



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

分子诊断与治疗杂志

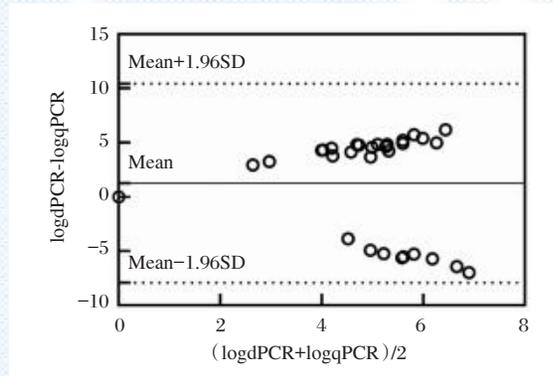
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年10月 第15卷 第10期 总第110期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 10 October 2023



图(1747) dPCR和qPCR定量检测禽流感病毒的Bland-Altman分析图
Figure(1747) The Bland-Altman analysis of quantitative Avian influenza virus by dPCR and qPCR

中山大学 主管

中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)
中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊
中国期刊全文数据库全文必录期刊
中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊
中文生物医学期刊文献数据库CMCC收录期刊
中国生物医学期刊引文数据库CMCI收录期刊
中国学术期刊影响因子年报统计源期刊

ISSN 1674-6929



9 771674 692235



分子诊断与治疗杂志

二〇二三年十月

第十五卷 第十期

中山大学

赵清霞



赵清霞,1966年6月生。1999年毕业于河南医科大学,获得临床医学本科学位。2003年曾赴美国北卡大学艾滋病医学中心进行短期访问。

主任医师。现任河南省传染病医院艾滋病大科兼感染一科主任,国家卫生健康委艾滋病医疗专家组成员,中华医学会感染病分会艾滋病学组委员,中国性病艾滋病防治协会第六届理事会理事,中国性病艾滋病防治协会第二届学术委员会委员,中国性病艾滋病防治协会艾滋病与机会性感染专业委员会副主任委员,中国性病艾滋病防治协会艾滋病诊疗质量控制专业委员会常务委员,中国性病艾滋病防治协会艾滋病药物预防与阻断专业委员会常务委员,河南省艾滋病诊疗质量控制中心专家委员会主任委员,河南省医学会感染病学分会常务委员,郑州市医学会第九届传染病学专业委员会主任委员,《中国艾滋病性病》杂

志第六届编辑委员会编委。

赵清霞坚持传染病临床一线工作30余年,参与“十二五”“十三五”国家科技重大专项6项,主持省市级科技攻关项目多项,主持艾滋病相关GCP临床试验12项,参编专著7项,发表SCI论文10余篇,中文期刊论文50余篇。研究成果获省市及科技成果一、二、三等奖9项。她始终瞄准国内、国际艾滋病最新诊疗成果,率先在河南省省开展艾滋病相关的诊断治疗新技术应用于临床,推行无假日门诊、门诊——病房“一站式”医疗服务、推动医院艾滋病多学科协作。

作为河南省艾滋病诊疗质控中心专家委员会主任委员,带领团队成员足迹几乎遍布河南各地村、乡、县、市级艾滋病救治定点机构,开展巡诊指导培训,提高全省艾滋病救治质量。全省艾滋病抗病毒治疗成功率从2011年的71.81%提升至2022年的95.21%。曾获得“全省艾滋病防治工作先进个人”,郑州市优秀共产党员、郑州市先进工作者等荣誉称号。其团队获得“全国巾帼文明岗”、“全国艾滋病防治工作先进集体”、“全国妇女创先争优先进集体”等荣誉称号。

当新冠疫情突如其来,她带领团队率先进入隔离病区,为郑州市抗击新冠疫情的阶段性胜利做出了积极的贡献。2020年9月,获得“全国抗击新冠肺炎疫情先进个人”荣誉称号。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 10 月 第 15 卷 第 10 期 总第 110 期 Monthly Volume 15 Number 10 October 2023

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 2023 年 10 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

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

Add 11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620
Tel (020) 32290789-206, 32290789-201
E-mail jmdt@vip.163.com

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2023.10.18
Price RMB 15.00



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。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月

证书编号: 2021-G556-0443
有效期至: 2023年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年10月 第15卷 第10期

目次

述评

罕见地贫分析和检测研究进展 陈华叶 胡俊杰(1663)

论著

基于16S rDNA高通量测序技术分析不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构差异
..... 安静 郭会敏 孔蕊(1667)

恒温扩增芯片法对下呼吸道病原体联合检测的临床应用 成彬 田刚 刘艳枚等(1671)

血清CTGF、IL-6、RLN水平与产后盆底功能康复效果的关系分析
..... 符剑花 周冰 冯永洪等(1676)

复方脑肽节苷脂治疗3884例颅脑损伤患者安全性再评价 谭安军 文君 文娟等(1680)

sST2、NLR与冠心病预测诊断及严重程度相关性分析 高顶 赵茜 高磊等(1685)

血清LRG1联合 β -catenin在DLBCL患者诊断与预后评估的应用
..... 孙雷 范艳玲 张治田等(1689)

T2DM患者尿 β 2-MG及血清OST、25(OH)D3水平与糖尿病肾病发病风险的关系
..... 郭玲 丁静贤(1694)

血清Lp-PLA2、PON-1及vWF水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响及临床预测价值
..... 张彩霞 马媛媛 崔二平等(1698)

2021年—2022年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标检测结果分析
..... 何烁晴 吴永美 洪立闫(1703)

竖脊肌平面阻滞对肺癌患者胸腔镜手术后肿瘤标志物及认知功能的影响
..... 纪月珑 于广东 李向南等(1707)

血清Myo、CK、Lp(a)在慢性心力衰竭心功能分级评估及心脏不良事件预测中的价值
..... 姜桥 胡月 谢钊(1711)

冠心病患者血清cTnI、Mb、PCT变化及与预后的关系 王军 毛勇 朱能前等(1715)

入院早期PCT、NLR、Lac对脓毒症患者病情分级及预后预测的价值 蒋涵 贾超(1720)

腹腔镜手术联合西药对慢性盆腔炎急性发作患者IL-1 β 、SIgA、MCP-1水平的影响
..... 李华 张丹 徐洪等(1724)

血浆ctDNA与弥漫大B细胞淋巴瘤免疫亚型及预后相关性 刘京伟 许凤霞 周倩(1728)

CTCs、IGF-1R及RNPC1对非小细胞肺癌患者术后复发的预测价值
..... 李娜 于宏彬 张茜等(1733)

TVCS联合ki-67、AFU及AFP检测在卵巢肿瘤性质诊断中的应用价值
..... 蒋霞 侯莉 赵晶等(1737)

血清IFN- γ 、IL-1 β 联合PCT检测在卵巢囊肿蒂扭转中的临床应用 罗滢 樊雷 张慧力(1741)

芯片式数字PCR检测禽流感病毒方法的性能验证 严谨 姜欣余 阎琪等(1745)

血清ADA、LDH及pro-GRP检测在肺结核鉴别诊断中的应用 唐文慧 张伟 应会领(1749)

CT灌注成像参数联合血清 miR-217-5p 对缺血性脑卒中的诊断价值
 赵殿阁 任岩 马镇波(1753)

妊娠中晚期缺铁性贫血情况及血清铁蛋白水平对缺铁性贫血和妊娠结局的影响
 聂成军 陈琦 赖晓兰 等(1758)

血清 ESR、hs-CRP 及 cTnI 在急性脑梗死患者中的表达及临床意义
 汪佳月 李德岩 沈毅 等(1762)

化痰通脉汤剂联合阿托伐他汀对心绞痛患者 hs-CRP、MCP-1 及 bFGF 的影响
 李涛 袁国良 周长高等(1766)

肺间质纤维化合并肺气肿患者血清 VEGF、TGF- β 1 及 IL-10 水平与肺功能的关系
 王琳 刘月明 周悦(1770)

PCT、动脉血乳酸联合肺炎严重指数在重症社区获得性肺炎患者病情以及预后中的预测作用
 杨红霞 揭凤英 葛若星 等(1774)

血清 Hcy、TNF- α 及 sIL-2R 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系
 王丽杰 李娜 何君 等(1778)

超声检测子宫下段瘢痕愈合情况及血清 MMP-1、COX-2 对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的
 预测价值 杨姗姗 孙桂霞 申巧俐(1782)

早期 NT-proBNP、NLR 及 PLR 与急性一氧化碳中毒心肌损伤关联性分析
 任松涛 石文芳 王玉东 等(1787)

线粒体自噬探讨 5-Fu 心肌毒性及黄芪甲苷的干预机制 周湘忠 杨书凤 李玉捷 等(1791)

基于 Nrf2-GPX4 通路介导铁死亡研究卒中后认知功能障碍的中医治疗及疗效
 陈俊 杨杰 冯海松 等(1796)

低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌对 TNF- α 、IL-2 与 T 淋巴细胞亚群的影响
 储玮 王明月 张璇(1800)

不同麻醉方式对胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平的影响
 关景朋 韩灵龙 刘文奇(1804)

血清 PA、SAA、IL-6 检测在小儿急性上呼吸道感染诊断中的应用
 颜玉丹 李晓琴 郑小丹 等(1808)

NT-ProBNP、血清生长分化因子-15 及和肽素水平变化与慢性心力衰竭急性发作的相关性
 李楠楠 张晓东 张芹(1812)

血清 Tg、TgAb 及 TSH 监测在分化型甲状腺癌¹³¹I 治疗随访中的意义
 潘林宏 李林 黄鹏(1816)

NLR 联合 PLR 在预测早期儿童全身炎症反应综合征中的应用 郭瑶 蒋丰智 段高羊(1820)

大面积重症烧伤患者血清胆碱酯酶水平与预后的关系 郭世康 笪向东 姚中伟(1824)

脑脊液 Tau 蛋白、血脂在 MCI 和 AD 中的表达及其诊断价值 朱彤 闫世勇 白雪(1828)

重症龋患儿唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平及临床意义 李姣 郭战坤 魏鹏 等(1833)

肾小管 HBV 抗原阳性表达与 HBV 相关性肾炎预后的关系 罗志立 周红梅 乐丽 等(1837)

综 述

体外诊断技术在原发不明肿瘤诊断中的应用与展望 包雯(1841)

孤独症谱系障碍与氧化应激标志物的相关性研究进展 张彤 刘雅楠 曹宪振 等(1846)

专家风采

赵清霞 (封二)

实验室巡礼

郑州市转化医学研究中心实验室 (封三)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 10 October 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress in analysis and detection of rare thalassemia
CHEN Huaye, HU Junjie (1663)

ORIGINAL ARTICLES

- Analysis of gut microbiota structure differences in children with different body mass indices using 16S rDNA high-throughput sequencing technology
AN Jing, GUO Huimin, KONG Rui (1667)
- Clinical application of isothermal amplification chip for combined detection of pathogens in lower respiratory tract
CHENG Bin, TIAN Gang, LIU Yanmei, CHEN Chen, ZHOU Peng, ZHOU Meifang, LUO Ying, YIN Weiguo (1671)
- Analysis of the relationship between serum levels of CTGF, IL-6, RLN and postpartum pelvic floor function rehabilitation
FU Jianhua, ZHOU Bing, FENG Yonghong, CHEN Caiju (1676)
- Reevaluation of the safety of compound porcine cerebroside and ganglioside in the treatment of 3,884 patients with craniocerebral injury
TAN Anjun, WEN Jun, WEN Juan, HU Lang, BI Xiaomei (1680)
- Correlation of sST2 and NLR with the diagnosis and severity of coronary artery disease
GAO Ding, ZHAO Qian, GAO Lei, LIU Jinjun (1685)
- Serum LRG1 combined with β -catenin in the diagnosis and prognosis assessment of DLBCL patients
SUN Lei, FAN Yanling, ZHANG Yitian, SUN Zongwen (1689)
- Relationship between the expression of urinary β 2-MG and serum OST, 25 (OH) D3 levels and the risk of diabetic nephropathy in patients with T2DM
GUO Ling, DING Jingxian (1694)
- Effects of serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels on carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis and their clinical predictive value
ZHANG Caixia, MA Yuanyuan, CUI Erping, SONG Ruinan, ZHANG Lili, YANG Zhen (1698)
- Analysis of the detection results of infectious indicators before blood transfusion in clinical patients of a general hospital in Hefei from 2021 to 2022
HE Shuoqing, WU Yongmei, HONG Lishuan (1703)
- Effect of erector ridge plane block on tumor markers and cognitive function in patients with lung cancer after thoracoscopic surgery
Ji Yuelong, YU Guangdong, LI Xiangnan, WANG Zhongsu, DENG Longsheng (1707)
- The value of serum myo, CK and Lp in the evaluation of cardiac function grading and prediction of adverse cardiac events in chronic heart failure
JIANG Qiao, HU Yue, XIE Zhao (1711)
- Changes of serum cTnl, Mb and PCT, and their relationship with prognosis in patients with coronary heart disease
WANG Jun, MAO Yong, ZHU Nengqian, TANG Wei (1715)
- The value of PCT, NLR and Lac in predicting the disease grade and prognosis of sepsis patients at early admission
JIANG Han, JIA Chao (1720)
- Effects of laparoscopic surgery combined with Western medicine on levels of IL-1 β , SIgA and MCP-1 in patients with acute onset of chronic pelvic inflammatory disease
LI Hua, ZHANG Dan, XU Hong, DU Xiaoli, GAO Jianhong, GUO Xuejiao, ZHANG Dongming, GAO Jinrong, JIA Xibei (1724)
- Correlation between plasma ctDNA and immune subtypes and prognosis of diffuse large cell lymphoma
LIU Jingwei, XU Fengxia, ZHOU Qian (1728)
- Predictive value of CTCs, IGF-1R and RNPC1 for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer
LI Na, YU Hongbin, ZHANG Qian, YE Xin (1733)
- The value of TVCDS combined with ki-67, AFU, and AFP detection in the diagnosis of ovarian tumor properties
JIANG Xia, HOU Li, ZHAO Jing, LI Jinyan, FANG Min (1737)
- Clinical application of serum IFN- γ , IL-1 β combined with PCT detection in torsion of ovarian cyst pedicle
LUO Ying, FAN Lei, ZHANG Huili (1741)

Performance verification of a chip based digital PCR method for detecting avian influenza virus <i>YAN Jin, JIANG Xinyu, YAN Qi, CHEN Xiaofeng</i>	(1745)
Application of serum ADA, LDH and pro-GRP detection in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis <i>TANG Wenhui, ZHANG Wei, YING Huiling</i>	(1749)
Diagnostic value of CT perfusion imaging parameters combined with serum miR-217-5p in ischemic stroke <i>ZHAO Diange, REN Yan, MA Zhenbo</i>	(1753)
Study on the iron deficiency anemia status in the second and third trimester of pregnancy and the effect of Serum Ferritin level on iron deficiency anemia and pregnancy outcome <i>NIE Chengjun, CHEN Qi, LAI Xiaolan, CHEN Renli</i>	(1758)
Expression and clinical significance of serum ESR, Hs-CRP and cTnl in patients with acute cerebral infarction <i>WANG Jiayue, LI Deyan, SHEN Yi, DING Keyuan</i>	(1762)
Effect of Huayu Tongmai Decoction combined with atorvastatin on hs CRP, MCP-1, and bFGF in patients with angina pectoris <i>LI Tao, YUAN Guoliang, ZHOU Changgao, LI Wei, GAO Kunpeng, LIU Hongyu</i>	(1766)
Relationship between serum VEGF, TGF- β 1 and IL-10 levels and lung function in patients with pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema <i>WANG Lin, LIU Yueming, ZHOU Yue</i>	(1770)
Correlation between the severity index of PCT and arterial blood lactate combined with pneumonia and the prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia <i>YANG Hongxia, JIE Fengying, GE Ruoxing, LI Jun</i>	(1774)
Relationship between serum Hcy, TNF- α and sIL-2R levels and the severity and prognosis of acute pancreatitis patients <i>WANG Lijie, LI Na, HE Jun, LV Dequan</i>	(1778)
Ultrasound detection of lower uterine scar healing and predictive value of serum MMP-1 and COX-2 on pregnancy outcomes of vaginal delivery in second-child patients with scarred uterus <i>YANG Shanshan, SUN Guixia, SHEN Qiaoli</i>	(1782)
Correlation analysis between early NT-proBNP, NLR and PLR and myocardial injury caused by acute carbon monoxide poisoning <i>REN Songtao, SHI Wenfang, WANG Yudong, ZHANG Hechuan</i>	(1787)
Exploring 5-Fu myocardial toxicity and the intervention mechanism of astragaloside based on mitochondrial autophagy <i>ZHOU Xiangzhong, YANG Shufeng, LI Yujie, CHEN Lijun, WEI Gang</i>	(1791)
The therapeutic effect of traditional Chinese medicine on poststroke cognitive impairment based on Nrf2-GPX4 pathway mediated ferroptosis <i>CHEN Jun, YANG Jie, FENG Haisong, PU Jie, CHEN Bo</i>	(1796)
The clinical efficacy and changes of TNF- α , IL-2 and T lymphocyte subsets in patients with low rectal cancer treated with anal preserving surgery <i>CHU Wei, WANG Mingyue, ZHANG Xuan</i>	(1800)
Effect of different anesthesia methods on serum PAF and IFN- γ levels in patients with infection after thoracic surgery <i>GUAN Jingpeng, HAN Linglong, LIU Wenqi</i>	(1804)
Application of serum PA, SAA combined with IL-6 detection in diagnosis of acute upper respiratory tract infection in children <i>YAN Yudan, LI Xiaoqin, ZHENG Xiaodan, YANG Xiaoling, LONG Tao, LONG Shengyi</i>	(1808)
Correlation between changes of NT ProBNP, serum growth differentiation factor 15 and copeptin levels and acute exacerbation of chronic heart failure <i>LI Nannan, ZHANG Xiaodong, ZHANG Qin</i>	(1812)
Significance of serum Tg, TgAb and TSH monitoring in follow-up of ^{131}I therapy in differentiated thyroid cancer <i>PAN Linhong, LI Lin, HUANG Peng</i>	(1816)
Application of NLR combined with PLR in predicting early stage of systemic inflammatory response syndrome in children <i>GUO Yao, JIANG Fengzhi, DUAN Gaoyang</i>	(1820)
Relationship between serum cholinesterase level and prognosis of patients with extensive severe burns <i>GUO Shikang, DA Xiangdong, YAO Zhongwei</i>	(1824)
Expression and diagnostic value of cerebrospinal fluid Tau protein and blood lipid in MCI and AD <i>ZHU Tong, YAN Shiyong, BAI Xue</i>	(1828)
Expression levels of TRPA1 and NLRP3 in the saliva of children with severe caries and its clinical significance <i>LI Jiao, GUO Zhankun, WEI Peng, LI Xueli, LI Yan</i>	(1833)
Relationship between positive expression of renal tubule HBV antigen and prognosis of HBV-associated glomerulonephritis <i>LUO Zhili, ZHOU Hongmei, LE Li, LIN Lirong</i>	(1837)

REVIEWS

Application and prospect of the in vitro diagnostic techniques in the diagnosis of cancer of unknown primary <i>BAO Wen</i>	(1841)
Correlation studies between autism spectrum disorders and oxidative stress markers <i>ZHANG Tong, LIU Yanan, CAO Xianzhen, LIU Xiaoyi, ZHAO Guoqiang, WEI Fengxiang</i>	(1846)

罕见地贫分析和检测研究进展

陈华叶¹ 胡俊杰^{2*}

[摘要] 地贫基因检测技术是实现地贫精准检测的金标准,但临床上大多数仅针对常见基因型进行检测,容易造成罕见地贫基因型的漏诊或误诊。随着检测技术的发展,罕见地贫基因相关报道也越来越多,如何发现并鉴定罕见地贫是临床检测或诊治过程中面临的重要挑战。本文将介绍目前常用的罕见地贫基因检测方法,并对相关罕见型地贫的分析检测进行经验总结,以期减少临床对罕见地贫的漏诊或误诊提供参考依据。

[关键词] 地贫; 罕见地贫基因; 基因检测技术

Research progress in analysis and detection of rare thalassemia

CHEN Huaye¹, HU Junjie^{2*}

(1. Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570102; 2. Department of Central Laboratory, Hainan General Hospital/Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570311)

[ABSTRACT] Thalassaemia gene detection technology is the gold standard for accurate detection of thalassemia, but most of them are only tested for common genotypes in clinical practice, which can easily lead to missed or misdiagnosed rare thalassemia genotypes. With the development of detection technology, there are more and more reports related to rare thalassemia genes. How to detect and identify rare thalassemia is an important challenge in the process of clinical detection or diagnosis and treatment. This article will introduce the commonly used gene detection methods for rare thalassemia and summarize the experience in the analysis and detection of related rare thalassemias, in order to provide reference for reducing the missed diagnosis or misdiagnosis of rare thalassemia in clinical practice.

[KEY WORDS] Thalassemia; Rare thalassemia gene; Genetic testing technology

珠蛋白生成障碍性贫血(以下简称地贫)是全球分布范围最广、累积人群最多的一种单基因隐性遗传病,据报道全球已检测出地贫缺失和突变类型超过 350 种,我国境内也检测出超过 90 种^[1-3]。基因检测技术是实现地贫精准检测的金标准,国内常用的地贫基因检测试剂盒一般仅针对中国人群中常见的 23 种地贫基因型进行检测,而罕见地贫基因携带者一般表现正常或具有不同程

度的贫血等症状,在临床检测中较难发现。本文将介绍目前罕见地贫基因检测的常用方法,并对相关罕见型地贫的分析检测进行经验总结,以期地为地贫高发地区的临床检测工作提供参考依据。

1 罕见地贫基因常用检测技术

目前报道中常用的几种检测技术包括:基因测序技术、跨越断裂点法(gap polymerase chain

基金项目:海南省科协青年科技英才学术创新计划项目(QCXM201921);海南省人民医院 530 工程青年项目(2021QNXM16);海南省重点研发计划项目(ZDYF2022SHFZ023)

作者单位:1. 海南医学院第一附属医院医学生殖中心,海南,海口 570102

2. 海南省人民医院/海南医学院附属海南医院中心实验室,海南,海口 570311

*通信作者:胡俊杰, E-mail: hu110302@126.com

reaction, Gap-PCR)、多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)等。

1.1 基因测序技术

基因测序技术是目前检测罕见地贫基因的主要方法,可以对 *HBA1*、*HBA2* 和 *HBB* 基因上的突变、缺失和重复突变等进行检测。Sanger 测序较早应用于罕见地贫的检测,尤其对珠蛋白基因突变的检测更能发挥其优势。其主要原理是设计特异性引物对待测样本珠蛋白基因序列进行特异性扩增,再根据双脱氧末端终止法原理获得完整的珠蛋白基因序列,经序列比对后得出结果。目前该方法应用已较为成熟,例如 Chen 等^[4]报道中选用 Sanger 测序法对一名重型地贫患儿分析后发现其 β -珠蛋白基因发生-codon 91(T>C)突变,导致生成 Hb Sabine 异常血红蛋白(极不稳定),合并 α 地贫使其呈现中重度型地贫症状。目前该突变在全球仅报道 5 例,国内为首次发现且患者为自发突变^[5-6]。近年来高通量测序技术(Next-generation sequencing technology, NGS)也被应用于地贫基因检测,该技术一次可对几百万条珠蛋白基因序列进行测序,并结合生物信息学分析软件完成测序后的片段拼接组装以及序列分析,其检测范围可以覆盖整个珠蛋白基因编码区、关键调控区以及修饰基因区域^[7]。2018 年 8 月国家卫健委下发了《关于进一步加强地中海贫血防控工作的通知》,首次将 NGS 写入了地贫防控工作方案中,确定了高通量测序在建立健全地贫防控体系中的重要性。

1.2 Gap-PCR 法

Gap-PCR 法是一种操作简单且对设备要求低的检测方法,使用时根据不同罕见缺失型地贫基因特点,在其缺失片段两端设计一对特异性引物,若发生该片段缺失,则两端引物相互靠近形成有效扩增。经 PCR 扩增后可形成特定大小的核酸片段,再通过琼脂糖凝胶电泳,根据电泳片段大小来判断对应的基因型。Gap-PCR 法可以对--THAL、HK $\alpha\alpha$ 、中国型 G γ +(A $\gamma\delta\beta$)₀ 和 SEA-HPFH 在内的多种缺失型地贫进行检测,实验条件一般的实验室也可开展,但需要人工进行结果判读,因此要求检测者具有专业的判断能力。

1.3 MLPA 技术

MLPA 技术是一种多重 PCR 分析法,可以检测罕见缺失型 α 和 β 地贫基因。该法检测过程中

单次反应可利用多达 40 个探针来评估每个 DNA 序列的相对拷贝数。每个探针对不同的 DNA 序列具有特异性(针对目的基因的外显子序列),主要由两个半探针(5'和 3'半探针)组成,并包含靶标特异性序列和通用引物序列。反应时两个半探针能够识别连续的靶标特异性序列,并且只有在完全匹配且没有单个缺口的情况下,杂交后才能将两个半探针连接并扩增。此外一个或两个半探针包含填充序列,该填充序列用于在电泳过程中区分探针自身的长度,分辨扩增产物的大小。MLPA 反应的关键点是 PCR 不会扩增靶序列,但会扩增连接的探针,通过对扩增产物的分析,从而得出目的片段异常的结果^[8]。

2 罕见地贫的表现型分析和检测

2.1 一般罕见缺失型地贫

2.1.1 泰国型 α 地贫

泰国型 α 地贫(--THAI)是东南亚地区,也是我国南方地区发现较多的 α 珠蛋白基因大片段缺失型(缺失的长度约为 33.45 kb,涉及两个 α -珠蛋白基因以及 $\zeta 2$ 基因)地贫^[9-10]。分子机制上受 α -珠蛋白大片段缺失的影响,泰国型 α 地贫在临床上具有和东南亚型 α 地贫相似的表现型,易形成中重型 α 地贫。若复合- $\alpha 3.7$ 或- $\alpha 4.2$ 片段缺失,则产生类似 HbH 病表型,若复合东南亚缺失型(--SEA),则可导致水肿胎的发生^[11-12]。杜丽等^[13]对三个疑似有罕见缺失型地贫或水肿胎生育史的家庭进行家系分析以及产前诊断,成功检测出三个家庭中泰国缺失型 α 地贫携带者以及确诊其中两组家庭胎儿基因型为--THAI/ $\alpha\alpha$,表明泰国缺失型 α 地中海贫血的准确检测对于遗传咨询和产前诊断具有重要的意义。

疑似--THAI 型主要表现:生育过 Bart'S 水肿胎的夫妇,常规 α 地贫基因检测显示基因型正常的一方;或生育过类似 HbH 病表型的患儿,常规 α 地贫基因检测显示一方携带- $\alpha 3.7$ 或- $\alpha 4.2$ 片段缺失,另外一方基因型正常。上述情况首选 Gap-PCR 法进行检测,若结果均排除泰国型 α 地贫,则使用 MLPA 进一步检测是否存在其他罕见缺失型 α 地贫。

2.1.2 香港型 α 地贫

香港型 α 地贫(HK $\alpha\alpha$)由 Wang 等^[14]于 2005 年发现并鉴定,其发生机制主要涉及 α 珠蛋白等位基因的罕见重排,形成包含- $\alpha 3.7$ 又包含 $\alpha\alpha$ anti

-4.2的交叉连接。当-a3.7和 $\alpha\alpha\alpha$ anti-4.2片段位于同一条染色体上时即形成HK $\alpha\alpha$,而位于两个染色体上时,则形成-a3.7/ $\alpha\alpha\alpha$ anti-4.2。由于常规地贫基因检测中仅检测--SEA、- α 3.7和- α 4.2缺失,因此HK $\alpha\alpha$ 和-a3.7/ $\alpha\alpha\alpha$ anti-4.2可能均被误诊为-a3.7/ $\alpha\alpha$ 。香港型 α 地贫在我国华南地区检出较多,有研究报道广东地区人群检测出-a3.7阳性样本中HK $\alpha\alpha$ 发生率达2.27%,福建和广西等地检测出HK $\alpha\alpha$ 等位基因发生率分别为0.33%和0.07%^[15-17]。一般HK $\alpha\alpha$ 的临床症状表现较轻,但HK $\alpha\alpha$ /--SEA在临床检测上常被误诊为HbH病,因此需要与-a3.7/ $\alpha\alpha$ 进行鉴别诊断,避免导致错误的产前诊断结论和遗传咨询建议。

疑似HK $\alpha\alpha$ 型主要表现:常规地贫基因检测中琼脂糖凝胶电泳结果一般显示“正常带+3.7带”两条带,其中3.7条带较弱;或显示“正常带+3.7带+SEA带”三条带,可设计特异性引物并采用Gap-PCR法进行验证。

2.1.3 中国型G γ +(A γ δ β)0地贫和东南亚缺失型HPFH地贫

中国人群中最普遍的 β 珠蛋白基因簇缺失主要包括中国型G γ +(A γ δ β)0地贫和东南亚缺失型HPFH地贫(SEA-HPFH)^[18]。中国型G γ +(A γ δ β)0地贫的 β 珠蛋白基因的缺失范围约为78.9 kb,包括部分A γ 球蛋白基因,所有 δ 和 β 球蛋白基因以及在 β 球蛋白基因下游很远的具有调控功能的DNA序列^[19]。中国型G γ +(A γ δ β)0地贫携带者一般临床症状较轻,血液学检查呈小细胞低色素性贫血表型,并伴有A γ 、G γ 珠蛋白基因的高表达以及HbF异常升高等特征。国内报道中如韦媛等^[20]研究得出广西地区中国型G γ +(A γ δ β)0地贫携带率为0.07%,陈剑虹等^[21]报道广东惠州地区中国型G γ +(A γ δ β)0地贫携带率为0.14%。由于中国型G γ +(A γ δ β)0地贫杂合子携带者与其他类型 β 地贫携带者结合时可能会生出中重型地贫患儿,因此有必要对高风险家庭进行产前诊断。

东南亚缺失型HPFH地贫中 β 珠蛋白的缺失长度约为27 kb,范围包括 β 珠蛋白基因簇的 β 基因及其3-HS-1区域^[22]。有研究将SEA-HPFH地贫和中国型G γ +(A γ δ β)0地贫进行比较,结果显示两者MCV、MCH、HbA2和HbF的表达水平均存在显著差异^[23]。前者的相关血液学参数处于正常范围或临界水平,相对于后者表现出更轻的临床症

状,但HbF具有更高的表达水平。此外SEA-HPFH合并其他 β 地贫基因时,临床主要表现为轻度或中度贫血,与中国型G γ +(A γ δ β)0地贫有所区别^[24]。尽管如此,血液学的差异仍不足以明确区分SEA-HPFH地贫和中国型G γ +(A γ δ β)0地贫,需要通过基因检测进行鉴别。所以对于中国南方地贫高发地区人群,若发现HbF水平明显增高的病例,在进行常见地贫基因检测外,有必要进行SEA-HPFH地贫和中国型G γ +(A γ δ β)0地贫基因检测。

疑似G γ +(A γ δ β)0型和SEA-HPFH型主要表现:血细胞分析为小细胞低色素贫血,血红蛋白电泳结果显示HbF异常增高,但常规 β 地贫基因检测结果显示为正常型;或生育过 β 重型地贫患儿,常规 β 地贫基因检测显示基因型正常的一方。首选Gap-PCR法进行检测,若检测结果均排除中国型G γ +(A γ δ β)0地贫和东南亚缺失型HPFH地贫,则使用MLPA进一步检测是否存在其他罕见缺失型 β 地贫。

2.2 其它罕见型地贫

2.2.1 融合基因型

融合基因型产生于珠蛋白基因重组,即同源序列发生非交叉互换,致使珠蛋白基因结构序列增加呈多样性改变。珠蛋白基因结构中 ζ 2-珠蛋白和 $\psi\zeta$ 1-珠蛋白基因之间以及 α 1珠蛋白和 α 2珠蛋白基因之间同源性序列较多,两个 ζ -和两个 α 基因之间易发生同源重组,进而产生融合基因突变^[25]。例如Huang等^[26-27]发现的一例地贫融合基因患者(湖南地区)经鉴定是由 α 珠蛋白基因的 α 2段与 $\Psi\alpha$ 1段序列发生融合所致,合并--SEA缺失时产生类似HbH病的症状,相似病例在海南地区也有报道。

疑似融合基因型主要表现:携带者一般表现为静止型地贫症状,血细胞分析可呈现小细胞低色素性贫血。当合并--SEA缺失时可能产生类似HbH病的症状(严重时需输血治疗),但常规地贫基因检测结果为标准型地贫,可用Sanger测序法进行序列分析。

2.2.2 珠蛋白基因突变或缺失型

随着基因测序技术的发展和推广使用,越来越多的珠蛋白基因突变或缺失被检测并鉴定,例如杨敏和陈扬等^[28-29]采用高通量测序技术在湖南和海南地区检测出多种罕见地贫基因型。与融合基因产生机制不同,珠蛋白基因突变或缺失可发

生在珠蛋白基因组上任何区域,编码区或非编码区的基因突变通常会导致不同的致病效果。除遗传因素影响外,珠蛋白基因还有自发突变的可能,导致表型正常的父母,其后代因基因突变表现出中重型地贫,因此对罕见地贫家系研究需要更加全面。

疑似珠蛋白基因突变或缺失型主要表现:

①排除缺铁性贫血,血细胞分析为小细胞低色素贫血,血红蛋白电泳结果显示HbA₂<2.5或HbA₂>3.5,但常规地贫基因检测结果显示为正常型;②常规地贫基因检测结果为轻型或标准型地贫,但实际具有中间型或重型地贫表型,伴有严重贫血或需要输血治疗;③常规地贫基因检测显示父母基因型正常或一方正常,但生育出临床表型为中间型或重型地贫患儿(排除非亲缘因素影响);④血细胞分析正常或异常,血红蛋白电泳出现异常条带,但常规地贫基因检测显示为正常或轻型地贫。上述情况使用Sanger测序进行珠蛋白测序分析以鉴定患者最终基因型。

3 小结与展望

罕见地贫分析对患者现阶段的治疗和产前诊断都具有重要意义,在临床诊治和实验室检测过程中,为防止罕见地贫的漏诊和误诊,务必要结合具体临床表型及生育史进行综合分析。收集患者相应的临床表型资料如常规地贫基因检测、血细胞分析、血红蛋白电泳、血清铁检测、铁蛋白检测时,若发现基因型和临床表型不相符等情况,应高度怀疑其携带罕见地贫基因,并根据其表型特点选择合适的检测方法以提高罕见地贫基因的检出效率。在未来工作中,地贫高发地区根据本地实际情况,可增加地贫基因突变检测类型,有条件的可以为受检者一次性提供 α 和 β 地贫基因的高通量测序检测。同时尽可能建立以高通量测序技术为主导的地贫检测模式,这对充分发掘地贫遗传资源并促进全面地贫防控具有重要作用。

参考文献

[1] Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 [J]. *Blood*, 2014, 123(5):615-624.

[2] Belinda M G, Philippe J, Serge P, et al. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (D1): D1192-D1196.

[3] He S, Qin Q, Yi S, et al. Prevalence and genetic analysis of α - and β -thalassemia in Baise region, a multi-ethnic region in southern China [J]. *Gene*, 2017, 619:71-75.

[4] Chen X, Hu J, Zhu J, et al. Severe hemolytic anemia due to combined α thalassemia and de novo Hemoglobin Sabine [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(3):783-785.

[5] Susana P, Irma B, Mariana R, et al. Severe Hemolytic Anemia Due to De novo Hemoglobin Sabine in an Argentinian Newborn. First Case in South America [J]. *International Blood Research & Reviews*, 2015, 3(4):166-170.

[6] Chen MJ, Peng SS, Lu MY, et al. Effect of iron overload on impaired fertility in male patients with transfusion-dependent beta-thalassemia [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(3):655-661.

[7] Zacarías MF, Collado MC, Gómez-Gallego C, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0200305.

[8] Stuppia L, Antonucci I, Palka G, et al. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 3(3):3245-3276.

[9] Saboor M, Mobarki AA, Hamali HA, et al. Frequency and genotyping of alpha thalassemia in individuals undergoing premarital screening [J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(1(A)):101-104.

[10] Eng B, Patterson M, Borys S, et al. PCR-based diagnosis of the Filipino (--[FIL]) and Thai (--[THAI]) α -thalassemia-1 deletions [J]. *Am J Hematol*, 2000, 63:54-56.

[11] Yang Y, Li DZ. Early onset of fetal hydrops associated with the α -thalassemia-(THAI) deletion [J]. *Hemoglobin*, 2014, 38(6):431-434.

[12] Nopparatana C, Nopparatana C, Saechan V, et al. Prenatal diagnosis of α - and β -thalassemias in southern Thailand [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(2):284-292.

[13] 杜丽,王继成,秦丹卿,等.泰国缺失型 α 地中海贫血的家系分析及产前诊断 [J]. *中国产前诊断杂志*, 2015, 7(4):31-34.

[14] Wang W, Chan AY, Chan LC, et al. Unusual rearrangement of the alpha-globin gene cluster containing both the -alpha3.7 and alphaalphaalpha^{anti-4.2} crossover junctions: clinical diagnostic implications and possible mechanisms [J]. *Clin Chem*, 2005, 51:2167-2170.

[15] Wu MY, Li J, Li SC, et al. Frequencies of HK $\alpha\alpha$ and anti-HK $\alpha\alpha$ alleles in Chinese carriers of silent deletion α -thalassemia [J]. *Hemoglobin*, 2015, 39:407-411.

[16] 乌兰,吴哈达.内蒙古东西部地区蒙古族人群高脂血症流行病学调查及血脂水平分析 [J]. *中国民族医药杂志*, 2019, 25(7):65-66.

[17] Shang X, Li Q, Cai R, et al. Molecular characterization and clinical presentation of HK $\alpha\alpha$ and anti-HK $\alpha\alpha$ alleles in southern Chinese subjects [J]. *Clin Genet*, 2013, 83:472-476.

(下转第1684页)

基于 16S rDNA 高通量测序技术分析不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构差异

安静¹ 郭会敏² 孔蕊^{3*}

[摘要] **目的** 分析基于 16S rDNA 高通量测序技术分析不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构差异。**方法** 选取 2020 年 8 月至 2022 年 8 月 82 例到许昌市中心医院进行健康体检的儿童作为研究对象,采用身体质量指数(BMI)分为正常组及肥胖组,采用 16S rDNA 高通量测序技术结合生物信息分析不同身体质量指数儿童肠道菌群丰富性和多样性指标及菌群的结构组成。**结果** 肥胖组的 Ace 指数和 Chaol 指数明显低于正常组,差异具有统计学意义($t=2.053, 2.168, P<0.05$);肥胖组的 Shannon 和 Simpson 指数较正常组低,但两组的差异无统计学意义($t=1.298, 1.662, P>0.05$)。儿童肠道微生物群落在门水平上排名的分别为:厚壁菌门>拟杆菌门>放线菌门>变形菌门。肥胖组的变形菌门明显高于正常组,差异具有统计学意义($t=7.019, P<0.05$);但两组的拟杆菌门、拟杆菌属、乳杆菌属、大肠志贺菌属、放线菌门、双歧杆菌属水平比较,差异无统计学意义($t=1.897, 1.977, 1.662, 1.818, 0.468, 0.227, P>0.05$)。**结论** 不同身体质量指数儿童的肠道菌群的丰度不同,肥胖儿童的肠道菌群的丰度明显较低,且肠道菌群结构组成有差异,变形菌门可能是 BMI 升高的标志菌群,可能在儿童 BMI 升高中发挥着重要作用。

[关键词] 高通量测序技术;身体质量指数;儿童;肠道菌群;肥胖

Analysis of gut microbiota structure differences in children with different body mass indices using 16S rDNA high-throughput sequencing technology

AN Jing¹, GUO Huimin², KONG Rui^{3*}

(1. Children's Intensive Care Unit, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000; 2. Department of Child Health Care, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000; 3. Department of General Pediatrics, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyse the differences of intestinal flora structure of children with different body mass index based on 16S rDNA high-throughput sequencing technique. **Methods** A total of 82 children who went to Xuchang Central Hospital for physical examination from August 2020 to August 2022 were selected as the research objects. They were divided into the normal group and the obese group by body mass index (BMI). The 16S rDNA high-throughput sequencing technology combined with biological information was used to analyze the intestinal flora richness and diversity indicators and the composition of flora in children with different body mass indexes. **Results** The Ace index and Chaol index in the obese group were significantly lower than those in the normal group, and the difference was statistically significant ($t=2.053, 2.168, P<0.05$). The Shannon and Simpson indexes in the obese group were lower than those in the normal group, but there was no significant difference between the two groups ($t=1.298, 1.662, P>0.05$). The ranking of intestinal microbial communities in children at phylum level were Firmicutes > Bacteroidetes > Actinomycetes > Proteobacteria. The

基金项目:河南省卫健委医学科科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200975)

作者单位:1.许昌市中心医院儿童重症监护室,河南,许昌 461000

2.许昌市中心医院儿童保健科,河南,许昌 461000

3.许昌市中心医院综合儿科,河南,许昌 461000

*通信作者:孔蕊, E-mail:kongrui07@126.com

number of Proteobacteria in the obese group was significantly higher than that in the normal group, and the difference was statistically significant ($t=7.019$, $P<0.05$). However, there was no significant difference in the levels of Bacteroidetes, Bacteroidetes, Lactobacillus, Escherichia coli, Actinomyces and Bifidobacterium between the two groups ($t=1.897, 1.977, 1.662, 1.818, 0.468, 0.227$, $P>0.05$). **Conclusion** The abundance of intestinal flora in children with different body mass index is different, and the abundance of intestinal flora in obese children is obviously low, and the structural composition of intestinal flora is different. Proteobacteria may be the marker flora of BMI increase and may play an important role in BMI increase in children.

[KEY WORDS] High-throughput sequencing technology; Body mass index; Children; Intestinal flora; Fat

随着社会经济的快速发展,人们生活水平的提高以及膳食结构也发生转变,近年来,我国居民肥胖人群明显增加,且儿童肥胖率的上升速度高于成年人,其中我国6岁以下儿童超重率达到6.8%和肥胖率达3.6%^[1-2]。肥胖本身是一种疾病,也是发生高血压、高血脂、胰岛素抵抗、糖尿病等多种慢性疾病的危险因素,其发生受遗传、环境、个体等多种因素的影响^[3]。肠道菌群是在人体消化道的重要组成部分。目前有研究表明^[4],人体内的肠道微生物环境与脂肪、碳水化合物及氨基酸等物质的代谢息息相关,肠道菌群和肥胖症之间存在着一定的相关性。身体质量指数(body mass index, BMI)是目前临床评估和诊断肥胖最常用的指标,以体重和身高的比值进行计算,可间接反映人体脂肪成分的数量^[5-6]。有研究报道表示^[7], BMI与人粪便微生物群组成具有显著的相关性。为进一步探寻肥胖、不同身体质量指数与和肠道菌群结构的关联性,本研究基于16S rDNA高通量测序技术分析不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构差异,对肥胖进行分层和鉴别,分辨菌群结构不同与身体质量指数类型的聚类关系,为临床肥胖儿童针对性治疗和干预提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年8月至2022年8月82例到许昌市中心医院进行健康体检的儿童作为研究对象,纳入标准:①年龄6~14岁的儿童;②符合超重或单纯性肥胖的诊断标准^[8];③两个月内未使用抗生素、益生菌及其他肠道药物的儿童;④留取大便样本前2周内无应激创伤、严重感染、便秘或腹泄等症状的儿童;⑤所有受试儿童其监护人均签署知情同意书。排除标准:①有先天性遗传代谢疾病、I型糖尿病等基础疾病导致的代谢紊乱及中枢神

经系统疾病的儿童;②有肾脏疾病或血管因素导致的高血压等的儿童;③患有其他重大疾病且无法进行相关检查的儿童。由本院医护人员统一对体检儿童的身高和体重进行测量,按照国际通用的BMI计算方法对其身体质量指数进行计算^[9],即 $BMI=体重(kg)/身高(m)^2$ 。其中BMI 18.5~<24为正常组, BMI ≥ 24 为肥胖组,根据其身体质量指数(BMI)分为正常组及肥胖组,正常组儿童50名,其中男童28名,女童22名,平均年龄(8.03 \pm 3.78)岁;平均BMI(20.39 \pm 1.53)kg/m²。肥胖组32例,男童19例,女童13例,平均年龄(7.54 \pm 3.19)岁;平均BMI(26.69 \pm 1.53)kg/m²。两组患者的年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经医院医学研究伦理委员会审批同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用问卷调查的方式对受试儿童的性别、年龄等资料进行收集,并现场对受试儿童的身高、体重及BMI进行记录。

1.2.2 样本收集与储存

所有受试儿童均留取早晨新鲜粪便于无菌干燥采便盒内,并装入2 mL试管,于液氮中储存,于4℃条件下冷藏,并在采集4h内送到实验室-80℃冰箱处保存。

1.2.3 DNA提取、PCR扩增及测序

取适量样本至离心管中,使用无菌水将样本稀释至1 ng/ μ L,采用QIAamp DNA stool Mini kit试剂盒提取总DNA。使用引物338 F5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3'和806 R 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3对16S rDNA(16S ribosomal RNA gene)的基因的V4-V5区进行后PCR扩增制备测序文库进行高通量测序分析。每个样品DNA均加上8 bp的标签序列,重复扩增3次。反应程序:95℃预变性2 min;然后进行25个

循环变性包括(95℃, 30 s, 55℃, 30 s, 72℃, 30 s);最后72℃充分延伸5 min。反应体系包括4 μL的5 X FastPfu Buffer, 2 μL的2.5 mM dNTPs, 引物(5 μM)各0.8 pL, 0.4 μL的FastPfu Polymerase和10 ng模板DNA, 补双蒸水至20 μL;然后进行2%琼脂糖凝胶电泳检测。在凝胶DNA片段回收后,采用AxyPrep DNA Gel Extraction Kit进行纯化,再QuantiFluor™-ST进行定量,然后在Illumina MiSeq高通量测序平台进行测序。

1.2.4 数据分析

在测序原始数据下机后,首先对测序结果进行质控,然后通过对序列进行拼接、过滤和去嵌合体完成序列优化,最后进行OTU(operational taxonomic units)聚类。各个分类水平上进行群落结构的统计分析。采用Alpha多样性分析正常组和肥胖组儿童微生物群落的丰度和多样性。

1.3 统计学方法

使用Qiime软件对肠道菌群的丰富度和多样性进行分析,计算Ace, Chaol, Shannon, Simpson指数。采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理。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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同身体质量指数儿童的肠道菌群多样性指标分析比较

肥胖组的Ace指数和Chaol指数明显低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);肥胖组的Shannon和Simpson指数较正常组低,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 不同身体质量指数儿童的肠道菌群多样性指标分析比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Analysis and comparison of diversity indexes of intestinal flora in children with different body mass index $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Ace	Chaol	Shannon	Simpson
正常组	50	328.52±38.15	329.61±36.23	3.48±0.45	0.09±0.03
肥胖组	32	310.44±40.08	310.86±40.36	3.35±0.43	0.08±0.02
t值		2.053	2.186	1.298	1.662
P值		0.434	0.032	0.198	0.100

2.1 不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构比较

儿童肠道微生物群落门水平上排名的分别为:厚壁菌门>拟杆菌门>放线菌门>变形菌门。肥胖组的变形菌门水平明显高于正常组,差异具有统计

学意义($P < 0.05$);但两组的拟杆菌门、拟杆菌属、乳杆菌属、志贺菌属、放线菌门、双歧杆菌属水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2、图1。

表2 不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of intestinal flora structure of children with different body mass index $(\bar{x} \pm s)$

组别	正常组(n=50)	肥胖组(n=32)	t值	P值
厚壁菌门	60.68±9.52	62.03±10.69	0.597	0.552
乳杆菌属	0.08±0.03	0.07±0.02	1.662	0.100
拟杆菌门	18.69±4.26	16.98±3.50	1.897	0.063
拟杆菌属	2.65±0.88	3.06±0.97	1.977	0.051
放线菌门	8.95±1.78	8.76±1.81	0.468	0.641
双歧杆菌属	7.93±1.34	7.86±1.40	0.227	0.821
变形菌门	6.52±1.31	8.84±1.67	7.019	<0.05
志贺菌属	3.56±0.95	4.12±1.83	1.818	0.073

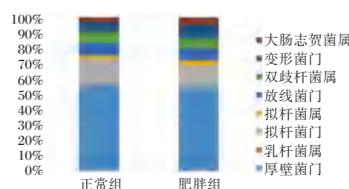


图1 不同身体质量指数儿童的肠道菌群结构分布特征比较
Figure 1 Comparison of structural distribution characteristics of intestinal flora in children with different body mass index

3 讨论

人体肠道菌群被称为“人类的第二基因库”^[10],肠道内定植超过1 000种细菌,编码的基因数量是人类基因组的150倍以上,且肠道菌群的种类、数量、结构与多种疾病相关。随着基因测序技术的发展,肠道菌群在人类疾病中的作用也逐渐被重视。肠道微生物群作为一个重要的“器官”,肠道菌群构成情况与宿主的机体的状态相关^[11],本研究通过16S rRNA高通量测序分析不同BMI儿童的肠道菌群差异,筛选出标志菌群,可帮助揭示肠道菌群在肥胖、代谢综合征等疾病发生发展中作用和机制,为肥胖的治疗提供新指标和临床依据,最终实现临床辅助诊断及早筛。

本研究结果显示,肥胖组的Ace指数和Chaol指数明显低于正常组,但肥胖组的Shannon和Simpson指数虽较正常组低,但两组的差异无统计学意义。Ace指数和Chaol指数均为评估群落丰富度的指标,而Shannon指数和Simpson指数是评估肠道微生物菌落多样性的指标;指数值分别与群落的丰富度和多样性呈正比的关系^[12]。人体肠

道菌群种类复杂,但大约有30~40种占人体肠道菌群的90%,厚壁菌门和拟杆菌门为主要菌群,放线菌门和变形菌门次之^[13-14]。厚壁菌门包含有乳杆菌属、胃球菌属等,其可将食物纤维分解成短链脂肪酸从而促进人体对食物的吸收从而增加能量的摄入,而拟杆菌等也可产生糖苷水解酶,将食物分解为单糖或短链脂肪酸,从而帮助人体对食物的分解与吸收^[15]。本研究结果显示,肥胖组儿童的菌群的丰富度虽低于正常组,但两组儿童的菌群的多样性没有太大差异,可能是由于儿童肠道内菌群的组成大致相同,但不同的饮食习惯或其他因素导致两组儿童的菌群丰富度不同^[16]。除此之外还有梭杆菌门、疣微菌门等重要菌群参与着人体肠黏膜上皮细胞的分化与增殖,共同维持着人体肠道免疫系统的稳定,但当人体的肠道菌群结构和组成失衡,或某类细菌数量出现变化时,则可能引发疾病的发生^[17]。臧晓明等^[18]也在研究中表示,不同BMI人群的肠道菌群丰度及结构组成有明显差异,肠道菌群组成结构的不同和菌群丰度的差异可能是导致儿童BMI变化的重要原因。

在本研究中,不同BMI儿童的肠道菌群结构存在着差异,儿童肠道微生物群落在门水平上排名的分别为:厚壁菌门>拟杆菌门>放线菌门>变形菌门,其中肥胖组的变形菌门明显高于正常组,但厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门比较无明显差异。Chen等^[19]的研究表明,肥胖鼠中的变形菌门存在丰富度提高的现象;李静等^[20]也在研究中表示,肥胖儿童肠道菌群中有出现变形菌门菌群水平升高的情况,且变形菌门水平与BMI水平存在一定的相关关系。这说明变形菌门水平升高可能与儿童肥胖的发生相关,变形菌门可能是BMI升高的标志菌群。

综上所述,不同身体质量指数儿童的肠道菌群的丰度不同,肥胖儿童的肠道菌群的丰度明显较低,且肠道菌群结构组成有差异,变形菌门可能是BMI升高的标志菌群,可能在儿童BMI升高中发挥着重要作用。但由于本研究为单中心研究,且样本量较少,可能存在一定的地域限制。

参考文献

- [1] 马冠生.我国儿童肥胖防控刻不容缓 需全社会共同努力[J].健康中国观察,2021,21(5):85-87.
- [2] 肖伍才,刘峥,陈敬,等. MAP2K5 基因 rs2241423 多态性与儿童肥胖干预效果的关系[J].中国儿童保健杂志,2022,30(9):952-955+980.
- [3] 周传飞,符秀英,周兴业,等.肥胖致高血压机制的研究进展[J].赣南医学院学报,2022,42(12):1268-1271+1278.
- [4] 孙孟艳,秦合伟,王梦楠,等.基于肠道微生物群探讨阿尔茨海默病认知障碍的中医辨治[J].中医学报,2022,37(11):2337-2342.
- [5] Tajima H, Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(1): 7-11.
- [6] 邢婕.保健干预对预防儿童单纯性肥胖的效果[J].中国城乡企业卫生,2023,38(3):62-64.
- [7] ZACARÍAS MARÍA F, COLLADO MARÍA C, GÓMEZ-GALLEGO C, et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200305-e0200319.
- [8] Gregg EW, Shaw JE. Global health effects of overweight and obesity [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1):80-81.
- [9] 王欣,张风云,张锡彦,等.江苏省7~17岁儿童青少年体重指数百分位数参考值和曲线研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(11):1627-1631+1642.
- [10] 刘利,徐佩茹,李敏,等.新疆伊犁地区不同体质量学龄儿童肠道菌属分布特征分析[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(7):502-505.
- [11] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly [J]. *Nature*, 2012, 488(7410): 178-184.
- [12] 任昊,谢雯,陈倩,等.高脂摄入对小鼠空肠微生物群落结构及功能的损伤[J].中国微生态学杂志,2022,34(4):373-380+387.
- [13] 周广文,向楠,张妍,等.高通量测序研究补肾化痰方对去势骨质疏松大鼠肠道菌群结构与多样性的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3305-3310.
- [14] Brim H, Yooseph S, Lee E, et al. Microbiome analysis of stoolsamples from African Americans with colon polyps [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81352.
- [15] 李子靖.肠道菌群与肥胖发生和治疗的关系研究进展[J].现代商贸工业,2019(8):84-87.
- [16] Wu L, and Wu H. D., 2019, Epidemiological investigation of hyperlipidemia and analysis of blood lipid level in Mongolian population in eastern and western Inner Mongolia, *Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities*, 25(7): 6566.
- [17] 钟丽花,邢凯慧,陈永照,等.海南地区学龄儿童肠道菌群多样性分析[J].中国病原生物学杂志,2020,15(11):1332-1335+1339.
- [18] 臧晓明,景彩,肖宁,等.基于16S rDNA基因测序技术分析不同身体质量指数人群的肠道菌群结构差异[J].中华中医药杂志,2021,36(1):451-455.
- [19] Chen YS, Yang NS, Liny C, et al. A combination of *Lactobacillus mali* APS1 and dieting improved the efficacy of obesity treatment via manipulating gut microbiome in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6153.
- [20] 李静,路媛媛,樊超,男,等.学龄前肥胖儿童肠道菌群的变化[J].中国儿童保健杂志,2015,23(4):388-390.

恒温扩增芯片法对下呼吸道病原体联合检测的临床应用

成彬¹ 田刚² 刘艳枚¹ 陈晨¹ 周鹏¹ 周美芳¹ 罗瑛¹ 尹卫国^{1*}

[摘要] 目的 分析本院疑似下呼吸道感染患者下呼吸道常见病原体的阳性率、感染类型以及与性别、年龄、季节的关系,为临床早期诊断提供病原学依据。方法 收集9 078例疑似下呼吸道感染患者的标本,采用恒温扩增结合微流控芯片技术,单次可同时检测11种常见医院和社区获得性感染的病原体以及Mpn、Lpn两种少见感染病原体,并对结果进行统计分析。结果 所有患者下呼吸道病原体感染的阳性检出率为62.18%(5 645/9 078),检出的主要病原体为Aba 30.39%(2 759/9 078),Kpn 24.59%(2 232/9 078),Pae 16.19%(1 470/9 078)。2019年和2020年的患者阳性率高于2021和2022年,差异有统计学意义($\chi^2=110.084, P<0.001$)。男性患者检出至少一种病原体的阳性率为64.31%(4 166/6 478);女性患者至少检出一种病原体的阳性率为56.88%(1 479/2 600)。<18岁组的呼吸道病原体感染阳性率为72.97%(162/222)高于18~59岁组55.22%(1 803/3 265)和>59岁组65.82%(3 680/5591),差异有统计学意义($\chi^2=109.718, P<0.001$)。2019年至2022年的病原体感染阳性率分别为:67.28%(1 536/2 283)、67.49%(1 586/2 350)、56.11%(1 465/2 611)、57.69%(1 058/1 834),差异有统计学意义($\chi^2=110.084, P<0.001$)。四个季节检出病原体阳性率分别为60.10%(1 598/2 659)、62.71%(1 596/2 545)、62.43%(957/1 533)、63.82%(1494/2 341),差异有统计学意义($\chi^2=7.921, P=0.048$),其中春季阳性率最低。结论 疑似下呼吸道感染患者中Aba、Kpn和Pae是其下呼吸道感染的主要病原体,男性感染阳性率高,小于18岁和大于59岁年龄段感染率较高,全年发病季节性差异不大。

[关键词] 下呼吸道感染;恒温扩增;病原体

Clinical application of isothermal amplification chip for combined detection of pathogens in lower respiratory tract

CHENG Bin¹, TIAN Gang², LIU Yanmei¹, CHEN Chen¹, ZHOU Peng¹, ZHOU Meifang¹, LUO Ying¹, YIN Weiguo^{1*}

(1. Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangzhou, China, 511518; 2. Department of Laboratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangzhou, China, 511518)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relation between the positive rate and infection type of common respiratory tract pathogens of patients with lower respiratory tract infection, gender, age and season, so as to provide basis for the etiologic diagnosis. **Methods** A total of 9078 patients with suspected lower respiratory tract infection were collected, and 11 common pathogens of hospital and community acquired infections and 2 rare pathogens of Mpn and Lpn were detected by thermostatic amplification combined with microfluidic chip technology, and the results were statistically analyzed. **Results** The positive rate of all

基金项目:清远市人民医院医学科研基金(20190212)

作者单位:1. 广州医科大学附属第六医院,清远市人民医院检验医学部分子诊断中心,广东,清远 511518

2. 广州医科大学附属第六医院,清远市人民医院检验医学部检验科,广东,清远 511518

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

patients with lower respiratory tract pathogen infection was 62.18% (5 645/9 078) and main pathogens detected were *Aba* 30.39% (2 759/9 078), *Kpn* 24.59% (2 232/9 078), *Pae* 16.19% (1 470/9 078). The positive rate in 2019 and 2020 was higher than that in 2021 and 2022, and the difference was statistically significant ($\chi^2=110.084$, $P<0.001$). The positive rate of at least one pathogen in male patients was 64.26% (4 166/6 478), as in female patients with a positive rate of 56.88% (1 479/2 600). The positive rate of respiratory tract infection of patients was higher in the <18-year-old group [72.97% (162/222)] than in the 18~59-years-old group [55.22% (1 803/3 265)] and the >59-years-old group [65.82% (3 680/5 591)], and the difference was statistically significant ($\chi^2=109.718$, $P<0.001$). The positive rates of pathogen infection from 2019 to 2022 were: 67.28% (1 536/2 283), 67.49% (1 586/2 350), 56.11% (1 465/2 611), 57.69% (1 058/1 834), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2=110.084$, $P=0.001$). The positive rates of different seasons were 60.10% (1598/2 659), 62.71% (1 596/2 545), 62.43% (957/1 533) and 63.82% (1 494/2 341), respectively, the difference was statistically significant ($\chi^2=7.921$, $P=0.048$), the positive rate was lowest in spring.

Conclusions In suspected patients with lower respiratory tract infection, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were the main pathogens of lower respiratory tract infection. The positive rate was higher in males, and the infection rate was higher in <18 years old and >59 years old. There was no significant difference in seasonal incidence throughout the year.

[KEY WORDS] Lower respiratory tract infection; Isothermal amplification; Pathogens

下呼吸道感染(lower respiratory tract infection, LRTI)是全球因传染病导致死亡的主要原因之一,在世界十大死亡病因中排名第四,在发展水平较低的国家中,下呼吸道感染疾病的在死亡原因中更是靠前,在我国也是最常见的疾病之一^[1],发病率和死亡率都很高,主要由细菌、病毒、真菌、支原体、衣原体甚至寄生虫等引起,包括气管、支气管、细支气管和肺组织等炎症^[2]。随着抗生素的广泛应用,LRTI的病原菌谱不断变化,增加了临床诊断和治疗的难度。因此,快速、准确地找到真正感染的病原体是临床亟待解决的问题。传统的鉴定方法主要是病原菌的分离、培养^[3]、免疫学方法。然而,这些方法操作繁琐且耗时长,诊断的敏感性和特异性相对较低。常用的分子生物学技术有核酸杂交技术、PCR技术、环介导等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)、测序技术等等。近年来,有大量文章报道,恒温扩增芯片法(isothermal amplification chip, IAMP)联合应用了LAMP,微流控芯片和荧光数字信号处理技术,能够同时检测出13种病原体,特异性强、敏感性高,因检测操作简单、快速准确,对技术水平要求相对较低,所需实验器材简单,已被广泛应用于感染性疾病的诊断中^[4]。本研究通过对本院9 078例疑似下呼吸道感染患者进行13种下呼吸道病原体检测,并通过统计分析检测结果,为LAMP联合芯片技术应用于临床早期诊治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2019年1月至2022年7月于清远市人民医院门诊及住院部就诊的患者标本9 078例。其中男性6 478例,女性2 600例,年龄范围为0~104岁,中位年龄(62.47±17.09)岁。按年龄分为3组:<18岁组222例,18~59岁组3 265例,>59岁组5 591例。按就诊时间分为春季(3月~5月)2 659例,夏季(6月~8月)2 545例,秋季(9月~11月)1 533例,冬季(12月~2月)2 341例。纳入标准:①门诊及住院就诊疑似下呼吸道感染的患者;②有发热咳嗽等呼吸道感染症状或胸部提示有下呼吸道感染体征;③标本类型为痰液或肺泡灌洗液;排除标准:①临床资料不完整;②检测结果不完整;③标本类型非痰液或肺泡灌洗液。9 078例患者主要来自危重医学病科5 828例(64.20%),其次为呼吸科2 161例(23.80%),脑科513例(5.65%),儿科129例(1.42%),其他临床科室447例(4.92%),>59岁成年人多见,为5 591例(61.59%)。本研究内容已经通过院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本要求

采集患者的痰液或肺泡灌洗液标本,样本量不少于0.6 mL,置于无菌容器内,密封送检。

1.2.2 仪器与试剂

恒温扩增仪和配套试剂均来自北京博奥晶典

生物技术有限公司,包括呼吸道病原菌核酸检测试剂盒、细菌基因组 DNA 提取试剂盒和 RTisochipTM-W 微流控恒温扩增核酸分析仪等。液化标本的 10% NaOH 溶液为实验室自配。

1.2.3 标本检测

按照说明书步骤进行测定。结果判定使用相应软件进行分析。本试剂盒的每个芯片的每个反应池都包埋固定一套引物,用于一种核酸靶序列的扩增与检测,可一步完成对 13 种常见下呼吸道病原菌的检测,包括肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, Mpn),肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, Cpn),肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*, Spn),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, Sau),大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*, Eco),肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, Kpn),铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, Pae),鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, Aba),嗜麦芽窄食单胞菌(*Streptomonas maltophilia*, Sma),耐甲氧西林葡萄球菌(*Methicillin-resistant Staphylococcus*, MecA),结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis complex*, Mtb),流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*, Hin),嗜肺军团菌(*Legionella pneumoniae*, Lpn)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。采用 Excel 处理数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 下呼吸道病原体检出情况

患者下呼吸道病原体总检出率为 62.18% (5 645/9 078),检出的主要病原体为 Aba 30.39% (2 759/9 078), Kpn 24.59% (2 232/9 078), Pae 16.19% (1 470/9 078)。见图 1。其中,单一感染占 29.39% (2 668/9 078)。多重感染占 32.79% (2 977/9 078),其中二重感染为主,三重及以上感染较少见。见表 1。

2.2 不同性别病原体检出情况

男性患者检出至少一种病原体阳性 4 166 例,阳性率为 64.1% (4 166/6 478);女性患者检出至少一种病原体阳性 1 479 例,阳性率为 56.88% (1 479/2 600)。男性患者阳性率高于女性患者,差异有统计学意义 ($\chi^2=43.501, P<0.001$),其中男性患者的 Kpn, Pae, Aba, Sma 的感染阳性率均高于女性患

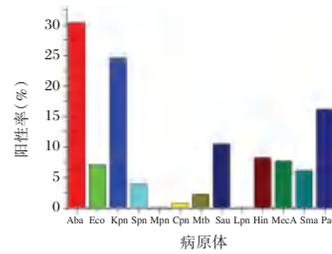


图 1 下呼吸道感染病原体阳性率

Figure 1 Pathogen positive rate of lower respiratory tract infection

表 1 9 078 例患者单一及多重下呼吸道病原体感染情况
Table 1 Single and multiple lower respiratory tract pathogen infection in 9078 patients

感染类型	标本数	构成比 (%)
未检出	3 433	37.82
单一感染	2 668	29.39
二重感染	1 591	17.53
三重感染	868	9.56
四重感染	344	3.79
五重感染	121	1.33
六重感染	46	0.51
七重感染	7	0.08
合计	9 078	100.00

者,女性患者的 Cpn 的感染阳性率高于男性患者,差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 不同性别下呼吸道感染病原体阳性率比较 [$n(\%)$]
Table 2 Comparison of pathogen positive rate of lower respiratory tract infection with different genders [$n(\%)$]

病原体	男性 ($n=6 478$)	女性 ($n=2 600$)	χ^2 值	P 值
Aba	2 061 (31.82)	698 (26.85)	21.656	<0.001
Eco	470 (7.26)	176 (6.77)	0.663	0.415
Kpn	1 746 (26.95)	486 (18.69)	68.278	<0.001
Spn	261 (4.03)	93 (3.58)	1.012	0.314
Mpn	6 (0.09)	2 (0.08)	0.052	0.820
Cpn	37 (0.57)	37 (1.42)	16.654	<0.001
Mtb	145 (2.24)	57 (2.19)	0.018	0.893
Sau	667 (10.45)	279 (10.73)	0.154	0.694
Lpn	5 (0.08)	0 (0.00)	2.008	0.156
Hin	555 (8.57)	192 (7.38)	3.437	0.064
MecA	505 (7.80)	193 (7.42)	0.363	0.547
Sma	438 (6.76)	121 (4.65)	14.261	<0.001
Pae	1 130 (17.44)	340 (13.08)	26.069	<0.001

2.3 三组病原体检出情况

三组患者感染阳性率分别为 72.97% (162/222), 55.22% (1 803/3 265), 65.82% (3 680/5 591), 差异有统计学意义 ($\chi^2=109.718, P<0.001$)。>59 岁组的 Aba、Eco、Pae 和 Sma 的阳性率均高于 <18 岁组和 18~59 岁组, Spn、Cpn 以及 Hin 的感染阳性率 <18 岁组均高于 18~59 岁组及 >59 岁组, 18~59 岁

组的 Mtb 感染阳性率高于<18 岁组和>59 岁组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。三组间 Kpn、Mpn、Lpn 和 MecA 的阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各年龄组下呼吸道感染病原体阳性率比较 [n(%)]
Table 3 Comparison of pathogen positive rate of lower respiratory tract infection in different age groups [n(%)]

病原体	<18 岁 (n=222)	18~59 岁 (n=3 265)	>59 岁 (n=5 591)	χ^2 值	P 值
Aba	62(27.93)	911(27.90)	1 786(31.94) ^b	16.574	<0.001
Eco	4(1.80)	162(4.96) ^a	480(8.59) ^{ab}	50.669	<0.001
Kpn	46(20.72)	816(24.99)	1 370(24.50)	2.100	0.350
Spn	48(21.62)	109(3.34) ^a	197(3.52) ^a	190.909	<0.001
Mpn	0(0.00)	3(0.09)	5(0.09)	0.202	0.904
Cpn	33(14.86)	30(0.92) ^a	10(0.18) ^{ab}	578.17	<0.001
Mtb	0(0.00)	93(2.85) ^a	109(1.95) ^{ab}	12.833	0.002
Sau	31(13.96)	380(11.64)	545(9.75) ^{ab}	10.668	0.005
Lpn	0(0.00)	1(0.03)	4(0.07)	0.752	0.687
Hin	45(20.27)	303(9.28) ^a	399(7.14) ^{ab}	56.240	<0.001
MecA	19(8.56)	261(7.99)	418(7.48)	1.020	0.600
Sma	7(3.15)	177(5.42)	375(6.71) ^{ab}	9.455	0.009
Pae	16(7.21)	473(14.49) ^a	981(17.55) ^{ab}	27.753	<0.001

注:与<18 岁组比较,^a $P<0.05$;与 18~59 岁组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 不同年份病原体检出情况

2019 年到 2022 年患者总检出阳性率分别为 67.28% (1 536/2 283), 67.49% (1 586/2 350), 56.11% (1 465/2 611), 57.69% (1 058/1 834), 2019 年和 2020 年的患者阳性率高于 2021 和 2022 年, 差异有统计学意义($\chi^2=110.084, P<0.001$)。近 4 年各病原体阳性率比较, Cpn 和 Hin 的感染阳性率在 2019 年明显高于其余 3 年, 2020 年的 Eco、Mtb、Sau 的阳性率高于 2021 年和 2022 年, 2019

年和 2020 年的 MecA、Sma 以及 Pae 的阳性率高于 2021 年和 2022 年, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 不同季节病原体检出情况

四个季节检出病原体阳性率分别为 60.10% (1 598/2 659)、62.71% (1 596/2 545)、62.43% (957/1 533)、63.82% (1 494/2 341), 春季阳性率低于其它三个季节, 差异有统计学意义($\chi^2=7.921, P=0.048$)。Aba 和 Sau 在冬季的感染率较高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

下呼吸道感染是一个重大的公共卫生问题, 也是全球所有年龄层疾病和死亡的主要原因, 其引起原因具有多样性, 给临床诊疗带来了巨大的挑战。当缺乏病原体信息时, 医生经常根据经验使用广谱抗生素, 导致耐药率不断增加^[5]。传统分离培养技术仍然是病原学检测的“金标准”, 但其灵敏度低, 耗时长, 误诊率较高^[2,6], 难以满足临床的需求。近年来, 分子生物学方法成为了呼吸道病原体检测的一个新方向。IAMP 法对送检条件要求没有那么多, 能够很大程度上提高阳性检出率, 可用于辅助诊断或鉴定临床上比较常见的 LRTI, 同时也可用于流行病学研究^[7]。

本研究检测的 9 078 例疑似下呼吸道感染的患者标本, 主要为 Aba、Kpn 和 Pae 感染, 与毛成晔等^[8]的研究结果相一致。2019 年 Cpn 和 Hin 的感染阳性率明显高于其余 3 年, 可能是因为这两种病原体主要通过空气中的飞沫传播, 新冠疫情爆发

表 4 2019-2022 年下呼吸道感染病原体阳性率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of pathogen positive rates of lower respiratory tract infections from 2019 to 2022 [n(%)]

病原体	2019 年(n=2 283)	2020 年(n=2 350)	2021 年(n=2 611)	2022 年(n=1 834)	χ^2 值	P 值
Aba	722(31.63)	740(31.49)	730(28) ^{ab}	567(30.92) ^c	10.525	0.015
Eco	153(6.70)	213(9.06) ^a	163(6.24) ^b	117(6.38) ^b	18.599	<0.001
Kpn	523(22.91)	630(26.81) ^a	602(23.1) ^b	477(26.01) ^{ac}	15.023	0.002
Spn	114(4.99)	95(4.04)	77(2.95) ^{ab}	68(3.71) ^a	13.892	0.003
Mpn	2(0.09)	2(0.09)	4(0.15)	0(0.00)	2.876	0.411
Cpn	62(2.71)	2(0.09) ^a	3(0.11) ^a	7(0.38) ^{ab}	137.586	<0.001
Mtb	52(2.28)	71(3.01)	48(1.84) ^b	31(1.69) ^b	11.082	0.011
Sau	265(11.61)	299(12.72)	197(7.55) ^{ab}	195(10.63) ^{bc}	39.525	<0.001
Lpn	1(0.04)	3(0.13)	0(0.00)	1(0.05)	3.741	0.291
Hin	257(11.26)	213(9.06) ^a	171(6.55) ^{ab}	106(5.78) ^{ab}	54.216	<0.001
MecA	221(9.68)	227(9.66)	137(5.25) ^{ab}	113(6.16) ^{ab}	53.577	<0.001
Sma	191(8.37)	191(8.13)	72(2.76) ^{ab}	105(5.73) ^{abc}	87.883	<0.001
Pae	429(18.79)	436(18.55)	314(12.00) ^{ab}	291(15.87) ^{abc}	54.552	<0.001

注:与 2019 年组比较,^a $P<0.05$;与 2020 年组比较,^b $P<0.05$;与 2021 年组比较,^c $P<0.05$ 。

表5 不同季节下呼吸道病原体感染阳性率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of positive rate of pathogen infection in lower respiratory tract in different seasons [n(%)]

病原体	春季(n=2 659)	夏季(n=2 545)	秋季(n=1 533)	冬季(n=2 341)	χ^2 值	P值
Aba	776(29.18)	736(28.92)	457(29.81)	798(34.09) ^{abc}	19.738	<0.001
Eco	192(7.22)	202(7.94)	127(8.28)	171(7.30)	2.257	0.521
Kpn	636(23.92)	657(25.82)	403(26.29)	547(23.37) ^{bc}	6.892	0.075
Spn	103(3.87)	110(4.32)	55(3.59)	86(3.67)	1.934	0.586
Mpn	2(0.08)	2(0.08)	1(0.07)	3(0.13)	0.594	0.898
Cpn	9(0.34)	51(2.00) ^a	11(0.72) ^b	3(0.13) ^{bc}	65.803	<0.001
Mtb	67(2.52)	52(2.04)	37(2.41)	46(1.96)	2.426	0.489
Sau	199(7.48)	288(11.32) ^a	143(9.33) ^{ab}	269(11.49) ^a	30.318	<0.001
Lpn	1(0.04)	2(0.08)	2(0.13)	0(0.00)	3.276	0.351
Hin	246(9.25)	202(7.94)	104(6.78) ^a	196(8.37)	8.260	0.041
MecA	192(7.22)	203(7.98)	116(7.57)	188(8.03)	1.531	0.675
Sma	164(6.17)	165(6.48)	106(6.91)	125(5.34) ^c	4.689	0.196
Pae	396(14.89)	441(17.33) ^a	244(15.92)	401(17.13) ^a	7.164	0.067

注:与春季组比较,^aP<0.05;与夏季组比较,^bP<0.05;与秋季组比较,^cP<0.05。

后,人们习惯于佩戴口罩,降低了传播的可能性。随着新冠疫情的防控力度加大,大部分病原体阳性率在后两年都有所下降,近4年各病原体阳性率总体分布趋势大体一致。

从性别分布来看,本研究结果显示,男性患者阳性率高于女性患者,其中男性患者的Kpn,Pae,Aba,Sma的感染阳性率均高于女性患者。这可能与社会分工及生活习惯有关,男性患者较女性患者更多也增加了其医院感染的可能性。

从年龄分布来看,<18岁组的呼吸道病原体感染阳性率最高,18~59岁组的阳性率最低。可能是因为<18岁组标本中主要以幼儿为主,身体机能和免疫系统发育不完善,>59岁组身体机能下降和各种基础疾病的累积。感染的病人多是老年患者、危重疾病及机体抵抗力弱的患者。<18岁组的Spn,Cpn及Hin的感染阳性率高于另外两组,这与段肖丽等^[9]的研究结果相一致。

从季节分布来看,春季总体阳性率低于其它三个季节,其它各季差异不大。有文献报道,下呼吸道病原体感染与季节分布有一定关联^[9],但本研究并未发现明显联系,可能与不同地方气候环境等因素有关。

综上所述,本研究汇总了近四年来清远地区疑似下呼吸道感染患者的病原学检测结果,分析了十三种下呼吸道病原体的分布特征,有利于下呼吸道感染的临床诊断、治疗及合理用药。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [EB/OL]. [2020 - 11 - 29]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
- [2] Huang S, Chen J, Wang J, et al. Application of MRT-qPCR for pathogen detection of lower respiratory tract infection [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(5):3311-3318.
- [3] 魏晓楠,王娜,伊茂礼,等. LAMP芯片法检测下呼吸道感染性疾病病原体的价值[J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(2):207-211.
- [4] Si Y, Zhang T, Chen N, et al. A LAMP-based system for rapid detection of eight common pathogens causing lower respiratory tract infections [J]. J Microbiol Methods, 2021, 190:106339.
- [5] Zhuo X, Zhao J, Wang L, et al. Development and evaluation of a multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for detecting bacteria associated with lower respiratory tract infection [J]. Int J Infect Dis, 2022, 122:202-211.
- [6] 杨雪飞,彭攀,焦长锁,等. 环介导等温扩增检测在下呼吸道感染病原菌检查中应用价值[J]. 实用预防医学, 2019, 26(6):759-761.
- [7] 刘佳佳,孙静娜,张征,等. 恒温扩增芯片法在ICU肺部感染患者下呼吸道感染病原体检测中的应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(15):1672-1676.
- [8] 毛成晔,范庭涛,蔡兴旺,等. 2018-2020年呼吸科患者下呼吸道感染病原谱和耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(11):1319-1323.
- [9] 段肖丽,周漫,郭晓倩. 12 828 例疑似下呼吸道感染患者病原体检测结果分析[J]. 国际呼吸杂志, 2022, 42(13):1013-1019.

血清 CTGF、IL-6、RLN 水平与产后盆底功能康复效果的关系分析

符剑花^{1*} 周冰² 冯永洪³ 陈才菊¹

[摘要] **目的** 探讨血清结缔组织生长因子(CTGF)、白介素-6(IL-6)、松弛素(RLN)水平与产后盆底功能康复效果的关系。**方法** 选取2020年12月至2022年12月海口市妇幼保健院产后康复科收治的150例产后盆底功能障碍(PFD)患者作为研究对象,对研究对象进行盆底肌功能训练联合生物反馈治疗,持续治疗6周后按照MLD B42盆底表面肌功能评分将患者分为有效组($n=103$)和无效组($n=47$),采用多因素 Logistic 回归分析产后盆底功能康复效果不佳的独立影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 CTGF、IL-6、RLN 检测对产后盆底功能康复效果的诊断效能。**结果** 两组的产次、分娩方式、新生儿出生体重、血清 CTGF、IL-6、RLN 水平比较,差异具有统计学意义($\chi^2=11.687、3.838、10.371$, $t=42.549、34.995、2.021$, $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,产次>1次、新生儿出生体重 ≥ 3500 g、CTGF、IL-6、RLN 为 PFD 患者产后盆底功能康复效果的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 CTGF、IL-6、RLN 单独检测诊断产后盆底功能康复效果的曲线下面积(AUC)为0.965、0.912、0.598。**结论** 血清 CTGF、IL-6、RLN 与孕妇产后盆底功能康复效果密切相关,且血清 CTGF、IL-6 单独检测对产后盆底功能康复效果具有较高的诊断效能,值得推广使用。

[关键词] 结缔组织生长因子;白介素-6;松弛素;产后;盆底功能;康复效果

Analysis of the relationship between serum levels of CTGF, IL-6, RLN and postpartum pelvic floor function rehabilitation

FU Jianhua^{1*}, ZHOU Bing², FENG Yonghong³, CHEN Caiju¹

(1. Department of Postpartum Rehabilitation, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan, China, 570102; 2. Department of Obstetrics, Haikou Maternal and Child Health Care Hospital, Haikou, Hainan, China, 570102; 3. Department of Neonatology, Haikou Maternal and Child Health Care Hospital, Haikou, Hainan, China, 570102)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum connective tissue growth factor (CTGF), interleukin-6 (IL-6) and relaxin (RLN) and the effect of postpartum pelvic floor function rehabilitation. **Methods** 150 patients with postpartum pelvic floor dysfunction (PFD) admitted to the postpartum Rehabilitation Department of Maternal and Child Health Hospital of Haikou City from December 2020 to December 2022 were selected as the research objects. Pelvic floor muscle function training combined with biofeedback therapy was performed on the subjects. After 6 weeks of continuous treatment, the patients were divided into the effective group ($n=103$) and the ineffective group ($n=47$) according to MLD B42 pelvic floor surface muscle function score. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of poor postpartum pelvic floor function rehabilitation. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the diagnostic efficacy of serum CTGF, IL-6 and RLN alone for postpartum

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200133)

作者单位:1.海口市妇幼保健院产后康复科,海南,海口 570102

2.海口市妇幼保健院产科,海南,海口 570102

3.海口市妇幼保健院新生儿科,海南,海口 570102

*通信作者:符剑花, E-mail: fujianhua08982022@163.com

pelvic floor functional rehabilitation. **Results** There were statistically significant differences between the observation group and the control group in terms of delivery times, delivery mode, newborn birth weight, serum levels of CTGF, IL-6 and RLN ($\chi^2=11.687, 3.838, 10.371, t=42.549, 34.995, 2.021, P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that number of births >1 , birth weight $\geq 3\ 500$ g, CTGF, IL-6 and RLN were independent risk factors for postpartum pelvic floor functional rehabilitation in PFD patients ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum CTGF, IL-6 and RLN were 0.965, 0.912 and 0.598 respectively. **Conclusion** Serum CTGF, IL-6 and RLN are closely related to the effect of postpartum pelvic floor functional rehabilitation in pregnant women, and serum CTGF and IL-6 have high diagnostic efficacy for postpartum pelvic floor functional rehabilitation, which is worthy of popularization.

[KEY WORDS] CTGF; IL-6; RLN; Postpartum; Pelvic floor function; Rehabilitation effect

产妇在分娩的过程中,常由于盆底肌肉韧带松弛而出现盆底功能障碍(Pelvic floor dysfunction, PFD),影响产妇产后的生活质量^[1]。其主要的临床表现为小腹坠胀、尿频以及性生活质量不高等,更有甚者出现盆腔脏器脱垂以及尿失禁等现象,使得患者产后的自理能力下降甚至家庭不和谐等^[2]。目前临床上对患者进行盆底肌功能评估多采用影像学方法,但由于价格高昂且对盆腔功能的检查具有一定的局限性,而血清学指标检查能够做到无创且操作简便等,可以用于疾病早筛的诊断。其中结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)作为一种分泌生长因子,能够维持细胞外基质的正常结构,而PFD的发病原因主要为细胞外基质代谢异常以及重构^[3]。PFD患者常伴随局部的炎症反应,而康复治疗能够通过激活机体的活性,改善机体的代谢能力从而缓解患者的局部炎症反应,白介素-6(Interleukin-6, IL-6)作为常见的炎症因子可以反映患者机体的炎症反应程度。松弛素(Relaxin, RLN)主要是由黄体产生的一种妊娠相关的激素,有研究^[4]表明,其与产后PFD的发病的严重程度密切相关,因此RLN可以作为检测PFD病情康复效果的血清学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年12月至2022年12月海口市妇幼保健院产后康复科收治的150例产后盆底功能障碍(PFD)患者作为研究对象,对研究对象进行盆底肌功能训练联合生物反馈治疗,持续治疗6周后按照MLD B42盆底表面肌功能评分将患者分为有效组($n=103$)和无效组($n=47$)。纳入标准:①产后出现子宫脱垂或压力性尿失禁,符合PFD的相关诊断标准^[5];②产后42~90 d回本院复诊;③单胎

分娩存活婴儿。排除标准:①既往有盆腔感染史或手术史;②产道撕裂伤、阴道助产史;③产前已确诊PFD;④合并泌尿系统感染。患者均知情并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过问卷调查以及患者病例信息收集患者的年龄、体质指数、产次、孕次、文化程度、分娩方式、便秘史、糖尿病史新生儿出生体重等资料。

1.2.3 血清学指标检测

患者治疗6周后,于清晨空腹抽取患者静脉血2 mL,以转速3 000 rpm,半径10 cm的速度离心15 min,离心后分离血清置于 -80°C 保存。采用酶联免疫吸附法检测CTGF、IL-6、RLN,试剂盒均由上海研卉生物公司提供^[6-8]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归模型分析影响PFD患者产后盆底功能康复效果的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析血清CTGF、IL-6、RLN对PFD患者产后盆底功能康复效果的诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及血清CTGF、IL-6、RLN水平比较

两组的年龄、体质指数、孕次、文化程度、便秘史、糖尿病史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的产次、分娩方式、新生儿出生体重、CTGF、IL-6、RLN比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料及血清CTGF、IL-6、RLN水平比较
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of general data and serum levels of CTGF, IL-6 and RLN between the two groups [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	有效组 (n=103)	无效组 (n=47)	t/ χ^2 值	P值
年龄			1.904	0.168
20~35岁	79(76.69)	31(65.96)		
>35岁	24(23.31)	16(34.04)		
体质指数			3.340	0.068
≥ 28 kg/m ²	19(18.45)	15(31.91)		
<28 kg/m ²	84(81.55)	32(68.09)		
产次			11.687	0.001
1次	81(78.64)	24(51.06)		
>1次	22(21.36)	23(48.94)		
孕次			0.202	0.653
≥ 3 次	61(59.22)	26(55.32)		
<3次	42(40.78)	21(44.68)		
文化程度			3.559	0.059
大学及以上	63(61.17)	21(44.68)		
高中及以下	40(38.83)	26(55.32)		
分娩方式			3.838	0.050
剖宫产	36(34.95)	9(19.15)		
顺产	67(65.05)	38(80.85)		
便秘史			3.600	0.058
有	24(23.30)	18(38.30)		
无	79(76.70)	29(61.70)		
糖尿病史			3.475	0.062
有	34(33.01)	23(48.94)		
无	69(66.99)	24(51.06)		
新生儿出生体重			10.371	0.001
<3 500 g	27(26.21)	25(53.19)		
≥ 3 500 g	76(73.79)	22(46.81)		
CTGF(μ g/L)	29.12 \pm 9.25	68.34 \pm 20.22	16.335	<0.001
IL-6(μ g/L)	60.27 \pm 20.33	100.76 \pm 22.88	10.873	<0.001
RLN(pg/mL)	53.99 \pm 11.61	58.17 \pm 12.05	2.021	0.045

2.2 影响产后盆底功能康复效果的多因素 Logistic 回归分析

以PFD患者产后盆底功能康复效果(有效=1, 无效=0)作为因变量,以产次(1次=0, >1次=1)、分娩方式(剖宫产=0, 顺产=1)、新生儿出生体重(<3 500 g=0, 3 500 g=1)、CTGF、IL-6、RLN作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析影响PFD患者产后盆底功能康复效果的独立危险因素。多因素 Logistic 回归分析结果显示,产次>1次、新生儿出生体重 ≥ 3 500 g、CTGF、IL-6、RLN为PFD患者产后盆底功能康复效果的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清CTGF、IL-6、RLN对产后盆底功能康复效果的诊断价值

绘制血清CTGF、IL-6、RLN诊断产后盆底功能康复效果的ROC曲线显示,血清CTGF、IL-6、RLN单独检测诊断产后盆底功能康复效果对应的AUC为0.965、0.912、0.598。见表3、图1。

表2 影响产后盆底功能康复效果的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of multiple factors influencing the effect of postpartum pelvic floor functional rehabilitation

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
产次	-1.261	0.378	11.121	0.283	0.135~0.595	0.001
分娩方式	-0.819	0.424	3.725	0.441	0.192~1.013	0.054
新生儿出生体重	1.163	0.368	9.966	3.199	1.554~6.584	0.002
CTGF	0.211	0.042	25.342	1.234	1.137~1.340	<0.001
IL-6	0.094	0.016	34.558	1.099	1.065~1.134	<0.001
RLN	-0.030	0.015	3.915	0.970	0.942~1.000	0.048

表3 血清CTGF、IL-6、RLN对产后盆底功能康复效果的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum CTGF, IL-6 and RLN on postpartum pelvic floor function rehabilitation

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
CTGF(μ g/L)	64.37	0.462	0.804	0.658	0.965	0.921~1.000	<0.001
IL-6(μ g/L)	92.64	0.405	0.781	0.624	0.912	0.865~0.959	<0.001
RLN(pg/mL)	49.33	0.097	0.571	0.526	0.598	0.503~0.694	0.054

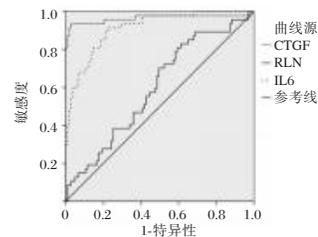


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

PFD作为女性常见的疾病,是指由于盆底支持的构造受损导致的一系列临床症状群,临床表现有膀胱活动过度、肛门失禁、压迫性尿失禁以及盆腔脏器脱垂等。随着国内二胎、三胎政策的逐步放开,PFD的发病率在逐步上升,有研究^[9]表明,产后共有76.51%的概率患有PFD。且长期罹患PFD会影响孕妇产后身心健康,因此在产后对产妇尽早进行盆底功能筛查并进行干预,有利于产妇产后盆底肌功能的恢复^[10]。而对产妇产后盆底功能康复效果进行早期预测,能够有利于医护人员据此对护理方案进行适当的调整,促进产妇产后盆底功能的恢复。

盆底支持结构是由盆底肌肉、筋膜以及韧带等组织相互交错组成的,其中筋膜和韧带能够构成结缔组织和平滑肌,而结缔组织中的成纤维细

胞生成的细胞外基质具有高度扩张的能力,能够直接影响盆底结缔组织的稳定性^[11]。细胞外基质的主要成分胶原蛋白的含量或者是结构发生变动时会导致结缔组织弹性不足,抵抗张力的能力下降,从而导致盆底支持的作用减弱,发生PFD^[12]。本研究发现,产次、分娩方式、新生儿出生体重、CTGF、IL-6、RLN水平均为影响PFD患者康复效果的因素。多因素Logistic回归分析结果显示,产次>1次、新生儿出生体重 $\geq 3\ 500\text{ g}$ 、CTGF、IL-6、RLN为PFD患者产后盆底功能康复效果的独立危险因素。其中,随着孕妇产次的增加,其盆底肌的损伤程度也在逐步累加,使得盆底肌肉支持结构的能力减弱,较产次较少的产妇的盆底肌功能较差,恢复较难,因此需要对产妇采取强度更大的康复训练以恢复其盆底肌功能。分娩方式为顺产意味着产妇在生产的过程中盆底肌会由于胎儿导致的盆底组织的压迫、撕裂而过度拉伸,从而变得松弛,盆底肌功能的损伤程度较剖宫产产妇更多,使得产妇的盆底功能恢复较难。而新生儿的体重过重意味着其对盆底组织的压迫、撕裂程度更强烈,对盆底肌肉支持结构的损伤更大,不利于产妇产后盆底肌的恢复。而CTGF作为由平滑肌、成纤维细胞以及内皮细胞生成的多功能生长因子,具有加快细胞增殖速度以及促进胶原蛋白合成等功能,能够诱导结缔组织增生,加固盆底支持结构^[13]。符剑花等^[14]的研究表明,血清CTGF水平与PFD患者的康复效果密切相关,与本研究结果一致。PFD作为一种炎症相关性疾病,IL-6在损伤引起的炎症反应中起着诱导以及传递的作用,产妇产后进行盆底肌康复训练后,能够激活其组织中的活性分子,促进新陈代谢,并加速炎性物质的吸收,导致IL-6表达水平的下降^[15]。当IL-6过度表达时,产妇的产后康复训练无法完全降低其表达水平,导致产妇的炎症水平仍处于较高状态,不利于其产后盆底功能的恢复^[16]。杨扬等^[17]的研究表明IL-6能够作为诊断PFD和评估疗效的指标,与本研究结果一致。RLN作为黄体分泌生成的多肽类激素,能够抑制胶原蛋白的合成,导致盆腔韧带、肌肉的弹性以及韧度降低,抑制子宫平滑肌的收缩,能够评估子宫以及盆底肌肉松弛程度。

综上所述,血清CTGF、IL-6、RLN与产后盆底功能康复效果具有一定的关系,且血清CTGF、IL-6单独检测对产后盆底功能康复效果具有较高的诊断价值,可以为临床诊断产后盆底功能康复效果提供参考。

参考文献

- [1] Romeikienė KE, Bartkevičienė D. Pelvic-Floor Dysfunction Prevention in Prepartum and Postpartum Periods [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(4):387.
- [2] Dułak NA, Trzciński R. The burden of pelvic floor dysfunction [J]. J Sci Med Sport, 2022, 25(4):293.
- [3] 叶俊彤,李梦熊,费慧,等.女性盆底功能障碍与性功能障碍的关系[J].实用医学杂志,2021,37(17):2204-2209.
- [4] 陈娜,梁琛,李丽霞,等.盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激对PFD者RLX、TIMP-2及ET-1的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):1072-1075+1080.
- [5] 朱开欣,王恺,江华,等.盆底表面肌电筛查对盆底功能障碍性疾病的预测作用[J].实用医学杂志,2020,36(16):2255-2260.
- [6] 邢燕平,徐晓英,李松丽.联合检测血清白介素-10和基质金属蛋白酶-9及松弛素水平评估妊娠期子痫患者病情程度的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(12):1254-1257.
- [7] 闫岚.血清HbA1c、VEGF、CTGF、IL-6检测诊断糖尿病视网膜病的临床价值[J].实用糖尿病杂志,2020,16(5):59-60.
- [8] 徐静,王旭,房桂英,等.产后盆底功能障碍初产妇分娩后血清MMP-1、OPN、CTGF水平变化及其预测效能[J].山东医药,2022,62(9):37-41.
- [9] 马一虎,白璐,王珊珊,等.妊娠期相关女性盆底功能障碍性疾病研究进展[J].陕西医学杂志,2022,51(8):1033-1037.
- [10] 丁匀浚毓,倪晓华,李爱玲,等.不同康复疗法对产后盆底功能障碍的疗效研究[J].中国康复医学杂志,2022,37(12):1693-1696.
- [11] 徐凤娟,沈敏,张萍.自然分娩产妇产后42d盆底功能状况及影响因素分析[J].华南预防医学,2021,47(6):710-713.
- [12] 苏世文,曹晓丽,吴瑾.血清基质金属蛋白酶-1、骨桥蛋白、结缔组织生长因子水平与子宫切除术后患者盆底功能障碍发生的相关性研究[J].中国性科学,2021,30(9):110-113.
- [13] 陈盈希.生物电治疗女性盆底功能障碍性疾病对盆底肌电生理、四维超声参数及血清指标的影响[J].中国医学创新,2023,20(2):36-40.
- [14] 符剑花,韩燕媚,周冰,等.血清MMP-1、CTGF、25-OHD水平与产后盆底功能障碍患者康复效果的关系分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1532-1535+1540.
- [15] Takino K, Kameshima M, Asai C, et al. Efficacy of neuromuscular electro stimulation on muscle strength in elderly patients with diabetes mellitus underwent cardiovascular surgery a multicenter randomized controlled trial [J]. Eur Heart J, 2020, 20(3):16-18.
- [16] 张丹,孙秀云,周丽娜,等.盆底肌肉康复训练联合盆底重建术对女性盆底功能障碍性疾病患者炎症反应及应激反应的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(1):187-191.
- [17] 杨扬,方杰,王萌瑞.盆底功能障碍性疾病患者血清白介素-6和白介素-1 β 水平及临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(21):4903-4906.

复方脑肽节苷脂治疗 3 884 例颅脑损伤患者安全性再评价

谭安军^{1*} 文君² 文娟³ 胡浪⁴ 毕晓梅⁵

[摘要] **目的** 评价并探究复方脑肽节苷脂注射治疗 3 884 例颅脑损伤患者临床安全性。**方法** 应用多中心、前瞻性、大样本医院集中监测方式评估颅脑损伤患者复方脑肽节苷脂治疗安全性,主要评价指标为患者治疗相关情况、转归、不良事件/反应发生率及严重程度,用药前后生命体征及血常规变化。**结果** 患者用药剂量为 6(4,16)mL,注射时间为 90(60,125)min,用药时间为 7(4,11)d;3 884 例患者治疗总有效率为 87.92%;患者不良事件及不良反应发生率分别为 7.13%与 0.28%,轻度、中度、重度不良事件发生率分别为 4.12%、2.78%、0.41%,轻度、中度不良反应发生率分别为 0.18%、0.10%,不良事件及反应涉及机体多个系统;患者用药前后体温、脉搏、呼吸频率、收缩压以及舒张压等比较差异无统计学意义($t=1.662, 1.299, 1.208, 1.852, 0.767; P>0.05$);患者治疗前后红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)异常发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=3.242, 3.170, 3.471; P>0.05$)。**结论** 颅脑损伤患者采用复方脑肽节苷脂治疗疗效显著,安全性高,值得临床推广应用。

[关键词] 复方脑肽节苷脂; 颅脑损伤; 安全性

Reevaluation of the safety of compound porcine cerebroside and ganglioside in the treatment of 3,884 patients with craniocerebral injury

TAN Anjun^{1*}, WEN Jun², WEN Juan³, HU Lang⁴, BI Xiaomei⁵

(1. Department of Pharmacy, Chongqing Yongchuan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China, 402160; 2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area, Chongqing, China, 401121; 3. Department of Pharmacy, Jiangjin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China, 402260; 4. Department of Pharmacy, Siyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, China, 223798; 5. Department of Pharmacy, Siyang People's Hospital of Suqian, Suqian, Jiangsu, China, 223702)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the clinical safety of compound porcine cerebroside and ganglioside in the treatment of 3,884 patients with craniocerebral injury. **Methods** A multi-center, prospective, and large-sample method was adopted to evaluate the safety of compound porcine cerebroside and ganglioside in the treatment of patients with craniocerebral injury. The main evaluation indicators included treatment related conditions, outcome, the incidence rates and severity of adverse events/reactions, changes in vital signs and blood routine before and after medication. **Results** The dosage, injection time and medication time were 6 (4, 16) mL, 90 (60, 125) min, and 7 (4, 11) d. The total effective rate in this study was 87.92%.

基金项目:重庆市永川区科委科技计划项目(自然科学基金项目)(Ycstc,2014nc 5016);重庆市永川区制度创新项目(2021yc-zdcx20004)

作者单位:1. 重庆市永川区中医院药学部,重庆 402160

2. 重庆两江新区第一人民医院药剂科,重庆 401121

3. 重庆市江津区中医院药学部,重庆 402260

4. 宿迁市泗阳县中医院药学部,江苏,宿迁 223798

5. 宿迁市泗阳县人民医院药剂科,江苏,宿迁 223702

*通信作者:谭安军, E-mail:348056084@qq.com

The incidence rates of adverse events and adverse reactions were 7.13% and 0.28%. The incidence rates of mild, moderate, and severe adverse events were 4.12%, 2.78% and 0.41%. The incidence rates of mild and moderate adverse reactions were 0.18% and 0.10%. The adverse events and reactions involved multiple systems. The patients' temperature, pulse, respiratory rate, systolic blood pressure and diastolic blood pressure showed no statistically significant difference before and after medication ($t=1.662, 1.299, 1.208, 1.852, 0.767, P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rates of abnormal red blood cell count (RBC), platelet count (PLT) and white blood cell count (WBC) before and after treatment ($\chi^2=3.242, 3.170, 3.471, P>0.05$). **Conclusion** The use of compound brain peptide gangliosides in the treatment of patients with traumatic brain injury has significant therapeutic effects and high safety, which is worthy of clinical promotion and application.

[KEY WORDS] Compound porcine cerebroside and ganglioside; Craniocerebral injury; Safety

颅脑损伤为暴力直接或者间接作用导致头部损伤,作为神经外科急症类型之一,具有进展迅速、病情危急、残疾率高以及预后差等特点,其病死率居于各种创伤性疾病第一位,严重影响患者生命健康^[1-2]。复方脑肽节苷脂是临床常见纠正脑代谢异常以及营养脑神经药物,其可以发挥修复损伤神经组织、促进神经元蛋白合成、纠正脑神经代谢异常作用^[3]。复方脑肽节苷脂已被应用于多种脑部疾病治疗中,已获得临床医师及患者认可,但是其使用后会出呕吐、腹泻、腹痛甚至休克等不良反应,因此复方制剂尤其是复方制剂注射剂不良反应逐渐成为研究者们关注重点,用药安全性已成为其上市后再评价主要内容之一^[4]。2009年科技部设置了科技专项——“药物上市后再评价技术”,其后针对药物上市后安全性再评价研究逐渐增多,并逐渐积累了一些实践经验以及方法^[5]。本研究将探究复方脑肽节苷脂注射治疗3884例颅脑损伤患者临床安全性,以期为后期临床上应用提供参考依据,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

研究采用多中心、大样本、前瞻性医院集中监测方法设计,依据医院等级、医院位置及医院类型,纳入全国多家三级、二级中医与西医医院。将2020年3月至2022年2月在监测机构至少接受1次复方脑肽节苷脂注射液治疗颅脑损伤患者作为研究对象,纳入标准:颅脑损伤依据颅脑CT以及病史确诊^[6];患者入院后采用格拉斯哥昏迷评分^[7]显示后9~12分;有明确的外伤史;患者受伤6h内入院接受治疗;患者预计生存时间超过3个月;患

者或者家属同意参与研究,研究进行符合《赫尔辛基宣言》中伦理学标准。排除标准:存在癫痫以及颅内占位性病变等脑部疾病者;伴肾脏、心脏以及肝脏等重要脏器功能异常者;过去即存在颅骨结构缺陷、颅脑损伤或者接受过颅骨去骨瓣术治疗者;伴精神类或者神经疾病者;对复方脑肽节苷脂过敏者;处于妊娠期、哺乳期者。在46家医院收集数据,其中二级与三级医院分别14家与32家,西医与中医分别37家与9家,而东部、西部以及中部地区分别17家、19家以及10家。最终纳入研究颅脑损伤患者3884例,其中男2247例,女1637例。通过医院信息系统、实验室(检验科)信息系统等收集病人基本信息、用药信息及不良事件发生情况,并详细记录。

1.2 用药方案

作为非干预性研究,患者治疗方案由临床医师制定,主要包含复方脑肽节苷脂注射液(吉林天成制药有限公司;国药准字H22026472/国药准字H22026457,规格:2 mL/5 mL)用药及其他合并用药,10~20 mL复方脑肽节苷脂注射液溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液或者5%葡萄糖注射液中,以2 mL/min速度缓慢滴注,用药频率1次/日,用药2周为一个疗程或者遵医嘱进行用药治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 复方脑肽节苷脂注射液用药方案

是否为首次应用、首次用药剂量、溶酶体种类、注射时间、用药频率、合并疗法、用药时间。

1.3.2 临床转归

记录患者临床转归情况,具体包含病愈、好转、无改变、加重,病愈为患者NIHSS评分减少率超过90%,无任何后遗症,好转为NIHSS评分减少率范围为45%~90%,存在1~3级病残,无改变为病

情未见改善,存在4~6级病残,加重为NIHSS评分减少率 $\leq 45\%$ 或者评分增加,存在7级伤残^[6]。总有效率=病愈率+好转率。

1.3.3 用药安全性

按照相关标准^[8]统计患者用药期间不良事件或者不良反应发生情况,并根据不良事件或者反应严重程度(轻、中、重)进行分类统计,其中轻度为停药后好转,且不需治疗,中度为患者出现短时间损伤,经治疗后恢复,重度为患者出现短暂甚至永久损伤,需要接受治疗甚至延长住院时间。

1.3.4 生命体征监测

统计患者用药前及用药后1 d体温、脉搏、呼吸频率、收缩压以及舒张压情况。

1.3.5 血常规检查

在用药前及用药后1 d测定患者血常规情况,主要包括红细胞计数(Red blood cell count, RBC)、血小板计数(platelet count, PLT)、白细胞计数(White blood cell count, WBC),三指标正常分别为 $(3.5\sim 5.5)\times 10^{12}/L$ 、 $(100\sim 300)\times 10^9/L$ 、 $(4\sim 10)\times 10^9/L$,否则为异常。

1.4 统计学方法

通过SPSS 20.0软件予以分析处理,呈正态分布计量资料表示为 $(\bar{x}\pm s)$ 形式,行 t 检验,非正态分布计量资料表示为P50(P25, P70),计数资料用频数、频率进行统计描述,差异比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 复方脑肽节苷脂注射液用药方案

患者用药剂量为6(4, 16)mL,注射时间为90(60, 125)min,用药时间为7(4, 11)d,其他资料如首次用药、单次使用溶媒剂量、溶酶体种类、用药频率、合并疗法、合并用药等见表1。

2.2 患者临床转归情况分析

患者病愈、好转、无变化、加重、死亡发生率分别为4.04%、83.88%、11.71%、0.28%、0.08%,总有效率为87.92%。

2.3 患者用药后安全性分析

患者不良事件及不良反应发生率分别为7.13%(277/3 884)与0.28%(11/3 884),轻度、中度、重度不良事件发生率分别为4.12%、2.78%、0.41%,轻度、中度不良反应发生率分别为0.18%、0.10%;

表1 复方脑肽节苷脂注射液用药方案

Table 1 Dosage schedule of compound porcine cerebroside and ganglioside injection

指标		数据
首次用药		2 871(73.92)
用药剂量(mL)		6(4,16)
单次使用溶媒剂量(mL)		221.57 \pm 80.75
溶酶体种类	生理盐水	2 955(76.08)
	葡萄糖	673(17.32)
	其他	256(6.60)
注射时间(min)		90(60,125)
用药频率(次/d)		1.00 \pm 0.05
合并疗法	无	3 875(99.77)
	冷敷	0
	热敷	9(0.23)
用药时间(d)		7(4,11)
合并用药		2 828(98.57)

不良事件主要涉及全身性损伤(1.55%)、呼吸系统(1.29%)、神经系统(1.06%)、胃肠系统(1.83%),不良反应主要涉及皮肤系统(0.05%)、呼吸系统(0.05%)、神经系统(0.03%)、胃肠系统(0.08%)、心血管系统(0.05%);大部分患者不良事件(5.87%)及不良反应(0.28%)均好转。见表2。

表2 患者用药后安全性分析

Table 2 Safety analysis of patients after medication

指标	不良事件(n=277)		不良反应(n=11)		
	n	%	n	%	
严重程度	轻度	163	4.12	7	0.18
	中度	108	2.78	4	0.10
	重度	16	0.41	0	0
累及系统	皮肤系统	22	0.57	2	0.05
	全身性损伤	60	1.55	0	0
	呼吸系统	50	1.29	2	0.05
	神经系统	41	1.06	1	0.03
	胃肠系统	71	1.83	3	0.08
	心血管系统	28	0.72	2	0.05
转归	其他系统	78	2.01	2	0.05
	痊愈	92	2.37	4	0.10
	好转	136	3.50	7	0.18
	未好转	33	0.85	0	0
	不详	3	0.80	0	0
	死亡	13	0.34	0	0

2.4 患者用药前后生命体征变化

患者用药前后体温、脉搏、呼吸频率、收缩压以及舒张压等比较差异没有统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 患者用药前后血常规变化

患者治疗前后RBC、PLT、WBC异常发生率比较差异没有统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 患者用药前后生命体征变化 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes in vital signs of patients before and after medication ($\bar{x}\pm s$)

指标	用药前	用药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
体温(°C)	36.55±0.38	36.53±0.37	1.662	0.097
脉搏(次/min)	81.32±17.44	80.97±16.14	1.299	0.194
呼吸频率(次/min)	19.57±4.42	19.48±4.87	1.208	0.227
收缩压(mmHg)	145.06±28.21	144.23±27.64	1.852	0.064
舒张压(mmHg)	83.56±15.60	83.37±15.27	0.767	0.443

表4 患者用药前后血常规异常情况比较

Table 4 Comparison of blood routine abnormalities before and after medication

指标	治疗前		治疗后		χ^2 值	<i>P</i> 值
	例	%	例	%		
RBC异常	762	19.62	826	21.27	3.242	0.072
PLT异常	859	22.12	925	23.82	3.170	0.075
WBC异常	239	6.15	280	7.21	3.471	0.062

3 讨论

复方脑肽节苷脂是以次黄嘌呤、多肽以及神经节苷脂为主的神经营养药物,其中次黄嘌呤与多肽可以介导脑组织中物质与能量代谢过程,而神经节苷脂则可以介导神经元分化、生长以及再生过程,均可以促进脑组织损伤修复^[9-10]。动物实验结果显示宫内缺氧小鼠脑损伤采用复方脑肽节苷脂处理后有助于减轻小鼠神经功能损伤,其作用机制为复方脑肽节苷脂抑制小鼠星形胶质细胞激活,诱导神经细胞突触以及轴突再生,进而发挥神经保护作用^[11]。复方脑肽节苷脂对控制性皮质撞击所致灰质和白质损伤具有明显神经保护作用,激活Nrf2信号和减轻氧化应激介导的钙蛋白酶激活可能是复方脑肽节苷脂保护脑损伤的机制之一^[12-13]。老年脑梗死后认知功能障碍患者接受盐酸多奈哌齐片联合复方脑肽节苷脂治疗,可以改善患者运动功能、神经损伤以及认知功能,同时可以明显改善患者C反应蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原、同型半胱氨酸等指标水平,盐酸多奈哌齐片联合复方脑肽节苷脂治疗用于治疗脑组织损伤疗效显著及安全性高^[14]。李兴明等^[15]研究显示急性脑梗死采用复方脑肽节苷脂注射液治疗可以明显改善患者神经功能损伤,同时抑制患者体内超敏C反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶A2以及神经元特异性烯醇化酶水平,且不会增加患者不良反应。国外研究也显示复方脑肽节苷脂注

射液可以防止神经元凋亡,通过减少 $\alpha\beta$ 积累、抑制炎症反应和氧化应激对阿尔兹海默症发挥保护作用^[16]。可见脑损伤应用复方脑肽节苷脂注射液治疗有助于减轻脑组织损伤,促进脑神经修复,其治疗疗效显著。本研究中患者治疗总有效率为87.92%,也证实了复方脑肽节苷脂注射液用于颅脑损伤治疗安全性。

本研究患者不良事件及不良反应发生率分别为7.13%与0.28%,不良事件或者不良反应均为轻度或中度,患者大部分通过停药或者对症治疗获得好转,且用药前后患者生命体征及血常规未出现明显变化,显示颅脑损伤患者应用复方脑肽节苷脂注射液治疗安全性高。本研究中患者复方脑肽节苷脂用药剂量为6(4,16)mL,注射时间为90(60,125)min,用药时间为7(4,11)d,所有患者在进行用药时均严格把握用药指征,这在一定程度上有助于防止用药不良反应及事件发生。另一项研究显示重症颅脑损伤接受亚低温治疗患者加用复方脑肽节苷脂治疗后不良反应并未明显增加,也证实复方脑肽节苷脂用药安全性^[17]。但是本研究结果也证实,复方脑肽节苷脂注射液应用后不良事件及不良反应涉及多个系统,多见于呼吸系统与胃肠系统,因此在患者用药前需要仔细询问是否存在过敏史及各种伴随疾病,依据患者情况进行用药,合理用药是防止患者用药后不良反应发生重点。

综上所述,颅脑损伤患者接受复方脑肽节苷脂注射液治疗后偶有不良事件发生,但是不良反应发生率较低,疗效显著,且治疗安全性高。尽管如此,后期依然需要参照国内外研究者对于上市后药物安全性评估经验,通过自发上报、主动监测、登记注册、医院集中检测等多种方法,更充分评估复方脑肽节苷脂注射液安全性,为患者安全用药提供更有效参照依据。

参考文献

- [1] Yazar U. Penetrating craniocerebral nail gun injury in a child: a case report [J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37(4): 1345-1349.
- [2] 闵怀伍,强京灵.亚低温与纳洛酮治疗急性颅脑损伤疗效研究[J].陕西医学杂志, 2019, 48(10):1310-1312.
- [3] Zhang YL, Wei LY, Yao HW, et al. Effects of compound porcine cerebroside and ganglioside on neurotoxicity caused by oxaliplatin chemotherapy: preliminary results [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(12):5441-5448.

- [4] Niu F, Qian K, Qi H, et al. Antiapoptotic and Anti-Inflammatory Effects of CPCGI in Rats with Traumatic Brain Injury [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16(1):2975-2987.
- [5] 凌霄,李春晓,李学林,等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9):5363-5367.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者I临床神经功能损伤程度评分标准(1995)及临床疗效评定标准[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6):381-383.
- [7] Green SM, Haukoos JS, Schriger DL. How to Measure the Glasgow Coma Scale [J]. *Ann Emerg Med*, 2017, 70(2):158-160.
- [8] 李利军,胡晋红,王卓,等. 药品不良反应严重程度分级评分标准的制定及药品不良反应严重度指数的应用[J]. *药学服务与研究*, 2008, 8(1):9-13.
- [9] 翟明明,邹俊杰,李昭盈. 复方脑肽节苷脂联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效及其对血清 S100 β 、NSE、8-iso-PGF2 α 和 MDA 水平的影响[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5):1060-1065.
- [10] Zahran EM, Sayed AM, Abdelwahab MF, et al. Identifying the specific-targeted marine cerebrosides against SARS-CoV-2: an integrated computational approach[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(57):36042-36059.
- [11] 张福华,范文娟,华新宇,等. 复方脑肽节苷脂可改善宫内缺氧新生模型小鼠脑损伤并促进突触再生[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(11):1689-1694.
- [12] Niu F, Qian K, Qi H, et al. CPCGI Reduces Gray and White Matter Injury by Upregulating Nrf2 Signaling and Suppressing Calpain Overactivation in a Rat Model of Controlled Cortical Impact[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16(2):1929-1941.
- [13] 陈旭东,华新宇,孙丹华,等. 复方脑肽节苷脂减轻宫内缺氧后新生小鼠脑损伤并促进小脑肽4(CBLN4)表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2019, 35(8):721-726.
- [14] 吴群强,廖春华,焦卉朵,等. 复方脑肽节苷脂注射液联合盐酸多奈哌齐片治疗老年脑梗死后认知障碍[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(11):2258-2261.
- [15] 李兴明,刘娟娟,陈俊斌,等. 复方脑肽节苷脂注射液对急性脑梗死的临床疗效及对患者 Lp-PLA2 hs-CRP NSE 水平的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(3):393-397.
- [16] Wang X, Zhao J. Neuroprotective effect of CPCGI on Alzheimer's disease and its mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1):115-122.
- [17] 黄伟毅,关良劲. 亚低温联合复方脑肽节苷脂注射液治疗重症颅脑损伤的临床疗效及生活质量研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(2):100-104.

(上接第 1666 页)

- [18] He S, Wei Y, Lin L, et al. The prevalence and molecular characterization of ($\delta\beta$) - thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in the Chinese Zhuang population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(3): e22304.
- [19] Zhuang J, Jiang Y, Wang Y, et al. Molecular analysis of α -thalassemia and β -thalassemia in Quanzhou region Southeast China[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 73:278-282.
- [20] 韦媛,林丽,陈碧艳,等. 广西地区中国型 G γ +(A $\gamma\delta\beta$)0 地中海贫血的发病情况及表型特征[J]. *山东医药*, 2016, 56(37):58-60.
- [21] 陈剑虹,钟泽艳,官志扬,等. 33 例中国型 G γ +(A $\gamma\delta\beta$)0 地中海贫血病例的临床分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2017, 9(6):396-400.
- [22] Changsri K, Akkarapathumwong V, Jamsai D, et al. Molecular mechanism of high hemoglobin F production in Southeast Asian-type hereditary persistence of fetal hemoglobin [J]. *Int J Hematol*, 2006, 83(3):229-237.
- [23] Wu Y, Yao Q, Zhong M, et al. Genetic research and clinical analysis of deletional Chinese G γ +(A $\gamma\delta\beta$) 0 -thalassemia and Southeast Asian HPFH in South China [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(12):2747-2753.
- [24] 杜丽,王继成,秦丹卿,等. 中国型 G γ +(A $\gamma\delta\beta$)0 地中海贫血及东南亚型 HPFH 的临床表型研究及遗传咨询[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(4):305-308.
- [25] Borg J, Georgitsi M, Aleporou-Marinou V, et al. Genetic recombination as a major cause of mutagenesis in the human globin gene clusters[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(18):1839-1850.
- [26] Huang J, Shang X, Zhao Y, et al. A novel fusion gene and a common α 0-thalassemia deletion cause hemoglobinH disease in a Chinese family[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2013, 51(1):31-34.
- [27] 胡俊杰,陈鑫苹,张继业,等. 一个黎族 α -地中海贫血融合基因遗传家系的鉴定[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(4):1525-1531.
- [28] 杨敏,李彩云,雷冬竹,等. 高通量测序技术在湖南省郴州市苏仙、北湖两区 11212 例孕妇地中海贫血基因筛查中的应用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(1):188-192.
- [29] 陈扬,张淑芳,王婵,等. 高通量测序技术在地中海贫血防控中应用的效果评价[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(6):645-649.

sST2、NLR 与冠心病预测诊断及严重程度相关性分析

高顶¹ 赵茜² 高磊¹ 刘进军^{3*}

[摘要] **目的** 探讨血清可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)水平对于冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)诊断意义及其病变严重程度相关性。**方法** 收集2020年5月至2021年10月因胸痛就诊于蚌埠医学院第一附属医院心血管内科并接受冠状动脉造影的患者作为研究对象;根据入选标准,纳入CHD组(196例),同时选取冠脉造影正常患者纳入对照组(100例),其中CHD组患者根据相应诊断标准,又分为急性心肌梗死(AMI)组56例,不稳定型心绞痛(UA)组76例和稳定型心绞痛(SA)组64例。所有组别均行血清sST2及NLR检测,比较各组间一般资料、生化检查、血清sST2及NLR水平差异。应用二元Logistic分析CHD的独立预测因子;应用ROC曲线评估二者预测CHD的效能;并分析其与冠状动脉病变严重程度(Gensini积分)的相关性。**结果** CHD组sST2及NLR水平均高于对照组,差异有统计学意义($Z=-10.55$ 、 -8.76 ,均 $P<0.05$);二元Logistic分析显示sST2、NLR为冠心病的独立预测因子($P<0.05$);sST2、NLR水平在AMI组>UA>SA组,差异均有统计学意义($H=50.47$ 、 35.95 ,均 $P<0.05$);ROC曲线显示:sST2、NLR二者联合预测CHD其AUC为0.91,相应的灵敏度为83.70%、特异度为93.00%,优于单一检测($P<0.05$);Spearman相关性显示:sST2、NLR水平随着冠状动脉Gensini评分增高而逐渐升高($P<0.05$)。**结论** sST2及NLR水平可作为预测CHD敏感、有效的生物学指标,二者水平更与CHD严重程度存在正相关。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病; sST2; NLR; 冠脉病变严重程度

Correlation of sST2 and NLR with the diagnosis and severity of coronary artery disease

GAO Ding¹, ZHAO Qian², GAO Lei¹, LIU Jinjun^{3*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233000; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233000; 3. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233004)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the significance of serum soluble growth-stimulated expression gene 2 protein (sST2) and neutrophil count/lymphocyte count (NLR) levels for the diagnosis of coronary artery atherosclerotic heart disease (CHD) and their correlation with the severity of lesions. **Methods** Patients who visited the Department of Cardiovascular Medicine of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College for chest pain and underwent coronary angiography from May 2020 to October 2021 were collected as study subjects. According to the inclusion criteria, the CHD group (196 cases) was included, while patients with normal coronary angiography were selected as the control group (100 cases). According to the corresponding diagnostic criteria, the patients in the CHD group were subdivided into the acute myocardial infarction (AMI) group (56 cases), the unstable angina (UA) group (76 cases) and the stable angina (SA) group (64 cases). All groups were tested for serum sST2 and NLR. General data, biochemical tests, serum

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2021A0818)

作者单位:1. 蚌埠医学院第二附属医院心血管内科,安徽,蚌埠 233000

2. 蚌埠医学院第一附属医院儿科,安徽,蚌埠 233000

3. 蚌埠医学院第一附属医院心血管内科,安徽,蚌埠 233004

*通信作者:刘进军, E-mail: ljj19740828101@163.com

sST2 and NLR levels were compared among the groups. Binary logistic analysis was applied to analyze the independent predictors of CHD; ROC curves were applied to assess the efficacy of the indexes in predicting CHD; Their correlation with the severity of coronary artery lesions (Gensini score) was analyzed. **Results** The levels of sST2 and NLR were higher in the CHD group than that in the control group, and the differences were statistically significant ($Z=-10.55, -8.76, P<0.05$). Binary logistic analysis showed that sST2 and NLR were independent predictors of coronary heart disease ($P<0.05$). The sST2 and NLR levels were statistically significant in the AMI group >UA >SA group ($H=50.47, 35.95, P<0.05$). The ROC curve showed that the combination of sST2 and NLR predicted CHD with an AUC of 0.91, corresponding to a sensitivity of 83.70% and specificity of 93.00%, which was superior to that of a single assay ($P<0.05$). Spearman's correlation test showed that the levels of sST2 and NLR increased gradually with the increase of coronary Gensini score ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of sST2 and NLR can be used as sensitive and effective biological indicators in predicting CHD, and the levels of both are positively correlated with the severity of CHD.

[KEY WORDS] CHD; sST2; NLR; Severity of coronary lesions

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CHD)是指因冠脉血管粥样硬化,造成管腔狭窄或者阻塞,导致心肌缺血、缺氧甚至坏死的一种心脏病,简称冠心病^[1]。近年来,CHD临床表现较以往有明显变化,不典型病例及无症状者所占比例较以往明显升高,导致CHD的诊断难度增加、漏诊率增大。因而寻找能够协助早期诊断及危险分层且操作便捷的生物标志物,以减少心血管事件,降低医疗风险,成为近年来医疗工作者研究的方向。所选生物标志物首先必须具有特异性强和灵敏度高等特点,其次所选取的生物标志物应无显著个体差异,且稳定性、重复性强,能为受试者所接受。其中sST2^[2-3]及NLR^[4]因符合上述要求且在CHD的诊断、预后评估及指导治疗等方面作用突出,成为目前研究热点。本文通过检测患者sST2及NLR的表达水平探讨其在预测CHD患者中的意义及其与病变严重程度的相关性,从而帮助早期识别CHD患者,并通过尽早干预治疗,延缓冠状动脉病变的进展,降低严重不良心血管事件的发生率,提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2020年5月至2021年10月就诊于蚌埠医学院第一附属医院心血管内科并接受冠状动脉造影确诊CHD的患者196例作为研究对象(CHD组),其中男100例,女96例,平均年龄(61.19 ± 5.89)岁;CHD组又分为:①急性心肌梗死组(AMI),共56例,其中男32例,女24例,年龄(61.50 ± 6.72)岁;②不稳定型心绞痛组(UA),共76

例,男40例,女36例,平均年龄(60.73 ± 5.63)岁;③稳定型心绞痛组(SA),共64例,其中男28例,女36例,平均年龄(61.45 ± 5.46)岁。选择同期因胸痛来本院行冠脉造影检查排除冠脉病变者100例作为对照组,其中男47例,女53例,平均年龄(59.01 ± 9.76)岁。纳入标准:因胸痛就诊于本院心内科并行冠状动脉造影的患者。CHD分组依据《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)》^[5],SA分组依据2018年版《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[6]。排除标准:①冠心病合并其他类型的心血管疾病,如慢性心力衰竭、心脏瓣膜病、原发性心肌病等;②合并恶性肿瘤、甲状腺疾病或免疫、血液系统疾病、肝肾功能不全等;所有研究对象及家属均签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

记录患者相关临床资料,包括身高、体重、性别、年龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史,并计算身体质量指数(Body Mass Index, BMI) $BMI = \text{体重}/\text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$,常规生化指标采用贝克库尔特有限公司AU5811自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、总胆红素、总胆汁酸、血肌酐。采集生化指标的血液标本前需至少禁食8h以上。

1.2.2 检测方法

入组患者立即抽取肘静脉血,一份用普朗医疗XFA6100血液细胞自动分析仪测定中性粒细胞及淋巴细胞计数并计算NLR值;一份予以15 min(3 000 r/min,半径为50 mm)离心处理,在无溶血的情况下分离上层血清,将获得的血清置于 -80°C 冰箱以备检测,所有样本同一批次完成。用双抗夹心(ELISA)

方法检测sST2蛋白水平,参考值为0~35.0 ng/mL。

1.2.3 冠脉造影分析

入组患者均采用贾金斯(Judkins)法行冠状动脉造影检查,并采用Gensini积分法^[7]评估冠状动脉病变程度。根据冠状动脉狭窄严重程度赋予基础评分,冠脉血供评分为每一支冠状动脉的基础评分乘以系数的值,各病变血管得分总和记为该患者冠脉病变严重程度的总评分。冠状动脉病变支数评价方法:根据造影结果,任一支冠脉血管狭窄程度超过50%主要冠脉记为冠脉病变血管,其中左主干病变记为两支(其与前降支或回旋支病变不叠加,最多记为2支),左前降支(含主要对角支)、左回旋支(含主要边缘支)、右冠病变(含后降支和左室后侧支)各记为一支。

1.2.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。采用K-S正态性检验或直方图检验计量资料的正态性,服从正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本T检验或单因素方差分析;非正态分布的资料以分位数表示,通过Mann-Whitney U检验或K-W检验比较组间差异;计数资料以 $n(\%)$ 表示,通过卡方检验比较组间差异。采用Spearman相关系数进行相关性分析。采用二元logistic回归模型分析患者独立预测因子,并通过ROC曲线对影响因素进行诊断分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料及实验室检查结果对比

两组年龄、高血压患病率、糖尿病患病率、吸烟率、低密度脂蛋白、sST2、NLR水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的性别、BMI、高密度脂蛋白、总胆红素、总胆汁酸、血肌酐进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 二元Logistic分析

将年龄、高血压、糖尿病、吸烟、低密度脂蛋白、sST2、NLR均纳入二元Logistic分析,结果显示:sST2、NLR为CHD的独立预测因子($P < 0.05$)。见表2。

2.3 CHD组间sST2、NLR水平比较

sST2、NLR水平在CHD各组间明显差异,差异有统计学意义 $P < 0.05$,其中,sST2、NLR水平均在AMI组>UA组>SA组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 CHD组与对照组基本资料及实验室指标比较
[[$\bar{x} \pm s$], $n(\%)$]

Table 1 Comparison of basic information and laboratory indicators between CHD group and control group
[[$\bar{x} \pm s$], $n(\%)$]

指标	对照组	CHD组	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
年龄(岁)	59.01±9.76	61.19±5.89	-2.05	0.04
男性 $n(\%)$	47(0.47)	100(0.51)	0.42	0.51
BMI(kg/m ²)	24.92±2.17	24.27±3.21	1.82	0.07
高血压 $n(\%)$	49(0.49)	127(0.648)	6.85	0.01
糖尿病 $n(\%)$	37(0.37)	102(0.52)	6.01	0.01
吸烟史 $n(\%)$	34(0.34)	92(0.469)	4.53	0.03
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.56(1.34, 1.68)	1.63(1.33, 1.77)	-1.53	0.13
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.47 (2.34, 2.76)	2.65(2.37, 2.85)	-2.27	0.02
总胆红素(μ mol/L)	16.45 (13.65, 17.67)	16.31 (13.45, 17.56)	-0.41	0.69
总胆汁酸(μ mol/L)	6.50(5.38, 8.28)	6.70(5.53, 8.6)	-0.69	0.49
血肌酐(μ mol/L)	66.00 (58.25, 76.5)	68.00(60, 77)	-0.98	0.33
sST2(ng/mL)	16.15 (12.33, 18.20)	35.60 (22.03, 43.95)	-10.55	$P < 0.05$
NLR	1.56(1.35, 1.82)	2.49(1.67, 3.28)	-8.76	< 0.05

表2 影响CHD因素的Logistic回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of factors affecting CHD

变量	β 值	SE	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	P值
年龄(岁)	0.015	0.03	0.34	1.015(0.97~1.07)	0.56
高血压(n)	0.22	0.41	0.29	1.247(0.56~2.77)	0.59
糖尿病(n)	0.648	0.42	2.33	1.911(0.83~4.39)	0.13
吸烟(n)	-0.15	0.42	0.12	0.864(0.38~1.96)	0.73
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.48	0.37	1.65	1.615(0.78~3.36)	0.20
sST2(ng/mL)	0.14	0.03	27.72	1.155(1.10~1.22)	< 0.001
NLR	1.56	0.38	16.50	4.754(2.24~10.09)	< 0.001

表3 sST2、NLR在CHD各组间水平比较

Table 3 Comparison of sST2 and NLR levels among CHD groups

组别	sST2	NLR
AMI组	56.6(37.25, 86.35)	3.29(2.48, 4.38)
UA组	36.05(17.70, 42.65) ^a	2.49(1.59, 3.26) ^a
SA组	35.20(20.1, 35.6) ^{ab}	2.07(1.56, 2.55) ^{ab}
H值	50.47	35.95
P值	< 0.05	< 0.05

注:与AMI组比较,^a $P < 0.05$;与UA组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 sST2、NLR及二者联合对CHD诊断的预测价值

sST2、NLR、二者联合预测CHD其AUC为0.91,灵敏度为83.70%、特异度为93.00%,优于单一检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 sST2、NLR及二者联合诊断CHD的诊断性能评价
Table 4 Evaluation of the diagnostic performance of sST2, NLR and the combination of the two in the diagnosis of CHD

指标	AUC(95% CI)	cutoff	敏感度	特异度	P值
sST2	0.88(0.84~0.91)	19.65	0.827	0.870	0.001
NLR	0.80(0.75~0.85)	2.00	0.684	0.860	0.001
sST2+NLR	0.91(0.88~0.94)		0.837	0.930	0.001

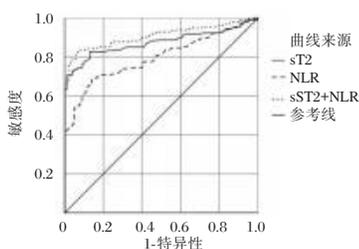


图1 ROC曲线
Figure 1 ROC curve

2.5 血清sST2和NLR水平与CHD严重程度关系

Spearman相关性显示:sST2($r=0.73$)、NLR($r=0.44$)的水平均与Gensini评分呈正相关。

3 讨论

作为临床上最常见的心血管疾病,CHD严重威胁着人类的生命健康。对CHD的诊断及治疗,虽然临床上取得了很大的进步,但该病目前仍是老年人死亡因素中风险率和发病率最高的疾病类型。众多研究证实多种炎症标志物^[8]与CHD的发生、发展过程密切相关,其中sST2及NLR成为临床工作者近年来研究的方向。

ST2主要包括4个亚型:跨膜型ST2(ST2L)、可溶性ST2(sST2)、跨膜变异型ST2V和ST2LV。sST2具有促进冠状动脉粥样硬化的进展作用,其机制如下:Th1细胞参与的免疫应答加速动脉粥样硬化,冠状动脉粥样硬化会导致管腔狭窄^[9]。而Th2型细胞的免疫反应可抑制动脉粥样硬化进程,改善心功能。IL-33/ST2通路可诱导Th1向Th2转换,从而抑制动脉粥样硬化进展,同时减少粥样斑块的炎症反应,减轻血管内皮的损伤,并阻抑不稳定性斑块的形成^[10]。并改善心功能^[11-12]。sST2作为一种诱饵受体与IL-33结合,竞争性抑制对心脏有保护作用的IL-33/ST2通路,从而诱发冠状动脉粥样硬化的进展、不稳定性斑块破裂,并导致心血管事件的发生^[13]。

研究证实中性粒细胞和淋巴细胞均参与机体的免疫炎症反应,且在冠状动脉粥样硬化的进程

中起关键作用。中性粒细胞参与特异性免疫反应,在炎症反应刺激下可分泌引起血管壁变性的炎性介质,并促进动脉粥样硬化斑块的形成与破裂,加重血管炎性反应,并反馈刺激中性粒细胞增值;淋巴细胞具有抗动脉粥样硬化的作用,参与机体免疫系统的调控。当血管炎症反应刺激时,人体的肾上腺分泌大量内源性皮质醇,抑制淋巴细胞的生成,相应的中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(NLR)水平升高^[14-15]。因此NLR在CHD的发病、进展与恶化过程中起着显著促炎作用以致加重斑块破裂、脱落,甚至导致AMI的发生,或可成为CHD的炎性标志物。

本研究显示年龄、高血压、糖尿病、吸烟、低密度脂蛋白、sST2、NLR与冠心病密切相关,将相关因子纳入二元Logistic分析进一步分析显示,结果显示sST2的OR为1.16、NLR的OR为4.75,二者均可作为CHD的独立预测因子。应用ROC曲线表明二者对CHD均有较高的预测价值,sST2价值大于NLR,二者联合AUC为0.91预测价值最高。在Spearman相关性检验分析中,sST2、NLR的水平与Gensini相关性系数分别为0.73、0.44,sST2又表现出较大的优势。本研究中两个因子均具有较高的敏感度及特异度,对于CHD的预测价值及严重程度评估方面均表现出较高的临床价值,二者联合检测预测价值高于任一单一指标。由此可见血清sST2、NLR因子可作为CHD新的预测因子,可为临床工作提供新的方向。本研究可能受限于地理、环境、人群等影响,难免存在一定的差异,今后仍需大量研究证实。在今后的研究中,可对受试患者进行随访观察,进一步探究sST2、NLR与CHD预后的关系。

参考文献

- [1] 刘俊逸,王延鹏. 血浆LncRNA TUG1水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性[J]. 热带医学杂志, 2020,20(11): 1415-1419.
- [2] Marino R, Magrini L, Orsini F, et al. Comparison Between Soluble ST2 and High-Sensitivity Troponin I in Predicting Short-Term Mortality for Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain[J]. Ann Lab Med, 2017, 37(2): 137-146.
- [3] Bahuleyan CG, Alummoottil GK, Abdullakutty J, et al. Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction-A multicenter study[J]. Indian Heart J, 2018, 70 Suppl 1: S79-S84.

血清LRG1联合 β -catenin在DLBCL患者诊断与预后评估的应用

孙雷 范艳玲 张诒田 孙宗文*

[摘要] **目的** 探讨血清富亮氨酸 α -2糖蛋白-1(LRG1)联合经典Wnt信号通路关键调控蛋白 β -连环蛋白(β -catenin)在弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)诊断与预后评估中的应用价值。**方法** 选取2017年10月至2019年10月济宁医学院附属金乡医院收治的86例DLBCL患者作为研究组,选择同期于本院接受治疗的淋巴结反应增生(RLNH)患者80例作为对照组;所有DLBCL患者给予R-CHOP方案化疗并评估化疗效果,分为缓解组和未缓解组;比较各组血清LRG1、 β -catenin水平,分析血清LRG1、 β -catenin水平与DLBCL患者临床病理特征的关系;分析血清LRG1、 β -catenin在DLBCL患者诊断与预后评估的应用价值。**结果** 研究组血清LRG1、 β -catenin水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。DLBCL不同临床分期、淋巴细胞计数、美国东部协作肿瘤组体质状态(ECOG PS)评分及有无骨髓侵犯、结节受累患者血清LRG1、 β -catenin水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。DLBCL患者经R-CHOP方案化疗后缓解组患者血清LRG1、 β -catenin水平显著低于未缓解组($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,LRG1、 β -catenin及两者联合诊断DLBCL的曲线下面积(AUC)分别为0.791、0.756及0.807,联合检测的AUC显著高于单一检测($P<0.05$)。COX多因素回归分析结果显示,血清LRG1、 β -catenin与临床分期、骨髓侵犯、结节受累均为DLBCL患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清LRG1、 β -catenin在DLBCL患者中明显升高,二者均是影响DLBCL患者预后的独立危险因素,联合检测其水平对于DLBCL的诊断、治疗及预后具有显著价值。

[关键词] 弥漫性大B细胞淋巴瘤;富亮氨酸 α -2糖蛋白-1; β -连环蛋白

Serum LRG1 combined with β -catenin in the diagnosis and prognosis assessment of DLBCL patients

SUN Lei, FAN Yanling, ZHANG Yitian, SUN Zongwen*

[Department of Hematology and Oncology, Jinxiang Hospital Affiliated to Jining Medical College (Jinxiang County People's Hospital), Jining, Shandong, China, 272200]

[ABSTRACT] **Objective** To explore the role of serum leucine-rich α -2 glycoprotein-1 (LRG1) combined with the key regulator protein β -catenin (β -catenin) of the canonical Wnt signaling pathway in the diagnosis and clinical significance of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A total of 86 patients with DLBCL treated in Jinxiang Hospital Affiliated to Jining Medical College from October 2017 to October 2019 were selected as the research group, and 80 patients with reactive lymph node hyperplasia (RLNH) treated in our hospital during the same period were selected as the control group. All DLBCL patients were given R-CHOP chemotherapy, and the effect of chemotherapy was evaluated, and they were divided into the remission group and the non-remission group. The serum LRG1 and β -catenin levels were compared among the groups, and the relationship between the serum LRG1 and β -catenin levels and the clinicopathological features of DLBCL patients was analyzed. The application of serum LRG1 and β -catenin in the diagnosis and prognosis assessment of DLBCL patients was analyzed. **Results** The serum LRG1 and β -catenin levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Statistically significant

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS203)

作者单位:济宁医学院附属金乡医院(金乡县人民医院)血液肿瘤科,山东,济宁 272200

*通信作者:孙宗文, E-mail: writetozw@sina.com

differences were found in the comparison of different clinical stages of DLBCL, lymphocyte counts, Eastern Cooperative Oncology Group Physical Status (ECOG PS) scores and serum LRG1 and β -catenin levels in patients with or without bone marrow invasion and nodal involvement ($P<0.05$). After 86 patients were treated with R-CHOP chemotherapy, 65 cases remitted, the remission rate was 75.6%, and the serum LRG1 and β -catenin levels of patients in the remission group were significantly lower than those in the non-remission group ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of LRG1, β -catenin and combined in the diagnosis of DLBCL were 0.791, 0.756 and 0.807, respectively. The results of COX multivariate regression analysis on the prognosis and survival factors of DLBCL patients showed that serum LRG1, β -catenin, clinical stage, bone marrow invasion, and nodular involvement were all independent risk factors for the prognosis of DLBCL patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum LRG1 and β -catenin are significantly elevated in DLBC, both of which are independent risk factors affecting the prognosis of DLBCL patients.

[KEY WORDS] Diffuse large B-cell lymphoma; Leucine-rich alpha-2 glycoprotein-1; Beta-catenin

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤的常见病理学类型^[1], DLBCL 在临床特征及遗传学上具有异质性, 一些患者在治疗过程中易出现耐药, 继而转化为难治性或复发性 DLBCL, 导致患者预后较差^[2]。DLBCL 具有侵袭性高、转移快等特点, 因此, 对于临床专科医师而言, 通过可靠指标了解和预测 DLBCL 患者疾病进程和治疗转归十分重要。研究表明^[3], 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 (Leucine-rich-alpha-2-glycoprotein-1, LRG1) 可通过促进上皮细胞向间质细胞转化、促进异常血管增生、调节肿瘤细胞凋亡等过程参与多种肿瘤的发生发展, 但目前对于 LRG1 在 DLBCL 中的作用研究尚不多见。Wnt 通路在恶性肿瘤细胞增殖和转化过程中发挥重要作用, β -连环蛋白 (β -catenin) 为 Wnt 信号通路活化过程中的关键蛋白因子, 其与恶性肿瘤进展过程密切相关^[4]。本研究通过分析 DLBCL 患者血清 LRG1、 β -catenin 水平, 并探讨二者与 DLBCL 临床病理特征的相关性分析二者在 DLBCL 诊断与预后评估中的应用价值, 具体总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月济宁医学院附属金乡医院收治的 86 例初治 DLBCL 患者作为研究组, 纳入标准: ①符合《中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南》^[5]中 DLBCL 的诊断标准, 并经病理检查确诊; ②临床资料和随访资料完整; ③对本研究知情同意并签署知情同意书; ④能够接受 R-CHOP 方案化疗。排除标准: ①合并肝肾心肺等脏器功能严重障碍者; ②合并严重感染、免疫

系统疾病、凝血功能异常及神经系统疾病者; ③合并其他原发性肿瘤者; ④无法配合完成研究者。研究组男 47 例, 女 39 例, 年龄平均 (52.2±3.9) 岁, >60 岁 30 例, ≤60 岁 56 例; 临床分期^[5]: I 期 29 例、II 期 24 例、III 期 20 例、IV 期 13 例; 病理类型: 生发中心 B 细胞 (germinal center B cell, GCB) 42 例, 非生发中心 B 细胞 (nGCB) 44 例; 美国东部协作肿瘤组体质状态^[6] (Eastern Cooperative Oncology Group physique state, ECOG PS) 评分 ≤2 分 62 例, >2 分 24 例; 骨髓侵犯 5 例, 结节受累 57 例, 白细胞计数升高 41 例, 单核细胞计数升高 44 例, 淋巴细胞计数降低 46 例。选择同期于本院接受治疗的淋巴结反应增生 (reactive lymph node hyperplasia, RLNH) 患者 80 例作为对照组, 其中男 45 例, 女 35 例, 年龄平均 (53.5±4.4) 岁, 均自愿参与本研究并签署知情同意书, 无重要脏器功能障碍、未合并其他疾病。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究取得本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

DLBCL 患者入院后建立个人档案, 收集性别、年龄、临床分期、ECOG PS 评分等临床病理特征资料, ECOG PS 分为 0~5 分共 6 个等级, 评分越低患者身体状况越好^[6]。DLBCL 患者依照 R-CHOP 方案 (阿霉素、地塞米松、环磷酰胺、长春新碱、利妥昔单抗) 给予 3 个疗程放射治疗。治疗结束后依照 Lugano 反应标准对治疗效果进行评估, 包含 CT 形态反应、部位、PET-CT 代谢反应结果, 分为完全缓解 (complete relief, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、稳定 (Stablize, SD)、疾病进展 (Disease progression, PD)^[7]。其中, CR、PR、SD 作为缓解组, PD 作为未缓解组。

患者分别于入院当日及治疗结束后收集空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min (离心半径 15 cm) 离心 10 min 获得血清, 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 LRG1、 β -catenin 水平, LRG1 试剂盒购自武汉华美生物科技公司, β -catenin 试剂盒购自上海科华生物技术有限公司, 严格依照试剂盒说明书执行操作。血常规指标 (白细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数等) 采用 XS-500i 全自动血细胞分析仪 (购自日本西森美康公司) 检测。DLBCL 患者出院后随访 3 年 (2019 年 10 月-2022 年 10 月), 统计病情复发、患者生存等预后状况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 采用 ROC 曲线分析 LRG1、 β -catenin 在 DLBCL 中的诊断价值, 采用 COX 多因素回归分析 LRG1、 β -catenin 是否为影响 DLBCL 患者预后的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 LRG1、 β -catenin 水平比较

入院时, 研究组血清 LRG1、 β -catenin 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 LRG1、 β -catenin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum LRG1 and β -catenin levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LRG1 (ng/L)	β -catenin (ng/L)
对照组	80	102.9 \pm 16.8	7.7 \pm 1.5
研究组	86	治疗前	158.6 \pm 22.9 ^{ab}
		治疗后	104.6 \pm 12.31
<i>F</i> 值		17.953	27.819
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与研究组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 DLBCL 患者不同临床病理特征血清 LRG1、 β -catenin 水平比较

入院时, DLBCL 患者不同性别、年龄、白细胞计数、单核细胞计数、病理类型血清 LRG1、 β -catenin 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同临床分期、淋巴细胞计数、ECOG PS 评分及有无骨髓侵犯、结节受累患者血清 LRG1、 β -catenin 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 DLBCL 患者不同临床病理特征血清 LRG1、 β -catenin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum LRG1 and β -catenin levels in DLBCL patients with different clinicopathological features ($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	LRG1 (ng/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	β -catenin (ng/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别			0.098	0.922		0.546	0.587
男	47	158.2 \pm 23.1			15.2 \pm 1.9		
女	39	159.1 \pm 23.9			15.4 \pm 1.4		
年龄			0.324	0.746		0.640	0.524
>60 岁	30	159.9 \pm 24.0			15.5 \pm 2.2		
\leq 60 岁	56	157.9 \pm 22.7			15.2 \pm 2.0		
临床分期			9.083	<0.001		13.272	<0.001
I~II 期	53	129.6 \pm 19.4			11.2 \pm 1.5		
III~IV 期	33	205.2 \pm 22.9			21.9 \pm 2.6		
骨髓侵犯			5.544	<0.001		9.882	<0.001
有	5	174.8 \pm 26.8			18.5 \pm 2.4		
无	81	157.6 \pm 19.6			15.1 \pm 1.6		
结节受累			7.793	<0.001		15.379	<0.001
有	57	166.9 \pm 22.5			18.1 \pm 1.7		
无	29	142.3 \pm 20.6			9.80 \pm 2.2		
白细胞计数			0.593	0.554		0.905	0.368
升高	41	160.5 \pm 23.1			15.5 \pm 2.1		
正常	45	156.9 \pm 22.2			15.1 \pm 2.0		
单核细胞计数			1.239	0.219		0.226	0.822
升高	44	161.9 \pm 25.2			15.4 \pm 1.9		
正常	42	155.1 \pm 20.9			15.2 \pm 2.2		
淋巴细胞计数			0.860	0.392		0.863	0.391
正常	40	155.5 \pm 21.4			15.1 \pm 2.4		
降低	46	161.2 \pm 22.6			15.5 \pm 2.9		
病理类型			0.041	0.967		0.000	1.000
nGCB 型	44	158.7 \pm 22.9			15.3 \pm 1.9		
GCB 型	42	158.4 \pm 22.4			15.3 \pm 2.4		
ECOG PS 评分			7.344	<0.001		8.167	<0.001
>2 分	24	168.9 \pm 25.8			17.6 \pm 2.3		
\leq 2 分	62	154.6 \pm 17.0			14.4 \pm 1.4		

2.3 血清 LRG1、 β -catenin 诊断 DLBCL 的 ROC 曲线分析

以 DLBCL 患者入院时 LRG1、 β -catenin 结果行 ROC 曲线分析显示, LRG1、 β -catenin 诊断 DLBCL 的 AUC 分别为 0.791 (95% CI: 0.729~0.853)、0.756 (95% CI: 0.696~0.816), 联合检测的 AUC 为 0.807 (95% CI: 0.870~0.974), 联合检测的 AUC 显著高于单一检测 ($P < 0.05$)。见图 1。

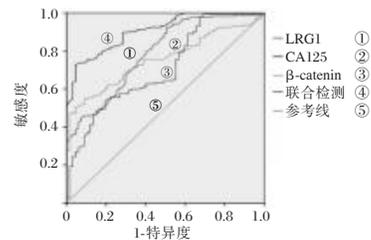


图 1 血清 LRG1、 β -catenin 诊断 DLBCL 的 ROC 曲线
Figure 1 The ROC curve of serum LRG1 and β -catenin in the diagnosis of DLBCL

2.4 缓解组与未缓解组血清 LRG1、β-catenin 水平比较

86例DLBCL患者经R-CHOP方案化疗后65例缓解(CR+PR),缓解率为75.6%,且缓解组患者血清LRG1、β-catenin水平显著低于未缓解组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 缓解组与未缓解组血清LRG1、β-catenin水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum LRG1 and β-catenin levels between the remission group and the non-remission group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LRG1 (ng/L)		β-catenin (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
缓解组	65	158.3±13.3	93.6±17.7 ^a	15.2±1.4	7.0±1.3 ^a
未缓解组	21	159.5±10.2	138.6±18.4	15.6±1.2	11.5±2.1
t值		0.978	10.033	0.941	9.469
P值		0.365	<0.001	0.392	<0.001

注:同组间同一指标治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 DLBCL患者预后的COX多因素回归分析

所有患者随访三年统计生存率为52.3% (45/86),对DLBCL患者观察指标进行赋值[(临床分期I期~II期为0、III~IV期为1)、(骨髓侵犯无为0、有为1)、(结节受累无为0、有为1)、(LRG1 < 93.6 ng/L为0、≥93.6 ng/L为1)、(β-catenin < 7.0 ng/L为0、≥7.0 ng/L为1)],行预后生存因素分析结果显示,采用COX多因素回归分析血清LRG1 (≥93.6 ng/L)、β-catenin (≥7.0 ng/L)与临床分期(III~IV期)、有骨髓侵犯、有结节受累均为DLBCL患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 DLBCL患者预后的COX多因素回归分析
Table 4 COX multivariate regression analysis of the prognosis of DLBCL patients

因素	β值	SE值	χ ² 值	RR值	95% CI	P值
临床分期	0.482	0.664	8.325	1.035	1.373~8.507	0.024
骨髓侵犯	0.375	0.510	6.825	1.366	1.415~5.085	0.028
结节受累	0.403	0.721	9.712	1.428	1.395~6.418	0.032
LRG1	0.533	0.532	5.141	1.733	1.230~2.435	0.010
β-catenin	0.398	0.685	4.031	1.457	1.243~1.708	0.019

3 讨论

淋巴瘤是一种源于淋巴组织和淋巴结的免疫系统恶性肿瘤,多数DLBCL患者通过化疗或免疫治疗可获得完全缓解,但研究表明^[8]部分患者初治即难治,或存在初治后复发,严重时可能造成患者死亡。因此,通过在初期筛查一些敏感指标,以反映DLBCL患者病情发展和预后状况,对于临床医师评估患者治疗效果,进而改善治疗方案,避免病情进

一步发展,降低难治患者治疗难度及改善患者预后具有重要意义。本研究中结果显示,DLBCL患者血清LRG1、β-catenin水平均显著升高,提示初治前血清LRG1、β-catenin水平在反映DLBCL患者病情及发展可能存在一定价值。随后,本研究中经过R-CHOP方案化疗后,65例DLBCL患者病情得到缓解,病情缓解患者血清LRG1、β-catenin水平显著低于未缓解患者,提示血清LRG1、β-catenin对于反应DLBCL患者的最终治疗效果具有指导意义。

LRG1是近年来新发现的一种与免疫疾病、炎症、恶性肿瘤等疾病相关的活性蛋白质类物质,其可通过激活转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)通路参与细胞增殖转移、迁徙凋亡、免疫应答及肿瘤新生血管形成等过程,目前已被证实在卵巢癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤患者中存在异常表达,其具有稳定的灵敏度和特异性,可作为肿瘤筛选及预后评估的新型生物标志物^[9-10]。β-catenin是Wnt信号通路的主要成员之一,其可与细胞膜上的钙黏蛋白E(E-Cadherin)结合,调控白血病、脑胶质瘤、肺癌等多种肿瘤细胞的迁移、侵袭能力,现已成为肿瘤治疗的热门研究靶点之一^[11-12]。研究表明^[13],β-catenin在T淋巴瘤母细胞淋巴瘤中存在异常表达,并与患者肿瘤分期和不良预后存在密切联系。张燕等^[14]研究显示,通过抑制淋巴瘤细胞中Wnt/β-catenin信号通路及相关分子表达,可抑制DLBCL细胞的增殖,降低细胞活性。本研究中,DLBCL患者临床分期越高、淋巴细胞计数异常降低、ECOG PS评分越高、存在骨髓侵犯和结节受累,则血清LRG1、β-catenin水平越高,提示血清LRG1、β-catenin水平能够反映DLBCL患者肿瘤临床分期等临床病理特征。ROC曲线结果显示联合检测的AUC显著高于单一检测,提示LRG1联合β-catenin在DLBCL诊断中具有较好的应用价值。

研究认为^[15-16],影响DLBCL患者预后的因素较多,如患者侵袭性指标、结外受累状况、肿瘤负荷、体能状态等。研究已证实^[17],低临床分期、无骨髓侵犯的DLBCL患者有着较长的生存期。本研究中,血清LRG1 (≥93.6 ng/L)、β-catenin (≥7.0 ng/L)与临床分期(III~IV期)、有骨髓侵犯、有结节受累均为DLBCL患者预后的独立危险因素,提示血清LRG1、β-catenin在DLBCL患者预后中具有较高的预测价值。

综上所述,血清LRG1、β-catenin在DLBCL患者中明显升高,二者均是影响DLBCL患者预后的

独立危险因素,联合检测其水平对于DLBCL的诊断、治疗及预后具有显著价值。

参考文献

- [1] 肖远喆,张清媛. 弥漫性大B细胞淋巴瘤免疫治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3441-3444.
- [2] 贤晓敏,蓝晓凤,刘玄勇,等. R-CHOP方案序贯自体造血干细胞移植在中高危弥漫大B细胞淋巴瘤中的应用: 单中心回顾性分析[J]. 中南药学, 2022, 20(7): 1503-1509.
- [3] Choi CHJ, Barr W, Zaman S, et al. LRG1 is an adipokine that promotes insulin sensitivity and suppresses inflammation. [J]. eLife, 2022, 11(1): e81559.
- [4] 郭文浩,房士琨,张玥,等. 大蒜活性成分二烯丙基三硫化物调控Wnt通路抑制香烟烟雾增强的胃癌干细胞干性[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(2): 129-133.
- [5] 李军民,管忠震,沈悌,等. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819.
- [6] Fairclough DL, Cella DF. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 1996(20): 73-75.
- [7] 宫子木,杨威. 2015年美国国家综合癌症网弥漫大B细胞淋巴瘤诊疗指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(5): 406-410.
- [8] 韩文,李卫民,凌莉,等. 超声影像纹理分析鉴别诊断腮腺混合瘤和腺淋巴瘤的价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(5): 409-414.
- [9] Guldvik IJ, Braadland PR, Sivanesan S, et al. Low Blood Levels of LRG1 Before Radical Prostatectomy Identify Patients with High Risk of Progression to Castration-resistant Prostate Cancer[J]. Eur Urol Open Sci, 2022, 45(1): 68-75.
- [10] Li Z, Zeng C, Nong Q, et al. Exosomal Leucine-Rich-Alpha2-Glycoprotein 1 Derived from Non-Small-Cell Lung Cancer Cells Promotes Angiogenesis via TGF- β Signal Pathway [J]. Mol Ther Oncolytics, 2019, 14(C): 313-322.
- [11] Muto S, Inomata S, Yamaguchi H, et al. β -Catenin Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Therapeutic Effect of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2022, 49(9): 947-949.
- [12] Wagstaff M, Coke B, Hodgkiss GR, et al. Targeting β -catenin in acute myeloid leukaemia: past, present, and future perspectives.[J]. Biosci Rep, 2022, 42(4): BSR20211841.
- [13] Kamran H, Akhter A, Rizwan H, et al. Plasmablastic Lymphoma: Synergism between Wnt/B-Catenin and the RAS Signalling Molecules May Identify Potential Targets for Therapy [J]. Blood, 2020, 136(S1): 36-36.
- [14] 张燕,姚倩,金建君,等. MiR-532-3p抑制弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞增殖的机制研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1423-1427.
- [15] 黄宁波,高文卫,梁军,等. PTEN、Ki-67在儿童非霍奇金淋巴瘤中的表达和意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(12): 1231-1235.
- [16] 李飞妹,刘健. 慢性炎症相关的弥漫大B细胞淋巴瘤临床表现及病理特征的分析[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(4): 432-433+464.
- [17] 赵博. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗DLBCL的疗效及预后因素分析[J]. 临床研究, 2022, 30(6): 36-40.
- [4] 赵媛媛,田雅楠,付亚磊,等. 联合检测hs-CRP, NLR, MHR对冠心病的预测价值[J]. 现代临床医学, 2021, 47(3): 181-184.
- [5] 张新超,于学忠,陈凤英,等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 253-262.
- [6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师学会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [7] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for Gensini Score calculation[J]. Atherosclerosis, 2019, 287: 181-183.
- [8] 许敏,钟奇超,张询,等. sST2在急性心肌梗死中的临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(7): 540-542+567.
- [9] Zhang T, Xu C, Zhao R, et al. Diagnostic value of sST2 in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Cardio Med, 2021, 8: 697837.
- [10] Denfeld Q, Mudd JO, Gelow JM, et al. Trajectories of Plasma sST2 by Different Metrics of Clinical Response After Left Ventricular Assist Device Placement [J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(4): S297-S298.
- [11] Kravchenko AY, Budnevsky AV, Chernik TA, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) as a predictor of adverse outcomes of chronic heart failure [J]. Therapy, 2023, 9(1): 63-69.
- [12] Savarimuthu S, Goel P, Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(6): 2155-2164.
- [13] Ip C, Luk KS, Yuen VL C, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) for predicting disease severity or mortality outcomes in cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. IJC Heart Vasculat, 2021, 37: 100887.
- [14] Selanno Y, Darmawaty ER, Wibawa SY, et al. Analysis of NLR, HDL, and Hs-Troponin I as A Diagnostic Marker in STEMI and NSTEMI Patients [J]. Indon J Clin Pathol Med Laborat, 2022, 29(1): 38-42.
- [15] Paricharak PP, Bhattad A. Association of Neutrophils and Lymphocytes Ratio with Respect to Severity of Coronary Artery Disease [J]. Sch J App Med Sci, 2022, 10(4): 592-597.

(上接第1688页)

T2DM患者尿 β 2-MG及血清OST、25(OH)D3水平与糖尿病肾病发病风险的关系

郭玲^{1*} 丁静贤²

[摘要] **目的** 探讨2型糖尿病(T2DM)患者尿 β 2微球蛋白(β 2-MG)及血清骨钙素(OST)、25羟基维生素D3[25(OH)D3]水平及与糖尿病肾病(DKD)发病风险的关系。**方法** 选取2018年1月至2022年7月常州市武进中医医院收治的DKD患者112例(DKD组)、单纯T2DM患者53例(T2DM组)、同期在医院体检的健康志愿者49名(对照组)为研究对象,比较三组临床资料、尿 β 2-MG、血清OST、25(OH)D3、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及肾小球滤过率(eGFR)水平,采用Pearson相关模型分析尿 β 2-MG、血清OST、25(OH)D3与肾功能指标相关性;采用Logistic回归模型分析影响DKD的因素;绘制ROC曲线分析尿 β 2-MG、血清OST、25(OH)D3对DKD的预测价值。**结果** 尿 β 2-MG、血清Scr及BUN水平比较,DKD组>T2DM组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),eGFR、血清OST及25(OH)D3水平比较,DKD组<T2DM组<对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson显示,尿 β 2-MG与Scr及BUN呈正相关,与eGFR呈负相关,血清OST及25(OH)D3与Scr及BUN呈负相关,与eGFR呈正相关(P 均 <0.05);Logistic分析显示,Scr、BUN、尿 β 2-MG、血清OST及25(OH)D3是DKD的独立影响因素;ROC曲线显示,尿 β 2-MG、血清OST及25(OH)D3单一及联合预测DKD的下曲线面积分别为0.831、0.894、0.763、0.936。**结论** T2DM患者尿 β 2-MG、血清OST及25(OH)D3水平与肾功能密切相关,并参与DKD的发病机制,是DKD发生的影响因素。

[关键词] β 2微球蛋白;骨钙素;25羟基维生素D3;2型糖尿病;糖尿病肾病

Relationship between the expression of urinary β 2-MG and serum OST, 25 (OH) D3 levels and the risk of diabetic nephropathy in patients with T2DM

GUO Ling^{1*}, DING Jingxian²

(1. Department of Nutrition, Changzhou Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou, Jiangsu, China, 213000; 2. Wujin Department of Endocrinology, Changzhou, Jiangsu, China, 213000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between urinary β 2-MG, serum OST, 25 (OH) D3 levels and the risk of DKD in patients with T2DM. **Methods** A total of 112 patients with DKD (DKD group), 53 patients with simple T2DM (T2DM group) and 49 healthy volunteers (control group) who underwent physical examination in Changzhou Wujin Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to July 2022 were selected as the research objects. The clinical data, urinary β 2-MG, serum OST, 25 (OH) D3, serum Scr, BUN and eGFR levels were compared among the three groups. Pearson correlation model was used to analyze the correlation between urinary β 2-MG, serum OST, 25 (OH) D3 and renal function indexes. A logistic regression model was used to analyze the factors affecting DKD. The ROC curve was drawn to analyze the predictive value of urinary β 2-MG, serum OST and 25 (OH) D3 for DKD. **Results** The levels of urinary β 2-MG, serum Scr and BUN were compared, DKD group > T2 DM group > control

基金项目:常州市第十一批科技计划(社会发展科技支撑)(CE20215044)

作者单位:1.常州市武进中医医院营养科,江苏,常州 213000

2.常州市武进中医医院内分泌科,江苏,常州 213000

*通信作者:郭玲, E-mail: wjhwkj@sina.com

group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of eGFR, serum OST and 25 (OH) D3 were compared, DKD group <T2DM group <control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson showed that urinary $\beta 2$ -MG was positively correlated with Scr and BUN, and negatively correlated with eGFR. Serum OST and 25 (OH) D3 were negatively correlated with Scr and BUN, and positively correlated with eGFR ($P<0.05$). Logistic analysis showed that Scr, BUN, urinary $\beta 2$ -MG, serum OST and 25 (OH) D3 were independent influencing factors of DKD. The ROC curve showed that the area under the curve of urinary $\beta 2$ -MG, serum OST and 25 (OH) D3 for single and combined prediction of DKD were 0.831, 0.894, 0.763 and 0.936, respectively. **Conclusion** The levels of urinary $\beta 2$ -MG, serum OST and 25 (OH) D3 in T2DM patients are closely related to renal function and participate in the pathogenesis of DKD, which are the influencing factors of DKD.

[KEY WORD] $\beta 2$ -MG; OST; 25(OH)D3; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic kidney disease

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是因糖尿病引起肾损伤的慢性微血管疾病,是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最严重的并发症之一。DKD不仅会引起患者进展为终末期肾病,亦显著增加患者发生心血管疾病及死亡的风险,严重威胁患者生存质量及生命健康^[1]。DKD病程进展缓慢,随着疾病发展,肾功能会受到无法逆转的损伤,但在疾病早期经过治疗,肾脏损害可以逆转^[2]。因此,早期诊断及干预DKD对于促进疾病转归至关重要。24 h尿蛋白排泄率及肾小球过滤估计值(Glomerular filtration rate, eGFR)是评估DKD患者肾功能与疾病分期的常用指标,但其对DKD早期诊断效果有限。有文献报道^[3],尿 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)在DKD患者中的表达高于单纯T2DM患者及健康人群。血清骨钙素(Osteocalcin, OST)及25羟基维生素D3[25 hydroxyvitamin D3, 25(OH)D3]均是骨代谢指标,其表达水平与早期肾损伤有关^[4]。本研究将通过测定DKD患者上述指标水平,分析上述指标与DKD发病风险的关系,以期对T2DM患者早期发现及预防DKD提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2022年7月常州市武进中医医院收治的DKD患者112例(DKD组)、单纯T2DM患者53例(T2DM组)、同期在医院体检的健康志愿者49名(对照组)作为研究对象。本研究所有研究对象均知情同意,且已签署知情同意书。本研究通过常州市武进中医医院医学伦理委员会批准后开展。

纳入标准:①T2DM诊断符合《中国2型糖尿

病防治指南(2020)》^[5]的关于T2DM确诊标准;②DKD诊断符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[6]的关于DKD确诊标准;③健康志愿者血糖指标、肾功能指标正常;④无阅读及沟通能力障碍;⑤临床资料完整。排除标准:①I型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他糖尿病分型;②合并泌尿系统感染或梗阻疾病;③合并心、肺等重要器官衰竭者;④其他疾病引起的肾功能异常;⑤近期服用肾毒性药物;⑥合并恶性肿瘤、内分泌疾病或血液系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集

收集所有研究对象性别、年龄、糖尿病病程、身高、体重等一般资料,并计算体质指数(Body mass index, BMI)。

1.2.2 标本收集及处理

采集所有受检者清晨空腹血液3~5 mL,离心(3 000 r/min, 10 min, 离心半径:10 cm)后取上血清,收集受检者晨起中段尿离心处理(2 000 r/min, 10 min, 离心半径:8 cm)后取上清液,低温保存待检。

1.2.3 检测方法

以免疫比浊法测定 $\beta 2$ -MG含量,酶联免疫试剂盒购自美国西门子医疗系统有限公司;使用全自动生化仪(型号:C701, 厂家:德国罗氏)检测血清血清肌酐(Serum creatinine, Scr)及尿素氮(Urea nitrogen, BUN)水平;根据慢性肾脏病流行病学合作研究公式(Chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)^[7]通过Scr水平计算eGFR水平;使用全自动电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司)及其配套试剂检测血清OST及25(OH)D3水平。所有检测均按照试剂盒说明书操作。

1.2.4 统计学处理

使用SPSS 23.0统计学软件对数据进行分析

处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验;采用 Pearson 相关模型分析尿 β 2-MG、血清 OST、25(OH)D3 与肾功能指标的相关性;采用 Logistic 回归模型分析影响 DKD 的因素;绘制受试者工作曲线(ROC)分析尿 β 2-MG、血清 OST、25(OH)D3 对 DKD 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般临床资料及实验室指标比较

三组性别、年龄、BMI、TG、TC 等指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);尿 β 2-MG、Scr 及 BUN 水平比较,DKD 组 $>$ T2DM 组 $>$ 对照组,eGFR、血清 OST 及 25(OH)D3 水平比较,DKD 组 $<$ T2DM 组 $<$ 对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组一般资料及实验室指标比较 [$n(\%)$], ($\bar{x} \pm s$)]
Table 1 Comparison of general clinical data and laboratory indexes among the three groups [$n(\%)$], ($\bar{x} \pm s$)

指标	T2DM 组 ($n=53$)	DKD 组 ($n=112$)	对照组 ($n=49$)	$F/\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.36±8.05	53.49±7.62	53.87±8.24	0.223	0.801
性别(男/女)	31/22	67/45	28/21	0.105	0.949
BMI(kg/m ²)	24.13±4.57	23.89±4.27	23.56±4.32	0.220	0.803
糖尿病病程	6.11±1.97	6.38±2.13	0	0.779	0.437
TG(mmol/L)	1.71±0.48	1.73±0.44	1.67±0.39	0.318	0.728
TC(mmol/L)	4.71±1.56	4.85±1.68	4.65±1.57	0.305	0.738
HDL-C(mmol/L)	1.19±0.33	1.08±0.21	1.23±0.26	0.982	0.376
LDL-C(mmol/L)	3.13±0.98	3.11±1.04	3.05±0.85	0.093	0.911
Scr(μ mol/L)	72.17±9.13 ^{ab}	81.14±9.37	65.73±8.95 ^b	51.941	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	91.32±8.49 ^{ab}	75.77±9.34	96.48±8.53 ^b	112.392	<0.001
BUN(mmol/L)	7.26±2.54 ^{ab}	9.87±3.12	5.04±1.13 ^b	60.490	<0.001
β 2-MG(μ g/mL)	0.31±0.08 ^{ab}	0.57±0.25	0.18±0.06 ^b	84.773	<0.001
OST(ng/L)	16.53±4.08 ^{ab}	8.78±4.13	5.76±3.97 ^b	99.261	<0.001
25(OH)D3(ng/mL)	14.76±5.16 ^{ab}	10.83±4.25	6.34±3.69 ^b	47.121	<0.001

注:^a表示与对照组比较, $P < 0.05$;^b表示与 T2DM 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 DKD 患者尿 β 2-MG、血清 OST、25(OH)D3 与肾功能指标的相关性

Pearson 相关性模型分析显示, β 2-MG 水平

与 Scr、BUN 水平呈正相关,与 eGFR 水平呈负相关(P 均 < 0.05);血清 OST 及 25(OH)D3 与 Scr 及 BUN 呈负相关,与 eGFR 呈正相关(P 均 < 0.05)。见表 2。

表 2 DKD 患者尿 β 2-MG、血清 OST、25(OH)D3 与肾功能指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of urinary β 2-MG, serum OST, 25(OH)D3 and renal function indexes in DKD patients

指标	β 2-MG		OST		25(OH)D3	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Scr	0.827	<0.05	-0.781	<0.05	-0.627	<0.05
BUN	0.719	<0.05	-0.917	<0.05	-0.936	<0.05
eGFR	-0.876	<0.05	0.863	<0.05	0.851	<0.05

2.3 DKD 患者危险因素的多因素 Logistic 回归模型分析

结果显示,Scr、BUN、 β 2-MG、血清 OST 及 25(OH)D3 是 DKD 患者的独立影响因素(P 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 尿 β 2-MG、血清 OST 及 25(OH)D3 及联合检测对 DKD 的预测价值

尿 β 2-MG、血清 OST 及 25(OH)D3 预测 DKD 的下曲线面积(AUC)分别为 0.831、0.894、0.763,联合检测为 0.936,高于单一检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 尿 β 2-MG、血清 OST 及 25(OH)D3 及联合检测对 DKD 的预测价值

Table 4 The predictive value of urinary β 2-MG, serum OST and 25(OH)D3 and combined detection for DKD

指标	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
β 2-MG	2.198	93.1	71.4	0.645	0.831	0.768~0.894	<0.001
OST	12.22	86.8	81.2	0.680	0.894	0.869~0.959	<0.001
25(OH)D3	14.24	73.6	80.4	0.548	0.763	0.677~0.848	<0.001
联合检测	94.5	83.2	0.755	0.936	0.900~0.973	<0.001	

3 讨论

T2DM 是一种以血糖持续升高为主要特征的内分泌疾病,机体在长期高血糖状态下会使肾小

表 3 DKD 患者危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors in patients with DKD

指标	赋值	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
Scr	$< 72.17 \mu\text{mol/L}=0, \geq 72.17 \mu\text{mol/L}=1$	0.672	0.234	8.247	0.004	1.958	1.238~3.098
BUN	$< 7.26 \text{mmol/L}=0, \geq 7.26 \text{mmol/L}=1$	0.713	0.314	5.157	0.023	2.040	1.102~3.775
eGFR	$< 91.32 \text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)=0, \geq 91.32 \text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)=1$	-0.421	0.247	2.905	0.088	0.656	0.404~1.065
β 2-MG	$< 0.31 \mu\text{g}/\text{mL}=0, \geq 0.31 \mu\text{g}/\text{mL}=1$	0.632	0.179	12.466	<0.001	1.881	1.325~2.672
OST	$< 16.53 \text{ng}/\text{L}=0, \geq 16.53 \text{ng}/\text{L}=1$	-0.837	0.254	10.859	<0.001	0.433	0.263~0.712
25(OH)D3	$< 14.76 \text{ng}/\text{mL}=0, \geq 14.76 \text{ng}/\text{mL}=1$	-0.537	0.147	13.345	<0.001	0.584	0.438~0.780

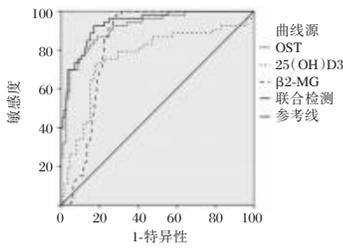


图1 ROC曲线
Figure 1 The ROC curve

球系膜细胞释放大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)基团,从而引起肾小球系膜细胞死亡,导致肾功能障碍,最终导致DKD发生^[8]。目前,临床上通常将微量白蛋白尿作为诊断DKD的主要依据,但有研究指出,部分T2DM患者在出现白蛋白尿之前就已经有肾小球滤过率下降趋势^[9],此外,DKD起病隐匿,在糖尿病期持续数十年才达到发病高峰期,出现蛋白尿。因此,应选用更灵敏的指标对DKD作出诊断,并及时进行治疗。

β 2-MG是一种小分子蛋白质,可通过肾小球过滤及近端肾小管吸收后分解成氨基酸,其在健康人体内合成及释放过程稳定,而肾病患者肾小球过滤功能及肾小管功能受损,易引起 β 2-MG浓度异常升高^[10]。血清OST是一种活性多肽,参与调节骨钙代谢,可在一定程度上反映成骨细胞活性,其对诊断骨质疏松等病症有较好的特异度^[11]。25(OH)D3是反映机体内维生素D水平的活性形式,其作用于肾脏、小肠等靶器官,可以调节钙磷水平、骨骼代谢及刺激成骨细胞活动能力,对肾脏具有一定的保护作用^[12]。本研究结果显示,DKD组 β 2-MG水平高于对照组和T2DM组,血清OST及25(OH)D3水平低于对照组及T2DM组。分析其机制可能与以下几点有关,其一,在肾功能出现损伤时会导致 β 2-MG分解代谢受到抑制,从而引起机体循环内 β 2-MG水平迅速升高;其二,糖尿病患者长期高血糖刺激下会产生大量有毒代谢物质,引起血管功能异常,进而致使骨形成减少及成骨活性降低,从而导致血清OST合成减少^[13];其三,由于DKD患者肾功能不同程度的损伤,致使肾脏 1α 羟化酶活性降低,DKD患者eGFR水平下降,导致血磷无法排出体内,使体内血磷水平升高,抑制近曲小管,导致25(OH)D3合成受阻。

周红军等^[14]认为, β 2-MG是早期T2DM患者肾损伤的敏感标志物,其水平随肾功能损害程度

加深而升高。这与本研究中DKD患者 β 2-MG水平随Scr、BUN水平升高及eGFR水平降低而升高的结果不尽相同。本研究结果显示,DKD患者血清OST及25(OH)D3水平与Scr及BUN水平呈负相关,与eGFR水平呈正相关,表明血清OST及25(OH)D3对DKD具有保护作用,研究结果与王英彪等^[15]一致。分析其对糖尿病微血管病变的保护机制可能是:血清OST在通过成骨细胞内质网蛋白质羧化后产生变化,使羟基磷灰石晶体表面钙离子亲和力增加,进而减少微血管钙化^[16];而25(OH)D3通过抑制转化生长因子- β 水平及保护肾小球滤过屏障的足细胞,减少了糖尿病肾病肾脏损害。

多因素Logistic分析显示, β 2-MG、血清OST及25(OH)D3是DKD患者的独立影响因素,提示上述指标在DKD发生及发展过程中起重要作用。此外,Scr及BUN亦是DKD的影响因素,这可能与高Scr及BUN水平会造成肾小管上皮细胞纤维化及肾小球硬化,从而导致肾功能损伤有关。ROC曲线结果显示,尿 β 2-MG、血清OST及25(OH)D3预测DKD的下曲线面积(AUC)分别为0.813、0.712、0.739,三者联合检测AUC为0.936,表明联合检测三者水平对于临床诊断DKD有较好的预测价值,可为DKD的诊断及治疗提供思路。

综上所述,T2DM患者尿 β 2-MG、血清OST及25(OH)D3水平与肾功能密切相关,并参与DKD的发病机制,对诊断DKD具有应用价值。

参考文献

- [1] 刘运双,张彬,张亚梅,等.血清NGAL对早期诊断2型糖尿病肾病的临床价值[J].热带医学杂志,2020,20(1):97-101.
- [2] 周松兰,唐哲,彭葆坤,等.血清血红素加氧酶1脂氧素A4水平与2型糖尿病肾病的相关性研究[J].中国综合临床,2021,37(6):560-566.
- [3] 杨超,何萍.血清胱抑素C、尿 β 2-微球蛋白和尿转铁蛋白对糖尿病肾病的预测价值[J].中国医科大学学报,2022,51(11):1026-1030.
- [4] Ren H, Ma X, Shao Y, et al. Correlation Between Serum miR-154-5p and Osteocalcin in Males and Postmenopausal Females of Type 2 Diabetes With Different Urinary Albumin Creatinine Ratios [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:542.
- [5] 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [6] 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J].中华糖尿病杂志,2019,11(1):15-28.

血清 Lp-PLA2、PON-1 及 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响及临床预测价值

张彩霞¹ 马媛媛^{1*} 崔二平¹ 宋蕊楠¹ 张丽丽¹ 杨震²

[摘要] **目的** 探究血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、对氧磷脂酶 1(PON-1)及血管性血友病因子(vWF)对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响,并分析血清 Lp-PLA2、PON-1 及 vWF 水平对患者颈动脉斑块稳定性的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 11 月沧州市人民医院神经内科一科收治的 102 例老年颈动脉狭窄合并颈动脉斑块的患者作为研究对象,利用核磁共振成像(MRI)检查患者的颈动脉血管与斑块稳定性,根据颈动脉内膜中层厚度(IMT)分为稳定斑块组($n=54$)与不稳定斑块组($n=48$);单因素分析比较两组的 BMI 指数、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平;通过多因素 Logistic 回归分析老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响因素,并采用 ROC 曲线分析血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,BMI 指数、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平均是老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响因素($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,有高血压病史($OR=1.908$)、有糖尿病史($OR=1.621$)、吸烟史>1 年($OR=2.092$)、血清 Lp-PLA2 水平升高($OR=2.104$)、血清 PON-1 水平降低($OR=1.927$)和血清 vWF 水平升高($OR=2.113$)均是老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示血清 Lp-PLA2、PON-1、vWF 水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.724、0.768、0.731、0.888,表明联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 血清 Lp-PLA2、PON-1、vWF 水平与老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性相关,且联合检测对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性具有较好的预测价值。

[关键词] 颈动脉狭窄;颈动脉斑块;脂蛋白相关磷脂酶 A2;对氧磷脂酶-1;血管性血友病因子

Effects of serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels on carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis and their clinical predictive value

ZHANG Caixia¹, MA Yuanyuan^{1*}, CUI Erping¹, SONG Ruinan¹, ZHANG Lili¹, YANG Zhen²

(1. Department of Neurology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000; 2. Department of Clinical Laboratory, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), p-oxophospholipase 1 (PON-1) and von Willebrand factor (vWF) on carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis, and to analyze the predictive value of serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels on carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis. **Methods** A total of 102 elderly patients with carotid artery stenosis combined with carotid artery plaque admitted to the Department of Neurology of Cangzhou People's Hospital from January 2020 to November 2022 were selected as the study objects. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to examine the carotid artery and plaque stability of the patients. Carotid intima-media thickness (IMT) was divided into the stable plaque group ($n=54$) and the unstable plaque group ($n=48$). The BMI, hypertension history, diabetes history, smoking history, serum Lp-

基金项目:沧州市重点研发计划指导项目(192106028)

作者单位:1.沧州市人民医院神经内科,河北,沧州 061000

2.沧州市人民医院检验科,河北,沧州 061000

*通信作者:马媛媛, E-mail: 1075455627@qq.com

PLA2, PON-1 and vWF levels of the two groups were compared by univariate analysis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis, and the ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels on carotid artery plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis. **Results** The results of univariate analysis showed that BMI, hypertension history, diabetes history, smoking history, serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels were all influencing factors for carotid plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that A history of hypertension ($OR=1.908$), diabetes ($OR=1.621$), smoking history >1 year ($OR=2.092$), elevated serum Lp-PLA2 level ($OR=2.104$), decreased serum PON-1 level ($OR=1.927$), and elevated serum vWF level ($OR=2.113$) were all associated with the elderly independent risk factors for carotid plaque stability in patients with arterial stenosis ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels and AUC of combined detection were 0.724, 0.768, 0.731 and 0.888, respectively, indicating that combined detection was superior to a single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels are correlated with the stability of carotid plaque in elderly patients with carotid artery stenosis, and the combined detection has a good value in predicting the stability of carotid artery plaque in elderly patients with carotid artery stenosis.

[KEY WORDS] Carotid artery stenosis; Carotid plaque; Lp-PLA2; PON-1; vWF

血管内皮损伤或炎症反应导致的动脉粥样硬化是出现颈动脉狭窄的主要原因,而狭窄部位出现斑块形成等病变,会提高患者发生缺血性脑卒中的风险^[1]。易损性是造成颈动脉斑块不稳定的原因,主要包括斑块表面纤维变薄、脂质坏死核心丰富、斑块内新生血管增多以及炎性细胞浸润等^[2]。血清中的炎症因子和脂质蛋白等分子可能影响斑块的形成与稳定性。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 属于一种促炎因子,能够促进炎症反应和增加血管动脉硬化程度,且与血压升高存在关联性^[3]。对氧磷脂酶-1 (Paraoxonase-1, PON-1) 是一种水解酶,能够减少低密度脂蛋白氧化过程,进而影响动脉粥样硬化的形成^[4]。血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 是一种糖蛋白,主要由内皮细胞或巨核细胞合成,能够介导血小板黏附聚集,对于体内止血过程和血栓形成具有重要作用^[5]。目前影像学检查是颈动脉稳定性的主要诊断方式^[6],对于 Lp-PLA2、PON-1 及 vWF 等血清指标应用于检测颈动脉斑块稳定性的相关报道较少。本研究旨在通过对血清 Lp-PLA2、PON-1、vWF 水平与颈动脉斑块稳定性之间的关系进行探讨,为老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 11 月沧州市人民

医院神经内一科 102 例老年颈动脉狭窄合并颈动脉斑块的患者作为研究对象,采用核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查患者的颈动脉血管与斑块稳定性,颈动脉内膜中层厚度 (intima mesosphere thickness, IMT) >1.5 mm 提示动脉斑块形成。根据美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 改良斑块分型标准^[7]中稳定斑块分型与易损斑块分型标准对患者进行分组,其中稳定斑块组共 54 例,不稳定斑块组共 48 例。本研究已获得医院医学伦理委员会批准同意。病例纳入标准:①患者年龄 ≥ 60 岁;②患者经 MRI 检查确诊为颈动脉狭窄合并颈动脉斑块;③患者及其家属均同意参与本研究。病例排除标准:①身体基本素质不能完成 MRI 检查者;②存在心、肺、肝、肾功能不全者;③存在严重凝血功能障碍者;④存在严重精神功能障碍者。

1.2 血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 检测

于入院当天采取两组患者的静脉血 5 mL,在 4℃ 环境下 3 500 r/min (离心半径 10 cm) 离心 15 min,取上层清液放在 -80℃ 冰箱内保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平,相关试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,检测操作严格按照试剂盒说明书的步骤进行。

1.3 颈动脉血管成像 MRI 检查

选择 3.0 T 德国西门子核磁共振成像系统 (型号: MAGNETOM Skyra) 与 8 通道头颈部线圈,对两组患者进行颈动脉血管成像 MRI 检查。医护人员

提示患者脱下身上佩戴的与金属相关的物品,引导患者取仰卧位,以海绵垫固定两侧头部,将患者推进扫描机内。扫描序列包括磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、T1 加权成像(T1 weighted imaging, T1WI)与T2 加权成像(T2 weighted imaging, T2WI)。设置扫描参数: MRA:轴位,重复时间 40 ms,回声时间 4.3 ms,矩阵 512×512,成像视野 256 mm×256 mm,层厚 2 mm; T1WI:矢状位,重复时间 800 ms,回声时间 25 ms,矩阵 256×256,成像视野 300 mm×250 mm,层厚 3 mm; T2 WI:横轴位,重复时间 2 000 ms,回声时间 90 ms,矩阵 256×256,成像视野 300 mm×250 mm,层厚 3 mm。扫描结束后将影像学数据上传到工作站,两组患者的所有影像结果诊断由两名经验丰富的高年资影像科医师共同完成。

1.4 临床资料调查方法

通过电子病例系统下载两组患者的性别、身体质量指数(body mass index, BMI)与血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平等相关信息,自制调查问卷收集患者的高血压病史、糖尿病病史与吸烟史等资料。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件对相关数据进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行卡方检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型评估老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的预测价值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的单因素分析

单因素分析结果显示,高血压病史、糖尿病史、吸烟史、血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平均是老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响

因素,差异均具有统计学意义(*P*<0.05);不稳定斑块组的血清 Lp-PLA2 与 vWF 水平均高于稳定斑块组,血清 PON-1 水平低于稳定斑块组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05);两组年龄与 BMI 指数相比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组研究对象临床资料的单因素分析 [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

因素	稳定斑块组 (<i>n</i> =54)	不稳定斑块组 (<i>n</i> =48)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别				
男	26(48.15)	25(52.08)	0.157	0.692
女	28(51.85)	23(47.92)		
BMI 指数(kg/m ²)				
<18.5	5(9.26)	6(12.50)		
18.5~24	28(51.85)	17(35.42)	2.784	0.249
>24	21(38.89)	25(52.08)		
高血压病史				
有	16(29.63)	27(56.25)	7.385	0.007
无	38(70.37)	21(43.75)		
糖尿病史				
有	14(25.93)	26(54.17)	8.502	0.004
无	40(74.07)	22(45.83)		
吸烟史				
无	34(62.96)	5(10.42)		
≤1 年	4(7.41)	6(12.50)	30.036	<0.001
>1 年	16(29.63)	37(77.08)		
血清 Lp-PLA2 水平(μg/L)	192.86±46.48	243.32±67.18	4.358	<0.001
血清 PON-1 水平(U/L)	119.56±12.17	107.53±11.16	5.093	<0.001
血清 vWF 水平(%)	124.49±32.36	152.63±36.14	4.122	<0.001

2.2 老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性多因素 Logistic 回归分析

以老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块是否稳定为因变量,将收集的相关资料为自变量进行 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析显示,有高血压病史、有糖尿病史、吸烟史>1 年、血清 Lp-PLA2 水平升高、血清 PON-1 水平降低和血清 vWF 水平升高均是老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
高血压病史	有=0,无=1	0.646	0.224	8.317	1.908	1.230~2.960	0.004
糖尿病史	有=0,无=1	0.483	0.191	6.395	1.621	1.115~2.357	0.011
吸烟史	无=0,≤1 年=1,>1 年=2	0.738	0.293	6.344	2.092	1.178~3.715	0.012
Lp-PLA2 水平(μg/L)	连续变量	0.744	0.236	9.936	2.104	1.325~3.342	0.002
PON-1 水平(U/L)	连续变量	0.656	0.221	8.811	1.927	1.250~2.972	0.003
vWF 水平(%)	连续变量	0.748	0.273	7.507	2.113	1.237~3.608	0.006

2.3 血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 Lp-PLA2、PON-1、vWF 水平及联合检测的曲线下面积优于单一检测 ($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的预测价值

Table 3 Predictive value of serum Lp-PLA2, PON-1 and vWF levels in carotid artery plaque stability in elderly patients with carotid artery stenosis

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
Lp-PLA2 水平	207.305	0.724	0.622~0.825	0.685	0.687	<0.001
PON-1 水平	113.636	0.768	0.677~0.859	0.722	0.708	<0.001
vWF 水平	145.015	0.731	0.631~0.831	0.741	0.646	<0.001
联合检测		0.888	0.815~0.949	0.815	0.729	<0.001

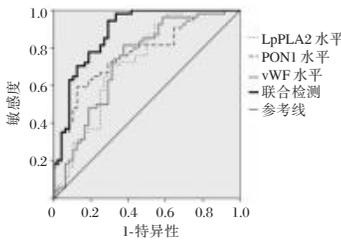


图 1 ROC 曲线分析
Figure 1 ROC curve

3 讨论

颈动脉狭窄是指由动脉粥样硬化引起的动脉管腔变窄甚至闭塞,患病风险通常会随年龄增大而升高,对老年群体的生命健康造成了严重威胁^[8]。颈动脉斑块形成以及稳定性与颈动脉狭窄或闭塞密切相关,不稳定斑块是发生缺血性脑血管病的危险因素^[9]。因此,对颈动脉斑块的稳定性进行早期诊断与准确评估,对预防缺血性脑血管病具有重要意义。

邓利群等^[10]研究表明,高血压与吸烟均会增加老年人颈动脉斑块的患病率,本研究进一步验证得出,高血压病史与吸烟史均会提高颈动脉斑块不稳定的风险。谢翠华等^[11]研究指出,颈动脉不稳定斑块的易损性高于稳定斑块,不稳定斑块容易破裂脱落形成血栓,而控制血糖水平能够增加颈动脉斑块的稳定性,降低动脉粥样斑块出现破裂的风险。本研究结果提示老年颈动脉狭窄合并颈动脉斑块患者需要合理控制血糖水平。

Lp-PLA2 主要由淋巴细胞和巨噬细胞合成分泌,

能够水解氧化型低密度脂蛋白,刺激黏附因子和细胞因子水平生成,促进泡沫细胞形成与凋亡,进而导致动脉粥样硬化斑块形成^[12]。Lp-PLA2 水解后的产物能够促进白细胞介素-6 与肿瘤坏死因子- α 等炎性因子生成,使血管内皮细胞上形成大量的巨噬细胞与泡沫细胞,并在血管内皮上形成恶性循环聚集,导致血管内皮功能失衡并形成斑块内炎症,引起动脉斑块的不稳定性^[13]Lioudaki S 等^[14]研究指出,PON-1 能够以高密度脂蛋白为载体,对低密度脂蛋白进行水解氧化并降解其毒性,而且能够水解脂质过氧化物,延缓动脉粥样硬化进程,对于颈动脉斑块形成具有重要影响 PON-1 中内酯酶、硫内酯酶、芳基酯酶和芳基二烷基磷酸酶等多种酶活性能够水解氧化低密度脂蛋白,而 PON-1 水平下降引起的酶活性降低,会引起体内出现糖化或氧化应激反应,导致血液中脂质过氧化物大量聚积,进而增加动脉粥样硬化病变,影响斑块稳定性^[15]。颈动脉粥样硬化会促使斑块形成,Song Q 等^[16]研究指出,颈动脉粥样硬化与血清 vWF 水平呈正相关,当颈动脉血管出现损伤时,机体 vWF 水平会升高,参与血管内皮细胞合成。vWF 是提示血管内皮细胞受损的标志物,颈动脉斑块患者体内 vWF 水平升高跟斑块内血管受损相关,vWF 进入血液能够参与血小板聚集,参与形成动脉粥样硬化病变,不利于斑块稳定^[17]。本研究结果提示血清 Lp-PLA2、PON-1 及 vWF 水平均可能影响颈动脉斑块稳定性。本研究进一步探讨了影响老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的相关因素,多因素 Logistic 回归分析显示,有高血压病史、有糖尿病史、吸烟史 >1 年、血清 Lp-PLA2 水平升高、血清 PON-1 水平降低和血清 vWF 水平升高均是老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的独立危险因素。

目前对颈动脉斑块稳定性的主要诊断方法进行超声、MRI 等影像学检查,对血清指标诊断预测颈动脉斑块稳定性的相关报道较少^[18]。本研究验证了血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的预测价值,结果显示各单一指标及联合检测均可对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性进行预测,提示血清 Lp-PLA2、PON-1 与 vWF 水平可作为老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的诊断指标,且联合检测可提高预测老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的敏感度和特异度。

综上所述,血清 Lp-PLA₂、PON-1 与 vWF 水平可能参与了老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块的形成以及影响斑块的稳定性,血清 Lp-PLA₂、PON-1 与 vWF 水平联合检测有望成为诊断老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的相关检测指标,为临床诊治与预后提供参考依据。

参考文献

- [1] 孙静岚,周红艳,任春玲,等. 西安市 2 型糖尿病患者颈动脉狭窄发生情况及其影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(11): 1388-1391+1396.
- [2] 李景植,华扬,刘然,等. 超声造影检测颈动脉斑块内新生血管与症状性缺血性脑血管病的相关性研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(2): 90-95.
- [3] 张振帅,周欣,鲁海琴. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸水平与青年缺血性卒中相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(5): 648-651.
- [4] Lioudaki S, Verikokos C, Kouraklis G, et al. Paraoxonase-1: Characteristics and Role in Atherosclerosis and Carotid Artery Disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(2): 141-146.
- [5] 吴昊,李华,苏畅,等. 血管性血友病因子裂解酶 CysR 结构域生物学功能的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 893-900.
- [6] Zhang L, Li X, Lyu Q, et al. Imaging diagnosis and research progress of carotid plaque vulnerability [J]. *J Clin Ultrasound*, 2022, 50(7): 905-912.
- [7] 马凯明,苑万众,王涛,等. 美国心脏协会改良斑块分型对颈动脉内膜切除术术后无症状脑梗死的预警作用[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(11): 1130-1135.
- [8] 陈大伟,石进. 颈动脉狭窄的脑卒中风险评估现状和思考[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(6): 561-563.
- [9] Zhao Z, Wang H, Hou Q, et al. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of carotid plaque vulnerability and stenosis in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neuro Sci*, 2023, 44(3): 835-843.
- [10] 邓利群,王茜,张冬花等. 老年高血压患者颈动脉斑块检出率与缺血性脑卒中的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(8): 850-853.
- [11] 谢翠华,谢慧琴,孙艳,等. 不同性别 2 型糖尿病患者血糖控制与颈动脉斑块、骨密度相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2106-2109+2114.
- [12] 王琨,侯国欣,刘磊,等. 血清 CD40 配体和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与老年颈动脉斑块的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 739-743.
- [13] 梁丽冰,陈静娟,章成国,等. 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与伴高血压的急性缺血性脑梗死复发正相关[J]. 南方医科大学学报, 2023, 43(2): 317-322.
- [14] Lioudaki S, Verikokos C, Kouraklis G, et al. Paraoxonase-1: Characteristics and Role in Atherosclerosis and Carotid Artery Disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2019, 17(2): 141-146.
- [15] Zuin M, Trentini A, Marsillach J, et al. Paraoxonase - 1 (PON-1) Arylesterase Activity Levels in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta - Analysis [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4264314.
- [16] Song Q, Guo Y, Pei F, et al. The relationship between the carotid atherosclerosis ultrasound parameters and the cardiac and endothelial functions of coronary heart disease patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5498-5504.
- [17] 王诗奇,周丽,邹武松. 高血压患者血清血管性血友病因子、对氧磷脂酶 1 和脂蛋白(a)水平的变化及与颈动脉斑块形成的关系[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 381-384.
- [18] 王晓曦,侯慧卿,刘艳宁,等. 颈动脉不稳定斑块的影像学评估与组织病理学的对比研究[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(12): 1337-1340.
- [7] Schwandt A, Denking M, Fasching P, et al. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes[J]. *J Diab Complicat*, 2017, 31(9): 1376-1383.
- [8] 李佳佳,黄皓,陶立坚,等. 糖尿病肾病主要发病机制的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(3): 396-404.
- [9] 李思敏,王棣媛,刘蔚,等. 住院糖尿病患者尿视黄醇结合蛋白、β₂-微球蛋白与尿白蛋白/肌酐和肾功能的相关性[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5): 438-445.
- [10] 江凌,路宁娜,邹清娥. β₂-微球蛋白与超敏 C 反应蛋白在早期 2 型糖尿病肾病中的临床意义[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(23): 181-183+187.
- [11] 欧阳长理,周俊忠. 血清骨钙素与降钙素测定慢性肾功能不全患者的临床价值[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(A3): 38-39.
- [12] 哈利,王琴,杨焯. 1, 25(OH)₂D₃ 对 2 型糖尿病大鼠肾功能损伤的保护作用及 SIRT4 表达水平影响研究[J]. 职业与健康, 2022, 38(16): 2203-2207.
- [13] 刘娟,刘艳,潘登. 2 型糖尿病患者尿白蛋白排泄率与血清 P1NP、BGP、25(OH)D₃ 水平的相关性[J]. 海南医学, 2022, 33(1): 21-24.
- [14] 周红军,许珊珊,杨铭. 2 型糖尿病肾病患者血清肌酐酶-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.
- [15] 王英彪,郝光霞. 糖尿病肾病患者 1, 25-二羟基维生素 D₃ 与骨钙素水平变化及其相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1892-1893.
- [16] 彭兆康,高宇,刘晓燕. 血清 dp-ucMGP、BGP 水平与 2 型糖尿病肾脏病变的相关性及预测价值[J]. 西部医学, 2023, 35(2): 251-255+261.

(上接第 1697 页)

2021年-2022年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标检测结果分析

何烁晴* 吴永美 洪立问

[摘要] 目的 探讨2021年至2022年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标检测结果。方法 选取2021年1月至2022年12月年合肥市第八人民医院收治的输血患者400例作为研究对象,检测乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝e抗原(HBeAg)乙肝e抗体(HBeAb)等感染性指标以及免疫功能、炎症指标,并对输血前相关感染性指标结果、阳性患者与阴性患者免疫功能、炎症指标进行统计分析。结果 400例受检者中输血前感染性指标总阳性86例,占21.50%,其中2021年47例,占11.75%;2022年39例,占9.75%。不同年份总阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.747, P=0.097$);9项感染性指标中,性别、年龄、职业感染指标阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.935, 11.939, 14.163, P<0.05$);其中男性感染指标阳性率占比、30~39岁人群感染指标阳性率、农民感染指标阳性率相对较高,分别占12.00%、9.00%、7.75%;阳性组TNF- α 、IL-6、IgM、IgA、IgE水平显著高于阴性组,差异有统计学意义($t=58.383, 34.693, 36.073, 29.486, 64.948, P<0.05$)。结论 2021与2022年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标检测的总阳性率相当,通过对临床输血患者的感染性指数进行测定,有利于防止医院感染。

[关键词] 输血前;感染性指标;性别;年龄;职业

Analysis of the detection results of infectious indicators before blood transfusion in clinical patients of a general hospital in Hefei from 2021 to 2022

HE Shuoqing*, WU Yongmei, HONG Lishuan

(Department of Blood Transfusion, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 238000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the detection results of infectious indicators of clinical patients before blood transfusion in a general hospital in Hefei from 2021 to 2022. **Methods** A total of 400 patients with blood transfusion admitted to the Eighth People's Hospital of Hefei from January 2021 to December 2022 were selected as the research objects. The infectious indicators such as hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (HBsAb), hepatitis B e antigen (HBeAg), hepatitis B e antibody (HBeAb), immune function and inflammatory indicators were detected, and the results of related infectious indicators before blood transfusion, immune function and inflammatory indicators of positive and negative patients were statistically analyzed. **Results** Among the 400 subjects, 86 were positive for infectious indicators before blood transfusion, accounting for 21.50%, of which 47 were positive in 2021, accounting for 11.75%. 39 cases in 2022, accounting for 9.75%. There was no significant difference in the total positive rate between different years ($\chi^2=2.747, P=0.097$). Among the 9 infectious indicators, the positive rate of anti-infection indicators of gender, age and occupation was statistically significant ($\chi^2=4.935, 11.939, 14.163, P<0.05$). Among them, the positive rate of male infection index, the positive rate of infection index in 30-39 years old population and the positive rate of farmers' infection index were relatively high, accounting for 12.00%, 9.00% and 7.75% respectively. The levels of TNF- α , IL-6, IgM, IgA and IgE in the positive group were significantly higher than those in the negative group ($t=58.383, 34.693, 36.073, 29.486, 64.948, P<0.05$). **Conclusion** In 2021 and

基金项目:安徽省中医药传承创新科研项目(2022CCZD10)

作者单位:合肥市第八人民医院输血科,安徽,合肥238000

*通信作者:何烁晴, E-mail:hsq13856502107@163.com

2022, the total positive rate of infectious indicators of clinical patients before blood transfusion in a general hospital in Hefei was equivalent. The determination of the infectious index of clinical blood transfusion patients was conducive to preventing hospital infection.

[KEY WORDS] Before blood transfusion; Infectious indicators; Gender; age; Occupation

在临床中,输血是一种常见的治疗和抢救手段。有关研究表明,输血后肝炎的发生率在2%~28%之间,并且与输血量、输血次数呈正相关,同时,由于输血而导致的疾病的患病人数也呈现出了逐年上升的趋势^[1]。目前,输血安全已经成为全球范围内普遍关心的一个热点问题,也始终是传染病防控的一项重点工作。近年来,我国对安全输血问题日益关注,若输血感染缺乏有效的控制,可能会导致患者在输血后发生感染,严重者甚至危及患者的生命。输血之前通过对感染指数的检查,可以明确患者在输血前的状况。2000年6月,原卫生部发布了《临床输血技术规范》,要求在输血之前,需要对患者进行血液感染的检查^[2]。了解血液的易感指数情况,并对其进行有效的防范,能够有效防止医疗纠纷,同时也可以让患者对自己的身体状况有更好的认识,从而避免出现交叉感染,降低医生的职业暴露,保障患者的生命安全^[3]。本研究分析2021年—2022年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标的检测结果。总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2022年12月年合肥市第八人民医院收治的输血患者400例作为研究对象。纳入标准:①存在贫血或低清蛋白血症;②伴有凝血功能障碍;③伴有重症感染患者;④自愿且同意参加本次研究。排除标准:①没有特定的输血指征者;②有肾脏损害者;③急性肺水肿,充血性心力衰竭,恶性高血压者。400例患者中男181例,女219例,年龄0~87岁,平均年龄(48.73±11.52)岁。本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

采用医院自制一般资料调查表,收集患者性别、年龄、职业以及患者就诊科室。

1.2.2 检测方法

住院患者于输血前,于清晨空腹抽取5 mL静脉血,采用离心半径为10 cm的离心机以3 000 r/

min离心15 min,离心完成后取上层血清,在4℃冰箱保存并及时检测标本。采用全自动化学发光仪及配套试剂盒以酶联免疫吸附法检测乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝表面抗体(antibody to hepatitis surface antigen, HBsAb)、乙肝e抗原(hepatitis B e-antigen, HBeAg)、乙肝e抗体(antibody to hepatitis B e-antigen, HBeAb)、乙肝病毒核心抗体(antibody to hepatitis B core antigen, HBcAb)、戊型肝炎病毒IgM(hepatitis E virus-IgM, HEV-IgM)、梅毒螺旋体特异抗体(Teknolojik alan bilgisi, TPA b)、丙型肝炎抗体(抗-hepatitis C virus, 抗-HCV)、人免疫缺陷病毒抗体(Anti-human immunodeficiency virus, Anti-HIV)以及相关炎性指标,包括肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6),试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司,操作过程严格按照说明书进行。采用全自动生化分析仪以免疫比浊法检测血清免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)、免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或Fisher精准检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者输血前感染性指标检测阳性率

400例受检者中2021年患者187例,2022年患者213例,总阳性86例,占21.50%,其中2021年47例,占11.75%;2022年39例,占9.75%,不同年份总阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 不同临床特征感染性指标检测阳性率比较

性别、年龄、职业的抗感染指标阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.935、11.939、14.163, P<0.05$);其中男性感染指标阳性率占比、30~39岁人群感染指标阳性率、农民感染指标阳性率相对较高,分别占12.00%、9.00%、7.75%。见图1。

表1 患者输血前感染性指标检测阳性率 [n(%)]
Table 1 Positive rate of infectious indicators before blood transfusion in patients [n(%)]

感染指标	2021年	2022年	χ^2 值	P值
HBsAg	10(2.50)	7(1.75)		
HBsAb	6(1.50)	6(1.50)		
HBeAg	4(1.00)	5(1.25)		
HBeAb	7(1.75)	4(1.00)		
HBCaB	5(1.25)	4(1.00)		
HEV-IgM	3(0.75)	3(0.75)		
TPAb	5(1.25)	5(1.25)		
抗-HCV	4(1.00)	3(0.75)		
HIV 抗体	3(0.75)	2(0.50)		
总阳性	47(11.75)	39(9.75)	2.747	0.097

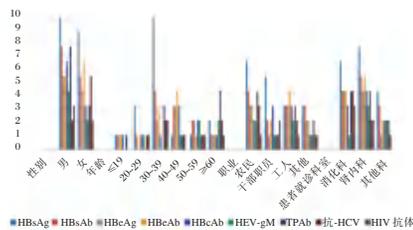


图1 不同临床特征感染性指标检测阳性例数

Figure 1 Positive detection of infectious indicators with different clinical characteristics

2.3 输血前感染性指标阳性患者与阴性患者的免疫指标、炎症指标比较

阳性组 TNF- α 、IL-6、IgM、IgA、IgE 水平显著高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

输血是临床上重要的挽救生命的方法之一,临床上通常采用这种方法来维持患者的生命体征,从而为进一步的救治创造良好条件^[4]。输血救治是一种有效的方法,但也有可能引起感染疾病的发生。输血感染是指患者在治疗的过程中,被输入了带有病毒或细菌(比如艾滋病,各种病毒性肝炎,梅毒等传染性病毒)的血液或血制品,这些均会对患者的身体造成较大伤害^[5]。因此,在输血之前进行相关感染性指标检查,可以帮助患者和

医生了解自身的输血情况,能够根据具体的情况做出相应的处理。

中国属于慢性乙型肝炎的高发区,在据文献报道,中国普通人口 HBsAg 的阳性率为 5%~6%, HBsAg 阳性者达 7 400 万人^[6]。HBsAg 是 HBV 感染的最主要的血清学指标之一, HBsAb 则反映人体获得 HBV 保护性免疫^[7]。HBsAg 和 HBsAb 均呈阳性,说明与受检者最近受到感染,并且两者都属于乙肝疫苗的低免疫应答,它们的免疫细胞的记忆力较低,在再次接触病毒后,很难立刻产生抗体,难以将病毒进行有效的清除^[8-9]。HBeAg 属于 HBV 内核中的一种主要蛋白,主要存在于血液和全身, HBeAg 呈阳性表明该病毒正处在一个活跃的复制阶段,体内 HBV-DNA 的载量通常较高,并且还处在一个具有很强传染性的阶段^[10]。HBeAb 呈阳性说明该病毒没有进行复制,并不具备传染性。HBCaB 阳性表明出现乙肝病毒感染之或者既往存在感染,也属于是乙肝感染的窗口期。Polaris 研究发现,在 2016 年全球 HBSAg 的阳性率为 3.90%^[11]。南京市 2020 年 69 岁以下人群 HBsAg 阳性率为 3.47%^[12]。本研究检测结果高于以往相关研究。HBsAb 阳性率为 3.00%, HBeAg、HBsAg 阳性率均为 2.25%, HBeAb 阳性率为 2.75%。HBsAg 阳性率与全球乙型肝炎感染率相当。其原因可能是本区域乙肝疫苗的覆盖率较高有关。

戊型肝炎(HE)是一种由 HEV 感染所致的,具有自身免疫性的非甲非乙型肝炎。HE 的确诊以实验室病原学检测为主, HEV-IgM 抗体阳性可作为戊肝亚临床感染的判断依据。石杉等^[13]研究显示, HEV-IgM 抗体阳性率为 2.4%。本研究 HEV-IgM 阳性率为 1.5%, 低于相关研究,这可能与合肥市经济发展水平、医疗卫生状况以及疾病预防控制工作等多方面的因素密切相关。梅毒是一种由苍白螺旋体所致的性传播疾病,其传播途径以性接触为主,也有可能通过输血传播。对其

表2 输血前感染性指标阳性患者与阴性患者的免疫指标、炎症指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of immune and inflammatory indexes between patients with positive and negative infectious indexes before blood transfusion ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IgM (g/L)	IgA (g/L)	IgE (mg/L)
阳性组	86	16.79 \pm 3.48	156.25 \pm 30.37	3.30 \pm 0.54	3.59 \pm 0.60	185.47 \pm 50.55
阴性组	314	4.30 \pm 0.80	85.42 \pm 10.36	1.86 \pm 0.24	2.02 \pm 0.44	0.81 \pm 0.06
t 值		58.383	34.693	36.073	29.486	64.948
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

进行梅毒螺旋体抗体检测,是预防经输血传染性疾病的一项主要措施。本研究 TPAb 的阳性率为 2.5%。不过仅仅是 TPAb 阳性并不能断定为梅毒,还需要结合一些相关的指标检查来进行综合的判断。丙型肝炎是由于感染丙型肝炎病毒而造成的,它的传播方式是通过血源性途径进行的,HCV 属于黄病毒科黄病毒属,属于单股正链核糖核酸病毒,主要攻击对象是人的肝细胞,会造成肝脏组织的慢性坏死和肝纤维化,这也是造成慢性病毒性肝炎、肝硬化和肝癌的重要原因。本研究中 HCV 抗体阳性的检出率为 1.75%,较前人的报告略高^[14]。可能与丙肝患者和 HCV 抗体阳性的人存在性接触或母婴传播有关,也有可能是因为家人之前曾一起接触过某些危险因素而造成的。人类免疫缺陷病毒也叫艾滋病病毒。艾滋病是一种临床上常见的传染病,主要通过静脉吸毒、性行为、血液透析和血液等多种方式传播,可引起艾滋病病毒对宿主的免疫功能损伤,增加病人的反复感染和死亡的风险。艾滋病是当今世界范围内最具危害的一种公共卫生问题。本次调查中 HIV 检测结果的检出率为 1.25%,说明有部分患者在入院前就已经被传染病所感染。HIV 抗体阳性表示受检者既往存在感染艾滋病风险的行为^[15]。

本研究结果提示在对患者输血时,也需要考虑性别、年龄以及职业造成的输血易感染问题。由于男性、30~39 岁人群的活动范围更大,暴露机会更多,如喝酒、抽烟和社会活动频率等均比较高,因此男性更容易处于亚健康状态而受感染。农民的可感染性指标阳性率较高,这可能与生活或工作环境,卫生防护措施不良等因素有关。本研究显示,输血前感染性指标阳性患者免疫指标、炎性指标水平均高于阴性患者。IL-6 与 IL-10 是机体重要炎症介质,IL-6、IL-10 水平升高提示机体存在炎症反应,随着炎症反应的发展,患者肝细胞损害越严重,患者病情亦越加炎症。血清免疫球蛋白具有抗体活性,当机体受到各种致病菌感染时,血清 IgM、IgA、IgE 水平也会随之发生改变。本研究感染性指标阳性患者血清 IgM、IgA、IgE 水平高于阴性患者,提示临床上可根据根据免疫指标水平评估患者病情情况。

综上所述,2021 年与 2022 年合肥市某综合医院临床患者输血前感染性指标检测的总阳性率相当,其中 HBsAg 感染率最高,且炎性指标、免疫功能指标水平较高,通过对临床输血患者的感染性

指数、炎性指标、免疫功能进行测定,有利于防止医院感染,降低医疗纠纷。

参考文献

- [1] 向健,王俊,黄静,等. 2016-2018 年天门市某医院输血不良反应及相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2019, 45(4): 346-349.
- [2] 徐倩,欧阳春. 输血患者输血前感染性指标检测的结果分析与意义[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(7): 839-842.
- [3] 缪希莉,高贵民,徐瑞,等. 输血前感染性指标检测对患者输血感染的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9): 1371-1373.
- [4] Kebede E, Getnet G, Enyew G, et al. Transfusion Transmissible Infections Among Voluntary Blood Donors at Dessie Blood Bank, Northeast Ethiopia: Cross-Sectional Study [J]. Infect Drug Resist, 2020, 21, 13: 4569-4576.
- [5] 符小玲,徐春柳,蔡兴权,等. 输血前检查受血者传染性感染指标及临床意义分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(16): 2498-2501.
- [6] 臧海洋,李伟娜,刘守胜,等. 核苷(酸)类似物序贯派格宾治疗慢性乙型肝炎实现功能性治愈的预测因素[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 299-306.
- [7] 罗琳,张廷超,刘书刚. HBeAg 与抗-HBe 双阳性的慢性乙型肝炎患者临床特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(5): 387-390+433.
- [8] 李婷,黄利琼,陈婵,等. 乙型肝炎病毒感染与磷脂代谢和胰岛素抵抗的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2589-2593.
- [9] Kantar FU, Kahraman S, Ece G, et al. Hepatitis B seroprevalence among hematology patients: importance of Anti-HbcAb and efficiency of antiviral prophylaxis [J]. Afr Health Sci, 2022 Sep, 22(3): 561-566.
- [10] Wang N, Zheng J, Huang Y, et al. A Predictive Model to Evaluate the HbeAg Positivity of Chronic Hepatitis B Virus Patients in Clinics: A Cross-Sectional Study [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 15, 58(9): 1279.
- [11] Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 383-403.
- [12] 黄琦敏,梁亚琼,黄晓萍,等. 南京市 2020 年 1-69 岁人群乙型肝炎病毒血清流行病学调查[J]. 中国疫苗和免疫, 2022, 28(1): 10-14.
- [13] 石杉,刘潘婷,史静,等. 2010 至 2019 年重庆地区戊型肝炎病毒感染血清学特征分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1080-1084.
- [14] 宁元元,赵永俏,王宣,等. 手术及输血前患者感染指标的检测及临床意义分析[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(6): 388-391.
- [15] 李新毅,郭光萍,李燕,等. 云南省孕产妇孕早期艾滋病病毒检测状况及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2022, 38(3): 228-232+268.

竖脊肌平面阻滞对肺癌患者胸腔镜手术后肿瘤标志物及认知功能的影响

纪月珑 于广东 李向南 王中苏 邓龙生*

[摘要] **目的** 分析竖脊肌平面阻滞对肺癌患者胸腔镜手术后肿瘤标志物及认知功能的影响。**方法** 选取2018年1月至2023年3月盐城市第三人民医院胸腔镜手术后的肺癌患者122例,根据单双数数字标记法随机将其分为复合组和常规组,每组各61例。常规组给予常规全身麻醉,复合组进行竖脊肌平面阻滞复合全身麻醉,比较两组术后疼痛、肿瘤标志物及认知功能情况等。**结果** 术后12、24、48 h复合组视觉模拟评分(VAS)显著低于常规组,差异有统计学意义($t=8.661, 9.257, 8.863, P<0.05$);术后48 h复合组糖抗原199(CA199)、糖抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)等指标水平均低于常规组,差异有统计学意义($t=13.507, 2.301, 10.016, P<0.05$);术后1、12、24 h复合组简易智力状态检查(MMSE)评分均显著高于常规组,差异有统计学意义($t=7.255, 6.726, 7.241, P<0.05$)。**结论** 竖脊肌平面阻滞应用于肺癌患者胸腔镜手术中,不仅可有效改善机体疼痛程度并降低肿瘤标志物表达,同时还可提高患者术后认知功能情况,具有较高的临床价值,值得应用推广。

[关键词] 竖脊肌平面阻滞;肺癌;胸腔镜手术;肿瘤标志物

Effect of erector ridge plane block on tumor markers and cognitive function in patients with lung cancer after thoracoscopic surgery

Ji Yue-long, Yu Guangdong, Li Xiangnan, Wang Zhongsu, Deng Longsheng*

(Department of Anesthesiology, the Third People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu, China, 224000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of erector ridge plane block on tumor markers and cognitive function in patients with lung cancer after thoracoscopic surgery. **Methods** A total of 122 patients with lung cancer who underwent thoracoscopic surgery in the Third People's Hospital of China from January 2018 to March 2023 were selected and randomly divided into the compound group and the conventional group according to odd-even number labeling method, with 61 cases in each group. The conventional group was given conventional general anesthesia, and the compound group was given erector spinus plane block combined general anesthesia. Postoperative pain, tumor markers and cognitive function were compared between the two groups. **Results** Visual analogue score (VAS) of the compound group was significantly lower than that of the conventional group at 12, 24 and 48 hours after operation, with statistical significance ($t=8.661, 9.257, 8.863, P<0.05$). The levels of carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryonic antigen (CEA) in the compound group were lower than those in the conventional group 48 hours after operation, and the differences were statistically significant ($t=13.507, 2.301, 10.016; P<0.05$). The MMSE scores of the compound group were significantly higher than those of the conventional group 1, 12 and 24 hours after operation, with statistical significance ($t=7.255, 6.726, 7.241, P<0.05$). **Conclusion** The application of erector ridge muscle plane block in thoracoscopic surgery for lung cancer patients can not only effectively improve the degree of pain and reduce the expression of tumor markers, but also improve the postoperative cognitive function of patients, which has high clinical value and is worthy of application and promotion.

[KEY WORDS] Erector spinalis plane block; Lung cancer; Thoracoscopic surgery; Tumor marker

基金项目:江苏省老年健康科研项目(LKZ2022002)

作者单位:盐城市第三人民医院麻醉科,江苏,盐城224000

*通信作者:邓龙生, E-mail:623529302@qq.com

肺癌多发生于老年人,是我国常见的恶性肿瘤,其在全球范围内也是具有较高发病率和死亡率的癌症之一,对人的身体健康、生命安全以及社会发展均造成了严重的危害^[1-2]。目前在临床多采用手术根治术来治疗肺癌,胸腔镜下肺癌根治术就是在单肺通气下来进行治疗肺癌的一种切除术手术,已经成为了用来治疗肺癌的主要手段之一^[3]。伴随着微创胸腔镜技术的广泛应用以及对肺癌发生、发展的不断认识,微创胸腔镜手术已经在逐渐取代传统的开胸手术方式,成为了外科治疗首选方法,其具有创口小且术后恢复速度快的特点^[4]。但其术后的疼痛较为强烈,需要选择合适的麻醉方式来为患者控制术后疼痛。全身麻醉(简称为全麻)是肺癌手术中十分常用的麻醉方法,多使用阿片类镇痛药物来缓解疼痛。但胸腔镜下肺癌根治术单靠全麻一般情况下无法完全阻断术中机体的应激反应,且手术中所出现的应激反应将会影响患者正常的免疫功能,从而影响到患者肺部功能的恢复情况、增大切口感染的概率、患者的认知方面也会存在问题,甚至会增加肿瘤复发转移率等^[5]。因此,目前为了减轻患者的术后疼痛,保持患者的认知能力以及降低术后肿瘤复发的情况,临床上通常会给予患者止痛药物或者是采用神经阻滞麻醉^[6],竖脊肌平面阻滞(erector spinae plane block, ESPB)就是其中一种。本研究为探讨 ESPB 对肺癌患者胸腔镜手术后肿瘤标志物及认知功能的影响进行研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2018年1月至2023年3月盐城市第三人民医院收治的122例胸腔镜手术后的肺癌患者作为研究对象,按照单双数数字标记法随机分为复合组和常规组,各61例。纳入标准:①经过病理组织检查确诊为肺癌的患者^[7];②术前未经过放化疗治疗史的患者;③自愿接受胸腔镜下肺癌根治术的患者;④对麻醉药物无过敏史的患者。排除标准:①严重的心、肺、肝、肾等功能不全的内科疾病患者;②合并其他恶性肿瘤的患者;③长期使用抗凝药物及镇痛药物的患者;④认知功能存在障碍的患者;⑤在研究期间中途退出的患者。复合组男性43例,女性18例,平均年龄(72.97±6.51)岁,平均体质量指数(23.61±1.52)kg/m²。美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分

级^[8]:Ⅱ级患者42例,Ⅲ级患者19例;病变位置:左侧33例,右侧28例;肺癌分期^[9]:Ⅰ期26例,Ⅱ期35例。常规组男性38名,女性23名,平均年龄(72.23±5.57)岁,平均体质量指数(23.91±1.23)kg/m²,ASA分级:Ⅱ级患者40例,Ⅲ级患者21例;病变位置:左侧34例,右侧27例;肺癌分期:Ⅰ期26例,Ⅱ期33例。两组基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者均签署了知情同意书,并获得了本院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组患者均行胸腔镜下肺癌根治术,所有患者均于术前8h禁食禁饮,在手术室进行手术时,全程进行常规性开放静脉并监测血氧饱和度、血压、心率等生命体征。常规组:采用单纯全麻的麻醉方案,在全麻下行胸腔镜肺癌根治术及术后静脉自控镇痛。复合组:在麻醉诱导前进行 ESPB,患者取侧卧位,平面进针当触碰到 T5 横突骨质时注入 0.5% 罗哌卡因 0.4 mL/kg,20 min 后检测是否阻滞成功,成功则痛觉阻滞平面覆盖手术切口区域。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、罗库溴铵 0.6 mg/kg。术中采用肺隔离技术,并实施机械通气,通气参数设置:V_T6~8 mL/kg,吸呼比为 1:2,呼气终末正压 3~6 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),静脉输注瑞芬太尼 0.1~0.15 μg·kg⁻¹·min⁻¹维持麻醉,维持 BIS 值 40~60,根据需要间断推注舒芬太尼和顺式阿曲库铵。术毕前 30 min 内静脉注射舒芬太尼 0.13 μg/kg。

1.3 观察指标

①采用国内临床上使用较广的视觉模拟评分法(VAS)^[10]来进行评估,比较两组患者术后12、24、48h的疼痛程度。VAS评分共有十个刻度,0分代表完全无痛,10分代表最痛,让患者根据自己感受疼痛程度来进行评分。②分别采集患者术前及术后48h的外周静脉血4mL,放置于4℃冰20~60min,置于离心机内,以3000r/min(离心半径为10cm)进行10min离心,采集血清并保存待检,采用电化学发光法测定糖抗原(carbohydrate antigen199, CA199)、糖抗原125(carbohydrate antigen125, CA125)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)等指标水平,试剂盒采购于北京利米生物科技有限公司。③检测患者术前以及术后1、12、24h的简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[11]评分情况,其是从定向力、

记忆力、注意力、计算能力、回忆能力以及语言能力这几方面来进行认知功能的评估,分值总共为30分,分数越高患者的认知功能则越强,当<27分时可认为是认知障碍。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0版本软件进行数据分析,计量资料均为正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术后12、24、48 h VAS评分比较

两组的组间相比具有统计学意义($P < 0.05$),复合组术后12、24、48 h的VAS疼痛评分明显低于常规组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组术后12、24、48 h VAS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of VAS scores at 12, 24 and 48 h between the two groups after surgery (points, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS评分		
		术后12 h	术后24 h	术后48 h
复合组	61	2.76±0.71	2.11±0.52 ^a	1.77±0.36 ^{ab}
常规组	61	3.82±0.64	3.06±0.61 ^a	2.46±0.49 ^{ab}
t值		8.661	9.257	8.863
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组术后12 h比较,^a $P < 0.05$;与同组术后24 h比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 比较两组肿瘤标志物的表达情况

两组术前CA199、CA125、CEA的肿瘤标志物指标水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后48 h复合组CA199、CA125、CEA的指标水平均低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组患者术前、术后不同时间点MMSE评分比较

术前两组的MMSE评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后1、12、24 h与术前相比两组评分,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),术后1、12、24 h复合组MMSE评分均明显高于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 比较两组肿瘤标志物的表达情况($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the expression of tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA199/(U·mL)		CA125/(U·mL)		CEA/(ng·mL)	
		术前	术后48 h	术前	术后48 h	术前	术后48 h
复合组	61	13.32±1.22	9.11±0.52	83.38±7.11	18.41±2.52	13.52±1.26	3.21±0.61
常规组	61	13.52±1.25	10.66±0.73	84.16±7.17	19.38±2.12	13.66±1.39	4.43±0.73
t值		0.894	13.507	0.603	2.301	0.583	10.016
P值		0.373	<0.001	0.547	0.023	0.561	<0.001

表3 比较两组患者术前、术后不同时间点MMSE评分(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 MMSE scores of the two groups were compared at different time points before and after surgery (points, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后		
			1 h	12 h	24 h
复合组	61	29.12±2.43	26.42±2.52 ^a	26.79±2.71 ^{ab}	26.95±2.11 ^{abc}
常规组	61	29.18±2.24	23.05±2.61 ^a	23.52±2.66 ^{ab}	24.19±2.10 ^{abc}
t值		2.142	7.255	6.726	7.241
P值		0.888	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P < 0.05$;与同组术后1 h比较,^b $P < 0.05$;与同组术后12 h比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

胸腔镜下肺癌根治术是目前临床肺癌根治性切除首选的治疗方法,其手术切口虽小但却分布在胸壁的不同区域,使得术后存在强烈的不适感,因此术前选择适合的麻醉方式对于缓解术后疼痛是十分重要的^[12]。全麻是在肺癌手术中常用麻醉方式,通常会使用阿片类药物进行镇痛,但该类药术后会引起一系列的不良反应,如头晕、恶心、呕吐、嗜睡等^[13],甚至还会发生免疫功能受损、病灶复发及远处转移^[11]。在全麻的基础上进行区域神经阻滞等复合麻醉方式有利于缓解乳腺癌、肺癌根治术等患者的术后疼痛,可有效避免大剂量阿片类镇痛药物诸多的不良反应,并改善预后^[14]。ESPB是在竖脊肌与横突间隙局部注入适量的麻醉药,药液扩散至脊神经根的背侧支和腹侧支,可有效阻滞皮节感觉区域。其解剖层次较简单,超声显像可以清楚的看到各层次组织,相比于硬膜外穿刺更加的简单且安全,也更加便于学习掌握。本研究是为探讨ESPB对肺癌患者胸腔镜手术后疼痛程度、肿瘤标志物及认知功能的影响。

ESPB就是将局麻药物注入竖脊肌深面,阻断局部区域胸壁的痛觉,其是用于胸腔镜肺癌根治术并且有利于改善患者术后康复的麻醉方式,因ESPB能够产生良好的术中以及术后缓解疼痛的效果,因此术中麻醉药物的剂量减少了很多,有利于

加速患者的术后恢复。肺癌的发生与肿瘤标志物存在十分密切的联系,较为常见的肿瘤标志物有CA199、CA125、CEA等。CA199是一种粘蛋白型的糖类蛋白肿瘤标志物,其高表达多见于结直肠癌、胰腺癌等疾病诊断,具有一定的临床价值^[15];CA125是大分子多聚糖蛋白,是来源于胚胎发育期体腔上皮的一种糖蛋白,多在上皮性卵巢肿瘤中表达,敏感度较高,90%的患者病程进展与CA125水平升高相关^[16];CEA是人类胚胎抗原特异性的一种酸性蛋白,是临床上最早的诊断肺癌的肿瘤标志物,存在于胰腺、肝胆、结肠癌及正常胚胎肠道等^[17]。随着分子生物学技术的快速发展,肿瘤标志物的检测已成为诊治肺癌的主要方法。通过对CA199、CA125、CEA等肿瘤标志物的检测,可对肺癌患者术后恢复进行有效判断。根据本研究结果显示,全麻联合ESPB能有效减轻术后疼痛,复合组术后12h、24h、48h的VAS疼痛评分明显低于常规组,与赵灿^[18]的研究相一致,ESPB可有效减轻患者的术后疼痛。肿瘤标志物指标水平越高,表明术后更易复发,术前两组的CA199、CA125、CEA肿瘤标志物指标水平相比无统计学意义,而复合组术后48h的指标水平低于常规组,ESPB可有效改善术后转归,对术后恢复有一定的好处,与张晓敏等^[19]研究较一致。MMSE评分越高,表明术后患者的认知能力越好,术前两组的MMSE评分相比无统计学意义,而复合组术后1h、12h、24h评分高于常规组,ESPB更能减少患者认知功能的影响,并且可以减少认知障碍发生的概率,与王新辉等^[20]研究结果相一致。

综上所述,ESPB应用于肺癌患者胸腔镜手术中,其镇痛效果好,减少了麻醉药物的用药剂量,有效抑制了机体肿瘤标志物水平的升高,同时也提高了患者的认知功能,在临床上具有较高的应用价值,值得推广。

参考文献

- [1] 王玲,申鸿. 癌胚抗原、糖类抗原、CA125、血管生成素、细胞角蛋白19片段及甲胎蛋白检测在肺癌诊断中的临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8):1080-1084.
- [2] 刘琳琳,姜春叶,陈佳燕. 肺癌高危人群癌症防治核心知识认知情况调查[J]. 华南预防医学, 2021, 47(3):315-318.
- [3] 吴树彪,蔡莉娜,董铁立,等. 胸椎旁神经阻滞与全身麻醉对胸腔镜肺癌根治术患者术后镇痛效果及血清相关肿瘤标志物水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3):611-614.
- [4] 何锋,王小英,刘宁,等. 胸腔镜肺癌根治术对非小细胞肺癌患者外周血T淋巴细胞亚群的影响及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6):725-730.
- [5] 汪鹏. 超声引导下胸椎旁神经阻滞用于胸腔镜肺癌根治术对患者肿瘤标志物、免疫功能及应激激素的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(19):2846-2849.
- [6] 张明德,韩琨元,张志军. 超声引导下竖脊肌间隙阻滞与胸椎旁神经阻滞对乳腺癌手术患者疼痛影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):430-433+437.
- [7] Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 5.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7):807-821.
- [8] 国家卫生计生委医管局. 国家卫生计生委办公厅关于印发麻醉等6个专业质控指标(2015年版)的通知[EB/OL]. (2015-04-10)[2018-09-01]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3585/201504/5fa7461c3d044cb6a93-eb6cc6eece087.shtml>.
- [9] 王嘉,吴楠,吕超,等. 国际抗癌联盟(UICC)第8版肺癌分期方案的验证[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(10):487-491.
- [10] 孙兵,车晓明(整理). 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6):645.
- [11] Schmidt-richberg A, Ledig C, Guerrero R, et al. Learning biomarker models for progression estimation of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153040.
- [12] 钟福如,周广文,何晓霞,等. 胸椎旁神经阻滞复合全身麻醉对胸腔镜肺癌根治术患者麻醉药物用量及术后疼痛的影响[J]. 中国医刊, 2021, 56(10):1110-1113.
- [13] 袁永,黄涛,邱国同,等. 围手术期电针减少胃及胰腺癌患者术后止痛药物使用的随机对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3):1396-1400.
- [14] 吕婧,欧国昆,马化鑫,等. 胸椎旁神经阻滞对肺癌患者胸腔镜手术后肿瘤标志物、疼痛评估及预后的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(S2):12+14.
- [15] 周冬梅,汤云仙,冯冠男,等. CA125、CA199及HE4联合检测对卵巢子宫内膜异位囊肿破裂的诊断[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2022, 41(5):542-546.
- [16] 王娜,郭云峰,宋立芹,等. HE4、CA125及CA199在鉴别子宫内膜癌肌层浸润深度及病理分期中的临床应用价值[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(10):1220-1225.
- [17] 张志伟,高春艳,王岚. CCL20与CEA和CA724对幽门螺杆菌感染相关胃癌前病变的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(3):364-367.
- [18] 赵灿. 超声引导下连续竖脊肌平面阻滞对中低位直肠癌患者术后应激及术后免疫功能的影响[J/OL]. 中国免疫学杂志: 1-8[2023-10-25]. <https://sso.gzlib.org.cn/interlibSSO/goto/75/+jmr9bmjh9mids/kcms/detail/22.1126.R.20230510.0923.002.html>.
- [19] 张晓敏,贾彤,姚杰,等. 布托啡诺混合罗哌卡因竖脊肌平面阻滞对胸腔镜肺叶切除术患者术后转归的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(10):1189-1192.
- [20] 王新辉,陈雪梅,许丹阳. 不同麻醉方式对老年肺癌患者术后MMSE评分、细胞免疫、血清S100 β 、NSE水平的影响[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(6):935-939.

血清 Myo、CK、Lp(a)在慢性心力衰竭心功能分级评估及心脏不良事件预测中的价值

姜桥* 胡月 谢钊

[摘要] **目的** 探讨血清肌红蛋白(Myo)、肌酸激酶(CK)、脂蛋白(a)[Lp(a)]在慢性心力衰竭(CHF)患者心功能分级评估及心脏不良事件预测的价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月淮阳光新康医院治疗的CHF患者126例为CHF组,美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:Ⅱ级组39例、Ⅲ级组52例、Ⅳ级组35例;选取同期在本院体检的健康者59名为对照组。比较Myo、CK、Lp(a)在对照组、CHF组及不同NYHA分级组的水平,分析CHF患者Myo、CK、Lp(a)与NYHA分级的相关性;CHF患者随访3个月,以是否发生不良心血管事件(MACE)分为MACE组($n=41$)和无MACE组($n=85$),多因素分析发生MACE的影响因素,ROC曲线分析Myo、CK、Lp(a)预测CHF患者发生MACE的价值。**结果** CHF组Myo、CK、Lp(a)水平均高于对照组,差异有统计学意义($t=8.351, 22.886, 21.653, P<0.05$),三者在CHF组不同NYHA分级中的表达:Ⅳ级组>Ⅲ级组>Ⅱ级组,差异有统计学意义($F=58.211, 31.746, 42.785, P<0.05$);*Spearman*显示,NYHA分级与Myo、CK、Lp(a)水平均呈正相关($r=0.532, 0.597, 0.518, P<0.05$);MACE组Myo、CK、Lp(a)水平均高于无MACE组,差异有统计学意义($t=6.706, 8.053, 7.609, P<0.05$);*Logistic*分析显示,Myo、CK、Lp(a)是CHF患者MACE发生的影响因素($P<0.05$);ROC曲线显示,Myo、CK、Lp(a)及联合预测预测CHF患者MACE发生的曲线下面积分别为0.812、0.864、0.825、0.940。**结论** Myo、CK、Lp(a)与CHF患者心功能分级及MACE发生相关,联合检测对预测MACE的发生具有良好的应用价值。

[关键词] 肌红蛋白;肌酸激酶;脂蛋白(a);慢性心力衰竭;心功能分级;不良心血管事件

The value of serum myo, CK and Lp in the evaluation of cardiac function grading and prediction of adverse cardiac events in chronic heart failure

JIANG Qiao*, HU Yue, XIE Zhao

(Department of Cardiology, Huainan Sunshine Xinkang Hospital, Huai'an, Anhui, China, 232000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of myo, CK and Lp(a) in the evaluation of cardiac function grading and prediction of adverse cardiac events in patients with CHF. **Methods** A total of 126 CHF patients treated in Huainan Sunshine Xinkang Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the CHF group. According to NYHA cardiac function classification, there were 39 cases in the grade II group, 52 cases in the grade III group and 35 cases in the grade IV group. A total of 59 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of myo, CK and Lp(a) in the control group, CHF group and different NYHA classification groups were compared, and the correlation between myo, CK, Lp(a) and NYHA classification in CHF patients was analyzed. CHF patients were followed up for 3 months and divided into the MACE group ($n=41$) and the non-MACE group ($n=85$) according to the occurrence of MACE. The influencing factors of MACE were analyzed by multivariate analysis. The ROC curve was used to analyze the value of Myo, CK and Lp(a) in predicting

基金项目:安徽省中医药传承创新科研项目(2022CCZ034)

作者单位:安徽省淮阳光新康医院心内科,安徽,淮安 232000

*通信作者:姜桥, E-mail: 15955441851@163.com

MACE in CHF patients. **Results** The levels of Myo, CK and Lp(a) in the CHF group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($t=8.351, 22.886, 21.653, P<0.05$). The expression of myo, CK and LP (a) in different NYHA grades in the CHF group was average grade IV group > grade III group > grade II group, and the difference was statistically significant ($F=58.211, 31.746, 42.785, P<0.05$). Spearman showed that NYHA grading was positively correlated with the levels of Myo, CK and Lp(a) ($r=0.532, 0.597, 0.518, P<0.05$). The levels of Myo, CK and Lp(a) in the MACE group were higher than those in the non-MACE group, and the difference was statistically significant ($t=6.706, 8.053, 7.609, P<0.05$). Logistic analysis showed that Myo, CK and Lp(a) were the influencing factors of MACE in CHF patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve of myo, CK, Lp(a) and joint prediction for predicting the occurrence of MACE in CHF patients were 0.812, 0.864, 0.825 and 0.940 respectively. **Conclusion** Myo, CK and Lp(a) are related to cardiac function classification and MACE in CHF patients. Combined detection has good application value in predicting the occurrence of MACE.

[KEY WORDS] Myo; CK; Lp(a); CHF; cardiac function classification; Adverse cardiovascular events

慢性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)指因患者心脏功能异常,导致心血管血液灌溉不能满足机体需求的心脏循环功能障碍疾病,是各种心血管疾病发展的终末阶段^[1]。研究表明^[2], CHF 在我国的整体预后不佳,易发生各种心脏不良事件,致使患者再入院率及病死率较高。因此,及时、准确地判断患者病情对于后续具体治疗及降低不良心脏事件意义重大。目前,临床上通常使用美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级标准评估患者心功能状况,但单独使用NYHA分级易受患者主观影响^[3]。血清肌红蛋白(myoglobin, Myo)是一种肌细胞蛋白质,在心肌中广泛存在,对 CHF 诊断灵敏,但在其他因素影响下亦会升高,特异性不足^[4],因此,通常需要与其他指标联合检测诊断疾病。肌酸激酶(creatine kinase, CK)心肌酶谱的指标之一,作为心血管疾病的主要诊断指标,能有效评估心肌损伤严重程度^[5]。脂蛋白(a) [Lipoprotein(a), Lp(a)]是一种血浆蛋白,会促使血小板聚集而形成血栓,前文献指出^[6], Lp(a)升高会使心脏不良事件发生率上升。本研究观察血清 Myo、CK、Lp(a)水平与 CHF 患者心功能分级的相关性以及对心脏不良事件的预测价值,以期临床判断 CHF 病情发展及预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在淮南阳光新康医院接受治疗的 CHF 患者 126 例作为 CHF 组,其中,男 71 例,女 55 例,年龄平均(59.37 ± 8.60)岁,病程平均(7.21 ± 2.07)年;按照 NYHA 心功能分

级^[3]标准分为 II 级组 39 例、III 级组 52 例、IV 级组 35 例。选取同期在本院体检的健康志愿者 59 名作为对照组,其中,男 38 名,女 21 名,年龄平均(58.81 ± 10.11)岁。两组性别、年龄对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究知情同意。通过院医学委员伦理会批准。

纳入标准:①符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[7]中有关 CHF 诊断标准;②对照组经体检确认各项指标正常,身体健康;③CHF 组患者能够配合随访,依从性良好。排除标准:①合并先天性心脏病;②合并血液系统疾病;③合并恶性肿瘤、感染性疾病或肝肾疾病;④临床或随访资料不全者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

采集对照组体检当日空腹及 CHF 组患者入院次日清晨空腹静脉血 5 mL 置于 EDTA 抗凝管中,离心后($3\ 000\ \text{r/min}$, 时间 10 min, 离心半径:15 cm)取上层清液,置于 -40°C 环境中保存待检。采用全自动化学发光免疫分析仪器采用胶体金棉衣层析分析仪(厂家:厦门海菲生物技术股份有限公司,型号:MAGLUMI 4000, 厂家:北京乐普诊断科技股份有限公司,型号:LEPU Quant800)检测血清 Myo、CK、Lp(a)水平。

1.2.2 心脏不良事件发生情况

CHF 患者出院后进行 3 个月的随访,随访方式主要为门诊、电话及线上形式。记录 CHF 患者期间心律失常、心力衰竭再次入院、心肌梗死等不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生情况。根据是否发生 MACE 将 CHF 患者分为 MACE 组($n=41$)和无 MACE 组($n=85$)。

1.3 统计学方法

以 SPSS 23.0 统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间采用单因素方差分析比较,进一步多重比较采用 *LSD-t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,用 χ^2 检验;采用 *Spearman* 相关性模型分析血清 Myo、CK、Lp(a) 与 CHF 患者 NYHA 分级的相关性;采用多元 Logistic 回归模型分析发生 MACE 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Myo、CK、Lp(a)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。

2 结果

2.1 CHF 组与对照组血清 Myo、CK、Lp(a) 水平比较

CHF 组血清 Myo、CK、Lp(a)水平均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 CHF 组与对照组血清 Myo、CK、Lp(a)水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Myo($\mu\text{g/mL}$)	CK(U/L)	Lp(a)(mg/L)
CHF 组	126	53.08 \pm 10.87	177.19 \pm 31.88	307.01 \pm 39.84
对照组	59	39.43 \pm 9.17	79.08 \pm 11.82	189.53 \pm 17.65
<i>t</i> 值		8.351	22.886	21.653
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 CHF 患者血清 Myo、CK、Lp(a) 与 NYHA 分级的相关性

Spearman 相关性分析显示,NYHA 分级与血清 Myo、CK、Lp(a)水平均呈正相关(*r*=0.532, 0.597, 0.518;均 *P*<0.05)。

2.3 CHF 组间 NYHA 不同分级血清 Myo、CK、Lp(a)水平比较

血清 Myo、CK、Lp(a)水平在 CHF 组不同心功能分级中的表达:均为 IV 级组>III 级组>II 级组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.4 MACH 发生的单因素分析

126 例患者两组患者性别、年龄、病程等比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);MACE 组血清 Myo、CK、Lp(a)水平及 NYHA 分级为 IV 级比率均高于无 MACE 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.5 MACH 发生的多因素分析

多元 Logistic 回归分析显示,血清 Myo、CK、Lp(a)、NYHA 分级为 IV 级是 CHF 患者 MACE 发生的影响因素(*P*<0.05)。见表 4。

表 2 CHF 组间 NYHA 不同分级血清 Myo、CK、Lp(a) 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Myo, CK and Lp(a) levels in different NYHA grades among CHF groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Myo($\mu\text{g/mL}$)	CK(U/L)	Lp(a)(mg/L)
II 级组	39	42.21 \pm 5.61	152.55 \pm 30.22	270.76 \pm 33.15
III 级组	52	55.99 \pm 9.14 ^a	179.90 \pm 21.94 ^a	315.83 \pm 29.99 ^a
IV 级组	35	60.89 \pm 7.92 ^{ab}	200.61 \pm 26.87 ^{ab}	334.31 \pm 29.38 ^{ab}
<i>F</i> 值		58.211	31.746	42.785
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 II 级组比较,^a*P*<0.05;与 IV 级组比较,^b*P*<0.05。

表 3 MACH 发生的单因素分析 [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Univariate analysis of MACH occurrence [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

因素	MACH 组 (<i>n</i> =41)	无 MACH 组 (<i>n</i> =85)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	24(58.54)	47(55.29)	0.118	0.731
女	17(41.46)	38(44.71)		
年龄	59.83 \pm 8.47	59.14 \pm 8.69	0.421	0.675
病程	6.83 \pm 1.94	7.39 \pm 2.12	1.427	0.156
心率	97.46 \pm 9.23	95.34 \pm 8.51	1.274	0.205
NYHA 分级				
II~III 级	22(53.66)	69(81.18)	10.440	0.001
IV 级	19(46.34)	16(18.82)		
高血压史				
有	27(65.85)	52(61.18)	0.259	0.611
无	14(34.15)	33(38.82)		
糖尿病史				
有	18(43.90)	31(36.47)	0.643	0.423
无	23(56.10)	54(63.53)		
Myo($\mu\text{g/mL}$)	61.13 \pm 9.73	49.21 \pm 9.16	6.706	<0.001
CK(U/L)	203.95 \pm 32.96	164.28 \pm 21.83	8.053	<0.001
Lp(a)(mg/L)	338.79 \pm 36.87	291.69 \pm 31.37	7.609	<0.001

表 4 MACH 发生的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of MACH occurrence

因素	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
Myo	1.357	0.379	12.820	3.885	1.848~8.165	<0.001
CK	1.143	0.365	14.986	4.102	2.009~8.401	<0.001
Lp(a)	1.249	0.327	14.589	3.487	1.837~6.619	<0.001
NYHA 分级	0.682	0.413	2.951	1.978	0.908~4.306	0.086

2.6 血清 Myo、CK、Lp(a) 对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值

ROC 曲线分析显示,Myo、CK、Lp(a)预测 CHF 患者 MACE 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.795、0.813、0.793,三者联合检测的 AUC 为 0.916,高于单一检测(*P*<0.05)。见表 5、图 1。

3 讨论

CHF 患者的临床表现主要为呼吸困难、胸闷

表5 血清Myo、CK、Lp(a)对CHF患者发生MACE的预测价值

Table 5 The predictive value of serum Myo, CK and Lp(a) for MACE in CHF patients

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P值
Myo	49.28	0.812	0.538	92.3	61.5	0.735~0.879	<0.05
CK	184.87	0.864	0.641	82.9	81.2	0.784~0.943	<0.05
Lp(a)	316.50	0.825	0.508	73.2	77.6	0.750~0.912	<0.05
		0.940	0.855	92.7	91.8	0.885~0.965	<0.05

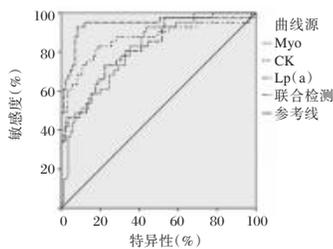


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

及疲倦等,给患者家庭及个人生活造成极大不便。同时,CHF处于缓慢进展状态,对心血管功能的影响机制十分复杂,会使患者心脏电生理功能、神经内分泌功能及血流动力学等均处于异常状态,会导致MACE风险增加,使患者出现预后不良的情况。本研究中对CHF患者进行随访的MACE发生例数为41例,发生率为32.54%,与夏培等调查结果相近^[8]。因此,准确评估疾病进程及预测不良预后对于CHF患者的治疗意义重大。

本研究显示,CHF组血清Myo、CK、Lp(a)水平均高于对照组,表明以上指标在CHF患者中均表达异常,与既往研究^[9]结果相似。Myo属于色素类蛋白,主要分布于心肌细胞线粒体外膜上,是心肌活性氧的来源通道,在正常生理状态下,其水平较低,当出现心力衰竭后,心肌细胞会释放大量Myo至外周血液中。且有研究^[10]表明,越高水平的Myo表示心肌损伤越严重,而本研究中,随CHF患者心功能严重程度的增加,Myo水平亦不断上升,并与NYHA分级呈正相关,提示Myo水平能一定程度上反应CHF患者心功能状况,与上述观点结论吻合。CK是心肌酶谱的一种,主要存在与骨骼肌及心肌中,当心肌损伤时,会分泌大量CK进入外周血中,导致体内CK水平上升^[11]。本研究结果显示说明CHF患者心功能损伤程度与CK水平具有一定相关性,与戴恩云等^[12]对心力衰竭患者与心肌酶谱研究结果不尽相同。Lp(a)是由载脂蛋白a通过氧化磷脂与载脂蛋白b构成一个单二硫键连接组成,易被氧化而附着与血管壁上,

Lp(a)升高会在动脉粥样硬化及血栓形成过程中影响到心血管系统,已被证实与心力衰竭密切相关^[13]。而进一步研究发现,随CHF患者NYHA心功能分级提高,Lp(a)水平不断上升,且与NYHA分级呈正相关,提示Lp(a)在反映心功能方面具有一定的价值,与苏璟璟^[14]研究结果相似。

本研究结果显示,MACE组血清Myo、CK、Lp(a)水平均高于无MACE组,表明上述指标升高均与MACE发生具有一定相关性。而进一步通过多元Logistic回归分析发现,血清Myo、CK、Lp(a)是CHF患者MACE发生的影响因素。可能是因为:Myo水平上升使冠状动脉受损,影响心脏瓣膜开合功能,造成局部心肌缺血及再灌注损伤等,进而增加了心脏不良事件发生风险^[15];CK是确定心肌损伤及细胞膜通透性的指标之一,同时,有研究表明^[16],CK可以预示MACE发生风险;高水平的Lp(a)水平会对内皮细胞产生促炎及氧化作用,导致内皮功能障碍、炎症细胞迁移和浸润及氧化应激反应,而这些病理生理过程共同导致MACE的发生率升高^[17]。

综上所述,血清Myo、CK、Lp(a)水平在CHF患者体内表达异常,且随NYHA分级的增加而上升,可以在一定程度上反应心功能状况;同时,联合检测上述指标水平对于预测CHF心脏不良事件具有良好的诊断效能,可为CHF患者预后提供参考依据。

参考文献

- [1] 蒋宏亮,刘启明,张福伟,等.血清IL-11和BDNF水平对老年慢性心力衰竭患者近期预后的预测价值[J].临床心血管病杂志,2020,36(2):142-147.
- [2] 倪凤扬,项羽.慢性心力衰竭患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C与血脂水平的相关性[J].中南大学学报(医学版),2023,48(1):34-39.
- [3] 万超.CHF患者血清UA、D-D、和肽素、HGF与NYHA心功能分级和心血管事件的关系[J].中国卫生工程学,2022,21(5):799-802.
- [4] 张铁须.老年慢性心力衰竭患者血清MYO、NT-proBNP水平及临床意义[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(7):30-31.

(下转第1719页)

冠心病患者血清cTnI、Mb、PCT变化及与预后的关系

王军^{1*} 毛勇¹ 朱能前² 汤炜¹

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CHD)患者血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌红蛋白(Mb)和降钙素原(PCT)水平与预后的关系。**方法** 选取2019年9月至2021年9月六安市中医院收治的86例冠心病患者(CHD组),另选取同期健康体检者52名作为对照组;检测血清cTnI、Mb、PCT水平;以平均Gensini评分为界值将CHD患者分为高Gensini评分组($n=46$)和低Gensini评分组($n=40$),比较两组血清cTnI、Mb、PCT水平;随访12个月,根据是否发生主要心血管不良事件(MACE)分为MACE组($n=34$)和非MACE组($n=52$),采用多因素Logistic回归分析MACE的危险因素,采用ROC曲线评价血清cTnI、Mb、PCT对MACE的预测价值。**结果** CHD组血清cTnI、Mb、PCT水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($t=27.773$ 、 16.841 、 13.429 , $P<0.05$);高Gensini评分组血清cTnI、Mb、PCT水平均显著高于低Gensini评分组,差异有统计学意义($t=27.756$ 、 14.602 、 7.159 , $P<0.05$);Pearson相关分析结果显示血清cTnI、Mb、PCT水平与Gensini评分呈显著正相关($r=0.659$ 、 0.570 、 0.514 , $P<0.05$);单因素分析表明:MACE组和非MACE组患者在糖尿病、Gensini评分、左室射血分数(LVEF)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、cTnI、Mb、PCT水平方面均差异有统计学意义($\chi^2/t=9.294$ 、 3.320 、 2.090 、 3.817 、 20.307 、 10.241 、 11.138 , $P<0.05$);多因素Logistic回归分析提示合并糖尿病、高Gensini评分、高cTnI和PCT水平是MACE的独立危险因素($P<0.05$);血清cTnI预测MACE的AUC大于PCT或Mb预测的AUC($Z=2.419$ 、 3.530 , $P<0.05$)。**结论** 血清cTnI、Mb、PCT水平在CHD患者明显升高,且与冠脉病变严重程度和预后密切相关,监测血清cTnI和PCT水平对预测CHD患者心血管不良事件发生具有一定应用价值。

[关键词] 冠心病;主要心血管不良事件;心肌肌钙蛋白I;肌红蛋白;降钙素原

Changes of serum cTnI, Mb and PCT, and their relationship with prognosis in patients with coronary heart disease

WANG Jun^{1*}, MAO Yong¹, ZHU Nengqian², TANG Wei¹

(1. Department of Laboratory Medicine, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China, 237001; 2. Department of Pathology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an, Anhui, China, 237001)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum cardiac troponin I (cTnI), myohemoglobin (Mb), procalcitonin (PCT) and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 86 patients with CHD admitted to Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine and 52 healthy controls were enrolled as the CHD group and the control group between September 2019 and September 2021, respectively. The levels of serum cTnI, Mb and PCT were detected. According to the average score of Gensini, they were divided into the high-score group ($n=46$) and the low-score group ($n=40$), the levels of serum cTnI, Mb and PCT were compared between the two groups. According to presence or absence of major adverse cardiovascular events (MACE) after 12 months of follow-up, the CHD patients were divided into the

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(320.6750.19059-78)

作者单位:1. 六安市中医院检验科,安徽,六安 237001

2. 六安市中医院病理科,安徽,六安 237001

*通信作者:王军, E-mail: wangjun20221227@163.com

MACE group ($n=34$) and the non-MACE group ($n=52$). The risk factors of MACE were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of serum cTnI, Mb and PCT for MACE was evaluated by the ROC curves. **Results** The levels of serum cTnI, Mb and PCT in the CHD group were significantly higher than those in the control group ($t=27.773, 16.841, 13.429, P<0.05$), which were significantly higher in the high-score group than that in the low-score group ($t=27.756, 14.602, 7.159, P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the levels of serum cTnI, Mb and PCT were significantly positively correlated with Gensini score ($r=0.659, 0.570, 0.514, P<0.05$). The results of univariate analysis showed that there were significant differences in diabetes mellitus, Gensini score, left ventricular ejection fraction (LVEF), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), cTnI, Mb and PCT between the MACE group and the non-MACE group ($\chi^2/t=9.294, 3.320, 2.090, 3.817, 20.307, 10.241, 11.138, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that diabetes mellitus, high Gensini score, high levels of cTnI and PCT were independent risk factors of MACE ($P<0.05$). The AUC of serum cTnI for predicting MACE was greater than that of PCT or Mb ($Z=2.419, 3.530, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum cTnI, Mb and PCT are significantly increased in CHD patients, which are closely related to the severity and prognosis of coronary lesions. Monitoring serum cTnI and PCT has certain predictive value for the occurrence of MACE in CHD patients.

[KEY WORDS] CHD; Major adverse cardiovascular event; cTnI; Mb; PCT

冠心病(coronary heart disease, CHD)是以心绞痛为主要症状表现的常见心血管疾病^[1]。CHD是导致心衰、心肌梗死等不良心血管事件的主要原因^[2-3]。近年来实验室检查在CHD病情程度及预后评估中的作用越来越受到重视。心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)、肌红蛋白(myohemoglobin, Mb)是诊断心衰的常用标志物,能敏感地反映心肌损伤情况,但其对CHD预后的评估价值尚未有明确结论。降钙素原(procalcitonin, PCT)被认为是一种良好的炎症标志物,近年来研究发现血清PCT水平升高与临床心血管不良结局相关^[4]。本研究旨在分析CHD患者血清cTnI、Mb、PCT水平与预后的相关性,以期寻找CHD患者预后预测的可靠生物学标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年9月至2021年9月本院收治的86例冠心病患者(CHD组)。纳入标准:①有典型或不典型心绞痛症状,且经冠状动脉造影证实为CHD;②近1个月内无急慢性感染史;③年龄18~80岁;④本研究取得患者知情同意。排除标准:①合并先天性心脏病、瓣膜性心脏病以及心肌病者;②有严重的肝、肾功能不全者;③合并恶性肿瘤或自身免疫性疾病者;④精神系统疾病者;⑤既往心外科或介入手术史;⑥不接受随访或失访者。86例CHD患者中,女性34例,男性52例;年

龄(62.01 ± 9.73)岁;合并症:糖尿病29例(33.72%),高血压51例(59.30%),血脂异常36例(44.19%);家族史22例(25.58%);Gensini评分为(48.12 ± 10.65)分。另选取同期健康体检者52名作为对照组,女性20名,男性32名;年龄(60.95 ± 9.10)岁;两组研究对象的性别、年龄比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过查阅电子病历收集患者的临床资料。①一般资料:包括患者的年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病及高血压病史、冠心病家族史情况;②血生化指标:包括入院次日清晨甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平;③影像学检查:根据彩色多普勒超声检查结果,记录左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);根据冠脉造影结果,采用Gensini评分系统^[5]评估冠脉病变严重程度;以Gensini评分均值为分界点,将CHD患者分为高Gensini评分组(≥ 48.12 分)与低Gensini评分组(< 48.12 分)。

1.2.2 血清cTnI、Mb、PCT水平检测

采集所有研究对象清晨空腹静脉血5 mL,

以离心半径 15 cm、3 000 r/min 离心 15 min 后分离血清。采用迈克 I-3000 生化免疫分析仪及配套试剂检测血清 PCT 含量;采用 Getein1600 型全自动荧光免疫定量分析仪及配套试剂(基蛋生物科技股份有限公司)检测血清 cTnI 和 Mb 水平。

1.2.3 随访

所有 86 例 CHD 患者均进行 1 年随访,随访方式包括调阅住院病历、门诊病历、门诊随访及电话随访;以 1 年内发生的主要心血管不良事件(major adverse cardiac events, MACE)为终点事件, MACE 包括心源性死亡、靶血管再血管化、急性冠脉综合征、心力衰竭和卒中。根据患者是否发生 MACE 分为 MACE 组和非 MACE 组。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 *n*(%)表示,采取卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。CHD 患者随访发生 MACE 的危险因素采用多因素 Logistic 回归模型分析。血清 cTnI、Mb、PCT 对 MACE 的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组和对照组血清 cTnI、Mb、PCT 水平比较

CHD 组血清 cTnI、Mb、PCT 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组血清 cTnI、Mb、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum cTnI, Mb and PCT levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnI(μg/L)	Mb(μg/L)	PCT/(μg/L)
CHD 组	86	0.33±0.08	44.15±10.17	0.05±0.02
对照组	52	0.02±0.01	18.27±5.63	0.01±0.01
<i>t</i> 值		27.773	16.841	13.429
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 CHD 患者血清 cTnI、Mb、PCT 水平与 Gensini 评分的关系

高 Gensini 评分组血清 cTnI、Mb、PCT 水平均显著高于低 Gensini 评分组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。Pearson 相关性分析显示,血清 cTnI、Mb、PCT 水平均与 Gensini 评分呈显著正相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 高、低 Gensini 评分 CHD 患者血清 cTnI、Mb、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on levels of serum cTnI, Mb and PCT between high-score group and low-score group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnI(μg/L)	Mb(μg/L)	PCT/(μg/L)
高 Gensini 评分组	46	0.56±0.11	59.07±12.23	0.07±0.03
低 Gensini 评分组	40	0.07±0.02	26.99±7.06	0.03±0.02
<i>t</i> 值		27.756	14.602	7.159
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 3 CHD 患者血清 cTnI、Mb、PCT 水平与 Gensini 评分的相关性分析

Table 3 Correlation between serum cTnI, Mb, PCT levels and Gensini score in CHD patients

指标	Gensini 评分(分)	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
cTnI(μg/L)	0.659	0.000
Mb(μg/L)	0.570	0.002
PCT/(μg/L)	0.514	0.004

2.3 不同预后 CHD 患者临床资料的比较

86 例 CHD 患者中,34 例发生 MACE; MACE 组和非 MACE 组患者在糖尿病、Gensini 评分、LVEF、hs-CRP、cTnI、Mb、PCT 水平方面均差异有统计学意义(*P*<0.05),而年龄、性别、BMI、高血压、血脂异常、家族史、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG 方面比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 两组临床资料的比较 [($\bar{x} \pm s$), *n*(%)]

Table 4 Comparison of clinical data between the two groups [($\bar{x} \pm s$), *n*(%)]

项目	MACE 组 (<i>n</i> =34)	非 MACE 组 (<i>n</i> =52)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	62.78±8.14	61.50±10.12	0.618	0.538
性别(男/女)	21/13	31/21	0.040	0.842
BMI(kg/m ²)	24.69±3.64	24.47±3.30	0.290	0.772
糖尿病	18(52.94)	11(21.15)	9.294	0.002
高血压	20(58.82)	31(59.61)	0.005	0.942
血脂异常	15(44.12)	21(40.38)	0.118	0.732
家族史	9(26.47)	13(25.00)	0.023	0.879
Gensini 评分	52.85±11.77	45.03±9.91	3.320	0.001
TC(mmol/L)	4.38±1.12	4.33±1.04	0.211	0.833
TG(mmol/L)	1.67±0.50	1.61±0.47	0.564	0.574
LDL-C(mmol/L)	2.69±0.74	2.64±0.66	0.327	0.744
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.36	1.15±0.33	0.398	0.692
FPG(mmol/L)	6.29±1.63	6.10±1.78	0.500	0.618
LVEF(%)	58.09±7.24	61.58±7.78	2.090	0.040
hs-CRP(mg/dL)	5.48±1.62	4.30±1.24	3.817	0.000
cTnI(μg/L)	0.59±0.14	0.16±0.05	20.307	0.000
Mb(μg/L)	60.74±15.37	33.30±9.50	10.241	0.000
PCT(μg/L)	0.08±0.03	0.03±0.01	11.138	0.000

2.4 CHD患者发生MACE的多因素Logistic回归分析

以CHD患者随访期内是否发生MACE作为因变量,将表4中两组有显著差异的指标作为自变量纳入二分类Logistic回归模型分析,结果提示合并糖尿病、高Gensini评分、高cTnI和PCT水平是MACE的独立危险因素($P<0.05$)。见表5。

表5 CHD患者发生MACE的多因素Logistic回归分析
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of MACE in CHD patients

自变量	β 值	SE值	Wald/ χ^2	OR(95% CI)	P值
糖尿病	1.140	0.392	8.457	3.127(1.450~6.742)	0.004
Gensini评分	0.206	0.064	10.360	1.229(1.084~1.393)	0.001
cTnI	1.680	0.621	10.398	5.366(1.589~18.123)	0.007
PCT	1.924	0.502	14.689	6.848(2.560~18.319)	<0.001

2.5 CHD患者血清cTnI、Mb、PCT预测MACE的ROC曲线分析

绘制血清cTnI、Mb、PCT预测MACE的ROC曲线,取约登指数最大时的血清cTnI、Mb、PCT水平为临界值,其预测的敏感度和特异度最佳;血清cTnI预测MACE的AUC大于PCT或Mb预测的AUC($Z=2.419, P=0.017; Z=3.530, P<0.001$)。见表6、图1。

表6 CHD患者血清cTnI、Mb、PCT对MACE的预测效能
Table 6 Predictive efficiency of serum cTnI, Mb and PCT for MACE in CHD patients

指标	截断点	AUC	SE值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
cTnI($\mu\text{g/L}$)	0.36	0.819	0.034	0.748~0.874	82.35	75.00
Mb($\mu\text{g/L}$)	47.72	0.697	0.042	0.609~0.763	70.59	69.23
PCT($\mu\text{g/L}$)	0.06	0.741	0.036	0.662~0.809	79.41	73.08

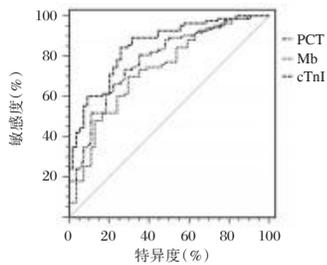


图1 CHD患者血清cTnI、Mb、PCT预测MACE的ROC曲线
Figure 1 ROC curves of serum cTnI, Mb and PCT for predicting MACE in CHD patients

3 讨论

CHD是世界范围内导致心性猝死的最常见

原因。CHD患者的预后受众多因素影响。本研究发现发生MACE的CHD患者中糖尿病的病例明显更高,且多因素分析提示糖尿病是CHD患者发生MACE的一个独立危险因素。糖尿病不仅影响CHD患者的预后,同样影响其发生,事实上冠心病共病糖尿病患者的预后差已成为重大的公共卫生问题^[6]。此外,本研究还发现MACE的发生与Gensini评分具有显著的相关性,Gensini评分系统可以有效反映冠脉狭窄程度,严重的冠脉病变必然增加MACE发生。

本研究中cTnI是CHD患者发生MACE的独立危险因素。既往cTnI被认为是心肌坏死的重要标志,尤其是在急性冠状动脉综合征中^[7]。但新的研究发现,在稳定型CHD患者中存在低循环cTnI水平^[8]。据此,相关研究提出了循环中低水平cTnI释放的机制可能包括心肌应变增加、左室质量增加和重构、心肌细胞凋亡^[9]。cTnI水平升高与MACE发病之间的确切机制尚不清楚。一项研究采用CT血管造影研究发现,非钙化动脉粥样硬化斑块引起的微栓塞可能是慢性cTnI升高的重要来源^[10]。而非钙化斑块的患者是斑块破裂的高风险人群,这可能为cTnI和MACE风险之间的产生联系的可能机制。Mb分子量小,在心肌细胞轻度受损时即从细胞中弥散出来,进入血循环,在心肌损伤后0~2h即可在外周血循环中检测到。已有研究表明,相比健康体检者,Mb在不稳定型心绞痛患者升高,是不稳定型心绞痛的预后指标^[11]。本研究中Mb与CHD患者是否发生MACE有关,但并非MACE的独立预测因子。

冠状动脉血管壁的慢性炎症过程是CHD的基本病理改变。PCT是一种良好的炎症标志物,血清PCT水平升高与心血管不良临床结局相关^[12]。鉴于PCT显著的炎症特性,以及炎症在CHD发病机制中的关键作用,越来越多的研究探索PCT水平可能与冠状动脉粥样硬化负荷的关系。在最近发表的一项研究中,发现PCT与急性冠状动脉综合征患者的动脉粥样硬化程度相关,可作为其危险程度的评价指标^[13]。

Gensini评分通过反映冠脉狭窄程度间接体现狭窄冠脉的粥样硬化总负荷。在本研究中,通过相关性分析发现血清PCT水平与CHD患者的Gensini评分呈显著正相关。因此,血清PCT水平可能是预测CHD患者冠状动脉病变严重程度和复杂性的潜在生物标志物。相关研究表明血清PCT浓度升高

是冠心病患者心血管死亡率的预测因子。本研究经单因素分析发现表明PCT水平与MACE发生有关,多因素回归分析证明PCT水平可以独立预测MACE。提示较高的PCT水平可以识别预后较差的患者。CHD的发展是一个复杂的动态过程,持续的冠脉炎症状态可能是导致MACE的重要机制。

综上所述,血清cTnI、Mb、PCT水平在CHD患者明显升高,且与冠脉病变严重程度和预后密切相关,其中cTnI和PCT水平升高是MACE的独立危险因素,监测血清cTnI和PCT水平对预测CHD患者心血管不良事件发生具有一定应用价值。

参考文献

[1] 韩雅玲,李洋.中国冠心病介入治疗开创及发展史[J].中华心血管病杂志,2021,49(7):645-649.
 [2] 周燕,莫婷,包亚萍,等.冠心病与心力衰竭三种不同分型患者的临床特征及预后关系[J].中华医学杂志,2020,100(15):1142-1147.
 [3] 刘倩倩,宋晨曦,张睿,等.无传统危险因素的冠心病患者心肌梗死相关危险因素分析[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(2):3290-3293.
 [4] Kurtul A, Elcik D. Procalcitonin is an independent predictor for coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2017, 236:61-64.
 [5] Ul Amin R, Ahmedani MAM, Karim M, et al. Correlation

between Gensini score and duration of diabetes in patients undergoing coronary angiography [J]. Cureus, 2019, 11(2): e4010.
 [6] 夏经钢.加快冠心病和糖尿病共病综合管理理念的转变与实践[J].中国医师进修杂志,2022,45(1):3-5.
 [7] 江文科,程卓,李锦良,等.急性冠脉综合征患者血清HMGB1, cTnI, BNP, hs-CRP表达及其诊断价值[J].海南医学,2020,31(12):1530-1533.
 [8] 张伟,崔惠康.冠心病患者血清cTnI,CK-MB,MMP-9水平及意义[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(3):150-153.
 [9] Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(12):1240-1249.
 [10] Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque[J]. Heart, 2011, 97(10):823-831.
 [11] 吕洪伟,贾娅.ESM-1及Myo在不稳定型心绞痛患者中表达变化及与预后相关性分析[J].国际医药卫生导报,2020,26(20):3074-3077.
 [12] 韦迎娜,宾诚玲,王芳,等.急性心肌梗死后心力衰竭患者血清C反应蛋白降钙素原和和肽素变化及其与患者预后的相关性分析[J].安徽医学,2021,42(1):38-41.
 [13] 周果,倪杰,顾建国.同型半胱氨酸与降钙素原在急性冠脉综合征患者危险分层中的应用研究[J].南通大学学报(医学版),2021,41(6):529-531.

(上接第1714页)

[5] 冯玉平,吴得安,何振东,等.不同创伤严重程度的多发伤者血清心肌酶谱指标水平变化及对MODS中心功能障碍的预测价值[J].河北医科大学学报,2023,44(4):417-422+449.
 [6] 李杨亮,沈瑞,朱亮.老年急性心肌梗死患者血清载脂蛋白A、脂蛋白(a)、25(OH)D水平对主要不良心血管事件发生的预测价值[J].中国老年学杂志,2023,43(7):1549-1552.
 [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(10):936-947.
 [8] 夏琰,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.
 [9] 张芝,赵云华,徐彩云,等.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[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(11):1836-1840.
 [10] 俞志松,阮发晖,吴轲,等.急性心肌梗死患者血清Myo、Cat S、NGAL与PCI术后炎症因子和住院期间主要不良心血管事件的关系研究[J].现代生物医学进展,2022,22(16):3102-3106.
 [11] 刘金艳,段云鹏,刘建伟,等.急性心肌梗死PCI术后肺部感

染患者外周血Ang-2及肌红蛋白和降钙素原与心肌酶谱的相关性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(19):2965-2969.
 [12] 戴恩云,夏源,李长琳.联合心肌酶谱、GGT、UA检测对HF患者诊断及预后的意义[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(2):231-234+239.
 [13] 蔡少娜,陈晓晴,戴增欢,等.脂蛋白(a)和急性冠脉综合征患者PCI术后疗效的关系[J].心血管康复医学杂志,2022,31(1):22-28.
 [14] 苏璟璟.血清脂蛋白a、凝血酶敏感蛋白-2水平与慢性心力衰竭患者心室重塑的相关性[J].中国医学工程,2021,29(10):27-31.
 [15] 陈晨,张爱霞,黄颖.血清cMyBP-C、Myo、Apo CⅢ水平联合预测AMI患者择期PCI术后MACE发生的价值[J].西部医学,2023,35(3):416-420+426.
 [16] 奚春艳,杜佩珊,王琪,等.血清Sulfatide、DcR3与急性ST段抬高型心肌梗死患者心肌损伤和出院后短期主要不良心血管事件的关系[J].疑难病杂志,2023,22(1):1-7.
 [17] Li Z, Liu J, Shen J, et al. Association of lipoprotein (a) and 1 year prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(4):2399-2406.

入院早期 PCT、NLR、Lac 对脓毒症患者病情分级及预后预测的价值

蒋涵* 贾超

[摘要] **目的** 探究入院早期降钙素原(PCT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、乳酸(Lac)对于脓毒症患者病情判断及预后预测的价值。**方法** 选取绵阳市中心医院2020年10月至2022年10月收治的128例脓毒症患者,按脓毒症标准分级分为轻症组($n=52$)、严重组($n=49$)及休克组($n=27$)。比较三组脓毒症患者血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及PCT、NLR、Lac的水平;比较三组患者序贯器官功能衰竭(SOFA)评分;使用多因素logistic回归分析影响脓毒症患者预后的独立危险因素;通过受试者工作特征曲线(ROC)分析血清中PCT、NLR、Lac水平对于脓毒症患者预后的诊断价值。**结果** 三组脓毒症患者血清中炎症因子TNF- α 、IL-6及PCT、NLR、Lac的水平呈休克组>严重组>轻症组,差异有统计学意义($F=3.927, 3.543, 6.050, 5.809, 4.278, P<0.05$);多因素logistic回归分析显示,血清TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac水平升高是脓毒症患者预后死亡的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线显示,血清PCT、NLR、Lac及三者联合预测脓毒症预后的曲线下面积(AUC)分别为0.790、0.664、0.720、0.961,三者联合预测效果更加显著($P<0.05$)。**结论** 入院早期脓毒症患者血清中,PCT、NLR、Lac的表达异常,且均是患者预后的独立危险因素;PCT、NLR、Lac及三者联合对脓毒症患者的预后预测有一定价值,可临床上推广应用。

[关键词] 脓毒症;降钙素原;中性粒细胞/淋巴细胞比值;血清乳酸

The value of PCT, NLR and Lac in predicting the disease grade and prognosis of sepsis patients at early admission

JIANG Han*, JIA Chao

(Department of Intensive Care Medicine, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of procalcitonin (PCT), neutrophil/ lymphocyte ratio (NLR) and lactic acid (Lac) in the diagnosis and prognosis of sepsis patients at early admission. **Methods** A total of 128 patients with sepsis admitted to Mianyang Central Hospital from October 2020 to October 2022 were selected and divided into the mild group ($n=52$), the severe group ($n=49$) and the shock group ($n=27$) according to the standard classification of sepsis. The serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), PCT, NLR and Lac were compared among three groups of sepsis patients. Sequential organ failure (SOFA) scores were compared among the three groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of patients with sepsis. The diagnostic value of serum PCT, NLR and Lac levels for the prognosis of sepsis patients was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The serum levels of inflammatory factors TNF- α , IL-6, PCT, NLR and Lac in three groups of sepsis patients were higher in the shock group than in the severe group than in the mild group, and the differences were statistically significant ($F=3.927, 3.543, 6.050, 5.809, 4.278, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that increased serum levels of TNF- α , IL-6, PCT, NLR and Lac were independent risk factors for prognostic death in sepsis patients ($P<0.05$). The ROC curve showed that

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ187)

作者单位:绵阳市中心医院重症医学科,四川,绵阳 621000

*通信作者:蒋涵, E-mail:zx10335@163.com

the area under the curve (AUC) of serum PCT, NLR, Lac and their combined prediction of sepsis prognosis were 0.790, 0.664, 0.720 and 0.961, respectively, and the combined prediction effect of the three was more significant ($P<0.05$). **Conclusion** The abnormal expression of PCT, NLR, and Lac in the serum of patients with sepsis in the early stage of hospitalization is an independent risk factor for the prognosis of patients; PCT, NLR, Lac, and their combination have certain value in predicting the prognosis of sepsis patients and can be widely applied in clinical practice.

[KEY WORDS] Sepsis; Procalcitonin; Neutrophil/lymphocyte ratio; Serum lactic acid

脓毒症是人体由于感染反应失调而导致的器官功能障碍引起的综合症,主要表现为寒战、发热、心慌、气促等症状。当病情发展到一定程度时,可能引起脓毒症心肌病导致心肌功能障碍,增加患者死亡的风险^[1]。早诊断、早治疗是对于脓毒症患者的治疗有着积极意义,可提高患者的生存率。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种由甲状腺C细胞分泌的多肽激素,具有降低血液中钙浓度的作用,还能有效反映机体的炎症反应程度;淋巴细胞和中性粒细胞均是白细胞,两者的水平升高表示机体可能遭受感染,临床上常用中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为全身炎症的重要标志^[2];乳酸(lactic acid, Lac)是机体常见的代谢产物,而脓症患者通常会出现Lac堆积现象,故血清中Lac水平可用于脓毒症的早期及预后诊断^[3]。本研究旨在通过入院早期脓症患者血清中PCT、NLR、Lac三种指标,分析不同病情程度的脓症患者血清中三者的水平差异,并讨论三者对于脓症患者预后的预测价值。

1 一般资料

1.1 基本资料

选取绵阳市中心医院2020年10月至2022年10月收治的128例脓症患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合《中国脓毒症/脓毒症休克诊治指南(2018)》^[4]中所属标准,并经临床检验确诊为脓症者;③患者或其家属对研究知情,并自愿签署知情同意书者;④临床资料较为完整,积极配合研究检查者;⑤甲状旁腺功能正常者。排除标准:①合并癌症者;②合并其他血液疾病者;③合并其他器官炎症者;④妊娠期及哺乳期女性患者;⑤纳入研究前3个月接受过免疫抑制剂治疗者。根据脓毒症分级标准^[5]分为轻症组($n=52$)、严重组($n=49$)及休克组($n=27$)。本研究经绵阳市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

收集所有受试者的一般资料,包括年龄、性别、吸烟情况、饮酒情况、有无高血压及糖尿病等基础疾病史。

1.2.2 血清指标检测

所有受试者于同一天清晨保持空腹状态,由医护人员采集3 mL血液样本,以转速3 000 r/min,离心半径8 cm,离心10 min后分离得到血清。将样本标注整理后送于实验室,检测所有受试者的血清TNF- α 、IL-6水平。

1.2.3 PTH、NLR及Lac检测

取上述操作所提取的部分血清进行检测,PCT采用化学发光法(试剂盒由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供);NLR由酶联免疫吸附法(试剂盒由上海抚生实业有限公司有限公司提供)检测后计算得出;检测Lac用比色法(试剂盒由北京百奥莱博科技有限公司提供)检测。

1.2.4 序贯器官功能衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分^[6]

由经过统一培训的医护人员负责观察记录脓症患者患者的相关情况,并采用SOFA评估患者的呼吸系统、血液系统、肝脏系统、心血管系统、神经系统和肾脏系统评分,每项为0~4分,总分24分,分数越高代表患者病情越差,最后对所得数据进行统计分析。

1.2.5 随访

患者出院后,观察或随访患者的28 d预后情况。收集记录再入院、死亡等事件的发生情况。根据随访数据,将观察组分为生存组($n=92$)和死亡组($n=36$)。

1.3 观察指标

统计分析所有受试者的一般资料、血清学指标TNF- α 、IL-6、PTH、NLR及Lac水平,以及SOFA评分。

1.4 统计学方法

所有研究数据使用SPSS 26.0统计学软件分

析,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示组间计量单位,采用 t 检验或 F 检验;以 $n(\%)$ 表示计数单位,采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析脓毒症患者死亡的独立危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析 PCT、NLR 及 Lac 三者对于脓毒症预后的预测;以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料的比较

三组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压史作比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患者的糖尿病史、血清 TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac 水平、SOFA 分数作比较,呈休克组>严重组>轻症组趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料的比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]
Table 1 Comparison of general data of each groups [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

项目	轻症组 (n=52)	严重组 (n=49)	休克组 (n=27)	F/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	49.47±3.21	48.79±3.15	49.35±3.84	0.569	0.568
性别 男(例)	32(61.54)	30(61.22)	16(59.26)	0.042	0.980
女(例)	20(38.46)	19(38.78)	11(40.74)		
有吸烟史(例)	38(73.08)	29(59.18)	16(59.26)	2.604	0.272
有饮酒史(例)	28(53.85)	24(48.98)	13(48.15)	0.334	0.846
糖尿病史(例)	24(46.15)	34(69.39)	18(66.67)	6.400	0.041
高血压史(例)	30(57.69)	24(48.98)	17(62.96)	1.553	0.460
TNF- α (pg/mL)	26.38±4.27	30.48±7.36	40.27±11.10	3.927	0.022
IL-6(pg/mL)	38.71±8.22	40.24±9.12	44.38±10.27	3.543	0.032
PCT(μ g/L)	6.57±1.76	8.74±2.33	9.41±2.51	20.052	<0.001
NLR	13.96±3.69	18.12±3.87	25.02±4.11	73.492	<0.001
Lac(mmol/L)	4.23±0.98	4.68±1.09	5.27±1.36	7.906	<0.001
SOFA评分	16.02±3.03	18.83±5.42	19.85±5.88	6.551	0.002

2.2 脓毒症患者预后的比较

生存组的 TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac 水平均低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以脓毒症患者死亡的发生(0=无,1=有)为因变量,以 TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac 水平为自变量,进行多因素分析。多因素 Logistic 回归分析显示,

TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac 水平是影响脓毒症患者预后死亡的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表3 影响患者预后死亡的多因素分析

Table 3 Analysis of multiple factors affecting prognosis and death of patients

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
TNF- α	0.176	0.087	4.092	1.192	1.005~1.414	0.043
IL-6	0.197	0.083	5.633	1.218	1.035~1.433	0.018
PCT	0.475	0.223	4.537	1.608	1.039~2.489	0.033
NLR	0.127	0.054	5.531	1.135	1.021~1.262	0.019
Lac	0.083	0.029	8.191	1.087	1.027~1.150	0.004

2.4 PCT、NLR、Lac 及三者联合预后预测

ROC 曲线显示,四个指标预测的 AUC 均>0.5,说明 PCT、NLR、Lac 及三者联合皆可预测脓毒症患者的预后情况,且三者联合的预测价值更大($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 PCT、NLR、Lac 及三者联合的预测价值

Table 4 Predictive value of PCT, NLR, Lac and their combination

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	P值
PCT	0.790	0.697~0.883	9.04 μ g/L	66.67	83.70	<0.001
NLR	0.664	0.547~0.780	19.075	66.67	70.70	0.004
Lac	0.720	0.601~0.839	5.045 mmol/L	63.90	79.3	<0.001
三者联合	0.961	0.928~0.994		91.30	97.2	<0.001

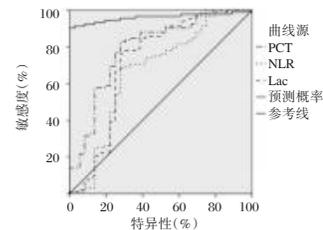


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

脓毒症是一种复杂的、致死率高的疾病,是全球一个重要的生命健康问题,也是 ICU 患者死亡的常见原因,每年因脓毒症而死亡的人数有 600 万例^[7]。脓毒症是临床外科大手术术后的并发症之

表2 脓毒症患者预后比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

Table 2 Comparison of prognosis in sepsis patients [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

组别	n	NLR	Lac(mmol/L)	糖尿病史	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	PCT(μ g/L)	SOFA(分)
生存组	92	17.12±4.01	4.39±0.77	66(51.56)	28.01±7.47	38.09±7.52	7.32±2.47	16.74±4.02
死亡组	36	19.84±5.76	5.21±1.32	20(15.63)	38.21±12.11	46.63±9.25	9.74±3.11	20.88±4.83
χ^2/t 值		3.032	4.367	3.074	5.764	5.404	4.622	4.943
P值		0.003	<0.001	0.080	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

一,早期准确、有效地诊断对于脓毒症患者的生存率有着重要意义^[8]。脓症患者机体受感染时,免疫系统会释放大量炎性因子,导致机体产生代偿性抗炎反应,对自身造成损伤,严重者可引起脓毒症休克的发生。患者常见的体内变化有炎症因子包括 γ -干扰素、TNF- α 、IL-6、白介素-10等的升高,以及相关的蛋白质分泌及免疫细胞的增殖,这些因素共同作用虽然可有效清除病原体,但也会进一步引起新的炎症细胞因子分泌,引起炎症的扩散及组织的损伤^[9]。

PCT是一种糖蛋白,不存在生物活性,在机体受到感染时,其表达会迅速升高,且与机体感染程度关系较为密切,是诊断和监测细菌炎性疾病感染的一种常用指标。同时,其还具有特异性强,半衰期较长,稳定性好,不易受病毒感染的影响及药物影响的优点^[10]。本研究结果与刘蕾蕾等^[11]的研究结果一致。

NLR是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,这两种细胞均为白细胞,中性粒细胞能抑制自然杀伤细胞和活化T细胞的免疫反应,而淋巴细胞数量的减少可削弱淋巴细胞介导的细胞免疫应答^[12]。通过两种细胞的数值比,可以有效整合机体炎症信息,稳定地表达机体炎症程度,是机体炎症诊断的重要标志物之一。有研究显示^[13],NLR与白细胞计数(WBC)联用预测细菌性血流感染时,其ROC曲线的敏感度提升,但特异性会相对下降。本研究结果显示,脓症患者血清NLR水平与其病情程度有关,说明具有一定的诊断价值。

此外,脓症患者血清中,还有Lac高度堆积现象,血液中Lac的水平对于脓症患者病情的进展和治疗指导起着一定的作用。Lac是机体缺乏氧气时,体内的无氧糖酵解生成的中间产物,当体内Lac >2 mmol/L,且患者表现低血压症时,说明患者进入休克状态,需要采取紧急措施^[14]。本研究结果与吴洁等^[15]所研究的脓毒症代谢丙酮酸脱氢酶复合体调控机制有关。

本研究结果还显示,脓症患者预后中,生存组的血清TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac水平均低于死亡组,且TNF- α 、IL-6、PCT、NLR、Lac均为脓症患者预后死亡的独立危险因素,这与多项研究^[16]结果一致。ROC曲线显示,PCT、NLR、Lac的AUC为0.790、0.664、0.720,说明三者均可以作为脓毒症预后死亡的预测手段,而三者联合预测的AUC为

0.961,这表明三者联合的效果更优。

综上所述,脓症患者体内PCT、NLR、Lac浓度呈休克组 $>$ 严重组 $>$ 轻症组趋势,且三者均为脓症患者预后死亡的独立危险因素,三者的联合预测对于脓症患者预后具有一定的预测价值。

参考文献

- [1] 柳双燕,晋金兰.广州市重症监护室脓毒症心肌病患者睡眠状况调查[J].华南预防医学,2019,45(5):414-418.
- [2] Ramirezga, Manfrediaa, Maugeri N. Misunderstandings between platelets and neutrophils build in chronic inflammation [J]. Front Immunol, 2019, 22(10):2491.
- [3] 林涛,何顶秀,巫金.血清miR-126、miR-381在脓症患者中的表达水平及预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):94-98.
- [4] 曹钰,柴艳芬,邓颖,等.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].临床急诊杂志,2018,19(9):567-588.
- [5] 杨志勇,刘维娜.脓症患者血清微小RNA-375和微小RNA-181b的变化及其与预后的关系[J].临床内科杂志,2023,40(5):330-332.
- [6] Gabriela O, Perez DI, Zachary B, et al. 1080: 4-ORGAN SOFA Score As Tool To Triage Crtr Use In CovID-19 Patients During Crisis Standards Of Care [J]. Critical Care Medicine, 2023, 51(1):535.
- [7] Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2019, 27(1):19.
- [8] 侯坤,岳琳,李慧,等.间隙性连接蛋白37基因多态性与重型颅脑损伤后脓毒症易感性的关联性[J].中华医院感染学杂志,2021,31(11):1655-1659.
- [9] 陈怡慧,董鹏,张喜洋.促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展[J].中华危重病急救医学,2023,35(2):212-216.
- [10] 郑永青,孙明东,郑永利,等.急性白血病并发医院感染患者血清SAA、PCT、HNL水平及其临床价值[J].中华医院感染学杂志,2023,33(1):45-48.
- [11] 刘蕾蕾,华玮,居培红,等.脓症患者血清中白细胞介素-6和降钙素原表达及其临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(6):527-530.
- [12] 毛富巍,曹英豪,邓胜和,等.基于NLR、PLR、WLR、MLR的系统炎症标志物评分与结直肠癌患者术后生存时间的相关性[J].华中科技大学学报(医学版),2022,51(2):229-234.
- [13] 刘静静,蔡兴龙,黄玲.几种炎症指标对细菌性血流感染预测诊断的比较分析与联合应用评价[J].中国抗生素杂志,2022,47(8):849-853.
- [14] 王斯宇,何新华,张谱,等.床旁超声评估脓症患者肝脏血流动力学参数与血乳酸的关系[J].中国超声医学杂志,2022,38(11):1245-1247.
- [15] 吴洁,张伟金,赵淑灿,等.脓毒症代谢中丙酮酸脱氢酶复合体调控机制的研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(6):765-768.
- [16] 叶俊男,毛俊威,欧阳福康,等.炎症因子标志物评估脓毒症慢重症进展风险的价值研究[J].中国卫生检验杂志,2023,33(7):823-826.

腹腔镜手术联合西药对慢性盆腔炎急性发作患者 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平的影响

李华^{1*} 张丹¹ 徐洪² 杜晓丽¹ 高建宏¹ 郭雪娇³ 张东明⁴ 高金荣¹ 贾西贝⁵

[摘要] **目的** 探讨慢性盆腔炎急性发作患者应用腹腔镜手术与西药结合治疗对白细胞介素-1 β (IL-1 β)、宫颈分泌型 IgA (SIgA)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平的影响。**方法** 将廊坊市人民医院 2019 年 7 月至 2022 年 7 月收治的 116 例慢性盆腔炎急性发作患者分组,按照简单随机数字表法分为对照组($n=58$)和观察组($n=58$),对照组采用西药治疗,观察组采用腹腔镜手术与西药结合治疗。评估治疗前、治疗 1 周后两组的临床疗效、恢复指标,并比较两组患者治疗前后的 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平、血液流变学水平以及不良反应发生率与复发率。**结果** 观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.593, P<0.05$)。观察组的体温恢复时间、血象恢复时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($t=13.420, 3.430, 3.140, P<0.05$)。与治疗前相比,治疗 1 周后两组的 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t=3.196, 18.461, 15.330, P<0.05$)。与治疗前相比,治疗 1 周后两组的全血高切黏度、全血低切黏度均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t=3.090, 3.582, P<0.05$)。观察组的不良反应发生率、3 个月后随访复发率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.245, 4.336, P<0.05$)。**结论** 腹腔镜手术与西药结合治疗疗效显著,可改善患者的 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平及血液流变学,且其不良反应发生率与复发率降低。

[关键词] 慢性盆腔炎急性发作;腹腔镜手术;西药;IL-1 β ;SIgA;MCP-1

Effects of laparoscopic surgery combined with Western medicine on levels of IL-1 β , SIgA and MCP-1 in patients with acute onset of chronic pelvic inflammatory disease

LI Hua^{1*}, ZHANG Dan¹, XU Hong², DU Xiaoli¹, GAO Jianhong¹, GUO Xuejiao³, ZHANG Dongming⁴, GAO Jinrong¹, JIA Xibei⁵

(1. Department of Gynecology, Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000; 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Organ Fibrosis, Tangshan, Hebei, China, 063210; 3. Department of Gynecology, Gu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Langfang, Hebei, China, 065500; 4. 61267 Army Health Team, Tongzhou District, Beijing, China, 101146; 5. Department of Clinical Studies, Kanazawa University, Ishikawa Prefecture, Japan, 920-0000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of laparoscopic surgery combined with western medicine on the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), cervical secretory IgA (SIgA) and monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in patients with acute onset of chronic pelvic inflammatory disease. **Methods** A total of 116 patients with acute onset of chronic pelvic inflammatory disease admitted to Langfang People's Hospital from July 2019 to July 2022 were divided into the control group ($n=58$) and the observation group ($n=58$) according to a simple random number table method. The control group was treated with western medicine, and

基金项目:廊坊市卫生局项目(2019013020)

作者单位:1. 廊坊市人民医院妇科,河北,廊坊 065000

2. 河北省器官纤维化重点实验室,河北,唐山 063210

3. 固安县中医院妇科,河北,廊坊 065500

4. 61267 部队卫生队,北京 101146

5. 日本金泽大学临床系,日本,石川县 920-0000

*通信作者:李华, E-mail:15932628067@163.com

the observation group was treated with laparoscopic surgery combined with Western medicine. The clinical efficacy and recovery indexes of the two groups were evaluated before and after 1 week of treatment, and the levels of IL-1 β , SIgA, MCP-1, hemorheology, incidence of adverse reactions and recurrence were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=8.593$, $P<0.05$). The temperature recovery time, blood image recovery time and hospital stay in the observation group were shorter than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=13.420$, 3.430 , 3.140 , $P<0.05$). After 1 week of treatment, the levels of IL-1 β , SIgA and MCP-1 in both groups were decreased, and the observation group was lower than the control group, with statistical significance ($t=3.196$, 18.461 , 15.330 , $P<0.05$). Compared with before treatment, whole blood high tangential viscosity and whole blood low tangential viscosity decreased in both groups after 1 week of treatment, and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($t=3.090$, 3.582 , $P<0.05$). The incidence and recurrence of adverse reactions in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.245$, 4.336 , $P<0.05$). **Conclusion** Laparoscopic surgery combined with Western medicine has significant curative effect, which can improve the levels of IL-1 β , SIgA, MCP-1 and hemorheology of patients, and reduce the incidence of adverse reactions and recurrence.

[KEY WORDS] Chronic pelvic inflammatory disease acute attack; Laparoscopic surgery; Western medicine; IL-1 β ; SIgA, MCP-1

慢性盆腔炎是、由于生殖器免疫功能降低或者细菌感染导致急性发作,出现下腹坠胀疼痛、发热以及月经不调等症状,重者可造成盆腔粘连、输卵管阻塞,甚至诱发不孕^[1]。目前西药是治疗该疾病的首选方案,可通过发挥抗菌作用缓解患者的临床症状,但用药后盆腔内的血药浓度较低,治愈率较差,病情易反复发作^[2]。近年来我国医疗技术水平发展迅猛,腹腔镜技术愈发成熟,且腹腔镜手术已代替传统剖腹手术成为治疗妇科疾病的金指标,其具有创伤较小、恢复快、预后良好的特点,在卵巢囊肿、胆囊息肉、食道裂孔疝等应用广泛^[3]。本研究旨在应用腹腔镜手术联合西药治疗慢性盆腔炎急性发作患者的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将廊坊市人民医院2019年7月至2022年7月收治的116例慢性盆腔炎急性发作患者分组,按照简单随机数字表法分为对照组以及观察组,每组各58例。两组患者的资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

纳入标准:①符合《妇产科学》^[4]中慢性盆腔炎急性发作诊断标准者;②有性生活史或者已婚已育者;③配合度较高者等。排除标准:①合并对本研究使用的西药有禁忌症者;②合并其他盆腔疾病者;③手术禁忌症者;④合并近1个月参与类似研究者等。

1.2 方法

对照组采用西药治疗,静脉滴注头孢西丁钠(扬子江药液集团有限公司,国药准字H20057973,规格:1.0g),2g/次,Q6h;静脉滴注甲硝唑注射液(江苏晨牌药业集团股份有限公司,国药准字H32021947,规格:250mL:1.25g),100mL/次,Q12h。

观察组采用腹腔镜手术与西药结合治疗。西药的使用方法、使用剂量同对照组一致。腹腔镜手术操作步骤如下:全身麻醉,取头低臀高位,将腹腔镜放入患者脐下缘10mm左右横切口内,建立CO₂气腹,对盆腔内病灶与周围组织进行细致观察,在患者的下腹部麦氏点行及平脐左旁开4指处分别行5mm切口、反麦氏点行15mm左右切口,将套管与手术器械放入该切口内。对于存在严重盆腔粘连的患者,采取盆腔粘连松解术;对于需要保留生育能力的患者,使用输卵管造口术;对于没有生育要求的患者,使用输卵管切除术。将盆腔里面的脓肿病灶清理后,采用电凝刀、电切刀将包块剥除,对盆腹腔进行冲洗。留置引流管,最后手术器械及腹腔镜套管全部退出,将切口进行逐层缝合。患者在手术后使用抗生素进行治疗。两组均治疗1周。

1.3 观察指标和评价标准

1.3.1 临床疗效

基于疗效判定标准^[5]:临床治愈:治疗1周后患者的临床症状完全消除,经B超检查子宫附件无任何异常,白细胞介素-1 β (IL-1 β)、宫颈分泌型

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

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

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	产次(次)	病因			病情程度	
					腹膜炎	盆腔结缔组织炎	内生殖器炎	轻度	重度
对照组	58	37.29±9.05	4.15±1.06	2.04±0.49	22(37.93)	20(34.48)	16(27.59)	35(60.34)	23(39.66)
观察组	58	36.90±8.26	4.01±1.07	1.98±0.51	23(39.66)	21(36.20)	14(24.14)	32(55.17)	26(44.83)
χ^2 值		0.242	0.708	0.646		0.180			0.318
P值		0.809	0.480	0.520		0.914			0.573

IgA (SIgA)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)指标正常,且停药3个月没有出现病情复发;显效:治疗1周后患者的临床症状明显改善,经B超检查盆腔积液明显减少以及子宫恢复正常或者较为肥大形成盆腔炎性包块者,包块缩小>1/2”,IL-1 β 、SIgA、MCP-1 指标处于正常水平;有效:治疗1周后患者的临床症状有所改善,经B超检查盆腔积液有所减少以及子宫肥大形成盆腔炎性包块者,包块缩小 \leq 1/2”,IL-1 β 、SIgA、MCP-1 指标接近正常水平;无效:治疗1周后患者的临床症状没有改善或者症状更加严重,经B超检查盆腔内没有任何好转迹象,IL-1 β 、SIgA、MCP-1 指标低于正常水平。总有效率=临床治愈率+显效率+有效率。

1.3.2 恢复指标

由本院专门的工作人员统计患者的体温恢复时间、血象恢复时间、住院时间,并记录、分析。

1.3.3 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平以及血液流变学水平

治疗前、治疗1周后空腹采集两组患者的外周静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min,半径13.5 cm,分离血清,IL-1 β 、MCP-1 水平由酶联免疫吸附法进行测定;全血高切黏度、全血低切黏度由全自动血液流变分析仪进行测定。通过阴道窥镜检查采用一次性无菌注射器采集5 mL宫颈粘液,将采集的宫颈粘液置入密封标本瓶,采用放射免疫分析法测定SIgA水平。根据试剂盒的说明书进行严格操作。

1.3.4 不良反应发生率、复发率

不良反应发生情况包括呼吸道感染、胃肠道反应等。由本院专门的工作人员对治疗结束后的两组患者随访3个月,在随访期间无失访患者,全部患者进行随访,统计两组患者的复发情况。

1.4 统计学方法

数据录入SPSS 22.0软件中分析。计数资料用n(%)表示,用 χ^2 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验,P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组的总有效率高于对照组,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 clinical efficacy between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	58	21(36.21)	15(25.86)	14(24.14)	8(13.79)	50(86.21)
观察组	58	28(48.27)	18(31.04)	12(20.69)	0(0.00)	58(100.00)
χ^2 值						8.593
P值						0.003

2.2 两组恢复指标比较

观察组的体温恢复时间、血象恢复时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组恢复指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of recovery indexes between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	体温恢复时间(h)	血象恢复时间(d)	住院时间(d)
对照组	58	58.31±14.03	3.96±1.35	10.29±3.37
观察组	58	29.34±8.57	3.17±1.12	8.53±2.62
t值		13.420	3.430	3.140
P值		<0.001	0.001	0.002

2.3 两组IL-1 β 、SIgA、MCP-1水平比较

与治疗前相比,治疗1周后两组的IL-1 β 、SIgA、MCP-1水平均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组血液流变学水平比较

与治疗前相比,治疗1周后两组的全血高切黏度、全血低切黏度均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

2.5 两组不良反应发生率、复发率比较

观察组的不良反应发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);观察组的复发率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表4 两组IL-1β、SIgA、MCP-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-1β, SIgA and MCP-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1β (pg/mL)		SIgA (μg/mL)		MCP-1 (pg/mL)	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
对照组	58	28.17±4.92	19.04±4.36 ^a	188.35±12.61	101.13±8.35 ^a	352.47±36.82	275.61±25.09 ^a
观察组	58	27.91±5.03	16.75±3.28 ^{ab}	190.07±13.24	76.02±6.13 ^{ab}	348.26±37.25	209.14±21.47 ^{ab}
t值		0.281	3.196	0.716	18.461	0.612	15.330
P值		0.779	0.002	0.475	<0.001	0.542	<0.001

注:^aP<0.05,与治疗前比较;^bP<0.05,与对照组比较。

表5 两组血液流变学水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mPa/s)

Table 5 Comparison of hemorheology levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mPa/s)

组别	n	全血高切黏度		全血低切黏度	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
对照组	58	7.26±0.71	4.67±0.59 ^a	11.70±0.68	7.47±0.24 ^a
观察组	58	7.30±0.74	4.34±0.56 ^{ab}	11.72±0.55	7.32±0.21 ^{ab}
t值		0.297	3.090	0.174	3.582
P值		0.767	0.003	0.862	0.001

注:^aP<0.05,与治疗前比较;^bP<0.05,与对照组比较。

表6 两组不良反应发生率、复发率比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of the incidence and recurrence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	呼吸道 感染	腹胀、 肩背酸胀	胃肠道 反应	发生率	复发率
观察组	58	1(1.72)	1(1.72)	1(1.72)	3(5.16)	1(1.72)
χ ² 值					4.245	4.336
P值					0.039	0.037

3 讨论

若机体出现免疫力低下,可引起慢性盆腔炎急性发作^[6]。且盆腔炎常见于性活跃期,可因病菌入侵,诱发急性盆腔炎,如未彻底治疗,可进展为慢性盆腔炎,其病情顽固、反复发作、预后差。以往西医采用抗生素治疗可起到抗感染的作用,但长期用药机体易出现耐药性,且慢性盆腔炎急性发作未完全治愈或者治疗不当致使疾病迁延不愈。因此,亟需寻求有效、疗效好的治疗手段解除患者的病痛折磨。

腹腔镜手术是将传统外科手术与先进医学技术结合清除炎症坏死组织,手术创伤较小,避免手术部位出现粘连以及发生术后并发症,利于患者术后快速康。张巧玉等^[7]在研究中显示,利用腹腔镜能够直视盆腔内全貌,在慢性盆腔炎中起到诊断、治疗的作用,并以慢性炎症的表现差异为依据,对患者进行盆腔粘连分离术。

本研究结果显示,相较于对照组,观察组的总有效率更高;相较于对照组,观察组的恢复指标更

优;相较于对照组,观察组的不良反应发生率、复发率更低。李华等^[8]在研究中指出,观察组总有效率显著高于对照组,与本研究的结果具有一致性。这提示腹腔镜手术与西药结合治疗的疗效明显,可促进患者术后快速康复,且其不良反应发生情况与复发情况减少。分析其原因为西药治疗慢性盆腔炎急性发作可消除炎症因子,但反复使用抗菌药物易促使机体产生耐药性,影响治疗效果。而在西药治疗的基础上采用腹腔镜手术借助腹腔镜与有关器械进行临床操作,其具有手术视野开阔的特点,术中暴露面积较小,能够详细观察盆腔内的粘连关系,并有助于彻底清除隐匿的病灶以及清洗盆腔内局部脓液,降低术后不良反应发生情况与复发情况,进而缩短手术时间,患者在术后各指标可尽快恢复正常,康复效果显著,可尽快出院^[9]。

IL-1β、MCP-1水平属于重要的炎症递质,IL-1β能够在内皮细胞内聚集大量的促炎细胞因子,MCP-1可在病变组织中聚集过多的炎症因子,两者共同参与慢性盆腔炎急性发作的炎症过程。SIgA作为机体黏膜内的免疫球蛋白,若炎症刺激机体黏膜,可促使其水平上升。且IL-1β、SIgA、MCP-1水平在机体处于炎症状态时呈异常表达趋势。本研究结果与丁晶文等^[10]的相关研究具有一致性。这提示腹腔镜手术与西药结合治疗可降低患者的IL-1β、SIgA、MCP-1水平,改善其血液流变学。分析其原因为腹腔镜手术方法新颖,切开位置较为特殊,通过腹腔镜放大功效细致观察盆腔内的粘连情况,手术操作具有较强的精细化,可避免牵拉盆腔组织器官,彻底处理细小粘连带与盆腔粘连带,进而恢复盆腔内正常生理解剖关系,创伤较小,降低炎症因子长期聚集在病变部位的情况,减少炎症级联反应,降低IL-1β、SIgA、MCP-1水平,改善血液流变性,纠正机体微循环状态,降低术后发生盆腔粘连以及盆腔炎症的事件。

(下转第1732页)

血浆 ctDNA 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤免疫亚型及预后相关性

刘京伟 许风霞 周倩*

[摘要] **目的** 探讨血浆 ctDNA 与弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)免疫亚型及预后的相关性。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2021 年 4 月山东省临沂市中心医院 94 例 DLBCL 患者为研究对象,检测 ctDNA 表达,分析血浆 ctDNA 表达与病理特征及免疫亚型的关系,COX 回归分析 DLBCL 患者预后影响因素,并分析 ctDNA、免疫亚型评估 DLBCL 患者预后的交互作用。**结果** DLBCL 患者 ctDNA 阳性率达 82.98%(78/94);IPI 评分高风险患者 ctDNA 阳性表达率高于 IPI 评分低风险患者,II B~IV 患者 ctDNA 阳性表达率高于 I~II A 患者,Bcl-2/MYC 双表达患者 ctDNA 阳性表达率高于无 Bcl-2/MYC 双表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$);非 GCB 患者 ctDNA 阳性表达率高于 GCB 患者,差异有统计学意义($\chi^2=4.724, P=0.030$);COX 回归模型分析结果显示,ECOG PS 评分 ≥ 2 分、IPI 高风险、疾病分期 II B~IV 期、LDH 升高、Bcl-2/MYC 双表达、ctDNA 阳性均为 DLBCL 患者死亡的独立危险因素($P<0.05$);交互作用分析可知,ctDNA、免疫亚型对 DLBCL 患者不良预后存在正向交互作用。**结论** DLBCL 患者 ctDNA 检测阳性率较高,且与病理特征、免疫亚型及预后有关,有望成为疗效与预后预测标志物。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;循环肿瘤 DNA;免疫亚型

Correlation between plasma ctDNA and immune subtypes and prognosis of diffuse large cell lymphoma

LIU Jingwei, XU Fengxia, ZHOU Qian*

[Department of Clinical Laboratory, Linyi Central Hospital of Shandong Province (Linyi Hospital Affiliated to Shandong First Medical University), Linyi, Shandong, China, 276400]

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between plasma ctDNA and immune subtypes and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** 94 cases of DLBCL patients in Linyi Central Hospital of Shandong Province from April 2018 to April 2021 were selected as the study objects. ctDNA expression was detected, and the relationship between plasma ctDNA expression and pathological characteristics and immune subtypes was analyzed. COX regression analysis was performed on the prognostic factors of DLBCL patients. The interaction of ctDNA and immune subtypes in evaluating the prognosis of DLBCL patients was analyzed. **Results** The positive rate of ctDNA in DLBCL patients was 82.98% (78/94). The positive expression rate of ctDNA in patients with high IPI score was higher than that in patients with low risk IPI score, the positive expression rate of ctDNA in patients with II b-IV was higher than that in patients with I-II a, and the positive expression rate of ctDNA in patients with Bcl-2/MYC double expression was higher than that in patients without Bcl-2/MYC double expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of ctDNA in non-GCB patients was higher than that in GCB patients, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.724, P=0.030$). COX regression model analysis showed that ECOG PS score ≥ 2 score, high risk of IPI, disease stage II b-IV, elevated LDH, Bcl-2/MYC double expression and positive ctDNA were all independent risk factors for death in DLBCL patients ($P<0.05$). Interaction analysis showed that ctDNA and immune subtypes had positive interaction on poor prognosis of DLBCL patients.

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR201911070516)

作者单位:山东省临沂市中心医院(山东第一医科大学附属临沂医院)检验科,山东,临沂 276400

*通信作者:周倩, E-mail:Zhouqian321666@sina.com

Conclusion The positive rate of ctDNA detection in DLBCL patients is high, which is related to pathological features, immune subtypes, and prognosis, and is expected to be used as a predictor of efficacy and prognosis.

[KEY WORDS] Diffuse large B-cell lymphoma; Circulating tumor DNA; Immune subtype

弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)亚型,约占NHL的30%~40%^[1-2]。DLBCL具有明显的异型性及侵袭性,近年来,随着利妥昔单抗的广泛应用,患者生存期有所提高,但仍有部分患者治疗后复发,预后较差^[3]。因此,识别高危患者,实施个体化治疗成为DLBCL研究热点。循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是循环游离DNA(circulating cell free DNA, cfDNA)的一部分,由肿瘤细胞直接分泌,具有精确分子监测效能^[4]。目前,ctDNA已被证明可用于肝癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、结肠癌等多种肿瘤诊断、预后评估和复发监测,具有作为生物标志物的潜在作用^[5-6]。本研究尝试探讨DLBCL患者血浆ctDNA表达与免疫亚型及预后的相关性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月至2021年4月山东省临沂市中心医院94例DLBCL患者为研究对象,均符合DLBCL诊断标准^[7],并经组织病理和免疫组化确诊;均采用标准R-CHOP方案免疫化学治疗;患者及家属知情同意。其中男58例,女36例,年龄平均(58.93±7.82)岁。本研究经院伦理委员会批准。

1.2 方法

①临床资料收集:记录入组患者性别、年龄、B症状、美国东部协作肿瘤组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况(performance status, PS)评分、国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分、有无大包块、疾病分期、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)水平、B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma/leukemia 2 gene, Bcl-2)/核内原癌基因(nuclear oncogene, MYC)双表达、免疫亚型。②血浆ctDNA检测:化疗前采集外周血10 mL,24 h内离心,分离血浆。提取血浆游离DNA(德国Qiagen公司QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit),进行质量评价(美国Thermo公司Invitrogen Qubit kit试剂盒及荧光计)。捕获

免疫球蛋白重链(IgH)目标基因组区域(美国InvivoScribe公司LymphoTrack IGH assay kit),扩增。构建DNA文库,加入MiSeq Reagent Kit V2(美国Illumina公司)试剂盘中,进行二代测序(Illumina测序仪,美国Illumina公司)。导出FASTQ文件,分析数据(LymphoTrack软件)。克隆序列频率>5%为单克隆性重排序列^[8]。③免疫亚型:采用免疫组化法检测MUM-1(北京中杉金桥公司鼠抗人MUM-1单克隆抗体)、Bcl-6(北京中杉金桥公司鼠抗人Bcl-6单克隆抗体)、CD10(福州迈新生物技术有限公司鼠抗人CD10单克隆抗体),Bcl-6、CD10在细胞核表达,CD10在细胞膜表达,CD10阳性为生发中心B细胞样(Germinal center B-cell-like, GCB);Bcl-6、CD10均阴性为非GCB;若CD10阴性,Bcl-6阳性,用MUM1来分类,MUM1阴性为GCB,MUM1阳性为非GCB^[9]。

1.3 统计学处理

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验,等级资料采用Ridit检验;预后影响因素采用COX回归分析;使用相对超危险度比(RERI)、归因比(AP)、交互作用指数(SI)分析ctDNA、免疫亚型评估DLBCL患者预后的交互作用。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DLBCL患者血浆ctDNA表达

94例DLBCL患者中,78例ctDNA检测呈阳性,16例ctDNA检测呈阴性,阳性率达82.98%(78/94)。

2.2 DLBCL患者血浆ctDNA表达与病理特征的关系

IPI评分高风险患者ctDNA阳性表达率高于IPI评分低风险患者,II B~IV患者ctDNA阳性表达率高于I~II A患者,Bcl-2/MYC双表达患者ctDNA阳性表达率高于无Bcl-2/MYC双表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.3 DLBCL患者血浆ctDNA表达与免疫亚型的关系

94例DLBCL患者中,GCB 31例,非GCB 63例。GCB患者中ctDNA阳性22例,阳性表达率70.97%(22/31);非GCB患者中ctDNA阳性56例,

表1 DLBCL患者血浆ctDNA表达与病理特征的关系 [n(%)]

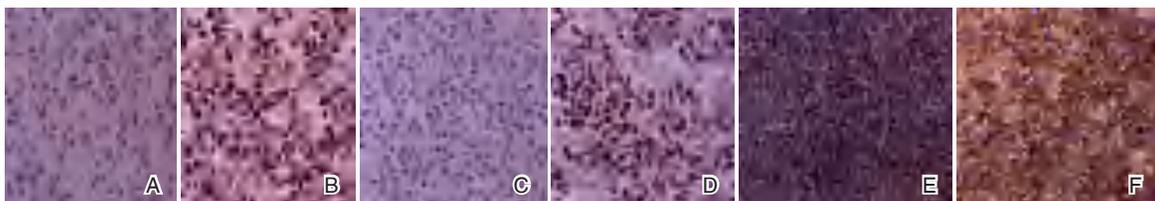
Table 1 Relationship between plasma ctDNA expression and pathological features in DLBCL patients [n(%)]

病理特征	n	ctDNA		χ^2 值	P值
		阳性(n=78)	阴性(n=16)		
性别					
男	58	50(86.21)	8(13.79)	1.117	0.291
女	36	28(77.78)	8(22.22)		
年龄					
≤60岁	59	50(84.75)	9(15.25)	0.350	0.554
>60岁	35	28(80.00)	7(20.00)		
B症状					
无	56	48(85.71)	8(14.29)	0.734	0.392
有	38	30(78.95)	8(21.05)		
ECOG PS评分(分)					
0~1	83	68(81.93)	15(18.07)	0.101	0.751
≥2	11	10(90.91)	1(9.09)		
IPI评分					
低风险	60	46(76.67)	14(23.33)	4.679	0.031
高风险	34	32(94.12)	2(5.88)		
大包块					
无	81	69(85.19)	12(14.81)	1.047	0.306
有	13	9(69.23)	4(30.77)		
疾病分期					
I~IIA	40	29(72.50)	11(27.50)	5.413	0.020
II B~IV	54	49(90.74)	5(9.26)		
LDH水平					
升高	43	38(88.37)	5(11.63)	1.632	0.201
正常	51	40(78.43)	11(21.57)		
Bcl-2/MYC双表达					
无	36	26(72.22)	10(27.78)	4.780	0.029
有	58	52(89.66)	6(10.34)		

阳性表达率 88.89%(56/63)。非 GCB 患者 ctDNA 阳性表达率高于 GCB 患者,差异有统计学意义 ($\chi^2=4.724, P=0.030$)。免疫组化图。见图 1。

2.4 DLBCL患者预后单因素分析

治疗后随访1年,生存78例,死亡16例。单因素分析显示,性别、年龄、B症状、ECOG PS评分、IPI评分、有无大包块与DLBCL患者预后无关 ($P>0.05$),疾病分期、LDH水平、Bcl-2/MYC双表达、免疫亚型、ctDNA阳性率对DLBCL患者预后有关 ($P<0.05$)。见表2。



注:A为MUM-1(-);B为MUM-1(+);C为Bcl-6(-);D为Bcl-6(+);E为CD10(-);F为CD10(+)

图1 免疫组化结果(40×)

Figure 1 Immunohistochemical results (40×)

表2 DLBCL患者预后单因素分析 [n(%)]

Table 2 Univariate analysis of prognosis in DLBCL patients [n(%)]

临床特征	生存(n=73)	死亡(n=21)	χ^2 值	P值
性别				
男	46(63.01)	12(57.14)	0.238	0.626
女	27(36.99)	9(42.86)		
年龄				
≤60岁	46(63.01)	13(61.90)	0.009	0.926
>60岁	27(36.99)	8(38.10)		
B症状				
无	47(64.38)	9(42.86)	3.138	0.077
有	26(35.62)	12(57.14)		
ECOG PS评分(分)				
0~1	67(91.78)	16(76.19)	2.476	0.116
≥2	6(8.22)	5(23.81)		
IPI评分				
低风险	48(65.75)	12(57.14)	0.524	0.469
高风险	25(34.25)	9(42.86)		
大包块				
无	63(86.30)	18(85.71)	0.084	0.772
有	10(13.70)	3(14.29)		
疾病分期				
I~IIA	37(50.68)	3(14.29)	8.839	0.003
II B~IV	36(49.32)	18(85.71)		
LDH水平				
升高	26(35.62)	17(80.95)	13.506	<0.001
正常	47(64.38)	4(19.05)		
Bcl-2/MYC双表达				
无	34(46.58)	2(9.52)	9.474	0.002
有	39(53.42)	19(90.48)		
免疫亚型				
GCB	29(39.73)	2(9.52)	6.731	0.010
非GCB	44(60.27)	19(90.48)		
ctDNA				
阳性	57(78.08)	21(100.00)	4.104	0.043
阴性	16(21.92)	0(0.00)		

2.5 DLBCL患者预后多因素COX回归分析

以预后情况为因变量(赋值:生存=0,死亡=1),将表2中差异有统计学意义的项作为自变量(赋值:疾病分期:I~IIA=1,II B~IV=2;LDH水平:正常=1,升高=2;Bcl-2/MYC双表达:无=0,有=1;免疫亚型:GCB=1,非GCB=2;ctDNA:阴性=0,阳性=1),应用COX回归模型分析,结果显示,免疫亚型为非GCB型、ctDNA阳性均为DLBCL患者死亡的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表3。

表3 DLBCL患者预后多因素COX回归分析
Table 3 COX regression analysis of multivariate prognostic factors in DLBCL patients

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	HR值	95% CI	P值
疾病分期	0.161	0.298	0.292	1.175	0.825~1.673	0.625
LDH水平	0.226	0.337	0.450	1.254	0.796~1.974	0.437
Bcl-2/MYC双表达	0.295	0.251	1.384	1.344	0.875~2.063	0.119
免疫亚型	1.470	0.482	9.305	4.350	2.693~7.028	<0.001
ctDNA	1.538	0.553	7.738	4.657	2.975~7.289	<0.001

2.6 ctDNA、免疫亚型评估DLBCL患者预后的交互作用

ctDNA阳性为(+),阴性为(-),免疫亚型非GCB型为(+),GCB型为(-)。调整混杂因素后,ctDNA、免疫亚型对DLBCL患者不良预后存在正向交互作用,二者均为(+)时不良预后是二者均为(-)时的49.500倍,是其他未知因子(OR=1)的34.140倍(RERI=34.140),协同效应为二者单独存在产生效应之和的3.390倍(SI=3.390),在二者共存不良预后风险中有68.97%(AP=68.97%)是由两者协同作用引起的。见表4。

表4 ctDNA、免疫亚型评估DLBCL患者预后的交互作用
Table 4 Interaction of ctDNA and immune subtypes in evaluating prognosis of DLBCL patients

CtDNA/免疫亚型	变量		OR值	RERI值	AP值	SI值
	生存	死亡				
-/-	33	1	1	34.140	68.97%	3.390
+/-	17	5	9.706			
-/+	15	3	6.600			
+/+	8	12	49.500			

3 讨论

ctDNA占总cfDNA<1%,但易扩增,随着二代测序(Next generation sequencing, NGS)技术的临床应用,其检测灵敏度显著提高,已成为肿瘤研究领域热点^[10]。DLBCL是B淋巴细胞恶性克隆性增生所致,而B淋巴细胞分化成熟过程中,其IgH受体基因片段过基因重排形成特异可变性(V)多样性(D)连接(J)序列。基于此原理,IgH VDJ序列检测可对B淋巴细胞克隆性评估提供指导,并可作为DLBCL分子标记物。利用VDJ通用引物将NGS与VDJ基因片段扩增相结合,在DLBCL患者血浆中进行ctDNA检测,灵敏度可达到 1×10^{-6} ^[11]。本研究采用上述特异性的捕获测序法进行IgH受体基因VDJ重排的ctDNA检测,阳性率

达82.98%(78/94),与王佳萍等^[12]研究一致。分析DLBCL患者血浆ctDNA表达与病理特征的关系,发现IPI评分高风险患者ctDNA阳性表达率高于IPI评分低风险患者,II B~IV患者ctDNA阳性表达率高于I~II A患者,Bcl-2/MYC双表达患者ctDNA阳性表达率高于无Bcl-2/MYC双表达患者,提示ctDNA可一定程度反映患者肿瘤负荷。而王佳萍等^[12]研究却显示,DLBCL患者血浆ctDNA表达与IPI评分、疾病分期无关。差异原因可能与选取样本量及患者个体差异有关。上述结果表明,IgH VDJ重排的ctDNA检测阳性率较高,有助于DLBCL早期辅助诊断,且可一定程度反映肿瘤负荷。

肿瘤分子生物学能够更准确地指导DLBCL治疗和预后判断。本研究结果提示DLBCL患者血浆ctDNA表达可能与免疫亚型存在一定相关性。非GCB型DLBCL特点在于,多始发于淋巴结外组织,易发生结外浸润,B症状者占73.3%,III、IV期患者占80.0%;而GCB型结外浸润较少,多无B症状,以I、II期多见^[13]。因此,非GCB型DLBCL侵袭性高于GCB型,这可能是ctDNA高表达的重要因素。

COX回归模型分析结果提示DLBCL患者免疫亚型、ctDNA表达对预后具有一定预测价值,非GCB型DLBCL侵袭性更高,预后更差,与既往研究^[14]一致。研究证实,IgH基因重排可作为复发监测的生物标志物,特异度在98%以上^[15];而在临床提示复发前,存在IgH基因重排者占比存在较大差异^[16]。Roschewski等^[17]对108例DLBCL患者治疗2个周期时IgH基因重排进行检测,发现IgH基因重排可提示早期复发,特异度为88%,灵敏度为47%。这些结果也提示ctDNA可作为DLBCL患者预后预测的生物标志物,支持本研究结论。另外,交互作用分析可知,ctDNA、免疫亚型对DLBCL患者不良预后存在正向交互作用。因此,免疫亚型为非GCB型的DLBCL患者更应注重ctDNA检测,从而为早期干预提供指导。目前,ctDNA检测在DLBCL中应用价值已被初步验证,但检测过程较复杂,尚无统一检测标准及质控,且成本高,尚无法在临床广泛应用。

综上可知,DLBCL患者ctDNA检测阳性率较高,且与病理特征、免疫亚型及预后有关,有望成为病情进展及预后预测标志物。

参考文献

[1] 苏洁敏,郑庆中,黄文荣,等. 中期 18F-FDG PET/CT 检查对评估 R-CHOP 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤疗效和预后的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(19):3453-3457.

[2] 袁振亚,王明华,翁阳. 激活转录因子-2 在非特指型弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 广东医学, 2020, 41(6):575-579.

[3] 葛晓雯,姚家美,朱娜,等. Calreticulin 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(5):347-354.

[4] 李茂,徐娟,曹迪,等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤血浆循环游离 DNA 水平的动态监测及临床意义[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(1):113-115, 139.

[5] Wang Z, Duan J, Cai S, et al. Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(5):696-702.

[6] 高姚怡,黄斐,沈敏娜,等. 多平台检测循环游离 DNA 突变在非小细胞肺癌患者中的应用评估[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(10):948-955.

[7] Sabatini E, Bacci F, Sagromoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3):83-87.

[8] 王佳萍,宋妮妮,盛立霞,等. 循环肿瘤 DNA 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床应用研究[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1):29-34.

[9] Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirma-

tion of the molecular classification of diffuse large B - cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray [J]. Blood, 2004, 103(1):275-82.

[10] Cai Z, Chen G, Zeng Y, et al. Comprehensive Liquid Profiling of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers in Long-Term Follow-Up Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(17):5284-5294.

[11] 齐宗利,郭华,李明锋,等. 下一代测序技术在弥漫大 B 细胞淋巴瘤基因重排检测中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(12):1422-1426.

[12] 陈晓奉,王蒙,张凤,等. 循环肿瘤 DNA 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床应用[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(2):638-642.

[13] 马常红,张静楠,乔淑凯,等. 自噬相关蛋白 Beclin-1 和 p62 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11):985-990.

[14] 冯友繁,魏小芳,张启科,等. 原发骨弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(5):1517-1521.

[15] Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28):2845-2853.

[16] Sidaway P. ctDNA predicts outcomes in DLBCL[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(11):655.

[17] Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B - cell lymphoma: a correlative biomarker study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5):541-549.

(上接第 1727 页)

综上所述,腹腔镜手术与西药结合治疗具有显著的临床疗效,可调控患者的 IL-1 β 、SIgA、MCP-1 水平,改善其血液流变学,降低其不良反应发生率,对复发情况影响较少。

参考文献

[1] Dean G, Soni S, Pitt R, et al. Treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease with a short-course azithromycin-based regimen versus ofloxacin plus metronidazole: results of a multicentre, randomised controlled trial[J]. Sex Transm Infect, 2021, 97(3):177-182.

[2] 占春晓. 头孢米诺联合杳香兔耳风胶囊治疗慢性盆腔炎急性发作患者的疗效[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(12):69-71+75.

[3] 李春容. 腹腔镜下盆腔粘连松解术联合输卵管伞端造口术治疗盆腔炎性不孕的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5):1117-1119.

[4] 丰有吉,沈铿,马丁,等. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010:218.

[5] 张宗敏,杜鑫,王军,等. 红藤解毒灌肠方治疗慢性盆腔炎

疗效及其对血清 MCP-1, IL-1 β , TGF- β 1 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2):372-375+379.

[6] Scheidell JD, Thorpe LE, Adimora AA, et al. Perceived Stress, Sexually Transmitted Infection, and Pelvic Inflammatory Disease: Examination of Differences in Associations Among Black and White Women[J]. Sex Transm Dis, 2020, 47(9):617-624.

[7] 张巧玉,梁志清,常青,等. 腹腔镜手术结合中药外敷在慢性盆腔炎中的治疗价值[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22):2004-2006.

[8] 李华,杜晓丽,徐洪,等. 腹腔镜手术治疗对盆腔炎性包块患者近期疗效,免疫功能,炎症指标及术后复发的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5):91-94.

[9] Goller JL, De Livera AM, Fairly CK, et al. Characteristics of pelvic inflammatory disease where no sexually transmitted infection is identified: a cross-sectional analysis of routinely collected sexual health clinic data [J]. Sex Transm Infect, 2017, 93(1):68-70.

[10] 丁晶文,李晶,毛婷. 温通逐瘀汤灌肠联合西药治疗慢性盆腔炎急性发作疗效及对血清 IL-8, TGF- β 1 和 MCP-1 的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(21):2958-2961+2966.

CTCs、IGF-1R及RNPC1对非小细胞肺癌患者术后复发的预测价值

李娜* 于宏彬 张茜 叶鑫

[摘要] **目的** 分析循环肿瘤细胞(CTCs)、胰岛素样生长因子1(IGF-1R)及RNA结合蛋白(RNPC1)对非小细胞肺癌(NSCLC)患者术后复发的预测价值。**方法** 选取2021年4月至2022年1月于首都医科大学附属北京朝阳医院进行肺切除术治疗的NSCLC患者132例为研究对象。总结12个月后随访情况;比较手术前后CTCs、IGF-1R、RNPC1水平变化情况;分析影响NSCLC患者术后复发的单因素,采用多元Logistic回归分析CTCs、IGF-1R、RNPC1对NSCLC患者术后复发的相关因素。**结果** 患者术后CTCs、IGF-1R、RNPC1测量值均低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$);经随访发现,复发转移组45例,非复发转移组87例;两组性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病史、吸烟比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组TNM分期、分化程度与CTCs、IGF-1R、RNPC1测量值比较差异具有统计学意义($P<0.05$);经Logistic回归分析显示:TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期、分化程度为中低分化、CTCs $>14.05\pm 11.73$ 个/mL、IGF-1R $>256.39\pm 23.47$ $\mu\text{g/L}$ 、RNPC1 $>0.89\pm 0.12$ IU/mL均是影响NSCLC患者术后复发的危险因素($P<0.05$)。**结论** CTCs、IGF-1R、RNPC1水平在NSCLC术后均明显下降,对预后评估具有重要的指导价值;因此,可将CTCs、IGF-1R、RNPC1水平作为评估NSCLC患者术后复发转移的重要参考依据。

[关键词] CTCs; IGF-1R; RNPC1; 非小细胞肺癌; 术后复发

Predictive value of CTCs, IGF-1R and RNPC1 for postoperative recurrence in patients with non-small cell lung cancer

LI Na*, YU Hongbin, ZHANG Qian, YE Xin

(Department of Thoracic Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100020)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the predictive value of circulating tumor cells (CTCs), insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and RNA binding protein (RNPC1) on the postoperative recurrence in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** A total of 132 patients with NSCLC who underwent pulmonary resection in our hospital from April 2021 to January 2022 were selected as the study objects. The comparison of CTCs, IGF-1R, and RNPC1 measurement values before and after operation was analyzed. The single factor affecting postoperative recurrence of NSCLC patients was analyzed. Multivariate Logistic regression was used to analyze the multiple factors of CTCs, IGF-1R and RNPC1 on the recurrence of NSCLC patients. **Results** The postoperative CTCs, IGF-1R, and RNPC1 measurements of patients were lower than those before surgery, with statistically significant differences ($P<0.05$). After follow-up, there were 45 cases in the recurrence and metastasis group, and 87 cases in the non-relapse and metastasis group. There was no significant difference in gender, age, BMI, history of hypertension, history of diabetes, and smoking between the two groups ($P>0.05$). The TNM stage, degree of differentiation and the measurement values of CTCs, IGF-1R, and RNPC1 in the two groups were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that The TNM stages were Ⅲ-Ⅳ, the differentiation degree was medium to low, CTCs $>14.05\pm 11.73$ /mL, IGF-1R $>$

基金项目:北京市医学科技攻关计划项目(719918215)

作者单位:首都医科大学附属北京朝阳医院胸外科,北京 100020

*通信作者:李娜, E-mail:LI123lina@163.com

256.39±23.47 μg/L, RNPC1 >0.89±0.12 IU/mL were all risk factors for postoperative recurrence in NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CTCs, IGF-1R and RNPC1 are significantly decreased after NSCLC surgery, which has important guiding value for prognosis evaluation. Therefore, the levels of CTCs, IGF-1R and RNPC1 can be used as an important reference for evaluating postoperative recurrence and metastasis in patients with NSCLC.

[KEY WORDS] CTCs; IGF-1R; RNPC1; Non-small cell lung cancer; Postoperative recurrence

目前,肺癌位居我国肿瘤死亡原因首位。肺癌分为非小细胞肺癌(Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)和小细胞肺癌两大类,其中,NSCLC最常见,约占肺癌总发病率的85%^[1]。NSCLC又可分为腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌和肉瘤样癌等亚型,目前腺癌发病率最高,其可通过局部浸润、淋巴系统、血液系统转移到其他部位。循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs)是存在于外周血中的各类肿瘤细胞的统称,因自发或诊疗操作从实体肿瘤病灶(原发灶、转移灶)脱落,大部分CTCs在进入外周血后发生凋亡或被吞噬,少数能够逃逸并锚着发展成为转移灶,增加恶性肿瘤患者死亡风险。研究发现肿瘤细胞的扩散传播是肿瘤患者死亡的主要原因^[2]。胰岛素样生长因子1受体(Insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R)是在人细胞表面发现的蛋白质,其在生长中起重要作用,可以诱导细胞中原癌细胞的表达,并可抑制细胞凋亡。RNA结合蛋白(RNA binding protein, RNPC1)是P53基因家族的一个靶细胞,具有RNA结合活性,它可以通过结合并调节癌细胞中靶基因的表达来充当肿瘤抑制因子。现有研究发现, RNPC1蛋白在肺腺癌中有明显表达,且与患者临床病理特征有一定关系^[3]。本文旨在分析CTCs、IGF-1R及RNPC1对非小细胞肺癌患者术后复发的预测价值,报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2022年1月于首都医科大学附属北京朝阳医院进行肺切除术治疗NSCLC患者132例为研究对象,其中男性82例,女50例,平均年龄(46.57±9.32)岁, BMI(21.57±2.89)kg/m²。低分化NSCLC患者28例,中分化NSCLC患者36例,高分化NSCLC患者68例; I期患者29例, II期患者35例, III期患者68例。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。

纳入标准:①经病理学检查均符合《中国肺癌筛查与早诊早治指南》^[4]中NSCLC的诊断标准。②临床资料无缺乏;③无精神障碍,可以配合治疗。排除标准:①妊娠期患者;②患有其他肿瘤者;③重要器官功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 CTCs、IGF-1R、RNPC1检测方法

1.2.1.1 CTCs检测方法 于术前、术后1w抽取研究对象5mL静脉血,置于抗凝管中,混合均匀后,将其放入冰箱内保存,在24h内进行检测。采取密度梯度离心法对样本进行富集,使用Cell Search循环肿瘤细胞检测试剂,试剂中的铁磁流体试剂含有带磁芯的纳米微粒,在磁芯周围的聚合物层上涂覆有针对上皮细胞粘附因子抗原的抗体用来捕获CTCs,添加荧光剂用来识别并计数CTCs。

1.2.1.2 IGF-1R检测方法 于术前、术后1w分别抽取研究对象5mL静脉血,并置入干燥管中,于常温环境下静置4h后做离心处理,使用血型血清学离心机HT12MM,以3000r/min的转速进行离心10min处理,离心半径为10cm,提取血清,将其倒入1.5mL的聚丙烯脂管内,于-60℃保存。采取放射免疫分析法对IGF-1R进行检测。

1.2.1.3 RNPC1检测方法 于术前、术后1w提取肺部组织,所有的组织均制作呈标本,经石蜡包埋后作连续切片,厚度约4mm,采用免疫组化链霉卵白素-生物素复合体法染色,二氨基联苯胺显色。使用通用型二抗、SP试剂盒和DNB显色盒(均来自北京中杉金桥生物技术开发公司)检测RNPC1,在高倍显微镜下观察RNPC1蛋白的表达情况。具体染色步骤严格按照SP试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 随访

患者出院后,通过电话、门诊等方式随访12个月,随访截止至2023年1月,统计所有患者的复发转移等情况。随访内容:CT、肿瘤标志物检测等。

1.3 观察指标

整理12个月随访资料,对比手术前与术后1w CTCs、IGF-1R、RNPC1变化情况,分析影响

NSCLC患者术后复发的单因素,采用多元 Logistic 回归分析 CTCs、IGF-1R、RNPC1 对 NSCLC 患者术后复发的相关因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验,采用多元 Logistic 回归分析影响 NSCLC 患者术后复发的多因素;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后 CTCs、IGF-1R、RNPC1 水平的比较

患者术后 1 w CTCs、IGF-1R、RNPC1 水平均低于术前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 手术前后 CTCs、IGF-1R、RNPC1 水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of CTCs, IGF-1R, and RNPC1 levels before and after surgery $(\bar{x} \pm s)$

时间	n	CTCs(个数/mL)	IGF-1R($\mu\text{g/L}$)	RNPC1(IU/mL)
术前	132	32.87 \pm 30.24	263.35 \pm 23.55	1.56 \pm 0.34
术后	132	10.02 \pm 11.45	214.97 \pm 21.04	0.74 \pm 0.25
t 值		8.118	17.601	22.323
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 随访情况

经过 12 个月随访,发现 132 例 NSCLC 患者中 87 例未出现复发,归为非复发转移组;45 例复发转移患者 (34.09%),其中脑转移 20 例 (44.44%),肺内转移 13 例 (28.89%),骨转移 9 例 (20.00%),肝脏转移 3 例 (6.67%),归为复发转移组。

2.3 影响 NSCLC 患者术后复发的单因素

两组性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病史、吸烟比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 TNM 分期、分化程度与 CTCs、IGF-1R、RNPC1 测量值比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 影响 NSCLC 患者术后复发的多因素

经 Logistic 回归分析显示:TNM 分期为 III~IV 期、分化程度为中低分化、CTCs $> 14.05 \pm 11.73$ 个/

表 2 影响 NSCLC 患者术后复发的单因素 $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 2 Single factor influencing postoperative recurrence in NSCLC patients $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

类别	复发转移组 (n=45)	未复发转移组 (n=87)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	31/14	51/36	0.524	0.468
年龄(岁)	46.27 \pm 9.61	45.77 \pm 8.74	0.301	0.763
BMI(kg/m ²)	22.26 \pm 2.51	21.94 \pm 2.33	0.728	0.467
高血压史	9(20.00)	12(13.79)	0.388	0.533
糖尿病史	6(13.33)	10(11.49)	0.094	0.758
吸烟	25(55.56)	40(45.98)	1.088	0.296
TNM 分期			20.032	<0.001
I~II	34(75.56)	30(34.48)		
III	11(24.44)	57(65.52)		
分化程度			16.878	<0.001
高分化	12(26.67)	56(64.37)		
中低分化	33(73.33)	31(35.63)		
CTCs(个数/mL)	41.74 \pm 19.21	28.28 \pm 16.25	4.235	<0.001
IGF-1R($\mu\text{g/L}$)	275.36 \pm 24.74	257.74 \pm 23.62	3.997	<0.001
RNPC1(IU/mL)	1.73 \pm 0.41	1.47 \pm 0.32	4.011	<0.001

mL、IGF-1R $> 256.39 \pm 23.47 \mu\text{g/L}$ 、RNPC1 $> 0.89 \pm 0.12$ IU/mL 均是影响 NSCLC 患者术后复发的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

NSCLC 主要是指源自于支气管粘膜上皮或者肺泡上皮的恶性肿瘤,属于最常见的肺癌类型,主要症状为咳嗽、血痰、胸痛、发热、气促、消瘦等^[5]。NSCLC 其治疗方法为手术切除。按照现有的统计,肺癌整个 5 年生存率非常低,死亡的极大原因便是术后复发^[6]。有报道指出,可以通过检测循环肿瘤细胞的相关数据对恶性肿瘤进行诊断与复发预测^[7]。

CTCs 检测通过捕捉检测外周血中痕量存在的 CTC,检测 CTC 类型和数量变化的趋势,以实时检测肿瘤动态、评估治疗效果,实现实时个体治疗。程煌荣等学者^[8]指出,肿瘤细胞侵入到原发肿瘤细胞的周围组织中,进入血液和淋巴管系统,形成循环肿瘤细胞 CTCs,并转运到远端组织,再渗出,适应新的微环境,最终“播种”、“增殖”、“定植”、形成转移灶,因此,早期发现血液中的 CTCs,

表 3 影响 NSCLC 患者术后复发的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis on postoperative recurrence in NSCLC patients

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
TNM 分期	3.257	0.459	3.748	1.459(0.595~3.588)	0.036
分化程度	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
CTCs(0= \leq 10 个/mL; 1= $>$ 10 个/mL)	4.073	0.328	4.819	1.617(0.851~3.076)	0.038
IGF-1R(0=49~551 $\mu\text{g/L}$; 1= $<$ 49 $\mu\text{g/L}$ 或 $>$ 551 $\mu\text{g/L}$)	3.240	0.384	5.229	1.685(0.794~3.577)	0.029
RNPC1(0= \leq 1 IU/mL; 1= $>$ 1 IU/mL)	2.891	0.407	3.142	1.370(0.617~3.042)	0.017

对于患者预后判断、疗效评价和个体化治疗都有着重要的指导作用。肿瘤细胞可以通过血液和淋巴结转移形成转移灶,手术治疗后血液中的残余肿瘤细胞可能是造成肿瘤复发转移的重要因素^[9]。对转移肿瘤患者进行预后评估是目前CTCs临床应用最广泛的领域,恶性肿瘤患者治疗前后的CTCs类型和数目的变化具有重要的预后提示价值^[10]。大量实验证明,CTCs的出现与恶性肿瘤患者的预后密切相关^[11]。本次研究显示,NSCLC患者术后CTCs检测值低于术前,且经Logistic回归分析发现CTCs $>14.05 \pm 11.73$ 个/mL是影响NSCLC患者术后复发的危险因素之一,说明CTCs在NSCLC的复发转移过程中发挥着重要作用。

IGF-1R是一类多功能细胞增殖调控因子,在细胞的分化、增殖、个体的生长发育中具有重要的促进作用,其广泛分布于各个组织中。IGF-1R一旦表达过度,IGF-1R附着的细胞将可能向恶性转化^[12]。当IGF-1R与靶细胞结合时,IGF-1R会抑制细胞凋亡以及蛋白质合成,刺激恶性肿瘤的发生^[13]。刘晓鑫等^[14]指出,血液中IGF-1R浓度的增加将导致恶性肿瘤复发的易感性增加,且有利于肿瘤的快速生长。本次研究显示,NSCLC患者术前术后IGF-1R检测值比较差异具有统计学意义,且Logistic回归分析发现IGF-1R $>256.39 \pm 23.47$ $\mu\text{g/L}$ 会对NSCLC患者术后复发情况产生影响,说明IGF-1R可作为NSCLC患者术后复发评估的重要参考指标。

本次研究显示,RNPC1检测值在术前术后的差距较小,但仍具有统计学意义;且Logistic回归分析显示RNPC1 $>0.89 \pm 0.12$ IU/mL是影响NSCLC患者术后复发的危险因素,说明RNPC1对NSCLC术后复发具有预测价值。分析原因:RNPC1的RNA结合作用能够交错式激活患者体内的癌细胞转录调控因子,提高癌细胞DNA的扩散速度;且RNPC1对于一些微小RNA的调控作用可以促进癌细胞膜表面糖蛋白配体的激活^[15]。而以往有研究指出^[16],RNPC1的功能异常会导致癌症的发生与转移,尤其是在上皮细胞中。RNPC1的表达能够提高癌细胞黏附淋巴结内皮细胞的能力,促进癌细胞对于临近正常肺泡上皮组织的浸润过程,从而影响NSCLC预后^[17]。本次研究结果与上述研究相似。

综上所述,CTCs、IGF-1R、RNPC1水平在NSCLC术后均明显下降,对预后评估具有重要的指

导价值;因此,可将CTCs、IGF-1R、RNPC1水平作为评估NSCLC患者术后复发转移的重要参考依据。

参考文献

- [1] 何天煜,曹金林,徐金明,等.早期非小细胞肺癌的微创介入治疗[J].中国肺癌杂志,2020,23(6):479-486.
- [2] 杜鑫,洪保安,赵强,等.肾癌循环肿瘤细胞检测及临床应用的研究进展[J].中华泌尿外科杂志,2020,41(2):153-156.
- [3] 季春梅,李茜.RNA结合蛋白RNPC1的研究进展[J].江苏医药,2022(4):414-418.
- [4] 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(3):243-268.
- [5] 常鹤,田古,黄慧瑶,等.亚太经合组织7个经济体肺癌防控的调查分析与研究[J].中国肿瘤,2020,29(6):401-410.
- [6] 张继光.周围型肺癌MSCT影像表现及病理学特征与肿瘤浸润转移的相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(11):72-73.
- [7] 张孝钦,邹盛昌,陈玄一.循环肿瘤细胞在晚期非小细胞肺癌化疗疗效监测及预后预测中的价值研究[J].中国全科医学,2020,23(2):183-188.
- [8] 程煌荣,郑勇斌.CTCs监测肿瘤转移机制及在结直肠癌诊疗中的应用[J].医学综述,2021(1):90-94.
- [9] Cheng H, Wang S, Luan W, et al. Combined detection and subclass characteristics analysis of CTCs and CTECs by SE-iFISH in ovarian cancer[J]. Chin J Canc Res, 2021, 33(2): 256-270.
- [10] 李颖佳,陈辉,廖金凤,等.循环肿瘤细胞用于监测非小细胞肺癌新辅助免疫综合治疗疗效的临床研究[J].中华预防医学杂志,2021,55(2):233-238.
- [11] 梁馨元,谭碧波,梁丁丁,等.循环肿瘤细胞在妇科恶性肿瘤诊断,治疗指导,预后判断中的应用进展[J].山东医药,2020,60(36):84-87.
- [12] Zhou C, Lv M, Wang P, et al. Sequential activation of uterine epithelial IGF1R by stromal IGF1 and embryonic IGF2 directs normal uterine preparation for embryo implantation[J]. J Mol Cell Biol, 2021, 13(9):646-661.
- [13] 梅琳琳,田晓娜,燕旭靖.卵巢癌中胰岛素样生长因子-1及其受体表达与临床病理特征的相关性[J].中华内分泌外科杂志,2020,14(1):67-71.
- [14] 刘晓鑫,白春峡,伏玉.乳腺癌组织MAL2和IGF-1R蛋白表达与病理特征及预后的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2022,37(3):43-46+68.
- [15] 吕晶晶,邹明雷,付培彪.丙酮酸脱氢酶E1 α 亚单位,转录激活反应RNA结合蛋白1在表皮生长因子受体突变晚期非小细胞肺癌中的表达及对患者预后的影响[J].癌症进展,2022(11):1129-1132.
- [16] 程贵鹏,肖辉.RNA结合蛋白人类抗原R在肺癌中的作用研究进展[J].肿瘤研究与临床,2022,34(1):66-69.
- [17] 季春梅,李茜.RNA结合蛋白RNPC1的研究进展[J].江苏医药,2022,48(4):414-418.

TVCDS 联合 ki-67、AFU 及 AFP 检测在卵巢肿瘤性质诊断中的应用价值

蒋霞¹ 侯莉¹ 赵晶¹ 李金燕² 方敏^{1*}

[摘要] **目的** 分析经阴道彩色多普勒超声(TVCDS)联合细胞核增殖抗原(ki-67)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、甲胎蛋白(AFP)检测在卵巢肿瘤性质诊断中的应用价值。**方法** 收集2020年1月至2023年3月德州市妇女儿童医院收治的200例卵巢肿瘤患者的临床资料,所有患者均进行病理检查、TVCDS检查等。获取患者病理检查结果,对比良、恶性患者血清ki-67、AFU、AFP水平及TVCDS检测中血管分型、血流参数,并分析TVCDS、ki-67、AFU、AFP单独及联合诊断对卵巢肿瘤性质的鉴别诊断效能。**结果** 200例患者中恶性16例,良性184例。恶性组ki-67阳性率、AFU、AFP水平均明显高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$);良、恶性患者TVCDS血管分型情况比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中恶性组患者以3型(68.75%)为主,良性组则以1型为主(65.76%);恶性组患者PSV、EDV值均高于良性组,而RI值则明显低于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$);联合检测与病理检查结果几乎完全一致($Kappa=0.851$),TVCDS、AFP一致性中等($Kappa=0.560$, $Kappa=0.480$)、AFU、ki-67一致性一般($Kappa=0.291$, $Kappa=0.358$);联合检测对卵巢肿瘤良、恶性诊断准确度为97.50%、灵敏度为97.28%、特异度76.19%,高于TVCDS、ki-67、AFU、AFP单独检测($P<0.05$)。**结论** TVCDS联合血清ki-67、AFU及AFP检测可提高卵巢肿瘤性质鉴别的准确度、灵敏度及特异度,降低漏诊及误诊风险。

[关键词] 彩色多普勒超声;细胞核增殖抗原; α -L-岩藻糖苷酶;甲胎蛋白;卵巢肿瘤

The value of TVCDS combined with ki-67, AFU, and AFP detection in the diagnosis of ovarian tumor properties

JIANG Xia¹, HOU Li¹, ZHAO Jing¹, LI Jinyan², FANG Min^{1*}

[1. Department of Special Examination, Dezhou Women and Children's Hospital (Dezhou Maternal and Child Health Hospital), Dezhou, Shandong, China, 253015; 2. Department of Laboratory Medicine, Dezhou Women and Children's Hospital (Dezhou Maternal and Child Health Hospital), Dezhou, Shandong, China, 253015]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of transvaginal color Doppler ultrasound (TVCDS) combined with nuclear proliferating antigen (ki-67), α -L-fucosidase (AFU) and alpha fetoprotein (AFP) detection in the diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. **Methods** Clinical data of 200 ovarian tumor patients admitted to Dezhou Women and Children's Hospital from January 2020 to March 2023 were collected, and all patients underwent pathological and TVCDS examinations. The pathological examination results of patients were obtained, and the serum levels of ki-67, AFU, and AFP in benign and malignant patients, and the vascular classification and blood flow parameters in TVCDS testing were compared. The differential diagnostic efficacy of TVCDS, ki-67, AFU, and AFP alone and in combination for the nature of ovarian tumors was analyzed. **Results** The pathological examination showed that among the 200 patients, 16 were malignant and 184 were benign. The positive rate of ki-67, AFU, and AFP levels in the malignant group were significantly higher than those in the benign group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in TVCDS vascular typing between benign and malignant patients ($P<0.05$), in the malignant group, type 3 (68.75%) was the main type, while in the benign

基金项目:山东省卫生健康委员会资助项目(2020WS6132)

作者单位:1.德州市妇女儿童医院(德州市妇幼保健院)特检科,山东,德州 253015

2.德州市妇女儿童医院(德州市妇幼保健院)检验科,山东,德州 253015

*通信作者:方敏, E-mail:jx19821111@126.com

group, type 1 (65.76%) was the main type. The PSV and EDV values of patients in the malignant group were higher than those in the benign group, while the RI values were significantly lower than those in the benign group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The results of combined testing and pathological examination were almost identical ($Kappa=0.851$), TVCDS and AFP had moderate consistency ($Kappa=0.560$, $Kappa=0.480$), and AFU and ki-67 had moderate consistency ($Kappa=0.291$, $Kappa=0.358$). The accuracy, sensitivity, and specificity of combined detection for the diagnosis of benign and malignant ovarian tumors were 97.50%, 97.28%, and 76.19%, respectively, higher than those of TVCDS, ki-67, AFU, and AFP alone ($P<0.05$). **Conclusion** TVCDS combined with the detection of serum ki-67, AFU, and AFP can improve the accuracy, sensitivity, and specificity of the differential diagnosis of ovarian tumors, and reduce the risk of missed diagnosis and misdiagnosis.

[KEY WORDS] TVCDS; ki-67; α -L-fucosidase; AFP; Ovarian tumor

卵巢癌早期无明显特异性症状,因此临床漏诊及误诊率较高。及时对卵巢肿瘤性质做出评估,对患者临床诊疗有积极意义^[1]。影像学检查、血清标志物检测可为肿瘤早期诊断、治疗方案选择、预后评估提供参考依据。经阴道彩色多普勒超声(transvaginal color Doppler ultrasonography, TVCDS)有助于了解患者病灶部位血流情况并进行量化分析,对卵巢肿瘤诊断有积极参考价值^[2]。细胞核增殖抗原(Nucleus proliferation antigen, ki-67)、 α -L-岩藻糖苷酶(Alpha-L-fucosidase, AFU)、甲胎蛋白(α -fetal protein, AFP)均是与肿瘤相关的因子。ki-67是一种核蛋白,可反映肿瘤细胞增殖活性,以往研究指出,ki-67与卵巢恶性肿瘤患者预后不良密切相关^[3]。AFU、AFP为肝癌标志物,两者联合检测可提高原发性肝癌诊断率^[4]。本研究旨在分析TVCDS联合ki-67、AFU及AFP检测在卵巢肿瘤良、恶性诊断中的应用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年1月至2023年3月德州市妇女儿童医院收治的200例卵巢肿瘤患者的临床资料。纳入标准:①患者及家属均知晓本次研究;②经B超、MRI等确诊,且符合《妇产科学·第8版》^[5]中有关卵巢肿瘤诊断标准,且病理检查确诊为卵巢良性或恶性肿瘤;③临床资料完整;④均进行TVCDS检查。排除标准:①合并感染或传染性疾病者;②凝血功能异常、严重心肺功能不全者;③合并生殖系统炎症、其他生殖系统肿瘤等。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 TVCDS检查

所有患者在入院时均进行TVCDS检查,检查

仪器为美国GE公司的Voluson E8/E10型彩色多普勒超声仪,已婚者选择阴道超声探头,频率为5~9 MHz,未婚为腹部探头,频率为2~5 MHz。取膀胱截石位,经阴道或腹部耻骨联合部位放置探头,检查子宫附件,发现病灶后观察其位置、大小、形态、边界、包膜等情况,并观察病灶内部回声、血流中心信号等。

恶性肿瘤评估标准^[6]:超声可见肿瘤内部有丰富血流,搏动指数 <0.1 ,阻力指数 <0.5 ;Alaczar超声评分 ≥ 6 分,同时符合上述标准判定为恶性肿瘤。

1.2.2 ki-67、AFU及AFP检测

获取患者空腹时静脉血液5 mL,离心机离心(3 000 r/m, 10 min, 离心半径10 cm)后获取血清待检,采用GC25底物法检测(迈瑞BS-800全自动生化分析仪及北京世纪沃德生物科技有限公司AFU试剂盒)AFU,使用化学发光法测定[罗氏Cobase602型电化学发光分析仪(瑞士)及配套罗氏诊断公司试剂盒]AFP。获取患者病理组织标本进行ki-67检测:采用10%甲醛固定标本,常规处理后进行免疫组织化学实验,选择鼠抗人单克隆抗体(1:50)。

ki-67、AFU及AFP阳性结果评估:细胞核中出现黄色沉淀记为ki-67阳性表达细胞,ki-67阳性细胞占细胞总数的百分数 $\geq 30\%$,认为是ki-67阳性表达^[7];AFU >40 U/L为恶性^[8];AFP >20 $\mu\text{g/L}$ 判定为恶性^[9]。诊断效能评估^[10]:灵敏度= $[\text{真阳性例数}/(\text{真阳性例数}+\text{假阴性例数})]\times 100\%$,特异度= $[\text{真阴性例数}/(\text{真阴性例数}+\text{假阳性例数})]\times 100\%$,准确度= $[(\text{真阳性}+\text{真阴性})\text{例数}/\text{总例数}]\times 100\%$ 。

1.3 观察指标

获取患者病理检查结果,对比良、恶性患者ki-67、AFU、AFP以及TVCDS血管分型、血流参数情况,并分析TVCDS、ki-67、AFU、AFP单独及联合诊断对卵巢肿瘤良、恶性诊断效能。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验, 等级资料使用秩和检验 (Z); 一致性采用 $Kappa$ 值, 其中 $Kappa$ 值 ≤ 0.20 为极低一致性, $0.21 \sim 0.40$ 为一致性一般, $0.41 \sim 0.60$ 为一致性中等, $0.61 \sim 0.80$ 为高度一致性, $0.81 \sim 1.00$ 为几乎完全一致; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理检查结果

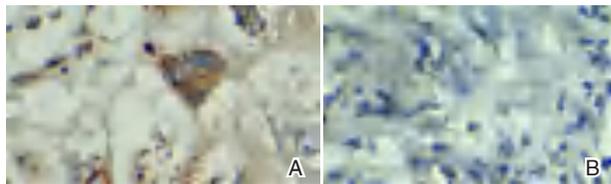
经病理检查结果可知, 200 例患者中恶性 16 例, 其中浆液性囊腺癌 10 例, 卵巢子宫内膜样癌 6 例; 良性 184 例, 其中成熟型囊性畸胎瘤 88 例, 浆液性囊腺瘤 43 例, 黏液性囊腺瘤 31 例, 纤维瘤 22 例。

2.2 良、恶性患者 ki-67、AFU、AFP 比较

恶性组 ki-67 阳性率、AFU、AFP 水平均明显高于良性组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 良、恶性患者 ki-67、AFU、AFP 比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

组别	n	ki-67 阳性 (%)	AFU (U/L)	AFP ($\mu\text{g/L}$)
良性组	184	51 (27.72)	12.13 \pm 2.33	9.15 \pm 1.33
恶性组	16	16 (100.00)	51.26 \pm 7.85	24.69 \pm 2.58
χ^2/t 值		34.523	48.238	40.764
P 值		<0.001	<0.001	<0.001



注: A 为 ki-67 阳性; B 为 ki-67 阴性。

图 1 ki-67 免疫组化染色图示 (400 \times 400)

Figure 1 Immunohistochemical staining diagram of Ki-67 (400 \times 400)

2.3 良、恶性患者 TVCDS 血管分型情况比较

良、恶性患者 TVCDS 血管分型情况比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 恶性组患者以 3 型 (68.75%) 为主, 良性组则以 1 型为主 (65.76%)。见表 2。

2.4 良、恶性患者 TVCDS 血流参数情况比较

恶性组患者 PSV、EDV 值均高于良性组, 而 RI 值则明显低于良性组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 良、恶性患者 TVCDS 血管分型情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	1 型	2 型	3 型
良性组	184	121 (65.76)	58 (31.52)	5 (2.72)
恶性组	16	1 (6.25)	4 (25.00)	11 (68.75)
Z 值			-2.215	
P 值			0.027	

表 3 良、恶性患者 TVCDS 血流参数情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PSV (cm/s)	EDV (cm/s)	RI
良性组	184	15.47 \pm 4.39	5.01 \pm 1.36	0.59 \pm 0.06
恶性组	16	21.65 \pm 5.33	9.77 \pm 2.84	0.44 \pm 0.03
t 值		5.306	11.988	9.876
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 不同检测对卵巢肿瘤良、恶性的鉴别诊断效果

联合检测与病理检查结果几乎完全一致 ($Kappa=0.851$), TVCDS、AFP 一致性中等 ($Kappa=0.560$, $Kappa=0.480$)、AFU、ki-67 一致性一般 ($Kappa=0.291$, $Kappa=0.358$), 且联合检测对卵巢肿瘤良、恶性诊断准确度为 97.50%、灵敏度为 97.28%、特异度 76.19%, 高于 TVCDS、ki-67、AFU、AFP 单独检测 ($P < 0.05$)。见表 4、5。

表 4 TVCDS、ki-67、AFU、AFP 单独及联合诊断卵巢肿瘤性质结果与病理结果的对照

Table 4 Comparison between the results of TVCDS, ki-67, AFU and AFP alone and in combination for diagnosing ovarian tumor properties and pathological results

病理检查	ki-67		AFU		AFP		TVCDS		联合	
	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性	良性	恶性
良性	163	21	160	24	167	17	170	14	179	5
恶性	6	10	7	9	4	12	3	13	0	16
合计	169	31	167	33	171	29	173	25	179	21

表 5 TVCDS、ki-67、AFU、AFP 单独及联合诊断对卵巢肿瘤良、恶性的诊断效果

Table 5 Diagnostic efficacy of TVCDS, ki-67, AFU and AFP alone and in combination for benign and malignant ovarian tumors

检查方法	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
ki-67	86.20	88.58	32.26
AFU	84.50	86.96	27.27
AFP	89.50	90.76	41.37
TVCDS	91.50	92.39	48.14
联合	97.50	97.28	76.19

3 讨论

据相关数据显示,卵巢肿瘤发病占女性肿瘤的14%左右,且其早期症状并不明显,多数患者就在就诊时多为晚期,预后差^[1]。早期明确诊断卵巢肿瘤并进行针对性治疗对患者尤为重要。

随着分子诊断在临床中的不断发展,血清肿瘤标志物也逐渐受到重视。本研究结果显示,与良性组相比,恶性组患者Ki-67阳性率及AFU、AFP表达水平明显升高。Ki-67是细胞增殖相关蛋白,其表达情况与细胞增殖状态密切相关,研究显示,Ki-67阳性率越高,肿瘤的增殖情况越活跃,Ki-67可作为预测肿瘤临床行为、评估治疗效果、预测预后的重要参数^[12]。也有研究显示,在卵巢癌患者中Ki-67阳性率明显升高,且与患者临床分期密切相关,与本研究结果类似^[13]。AFU是一种溶酶体酸性水解酶,在细胞和体液中广泛存在,可参与含岩藻糖基的蛋白、糖脂类生活性大分子的代谢,以往研究显示,其与女性生殖器肿瘤发生、发展存在相关性。AFP为最早发现的肿瘤标志物,常用于肝癌诊断中。研究显示,卵巢癌与卵巢良性肿瘤患者中AFP水平表达存在差异,其在卵巢癌中表达明显升高,可作为临床辅助诊疗手段^[14]。

超声检查为临床多种肿瘤诊断的重要方式,TVCDS则是妇科肿瘤检查中常用的一种,具有操作方便、无创、重复性好等优点。临床发现,卵巢良性病变新生血管多在周边形成,恶性病变则从肿瘤中央开始,在超声中表现为血流丰富、生长迅速等特点。在TVCDS检查中,盆腔内结构处于超声近场,获得图像清晰度高,利用彩色多普勒显像技术可直观地了解患者病灶部位血流差异,对良、恶性肿瘤鉴别有积极意义。本研究通过对比两组患者血管分型及血流参数情况可知,恶性组患者以3型(68.75%)为主,良性组则以1型为主(65.76%),恶性组PSV、EDV值均高于良性组,而RI值则明显低于良性组,与上述研究结果相符。恶性肿瘤患者RI值降低,提示在癌变过程中随着患者病情加重,癌细胞对营养的需求增大,癌细胞内部的血流量也明显增加。以往研究通过分析超声检查血流参数与卵巢癌恶性程度相关性,结果显示,血流速度加快、血流量/血容量上升、局部血流阻力降低者其恶性程度越明显,与本研究结果一致^[15]。

为提高对肿瘤性质鉴别准确性,临床常以多项指标联合检测来弥补单项检查不足,以此提高

诊断准确性。本研究结果显示,TVCDS、ki-67、AFU、AFP单独检测与病理检查一致性不高,而联合检测与病理检查结果几乎一致,提示联合检测可提高对卵巢肿瘤性质鉴别的诊断效能。从影像学检查中可获得患者病灶基本情况,结合血清学检查查漏补缺,可为临床提供更为准确的参考信息。郝淑琴^[16]等人研究也同样证实超声检查联合多种肿瘤标志物对卵巢肿瘤性质鉴别的可靠性。

综上所述,TVCDS联合血清ki-67、AFU及AFP可提高卵巢肿瘤性质鉴别的准确度、灵敏度及特异度,降低漏诊及误诊风险。

参考文献

- [1] 王一凡,宋蕾,许瑶璇,等.卵巢癌患者经阴道彩色多普勒超声血流参数的变化及其与微血管密度的关系[J].川北医学院学报,2021,36(5):603-605.
- [2] Zheng X, Lyu G, Gan Y, et al. Microcystic pattern and shadowing are independent predictors of ovarian borderline tumors and cystadenofibromas in ultrasound[J]. Eur Radiol, 2021, 31(1): 45-54.
- [3] 余少康,靳枫,李柱,等.腹腔灌注在卵巢癌患者中的临床疗效及对血清bFGF HE4 AFP的影响[J].河北医学,2019,25(12):1965-1969.
- [4] 廖建梅,杨舒萍,王霞丽,等.经阴道三维超声造影与磁共振检查在诊断卵巢肿瘤中的应用比较[J].中国超声医学杂志,2019,35(11):1011-1014.
- [5] 谢幸,苟文丽.妇产科学(第8版)[M].北京:人民卫生出版社,2013:367-390.
- [6] 韩婷婷,任艳,刘明.经阴道彩色多普勒超声检查卵巢癌患者血流指标与肿瘤恶性度和血管新生的关系[J].中国肿瘤临床与康复,2021,28(6):699-703.
- [7] 韦奇秀,杨静梅,田永华,等. Ki-67对晚期卵巢癌患者肿瘤细胞减灭术后复发转移的预测价值[J].临床误诊误治,2022,35(10):33-37.
- [8] 王霞,郭莹盈,曾献东. TSGF,CEA,AFP,GGT和AFU联合检测对肝癌的诊断价值[J].实用癌症杂志,2019,34(8):23-24.
- [9] 赵学兰,何颖竹.血清AFP,AFU及CA19-9联合MRI增强扫描检测在原发性肝癌诊断中的应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(7):109-111.
- [10] 陈永梅,张红,王虎.血清CA72-4,HE4,AFP,铁蛋白水平对妇科良恶性卵巢肿瘤患者的鉴别价值分析[J].川北医学院学报,2020,35(3):471-473.
- [11] Dong L, Guo X. Clinical Diagnostic Value and Safety of Doppler Ultrasound-Guided Percutaneous Biopsy for Benign and Malignant Ovarian Tumors [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2021, 34(S3): 128.
- [12] Christiansen F, Epstein E L, Smedberg E, et al. Ultrasound image analysis using deep neural networks for discriminating between benign and malignant ovarian tumors: comparison with expert subjective assessment [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57. (下转第1744页)

· 论 著 ·

血清 IFN- γ 、IL-1 β 联合 PCT 检测在卵巢囊肿蒂扭转中的临床应用

罗滢^{1*} 樊雷² 张慧力²

【摘要】目的 分析血清干扰素- γ (IFN- γ)、白介素 1 β (IL-1 β)联合降钙素原(PCT)检测在卵巢囊肿蒂扭转中的临床应用。方法 选取2019年8月至2022年12月中国航天科工集团七三一医院收治的158例疑似卵巢囊肿蒂扭转患者为研究对象,术中探查发现158例疑似卵巢囊肿蒂扭转患者中有83例确诊为卵巢囊肿蒂扭转。分析卵巢囊肿蒂扭转者治疗前后血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT水平,计算血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT单独及联合检测在诊断卵巢囊肿蒂扭转中的阳性预测值、阴性预测值、一致性以及诊断效能。结果 经过治疗后,卵巢囊肿蒂扭转患者血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT水平均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$); IFN- γ +IL-1 β +PCT的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及准确率分别为98.79%、97.33%、97.62%、98.65%、98.10%,均高于IFN- γ 、IL-1 β 、PCT单独检测;血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT单独以及联合诊断卵巢囊肿蒂扭转与术中探查结果的一致性Kappa值分别为0.511、0.623、0.724、0.976。结论 血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检查卵巢囊肿蒂扭转的诊断效果强于单独检测,血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检查与临床卵巢囊肿蒂扭转的术中探查结果的一致性高,为卵巢囊肿蒂扭转的诊断以及预后提供了更为准确的依据。

【关键词】 IFN- γ ; IL-1 β ; PCT检测; 卵巢囊肿蒂扭转

Clinical application of serum IFN- γ , IL-1 β combined with PCT detection in torsion of ovarian cyst pedicle

LUO Ying^{1*}, FAN Lei², ZHANG Huili²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation, Beijing, China, 100074; 2. Department of Intervention, 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation, Beijing, China, 100074)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the clinical application of serum interferon- γ (IFN- γ), interleukin-1 β (IL-1 β) combined with procalcitonin (PCT) in torsion of ovarian cyst. **Methods** 158 cases of suspected torsion of ovarian cyst pedicle admitted to our hospital from August 2019 to December 2022 were selected as the study objects, intraoperative exploration revealed that 83 cases of suspected torsion of ovarian cyst pedicle were confirmed as torsion of ovarian cyst pedicle. Serum IFN- γ , IL-1 β and PCT levels were analyzed in patients with ovarian cyst pedicle torsion before and after treatment. Serum IFN- γ , IL-1 β , the positive predictive value, negative predictive value, consistency, and diagnostic efficacy of PCT alone and in combination in the diagnosis of ovarian cyst pedicle torsion were calculated. **Results** After treatment, serum levels of IFN- γ , IL-1 β and PCT in patients with torsion of ovarian cyst pedicle were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity, and accuracy of IFN- γ + IL-1 β + PCT were 98.79%, 97.33%, 97.62%, 98.65% and 98.10%, respectively, which were higher than IFN- γ , IL-1 β and PCT alone; the Kappa values of serum IFN- γ , IL-1 β and PCT for single and

基金项目:北京妇幼保健院中青年学科骨干培养专项(FCYY201903)

作者单位:1. 中国航天科工集团七三一医院妇产科,北京 100074

2. 中国航天科工集团七三一医院介入科,北京 100074

*通信作者:罗滢, E-mail: m13240355668@163.com

combined diagnosis of pedicle torsion of ovarian cyst were 0.511, 0.623, 0.724 and 0.976, respectively.

Conclusion The diagnostic effect of serum IFN- γ , IL-1 β and PCT combined detection of ovarian cyst pedicle torsion is stronger than that of single detection, and the results of serum IFN- γ , IL-1 β and PCT combined detection are in high agreement with the intraoperative exploration results of clinical ovarian cyst pedicle torsion, which provides a more accurate basis for the diagnosis and prognosis of ovarian cyst pedicle torsion.

[KEY WORDS] IFN- γ ; IL-1 β ; PCT detection; Torsion of ovarian cyst pedicle

卵巢囊肿蒂扭转是目前较为常见的妇科急腹症,同时也是卵巢囊肿最常见的一种并发症,其多发生于蒂长、中等大、活动度大、中心偏向一侧的囊肿。卵巢囊肿的蒂由骨盆漏斗韧带、卵巢固有韧带和输卵管组成,当发生扭转时,可引起剧烈疼痛,同时伴有恶心、呕吐等症状^[1]。一旦被确诊为该疾病,则需根据患者病情程度进行手术切除,否则严重者甚至会丧失生育能力^[2]。当前,临床常依靠患者的临床表现、腹腔镜及影像学检查诊断卵巢囊肿蒂扭转,但经这些方式检查的患者在进行手术时约一半患者并未发现卵巢囊肿蒂扭转,而手术有极大可能会造成患者不孕,因此,寻找一种有效的方法诊断早期卵巢囊肿蒂扭转至关重要^[3-4]。过往有报道指出^[5],在卵巢囊肿蒂扭转中会发生炎症,从而产生血清炎性细胞因子,且血清炎性细胞因子的表达可能可作为诊断早期卵巢囊肿蒂扭转的信号之一。本文旨在分析血清血清干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)联合降钙素原 (Procalcitonin, PCT) 检测在卵巢囊肿蒂扭转中的临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 8 月至 2022 年 12 月中国航天科工集团七三一医院收治的 158 例疑似卵巢囊肿蒂扭转患者为研究对象,经术中探查发现 158 例疑似卵巢囊肿蒂扭转患者中有 83 例确诊为卵巢囊肿蒂扭转。所有研究对象年龄 12~60 岁,平均年龄 (36.24 \pm 3.15) 岁; BMI 18~26 kg/m², 平均 BMI (22.54 \pm 1.73) kg/m²。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。

纳入标准:①临床资料无缺乏;②经术中检查均符合《中华妇产科学(临床版)》^[6]中卵巢囊肿蒂扭转的诊断标准;③无精神障碍,可以配合治疗。排除标准:①妊娠实验呈现阳性结果;②合并患有恶性肿瘤患者;③合并患有其他慢性炎症患者。

1.2 方法

1.2.1 血清检测方法

于空腹状态下抽取患者 5 mL 静脉血,采用德国 IKA G-L 微量台式离心机,离心半径为 15 cm,以 3 000 rpm 的转速进行离心 10 min 处理,提取上清液于 -20 $^{\circ}$ C 保存。采用酶联免疫法检测 IFN- γ 与 IL-1 β (试剂购自美国 R&D 公司),采用化学发光法检测患者血清 PCT 水平 (仪器为 ROCHE MODULAR P.D 自动生化分析仪,试剂由德国罗氏诊断有限公司提供)。操作严格按照说明书进行操作。

1.2.2 治疗方法

83 例卵巢囊肿蒂扭转患者采用腹腔镜手术治疗。患者予以全身麻醉,取头低足高位,根据患者囊肿的具体情况选择穿刺点,向内输入 CO₂ 形成气腹,保持气腹压力在 12~14 mmHg 左右。随后缓慢置入腹腔镜,直观了解囊肿情况,囊肿的大小、位置、形态等。与此同时,在患者下腹两侧穿孔,分别放置 5 mm 及 10 mm 穿刺套管,作为副操作孔。进行手术时,将发生粘连的囊肿分开,结合囊肿具体情况选择卵巢囊肿剥除术、切除术以及附件切除术等手术方法。当囊肿较大时,先吸出内囊液,再进行手术。采用双击电凝方法止血。从副操作孔将囊肿取出,用 0.9% 的 NaCl 溶液冲洗腹腔,最后对穿刺口进行缝合,拔出气针,手术完成。

1.3 观察指标

①对比卵巢囊肿蒂扭转患者治疗前后血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 水平。②分析血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 检测在诊断卵巢囊肿蒂扭转中的诊断效能:以术中探查为金标准,比较血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 检测在诊断卵巢囊肿蒂扭转中的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及准确率。 n 代表总例数, a 表示真阳性, b 表示假阳性, c 表示假阴性, d 表示真阴性。阳性预测值= $a/(a+b)$, 阴性预测值= $d/(c+d)$, 灵敏度= $a/(a+c)$, 特异度= $d/(b+d)$, 准确率= $(a+d)/n$ 。③对比血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合检测在诊断卵巢囊肿蒂扭转中的一致

性:采用 Kappa 一致性检验评估血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合诊断卵巢囊肿蒂扭转与术中探查的结果的一致性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 描述,两两间使用 t 检验;采用 Kappa 一致性检验评估血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合诊断的一致性,统计结果 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 水平比较

经过治疗后,卵巢囊肿蒂扭转患者血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 水平均明显下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum IFN- γ , IL-1 β and PCT levels before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	n	IFN- γ (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	PCT(mg/mL)
治疗前	83	26.03 \pm 6.65	54.34 \pm 15.45	0.20 \pm 0.10
治疗后	83	17.37 \pm 3.86	35.14 \pm 10.21	0.05 \pm 0.03
t 值		10.261	9.446	13.089
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 检测在诊断卵巢囊肿蒂扭转中的诊断效能

IFN- γ +IL-1 β +PCT 阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及准确率分别为 98.79%、97.33%、97.62%、98.65%、98.10%, IFN- γ +IL-1 β +PCT 的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及准确率均高于 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独检测。见表 2、3。

表 2 血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独及联合诊断卵巢囊肿蒂扭转结果以及术中探查结果 [n (%)]
Table 2 The effects of serum IFN- γ , IL-1 β , PCT alone and combined diagnosis of ovarian cyst pedicle torsion and intraoperative exploration results [n (%)]

金标准	IFN- γ		IL-1 β		PCT		IFN- γ +IL-1 β +PCT		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	59(71.08)	24(28.92)	64(77.11)	19(22.89)	73(87.95)	10(12.05)	82(98.79)	1(1.21)	83
阴性	31(41.33)	44(58.67)	18(24.00)	57(76.00)	20(26.67)	55(73.33)	2(2.67)	73(97.33)	75
合计	90	68	82	76	93	65	84	74	158

表 3 血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合检查的诊断效能对比

Table 3 Comparison of the diagnostic efficacy of serum IFN- γ , IL-1 β and PCT alone and in combination

血清炎症因子	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)
IFN- γ	71.08(59/83)	60.27(44/75)	65.56(59/90)	64.71(44/68)	65.19(103/158)
IL-1 β	77.11(64/83)	76.00(57/75)	78.05(64/82)	75.00(57/76)	76.58(121/158)
PCT	87.95(73/83)	73.33(55/75)	78.49(73/93)	84.62(55/65)	81.01(128/158)
IFN- γ +IL-1 β +PCT	98.79(82/83)	97.33(73/75)	97.62(82/84)	98.65(73/74)	98.10(155/158)

2.3 血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合诊断的一致性

血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合诊断卵巢囊肿蒂扭转与术中探查结果的一致性 Kappa 值分别为 0.511、0.623、0.724、0.976。见表 4。

表 4 血清 IFN- γ 、IL-1 β 、PCT 单独以及联合诊断的一致性分析对比

Table 4 Comparison of serum IFN- γ , IL-1 β , PCT alone and combined diagnosis consistency analysis

检查方式	Kappa 系数	一致性(程度)
IFN- γ	0.511	中度
IL-1 β	0.623	中度
PCT	0.724	强度
IFN- γ +IL-1 β +PCT	0.976	极强

3 讨论

卵巢囊肿蒂扭转是指患有卵巢病变,如卵巢上皮性囊肿、畸胎瘤等疾病,由于患者剧烈运动、妊娠等原因,出现病变的囊肿发生蒂扭转,导致血液回流受阻、囊肿破裂出血等,从而出现突发性一侧下腹剧烈疼痛、恶心呕吐等表现^[7-8]。该疾病以年轻妇女及幼女多见。目前,卵巢囊肿蒂扭转以手术治疗为主,治疗的关键在于及时发现病因并进行手术,但该疾病易与急性阑尾炎、肠扭转、异位妊娠破裂等急腹症相混淆,容易造成误诊误治^[9]。杨露等^[10]学者报道,卵巢囊肿蒂扭转若未及时进行诊断或治疗,患者很大程度会造成继发性腹膜炎,这时需切除患侧卵巢,从而对患者生育及分泌激素功能造成影响。因此卵巢囊肿蒂扭转的早期诊断尤为重要。

IFN- γ 、IL-1 β 、PCT均属于急性期蛋白,是常见的炎性标志物^[11]。IFN- γ 是一种特征性细胞因子,有调节细胞的作用,而且在杀伤肿瘤细胞、调节免疫应答以及抗微生物感染等方面具有不可忽视的作用;IFN- γ 还可通过激活中性粒细胞及血管内皮细胞的活性,起到免疫防卫的作用,从而降低机体发生感染的风险^[12]。IL-1 β 是急性期炎症指标,其可刺激造血细胞、T细胞及B细胞增殖,调节机体对感染的免疫反应^[13]。PCT是反映人体全身炎症反应的敏感指标,当机体出现明显的严重感染时,尤其是各种细菌感染、真菌感染、寄生虫感染时,PCT水平会明显升高,PCT亦可作为脓毒血症及腹膜炎的预后指标^[14]。在本次研究中,笔者发现血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检测卵巢囊肿蒂扭转的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度、准确率以及一致性均优于IFN- γ 、IL-1 β 、PCT单独检测,提示血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检测可作为卵巢囊肿蒂扭转的术前诊断参考指标,从而提升术前的诊断准确率。分析原因在于:①IFN- γ 可促进卵巢卵泡膜增生并对卵泡期和黄体期具有调节作用,可直接调控卵巢囊肿蒂扭转患者雄激素代谢,从而促进卵巢囊肿蒂扭转的发生^[15];②IL-1 β 水平上升后可促进粘附因子表达,引起单核细胞聚集与浸润,促进卵巢囊肿蒂扭转病情的发展;③卵巢囊肿蒂扭转时,静脉回流受阻,囊内组织坏死,导致其产生的急性期蛋白释放受到限制,故PCT水平降低。此外,笔者发现,本研究患者经过治疗后,确诊为卵巢囊肿蒂扭转患者血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT水平明显下降,与孙媛媛等^[16]的研究结果相似,进一步说明血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT水平可作为卵巢蒂扭转的术前诊断指标。

综上所述,血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检查卵巢囊肿蒂扭转的诊断效果强于单独检测,血清IFN- γ 、IL-1 β 、PCT联合检查与临床卵巢囊肿蒂扭

转的术中探查结果的一致性高,为卵巢囊肿蒂扭转的诊断以及预后提供了更为准确的依据。

参考文献

- [1] 匡小慧,梁雪梅,周玲芳. 阴道彩超和腹部彩超在卵巢囊肿蒂扭转诊断中的应用[J]. 海南医学, 2020,31(9):1159-1161.
- [2] 陈其霞,苏飞. 卵巢囊肿蒂扭转术中是否保留卵巢对卵巢储备功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 5(11):2064-2067.
- [3] 何永娜. MRI诊断卵巢囊肿蒂扭转的影像特征分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022,20(3):132-134.
- [4] 梁水娟. TVS检查对卵巢囊肿蒂扭转诊断准确率的影响[J]. 中国医药导刊, 2021,23(10):726-729.
- [5] 罗春玉,孙凤格,阚秉辉,等. 血清炎性细胞因子IL-6, IL-1 β , TNF- α 及IFN- γ 在卵巢囊肿蒂扭转患者中的表达及诊断价值[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(2): 153-157.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学(临床版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [7] 李天刚,马斌,铁红霞,等. 产前超声诊断胎儿卵巢囊肿蒂扭转的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022,24(8):625-628.
- [8] 贾英英,陈炜,李婷,等. 妊娠合并附件扭转的彩色多普勒超声表现及临床特征[J]. 中国超声医学杂志, 2021,37(7):830-832.
- [9] 胡艳梅,唐亮. 妊娠合并双侧卵巢破裂伴右卵巢囊肿蒂扭转1例报道[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021,13(5):33-36.
- [10] 杨露,高建宏,高金荣,等. 妊娠晚期卵巢囊肿蒂扭转经腹腔镜手术1例[J]. 生殖医学杂志, 2020,29(4):538-541.
- [11] 李傲航,田媛媛,张金仿. 原发免疫性血小板减少症患者血清细胞因子水平变化与血小板参数的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021,20(15):1679-1680+后插1.
- [12] 李程,王永胜,王波,等. 泌尿生殖道沙眼衣原体感染对患者SIgA, IFN- γ 水平及Th1细胞因子表达的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(9):1301-1305.
- [13] 丁竟成,黄磊,李婷,等. 白细胞介素-1 β 、人附睾蛋白4及Sp1对上皮性卵巢癌的诊断及预后预测价值分析[J]. 癌症进展, 2021,19(5):487-490+540.
- [14] 吴佳妮,成群,高光霞,等. 胸腺肽联合血必净治疗对AECOPD合并脓毒症患者外周血PCT, CRP, IL-6及淋巴细胞表达的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2022,47(4):472-476.
- [15] 王李润,王立斯. 天疱疮患者血清IL-10, sIL-2R, IFN- γ 水平与病情严重程度的相关性[J]. 检验医学, 2022,37(2):196-197.
- [16] 孙媛媛,汤丽荣. 腹腔镜手术治疗妊娠合并卵巢囊肿蒂扭转26例报告[J]. 中国微创外科杂志, 2017,17(12):1091-1093.
- [13] 李高峰,曾兰芬. MRI,经阴道超声联合血清CA724和HE4检测诊断卵巢癌价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(11): 2583-2586.
- [14] 吴琼丽,白剑,邓颂. 血清整合素 β 3, LIF水平对多囊卵巢综合征病情及合并不孕的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 369-372+378.
- [15] Hashemi TAP, Moradi B, Radmard AR, et al. Effect of res-
- veratrol administration on ovarian morphology, determined by transvaginal ultrasound for the women with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Br J Nutr, 2021, 128(2): 211-216.
- [16] 郝淑琴,郝学民,王慧梅,等. 超声检查联合血清糖类抗原125及甲胎蛋白检测在卵巢肿瘤良、恶性的诊断和预后评估中的应用价值[J]. 癌症进展, 2020, 18(8): 1050-1054.

(上接第1740页)

芯片式数字PCR检测禽流感病毒方法的性能验证

严谨 姜欣余 阎琪 陈小凤*

[摘要] 目的 对芯片式数字PCR检测禽流感病毒的方法进行评估,并与荧光定量PCR方法进行比较。方法 分别用芯片式数字PCR(dPCR)和实时荧光定量PCR(qPCR)两种方法检测不同浓度梯度的质粒标准品,对两种方法检测结果的线性范围,一致性,批内精密度,最低检出限等方面进行比较评估。并对31份农贸市场禽流感环境标本分别用数字PCR和实时荧光定量PCR检测,利用配对卡方检验来评估两种方法阳性率的差异,并用Bland-Altman法分析与荧光定量PCR方法的一致性。结果 质粒标准品在 3.05×10^2 copies/mL~ 1.00×10^7 copies/mL的浓度范围内,与dPCR检测值呈良好的线性关系, $R^2=0.9969$,dPCR和qPCR在线性范围内斜率之间的差异无统计学意义($F=0.996$, $P=0.321$);dPCR在不同稀释度的批内精密度变异系数(CV)范围为2.36%~22.78%;dPCR的估计检测下限(LOD)为410(95%CI:344~570)copies/mL,qPCR的估计LOD为845(95%CI:749~1 004)copies/mL;用dPCR和qPCR检测31份农贸市场环境标本,dPCR的检出率96.8%,qPCR的检出率80.6%($Kappa=0.244$, $P=0.063$)。结论 本研究验证了芯片式数字PCR系统的性能及其与荧光定量PCR系统的方法学比较。芯片式数字PCR在其动态范围内表现出良好的线性, $R^2=0.9969$,能够准确且高精度(CV)范围为2.36%~22.78%的定量不同浓度(3.05×10^2 ~ 1.00×10^7 copies/mL)的复杂样本。

[关键词] 芯片式数字PCR;实时荧光定量PCR;禽流感病毒检测

Performance verification of a chip based digital PCR method for detecting avian influenza virus

YAN Jin, JIANG Xinyu, YAN Qi, CHEN Xiaofeng*

(Department of Microbiology, Chongqing Yubei District Center for Disease Control and Prevention, Chongqing, China, 401120)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the detection of Avian Influenza virus (AIV) by digital PCR (dPCR) and compare it with Quantitative Real-time PCR (qPCR). **Methods** The linear range, consistency precision and limit of detection (LOD) were compared and evaluated by these two methods for the detection of the plasmids in different gradients. McNemar test was used to evaluate the difference of positive rate between the two methods and Bland-Altman analysis was used to compare the consistency. **Results** Within the range from 3.05×10^2 copies/mL to 1.00×10^7 copies/mL, there was a good linear relationship between plasmid standard and dPCR detection value, $R^2=0.9969$. There was no statistically significant difference between the slope of dPCR and qPCR in the linear range ($F=0.996$, $P=0.321$). The coefficient of variation (CV) of intra-batch precision of dPCR at different dilutions was 2.36%~22.78%. The estimated LOD of dPCR was 410 (5% CI: 344~570) copies/mL, and the estimated LOD of qPCR was 845 (5% CI: 749 ~ 1 004) copies/mL. The detection rate in 31 environmental samples collected from farmers' markets by dPCR and qPCR was 96.8% for dPCR and 80.6% for qPCR ($Kappa=0.244$, $P=0.063$). **Conclusion** This study verified the performance of the Chip-based digital PCR system and its comparability with the fluorescence quantitative PCR system. Chip-based digital PCR showed good linearity in its dynamic range with $R^2=0.9969$ and was able to quantify complex samples at different concentrations (3.05×10^2 ~ 1.00×10^7 copies/mL) with accuracy and high precision (CV) range of 2.36%~22.78%.

[KEY WORDS] Chip-based digital PCR; qPCR; Avian influenza virus detection

作者单位:重庆市渝北区疾病预防控制中心微生物科,重庆 401120

*通信作者:陈小凤, E-mail: yanjinkin@163.com

聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)是一种分子生物学技术,利用脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid, DNA)聚合酶扩增 DNA 片段。自 20 世纪 80 年代初发明以来,PCR 已成为检测微生物不可或缺的工具。数字 PCR(digital PCR, dPCR)是传统 PCR 的改进型生物技术,可以扩增和直接定量 DNA。1992 年, Sykes 提出了 dPCR 的概念,它通过泊松分布和稀释模板来量化 DNA 分子到单分子水平^[1]。Volgelstein 和 Kinzler 在 1999 年首次将 dPCR 应用于研究中,通过一系列四个 96 孔板,对结肠直肠癌患者样品进行物理分区,以检测 ras 癌基因中的突变^[2]。近年来,随着微流控技术日臻成熟,基于微流控技术的数字 PCR(chip-based digital PCR)技术得到了快速发展,在基因突变检测、拷贝数变异检测、病毒微生物检测、转基因食品检测以及二代测序等方面均得到广泛的应用。

禽流感病毒检测的金标准是实时荧光定量 PCR 技术(Quantitative real-time PCR, qPCR)^[3], qPCR 方法的优点是高通量和较高灵敏度,但实验结果易受样品抑制剂影响,导致扩增效率低,在低浓度样品中精确度较低,且主观性强,量化取决于标准曲线^[4-5]。作为新兴 PCR 平台的 dPCR,具有更高的抑制剂耐受性,且它是终点法测量,较少依赖于 PCR 扩增效率^[6-7]。其原理是将一个 PCR 混合物分离成许多独立的纳升级亚反应,单个分区有少量或没有目标序列。PCR 完成后,确定每个样品的阳性和阴性分区的比例,并通过泊松统计来计算核酸绝对拷贝数^[8]。由于分区被计数为正数或负数的二进制性质,使量化更加简单。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 标本来源

甲型流感标准品是由本单位储藏,浓度为 1×10^7 copies/mL 的质粒,并保存于 -80°C 超低温冰箱;根据重庆市禽流感监测方案,于 2022 年 1 月采集的人和加新农贸市场禽流感外环境标本 31 份。

1.1.2 试剂与仪器

主要试剂与仪器:甲型流感病毒检测试剂盒(PCR 荧光探针法)、甲型流感病毒试剂盒(数字 PCR 法)(均购自中山大学达安基因股份有限公司);核酸提取试剂盒(购自中元公司);dPCR 系统(购自新加坡 JN MEDSYS 公司);核酸提取仪(购自

硕世公司);生物安全柜、PCR 扩增仪(均购自美国 Thermo 公司);振荡器(购自德国 Eppendorf 公司);移液器(购自瑞士 METTLER TOLEDO 公司)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、病毒基因组提取

禽流感标本从农贸市场摊贩的案板、笼具及刀具表面和禽类排泄物中涂抹采集到病毒采样管中,取 200 μL 采样液用病毒核酸提取试剂盒抽提禽流感病毒基因组 RNA。

1.2.2 反应体系配制、微反应制备

Clarity dPCR 系统应用了一种独特的管内芯片格式,通过使用自动装载器同时装载和划分 8 个反应混合物,可以高效快速地进行实验。随后用密封增强剂和密封流体将反应混合物密封在隔板中。接着,对反应进行热循环。热循环后,管条被转移到 Clarity 阅读器中,以检测隔板中的荧光信号。最后,通过 Clarity 软件分析阳性与阴性分区的比例,并使用泊松统计来计算每个样品的拷贝数浓度。体系配制,微反应制备,结果读取均按说明书操作。

1.2.3 标准曲线的建立并比较两种方法的线性范围和吻合度

流感质粒标准品(以下简称为标准品)建立 qPCR 的标准曲线,选取浓度为 1×10^7 copies/mL 的标准品进行 10 倍稀释,稀释至 1.00×10^3 copies/mL,每个稀释度分别重复做三次检测,建立标准曲线。将质粒标准品倍比稀释成 3.05×10^2 copies/mL~ 1.00×10^7 copies/mL 16 个稀释度,每个稀释度分别重复做三次检测。观察用两种方法检测上述 16 个稀释度标准品结果的线性范围以及和预期结果的相关性,并用线性回归比较两种方法的吻合程度。

1.2.4 精密度试验

分析方法的精密度取决于同一样品在特定条件下多次测定获得的一系列测量结果的接近程度,通过分析标准品在不同稀释度下的变异系数(Coefficient of Variance, CV),测试使用相同的设备,通过计算标准品在各稀释水平下被测浓度的变异系数(CV)来评价衡量精密度,用百分比表示。CV 值越低,精密度越高。

1.2.5 灵敏度试验

通过将标准品浓度依次稀释到 2.00×10^3 , 1.00×10^3 , 8.00×10^2 , 6.00×10^2 , 5.00×10^2 , 3.00×10^2 , 2.50×10^2 , 1.25×10^2 , 测定分析灵敏度,定义为检测下限(Limit of Detection, LOD)。每个稀释度进行 20 次重复实

验,并使用概率回归分析结果。LOD定义为检测概率为95%的反应中目标DNA的浓度,并通过插值概率曲线确定。

1.2.6 dPCR和qPCR在检测环境样本中的比较

用两种方法分别检测31份农贸市场环境标本,分别得到荧光定量PCR和数字PCR的检测结果。

1.2.7 统计学分析

采用SPSS 26统计软件和Graphpad prism8.0进行统计学分析。用Bland-Altman分析评价dPCR与qPCR的一致性。采用配对卡方检验评估两种方法阳性率的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法的线性范围及线性回归分析

dPCR在 3.05×10^2 copies/mL~ 1.00×10^7 copies/mL测量范围内,测量值和预测值具有良好的线性关系。两者在线性范围内斜率之间的差异无统计学意义($F=0.996, P=0.321$)。见图1。

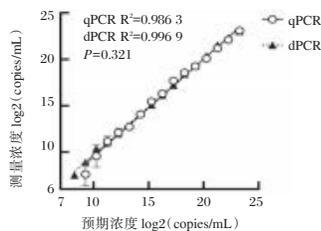


图1 核酸标准品与dPCR和qPCR定量结果的线性关系
Figure 1 Linear relationship of dPCR and qPCR for plasmid DNAs

2.2 两种方法的批内精密度

相同条件下,随着浓度降低,dPCR和qPCR的CV值越高,精密度下降,在15个都能检测出标准品稀释度中,dPCR有12个稀释度的CV值低于qPCR,特别是在标准品浓度小于 1×10^4 copies/mL,dPCR的CV值远低于qPCR。见图2。

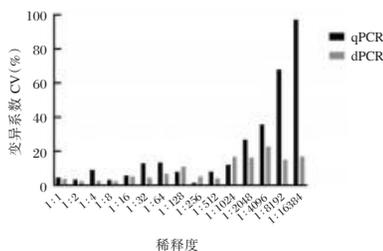
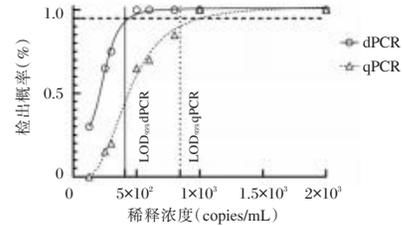


图2 dPCR和qPCR在各稀释水平下的变异系数
Figure 2 Coefficient of Variation at each dilution level by dPCR and qPCR

2.3 两种方法的检测下限 (LOD)

标准品的连续稀释的概率回归分析,估算dPCR的LOD为410 (95% CI: 344~570) copies/mL, qPCR的LOD为845 (95% CI: 749~1 004) copies/mL,相比之下,dPCR检测具有更低的检测下限。见图3。



注:垂直线表示估计的检测概率为95%(LOD95%)对应的稀释浓度;点表示每个稀释水平下阳性样品的比例。

图3 概率分析曲线计算dPCR和qPCR的最低检出限
Figure 3 Probit analysis sigmoid curve reporting the LoD of dPCR and qPCR

2.4 两种方法检测禽流感环境标本结果比较

针对31份禽流感环境标本的核酸检测,结果表明dPCR的检出率(96.8%)高于qPCR检出率(80.6%),差异无统计学意义($Kappa=0.244, P=0.063$)。采用Bland-Altman分析评价dPCR与qPCR的一致性,经分析两种定量检测方法的偏倚值为 1.265 ± 1.39 ,两种方法95%一致性界限为 $1.265 \pm 1.96 \times 4.689$ 。见图4。

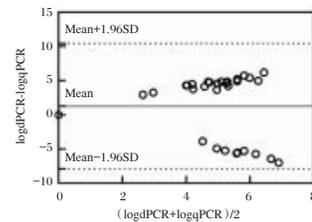


图4 dPCR和qPCR定量检测禽流感病毒的Bland-Altman分析图

Figure 4 The Bland-Altman analysis of quantitative Avian influenza virus by dPCR and qPCR

3 讨论

市场上现有的商业dPCR平台主要采用两种方法:一种是QX100™/200™滴式dPCR系统(Bio-Rad Laboratories)和Naica®系统(Stilla Technologies)采用的基于水油乳液液滴技术的方法;另一种是BioMark™HD(Fluidigm)、QuantStudio®3D(ThermoFisher Scientific)、qIcity(QIAGEN)和Clarity™(JNMedsys)采用的基于芯片/纳米板技术[9]的方法。然而,液滴式dPCR在热循环过程中可能会出

现液滴合并的现象,导致样品丢失^[10-11],因此低丰度样品可能存在漏检的情况。本实验采用 JNMedsys 公司推出的一种名为 Clarity™ 的新型 dPCR 系统,该系统结合了基于液滴和基于芯片系统的优点,用一种新颖的管中芯片的方法来进行样品划分。每个反应混合在高密度芯片上被细分为 10 000 个分区。这种基于芯片的分区设计提供了更好的稳定性,且简化了液滴式 PCR 相关的繁琐工作流程,减少了检测时间。需要指出的是,dPCR 作为一种新兴技术,目前可用的系统代表了第一代或第二代平台。研究人员正在开发新的平台和方法,通过强化利用 dPCR 的理论优势,来解决现有的局限性。例如,增加 dPCR 可检测的荧光通道数量^[12];开发基于分区体积的变化^[13]来纠正目标分子丰度的估计的算法。因此,随着时间的推移,dPCR 有望得到不断的改进和增强,我们可以展望,比起现有检测技术,未来的检测平台可能会表现出更多指标上的优势。

禽流感病毒的定量分析能力可以提高对病毒生物学的认识,而 dPCR 提供了一个更加高效的平台。在本研究中,质粒标准品在 3.05×10^2 copies/mL~ 1.00×10^7 copies/mL 是因为这一范围覆盖了仪器制造商推荐的输入拷贝范围。在这一浓度范围内,与 dPCR 检测值呈良好的线性关系, $R^2=0.996\ 9$,dPCR 和 qPCR 在线性范围内斜率之间的差异无统计学意义;dPCR 在不同稀释度的批内精密密度变异系数(CV)范围为 2.36%~22.78%,在低浓度下,dPCR 比 qPCR 展现出更好的精密度;dPCR 的估计检测下限(LOD)为 410(95%CI, 344~570) copies/mL,qPCR 的估计 LOD 为 845(95%CI, 749~1 004)copies/mL;用 dPCR 和 qPCR 检测 31 份农贸市场环境标本,dPCR 的检出率 96.8%,qPCR 的检出率 80.6%,两种方法的定量一致性较好。由于标准品的限制,未能精确的确定 dPCR 的线性动态范围上限,但数据显示 Clarity Plus™ dPCR 至少在 1.00×10^2 ~ 1.00×10^7 ,6 个数量级的浓度范围内展现了良好的线性关系。

研究表明增加 dPCR 的分区数量或者稀释目标 DNA 可以获得较高的检测范围^[14]。Clarity Plus™ dPCR 系统在检测禽流感病毒中展现出优异的性能,并成功检测出低丰度病毒 RNA 样本,具有较高检测精确度。鉴于这些优点,使用 Clarity-Plus™ dPCR 有可能在临床应用中作为一种有效的分子诊断工具,用于检测低丰度的禽流感病毒标

本或通过绝对定量来监测病人治疗的有效性。此外,该技术还可用于其他病毒例如新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的环境监测。在废水等环境样本中检测 SARS-CoV-2,可以为社区中的疾病传播和暴发提供早期预警信号^[15]。

综上,与传统 qPCR 相比,dPCR 在性能方面的优势使其在病原检测上显示出巨大的潜力和应用前景。

参考文献

- [1] Sykes PJ, Neoh SH, Brisco MJ, et al. Quantitation of targets for pcr by use of limiting dilution [J]. *Biotechniques*, 1992, 13(3):444-449.
- [2] Vogelstein B, Kinzler KW. Digital pcr [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(16):9236-9241.
- [3] Kuypers J, Jerome KR. Applications of digital pcr for clinical microbiology [J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(6):1621-1628.
- [4] 国家标准化管理委员会,国家市场监督管理总局. GB/T 18936-2020 高致病性禽流感诊断技术 [S]. 北京:中国标准出版社,2020.
- [5] Klein D. Quantification using real-time pcr technology: applications and limitations [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(6):257-260.
- [6] Dingle TC, Sedlak RH, Cook L, et al. Tolerance of droplet-digital pcr vs real-time quantitative pcr to inhibitory substances [J]. *Clin Chem*, 2013, 59(11):1670-1672.
- [7] Strain MC, Lada SM, Luong T, et al. Highly precise measurement of hivdna by droplet digital PCR [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e55943.
- [8] Mao X, Liu C, Tong H, et al. Principles of digital pcr and its applications in current obstetrical and gynecological diseases [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12):7209-7222.
- [9] Low H, Chan SJ, Soo GH, et al. Clarity™ digital pcr system: a novel platform for absolute quantification of nucleic acids [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(7):1869-1875.
- [10] Zhong Q, Bhattacharya S, Kotsopoulos S, et al. Multiplex digital pcr: breaking the one target per color barrier of quantitative pcr [J]. *Lab Chip*, 2011, 11(13):2167-2174.
- [11] Pompano RR, Liu W, Du W, et al. Microfluidics using spatially defined arrays of droplets in one, two, and three dimensions [J]. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2011, 4:59-81.
- [12] Madic J, Zocevic A, Senlis V, et al. Three-color crystal digital pcr [J]. *Biomol Detect Quantif*, 2016, 10:34-46.
- [13] Majumdar N, Banerjee S, Pallas M, et al. Poisson plus quantification for digital pcr Systems [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9617.
- [14] Hindson C M, Chevillet J R, Briggs H A, et al. Absolute quantification by droplet digital pcr versus analog real-time PCR [J]. *Nat Methods*, 2013, 10(10):1003-1005.
- [15] D' Aoust P M, Mercier E, Montpetit D, et al. Quantitative analysis of sars-cov-2 rna from wastewater solids in communities with low covid-19 incidence and prevalence [J]. *Water Res*, 2021, 188:116560.

血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 检测在肺结核鉴别诊断中的应用

唐文慧^{1*} 张伟² 应会岭³

[摘要] **目的** 分析血清腺苷酸脱氨酶(ADA)、乳酸脱氢酶(LDH)及胃泌素释放肽前体(pro-GRP)检测在肺结核鉴别诊断中的应用价值。**方法** 选择2021年1月至2022年12月北京市大兴区人民医院收治的肺结核患者126例(肺结核组)、肺炎患者108例(肺炎组)、小细胞肺癌患者102例(小细胞肺癌组)。对比三组血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 水平;采用绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析不同检测方法鉴别肺结核、肺炎及小细胞肺癌的诊断价值。采用 Kappa 一致性检验评估血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 检测与病理检查诊断肺结核、肺炎及小细胞肺癌的一致性。**结果** 血清 ADA 水平比较:肺结核组>小细胞肺癌组>肺炎组,差异具有统计学意义($P<0.05$);LDH 水平比较:小细胞肺癌组>肺结核组>肺炎组,但小细胞肺癌组与肺结核组比较差异无统计学意义($P>0.05$);ADA、LDH、pro-GRP 三者联合检测肺结核灵敏度、特异度分别为 0.991、0.862, AUC 为 0.915($P<0.05$)。ADA、LDH、pro-GRP 三者联合检测肺炎灵敏度、特异度分别为 0.951、0.866, AUC 为 0.955($P<0.05$)。ADA、LDH、pro-GRP 三者联合检测小细胞肺癌灵敏度、特异度分别为 0.959、0.850, AUC 为 0.962($P<0.05$)。血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 单独及联合检测与病理检查诊断肺结核的一致性 Kappa 值分别为 0.57、0.52、0.43 及 0.91;血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 单独及联合检测与病理检查诊断肺炎的一致性 Kappa 值分别为 0.53、0.66、0.57 及 0.94;血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 单独及联合检测与病理检查诊断小细胞肺癌的一致性 Kappa 值分别为 0.58、0.51、0.59 及 0.95。**结论** 血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 检测在肺结核鉴别诊断中的具有一定价值,三者联合检测可显著提高肺结核鉴别诊断的灵敏度及特异度。

[关键词] 腺苷酸脱氨酶;乳酸脱氢酶;胃泌素释放肽前体;肺结核

Application of serum ADA, LDH and pro - GRP detection in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis

TANG Wenhui^{1*}, ZHANG Wei², YING Huiling³

(1. Department of Outpatient, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600; 2. Department of General Surgery, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600; 3. Department of Tuberculosis Clinic, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of the serum adenylate deaminase (ADA), lactate deoxygenase (LDH) and gastrin - releasing peptide precursor (pro - GRP) detection in differential diagnosis of pulmonary tuberculosis. **Methods** 126 cases of pulmonary tuberculosis patients (pulmonary tuberculosis group), 108 cases of pneumonia patients (pneumonia group), and 102 cases of small cell lung cancer patients (small cell lung cancer group) admitted to Daxing District People's Hospital of Beijing from January 2021 to December 2022 were selected. The levels of serum ADA, LDH and pro-GRP were compared among the three groups; the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of different detection methods in differentiating the tuberculosis group, the pneumonia group, and the

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2021-4-3123)

作者单位:1.北京市大兴区人民医院门诊部,北京 102600

2.北京市大兴区人民医院普外科,北京 102600

3.北京市大兴区人民医院结核门诊,北京 102600

*通信作者:唐文慧, E-mail:13716883115@163.com

small cell lung cancer group. The Kappa consistency test was used to evaluate the consistency of serum ADA, LDH and pro-GRP detection and pathological examination in diagnosing pulmonary tuberculosis, pneumonia and small cell lung cancer. **Results** Comparison of serum ADA level: pulmonary tuberculosis group >small cell lung cancer group >pneumonia group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); comparison of LDH level: small cell lung cancer group >pulmonary tuberculosis group >pneumonia group, but there was no statistically significant difference between small cell lung cancer group and pulmonary tuberculosis group ($P>0.05$). The sensitivity and specificity of ADA, LDH and pro-GRP combined detection of tuberculosis were 0.991 and 0.862 respectively, AUC was 0.915 ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of pneumonia by ADA, LDH and pro-GRP were 0.951 and 0.866, AUC was 0.955 ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of small cell lung cancer by ADA, LDH and pro-GRP were 0.959 and 0.850, AUC was 0.962 ($P<0.05$). The Kappa values of serum ADA, LDH and pro-GRP single and combined detection and pathological examination for the diagnosis of pulmonary tuberculosis were 0.57, 0.52, 0.43 and 0.91 respectively; the Kappa values of serum ADA, LDH and pro-GRP single and combined detection and pathological examination for the diagnosis of pneumonia were 0.53, 0.66, 0.57 and 0.94 respectively; the consistent Kappa values of serum ADA, LDH and pro-GRP alone and combined detection and pathological examination in the diagnosis of small cell lung cancer were 0.58, 0.51, 0.59 and 0.95, respectively. **Conclusion** The detection of serum ADA, LDH and pro-GRP has certain value in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis, and the combined detection of the three can significantly improve the sensitivity and specificity of the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis.

[KEY WORDS] ADA; LDH; pro-GRP; Tuberculosis

肺结核、肺炎及肺癌均是临床常见的肺部疾病。其中肺癌可分为非小细胞肺癌与小细胞肺癌,后者占比较低,恶性程度高。肺结核发病率在全球范围内呈显著上升趋势发展,据统计,国内每年新增160万例肺结核^[1]。肺炎主要由疾病微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物等所导致,其中细菌性肺炎是常见的肺炎,也是常见的感染性疾病之一。针对上述疾病进行合理的鉴别与诊断对控制肺部疾病具有积极作用。近年,广大医务工作者逐渐关注实验室指标对肺结核、肺炎及肺癌的鉴别诊断作用^[2]。腺苷酸脱氨酶(Adenylate deaminase, ADA)作为嘌呤核苷分解代谢的重要酶类,在机体各个组织与细胞中广泛存在,目前临床已将ADA用于胸腹水良恶性鉴别中^[3]。乳酸脱氢酶(Lactic deoxyase, LDH)作为糖酵解酶,是炎症反应的重要标志物,可用于结核与恶性胸腔积液的鉴别^[4]。胃泌素释放肽前体(Gastrin-releasing

peptide precursor, pro-GRP)是小细胞肺癌的自主生长因子,在多数小细胞肺癌中均呈高表达^[5]。本文旨在分析血清ADA、LDH及pro-GRP检测在肺结核鉴别诊断中的应用价值,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2021年1月至2022年12月北京市大兴区人民医院收治的肺结核患者126例(肺结核组)、肺炎患者108例(肺炎组)、小细胞肺癌患者102例(小细胞肺癌组)。三组患者一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。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》。

纳入标准:①临床资料无丢失;②肺结核经临床表现、病原学、X线等检查确诊,且符合《肺结核诊断和治疗指南》内相关标准^[5];③肺炎经临床表

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 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		平均年龄(岁)	平均体质量指数(kg/m ²)	饮酒史	吸烟
		男	女				
肺结核组	126	75(59.53)	51(40.47)	53.28±7.29	23.07±5.36	54(42.85)	69(54.76)
肺炎组	108	67(62.04)	41(37.96)	51.68±7.11	22.18±5.17	47(43.51)	56(51.85)
小细胞肺癌组	102	62(60.78)	40(39.22)	52.34±7.20	22.63±5.23	43(42.15)	54(52.94)
F/ χ^2 值		0.154		1.46	0.83	0.039	0.204
P值		0.925		0.243	0.435	0.980	0.902

现、实验室检查、血培养结果等确诊,且符合《社区获得性肺炎诊断治疗进展》内相关标准^[5],为初诊患者,近期内未服用抗生素;④小细胞肺癌经病理诊断,且符合小细胞肺癌诊断标准^[5]。排除标准:①意识模糊,合并精神、心理疾病,无法交流;②合并其他重大疾病,如肾功能不全、冠心病、糖尿病等;③研究对象同时确诊为肺结核、肺炎、肺癌三种疾病;④合并其他部位恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 检测

所有研究对象入院后次日晨起抽取空腹状态静脉血 5 mL,及时送往离心(3 000 r/min,离心半径 10 cm, 15 min),采集上清液,统一保存在冰箱-80℃冷藏。采用液体双试剂速率法检测 ADA,采用酶联免疫吸附法检测 LDH、pro-GRP。ADA 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司,LDH 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,pro-GRP 试剂盒购自江西艾博因生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间比较使用 *t* 检验;多组间采用 *F* 检验;计数资料通过 *n*(%)表示,并采用 χ^2 检验;采用绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析不同检测方法鉴别三组的诊断价值,采用 Kappa 一致性检验评估血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 检测与病理检查诊断肺结核、肺炎及小细胞肺癌的一致性;以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 水平

血清 ADA 水平比较:肺结核组>小细胞肺癌组>肺炎组,差异具有统计学意义(*P*<0.05);LDH 水平比较:小细胞肺癌组>肺结核组>肺炎组,但小细胞肺癌组与肺结核组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);pro-GRP 水平比较:小细胞肺癌组>肺结核组>肺炎组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 不同检测方法对肺结核的诊断结果

ADA、LDH、pro-GRP 三者联合检测肺结核灵敏度、特异度分别为 0.991、0.862, AUC 为 0.915, 95%CI 为 0.734~0.931(*P*<0.05)。见表 3、图 1。

2.3 不同检测方法对肺炎的诊断结果

ADA、LDH、pro-GRP 三者联合检测肺炎灵敏

表 2 三组血清 ADA、LDH 及 pro-GRP 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum ADA, LDH and Pro-GRP levels in the three groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	LDH(ng/L)	pro-GRP(pg/mL)
肺结核组	126	55.81±16.28 ^b	386.74±58.37 ^{ab}	30.64±10.29 ^{ab}
肺炎组	108	19.55±6.91 ^b	111.89±51.22 ^b	26.37±5.28 ^b
小细胞肺癌组	102	24.38±7.27	400.33±63.87	167.91±25.18
<i>F</i> 值		350.75	862.44	2859.45
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与肺炎组比较,^a*P*<0.05;与小细胞肺癌组比较,^b*P*<0.05。

表 3 不同检测方法对肺结核的诊断效能

Table 3 Diagnostic results of pulmonary tuberculosis by different detection methods

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
ADA	0.890	0.613	0.696	0.604~0.898	<0.001
LDH	0.825	0.565	0.638	0.575~0.816	<0.001
pro-GRP	0.819	0.550	0.629	0.555~0.805	<0.001
三者联合	0.991	0.862	0.915	0.734~0.931	<0.001

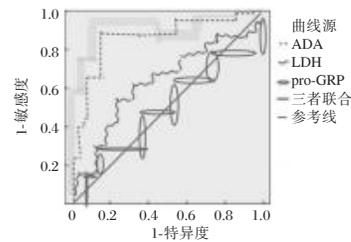


图 1 不同检测方法对肺结核的 ROC 图

FIG. 1 ROC diagram of different detection methods for pulmonary tuberculosis

度、特异度分别为 0.951、0.866, AUC 为 0.955, 95%CI 为 0.788~0.967(*P*<0.05)。见表 4、图 2。

表 4 不同检测方法对肺炎的诊断效能

Table 4 Diagnostic results of pneumonia by different detection methods

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
ADA	0.858	0.434	0.715	0.584~0.874	<0.001
LDH	0.918	0.636	0.782	0.624~0.902	<0.001
pro-GRP	0.887	0.550	0.747	0.563~0.886	<0.001
三者联合	0.951	0.866	0.955	0.788~0.967	<0.001

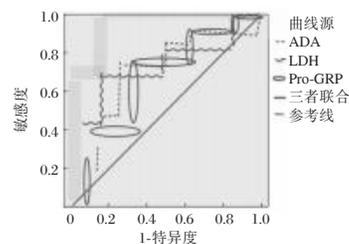


图 2 不同检测方法对肺炎的 ROC 图

Figure 2 ROC diagram of different detection methods for pneumonia

2.4 不同检测方法对小细胞肺癌的诊断结果

ADA、LDH、pro-GRP三者联合检测小细胞肺癌灵敏度、特异度分别为0.959、0.850，AUC为0.962，95%CI为0.794~0.971($P<0.05$)。见表5、图3。

表5 不同检测方法对小细胞肺癌的诊断结果
Table 5 Diagnosis results of lung cancer by different detection methods

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
ADA	0.873	0.400	0.747	0.633~0.876	<0.001
LDH	0.865	0.613	0.731	0.627~0.857	<0.001
pro-GRP	0.890	0.636	0.786	0.642~0.905	<0.001
三者联合	0.959	0.850	0.962	0.794~0.971	<0.001

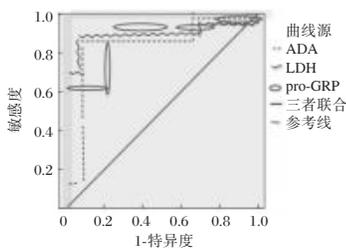


图3 不同检测方法对小细胞肺癌的ROC图

Figure 3 ROC diagram of different detection methods for small cell lung cancer

2.5 一致性

血清ADA、LDH及pro-GRP单独及联合检测与病理检查诊断肺结核的一致性Kappa值分别为0.57、0.52、0.43及0.91；血清ADA、LDH及pro-GRP单独及联合检测与病理检查诊断肺炎的一致性Kappa值分别为0.53、0.66、0.57及0.94；血清ADA、LDH及pro-GRP单独及联合检测与病理检查诊断小细胞的一致性Kappa值分别为0.58、0.51、0.59及0.95。

3 讨论

ADA作为嘌呤核苷代谢的重要酶类，可催化腺嘌呤核苷转化为黄嘌呤和氨，可浸润中性粒细胞^[6]。在淋巴细胞、肺细胞中均含有丰富的ADA，其中血清ADA活性与淋巴细胞活化程度及活化数目具有重大关系^[7]。据研究报道，淋巴细胞中ADA活性约为血清40~70倍，T淋巴细胞较B淋巴细胞中ADA酶活性更高^[8]。肺结核主要由T淋巴细胞介导细胞免疫发生，肺结核的T淋巴细胞被损害后，可造成其血清ADA水平及活动性显著上升^[9-10]。因此，临床认为血清ADA水平是活动性肺结核的重要血清标志物之一^[11]。本次研究结果显示，血清ADA水平比较：肺结核组>小细胞肺癌组>肺炎

组。同时本次研究显示，ADA检测肺结核灵敏度为89.00%，显著高于ADA单独检测肺炎及小细胞肺癌的灵敏度，与既往研究结果相符合^[12]，说明血清ADA可作为鉴别诊断肺结核重要的标志物。

LDH作为糖酵解酶，主要存在于机体组织细胞胞质内，其中肾脏含量较高^[13]。LDH共包含五种同工酶，即LDH1-5。肺中主要含有LDH3，发生肺部疾病时常见LDH3水平上升。有学者发现，肺脓肿患者血清LDH3、LDH4及LDH5水平共同呈现上升趋势^[14]。本次研究表明LDH异常表达可用于肺结核的辅助诊断。同时本次研究显示，血清LDH检测肺结核、肺炎及小细胞肺癌灵敏度较高，但特异度普遍较低。pro-GRP是小细胞肺癌敏感和特异的标志物，局限期小细胞肺癌患者血清中pro-GRP水平呈升高状态，且远远高于其在其他肿瘤内的表达^[15]。本次研究显示，pro-GRP水平比较：小细胞肺癌组>肺结核组>肺炎组，可见血清pro-GRP的检测对于肺结核、肺炎与小细胞肺癌的辅助诊断具有一定意义。进一步研究显示，pro-GRP单一检测肺癌灵敏度、特异度均高于pro-GRP单一检测肺结核与肺炎灵敏度、特异度。结果间接证实近年国内学者的观点：pro-GRP是小细胞肺癌新的肿瘤标志物，具有灵敏度、特异度高的特点，可准确反映小细胞肺癌对化疗的反应^[16]。然而由于单项血清标志物对肺结核鉴别诊断价值较低，因此笔者认为多项血清标志物联合检测可提高肺结核鉴别诊断灵敏度及特异度。本次研究结果显示，ADA、LDH、pro-GRP三者联合检测肺结核灵敏度、特异度分别为0.991、0.862，说明三者联合诊断效能较高。

综上所述，血清ADA、LDH及pro-GRP检测在肺结核鉴别诊断中的具有一定价值，三者联合检测可显著提高肺结核鉴别诊断的灵敏度及特异度。

参考文献

- [1] 余剑桥,周俊,付海琴. CYFRA21-1、LDH联合NSE检测辅助诊断肺癌及与TNM分期的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1619-1622.
- [2] 韩松岩. TTF-1 CD56 P40及血清NSE ProGRP和LDH在小细胞肺癌预后评估中的价值研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(1): 97-99.
- [3] 黄茉莉,王卫阳. 血清细胞角蛋白19片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(8): 916-919.

(下转第1757页)

CT灌注成像参数联合血清 miR-217-5p 对缺血性脑卒中的诊断价值

赵殿阁 任岩* 马镇波

[摘要] 目的 分析研究CT灌注成像参数联合血清miR-217-5p水平对缺血性脑卒中患者的诊断价值。方法 选取2020年1月至2022年12月辽宁省健康产业集团阜新矿总医院收治的124例疑似缺血性脑卒中患者作为研究对象,根据检查结果,将确诊为缺血性脑卒中的患者分为缺血性卒中组($n=68$),非缺血性脑卒中的患者分为对照组($n=56$)。对两组患者进行CT灌注成像检查,比较两组的脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)平均通过时间(MTT)、到达峰值时间(TTP);比较两组血清miR-217-5p表达水平;采用多因素Logistic回归分析发生缺血性脑卒中的影响因素,并采用ROC曲线分析CT灌注成像参数(CBF、CBV、MTT、TTP)联合血清miR-217-5p表达水平对诊断缺血性脑卒中的预测价值。结果 年龄、高血压病史、CBF、CBV、MTT、TTP与血清miR-217-5p表达水平均是发生缺血性脑卒中的影响因素,差异均具有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,年龄 >60 岁($OR=2.102$)、有高血压病史($OR=1.793$)、CBF水平降低($OR=1.891$)、CBV水平降低($OR=1.914$)、MTT水平升高($OR=2.121$)、TTP水平升高($OR=1.889$)和miR-217-5p表达水平降低($OR=2.090$)均是发生缺血性脑卒中的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示CBF、CBV、MTT、TTP、血清miR-217-5p表达水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.899、0.947、0.909、0.916、0.822、0.999,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。结论 CT灌注成像参数与血清miR-217-5p表达水平对缺血性脑卒中具有一定的诊断价值,联合检测的诊断价值优于单一检测。

[关键词] CT灌注成像; miR-217-5p; 缺血性脑卒中

Diagnostic value of CT perfusion imaging parameters combined with serum miR-217-5p in ischemic stroke

ZHAO Diange, REN Yan*, MA Zhenbo

(Imaging Department, Fuxin Mine General Hospital, Liaoning Health Industry Group, Fuxin, Liaoning, China, 123000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of CT perfusion imaging parameters combined with serum miR-217-5p level in patients with ischemic stroke. **Methods** A total of 124 suspected ischemic stroke patients admitted to Fuxinmine General Hospital of Liaoning Health Industry Group from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects. According to the examination results, the patients diagnosed with ischemic stroke were divided into the ischemic stroke group ($n=68$) and the non-ischemic stroke patients into the control group ($n=56$). CT perfusion imaging was performed to compare the cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT) and peak time (TTP) of the two groups. The expression levels of serum miR-217-5p were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of ischemic stroke, and the ROC curve was used to analyze the predictive value of CT perfusion imaging parameters (CBF, CBV, MTT, TTP)

基金项目:阜新市自然科学学术成果奖[(2016-FXL(Y)12-1)]

作者单位:辽宁省健康产业集团阜新矿总医院影像科,辽宁,阜新123000

*通信作者:任岩, E-mail:1165742352@qq.com

combined with serum miR-217-5p expression levels in the diagnosis of ischemic stroke. **Results** Age, hypertensive history, CBF, CBV, MTT, TTP and serum miR-217-5p expression levels were all influential factors in the occurrence of ischemic stroke, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Age >60 years old ($OR=2.102$), history of hypertension ($OR=1.793$), decreased CBF level ($OR=1.891$), decreased CBV level ($OR=1.914$), increased MTT level ($OR=2.121$), increased TTP level ($OR=1.889$), and miR-217-5p expression level Reduction ($OR=2.090$) was an independent risk factor for ischemic stroke ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the expression levels of CBF, CBV, MTT, TTP and serum miR-217-5p and the area under the curve (AUC) of combined detection were 0.899, 0.947, 0.909, 0.916, 0.822 and 0.999, respectively. Combined detection was superior to single detection ($P<0.05$). **Conclusion** CT perfusion imaging parameters and serum miR-217-5p expression level have certain diagnostic value in ischemic stroke, and the combined detection is better than single detection.

[KEY WORDS] CT perfusion imaging; MicroRNA-217-5p; Ischemic stroke

缺血性脑卒中是指大脑的相关供血动脉出现狭窄或闭塞,导致大脑供血不足而引起部分脑组织坏死,进而导致出现神经功能障碍的疾病^[1]。缺血性脑卒中患者多伴有脑功能损害和认知功能障碍,常见症状为言语功能障碍、肢体麻木以及注意力降低等,对缺血性脑卒中患者进行早期检测,有利于提高疗效和帮助患者预后康复^[2]。计算机断层扫描(computed tomography, CT)灌注成像检查能够有效评估脑血管与脑血流动力学等相关情况,对制定缺血性脑卒中患者的诊疗方案具有积极意义^[3]。微小RNA(micro ribonucleic acid, miRNA)是一种具有高度保守性、长度约为22个核苷酸的内源性非编码单链RNA分子,能够结合靶基因参与调节多种机体生理病理过程,在缺血性脑卒中的发病机制中发挥着重要作用^[4]。miR-217-5p属于miRNA家族的成员,有研究表明,机体的miR-217-5p水平对缺血性脑卒中具有重要影响,在发生缺血性脑卒中后,机体的miR-217-5p水平发生明显下降^[5]。本研究通过对CT灌注成像参数、血清miR-217-5p表达水平与缺血性脑卒中的关联性与临床意义进行探讨,为缺血性脑卒中的诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月辽宁省健康产业集团阜新矿总医院收治的124例疑似缺血性脑卒中患者作为研究对象。本研究已经获得医院医学伦理委员会批准同意,且患者及其家属均同意参与本研究。病例纳入标准:①患者存在意识障碍、肢体麻木等脑卒中相关症状;②既往无出血性或缺血性脑卒中病史;③患者从发病到入院时

间在7d内。病例排除标准:①存在大面积脑梗死、颈内动脉严重狭窄或闭塞者;②存在严重心、肺、肝、肾功能障碍者;③合并存在脑肿瘤者;④合并存在脑外伤相关疾病者。对所有患者进行磁共振成像与CT等影像学检查,将确诊为缺血性脑卒中的患者分为缺血性卒中组共68例,非缺血性脑卒中的患者分为对照组共56例。缺血性卒中组患者均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018^[6]关于缺血性脑卒中的诊断标准:①出现局灶神经功能缺损,甚至全面神经功能缺损;②影像学检查发现责任病灶;③相关脑卒中症状或体征持续24h以上;④影像学检查排除脑出血等非缺血性病因。

1.2 血清miR-217-5p水平检测

入院后采取两组患者静脉血3mL,4℃下5000r/min离心10min(离心半径10cm),留取上层血清置入-80℃冰箱内保存待检。采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术检测血清标本中的miR-217-5p水平,并计算相对表达量。根据Trizol试剂盒(购自上海联迈生物工程有限公司)提取血清总RNA,应用反转录试剂盒(购自美国赛默飞世尔科技公司)合成cDNA,采用荧光定量PCR试剂盒(购自德国QIAGEN公司)在实时荧光定量PCR仪器(美国ABI公司,型号:7300)上检测miR-217-5p水平。PCR引物序列如下:F:5'-ACGTACTGCATCAGGAAGTATTG-3'; R:5'-ACGTACATACAGAGAAGATTA-3'。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 分析miR-217-5p的相对表达量。

1.3 CT灌注成像检查

选择德国西门子SOMATOM双源CT,引导患者取仰卧位,采用海绵垫固定两侧头部,头部处于正中,扫描线与听毗线保持平行的状态。设置扫

描参数:JOG模式,层数13,管电流200 mA,管电压125 kV,矩阵512×512,窗宽80~100 HU,窗位30~40 HU,准直128 mm×0.625 mm,层厚5 mm,旋转时间0.5 s,周期2 s,视野25 mm。在肘正中静脉采用双腔高压注射器注射40 mL碘海醇注射液造影剂(浙江天瑞药业有限公司,规格:50 mL:15 g(I),批准文号:国药准字H20103185),然后继续注射20 mL生理盐水(北京天坛生物制品股份有限公司,规格:5.0 mL/支,批准文号:国药准字S10870001)进行冲洗。延时5 s后进行扫描,连续扫描60 s得到120帧图像,将所有CT图像数据上传到工作站进行处理。

采用CT Perfusion 3灌注软件包处理全脑灌注图像,通过循环功能对患者图像位置变化进行分析,采用图像配位功能降低患者轻微移动产生的影响,并且剔除空气、脂肪与骨等因素的影响。将基底动脉的达峰期作为输出动脉,输入静脉选择下矢状窦。使用软件自动分析脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)与到达峰值时间(time to peak, TTP)。

1.4 调查方法

收集两组患者的年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、高血压病史、CT灌注成像参数与血清miR-217-5p表达水平等相关资料。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件对相关数据进行分析。对计量资料进行正态性与方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数M(P25, P75)描述;计数资料以n(%)表示,采用卡方检验;影响因素采用多因素Logistic回归分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的单因素分析

两组年龄、高血压病史、CBF、CBV、MTT、TTP与血清miR-217-5p表达水平均是发生缺血性脑卒中的影响因素,差异均有统计学意义(P<0.05);缺血性卒中组的CBF、CBV与血清miR-217-5p表达水平均低于对照组,MTT与TTP均高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组临床资料的单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	缺血性卒中组 (n=68)	对照组 (n=56)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	35(51.47)	27(48.24)	0.130	0.718
女	33(48.53)	29(51.76)		
年龄(岁)				
≤60	27(39.71)	34(60.71)	5.423	0.020
>60	41(60.29)	22(39.29)		
BMI指数(kg/m ²)				
<18.5	6(8.82)	4(7.14)		
18.5~24	22(32.36)	18(32.15)	0.126	0.939
>24	40(58.82)	34(60.71)		
高血压病史				
有	42(61.76)	21(37.50)	7.234	0.007
无	26(38.24)	35(62.50)		
CBF(mL/100min)	19.47±2.63	24.56±3.16	9.791	<0.001
CBV(mL/100g)	1.64±0.19	2.13±0.26	12.107	<0.001
MTT(s)	7.36±0.79	5.98±0.61	10.703	<0.001
TTP(s)	24.37±3.42	18.49±2.64	10.536	<0.001
血清miR-217-5p水平	0.36±0.11	0.51±0.12	7.252	<0.001

2.2 发生缺血性脑卒中的多因素Logistic回归分析

以患者是否出现缺血性脑卒中为因变量,将收集的相关资料为自变量进行Logistic回归分析。多因素Logistic回归分析显示,年龄>60岁、有高血压病史、CBF水平降低、CBV水平降低、MTT水平升高、TTP水平升高和miR-217-5p表达水平降低均是发生缺血性脑卒中的独立危险因素(P<0.05)。见表2。

表2 发生缺血性脑卒中的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of ischemic stroke

因素	赋值	β值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄(岁)	≤60=0, >60=1	0.743	0.281	6.991	2.102	1.212~3.646	0.008
高血压病史	有=0, 无=1	0.584	0.216	7.310	1.793	1.174~2.738	0.007
CBF(mL/100 min)	连续变量	0.637	0.223	8.160	1.891	1.221~2.927	0.004
CBV(mL/100g)	连续变量	0.649	0.231	7.893	1.914	1.217~3.009	0.005
MTT(s)	连续变量	0.752	0.274	7.532	2.121	1.240~3.629	0.006
TTP(s)	连续变量	0.636	0.252	6.370	1.889	1.152~3.095	0.012
miR-217-5p水平	连续变量	0.737	0.263	7.853	2.090	1.248~3.499	0.005

2.3 CT灌注成像参数和miR-217-5p水平对诊断缺血性脑卒中的预测价值

ROC曲线分析显示CBF、CBV、MTT、TTP、血清miR-217-5p表达水平联合检测优于单一检测($P < 0.05$)。见表3、图1。

表3 CT灌注成像参数和miR-217-5p水平对诊断缺血性脑卒中的预测价值

Table 3 Predictive value of CT perfusion imaging parameters and miR-217-5p level in the diagnosis of ischemic stroke

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CBF	21.740	0.899	0.847~0.951	0.809	0.768	<0.001
CBV	1.885	0.947	0.911~0.984	0.897	0.847	<0.001
MTT	6.611	0.909	0.857~0.961	0.824	0.875	<0.001
TTP	20.747	0.916	0.868~0.965	0.838	0.821	<0.001
miR-217-5p	0.425	0.822	0.752~0.893	0.735	0.679	<0.001
联合检测		0.999	0.997~1.000	0.985	0.964	<0.001

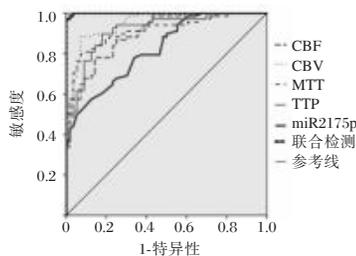


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

根据《中国心血管健康与疾病报告2021》数据显示,由于生活习惯及人口老龄化进程影响,脑卒中的发病率逐渐上升,目前我国的脑卒中患者接近1300万,是导致死亡人数最多的疾病类型,严重危害居民的生命健康安全^[7]。缺血性脑卒中中具有发病率高、致残率高和死亡率高等特征,属于常见的脑卒中类型之一,患者治疗的黄金时间较短,如无法获得及时治疗,容易导致偏瘫、认知功能障碍等严重并发症的发生^[8]。因此,及时的诊断对治疗缺血性脑卒中具有积极意义。

CT灌注成像参数能够较好地反应大脑侧支循环的状态,对于评估缺血性脑卒中患者的大脑梗死区域、病情预后发展以及筛选治疗方案具有重要作用^[9]。辛奕等^[10]研究表明,CT灌注成像获得的CBF、CBV、MTT与TTP参数不仅能够反应缺血性脑卒中患者的脑血流灌注状态,而且能够显示脑梗死的核心区域以及缺血半暗带,进而反映侧支循环

的情况。宋青泽等^[11]研究指出,CT灌注成像通过分析血流峰值时间、低灌注区体积以及梗死核心区面积的脑血流量,能够有效评估缺血性脑卒中患者的缺血半暗带与梗死核心区等信息。CBF与CBV分别反应脑组织内血流量水平与脑组织血管内的血容量水平,缺血性脑卒中患者的血管变窄、畸形以及闭塞等病变,导致CBF与CBV水平降低^[12]。MTT与TTP为CT灌注成像的时间参数,能够反应血流速度与灌注水平,缺血性脑卒中患者的由于脑血管狭窄等原因,导致血流速度减慢与脑组织灌注水平降低,引起MTT与TTP水平升高^[13]。动脉粥样硬化是导致发生缺血性脑卒中的重要原因,miR-217-5p通过多种基因靶点抑制细胞活性与促使细胞凋亡,参与动脉粥样硬化的形成,进而增加缺血性脑卒中的发生风险^[14]。郑丽娜等^[15]研究指出,miR-217-5p能够减轻炎症损伤与内皮功能障碍,从而抑制颈动脉斑块形成及颈动脉狭窄,miR-217-5p水平降低会介导动脉粥样硬化进程,对缺血性脑卒中发生具有重要影响。本研究结果与上述研究结果相近。miR-217-5p能够通过抑制磷酸酯酶-张力蛋白同源物基因来减轻缺血性脑损伤,miR-217-5p水平高表达对于减少缺血性脑卒中的发生具有积极意义^[16]。

谷强等^[17]研究指出,由于年龄增大导致的身体各项机能退化,加上存在基础性病变,老年人是脑卒中发生的高危群体。本研究结果显示,年龄>60岁的患者会提高发生缺血性脑卒中的风险,与上述研究结果一致。梁丽冰等^[18]研究表明,长期血压升高会加快血管内的血流速度,对血管内膜造成破坏,容易导致动脉粥样硬化的发生和发展,进而引发缺血性脑卒中。本研究结果显示,有高血压病史的患者发生缺血性脑卒中的风险更高,提示存在高血压病的患者需要合理控制血压水平,减少缺血性脑卒中的发生。本研究进一步验证CBF、CBV、MTT、TTP与miR-217-5p表达水平对诊断缺血性脑卒中的预测价值,结果显示各单一指标均可对缺血性脑卒中进行预测,提示CT灌注成像参数与miR-217-5p表达水平可作为缺血性脑卒的诊断指标,且联合检测可提高预测缺血性脑卒中的敏感度和特异度。

综上所述,CT灌注成像参数、miR-217-5p表达水平与缺血后脑卒中相关,CT灌注成像参数、血清miR-217-5p表达水平可能成为诊断缺血后脑卒中的重要检测指标,为临床诊治提供参考依据。

参考文献

[1] Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6-24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10385):1371-1380.

[2] 张丽娟,高梦琦,颜承悦.血清维生素 B6、25-羟维生素 D3 及同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中进展关系研究[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(11):1396-1399.

[3] Xu J, Dai F, Wang B, et al. Predictive Value of CT Perfusion in Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(1):156.

[4] 梁紫君,张雪儿,黄健,等. miRNA 在缺血性脑血管病中作用的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(5):132-137.

[5] Yi Z, Shi Y, Zhao P, et al. Overexpression of miR-217-5p protects against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced neuronal injury via inhibition of PTEN [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4):1026-1035.

[6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.

[7] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告2021》要点解读[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(27):3331-3346.

[8] 张艳云,汪美霞,李祥.缺血性脑卒中的分子生物学研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7):1081-1084+1093.

[9] Xing P, Zhou X, Shen F, et al. Imaging mismatch between Alberta Stroke Program Early CT Score and perfusion imaging may be a good variable for endovascular treatment [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4):2629-2637.

[10] 辛奕,苗重昌,顾艳,等. CTA 联合 CTPI 评估急性缺血性脑卒中患者侧支循环和临床预后[J]. *放射学实践*, 2022, 37(8):966-970.

[11] 宋青泽,尹宏宇,张继.基于 RAPID 软件 CT 灌注参数评估急性缺血性脑卒中患者侧支循环[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(8):481-486.

[12] 廖雪燕,许凯华,谢鉴津,等. CT 灌注成像、Lp-PLA2、Hcy 与老年缺血性脑卒中动脉粥样硬化及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6):1308-1312.

[13] Fu LJ, Zhao BB, Yang TH, et al. Application Value of CT Perfusion Imaging in Patients with Posterior Circulation Hyperacute Cerebral Infarction [J]. *J Med Imag Health Inf*, 2022, 12(2):93-99.

[14] Jing B, Hui Z. Circular RNA_0033596 aggravates endothelial cell injury induced by oxidized low-density lipoprotein via microRNA-217-5p /chloride intracellular channel 4 axis [J]. *Bio-engineered*, 2022, 13(2):3410-3421.

[15] 郑丽娜,解小双,骆周展,等. SMI 技术联合血清 miR-217-5p 诊断进展性缺血性脑卒中的研究[J]. *影像科学与光化学*, 2023, 41(1):69-73.

[16] Yi Z, Shi Y, Zhao P, et al. Overexpression of miR-217-5p protects against oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced neuronal injury via inhibition of PTEN [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4):1026-1035.

[17] 谷强,余孝君,张津.高龄与中低龄老年轻型缺血性脑卒中临床特点及预后分析[J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43(3):474-479.

[18] 梁丽冰,陈静娟,章成国,等.血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与伴高血压的急性缺血性脑梗死复发正相关[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(2):317-322.

(上接第 1752 页)

[4] 贺亮,杜泽东,王阳,等. shRNA 沉默 CCAT2 对非小细胞肺癌耐顺铂细胞 A549 的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(3):312-319.

[5] 张荣芝,杨维荣.肺结核伴其他肺部感染患者病原微生物分布特征及 IL-17、HMGB1、sCD14 对疾病病情的评估意义[J]. *转化医学杂志*, 2022, 11(4):205-209.

[6] 王英英,关珊珊,全建峰,等.小细胞肺癌患者血清 LDH 和 proGRP 与血浆 D-D 水平评估化疗疗效及预后的效能[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(3):398-403.

[7] 雷朝君,蒋晨春,高妩媚.胸腔积液 LPS、IL-35、ROR α 表达在结核性胸膜炎、恶性胸膜炎鉴别诊断中的价值[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(3):422-427.

[8] 彭超男,刘肇修,鲍柏军,等.腹水 ADA、TC 及 LDH 水平对结核性腹水及恶性腹水的诊断价值[J]. *江苏医药*, 2021, 47(4):397-399.

[9] 杨艳平,李丹荔,杨文芳.健康教育联合系统化护理在肺癌化疗后骨髓抑制患者中的应用[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(1):91-93.

[10] Andres-Hernando A, Cicerchi C, Kuwabara M, et al. Umami-induced obesity and metabolic syndrome is mediated by nucleotide degradation and uric acid generation [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(9):1189-1201.

[11] Secord E, Hartog NL. Review of Treatment for Adenosine Deaminase Deficiency (ADA) Severe Combined Immunodeficiency (SCID) [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18:939-944.

[12] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1):S19-S40.

[13] 裴文杰,苏景瑞.肺腺癌误诊为肺结核的原因分析[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(4):9-12.

[14] Kaseem M, Ramachandraiah K, Hossain S, et al. A Review on LDH-Smart Functionalization of Anodic Films of Mg Alloys [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2021, 11(2):536.

[15] Li J, Chen Y, Wang X, et al. The value of combined detection of CEA, CYFRA21-1, SCC-Ag, and pro-GRP in the differential diagnosis of lung cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(4):1900-1906.

[16] 刘琳,刘艳,周文秀,等. CYFRA21-1、NSE 联合 ProGRP 检测在肺部良、恶性结节鉴别诊断中的价值分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(7):12-14+18.

妊娠中晚期缺铁性贫血情况及血清铁蛋白水平对缺铁性贫血和妊娠结局的影响

聂成军* 陈琦 赖晓兰 陈仁利

[摘要] **目的** 观察妊娠中晚期缺铁性贫血现状并研究血清铁蛋白水平对缺铁性贫血、妊娠结局的影响效应。**方法** 选取2018年1月至2021年1月宁德师范学院附属宁德市医院门诊建档立卡的妊娠中晚期妇女190例作为研究对象。比较190例妊娠中晚期妇女贫血现状,分别按照不同妊娠时期及不同血清铁蛋白水平进行分组,分析血清铁蛋白水平与妇女妊娠中晚期缺铁性贫血发生及妊娠结局的关系,以及血清铁蛋白、血红蛋白水平及二者联合检测对妊娠结局的评估价值。**结果** 妊娠晚期缺铁性贫血发生率高于妊娠中期,差异有统计学意义($\chi^2=7.161, P<0.05$)。妊娠晚期轻度贫血发生率低于妊娠中期,中度及重度贫血发生率均高于妊娠中期,差异有统计学意义($Z=2.216, P<0.05$)。随着血清铁蛋白水平升高,妊娠中晚期缺铁性贫血发生率逐渐下降,差异有统计学意义不同血清铁蛋白水平者妊娠晚期缺铁性贫血发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=107.820, P<0.05$)。妊娠期贫血妇女不良妊娠结局发生率明显高于正常妇女,血清铁蛋白水平10~19.9 ng/mL的妊娠期贫血妇女不良妊娠结局发生率明显高于正常者,差异有统计学意义($\chi^2=7.797 P<0.05$)。ROC曲线结果显示,血清铁蛋白、血红蛋白及其联合应用对妊娠结局的早期评估的AUC(0.95%CI)分别为0.728(0.512~0.950)、0.684(0.431~0.935)、0.805(0.635~0.976)。**结论** 妊娠晚期妇女缺铁性贫血患病率高于妊娠中期,加强血清铁蛋白水平检测能够为临床适时补充铁剂并监测妊娠期妇女体内铁含量、减少缺铁性贫血对不良妊娠结局的影响提供参考依据。

[关键词] 妊娠;中晚期;缺铁性贫血;现状;血清铁蛋白

Study on the iron deficiency anemia status in the second and third trimester of pregnancy and the effect of Serum Ferritin level on iron deficiency anemia and pregnancy outcome

NIE Chengjun*, CHEN Qi, LAI Xiaolan, CHEN Renli

(Department of Blood Rheumatology and Immunology, Ningde City Hospital Affiliated to Ningde Normal University, Ningde, Fujian, China, 352100)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the status of iron deficiency anemia in the middle and late trimester of pregnancy and to study the effect of serum ferritin level on iron deficiency anemia and pregnancy outcome. **Methods** From January 2018 to January 2021, 190 women in the middle and late trimester of pregnancy of Ningde City Hospital Affiliated to Ningde Normal University were selected as the research subjects. The present situation of anemia in 190 women in the middle and late trimester of pregnancy was compared to analyze the relationship between serum ferritin level and the occurrence and pregnancy outcome of iron deficiency anemia in women in the middle and late trimester of pregnancy, as well as the value of serum ferritin and hemoglobin level and their combined detection in the evaluation of pregnancy outcome. **Results** The incidence of iron deficiency anemia in the middle and late trimesters, late trimester was higher than middle trimester, the difference had statistical significance ($\chi^2=7.161, P<0.05$). The incidence of mild anemia in the late trimester was lower than that in the middle trimester, and the incidence of moderate and severe anemia was

基金项目:宁德市科学技术计划项目(201910083)

作者单位:宁德师范学院附属宁德市医院血液风湿免疫科,福建,宁德352100

*通信作者:聂成军, E-mail: niechengjun2022@163.com

higher than that in the middle trimester, the overall difference had statistical significance ($Z=2.216$, $P<0.05$). With the increase of serum ferritin level, the incidence of iron deficiency anemia in the middle and late trimester of pregnancy decreased gradually, there was a significant difference in the incidence of iron deficiency anemia in late pregnancy with different serum ferritin levels ($\chi^2=107.820$, $P<0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcome in women with anemia during pregnancy was significantly higher than that in normal women, the incidence of adverse pregnancy outcome in women with anemia during pregnancy with a serum ferritin level of 10 - 19.9 ng/mL was significantly higher than that in normal women, and the difference had statistical significance ($\chi^2=7.797$, $P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the AUC (0.95% CI) of serum ferritin, hemoglobin, and their combined application in early evaluation of pregnancy outcome were 0.728 (0.512-0.950), 0.684 (0.431-0.935), 0.805 (0.635-0.976), respectively. **Conclusion** The prevalence of iron deficiency anemia in women in the late stages of pregnancy is higher than that in the middle stage of pregnancy. Strengthening the detection of serum ferritin levels can provide a reference for timely clinical supplementation of iron and monitoring of iron content in pregnant women and reducing the impact of iron deficiency anemia on adverse pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] Pregnancy; Middle and late trimester; Iron deficiency anemia; Status; Serum ferritin

铁参与氧合作用、细胞呼吸、DNA合成和诸多酶促反应,是胎儿生长发育不可缺少的物质之一^[1-2];尤其是随着妊娠进展,孕妇对铁的需求量自妊娠早期的0.80 mg/d逐步增加至妊娠晚期的7.5 mg/d^[3],若摄入量不足或吸收不良或丢失量增加,会诱发缺铁性贫血发生(占全部妊娠期贫血的90.00%,早中晚发病率分别为9.60%、19.80%、33.80%^[4])。妊娠期妇女缺铁性贫血是一个不容忽视的严重问题^[5]。因此,需加强妊娠期缺铁性贫血的监测和关注,继而早期在短时间内提高铁储备量、纠正贫血现状,以改善妊娠结局、提高分娩质量和出生人口素质^[6]。本研究调查本地区妊娠中晚期妇女缺铁性贫血患病状况,尝试采用血清铁蛋白作为监测指标为妊娠期妇女补铁计划提供参考依据,以降低和削弱缺铁性贫血对妊娠期妇女及胎儿的危害,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年1月宁德师范学院附属宁德市医院门诊建档立卡的妊娠中晚期妇女共计190例作为研究对象。纳入标准:①符合《妇产科学》^[7]妊娠中期、晚期诊断标准且妊娠妇女;②胎儿发育正常,头位、盆骨各径线正常;③均属自愿参加。排除标准:①非医学原因终止妊娠者;②伴有其他类型贫血疾病者;③患有其他慢性组织异常疾病者。本研究获得医院伦理委员会批准,符合医学伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

参考临床试验设计标准,统计190例妊娠中晚期妇女贫血现状、不良妊娠结局(包括妊娠高血压、产后出血、胎膜早破、胎儿宫内窘迫、低出生体重儿、产褥感染),分析血清铁蛋白水平与妇女妊娠中晚期缺铁性贫血发生及妊娠结局的关系,以及血清铁蛋白、血红蛋白水平及二者联合检测对妊娠结局的评估价值。贫血程度分级

1.2.2 血清铁蛋白和血红蛋白检测

分别于妊娠中期(即妊娠20~24周)、晚期(妊娠长于38周或分娩前),空腹抽取纳入观察对象肘部静脉血2~4 mL置于含有无菌EDTA管采集内作为相应检测标本;标本获取后采用日本日立公司提供的05PR-22型低速离心机以3 000 r/min离心5 min(离心半径15 cm)获得血清标本,即刻送检。血清铁蛋白检测应用Ferr德国罗氏Cobas e601分析仪及配套试剂盒采用电化学发光法进行测定;血红蛋白检测应用日本Sysmex公司XN-3000型全自动血细胞分析仪及其原装配套试剂测定。参考检查报告单所示正常值范围,血红蛋白正常参考值:110~150 g/L,铁蛋白正常参考值:10.00~291.00 ng/mL。

1.3 评定标准

妊娠期贫血评定^[8]:小细胞低色素性贫血,血红蛋白<110 g/L、平均红细胞体积<80 fl、平均红细胞血红蛋白量<27 pg、平均红细胞血红蛋白浓度<0.32、白细胞及血小板计数均正常。缺铁性贫血

评定^[9]:①血红蛋白<110 g/L;②血清铁蛋白水平低于 10.00 ng/mL。贫血程度分级评定^[10]:血红蛋白 100~109 g/L 为轻度,70~99 g/L 为中度,40~69 g/L 为重度^[8]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;两组等级资料比较采用 Mann-whitney U 检验,趋势分析采用 Cochran Armitage 趋势检验。采用 ROC 曲线绘制受试者工作特征曲线,对妊娠中晚期缺铁性贫血妇女妊娠结局的进行效能评估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

研究对象年龄 21~38 岁,妊娠中期(孕 14~27 周末)146 例、妊娠晚期(孕 28 周及其后)44 例,均为单胎;其中初产妇 150 例、经产妇 40 例,体质量:过低(BMI<18.50 kg/m²)38 例、正常(BMI: 18.50~23.90 kg/m²)126 例、超重及肥胖(BMI≥24.00 kg/m²)26 例,文化程度:大学 86 例、高中及中专 62 例、初中及以下 42 例。体质量过低、正常、超重及肥胖者的血清铁蛋白水平分别为(31.26±4.20)ng/mL、(32.07±3.96)ng/mL、(31.85±4.48)ng/mL、(31.49±4.08)ng/mL,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 妊娠中晚期妇女缺铁性贫血现状及贫血程度分级比较

190 例妊娠中晚期妇女中,缺铁性贫血发生率为 14.74%(28/190)。妊娠晚期缺铁性贫血发生率(27.27%)高于妊娠中期(10.96%),差异有统计学意义($\chi^2=7.161, P=0.007$)。妊娠中期以轻度贫血为主,妊娠晚期以中度贫血为主;且妊娠晚期轻度贫血发生率低于妊娠中期,中度及重度贫血发生率均高于妊娠中期,贫血程度整体差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 妊娠中晚期缺铁性贫血妇女贫血程度分级比较 [$n(\%)$]
Table 1 Comparison of the degree of anemia in women with iron deficiency anemia in middle and late pregnancy [$n(\%)$]

程度分级	妊娠中期($n=16$)	妊娠晚期($n=12$)	Z 值	P 值
轻度	12(75.00)	3(25.00)	2.216	0.027
中度	4(25.00)	7(58.33)		
重度	0(0.00)	2(16.67)		

2.3 血清铁蛋白水平与妇女妊娠中晚期缺铁性贫血发生的关系

随着血清铁蛋白水平降低,妊娠中晚期缺铁性贫血发生率逐渐升高,二者存在线性趋势($P<0.05$);不同血清铁蛋白水平者妊娠晚期缺铁性贫血发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同血清铁蛋白水平妇女妊娠中晚期缺铁性贫血发生情况 [$n(\%)$]
Table 2 The incidence of iron deficiency anemia in women with different serum ferritin levels in middle and late pregnancy [$n(\%)$]

血清铁蛋白水平(ng/mL)	$n=190$	妊娠中晚期缺铁性贫血
≥30	90	0(0.00)
20~29.9	60	0(0.00)
10~19.9	26	14(53.85)
<10	14	14(100.00)
χ^2 值		107.820
P 值		0.000

2.4 不同血清铁蛋白水平妊娠妇女妊娠结局比较

血清铁蛋白水平 10~19.9 ng/mL 的妊娠期贫血妇女不良妊娠结局发生率明显高于正常者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同血清铁蛋白水平妊娠妇女妊娠结局比较 [$n(\%)$]
Table 3 Comparison of pregnancy outcomes among pregnant women with different serum ferritin levels [$n(\%)$]

血清铁蛋白水平(ng/mL)	贫血现状	n	不良妊娠结局	χ^2 值	P 值
<10	贫血	14	12(85.71)	7.797	0.005
	正常	0	0(0.00)		
10~19.9	贫血	14	10(71.43)	7.797	0.005
	正常	12	2(16.67)		
20~29.9	贫血	0	0(0.00)	7.797	0.005
	正常	60	2(3.33)		
≥30	贫血	0	0(0.00)	7.797	0.005
	正常	90	0(0.00)		

2.5 血清铁蛋白及血红蛋白水平早期评定不良妊娠结局的 ROC 分析

以不良妊娠结局者为阳性样本($n=26$)、以正常妊娠结局者为阴性样本($n=164$)建立 ROC 曲线诊断分析模型。结果显示,血清铁蛋白单独检测对不良妊娠结局的早期预测价值较高($AUC>0.7$),且灵敏度、特异度、准确度均高于血红蛋白单独检测。基于回归预测拟合生成联合检测预测妊娠结局 ROC 曲线,结果显示,血清铁蛋白+血红蛋白预测不良妊娠结局的 AUC、灵敏度、特异度、约登指数、准确度均高于二指标单独检测。见表 4、图 1。

表4 血清铁蛋白及血红蛋白单独及联合检测早期预测不良妊娠结局的效能参数

Table 4 Efficacy parameters of serum Ferritin and hemoglobin for early prediction of adverse pregnancy outcome

指标	AUC(95% CI)	截点值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
血清铁蛋白	0.728(0.512~0.950)	20 ng/mL	0.731	0.726	0.457	0.726
血红蛋白	0.684(0.431~0.935)	110 g/L	0.654	0.695	0.349	0.689
血清铁蛋白+血红蛋白	0.805(0.635~0.976)		0.808	0.799	0.607	0.800

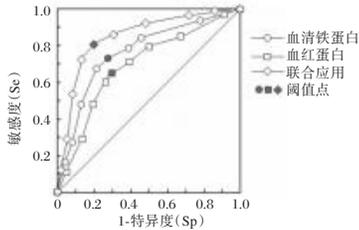


图1 血清铁蛋白及血红蛋白单独及联合检测早期评定妊娠结局 ROC 分析曲线

Figure 1 ROC analysis curve for an early evaluation of pregnancy outcome by serum Ferritin and hemoglobin alone and jointly

3 讨论

妊娠期间合并的贫血含有缺铁性贫血、巨幼红细胞贫血、急性失血性贫血、再生障碍性贫血及地中海贫血等多种类型,其中以缺铁性贫血发生率最高且最为常见^[11]。缺铁性贫血是导致不良妊娠结局的独立性风险因素且各地发病率差异较大^[12-13]。有研究显示对于缺铁性贫血的评定指标常常通过血常规检查来实现,但仍难以准确评定铁缺乏程度,不利于铁缺乏的及时干预及缺铁性贫血的防控^[14]。

在本研究结果中,本地区妊娠中晚期妇女缺铁性贫血发生率为14.74%,低于妊娠中晚期正常妇女及流行病学调查平均水平^[15];同时,统计结果显示妊娠晚期缺铁性贫血发生率高于妊娠中期,且晚期缺铁性贫血严重程度远超中期,与文献报道具有一致性^[16];分析其原因:①妊娠妇女有效循环血容量相对非妊娠期增加40%~45%(平均为1 450 mL),妊娠妇女血浆增加量远超红细胞增加量,最终导致血液呈现稀释状态^[17];②孕期妇女每日对铁的所需求量升高,适时补充铁剂、提高铁储备量至关重要^[18]。由此,血清铁蛋白水平能在一定程度上反映缺铁性贫血发生机率及严重程度。

缺铁性贫血与不良妊娠结局具有一定相关性,而血清铁蛋白水平高低反映缺铁性贫血发生发展情况,本研究绘制ROC曲线的结果说明血清铁蛋白单独及与血红蛋白联合检测在评定妊娠中晚期妇女不良妊娠结局中均具有一定价值,尤其是

二者联合检测更能有效预测不良妊娠结局。可能与血清铁蛋白既参与了血红蛋白、细胞色素酶的生成^[19],而且作为一种稳定的大分子量水溶性糖蛋白,能够与铁进行高效结合,同时有效储备铁并不受近期铁摄入等因素影响,可精准映射机体铁贮备状态,因此可在血红蛋白处于正常的状况下,即已开始呈现消耗状态,并较血红蛋白更早的反应妊娠期贫血发生及严重程度,继而预测妊娠结局^[20]。

综上所述,本地区妊娠中晚期妇女缺血性贫血患病率并不显著,而加强血清铁蛋白水平检测有助于掌握妊娠中晚期妇女铁缺乏、缺铁性贫血发生状况及贫血严重程度对妊娠结局的影响效应,继而为临床适时补充铁剂并监测妊娠期妇女体内铁含量提供参考依据。

参考文献

- [1] Topal I, Mertoglu C, Sürücü Kara I, et al. Thiol-Disulfide Homeostasis, Serum Ferroxidase Activity, and Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Childhood Iron Deficiency Anemia[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2019, 38(6): 484-489.
- [2] 杨歌. 益生联合多维铁口服液对妊娠合并缺铁性贫血患者免疫功能及铁代谢指标的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(12): 1481-1483.
- [3] 齐亮, 邱辉, 付玉. 血清铁调素-25水平对妊娠期缺铁性贫血诊治的意义及与围产结局的关系[J]. 中国临床研究, 2019, 11(11): 1471-1475.
- [4] 蒋永梧. 妊娠贫血患者不同孕期血常规及凝血功能变化研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(8): 1052-1055.
- [5] 钱林利, 洪秀珍. 乐清地区妊娠中晚期妇女血清铁蛋白水平、孕妇缺铁性贫血患病情况及其对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 995-998.
- [6] 刘文霞. 研究多糖铁复合物治疗缺铁性贫血的疗效以及其对血清转铁蛋白受体和血清铁蛋白的影响[J]. 当代医学, 2019, 25(16): 57-59.
- [7] 谢辛, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 112-114.
- [8] 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 45-47.
- [9] 耿慧珍, 王子莲. 妊娠期贫血常见病因及诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(12): 1156-1159.

血清ESR、hs-CRP及cTnI在急性脑梗死患者中的表达及临床意义

汪佳月 李德岩* 沈毅 丁克元

[摘要] 目的 探讨血沉(ESR)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及肌钙蛋白I(cTnI)在急性脑梗死(ACI)患者中的表达及其意义。方法 收集2020年1月至2022年10月安徽省皖南康复医院芜湖市第五人民医院收治的113例ACI患者纳入ACI组。另选取68名健康体检者纳为健康组。比较两组ESR、hs-CRP及cTnI水平;并分析ACI不同梗死面积、不同神经缺损程度、不同预后者ESR、hs-CRP及cTnI水平。结果 ACI组ESR、hs-CRP及cTnI水平高于健康组($P<0.05$)。大面积组ESR、hs-CRP及cTnI高于中、小面积组($P<0.05$);重度组ESR、hs-CRP及cTnI水平高于轻、中度组($P<0.05$)。生存组ESR、hs-CRP及cTnI水平低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$);ESR+hs-CRP+cTnI联合检测的各个诊断效能明显高于单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 ACI患者血清ESR、hs-CRP及cTnI与其病情严重程度及预后联系密切,通过检测上述因子可有效评估患者病情、预后。

[关键词] 急性脑梗死;血沉;超敏C反应蛋白;肌钙蛋白I

Expression and clinical significance of serum ESR, Hs-CRP and cTnI in patients with acute cerebral infarction

WANG Jiayue, LI Deyan*, SHEN Yi, DING Keyuan

(Department of Neurorehabilitation, Anhui Wannan Rehabilitation Hospital Wuhu Fifth People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of serum Erythrocyte sedimentation rate (ESR), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and Cardiac troponin T (cTnI) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 113 patients with ACI admitted to Wuhu Fifth People's Hospital of Anhui Wannan Rehabilitation Hospital from January 2020 to October 2022 were collected and included in the ACI group. Another 68 healthy subjects were selected as the healthy group. ESR, Hs-CRP and cTnI levels were compared between the two groups; the ESR, HS-CRP and cTnI levels in patients with different infarct size, different degree of nerve defect and different prognosis of ACI were analyzed. **Results** The levels of ESR, Hs-CRP and cTnI in the ACI group were higher than those in the healthy group ($P<0.05$). ESR, hs-CRP and cTnI in the large area group were higher than those in the medium and small area group ($P<0.05$). The levels of ESR, hs-CRP and cTnI in the severe group were higher than those in the mild and moderate groups ($P<0.05$). The levels of ESR, Hs-CRP and cTnI in the survival group were lower than those in the death group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The diagnostic efficiency of ESR + hs-CRP + cTnI combined detection was significantly higher than that of the single detection, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum ESR, HS-CRP and cTnI are closely related to the severity and prognosis of ACI patients, and the detection of these factors can effectively evaluate the disease and prognosis of patients.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Blood sedimentation; Hypersensitive C-reactive protein; Troponin T

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085QH214)

作者单位:安徽省皖南康复医院芜湖市第五人民医院神经康复科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:李德岩, E-mail: ldy_68@163.com

急性脑梗死(ACI)具有起病急、死亡率高、致残率高等特点^[1]。患者经临床治疗后虽然取得良好的疗效虽好,但仍存在后遗症,给对患者的家庭和社会造成严重负担。故监测ACI患者病情,有效评估预后具有重要意义。据相关资料显示,ACI患者常伴有血沉(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平异常增高,ESR可能是诱发ACI的原因之一^[2]。超敏C反应蛋白(hs-CRP)是反映炎症反应的主要指标。研究表明,hs-CRP与动脉粥样硬化形成存在联系^[3]。肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI)是常见的心肌损伤标志物。相关研究显示,发生ACI时,由于患者脑部血液循环障碍对心血管系统的影响,可出现cTnI异常表达^[4]。而近些年来,上述单个指标与ACI关系的相关报道数不胜数,而本文认为联合多个指标进行分析能进一步拓展联合检测的应用价值,为ACI诊断、预后及病情评价提供新的研究方向。故本文主要探讨ESR、hs-CRP及cTnI在ACI患者中的表达及其意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年10月安徽省皖南康复医院芜湖市第五人民医院收治ACI患者113例(ACI组)。纳入标准:①ACI符合临床诊断标准^[5];②近期无手术史、出血倾向;③首次发病,发病时间<4.5 h;④依从性良好,可配合完成相关检查。排除标准:①伴脑部其他恶性肿瘤者;②临床资料缺失损或丢失;③伴有活动性出血、严重创伤者;④存在全身急、慢性感染性疾病。其中男72例,女41例,年龄32~73岁,平均(52.43±9.85)岁。另选健康体检者68名例(健康组),男45名,女23名,年龄32~74岁,平均(53.55±10.21)岁。两组资料无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准,受试者及家属知情。

1.2 方法

1.2.1 ESR、hs-CRP及cTnI检测

空腹抽取受检者空腹状态下静脉血5 mL(健康组于体检当日清晨抽取,ACI组于入院第二日清晨抽取),于4℃离心机离心(3 000 r/min、10 min、10 cm),取血清,血清平分成两等分后立即送检或-20℃低温保存待检。一半血清用酶联免疫吸附法检测Lp-PLA2、TNF- α 水平。剩余血清ESR以乙二胺四

乙酸(EDTA)抗凝全血,应用全自动血沉仪检测hs-CRP、cTnI,hs-CRP采用免疫比浊法,cTnI采用电化学发光免疫法,试剂盒均由武汉生工生物工程有限公司提供。详细操作均严格按照说明书执行。

1.2.2 梗死面积^[6]

采用头颅CT、MRI检查,小面积梗死为1.5 cm以下;中面积梗死为1.5~3 cm;大面积梗死为梗死面积>3 cm且累及两个以上解剖部位。

1.2.3 神经缺损程度^[7]

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估,NIHSS评分小于及等于4分为轻度组,NIHSS评分5~15分为中度梗死组,NIHSS评分16分及以上重度组。

1.2.4 预后随访

随访3个月,电话或门诊方式,了解预后结局,即生存或死亡。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组ESR、hs-CRP及cTnI水平比较

ACI组ESR、hs-CRP及cTnI水平明显高于健康组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组ESR、hs-CRP及cTnI水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of ESR, hs CRP and cTnI levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	cTnI($\mu\text{g/L}$)
ACI组	113	43.65±7.03	8.01±1.15	1.53±0.12
健康组	68	24.15±3.15	1.96±0.79	0.13±0.01
t 值		21.588	38.268	95.900
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 ACI不同梗死面积患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较

大面积组ESR、hs-CRP及cTnI高于中、小面积组($P<0.05$)。见表2。

2.3 ACI不同神经功能缺损程度患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较

重度组ESR、hs-CRP及cTnI水平高于轻、中度组($P<0.05$)。见表3。

表2 ACI不同梗死面积患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of ESR, hs CRP and cTnI Levels in Patients with ACI of Different Infarction Areas ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	cTnI(μ g/L)
小面积组	44	31.54±4.52	3.94±0.22	0.41±0.04
中面积组	33	45.74±6.04 ^a	8.57±1.16 ^a	1.67±0.23 ^a
大面积组	36	56.53±9.02 ^{ab}	12.47±3.85 ^{ab}	2.77±0.46 ^{ab}
F值		141.27	141.94	667.10
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与小面积组比较,^aP<0.05与中面积组比较,^bP<0.05。

表3 ACI不同神经功能缺损程度患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ESR, hs CRP and cTnI levels in patients with ACI with different neurological deficits ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	cTnI(μ g/L)
轻度组	47	30.94±4.11	4.39±1.04	0.31±0.03
中度组	33	44.49±5.43 ^a	7.37±2.33 ^a	1.79±0.31 ^a
重度组	33	60.94±7.69 ^{ab}	13.82±3.01 ^{ab}	3.47±0.57 ^{ab}
F值		266.12	186.77	790.90
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^aP<0.05与中度组比较,^bP<0.05。

2.4 ACI不同预后结局患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较

生存组99例,死亡组20例。生存组ESR、hs-CRP及cTnI水平低于死亡组(P<0.05)。见表4。

表4 ACI不同预后结局患者ESR、hs-CRP及cTnI水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ESR, hs CRP and cTnI levels in patients with different outcomes of ACI ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	cTnI(μ g/L)
生存组	96	30.45±4.47	6.69±0.47	0.61±0.09
死亡组	17	118.19±21.58	15.46±3.84	6.72±1.85
t值		41.826	24.024	35.104
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 ESR、hs-CRP、cTnI单独检测与联合检测ACI的诊断价值分析

ESR+hs-CRP+cTnI联合检测的各个诊断效能明显高于单独检测,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

3 讨论

急性脑血管疾病属于一种常见的神经系统多发病,其中脑梗死约占全部脑卒中的80%左右^[8]。ACI患者常会伴有语言障碍、运动障碍等后遗症,对患者及其家庭造成严重负担^[9]。

表5 ESR、hs-CRP、cTnI单独检测与联合检测ACI的诊断价值分析

Table 5 Diagnostic value analysis of ESR, hs-CRP and cTnI alone and combined detection of ACI

组别	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
ESR检测	81.57	80.44	83.62
hs-CRP检测	86.73	83.21	82.64
cTnI检测	85.79	87.46	81.57
ESR+hs-CRP+cTnI联合检测	93.40	92.86	95.07

ESR是指红细胞在一定时间内沉降的距离,同时亦是特异性炎症指标之一。在血浆中纤维蛋白原或免疫球蛋白增多时ESR会增快。ESR在健康人群中无表达或呈低表达状态,炎症、ACI等均可导致ESR增快^[10]。国外报道指出,ESR可作为冠心病疾病发展的预测因子^[11]。Claudia^[12]等通过分析ACI患者治疗前后ESR水平发现,治疗后患者ESR水平明显降低,因此推测ESR水平增高可能是影响患者病情、疗效的重要原因之一。本研究中,健康组ESR水平明显低于ACI组,且ESR水平随ACI按患者神经缺损程度、梗死面积增大而不断上升,说明ESR可能参与了ACI的进展。与张雅婷等^[12]研究结论一致。考虑其原因可能是:由于ACI患者缺血程度越严重,梗死面积范围越广,可造成机体代谢性酸中毒,酸中毒导致血液pH值降低,红细胞膜负电荷下降,使得红细胞易聚积,从而引起ESR增快。本研究可见死亡组ESR水平高于存活组,提示ESR与ACI预后有一定关系,可作为评估其预后的指标。

据相关报道显示,动脉粥样硬化是ACI发生的重要病理生理学机制,而炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展过程中具有重要作用^[13]。若发生内皮细胞损伤,hs-CRP水平可上升,慢性炎症反应中,可加快白介素-6、ET-1产生,即促炎症效应,导致巨噬细胞表达细胞因子活化被激活,最终形成血栓^[14]。cTnI是肌动蛋白的主要成分,当心肌受损时可导致心肌肌原纤维溶解,细胞膜完整性被破坏,游离的cTnI释放进入血液形成早期峰,具有较高的敏感性。程莉晶等^[15]指出,ACI引起的心脑综合征可导致心血管功能发生障碍,并认为脑血管疾病急性期心肌酶、肌钙蛋白的异常表达与疾病病情严重程度相关。本研究结果与上述观点一致,结果显示ACI组hs-CRP、cTnI水平明显升高,且hs-CRP、cTnI水平随着ACI患者梗死体积增大而增高,导致预后

更差。分析其原因可能是发生 ACI 时机体处于应激状态,体内儿茶酚胺水平增高,进一步引起冠状动脉痉挛与收缩,引起心脏缺血;而 hs-CRP 可能由于在炎症反应、神经毒性物质释放等发挥作用,进一步导致 ACI 发生,加快病情进展。同时进一步研究也表明 ESR、hs-CRP、cTnI 联合检测均有一定的诊断价值,能有效避免试剂盒损坏等因素对 ACI 患者诊断带来的影响,提高诊断的精准度。

综上所述,ACI 患者血清 ESR、hs-CRP 及 cTnI 与其病情严重程度及预后联系密切,通过检测上述因子可有效评估患者病情、预后。

参考文献

- [1] 李邦林,贾汉伟,李靖,等. 缺血性卒中患者单个核细胞 TLR3, IRF-3, IFN- γ mRNA 表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2):207-211.
- [2] 冶生寿,王新兰,严兴丽,等. 血清脂联素、hs-CRP 和 IL-6 在急性脑梗死患者中的动态表达及意义分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10):1227-1230+1235.
- [3] 葛菁,宋莉,张禅那,等. 应用蛋白芯片筛选高血压脑梗死血浆标志物的初步研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2019, 19(2):147-149.
- [4] Aldajani AA, Albakr AI, Ishaque N, et al. Neurobehcet with cerebral aneurysm[J]. Neurosciences, 2018, 23(4):343-346.
- [5] 汪小玲,荆成宝,杨志华. 急性脑梗死患者血清正五聚体蛋白 3、C 反应蛋白水平变化及临床意义[J]. 贵州医药, 2019, 43(4):619-620.
- [6] Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. 3301A novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2019, 40(6):593-604.
- [7] Seferovi PM, Aanin M, Risti AD. Acute stress disorder and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction[J]. Eur J Prevent Cardiol, 2018,25(7):1934-1943.
- [8] 贾姝婧,史春夏,李立华. 不同危险因素急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶含量的变化及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(10):61-64.
- [9] Kang DO, Park Y, Seo JH, et al. Time-dependent prognostic effect of high sensitivity C-reactive protein with statin therapy in acute myocardial infarction[J]. J Cardiol, 2019, 76(7):812-824.
- [10] 张好婷,陈凌,徐欢欢. 超敏 C-反应蛋白,白细胞介素-6,基质金属蛋白酶-9 和尿酸水平在急性脑梗死患者血清中的变化及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(12):1475-1477.
- [11] 汝鹏,李玉喜. 急性冠状动脉综合征病人血清中超敏肌钙蛋白,超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平变化及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(6):758-760.
- [12] 张雅婷,郭芳云. 血清 cTnI,hs-CRP 在冠心病 PCI 术后患者中的表达水平及其对预后的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20):2964-2966.
- [13] Pagidipati NJ, Hellkamp AS, Sharma PP, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Elevation in Patients with Prior Myocardial Infarction in the United States[J]. Am Heart J, 2018, 9(1)65-66.
- [14] Claudia L, Nicola C, Stefano G, et al. Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus[J]. Cardio Diabetol, 2021, 19(1):183.
- [15] 程莉晶,李姝,杨钧哲,等. 红花黄色素注射液联合依达拉奉对急性脑梗死血液流变学及神经功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2):484-488.

(上接第 1761 页)

- [10] 赵岩,刘彩霞,魏军,等. 双胎妊娠期缺铁性贫血诊治及保健指南(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(4):419-430.
- [11] Chaichompoo P, Qillah A, Sirankapracha P, et al. Abnormal red blood cell morphological changes in thalassaemia associated with iron overload and oxidative stress[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(8):520-524.
- [12] 胡楚霞,尹春艳. 妊娠晚期轻型地中海贫血合并缺铁孕妇补铁治疗的可行性研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(3):40-42.
- [13] 胡雪英,郭战坤,王云双,等. 妊娠合并贫血患者血清铁蛋白水平与红细胞参数变化相关性分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(5):561-563.
- [14] EI Gendy FM, EI-Hawy MA, Shehata AMF, et al. Erythroferrone and iron status Parameters levels in pediatric patients with iron deficiency anemia[J]. Eur J Haematol, 2018, 100(4):356-360.
- [15] 曹丽. 妊娠合并缺铁性贫血对母婴结局的近远期影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(22):64-66.
- [16] 刘晶娜. 妊娠期缺铁性贫血干预时机与妊娠结局的关系研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(67):45-52.
- [17] 翟晓玲,顾江红. 血清铁蛋白与妊娠期妇女缺铁性贫血关系的研究进展[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(2):389-391.
- [18] 任秀聪,游小红. 益气维血胶囊治疗妊娠期缺铁性贫血对患者 Hb、SF、RBC 及妊娠结局的影响[J]. 现代医学与健康研究, 2020, 4(21):85-87.
- [19] 李姣,张亚平,张瑞. 铁调素在妊娠期缺铁性贫血中的表达及其与铁代谢参数的相关性[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(12):1465-1468.
- [20] 杨红梅,何国琳,史琳,等. 川渝城市地区妊娠期铁缺乏及缺铁性贫血的现况调查及多因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11):840-843.

化癍通脉汤剂联合阿托伐他汀对心绞痛患者hs-CRP、MCP-1及bFGF的影响

李涛 袁国良 周长高 李伟 高鲲鹏 刘红玉*

[摘要] **目的** 探讨化癍通脉汤剂联合阿托伐他汀治疗心绞痛的有效性以及对超敏C反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的影响。**方法** 选择2018年1月至2022年11月于沭阳县中医院接受治疗的80例心绞痛患者,采用随机数表法分为试验组($n=41$)和对照组($n=39$)。对照组给予阿托伐他汀治疗,试验组给予化癍通脉汤剂联合阿托伐他汀治疗。比较两组临床疗效、hs-CRP、MCP-1、bFGF、心绞痛发作频率、持续时间及中医症状评分水平变化情况及并发症发生情况。**结果** 治疗后,试验组总有效率为92.68%,显著高于对照组的76.92%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组血清hs-CRP、MCP-1水平均降低,且试验组降低更为明显,两组bFGF水平均升高,且试验组升高更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组发作频率、持续时间均降低,且试验组降低更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组胸闷、胸痛、心悸及气短评分均显著降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组术后并发症主要为恶心呕吐、头晕及腹泻,两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 化癍通脉汤剂联合阿托伐他汀治疗心绞痛具有较好的效果,可明显改善心绞痛症状及中医证候,推测可能与其可有效改善hs-CRP、MCP-1及bFGF水平有关。

[关键词] 化癍通脉汤剂;阿托伐他汀;心绞痛;超敏C反应蛋白;单核细胞趋化蛋白-1;碱性成纤维细胞生长因子

Effect of Huayu Tongmai Decoction combined with atorvastatin on hs CRP, MCP-1, and bFGF in patients with angina pectoris

LI Tao, YUAN Guoliang, ZHOU Changgao, LI Wei, GAO Kunpeng, LIU Hongyu*

(Department of Cardiology, Shuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suqian, Jiangsu, China, 223600)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effect of Huayu Tongmai Decoction combined with atorvastatin on angina pectoris and its effect on hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and basic fibroblast growth factor (bFGF). **Methods** 80 patients with angina pectoris who received treatment in Shuyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to November 2022 were selected and divided into the experimental group ($n=41$) and the control group ($n=39$) by random number table method. The control group was treated with atorvastatin, and the experimental group was treated with Huayu Tongmai Decoction combined with atorvastatin. The clinical efficacy, hs-CRP, MCP-1, bFGF, angina attack frequency, duration, TCM symptom score and the incidence of complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the experimental group was 92.68%, which was significantly higher than that of the control group (76.92%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the serum hs-CRP and MCP-1 levels were decreased in 2 groups, and the decrease was more obvious in the experimental group, while the bFGF level was increased in 2

基金项目:江苏省科技项目(BK20201119)

作者单位:沭阳县中医院心内科,江苏,宿迁223600

*通信作者:刘红玉, E-mail:1654115699@qq.com

groups, and the increase was more obvious in the experimental group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the frequency and duration of attack were decreased in both groups, and the decrease in the experimental group was more obvious, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the scores of chest tightness, chest pain, palpitation, and shortness of breath in 2 groups were significantly decreased, and the test group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The main postoperative complications were nausea, vomiting, dizziness and diarrhea, and there was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Huayu Tongmai Decoction combined with atorvastatin has a good effect in the treatment of angina pectoris, which can significantly improve the symptoms and TCM syndromes of angina pectoris. It may be related to the effective improvement of hs-CRP, MCP-1 and bFGF levels.

[KEY WORDS] Huayu Tongmai Decoction; Atorvastatin; Angina pectoris; Hypersensitive C-reactive protein; Monocyte chemotactic protein-1; Basic fibroblast growth factor

心绞痛是由冠状动脉供血不足引起的急性短暂性缺血和缺氧引起的,若不及时治疗则易诱发心肌梗死等,危及患者生命^[1-2]。阿托伐他汀是临床常用的降脂药,有稳定斑块、减轻炎症反应的作用,被广泛用于治疗不稳定性心绞痛,但其单独治疗效果不佳^[3]。中医将心绞痛归属于“胸痹”“心痛”之范畴,其病位在心,以正气虚弱为本、瘀血、痰浊为标,治则以益气通脉、化痰祛瘀为主^[4]。化痰通脉汤剂有活血化瘀、软坚散结的功效,治疗心绞痛有一定的疗效^[5]。超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是炎症因子常用指标,当机体受到炎症性刺激时其水平明显升高;单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)是一种特异性的单核细胞炎症趋化因子,参与冠状动脉粥样硬化的发生与发展;碱性成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor-basic, bFGF)对创伤细胞有明显的趋向活性,能提高机体免疫活性,加速损伤组织功能恢复^[6-7]。hs-CRP、MCP-1及bFGF在心绞痛时可发生异常变化,可作为预测诊治疾病的重要指标,但目前临床尚无关于化痰通脉汤剂对心绞痛患者hs-CRP、MCP-1及bFGF影响的相关报道,因此,本研究旨在探讨化痰通脉汤剂联合阿托伐他汀治疗心绞痛的有效性,并分析其对hs-CRP、MCP-1及bFGF的影响,为临床提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2022年11月于沭阳县中医院接受治疗的80例心绞痛患者。采用随机数表法分为2组,试验组41例,其中男28例,女13例,

年龄42~69岁,平均(58.56±6.14)岁,病程2~12年,平均(7.48±2.23)年,其中稳定性心绞痛17例,不稳定性心绞痛24例;对照组39例,其中男27例,女12例,年龄43~70岁,平均(58.61±6.21)岁,病程2~11年,平均(7.36±2.14)年,其中稳定性心绞痛18例,不稳定性心绞痛21例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得本院伦理委员会批准实施,且所有受试者均对此研究知情同意。

纳入标准:①符合《冠心病心绞痛介入前后中医诊疗指南》^[8];有典型心绞痛症状,持续时间>15 min;心电图平板实验阳性;影像检查确诊;②临床资料完整;③病情稳定;④知情同意。排除标准:①重症者;②意识障碍者;③合并恶性肿瘤者;④依从性较差者;⑤对本次研究药物过敏者。

1.2 方法

对照组给予阿托伐他汀(规格:10 mg;生产厂家:辉瑞制药有限公司;国药准字H20051407)20 mg,口服,每晚1次。试验组加用化痰通脉汤剂(川芎、赤芍、桃仁各15 g,地龙、木香、红花、枳实各12 g,当归、瓜蒌皮各20 g,丹参、生地黄各30 g,甘草6 g)三碗水煎至一碗水,早晚分服。4周为1疗程,两组均治疗3个疗程^[9]。

1.3 观察指标

采集治疗前后5 mL空腹静脉血,以3 000 r/min的速度离心10 min,离心半径15 cm,离心后用真空抗凝生化管收集血清以备检测。采用酶联免疫分析法检测血清hs-CRP、MCP-1及bFGF水平,试剂盒购自美国ADL公司。记录患者中医症状评分^[10],包括胸闷、胸痛、心悸及气短;0分表示无症状,1分表示轻度症状,2分为中度,3分为重度,积分越高表示症状越严重。记录患者主诉心绞痛发

作次数、持续时间及恶心呕吐、头晕及腹泻发生情况。

疗效评定标准^[8]: 显效: 临床症状消失, 心电图检查 ST 段回升 >1 mm; 有效: 临床症状改善, 心电图检查 ST 段回升 >0.5 mm; 无效: 临床症状无明显改善甚至加重。总有效率 = [(显效 + 有效) / 总例数] × 100%。

1.4 统计学分析

以 SPSS 24.0 软件包处理, 符合正态分布计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较使用独立样本 *t* 检验, 计数资料以率表示, χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

治疗后, 试验组总有效率为 92.68%, 显著高于对照组的 76.92%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
试验组	41	21(51.22)	17(41.46)	3(7.32)	38(92.68)
对照组	39	18(46.15)	12(30.77)	9(23.08)	30(76.92)
χ^2 值					3.894
<i>P</i> 值					0.048

2.2 两组血清 hs-CRP、MCP-1 及 bFGF 水平比较

治疗后, 两组血清 hs-CRP、MCP-1 水平均降

表 2 两组血清 hs-CRP、MCP-1 及 bFGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum hs-CRP, MCP-1 and bFGF levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)		MCP-1 (pg/mL)		bFGF (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41	5.51 ± 1.01	1.04 ± 0.11 ^a	105.78 ± 22.31	66.35 ± 10.12 ^a	181.25 ± 27.58	249.52 ± 32.15 ^a
对照组	39	5.48 ± 1.03	3.52 ± 0.67 ^a	106.02 ± 22.28	80.35 ± 15.69 ^a	180.98 ± 28.06	201.25 ± 29.56 ^a
<i>t</i> 值		0.132	23.379	0.048	4.766	0.043	6.980
<i>P</i> 值		0.896	0.000	0.962	0.000	0.965	0.000

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组中医证候积分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, points]

组别	<i>n</i>	胸闷		胸痛		心悸		气短	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41	4.70 ± 1.12	0.55 ± 0.12 ^a	3.88 ± 1.05	0.41 ± 0.08 ^a	2.79 ± 0.67	0.50 ± 0.09 ^a	1.99 ± 0.35	0.40 ± 0.12 ^a
对照组	39	4.73 ± 1.05	1.31 ± 0.62 ^a	3.90 ± 1.09	1.33 ± 0.37 ^a	2.83 ± 0.73	1.40 ± 0.56 ^a	2.05 ± 0.40	1.28 ± 0.26 ^a
<i>t</i> 值		0.123	7.701	0.084	15.549	0.256	10.157	0.715	19.594
<i>P</i> 值		0.902	0.000	0.934	0.000	0.799	0.000	0.477	0.000

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

低, 且试验组低于对照组, 两组 bFGF 水平均升高, 且试验组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组临床症状比较

治疗后, 两组发作频率、持续时间均降低, 且试验组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组临床症状比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of clinical symptoms between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	发作频率 (次/周)		持续时间 (分/次)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	41	6.23 ± 1.95	2.11 ± 0.61 ^a	8.26 ± 2.21	1.79 ± 0.66 ^a
对照组	39	6.30 ± 1.89	2.96 ± 0.86 ^a	8.30 ± 2.18	2.78 ± 0.93 ^a
<i>t</i> 值		0.163	5.119	0.081	5.512
<i>P</i> 值		0.871	0.000	0.935	0.000

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组中医证候积分比较

治疗后, 试验组和对照组胸闷、胸痛、心悸及气短评分均显著降低, 且试验组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组并发症比较

两组术后并发症主要为恶心呕吐、头晕及腹泻, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨论

心绞痛是冠状动脉供血不足、心肌急剧的暂时缺血与缺氧所引起的以发作性胸痛为主要表现

表5 两组并发症比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	恶心呕吐	头晕	腹泻	合计
试验组	41	1	2	1	4(9.76)
对照组	39	2	1	2	5(12.82)
χ^2 值					0.188
P值					0.665

的临床综合征,可引发急性心肌梗死等。阿托伐他汀能抑制胆固醇的合成及血小板聚集,调节血脂,缓解心肌细胞缺血、缺氧的状态,改善心绞痛症状,但其单用治疗心绞痛效果不佳^[11]。

近年来随着医疗改革的不断发展,较多学者提出结合中医对心绞痛进行治疗^[12]。中医认为心绞痛是由于气血亏虚、无力推动血液,日久血液凝滞则成瘀,津液停留则成痰,痰瘀胶结,故治疗应以益气通脉、化痰祛瘀为主^[13]。化痰通脉汤剂中川芎有活血行气化痰,祛风止痛之功效;赤芍可活血散瘀、通脉止痛;桃仁有活血祛瘀功效;红花可活血通经,祛瘀止痛;当归有活血化瘀的作用;瓜蒌可清热化痰,宽胸散结;丹参可活血化痰,安神除烦;生地黄有益气补血功效;甘草可补脾益气化痰,调和药性,全方共奏有益气通脉、化痰祛瘀之功效^[14]。现代药理学显示,化痰通脉汤剂中当归有抗血小板聚集、抗炎的作用,能保护脑缺血损伤;川芎有抑制氧自由基释放等作用^[15]。本研究结果显示,联合治疗有效率高于对照组,临床症状改善情况更明显,且未发生明显并发症。分析其原因可能是,阿托伐他汀可通过使胆固醇合成减少等作用改善血脂水平,促进代谢能力,提高斑块的稳定,缓解心肌细胞缺血、缺氧的状态,降低心肌氧耗,调节心率,达到改善临床症状的目的;化痰通脉汤剂中赤芍有保肝、心脏保护等多种作用;桃仁具有降低血管阻力、抗血栓形成等作用,用于治疗心绞痛可改善患者心功能,与阿托伐他汀联合,改善临床症状,提高临床疗效。

hs-CRP 是反映血管炎症状态的因子之一,当机体发生炎症反应时其含量迅速升高,并诱导泡沫细胞产生,被证实参与心绞痛的发生;MCP-1 是具有特异性的单核细胞趋化因子,能诱导斑块内炎症因子表达,使稳定的斑块发生破裂和继发血栓形成,加重患者病情;bFGF 属于成纤维细胞生长因子家族,能促进血管生成活性、叶细胞和血管内皮细胞的增殖,并诱导纤溶酶原激活剂和胶原酶活性^[16]。本研究结果显示,结合治疗的血清

hs-CRP、MCP-1 水平低于对照组,bFGF 水平高于对照组。分析其原因可能是因为阿托伐他汀能够对胆固醇的合成起到抑制作用,对血脂进行调节,改善动脉中的细胞损伤;而化痰通脉汤剂中桃仁可促进炎症介质消除,降低血液黏度;川芎可改善血管内皮细胞功能,抑制血小板聚集,两种药物联合通过多环节发挥作用,达到改善患者体内 hs-CRP、MCP-1 及 bFGF 水平。

综上所述,化痰通脉汤剂联合阿托伐他汀治疗心绞痛具有较好的效果,可明显改善心绞痛症状及中医证候,推测可能与其可有效改善 hs-CRP、MCP-1 及 bFGF 水平有关。

参考文献

- [1] 戴艺,刘丽,欧燕,等.冠心病心绞痛患者经冠心舒通胶囊治疗后 Hcy、FIB 和 CRP 的变化[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):948-951.
- [2] Amano H, Kojima Y, Hirano S, et al. Healed neointima of in-stent restenosis lesions in patients with stable angina pectoris: an intracoronary optical coherence tomography study[J]. Heart and Vessels, 2022, 37(7):1097-1105.
- [3] 张莹.阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗冠心病心绞痛的临床疗效研究[J].中国现代药物应用,2022,16(3):18-20.
- [4] 杨留艳,李战伟,温鲁艳.化痰祛瘀通脉汤辅助治疗不稳定性心绞痛的效果及对趋化因子、可溶性细胞间黏附分子变化的研究[J].中华中医药学刊,2022,40(5):91-93.
- [5] 杜倩,郑蛟东.化痰祛瘀通脉汤加减治疗冠心病不稳定型心绞痛患者的疗效及其对心肌酶谱、血清基质金属蛋白酶9、可溶性细胞间黏附因子-1 水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2021,16(12):2255-2260.
- [6] 王德君.尼可地尔片联合曲美他嗪在临床中治疗冠心病心绞痛患者的效果及对患者 TNF- α 、hs-CRP、LVEF 及 LVEDD 的影响研究[J].贵州医药,2020,44(1):21-23.
- [7] 宫丽鸿,钟孝正,郭彩杰,等.养心氏片治疗不稳定型心绞痛患者的临床疗效及对血清 ET-1、MCP-1 和 NO 的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(8):1002-1005.
- [8] 中华中医药学会心血管病分会.冠心病心绞痛介入前后中医诊疗指南[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):4-6.
- [9] 陈静,王晓燕.瓜蒌夏苓汤治疗冠心病稳定型心绞痛痰阻心脉证的临床疗效及中医证候的影响[J].贵州医药,2021,45(10):1533-1534.
- [10] 聂皓,李云超,陆鹏,等.益气活血方联合大剂量阿托伐他汀治疗气阴两虚证不稳定型心绞痛疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(24):2689-2692+2736.
- [11] 邱国,梁锦锋,冯燊龙.美托洛尔联合阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2021,36(9):1927-1930.

(下转第 1773 页)

肺间质纤维化合并肺气肿患者血清 VEGF、TGF- β 1 及 IL-10 水平与肺功能的关系

王琳* 刘月明 周悦

[摘要] **目的** 研究肺间质纤维化合并肺气肿(CPFE)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)及白细胞介素10(IL-10)水平与肺功能的关系。**方法** 选取2019年3月至2022年7月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的CPFE患者41例为CPFE组,选取同期本院收治的肺间质纤维化(PIF)患者42例为PIF组,同期于本院行体检且各项正常者45名为对照组。比较三组血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平变化,比较三组肺功能用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)值,比较CPFE组不同病情程度血清VEGF、TGF- β 1、IL-10、FVC、FEV₁及FEV₁/FVC水平,采用Pearson分析血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平与CPFE患者肺功能的相关性。**结果** 三组VEGF、TGF- β 1及IL-10水平比较:CPFE组>PIF组>对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。三组FVC、FEV₁及FEV₁/FVC水平比较:对照组>PIF组>CPFE组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CPFE组不同病情程度者VEGF、TGF- β 1、IL-10、FVC、FEV₁及FEV₁/FVC水平比较:重度组>中度组>轻度组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson相关分析,VEGF、TGF- β 1、IL-10水平与FVC、FEV₁、FEV₁/FVC水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** CPFE患者血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平均与肺功能呈负相关,通过观察上述指标水平可为临床判断病情严重程度提供可靠信息。

[关键词] 肺间质纤维化; 肺气肿; VEGF; TGF- β 1; IL-10; 肺功能

Relationship between serum VEGF, TGF- β 1 and IL-10 levels and lung function in patients with pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema

WANG Lin*, LIU Yueming, ZHOU Yue

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) and interleukin 10 (IL-10) levels and lung function in patients with pulmonary interstitial fibrosis complicated with emphysema. **Methods** 41 patients with CPFE admitted to our hospital from March 2019 to July 2022 were retrospectively analyzed and were selected as the CPFE group, and 42 patients with pulmonary interstitial fibrosis (PIF) treated at the same hospital were selected as the PIF group, at the same time, 45 cases with normal physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of VEGF, TGF- β 1 and IL-10 were compared among the three groups, the values of lung function FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC were compared among the three groups, and the serum levels of VEGF, TGF- β 1 and IL-10 were compared among the CPFE group with different disease severity. Pearson analysis was used to analyze the correlation between serum VEGF, TGF- β 1 and IL-10 levels and lung function in CPFE patients. **Results** Compared with the three groups, the serum levels of VEGF, TGF- β 1 and IL-10 in the CPFE group were higher than those in the control group and the PIF group ($P<0.05$). Compared with the three groups, the levels of FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC in the CPFE group were lower than those in the control group and the PIF group ($P<0.05$). The serum levels of VEGF, TGF- β 1 and IL-10 and

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2005404)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院呼吸与危重症医学科,北京 100038

*通信作者:王琳, E-mail:wanglin7187@bjsjth.cn

the levels of FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC in the observation group increased with the severity of the disease ($P < 0.05$). According to Pearson correlation analysis, the levels of VEGF, TGF- β 1 and IL-10 were negatively correlated with the levels of FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum VEGF and TGF- β and IL-10 levels in CPFE patients are negatively correlated with lung function. Observing the levels of these indicators can provide reliable information for clinical judgment of the severity of the condition.

[KEY WORDS] Pulmonary interstitial fibrosis; Emphysema; VEGF; TGF- β 1; IL-10; Lung function

肺间质纤维化合并肺气肿(Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema, CPFE)是一种慢性进行性疾病,患者最常见和最突出的症状为呼吸困难,大部分患者有咳嗽、咳痰、胸痛及喘息等症状,可见于肺底闻及Velcro啰音,常见杵状指^[1]。CPFE进行性肺实质毁损会导致患者肺功能严重丧失,从而增加了肺癌的发生风险^[2]。相关研究指出,CPFE患者的血清相关因子水平显著升高,且患者的血清相关因子可能参与了其病理过程,加重CPFE病情^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,其可促进内皮细胞增殖,促进细胞迁移,并抑制细胞凋亡。转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是转化生长因子 β 超家族的多肽成员,其具有多种细胞学功能,包括调控细胞生长、增殖、分化和凋亡。白细胞介素10(Inter Leukin, IL-10)是一种多细胞源、多功能的细胞因子,其可调节细胞的生长与分化,参与炎症反应和免疫反应^[4]。本文旨在研究肺间质纤维化合并肺气肿患者血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平与肺功能的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2022年7月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的CPFE患者41例为CPFE组。纳入标准:①经临床确诊为CPFE患者,且符合中华医学会制定相关标准^[5];②美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为2级及以上^[6];③临床资料完整;排除标准:①合并其他器官并发症者;②肝肾功能不全者;③认知功能异常,无法正常交流者;④伴有免疫系统及其他感染疾病者。

CPFE组男31例,女10例,平均年龄(65.14 \pm 6.51)岁,平均病程(2.09 \pm 0.29)年。另选取同期本院收治的肺间质纤维化(Pulmonary interstitial fibro-

sis, PIF)患者42例为PIF组。其中PIF组男31例,女11例,平均年龄(65.82 \pm 6.35)岁,平均病程(2.12 \pm 0.27)年。同时选取同期在本院行体检且各项正常者45名为对照组,其中男33例,女12例,平均年龄(66.03 \pm 6.75)岁。两组患者一般临床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

所有研究对象晨起空腹状态均采取静脉血5 mL,放置非抗凝管内,离心3 500 r/min,离心半径18 cm, 10 min,取上清置于-80 $^{\circ}$ C冰箱冷藏备用,之后采用双抗体两步夹心酶联免疫吸附法检测血清VEGF、TGF- β 1、IL-10,试剂盒由上海西塘生物技术公司提供,操作严格按照说明书进行。采用西门子肺功能仪进行肺功能测定,检测患者用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、第1秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV₁)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(Forced vital capacity/Forced expiratory volume in one second, FEV₁/FVC)。

1.3 观察指标

比较三组血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平变化;比较三组肺功能FVC、FEV₁、FEV₁/FVC水平变化;根据CPFE组不同病情程度^[7]将CPFE组分为重度组、中度组及轻度组,比较各组血清VEGF、TGF- β 1、IL-10及FVC、FEV₁及FEV₁/FVC水平;采用Pearson分析血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平与CPFE患者肺功能的相关性。

1.4 统计学方法

本研究数据均采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验;多组间采用方差分析,进一步两两对比采用SNK-Q检验;采用Pearson分析血清VEGF、TGF- β 1及IL-10水平与CPFE患者肺功能的相关性;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 VEGF、TGF-β1 及 IL-10 水平变化

三组 VEGF、TGF-β1 及 IL-10 水平比较: CPFE 组 > PIF 组 > 对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组血清 VEGF、TGF-β1 及 IL-10 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF(pg/mL)	TGF-β1 (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)
对照组	45	25.43±1.01	27.96±1.12	12.81±1.23
PIF 组	42	27.23±2.49 ^a	29.27±1.82 ^a	13.96±1.32 ^a
CPFE 组	41	36.93±1.25 ^{ab}	34.01±1.91 ^{ab}	17.26±1.74 ^{ab}
F 值		556.56	158.64	148.84
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 PIF 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 CPFE 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 三组肺功能水平变化

三组 FVC、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 水平比较: 对照组 > PIF 组 > CPFE 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组肺功能水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)
对照组	45	79.69±6.38	84.53±4.65	73.97±1.80
PIF 组	42	65.03±4.82 ^a	64.61±5.90 ^a	61.56±1.53 ^a
CPFE 组	41	58.01±4.25 ^{ab}	59.50±5.25 ^{ab}	54.41±1.13 ^{ab}
F 值		14.63	21.25	41.96
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 PIF 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 CPFE 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 CPFE 组不同病情程度者血清 VEGF、TGF-β1、IL-10 水平及肺功能变化

CPFE 组不同病情程度者 VEGF、TGF-β1、IL-10、FVC、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 水平比较: 重度组 > 中度组 > 轻度组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 相关性

经 Pearson 相关分析, CPFE 患者 VEGF、

TGF-β1、IL-10 水平与 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 VEGF、TGF-β1、IL-10 水平与 FEV₁、FEV₁/FVC 相关性

因素	FVC (%)		FEV ₁ (%)		FEV ₁ /FVC (%)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
VEGF	-0.453	0.014	-0.428	0.011	-0.473	0.018
TGF-β1	-0.733	0.036	-0.526	0.024	-0.547	0.026
IL-10	-0.589	0.025	-0.571	0.029	-0.657	0.031

3 讨论

CPFE 是由多种原因引起的肺间质炎症性疾病, 病变主要累及肺间质, 也可以累及肺泡上皮细胞以及肺血管^[7]。CPFE 早期的表现有咳嗽、气短, 病情逐渐加重可出现呼吸困难甚至呼吸衰竭。CPFE 在影像学特征上既有肺气肿又有肺纤维化表现, 在血液学检查中则可表现为血沉增快、免疫球蛋白增高^[8]。

既往有动物研究结果显示, VEGH 的降低可导致肺气肿的发生^[9]。VEGH 是机体血管发生和血管生成过程中重要的调控因子, 其广泛存在于血管内皮, 对于内皮细胞具有特异性, 能促进血管内皮的增殖, 增加其通透性^[10]。VEGH 受体拮抗剂可诱导肺泡隔毛细血管内皮细胞凋亡, 随着 VEGH 水平的降低, 肺泡结构改变, 进而形成肺气肿^[11]。Pearson 相关分析显示 VEGH 与 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关。可见 VEGH 水平与 CPFE 患者病情严重程度密切相关, 结果提示 VEGH 水平可辅助判断 CPFE 患者肺功能损伤情况。TGF-β1 是一种多肽结构的细胞因子, 具有调节细胞生长、分化、迁移的作用。随着对 CPFE 研究的深入, 部分学者发现 TGF-β1 可刺激成纤维细胞产生前胶原, 其与肺间质纤维化的发展及发生密切联系^[12]。有国外研究报道显示, 重度 CPFE 的 TGF-β1 水平高于轻度 CPFE,

表 3 不同病情程度 VEGF、TGF-β1、IL-10 水平及肺功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of VEGF, TGF-β1, IL-10 levels and lung function in different disease levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF (pg/mL)	TGF-β1 (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)	FVC (%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC (%)
轻度组	21	36.26±0.63	33.42±1.23	16.68±1.59	56.85±3.85	57.83±4.10	53.85±0.96
中度组	16	37.48±1.07 ^a	34.48±1.65 ^a	17.74±1.42 ^a	58.61±4.17 ^a	60.71±5.17 ^a	54.82±1.41 ^a
重度组	4	38.44±0.19 ^{ab}	35.29±1.89 ^{ab}	18.68±1.85 ^{ab}	61.84±4.39 ^{ab}	63.48±5.64 ^{ab}	55.74±1.47 ^{ab}
F 值		17.61	4.04	3.92	3.40	3.32	5.68
P 值		<0.001	0.025	0.028	0.043	0.047	0.007

注: 与中度组比较, ^a $P < 0.05$; 与重度组比较, ^b $P < 0.05$ 。

人体内血清 TGF-β1 水平的升高可提示为肺部疾病,如慢性阻塞性肺病、囊性纤维化等^[13]。本次研究结果提示 TGF-β1 可能参与了肺间质纤维化的过程,且其水平随着疾病严重程度的增加而上升,可预示 CPFE 严重程度。IL-10 是一种多细胞源、多功能的细胞因子,其主要作用是抑制和终止机体的炎症反应。诸多研究证实,IL-10 是参与肺纤维化发展过程中的重要因子之一,IL-10 在 CPFE 的患者者血清中异常升高,且其在 CPFE 的发病过程中发挥重要作用^[14]。国外有学者认为,IL-10 水平的改变可能与肺间质纤维化的严重程度呈负相关^[15]。本次研究进一步对 IL-10 因子与 CPFE 患者肺功能关系进行深入研究,结果显示,血清 IL-10 水平与 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平呈负相关。提示 IL-10 水平对 CPFE 患者肺功能损伤程度有一定的评估价值,可间接反映肺功能,同时其水平升高往往预示着 CPFE 患者疾病炎症反应程度、疾病程度较严重,与陈志勇等学者^[16]观点吻合。

综上所述,肺间质纤维化合并肺气肿患者血清 VEGF、TGF-β1 及 IL-10 水平均与肺功能呈负相关关系,三指标水平可反映肺功能的损伤程度,可用于临床判断病情严重程度。

参考文献

[1] 张威, 聂秀红, 杨强, 等. 肺间质纤维化合并肺气肿的影响因素分析及其风险预测评估模型的建立[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4557-4561+4567.

[2] 廖平, 孙莉, 张艳秋, 等. COPD 合并肺间质纤维化与血清 TGF-β1、IL-6、TNF-α 水平的相关性[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2021, 22(3): 353-357.

[3] 戴晓瑛, 王志峰, 颜洪顺, 等. 肺纤维化合并肺气肿患者血清 IGF-1 VEGF MMP-9 表达变化及其与肺功能水平的相关性分析[J]. 河北医学, 2023, 29(3): 393-397.

[4] 邓泽, 冯浩坤, 郑海明, 等. AECOPD 合并 PH 患者血清 Hcy、

Cys-C 水平与肺功能、动脉血气分析指标及肺动脉收缩压的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2657-2660.

[5] 王艳, 李菲, 黄艳, 等. 肺间质纤维化合并肺气肿临床分析[J]. 中国医药, 2019, 14(6): 866-870.

[6] 许鹏, 陈敏. 不同 NYHA 心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP 水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2488-2491.

[7] 曾绮娴, 罗勤, 赵青, 等. 肺纤维化合并肺气肿综合征并发肺动脉高压患者的临床特征分析[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 1000-1005.

[8] 张琼. 生脉饮加味对 COPD 合并肺间质纤维化患者肺功能、血气分析及血清 TGF-β1、IL-6、TNF-α 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 534-537.

[9] 池菲, 张媛媛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者并发肺间质纤维化的血清学预测指标研究[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1534-1538.

[10] Chen YY, Hu PF, Dong QZ, et al. Study on the relationship between the degree of disease progression and lung function, VEGF and inflammatory factors in children with obliterated bronchiolitis[J]. J Clin Pulmonol, 2017, 22(7): 1297-1301.

[11] 赵琳, 金晨望, 曹宪宪, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺气肿严重程度与肺功能指标的相关性[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(3): 385-388.

[12] 沙正凯, 李林静, 张祥杰, 等. 慢阻肺疾病合并肺癌患者的辅助性 T 细胞水平与疾病发生的关系[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(7): 977-982.

[13] Li N, Chen J, et al. Clinical characteristics and significance of serum TGF-β1, CTGF and TNF-α in COPD patients with pulmonary interstitial fibrosis[J]. Adv Mod Biomed, 2022, 22(24): 5.

[14] 袁雪婷, 许小毛. 老年人肺间质纤维化合并肺气肿综合征的临床特征及相关因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(1): 20-25.

[15] Liao P, Sun L, Yan Q, et al. Correlation between pulmonary interstitial fibrosis and serum levels of TGF-β₁, IL-6 and TNF-α in COPD[J]. J Beihua Univers, 2021, 22(3): 5.

[16] 陈志勇, 罗世林, 张健, 等. 慢阻肺患者血清 IL-17、IL-27 和 IL-33 水平表达及与不同临床分期 FeNO 和肺功能的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 152-155+166.

(上接第 1769 页)

[12] 马丽丽. 冠心病心绞痛行化痰通脉汤剂治疗的效果研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2): 191-193.

[13] 卫丽红, 段林. 化痰通脉汤联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中的临床疗效及安全性研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1121-1124.

[14] 时岩, 臧艳静, 张玉凤, 等. 化痰通脉汤联合氯吡格雷对缺血性脑卒中病人血清炎症因子和神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4249-4251.

[15] 刘春晓, 宋秀菊, 王莉. 益气化痰通脉汤联合穴位按摩对股骨颈骨折术后深静脉血栓形成患者血液流变学、纤维蛋白原、D-二聚体及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22): 2410-2414.

[16] 王莹威, 王静, 姜晖. 化痰活血方治疗冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)的疗效及对 sdLDL-C、hs-CRP 的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(6): 987-990.

PCT、动脉血乳酸联合肺炎严重指数在重症社区获得性肺炎患者病情以及预后中的预测作用

杨红霞^{1*} 揭凤英² 葛若星¹ 李军¹

[摘要] **目的** 探讨降钙素原(PCT)、动脉血乳酸联合肺炎严重指数(PSI)在重症社区获得性肺炎(CAP)患者病情以及预后中的预测作用。**方法** 选取2020年1月至2022年1月在监利市人民医院收治的CAP患者90例。依据PSI评分将所有患者分为高危组($n=30$)、中危组($n=30$)以及低危组($n=30$)，另选取同期健康志愿者30名作为对照组($n=30$)。按照CAP患者的预后情况将其分为存活组($n=65$)和死亡组($n=25$)。对各组研究对象的PCT、动脉血乳酸水平进行检测并比较,对PCT、动脉血乳酸分别与PSI进行相关性分析;采用ROC曲线分析PCT、动脉血乳酸水平以及PSI评分单一指标以及三者联合来判断CAP患者的预后情况。**结果** 各组PCT、动脉血乳酸水平比较:高危组>中危组>低危组>对照组,差异具有统计学意义($F=57.923, 14.061, P<0.05$)。经pearson相关分析得出,PCT、动脉血乳酸与PSI均呈正相关。与死亡组相比,存活组患者的PCT、动脉血乳酸水平与PSI评分均呈显著下降($t=5.364, 8.264, 9.264, P<0.05$)。经ROC回归分析显示,三者联合用于判断CAP患者预后的敏感度和特异度均显著高于单独时的数值,且在AUC也显著高于单独时的值。**结论** PCT、动脉血乳酸与PSI联合应用于CAP患者的病情诊断和预后判断中具有较高的价值。

[关键词] 降钙素原;动脉血乳酸;肺炎严重指数;重症社区获得性肺炎

Correlation between the severity index of PCT and arterial blood lactate combined with pneumonia and the prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia

YANG Hongxia^{1*}, JIE Fengying², GE Ruoxing¹, LI Jun¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jianli People's Hospital, Jingzhou, Hubei, China, 433300; 2. Department of Critical Care Medicine, Wuhan Third Hospital and Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430060)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of procalcitonin (PCT), arterial blood lactate combined with pneumonia severity index (PSI) in the condition and prognosis of patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** 90 patients with CAP admitted to our hospital from January 2020 to January 2022 were selected. According to PSI scores, all patients were divided into the high-risk group ($n=30$), the medium-risk group ($n=30$), and the low-risk group ($n=30$). In addition, 30 patients who underwent healthy physical examination during the same period were selected as the control group ($n=30$). Patients with CAP were divided into a survival group ($n=65$) and a death group ($n=25$) according to their prognosis. The PCT, arterial lactate level and PSI index of each group were recorded and compared, and the correlation between PCT and arterial lactate and PSI was analyzed respectively. The prognosis of CAP patients was determined by the ROC curve analysis of PCT, arterial lactate level and PSI score. **Results** PCT and arterial blood lactate levels: high-risk group > medium-risk group > and low-risk group > control group, the

基金项目:武汉市卫生计生科研基金资助(WX19C33)

作者单位:1. 监利市人民医院呼吸与危重症医学科,湖北,荆州 433300

2. 武汉市第三医院暨武汉大学同仁医院重症医学科,湖北,武汉 430060

*通信作者:杨红霞, E-mail: xiayh686@163.com

difference was statistically significant ($F=57.923, 14.061, P<0.05$). According to Pearson regression analysis, PCT and arterial lactate were positively correlated with PSI. Compared with the death group, PCT, arterial lactate level and PSI score were significantly decreased in the survival group ($t=5.364, 8.264, 9.264, P<0.05$). The ROC regression analysis showed that the sensitivity and specificity of the three combined to determine the prognosis of patients with CAP were significantly higher than that of the single value, and the AUC was also significantly higher than that of the single value. **Conclusion** The combined application of PCT, arterial lactate and PSI in the diagnosis of patients with CAP has a high value.

[KEY WORDS] PCT; Arterial blood lactic acid; Pneumonia severity index; CAP

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是指患者在医院外患有的肺实质炎症性疾病,其病原体主要有肺炎链球菌、支原体等^[1]。在临床上较为常见,患有CAP的患者在临床上主要表现为发热,咳嗽以及胸膜疼痛等,严重影响患者的身心健康^[2]。据国外研究显示^[3],CAP的发病速度较快,病情凶险,如不及时对发生CAP的患者进行治疗,其会出现以肺部损害为主的多器官功能障碍综合征,给患者的生命造成威胁。如果能在早期对该疾病及时发现并治疗,对患者的病情发展和预后有着重要的意义。在临床上,肺炎炎症指数(Pneumonia inflammation index, PSI)已经普遍应用于肺炎患者的病情评估^[4]。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是临床上常常被用作评价感染程度的指标之一,在患者机体发生感染时,其水平会显著上升^[5]。动脉血乳酸能够反映出组织灌注以及细胞代谢的情况,动脉血乳酸水平的上升常常表示患者的病情较严重且预后不佳^[6]。且经相关研究表明,对CAP患者进行实时的检测动脉血乳酸的水平能够掌握其病情的发展,治疗疗效以及预后情况等。因此本次研究将采用PCT、动脉血乳酸联合PSI的方式,探究其与CAP患者的病情以及预后的相关性,为临床其他研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本次研究选取了监利市人民医院在2020年1月至2022年1月期间收治的CAP患者90例,其中男50例,女40例,年龄40~80岁。其中有合并心血管疾病的9例,糖尿病的8例,脑血管疾病的5例。依据PSI评分^[4]将所有患者分为三组,分别为高危组30例,中危组30例,低危组30例。PSI评分由年龄、基础疾病(肾病、肝病、肿瘤、脑血管疾病、充血性心力衰竭)、实验室检查指标(血氧指数、血细胞比容、血糖、血钠、BUN、动脉血pH、胸

腔积液)、体征(体温及脉搏、收缩压、R、意识状态改变)等项目组成,按评分高低分级, ≤ 90 分为低危,91~130分为中危, >130 分为高危。另匹配性别、年龄、基础疾病情况取同期健康志愿者30名作为对照组。根据患者的30d的预后将其分为死亡组(25例)和存活组(65例)。所有研究对象对本次研究均知情。

纳入标准:①临床资料完整者;②年龄在40~80岁之间者;③无家族精神病史;④无严重自身免疫性疾病者;⑤非妊娠期或哺乳期妇女者。排除标准:①严重肝肾等重要器官不全者;②伴有其他多发病的患者;③伴有肺癌的患者;④伴有凝血功能障碍的患者;⑤药物中毒者。

1.2 检测方法

本次研究的所有患者在入院后即抽取其2~4 mL左右的肘静脉血液,并利用离心机以3 000 r/min的速度进行10 min(离心半径为10 cm)的离心处理,在离心后,吸取其上层血清。血清PCT的表达检测方法:采用迈瑞BS-2000全自动生化分析仪测定,试剂盒由上海酶联生物科技有限公司生产。血乳酸水平检测方法:抽取患者的桡动脉血液2 mL进行血气分析,检测其血乳酸水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料用例数 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用Person相关性分析方法;检测敏感度和特异度采用ROC曲线法分析。当 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

各组性别、平均年龄、病程、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)以及合并疾病类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
高危组	30	16/14	65.12±10.45	22.48±5.29
中危组	30	17/13	65.29±10.02	22.48±5.69
低危组	30	16/14	66.23±10.29	22.49±5.20
对照组	30	15/15	64.29±10.28	22.64±5.48
χ^2/F 值		0.268	0.956	1.024
P值		0.966	0.257	1.024

2.2 各组PCT、动脉血乳酸水平比较

各组PCT、动脉血乳酸水平:高危组>中危组>低危组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 各组PCT、动脉血乳酸比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PCT, arterial blood lactic acid in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	动脉血乳酸(mmol/L)
高危组	30	28.15±6.23 ^{abc}	3.56±0.99 ^{abc}
中危组	30	18.59±5.26 ^{bc}	1.82±0.56 ^{bc}
低危组	30	10.23±5.29 ^c	1.32±0.38 ^c
对照组	30	0.08±0.01	1.02±0.16
F值		57.923	14.061
P值		0.000	0.000

注:与中危组比较,^a $P<0.05$;与低危组比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 PCT、动脉血乳酸与PSI相关性分析

经pearson回归分析显示,PCT、动脉血乳酸与PSI均呈正相关($r=0.822, 0.617, P<0.05$)。

2.4 不同预后患者一般资料、PCT、动脉血乳酸水平与PSI评分比较

存活组、死亡组患者的性别、年龄、病程、BMI及合并疾病类型比较差异均无统计学意义($P>0.05$),存活组的PCT、动脉血乳酸水平与PSI评分均显著低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.5 PCT、动脉血乳酸与PSI以及三者联合判断CAP患者预后情况

经ROC曲线分析提示,三者联合用于诊断CAP患者预后的敏感度和特异度均显著高于单独进行检测时的敏感度和特异度,差异具有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析相关数值。见表4、图1。

表3 不同预后患者一般资料、PCT、动脉血乳酸水平与PSI评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of general data, PCT, arterial blood lactate level and PSI score in patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	PCT(ng/mL)	动脉血乳酸(mmol/L)	PSI评分(分)
存活组	65	36/29	65.16±10.71	22.45±5.36	15.90±2.26	1.84±0.27	112.45±20.36
死亡组	25	13/12	65.22±10.15	22.49±5.71	27.02±4.62	3.26±0.46	165.48±18.59
χ^2/t 值		0.083	0.024	0.031	13.513	12.770	9.264
P值		0.773	0.981	0.975	<0.001	<0.001	0.001

表4 PCT、动脉血乳酸与PSI以及三者联合判断CAP患者预后ROC曲线

Table 4 PCT, arterial lactate, PSI and their combination to determine the prognostic ROC curve of CAP patients

指标	截断值	敏感度	特异度	约登指数	AUC
PCT	24.13(ng/mL)	0.732	0.943	0.69	0.791
动脉血乳酸	2.61(mmol/L)	0.775	0.945	0.73	0.814
PSI评分	132.45(分)	0.836	0.962	0.81	0.875
三者联合		0.9345	0.965	0.91	0.912

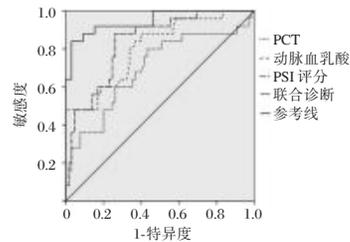


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

CAP是威胁人类健康的主要传染病,且近年来随着人们生活方式的改变,居住环境的恶化以及新型病毒的出现,CAP的发生率呈逐年上升的趋势^[7]。且据相关研究显示,高龄和抵抗力降低也是诱发CAP的主要因素^[8]。发生CAP的患者常常由于病情发展迅速,未及时治疗造成其预后较差,尤其对于老年患者,其由于自身合并疾病较多、抵抗力较低等原因导致其预后更差^[9-11]。对于CAP的诊断,以往临床上主要采取胸片或者CT的方式,但经临床研究发现,这两种方式的敏感度和特异度均不高,且这写方式的费用较昂贵,对患者的辐射较强,在CAP的诊断中的价值不高^[12]。因此寻找一种有效简便的用于诊断CAP病情严重程度以及预后的方式具有重要的意义。

PCT是一种新的具有创新意义、用于诊断及监控严重细菌感染及脓毒血症、败血症等疾病的理想标准。当机体受到严重细菌、真菌、寄生虫感染以及脓毒症和多脏器功能衰竭时,PCT在血浆中的水平会显著上升,在24 h内会达到峰值,而局

部的感染以及较轻的感染不会使其水平上升。PCT在机体内的稳定性较高,不易受到其它因素的影响。因此PCT是近些年来用于诊断机体感染情况的主要指标之一^[13-14]。乳酸是葡萄糖无氧氧化的最终代谢产物,其主要产生于肌肉、骨骼以及红细胞中,经过肝脏代谢后可由肾分泌排泄。如组织或者细胞灌注以及氧合欠佳时,乳酸均会有所上升^[15]。其中王雪婷学者在对动脉血乳酸的研究中发现,对于重症监护中,动脉血乳酸的上升表示患者组织灌注出现异常,而对其进行动态监测能够判断患者的预后^[16]。在对患者进行治疗后,如患者的动脉血乳酸显著下降,则代表后患者的预后较好,反之则差。医务人员采用PSI来判断CAP患者的病情严重程度指标,该评分分值能够决定患者后续的治疗方式,还可以对患者的预后情况进行预测^[17]。

在Yoon JR等^[18]的研究中发现,与正常人相比,CAP患者的PCT水平显著上升。发生CAP的患者的PCT、动脉血乳酸水平以及PSI指数均显著高于正常人。这表明随着CAP患者的病情不断加重,患者的PCT、动脉血乳酸水平以及PSI评分也在不断上升。对PCT、动脉血乳酸和PSI作相关性分析发现,PCT、动脉血乳酸与PSI均呈正相关。PCT不仅是一项评估以及预测感染的指标,其在CAP患者的预后中也具有重要的预测价值。对于预后较差的CAP患者,其水平显著高于预后较好的患者。对上述三种指标采用ROC回归曲线提示血清PCT、动脉血乳酸以及PSI指数三者联合用于判断CAP患者的预后的价值高于单独进行检测时的临床价值。

综上所述,血清PCT、动脉血乳酸以及PSI指数三者联合的检测能够准确反映CAP患者的病情严重程度以及其预后情况,在临床上具有重要的价值,值得临床进一步大力推广应用。

参考文献

- [1] Serota DP, Elizabeth SM, Kraft CS, et al. Severe Community-Acquired Pneumonia due to *Acinetobacter baumannii* in North America: Case Report and Review of the Literature [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 8(4):242-251.
- [2] Monreal MF, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients [J]. *Eur Respir J*, 2018, 48(suppl 60):OA3025.2018, 8(5):479-482.
- [3] Huang J, Guo J, Huang W, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. [J]. *Medicine*, 2019, 7(9):9-20.
- [4] 吴乐天, 周健铨, 皮红泉, 等. 维生素D水平与小儿肺炎炎症指标相关性分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(1):83-86.
- [5] Mathur P, Misra M, Rajkumari N, et al. Procalcitonin as a Predictor of Sepsis and Outcome in Severe Trauma Patients: A Prospective Study [J]. *J Lab Med*, 2020, 8(2):56-66.
- [6] 袁文浩, 曾凌空, 蔡保欢, 等. 动脉血乳酸对于新生儿休克严重程度和预后判断的价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 9(1):33-40.
- [7] Jing Z, Weiping H, Yi H, et al. Blind Spots of Traditional Microbiological Tests for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults and Availability of Nonculture Techniques: A Nationwide Survey of Physicians in China [J]. *J Infect Dis*, 2018, 7(9):4517-4522.
- [8] Bassetti M, Russo A, Cilloniz C, et al. Ceftaroline for Severe Community-Acquired Pneumonia: A Real-World Two-Center Experience in Italy and Spain [J]. *Int J Antimicrob AG*, 2020, 8(3):970-972.
- [9] 李洪艳. 糖皮质激素在老年重症社区获得性肺炎治疗中的临床价值[J]. *世界最新医学信息文摘(电子版)*, 2018, 8(4):11-20.
- [10] 宋元林, 张洪春, 刘清泉, 等. 重症社区获得性肺炎治疗的现状与展望[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 5(6):120-123.
- [11] Hopkins TM, Juang P, Weaver K, et al. Outcomes of Macrolide Deescalation in Severe Community-acquired Pneumonia [J]. *Clin Ther*, 2019, 8(8):28-30.
- [12] Iwasawa Y, Hosokawa N, Harada M, et al. Severe Community-acquired Pneumonia Caused by *Acinetobacter baumannii* Successfully Treated with the Initial Administration of Meropenem Based on the Sputum Gram Staining Findings [J]. *Internal Med*, 2019, 27(2):308-312.
- [13] Thomas-Rüddel DO, Bernhard P, Matthias K, et al. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia [J]. *Crit Care*, 2018, 8(10)18-23.
- [14] William, Shomali, Ray, et al. Corrigendum to "Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia?" [Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 76(2):158-161]. [J]. *Diagn Microb Infect Dis*, 2019, 8(9):526-539.
- [15] 姚运海, 赵卫峰, 甘建和. 终末期肝病模型联合动脉血乳酸对乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭预后的评价: 97例患者的回顾性分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 12(7):174-184.
- [16] 王雪婷, 高雪花, 曹雯, 等. 血乳酸联合中心静脉-动脉血二氧化碳分压差与动脉-中心静脉血氧含量差比值预测脓毒性休克患者预后的应用价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 8(21):7-20.
- [17] 黄珮琪, 陆小霞, 陈和斌, 等. mNGS技术在儿童重症肺炎病原学诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(3):356-359.
- [18] Yoon JR, Yang SH, Shin YS. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Orthop*, 2018, 16(31):46-51.

血清Hcy、TNF- α 及sIL-2R水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系

王丽杰¹ 李娜^{2*} 何君¹ 吕德全¹

【摘要】目的 分析血清同型半胱氨酸(HCY)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)水平与急性胰腺炎(AP)患者病情严重程度及预后的关系。方法 选取2020年3月至2022年3月黑龙江省铁力市人民医院收治的107例AP患者设为观察组。根据病情严重程度分为轻症组(轻症急性胰腺炎)86例及重症组(重症急性胰腺炎)21例。另选取本院同期健康体检者52名为对照组。比较不同人群、观察组不同病情程度血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分,采用Pearson相关性分析血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平与BISAP评分的关系。比较重症组不同预后情况一般资料及血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平。采用二元Logistic回归分析重症组患者预后不良的危险因素。结果 观察组血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组中重症组Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分均显著高于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经Pearson直线相关性分析得:Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平与BISAP评分呈正相关($P < 0.05$)。预后良好组16例,预后不良组5例。两组性别、年龄、发病至入院时间、甘油三酯、白细胞计数、血小板计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组血肌酐、C反应蛋白、尿素氮、BISAP评分、Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。以是否预后不良为因变量,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二元Logistic回归模型进一步分析,结果显示血肌酐 $>133 \mu\text{mol/L}$ 、C反应蛋白 $>10 \text{ mg/L}$ 、尿素氮 $>7.1 \text{ mmol/L}$ 、BISAP评分 >3 分、Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 、TNF- $\alpha > 8.1 \text{ pg/mL}$ 、sIL-2R $>296 \text{ U/mL}$ 是影响AP患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。结论 血清Hcy、TNF- α 及sIL-2R与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后关系密切相关,通过检测上述指标可尽早评估患者病情进展及预后,三指标可为指导临床制定干预措施提供依据。

【关键词】 血清同型半胱氨酸;肿瘤坏死因子- α ;可溶性白细胞介素2受体;急性胰腺炎

Relationship between serum Hcy, TNF- α and sIL-2R levels and the severity and prognosis of acute pancreatitis patients

WANG Lijie¹, LI Na^{2*}, HE Jun¹, LV Dequan¹

(1. Department of Gastroenterology, Tieli People's Hospital, Yichun, Heilongjiang, China, 152500; 2. Department of Ultrasound, Beijing Sijiqing Hospital, Beijing, China, 100000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the relationship between serum homocysteine (HCY), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptor (SIL2R) levels and the severity and prognosis of acute pancreatitis (AP) patients. **Methods** 107 AP patients admitted to Tieli People's Hospital of Heilongjiang Province from March 2020 to March 2022 were selected as observation group. According to the severity of the disease, they were classified into the mild group of 86 cases (mild acute pancreatitis) and the severe group of 21 cases (severe acute pancreatitis). In addition, 52 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of Hcy, TNF- α , sIL-2R

基金项目:黑龙江省自然科学基金(H202001342)

作者单位:1.黑龙江省铁力市人民医院消化内科,黑龙江,伊春 152500

2.北京市四季青医院超声科,北京 100000

*通信作者:李娜, E-mail:13845801616@163.com

and BISAP score were compared among different populations and observation groups with different disease degrees. Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum levels of Hcy, TNF- α , sIL-2R and BISAP score. The general information of different prognosis and serum levels of Hcy, TNF- α and sIL-2R in the severe group were compared. The risk factors of poor prognosis were analyzed by binary Logistic regression.

Results Serum Hcy, TNF- α , sIL-2R levels in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of Hcy, TNF- α , sIL-2R and BISAP scores in the severe group were significantly higher than those in the mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that the levels of Hcy, TNF- α and sIL-2R were positively correlated with BISAP score ($P<0.05$). There were 61 cases in the good prognosis group and 5 cases in the poor prognosis group. There were no significant differences in gender, age, time from onset to admission, triglyceride, white blood cell count, and platelet count between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in serum creatinine, C-reactive protein, urea nitrogen, BISAP score, Hcy, TNF- α and sIL-2R levels between the two groups ($P<0.05$). The results showed that serum creatinine $>133 \mu\text{mol/L}$, C-reactive protein $>10 \text{ mg/L}$, urea nitrogen $>7.1 \text{ mmol/L}$, BISAP score >3 , Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, TNF- $\alpha >8.1 \text{ pg/mL}$, sIL-2R $>296 \text{ U/mL}$ were the risk factors affecting the prognosis of AP patients ($P<0.05$).

Conclusion Serum Hcy, TNF- α and sIL-2R are closely related to the severity and prognosis of patients with acute pancreatitis, and the detection of these indicators can evaluate the progression and prognosis of patients as early as possible, and the three indicators can provide evidence for clinical intervention.

[KEY WORDS] HCY; TNF- α ; sIL-2R; AP

急性胰腺炎(Acute pancreatitis, AP)是由于突发性的胰腺自身消化所引起的炎症反应,可分为轻症急性胰腺炎及重症急性胰腺炎。据近年统计,约10%~20%的胰腺炎属于重症急性胰腺炎,可出现局部胰腺渗出、坏死等症状,亦可伴随全身器官功能衰竭^[1]。AP若未积极救治,病死率约在30%~50%^[2]。因此,尽早诊断和治疗AP,对缓解该病情进展,促使疾病转归具有重要意义。国内外诸多研究表明,细胞因子和炎症介质所产生的瀑布样级联反应引起的免疫系统过度激活是AP早期全身炎性反应综合征的关键原因^[3-4]。基于炎症介质学说,有文献报道监测同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子可帮助阐明AP病理生理机制^[4]。同时也有研究证实可溶性白细胞介素2受体(Soluble interleukin 2 receptor, sIL-2R)与全身感染性疾病炎症反应具有一定关系^[5]。sIL-2R可与白介素-2相结合,发生免疫抑制反应。本文旨在分析血清Hcy、TNF- α 及sIL-2R水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月至2022年3月黑龙江省铁力市人民医院收治的107例AP患者设为观察组。

纳入标准:①临床及随访资料无丢失;②AP符合中华医学消化病学会胰腺病学组所制定《中国急性胰腺炎诊治指南》的相关诊断标准^[6];③重症急性胰腺炎满足以下情况:器官衰竭、合并假性囊肿、胰腺坏死、CT分级Ⅱ级以上;④依从性良好者;⑤意识清晰,可正常沟通者。排除标准:①存在精神疾病;②合并有其他系统疾病或器质性病变者;③合并慢性感染性疾病。其中男63例,女44例,平均年龄(50.27 \pm 3.92)岁,平均发病至入院时间(16.53 \pm 4.26)h,根据病情严重程度^[6]分为轻症组(轻症急性胰腺炎)86例及重症组(重症急性胰腺炎)21例。另选取同期于本院健康体检者52名为对照组,无基础疾病,且无其他可能影响本研究结果的炎症性疾病。其中男30名,女22名,平均年龄(49.26 \pm 3.67)岁。两组一般临床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,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清Hcy、TNF- α 及sIL-2R检测方法

观察组于入院当日、对照组于体检当日空腹状态抽取静脉血5 mL,离心机进行离心(3 500 r/min,离心半径10 cm,15 min),采集上清液,放置冰箱-40 $^{\circ}\text{C}$ 进行冷藏。采用荧光偏振免疫法检测血清Hcy,采用酶联免疫吸附法检测TNF- α 及

sIL-2R。Hcy、TNF- α 试剂盒来自上海广锐生物科技有限公司，sIL-2R试剂盒来自上海西唐生物科技有限公司。

1.2.2 床旁严重度指数(Bedside severity index, BISAP)评分

AP患者入院后立采用BISAP^[7]行评价，BISAP标准：主要包含年龄、意识障碍、系统炎症反应综合征、尿素氮及胸膜渗出，每项计1分，共5分，评分越高提示AP患者病情越严重。

1.2.3 随访

AP患者入院后进行3个月随访，随访时间截止2022年6月，通过电话等方式了解患者预后情况，进行分组，分为预后良好组(未发生多器官功能障碍症及死亡)与预后不良组(发生多器官功能障碍症或死亡)^[7]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析，计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述，两两间使用 t 检验，多组间采用 F 检验；计数资料通过 $n(\%)$ 表示，并采用 χ^2 检验；采用Pearson相关性分析血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平与BISAP评分的关系；采用二元Logistic回归分析重症组患者预后不良的危险因素；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同人群血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分比较

观察组血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同人群血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Hcy, TNF- α , sIL-2R levels and BISAP scores among different populations ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α (pg/mL)	sIL-2R (pg/mL)	BISAP 评分(分)
对照组	52	7.33 \pm 2.54	31.88 \pm 6.53	14.86 \pm 2.15	
观察组	107	11.57 \pm 4.21	97.88 \pm 10.84	39.62 \pm 6.59	2.09 \pm 1.13
t 值		6.688	40.444	26.382	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	

2.2 观察组不同病情程度血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分比较

观察组中重症组Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分均显著高于轻症组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 观察组不同病情程度血清Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平及BISAP评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of serum Hcy, TNF- α , sIL-2R and BISAP score in the observation group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α (pg/mL)	sIL-2R (pg/mL)	BISAP 评分(分)
轻症组	86	10.59 \pm 3.72	88.93 \pm 8.42	35.68 \pm 5.88	1.75 \pm 0.68
重症组	21	15.61 \pm 4.88	134.54 \pm 12.83	55.78 \pm 8.02	3.50 \pm 1.53
t 值		5.198	19.890	13.017	7.938
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平与BISAP评分的相关性分析

经Pearson直线相关性分析得：Hcy($r=0.637$)、TNF- α ($r=0.598$)、sIL-2R($r=0.622$)水平与BISAP评分呈正相关($P < 0.05$)。

2.4 重症组不同预后者一般资料及Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平比较

预后良好组16例，预后不良组5例。两组性别、年龄、发病至入院时间、甘油三酯、白细胞计数、血小板计数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组血肌酐、C反应蛋白、尿素氮、BISAP评分、Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 重症组不同预后者一般资料及Hcy、TNF- α 、sIL-2R水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the general data and levels of Hcy, TNF- α and sIL-2R among different pre-treatment groups ($\bar{x} \pm s$)

因素	预后良好组 ($n=16$)	预后不良组 ($n=5$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	11/5	4/1	0.236	0.626
年龄(岁)	49.88 \pm 4.27	50.31 \pm 4.39	0.195	0.847
发病至入院时间(h)	16.18 \pm 4.01	16.56 \pm 4.31	0.182	0.857
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	117.35 \pm 25.07	163.42 \pm 27.48	3.512	0.002
甘油三酯(mmol/L)	5.51 \pm 1.25	4.66 \pm 1.18	1.342	0.195
白细胞计数($\times 10^9/L$)	15.20 \pm 3.07	15.94 \pm 3.20	0.466	0.646
血小板计数($\times 10^9/L$)	101.18 \pm 15.37	99.86 \pm 15.15	0.168	0.868
C反应蛋白(mg/L)	218.81 \pm 30.54	253.63 \pm 33.07	2.185	0.041
尿素氮(mmol/L)	7.33 \pm 1.83	12.10 \pm 2.75	4.523	<0.001
BISAP评分(分)	3.08 \pm 1.17	4.86 \pm 1.91	2.555	0.019
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	13.25 \pm 4.52	23.42 \pm 5.83	4.113	<0.001
TNF- α (pg/mL)	130.37 \pm 14.88	147.92 \pm 15.94	2.267	0.035
sIL-2R(pg/mL)	53.06 \pm 6.23	64.49 \pm 7.63	3.406	0.003

2.5 重症组患者预后不良的危险因素分析

以是否预后不良为因变量，将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二元Logistic回归模型进一步分析，结果显示血肌酐 $>133 \mu\text{mol/L}$ 、C反

应蛋白>10 mg/L、尿素氮>7.1 mmol/L、BISAP评分>3分、Hcy≥15 μmol/L、TNF-α>8.1 pg/mL、sIL-2R>296 U/mL是影响AP患者预后不良的危险因素(P<0.05)。见表4。

表4 二元Logistic回归分析AP患者预后不良的危险因素

Table 4 Binary Logistic regression analysis of the risk factors for poor prognosis in AP patients

因素	赋值	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR(95% CI)值	P值
血肌酐	0=44~133 μmol/L, 1=>133 μmol/L	3.124	0.373	4.628	3.824(1.333~7.523)	0.015
C反应蛋白	0=0~10 mg/L, 1=>10 mg/L	2.183	0.253	6.483	2.886(1.213~6.851)	0.002
尿素氮	0=3.2~7.1 mmol/L, 1=>7.1 mmol/L	2.357	0.314	5.826	3.514(1.251~7.010)	0.008
BISAP评分	0=0~3分, 1=>3分	3.657	0.425	4.218	4.068(2.182~8.141)	0.026
Hcy	0=<15 μmol/L, 1≥15 μmol/L	3.157	0.731	18.693	23.500(6.608~98.471)	<0.001
TNF-α	0=0~8.1 pg/mL, 1=>8.1 pg/mL	2.127	0.669	10.102	8.390(2.261~31.132)	0.001
sIL-2R	0=296 U/mL, 1=>296 U/mL	2.076	0.653	9.742	7.973(2.217~28.671)	0.002

3 讨论

当前,AP发病机制尚未完全清楚,多数学者认为其与炎症反应相关。Hcy是人体内含硫氨基酸代谢期间重要的中间产物,胰腺组织受损时AP患者体内血清Hcy水平急骤上升,且随着时间的推移,可造成炎症细胞被激活,进而加快大量炎症因子的释放,从而加重AP患者的病情^[8-9]。血Hcy升高对血管内皮有毒性,可导致内皮功能障碍和促进动脉粥样硬化;且Hcy可干扰凝血-抗凝血之间的平衡,促进血栓形成,导致心脏血管功能受损;同时Hcy可释放炎症介质,使AP患者炎症反应增加^[10]。李会东等^[11]提出,Hcy水平上升是影响AP患者内皮功能障碍及微血管循环障碍的重要原因。本次研究显示,随着AP患者病情进展,Hcy水平亦不断上升;Pearson直线相关性显示,Hcy与BISAP评分呈正相关;二元Logistic回归模型分析显示,Hcy是影响AP患者预后不良的危险因素。结果提示,Hcy水平在AP患者病情发展中具有一定作用,或可判断重症急性胰腺炎患者预后情况。

TNF-α是单核巨噬细胞所产生的肽类激素,本身可参与机体正常炎症及免疫反应^[12]。既往有研究显示,TNF-α是AP发病过程中最早出现上升的细胞因子,其通过诱导炎症因子释放大量促炎细胞因子,如白介素-1、白介素-6等;TNF-α通过上调细胞表面黏附分子、调节细胞趋化功能及损伤内皮功能、降低有效血量、增加毛细血管通透性等方式,可造成胰腺组织局部刺激胰腺外其他器官^[13]。本次研究结果显示TNF-α与BISAP评分呈正相关,TNF-α是影响AP患者预后不良的危险因素。可见动态监测AP患者TNF-α水平可准确评估患者病情进展及预后。

sIL-2R作为T细胞膜活化的产物,是重要的免疫抑制介质,其对于刺激淋巴细胞活化具有一定影响,且可与IL-2相结合,阻断内分泌效应,进而造成免疫反应过度^[14]。有国外学者发现,重症急性胰腺炎sIL-2R水平高于轻症急性胰腺炎^[15]。本次研究结果说明sIL-2R水平随着疾病严重程度的增加而上升,提示该指标可判断AP患者疾病发生、发展情况。二元Logistic回归模型进一步分析结果显示sIL-2R是影响AP患者预后不良的危险因素,与既往研究观点一致^[14]。

综上所述,血清Hcy、TNF-α及sIL-2R与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后关系密切相关,通过检测上述指标可尽早评估患者病情进展及预后,三指标可为指导临床制定干预措施提供依据。

参考文献

- [1] 陈晨晖,程楠,彭伟,等.急性胰腺炎患者外周血ATG5、miR-30-5p水平与患者病情严重程度及预后的关系[J].检验医学与临床,2022,19(14):1886-1890.
- [2] 陈明,季红莉,付万发.血清人抗茵肽LL-37与急性胰腺炎患者严重程度及预后的关系[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):760-764.
- [3] 邓中波,叶淳娟,徐玉龙.血清血小板平均体积CRP纤维蛋白原与急性胰腺炎患者病情程度和预后转归的关系分析[J].河北医学,2022,28(4):670-675.
- [4] Sirchak YS, Barani VY, Petrichko OI, et al. Peculiarities Of Changes In Homocysteine Levels Depending On Vitamin Status In Patients With Chronic Pancreatitis And Type 2 Diabetes [J]. Wiad Lek, 2021, 74(1):98-101.
- [5] 高雅丽,王云霞,郭艳,等.血清高迁移率族蛋白B1和可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(1):48-53.
- [6] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J].中华消化杂志,2004,24(3):190-192.

(下转第1786页)

超声检测子宫下段瘢痕愈合情况及血清 MMP-1、COX-2 对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的预测价值

杨姗姗* 孙桂霞 申巧俐²

[摘要] **目的** 探究超声检测子宫下段瘢痕愈合情况及血清基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、环氧合酶-2(COX-2)对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的预测价值。**方法** 纳入2018年3月至2022年12月期间山西省儿童医院、山西省妇幼保健院产科210例计划进行阴道分娩的二胎瘢痕子宫产妇为研究对象,于孕晚期采用超声测量子宫下段厚度,评估瘢痕愈合情况,并采集产妇外周静脉血检测血清MMP-1、COX-2水平,统计妊娠结局,将患者分为结局良好组($n=158$)和结局不良组($n=52$),比较两组子宫瘢痕愈合情况超声检测结果及血清MMP-1、COX-2水平,采用Logistic回归分析二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清MMP-1、COX-2水平单独及联合预测二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的价值。**结果** 结局不良组子宫下段厚度小于结局良好组,瘢痕愈合分级低于结局良好组,血清MMP-1、COX-2水平高于结局良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Logistic多因素回归分析显示,MMP-1、COX-2、子宫下段厚度均为二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的独立影响因素($P<0.05$);ROC曲线显示,MMP-1、COX-2、子宫下段厚度联合预测不良妊娠结局的敏感度、特异度、曲线下面积分别为0.962、0.753、0.952。**结论** 二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局与子宫下段瘢痕愈合情况、血清MMP-1和COX-2水平密切相关,MMP-1、COX-2、子宫下段厚度联合检测对妊娠结局具有一定的预测价值。

[关键词] 瘢痕子宫;彩色多普勒超声;基质金属蛋白酶-1;环氧合酶-2

Ultrasound detection of lower uterine scar healing and predictive value of serum MMP-1 and COX-2 on pregnancy outcomes of vaginal delivery in second-child patients with scarred uterus

YANG Shanshan^{1*}, SUN Guixia¹, SHEN Qiaoli²

(1. Department of Obstetrics, Shanxi Provincial Children's Hospital, Shanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030006; 2. Obstetrics, Fenyang Hospital, Fenyang, Shanxi, China, 032200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the ultrasound detection of lower uterine scar healing and predictive value of levels of serum matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) on pregnancy outcomes of vaginal delivery in second-child patients with scarred uterus. **Methods** 210 second child puerperae with scarred uterus who planned to undergo vaginal delivery in Department of Obstetrics of Shanxi Provincial Children's Hospital, Shanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital from March 2018 to December 2022 were included as the study subjects. Ultrasound was used to measure the lower uterine segment thickness in the third trimester of pregnancy, and the scar healing was assessed and the peripheral venous blood of puerperae was collected to detect the levels of serum MMP-1 and COX-2, and the pregnancy outcomes were counted. The patients were divided into the good outcome group ($n=158$) and the poor outcome

基金项目:基金项目;吕梁市重点研发项目(2020SHF246)

作者单位:1. 山西省儿童医院山西省妇幼保健院产科,山西,太原030006

2. 山西省汾阳医院产科,山西,汾阳032200

*通信作者:杨姗姗, E-mail: yangshanshan1204@163.com

group($n=52$), and the uterine scar healing, ultrasound detection results and serum MMP-1 and COX-2 levels were compared between both groups. The influencing factors of pregnancy outcomes of vaginal delivery in second-child patients with scarred uterus were analyzed by logistic regression analysis. The value of serum MMP-1 and COX-2 alone and in combination in predicting pregnancy outcomes in second-child patients with scarred uterus undergoing vaginal delivery was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The lower uterine segment thickness in the poor outcome group was thinner than that in the good outcome group, and the scar healing grading was lower than that in the good outcome group while the levels of serum MMP-1 and COX-2 were higher than those in the good outcome group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that MMP-1, COX-2 and lower uterine segment thickness were independent influencing factors of poor pregnancy outcomes of vaginal delivery in second-child patients with scarred uterus ($P<0.05$). The ROC curve revealed that the sensitivity, specificity and the area under the curve of the combination of MMP-1, COX-2 and lower uterine segment thickness in predicting poor pregnancy outcomes were 0.962, 0.753 and 0.952 respectively. **Conclusion** The pregnancy outcomes of vaginal delivery are closely related to the healing of lower uterine scar and the levels of serum MMP-1 and COX-2 in second-child patients with scarred uterus, and the combined detection with MMP-1, COX-2 and lower uterine segment thickness has certain predictive value on pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] Scarred uterus; Color Doppler ultrasound; MMP-1; COX-2

随着二胎政策的放开,越来越多的家庭选择生育二胎,但对于有剖宫产史的孕产妇来说,瘢痕子宫是不容忽视的重要问题^[1]。瘢痕子宫的潜在并发症如子宫破裂、出血等,易对母婴的健康构成严重威胁,全面评估和监测瘢痕子宫情况对妊娠和分娩过程至关重要。超声检测技术是一种广泛应用的无创性工具,可了解子宫的结构和功能,发现潜在异常,对于评估瘢痕子宫的子宫下段瘢痕愈合情况有显著优势,但其对妊娠结局的预测价值尚缺少相关报道^[2]。近年来的研究发现,基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在瘢痕修复和妊娠中有重要作用^[3-4]。MMP-1是一种涉及细胞外基质降解的酶,与子宫的重塑和扩张密切相关;COX-2是一种参与前列腺素合成的炎症介质,对分娩过程具有调节作用。目前临床实践中,对于瘢痕子宫的管理较为保守,许多医生倾向于为这类患者选择剖宫产,以减少潜在的风险。若能通过超声检测和生物标志物水平的监测,准确评估分娩的风险,可为患者提供更个性化的分娩选择^[5]。本研究旨在探讨超声检测子宫下段瘢痕愈合情况及血清 MMP-1、COX-2 对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局的预测价值,详述如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2018 年 3 月至 2022 年 12 月期间山西省

儿童医院。山西省妇幼保健院产科 210 例计划进行阴道分娩的二胎瘢痕子宫产妇为研究对象。纳入标准:年龄 18~45 岁;预计将进行二胎阴道分娩的瘢痕子宫患者;有剖宫产史,第二次怀孕时间距离第一次剖宫产至少 18 个月;临床记录完整。排除标准:孕妇有严重的并发症或者患有严重的慢性病,如严重的心血管疾病、血液系统疾病、高血压疾病、糖尿病、慢性炎症性疾病、肾功能不全等;医学原因必须进行剖宫产;有药物依赖、精神疾病、不稳定的家庭环境等其他可能影响研究结果的情况。本研究已通过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 超声检测

于孕晚期采用超声检测评估子宫下段瘢痕愈合情况。仪器采用 GE Voluson E8 彩色多普勒超声诊断仪,匹配 RAB6-D 3.0~6.0 MHz 超声探头,患者采取仰卧位,双膝微曲,首先在患者腹壁上施加适度的压力,以获得清晰的子宫图像。在横切面和纵切面观察子宫,并在长轴切面上测量子宫下段的厚度,将子宫下段短径(子宫横断面的前后径)作为检查目标,测量其最薄处(瘢痕处)的垂直距离(从腹壁到胎儿膀胱顶部的距离),作为子宫下段厚度的测量结果。采用彩色多普勒超声检查,观察子宫下段的血流情况。瘢痕愈合情况评估标准^[6]:良好:子宫下段厚度大于 4.0 mm,并且形态接近正常,血流情况良好,没有异常流动或明显狭窄;中等:子宫下段厚度 3.0~4.0 mm,形态略

有改变,可见轻度血流异常或轻度狭窄;子宫下段厚度小于3.0 mm,形态明显异常,出现严重血流异常或严重狭窄。

1.3 血清MMP-1和COX-2水平检测

于孕晚期采集静脉血样5 mL,置于带有抗凝剂的试管中,室温放置30 min后离心10 min(离心半径15 cm,转速3 000 r/min)分离血清,采用酶联免疫吸附试验测定血清中MMP-1和COX-2水平,采用的试剂盒分别为人MMP-1酶联免疫试剂盒(规格:96T/48T;厂家:上海研尊生物科技有限公司)、人COX-2酶联免疫试剂盒(型号:EH1014;厂家:武汉菲恩生物科技有限公司)。

1.4 妊娠结局

妊娠结局根据以下因素进行评定:分娩方式(阴道分娩或紧急剖宫产)、分娩过程中的并发症(如子宫破裂、产后出血)、新生儿的健康状况(如新生儿窒息、早产或低出生体重)以及产妇在产后期的恢复情况(如产褥期出血或感染)^[7]。根据妊娠结局将受试者分为结局良好组和结局不良

组。结局良好组:经历无并发症的阴道分娩,新生儿健康,且产后恢复良好的孕妇;结局不良组:分娩过程中出现并发症(例如,子宫破裂、产后出血)、新生儿出现健康问题(例如,新生儿窒息、早产或低出生体重)、产妇在产后恢复期出现问题(例如,产褥期出血或感染)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理。计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩检验;采用Logistic多因素回归分析阴道分娩不良妊娠结局的独立相关因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组产妇年龄、体质量指数、分娩孕周、孕次、距上次剖宫产时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般临床资料比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	分娩孕周(周)	孕次(次)	距上次剖宫产时间(月)
结局良好组	158	29.62±4.15	24.88±3.52	39.21±1.18	3.66±0.102	59.63±19.46
结局不良组	52	30.17±4.48	25.31±3.79	38.95±1.35	3.69±0.94	61.21±16.38
<i>t</i> 值		0.813	0.750	1.329	0.187	0.527
<i>P</i> 值		0.417	0.454	0.185	0.852	0.599

2.2 两组超声检测子宫下段厚度及瘢痕愈合情况比较

结局不良组子宫下段厚度小于结局良好组,瘢痕愈合分级低于结局良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组超声检测子宫下段厚度及瘢痕愈合情况比较

$[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Comparison of lower uterine thickness and scar healing measured by ultrasound between the two groups

$[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	<i>n</i>	子宫下段厚度(mm)	瘢痕愈合等级		
			良好	中等	差
结局良好组	158	4.32±0.76	108(68.35)	42(26.58)	8(5.07)
结局不良组	52	3.12±0.89	16(30.77)	22(42.31)	14(26.92)
<i>t/Z</i> 值		9.455		5.264	
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001	

2.3 两组血清MMP-1、COX-2水平比较

结局不良组血清MMP-1、COX-2水平均高于结局良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清MMP-1、COX-2水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum MMP-1 and COX-2 levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	MMP-1(pg/mL)	COX-2(pg/mL)
结局良好组	158	245.82±47.23	36.28±7.82
结局不良组	52	324.54±55.47	50.11±10.25
<i>t</i> 值		9.972	10.201
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的独立相关因素分析

Logistic多因素回归分析显示,MMP-1、COX-2、子宫下段厚度均为二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的独立影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的独立相关因素分析

Table 4 Analysis of independent factors related to adverse pregnancy outcomes of vaginal delivery in patients with scarred uterus of second birth

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
子宫下段厚度	-1.312	0.384	11.702	0.269	0.109~0.665	0.001
MMP-1	0.878	0.261	11.341	2.406	1.434~4.034	0.001
COX-2	1.212	0.342	12.612	3.362	1.749~6.468	<0.001

2.5 MMP-1、COX-2、子宫下段厚度对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的预测价值

ROC曲线显示, MMP-1、COX-2、子宫下段厚度联合预测心肌缺血性损伤的敏感度、特异度、曲线下面积分别为0.962、0.753、0.952。见表5、图1。

表5 MMP-1、COX-2、子宫下段厚度对二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的预测效能

Table 5 Prediction efficacy of MMP-1, COX-2 and lower uterine thickness on adverse pregnancy outcome of vaginal delivery in second-born patients with cicatricial uterus

指标	最佳截断值	AUC	敏感度	特异度	SE值	95% CI
子宫下段厚度	3.73 mm	0.829	0.808	0.747	0.033	0.765~0.894
MMP-1	277.75 pg/mL	0.811	0.712	0.703	0.036	0.740~0.883
COX-2	42.66 pg/mL	0.828	0.769	0.766	0.035	0.759~0.896
联合		0.952	0.962	0.753	0.018	0.918~0.987

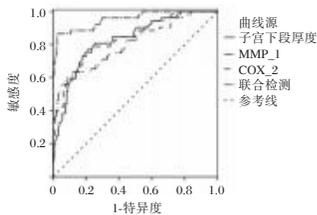


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

对于有剖宫产史的瘢痕子宫产妇,再次分娩时选择怎样的分娩方式更安全以及如何预测妊娠结局,是临床上需要解决的重要问题^[8]。剖宫产瘢痕虽会随时间逐渐愈合,但其机械强度可能永远无法完全恢复到手术前的状态,当瘢痕位于子宫下段时可能会影响子宫的正常功能,尤其是对宫缩和分娩过程的影响较大^[9]。本研究结果显示,结局不良组的子宫下段厚度显著小于结局良好组,与既往研究^[10-11]结果一致,提示子宫下段的厚度可能与妊娠结局密切相关。子宫创伤愈合的过程需要通过严密调节以维持子宫的功能完整性,瘢痕组织的机械

性能与正常子宫肌层有显著差异,可能无法在分娩时承受强烈的宫缩和胎儿通过产道的压力^[12]。超声检测可通过评估子宫壁的厚度和回声特征来定量和定性地评估子宫瘢痕的愈合情况,正常的子宫肌层在超声图像上显示为均匀的中等回声,而瘢痕组织通常呈现为低回声,可能伴有不均匀的回声分布。子宫壁的厚度显著下降时,提示与之相关的子宫壁的机械强度下降^[13]。子宫下段在分娩过程中起着关键作用,尤其是在阴道分娩过程中,子宫下段需要有足够的弹性和强度来适应胎儿下降和通过产道,若子宫下段瘢痕愈合不佳,可在后续的妊娠和分娩中增加并发症的风险,如子宫破裂和出血等。既往研究^[14]发现,子宫下段厚度与子宫破裂的风险呈负相关,与本研究结果吻合。

此外,本研究显示,结局不良组的MMP-1、COX-2水平显著高于结局良好组,与既往研究^[15]吻合,提示MMP-1和COX-2的过度表达或活性异常可能增加阴道分娩的风险。MMP-1是一种胶原酶,可分解多种类型的胶原蛋白,包括构成子宫壁主要组织成分的I型胶原和III型胶原,在瘢痕子宫中,MMP-1通过分解和重塑胶原蛋白影响子宫瘢痕愈合。COX-2是前列腺素合成酶的一种,在妊娠和分娩过程中,COX-2通过合成前列腺素E2等活性物质影响子宫的宫缩和子宫颈的扩张,还参与炎症反应和疼痛感知^[16]。MMP-1和COX-2还可能通过影响子宫宫缩和子宫颈扩张,增加分娩过程的不良妊娠结局的风险。在正常的子宫组织中,MMP-1和COX-2协同作用以促进子宫的适应性变化和分娩,而在瘢痕子宫中,由于组织机械特性改变,MMP-1可引起瘢痕区域结构弱化,而COX-2通过增强子宫收缩进一步增加了该区域的应力。进一步Logistic多因素回归分析显示,子宫下段厚度、MMP-1和COX-2水平均为独立预测二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的影响因素,在子宫下段厚度降低或MMP-1、COX-2水平升高的情况下,不良妊娠结局风险增加。ROC曲线分析显示,MMP-1、COX-2和子宫下段厚度联合检测时,对不良妊娠结局的预测效能显著增强,分析原因是这些因素通过不同的生物过程共同影响了妊娠结局。

综上所述,MMP-1、COX-2水平和子宫下段厚度是二胎瘢痕子宫患者阴道分娩不良妊娠结局的独立影响因素,可联合预测二胎瘢痕子宫患者阴道分娩妊娠结局。

参考文献

- [1] Elasy AN, Ibrahim MA, Elhawry LL, et al. Vaginal misoprostol versus combined intracervical foley's catheter and oxytocin infusion for second trimester pregnancy termination in women with previous caesarean sections: a randomised control trial [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(7):2962-2969.
- [2] Liu J, Lin L, Li X, et al. Nalbuphine 20 mg combined with sufentanil 2 µg/kg exerts a better postoperative analgesia effect in patients undergoing a second cesarean section: a randomised trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(10):3213-3223.
- [3] 李萌萌,李哲,郭静,等.基质金属蛋白酶-1,环氧合酶-2联合超声对瘢痕子宫分娩结局的预测价值[J].*中国卫生检验杂志*, 2023, 33(7):5783-5787.
- [4] 郭智勇,陈昱,李敏,等.瘢痕子宫再次妊娠阴道试产及母婴结局影响因素分析[J].*中华养生保健*, 2021, 39(8):48-50.
- [5] Kalem Z, Kaya AE, Bakırarar B, et al. An Optimal Uterine Closure Technique for Better Scar Healing and Avoiding Isthmocele in Cesarean Section: A Randomized Controlled Study [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(2):148-156.
- [6] 魏素花,许碧云,郑明明.瘢痕子宫孕妇选择阴道分娩的预测分析及对分娩结局的影响[J].*中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(3):74-78.
- [7] Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2006, 19(12):773-782.
- [8] Sevket O, Takmaz T, Ozcan P, et al. Hydrosoneographic Assessment of the Effect of Two Different Suture Materials on Healing of the Uterine Scar after Cesarean Delivery: A Prospective Randomized Controlled Trial [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2021, 225(2):140-145.
- [9] 马新刚,于迎春,孟颜颜,等.利用有限元分析预警经阴道分娩瘢痕子宫破裂风险[J].*医用生物力学*, 2021, 36(1):92-95.
- [10] 解洁,刘崇梅,黄雪莉,等.经阴道超声联合腹部超声检查检测瘢痕子宫再次妊娠分娩临床价值[J].*医学影像学杂志*, 2023, 33(3):531-534.
- [11] Torkey HA, Abo-Louz AS, Aly RH, et al. Transverse versus longitudinal blunt extension of the uterine incision during cesarean section in women with a uterine scar of previous cesarean delivery: A randomized controlled trial [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(10):102210.
- [12] Tekelioğlu M, Karataş S, Güralp O, et al. Incomplete healing of the uterine incision after elective second cesarean section [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(6):943-947.
- [13] Tahermanesh K, Mirgalobayat S, Aziz-Ahari A, et al. Alk-atout I. Babu and Magon uterine closure technique during cesarean section: A randomized double-blind trial [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(9):3186-3195.
- [14] Elkhoully NI, Abdelaal NK, Solyman AE, et al. A new technique for uterine incision closure at the time of cesarean section: does it make a difference? [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(3):416-423.
- [15] 徐静,王旭,房桂英,等.产后盆底功能障碍初产妇分娩后血清MMP-1, OPN, CTGF水平变化及其预测效能[J].*山东医药*, 2022, 62(9):37-41.
- [16] 冯小丹,单委.低剂量阿司匹林对轻度子痫前期孕妇凝血功能及血清IL-6, TNF-α, COX-2, TXA2水平的影响[J].*新疆医科大学学报*, 2022, 45(8):863-866+879.
-
- (上接第1781页)
- [7] 郭小燕,万荣,徐萍,等. BISAP评分对急性胰腺炎患者病情严重程度及预后评估价值的研究[J].*胃肠病学和肝病杂志*, 2012, 21(12):1097-1101+1104.
- [8] Guo J, Li X, Wang D, et al. Exploring metabolic biomarkers and regulation pathways of acute pancreatitis using ultra-performance liquid chromatography combined with a mass spectrometry - based metabolomics strategy [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(21):12162-12173.
- [9] 尹余平,王霞,陈昱,等.血清同型半胱氨酸、可溶性白介素2受体水平与急性胰腺炎患者病情严重程度的关系[J].*实用临床医药杂志*, 2022, 26(20):85-88.
- [10] 杨旭辉,夏杏芳,周志林,等.急性胰腺炎患者血清PAB、HMGB1、SIL-2R、ACE2水平变化及意义[J].*现代生物医学进展*, 2021, 21(16):3054-3058.
- [11] 李会东,邢柏.同型半胱氨酸水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的相关性研究[J].*中国医药*, 2020, 15(5):721-725.
- [12] 李晓宁,许克东,张晶,等.血清铁蛋白和血小板相关参数与高脂血症性急性胰腺炎患者病情及预后的关系分析[J].*中国医刊*, 2023, 58(2):160-163.
- [13] 徐弋,杨雪莉,李宗美,等.血糖、血浆D-二聚体和炎性因子在急性胰腺炎患者中的表达及与病情严重程度和预后的相关性分析[J].*解放军医药杂志*, 2021, 33(10):67-70.
- [14] 强锋,李晶晶.急性胰腺炎患者血清炎症因子、氧化应激指标、肠黏膜屏障功能与病情严重程度的关系分析[J].*浙江医学*, 2022, 44(15):1643-1646.
- [15] Zeng L, Xi F, Yang Y, et al. Relationship between levels of serum gastric inhibitory polypeptide (GIP), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and disease condition and prognosis of patients with severe acute pancreatitis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6):6786-6792.

早期 NT-proBNP、NLR 及 PLR 与急性一氧化碳中毒心肌损伤关联性分析

任松涛* 石文芳 王玉东 张贺川

[摘要] **目的** 探讨早期 N 末端脑利钠肽原(NT-proBNP)、中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)及血小板-淋巴细胞比值(PLR)对急性一氧化碳中毒(ACMP)心肌损伤的预测价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月驻马店市中心医院 ACMP 心肌损伤患者 31 例设为研究组,另选取同期收治的 ACMP 无心肌损伤患者 49 例设为对照组。入院后抽取所有患者血液样本,测定 NT-proBNP、心肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平,分析两组 NT-proBNP、NLR、PLR 及 cTnI、CK-MB、急性生理和慢性健康(APACHE II)评分、NT-proBNP、NLR、PLR 与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分相关性、各指标对 ACMP 心肌损伤预测价值、研究组是否发生多器官功能障碍综合征(MODS)者各指标水平及各指标对 MODS 预测价值,并分析 NT-proBNP、NLR、PLR 间关联性。**结果** 研究组 NT-proBNP、NLR、PLR、cTnI、CK-MB、APACHE II 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NT-proBNP、NLR、PLR 水平与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$);发生 MODS 者 NT-proBNP、NLR、PLR 高于未发生 MODS 的 ACMP 心肌损伤患者,差异有统计学意义($t=9.253, 5.492, 6.654, P<0.05$);绘制心肌损伤的预测 ROC 曲线,联合预测的 AUC 值>PLR>NT-proBNP>NLR;绘制心肌损伤患者 MODS 发生的预测 ROC 曲线,得到联合预测的 AUC 值>NLR>PLR>NT-proBNP;ACMP 心肌损伤患者 NT-proBNP 水平与 NLR、PLR 呈正相关,NLR 与 PLR 呈正相关($P<0.05$)。**结论** 早期 NT-proBNP、NLR、PLR 可应用于 ACMP 病情评价入院时三项指标水平异常升高对 ACMP 患者出现心肌损伤、MODS 具有一定预测价值。

[关键词] N 末端脑利钠肽原;中性粒细胞-淋巴细胞比值;血小板-淋巴细胞比值;急性一氧化碳中毒;心肌损伤

Correlation analysis between early NT-proBNP, NLR and PLR and myocardial injury caused by acute carbon monoxide poisoning

REN Songtao*, SHI Wenfang, WANG Yudong, ZHANG Hechuan

(Emergency Department of Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of early N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) for acute carbon monoxide poisoning (ACMP) myocardial injury. **Methods** From January 2020 to January 2022, 31 patients with ACMP myocardial injury in Zhumadian Central Hospital were selected as the research group, and 49 patients with ACMP without myocardial injury admitted during the same period were selected as the control group. After admission, blood samples of all patients were taken to determine the levels of NT-proBNP, cardiac troponin I (cTnI) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB), analyzed the correlation between NT-proBNP, NLR, PLR and cTnI, CK-MB, acute physiology and chronic health (APACHE II) score, NT-proBNP, NLR, PLR and cTnI, CK-MB, APACHE II score in the two groups, the predictive value of various indicators for ACMP myocardial injury, whether the level of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and the predictive value of various indicators for MODS in the study group, and analyzed the correlation between NT-proBNP, NLR,

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2020032182)

作者单位:驻马店市中心医院急诊科,河南,驻马店 463000

*通信作者:任松涛, E-mail: 13639810496@163.com

PLR. Results The scores of NT-proBNP, NLR, PLR, cTnI, CK-MB and APACHE II in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). NT-proBNP, NLR and PLR levels were positively correlated with cTnI, CK-MB and APACHE II scores ($P < 0.05$); NT-proBNP, NLR, PLR in patients with MODS were higher than those in ACMP myocardial injury patients without MODS, and the difference is statistically significant ($t = 9.253, 5.492, 6.654, P < 0.05$); the predicted ROC curve of myocardial injury was drawn, and the combined predicted AUC value $> \text{PLR} > \text{NT-proBNP} > \text{NLR}$; the predicted ROC curve of the occurrence of MODS in patients with myocardial injury was drawn, and the combined predicted AUC value $> \text{NLR} > \text{PLR} > \text{NT-proBNP}$; the levels of NT-proBNP in patients with ACMP myocardial injury were positively correlated with NLR and PLR, and NLR was positively correlated with PLR ($P < 0.05$). **Conclusion** Early NT-proBNP, NLR and PLR can be used in the evaluation of ACMP condition. Abnormal increase in the level of the three indicators at the time of admission has a predictive value for the development of myocardial injury and MODS in ACMP patients.

[KEY WORDS] NT-proBNP; NLR; PLR; ACMP; Myocardial injury

急性一氧化碳中毒 (Acute carbon monoxide poisoning, ACMP) 是临床常见、多发中毒, 尤以北方农村多见。ACMP 毒性可累及全身多个系统, 以心脏、神经系统等高代谢器官损害最为显著。多数 ACMP 患者经临床系统治疗可痊愈, 但据统计发现, 超过 10% 的患者全身中毒症状消失数天或数周后突发气促、胸闷、心慌等心肌损伤症状, 即迟发性心肌损伤, 若未及时有效干预可引发多器官功能障碍综合征 (Multiple organ dysfunction syndrome, MODS), 严重危害患者生命健康^[1]。目前尚缺乏 ACMP 心肌损伤早期预警机制, 易致病情延误。N 末端脑利钠肽原 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是心肌损伤特异性标准物, 近年国内外报道主要集中在心肌梗死、心力衰竭方面, 鲜见用来预测 ACMP 心肌损伤的报道^[2-3]; 中性粒细胞-淋巴细胞比值 (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板-淋巴细胞比值 (Platelet to lymphocyte ratio, PLR) 是炎症、生理应激状态下产生的整合数据参数, 大量研究证实, NLR、PLR 与多种缺氧、缺血性心脑血管疾病间存在关联, 或可为 ACMP 心肌损伤预测提供方向^[4-5]。本研究首次联合 NT-proBNP、NLR、PLR 探究其对 ACMP 心肌损伤及 MODS 发生情况的预测价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月驻马店市中心医院 ACMP 心肌损伤患者 31 例设为研究组, 另选取同期收治的 ACMP 无心肌损伤患者 49 例设为对照组。纳入标准: 明确 ACMP 病史; 经临床体征、心肌酶谱及心电图测定明确是否存在心肌损

伤; ACMP 至入院时间 < 3 h; 家属知情研究, 签署同意书。排除标准: 入组前合并血液系统疾病、感染、免疫系统疾病者; 存在心肺疾病史; 合并恶性肿瘤疾病者。研究组男 17 例, 女 14 例, 其中有吸烟史 19 例; 年龄平均 (44.61 ± 7.35) 岁; 体质量指数平均 $(20.95 \pm 0.82) \text{ kg/m}^2$; 对照组男 28 例, 女 21 例, 其中有吸烟史 31 例; 年龄平均 (43.22 ± 7.18) 岁; 体质量指数平均 $(21.05 \pm 0.81) \text{ kg/m}^2$ 。两组年龄、性别、体质量指数、有吸烟史基础资料均衡可比 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

入院均取血液样本, 完成血液学检测。① NT-proBNP、心肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 检测: 以非抗凝管取肘静脉血 2 mL, 加温促凝 (37°C), 离心 15 min (半径 8 cm, 转速 3 500 r/min) 取血清, 广州万孚生物技术股份有限公司所提供 NT-proBNP、cTnI、CK-MB 酶联免疫试剂盒测 NT-proBNP、cTnI、CK-MB 水平。② 另取肘静脉枸橼酸抗凝新鲜血标本 2 mL, 以贝克曼库尔特公司 CytoFLEX 型全自动流式细胞仪测中性粒细胞、淋巴细胞、血小板含量, 计算中性粒细胞-淋巴细胞比值 (NLR)、血小板-淋巴细胞比值 (PLR)。操作均由资深检验科医师参照试剂盒、仪器说明书步骤规范完成。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计分析软件, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较方差齐采用 t 检验, 方差不齐采用 t' 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。Pearson 分析法分析 NT-proBNP、NLR、PLR 间及与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分相关性。受试者工作特征

(ROC)曲线分析 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 心肌损伤及 MODS 发生的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关指标比较

研究组 NT-proBNP、NLR、PLR、cTnI、CK-MB、

APACHE II 评分高于对照组,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 1。

2.2 NT-proBNP、NLR、PLR 与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分相关性

相关性分析可知,NT-proBNP、NLR、PLR 水平与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分间存在正相关关系 (P<0.05)。见表 2。

表 1 两组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Two Related Indicators ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(mg/mL)	NLR	PLR	cTnI(μg/L)	CK-MB(U/L)	APACHE II 评分(分)
研究组	31	445.37±41.67	11.03±3.02	255.37±50.26	1.79±0.45	56.05±20.67	16.19±3.07
对照组	49	186.36±39.05	6.01±2.29	144.53±44.41	0.31±0.10	17.64±10.19	10.54±2.81
t/t'值		28.161	8.429	10.332	22.246	11.079	8.452
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.05	<0.05	<0.001

表 2 NT-proBNP、NLR、PLR 与 cTnI、CK-MB、APACHE II 评分相关性

Table 2 The correlation between NT-proBNP, NLR, PLR and cTnI, CK-MB, APACHE II scores

项目		NT-proBNP	NLR	PLR
cTnI	r 值	0.671	0.722	0.679
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001
CK-MB	r 值	0.639	0.644	0.713
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001
APACHE II	r 值	0.732	0.699	0.705
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 患者心肌损伤预测价值

分别绘制 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 患者心肌损伤单独及联合预测的 ROC 曲线,得到三者联合检测 AUC,特异度、敏感度均高于单一检测 (P<0.05)。见表 3、图 1。

2.4 研究组不同 MODS 发生情况患者各指标水平

发生 MODS 者 NT-proBNP、NLR、PLR 高于未发生 MODS 的 ACMP 心肌损伤患者 (P<0.05)。见表 4。

2.5 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 心肌损伤患者 MODS 预测价值

分别绘制 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 心肌损伤患者 MODS 发生情况单独及联合预测的

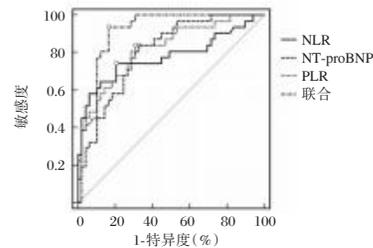


图 1 各指标预测 ROC 曲线

Figure 1 Individual predicted ROC curves for each indicator

表 4 研究组不同 MODS 发生情况患者各指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The levels of various indicators in patients with different MODS occurrences in the research group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NT-proBNP(mg/mL)	NLR	PLR
发生 MODS	11	539.21±44.67	15.11±3.50	330.24±51.35
未发生 MODS	20	393.76±40.33	8.79±2.81	214.19±43.67
t 值		9.253	5.492	6.654
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

ROC 曲线,得到 AUC 值分别为联合预测>NLR>PLR>NT-proBNP。见表 5、图 2。

2.6 ACMP 心肌损伤患者 NT-proBNP、NLR、PLR 间关联性

ACMP 心肌损伤患者 NT-proBNP 水平与 NLR (r=0.708)、PLR (r=0.627)呈正相关,NLR 与 PLR (r=0.729)间存在正相关关系 (P<0.05)。

表 3 NT-proBNP、NLR、PLR 对 ACMP 患者心肌损伤预测价值

Table 3 The predictive value of NT proBNP, NLR, PLR for myocardial injury in ACMP patients

指标	AUC	95% CI	Z 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
NT-proBNP	0.804	0.700-0.884	6.294	>294.06 mg/mL	83.87	67.35	<0.001
NLR	0.777	0.670-0.863	4.599	>9.51	74.19	79.59	<0.001
PLR	0.820	0.718-0.897	6.592	>184.18	83.87	69.39	<0.001
联合检测	0.911	0.827-0.963	12.547		93.55	83.67	<0.001

表5 NT-proBNP、NLR、PLR对ACMP心肌损伤患者MODS预测价值

Table 5 The predictive value of NT proBNP, NLR, PLR for MODS in patients with ACMP myocardial injury

指标	AUC	95% CI	Z值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
NT-proBNP	0.736	0.548~0.877	2.387	>463.88 mg/mL	54.55	85.00	<0.001
NLR	0.820	0.641~0.934	3.993	>12.01	81.82	75.00	<0.001
PLR	0.791	0.608~0.915	3.273	>267.58	72.73	85.00	<0.001
联合检测	0.891	0.727~0.974	6.512		81.82	85.00	<0.001

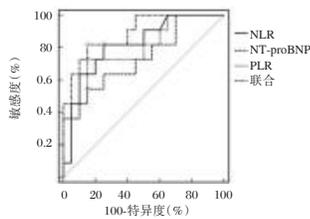


图2 各指标预测ROC曲线
Figure 2 Roc curve

3 讨论

ACMP主要机制为通过结合血红蛋白生成碳氧血红蛋白,诱发全身组织缺氧,而代谢旺盛的脑及心肌组织对缺氧极敏感,易因低氧血症出现功能损伤^[6]。但急诊医生常忽视ACMP所诱发心肌损伤,延误治疗。早期发现ACMP心肌损伤对治疗、预后改善具有重大意义。

APACHE II评分系统是临床评价危急重症患者病情常用工具,可为临床病情分级、强化针对性治疗提供参考,但其缺点是缺乏特异性、客观性,难以为ACMP心肌损伤早期评价提供确切依据^[7];cTnI、CK-MB等心肌酶学指标是临床评价心肌损伤最常用方法,但其于脑组织、心肌、骨骼肌中均有分布,受ACMP可诱发全身组织损害特殊性影响,常规心肌酶学指标检测特异性有待进一步考评^[8]。NT-proBNP是一种心室肌细胞合成、分泌的神经内分泌激素,而心室室壁肥厚、容量负荷增高、压力增加等引起的室壁张力异常是刺激NT-proBNP生成的主要因素^[9]。有研究显示,NT-proBNP与心肌损害相关,诊断心肌损害特异性、敏感性较高,外周血NT-proBNP水平越高,提示心肌损害越严重^[10]。本研究结果显示,研究组NT-proBNP水平高于对照组,与学者李渊等^[11]研究结果近似。NLR、PLR是新近提出的两种机体炎症反应标记物,是中性粒细胞数目与淋巴细胞数目绝对值之比、血小板计数与淋巴细胞数目绝对值之

比,目前NLR、PLR升高常应用于肿瘤、多种缺氧缺血性血管疾病的诊断及预后评价^[12]。有皖南医学院弋矶山医院一项报道表明,急性脑梗死病情越严重,入院时NLR、PLR越高^[13];学者陆政日等^[14]研究表明,NLR水平与冠状动脉狭窄呈正相关。考虑缺血缺氧所诱发心脑血管病变在病理病机方面存在相似性,本研究得出与上述研究相似结论,即研究组NLR、PLR高于对照组,其参与ACMP心肌损伤病理生理过程。中性粒细胞是机体炎症反应启动的关键因素,一方面可分泌炎症递质参与缺氧时的组织损害,通过刺激花生四烯酸衍生物、超氧化物自由基等多种有害物质,加重血管内皮损害^[15];另一方面通过作用于抗原提呈细胞,募集巨噬细胞加重炎症反应^[16];而血小板在炎症损害调控下大量生成聚集于损害部位。完善修复过程,但同时可介导微血栓形成过程,加重炎症损害,形成恶性循环,NLR、PLR可规避淋巴细胞数目对检测结果影响,客观反映中性粒细胞数目、血小板计数^[17]。相关性分析证实三者与ACMP心肌损伤发生发展关系密切,联合检测可为评价病情提供参考依据。

此外,本研究还发现,ACMP心肌损伤继发MODS患者NT-proBNP、NLR、PLR高于未发生MODS患者。心肌缺氧缺血是NT-proBNP分泌的关键启动因子,ACMP引发的心肌缺血及酸中毒可直接损害心肌细胞刺激心室肌细胞合成、分泌NT-proBNP,心肌损害越严重,其外周血含量越高^[18]。临床已证实,机体缺氧缺血时炎症细胞因子释放会增加,其中血小板、中性粒细胞所介导炎症反应在血管病变中发挥关键作用,而淋巴细胞作为免疫细胞,其含量往往会降低致机体抗炎能力下降^[19]。但因心肌损害时血小板、中性粒细胞升高及淋巴细胞降低相对缓慢,导致预测心肌损伤敏感性欠佳,而NLR、PLR具有放大同单位时间变化差异性作用,可提升检测敏感性,其值越大提示炎症损害越强烈,多预后不良。

综上所述,早期NT-proBNP、NLR、PLR可应用于ACMP病情评价,且三者间存在共性关系,入院时NT-proBNP、NLR、PLR水平异常升高对ACMP患者出现心肌损伤、MODS具有一定预测价值。

参考文献

[1] 李兰兰,路翔,冯存民,等.亚低温联合丁苯酞治疗重度急性一氧化碳中毒的疗效分析[J].热带医学杂志,2020,15(1):69-71. (下转第1795页)

线粒体自噬探讨 5-Fu 心肌毒性及黄芪甲苷的干预机制

周湘忠^{1*} 杨书凤¹ 李玉捷¹ 陈立军² 魏刚¹

[摘要] **目的** 从线粒体自噬角度探讨5-氟尿嘧啶(5-Fu)心肌毒性及黄芪甲苷(AS-IV)的干预机制。**方法** 体外培养大鼠心肌细胞,将细胞分为5组:正常组(A组)、5-Fu模型组(B组)、AS-IV干预组(C组)、线粒体自噬抑制剂组(D组)、线粒体自噬激活组(E组)。采用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法、TUNEL染色检测心肌细胞功能改变,心肌线粒体腺苷三磷酸(ATP)及膜电位水平观察线粒体功能改变,LC3 II免疫荧光染色检测线粒体自噬活性,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)、蛋白质印迹(Western blot)检测PINK1/Parkin通路PINK1、Parkin、Beclin1、LAMP、LC3基因及蛋白表达情况。**结果** 各组细胞存活率比较,A组>D组>C组>E组>B组($F=566.153, P<0.05$);各组ATP含量、膜电位比较,A组>D组>C组>B组>E组($F=15.967, 13.608, P<0.05$);各组细胞凋亡率、LC3 II表达水平、PINK1/Parkin通路相关mRNA表达及蛋白比较,E组>B组>C组>D组>A组($F=92.799, 38.130, 15.921, 7.287, 20.921, 13.387, 5.012, 16.824, 8.167, 23.291, 14.622, 6.571, P<0.05$)。**结论** 5-Fu可诱导心肌线粒体损伤,且线粒体可呈现自噬过度状态,AS-IV可通过抑制线粒体自噬减轻5-Fu心肌毒性。

[关键词] 线粒体;自噬;5-氟尿嘧啶;心肌毒性;黄芪甲苷

Exploring 5-Fu myocardial toxicity and the intervention mechanism of astragaloside based on mitochondrial autophagy

ZHOU Xiangzhong^{1*}, YANG Shufeng¹, LI Yujie¹, CHEN Lijun², WEI Gang¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Dagang Hospital, Tianjin, China, 300450; 2. Department of Oncology, Dagang Hospital, Tianjin, China, 300450)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the myocardial toxicity of 5-fluorouracil (5-Fu) and the intervention mechanism of astragaloside (AS-IV) from the perspective of mitochondrial autophagy. **Methods** Rat cardiomyocytes were cultured in vitro, and the cells were divided into five groups: normal group (group A), 5-Fu model group (group B), AS-IV intervention group (group C), mitochondrial autophagy inhibitor group (group D), and mitochondrial autophagy activation group (group E). Cell Counting Kit-8 (CCK-8) method and TUNEL staining were used to detect functional alterations in cardiomyocytes, mitochondrial adenosine triphosphate (ATP) and membrane potential levels in cardiac mitochondria, LC3 II immunofluorescence staining was used to detect mitochondrial autophagic activity, and real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) and protein blotting (Western blot) were used to detect PINK1/Parkin pathway PINK1, Parkin, Beclin1, LAMP, LC3 gene and protein expression. **Results** Comparison of cell survival rate in each group, group A > group D > group C > group E > group B ($F=566.153, P<0.05$). Comparison of ATP content and membrane potential in each group, group A > group D > group C > group B > group E ($F=15.967, 13.608, P<0.05$). Comparison of apoptosis rate, LC3 II expression level, PINK1/Parkin pathway related mRNA expression and protein in each group, group E > group B > group C > group D > group A ($F=92.799, 38.130, 15.921, 7.287, 20.921, 13.387, 5.012, 16.824, 8.167, 23.291, 14.622,$

基金项目:天津市滨海新区卫生健康委员会重点支持科技项目(2019BWKZ004)

作者单位:1.天津市滨海新区大港医院心血管内科,天津300450

2.天津市滨海新区大港医院肿瘤内科,天津300450

*通信作者:周湘忠, E-mail: tjbhyl120@163.com

6.571, $P < 0.05$). **Conclusion** 5-Fu can induce myocardial mitochondrial damage, and mitochondria can show excessive autophagy. AS-IV can reduce 5-Fu myocardial toxicity by inhibiting mitochondrial autophagy.

[KEY WORDS] Mitochondria; Autophagy; 5-Fluorouracil; Myocardial toxicity; Astragaloside IV

自噬是一种以包裹降解物形成自噬体输送到溶酶体进行消化的细胞内降解过程,起到细胞器更新、满足代谢需求以及保持细胞稳定的作用^[1]。线粒体是细胞内氧化磷酸化的主要场所,可生成腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP),参与细胞增殖、衰老、稳态及凋亡等过程^[2]。当机体处于缺血缺氧、氧化应激、营养物质缺乏等情况时,线粒体自噬则会被启动。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)为抗代谢类化疗药物,其多用于治疗消化道肿瘤,特别是对只能进行药物化疗的老年患者具有重要治疗意义。有研究指出^[3]5-Fu体内的代谢产物 F-cltrate 可应用于线粒体阻断三羧酸循环,降低 ATP 的生成,使得线粒体膜通透性发生变化,最终导致线粒体功能异常。黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)是黄芪的主要成分,现代药理学研究证明^[4]AS-IV通过保护线粒体、抑制凋亡、减轻钙超载、保持内皮细胞自稳态、良好的抗脂质过氧化及清除氧自由基等途径参与心肌细胞的保护。但目前有关线粒体自噬途径的干预机制鲜少见研究报道。本研究从线粒体自噬角度探讨 AS-IV 对 5-Fu 诱导心肌毒性的干预机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 主要试剂、药物与仪器

氟尿嘧啶注射液(天津金耀氨基酸有限公司); AS-IV (Med Chem Express, 纯度为 98.0%); 兔源 LC3 II 一抗(美国 Proteintech Group 公司); Beclin1、Parkin、PINK1、LAMP 一抗(沈阳万类生物有限公司); LC3 一抗及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗 IgG(美国 Cell Signaling Technology 公司); 美国 Sigma-Aldrich Chemical Company]; TUNEL 原位细胞凋亡检测试剂盒(美国 ROCHE); 线粒体 ATP 及膜电位检测试剂盒(上海碧云天有限公司); 细胞计数试剂盒-8(Cell Counting Kit-8, CCK-8, 同仁化学研究所); 多功能酶标仪(美国 Bio-Rad 公司), 光学显微镜及荧光显微镜(日本 Nikon 公司), 透射电镜(日本日立公司), 凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 实验细胞、培养

选 8 周龄雄性 SD 大鼠(200±20 g) 20 只, 由北京维通利华实验动物公司提供, 许可证号: SCXK(京) 2019-0006。通过腹膜内注射氨基甲酸乙酯麻醉大鼠, 无菌条件下取出心室肌组织, 用冷 PBS 灌注 3 min 后切成小块。采用 0.25% 胰酶溶液反复消化小块, 并应用 10% 胎牛血清的培养基终止消化, 随后将细胞悬浮液过滤离心 1 min。将获得的心肌细胞用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基进行常规培养, 细胞板置于 37℃、5% CO₂ 的培养箱内, 当细胞生长、融合至 ≥80% 时, 采用 0.25% 胰酶消化传代, 取对数生长期细胞开展后续研究。

1.3 细胞分组

将细胞分成 5 组: A 组、B 组、C 组、D 组、E 组。其中, 除 A 组外其余四组均加入 80 μL 5-Fu 溶液构建 5-Fu 心肌毒性模型, C 组、D 组、E 组均加入 40 μmol/L AS-IV, 另 D 组、E 组分别加入线粒体自噬抑制剂 1 μmol/L Mdivi-1 及激动剂 0.1 μmol/L RAPA 进行处理。最后所有组均加入等量体积 DMEM 和 20% 生理盐水进行培养。

1.4 CCK-8 检测细胞活力

采用细胞计数仪计数所制备细胞悬液中的细胞数目, 接种于 96 孔板, 每孔 100 μL, 使每孔细胞数目至 1×10⁵ 个后, 置于培养箱中常规培养 12 h。各组按分组干预后, 斜贴孔壁每孔加入 10 μL 的 CCK-8 溶液, 继续在培养箱中孵育 1.5 h, 采用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度, 评估细胞活力。

1.5 TUNEL 染色检测心肌细胞凋亡情况

细胞经爬片处理后, 去除培养基, 用 PBS 洗 2 遍, 爬片经固定、破膜、通透后, 根据试剂盒说明书进行操作, 室温孵育 10 min 进行平衡处理, 将配制好的 TdT 孵育缓冲液 37℃ 避光孵育 1 h, 利用 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚进行核染色, 加抗荧光淬灭封片剂封片, 荧光显微镜下观察心肌细胞凋亡情况。

1.6 线粒体 ATP 检测心肌线粒体功能损伤情况

采用 1.5 mL 离心管收集细胞, 每管加入 100 μL 热蒸馏水, 在 95℃ 热水浴中超声震碎。细胞悬液置于沸水浴 10 min, 取出涡旋混匀 30 s。4℃ 下

1 500 r/min 离心 5 min, 取上清液, 按照线粒体 ATP 试剂盒说明书检测各组 ATP 含量。

1.7 膜电位观察线粒体功能改变

利用阳离子荧光染料 JC-1 进行线粒体膜电位检测, 将细胞接种于 24 孔板, 细胞处理后, 将细胞与 JC-1 工作液在 37℃ 避光孵育 30 min, 随后 PBS 洗 2 次, 荧光显微镜观察红色及绿色荧光, 如膜电位较高时为红色, 而膜电位降低为绿色, 红绿荧光比值反映膜电位情况。

1.8 LC3 II 免疫荧光染色检测线粒体自噬活性

各组按分组干预后, 给予细胞固定、通透、封闭、一抗孵育、FITC 标记荧光二抗孵育、DAPI 染核后, 于显微镜上观察。采用 Image J 软件进行阳性标记计数。

1.9 实时荧光定量聚合酶链反应 (Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction technology, RT-PCR) 检测 PINK1/Parkin 基因变化

使用 1.5 mL 离心管收集细胞, 每管加入 1 mL Trizol 裂解液, 提取总 RNA, 根据逆转录试剂盒说明书将总 RNA 逆转录为 cDNA。将合成的 cDNA 加入引物建立扩增体系, 按 RT-PCR 试剂盒说明书进行扩增, 扩增条件: 95℃, 15 s, 60℃, 60 s, 72℃, 40 s, 进行 35 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 方法处理数据, 并以 GAPDH 作为内参计算各组 PINK1、Parkin、Beclin1、LAMP、LC3 mRNA 水平。

1.10 蛋白质印迹 (Western blot) 检测 PINK1/Parkin 通路蛋白表达

使用 1.5 mL 离心管收集心肌细胞, 每管加入 RIPA 裂解液提取总蛋白。使用 BCA 法定量、SDS-PAGE 电泳分离、转膜, 4℃ 过夜孵育 PINK1、Parkin、Beclin1、LAMP、COX-IV 抗体 (稀释度均为 1:500) 及 LC3 抗体 (稀释度为 1:1 000), 次日洗膜后以辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体 (稀释度为 1:1 000) 继续孵育 90 min。扫描胶片, 采用 Image J 软件进行相对定量分析, 各目的蛋白以 COX-IV (内参蛋白) 校正。

1.11 统计学方法

SPSS 23.0 软件分析处理数据, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较行单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心肌细胞功能改变情况

CCK-8 检测结果显示, 细胞存活率比较, A 组

>D 组>C 组>E 组>B 组 ($P < 0.05$); TUNEL 染色检测结果显示, 细胞凋亡率比较, E 组>B 组>C 组>D 组>A 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组心肌细胞功能改变情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of cardiomyocyte function in each group ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	细胞存活率 (%)	细胞凋亡率 (%)
A 组	6	99.87±0.11	2.13±0.33
B 组	6	48.67±2.65	10.79±1.42
C 组	6	80.35±2.03	3.79±0.84
D 组	6	81.36±2.87	3.66±0.76
E 组	6	48.76±2.71	10.81±1.53
F 值		566.153	92.799
P 值		<0.001	<0.001

2.2 各组线粒体功能改变情况

各组 ATP 含量、膜电位比较, A 组>D 组>C 组>B 组>E 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组线粒体功能改变情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of mitochondrial function in each group ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	ATP (μmol/g)	膜电位 (R/G)
A 组	6	0.91±0.15	1.96±0.26
B 组	6	0.41±0.03	0.97±0.29
C 组	6	0.74±0.19	1.57±0.32
D 组	6	0.76±0.20	1.59±0.30
E 组	6	0.39±0.02	0.96±0.27
F 值		15.967	13.608
P 值		<0.001	<0.001

2.3 各组细胞 LC3 II 表达水平比较

各组 LC3 II 表达水平比较, E 组>B 组>C 组>D 组>A 组 ($F=38.130, P < 0.05$)。图 1。

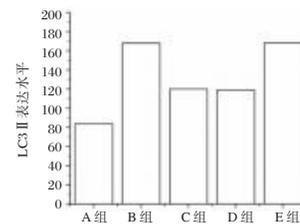


图 1 各组心肌细胞 LC3 II 表达水平

Figure 1 LC3 II expression level of cardiomyocytes in each group

2.4 各组细胞 PINK1/Parkin 通路相关 mRNA 表达水平

各组 Beclin1、PINK1、Parkin、LAMP 及 LC3 II / I mRNA 相对表达量比较, E 组>B 组>C 组>D 组>A 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 各组细胞 PINK1/Parkin 通路相关 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 mRNA expression levels related to PINK1/Parkin pathway in cells of each group ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Beclin1	PINK1	Parkin	LAMP	LC3 II / I
A组	3	0.71±0.12	0.98±0.11	0.71±0.22	0.63±0.07	1.10±0.17
B组	3	1.47±0.15	1.49±0.24	1.59±0.16	1.19±0.14	1.46±0.14
C组	3	1.09±0.14	1.03±0.12	1.03±0.12	0.89±0.12	1.14±0.14
D组	3	1.07±0.16	1.02±0.11	1.01±0.10	0.87±0.11	1.12±0.13
E组	3	1.49±0.13	1.51±0.23	1.60±0.11	1.22±0.13	1.47±0.15
F值		15.921	7.287	20.921	13.387	5.012
P值		<0.001	0.005	<0.001	0.001	0.018

2.5 各组 PINK1/Parkin 通路相关蛋白表达比较

各组 Beclin1、PINK1、Parkin、LAMP 及 LC3 II / I mRNA 相对表达量比较, E组>B组>C组>D组>A组($F=16.824、8.167、23.291、14.622、6.571, P<0.05$)。见图2。

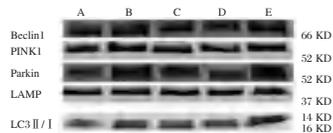


图2 各组 PINK1/Parkin 通路相关蛋白表达

Figure 2 Expression of PINK1/Parkin pathway-related proteins in each group

3 讨论

心脏损伤是化疗药物的严重副作用之一, 因此明确化疗药物心脏毒性的发生机制, 对于降低化疗药物的不良影响以及治疗效果的改善具有重要意义。5-FU 已广泛应用于癌症治疗, 但 5-FU 所导致的心肌毒性发生率较高, 可达 20%~100%。本研究结果显示, 与 A 组相比, B 组的细胞活力、线粒体 ATP 水平、膜电位均降低, 凋亡率、LC3 II 水平均升高, 提示 5-FU 可诱导心肌线粒体损伤, 与既往研究^[5]相符。5-Fu 导致的心肌毒性发病机制是多方面的, 而线粒体损伤是一种机制假说, 线粒体损伤会积累有缺陷的细胞器, 导致线粒体自噬被启动^[6]。自噬的激活通常被认为具有心脏保护性, 但过度自噬会造成心肌损伤以及细胞凋亡^[7]。黄芪具有益卫固表、补气健脾作用, 其在临床已被应用于高龄、慢性疾病以及术后放化疗等患者^[8]。AS-IV 是黄芪的主要成分之一, 研究表明^[8] AS-IV 通过激活一氧化氮合成酶产生一氧化氮, 从而激活 cGMP/PKG 信号通路, 进一步使糖原合成酶激酶-3 失活, 抑制线粒体通透性转换孔开放, 发挥心

肌线粒体保护作用。本研究结果显示, 经 AS-IV 干预后, 心肌细胞活力、线粒体 ATP 水平、膜电位均高于 B 组, 凋亡率、LC3 II 水平均低于 B 组, 提示 AS-IV 可减轻 5-Fu 诱导的心肌线粒体损伤, 与前期动物实验研究一致。因线粒体自噬抑制剂 Mdivi-1 与 AS-IV 作用类似, 而线粒体自噬激动剂 RAPA 增强了自噬的作用。本研究结果显示, 与 B 组相比, D 组的细胞活力、线粒体 ATP 水平、膜电位均更高, 凋亡率、LC3 II 水平均更低, 与 AS-IV 干预结果相似; 而与 C 组相比, E 组的细胞活力、线粒体 ATP 水平、膜电位均降低, 凋亡率、LC3 II 水平均升高, 表明过度的自噬会造成心肌损伤以及细胞凋亡。

PINK1/Parkin 信号通路与多种心血管疾病的发生发展密切相关^[9]。既往研究表示^[10-11]抑制线粒体自噬后可明显减少升主动脉缩窄引起的心肌纤维化。本研究结果显示, E 组的 PINK1/Parkin 信号通路相关蛋白及基因表达升高, 表明线粒体自噬参与了 5-Fu 诱导的心肌毒性, 而且线粒体可呈现自噬过度状态。当自噬激活时, LC3-I 与磷脂酰乙醇共价结合后形成 LC3-II, 定位于自噬体膜, 故 LC3-II/LC3-I 比值可反映自噬水平^[12]。再灌注阶段自噬的激活与 Beclin1 密切相关, Beclin1 的表达受活性氧的诱导及抗凋亡蛋白 Bcl-2 的负性调节, 活性氧的积累会磷酸化 Bcl-2 导致其从 Bcl-2 复合体上分离出来, 进一步激活自噬, 故再灌注阶段自噬的激活会导致细胞损伤及凋亡的增高^[13]。正常情况下的 PINK1 表达极低, 当线粒体损伤时会阻碍 PINK1 进入线粒体内的过程, 使其积累在线粒体外膜 TOM 复合物上, PINK1 的积累可造成引起泛素和 Mfn2 磷酸化, 并随后募集 E3 连接酶 Parkin。Parkin 磷酸化可激活周围泛素化的蛋白, 通过与 LC3 特异性结合, 最终激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬^[14]。此外, LAMP 为溶酶体膜蛋白, 可用于监测自噬体与溶酶体融合状态^[15]。本研究结果显示, AS-IV 干预后, Beclin1、PINK1、Parkin、LAMP 及 LC3 II / I 蛋白及基因表达均降低, 证实 AS-IV 可通过抑制线粒体自噬 PINK1/Parkin 通路过度激活, 维持自噬稳定状态, 进而对心肌线粒体数量与质量的内稳态起到维持作用。

综上, AS-IV 可能通过抑制线粒体自噬 PINK1/Parkin 通路过度激活, 减轻 5-Fu 诱导的心肌线粒体损伤, 为 AS-IV 治疗心肌损伤提供理论依据。

参考文献

[1] Li W, He P, Huang Y, Li YF, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. Theranostics, 2021, 11(1):222-256.

[2] 马艳,李梦承,李文学,等.全氟辛酸磺酸诱导 HepG2 细胞凋亡的线粒体损伤机制研究[J].华南预防医学, 2016, 42(1):6-10.

[3] 宋晗,田庆均.蜂毒肽通过线粒体凋亡途径促进皮肤鳞状细胞癌 A431 细胞株对 5-FU 的敏感性[J].中南医学科学杂志, 2022, 50(5):675-679.

[4] Yang C, Pan Q, Ji K, et al. Review on the protective mechanism of astragaloside IV against cardiovascular diseases [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1187910.

[5] 余春波,李大玉,范芳,等.线粒体凋亡途径在 DNA-PKcs 抑制肝癌耐药细胞 BEL7402/5-Fu 凋亡中的作用研究[J].遵义医学院学报, 2019, 42(3):260-264.

[6] Wang N, Yin J, You N, et al. TWIST1 preserves hematopoietic stem cell function via the CACNA1B/Ca2+/mitochondria axis[J]. Blood, 2021, 137(21):2907-2919.

[7] Sun T, Li MY, Li PF, et al. MicroRNAs in Cardiac Autophagy: Small Molecules and Big Role[J]. Cells, 2018, 7(8):104.

[8] 陈宇琼,孙东岳,吴恒芳,等.黄芪甲苷改善过氧化氢诱导的人主动脉内皮细胞氧化应激损伤的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(8):949-954.

[9] Wu Y, Jiang T, Hua J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: From pathogenesis to novel therapy[J]. Int J Cardiol, 2022, 361(1):61-69.

[10] 刘书宇,汤沂,李贺娟,等.比索洛尔通过调节线粒体自噬保护 H9c2 细胞缺氧/复氧损伤[J].医学研究生学报, 2022, 35(12):1237-1243.

[11] 郭红,王少玮,谢文静,等.槲皮素通过 Pink1/Parkin 信号通路减轻阿霉素心肌损伤的作用机制研究[J].中国比较医学杂志, 2022, 32(7):1-9.

[12] 王建湘,卢青,陈青扬,等.温阳振衰颗粒调控 miR-132-3p/UCP2 表达对脓毒症大鼠心肌细胞自噬、凋亡的影响[J].中国中药杂志, 2023, 48(11):3066-3073.

[13] 刘志明,郝苗苗,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] Yang M, Lin Bs, Zhang Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. Mol Basis Dis, 2019, 1865(9):2293.

[15] 张格第,刘庚鑫,郭敏,等.肾衰方干预 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬治疗 CKD 心肌损伤的作用机制研究[J].中国实验动物学报, 2023, 31(5):567-575.

(上接第 1790 页)

[2] 孙小艳,徐立彦,李晨,等.血浆 NT-proBNP 水平对持续性房颤患者射频消融术后预后的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(1):44-48.

[3] Zhao Q, Zhang R, Hou J, et al. Relationship between Fragmented QRS and NT-proBNP in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. Acta Cardiol Sin, 2018, 34(1):13-22.

[4] 周大旭.炎症指标与急性心肌梗死患者严重程度的关系[D].延吉:延边大学, 2017.

[5] Vakili H, Shirazi M, Charkhkar M, et al. Correlation of Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) with TIMI Frame Count in STEMI[J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(4):322-327.

[6] 崔艳华,严继萍,赵文莉,等.三维斑点追踪成像评价急性一氧化碳中毒患者左心室收缩功能[J].中国医学影像技术, 2019, 35(6):848-852.

[7] 周翎栋,丁晓瑜,王利,等.靶向调节 Nrf2 基因对急性重症一氧化碳中毒大鼠脑损伤的神经保护作用[J].中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(10):870.

[8] 刘辉,刘剑萍,张海英,等. SvO₂、P(v-a)CO₂、LAC 与 APACHE II 评分、SOFA 评分及病情的相关性研究[J].重庆医学, 2017, 46(10):1326-1329.

[9] 史钰芳,陈士金,王庆海,等. NT-proBNP 与 CysC 对慢性心力衰竭患者心功能及左室重构的影响[J].心脑血管病防治, 2017, 17(2):119-121.

[10] 黄志斌,陈武鹏,黄宇斌,等. NT-proBNP 对重度烧伤患者心功能评价的临床意义[J].实用医学杂志, 2017, 33(12):1989-1992.

[11] 李渊,姚丹林.血清中 NT-proBNP 浓度与急性一氧化碳中毒心肌损伤的关系[J].中国现代医药杂志, 2016, 18(8):61-62.

[12] 杨杰,周玉杰,赵子威,等.糖尿病前期与择期经皮冠状动脉介入治疗患者炎症水平和复杂冠状动脉病变的相关性研究[J].心肺血管病杂志, 2019, 38(9):909-912+927.

[13] 胡佳,周伟,周志明,等.炎症指标对缺血性脑卒中卒中后抑郁的预测价值[J].南方医科大学学报, 2019, 39(6):665-671.

[14] 陆政日,马根山,陈立娟.中性粒细胞与淋巴细胞比值与老年急性冠状动脉综合征患者近期预后的关系[J].第二军医大学学报, 2019, 40(10):1103-1110.

[15] Peiró T, Patel DF, Akthar S, et al. Neutrophils drive alveolar macrophage IL-1 β release during respiratory viral infection [J]. Thorax, 2018, 73(6):546-556.

[16] 梁欢,高焯,苗常青,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症肺炎患者 28 d 死亡风险的预测价值[J].中华危重病急救医学, 2019, 31(7):827-831.

[17] He CB, Lin XJ. F33Potential role of PLR and NLR in clinical decision making in locally advanced breast cancer [J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0174769.

[18] 员小利,井海云,王丹,等. H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 在急性心肌梗死诊断中的价值[J].中国实验诊断学, 2018, 22(11):1965-1968.

[19] 田慧军.脑梗死患者血小板与淋巴细胞比值 中性粒细胞与淋巴细胞比值 红细胞沉降率和超敏 C 反应蛋白相关性分析[J].山西医药杂志, 2019, 48(16):2002-2004.

基于 Nrf2-GPX4 通路介导铁死亡研究卒中后认知功能障碍的中医治疗及疗效

陈俊^{1*} 杨杰¹ 冯海松¹ 濮捷¹ 陈博²

[摘要] **目的** 基于核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)-谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)通路介导铁死亡研究卒中后认知功能障碍的中医治疗及疗效。**方法** 选择2020年12月至2022年5月期间湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院)收治的84例卒中后认知功能障碍患者,随机分为接受补阳还五汤中医治疗联合常规西医治疗的观察组($n=42$)和接受常规西医治疗的对照组($n=42$)。治疗三个疗程后采用简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价认知功能,采用中医证候积分评价中医症状,检测外周血 Nrf2、GPX4 的 mRNA 表达及血清丙二醛(MDA)、8-羟基脱氧尿苷酸(8-OHdG)、转铁蛋白受体1(TfR1)的含量。**结果** 治疗后,观察组的中医证候积分及血清MDA、8-OHdG、TfR1的含量低于对照组,差异有统计学意义($t=15.022, 15.786, 8.633, 9.440, P<0.05$)。MMSE评分、MoCA评分及外周血 Nrf2、GPX4 的 mRNA 表达高于对照组,差异有统计学意义($t=5.137, 4.507, 10.956, 11.790, P<0.05$)。**结论** 补阳还五汤中医治疗改善卒中后认知功能障碍患者的认知功能及中医证候,激活 Nrf2-GPX4 通路、减轻铁死亡是与之相关的分子机制。

[关键词] 卒中后认知功能障碍;补阳还五汤;铁死亡;Nrf2;GPX4

The therapeutic effect of traditional Chinese medicine on poststroke cognitive impairment based on Nrf2-GPX4 pathway mediated ferroptosis

CHEN Jun^{1*}, YANG Jie¹, FENG Haisong¹, PU Jie¹, CHEN Bo²

[1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (Affiliated Hospital of Hubei University of Traditional Chinese Medicine), Huanggang, Hubei, 430000; 2. Department of TCM, Zhejiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Hangzhou, China, 310012]

[ABSTRACT] **Objective** To study the therapeutic effect of traditional Chinese medicine on poststroke cognitive impairment based on nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2)/ glutathione peroxidase 4 (GPX4) mediated ferroptosis. **Methods** 84 patients with poststroke cognitive impairment admitted to our hospital from December 2020 to May 2022 were randomly divided into the observation group ($n=42$) receiving traditional Chinese medicine treatment combined with conventional western medicine treatment and the control group ($n=42$) receiving conventional Western medicine treatment. After three courses of treatment, the cognitive function was evaluated by the Mini-mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and the TCM symptoms were evaluated by TCM syndrome score. The mRNA expression of Nrf2 and GPX4 in peripheral blood and the content of malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-deoxyuridylic acid (8-OHdG) and transferrin receptor 1 (TfR1) in serum were detected. **Results** After treatment, TCM syndrome score and serum contents of MDA, 8-OHdG and TfR1 in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=15.022, 15.786, 8.633, 9.440, P<0.05$). MMSE score, MoCA score and the mRNA expression of Nrf2 and GPX4 in peripheral blood were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=5.137, 4.507, 10.956, 11.790, P<$

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LGF21H27003)

作者单位:1. 湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院),湖北,黄冈 430000

2. 浙江省中医药研究院中医科,浙江,杭州 310012

*通信作者:陈俊, E-mail: cjun0711@163.com

0.05)。Conclusion Buyang Huanwu Decoction can improve the cognitive function and TCM syndrome of patients with post-stroke cognitive impairment, and the activation of Nrf2-GPX4 pathway and inhibition of ferroptosis are possible related molecular mechanisms.

[KEY WORDS] Post-stroke cognitive impairment; Buyang Huanwu Decoction; Ferroptosis; Nrf2; GPX4

卒中后认知功能障碍是缺血性脑卒中后常见的后遗症,表现为记忆力和理解力降低、交流困难,直接影响患者生活、也增加家庭和社会负担^[1]。中医认为该病属于“健忘”、“痴呆”、“郁证”等范畴,病机在于正气虚弱、痰瘀互结、闭阻经络,治疗应以益气活血、化痰通络为主^[2]。补阳还五汤是益气活血的代表方,出自清代的《医林改错》,临床实践中多用于气虚血瘀证的治疗^[3]。有研究报道补阳还五汤用于脑卒中的治疗能够改善偏瘫^[4],但对认知功能的影响及相关机制尚不明确。现代生物医学研究认为核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase4, GPX4)通路是调控铁死亡的重要信号通路之一,卒中后认知功能障碍的发生与Nrf2/GPX4通路异常有关^[5],补阳还五汤对脑损伤大鼠模型的治疗作用与调控Nrf2/GPX4通路有关^[6]。为初步认识补阳还五汤治疗卒中后认知功能障碍的疗效及机制,本研究对补阳还五汤治疗卒中后认知功能障碍的疗效及其对Nrf2-GPX4通路介导铁死亡的影响展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年12月至2022年5月期间湖北省中医院(湖北中医药大学附属医院收治的卒中后认知功能障碍患者作为研究对象,入组标准:①符合《卒中后认知障碍管理专家共识(2017)》^[7]中的诊断标准,病程≤6月;②首次发生卒中;③意识清楚、无吞咽功能障碍。排除标准:①合并其他影响认知功能的疾病;②合并恶性肿瘤;③合并精神疾病;④合并肝肾功能不全;⑤对研究所用药物过敏。共纳入84例患者,根据随机数字表分为观察组($n=42$)和对照组($n=42$)。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经湖北省中医院医学伦理委员会批准,取得入组患者或家属的知情同意。

表1 两组患者一般资料的比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

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

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	吸烟史
观察组	42	27/15	62.38±9.59	22.49±3.23	17(40.48)
对照组	42	23/19	61.89±8.72	22.85±3.67	14(33.33)
<i>t</i> / χ^2 值		0.419	0.245	0.477	0.284
<i>P</i> 值		0.550	0.807	0.634	0.673

1.2 治疗方法

两组患者进行抗血小板、降脂稳定斑块、降压、降糖等基础治疗,对照组加用奥拉西坦胶囊、800 mg/次 口服、3次/d。观察组加用奥拉西坦胶囊、800 mg/次 口服、3次/d及补阳还五汤 每日1剂、水煎取汁400 mL、分早晚2次服用。补阳还五汤由医院药剂科制备,成分为黄芪30 g,当归、赤芍、川芎各10 g,桃仁、红花、地龙各5 g。两组均以4周为一个疗程、连续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 认知功能评分

治疗前及治疗后3个疗程,参照专家共识^[7]、采用简易精神状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评价认知功能。

1.3.2 中医证候积分

治疗前及治疗后3个疗程,参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]进行中医证候积分的评价。

1.3.3 外周血Nrf2、GPX4表达的检测

治疗前及治疗后3个疗程,在血常规采血管内采集空腹外周静脉血2 mL,由同一人员采用北京天根生化科技公司生成的试剂盒进行检测,均按照试剂盒说明书进行操作。采用全血RNA分离试剂盒提取外周静脉血的RNA,采用cDNA第一链合成试剂盒将RNA反转录为cDNA,采用荧光定量检测试剂盒检测Nrf2、GPX4的mRNA表达水平。

1.3.4 血清MDA、8-OHdG、TfR1的检测

治疗前及治疗后3个疗程,在生化采血管内采集空腹外周静脉血5 mL,静置30 min等待自然凝

血,在离心机中按照温度4℃、半径10 cm、转速3 000 r/min离心10 min,分离血清后由同一名人员采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)进行丙二醛(MDA)、8-羟基脱氧尿苷酸(8-OHdG)、转铁蛋白受体1(TfR1)的检测,均按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件进行统计学处理。计数资料用n(%)描述,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、组内采用配对样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后MoCA评分、MMSE评分的比较

治疗前,两组患者MoCA评分、MMSE评分比较的差异无统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的MoCA评分、MMSE评分高于治疗前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后MoCA评分、MMSE评分的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MoCA 评分		MMSE 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	18.85±2.25	26.44±2.95	17.78±2.23	24.92±2.72
对照组	42	19.01±2.35	23.12±2.77	18.12±2.41	22.18±2.85
t值		0.319	5.317	0.671	4.507
P值		0.751	<0.001	0.671	<0.001

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分的比较

治疗前,两组患者中医证候积分比较的差异无统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的中医证候积分低于治疗前且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 两组患者治疗前后外周血Nrf2、GPX4表达的比较

治疗前,两组患者外周血Nrf2、GPX4 mRNA

表3 两组患者治疗前后中医证候积分的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	42	18.47±1.49	8.32±1.04
对照组	42	18.11±1.62	12.57±1.51
t值		1.060	15.022
P值		0.292	<0.001

表达水平比较的差异无统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的外周血Nrf2、GPX4 mRNA表达水平高于治疗前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后外周血Nrf2、GPX4表达的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Nrf2 and GPX4 expression in peripheral blood of patients before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Nrf2		GPX4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	1.04±0.13	1.89±0.22	0.97±0.11	2.09±0.25
对照组	42	1.00±0.12	1.42±0.17	1.00±0.14	1.54±0.17
t值		1.465	10.956	1.092	11.790
P值		0.148	<0.001	0.278	<0.001

2.4 两组患者治疗前后血清MDA、8-OHdG、TfR1含量的比较

治疗前,两组患者血清MDA、8-OHdG、TfR1含量比较的差异无统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的血清MDA、8-OHdG、TfR1含量高于治疗前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

缺血性脑卒中是临床常见的脑血管疾病,脑组织缺血缺氧损害是疾病的基本特征,患者可出现运动功能、语言功能、认知功能等损害,不仅影响患者的日常生活,也极大地增加家庭和社会的负担。近些年,卒中后认知功能障碍在脑卒中康复过程中的不利影响受到越来越多关注,针对性地改善认知功能具有重要的临床意义^[9-10]。

表5 两组患者治疗前后血清MDA、8-OHdG、TfR1含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum MDA, 8-OHdG and TfR1 contents before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA($\mu\text{mol/L}$)		8-OHdG($\mu\text{g/L}$)		TfR1(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	7.78±0.95	3.61±0.62	10.59±1.32	5.86±0.71	45.49±6.12	27.71±3.96
对照组	42	7.94±1.02	5.52±0.48	11.03±1.44	7.44±0.95	46.62±7.70	36.42±4.48
t值		0.744	15.786	1.460	8.633	0.745	9.440
P值		0.459	<0.001	0.148	<0.001	0.459	<0.001

西医治疗卒中后认知功能障碍的手段包括抗血小板、调脂、抗氧化等基础治疗以及多奈哌齐、奥拉西坦等改善认知治疗,但疗效并不尽如人意。中医疗法在缺血性脑卒中及其后遗症的治疗中展现出独到优势,脑卒中属于中医理论的“中风”范畴,卒中后认知功能障碍属于中医理论的“健忘”、“郁证”范畴,多由气虚血瘀引起^[11]。补阳还五汤是治疗缺血性脑卒中常用的中药方,方中君药黄芪能补气通络,臣药当归能活血祛瘀,配合赤芍、川芎、桃仁等药物能够针对气虚血瘀发挥益气活血的功效,进而改善缺血性脑卒中患者的肢体运动、语言等神经功能^[12]。

本研究使用补阳还五汤对卒中后认知功能障碍进行治疗,结果显示:在西医治疗基础上加用补阳还五汤治疗后,患者的认知功能及中医证候明显改善,提示补阳还五汤对卒中后认知功能障碍患者的认知功能具有改善作用,可能的中医机理是该汤剂发挥益气活血通络,使卒中后认知功能障碍患者的气虚血瘀得到纠正、闭阻经络得到改善,最终使认知功能优化、中医证候减轻。现代生物医学对补阳还五汤中多味药物的研究认为黄芪、赤芍、川芎、桃仁等药物具有改善血流灌注、清除自由基、减轻炎症反应等作用,与该汤剂益气活血通络的功效对应^[13]。本研究将进一步探索补阳还五汤治疗卒中后认知功能障碍的分子生物学机制。

卒中后认知功能障碍涉及的生物学环节复杂,包括炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡、细胞自噬及新近发现的铁死亡^[14]。铁死亡作为一种新型细胞死亡方式,以铁超载和脂质过氧化为特征,与组织损伤过程中的炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等环节密切相关。有动物实验证实,补阳还五汤对糖尿病小鼠的铁死亡具有抑制作用;有网络药理学研究证实,补阳还五汤对缺血性脑卒中的铁死亡具有抑制作用^[15]。铁死亡的生化特征是TfR1表达增加以及氧化产物MDA、8-OHdG释放增加。相关临床研究证实,血清MDA、8-OHdG等标志物的含量增加与缺血性脑卒中后神经损害加重、认知功能障碍有关。本研究对上述指标的分析显示:在西医治疗基础上加用补阳还五汤治疗后,患者血清中TfR1、MDA、8-OHdG含量均降低,提示补阳还五汤用于卒中后认知功能障碍的治疗能够发挥抑制铁死亡的作用。

综上所述,补阳还五汤中医治疗改善卒中后认知功能障碍患者的认知功能及中医证候,激活Nrf2-GPX4通路、减轻铁死亡是与之相关的分子机制。

参考文献

- [1] Zhang NJ, Qian ZD, Zeng YB, et al. Incidence and risk factors associated with progression to mild cognitive impairment among middle aged and older adults. [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(23):8852-8859.
- [2] 胡海洋,刘庆华,程发峰,等.基于“五脏一体观”理论探讨卒中后认知障碍的病机及辨证论治[J].*实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(6):54-58.
- [3] 刘娜,莫雪妮,马威.基于CiteSpace对补阳还五汤研究热点及趋势的可视化分析[J].*中国医药导报*, 2023, 20(7):7-12.
- [4] 胡雪香,汤文萍,喻敏.康复训练配合补阳还五汤治疗脑中风偏瘫对肢体功能及神经功能的影响[J].*实用中医杂志*, 2022, 38(12):2078-2080.
- [5] Zhang X, Yuan M, Yang S, et al. Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment and inhibits neuroinflammation and oxidative stress by activating Nrf2-ARE pathway[J]. *Intern J Neuro Sci*, 2020, 131(77):1-9.
- [6] Yin M, Liu Z, Wang J, et al. Buyang Huanwu decoction alleviates oxidative injury of cerebral ischemia - reperfusion through PKC ϵ /Nrf2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 303:115953.
- [7] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会.卒中后认知障碍管理专家共识[J].*中国卒中杂志*, 2017, 12(6):519-531.
- [8] 国家中医药管理局.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:322-324.
- [9] 陈明濠,谢伟坚,梅麒,等.轻型缺血性脑卒中后认知障碍及其危险因素分析[J].*中南医学科学杂志*, 2023, 51(1):136-138.
- [10] 郭小燕,李月峰,张利平,等.卒中后认知障碍患者粪便钙卫蛋白测定及其与血清炎症因子的相关性[J].*江苏大学学报(医学版)*, 2023, 33(1):63-66.
- [11] 谢荃,李艳青,陈均莉,等.对卒中后认知障碍的中医病机认识[J].*北京中医药大学学报*, 2022, 45(10):1077-1080.
- [12] 李士英,卫振华.补阳还五汤对脑卒中患者恢复期神经功能及血清oxLDL、MDA、SOD的影响[J].*光明中医*, 2021, 36(19):3296-3298.
- [13] 龙清吟,傅馨莹,李苑榆,等.补阳还五汤抗动脉粥样硬化氧化应激的生信分析及实验研究[J].*湖南中医药大学学报*, 2023, 43(4):668-676.
- [14] Wu L, Xiong X, Wu X, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 5(13):28.
- [15] 赵冯岩,杨浩澜,朱炎贞,等.基于网络药理学从铁死亡途径研究补阳还五汤调控缺血性脑卒中的作用机制[J].*湖南中医药大学学报*, 2021, 41(7):1065-1072.

低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌对 TNF- α 、IL-2 与 T 淋巴细胞亚群的影响

储玮^{1*} 王明月² 张璇¹

【摘要】 目的 分析低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-2(IL-2)与 T 淋巴细胞亚群变化。方法 选取 2018 年 3 月至 2020 年 2 月张家口市第五医院收治的直肠癌患者 103 例,根据手术方案分为 A 组(低位直肠癌保肛手术)53 例和 B 组(Miles 术式)50 例。比较两组手术指标、炎症因子(TNF- α 、IL-2)、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、并发症情况、肿瘤局部复发率、转移率、生存率。结果 A 组失血量少于 B 组,且手术时长、肛门排气时间、术后住院时长及术后肠道恢复时长均短于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后两组 TNF- α 水平均上升,IL-2 水平均下降,且 A 组 TNF- α 水平低于 B 组,IL-2 水平高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组术后 CD3⁺、CD4⁺ 水平均显著下降,CD8⁺ 水平上升,且 A 组 CD3⁺、CD4⁺ 水平高于 B 组,CD8⁺ 水平低于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组(3.76%)并发症总发生率明显低于 B 组(16.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。A 组肿瘤局部复发率、转移率均显著低于 B 组,3 年生存率高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌临床疗效良好,术后对 TNF- α 、IL-2 与 T 淋巴细胞亚群影响小,可显著提高生存率,降低并发症发生率。

【关键词】 低位直肠癌保肛手术; 直肠癌; TNF- α ; IL-2; T 淋巴细胞亚群

The clinical efficacy and changes of TNF- α , IL-2 and T lymphocyte subsets in patients with low rectal cancer treated with anal preserving surgery

CHU Wei¹, WANG Mingyue², ZHANG Xuan¹

(1. Department of General Surgery, Zhangjiakou Fifth hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 2. Department of Quality Control Office, Xuanhua District People's Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the changes of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) and T lymphocyte subsets in rectal cancer treated by anal preserving operation for low rectal cancer. **Methods** 103 rectal cancer patients admitted to Zhangjiakou Fifth Hospital from March 2018 to February 2020 were selected and divided into group A (low rectal cancer preserving surgery) with 53 cases and group B (Miles surgery) with 50 cases according to the surgical plan. Operative indicators, inflammatory factors [Tumor necrosis factor - alpha (TNF - alpha)], Interleukin - 2 (interleukin - 2) between the two groups IL - 2], T lymphocyte subsets [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺], complications, local recurrence rate, metastasis rate, survival rate were compared. **Results** The blood loss in group A was less than that in group B, and the operation time, anal exhaust time, postoperative hospitalization time and postoperative intestinal recovery time were all shorter than those in group B, with statistical significance ($P < 0.05$). After surgery, the level of TNF- α increased and IL-2 decreased in both groups, and the level of TNF- α in group A was lower than that in group B, while the level of IL-2 was higher than that in group B, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ in both groups were significantly decreased after surgery, while the levels of CD8⁺ were increased, and the levels of CD3⁺ and CD4⁺ in group A were higher than those in group B, while the levels of CD8⁺ were

基金项目:张家口市重点研发计划项目(2121115D)

作者单位:1. 张家口市第五医院普外科,河北,张家口 075000

2. 宣化区人民医院质控办,河北,张家口 075000

*通信作者:储玮, E-mail: chuwei202210@163.com

lower than those in group B, with statistical significance ($P<0.05$). The total complication rate of group A (3.76%) was significantly lower than that of group B (16.00%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The local recurrence rate and metastasis rate of group A were significantly lower than those of group B, and the 3-year survival rate was higher than that of group B, the difference was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion Anal preservation surgery for low rectal cancer has a good clinical efficacy, and there was little effect on TNF- α , IL-2 and T lymphocyte subsets after operation, which can significantly improve the survival rate and reduce the incidence of complications and is worthy of clinical priority selection and active promotion.

[KEY WORDS] Anal preservation operation for low rectal cancer; Rectal cancer; TNF- α ; IL-2; T lymphocyte subsets

直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤,在胃肠道恶性肿瘤中其发生率仅次于胃癌,位居第二位^[1]。直肠癌主要治疗方案以外科手术为主,但中下段直肠癌与肛管括约肌接近,手术时很难保留肛门及其功能是手术的难题^[2]。Miles术式(传统直肠癌根治术)虽具有一定疗效,但该术具有创伤性,易对机体产生一系列生理变化,释放大量炎症因子,进而影响术后恢复。随着临床对直肠癌生物学特征的不断研究,诸多学者认为手术不仅要完全切除肿瘤,还要尽可能保留肛门直肠功能,提高患者生活质量^[3-4]。低位直肠癌保肛手术则符合上述理念,其在确保完整切除肿瘤的同时又可保留肛门的正常功能^[5]。本文旨在分析低位直肠癌保肛手术治疗直肠肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、白介素-2(Interleukin-2, IL-2)与T淋巴细胞亚群的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月至2020年2月张家口市第五医院收治的直肠癌患者103例,根据手术方案分为A组(低位直肠癌保肛手术)53例和B组(Miles术式)50例。其中B组男36例,女14例,平均年龄(53.27 ± 5.66)岁,平均肿瘤直径(2.31 ± 0.85)cm, TNM分期^[6]: I期21例, II期29例,分化程度:中分化腺癌31例,高分化腺癌19例; A组男39例,女14例,平均年龄(52.58 ± 5.37)岁,平均肿瘤直径(2.05 ± 0.77)cm, TNM分期: I期23例, II期30例,分化程度:中分化腺癌32例,高分化腺癌21例。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》。

纳入标准:①经病理检查确诊为直肠癌,且符合《WHO结直肠癌诊断标准在术前活组织检

查病理诊断中的应用》中相关诊断标准^[6];②凝血功能正常者;③临床资料齐全;④意识、精神正常者,可正常交流。排除标准:①具有手术禁忌症;②多发直肠癌肿瘤或存在远处转移;③心肝肾肾功能不全。

1.2 方法

1.2.1 手术治疗

A组(低位直肠癌保肛手术):分离患者乙状结肠以及直肠系膜,解剖暴露患者的肠系膜下动脉和肠系膜下静脉,清扫肠系膜下动脉根部淋巴结,结扎血管;切除部分直肠,去除肿瘤,包扎缝合^[7]。B组(Miles术式):直肠粘膜下静脉和动脉进行常规游离结扎处理,采用电刀相应处理肛门周围50 mm处皮下组织和全部肛门括约肌,在左下腹部进行永久性乙状结肠单腔造口处理^[8]。

1.2.2 采血、离心条件

所有研究对象均于术前、术后采集静脉血3 mL,及时送往实验室进行离心(转速3 500 r/min, 10 min,离心半径10 cm)后采取上清液,放置-40℃冰箱进行冷藏,待检测。

1.3 观察指标

1.3.1 两组并发症发生率对比

统计并观察并发症发生情况,主要包括大便失禁、感染、尿道损伤等。

1.3.2 两组肿瘤局部复发率、生存率对比

患者出院后进行36个月随访,随访截止时间为2023年2月,且要求患者来院复查,进行影像学、电子肠镜等检查,比较患者术后肿瘤局部复发率、转移率、生存率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术指标比较

A组失血量少于B组,且手术时长、肛门排气时间、术后住院时长及术后肠道恢复时长均短于B

组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组炎症因子比较

术后两组TNF- α 水平均上升,IL-2水平均下降,且A组TNF- α 水平低于B组,IL-2水平高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组手术指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	<i>n</i>	手术时长(min)	失血量(mL)	肛门排气时间(d)	术后住院时长(d)	术后肠道恢复时长(d)
B组	50	158.02±29.07	125.93±23.52	5.62±2.03	15.83±5.26	3.17±1.02
A组	53	91.59±15.63	56.88±6.72	3.14±1.37	10.52±3.41	2.11±0.53
<i>t</i> 值		14.557	20.509	7.304	6.113	6.672
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 两组TNF- α 、IL-2水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of TNF- α , IL-2 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)		IL-2(pg/L)	
		术前	术后	术前	术后
B组	50	12.35±2.16	28.05±4.26 ^a	42.33±6.58	26.52±3.93 ^a
A组	53	12.84±2.08	19.33±3.47 ^a	43.14±6.62	35.37±5.62 ^a
<i>t</i> 值		1.172	11.418	0.622	9.210
<i>P</i> 值		0.243	<0.001	0.535	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组T淋巴细胞亚群比较

两组术后CD³⁺、CD⁴⁺水平均显著下降,CD⁸⁺水平上升,且A组CD³⁺、CD⁴⁺水平高于B组,CD⁸⁺水平低于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组并发症比较

A组(3.76%)并发症总发生率明显低于B组(16.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组肿瘤局部复发率、转移率、生存率比较

A组肿瘤局部复发率、转移率均显著低于B组,3年生存率高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表4 两组并发症发生率比较 [*n*(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of complications between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	大便失禁	感染	尿道损伤	总发生率
B组	50	4(8.00)	2(4.00)	2(4.00)	8(16.00)
A组	53	1(1.88)	1(1.88)	0(0.00)	2(3.76)
χ^2 值					4.387
<i>P</i> 值					0.036

表5 两组肿瘤局部复发率、转移率、生存率比较 [*n*(%)]

Table 5 Comparison of local recurrence rate, metastasis rate and survival rate between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肿瘤局部复发率	转移率	3年生存率
B组	50	14(28.00)	11(22.00)	26(52.00)
A组	53	4(7.54)	2(3.77)	42(79.24)
χ^2 值		7.462	7.750	8.513
<i>P</i> 值		0.006	0.005	0.003

3 讨论

既往临床以Miles术式作为直肠癌手术治疗

的“金标准”,该技术具有肿瘤组织切除范围广、根治率高等优点;但随着医学技术的提高,该技术亦表现出一系列不足,如:对肛门功能损害高、术后易出现性功能障碍、感染等并发症、术后恢复慢等^[9]。低位直肠癌保肛手术利用双吻合器技术、内窥镜切除技术对患者进行手术,可完整切除病变组织,保留肛门外形与功能^[10]。有研究报道^[11],低位直肠癌保肛手术拥有与Miles术式同样的临床疗效,

表3 两组T淋巴细胞亚群水平比较 [$(\bar{x}\pm s)$, %]

Table 3 Comparison of T lymphocyte subgroup levels between the two groups [$(\bar{x}\pm s)$, %]

组别	<i>n</i>	CD ³⁺		CD ⁴⁺		CD ⁸⁺	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
B组	50	63.09±7.68	48.02±3.42 ^a	42.87±4.69	33.63±2.85 ^a	23.81±3.28	29.95±4.63 ^a
A组	53	62.36±7.46	55.58±5.69 ^a	43.08±4.74	37.59±3.28 ^a	23.19±3.17	26.34±3.86 ^a
<i>t</i> 值		0.489	8.112	0.225	6.523	0.975	4.307
<i>P</i> 值		0.625	<0.001	0.821	<0.001	0.331	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$ 。

且可保留肛门正常的排便功能,利于提高患者生活质量,增强患者治疗自信心。本次研究显示,A组失血量少于B组,且手术时长、肛门排气时间、术后住院时长及术后肠道恢复时长均短于B组。分析主要是因为:与Miles术式相比,低位直肠癌保肛手术操作简单,且无需切除会阴及盆底组织,具有创伤小、恢复快等优点^[12]。

姚远等^[13]曾报道,Miles术式会对机体产生一定损伤,使机体发生一系列生理病理变化,对细胞因子分泌造成影响,如IL-2、TNF- α 等表达,从而不利于患者术后恢复。IL-2作为免疫系统中的细胞生长因子,其水平降低则可能代表手术造成免疫抑制。TNF- α 是由巨噬细胞、单核细胞所产生的促炎细胞因子,可参与正常炎症反应与免疫反应。近年国外研究显示,直肠癌患者术后TNF- α 水平上升,提示手术损伤程度严重^[14]。近年张泉等^[15]提出直肠癌发生与肿瘤微环境具有密切联系,特别是T淋巴细胞功能耗竭与肿瘤免疫逃逸相关。既往有研究显示,直肠癌患者外周血中CD⁴⁺T淋巴比值下降,CD⁸⁺T淋巴比值上升^[16]。本次研究显示,A组TNF- α 水平低于B组,IL-2水平高于B组;A组CD³⁺、CD⁴⁺水平高于B组,CD⁸⁺水平低于B组。说明低位直肠癌保肛手术术后患者创伤更小,所产生的炎症反应更小,T淋巴细胞亚群变化更小。分析原因在于:低位直肠癌保肛手术保留肛管,彻底清除全肠系膜及周围血管、淋巴结、脂肪组织等,有利于缓解应激反应,改善免疫功能。另外,直肠癌术后肿瘤局部复发、转移并非受单一因素影响,与肿瘤部位、大小、形状、分期、分化程度等诸多因素均有相关^[17]。本次研究显示,A组肿瘤局部复发率、转移率均显著低于B组,3年生存率高于B组,再次间接证实低位直肠癌保肛手术具有良好临床疗效,且可提高患者生存率,术后并发症少。分析原因在于:在内窥镜下进行手术,视野广阔,经腹及肛门联合切除吻合暴露良好,有效切除了癌肿组织,降低癌细胞生长、复发、转移发生率。

综上所述,低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌临床疗效良好,术后对TNF- α 、IL-2与T淋巴细胞亚群影响小,可显著提高生存率,降低并发症发生率。

参考文献

[1] 糜英华,高登鹏,李荣,等.中低位进展期直肠癌患者外周血T淋巴细胞亚群水平变化对新辅助同步放化疗效

果的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(17):1850-1853.

- [2] 雷响,左芦根,姜从桥.腹腔镜下TME联合ISR保肛手术治疗超低位直肠癌的疗效[J].江苏医药,2021,47(1):29-32.
- [3] 张志鹏,姚宏伟,陈宁,等.腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术治疗中低位直肠癌的临床疗效[J].中华消化外科杂志,2017,16(7):695-700.
- [4] 焦宏博,张敏,刘瑶,等.腹腔镜辅助经肛门全直肠系膜切除术(Ta-TME术)治疗低位直肠癌的临床效果及并发症观察[J].贵州医药,2021,45(12):1873-1874.
- [5] 蔡玉磊,凡梦琦,郭灿.腹腔镜下经肛门拖出式吻合保肛手术治疗低位直肠癌的临床疗效及安全性[J].癌症进展,2022,20(7):724-726+730.
- [6] 李彬,刘霞.WHO结直肠癌诊断标准在术前活组织检查病理诊断中的应用[J].临床医药实践,2013,22(11):810-813.
- [7] 张焱辉,李靖锋,朱志贤.腹腔镜手术与传统手术治疗低位直肠癌的效果及对细胞免疫和NKG2D、SOD水平的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(10):2483-2489.
- [8] 张芳旭,张哲铭,孔帅,等.低位直肠癌保肛手术中三种末端回肠造口术近期临床效果的比较[J].中国现代普通外科进展,2022,25(12):956-959.
- [9] 徐怀文,孟林海,康明,等.留置肛管与预防性回肠造口在腹腔镜低位直肠癌根治保肛手术中的应用[J].中国临床研究,2022,35(11):1551-1555.
- [10] 卢钊楷,刘卫锋,陈醒霞,等.结直肠癌腹腔镜手术患者超声引导下不同浓度罗哌卡因腰方肌阻滞的围术期镇痛效果及T淋巴细胞亚群变化[J].山东医药,2021,61(33):34-39.
- [11] 吴玲利.腹腔镜下经肛拖出式直肠癌前切除术对低位直肠癌的疗效及对患者肛肠功能和生活质量的影响[J].实用癌症杂志,2021,36(10):1686-1689.
- [12] 于晓洁,丘木水.CD4+和CD8+T淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用[J].检验医学与临床,2021,18(18):2758-2762.
- [13] 姚远,李青科,马国明,等.经肛门显微手术治疗直肠肿瘤的临床疗效及对血清IL-2、IL-6、TNF- α 水平的影响[J].河北医学,2018,24(8):1293-1296.
- [14] Lin L, Wang Z, Zhang Q, et al. Application of Transumbilical Laparoscopic Surgery on Low/Ultralow Rectal Cancer for Anal Sphincter Preservation [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2022, 32(7): 740-746.
- [15] 张泉,邱思芳,赵逵,等.结直肠癌及腺瘤患者CD4+、CD8+和CD28+T淋巴细胞的亚群变化及临床意义[J].中国癌症杂志,2018,28(8):577-583.
- [16] Yamada K, Saiki Y, Takano S, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer in Japan [J]. Surg Today, 2019, 49(4): 275-285.
- [17] Mei F, Yang X, Na L, et al. Anal preservation on the psychology and quality of life of low rectal cancer [J]. J Surg Oncol, 2022, 125(3): 484-492.

不同麻醉方式对胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平的影响

关景朋* 韩灵龙 刘文奇

[摘要] **目的** 研究不同麻醉方式对胸外科手术术后感染患者血清血小板活化因子(PAF)、干扰素- γ (IFN- γ)水平的影响。**方法** 选取2020年7月至2022年2月许昌市中心医院胸外科手术患者126例,全身麻醉49例、全麻复合硬膜外麻醉77例。观察和记录采用不同麻醉方式者术后感染率、感染部位以及术前(T0)、手术结束时(T1)、术后24 h(T2)和术后72 h(T3)白细胞计数(WBC)、PAF、IFN- γ 水平。**结果** 全身麻醉组感染18例、感染率36.73%,全麻复合硬膜外麻醉组感染10例、感染率12.99%,二者比较差异有统计学意义($\chi^2=9.771, P<0.05$)。T0时,全身麻醉组WBC、PAF、IFN- γ 水平与全麻复合硬膜外麻醉组患者比较无统计学差异($t=0.713, 1.053, 0.297, P>0.05$);全身麻醉组、全麻复合硬膜外麻醉组患者的WBC、PAF水平均先升高、后下降,IFN- γ 先下降、后升高,而T1、T2、T3时,全身麻醉组患者WBC、PAF水平始终高于全麻复合硬膜外麻醉组患者,IFN- γ 低于全麻复合硬膜外麻醉组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic逐步回归模型显示麻醉方式、血清PAF、IFN- γ 水平变化均影响胸外科手术术后感染的风险因素。**结论** 麻醉方式与患者血清PAF、IFN- γ 水平变化均影响着胸外科手术术后感染情况,可以为患者合理选择麻醉方式提供参考信息。

[关键词] 胸外科; 麻醉方式; 术后感染; 血小板活化因子; 干扰素- γ

Effect of different anesthesia methods on serum PAF and IFN- γ levels in patients with infection after thoracic surgery

GUAN Jingpeng*, HAN Linglong, LIU Wenqi

(Department of Anesthesia, Xuchang Central Hospital, Xuchang, Henan, China, 461000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effect of different anesthesia methods on serum platelet activating factor (PAF) and interferon- γ (IFN- γ) levels in patients with thoracic surgery. **Methods** 126 cases of surgical patients in Department of thoracic surgery of Xuchang Central Hospital from July 2020 to February 2022 were selected. There were 49 cases of general anesthesia and 77 cases of general anesthesia combined with epidural anesthesia. The infection rate, site of infection, T0, T1, 24 h (T2) and 72 h (T3) white blood cell count (WBC), PAF and IFN- γ were observed and recorded in the patients with different anesthetic methods. **Results** In the general anesthesia group, 18 cases were infected with an infection rate of 36.73%. In the general anesthesia combined with epidural anesthesia group, 10 cases had an infection rate of 12.99%. The difference was statistically significant ($\chi^2=9.771, P<0.05$). At T0, there was no significant difference in the levels of WBC, PAF and IFN- γ in the general anesthesia group and the combined epidural anesthesia group ($t=0.713, 1.053, 0.297, P>0.05$). The level of WBC and PAF decreased first and then increased, and IFN- γ decreased first and then increased, at T1, T2 and T3, the level of WBC and PAF in the general anesthesia group was higher than that in the combined epidural anesthesia group with general anesthesia, and the difference was statistically significant lower than that in the patients with epidural anesthesia combined with general anesthesia ($P<0.05$). Logistic stepwise regression model showed that anesthesia, serum PAF and IFN- γ levels were risk factors for postoperative infection in thoracic surgery. **Conclusion** The anesthesia method and the changes of serum PAF and IFN- γ levels affect the infection after thoracic surgery, it can provide reference

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2019083368)

作者单位:许昌市中心医院麻醉科,河南,许昌461000

*通信作者:关景朋, E-mail: gf879522@126.com

information for patients to choose anesthesia method reasonably.

[KEY WORDS] Department of thoracic surgery; Anesthesia mode; Postoperative infection; Platelet activating factor; Interferon gamma

目前随着医疗研究的不断进步,仪器、设备的不断完善,胸外科手术的适应症越来越广泛,能够接受手术治疗患者也越来越多,均能达到较为理想效果^[1]。但胸外科手术因创伤大、手术时间长、操作难度大等因素影响,术后感染率仍然较高,有数据表明,胸外科术后感染发生率占医院感染的25.00%~41.00%^[2-3]。尤其肺部感染率高达63.00%,严重影响了手术质量,不利于患者术后康复且无形中增加了患者经济负担^[4]。目前关于胸外科手术麻醉方式的选取与胸外科手术术后感染的相关性研究报道较为零散,且多为小样本研究及回顾性观察,尚未完全形成感染防控措施,不利于把控手术风险、提高胸外科手术质量^[5]。全麻和全麻复合硬膜外麻醉是目前胸外科手术常用的麻醉方式,具有麻醉深度适当、镇痛效果可行等优势,但有关胸外科手术术后感染的相关性等研究寥寥无几^[6]。本研究观察全麻和全麻复合硬膜外麻醉在胸外科手术中应用效果,动态监测患者血清血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)水平变化,明确两种麻醉方式对降低胸外科手术术后感染率优势,现进行如下报告。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本次研究的资料来源为2020年7月至2022年2月许昌市中心医院收集的胸外科手术患者126例,其中男87例、女39例,年龄56~72岁,麻醉方式:全身麻醉49例、全麻复合硬膜外麻醉77例。全身麻醉49例中,男性27例、女性22例,年龄56~72岁、平均(61.3±5.9)岁,体重指数18.9~26.3 kg/m²、平均(22.7±2.1)kg/m²;全麻复合硬膜外麻醉77例中,男性42例、女性35例,年龄56~72岁、平均(61.6±6.2)岁,体重指数(18.7~26.5)kg/m²、平均(22.5±2.4)kg/m²;两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.1.1 病例纳入标准

①病患在胸外科手术适应症范围内,并为择期手术。②符合美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)^[7] I~II级。

③术前全身无感染性疾病者。④住院时间>3天,并预计生存期>6个月。⑤具有完整的手术记录与麻醉记录。⑥均为自愿参与并经伦理委员会批准。

1.1.2 病例排除标准

①患者精神疾病者或哺乳期女性。②术中出血量超过机体血容量20%、严重贫血或凝血功能异常者。③长期酒精、阿片类或镇静催眠药物成瘾和具有依赖史。④近2周内使用过粒细胞集落刺激因子、抗生素或糖皮质激素等类似药物者。⑤免疫系统疾病、变态反应性疾病、长期慢性感染史。

1.2 方法

对不同麻醉方式者术后感染率、感染部位以及术前(T0)、手术结束时(T1)、术后24 h(T2)和术后72 h(T3)白细胞计数(white blood cell count, WBC)、PAF、IFN- γ 水平进行观察和记录。

1.2.1 细胞因子检测方法

抽取二组患者肘部静脉血离心后留取其血清。采用全自动血液培养检测仪(由法国生物梅里埃公司生产)及相关配套试剂检测WBC水平。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测IFN- γ (试剂盒由武汉华美生物工程有限公司(CUSABIO)提供)。采用竞争抑制酶联免疫分析法检测PAF水平(试剂盒由武汉优尔生公司提供)。

1.3 感染评定标准

1.3.1 手术部位感染评定

患者手术部位的皮肤、皮下组织出现了脓性分泌物及培养出微生物,评定标准有下列表现之一:①切口出现红热、疼痛(或压痛)及肿胀;②手术部位深部筋膜和肌层出现脓性分泌物,且切口深部自行裂开,并同时有下列一项表现:患者体温高于38℃,局部疼痛或压痛,经手术或病理组织学或影像学证实^[8]。

1.3.2 器官和腔隙感染评定

患者麻醉、手术等涉及部位器官(如消化道、肺部)或腔隙,评定标准有以下表现之一:①患者器官、腔隙出现脓性分泌物;②液体或组织中培养存在着致病菌;③经手术或病理组织学或影像学证实^[8]。

1.4 统计学处理

本研究采用SPSS 22.0软件包对数据进行统

计分析。符合正态性分布,用($\bar{x} \pm s$)描述,行 t 检验;后者用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。建立 Logistic 逐步回归模型,分析胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 二组患者术后感染率及感染部位的对比

全身麻醉组感染 18 例、感染率 36.73%,全麻复合硬膜外麻醉组 10 例、感染率 12.99%,二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 二组患者术后感染率及感染部位的对比 [$n(\%)$]

Table 1 Postoperative infection rate and infection site composition ratio of patients with different anesthesia methods [$n(\%)$]

项目	全身麻醉组($n=49$)	全麻复合硬膜外麻醉组($n=77$)
呼吸道	13(26.53)	8(10.39)
泌尿道	3(6.12)	1(1.3)
切口	2(4.08)	1(1.3)
χ^2 值		9.771
P 值		< 0.05

2.2 不同麻醉方法患者不同时机血清 WBC、PAF、IFN- γ 水平比较

T0 时,全身麻醉组和全麻复合硬膜外麻醉组患者,WBC、PAF、IFN- γ 水平相比,无统计学差异($P > 0.05$);全身麻醉组和全麻复合硬膜外麻醉组患者 WBC、PAF 水平 T1 时升高、T2、T3 时下降,IFN- γ T1 时下降、T2、T3 时升高,均有统计学差异($P < 0.05$);但 T1、T2、T3 时,全身麻醉组患者 WBC、PAF 水平高于全麻复合硬膜外麻醉组患者,IFN- γ 低于全麻复合硬膜外麻醉组患者,均有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 建立影响胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化及麻醉方式的多因素 Logistic 逐步回归模型

建立多因素 Logistic 逐步回归模型,以胸外科手术术后是否感染为因变量(否=0、是=1),患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化为因变量(与 T0 比较有统计学意义为无变化=0、有变化=1)及麻醉方式(全麻复合硬膜外麻醉=0,全身麻醉=1)为自变量,结合专业知识,排除手术因素等其他明确因素外,结果显示麻醉方式、血清 PAF、IFN- γ 水平变化均为影响胸外科手术术后感染患者的风险因素。见表 3。

表 2 不同麻醉方法患者不同时机血清 WBC、PAF、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum WBC, PAF and IFN- γ levels in patients with different anesthesia methods at different timings ($\bar{x} \pm s$)

项目	全身麻醉组($n=49$)	全麻复合硬膜外麻醉组($n=77$)	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	T0	6.70 \pm 1.46	6.90 \pm 1.58	0.713 0.477
	T1	13.10 \pm 3.10 ^a	8.90 \pm 2.20 ^a	8.888 < 0.001
	T2	10.50 \pm 2.80 ^{ab}	7.20 \pm 1.50 ^{ab}	8.595 < 0.001
	T3	9.40 \pm 1.70 ^{ab}	7.50 \pm 1.60 ^{ab}	6.342 < 0.001
	F 值	83.291	23.019	
	P 值	< 0.001	< 0.001	
PAF($\mu g/L$)	T0	0.81 \pm 0.11	0.83 \pm 0.10	1.053 0.295
	T1	1.26 \pm 0.28 ^a	0.98 \pm 0.14 ^a	7.444 < 0.001
	T2	1.13 \pm 0.24 ^{ab}	0.90 \pm 0.12 ^{ab}	7.134 < 0.001
	T3	1.05 \pm 0.19 ^{abc}	0.87 \pm 0.11 ^{abc}	6.735 < 0.001
	F 值	34.562	31.284	
	P 值	< 0.001	< 0.001	
IFN- γ (pg/mL)	T0	148.00 \pm 36.50	150.00 \pm 37.00	0.297 0.767
	T1	39.30 \pm 11.00 ^a	69.00 \pm 22.40 ^a	8.634 < 0.001
	T2	73.00 \pm 16.20 ^{ab}	105.00 \pm 20.10 ^{ab}	9.371 < 0.001
	T3	110.60 \pm 23.50 ^{abc}	142.70 \pm 30.30 ^{abc}	6.304 < 0.001
	F 值	92.376	134.83	
	P 值	< 0.001	< 0.001	

注:与同组 T0 比较,^a $P < 0.05$;与同组 T1 比较,^b $P < 0.05$;与同组 T2 比较,^c $P < 0.05$ 。

表 3 建立影响胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化及麻醉方式多因素 Logistic 逐步回归模型

Table 3 Establishment of multivariate logistic stepwise regression model for the changes of serum PAF and IFN- γ levels and anesthesia method in patients with infection after thoracic surgery

自变量	β 值	$S.E.$	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
麻醉方式	2.513	1.030	15.700	11.398	1.697~78.40	< 0.001
PAF	1.301	0.308	17.789	3.672	2.006~6.721	< 0.001
IFN- γ	0.873	0.337	6.721	2.395	1.237~4.634	0.010
Constant	9.605	5.060	13.630	3.044		< 0.001

3 讨论

近年来对胸外科手术术后感染更加重视,各个医院根据能够诱发术后感染的高危因素,采取有针对性的预防措施防止医院感染发生,有效降低了胸外科术后医院感染率^[9];但有关胸外科术后感染事件仍时有出现,所以急需再次明确感染因素,如麻醉方式等。目前胸外科最为常用的全身麻醉使用率高达 90.00%,该方式能最大程度的为术中患者提供充足的氧气供应、使得麻醉深浅度易于控制,同时循环稳定状态较佳^[10]。但是由于

全身麻醉涉及到麻醉药及多种侵入性操作等,极易引发患者发生医院感染,不仅影响了患者的手术质量,还延迟了患者康复^[11],因此再次评定胸外科手术麻醉方式具有重要价值。

本研究观察采用全麻复合硬膜外麻醉和全身麻醉的胸外科手术患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化,明确两种麻醉方式与血清 PAF、IFN- γ 水平间及胸外科术后感染的关系,结果显示采用全麻复合硬膜外麻醉者感染率低于全身麻醉者,与部分文献报道具有一致性^[12],进一步说明在保证手术开展过程中,全麻复合硬膜外麻醉安全性相对较高。因为全麻复合硬膜外麻醉能减少全麻药物使用量,利于减轻呼吸抑制和苏醒延迟;同时硬膜外麻醉对机体生理功能影响较小,避免了过度应激反应,不致于造成机体出现神经-内分泌代谢失衡^[13],可以遏制炎症级联反应进一步扩大,有助于防止术后医院感染。PAF 是一种由中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞和血小板等细胞合成的脂质炎症因子,具有能够激活炎症细胞的功能,能够促进炎症介质大量释放而扩大、加重机体炎症反应,致促炎与抗炎失衡,最终造成机体脏器受损^[14]。IFN- γ 是一类存在多种活性的糖蛋白,其是由于抗原刺激作用下 CD₄⁺ 细胞早期或 CD₈⁺ 后期产生的。IFN- γ 具有诱导 Th0 细胞向 Th1 细胞分化的功能,促使活化更多的细胞毒性 T 细胞及效应细胞,能够抑制或消除病原菌;此外,IFN- γ 可以提升抗原递呈的水平,因此增加了机体的免疫效能,其在促炎与抗炎平衡中有着重要的价值^[15]。建立影响胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化多因素 Logistic 逐步回归模型,结果显示排除其他因素外,麻醉方式是影响胸外科手术患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化的风险因素,说明麻醉方式的选取决定着机体炎症反应扩大、加重与抗炎过程的最终方向,是感染是否发生的关键点^[16-17]。

从上述分析可以看出,麻醉方式影响着胸外科手术术后感染患者血清 PAF、IFN- γ 水平变化,是导致患者术后感染不可忽视的因素;虽然全麻复合硬膜外麻醉对机体生理功能影响较轻,血清 PAF、IFN- γ 水平变化相对稳定。根据上述特点合理选择麻醉方式有利于提高麻醉效果及手术安全性。

参考文献

[1] Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clear-

ance and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(4):471-482.

[2] 张华,李伟,崔红赏. 无创正压通气对胸外科患者术后肺部感染的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(12): 2808-2810.

[3] May LS, Zocchi M, Zatorski C, et al. Treatment failure outcomes for emergency department patients with skin and soft tissue infections[J]. *West J Emerg Med*, 2015, 16(5):642-652.

[4] 段东奎,苏鹏飞,李伟. 开胸术后下呼吸道感染的病原菌调查与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(13): 2962-2964.

[5] Ge YL, Li X, Gao JU, et al. Beneficial effects of intravenous dexmedetomidine on cognitive function and cerebral injury following a carotid endarterectomy [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 1128-1134.

[6] Gonzalez EA, Nandy P, Lucas AD, et al. Ability of cleaning-disinfecting wipes to remove bacteria from medical device surfaces[J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(12): 1331-1335.

[7] Kopp VJ. Use of the american society of anesthesiologists physical status classification system in research [J]. *Anesth*, 2013, 117(3): 752.

[8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 外科手术部位感染预防与控制技术指南[S]. 卫办医政发[2010]187号.

[9] Hausman MS Jr, Jewell ES, Engoren M. Regional versus general anesthesia in surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease: does avoiding general anesthesia reduce the risk of postoperative complications? [J]. *Anesth Analg*, 2015, 120(6): 1405-1412.

[10] 杨晓卿,王晟,蔡宇晶. 不同麻醉方式对老年腹部手术患者术后肺部感染影响的分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(18): 4222-4224.

[11] 刘喆,周勇,张军,等. 全身麻醉与腰椎麻醉对患者术后医院感染的影响研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(11): 2559-2561.

[12] Kusano J, Iguchi F, Takahashi Y, et al. Neck and superior mediastinal granular cell tumor excised via a combined approach[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2015, 42(1): 72-76.

[13] 万成福,毛英,赵泽宇. 全身麻醉复合硬膜外麻醉对老年腹部手术患者肺功能和术后肺部感染的影响[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21): 1-3.

[14] 赵强,高科,余晶晶,等. 不同麻醉方式对老年择期手术患者术后肺部感染的影响分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(23): 5427-5429.

[15] 孙瑜婧,孙理军,王梓安,等. 肾虚质、脾虚质大鼠唾液腺 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 表达差异性研究[J]. *中医学报*, 2022, 37(7): 1491-1495.

[16] 程海. NAC 联合抗结核药方案对肺结核患者临床疗效、免疫功能及 TGF- β 、IFN- γ 、IL-4 水平的影响[J]. *江西医药*, 2022, 57(1): 64-66.

[17] 肖暨艳,邝鹰,赖一民,等. 肺保护性通气联合静吸复合麻醉对胸外科手术患者氧化应激反应、T 淋巴细胞亚群及血清血小板活化因子、 γ 干扰素水平的影响[J]. *广西医学*, 2022, 44(16): 1821-1826.

血清PA、SAA、IL-6检测在小儿急性上呼吸道感染诊断中的应用

颜玉丹¹ 李晓琴² 郑小丹³ 杨晓玲¹ 龙涛¹ 龙升毅^{4*}

[摘要] **目的** 分析血清前白蛋白(PA)、淀粉样蛋白A(SAA)联合白介素(IL-6)检测在小儿急性上呼吸道感染诊断中的应用价值。**方法** 选取2020年3月至2023年1月成都市龙泉驿区第一人民医院收治的急性上呼吸道感染患儿98例(观察组)作为研究对象,选取同期进行健康体检的70名儿童为对照组。对比两组研究对象以及观察组不同病情严重程度血清PA、SAA、IL-6水平的差异,采用Logistic回归分析影响小儿急性上呼吸道感染发生的危险因素,绘制ROC曲线分析血清PA、SAA及IL-6单独检测及联合检测小儿急性上呼吸道感染的诊断效果。**结果** 观察组SAA、IL-6水平均高于对照组,PA水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组不同病情严重程度血清PA水平:轻度>中度>重度,血清SAA水平:重度>中度>轻度,血清IL-6水平:重度>中度>轻度,差异均有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析发现,血清PA、SAA及IL-6为影响小儿急性上呼吸道感染发生的独立影响因素($P<0.05$);血清PA、SAA、IL-6联合检测的AUC为0.827,高于血清PA、SAA、IL-6单独检测($P<0.05$)。**结论** 小儿急性上呼吸道感染患儿血清PA、SAA及IL-6水平均处于异常状态,监测上述指标有助于为临床小儿急性上呼吸道感染早期诊断、治疗提供有效的依据。

[关键词] PA; SAA; IL-6; 小儿急性上呼吸道感染

Application of serum PA, SAA combined with IL-6 detection in diagnosis of acute upper respiratory tract infection in children

YAN Yudan¹, LI Xiaoqin², ZHENG Xiaodan³, YANG Xiaoling¹, LONG Tao¹, LONG Shengyi^{4*}

[1. Department of Pediatrics, the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu, Sichuan, China, 610100; 2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University (Sichuan Birth Defects Clinical Medical Research Center), Luzhou, Sichuan, China, 646000; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu, Sichuan, China, 610100; 4. Department of Pediatrics, Zhenping County Hospital, Ankang, Shaanxi, China, 725600]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of serum Prealbumin (PA), Serums amyloid A (SAA) and Interleukin 6 (IL-6) detection in diagnosis of children with acute upper respiratory tract infection. **Methods** 98 children with acute upper respiratory tract infection admitted to our hospital from March 2020 to January 2023 (observation group) were selected as the study objects, and 70 children who underwent routine check-up during the same period were selected as the control group. The levels of serum PA, SAA and IL-6 were compared between the two groups and the observation group, and the risk factors affecting the occurrence of acute upper respiratory tract infection in children were analyzed by Logistic regression, and

基金项目:四川省科技计划基金资助项目(2022YFS0731)

作者单位:1. 成都市龙泉驿区第一人民医院儿科,四川,成都 610100

2. 西南医科大学附属医院(四川省出生缺陷临床医学研究中心)儿科,四川,泸州 646000

3. 成都市龙泉驿区第一人民医院中医科,四川,成都 610100

4. 镇坪县医院儿科,陕西,安康 725600

*通信作者:龙升毅, E-mail: 13772970354@163.com

the ROC curve was drawn to analyze the diagnostic effect of serum PA, SAA and IL-6 alone and combined detection of acute upper respiratory tract infection in children. **Results** The levels of SAA and IL-6 in the observation group were higher than those in the control group, and the levels of PA in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum PA level: mild > moderate > severe, serum SAA level: severe > moderate > mild, serum IL-6 level: severe > moderate > mild, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum PA, SAA and IL-6 were independent factors affecting the occurrence of acute upper respiratory tract infection in children ($P<0.05$). The AUC of serum PA, SAA and IL-6 combined detection was 0.827, which was higher than that of serum PA, SAA and IL-6 alone ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum PA, SAA and IL-6 in children with acute upper respiratory tract infection are abnormal; monitoring the above indicators is helpful to provide an effective basis for early diagnosis and treatment of acute upper respiratory tract infection in children.

[KEY WORDS] PA; SAA; IL-6; Acute upper respiratory tract infection in children

小儿急性上呼吸道感染是常见的儿科呼吸系统疾病,发病率较高,主要由咽部或者鼻部出现细菌或者病毒感染所引发,偶见细菌感染继发^[1]。若不及时采取有效的治疗措施对患儿进行干预,那么病原体将会殃及眼、中耳、颈淋巴结、肺、气管以及鼻窦等与之相邻的器官,进一步加重患儿的病情^[2]。病原学检测是临床常用的诊断急性上呼吸道感染的经典病因诊断方式,但具有较高的要求,同时标本采集难度大,检测时间相对较长,难以满足临床快速诊断的需求^[3]。血清前白蛋白(Prealbumin, PA)是一种非特异性宿主防御物质,可清除感染过程中释放的有毒代谢产物,并被逐渐消耗,使细菌感染疾病迅速降低^[4]。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)是一种高度保守的急性时相反应蛋白,有研究发现 SAA 浓度增高与炎症反应程度呈正相关,一旦炎症被控制,其浓度又会迅速下降^[5]。白介素(Interleukin 6, IL-6)是由激活的巨噬细胞、内皮细胞及成纤维细胞等产生的急性时相炎症因子,可参与机体中的急性期炎症反应,激活血管内皮细胞和炎性细胞,进而参与 C 反应蛋白的合成,加速炎症反应的速度,损害机体的组织器官^[6]。本文旨在分析血清 PA、SAA 联合 IL-6 检测在小儿急性上呼吸道感染诊断中的应用价值,现将研究结果报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2023 年 1 月成都市龙泉驿区第一人民医院收治的急性上呼吸道感染患儿 98 例(观察组)作为研究对象,其中男 53 例,女 45 例;平均年龄(4.64±1.35)岁;平均 BMI(20.62±2.72)kg/

m²;根据威斯康辛上呼吸道症状调查评分^[7]:轻度 37 例,中度 26 例,重度 35 例;病原体感染:病毒感染 52 例,细菌感染 41 例,支原体感染 5 例。选取同期进行健康体检的 70 名儿童为对照组,其中男 37 名,女 33 名;平均年龄(4.16±1.21)岁;平均 BMI(21.15±2.66)kg/m²。两组研究对象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,受试患儿监护人已签署知情同意书。

纳入标准:①观察组患儿均符合《第十二届全国儿科呼吸系统疾病学术会议纪要》^[8]中急性上呼吸道感染的诊断标准;②临床资料无缺乏;③青霉素皮试为阴性。排除标准:①合并患有全身其他部位感染;②患有免疫缺陷;③住院前应用过抗菌药物治疗。

1.2 方法

血清 PA、SAA、IL-6 检测:抽取两组研究对象空腹静脉血 8 mL,使用血型血清学离心机 HT12MM,以 3 000 r/min 的转速、离心半径 5 cm 进行离心 10 min 处理,提取血清。采用比色法对血清 PA 进行检测,使用 TBA-120 全自动生化分析仪检测(试剂由利德曼公司提供)。采用免疫散射比浊法对血清 SAA 进行检测,由深圳市锦瑞生物科技有限公司提供 PA300 全自动特定蛋白分析仪以及试剂进行检测。采用电化学发光定量法对 IL-6 进行检测,仪器选用罗氏公司(Roche)提供的电化学发光仪(E602)以及试剂。所有操作均严格按照仪器以及试剂操作规范进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述,组间使用 t 检验;多组间采用方差

(*F*)检验计数资料 $n(\%)$ 表示, 并采用 χ^2 检验; 多因素分析采用 logistic 回归; 绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积; 均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PA、SAA、IL-6 水平比较

观察组 SAA、IL-6 水平均高于对照组, PA 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 PA、SAA、IL-6 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PA(mg/L)	SAA(mg/L)	IL-6(pg/mL)
对照组	70	276.65±37.44	6.14±1.54	4.48±1.22
观察组	98	86.33±4.14	38.62±12.74	64.17±15.38
<i>t</i> 值		49.955	21.201	32.371
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同病情程度患儿血清 PA、SAA、IL-6 水平比较

血清 PA 水平: 轻度 > 中度 > 重度, 血清 SAA 水平: 重度 > 中度 > 轻度, 血清 IL-6 水平: 重度 > 中度 > 轻度, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同病情程度患儿血清 PA、SAA、IL-6 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

程度	<i>n</i>	PA(mg/L)	SAA(mg/L)	IL-6(pg/mL)
轻度	37	90.37±2.46	32.71±5.35	57.32±8.17
中度	26	85.02±4.65 ^a	37.69±7.33 ^a	63.47±10.37 ^a
重度	35	83.03±1.37 ^{ab}	45.56±5.14 ^{ab}	71.93±7.95 ^{ab}
<i>F</i> 值		59.48	50.24	25.30
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.3 影响小儿急性呼吸道的多因素分析

经 Logistic 回归分析, 血清 PA ≤ 100 mg/L、SAA > 10 mg/L、IL-6 > 7 pg/mL 均是影响小儿急性上呼吸道感染发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 小儿急性呼吸道感染多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of acute respiratory tract infection in children

指标	赋值	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wold</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
PA	0=>100 mg/L; 1= \leq 100 mg/L	0.646	0.169	14.612	1.908	1.035~3.517	<0.001
SAA	0=0~10 mg/L; 1=>10 mg/L	1.218	0.349	12.172	3.379	3.156~3.618	<0.001
IL-6	0=0~7 pg/mL; 1=>7 pg/mL	0.422	0.126	11.193	1.524	1.258~1.847	<0.001

2.4 PA、SAA、IL-6 在小儿急性上呼吸道感染患儿中的诊断效果

血清 PA、SAA、IL-6 三者联合诊断小儿急性上呼吸道感染的 AUC 为 0.827, 高于血清 PA、SAA、IL-6 单独检测 ($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 PA、SAA、IL-6 在小儿急性上呼吸道感染患儿中的诊断效果

Table 4 Diagnostic effects of PA, SAA and IL-6 in children with acute upper respiratory tract infection

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
PA	0.667	0.856	0.383	0.289~0.476	<0.001
SAA	0.745	0.821	0.394	0.287~0.502	<0.001
IL-6	0.771	0.845	0.421	0.324~0.518	<0.001
三者联合	0.963	0.971	0.827	0.731~0.923	<0.001

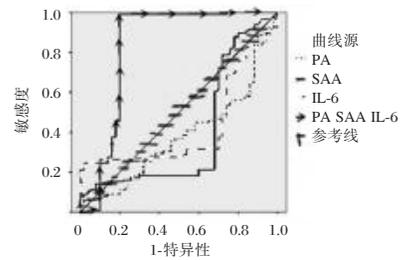


图 1 各指标诊断小儿急性上呼吸道感染的效果

Figure 1 The effect of each index in diagnosing acute upper respiratory tract infection in children

3 讨论

急性上呼吸道感染是一类常见的呼吸道疾病, 在婴幼儿中的发病率较高, 且在季节更替时, 其发病率呈现显著上升趋势。急性上呼吸道感染造成的并发症较多, 给患儿的生命健康安全带来严重影响^[9]。目前, 对于上呼吸道感染患儿的诊断存在一定的局限性, 临床医生认为原因在于患儿无法准确表达其诉求, 且检查较为困难。血常规检查对诊断上呼吸道感染有参考价值, 但其诊断的特异性较差^[10]。临床上采用病原学的诊断作为诊断上呼吸道感染的金标准, 但是该检查步骤比较繁琐, 且检测时间长, 因此亟需找寻其他方法用于早期诊断急性上呼吸道感染。

SAA属于一种急性时相蛋白,由人体肝脏产生,是准确反映早期炎症的敏感指标之一^[11]。人体在发生细菌、病毒等感染后的4~6 h内SAA水平即可快速上升,因此该指标检测值有利于医生快速诊断患儿是否发生感染性疾病。但是SAA无法明确感染性疾病的具体类型,因此需加用其他辅助诊断指标^[12]。PA是负急性时相反应蛋白,可将感染中产生的有害代谢产物从体内循环中防御性清除掉,同时其自身水平在此过程中显著下降,可对炎症性疾病进行负性调控^[13]。IL-6是白介素的一种,是参与机体炎症反应的主要细胞因子,其水平常作为细胞因子级联反应激活的一个标志,机体一旦出现感染,炎性细胞将迅速合成大量IL-6并释放进入血液,使患儿血清IL-6水平显著上升。IL-6还可用来辅助急性感染的早期发现和早期诊断,其半衰期较短,动态观察还有助于了解感染性疾病的进展和对治疗效果的监测^[14-15]。本研究结果表显示,患有小儿急性上呼吸道感染的患儿血清PA水平低于健康儿童,血清SAA、IL-6水平高于健康儿童。马红玲^[16]、栗艳芳^[17]学者在对呼吸道感染患儿进行研究发现,随着疾病的进展,患儿PA水平呈下降趋势,而SAA、IL-6水平呈上升趋势,与本次研究一致。进一步研究显示,血清PA、SAA、IL-6联合检测的AUC均明显高于三指标单独检测。表明单项检测在小儿急性上呼吸道感染鉴别诊断价值均有不足,而三项联合检测其敏感度、特异度明显增高,说明三项联合可显著提高小儿急性上呼吸道感染的诊断效能,可对小儿急性急性呼吸道感染进行早期诊断。

综上所述,小儿急性上呼吸道感染患儿血清PA、SAA及IL-6水平均处于异常状态,监测上述指标有助于为临床小儿急性上呼吸道感染早期诊断、治疗提供有效的依据。

参考文献

- [1] 解秀文,郭春艳. 小儿宝泰康颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(5): 760-763+767.
- [2] 魏君茹,张贝,张广阳,等. 柴黄颗粒联合奥司他韦治疗小儿急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 72-75.
- [3] 徐慧,闫玉琴,赵琳娜. 血清 APOC1 水平检测在急性上呼吸道感染中的诊断价值研究[J]. 武警后勤学院学报: (医学版), 2021, 30(11): 144-145.
- [4] 任波,李瑞丽,袁晓锋. 两种药物治疗小儿急性呼吸道感染对患儿血清CRP PA和IL-6水平的影响比较[J]. 河北医学, 2021, 27(2): 339-343.
- [5] 胡旭姣,张浩,方晶晶. 血清淀粉样蛋白A与C-反应蛋白在小儿上呼吸道感染中的早期诊断价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(11): 1337-1339.
- [6] 孙丽燕,曹蓉,赵雯红,等. 针药联合对IgA肾病伴急性上呼吸道感染患者尿IL-6,血hs-CRP及血液流变学的影响——附40例临床资料[J]. 江苏中医药, 2020, 52(12): 61-64.
- [7] Mahmut Taha lüci, Aydın ME, Avc S, et al. Comparison of a Visual Prostate Symptom Score and International Prostate Symptom Score: A prospective multicenter study and literature review[J]. Urology, 2020, 146: 230-235.
- [8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 第十二届全国儿科呼吸系统疾病学术会议会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(2): 132-134.
- [9] 黄玲,刘铁钢,白辰,等. 基于数据挖掘和网络药理学的谷晓红教授治疗小儿急性上呼吸道感染的研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3007-3013.
- [10] 丁细霞,王压娣,陈满君,等. 2665例急性上呼吸道感染患儿的病原学及临床特征[J]. 中国人兽共患病学报, 2021, 37(12): 1135-1140, 1151.
- [11] Zheng H, Li H, Zhang J, et al. Serum amyloid A exhibits pH dependent antibacterial action and contributes to host defense against Staphylococcus aureus cutaneous infection[J]. J Biol Chem, 2020, 295(9): 2570-2581.
- [12] 韩梦如,曾山水,刘非,等. 居住地平均气温与上呼吸道感染患儿SAA检测阳性率的相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(2): 222-225.
- [13] 丁雨,屈晨虹. 外周血各炎症指标在病原体不明的急性上呼吸道感染儿童中的特点分析及意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 823-827.
- [14] 白玉,李宇翔,时宁静,等. 蒲地蓝消炎口服液治疗小儿上呼吸道感染临床效果及安全性的Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2203-2209.
- [15] 李英会,张瑾,杨环玮,等. 加味取渊汤治疗小儿上呼吸道感染风热夹痰证的临床疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-6水平的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(6): 1197-1200.
- [16] 马红玲,宁立芬. 血清C反应蛋白,B型脑钠肽,降钙素原和前白蛋白检测对小儿急性呼吸道感染病情诊断和疗效评估的价值[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(1): 52-56.
- [17] 栗艳芳,孔路科,申涛,等. 白细胞联合四项炎症标志物在儿童上呼吸道感染中的应用[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(17): 2506-2509.

NT-ProBNP、血清生长分化因子-15及和肽素水平变化与慢性心力衰竭急性发作的相关性

李楠楠 张晓东* 张芹

[摘要] 目的 分析 NT-ProBNP、血清生长分化因子-15(GDF-15)及和肽素水平变化与慢性心力衰竭(CHF)急性发作的相关性,及其对病情评估、预后判断的价值。方法 选取2021年12月至2022年9月东营市东营区人民医院收治的入院后病情急性加重的CHF患者75例作为研究对象,设为CHF组;根据CHF组治疗前后分为急性加重和稳定期;另匹配性选取同期本院健康体检部志愿者63名,设为对照组。两组均进行NT-ProBNP、血清GDF-15及和肽素水平检测,进行心脏彩色多普勒超声检查,测量左室收缩末期径(LVESD)、左室舒张末期径(LVEDD),计算左室射血分数(LVEF);采用Pearson相关性分析NT-proBNP水平、血清GDF-15、和肽素水平与CHF患者急性发作的关系;采用全模型多元Logistic回归分析上述因素与CHF急性发作的关系。结果 CHF组患者各时期NT-ProBNP、血清GDF-15、和肽素水平、及LVESD、LVEDD均高于对照组,差异有统计学意义($F=3327.143, 3513.850, 512.23, 188.766, 148.963, P<0.05$),而LVEF低于对照组,差异有统计学意义($F=259.853, P<0.05$);CHF患者稳定期LVEF高于急性加重期,NT-ProBNP、血清GDF-15、和肽素水平及LVESD、LVEDD均低于急性加重期,比较差异均有统计学意义($t=11.778, 34.260, 2.800, 23.544, 6.174, 7.164, P<0.05$);Pearson相关性分析显示,NT-ProBNP、血清GDF-15、和肽素水平与CHF急性发作呈正相关($r=0.43, 0.38, 0.52, P<0.05$);Logistic回归分析显示,入院时NT-ProBNP、血清GDF-15、和肽素水平是CHF急性发作的独立预测因子($P<0.05$)。结论 NT-ProBNP、血清生长分化因子-15、和肽素水平与慢性心力衰竭急性发作有关,同时是其发作的独立预测因子,检测上述实验室指标对于早期预测慢性心力衰竭急性发作进而实施针对性治疗具有重要意义。

[关键词] NT-ProBNP; GDF-15; 和肽素; 慢性心力衰竭; 急性发作

Correlation between changes of NT ProBNP, serum growth differentiation factor 15 and copeptin levels and acute exacerbation of chronic heart failure

LI Nannan, ZHANG Xiaodong*, ZHANG Qin

(Department of Cardiovascular Medicine, Dongying District People's Hospital, Dongying, Shandong, China, 257000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between NT ProBNP, serum growth differentiation factor 15 (GDF 15) and copeptin levels and acute heart failure (CHF), and its value in disease assessment and prognosis. **Methods** Seventy five patients with acute exacerbations of CHF admitted to Dongying District People's Hospital from December 2021 to September 2022 were enrolled in the CHF group. The CHF group was divided into acute exacerbation and stable phase before and after treatment. The other patients were selected from the same period and set as the control group. NT ProBNP, serum GDF 15 and copeptin levels were measured in both groups for cardiac color Doppler ultrasonography. Left ventricular end systolic diameter (LVESD) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) were measured and left ventricle was calculated. Ejection fraction (LVEF); Pearson correlation was used to analyze the relationship between NT proBNP

基金项目:山东省东营市科技发展项目(202037213)

作者单位:东营市东营区人民医院心血管内科,山东,东营257000

*通信作者:张晓东, E-mail:565956931@qq.com

level, serum GDF 15, and copeptin levels in acute exacerbation of CHF patients. The relationship between these factors and acute exacerbation of CHF was analyzed by multivariate logistic regression. **Results** NT ProBNP, serum GDF 15, and copeptin levels, and LVESD and LVEDD were higher in the CHF group than in the control group, with statistical significance ($F=3327.1433513, 85051.23188, 766148.963, P<0.05$), while LVEF was lower than the control group, with statistical significance ($F=259.853, P<0.05$). The LVEF in patients with CHF was higher than that in acute exacerbation. The levels of NT ProBNP, serum GDF 15, and copeptin were lower than those in acute exacerbation, and the difference was statistically significant ($t=11.778, 34.260, 2.800, 23.544, 6.174, 7.164, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that NT ProBNP, serum GDF 15, and copeptin levels were positively correlated with acute CHF episodes ($r=0.43, 0.38, 0.52, P<0.05$). Logistic regression analysis showed NT ProBNP, serum GDF 15, and copeptin levels at admission. It was an independent predictor of acute exacerbation of CHF ($P<0.05$). **Conclusion** NT ProBNP, serum growth differentiation factor 15, and peptide levels are associated with acute exacerbation of chronic heart failure and are independent predictors of its onset. Testing these laboratory indicators is of great significance for early prediction of acute exacerbation of chronic heart failure and targeted treatment.

[KEY WORDS] NT ProBNP; GDF 15; Copeptin; Chronic heart failure; Acute attack

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由各种原因引起心脏结构和功能的变化,导致左心室充盈和射血分数降低而引起的一组复杂的临床症状群,是各种心血管疾病发展的最后阶段。因为慢性心力衰竭具有较高的发病率、再入院率、死亡率,因此寻找有效的实验室血清指标预测 CHF 患者急性发作事件以及对于其的识别、危险分层的评估显得特别重要^[1-2]。目前分子诊断技术已经取得了长足的发展,越来越多地应用于心血管疾病的诊断筛查,实现治疗模式向预测、预防及个体化模式的转变^[3]。近年的相关研究表明,N末端B型利钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血清生长分化因子-15及和肽素等实验室指标可能是心血管及反映心功能的独立生化指标,与慢性心力衰竭急性发作密切相关,在 CHF 临床诊断以及预后判断中有着重要意义^[4-6],为此,本研究将分析 NT-ProBNP、血清生长分化因子-15(GDF-15)及和肽素水平变化与慢性心力衰竭(CHF)急性发作的相关性,及其对病情评估、预后判断的价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2022 年 9 月东营市东营区人民医院收治的入院后病情急性加重的 CHF 患者 75 例设为 CHF 组,其中男 43 例,女 32 例,年龄 49~81 岁,平均年龄(64.21±8.24)岁。纳入标准:①所选取 CHF 患者符合 2008 年欧洲心脏协会

(ESC)慢性心力衰竭诊疗指南^[7],因 CHF 急性发作而住院;②左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<50%;③基础疾病可为冠心病、高血压、瓣膜性心脏病。排除标准:①急性心肌梗死或者半年内有经皮冠状动脉介入手术史;②严重肝肾功能不全、感染性疾病、急慢性脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病;③患有精神障碍不能配合研究者。另外选取同期本院健康体检部无心血管疾病病史者 63 名作为对照组,其中男 35 名,女 28 名;年龄 48~79 岁,平均年龄(63.85±8.13)岁,心电图、心脏超声等均正常。两组性别构成、年龄分布等基本资料经比较。差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法及观察指标

1.2.1 NT-ProBNP、GDF-15 及和肽素水平检测

CHF 组患者分别于入院 2 h 内(急性加重期)、症状好转出院前(稳定期),对照组健康体检者于体检当天,均于空腹状态下抽取肘静脉血 3 mL,注入含抑肽酶 EDTA 抗凝管中,4 h 内进行离心(2 000 r/min, 15 min, $r=10$ cm),取上层血清液于 -80℃冰箱内保存待检测,采用酶联免疫法(ELISA)测定血清中 NT-ProBNP、GDF-15 及和肽素水平。所有操作严格遵循实验室标准检验流程进行。

1.2.2 影像学检查

CHF 组患者分别于入院 2 h 内(急性加重期)、症状好转出院前(稳定期)进行心脏彩色多普勒超声检查,患者取左侧仰卧位,在左心室长轴切面测

量左室收缩末期内径(Left ventricular end systolic diameter, LVESD)、左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD),由仪器配备软件测定左室射血分数(LVEF)。

1.3 统计学方法

采用 SPASS 20.0 软件进行数据分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行正态性检验和方差齐性检验,呈正态分布的计量资料比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析, Pearson 相关性分析评价 NT-ProBNP、GDF-15、和肽素水平与 CHF 急性发作的关系,采用 Logistic 回归分析上述因素与 CHF 急性发作的关系, $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 NT-ProBNP、GDF-15、和肽素水平比较

CHF 组患者 NT-ProBNP、GDF-15、和肽素水平均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CHF 组患者中,稳定期 NT-ProBNP、GDF-15、和肽素水平均低于急性加重期,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NT-ProBNP、GDF-15、和肽素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of NT ProBNP, GDF-15, and Peptide Levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-ProBNP (ng/L)	GDF-15 (ng/L)	和肽素 (ng/L)
CHF 组	75			
急性加重期		3023.46±314.78 ^a	2987.24±214.42 ^a	24.46±2.23 ^a
稳定期		1631.25±157.37 ^{ab}	2021.13±189.45 ^{ab}	16.28±2.02 ^{ab}
对照组		108.27±19.48	506.33±67.12	14.07±1.82
<i>F</i> 值	63	3327.143	3513.850	512.23
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与急性加重期相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 影像学指标比较

CHF 组患者 LVESD、LVEDD 检测水平高于正常对照组,而 LVEF 低于正常对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); CHF 组患者中,稳定期 LVESD、LVEDD 检测水平低于急性加重期,而 LVEF 高于急性加重期,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组心胸比的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 NT-proBNP 水平、血清 GDF-15、和肽素水平与 CHF 患者急性发作的相关性分析

经 Pearson 相关性分析后发现, NT-proBNP 水平、血清 GDF-15、和肽素水平均与 CHF 急性发作呈正相关 ($r = 0.43, 0.38, 0.52, P < 0.05$)。

表 2 影像学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of imaging indicators ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	心胸比值	LVESD (mm)	LVEDD (mm)	LVEF (%)
CHF 组	75				
急性加重期		0.61±0.12 ^a	45.75±5.21 ^a	64.72±6.83 ^a	40.43±6.78 ^a
稳定期		0.56±0.10 ^{ab}	40.68±4.84 ^{ab}	56.88±6.57 ^{ab}	53.82±7.14 ^{ab}
对照组	63	0.52±0.06	29.52±4.79	45.46±6.14	66.67±6.21
<i>F</i> 值		14.553	188.766	148.963	259.853
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与急性加重期相比,^b $P < 0.05$ 。

2.4 NT-proBNP 水平、血清 GDF-15、和肽素水平与 CHF 患者急性发作 Logistic 回归分析

经全模型多元 Logistic 回归分析后发现, NT-proBNP 水平、血清 GDF-15、和肽素水平是 CHF 急性发作的独立预测因子,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 NT-proBNP 水平、血清 GDF-15、和肽素水平与 CHF 患者急性发作 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of NT proBNP levels, serum GDF-15 levels, and peptide levels with acute exacerbation in CHF patients

变量	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
NT-proBNP	0.179	0.091	3.869	1.196	1.001~1.430	<0.05
GDF-15	-0.197	0.097	4.125	0.821	0.679~0.993	<0.05
和肽素	0.250	0.103	5.891	1.284	1.049~1.571	<0.05

3 讨论

近年来,我国心血管疾病的发病率逐渐趋升,其中临床上最常见的心血管疾病慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)已经成为我国心血管领域的重大公共卫生问题^[8],其发病率高、预后差,特别是在病情急性发作期的死亡风险非常高,每年的病死率可高达 40%^[9-10],严重威胁我国居民的生命安全。慢性心力衰竭可以分为以收缩功能障碍为主的收缩性心力衰竭和以舒张功能障碍为主的舒张性心力衰竭,主要由高血压、冠心病、风心病等基础疾病引起,临床上主要症状表现为运动耐力下降,休息或者运动时候出现呼吸困难、乏力、下肢水肿等。近年来,随着医学技术的不断发展,CHF 治疗手段不断丰富及优化,虽能有效改善其临床症状,但仍有约 50%的心力衰竭在 5 年内病死。临床对高危心力衰竭患者进行鉴别,并指导临床进行积极干预,以改善其预后。NT-proBNP 是 B 型利钠肽(BNP)的前体物质,为目前公认的

首推生物指标^[11]。

NT-proBNP是BNP激素原分裂后没有活性的N-末端片段,与BNP相比较其具有半衰期更长、更稳定的特点,目前其检测已经广泛应用于临床。NT-proBNP已被证实临床实践中对心血管疾病的评估价值,尤其是预测心力衰竭不良事件,但由于CHF的发病机制较为复杂,单以NT-proBNP评估CHF的风险存在一定局限性。因此,需寻找其他血清学指标,与之结合,以提高评估CHF患者病情进展的风险的准确性。

GDF-15是转化生长因子 β (TGF- β)超家族成员之一,为组织特异性表达因子,正常情况,其几乎不在部分器官或组织中表达。但临床研究发现,GDF-15还是一种重要的心血管保护因子,在氧化应激、心肌缺血、心力衰竭等病理状态下其水平会升高,是心血管疾病发病时产生的一种应激蛋白,可在缺血损伤的心肌中高度表达^[12-13]。和肽素是一种与精氨酸加压素(AVP)同源的含有39个氨基酸残基的糖肽,属于精氨酸加压素原C末端的一部分,且与AVP相比,更为稳定,在血液中易被检出。AVP可在CHF患者中大量合成并释放入血,促使患者排尿量下降以及收缩血管,增大水钠潴留的发生风险,进一步促使病情恶化^[14]。同时AVP在CHF患者体内的分泌程度可由和肽素衡量,故而,和肽素水平随CHF患者病情严重程度增加而升高。本研究表明,CHF患者血清NT-proBNP、GDF-15和和肽素水平均高于对照组,且急性加重期患者上述血清指标水平亦高于稳定组患者,同时本研究表明NT-proBNP、GDF-15和和肽素水平与CHF患者急性发作呈正相关,提示血清NT-proBNP、GDF-15和和肽素水平与CHF患者病情有关,且随着病情程度的加重,其水平随之升高。本研究表明,CHF组患者LVESD、LVEDD检测水平高于对照组,而LVEF低于正常对照组,同时急性加重期CHF患者LVESD、LVEDD水平高于稳定期,而LVEF低于稳定组,说明借助超声技术可对CHF患者心功能分级进行评估,且CHF患者左心室舒张期和收缩期内径较正常人群增大,而射血分数降低,与樊弘等^[15]研究结果基本一致。本研究Logistic回归分析结果显示,NT-proBNP和和肽素为CHF患者的独立危险因素,而GDF-15为保护因素。因此,检测血清NT-proBNP、GDF-15和和肽素水平对CHF患者急性发作具有一定评估价值。

综上所述,NT-ProBNP、血清生长分化因子-15、和肽素水平与慢性心力衰竭急性发作具有相关性,同时CHF病情急性发作的独立预测因子,检测上述实验室指标对于早期预测慢性心力衰竭急性发作并针对病情实施对症治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] 陈力量,殷兰芳,冯小利.慢性肾衰竭合并心力衰竭老年患者血清癌抗原125、N-末端B型利钠肽原的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2020,40(6):1135-1138.
- [2] 郭影,胡泽平,圣波,等.肝细胞生长因子、生长分化因子-15对慢性心力衰竭的诊断和预后价值[J].安徽医科大学学报,2018,53(11):1775-1780.
- [3] 黄山.分子诊断技术在心血管疾病诊疗中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2014,6(4):279-283.
- [4] Athavale B, Pathak J. Study of the Role of Plasma NT-proBNP in the Diagnosis of Heart Failure [J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(7): 11-12.
- [5] Rochette L, Dogon G, Zeller M, et al. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8889.
- [6] 蔡婕,韦伟,张郁青.老年慢性心力衰竭病人血清和肽素水平与炎症因子和心室重构的相关性[J].实用老年医学,2021,35(7):701-704.
- [7] 黄进宇.从2008年ESC急性心力衰竭诊断治疗指南看心力衰竭诊疗变迁[J].心电学杂志,2011,30(4):295-296.
- [8] 邱伯雍,王永霞.慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31(6):619-621.
- [9] 田朝伟,陈晓辉.急性心力衰竭的诊治进展:2016 ESC急性心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华急诊医学杂志,2016,25(7):854-857.
- [10] 王琛,唐彤.心力衰竭研究的进展与展望[J].中华高血压杂志,2012,20(12):1102-1105.
- [11] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会.B型利钠肽及N末端B型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识[J].中华医学杂志,2022,102(35):2738-2754.
- [12] 张如南,袁慧.生长分化因子-15在心血管疾病中的研究进展[J].中华检验医学杂志,2021,44(7):644-647.
- [13] 乔香瑞,刘军辉,花蕊,等.循环单核细胞和血浆中GDF-15和NT-proBNP对慢性心力衰竭的诊断及心血管事件的预测价值(英文)[J].南方医科大学学报,2019,39(11):1273-1279.
- [14] Schill F, Timpka S, Nilsson PM, et al. Copeptin as a predictive marker of incident heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(4): 3180-3188.
- [15] 樊弘,左丹,蒋芳萍.慢性心力衰竭左室超声测量参数与心功能分级的关系研究[J].川北医学院学报,2022,37(12):1546-1549.

血清 Tg、TgAb 及 TSH 监测在分化型甲状腺癌 ¹³¹I 治疗随访中的意义

潘林宏* 李林 黄鹏

[摘要] **目的** 分析血清甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及促甲状腺激素水平(TSH)监测在分化型甲状腺癌(DTC)¹³¹I治疗随访中的意义。**方法** 选取2017年1月至2022年7月于江苏大学附属医院肿瘤外科确诊的DTC患者121例为研究对象,根据随访结果,将75例未发生转移患者纳入未转移复发组,46例发生转移患者纳入转移复发组。对比术前、术后3个月、术后6个月患者血清Tg、TgAb及TSH水平,分析影响DTC患者术后转移的单因素,采用多元Logistic回归分析血清Tg、TgAb及TSH水平对DTC患者术后发生转移的相关因素以及不同筛查方法的阳性率。**结果** 治疗后3个月以及治疗后6个月,患者的血清Tg、TgAb、TSH水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);转移复发组和未转移复发组两组性别、年龄、手术次数、病灶位置、病理类型比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组手术方式、Tg、TgAb、TSH测量值比较差异有统计学意义($P<0.05$);经Logistic回归分析显示:手术方式为近全切、血清Tg>0.84 ng/mL、TgAb>62 U/mL、TSH>5.5 IU/mL均是影响DTC患者治疗后发生复发转移的危险因素($P<0.05$);Tg+TgAb+TSH、¹³¹I-WBS阳性筛查率均低于Tg、TgAb、TSH的阳性筛查率,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清Tg、TgAb及TSH可用于评价DTC患者治疗后的疗效以及有无转移或复发,Tg+TgAb+TSH筛查可避免DTC患者治疗后假阳性的误诊,具有较高的临床价值。

[关键词] Tg; TgAb; TSH; DTC; ¹³¹I治疗随访

Significance of serum Tg, TgAb and TSH monitoring in follow - up of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer

PAN Linhong*, LI Lin, HUANG Peng

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu, China, 233003)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the significance of serum thyroglobulin (Tg), thyroglobulin antibody (TgAb) and thyroid stimulating hormone (TSH) monitoring in follow - up of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer (DTC). **Methods** 121 patients with DTC who were diagnosed in the tumor surgery department of our hospital from January 2017 to July 2022 were selected as the study objects. The serum Tg, TgAb and TSH levels in patients were compared before surgery, 3 months after surgery, 6 months after surgery, the single factor affecting postoperative metastasis of DTC patients was analyzed. Multiple Logistic regression analysis was used to analyze the related factors of serum Tg, TgAb and TSH levels on postoperative metastasis of DTC patients and different screening methods positive rate. **Results** 3 months after treatment and 6 months after treatment, the serum Tg, TgAb, and TSH levels of the patients were lower than those before treatment ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in gender, age, number of operations, lesion location, and pathological type between the two groups ($P>0.05$). The differences in surgical methods, Tg, TgAb, and TSH measurements between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). Logistic

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK201912235)

作者单位:江苏大学附属医院核医学科,江苏,镇江 233003

*通信作者:潘林宏, E-mail:m18652739565@163.com

regression analysis showed that: the surgical methods were total gold resection, serum Tg >0.84 ng/mL, TgAb >62 U/mL, TSH >5.5 IU/mL were all independent risk factors affecting postoperative metastasis in DTC patients; the positive screening rates of Tg+TgAb+TSH and ¹³¹I-WBS were lower than those of Tg, TgAb and TSH, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Tg, TgAb and TSH can be used to evaluate the efficacy of DTC patients after treatment and whether there is metastasis or recurrence. Tg + TgAb + TSH screening can avoid false positive misdiagnosis of DTC patients after treatment, which has high clinical value.

[KEY WORDS] Tg; TgAb; TSH; Differentiated thyroid cancer; ¹³¹I treatment follow-up

分化型甲状腺癌(Differentiated Thyroid carcinoma, DTC)是甲状腺癌的一种。从病理学上区分,甲状腺癌可分为两大类:DTC以及未分化的甲状腺癌。DTC是与正常甲状腺组织比较接近的肿瘤,是较轻的肿瘤,其包括乳头状癌和滤泡癌,约占甲状腺癌的90%^[1]。DTC的治疗方法较多,但目前临床应用最广泛的治疗方法为¹³¹I清除甲状腺残余组织(简称清甲),¹³¹I将会释放β射线,直接损伤DTC肿瘤细胞,消除部分或完全病灶,防止肿瘤复发或转移,延长患者生存期^[2]。同时,需长期随访DTC患者,虽然远处转移较为罕见,但其是造成患者死亡的首要因素^[3]。甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)可参与甲状腺激素的生物合成,与促甲状腺激素呈正比。但Tg缺乏特异性,甲状腺炎、甲状腺结节等出血时,Tg的水平会升高,排除其他干扰因素,Tg的高水平状态提示DTC可能出现复发或机体内出现DTC转移灶^[4]。甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TgAb)是甲状腺进行自身免疫过程中的特异性标志物,同时也是DTC的肿瘤标志物以及DTC出现复发现象的最初标志物,可通过监测其浓度的变化从而判断患者治疗后的病情发展以及有无复发现象^[5]。促甲状腺激素水平(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)水平在甲状腺癌的诊断及治疗中均有着重要的指导作用,可作为甲状腺癌疾病诊断、分期及预后判断的重要指标^[6]。本文旨在分析血清Tg、TgAb及TSH监测在DTC的¹³¹I治疗随访中的意义,现将研究结果报到如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2022年7月于江苏大学附属医院肿瘤外科确诊的DTC患者121例为研究对象。其中男53例,女68例;平均年龄(68.53±8.76)岁;其中乳头状癌105例,滤泡癌16例。本研究经院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①经病理检查符合DTC的诊断标准^[7];②术后均进行¹³¹I清甲治疗;③临床资料完整;④无精神、语言障碍;⑤患者或其家属签署了《知情同意书》。排除标准:①患有其他部位恶性肿瘤;②重要器官衰竭者;③在6周内进行过手术。

1.2 方法

1.2.1 ¹³¹I清甲治疗

治疗前禁碘,于治疗前1个月停用甲状腺激素,进行颈部超声、CT等影像学检查后,根据不同的DTC情况,调整治疗剂量为50~100 mCi。治疗后1周采用检查。治疗后3个月、6个月进行随访,随访前1个月停止服用甲状腺激素并禁碘。若检查结果显示DTC未完全治愈,则需再次进行¹³¹I清甲治疗。

1.2.2 Tg、TgAb及TSH检测

分别于治疗前、治疗后3个月及6个月抽取空腹静脉血10 mL,置于室温中,待其凝固后,使用离心半径为5 cm的血型血清学离心机HT12MM以2 000 r/min的转速进行离心10 min处理,分离血清。采用电化学发光免疫法检测血清Tg、TgAb及TSH水平,仪器为贝克曼Dix800化学发光仪,试剂盒来自美国贝克曼库尔特有限公司,严格按照说明书步骤操作。

1.2.3 转移判断标准

¹³¹I-WBS阳性:治疗后1周,发现存在异常放射性浓聚灶,说明DTC发生转移,反之则为¹³¹I-WBS阴性,说明未发生转移^[8]。

1.2.4 随访

患者出院后随访12个月,每3个月至医院进行复查,复查项目包括:¹³¹I-WBS、血清Tg、TgAb及TSH水平检测。若发生转移纳入转移复发组,反之则为未转移复发组。经判断发现:75例患者未发生转移,46例患者发生转移。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验;计数资料通

过 $n(\%)$ 表示, 并采用 χ^2 检验; 三者间采用 F 检验; 采用多元 Logistic 回归分析影响 DTC 患者治疗后转移的多因素; 均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间段 Tg、TgAb 及 TSH 水平比较

治疗后 3 个月以及治疗后 6 个月, 患者的血清 Tg、TgAb、TSH 水平均低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 6 个月与治疗后 3 个月的血清 Tg、TgAb、TSH 水平无明显差异, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同时间段 Tg、TgAb 及 TSH 水平变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	Tg (ng/mL)	TgAb (U/mL)	TSH (IU/mL)
术前	121	1.42±0.51	71.41±9.74	6.64±1.83
术后 3 个月	121	0.73±0.25 ^a	59.75±6.32 ^a	5.35±1.01 ^a
术后 6 个月	121	0.67±0.23 ^a	57.63±5.91 ^a	5.12±0.94 ^a
<i>F</i> 值		167.92	117.74	46.39
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与术前相比, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 影响 DTC 治疗后转移的相关因素

两组性别、年龄、手术次数、病理类型等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组手术方式、Tg、TgAb、TSH 测量值比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 DTC 患者术后转移的多因素

经 Logistic 回归分析显示: 手术方式为近全切、血清 Tg > 0.84 ng/mL、TgAb > 62 U/mL、TSH > 5.5 IU/mL 均是影响 DTC 患者术后发生转移的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同筛查方法阳性率

Tg+TgAb+TSH、¹³¹I-WBS 阳性筛查率均低于 Tg、TgAb、TSH 的阳性筛查率 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

DTC 起源于甲状腺滤泡上皮细胞, 具有进展

表 2 影响 DTC 治疗后转移的相关因素分析 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Analysis of related factors affecting metastasis after DTC treatment [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

影响因素	转移复发组 (<i>n</i> =46)	未转移复发组 (<i>n</i> =75)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	
性别	男性	20 (43.48)	33 (44.00)	1.789	0.181
	女性	26 (56.52)	42 (56.00)		
年龄		68.45±8.54	69.01±8.82	0.578	0.447
手术次数	1 次	31 (67.39)	56 (74.67)	0.858	0.354
	2 次	15 (32.61)	19 (25.37)		
病灶位置	单侧	34 (73.92)	61 (81.33)	1.992	0.158
	双侧	12 (26.08)	14 (18.67)		
病理类型	乳头状	40 (86.95)	65 (86.67)	0.157	0.942
	滤泡状	6 (13.05)	10 (13.33)		
手术方式	全切	19 (41.30)	54 (72.00)	5.751	0.016
	近全切	27 (58.70)	21 (28.00)		
Tg (ng/mL)		1.55±0.61	1.34±0.48	2.104	0.037
TgAb (U/mL)		96.82±12.21	91.87±10.55	2.358	0.020
TSH (IU/mL)		9.13±2.07	6.73±1.52	7.329	<0.001

表 4 不同筛查方法阳性率对比

Table 4 Comparison of positive rates of different screening methods

筛查方法	<i>n</i>	阳性 (例)	阴性 (例)	阳性率 (%)
Tg	121	61	60	50.41
TgAb	121	56	65	46.28
TSH	121	59	62	48.76
Tg+TgAb+TSH	121	46	75	38.02 ^{abc}
¹³¹ I-WBS	121	48	73	39.67 ^{abc}

注: 与 Tg 相比较, ^a $P < 0.05$; 与 TgAb 相比较, ^b $P < 0.05$; 与 TSH 相比较, ^c $P < 0.05$ 。

缓慢、恶性程度低、预后良好等临床特点。但是, DTC 容易侵犯到周围组织, 甚至可以向远处进行多灶性转移^[9-10]。对于 DTC, 临床常用且有效的治疗方法为 DTC 根治术、颈部淋巴结清扫术+¹³¹I 内照射。DTC 细胞具有部分摄碘作用, 可通过摄入放射性 ¹³¹I, 使 DTC 细胞变性甚至坏死, 从而有效消除原发病灶。DTC 具有侵袭转移的生物特性, 因此, ¹³¹I 治疗后的随访至关重要。近年来, 随着血清 Tg、TgAb、TSH 水平检测的准确性、安全性的不断提高, 这几种检测方法受到越来越多学者的关注, 且有逐渐取代 ¹³¹I-WBS 检测的趋势^[11]。

表 3 影响 DTC 患者术后转移的多因素 logistic 回归分析

Table 3 logistic regression analysis of multiple factors affecting postoperative metastasis in DTC patients

因素	赋值	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	OR (95% <i>CI</i>) 值	<i>P</i> 值
手术方式	近全切	3.257	0.459	3.748	1.459 (0.595~3.588)	0.036
Tg	0=0.73~0.84 ng/mL; 1=<0.73 ng/mL 或 >0.84 ng/mL	4.073	0.328	4.819	1.617 (0.851~3.076)	0.038
TgAb	0=0~60 U/mL; 1=>60 U/mL	3.240	0.384	5.229	1.685 (0.794~3.577)	0.029
TSH	0=0.35~5.5 IU/mL; 1=>5.5 IU/mL 或 <0.35 IU/mL	2.891	0.407	3.142	1.370 (0.617~3.042)	0.017

Tg是标志性功能蛋白中的一种,DTC肿瘤细胞具有部分甚至全部甲状腺功能,因此可合成并分泌Tg,在通过¹³¹I治疗后,Tg在血清中的浓度可反映DTC肿瘤细胞是否有残留。过往有报道指出^[12],Tg浓度异常提升提示发生了DTC,同时Tg水平可预测DTC治疗后有否复发转移。本次研究发现,Tg+TgAb+TSH的阳性筛查率与筛查DTC的金标准——¹³¹I-WBS的阳性筛查率无差异,这提示Tg+TgAb+TSH联合筛查的灵敏性、特异度均较好。而Tg的阳性筛查率明显高于¹³¹I-WBS与Tg+TgAb+TSH筛查阳性率,提示Tg在筛查DTC中出现假阳性。笔者认为原因在于:DTC的转移病灶与正常的甲状腺组织存在相似性,均可产生、释放Tg,而微小病灶与低分化的DTC转移灶则极少会分泌Tg,从而产生假阳性^[13]。

当前,国内外学者^[14]认为,TGAb是DTC患者的肿瘤标志物,当TGAb>90 U/mL时,说明DTC可能存在复发或者转移,且随着TGAb水平升高,DTC复发或转移的概率就越大,这与本次研究的结果相似。本次研究发现,TGAb的阳性筛查率高于¹³¹I-WBS与Tg+TgAb+TSH筛查阳性率。分析原因在于:DTC会产生Tg,虽然不易测出,却会不断给免疫细胞提供抗原,从而产生大量TGAb,但其会干扰Tg的检测;DTC肿瘤组织中含有TGAb,从而致使通过放射免疫法检测的Tg水平会呈偏高的状态,从而导致假阳性^[15]。

国外学者^[16]对甲状腺结节患者进行甲状腺结节细针穿刺活检评估血清TSH水平与分化型甲状腺癌细胞学诊断的关系,结果发现TSH的诊断出现假阳性,跟本次研究结果相似。究其原因在于:Tg会受到TSH的调控,在病理状态下,TSH异常改变会导致Tg的诊断结果随之变化^[17]。TSH是甲状腺滤泡上皮细胞最主要的刺激因子之一,其在DTC的发生与发展中同样扮演重要角色,TSH水平正常或升高时,DTC的复发及转移风险会升高。

综上所述,血清Tg、TgAb及TSH可用于评价DTC患者治疗后的疗效以及有无转移或复发,Tg+TgAb+TSH筛查可避免DTC患者治疗后假阳性的误诊,具有较高的临床价值。

参考文献

[1] 沈晨天,罗全勇.分化型甲状腺癌手术与¹³¹I治疗后随访中

意外出现甲状腺激素抵抗1例[J].中华核医学与分子影像杂志,2022,42(2):107-108.

- [2] Chowdhary AW, Kavanal AJ, Sood A, et al. Posttraumatic Scab on I-131 Whole-Body Scan-A False-Positive Finding [J]. Clin Nucl Med, 2021,46(6):512-514.
- [3] 李文亮,杨辉,王森.¹³¹I治疗对分化型甲状腺癌患者甲状旁腺素的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(6):554-557.
- [4] 卢承慧,李娇,刘新峰,等.首次¹³¹I治疗后淋巴结显影伴治疗前刺激性Tg阴性的分化型甲状腺癌的治疗反应及影响因素分析[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(1):21-26.
- [5] 周志明,努尔买买提·玉素英艾比拜·依明.分化型甲状腺癌手术治疗效果与术后患者血清TGAb、TPOAb水平变化的意义[J].临床和实验医学杂志,2021,20(17):1866-1869.
- [6] 王美荣,赵淑玲,陈云霞,等.TSH抑制联合放射性¹³¹I治疗PTC对育龄期女性的影响[J].广西医科大学学报,2022,39(8):1297-1302.
- [7] 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.
- [8] 邓姝婷,冯源,钱凯,等.基因突变特征与儿童及青少年分化型甲状腺癌远处转移相关性的meta分析[J].中国癌症杂志,2022,32(5):388-396.
- [9] 孙健雯,宋红俊,席闯,等.经皮骨水泥成形术联合¹³¹I治疗分化型甲状腺癌骨转移的疗效评价与生存分析[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(6):339-342.
- [10] 张业芳,成钊汀,秦春元.分化型甲状腺癌患者放射性¹³¹I治疗前低碘饮食的研究进展[J].中华护理杂志,2020,55(7):1107-1110.
- [11] 陆奕行,张静,陈畅,等.(131)I治疗分化型甲状腺微小乳头状癌的疗效及影响因素分析[J].标记免疫分析与临床,2022,29(12):2039-2046.
- [12] 苏莉,黄诚刚,杨明,等.SPECT-CT导引¹²⁵I粒子植入治疗RAIR-DTC的疗效及对肿瘤血管,血清Ctn,Tg,TGAb的影响[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(1):50-54.
- [13] 慕转转,刘杰蕊,鲁涛,等.血清Tg用于远处转移性分化型甲状腺癌¹³¹I治疗的疗效评估[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(6):329-333.
- [14] 牛晓暉.二仙消瘿汤联合¹³¹I治疗桥本甲状腺炎对TGAb、TPOAb浓度的影响[J].四川中医,2020,38(11):147-150.
- [15] 何清,史育红,王朝点.甲状腺癌患者¹³¹I去除残余甲状腺治疗后血清Tg、TgAb变化及临床意义[J].标记免疫分析与临床,2020,27(7):1157-1160.
- [16] Okosieme OE, Agrawal M, Usman D, et al. Method-dependent variation in TSH and FT4 reference intervals in pregnancy: A systematic review [J]. Ann Clin Biochem, 2021, 58(5):537-546.
- [17] 刘欣迪,周青,朱远,等.甲状腺乳头状癌患者首次¹³¹I治疗前刺激性Tg与TSH比值与最佳治疗反应的关系[J].现代肿瘤医学,2020,28(10):1646-1651.

NLR联合PLR在预测早期儿童全身炎症反应综合征中的应用

郭瑶 蒋丰智* 段高羊

[摘要] **目的** 探究外周血中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)联合血小板淋巴细胞比值(PLR)在预测早期儿童全身炎症反应综合征(SIRS)中的应用。**方法** 选取2021年8月至2022年8月于东莞市妇幼保健院儿科就诊的60例SIRS患儿作为观察组,并选取同期于本院进行健康体检的60名儿童作为对照组;检测两组外周血常规指标、C-反应蛋白(CRP),计算NLR、PLR;Logistics回归分析各指标与早期SIRS的关系;绘制受试者操作特性曲线(ROC)分析各指标对早期SIRS的预测价值。**结果** 观察组患儿体内CRP、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(ANC)、血小板计数(PLT)、NLR、PLR水平显著高于对照组,淋巴细胞计数(LYM)含量显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistics回归分析显示,CRP、NLR、PLR水平升高为早期SIRS发生的危险因素($OR=4.813, 22.607, 1.022, P<0.05$);ROC曲线分析显示,CRP、NLR、PLR以及NLR和PLR联合检测曲线下面积分别为0.764、0.720、0.752、0.996($P<0.05$)。**结论** NLR、PLR在早期SIRS患儿中水平升高,可单独或联合预测疾病的发生,联合检测的预测价值更高。

[关键词] 全身炎症反应综合征;外周血中性粒细胞淋巴细胞比值;血小板淋巴细胞比值

Application of NLR combined with PLR in predicting early stage of systemic inflammatory response syndrome in children

GUO Yao, JIANG Fengzhi*, DUAN Gaoyang

(Department of Pediatrics, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR) combined with platelet lymphocyte ratio (PLR) in predicting early stage of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in children. **Methods** Sixty children with SIRS who were treated in the Department of Pediatrics of Dongguan Maternal and Child Health Hospital from August 2021 to August 2022 were selected as the observation group, and 60 children who underwent physical examination in the same hospital during the same period were selected as control group. Peripheral blood routine indexes and C-reactive protein (CRP) were detected, NLR and PLR were calculated. The relationship between different indexes and early SIRS was analyzed by Logistic regression analysis, and their predictive value for early SIRS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The levels of CRP, white blood cell count (WBC), neutrophil count (ANC), platelet count (PLT), NLR and PLR in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), lymphocyte count (LYM) was significantly lower than that in control group ($P<0.05$). Logistics regression analysis showed that up-regulated CRP, NLR and PLR levels were risk factors of early SIRS ($OR=4.813, 22.607, 1.022, P<0.05$). ROC curves analysis showed that the areas under the curve (AUC) values of CRP, NLR, PLR and combined detection for predicting early SIRS were 0.764, 0.720, 0.752 and 0.996, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The increased levels of NLR

基金项目:东莞市社会发展科技项目(20211800901122)

作者单位:东莞市妇幼保健院儿科,广东,东莞 523000

*通信作者:蒋丰智, E-mail:574854421@qq.com

and PLR in early SIRS children can predict the occurrence of disease alone or in combination, and the combined detection has higher predictive value.

[KEY WORDS] Systemic inflammatory response syndrome; Peripheral blood neutrophil lymphocyte ratio; Platelet lymphocyte ratio

全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)是由创伤、感染、烧伤和胰腺炎等多种因素导致的全身炎症反应^[1]。SIRS诱导产生的大量促炎介质可能引发机体炎症反应失衡、免疫防御功能下降等一系列急性全身炎症反应,如未得到及时控制,将可能发展为多器官功能障碍综合征、多器官功能衰竭、脓毒症等疾病^[2]。临床研究显示,儿童SIRS发病率较高,患儿病死率随多器官功能障碍程度加重以及受累器官变多而升高,因此,SIRS的早期诊断与早期干预对提高儿童SIRS治愈率有着重要的意义^[3]。目前临床常用白细胞数量、C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、降钙素原水平等来评估SIRS的发生与病情进展,但这些指标缺乏特异性,很难只根据其中某几个指标的异常变化在SIRS早期对患儿进行诊断^[4]。有研究表明,将中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)、血小板数与淋巴细胞比值(Platelet count and Lymphocyte Ratio, PLR)应用于肿瘤、肺炎、冠心病、肝炎等多种疾病的诊断和预后,效果良好,并且这些指标通过外周血常规检测即可获得,测试成本低^[5-6]。因此,本研究选取外周血常规指标、CRP、NLR和PLR作为主要检测指标,探究其在预测儿童早期SIRS中的应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年8月至2022年8月于东莞市妇幼保健院儿科就诊的60例全身炎症反应综合征患儿作为观察组,并选取同期于本院进行健康体检的60名儿童作为对照组。纳入标准:①观察组患儿符合SIRS诊断标准^[7];②年龄 ≤ 6 岁;③临床资料完整;④患儿监护人对本研究知情并签订知情同意书。排除标准:①先天性心肺功能不全;②实验室指标检查前患儿已接受治疗。本研究已经过院医学伦理委员会批准通过。

1.2 观测指标

收集两组入组时的年龄、性别、体质指数

(Body Mass Index, BMI)、营养状态及生活环境等基本资料。入组当天抽取外周静脉血3 mL,使用血液细胞分析仪进行白细胞计数(White Blood Cell, WBC)、中性粒细胞计数(Absolute Neutrophil Count, ANC)、淋巴细胞计数(Lymphocyte, LYM)、血小板计数(Platelet, PLT),计算NLR、PLR;采用深圳普门PA900特定蛋白分析仪及配套试剂检测CRP。

营养不良判断标准^[8]:①消瘦:身高性别体质质量Z评分 < -2 ;②生长迟缓:年龄性别身高Z评分 < -2 为生长迟缓;③低体质量:年龄性别体质量Z评分 < -2 为低体质量。符合其中一条即为营养不良。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对所得数据进行分析与作图。满足正态分布的计量资料均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两组间差异采用LSD-*t*检验进行校正;计数资料均以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行组间差异比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、家庭月收入 and 母亲文化程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组BMI、营养正常患儿占比和每天睡眠时间 > 10 h患儿占比均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组体内各指标水平比较

观察组CRP、WBC、ANC、PLT含量显著高于对照组,LYM含量显著低于对照组,NLR、PLR也显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 Logistics回归分析早期SIRS发生的危险因素

将受试者是否患SIRS作为因变量,患病赋值为“1”,未患病赋值为“0”;将“营养不良”赋值为1,“营养正常”赋值为0;将“每天睡眠时间 ≤ 10 h”赋值为1,将“每天睡眠时间 > 10 h”赋值为0。对CRP、WBC、NLR、PLR、BMI、营养状况和每天睡眠时间与早期SIRS的发生进行Logistics向前回归分

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

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

临床特征	观察组 (n=60)	对照组 (n=60)	t/χ^2 值	P值
年龄	3.35±1.97	3.33±2.02	0.055	0.956
性别			0.033	0.855
男	29(48.33)	28(46.67)		
女	31(51.67)	32(53.33)		
BMI(kg/m ²)	14.32±1.59	15.75±0.94	5.997	<0.001
营养状态			10.479	0.001
营养不良	19(31.67)	5(8.33)		
营养正常	41(68.33)	55(91.67)		
家庭月收入			0.348	0.840
3 000 以下	16(26.66)	14(23.33)		
3 000~6 000 元	22(36.67)	21(35.00)		
6 000 以上	22(36.67)	25(41.67)		
母亲文化程度			0.045	0.831
高中及以下	15(25.00)	14(23.33)		
大专及以上	45(75.00)	46(76.67)		
每天睡眠时间			8.539	0.006
≤10 h	19(31.67)	6(10.00)		
>10 h	41(68.33)	54(90.00)		

表2 两组体内各指标水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of the various indexes levels in the body of pediatric patients between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

指标	观察组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
CRP(mg/L)	10.41±3.57	5.46±1.14	10.231	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	7.59±2.25	6.33±1.09	3.904	<0.001
ANC($\times 10^9/L$)	4.18±1.06	3.11±0.97	4.962	<0.001
LYM($\times 10^9/L$)	1.33±0.47	1.86±0.48	6.111	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	229.12±44.52	206.87±40.65	2.859	0.005
NLR	3.52±1.08	1.67±0.41	12.405	<0.001
PLR	164.75±39.57	110.22±30.74	8.430	<0.001

析,结果显示,CRP、NLR、PLR水平升高为早期SIRS发生的独立危险因素,OR值分别为4.813、22.607、1.022,95%置信区间分别为1.690~13.706、5.572~91.716、1.000~1.044($P<0.05$)。见表3。

表3 Logistic回归分析儿童早期SIRS发生的影响因素

Table 3 Logistic regression analysis of the influencing factors of early SIRS in children

指标	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
CRP(mg/L)	1.571	0.534	8.658	4.813	1.690~13.706	0.003
WBC($\times 10^9/L$)	0.144	0.195	0.545	1.155	0.788~1.691	0.460
NLR	3.118	0.715	19.045	22.607	5.572~91.716	<0.001
PLR	0.022	0.011	3.893	1.022	1.000~1.044	0.048
BMI(kg/m ²)	-0.284	0.224	1.602	0.753	0.485~1.168	0.206
营养状况	0.978	1.504	0.423	2.660	0.139~50.718	0.515
每天睡眠时间	2.364	1.529	2.392	0.094	0.005~1.882	0.122

2.4 ROC曲线分析各指标对早期SIRS的预测价值
ROC曲线分析结果显示,CRP、NLR、PLR的

ROC曲线下面积(Area Under Curve, AUC)分别为0.764、0.720、0.752, NLR、PLR联合检测的AUC为0.996。联合检测的评估价值明显高于各指标单独检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 ROC参数分析

Table 4 ROC parameter analysis

指标	AUC	95% CI	敏感度	特异度	截断值	P值
CRP(mg/L)	0.764	0.676~0.853	0.850	0.700	6.407	<0.001
NLR	0.720	0.624~0.816	0.933	0.633	2.385	<0.001
PLR	0.752	0.664~0.840	0.667	0.750	135.856	<0.001
联合检测	0.996	0.989~1.000	0.933	0.983		<0.001

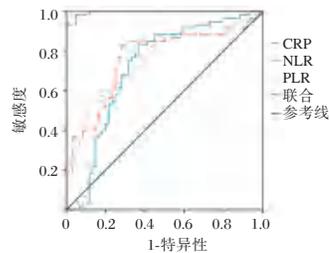


图1 ROC曲线分析各指标对早期儿童全身炎症反应综合征的预测价值

Figure 1 Receiver operating characteristic analysis of the predictive value of various indicators for early childhood Systemic inflammatory response syndrome

3 讨论

SIRS是机体对有害应激源的一种防御反应,其通过引发全身炎症级联反应释放大量的炎症细胞因子,使机体处于高炎症状态,随着病情进展可导致休克及多器官功能障碍综合征,甚至死亡^[9]。人体免疫系统分为固有免疫和适应免疫,固有免疫是机体抵御病原体侵袭的第一道防线。中性粒细胞作为机体重要的固有免疫细胞,在炎症早期通过其自身强大的趋化作用和吞噬功能对病原体发挥吞噬和清除作用。淋巴细胞是获得性免疫系统的主要组成部分,在机体免疫应答过程中可分泌多种细胞因子,如IL-6、TNF- α 等,参与病原体的清除^[10-11]。血小板作为固有免疫和获得性免疫的关键参与者,可在机体免疫系统被激活时释放细胞因子、生长因子等物质调节炎症反应和淋巴细胞活化^[12-13]。目前,NLR与PLR作为新型的外周血炎症指标已引起重症医学的广泛关注^[14]。

本研究结果发现,与对照组相比,观察组CRP、WBC、ANC、PLT、NLR、PLR水平显著升高,LYM含量降低。说明SIRS的发生可能引起中性

粒细胞的过度活跃,产生多种细胞因子包括抑炎因子 IL-10 等,抑制淋巴细胞活性。而血小板通过释放活性炎症代谢产物,参与全身炎症的放大过程,进一步诱导中性粒细胞炎症因子的分泌,最终导致淋巴细胞减少、中性粒细胞和血小板异常增多的结果^[15-16]。此外,SIRS 发病过程中患者常伴有凝血功能障碍,循环血中血小板的减少导致骨髓巨核细胞代偿性增生,使血小板的更新及生成加快,从而提高机体血小板浓度。CRP 是肝细胞产生的急性期反应物,受 IL-6 等促炎细胞因子调节,是重要的炎症标志物。本研究结果中,观察组 CRP 水平显著高于对照组可能因为,当机体发生急性排斥反应、病毒感染、细菌感染、心血管疾病或手术时,肝细胞受促炎因子调控导致 CRP 大量合成^[17]。本研究 Logistic 回归和 ROC 分析结果显示,CRP、NLR、PLR 水平升高是早期 SIRS 发生的独立危险因素,CRP、NLR、PLR 对 SIRS 的发生均有一定的预测价值,且 NLR 和 PLR 联合检测预测价值更高。谭伟等^[17]的研究表明,C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值、NLR 作为新型复合炎症标志物,可以有效预测炎症和败血症的发生和发展。杨敏等^[18]的研究发现,NLR、PLR、CRP 均对经皮肾镜取石术后 SIRS 的发生具有较高的预测效能。薛雅芝等^[19]的研究也发现,NLR 结合了细胞免疫与体液免疫两种途径,能更好地反映机体应激程度。

综上所述,患儿体内 CRP、NLR、PLR 水平的异常升高是早期 SIRS 发生的重要危险因素,对儿童早期 SIRS 具有一定的预测价值,且 NLR、PLR 联合检测的预测价值更高。临床可通过对患儿 NLR、PLR 水平的监测尽早实施干预,预防 SIRS 的发生、控制 SIRS 病情的发展,降低患儿死亡率。

参考文献

[1] Huang Y, Xiao J, Cai T, et al. Immature granulocytes: A novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis[J]. J Crit Care, 2019, 50(1): 303-308.

[2] 章思佳,齐诗仪,龚萌,等. 中医外治法治疗全身炎症反应综合征作用机制探析[J]. 甘肃中医药大学学报, 2021, 38(5): 13-16.

[3] 刘雅静. 降钙素原、C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 在儿童全身炎症反应综合征早期诊断中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(1): 103-105.

[4] 陈锡龙,岳世霞,颜彬,等. NLR 在儿童脓毒症中的研究

进展[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18):2572-2575.

[5] Akdeniz E, Ozturk K, Ulu M, et al. Risk Factors for Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients with Negative Preoperative Urine Culture after Percutaneous Nephrolithotomy[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(4):410-416.

[6] 刘余庆,卢剑,郝一昌,等. 经皮肾镜取石术后脓毒症血症的相关危险因素及预测模型[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(3):507-513.

[7] Mitchell ML, Mitchell PF, John CM, 等. 2001 年危重病医学会/欧洲危重病医学会/美国胸科医师协会/美国胸科学会/外科感染学会关于全身性感染定义国际会议纪要[J]. 世界医学杂志, 2004, 8(7):4-8+14.

[8] 武娇. 1~3 岁儿童营养状况影响因素二元 Logistic 回归方程构建及分析[J]. 中国现代药物应用, 2023, 17(2):54-57.

[9] 左文霞,胡艺兰,宋来春,等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后早期发生全身炎症反应综合征的危险因素分析及其对预后的影响[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(2):182-187.

[10] 宁熙,李云轩,王泽辰,等. 血清降钙素原、白细胞介素 6 和 C 反应蛋白在脓毒症和全身炎症反应综合征鉴别研究[J]. 中国热带医学, 2022, 22(11):1047-1050.

[11] 周璐璐,王雅菲,陈君,等. 巨噬细胞自噬和极化在脓毒症发病机制中的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(9):984-987.

[12] 张伟艳,叶蕾,宋磊,等. 连续性血液净化对儿童全身炎症反应综合征 T 细胞亚群的影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(4):410-412.

[13] 刘晓君,洪澄英,王熙,等. 血小板水平与脓症患者预后的相关性分析研究[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 27(1): 93-99.

[14] 李钰昕,孙璐,刘迪,等. 血必净注射液联合血液净化治疗全身炎症反应综合征的 Meta 分析[J]. 中国急救医学, 2022, 42(3):221-226.

[15] Wang J, Zhang F, Jiang F, et al. Distribution and reference interval establishment of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(9):e23935.

[16] Hwang SY, Shin TG, Jo JJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(2):234-239.

[17] 谭伟,田辉,袁强,等. 外周血 NLR 和 CRP/ALB 值对获得性败血症预后评估的临床价值[J]. 现代医学, 2020, 48(6):699-704.

[18] 杨敏,王欣汝,陈伟,等. 经皮肾镜取石术后发生全身炎症反应综合征的危险因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(1):97-100.

[19] 薛雅芝,曾晓容,林子祥,等. C 反应蛋白高密度脂蛋白胆固醇比值、中性粒细胞淋巴细胞比值对冠心病的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(25):3194-3199+3206.

大面积重症烧伤患者血清胆碱酯酶水平与预后的关系

郭世康* 笕向东 姚中伟

【摘要】目的 探讨大面积重症烧伤患者血清胆碱酯酶水平与预后的关系。**方法** 收集2020年1月至2021年12月安徽庐江县人民医院收治的大面积烧伤患者(TBSA>30%)66例,根据预后结局分为存活组58例和死亡组8例。比较两组年龄和性别特征、血清ChE水平、血常规、肾功能和肝功能指标变化,并采用Logistic回归分析影响大面积烧伤患者预后的独立危险因素,分析血清ChE水平与血常规、肾功能和肝功能指标的相关性。**结果** 两组年龄和性别特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。伤后7 d、伤后28 d,存活组血清ChE水平显著低于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。伤后第7 d、21 d和35 d,存活组和死亡组HB、Cr、ALT和AST水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。伤后1 d,存活组血清ALB明显高于死亡组,而伤后5、21和35 d,存活组ALB明显低于死亡组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。伤后11、14和21 d,存活组血清ALT明显高于死亡组,差异有统计学意义($P<0.05$)。除烧伤后35 d,其他时点死亡组均明显高于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Logistic多因素回归分析结果显示,在伤后第1、14和42 d独立预后因素为ChE、ALT和Cr水平,在伤后第7、21和35 d的独立预后因素为ChE、HB、ALB、ALT和Cr水平。Pearson相关性分析显示,除伤后第35 d,血清ChE与ALB呈正相关($P<0.05$);伤后第14 d,血清ChE与ALT呈正相关($P<0.05$);伤后7 d、42 d,血清ChE与Cr呈正相关($P<0.05$);伤后第1 d、21 d,血清ChE与HB呈正相关($P<0.05$)。**结论** ChE水平对于预测大面积重症烧伤患者短期预后具有一定临床价值,在大面积重症烧伤过程中,注重患者贫血情况、保护肝脏功能、为机体提供一定能量,有助于改善ChE水平。

【关键词】 胆碱酯酶;大面积烧伤;血常规;肾功能;肝功能

Relationship between serum cholinesterase level and prognosis of patients with extensive severe burns

GUO Shikang*, DA Xiangdong, YAO Zhongwei

(Department of Burn and Plastic Surgery, Lujiang County People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 231500)

【ABSTRACT】Objective To investigate the relationship between serum cholinesterase level and prognosis in patients with extensive severe burns. **Methods** 66 patients with extensive burns (TBSA >30%) admitted to Lujiang County People's Hospital of Anhui from January 2020 to December 2021 were collected and were divided into the survival group and the death group according to prognosis. The changes of age and sex characteristics, serum ChE level, blood routine, renal function, and liver function indexes of the two groups were compared, and the independent risk factors affecting the prognosis of patients with large-scale burn were analyzed by Logistic regression, and the correlation between serum ChE level and blood routine, renal function and liver function indexes was analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in age and gender characteristics between the two groups ($P>0.05$). The serum ChE level in the survival group was significantly lower than that in the death group at 7 d and 28 d after injury, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). On 1d after injury, serum ALB in the survival group was significantly higher than that in the death group, and on 5, 21 and 35 d after injury, serum ALB in the survival group was significantly lower than that in the death group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). At 11, 14 and 21 d after

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2020a01243)

作者单位:安徽庐江县人民医院烧伤整形外科,安徽,合肥 231500

*通信作者:郭世康, E-mail: 15956559979@163.com

injury, serum ALT in the survival group was significantly higher than that in the death group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Except 35 d after burn, the death group was significantly higher than the survival group at other time points, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ChE, ALT and Cr levels were independent prognostic factors at 1, 14 and 42 d after injury, and ChE, HB, ALB, ALT and Cr levels were independent prognostic factors at 7, 21 and 35 d after injury. On the 7 d, 21 d and 35 d after injury, there were statistically significant differences in the levels of HB, Cr, ALT and AST between the survival group and the death group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ChE was positively correlated with ALB on 35 d after injury ($P<0.05$); and serum ChE was positively correlated with ALT on 14 d after injury ($P<0.05$). Serum ChE was positively correlated with Cr at 7 and 42 d after injury ($P<0.05$). Serum ChE and HB were positively correlated at 1 d and 21 d after injury ($P<0.05$). **Conclusion** The ChE level has certain clinical value in predicting the short-term prognosis of patients with large-scale severe burns. In the process of large-scale severe burns, paying attention to the patient's anemia situation, protecting liver function, and providing certain energy for the body can help improve the ChE level.

[KEY WORDS] Cholinesterase; Extensive burns; Blood routine; Renal function; Liver function

大面积烧伤是临床常见的严重创伤现象,不仅会导致皮肤或其深层组织损伤,还会导致脏器组织缺氧、缺血、凝血功能障碍等,若不及时治疗会使病情恶化,最终可诱发全身炎症反应等各种并发症,导致患者病死率升高,预后较差^[1]。胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)以同工酶的形式存在于体内,分为乙酰胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE)。AChE又被称为真性胆碱酯酶,主要来源于神经细胞和新生红细胞,对于乙酰胆碱具有高亲和力,且对非胆碱酯具有低亲和力,可催化乙酰胆碱水解^[2-3]。早期有关ChE的研究主要集中于有机磷农药中毒、肝脏疾病等^[4]。近年来有研究发现,ChE在危重者病情评估中发挥一定作用,尤其是烧伤患者^[4]。大面积烧伤属于临床常见的严重创伤疾病,可使皮肤受到损伤,诱发全身炎症反应等多种并发症,血清ChE水平可反映患者感染情况及炎症情况^[5]。已有研究表明,血清ChE水平与患者烧伤严重程度相关,并能作为判断预后的指标^[5]。本研究旨在探究大面积重症烧伤患者血清胆碱酯酶水平与预后的关系,以期为临床救治及预后判断提供一定的依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究为随机、对照临床研究,选取2020年1月至2021年12月安徽庐江县人民医院烧伤科收治的大面积烧伤患者(TBSA>30%)66例,根据预后结局分为存活组58例和死亡组8例,其中存活组男

33例,女25例;平均年龄(63.72 ± 5.66)岁;死亡组男3例,女5例;平均年龄(64.11 ± 5.74)岁。两组的年龄和性别特征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究经本院伦理委员会审核批准,受试者家属已签署知情同意书。纳入标准:①所有烧伤患者均符合大面积烧伤诊断标准,即烧伤总面积TBSA $\geq 30\%$ ^[6];②临床资料完整;③烧伤后24 h内入院。研究排除标准:①入院前已存在明显感染现象;②烧伤前患有血液、免疫系统疾病及恶性肿瘤疾病;③烧伤合并严重颅脑损伤、骨折等;④不完好的人、出院记录,住院时间 < 24 h;⑤生命体征不稳定者;⑥血清ChE水平的数据缺失患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有烧伤患者入院后给予液体复苏、吸入性损伤、抗感染、创面处理等治疗。

1.2.2 标本采集

采集大面积烧伤患者伤后第1 d、第7 d、第14 d、第21 d、第28 d、第35 d和第42 d的静脉血5 mL,离心($3\ 500$ r/min, 15 min, 离心半径8 cm)分离血清,用于后续指标的测定分析。血清ChE、ALB、ALT、Cr及HB水平采用7170型自动生化分析仪(HITACHI)测定,各项指标均在本院临床检验科进行检测。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料服从正态分布,采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间采用 T 检验分析,计数资料组间比较采用卡方检验,采用pearson分析血清ChE水平与血常规、肾功能和肝功能指标的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 ChE 水平比较

伤后 7、28 d, 存活组血清 ChE 水平显著低于死亡组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 ChE 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, kU/L]

Table 1 Comparison of serum ChE levels between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, kU/L]

伤后时间	存活组	死亡组	t 值	P 值
1 d	6.89±1.74	7.02±1.84	0.196	0.844
7 d	7.11±1.75	9.46±1.86	3.535	<0.001
14 d	4.41±1.59	4.54±1.42	0.219	0.827
21 d	4.08±1.40	4.77±1.22	1.324	0.190
28 d	4.23±1.37	5.48±1.28	2.436	0.017
35 d	4.16±1.47	4.43±1.40	0.489	0.626
42 d	4.11±1.51	4.39±1.69	0.485	0.629

2.2 不同预后患者血清白蛋白、谷丙转氨酶及血清肌酐动态变化情况

伤后 1 d, 存活组血清 ALB 明显高于死亡组, 而伤后 5、21 和 35 d, 存活组 ALB 明显低于死亡组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。伤后 11、14 和 21 d, 存活组血清 ALT 明显高于死亡组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。除烧伤后 35 d, 其他时点死亡组均明显高于存活组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同时间点影响大面积烧伤患者预后相关因素分析

Logistic 多因素回归分析结果显示, 在伤后第 1、14 和 42 d 独立预后因素为 ChE、ALT 和 Cr 水平, 在伤后第 7、21 和 35 d 的独立预后因素为 ChE、HB、ALB、ALT 和 Cr 水平 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组各项指标与血清 ChE 水平的相关性

除伤后第 35 d, 血清 ChE 与 ALB 呈正相关 ($P < 0.05$), 伤后第 14 d, 血清 ChE 与 ALT 呈正相关 ($P < 0.05$); 伤后 7 d、42 d, 血清 ChE 与 Cr 呈正相关 ($P < 0.05$); 伤后第 1 d、21 d, 血清 ChE 与 HB 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

血清 ChE 是肝细胞合成的酶类之一, 可以有效反映肝脏合成蛋白质的能力, 既往临床多用于评估肝储备功能及肝病的预后情况^[7]。有研究表明, 在烧伤过程中患者容易因休克造成肝组织微循环灌注不足, 作为特异因子的 ChE 会在微循环

表 2 不同预后患者血清 ChE 水平、白蛋白、谷丙转氨酶及血清肌酐动态变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Dynamic changes of serum ChE activity, albumin, alanine aminotransferase and serum creatinine in patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

指标	伤后时间	存活组	死亡组	t 值	P 值	
白蛋白 (g/L)	1 d	32.65±8.93	23.61±6.56	2.754	0.007	
	5 d	31.55±5.82	36.82±8.95	2.239	0.028	
	14 d	33.45±4.76	34.16±6.70	0.375	-0.624	
	21 d	32.08±5.74	37.45±9.42	2.278	0.026	
	28 d	33.39±4.54	33.52±4.94	0.075	0.921	
	35 d	32.54±5.75	37.41±8.74	2.100	0.039	
	42 d	32.91±5.73	37.12±8.93	1.811	0.074	
	谷丙转氨酶 ($\mu\text{mol/L}$)	1 d	38.37±12.59	36.84±11.74	0.324	0.324
		11 d	76.58±23.59	42.63±18.11	3.904	<0.001
		14 d	74.36±22.63	42.52±17.85	3.810	<0.001
21 d		65.69±20.88	38.74±15.96	3.502	<0.001	
28 d		54.15±19.61	42.52±18.11	1.585	1.585	
35 d		52.83±19.87	39.18±12.12	1.887	0.063	
42 d		48.96±17.05	45.77±17.83	0.493	0.623	
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	1 d	62.89±26.76	89.93±34.93	2.581	0.012	
	5 d	54.82±21.63	88.74±34.51	3.845	<0.001	
	14 d	49.38±19.61	96.41±40.11	5.476	<0.001	
	21 d	48.11±18.72	102.58±55.10	5.690	<0.001	
	28 d	41.63±18.41	69.96±30.17	3.749	<0.001	
	35 d	41.98±18.66	56.11±21.08	1.978	0.052	
	42 d	39.84±17.52	94.77±40.56	6.840	<0.001	

灌注不足的情况下快速降低活性, 从而抑制巨噬细胞功能及肝脏解毒功能^[8]。在本研究中, 存活组伤后 7 d、28 d 血清 ChE 水平显著低于死亡组。分析原因在于: 细菌、病毒等刺激物可促进机体生成脂类及炎性代谢产物, 抑制 ChE 活性, 同时病情程度进一步影响肝脏对 ChE 的合成能力, 从而降低 ChE 水平。进一步 Logistic 回归分析发现, 在伤后第 1、7、14、21、35 和 42 d, 患者血清 ChE 水平是大面积烧伤患者的独立预后因素。分析其原因在于: 大面积烧伤患者容易出现休克、感染、吸入性损伤等, 而重度大面积烧伤患者同时受感染、多种细胞因子及炎性介质等因素影响, 易促进间质细胞的生成, 同时大量内皮细胞受到破坏, 血清 ChE 水平得到下降^[9]。

围手术期贫血主要是由于术中及创面处理中直接出血所致, HB 作为血常规中的标志性贫血指标, 在生物体内对血液代谢起着重要作用^[10]。本研究中, 大面积烧伤患者的 HB 水平在伤后第 7 d 到达最低值, 在伤后第 21 d 达到最大值。烧伤患者在最初几天内由于皮肤烧伤导致失去大量血浆, 临床常通过补充血浆、晶体溶液等方法恢复血

表3 不同时间点影响大面积烧伤患者预后的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis results of influencing prognosis of patients with large area burn at different time points

时间	影响因素	回归系数	Wald 值	OR 值	P 值
伤后第 1 d	ChE	0.597	6.436	1.804	0.011
	ALB	-0.203	12.452	0.815	<0.001
	ALT	-0.012	0.584	0.978	0.455
	Cr	0.024	6.277	1.034	0.013
	HB	-0.011	1.084	0.990	0.299
伤后第 7 d	ChE	0.597	6.436	1.804	0.011
	ALB	-0.203	12.452	0.815	<0.001
	ALT	-0.012	0.584	0.978	0.455
	Cr	0.024	6.277	1.034	0.013
	HB	-0.011	1.084	0.990	0.299
伤后第 14 d	ChE	-0.259	1.922	0.773	0.175
	ALB	0.009	0.018	1.009	0.867
	ALT	-0.011	1.813	0.979	0.167
	Cr	0.041	13.34	1.044	<0.001
	HB	<0.001	<0.001	1.000	0.991
伤后第 21 d	ChE	-0.560	4.722	0.558	0.031
	ALB	0.104	3.268	1.109	0.061
	ALT	-0.011	0.995	0.979	0.309
	Cr	0.042	9.745	1.042	0.002
	HB	0.022	0.793	1.022	0.343
伤后第 28 d	ChE	-0.287	1.364	0.733	0.339
	ALB	-0.001	<0.001	0.999	0.986
	ALT	-0.016	0.427	0.984	0.508
	Cr	0.044	9.922	1.055	0.002
	HB	0.002	0.007	1.012	0.922
伤后第 35 d	ChE	-0.964	4.440	0.371	0.035
	ALB	0.356	9.577	1.451	0.002
	ALT	-0.042	3.214	0.969	0.068
	Cr	0.057	5.07	1.058	0.023
	HB	-0.036	1.018	0.966	0.325
伤后第 42 d	ChE	-1.260	1.400	0.267	0.247
	ALB	0.568	2.031	1.751	0.135
	ALT	0.004	0.121	1.004	0.733
	Cr	0.075	2.107	1.066	0.147
	HB	-0.074	0.401	0.921	0.520

表4 大面积烧伤患者不同时间点的血常规指标水平与血清 ChE 水平相关性

Table 4 Correlation between blood routine indexes and serum ChE levels in patients with large area burn at different time points

伤后时间	ALB		ALT		Cr		HB	
	R 值	P 值	R 值	P 值	R 值	P 值	R 值	P 值
1 d	0.625	<0.001	0.159	0.068	0.096	0.290	0.679	<0.001
7 d	0.658	<0.001	0.088	0.271	0.525	0.006	0.138	0.105
14 d	0.416	0.016	0.567	0.002	-0.024	0.783	0.058	0.578
21 d	0.674	<0.001	0.035	0.731	0.002	0.988	0.564	0.007
28 d	0.539	0.004	0.107	0.381	0.049	0.682	0.078	0.518
35 d	0.169	0.176	0.152	0.201	0.244	0.067	-0.173	0.175
42 d	0.448	0.022	0.144	0.344	0.455	0.028	0.128	0.396

液总量,而烧伤后期由于红细胞半存活期缩短、侵袭性感染等因素,导致骨髓造血功能受到抑制,HB 合成缓慢,HB 含量降低,临床会及时输注红细胞,以此达到 HB 含量保持在正常范围的目的。肾脏是大面积烧伤后围术期最易受损的主要目标器官之一,急性的围术期肾脏损害可导致急性肾衰竭,并可能产生严重后果,危及患者性命。Cr 是肾功能检查中的主要项目,可判断急肾损伤情况^[10-11]。血清 ChE 活性也可以用来反映大面积烧伤患者营养状态^[12]。本文回归分析显示,在伤后第 7、21 和 35 d, Cr 水平是大面积烧伤患者的独立预后因素。ALT 存在于肝细胞,当肝脏细胞出现损伤时,ALT 会释放于血液中,使血清酶含量增加,在肝功能检查中,ALT 被认为是肝细胞损害的金标准^[13-14]。在本研究显示,ALT 水平是大面积烧伤患者的独立预后因素。研究报道,血 ALB 与血清 ChE 均由肝脏合成后释放到血浆中,肝脏受损及严重感染情况下,血 ALB、血清 ChE 合成数量减少、合成速度减慢,或是由于肝细胞受缺血、缺氧、应激等因素影响,可导致二者消耗同时增加^[15-16]。本次研究显示伤后第 14 d,除伤后第 35 d,血清 ChE 与 ALB 呈正相关,说明在大面积烧伤患者体内血清 ChE 与 ALB 存在一定联系。

综上,ChE 水平对于预测大面积重症烧伤患者短期预后具有一定临床价值,在大面积重症烧伤过程中,注重患者贫血情况、保护肝脏功能、为机体提供一定能量,有助于改善 ChE 水平。

参考文献

[1] Wang ZE, Zheng JJ, Bin Feng J, et al. Glutamine relieves the hypermetabolic response and reduces organ damage in severe burn patients: A multicenter, randomized controlled clinical trial[J]. Burns, 2022, 48(7):1606-1617.

[2] Song J, Clark A, Wade CE, et al. Skeletal muscle wasting after a severe burn is a consequence of cachexia and sarcopenia [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2021, 45(8):1627-1633.

[3] 潘艳艳,徐思达,范友芬,等. 特重度烧伤患者早期肠内营养不耐受的危险因素分析[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(9):831-838.

[4] 吴杨炆,曹玲,仲悦萍,等. 烧伤合并多重耐药革兰阴性菌感染的调查及院内感染发生危险因素的 logistic 分析[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3):396-398.

[5] Hofmaenner DA, Steiger P, Schuepbach RA, et al. Safety of enzymatic debridement in extensive burns larger than 15% total body surface area[J]. Burns, 2021, 47(4):796-804.

(下转第 1832 页)

脑脊液 Tau 蛋白、血脂在 MCI 和 AD 中的表达及其诊断价值

朱彤¹ 闫世勇¹ 白雪^{2*}

[摘要] **目的** 探究脑脊液 Tau 蛋白、血脂水平在轻度认知障碍(MCI)和阿尔茨海默病(AD)患者中的表达,评估其单独与联合诊断、鉴别 MCI 与 AD 的价值。**方法** 从 ADNI 数据库中随机选出 42 例 MCI 患者(MCI 组),选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月于周至县人民医院体检的 40 名健康者(对照组),根据 MCI 患者年龄、性别匹配同时段于本院治疗的 AD 患者 42 例为 AD 组。使用简易精神状态量表(MMSE)及 Addenbrooke 改良认知评估量表(ACE-R)评估所有受试者的认知水平,比较三组脑脊液中 Tau 蛋白水平以及相关血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)]水平差异。采用 Pearson 相关分析 TAU 蛋白、血脂水平与认知水平的相关性,建立受试者工作曲线(ROC),评估 Tau 蛋白、血脂水平单独与联合诊断、鉴别 MCI、AD 的价值。**结果** 三组 Tau 蛋白表达水平:AD 组>MCI 组>对照组,三组 TC 水平:AD 组>MCI 组>对照组,三组 HDL-C 水平:AD 组<MCI 组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MMSE、ACE-R 评分与 Tau 蛋白、TC 呈负相关性,与 HDL-C 呈正相关性($P<0.001$)。Tau 蛋白、TC、HDL-C 水平单独诊断 MCI 曲线下面积(AUC)为 0.883、0.666、0.748,联合诊断 MCI 的 AUC 为 0.917。Tau 蛋白、TC、HDL-C 水平单独鉴别 AD 的 AUC 为 0.624、0.644、0.713,联合鉴别 AD 的 AUC 为 0.754。**结论** MCI、AD 患者脑脊液 Tau 蛋白及血脂水平存在异常,且其异常程度与患者认知水平降低相关,脑脊液 Tau 蛋白与相关血脂指标对诊断 MCI、鉴别 AD 有一定临床应用价值,且联合诊断、鉴别时精准度更高。

[关键词] 轻度认知障碍;阿尔茨海默病;脑脊液 TAU 蛋白;血脂

Expression and diagnostic value of cerebrospinal fluid Tau protein and blood lipid in MCI and AD

ZHU Tong¹, YAN Shiyong¹, BAI Xue^{2*}

(1. Department of Neurology, Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 274000; 2. Department of Neurology, Zhouzhi County People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710499)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression of cerebrospinal fluid Tau protein and blood lipid in patients with Mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). **Methods** Forty-two patients with MCI (MCI group) were randomly selected from the ADNI database. Forty healthy people (control group) who underwent physical examination in Zhouzhi County People's Hospital from January 2021 to June 2022 were selected. Forty-two AD patients who were treated in Zhouzhi County People's Hospital at the same time according to the age and gender of MCI patients were selected as the AD group. The cognitive level of all subjects was assessed with the Mini Mental State Scale (MMSE) and the Addenbrooke Modified Cognitive Appraisal Scale (ACE-R), and the levels of Tau protein protein and related blood lipid indicators [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), High-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C)] in the cerebrospinal fluid of the three groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze

作者单位:1. 青岛大学神经内科,山东,青岛 274000

2. 周至县人民医院神经内科,陕西,西安 710499

*通信作者:白雪, E-mail:80436554@qq.com

the correlation between TAU protein, blood lipid level and cognitive level. The subject's work curve (ROC) was drawn to evaluate the value of Tau protein and blood lipid level in separate and joint diagnosis, differentiation of MCI and AD. **Results** The expression level of Tau protein in the three groups: AD group > MCI group > control group ($P < 0.05$). Three groups of TC levels: AD group > MCI group > control group, and three groups of HDL-C levels: AD group < MCI group < control group ($P < 0.05$). MMSE and ACE-R scores were negatively correlated with Tau protein and TC, and positively correlated with HDL-C ($P < 0.001$). The area under the curve (AUC) of Tau protein, TC and HDL-C were 0.883, 0.666 and 0.748 for diagnosis of MCI alone and 0.917 for combined diagnosis of MCI. The AUC of Tau protein, TC and HDL-C levels were 0.624, 0.644 and 0.713 for AD diagnosis alone and 0.754 for combined diagnosis. **Conclusion** There is abnormal expression of Tau protein in cerebrospinal fluid and blood lipid of patients with MCI and AD, and the degree of abnormal expression is associated with the cognitive level. Tau protein in cerebrospinal fluid and blood lipid indexes have certain clinical application values in diagnosing MCI and differentiating AD, and the accuracy of combined diagnosis and differentiation is higher.

[KEY WORDS] MCI; AD; Cerebrospinal fluid tau protein; Blood lipids

轻度认知障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 常见于老年群体, 是一种认知障碍症候群, 与同年龄健康老人相比, MCI 患者多表现为认知功能衰退, 但其日常生活未有显著影响^[1]。MCI 被认为是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的前驱阶段, 可以说 MCI 是介于正常衰老与 AD 之间的一种临床过渡状态。相关数据显示, 每年约有 15% 的 MCI 患者进展为 AD, 53% 的 MCI 患者在患病 3 年后可能进展为 AD^[2-3]。因此, 将 MCI 作为 AD 的早期防治突破口是临床研究热点之一。Tau 蛋白是目前已知含量最高的微管相关蛋白, 能够维持微管稳定性, 降低微管蛋白分子解离。已有大量研究证明, AD 患者脑中 Tau 蛋白总量较健康群体明显增多, 其与 AD 病理发生有紧密联系^[4]。有学者^[5]认为, 外周血血脂代谢紊乱能够致使脑内 β -淀粉样蛋白异常沉积, 从而导致机体出现 AD 病理样改变, 但该结论尚存在较大争议。本研究以上述理论为基础, 从 Tau 蛋白、外周血血脂水平单独与联合应用角度出发, 综合性分析其与机体认知水平的关系以及在 MCI、AD 中的评估价值, 以期为临床 MCI、AD 预防提供一定支撑, 现将研究结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从 ADNI 数据库中随机选出 42 例 MCI 患者 (MCI 组), 选取 2021 年 1 月至 2022 年 6 月于周至县人民医院体检的 40 名健康者 (对照组), 根据 MCI 患者年龄、性别匹配同时段于本院治疗的 AD 患者 42 例为 AD 组。其中, 对照组女性 30 名, 男性 10 名; 年

龄平均 (74.38 ± 6.17) 岁; 受教育年限平均 (10.43 ± 2.15) 年。MCI 组女性 31 例, 男性 11 例; 年龄平均 (73.88 ± 6.16) 岁; 受教育年限平均 (10.29 ± 2.19) 年。AD 组女性 30 例, 男性 12 例; 年龄平均 (74.93 ± 5.60) 岁; 受教育年限平均 (10.26 ± 2.14) 年。三组患者性别、年龄、受教育年限比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

以《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021》^[6] 为导向拟定 AD、MCI 入组标准。MCI 入组标准: ①主症为记忆障碍, 且家属或其他照护人可证实; ②年龄在 60 周岁以上; ③病情超过 6 个月; ④痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating, CDR) 在 0.5 分以内 (含 0.5 分); ⑤日常生活正常, 排除痴呆。AD 入组标准: ①年龄在 60 周岁以上; ②简易精神状态量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)^[7] 得分小于 26 分; ③Hachinski 缺血指数量表 (Hachinski ilnchemic Score, HIS)^[8] 得分在 4 分以内; ④存在至少两个认知域损害: 学习、记忆, 言语、听写, 推理、判断, 执行、视空间, 可伴随人格或行为转变; ⑤日常生活、工作受到影响; ⑥患者家属对研究知情同意, 知晓相关利弊, 已签署同意书。排除标准: ①合并家族性精神疾病史; ②合并恶性肿瘤, 脑梗死、脑出血等其他心脑血管疾病导致的认知障碍; ③合并甲状腺素减少引发的痴呆, 合并麻痹性痴呆等其他原因导致的痴呆; ④合并自身免疫系统异常引发的相关疾病, 入组前未接受相关免疫抑制治疗; ⑤配合度差, 无法完成相应研究; ⑥中途退出研究。

1.3 方法

采用MMSE、Addenbrooke改良认知评估量表(Addenbrooke cognitive examination, ACE-R)评估所有受试者认知水平。于入组后24 h内对MCI组、AD组患者和对照组个体Tau蛋白表达水平进行检测,同时检测血脂指标[总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]水平。所有入选者在入组后分别行腰椎穿刺术抽取脑脊液2 mL分别装置-70℃冰箱冻存待测。采用双抗夹心酶联免疫吸附试验试剂盒tau蛋白,试剂盒购自比利时innogenetics NV公司。抽取晨起安静状态下静脉血3 mL,离心10 min,转速为2 500 r/min(离心半径为10 cm),分离血清标本,放置于-20℃下保存待测。TG采用氧化酶法测定,TC采用CHOD-PAP法测定,HDL和LDL采用一步酶法测定,试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司。

1.4 观察指标

①MMSE评分,量表包括定向、记忆力、注意力、计算以及回忆与语言5个维度,共30项,总分为0~30分,分数越高认知水平越高^[8];②ACE-R评分,量表包含5方面认知:定向力、记忆、表达、语言、视觉空间认知,总分为100分,分数越高认知功能越好。

1.5 统计学处理

采用统计软件SPSS 22.0进行数据处理,计数资料使用n(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较用单因素ANOVA方差分析,两两比较用LSD-t检验;相关性分析采用Pearson相关分析。建立受试者工作曲线(ROC)评估诊断、鉴别价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组Tau蛋白表达水平比较

对照组Tau蛋白表达水平为(146.16±100.45) pg/mL, MCI组为(357.98±156.37) pg/mL, AD组为(432.49±178.42) pg/mL, 三组Tau蛋白表达水平: AD组>MCI组>对照组, 差异有统计学意义($F = 40.262, P < 0.05$)。见图1。

2.2 三组血脂水平比较

三组TG、LDL-C水平比较, 差异无统计学意

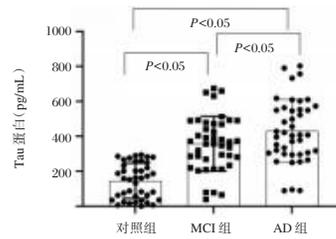


图1 三组Tau蛋白表达水平比较

Figure 1 Comparison of Tau protein expression levels among the three groups

义($P > 0.05$); 三组TC水平: AD组>MCI组>对照组, 三组HDL-C水平: AD组<MCI组<对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood lipid levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	40	4.32±1.01	1.17±0.45	1.99±0.51	2.53±1.07
MCI组	42	4.98±0.92 ^a	1.20±0.40	1.51±0.42 ^a	2.82±0.82
AD组	42	5.40±0.80 ^{ab}	1.23±0.43	1.12±0.40 ^{ab}	2.91±0.94
F值		14.541	0.203	39.317	1.790
P值		<0.001	0.817	<0.001	0.171

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与MCI组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 三组认知水平比较

三组MMSE、ACE-R评分: AD组<MCI组<对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 三组认知水平比较[($\bar{x} \pm s$), 分]

Table 2 Comparison of cognitive levels among the three groups [($\bar{x} \pm s$), scores]

组别	n	MMSE	ACE-R
对照组	40	28.48±0.88	96.30±2.29
MCI组	42	25.24±2.87 ^a	76.40±11.40 ^a
AD组	42	16.52±5.40 ^{ab}	42.64±16.36 ^{ab}
F值		122.287	221.929
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与MCI组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 Tau蛋白、血脂水平与认知功能的相关性分析

MMSE、ACE-R评分与TG、LDL-C水平无显著相关性,与Tau蛋白、TC呈负相关性,与HDL-C呈正相关性($P < 0.05$)。见表3。

2.5 Tau蛋白、血脂水平单独、联合诊断MCI的ROC曲线分析

Tau蛋白、TC、HDL-C水平联合诊断高于单-诊断 $P < 0.05$ 。见表4、图2。

表3 Tau蛋白、血脂水平与认知功能的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of Tau protein, lipid levels and cognitive function

组别	MMSE		ACE-R	
	r 值	P 值	r 值	P 值
Tau 蛋白	-0.459	<0.001	-0.501	<0.001
TC	-0.434	<0.001	-0.405	<0.001
TG	0.188	0.056	0.204	0.023
HDL-C	0.616	<0.001	0.714	<0.001
LDL-C	0.064	0.479	0.023	0.801

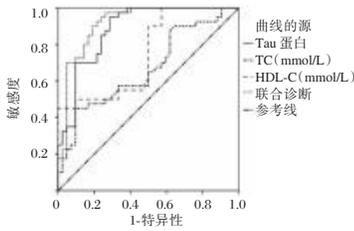


图2 Tau蛋白、血脂水平单独、联合诊断MCI的ROC曲线
Figure 2 ROC Curve of Tau Protein, Lipid Levels for Single or Combined Diagnosis of MCI

2.6 Tau蛋白、血脂水平单独、联合鉴别AD的ROC曲线分析

Tau蛋白、TC、HDL-C水平联合诊断高于单-诊断($P < 0.05$)。见表5、图3。

3 讨论

AD是一种好发于老年、老年前期群体以认知功能障碍为典型表现的中枢性神经系统退行性疾病^[9]。AD患者早期可能仅存在记忆受损表现,随着病情加重其学习、保存知识的能力衰退,甚至可能逐渐丧失言语能力,无法完成日常简单事项,严重影响生活质量^[10]。MCI是AD发病的临床前阶段,是一种处于健康与AD患病之间的认知损害状

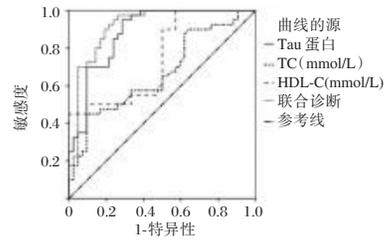


图3 Tau蛋白、血脂水平单独、联合鉴别AD的ROC曲线
Figure 3 ROC Curve of Tau Protein, Lipid Levels for Single, Combined identification AD

态。作为AD发病前的预警信号,MCI一直是临床研究的热点。通过对正常群体、MCI群体以及AD群体进行鉴别与分析,能够为AD高危患者争取到适当干预时间。

Tau蛋白属于含磷酸基蛋白,MCI、AD患者脑内Tau蛋白会出现异常过度磷酸化,导致其丧失正常生物功能,出现相应神经元退行性病变与认知障碍^[11]。本研究结果与许欣茹等人研究结果一致^[12]。说明MCI、AD患者Tau蛋白水平较健康群体异常高表达。通过相关性分析可知,脑脊液Tau蛋白表达水平与MMSE、ACE-R评分呈负相关性,说明Tau蛋白水平与机体认知功能有相同变化趋势,进一步证实了Tau蛋白参与了认知功能障碍的发生与发展。

邱聪龙等^[13]在对AD患者血脂进行研究时发现,AD患者认知功能与其血脂表达水平有正相关性。黄小彦等^[14]发现血脂升高是老年人出现轻度认知障碍的危险因素。同时,经相关性分析可知,MMSE、ACE-R评分与TC呈负相关性,与HDL-C呈正相关性,说明血脂表达与机体认知功能存在一定联系。Gibbons等^[15]认为,血脂表达与机体认知功能的关系在于,神经元细胞膜中存在大量脂

表4 Tau蛋白、血脂水平单独、联合诊断MCI

Table 4 Separate and combined diagnosis of MCI by Tau protein and blood lipid levels

检验结果变量	AUC	SE 值	约登指数	cut-off 值	敏感度	特异度	95% CI	P 值
Tau 蛋白	0.883	0.037	0.642	290.545	0.667	0.975	0.811~0.956	<0.001
TC	0.666	0.060	0.355	4.010	0.905	0.450	0.548~0.784	0.010
HDL-C	0.748	0.054	0.400	1.375	0.500	0.900	0.641~0.854	<0.001
联合	0.917	0.032	0.713		0.738	0.975	0.855~0.980	<0.001

表5 Tau蛋白、血脂水平单独、联合鉴别AD

Table 5 Tau protein and blood lipid levels alone and jointly identify AD

检验结果变量	AUC	SE 值	约登指数	cut-off 值	敏感度	特异度	95% CI	P 值
Tau 蛋白	0.624	0.061	0.278	403.435	0.548	0.667	0.514~0.743	0.041
TC	0.644	0.061	0.286	4.585	0.929	0.357	0.525~0.762	0.023
HDL-C	0.713	0.057	0.429	1.600	0.929	0.500	0.602~0.824	0.001
联合	0.754	0.052	0.453		0.929	0.524	0.652~0.856	<0.001

肪,当载脂蛋白异常时可引发血脂水平升高,致使Tau蛋白磷酸化,诱发全脑沉积,产生认知障碍,进而发展为AD。

此外,本研究进一步结果说明Tau蛋白与血脂水平在诊断、鉴别MCI、与AD方面有一定临床价值。

综上所述,MCI、AD患者脑脊液TAU蛋白及血脂水平存在异常表达,且其异常表达程度可随认知水平降低而加重,脑脊液TAU蛋白与相关血脂指标单独、联合对诊断、鉴别MCI与AD有一定临床应用价值。

参考文献

[1] Huang X, Zhao X, Li B, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Sport Health Sci*, 2022, 11(2):212-223.

[2] Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021, 36(9):704-710.

[3] Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(1):13-21.

[4] 王金春,刘慧影,曹云鹏. tau蛋白与阿尔茨海默病[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(17):2775-2781.

[5] 马瑞敏,李国歌,丁耀威,等. 阿尔茨海默病患者血脂水平与性别和年龄及载脂蛋白E基因多态性的相关研究[J].

中华预防医学杂志, 2022, 56(3):280-286.

[6] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2021 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5):421-440.

[7] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6):694-696+706.

[8] 邓玲珑,胡君. 轻度认知功能损害患者负性情绪与脑缺血指数研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2008, 3(1):45-46.

[9] Salazar-Félix NA, Martin-Del-Campo F, Cueto-Manzano AM, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in automated peritoneal dialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(11):2106-2111.

[10] Brenowitz WD, Xiang Y, McEvoy CT, et al. Current Alzheimer disease research highlights: evidence for novel risk factors [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(18):2150-2159.

[11] 林剑楠,马强. 阿尔茨海默病患者外周血标记物A β 42、A β 40、P-tau蛋白与Hcy的相关性研究[J]. *河北医药*, 2022, 44(7):965-969+975.

[12] 许欣茹,张景华,石庆学,等. 18F-T807 PET/MR对阿尔茨海默病诊断及脑内tau蛋白沉积与认知功能相关性分析价值研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(2):130-133+137.

[13] 邱聪龙,张怡,陈寿林,等. 不同程度阿尔茨海默病患者血脂水平的研究[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(12):2043-2046.

[14] 黄小彦,孙林芳,张萍,等. 老年人群发生轻度认知功能障碍的危险因素及其预防对策分析[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(5):565-568.

[15] Gibbons L, Rollinson S, Thompson JC, et al. Plasma levels of progranulin and interleukin-6 in frontotemporal lobar degeneration [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3):1603.

(上接第1827页)

[6] 钱芳,梁琦强,黄曼. 使用oXiris®强化血液净化方案治疗重症烧伤患者脓毒症相关急性肾损伤:一项单中心研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(12):1572-1576.

[7] Polychronopoulou E, Herndon DN, Porter C. The Long-Term Impact of Severe Burn Trauma on Musculoskeletal Health [J]. *J Burn Care Res*, 2018, 39(6):869-880.

[8] Roshangar L, Soleimani Rad J, Kheirjou R, et al. Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches [J]. *Wounds*, 2019, 31(12):308-315.

[9] Zhang RR, Zhang JL, Li Q, et al. Severe Burn-induced Mitochondrial Recruitment Of Calpain Causes Aberrant Mitochondrial Dynamics And Heart Dysfunction [J]. *Shock*, 2023, 60(2):255-261.

[10] Fikry Y, Elsayed A, Sayed M, et al. Can plasma cholinesterase act as an adjuvant prognostic index in acute burn cases? [J]. *Ain Shams J Forensic Med Clin Toxicol*, 2021, 36(1):49-60.

[11] 王翌华,张永,裴敬仲. 连续性肾脏替代疗法在烧伤创面脓毒症中的应用[J]. *保健医学研究与实践*, 2020, 17(5):55-58.

[12] 杨洋,李惠娴,黄远梅,等. 莫匹罗星软膏与银离子抗菌功能性敷料对浅II度烧伤患者创面愈合、细菌清除率及感染指标的影响[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(3):113-117.

[13] 林冬佳,杨利洒,王智. 口腔微生物与免疫细胞及上皮屏障互作在口腔黏膜稳态维持及疾病发生中的作用研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(2):188-193.

[14] 黄大翠,李晓诗. 影响乳腺癌术后化疗联合放疗患者远期预后的相关因素分析[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(3):140-142, 166.

[15] Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns [J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(9):1362-1377.

[16] 张世同,束永兵,方美双,等. ChE、hs-CRP、PCT与老年维持性透析IPS分值关系及联合诊断导管相关感染价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(9):1398-1401.

重症龋患儿唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平及临床意义

李姣^{1*} 郭战坤¹ 魏鹏¹ 李雪莉¹ 李燕²

[摘要] 目的 研究重症龋患儿唾液瞬时电位受体离子通道 A1 (TRPA1)、Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 的表达水平及临床意义。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 6 月期间在保定市妇幼保健院接受治疗的 142 例龋齿患儿,根据龋失补指数 (DMFT) 分为重症组 ($n=46$) 和非重症组 ($n=96$);另取同期体检的 70 名无龋齿健康儿童作为对照组 ($n=70$)。检测并比较三组受试儿童唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平的差异,采用 Pearson 检验分析 TRPA1、NLRP3 表达水平与 DMFT 的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平对重症龋的诊断价值,采用单因素分析和多因素 logistic 分析探讨重症龋的影响因素。结果 三组唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平比较为:重症组>非重症组>对照组,差异均有统计学意义 ($F=75.482, 91.391, P<0.05$);重症组患儿唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平与 DMFT 呈正相关 ($r=0.351, 0.384, P<0.05$);唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平对重症龋具有诊断价值,截断值分别为 1.41 pg/mL、2.54 pg/mL,灵敏度分别为 76.09%、89.13%,特异度分别为 83.33%、82.29%;吃甜食频率 ≥ 2 次/d、唾液 TRPA1 表达水平 ≥ 1.41 pg/mL、唾液 NLRP3 表达水平 ≥ 2.54 pg/mL 是发生重症龋的危险因素,刷牙频率 ≥ 2 次/天、家长监督刷牙是发生重症龋的保护因素 ($P<0.05$)。结论 重症龋发病可能与 TRPA1、NLRP3 表达增加介导的生物学效应相关。

[关键词] 重症龋;瞬时电位受体离子通道 A1; Nod 样受体蛋白 3; 龋失补指数

Expression levels of TRPA1 and NLRP3 in the saliva of children with severe caries and its clinical significance

LI Jiao^{1*}, GUO Zhankun¹, WEI Peng¹, LI Xueli¹, LI Yan²

(1. Department of Stomatology, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000

2. Department of Internal Medicine, Jingxiu District Hospital, Baoding City, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression levels of transient receptor potential A1 (TRPA1) and Nod-like receptor 3 (NLRP3) in the saliva of children with severe caries and its clinical significance. **Methods** A total of 142 children with dental caries who were treated in Baoding Maternal and Child Health Hospital from January 2021 to June 2022 were selected and divided into two groups based on the decayed - missing - filled teeth (DMFT) index: a severe group ($n=46$) and a non-severe group ($n=96$). Additionally, another 70 healthy children without dental caries were chosen as the control group ($n=70$). The expression levels of TRPA1 and NLRP3 in the saliva were detected and compared among the three groups, and the correlation between TRPA1 and NLRP3 expression levels and DMFT was analyzed using the Pearson test. The expression levels of TRPA1 and NLRP3 in saliva were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curves to determine their value for severe caries. The influence factors of severe caries were analyzed by univariate analysis and multiple logistic analysis. **Results** The comparison of the expression levels of TRPA1 and NLRP3 in saliva among three groups were the severe group having > the non-severe group > the control

基金项目:保定市科技计划项目(2041ZF139)

作者单位 1. 保定市妇幼保健院口腔科,河北,保定 071000

2. 保定市竞秀区医院内科,河北,保定 071000

*通信作者:李姣, E-mail: 18332813620@163.com

group, with statistically significant ($F=75.482, 91.391, P<0.05$). The expression levels of TRPA1 and NLRP3 in the saliva of severe children were positively correlated with DMFT ($r=0.351, 0.384, P<0.05$). The expression levels of TRPA1 and NLRP3 in saliva had diagnostic value for severe caries, with cut-off values of 1.41 pg/mL and 2.54 pg/mL, respectively; the sensitivity was 76.09% for TRPA1 and 89.13% for NLRP3 while the specificity was 83.33% for TRPA1 and 82.29% for NLRP3. The risk factors associated with the development of severe caries included a frequency of eating sweets ≥ 2 times/day, an expression level of TRPA1 in saliva ≥ 1.41 pg/mL, and an expression level of NLRP3 in saliva ≥ 2.54 pg/mL ($P<0.05$). On the other hand, brushing teeth ≥ 2 times/day and parental supervision were identified as protective factors against the development of severe caries ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of severe caries may relate to the biological effect mediated by increased expression of TRPA1 and NLRP3.

[KEY WORDS] Severe caries; TRPA1; NLRP3; Decayed-mising- filled teeth index

龋齿是儿童常见的口腔疾病,表现为牙体组织进行性破坏并产生龋洞。龋齿的发生和进展是多因素共同作用的结果,不及时干预会导致侵蚀范围扩大、多个牙齿多个牙面同时受累,最终形成重症龋。重症龋严重影响患儿的学习和生活,也增加远期牙龈炎、牙髓炎等疾病的发生风险^[1-2]。因此,深入研究重症龋的相关生物学因素,对早期识别疾病发生风险、及时进行干预具有重要意义。相关的基础研究结果显示,瞬时电位受体离子通道(transient receptor potential, TRP)家族中的TRPA1以及Nod样受体(Nod like receptor, NLR)家族中的NLRP3参与龋齿的进展^[3-4]。为深入认识TRPA1、NLRP3在重症龋中的作用,本研究对重症龋患儿唾液TRPA1、NLRP3的表达水平及临床意义进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2021年1月至2022年6月期间在保定市妇幼保健院接受治疗的142例龋齿患儿作为研究对象,纳入标准:①符合龋齿诊断标准^[5];②年龄3~7岁;③未接受过龋齿相关治疗;④留取唾液标本;⑤临床资料完整。排除标准:①合并全身性疾病或先天性疾病;②佩戴牙齿矫正器的儿童;③不能配合本研究。根据龋齿严重程度^[5]将142例龋齿患儿分为重症组($n=46$)和非重症组($n=96$)。另取同期体检的70名无龋齿健康儿童作为对照组($n=70$)。三组间一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究获得医院伦理委员会批准,取得受试儿童监护人知情同意。

1.2 龋齿严重程度评价标准

评价口腔中发生龋病的牙数或者牙面数,计算龋失补指数(decayed - mising - filled teeth,

表1 三组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general information among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)
对照组	70	38/32	4.74±0.45	99.37±7.69	15.91±1.45
非重症组	96	47/39	4.88±0.51	100.85±8.68	16.04±1.52
重症组	46	26/20	4.80±0.58	99.71±8.91	16.13±1.49
χ^2/F 值		0.375	0.274	0.376	0.193
<i>P</i> 值		0.651	0.691	0.575	0.771

DMFT)^[5]=龋坏牙+失牙数+因龋填充牙齿, DMFT=0为无龋齿、DMFT<4为非重症龋齿、DMFT ≥ 4 为重症龋齿。

1.3 唾液样本收集及检测

收集唾液前所有受试者进行漱口、清洁口腔,而后将唾液约100 μ L收集于干燥无菌的试管内,常温下按照速度3 500 r/min、半径10 cm离心20 min,取上清液用于TRPA1和NLRP3检测。采用放射免疫法检测TRPA1和NLRP3的蛋白表达水平,所有实验均由同一名人员按照放射免疫法试剂盒(型号F00014、F00042,上海西唐生物科技有限公司)说明书完成。

1.4 龋齿患儿临床资料收集

根据龋齿患儿的病历信息收集以下资料:年龄、性别、吃甜食频率、开始刷牙时间、每天刷牙次数、使用含氟牙膏、家长监督刷牙,吃甜食频率分为<2次/天和 ≥ 2 次/天,开始刷牙年龄分为<3岁和 ≥ 3 岁,每天刷牙频率分为<2次和 ≥ 2 次,使用含氟牙膏和家长监督刷牙均分为否或是。

1.5 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,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、两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料以*n*(%)表示,组间比较采

用卡方检验；采用 Pearson 检验进行相关性分析；采用受试者工作特性曲线 (ROC) 分析唾液 TRPA1、NLRP3 对重症龋的诊断价值；采用多因素 logistic 逐步回归分析重症龋的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平比较

三组唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平比较为：重症组 > 非重症组 > 对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平比较
[($\bar{x} \pm s$), pg/mL]

Table 2 Comparison of TRPA1 and NLRP3 expression levels in saliva of subjects among the three groups
[($\bar{x} \pm s$), pg/mL]

组别	n	TRPA1	NLRP3
对照组	70	0.93±0.11	1.35±0.24
非重症组	96	1.22±0.41 ^a	2.27±0.56 ^a
重症组	46	1.71±0.41 ^{ab}	3.14±0.66 ^{ab}
χ^2/F 值		75.482	91.391
P 值		<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与非重症组比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 龋齿患儿唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平与 DMFT 的相关性

重症组龋齿患儿唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平与 DMFT 呈正相关 ($r = 0.351, 0.384, P < 0.05$)；非重症组龋齿患儿唾液 TRPA1、NLRP3 的表达水平与 DMFT 无明显相关性 ($P > 0.05$)。

2.3 唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平对重症龋的诊断价值

以龋齿患儿是否重症作为状态变量绘制 ROC 曲线，唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平诊断重症龋的曲线下面积分别为 0.850、0.864，两项指标诊断重症龋的截断值分别为 1.41 pg/mL、2.54 pg/mL，灵敏度分别为 76.09%、89.13%，特异度分别为 83.33%、82.29%。见表 3、图 1。

2.4 发生重症龋的单因素分析

重症组与非重症组患儿的年龄、性别、开始刷牙年龄、使用含氟牙膏比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；重症组患儿吃甜食频率 ≥ 2 次/天的比例及唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平高于非重症组，刷牙频率 ≥ 2 次/天、家长监督刷牙比例低于非重症组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 唾液 TRPA1、NLRP3 表达水平诊断重症龋的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of TRPA1 and NLRP3 expression levels in saliva for diagnosis of severe caries

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
TRPA1	0.850	0.786~0.913	1.41 pg/mL	76.09	83.33	<0.05
NLRP3	0.864	0.800~0.929	2.54 pg/mL	89.13	82.29	<0.05

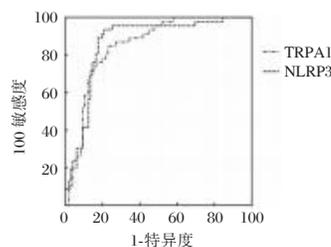


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

2.5 发生重症龋的多因素 logistic 回归分析

以重症龋为因变量 (非重症龋 = 0、重症龋 = 1)，以 2.4 单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量，采用逐步法进行多因素 logistic 回归分析，吃甜食频率 ≥ 2 次/天、唾液 TRPA1 表达水平 ≥ 1.41 pg/mL、唾液 NLRP3 表达水平 ≥ 2.54 pg/mL 是发生重症龋的危险因素，刷牙频率 ≥ 2 次/天、家长监督刷牙是发生重症龋的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 发生重症龋的单因素分析 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 4 Univariate analysis of severe caries
[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

因素	分类	重症组 (n=46)	非重症组 (n=96)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)		4.80±0.58	4.88±0.51		
性别	男	26 (56.52)	47 (48.97)	0.042	0.837
	女	20 (43.48)	39 (49.63)		
吃甜食频率	<2 次/天	18 (39.13)	60 (62.50)	6.860	0.009
	≥ 2 次/天	28 (60.87)	36 (37.50)		
开始刷牙年龄	<3 岁	16 (34.78)	38 (39.58)	0.304	0.581
	≥ 3 岁	30 (65.22)	58 (60.42)		
刷牙频率	<2 次/天	36 (78.26)	56 (58.33)	5.413	0.020
	≥ 2 次/天	10 (21.74)	40 (41.67)		
使用含氟牙膏	否	30 (65.22)	55 (57.29)	0.813	0.367
	是	16 (34.78)	41 (42.71)		
家长监督刷牙	否	31 (67.39)	39 (40.63)	8.914	0.003
	是	15 (32.61)	57 (59.37)		

3 讨论

儿童龋齿是影响儿童口腔健康的常见疾病，其是在多因素作用下出现乳牙牙体组织无机物脱矿、硬组织崩解并进行性破坏而产生龋洞。龋齿

表5 发生重症龋的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of severe caries

自变量	赋值	β 值	OR值	95% CI	Wald χ^2 值	P值
吃甜食频率	<2次/天=0, ≥2次/天=1	0.957	2.604	1.204~5.372	5.822	0.018
开始刷牙年龄	<3岁=0, ≥3岁=1	-0.395	0.674	0.425~0.851	6.382	0.013
刷牙频率	<2次/天=0, ≥2次=1/天	-0.412	0.662	0.491~0.839	5.238	0.025
家长监督刷牙	否=0, 是=1	-0.299	0.742	0.612~0.903	6.751	0.010
唾液 TRPA1	<1.41 pg/mL=0, ≥1.41 pg/mL=1	0.756	2.130	1.323~3.571	8.474	0.003
唾液 NLRP3	<2.54 pg/mL=0, ≥2.54 pg/mL=1	0.558	1.747	1.385~2.884	9.192	0.001

形成后如不能及时对导致龋齿形成的因素进行干预,会导致牙体组织破坏范围扩大、多个牙齿及多个牙面同时受累,进而形成重症龋。重症龋的临床危害大,不仅直接影响咀嚼功能、不利于恒牙和颌面发育,还会增加远期牙龈炎、牙髓炎的发生风险,严重影响患儿身心健康^[6-7]。目前,对龋齿特别是重症龋分子生物学机制的认识不足极大地限制了疾病的早期识别及靶向治疗。

乳牙牙体矿化程度低、硬组织薄、抗酸力弱是导致龋齿形成的内在因素,儿童喜食甜食、刷牙习惯不正确或效果不佳等是导致龋齿形成的外在因素,在两方面因素共同作用下,致龋微生物大量繁殖、酸性代谢产物大量形成并最终导致牙体组织破坏,产生龋洞^[8-9]。国内外重症龋相关的临床研究结果显示:吃甜食频率高、刷牙次数不足、家长口腔健康意识不足均会增加重症龋的风险^[10-12]。本研究中,吃甜食频率≥2次/天是发生重症龋的危险因素,而刷牙频率≥2次/天、家长监督刷牙是发生重症龋的保护因素,与既往重症龋相关因素的研究结果^[10-12]基本吻合。以上研究结果主要反映重症龋发病的外在因素,未能从内在因素认识重症龋的发病。

致龋微生物大量繁殖是导致龋齿形成的重要生物学因素,致龋微生物能够作为上游生物学信号引起下游信号通路活化,进而导致炎症反应、氧化应激反应激活以及免疫紊乱,最终造成牙体组织损害^[13-14]。TRP家族和NLR家族在识别微生物、调控生物信号转导中发挥重要作用。TRPA1和TRPV1是TRP家族的重要成员,一项基础研究^[3]证实TRPA1在龋齿形成中起促进作用,而TRPV1不发挥作用;NLRP1、NLRP3、NLRC4是NLR家族的重要成员,一项基础研究^[15]证实NLRP1、NLRC4不参与龋齿形成,另一项基础研究证实^[4]NLRP3参与龋齿形成。本研究中,重症龋和非重症龋患儿唾液中TRPA1和NLRP3的表达水平均较对照

组增加且重症龋患儿中上述表达增加更显著,与既往相关基础研究的结果一致^[4,15],提示TRPA1和NLRP3高表达与重症龋的发病相关。

TRPA1为钙离子依赖性通道,微生物感染后炎症介质和氧化应激产物的释放能够刺激TRPA1表达,进而在牙组织、关节软骨组织等损伤中起促进或加重作用^[16]。NLRP3为模式识别受体,识别微生物等病原模式分子后使下游炎症小体活化,进而激活炎症反应及细胞焦亡,进而在牙组织、心肌组织等损伤中起促进或加重作用^[17]。本研究结果提示TRPA1和NLRP3高表达可能通过激活炎症反应、氧化应激反应等方式导致重症龋的进展。进一步通过ROC曲线分析及影响因素分析可知:唾液中TRPA1和NLRP3的表达水平对重症龋具有诊断价值,TRPA1和NLRP3高表达是发生重症龋的危险因素。

综上所述,重症龋患儿唾液中TRPA1、NLRP3表达增加,重症龋发病可能与TRPA1、NLRP3表达增加介导的生物学效应相关,这可为今后临床重症龋新的防治靶点研发提供依据。

参考文献

- [1] Ge X, Lyu X, Zhou Z, et al. Caesarean-section delivery and caries risk of 3-year-old Chinese children: a retrospective cohort study[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 373.
- [2] Guerreiro E, Botelho J, Machado V, et al. Caries Experience and Risk Indicators in a Portuguese Population: A Cross-Sectional Study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 2511-2511.
- [3] Wichaidit A, Patinotham N, Nukaeow K, et al. Upregulation of Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) but not Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) during primary tooth carious progression [J]. J oral biosci, 2022, 65(1): 24-30.
- [4] Al Natour B, Lundy FT, About I, et al. Regulation of caries induced pulp inflammation by NLRP3 inflammasome: A laboratory based investigation[J]. Internat Endod J, 2022, 56(2): 193-202.

(下转第1850页)

肾小管 HBV 抗原阳性表达与 HBV 相关性肾炎预后的关系

罗志立¹ 周红梅¹ 乐丽¹ 林利容^{2*}

[摘要] **目的** 探讨肾小管乙型肝炎病毒(HBV)抗原阳性表达与乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-GN)患者预后的关系。**方法** 选择2019年6月至2022年6月重庆市忠县人民医院及重庆医科大学附属第三医院收治的HBV-GN患者96例,行肾脏病理检查、血清学指标和HBV-DNA载量检测,根据肾小管中HBV抗原表达分为阳性组51例、阴性组45例,并根据患者是否发生主要终点事件和(或)次要终点事件判定预后,将患者分为预后不良组和预后良好组。采用logistics回归模型分析影响HBV-GN预后的因素。**结果** 阳性组肾功能损害和血清HBsAg、HBeAg阳性比例及血肌酐水平均高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良者共16例,阳性组预后不良率25.64%,高于阴性组的5.71%,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良者肾功能损害和血清HBsAg、HBeAg阳性比例高于预后良好者,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良与预后良好者的HBV-DNA低度、中度和高度复制比例比较差异有统计学意义($P<0.05$);肾功能损害、血清HBsAg阳性、血清HBeAg阳性、高水平Scr、肾小管HBV抗原阳性、HBV-DNA高度复制是HBV-GN预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论** 肾小管HBV抗原阳性表达的HBV-GN患者肾功能损害更严重,存在更高预后不良风险。

[关键词] 肾小管;乙型肝炎病毒抗原;乙肝病毒相关性肾炎

Relationship between positive expression of renal tubule HBV antigen and prognosis of HBV-associated glomerulonephritis

LUO Zhili¹, ZHOU Hongmei¹, LE Li¹, LIN Lirong^{2*}

(1. Department of Renal Immunoendocrine, Zhongxian People's Hospital, Chongqing, China, 404300; 2. Department of Nephrology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China, 401120)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between positive expression of renal tubule hepatitis B virus (HBV) antigen and prognosis of patients with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis (HBV-GN). **Methods** Totally 96 patients with HBV-GN in Chongqing Zhongxian People's Hospital and the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University were selected between June 2019 and June 2022. Renal pathological examination, serological indicator detection and HBV-DNA load detection were performed. The patients were divided into the positive group (51 cases) and the negative group (45 cases) according to the HBV antigen expression in renal tubule, and patients with ineffective treatment or death, doubled serum creatinine and end-stage renal disease are judged to have poor prognosis, and logistics regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of HBV-GN. **Results** The proportions of renal impairment, serum positive HBsAg and serum positive HBeAg and serum creatinine level in the positive group were higher than those in the negative group ($P<0.05$). There were 16 cases of poor prognosis. The poor prognosis rate in the

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2021MSXM1236)

作者单位:1. 重庆市忠县人民医院肾脏免疫内分泌科,重庆 404300

2. 重庆医科大学附属第三医院肾内科,重庆 401120

*通信作者:林利容, E-mail:linlirongxyz@sina.com

positive group was higher than that in the negative group (25.64% vs 5.71%) ($P<0.05$). The proportions of renal impairment, serum positive HBsAg and serum positive HBeAg of patients with poor prognosis were higher than those of patients with good prognosis ($P<0.05$). There were significant differences in the proportions of HBV-DNA low replication, moderate replication, and high replication between patients with poor prognosis and patients with good prognosis ($P<0.05$). Renal impairment, serum positive HBsAg, serum positive HBeAg, high-level Scr, positive expression of HBV antigen in renal tubules and high HBV-DNA replication were risk factors for poor prognosis of HBV-GN ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with HBV-GN and positive expression of HBV antigen in renal tubules may have more serious renal impairment and higher risk of poor prognosis.

[KEY WORDS] Renal tubules; HBV; HBV-GN

乙型肝炎病毒相关性肾炎(hepatitis B virus-associated glomerulonephritis, HBV-GN)是由乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)直接或间接诱发肾小球损伤的疾病,在我国继发性肾小球疾病中的发病率占16.6%~32.0%^[1]。HBV-GN的发病机制目前尚不清楚,临床中部分患者肾检可观察到乙肝表面抗原(Hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎核心抗原(Hepatitis B core antigen, HBeAg)在肾组织的沉积^[2]。HBV抗原可沉积在肾小球,也可沉积在肾小管,持续沉积在肾小管会吸引炎症细胞的浸润,从而促使肾小管的重塑化和纤维化发展^[3],并不利于患者预后。目前已有报道^[4-5]显示,HBV抗原在肾小管沉积后阳性表达与患者部分临床特征及预后有关,但仍需更多研究验证。本研究将探讨HBV抗原阳性表达与HBV-GN患者预后的关系,为临床诊疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年6月至2022年6月重庆市忠县人民医院及重庆医科大学附属第三医院收治的HBV-GN患者96例,男63例,女33例;年龄36~65(40.16±10.82)岁;病程2~76个月,中位数8.2个月。入选对象符合HBV-GN诊断标准^[6],根据肾小管中HBV抗原表达分为阳性组51例、阴性组45例。纳入标准:年龄18~65岁;入组前未接受抗HBV、糖皮质激素治疗。排除标准:有肾脏移植手术史;合并严重心脑血管疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病等影响生存期的重疾;合并其他肝炎病毒感染。研究患者均签署知情同意书,研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 血液分析

采用全自动血液细胞分析仪(BC-6800,迈瑞医

疗)检测血常规,采用全自动生化分析仪检测血脂指标、肝功能指标、肾功能指标(试剂盒:四川沃文特生物技术有限公司);采用酶联免疫吸附法(试剂盒:上海实业科华生物技术有限公司)检测血清HBsAg、HBcAg、HBeAg;采用荧光定量PCR法(试剂盒:广州蓝星生物科技开发有限公司)测量HBV-DNA载量,<10³拷贝/mL为低度复制,10³~10⁵拷贝/mL为中度复制,>10⁵拷贝/mL为高度复制^[6]。

1.3 肾组织病理学检查

经皮肾穿刺获取患者肾组织进行检查。光镜:石蜡包埋,切片厚2 μm,常规HE和PAS及PASM染色,镜下观察肾组织形态、病变特点及程度;电镜:肾活检样本都含有肾小球≥1个,镜下观察肾组织超微结构变化;免疫荧光:间接免疫荧光法,冰冻切片,切片厚5.0 μm,常规干燥,4℃丙酮固定10 min, PBS清洗,山羊血清封闭,室温放置20 min,以滤纸从组织边缘吸取封闭液,加未标记一抗,37℃孵育30 min, PBS清洗,加荧光素标记二抗,37℃孵育30 min, PBS清洗,甘油封片,荧光显微镜下观察HBV抗原、免疫球蛋白和补体等在肾脏中的沉积部位和HBV抗原表达荧光强度。免疫荧光检查中一抗、二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.4 治疗方法

患者完成各项检查后,予拉米夫定[吉斯凯(苏州)制药有限公司,国药准字H20030581]100 mg口服,1次/d;阿德福韦酯胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字H20080031)10 mg口服,1次/d。持续用药12个月以上。

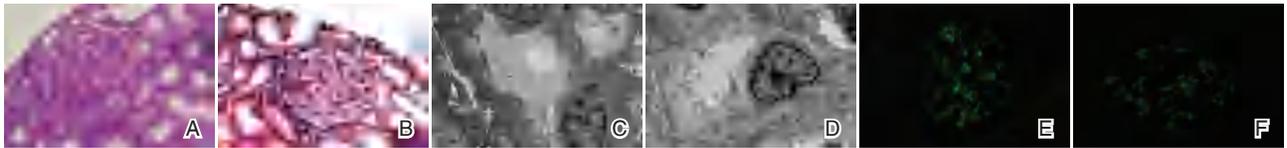
1.5 预后判断及相关指标界定

预后不良^[7]:①主要终点事件:治疗无效,标准为治疗12个月时24 h尿蛋白排泄量较基线水平下降<50%;②次要终点事件:死亡;血肌酐翻倍;终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD),即肾小球滤过率估算值(estimated glomerular filtra-

tion rate, eGFR) <15 mL/(min \cdot 1.73 m 2)或开始长期肾脏替代治疗或行移植治疗。肾功能损害: eGFR <60 mL/(min \cdot 1.73 m 2)。根据患者是否发生主要终点事件和(或)次要终点事件判定预后,将患者分为预后不良组和预后良好组。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件处理和分析,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,采取 logistic 逐步回归分析影响 HBV-GN 患者预后的危险因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。



注:A为PAS $\times 400$,肾小球体积增大,基底膜增厚,内皮增殖;B为PAS $\times 400$,肾小球体积增大,基底膜增厚,上皮嗜复红物质沉积;C为电镜 $\times 2500$,系膜细胞及系膜基质增加,肾小球基底膜增厚,系膜区及基底膜内可见电子致密物;D为电镜 $\times 3000$,系膜区及基底膜内可见电子致密物;E为IH $\times 400$,HBsAg沿肾小球基底膜颗粒样沉积;F为IH $\times 400$,HBcAg沿肾小球基底膜颗粒样沉积。

图1 HBV-GN患者肾组织病理学检查图示

Table 1 Renal histopathological examination in patients with HBV-GN

2.2 两组临床资料比较

阳性组肾功能损害、血清 HBsAg 及 HBeAg 阳性比例均高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组预后不良率比较

96例患者预后不良16例,阳性组预后不良率高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后患者临床资料比较

预后不良者肾功能损害、HBsAg 阳性、HBeAg 阳性比例及 Scr 水平高于预后良好者,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良者 HBV-DNA 低度、中度和高度复制比例与预后良好者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 影响 HBV-GN 患者预后的 logistics 分析

存在肾功能损害、HBsAg 阳性、HBeAg 阳性、高水平 Scr、肾小管 HBV 抗原阳性、HBV-DNA 高度复制是 HBV-GN 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

HBV-GN 是免疫介导为主并由遗传、社会、环境等多种因素参与的肾实质性损伤,临床多表现为进行性肾功能不全和肾病综合征,病情轻重不一,治疗以抗病毒治疗和免疫抑制治疗为主^[8]。HBV-GN

2 结果

2.1 患者肾小管 HBV 抗原阳性表达情况

96例患者 HBV 抗原阳性表达以 HBsAg 为主,阳性组患者肾小管中 HBsAg 阳性表达,其中6例合并 HBcAg 阳性;阴性组患者肾小管中 HBV 抗原阴性表达,在肾小球系膜区、肾间质或肾小管上皮细胞等部位 HBV 抗原阳性表达,其中单纯 HBsAg 阳性38例,单纯 HBcAg 阳性3例,HBsAg 合并 HBcAg 阳性4例。见图1。

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

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	阳性组 (<i>n</i> =51)	阴性组 (<i>n</i> =45)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别			0.374	0.541
男	38(74.51)	31(68.89)		
女	13(25.49)	14(31.11)		
年龄(岁)	39.82 \pm 9.67	40.54 \pm 10.13	0.361	0.719
临床表现				
肾病综合征	33(64.71)	30(66.67)	0.041	0.840
慢性肾炎	27(52.94)	22(48.89)	0.157	0.692
肾功能损害	38(74.51)	17(37.78)	13.182	<0.001
高血压	16(31.37)	10(22.22)		
实验室指标				
Hb(g/L)	139.42 \pm 19.81	142.13 \pm 18.27	0.702	0.484
24 h-UP(g)	3.71 \pm 2.14	3.53 \pm 2.36	0.420	0.676
ALB(g/L)	31.54 \pm 9.86	32.36 \pm 9.19	0.425	0.672
TG(mmol/L)	1.46 \pm 0.78	1.61 \pm 0.84	0.920	0.360
TC(mmol/L)	6.79 \pm 2.84	7.16 \pm 3.21	0.608	0.544
LDL(mmol/L)	4.66 \pm 2.32	4.79 \pm 2.54	0.266	0.791
SUA(μ mol/L)	402.63 \pm 98.75	394.28 \pm 93.67	0.429	0.669
Scr(μ mol/L)	132.84 \pm 18.76	125.68 \pm 22.34	1.794	0.086
HBV血清学				
HBsAg 阳性	44(86.27)	16(46.67)	26.239	<0.001
HBeAg 阳性	42(82.35)	12(33.33)	30.124	<0.001
HBV-DNA 载量 (拷贝/mL)	5.63 \pm 1.32	5.71 \pm 1.26	0.306	0.760

的发生发展与 HBV 抗原密切相关,HBV 抗原可与相应抗体结合成为免疫复合物循环至肾小球或肾

表2 两组预后不良率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of poor prognosis rate between the two groups [n(%)]

组别	n	肌酐翻倍	ESRD	死亡	预后不良合计
阳性组	51	3(5.88)	9(17.65)	1(1.96)	13(25.49)
阴性组	45	1(2.22)	2(4.44)	0(0.00)	3(6.67)
χ^2 值					6.099
P值					0.014

表3 不同预后患者临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Comparison of clinical data of patients with different prognoses [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目	预后不良 (n=16)	预后良好 (n=80)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	10(62.50)	59(73.75)	0.835	0.361
女	6(37.50)	21(26.25)		
年龄	41.05±7.21	39.98±11.23	0.365	0.716
临床表现				
肾病综合征	9(56.25)	54(67.50)	0.748	0.387
慢性肾炎	8(50.00)	41(51.25)	0.008	0.927
肾功能损害	15(93.75)	40(50.00)	10.430	0.001
高血压	5(31.25)	21(26.25)	0.169	0.681
实验室指标				
Hb(g/L)	136.24±16.78	141.58±22.42	0.902	0.369
24 h-UP(g)	3.15±1.21	3.72±1.93	1.135	0.259
ALB(g/L)	30.64±8.64	32.18±10.23	0.563	0.757
TG(mmol/L)	1.28±0.75	1.58±0.83	1.340	0.184
TC(mmol/L)	6.68±2.21	7.02±2.66	0.479	0.633
LDL(mmol/L)	4.88±1.67	4.69±1.84	0.382	0.703
SUA(μ mol/l)	422.15±102.52	394.03±98.77	1.033	0.304
Scr(μ mol/l)	179.95±88.48	119.39±52.38	3.709	<0.001
HBV血清学				
HBsAg 阳性	16(100.0)	49(61.25)	9.157	0.002
HBeAg 阳性	15(93.75)	42(52.50)	9.406	0.002
HBV-DNA 载量				
低度复制	0(0.00)	20(25.00)	16.740	<0.001
中度复制	5(31.25)	44(55.00)		
高度复制	11(68.75)	16(20.00)		

小管上沉积,进而直接攻击肾组织、引起机体免疫功能失衡,导致HBV-GN的发生与病情的加重^[9]。已有研究^[10]显示,HBV抗原持续在肾小管上皮细胞表达会增加肾病患者加速进展至ESRD的风险,目

前关于HBV抗原在肾小管上表达情况的研究集中于分析阳性表达与阴性表达患者临床特征、病理表现差异,也有部分研究探讨其对于患者机体功能、预后的影响情况,但仍需更多研究验证^[11]。

HBV攻击损害肾脏可导致肾小球病变和肾小管病变。HBV抗原可通过肾小管上皮细胞作为靶细胞,直接感染肾脏并沉积在肾小管原位感染复制,损害肾功能;并可通过免疫损伤机制,在机体通过固有免疫对抗HBV时造成机体免疫损伤,影响机体免疫功能^[12]。此外,HBV抗原能以肾小管上皮细胞为主要宿主细胞进行原位转录、复制,诱导肾小管上皮细胞凋亡,引起肾小管免疫微环境紊乱,从而介导肾小管的损伤;还可通过肾小管上皮充质转分化、肾小管上皮细胞凋亡等机制引起肾小管间质纤维化。肾脏病进展中,肾小管间质病变可独立于肾小球病变,并可通过多种病理生理学机制加剧肾小球病变,促进病情发展最终导致ESRD,影响患者预后^[13]。本研究结果显示,阳性组患者肾功能损害、HBsAg阳性、HBeAg阳性的比例均高于阴性组,说明肾小管HBV抗原阳性表达的HBV-GN患者肾功能损害情况更为严重。血清HBsAg阳性、HBeAg阳性表达率增加,这是因为肾小管HBV抗原阳性表达意味着HBV抗原沉积于肾小管,导致肾小管损伤,加重了肝功能损害。也有研究^[14]显示,HBV-GN患者中超过50%均存在肾小球HBsAg和HBcAg阳性表达,且肾功能损伤较阴性者更明显,与本研究结果类似。本研究结果说明肾小管HBV抗原阳性表达的HBV-GN患者预后更差,与既往研究^[15]结果类似。多因素logistics回归分析发现,存在肾功能损害、HBsAg阳性、HBeAg阳性、高水平Scr、肾小管HBV抗原阳性、HBV-DNA高度复制是HBV-GN患者预后不良的危险因素,提示若HBV-GN患者存在肾功能损害,肾小管HBV抗原阳性表达、高

表4 影响HBV-GN患者预后的logistics分析

Table 4 Logistics analysis of multiple factors affecting the prognosis of HBV-GN patients

项目	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
肾功能损害	存在=1;不存在=0	0.89	0.34	6.77	2.44(1.25~4.76)	<0.001
Scr水平	>133 μ mol/l=1; \leq 133 μ mol/l=0	0.38	0.14	7.81	1.462(1.12~1.91)	<0.001
血清HBsAg	阳性=1;阴性=0	0.54	0.18	8.77	1.71(1.20~2.45)	<0.001
血清HBeAg	阳性=1;阴性=0	1.13	0.42	7.11	3.09(1.35~7.08)	<0.001
肾小管HBV抗原	阳性=1;阴性=0	0.81	0.27	9.00	2.25(1.32~3.82)	<0.001
HBV-DNA复制情况	高度复制=1;低和中度复制=0	0.98	0.31	9.99	2.66(1.45~4.89)	<0.001

体外诊断技术在原发不明肿瘤诊断中的应用与展望

包雯

[摘要] 原发不明肿瘤(CUP)是一类经过全面检查仍未找到组织起源的转移性肿瘤。CUP具有强侵袭性,易发生早期转移和预后不佳等特点。随着体外诊断技术的发展,肿瘤组织起源基因检测可准确判断肿瘤的原发灶,有助于优化CUP患者的治疗方案和改善预后。本文就体外诊断技术在CUP诊断中的应用与展望进行综述。

[关键词] 原发不明肿瘤;组织起源;基因表达谱;体外诊断

Application and prospect of the in vitro diagnostic techniques in the diagnosis of cancer of unknown primary

BAO Wen

(Center For Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing, China, 100081)

[ABSTRACT] Cancer of unknown primary (CUP) is a metastatic tumor with an unidentifiable tissue of origin after a comprehensive examination. CUP has the characteristics of strong invasiveness, prone to early metastasis, and poor prognosis. With the development of in vitro diagnostic technology, tumor tissue of origin tests could accurately determine the primary site of the tumor, which is helpful to optimize the treatment options and improve the prognosis. This review presents the application and the prospect of in vitro diagnostic technology in the diagnosis of CUP.

[KEY WORDS] Cancer of Unknown Primary; Tissue of Origin; Gene Expression Profiling; In Vitro Diagnosis

原发不明肿瘤(cancer of unknown primary, CUP)是一类经过全面检查仍未找到组织起源的转移性肿瘤。随着病理学和影像学的发展,CUP的发病率在过去几十年间逐渐下降到目前所有新发肿瘤的3%~5%,并随着年龄的增长而显著增加,中位发病年龄为65岁,并在80岁达到高峰^[1]。基于临床检查和病理评估,约15%~20%的CUP患者预后较好,可根据推测的肿瘤类型进行针对性化疗,部分患者存在治愈可能;而80~85%的CUP患者预后不佳,仅能接受铂类、紫杉醇和吉西他滨为基础的的经验性化疗^[2]。随着体外诊断技术的发展,基于基因组、转录组和表观遗传学来判断肿瘤的组织起源为CUP患者的精准诊断带来希望。本

文对CUP的诊断方法、肿瘤组织起源基因检测以及相关体外诊断试剂上市情况进行阐述,并初步展望相关产品的临床应用对于优化治疗方案及卫生经济学的潜在影响。

1 CUP的诊断

CUP的诊断应基于完整的病史询问、全面的体格检查、基本实验室检查、影像学检查和临床导向的内镜检查等进行。在临床诊治中,Shao等^[3]发现前哨淋巴结理论对于识别CUP的原发灶具有潜在价值;Zhu等^[4]则发现原发肿瘤更容易发生在通过椎静脉丛播散的孤立性骨转移附近。正电子发射计算机断层显像(positron emission tomogra-

phy-computed tomography, PET-CT)检查对于CUP患者的诊治至关重要,一项荟萃分析纳入共2 795名经过PET-CT检查的CUP患者,共发现35%患者的管理发生改变,包括22%的患者发现了原发灶和13%的患者发现了其他转移部位^[5]。此外,Sivakumaran等^[6]发现基于PET-CT发现原发灶的CUP患者,其中位总生存期(overall survival, OS)显著优于未找到原发灶的患者(25.4 vs. 9.1个月)。

病理诊断是CUP诊断的金标准,包括形态学检查和免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测,可提供肿瘤谱系、细胞类型和病理学诊断等信息^[2]。IHC通常先采用谱系特异性标志物如AE1/AE3、HMB45、LCA和Vimentin等确定肿瘤谱系(包括癌、肉瘤、淋巴瘤、黑色素瘤等);进而采用器官特异性标志物辅助诊断肿瘤的组织起源,并将检测结果与影像学、临床诊断意见相结合,为CUP患者选择适合的治疗方案提供支持^[7]。然而,在临床实践中,取材不充分、肿瘤异质性、影响组织抗原性差异的因素及观察者主观判读差异等多种因素会造成IHC结果的偏倚,目前CUP的诊断尚存诸多挑战。

既往研究表明,不同组织起源的肿瘤具有特异性的、与其起源组织相似的分子特征(基因突变、基因表达、DNA甲基化等),通过分析肿瘤分子特征可鉴别其肿瘤类型。Penson等^[8]采用下一代测序(Next Generation Sequence, NGS)技术分析肿瘤的基因组变异来鉴别22种肿瘤类型,总体准确率为74.1%;临床验证中为67.4%的CUP患者预测了可能的组织起源。Hidetoshi等^[9]采用NGS技术同时分析111例CUP患者的转录组和基因组,通过转录组模型预测患者的组织起源,并结合基因组变异情况进行器官特异性治疗。结果表明根据组织起源结合基因组变异进行靶向治疗,有助于改善CUP患者的预后。Moran等^[10]提示肿瘤DNA甲基化特征可用于鉴别组织起源,在216例CUP患者中的总体准确率为87%。Weipert等^[11]采用液体活检分析了2022例CUP患者血液中的循环游离DNA,发现20.7%的患者携带临床意义明确的突变,9.5%的患者携带具有潜在临床价值的突变,提示液体活检可用于评估CUP患者的基因组变异,指导靶向药物治疗。

2 肿瘤组织起源基因检测

随着肿瘤诊疗迈入精准医学时代,多组学分

析在肿瘤溯源中展现出良好的应用潜力。基于NGS技术的基因突变、甲基化分析以及液体活检用于肿瘤溯源仍处于技术开发和临床验证阶段。而基于实时荧光PCR(real-time PCR, RT-PCR)或微阵列平台的基因表达谱(gene expression profiling, GEP)检测则凭借着成熟可靠的检测方法、简单便捷的实验操作成为当前应用最为广泛的肿瘤溯源方法。多项研究报道GEP检测适用于福尔马林固定石蜡包埋(formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE)组织标本,鉴别肿瘤组织起源的准确率为85%~94.4%^[12-14],显示出较好的临床应用价值。中国抗癌协会2022年发布的《中国肿瘤整合诊治指南》^[15]提出对于多原发和原发不明肿瘤,推荐采用IHC和GEP来确定肿瘤组织起源。下文就境内外临床应用较为广泛的肿瘤组织起源基因检测进行概述。

2.1 Canhelp-Origin

Canhelp-Origin(90基因表达谱检测)是一种基于中国患者人群开发的体外诊断方法,通过检测FFPE肿瘤样本中90个特征基因的表达模式来判断14种常见肿瘤类型^[16]。多中心回顾性研究结果显示在已知原发灶的323例原发性肿瘤和286例转移性肿瘤中,Canhelp-Origin的判读准确率分别为90.4%(292/323, 95% CI: 87%~93%)和89.2%(255/286, 95% CI: 85%~92%)。同时,该研究纳入了141例真实世界的CUP患者,Canhelp-Origin通过辅助诊断肿瘤的组织起源,为82.3%(116/141)的患者获得器官特异性治疗提供支持^[16]。随后的一项盲法、多中心临床试验纳入三家中心单位共1 417例FFPE组织样本,包括694例低分化或未分化肿瘤。研究结果显示Canhelp-Origin的总体准确率为94.4%(1 338/1 417, 95% CI: 93%~96%),在低分化或未分化肿瘤中的判读准确率为94.5%(656/694)^[14]。此外,多项回顾性研究评估了Canhelp-Origin在多原发恶性肿瘤、脑转移性肿瘤、肝转移性肿瘤和三阴性乳腺癌中的分析性能,发现Canhelp-Origin在多种诊断困难肿瘤的原发灶溯源中具有良好的临床应用价值,总体准确性为92.0%~97.4%^[14]。

国内两项病例报道采用Canhelp-Origin对CUP患者进行原发灶溯源,患者获益于基于组织起源的针对性治疗,证实了Canhelp-Origin在CUP患者溯源诊断和临床治疗中的潜在价值^[17-18]。然而,目前尚无前瞻性随机对照临床研究结果证实根据

Canhelp-Origin 结果对 CUP 患者进行器官特异性治疗与经验性化疗相比可以改善预后。一项前瞻性随机对照研究(NCT03278600)正在国内开展,以进一步评估基于 Canhelp-Origin 判断肿瘤类型并采取器官特异性治疗是否优于传统的经验性治疗。

2.2 CancerTYPE ID

CancerTYPE ID(92 基因表达谱检测)是一种基于美国患者人群开发的体外诊断方法。该检测基于 RT-PCR 方法分析肿瘤样本中 87 个差异表达基因和 5 个内参基因,用于鉴别 30 类肿瘤^[19]。在多中心临床验证中,对 790 例 FFPE 肿瘤样本进行 CancerTYPE ID 分析,总体灵敏度为 87%(95%CI: 84%~89%),鉴别肿瘤亚型的灵敏度为 82%(95%CI: 79%~85%)。同时,研究发现在转移性、低分化或有限组织样本的肿瘤中,CancerTYPE ID 的性能没有显著降低^[20]。一项前瞻性的盲法研究比较了 CancerTYPE ID 与 IHC 的准确性,在 122 例已知原发灶的低分化肿瘤中同时进行 IHC 和 CancerTYPE ID 来鉴定肿瘤类型。CancerTYPE ID 的准确率为 79%(96/122;95%CI: 71%~85%),而 IHC 的准确率为 69%(84/122;95%CI: 60%~76%),两者差异有统计学意义($P=0.019$)^[21]。

一项多中心、前瞻性 II 期临床试验招募了 289 例 CUP 患者,评估基于 CancerTYPE ID 指导 CUP 患者进行器官特异性治疗的临床疗效,并与既往研究的 OS 进行对比。共有 194 例患者接受了 CancerTYPE ID 指导下的治疗,中位 OS 为 12.5 个月(95%CI: 9.1~15.4 个月),其中对治疗敏感的肿瘤类型患者的中位 OS 显著优于治疗耐药的肿瘤类型患者(13.4 vs. 7.6 个月, $P=0.04$)^[22]。为了进一步确定 CancerTYPE ID 对于临床治疗决策的影响,一项多中心前瞻性的观察性研究评估了 203 例采用 CancerTYPE ID 并接受后续治疗的 CUP 患者,检测结果共改变了 47% 的患者的原有治疗方案,支持在 CUP 患者的诊疗中应充分考虑其组织起源^[23]。临床实践中,CancerTYPE ID 通过准确溯源并指导个体化治疗,降低了经验性治疗的患者比例,提升了 CUP 患者的生存率。成本效益分析显示其增量成本效益比为 50 273 美元每质量调整生命年,低于 100 000 美元每质量调整生命年的社会意愿支付阈值,具有良好的成本效益^[24]。

2.3 Tissue-of-Origin

Tissue-of-Origin(2 000 基因表达谱检测)也是

一种基于美国患者人群开发的体外诊断方法。该检测通过微阵列检测肿瘤样本中 2 000 个基因的表达水平来区分 15 种肿瘤类型。一项多中心临床研究共纳入 547 例转移性、低分化或未分化的冰冻组织样本,Tissue-of-Origin 结果与参考诊断比较后的总体灵敏度为 87.8%(480/547,95%CI: 84.7%~90.4%)^[25]。随后,在 462 例明确诊断的转移性、低分化或未分化的 FFPE 样本中进行验证,总体准确率为 88.5%(409/462,95%CI: 85.3%~91.3%)^[26]。同时,在三个独立实验室进行的重复性验证中,一致性为 89.3%(133/149)^[26]。为了比较 Tissue-of-Origin 和 IHC 的肿瘤溯源性能,一项盲法、多中心、前瞻性研究将 166 例 FFPE 转移性肿瘤样本分别交由病理医生进行 IHC 和 Tissue-of-Origin 分析,结果提示 Tissue-of-Origin 和参考诊断的一致性为 89.2%,优于 IHC 的 83.3%。在低分化或未分化肿瘤中,Tissue-of-Origin 的准确率则显著优于 IHC(94.1% vs. 79.1%, $P=0.016$)^[27]。此外,Hannouf 等^[28]发现 Tissue-of-Origin 在 CUP 的临床管理中具有良好的成本效益,与传统的临床实践相比,基于 Tissue-of-Origin 的治疗策略,增量成本效益比为 44 151 美元每质量调整生命年。

3 肿瘤组织起源基因检测试剂上市概况

目前,境内外共有两款肿瘤组织起源基因检测试剂获批上市,见表 1。基于微阵列平台的 Tissue-of-Origin 于 2010 年获得美国食品药品监督管理局批准上市。中国国家药品监督管理局于 2022 年批准了基于 RT-PCR 平台的 Canhelp-Origin,用于判别分化程度较差或疑似转移的实体肿瘤的组织起源。

表 1 肿瘤组织起源基因检测试剂获批概况

Table 1 Overview of Approved Tissue of Origin Test

产品名称	批准国家	技术平台	基因数目	肿瘤类型	准确率(%)
Canhelp-Origin	中国	RT-PCR	90	14	90.9
Tissue-of-Origin	美国	微阵列	2 000	15	88.5

4 展望

CUP 的治疗主要有两种策略,一种是统一方案的标准经验性治疗,另一种是根据最有可能的原发部位来进行器官特异性治疗。传统临床诊疗中,根据临床及病理特征仅能区分约 20% 预后良好

的患者并根据推测的肿瘤类型进行治疗,大多数患者仍无法获益于传统的经验性治疗,预后较差。

尽管目前尚缺少最高级别的临床证据支持器官特异性治疗相较于传统的标准经验性治疗有更好的临床疗效,但是多项非随机临床研究数据显示,采用GEP预测CUP患者的肿瘤组织起源并用于指导患者的后续治疗能显著改善CUP患者的预后,尤其是罹患对治疗敏感类型肿瘤的患者。同时,多项卫生经济学研究提示肿瘤组织起源检测具有良好的成本效益,将该项检测纳入CUP患者的临床诊疗从而对患者进行合理分层,有助于减少误诊、提高生存率和改善生活质量。

随着Canhelp-Origin在中国的上市,预计超过80%的CUP病例将通过分析GEP找到原发部位,并根据检测结果进行精准治疗。准确判断肿瘤类型并采取器官特异性治疗是否优于传统的经验性治疗有赖于正在开展的一项前瞻性、随机对照临床研究(NCT03278600)。在未来,随着更多临床证据的积累,期待分子检测指导下的个体化治疗将逐步改变目前经验性治疗的格局。

参考文献

- [1] Rassy E, Pavlidis N. The currently declining incidence of cancer of unknown primary [J]. *Cancer Epidemiol*, 2019, 61: 139-41.
- [2] Rassy E, Pavlidis N. Progress in refining the clinical management of cancer of unknown primary in the molecular era [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 541-554.
- [3] Shao Y, Liu X, Hu S, et al. Sentinel node theory helps tracking of primary lesions of cancers of unknown primary [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20: 639.
- [4] Zhu M, Liu X, Qu Y, et al. Bone metastasis pattern of cancer patients with bone metastasis but no visceral metastasis [J]. *J Bone Oncol*, 2019, 15: 100219.
- [5] Woo S, Becker AS, Do RKG, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography on management of cancer of unknown primary: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 159: 60-77.
- [6] Sivakumaran T, Cardin A, Callahan J, et al. Evaluating the utility of fluorine-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG)-positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scan in cancer of unknown primary [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: 3062-3062.
- [7] Greco FA, Lenington WJ, Spigel DR, et al. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy and ability to complement standard pathology [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 782-790.
- [8] Penson A, Camacho N, Zheng Y, et al. Development of Genome-Derived Tumor Type Prediction to Inform Clinical Cancer Care [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 84.
- [9] Hayashi H, Takiguchi Y, Minami H, et al. Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site: A Nonrandomized Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 1931.
- [10] Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 1386-1395.
- [11] Weipert C, Kato S, Saam J, Kurzrock R. Utility of circulating cell-free DNA (cfDNA) analysis in patients with carcinoma of unknown primary (CUP) in identifying alterations with strong evidence for response or resistance to targeted therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 105-105.
- [12] Laprovitera N, Riefolo M, Ambrosini E, et al. Cancer of Unknown Primary: Challenges and Progress in Clinical Management [J]. *Cancers*, 2021, 13: 451.
- [13] Kato S, Alsafar A, Walavalkar V, et al. Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7: 465-477.
- [14] Sun W, Wu W, Wang Q, et al. Clinical validation of a 90-gene expression test for tumor tissue of origin diagnosis: a large-scale multicenter study of 1417 patients [J]. *J Transl Med*, 2022, 20: 114.
- [15] 胡夕春. 中国肿瘤整合诊治指南-多原发和不明原发肿瘤 [M]. 天津:天津科学技术出版社, 2022.
- [16] Ye Q, Wang Q, Qi P, et al. Development and Clinical Validation of a 90-Gene Expression Assay for Identifying Tumor Tissue Origin [J]. *J Mol Diagn*, 2020, 22: 1139-1150.
- [17] Pu X, Yang S, Xu Y, et al. Case Report: Tissue Origin Identification for Cancer of Unknown Primary: Gene Expression Profiling Approach [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 702887.
- [18] Yu B, Wang Q, Liu X, et al. Case Report: Molecular Profiling Assists in the Diagnosis and Treatment of Cancer of Unknown Primary [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 723140.
- [19] Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, et al. Performance and Clinical Evaluation of the 92-Gene Real-Time PCR Assay for Tumor Classification [J]. *J Mol Diagn*, 2011, 13: 493-503.
- [20] Kerr SE, Schnabel CA, Sullivan PS, et al. Multisite validation study to determine performance characteristics of a 92-gene molecular cancer classifier [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3952-3960.
- [21] Weiss LM, Chu P, Schroeder BE, et al. Blinded Comparator Study of Immunohistochemical Analysis versus a 92-Gene Cancer Classifier in the Diagnosis of the Primary Site in Metastatic Tumors [J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15: 263-269.
- [22] Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular Gene Expression Profiling to Predict the Tissue of Origin and Direct Site-Specific Therapy in Patients With Carcinoma of Unknown Primary Site: A Prospective Trial of the Sarah Cannon Research Institute [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 217-223.

- [23] Thomas SP, Jacobson LE, Victorio AR, et al. Multi-Institutional, Prospective Clinical Utility Study Evaluating the Impact of the 92-Gene Assay (CancerTYPE ID) on Final Diagnosis and Treatment Planning in Patients With Metastatic Cancer With an Unknown or Unclear Diagnosis [J]. *JCO Precis Oncol*, 2018,2:1-12.
- [24] Bentley TGK, Schroeder BE, Schnabel CA, et al. Cost effectiveness of a 92-gene assay for the diagnosis of metastatic cancer[J]. *J Med Econ*, 2014, 17: 527-537.
- [25] Monzon FA, Lyons-Weiler M, Buturovic LJ, et al. Multi-center Validation of a 1, 550 - Gene Expression Profile for Identification of Tumor Tissue of Origin [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27:2503-2508.
- [26] Pillai R, Deeter R, Rigl CT, et al. Validation and Reproducibility of a Microarray-Based Gene Expression Test for Tumor Identification in Formalin - Fixed, Paraffin - Embedded Specimens[J]. *J Mol Diag*, 2011, 13:48-56.
- [27] Handorf CR, Kulkarni A, Grenert JP, et al. A Multicenter Study Directly Comparing the Diagnostic Accuracy of Gene Expression Profiling and Immunohistochemistry for Primary Site Identification in Metastatic Tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013,37:1067-1075.
- [28] Hannouf MB, Winquist E, Mahmud SM, et al. Cost-effectiveness of using a gene expression profiling test to aid in identifying the primary tumour in patients with cancer of unknown primary[J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17:286-300.

(上接第 1840 页)

水平 Scr 及 HBV-DNA 高度复制,则其预后不良风险较高,应重点关注。国外研究^[16]指出,肾小管 HBV 抗原阳性表达影响 HBV-GN 患者预后的原因可能是 HBsAg 沉积于肾小球系膜、HBeAg 沉积于血管盘祥形成肾损伤,且 HBV 抗原均可沉积于肾小管上皮细胞的胞膜、基膜及刷状缘等位置,通过诱发免疫损伤、细胞凋亡、炎细胞浸润等肾小管损伤机制引起肾脏疾病的进展,造成预后不良。

综上所述,HBV-GN 肾小管 HBV 抗原阳性表达是患者预后不良的独立危险因素,HBV 抗原持续沉积于肾小管而损伤肾小管可能是导致患者肾功能恶化从而导致患者预后不良的重要原因,值得临床进一步验证。

参考文献

- [1] Xu F, Wang C, Shi X, et al. Resolution of HBV infection occurs sooner than recovery of renal disease in adult serum HBsAg -negative HBV -associated glomerulonephritis [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(9):1503-1507.
- [2] Peng T, Xie T, Liu L, et al. Analysis of clinical features and pathology of serum HBsAg positive glomerulonephritis [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(3):612-615.
- [3] 高鹏,赵桂玲.乙型肝炎病毒在不同 ALT 状态下对乙型肝炎相关性肾小球肾炎的影响[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020,40(4):575-578+592.
- [4] 刘群,孙志国,郭海华,等.不同临床表现的乙型肝炎相关性肾小球肾炎的病理及临床指标分析[J].*中国实验诊断学*, 2020,24(1):90-92.
- [5] Peng T, Xie T, Liu L, et al. Analysis of clinical features and pathology of serum HBsAg positive glomerulonephritis [J]. *J Med Virol*, 2018,90(3):612-615.
- [6] 王海燕.肾脏病学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2020:1617-1625.
- [7] Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2):268-280.
- [8] Liu Y, Shi C, Fan J, et al. Hepatitis B-related glomerulonephritis and optimization of treatment [J]. *Exp Rev Gastroent Hepatol*, 2020, 14(2):113-125.
- [9] Wang J, Zhu P, Cui Z, et al. Clinical Features and Outcomes in Patients With Membranous Nephropathy and Crescent Formation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50): e2294-e2308.
- [10] Chen YC, Su YC, Li CY, et al. A nationwide cohort study suggests chronic hepatitis B virus infection increases the risk of end-stage renal disease among patients in Taiwan [J]. *Kidney Int*, 2015, 87(5):1030-1038.
- [11] 罗杰,杨枫,陈小青,等.肾组织伴有或无乙型肝炎病毒抗原沉积的老年患者临床和病理对比分析[J].*中华老年医学杂志*, 2020,39(3):291-296.
- [12] 李银凤.乙肝病毒携带者 PBMCs 中 TLR2 表达水平的研究 [J]. *保健医学研究与实践*, 2014,11(2):62-63.
- [13] Yu F, Li G, Hao W, et al. Hepatitis B Virus-Related Glomerulonephritis with Positive and Negative Serum HBsAg: Different Clinicopathologic Characteristics of Two Clinical Subtypes [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:3069-3077.
- [14] Li D, Gao G, Jiang H, et al. Hepatitis B virus-associated glomerulonephritis in HBsAg serological -negative patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(1):65-69.
- [15] 刘栋,苏康乐,张翠杰,等.肾小管 HBAg 阳性表达与 HBV 相关肾功能损伤预后的关系[J].*肝脏*, 2020,25(4):372-374,378.
- [16] Li CC, Li H, Su W, et al. linicopathological study of mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis secondary to hepatitis B virus infection[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):1-7.

孤独症谱系障碍与氧化应激标志物的相关性研究进展

张彤¹ 刘雅楠¹ 曹宪振¹ 刘效伊¹ 赵国强¹ 魏凤香^{1,2*}

[摘要] 孤独症谱系障碍是由遗传和环境风险因素之间的复杂相互作用引起的神经发育障碍。目前已发现孤独症谱系障碍患者机体内发生氧化应激病理状况,氧的供应与消耗失衡导致超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等多种内源性抗氧化酶水平下降。本文对近年来用于孤独症谱系障碍的潜在氧化应激标志物及相关生化代谢指标进行综述。

[关键词] 孤独症谱系障碍; 氧化应激; 活性氧; 超氧化物歧化酶

Correlation studies between autism spectrum disorders and oxidative stress markers

ZHANG Tong¹, LIU Yanan¹, CAO Xianzhen¹, LIU Xiaoyi¹, ZHAO Guoqiang¹, WEI Fengxiang^{1,2*}

(1. The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong, China, 518172; 2. School of Clinical Medical, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154007)

[ABSTRACT] Autism spectrum disorders are neurodevelopmental disorders caused by a complex interplay between genetic and environmental risk factors. At present, it has been found that the pathological condition of oxidative stress occurs in the body of patients with autism spectrum disorder. The imbalance between oxygen supply and consumption leads to the decrease of the levels of various endogenous antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase. This article reviews the potential oxidative stress markers and related biochemical metabolic indicators available in autism spectrum disorders in recent years.

[KEY WORDS] Autism spectrum disorder; oxidative stress; reactive oxygen species; superoxide dismutase

孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是一种高度异质的神经发育疾病,其特征是社交障碍、语言交流障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复行为^[1],这些核心症状通常可在儿童3岁时发现和诊断。ASD好发于男性,逐年呈显著上升趋势^[2]。越来越多的研究表明,氧化应激 (Oxidative Stress, OS) 在孤独症谱系障碍的病理过程发挥着重要作用^[3],现就 OS 病理状况以及潜在生物标志物在 ASD 的发生发展之间的关系作一综述。

1 氧化应激

OS 是由于活性物质 (active substrate, RS) 的

异常增加以及抗氧化剂对自由基的防御能力减少的一种病理状况^[4]。机体内存在过量的 RS 通常会损害核酸、蛋白质和脂质等必需的细胞成分,导致氨基酸侧链氧化、形成蛋白质-蛋白质交联及蛋白质骨架氧化造成蛋白质片段化。

OS 在不同的机制和水平上对机体会产生不利影响,其定义是氧化剂和抗氧化防御网络系统之间的不平衡^[5]。近年研究发现,OS、炎症和功能障碍之间存在密切关系,当胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 升高和清除自由基的内源性抗氧化防护系统能力降低时,机体内环境失衡发生 OS,进而促进血管内皮损伤和分泌促炎分子导致

作者单位:1. 深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室,广东,深圳 518172

2. 佳木斯大学临床医学院,黑龙江,佳木斯 154007

*通信作者:魏凤香, E-mail: haowei727499@163.com

神经炎症^[6],影响人体免疫功能、新陈代谢及内分泌发生功能紊乱。目前,OS存在于广泛的精神疾病中,如ASD、精神分裂症、双相情感障碍、严重抑郁症及抗精神病引起的迟钝性肌营养不良症等^[7]。

2 氧化应激与 ASD 的关系

目前已发现遗传因素与内外环境有毒物质二者交互作用对人体的损害与OS亢进机制相关,抗氧化能力和OS诱导自由基之间的平衡是ASD病理生理发展过程中的关键^[8]。图1为氧化应激参与孤独症谱系障碍潜在的发病机制。若机体氧化负担加重易产生大量的自由基,对神经元产生毒性作用,导致抗氧化剂水平下降,氧化剂与抗氧化剂比例失衡^[9]。

ROS具有高度活性,可诱导碳水化合物、脂质、蛋白质和DNA的氧化修饰,不利于维持细胞完整性和功能性^[10],有氧细胞会形成抗氧化防御来对抗ROS的产生和有害影响,一些抗氧化机制的成员共同调节氧化还原状态,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)/谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)、维生素A和E等生物活性物质。ASD患者ROS产生过多、抗氧化能力降低以及出现线粒体功能障碍等生理功能异常极易引起OS^[11],在细胞结构中发生氧化损伤可能导致细胞凋亡和坏死等功能恶化^[12-14],进而可引起表观遗传失调、神经系统疾病、炎症反应、神经功能紊乱、脑损伤^[15]。目前可使用酶联免疫吸附实验、质谱等特定方法检测OS生物标志物。因此,早期评估和治疗抗氧化状态可能在诱导不可逆的脑损伤之前减少大脑中的OS,且明确潜在生物标志物可用于ASD早期诊断、评估以及为药物或营养治疗提供信息和靶向治疗,并具有更好的预后效果。

3 ASD 中潜在的 OS 生物标志物

ASD与OS水平增加和抗氧化能力降低有关,其抗氧化防御机制受损可导致细胞膜损伤、膜流动性和通透性改变以及蛋白质、脂质和DNA的氧化改变^[11]。研究表明,ASD患儿与健康儿童相比MDA、总血浆过氧化物酶、总抗氧化能力活性及铅



图1 氧化应激参与孤独症谱系障碍潜在的发病机制
Figure 1 Oxidative stress is involved in the potential pathogenesis of autism spectrum disorders

等重金属发生改变^[9]。总之,ASD患者的OS增加,检测其生物标志物可能有助于发现ASD在发病机制和临床症状方面的早期预防和诊治。

表1为ASD中OS标志物的研究趋势,通过结合MeSH术语和关键词检索自建库以来由PubMed数据库收录的原始文献资料发现,近期ASD与OS发生发展的研究呈现上升的趋势,其中患者营养素水平备受重视。SOD、CAT、8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine, 8-OHdG)、MDA等生物标志物作为内源性及外源性因素来评估机体内氧化损伤的程度对研究ASD疾病与OS之间的关系以及评价抗氧化剂治疗氧化损伤的效果具有重要意义。

3.1 内源性抗氧化剂

3.1.1 抗氧化酶SOD、CAT

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)广泛存在于动物、植物、微生物和培养细胞中^[16],SOD催化超氧化物阴离子发生歧化作用,生成 H_2O_2 和 O_2 ,其不仅是超氧化物阴离子清除酶,也是 H_2O_2 主要生成酶,在生物抗氧化系统中具有重要作用^[17]。ASD患者与健康对照组相比,血浆中SOD1浓度更高,更易受到OS的影响,并在男性患者中更加具有显著意义^[18]。CAT是最主要的 H_2O_2 清除酶,在活性氧清除系统中发挥作用。研究发现,ASD患儿与健康儿童相比,其SOD活性减弱、CAT活性增强,进而导致ASD患者血浆中SOD/CAT比值明显降低,碳基含量明显升高。在对照组中,SOD和CAT活性之间存在很强的相关性^[19]。因此,在ROS过度产生、大分子氧化损伤、慢性/持续炎症中会导致神经元细胞功能异常或神经元死亡,极有可能是SOD/CAT失衡在ASD的发病机制中发挥重要作用。

表1 孤独症谱系障碍中氧化应激标志物的研究趋势

Table 1 Trends of oxidative stress markers in autism spectrum disorders

生物标志物	定义	检索数量	分布趋势
OS	氧化剂和抗氧化防御网络系统之间的不平衡。	631	
SOD	一种水溶性铜锌结构的酶蛋白,能够催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和H ₂ O ₂ 。	70	
CAT	一种催化过氧化氢分解成氧和水,且普遍存在的抗氧化酶。	38	
GPX	一种催化GSH生成GSSG,使有毒的H ₂ O ₂ 还原成无毒的羟基化合物来保护机体免受氧化损伤的抗氧化酶。	41	
维生素D	维持正常生理功能所必需的一类微量有机物质,可通过免疫调节发挥抗炎作用。	129	
8-OHdG	一种由内源性及外源性因素对DNA氧化损伤作用的生物标志物。	13	
MDA	常用的膜脂过氧化指标,其含量反映机体脂质过氧化速率和强度以及损伤程度。	39	

3.1.2 抗氧化酶 GPX

GPX是一种重要的抗氧化酶,具有清除和灭活过氧化氢和脂质的功能,保护机体免受OS的影响^[20]。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase 1, GPX1)是一种硒依赖蛋白,是GPX的主要和最丰富的同工酶。GPX1位于细胞质中,存在于大多数实质器官和外周血细胞,通过催化减少潜在有害的过氧化物,从而有助于减少OS来维持健康,在细胞抗氧化防御机制中发挥不可或缺的作用。在ASD的研究中,GPX活性降低且GPX1中ALA6等位基因可能对该疾病具有保护作用^[21]。

3.1.3 非酶抗氧化剂 GSH

谷胱甘肽氧化还原信号在ASD患者中发挥着重要作用^[15],在颞叶和小脑中发现GSH水平降低、GSH及氧化性谷胱甘肽(Oxidative glutathione, GSSG)氧化还原比降低等大脑特异性变化引起OS时,GSSG是ASD神经炎症的重要因素^[22]。ASD患儿血液中GSSG高于正常儿童,而还原谷胱甘肽、总谷胱甘肽、GSH/GSSG、总GSH/GSSG比值是降低的^[23]。因此,谷胱甘肽通过改善抗OS系统及参与神经炎症的神经保护来减少OS,这极有可能是自闭症的潜在治疗方法。

3.2 外源性抗氧化剂

3.2.1 维生素

维生素和营养素对神经系统维持正常功能是极其重要的。维生素D是一种神经类固醇激素,在中枢神经系统发育中发挥着重要作用^[24],ASD患儿血液维生素B9、维生素D、维生素B12以及维生素E浓度相对于健康对照儿童呈现下降的趋势,在前瞻性研究的荟萃分析表明,孕产妇或新生儿维生素D减少的儿童患ASD的可能性高出54%^[25]。因此,为ASD儿童制定详细的营养评估,并提供及时和密集的干预措施是十分必要的。

3.2.2 微量元素

对于具有ASD特征儿童,在整个童年时期筛查营养摄入值是十分重要的。研究表明,Ca水平与ASD的核心症状呈负相关,而Ca、Fe和Zn与ASD儿童的格塞尔发展量表评分呈正相关^[26-27]。微量元素Se可以通过调节神经递质水平,减少OS,缓解神经炎症和挽救神经细胞损伤,在小鼠的海马体中起保护作用,不仅降低了ROS和MDA含量,还显著提高了SOD活性、CAT活性^[28]。因此,补充Ca、Se等微量元素可以减弱孤独症样行为,并改善ASD疾病模型中的OS、炎症反应和相关基因表达。

3.3 其他生化指标 8-OHdG、MDA、T-AOC

机体的氧化损伤是广泛存在的,主要表现为生物大分子(如DNA、蛋白质、脂类等)结构和功能的损伤,并可能导致基因突变、细胞癌变及个体衰老等现象。8-OHdG由大量ROS攻击DNA的鸟嘌呤碱基第8位碳原子进行氧化反应产生,并能在体内稳定存在,被认为是DNA氧化损伤中最常用的生物标志物^[29]。现可通过高灵敏度、高选择性的检测手段检测8-OHdG,评估体内氧化损伤和修复的程度,OS与DNA损伤的相互关系对研究神经退行性疾病、衰老机制、癌症发生机制、环境毒物与OS的关系等均有重要的意义。

MDA是常用的膜脂过氧化指标,其含量是反映机体抗氧化潜在能力的重要参数,可表达机体脂质过氧化速率和强度以及间接反映组织过氧化损伤程度。总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)代表机体抗氧化防御体系的整体状态,能更好地反映机体抗氧化状态^[30]。与正常儿童相比,ASD的T-AOC水平显著降低,而MDA水平较高,可能影响氧化剂/抗氧化剂比率失衡导致神经元转导异常,从而导致ASD特征的认知和言语功能异常^[9]。因此,研究并检测OS生物标志物为临床进一步研究孤独症谱系障碍具有重要意义,可能为今后该病的诊疗提供新的思路。

4 小结与展望

综上所述,OS和抗氧化防御系统在ASD的病理过程发挥着重要作用,机体内ROS升高和清除自由基的内源性抗氧化防护系统能力降低可导致内环境失衡发生OS进而促进血管内皮损伤和促炎分子分泌造成神经功能紊乱及炎症反应。SOD、CAT、谷胱甘肽相关的生物代谢指标(GSH、GSSG、GPX)可作为ASD患者OS重要标志物,可能与ASD危险因素和发病机制密切相关,有利于为该病早期预防与诊治提供依据。

参考文献

- [1] Sanchack KE, Thomas CA. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 94(12): 972-979.
- [2] Kilmer M, Boykin AA. Analysis of the 2000 to 2018 autism and developmental disabilities monitoring network surveillance reports: Implications for primary care clinicians [J]. *J Pediatr Nurs*, 2022, 65:55-68.
- [3] Efe A, Neşelioglu S, Soykan A. An Investigation of the Dynamic Thiol/Disulfide Homeostasis, As a Novel Oxidative Stress Plasma Biomarker, in Children With Autism Spectrum Disorders [J]. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 2021, 14(3):473-487.
- [4] Osredkar J, Gosar D, Maček J, Kumer K, Fabjan T, Funderle P, et al. Urinary Markers of Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2019, 8(6).
- [5] Tejchman K, Kotfis K, Sieńko J. Biomarkers and Mechanisms of Oxidative Stress-Last 20 Years of Research with an Emphasis on Kidney Damage and Renal Transplantation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15).
- [6] Zhang XY, Yao JK. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders [J]. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 2013, 46:197-199.
- [7] Thorsen M. Oxidative stress, metabolic and mitochondrial abnormalities associated with autism spectrum disorder [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 173:331-354.
- [8] Zhou H, Xu X, Yan W, Zou X, Wu L, Luo X, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years [J]. *Neuroscience bulletin*, 2020, 36(9):961-971.
- [9] Omotosho IO, Akinade AO, Lagunju IA, Yakubu MA. Oxidative stress indices in ASD children in Sub-Saharan Africa [J]. *J Neurodev Disord*, 2021, 13(1):50.
- [10] Chiaradia E, Tancini B, Emiliani C, Delo F, Pellegrino RM, Tognoloni A, et al. Extracellular Vesicles under Oxidative Stress Conditions: Biological Properties and Physiological Roles [J]. *Cells*, 2021, 10(7).
- [11] Manivasagam T, Arunadevi S, Essa MM, SaravanaBabu C, Borah A, Thenmozhi AJ, et al. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Autism [J]. *Adv Neurobiol*, 2020, 24:193-206.
- [12] Hassan W, Noreen H, Rehman S, Kamal MA, da Rocha JBT. Association of Oxidative Stress with Neurological Disorders [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(6):1046-1072.
- [13] Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77:101619.
- [14] Ebrahimi S, Alalikhani A, Aghaee-Bakhtiari SH, Hashemy SI. The redox modulatory effects of SP/NK1R system: Implications for oxidative stress-associated disorders [J]. *Life Sci*, 2022, 296:120448.
- [15] Bjorklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(5):2314-2332.
- [16] Eissa N, Venkatachalam K, Jayaprakash P, Falkenstein M, Dubiel M, Frank A, et al. The Multi-Targeting Ligand ST-2223 with Histamine H(3) Receptor and Dopamine D(2)/D(3) Receptor Antagonist Properties Mitigates Autism-Like Repetitive Behaviors and Brain Oxidative Stress in Mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4).
- [17] El-Ansary A, Bjorklund G, Chirumbolo S, Alnakhli OM.

- Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4):1209-1221.
- [18] Thorsen M, Bilenberg N, Thorsen L, et al. Oxidative Stress in Adults with Autism Spectrum Disorder: A Case Control Study[J]. *J Autism Dev Disord*, 2022, 52(1):275-282.
- [19] Yenkyon K, Harutyunyan H, Harutyunyan A. A certain role of SOD/CAT imbalance in pathogenesis of autism spectrum disorders[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 123:85-95.
- [20] Gu F, Chauhan V, Chauhan A. Impaired synthesis and antioxidant defense of glutathione in the cerebellum of autistic subjects: alterations in the activities and protein expression of glutathione-related enzymes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:488-496.
- [21] Ming X, Johnson WG, Stenroos ES, Mars A, Lambert GH, Buyske S. Genetic variant of glutathione peroxidase 1 in autism[J]. *Brain Dev*, 2010, 32(2):105-109.
- [22] Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, et al. Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(23):4000-4005.
- [23] Chen L, Shi XJ, Liu H, et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109) [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):15.
- [24] Petruzzelli MG, Marzulli L, Margari F, et al. Vitamin D Deficiency in Autism Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020:9292560.
- [25] Wang Z, Ding R, Wang J. The Association between Vitamin D Status and Autism Spectrum Disorder (ASD): A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2020, 13(1).
- [26] Tsujiguchi H, Miyagi S, Nguyen TTT, et al. Relationship between Autistic Traits and Nutrient Intake among Japanese Children and Adolescents[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8).
- [27] Guo M, Li L, Zhang Q, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms [J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(10):803-810.
- [28] Wu H, Zhao G, Liu S, et al. Supplementation with selenium attenuates autism-like behaviors and improves oxidative stress, inflammation and related gene expression in an autism disease model[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 107:109034.
- [29] Osredkar J, Gosar D, Macek J, et al. Urinary Markers of Oxidative Stress in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD)[J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2019, 8(6).
- [30] Yang C, Yan Z, Hu F, et al. Silencing of microRNA-517a induces oxidative stress injury in melanoma cells via inactivation of the JNK signaling pathway by upregulating CDKN1C [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:32.

(上接第 1836 页)

- [5] 中华口腔医学会儿童口腔医学专业委员会. 乳牙牙髓病诊疗指南[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(9):840-848.
- [6] Liu F, Yang K, Wang P, et al. Trends, Characteristics, and Success Rates of Treatment for Severe Early Childhood Caries Under General Anesthesia: A Retrospective Study in Northwest China[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2021, 45(4):278-283.
- [7] Nakano R, Ohshima T, Mukai Y, et al. Association Between Dental Caries Prevalence and Stress Levels in Japanese Children[J]. *Cureus*, 2022, 14(11):e31074.
- [8] Alshammery F, Mobarki A, Alrashidi N, et al. Association between different behavioral factors and dental caries among children attending the dental clinics in a sample from Saudi Arabia[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1):198.
- [9] Thwin K, Tun T, Kaneko N, et al. Clinical and Microbial Evaluation of Dental Caries Status and Associated Factors Among Primary Schoolchildren in Myanmar: A Cross-Sectional Study [J]. *Asia-Pac J public health*, 2022, 35(1):10105395221139347.
- [10] Eşian D, Bica C, Bud A, et al. Behavioural Etiological Factors that Contribute to the Occurrence of Severe Early Childhood Caries[J]. *Acta Media Transilvanica*, 2021, 26(1):70-74.
- [11] 刘煜清, 张媛, 管燕华, 等. 重症龋患儿血清 VDBP VDR 表达及临床意义[J]. *安徽医学*, 2023, 44(6):650-654.
- [12] 李杨, 房丹. 遵义地区留守儿童早期重症龋相关因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(12):2492-2496.
- [13] de Jesus V, Mittermuller B, Hu P, et al. Association between Downstream Taste Signaling Genes, Oral Microbiome, and Severe Early Childhood Caries [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):81.
- [14] Jiang W, Xie Z, Huang S, et al. Targeting cariogenic pathogens and promoting competitiveness of commensal bacteria with a novel pH-responsive antimicrobial peptide [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1):2159375.
- [15] Yaghooti K, Yousefi A, Zainodini N, et al. NLRP1 and NLRC4 inflammasomes are not responsible for the induction of inflammation in pulp tissues from carious teeth [J]. *J Conserv Dent*, 2019, 22(1):12-16.
- [16] Che H, Shao Z, Ding J, et al. The effect of allyl isothiocyanate on chondrocyte phenotype is matrix stiffness-dependent: Possible involvement of TRPA1 activation [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10:1112653.
- [17] 代路, 高世龙, 周彦文, 等. EZH2 介导 NLRP3 炎症小体在高糖诱导心肌细胞损伤中的作用及机制 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(5):784-788.

郑州市转化医学研究中心实验室

郑州市转化医学研究中心实验室位于河南省郑州市京广南路29号,于2014年3月由郑州市政府批准建立,转化医学研究中心致力于基础研究向临床应用的转化。瞄准基因检测技术在临床应用这一研究前沿,以个性化诊断技术和产品开发为核心,开展基础科研及临床转化应用研究。现有研究及技术人员8名,其中中级职称3名、初级职称4名;博士1名、硕士6名;6人具有河南省临床检验中心颁发的临床基因扩增实验室上岗证。实验室配备生物安全柜、实时荧光定量PCR扩增仪、核酸电泳仪、焦磷酸测序仪、超高速低温离心机、低温冰箱、细胞培养箱、流式细胞仪等,满足多种分子生物学及细胞生物学实验所需。

实验室目前已经建立并完善了两个平台建设。一是基于重组杆状病毒表达系统的蛋白表达平台,并依据该系统建立了一种诺如病毒VP1融合蛋白表达技术,通过该技术可以在病毒样颗粒内部包装或者表面展示外源抗原表位序列。二是基于荧光定量PCR技术的分子诊断平台,利用分子生物学的手段,开展传染病分子检测项目的研发,并努力实现成果转化。目前自主研发的HIV-1基因型耐药检测、HIV总DNA定量检测、狂犬病毒核酸检测、JCV核酸检测、HLA-B*5701等检测项目已服务于临床诊疗。借此平台,中心正在努力进一步建立感染性疾病尤其是新发、急发和突发传染病检测平台。此外,搭建用于探索性研究的技术平台,如二代测序平台、纳米孔测序平台等,目前正通过第三方合作的形式开展工作,为今后平台建设和工作开展奠定基础。2015-2018年,实验室连续四年承担郑州市民办十大实事之一的“HPV人乳头瘤病毒核酸筛查”项目,四年共筛查样本185 000余人份。中心致力于基础研究向临床应用的转化,成立以来自主研发十余种感染性疾病分子诊断检测方法,其中HIV-1基因型耐药检测已应用于临床检测,从2018年开始承担河南省免费HIV耐药检测工作,截至目前完成约4 000人份的样本检测。实验室在2021-2022连续两年获得“全国艾滋病检测实验室能力验证证书”。自2015年实验室成立以来,先后承担省市科技项目7项,发表SCI论文20余篇,获得发明专利2项。获得河南省医学科学技术三等奖1项,河南省医学科技奖二等奖1项。

实验室负责人霍玉奇博士,主要从事病毒流行病学、病毒变异和免疫逃逸,以及HIV耐药相关基础研究和诊断试剂研发工作。



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。

