补体C3、C4水平对尼莫地平治疗脑梗死血管性认知功能障碍患者疗效的影响[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(6): 164-167.
- [6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001(3): 59-63.
- [7] 王伟, 王鲁宁. “蒙特利尔认知评估量表”在轻度认知损伤患者筛查中的应用[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(5): 414-416.
- [8] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62.
- [9] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(2015年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 27-29.
- [10] 吴林林, 姚静, 姚晓波, 等. 抑郁症患者睡眠障碍与睡眠信念和态度关系及影响因素[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(3): 231-234.
- [11] 蒋燕升, 雷秀雯, 仲照希. 双相障碍抑郁发作与抑郁症患者血清SP、Glu与BDNF水平变化及意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5): 769-772.
- [12] von Känel R, Pazhenkottil AP, Meister-Langraf RE, et al. Longitudinal association between cognitive depressive symptoms and D-dimer levels in patients following acute myocardial infarction [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(9): 1316-1325.
- [13] Meng X, Huang X, Deng W, et al. Serum uric acid a depression biomarker [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229626.
- [14] 张颖, 张春丽, 李璐, 等. 血清尿酸及S100β水平对脑小血管病轻度认知功能障碍的预测价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(3): 495-497.
- [15] Tao H, Chen X, Zhou H, et al. Changes of Serum Melatonin, Interleukin-6, Homocysteine, and Complement C3 and C4 Levels in Patients With Depression [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 1271.

血清 TSH、Cyfra 21-1、TgAb 联合 15 MHz 高频超声在 HT 背景下诊断 PTC 患者中的应用

杨海涛^{1*} 康磊² 李晓雪¹

[摘要] **目的** 分析血清促甲状腺激素(TSH)、细胞白蛋白19片段(Cyfra21-1)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)联合15 MHz高频超声在桥本甲状腺炎(HT)背景下诊断甲状腺乳头状癌(PTC)患者中的应用价值。**方法** 收集2018年10月至2021年10月秦皇岛市工人医院收治的PTC合并HT患者104例(观察组),选取本院同期收治的甲状腺良性疾病者91例作为对照组。对比两组TSH、Cyfra 21-1、TgAb表达水平及高频超声征像差异,分析TSH、Cyfra 21-1、TgAb联合15 MHz高频超声对PTC合并HT的诊断价值。**结果** 观察组TSH、Cyfra 21-1、TgAb表达水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者高频超声征象中边缘毛躁、形态不规则、结节纵横比 ≥ 1 、内部低回声、微钙化、血流分布为II~III级占比明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。依据ROC曲线可知,TSH、Cyfra 21-1、TgAb联合高频超声检测对PTC合并HT诊断敏感度和特异度分别为78.40%、72.90%, $AUC=0.804$ (95% $CI: 0.707\sim 0.898$),高于四者单独诊断($P<0.05$)。**结论** 血清TSH、Cyfra 21-1、TgAb联合15 MHz高频超声对PTC合并HT诊断效能佳,对临床早期诊断具有一定参考价值。

[关键词] TSH; Cyfra 21-1; TgAb; 高频超声; HT; PTC

Application of serum TSH, Cyfra 21-1, TgAb combined with 15 MHz high-frequency ultrasound in the diagnosis of PTC patients under the background of HT

YANG Haitao^{1*}, KANG Lei², LI Xiaoxue¹

(1. Department of Ultrasound, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200;

2. Department of Ultrasound, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of serum thyroid stimulating hormone (TSH), cellular albumin 19 fragment (Cyfra21-1), thyroglobulin antibodies (TgAb) combined with 15 MHz high-frequency ultrasonography in the diagnostic value of Papillary thyroid carcinoma (PTC) patients under Hashimoto thyroiditis (HT). **Methods** 104 patients with PTC combined with HT admitted to Qinhuangdao Workers' Hospital from October 2018 to October 2021 were collected (observation group), and 91 patients with benign thyroid disease admitted to our hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of TSH, Cyfra 21-1 and TgAb and the differences of high-frequency ultrasound signs were compared between the two groups, and the diagnostic value of TSH, Cyfra 21-1 and TgAb combined with 15 MHz high-frequency ultrasound for PTC complicated with HT was analyzed. **Results** The expression levels of TSH, Cyfra 21-1 and TgAb in the observation group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The proportion of high frequency ultrasound signs of borderlessness, irregular shape, nodular aspect ratio ≥ 1 , internal low echo, microcalcification, and blood flow distribution grade II - III in the observation group was significantly higher than that in the control group, the

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201805A115)

作者单位:1.秦皇岛市工人医院超声科,河北,秦皇岛 066200

2.秦皇岛市第二医院超声科,河北,秦皇岛 066600

*通信作者:杨海涛, E-mail: yht2022123@163.com

differences were statistically significant ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of TSH, Cyfra 21-1 and TgAb combined with high frequency ultrasound for the diagnosis of PTC complicated with HT were 78.40% and 72.90%, respectively, AUC=0.804 (95% CI: 0.707-0.898), which were higher than those of the four separate diagnoses ($P<0.05$). **Conclusion** Serum TSH, Cyfra 21-1 and TgAb combined with 15 MHz high-frequency ultrasound has good diagnostic efficacy for PTC combined with HT, and has a certain reference value for early clinical diagnosis.

[KEY WORDS] TSH; Cyfra 21-1; TgAb; High frequency ultrasound; HT; PTC

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)为临床中常见的自身免疫性疾病,临床中认为其与甲状腺乳头状癌(Papillary thyroid carcinoma, PTC)之间存在一定的联系。近年来 PTC 发病率逐年增加,及时对患者做出正确诊断对改善其预后积极影响^[1]。超声检查为 PTC 检测的重要手段,对患者淋巴结转移、侵袭性评估具有一定的参考价值,但单独采用超声检查对患者颈部观察存在一定局限性,因此临床中建议联合血清指标进行检测^[2]。促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)正常分泌对维持甲状腺生长及功能有重要意义,有研究显示,TSH水平升高甲状腺结节发展成为 PTC 的风险也随之增加,认为 TSH 与 PTC 之间关系密切^[3]。甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibodies, TgAb)属于甲状腺自身抗体,在 HT 患者中表达为明显上升趋势。细胞白蛋白 19 片段(Cellular albumin 19 fragment, Cyfra21-1)为新型肿瘤标志物,主要分布于鳞状上皮与单层上皮细胞中,在恶性肿瘤中其表达明显升高^[4]。本研究将通过分析 PTC 患者血清中 TSH、Cyfra 21-1、TgAb 表达水平及高频超声表现,了解血清 TSH、Cyfra 21-1、TgAb 联合高频超声对 PTC 的诊断价值,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月至2021年10月秦皇岛市工人医院收治的 PTC 合并 HT 患者 104 例(观察组),其中男 21 例,女 83 例,平均年龄为(55.78±3.16)岁,临床分期^[5]: I~II 期 41 例, III~IV 期 63 例。纳入标准:①HT 以甲状腺组织淋巴细胞浸润为诊断标准,经病理或超声引导下粗针活检确诊为 PTC,符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》相关诊断标准^[6];②入院前未进行相关治疗;③临床资料完整。排除标准:①有免疫系统的疾病;②合

并存在心、肝、肾等严重原发性疾病者;③合并其他肿瘤者。另选取本院同期收治的单纯 HT 患者 91 例作为对照组,其中男 14 例,女 77 例,平均年龄为(56.14±4.13)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 高频超声检查

仪器:Aix Plover 彩色多普勒超,高频线阵探头(频率:15 MHz)。垫高后颈部呈现后仰状态,暴露颈前区检查部位,从横切面、纵切面,由浅到深,由内到外观察患者病灶情况。由两名专业的影像科医生使用双盲法进行评估。

1.2.2 TSH、Cyfra 21-1、TgAb 检测方法

患者入院次日清晨空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,离心后(离心半径:10 cm,时间:10 min,转速:3 000 r/min)获取上清液待检。采用化学发光法检测 TSH、TgAb, Coulter Unicel DxI 800 全自动化学发光免疫分析仪购自美国贝克曼,试剂为仪器配套;采用放射免疫法检测 Cyfra 21-1,试剂购自福建新大陆生物技术有限公司。

1.2.3 结果判定

血清标志物参考值以试剂盒说明书为标准:TSH 为 0.30~3.60 mU/L、TgAb 为 0~34 U/L、Cyfra 21-1<3.30 ng/mL。超声检查甲状腺乳头状癌超声诊断标准:参考超声甲状腺影像报告与数据系统(TI-RADS)分级^[7]中的标准,以 TI-RADS 分级 ≥ 4 级为恶性,以 TI-RADS 分级<4 级判定为良性。TSH、TgAb、Cyfra 超过参考值范围为阳性,联合检测中 ≥ 2 个指标为(+)则判定为(+)

1.3 观察指标

对比不同人群中 TSH、Cyfra 21-1、TgAb 表

合成和分泌,进而影响到垂体TSH的分泌和血清TSH水平。有研究显示,TSH水平与甲状腺肿瘤关系密切,在甲状腺恶性肿瘤中其水平明显升高^[11]。也有研究显示,PTC患者中TSH水平升高为甲状腺癌预后复发的危险因素,认为TSH在PTC形成中具有一定的作用,其高水平可以作为甲状腺癌复发的重要指标^[12]。TgAb主要抗原成分为甲状腺球蛋白,位于甲状腺滤泡胶质中,可影响甲状腺素的合成、分泌,作为首个被发现的甲状腺自身抗体,TgAb对甲状腺疾病有较高的特异性^[13]。以往研究显示,HT患者中TgAb表达水平显著升高,TgAb可能与甲状腺淋巴细胞的浸润存在联系,且TgAb抗体水平高低与患者淋巴细胞浸润程度为正相关^[14]。TgAb抗体可辅助T淋巴细胞活化,进而刺激激活补体和抗体依赖性细胞,从而介导细胞毒性作用,破坏甲状腺细胞^[15]。Jing等^[16]研究显示,TgAb水平与PTC患病风险密切相关。细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)是构成机体细胞骨架的中间丝状物质,主要存在内皮细胞胞浆中,Cyfra 21-1则是CK19中的一个片段,其在多种恶性肿瘤中表达明显上升。研究显示,甲状腺髓样癌和滤泡癌中Cyfra 21-1表达水平明显高于甲状腺良性疾病与健康对照组,提示其对甲状腺肿瘤恶性程度预测有一定的参考意义^[17]。本研究中,观察组TSH、Cyfra 21-1、TgAb表达水平均高于对照组,与上述研究结果相符。进一步绘制ROC曲线可知,相比超声与TSH、Cyfra 21-1、TgAb单独诊断,四指标联合诊断敏感度特异度均高于四者单独检查,提示联合诊断可提高对PTC诊断效能。但本研究并未分析四种指标进行两两结合或三指标结合对PTC价值分析,后续将扩大样本研究量进行深入分析,为临床检测方式选择提供参考。

综上所述,血清TSH、Cyfra 21-1、TgAb联合15 MHz高频超声对PTC合并HT诊断效能佳,对临床早期诊断具有一定参考价值,在临床中对于无法明确诊断时应结合多种检查结果做综合考虑,以有效减少误诊、漏诊率。

参考文献

- [1] 鲁海珍,张楠,刘皖,等. 伴和不伴有桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌蛋白表达差异[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(6):463-468.
- [2] 张霖雷,冀宏,李清怀. 甲状腺微小乳头状癌术后个体化TSH抑制治疗效果比较[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(10):1164-1166+1171.
- [3] 何静妮,田忠,郑黎强,等. 甲状腺功能测定在甲状腺癌诊断中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(24):54-59.
- [4] 余小琴,郭莉,何惠丽,等. TI-RADS分类系统联合超声造影对甲状腺结节良恶性鉴别诊断价值[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(6):1056-1059+1072.
- [5] Ajona D, Ramirez A, Sainz C, et al. A model based on the quantification of complement C4c, CYFRA 21-1 and CRP exhibits high specificity for the early diagnosis of lung cancer [J]. *Transl Res*, 2021, 12(3):170-175.
- [6] 高明. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(17):1249-1272.
- [7] 崔项,张晓剑,曹武杰. 经胸-乳入路腔镜甲状腺癌根治术治疗早期甲状腺乳头状癌的疗效及对应激激素,甲状腺球蛋白的影响[J]. 癌症进展, 2021, 19(20):2114-2117.
- [8] 邓强. 甲状腺微小乳头状癌患者血清甲状腺过氧化物酶抗体,甲状腺球蛋白抗体及促甲状腺激素水平变化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(4):105-108.
- [9] 王玲,王健,赵寅生,等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1):61-64.
- [10] Hou Y, Liu A, Li J, et al. Different Thyroidal Responses to hCG Under Different TPOAb and/or TgAb Positivity Conditions During the First Half of Pregnancy [J]. *Thyroid*, 2019, 1(4):716-718.
- [11] 贾晓蒙,窦京涛,母义明,等. 抗甲状腺球蛋白抗体与女性甲状腺乳头状癌患病风险的相关性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8):685-689.
- [12] Muir CA, Ccg Wood C, Clifton-Bligh RJ, et al. Association of anti-thyroid antibodies in checkpoint inhibitor associated thyroid immune related adverse events [J]. *J Clinical Endocrinol Metab*, 2022, 12(3):507-509.
- [13] 刘立梅,杨胜波. 实时超声弹性成像技术结合血清促甲状腺激素在甲状腺微小乳头状癌诊断中的价值[J]. 解剖学杂志, 2020, 43(2):130-134.
- [14] 陈婧,张亚芬,林祥芳,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及甲状腺球蛋白抗体水平与甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的相关性分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(1):22-25.
- [15] Amit R, Aviram M, Gideon B, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 77(6):1606-1612.
- [16] Jing LA, Lh A, Fei YA, et al. Ultrasensitive electrochemical detection of CYFRA 21-1 via in-situ initiated ROP signal amplification strategy [J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 11(3):102-103.
- [17] Svaton M, Blazek J, Krakorova G, et al. Prognostic Role for CYFRA 21-1 in Patients With Advanced-stage NSCLC Treated With Bevacizumab Plus Chemotherapy [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(4):2053-2058.

循环 *miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 水平与 ACS 患者冠脉介入术后近期预后的关系

邱勋雾* 李昭祺 萧少武

[摘要] **目的** 探讨循环 *miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 水平与急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠脉介入术后近期预后的关系。**方法** 选择2020年12月至2021年12月就诊于文昌市人民医院心血管内科的196例行冠脉介入术ACS患者临床资料。所有ACS患者自出院后均随访6个月,以发生主要不良心脏事件(MACE)为终点。以ACS患者随访期间是否发生MACE分为MACE组($n=29$)和未发生MACE组($n=167$),比较两组临床资料,将有统计学意义的因素进行Logistic回归分析,绘制ROC曲线评估 *miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 预测ACS患者发生MACE的效能。**结果** 196例ACS患者共发生MACE 29例(14.79%)。单因素结果显示,两组患者年龄、Cr、Tn I、BNP、*miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,*miR-223* 是影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的保护因素($P<0.05$),*miR-361-5p*、*miR-146a* 是影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的独立危险因素($P<0.05$)。循环 *miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 预测ACS患者发生MACE的曲线下面积(AUC)分别为0.763、0.701、0.794($P<0.05$)。**结论** 循环 *miR-361-5p*、*miR-223* 及 *miR-146a* 水平与ACS密切相关,在预测ACS预后方面有较高的诊断价值。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;冠脉介入术后;*miR-361-5p*; *miR-223*; *miR-146a*

Relationship between the levels of circulating *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* and the short-term prognosis of patients with ACS after coronary intervention

QIU Xunwu*, LI Zhaoqi, XIAO Shaowu

(Department of Cardiovascular Medicine, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan, China, 571300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the levels of circulating *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* and the short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome (ACS) after coronary intervention. **Methods** The clinical data of 196 patients with ACS who underwent coronary intervention in the Department of Cardiovascular Medicine, Wenchang People's Hospital from December 2020 to December 2021 were retrospectively reviewed. All ACS patients were followed up for 6 months after discharge, with the occurrence of (major adverse cardiac events) MACE as the endpoint. ACS patients were divided into the MACE group ($n=29$) and the non-MACE group ($n=167$) according to whether MACE occurred during the follow-up period. The clinical data of the two groups were compared, and the statistically significant factors were analyzed by Logistic regression and the ROC curve was drawn to evaluate the efficacy of *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* in predicting the occurrence of MACE in ACS patients. **Results** There were 29 cases (14.79%) of 196 ACS patients with MACE. Univariate results showed that there were significant differences in age, Cr, Tn I, BNP, *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* levels between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that *miR-223* was a protective factor affecting the short-term prognosis of patients with ACS after coronary intervention ($P<0.05$), and *miR-361-5p* and *miR-146a* were independent risk factors affecting the short-term prognosis of patients with ACS after coronary intervention ($P<0.05$). The areas under the curve (AUC) of circulating *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* for predicting MACE in ACS patients

基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(18A200070)

作者单位:文昌市人民医院心血管内科,海南,文昌 571300

*通信作者:邱勋雾, E-mail: qiuxw3017@163.com

were 0.763, 0.701, and 0.794, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of circulating *miR-361-5p*, *miR-223* and *miR-146a* are closely related to ACS and have high diagnostic value in predicting the prognosis of ACS.

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome ; After coronary intervention ; *miR-361-5p* ; *miR-223* ; *miR-146a*

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一种临床常见的急危重症^[1]。随着医学技术的发展,近年来ACS的诊疗水平明显提高,但因主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)的发生率仍居高不下,因此患者预后质量仍未有明显改善^[2]。目前临床上用于评估ACS患者预后的指标较多,但均存在一定局限性^[3]。miRNA是一组单链非编码小分子RNA,近年来有研究发现其与多种疾病进程及预后密切相关,最早有学者提出血浆*miR-223*水平与心血管事件存在相关性^[4]。而*miR-146a*在肾脏、心脏等组织中呈高表达,有研究显示^[5]其在动脉粥样硬化斑块中高表达。*miR-361-5p*可调节血管内皮生长因子表达,在冠心病等相关疾病中起一定作用^[6]。许佳昕等^[7]的研究认为miRNA可能与ACS病变程度相关。本研究旨在通过探讨miRNA表达水平与ACS患者冠脉介入术后近期预后的关系,分析其在ACS患者预后评估中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年12月至2021年12月就诊于文昌市人民医院心血管内科的196例行冠脉介入术ACS患者临床资料。纳入标准:①符合欧洲心脏病学会急性ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[8]和《非ST段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南》^[9];②患者均符合手术指征,行冠脉介入术;③所有患者均知情本研究并签署同意书。排除标准:①严重心律失常者;②急性心衰患者;③合并严重感染或恶性肿瘤者;④严重血液系统疾病、自身免疫性疾病者。本研究经文昌市人民医院伦理委员会审核并批准。

1.2 临床资料收集

一般临床资料包括年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病等。收集所有患者入院次日外周静脉血12 mL用于血常规、肝肾功能指标、实验室指标及miRNA定量。血常规指标[白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil, NEUT)、淋巴细胞比例(Lymphocyte ratio, LY)]、肝肾功能

指标[总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(Uric-Acid, UA)、实验室指标[同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、高敏C反应蛋白(Highly Sensitive C Reactive Protein, hs-CRP)、肌钙蛋白I(Troponin I, Tn I)、B型尿钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)]、miRNA(*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*)。其中TC、LDL-C、Hcy采用酶比色法, TG、BUN、UA采用比色法, Cr采用酶学法,其余采用化学发光法。采用实时荧光定量PCR法检测,按TRIzol法提取总RNA,按试剂说明书提示准备PCR扩增体系。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*表达水平相对定量值。

1.3 随访与分组

所有ACS患者自出院后均随访6个月,分别在术后1、3、6个月采用门诊复查、电话等方式进行随访并记录发生(主要不良心脏事件)MACE事件,包括:心源性死亡、再发ACS、再发心肌梗死、继发性心力衰竭及再发心绞痛致入院。以ACS患者随访期间是否发生MACE分为MACE组($n=29$)和未发生MACE组($n=167$)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*水平与ACS患者冠脉介入术后近期预后的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*水平预测ACS患者发生MACE的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 196例ACS患者随访期间发生MACE情况

196例ACS患者共发生MACE 29例(14.79%),其中发生心源性死亡3例(1.53%)、再发ACS 6例(3.06%)、再发心肌梗死8例(4.08%)、继发性心力衰竭5例(2.55%)及再发心绞痛7例(3.57%)。

2.2 影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的单因素分析

单因素结果显示,两组患者年龄、Cr、Tn I、BNP、*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的单因素分析 [n(%)]

因素选项	MACE组 (n=29)	未发生 MACE组 (n=167)	χ^2/t 值	P值
年龄			4.450	0.034
<55岁	6(20.68)	69(41.37)		
≥55岁	23(79.31)	98(58.68)		
性别			0.422	0.515
男	12(41.37)	80(47.90)		
女	17(58.62)	87(52.09)		
吸烟			0.502	0.478
有	23(79.31)	122(73.05)		
无	6(20.68)	45(26.94)		
饮酒			0.172	0.678
有	16(55.17)	99(59.28)		
无	13(44.82)	68(40.71)		
糖尿病			0.275	0.599
有	20(68.96)	123(73.65)		
无	9(31.03)	44(26.34)		
高血压			3.785	0.051
有	19(65.51)	136(81.43)		
无	10(34.48)	31(18.56)		
血常规指标				
WBC($\times 10^9/L$)	7.36±2.06	7.19±2.93	0.299	0.764
NEUT(%)	65.13±10.47	64.59±11.08	0.244	0.807
LY(%)	25.21±9.13	24.86±9.46	0.184	0.853
肝肾指标				
TC(mmol/L)	4.16±1.08	4.23±1.17	0.300	0.764
TG(mmol/L)	1.65±0.39	1.70±0.45	0.562	0.577
LDL-C(mmol/L)	2.08±0.79	1.89±0.54	1.162	0.106
BUN(mmol/L)	5.30±1.22	5.41±1.31	0.421	0.673
Cr($\mu\text{mol/L}$)	69.97±15.40	60.08±13.78	3.505	<0.001
UA($\mu\text{mol/L}$)	308.41±91.25	300.77±92.64	0.410	0.681
实验室指标				
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	15.94±6.41	14.53±5.16	1.308	0.192
hs-CRP(mg/L)	3.28±1.53	2.96±1.07	1.385	0.167
Tn I($\mu\text{g/L}$)	0.88±0.13	0.76±0.10	5.688	<0.001
BNP(ng/L)	539.15±133.70	459.52±123.26	3.171	0.001
miRNA				
<i>miR-361-5p</i>	1.57±0.23	1.04±0.15	16.066	<0.001
<i>miR-223</i>	0.62±0.23	1.05±0.34	6.548	<0.001
<i>miR-146a</i>	19.98±4.79	17.09±3.26	4.078	<0.001

2.3 影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的多因素分析

Logistic回归分析结果显示,*miR-223*是影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的保护因素($P<0.05$),*miR-361-5p*、*miR-146a*是影响ACS患者冠脉

介入术后近期预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的多因素分析

影响因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	<55岁=0, ≥55岁=1	0.022	0.023	0.914	1.022	0.977~1.069	0.914
Cr	连续变量	0.067	0.056	1.431	1.019	0.958~1.193	0.231
Tn I	连续变量	0.450	0.421	1.142	1.568	0.687~3.579	1.142
BNP	连续变量	0.023	0.190	0.014	1.023	0.705~1.148	0.903
<i>miR-361-5p</i>	连续变量	0.057	0.018	10.027	1.058	1.022~1.097	0.001
<i>miR-223</i>	连续变量	-1.023	0.416	6.047	0.539	0.159~0.812	0.013
<i>miR-146a</i>	连续变量	0.042	0.017	6.103	1.042	1.008~1.078	0.013

2.4 循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*预测ACS患者发生MACE的ROC曲线分析

通过绘制ROC曲线得出,循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*预测ACS患者发生MACE的曲线下面积(AUC)分别为0.763、0.701、0.794($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*预测ACS患者发生MACE的ROC曲线分析

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	准确度
<i>miR-361-5p</i>	0.763	1.43	0.670~0.820	0.758	0.760	0.760
<i>miR-223</i>	0.701	0.99	0.608~0.790	0.862	0.502	0.556
<i>miR-146a</i>	0.794	18.47	0.692~0.844	0.793	0.778	0.780

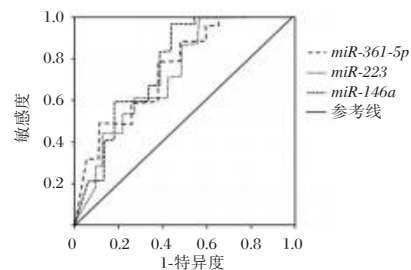


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

冠心病是我国心脑血管疾病中致死率位居首位,近年来发病率呈上升趋势且呈年轻化,给患者及社会医疗带来极大的经济负担^[10]。ACS是冠心病中的危急重症。研究证实,ACS的发生发展与

冠脉的不稳定硬化斑块、斑块钙化、破裂等造成冠脉腔狭窄有关^[11]。目前临床上用于诊断冠脉病变程度的金标准是CAG,但其检查费用昂贵,需患者提前预约,为创伤性检查,存在一定风险,患者接受程度不高,临床应用具有局限性,进而影响ACS冠脉病变的早期诊断和后续治疗方案的抉择^[12]。

有研究报道,miRNA在ACS患者行冠脉介入术后冠脉再狭窄中有较高的诊断价值^[13-14]。*miR-146a*可通过调控靶基因,参与心血管疾病、肿瘤等多种疾病的发展进程。*miR-361-5p*是一种与肿瘤存在相关性的miRNA,其可调控下游靶基因在多个阶段发挥功能进而参与肿瘤进展^[15]。糖尿病患者发生缺血性脑卒中与*miR-223*低表达有关,*miR-223*水平呈低表达患者发生缺血性脑卒中的风险更高,其原因可能是*miR-223*低表达造成血小板活性升高,从而使缺血性脑卒中的发病率更高。以上研究均提示*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*水平在冠心病发生发展中起重要作用。

既往已有研究表明*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*与心血管疾病进程密切相关。本研究进一步分析这三种血清miRNA在ACS患者预后中表达水平的差异。结果显示,两组年龄、Cr、Tn I、BNP、*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*水平差异有统计学意义。将上述因素纳入Logistic回归分析,结果显示*miR-223*是影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的保护因素,*miR-361-5p*、*miR-146a*是影响ACS患者冠脉介入术后近期预后的独立危险因素。在巨噬细胞中*miR-223*过表达可显著延缓脂质沉积,而*miR-223*低表达则可诱导脂质沉积,*miR-223*能够调控脂蛋白和胆固醇代谢。而载脂蛋白E能够抑制NF- κ B通路调控*miR-146a*表达水平。在心肌内皮细胞中,*miR-223*可通过降低RPSKB1的表达,从而调控RPSKB1/H1F1 α 信号通路,起到抑制血管生成的作用。同时本研究通过绘制ROC曲线得出,循环*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*预测ACS患者发生MACE的曲线下面积(AUC)分别为0.763、0.701、0.794,表明三种血清miRNA表达水平在预测ACS预后方面有较高的诊断价值。

综上所述,随着冠脉病变程度加重,ACS患者循环*miR-361-5p*、*miR-146a*水平表达水平升高,*miR-223*水平降低,与MACE发生率相关,提示*miR-361-5p*、*miR-223*及*miR-146a*有可能成为辅助ACS预后评估的潜在标志物。

参考文献

- [1] 秦小伟,项鹰羽,黄立娟.循环miRNA在急性冠脉综合征中的研究进展[J].国际免疫学杂志,2018,41(1):89-93.
- [2] Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome [J]. Biomark Med, 2020, 14(2):87-95.
- [3] Qiu H, Chen Z, Lv L, et al. Associations between microRNA polymorphisms and development of coronary artery disease: a case-control study [J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(1):25-36.
- [4] Zampetaki A, Willeit P, Illing L, et al. Prospective study on circulating Micro RNAs and risk of myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(4):290-299.
- [5] Bukauskas T, Mickus R, Cereskevicius D, et al. Value of Serum miR-23a, miR-30d, and miR-146a biomarkers in ST-elevation myocardial infarction [J]. Med Sci Monit, 2019, 25:3925-3932.
- [6] Wang HW, Lo HH, Chiu YL, et al. Dysregulated miR-361-5p/VEGF axis in the plasma and endothelial progenitor cells of patients with coronary artery disease [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(5):e98070.
- [7] 许佳昕,吕伟.急性ST段抬高型心肌梗死患者血清miR-1-3p、H-FABP检测水平及与冠状动脉病变程度的关系[J].临床急诊杂志,2018,19(12):816-820.
- [8] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with STsegment elevation of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Eur Heart J, 2018, 39:119-177.
- [9] 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非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.
- [10] 张志亮,张鑫,高卫芳,等.大株红景天注射液治疗冠心病合并心力衰竭疗效及对患者血清HCY、Gal-3、NT-proBNP水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(5):611-615.
- [11] Subramaniam S, Jeet V, Clements JA, et al. Emergence of Micro RNAs as key players in cancer cell metabolism [J]. Clin Chem, 2019, 65(9):1090-1101.
- [12] 杨韵鸥,李昕睿,丁丁,等.冠心病患者血清镁离子浓度与冠状动脉狭窄程度研究[J].华南预防医学,2015,41(3):201-206.
- [13] 刘睦胜,晏景红,王冬莉.血清胆红素、糖化血红蛋白水平与老年冠心病合并2型糖尿病患者冠脉病变程度的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(9):1808-1811.
- [14] 马智会,朱永武.冠状动脉血管内超声钙化特征联合血清miRNA-1、miRNA-208b对NSTE-ACS患者PCI术后冠状动脉再狭窄的预测价值[J].临床心血管病杂志,2019,35(9):795-800.
- [15] Ma F, Zhang L, Ma L, et al. MiR-361-5p inhibits glycolytic metabolism, proliferation and invasion of breast cancer by targeting FGFR1 and MMP-1 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1):158-168.

血清 pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的相关性分析

刘坡* 孔君花 刘攀攀

[摘要] 目的 探讨血清磷酸化神经丝重亚单位(pNF-H)、食欲素 A(OXA)、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的相关性。方法 选取2017年1月至2021年12月郑州市骨科医院择期行全麻髋关节置换术的患者186例作为研究观察组,另选取同期进行健康检查的60名健康志愿者作为正常对照组。检测所有受试者血清pNF-H、OXA、褪黑素水平,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估观察组术后认知功能,依据评估结果分为认知功能正常组130例和认知功能障碍组56例,分析血清pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的关系。结果 观察组血清pNF-H、褪黑素水平均低于正常对照组,血清OXA高于正常对照组,差异有统计学意义($t=15.353, 12.440, 3.946, P<0.05$);认知功能正常组患者术后血清pNF-H、褪黑素水平低于认知功能障碍组,OXA水平、MoCA评分高于认知功能障碍组,差异有统计学意义($t=9.539, 14.051, 4.481, 27.935, P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,血清pNF-H、褪黑素水平与MoCA评分呈负相关($r=-0.003, -0.016, P<0.05$),血清OXA水平与MoCA评分呈正相关($r=0.009, P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血清pNF-H、褪黑素水平下降、OXA水平升高是全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线图结果显示,血清褪黑素预测全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的最佳截断值为0.773,敏感度为0.804,特异度为0.969,曲线下面积为0.898,对全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍诊断效能最大($P<0.05$)。结论 pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能相关,且对全麻髋关节置换术后认知功能有一定预测价值。

[关键词] 血清pNF-H; OXA; 褪黑素; 全麻髋关节置换术; 认知功能

Correlation of serum pNF-H, OXA, melatonin and cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia

LIU Po*, KONG Junhua, LIU Panpan

(Department of Anesthesiology, Zhengzhou Orthopaedic Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation analysis of serum pNF-H, OXA, melatonin and cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia. **Methods** From January 2017 to December 2021, 186 patients with elective hip replacement under general anesthesia in Zhengzhou Orthopaedic Hospital were selected as the observation group, and 60 healthy volunteers who underwent health examinations during the same period were selected as the normal control group. The serum levels of pNF-H, OXA and melatonin were detected in all subjects, and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to evaluate the postoperative cognitive function of the observation group. A total of 56 cases in the cognitive dysfunction group were enrolled, and the relationship between serum pNF-H, OXA, melatonin and cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia was analyzed. **Results** The levels of serum pNF-H and melatonin in the observation group were lower than those in the normal control group ($t=15.353, 12.440, P<0.05$), while the serum OXA levels in the observation group were higher than those in the normal control group

基金项目:河南省科技厅重点项目(202004585)

作者单位:郑州市骨科医院麻醉科,河南,郑州450052

*通信作者:刘坡, E-mail:18537190939@163.com

($t=3.946$, $P<0.05$). The postoperative serum levels of pNF-H and melatonin in the normal cognitive function group were lower than those in the cognitive dysfunction group ($t=9.539$, 14.051 , $P<0.05$). The OXA level and MoCA score were higher than those in the cognitive dysfunction group ($t=4.481$, 27.935 , $P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum pNF-H and melatonin levels were negatively correlated with MoCA score ($r=-0.003$, -0.016 , $P<0.05$). Serum OXA level was positively correlated with MoCA score ($r=0.009$, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum pNF-H and melatonin levels decreased and OXA levels increased were independent influencing factors of cognitive dysfunction in patients with hip arthroplasty after general anesthesia ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the best cut-off value of serum melatonin for predicting the concurrent cognitive dysfunction in patients after general anesthesia hip replacement was 0.773, the sensitivity was 0.804, the specificity was 0.969, and the area under the curve was 0.898. The diagnostic efficacy of cognitive impairment in patients after hip replacement anesthesia is the highest. **Conclusion** pNF-H, OXA and melatonin are related to cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia, and have certain predictive value for cognitive function after hip arthroplasty under general anesthesia.

[KEY WORDS] Serum pNF-H; OXA; Melatonin; General anesthesia for hip replacement; Cognitive function

全麻是髋关节置换手术中被广泛采用的麻醉方式,该麻醉方式具有术中循环稳定、应激反应小以及舒适度好的优势,但不足之处在于大部分患者术后出现认知功能障碍等的并发症。全麻手术后认知功能障碍是最常见的中枢神经系统并发症,是指患者在全麻术后出现的思维、记忆力、定向力障碍等方面的症状,并伴随出现社会功能障碍,即人格、认知、技能和社交能力的改变^[1]。术后认知功能障碍会导致患者的住院时间延长、手术效果降低、增加并发症发生率和住院费用,严重者会导致术后预后不良,增加死亡风险^[2]。有报道表明,磷酸化神经丝重亚单位(Phosphorylated high molecular weight neurofilament subunit, pNF-H)升高与中枢神经系统损伤密切相关^[3]。食欲素 A(Orexin A, OXA)是一种神经肽,能调控人的睡眠觉醒和食欲,只在下丘脑外侧区域的神经元中产生。褪黑素是一种具有抗氧、清除自由基、抑制脂质过氧化的功能的神经调节激素,其水平高低与认知功能相关^[4]。本研究旨在探讨血清 pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术患者术后认知功能的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月郑州市骨科医院择期行全麻髋关节置换术的患者 186 例作为研究观察组。另选取同期进行健康检查的 60 名健康志愿者作为正常对照组。纳入标准:①符合髋关节置换术的手术指征,并均采用髋关节置换术

治疗;②肝肾功能良好,无严重脏器病变;③均为初次行髋关节置换术;④无凝血功能障碍;⑤患者及家属均知情同意本次研究。排除标准:①存在严重精神障碍;②恶性肿瘤;③免疫性疾病、血液系统疾病;④不配合进行认知功能评估者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

行全麻髋关节置换术后采用蒙特利尔认知评估量表^[5](Montreal cognitive assessment, MoCA)进行认知功能评估,量表包含注意和集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向能力 7 个方面内容,总评分为 30 分,评分越高患者认知功能越好。以 26 分为阈值进行分组,<26 分为认知功能障碍组,≥26 分为认知功能正常组。

1.2.2 实验室指标检测方法

术后抽取患者及健康志愿者清晨空腹静脉血 5 mL,用转速为 3 000 r/min,半径为 10 cm 的离心机(厂家湖南湘仪离心机仪器有限公司,型号:TDZ4A-WS)离心 15 min,分离上层血清,置于 -80℃下保存备用。采用迈瑞 Mindray 全自动生化分析仪 BS-350E 以酶联免疫吸附法(试剂盒生产厂家:京美生物科技有限公司)测定 pNF-H、OXA 以及褪黑素水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 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,采用 χ^2 检验, Pearson 相关性分析血清 pNF-H、

OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能的关系, Logistic 回归分析全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的独立影响因素, ROC 曲线图评估血清 pNF-H、OXA、褪黑素对全麻髋关节置换术后认知功能的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 pNF-H、OXA、褪黑素比较

观察组血清 pNF-H、褪黑素水平均低于正常对照组, 血清 OXA 高于正常对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 pNF-H、OXA、褪黑素比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum pNF-H, OXA and melatonin between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 pNF-H (ng/mL)	血清 OXA (pg/mL)	褪黑素 (pg/mL)
正常对照组	186	0.12±0.08	330.19±30.40	1.29±0.28
观察组	60	0.45±0.16	298.39±59.92	2.95±1.02
t 值		15.353	3.946	12.440
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的单因素分析

认知功能正常组患者术后血清 pNF-H、褪黑素水平低于认知功能障碍组, OXA 水平、MoCA 评分高于认知功能障碍组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 pNF-H、OXA、褪黑素与 MoCA 评分的相关性

Pearson 相关性分析结果显示, 血清 pNF-H、褪黑素水平与 MoCA 评分呈负相关 ($r = -0.003$ 、 -0.016 , $P < 0.05$), 血清 OXA 水平与 MoCA 评分呈正相关 ($r = 0.009$, $P < 0.05$)。

2.4 全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的多因素分析

Logistic 回归分析显示, 血清 pNF-H、褪黑素水平下降、OXA 水平升高是全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清 pNF-H、OXA、褪黑素对全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的诊断价值

绘制 ROC 曲线图结果显示, 血清褪黑素预测全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的最佳截断值为 0.773, 敏感度为 0.804, 特异度为 0.969, 曲线下面积为 0.898, 对全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍诊断效能最大, 见表 4、图 1。

表 2 全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 2 Univariate analysis of cognitive impairment in patients with hip arthroplasty under general anesthesia [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	认知功能正常组 (n=130)	认知功能障碍组 (n=56)	t/χ ² 值	P 值
年龄	58.75±5.12	60.01±5.85	1.473	0.142
性别				
男	73(56.15)	29(51.78)	0.302	0.582
女	57(43.85)	27(48.22)		
文化程度				
小学	31(23.84)	14(25.01)	0.311	0.855
初中	52(40.00)	20(35.71)		
高中及以上	47(36.16)	22(39.28)		
有吸烟史	68(52.30)	31(55.35)	0.146	0.702
有饮酒史	60(46.15)	21(37.50)	1.192	0.274
有高血压史	78(60.00)	33(58.92)	0.019	0.890
有心脏病史	25(19.23)	8(14.28)	0.656	0.417
有糖尿病史	56(43.07)	25(44.64)	0.039	0.843
BMI	24.73±1.24	25.06±2.15	1.316	0.189
手术时间	95.82±7.37	97.28±6.89	1.263	0.208
假体类型				
生物型	64(49.23)	32(57.14)	1.240	0.265
骨水泥型	66(50.76)	23(42.86)		
血清 pNF-H (ng/mL)	0.39±0.10	0.60±0.20	9.539	<0.001
OXA (pg/mL)	310.59±60.48	270.08±47.82	4.481	<0.001
褪黑素 (pg/mL)	2.47±0.40	4.07±1.15	14.051	<0.001
MoCA 评分	27.70±1.34	20.12±2.33	27.935	<0.001

表 3 全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of cognitive impairment in patients after general anesthesia for hip arthroplasty

因素	β 值	S·E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
褪黑素	0.373	0.157	5.644	1.452	1.067~1.975	0.017
血清 pNFH	0.498	0.250	3.968	1.645	1.008~2.685	0.046
OXA	0.218	0.102	4.567	1.243	1.018~1.518	0.032

表 4 血清 pNF-H、OXA、褪黑素对全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的诊断价值

Table 4 The diagnostic value of serum pNF-H, OXA and melatonin in patients with cognitive impairment after general anesthesia for hip arthroplasty

因素	AUG	最佳截断值	敏感度	特异度	95% CI	P 值
褪黑素	0.898	0.773	0.804	0.969	0.835~0.960	<0.001
血清 pNFH	0.877	0.686	0.766	0.9	0.813~0.941	<0.001
OXA	0.294	0.015	1.000	0.015	0.217~0.371	<0.001

3 讨论

由于髋关节置换术属于有创性手术, 手术需在麻醉的状态下进行, 但大部分患者全麻术后易出现多种并发症, 其中术后认知功能障碍最为常

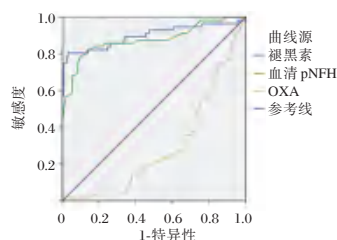


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

见^[6-7]。有研究报道,全球每年接受外科手术治疗的患者约有2.34亿,在全麻术后,约有41%的老年患者发生认知功能障碍,13%的患者在出院后的3个月后仍然有认知功能障碍^[8]。探寻全麻髋关节术后认知功能障碍的预测因子、病理机制具有积极意义,对全麻髋关节手术患者术后认知功能的临床诊断、治疗及预后的评价具有一定的参考价值。

本研究结果显示,观察组血清pNF-H、褪黑素水平均低于正常对照组,血清OXA高于正常对照组;认知功能正常组患者术后血清pNF-H、褪黑素水平低于认知功能障碍组,OXA水平、MoCA评分高于认知功能障碍组。表明血清pNF-H、OXA水平、褪黑素水平与全麻髋关节置换术后患者术后认知功能障碍的发生相关。pNF-H是NF-H的一种磷酸化亚型,不仅与脑损害相关,还对神经元的正常形态起着重要作用,被认为可能是一种潜在的术后认知障碍的生物标记物,血清pNF-H升高可能增加患者认知功能障碍风险^[9]。OXA是一种“多任务”的神经元,可调控着人体的重要机能,如:睡眠/苏醒状态、进食行为、能量稳定以及认知和情绪^[10]。有动物试验表明,向大鼠基底前脑注射OXA能缓解注意力的分散^[11]。褪黑素能促进神经细胞的自噬,抑制其凋亡,并在其内部稳定状态下保持神经元的自噬和凋亡,从而防止神经系统受到损害。有研究显示,褪黑素的含量降低是机体器官功能水平衰退的原因之一,褪黑素水平越低机体器官功能水平衰退越严重,其中包括认知能力的下降^[12]。Pearson相关性分析结果显示,血清pNF-H、褪黑素水平与MoCA评分呈负相关,血清OXA水平与MoCA评分呈正相关。Logistic回归分析显示,血清pNF-H、褪黑素水平下降、OXA水平升高是全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的独立影响因素。Zhang等^[13]研究显示,术前血清pNF-H水平增加是接受髋关节置换术的患者发生认知功能障碍的独立危险因素,表明中枢

神经系统解剖损伤与认知功能障碍密切相关。王淑娟等^[14]研究表明,OXA与全麻老年患者术后早期认知功能障碍呈正比关系。袁颖等^[15]研究提示,褪黑素可减轻大鼠脑皮层缺血性损伤引起的认知功能障碍。全麻术后褪黑素水平下降幅度越大,表明手术对患者的损伤刺激越大,术后认知功能障碍的发生率越高。ROC曲线图结果显示,血清褪黑素预测全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍的曲线下面积最大,对全麻髋关节置换术后患者并发认知功能障碍诊断效能也最大,血清pNF-H、OXA次之。临床上对行全麻髋关节置换术患者检测血清pNF-H、OXA、褪黑素,可以预测认知功能障碍的发生风险。

综上所述,pNF-H、OXA、褪黑素与全麻髋关节置换术后认知功能相关,且对全麻髋关节置换术后认知功能有一定预测价值。

参考文献

- [1] 赵玫,赵梅珍,魏露,等.老年髋关节置换术患者术后认知功能障碍的临床特点及影响因素分析[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(6):539-541.
- [2] 冯大刚,汪亚强,等.血清CRP、ESR水平变化与老年全髋关节置换术后认知功能的相关性研究[J].成都医学院学报,2018,13(3):319-322.
- [3] 徐梦颖,邱颐.对老年髋关节手术患者术后认知功能障碍潜在预测因子的研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(75):21-22.
- [4] 方增红.麻醉方式对老年骨科患者血清褪黑素水平及对术后认知功能的影响[J].数理医药学杂志,2021,34(6):850-852.
- [5] 安娜,卓思思,张海燕.张家口市老年人轻度认知功能障碍患病现状及影响因素分析[J].华南预防医学,2020,46(4):401-404.
- [6] 陈微,吴小宝,朱伟军,等.髋关节置换术改善老年股骨颈骨折患者髋关节功能及炎性应激的效果研究[J].中外医学研究,2019,17(36):64-66.
- [7] 陈杰华,马海燕.硬膜外阻滞麻醉术对结肠癌根治术患者认知功能及炎性蛋白表达的影响研究[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):315-319+337.
- [8] Twum-Barimah E, Abdelgadir I, Gordon M, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(11):1004-1013.
- [9] 刘军昌,周翠红,薛芬,等.不同剂量异氟醚对中年小鼠认知功能及海马MBP和pNF-H表达的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(8):1425-1429.
- [10] 张填,陈薪旭,邢梦芸,等.血清Oxα₁-Aβ1-42对缺血性脑卒中后认知障碍的影响及诊断的预测价值[J].中国老年学杂志,2019,39(24):5937-5940.

(下转第1945页)

类风湿关节炎合并骨关节炎患者临床特点及相关因素分析

魏竹节 王涛 李志军*

[摘要] **目的** 探讨类风湿关节炎(RA)合并骨关节炎(OA)患者临床特点及相关因素,为临床诊治提供参考。**方法** 调查近年蚌埠医学院第一附属医院收治的符合RA诊断标准患者213例,将仅符合RA诊断标准的104例为对照组;既符合RA诊断标准又符合OA诊断标准的109例为观察组。收集入院时两组患者基本资料、临床表现与红细胞沉降率(ESR)、血清C反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸多肽(CCP)抗体等实验室及影像学检查结果。分析两组临床特点及与病情发生、发展相关的因素。**结果** 对照组年龄、BMI和病程低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组晨僵数少于对照组,关节活动障碍、不对称关节症状例数及下肢大关节受累数多于对照组,肺高分辨CT示间质性肺病变表现少于对照组,CRP >10 mg/L、ESR >20 mm/h和RF、抗CCP抗体阳性率低于对照组,骨质疏松多于对照组,合并椎间盘突出症及糖尿病者以观察组为多,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析:患者年龄 >60 岁、BMI ≥ 24 kg/m²、病程 >4 年、饮酒 ≥ 2 次/周、糖尿病及过敏史为RA合并OA发病的危险因素($P<0.05$)。**结论** RA合并OA好发于老年、病程较长者,晨僵时间短,不对称性关节症状及关节功能活动障碍多见;血清RF和抗CCP抗体阳性率较低;合并骨质疏松(OP)、椎间盘突出症及糖尿病较多。而高龄、高BMI、长病程、有饮酒习惯、糖尿病及过敏史等为RA合并OA的危险因素。

[关键词] 类风湿关节炎;骨关节炎;临床特点

Analysis of clinical characteristics and related factors in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

WEI Zhujie, WANG Tao, LI Zhijun*

(Department of Rheumatology and Immunization, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233004)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical characteristics and related factors of patients with rheumatoid arthritis (RA) combined with osteoarthritis (OA), and to provide a reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A survey of 213 patients who met the diagnostic criteria for RA in our hospital in recent years was investigated, and 104 patients who only met the diagnostic criteria for RA were selected as the control group; 109 patients who met both the diagnostic criteria for RA and OA were selected as the observation group. The basic data, clinical manifestations and erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated polypeptide (CCP) antibody and imaging results of the two groups of patients on admission were collected. The clinical characteristics and the factors related to the occurrence and development of the two groups were analyzed. **Results** The age, BMI index and disease duration in the control group were lower than those in the observed group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The number of morning stiffness in the observation group was less than that in the control group, the number of cases of joint movement disorders, asymmetric joint symptoms and the number of large joints of the lower extremities were more than those in the control group, and the high-resolution CT of the lung

基金项目:安徽省卫生健康软科学研究项目(2020WR03013)

作者单位:蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科,安徽,蚌埠 233004

*通信作者:李志军, E-mail: lizhijundr@126.com

showed less interstitial lung lesions than the control group, and CRP > 10 mg/L, ESR > 20 mm/h and the positive rate of RF and anti-CCP antibody were lower than those in the control group, osteoporosis was more than that in the control group, and the patients with intervertebral disc herniation and diabetes were more in the observation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age > 60 years old, BMI ≥ 24 kg/m², disease duration > 4 years, drinking ≥ 2 times/week, diabetes and allergy history were risk factors for RA complicated with OA ($P < 0.05$). **Conclusion** RA complicated with OA is more common in the elderly and has a longer course of disease. The morning stiffness is short, and asymmetric joint symptoms and joint dysfunction are more common. The positive rates of serum RF and anti-CCP antibodies are low. Combined with osteoporosis (OP), Disc herniation and diabetes are more common. Advanced age, high BMI, long course of disease, drinking habits, diabetes and allergy history are the risk factors for RA complicated with OA.

[KEY WORDS] Rheumatoid arthritis; Osteoarthritis; Clinical characteristics

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是以滑膜炎为病理改变的慢性系统性自身免疫病。如诊治不及时,可致关节软骨与骨破坏,关节畸形及功能障碍,甚至残疾^[1]。随着人口老龄化,发现RA合并骨关节炎(Osteoarthritis, OA)增多,如何早诊断、选择适宜治疗方案是目前临床面临的问题。本研究对比分析了同期RA合并OA和单纯RA临床特征、辅助检查特点及相关因素,以提高对RA合并OA临床特点的认识。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年6月间蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科收治的患者213例,其中男42例,女171例。

纳入标准:符合美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)2009年修订的RA分类标准^[2];其中符合2019年中国骨关节炎诊疗指南中指间、膝或髌关节OA分类标准^[3]109例为RA合并OA,组成观察组;只符合RA诊断标准的104例作为对照组。排除标准:患其他结缔组织病如系统性红斑狼疮、干燥综合征等;痛风性关节炎、强直性脊柱炎等脊柱关节病;以及急慢性感染引起的关节炎者。所纳入的研究对象均知情同意。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

入院评估单采集内容包括:①患者性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、疾病病程、住院时间。②关节表现、关节受累情况、关节外表现等临床症状。③是否有吸烟、饮酒习惯。

④疾病史:关节外伤史、高血压、糖尿病、心脏病、过敏史等。

研究对象入院后,空腹抽取肘静脉血,离心处理(3 000 r/min, 15 min, 离心半径10 cm)取上清液采用免疫比浊法(贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪)检测CRP、加入枸橼酸钠抗凝全血,检测ESR;抗CCP抗体测定:应用BIO-FLASH全自动化学发光免疫分析仪;RF测定:运用免疫透射比浊法,采用类风湿因子测定试剂盒(北京万泰德瑞生物有限公司)。上述检测过程均按照说明进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的组间比较用 t 检验,否则采用秩和检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验。影响RA合并OA危险因素通过Logistic行多因素回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

对照组年龄、BMI、病程和住院时间低于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$);性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

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

Table 1 Comparison of general data [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

		对照组($n=104$)	观察组($n=109$)	t 值	P 值
性别	男	17(16.35)	25(22.94)	1.46	0.227
	女	87(83.65)	84(77.06)		
年龄(岁)		52.09 \pm 10.29	70.39 \pm 7.31	4.35	0.038
BMI(kg/m ²)		20.65 \pm 2.82	26.39 \pm 3.70	4.02	0.046
病程(年)		6.17 \pm 7.81	12.13 \pm 10.33	5.81	0.017
住院时间(天)		11.26 \pm 3.88	13.12 \pm 5.22	6.56	0.011

2.2 临床症状比较

观察组晨僵数少于对照组,关节活动障碍、不对称关节症状数及下肢大关节受累数多于对照组,肺高分辨CT示间质性肺病变表现少于对照组,CRP>10 mg/L、ESR>20 mm/h和RF、抗CCP抗体阳性率低于对照组,骨质疏松多于对照组,合并椎间盘突出症及糖尿病亦以观察组为多,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床症状比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical symptom [n(%)]

指标	观察组 (n=109)	对照组 (n=104)	χ^2 值	P值
关节症状				
晨僵	63(57.80)	87(83.65)	17.08	<0.001
关节活动障碍	79(72.48)	52(50.00)	11.36	0.001
不对称关节症状	55(50.46)	22(21.15)	19.80	<0.001
关节受累情况				
上肢小关节	41(37.61)	54(51.92)	4.41	0.036
下肢小关节	28(25.69)	44(42.31)	6.57	0.010
上肢大关节	30(27.52)	32(30.77)	0.27	0.602
下肢大关节	67(61.48)	37(35.58)	14.28	<0.001
关节外表现				
皮下结节	7(6.42)	13(12.50)	2.31	0.128
间质性肺病变	7(6.42)	20(19.23)	7.89	0.005
贫血	45(41.28)	43(41.35)	<0.01	0.993
实验室检查				
RF阳性	71(65.13)	83(79.81)	5.72	0.017
CRP>10 mg/L	56(51.38)	88(84.62)	26.85	<0.001
ESR>20 mm/h	53(48.62)	88(84.62)	30.81	<0.001
抗CCP抗体阳性	65(59.63)	77(74.04)	4.97	0.026
骨密度检查				
骨量正常	4(3.67)	33(31.73)	29.20	<0.001
骨量减少	16(14.68)	35(33.65)	10.52	0.001
骨质疏松	76(69.72)	35(33.65)	27.75	<0.001
严重骨质疏松	13(11.93)	1(0.97)	10.42	0.001
合并症				
椎间盘突出症	25(22.94)	6(5.77)	12.61	<0.001
冠心病	15(13.76)	7(6.73)	2.84	0.092
高血压	11(10.09)	4(3.85)	3.17	0.075
糖尿病	35(32.11)	6(5.77)	23.76	<0.001
高脂血症	13(11.93)	7(6.73)	1.69	0.194
肺部感染	5(4.59)	2(1.92)	1.19	0.276

2.3 相关因素分析

2.3.1 RA合并OA单因素分析

单因素分析:性别、有吸烟习惯不是影响RA合并OA的因素($P>0.05$)。而年龄>60岁、病程>4年、BMI \geq 24 kg/m²、有饮酒习惯、糖尿病及过敏史等因素对RA合并OA发病有影响($P<0.05$)。见表3。

2.3.2 Logistic多因素分析

通过Logistic多因素回归分析:年龄>60岁、BMI \geq 24 kg/m²、病程>4年、饮酒 \geq 2次/周、糖尿病

表3 单因素分析两组患者间的相关因素 [n(%)]

Table 3 Univariate analysis of related factors between the two groups [n(%)]

因素	观察组 (n=109)	对照组 (n=104)	χ^2 值	P值	
性别	男性	25(22.94)	17(16.35)	1.460	0.227
	女性	84(77.06)	87(83.65)		
年龄(岁)	\leq 60	9(8.26)	83(79.81)	111.044	<0.001
	>60	100(91.74)	21(20.19)		
BMI(kg/m ²)	<24	20(18.35)	92(88.46)	104.929	<0.001
	\geq 24	89(81.65)	12(11.54)		
病程(年)	\leq 4	27(24.77)	60(57.69)	23.873	<0.001
	>4	82(75.23)	44(42.31)		
吸烟(支/天)	\geq 10	33(30.28)	24(23.08)	1.407	0.236
	<10	76(69.72)	80(76.92)		
饮酒(次/周)	\geq 2	50(45.87)	17(16.35)	21.518	<0.001
	<2	59(54.13)	87(83.65)		
糖尿病	有	35(32.11)	6(5.77)	23.757	<0.001
	无	74(67.89)	98(94.23)		
过敏史	有	46(42.20)	14(13.46)	21.726	<0.001
	无	63(57.80)	90(86.54)		

及过敏史为RA合并OA发病的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis

因素	β 值	S.E.值	Wals χ^2 值	OR值	95% CI	P值
年龄	3.589	0.635	31.977	36.188	10.432~125.536	<0.001
BMI	3.167	0.587	29.134	23.726	7.514~74.921	<0.001
病程	1.507	0.572	6.931	4.512	1.470~13.853	0.008
饮酒	1.416	0.616	5.276	4.121	1.231~13.794	0.022
糖尿病	2.101	0.840	6.256	8.177	1.576~42.429	0.012
过敏史	1.534	0.654	5.496	4.636	1.286~16.714	0.019

3 讨论

随着RA诊治进步,患者生存时间延长,发生合并症及并发症增多,尤其RA合并OA者。该类患者对抗风湿药物耐受性差,给临床诊疗带来难题。RA和OA临床表现既相互重叠又各有特点,治疗方案和疗效也有所不同。因此,深入认识RA合并OA临床特点,有利于早诊断,从而精准治疗。

对比分析看出RA合并OA有以下特点:好发于高龄和超重者;病程及住院时间较长;关节晨僵减少,关节活动障碍、不对称关节症状及合并下肢大关节病变者较多。

本研究发现RA合并OA者RF和抗CCP抗体阳性率低于单纯RA,CRP、ESR异常者亦较少。合并骨质疏松、椎间盘突出症较多,提示RA合并OA容易发生骨质与关节结构病变。此外,合并糖尿病以RA合并OA较常见,与有关报道一致^[4]。

单因素分析示性别及有吸烟习惯对 RA 合并 OA 无影响,而年龄、BMI、病程、饮酒习惯、糖尿病及过敏史等因素对 RA 合并 OA 发病有影响。通过多因素分析示年龄、BMI、病程长短、饮酒习惯、糖尿病及过敏史为 RA 合并 OA 的危险因素^[5]。

本研究示 RA 合并 OA 年龄显著高于单纯 RA,多为 60 岁以上人群,与 OA 发病情况一致^[6],可能与患者年龄增长后身体平衡控制能力下降,同时关节周围肌肉力量变弱引起关节稳定性下降相关。RA 病程越长,关节受到炎症因子刺激也越长,以肿瘤坏死因子及白介素 6 为代表的炎症因子可影响骨代谢,在激活破骨细胞的同时使成骨细胞被活化,促使 OA 发生、发展^[7-8]。RA 病情活动及应用非甾体抗炎镇痛药、糖皮质激素和免疫抑制剂等,致消化功能紊乱,影响营养要素吸收。重要营养要素如钙、维生素 D 等与机体骨骼代谢密切相关,适量食用肉类、奶类等富含钙质和维生素 D 的食物对 RA 合并 OA 有保护作用^[9]。有研究^[10]认为肥胖、关节血供障碍、关节传导紊乱等因素易引发 OA。BMI 高者比低者更易发生 OA,尤其是绝经后老年女性。有研究发现^[11]BMI 高于 30 的 RA 易合并 OA,与本文研究结果一致。本文观察组糖尿病较多,考虑高血糖通过氧化应激、糖基化终末产物介导,引起骨基质硬化、软骨下骨破坏、软骨细胞功能障碍。同时积累的葡萄糖可引起肌肉运动、感觉功能障碍,也可促进 OA 发病^[12]。过敏反应发生变态反应性炎症,其炎症发生于有外源性变应原存在的个体,同时有证据支持自身免疫机制可能参与该反应,且自身抗原能增强炎症反应^[13],可致更严重组织损伤,促进 RA 并发 OA。

综上所述,RA 合并 OA 好发于老年患者,晨僵时间较短,不对称性关节症状及功能活动障碍较多见;RF 和抗 CCP 抗体阳性率较低;合并骨质疏松

(OP)、椎间盘突出症及糖尿病较多。RA 合并 OA 发病与年龄、病程、BMI、饮酒、糖尿病及过敏史等因素有关。了解上述特点对诊断 RA 合并 OA,选择合适干预措施和治疗方案,控制病情,非常有意义。

参考文献

- [1] 田新平,李梦涛,曾小峰.我国类风湿关节炎诊治现状与挑战:来自中国类风湿关节炎 2019 年年度报告[J].中华内科杂志,2021,60(7):593-598.
- [2] 中华医学会风湿病学分会.2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J].中华内科杂志,2018,57(4):242-251.
- [3] Zhang ZY, Huang CB, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition) [J]. Ann Translat Med, 2020,8(19):1213.
- [4] 傅秋月,张琼晔.类风湿关节炎患者并发骨质疏松症的危险因素调查[J].中国医院统计,2019,26(2):158-160.
- [5] 平春玲,王华,李渊博.类风湿关节炎共病的临床特点及危险因素分析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(15):25,28.
- [6] 廖德发.我国骨性关节炎流行病学调查现状[J].微创医学,2017,12(4):521-524.
- [7] 叶子,王芬.类风湿关节炎合并骨质疏松症患者外周血 T 淋巴细胞亚群、炎症因子水平与骨代谢指标的相关性分析[J].浙江医学,2019,41(9):927-929.
- [8] 于晶晶,李慧敏,马瑞瑞,等.类风湿关节炎合并骨质疏松的发病机制和治疗进展[J].中国现代医学杂志,2020,30(24):51-56.
- [9] 孟静楠,王涛.维生素 D 在类风湿关节炎中的免疫调控作用[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(14):1253-1255.
- [10] 罗美杰,董伟芹,董胜莲,等.老年膝关节骨关节炎患者体重指数对关节症状的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(3):632-634.
- [11] 徐月辰,徐胜前,何秋时,等.体质指数和体脂百分比与类风湿关节炎继发骨质疏松的相关性研究[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(9):1165-1169.
- [12] 陈俊,张娜玲,邹冰,等.糖尿病和高糖血症在骨性关节炎中的作用[J].局解手术学杂志,2020,29(7):590-593.
- [13] 丁淼淼,郭琳,吴齐雁,等.伴药物过敏的类风湿关节炎 15 例临床分析[J].沈阳部队医药,2010,23(5):339-340.

(上接第 1941 页)

- [11] Zajo KN, Fadel JR, et al. Orexin A-induced enhancement of attentional processing in rats: role of basal forebrain neurons [J]. Psychopharmacology (Berl), 2016,233(4):639-647.
- [12] 方增红.麻醉方式对老年骨科患者血清褪黑素水平及对术后认知功能的影响[J].数理医药学杂志,2021,34(6):850-852.
- [13] Zhang H, Zheng J, Wang R, et al. Serum Phosphorylated Neurofilament Heavy Subunit-H, a Potential Predictive Biomarker for Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly

Subjects Undergoing Hip Joint Arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2019,34(8):1602-1605.

- [14] 王淑娟,陶利军.老年腰椎手术全麻术后患者早期认知功能与食欲素 A 的相关性研究[J].解放军医学杂志,2020,45(8):845-850.
- [15] 袁颖,常宏,袁弘琼,等.褪黑素对大鼠前额叶皮层缺血诱发认知功能障碍的影响及其受体机制[J].中华麻醉学杂志,2021,41(12):1514-1517.

SCH患者血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1和t-PA水平及临床意义

王莹¹ 周飞¹ 益智辉^{2*}

[摘要] **目的** 探究亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)水平及临床意义。**方法** 选取2018年6月至2021年6月安徽省蒙城县第二人民医院104例SCH患者(重度组36例、轻度组68例),另以同期50名健康体检者为对照组,检测受试对象血清促甲状腺激素(TSH)及Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA水平,随访1年,评价自然预后。**结果** TSH、Hcy、Fib、PAI-1水平:重度组>轻度组>对照组,t-PA水平:重度组<轻度组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清TSH与Hcy、Fib、PAI-1均呈正相关($P<0.05$),与t-PA呈负相关($P<0.05$)。重度组自然预后不良52.78%,高于轻度组的26.47%,差异有统计学意义($P<0.05$)。自然预后不良组血清Hcy、Fib、PAI-1水平高于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清Hcy、Fib、PAI-1预测自然预后不良的ROC曲线下面积分别为0.946、0.927、0.860。**结论** SCH患者血清Hcy、Fib、PAI-1水平与患者严重程度、自然预后有关。

[关键词] 亚临床甲状腺功能减退症;同型半胱氨酸;纤维蛋白原;纤溶酶原激活物抑制剂-1;自然预后

Levels of serum Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA in SCH patients and their clinical significance

WANG Ying¹, ZHOU Fei¹, YI Zhihui^{2*}

(1. Department of Laboratory Medicine, the Second People's Hospital of Mengcheng County, Bozhou, Anhui, China, 233500; 2. Department of Laboratory Medicine, Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Bozhou, Anhui, China, 236800)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate clinical significance of serum homocysteine (Hcy), D-dimer (D-D), fibrinogen (Fib), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** 104 patients with SCH in the Second People's Hospital of Mengcheng County were selected between June 2018 and June 2021, including 36 cases in the severe group and 68 cases in the mild group, and another 50 healthy subjects with physical examination during the same period were selected as the control group. Serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) and Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA were detected among all study subjects, and the natural prognosis was evaluated at 1 year of follow-up. **Results** The levels of TSH, Hcy, Fib and PAI-1: severe group > mild group > control group while t-PA level: severe group < mild group < control group ($P<0.05$). Serum TSH was positively correlated with Hcy, Fib, and PAI-1 ($P<0.05$), and was negatively correlated with t-PA ($P<0.05$). The natural prognosis of the severe group was 52.78%, which was higher than that of the mild group (26.47%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum Hcy, Fib and PAI-1 in the poor natural prognosis group were higher than those in the good group ($P<0.05$). The areas under the ROC curves of

基金项目:安徽省卫生计生委科研项目(2018QK053)

作者单位:1.安徽省蒙城县第二人民医院检验科,安徽,亳州 233500

2.安徽省亳州市中医院检验科,安徽,亳州 236800

*通信作者:益智辉, E-mail: 376023843@qq.com

serum Hcy, Fib, and PAI-1 for predicting poor natural prognosis were 0.946, 0.927, and 0.860 respectively.

Conclusion Serum Hcy, Fib and PAI-1 levels in patients with SCH are related to the severity and natural prognosis of patients.

[KEY WORDS] Subclinical hypothyroidism; Homocysteine; Fibrinogen; Plasminogen activator inhibitor-1; Natural prognosis

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)为常见的内分泌疾病,该类患者血液游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)检测结果正常,而促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)异常升高^[1]。SCH患者一般无典型甲减临床症状,但随着时间延长,大部分患者未来可出现甲减症状,需引起临床重视^[2]。越来越多报道显示,SCH与糖脂代谢紊乱、血液黏度改变等有关,可增加患者动脉粥样硬化及心血管疾病风险,早期预测和超前预防是关键^[3-4]。高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是心血管疾病的独立影响因素,其可能对SCH发生、发展也有促进作用^[5]。D-二聚体(D-Dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogenactivatorinhibitor-1, PAI-1)、组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator)均是常见凝血-纤溶指标,这些指标异常变化与机体血栓形成或出血密切相关^[6]。基于以上研究背景,本研究通过分析SCH患者血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA水平变化及与自然预后关系,旨在为该类患者预防提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2021年6月期间于安徽省蒙城县第二人民医院经健康体检发现的SCH患者104例,纳入标准:①符合2017版《成人甲状腺功能减退症诊治指南》^[7]中SCH诊断标准;②初诊,无甲状腺药物治疗;③年龄18~65岁;④血糖、血压、肝肾功能正常;⑤精神、认知良好;⑥均为本地居民,且取得随访配合。排除标准:①既往甲亢或甲减病史;②合并甲状腺结节、甲状腺炎、异位甲状腺等疾病;③甲状腺手术、垂体手术史;④合并下丘脑-垂体疾病、肾脏疾病、动脉粥样硬化、恶性肿瘤等其他影响预后的疾病;⑤妊娠期或产后女性;⑥外科术

后;⑦近期有使用影响甲状腺功能、凝血功能等药物。104例患者(SCH组)中男46例,女58例,年龄24~63岁,平均(41.72±12.38)岁,其中轻度SCH(TSH<10 mIU/L)68例,重度SCH(TSH≥10 mIU/L)^[7]36例。另招募同期50名健康体检者为对照组,男22名,女28名,年龄25~60岁,平均(40.35±9.27)岁。SCH组与对照组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究经医院伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本制备

所有患者均于入组次日(对照组为体检当日)采集清晨空腹静脉血5 mL,经转速3 000 rpm、离心半径10 cm离心10 min,分离血清后分装,储存于-80℃冰箱备用,检测前于37℃水浴箱复溶。

1.2.2 血清甲状腺激素检测

选择DXI800型全自动化学发光仪(美国贝克曼公司),采用化学发光法检测FT3、FT4、TSH水平,试剂盒为美国贝克曼公司配套试剂盒,操作步骤与说明书一致。

1.2.3 血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA检测

选择DXC800全自动生化分析仪(美国贝克曼公司),采用循环酶法检测Hcy水平,采用酶联免疫吸附试验法检测PAI-1、t-PA水平,试剂盒均购自北京康思润业生物技术有限公司;选择迈瑞普利生C2000-A型全自动凝血分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测D-D、Fib水平,试剂盒为迈瑞生物配套试剂盒,操作步骤均与说明书一致。

1.2.4 随访

患者每3个月门诊复查1次,了解自然预后情况,包括转为正常、重度转轻度、不变、轻度转重度、甲减、动脉粥样硬化、心血管疾病;其中轻度转为重度、甲减、动脉粥样硬化、心血管疾病均视为自然预后不良(不良组),其余视为自然预后良好(良好组)。共随访1年,截止时间2022年6月30日,期间均无特殊干预。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 24.0 统计软件进行统计分析, 计量资料符合正态分布时采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组内两两比较行 LSD-t 检验; 两组间比较行独立样本 *t* 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关分析法; 预后预测通过绘制受试者工作特征曲线 (Receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清甲状腺激素水平比较

三组血清 FT3、FT4 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), TSH 水平: 重度组 $>$ 轻度组 $>$ 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 FT3、FT4、TSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of levels of serum FT3, FT4 and TSH among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
重度组	36	3.42±0.38	15.82±2.91	15.14±3.06 ^{ab}
轻度组	68	3.55±0.43	16.15±3.26	7.25±2.28 ^a
对照组	50	3.61±0.52	16.52±2.48	2.16±0.45
<i>F</i> 值		1.894	0.604	388.629
<i>P</i> 值		0.154	0.548	<0.001

注: 与对照组比较, $^a P < 0.05$; 与轻度组比较, $^b P < 0.05$ 。

2.2 三组血清 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 水平比较

三组血清 D-D 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Hcy、Fib、PAI-1 水平: 重度组 $>$ 轻度组 $>$ 对照组, t-PA 水平: 重度组 $<$ 轻度组 $<$ 对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组血清 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	D-D (mg/L)	Fib (g/L)	PAI-1 (kU/L)	t-PA (kU/L)
重度组	36	14.77±3.02 ^{ab}	0.48±0.22	3.54±0.48 ^{ab}	37.85±9.42 ^{ab}	5.06±1.39 ^{ab}
轻度组	68	12.28±2.25 ^a	0.45±0.24	2.93±0.54 ^a	25.99±7.18 ^a	5.83±1.48 ^a
对照组	50	8.91±2.28	0.39±0.15	2.69±0.52	22.26±5.35	6.44±1.62
<i>F</i> 值		62.068	2.138	28.890	51.051	8.274
<i>P</i> 值		<0.001	0.121	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, $^a P < 0.05$; 与轻度组比较, $^b P < 0.05$ 。

2.3 患者甲状腺激素与 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 相关性

Pearson 相关性分析显示, 血清 TSH 与 Hcy、Fib、PAI-1 均呈正相关 ($P < 0.05$), 与 t-PA 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 D-D 则无明显相关性 ($P > 0.05$); FT3、FT4 与 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 均无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 患者甲状腺激素与 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 相关性

Table 3 Correlation between thyroid hormones and Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA in patients

指标	Hcy	D-D	Fib	PAI-1	t-PA
FT3	-0.128	0.102	-0.071	0.106	0.124
FT4	-0.105	0.133	-0.092	0.095	0.117
TSH	0.402 ^a	0.185	0.338 ^a	0.285 ^b	-0.214 ^b

注: $^a P < 0.01$, $^b P < 0.05$ 。

2.4 不同程度患者自然预后情况比较

随访 1 年内, 14 例轻度转为重度, 13 例转为甲减, 8 例检出动脉粥样硬化, 2 例发生心血管疾病, 均视为自然预后不良。其中重度组 19 例 (52.78%) 预后不良, 轻度组 18 例 (26.47%) 预后不良, 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.108$, $P = 0.008$)。见表 4。

2.5 良好组与不良组血清 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 水平比较

自然预后不良组血清 Hcy、Fib、PAI-1 水平均显著高于良好组, 差异有统计意义 ($P < 0.05$), 但两组 D-D、t-PA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA 水平对预后预测价值

血清 Hcy、Fib、PAI-1 对 SCH 患者自然预后不

表 4 不同程度患者自然预后情况 [$n(\%)$]

Table 4 Natural prognosis of patients with different degrees [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	转为正常	转为轻度	不变	转为重度	甲减	动脉粥样硬化	心血管疾病	预后不良合计
重度组	36	4(11.11)	7(19.44)	6(16.67)	10(27.78)	7(19.44)	2(5.56)	19(52.78)	
轻度组	68	31(45.59)	19(27.94)	14(20.59)	3(4.41)	1(1.47)	0(0.00)	18(26.47)	
合计	104	34(32.69)	7(6.73)	25(24.04)	14(13.46)	13(12.50)	8(7.69)	2(1.92)	37(35.58)

表5 良好组与不良组血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels of serum Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA between the good group and the poor group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	D-D (mg/L)	Fib (g/L)	PAI-1 (kU/L)	t-PA (kU/L)
不良组	37	17.38 \pm 2.43	0.47 \pm 0.20	3.78 \pm 0.49	38.33 \pm 8.82	5.29 \pm 1.35
良好组	67	10.80 \pm 3.25	0.45 \pm 0.26	2.79 \pm 0.45	25.55 \pm 7.72	5.71 \pm 1.56
t值		10.765	0.499	10.320	7.686	1.392
P值		<0.001	0.619	<0.001	<0.001	0.167

良均有较高预测价值, ROC曲线下面积分别为0.946、0.927、0.860。见图1、表6。

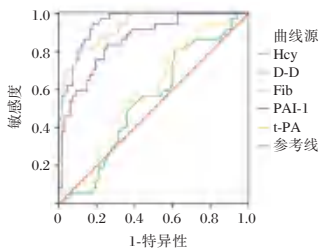


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

表6 血清Hcy、D-D、Fib、PAI-1、t-PA水平对预后不良的预测价值

Table 6 Predictive value of serum Hcy, D-D, Fib, PAI-1 and t-PA levels on poor prognosis

指标	面积	标准误	95% CI	临界值	敏感度	特异度
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	0.946	0.019	0.909~0.984	13.39	0.946	0.821
D-D (mg/L)	0.544	0.057	0.432~0.657			
Fib (g/L)	0.927	0.024	0.879~0.975	3.38	0.811	0.910
PAI-1 (kU/L)	0.860	0.037	0.788~0.932	29.32	0.838	0.746
t-PA (kU/L)	0.583	0.057	0.471~0.694			

Fib为肝脏合成的一种急性时相蛋白,具有凝血功能;tPA为重要的纤溶酶原激活物,PAI-1是纤溶系统主要抑制因子,二者动态平衡在维持正常血液系统功能中占重要地位。本研究发现,SCH患者Fib、PAI-1水平升高,tPA降低,且与TSH水平有相关性,提示SCH患者存在凝血-纤溶稳态失衡。由Thibord等^[11]、Janovsky^[12]报道可知,SCH患者因甲状腺分泌相对不足、机体代谢率下降,可导致包括凝血因子在内的全身系统性蛋白减少,血液进入低凝状态。为提高机体凝血功能,Fib可代偿性升高,还可导致脂质代谢紊乱;高甘油三酯、高低密度脂蛋白水平可增加PAI-1活性及PAI-1 mRNA表达,同时血管内皮tPA释放减少,高表达PAI-1本身也可抑制tPA活性,最终导致机体纤溶活性下降^[11-12],支持本研究结果。本文自然预后不良组血清Fib、PAI-1明显高于良好组,二者预测SCH自然预后不良的ROC曲线下

3 讨论

Hcy为蛋氨酸代谢中间产物,其代谢需要维生素B6、叶酸等参与,SCH患者机体代谢速率下降,一方面容易因胃酸分泌减少、肠道吸收不良使得维生素B6、叶酸等不足,另一方面因甲基转移酶合成降低影响蛋氨酸合成,从而造成Hcy代谢受阻,引起血液中Hcy堆积^[8]。本文发现SCH患者血清Hcy水平明显升高,且重度组更高,Hcy与TSH表达呈正相关,提示Hcy与SCH病情程度有关。唐甜甜等^[9]报道显示,合并SCH的腔隙性脑梗死患者高Hcy血症比例明显升高,支持本研究结果。Hcy水平越高,可提示SCH病情越重,患者出现甲减的风险更高^[10]。本研究自然预后不良组血清Hcy明显更高,其预测SCH自然预后不良的ROC曲线下面积为0.946,提示Hcy可作为SCH患者预后预测指标。本研究结果提示,应重视SCH患者的临床干预,尤其是伴高Hcy血症患者,必要时可联合维生素B6、叶酸等应用以降低Hcy水平,从而改善预后。

面积分别为0.927、0.860,展现出较好的预测价值。van Dijk等^[13]研究指出,血液中Fib经凝血酶作用后,能破坏内皮细胞在红细胞表面的吸附,而且Fib本身也可在血管壁沉积,故Fib升高可促进血栓及动脉粥样硬化形成,增加心血管病风险。Khoukaz等^[14]报道显示,PAI-1高表达可介导内皮细胞功能紊乱、促进平滑肌细胞迁移、促进血栓形成等,从而参与动脉粥样硬化进程。上述报道支持本文结果。本研究显示,不同程度SCH患者Fib、PAI-1、tPA变化趋势一致,且重度组升高或降低更明显,可能与重度SCH甲状腺激素相对更缺乏有关。

综上所述,SCH患者血清Hcy、Fib、PAI-1水平明显升高,而t-PA水平明显降低,且与病情严重程度有关,其中Hcy、Fib、PAI-1对自然预后有一定预测价值,可为临床针对性干预提供一定参考。

(下转第1958页)

血清 CN-1、 β 2-MG 与 2 型糖尿病患者微血管病变的关系

胡文秀¹ 徐润和¹ 许珊珊¹ 叶启宝^{2*}

[摘要] 目的 探究血清肌肽酶-1(CN-1)、血清 β 2 微球蛋白(β 2-MG)与 2 型糖尿病(T2DM)患者微血管病变(DMAP)的关系。方法 分析 2019 年 3 月至 2022 年 4 月庐江县人民医院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 98 例,根据是否合并 DAMP 分为对照组(不合并 DAMP, $n=64$)和观察组(合并 DAMP, $n=34$)。采用单因素分析 T2DM 患者并发 DMAP 的影响因素;采用 spearman 分析法分析血清 CN-1、 β 2-MG 与 2 型糖尿病患者微血管病变的相关性;经二元 Logistic 回归分析血清 CN-1、 β 2-MG 水平与 T2DM 并发 DMAP 的关系,并基于受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CN-1、 β 2-MG 水平评估 T2DM 患者 DMAP 的诊断价值。结果 经单因素分析,观察组的 FPG、TC、TG、CN-1、 β 2-MG 水平均高于对照组,且观察组的病程较对照组的短,差异有统计学意义($t=12.579, 2.701, 2.159, 3.944, 7.245, 2.598, P<0.05$);经 Spearman 相关分析,患者的血清 CN-1、 β 2-MG 水平均与 T2DM 患者 DMAP 呈正相关($P<0.05$);二元 Logistic 回归分析结果显示,病程、FPG 水平、血清 CN-1 水平、 β 2-MG、TC、TG 水平为 DMAP 的独立影响因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,CN-1、 β 2-MG 诊断 DMAP 的曲线下面积(AUC)分别是 0.742、0.800,两者联合诊断 DMAP 的 AUC 为 0.905,诊断价值高于两者单独诊断($P<0.05$)。结论 血清 CN-1、 β 2-MG 是 DAMP 的独立影响因素,两者联合诊断 T2DM 患者的 DMAP 具有较高的诊断效能。

[关键词] 血清肌肽酶-1;血清 β 2 微球蛋白;2 型糖尿病;微血管病变

Relationship between serum CN-1, β 2-MG and microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

HU Wenxiu¹, XU Runhe¹, XU Shanshan¹, YE Qibao^{2*}

(1. Department of Nephroendocrinology, Lujiang County People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 231500; 2. Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Binhu District, the First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 230061)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum carnosinase-1 (CN-1), serum β 2 microglobulin (β 2-MG) and microangiopathy (DMAP) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 98 patients with type 2 diabetes who were admitted to the Endocrinology Department of Lujiang County People's Hospital from March 2019 to April 2022 were analyzed and divided into the control group (without DAMP, $n=64$) and the observation group (with DAMP, $n=34$). Univariate analysis was used to analyze the influencing factors of T2DM patients complicated with DMAP; Spearman analysis was used to analyze the correlation between serum CN-1, β 2-MG and microangiopathy in patients with type 2 diabetes. Binary Logistic regression was used to analyze serum CN-1, β 2-MG The relationship between serum CN-1 and β 2-MG levels and T2DM complicated with DMAP was analyzed, and the diagnostic value of DMAP in T2DM patients was evaluated based on the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum CN-1 and β

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020267)

作者单位:1.安徽省合肥市庐江县人民医院肾脏内分泌科,安徽,合肥 231500

2.安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院滨湖院区内分泌科,安徽,合肥 230061

*通信作者:叶启宝, E-mail:yeqibao@163.com

2-MG levels. **Results** Through univariate analysis, the levels of FPG, TC, TG, CN-1, and β 2-MG in the observation group were higher than those in the control group, and the course of disease in the observation group was shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ($t=12.579, 2.701, 2.159, 3.944, 7.245, 2.598, P<0.05$). According to Spearman correlation analysis, serum CN-1 and β 2-MG levels of patients were positively correlated with DMAP in patients with T2DM ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that, the course of disease, FPG level, serum CN-1 level, β 2-MG, TC, TG levels were independent influencing factors of DMAP ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of CN-1 and β 2-MG in the diagnosis of DMAP were 0.742 and 0.800, respectively, and the AUC of the combined diagnosis of DMAP was 0.905, and the diagnostic value was higher than that of the two alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CN-1 and β 2-MG are independent influencing factors of DMAP, and the combination of the two has high diagnostic efficiency in diagnosing DMAP in patients with T2DM.

[KEY WORDS] Serum carnosinase-1; Serum β 2 microglobulin; Type2 diabetes; Microangiopathy

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)为糖尿病中的主要发病类型,在高收入国家中, T2DM的患者占糖尿病患者的85%~95%,在中等收入乃至低收入国家的占比可能会更高^[1-2]。糖尿病微血管病变(diabetic microangiopathy, DMAP)是T2DM常见的并发症,其主要以微血管基底膜增厚并有透明样物质沉积为特征,主要表现为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)等,相比于无DMAP的患者而言, T2DM患者合并DMAP后死亡风险会急剧增加^[3]。因此早期识别DMAP的发生是有效减低T2DM患者死亡率的关键环节。研究发现,低水平的血清肌肽酶-1(dipeptide carnosinase 1, CN-1)可能通过维持组织中高浓度的肌肽从而对糖化和(或)氧化性组织损伤具有较好的保护作用^[4]。血清 β 2微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)水平能够作为敏感指标反映糖尿病患者早期肾小球以及肾小管的损害情况。本文主要对T2DM患者CN-1、 β 2-MG水平与T2DM患者并发DMAP的关系进行研究,以期为T2DM患者发生DMAP的早期诊疗提供参考数据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2022年4月于安徽省庐江县人民医院内分泌科收治的98例2型糖尿病患者,按照是否发生微血管病变分为对照组(不合并DAMP, $n=64$)和观察组(合并DAMP, $n=34$)。

纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[5]的标准确诊为2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM);②临床表现为口服葡萄糖

耐量试验期间至少8h或者是餐后2h内无热量摄入的情况,空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $\geq 126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L)^[6];③按照《基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021年版)》^[7]的标准完成DMAP筛查;④糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA1c) $\geq 7\%$ ^[8];⑤临床资料完整。排除标准:①合并急性或慢性感染者;②已确诊具有大血管病变者;③有严重脏器功能异常者;④开始研究前已接受过DMAP治疗者;⑤年龄 <18 岁。所有患者或家属均已签署知情同意。本研究经安徽省庐江县人民医院医学伦理会审批并通过。

1.2 方法

患者于清晨空腹采集其肘静脉血4 mL,采用0.109 mol/L的枸橼酸抗凝,离心速度为3 500 r/min,离心半径8 cm,离心时间为10 min,取上清液装于EP管,并保存于 -80°C 的低温冰箱内待检。测定血清CN-1水平采用固相夹心法酶联免疫吸附实验,并使用ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定,采用全自动生化分析仪(型号:日立7600 Series,厂家:日立高新技术(上海)国际贸易有限公司)测定 β 2-MG水平。另对研究组进行空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG)、HbA1c、甘油三酯(Tri-glyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)检测。其中HbA1c使用全自动糖化血红蛋白仪(型号:HLC-723G11,厂家:东曹(上海)生物科技有限公司)进行检测;FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C采用全自动生化分析仪(型号:日立7600 Series,厂家:日立高新技术(上海)国际贸易有限公司)测定。

1.3 观察指标

①比较血清 CN-1、β2-MG 在不同人群中的水平;②微血管病变诊断标准^[1]:DR:同一名眼科医生对全部患者进行免散瞳眼底照相初筛和眼底荧光造影的确诊。DN:患者的肾小球滤过率<60 mL/min 或者是 3~6 个月的复查中至少有两次复查出现尿白蛋白/肌酐比值≥30 mg/g。比较对照组和观察组的血清 CN-1、β2-MG 的水平;③分析影响 T2DM 患者并发 DMAP 的危险因素,并判断血清 CN-1、β2-MG 诊断 T2DM 患者合并 DMAP 的价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者并发 DMAP 的危险因素,并采用 ROC 曲线判断血清 CN-1、β2-MG 对 T2DM 患者并发 DMAP 的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 T2DM 患者并发 DMAP 的单因素分析

单因素分析结果显示,观察组的合并高脂发生率、病程、HbA1c、FPG、CN-1、β2-MG 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的年龄、性别、体重指数、合并高血压发生率、收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 CN-1、β2-MG 与 T2DM 患者并发 DMAP 的关系

经 Spearman 相关分析,患者的 CN-1 水平与 T2DM 患者并发 DMAP 呈正相关($r = 0.304, P < 0.05$),患者的 β2-MG 水平与 T2DM 患者并发 DMAP 呈正相关($r = 0.401, P < 0.05$)。

2.3 影响 T2DM 患者 DMAP 的多因素 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否发生 DMAP 作为因变量(否=0,是=1),以病程、FPG 水平、CN-1 水平、β2-MG 水平为自变量,Logistic 回归分析结果显示,病程、FPG 水平、血清 CN-1 水平、β2-MG、TC、TG 水平为 DMAP 的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 CN-1、β2-MG 对 T2DM 患者 DMAP 的诊断价值

绘制血清 CN-1、β2-MG 水平诊断 T2DM 患者并发 DMAP 的 ROC 曲线,ROC 曲线分析显示,血

表 1 影响 T2DM 患者并发 DMAP 的单因素分析

$[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 1 Univariate analysis of the influence of T2DM patients complicated with DMAP $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

因素	对照组 (n=34)	观察组 (n=64)	χ^2/t 值	P 值	
年龄(岁)	56.12±5.49	55.79±5.61	0.279	0.781	
性别	女	15(44.12)	29(45.31)	0.013	0.910
	男	19(55.88)	35(54.69)		
体重指数(kg/m ²)	24.29±3.64	24.38±3.71	0.115	0.909	
合并高血压	有	14(41.18)	38(59.37)	2.953	0.086
	无	20(58.82)	26(40.63)		
合并高血脂	有	8(23.53)	7(10.94)	2.716	0.099
	无	26(76.47)	57(89.06)		
病程(年)	7.53±1.24	6.99±0.81	2.598	0.011	
收缩压(mmHg)	120.04±10.02	119.16±11.03	0.388	0.699	
舒张压(mmHg)	75.91±8.63	76.07±8.58	0.088	0.930	
HbA1c(%)	8.56±2.00	9.26±2.01	1.999	0.103	
FPG(mmol/L)	7.62±0.67	9.73±0.98	12.579	<0.001	
TC(mmol/L)	5.45±0.58	5.79±0.60	2.701	0.008	
TG(mmol/L)	1.95±0.22	2.03±0.25	2.159	0.033	
LDL-C(mmol/L)	2.56±0.74	2.48±0.73	0.514	0.609	
HDL-C(mmol/L)	1.24±0.16	1.26±0.18	0.544	0.588	
CN-1(μg/L)	9.30±3.03	7.04±2.51	3.944	<0.001	
β2-MG(μg/mL)	0.58±0.21	0.36±0.09	7.245	<0.001	

表 2 T2DM 患者 DMAP 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of DMAP in T2DM patients

指标	β 值	SE 值	WALD 值	OR 值	95% CI	P 值
病程	2.049	0.964	4.518	7.760	1.173~51.338	0.034
FPG	1.678	0.792	4.489	5.355	1.134~25.288	0.034
CN-1	0.589	0.291	4.097	1.802	1.019~3.188	0.043
β2-MG	0.803	0.313	6.582	2.232	1.209~4.123	0.010
TC	0.361	0.107	11.383	1.435	1.163~1.770	0.001
TG	0.709	0.312	5.164	2.032	1.102~3.745	0.023

清 CN-1、β2-MG 以及两者联合诊断对应的 AUC 为 0.742、0.800、0.905。其对应的约登系数为 0.429、0.601、0.774。联合诊断的价值高于 CN-1、β2-MG 单独对 T2DM 患者并发 DMAP 的诊断价值($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

3 讨论

T2DM 是一种以慢性高血糖为特征的一组代谢性疾病,其发病原因十分复杂,随着病程的进展,T2DM 可以引起不同程度的器官损伤、功能障碍或者是衰竭,引发一系列严重的慢性疾病,主要有糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、DN、和 DR、糖尿病脑血管病变、糖尿病下肢血管病变,已然成为世界性的重大卫生问题。其中微血管病变主要包括 DR、DN 等,在 T2DM 患者中 DR 的发病率为 24.61%,DN 为

表3 血清CN-1、β2-MG水平以及联合检测对T2DM患者并发DMAP的诊断价值

Table 3 Serum CN-1, β2-MG levels and the diagnostic value of combined detection in patients with T2DM complicated by DMAP

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
CN-1	9.022	0.429	0.702	0.727	0.742	0.701~0.854	<0.05
β2-MG	0.579	0.601	0.801	0.800	0.800	0.759~0.912	<0.05
联合检测		0.774	0.873	0.901	0.905	0.841~0.988	<0.05

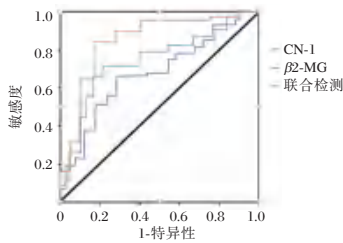


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

26.04%，发病率较高^[9-10]。因此，及时明确地诊断T2DM患者是否并发DMAP，并采取积极干预措施具有重要意义。

周红军等^[6]对血清CN-1、β2-MG水平进行比较：T2DM合并DN的患者>单纯T2DM患者>健康体检者。谷沛等^[11]的研究发现DR患者的血清β2-MG水平明显高于未合并DR的患者。本文中，T2DM患者的CN-1、β2-MG水平均高于健康人群，并且T2DM合并DMAP患者中的CN-1、β2-MG水平均高于单纯T2DM患者，与上述文献结果一致。说明CN-1、β2-MG与T2DM患者发生DMAP存在一定的关系，能够作为评估T2DM患者是否发生DMAP的重要指标。肌肽作为一种具有多种生化特性的二肽，其保护T2DM患者的肾脏免受肾病影响的机制是消除氧自由基的产生，且DMAP发生的主要原因之一为线粒体产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)，而肌肽能够有效地降低ROS的水平，抑制机体形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)并且减少转化生长因子-β的产生，而CN-1作为这种肌肽的降解酶，其含量的降低能够增加组织中肌肽的含量，从而使得机体发生DMAP的几率下降。Zhou等^[12]研究表明，DN患者的血清CN-1水平显著升高。β2-MG是一种低分子量的蛋白质，能够作为肾小管间质损伤的经典生物标志物，肾脏为其唯一的排泄途径，血清β2-MG联

合HbA1c以及尿β2-MG能够作为T2DM患者是否并发DMAP的判断指标。本文通过多元Logistic回归分析发现，病程、FPG水平、血清CN-1水平、β2-MG、TC、TG水平为影响T2DM患者并发DMAP的危险因素。刘庆山等^[13]通过探究生化指标联合检测在糖尿病患者DMAP的临床意义，发现糖尿病病程、空腹血糖等是糖尿病微血管疾病的独立危险因素。龚红波^[14]的研究结果显示FBG、TC、TG均为DMAP的主要危险因素。陈斌等^[15]的研究表明β2-MG为T2DM患者并发DR的独立危险因素。本研究发现，虽然血清CN-1、血清β2-MG对T2DM患者并发DMAP具有诊断价值，但两者联合检测的诊断价值高于单独诊断的价值，为疾病的早诊断、早治疗提供新的检测指标。

综上所述，血清CN-1、血清β2-MG在T2DM合并DMAP患者中的水平远高于正常人群以及单纯T2DM患者，并且血清CN-1和β2-MG的高水平与T2DM患者并发DMAP具有一定的联系。因此，临床上可以通过检测血清CN-1、血清β2-MG水平，以早期诊断T2DM并发DMAP的患者。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 516-520.
- [2] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39+57.
- [3] Yu D, Shang J, Cai Y, et al. Derivation and external validation of a risk prediction algorithm to estimate future risk of cardiovascular death among patients with type 2 diabetes and incident diabetic nephropathy: prospective cohort study [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000735.
- [4] 杨光, 徐新, 张宇, 等. 2型糖尿病患者皮肤晚期糖基化终末产物和血清肌肽酶-1与糖尿病微血管并发症的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1082-1087.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482-548.
- [6] 周红军, 许珊珊, 杨铭. 2型糖尿病肾病患者血清肌肽酶-1、β2-微球蛋白水平及其与肾功能的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 945-948.
- [7] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会基层卫生分会基层糖尿病学部, 江苏省基层内分泌特色科室孵化联盟. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识(2021年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(6): 16-38.
- [8] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

血清 AMH、 β -HCG 联合 FORT 在 高龄不孕女性体外受精-胚胎移植妊娠结局中的预测

张淑贞 王磊* 张敬

[摘要] **目的** 分析血清抗苗勒管激素(AMH)、人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)联合卵泡输出率(FORT)在 高龄不孕女性体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局中的预测价值。**方法** 收集 2021 年 3 月至 2022 年 3 月在衡水市人民医院行 IVF-ET 治疗不孕女性 114 例,根据其获卵数分亚组:低反应组(获卵数 ≤ 3 个)38 例、正常反应组(获卵数 4~15 个)49 例,高反应组(获卵数 ≥ 16 个)27 例。对比卵巢反应不同者 AMH、 β -HCG、FORT 值;收集不同妊娠结局患者一般资料,分析影响妊娠结局相关因素;分析血清 AMH、 β -HCG 联合 FORT 对患者妊娠结局预测价值。**结果** 卵巢反应不同者中 AMH、 β -HCG、FORT 值均为高反应组 $>$ 正常反应组 $>$ 低反应组,差异均有统计学意义($P<0.05$);非正常妊娠组移植胚胎数、LH/FSH、AMH、 β -HCG、FORT 均低于正常妊娠组,年龄、Gn 用量均高于正常妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组在不孕病程、不孕类型、窦卵泡数、受精率、优质胚胎数、获卵总个数中比较差异无统计学意义($P>0.05$);经 Logistic 回归分析显示,年龄、LH/FSH、Gn 用量、移植胚胎数、LH/FSH、AMH、 β -HCG、FORT 为影响妊娠结局的相关因素($P<0.05$);ROC 结果显示,AMH、 β -HCG、FORT 联合检测对妊娠结局预测 ACU 为 0.798(95%CI:0.648~0.898)明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。**结论** AMH、 β -HCG、FORT 可作为高龄不孕女性 IVF-ET 妊娠结局预测的重要参考指标,三者联合预测效能更佳,可为预防及降低不良妊娠结局提供参考。

[关键词] 高龄不孕;体外受精-胚胎移植;妊娠结局

Prediction of serum AMH, β -HCG combined with FORT in pregnancy outcomes of in vitro fertilization embryo transfer in elderly infertile women

ZHANG Shuzhen, WANG Lei*, ZHANG Jing

(Department of Reproductive Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of serum anti-Müllerian hormone (AMH), human chorionic gonadotropin (β -HCG) combined with follicle output rate (FORT) in pregnancy outcomes of in vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) in elderly infertile women. **Methods** 114 infertile women who underwent IVF-ET in our hospital from March 2021 to March 2022 were collected, and were divided into subgroups according to the number of oocytes retrieved: 38 cases in the low response group (the number of oocytes retrieved ≤ 3), 49 cases in the normal response group (the number of oocytes retrieved 4-15), and 27 cases in the high response group (the number of oocytes retrieved ≥ 16). The values of AMH, β -HCG and FORT in patients with different ovarian responses were compared; the general data of patients with different pregnancy outcomes were collected, and the related factors affecting pregnancy outcome were analyzed; the predictive value of serum AMH, β -HCG combined with FORT on pregnancy outcome of patients was analyzed. **Results** The values of AMH, β -HCG and FORT in the women with different ovarian responses were all that the high response group $>$ the normal response group $>$ the low response group, and the differences were

基金项目:衡水市科技计划项目(2018014004Z)

作者单位:衡水市人民医院生殖医学科,河北,衡水 053000

*通信作者:王磊, E-mail:wanglei-0320@163.com

statistically significant ($P < 0.05$). The number of transferred embryos, LH/FSH, AMH, β -HCG, and FORT in the abnormal pregnancy group were lower than those in the normal pregnancy group, and the age and Gn dosage were higher than those in the normal pregnancy group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the duration of infertility, infertility type, the number of antral follicles, fertilization rate, number of high-quality embryos, and total number of eggs retrieved between the two groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, LH/FSH, Gn dosage, number of transferred embryos, LH/FSH, AMH, β -HCG, and FORT were the related factors affecting pregnancy outcome ($P < 0.05$). The ROC results showed that the ACU of the combined detection of AMH, β -HCG and FORT to predict pregnancy outcome was 0.798 (95% CI: 0.648-0.898), which was significantly higher than the three diagnoses alone ($P < 0.05$). **Conclusion** AMH, β -HCG and FORT can be used as important reference indicators for the prediction of IVF-ET pregnancy outcome in elderly infertile women. The combination of the three has better predictive performance and can provide reference for preventing and reducing adverse pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] Infertility in advanced age; In vitro fertilization-embryo transfer; Pregnancy outcome

随着年龄增长,女性生育能力显著下降,在45岁以后女性基本没有生育能力,高龄所致的不孕人数也逐渐增加^[1]。体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET)是高龄不孕女性可再次生育的有效手段,但在临床应用中发现,在IVF-ET后孕妇有较高的流产率、异位妊娠及多胎妊娠率。寻找简单有效的生化指标预测患者妊娠结局,早期发现不良妊娠为当务之急^[2]。抗苗勒管激素(Anti Mullerian hormone, AMH)是近年临床中预测卵巢功能及其反应性的新型参考指标,在妊娠结局预测中也有一定参考价值^[3]。人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, β -HCG)是早期妊娠中常用的诊断指标,在妊娠后2 d机体血液中 β -HCG明显升高,且具有较高特异性^[4]。卵泡输出率(Follicle output rate, FORT)是在2011年被首次提出的概念,是在HCG日双侧卵巢16~22 mm排卵前卵泡数与促排卵前窦卵泡数的百分比,可有效评估卵巢对促性腺激素的敏感性^[5]。上述指标均为与女性妊娠相关的有效指标。本文将通过分析血清AMH、 β -HCG、FORT在IVF-ET中的表达情况,了解三者联合诊断在IVF-ET中的预测价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年3月至2022年3月在衡水市人民医院行IVF-ET治疗不孕女性114例,年龄平均(39.56 ± 2.17)岁,不孕病程(4.52 ± 0.88)年,根据其获卵数分亚组:低反应组(获卵数 ≤ 3 个)38例、正常反应组(获卵数4~15个)49例,高反应组(获卵

数 ≥ 16 个)27例。纳入标准:①临床治疗及随访等资料均完整;②符合《高龄女性不孕诊治指南》^[6]中相关诊断标准;③应用拮抗剂(GnRH-A)方案行进行控制性超排卵技术治疗者;④经阴道B超检查显示双侧卵巢完整,外观正常,无卵巢囊肿、子宫内膜异位等疾病者。排除标准:①合并存在心、肝、肾等严重原发性疾病;②近6个月有腹盆腔手术、放疗、化疗等影响卵巢功能疾病史者;③存在内分泌、代谢、凝血系统等疾病;④不明原因不孕症或免疫问题引起的不孕症。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 妊娠结局评估^[7]

在患者经GnRH-A方案治疗,从取卵日到移植后的14 d使用达芙通、黄体酮胶囊支持。在14 d过后检测患者尿液hCG,对患者是否妊娠做出初步判断,妊娠结局评估:正常妊娠:在移植后28 d患者进行超声检查,超声显示可见宫内可见孕囊、胚胎、胎心,宫外无异常回声;非正常妊娠:宫外混合回声,宫内无明显孕囊回声则为异位妊娠;宫内见孕囊且宫外混合回声为宫内外同时妊娠;妊娠在12周前终止为早期流产。正常妊娠78例,非正常妊娠36例收集正常妊娠与非正常妊娠患者临床资料包括:年龄、不孕病程、不孕类型(原发性/继发性)、受精率、优质胚胎数、移植胚胎数、获卵总个数、人基因重组促卵泡激素(recombinanthuman follicle stimulating hormone, Gn)用量、黄体生成素/基础卵泡刺激素(luteinizing hormone/basic follicle stimulating hormone, LH/FSH)等。

1.2.2 AMH、β-HCG、FORT 检测

在自然月经周期第 1~3 d 内在患者空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,离心(离心机半径 10 cm,转速 3 000 r/min,时间 10 min)后获取上清液待检。AMH 采用化学发光法进行检测,试剂及仪器均为 Beckman Coulter 公司提供;β-HCG 使用微粒子酶免分析法进行检测,试剂及仪器均为美国雅培公司所提供。FORT:记录 HCG 日≥16 mm 卵泡个数,计算 FORT 值=(HCG 日双侧卵巢 16~22 mm 排卵前卵泡数与促排卵前窦卵泡数的百分比)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,组间采用 *t* 检验,多组间为 *F* 检验;计数资料用 *n*(%)描述,并采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归对影响因素进行分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 AMH、β-HCG 联合 FORT 对患者妊娠结局预测价值,计算其检测曲线下面积(AUC)以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢反应不同者 AMH、β-HCG、FORT 值比较

卵巢反应不同者中 AMH、β-HCG、FORT 值均为高反应组>正常反应组>低反应组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 卵巢反应不同者 AMH、β-HCG、FORT 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AMH(ng/mL)	β-HCG(IU/L)	FORT
低反应	38	1.16±0.78	1 965.66±179.64	0.91±0.13
正常反应	49	4.39±0.44 ^a	2 188.59±182.57 ^a	1.15±0.19 ^a
高反应	27	5.56±0.97 ^{ab}	2 564.85±188.68 ^{ab}	1.67±0.11 ^{ab}
<i>F</i> 值		355.62	84.84	192.65
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与低反应组比较,^a*P*<0.05;与正常反应组比较,^b*P*<0.05。

2.2 不同妊娠结局患者一般资料比较

非正常妊娠组移植胚胎数、LH/FSH、AMH、β-HCG、FORT 均低于正常妊娠组,年龄、Gn 用量均高于正常妊娠组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),两组在不孕病程、不孕类型、受精率、优质胚胎数、获卵总个数中比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 不同妊娠结局患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of general data of patients with different pregnancy outcomes ($\bar{x} \pm s$)

一般资料	正常妊娠组 (<i>n</i> =78)	非正常妊娠组 (<i>n</i> =36)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	40.59±2.84	38.15±2.55	4.399	<0.001
不孕病程(年)	6.11±1.24	5.78±1.58	1.122	0.263
不孕类型 (原发性/继发性)	49/29	21/15	0.209	0.647
受精率(%)	81.57±13.94	80.85±13.45	0.259	0.796
优质胚胎数(个)	55.36±12.49	54.88±12.60	0.190	0.849
移植胚胎数(个)	1.89±0.53	1.34±0.15	6.101	<0.001
获卵总个数(个)	10.69±2.84	9.85±2.77	1.479	0.141
Gn 用量(U)	1 988.54±345.69	2 214.58±345.87	3.244	0.001
LH/FSH	1.87±0.64	1.33±0.16	4.980	<0.001
AMH(ng/mL)	4.18±0.37	2.32±0.55	21.253	<0.001
β-HCG(IU/L)	2 563.29±187.44	1 423.62±180.64	30.517	<0.001
FORT	1.55±0.28	0.42±0.11	3.512	0.001

2.3 影响患者妊娠结局相关因素分析

经将表 2 中统计有意义的因素代入条件 Logistic 回归模型分析中发现,年龄、LH/FSH、Gn 用量、移植胚胎数、LH/FSH、AMH、β-HCG、FORT 为影响妊娠结局的相关因素(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 AMH、β-HCG 联合 FORT 对患者妊娠结局预测价值

ROC 结果示,AMH、β-HCG、FORT 联合检测对妊娠结局预测 ACU 为 0.798(95% CI: 0.648~0.898)明显高于三者单独诊断(*P*<0.05)。见表 4、图 1。

表 3 影响儿童近视相关环境因素分析

Table 3 Analysis of environmental factors affecting children's myopia

因素	代表意义	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	<i>P</i> 值
X ₁ =1(参照=0)	年龄	0=<39岁;1=≥39岁	0.615	0.216	5.603	1.849(1.211~2.824)	0.002
X ₂ =1(参照=0)	移植胚胎数	0=<1.34(个);1=≥1.34(个)	0.441	0.185	10.481	1.554(1.081~2.233)	<0.001
X ₃ =1(参照=0)	Gn 用量	0=<2 014.58(U);1=≥2 014.58(U)	0.459	0.177	9.689	1.582(1.118~2.238)	<0.001
X ₄ =1(参照=0)	LH/FSH	0=<1.87;1=≥39岁	0.672	0.246	4.268	1.958(1.209~3.171)	0.035
X ₅ =1(参照=0)	AMH	0=<2.92(ng/mL);1=≥2.92(ng/mL)	0.601	0.240	5.887	1.823(1.139~2.919)	0.012
X ₆ =1(参照=0)	β-HCG	0=<1 423.62(IU/L);1=≥1 423.62(IU/L)	0.552	0.216	7.493	1.736(1.137~2.652)	0.001
X ₇ (参照=0)	FORT	0=<0.42;1=≥0.42	0.474	0.155	8.117	1.606(1.185~2.176)	<0.001

表4 AMH、β-HCG联合FORT对患者妊娠结局预测价值
Table 4 The predictive value of AMH, β-HCG combined with FORT on pregnancy outcome in patients

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
AMH	0.724	0.617~0.830	0.760	0.694	<0.001
β-HCG	0.674	0.564~0.783	0.659	0.611	0.003
FORT	0.712	0.604~0.821	0.741	0.688	<0.001
AMH+β-HCG+FORT	0.798	0.648~0.898	0.812	0.755	<0.001

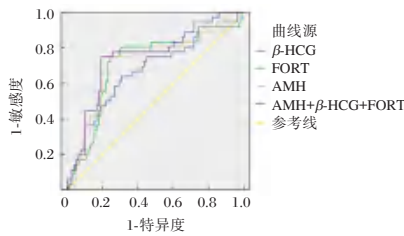


图1 ROC曲线图
Figure 1 ROC curve

3 讨论

在临床中发现AMH可反映基础的卵泡生长情况也可评估剩余卵泡水平,不会受月经周期影响,检测数值相对稳定^[8]。有研究显示女性血液中AMH水平与其不孕之间存在密切联系,内分泌性不孕发生的机率与患者血清AMH水平存在相关性,而免疫性及其他不孕症与AMH之前无明显相关性^[9]。β-HCG为临床常用评估妊娠反应的有效指标,以往研究指出,正常妊娠后孕妇血清β-HCG倍增在10~20 d则可显现出,异位妊娠者其β-HCG倍增时间比正常妊娠推迟2 d左右^[10]。在临床中也发现,血清中β-HCG不止对妊娠早期诊断价值高,其水平变化也可降低及预防妊娠不良结局的发生提供帮助^[11]。FORT的评估可不完全依赖于窦卵泡数目,可作为窦卵泡对药物的反应性预测指标,FORT也不会受到FSH、年龄、AFC等方面影响,具有独立性,在临床使用中稳定性高^[12]。以往研究显示,FORT可作为衡量月经周期较为规律患者卵巢中卵泡潜能的量化指标,随着FORT值增加,患者获卵数、优胚胎数均增加,胚胎种植率、临床妊娠率明显提高,对助孕结局评估有一定参考价值^[13]。

本研究结果显示,114例接受IVF-ET治疗患者正常妊娠率为68.42%,与以往研究结果接近^[14]。在临床中发现,IVF-ET治疗过程中卵巢反应性与妊娠结局之间存在联系,过高或过低反应均可导致不良妊娠结局发生^[15]。本研究分析不同卵巢反应患者AMH、β-HCG、FORT值,结果显示,高反应组中AMH、β-HCG、FORT值明显高于正常

反应组、低反应组,提示随着卵巢反应性增加,三者值也明显增加,三者可能与患者卵巢反应性之间存在联系,可为卵巢反应性预测提供参考。而对比不同妊娠结局患者一般资料可知,非正常妊娠组移植胚胎数、LH/FSH、AMH、β-HCG、FORT均低于正常妊娠组,年龄、Gn用量均高于正常妊娠组,说明非正常妊娠患者中AMH、β-HCG、FORT异常明显,三者值降低者非正常妊娠的机率高。

进一步经Logistic回归分析可知,AMH、β-HCG、FORT与年龄、移植胚胎数、LH/FSH值为影响高龄不孕女性IVF-ET治疗后异常妊娠结局的相关危险因素,与以往研究结果相符^[16]。在本研究中也发现,相比AMH、β-HCG、FORT单独检测,AMH、β-HCG、FORT三者联合对患者不良妊娠结局预测价值更高,ROC中诊断曲线下面积也更高,提示三者联合可更好预测不良妊娠结局。

综上所述,AMH、β-HCG、FORT可作为高龄不孕女性IVF-ET妊娠结局预测的重要参考指标,三者联合预测效能更佳,可为预防及降低不良妊娠结局提供参考。

参考文献

- [1] 夏梦,董娟,马龙,等. 40岁以上高龄女性体外受精-胚胎移植妊娠结局分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(4): 269-275.
- [2] 周小花,游慧娴,汪晨曦,等. 卵泡输出率与成熟卵子输出率预测卵巢反应性及妊娠结局[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(11): 1453-1460.
- [3] 张静,刘文涛,连玉兴. PCOS患者子宫内膜厚度与血清AMH、糖脂代谢的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1): 17-20.
- [4] 玉华,王书佳,蒋粹萃. 体质指数联合卵泡输出率对女性不孕症患者经辅助生殖治疗后妊娠结局的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(3): 321-322.
- [5] 莫晖,王华伟,王港,等. 抗苗勒管激素水平与卵巢反应性的相关性分析[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(1): 62-66.
- [6] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.
- [7] 陈碧娟,杨萍,刘文婷. 体外受精-胚胎移植患者卵泡输出率与卵巢反应性及治疗结局的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(22): 2438-2441.
- [8] 周晓燕,汤美玲,马娟,等. 多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响因素及预测[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 370-373.
- [9] 周洪梅,董金菊,马梦玲. AMH联合E2、FSH/LH检测对不孕症患者卵巢储备功能及反应性的评估作用[J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 71-75.

- [10] 邓可,李玲,徐畅,等.卵巢高反应判定标准和预测指标的系统评价[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39(5):376-384.
- [11] 朱艳菊,阚长利,付久园,等.孕妇HCMV感染血Free- β -HCG和凝血功能及对不良妊娠结局的预测价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(13):2046-2049.
- [12] 卜晓萌,张巧利,刘艳君,等.抗苗勒管激素和窦卵泡计数不相符对卵巢反应性的预测价值[J].生殖医学杂志,2021,30(12):1558-1563.
- [13] 付蒙,苏雪松,李颖,等.卵泡液抗苗勒氏管激素水平与体外受精-胚胎移植临床妊娠结局及胚胎发育潜能关系[J].中国临床医生杂志,2021,49(11):1367-1369.
- [14] 郭钰英,戴芳芳,李晓,等.基础血清抗苗勒管激素与高龄冻融胚胎移植患者妊娠结局的相关性分析[J].重庆医学,2020,49(3):451-456.
- [15] 张素群,倪琛,盛美萍,等.体外受精-胚胎移植术中单胚胎移植与双胚胎移植的妊娠结局及影响因素分析[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(6):643-647.
- [16] 戴善军,杨杰,王芳,等.抗苗勒管激素水平及促性腺激素剂量与体外受精胚胎移植妊娠结局的关系[J].郑州大学学报(医学版),2021,56(1):42-46.

(上接第1949页)

参考文献

- [1] 周岳,吴锦丹.亚临床甲状腺功能减退发病机制和诊疗的研究进展[J].医学综述,2021,27(7):1369-1372+1379.
- [2] Chbat J, Ezzat S, Papi G. Subclinical hypothyroidism [J]. *Minerva Endocrinol (Torino)*, 2021,46(3):238-242.
- [3] Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. Impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review [J]. *Intern Med J*, 2021,51(9):1380-1387.
- [4] 孙宇,王艳,徐书杭,等.老年亚临床甲状腺功能减退症与急性冠脉综合征的相关性分析[J].实用老年医学,2022,36(2):164-167.
- [5] 唐容华,李琴,陈晓蓉,等.先天性甲状腺功能减低患儿IGF1,IGFBP3及Hcy水平变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1380-1383+1387.
- [6] Onishi T, Ishihara T, Nogami K. Coagulation and fibrinolysis balance in disseminated intravascular coagulation [J]. *Pediatr Int*, 2021,63(11):1311-1318.
- [7] 中华医学会内分泌学分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [8] Pan Q, Gao S, Gao X, et al. Relation of kidney function and homocysteine in patients with hypothyroidism [J]. *Endocr Connect*, 2021,10(5):502-510.
- [9] 唐甜甜,董建全,于世林,等.亚临床甲状腺功能减退对老年腔隙性脑梗死患者血脂及同型半胱氨酸的影响[J].中国临床保健杂志,2021,24(3):387-390.
- [10] 黄雪,张娟,赵晓宏.血同型半胱氨酸对2型糖尿病合并亚临床甲减患者外周血管斑块的临床意义[J].中国医师杂志,2021,23(3):379-383.
- [11] Thibord F, Song C, Pattee J, et al. FGL1 as a modulator of plasma D-dimer levels: Exome-wide marker analysis of plasma tPA, PAI-1, and D-dimer [J]. *J Thromb Haemost*, 2021,19(8):2019-2028.
- [12] Janovsky CCPS, Bittencourt MS, Goulart AC, et al. Unfavorable Triglyceride-rich Particle Profile in Subclinical Thyroid Disease: A Cross-sectional Analysis of ELSA-Brasil [J]. *Endocrinology*, 2021,162(2):bqaa205.
- [13] van Dijk AC, Donkel SJ, Zadi T, et al. Association between fibrinogen and fibrinogen γ and atherosclerotic plaque morphology and composition in symptomatic carotid artery stenosis: Plaque-At-RISK study [J]. *Thromb Res*, 2019,177:130-135.
- [14] Khoukaz HB, Ji Y, Braet DJ, et al. Drug Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Inhibits Metabolic Dysfunction and Atherosclerosis in a Murine Model of Metabolic Syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020,40(6):1479-1490.

(上接第1953页)

- [9] 徐冰冰,李肖静,张亚伟.2型糖尿病患者糖尿病慢性并发症现状调查及影响因素[J].华南预防医学,2021,47(1):74-76.
- [10] Chikowore T, Ekoru K, Vujkovi M, et al. Polygenic Prediction of Type 2 Diabetes in Africa [J]. *Diabetes Care*, 2022,45(3):717-723.
- [11] 谷沛,米高琴,孟海燕,等.血清RBP4、 β 2-MG、VEGF水平对2型糖尿病视网膜病变的预测价值研究[J].川北医学院学报,2021,36(4):449-453.
- [12] Zhou Z, Liu XQ, Zhang SQ, et al. Correlation between serum carnosinase concentration and renal damage in diabetic nephropathy patients [J]. *Amino Acids*, 2021,53(5):687-700.
- [13] 刘庆山,李霞.生化指标联合检测糖尿病微血管病变的临床意义[J].贵州医药,2021,45(3):419-420.
- [14] 龚红波.血小板参数、血糖及血脂检测在2型糖尿病微血管病变防治中的价值分析[J].中国社区医师,2021,37(27):107-108.
- [15] 陈斌,齐晓玲,徐礼五,等. β 2-MG、Hcy、Cys-C检测在2型糖尿病视网膜病变诊断中的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(6):818-821+826.

甲泼尼龙治疗对 RMPP 患儿凝血酶调节蛋白、sTREM-1 及 TNF- α 的影响

傅俊建^{1*} 施艳¹ 周春¹ 薛勇²

[摘要] **目的** 探讨甲泼尼龙治疗对难治性肺炎支原体肺炎(RMPP)患儿凝血酶调节蛋白、可溶性髓系细胞触发受体1(sTREM-1)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 选取2019年1月至2022年1月期间建湖县人民医院收治的RMPP患儿105例,按照患儿监护人选择治疗方案不同分为研究组(甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法, $n=54$)和对照组(阿奇霉素, $n=51$)。对比两组临床疗效、凝血酶调节蛋白、sTREM-1、炎症因子[白介素-5(IL-5)、TNF- α 、C-反应蛋白(CRP)]及不良反应。**结果** 研究组总有效率(96.30%)明显高于对照组(80.39%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平均下降,且研究组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组IL-5、TNF- α 、CRP水平均下降,且研究组IL-5、TNF- α 、CRP水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组不良反应率为14.84%,对照组不良反应率为7.84%,两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗RMPP患儿能有效改善患者凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平,减轻炎症反应,安全性可,值得推广应用。

[关键词] 甲泼尼龙;阿奇霉素;凝血酶调节蛋白;序贯疗法;sTREM-1;RMPP

Effects of methylprednisolone treatment on thromboplastin, sTREM-1 and TNF- α in children with RMPP

FU Junjian^{1*}, SHI Yan¹, ZHOU Chun¹, XUE Yong²

(1. Department of Pediatrics, Jianhu People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China, 224700; 2. Department of Clinical Laboratory, Jianhu People's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China, 224700)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of methylprednisolone treatment on thromboplastin, soluble myeloid cell trigger receptor 1 (sTREM-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia (RMPP). **Methods** 105 children with RMPP admitted to Jianhu County People's Hospital from January 2019 to January 2022 were selected, and according to the difference in treatment, they were divided into the study group (methylprednisolone combined with azithromycin sequential, $n=54$) and the control group (azithromycin, $n=51$). The clinical efficacy, thrombin regulatory protein, sTREM-1, inflammatory factors and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the study group (96.30%) was significantly higher than that in the control group (80.39%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of thrombin regulatory protein and sTREM-1 in the two groups decreased, and the levels of thrombin regulatory protein and sTREM-1 in the study group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-5, TNF- α and C-reactive protein (CRP) in the two groups decreased, and the levels of IL-5, TNF- α and CRP in the study group were lower than those in

基金项目:盐城市卫健委医学科技发展计划项目(YK2019079)

作者单位:1.建湖县人民医院儿科,江苏,盐城 224700

2.建湖县人民医院检验科,江苏,盐城 224700

*通信作者:傅俊建, E-mail: fjj13914607868@163.com

the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The sequential therapy of methylprednisolone combined with azithromycin can effectively improve the levels of thrombin regulatory protein and sTREM-1 in children with RMPP, and reduce the body's inflammatory response, the safety is acceptable, worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Methylprednisolone; Azithromycin; Thrombin regulatory protein; Sequential therapy; sTREM-1; RMPP

肺炎支原体肺炎为儿科常见病、多发病,是由于肺炎支原体感染所致,以5~15岁患者最为常见^[1]。大环内酯类和四环素类抗生素为临床用于肺炎支原体肺炎患者治疗的主要药物,且多数患者的病情可得到有效控制。然而,由于部分患者自身的免疫力较弱或病原体的毒力较强,致使疾病出现迁延不愈甚至加重,并进一步发展为难治性肺炎支原体肺炎(Refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP),这使得临床的治疗难度进一步增加^[2]。阿奇霉素为当前临床治疗RMPP的常用药物,但易出现耐药情况,且部分患儿疗效欠佳。甲泼尼龙是人工合成的一种中效糖皮质激素,有着较强的抗炎作用。目前关于阿奇霉素与甲泼尼龙联合的治疗效果仍有争议^[3]。为此,本研究选取甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法对RMPP患儿进行治疗,分析甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法对RMPP患儿凝血酶调节蛋白、可溶性髓系细胞触发受体1(Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)的影响,以期为临床治疗提供参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选取2019年1月至2022年1月建湖县人民医院收治的RMPP患儿105例,按照患儿监护人选择治疗方案不同分为研究组(甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗, $n=54$)和对照组(阿奇霉素治疗, $n=51$)。纳入标准:①患者皆符合《儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)》中关于RMPP的诊断标准^[4];②均经实验室及影像学检查确诊;③大环内酯类抗生素治疗7d无效;④临床资料完整。排除标准:①存在药物过敏情况者;②既往存在哮喘病史或肺功能发育不全者;③合并自身免疫性疾病;④存在心、肾、肝等功能不全者;⑤存在其他感染性病变。两组一般资料

比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

表1 两组基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	平均年龄(岁)	性别(男/女)	病程(d)
研究组	54	6.42±1.35	31/23	10.35±1.76
对照组	51	5.93±1.28	35/16	9.74±1.53
χ^2/t 值		1.906	1.414	1.891
<i>P</i> 值		0.059	0.234	0.062

1.2 方法

两组皆予以止咳化痰、退热、氧疗、维持水电解质均衡等常规治疗。

对照组予以阿奇霉素治疗:阿奇霉素(制作企业:东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字:H20000426),用法:10 mg/kg, Qd,连续静脉滴注5 d,停药4 d;再予以阿奇霉素干混悬剂(制作企业:辉瑞制药有限公司,国药准字 H10960112),用法:10 mg/kg, Qd,连续口服3 d,再停药4 d。以14 d为1个疗程,连续用药2个疗程。

研究组予以甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗:在对照组的基础上,予以甲泼尼龙(制作企业:天津金耀药业有限公司,国药准字 H20103047),用法:2 mg/kg, Qd,连续静脉滴注5 d。

1.3 检测

收集治疗前、后两组患儿晨起空腹静脉血5 mL,予以离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径8 cm)取血清,使用酶联免疫吸附法(试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司)测定凝血酶调节蛋白、sTREM-1、白介素-5(Interleukin-5, IL-5)、TNF- α ,使用免疫比浊法(检测仪器为美国库尔特贝克曼公司生产的Array360系统)测定C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

1.4 临床疗效^[5]

显效:临床症状消失,体温恢复正常,胸部X

线复查时肺部阴影消失;有效:患者的临床症状缓解,体温基本恢复,胸部X线复查时肺部阴影部分消失;无效:患者症状、体征未见明显改善。总有效率= $[(\text{显效数}+\text{有效数})\div\text{总例数}]\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量数据采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较行t检验;计数数据采用n(%)表示,行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组总有效率(96.30%)明显高于对照组(80.39%),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(%)]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy of the two groups [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	54	32(59.26)	20(37.04)	2(3.70)	52(96.30)
对照组	51	24(47.06)	17(33.33)	10(19.61)	41(80.39)
χ^2 值					6.554
P值					0.010

2.2 两组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平比较

治疗后,两组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平均下降,且研究组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of thrombin regulatory protein and sTREM-1 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	凝血酶调节蛋白 (ng/mL)		sTREM-1 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	21.35±5.48	9.53±2.87 ^a	60.53±5.64	35.29±4.41 ^a
对照组	51	20.14±5.32	15.64±3.49 ^a	58.72±5.43	39.72±4.86 ^a
t值		1.147	9.821	1.674	4.896
P值		0.254	<0.001	0.097	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组IL-5、TNF- α 、CRP水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of IL-5, TNF- α and CRP between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-5 (ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	54	153.26±21.74	91.28±7.69 ^a	18.32±3.25	4.28±1.31 ^a	20.12±3.18	9.26±2.34 ^a
对照组	51	148.56±20.93	105.33±9.64 ^a	17.63±3.17	6.54±1.58 ^a	19.35±3.27	12.58±3.61 ^a
t值		1.127	8.279	1.100	7.997	1.223	5.623
P值		0.262	<0.001	0.274	<0.001	0.224	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组IL-5、TNF- α 、CRP水平比较

治疗后,两组IL-5、TNF- α 、CRP水平均下降,且研究组IL-5、TNF- α 、CRP水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.4 两组不良反应比较

研究组不良反应率为14.84%,对照组不良反应率为7.84%,两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	腹泻	恶心呕吐	头晕	合计
研究组	54	2(3.70)	5(9.26)	1(1.85)	8(14.81)
对照组	51	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	4(7.84)
χ^2 值					1.259
P值					0.262

3 讨论

RMPP患者主要的临床表现为发热、咳嗽、气促、呼吸困难,或伴有头痛、咽痛、胸骨下疼痛等,常可合并其他肺外症状,引起患者不适^[6-7]。目前临床上关于RMPP的发病机制尚未完全清楚,考虑与儿童免疫系统发育不成熟和免疫能力低下有关,故治疗主要以药物控制为主^[8-9]。

阿奇霉素为当前治疗RMPP首选的一类药物,其具有较强的抗炎作用,同时生物利用度高,半衰期长,能通过阻断病原菌转肽的过程,对微生物起到一定的抑制作用,且可有效杀灭病原菌^[10-11]。但随着患者的病情加重或病原菌耐药性的增强,仅采用阿奇霉素治疗的效果逐渐减弱,故常需联合用药^[12]。糖皮质激素能有效改善患者的临床症状,减轻炎症反应^[13]。本研究结果显示,研究组总有效率(96.30%)明显高于对照组(80.39%),可见甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗可提升临床治疗RMPP患者的治疗效果,与既往侯海燕等^[14]研究结果中甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗有效

率(89.33%)显著高于阿奇霉素治疗有效率(76.00%)一致,但本文中联合治疗患者临床有效率显著高于侯海燕等研究,可能与病例选取有关。而针对联合治疗疗效更佳原因分析为,甲泼尼龙是一种类固醇糖皮质激素,具有显著的非特异性抗炎功效,作用后可修复由于气道炎症反应所造成的粘膜损伤,促进上皮纤毛的运动,同时还能抑制病变进一步发展,促进肺组织功能的恢复,减轻患者的临床症状。故将甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗,可发挥两种药物的协调作用,因此显著提升了治疗效果。

研究指出,人体免疫应答过度诱发的炎症反应是造成RMPP的重要原因之一^[15]。体内释放出的炎症因子会引起血管壁的损伤,导致机体呈现高凝状态,致使凝血酶调节蛋白含量的增加^[16]。sTREM-1是人体炎症反应的生成物,位于成熟单核细胞、中性粒细胞与巨噬细胞的表面,可触发炎症介质的生成,并对抗炎因子的表达发挥抑制作用,从而激活和放大炎症级联反应^[17]。相关研究指出,sTREM-1水平的上升常提示炎症严重恶化^[18]。本研究结果显示,治疗后,两组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平均下降,且研究组凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平低于对照组,这说明甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗可有效改善机体的高凝状态,减轻炎症反应。通过进一步研究发现,治疗后,各组IL-5、TNF- α 、CRP水平均下降,且研究组IL-5、TNF- α 、CRP水平低于对照组,证实了甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗更有利于减轻RMPP患者机体的炎症反应。这可能是由于甲泼尼龙对免疫细胞有直接的抑制功效,能明显减少炎症因子的释放。在安全性上两组对比差异无统计学意义,说明联用甲泼尼龙并不会增加患者不良反应发生几率。

综上所述,甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗应用于RMPP患儿效果确切,能有效改善患者凝血酶调节蛋白、sTREM-1水平,减轻机体炎症反应,且安全性尚可,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张桂欣. 甲泼尼龙联合阿奇霉素序贯疗法治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(10): 964-967.
- [2] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 557-565.
- [3] 陈建,冯伟静,李加新,等. 不同剂量甲泼尼龙三联疗法对难治性肺炎支原体肺炎患儿免疫功能及炎症因子水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 3316-3320.
- [4] 刘瀚旻, 马融. 儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017年制定)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 12(32): 881-885.
- [5] Kutty PK, Jain S, Taylor TH, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(1): 5-12.
- [6] 曹黎明, 田野, 唐珩, 等. 地塞米松注射液联合阿奇霉素片治疗难治性肺炎支原体肺炎患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(3): 227-229.
- [7] Lee KL, Lee CM, Yang TL, et al. Severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring intensive care in children, 2010-2019 [J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1): 281-291.
- [8] 李真. 阿奇霉素序贯疗法对儿童肺炎支原体肺炎的疗效及对相关炎症因子的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(2): 29-31.
- [9] Lee YC, Chang CH, Lee WJ, et al. Altered chemokine profile in Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia infected children [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(4): 673-679.
- [10] 崔新焕, 赵建祎, 马利, 等. 阿奇霉素联合特布他林序贯疗法对儿童肺炎支原体肺炎的疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(1): 71-75.
- [11] Dai FF, Liu FQ, Chen X, et al. The treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 705-710.
- [12] Meyer Sauter PM, Berger C. Proadrenomedullin in *Mycoplasma pneumoniae* Community-Acquired Pneumonia in Children [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(7): 1769-1771.
- [13] Kim SH, Lee E, Song ES, et al. Clinical Significance of Pleural Effusion in *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children [J]. *Pathogens*, 2021, 10(9): 1075.
- [14] 侯海燕, 张仕佳, 刘维娜. 甲泼尼龙联合阿奇霉素治疗难治性支原体肺炎的疗效及对患儿炎症指标的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(16): 2102-2104.
- [15] Ling Y, Zhang T, Guo W, et al. Identify clinical factors related to *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with hypoxia in children [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 534.
- [16] 吕晓娟, 汤卫红, 沈道江, 等. 布地奈德联合阿奇霉素序贯疗法对儿童肺炎支原体肺炎肺功能及炎症因子的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(4): 594-596+677.
- [17] Chu C, Lei X, Li Y, et al. High expression of miR-222-3p in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1): 163.
- [18] Chen J, Qi X, Yin Y, et al. Effects of minocycline on macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a single-center retrospective study [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(11): 2997-3004.

惠州地区血红蛋白E病患者的基因型与血液学特征分析

官凌燕¹ 吴志勇² 邱佩绵^{3*}

[摘要] **目的** 分析惠州客家地区血红蛋白E(Hb E)病患者的发生率、基因型分布和血液学特征。**方法** 收集2014年4月至2021年10月在惠州市中心人民医院和惠州市第一妇幼保健院进行地贫基因检测的标本共114 902例,选择经检测确诊为Hb E的546例患者作为研究对象。使用血细胞分析仪和全自动毛细管电泳仪检测Hb E病患者的血液学指标,采用PCR-流式荧光杂交技术和导流杂交技术检测 α -和 β -地中海贫血(简称地贫)基因。**结果** 惠州客家地区人群Hb E病的发生率为0.475%,共检出15种基因型,其中以Hb E杂合子分布居多,占84.80%。Hb E杂合子患者呈轻微小细胞低色素性贫血,合并 α^+ -地贫时表型有所缓解,合并 α^0 -地贫时表型不能被缓解。三组Hb E病患者之间的血液学参数比较分析显示各组间的平均红细胞体积(MCV)与Hb E差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,各组Hb E含量的原始数据分布最集中,且Hb E含量随着合并 α -珠蛋白基因突变个数的增多而减少。合并Hb H病时,均表现为轻度贫血,电泳未检出异常Hb H, Hb A₂含量小于3.5%, Hb E含量在10%左右。合并 β^{20} 表现为轻至中度贫血, Hb A₂含量均大于5%, Hb E含量在50%左右,再合并 α -地贫时表型可被缓解。**结论** 惠州客家地区人群Hb E病发生率高,本研究有助于为疾病筛查和产前诊断以及遗传咨询提供临床参考资料。

[关键词] 血红蛋白E; 地中海贫血; 基因型; 血液学特征

Analysis of genotype and hematological characteristics of patients with hemoglobin E disease in Huizhou area

GUAN Lingyan¹, WU Zhiyong², QIU Peimian^{3*}

(1. Medical College of Jiaying University, Meizhou, Guangdong, China, 514031; 2. Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516007; 3. Department of Clinical Laboratory, Huizhou Municipal Central Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516008)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the incidence, genotype distribution and hematological characteristics of the patients with hemoglobin (Hb) E disease in Huizhou Hakka area. **Methods** A total of 114 902 samples were detected for thalassemia in Huizhou Municipal Central Hospital and Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital during the period from April 2014 through October 2021, and 546 patients with confirmed Hb E were selected as the study subjects. The hematological parameters of Hb E patients were performed by blood cell counters and automatic capillary electrophoresis, while PCR-flow fluorescence hybridization technique and diversion hybridization technique were used for the detection of α - and β -thalassemia (thal). **Results** The incidence of Hb E was 0.475% in Huizhou Hakka area, and a total of 15 genotypes were detected, among which heterozygous Hb E was the most distribution, accounting for 84.80%. The results showed that heterozygous Hb E patients had slight microcytic hypochromic anemia, alleviated the hematological phenotype when combined with α^+ -thal, whereas they could not be alleviated in combination with

作者单位:1. 嘉应学院医学院, 广东, 梅州 514031

2. 惠州市第一妇幼保健院医学遗传与产前诊断科, 广东, 惠州 516007

3. 惠州市中心人民医院检验科, 广东, 惠州 516008

*通信作者:邱佩绵, E-mail: 873065789@qq.com

α^0 -thal. Comparison and analysis of hematological parameters in three groups of Hb E patients showed significant differences in MCV and Hb E ($P < 0.05$). Among them, the original data distribution of Hb E value in each group was the most concentrated and the Hb E content of patients decreased with the increase of the number of α -globin gene variants when Hb E combined with α -thal. When Hb E patients coexisted with Hb H disease, they all showed mild anemia, with no abnormal Hb H was detected on electrophoresis, Hb A₂ content was less than 3.5%, and Hb E content was about 10%. Patients with compound heterozygotes for Hb E and β ⁻²⁸ presented mild to moderate anemia, with Hb A₂ content greater than 5% and Hb E content about 50%, nevertheless, they could be alleviated with concomitant α -thal. **Conclusion** The incidence of Hb E is high in Huizhou Hakka area. This study is helpful to provide clinical references for disease screening and prenatal diagnosis, and genetic counseling.

[KEY WORDS] Hemoglobin E; Thalassemia; Genotype; Hematological characteristics

血红蛋白病是具有遗传性的溶血性疾病,也是人类最常见的孟德尔遗传病之一,分为异常血红蛋白(Hemoglobin, Hb)和地中海贫血(简称地贫)两大类。异常Hb和地贫均是由于珠蛋白基因发生缺陷,前者导致珠蛋白肽链分子结构异常,而后者导致珠蛋白肽链合成不足或者不能够合成^[1]。血红蛋白E病是一种 β -地中海贫血样的血红蛋白病,它的表型可从无症状到严重症状,属于 β^+ -地贫^[2]。血红蛋白E病存在明显的地域性差异,在东南亚和我国南方地区最常见^[3-4]。国内对血红蛋白E病系统、详细的大规模血液学特征与基因型的研究资料极少^[5],现阶段也未见关于惠州地区血红蛋白E病血液学特征的详细报道。本研究通过大数据分析惠州地区血红蛋白E病患者的基因型与血液学特征,为疾病筛查和产前诊断以及遗传咨询提供临床参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2014年4月至2021年10月在惠州市中心人民医院和惠州市第一妇幼保健院进行地贫基因检测的标本共114 902例。纳入标准:选择经检测确诊为Hb E病的546例患者作为研究对象。其中男246例,平均年龄(28.96±8.52)岁;女300例,平均年龄(26.72±6.57)岁。排除标准:排除年龄<2岁的患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,所有受试者或其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

日本希森美康公司XE-5000血细胞分析仪,法国Sebia公司Capillarys 2型全自动毛细管电泳仪,广州达安基因股份有限公司Smart32型核酸提取仪,美国BIO-RAD公司S1000 PCR扩增仪,美国

Luminex公司Magpix多功能液态悬浮芯片检测系统,广州凯普医药科技有限公司HB-2012A医用核酸分子杂交仪。血常规及电泳试剂均为仪器配套;全基因组DNA提取试剂盒、地中海贫血(α/β 型)基因检测试剂盒均购于广州达安基因股份有限公司; α -和 β -地中海贫血基因检测试剂盒购于广州凯普医药科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集

采集待检者的静脉血两管(2 mL/管),一管以EDTA-K₂抗凝,用于血常规分析和地贫基因分析;一管以ACD抗凝,用于血红蛋白电泳分析。

1.3.2 血液学分析

使用XE-5000血细胞分析仪检测红细胞参数,主要观察指标为血红蛋白(hemoglobin, Hb)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)和平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH);使用Capillarys 2型全自动毛细管电泳仪分析血红蛋白组分及含量,主要观察指标为血红蛋白A₂(hemoglobin A₂, Hb A₂)、血红蛋白F(hemoglobin F, Hb F)和异常血红蛋白E(hemoglobin E, Hb E)。

1.3.3 DNA提取

使用Smart32型核酸提取仪配套使用全基因组DNA提取试剂盒提取全血DNA。

1.3.4 地贫基因分析

获取的全血DNA使用地中海贫血(α/β 型)基因检测试剂盒与 α -和 β -地中海贫血基因检测试剂盒,分别采用PCR-流式荧光杂交技术与导流杂交技术进行地贫基因分析,检测中国人常见的3种缺失型 α 地贫(--^{SEA} α 、- α ^{3.7}、- α ^{4.2})和3种非缺失型 α 地贫(α ^{CS} α 、 α ^{QS} α 、 α ^{WS} α)以及17种 β 地贫[CD14-15、

CD17、CD26(βE)、CD27-28、CD31、CD41-42、CD43、CD71-72、-28、-29、-30、-32、IVS- I -1、IVS- I -5、IVS- II -654、Initiation codon、Cap+40-43],具体实验步骤严格按照试剂说明书和仪器操作使用说明书进行操作。

1.3.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析;计数资料采用 n 或 (%)表示; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 惠州客家地区 Hb E 病的发生率及基因型分布

在 114 902 例外周血地贫基因检测样本中,共检测出 Hb E 546 例,人群发生率为 0.475% (546/114 902)。研究中共检出 15 种基因型,其中以 Hb E 杂合子分布居多,占 84.80%,Hb E 合并 SEA 杂合子次之,占 7.88%。见表 1。

2.2 血液学特征

2.2.1 轻型 Hb E 病患者的血液学参数

按基因突变类型分为 3 组,分别为 $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^N 组、 $\alpha^+/ \alpha\alpha$, β^E/β^N 组和 $\alpha^0/\alpha\alpha$, β^E/β^N 组。其 535 例轻型 Hb E 病患者均表现为小细胞低色素性贫血,Hb E 含量随着合并 α -珠蛋白基因突变个数的增多而减少。见表 2。

表 2 535 例轻型 Hb E 病患者的血液学参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The hematological parameters of 535 patients with mild Hb E disease ($\bar{x} \pm s$)

基因型	n	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	Hb A ₂ (%)	Hb E(%)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^N	463	129.53 ± 17.82	76.91 ± 4.42	25.37 ± 1.68	3.42 ± 0.39	24.17 ± 2.85
$\alpha^+/\alpha\alpha$, β^E/β^N	28	127.09 ± 20.56	79.84 ± 5.73	26.15 ± 2.23	3.63 ± 0.42	22.42 ± 2.28
$\alpha^0/\alpha\alpha$, β^E/β^N	44	123.46 ± 19.91	69.52 ± 5.93	22.05 ± 2.11	3.66 ± 0.42	16.18 ± 2.03

注: $\alpha^+/\alpha\alpha$:1 个 α -珠蛋白基因发生突变; $\alpha^0/\alpha\alpha$:2 个 α -珠蛋白基因发生突变。

表 1 惠州客家地区 Hb E 病的发生率及基因型分布

Table 1 The incidence and genotype distribution of Hb E disease in Huizhou Hakka area

基因型	n	发生率(%)	分布(%)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^N	463	0.403	84.80
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	17	0.015	3.11
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	5	0.004	0.92
$\alpha^{WS}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	3	0.003	0.55
$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	2	0.002	0.37
$\alpha^{OS}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	1	0.001	0.18
$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$, β^E/β^N	1	0.001	0.18
$--^{SEA}/\alpha\alpha$, β^E/β^N	43	0.037	7.88
$--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$, β^E/β^N	1	0.001	0.18
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$, β^E/β^N	1	0.001	0.18
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	4	0.003	0.73
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^E/\beta^{CD41-42}$	1	0.001	0.18
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^E/\beta^{IVS-II-654}$	1	0.001	0.18
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	2	0.002	0.37
$--^{SEA}/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	1	0.001	0.18
合计	546	0.475	100

2.2.2 中重型 Hb E 病患者的血液学特征

Hb E 合并 Hb H 病,均表现为轻度贫血,未检出异常 Hb H,Hb A₂ 含量小于 3.5%,Hb E 含量在 10%左右。Hb E 复合 β^{28} 表现为轻至中度贫血,Hb A₂ 含量均大于 5%,Hb E 含量在 50%左右,而 Hb E 复合 β^{28} 合并 α -地贫时表现为轻度贫血。Hb E 复合 $\beta^{CD41-42}$ 与 Hb E 复合 $\beta^{IVS-II-654}$ 均表现为重型 β -地贫,Hb F 明显升高,含量大于 50%。11 例中重型 Hb E 病患者的血液学分析结果见表 3。

表 3 11 例中重型 Hb E 病患者的血液学特征

Table 3 The hematological characteristics of 11 patients with intermediate or major Hb E disease

基因型	性别	年龄(岁)	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	Hb A ₂ (%)	Hb F(%)	Hb E(%)
$--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$, β^E/β^N	女	3	102.0	47.9	15.9	2.4	8.6	10.2
$--^{SEA}/-\alpha^{4.2}$, β^E/β^N	女	28	94.0	49.7	16.3	3.4		10.7
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	女	20	109.0	59.9	20.1	6.4	16.9	53.7
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	男	8	96.0	54.4	17.8	5.2	29.0	50.6
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	女	23	93.0	63.7	22.4	5.4	25.8	48.2
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	女	27	85.0	63.3	19.9	5.9	24.4	48.2
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^E/\beta^{CD41-42}$	男	22	90.0	64.1	20.8		70.2	29.8
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$, $\beta^E/\beta^{IVS-II-654}$	男	3	77.0	59.1	19.7		57.7	42.3
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	男	33	115.0	58.7	18.4	7.9	1.8	59.2
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	男	30	126.0	61.1	19.8	7.3	13.3	52.8
$--^{SEA}/\alpha\alpha$, β^E/β^{28}	女	20	102.0	61.7	18.2	8.1	12.1	51.9

2.3 三组 Hb E 病患者之间的血液学参数比较

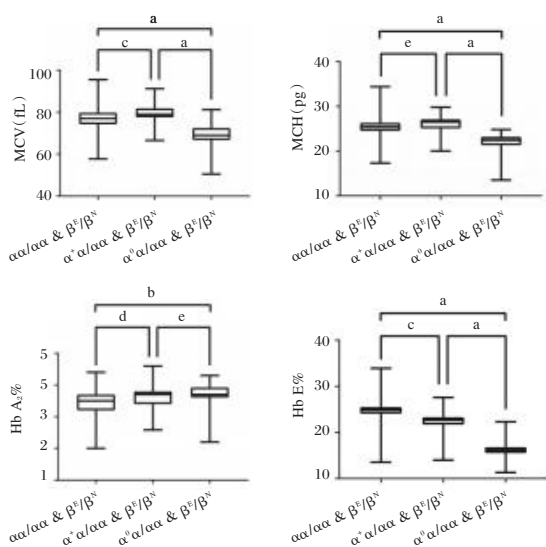
采用单因素方差分析对表 2 中的 3 组基因型患者的血液学参数进行两两比较,具各组间的 Hb 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4。

其余各血液学参数比较的箱线图见图 1。各组间的 MCV 与 Hb E 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中,各组 Hb E 含量的原始数据分布最集中。

表 4 3 组 Hb E 病患者之间的血液学参数比较分析

Table 4 Comparison and analysis of hematological parameters in three groups of Hb E patients

统计值	组别 1	组别 2	Hb(g/L)	MCV(fL)	MCH(pg)	Hb A ₂ (%)	Hb E(%)
P 值	$\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	$\alpha^+/ \alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	0.775 3	0.003 6	0.059 7	0.030 0	0.005 2
	$\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	$\alpha^0/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	0.091 6	<0.000 1	<0.000 1	0.000 6	<0.000 1
	$\alpha^+/ \alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	$\alpha^0/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$	0.694 8	<0.000 1	<0.000 1	0.929 2	<0.000 1
F 值			2.34	58.77	77.04	9.65	162.20



注:^a $P<0.0001$; ^b $P<0.001$; ^c $P<0.01$; ^d $P<0.05$; ^e $P>0.05$ 。

图 1 3 组 Hb E 病患者之间的血液学参数比较分析

Figure 1 Comparison and analysis of hematological parameters in three groups of Hb E patients

3 讨论

血红蛋白 E 病是一种 β -地中海贫血样的血红蛋白病,它的致病机制是 β -珠蛋白基因的第 26 位密码子发生基因突变,致使谷氨酸 (Glutamic acid, Glu) 变成赖氨酸 (Lysine, Lys), 由于碱基替代, β -珠蛋白基因 mRNA 的前体在加工过程出现了异常,从而导致 β -珠蛋白肽链合成不足且血红蛋白结构发生异常^[6]。有研究报道,虽然我国的异常 Hb 多对人体无影响,但若 Hb E 合并 β -地贫可表现为中重度贫血,再合并 α -地贫时可减轻相应症状^[7]。

本研究对惠州客家地区血红蛋白 E 病患者的基因型与血液学特征进行了分析,在 114 902 例受检患者样本中,共检出 546 例 Hb E 病患者,人群发

生率为 0.475%, 高于广东信宜地区 (0.398%)^[8] 和深圳地区 (0.105%)^[9], 低于云南地区 (1.1%)^[10]。Hb E 杂合子患者表现为轻微小细胞低色素性贫血,合并 α^+ -地贫时表型有所缓解, $\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$ 组与 $\alpha^+/ \alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$ 组比较, MCV 差异有统计学意义, 而 Hb 与 MCH 差异无统计学意义, 这是由于突变的 α -与 β -珠蛋白基因导致 α -链与 β -链合成量均减少, 得以重新保持相对平衡造成的; 而合并 α^0 -地贫时表现为明显的小细胞低色素性贫血, 符合典型 α^0 -地贫的红细胞特征, $\alpha\alpha/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$ 组与 $\alpha^0/\alpha\alpha, \beta^E/\beta^N$ 组比较, MCV 与 MCH 差异均有统计学意义, 这可能是由于 α^0 -地贫导致 α -链合成量过少, 而 β -链相对过剩致使 α/β -链失衡造成的。以上研究结果表明 Hb E 杂合子患者合并 α^+ -地贫时表型有所缓解, 而合并 α^0 -地贫时表型不能被缓解。综上, Hb E 杂合子患者的红细胞特征表现为介于 α^+ -地贫与 α^0 -地贫的特征, 如同 $\alpha^{QS}\alpha$, 具有低 MCV 与低 MCH 的特征^[11], 行血红蛋白电泳检测可以进一步鉴别。研究表明^[12], 在筛查血红蛋白 E 病上, 毛细管电泳法要优于高效液相色谱法, 不仅能将 Hb E 与 Hb A₂ 条带分离, 还能对其准确定量。此外, 本研究表明, 第一, Hb E 杂合子无论是否合并 α^+ -地贫或 α^0 -地贫, 其 Hb A₂ 含量均在 3.5% 这个临界值左右 (参考范围 $2.5\% \leq \text{Hb A}_2 \leq 3.5\%$), 与苏恒学等^[13] 的研究一致。第二, 异常 Hb E 含量随着合并 α -珠蛋白基因突变个数的增多而减少, 且结合图 1 可看出各组 Hb E 含量的原始数据分布较为集中, 这是由于突变的 α -珠蛋白基因导致 α -链合成量减少, 造成变异的 β -链与 α -链合成减少, 即 Hb E 合成减少。

在本研究的 11 例中重型 Hb E 病患者中, 有 2 例 Hb E 病合并 Hb H 病, 均表现为轻度贫血, 未检

出异常 Hb H, 但 MCV 和 MCH 极低, 说明 Hb E 病合并 Hb H 病可能是由于 3 个 α -珠蛋白基因突变导致 α -链合成严重不足, 而 Hb E 病导致 β -链合成也减少, 同时生成异常 Hb E, 既缓解了 α/β -链的严重失衡, 在低水平保持相对平衡, 又无过多的 β -链得以合成 β 四聚体, 即异常 Hb H, 与官志扬等^[14]的研究结果相似。据文献报道^[15], 这种复合型也称为 AE Bart's 病。

值得注意的是, Hb E 复合 β^{28} 本是中间型 β -地贫, 患有该基因型的患儿在特定的情况下需偶尔输血^[16], 而当 Hb E 复合 β^{28} 合并 α -地贫时表现为轻度贫血, 表明 α -地贫可以缓解中间型 β -地贫, 若诊断出孕妇所怀胎儿的地贫基因为该基因型, 则可以建议该孕妇继续妊娠。据文献报道^[17-18], Hb E 复合 $\beta^{CD41-42}$ 以及 Hb E 复合 $\beta^{IVS-II-654}$ 的患者临床表型个体差异大, 既可表现为中间型, 也可表现为重型, 而本研究的这两例患者均表现为重型 β -地贫, 依赖输血, Hb F 含量明显升高, 大于 50%, 无 Hb A 和 Hb A₂ 合成。

综上, 广东省惠州市位于我国南方地区并且聚集客家人, 有高携带风险, 且人群携带率高达 16.82%^[19]。而惠州地区 Hb E 病发生率较高, 本研究分析比较了血红蛋白 E 病患者基因型与表型的相关性, 不仅能为疾病筛查提供参考数据以及指导临床医生为患者提供遗传咨询和产前诊断, 还能完善惠州地区的地贫防控工作。

参考文献

- [1] 王也飞, 吴蓓颖, 夏文权, 等. 异常血红蛋白病患者血液学表型和基因型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1280-1288.
- [2] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia[J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.
- [3] Jomoui W, Fucharoen G, Sanchaisuriya K, et al. Molecular analysis of haemoglobin E in Southeast Asian populations[J]. Ann Hum Biol, 2017, 44(8): 747-750.
- [4] Xu A, Chen W, Xie W, et al. Hemoglobin variants in southern China: results obtained during the measurement of glycosylated hemoglobin in a large population[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 59(1): 227-232.
- [5] 杨继青, 王华伟, 张尊月, 等. 云南省 100 例异常血红蛋白 E 患者的血液学和基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(1): 33-36.
- [6] Ha J, Martinson R, Iwamoto SK, et al. Hemoglobin E, malaria and natural selection[J]. Evolution Medicine and Public Health, 2019, 2019(1): 232-241.
- [7] 杜丽, 秦丹卿, 王继成, 等. 异常血红蛋白合并地中海贫血的基因诊断及血液学指标分析[J]. 中国产前诊断杂志: 电子版, 2019, 11(1): 34-37.
- [8] 任天凤, 杨浩, 刘小琳, 等. 信宜地区育龄人群异常血红蛋白 E 病基因型分布以及血液学参数分析[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(13): 33-35.
- [9] 阚丽娟, 蔡钦泉, 覃俊龙, 等. 深圳地区血红蛋白 E 的血液学特征调查[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1762-1764.
- [10] He J, Zeng X, Zhang Y, et al. Prevalence of hemoglobin E in Yunnan Province of Southwest China [J]. Hematology, 2016, 21(1): 54-59.
- [11] Yang Y, Lou JW, Liu YH, et al. Screening and diagnosis of Hb Quong Sze [HBA2: c.377T>C (or HBA1)] in a prenatal control program for thalassemia [J]. Hemoglobin, 2014, 38(3): 158-160.
- [12] 黄劲柏, 吴志群, 苏明珍, 等. 全自动毛细管电泳仪在 HbE 病检测中的应用评价[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(1): 31-33.
- [13] 苏恒学, 梁亮, 李友琼, 等. 血红蛋白 E 病中血红蛋白 A2 和血红蛋白 F 水平及其分布研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(12): 1300-1302.
- [14] 官志扬, 陈迪娜, 钟泽艳, 等. 广东惠州地区 609 例血红蛋白 Constant Spring 的血液学与基因型分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 1960-1963.
- [15] Traivaree C, Boonyawat B, Monsereenusorn C, et al. Clinical and molecular genetic features of Hb H and AE Bart's diseases in central Thai children [J]. Appl Clin Genet, 2018, 11: 23-30.
- [16] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. β -地中海贫血的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 243-251.
- [17] Phanrahan P, Yamsri S, Teawtrakul N, et al. Molecular Analysis of Non-Transfusion Dependent Thalassemia Associated with Hemoglobin E- β -Thalassemia Disease without α -Thalassemia [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2019, 11(1): e2019038.
- [18] Traivaree C, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, et al. Genotype-phenotype correlation among beta-thalassemia and beta-thalassemia/HbE disease in Thai children: predictable clinical spectrum using genotypic analysis [J]. J Blood Med, 2018, 9: 35-41.
- [19] Li B, Zhang XZ, Yin AH, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China [J]. BMC Public Health, 2014, 14: 905.

Cys C、PAI-1 与急性心肌梗死的早期诊断及疾病严重程度的相关性分析

李帅¹ 金爱莲^{1*} 刘青¹ 苏健康¹ 贺醒¹ 李胜利¹ 严鸣光²

[摘要] 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)在急性心肌梗死早期诊断中的价值及其与疾病严重程度的相关性。方法 选取2020年8月至2021年12月商丘市第一人民医院心内科收治的152例急性心肌梗死(AMI)作为观察组,并选取同期健康体检者152名作为对照组。按照疾病危险程度评价标准将观察组患者分为低危组($n=82$)、中危组($n=48$)以及高危组($n=22$)。比较观察组和对照组患者的Cys C、PAI-1水平。比较低危组、中危组以及高危组的Cys C、PAI-1水平。采用Spearman分析分析Cys C、PAI-1与AMI疾病严重程度的相关性。采用多因素Logistic回归分析AMI的独立危险因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析Cys C、PAI-1在AMI早期诊断中的价值。结果 观察组的Cys C、PAI-1水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t=9.649, 22.649, P<0.05$); Cys C、PAI-1在不同疾病严重程度的患者中的水平:低危组<中危组<高危组($F=26.227, 81.652, P<0.05$),具有吸烟史、高血压的患者比例:低危组<中危组<高危组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Cys C、PAI-1水平均与AMI疾病严重程度呈正相关($r=0.527, 0.601, P<0.05$);Cys C、PAI-1为AMI的独立危险因素($P<0.05$),且Cys C、PAI-1以及两者联合检测的AUC为0.721、0.782、0.912。结论 Cys C、PAI-1水平与AMI的疾病严重程度具有一定的相关性,并且Cys C、PAI-1在AMI的早期诊断中具有诊断价值,且两者联合检测的诊断价值高于单独检测的诊断价值,两者联合检测可以作为AMI早期诊断的新途径。

[关键词] Cys C; PAI-1; 急性心肌梗死; 早期诊断; 疾病严重程度

Correlation of Cys C, PAI-1 and early diagnosis and severity of acute myocardial infarction

LI Shuai¹, JIN Ailian^{1*}, LIU Qing¹, SU Jiankang¹, HE Xing¹, LI Shengli¹, YAN Mingguang²

(1. Cardiac Intensive Care Unit, Shangqiu First People's Hospital of Henan Province, Shangqiu, Henan, China, 476000; 2. Department of Clinical Laboratory, Shangqiu First People's Hospital of Henan Province, Shangqiu, Henan, China, 476000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of Cys C and PAI-1 in the early diagnosis of acute myocardial infarction and their correlation with the severity of the disease. **Methods** From August 2020 to December 2021, 152 cases of acute myocardial infarction (AMI) admitted to the Department of Cardiology, Shangqiu First People's Hospital were selected as the observation group, and 152 healthy subjects during the same period were selected as the control group. According to the evaluation criteria of disease risk, the patients in the observation group were divided into the low-risk group ($n=82$), the intermediate-risk group ($n=48$) and the high-risk group ($n=22$). The levels of Cys C and PAI-1 in the observation group and the control group were compared. The levels of Cys C and PAI-1 in the low-risk group, intermediate-risk group and high-risk group were compared. Spearman analysis was used to analyze the correlation between Cys C, PAI-1 and the severity of AMI. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of AMI, and the receiver operating (ROC) curve was used to analyze the value of Cys C and PAI-1 in the early diagnosis of

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200931)

作者单位:1. 河南省商丘市第一人民医院心脏重症监护室,河南,商丘476000

2. 河南省商丘市第一人民医院检验科,河南,商丘476000

*通信作者:金爱莲, E-mail:496683350@gq.com

AMI. Results The levels of Cys C and PAI-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=9.649, 22.649, P<0.05$). The proportion of patients with smoking history and hypertension; low-risk group < intermediate-risk group < high-risk group ($F=26.227, 81.652, P<0.05$). Cys C and PAI-1 levels were positively correlated with the severity of AMI ($r=0.527, 0.601, P<0.05$). Cys C and PAI-1 were independent risk factors for AMI ($P<0.05$), and the AUCs of Cys C, PAI-1 and their combined detection were 0.721, 0.782, and 0.912. **Conclusion** The levels of Cys C and PAI-1 have a certain correlation with the disease severity of AMI, and Cys C and PAI-1 have diagnostic value in the early diagnosis of AMI, and the diagnostic value of combined detection is higher than that of single detection.

[KEY WORDS] Cys C; PAI-1; Acute myocardial infarction; Early diagnosis; Disease severity

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床上冠心病死亡的最主要原因之一, 具有发病急骤的特点^[1]。如果 AMI 患者早期得不到及时救治, 其心肌梗死的范围和程度会不断地增加, 影响患者的生命健康^[2]。因此, 能否早期明确诊断 AMI, 并在临床指导医护人员及时进行治疗是改善患者预后的关键^[3]。血清胱抑素 C (cystatin-C, Cys-C) 水平与 AMI 患者的冠状动脉病变程度呈正相关, 并且能够为临床评估 AMI 患者的病变情况提供参考。纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 是一种单链球形糖蛋白, 能够在血浆纤溶活性方面起调节作用^[4]。PAI-1 作为促进血栓形成的主要原因, 会促进 AMI 的发生发展^[5]。本研究主要探讨血清 Cys C、PAI-1 与 AMI 疾病严重程度的关系以及其在 AMI 早期诊断中的价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 8 月至 2021 年 12 月商丘市第一人民医院收治的 152 例 AMI 患者作为观察组, 并选取同期于医院体检中心进行健康体检的 152 名健康人群作为对照组。其中 AMI 组 79 例, 女 73 例, 平均 (62.84±7.46) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) 平均 (25.31±3.00) kg/m²; 对照组男 77 名, 女 75 名, 平均 (63.09±7.01) 岁, BMI 平均 (24.89±3.07) kg/m²。两组性别、年龄、BMI 等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。再根据患者病情严重程度将观察组分为低危组 ($n=82$)、中危组 ($n=48$) 和高危组 ($n=22$)。纳入标准: ①符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 2019》^[6] 中的 AMI 诊断标准; ②急性发作入院; ③首次确诊入院; ④并具有清醒意识, 能够配合研究; ⑤无病毒性感染等感染性疾病。排除标准: ①先天性心脏病者; ②具有类

似表现的疾病, 如肺炎、脑卒中等; ③发病至入院时间 > 12 h; ④合并肝、肾、心等重要脏器严重功能障碍者; ⑤患者及其家属未签署知情同意书。本研究经商丘市第一人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 AMI 患者疾病危险程度分组^[7]

AMI 患者根据全球急性冠状动脉事件注册 (Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE) 风险评估标准^[7] 进行分组, 综合得分 ≤ 108 为低危组, 评分在 108-140 之间为中危组, > 140 分为高危组。

1.2.2 血清 Cys C、PAI-1 水平检测^[8-9]

研究对象清晨空腹时采取其肘静脉血 6 mL, 将采集的静脉血分为两份, 一份以离心半径为 15 cm, 速度为 4 000 r/min 的条件离心 10 min, 分离血清, 并采用免疫比浊法检测血清 Cys C 水平, 试剂盒由美国贝克曼公司提供; 一份加入 0.3 mL 的 109 mmol/L 枸橼酸钠溶液并放置于抗凝管中, 以离心半径 10 cm, 离心速度 3 000 r/min 离心 10 min 后, 取其上清液, 使用酶联免疫法检测血清 PAI-1 水平, 试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件处理数据, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较用 F 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验进行分析; 采用 Spearman 分析血清 Cys C、PAI-1 与 AMI 疾病严重程度的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析 AMI 的独立危险因素, 并采用受试者工作 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线分析血清 Cys C、PAI-1 在 AMI 早期诊断中的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 Cys C、PAI-1 在不同人群中表达水平的比较

比较观察组和对照组患者血清 Cys C、PAI-1

的表达水平,实验结果显示观察组患者的血清Cys C、PAI-1水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 血清Cys C、PAI-1在不同人群中的表达情况($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Expression of serum Cys C and PAI-1 in different populations ($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(n=152)	对照组(n=152)	t值	P值
Cys C(mg/L)	1.07±0.22	0.87±0.13	9.649	<0.001
PAI-1(pg·mL ⁻¹)	71.57±4.33	83.61±4.92	22.649	<0.001

2.2 血清Cys C、PAI-1在不同疾病严重程度患者中表达水平的比较

单因素分析结果显示,血清Cys C、PAI-1在三组间的水平:低危组<中危组<高危组;具有吸烟史、高血压的患者比例:低危组<中危组<高危组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 影响AMI患者病情严重程度的单因素分析
[n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 2 Univariate analysis of the severity of illness in patients with AMI [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

指标	低危组(n=82)	中危组(n=48)	高危组(n=22)	F/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	62.85±7.66	62.74±7.71	62.88±7.64	0.004	0.996
性别				0.077	0.962
	男 42	25	12		
	女 40	23	10		
BMI(kg/m ²)	25.01±2.97	25.57±3.01	25.26±3.04	0.532	0.589
吸烟史				8.847	0.012
	有 12(14.63)	15(31.25)	9(40.91)		
	无 70(85.37)	33(68.75)	13(59.09)		
饮酒史				0.437	0.804
	有 14(17.07)	8(16.67)	5(22.73)		
	无 68(82.93)	40(83.33)	17(77.27)		
糖尿病				0.119	0.942
	有 16(19.51)	10(20.83)	5(22.73)		
	无 66(80.49)	38(79.17)	17(77.27)		
高血压				6.153	0.046
	有 40(48.78)	29(60.42)	17(77.27)		
	无 42(51.22)	19(39.58)	5(22.73)		
Cys C(mg/L)	0.92±0.11	1.06±0.16 ^a	1.14±0.22 ^{ab}	26.227	<0.001
PAI-1(pg·mL ⁻¹)	76.95±4.51	83.44±5.02 ^a	91.03±5.67 ^{ab}	81.652	<0.001

注:与低危组比较,^a $P<0.05$,与中危组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清Cys C、PAI-1与AMI患者疾病严重程度的关系

经Spearman相关分析,患者的Cys C水平与其AMI的疾病严重程度呈正相关($r=0.527$, $P<0.05$),患者的PAI-1水平与其AMI的疾病严重程度呈正相关($r=0.601$, $P<0.05$)。

2.4 影响AMI患者病情的多因素Logistic回归分析

以AMI患者的疾病严重程度作为因变量(低危=0;中危=1;高危=2),以吸烟史(无=0;有=1)、高血压(无=0;有=1)血清Cys C、PAI-1水平作为自变量,Logistic回归分析结果显示,Cys C、PAI-1是

AMI患者病情严重程度的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 影响AMI患者病情严重程度的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on the severity of illness in AMI patients

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
吸烟史	1.461	0.467	9.787	4.310	1.726~10.765	0.002
高血压	0.188	0.451	0.174	1.207	0.499~2.921	0.677
Cys C	0.242	0.086	7.918	1.274	1.076~1.508	0.005
PAI-1	1.234	0.529	5.442	3.435	1.218~9.688	0.020

2.5 血清Cys C、PAI-1对AMI患者的早期诊断价值

绘制血清Cys C、PAI-1水平诊断AMI的ROC曲线,ROC曲线分析显示,血清Cys C、PAI-1以及两者联合诊断对应的AUC为0.772、0.787、0.911。其对应的约登系数为0.472、0.562、0.786。联合诊断的价值高于Cys C、PAI-1单独对AMI诊断的价值。见表4、图1。

表4 血清Cys C、PAI-1水平以及联合检测对AMI的诊断价值

Table 4 Serum Cys C, PAI-1 levels and the diagnostic value of combined detection for AMI

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
Cys C	1.10	0.472	0.713	0.759	0.772	0.701~0.828
PAI-1	87.46	0.562	0.767	0.795	0.787	0.722~0.836
联合检测		0.786	0.901	0.885	0.911	0.887~0.994

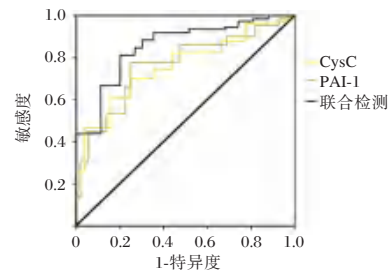


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

AMI的特点有发病率高、死亡率高、病情危重等特点,是引起猝死的主要原因之一^[10]。确定早期诊断AMI的标志物对于患者的临床治疗以及预后都具有重要的意义。

阮士苗等^[11]通过探讨Cys-C水平对AMI的预测价值,发现血清Cys-C水平能够作为AMI的临床预测指标,并且能够在一定程度上反应患者的

心肌梗死严重程度,且随着心肌梗死的程度加深,患者的Cys-C水平也在上升。本研究结果显示,Cys-C水平在AMI患者中的水平较高,并且随着疾病严重程度的上升,Cys-C水平也逐步上升,与疾病严重程度呈正相关,与上述研究结果一致。考虑可能原因如下:其一是AMI患者的梗死区心肌功能下降或丧失,导致患者的心脏射血量下降,其有效循环的血量减少,从而使得患者的血清Cys-C的水平上升;其二是血清Cys-C能够增进氧自由基对心肌的损伤,因此在AMI患者中其表达水平较高^[12];其三是Cys-C-ROS诱导的线粒体氧化应激损伤反应会引起细胞质中的氧化应激,加重心肌损伤,且过量的Cys-C又会反过来诱导细胞质中的ROS,加重氧化应激。心肌梗死发生的主要原因是动脉粥样斑块破裂,而纤溶失活是动脉粥样斑块破裂的最主要原因之一。PAI-1作为组织性纤溶酶原激活物的抑制剂,对纤溶系统的生理功能具有抑制作用,并且能够调节机体血液流畅^[13]。屈丽娜等^[14]的研究结果显示血清PAI-1与冠状动脉的病变程度有着密切联系,随着冠脉病变严重程度的加深,PAI-1水平逐渐升高,与冠脉病变严重程度呈正相关,并且在AMI的诊断中具有较佳的诊断价值。本研究结果显示,AMI患者PAI-1的表达水平明显高于正常人群,并且PAI-1在不同疾病严重程度的水平:低危组<中危组<高危组,与AMI疾病严重程度呈正相关,与上述研究结果一致。考虑可能原因为PAI-1可能通过抑制机体产生局部纤溶酶,增加血管堵塞以及动脉粥样硬化的发生概率,从而加重AMI患者的疾病严重程度。PAI-1能够调节纤维蛋白溶解的过程,能够抑制血栓的降解和重塑,对纤溶酶原活化系统其负面影响,急性心肌梗死引发的炎症能够促使机体释放大量促炎细胞因子,从而促进内皮细胞活化,使得PAI-1局部释放,含量增加^[15]。多因素Logistic分析结果显示,吸烟、血清Cys-C、PAI-1为AMI患者的独立影响因素。郭继东等^[16]发现,与未吸烟患者相比,吸烟患者的急性心肌梗死发生率更高,可能是由于患者吸烟引起氧化应激反应以及内皮功能障碍使得患者发生动脉粥样硬化,引发AMI。

本研究对两者联合对AMI的早期诊断价值进行分析,结果表明,两者联合诊断的价值高于单独检测的诊断价值,这为临床早期诊断AMI提供新的思路,并为急性心肌梗死严重程度判断提供新依据。

综上所述,血清Cys-C、PAI-1与AMI患者的病情严重程度相关,并且两者联合检测能够作为AMI早期诊断的新方法,为临床诊断及疾病严重程度判断提供理论依据。

参考文献

- [1] Xiang G, Shan P, Zhou C, et al. Clinical features and prognosis of acute myocardial infarction caused by non-tumor origin coronary artery embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(6):1185-1191.
- [2] 汤胜芝. 急性心肌梗死患者早期康复护理研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2022, 37(6):47-49.
- [3] Chen J, Zhang W, Wu YQ, et al. Correlations of acute myocardial infarction complicated by cerebral infarction with insulin resistance, adiponectin and HMGB1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10):4425-4431.
- [4] Hisada Y, Garratt KB, Maqsood A, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and venous thrombosis in pancreatic cancer [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(2):487-495.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4):397-404.
- [6] 李文英, 吕培. 延丹胶囊联合阿司匹林对冠心病病人氧化应激反应指标及血清Cys C、PAI-1水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(9):1535-1539.
- [7] 李锐, 陈宏海, 马跃, 等. D-二聚体鉴别诊断急性肺栓塞、急性心肌梗死和社区获得性肺炎及评估其严重程度的临床价值[J]. *重庆医学*, 2018, 47(20):2756-2758.
- [8] 李江花, 王悦, 闻燕, 等. 老年轻度认知障碍患者血清Cys C、BDNF、VILIP-1水平对并发吞咽功能障碍的影响及临床转归预测效能[J]. *山东医药*, 2022, 62(14):71-74.
- [9] 张琦, 刘汉臣, 王杰斌. 脑梗死急性期患者血清PAI-1、ICAM-1和GMP-140的水平变化及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4):585-588.
- [10] 吕书华, 冯海娟, 郭卫丽. 急性心肌梗死患者住院时间延长及影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(10):1338-1340.
- [11] 阮士苗, 刘松, 曹丽华, 等. 胱抑素C及颈动脉超声预测急性心肌梗死的临床价值分析[J]. *中国医刊*, 2021, 56(10):1072-1075.
- [12] 王玮, 张林叶, 刘冉. 血清Hcy、Cys-C水平与急性心肌梗死患者冠脉病变程度及预后的关系研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(1):206-210.
- [13] Saes JL, Schols SEM, Betbadal KF, et al. Thrombin and plasmin generation in patients with plasminogen or plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency [J]. *Haemophilia*, 2019, 25(6):1073-1082.
- [14] 屈丽娜, 闫生玲. FABP、PAI-1、心肌纤维化指标在急性心肌梗死中的检测价值[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(4):55-60.
- [15] Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1580.
- [16] 郭继东, 王喜萍, 赵媛媛, 等. 急性心肌梗死发生的高危因素分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2022, 13(7):65-68.

主动脉内球囊反搏术对老年心血管危重症病人心功能及血流动力学的影响

欧阳琳* 梅迎春 张欣

[摘要] **目的** 探讨主动脉内球囊反搏术(IABP)对老年心血管危重症病人心功能及血流动力学的影响。**方法** 选择2019年1月至2022年1月在北京积水潭医院接受治疗的心血管危重症老年患者86例作为研究对象。采取随机数字表格的策略,将全部患者分为对照组以及试验组,每组均43例患者。对照组采取常规治疗方法,试验组在对照组治疗方法基础上使用IABP进行治疗。对比两组治疗前后的心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期容积(LVEDV)、左心室收缩末期容积(LVESV)、外周血管阻力(SVR)]、血流动力学水平[肺动脉压(mPAP)、肺毛细血管楔压(PCWP)、右房压(RAP)、心输出量(CO)]。对比两组治疗过程中的并发症情况、治疗后28d的死亡情况。**结果** 治疗后,两组的LVEF、CO均增高($t=-7.070, -10.841, -3.407, -12.234, P<0.05$),两组的LVEDV、LVESV、SVR、mPAP、PCWP、RAP均降低($t=3.031, 5.974, 7.513, 12.504, 5.902, 8.949, 8.923, 17.370, 11.643, 21.657, 9.920, 23.003, P<0.05$)。治疗后,试验组的LVEF、CO高于对照组($t=-4.032, -8.220, P<0.05$),试验组的LVEDV、LVESV、SVR、mPAP、PCWP、RAP均低于对照组($t=2.787, 6.981, 3.131, 7.925, 14.708, 20.053, P<0.05$)。试验组在治疗过程中的并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.468, P<0.05$)。治疗后28d,两组的死亡率数据比较差异无统计学意义($\chi^2=1.229, P>0.05$)。对照组的生存时间均数为24.22d,观察组的生存时间均数为26.97d,差异无统计学意义($\chi^2=1.518, P>0.05$)。**结论** 在心血管危重症老年患者的救治过程中应用IABP技术进行治疗,可以有效的改善患者的心功能水平以及血流动力学水平,降低患者的并发症,改善预后。

[关键词] 主动脉内球囊反搏术;心血管危重症;心功能;血流动力学;冠状动脉

Effect of intra-aortic balloon counter pulsation on cardiac function and hemodynamics in elderly critically ill patients with cardiovascular disease

OU Yanglin*, MEI Yingchen, ZHANG Xin

(CCU, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, China, 100096)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of intra-aortic balloon counter pulsation (IABP) on cardiac function and hemodynamics in elderly critically ill patients with cardiovascular disease. **Methods** A total of 86 elderly patients with critical cardiovascular disease who were treated at Beijing Jishuitan Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the research objects. Using a random number table strategy, all patients were divided into a control group and a test group, with 43 patients in each group. The control group adopts conventional treatment methods, and the experimental group uses IABP based on the control group treatment methods. The cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), peripheral vascular resistance (SVR)], and hemodynamic levels were compared between the two groups before and after treatment. [Pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), right atrial pressure (RAP), cardiac output (CO)]. The

基金项目:国家青年科学基金项目(81700330)

作者单位:北京积水潭医院CCU,北京100096

*通信作者:欧阳琳, E-mail:ouyang19880504@163.com

complications during the treatment and the death 28 days after treatment were compared between the two groups.

Result After treatment, LVEF and CO increased in both groups ($t=-7.070, -10.841, -3.407, -12.234, P<0.05$). LVEDV, LVESV, SVR, mPAP, PCWP, RAP in both groups were decreased ($t=3.031, 5.974, 7.513, 12.504, 5.902, 8.949, 8.923, 17.370, 11.643, 21.657, 9.920, 23.003, P<0.05$). After treatment, LVEF and CO in the test group were higher than those in the control group ($t=-4.032, -8.220, P<0.05$). LVEDV, LVESV, SVR, mPAP, PCWP, RAP in the test group were lower than those in the control group ($t=2.787, 6.981, 3.131, 7.925, 14.708, 20.053, P<0.05$). The incidence of complications in the test group was lower than that in the control group, with a statistically significant difference ($\chi^2=4.468, P<0.05$). There was no significant difference in mortality data between the two groups 28 days after treatment ($\chi^2=1.229, P>0.05$). The mean survival time of the control group was 24.22 days, and the mean survival time of the observation group was 26.97 days. There was no significant difference between the two groups ($\chi^2=1.518, P>0.05$). **Conclusion** The application of IABP technology in the treatment of elderly patients with severe cardiovascular disease can effectively improve the cardiac function and hemodynamic level of patients, reduce the complications of patients, and improve the prognosis.

[KEY WORDS] Intra-aortic balloon pump; Critical cardiovascular disease; Cardiac function; Hemodynamics; Coronary artery

心血管疾病是我国人群中极为常见的疾病类型^[1-2]。目前的研究结果已经证明,心血管疾病的发病率,病死率,致残率较高,临床治愈率较低^[3],该类疾病患者数量逐年上升,已经成为威胁人群健康的主要公共卫生问题^[4]。主动脉内球囊反搏术(intra-aortic balloon pump, IABP)是辅助性循环措施,主要应用在心功能缺陷的危重症患者救治过程中,可以提升主动脉舒张压,冠状动脉的灌注压等,对于改善患者的心功能具有辅助功效^[5]。接受心脏手术的老年患者,其住院后的死亡概率接近75%,但是若使用IABP,则可以明显的改善患者的血流动力学水平,这为患者的血管重建,血管修补和导管检查等争取了一定的时间^[6]。本研究分析IABP对该类患者心功能以及血流动力学的影响。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2022年1月在北京市积水潭医院接受治疗的心血管危重症老年患者86例作为研究对象。研究经北京市积水潭医院所辖区医学伦理委员会通过。全部入组患者及(或)家属均签署知情同意书。

纳入标准:①患者个体因心血管疾病危重症表现入院接受治疗,诊断标准参考世界卫生组织于1979年颁布的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[7];②年龄大于60周岁,性别不限;③具有急诊治疗相应方法使用指征;④符合使用IABP治疗的

适应症。排除标准:①合并具有心血管先天性畸形或其他先天性心脏的疾病;②入组前3个月内具有手术史;③合并有免疫系统,凝血系统功能障碍或罹患恶性肿瘤等,体内重要脏器的功能严重障碍;④具有精神障碍或认知功能异常;⑤长期服用糖皮质激素或免疫抑制剂。

1.2 方法

1.2.1 分组方法和结果

采取随机数字表格的策略,将患者分为对照组以及试验组,每组43例患者。两组的年龄、性别、体质指数、疾病类型的数据比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2.2 治疗方法

对照组采取常规治疗方法:入院后给予患者进行常规治疗,主要包括利尿剂,强心剂,使用机械通气,给予患者吸氧并绝对卧床休息,依据患者的实际情况给予适量抗生素防止感染。给予患者静脉滴注盐酸多巴胺(武汉久安药业有限公司,国药准字H42020915, 2 mL:20 mg)。初始速度控制在1~5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,在用药10 min之内以1~4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度递增。

试验组在对照组基础上使用IABP治疗:使用DataScope C100型IABP反搏机,在治疗前首先对患者实施股动脉穿刺,并完善相关的术前检查,明晰患者的足背动脉,股动脉的波动情况,计算气囊需要放入的长度以及位置等。准备工作就绪之后,使用经皮改良Seldinger股动脉穿刺术完成插管,穿刺成功后将导管的另外一侧同IABP机连

表1 2组一般临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

分组	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	体质指数 (kg/m ²)	疾病类型					
					急性广泛性 前壁心肌梗死	急性非ST段 抬高型心肌梗死	前壁及下壁 心肌梗死	急性重症 心肌炎	急性下壁 心肌梗死	其他
对照组	43	73.13±10.93	28/15	24.25±4.62	10(23.26)	8(18.60)	8(18.60)	5(11.63)	10(23.26)	2(4.65)
试验组	43	72.47±11.20	26/17	24.17±3.77	11(25.58)	7(16.28)	5(11.63)	6(13.95)	11(25.58)	3(6.98)
t/χ ² 值		0.277	0.199	0.088			1.145			
P值		0.783	0.655	0.930			0.980			

接。依据患者个体的实际情况对相关参数进行设置,对患者的血流动力学,血气,外周循环情况等连续监测。通过X线检查结果,适当调整球囊的位置,若患者出现位置不适则给予一定幅度的微调。在实施IABP治疗过程中,间断的泵入肝素钠(吉林英联生物制药股份有限公司,国药准字H22021911,2 mL:12 500单位),速度控制在2~4 mL/h,完成球囊的冲洗,将患者的活化凝血时间控制在200 s左右,保持球囊导管通畅。在患者的血流动力学稳定24 h后停止使用IABP。

两组患者的治疗效果对比时间均设定为开始实施治疗后24 h。

1.3 观察指标

①对比两组治疗前后的心功能指标。利用超声心动图测量左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期容积(left ventricular end diastolic volume, LVEDV)、左心室收缩末期容积(left ventricular end systolic volume, LVESV)、外周血管阻力(peripheral vascular resistance, SVR)。②对比两组治疗前后的血流动力学水平。在患者病床旁检测肺动脉压(pulmonary artery pressure, mPAP)、肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)、右心房压(right atrial pressure, RAP)、心输出量(cardiac output, CO)。③对比两组治疗过程中的并发症情况。④对比两组治疗后28 d的死亡情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 24.0软件统计学分析,正态分布计量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验,计数资料使用n(%)表示,采用χ²检验,生存分析采用Kaplan-Meier法进行计算,并利用Log-rank χ²检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后的心功能指标对比结果

治疗后,两组的LVEF均增高,两组的LVEDV、LVESV、SVR均降低,差异有统计学意义(P<0.05)。治疗后,试验组的LVEF高于对照组,试验组的LVEDV、LVESV、SVR均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.2 治疗前后的血流动力学水平对比结果

治疗后,两组的CO均增高,两组的mPAP、PCWP、RAP均降低(P<0.05)。治疗后,试验组的CO高于对照组,试验组的mPAP、PCWP、RAP均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 治疗过程中的并发症情况对比

试验组在治疗过程中的并发症发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组治疗后28 d的死亡情况对比结果

治疗后28 d,两组的死亡率数据差异无统计学意义[23.26%(10/43)vs. 13.95%(6/43)](χ²=1.229, P>0.05)。对照组的生存时间均数为24.22 d,

表2 治疗前后的心功能指标对比结果 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison results of cardiac function indexes between the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	LVEF(%)		LVEDV(mL)		LVESV(mL)		SVR(kPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	31.02±4.03	38.25±5.36 ^a	145.36±17.44	134.78±14.83 ^a	75.63±8.32	63.21±6.95 ^a	156.72±17.24	134.61±17.50 ^a
试验组	43	30.92±4.33	43.22±6.05 ^a	146.72±16.14	125.03±17.50 ^a	76.11±9.89	52.08±7.81 ^a	157.04±18.84	123.28±16.03 ^a
t值		0.111	-4.032	-0.375	2.787	-0.244	6.981	-0.082	3.131
P值		0.912	0.000	0.708	0.007	0.808	0.000	0.935	0.002

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表3 治疗前后的血流动力学水平对比结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison results of hemodynamic levels before and after treatment in groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	mPAP(kPa)		PCWP(kPa)		RAP(kPa)		CO(L/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	5.63±0.68	4.35±0.65 ^a	4.35±0.61	3.11±0.34 ^a	3.56±0.43	2.74±0.33 ^a	3.96±0.59	4.42±0.66 ^a
试验组	43	5.81±0.81	3.44±0.38 ^a	4.34±0.61	2.15±0.26 ^a	3.58±0.54	1.56±0.20 ^a	3.95±0.51	5.72±0.80 ^a
t值		-1.116	7.925	0.076	14.708	-0.190	20.053	0.084	-8.220
P值		0.268	0.000	0.940	0.000	0.850	0.000	0.933	0.000

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表4 治疗过程中的并发症情况对比结果 [n(%)]

Table 4 Comparison results of complications during treatment in groups [n(%)]

组别	n	心动过速	支架内血栓	心源性休克	合计
对照组	43	3(6.98)	3(6.98)	2(4.65)	8(18.60)
试验组	43	1(2.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.33)
χ ² 值					4.468
P值					0.035

95% CI 为 22.02~26.44 d, 观察组的生存时间均数为 26.97 d, 95% CI 为 25.89~28.05 d, 比较差异无统计学意义(Log-rank $\chi^2=1.518, P>0.05$)。见图1。

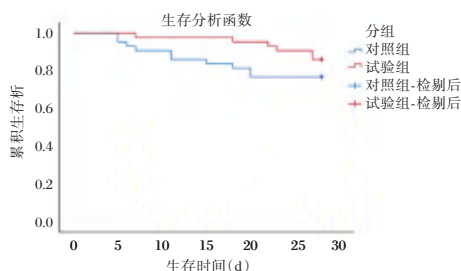


图1 生存曲线

Figure 1 Survival curves

3 讨论

心血管疾病为人体系统性的血管病变或者全身性的血管病变集中在心脏部位的表现。老年心血管疾病患者的年龄偏大,机体的免疫力和各个脏器的功能水平均出现明显的衰退^[8-9]。常规对症治疗对于缓解心血管疾病老年患者的症状具有明显功效,但在整体的治疗成功率及远期转归方面,尚存在可提升空间^[10-11]。

近些年来,IABP技术的开发得以在多种心血管危重症患者人群救治过程中实际使用,其所取得的效果也较为明显^[12]。本研究结果可见,两组患者心功能指标对比中,观察组占据优势。提示IABP应用到心血管危重症老年患者救治过程中,

有利于改善心功能水平。IABP的作用原理为在心脏舒张期前,利用反搏机控制气体并快速的进入到位于主动脉之内的IABP球囊之内,提升动脉舒张压水平,改善冠状动脉的灌注压,为心肌细胞提供更多血供,氧供。心脏进入收缩阶段后,收缩球囊之内的气体被迅速抽走,这可降低左心收缩后的负荷水平,减轻心肌细胞耗氧量,提升心脏射血分数以及心输出量,降低心率、改善心功能。目前有研究结果认为,IABP的使用可提升心脏指数,平均动脉压,对于非坏死区的心肌细胞也具有良好的保护作用,提升左心室功能恢复的速度^[13-14]。本研究获得血流动力学指标变化结果可见,IABP的使用对改善机体血流动力学具有积极意义。

心血管危重症老年患者疾病严重程度较高,患者个体自身免疫水平差,器官以及系统的功能障碍明显。患者使用IABP时,须全程采取动态连续的生命体征监测,对在治疗过程中可能发生的各类并发症及时处理,提升手术成功率。采取IABP方法治疗也需同时加强基础疾病的控制,避免不同疾病出现重叠加重。IABP属无创性治疗方法,但部分患者治疗后仍会出现并发症。有研究认为,并发症发生具有多种原因,其中患者自身的年龄偏大,左心室射血分数较低,IABP的治疗时机选择不当等是主要因素^[15]。本研究结果可见,观察组在术后心动过速,支架内血栓等并发症以及死亡率对比中,明显低于对照组。

综上所述,在心血管危重症老年患者的救治过程中应用IABP技术进行治疗,可以有效地改善患者的心功能水平以及血流动力学水平,降低患者的并发症,改善预后。

参考文献

[1] 田永亮,邵美华,王宝珠,等. 心血管疾病引发认知功能障碍的相关机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(5): 85-88. (下转第1980页)

糖肽类药物治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌血流感染的临床特点及预后分析

苏建伟¹ 钟婉平¹ 黄国宾² 周谋清² 王衍洪^{1*}

[摘要] **目的** 探讨糖肽类药物治疗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)血流感染的临床特点、患者结局及死亡危险因素。**方法** 分析2017年1月至2022年2月东莞东华医院诊断为MSSA血流感染的成人住院患者病例,比较接受糖肽类和非糖肽药物治疗患者的临床资料及相关实验室数据,并应用多因素logistic回归分析死亡的危险因素。**结果** 共纳入MSSA血流感染患者101例,其中接受糖肽类药物治疗患者30(29.7%)例,非糖肽药物治疗71(70.3%)例。糖肽类药物组患者进行机械通气($\chi^2=7.015$, $P=0.008$)、深静脉置管($\chi^2=4.488$, $P=0.034$)、入住ICU($\chi^2=11.634$, $P=0.001$)、发生脓毒性休克($\chi^2=4.668$, $P=0.031$)、抗感染疗程($t=-3.167$, $P=0.002$)和抗菌药物费用($t=-5.039$, $P=0.000$)明显多于非糖肽类药物组,差异有统计学意义($P<0.05$)。死亡率、住院天数等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素logistic回归分析显示Pitt评分($OR=2.125$, 95% CI : 1.164~3.882, $P=0.014$)是MSSA血流感染患者死亡的独立危险因素。**结论** 糖肽类药物与非糖肽类药物治疗MSSA血流感染患者的死亡率没有明显差异,但糖肽类药物可使抗感染疗程更长及抗菌药物费用增加。在临床实践中,应结合指南和患者具体情况尤其Pitt评分,合理使用抗菌药物,早期给予正确的治疗。

[关键词] 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌;血流感染;糖肽类;耐药;危险因素

Clinical characteristics and prognosis of glycopeptide in the treatment of methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* bloodstream infection

SU Jianwei¹, ZHONG Wanping¹, HANG Guobin², ZHOU Mouqing², WANG Yanhong^{1*}

(1. Department of Clinical Pharmacy, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523110;
2. Department of Infection Management, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523110)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical characteristics, outcomes and risk factors of mortality of glycopeptide in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bloodstream infection. **Methods** A retrospective study was carried out on adult hospitalized patients of Dongguan Tungwah Hospital with MSSA bloodstream infection from January 2017 to February 2022. The clinical and relevant laboratory data of patients treated with glycopeptides and non-glycopeptides were compared, and the risk factors predicting the mortality were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** A total of 101 patients with MSSA bloodstream infection were included, including 30 (29.7%) with glycopeptide treatment and 71 (70.3%) without glycopeptides treatment. The glycopeptides group was significantly higher than the non-glycopeptides group in the rates of mechanical ventilation ($\chi^2=7.051$, $P=0.008$), deep vein catheterization ($\chi^2=4.488$, $P=0.034$), ICU admission ($\chi^2=11.634$, $P=0.001$), septic shock ($\chi^2=4.668$, $P=0.031$), length of anti-infective ($t=3.167$, $P=0.002$) and cost of antibiotics ($t=5.039$, $P=0.000$), but the mortality rate and days of hospital stay were not significantly different. Multivariate logistic regression analysis showed that Pitt score ($OR=2.125$,

基金项目:东莞市社会发展科技项目(20211800901162)

作者单位:1. 东莞东华医院临床药学科, 广东, 东莞 523110

2. 东莞东华医院医院感染管理科, 广东, 东莞 523110

*通信作者:王衍洪, E-mail: 1594653364@qq.com

95% CI: 1.164~3.882, $P=0.014$) was an independent risk factor for the death of patients with MSSA bloodstream infection. **Conclusion** There is no significant difference in mortality between glycopeptides and non-glycopeptides treatment in patients with MSSA bloodstream infection, but glycopeptide drugs could increase the course of anti-infection and the cost of antibiotics. In clinical practice, the guidelines and the specific conditions of the patients, especially the Pitt score, should be combined with the rational use of antibiotics, and the correct treatment should be given early.

[KEY WORDS] Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; Bloodstream infection; Glycopeptides; Drug resistance; Risk factors

金黄色葡萄球菌是住院患者血流感染的主要病原菌之一,如未及时救治可导致患者住院时间延长、脓毒性休克甚至死亡^[1]。在临床实践中,临床医生通常经验性使用万古霉素、替考拉宁等糖肽类治疗金黄色葡萄球菌血流感染(Staphylococcus aureus bloodstream infection, SAB)患者,以覆盖可能的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)感染。然而,对于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible Staphylococcus aureus, MSSA)感染,美国传染病学会(IDSA)建议,一旦分离株为MSSA,应改用 β -内酰胺类药物如头孢唑林为MSSA血流感染的一线治疗方案,万古霉素、替考拉宁等则保留用于MRSA感染^[2]。有研究显示接受万古霉素进行目标治疗的MSSA血流感染患者更可能出现不良结局,包括感染复发、治疗失败和死亡^[3]。但也有报道,万古霉素与 β -内酰胺类在MSSA经验性治疗上,患者的全因死亡率、住院时间及感染复发率并没有明显差异^[4-5]。本研究分析MSSA血流感染患者接受糖肽类药物和非糖肽类药物方案的治疗特点、耐药情况及临床结局,并进一步探讨MSSA血流感染死亡的危险因素,以期为临床提供一定参考。

1 研究材料与方法

1.1 研究对象

分析2017年1月至2022年2月在东莞东华医院经血培养首次确诊为MSSA血流感染的101例成年住院患者的临床资料。血流感染的诊断符合美国疾病与控制中心的标准^[6]:①患者1次或1次以上血培养分离出MSSA;②患者有感染的其他临床依据,至少有以下一项症状或体征:发热($>38^{\circ}\text{C}$)、寒战或低血压。

入选标准:①年龄 ≥ 18 岁;②住院期间首次血培养培养MSSA阳性;③临床资料记录完整。排除

标准:①合并其他细菌和(或)真菌的混合血流感染,侵袭性真菌感染;②研究期间再次住院且血培养为MSSA并判定为MSSA血流感染的病例;③血培养报告为MSSA之前经验性使用糖肽类药物,在血培养报告为MSSA后改用非糖肽类药物的病例;血培养报告为MSSA之前经验性使用非糖肽类药物,在血培养报告为MSSA后改用糖肽类药物的病例。

1.2 研究方法

1.2.1 血培养及药敏

血标本均送至本院微生物实验室进行培养、菌种鉴定并进行体外药敏试验。参照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)^[7]的标准判读药敏试验结果,对苯唑西林敏感判定为MSSA。

1.2.2 研究指标

收集入选患者的临床资料,包括:年龄、性别、基础疾病、入住ICU、脓毒性休克、侵入性操作(机械通气、深静脉置管、尿管、血液滤过、手术)、体温、Pitt评分等;实验室检查结果:白蛋白水平、白细胞、降钙素原(PCT)、药敏试验结果等;临床结局:死亡、住院时间、抗感染疗程、抗菌药物费用。根据是否接受糖肽类药物治疗(万古霉素、替考拉宁),分为糖肽类药物组和非糖肽类药物组,对临床资料、耐药情况、临床结局等进行比较分析。以患者死亡为主要研究终点,住院天数、抗菌药物使用疗程及抗菌药物费用为次要研究终点,并进一步探讨MSSA血流感染死亡的危险因素。

1.2.3 相关变量定义

侵袭性操作、入住ICU、脓毒性休克、实验室检验指标及Pitt评分^[8]等指标,是指血培养MSSA送检时间前72小时以内的相关临床资料。抗菌药物疗程,是指对于MSSA敏感的抗菌药物在针对MSSA血流感染治疗的总时长(含药敏培养结果出来之前的经验性抗菌治疗时长)。抗菌药物费

用,是指针对 MSSA 血流感染治疗的时长内所需的抗菌药物费用。以本研究所涉及抗菌药物分组:糖肽组包括:万古霉素、替考拉宁;非糖肽组包括: β -内酰胺类、头霉素类、 β -内酰胺含酶抑制剂类、碳青霉烯类、喹诺酮类、克林霉素类等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22 软件对数据进行统计分析,计数资料使用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P25, P75)$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 非参数检验。采用 logistic 回归分析 MSSA 血流感染患者死亡的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料

101 例 MSSA 血流感染患者中,糖肽类药物组 30 例(29.7%),非糖肽药物治疗组 71 例(70.3%)。与接受非糖肽药物治疗组相比,糖肽药物治疗组患者在发生 MSSA 感染前接受机械通气、深静脉置管、入住 ICU 及发生脓毒性休克显著增多,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 MSSA 对不同抗菌药物的耐药率比较

两组 MSSA 对常用抗菌药物耐药性未见明显差异。但在多重耐药方面,糖肽类药物组分离的多重耐药菌明显高于非糖肽组(33.33% VS 15.49%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者临床结局比较

与接受非糖肽药物治疗组相比,糖肽类药物组患者抗感染疗程、抗菌药物费用均明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖肽类药物组患者在死亡率和住院天数方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 MSSA 血流感染死亡的危险因素

以死亡为结局变量进行单因素分析,结果发现年龄、机械通气、深静脉置管、尿管、入住 ICU、Pitt 评分和脓毒性休克是 MSSA 血流感染患者死亡的相关危险因素。进一步通过 logistic 多因素回归分析显示,Pitt 评分($OR=2.125, 95\% CI: 1.164\sim 3.882, P=0.014$)是 MSSA 血流感染患者死亡的独立危险因素。见表 4。

表 1 MSSA 血流感染患者的一般资料 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

一般资料	非糖肽类组 (n=71)	糖肽类组 (n=30)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	57.03±18.65	59.33±19.15	-0.563	0.575
男性(例)	46(64.8)	15(50.0)	1.928	0.165
机械通气(例)	4(5.63)	8(26.67)	7.015	0.008
深静脉(例)	22(31.0)	16(53.3)	4.488	0.034
尿管(例)	10(14.1)	9(30.0)	3.498	0.061
血透(例)	19(26.8)	7(23.3)	0.130	0.719
手术(例)	17(23.9)	5(16.7)	0.655	0.418
白蛋白(g/L)	32.38±6.80	30.47±6.93	1.288	0.201
激素(例)	15(21.1)	7(23.3)	0.060	0.806
基础疾病				
糖尿病(例)	22(31.0)	11(36.7)	0.309	0.578
肿瘤(例)	15(21.1)	6(20.0)	0.016	0.899
脑部疾病(例)	9(12.9)	4(13.3)	0.000	1.000
呼吸疾病(例)	20(28.2)	11(36.7)	0.716	0.397
心血管疾病(例)	36(50.7)	13(43.3)	0.459	0.498
肝病(例)	9(12.7)	7(23.3)	1.086	0.297
肾病(例)	34(47.9)	9(30.0)	2.760	0.097
使用敏感药物(例)	67(94.4)	30(100.0)	0.590	0.442
体温(°C)	39.00 (38.40~39.20)	38.55 (38.15~39.05)	-1.391	0.164
白细胞($10^9/L$)	11.06(8.09~15.13)	11.47(7.07~14.16)	-0.505	0.613
PCT(ng/mL)	1.04(0.26~10.41)	2.01(0.20~11.57)	-0.019	0.985
入住 ICU(例)	9(12.7)	13(43.3)	11.634	0.001
脓毒性休克(例)	3(4.2)	6(20.0)	4.668	0.031
Pitt 评分(分)	1(0~1.5)	0(0~1)	-0.752	0.452

表 2 MSSA 血流感染的耐药分析 $[n(\%)]$

Table 2 Antimicrobial resistance of the MSSA strains isolated from bloodstream infections $[n(\%)]$

抗菌药物	非糖肽类组 (n=71)	糖肽类组 (n=30)	χ^2 值	P 值
青霉素	57(80.28)	25(83.33)	0.129	0.720
克林霉素	17(23.94)	9(30.00)	0.405	0.525
红霉素	16(22.54)	10(33.33)	1.286	0.257
苯唑西林	0	0		
头孢唑林	0	0		
左氧氟沙星	1(1.41)	4(13.33)	4.091	0.043
四环素	11(15.49)	6(20.00)	0.306	0.580
莫西沙星	1(1.41)	2(6.67)	0.610	0.435
环丙沙星	2(2.82)	4(13.33)	2.504	0.114
庆大霉素	3(4.23)	3(10.00)	0.437	0.508
利奈唑胺	0	0		
万古霉素	0	0		
替加环素	0	0		
SMZ	4(5.63)	3(10.00)	0.130	0.718
多重耐药	11(15.49)	10(33.33)	4.076	0.044

3 讨论

金黄色葡萄球菌是导致社区和院内获得性血流感染的首要原因^[9]。全国细菌耐药监测网 2014-

表3 非糖肽与糖肽类药物组 MSSA 血流感染患者的临床结局比较 [n(%)]

Table 3 Clinical outcomes of the non-glycopeptides and glycopeptides in treatment of MSSA bloodstream infection [n(%)]

一般资料	非糖肽类组 (n=71)	糖肽类组 (n=30)	t/χ ² 值	P值
死亡(例)	6(8.5)	5(16.7)	0.742	0.389
抗感染疗程(d)	7(5.00~12.00)	13(8.00~14.00)	-3.167	0.002
住院天数(d)	18.00 (12.00~28.00)	19.50(13.75~30.75)	-0.710	0.478
抗菌药物费用(元)	1 599.00 (654.00~3 786)	6 460.5 (3 501.25~10 158.00)	-5.039	0.000

表4 MSSA 血流感染患者死亡的单因素和多因素 logistic 回归分析

Table 4 Univariate and multivariable logistic regression analysis of factors for in-hospital death of patients with MSSA bloodstream infection

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
抗感染方案						
非糖肽类	1			1		
糖肽类	2.167	0.606~7.741	0.234	0.054	0.000~14.518	0.306
年龄	1.054	1.013~1.098	0.010	0.994	0.931~1.061	0.854
机械通气	57.333	10.868~302.452	0.000	3.890	0.020~769.524	0.615
深静脉	22.143	2.702~181.458	0.004	9.736	0.336~259.093	0.174
尿管	19.152	4.407~83.227	0.000	3.923	0.323~47.624	0.283
入住ICU	26.654	5.165~137.545	0.000	1.871	0.046~75.605	0.740
Pitt评分	2.178	1.541~3.079	0.000	2.125	1.164~3.882	0.014
脓毒性休克	9.714	2.116~44.595	0.003	0.378	0.012~12.009	0.581

2019年血标本病原菌耐药性变迁报告显示,血标本分离菌株中,金黄色葡萄球菌排在第五,MRSA 检出率呈逐年下降趋势,而MSSA却呈增加趋势^[10]。

本研究结果发现,有29.7%确定为MSSA血流感染的患者选择包括万古霉素在内的糖肽类药物治疗。糖肽类药物治疗患者较非糖肽类药物治疗的患者在发生MSSA感染前具有更高机械通气、深静脉置管、入住ICU及发生脓毒性休克比例,这可能与临床医生考虑这些患者病情较重有关。尽管明确为MSSA血流感染,但临床医生更倾向于选择糖肽类药物治疗以尽可能覆盖MRSA。Kim等^[11]研究显示,在MRSA高流行的环境中、患者有严重的疾病、某些并发症以及播散性感染等情况下,即使药敏报告提示MSSA血流感染证据,临床医生仍倾向于继续选择糖肽类药物治疗,这与本研究结果相似。

除左氧氟沙星外,接受糖肽类药物治疗组分离菌对常用药敏试验药物的耐药率与非糖肽类药物组相近。然而,进一步分析MSSA亚组中的多重耐药

菌,发现糖肽类药物治疗组MSSA多重耐药菌的耐药率明显高于非糖肽类组,这可能是临床医生在明确MSSA后依然倾向于选择抗MRSA药物治疗的重要原因。此外,有研究报道在体外试验中发现β-内酰胺酶特别是A型BlaZ的浓度增加,使头孢唑林产生了明显的接种效应(inoculum effect)而导致临床治疗失败^[12]。因此,严重感染时临床医生更倾向于选择糖肽药物治疗MSSA。

本研究进一步分析显示,与非糖肽类组相比,接受糖肽类药物治疗患者并无明显优势,而其抗感染疗程明显延长,抗菌药物费用显著增高。这与来自加拿大的一项400例队列回顾性研究结果相似,他们研究证实与万古霉素相比,β-内酰胺类抗生素经验性治疗在患者的全因死亡率、微生物清除或住院时间方面无显著性差异^[5]。此外,Park等^[13]发现经验性使用β-内酰胺类单药、万古霉素单药治疗以及β-内酰胺类联合万古霉素治疗MSSA血流感染患者的30天全因死亡率和30天归因死亡率均无差异,提示经验性万古霉素治疗并不劣于β-内酰胺类治疗。然而,亦有大量的研究显示,不论是经验性治疗或是目标性治疗,β-内酰胺类抗生素较糖肽类在降低死亡率或是缩短菌血症治愈时间上均具有明显优势^[3-4]。在本研究中两组患者在死亡率方面无差异,但糖肽组较非糖肽类组具有较高的趋势,可能与样本量较小有关。糖肽类组患者抗感染疗程明显延长,与上述报道一致,且抗菌药物费用显著增加,可能与较长的抗感染疗程有关。

陈静等^[14]对139例金黄色葡萄球菌血流感染的研究结果发现入住ICU、MRSA感染和机械通气是患者死亡的独立危险因素。Pitt评分可用于评估MSSA血流感染患者发生死亡风险,评分越高患者预后结局越差^[5,15]。临床在评估MSSA血流感染患者的预后时,应重视Pitt评分。

综上所述,与非糖肽类药物相比,接受糖肽类药物治疗可能不会改善MSSA患者的预后,但明显延长抗感染疗程及增加抗菌药物费用。

参考文献

[1] Chang J, Lee RE, Lee W. A pursuit of Staphylococcus aureus continues: a role of persister cells [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(6):630-638.

[2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infec-

- tions in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):e18-55.
- [3] La YJ, Kim HR, Oh DH, et al. Comparison of Clinical Outcomes for Glycopeptides and Beta-Lactams in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus* Bloodstream Infections [J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(7):611-618.
- [4] McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(3):361-367.
- [5] Wong D, Wong T, Romney M, et al. Comparison of outcomes in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia who are treated with β -lactam vs vancomycin empiric therapy: a retrospective cohort study [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16:224.
- [6] Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36(5):309-332.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. M - 100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing [S]. Wayne PA, USA: CLSI, 2015.
- [8] 张安然, 陈倩倩, 田彬, 等. SIRS 标准, qSOFA 评分, qPitt 评分对细菌性血流感染患者死亡风险的预测价值分析 [J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(2):122-126.
- [9] Kourtis AP, Hatfield K, Baggs J, et al. Vital Signs: Epidemiology and Recent Trends in Methicillin - Resistant and in Methicillin - Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections-United States [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(9):214-219.
- [10] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014-2019 年血标本病原菌耐药性变迁 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(2):124-133.
- [11] Kim NH, Koo HL, Choe PG, et al. Inappropriate continued empirical vancomycin use in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(2):811-817.
- [12] Lee S, Kwon KT, Kim HI, et al. Clinical implications of ceftazolin inoculum effect and β -lactamase type on methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Microb Drug Resist*, 2014, 20(6):568-574.
- [13] Park GE, Ko JH, Cho SY, et al. Empirical combination of a β -lactam to vancomycin may not improve outcomes of methicillin - susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia, compared to vancomycin monotherapy [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(7):1091-1096.
- [14] 陈静, 吴佳玉, 向钱, 等. 金黄色葡萄球菌血流感染 139 例临床分析 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(4):368-373.
- [15] Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, et al. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(2):362-386.

(上接第 1975 页)

- [2] 吴超群, 李希, 路甲鹏, 等. 中国居民心血管疾病危险因素分布报告 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(1):4-13.
- [3] Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2011, 43(8):1575-1581.
- [4] 王志宏, 张兵, 王惠君, 等. 中国 15 省份 18~59 岁成年人心血管代谢危险因素现状及人口经济因素的影响 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7):904-908.
- [5] Barton HV, Every NR, Parsons LS, et al. The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National registry of myocardial infarction [J]. *Am Heart J*, 2007, 141(6):933-939.
- [6] 贺海磊, 王宏山, 卫保华, 等. 主动脉内球囊反搏在老年病人心脏术后的临床应用研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(16):1913-1916.
- [7] 刘玮, 张云强, 郭牧, 等. 主动脉内球囊反搏在危重症心脏病中的应用及延长应用的安全性分析 [J]. *临床荟萃*, 2012, 27(3):185-188+192.
- [8] 刘万福, 柳荫. 针对性用药管理对心血管疾病患者用药问题的影响 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2020, 6(2):174-176.
- [9] 国家心血管病中心空气污染与心血管疾病专家共识组. 空气污染与心血管疾病专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(1):14-21.
- [10] 殷铭, 江洪. 肾交感神经在心血管疾病中的作用和干预研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(5):547-549.
- [11] 时英, 郭永芳, 邓玉婷, 等. Salusin- β 在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(2):282-286.
- [12] Holmes DJ. Cardiogenic shock: a lethal complication of acute myocardial infarction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2003, 4(3):131-135.
- [13] Samadi B, Nguyen D, Rudham S, et al. Spinal cord infarct during concomitant circulatory support with intra-aortic balloon pump and veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2):e101-105.
- [14] 申晓惠, 陈媛. 主动脉内球囊反搏在急性心肌梗死致心源性休克中应用 [J]. *现代仪器与医疗*, 2014, 20(5):95-96+99.
- [15] 谢琼, 郭莹, 潘宏伟, 等. 主动脉内球囊反搏在心血管危重症患者中的临床应用 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(4):400-404.

有限内固定结合微型外固定架对骨折患者 OPG、CRP 及 RANK 的影响

梁丽霞^{1*} 吴锦² 张莉¹

[摘要] 目的 研究有限内固定结合微型外固定架对骨折患者护骨素(OPG)、C反应蛋白(CRP)、细胞核因子kB受体活化因子(RANK)的影响。方法 选取2018年10月至2021年5月商丘市立医院收治的98例骨折患者,根据治疗方式不同分为内固定组(内固定治疗, $n=47$)和内外固定组(有限内固定结合微型外固定架治疗, $n=51$),比较两组关节功能、围术期情况、治疗前后OPG、CRP、RANK水平及并发症情况。结果 内外固定组总效率(94.12%)高于内固定组(78.72%),差异有统计学意义($P<0.05$)。内外固定组术中出血量少于内固定组,手术时间、术后负重时间、骨折愈合时间、住院时间短于内固定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后内外固定组RANK、CRP低于内固定组,OPG高于内固定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。内外固定组并发症率(5.88%)低于内固定组(19.15%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 有限内固定结合微型外固定架治疗骨折的效果显著,可促进患者关节功能术后恢复,具有较高安全性。

[关键词] 骨折;有限内固定;微型外固定;OPG;CRP;RANK

Effects of limited internal fixation combined with miniature external fixator on OPG, CRP and RANK in patients with fractures

LIANG Lixia^{1*}, WU Jin², ZHANG Li¹

(1. Department of Operating Room, Shangqiu Municipal Hospital, Shangqiu, Henan, China, 476100;

2. Department of Orthopedics, Shangqiu Municipal Hospital, Shangqiu, Henan, China, 476100)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of limited internal fixation combined with miniature external fixator on osteoprotegerin (OPG), C-reaction protein (CRP), and receptor activator of NF- κ B Ligand (RANK) in fracture patients. **Methods** 98 fracture patients admitted to Shangqiu Municipal Hospital from October 2018 to May 2021 were selected, according to different treatment methods, they are divided into the internal fixation group (internal fixation treatment, $n=51$) and the internal and external fixation group (limited internal fixation combined with micro-external fixator treatment, $n=47$). The joint functions (using Harris hip function score method to determine), perioperative conditions, OPG, CRP, RANK levels before and after treatment, and complications between the two groups are compared. **Results** The total effective rate of the internal and external fixation group (94.12%) was higher than that of the internal fixation group (78.72%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The intraoperative blood loss in the internal and external fixation group was less than that in the internal fixation group, and the operation time, postoperative weight-bearing time and hospital stay in the study group were shorter than those in the internal fixation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the RANK, CRP in the internal and external fixation group was lower than those in the internal fixation group, and the OPG was higher than that in the

基金项目:河南省科技发展计划基金资助项目(182102311245)

作者单位:1. 商丘市立医院手术室,河南,商丘 476100

2. 商丘市立医院骨科,河南,商丘 476100

*通信作者:梁丽霞, E-mail: lianglixia3049@163.com

internal fixation group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The complication rate of the internal and external fixation group (5.88%) was significantly lower than that of the internal fixation group (19.15%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The limited internal fixation combined with the miniature external fixator has a significant effect in the treatment of fractures, and can promote the postoperative recovery of the patients' joint function with high safety.

[KEY WORDS] Fractures; Limited internal fixation; Miniature external fixation; OPG; CRP; RANK

骨折是指骨的完整性及连续性部分或完全中断,从而导致患者出现疼痛、畸形、功能障碍等症状的常见骨科疾病^[1]。近年来,随着我国人口老龄化的加剧和高能量损伤的增多,骨折的发病率也在逐年上升,保证骨折患者在康复后维持正常生活是临床治疗的主要目标^[2]。目前我国对骨折的治疗存在多种手术治疗方式,骨折治疗后患者创面愈合及关节功能的恢复是重要问题^[3]。据相关研究显示,有限内固定结合微型外固定架可以有效减少传统单纯钢板内固定术后的诸多弊病,能够促进患者创面愈合及关节功能的恢复,在临床治疗中逐渐受到广泛应用^[4]。同时,有学者指出有限内固定与微型外固定架的结合治疗还能在一定程度上减轻患者由于手术造成的机体炎症反应,促进患者的骨代谢^[5]。本文选取了商丘市立医院收治的98例胫骨平台骨折患者的临床资料进行分析,研究有限内固定结合微型外固定架对患者护骨素(Osteoprotegerin, OPG)、C反应蛋白(C-reactionprotein, CRP)、细胞核因子 κ B受体活化因子(Receptor activator of NF- κ B Ligand, RANK)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月至2021年5月本院收治的98例胫骨平台骨折患者的临床资料进行分析,根据不同治疗方式分为内外固定组(有限内固定结合微型外固定架治疗, $n=51$)和内固定组(内固定治疗, $n=47$),两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

纳入标准:①均为胫骨平台骨折,且经X线、CT及专科检查确诊;②病历资料完整无缺损;③均为初次确诊的胫骨平台骨折患者,无既往手术史;④患者及家属均知晓本次研究内容并签字同意。排除标准:①凝血功能障碍者;②合并严重血管及神经损伤者;③有严重脏器功能异常者;④存在免疫功能缺陷或感染疾病者;⑤合并精神疾病者;⑥治疗依从性不佳及对手术不能耐受者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

两组患者入院后均进行相关检查并给予常规治疗,包括固定伤肢、口服止痛药物、甘露醇静点脱水、局部冰敷消肿等。内固定组予以内固定治疗,内外固定组在内固定组基础上结合微型外固定架治疗^[6]。

1.3 观察指标

1.3.1 关节功能

采用Harris髌关节功能评分法^[7]评估髌关节功能,评估指标包括:疼痛、步态、功能、行走辅助器、行走距离、畸形、活动范围,总分为100分,90~100分为优、80~89为良、70~79为可、<70分为差。关节功能总有效率= $[(\text{优}+\text{良}+\text{可})/\text{总例数}]\times 100\%$ 。

1.3.2 围术期情况

包括术中出血量、手术时间、术后负重时间、骨折愈合时间及住院时间。

1.3.3 OPG、CRP、RANK水平

抽取两组患者治疗前后清晨空腹外周静脉血各5 mL,将标本使用乙二胺四乙酸抗凝处理后置于3 000 r/min的离心机(半径10 cm)离心15 min,

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of two groups of general information $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

组别	n	平均年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	受伤原因		
					跌倒	坠落	交通事故
内外固定组	51	50.91±6.29	31/20	20.33±2.95	18(35.29)	21(41.18)	12(23.53)
内固定组	47	49.59±6.34	28/19	19.59±3.88	15(31.91)	18(38.30)	14(29.79)
t/ χ^2 值		1.034	0.015	1.068		0.495	
P值		0.304	0.903	0.288		0.781	

取上清液备用。采用酶联免疫法检测 OPG、RANK 水平,采用免疫比浊法检测 CRP。试剂盒均购自上海纪宁实业有限公司,检验步骤严格按照试剂盒内说明书操作。

1.3.4 并发症

观察两组患者有无固定松动、切口感染、关节炎、断钉等并发症发生。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,采用 *t* 检验;以 $n(\%)$ 计数资料,经 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组关节功能总有效率比较

内外固定组总有效率(94.12%)显著高于内固定组(78.72%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组关节功能总有效率比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	优	良	可	差	总有效率
内外固定组	51	22(43.14)	17(33.33)	9(17.65)	3(5.88)	48(94.12)
内固定组	47	16(34.04)	14(29.79)	7(14.89)	10(21.28)	37(78.72)
χ^2 值						5.038
<i>P</i> 值						0.025

2.2 两组围术期情况比较

内外固定组术中出血量少于内固定组,手术时间、术后负重时间、骨折愈合时间及住院时间短于内固定组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者围术期情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the perioperative situation of the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术中出血量(mL)	手术时间(min)	术后负重时间(M)	骨折愈合时间(M)	住院时间(d)
内外固定组	51	211.26±11.46	163.19±12.77	3.01±1.17	2.15±0.86	16.79±3.78
内固定组	47	247.59±15.48	196.49±12.48	3.85±1.26	2.94±0.84	20.48±3.16
<i>t</i> 值		13.274	13.038	3.422	4.594	5.219
χ^2 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组 OPG、CRP、RANK 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of OPG, CRP and RANK levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	OPG(ng/L)		CRP(pg/mL)		RANK(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
内外固定组	51	225.26±19.84	296.45±22.65 ^a	10.59±2.48	15.56±2.33 ^a	111.86±9.94	80.45±4.98 ^a
内固定组	47	223.87±20.66	285.84±21.42 ^a	10.21±2.44	21.85±2.84 ^a	113.15±9.84	93.15±4.17 ^a
<i>t</i> 值		0.340	2.378	0.011	12.025	0.645	13.626
<i>P</i> 值		0.735	0.019	0.991	<0.001	0.521	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组 OPG、CRP、RANK 水平比较

治疗前两组 OPG、CRP、RANK 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后内外固定组 RANK、CRP 低于内固定组,OPG 高于内固定组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组并发症比较

内外固定组并发症率(5.88%)显著低于内固定组(19.15%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组并发症情况比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of complications between the two groups [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	固定松动	切口感染	关节炎	断钉	并发症率
内外固定组	51	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	0(0.00)	3(5.88)
内固定组	47	4(8.51)	2(4.26)	2(4.26)	1(2.13)	9(19.15)
χ^2 值						4.006
<i>P</i> 值						0.045

3 讨论

胫骨平台骨折是目前创伤骨科中极为常见的一种关节内损伤,主要通过简单的复位内固定手术治疗即可被治愈^[8]。但胫骨平台骨折会在不同程度上对关节面的软骨及软骨下组织造成损伤,损伤后的一系列反应对患者的关节功能造成了严重影响^[9]。因此,对胫骨平台骨折采取及时有效的治疗是保证患者预后良好的重要手段^[10]。目前,我国对胫骨平台骨折的主要手术方式为复位钢板内固定,但是随着骨折发病率的增加,骨折的复杂程度、手术治疗的难度越来越高的情况也越来越多^[11]。传统的手术容易出现固定松动、感染高发等并发症,为此,有学者提出采用有限内固定结合微型外固定架的手术治疗

方案,该方案已经在临床上取得可观疗效^[12]。

本文研究结果显示,内外固定组患者治疗后的关节功能要优于内固定组,且内外固定组术中出血量少于内固定组,手术时间、术后负重时间、骨折愈合时间及住院时间短于内固定组,说明了对胫骨平台骨折患者采用有限内固定结合微型外固定架的治疗方案效果更佳,其提升了患者关节功能的恢复效果,这与既往文献报道结果相符合^[13]。分析其中缘由,考虑为有限内固定结合微型外固定架具有切口小、患者术中出血量减少、内固定与外固定结合的稳定性高等优点,从而减少了患者术后的手术创伤。

手术创伤等外界因素均能刺激机体产生应激反应。CRP作为一种急性时相蛋白,具有调节炎症反应、免疫反应等生物学作用,在机体正常状态下处于低水平,而创伤及炎症会导致其水平异常升高^[14]。本文研究结果显示,两组患者的CRP水平均在术后异常升高,且内固定组高于内外固定组,证实了有限内固定结合微型外固定架对患者机体损伤较少。OPG主要来源于骨细胞,是骨代谢的一种主要负调控细胞因子,具有促进破骨细胞凋亡及促进新骨组织形成的功能,在骨折愈合中发挥了重要作用^[15]。文中结果显示,治疗后内外固定组OPG水平高于内固定组,说明有限内固定结合微型外固定架治疗可促进OPG在骨折愈合过程中的合成,从而促进骨组织的愈合。RANK是骨保护蛋白配体的受体,能够促进破骨细胞的分化及骨吸收的活性,减少骨组织形成,骨折患者受到损伤后RANK水平会异常升高,阻止破骨细胞的凋亡^[16]。本文研究结果显示,治疗后内外固定组RANK水平低于内固定组,说明了有限内固定结合微型外固定架治疗减轻了RANK水平对骨组织造成的影响,促进了骨重建。进一步比较两组并发症情况,发现内外固定组并发症率显著低于内固定组,说明有限内固定结合微型外固定架治疗减少了患者术后并发症的发生,具有一定安全性。

综上所述,有限内固定结合微型外固定架治疗骨折的效果显著,能够有效恢复患者的关节功能,促进患者术后恢复,并且在一定程度上减少了并发症的发生,适合在临床上推广应用。

参考文献

[1] 乔刚,郭铁,宋海友,等.有限内固定结合微型外固定架治

疗对手部骨折患者血清OPG/RANK/RANKL水平的影响分析[J].中南医学科学杂志,2020,48(1):80-83.

- [2] 李平顺,王钢,周孟茹.基于RANKL-RANK-OPG环路探讨骨痨愈康丸改善肝肾亏虚型类风湿关节炎患者骨破坏机制研究[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1603-1607.
- [3] 季亮,胡兴峰,张博伟,等.微型钢板与灌注骨水泥外固定架治疗第5掌骨颈骨折[J].中国矫形外科杂志,2020,28(14):1328-1330.
- [4] Peter HC, David TM, Fikri MA, et al. Pre-hospital CPR and early REBOA in trauma patients — results from the ABOTrauma Registry[J]. World J Emerg Surg, 2020, 15(4):911-915.
- [5] 陈孝均,罗焱,欧昌良,等.外架辅助复位锁定钢板内固定与单纯锁定钢板内固定治疗C型桡骨远端骨折的对比[J].中国组织工程研究,2020,24(33):5315-5320.
- [6] 康勤龙,荣晓凤.复方大黄散对类风湿关节炎NF-κB受体活化因子配体、骨保护素的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(1):6-9+14.
- [7] Nicholas EC, Joan Y, Kathryn ES, et al. Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase (CaMKII) Inhibition Protects Against Purkinje Cell Damage Following CA/CPR in Mice [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(2): 150-158.
- [8] 陈昌礼,银保,徐德兴,等. D-D、FIB及PAI-1在创伤性脊柱骨折表达及术后静脉血栓的预测[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(1):43-46.
- [9] Marco I, Alessandra F, Francesco C, et al. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(10):3597-3602.
- [10] 郭晓征,王胜利,丁尔勤.补肾活血方对创伤骨折患者术后血清PCT与CRP的影响及疗效[J].中国中西医结合外科杂志,2019,25(6):977-981.
- [11] 赵昌盛,王军锋,张恒,等.术前C反应蛋白水平同老年股骨颈骨折患者的术后并发症相关[J].南方医科大学学报,2019,39(12):1511-1514.
- [12] Maria VD, Mihalis IP, John G, et al. Harnessing the versatile role of OPG in bone oncology: counterbalancing RANKL and TRAIL signaling and beyond [J]. Clin Exp Metastasis, 2020, 37(1): 13-30.
- [13] 吴海洋,蔡贤华,孟鹏飞,等. C-反应蛋白与白蛋白比值对老年髌骨骨折患者短期预后的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(4):266-271.
- [14] 吕杰,张志涛,逯代锋,等.微型外固定辅助内固定对指关节开放性骨折术后功能康复的效果[J].创伤外科杂志,2020,22(11):829-832.
- [15] 杨贝贝,王许平,王丹丹,等. RANKL/OPG系统及白细胞介素8在炎症性肠病中的表达及作用研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2019,28(4):434-438.
- [16] Dapeng F, Kairong Q, Sheng Y, et al. Proper mechanical stress promotes femoral head recovery from steroid-induced osteonecrosis in rats through the OPG/RANK/RANKL system [J]. BMC Musculoskel Disord, 2020, 21(6):45-55.

基于阴道病原微生物特征与多指标特征构建 HPV 感染阳性的风险预测模型与验证

郭爱霞^{1*} 陈钰² 林仙芝¹

[摘要] **目的** 探讨基于阴道病原微生物特征与多指标特征构建人乳头瘤病毒(HPV)感染阳性的风险预测模型与验证。**方法** 选取2019年1月至2021年12月南京医科大学附属淮安第一人民医院316例 HPV 感染阳性女性患者作为研究组,按照1:1分配原则,纳入同期316名健康女性作为对照组。统计两组人口学及实验室指标、阴道病原微生物特征, Logistic 回归方程影响 HPV 感染阳性影响因素,构建风险预测模型及评分标准。**结果** 性伴侣、清洁度、pH值、过氧化氢(H₂O₂)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、白细胞介素-17(IL-17)是 HPV 感染阳性危险因素($P<0.05$);受试者工作特征曲线(ROC)显示, Logistic 回归模型预测 HPV 感染阳性的 AUC 为 0.915, 敏感度及特异度分别为 80.00%、91.33%;参考 Logistic 回归模型的 β 值及其变量类型,建立 HPV 感染阳性发生风险的评分标准,将 HPV 感染发生风险分为低风险(1~9)、中风险(10~20)、高风险(21~27分)。**结论** 基于清洁度、pH值、H₂O₂、TGF-β1、IL-17 构建 HPV 感染阳性的风险预测模型具有良好预测效能,通过该模型建立的评分标准可为 HPV 感染阳性发生提供参考,指导后续治疗。

[关键词] HPV 感染;多指标特征;阴道病原微生物特征;风险预测模型

Construction and validation of risk prediction model for positive HPV infection based on vaginal pathogenic microbial characteristics and multi-indicator features

GUO Aixia^{1*}, CHEN Yu², LIN Xianzhi¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223300; 2. Institute of Genetics of Eugenics and Health Care Medicine, Wuxi Maternal and Child Health Hospital, Wuxi, Jiangsu, China, 214002)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the construction and validation of a risk prediction model for positive human papillomavirus (HPV) infection based on vaginal pathogenic microbial characteristics and multi-indicator features. **Methods** 316 female patients with positive HPV infection from January 2019 to December 2021 at the First People's Hospital of Nanjing Medical University Huai'an were selected as the study group, and 316 healthy women were included as the control group during the same period according to the 1:1 allocation principle. Demographic and laboratory indicators, vaginal pathogenic microbial characteristics, logistic regression equation influencing factors of positive HPV infection, risk prediction model and scoring criteria were constructed for both groups. **Results** Sexual partners, cleanliness, pH, hydrogen peroxide (H₂O₂), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), and interleukin-17 (IL-17) were risk factors for positive HPV infection ($P<0.05$). The subject operating characteristic curve (ROC) showed that the logistic regression model predicted an AUC of 0.915 for positive HPV infection, and the sensitivity and the specificity was 80.00% and 91.33% respectively. Referring to the β value of the logistic regression model and its variable types, a scoring standard for the risk of positive HPV infection was established, and the risk of HPV infection was divided into low risk (1-9), medium risk (10-20), and high risk (21-27 points). **Conclusion** The risk prediction

基金项目:无锡市科技发展资金项目(N20192004)

作者单位:1. 南京医科大学附属淮安第一人民医院妇产科,江苏,淮安 223300

2. 无锡市妇幼保健院优生优育医学遗传研究所,江苏,无锡 214002

*通信作者:郭爱霞, E-mail: guo_ax@126.com

model for positive HPV infection based on cleanliness, flora density, flora diversity, pH, H₂O₂, TGF-β1, IL-17 has good predictive performance. The scoring criteria established by the model can provide a reference for the occurrence of positive HPV infection and guide subsequent treatment.

[KEY WORDS] HPV infection; Multi - indicator characteristics; Vaginal pathogenic microbial characteristics; Risk prediction model

据统计,我国女性人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染率高达30%^[1]。人类是HPV唯一自然宿主,子宫颈鳞-柱上皮移行区是HPV易感区域,一旦阴道厌氧菌持续过度生长,极易破坏阴道内环境,诱发HPV感染,而HPV感染可影响阴道内分泌功能,增加细菌及病毒感染风险^[2]。阴道属开放性腔道,寄居多种病原微生物,研究表明,阴道病原微生物在HPV持续感染和宫颈癌进展中扮演重要角色,但研究内容倾向于分析两者间相关性^[3],尚缺乏对HPV感染阳性发生风险因素的模型研究,故本研究拟构建HPV感染阳性的风险预测模型及评分标准,为本病临床诊治提供有利参考信息。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月南京医科大学附属淮安第一人民医院316例HPV感染阳性女性患者作为研究组,按照1:1分配原则,纳入同期316名健康女性作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 研究组纳入及排除标准

纳入标准:①均经凯普医用核酸分子杂交技术及其配套试剂确诊;②就诊前3d无性生活,就诊时无阴道出血;③均为女性;④知晓本研究,签署知晓同意书。

排除标准:①其他生殖系统病变;②阴道用药史及激素免疫抑制剂用药史;③重要脏器器质性病变。

1.3 方法

收集两组年龄、性伴侣、体质量指数(Body mass index, BMI)、初次性生活年龄、婚姻状况等。就诊次日清晨,采集4 mL空腹静脉血,取2 mL行离心处理,以2 500 r/min速度离心15 min(离心半径6 cm),取上清液,采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-17(Interleukin-17, IL-17)、转化生长因子-β1(Transforming growth factor-β1, TGF-β1),免疫比浊法测定D-二聚体(D-dimer, D-D),采用凝

固法测定纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB),采用酶比色法测定三酰甘油(Triglyceride, TG),外送检测机构检测。月经期结束5~7 d,扩阴器扩张宫颈,无菌棉签在阴道上1/3端近穹隆处旋转采集阴道分泌物,应用LTS-V800阴道分泌物分析仪测定pH值、过氧化氢(Hydrogen peroxide, H₂O₂),仪器拍照识别清洁度,手工显微镜下检查阴道病原微生物特征。菌群多样性^[4]:菌群种类超过10种为Ⅳ级;7种≤菌群种类≤10种为Ⅲ级;4种≤菌群种类≤6种为Ⅱ级;1种≤菌群种类≤3种为Ⅰ级;Ⅱ级、Ⅲ级为正常,Ⅰ级、Ⅳ级为异常。清洁度^[5]:0个/HP≤脓细胞<5个/HP为Ⅰ级;5≤个/HP脓细胞<15个/HP,部分阴道杆菌为Ⅱ级;15个/HP≤脓细胞≤30个/HP,少量阴道杆菌和上皮细胞为Ⅲ级;15个/HP≤脓细胞≤30个/HP,无阴道杆菌为Ⅳ级;Ⅰ级、Ⅱ级为正常,Ⅲ级、Ⅳ级为异常。菌群密集度^[6]:细菌数量<10为Ⅰ级;细胞数量10~99为Ⅱ级;细胞数量≥100为Ⅲ级;细菌积聚成团为Ⅳ级;Ⅱ级、Ⅲ级为正常,Ⅰ级、Ⅳ级为异常。H₂O₂^[7]:正常:≥2 μmol/L;异常:<2 μmol/L。

1.4 统计学处理

应用软件统计SPSS 22.0处理数据,符合正态分布及方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,采用Logistic回归方程建立风险预测模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)进行验证, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组阴道病原微生物特征、多指标特征比较

两组初次性生活年龄、性伴侣、清洁度、菌群密集度、菌群多样性、pH值、H₂O₂及血清TGF-β1、IL-17水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 HPV感染阳性影响因素的Logistic回归方程

以HPV感染情况为因变量(阳性=1,阴性=0),纳入 $P<0.05$ 的特征作为自变量,结果显示,性伴侣、清洁度、pH值、H₂O₂、TGF-β1、IL-17是HPV感染阳性危险因素($P<0.05$)。见表2、3。

表1 两组阴道病原微生物特征、多指标特征比较
[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 1 Comparison of characteristics of vaginal pathogenic microorganisms and multiple indicators between the two groups [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

临床资料	研究组 (n=316)	对照组 (n=316)	t/ χ^2 值	P值
人口学特征				
年龄(岁)	30.72±3.32	31.14±2.86	1.660	0.097
BMI(kg/m ²)	20.29±1.23	20.43±1.14	1.446	0.148
初次性生活年龄(岁)	21.42±2.51	26.71±3.25	22.271	0.000
性伴侣				
单个	248(78.48)	302(95.57)	49.642	0.000
多个	68(21.52)	14(4.43)		
婚姻状况				
已婚	176(55.70)	178(56.33)	0.027	0.870
未婚	140(44.30)	138(43.67)		
阴道病原微生物特征				
清洁度				
正常	119(37.66)	236(74.68)	92.830	0.000
异常	197(62.34)	80(25.32)		
菌群密集度				
正常	203(64.24)	287(90.82)	70.886	0.000
异常	113(35.76)	29(9.18)		
菌群多样性				
正常	188(59.49)	299(94.62)	121.671	0.000
异常	128(40.51)	17(5.38)		
pH值				
≤4.5	143(45.25)	290(91.77)	169.902	0.000
>4.5	173(54.75)	26(8.23)		
H ₂ O ₂				
正常	119(37.66)	242(76.58)	103.182	0.000
异常	197(62.34)	74(23.42)		
实验室指标				
FIB(g/L)	5.16±0.53	5.12±0.47	0.978	0.328
D-D(mg/L)	0.53±0.42	0.48±0.43	1.441	0.150
TGF-β1(pg/mL)	284.42±25.51	230.33±21.15	28.272	0.000
IL-17(pg/mL)	40.70±4.23	24.41±3.38	52.110	0.000
TG(mmol/L)	1.10±0.30	1.05±0.35	1.878	0.061

表2 赋值情况

Table 2 assignment

项目	赋值
X1	性伴侣 单个=1, 多个=2
X2	清洁度 正常=0, 异常=1
X3	pH值 ≤4.5=1, >4.5=2
X4	H ₂ O ₂ 正常=0, 异常=1
X5	TGF-β1 实际测量值
X6	IL-17 实际测量值

2.3 风险预测模型的验证

ROC曲线分析显示, Logistic回归模型预测HPV感染阳性的AUC为0.915(95%CI: 0.890~0.936), 预测灵敏度为80.00%, 特异度为91.33%。见图1。

表3 HPV感染阳性影响因素的Logistic回归模型

Table 3 logistic regression model of influencing factors of HPV infection positivity

自变量	β值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
性伴侣	2.301	0.589	15.268	9.989	4.452~22.411	<0.001
清洁度	2.749	0.576	22.771	15.621	3.158~15.621	<0.001
pH值	2.594	0.641	16.381	13.388	2.256~13.388	<0.001
H ₂ O ₂	3.038	0.803	14.317	20.871	5.562~20.871	<0.001
TGF-β1	1.663	0.461	13.010	5.274	2.246~12.385	<0.001
IL-17	1.954	0.428	20.851	7.059	3.551~14.034	<0.001

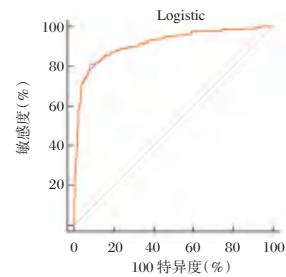


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.4 发生风险评估标准的构建

参考2.3中建立的Logistic回归模型的β值及其变量类型, 建立HPV感染阳性发生风险的评分标准, 将HPV感染发生风险分为低风险(1~9)、中风险(10~20)、高风险(21~27分)。见表4。

表4 HPV感染阳性发生风险评估标准的构建

Table 4 construction of risk scoring standard for HPV infection

临床特征	基础评分	等级评分	总分
性伴侣	单个	1	1
	多个	1	2
清洁度	正常	1	1
	异常	1	2
pH值	≤4.5	1	1
	>4.5	1	2
H ₂ O ₂	正常	2	1
	异常	2	2
TGF-β1	≤平均值	2	1
	>平均值	2	2
IL-17	≤平均值	2	1
	>平均值	2	2

3 讨论

随着临床针对HPV感染相关研究不断深入, 越来越多学者认为其发生与病原微生物存在密切关系, 病原微生物可侵犯宿主, 促进DNA病毒合成, 诱发HPV感染, 部分HPV难以自我清除, 导致宫颈持续被感染, 最终演变为宫颈癌^[8]。生理条件下, 阴道微生物生态菌群处于动态平衡状态, 一旦上述平衡被打

破,可增加 HPV 易感性,延缓 HPV 清除。在此背景下,本研究以 HPV 感染情况为因变量,以阴道病原微生物特征为自变量纳入 Logistic 回归方程模型,结果显示, H_2O_2 异常是 HPV 感染阳性危险因素。乳酸杆菌是阴道优势菌,可通过对病原菌直接效应维持阴道正常环境,HPV 感染后可降低机体免疫功能,破坏阴道正常菌群的自然防护体系,使得乳酸杆菌处于劣势地位,最终演变为持续 HPV 感染^[9]。 H_2O_2 是乳酸杆菌产物,可同样反映乳酸杆菌状态。尹清等^[10]指出,阴道 HPV 感染后,阴道 pH 值、清洁度、菌群多样性均呈异常,若未及时处理,可增加阴道微生物感染风险,诱发宫颈癌前病变,甚至宫颈癌。亦有学者指出,HPV 感染患者 pH 值 >4.5 、菌群密集度 I 级/IV 级、菌群多样性 I 级/IV 级所占比例均高于健康女性^[11],与本研究单因素分析结果相近。本研究多因素分析中仅发现清洁度异常、pH 值 >4.5 是诱发 HPV 感染阳性独立危险因素,考虑原因与样本量小及清洁度、pH 值、菌群多样性、菌群密集度存在重叠效应有关。同时该结果说明临床实际中可通过监测清洁度及 pH 值变化了解 HPV 感染情况。本研究还显示,研究组多个性伴侣 HPV 感染阳性比例高于对照组,与杨春艳等^[12]研究观点相似。

免疫调节功能在阴道微生态环境中发挥关键作用,免疫细胞及炎症因子异常变化可降低阴道局部免疫力,破坏阴道微生态平衡,导致 HPV 持续感染^[13]。Treg 细胞、Th17 细胞均为 T 淋巴细胞亚群,白志兴^[14]报道,HPV 感染阳性患者 Treg 细胞、Th17 细胞比例均高于 HPV 感染阴性者。TGF- β 1 由 Treg 细胞合成分泌,IL-17 由 Th17 细胞合成分泌,其水平变化与高危型 HPV 负荷量呈正相关^[15]。本研究结果则显示,TGF- β 1、IL-17 是 HPV 感染阳性危险因素,提示监测血清 TGF- β 1、IL-17 水平有助于了解 HPV 感染情况,为本病防治提供有利参考信息。

本研究根据 Logistic 回归方程高危因素构建风险预测模型,经 ROC 曲线验证可知,AUC 达 0.915,接近 1,说明预测模型具有较高敏感度及特异度,可作为临床初步评价 HPV 感染阳性的参考依据,指导临床诊治。同时本研究以各危险因素 β 值及变量类型构建 HPV 感染阳性的评分标准,并与实际 HPV 感染阳性发生情况进行比较,明确 HPV 感染阳性发生的危险分层,为 HPV 感染阳性鉴别及诊治提供有利依据。

综上所述,基于阴道病原微生物特征与多指标

特征构建 HPV 感染阳性的风险预测模型具有良好鉴别效度和校准度,通过该模型建立的评分标准可为 HPV 感染阳性发生提供参考,指导后续治疗。

参考文献

- [1] 陈姝宁,孔为民,罗丹,等. 宫颈鳞癌治疗后 2~5 年高危型 HPV 感染状况及其相关因素[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(3):194-197.
- [2] Zheng JJ, Song JH, Yu CX, et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia[J]. BMC Womens Health, 2019, 12(1):109.
- [3] 肖强,马丽,吴佳,等. 阴道微生态变化与 HPV 感染及宫颈病变的关系[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3):4472-474+478.
- [4] 蒋肖蓉,李桂军,周建娟,等. 阴道菌群密集度和多样性、乳酸杆菌与细菌性阴道病关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(5):1102-1104+1174.
- [5] 谢芳,锁丙荣. 阴道清洁度分级与阴道生态环境的相关性分析[J]. 河北医药, 2013, 35(20):3112-3113.
- [6] 贾蜀云,王登攀,张力尹,等. 输卵管炎性不孕患者阴道分泌物菌群多样性和菌群密集度研究[J]. 中国病案, 2021, 22(4):95-99.
- [7] 谭细凤,章艳燕,王玉凤,等. 阴道微生物代谢产物和宫颈上皮内瘤变及高危型人乳头瘤病毒的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(15):3467-3469.
- [8] Cheng W, Xu F, Gao L, et al. The correlation between the determination of vaginal micro-ecological composition and the outcome of hpv Infection by high-throughput metagenome sequencing information technology on the illumina platform[J]. J Infect Public Health, 2020, 13(12):1961-1966.
- [9] 王宁宁,朱文怡,李生君,等. 高危型 HPV 感染对不孕患者阴道微生态,免疫功能及辅助生殖临床结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6):1208-1212.
- [10] 尹清,孟凡玉,缪志海,等. 宫颈癌前病变合并 HPV 感染炎症因子及阴道微生态环境分析[J]. 浙江实用医学, 2019, 24(2):123-125.
- [11] 唐春芳,陈友国,尤凤坚,等. 137 例高危型人乳头状瘤病毒感染者阴道菌群分布分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(2):207-209.
- [12] 杨春艳,何秋连,袁映红,等. 南充市某三甲医院就诊女性人乳头瘤病毒阳性者多重型别感染情况分析[J]. 预防医学情报杂志, 2020, 36(11):6.
- [13] Ying Z, Li X, Dang H, et al. Molecular immune mechanisms of hpv-infected hacat cells in vitro based on toll-like receptors signaling pathway[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(3):e23101.
- [14] 白志兴. 高原地区宫颈癌患者血清 mir-210 表达与 HPV 感染及 Th17/Treg 平衡的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(23):3556-3559.
- [15] 马丹. 阴道微生态与高危型 HPV 感染相关性研究[D]. 天津:天津医科大学, 2019.

GAS、胃蛋白酶原在萎缩性胃炎中的表达及其与幽门螺杆菌感染相关性分析

葛静静* 王帮平 蔡大棒

[摘要] **目的** 探讨胃泌素(GAS)、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)在萎缩性胃炎(AG)患者中的表达以及其与患者幽门螺杆菌(HP)感染的相关性。**方法** 选取于2019年4月至2022年5月于宿州市第一人民医院消化内科的98例AG患者作为观察组,同时选取同期与医院进行健康体检并具有正常结果的正常人群98名作为对照组;比较观察组和对照组患者的GAS、PG I、PG II的表达水平;将观察组按照是否具有幽门螺杆菌感染分为感染组($n=42$)和未感染组($n=56$),比较两组的临床资料以及GAS、PG I、PG II的表达水平;采用Spearman分析法分析两组患者的GAS、PG I、PG II与萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌感染的相关性;采用多因素Logistic回归分析萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌感染的影响因素,并绘制受试者工作(ROC)曲线判断GAS、PG I、PG II对萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌感染的预测价值。**结果** 感染组患者的GAS、PG II水平明显高于未感染组,PG I表达水平低于未感染组,差异有统计学意义($t=34.543, 7.048, 26.027, P<0.05$);经Spearman相关分析,AG患者的GAS、PG II表达水平与幽门螺杆菌感染呈正相关($P<0.05$),而PG I表达水平与幽门螺杆菌感染呈负相关($P<0.05$);Logistic回归分析显示,GAS、PG I、PG II水平均为AG患者幽门螺杆菌感染的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,GAS、PG I、PG II以及联合检测预测AG患者感染幽门螺杆菌的曲线下面积为0.821、0.810、0.812、0.904。**结论** GAS、PG I、PG II以及联合检测对预测AG患者感染幽门螺杆菌具有较高的价值,可以为AG患者预测幽门螺杆菌感染提供依据。

[关键词] 胃泌素;胃蛋白酶原;萎缩性胃炎;幽门螺杆菌感染

Expression of GAS and pepsinogen in atrophic gastritis and their correlation with *Helicobacter pylori* infection

GE Jingjing*, WANG Bangping, CAI Dabang

(Department of Gastroenterology, Suzhou First People's Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expressions of gastrin (GAS), pepsinogen I (PG I) and pepsinogen II (PG II) in patients with atrophic gastritis (AG) and their correlation with *Helicobacter pylori* (HP) infection. **Methods** A total of 98 AG patients who were admitted to the Department of Gastroenterology, Suzhou First People's Hospital from April 2019 to May 2022 were selected as the observation group, and 98 normal people who had undergone physical examination with the hospital during the same period and had normal results were selected as the control group. The expression levels of GAS, PG I and PG II in the observation group and the control group were compared. The observation group was divided into an infection group ($n=42$) and an uninfected group ($n=56$) according to whether they had HP infection. The clinical data of the two groups and the expression levels of GAS, PG I, and PG II were compared. Spearman analysis was used to analyze the correlation between GAS, PG I, and PG II in the two groups and HP infection in patients with atrophic gastritis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of HP infection in patients with atrophic gastritis, and the receiver operating (ROC) curve was drawn to judge the predictive value of GAS, PG I, and PG II on HP infection in patients with atrophic gastritis. **Results** The levels of GAS and

基金项目:宿州市科技计划项目(自筹经费)(SZSKJJZC062)

作者单位:宿州市第一人民医院消化内科,安徽,宿州 234000

*通信作者:葛静静, E-mail: 18155700680@163.com

PG II in the infected group were significantly higher than those in the uninfected group, and the expression level of PG I was lower than that in the uninfected group, and the difference was statistically significant ($t=34.543, 7.048, 26.027, P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the expression levels of GAS and PG II in AG patients were positively correlated with HP infection, while the expression level of PG I was negatively correlated with HP infection ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that GAS, PG I, and PG II levels were all independent influencing factors of HP infection in AG patients ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve of GAS, PG I, PG II and combined detection for predicting HP infection in AG patients were 0.821, 0.810, 0.812, and 0.904. **Conclusion** GAS, PG I, PG II and combined detection have high value in predicting Helicobacter pylori infection in AG patients, and can provide a basis for predicting Helicobacter pylori infection in AG patients.

[KEY WORDS] Gastrin; Pepsinogen I and II; Atrophic gastritis; Helicobacter pylori infection

据有关研究^[1-2]表示,幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)感染的患者中,萎缩性胃炎(atrophic gastritis, AG)患者为主要的感染人群,占68.96%。目前临床上对于AG患者的诊断主要是依靠胃镜检查以及胃黏膜组织病理学活检,但是由于胃镜检查属于有创检查,且患者需要承受较大的痛苦,所以较难被患者所接受,因此极易耽误患者的诊断以及治疗^[3]。胃泌素(gastrin, GAS)作为一种重要的胃肠激素,主要是由G细胞分泌而成的,有研究表明,GAS分泌异常的可能原因之一为胃粘膜损伤,因此其水平的高低能够反映胃粘膜腺体的萎缩程度^[4]。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)是由泌酸腺的主细胞合成的,按照其生化性质和免疫原性可以将PG分解成PG I和PG II,根据有关研究结果显示,PG、PG II的水平变化能够反应胃黏膜不同部位的病变以及严重程度^[5]。Hp是与胃部疾病有关的细菌,我国的Hp感染率较高,大多数的AG患者都伴有Hp感染^[6]。本研究将通过检测不同人群的GAS、PG I、PG II表达水平,并且比较GAS、PG I、PG II表达水平在Hp感染和未感染人群中的差异,探讨GAS、PG I、PG II在AG患者中的表达以及其与患者HP感染的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月至2022年5月宿州市第一人民医院98例AG患者作为观察组,并选取同期于医院进行健康体检并取得正常结果的健康人群98名作为对照组。观察组男53例,女45例,年龄平均(55.64±7.93)岁,对照组男49名,女49名,年龄平均(53.76±8.06)岁,两组一般资料比较差异无统计学意义($\chi^2=0.327, t=1.646, P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》^[7]中关于AG的诊断标准;②1个月内未服用过抗生素、抗菌类药物或胃黏膜保护剂等;③患者及其家属均知情并签署知情同意书。排除标准:①胃切除术后者;②合并严重肝肾障碍、心血管疾病等;③合并精神障碍者;④临床资料不完整;⑤妊娠期妇女及哺乳期。本研究经宿州市第一人民医院医学伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 Hp感染检测

采用¹⁴C尿素呼气试验对患者进行Hp感染检测,患者需提前禁食或空腹8h以上,试验结果若为阳性说明患者为Hp感染。

1.2.2 GAS、PG I、PG II水平检测^[8-9]

于患者或健康体检者清晨空腹时,抽取其肘静脉血10 mL,以3 000 r/min的速度,半径8 cm的条件离心15 min,分离血清,放置于-20℃条件下保存待检。采用化学发光法测定GAS水平,采用酶联免疫法检测PG I、PG II水平,试剂盒均由北京美康基因科学股份有限公司提供。

1.3 观察指标

①比较观察组和对照组的GAS、PG I、PG II水平。②比较感染组和未感染组的临床资料和GAS、PG I、PG II水平。③分析GAS、PG I、PG II表达水平与AG患者感染Hp的相关性。④采用多因素Logistic回归分析AG患者感染Hp的独立影响因素。⑤分析GAS、PG I、PG II在预测AG患者感染Hp的预测价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Spearman分析GAS、PG I、PG II与AG

患者感染Hp的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 AG 患者感染Hp 的独立危险因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析 GAS、PG I、PG II 在预测 AG 患者感染Hp 的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 GAS、PG I、PG II 表达水平比较

观察组中的 GAS、PG II 表达水平高于对照组,PG I 表达水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 GAS、PG I、PG II 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of the expression levels of GAS, PG I and PG II between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	n	GAS(ng/L)	PG I (μg/L)	PG II (μg/L)
观察组	98	138.09±10.64	64.40±11.49	14.48±3.25
对照组	98	89.76±8.93	112.63±16.01	10.84±1.33
t 值		34.443	24.228	10.261
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响 AG 患者感染幽门螺杆菌的因素分析

单因素分析结果显示,两组的年龄、性别、既往病史等因素比较差异无统计学意义($P>0.05$),长期饮酒史、GAS、PG I、PG II 在两组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 影响 AG 患者 Hp 感染的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]
Table 2 Univariate analysis of Hp infection in AG patients [$(\bar{x}\pm s)$, n(%)]

指标		感染组 (n=42)	未感染组 (n=56)	χ^2 值	P 值	
年龄	>50 岁	23(54.76)	26(46.43)	0.667	0.414	
	≤50 岁	19(45.24)	30(53.57)			
性别	男	22(52.38)	31(55.36)	0.086	0.770	
	女	20(47.62)	25(44.64)			
既往病史	糖尿病	有	10(23.81)	10(17.86)	0.524	0.469
		无	32(76.19)	46(82.14)		
	心脏病	有	8(19.05)	6(10.71)	1.361	0.243
		无	34(81.95)	50(89.29)		
高血压	有	9(21.43)	8(14.29)	0.854	0.355	
	无	33(78.57)	48(85.71)			
长期饮酒史	是	37(88.10)	32(51.14)	11.036	0.001	
	否	5(11.90)	24(48.86)			
GAS(ng/L)		142.71±16.23	134.63±12.79	2.757	0.007	
PG I (μg/L)		53.62±1.31	72.49±12.87	9.453	<0.001	
PG II (μg/L)		15.26±2.27	13.89±2.38	2.876	0.005	

2.3 GAS、PG I、PG II 与 AG 患者感染幽门螺杆菌的相关性分析

经 Sprarman 相关性分析,结果显示,GAS、PG II 表达水平与 AG 患者幽门螺杆菌感染呈正相

关($r=0.813,0.775,P<0.05$),PG I 表达水平与 AG 患者幽门螺杆菌感染呈负相关($r=-0.860,P<0.05$)。

2.4 影响 AG 患者感染幽门螺杆菌的多因素 Logistic 回归分析

以 AG 患者是否感染 Hp 作为因变量(否=0,是=1),以长期饮酒史、GAS、PG I、PG II 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析结果显示,GAS、PG I、PG II 为 AG 患者感染 Hp 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响 AG 患者 Hp 感染的 Logistic 多因素分析
Table 3 Logistic multivariate analysis of Hp infection in AG patients

指标	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
长期饮酒史	0.784	0.614	1.630	2.190	0.657~7.297	0.202
GAS(ng/L)	1.921	0.941	4.167	6.828	1.080~43.179	0.041
PG I (μg/L)	-2.001	0.603	11.012	0.135	0.041~0.441	0.001
PG II (μg/L)	2.559	0.916	7.805	12.923	2.146~77.817	0.005

2.5 GAS、PG I、PG II 对 AG 患者感染幽门螺杆菌的预测价值

ROC 曲线分析显示,GAS、PG I、PG II 三者联合预测的价值高于三者单独检测对 AG 患者感染 Hp 的预测价值。见表 4、图 1。

表 4 GAS、PG I、PG II 对 AG 患者感染 Hp 的预测价值
Table 4 Predictive value of GAS, PG I and PG II on Hp infection in AG patients

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
GAS(ng/L)	136.77	0.579	0.796	0.783	0.821	0.746~0.879
PG I (μg/L)	86.09	0.461	0.702	0.759	0.810	0.778~0.858
PG II (μg/L)	14.03	0.600	0.789	0.801	0.812	0.746~0.894
三者联合		0.831	0.956	0.875	0.904	0.874~0.963

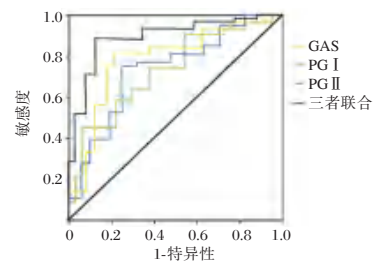


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

AG 作为临床上常见的胃黏膜病变,其致病原因较复杂,且早期症状不明显,一般是采用胃镜检查以诊断患者是否患有 AG,但是由于胃镜检查有创且检查过程较痛苦,患者一般不能接受,导致胃

镜检查不能用于临床大规模检查,而血清指标的检查较为便利,能够代替胃镜作为AG筛查的主要手段^[10]。有研究表明Hp感染作为AG逐步发展成胃癌的重要促发因子,并且当黏膜发生损伤时, Hp感染会导致一些血清学指标的水平变化,因此采用血清学指标的检查,预测AG患者Hp感染的风险,能够作为患者的病情是否会发展成胃炎的理论依据之一^[11]。

本研究结果显示,GAS在感染Hp的患者中的表达水平较高,考虑可能原因是由于Hp感染使得消化道黏膜受损,导致GAS释放入学,同时由于机体的损伤应激反应使得GAS的营养作用发挥,增加胃黏膜的血液,提高胃黏膜组织增生以及修复的速度。并且有研究证实,GAS能够参与胃癌的发生与发展,能够促进胃癌细胞的增殖^[12]。本研究结果显示,GAS的表达水平与AG患者是否感染Hp呈正相关,提示GAS能够作为AG患者是否感染Hp的参考指标。PG作为胃蛋白酶的前体,主要类型有由胃底和胃体的主细胞和颈黏液细胞分泌的PG I和PG II,此外还可由胃窦幽门颈和近端十二指肠产生^[13]。本研究结果显示,PG I在AG患者中的表达水平低于正常人群,且Hp感染的AG患者的PG I表达水平较未感染的患者低,PG II在AG患者中的表达水平升高,且Hp感染的AG患者的PG II表达水平较未感染的患者高,与顾丹阳等^[14]研究结果相符。主要是由于AG患者的胃底腺萎缩会影响PG I的合成,因此PG I的表达水平下降,而幽门腺细胞仍然能够分泌PG II,因此PG II的浓度会上升。而Hp感染时,随着胃部各种炎症的发展,幽门腺逐步替代主细胞,形成“假幽门化生”的现象,使得患者的PG I水平不断降低和PG II水平持续升高^[13]。此外,本研究得出结论,PG I的表达水平与AG患者感染Hp呈负相关,且PG II表达水平与AG患者呈正相关,与Muhsen等^[15]的研究结果一致。提示PG I、PG II均能够作为AG患者是否感染Hp的参考指标。

本研究采用ROC曲线对GAS、PG I、PG II表达水平预测AG患者感染Hp的价值进行评估,结果发现三者联合检测的预测价值最高,可能是由于三者联合诊断能够避免一些单独指标检测所具有的漏洞。

综上所述,GAS、PG I、PG II与AG的发病以及AG患者感染Hp具有一定的相关性,并且三个指标联合检测对于AG患者感染Hp的预测价值高

于单独检测的预测价值,能够为临床治疗提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] 葛艳杰,张帅.补中益气汤对脾胃虚弱型合并幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎的临床疗效[J].内蒙古中医药,2022,415:11-12.
- [2] 卢晓平,丁左纓.2013-2020年海安地区幽门螺杆菌感染病例特征及耐药性变化趋势[J].华南预防医学,2022,48(3):330-332+336.
- [3] 高洁.胃蛋白酶原、胃泌素-17在慢性萎缩性胃炎中的表达及其与幽门螺杆菌感染相关性分析[J].陕西医学杂志,2019,48(1):131-134.
- [4] 绳百龙.瑞巴派特片联合雷贝拉唑钠肠溶片治疗慢性萎缩性胃炎的疗效与安全性[J].慢性病学杂志,2022,23(1):147-149.
- [5] 苏惠玲.慢性萎缩性胃炎患者血清胃蛋白酶原、胃泌素17水平及其临床意义[J].中国实用医刊,2020,47(5):33-36.
- [6] Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2018,24(22):2373-2380.
- [7] 李军祥,陈諳,吕宾,等.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.
- [8] 尹宏,陈庆春,苏艳蓉,等.重症高血压脑出血并发应激性胃溃疡影响因素及GAS、MTL、SS、CCK-8、VIP水平变化意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):156-160.
- [9] 章向文,何鹏,郭田发,等.血清PG I、PG II及CEA水平联合检测诊断胃癌的实验研究[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):593-596.
- [10] Franceschi M, Noto A, Miraglia C, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis[J]. Acta Biomed, 2018,89(8):88-92.
- [11] 李娟娟,张超.血清胃蛋白酶原、胃泌素-17及幽门螺杆菌在胃癌和癌前疾病诊断中的价值[J].淮海医药,2018,36(6):651-654.
- [12] Kun Z, Hanqing G, Hailing T, et al. Gastrin Enhances Autophagy and Promotes Gastric Carcinoma Proliferation via Inducing AMPK α [J]. Oncol Res, 2017,25(8):1399-1407.
- [13] 刘思宇,胡晓蕾,郑建方,等.血清胃蛋白酶原水平与幽门螺旋杆菌感染的相关性研究[J].预防医学,2016,28(10):1039-1040+1043.
- [14] 顾丹阳,宫跃敏.老年慢性萎缩性胃炎患者Hp感染、血清G-17、PG表达水平变化[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):124-127.
- [15] Muhsen K, Adler A, Carmeli Y, et al. Clostridium difficile-associated disease and Helicobacter pylori seroprevalence: A case-control study[J]. Helicobacter, 2020,25(1):e12668.

慢性肾衰竭尿毒症期患者HFHD、HD治疗的疗效对比

邱强* 宋洁 张月

[摘要] 目的 研究对比慢性肾衰竭尿毒症期患者高通量血液透析(HFHD)、常规血液透析(HD)的治疗疗效。方法 选取2018年2月至2021年5月于北京市顺义区医院治疗的92例慢性肾衰竭尿毒症期患者的临床资料,根据透析方式的不同分为HFHD组($n=48$, HFHD治疗)和HD组($n=44$, HD治疗)。对比两组临床疗效、肾功能[肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(SUA)]、毒素清除效果[甲状旁腺激素(PTH)、血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cys C)]以及不良反应发生情况。结果 HFHD组患者临床总有效率(95.83%)高于HD组临床总有效率(81.82%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者Cr、BUN、SUA均出现下降,其中以HFHD组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组PTH、 β_2 -MG、Cys C均出现下降,其中以HFHD组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。HFHD组不良反应发生率为8.33%,低于HD组的25.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 HFHD治疗慢性肾衰竭尿毒症期患者,可有效提高临床疗效,改善患者肾功能,在减少患者体内中/大分子毒素的同时安全性较好,临床可考虑将其推广应用。

[关键词] 慢性肾衰竭;尿毒症期;HFHD;HD;肾功能

Comparison of therapeutic effects between HFHD and HD in patients with chronic renal failure and uremia

QIU Qiang*, SONG Jie, ZHANG Yue

(Department of Nephrology, Shunyi District Hospital, Beijing, China, 101312)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the therapeutic effects of high-flux hemodialysis (HFHD) and conventional hemodialysis (HD) in patients with chronic renal failure in the uremic stage. **Methods** The clinical data of 92 patients with chronic renal failure and uremic stage treated in Shunyi District Hospital of Beijing from February 2018 to May 2021 were selected and divided into the HFHD group ($n=48$, HFHD treatment) and the HD group according to different dialysis methods ($n=44$, HD treatment). The clinical efficacy, renal function [creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), uric acid (SUA)], toxin removal effect [parathyroid hormone (PTH), blood β_2 microglobulin (β_2 -MG), half a Cystatin C (Cys C)] and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate (95.83%) in the HFHD group was higher than that in the HD group (81.82%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, Cr, BUN and SUA in the two groups decreased, and the decrease was more obvious in the HFHD group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, PTH, β_2 -MG, Cys C decreased in both groups, and the decrease was more obvious in the HFHD group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the HFHD group was 8.33%, which was lower than 25.00% in the HD group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** HFHD in the treatment of patients with chronic renal failure in the uremic stage can effectively improve the clinical efficacy and improve the renal function of the patients, and reduce the medium and macromolecular toxins in the patients and has good safety.

[KEY WORDS] Chronic renal failure; Uremia; HFHD; HD; Renal function

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2018-7-265)

作者单位:北京市顺义区医院肾内科,北京 101312

*通信作者:邱强, E-mail:medsage@126.com

慢性肾衰竭属于代谢性疾病,是在多种肾脏疾病的共同作用下肾脏受到损伤功能下降引起的,据临床统计慢性肾小球肾炎、高血压肾病、糖尿病肾病等肾脏疾病均为引发患者出现慢性肾衰竭的常见因素^[1]。慢性肾衰竭病情发展较为缓慢,为不可逆损伤,发展至终末期时患者多为慢性肾衰竭尿毒症期^[2]。临床对于慢性肾衰竭治疗以延缓病程发展为主,主要是少有患者能寻找到合适供体进行肾移植将其彻底根治。血液透析治疗是临床治疗慢性肾衰竭尿毒症期的常见治疗方法,主要有高通量血液透析、常规血液透析等^[3]。研究认为不同的治疗方法临床效果也不尽相同^[4]。对此,本次就慢性肾衰竭尿毒症期患者经高通量血液透析(high-flux hemodialysis, HFHD)、常规血液透析(hemodialysis, HD)治疗疗效进行对比研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月至2021年5月于北京市顺义区医院治疗的92例慢性肾衰竭尿毒症期患者的临床资料,根据透析方式的不同分为HFHD组($n=48$)和HD组($n=44$)。其中HFHD组男28例,女性20例;年龄47~78岁,平均年龄(55.94 ± 7.58)岁。HD组男23例,女21例;年龄45~75岁,平均年龄(56.11 ± 6.75)岁。纳入指标:①符合慢性肾衰竭尿毒症期的诊断标准^[5];②在本院治疗且临床资料完整者;③本研究经医院伦理委员会批准且患者及家属均知情并同意本研究。排除标准:①存在心、肝、肾等严重病变者;②合并其他恶性肿瘤或脏器衰竭者;③有精神障碍,无法配合治疗的患者;两组资料比较,差异无统计意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有患者入院后均进行基础治疗,如降压、控制血糖、改善贫血等。两组患者均使用德国费森尤斯公司4008B透析机进行透析。HFHD组使用F6高通量透析器,聚砜膜超滤系数为46 mL/(h·mmHg),表面积为1.3 m²。两组患者3次/周,4 h/次,透析3个月,透析时使用碳酸氢盐透析液、普通肝素或低分子肝素抗凝。HD组患者选用F6低通量透析器,聚砜膜超滤系数为5.5 mL/(h·mmHg),表面积为1.3 m²。单次透析超滤量不超过体质量的5%,透析液流量500 mL/min,血流量220~260 mL/min。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

评定标准^[6]:显效:患者临床症状、体征消失,肾功能指标较治疗前恢复 $>60\%$;有效:患者临床症状、体征大幅度减轻,肾功能指标较治疗前恢复改善30%~60%;无效:患者临床症状、体征无变化甚至加重,肾功能指标无改善或改善程度 $<30\%$ 。总有效率= $[(\text{显效}+\text{有效})/\text{总例数}] \times 100\%$ 。

1.3.2 肾功能指标

在患者治疗前后抽取早晨空腹静脉血5 mL, 3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清,置低温保存。双缩脲法测定血肌酐(creatinine, Cr)、尿素酶法测定尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)以及还原法检测尿酸(serum uric acid, SUA)。试剂盒均购自美国D&G公司,严格按照使用说明书进行操作检测。

1.3.3 毒素清除效果

在患者治疗前后抽取早晨空腹静脉血2 mL静置30 min后, 3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,分离血清,置低温保存。使用酶联免疫吸附法检测甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和血 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG),采用乳胶颗粒增强免疫比浊法检测半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cystatin C, Cys C)。试剂盒均购自美国D&G公司,严格按照使用说明书进行操作检测。

1.3.4 不良反应

比较两组患者治疗后皮肤瘙痒、肌肉痉挛、高血压或低血压等不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,并采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

HFHD组患者临床总有效率为(95.83%),高于HD组临床总有效率(81.82%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组肾功能指标比较

治疗后两组患者Cr、BUN、SUA均出现下降,其中以HFHD组下降更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between the two groups [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
HFHD组	48	19(39.58)	27(56.25)	2(4.17)	46(95.83)
HD组	44	15(34.09)	21(47.73)	8(18.18)	36(81.82)
χ^2 值					4.654
P值					0.031

2.3 两组毒素清除效果比较

治疗后两组PTH、 β_2 -MG、Cys C均出现下降,其中以HFHD组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应比较

HFHD组不良反应发生率为8.33%,低于HD组的25%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	皮肤瘙痒	肌肉痉挛	高血压或低血压	其他	总发生率
HFHD组	48	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	0(0.00)	4(8.33)
HD组	44	4(9.09)	3(6.82)	2(4.55)	2(4.55)	11(25.00)
χ^2 值						4.673
P值						0.031

3 讨论

慢性肾衰竭属于慢性肾脏疾病的终末期表现,随着生活水平的提高以及饮食习惯的变化,近

年来慢性肾脏疾病的发生率呈逐年升高趋势,致使患者发生慢性肾衰竭的几率逐渐增加^[7]。慢性肾衰竭患者多出现水、电解质和酸碱平衡失调等问题,进而可累及全身各系统^[8]。慢性肾衰竭临床多表现为乏力、夜尿增多、食欲不振等症状,当慢性肾衰竭患者处于尿毒症期时可出现高钾血症、胃肠道出血、中枢神经系统障碍等症状,危及患者的生命安全^[9]。血液透析主要利用透析膜的半渗透作用,通过对流、弥散等方式清除患者血液内的有毒有害物质、电解质等,进而纠正水、电解质失衡,改善临床症状,延长患者生命^[10]。临床常使用HD治疗慢性肾衰竭尿毒症期患者,该治疗方法能有效改善尿毒症毒素,但也有一定的局限性^[11]。主要是由于HD使用低通量、膜孔径小的透析器,在进行毒素清除时主要以清除小分子毒素为主,而大分子物质则无法有效清除,中分子毒素仅能清除少部分,长期治疗后大量中分子、大分子毒素在体内积聚,最终导致尿毒症期患者出现不良反应,影响患者预后^[12]。因此研究认为在治疗慢性肾衰竭尿毒症期患者时,提高中分子以及大分子毒素的清除率对临床疗效以及预后具有重要意义^[13]。

HFHD在临床上属于新型的透析方式,由人工合成膜透析器不断发展而产生的^[14]。HFHD在对患者进行常规血液透析时,通过弥散、对流及吸附三项技术综合运用清除溶质,可有效清除大、中分子物质^[15]。本研究将两种治疗方式进行对比,发现

表2 两组治疗前后肾功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		SUA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HFHD组	48	859.11 \pm 165.58	304.02 \pm 96.30 ^a	27.15 \pm 9.05	8.11 \pm 7.58 ^a	678.36 \pm 84.68	360.15 \pm 73.07 ^a
HD组	44	858.94 \pm 164.65	356.15 \pm 99.24 ^a	26.93 \pm 9.31	13.24 \pm 8.65 ^a	679.03 \pm 84.75	453.78 \pm 73.53 ^a
t值		0.005	2.556	0.115	3.031	0.038	6.121
P值		0.996	0.012	0.909	0.003	0.970	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后毒素清除效果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of toxin removal effects between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PTH(pg/mL)		β_2 -MG(mg/L)		Cys C(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HFHD组	48	679.52 \pm 55.16	452.13 \pm 39.56 ^a	18.96 \pm 5.26	10.62 \pm 2.65 ^a	5.26 \pm 1.27	2.19 \pm 0.95 ^a
HD组	44	678.26 \pm 56.74	489.42 \pm 41.28 ^a	19.63 \pm 4.94	14.86 \pm 3.74 ^a	4.89 \pm 1.59	3.51 \pm 1.01 ^a
t值		0.108	4.423	0.628	6.315	1.238	6.508
P值		0.914	0.000	0.531	0.000	0.219	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

HFHD组临床疗效高于HD组,同时治疗后HFHD组肾功能指标下降更为明显,与既往研究结果相似^[16]。据相关文献报道,尿毒症期患者出现并发症主要是由于体内堆积大量中/大分子毒素所引起,如PTH可导致血管钙化并增加心血管事件发生风险,同时还会抑制红细胞正常增殖,从而出现贫血; β_2 -MG能在身体各部位堆积发生淀粉样变,能造成广泛的组织功能受损,是尿毒症期患者中远期死亡的关键因素^[17]。本研究发现治疗后HFHD组PTH、 β_2 -MG、Cys C下降更为明显,主要是由于高通量透析器的超滤系数超过20 mL/(h·mmHg),与常规透析的透析器相比,有较高的扩散性能和水力学通透性,在有效清除小分子毒素的同时提高对大中分子毒素的清除^[18-20]。本研究还对两组不良反应发生率进行比较,发现HFHD组不良反应发生率低于HD组,说明患者体内中/大分子毒素可对机体产生影响,当中/大分子毒素减少时,患者不良反应减少,反之亦然。

综上所述,HFHD治疗慢性肾衰竭尿毒症期患者,可有效提高临床疗效,改善患者肾功能,其在减少患者体内中/大分子毒素的同时安全性较好,临床可考虑将其推广应用。

参考文献

- [1] 赵鹏飞,孙茹,郭鸿.HFHD与LFHD对维持性血液透析患者RRF水平甘油三酯胆固醇及血磷水平的影响[J].中国药物与临床,2018,18(7):1160-1162.
- [2] Pavlos K, Jaana L, Emman S, et al. Adenine-Induced Chronic Renal Failure in Rats: A Model of Chronic Renocardiac Syndrome with Left Ventricular Diastolic Dysfunction but Preserved Ejection Fraction [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(4):1053-1064.
- [3] 张少鑫.血液透析联合血液灌流治疗对尿毒症患者 β_2 -微球蛋白的清除效果研究[J].中国临床医生杂志,2017,45(10):30-33.
- [4] Shoshtari FS, Biranvand S, Rezaei L, et al. The impact of hemodialysis on retinal and choroidal thickness in patients with chronic renal failure [J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(5):1763-1771.
- [5] 唐玲,邓晓风,代青,等.高通量血液透析对尿毒症患者心肌损伤标志物和心功能指标的影响[J].中华危重病急救医学,2017,29(6):547-550.
- [6] Liu S, Liu H, Wang Z, et al. Effect of changing treatment to high-flux hemodialysis (HFHD) on mortality in patients with long-term low flux hemodialysis (LFHD): a propensity score matched cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):20-25.
- [7] 刘鑫阔,赵欢顺,文南萍,等.高通量透析和血液透析滤过在尿毒症患者中应用的疗效及安全性的Meta分析[J].国际泌尿系统杂志,2020,21(3):392-398.
- [8] Smith JR, Zimmer N, Bell E, et al. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6):762-770.
- [9] 骆强,卿山林,尧鹏.血液透析、高通量血液透析及血液透析滤过治疗尿毒症患者的效果及对血清炎症因子、氧化应激指标的影响[J].临床误诊误治,2020,33(4):71-76.
- [10] Morena M, Jausse A, Chalabi L, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(6):1495-1509.
- [11] 葛敬标,尤青,张芳,等.高通量血液透析对慢性肾衰竭尿毒症患者血红蛋白磷全段甲状旁腺素及免疫功能的影响[J].中国药物与临床,2019,19(23):4112-4115.
- [12] Han S, Yang K, Zhu H, et al. Proteomics investigation of the changes in serum proteins after high- and low-flux hemodialysis [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):506-513.
- [13] 姜占本,热沙来提古·白和提亚尔,麦合木提江·库迪热提,等.高通量血液透析治疗慢性肾衰竭尿毒症的疗效及对尿毒症毒素、免疫球蛋白及肺功能指标的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(10):1973-1977.
- [14] Kuipers J, Verboom L, Ipema KR, et al. The Prevalence of Intradialytic Hypotension in Patients on Conventional Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-Analysis [J]. *Am J Nephrol*, 2019, 49(6):497-506.
- [15] 许琴,赵焯,徐煜,等.血液透析、腹膜透析2种透析方式对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(2):155-156.
- [16] Navarro-García JA, Rodríguez-Sánchez E, Aceves-Ripoll J, et al. Oxidative Status before and after Renal Replacement Therapy: Differences between Conventional High Flux Hemodialysis and on-Line Hemodiafiltration [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):9-28.
- [17] 邱君飞,吴广宇,姚凤良,等.不同透析方式对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响[J].中国医刊,2019,54(3):338-340.
- [18] Tennankore KK, Na Y, Wald R, et al. Short daily-, nocturnal- and conventional-home hemodialysis have similar patient and treatment survival [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1):188-193.
- [19] 李富强.血液透析和腹膜透析对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响及与心血管疾病的关系[J].临床内科杂志,2019,36(11):748-750.
- [20] Fadel FI, Mourad AA, Abdel Rahman AMO, et al. Levels of cystatin C in low- and high-flux hemodialysis in children with end-stage renal disease [J]. *Pediat Nephrol*, 2017, 32(9):36-61.

一期前后路联合手术治疗脊髓性颈椎病患者临床疗效及椎间盘组织IL-10、IL-1 β 及TNF- α 表达

王瑞博 唐晓东 吕柏康 闫鹏*

[摘要] **目的** 探讨一期前后路联合手术治疗脊髓性颈椎病患者临床疗效及椎间盘组织白介素-10(IL-10)、白介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达。**方法** 选取2020年1月至2022年1月于郑州大学第五附属医院医治的107例脊髓性颈椎病患者,按照脊髓型颈椎病术式主要分为前路手术组($n=35$),后路手术组($n=33$),前后路联合手术组($n=39$),术后记录不同手术方法的临床疗效、比较前后路联合手术组不同疗效患者椎间盘组织IL-10、IL-1 β 及TNF- α 水平,同时分析临床疗效与IL-10、IL-1 β 及TNF- α 的相关性。**结果** 临床疗效:前后路联合手术组>前路手术组>后路手术组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。IL-10、IL-1 β 及TNF- α 水平:优<良<可<差,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关分析显示,IL-10、IL-1 β 、TNF- α 与临床疗效呈正相关($P<0.05$)。**结论** 一期前后路联合手术可有效治疗脊髓性颈椎病,同时IL-10、IL-1 β 、TNF- α 与临床疗效存在一定的相关性,可为临床病情诊断提供参考。

[关键词] 一期前后路联合手术治疗;脊髓性颈椎病;临床疗效;白介素-10、白介素-1 β ;肿瘤坏死因子- α

Clinical efficacy and expression of IL-10, IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc tissue in patients with cervical spondylotic myelopathy treated by one-stage anterior and posterior approach

WANG Ruibo, TANG Xiaodong, LV Bokang, YAN Peng*

(Department of Spine and Osteopathy, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical effect of one-stage anterior posterior combined surgery for cervical spondylotic myelopathy. **Methods** The clinical data of 107 patients with cervical spondylosis treated in our hospital from January 2020 to January 2022 were selected, and according to the surgical methods of cervical spondylotic myelopathy, they were divided into the anterior surgery group ($n=35$), the posterior surgery group ($n=33$), the combined anterior and posterior approach group ($n=39$), the clinical efficacy of different surgical methods were recorded after operation, and the levels of IL-10, IL-1 β and TNF- α in the intervertebral disc tissue of patients with different curative effects in the combined anterior and posterior approach group were compared, and the correlation between clinical curative effect and IL-10, IL-1 β and TNF- α was analyzed. **Results** The excellent and good rate of clinical efficacy in the posterior combined operation group was higher than that in the anterior and posterior operation groups, and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-10, IL-1 β and TNF- α in the excellent and good groups was lower than those in the acceptable and poor groups, the difference between groups was statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that IL-10, IL-1 β , TNF- α were positively correlated with clinical efficacy ($P<0.05$). **Conclusion** One-stage combined anterior and posterior

基金项目:河南省科技研发专项项目(182102310065)

作者单位:郑州大学第五附属医院脊柱骨病科,河南,郑州 450000

*通信作者:闫鹏, E-mail:wangruibo606@163.com

surgery can effectively treat cervical spondylotic myelopathy. At the same time, IL-10, IL-1 β , and TNF- α have a certain correlation with clinical efficacy, which can provide reference for clinical diagnosis.

[KEY WORDS] One-stage combined anterior and posterior approach surgery; Cervical spondylosis; Clinical efficacy; Interleukin-10; Interleukin-1 β ; Tumor necrosis factor- α

脊髓型颈椎病是以颈椎间盘退变为基础,颈椎的骨质增生、韧带的肥厚等原因综合到一起所导致的脊髓受压、血运障碍而引起脊髓功能障碍的一种疾病。随着社会生活节奏的加快、工作和生活方式的改变,颈椎病的发病率正在逐年升高,且逐渐年轻化。脊髓型颈椎病的发病机制非常复杂,若保守治疗并不能完全治愈该病,再加上脊髓是不可再生的组织,一旦损伤会失去原有的功能,因此尽早进行手术治疗可避免脊髓变性和坏死的可能,为患者的生活提供保障^[1-2]。临床手术治疗脊髓型颈椎病主要采取前入路和后入路两种方式,但单纯前路、后路手术只能解除脊髓一侧的压迫,其效果不理想,患者易出现二次手术需要,恢复时间长、费用高、痛苦大,且不利于脊髓功能恢复^[3-4]。研究发现一期前后路联合手术能够一次性解决脊髓腹侧和背侧同时存在的压迫,对于重型的颈椎病患者来说,其能达到的效果要比单纯采用一侧手术方式要好的多,能为患者一次性解决问题,使患者不需要再次住院治疗^[5-6]。对此,本研究对一期前后路联合手术治疗脊髓型颈椎病患者临床疗效及椎间盘组织白介素-10(Interleukin-10, IL-10)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)的表达进行关联分析,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年1月于郑州大学第五附属医院医治的107例脊髓型颈椎病患者,按照脊髓型颈椎病术式分为前路手术组($n=35$),后路手术组($n=33$),前后路联合手术组($n=39$)。其中前路手术组男19例,女16例;年龄30~79岁,平均年龄(63.79 ± 5.58)岁;病程6个月~24个月,平均病程(16.58 ± 3.41)个月;后路手术组男20例,女13例;年龄30~81岁,平均年龄(64.09 ± 5.54)岁;病程6个月~25个月,平均病程(17.18 ± 3.62)个月;前后路联合手术组男23例,女16例;年龄31~80岁,平均年龄(64.51 ± 5.97)岁;病程7个月~24个月,平均

病程(17.91 ± 3.91)个月。纳入标准:符合脊髓型颈椎病临床诊断标准^[7];全程在本院治疗且临床资料完整;患者及家属均知情并同意参与本研究;符合手术指征,且均为第一次进行手术治疗者。排除标准:患有严重脏器疾病或免疫性疾病者;存在精神方面疾病,无法配合研究者;合并恶性肿瘤或患有其他颈椎疾病者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 手术方法

前路手术组患者呈仰卧位,切口选择颈前横,椎体暴露在血管神经鞘和气管食管鞘之间。将长针插入椎间隙。确定病灶位置,在C臂X线透视下切除病灶位置。钛板固定后,逐层插入缝线,尽可能保留终板,终板可提供椎体40%~75%的强度,保留终板能防止植骨块沉陷,有效维持椎间高度,在植骨融合固定时保持一定张力。

后路手术组患者呈俯卧位,切口选择后正中,显露棘突并切除部分棘突后,在椎体与棘突的连接处打孔。使用气动磨钻在患者椎板侧面开一个槽,开门阶段椎板间及韧带需要进行切除,并用铆钉尾线固定,椎板开门范围C₃-C₇。

前后路联合手术组采用先后路后前路手术顺序,方法同上。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

疗效评估^[8]:采用日本骨科协会评估(Japan Orthopaedic Association Evaluation, JOA)评分(标准评分17分,包括上下肢运动功能各4分,上下肢及躯体感觉功能各2分,膀胱功能3分)。计算公式:术后改善率=[术后随访评分-术前评分]/[17-术前评分] $\times 100\%$ 。改善率 $\geq 75\%$ 为优,50% \leq 改善率 $< 75\%$ 为良,25% \leq 改善率 $< 50\%$ 为可, $< 25\%$ 为差。优良率=[(优+良)/总例数] $\times 100\%$ 。

1.3.2 不同疗效患者椎间盘组织IL-10、IL-1 β 及TNF- α 水平比较

术中切取的新鲜颈椎间盘组织用无菌0.9%生理盐水冲洗干净,吸干水分,分别在电子秤上称量所获椎间盘的重量,按每0.1g椎间盘组织加PBS

缓冲液 1 mL 稀释,然后用电动匀浆机进行匀浆,匀浆后置标本于 3 000 rpm 离心 15 min,离心半径 10 cm,取上清液,低温保存备用。采用放射免疫分析法检测椎间盘组织 IL-10、IL-1β 及 TNF-α,试剂盒均购自上海丽臣商贸有限公司,严格按照使用说明进行操作检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间采用 *F* 检验;计数资料采用 *n*(%) 表示,行 χ^2 检验;采用 Spearman 分析临床疗效与 IL-10、IL-1β 及 TNF-α 的相关性;以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床疗效比较

临床疗效:前路联合手术组>前路手术组>后路手术组,组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组临床疗效比较 [*n*(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy of three groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	优	良	可	差	优良率
前路手术组	35	11(31.42)	9(25.72)	7(20.00)	8(22.86)	20(57.14)
后路手术组	33	12(36.36)	10(30.30)	4(12.12)	7(21.22)	22(66.66)
前路联合手术组	39	22(56.41)	14(35.89)	2(5.13)	1(2.57)	36(92.30)
χ^2 值						13.417
<i>P</i> 值						0.036

2.2 不同疗效患者椎间盘组织 IL-10、IL-1β 及 TNF-α 水平比较

IL-10、IL-1β 及 TNF-α 水平:优<良<可<差,组间差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同疗效患者椎间盘组织 IL-10、IL-1β 及 TNF-α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of IL-10, IL-1β and TNF-α in the intervertebral disc tissue of patients with different curative effects ($\bar{x} \pm s$)

临床疗效	<i>n</i>	IL-10(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
优	22	5.56±1.67 ^a	11.53±1.36 ^a	6.35±1.37 ^a
良	14	6.87±1.92 ^{ab}	17.38±1.68 ^{ab}	15.68±2.51 ^{ab}
可	2	9.93±2.04 ^{abc}	23.61±2.05 ^{abc}	28.73±2.89 ^{abc}
差	1	13.68±2.35	29.03±3.41	35.09±3.23
<i>F</i> 值		27.49	263.88	588.50
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与差相比,^a*P*<0.05。与可相比,^b*P*<0.05。与良相比,^c*P*<0.05。

2.3 临床疗效与 IL-10、IL-1β 及 TNF-α 的相关性分析

Spearman 相关分析显示,IL-10、IL-1β、TNF-α 与临床疗效呈正相关(*P*<0.05),见表 3。

表 3 临床疗效与 IL-10、IL-1β 及 TNF-α 的相关性分析

Table 3 Analysis of the correlation between clinical efficacy and IL-10, IL-1β and TNF-α

组别	临床疗效	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-10	0.651	0.011
IL-1β	0.586	0.030
TNF-α	0.638	0.017

3 讨论

颈椎病主要分为六个类型:颈型、神经根型、椎动脉型、交感神经型、脊髓型和混合型,是由于颈椎间盘出现退行性改变及继发性椎间关节退行性改变所导致脊髓、神经、血管损害所引起的,多发生于中老年人群体当中^[9-10]。脊髓型颈椎病是颈椎病中最严重的类型,是由于颈椎椎体退化及相邻软组织(如椎间盘突出、椎体后缘骨赘、后纵韧带骨化、黄韧带肥厚或钙化、小关节增生内聚等)的退变造成了对脊髓的直接压迫,加上剧烈的运动或长期的不良姿势等动态因素的影响,导致脊髓受压或脊髓缺血,继而出现脊髓的功能障碍,临床表现为四肢麻木无力、活动不灵、走路时有踩棉花的感觉等^[11]。脊髓型颈椎病以缓慢发病为特征,初期往往不受患者重视,在长期病程中,症状反复且逐渐加重,有些甚至出现瘫痪时才考虑接受手术。临床主要采取手术治疗脊髓型颈椎病,主要分为前路手术、后路手术、前路联合手术等,都是通过解除脊髓压迫,恢复脊髓的正常形态、脊髓血运,达到维持椎间稳定、改善或保护神经系统功能、预防或矫正脊柱畸形的目的。但是哪一种手术方式最为安全,对患者更为有效目前尚存在争议^[12]。

近年来国内学者认为对于骨髓钳夹型颈椎病,一期前路联合手术是理想方法,且具有经济安全、康复快等优势^[13]。研究认为前路联合手术可在同一麻醉、同一时间内一期解除脊髓腹、背受压,达到椎管扩大减压的目的,有效避免了分期手术带来的诸多弊端^[14-15]。本研究将一期前路联合手术治疗应用于脊髓性颈椎病患者治疗中,结果显示临床疗效优良率为 92.30%,且前路联合手术组临床疗效高于前路手术组、后路手术组。

原因可能在于前后路联合手术组不仅可发挥前路手术的直接减压作用,又能通过后路手术为脊髓后方保存足够退让空间,减少对脊髓的损伤。研究认为对脊髓性颈椎病发病过程中相关生物学机制的研究可以进一步揭示脊髓性颈椎病的发病机制,并可以为脊髓性颈椎病的生物学治疗提供理论依据^[16-17]。炎症因子的表达和脊髓炎症性改变甚至病理变化息息相关,炎症反应可导致受损脊髓局部胶质细胞的疤痕形成,阻止脊髓再生。IL-10是一种多细胞源、多功能的细胞因子,可调节细胞的生长与分化,参与炎症反应和免疫反应,是公认的炎症与免疫抑制因子,其在各种疾病的发病机理中有很重要的作用,如创伤后临时免疫缺陷的发生、重大手术、烧伤及休克等;IL-1 β 是一种相对分子质量为17 500的促炎因子,可由多种细胞产生,如单核细胞、受损的内皮细胞等,高水平的IL-1 β 可能参与机体生理学的改变;TNF- α 是趋化因子家族成员,其能够在诱导炎症细胞如单核细胞或者巨噬细胞的富集方面发挥一定的作用,TNF- α 在正常脊髓中无表达,在脊髓损伤中呈高表达^[18-20]。本次研究显示在不同临床疗效患者椎间盘组织中,IL-10、IL-1 β 及TNF- α 表达呈现明显差异性,临床疗效越好,炎症因子表达越低,说明IL-10、IL-1 β 及TNF- α 与临床疗效具有密切联系,对后续治疗具有重要意义。

综上所述,一期前后路联合手术可有效治疗脊髓性颈椎病,同时IL-10、IL-1 β 、TNF- α 与临床疗效存在一定的相关性,可为临床病情诊断提供参考。

参考文献

- [1] 赵学千,贾象元,李晋玉,等.矢状位参数在颈椎前路椎间盘切除减压植骨融合术治疗3节段脊髓型颈椎病中的价值[J].临床骨科杂志,2022,25(1):1-6.
- [2] Venosa M, Romanini E, Padua R, et al. Comparison of high-intensity laser therapy and combination of ultrasound treatment and transcutaneous nerve stimulation in patients with cervical spondylosis: a randomized controlled trial [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(5): 947-953.
- [3] 曹况钟,王勇平,周永强等.颈前路椎间盘切除植骨融合术治疗双节段脊髓型颈椎病的疗效及并发症分析[J].实用医院临床杂志,2019,16(6):150-153.
- [4] 吴远见,韩培.后路单开门椎管扩大椎板成形术联合Neulen钛板内固定治疗多节段脊髓型颈椎病[J].脊柱外科杂志,2019,17(3):168-171.
- [5] 冯文龙,周炳华,黄伟,等.颈前路椎间盘切除椎间植骨融合内固定治疗脊髓型颈椎病临床效果分析[J].中国现代手术学杂志,2019,23(5):329-333.
- [6] Sharma R, Garg K, Agrawal S, et al. Atypical Symptoms of Cervical Spondylosis: Is Anterior Cervical Discectomy and Fusion Useful?—An Institutional Experience[J]. *Neurol India*, 2021, 69(3): 595-601.
- [7] 赵哲,寇红伟,尚国伟,等.零切迹桥形锁定融合器与前路cage联合钛板固定治疗脊髓型颈椎病的疗效比较[J].中华骨科杂志,2021,41(6):339-349.
- [8] 何贻强,苟小力,陈扬帆,等.超声骨刀行后路单开门椎管成形术治疗多节段脊髓型颈椎病并部分颈椎不稳[J].中国临床研究,2020,33(6):818-821.
- [9] 江仲超,袁宇飞,田金辉,等.脊髓型颈椎病患者全椎板减压侧块螺钉固定术后颈椎曲度变化及其对临床疗效的影响[J].山东医药,2020,60(6):78-80.
- [10] Zuo G, Gao TC, Xue BH, et al. Assessment of the efficacy of acupuncture and chiropractic on treating Cervical spondylosis radiculopathy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(48): 74-79.
- [11] 张亚,刘志维,方忠,等.3D打印钛合金椎间融合器置入治疗脊髓型颈椎病的临床疗效及颈椎矢状位参数变化[J].骨科,2021,12(2):97-102.
- [12] 张剑刚,郑彦华,王莹,等.颈后路钛板固定单开门椎管扩大成形术治疗脊髓型颈椎病的疗效分析[J].河北医药,2019,41(7):1029-1031+1035.
- [13] 刘剑华,侯晓东,郭文利,等.颈椎单开门微型钛板固定成形术中不同开门角度对多节段脊髓型颈椎病临床疗效的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(1):40-42.
- [14] Chen L, Li M, Fan L, et al. Optimized acupuncture treatment (acupuncture and intradermal needling) for cervical spondylosis-related neck pain: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Pain*, 2021, 162(3): 728-739.
- [15] 吴峰,冯定祥,刘先春.颈前路椎体次全切除联合单间隙减压融合内固定治疗多节段脊髓型颈椎病的疗效分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(7):702-703.
- [16] 潘亚伟,王海彬,周健和,等.颈椎间盘退变患者椎间盘组织炎症因子表达水平与临床特征的关系[J].广东医学,2019,40(6):826-829.
- [17] 王正雷,郭宁,高吉昌,等.前后路联合手术治疗无骨折脱位颈脊髓损伤合并脊髓型颈椎病[J].中国矫形外科杂志,2020,28(5):457-460.
- [18] Reddy RS, Tedla JS, Dixit S, et al. Cervical proprioception and its relationship with neck pain intensity in subjects with cervical spondylosis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1):447.
- [19] 葛邦新,王博,赵俊涛,等.多节段脊髓型颈椎病患者颈椎后路单开门椎管扩大成形术联合微型钢板内固定术后早期康复锻炼效果观察[J].新乡医学院学报,2020,37(1):83-86.
- [20] Cheng YF, Xirasagar S, Yang TH, et al. A population-based case-control study of the association between cervical spondylosis and tinnitus [J]. *Int J Audiol*, 2021, 60(3): 227-231.

术前 LSR、D-Dime 及 MMP-9 联合检测在胃癌根治术预后中的评估价值

陈浩^{1*} 白利君² 于超³

[摘要] 目的 分析术前丙氨酸转氨酶(ALT)与天冬氨酸转氨酶(AST)比值(LSR)、D-二聚体(D-D)及金属基质蛋白酶-9(MMP-9)联合检测在胃癌根治术预后中的评估价值。方法 选取2019年1月到2021年6月于河北省秦皇岛军工医院治疗的108例胃癌患者,比较治疗前后 LSR、D-D 及 MMP-9 水平,分析影响胃癌根治术患者预后的危险因素及 LSR、D-D 及 MMP-9 联合检测对胃癌根治术患者预后的临床诊断价值。结果 治疗后 LSR、D-D、MMP-9 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过整理随访资料得知:预后不良26例,预后良好82例,两组临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经非条件多因素 logistic 回归模型分析得,临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 水平为影响胃癌根治术患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。LSR、D-D、MMP-9 单独检测以及三者联合检测 AUC 分别为 0.779、0.786、0.765、0.877,其中以三者联合检测 AUC 值最大($P < 0.05$)。结论 LSR、D-D、MMP-9 联合检测可有效诊断胃癌根治术预后,为临床提供参考。

[关键词] LSR; D-Dime; MMP-9; 胃癌根治术

The value of combined detection of preoperative LSR, D-Dime and MMP-9 in the prognosis of gastric cancer after radical gastrectomy

CHEN Hao^{1*}, BAI Lijun², YU Chao³

(1. Department of General Surgery, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000;

2. Department of Oncology, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000;

3. Department of Radiology, Qinhuangdao Military Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the combined detection of preoperative alanine aminotransferase (ALT) to aspartate aminotransferase (AST) ratio (LSR), D-dimer (D-D) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in the prognosis of radical gastrectomy for gastric cancer. **Methods** The clinical data of 108 patients with gastric cancer treated in our hospital from January 2019 to June 2021 were retrospectively analyzed. The levels of LSR, D-D and MMP-9 before and after treatment were compared, and the risk factors affecting the prognosis of patients with radical gastrectomy and the clinical diagnostic value of combined detection of LSR, D-D and MMP-9 for the prognosis of patients with radical gastrectomy were analyzed. **Results** The levels of LSR, D-D and MMP-9 after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). According to the follow-up data, 26 patients had a poor prognosis and 82 patients had a good prognosis. There were statistically significant differences in clinical stage, lymph node metastasis, LSR, D-D and MMP-9 between the two groups ($P < 0.05$). Unconditional multivariate logistic regression model analysis showed that clinical stage, lymph node metastasis, LSR, D-D and MMP-9 levels were independent risk factors affecting the prognosis of patients with radical

基金项目:秦皇岛市重点研发计划科技支撑项目(201902A138)

作者单位:1. 河北省秦皇岛军工医院普外科,河北,秦皇岛 066000

2. 河北省秦皇岛军工医院肿瘤科,河北,秦皇岛 066000

3. 河北省秦皇岛军工医院放射科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:陈浩, E-mail: chen13833563925@163.com

gastrectomy for gastric cancer ($P<0.05$). The AUCs of LSR, D-D, MMP-9 alone and the combined detection of the three were 0.779, 0.786, 0.765, and 0.877, respectively, and the AUC of the three combined detection was the highest ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of LSR, D-D and MMP-9 can effectively diagnose the prognosis of gastric cancer after radical resection, and provide a reference for clinical practice.

[KEY WORDS] LSR; D-Dime; MMP-9; Radical gastrectomy

胃癌属于消化系统恶性肿瘤之一,在早期发
作时无明显症状、体征,偶有上腹部不适、食欲减
退等常见症状,临床很难发现;随着病情发展,患
者出现呕吐、消化道出血等临床症状,严重影响患
者的生活质量。胃癌具有高发病率、高复发率、高
死亡率的特点,早发现、早治疗可显著提高胃癌患
者生存率。目前胃癌诊断的金标准为内镜、活组
织病理学检查,但胃镜属于侵入性检查,具有创伤
较大、对检查设备和医师操作水平要求较高等缺
点,无法在临床普及。寻找有效的胃癌预后评估
的分子标志物,对胃癌的精准治疗、延长患者生
存时间和提高患者生存质量具有重要意义。丙氨酸
转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸
转氨酶(aspartateaminotransferase, AST)是人体重
要的循环转氨酶,主要由肝脏合成,二者是肝功能
检查的常规项目,其在血清中的活性变化常用来评
估肝脏损伤^[1]。有研究表明,ALT与AST比值
(LSR)可以更好地预测患者肝损伤状态,同时也可
能是反映肿瘤患者预后恢复状况的相关指标^[2]。研
究认为恶性肿瘤患者往往伴有凝血和纤溶异常,
D-二聚体(D-Dime, D-D)常有不同程度的升高^[3]。
肿瘤的侵袭和转移是导致患者预后不良和死亡的主
要原因,而细胞外基质(extracellular matrix, ECM)
降解是肿瘤侵袭和转移的关键步骤,金属基质蛋
白酶-9(matrix metalloproteinases - 9, MMP-9)是
ECM降解的关键蛋白酶,因此其在肿瘤侵袭、转
移中发挥着重要作用^[4-5]。对此,本研究对术前
LSR、D-D及MMP-9联合检测在胃癌根治术预后
中的评估价值进行分析,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月到2021年6月于河北省秦皇
岛军工医院治疗的108例胃癌患者,其中男性72
例,女性36例,年龄40~79岁,平均年龄(48.37±
6.46)岁,TNM分期^[6]: I~II期61例、III~IV期47
例。纳入标准:①经病理以及胃镜等检查,患者均

符合胃癌的诊断标准^[7];②在本院医治且临床资料
齐全,无缺损或丢失;③均进行胃癌根治术者;
④患者及家属均知情并同意本研究;排除标准:
①有血液系统疾病者;②有其他恶性肿瘤者;
③心、肝、肾等脏器功能异常者;④有免疫系统疾
病或结缔组织病变者;⑤患有精神障碍者,无法配
合研究者。本研究经过医院伦理委员会同意。

1.2 检测方法

手术治疗前后收集所有参与研究者早晨空腹
静脉血5 mL,使用离心机3 000 r/min(离心半径
10 cm)分离血清,10 min后取出低温保存。采用
BK200型号全自动生化分析仪检测患者血清ALT、
AST水平,并计算LSR;采用Sysmex7000全自动凝
血分析仪检测血浆D-D;采用酶联免疫吸附法检测
MMP-9水平,试剂盒购自生工生物工程股份有限
公司。严格按照使用说明书进行操作检测。

1.3 观察指标

①比较手术治疗前后LSR、D-D及MMP-9水
平。②分析影响胃癌根治术患者预后的危险因
素。自出院后12个月内通过电话、复查等方式
进行随访,随访截止时间至2022年6月;确认患
者预后,调查并记录患者预后情况。根据患者是
否有临床事件(病情进展、转移、死亡等)分为预
后良好(无死亡,病情无转移、进展)以及预后不
良(病情进展、转移,且发生死亡)。同时分析影
响胃癌根治术患者预后的危险因素。③分析
LSR、D-D及MMP-9联合检测对胃癌根治术患者
预后的临床诊断价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计
量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用
 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析
影响胃癌根治术患者预后的危险因素;LSR、D-D
及MMP-9联合检测对胃癌根治术患者预后使用
ROC曲线分析,并计算ROC曲线下面积(Area
Under Curve, AUC);以 $P<0.05$ 表示差异有统计学
意义。

2 结果

2.1 治疗前后 LSR、D-D 及 MMP-9 水平比较

治疗后,患者 LSR、D-D、MMP-9 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后 LSR、D-Dime 及 MMP-9 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of LSR, d-dime and MMP-9 levels before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LSR	D-D(mg/L)	MMP-9(pg/mL)
治疗前	108	1.58±0.41	2.68±0.81	31.68±2.35
治疗后	108	1.35±0.36	1.06±0.34	18.28±1.64
t 值		4.381	19.164	48.594
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响胃癌根治术患者预后的单因素分析

通过整理随访资料得知:预后不良 26 例,预后良好 82 例。两组临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 影响胃癌根治术患者预后的单因素分析 [$n(\%),(\bar{x}\pm s)$]
Table 2 Analysis of single factors affecting the prognosis of patients with radical gastrectomy for gastric cancer [$n(\%),(\bar{x}\pm s)$]

变量		预后良好 (n=82)	预后不良 (n=26)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	≥60	45(54.88)	16(61.54)	0.356	0.551
	<60	37(45.12)	10(38.46)		
性别	男	57(69.51)	15(57.69)	1.241	0.265
	女	25(30.48)	11(42.32)		
吸烟、喝酒史	有	44(53.65)	14(53.85)	0.000	0.987
	无	38(46.34)	12(46.15)		
临床分期	I~II 期	45(54.88)	6(23.08)	8.010	0.005
	III~IV 期	37(45.12)	20(76.92)		
淋巴结转移	有	36(43.90)	19(73.08)	6.723	0.010
	无	46(56.10)	7(26.92)		
LSR		1.38±0.32	2.21±0.43	10.564	0.001
D-D(mg/L)		1.16±0.36	7.47±0.79	56.499	<0.001
MMP-9(pg/mL)		20.39±1.75	67.28±2.41	108.161	<0.001

2.3 影响胃癌根治术患者预后的多因素分析

经非条件多因素 logistic 回归模型分析得,临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 为影响胃癌根治术患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 LSR、D-D 及 MMP-9 联合检测对胃癌根治术患者预后的临床诊断价值

LSR、D-D、MMP-9 单独检测以及三者联合检测 AUC 分别为 0.779、0.786、0.765、0.877,其中以三者联合检测 AUC 值最大($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 影响胃癌根治术患者预后的多因素分析

Table 3 Analysis of multiple factors affecting the prognosis of patients with radical gastrectomy for gastric cancer

变量	回归系数	标准误	wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
临床分期(I~II 期 vs III~IV 期)	0.698	0.213	6.281	1.984(1.324~3.051)	<0.001
淋巴结转移(有 vs 无)	0.685	0.236	6.364	1.984(1.249~3.150)	<0.001
LSR	0.712	0.235	6.196	2.038(1.286~3.230)	<0.001
D-D(mg/L)	0.791	0.133	6.529	2.206(1.699~2.862)	<0.001
MMP-9(pg/mL)	0.713	0.296	7.359	2.040(1.142~3.644)	<0.001

表 4 LSR、D-D 及 MMP-9 联合检测对胃癌根治术患者预后的临床诊断价值

Table 4 The clinical diagnostic value of combined detection of LSR, D-D and MMP-9 on the prognosis of patients with radical gastrectomy for gastric cancer

预测指标	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
LSR	0.848	0.895	0.779	0.660~0.899	<0.001
D-D	0.861	0.889	0.786	0.695~0.855	<0.001
MMP-9	0.818	0.905	0.765	0.636~0.893	<0.001
三者联合	0.905	0.920	0.877	0.790~0.964	<0.001

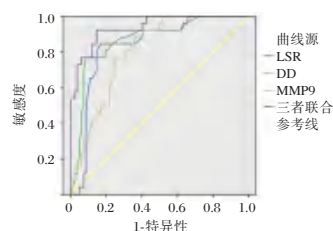


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

血清/血浆中的肿瘤标志物已逐渐成为无创诊断和癌症预后监测的重要方式,血液样本较容易获得,具有微创、连续体外检测和高重现性的优点,因此成为目前的研究焦点。ALT 与 AST 作为肝脏内重要的两种酶,在临床诊断肝功能方面具有重要意义。近些年来学者逐渐关注 LSR 在肝脏疾病以及相关肿瘤诊断、治疗、预后评估中的作用^[8]。陈港^[9]认为 LSR 与行胃癌根治术治疗的患者预后有关,其有助于患者预后判断,对早期治疗有指导作用。同时有研究显示 LSR、D-D、MMP-9 为影响胃癌根治术患者预后的因素^[10-11]。本研究显示治疗后 LSR、D-D、MMP-9 水平低于治疗前,与以往研究一致^[12],说明 LSR、D-D、MMP-9 水平发生改变会对机体恢复造成一定影响,三者对评估胃癌患者预后具有重要意义。LSR 水平发生变化,原因可能在于其是参与肿瘤发生过程中的促炎介质,在反应期间会

产生炎症因子,将更多炎性细胞招募至损伤部位,从而产生炎症微环境。目前 LSR 逐渐应用于肝脏疾病诊断、治疗、预后评估中。D-二聚体是纤维蛋白原经凝血酶水解、FXⅢa 活化形成的交联纤维蛋白,其水平升高特异性反映继发性纤溶酶活性的增强和凝血酶生成增多,标志着机体凝血和纤溶系统的双重激活,故 D-D 含量变化与肿瘤患者病情进展,特别是肿瘤患者的预后有关^[13-14]。MMP-9 具有非蛋白酶依赖活性,可降解 ECM 和基底膜,调控关键的细胞信号转导通路,抑制肿瘤的发生发展^[15]。同时,MMP-9 在胃癌中可能更多地发挥了免疫调控和抗血管生成的作用,进而影响胃癌患者的预后,可作为肿瘤不良预后的预测标志物^[16-17]。MMP-9 是肿瘤细胞侵袭、转移过程中的关键酶,其激活可形成胶原酶,有国外学者根据此对胃癌标本中 MMP-9 水平进行检测,发现 MMP-9 在胃癌组织中的水平高于癌旁组织水平,且发现 MMP-9 水平与胃癌临床分期具有一定关系^[18]。本次研究通过整理随访资料得知:预后不良 26 例,预后良好 82 例。两组临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 比较差异有统计学意义,间接证实胃癌预后与患者临床分期、淋巴结转移、LSR、D-D、MMP-9 具有密切联系,其中预后不良患者中 D-D 水平上升,提示胃癌患者继发纤溶活性增强,处于高凝状态;而高 MMP-9 与胃癌预后相关的原因可能在于 MMP-9 胃癌细胞可通过 p38MAPK 信号通路增强细胞的侵袭和转移能力。覃丽粒等^[19]认为 MMP-9/TIMP-1 联合表达可作为胃癌根治术后患者预后评估的独立预测因子。本研究显示 LSR、D-D、MMP-9 三者联合检测 AUC 值最大,可能与单一检测易受到外界因素影响有关,同时也说明了联合检测能够有效提高诊断的准确度,可考虑将 LSR、D-D、MMP-9 联合检测应用于临床。

综上所述,LSR、D-D、MMP-9 联合检测可有效诊断胃癌根治术预后,为临床提供参考。

参考文献

- [1] 唐逸辉,马玉滨, Jacopo D, 等. 新辅助化疗期间肌肉指数变化值预测胃癌根治术预后的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(9): 955-966.
- [2] 齐向永,孟翔凌,胡正宇. 术前白蛋白-胆红素分级在胃癌根治术患者预后评估中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(7): 1137-1140.
- [3] Ito Y, Kanda M, Ito S, et al. Prognosis After Laparoscopic Gastrectomy in Patients with Pathological Stage II or III Gastric Cancer Who Were Preoperatively Diagnosed with Clinical Stage I: Propensity Score Matching Analysis of a Multicenter Dataset[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(1): 268-275.
- [4] 彭强,余昌俊. Her-2 蛋白、PG II 及 Sema4D 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(11): 1875-1878+1883.
- [5] 周荣健,张恒,束平,等. III期胃癌根治术后预后因素分析及淋巴结转移率对预后的预测价值(附 995 例报告)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(3): 250-258.
- [6] 朱晖(综述),彭卫军(审校). 基于美国癌症联合会第 7 版 TNM 分期系统的 MDCT 胃癌 TNM 分期现状及评价[J]. 肿瘤影像学, 2014(4): 271-274.
- [7] 姜可伟. 规范全球第二大致死率疾病的诊断——《胃癌诊断标准》解读[J]. 中国卫生标准管理, 2010, 1(4): 26-28.
- [8] 蒋晓洁,孟艳华. MSCT 灌注成像参数、弥散加权成像参数 ADC 与胃癌手术患者临床病理特征及预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(35): 44-46.
- [9] 陈港心,杜嘉原,汪富涛,等. 胃癌根治术治疗患者血清 ALB、AFP 水平及 LSR 在预后评估中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3571-3574+3579.
- [10] Wang TB, Zhou H, Zhang XJ, et al. Prognosis and Related Factors of Patients with Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Gastric Cancer [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2021, 43(4): 571-578.
- [11] 施雪松,肖华,曹红勇. 胃癌根治术前后血清 IGF- I、AFP、Gli1 和 CD147 水平变化以及预后评估价值[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(6): 86-91.
- [12] 汪赛,梁朝朝,周骏,等. 中性-淋巴细胞比和预后营养指数在膀胱癌根治术患者预后评估中的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(4): 640-646.
- [13] 辛磊,宋波,王莉,等. 淋巴结转移率和病理学淋巴结分期对胃癌根治术后患者的预后评估[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(3): 293-298.
- [14] 韩仕锋,金春风. 术前纤维蛋白原和中性粒细胞淋巴细胞比值评估胃癌切除术患者预后的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(2): 120-124.
- [15] 郭慧敏,张磊,王丽红. miR-125b-5p 和 miR-196a-5p 在胃癌根治术后患者血清中的表达水平及其与临床病理参数和预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2): 292-295.
- [16] Huang JY, Xing YN, Wang X, et al. The Prognosis Value of Lymphatic Vessel Invasion in pN0 Gastric Cancer Patients with Insufficient Examined Lymph Nodes [J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(2): 299-306.
- [17] 华科雷,任莹坤,韩广森,等. 纤维蛋白原与白蛋白比值联合血清 CA724 在预测 II 期和 III 期胃癌根治性切除术的预后价值[J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(10): 739-745.
- [18] Oue N, Sentani K, Sakamoto N, et al. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells[J]. *Int J Clin Oncol*, 2019, 24(7): 771-778.
- [19] 覃丽粒,马小波,赵天业,等. MMP-9 和 TIMP-1 表达在胃癌根治术后患者预后评估中的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(1): 163-171.

KGFR、KLK8及ADAM-19与宫颈癌临床病理及预后的关系

刘楠楠* 于淑玲 李丽娟

[摘要] **目的** 研究角质细胞生长因子受体(KGFR)、组织激肽释放酶蛋白8(KLK8)及去整合素基质金属蛋白酶-19(ADAM-19)与宫颈癌临床病理、预后的关系。**方法** 收集2020年12月至2021年12月承德市第三医院收治的宫颈癌患者102例为观察组,另选取同期子宫肌瘤全切除术中病理证实无病变的宫颈组织标本78例为对照组。分析不同组织中的KGFR、KLK8及ADAM-19表达,三因子与宫颈癌患者的临床病理、预后关系。**结果** 观察组KGFR、KLK8及ADAM-19高表达率均明显高于对照组,差异有统计学意义(χ^2 值=42.162, 38.820, 44.353; $P<0.05$)。不同临床分期、有无淋巴结转移之间KGFR表达比较差异有统计学意义(χ^2 值=13.368, 25.440; $P<0.05$),不同临床分期、不同病理类型及有无淋巴结转移之间KLK8表达比较差异有统计学意义(χ^2 值=54.561, 20.093, 10.993; $P<0.05$),不同临床分期、有无淋巴结转移、有无脉管浸润及有无深肌层浸润之间ADAM-19表达比较差异有统计学意义(χ^2 值=42.433, 20.996, 33.031, 17.852; $P<0.05$)。预后不良组淋巴结转移、有深肌层浸润KGFR、KLK8及ADAM-19高表达率明显高于预后良好组(χ^2 值=8.412, 4.355, 12.800, 12.846, 14.697; $P<0.05$)。经多元Logistic回归分析可知,淋巴结转移、深肌层浸润、KGFR、KLK8及ADAM-19是影响宫颈癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** KGFR、KLK8及ADAM-19在宫颈癌组织中呈高度表达,与患者病理特征及预后均具有密切联系,三者或许可成为宫颈癌诊断及预后的重要指标,对临床诊疗方案制定具有一定参考价值。

[关键词] KGFR; KLK8; ADAM-19; 宫颈癌

Correlation of KGFR, KLK8 and ADAM - 19 with clinicopathology and prognosis of cervical cancer

LIU Nannan*, YU Shuling, LI Lijuan

(Department of Gynecologic Oncology, the Third Hospital of Chengde, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the relationship between keratinocyte growth factor receptor (KGFR), Tissue kallikrein protein 8 (KLK8) and disintegrin matrix metalloproteinase-19 (ADAM-19) and the clinicopathological, prognosis of cervical cancer. **Methods** A total of 102 patients with cervical cancer who were admitted to the Department of Gynecology and Oncology, Chengde Third Hospital from December 2020 to December 2021 were collected as the observation group, and 78 cases of cervical tissue specimens that were pathologically confirmed to have no lesions during total myomectomy during the same period were selected for the control group. The expression of KGFR, KLK8 and ADAM-19 in different tissues and the relationship between the three factors and the clinicopathological and prognosis of cervical cancer patients were analyzed. **Results** The high expression rates of KGFR, KLK8 and ADAM-19 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=42.162, 38.820, 44.353; P<0.05$). There were significant differences in the expression of KGFR among different clinical stages and with or without lymph node metastasis ($\chi^2=13.368, 25.440; P<0.05$). There were significant differences in the expression of KLK8 among different clinical stages, different pathological types, and with or without lymph

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200176)

作者单位:承德市第三医院妇瘤科,河北,承德067000

*通信作者:刘楠楠, E-mail: liunannan11223@163.com

node metastasis ($\chi^2=54.561, 20.093, 10.993; P<0.05$). There were significant differences in ADAM-19 expression among different clinical stages, with or without lymph node metastasis, with or without vascular invasion, and with or without deep myometrial invasion ($\chi^2=42.433, 20.996, 33.031, 17.852; P<0.05$). Among the 121 patients, 71 had a good prognosis and 31 had a poor prognosis. The high expression rates of lymph node metastasis and deep myometrial invasion of KGFR, KLK8 and ADAM-19 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($\chi^2=8.412, 4.355, 12.800, 12.846, 14.697; P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that lymph node metastasis, deep muscular invasion, KGFR, KLK8 and ADAM-19 were independent risk factors affecting the poor prognosis of cervical cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** KGFR, KLK8 and ADAM-19 are highly expressed in cervical cancer tissues and are closely related to the pathological characteristics and prognosis of patients. The three may become important indicators for the diagnosis and prognosis of cervical cancer and have certain reference value for the formulation of clinical diagnosis and treatment plans.

[KEY WORDS] KGFR; KLK8; ADAM-19; Cervical cancer

宫颈癌是常见的女性生殖道恶性肿瘤,其发病率在发展中国家中仅次于乳腺癌^[1]。随着宫颈癌筛查的开展,宫颈癌的诊断率出现明显上升^[2]。有研究认为分子生物学指标与宫颈癌的发生发展有一定关系^[3]。角质细胞生长因子受体(Keratinocyte growth factor receptor, KGFR)是一种碱性蛋白生长因子,可特异刺激细胞的再生、分化和迁移等生理过程。组织激肽释放酶蛋白8(Tissue kallikrein protein 8, KLK8)属于丝氨酸蛋白酶家族,刘雪梅等^[4]研究中报道KLK8在人体内受激素调控,与妇科肿瘤密切联系。去整合素基质金属蛋白酶-19(Disintegrin matrix metalloproteinase-19, ADAM-19)是一种分泌型蛋白,其在信号传导、肿瘤侵袭中具有重要作用^[5]。本文旨在研究KGFR、KLK8及ADAM-19与宫颈癌临床病理、预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年12月至2021年12月承德市第三医院收治的宫颈癌患者102例为观察组。纳入标准:①经病理组织学检查确诊为宫颈癌^[5];②临床资料完整;③签署知情同意书;④其血常规、尿常规、肝肾功能等未见异常者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②认知功能异常,无法正常交流者;③合并代谢性疾病者。平均年龄(68.27±6.88)岁,根据国际妇产科联盟(International Federation of Obstetrics and Gynaecology, FIGO)临床分期标准^[6]: I b 53例, II a 49例,肿瘤直径:≤4 cm 80例, >4 cm 22例,淋巴结转移:有47例,无55例。另选取同期子宫肌瘤全切除术中病理证实无病变的宫颈组织标本78例为对照组,平均年龄(69.31±6.93)

岁。本研究取得医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 KGFR、KLK8及ADAM-19检测

KGFR、KLK8及ADAM-19均使用免疫组化法,石蜡包埋,连续切片厚度为3~4 μm,其中两张用于免疫组化染色。试剂为KGFR单克隆抗体(北京义翘神州科技股份有限公司提供)、山羊抗人KLK8多克隆抗体免疫组化试剂盒(北京博尔西科技有限公司提供)、鼠抗人ADAM-19单克隆抗体(北京义翘神州科技股份有限公司提供)。严格按照说明书进行操作,设阴阳对照组,采用PBS液作为阴性对照组,已知阳性切片为阳性对照组。

结果判读^[7]:免疫组化阳性染色为明显的黄色和棕黄色颗粒。KGFR:细胞核内有棕黄色颗粒为染色阳性, KLK8:胞浆为淡黄色或棕黄色颗粒为染色阳性, ADAM-19:细胞浆或细胞膜出现棕色和褐色颗粒为染色阳性。另外每张切片随时观察5个高倍视野,每个视野计数200个肿瘤细胞,取平均值。KGFR、KLK8及ADAM-19采用半定量积分法评判结果:阳性所占比计分:0分,未见阳性肿瘤细胞;1分,阳性肿瘤细胞≤25%;2分,阳性肿瘤细胞≤50%;3分,阳性肿瘤细胞≤75%;4分,阳性肿瘤细胞>75%。阳性强度黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分,两者积分相乘,0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)+视为低表达,++/+++视为高表达。

1.2.2 预后情况评估

所有患者行新辅助化疗、根治性化疗等,根据其治疗后转归情况分为预后良好组(无复发、转移、死亡)和预后不良组(死亡、病情进展)。同时收集患者一般资料:年龄、临床分期、肿瘤大小、

淋巴结转移情况、组织分化程度、有无脉管瘤栓、有无深肌层浸润、有无宫旁浸润等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 用 *t* 检验; 计数资料用 *n*(%) 表示, 采用 χ^2 检验, 采用多元 Logistic 回归分析影响宫颈癌患者预后不良的危险因素; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 KGFR、KLK8 及 ADAM-19 表达水平比较

观察组 KGFR、KLK8 及 ADAM-1 高表达率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

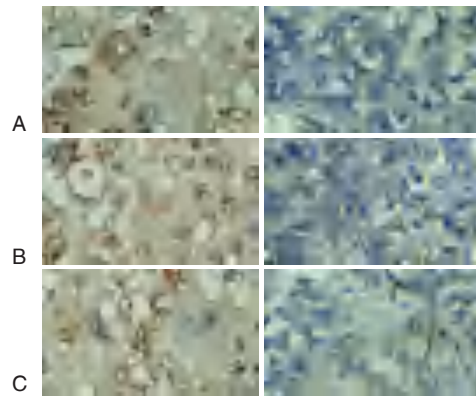
表 1 不同组织中 KGFR、KLK8 及 ADAM-1 的表达比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of the expressions of KGFR, KLK8 and ADAM-1 in different tissues [n(%)]

组别	n	KGFR 高表达	KLK8 高表达	ADAM-19 高表达
对照组	78	6(7.69)	17(21.79)	8(10.25)
观察组	102	55(53.92)	70(68.63)	60(58.82)
χ^2 值		42.162	38.820	44.353
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 KGFR、KLK8 及 ADAM-19 与宫颈癌临床病理特征的关系

不同临床分期、有无淋巴结转移之间 KGFR 表达比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同临床分期、不同病理类型及有无淋巴结转移之间 KLK8



注:A为KGFR阳、阴性; B为KLK8阳、阴性; C为ADAM-19阳、阴性。
图1 KGFR、KLK8及ADAM-19相关病理图(双染色法, ×50)
Figure 1 Relevant pathological charts of KGFR, KLK8 and adam-19 (Double staining method, × 50)

表达比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同临床分期、有无淋巴结转移、有无脉管浸润及有无深肌层浸润之间 ADAM-1 表达比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 KGFR、KLK8 及 ADAM-19 与宫颈癌患者预后关系

121 例患者中预后良好 71 例, 预后不良 31 例。预后不良组淋巴结转移、有深肌层浸润 KGFR、KLK8 及 ADAM-19 高表达率明显高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响宫颈癌患者预后相关因素分析

经多元 Logistic 回归分析可知, 淋巴结转移、深肌层浸润、KGFR、KLK8 及 ADAM-19 是影响宫颈癌患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 KGFR、KLK8 及 ADAM-19 与宫颈癌临床病理特征的关系 [n(%)]

Table 2 The relationship between KGFR, KLK8 and ADAM-19 and clinicopathological features of cervical cancer [n(%)]

病理特征	KGFR 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	KLK8 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	ADAM-19 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄	≤45 岁	34(61.82)	0.441	39(55.71)	0.890	0.345	36(60.00)	0.083	0.772
	>45 岁	21(38.18)		31(56.36)			24(40.00)		
临床分期	I b	21(38.18)	13.368	10(18.18)	54.561	<0.001	15(25.00)	42.433	<0.001
	II a	34(61.82)		45(64.28)			45(75.00)		
肿瘤大小	≤4 cm	45(81.82)	0.809	53(75.71)	0.973	0.323	48(80.00)	0.211	0.645
	>4 cm	10(18.18)		17(24.29)			12(20.00)		
病理类型	鳞癌	43(78.18)	3.394	68(91.14)	20.093	<0.001	52(86.67)	0.610	0.434
	腺癌及其他	12(21.22)		2(2.86)			8(13.33)		
淋巴结转移情况	有	38(69.09)	25.440	40(57.14)	10.993	<0.001	39(65.00)	20.996	<0.001
	无	17(30.91)		30(42.86)			21(35.00)		
组织分化程度	低分化	18(32.72)	2.400	19(27.14)	0.051	0.819	19(31.67)	2.021	0.155
	中分化	27(49.10)		34(48.57)			28(46.67)		
	高分化	10(18.18)		17(24.29)			13(21.66)		
脉管浸润	有	41(74.55)	0.245	55(78.51)	0.547	0.459	58(96.67)	33.031	<0.001
	无	14(25.45)		15(21.43)			2(3.33)		
深肌层浸润	有	48(87.27)	1.779	57(81.43)	0.408	0.522	57(95.00)	17.852	<0.001
	无	7(12.73)		13(18.57)			3(5.00)		

表3 KGFR、KLK8及ADAM-19与宫颈癌患者预后关系
[n(%)]

Table 3 Relationship between KGFR, KLK8 and ADAM-19 and prognosis of cervical cancer patients [n(%)]

因素	预后良好 (n=71)	预后不良 (n=31)	χ^2 值	P值	
年龄	≤45岁	38(53.52)	22(70.97)	2.711	0.099
	>45岁	33(46.48)	9(29.03)		
临床分期	Ib	37(52.11)	16(51.61)	0.002	0.962
	IIa	34(47.89)	15(48.39)		
肿瘤大小	≤4cm	59(83.10)	21(67.74)	3.008	0.082
	>4cm	12(16.90)	10(32.26)		
淋巴结转移	有	26(36.62)	21(67.74)	8.412	0.003
	无	45(63.38)	10(32.26)		
深肌层浸润	有	54(76.06)	29(93.55)	4.355	0.036
	无	17(23.94)	2(6.45)		
KGFR	高表达	30(42.25)	25(35.21)	12.800	<0.001
	低表达	41(53.52)	6(19.35)		
KLK8	高表达	41(57.75)	29(93.55)	12.846	<0.001
	低表达	30(42.25)	2(6.45)		
ADAM-19	高表达	33(46.48)	27(87.09)	14.697	<0.001
	低表达	38(53.52)	4(12.91)		

表4 影响宫颈癌患者预后多因素

Table 4 Multiple factors affecting the prognosis of patients with cervical cancer

因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
有淋巴结转移	0.323	0.125	10.237	1.364(1.026~1.737)	<0.001
有深肌层浸润	0.388	0.159	8.528	1.446(1.1279~1.859)	<0.001
KGFR高表达	0.472	0.119	4.679	1.640(1.304~2.063)	0.034
KLK8高表达	0.526	0.223	4.293	1.662(1.098~2.432)	0.046
ADAM-19高表达	0.463	0.112	5.288	1.548(1.227~1.984)	0.009

3 讨论

信号传导通路在肿瘤的发生发展具有重要意义,其异常激活可引发多种肿瘤形成^[8]。生长因子及其受体可参与信号传导通路,对细胞分化、增殖、迁移有诸多特殊作用^[9]。KGFR 主要位于人体上皮细胞,具有酪氨酸激酶活性,被视为FGFR2的剪接变体,即FGFR2H III b,可间接刺激上皮细胞的有丝分裂和分化。国内有少数研究认为在宫颈癌中均有KGFR表达,其与宫颈癌发生发展密切相关^[10]。本次研究显示KGFR在宫颈癌组织中呈高度表达,可能会对宫颈癌发生造成影响,同时其表达与临床分期、淋巴结转移相关,提示该因子可参与癌细胞增殖、转移过程,可进一步增强肿瘤侵袭性。

KLK 基因家族紧密参与各类疾病发展,尤其是激素依赖性肿瘤,主要为卵巢、乳腺等激素相

关器官相关的肿瘤^[11]。国外研究中认为KLK8变异体对卵巢癌的预后不具备评价意义,但正常形式的KLK8表达在卵巢癌中呈异常,如其表达下降说明患者预后良好^[12]。有学者也认为KLK8基因与宫颈癌、子宫内膜癌、乳腺癌、肺癌等疾病发生有重大联系,尤其在宫颈癌中呈高表达^[13]。本次研究中通过分析KLK8基因与宫颈癌临床病理特征的关系,发现其与临床分期、病理类型即淋巴结转移相关,提示其在宫颈癌的转移、分化中扮演重要角色,可能可作为淋巴结预测的指标。

以往研究认为肿瘤细胞与成分的黏附是触发肿瘤细胞侵袭、转移过程后续事件的关键步骤^[14]。ADAM-19可借用整合素区、不同的整合素相互作用、相互制约从而对细胞黏附造成影响。有研究认为ADAM-19在肺癌、脑癌、子宫内膜癌中呈高度表达,推测原因是ADAM-19的基质金属蛋白酶和其抑制物对肿瘤侵袭、转移有重要作用^[15]。本次研究中ADAM-19在宫颈癌组织中呈高表达,且表达与临床分期、淋巴结转移、脉管浸润及深肌层浸润均存在重要联系,间接说明ADAM-19基质金属蛋白酶对宫颈癌侵袭、转移同样具有重要意义。

本次研究显示,KGFR、KLK8及ADAM-19在宫颈癌预后不良患者中呈高表达,且三者与淋巴结转移、深肌层浸润均是影响宫颈癌患者预后不良的独立危险因素,说明三者对患者预后情况具有重要参考价值,临床可进一步增强上述因素的监测,在治疗中合理利用其他手段改善患者预后。

综上,KGFR、KLK8及ADAM-19在宫颈癌组织中呈高度表达,与患者病理特征及预后均具有密切联系,三者或许可成为宫颈癌诊断及预后的重要指标,对临床诊疗方案制定具有一定参考价值。

参考文献

- [1] 张森,曾超,周秀春,等. LCoR, NRIP1蛋白在宫颈癌组织中的表达及与临床病理、预后的关系分析[J]. 中国性科学, 2022, 31(1):68-71.
- [2] 张鹏飞,周保成,周哲,等. let-7d-5p调控HPV16阳性宫颈癌细胞侵袭、迁移及凋亡的分子机制[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7):892-896.
- [3] 刘涛,周黎,陈雅,等. 神经侵袭与宫颈癌临床病理特征及预后的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1):3-5.

(下转第2013页)

一例3M综合征合并Netherton综合征家系的遗传学研究

黎伟豪¹ 黄秀静² 叶燕绸^{2*}

[摘要] **目的** 探讨一例3M综合征合并Netherton综合征胎儿的基因诊断及溯源过程。**方法** 胎儿27周行脐静脉穿刺术,脐血及其父母血液提取gDNA,进行家系全外显子组测序,对发现的基因变异位点进行Sanger测序验证。**结果** 超声影像检查提示胎儿特殊面容、生长发育迟缓。胎儿*CUL7*基因存在复合杂合致病变异,变异1:c.3291_3294delTCAC(p.His1098Cysfs*42)杂合变异,父亲野生型,母亲杂合型;变异2:c.4717C>T(p.Arg1573*)杂合变异,父亲杂合型,母亲野生型,符合3M综合征I型基因型。胎儿*SPINK5*基因存在复合杂合变异,变异1:c.2474_2475delAG(p.Glu825Glyfs*2)杂合致病变异,父亲杂合型,母亲野生型;变异2:c.2870delT(p.Leu957Gln*46)杂合变异,可能致病,父亲野生型,母亲杂合型,符合Netherton综合征基因型。**结论** 胎儿为3M综合征合并Netherton综合征,*CUL7*基因c.3291_3294delTCAC与*SPINK5*基因c.2870delT两个变异为首次报道。对超声影像筛查提示胎儿结构畸形推荐进行家系外显子组测序以早期明确诊断,实现优生优育。

[关键词] 3M综合征; Netherton综合征; 家系全外显子组测序; Sanger测序; *CUL7*基因; *SPINK5*基因

Genetic analysis of A family with 3M syndrome and Netherton syndrome

LI Weihao¹, HUANG Xiuqing², YE Yanchou^{2*}

(1. Reproductive Medicine Center, the Seventh Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China, 518107; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China, 518107)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze a case of a fetus with 3M syndrome and Netherton syndrome and then research the origin of genes variants. **Methods** An cordocentesis was done at 27 weeks after the consent. The trio whole exome sequencing analyses were performed by Roche KAPA HyperExome and BGI MGISEQ sequencer, the mutant genes were validated by Sanger sequencing. **Results** The fetus was detected by prenatal ultrasound screening with a special face and retardation of growth. There were two variants in the *CUL7* gene, Variant 1: c.3291_3294delTCAC (p.His1098Cysfs*42), pathogenic, with wild type of father and heterozygous of mother. Variant 2: c.4717C>T (p.Arg1573*), pathogenic, with heterozygous of father and wild type of mother. There were also two variants in the *SPINK5* gene, Variant 1: c.2474_2475delAG (p.Glu825Glyfs*2), pathogenic, with heterozygous of father and wild type of mother. Variant 2: c.2870delT (p.Leu957Gln*46), likely pathogenic, with wild type of father and heterozygous of mother. **Conclusion** The fetus was diagnosed as 3M syndrome and Netherton syndrome, the *CUL7*; c.3291_3294delTCAC and the *SPINK5*; c.2870delT were de novo mutations. For the case of structural abnormalities detected by prenatal ultrasound screening, the trio whole exome sequencing is a recommended effective diagnostic method.

[KEY WORDS] 3M syndrome; Netherton syndrome; trio whole exome sequencing; Sanger sequencing; *CUL7*; *SPINK5*

作者单位:1.中山大学附属第七医院生殖医学中心,广东,深圳 518107

2.中山大学附属第七医院妇产科,广东,深圳 518107

*通信作者:叶燕绸, E-mail: yeyanchou@sysush.com

3M 综合征 (Three M syndrome, OMIM # 273750) 是一种常染色体隐性遗传病, 由 Miller、Mukusick、Malvaux 三位遗传学家于 1975 年首次发现并报道, 其主要症状为严重宫内和出生后生长迟缓, 特殊面容, 骨骼发育异常^[1]。已报道 3 个致病基因: *CUL7* (MIM 609577) 基因、*OBSL1* (MIM 610991) 基因和 *CCDC8* (MIM 614145) 基因, 分别引起 3M 综合征的 I 型、II 型、III 型三种类型。*CUL7* 基因变异导致 3M 综合征占 77.5%, *OBSL1* 基因变异占 16%, *CCDC8* 基因变异少于 5%, 其他不明确基因变异约占 1.5%^[2-3]。

Netherton 综合征 (Netherton syndrome, NS, OMIM #256500) 也是一种常染色体隐性遗传病, 于 1958 年由 Earl Netherton 首次报道, 由 *SPINK5* (MIM 605010) 基因变异引起。NS 典型的临床表现包括先天性鱼鳞病样红皮病/回旋形线状鱼鳞病、毛发异常 (套叠性脆发) 和特应性过敏体质以及生长发育迟缓等^[4]。NS 临床表现与其他多种皮肤病相似, 可能造成漏诊, 估计 NS 约占新生儿红皮病的 20%^[5]。

本文对一例产前超声影像提示股骨发育速度明显缓慢、面部发育异常、胸骨内陷的胎儿进行了家系全外显子组测序 (Whole Exome Sequencing, WES), 研究报告如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料

孕妇 27 周岁, 孕 2 产 1, 早孕期超声影像检查提示胎儿颈后透明带 (Nuchal Translucency, NT) 1.7 mm; 早、中孕期唐氏筛查未见异常; 无创产前筛查 (Noninvasive Prenatal Test, NIPT) 未提示异常。胎儿 26+3 周产前超声影像提示大小相当于 22+ 周, 长骨短, 股骨、肱骨及尺桡骨、胫腓骨长相当于 20~21 周 (<1%), 双顶径 (Biparietal Diameter, BPD) 60.3 mm (+0.12 SD), 头围 (Head Circumference, HC) 226.5 mm (+0.54 SD), 腹围 (Abdominal Circumference, AC) 188.8 mm (-1.01 SD), 股骨长 (Femur Length, FL) 33.3 mm (-4.17 SD), 考虑股骨发育速度明显缓慢, 面部轮廓显示额部较前突, 鼻梁低平, 胸腹部矢状切面显示胸骨内陷。孕妇否认近亲结婚, 孕期无放射性物质接触史, 否认有家族史, 否认孕期药物服用史。孕妇夫妻无异常临床表现, 智力均正常。本研究经孕妇及家属的知情同意及本院伦理委员会的审批。

1.2 方法

1.2.1 家系全外显子组测序

抽取脐带血 1 mL、胎儿父母外周血 2 mL, 用 EDTA 抗凝剂抗凝。使用商品化核酸提取试剂盒 (德国 Qiagen) 提取 EDTA 抗凝血基因组 gDNA, 测定浓度及纯度 A260/A280 在 1.8 左右, 实验建库采用美国 Roche 公司生产的定制基因片段捕获探针 (KAPA HyperExome)。实验的标准操作流程包括基因组 DNA 打断、磁珠筛选、末端补平、3' 端加碱基 "A"、PCR 扩增及纯化、目标基因外显子及临近剪切区捕获及杂交、洗涤和洗脱、文库单链环化、高通量测序。测序类型为 PE100+10, 测序完成后, 得到原始测序数据, 去除低质量以及被接头污染的读长。将得到的可分析读长用 BWA 软件 (Burrows Wheeler Aligner) 与 hg19 (GRCh37: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.13/) 进行序列比对。用 GATK 软件进行 SNV (single nucleotide variant) 和 Indel (insertion and deletion) 查询, 生成目标区域碱基多态性结果, 随后进行多种数据库比对, 参考数据库有: NCBI dbSNP v147, dbNSDP v2.9.1, ESP6500 v2 HapMap, 1000 human genome dataset 和 database of 100 Chinese healthy adults, 寻找出可疑的基因变异位点。结合 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>) 等疾病数据, 参考《美国医学遗传学与基因组学学会遗传变异分类标准与指南 2015》^[6] 规则对变异致病性进行解读。以上检测过程由深圳华大医学检验实验室完成。

1.2.2 Sanger 测序验证

对于在样本发现的 *CUL7* 基因、*SPINK5* 基因致病、可能致病变异, 在每个变异所在片段的上下游 50 bp 附近区域设计引物。进行 PCR 扩增, 产物进行 Sanger 测序, 所得结果与 NCBI 数据库中 *CUL7* (NM_014780.5)、*SPINK5* (NM_006846.4) 基因标准序列进行比对, 从而验证家系外显子组测序的结果。

2 结果

2.1 家系全外显子组测序结果

2.1.1 *CUL7* 基因的复合杂合变异

CUL7; c.3291_3294delTCAC (p.His1098Cysfs*42) 杂合变异, 依据 ACMG 指南被评判为致病, 评

判证据为 PVS1+PM2+PM3, 遗传自母亲。*CUL7*; c.4717C>T(p.Arg1573*) 杂合变异, 依据 ACMG 指南南被评判为致病, 评判证据为 PVS1+PM2+PM3+PP4, 遗传自父亲。见表 1。

表 1 胎儿家系全外显子组测序结果

Table 1 The results of the WES

序号	基因	转录本号	核苷酸变化	氨基酸变化	外显子	变异类型	父亲情况	母亲情况	致病性分类	评判依据 ^a	相关疾病	遗传模式
1	<i>CUL7</i>	NM_014780.5	c.3291_3294delTCAC	p.His1098Cysfs*42	Ex17	杂合变异	野生型	杂合变异	致病	PVS1+PM2+PM3	3M 综合征 (OMIM:273750)	AR [⊙]
2	<i>CUL7</i>	NM_014780.5	c.4717C>T	p.Arg1573*	Ex25	杂合变异	杂合变异	野生型	致病	PVS1+PM2+PM3+PP4	3M 综合征 (OMIM:273750)	AR
3	<i>SPINK5</i>	NM_006846.4	c.2474_2475delAG	p.Glu825Glyfs*2	Ex26	杂合变异	杂合变异	野生型	致病	PVS1+PM2+PM3	Netherton 综合征 (OMIM:256500)	AR
4	<i>SPINK5</i>	NM_006846.4	c.2870delT	p.Leu957Gln*46	Ex30	杂合变异	野生型	杂合变异	可能致病	PVS1+PM2	Netherton 综合征 (OMIM:256500)	AR

评判证据^a:

PVS1: 当一个疾病的致病机制为功能丧失(LOF)时, 检出变异为无功能变异(无义突变、移码突变、经典±1 或 2 的剪接突变、起始密码子变异、单个或多个外显子缺失)。

PM2: ESP 数据库、千人数据库、EXAC 数据库中正常对照人群中未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点)。

PM3: 在隐性遗传病中, 在反式位置上检测到致病变异。

PP4: 变异携带者的表型或家族史高度符合某种单基因遗传疾病。

AR[⊙]: 常染色体隐性遗传病, 纯合或复合杂合致病变异可导致疾病的发生。

2.1.2 *SPINK5* 基因的复合杂合变异

SPINK5; c.2474_2475delAG (p.Glu825Glyfs*2) 杂合变异, 依据 ACMG 指南被评判为致病, 评判证据为 PVS1+PM2+PM3, 遗传自父亲。*SPINK5*; c.2870delT(p.Leu957Gln*46) 杂合变异, 依据 ACMG 指南被评判为可能致病, 评判证据为 PVS1+PM2, 遗传自母亲。见表 1。

2.2 Sanger 测序结果

胎儿 *CUL7*; c.3291_3294delTCAC 变异位点为杂合型, 母亲为杂合型, 父亲为野生型。见图 1。胎儿 *CUL7*; c.4717C>T 变异位点为杂合型, 母亲为野生型, 父亲为杂合型。见图 2。胎儿 *SPINK5*; c.2474_2475delAG 变异位点为杂合型, 母亲为野生

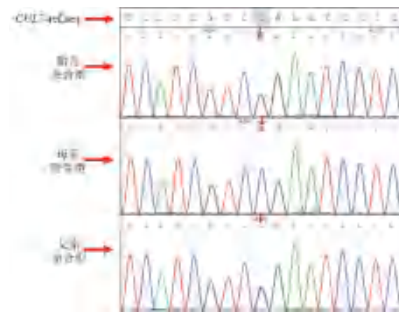


图 2 胎儿及其家系 *CUL7* 基因 c.4717C>T 变异位点 Sanger 测序图

Figure 2 Sanger sequencing showing the c.4717C>T of the *CUL7* gene in the fetus and parents

型, 父亲为杂合型。见图 3。胎儿 *SPINK5*; c.2870delT 变异位点为杂合型, 母亲为杂合型, 父亲野生型。见图 4。

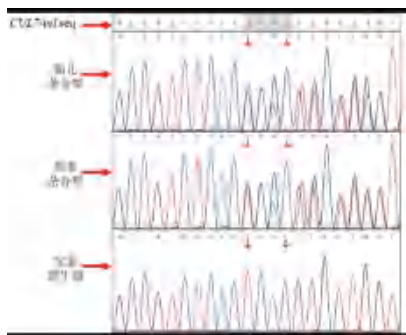


图 1 胎儿及其家系 *CUL7* 基因 c.3291_3294delTCAC 变异位点 Sanger 测序图

Figure 1 Sanger sequencing showing the c.3291_3294delTCAC of the *CUL7* gene in the fetus and parents

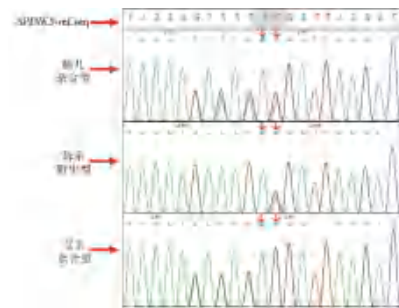


图 3 胎儿及其家系 *SPINK5* 基因 c.2474_2475delAG 变异位点 Sanger 测序图

Figure 3 Sanger sequencing showing the c.2474_2475delAG of the *SPINK5* gene in the fetus and parents

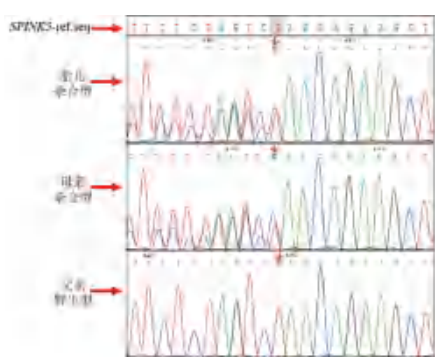


图4 胎儿及其家系 *SPINK5* 基因 c.2870delT 变异位点 Sanger 测序图

Figure 4 Sanger sequencing showing the c.2870delT of the *SPINK5* gene in the fetus and parents

3 讨论

据 ACMG2020 年发布的胎儿全外显子组测序在产前诊断中的应用显示^[7],通过超声鉴定出结构性缺陷的胎儿有 30% 可能为染色体核型异常,染色体微阵列可以额外检出 4%~6% 的基因异常;产前全外显子组测序在染色体核型和染色体微阵列正常的情况下额外检出 8%~10% 的基因异常^[8]。宫内发育迟缓是一种胎儿期非特异性的表现,大约占所有活产儿的 0.17%,可由多种不同类型的遗传病引起,应在产前进行全外显子组测序提高诊断率^[9]。本研究胎儿全外显子组测序结果提示 *CUL7* 基因和 *SPINK5* 基因分别存在致病/可能致病复合杂合变异,其父母进行变异位点的 Sanger 测序验证后,证实其父母分别为 *CUL7* 基因和 *SPINK5* 基因杂合变异携带者。

胎儿 *CUL7* 基因 c.3291_3294delTCAC 变异和 c.4717C>T 变异,其中 c.3291_3294delTCAC 为首次报道的致病变异,依据 ACMG 指南评判为致病,评判证据项为 PVS1+PM2+PM3, SIFT (<http://sift.jcvi.org>)、MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org>)、PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph>) 等多个蛋白结构/功能和进化保守性软件预测该变异有害,导致蛋白功能缺陷。3M 综合征患者影像学检查表现为骨骼畸形,包括长骨细长、脊柱前凸、椎体高等,表明 *CUL7* 参与了骨细胞的生长和增殖。迄今为止,3M 综合征的基因型与表型关系仍未完全清楚,有待进一步的科学研究^[10]。

胎儿 *SPINK5* 基因 c.2474_2475delAG 变异和 c.2870delT 变异,其中 c.2870delT 变异为首次报道的致病变异,依据 ACMG 指南被评判为可能致病,

评判证据项为 PVS1+PM2, 多个蛋白结构/功能和进化保守性软件预测该变异有害,导致蛋白功能缺陷。*SPINK5* 基因位于 5q31-32, 含有 33 个外显子,编码含有 1 064 个氨基酸的上皮和粘膜表面的淋巴上皮 Kazal 型抑制物 (Lymphoepithelial Kazal-Type-Related Inhibitor, LEKTI) 蛋白,属于一种多结构域丝氨酸蛋白激酶。有研究表明丝氨酸蛋白酶在脱屑、上皮的抗炎抗菌和皮肤屏障调节中发挥重要作用^[11]。NS 患儿在出生时皮肤障碍就严重受损且伴有炎症信号分子显著上升,破坏了皮肤的屏障功能^[12]。NS 胎儿出生时即存在弥漫性鳞屑性红皮病样皮损,新生儿期经常出现危及生命的并发症,大多数患儿可以对症治疗,悉心照顾可活至成年^[13-15]。

3M 综合征与 NS 都是罕见的遗传病,3M 综合征发病率不详;NS 发病率约为 1/20 万^[16]。胎儿同时发生 3M 综合征及 NS 的概率极低,本研究为全球首次报道,并且分别增加了一个 *CUL7* 基因和一个 *SPINK5* 基因新的致病变异,从而扩大了 3M 综合征及 NS 的基因型谱。NS 患儿的临床表型大多是出生后才能被发现,产前很难通过超声影像检查发现。引产胎儿外观全身皮肤弥漫性鱼鳞病样红皮,与 NS 新生儿皮肤特征相符,但家属拒绝行相关的皮肤检查,所以缺乏 NS 疾病的详细临床表型资料。胎儿 NS 疾病的发现是因“胎儿宫内发育迟缓、特殊面容”做基因诊断时的额外发现,在遗传咨询过程中,应结合胎儿的宫内发育状况、基因结果、家族史进行客观全面的分析,进行个体化解读,为患者做出最准确的诊断和优生优育咨询。

单基因隐性遗传病的发生,通常是因患儿父母同为遗传病致病基因的携带者。3M 综合征和 NS 为不连锁的两种单基因隐性遗传病。按照孟德尔遗传规律,一种隐性遗传病携带的父母生出患儿的概率为 1/4,本研究的胎儿父母生出两种疾病患儿的概率为 1/16,生出其中一种遗传病患儿的概率为 6/16,生出携带者的概率为 8/16,生出完全健康的胎儿的概率只有 1/16。该孕妇再次妊娠,胎儿为综合征患者的再发风险大大增加,必须进行产前诊断,也可以考虑借助单基因疾病植入前检测 (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic, PGT-M) 辅助生殖技术进行诊断^[17]。

参考文献

- [1] 葛运生,黄燕茹,梅利斌,等.一例3M综合症的分子遗传学分析[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(12):1237-1240.
- [2] Essaddam L, Becher S B. 3M Syndrome: A Rare Cause of Short Stature[J]. Indian Pediatr, 2019, 56(9): 799.
- [3] Tuysuz B, Alp UZ, Turan H, et al. Natural history of facial and skeletal features from neonatal period to adulthood in a 3M syndrome cohort with biallelic CUL7 or OBSL1 variants [J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(12):104346.
- [4] Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(2): 137-152.
- [5] Flora A, Smith A. Netherton's Syndrome: A Case of Two Male Siblings Diagnosed in Adulthood [J]. Case Rep Dermatol, 2020, 12(1):64-69.
- [6] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [7] Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)[J]. Genet Med, 2020, 22(4):675-680.
- [8] Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study[J]. Lancet, 2019, 393(10173): 758-767.
- [9] Tang J, Zhou C, Shi H, et al. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias using whole exome sequencing in China [J]. Clin Chim Acta, 2020, 507: 187-193.
- [10] Simsek-Kiper PO, Taskiran E, Kosukcu C, et al. Further expanding the mutational spectrum and investigation of genotype-phenotype correlation in 3M syndrome [J]. Am J Med Genet A, 2019, 179(7): 1157-1172.
- [11] Kishibe M. Physiological and pathological roles of kallikrein-related peptidases in the epidermis [J]. J Dermatol Sci, 2019, 95(2): 50-55.
- [12] Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review [J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(2): 137-152.
- [13] 安然, 李东, 邓云华. Netherton 综合征研究进展 [J]. 皮肤科学通报, 2020, 37(1):6.
- [14] Wang Q, Qiu F, Fan YM, et al. New compound heterozygous SPINK5 mutations in a Chinese infant with Netherton [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(11):e782-e784.
- [15] Wang J, Yu L, Zhang S, et al. Successful treatment of Netherton syndrome with dupilumab: A case report and review of the literature [J]. J Dermatol, 2022, 49(1): 165-167.
- [16] Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JJ, et al. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature [J]. Skin Appendage Disord, 2021, 7(5):346-350.
- [17] Parikh FR, Athalye AS, Kulkarni DK, et al. Evolution and Utility of Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders in Assisted Reproduction - A Narrative Review [J]. J Hum Reprod Sci, 2021, 14(4):329-339.

(上接第 2008 页)

- [4] 刘雪梅,纪新强.人组织激肽释放酶蛋白在宫颈癌组织中表达及临床意义[J].中国计划生育学杂志,2008,16(6): 354-356.
- [5] 张乐,孙洪赞,辛军,等.宫颈癌¹⁸F-FDG PET/CT 标准化摄取值与血管内皮生长因子,水通道蛋白1表达及临床病理特征的相关性[J].中国医学影像技术,2018,34(2):260-264.
- [6] 张晓磊,彭娟,郑建华.宫颈癌FIGO分期的修订及治疗[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(2):153-154.
- [7] 胡红,李循律,黄德旭,等. EGFR 和自噬相关蛋白 Atg5、p62 在宫颈癌中的表达及意义研究 [J]. 河北医药, 2020, 42(18):2760-2765.
- [8] 牟大英,黄露,李坪原.宫颈癌PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白的表达及与临床病理特征和预后的关系[J].重庆医科大学学报,2021,46(6):675-680.
- [9] 余惠珍,郑熙,卢荔红,等.组织激肽释放酶-1对心肌梗死大鼠心肌中巨噬细胞移动抑制因子和基质金属蛋白酶表达的影响[J].中华高血压杂志,2021,29(12): 1258-1265.
- [10] 万涛,郑军,姚汝斌.人组织激肽释放酶在消化系统肿瘤中的表达及预后价值[J].肝胆胰外科杂志,2020,32(6): 379-384.
- [11] 王献,张灿斌,郑帅玉.去整合素金属蛋白酶8在食管鳞癌的表达及与病理特征的关系[J].中国现代医学杂志,2019,29(21):37-40.
- [12] 李伟枫,林铁成,谢咏,等.血清miR-15b,DCLK1水平与宫颈癌患者临床病理特征及预后的关系[J].山东医药,2021,61(28):19-22+27.
- [13] 冯艳,冯蓓,刘宁宁.宫颈癌组织中BIM和Girdin蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性分析[J].空军医学杂志,2020,36(1):53-57.
- [14] Yamamoto-Fukuda T, Akiyama N, Takahashi M, et al. Keratinocyte Growth Factor(KGF) Modulates Epidermal Progenitor Cell Kinetics through Activation of p63 in Middle Ear Cholesteatoma [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2018, 19(3):223-241.
- [15] 吴霞,桑学梅,宋瑞,等.早期宫颈癌组织中ATG-12表达与HPV16-E6/E7-DNA病毒载量及预后的关系[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(3):235-240.

洛阳市某三甲医院6 538例女性HPV感染及亚型分布特征分析

王莹¹ 王晓川² 宋淑亚¹ 吉萍² 马丽² 王秀丽^{2*}

[摘要] 目的 了解来洛阳某三甲医院就诊女性人乳头瘤病毒(HPV)的流行和亚型的分布情况。方法 分析2019至2021年来院就诊女性用商品化HPV 37分型检测试剂盒检测结果。结果 6 538名女性, HPV-DNA检测总阳性率为12.3%(807/6 538), 其中高危型HPV感染率为9.6%(630/6 538), 低危型HPV感染率为4.0%(264/6 538), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。高危型HPV感染率较高的5种基因亚型依次是HPV52(1.9%)、HPV16(1.9%)、HPV58(1.5%)、HPV51(1.0%)和HPV39(1.0%)。感染类型主要以单一型感染为主(9.7%), 多重HPV感染以双重感染率最高(1.9%)。女性感染HPV有两个高峰, 分别是 ≤ 20 岁(29.7%)和61~65岁(25.4%)。结论 HPV在来该院就诊女性的阳性率为12.3%, 以HPV52和HPV16为最主要的基因型, 且60岁之后感染率升高。

[关键词] 人乳头瘤病毒; HPV; 流行; 洛阳

Prevalence and subtype distribution of human papillomavirus infection among 6 538 females attending gynecological clinic of an AAA hospital in Luoyang area

WANG Ying¹, WANG Xiaochuan², SONG Shuya¹, JI Ping², MA Li², WANG Xiuli^{2*}

(1. The College of Food and Drugs, Luoyang Polytechnic, Luoyang, Henan, China, 471000; 2. Department of Blood Transfusion and Clinical Laboratory, No.989 Hospital of the Joint Logistic Support Force of Chinese PLA, Luoyang, Henan, China, 471000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the prevalence and subtype distribution of the human papillomavirus (HPV) among females attending the gynecological clinical of an AAA hospital in Luoyang area. **Methods** A total of 6 538 females receiving 37 HPV genotypes tests in the AAA hospital during 2019 and 2021 were selected and the data was analyzed. **Results** Among 6 538 women, the overall positive rate of HPV infection was 12.3% (807/6 538), with the high-risk HPV (HR-HPV) was 9.6% (630/6 538), the low risk HPV (LR-HPV) was 4.0% (264/6 538) ($P < 0.01$). The five genotypes with higher infection rate of high-risk HPV were HPV52(1.9%), HPV16(1.9%), HPV58(1.5%), HPV51(1.0%) and HPV39(1.0%). The infection type was mainly single type infection (9.7%), and the double infection rate was the highest in multiple HPV infection (1.9%). There were two peaks of HPV infection in females, ≤ 20 years old (29.7%) and 61-65 years old (25.4%). **Conclusion** The prevalence of HPV among females in Luoyang city was 12.3%, with HPV52 and HPV16 as the primary genotypes, and the infection rate increased after the age of 60.

[KEY WORDS] Human papillomavirus; HPV; Prevalence; Luoyang

宫颈癌是危害全球女性健康的常见恶性肿瘤之一, 在罹患癌症死亡中排名第四^[1]。在所有患者中, 大约85%的确诊女性和87%死于宫颈癌的女性生活

在发展中国家^[2-3]。人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)存在于大多数宫颈癌患者的组织中, 持续性高危型HPV感染被认为是宫颈癌的主要病

作者单位: 1. 洛阳职业技术学院食品与药品学院, 河南, 洛阳 471000

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院检验科, 河南, 洛阳 471000

*通信作者: 王秀丽, E-mail: sunshinejiayuan@163.com

因^[4-5]。HPV 是小型无囊膜的双链 DNA 病毒,属于 α 乳头瘤病毒科^[6]。根据与宫颈癌的相关性,分为高危型 HPV(包括 HPV16、18、52 等)和低危型 HPV(包括 HPV6、11、40 等)^[7]。在中国的不同地区,由于研究对象、经济条件、生活习惯等的不同,各地区 HPV 感染率及流行的 HPV 主要的基因型分布不同^[8-11]。

本研究拟调查在洛阳市某三甲医院行 HPV 检测女性中流行的主要 HPV 基因型,为该病疫苗接种计划的制定及检测等提供基础数据。

1 资料与方法

1.1 研究人群和样本

从 2019 年 1 月至 2021 年 12 月,在河南省洛阳市某三甲医院,对来门诊参加体检或各科室送检的宫颈拭子样本进行检测,采集样本若不能及时检测,2~8℃ 保存不超过 2 个星期,-20℃ 保存不超过三个月。纳入标准:①在 72 小时内没有使用阴道药物或清洗剂;②在过去 24 小时内无性交;③未处在经期;④未使用醋酸或碘液涂抹。根据限制条件,共有 6 538 名女性符合标准,中位年龄为 (41.14±11.42) 岁。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均被告知且签署知情同意书。

1.2 HPV 基因分型

采用商品化 HPV 分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司生产的 37 种人乳头瘤病毒分型检测试剂盒(PCR+导流杂交法),30 人份/盒),按试剂盒说明书对样品进行 HPV 基因分型检测。将收集的样本用商品化试剂盒提取核酸作为模板,然后按试剂盒说明书进行 PCR 扩增。将 PCR 产物与含有 37 个基因型特异性寡核苷酸的基因芯片杂交进行基因分型,并使用 HybriMax(中国潮州)分析。该芯片可识别 37 种基因型,包括 19 种 LR-HPV(即 6、11、34、40、42、43、44、54、55、57、61、67、69、70、71、72、81、83 和 84)和 18 种 HR-HPV(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73 和 82)。

1.3 统计学方法

用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 感染型别分布

在入选 6 538 名人员中,12.3% 的女性 HPV

检测为阳性,其中 9.6% 检测为高危型 HPV,显著高于 4.0% 的低危型 HPV 感染率,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。不同型别 HPV,不同型别高危型 HPV 及低危型 HPV 的感染率,差异有统计学意义 (P 均 <0.01)。感染率最高的 5 种高危型 HPV 基因型包括 HPV52、HPV16、HPV58、HPV51 和 HPV39。感染率最高的 5 种低危型 HPV 基因型包括 HPV61、HPV54、HPV81 (CP8304)、HPV6 和 HPV11。见表 1。

2.2 单一或多型别感染的分布

单一和多型别 HPV 感染情况见表 2。单一型 HPV 感染率显著高于多重 HPV 感染率,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。单一型 HPV 感染中,高危型 HPV 感染率显著高于低危型 HPV 感染率,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。多重 HPV 感染中,同时感染高危型和低危型 HPV 感染率显著高于多重感染高危型 HPV 和多重感染低危型 HPV,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。多重感染 HPV 中,双重感染 HPV 显著高于三重和四重及以上 HPV 感染,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.3 不同年龄组 HPV 感染率

不同年龄组的女性 HPV 感染率的差异有统计学意义 ($P<0.01$)。在 807 名感染 HPV 的女性中,HPV 感染呈双高峰,首峰出现在 ≤ 20 岁组 (29.7%, 11/37),次峰出现在 61~65 岁组 (25.4%, 43/169)。低危型、高危型、单一型和多重型 HPV 感染组表现出相同的趋势。见图 1。

3 讨论

宫颈癌是严重危害全球女性健康排名第四的恶性肿瘤,每年新增 53 万例,我国女性该病发病率也较高^[1,3]。高危型 HPV 感染,如 HPV16、HPV18、HPV52 等,已被确定为宫颈癌的主要危险因素,在大多数感染病例可检出^[12]。本研究对 2019~2021 年来河南省洛阳市门诊就诊的 6 538 例女性 37 型 HPV 感染情况进行分析,HPV 的总体感染率为 12.3%,接近于郑州 2016 年报道的 HPV 阳性率 12.09%,其中 2019 年 HPV 感染率为 20.05%,与其它研究者报道相似^[13-14]。在我国不同地区,HPV 感染率差异较大,如山西 (32%)、新疆 (9.34%)、云南 (7.6%) 等^[9,11,15]。许多因素,包括性别、年龄、种族和经济发展情况等,可导致不同地区 HPV 感染率差异显著^[16]。

表1 37型人乳头状瘤病毒(HPV)在不同年龄段的感染率 [n(%)]
Table 1 Prevalence of 37 HPV genotypes in different age groups [n(%)]

类别	n	总感 染率 (%)	年龄(岁)												
			≤20 (n=37)	21~25 (n=252)	26~30 (n=830)	31~35 (n=1 206)	36~40 (n=1 094)	41~45 (n=940)	46~50 (n=882)	51~55 (n=576)	56~60 (n=339)	61~65 (n=169)	66~70 (n=110)	71~75 (n=68)	76~80 (n=35)
所有型别	807	12.3	11(29.7)	35(13.9)	91(11.0)	120(10.0)	120(11.0)	117(12.5)	112(12.7)	70(12.2)	53(15.6)	45(26.6)	23(20.9)	12(11.6)	11(29.7)
低危型 HPV	264	4.0	2(5.4)	12(4.8)	18(2.2)	37(3.1)	40(3.7)	38(4.0)	42(4.8)	32(5.6)	17(5.0)	13(7.7)	9(8.2)	4(3.9)	2(5.4)
6	24	0.4	1(2.7)	1(0.4)	2(0.2)	1(0.1)	4(0.4)	4(0.4)	7(0.8)	2(0.4)	1(0.3)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
11	19	0.3	1(2.7)	6(2.4)	1(0.1)	2(0.2)	3(0.3)	1(0.1)	2(0.2)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
34	16	0.2	0(0.0)	1(0.4)	1(0.1)	3(0.3)	0(0.0)	3(0.3)	3(0.3)	2(0.4)	0(0.0)	2(1.2)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
40	6	0.1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
42	18	0.3	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	3(0.3)	2(0.2)	2(0.2)	3(0.5)	2(0.6)	1(0.6)	3(2.7)	0(0.0)	0(0.0)
43	4	0.1	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
44	3	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
54	47	0.7	0(0.0)	1(0.4)	4(0.5)	10(0.8)	2(0.2)	11(1.2)	8(0.9)	3(0.5)	2(0.6)	4(2.4)	1(0.9)	1(1.0)	0(0.0)
55	7	0.1	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	2(0.6)	1(0.6)	1(0.9)	1(1.0)	0(0.0)
57	0	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
61	58	0.9	0(0.0)	0(0.0)	5(0.6)	6(0.5)	8(0.7)	10(1.1)	7(0.8)	6(1.0)	6(1.8)	5(3.0)	3(2.7)	2(2.0)	0(0.0)
67	3	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
69	4	0.1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
70	5	0.1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.2)	1(0.1)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
71	1	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
72	0	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
81	38	0.6	0(0.0)	2(0.8)	3(0.4)	6(0.5)	7(0.6)	2(0.2)	11(1.3)	7(1.2)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
83	4	0.1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)
84	18	0.3	0(0.0)	2(0.8)	0(0.0)	2(0.2)	7(0.6)	2(0.2)	1(0.1)	2(0.4)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)
高危型 HPV	630	9.6	10(27.0)	30(11.9)	79(9.5)	91(7.6)	89(8.1)	87(9.3)	83(9.4)	50(8.7)	44(13.0)	38(22.5)	18(16.4)	11(10.7)	10(27.0)
16	126	1.9	1(2.7)	5(2.0)	14(1.7)	14(1.2)	16(1.5)	17(1.8)	17(1.9)	9(1.6)	12(3.5)	12(7.1)	6(5.5)	3(2.9)	1(2.7)
18	63	1.0	1(2.7)	3(1.2)	8(1.0)	5(0.4)	10(0.9)	9(1.0)	13(1.5)	7(1.2)	2(0.6)	3(1.8)	1(0.9)	1(1.0)	1(2.7)
26	0	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
31	23	0.4	0(0.0)	2(0.8)	3(0.4)	3(0.3)	3(0.3)	3(0.3)	2(0.2)	3(0.5)	2(0.6)	1(0.6)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
33	25	0.4	0(0.0)	1(0.4)	5(0.6)	4(0.3)	1(0.1)	3(0.3)	5(0.6)	1(0.2)	3(0.9)	3(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
35	13	0.2	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	4(0.3)	0(0.0)	3(0.3)	1(0.1)	1(0.2)	3(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
39	65	1.0	0(0.0)	1(0.4)	11(1.3)	13(1.1)	3(0.3)	14(1.5)	4(0.5)	6(1.0)	5(1.5)	5(3.0)	2(1.8)	1(1.0)	0(0.0)
45	7	0.1	0(0.0)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	2(1.9)	0(0.0)
51	66	1.0	2(5.4)	2(0.8)	10(1.2)	9(0.8)	9(0.8)	6(0.6)	10(1.1)	7(1.2)	3(0.9)	3(1.8)	1(0.9)	4(3.9)	2(5.4)
52	127	1.9	4(10.8)	6(2.4)	18(2.2)	16(1.3)	21(1.9)	13(1.4)	10(1.1)	9(1.6)	11(3.2)	10(5.9)	5(4.5)	4(3.9)	4(10.8)
53	23	0.4	0(0.0)	1(0.4)	4(0.5)	5(0.4)	3(0.3)	3(0.3)	4(0.5)	3(0.5)	0(0.0)	4(2.4)	1(0.9)	0(0.0)	0(0.0)
56	22	0.3	1(2.7)	2(0.8)	2(0.2)	5(0.4)	3(0.3)	1(0.1)	5(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
58	97	1.5	2(5.4)	7(2.8)	6(0.7)	22(1.8)	13(1.2)	14(1.5)	10(1.1)	9(1.6)	5(1.5)	4(2.4)	4(3.6)	1(1.0)	2(5.4)
59	12	0.2	0(0.0)	2(0.8)	2(0.2)	0(0.0)	1(0.1)	2(0.2)	3(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
66	54	0.8	1(2.7)	2(0.8)	5(0.6)	3(0.3)	9(0.8)	5(0.5)	12(1.4)	4(0.7)	2(0.6)	8(4.7)	3(2.7)	0(0.0)	1(2.7)
68	39	0.6	1(2.7)	1(0.4)	3(0.4)	5(0.4)	6(0.6)	7(0.7)	8(0.9)	2(0.4)	4(1.2)	2(1.2)	2(1.8)	0(0.0)	1(2.7)
73	1	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
82	0	0.0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表2 单一或多型别人乳头状瘤病毒(HPV)感染率 [n(%)]

Table 2 The prevalence of 37 HPV genotypes of single/multiple infection in all the specimens [n(%)]

感染类型	例数	单一感染	多重感染	双重感染	三重感染	四或更多重感染
所有型别	807(12.3)	637(9.7)	170(2.7)	121(1.9)	30(0.5)	19(0.3)
低危型	177(2.7)	165(2.5)	12(0.2)	10(0.2)	2(0.1)	1(0.1)
高危型	543(8.3)	472(7.2)	71(1.1)	58(0.9)	8(0.1)	5(0.1)
高低危混合型	87(1.3)	0(0.0)	87(1.3)	53(0.8)	20(0.3)	13(0.2)
χ ² 值	650.543	295.683	82.606	51.793	25.200	17.684
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:感染率小于0.1,统计为0.1。

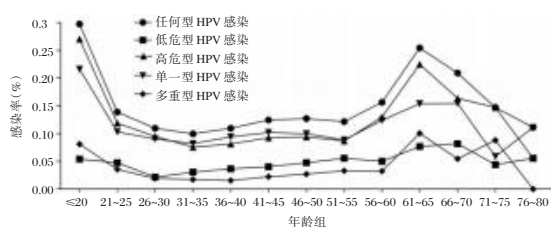


图1 不同年龄组女性的HPV感染率分布

Figure 1 Prevalence of the HPV infection types in different age groups

在本研究中,HPV16和HPV52是洛阳地区感染率最高的HR-HPV基因型。在中国的一些地区,例如北京,女性中最常见的HR-HPV基因型为HPV16,在上海,HPV52是最主要的基因型(3.58%)^[17-18]。自2016年以来,二价(HPV16和HPV18)、四价(HPV6、11、16和18)和九价(HPV6、11、16、18、31、33、45、52和58)宫颈癌疫苗已获得中国国家食品药品监督管理局的批准。本研究为河南省宫颈癌筛查和HPV疫苗接种的实施提供了有价值的信息。从本研究调查数据可知,HPV39和HPV51在洛阳市感染率较高,含有此两种基因型的HPV疫苗将更有效地预防该地区HPV感染。

HPV感染率与年龄有一定的相关性。在所有感染类型中均观察到两个年龄段的女性感染率较高,分别是≤20岁和61~65岁,这和其他人的研究相似^[19-21]。女性HPV感染率在≤20岁较高一方面与此年龄段检测人员数量较少有关,另一方面,此年龄段性活跃较高而缺乏对HPV抵抗力也是主要原因^[22]。HPV感染率第二个高峰出现在61~65岁组(38.0%,151/397),包括10.6%(42/397)LR-HPV感染和33.5%(133/397)HR-HPV感染。女性在该年龄段由于体内激素波动引起的生理和免疫失调,使该年龄段成为HPV高发时期^[23]。本研究将有助于制定宫颈癌的预防策略,将年龄>60岁的女性纳入更多检查,包括细胞学检查,甚至阴道镜检查,可能会有效预防宫颈癌。

综上所述,本研究对中国中部地区女性人群中HPV的分布和基因型提供了基本信息,有助于该地区制定宫颈癌的预防策略,促进检测诊断和疫苗的发展。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386.

[3] Lu Y, Li P, Luo G, et al. Cancer attributable to human papillomavirus infection in China: Burden and trends [J]. Cancer, 2020, 126(16): 3719-3732.

[4] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.

[5] Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study [J]. Lancet, 2002, 359(9312): 1093-1101.

[6] Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types [J]. Virology, 2015, 476: 341-344.

[7] Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.

[8] 曾选, 宇翔, 陆瑶. 江西10 269例女性HPV感染情况及分型检测分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3): 168-172.

[9] Song L, Lyu Y, Ding L, et al. Prevalence and Genotype Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Women with Abnormal Cervical Cytology: A Population-Based Study in Shanxi Province, China [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 12583-12591.

[10] 岳帆, 侯向萍, 咸敏, 等. 6620例已婚妇女HPV感染现状及影响因素分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 512-515+520.

[11] Su Y, Yuan Z, Xu C, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women: A population-based study in Dali Bai Autonomous Prefecture, Yunnan Province, China [J]. J Med Virol, 2019, 91(8): 1553-1561.

[12] Chen G, Zheng P, Gao L, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in women with cervical cancer or cervical intraepithelial neoplasia in Henan province, central China [J]. J Med Virol, 2020: 1-7.

[13] Liu J, Ma S, Qin C, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in Zhengzhou, China, in 2016 [J]. Arch Virol, 2020, 165(3): 731-736.

[14] Wang X, Song Y, Wei X, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes among women attending gynecology clinics in northern Henan Province of China [J]. Virol J, 2022, 19(1): 6.

[15] Yan X, Huang Y, Zhang M, et al. Prevalence of human papillomavirus infection and type distribution among Uyghur females in Xinjiang, northwest China [J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 25.

血管内皮生长因子在胃癌诊疗中的研究进展

杨媛¹ 王岚^{2*}

[摘要] 胃癌是一种常见的恶性肿瘤,其发生与发展依赖血液循环提供养分,并带走代谢废物。因此,与血管形成有关的通路在胃癌的发展过程中扮演着重要角色。血管内皮生长因子是血管新生的重要媒介,它能促进内皮细胞的分裂、增殖、侵袭和迁移,形成新的血管网络,还能直接作用于肿瘤细胞,对肿瘤的形成具有重要影响。同时血管内皮生长因子抑制剂的研究对胃癌患者的临床治疗有着较好的临床疗效。

[关键词] 胃癌;血管内皮生长因子;血管生成

Research progress of vascular endothelial growth factor in the diagnosis and treatment of gastric cancer

YANG Yuan¹, WANG Lan^{2*}

(1. Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi, China, 032200; 2. Department of Gastroenterology, Fenyang Hospital of Shanxi Province, /Department of Gastroenterology, Fenyang Hospital Affiliated of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi, China, 032200)

[ABSTRACT] Gastric cancer is a common malignancy that relies on blood circulation to provide nutrients and carry away metabolic waste products for its development and progression. Therefore, pathways associated with angiogenesis play a crucial role in the development of gastric cancer. Vascular endothelial growth factor is a key mediator of angiogenesis, which can promote the division, proliferation, invasion and migration of endothelial cells, form new vascular networks, and directly act on tumor cells, which has an important impact on tumor formation. Meanwhile, the study of vascular endothelial growth factor inhibitors has a good clinical effect on the clinical treatment of gastric cancer patients.

[KEY WORDS] Gastric cancer; Vascular endothelial growth factor; Angiogenesis

胃癌是一种比较常见的恶性肿瘤,主要有直接浸润、血管转移、淋巴管转移、腹腔内种植等途径进行转移。调查显示,2020年新发胃癌患者约108万人,胃癌死亡人数约76万人。同年,中国胃癌新发病例约47万人(占全世界胃癌病例的43.9%),死亡病例约37万人(占全世界胃癌病例的48.6%),中国胃癌发病率、死亡率在各类恶性肿瘤中排名第三,高于世界平均值^[1]。虽然近年来胃

癌的筛查、诊断和治疗效果逐年提升,但患者接受外科手术后的5年生存率仍低于30%^[2],预后不佳^[3]。胃癌发生发展过程中,血管承担运送营养物质、代谢废物以及血液与组织之间信息交换的功能,这使肿瘤可以快速发展且有条件向远处转移。有研究表明,血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成、血管内皮细胞增殖和迁移的主要因素,且VEGF在

基金项目:吕梁市重点研发项目(2019SHFZ37)

作者单位:1.山西医科大学汾阳学院,山西,汾阳 032200

2.山西省汾阳医院消化内科/山西医科大学附属汾阳医院消化内科,山西,汾阳 032200

*通信作者:王岚, E-mail: Lan721224@163.com

晚期胃癌患者中呈现过表达状态^[4],同时,有研究证明 VEGF 高表达与胃癌淋巴结转移关系密切,且与其侵袭程度显著相关^[5]。本文就 VEGF 的生物学功能、VEGF 参与肿瘤血管生成、VEGF 在胃癌细胞中的表达及影响因素以及 VEGF 抑制剂的临床研究做一综述。

1 VEGF 的生物学功能

VEGF 最初被称为血管通透性因子,是 Leung 等人利用多克隆杂交序列,从牛的垂体瘤细胞 cDNA 文库中克隆出的 40 千道顿的二硫键二聚糖蛋白,它在血管系统的形成、功能和维护中起着重要的作用^[6]。VEGF 家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F、胎盘生长因子以及内分泌腺源性 VEGF^[7],各家族成员可在人体多种细胞内表达,并关键作用于诱导新血管形成以及调节血管发育等方面^[8]。鉴于 VEGF 家族中最强的促进血管生成的细胞因子为 VEGF-A,遂本文用 VEGF 指代 VEGF-A。

VEGF 的细胞内信号通过 2 个酪蛋白激酶受体 (VEGFR-1, VEGFR-2) 传递^[9]。VEGFR-1 和 VEGFR-2 在人体不同细胞中的表达并不完全相同,VEGFR-1 高表达于巨噬细胞、单核细胞和造血干细胞等细胞类型,VEGFR-2 则在内皮细胞、巨核细胞和造血干细胞等细胞类型中有较高的表达^[10],VEGF 与 VEGFR-1、VEGFR-2 结合时,VEGF 对 VEGFR-1 的亲合性明显高于 VEGFR-2,但其与 VEGFR-2 在反应时的酪氨酸激酶活性远远高于 VEGFR-1^[11]。VEGFR-2 在内皮细胞中的表达具有重要意义,它与 VEGF 结合,从而引发细胞内酪氨酸激酶区域的二聚化和转磷酸化,进而激活多种细胞信号通路^[12],例如:丝裂原活化蛋白激酶和蛋白酪氨酸激酶 Src 家族等,它们在细胞增殖、存活、迁移和通透性方面发挥着重要作用^[13]。

2 VEGF 参与肿瘤血管生成

血管生成在胚胎发生过程中剧烈发生,但在成年期受到限制。在成人中,血管生成和淋巴管生成仅限于伤口愈合部位和炎症。但大多数肿瘤中,血管异常可被作为肿瘤发生的重要提示标志^[14],研究表明,肿瘤无新生血管时,其体积往往小于 3 mm,氧气、营养物质及各种信息递质从肿

瘤组织旁的血管通过渗透的方式到达肿瘤组织内,当肿瘤体积大于 3 mm 时,实体肿瘤的氧气、营养物质供应出现不足^[15]。缺氧环境诱导缺氧因子的表达,从而进一步促进 VEGF 表达来实现胃癌的增殖,迁移和侵袭^[16]。一旦肿瘤组织内有新生血管生成,肿瘤组织获取氧气和营养的方式就由周围组织弥散变为血液直接灌注,其生长发育所产生的代谢废物也能通过新生血管被及时彻底清除,肿瘤得以迅速生长。

血管形成包括以下四个阶段:①将基膜糖蛋白及其它组织经蛋白水解酶降解;②血管内皮细胞的激活与转移;③血管内皮细胞的增殖;④内皮细胞向管状结构和毛细管的转变,并形成新的基底膜^[17]。VEGF 同样通过以上步骤在血管生成中扮演重要的角色:第一,VEGF 促进血管内皮钙黏蛋白内在化,导致内皮细胞间连接不稳定,利于纤维蛋白原及其他相关血浆蛋白外渗,为形成新的肿瘤血管网络奠定了基础^[18-19]。第二,VEGF 能活化内皮细胞,并诱导包括基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinase, MMP) 在内的多种蛋白水解酶的表达,从而导致血管周围的细胞外基质发生降解,促进细胞外基质中细胞因子和生长因子的释放^[20]。第三,VEGF 通过激活 MAPK 信号途径,促使内皮细胞增殖和变形,并激活 P38-MAPK 所致的肌动蛋白的重组,促使内皮细胞的迁移,从而形成新血管的雏形^[21-23]。第四,VEGF 能够促进新的血管生成,从而建立起一个复杂的新的血管网络,进而通过招募平滑肌细胞来稳定血管。这些成熟的血管,为肿瘤生长提供重要的养分,并维持和促进肿瘤的生长,且为肿瘤的进一步转移提供了便捷的途径^[23-24]。肿瘤新生血管生成情况可用微血管密度 (Microvessel density, MVD) 来描述。1991 年 Weidner 率先开发了一种使用免疫组织化学计数标记测定来评估血管热点中 MVD 的方法,该研究也首先报告了 MVD 与乳腺癌转移、复发及预后的高度相关性^[25]。

3 VEGF 在胃癌细胞中的表达及影响因素

近年来,许多研究显示,VEGF 在胃癌患者组织以及血清中的表达都可以作为胃癌进展的一个重要指标^[26]。Lei 等^[27]用免疫组织化学方法检测 90 例胃癌病人组织中的 VEGF,发现 VEGF 在胃癌中的表达比例高于正常组织,VEGF 的阳性表达

比例为48.89%,说明VEGF可能是早期胃癌的一种检测手段。Pang等^[28]采用免疫组化方法检测120例胃癌患者组织中VEGF蛋白表达,结果表明VEGF在T4期胃癌中的表达量约为Tis期癌的10倍,证明肿瘤细胞浸润深度越大,VEGF相对应的表达水平就越高。此外,该研究还证实了VEGF的高表达与胃癌淋巴结远处转移有关^[28]。不仅如此,胃癌患者和正常人的血清VEGF值也存在显著差异^[29]。Tkacz等^[30]证明,在胃癌的早期阶段,VEGF的浓度在患者的血清中特别升高。Zhao等^[5]证明胃癌组和癌前病变组血清VEGF-A水平高于正常人组,且胃癌组高于癌前病变组。提示VEGF的表达随胃癌侵袭深度的增加而升高,二者之间存在显著的相关性。同时,VEGF的表达会促进胃癌组织血管的生成,在胃癌进一步生长以及血管转移转移中起关键作用^[23]。Yan等^[31]的研究显示,VEGF、p53表达水平愈高,其微血管密度计数愈高,二者呈正相关。且随着VEGF表达的增加,患者的存活率降低^[32-33]。

VEGF的表达与缺氧、表皮生长因子、肿瘤坏死因子等细胞因子以及某些miRNA选择性剪接有关^[34]。在低氧胃癌细胞中,缺氧诱导因子-1 α 等因子的过度表达可以直接促进VEGF的表达^[16]。同时,肿瘤的微环境中的成纤维细胞以及肿瘤相关的巨噬细胞也分泌大量的VEGF,促进了肿瘤的生长^[35]。此外,表皮生长因子、肿瘤坏死因子还能促进肿瘤细胞VEGF的转录和分泌,其机制可能与激活的转录因子3信号途径有关。

4 VEGF抑制剂的临床研究

目前,VEGF通路的抑制途径有两种,一种是针对VEGF(如贝伐珠单抗)或VEGFR(如雷莫芦单抗)的单克隆抗体,另一种是酪氨酸激酶抑制剂(如阿帕替尼、舒尼替尼、盐酸安罗替尼等)。单克隆抗体通过靶向VEGF-A并阻止其与VEGFR结合以发挥其抗血管生成作用;酪氨酸激酶抑制剂通过抑制多种促进血管形成和增殖的信号途径,从而阻断酪氨酸激酶的活性^[36]。2004年美国食品药品监督管理局首次批准了贝伐珠单抗作为转移性大肠癌的联合化疗药物。近年来,贝伐珠单抗对胃癌的临床应用也引起了广泛的重视,贝伐珠单抗与卡培他滨、顺铂联合用于晚期胃癌的Ⅲ期临床试验表明,顺铂-卡培他滨与贝伐珠单抗并未

提高疗效^[37]。另外,ST03和贝伐珠单抗联合化疗的临床试验也没有显著提高病人的疗效^[38]。另有对VEGF-A、VEGF-B和胎盘生长因子具有高亲和力的一种重组融合蛋白,即阿柏西普。在VELOUR 3期试验中表明,二线伊立替康、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶的基础上加用阿柏西普可延长既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者的生存期。但一项随机的2期试验证明,阿柏西普并不能提高一线mFOLFOX6(奥沙利铂、亚叶酸钙和推注加输注5-氟尿嘧啶)在转移性食管胃癌患者中的疗效^[39]。

雷莫芦单抗是抗人VEGFR-2的单克隆抗体。一项雷莫西单抗联合顺铂和氟嘧啶的Ⅲ期试验表明,在联合用药时患者生存期的一级分析有统计学意义,但敏感性未得到证实,且总生存期未改善,不建议将雷莫西单抗联合顺铂和氟嘧啶化疗作为转移性胃癌患者的一线治疗^[40]。但雷莫芦单抗在REGARD试验^[41]和RAINBOW试验^[42]这2项随机Ⅲ期试验中显示出生存优势,研究表明,雷莫芦单抗组的生存率较高。且RAINBOW试验的结果支持在以晚期胃癌或胃食管交界腺癌为主的中国人群中使用雷莫西单抗加紫杉醇作为二线治疗^[43]。

阿帕替尼是首个在晚期胃癌中被证明是安全和有效的小分子靶向药物,并且阿帕替尼能明显提高接受过化学治疗病人的生存率^[43]。目前,美国食品药品监督管理局只批准了雷莫芦单抗单独或联合紫杉醇用于晚期胃癌的二线治疗,此外,阿帕替尼也被2021年中国临床肿瘤协会列为第三线或以上的晚期胃癌治疗方案^[44]。

5 总结与展望

血管生成是胃癌发生过程中的重要因素。与正常细胞相比,肿瘤细胞对营养物质的需求更高,细胞分裂、转移和侵袭需要更多的能量,所以,肿瘤诱导血管生成增加。VEGF是目前临床上研究最多的一种促血管生成因子。VEGF-VEGFR是近年来肿瘤血管形成的主要靶点,其靶向药物在胃癌中得到了广泛的研究。临床上,目前抗血管生成药物耐药性问题明显。可能是因为有许多途径参与肿瘤血管生成,使得任何一种或几种的抑制都可能被其他途径补偿。因此,抗血管生成治疗通常与其他胃癌治疗方法相结合,以获得更好的临床疗效。相信未来抗血管生成疗法将成为胃癌治疗的关键方法。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Irino T, Matsuda S, Wada N, et al. Essential updates 2019/2020: Perioperative and surgical management of gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2021, 5(2):162-172.
- [3] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年, 上海)[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(2):92-97.
- [4] Liu DX, Wang N, Sun YW, et al. Expression of VEGF with tumor incidence, metastasis and prognosis in human gastric carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(4):693-700.
- [5] Zhao WX, Liu ZF, Li XL, et al. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10):4192-4198.
- [6] Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF[J]. *Science*, 1989, 246(4935):1309-1312.
- [7] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59:455-467.
- [8] Kim CG, Jang M, Kim Y, et al. VEGF-A drives TOX-dependent T cell exhaustion in anti-PD-1-resistant microsatellite stable colorectal cancers[J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(41):eaay0555.
- [9] Shimizu A, Zankov DP, Kurokawa-Seo M, et al. Vascular endothelial growth factor-A exerts diverse cellular effects via small G proteins, rho and rap[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1203.
- [10] Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, et al. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(2):607-648.
- [11] Park Seong Ah, Jeong Mi Suk, Ha Ki-Tae, et al. Structure and function of vascular endothelial growth factor and its receptor system[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(2):73-78.
- [12] Shaik F, Cuthbert GA, Homer-Vanniasinkam S, et al. Structural Basis for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Activation and Implications for Disease Therapy[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(12):1673.
- [13] Koch S, Tugues S, Li XJ, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. *Biochem J*, 2011, 437(2):169-183.
- [14] Rivera LB, Bergers G. Intertwined regulation of angiogenesis and immunity by myeloid cells[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(4):240-249.
- [15] Holleb AI, Folkman J. Tumor angiogenesis[J]. *CA Cancer J Clin*, 1972, 22(4):226-229.
- [16] Zhang J, Xu J, Dong Y, et al. Down-regulation of HIF-1 α inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer by inhibiting PI3K/AKT pathway and VEGF expression[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6):BSR20180741.
- [17] Fan TP, Jaggar R, Bicknell R, et al. Controlling the vasculature: angiogenesis, anti-angiogenesis and vascular targeting of gene therapy[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1995, 16(2):57-66.
- [18] Le Guelte A, Dwyer J, Gavard J. Jumping the barrier: VE-cadherin, VEGF and other angiogenic modifiers in cancer[J]. *Biol Cell*, 2011, 103(12):593-605.
- [19] Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin: a wacky comradeship[J]. *Cell Adh Migr*, 2014, 8920:158-164.
- [20] Ismail AA, Shaker BT, Bajou K. The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):337.
- [21] Guo YJ, Pan WW, Liu SB, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19:1997-2007.
- [22] Wang Z, Castresana MR, Newman WH. Reactive oxygen species-sensitive p38 MAPK controls thrombin-induced migration of vascular smooth muscle cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(1):49-56.
- [23] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9):1745-1770.
- [24] Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(4):339-351.
- [25] Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(1):1-8.
- [26] Ding S, Lin S, Dong X, et al. Potential prognostic value of circulating levels of vascular endothelial growth factor-A in patients with gastric cancer[J]. *In Vivo*, 2005, 19:793-795.
- [27] Lei, He L, Chen K, et al. The expression of SOX9, Tiam1, and PTEN is correlated with angiogenesis and prognosis in gastric cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(6):3998-4004.
- [28] Pang L, Wang J, Fan Y, et al. Correlations of TNM staging and lymph node metastasis of gastric cancer with MRI features and VEGF expression[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(1):53-59.
- [29] Yeni M, Korkut E, Aksungur N, et al. Determination of Pentraxin-3, Interleukin-8 and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Patients with Gastric Adenocarcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(5):1507-1512.
- [30] Tkacz M, Tarnowski M, Poniewierska-Baran A, et al. Impact of Selected Serum Factors on Metastatic Potential of Gastric Cancer Cell[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(3):700.

- [31] Yu YF, Zhang Y, Shen N, et al. Effect of VEGF, P53 and telomerase on angiogenesis of gastric carcinoma tissue [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(4):293-296.
- [32] Chou JC, Lieu FK, Ho DM, et al. Regulation of extracellular and intracellular prolactin on cell proliferation and survival rate through GHR/JAK2/STAT3 pathway in NSCLC [J]. *Chemosphere*, 2021, 264(Pt1):128604.
- [33] Chen G, Zhou Z, Jin J, et al. CXCR4 is a prognostic marker that inhibits the invasion and migration of gastric cancer by regulating VEGF expression [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(2):587.
- [34] di Somma M, Vliora M, Grillo E, et al. Role of VEGFs in metabolic disorders [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2):119-130.
- [35] Saman H, Raza SS, Uddin S, et al. Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5):1172.
- [36] Li Y, Lin M, Wang S, et al. Novel Angiogenic Regulators and Anti-Angiogenesis Drugs Targeting Angiogenesis Signaling Pathways: Perspectives for Targeting Angiogenesis in Lung Cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:842960.
- [37] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) [J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):168-176.
- [38] Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophago-gastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):357-370.
- [39] Cleary JM, Horick NK, McCleary NJ, et al. FOLFOX plus ziv-aflibercept or placebo in first-line metastatic esophagogastric adenocarcinoma: A double-blind, randomized, multicenter phase 2 trial [J]. *Cancer*, 2019, 125(13):2213-2221.
- [40] Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3):420-435.
- [41] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):31-39.
- [42] Xu RH, Zhang Y, Pan H, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel with or without ramucirumab as second-line therapy for the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW-Asia): a randomised, multicentre, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(12):1015-1024.
- [43] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1448-1454.
- [44] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8):747-795.

(上接第 2017 页)

- [16] Duan R, Qiao Y, Clifford G, et al. Cancer burden attributable to human papillomavirus infection by sex, cancer site, age, and geographical area in China [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1):374-384.
- [17] Liu Y, Ang Q, Wu H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from China's top 3 hospital, 2009-2019 [J]. *Virol J*, 2020, 17(1):104.
- [18] Li H, Li P, Huang L, et al. Prevalence characteristics of cervical human papillomavirus (HPV) infection in the Zhoupu District, Shanghai City, China [J]. *Virol J*, 2020, 17(1):84.
- [19] Ge Y, Zhong S, Ren M, et al. Prevalence of human papillomavirus infection of 65,613 women in East China [J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1):178.
- [20] Liu XX, Fan XL, Yu YP, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution among women in Zhejiang Province, Southeast China: a cross-sectional study [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14:708.
- [21] Zhao P, Liu S, Zhong Z, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong Province of China [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):204.
- [22] Mai Q, Yang X, Cheng H, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among women with cervical lesions in Shenzhen city, China [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020:1-7.
- [23] Althoff KN, Paul P, Burke AE, et al. Correlates of cervicovaginal human papillomavirus detection in perimenopausal women [J]. 2009, 18(9):1341-1346.

上海嘉会国际医院检验科

上海嘉会国际医院为上海首家按照国际 FGI 和 JCI 标准建立,核定床位 500 张,与美国哈佛大学医学院附属麻省总院进行全面战略合作并联合挂牌的综合性医院,位于上海市徐汇区。检验科除常规的基础检验服务外,还设有基因及分子感染性疾病等项目服务。实验室于 2017 年 10 月跟随医院开业同期开始诊疗服务,并于 2019 年 10 月通过临床基因扩增检验实验室验收,2020 年 10 月通过中国合格评定国家认可委员会实验室认可,于 2022 年 4 月通过国际 JCI 认可,成为上海唯一一家通过 CNAS 认可的民营医院检验科,并且在 2022 疫情之初首家取得新冠检测资质的民营医疗单位。检验科现有技术人员 37 人,其中高级职称 2 名,中级职称 17 名,13 名具有博士或硕士学位。目前,嘉会检验科为上海健康医学院医学技术学院检验专业的教学基地,沪上多家知名国际学校暑期见习单位。实验室常规开展罕见病基因检测、遗传性肿瘤基因检测、药物基因组等基因检测项目,同时开展分子感染检测,拥有多个和基因检测等分子实验常用设备。

实验室可提供人全外显子组基因检测、人全基因组测序检测、遗传性乳腺癌-卵巢癌相关基因检测、家族性高胆固醇基因检测、肿瘤早期筛查、感染性宏基因组等多项二代测序基因检测,并提供新冠病毒、普通及超敏乙型肝炎病毒、EB 病毒、淋球菌、沙眼衣原体以及人乳头瘤病毒 23 型等感染性病毒核酸检测。实验室参加了卫生部临检中间室间质评,上海市临检中心室间质评、飞行检查,均成绩优异。除了常规的检测外,嘉会国际医院检验科基因分子等项目服务全方面融入到临床诊疗全过程。检验科开设了每周的遗传咨询门诊,提供罕见病、遗传性肿瘤、遗传代谢病、骨病等检测前中后的诊疗咨询,这也是全国为数不多的由检验科发起设立的遗传咨询门诊。同时,嘉会检验基因分子组以检验医师为核心,建立了双语背景临床医护以及医患沟通渠道;以临床需求为主导推动检验医师的服务以 MDT 等形式多方面进入临床诊疗全过程。目前实验室正在进行家族性高胆固醇血症的课题研究和 Loey-Dietz 综合征导致血管病变的致病机制研究,以及其他临床基础检验的相关科研课题。

科室成员在国内外知名期刊发表论文 60 余篇,曾主持 3 项国家课题,中美新发和再发传染病合作项目 2 项,省部级科研基金项目 1 项,上海市宝山区科委课题等市级科研项目 2 项,安徽省卫生厅课题 1 项,主编《区域医学检验中心临床标本采集与运送规范》,参编了《医学重要医学真菌鉴定指南,第五版》、《医学真菌检验与图解》第一版及第二版、《结核病实验室检测与图解》、《现代蛋白电泳筛查和诊断的临床应用》、《Tietz 临床化学与分子诊断基础第 7 版》和《临床检验结果的评价》《疾病检验指南》等书籍。

学科带头人侯琦长期从事临床微生物的检测、科研及实验室 LDTs 项目的自建研究,2015 年起组建了嘉会医疗临床基础、分子、基因等多项检测平台。担任上海社会医疗协会检验专委会副会长、上海健康医学院临床检验专业客座教授、中国微生物学会临床微生物学专委会青年委员、上海市医师协会检验分会委员、上海市医学会检验分会委员、长三角疑难病原微生物鉴定协作委员会委员、CNAS 实习评审员、上海医学会检验分会微生物专委会第 8 和 9 届委员、欧洲临床微生物学和传染病协会委员。



杂志简介：

《分子诊断与治疗杂志》于2009年5月创刊，是由中山大学主管，《中国家庭医生》杂志社有限公司主办，广州达安基因股份有限公司承办的面向国内外公开发行的分子医学权威性刊物，也是我国第一份以分子诊断与治疗学科为主要内容的分子医学专业学术期刊。本刊以传播分子医学理念、报道分子医学前沿、倡导分子医学创新、促进分子医学进步为办刊宗旨。主要刊登我国医学分子诊断和分子治疗相关领域中的基础理论研究、临床实践和技术方法的最新研究成果以及国内分子医学新技术、新理论和新进展等方面的文章。目前有编委及审稿专家80余人。在编委会和审稿专家及编辑部的共同努力下，于2016年被收录为“中国科技核心期刊”（中国科技论文统计源期刊）。

目前有“述评”、“论著”、“综述”、“前沿进展”、“专家笔谈”、“讲座”、“动态”和“专栏”等栏目。涵盖基因诊断、免疫诊断、核酸分子诊断、蛋白分子诊断、信号分子诊断、分子影像诊断、诊断仪器应用、基因治疗、核酸分子治疗、蛋白分子治疗等内容。

