



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

分子诊断与治疗杂志

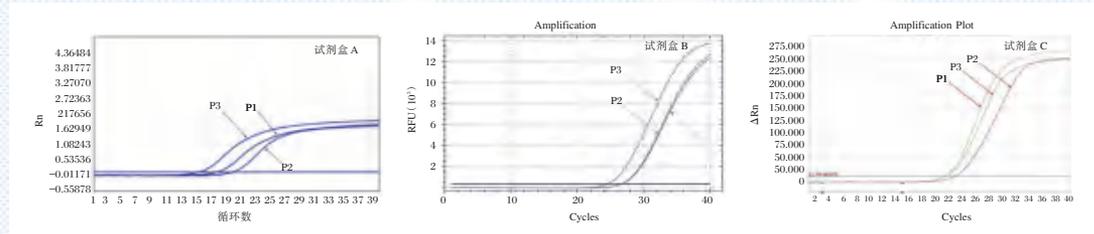
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年8月 第15卷 第8期 总第108期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 8 August 2023



注:试剂盒 A 阳性 Ct 界值 ≤ 29.6 ,试剂盒 B 阳性 Ct 界值 ≤ 33 ,试剂盒 C 阳性 Ct 界值 ≤ 36 。

图(1290) 阳性参考品的 *BCR-ABL* 融合基因结果

Figure(1290) Results of *BCR-ABL* fusion gene mutation for positive reference

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



分子诊断与治疗杂志

二〇二三年八月

第十五卷 第八期

中山大学

刘小龙



1980年12月出生。2008年毕业于西安交通大学。生物物理学博士学位。曾于美国布朗大学进行联合博士培养,在美国布朗大学和瑞士巴塞尔大学进行博士后训练。2010年在瑞士巴塞尔大学生物中心工作,获得固定研究职位,任Research Associate (staff scientist)。

研究员、硕博士生导师。现任福建医科大学孟超肝胆医院党委副书记、副院长。西安交通大学、福州大学、福建医科大学、福建中医药大学兼职教授。

入选福州市引进高层次人才,福建省青年拔尖创新人才,福州市优秀人才,福建省百人计划;荣获第三届“福州青年五四奖章标兵”、第十三届“福建青年五四奖章标兵”、第十三届“福建青年科技奖”,2017年“福州市劳动模范”,2018

年福建省卫生健康突出贡献中青年专家,2019年福建省科学技术进步一等奖(排名第二),2020年福建省科学技术进步三等奖(排名第二),2020年福建百千万人才工程省级推荐人选,2021年福建省科学技术进步一等奖(排名第二)。

担任福建省医学会感染病学分会主任委员、福建省医学会肝病学会分会委员、中国研究型医院学会生物治疗专业委员会全国委员,中国生物医学工程学会生物医学光子学分会全国委员、中国医师协会中西医结合医师分会基础与转化医学专业委员会常委等学术职务。

刘小龙教授长期从事肿瘤早期诊断新技术与新方法、免疫治疗与精准医学方面的基础与临床转化研究。现主持国家自然科学基金“国家重大科研仪器研制项目”、国家自然科学基金重点项目、面上项目、福建省科技重大专项等省部级科研项目18项;在相关领域的国际知名期刊上发表SCI收录论文120多篇,授权国家发明专利28项,公开国家发明专利23项,软件著作权4项,转让授权发明专利2项(金额125万元)。

培养和招收博士后、博士及硕士研究生45名

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 8 月 第 15 卷 第 8 期 总第 108 期 Monthly Volume 15 Number 8 August 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 8 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2023.8.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年8月 第15卷 第8期

目次

述评

新型冠状病毒变异株分子诊断的研究现状 杨静远 李永鑫 张新(1283)

论著

*BCR-ABL*融合基因定性检测试剂盒的性能评价 李丽莉 黄杰 张文新等(1288)

外周血染色体多态性对IVF-ET助孕治疗临床结局的影响 于慧君 常艳艳 杨娟等(1292)

血清钙磷乘积Ca²⁺+P及血脂四项水平在骨质疏松性椎体压缩性骨折中的表达及意义
..... 刘卫国 陈亮 何建平 等(1296)

心衰并肺部感染患者miR-155、miR-223表达及临床意义 孙国位 陈跃武(1301)

血清NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA水平变化与老年冠心病患者PCI术后发生MACE的关系
..... 闫丙军 杨利梅 刘凯(1305)

急性髓系白血病患者输注去白红细胞的疗效及对炎症调节因子水平的影响
..... 陈珂 刘寅寅 刘磊 等(1310)

hs-CRP、Hcy、CK-MB在老年慢性心力衰竭患者中的表达及在心功能评估中的临床价值
..... 陈智 李根海 刘慧 等(1314)

高频超声评估2型糖尿病患者腓肠肌病变的诊断价值 李龙 黄玲艳 高玮(1318)

PAX-9、CXCL-14、TGF-β1在非小细胞肺癌中的表达及与其预后的关系
..... 周士霞 王海莉 赵蓉爽(1323)

新生儿败血症NEU%、PCT、PLT的表达水平及临床指导意义 汪丹丹 李亚林 万元(1327)

HMGA1、sHLA-G联合TSGF检测在宫颈癌早期筛查及病情评估中的应用
..... 王青元 王静 王文艳(1331)

基于加权基因共表达网络分析鉴定心房颤动发病的关键基因
..... 张德宝 陈俊羽 黄于朗 等(1335)

孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及对NLR、EOS及RDW的影响
..... 吴启北 房震 陈刚 等(1339)

急性缺血性脑卒中血管内介入治疗效果及对IGF-1、HCY、Lp-PLA2的影响
..... 赵士军 刘世雄 宣海龙(1344)

miR-195在孕产妇女下肢深静脉血栓患者外周血中的表达及其临床意义
..... 闫莉丽 杨涛 张春梅 等(1348)

PLR、PTH及CRP与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡的关系
..... 于源 张东伟 李辉(1353)

TLR2和TLR4在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义
..... 黄蕾 杨春艳 陈艺华 等(1357)

YKL-40、TyG与经PCI治疗冠心病患者预后不良心血管事件的相关性
..... 牛俊芳 吴凌 王彩萍(1362)

血清 25-羟维生素 D3 与老年高血压及其分级、心血管综合风险分层的相关性	周德伟 夏莉 吴家明(1366)
速效胰岛素联合利拉鲁肽在老年 2 型糖尿病患者中应用效果	李媛媛 巩东坤 聂志川 等(1370)
北京某三甲医院男性人乳头瘤病毒感染状况分析	王道靖 朱浩妍 邓国雄 等(1375)
肺炎支原体抗体效价对 MPP 的诊断价值及与气道炎症反应的关系	王赞 罗智花 刘洪(1379)
司维拉姆治疗对慢性肾脏病患者 IL-6、TNF- α 及钙磷代谢的影响	滕玲 朱长松 范昊 等(1384)
血清 CysC、RBP 及甲状腺相关指标与 2 型糖尿病患者肾损伤的相关性	王蕾 李梓 翟虹(1388)
镜像疗法联合康复训练对脑梗死偏瘫患者 FMA 评分、BBS 评分和血清 GDF-15、Fibulin-5 水平的影响	林晶晶 张肇帆 李长君(1393)
Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 在肺癌分期及预后中的价值	钱琴 陆云霞 乔正博 等(1397)
小梁切除术联合雷珠单抗治疗 NVG 疗效及对 IL-6、VEGF、PEDF 水平的影响	王莉 贺春香 王满华(1402)
甲状腺癌血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 的表达及与疾病严重程度的关系	凌云志 沈益青(1406)
重症肌无力患者免疫学指标和血清细胞因子的检测及临床意义	韩金玲 陈燕婷 陈恩悦 等(1410)
弥漫大 B 细胞淋巴瘤 MYD88、A20 基因突变的表达及临床意义	杨宇娟 王倩 张慈现(1414)
CRP、LP(a) 及 ApoE 在急性缺血性脑卒中的表达及临床意义	方茹 丁忠 郭城(1418)
血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平在乳腺癌中的表达及意义	王聪 张娜贤 周阳 等(1422)
不同丙型肝炎病毒基因分型检测方法学的比较	马雯 何瑞芬 吴涛 等(1426)
血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 检测在肺癌辅助诊断中的价值	陈敬 王艳 董青悦(1431)
YAP、p-STAT3、LMP2A 在鼻咽癌中的表达及临床意义	王赞 王芹 徐亮(1435)
盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗后 SP-A 表达与新生儿感染性肺炎炎症状态的关系	林华兰 吴明 陈斌(1440)
艾司西酞普兰治疗对脑卒中后抑郁患者脑内神经递质、炎症因子及认知功能的影响	张江山 张植兰 杨国帅 等(1444)
血清 SAA、PCT 及 IL-1 β 联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断中的应用	周容仲 张斌 王辉 等(1449)
急性脑梗死血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析	陈丽君 赵文杰 陈浩 等(1453)
肺腺癌铁死亡水平与 CT 征象的相关性及临床意义	毕春宇 魏来 郑洪民(1458)

综 述

关于医疗器械出厂检验标准形成引发的思考	赖良金(1462)
福建省第二类体外诊断试剂注册申报资料常见问题汇总分析	朱玉婷 李茜茜 陈鹭颖 等(1465)

专家风采

刘小龙	(封二)
-----	------

实验室巡礼

福建省孟超肝胆技术创新重点实验室	(封三)
------------------	------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 8 August 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Status of molecular diagnosis of SARS-CoV-2 variants
YANG Jingyuan, LI Yongxin, ZHANG Xin (1283)

ORIGINAL ARTICLES

- Performance evaluation of *BCR-ABL* fusion gene qualitative testing kit
LI Lili, HUANG Jie, ZHANG Wenxin, SUN Nan, HUANG Chuanfeng, QU Shoufang (1288)
- Effect of peripheral blood chromosomal polymorphism on clinical outcomes of IVF-ET assisted pregnancy treatment
YU Huijun, CHANG Yanyan, YANG Juan, LV Xingyu (1292)
- Expression and significance of serum calcium and phosphorus product $Ca^{2+}P$ and serum lipid levels in osteoporotic vertebral compression fracture
LIU Weiguo, CHEN Liang, HE Jianping, XIAO Xiao (1296)
- Expression and clinical significance of miR-155 and miR-223 in patients with heart failure and pulmonary infection
SUN Guowei, CHEN Yuewu (1301)
- Correlation analysis of serum NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15, hs-CRP/PA and prognosis of elderly patients with coronary heart disease
YAN Bingjun, YANG Limei, LIU Kai (1305)
- Efficacy of leukocyte-removed transfusion in patients with acute myeloid leukemia and its effect on the levels of inflammatory regulators
CHEN Ke, LIU Yinyin, LIU Lei, ZHU Wengang (1310)
- Expression of hs-CRP, Hcy and CK-MB in elderly patients with chronic heart failure and their clinical value in cardiac function assessment
CHEN Zhi, LI Genhai, LIU Hui, WANG Yijun (1314)
- Diagnostic value of high-frequency ultrasound on evaluating gastrocnemius lesion in patients with type 2 diabetes mellitus
LI Long, HUANG Lingyan, GAO Wei (1318)
- Expression of PAX-9, CXCL-14 and TGF- β 1 in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis
ZHOU Shixia, WANG Haili, ZHAO Rongshuang (1323)
- Expression levels and clinical significance of NEU %, PCT, PLT in neonatal sepsis
WANG Dandan, LI Yalin, WAN Yuan (1327)
- Application of HMGA1, sHLA-G combined with TSGF detection in early screening and disease assessment of cervical cancer
WANG Qingyuan, WANG Jing, WANG Wenyan (1331)
- Identification of hub genes in the pathogenesis of atrial fibrillation based on weighted gene co-expression network analysis
ZHANG Debao, CHEN Junyu, HUANG Yulang, RUAN Huanjun, LI Teng (1335)
- Effect of montelukast sodium on NLR, EOS and RDW in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
WU Qibei, FANG Zhen, CHEN Gang, CHEN Liang (1339)
- Effect of intravascular interventional therapy and its influences on IGF-1, HCY and Lp-PLA2 in acute ischemic stroke
ZHAO Shijun, LIU Shixiong, XUAN Hailong (1344)
- Expression of miR-195 in peripheral blood of maternal patients with lower limb deep vein thrombosis and its clinical significance
YAN Lili, YANG Tao, ZHANG Chunmei, ZHANG Guixin (1348)
- Relationship between PLR, PTH, CRP and all-cause and cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis
YU Yuan, ZHANG Dongwei, LI Hui (1353)
- Expression and significance of TLR2 and TLR4 in peripheral blood of maintenance hemodialysis patients with pulmonary infection
HUANG Lei, YANG Chunyan, CHEN Yihua, RUAN Xiaoyun (1357)

Correlation between YKL-40, TyG and adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease treated by PCI <i>NIU Junfang, WU Ling, WANG Caiping</i>	(1362)
Correlation between serum 25 hydroxyvitamin D3 and geriatric hypertension and its grading, cardiovascular comprehensive risk stratification <i>ZHOU Dewei, XIA Li, WU Jiaming</i>	(1366)
Effects of rapid-acting insulin combined with liraglutide in elderly patients with type 2 diabetes <i>LI Yuanyuan, GONG Dongkun, NIE Zhichuan, LI Dong</i>	(1370)
Analysis on the status of human papillomavirus infection in males in a Class A tertiary hospital in Beijing <i>WANG Daojing, ZHU Haoyan, DENG Guoxiong, JIANG Yongwei, ZHAO Meimei, KONG Xiaomu, LIU Yi, GAO Peng, CAO Yongtong, MA Liang</i>	(1375)
Diagnostic value of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> antibody titer in MPP and its relationship with airway inflammation <i>WANG Zan, LUO Zhihua, LIU Hong</i>	(1379)
Effects of sevelamer treatment on IL-6, TNF- α and calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease <i>TENG Ling, ZHU Changshong, FAN Hao, KONG Xiaojie, LIU Yanan</i>	(1384)
Correlation of serum CysC, RBP and thyroid-related indicators with renal injury in patients with type 2 diabetes mellitus <i>WANG Lei, LI Zi, ZHAI Hong</i>	(1388)
Impact of mirror therapy combined with rehabilitation training on FMA score, BBS score and serum GDF-15 and fibulin-5 levels in patients with cerebral infarction hemiplegia <i>LIN Jingjing, ZHANG Zhaofan, LI Changjun</i>	(1393)
Value of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 in staging and prognosis of lung cancer <i>QIAN Qin, LU Yunxia, QIAO Zhengbo, WANG Weiyang</i>	(1397)
Efficacy of trabeculectomy combined with Leizumab in the treatment of NVG and its effect on the levels of IL-6, VEGF and PEDF <i>WANG Li, HE Chunxiang, WANG Manhua</i>	(1402)
Expression of let-7e, DKK-1 and TSGF in serum of thyroid cancer and their relationship with disease severity <i>LING Yunzhi, SHEN Yiqing</i>	(1406)
Detection and clinical significance of immunological indicators and serum cytokines in patients with myasthenia gravis <i>HAN Jinling, CHEN Yanting, CHEN Enyue, YE Xiujuan</i>	(1410)
Expression and clinical significance of <i>MYD88</i> and <i>A20</i> gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma <i>YANG Yujuan, WANG Qian, ZHANG Cixian, FU Jie, LI Xiaolin</i>	(1414)
Expression and clinical significance of CRP, LP(a) and ApoE in acute ischemic stroke <i>FANG Ru, DING Zhong, GUO Cheng</i>	(1418)
Expression and significance of serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels in breast cancer <i>WANG Cong, ZHANG Naxian, ZHOU Yang, WANG Haiyan</i>	(1422)
Comparison of different hepatitis C virus genotyping detection methodologies <i>MA Wen, HE Ruifen, WU Tao, YAN Junxia, AN Chao, PIAO Wenhua</i>	(1426)
Value of serum CYFRA21-1, NSE and IL-6 in auxiliary diagnosis of lung cancer <i>CHEN Jing, WANG Yan, DONG Qingyue</i>	(1431)
Expression and clinical significance of YAP, p-STAT3, LMP2A in nasopharyngeal carcinoma <i>WANG Yun, WANG Qin, XU Liang</i>	(1435)
Relationship between SP-A expression and inflammatory status of neonatal infectious pneumonia after combined treatment with ambroxol hydrochloride and budesonide <i>LIN Hualan, WU Ming, CHEN Bin</i>	(1440)
Effects of escitalopram treatment on neurotransmitters, inflammatory factors and cognitive function in patients with post-stroke depression <i>ZHANG Jiangshan, ZHANG Zhilan, YANG Guoshuai, ZHOU Yanhui, HOU Dan</i>	(1444)
Application of combined detection of serum SAA, PCT and IL-1 β in the clinical diagnosis of endophthalmitis after cataract surgery <i>ZHOU Rongzhong, ZHANG Bin, WANG Hui, ZHAO Manli</i>	(1449)
Correlation analysis of serum SIRT1, ICAM-1, PLR and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction <i>CHEN Lijun, ZHAO Wenjie, CHEN Hao, CHEN Ruipeng, HUANG Yusheng</i>	(1453)
Correlation between ferroptosis level and CT signs of lung adenocarcinoma and its clinical significance <i>BI Chunyu, WEI Lai, ZHENG Hongmin</i>	(1458)

REVIEWS

Thoughts on the formation of medical device delivery inspection standard <i>LAI Liangjin</i>	(1462)
Analysis of common problems in the registration application materials of the second class of in vitro diagnostic reagents in Fujian Province <i>ZHU Yuting, LI Qianqian, CHEN Luying, ZHUANG Boyang</i>	(1465)

新型冠状病毒变异株分子诊断的研究现状

杨静远^{1,2} 李永鑫¹ 张新^{1*}

[摘要] 自2019年12月新冠疫情爆发以来,新型冠状病毒(SARS-CoV-2)变异株在全球范围内大规模的传播,对全球安全和人类健康造成威胁。SARS-CoV-2变异株具有超高的传染性,实时监测SARS-CoV-2变异株流行情况对于疫情防控十分重要。目前针对变异株的检测技术主要包括核酸扩增技术和基因测序技术,本文就这些技术的基本原理和其在SARS-CoV-2变异株检测中的应用现状进行阐述,为实现实时监测SARS-CoV-2变异株提供有价值的参考。

[关键词] 新型冠状病毒变异株; 基因测序; 核酸扩增技术

Status of molecular diagnosis of SARS-CoV-2 variants

YANG Jingyuan^{1,2}, LI Yongxin¹, ZHANG Xin^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps / The Second Affiliated Hospital of Shihezi University, School of Medicine, Urumqi, Xinjiang, 830002; 2. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang, 832000)

[ABSTRACT] Since the COVID-19 pandemic in December 2019, the variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) have spread on a large scale around the world, posing a threat to global security and human health. SARS-CoV-2 variants are highly infectious. Therefore, real-time monitoring of the prevalence of SARS-CoV-2 variants is critical for pandemic prevention and control. Currently, the detection technologies for mutant strains mainly include nucleic acid amplification technology and gene sequencing technology. This article describes the basic principles of these technologies and their application status in the detection of SARS-CoV-2 variant strains, providing a valuable reference for real-time monitoring of SARS-CoV-2 variant strains.

[KEY WORDS] SARS-CoV-2 variants; Gene sequencing; Nucleic acid amplification tests

截止2022年11月,由新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的新冠疫情已导致全球超过6.28亿人确诊,650万人死亡^[1]。目前世界卫生组织(world health organization, WHO)已经公布了5种关切变异株(variants of concern, VOCs),分别是B.1.1.7 (Alpha)、B.1.351 (Beta)、P.1 (Gamma)、B.1.6.7.2 (Delta)和B.1.1.529(Omicron)^[2]。由于SARS-CoV-2

属于RNA病毒,无互补链进行矫正,因此十分容易发生突变^[3]。当突变出现在棘突(spoke, S)蛋白受体结合域(receptor binding domain, RBD)中,使得变异株对宿主细胞表面受体血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)的亲合力增加,从而大大提高了病毒的感染能力^[4]。鉴于SARS-CoV-2变异株有着快速的突变频率和超强的传播能力,实现变异株的实时监测对公共卫

基金项目:国家临床重点专科建设项目(兵财社[2023]16号);兵团重点领域科技攻关计划项目(2022AB027)

作者单位:1. 新疆生产建设兵团医院/石河子大学医学院第二附属医院检验科,新疆,乌鲁木齐830002

2. 石河子大学医学院,新疆,石河子832000

*通信作者:张新, E-mail: xjzhangxin108@126.com

生预防十分必要。本文主要围绕当前对 SARS-CoV-2 变异株分子诊断的方法及其基本原理和在 SARS-CoV-2 变异株检测中的应用现状进行综述,探讨快速、高效监测病毒突变的技术手段。

1 核酸扩增技术

1.1 实时荧光 PCR

实时荧光 PCR 检测是确诊新型冠状病毒感染的金标准^[5],但是常规的实时荧光 PCR 很难准确地鉴别变异株。目前一些研究者在 PCR 基础上进行变异株检测,下面主要介绍常见的几种检测 SARS-CoV-2 变异株的 PCR 方法。

1.1.1 基于分子信标探针的实时荧光 PCR

分子信标(molecular beacon, MB)探针是一段形成发夹结构的寡核苷酸序列,当探针与靶序列相连,淬灭基团与荧光基团远离后发出荧光,使得 MB 探针对于点突变的识别有着非常高的特异性。Hadjinicolaou 等^[6]通过使用特异识别基因突变位点的 MB 探针,对 25 例样本进行变异株的检测,结果表明,MB 探针表现出超高的靶向检测能力和特异性。Chrysostomou 等^[7]通过 MB 探针方法检测了 534 例核酸样本,经测序验证该方法具有 100% 的灵敏度和特异性,表明 MB 探针可以准确地检测已知变异株。当出现新的变异株时,需要重新设计 MB 探针,因此,该方法在检测未知变异株方面还存在一定的局限性。

1.1.2 基于熔解曲线的实时荧光 PCR

熔解曲线是完成扩增反应后逐渐增加温度,荧光信号随温度变化而形成的曲线。由于不同核酸分子的长度以及 GC 含量不同,在加热变性时就会有自己的熔解曲线以及特征峰,通过特征峰就能判断扩增产物的特异性。Barua 等^[8]应用高分辨率熔解曲线技术鉴定 Delta 变异株,试验中 Delta 阳性样本的熔解温度(melting temperature, T_m)为 56.1℃,而非 Delta 的 T_m 低于 52.5℃。因此,Delta 与非 Delta 的 T_m 存在明显差异,可以对 Delta 变异株进行区分。Sit 等^[9]评估了 TIB MOLBIOL 熔解曲线法对 S371L/S373P 和 E484A 两个突变位点的检测性能,研究显示,该方法对以上两个突变位点检测的灵敏度分别为 100% 和 96.6%,特异性均为

100%。基于熔解曲线的实时荧光 PCR 可以检测出单个碱基的差异,并且不受检测位点的局限。但熔解曲线易受到扩增产物的影响,当出现非特异性扩增产物时,熔解曲线便会出现杂峰而影响结果的准确性。

1.1.3 基于小沟结合物探针的实时荧光 PCR

小沟结合物(minor groove binder, MGB)是一种化学基团,在常用的 TaqMan 探针的 3' 端插入一个 MGB,它能够选择性地结合到 DNA 螺旋结构中的浅沟,可以增加 TaqMan 探针的 T_m 值,提高扩增反应的特异性,从而可以有效鉴别点突变。Chan 等^[10]利用 MGB 探针特异检测 168 例 SARS-CoV-2 阳性样本,正确鉴定了 34 份样本为 N501Y 型突变,其中 20 例为 B.1.1.7, 12 例为 B.1.351 以及 2 例 P.3,其余 134 份样本为野生型,该方法的灵敏度和特异性均达到 100%。虽然 MGB 探针对于点突变检测有着良好的灵敏度和特异性,但是其与 MB 探针方法存在共同的局限性,即当出现新的变异株时,需要重新设计探针。

1.1.4 等位基因特异性扩增技术

等位基因特异性扩增技术(allele-specific PCR, AS-PCR)又称扩增阻滞突变系统,是指在扩增过程中只有当引物 3' 末端的碱基与 SNP 位点的等位基因互补配对时,才能正常延伸扩增,由此对扩增产物进行荧光 PCR 检测,则可确定突变位点的基因型。Brito-Mutunayagam 等^[11]使用 AS-PCR 体系检测 Delta、Alpha 和 Beta 的灵敏度分别为 99.45%、100% 和 66.67%,检测三种 VOC 的特异性均为 100%,并且 AS-PCR 检测结果要比全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)快 1.3 天。Wang 等^[12]利用 AS-PCR 对 SARS-CoV-2 变异株 D614G 和 N501Y 的两个突变核酸片段进行选择性地扩增,结果提示 AS-PCR 对于突变检测有较好的灵敏度和特异性。AS-PCR 是一种简单、准确和经济的检测方法,但是与常规实时荧光 PCR 比较,其扩增效率较低,且需要开盖进行产物分析,易造成实验室污染。

1.1.5 其他基于实时荧光 PCR 检测平台

自疫情爆发以来,实时荧光 PCR 联合其他实验室诊断技术而开发的检测平台已用于 SARS-CoV-2 变异株检测。Gomez-Martinez 等^[13]利用侧

流免疫层析法与 PCR 中的扩增子形成复合物后进而产生特异的显色条带来检测变异株。该试验选取了 9 例 SARS-CoV-2 阳性患者的样本,结果均产生了明显和特定的条带信号,同时验证其与实时荧光 PCR 符合率为 100%。Hernandez 等^[14]借助实时荧光 PCR/MALDI-TOF-MS 检测平台对 60 例 SARS-CoV-2 阳性患者的唾液标本进行检测,灵敏度和特异性分为 97.14% 和 100%。综合检测平台在当前变异株检测中能够节约大量的成本,适合区域内大面积筛选。但是这类方法均需将样本直接暴露在实验室当中,加大了实验室污染的风险。

1.2 等温扩增技术

等温扩增技术能在恒定的温度下对核酸进行扩增,与实时荧光 PCR 相比,等温扩增技术操作流程更加简单。等温扩增技术包括转录介导扩增(transcription-mediated amplification, TMA)、缺口酶辅助反应(nicking enzyme-assisted reaction, NEAR)、环介导等温扩增(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)、重组酶聚合酶扩增(recombinase polymerase amplification, RPA)以及规律间隔的短回文重复序列(clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR)等技术^[15],本文介绍三种用于 SARS-CoV-2 变异株检测的重要技术。

1.2.1 LAMP 技术

LAMP 技术通常使用 4~6 对引物,在目的基因上鉴定出 6~8 个特定区域,在恒温条件下可以实现高效扩增。LAMP 扩增主要使用内引物和引物,环引物的加入大大提高了反应速率。Yang 等^[16]利用 LAMP 技术对 84 例 Delta 变异株鼻咽拭子标本进行检测,该方法灵敏度和特异性均为 100%。Iijima 等^[17]利用 LAMP 技术对 18 例核酸样本(包含 5 种呼吸道病毒和 4 种呼吸道细菌)进行 Delta 的筛选,结果表明,使用该方法仅检测到 Delta,所得结果与预期一致。因此,LAMP 技术对于检测 SARS-CoV-2 变异株能够展现出较好的特异性。尽管 LAMP 反应体系复杂,但操作简单且灵敏度、特异性高,在常规核酸实验室就能够便捷地对 SARS-CoV-2 变异株进行检测。

1.2.2 CRISPR 技术

CRISPR 技术是利用 CRISPR RNA 特异性结合靶序列,激活 Cas 酶进行序列特异性切割,从而实现靶序列核酸的突变检测。Fasching 等^[18]利用 CRISPR-Cas12 系统对 261 例 SARS-CoV-2 阳性样本进行点突变识别,同时与 WGS 作为对比。结果显示,该方法与 WGS 有着 98.9% 的谱系分类一致性,表明 CRISPR-Cas12 系统能够准确识别 SARS-CoV-2 变异株。Liang 等^[19]利用 CRISPR-Cas12a 系统对 32 例 SARS-CoV-2 阳性样本进行点突变检测,检测结果与基因测序的一致性达到了 100%。CRISPR-Cas 系统对于基因点突变的识别有着较高的灵敏度和特异性,但 CRISPR-Cas 存在脱靶性现象,且反应体系中会有 Cas 酶的残留干扰,因此限制了该技术在临床中的应用。

1.2.3 RPA 技术

RPA 技术也称为重组酶介导的扩增技术,是一种利用重组酶、DNA 聚合酶和单链结合蛋白在等温条件下进行核酸扩增的技术,原则上只需要一对引物,恒温下 30 分钟内即可提供扩增结果。Li 等^[20]在恒温 42℃ 下,25 分钟内对 80 例 SARS-CoV-2 阳性样本检测,结果靶向性和特异性分别为 98% 和 100%。虽然 RPA 不需要复杂的引物,且有着快速、简便的操作流程,但是 RPA 的反应体系需要多种酶的参与,与 LAMP 技术相比体系更复杂,难以在实际工作中得到应用。

2 基因测序技术

基因测序技术是检测 SARS-CoV-2 变异株的金标准^[15]。测序技术根据发展历程可分为一代测序、二代测序和三代测序,第一代测序技术以 Sanger 法为基础,第二代测序技术以高通量为特点,第三代测序技术以纳米孔基因测序技术为主^[21],以上三种技术均可用于 SARS-CoV-2 的变异株检测。

2.1 Sanger 测序技术

Sanger 测序是针对含有突变位点的基因序列设计引物,随即进行 PCR 扩增后测序。目前已知 SARS-CoV-2 主要突变位点集中在 S 蛋白的 RBD 区域,因此扩增子中需确保含有 RBD 的重要突变。Ko 等^[22]对 709 例样本进行了突变筛查,测序

结果显示有48例样本具有特异性突变,其中检测出了单突变、双突变以及三突变,表明 Sanger 测序适用于 SARS-CoV-2 变异株的筛选。Bloemen 等^[23]利用 Sanger 测序快速检测变异株 S 蛋白的突变,结果显示该技术可以区分现有的 VOC。同时该研究将 Sanger 测序同 WGS 比较, Sanger 测序的检测周期更短。Sanger 测序具有成本低、周期短的特点,可用于大规模筛查已出现的变异株。但是 Sanger 技术在获取新的变异株全基因组序列数据时,测序周期过长,操作流程繁琐。

2.2 高通量测序技术

高通量测序又称“下一代”测序(next-generation sequencing, NGS),能一次性对几十万到几百万条 DNA 分子进行序列测定,目前常用于 SARS-CoV-2 的全基因组测序,可以为病毒进化和突变提供重要的依据。Coolen 等^[24]利用反向补体聚合酶链反应可以在单次 PCR 中构建一个 Illumina 基因文库,缩短了 NGS 技术文库构建的流程,为 SARS-CoV-2 变异株检测节省了时间和资源。Nasereddin 等^[25]从 SARS-CoV-2 阳性样本的 RNA 中扩增出长度为 341 bp 的 S 基因片段,用 NGS 技术对扩增片段进行测序,与 WGS 局部变异鉴定对比后其符合率为 94.1%。高通量测序不仅能够完成病毒的全基因组测序,还能够通过扩增子进行高效率测序。但 NGS 需要昂贵的设备和训练有素的技术人员,从而限制了其在临床应用中的推广。

2.3 纳米孔基因测序技术

纳米孔基因测序(nanopore sequencing)技术也被称为第三代基因测序,利用检测 DNA 碱基通过纳米孔时所产生的特征阻塞电流从而得到核酸的序列信息。Yakovleva 等^[26]对收集的 103 例 SARS-CoV-2 基因组进行了局部测序,鉴定出 100 例 Delta 和 3 例 Alpha,并分析确定了与这两种 VOC 相关的所有氨基酸突变。Wang 等^[27]利用该测序技术在 6~10 小时得到了 SARS-CoV-2 准确的核酸序列,为 SARS-CoV-2 的相关毒力基因在病毒传播过程中是否发生了突变提供了有力的证据。虽然第三代测序技术具有速度快、精度高的优势,但是由于技术门槛高,使其很难得到普遍应用。

3 总结与展望

本文所述的分子诊断技术都能在一定程度上起到监测 SARS-CoV-2 变异株的作用,目前基因测序技术作为检测 SARS-CoV-2 变异株的金标准,但却因仪器设备昂贵,操作专业难度较高,检测周期长等缺点限制了其广泛应用。对于 SARS-CoV-2 变异株检测新方法的探索旨在开发一种操作简单,并且应对单碱基突变有较高灵敏度的检测技术,解决 RNA 病毒变异频率较高,变异株较多的问题,同时满足临床大规模的应用。在此基础上,如何精准、快速的将其与其他呼吸道病毒进行区分检测,也是现行检测技术开发的方向。随着新型分子诊断技术的发展,多技术联合检测的方法学创新以及多学科技术交叉应用,必定能够实现冠状病毒以及其他病原体更加快速、精准、便捷的检测。

参考文献

- [1] Vink E, Ho A. SARS-CoV-2: can isolation be limited to those who are truly infectious? [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(11):1011-1013.
- [2] Choi J Y, Smith D M. SARS-CoV-2 Variants of Concern [J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(11):961-968.
- [3] 周焯真, 张世豪, 陈嘉仪, 等. 新型冠状病毒 SARS-CoV-2 的变异和进化分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(2): 152-158.
- [4] Ghaderzadeh M, Eshraghi MA, Asadi F, et al. Efficient Framework for Detection of COVID-19 Omicron and Delta Variants Based on Two Intelligent Phases of CNN Models [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:4838009.
- [5] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):457-460.
- [6] Hadjinicolaou AV, Farcas GA, Demetriou VL, et al. Development of a molecular-beacon-based multi-allelic real-time RT-PCR assay for the detection of human coronavirus causing severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV): a general methodology for detecting rapidly mutating viruses [J]. *Arch Virol*, 2011, 156(4):671-680.
- [7] Chrysostomou AC, Hezka RJ, Topcu C, et al. A Multiallelic Molecular Beacon-Based Real-Time RT-PCR Assay for the Detection of SARS-CoV-2 [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(11).

- [8] Barua S, Bai J, Kelly PJ, et al. Identification of the SARS-CoV-2 Delta variant C22995A using a high-resolution melting curve RT-FRET-PCR [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1):14-17.
- [9] Sit B, Po K, Cheung YY, et al. Detection of SARS-CoV-2 VOC-Omicron using commercial sample-to-answer real-time RT-PCR platforms and melting curve-based SNP assays [J]. *J Clin Virol Plus*, 2022, 2(3):100091.
- [10] Chan CT, Leung JS, Lee LK, et al. A low-cost TaqMan minor groove binder probe-based one-step RT-qPCR assay for rapid identification of N501Y variants of SARS-CoV-2 [J]. *J Virol Methods*, 2022, 299:114333.
- [11] Brito-Mutunayagam S, Maloney D, McAllister G, et al. Rapid detection of SARS-CoV-2 variants using allele-specific PCR [J]. *J Virol Methods*, 2022, 303:114497.
- [12] Wang Y, Chen H, Wei H, et al. Tetra-primer ARMS-PCR combined with dual-color fluorescent lateral flow assay for the discrimination of SARS-CoV-2 and its mutations with a handheld wireless reader [J]. *Lab Chip*, 2022, 22(8):1531-1541.
- [13] Gomez-Martinez J, Henry S, Tuailon E, et al. Novel Lateral Flow-Based Assay for Simple and Visual Detection of SARS-CoV-2 Mutations [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:902914.
- [14] Hernandez MM, Banu R, Shrestha P, et al. RT-PCR/MALDI-TOF mass spectrometry-based detection of SARS-CoV-2 in saliva specimens [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(9):5481-5486.
- [15] Safiabadi TS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2021, 34(3).
- [16] Yang J, Hu X, Wang W, et al. RT-LAMP assay for rapid detection of the R203M mutation in SARS-CoV-2 Delta variant [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1):978-987.
- [17] Iijima T, Ando S, Kanamori D, et al. Detection of SARS-CoV-2 and the L452R spike mutation using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification plus bioluminescent assay in real-time (RT-LAMP-BART) [J]. *PLoS One*, 2022, 17(3):e265748.
- [18] Fasching CL, Servellita V, McKay B, et al. COVID-19 Variant Detection with a High-Fidelity CRISPR-Cas12 Enzyme [J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(7):e26122.
- [19] Liang Y, Lin H, Zou L, et al. CRISPR-Cas12a-Based Detection for the Major SARS-CoV-2 Variants of Concern [J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(3):e101721.
- [20] Li F, He P, Xiong D, et al. A Reverse Transcription Recombinase-Aided Amplification Method for Rapid and Point-of-Care Detection of SARS-CoV-2, including Variants [J]. *Viruses*, 2021, 13(9).
- [21] Zhu P, Craighead HG. Zero-mode waveguides for single-molecule analysis [J]. *Annu Rev Biophys*, 2012, 41:269-293.
- [22] Ko K, Takahashi K, Nagashima S, et al. Mass Screening of SARS-CoV-2 Variants using Sanger Sequencing Strategy in Hiroshima, Japan [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):2419.
- [23] Bloemen M, Rector A, Swinnen J, et al. Fast detection of SARS-CoV-2 variants including Omicron using one-step RT-PCR and Sanger sequencing [J]. *J Virol Methods*, 2022, 304:114512.
- [24] Coolen J, Wolters F, Tostmann A, et al. SARS-CoV-2 whole-genome sequencing using reverse complement PCR: For easy, fast and accurate outbreak and variant analysis [J]. *J Clin Virol*, 2021, 144:104993.
- [25] Nasereddin A, Golan BH, Wolf DG, et al. Identification of SARS-CoV-2 Variants of Concern Using Amplicon Next-Generation Sequencing [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4):e73622.
- [26] Yakovleva A, Kovalenko G, Redlinger M, et al. Tracking SARS-COV-2 variants using Nanopore sequencing in Ukraine in 2021 [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):15749.
- [27] Wang M, Fu A, Hu B, et al. Nanopore Targeted Sequencing for the Accurate and Comprehensive Detection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses [J]. *Small*, 2020, 16(32):e2002169.

BCR-ABL融合基因定性检测试剂盒的性能评价

李丽莉 黄杰 张文新 孙楠 黄传峰* 曲守方*

[摘要] 目的 使用BCR-ABL参考品,评价BCR-ABL融合基因定性检测试剂盒的性能。方法 提取参考品的RNA,测定其浓度和纯度。使用白血病融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)进行PCR扩增。使用不同平台的荧光定量PCR仪进行检测,并使用仪器软件进行分析,获得参考品的BCR-ABL融合基因结果。结果 阳性参考品在BCR-ABL反应通道扩增曲线有明显对数增长期且Ct值<试剂盒的阳性界值,为BCR-ABL融合突变阳性,BCR-ABL融合基因突变阴性和其他白血病融合基因突变的阴性参考品在BCR-ABL反应通道没有扩增曲线,为BCR-ABL融合突变阴性,不高于100拷贝/反应的检测限参考品在BCR-ABL反应通道扩增曲线有明显对数增长期且Ct值<阳性界值,为BCR-ABL融合突变阳性,重复性参考品的BCR-ABL反应通道Ct值的变异系数(CV,%)为0.4%~1.8%。结论 BCR-ABL融合基因定性检测试剂盒能够准确检出参考品的BCR-ABL融合基因突变,符合《断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒(BCR-ABL)融合基因检测试剂盒》标准中的阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、检出限和重复性项目的要求。

[关键词] 微小残留病;断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒融合基因;费城染色体;酪氨酸激酶抑制剂

Performance evaluation of BCR-ABL fusion gene qualitative testing kit

LI Lili, HUANG Jie, ZHANG Wenxin, SUN Nan, HUANG Chuanfeng*, QU Shoufang*

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

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the performance of BCR-ABL fusion gene qualitative testing kit with BCR-ABL reference. **Methods** The RNA of the BCR-ABL reference was extracted and its concentration and purity was measured. PCR was performed using the leukemia fusion gene testing kits (fluorescence PCR method). Fluorescence quantitative PCR instruments of different platforms were used for detection, and instrument software was used for analysis to obtain the BCR-ABL fusion gene result of the reference product. **Results** The positive reference product has a significant logarithmic growth phase in the amplification curve of the BCR-ABL reaction channel and the Ct value is < the positive cut-off value of the kit, which is positive for BCR-ABL fusion mutation. BCR-ABL fusion gene mutation negative and other leukemia fusion gene mutation negative reference products have no amplification curve in the BCR-ABL reaction channel, which is BCR-ABL fusion mutation negative. The detection limit reference product not higher than 100 copies/reaction has a significant logarithmic growth phase in the amplification curve of the BCR-ABL reaction channel and the Ct value is < the positive cut-off value, which is positive for the BCR-ABL fusion mutation. The coefficient of variation (CV, %) of the BCR-ABL reaction channel Ct value of the repeatable reference product was 0.4%~1.8%. **Conclusion** BCR-ABL fusion gene qualitative testing kit can accurately detect the BCR-ABL fusion gene mutation of the reference. Positive reference rate, negative reference rate, detection limit and

基金项目:国家重点研发计划 诊疗装备与生物医用材料专项(2022YFC2409904)

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京 100050

通信作者:黄传峰, E-mail: huangchf@nifdc.org.cn; 曲守方, E-mail: qushoufang@126.com

注:李丽莉和黄杰共为第一作者

reproducibility of the *BCR-ABL* fusion gene detection kit are satisfied with the requirements for industry standards of *BCR-ABL* fusion gene testing kit.

[KEY WORDS] Minimal residual disease; Breakpoint cluster region-Abelson leukemia virus fusion gene; Philadelphia Chromosome; Tyrosine kinase inhibitors

白血病是我国高发的恶性肿瘤之一,存在某些染色体畸变,如易位、缺失、插入等。染色体易位时形成相关的融合基因,可以作为某种白血病的特异性分子诊断标志,用于白血病的分子生物学分型、预后观察及微小残留病(minimal residual disease, MRD)的诊断。白血病融合基因主要有 *BCR-ABL*、*PML-RARA*、*AML1-ETO*、*CB β 13-MYH11*、*TEL/AML1*、*E2A/PBX1* 以及 *MLL* 融合基因等^[1]。其中 *BCR-ABL* 融合基因最早在慢性髓系白血病细胞的费城染色体(Philadelphia Chromosome, Ph)中发现,由原癌基因 *ABL* 与 *BCR* 基因融合形成,编码的 P210、P230 和 P190 融合蛋白,具有酪氨酸激酶活性,通过激活下游多条信号通路使细胞显著转化^[2-3]。*BCR-ABL* 融合基因在约 95% 以上的慢性粒细胞白血病患者(chronic myelogenous leukemia, CML)和 20% 的急性淋巴细胞白血病患者(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的白血病细胞中表达。*BCR-ABL* 融合蛋白的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)药物,如甲磺酸伊马替尼等,改善了慢性粒细胞白血病患者生存期^[4],因此 *BCR-ABL* 融合基因的检测具有重要的临床意义。

BCR-ABL 融合基因的方法主要包括荧光原位杂交法、免疫印迹法、实时荧光定量 PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)法和测序法^[5-7]等。本研究使用 *BCR-ABL* 参考品,评价国内的 *BCR-ABL* 融合基因定性检测试剂盒(荧光 PCR 法)的阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、检出限和重复性项目,为该试剂盒的性能评价提供技术基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

阳性参考品 P1、P2 和 P3 分别为 P210、P230 和 P190 的 *BCR-ABL* 融合基因型样本,阴性参考品 N1~N5 分别为 HL-60、*PML-RARa*、*MLL-AF9*、*TEL-AML* 和 *E2A-PBX1* 样本,重复性参考品 WS1 和 WS3 分别为高、低融合比例的 P210 型样本,由中

国食品药品检定研究院提供。

1.2 试剂

白血病融合基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)和高效血液总 RNA 提取试剂盒(离心柱型),厦门致善生物科技股份有限公司;白血病相关 15 种融合基因检测试剂盒(荧光 RT-PCR 法)和 TRIzol Reagent,苏州云泰生物医药科技有限公司;白血病相关融合基因检测试剂盒(RT-PCR 法)和 TRIzol Reagent,上海源奇生物医药科技有限公司。

1.3 仪器

全自动医用 PCR 分析系统,型号:SLAN-96S(上海宏石医疗科技有限公司);荧光定量 PCR 仪,型号:Bio-Rad CFX96(美国伯乐公司);荧光定量 PCR 仪,型号:ABI 7500(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.4 方法

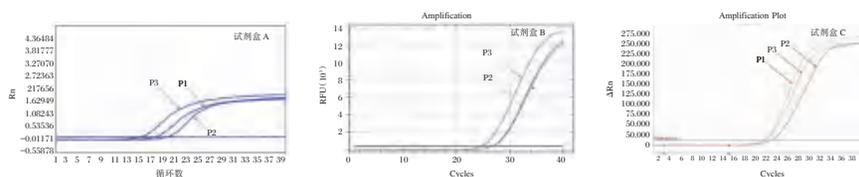
使用试剂盒说明书中指定的 RNA 提取试剂盒,提取参考品的 RNA,并对 RNA 的浓度和纯度进行测定。将阳性参考品 P1、P2、P3 和阴性参考品 N1 使用数字 PCR 平台进行浓度标定,获得相应的拷贝数,用 N1 将 P1、P2、P3 分别稀释至融合基因为 100 copies/反应的检测限参考品 L1、L2、L3。使用白血病融合基因检测试剂盒对阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品和重复性参考品进行 PCR 扩增。使用不同平台的荧光定量 PCR 仪进行检测,并使用仪器软件进行分析,获得样本的 *BCR-ABL* 融合基因的结果。对国内常见 *BCR-ABL* 融合基因型别的阳性参考品检测 1 次,行业标准中“阳性参考品符合率”要求结果应为阳性。对不含被测物和不在试剂盒宣称检测范围内融合基因型别的阴性参考品检测 1 次,行业标准中“阴性参考品符合率”要求结果应为阴性。对于拷贝数不高于 100 copies/反应的 *BCR-ABL* 融合基因检测限标准品检测 1 次,行业标准中“检出限”要求结果应为阳性。对重复性参考品重复检测 10 次,行业标准中“重复性”要求 *BCR-ABL* 反应通道 Ct 值的变异系数(CV,%)应 \leq 5.0%或结果应为阳性。

2 结果

2.1 阳性参考品符合率

研究结果显示在三个试剂盒中,阳性参考品

P1~P3在BCR-ABL反应通道扩增曲线有明显对数增长期且Ct值<试剂盒的阳性Ct界值,为BCR-ABL融合突变阳性。见图1。



注:试剂盒A阳性Ct界值≤29.6,试剂盒B阳性Ct界值≤33,试剂盒C阳性Ct界值≤36。

图1 阳性参考品的BCR-ABL融合基因结果

Figure 1 Results of BCR-ABL fusion gene mutation for positive reference

2.2 阴性参考品符合率

本研究提供的阴性参考品包括BCR-ABL融合阴性的样本(N1)和其他白血病融合基因型别的样本(N2~N5)。结果显示阴性参考品N1~N5在BCR-ABL反应通道均没有扩增曲线,为BCR-ABL融合突变阴性,其中试剂盒B的结果。见图2。

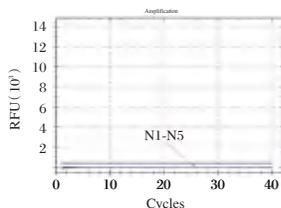


图2 阴性参考品的BCR-ABL融合基因结果

Figure 2 Results of BCR-ABL fusion gene mutation for negative reference

2.3 检出限

将阳性参考品P1~P3稀释至融合基因为100 copies/反应的检测限参考品L1、L2、L3。结果显示检测限参考品L1、L2、L3在BCR-ABL反应通道扩增曲线有明显对数增长期且Ct值<阳性Ct界值,为BCR-ABL融合突变阳性,见图3。

2.4 重复性

统计结果显示重复性参考品WS1在三个试剂盒的BCR-ABL反应通道的Ct值的变异系数(CV,%)分别为0.4%、0.5%和0.4%且为BCR-ABL

融合突变阳性,WS3在BCR-ABL反应通道的Ct值的变异系数(CV,%)分别为1.8%、0.7%和0.4%且为BCR-ABL融合突变阳性,其中试剂盒B的结果见图4。

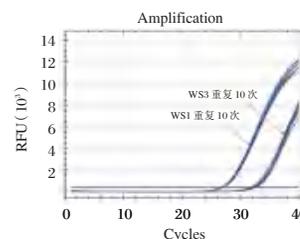
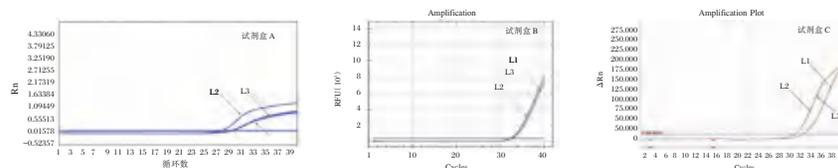


图4 重复性参考品的BCR-ABL融合基因结果

Figure 4 Results of BCR-ABL fusion gene mutation for reproducibility reference

3 讨论

白血病融合基因的检测,对白血病的正确分型、临床治疗指导和判断预后具有重要意义。其中BCR-ABL融合基因已成为白血病早期诊断、常规分子检测和药物监测的重要生物标志物^[7-8]。微小残留病(MRD)是指白血病诱导化疗完全缓解后仍然残留在血液中的少量白血病细胞的状态,MRD的监测对于预测白血病的复发和治疗方案的选择具有一定的指导意义。检测MRD的方法包括多色流式细胞术、实时荧光定量PCR(RT-qPCR)



注:试剂盒A阳性Ct界值≤29.6,试剂盒B阳性Ct界值≤33,试剂盒C阳性Ct界值≤36。

图3 检测限参考品的BCR-ABL融合基因结果

Figure 3 Results of BCR-ABL fusion gene mutation for detection limit reference

和高通量测序法^[9-10]。美国综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐采用实时荧光定量PCR检测*BCR-ABL*融合基因评估Ph+ALL患者的微小残留病^[11],北美专家共识中优先推荐在骨髓标本中使用RT-qPCR检测*BCR-ABL*融合基因作为监测MRD的方法^[12]。我国中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)推荐MRD的监测方法包括融合基因转录本的实时定量PCR的检测,如*BCR-ABL*融合基因^[13]。国家药品监督管理局批准的3个白血病融合基因检测试剂盒(荧光PCR法),定性检测人骨髓样本中白血病融合基因。目前我国尚无相关的标准对断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒(*BCR-ABL*)融合基因检测试剂盒的质量要求进行规范,对临床使用上的风险不易把控。为了提高产品的标准,本院负责《断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒(*BCR-ABL*)融合基因检测试剂盒》标准的制定工作。

本研究使用统一的参考品对白血病融合基因检测试剂盒(荧光PCR法)的阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、检出限和重复性项目进行评价。阳性参考品包含*BCR-ABL*融合基因主要型(p210)、次要型(p190)和微小型(p230),阴性参考品包括*BCR-ABL*融合阴性和其他白血病融合基因型别(PML-RARa、MLL-AF9、TEL-AML和E2A-PBX1)的样本。*BCR-ABL*融合基因定性检测试剂盒用于检测CML或ALL患者中外周全血或骨髓样本中的*BCR-ABL*融合基因的转录水平。因为外周全血或骨髓样本需要经过RNA提取,而且不同试剂盒的提取效率会有差异,不能对检出限进行绝对定量。我们根据目前国家药品监督管理局批准的白血病融合基因检测试剂盒的检测限要求,在标准中规定了定性试剂盒的检出限是拷贝数不高于100拷贝/反应能检测出*BCR-ABL*融合基因突变阳性。本研究结果表明阳性参考品均检出*BCR-ABL*融合基因突变阳性,不高于100拷贝/反应的检测限参考品均能检出*BCR-ABL*融合基因突变阳性,*BCR-ABL*融合基因突变阴性和其他白血病融合基因突变的阴性参考品均未检出*BCR-ABL*融合基因突变阳性,高和低融合比例的重复性参考品的*BCR-ABL*反应通道Ct值的变异系数(CV,%)均不高于5.0%且为*BCR-ABL*融合阳性。验证结果符合行业标准《断裂点簇集区-艾贝尔逊白血病病毒(*BCR-ABL*)融合基因检测试剂盒》中

定性试剂盒的阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、检出限和重复性要求,为该类产品技术指标设置的合理性和科学性提供了技术基础。本研究为行业标准的颁布实施,试剂盒的注册工作和上市后的监管工作提供了技术指导。

参考文献

- [1] 郑岚,郑浩,姚晓玲.白血病相关融合基因的研究进展[J].淮海医药,2018,36(5):624-628.
- [2] Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis[J]. Chin J Cancer, 2016, 35:48.
- [3] 曲守方,于婷,张娟丽,等. *BCR-ABL*融合基因检测试剂盒质控品的建立[J]. 药物分析杂志, 2016,36(9):1629-1633.
- [4] 安福润,杨明珍,曾庆曙,等. 伊马替尼耐药或不耐受的CML患者更换二代TKI治疗的疗效观察及相关因素分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015(8):1139-1142.
- [5] 夏扬,李腾飞. 生物技术检测*BCR-ABL*融合基因的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2019,35(20):3205-3208.
- [6] 王欣玉,常英军,刘艳荣,等. 多参数流式细胞术与实时定量PCR技术检测Ph阳性急性B淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植前微小残留病的预后意义比较[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(2): 116-123.
- [7] 陈佳琦,王芳,聂代静,等. 高通量基因测序监测*BCR-ABL1*阳性急性B淋巴细胞白血病激酶区耐药突变的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2021,101(13):970-974.
- [8] 张建平,杨君芳,王芳,等. 1392例初诊儿童急性淋巴细胞白血病患者36种融合基因筛查分析[J]. 临床与病理杂志, 2018,38(5):956-960.
- [9] 冯术青,姚艳红,史月,等. 实时荧光定量PCR法检测外周血中*BCR/ABL*基因表达在Ph+急性淋巴细胞白血病患者造血干细胞移植治疗中的应用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022,48(1):180-187.
- [10] 逢瑗博,张春燕,田亚平. 质谱分析及第二代测序技术检测白血病微小残留病的研究进展[J]. 中国医药, 2022,17(3): 465-468.
- [11] Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 *BCR-ABL1*[J]. Leukemia, 2019, 33(8):1910-1922.
- [12] Short NJ, Jabbour E, Albitar M, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts[J]. Am J Hematol, 2019, 94(2):257-265.
- [13] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016,37(10): 837-845.

外周血染色体多态性对IVF-ET助孕治疗临床结局的影响

于慧君¹ 常艳艳² 杨娟¹ 吕兴钰^{1*}

[摘要] 目的 分析外周血染色体多态性对体外受精-胚胎移植技术(IVF-ET)助孕治疗临床结局的影响。方法 回顾性分析2017年9月至2022年9月四川锦欣西囡妇女儿童医院2765个IVF-ET新鲜胚胎移植周期,其中夫妻一方或双方有染色体多态性的周期纳入染色体多态性组;其余夫妻双方染色体均正常的周期纳入对照组。比较两组一般资料、IVF-ET治疗情况、晚期卵泡日孕酮(P)及人绒毛膜促性腺激素(hCG)日激素水平及临床结局。结果 2765个周期中,35个周期为夫妻一方或双方有染色体多态性,其中常染色体次缢痕增加10例,染色体臂间倒位12例,D/G组变异8例,Y染色体变异5例,上述周期纳入染色体多态性组;其余2730个周期夫妻双方染色体均正常,纳入对照组;两组年龄、身体质量指数(BMI)、不孕年限、基础卵泡雌激素(FSH)、基础促黄体生成素(LH)、基础雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)、促甲状腺激素(TSH)、窦状卵泡数(AFC)、降调日至促排日间隔、促性腺激素(Gn)用量、Gn使用天数、移植日内膜厚度、获卵数、移植胚胎数比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组晚期卵泡日、hCG日P、hCG日LH、hCG日E₂比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组1PN受精率、2PN受精率、多PN受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率、生化妊娠率、种植率、早期流产率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 IVF-ET助孕治疗者中染色体多态性以臂间倒位、常染色体次缢痕增加常见,与染色体正常的IVF-ET助孕者比较,染色体多态性并未造成显著的IVF-ET助孕结局差异。

[关键词] 体外受精-胚胎移植;染色体多态性;临床结局

Effect of peripheral blood chromosomal polymorphism on clinical outcomes of IVF-ET assisted pregnancy treatment

YU Huijun¹, CHANG Yanyan², YANG Juan¹, LV Xingyu^{1*}

(1. Department of Reproductive Medicine, Sichuan Jinxin Xinan Women and Children Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Reproductive Medicine Centre, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi, Xinjiang, China, 830000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of peripheral blood chromosomal polymorphism on clinical outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 2,765 fresh IVF-ET cycles conducted by the Sichuan Jinxin Xinan Women and Children Hospital from September 2017 to September 2022. Among them, cycles in which one of the spouses or both spouses had chromosomal polymorphism were defined as the chromosomal polymorphism group. The other cycles in which both couples had normal chromosomes were defined as the control group. General information, situation of IVF-ET, the levels of progesterone (P) on late follicular day and hormones on human chorionic gonadotropin (hCG) day, and clinical outcomes were compared between the two groups. **Results** Among the 2765 cycles, 35 cycles were chromosomal polymorphisms in one or both spouses, including 10 cases of increased autosomal

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C4123)

作者单位:1.四川锦欣西囡妇女儿童医院生殖医学科,四川,成都610000

2.新疆军区总医院生殖医学中心,新疆,乌鲁木齐830000

*通信作者:吕兴钰, E-mail:lxxy323@163.com

secondary constriction, 12 cases of inversion between chromosome arms, 8 cases of D/G group variation, and 5 cases of Y chromosome variation. For example, the above cycle is included in the chromosomal polymorphism group. The remaining 2,730 cycles in which both couples had normal chromosomes were included in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, body mass index (BMI), infertility years, basal follicle-stimulating hormone (FSH), basal luteinizing hormone (LH), basal estradiol (E2), prolactin (PRL), thyroid-stimulating hormone (TSH), antral follicle count (AFC), the interval between down-regulation day and ovulation induction day, the dosage of gonadotropin (Gn), the days of Gn use, endometrial thickness on transfer day, the number of oocytes retrieved, and the number of embryos transferred ($P>0.05$). There was no significant difference in late follicle day, hCG day P, hCG day LH, and hCG day E2 between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in 1PN fertilization rate, 2PN fertilization rate, multiple PN fertilization rate, cleavage rate, high-quality embryo rate, pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, implantation rate, and early miscarriage rate between the two groups ($P>0.05$).

Conclusion Chromosomal polymorphisms in IVF-ET patients are common in the form of interarm inversion and increased autosomal secondary constriction. Compared with IVF-ET patients with normal chromosomes, chromosomal polymorphisms did not lead to significant differences in IVF-ET assisted pregnancy outcomes.

[KEY WORDS] In vitro fertilization-embryo transfer; Chromosome polymorphism; Clinical outcome

体外受精-胚胎移植技术(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)作为辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的一种,是治疗不孕症的有效手段,越来越多的不孕患者采用 IVF-ET 手段开展助孕治疗,并取得一定获益^[1]。染色体多态性是指正常个体显带核型中的微小变异,在个体中恒定,是含有高度重复 DNA 结构的异染色质,一般不具明显表型及病理学意义,并具有可遗传特点^[2]。以往研究认为,染色体多态性不会引起表型效应,无特殊功能^[3]。但近年来陆续有研究显示染色体多态性可能影响减数分裂时染色体的配对联会,最终影响配子形成而引发流产、死胎、不孕不育等临床效应^[4]。但也有研究指出,染色体多态性对 IVF-ET 结局并无明显影响^[5]。本研究将探讨染色体多态性对 IVF-ET 结局的影响,为临床明确染色体多态性与 IVF-ET 结局的关系提供试验依据,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2017 年 9 月至 2022 年 9 月四川锦欣西院妇女儿童医院生殖中心接受 IVF-ET 助孕治疗的 17 452 个 IVF-ET 新鲜胚胎移植周期。纳入标准:①女方年龄 ≤ 38 周岁;②为首次接受辅助生殖助孕治疗;③接受过染色体多态性检查。排除标准:①既往有辅助生殖助孕治疗史;②合并多囊卵巢、子宫内膜异位症、子宫腺肌病。按纳入

排除标准最终入组 2 765 个 IVF-ET 新鲜胚胎移植周期,依据染色体多态性检查结果分组,将夫妻一方或双方有染色体多态性的周期纳入染色体多态性组,其余夫妻双方染色体均正常的周期纳入对照组。

1.2 方法

1.2.1 外周血染色体核型分析

所有研究对象均常规采集外周血淋巴细胞,72 h 短期培养后进行秋水仙素、低渗液处理;将收集的细胞进行 G 显带处理,显带分辨率 550~850 条带,参照人类细胞学国际命名体制^[6]进行染色体核型分析,记录染色体核型变异类型。

1.2.2 IVF-ET

促排卵治疗方案均为促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin-releasing hormone-antagonist, GnRH-ant)方案,月经第 2~3 d 依据患者阴道 B 超及孕酮、雌二醇等激素水平予以促性腺激素(gonadotropins, Gn)启动剂量启动促排卵, Gn 包括尿源性人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG)或重组人促卵泡激素(recombinant human follicle-stimulating hormone, rFSH), Gn 应用后 4~5 d 依据卵泡发育及激素水平调整 Gn 剂量及复诊频率;当有 1 个卵泡直径 ≥ 12 mm 或血清雌二醇 ≥ 500 pmol/L 时,按 0.25 mg/d 剂量添加醋酸西曲瑞克,当有 3 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时注射 GnRH-a (0.1~0.2) mg+人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG) 2 000~4 000 U 扳

机,34~36 h后取卵;上游法处理精子,将获取的卵细胞在体外培养3~4 h后,按10 000精子/卵细胞比例加入精子,若(a+b)级精子总数 $\leq 5 \times 10^6$ 则行卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)治疗;获取卵细胞IVF后70~72 h观察胚胎形态,应用Gardner 6级评分法^[7]评价胚胎质量,挑选优质胚胎或部分非优质胚胎及中等级别以上的囊胚用于移植,第3天或第5天选择1~2枚细胞胚或胚囊移植,移植后14 d检测血hCG,若血清hCG水平 < 10 U/L则停止所有激素,若hCG水平 > 25 U/L则判定为生化妊娠,10~25 U/L则随访观察,依据HCG值变化进一步处理;移植4~6周超声检查若可见判定则为临床妊娠。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料

采集两组研究对象年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、不孕年限、基础卵泡雌激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、基础雌二醇(estradiol, E₂)泌乳素(Prolactin, PRL)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)。

1.3.2 IVF-ET治疗情况

统计两组窦状卵泡数(antral follicular count, AFC)、降调日至促排日间隔、Gn用量、Gn使用天数、移植日内膜厚度、获卵数、移植胚胎数。

1.3.3 晚期卵泡日P及hCG日激素水平

晚卵泡期起始日、hCG日抽取患者晨间空腹静脉血,应用化学发光法(试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,批内及批间变异 $< 5\%$)测定血E₂、FSH、P水平,均严格按试剂盒说明书操作。

1.3.4 IVF-ET结局

统计单个原核(one-pronuclear, 1PN)受精率、双原核(two-pronuclear, 2PN)受精率、多原核(pronuclear, PN)PN受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率、生化妊娠率、种植率、早期流产率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。数据均经正态分布检验,不符合正态分布则采用中位数(四分卫间距)[M(P25, P75)]描述,行非参数检验,符合正态分布数据用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,行t检验;计数资料采用n(%)描述, χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 染色体多态性分析

2 765个周期中,35个周期为夫妻一方或双方有染色体多态性;其中常染色体次缢痕增加10例,包括1qh+ 3例、9qh+ 3例、16qh+ 4例;染色体臂间倒位12例,包括inv(9)(p11q13)/inv(9)(p12q13) 9例,inv(5)(p13q15)、inv(13)(p12q13)、inv(11)(p15q23)各1例;D/G组变异8例,包括13pstk+/13pstk- 1例、14pstk+ 1例、15pstk+/15ph+/15pss3 例、21pstk+/21ph/21pss 2例、22pstk+/22pss 1例;Y染色体变异5例,包括Yqh+/Yqh-3例、inv(Y)/(p11q11) 1例、Yqspat 1例,上述周期纳入染色体多态性组;其余2 730个周期夫妻双方染色体均正常,纳入对照组。两组年龄、BMI、不孕年限、基础FSH、基础LH、基础E₂、PRL、TSH比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), M(P25, P75)]$

Table 1 Comparison of general data between the two groups $[(\bar{x} \pm s), M(P25, P75)]$

一般资料	染色体多态性组 (n=35)	对照组 (n=2730)	Z/t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	29.74 \pm 3.75	28.99 \pm 4.16	1.061	0.288
BMI(kg/m ²)	22.61 \pm 3.27	22.75 \pm 3.25	0.253	0.800
不孕年限(年)	4.00(2.00, 7.00)	4.00(2.00, 6.00)	0.888	0.374
基础FSH(U/L)	7.51 \pm 1.63	7.20 \pm 1.71	1.066	0.286
基础LH(U/L)	4.40 \pm 1.59	5.12 \pm 2.27	1.870	0.061
基础E ₂ (pmol/L)	154.00 (94.00, 265.00)	173.00 (114.00, 230.00)	0.186	0.853
PRL(nmol/L)	60.30 (33.00, 76.60)	54.75 (41.40, 69.43)	0.499	0.618
TSH(U/L)	3.26 \pm 1.64	3.48 \pm 1.57	0.823	0.410

2.2 两组IVF-ET治疗情况比较

两组AFC、降调日至促排日间隔、Gn用量、Gn使用天数、移植日内膜厚度、获卵数、移植胚胎数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组IVF-ET治疗情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of IVF-ET between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

IVF-ET治疗情况	染色体多态性组 (n=35)	对照组 (n=2730)	t/ χ^2 值	P值
AFC(个)	10.88 \pm 3.97	11.32 \pm 4.98	0.520	0.602
降调日至促排日间隔(日)	18.90 \pm 7.59	18.74 \pm 6.71	0.139	0.888
Gn用量(支, 75IU/支)	37.00 \pm 11.76	34.89 \pm 12.39	1.001	0.316
Gn使用天数(天)	14.44 \pm 3.01	14.71 \pm 4.16	0.382	0.702
移植日内膜厚度(mm)	11.14 \pm 1.94	11.47 \pm 1.79	1.082	0.279
获卵数(个)	11.98 \pm 4.26	12.55 \pm 4.38	0.765	0.444
移植胚胎数(个)	1.69 \pm 1.02	2.00 \pm 1.01	1.804	0.071

2.3 两组晚期卵泡日P及hCG日激素水平比较

两组晚期卵泡日、hCG日P、hCG日LH、hCG日E₂比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 两组晚期卵泡日P及hCG日激素水平比较
[($\bar{x} \pm s$), M(P25, P75)]

Table 3 Comparison of late follicle day P and hCG hormone levels between the two groups [($\bar{x} \pm s$), M(P25, P75)]

激素水平	染色体多态性组 (n=35)	对照组 (n=2730)	Z/t值	P值
晚期卵泡日P (ng/mL)	0.60(0.40,0.80)	0.70(0.40,1.00)	0.773	0.440
hCG日P(ng/mL)	1.40(0.90,1.90)	1.20(0.90,1.60)	1.395	0.163
hCG日LH(IU/L)	1.30(0.60,1.80)	1.20(0.80,1.70)	0.296	0.767
hCG日E ₂ (ng/L)	3 518.55±1 314.15	3 231.55±1 507.50	1.120	0.262

2.4 两组IVF-ET结局比较

两组1PN受精率、2PN受精率、多PN受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率、生化妊娠率、种植率、早期流产率比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组IVF-ET结局比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 4 Comparison of IVF-ET outcomes between the two groups [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

IVF-ET结局	染色体多态性组 (n=35)	对照组 (n=2730)	t/χ ² 值	P值
1PN受精率	8.59±2.40	9.47±3.05	1.913	0.055
2PN受精率	51.89±3.33	56.30±5.97	1.799	0.072
多PN受精率	9.97±3.01	9.23±2.79	1.557	0.119
卵裂率	89.32±3.80	90.77±4.40	1.940	0.052
优质胚胎率	56.21±9.00	55.49±2.20	1.760	0.078
妊娠率	42.30(11/26)	49.97(1023/2047)	0.603	0.437
生化妊娠率	11.53(3/26)	7.04(153/2047)	0.609	0.435
种植率	23.33(14/60)	35.40(1365/3856)	3.770	0.052
早期流产率	9.09(1/11)	17(17/1023)	3.512	0.061

3 讨论

ART技术的发展无疑从技术层面解决了困扰医学界的不孕不育难题,极大推动了基础医学及临床应用研究的进度,但ART同样存在失败风险,其中染色体多态性对IVF-ET结局的影响引起临床重视。本研究接受IVF-ET的患者中,染色体多态性检出率为1.27%(35/2 765),染色体多态性主要以常染色体次缢痕增加、臂间倒位、D/G组变异相对常见。往期研究报道^[8],染色体多态性以异染色质变异常见,尤其是含高度重复DNA序列的结构异染色质,其集中分布在丝粒、端粒、随体、次缢痕及Y染色体长臂,常见D/G组,1、9、16号染色体,Y染色

长臂。这与本研究所示的检出部位相符。

另本研究中两组一般资料及IVF-ET治疗情况、晚期卵泡日P及hCG日激素水平差异亦无统计学意义;其中晚期卵泡期P水平是反映卵子质量的敏感指标^[9]。一般情况下hCG日P水平上升多是因超促排卵中多个卵泡同步发育、不充分的垂体降调所致,hCG日过高的P水平可导致粒细胞过早黄素化,子宫内膜种植窗提前后使胚胎与子宫内膜发育不同步,不利于胚胎植入及着床^[10]。而LH则是腺垂体分泌的糖蛋白激素,在卵巢甾体激素合成、卵子的减数分裂成熟中扮演重要角色,自月经第3d基础状态,降调开始到超排卵启动至扳机日,血LH在反映内分泌情况、卵巢反应及预测最终促排结局均有重要价值,hCG日过高或过低的E₂水平均可影响子宫内膜同步发育及子宫内膜受容性,降低临床妊娠率及胚胎种植率^[11]。这与陈志恒等^[12]的报道结论相似,均提示对于接受IVF-ET的患者,染色体多态性并未造成显著的卵子质量、子宫内膜同步发育、子宫内膜受容性差异。

本研究还显示两组1PN受精率、2PN受精率、多PN受精率、卵裂率、优质胚胎率、妊娠率、生化妊娠率、种植率、早期流产率比较差异无统计学意义。这也在一定程度上证实了上述观点,提示染色体多态性异常未对IVF-ET结局产生显著性的影响。早期有研究对1 414例研究对象的细胞遗传学结果进行分析,指出染色体多态性与流产、死胎、不孕不育存在关联,认为染色体多态性可发挥一定临床效应,引起生殖异常^[13-14]。这与本研究结论相反。但李玉梅等^[15]报道分析4 977个周期夫妻双方染色体,其中存在染色体多态性的200例患者正常受精率、卵裂率、优胚率虽低于染色体正常组,但两组种植率、生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、每移植周期活产率比较差异并无统计学意义。一项meta分析^[16]也指出,染色体多态性对卵裂率、植入率、妊娠率、流产率、活产率无影响,这与本研究结论相似,但其研究指出染色体多态性可能降低IVF-ET受精率及优胚率。

综上所述:染色体多态性对IVF-ET结局并无显著影响,但考虑不同研究结论的差异,染色体多态性对IVF-ET的影响仍有极大深入探究空间。

血清钙磷乘积 $Ca^{2+}P$ 及血脂四项水平在骨质疏松性椎体压缩性骨折中的表达及意义

刘卫国^{1*} 陈亮¹ 何建平¹ 肖箫²

[摘要] **目的** 探究血清钙磷乘积($Ca^{2+}P$)及血脂四项水平在骨质疏松性椎体压缩性骨折(OVCF)中的表达水平,并分析各项指标的临床应用价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院骨科收治的122例OVCF患者为观察组,选取同期在本院接受体检的50名无关节和骨骼疾病的健康人群为对照组。对比两组研究对象的血清钙、血清磷、血脂等生化指标,并分析各项指标对OVCF筛查的临床应用价值。**结果** 观察组患者的血清磷、钙磷乘积、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平高于对照组($t=4.715, 2.399, 2.696, 2.952, 5.340, P<0.05$),血清钙、高密度脂蛋白胆固醇低于对照组($t=2.572, 3.315, P<0.05$)。OVCF愈合组患者的血清钙、高密度脂蛋白胆固醇水平高于延迟愈合组,差异有统计学意义($t=3.579, 3.113, P<0.05$)。ROC模型结果显示血清钙、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇对OVCF诊断效能较低,血清磷、钙磷乘积及低密度脂蛋白胆固醇的诊断效能一般,血清钙磷乘积及血脂指标联合诊断效能较高,联合诊断的AUC、约登指数、灵敏度、特异度分别为0.925、0.713、82.76%、88.57%。**结论** OVCF患者的血清钙磷乘积 $Ca^{2+}P$ 及血脂四项指标水平均存在显著异常表达,从钙磷代谢和血脂异常角度联合分析,可以提高临床对OVCF的诊断效能。

[关键词] 骨质疏松性椎体压缩性骨折;血清钙;血清磷;血脂

Expression and significance of serum calcium and phosphorus product $Ca^{2+}P$ and serum lipid levels in osteoporotic vertebral compression fracture

LIU Weiguo^{1*}, CHEN Liang¹, HE Jianping¹, XIAO Xiao²

(1. Department of Orthopedics, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101200; 2. Department of Orthopedics, Capital University of Medical Sciences, Miyun Hospital, Beijing, China, 101500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression levels of serum $Ca^{2+}P$ product and blood lipid in vertebral column of osteoporotic compression fracture (OVCF), and to analyze the clinical application value of each indicator. **Methods** A total of 122 patients with OVCF admitted to the Department of Orthopedics, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2020 to December 2022 were selected as the observation group, and 50 healthy people without joint and bone diseases who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum calcium, serum phosphorus, blood lipid and other biochemical indicators were compared between the two groups, and the clinical application value of each indicator for OVCF screening was analyzed. **Results** The levels of serum phosphorus, calcium-phosphorus product, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol in the observation group were higher than those in the control group ($t=4.715, 2.399, 2.696, 2.952, 5.340, P<0.05$), while the levels of calcium serum, high density lipoprotein cholesterol were

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.19089-98)

作者单位:1.首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院骨科,北京101200

2.首都医科大学密云教学医院骨科,北京101500

*通信作者:刘卫国, E-mail: Lwg670008836@163.com

lower than those in the control group ($t=2.572, 3.315, P<0.05$). Serum calcium and HDL cholesterol levels were higher in the OVCF healing group than in the delayed healing group ($t=3.579, 3.113, P<0.05$). The results of the ROC model showed that serum calcium, total cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol had low diagnostic efficacy for OVCF, and serum phosphorus, calcium-phosphorus product, and low-density lipoprotein cholesterol had average diagnostic efficacy. The combined diagnostic efficiency of serum calcium-phosphorus product and blood lipid indicators was high, and the AUC, Youden index, sensitivity, and specificity of combined diagnosis were 0.925, 0.713, 82.76%, and 88.57%, respectively.

Conclusion Serum calcium-phosphorus product Ca²⁺+P and four indicators of blood lipids in OVCF patients were significantly abnormally expressed. The combined analysis from the perspective of calcium-phosphorus metabolism and dyslipidemia can improve the clinical diagnostic efficiency of OVCF.

[KEY WORDS] OVCF; Serum calcium; Serum phosphorus; Blood lipid

老年人尤其是绝经后妇女由于骨量减少、骨强度下降、骨脆性增加等因素,在轻微外力作用下可出现骨折,且多见于脊柱,进而引起骨质疏松性椎体压缩性骨折(osteoporotic vertebral compression fracture, OVCF)^[1]。OVCF表现为胸背部以及腰背部疼痛,起身或行走时疼痛加重,严重影响患者的生活质量。随着老龄化进程加快,OVCF发病群体不断扩大,但目前OVCF风险预评估仍依靠骨密度检测和骨质相关指标,缺乏有效预测依据。从骨质疏松(osteoporosis, OP)发病机制来看,骨质量减少与机体代谢失衡有关,而骨骼是体内最大的钙储库,磷酸钙也大量沉积于骨骼。且有研究发现,OP相关骨折疾病还有机体内氧化状态、血脂水平等生化指标存在密切联系^[2-3]。本研究纳入血清钙、磷和血脂等生化指标,从不同角度分析各项指标对OVCF筛查的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年12月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院骨科收治的122例OVCF患者为观察组,选取同期在本院接受体检的50名无关节和骨骼疾病的健康人群为对照组。观察组男27例,女60例;年龄平均(70.77±8.62)岁;身体质量指数(body mass index, BMI)平均(22.36±3.12) kg/m²;合并高血压18例,糖尿病13例。对照组男16例,女19例;年龄平均(68.26±7.09)岁;BMI平均(21.73±3.68) kg/m²;合并高血压6例,糖尿病4例。两组患者的性别、年龄、BMI、基础合并症等一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已征得本院医学伦理会批准同意,符合赫尔辛基宣言。

纳入标准:①经本院体格、影像学等手段检

查,观察组患者的BMD<同性别、同年龄健康人群骨峰值T值-2.5 SD;②符合《原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)》^[4]《骨质疏松性椎体压缩骨折诊治专家共识(2021版)》^[5]相关诊断标准,确诊为OVCF;③年龄>18岁;④经CT、X线等影像学技术确定存在脊柱外伤史;⑤研究对象及家属对本研究目的知情,签署知情同意书。

排除标准:①合并高脂血症;②近期内(3个月)服用降脂药或影响骨代谢药物;③合并较严重的心肝肾疾患;④存在甲状腺、甲状旁腺功能障碍或手术史;⑤类风湿关节炎或其他免疫功能障碍疾病;⑥继发性骨质疏松。

1.2 方法

两组研究对象入院并入组后,均登记患者病历资料,通过院内电子病历系统收集患者的基础资料,包括性别、年龄、身高/体重、合并症(高血压、糖尿病)、既往病史等,记录患者的吸烟史、饮酒史。观察组患者均在本院接受经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)和钙尔奇D治疗,疗程为6个月。治疗前及治疗6个月后,均在清晨空腹状态下抽取肘静脉血3 mL,以3 000 r/min离心处理10 min(半径为8 cm),留取上清液置于抗凝管,放入-20℃冰箱保存,1 h内进入实验室检测。

取血液样本,室温下静置30 min,采用全自动生化分析仪(Beckman Coulter 山东博科生物产业有限公司,型号BECKMAN AU5821)及配套试剂盒、定标液、质控品以ELISA双抗夹心法测定肌酐、血尿素氮、血尿酸、血清钙、血清磷和血脂四项指标总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平^[4-6]。根据血清钙、血清磷水平计算校正血钙、血磷,校正钙:1 mmol=4 mg/dL;校正磷:1 mmol=3.1 mg/dL。

1.3 OVCF愈合评估标准^[5]

参考相关文献^[5],采用X线及MRI评估观察组患者术后6个月的愈合情况,若出现以下2项情况,表示延迟愈合:X线正位和侧位扫描显示患侧仍有骨桥缺损或骨折线;MRI T1加权成像显示患侧未填充骨水泥的椎体内为低信号,T2加权及STIR序列为高信号。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,正态分布且方差齐性计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher概率法;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估治疗前的钙磷及血脂指标对OVCF的诊断效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及生化指标比较

两组的性别比例、年龄、BMI、基础合并症、吸烟史、饮酒史及生化指标白蛋白、尿素氮、肌酐等指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者的血清磷、钙磷乘积、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平高于对照组,血清钙、高密度脂蛋白胆固醇低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清钙磷乘积及血脂指标在OVCF不同预后中的表达水平

愈合组患者的血清钙、高密度脂蛋白胆固醇水平高于延迟愈合组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清钙磷乘积及血脂指标对OVCF的诊断分析

将单因素分析存在显著差异指标纳入ROC模型,结果显示:血清钙、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇对OVCF诊断效能较低,血清磷、钙磷乘积及低密度脂蛋白胆固醇的诊断效能一般,血清钙磷乘积及血脂指标联合诊断效能较高($P < 0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

腰椎属于较薄弱环节,OP患者由于骨质量降低,在受到轻微创伤时也很易发生OVCF,从而引起剧烈疼痛,严重影响日常生活。随着老龄化进程加快和生活方式改变,老年群体和骨折群体不断扩大,由此引起的OVCF风险增加。因此,对OVCF

表1 一把资料及生化指标对比 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of data and biochemical indexes

指标		观察组 ($n=122$)	对照组 ($n=50$)	χ^2/t 值	P 值
性别(例)	男	27(31.03)	16(45.71)	2.357	0.125
	女	60(68.97)	19(54.29)		
年龄(岁)		70.57±8.11	68.34±7.00	1.698	0.091
体质量指数(kg/m ²)		22.37±2.97	21.62±3.11	1.488	0.341
基础病(例)	高血压	18(20.69)	6(17.14)		
	糖尿病	13(14.94)	4(11.43)		
吸烟史(例)		14(16.09)	4(11.43)		
饮酒史(例)		15(17.24)	4(11.43)		
白蛋白(g/L)		37.64±2.57	38.09±2.50	1.045	0.298
尿素氮(mmol/L)		5.48±1.46	5.58±1.24	0.421	0.674
肌酐(μ mol/L)		62.44±10.54	60.24±12.50	1.171	0.243
血清钙(mmol/L)		2.27±0.19	2.34±0.11	2.572	0.011
血清磷(mmol/L)		1.30±0.16	1.17±0.16	4.715	<0.001
钙磷乘积		2.97±0.56	2.75±0.44	2.399	0.018
总胆固醇(mmol/L)		4.64±0.84	4.30±0.49	2.696	0.008
甘油三酯(mmol/L)		1.27±0.56	1.02±0.32	2.952	0.004
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)		2.92±0.60	2.39±0.57	5.340	0.001
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)		1.48±0.36	1.70±0.51	3.315	0.001

表2 血清钙磷乘积及血脂指标在OVCF不同预后中的表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Expression levels of serum calcium and phosphorus product and lipid indexes in OVCF with different prognosis

指标	愈合组 ($n=99$)	延迟愈合组 ($n=23$)	χ^2/t 值	P 值
血清钙(mmol/L)	2.30±0.15	2.15±0.11	3.579	<0.001
血清磷(mmol/L)	1.30±0.14	1.31±0.23	0.453	0.651
钙磷乘积	3.9±0.43	2.81±0.62	1.622	0.107
总胆固醇(mmol/L)	4.62±0.77	4.65±1.10	0.121	0.904
甘油三酯(mmol/L)	1.24±0.57	1.36±0.53	0.904	0.368
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.96±0.56	2.76±0.75	1.419	0.158
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.52±0.32	1.27±0.41	3.113	0.002

高风险人群加以分析,并以此提早做好健康教育和预防措施,对降低OVCF发生率具有重要意义。以往临床多采取影像学技术和骨密度检测方式筛查OVCF高风险人群,检查费用高、过程繁琐、X线辐射等,不利于临床推广。另外,OP患者骨密度下降仅反应骨质量降低等骨骼机体情况,对OVCF早期发病和骨质量减少的筛查作用存在局限性。

本研究结果显示,OVCF患者的血清磷、钙磷乘积水平高于对照组患者,血清钙低于对照组,且OVCF预后中的愈合组血清钙水平高于延迟愈合组。究其原因,血清钙、磷均为骨代谢过程的重要

表3 血清钙磷乘积及血脂指标对OVCF的诊断分析

Table 3 Diagnosis of OVCF by serum calcium and phosphorus product and blood lipid index

变量	AUC	S.E. 值	临界值	约登指数	灵敏度	特异度	95% CI	P 值
校正钙	0.625	0.043	2.15	0.250	0.271	0.980	0.541~0.708	0.010
校正磷	0.752	0.043	1.25	0.472	0.672	0.800	0.668~0.836	<0.001
校正钙磷乘积	0.667	0.046	2.85	0.404	0.664	0.741	0.578~0.756	0.001
总胆固醇	0.645	0.043	4.65	0.328	0.508	0.822	0.561~0.729	0.003
低密度脂蛋白胆固醇	0.726	0.041	2.25	0.362	0.902	0.463	0.646~0.806	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	0.645	0.055	1.95	0.402	0.902	0.506	0.537~0.752	0.003
联合检测	0.933	0.019	-	0.744	0.844	0.902	0.896~0.969	<0.001

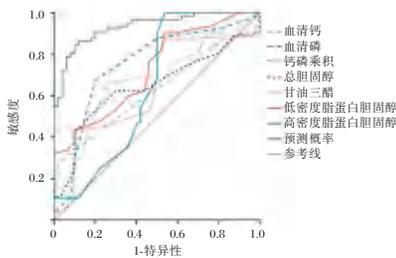


图1 血清钙磷乘积及血脂指标对OVCF的诊断ROC曲线
Figure 1 ROC curves of serum calcium and phosphorus products and serum lipid index for OVCF

因子,其中99%钙和86%磷以羟磷灰石形式存在于骨骼和牙齿,其余少部分游离钙和磷呈溶解状态分布于体液和软组织中,以维持正常的激素、酸碱平衡。由于非扩散钙与离子钙可互相转化,在血液酸碱碱性轻微失衡时的血钙水平较为稳定。而磷主要由饮食摄入,80%左右的磷受钙调节并以磷酸钙的形式沉积于骨骼中,因而血磷的浓度不如血钙稳定。有研究发现,OP与钙、磷代谢异常有关^[7-8]。在沈英等^[9]的研究中,女性、高龄、高磷血症均为维持性血液透析患者发生OP的独立危险因素,但患者的骨密度与血清钙、血清磷、甲状旁腺素水平无明显相关性。这表明,单从骨密度角度分析OP以及与之相关的OVCF存在较大局限性。戴小宇等^[10]在研究中发现,血清钙、血清磷、钙磷乘积、校正血钙、校正钙磷乘积均为OVCF的影响因素,进一步表明OVCF的发生受到钙磷代谢异常的影响。本研究结果与上述研究结论趋于一致。分析其原因,本研究所纳入患者平均年龄较高,且女性研究对象较多,患者的平均血清钙水平本身普遍低于健康中青年群体,因而钙水平的诊断效能较低。与此同时,通过分析磷代谢异常表达的临界值,可以针对这项危险因素进行早期临床干预,以此降低OVCF风险。

除钙磷代谢异常外,柳廷坤等^[11]在研究中发现OVCF还与基础合并症有关。一般而言,OVCF可

通过手术方式进行成形^[12]。但该研究发现椎体成形术术后会发生邻近椎体压缩性骨折,而血脂异常是术后邻近椎体压缩性骨折的显著影响因素。为了进一步分析血脂因素在OVCF发生发展中的影响,本研究将血脂四项纳入分析范围。结果表明OVCF的血脂水平明显高于单纯骨关节炎或股骨头坏死患者,且可能进一步影响预后质量。在ROC模型中,总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇对OVCF诊断效能较低,而低密度脂蛋白胆固醇具有一般诊断效能。究其原因,低密度脂蛋白胆固醇在血管内由极低密度脂蛋白转变而来,其低密度特点使之较易渗透到动脉壁内,经氧化后沉积在血管内壁,易引起局部炎症和氧化应激状态^[13]。与此同时,高水平血脂状态会影响脂肪细胞的合成,而椎旁肌肉脂肪变性又会进一步影响OVCF椎体骨折^[14-15]。但骨代谢受到多方面因素影响,仅通过代谢异常和脂肪堆积无法准确评估成骨细胞合成状态。因此,本研究将钙磷代谢和血脂代谢进行综合分析,纳入ROC曲线进行分析,发现联合后诊断效能较高。由此分析,OVCF分别受到血清钙磷代谢和血脂代谢异常的影响,且临床上应该分别从两个角度综合分析并评估骨质疏松患者出现OVCF的风险,以此提高临床诊断和预测效能。

综上所述,OVCF患者的血清钙磷乘积Ca²⁺+P及血脂四项指标水平均存在显著异常表达,从钙磷代谢和血脂异常角度联合分析,可以提高临床对OVCF的诊断效能。但本研究仅从OVCF和骨关节炎或股骨头坏死的角度进行评估,对时实际临床更为广泛的筛查需求仍存在局限性,需要扩大样本量和研究对象范围作进一步分析。

参考文献

[1] Xiao Q, Zhao Y, Qu Z, et al. Association Between Bone Cement Augmentation and New Vertebral Fractures in Pa-

- tients with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *World Neurosurg*, 2021, 153:98-108.
- [2] 覃博金, 苏海玲, 罗含茵, 等. 壮族骨折患者的血脂水平与骨质疏松性骨折的关系[J]. *广西医学*, 2022, 44(13): 1483-1486.
- [3] 沈建国, 李婷婷, 宋云霄, 等. 血脂在老年骨质疏松症患者脆性骨折中的临床价值[J]. *检验医学*, 2022, 37(6):535-538.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(2):127-150.
- [5] 中国康复医学会骨质疏松预防与康复专业委员会. 骨质疏松性椎体压缩骨折诊治专家共识(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(41):3371-3379.
- [6] 许铠, 方绕红, 白云辉, 等. 血清 N-MID, BMP-7 水平与骨质疏松性椎体压缩性骨折术后骨折延迟愈合的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(1):63-66.
- [7] Yoo J, Lee BJ. Anthropometric, biochemical, and nutritional risk factors for osteoporosis in Korean adults based on a large cross-sectional study[J]. *PLoS ONE*, 2021, 16(12): e0261361.
- [8] Sun X, Ruan S, Zhuang Y, et al. Anti-osteoporosis effect and purification of peptides with high calcium-binding capacity from walnut protein hydrolysates[J]. *Food Funct*, 2021, 12(18):8454-8466.
- [9] 沈英, 梁世凯. 维持性血液透析患者发生骨质疏松的危险因素及其与血清钙, 磷, 甲状旁腺素的关系[J]. *中华全科医学*, 2022, 15(11):1901-1903.
- [10] 戴小宇, 黄智慧, 王珂杰, 等. 血清钙磷乘积预测老年椎体压缩性骨折风险的意义[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(4):505-508+539.
- [11] 柳廷坤, 高源泽, 白晓丽, 等. 老年骨质疏松性椎体压缩性骨折椎体成形术后邻近椎体压缩性骨折发生的影响因素[J]. *江苏医药*, 2022, 48(3):284-287.
- [12] Park EJ, Lee HJ, Jang MG, et al. A novel vertebroplasty technique using a larger-diameter needle for thoracolumbar osteoporotic vertebral compression fracture[J]. *Medicine*, 2021, 100(22):e26174.
- [13] 智丽霞, 王康, 殷利茜, 等. 血凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 在氧化型低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞氧化应激中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2022, 49(5):293-298.
- [14] Ye J, Chi X, Wang J, et al. High fat induces activation of the tryptophan-ERK-CREB pathway and promotes bone absorption in cage layers[J]. *Poult Sci*, 2021, 100(7):101149.
- [15] Jeon I, Sang WK, Yu D. Paraspinal muscle fatty degeneration as a predictor of progressive vertebral collapse in osteoporotic vertebral compression fractures[J]. *Spine J*, 2022, 22(2):313-320.

(上接第 1295 页)

参考文献

- [1] Salmanian B, Arian SE, Shamshirsaz AA. The role of in vitro fertilization-embryo transfer in the development of placenta accreta spectrum[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(4):462.
- [2] Ding H, Duan H, Zhu X, et al. [Analysis of genetic etiology and related factors in 1 065 women with spontaneous abortions][J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2023, 40(4):446-451.
- [3] 刘芳, 于辛酉, 包俊华, 等. 常见染色体多态性与生殖异常关系研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(8):859-863.
- [4] 倪香, 蔺美娜, 李欢, 等. 4886 例生殖异常患者的染色体变异情况分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(26):63-65.
- [5] 鲍晓, 史昊, 孙莹璞. 染色体多态性:PGT-A 新指征?[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42(11):1107-1113.
- [6] 人类细胞遗传学命名的国际体制(1978)ISCN(1978)(人类细胞遗传学命名常务委员会的报告)[J]. *国外医学遗传学分册*, 1980, 3(Z1):2-44.
- [7] Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1999, 11(3):307-11.
- [8] 靳瑞华, 叶四云, 陈大蔚, 等. 310 对染色体多态性夫妇妊娠结局的结果研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(10):1620-1623.
- [9] 王瑾, 陶靖, 鲁婷, 等. 2178 对自然流产史夫妇染色体分析[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(1):42-45.
- [10] 刘芳, 包俊华, 于辛酉, 等. 宁夏地区不育患者染色体多态性与人工辅助生殖技术助孕结局的关系[J]. *广东医学*, 2021, 42(1):101-105.
- [11] 白春梅, 苏敏, 王浩原, 等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵方案[J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(3):283-288.
- [12] 詹少泉, 郑海燕, 曹明珠, 等. hCG 日孕酮过高或过低对年轻全胚冷冻患者周期累积活产率的影响[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(13):1690-1694.
- [13] 陈志恒, 杨丽, 易翠卿, 等. 染色体多态性是体外受精胚胎多核形成的重要相关因素[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(1):73-78.
- [14] 黄茜, 曹诗茹, 霍然, 等. 2294 例生殖异常者的染色体核型分析[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(5):421-425.
- [15] 李玉梅, 刘冬娥, 姚仲元, 等. 染色体多态性对体外受精-胚胎移植患者临床结局的影响[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(6):849-853.
- [16] 段如冰, 梁晓东, 戢开丽, 等. 染色体多态性对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局影响的 Meta 分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):45-51.

心衰并肺部感染患者 miR-155、miR-223 表达及临床意义

孙国位 陈跃武*

[摘要] 目的 探究心衰并肺部感染患者 miR-155、miR-223 表达及临床意义。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月海南医学院第二附属医院收治心衰患者 100 例,根据是否发生肺部感染,分为感染组($n=41$)和未感染组($n=59$),比较两组临床资料、miR-155 及 miR-223 水平,多因素分析 miR-155、miR-223 与心衰并肺部感染的关系;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-155、miR-223 对心衰并肺部感染的诊断价值。结果 两组年龄、性别、NAHY 分级、吸烟史、饮酒史率比较,差异无统计学意义($t/\chi^2=0.671、0.003、3.584、0.767、2.860、P>0.05$)。感染组和未感染组患者血清 miR-155、miR-223 水平比较,差异有统计学意义($t=5.209、3.253、P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析,结果显示 miR-155($OR=2.436$)、miR-223($OR=0.191$)是心衰并肺部感染的影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线提示 miR-155、miR-223 对肺部感染诊断的 AUC 为 0.811、0.794,联合检测 AUC 为 0.926,高于单独检测($P<0.05$)。结论 血清 miR-155、miR-223 在心衰并肺部感染患者中呈异常表达,miR-155、miR-223 可作为诊断心衰并肺部感染的指标。

[关键词] 心衰;肺部感染;miR-155;miR-223;临床意义

Expression and clinical significance of miR-155 and miR-223 in patients with heart failure and pulmonary infection

SUN Guowei¹, CHEN Yuewu*

(Cardiology Department The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570311)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and clinical significance of miR-155 and miR-223 in patients with heart failure and pulmonary infection. **Methods** A total of 100 patients with heart failure admitted to our hospital from January 2020 to December 2022 were selected and divided into the infection group ($n=41$) and the non-infection group ($n=59$) according to whether pulmonary infection occurred. The clinical data, miR-155 and miR-223 levels were compared between the two groups, and the relationship between miR-155, miR-223 and heart failure complicated with pulmonary infection was analyzed by multivariate analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of miR-155 and miR-223 for heart failure and pulmonary infection. **Results** There was no significant difference in age, gender, NAHY classification, smoking history and drinking history between the two groups ($t/\chi^2=0.671, 0.003, 3.584, 0.767, 2.860, P>0.05$). There were significant differences in serum miR-155 and miR-223 levels between the infected group and the uninfected group ($t=5.209, 3.253, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that miR-155 ($OR=2.436$) and miR-223 ($OR=0.191$) were the influencing factors of heart failure and pulmonary infection ($P<0.05$). The ROC curve indicated that the AUC of miR-155 and miR-223 in the diagnosis of pulmonary infection was 0.811 and 0.794, and the AUC of combined detection was 0.926, which was higher than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-155 and miR-223 are

基金项目:海南省重点研发计划项目(ZDYF2022SHFZ070)

作者单位:海南医学院第二附属医院心内科,海南,海口 570311

*通信作者:陈跃武, E-mail: sunguowei1788@163.com

abnormally expressed in patients with heart failure and pulmonary infection. MiR-155 and miR-223 can be used as indicators for the diagnosis of heart failure and pulmonary infection.

[KEY WORDS] Heart failure; Pulmonary infection; miR-155; miR-223; Clinical significance

据《中国心血管病报告(2017)》调查显示,我国心血管病患病率持续上升,心血管病死亡已成为我国城乡居民的首要死亡原因^[1]。肺部感染是心力衰竭(heart failure, HF)患者最常见的并发症之一,尤其是老年患者,由于早期临床症状不明显,诊断较为困难^[2]。既往研究报道,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等已被用于HF并肺部感染患者的临床诊断及预后评估^[3]。然而,由于这些指标存在敏感性合理但特异性不足的问题,导致肺部感染的临床诊断及预后并不理想。微小RNA(microRNA, miRNA)是由20~25个核苷酸组成的小分子非编码RNA, miRNAs作为一种强有力的基因表达调控因子, miRNA参与细胞增殖、凋亡、分化、侵袭、转移等多种生物学过程^[4],已成为医学领域的研究热点。有研究报道miRNA参与心衰合并肺部感染发生机制^[5-6]。因此miRNAs可能是心衰并肺部感染早期诊断、预后或临床治疗反应诊断的有前景的生物标志物。miR-155与炎症、肿瘤发生发展和免疫调节密切相关^[7]。miR-223是免疫系统进化和稳态的关键因子,可调节特定的炎症反应^[8]。研究报道miR-155、miR-223在感染中起着调节免疫和炎症的作用^[9]。基于此,本研究通过分析心衰并肺部感染患者miR-155、miR-223表达及临床意义,以期为临床心衰并肺部感染的诊治提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月于海南医学院第二附属医院心血管内科收治心衰患者100例。根据是否发生肺部感染^[10],分为感染组($n=$

41)和未感染组($n=59$),纳入标准:①HF的诊断符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[11];②入院前未合并急慢性感染性疾病;③患者自愿签署知情同意书。排除标准:①恶性肿瘤;②代谢疾病;③严重的肝肾功能损害。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 收集资料

患者的一般状况:性别、年龄、美国纽约心脏病学会心功能分级(New York Heart Association, NYHA)^[12]、吸烟史、饮酒史。

1.3 血清miR-155、miR-223水平检测

所有入组患者在入组72 h内抽取静脉血5 mL, 3 000 r/min(半径为10 cm)离心20 min分离血清,使用TRIzol RNA试剂盒(购自赛默飞世尔科技有限公司)提取总RNA,紫外分光光度计(上海美谱达公司)检测总RNA浓度及纯度。取2 μ g总RNA使用反转录试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)进行反转录反应。取反转录产物进行PCR扩增。PCR反应体系为10 μ L体系,包括SYBR Premix Ex Taq 5 μ L、正向引物0.3 μ L、反向引物0.3 μ L、cDNA 1 μ L、双蒸水3.4 μ L。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各组基因的相对表达量。miR-155、miR-223分子荧光PCR引物序列见表1。

1.4 统计学分析

使用SPSS 21.0软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用 F 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组比较采用 χ^2 检验,将单因素分析中有统计学意义的纳入多因素分析,多因素分析采用Logistic回归模型,诊断价值分析采用受试者工作特征曲线(ROC)进行评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 miR-155、miR-223扩增引物序列

Table 1 miR-155, miR-223 amplification primer sequences

基因	正向引物序列	反向引物序列	退火温度(°C)
miR-155	5'-CTGTAT-CAAAAGGCCAACTGAA-3'	5'-GTGTCTATCCT-TATGAATCGCCA-3'	56
β -actinB	5'-AGCGGAAATCGTGCCTGACA-3'	5'-GTGGACTTGGAGAGGACTGG-3'	56
miR-223	5'-CAGAAAGCCCAATTCCATCT-3'	5'-GGGCAAATGGATACCATAACC-3'	60
U6	5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'	60

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组临床资料比较,发现两组年龄、性别、NAHY 分级、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学

意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 两组患者血清 miR-155、miR-223 水平比较分析
感染组和未感染组患者血清 miR-155、miR-223 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 两组患者一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

Table 2 Comparison of General Information between Two Groups of Patients [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

分组	n	年龄(岁)	性别(例)		NAHY 分级(例)				吸烟史	饮酒史
			男	女	I	II	III	IV		
未感染组	59	54.26±8.15	32(54.24)	27(45.76)	8	22	16	14	16(27.11)	15(25.42)
感染组	41	53.08±9.32	22(53.66)	19(46.34)	2	13	17	9	8(19.51)	17(41.46)
t/χ ² 值		0.671	0.003		3.584				0.767	2.860
P 值		0.504	0.955		0.310				0.381	0.091

表3 两组患者血清 miR-155、miR-223 水平变化 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Changes in serum miR-155 and miR-223 levels in two groups of patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-155	miR-223
未感染组	59	4.97±2.56	1.43±0.57
感染组	41	7.69±2.58	1.09±0.42
t 值		5.209	3.253
P 值		<0.001	0.002

2.3 多因素 Logistic 回归分析心衰并肺部感染的影响因素

将单因素分析中具有统计学意义的变量作为自变量,以是否心衰并肺部感染作为因变量(是=1,否=0)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 miR-155、miR-223 是心衰并肺部感染的影响因素($P<0.05$)。见表4。

表4 多因素 Logistic 回归分析心衰并肺部感染的影响因素

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of the influencing factors of heart failure complicated with pulmonary infection

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
miR-155 (实际值代入)	0.890	0.401	4.929	2.436	1.110-5.345	0.001
miR-223 (实际值代入)	-1.655	0.586	7.981	0.191	0.061-0.602	0.004

2.4 miR-155、miR-223 对心衰并肺部感染的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示,提示 miR-155、miR-223 对肺部感染诊断的 AUC 为 0.811、0.794,联合检测 AUC 为 0.926,高于单独检测($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 miR-155、miR-223 对心衰并肺部感染的诊断价值分析
Table 5 Analysis of the predictive value of miR-155 and miR-223 for heart failure complicated with pulmonary infection

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	特异性 (%)	灵敏度 (%)	P 值
miR-155	0.811	0.690-0.931	7.12	78.54	76.65	<0.001
miR-223	0.794	0.667-0.921	1.16	78.12	75.90	<0.001
联合检测	0.926	0.855-0.997	/	91.93	88.13	<0.001

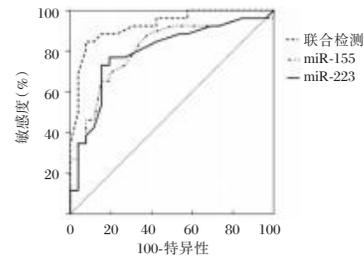


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

症之一,可能导致患者长时间住院、复发和死亡等情况。因此,诊断心衰发生肺部感染的风险具有重要的临床意义。寻找能够诊断心衰并肺部感染发生的指标可以帮助医护人员早期识别高危人群,并采取针对性的监测和治疗策略,从而减少并发症的发生和提高治疗效果。

本研究表明 miR-155、miR-223 与肺部感染相关。miRNA 是一类非编码单链 RNA,通过抑制翻译或降解靶 mRNA 来负向调节基因表达。由于其转录后调节能力,miRNA 下调参与多种生物过程的蛋白质的表达,包括细胞凋亡和增殖、免疫反应和新陈代谢。越来越多的证据表明,miRNA 与各种炎症性疾病的发病机制有关,并成为干预治疗的新靶点^[13]。miR-155 主要在活化的巨噬细胞、树突

3 讨论

肺部感染是心衰患者住院期间最常见的并发

细胞以及 B 和 T 淋巴细胞中表达,并且 miR-155 被多种炎症介质和病原体上调^[14]。miR-155 参与调节巨噬细胞介导的炎症,李宏艳等^[15]研究发现手术患者医院感染易感性与外周血 miR-155 水平有关。易志钢等^[16]研究发现 miR-155 可能通过影响 Th1/Th2、Th17/Treg 炎症通路的方式参与肺部感染免疫过程。miR-223 是免疫系统进化和体内平衡的关键因素,可强烈调节特定的炎症反应。迄今为止,miR-223 的失调与许多炎症性疾病有关,包括心肌炎、II 型糖尿病、类风湿性关节炎^[17-19]。

本研究发现 miR-155 (OR=2.436)、miR-223 (OR=0.191)是心衰并肺部感染的影响因素,其可能的原因在于心衰患者 miR-155 水平上升和 miR-223 水平下降可能与免疫功能失调、细胞凋亡以及炎症反应等过程有关。其中 miR-155 水平上升会导致巨噬细胞和树突状细胞的活性增加,从而增强了免疫反应。同时,miR-155 还参与细菌感染和病毒感染过程中,可以增强炎症反应并影响细胞防御机制。miR-223 是一种在感染和炎症反应过程中高度表达的 miRNA。miR-223 可以抑制巨噬细胞和中性粒细胞的炎症反应,也可以抑制细菌的生长和增殖。miR-223 水平下降会导致免疫细胞的活性增加,从而进一步增加免疫反应和炎症反应。心衰患者的心功能受损,循环血容量不足,机体的免疫功能降低,这些因素可能导致 miR-155 水平上升和 miR-223 水平下降。miR-155 水平上升增加了炎症反应和细菌感染的风险,而 miR-223 水平下降则降低了免疫防御的效能,从而导致肺部感染的发生。此外,miR-155 和 miR-223 的变化可能还涉及其他免疫因素的变化,这些因素进一步影响肺部感染的发生风险。炎症反应和免疫系统功能紊乱是心衰发生和肺部感染形成的重要环节,因此,在预防和治疗心衰和肺部感染时,需要重点关注 miR-155 和 miR-223 及其相关机制的调控。然而,对于该假说仅仅是基于实验室的数据和临床观察,尚需更多的大型临床研究以评估其价值。王萍等^[20]研究发现 miR-155 水平对老年重症肺部感染患者 28 d 临床结局具有较高的诊断价值。本研究进一步发现 ROC 曲线提示 miR-155、miR-223 联合检测对肺部感染的诊断和治疗有重要价值。由此可见,miR-155、miR-223 或参与心衰患者肺部感染的发生,其具体机制仍有待探究。

综上所述,血清 miR-155、miR-223 在心衰并肺部感染患者中呈异常表达,还与肺部感染程度有关,miR-155、miR-223 可作为诊断心衰并肺部感染的指标。然而本研究存在一定的局限性,首先是样本量相对较小;其次未对患者进行长期随访,因此不能明确 miR-155、miR-223 与心衰并肺部感染患者预后的关系;最后未明确 miR-155、miR-223 参与心衰并肺部感染发病的具体机制。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
- [2] 曾小曼,余再新,陈泽江,等.心力衰竭合并肺部感染病原学特征及相关因素分析[J].中国病原生物学杂志,2023,18(4):469-472+477.
- [3] 余梅玫,李从圣,孟令毅,等.心力衰竭伴肺部感染患者降钙素原、肿瘤坏死因子- α 及同型半胱氨酸的变化及其与心功能心肌酶谱相关性研究[J].中国实用内科杂志,2022,42(8):668-671.
- [4] Çavuşoğlu C, Çoğulu Ö, Durmaz A, et al. Investigation of miRNA and cytokine expressions in latent tuberculosis infection and active tuberculosis [J]. Turk J Med Sci, 2022, 52(3):649-657.
- [5] Sampath P, Periyasamy KM, Ranganathan UD, et al. Monocyte and Macrophage miRNA: Potent Biomarker and Target for Host-Directed Therapy for Tuberculosis [J]. Front Immunol, 2021, 12:667206.
- [6] 万磊,刘健,黄传兵,等.类风湿性关节炎患者外周血单个核细胞 MALAT1 表达降低、hsa-miR155-3p 表达增加并参与 Notch 信号通路调节[J].细胞与分子免疫学杂志,2020,36(6):535-541.
- [7] 韩永凯,张萍,李斯娜,等.老年癫痫患者急性发作后血浆外泌体长链非编码 RNA MIR155HG 的检测水平及意义[J].中国老年学杂志,2022,42(10):2406-2410.
- [8] 刘晓静,黄卫平,赵丽娜,等.妊娠合并梅毒外周血 miR-101-3p、miR-195-5p 和 miR-223-3p 表达及临床意义[J].中华医院感染学杂志,2023,33(5):766-770.
- [9] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response [J]. Shock, 2016, 46(2):122-131.
- [10] 医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001(5):61-67.
- [11] 陈炎,陈亚蓓,陶荣芳.《2014 中国心力衰竭诊断和治疗指南》解读[J].中国实用内科杂志,2014,34(S2):69-73.
- [12] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23):e014240.
- [13] 陆佳伟,刘效谷,张文波. LncRNA 及 miRNA 对 NLRP3 炎症小体信号的调控机制及其在相关疾病中的意义[J].实用医学杂志,2020,36(22):3149-3152.

(下转第 1309 页)

· 论 著 ·

血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平变化与老年冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的关系

闫丙军^{1*} 杨利梅² 刘凯³

[摘要] **目的** 探讨血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、小而密低密度脂蛋白(sd-LDL)、生长分化因子 15(GDF-15)、超敏 C 反应蛋白/前清蛋白比值(hs-CRP/PA)与老年冠心病患者 PCI 术后发生心血管不良事件(MACE)的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2021 年 12 月于本院接受经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗且随访至 2022 年 6 月的 98 例冠心病患者作为研究对象,设立为观察组,出院后随访 6 个月,根据患者随访期间是否发生 MACE 分为非 MACE 组($n=63$)与 MACE 组($n=35$),同期选取 49 名健康体检者设立为健康对照组。**结果** 观察组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 高于对照组,差异有统计学意义($t=10.387$ 、 8.146 、 28.429 、 16.997 , $P<0.05$)。MACE 组入院时、出院时的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 与非 MACE 组相比,差异无统计学意义($t_{入院时}=0.121$ 、 0.890 、 0.019 、 1.25 , $t_{出院时}=0.128$ 、 0.584 、 0.166 、 0.581 , P 均 >0.05);MACE 组出院 30 d 的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 均高于非 MACE 组,差异有统计学意义($t=13.085$ 、 6.611 、 14.042 、 3.933 , $P<0.05$)。血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 高水平组出院 1 个月后的心力衰竭、脑梗死、不稳定心绞痛等 MACE 发生率均高于低水平组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归模型中显示 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平是影响老年冠心病患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平与老年冠心病患者预后具有一定相关性,动态检测其水平有利于为及时发现 MACE 提供参考。

[关键词] 氨基末端脑钠肽前体;小而密低密度脂蛋白;生长分化因子 15;超敏 C 反应蛋白/前清蛋白比值

Correlation analysis of serum NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15, hs-CRP/PA and prognosis of elderly patients with coronary heart disease

YAN Bingjun^{1*}, YANG Limei², LIU Kai³

(1. Funan County People's Hospital of Anhui Province, Funan, Anhui, China, 236300; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Funan County People's Hospital, Funan, Anhui, China, 236300; 3. Funan County People's Hospital of Anhui Province, Funan, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum amino terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), small and dense low-density lipoprotein (sd-LDL), growth differentiation factor 15 (GDF-15), hypersensitive C-reactive protein/prealbumin ratio (hs-CRP/PA) and cardiovascular adverse events (MACE) in elderly patients with coronary heart disease after PCI. **Methods** Ninety-eight patients with coronary heart disease who received percutaneous coronary intervention (PCI) in our hospital from January 2021 to December 2021 and were followed up until June 2022 were selected as the study objects and set as the observation group, followed up for 6 months after discharge. Patients were divided into non-MACE group ($n=63$) and MACE group ($n=35$) according to whether MACE occurred during the follow-up

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(15011d04060)

作者单位:1.安徽省阜南县人民医院全科医疗科,安徽,阜南 236300

2.安徽省阜南县人民医院心血管内科,安徽,阜南 236300

3.安徽省阜南县人民医院检验科,安徽,阜南 236300

*通信作者:闫丙军, E-mail: ybj7n878@163.com

period. 49 healthy subjects were selected as healthy control group during the same period. **Results** The levels of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA in observation group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($t=10.387, 8.146, 28.429, 16.997, P<0.05$). There was no significant difference in NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA between the MACE group and the non-MACE group at admission and discharge ($t=0.121, 0.890, 0.019$ and 1.25 , respectively). $t=0.128, 0.584, 0.166, 0.581$ at discharge, all $P>0.05$; At 30 days after discharge, NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA in MACE group were higher than those in non-MACE group, and the differences were statistically significant ($t=13.085, 6.611, 14.042, 3.933, P<0.05$). The incidence of MACE such as heart failure, cerebral infarction and unstable angina pectoris in serum NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA in the high level group was higher than that in the low level group one month after discharge, with statistical significance ($P<0.05$). Logistic regression model showed that the levels of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA were risk factors for the prognosis of elderly patients with coronary heart disease ($P<0.05$). **Conclusions** Serum levels of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA are correlated with the prognosis of elderly patients with coronary heart disease, and dynamic detection of their levels is beneficial to provide reference for timely detection of cardiovascular adverse events.

[KEY WORDS] NT-proBNP; sd-LDL; GDF-15; hs-CRP/PA

冠心病是由冠状动脉粥样硬化病变引起血管腔狭窄致心肌缺血、缺氧的心脏病。经流行病学调查,该病多见于40岁以上人群,且发病率在所有心血管疾病中排名第二,仅次于脑卒中^[1]。虽然经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)能有效疏通狭窄或闭塞的管腔,恢复心肌血供。但仍有部分患者预后较差,即术后易发生心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)。有研究指出,氨基末端脑钠肽前体(amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、小而密低密度脂蛋白(Small dense low-density lipoprotein, sd-LDL)水平变化受冠心病进展影响^[2-3];也有研究表示,生长分化因子15(Growth differentiation factor 15, GDF-15)、超敏C反应蛋白/前清蛋白比值(Hypersensitive C-reactive protein/pre-albumin, hs-CRP/PA)参与了冠心病的发生发展^[4-5]。但对于上述指标水平的升高是否会影响冠心病患者预后尚无统一定论。本研究将探讨血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 与老年冠心病患者预后的相关性。结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年1月至2021年12月于本院接受PCI治疗且随访至2022年6月的98例冠心病患者作为研究对象,设立为观察组,出院后随访6个月,根据患者随访期间是否发生MACE分为非MACE

组($n=63$)与MACE组($n=35$),同期选取49名健康体检者设立为健康对照组。冠心病诊断标准:符合《稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)》^[6]中关于冠心病诊断标准。

冠心病纳入标准:①经临床确诊为稳定性冠心病,至少有一支冠脉血管狭窄 $>70\%$ 或左主干狭窄 $>50\%$,左心室射血分数 $<50\%$,经接受PCI治疗^[7];②认知功能正常;③年龄 ≥ 60 岁;④美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)^[8]心功能分级II~III级。

排除标准:①伴有严重肝肾功不全;②伴有心肌病、频发心律失常;③合并恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

于入院时、出院时、出院30d采集冠心病患者静脉血5mL,健康体检者于入院体检当天采集静脉血5mL,经3000r/min离心10min,离心半径8cm,留取上清液待检;采用电化学发光免疫分析法测定NT-proBNP;采用免疫比浊法测定hs-CRP;采用过氧化酶法测定sd-LDL;采用酶联免疫吸附法测定GDF-15;采用透射免疫比浊法测定PA,并计算hs-CRP/PA比值。

1.2.2 随访

于患者出院后开始随访,通过电话回访或门诊复查的形式进行,随访时间为6个月,随访期间以患者出现心力衰竭、心肌梗死、心绞痛再次入院为事件终点,记录为预后不良。一位患者若是随

访期间入院超过1次,则仅记1次。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析本次数据。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归模型分析 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 对老年冠心病患者预后的影响;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

三组性别、年龄、BMI 等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具可比性。见表 1。

2.2 观察组与对照组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 比较

观察组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MACE 组与非 MACE 组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 比较

MACE 组入院时、出院时的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 与非 MACE 组相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);MACE 组出院 30 d 的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 均高于非 MACE 组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 观察组与对照组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP (ng/L)	sd-LDL (mmol/L)	GDF-15 (ng/L)	hs-CRP/PA
观察组	98	897.15±285.96	1.25±0.43	909.14±124.70	0.76±0.19
对照组	49	452.41±125.19	0.72±0.21	345.96±85.45	0.29±0.05
<i>t</i> 值		10.387	8.146	28.429	16.997
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 不同水平的 MACE 发生率比较

以出院后 1 个月的 NT-proBNP 表达中位数 598.900 ng/L 为截点分为 NT-proBNP 高水平组、低水平组;sd-LDL 表达中位数 1.00 mmol/L 为截点分为 sd-LDL 高水平组、低水平组;GDF-15 表达中位数 504.90ng/L 为截点分为 GDF-15 高水平组、低水平组;hs-CRP/PA 表达中位数 0.60 为截点分为 hs-CRP/PA 高水平组、低水平组;血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 高水平组出院 1 个月后的心力衰竭、脑梗死、不稳定心绞痛等 MACE 发生率均高于低水平组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 二元 Logistic 回归分析

以预后为因变量(1=预后不良,2=预后良好),以“NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA”为

表 1 三组基线资料比较

Table 1 Comparison of three groups of baseline data

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	心功能分级	
		男性	女性			Ⅱ级	Ⅲ级
MACE 组	35	19(54.29)	16(45.71)	68.52±2.83	23.29±2.63	25(71.43)	10(28.57)
非 MACE 组	63	33(52.38)	30(47.62)	68.45±2.74	23.25±2.58	45(71.43)	18(28.57)
对照组	49	26(53.06)	23(46.94)	68.43±2.92	23.35±2.69		
χ^2/F 值		0.033		2.512	0.551	<0.001	
<i>P</i> 值		0.984		0.081	0.576	1.000	

表 3 MACE 组与非 MACE 组的 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA between the poor prognosis group and the good prognosis group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	NT-proBNP (ng/L)	sd-LDL (mmol/L)	GDF-15 (ng/L)	hs-CRP/PA
MACE 组	35	入院时	892.45±295.41	1.20±0.39	909.47±126.85	0.73±0.18
		出院时	502.65±138.99	0.92±0.27	435.69±95.41	0.41±0.10
		出院 30 d	889.69±174.52	1.18±0.32	856.74±110.69	0.63±0.17
非 MACE 组	63	入院时	899.77±282.95	1.28±0.45	908.96±124.52	0.78±0.19
		出院时	506.33±135.47	0.88±0.30	439.02±94.58	0.39±0.13
		出院 30d	485.25±128.77	0.80±0.25	423.77±93.69	0.49±0.15
<i>t</i> 出院 30d 值			13.085	6.611	14.042	3.933
<i>P</i> 出院 30d 值			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 不同水平出院1个月后的MACE发生率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of MACE incidence of different levels of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15, hs-CRP/PA 1 month after discharge [n(%)]

组别	n	心力衰竭率	心肌梗死率	心绞痛率
NT-proBNP 高水平组	49	9(18.37)	10(20.41)	11(22.45)
NT-proBNP 低水平组	49	1(2.04)	2(4.08)	2(4.08)
χ^2 值		7.127	6.078	7.184
P值		0.008	0.014	0.007
sd-LDL 高水平组	44	8(18.18)	11(25)	10(22.73)
sd-LDL 低水平组	54	2(3.7)	1(1.85)	3(5.56)
χ^2 值		5.546	12.09	6.214
P值		0.019	0.001	0.013
GDF-15 高水平组	49	10(20.41)	10(20.41)	10(20.41)
GDF-15L 低水平组	49	0	2(4.08)	3(6.12)
χ^2 值		11.136	6.078	4.346
P值		0.001	0.014	0.037
hs-CRP/PA 高表达平组	38	9(23.68)	11(28.95)	10(26.32)
hs-CRP/PA 低表达平组	60	1(1.67)	1(1.67)	3(5.00)
χ^2 值		12.309	16.114	9.188
P值		<0.001	<0.001	0.002

表5 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 对老年冠心病患者预后影响的二元 Logistic 回归分析

Table 5 Binary Logistic regression analysis of the effects of NT-proBNP, sd-LDL, GDF-15 and hs-CRP/PA on the prognosis of elderly patients with coronary heart disease

协变量	B 值	标准误	Wald	自由度	OR 值	95% CI	P 值
NT-proBNP	0.062	0.021	8.909	1	1.064	1.022~1.109	0.003
sd-LDL	4.655	1.007	21.379	1	105.082	14.609~755.839	<0.001
GDF-15	0.044	0.013	11.341	1	1.045	1.019~1.073	0.001
hs-CRP/PA	4.969	1.441	11.891	1	143.832	8.538~2423.052	0.001

本研究中,98例冠心病患者中,MACE发生率35.71%。与李景隆等^[10]学者研究结果“MACE发生率32.50%”基本一致。同时本研究探讨了NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PAs等标志物,发现在冠心病患者中呈持续升高趋势,即高于健康健康体检人群,表示上述指标参与了冠心病的发生发展。进一步研究发现,这些指标水平会随着冠心病患者PCI术后发生MACE而改变,即MACE组出院后1个月的NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PAs水平高于非MACE组,表明NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA表达会随病情恶化致MACE发生而改变。NT-proBNP属脑钠肽的裂解产物,临床常将其用于诊断和评估心力衰竭、急性冠状动脉综合征^[11]。在正常生理状态下,BNP主要存在于心室隔膜颗粒中,在心室容积扩张和压力负荷增加的作用下,能促使BNP分泌,但当心肌细胞受损时,能形成proBNP,并在内切酶的作用下裂解成NT-proBNP^[12]。LDL是一种致动脉粥样硬化的

协变量,纳入Logistic回归模型中分析,结果显示NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA水平是影响老年冠心病患者预后的危险因素($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

目前临床上对于冠心病采用保守疗法和外科手术治疗,其中保守疗法多选择他汀类药物、硝酸甘油等药物,但经临床实践发现,其在治疗冠脉血管狭窄>70%或左主干狭窄>50%的冠心病患者,其疗效欠佳;而针对该类患者临床更多的是采取PCI,通过疏通狭窄或闭塞的冠状动脉管腔,改善心肌血流灌注。但仍有部分患者术后发生MACE。据临床研究发现,PCI术后发生MACE可能与冠心病患者多合并其他基础疾病,导致机体代偿能力差,增加MACE发生风险^[9]。在此情况下,寻找有效的生物标志物,预测PCI术后发生MACE风险,对改善冠心病患者预后具有重要意义。

脂蛋白,按照其类型可分为大而轻低密度脂蛋白和sd-LDL两种^[13]。据临床研究发现,sd-LDL的血浆半衰期较大而轻低密度脂蛋白长,且易于氧化和渗透血管壁,因此临床常将其作为动脉粥样硬化的高危因素^[14]。GDF-15属转化生长因子 β 细胞因子家族,主要存在于心肌细胞和内皮细胞^[15]。在正常生理状态下,其表达含量较低,但当机体发生炎症或心血管病变等,能促使其表达上调^[16]。hs-CRP是一种急性炎症时相性反应蛋白。据临床研究发现,其参与了炎症反应,能通过释放氧自由基,损伤血管内皮,加快动脉粥样硬化进展。PA也是由肝脏合成的一种蛋白质,据临床研究发现,其除能通过促进淋巴细胞成熟来增加机体免疫力外,还参与了应激、感染、肿瘤等生理病理过程,受其影响血清PA含量也会明显下降^[17]。有研究认为,hs-CRP/PA是老年冠心病患者发生MACE的独立危险因素,监测其水平变化对评估患者病情进展具有一定指导作用^[18]。基于以上研究,本文将这些指标纳入二

元 Logistic 回归模型中,结果显示=NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平上调是影响老年冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的危险因素,故而本文认为动态检测这些指标意义重大,能为预后评估提供指导。

综上所述,血清 NT-proBNP、sd-LDL、GDF-15、hs-CRP/PA 水平与老年冠心病患者预后具有一定相关性,动态检测其水平有利于为及时发现 MACE 提供参考。

参考文献

- [1] Rafiei A, Ahmadi R, Kazemian S, et al. Serum levels of IL-37 and correlation with inflammatory cytokines and clinical outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(8):1720-1727.
- [2] 李敏,张军,刘鹏,等. 益气通脉煎剂辅助冠心病所致气虚血瘀型病窦综合征的效果及对动态心电图、心功能和血清 NT-proBNP、hsCRP 水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(12):96-98.
- [3] 陈鑫龙,田晶,张青,等. 冠心病慢性心力衰竭病人住院前后血清 NT-proBNP、cTnI、sST2、GDF-15 变化及其影响因素 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(10):1622-1626.
- [4] 占文明,闫旭. NT-proBNP、GDF-15 水平变化与老年冠心病患者 PCI 术后发生心力衰竭的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(23):3439-3442.
- [5] 喻茂文. 血清 Lp-PLA2、hs-CRP、D-二聚体水平与冠心病患者病情的相关性分析 [J]. *医学临床研究*, 2021, 38(3):349-351+355.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3):265-273.
- [7] 丁中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9):680-694.
- [8] Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(10):1892-1901.
- [9] 刘有慧,鲜文. NT-proBNP 联合 hsCRP 对老年冠心病患者 PCI 后造影剂肾病的预测价值 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(5):567-571.
- [10] 李景隆,罗灿伟,黄连娇,等. 高龄冠心病患者多支血管病变 PCI 术后发生 MACE 的危险因素研究 [J]. *海南医学*, 2020, 31(21):2733-2735.
- [11] 苏虹,王文利,王东,等. 冠心病患者血液 hs-CRP、ET-1、NO、NT-Pro BNP 及 D-D 水平联合检测在评估左心衰竭并发肺动脉高压的临床价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4):147-151.
- [12] 郑迪,马凯,李文华,等. sd-LDL 与 LDL 比值与冠状动脉病变程度关系的研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(9):1126-1129.
- [13] 李晶,李雨涵,中国旗,等. sd-LDL 联合 NT-proBNP 对急性 STEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗术后 CI-AKI 的预测价值 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(10):132-137.
- [14] 蔡宇豪,王崇丽,江丽丽. 外周血 GDF-15 和 β 2-MG 表达水平与冠心病介入治疗患者术后支架内再狭窄的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(21):2278-2281.
- [15] 代江娜,赵晓静,刘霄岩,等. 老年冠心病患者 GDF-15、hs-CRP 的表达及与心脏外膜脂肪厚度的相关性分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(1):67-70.
- [16] 蒋薇,闵祖良,刘杰杰,等. 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 TBIL、HCY、Hs-CRP、UA 水平与冠状动脉不稳定性斑块形成风险的关系 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(3):304-308.
- [17] Otto CM. Heartbeat: sex disparities in stroke, heart failure and all-cause mortality in adults with coronary heart disease [J]. *Heart*, 2022, 108(1):1-3.
- [18] 陈婧,林祥芳. 血清 BGP 水平及 hs-CRP/PA 与老年冠心病患者预后的关系分析 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(8):1045-1048+1053.
- [14] 唐瑞琪,皮光环,蔡艳,等. lncRNA PCGEM1 通过靶向 miR-155-5p 抑制 LPS 诱导的气管平滑肌细胞增殖及炎症反应 [J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(6):521-529.
- [15] 李宏艳,李书云. 主动脉夹层支架植入手术后医院感染危险因素及与 miR-146a、miR-155 的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(14):2151-2155.
- [16] 易志钢,张李刚,张春天,等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(7):991-995.
- [17] 刘艳文,王侃,张俊贤,等. 病毒性心肌炎患者外周血 miR-223、HMGB1 表达关系的研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(8):938-941+946.
- [18] 李晓玲,刘东敬. 石斛提取物通过调控 miR-223-3p/CARM1 轴改善糖尿病视网膜病变进程 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10):2489-2493.
- [19] 孙广,候贻莉,吴辉,等. 类风湿关节炎患者血清外泌体 miR-223、miR-155 表达水平及临床意义 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21):2644-2647+2650.
- [20] 王萍,林羽,李合. 老年重症肺部感染 28 d 临床结局的危险因素及外周血 microRNA 的诊断价值 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(21):3269-3273.

(上接第 1304 页)

急性髓系白血病患者输注去白红细胞的疗效及对炎症调节因子水平的影响

陈珂 刘寅寅 刘磊 朱文刚*

[摘要] 目的 研究急性髓系白血病患者输注去白红细胞的疗效及对炎症调节因子水平的影响。方法 选取2020年1月至2022年8月阜阳市人民医院治疗的急性髓系白血病患者136例,对照组68例患者给予标准化疗,观察组68例患者标准化疗后输注去白红细胞。比较两组患者的疗效,免疫功能及炎症调节因子水平,不良反应情况。结果 观察组缓解率80.89%,略高于对照组的75.00%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组外周血T淋巴亚群细胞CD3+、CD4+、CD8+以及CD4+/CD8+水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组的CD3+、CD4+、CD8+以及CD4+/CD8+水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($t=4.754$ 、 5.795 、 5.246 、 2.341 , $P<0.05$)。治疗前两组炎症调节因子白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组的IL-6、IL-10以及TNF- α 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=12.781$ 、 4.515 、 8.271 , $P<0.05$)。观察组不良反应发生率7.36%,显著低于对照组的19.12%,比较差异有统计学意义($\chi^2=4.098$, $P<0.05$)。结论 急性髓系白血病患者标准化疗后输注去白红细胞的疗效满意,能够调节患者的免疫功能及炎症状态,安全性可靠。

[关键词] 急性髓系白血病; 去白红细胞; 炎症调节因子; T淋巴细胞

Efficacy of leukocyte-removed transfusion in patients with acute myeloid leukemia and its effect on the levels of inflammatory regulators

CHEN Ke, LIU Yinyin, LIU Lei, ZHU Wengang*

(Fuyang People's Hospital Blood Transfusion Department, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effect of transfusion of leukocyte-depleted red blood cells on the levels of inflammatory regulatory factors in patients with acute myeloid leukemia. **Methods** 136 patients with acute myeloid leukemia treated in Fuyang People's Hospital from January 2020 to August 2022 were selected. 68 patients in the control group were given standard chemotherapy, and in the observation group, 68 patients received leukocyte-removed blood transfusion after standard chemotherapy. The efficacy, immune function, levels of inflammatory regulatory factors and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The remission rate of the observation group was 80.89%, which was slightly higher than of the control group (75.00%), and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the levels of CD3+, CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+ in peripheral blood T lymphocyte subsets between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of CD3+, CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=4.754$, 5.795 , 5.246 , 2.341 , $P<0.05$). There was no significant difference in the levels of inflammatory regulatory factors interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in the observation group were lower than those in the control group ($t=12.781$, 4.515 , 8.271 , $P<0.05$). The incidence of adverse

基金项目:安徽高校自然科学基金项目(KJ2020A1030)

作者单位:阜阳市人民医院输血科,安徽,阜阳236000

*通信作者:朱文刚, E-mail:chenke3101@163.com

reactions in the observation group was 7.36%, significantly lower than 19.12% in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.098$, $P<0.05$). **Conclusion** The curative effect of infusion of leukocyte depletion after standard chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia is satisfactory. It can regulate the immune function and inflammatory state of patients, and is safe and reliable.

[KEY WORDS] Acute myeloid leukemia; White red blood cells; Inflammatory regulatory factors; T lymphocytes

急性白血病是造血干祖细胞的恶性克隆性疾病,发病时骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞大量增殖并抑制正常造血,可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器,表现为贫血、出血、感染和浸润等征象^[1]。急性髓系白血病是成年人是最常见的成人急性白血病类型,并且近年来发病率呈现上升趋势,患者病情危重,预后凶险,其诊治的相关研究一直是热点和难点^[2-3]。输血是该疾病患者的一种重要治疗手段,患者出血可发生在全身各个部位,皮肤瘀点、瘀斑、鼻出血、牙龈出血、月经过多等,出血严重时患者血红蛋白下降的速度太快,身体无法耐受,此类情况需要输入红细胞^[4]。本研究探讨急性髓系白血病患者输注去白红细胞的疗效及对炎症调节因子水平的影响,为疾病诊治提供可借鉴资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年8月阜阳市人民医院治疗的急性髓系白血病患者136例,纳入标准:①均综合临床症状以及血象、骨髓象等实验室检查符合急性髓系白血病诊断标准^[5];②年龄>18岁;③均为接受标准化疗的患者;④均知情同意研究内容并积极配合。排除标准:①进入研究前3个月内接受过输血治疗的患者;②心肝肾等其他严重器官疾病患者;③精神或神经系统疾病等导致的认知或交流障碍患者;④合并其他恶性肿瘤的患者。仅接受标准化疗的68例患者作为对照组,化疗后输注去白红细胞的68例患者作为观察组。对照组中患者男性38例,女性30例;年龄平均(66.3±5.6)岁;M2型16例,M3型28例,M4型13例,M5型11例。观察组中患者男性36例,女性32例;年龄平均(65.9±3.9)岁;M2型15例,M3型29例,M4型12例,M5型12例。两组患者的性别、年龄、疾病类型一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究内容通过医院医学伦理委员会审核,能够正常开展。

1.2 方法

对照组患者仅给予标准化疗,观察组患者化疗后输注 ABO、RhD 同型红细胞,微注凝胶法交叉血相容后输注去白红细胞,去白细胞方法:采集全血入三联塑料采血袋,5 000 r/min,离心半径13.5 cm,低温离心15 min,使得红细胞快速下沉,采用血浆挤压器将血浆转入转移袋内,将添加剂加入压积红细胞内后排除袋内空气,将悬浮红细胞借助一次性去白细胞输血器进行过滤,切断血袋、转移袋和添加剂袋管道,然后热合封闭保存血袋中去白细胞悬浮红细胞,24 h内输注使用。

1.3 观察指标及判断标准^[6]

①疗效,完全缓解:症状体征基本消失,男性患者血红蛋白 ≥ 100 g/L,女性患者血红蛋白 ≥ 90 g/L,血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L,外周血标本检测无白血病细胞,骨髓原始细胞比例 $\leq 5\%$;部分缓解:症状体征有所改善,生化指标检测中有1项及以上未达到完全缓解;未缓解:症状体征及生化指标均未达到以上标准,骨髓原始细胞比例 $> 20\%$ ^[6]。缓解率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②免疫功能,输注前及输注后24 h采集患者肘静脉血约3 mL,离心处理后取血清,采用全自动细胞分析仪检测外周血T淋巴亚群细胞CD3+、CD4+、CD8+以及CD4+/CD8+水平。③炎症调节因子水平,输注前及输注后24 h采集患者空腹静脉血约5 mL,以3 000 r/min离心10 min,离心半径7 cm,离心后取血清,-80℃保存,采用双抗体夹心酶联免疫分析法监测获取血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。④不良反应情况,观察并如实记录有无发热、寒战、皮疹、过敏性休克等不良反应发生。

1.4 统计学分析

采取SPSS 20.0统计学软件分析数据资料,计数资料以 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

观察组缓解率略高于对照组,比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者的疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	缓解
观察组	68	21(30.88)	34(50.00)	13(19.12)	55(80.89)
对照组	68	19(27.94)	32(47.06)	17(25.00)	51(75.00)
χ^2 值					0.684
P 值					0.408

2.2 两组患者的 CD3+、CD4+、CD8+以及 CD4+/CD8+水平比较

治疗前两组外周血 T 淋巴亚群细胞 CD3+、CD4+、CD8+以及 CD4+/CD8+水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组以上各项均显著升高,并且观察组的 CD3+、CD4+、CD8+以及 CD4+/CD8+水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者的 IL-6、IL-10 以及 TNF- α 水平比较

治疗前两组炎症调节因子白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组以上各项均显著降低,观察组的 IL-6、IL-10 以及 TNF- α 水平显著低

于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者的不良反应情况比较

观察组不良反应发生率 7.36%,显著低于对照组的 19.12%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组不良反应情况比较 [$n(\%)$]

组别	n	发热	寒战	皮疹	过敏性休克	合计
观察组	68	3(4.42)	1(1.47)	1(1.47)	0(0.00)	5(7.36)
对照组	68	3(4.42)	6(8.83)	3(4.42)	1(1.47)	13(19.12)
χ^2 值						4.098
P 值						0.043

3 讨论

急性髓系白血病包括所有非淋巴细胞来源的急性白血病,本研究中有 M2、M3、M4、M5 型急性髓系白血病患者。该疾病是髓系原始细胞克隆性增生疾病,随着医学科学的迅速发展,其诊断和治疗有了长足的进步^[7-8]。贫血、出血均为患者的主要临床症状,贫血常表现为乏力、虚弱、头晕、面色苍白、厌食、体重减轻等症状,随着病情的加重,这些症状也会逐渐加重;全身各部位都可能发生出血,常表现为皮肤出现瘀斑且较难消退、流鼻血、牙龈出血等症状。对于该疾病患者的治疗主要在于缓解患者的症状,控制病情发展,延长患者的生存期,本研究中均为化疗患者,化疗后骨髓抑制期出现白细胞、血红蛋白、血小板逐渐下降并持续 1~

表2 两组患者的 CD3+、CD4+、CD8+以及 CD4+/CD8+水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	CD3+(%)		CD4+(%)		CD8+(%)		CD4+/CD8+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46.07 \pm 5.70	57.81 \pm 6.34 ^a	24.11 \pm 3.56	30.92 \pm 4.13 ^a	21.83 \pm 2.94	26.95 \pm 3.16 ^a	1.25 \pm 0.34	1.49 \pm 0.39 ^a
对照组	46.98 \pm 5.19	53.40 \pm 4.28 ^a	23.90 \pm 3.57	26.84 \pm 4.08 ^a	21.52 \pm 2.71	24.08 \pm 3.22 ^a	1.20 \pm 0.49	1.36 \pm 0.24 ^a
t 值	0.973	4.754	0.344	5.795	0.639	5.246	0.691	2.341
P 值	0.332	<0.001	0.732	<0.001	0.524	<0.001	0.491	0.021

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组患者的 IL-6、IL-10 以及 TNF- α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	IL-6		IL-10		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38.91 \pm 4.30	21.40 \pm 3.15 ^a	31.84 \pm 3.92	15.81 \pm 4.76 ^a	46.43 \pm 5.12	19.25 \pm 5.28 ^a
对照组	38.74 \pm 4.59	29.17 \pm 3.90 ^a	32.01 \pm 4.18	19.40 \pm 4.51 ^a	45.97 \pm 5.03	26.38 \pm 4.76 ^a
t 值	0.223	12.781	0.245	4.515	0.529	8.271
P 值	0.824	<0.001	0.807	<0.001	0.598	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2周时间,根据个体情况给予输血治疗^[9]。

有研究^[10]提示急性白血病患者红细胞输注效果的影响因素多样,如输血间隔时间、骨髓抑制程度、既往输血量及疾病的治疗控制情况等。相关工作者一直积极探求更良好的红细胞输注方法以期获得更佳效果,改善患者预后^[11]。本研究中结果表明化疗后输注去白红细胞在改善机体免疫功能及炎症调节因子水平以及安全性方面体现了显著优势。输血是在一定程度上为机体补充红细胞和凝血因子,但是血液中有大量白细胞,而白细胞是重要的免疫细胞,输入异体白细胞可引起受体发生免疫功能变化,因为白细胞及其产物导致机体免疫细胞出现耐受或者凋亡,引起受体发生发热、免疫抑制、免疫排斥反应等,影响输血治疗的效果^[12]。除去白细胞可减少由白细胞引起的不良反应,也就在一定程度上保证了输血治疗的安全性。

机体内白细胞的主要作用是抵抗自身或外界可能对人体造成的侵害,产生炎症反应。研究中以炎症调节因子IL-6、IL-10以及TNF- α 水平作为观察指标,数据结果提示输注去白红细胞能够更好地改善IL-6、IL-10、TNF- α 水平。IL-6可调节多种细胞的生长与分化,具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能,是炎症反应的促发剂。有研究^[13]提示IL-6升高与疾病的严重程度呈正相关,增高幅度反应病情的严重程度,在危重患者中可持续长时间高水平的表达。IL-10是种多功能负性调节因子,主要由Th2细胞、活化的B细胞、单核细胞和巨噬细胞产生,能够参与免疫细胞、炎症细胞等多种细胞的生物调节。戴兰等^[14]的研究显示细胞因子释放综合征是高水平免疫激活导致炎症反应失去控制,IL-6、IL-10峰值与细胞因子释放综合征严重程度呈正相关性,也就是炎症反应失去控制的程度越严重,IL-6、IL-10水平越高。TNF- α 是炎症反应过程中出现最早、最重要的炎性介质,能激活中性粒细胞和淋巴细胞,使血管内皮细胞通透性增加,调节其他组织代谢活性并促使其他细胞因子的合成和释放^[15]。输血后机体的炎症反应过度激活,多种炎症细胞因子释放增多,而本研究结果说明去白红细胞输注在一定程度上抑制以上炎症反应,有利于改善患者免疫调节能力,增强治疗效果^[16-17]。

综合以上论述可见,急性髓系白血病患者化疗后输注去白红细胞的疗效满意,能够有效调节

患者的免疫功能及炎症状态,在保证疗效的基础上更具安全性,可以作为优选的输血方案。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版,北京:人民卫生出版社,2018:569-575.
- [2] 乐丽霞,李丹红,张思源,等.老年急性髓系白血病的治疗进展[J].中国当代医药,2022,29(20):35-39.
- [3] 潘静,张园园,焦霞霞,等.CD47分子在初诊成人急性髓系白血病患者中的表达及与临床预后的相关性[J].中国实验血液学杂志,2022,30(4):1071-1078.
- [4] 陈双双,胡红霞,李捷,等.急性白血病患者红细胞输注效果的影响因素探讨[J].中国输血杂志,2020,33(4):345-348.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J].中华血液学杂志,2017,38(3):177-182.
- [6] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,2007:139-144.
- [7] 林樟萍,王可环,赵莲,等.PUMA基因在急性髓系白血病患者表达水平及与预后的相关分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):961-965.
- [8] 牛晓娜,葛菲,郭宏岗,等.二代测序技术在急性髓系白血病患者预后中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(12):1604-1607+1611.
- [9] Ballo O, Fleckenstein P, Eladly F, et al. Reducing the red blood cell transfusion threshold from 8.0 g/dl to 7.0 g/dl in acute myeloid leukaemia patients undergoing induction chemotherapy reduces transfusion rates without adversely affecting patient outcome[J]. Vox Sang, 2020, 115(7):570-578.
- [10] 陈双双,胡红霞,李捷,等.急性白血病患者红细胞输注效果的影响因素探讨[J].中国输血杂志,2020,33(4):345-348.
- [11] 王青兰.白血病患者输注去白红细胞的疗效及影响因素研究[J].中国医学创新,2022,19(11):161-164.
- [12] 缪素红,张静.去白细胞红细胞输血对严重创伤患者免疫功能和炎症因子的影响[J].系统医学,2021,6(17):53-55.
- [13] 庞立丽,张顺先,章青,等.白细胞介素-6基因启动子区-572位点多态性与EV71感染疾病严重程度的相关性分析[J].中国生物制品学杂志,2016,29(6):620-622.
- [14] 戴兰,何林燕,朱子玲,等.CD19-嵌合抗原受体-T细胞免疫治疗对B-ALL患者凝血功能的影响及相关因素研究[J].中华检验医学杂志,2022,45(8):846-851.
- [15] 仲华,林志强,薄德映,等.TGF- β 1、GM-CSF及TNF- α 对急性髓系白血病患者病情转归的评估[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):807-810+815.
- [16] 王坤,赵学涛,任晓亮,等.辐照红细胞输注对急性淋巴细胞白血病化疗患者血清IL-10、IL-6、TNF- α 及IFN- γ 的影响[J].临床误诊误治,2017,30(2):102-105.
- [17] 张文芳,许莹,高清平,等.急性白血病感染炎症调节因子的水平及其意义[J].中国实验血液学杂志,2022,30(2):435-440.

hs-CRP、Hcy、CK-MB 在老年慢性心力衰竭患者中的表达及在心功能评估中的临床价值

陈智* 李根海 刘慧 王逸君

[摘要] **目的** 分析超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)在老年慢性心力衰竭患者中的表达及在心功能评估中的临床价值。**方法** 选取安徽省皖南康复医院2018年5月至2022年3月收治的慢性心力衰竭患者92例为试验组,按照美国纽约心脏协会(NYHA)心功能分级标准:Ⅱ级43例,Ⅲ级29例,Ⅳ级20例;另选取同期本院健康体检各项指标正常者89名为对照组。对比不同人群hs-CRP、Hcy及CK-MB水平;对比不同心功能分级hs-CRP、Hcy及CK-MB水平;分析影响慢性心力衰竭患者预后不良的单因素,采用多元Logistic回归分析影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素。**结果** 试验组hs-CRP、Hcy及CK-MB水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级hs-CRP、Hcy及CK-MB水平比较:Ⅳ级>Ⅲ级>Ⅱ级,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经随访后发现,预后良好组76例,预后不良组16例;两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病史、糖尿病史、高血压史、体质量指数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组左心室射血分数、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、hs-CRP、Hcy及CK-MB水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。多元Logistic回归分析结果显示,左心室射血分数、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、hs-CRP、Hcy及CK-MB水平是影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素($P<0.05$)。**结论** hs-CRP、Hcy、CK-MB在老年慢性心力衰竭患者中水平呈高表达,且随着心功能分级增加,三者水平亦随之上升。通过检测hs-CRP、Hcy、CK-MB水平可反映慢性心力衰竭发生、病情进展,对于指导治疗、评估临床预后具有一定作用。

[关键词] hs-CRP; Hcy; CK-MB; 老年慢性心力衰竭

Expression of hs-CRP, Hcy and CK-MB in elderly patients with chronic heart failure and their clinical value in cardiac function assessment

CHEN Zhi*, LI Genhai, LIU Hui, WANG Yijun

(Department of Cardiology, Anhui Wannan Rehabilitation Hospital. Wuhu Fifth People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the level of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), Homocysteine (Hcy) and Creatine kinase isoenzyme in elderly patients with chronic heart failure and its clinical value in cardiac function assessment. **Methods** A total of 92 patients with chronic heart failure admitted to Wannan Rehabilitation Hospital of Anhui Province from May 2018 to March 2022 were selected as the experimental group. According to the New York Heart Association (NYHA) cardiac function grading standard, 43 patients were in grade II, 29 patients in grade III, and 20 patients in grade IV. In addition, 89 subjects with normal physical examination indicators in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of hs-CRP, Hcy and CK-MB in different populations were compared. The levels of hs-CRP, Hcy and CK-MB in different cardiac function grades were compared. The single factors influencing poor prognosis of patients with chronic heart failure were analyzed, and multiple Logistic regression was used to analyze the

基金项目:芜湖市卫生健康委科研项目(WHWJ2021y085)

作者单位:安徽省皖南康复医院,芜湖市第五人民医院心血管内科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:陈智, E-mail:chenzhiys@163.com

multiple factors influencing poor prognosis of patients with chronic heart failure. **Results** The levels of hs-CRP, Hcy and CK-MB in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparing the levels of hs-CRP, Hcy and CK-MB in different cardiac function classes: grade IV > grade III > grade II, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After follow-up, it was found that there were 76 cases in the good prognosis group and 16 cases in the poor prognosis group; there were no significant differences in gender, age, smoking history, drinking history, coronary heart disease history, diabetes history, hypertension history, and body mass index between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in left ventricular ejection fraction, left ventricular end-systolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, hs-CRP, Hcy and CK-MB levels between the two groups ($P<0.05$). The results of multiple Logistic regression analysis showed that left ventricular ejection fraction, left ventricular end-systolic diameter, left ventricular end-diastolic diameter, hs-CRP, Hcy and CK-MB levels were multiple factors affecting the poor prognosis of patients with chronic heart failure ($P<0.05$). **Conclusion** Hs-CRP, Hcy, and CK-MB are highly expressed in elderly patients with chronic heart failure, and the levels of the three increased with the increase of cardiac function classification. The detection of hs-CRP, Hcy, and CK-MB levels can reflect the occurrence and progression of chronic heart failure, and play a certain role in guiding treatment and evaluating clinical prognosis.

[KEY WORDS] Hs-CRP; Hcy; CK-MB; Elderly chronic heart failure

慢性心力衰竭是各种病因所致心脏疾病的终末阶段,是一种复杂的临床综合征。慢性心力衰竭常发生于老年人群,具有高发生率、高死亡率的特点^[1]。老年慢性心力衰竭患者往往合并基础疾病,临床症状多样,临床诊断老年慢性心力衰竭时易出现误诊、漏诊等现象。因此,寻找有效的实验室指标诊断老年慢性心力衰竭成为临床热点话题^[2]。当前已知慢性心力衰竭的发病机制包括炎症反应、神经内分泌等。超敏C反应蛋白(Hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)是由肝脏合成的一种全身性炎症反应的非特异性标志物,被认为是心血管事件的预测因子之一^[3]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是人体当中所含有的一种含硫的氨基酸,可反映出心脑血管损伤情况;最近有研究表明Hcy可能是独立于冠心病缺血机制之外的新的心力衰竭危险因素^[4]。肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)是应用于心肌损伤的理想标志物,若心肌细胞或骨骼肌细胞受到损害,CK-MB水平可能出现上升^[5]。本文旨在分析hs-CRP、Hcy、CK-MB在老年慢性心力衰竭患者中的表达及在心功能评估中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽省皖南康复医院2018年5月至2022年3月收治的慢性心力衰竭患者92例为试验组,其中男58例,女34例,年龄62~83岁,平均年龄

(68.17±10.24)岁,体重43~74 kg,平均体重(52.09±5.83)kg,原发病:冠心病38例,高血压病51例,糖尿病47例,按照美国纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级标准^[6]: II级43例, III级29例, IV级20例。另选取同期本院健康体检各项指标正常者89名为对照组,其中男53例,女36例,年龄62~79岁,平均年龄(67.63±10.11)岁,体重43~72 kg,平均体重(51.88±5.72)kg。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慢性心力衰竭患者符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018年》^[7]相关标准;②无严重感染性疾病;③临床资料完整;④近期内未使用抗炎药、激素类药物者;排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②伴有心、肝、肾等器官严重损害;③伴有免疫性疾病、创伤、脑血管意外者。

1.2 方法

1.2.1 hs-CRP、Hcy及CK-MB检测

对照组于体检当日、试验组于入院后清晨空腹状态抽取外周静脉血5 mL,放置抗凝管内,摇匀。使用离心机离心,离心转速3 500 r/min, 15 min,离心半径为10 cm,采取上清液,应用日立7600-020全自动生化分析仪器检测hs-CRP、Hcy及CK-MB水平,hs-CRP试剂盒来自齐一生物科技(上海)有限公司,Hcy试剂盒来自上海羽朵生物科技有限公司,CK-MB试剂盒来自上海佰晔生物科技中心。

1.2.2 预后评估

患者出院后通过上门、电话、微信等方式进行为期6个月随访,随访时间截止至2022年9月,随访终点为出现不良心血管事件(心力衰竭再入院、心源性死亡、非致死性心肌梗死等)^[7]。根据患者治疗后转归情况分为预后良好组(未出现不良心血管事件)和预后不良组(出现不良心血管事件)。

1.3 统计学处理

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(*F* 检验);计数数据采用 *n*(%)表示,并采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较

试验组 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of hs-CRP, Hcy and CK-MB levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	CK-MB(μ g/L)
对照组	89	6.33 \pm 1.27	8.09 \pm 2.87	3.31 \pm 1.38
试验组	92	18.77 \pm 5.47	20.97 \pm 5.28	5.98 \pm 2.96
<i>t</i> 值		20.914	20.293	7.734
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同心功能分级 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较

不同心功能分级 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较:IV级>III级>II级,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 影响慢性心力衰竭患者预后不良的单因素分析

经随访后发现,预后良好组76例,预后不良组16例。两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、冠心病史、糖尿病史、高血压史、体质量指数比较差异无

表2 不同心功能分级 hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of levels of hs-CRP, Hcy and CK-MB in different functional grades ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	CK-MB(μ g/L)
II级	43	16.53 \pm 4.11	19.72 \pm 4.32	4.89 \pm 2.08
III级	29	19.26 \pm 5.63 ^a	21.57 \pm 5.92 ^a	5.69 \pm 3.11 ^a
IV级	20	22.95 \pm 6.73 ^{ab}	22.80 \pm 6.53 ^{ab}	8.78 \pm 4.36 ^{ab}
<i>F</i> 值		31.08	28.69	17.55
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

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

统计学意义($P > 0.05$)。两组左心室射血分数、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 影响慢性心力衰竭患者预后不良的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 3 Analysis of single factors affecting poor prognosis of patients with chronic heart failure [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

因素	预后良好组 (<i>n</i> =76)	预后不良组 (<i>n</i> =16)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	47/29	11/5	0.270	0.602
年龄(岁)	67.93 \pm 9.89	69.31 \pm 10.11	0.505	0.614
吸烟史	56(73.68)	10(62.50)	0.815	0.366
饮酒史	50(65.78)	9(56.25)	0.522	0.469
冠心病史	32(42.10)	6(37.50)	0.115	0.733
糖尿病史	38(50.00)	9(56.25)	0.206	0.649
高血压史	40(52.63)	11(68.75)	1.390	0.238
体质量指数(kg/m ²)	23.94 \pm 3.19	24.52 \pm 3.83	0.637	0.525
左心室射血分数(%)	52.01 \pm 11.29	45.63 \pm 9.58	2.104	0.038
左心室收缩末期内径(mm)	43.22 \pm 8.72	49.31 \pm 10.37	2.455	0.016
左心室舒张末期内径(mm)	51.39 \pm 11.43	63.04 \pm 12.88	3.624	<0.001
hs-CRP(mg/L)	18.06 \pm 3.56	22.23 \pm 4.99	6.453	<0.001
Hcy(μ mol/L)	20.58 \pm 3.68	22.83 \pm 5.63	3.171	0.046
CK-MB(μ g/L)	5.01 \pm 2.03	10.55 \pm 3.54	12.858	<0.001

2.4 影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素分析

经多元 Logistic 回归分析结果显示,左心室射血分数、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、hs-CRP、Hcy 及 CK-MB 水平是影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素分析

Table 4 Analysis of multiple factors affecting poor prognosis of patients with chronic heart failure

因素	β 值	SE	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	<i>P</i> 值
左心室射血分数(0=50%~70%, 1=<50%, >70%)	2.077	0.684	5.844	7.608(2.473~27.771)	0.013
左心室收缩末期内径(0=27~32 mm, 1=<27 mm, >32 mm)	0.158	0.086	4.431	1.179(1.005~1.393)	0.037
左心室舒张末期内径(0=42~48 mm, 1=<42 mm)	0.113	0.046	5.168	1.146(1.017~1.287)	0.029
hs-CRP(0=1~10 mg/L, 1=>10 mg/L)	1.624	0.748	4.641	5.063(1.171~20.134)	0.026
Hcy(0=5.08~15.39 μ mol/L, 1=>15.39 μ mol/L)	1.722	0.753	4.751	5.328(1.173~21.842)	0.018
CK-MB(0= \leq 5 ng/mL, 1=>5 ng/mL)	1.932	0.792	4.792	5.595(1.466~21.983)	0.009

3 讨论

hs-CRP已被临床证实是由慢性炎症所引发的心血管疾病的独立危险因素,检测其浓度对于心血管疾病干预及预后具有重要作用^[8]。本次研究显示,试验组hs-CRP水平高于对照组,且随着心功能分级增加,hs-CRP水平也随之增加,原因在于:慢性心力衰竭发生时心输出量下降,刺激肝细胞大量合成CRP,参与机体反应^[9]。同时有研究显示^[10],在急性脑梗死老年患者中,CRP升高者预后不佳;hs-CRP含量与梗死面积、神经功能缺损程度相关,是脑梗死患者病变程度的指标之一;而且CRP也参与了血栓形成和动脉硬化的病理过程,是脑卒中的危险因素之一。hs-CRP不仅可反映心血管受损程度,亦可预示心血管内可能会形成血栓,从而诱导大面积心肌梗死,进而促进心力衰竭进一步恶化,对预后产生影响^[11]。本次研究经多元Logistic回归分析显示,hs-CRP是影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素,说明通过检测hs-CRP对于慢性心力衰竭患者预后具有积极作用。

近年有研究表明^[12],心力衰竭患者血浆Hcy水平上升,并证实Hcy是一种新的导致心力衰竭发生的危险因素。有学者进一步研究发现,左心室射血分数与冠心病患者Hcy含量呈负相关^[13]。Hcy导致心力衰竭的发生机制为:高同型半胱氨酸血症可引发内皮细胞损伤、平滑肌细胞增殖,引导应激蛋白、氧自由基、炎性介质和促凝物质的产生等,进而造成心肌、血管重构和功能障碍,损伤心脏舒张功能,进一步影响其收缩功能,最终导致心力衰竭。本次研究显示,试验组Hcy水平明显高于对照组,不同心功能分级Hcy水平比较:Ⅳ级>Ⅲ级>Ⅱ级,多元Logistic回归分析结果显示,Hcy水平是影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素。结果说明Hcy水平不仅与慢性心力衰竭发生、严重程度具有密切联系,也与慢性心力衰竭临床预后有关。

CK-MB主要分布于心肌细胞中,是肌酸激酶(CK)的三种同工酶之一,临床上通过观察血清中CK-MB水平增高的程度以及动态演变过程,可判断是否发生急性心肌梗死。国外有研究表明^[14],心肌炎发生时,CK-MB水平出现上升,当心肌损伤后2~12 h内,血浆CK-MB活性急剧升高,且可维持2~3 d,对于判断心肌损害敏感度较高。储莉学者^[15]认为,老年慢性心力衰竭患者因心肌受损,

会改变心肌细胞膜通透性,导致CK-MB大量进入血液,导致血清CK-MB水平升高,同时心肌损伤会引发一系列炎症反应。本次研究显示,试验组CK-MB水平均明显高于对照组,不同心功能分级CK-MB水平比较:Ⅳ级>Ⅲ级>Ⅱ级,说明CK-MB参与慢性心力衰竭患者发生及病情发展。另外,本次研究多元Logistic回归分析显示,CK-MB水平是影响慢性心力衰竭患者预后不良的多因素,说明CK-MB也是判定老年慢性心力衰竭预后的重要指标。

综上所述,hs-CRP、Hcy、CK-MB在老年慢性心力衰竭患者中水平呈高表达,且随着心功能分级增加,三者水平亦随之上升。通过检测hs-CRP、Hcy、CK-MB水平可反映慢性心力衰竭发生、病情进展,对于指导治疗、评估临床预后具有一定作用。

参考文献

- [1] 李婷婷,吕留强,赵立.老年慢性心力衰竭患者BNP,Hcy,血脂水平变化与心功能及预后的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(9):1050-1053.
- [2] 李伟,潘婉,杨钱,等.lncRNA MALAT1和miR-203在慢性心力衰竭患者中的表达水平及临床意义[J].检验医学与临床,2022,19(10):1306-1309+1313.
- [3] 李春霞,杨志明,李俊,等.老年慢性心力衰竭患者血清LDLR,DNM2水平及临床意义[J].天津医药,2022,50(7):766-770.
- [4] 王建军,郭莹,张淑芳.lncRNA GAS5和miR-142-5p在慢性心力衰竭患者血清中表达及临床意义[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(6):696-699+703.
- [5] 任芳,王一丹,甘丰.血清hs-CRP,sICAM-1在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1107-1111.
- [6] 章小军.血浆BNP检测对心力衰竭患者心功能分级评价中的作用[J].中国实验诊断学,2012,16(3):472-474.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [8] 张旭,南京柱.血清hFABP、hs-CRP及Hcy水平在脑梗死患者中的诊断价值[J].北京大学学报(自然科学版),2022,23(2):225-229.
- [9] 杜丽惠,刘立峰.冠心病伴心房颤动患者血清hsCRP、Hcy及颈动脉硬化病变检测的意义[J].心血管康复医学杂志,2015,24(4):391-394.
- [10] 班玉霞,白如玉.血清PCT、Hcy、hs-CRP、IL-33水平与急性脑梗死患者病情严重程度的关系[J].医学临床研究,2022,39(4):626-629.

(下转第1322页)

高频超声评估2型糖尿病患者腓肠肌病变的诊断价值

李龙* 黄玲艳 高玮

[摘要] **目的** 探究高频超声对2型糖尿病(T2DM)患者腓肠肌病变的诊断价值。**方法** 选取桂林市中医医院2022年1月至2022年12月1 000名行高频超声检查者为研究对象,根据是否患有T2DM将受试者分为T2DM组及对照组,根据腓肠肌病变情况将T2DM组分为腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组,根据腓肠肌病变程度将腓肠肌病变组分为重度组及轻度组,比较T2DM组及对照组、腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组、腓肠肌病变组重度组及轻度组的高频超声指标,采用ROC曲线分析高频超声对T2DM患者合并腓肠肌病变的诊断价值及对腓肠肌病变程度的评估价值。**结果** 根据是否患有T2DM分为T2DM组($n=127$)及对照组($n=873$),T2DM组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于对照组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据腓肠肌病变情况将T2DM组分为腓肠肌病变组($n=38$)及非腓肠肌病变组($n=89$),腓肠肌病变组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于非腓肠肌病变组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于非腓肠肌病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高频超声指标中腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度等联合检测诊断T2DM合并腓肠肌病变的AUC值为0.905,大于腓肠肌皮下脂肪厚度(0.850)、腓肠肌皮下脂肪厚度(0.724)、内侧头羽状角(0.612)、外侧头羽状角(0.639)单独检测($P<0.05$)。根据腓肠肌病变程度将腓肠肌病变组分为重度组($n=9$)及轻度组($n=29$),重度组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于轻度组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。高频超声指标中腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度等联合检测评估T2DM合并腓肠肌病变严重程度的AUC值为0.961,大于腓肠肌皮下脂肪厚度(0.814)、腓肠肌皮下脂肪厚度(0.779)、内侧头羽状角(0.793)、外侧头羽状角(0.826)单独检测($P<0.05$)。**结论** T2DM合并腓肠肌病变患者存在腓肠肌肌束宽度、内外侧头羽状角等超声指标异常现象,高频超声对T2DM患者合并腓肠肌病变及疾病严重程度具有诊断评估价值。

[关键词] 高频超声; 2型糖尿病; 腓肠肌病变; 腓肠肌肌束宽度; 腓肠肌皮下脂肪厚度; 羽状角

Diagnostic value of high - frequency ultrasound on evaluating gastrocnemius lesion in patients with type 2 diabetes mellitus

LI Long*, HUANG Lingyan, GAO Wei

(Ultrasound Diagnosis Department, Guilin municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guilin, Guangxi, China, 541002)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of high-frequency ultrasound on gastrocnemius lesion in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 1,000 patients who underwent high-frequency ultrasonography in Guilin municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to December 2022 were selected as the study subjects. Subjects were divided into T2DM group and control group according to whether they had T2DM or not. Patients in T2DM group were assigned to gastrocnemius lesion group and non-gastrocnemius lesion group by means of gastrocnemius lesion status, Patients in gastrocnemius lesion group were classified into severe group and mild group by the degree of gastrocnemius lesion. High-frequency ultrasound indicators were compared between T2DM group and control group, between gastrocne-

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目(Z20200509)

作者单位:桂林市中医医院超声诊断科,广西,桂林 541002

*通信作者:李龙, E-mail:tanyi877436953@163.com

mius lesion group and non-gastrocnemius lesion group and between severe group and mild group of gastrocnemius lesion group. The diagnostic value of high-frequency ultrasound on gastrocnemius lesion in patients with T2DM and the evaluated value on degree of gastrocnemius lesion were analyzed by ROC curve analysis.

Results The patients were divided into T2DM group ($n=127$) and control group ($n=873$) according to whether they had T2DM or not. The width of gastrocnemius muscle bundle and pennation angles of medial head and lateral head were smaller in T2DM group than those in control group, and the subcutaneous fat thickness of gastrocnemius muscle was thicker than that in control group ($P<0.05$). According to the gastrocnemius lesion status, the patients in T2DM group were classified into gastrocnemius lesion group ($n=38$) and non-gastrocnemius lesion group ($n=89$). The width of gastrocnemius muscle bundle and pennation angles of medial head and lateral head in gastrocnemius lesion group were smaller than those in non-gastrocnemius lesion group, and the subcutaneous fat thickness of gastrocnemius muscle was thicker compared with that in non-gastrocnemius lesion group ($P<0.05$). The AUC of combined detection of high-frequency ultrasound indicators such as width of gastrocnemius muscle bundle and subcutaneous fat thickness of gastrocnemius muscle in diagnosing T2DM with gastrocnemius lesion was 0.905, which was higher than that of gastrocnemius muscle bundle width (0.850), gastrocnemius subcutaneous fat thickness (0.724), pennation angle of medial head (0.612) and pennation angle of lateral head (0.639) ($P<0.05$). By means of gastrocnemius lesion degree, the patients in gastrocnemius lesion group were assigned to severe group ($n=9$) and mild group ($n=29$). The width of gastrocnemius muscle bundle and pennation angles of medial head and lateral head in severe group were lower than those in mild group, and the subcutaneous fat thickness of gastrocnemius muscle was thicker than that in mild group ($P<0.05$). The AUC of combined detection of high-frequency ultrasound indicators such as gastrocnemius muscle bundle width and gastrocnemius subcutaneous fat thickness in evaluating the severity of T2DM with gastrocnemius lesion was 0.961, which was higher than that of gastrocnemius muscle bundle width (0.814), gastrocnemius subcutaneous fat thickness (0.779), pennation angle of medial head (0.793) and pennation angle of lateral head (0.826) ($P<0.05$).

Conclusion Patients with T2DM complicated with gastrocnemius lesion have abnormal ultrasound indicators such as gastrocnemius muscle bundle width and pennation angles of medial head and lateral head. High-frequency ultrasound has diagnostic and evaluated value on gastrocnemius lesion and disease severity in patients with T2DM.

[KEY WORDS] High-frequency ultrasound; Type 2 diabetes mellitus; Gastrocnemius lesion; Gastrocnemius muscle bundle width; Gastrocnemius subcutaneous fat thickness; Pennation angle

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是一种以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。有报道指出, T2DM患者多存在周围神经病变, 而周围神经病变又可引起肢体肌肉萎缩^[1]。既往研究发现, 相比于正常健康人群, T2DM患者更易患下肢肌肉病变^[2]。T2DM患者机体长期处于代谢紊乱现象, 且微血管、神经等处于高血糖环境下, 易受到损伤, 进而导致下肢运动功能障碍^[3]。腓肠肌是小腿后群肌之一, 对于维持人体直立姿势有着极为重要的作用。目前多采用腓肠肌组织活检等方式对该处病变情况进行诊断, 但可能会对腓肠肌造成损伤, 也会引起患者强烈疼痛。高频超声是一种无创性检查方法, 其可清晰显示骨骼表面或关节周围软组织, 为骨骼疾病的临床诊断提供重要信息^[4], 但其在腓肠肌病变中的诊断尚处于探索阶段。故本研究旨在探究高频超声对T2DM患者腓肠肌病变的诊断价值, 为该疾病的临床诊断及病情评估提供参考依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取广西壮族自治区南溪山医院2022年1月至2022年12月1000名行高频超声检查者为研究对象。纳入标准: ①行高频超声检查者; ②足背动脉正常者。排除标准: ①合并下肢动脉硬化性闭塞症等外周血管疾病患者; ②其他类型糖尿病患者; ③合并肢体功能障碍疾病患者; ④合并其他骨骼肌肉疾病患者; ⑤合并神经内分泌疾病患者。本研究经医学伦理委员会审核批准, 患者均签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

①T2DM诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[5]; ②腓肠肌病变及严重程度符合相关诊断标准^[6]。根据是否患有T2DM将受试者分为T2DM组及对照组, 根据腓肠肌病变情况

将 T2DM 组分为腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组,根据腓肠肌病变程度将腓肠肌病变组分为重度组及轻度组。

1.2.2 超声检查

应用 GE-VE9 超声诊断仪进行肌肉检查,选用 7~10 MHz 线阵探头,体胖者选用 5 MHz。患者取俯卧位,充分暴露小腿背侧,行纵切面+横切面检查,观察肌肉形态、回声等,并检测羽状角,探头在肌肉纵向测量,显示屏中羽状角清晰可辨认时进行图像获取,用超声仪器电子圆规测量角。将超声探头垂直于小腿长轴,在距离胫骨内侧髁至内踝高点或腓窝折痕至外踝高点的 30% 处找到内侧腓肠肌肌腹中点,测量腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度,在观察图像时,探头施加最小连续压力,以防止肌纤维受压而产生过多形变。

1.3 观察指标

①比较对照组及 T2DM 组的高频超声指标(腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度及内侧头、外侧头羽状角)。②比较腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组、腓肠肌病变组不同病变程度患者的高频超声检测指标,分析各指标联合检测对 T2DM 患者合并腓肠肌病变的诊断价值及对腓肠肌病变程度的评估价值。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计数资料 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料经正态检验后用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;采用 ROC 曲线分析高频超声检测指标对 T2DM 患者合并腓肠肌病变的诊断价值及对腓肠肌病变程度的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组及 T2DM 组临床资料比较

根据是否患有 T2DM 将患者分为 T2DM 组 ($n=127$) 及对照组 ($n=873$),两组临床资料对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组及 T2DM 组高频超声检测指标比较

T2DM 组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于对照组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组高频超声检测指标比较

根据腓肠肌病变情况将 T2DM 组分为腓肠

表 1 对照组及 T2DM 组临床资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data between control group and T2DM group [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

分类	T2DM 组 ($n=127$)	对照组 ($n=873$)	χ^2/t 值	P 值
性别男	71 (55.91)	498 (57.04)	0.059	0.809
女	56 (44.09)	375 (42.96)		
年龄	53.13 \pm 5.27	53.52 \pm 5.09	0.803	0.422
合并高血压史	20 (15.75)	129 (14.78)	0.083	0.774
合并冠心病史	14 (11.02)	82 (9.39)	0.340	0.560
合并高脂血症	25 (19.69)	183 (20.96)	0.110	0.740
吸烟史	24 (18.90)	149 (17.07)	0.260	0.610

表 2 对照组及 T2DM 组高频超声检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of high-frequency ultrasound detection indicators between control group and T2DM group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	腓肠肌肌束宽度 (mm)	腓肠肌皮下脂肪厚度 (mm)	内侧头羽状角 ($^\circ$)	外侧头羽状角 ($^\circ$)
T2DM 组	127	0.53 \pm 0.11	0.66 \pm 0.17	18.53 \pm 2.31	22.82 \pm 3.64
对照组	873	0.71 \pm 0.15	0.35 \pm 0.06	19.41 \pm 2.28	24.03 \pm 3.92
t 值		13.021	39.601	4.057	3.279
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.001

肌病变组 ($n=38$) 及非腓肠肌病变组 ($n=89$),腓肠肌病变组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于非腓肠肌病变组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于非腓肠肌病变组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 腓肠肌病变组及非腓肠肌病变组高频超声检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of high-frequency ultrasound detection indicators between gastrocnemius lesion group and non-gastrocnemius lesion group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	腓肠肌肌束宽度 (mm)	腓肠肌皮下脂肪厚度 (mm)	内侧头羽状角 ($^\circ$)	外侧头羽状角 ($^\circ$)
腓肠肌病变组	38	0.37 \pm 0.09	0.81 \pm 0.16	17.89 \pm 2.71	21.93 \pm 2.58
非腓肠肌病变组	89	0.60 \pm 0.13	0.60 \pm 0.14	18.80 \pm 1.85	23.20 \pm 2.13
t 值		9.927	7.412	2.193	2.884
P 值		<0.001	<0.001	0.030	0.005

2.4 高频超声检测指标对 T2DM 合并腓肠肌病变的诊断价值

高频超声指标中腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度等联合检测诊断 T2DM 合并腓肠肌病变的 AUC 值为 0.905,大于腓肠肌皮下脂肪厚度 (0.850)、腓肠肌皮下脂肪厚度 (0.724)、内侧头羽状角 (0.612)、外侧头羽状角 (0.639) 单独检测 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 高频超声检测指标对T2DM合并腓肠肌病变的诊断价值分析

Table 4 Analysis of diagnostic value of high-frequency ultrasound detection indicators on T2DM with gastrocnemius lesion

指标	截点值	AUC	SE	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
腓肠肌肌束宽度	0.51 mm	0.850	0.020	0.808~0.886	91.56	66.15
腓肠肌皮下脂肪厚度	0.73 mm	0.724*	0.029	0.674~0.770	66.88	75.38
内侧头羽状角	18.25°	0.612*	0.031	0.559~0.664	42.86	82.56
外侧头羽状角	22.60°	0.639*	0.029	0.586~0.689	84.42	37.95
联合		0.905	0.016	0.869~0.933	79.22	89.74

注:与联合比较,* $P<0.05$ 。

2.5 不同腓肠肌病变程度患者的高频超声检测指标比较

根据腓肠肌病变程度将腓肠肌病变组分为重度组($n=9$)及轻度组($n=29$),重度组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于轻度组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 轻度组及重度组高频超声检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of high-frequency ultrasound detection indicators between mild group and severe group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	腓肠肌肌束宽度 (mm)	腓肠肌皮下脂肪厚度 (mm)	内侧头羽状角 (°)	外侧头羽状角 (°)
重度组	9	0.31±0.05	0.91±0.15	17.05±1.42	20.32±2.08
轻度组	29	0.39±0.06	0.78±0.13	18.15±1.27	22.43±2.16
t 值		3.619	2.529	2.209	2.581
P 值		0.001	0.016	0.034	0.014

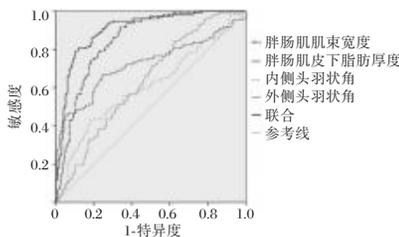


图1 高频超声检测指标诊断T2DM合并腓肠肌病变的ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of high-frequency ultrasound indicators in diagnosing T2DM with gastrocnemius lesion

2.6 高频超声检测指标对T2DM合并腓肠肌病变严重程度的评估价值

高频超声指标中腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度等联合检测评估T2DM合并腓肠肌病变严重程度的AUC值为0.961,大于腓肠肌皮下脂

肪厚度(0.814)、腓肠肌皮下脂肪厚度(0.779)、内侧头羽状角(0.793)、外侧头羽状角(0.826)单独检测($P<0.05$)。见表6、图2。

表6 高频超声检测指标对T2DM合并腓肠肌病变严重程度的评估价值

Table 6 Evaluated value of high-frequency ultrasound indicators on severity of T2DM with gastrocnemius lesion

指标	截点值	AUC	SE	95% CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
腓肠肌肌束宽度	0.37 mm	0.814*	0.0342	0.743~0.872	87.76	63.81
腓肠肌皮下脂肪厚度	0.80 mm	0.779*	0.0401	0.705~0.842	77.55	68.57
内侧头羽状角	17.79°	0.793*	0.0376	0.720~0.854	87.76	60.95
外侧头羽状角	21.60°	0.826*	0.0343	0.756~0.882	81.63	70.48
联合		0.961	0.0136	0.917~0.985	91.84	90.48

注:与联合比较,* $P<0.05$ 。

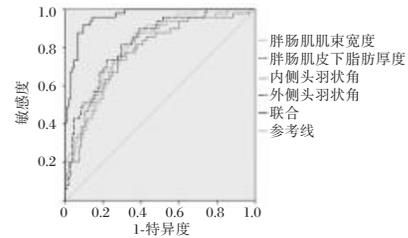


图2 高频超声检测指标评估T2DM合并腓肠肌病变严重程度的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of high-frequency ultrasound indicators in evaluating severity of T2DM with gastrocnemius lesion

3 讨论

腓肠肌是维持人体稳定姿势的重要肌肉组织。研究显示,T2DM患者易出现腓肠肌病变而影响其平衡及正常运动功能^[7-8]。以往多采用超声造影及手术活检等对腓肠肌病变情况进行诊断,但手术活检等检查方法为有创性检查,可对患者造成损伤,影响下肢功能。有研究对T2DM患者小腿腓肠肌肌肉进行检查,发现患者肌肉横断面上见大量增多的短线状高回声光斑,肌肉呈脂肪样变性,回声弥漫性增强,部分肌肉结构消失,提示T2DM患者存在小腿腓肠肌肌肉萎缩现象^[9-10]。本研究结果显示,T2DM组腓肠肌肌束宽度及内侧头、外侧头羽状角小于对照组,腓肠肌皮下脂肪厚度大于对照组,表明T2DM患者存在腓肠肌异常现象,与相关研究结果相符^[11]。分析主要与T2DM患者存在微小血管病变,引起肌肉缺血,并产生一系列炎性反应,进而导致肌肉病变坏死有关。T2DM

患者神经、血管病变可引起进行性肌营养不良,导致横纹肌萎缩,而形成增生性间质纤维脂肪组织,深入肌束内,导致肌纤维排列疏松、肌束宽度变窄,同时横纹肌被纤维和脂肪取代,形成脂肪样变性,故 T2DM 患者存在皮下脂肪厚度增加现象^[12-13]。

高频超声是诊断骨骼肌疾病的重要手段,其使肌肉骨骼显像达到了一个新的水平。既往报道指出,可采用高频超声对肌骨疾病进行诊断^[14-15]。腓肠肌病变是 T2DM 患者最常见的并发症,常表现为腓肠肌肌肉压痛、强制性痛性痉挛等症状,发作时可最长可持续数分钟,给患者身心均带来了不良影响,故对患者给予早期诊断及及时治疗至关重要。本研究发现,随着病情进展,患者腓肠肌肌束宽度逐渐减小,而皮下脂肪厚度呈增高趋势,提示 T2DM 合并腓肠肌病变患者腓肠肌肌束宽度、腓肠肌皮下脂肪厚度及内侧头、外侧头羽状角变化与病情严重程度有关。其原因在于,随着腓肠肌病变的进展,横纹肌萎缩程度加重,而横纹肌萎缩后可出现脂肪性病变,故患者皮下脂肪厚度与病情严重程度有关。另外,本研究结果显示,高频超声指标诊断 T2DM 合并腓肠肌病变及评估病变严重程度的 AUC 值均大于 0.9,提示其对 T2DM 合并腓肠肌病变具有较高的诊断价值,且对病情严重程度具有评估价值,说明高频超声可清晰显示腓肠肌病变情况。

综上所述,T2DM 合并腓肠肌病变患者存在腓肠肌肌束宽度、内外侧头羽状角等超声指标异常现象,高频超声对 T2DM 患者合并腓肠肌病变及疾病严重程度具有诊断评估价值。

参考文献

- [1] Qian Y, Zeng Y, Lin Q, et al. Association of Platelet Count and Plateletcrit with Nerve Conduction Function and Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(10):1835-1844.
- [2] 宋扬,张宇虹,张颖,等.二维超声及二维剪切波弹性成像评价 2 型糖尿病患者下肢周围神经病变[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(1):56-60.
- [3] 何琰,盛昭,季学磊. HbA1c、LDL-C 与 2 型糖尿病下肢动脉血管病变的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(7):1629-1634.
- [4] 许光瑜,祝旭飞,管敏. 肌骨高频超声联合 MRI 在关节软组织损伤诊断中的应用及其临床意义分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2021, 19(12):167-170.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [6] 周长江,吴桂花,赵浩,等. 超声造影与高频超声评估 2 型糖尿病患者腓肠肌肌病的应用比较[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(6):612-616.
- [7] 徐振宏,颜小斌,李丽雅. 超声造影评估 2 型糖尿病骨骼肌微循环功能的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(3):200-204.
- [8] 涂梅. 2 型糖尿病患者腓肠肌痉挛与踝趾指数关系研究[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2016, 36(10):1473-1477.
- [9] 付云雷,管士明,祁卉卉,等. 扩散张量成像对 2 型糖尿病患者小腿肌肉扩散特征的定量评价[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(12):716-720.
- [10] 罗德钦,李智明,林慧,等. 血清 pannexin-1 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2022, 42(6):520-524.
- [11] Albano D, Aringhieri G, Messina C, et al. High-Frequency and Ultra-High Frequency Ultrasound: Musculoskeletal Imaging up to 70 MHz [J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2020, 24(2):125-134.
- [12] 徐珍望,刘佳. 高频超声与血清 VEGF 和 bFGF 水平检测联合对糖尿病患者肌肉减少症的诊断价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4):75-80.
- [13] 屈籍,李博,刘京锋. 神经肌电图诊断早期无症状 2 型糖尿病患者糖尿病周围神经病变的价值分析[J]. *中国医学装备*, 2021, 18(11):97-99.
- [14] 李志伟,高峰,孟强,等. 高频肌骨超声诊断踝关节外侧副韧带损伤及其评估预后的价值[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2022, 37(8):820-823.
- [15] Mureşan S, Mărginean MO, Voidăzan S, et al. Musculoskeletal ultrasound: a useful tool for diagnosis of hip developmental dysplasia: One single-center experience [J]. *Medicine*, 2019, 98(2):e14081.
- [11] 霍静,姜海军,李伟,等. Hs-CRP、Hcy、β2-MG 和 UA 水平在老年高血压合并下肢动脉硬化闭塞症患者中的风险评估价值[J]. *中国心血管杂志*, 2021, 26(2):165-168.
- [12] 张静,苗鹏飞,史志明,等. 血清 Gal-3、Hcy 与急性心肌梗死患者心力衰竭程度及预后的相关性[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(6):865-868.
- [13] Rahimi P, Mesbah-Namin SA, Ostadrahimi A, et al. Effects of betalains on atherogenic risk factors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Food Func*, 2019, 10(12):8286-8297.
- [14] Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(3):345-357.
- [15] 储莉,刘伏元,闻伟,等. CK-MB、cTnI 联合 Fib 对老年慢性心力衰竭患者诊断和预后的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(14):2927-2931.

(上接第 1317 页)

PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1在非小细胞肺癌中的表达及其预后的关系

周士霞* 王海莉 赵蓉爽

[摘要] 目的 探讨配对盒基因9(PAX-9)、趋化因子配体14(CXCL-14)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的表达及其预后的关系。方法 选取2016年5月至2019年5月郑州大学第二附属医院收治的NSCLC患者68例,采用免疫组织化学法对其肺癌组织和癌旁正常组织进行检测分析,对比不同组织间PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1蛋白表达情况,并统计68例NSCLC患者预后情况,分析影响疾病预后的相关因素。结果 肺癌组织PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1阳性率分别为63.24%、77.94%、79.41%,高于癌旁正常组织的41.18%、57.35%、44.12%,差异有统计学意义($P<0.05$)。68例NSCLC患者3年总生存率为38.24%(26/68)。不同预后患者PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1蛋白比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.277, 5.053, 4.282, P=0.004, 0.025, 0.038$)。经多元Logistic回归分析得出,病理类型、分化程度、TNM临床分期、和淋巴结转移为影响NSCLC患者预后生存的独立危险因素($P<0.05$)。结论 PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1在NSCLC组织中呈高表达,可作为NSCLC预后评估的指标。

[关键词] 非小细胞肺癌; Pax-9; CXCL-14; TGF- β 1

Expression of PAX-9, CXCL-14 and TGF- β 1 in non-small cell lung cancer and its relationship with prognosis

ZHOU Shixia*, WANG Haili, ZHAO Rongshuang

(Author Affiliation: Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450014)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and prognosis of paired box gene 9 (PAX-9), chemokine ligand 14 (CXCL-14), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 68 patients with NSCLC who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2016 to May 2019 were selected. Immunohistochemical methods were used to detect and analyze their lung cancer tissues and adjacent normal tissues. The expression of PAX-9, CXCL-14, and TGF- β 1 proteins in different tissues were compared, and the prognosis of 68 NSCLC patients was counted, and the relevant factors affecting the prognosis of the disease were analyzed. **Results** The positive rates of PAX-9, CXCL-14, and TGF- β 1 in lung cancer tissues were 63.24%, 77.94%, and 79.41%, respectively, which were higher than those in adjacent normal tissues of 41.18%, 57.35%, 44.12%, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The 3-year overall survival rate of 68 NSCLC patients was 38.24% (26/68). There were significant differences in PAX-9, CXCL-14 and TGF- β 1 proteins in patients with different prognosis ($\chi^2=8.277, 5.053, 4.282, P=0.004, 0.025, 0.038$). Multivariate Logistic regression analysis showed that pathological type, differentiation degree, TNM clinical stage, and lymph node metastasis were independent risk factors affecting the prognosis and survival of NSCLC patients ($P<0.05$). **Conclusion** PAX-9, CXCL-14, TGF- β 1 are highly expressed in NSCLC tissues, which can be used as indicators for NSCLC prognosis assessment.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Pax-9; CXCL-14; TGF- β 1

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210420)

作者单位:郑州大学第二附属医院肿瘤科,河南,郑州 450014

*通信作者:周士霞, E-mail:efyzly327@163.com

近年来,肿瘤标志物已成为肺癌早期诊断的重要指标^[1]。配对盒基因(Paired Box Gene, PAX)是一类进化保守的基因家族,在胚胎发育、组织器官形成和分化中发挥关键作用^[2-3]。PAX-9在多种肿瘤组织中异常表达,在人类口腔黏膜鳞状细胞癌和唾液腺肿瘤中均呈高表达,而在食管鳞状细胞癌和黑色素瘤中呈低表达^[4]。研究表明,趋化因子配体14(C-X-C Motif Chemokine Ligand 14, CXCL-14)与乳腺癌、肺癌、口腔鳞状细胞癌、胰腺癌、骨肉瘤等肿瘤性疾病的发生发展密切相关^[5]。转化生长因子- β 1(Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1)对肿瘤细胞的生长调节也起着非常重要的作用,所以当前对它的研究较为广泛。目前已有研究证实TGF- β 1在多种恶性肿瘤中具有高表达,并且与肿瘤的侵袭和转移密切相关,其可能可作为一种判断肿瘤预后的指标^[6]。本文主要探讨PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1在非小细胞肺癌(Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)患者中的表达及与其预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年5月至2019年5月郑州大学第二附属医院收治的NSCLC患者68例为研究对象。其中男49例,女19例,年龄40~72岁,平均年龄(60.49 \pm 3.27)岁。按2015年WHO肺癌组织学分类标准^[7]和国际肺癌研究协会的TNM临床分期^[8],肿瘤类型:鳞癌38例、腺癌30例;组织分化程度:低分化16例、中分化20例、高分化32例;TNM分期:I期27例、II期21例、III期12例、IV期8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临床病理资料完整;②均经病理学检查确诊为NSCLC^[9];③所有NSCLC患者术前均未接受放疗、介入治疗、生物治疗和靶向治疗等;排除标准:①有严重造血系统疾病和传染者;②合并心、肺、肝、肾等其他脏器并发症者;③合并肺外其他原发恶性肿瘤和全身感染者。

1.2 方法

所有标本均经10%中性缓冲福尔马林液固定,常规石蜡包埋,4 μ m连续切片5张,1张用于H&E染色,其余4张黏附于涂胶载玻片上做免疫组织化学染色。免疫组织化学采用SP法,常规烤

片、脱蜡水化,修复仪修复,3%过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,血清封闭非特异性抗原表位,一抗4℃冰箱过夜,之后二抗37℃孵育20 min, DAB显色,苏木素复染,切片脱水透明,树脂封片,显微镜下观察染色结果。以磷酸缓冲液(PBS)代替一抗为阴性对照,以试剂公司提供的阳性切片为阳性对照。PAX-9试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司, CXCL-14试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司, TGF- β 1试剂盒购自上海笃玛生物科技有限公司,操作步骤按试剂盒说明书进行。

结果判读^[10]:阳性表达定位于细胞核及细胞质,以细胞核或细胞浆中出现浅黄色至棕褐色细颗粒视为阳性表达。结果判定采用半定量记分法,根据染色强度分为4级,无色为0分,浅黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;再按阳性细胞所占百分比评分,随机选取5个高倍(400 \times)视野,每个视野计数100个肿瘤细胞,计数阳性细胞的百分比,<5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。最后两项得分相乘:0~3分为阴性(-),4~5分为弱阳性(+),6~8分为中度阳性(++),9~12为强阳性(+++)。结果判定:阳性:6~12分,阴性:0~5分。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元Logistic回归模型对单因素生存进行分析;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1蛋白表达情况比较

肺癌组织PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1阳性率分别为63.24%、77.94%、79.41%,均高于癌旁正常组织的41.18%、57.35%、44.12%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1、图1。

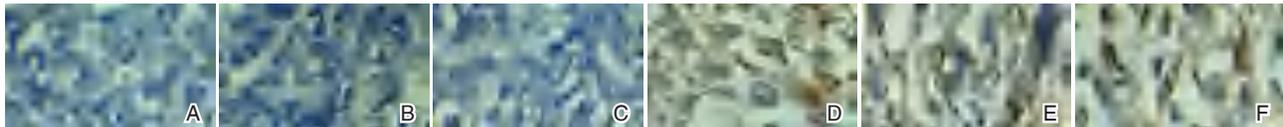
2.2 不同临床特征肺癌患者间PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1表达情况比较

NSCLC组织中PAX-9蛋白表达在不同肿瘤病理类型、分化程度及临床TNM分期中表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$);CXCL-14蛋白表达在不同分化程度、临床TNM分期、淋巴结转移及肿瘤大小中表达比较差异有统计学意义($P < 0.05$);

表1 两组PAX-9、CXCL-14、TGF-β1蛋白表达情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of PAX-9、CXCL-14、TGF-β1 protein expression between the two groups [n(%)]

组别	n	PAX-9		CXCL-14		TGF-β1	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁正常组织	68	28(41.18)	40(58.82)	39(57.35)	29(42.65)	30(44.12)	38(55.88)
肺癌组织	68	43(63.24)	25(36.76)	53(77.94)	15(22.06)	54(79.41)	14(20.59)
χ²值		6.631		6.585		17.934	
P值		0.010		0.010		<0.001	



注:A为PAX-9阴性表达;B为CXCL-14阴性表达;C为TGF-β1阴性表达;D为PAX-9阳性表达;E为CXCL-14阳性表达;F为TGF-β1阳性表达。

图1 NSCLC患者癌组织中PAX-9、CXCL-14、TGF-β1蛋白表达情况(SP,×400)

Figure 1 PAX - 9 in NSCLC patients with cancers, CXCL - 14, TGF - beta 1 protein expression (SP,×400)

TGF-β1蛋白表达在不同分化程度及临床TNM分期中表达比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 68例NSCLC患者预后情况

3年随访结束后,68例NSCLC患者3年总生存率为38.24%(26/68)。其中PAX-9蛋白高表达和低表达患者其3年总生存率分别为51.16%(22/43)和16.00%(4/25),CXCL-14蛋白高表达和低表达患者其3年总生存率分别为45.28%(24/53)和13.33%(2/15),TGF-β1蛋白高表达和低表达患者其3年总生存率分别为44.44%(24/54)和14.29%(2/14),组间比较差异有统计学意义($\chi^2=8.277$,

$P=0.004$; $\chi^2=5.053$, $P=0.025$; $\chi^2=4.282$, $P=0.038$)。

2.4 影响NSCLC患者预后的因素分析

经多元Logistic回归分析得出,病理类型、分化程度、TNM临床分期、和淋巴结转移为影响NSCLC患者预后生存的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

NSCLC是常见的呼吸系统恶性肿瘤,严重威胁着人类健康。肿瘤标志物是指存在于人体血液、组织和体液中的反映肿瘤发生、发展的物质,对肿瘤的治疗及预后起辅助作用,故探索能精准

表2 不同临床特征肺癌患者间PAX-9、CXCL-14、TGF-β1表达情况比较

Table 2 Comparison of expression of PAX-9、CXCL-14、TGF-β1 in lung cancer patients with different clinical features

临床病理特征	n	PAX-9蛋白		χ²值	P值	CXCL-14蛋白		χ²值	P值	TGF-β1蛋白		χ²值	P值	
		高表达 (n=43)	低表达 (n=25)			高表达 (n=53)	低表达 (n=15)			高表达 (n=54)	低表达 (n=14)			
性别	男性	38	26(60.47)	12(48.00)	0.996	0.318	28(52.83)	10(66.67)	0.908	0.341	30(55.56)	8(57.14)	0.011	0.915
	女性	30	17(39.53)	13(52.00)			25(47.17)	5(33.33)			24(44.44)	6(42.86)		
年龄	≤60岁	45	31(72.09)	14(56.00)	1.829	0.176	37(69.81)	8(53.33)	1.418	0.234	34(62.96)	11(78.57)	1.210	0.271
	>60岁	23	12(27.91)	11(44.00)			16(30.19)	7(46.67)			20(37.04)	3(21.43)		
病理类型	鳞癌	35	27(62.79)	8(32.00)	6.000	0.014	28(52.83)	7(46.67)	0.178	0.673	26(48.15)	9(64.29)	1.159	0.282
	腺癌	33	16(37.21)	17(68.00)			25(47.17)	8(53.33)			28(51.85)	5(35.71)		
分化程度	低分化	16	4(9.30)	12(48.00)	14.555	0.001	6(11.32)	10(66.67)	20.451	<0.001	7(12.96)	9(64.29)	16.852	<0.001
	中分化	20	13(30.23)	7(28.00)			17(32.08)	3(20.00)			17(31.48)	3(21.43)		
	高中分化	32	26(60.47)	6(24.00)			30(56.60)	2(13.33)			30(55.56)	2(14.28)		
TNM分期	I~II期	46	34(79.07)	12(48.00)	6.973	0.008	32(60.38)	14(93.33)	5.802	0.016	40(74.07)	6(42.86)	4.950	0.026
	III~IV期	22	9(20.93)	13(52.00)			21(39.62)	1(6.67)			14(25.93)	8(57.14)		
淋巴结转移	有	33	22(51.16)	11(44.00)	0.325	0.569	21(39.62)	12(80.00)	7.631	0.006	28(51.85)	5(35.71)	1.159	0.282
	无	35	21(48.84)	14(56.00)			32(60.38)	3(20.00)			26(48.15)	9(64.29)		
肿瘤大小	<3	32	19(44.19)	13(52.00)	0.387	0.534	21(39.62)	11(73.33)	5.333	0.021	27(50.00)	5(33.33)	1.311	0.252
	≥3	36	24(55.81)	12(48.00)			32(60.38)	4(26.67)			27(50.00)	10(66.67)		

表3 影响NSCLC患者预后的因素分析

Table 3 Analysis of factors affecting the prognosis of NSCLC patients

影响因素	单因素分析					多因素分析				
	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	RR(95% CI)值	P值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	RR(95% CI)值	P值
性别(男 vs 女)	0.465	0.541	4.031	1.592(0.551~4.597)	0.077					
年龄(>60岁 vs <60岁)	0.149	0.664	3.925	1.161(0.316~4.265)	0.081					
病理类型(鳞癌 vs 腺癌)	0.245	0.015	8.179	1.278(1.241~1.316)	<0.001	0.742	0.096	6.153	2.100(1.740~2.535)	<0.001
分化程度(低分化 vs 高中分化)	0.418	0.126	8.145	1.519(1.187~1.944)	<0.001	0.773	0.041	6.325	2.166(1.999~2.348)	<0.001
TNM分期(I~II期 vs III~IV期)	0.169	0.084	7.715	1.184(1.004~1.396)	<0.001	0.529	0.038	6.124	1.697(1.575~1.828)	<0.001
淋巴结转移(有 vs 无)	0.210	0.036	6.342	1.234(1.150~1.324)	<0.001	0.618	0.101	6.337	1.855(1.522~2.261)	<0.001

评估NSCLC病情发展的标志物,对NSCLC的治疗及预后评估具有重要的临床意义。

PAX-9是PAX基因家族的一员,其在人类涎腺肿瘤、口腔黏膜鳞状细胞癌等多种肿瘤组织中高表达。国内外均有研究显示,PAX-9是肺鳞状细胞癌的抑凋亡基因,能够促进癌细胞增殖,抑制癌细胞凋亡,且该基因表达水平与肺鳞状细胞癌的发病以及患者的预后密切相关,与肺鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和克隆也有关^[11-12]。CXCL-14是一种具有非特异性受体的新型非谷氨酸-亮氨酸-精氨酸趋化因子,最早从人类乳腺和肾脏组织中分离克隆而来,它能调节肿瘤相关的血管生成、炎症免疫反应以及肿瘤生长的自分泌,也能激活宿主对肿瘤的特异性免疫^[13]。已有研究表明^[14],CXCL-14对自身免疫性疾病、脓毒血症相关的急性肾损伤、缺血性脑卒中、感染性疾病等多种炎症性疾病的发生发展有重要影响,也可能与肿瘤的进展和转移有关。孟俏俏等^[15]等研究中指出,趋化因子及其受体参与NSCLC的血管生成和凋亡,并为NSCLC的增殖和转移提供良好的基础,其将会为未来的治疗提供新的靶点。TGF- β 1具有多种细胞学功能,对调控免疫系统具有重要作用,并在肿瘤的早期可以抑制细胞增殖、诱导凋亡,但是在肿瘤的进展期则可增加血管的形成、介导上皮组织转化为间叶组织,而有利于肿瘤的侵袭和转移^[16]。有研究发现^[16],淋巴结转移、III期NSCLC患者TGF- β 1表达明显比淋巴结无转移和I、II期病人高,且TGF- β 1水平高的患者预后差,说明过表达的TGF- β 1与NSCLC的发展进程及肿瘤血管生成有关。

在本研究中发现,肺癌组织PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1阳性率分别为63.24%、77.94%、79.41%,均高于癌旁正常组织的41.18%、57.35%、44.12%。说明PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1蛋白可能参与了

NSCLC的发病过程。另外,NSCLC组织中PAX-9蛋白表达在不同肿瘤病理类型、分化程度及临床TNM分期中存在差异,CXCL-14蛋白表达在不同分化程度、临床TNM分期、淋巴结转移及肿瘤大小中存在差异,TGF- β 1在NSCLC中表达显著升高,其表达在不同分化程度及临床TNM分期间存在差异,结果与秦雯学者^[17]研究结果基本一致。此外,3年随访结束后,68例NSCLC患者3年总生存率为38.24%(26/68),其中PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1蛋白高表达与低表达比较均存在差异。提示TGF- β 1通过调控多种不同的细胞生物学效应,参与了肿瘤的发生和发展,也证明了PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1的高表达与肿瘤的转移、恶性程度及预后密切相关。

综上所述,PAX-9、CXCL-14、TGF- β 1在NSCLC组织中呈高表达,可作为判断NSCLC预后相关指标。

参考文献

- [1] 杨桃权,张千仕,范习刚,等.非小细胞肺癌患者癌组织及血清中circRNA的表达水平及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1014-1017.
- [2] 龚蕊,莫晓能,邵娟,等.PAX9在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J].江西医药,2017,52(3):210-213.
- [16] Yang CY, Yang JC, Yang PC. Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Annu Rev Med, 2020 Jan, 27, 71:117-136.
- [3] 管昊然,李梦琪,韩英伦.配体盒基因家族——发育过程中重要的转录因子[J].中国生物化学与分子生物学报,2021,37(4):449-457.
- [4] 郭莉,杨媛.PAX9在卵巢癌中的表达及对卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J].中国性科学,2021,30(12):87-91.
- [5] 周华生,周宇,吴巍芸.CXC趋化因子配体14在炎症性疾病中作用的研究进展[J].山东医药,2020,60(25):96-99.

(下转第1330页)

新生儿败血症 NEU%、PCT、PLT 的表达水平及临床指导意义

汪丹丹* 李亚林 万元

[摘要] 目的 分析新生儿败血症中性粒细胞百分比(NEU%)、降钙素原(PCT)、血小板计数(PLT)的表达水平及临床指导意义。方法 选取2020年1月至2022年10月宣城市人民医院收治的新生儿败血症患儿42例为观察组,另选取同期于本院生产且身体健康无感染的新生儿53名为对照组。对比两组 NEU%、PCT、PLT 水平,对比观察组不同病情严重程度、治疗前后 NEU%、PCT、PLT 水平;分析 NEU%、PCT、PLT 单一检测及三者联合检测在新生儿败血症的诊断价值。结果 NEU%、PCT 水平:观察组治疗前>对照组>观察组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$);PLT 水平:观察组治疗前<对照组<观察组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 结果显示,NEU%+PCT+PLT 检测曲线下面积(AUC)为0.893,敏感度为0.934,特异度为0.904。结论 新生儿败血症中 NEU%、PCT 水平升高,PLT 水平下降,三指标均可作为新生儿败血症的诊断指标,且可提示新生儿败血症病情发展及治疗疗效,值得临床广泛应用。

[关键词] 新生儿败血症; NEU%; PCT; PLT

Expression levels and clinical significance of NEU %, PCT, PLT in neonatal sepsis

WANG Dandan*, LI Yalin, WAN Yuan

(Department of Neonatology, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression levels and clinical significance of neutrophil percentage (NEU %), procalcitonin (PCT) and platelet count (PLT) in neonatal sepsis. **Methods** Forty-two neonates with sepsis admitted to Xuancheng People's Hospital from January 2020 to October 2022 were selected as the observation group, and 53 healthy neonates without infection during the same period were selected as the control group. The levels of NEU %, PCT and PLT in the two groups were compared. The levels of NEU %, PCT and PLT in the observation group were compared in different severity of disease, before and after treatment. The diagnostic value of NEU%, PCT and PLT in the diagnosis of neonatal sepsis was analyzed. **Results** NEU %, PCT level: the observation group before treatment > the control group > the observation group after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). PLT level: the observation group before treatment < the control group < the observation group after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of NEU % and PCT in the observation group before treatment were significantly higher than those after treatment, and the level of PLT in the observation group was lower than that after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC results showed that the area under curve (AUC) of NEU % + PCT + PLT detection was 0.893, the sensitivity was 0.934, and the specificity was 0.904. **Conclusion** In neonatal sepsis, NEU %, PCT levels increase, and PLT levels decrease. The three indicators can be used as diagnostic indicators for neonatal sepsis, and can prompt the development of neonatal sepsis and the curative effect of treatment, and are worthy of widespread clinical application.

[KEY WORDS] Neonatal sepsis; NEU %; PCT; PLT

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(201803859MH368)

作者单位:宣城市人民医院新生儿科,安徽,宣城 242000

*通信作者:汪丹丹, E-mail: Wdd317988985@163.com

败血症是新生儿时期一种严重的感染性疾病,是指病原体侵入新生儿血液循环且在血液中共生长、繁殖、产生毒素所引起的全身性炎症反应。数据显示,新生儿胎龄越小,出生时体重越轻,新生儿发生败血症的几率、病死率越高^[1]。新生儿败血症易出现脏器的损害,如发生化脓性脑膜炎、肺部感染等,故进行早期干预治疗极为重要。治疗的前提是早期诊断,但发病早期患儿往往不易出现典型症状。既往临床主要以血培养作为新生儿败血症的诊断手段,但是血培养周期长,无法在短时间内进行诊断,对治疗造成延误^[2]。因此,及时、有效的诊断手段对新生儿败血症具有重要意义。近年有研究认为,新生儿败血症作为全身性感染疾病,可引起机体产生一系列生理反应^[3]。中性粒细胞百分比(Neutrophil percentage, NEU%)是指血液中中性粒细胞所占的百分比,NEU%比例高可能是由于感染、血液系统等疾病所导致;降钙素原(Procalcitonin, PCT)是临床判断细菌炎症性因子的参数,当人体被严重细菌、真菌、寄生虫感染时,PCT水平会出现升高;血小板计数(Platelet count, PLT)是指单位体积的血液内所含有的血小板数目,其水平下降提示机体存在急性感染、失血性疾病等^[4-5]。对此,本文旨在分析新生儿败血症 NEU%、PCT、PLT 的表达水平及临床指导意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 10 月宣城市人民医院收治的新生儿败血症患儿 42 例为观察组,其中男 23 例,女 19 例,年龄(27 min~20 d),平均年龄(57.09±4.1)h,胎龄(36~42)周,平均胎龄(39.15±5.14)周,出生体重(2 720~4 250)g,平均出生体重(3 344.88±36.74)g,病情严重程度^[6]:轻症期 24 例,重症期 18 例。另选取同期于本院生产且身体健康无感染的新生儿 53 名为对照组,其中男 21 例,女 32 例,年龄(17 min~19)d,平均年龄(58.69±4.05)h,胎龄 38~42 周,平均胎龄(39.67±5.26)周,出生体重(2 510~4 730)g,平均出生体重(3 251.69±35.99)g。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,受试者监护人已签署知情同意书。

纳入标准:①观察组新生儿败血症诊断标准符合相关诊断标准^[6];②无自身免疫疾病;③临床

资料齐全。排除标准:①凝血功能障碍者;②伴有新生儿血小板减少性紫癜、溶血性贫血症等。

1.2 方法

对照组于体检时、观察组于入院后未使用抗生素前、使用有效抗生素治疗(4~7)d后抽取空腹静脉血 5 mL。送至实验室进行离心,以 3 500 r/min 转速离心 15 min(离心半径 10 cm),采集上清液。血清 PCT 采用固相免疫色谱法进行测定,试剂盒由德国 Roche(罗氏)公司提供;NEU%、PLT 使用迈瑞公司 BC-6600 全自动分析仪进行检测。

1.3 观察指标

对比两组及观察组治疗前后 NEU%、PCT、PLT 水平,对比观察组不同病情严重程度 NEU%、PCT、PLT 水平;分析 NEU%、PCT、PLT 单一检测及三者联合检测在新生儿败血症的诊断效果,主要包括敏感度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 处理软件对本研究数据进行统计分析,计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,两两间数据使用 t 检验;多组间采用 F 检验;绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析 NEU%、PCT、PLT 单一检测及三者联合检测在新生儿败血症的诊断效能;以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组及观察组治疗前后 NEU%、PCT、PLT 水平

NEU%、PCT 水平:观察组治疗前>对照组>观察组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$);PLT 水平:观察组治疗前<对照组<观察组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组及观察组治疗前后 NEU%、PCT、PLT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of NEU%, PCT and PLT levels between the two groups and the observation group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NEU%(%)	PCT(ng/mL)	PLT($\times 10^9/L$)
对照组	53	59.35±5.11	0.42±0.13	292.41±12.52
观察组				
治疗前	42	71.66±7.21 ^a	8.37±3.74 ^a	283.85±10.14 ^a
治疗后	42	39.92±5.14 ^{ab}	0.13±0.01 ^{ab}	362.04±11.82 ^{ab}
<i>F</i> 值		316.04	221.93	587.57
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比较,^a $P<0.05$;与治疗前相比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同病情严重程度 NEU%、PCT、PLT 水平

重症期 NEU%、PCT 水平均显著高于轻症期,且 PLT 水平低于轻症期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同病情严重程度 NEU%、PCT、PLT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NEU%, PCT and PLT levels in different severity of disease in observation group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NEU%(%)	PCT(ng/mL)	PLT($\times 10^9/L$)
轻症期	24	68.24 \pm 6.53	7.41 \pm 2.94	288.54 \pm 10.43
重症期	18	76.22 \pm 7.93	9.65 \pm 3.67	277.59 \pm 7.26
t 值		3.575	2.196	3.810
P 值		<0.001	0.033	<0.001

2.3 诊断效果

ROC 结果显示, NEU%+PCT+PLT 检测曲线下面积(AUC)为 0.893, 敏感度为 0.934, 特异度为 0.904 优于单-检测($P < 0.05$)。见表 3 及图 1。

表 3 不同检测方法在新生儿败血症的诊断效果

Table 4 Diagnostic effect of different detection methods in neonatal septicemia

指标	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
NEU%	0.681	0.654	0.657	0.554-0.801	<0.001
PCT	0.721	0.698	0.735	0.625-0.822	<0.001
PLT	0.701	0.686	0.684	0.582-0.806	<0.001
NEU%+PCT+PLT 联合检测	0.934	0.904	0.893	0.737-0.901	<0.001

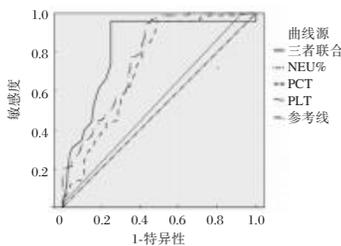


图 1 不同检测方法在新生儿败血症 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of different detection methods in neonatal septicemia

3 讨论

新生儿败血症是新生儿科常见的感染性疾病,其往往缺乏典型的临床特征,且病情发展迅速,病情险恶是新生儿败血症的显著特点。因此,及时诊治新生儿败血症对于降低患儿病死率具有重要意义。既往临床常以血培养作为诊断新生儿败血症的金标准,但该方法具有周期长、易受主观因素影响等局限性^[7]。血清学检测的不断进展为诸多疾病早期诊断提供一定新思路。

NEU%是指在人体外周血液中中性粒细胞数量占全部白细胞总数的比例,在临床是诊断感染性疾病或恶性血液病、评估疗效的基本指标^[8]。中性粒细胞针对细菌具有灭活、吞噬等作用,若机体受到细菌感染,自身免疫系统可通过自动激活促发中性粒细胞分泌,从而发挥自我保护作用^[9]。有研究^[10]指出,新生儿败血症患者出现多脏器功能衰竭、细菌感染时,NEU%可能会出现上升情况。本次研究显示,观察组 NEU%高于对照组,且随着病情发展 NEU%随之上升,观察组治疗前 NEU%水平高于治疗后,说明 NEU%可作为诊断新生儿败血症、判断感染轻重程度的检测指标,且可评估新生儿败血症的治疗效果。PCT 是一种急性时相反应蛋白,正常情况下血清浓度极低,炎症反应可促进 PCT 大量分泌,其水平出现升高可反映细菌、真菌是否出现感染^[11]。正常生理条件下,甲状腺细胞会产生少量 PCT,若机体发生感染,肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 等炎症因子可调控 PCT 产生,除开甲状腺外,神经内分泌细胞、肝脏巨噬细胞等都会分泌大量 PCT,导致 PCT 发生病理性上升,尤其是败血症等全身感染性疾病,水平上升程度更为明显^[12]。在曹霞等^[13]研究中发现,新生儿败血症患者 PCT 水平与机体炎症反应程度、脏器功能受损程度均有密切联系。本次研究显示,观察组 PCT 水平高于对照组,重症期 PCT 水平高于轻症期,观察组治疗前 PCT 水平高于治疗后,说明 PCT 可作为新生儿败血症的诊断指标,且随着病情的好转,其水平出现下降,可反映病情程度与治疗疗效,与以往研究结果相似^[13],与部分研究结果存在差异原因可能在于实验对象、病症等差异所导致,需进一步扩大样本进行探讨。

血小板是血液中最小的细胞,其具有保护毛细血管的完整性、黏附、释放等作用。PLT 在临床中常用来鉴别诊断出血、血栓性疾病。近年来国内有研究指出,在新生儿败血症中,PLT 水平随着其病情发展而出现降低,在败血症患儿体内呈规律性变化^[14]。同时国外有研究指出,败血症是引起血小板减少的重要因素,发生率约 49%^[15]。本次研究显示,观察组 PLT 水平低于对照组,重症期 PLT 水平低于轻症期,治疗前 PLT 水平低于治疗后,说明 PLT 水平与败血症发生发展具有密切联系,其可作为观察败血症疗效的指标。推测原因在于三点:其一发生败血症时,细菌产物会损害血

管内皮细胞,激活血小板,刺激凝血因子,使血小板黏附于血管内皮;其二血小板可与细菌产生的炎性介质、脂多糖所结合,破坏网状内皮系统,进而减轻血小板循环;其三血液中细菌毒素会扼制骨髓造血,减少血小板产量。进一步研究显示,NEU%+PCT+PLT联合检测敏感度0.934,特异度0.904,说明三者联合检测具有较高诊断价值。

综上所述,新生儿败血症中NEU%、PCT水平升高,PLT水平下降,三指标均可作为新生儿败血症的诊断指标,可提示新生儿败血症病情发展及治疗疗效,值得临床广泛应用。

参考文献

- [1] 杨芳谊,汤水平. 新生儿医院感染败血症病原菌特点及PCT,WBC和CRP表达的床意义探讨[J]. 贵州医药, 2021,45(12):1878-1879.
- [2] 廖淑芳,庞小媛,韩静,等. 新生儿早发型败血症外周血PCT、CRP、Neu%、WBC水平变化及床意义[J]. 海南医学, 2021,32(13):1695-1697.
- [3] 申存存,赵春慧,邱净净,等. 降钙素原、C反应蛋白及白细胞参数对新生儿败血症病情诊断的床意义[J]. 临床血液学杂志, 2022,35(4):256-259.
- [4] 陈东平,罗茜,黄佩,等. 趋化因子CCL3、CCL4在儿童免疫性血小板减少症中的表达及床意义[J]. 临床儿科杂志, 2022,40(2):95-100.
- [5] 张晓明,巴军凤,吴晓龙. 细菌感染性肺炎患儿血清IL-22和SOCS3表达水平及床意义[J]. 热带医学杂志, 2022,22(7):970-973+978.
- [6] 赵纬,王乐,张士发. 血清降钙素原对新生儿败血症诊断价值的Meta分析[J]. 皖南医学院学报, 2017,36(3):280-283.
- [7] 刘倩,刘雪琴,员丽,等. 外周血T淋巴细胞亚群与PCT在新生儿败血症诊断及预后评估中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2021,31(12):1786-1790.
- [8] 张慧平,李思袖,王金会,等. IL-1 β 及其受体拮抗剂IL-1ra在新生儿败血症合并持续性肺动脉高压中的表达及床意义[J]. 国际儿科学杂志, 2021,48(7):498-502.
- [9] 吴齐爱,黄涌,韦婷艳,等. 新生儿败血症床特点及其预后的影响因素[J]. 武警医学, 2021,32(11):973-976.
- [10] 王丽琴,王增成,李瑞,等. 不同病情高胆红素血症新生儿血清AST、IGF-1、NSE、CysC水平的表达及床意义[J]. 现代生物医学进展, 2021,21(12):2368-2372.
- [11] 潘晓浩,郝建石,黄建芳,等. 降钙素原及血清淀粉样蛋白A在诊断新生儿败血症中的床应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022,32(12):1478-1481.
- [12] Karabulut B, Arcagok BC. New Diagnostic Possibilities for Early Onset Neonatal Sepsis: Red Cell Distribution Width to Platelet Ratio [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2020, 39(4):297-306.
- [13] 曹霞,杨婕,李翠霞,等. 血清PCT、TNF- α 及sTNFR-II在新生儿败血症中表达水平及床意义[J]. 标记免疫分析与床, 2019,26(3):447-450.
- [14] Mishra S, Jaiswar S, Saad S, et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes [J]. Internat J Hematol, 2020,113(2):199-206.
- [15] Greer, Rocky Safarulla, Azif Koepfel, et al. Can Fetal Umbilical Venous Blood Be a Reliable Source for Admission Complete Blood Count and Culture in NICU Patients? [J]. Neonatology, 2019,115(1):49-58.
- [6] Eser PÖ, Jänne PA. TGF β pathway inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Pharmacol Ther, 2018, 184:112-130.
- [7] 杨欣,林冬梅. 2015版WHO肺癌组织学分类变化及其床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2016,19(6):332-336.
- [8] 刘素文,于金明,邢力刚. 18F-FDG PET显像在非小细胞肺癌床分期中的价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2004,26(10):626-629. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2004.10.014.
- [9] 李冰. 非小细胞肺癌的综合诊治策略——NCCN肿瘤学床实践指南(2006第二版)评析[J]. 医学与哲学, 2007,28(14):66-67,69.
- [10] 陆展翼,胡勤刚,陈盛,等. 口腔鳞状细胞癌组织TGF- β 1表达和床病理学参数对预后的影响[J]. 口腔医学研究, 2019,35(5):433-438.
- [11] 王红军,贾金广,朱婉凌,等. CXCL-14在非小细胞肺癌中的表达水平及床意义[J]. 天津医科大学学报, 2021,27(2):112-116.
- [12] 季晓芹,沈泽天,朱锡旭. CXCL趋化因子配体14在非小细胞肺癌组织中的表达及其与患者预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2018,40(9):676-678.
- [13] 海花,陈金金. 转化生长因子 β 1与钙囊素在胰腺癌中的表达情况及其相关性[J]. 实用癌症杂志, 2019,34(5):743-746.
- [14] 黄浩,石硕,王永勇,等. PAX9基因在肺鳞状细胞癌中的表达及其床意义[J]. 内科, 2021,16(3):277-282.
- [15] 孟俏俏,刘黎明,张梦婷,等. 趋化因子及其受体在非小细胞肺癌中的发生发展及治疗的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018,39(19):2319-2321.
- [17] 秦雯,杨建宇,陈泰文,等. 胰腺癌组织中L1细胞黏附分子和转化生长因子 β 1的表达及意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2021,37(6):1404-1408.

(上接第1326页)

HMGA1、sHLA-G联合TSGF检测在宫颈癌早期筛查及病情评估中的应用

王青元* 王静 王文艳

[摘要] **目的** 分析血清高迁移率族蛋白A1(HMGA1)、可溶性白细胞G抗原(sHLA-G)联合恶性肿瘤特异生长因子(TSGF)检测在宫颈癌早期筛查及病情评估中的应用价值。**方法** 选取2019年2月至2022年2月安徽医科大学第二附属医院收治的110例宫颈癌患者(恶性组),另选取本院同期收治的宫颈上皮内瘤变110例作为良性组,及健康体检女性110名作为对照组。受试对象均进行HMGA1、sHLA-G、TSGF检测。对比三组HMGA1、sHLA-G、TSGF表达水平,收集恶性组患者资料,对比不同临床分期、分化程度、淋巴结转移者HMGA1、sHLA-G、TSGF表达水平,绘制ROC曲线分析HMGA1、sHLA-G、TSGF联合检测对宫颈癌筛查的价值。**结果** HMGA1、sHLA-G、TSGF表达水平由高到低依次为恶性组>良性组>对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。临床III-IV期、低分化、淋巴结转移者HMGA1、sHLA-G、TSGF表达水平分别高于临床I~II期者、中-高分化、淋巴未转移者,差异有统计学意义($P<0.05$)。依据ROC曲线可知,HMGA1、sHLA-G、TSGF对宫颈癌诊断AUC值分别为0.781(95% CI:0.699~0.861)、0.706(95% CI:0.607~0.804)、0.722(95% CI:0.629~0.816),HMGA1+sHLA-G+TSGF联合诊断的AUC值为0.813(95% CI:0.717~0.896),高于三者单独检测($P<0.05$)。**结论** HMGA1、sHLA-G、TSGF表达水平与宫颈癌恶性程度相关,三者联合检测可提高宫颈癌早期筛查效能,或可作为宫颈癌筛查及诊断的指标应用于临床。

[关键词] 血清高迁移率族蛋白A1;可溶性白细胞G抗原;恶性肿瘤特异生长因子;宫颈癌

Application of HMGA1, sHLA-G combined with TSGF detection in early screening and disease assessment of cervical cancer

WANG Qingyuan*, WANG Jing, WANG Wenyan

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230601)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application value of serum high mobility group protein A1 (HMGA1), soluble leucocyte G antigen (sHLA-G) and malignant tumor specific growth factor (TSGF) detection in early screening and disease assessment of cervical cancer. **Methods** 110 patients with cervical cancer (malignant group) were selected from our hospital, and another 110 women with cervical intraepithelial neoplasia and healthy physical examination were selected from our hospital from February 2019 to February 2022. They were divided into the benign group and the control group. All subjects were tested for HMGA1, sHLA-G, and TSGF. The expression levels of HMGA1, sHLA-G, and TSGF were compared among the three groups, and the data of patients in the malignant group were collected. The expression levels of HMGA1, sHLA-G, and TSGF were compared in patients with different clinical stages, differentiation degrees, and lymph node metastasis. The value of combined detection of TSGF in cervical cancer screening was analyzed. **Results** The expression levels of HMGA1, sHLA-G, and TSGF from high to low were malignant group >

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81100412)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院妇产科,安徽,合肥230601

*通信作者:王青元, E-mail:bkpcee@163.com

benign group > control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of HMGA1, sHLA-G and TSGF in patients with clinical stage III ~ IV, low differentiation and lymph node metastasis were higher than those in patients with clinical stage I ~ II, medium to high differentiation and lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). According to the ROC curve, the AUC values of HMGA1, sHLA-G and TSGF for cervical cancer diagnosis were 0.781 (95% CI: 0.699~0.861), 0.706 (95% CI: 0.607~0.804) and 0.722 (95% CI: 0.629~0.816), respectively, the AUC value of HMGA1+sHLA-G+TSGF combined diagnosis was 0.813 (95% CI: 0.717~0.896), which was higher than that of HMGA1+Shla-G+TSGF alone detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of HMGA1, sHLA-G, and TSGF are related to the malignancy of cervical cancer. The combined detection of the three can improve the effectiveness of early screening of cervical cancer, or it can be used as an indicator for cervical cancer screening and diagnosis in clinical practice.

[KEY WORDS] HMGA1; sHLA-G; TSGF; Cervical cancer

宫颈癌为我国常见的妇科恶性肿瘤之一,相关数据显示,宫颈癌是导致发展中国家女性死亡的主要原因之一,目前其发病有逐渐年轻化趋势^[1]。及时有效地了解患者病情并进行针对性治疗,对提高患者预后具有积极意义。高迁移率族蛋白 A1 (high mobility group protein A1, HMGA1) 是一种与染色质相关蛋白,其在多种恶性肿瘤中过表达,参与肿瘤的发生、发展^[2]。研究表明, HMGA1 是一种宫颈癌相关因子,其高表达与子宫颈癌的淋巴转移、国际妇产联盟(International federation of gynecology and obstetrics, FIGO)分期相关^[3]。流行病学证实人乳头瘤病毒感染(Human papilloma virus, HPV)是引起宫颈癌的重要因素,而其中可溶性白细胞 G 抗原(Soluble leukocyte antigen-G, sHLA-G)在肿瘤细胞逃逸中发挥重要作用,促进 HPV 持续感染,进而导致宫颈癌发生^[4]。近年来也有研究显示, sHLA-G 参与宫颈癌及宫颈上皮内瘤样变 III 发展中,其水平变化与患者预后密切相关^[5]。肿瘤特异性生长因子(Tumor-specific growth factor, TSGF)是一种广谱的肿瘤标志物,与多种恶性肿瘤生物学行为密切相关,以往研究也表明,其可作为宫颈癌检测标志物应用^[6]。本研究旨在分析 HMGA1、sHLA-G、TSGF 在宫颈癌中的表达水平及与病情相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月安徽医科大学第二附属医院收治的 110 例宫颈癌患者(恶性组),纳入标准:①符合《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》^[7]中相关诊断标准,且经病理检查确诊;②临床资

料完整;③签署知情同意书;④入院前未进行手术或放疗治疗;⑤卡氏评分(Karnofsky performance status, KPS) ≥ 70 分^[8]。排除标准:①合并其他肿瘤;②伴有严重器质性疾病者;③合并感染性或血液疾病者;④完成随访。恶性组患者年龄平均(51.26 \pm 6.38)岁,肿瘤直径平均(2.43 \pm 0.48) cm, FIGO 分期 I ~ II 期 62 例, III ~ IV 期 48 例,中-高分化 79 例,低分化 31 例,淋巴结转移者 41 例。另选取本院同期收治的宫颈上皮内瘤变女性 110 例作为良性组,及健康体检女性 110 例作为对照组,良性组均经术后病理确诊,年龄平均(51.54 \pm 6.19)岁;对照组女性身体健康无影响本研究疾病存在,年龄平均(51.43 \pm 6.71)岁,三组一般资料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审批。

1.2 方法

1.2.1 HMGA1、sHLA-G、TSGF 检测方法

患者均在入院后次日清晨在空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,体检者在体检当日空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,于 3 000 rpm 离心机(B160A 台式离心机,离心半径为 15 cm)上离心 10 min,获取血清待检。HMGA1(试剂盒均购自南京晶美生物科技有限公司)、sHLA-G(试剂为上海酶联公司提供)、TSGF(试剂为德国 SIEMENS 提供)均使用酶联免疫法进行检测,仪器为美国的 550 型 BIO-RAD 酶标仪。

1.3 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,多组间比较采用方差(F)检验,3 个样本均数两两比较的 q 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HMGA1、sHLA-G、TSGF 对宫颈癌诊断价值,并计算曲线下面积(AUC),均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平比较

HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平由高到低依次为恶性组>良性组>对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGA1(mg/mL)	sHLA-G(kU/L)	TSGF(U/mL)
对照组	110	93.62±7.18	40.15±5.15	41.27±4.33
良性组	110	116.26±8.33 ^a	84.69±7.84 ^a	63.11±5.69 ^a
恶性组	110	169.54±10.84 ^{ab}	152.58±13.25 ^{ab}	79.46±8.57 ^{ab}
F值		212.50	413.78	72.57
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:^a为与对照组比较, $P<0.05$;^b为与良性组比较, $P<0.05$ 。

2.2 恶性组不同分期 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较

临床分期为Ⅲ~Ⅳ期 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平均明显高于临床分期为Ⅰ~Ⅱ期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 恶性组不同分期 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	HMGA1(mg/mL)	sHLA-G(kU/L)	TSGF(U/mL)
Ⅰ~Ⅱ期	62	120.64±10.47	100.58±7.05	68.15±3.44
Ⅲ~Ⅳ期	48	232.70±10.45	219.74±12.54	94.06±4.19
t值		55.716	63.091	35.608
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 恶性组不同分化程度患者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较

低分化者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平均明显高于中-高分化者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 恶性组不同分化程度患者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	HMGA1(mg/mL)	sHLA-G(kU/L)	TSGF(U/mL)
低分化	31	258.81±11.33	200.72±10.61	96.92±4.15
中-高分化	79	134.51±7.41	133.69±5.66	72.61±3.64
t值		67.582	42.878	30.276
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 恶性组淋巴结转移与未转移者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较

淋巴结转移者期 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平均明显高于淋巴未转移者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 恶性组淋巴结转移与未转移者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	HMGA1(mg/mL)	sHLA-G(kU/L)	TSGF(U/mL)
淋巴未转移者	69	137.48±7.12	141.28±5.22	73.87±3.51
淋巴结转移	41	223.49±12.64	171.59±9.16	88.86±4.99
t值		45.701	22.132	18.485
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 HMGA1、sHLA-G、TSGF 联合检测对宫颈癌诊断价值

依据 ROC 曲线可知 HMGA1+sHLA-G+TSGF 诊断的 AUC 值为 0.813,明显高于三者单独检测($P<0.05$)。见表5及图1。

表5 HMGA1、sHLA-G、TSGF 联合检测对宫颈癌诊断价值
Table 5 Value of combined detection of HMGA1, sHLA-G and TSGF in diagnosis of cervical cancer

预测因子	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
HMGA1	154.62	0.781	0.699~0.861	0.693	0.783	<0.001
sHLA-G	149.65	0.706	0.607~0.804	0.513	0.693	<0.001
TSGF	73.15	0.722	0.629~0.816	0.642	0.754	<0.001
HMGA1+sHLA-G+TSGF		0.813	0.717~0.896	0.934	0.897	<0.001

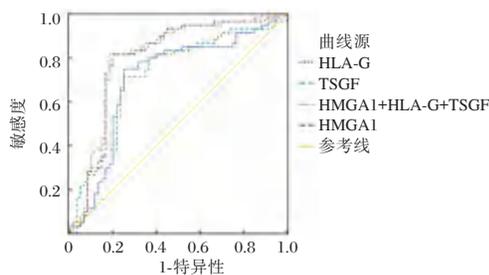


图1 ROC 曲线图

Table 1 ROC curve

3 讨论

近年来,宫颈癌发病率呈逐渐上升趋势,且趋于年轻化^[9]。寻求宫颈癌的早期发现、早期诊断及早期治疗的手段,是目前研究的热点。

目前,血清学肿瘤标志物检查在临床肿瘤筛

查中广泛应用,其可为肿瘤诊断、治疗提供参考价值,同时对患者病情监测及预后评估均有重要的临床意义。肿瘤标志物在某种程度上可反映肿瘤的存在,但由于其临界值不同,检测时灵敏度、特异度差异较大,单独检测临床参考意义较低,假阳性高^[10]。因此现临床多趋向于多项肿瘤标志物联合检测,以提高诊断效能。本研究结果显示,三组 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平存在差异, HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平由高到低依次为恶性组>良性组>对照组。HMGA1 是机体中重要的因子,其可经过多种途径调控肿瘤基因转录,在染色体变异过程中有重要作用。同时, HMGA1 的上游分子和下游分子均与肿瘤的发生和发展关系密切^[11]。以往研究显示^[12],宫颈癌血清及病变组织中 HMGA1 均为异常高表达情况,与本研究结果相符。sHLA-G 最早于妊娠期胎盘的绒毛外滋养层中发现,其在生殖系统肿瘤中的表达明显增加,提示生殖系统的肿瘤细胞在增殖过程中其基因可能发生反分化现象,从而使癌细胞产生与胎儿相似的免疫耐受现象,逃避机体的免疫监视与攻击^[13]。本研究结果显示, sHLA-G 表达水平在宫颈癌中表达上升,提示 sHLA-G 或参与宫颈癌发生发展。TSGF 是一种广谱的与恶性肿瘤增殖有关的肿瘤标记物,早期 TSGF 升高可促进肿瘤组织血管增生,其表达水平在胃癌、乳腺癌等患者血清中均较高。TSGF 在肿瘤初期即可达到较高水平,因此其在肿瘤恶性肿瘤早期诊断中具有重要意义^[14]。本研究中,通过绘制 ROC 曲线可知,相比三者单独诊断,联合诊断灵敏度、特异度均明显提升,提示 HMGA1、sHLA-G、TSGF 三者联合检测可提高宫颈癌诊断效能。

本研究进一步对比分析了恶性组不同分期、不同分化程度、不同淋巴结转移情况患者中 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平,结果显示,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移者 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平明显高于临床分期为Ⅰ~Ⅱ期、中-高分化、无淋巴结转移者。以往研究也显示,宫颈癌患者血清中 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达情况与患者病情进展存在显著正相关关系,与本研究结果相符^[15]。结果表明 HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平随着患者宫颈病变及癌变的程度加深而显著升高,三者或可作为宫颈癌筛查、病情评估的参考指标,对患者治疗方式的选择及预后评估有一定临床意义。

综上所述, HMGA1、sHLA-G、TSGF 表达水平与宫颈癌恶性程度相关,三者联合检测可提高宫颈癌早期筛查效能,或可作为宫颈癌筛查及诊断的指标应用于临床。

参考文献

- [1] 惠立本,张蕾.彩色多普勒超声检查诊断宫颈癌及其盆腔淋巴结转移临床价值分析[J].陕西医学杂志,2020,49(12):1624-1626.
- [2] 周义芬,陈晓明,向于,等.2019年重庆市涪陵区恶性肿瘤发病和死亡情况分析[J].保健医学研究与实践,2021,18(5):15-19.
- [3] 杨芳,李娜,李润,等.血清 Hmgal, M-CSF 及 AFP 与宫颈癌患者肿瘤病理特征及预后的关系[J].现代生物医学进展,2022,22(20):3878-3896.
- [4] 陈丽艳,姜继勇,刘莎,等.宫颈癌患者高危型 HPV 感染状况及与血清 HLA-G, TGF- β 1 表达的相关性[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):295-299.
- [5] Li XD, Huang J, Huang KB. Effects of dexmedetomidine combined with dezocine on tumor factors, immune function-levels and related serum factors in patients with laparoscopic surgery for ovarian cancer [J]. J Hainan Med Univ, 2019, 25(11):65-68.
- [6] 侯丽娟,王文文,翟建军,等.血清 HIF-1 α , DcR3, TSGF 在宫颈癌诊断中的作用及其与患者临床病理参数的关系[J].山东医药,2021,61(11):52-55.
- [7] 周晖,白守民,林仲秋.《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(9):1002-1009.
- [8] 张一帆,王艳茹,赵琴.子宫颈肿瘤患者 HPV-E6/E7 mRNA 表达的临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1562-1565.
- [9] 林芳芳,吴堪葵.经阴道超声联合血清高迁移率族蛋白 A1、巨噬细胞集落刺激因子诊断宫颈癌临床应用价值研究[J].临床军医杂志,2019,47(4):362-364.
- [10] 冯丹.血清 CEA, CA125, TSGF 联合检测对乳腺癌的诊断价值[J].中国微生态学杂志,2021,33(3):309-312.
- [11] 康永军,李敏,张晓慧,等.宫颈癌患者血清 Hmgal CK19 及 CA125 水平与病情严重程度的关系研究[J].河北医学,2020,26(10):1604-1608.
- [12] 施琦,杨一君,韩亚青,等. HMGA1, bFGF 在宫颈癌患者血清中的表达水平及其意义[J].医学临床研究,2019,36(12):717-719.
- [13] 陶国华,谢玮,李荔. miR-124 与 HLA-G 在宫颈癌中的表达及变化研究[J].检验医学与临床,2021,18(12):1677-1680.
- [14] 刘洁,王瑞瑜,魏宝宝,等.12岁少女宫颈透明细胞癌1例报告[J].四川大学学报(医学版),2021,52(3):534-538.
- [15] Cortelette NA, Souza NDO, Cataldi-Rodrigues L, et al. Functional evaluation of immunoregulatory molecules HLA-G, galectin-1, and IL-10 in people living with HIV [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(2):816-819.

基于加权基因共表达网络分析鉴定心房颤动发病的关键基因

张德宝¹ 陈俊羽² 黄于朗¹ 阮焕钧² 李腾^{2*}

[摘要] **目的** 鉴定房颤(AF)发病机制中的关键基因(Hub Gene)。**方法** 从GEO数据库中下载GSE161450作为训练集筛选差异表达基因,并通过系统加权基因共表达网络分析(WGCNA)寻找与AF相关的模块和候选基因。将差异表达基因与WGCNA中的性状模块基因取交集,获取Hub Gene,而后对Hub Gene进行基因功能注解(GO)和蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析。**结果** 共构建8个具有强保守性模块,其中MEbrown模块与AF显著相关,并鉴定出5个Hub Gene,分别为:超极化激活环状核苷酸门控通道2(HCN2)、亲离子型谷氨酸受体5(GRIK5)、乙酰胆碱受体E(CHRNE)、钾向内整流通道亚族J成员2(KCNJ2)和热休克蛋白白家族成员2(HSPA2)。此Hub Gene主要聚集于GO:0034702离子通道复合体(ion channel complex),GO:1902495跨膜转运体复合体(transmembrane transporter complex)和GO:1990351转运体复合体(transporter complex)三个通路。**结论** WGCNA分析鉴定出与AF发病相关的5个Hub Gene可能有助于AF发病机制的阐述。

[关键词] 心房颤动;关键基因;生物信息学

Identification of hub genes in the pathogenesis of atrial fibrillation based on weighted gene co-expression network analysis

ZHANG Debao¹, CHEN Junyu², HUANG Yulang¹, RUAN Huanjun², LI Teng^{2*}

(1. Department of Cardiology, Shenzhen Qianhai Shekou Free Trade Zone Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518067; 2. Department of Cardiology, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Shenzhen, (Shenzhen Sun Yat-sen Cardiovascular Hospital), Shenzhen, Guangdong, China, 518057)

[ABSTRACT] **Objective** To identify hub genes involved in the pathogenesis of atrial fibrillation (AF). **Methods** GSE161450 was downloaded from the GEO database as a training set to screen for differentially expressed genes, and systematic weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was used to identify AF-related modules and candidate genes. The differentially expressed genes were intersected with the trait module genes in WGCNA to obtain the hub gene, and the hub gene was then subjected to gene function annotation (GO) and protein-protein interaction (PPI) analysis. **Results** A total of 8 modules with strong conservatism were constructed, among which the MEbrown module was significantly correlated with AF, and 5 Hub Genes were identified, namely: hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2 (HCN2), ionotropic glutamate receptor 5 (GRIK5), acetylcholine receptor E (CHRNE), potassium inward rectifier channel subfamily J member 2 (KCNJ2), and heat shock protein family member 2 (HSPA2). This hub gene cluster is concentrated in three pathways, GO: 0034702 ion channel complex, GO: 1902495 transmembrane transporter complex, and GO: 1990351 transporter complex. **Conclusion** WGCNA analysis identified 5 Hub Genes related to the pathogenesis of AF, which may contribute to the elucidation of the pathogenesis of AF.

[KEY WORDS] Atrial Fibrillation; Hub Genes; Bioinformatics

基金项目:深圳市科创委(JCYJ20180302173927276)

作者单位:1. 深圳市前海蛇口自贸区医院心血管内科, 广东, 深圳 518067

2. 中国医学科学院阜外医院深圳医院(深圳市孙逸仙心血管医院)心血管内科, 广东, 深圳 518057

*通信作者:李腾, E-mail: tengli136@163.com

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床上最为常见的心律失常之一,也是电生理领域的研究重点。流行病学资料显示其发生率约为0.77%^[1-2],并且随年龄增加其发病率显著上升^[3]。AF不仅干扰了正常的心脏功能,而且可能导致脑卒中及外周动脉栓塞等不良后果。目前,大部分AF患者可以通过服用抗心律失常药物或采用电复律来改善症状,但AF的复发率仍然很高^[4-5]。因此,进一步揭示AF的病理以及发生机制有其必要性,同时,阐明机制有助于开发新型靶向药物或改进当前治疗策略。加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)是确认疾病表型与基因相关性的重要研究方法。本研究拟从美国国家生物技术信息中心(National Center for Bio-technology Information, NCBI)中的基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中下载心房组织的转录组数据,采用WGCNA分析鉴定AF的关键基因(Hub Gene)并对Hub Gene进行功能注释。

1 资料与方法

1.1 数据获取与整理

通过数据挖掘和统计分析R软件(3.5.1版本)从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中下载GSE161450训练集和GPL20301平台注释文件。GSE161450所包含的全部转录组数据均来自一名75岁死于中风的AF患者。组织样本包括:肺静脉($n=12$)、左心房组织($n=10$)和左心耳($n=3$)。GPL20301平台注释文件用于将探针序号转换为对应的基因名称。R软件实现基因表达数据清洗的原则为:删除一个探针同时对应多个基因,对于同一个基因同时对应多个探针的情况则取平均值;选择GSE161450中各组织样本中表达超过50%背景值的探针用于后续分析;基因表达的缺失值通过最近邻算法(k-nearest neighbor, KNN)进行补充;差异表达通过加载limma包进行,组间多重比较采用贝叶斯方法,组间基因表达值 $\log_2FCI > 0.5$ 且 $P < 0.05$ 时鉴定为表达差异显著的基因。

1.2 加权基因共表达模块的构建

为探索不同心脏组织和房颤临床特征相关模块和基因,通过在R软件中加载WGCNA程序包对GSE161450数据进行分析。首先,运用R语言中的聚类分析工具flash Clust对GSE161450中

所有组织样本转录组信息进行聚类,同时检测和清除异常值。然后通过运行WGCNA包中的pick Soft Threshold函数获得相邻函数加权参数的最优值,并将该值确定为构建基因模块的过程中合适的软阈值。梯度法用于检测不同软阈值(赋值从1到20)下不同基因模块的独立性和平均连接性。最终采用模块独立性为3的软阈值作为最佳的软阈值。在确定最佳的软阈值后,最后利用拓扑重叠矩阵(topology overlap matrix, TOM)相似性函数将邻接值转换为具有适当功率值的TOM矩阵,进而将基因分为不同的模块计算与AF的相关性,并提取每个模块中相应基因信息。

1.3 基因共表达模块与临床表型的相关性分析

根据WGCNA构建的每个独立基因模块中的特征性表达基因,将具有高连通性的表达基因聚类在同一个模块中,然后探究模块与临床表型相关的重要基因,进而识别该模块与该表型的相关性强弱。在每个表达模块中,基因显著性(Gene significance, GS)是基因表达谱单个基因与每个表型特征之间相关性的绝对值,值越高则模块与表型相关性越大。模块成员(module membership, MM)是模块中基因的贡献度和隶属度,值越高,则该基因在模块中贡献度和隶属度越高。特征基因连接性(eigengene connectivity, KME)值是通过主成分分析计算出的特征基因值,它将每个模块的表达模式总结为特征基因,即Hub Gene。

1.4 心房颤动相关的关键基因的鉴定

构建模块后,将关键基因所在模块中每个基因的KME值和GS值分别进行排序,并设置筛选条件。通过设置 $GS > 0.45$ 和 $MM > 0.45$,与差异基因取交集筛选出Hub Gene。通过对Hub Gene进行基因功能注解(Genome annotation, GO)富集分析,探究Hub Gene的主要功能以及所在模块涉及的信号通路。最后通过STRING在线平台(<https://version-11-0b.string-db.org/>)进行Hub Gene的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)分析。

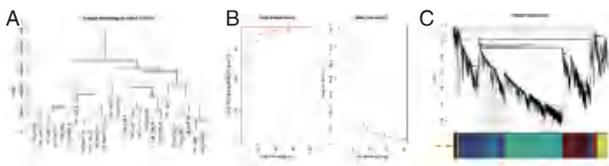
1.5 统计学方法

所有统计分析全部基于R软件(3.5.1)。R软件加载WGCNA安装包用于加权基因共表达相关网络分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本聚类与共表达基因模块的构建

对 GSE161450 包含的 25 个组织样本进行聚类分析,未见离群值,见图 1A。基于无标度拓扑准则,确认 3 为合适的软阈值,在此条件下各基因模块的平均连接度高,且样品聚类查看分组信息后,未发现异常样品,排除批次效应后,软阈值仍未下降,见图 1B。将表达谱中的所有基因进行筛选,选取中位绝对偏差前 65% 的基因,共构建 8 模块见图 1C。



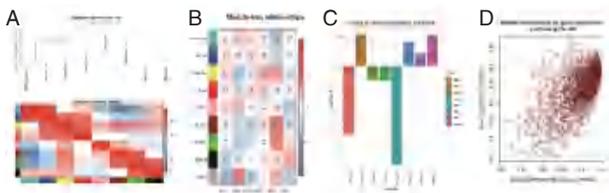
注:(A)样本聚类图。(B)软阈值筛选,不同软阈值对应的无标度指数和连接系数。(C)样本聚类及模块构建,不同颜色代表不同模块。

图1 样本聚类与软阈值筛选

Figure 1 Sample clustering and soft threshold filtering

2.2 关键模块及特征基因分析

模块-临床特征关系表中可以看出(基于 Pearson 相关性检验),在所有模块中,棕色模块(MEbrown)与心房组织区域表达异质性显著正相关,见图 2A-2B。将 MEbrown 模块中表型为右肺下静脉(Right Inferior Pulmonary Vein, RIPV)的模块选为兴趣模块(该模块相关系数为 0.48, $P < 0.05$),见图 2C。进一步筛选出与性状高度相关的基因,亦与性状相关的模块基因进行分布展示,共有 1 408 个基因与 RIPV 表型显著相关,见图 2D。



注:(A)层级聚类树及特征基因邻接热图,红色代表正相关,蓝色代表负相关。(B)模块系数,红色代表正相关,蓝色代表负相关。(C)模块与分组表型数,不同颜色代表不同模块。(D)兴趣模块基因分布及基因显著性

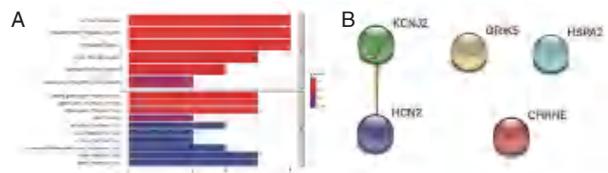
LAA:左心耳;LAB:左心房体;LSPV:左肺上静脉;RSPV:右肺上静脉;LIPV:左肺下静脉;RIPV:右肺下静脉。

图2 WGCNA 分析 AF 相关模块及基因分析

Figure 2 WGCNA analysis AF-related modules and genetic analysis

2.3 关键基因的 GO 通路富集分析及 PPI 网络构建

将 MEbrown 模块中包含的 606 个基因中获取 44 个核心基因进行通路富集分析发现核心基因主要聚集于 3 个信号通路上,分别是 GO:0034702 离子通道复合体(ion channel complex),GO:1902495 跨膜转运体复合体(transmembrane transporter complex)和 GO:1990351 转运体复合体(transporter complex)。主要涉及基因为超极化激活环状核苷酸门控通道 2(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 2, HCN2)、亲离子型谷氨酸受体 5(ionotropic glutamate receptor 5, GRIK5)、乙酰胆碱受体 E(acetylcholine receptor E, CHRNE)、钾向内整流通道亚族 J 成员 2(potassium inward rectifier channel sub-channel Family J member 2, KCNJ2)和热休克蛋白家族成员 2(heat shock protein family member 2, HSPA2)。STRING 数据分析平台将这五个基因进行 PPI 网络互作分析(图 3A-3B)。



注:A 为 GO 富集分析;B 为蛋白互作分析分析。

图3 Hub Gene 的富集分析及 PPI 网络构建

Figure 3 GO analysis of Hub Gene and construction of PPI network

3 讨论

生物信息学时代,各种疾病表型的转录数据不断增加,不同研究机构上传到 GEO 的数据集为数据的二次分析提供了可能,为进一步探索各种疾病表型的发病机制提供了机会。不同于传统的测序筛选差异基因的表达模式,WGCNA 是通过整合多个数据集或多个组织样本,不仅避免了潜在的主观决策或选择偏差,同时能够更有效地揭示目标表型更为复杂的生物学机制。目前,关于 AF 患者外周血液以及心脏组织样本测序数据已有研究^[6-7],但是 AF 在心脏不同组织部位的基因表达差异尚未研究,因此,通过二次分析 GEO 中的数据集,并通过 WGCNA 整合分析有可能有助于进一步揭示心房颤动的发病机制。本研究分析结果表明左心房存在显著的区域差异表达。而且这些数据表明,参与 AF 发病机制的基因具有明显的心脏

区域表达异质性,尤其是在左房体、肺静脉和左房耳之间。本研究通过 WGCNA 方法构建了 8 个基因共表达模块,并找到了与 AF 区域异质性显著相关的基因模块。通过进一步分析,本研究找到了棕色基因模块中与 AF 区域异质性呈显著正相关的 5 个 Hub Gene,分别是 HCN2、GRIK5、CHRNE、KCNJ2 和 HSPA2。

HCN2 编码电压门控通道蛋白^[8]。在人体中,HCN2 高表达于心房组织。有研究表明,HCN2 基因敲除小鼠模型中观察到心脏起搏细胞自发活动下降,且出现窦房功能障碍导致的窦性心律失常^[9]。而心脏特异性 HCN2 过表达小鼠出现心率加快,在 β -肾上腺素刺激情况下,HCN2 通道活性的进一步增强,降低心室动作电位和提高心室肌细胞自主性,从而影响自身节律。此外,心脏过表达 HCN2 也会加重低钾血症的促心律失常几率^[10]。

KCNJ2 编码钾离子通道蛋白,是心肌细胞动作电位的关键调控离子通道,主要在维持细胞膜静息电位和除极后的复极过程中起作用,进而保证心肌细胞节律稳定性和响应神经内分泌调控^[11-12]。KCNJ2 基因的突变导致膜蛋白的不完整性会抑制钾离子通道引起复极化末期电流强度减少,延长 QT 间期,导致心脏电生理功能障碍^[13]。

GRIK5 是一类谷氨酸受体,可以促使多巴胺能神经元兴奋,减轻疼痛感^[14]。但目前尚未有研究阐明 GRIK5 和 AF 之间的联系。CHRNE 基因编码乙酰胆碱受体^[15],目前研究主要局限于 CHRNE 基因在先天性肌无力综合征中的机制^[16]。HSPA2 是一种在睾丸内高表达的蛋白,主要在精子发育中起到关键作用^[17-18],目前关于 HSPA2 和 AF 之间的联系尚未有研究。但有证据表明 HSPA2 甲基化与调控细胞程序性死亡过程,可能与肿瘤的预后密切相关^[19-20]。

综上所述,本研究通过 WGCNA 分析方法确认了与 AF 心脏组织基因表达异质性密切相关的 brown 模块,并在该基因模块中鉴定出 HCN2、GRIK5、CHRNE、KCNJ2 和 HSPA2 共 5 个 Hub Gene。其中 HCN2 和 KCNJ2 与心肌细胞的离子通道相关,是 AF 心肌细胞离子通道异常表达相关机制的一次新的探索。但本研究具有一定局限性,本次分析仅来源于一个数据集的同一个心脏大体标本的多个不同组织部位的转录信息,不能完全

代所有房颤患者心脏组织基因差异表达的特征;同时,鉴定的 Hub Gene 在 AF 中的功能表征有待进一步的生物学功能验证。

参考文献

- [1] Brundel BJM, Ai X, Hills MT, et al. Atrial Fibrillation [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022,8(1):21.
- [2] Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives [J]. J Am Coll Cardiol, 2020,75(14):1689-1713.
- [3] Maheshwari A, Norby FL, Inciardi RM, et al. Left Atrial Mechanical Dysfunction and the Risk for Ischemic Stroke in People Without Prevalent Atrial Fibrillation or Stroke: A Prospective Cohort Study [J]. Ann Intern Med, 2022,10(20):1622-1638.
- [4] Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation [J]. N Engl J Med, 2021,384(4):305-315.
- [5] Di Monaco A, Vitulano N, Troisi F, et al. Pulsed Field Ablation to Treat Atrial Fibrillation: A Review of the Literature [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022,9(4):94.
- [6] Fischer MA, Mahajan A, Cabaj M, et al. DNA Methylation-Based Prediction of Post-operative Atrial Fibrillation [J]. Front Cardiovasc Med, 2022(9):837725.
- [7] Schwach V, Cofiño-Fabres C, Ten Den SA, et al. Improved Atrial Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells by Activation of Retinoic Acid Receptor Alpha (RAR α) [J]. J Pers Med, 2022,12(4):628.
- [8] Raghunathan S, Islas JF, Mistretta B, et al. Conversion of human cardiac progenitor cells into cardiac pacemaker-like cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020,138:12-22.
- [9] Hadova K, Kralova E, Doka G, et al. Isolated downregulation of HCN2 in ventricles of rats with streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021,21(1):118.
- [10] Oshita K, Kozasa Y, Nakagawa Y, et al. Overexpression of the HCN2 channel increases the arrhythmogenicity induced by hypokalemia [J]. J Physiol Sci, 2019,69(4):653-660.
- [11] Du J, Li Z, Wang X, et al. Long noncoding RNA TCONS-00106987 promotes atrial electrical remodelling during atrial fibrillation by sponging miR-26 to regulate KCNJ2 [J]. J Cell Mol Med, 2020,24(21):12777-12788.
- [12] Klein MG, Krantz MJ, Fatima N, et al. Methadone Blockade of Cardiac Inward Rectifier K⁺ Current Augments Membrane Instability and Amplifies U Waves on Surface ECGs: A Translational Study [J]. J Am Heart Assoc, 2022,11(11):e023482.
- [13] Bains S, Zhou W, Dotzler SM, et al. Suppression and Replacement Gene Therapy for KCNH2-Mediated Arrhythmias [J]. Circ Genom Precis Med, 2022,15(6):e003719.

(下转第 1343 页)

孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效及对NLR、EOS及RDW的影响

吴启北¹ 房震² 陈刚¹ 陈良^{1*}

[摘要] 目的 分析孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者的疗效及对中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)、嗜酸性粒细胞(EOS)及红细胞分布宽度(RDW)的影响。方法 选取2020年3月至2022年5月明光市人民医院收治的AECOPD患者204例,按照药物方案不同分为对照组(雾化吸入异丙托溴铵)102例和观察组(雾化吸入异丙托溴铵+孟鲁司特钠)102例。对比两组临床疗效、肺功能[用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼吸容积(FEV₁)及第一秒用力呼气量占所有呼气量的比例(FEV₁/FVC)]、血常规[NLR、EOS、白细胞计数(WBC)及RDW]、炎症因子[C反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)]及不良反应。结果 对照组总疗效为77.45%,观察组总疗效为94.11%,观察组总疗效高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组FVC、FEV₁、FEV₁/FVC水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组NLR、EOS、WBC及RDW水平下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组CRP及PCT水平下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。对照组不良反应发生率为10例(9.80%),观察组不良反应发生率为4例(3.92%),两组不良反应发生率比较无统计学意义($\chi^2=2.760, P>0.05$)。结论 孟鲁司特钠治疗AECOPD患者疗效显著,且NLR、EOS及RDW水平出现明显下降,可有效改善患者炎症反应、肺功能,在临床中具有一定可行性和安全性。

[关键词] 孟鲁司特钠; AECOPD; NLR; EOS; RDW

Effect of montelukast sodium on NLR, EOS and RDW in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

WU Qibei¹, FANG Zhen², CHEN Gang¹, CHEN Liang^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Mingguang People's Hospital, Mingguang, Anhui, China, 239400;
2. Department of Infection, Mingguang People's Hospital, Mingguang, Anhui, China, 239400)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the efficacy of montelukast sodium in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and its effect on neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), eosinophils (EOS) and red blood cell distribution width (RDW). **Methods** A total of 204 patients with AECOPD admitted to Mingguang People's Hospital from March 2020 to May 2022 were selected and divided into the control group (102 patients with atomized inhalation of ipratropium bromide) and the observation group (102 patients with atomized inhalation of ipratropium bromide + Montelukast sodium) according to different drug regimens. Pulmonary function (Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second, FEV₁) and the proportion of forced expiratory volume in the first second to total expiratory volume (FEV₁/FVC), blood routine [NLR, EOS, White blood cell (WBC) and RDW], inflammatory factors [C-reactive protein, CRP), Procalcitonin (PCT)] and adverse reactions were compared

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(19010422153)

作者单位:1.明光市人民医院药剂科,安徽,明光 239400

2.明光市人民医院感染科,安徽,明光 239400

*通信作者:陈良, E-mail:chenliang19904@126.com

between the two groups. **Results** The total curative effect of the control group was 77.45%, and the total curative effect of the observation group was 94.11%. The total curative effect of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of FVC, FEV1 and FEV1/FVC in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The decrease of NLR, EOS, WBC and RDW levels in the observation group was greater than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The decrease of CRP and PCT levels in the observation group was greater than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 10 cases (9.80%) in the control group and 4 cases (3.92%) in the observation group. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 2.760$, $P > 0.05$). **Conclusion** Montelukast sodium has a significant curative effect in the treatment of AECOPD patients, and the levels of NLR, EOS and RDW decreased significantly, which can effectively improve the inflammatory response and lung function of patients, and has certain feasibility and safety in clinical practice.

[KEY WORDS] Montelukast sodium; AECOPD; NLR; EOS; RDW

慢性阻塞性肺疾病是一种以气流受限为特征性疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,临床主要分为急性加重期和慢性期^[1]。其中慢性阻塞性肺疾病急性加重期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)常见病因为感染,主要为呼吸系统症状加重,典型症状是胸闷、心悸、咳嗽伴有发热等,对患者生活质量造成严重影响。糖皮质激素可在一定程度上降低AECOPD发作次数,改善机体炎症反应,缓解临床症状,但长期使用糖皮质激素不良反应发生率高,临床应用中具有限制性。异丙托溴铵雾化吸入剂主要成分为异丙托溴铵,通过雾化可作用于肺部与支气管平滑肌M受体结合,有效松弛支气管平滑肌,从而起到扩张支气管功效^[2]。孟鲁司特钠属于白三烯受体拮抗剂,往往经过抑制白三烯与其受体相结合,从而达到降低气道炎症反应的目的。气道炎症反应在AECOPD发展过程扮演重要角色,有研究报道,慢性阻塞性肺疾病或AECOPD应用孟鲁司特钠进行治疗具有一定疗效^[3-4]。本文旨在分析孟鲁司特钠治疗AECOPD患者的疗效及对中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、嗜酸性粒细胞(Eosinophil, EOS)及红细胞分布宽度(Erythrocyte distribution width, RDW)水平变化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年3月至2022年5月明光市人民医院收治的AECOPD患者204例,遵医嘱按照不同

药物方案分为对照组(雾化吸入异丙托溴铵)102例和观察组(雾化吸入异丙托溴铵+孟鲁司特钠)102例。其中对照组男73例,女29例,平均年龄(73.42±8.93)岁,平均病程(4.05±1.62)年,病情程度:中度49例,重度53例;观察组男78例,女24例,平均年龄(74.22±9.02)岁,平均病程(4.68±2.19)年,病情程度:中度47例,重度55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。

纳入标准:①AECOPD诊断标准符合《慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(草案)》^[5];②自愿接受相关治疗且依从性较好者;③临床资料齐全;④年龄≥18岁;⑤签署知情同意书者。排除标准:①近期使用免疫抑制剂;②伴有严重的先天性疾病者;③意识模糊者,无法正常有效交流者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组入院后均给予常规治疗,如抗感染、止咳化痰、解痉平喘及低流量吸氧等对症治疗,主要药物包括注射用头孢哌酮舒巴坦钠、肺力咳合剂、氨溴索注射液等。

对照组在常规治疗基础上给予吸入用异丙托溴铵溶液(健康元药业集团股份有限公司,国药准字H20203454,2 mL/支)500 μg,与0.9%生理盐水2 mL进行混合后雾化吸入,15~20 min/次,bid。

观察组在常规治疗基础上给予雾化吸入异丙托溴铵+孟鲁司特钠,雾化吸入异丙托溴铵使用方法同对照组,然后给予孟鲁司特钠片(上海安必生制药技术有限公司,国药准字H20183239,10 mg/片)10 mg,po,qd。两组均持续用药至出院时。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗后进行疗效判定^[6], 显效: 临床症状完全消失, 经肺部听诊啰音显著减轻, 痰液粘稠度显著改善, 且痰液量完全减少; 有效: 临床症状稍微缓解, 经肺部啰音轻微减轻, 痰液量有所减少; 无效: 上述标准均未达到, 反之恶化。临床总疗效=显效率+有效率。

1.3.2 肺功能

治疗前、治疗后由同一医师应用肺功能仪器测定且统计肺功能指标, 具体指标包括用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼吸容积(Forced expiratory volume in the first second, FEV₁)及第一秒用力呼气量占所有呼气量的比例(The proportion of forced expiratory volume in the first second to total expiratory volume, FEV₁/FVC), 肺功能指标水平越高越好^[6]。

1.3.3 血常规

治疗前、治疗后分别采集患者抗凝静脉血 2 mL, 使用深圳迈瑞全自动血液分析仪(型号 BC-6800Plus)检测血常规, 包括 NLR、EOS、白细胞计数(White blood cell, WBC)及 RDW, 上述相关指标水平越低越好^[6]。

1.3.4 炎症因子

治疗前、治疗后分别采集患者静脉血 3 mL, 离心, 转速 3 500 r/min, 10 min, 离心半径 10 cm, 取血清, 采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平, 采用电化学发光夹心法检测降钙素原(Procalcitonin, PCT)。CRP 试剂盒来自安徽同致生物工程股份有限公司, PCT 试剂盒来自基蛋生物科技股份有限公司。血清炎症因子水平越低越好^[6]。

1.3.5 不良反应

治疗后观察并记录不良反应情况, 主要包括

恶心呕吐、头晕、心悸等。

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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

对照组总疗效为 77.45%, 观察组总疗效为 94.11%, 观察组总疗效高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床效果比较 [*n*(%)]
Table 1 Comparison of clinical effects between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总疗效
对照组	102	42(41.17)	37(36.28)	23(22.55)	79(77.45)
观察组	102	61(59.80)	35(34.31)	6(5.89)	96(94.11)
χ^2 值					11.616
<i>P</i> 值					<0.001

2.2 两组肺功能比较

两组治疗后 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平均上升, 且观察组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血常规比较

两组治疗后 NLR、EOS、WBC 及 RDW 水平均显著下降, 且观察组 NLR、EOS、WBC 及 RDW 水平下降幅度大于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组炎症因子比较

两组治疗后 CRP 及 PCT 水平均显著下降, 且观察组 CRP、PCT 水平下降幅度大于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of lung function between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC(L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	102	1.66±0.41	2.46±0.61 ^a	1.53±0.24	2.21±0.43 ^a	56.28±6.43	70.15±7.62 ^a
观察组	102	1.74±0.56	3.25±1.38 ^a	1.48±0.23	2.83±0.62 ^a	57.11±6.55	79.23±8.82 ^a
<i>t</i> 值		1.164	5.288	1.519	8.298	0.913	7.867
<i>P</i> 值		0.245	<0.001	0.130	<0.001	0.362	<0.001

注: 同组治疗前后比较, ^a $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后NLR、EOS、WBC及RDW比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of NLR, EOS, WBC and RDW between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NLR		EOS(%)		RDW(%)		WBC($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	102	5.16 \pm 1.28	4.39 \pm 0.83 ^a	3.74 \pm 1.36	2.42 \pm 0.69 ^a	14.88 \pm 4.62	13.52 \pm 3.57 ^a	10.05 \pm 3.29	8.74 \pm 2.42 ^a
观察组	102	5.34 \pm 1.31	3.12 \pm 0.45 ^a	3.58 \pm 1.32	1.11 \pm 0.23 ^a	14.32 \pm 4.54	12.08 \pm 2.36 ^a	10.54 \pm 3.32	6.48 \pm 1.27 ^a
t值		0.992	13.585	0.852	18.190	0.873	3.398	1.058	8.351
P值		0.322	<0.001	0.394	<0.001	0.383	<0.001	0.291	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	102	30.43 \pm 5.87	24.03 \pm 4.21 ^a	5.68 \pm 1.26	3.08 \pm 0.84 ^a
观察组	102	29.69 \pm 5.72	14.47 \pm 3.54 ^a	5.99 \pm 1.34	1.96 \pm 0.41 ^a
t值		0.911	17.553	1.702	12.101
P值		0.362	<0.001	0.090	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为10例(9.80%),恶心呕吐4例(3.92%),头晕3例(2.94%)、心悸3例(2.94%),观察组不良反应发生率为4例(3.92%),恶心呕吐2例(1.96%),头晕1例(0.98%)、心悸1例(0.98%),两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=2.760, P>0.05$)。

3 讨论

孟鲁司特钠实质上属于白三烯受体拮抗剂,对于白三烯受体具有高度亲和性,可阻止白三烯与白三烯受体相结合,弱化白三烯介导内皮细胞黏附、白细胞增加等多种生物学效应,改善气道炎症反应^[7-8]。异丙托溴铵属于支气管扩张药物,可起到抗胆碱作用,且具有缓解气道痉挛的作用。国外研究报道显示,异丙托溴铵可有效改善慢性阻塞性气管疾病临床症状及肺功能^[9]。近年来买尔巴提·哈德尔学者^[10]提出孟鲁司特钠联合异丙托溴铵不仅能抑制白三烯与其受体相结合,还可阻断胆碱能神经兴奋性,抑制释放过敏性物质,从各个方面降低气道炎症反应,从而改善肺功能。肺功能检查是呼吸系统疾病的必查项目之一,具有无创性,可客观评价气流阻塞状态。汪蓓学者^[11]研究报道中提到,通过口服孟鲁司特钠治疗AECOPD,可明显改善患者肺功能。本次研究显示,观察组总疗效高于对照

组,观察组FVC、FEV₁、FEV₁/FVC水平均显著高于对照组,说明孟鲁司特钠治疗AECOPD疗效理想,且在一定程度上可有效改善肺功能,与汪蓓学者^[11]研究相似。

炎症反应是推动AECOPD发生发展的重要机制,其中中性粒细胞、T淋巴细胞、EOS及巨噬细胞等炎症细胞在当中发挥主要作用。气道慢性炎症刺激可引发支气管平滑肌收缩,气道黏膜水肿,从而促发炎症细胞释放炎症介质,故控制炎症介质释放对缓解患者病情具有重要意义^[12]。研究表明NLR在支气管哮喘、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及肺癌等呼吸系统疾病诊断、预后评估中发挥重要作用^[13]。EOS由骨髓干细胞产生,具有杀伤细菌、寄生虫的功能,也是免疫反应和过敏反应过程中极为重要的细胞。国内有研究报道,少数AECOPD患者行支气管舒张试验时亦可显示阳性,在患者气道内可发现中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,且炎症因子渗出严重,部分患者可见EOS水平上升,且存在与哮喘高度疑似的炎症反应^[14]。RDW是反映红细胞大小不一的客观指标,RDW增高说明红细胞体积大小存在较大差异。近年有国外研究报道,RDW水平与炎症因子CRP、PCT等存在显著正相关。目前临床将RDW作为一种新型炎症标志物,其在自身免疫性疾病、脓毒症、慢性阻塞性气管疾病诊断、预后中具有重要价值^[15]。CRP、PCT一直是常用的炎症标志物,两者参与感染、创伤等炎症反应发生发展中。本次研究显示,观察组NLR、EOS、RDW、CRP、WBC及PCT水平下降幅度大于对照组,两组不良反应发生率比较无统计学意义,说明孟鲁司特钠治疗AECOPD可显著降低炎症反应,且安全性高。推断原因在于:孟鲁司特钠通过阻止白细胞与内皮细胞黏附,降低炎症反应,抑制各种蛋白酶和氧自由基产生。

综上所述,孟鲁司特钠治疗 AECOPD 患者疗效显著,且 NLR、EOS 及 RDW 水平出现明显下降,可有效改善患者炎症反应、肺功能,在临床中具有一定可行性和安全性。

参考文献

- [1] 刘小会,潘明武,顾建森.孟鲁司特钠治疗 AR 的疗效及对血清 IL-10、IL-8 等水平变化的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(4):269-272.
- [2] 李子标,耿庆亚,赵仲方.复方甲氧那明胶囊联合孟鲁司特钠治疗 COPD 稳定期患者的疗效及安全性研究[J].浙江医学,2022,44(9):984-986+992.
- [3] 沈阳,秦明明,张洪旭.终末期肾病维持性血液透析患者的 RDW、NLR 水平变化及其预后分析[J].中国医药导报,2021,18(3):71-74.
- [4] 赵娟丽,张会侠,刘建军.匹多莫德联合孟鲁司特钠/布地奈德/福莫特罗对儿童咳嗽变异性哮喘肺功能及气道炎症的影响[J].海南医学,2021,32(5):603-606.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(草案)[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(6):541-551.
- [6] 张婵萍,蒋丹丹,谢杏芝,等.孟鲁司特钠联合特布他林对哮喘患儿炎症细胞因子和肺功能的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(22):5221-5223.
- [7] 岳圆圆,韩慧,李忠梅.孟鲁司特钠辅助治疗成人支气管哮喘的效果及对患者肺功能的影响[J].中国药物与临床,2021,21(17):3013-3015.
- [8] 罗勤,李姣,周国忠,等.NLR、PLR、NT-proBNP 联合预测急性冠脉综合征患者急诊 PCI 后新发房颤的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):2051-2055.
- [9] Yayla, Mucteba Enes Ilgen, Ufuk Okatan, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(1):77-83.
- [10] 买尔巴提·哈德尔,巴提曼·克烈斯,孜比古丽·扎克尔,等.复方异丙托溴铵联合孟鲁司特钠治疗 AECOPD 患者的疗效及对 MCP-1、RDW、NLR 的影响[J].药物流行病学杂志,2022,31(8):517-521.
- [11] 卓致远,李军,栗春丽,等.孟鲁司特钠对中重度慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效[J].西北药学杂志,2021,36(5):807-811.
- [12] 汪蓓,杨森,王鹏.孟鲁司特钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):229-232.
- [13] Zhang E, Gao M, Gao J, et al. Inflammatory and Hematological Indices as Simple, Practical Severity Predictors of Microdysfunction Following Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Angiology, 2020, 71(4):349-359.
- [14] 刘海红,杨春光,王凤东,等.新生儿脓毒症 NLR、HMGB1、PCT 水平与炎症因子、脏器功能及预后的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(12):108-111,116.
- [15] Ghazizadeh H, Mirinezhad MR, Seyedi SMR, et al. Prognostic Factors Associating with Pro-oxidant-antioxidant Balance; Neutrophils to Lymphocytes Ratio, Vitamin D, Heat Shock Protein 27, and Red Cell Distribution Width [J]. 2020, 51(3):261-267.

(上接第 1338 页)

- [14] Mao X, Cai D, Lou W. Music alleviates pain perception in depression mouse models by promoting the release of glutamate in the hippocampus of mice to act on GRIK5 [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2022:1-11.
- [15] Huang K, Luo YB, Bi FF, et al. Pharmacological Strategy for Congenital Myasthenic Syndrome with CHRNE Mutations: A Meta-Analysis of Case Reports [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(5):718-729.
- [16] Yang K, Cheng H, Yuan F, et al. CHRNE compound heterozygous mutations in congenital myasthenic syndrome: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(17):e0347.
- [17] Zhai LL, Qiao PP, Sun YS, et al. Upregulated HSPA2 predicts early relapse of pancreatic cancer after surgery [J]. Gland Surg, 2021, 10(7):2140-2149.
- [18] Huerta-Retamal N, Sáez-Espinosa P, Robles-Gómez L, et al. Human sperm chaperone HSPA2 distribution during in vitro capacitation [J]. J Reprod Immunol, 2021(143):103246.
- [19] Scieglinska D, Sojka DR, Gogler-Piğłowska A, et al. Various Anti-HSPA2 Antibodies Yield Different Results in Studies on Cancer-Related Functions of Heat Shock Protein A2 [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4296.
- [20] Sojka DR, Gogler-Piğłowska A, Klarzyńska K, et al. HSPA2 Chaperone Contributes to the Maintenance of Epithelial Phenotype of Human Bronchial Epithelial Cells but Has Non-Essential Role in Supporting Malignant Features of Non-Small Cell Lung Carcinoma, MCF7, and HeLa Cancer Cells [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10):2749.

急性缺血性脑卒中血管内介入治疗效果及对 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 的影响

赵士军* 刘世雄 宣海龙

[摘要] **目的** 分析急性缺血性脑卒中(AIS)血管内介入治疗效果及对胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、同型半胱氨酸(HCY)、血清脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的影响。**方法** 选取自2020年3月—2022年5月唐山市丰润区人民医院收治的203例AIS患者的临床资料,根据治疗方法不同将其分为观察组(血管内介入治疗, $n=108$)和对照组(药物静脉溶栓治疗, $n=95$)。比较两组患者临床疗效、神经功能恢复情况[美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)],分析两组治疗前、后血液流变学指标(红细胞压积、血小板聚集率、血浆粘度、全血低切粘度、全血高切粘度)及血清 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 水平变化情况。**结果** 观察组治疗总有效率(87.96%)明显高于对照组(73.68%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组各时间点 NIHSS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组红细胞压积水平、血小板聚集率、血浆粘度、全血粘度低切值和高切值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组 HCY、Lp-PLA2 水平均低于对照组,IGF-1 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血管内介入治疗 AIS 疗效确切,有利于改善 AIS 患者神经功能缺损症状、血液流变学相关指标及 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 水平,促进患者早日康复。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;血管内介入治疗;IGF-1;HCY;Lp-PLA2

Effect of intravascular interventional therapy and its influences on IGF-1, HCY and Lp-PLA2 in acute ischemic stroke

ZHAO Shijun*, LIU Shixiong, XUAN Hailong

(Department of Intervention, Fengrun District People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 064000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the treatment effect of intravascular interventional therapy and its influences on insulin-like growth factor-1 (IGF-1), homocysteine (HCY) and serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** The clinical data of 203 patients with AIS admitted to Tangshan Fengrun District People's Hospital from March 2020 to May 2022 were selected, and according to different treatment methods, they were divided into the observation group (intravascular intervention therapy, $n=108$) and the control group (intravenous thrombolysis therapy, $n=95$). The clinical efficacy, neurological function recovery [National Institutes of Health Neurological Deficit Scale (NIHSS)] were compared between the two groups, the hemorheological indexes (hematocrit, platelet aggregation rate, plasma viscosity, whole blood low tangential viscosity, whole blood high tangential viscosity) and serum IGF-1, HCY and Lp-PLA2 levels were analyzed before and after treatment between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group (87.96%) was significantly higher than that in the control group (73.68%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS scores in the observation group were lower than those in the control group at each time point, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the hematocrit level, platelet aggregation rate, plasma

基金项目:河北省中医药管理局科学技术课题(201924153)

作者单位:唐山市丰润区人民医院介入科,河北,唐山 064000

*通信作者:赵士军, E-mail: 13931499508@163.com

viscosity, low and high cut values of whole blood viscosity in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the HCY and Lp-PLA2 levels in the observation group were lower than those in the control group, while IGF-1 levels in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Intravascular interventional therapy for AIS is effective, and it is beneficial to improve the neurological deficit symptoms, hemorheological indicators, and the levels of IGF-1, HCY and Lp-PLA2 in AIS patients, and promote the early recovery of patients.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Intravascular interventional therapy; IGF-1; HCY; Lp-PLA2

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床常见的脑血管疾病,具有发病率高、致死率高等特点^[1]。开通闭塞血管、促进脑供血的恢复是治疗 AIS 的关键,静脉溶栓为 AIS 临床主要治疗手段之一,其能有效促进血流再通、重建动脉血运。但汪文兵^[2]研究显示,静脉溶栓治疗大血管闭塞再通能力有限,存在再通率低、时间窗狭窄等问题,难以满足临床治疗的需求。随着医疗设备的不断发展,血管内介入治疗技术逐渐趋于成熟,被广泛应用于脑血管疾病的治疗中。血管内介入治疗主要包括血管内支架机械取栓及动脉内溶栓,其能有效缩短溶栓时间、扩大溶栓药物接触面积,促进脑部血流动力学恢复,缓解神经损伤。张温温等学者^[3]报道,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)在 AIS 的发生、发展中发挥重要作用,两者与机体氧化应激反应、炎症状态及动脉粥样硬化进程、血液流变学异常密切相关。胰岛素样生长因子-1(Insulin like growth factor 1, IGF-1)是一种单链多肽,具有促进物质代谢、胰岛素样代谢效应等作用,以往多项研究发现,颈动脉狭窄患者 IGF-1 水平下调,提示其对损伤的脑细胞修复失控、对神经细胞的保护作用减弱^[4,5]。Lp-PLA2、HCY 及 IGF-1 水平变化在监测 AIS 患者疾病及神经功能恢复情况中存在潜在优势,故本研究将分析 AIS 血管内介入治疗效果及对 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 的影响,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 5 月唐山市丰润区人民医院收治的 203 例 AIS 患者的临床资料,根据治疗方法不同将其分为观察组(血管内介入治疗, $n=108$)和对照组(药物静脉溶栓治疗, $n=95$)。其中观察组男性 58 例,女性 50 例;年龄平均(57.12 ± 3.21)岁;发病时间平均(6.14 ± 1.53)h。对照组男性

51 例,女性 44 例;年龄平均(56.87 ± 3.42)岁;发病时间平均(5.96 ± 1.44)h。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

纳入标准:①患者经颅脑 CT、MRI 等影像学检查确诊;②病历资料完整;③符合《AIS 早期血管内介入治疗流程与规范专家共识》^[6]相关诊断标准;④发病时间在 12 h 以内。排除标准:①造影剂过敏者;②CT 显示大面积梗死者;③存在凝血、免疫系统功能障碍;④合并其他脑部疾病。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集

收集所有患者临床资料,包括年龄、性别、合并症、血液流变学相关指标及神经功能缺损量表等。

1.2.2 治疗方法

两组患者均采用甘露醇注射液(浙江天瑞药业有限公司,国药准字 H20033039)脱水治疗,阿司匹林肠溶片(北京太洋药业股份有限公司,国药准字 H20055421)抗感染,并给予常规营养支持、纠正水电解质平衡及降低颅内压等措施。对照组采用静脉溶栓治疗,给予患者阿替普酶(德国勃林格殷格翰大药厂,批准文号:注册证号 S20110052),剂量为 0.9 mg/kg ,分 2 次进行治疗(10%于最初 10 min 内以静脉滴注的形式完成给药,剩余 90%该品溶于 100 mL 0.9%氯化钠溶液中,静脉滴注 1 h)^[7]。观察组采用血管内介入治疗,患者进行全脑血管造影术,局部麻醉,采用改良 Seldinger 穿刺法将 6F 导管鞘置入血管,根据患者自身情况选择造影导管,行全脑动脉造影,以此明确患者血管代偿情况及血管阻塞部位。参照造影情况,进行发现大动脉闭塞和未发现大动脉闭塞或穿支血管造影差两种方案处理^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

疗效判定标准^[9]:基本痊愈:神经功能缺损评

分较治疗前降低90%~100%,患者可进行自由活动,日常生活活动能力基本恢复;显效:评分较治疗前降低46%~89%,部分活动自如;有效:评分较治疗前降低18%~45%,部分日常生活需借助他人帮助;无效:评分较治疗前降低<18%。总有效率=[(基本痊愈+显效+有效)/总人数]×100%。

1.3.2 两组神经功能恢复情况比较

在治疗前及治疗后7 d、14 d,采用美国国立卫生研究院神经功能缺损量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[10]进行评定,总分42分,其中0~1分为正常或接近正常;2~4分为轻度卒中/小卒中;5~15分为中度卒中;16~20分为中-重度卒中;21~42分为重度卒中。最终得分与患者神经功能缺损严重程度呈正比。

1.3.3 两组血液流变学指标比较

在治疗前、治疗14 d后采用全自动血液流变测试仪(北京赛科希德科技股份有限公司,京械注准20152400027)测定患者红细胞压积、血小板聚集率、全血低切黏度及全血高切黏度指标。

1.3.4 两组血清IGF-1、HCY、Lp-PLA2水平比较

在治疗前、治疗14 d后抽取患者空腹静脉血3 mL,采用酶联免疫吸附测定法检测血清IGF-1、Lp-PLA2水平,使用荧光免疫分析法检测HCY水平。所有试剂盒均购自于上海臻科生物科技有限公司,规格型号均为48T/96T。

1.4 统计学方法

使用SPSS 18.0软件进行数据分析,计量采用($\bar{x}\pm s$)描述,两两间使用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

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

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	95	12(12.63)	31(32.63)	27(28.42)	25(26.32)	70(73.68)
观察组	108	26(24.07)	47(43.52)	22(20.37)	13(12.04)	95(87.96)
χ^2 值						6.773
<i>P</i> 值						0.009

2.2 两组NIHSS评分比较

治疗后各时间点观察组NIHSS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组NIHSS评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后7 d	治疗后14 d
对照组	95	15.24±3.69	13.55±3.11 ^a	9.75±3.14 ^{ab}
观察组	108	16.01±3.52	11.24±3.76 ^a	7.42±3.02 ^{ab}
<i>t</i> 值		1.520	4.731	5.384
<i>P</i> 值		0.130	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与同组治疗后7 d比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后观察组红细胞压积水平、血小板聚集率、血浆黏度、全血黏度低切值和高切值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组IGF-1、HCY、Lp-PLA2水平比较

治疗后观察组HCY、Lp-PLA2水平均低于对照组,IGF-1高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

静脉溶栓主要通过滴注溶栓药物,促使血流再通、挽救缺血半暗带脑组织。但王德生等^[11]报道,静脉溶栓治疗存在诸多局限性。血管内介入治疗主要包括血管内支架机械取栓及动脉内溶栓,其能有效缩短溶栓时间、促进脑部血流动力学恢复。本次研究显示,观察组治疗总有效率明显高于

表3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

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

组别	<i>n</i>	红细胞压积(%)		血小板聚集率(%)		血浆黏度(mPa·s)		全血低切黏度(mPa·s)		全血高切黏度(mPa·s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	95	56.12±5.61	45.83±5.17 ^a	50.11±7.23	33.29±6.33 ^a	1.85±0.31	1.66±0.32 ^a	11.53±1.62	9.25±1.31 ^a	7.29±0.81	6.75±0.59 ^a
观察组	108	55.52±4.93	40.12±4.25 ^a	49.16±6.34	26.52±5.28 ^a	1.91±0.28	1.41±0.27 ^a	11.94±1.55	7.88±1.29 ^a	7.31±0.63	5.71±0.61 ^a
<i>t</i> 值		0.811	8.632	0.997	8.306	1.449	6.036	1.841	7.496	0.198	12.308
<i>P</i> 值		0.418	<0.001	0.320	<0.001	0.149	<0.001	0.067	<0.001	0.844	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of IGF-1, HCY, and Lp-PLA2 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)		HCY($\mu\text{mol/L}$)		IGF-1(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	95	57.68 \pm 7.12	29.68 \pm 5.14 ^a	21.49 \pm 4.02	17.95 \pm 2.33 ^a	34.96 \pm 12.34	66.39 \pm 18.54 ^a
观察组	108	59.02 \pm 8.06	20.09 \pm 4.77 ^a	20.56 \pm 3.76	14.63 \pm 3.28 ^a	36.27 \pm 10.25	97.56 \pm 19.03 ^a
t 值		1.248	13.783	1.702	8.209	0.826	11.786
P 值		0.214	<0.001	0.090	<0.001	0.410	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

对照组,与殷涛等^[12]研究结果相符。与静脉溶栓治疗相比较,血管内介入治疗具有以下优势:①时间窗延长,前循环延长至 8 h,后循环甚至在 12~24 h;②减少局部溶栓药物使用量,有利于降低治疗后出血事件的发生率;③提高闭塞血管的再通率、减少并发症的出现。由此可见,对于静脉溶栓效果不佳或已超过静脉溶栓时间窗的 AIS 患者,血管内介入治疗为其提供了进一步开通血管的新思路。

李博等^[13]研究结果表明,采用血管内介入治疗的 AIS 患者 NIHSS 评分明显低于静脉溶栓治疗的 AIS 患者,本研究与此结果一致。间接证实血管内介入治疗在促进神经功能恢复方面优于静脉溶栓治疗。另一方面,本次结果通过观察血液流变学指标发现,治疗后观察组红细胞压积水平、血小板聚集率、血浆黏度、全血黏度低切值和高切值均低于对照组。分析原因在于,无论是血管内支架机械取栓还是动脉内溶栓,治疗时间较静脉溶栓延长,且治疗浓度较静脉溶栓大;且无论,血管内支架机械取栓还是动脉内溶栓不仅扩大溶栓药物与栓子的接触面积,还为改善患者预后奠定了坚实的基础。在 Yamasaki T 等^[14]的分子模拟学说中,炎症反应属于脑卒中疾病的作用机制之一,改善相关炎症因子的表达水平,有利于改善患者神经功能缺损症状及预后情况。血清 HCY 是常见的细胞炎性因子,其具有较高的敏感度和特异度,被广泛应用于 AIS 患者的预后评估中。Lp-PLA2 是由 T 细胞、巨噬细胞等机体免疫细胞合成分泌产生,可水解机体氧化性游离的溶血卵磷脂及脂肪酸,以此促进脂质代谢与炎症反应,引起血栓形成。本次研究结果显示,治疗后观察组 HCY、Lp-PLA2 水平均低于对照组。分析原因在于,血管内介入治疗能选择性使血栓表面纤溶酶原、纤维蛋白等相结合,促进纤溶酶原的激活,同时再将其逐渐转化为身体所需的纤溶酶,以此抑制 HCY、Lp-PLA2 因子的过度表达。IGF-1 是一种单链多

肽,受生长激素调节控制,对碱性成纤维细胞生长因子的表达产生促进作用,进而加速聚葡萄糖胺等细胞外基质的合成,修复神经纤维和神经细胞的损伤。臧卫平等^[15]研究显示,IGF-1 表达下调,可引起神经细胞病理损伤后修复不良和正常生理再生障碍,对神经细胞的保护作用减弱。本次结果显示,治疗后观察组 IGF-1 高于对照组。由此提示,血管内介入治疗不仅能降低血液黏稠性、改善微循环,还能有效扩张外周血管、改善血管内皮生长因子的表达,建立有效的侧支循环,增强层粘连蛋白的表达,产生一定的神经保护作用。

综上所述,血管内介入治疗 AIS 疗效确切,有利于改善 AIS 患者神经功能缺损症状、血液流变学相关指标及 IGF-1、HCY、Lp-PLA2 水平,促进患者早日康复。

参考文献

- [1] 韩燕. 急性小动脉闭塞性缺血性脑卒中患者发生脑微出血的危险因素分析[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(2): 55-59.
- [2] Zhang L, Li X, Wang D, et al. Risk Factors of Recurrent Ischemic Events after Acute Noncardiogenic Ischemic Stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(45): 4827-4834.
- [3] 张温温, 孙灿龙, 吴延庆, 等. Lp-PLA2, Hcy 及 γ -GGT 在下肢动脉硬化闭塞症中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1595-1598.
- [4] Farooq S, Shkirkova K, Villablanca P, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Correlates Well with Initial Intracerebral Hemorrhage Volume [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(4): 106348.
- [5] Lee TJ, Roh HG, Kim JH, et al. Collateral and permeability imaging derived from dynamic contrast material - enhanced MR angiography in prediction of PH 2 hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a pilot study [J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(9): 1471-1479.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 急性缺血性脑卒中早期血管内介入治疗流程与规范专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(3): 172-177.

(下转第 1352 页)

miR-195 在孕产妇下肢深静脉血栓患者外周血中的表达及其临床意义

闫莉丽^{1*} 杨涛² 张春梅³ 张桂欣³

[摘要] 目的 探讨微小RNA-195(miR-195)在孕产妇下肢深静脉血栓(DVT)外周血中的表达水平及临床意义。方法 选择2017年1月至2019年12月唐山市妇幼保健院产检并分娩的116例孕产妇DVT患者为DVT组,另选择同期109例产检并分娩且未发生DVT的孕产妇为非DVT组。检测所有受试者的miR-195、D-二聚体(DD)、红细胞计数及凝血功能指标[纤维蛋白原(Fib)、凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)]表达水平;收集两组的临床资料,Logistic回归分析孕产妇并发DVT的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC)评估miR-195对孕产妇并发DVT的诊断价值,Pearson分析miR-195与DD、红细胞计数、Fib、PT、APTT、INR的相关性。结果 两组年龄、分娩方式、产后出血、妊娠合并症、体质量指数(BMI)、产褥期卧床时间、miR-195、DD、Fib、PT、APTT等比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.015、10.025、9.565、5.408, t=2.591、9.430、18.139、2.923、9.752、13.145、15.646, P<0.05$)。Logistic回归分析显示,年龄、分娩方式、产后出血、妊娠合并症、BMI、产褥期卧床时间、miR-195、DD、Fib、PT、APTT均与孕产妇并发DVT的独立有关($\chi^2=5.015、10.025、9.565、5.408, t=2.591、9.430、18.139、2.923、9.752、13.145、15.646, P<0.05$)。ROC曲线显示,miR-195诊断孕产妇并发DVT的AUC为0.952。Pearson相关分析显示,miR-195与DD、Fib呈正相关,与PT、APTT呈负相关($r=0.503、0.541、-0.324、-0.306, P<0.05$)。结论 DVT孕产妇外周血中miR-195表达水平升高,可为孕产妇DVT早期诊断及预防提供参考。

[关键词] 微小RNA-195; 孕产妇; 下肢深静脉血栓

Expression of miR-195 in peripheral blood of maternal patients with lower limb deep vein thrombosis and its clinical significance

YAN Lili^{1*}, YANG Tao², ZHANG Chunmei³, ZHANG Guixin³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, 063000; 2. Department of Vascular Surgery, Tangshan Workers Hospital, 063000; 3. Department of Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Care Hospital, Tangshan, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression level and clinical significance of microRNA-195 (miR-195) in the peripheral blood of maternal lower limb deep vein thrombosis (DVT). **Methods** One hundred and sixteen maternal DVT patients who delivered from January 2019 to December 2022 at Tangshan Maternal and Child Health Hospital were selected as the DVT group, and another 109 maternal patients who delivered from the same period and did not have DVT were selected as the non-DVT group. Detection of miR-195, D-dimer (DD), red blood cell count and coagulation indexes [fibrinogen (Fib), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR)] expression levels in all subjects was performed. Clinical data were collected from both groups, and the risk factors for maternal

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20181322)

作者单位:1.唐山市妇幼保健院产科,河北,唐山063000

2.唐山市工人医院血管外科,河北,唐山063000

3.唐山市妇幼保健院产科,河北,唐山063000

*通信作者:闫莉丽, E-mail: yanlili202301@126.com

complications of DVT were analyzed by logistic regression. The diagnostic value of miR-195 for maternal complications of DVT was assessed by subject operating characteristic curve (ROC), and the correlation of miR-195 with DD, red blood cell count, Fib, PT, APTT, and INR was analyzed by Pearson. **Results** There were statistically significant differences between the two groups in age, mode of delivery, postpartum hemorrhage, pregnancy complications, body mass index (BMI), bed rest time during puerperium, miR-195, DD, Fib, PT, APTT. ($\chi^2=5.015$ 、10.025、9.565、5.408, $t=2.591$ 、9.430、18.139、2.923、9.752、13.145、15.646, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age, mode of delivery, postpartum hemorrhage, pregnancy comorbidities, BMI, time in bed during the puerperium, miR-195, DD, Fib, PT, and APTT were independently associated with maternal complications of DVT ($\chi^2=5.015$ 、10.025、9.565、5.408, $t=2.591$ 、9.430、18.139、2.923、9.752、13.145、15.646, $P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of miR-195 for the diagnosis of maternal concurrent DVT was 0.952. Pearson correlation analysis showed that miR-195 was positively correlated with DD and Fib, and negatively correlated with PT and APTT ($r=0.503$ 、0.541、-0.324、-0.306, $P<0.05$). **Conclusion** The expression level of miR-195 in the peripheral blood of pregnant women with DVT is increased, which can provide a reference for early diagnosis and prevention of DVT in pregnant women.

[KEY WORDS] MicroRNA-195; Maternity; Deep vein thrombosis

下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)主要表现为血液异常凝结在下肢深静脉内,造成管腔堵塞,进一步引发静脉回流障碍。DVT的发生率逐年呈不断上升趋势,而孕产妇女因妊娠疾病、子宫压迫、激素水平等因素导致其成为DVT的高发人群,孕产妇DVT的发生率是健康成年女性的4~5倍^[1]。孕产妇DVT的形成使孕产妇及胎儿并发症的发生风险进一步提高,不仅能并发大出血、肺栓塞、坏疽等严重并发症,甚至还威胁孕产妇及胎儿的生命健康。因此,早期诊治DVT可降低该疾病带来的危害,对病死率的降低均有积极意义。目前,诊断DVT的“金标准”是静脉造影,但其为有创操作,不适用于孕产妇群体。因而亟需寻找一种敏感性、特异性高且为无创的临床诊断标志物。有研究显示^[2],与健康对照相比,静脉栓塞患者的外周血中微小核糖核酸(microRNA, miRNA)表达具有显著差异。TANG等^[3]也表示miRNA对DVT具有一定的促进作用,并可调控转录后基因,对维持机体内的稳定状态具有重要意义。有研究报道^[4],miR-195可抑制血管形成以及细胞增殖。因此,本研究通过检测miR-195在孕产妇DVT患者的表达水平,分析其与临床病理参数和预后的相关性,旨在证实血清miR-195成为孕产妇DVT患者早期诊断指标和预后判断分子的潜力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2019年12月在唐山市妇

幼保健院产检并分娩的116例孕产妇DVT患者为DVT组,纳入标准:①所有患者均在产后1周经下肢静脉造影确诊,且均符合《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》^[5]中DVT的诊断标准;②认知及沟通正常,可配合研究;③患者或家属知情并签署知情同意书。排除标准:①孕前诊断为DVT;②合并下肢感染或存在外伤;③合并易栓症、凝血功能障碍及血液系统疾病;④近14d服用抗凝药物者;⑤异常妊娠者。另选择同期109例产检并分娩且未发生DVT的孕产妇为非DVT组,均在产后1周经下肢静脉造影确认为未发生DVT。

1.2 方法

1.2.1 标本收集及检测

使用一次性真空采血管采集所有研究对象的空腹外周静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径为10 cm,分离后取上清液,置于-80℃存放,待测。①miR-195:采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative PCR, RT-qPCR)检测miR-195的表达量。取外周血样本采用miRNeasy Serum/Plasma Kit(大连TAKARA)进行总RNA的提取,取2 μ L RNA为模板,按照SuperScript RT kit(大连TAKARA)说明书进行逆转录反应以及荧光定量PCR反应。miR-195引物序列(F: 5'-GTATTCGCACTGGATACGACC-GACC-3', R: 5'-TGCGCTAACAGTCTACAGCCA-3')。每个样品的CT值以U6为内参,得到平均循环阈值(Ct值),用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-195相对表达量。②D-二聚体(D-Dimer, D-D)、凝血功能指标检测:采用

XT-1800i全自动血液分析仪(日本SYSMEX公司)及其对应试剂盒检测所有研究对象的D-D、凝血功能相关指标[纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分活化凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)]。③红细胞计数:采用HA-360型全自动血细胞分析仪(艾康生物技术)及其对应试剂盒检测所有研究对象的红细胞计数。以上操作均由经过培训的检验科人员严格按照试剂盒说明书完成。

1.2.2 资料收集

查阅病历资料获取所有研究对象的临床资料,包括研究对象的年龄、体质量指数(Body mass index, BMI)、妊娠合并症(妊娠期高血压、糖尿病等)、孕产次、分娩方式、产褥期卧床时间、产后出血等临床资料。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件分析处理数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较行卡方检验;计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验。Pearson分析miR-195与DD、红细胞计数、Fib、PT、APTT、INR的相关性;Logistic回归分析孕产妇并发DVT的独立影响因素;受试者工作曲线(ROC)评估miR-195对孕产妇并发DVT的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、BMI、分娩方式、产后出血、妊娠合并症、产褥期卧床时间、miR-195、DD、Fib、PT、APTT等比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

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

项目	DVT组 ($n=116$)	非DVT组 ($n=109$)	χ^2 值/ t 值	P 值
年龄(岁)			5.015	0.014
≤35	59(50.86)	73(66.97)		
>35	57(49.14)	36(33.03)		
孕产次(次)			0.840	0.360
≤2	75(50.86)	64(66.97)		
>2	41(49.14)	45(33.03)		
分娩方式			10.025	0.002
剖宫产	42(36.21)	19(17.43)		
顺产	74(63.79)	90(82.57)		
产后出血			9.565	0.002
有	36(31.03)	15(13.76)		
无	80(68.97)	94(86.24)		
妊娠合并症			5.408	0.011
有	41(35.34)	22(20.18)		
无	75(64.66)	87(79.82)		
BMI(kg/m^2)	25.31±3.16	24.27±2.84	2.591	0.010
产褥期卧床时间(d)	3.59±0.58	2.81±0.66	9.430	<0.001
miR-195	2.27±0.81	0.84±0.15	18.139	<0.001
DD(mg/L)	0.53±0.12	0.49±0.08	2.923	0.004
Fib(g/L)	5.64±0.94	4.53±0.75	9.752	<0.001
INR(s)	0.98±0.06	0.95±0.04	1.461	0.145
PT(s)	8.16±0.57	9.11±0.51	13.145	<0.001
APTT(s)	16.28±2.68	21.57±2.37	15.646	<0.001
红细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	4.59±0.74	4.52±0.53	0.811	0.418

2.2 孕产妇并发DVT的多因素Logistic回归分析

以孕产妇是否发生DVT为因变量,将上述具有统计学意义的因素为自变量纳入Logistic回归模型。结果显示,年龄、BMI、分娩方式、产后出血、妊娠合并症、产褥期卧床时间、miR-195、DD、Fib、PT、APTT均与孕产妇并发DVT的独立有关($P<0.05$)。见表2。

2.5 miR-195对孕产妇并发DVT的诊断价值

ROC曲线显示,miR-195诊断孕产妇并发DVT

表2 孕产妇并发DVT的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multifactorial logistic regression analysis of maternal complications of DVT

变量	赋值	β 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	>35=1, ≤35=0	0.849	0.384	4.888	2.337	1.101~4.961	0.027
分娩方式	剖宫产=1, 顺产=0	1.243	0.501	6.156	3.466	1.298~9.253	0.013
产后出血	有=1, 无=0	1.084	0.332	10.661	2.956	1.542~5.667	0.001
妊娠合并症	有=1, 无=0	0.994	0.342	8.447	2.702	1.382~5.282	0.004
BMI(kg/m^2)	连续变量	0.766	0.328	5.454	2.151	1.131~4.091	0.020
产褥期卧床时间(d)	连续变量	1.168	0.417	7.845	3.216	1.420~7.281	0.005
miR-195	连续变量	1.177	0.328	12.877	3.245	1.706~6.171	0.000
DD(mg/L)	连续变量	1.312	0.476	7.597	3.713	1.461~9.440	0.006
Fib(g/L)	连续变量	1.462	0.547	7.144	4.315	1.477~12.605	0.008
PT(s)	连续变量	-0.837	0.341	6.025	0.433	0.222~0.845	0.014
APTT(s)	连续变量	-0.954	0.426	5.015	0.385	0.167~0.888	0.025

的 AUC 为 0.952 (95% CI: 0.904~0.989), 最佳截断值敏为 1.56, 敏感度 0.948、特异度 0.908 ($P < 0.05$)。

2.2 miR-195 与 DD、红细胞计数、Fib、PT、APTT、INR 的相关性分析

Pearson 相关分析显示, miR-195 与 DD、红细胞计数 Fib 呈正相关, 与 PT、APTT 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-195 与 DD、红细胞计数、Fib、PT、APTT、INR 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of miR-195 with DD, erythrocyte count, Fib, PT, APTT, and INR

指标	miR-195	
	r 值	P 值
DD	0.503	0.026
红细胞计数	0.034	0.731
Fib	0.541	0.021
PT	-0.324	0.016
APTT	-0.306	0.019
INR	0.153	0.069

3 讨论

孕产女性处于特殊生理期, 血液中的促凝、抗凝等物质以及纤溶活性会发生改变, 特别是孕晚期时变化更显著, 使孕产妇呈现高凝状态, 容易诱发 DVT^[6]。DVT 一旦形成, 使孕产妇的生活质量、身心健康受到严重影响, 而且脱落后容易发生肺动脉栓塞, 严重威胁孕产妇的生命。因此, 早期预测及诊断孕产妇 DVT 的具有重要的临床意义。本研究结果提示 miR-195 及相关高凝状态在 DVT 的发病过程中具有重要作用。本研究进一步 Logistic 回归分析证实, miR-195、DD、Fib、APTT、PT 与孕产妇并发 DVT 的密切相关。凝血功能指标是有效反映人体血液凝集状态, 常用的指标 Fib、APTT、PT 等, 这些凝血功能指标常在妊娠期、产褥期等均会发生显著变化, 能为孕产妇 DVT 的发生提供临床参考, 丁光伟等^[7]表示当 PT 水平下降时提示患者的血液呈现出高凝状态并逐步加重; Nykanen 等^[8]研究表明 APTT 和 PT 水平下降, FIB 升高时提示随着病情的加重, 患者的血管内凝血会加剧消耗。然而, 因孕产妇的临床表现比较复杂且并发症的发生也较多, 凝血功能指标的检测对于孕产妇 DVT 的诊断具有一定的局限性。DD 是纤维蛋白原降解形成的一种特异性产物, 是反映机体凝血功能、血栓溶解及血栓形式重要指标, 也是

临床诊断 DVT 最常用的生物指标。张茜等^[9]研究表明与非 DVT 患者比较, DVT 患者的血清 DD 水平异常升高, 且曲线下面积为 0.893, 提示 DD 水平与 DVT 疾病存在着密切的联系。而孕产妇在妊娠与分娩等因素的作用下, 会出现高凝状态, 加之分娩时会产生一定的应激反应, 因此孕产妇的 DD 水平会高于其他人群, 故依据 DD 水平不能作为诊断孕产妇 DVT 的依据。miRNA 已广泛参与生理调节以及多种细胞、组织中的病理过程, 且涉及到细胞增殖、分化、凋亡及机体器官、组织的发育, 其与肿瘤、心血管疾病的发生及发展密切相关^[10]。Jin 等^[11]研究发现血管内皮细胞凋亡是形成 DVT 形成的关键因素, miR-195 在 DVT 患者血液中的显著升高, 而 miR-195 降低能促进细胞活力及细胞代谢, 进而抑制血管内皮细胞凋亡, 当 miR-195 升高则可参与血管内皮细胞凋亡, 逐步形成 DVT, 可作为 DVT 的治疗靶点。Srivastava 等^[12]研究也发现 miR-195 在 DVT 的诊断中具有重要价值。本研究 ROC 结果证实, miR-195 诊断孕产妇并发 DVT 的 AUC 为 0.952, 表示该指标的诊断效能好, 具有较高的临床价值。本研究相关性提示通过检测外周血 miR-195 水平不仅可为孕产妇 DVT 的发生提供量化参考, 亦可作为评估 DVT 病情的重要参考指标。

此外, 本研究还显示, 年龄、BMI、剖宫产、产后出血、妊娠合并症、产褥期卧床时间均是孕产妇并发 DVT 的独立影响因素, 提示可根据以上影响采取对应措施降低孕产妇 DVT 的形成。临床研究发现^[13], 年龄 > 35 岁高龄孕产妇会提高相关并发症的发生情况, 因年龄的增长, 机体功能逐渐减退, 下肢血回流、静脉瓣及心功能逐渐衰弱, 加之妊娠期激素水平的变化, 血液黏稠度会增加, 进一步增加 DVT 的发生风险。BMI 越大的患者其血液黏稠度越高, 血栓形成风险随之增加。产褥期卧床时间、产后出血均会增加 DVT 的发生, 故应予以针对性护理干预预防血栓的形成, 并鼓励孕产妇早下床活动, 缩短卧床时间, 促进静脉血流, 降低高凝状态的发生^[14]。分娩方式为剖宫产 DVT 的发生风险显著高于自然顺产的产妇, 与 Swartz 等^[15]研究报道一致, 可能因剖宫产术中的麻醉药物及创伤等因素导致静脉平滑肌舒张、血管内皮细胞损伤, 且术后产后出血及需要卧床休息等, 增加下肢静脉血液回流的难度, 进而诱发血栓的形成。妊

妊娠合并症可影响孕产妇的血流动力学,导致代谢紊乱,且存在妊娠合并症的孕产妇多应用剖宫产来终止妊娠,故DVT的发生风险会增高^[16]。

综上所述,孕产妇DVT患者中的miR-195水平显著升高,且对孕产妇DVT的发生具有较高的诊断效能,可为临床诊断DVT提供参考,具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Filip C, Socolov DG, Albu E, et al. Serological Parameters and Vascular Investigation for a Better Assessment in DVT during Pregnancy - A Systematic Review [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(2):160.
- [2] 彭玲,周超.循环微RNA参与静脉血栓栓塞的形成机制及其诊断价值[J]. *上海医学*, 2020, 43(10):628-633.
- [3] Tang KC, Yang ZP, Zeng Q, et al. Effect of miR-495 on lower extremity deep vein thrombosis through the TLR4 signaling pathway by regulation of IL1R1[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6):598-602.
- [4] 侯婧瑛,郭天柱,于萌蕾,等.缺氧预处理通过激活MALAT1靶向抑制miR-195促进骨髓间充质干细胞的生存和血管形成[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(7):1005-1011.
- [5] 李晓强,张福先,王深明.深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2017, 9(4):250-257.
- [6] 熊英,苏琪,刘沛.2015-2019年西安地区产妇产褥期静脉血栓栓塞症影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(8):970-973.
- [7] 丁光伟,王全智,高春耕,等.低分子肝素联合胰岛素对高脂血症性胰腺炎的疗效及对血清炎症介质与凝血指标的影响[J]. *广东医学*, 2021, 42(3):347-351.
- [8] Nykanen AI, Selby R, McRae KM, et al. Postoperative heparinization monitoring by anti-xa is more accurate than by APTT after pulmonary endarterectomy - role of increased systemic and endothelial production of factor VII [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4):S33.
- [9] 张茜,王娟,唐晓敏.血清FIB、D-Dimer及miR-195对下肢深静脉血栓的联合诊断效能[J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(1):68-71.
- [10] 郑波,王琪,陈萍,等.血清miR-543、miR-25-3p、miR-370在肺癌中表达及意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12):2026-2029+2033.
- [11] Jin J, Wang C, Ouyang Y, et al. Elevated miR-195-5p expression in deep vein thrombosis and mechanism of action in the regulation of vascular endothelial cell physiology [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1):4617-4624.
- [12] Srivastava S, Garg I, Kumari B, et al. Diagnostic potential of circulating micro RNA has miR -320 in patients of high altitude induced deep vein thrombosis: An Indian study [J]. *Gene Rep*, 2019, 17(1):100550.
- [13] 张春梅,杨涛,安娜,等.孕产妇发生下肢深静脉血栓的相关影响因素[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(36):75-78.
- [14] 于佳伟.产褥期下肢深静脉血栓病人的护理[J]. *护理研究*, 2021, 35(21):3947-3948.
- [15] Swartz RH, Cayley ML, Foley N, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(7):687-697.
- [16] Middleton P, Shepherd E, Gomersall JC. Venous thromboembolism prophylaxis for women at risk during pregnancy and the early postnatal period [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3(3):CD001689.

(上接第1347页)

- [7] Weil EL, Stitt DW, Rabinstein AA, et al. Acute Ischemic Stroke Presentation Masked by Falsely Localizing Motor Seizure: A Clinical Case Series [J]. *Neurohospitalist*, 2022, 12(4):647-650.
- [8] 张小锋,逯青丽.介入治疗血管内溶栓联合早期机械取栓对急性缺血性脑卒中患者脑动脉血流速度、神经因子水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(5):60-63.
- [9] 从林,刘海燕,张家良.急诊血管内治疗对急性缺血性脑卒中患者炎症因子和神经激素的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(9):1108-1112.
- [10] 范子言,李宝金,廖伶艺,等.躯干控制训练对急性期脑卒中偏瘫患者动态坐位平衡和躯干功能影响的随机对照试验[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(6):847-852.
- [11] 王德生,苏庆杰,夏诗亮,等.CT灌注成像参数与前循环急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者临床转归的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(13):8-14.
- [12] 殷涛,韩靖,赵腾跃.介入治疗血管内溶栓联合机械取栓对急性缺血性脑卒中患者脑血管血流状态及预后的影响[J]. *中国医刊*, 2020, 55(7):757-761.
- [13] 李博,杨利孙,杨瑞林,等.血管内介入疗法对急性缺血性脑卒中患者的临床疗效及对血液流变学和炎性因子的影响[J]. *贵州医药*, 2021, 45(2):210-211.
- [14] Yamasaki T, Hayashi K, Shibata Y, et al. Takotsubo cardiomyopathy following mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: illustrative case [J]. *J Neurosurg Case Lessons*, 2021, 2(9):CASE21372.
- [15] 臧卫平,张志军,封倩,等.盐酸氟西汀联合三七通舒胶囊对缺血性脑卒中老年患者NIHSS评分及血清CGRP、IGF-1水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19):4178-4181.

PLR、PTH及CRP与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡的关系

于源 张东伟 李辉*

[摘要] 目的 探讨血小板/淋巴细胞比值(PLR)、甲状旁腺激素(PTH)及C反应蛋白(CRP)与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡的关系。方法 选取2018年7月至2022年7月收治的老年维持性血液透析患者115例。收集患者一般资料并检测PLR、PTH及CRP水平。统计随访1年全因死亡率和心血管死亡率,并分析其危险因素。结果 115例患者全因死亡率和心血管死亡率分别为14.78%和13.04%。Log-rank检验结果显示,PLR>300患者的全因死亡率和心血管死亡率均高于PLR≤300患者,差异有统计学意义($\chi^2=5.274, 4.001, P<0.05$);且CRP>6 mg/L患者的全因死亡率和心血管死亡率均高于CRP≤6 mg/L患者,差异有统计学意义($\chi^2=5.955, 6.276, P<0.05$)。单因素Cox回归分析结果显示,高水平的年龄、收缩压、血糖、PLR及CRP均与患者全因死亡($HR=2.835, 3.111, 2.389, 3.912, 3.274, P<0.05$)和心血管死亡相关($HR=2.821, 3.155, 2.421, 3.823, 3.281, P<0.05$)。多因素Cox分析显示,PLR及CRP水平升高患者全因死亡和心血管死亡风险仍显著升高,均为患者全因死亡($HR=2.500, 3.582, P<0.05$)和心血管事件死亡的独立危险因素($HR=2.627, 3.629, P<0.05$)。结论 PLR及CRP水平均与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡关系显著,可能作为老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡的早期评估参考指标。

[关键词] PLR; PTH; CRP; 维持性血液透析; 全因死亡; 心血管事件死亡

Relationship between PLR, PTH, CRP and all-cause and cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis

YU Yuan, ZHANG Dongwei, LI Hui*

(Department of Nephrology, Taihe County People's Hospital, Taihe, Anhui, China, 236600)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between platelet/lymphocyte ratio (PLR), parathyroid hormone (PTH) and C-reactive protein (CRP) with all-cause and cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis. **Methods** 115 elderly maintenance hemodialysis patients admitted from July 2018 to July 2022 were selected. The general data of patients were collected and the levels of PLR, PTH and CRP were detected. The all-cause mortality and cardiovascular mortality in 1 year followed up were counted, and their risk factors were analyzed. **Results** The all-cause mortality and cardiovascular mortality of 115 patients were 14.78% and 13.04%, respectively. Log-rank test results showed that the all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with PLR > 300 were higher than those of patients with PLR ≤ 300, and the difference were statistically significant ($\chi^2=5.274, 4.001, P<0.05$). And the all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with CRP > 6 mg/L were higher than those of patients with CRP ≤ 6 mg/L, and the difference were statistically significant ($\chi^2=5.955, 6.276, P<0.05$). The single-factor Cox regression analysis results showed that high levels of age, systolic blood pressure, blood glucose, PLR and CRP were all associated with all-cause death ($HR=2.835, 3.111, 2.389, 3.912, 3.274, P<0.05$) and cardiovascular death

基金项目:安徽省阜阳市卫健委科研项目(FY2021-161)

作者单位:安徽省太和县人民医院肾内科,安徽,太和236600

*通信作者:李辉, E-mail: yuyuan3029@163.com

($HR=2.821, 3.155, 2.421, 3.823, 3.281, P<0.05$). Multivariate Cox analysis showed that the risk of all-cause death and cardiovascular death in patients with elevated PLR and CRP levels was still significantly higher, both of which were independent risk factors for all-cause death ($HR=2.500, 3.582, P<0.05$) and cardiovascular event death ($HR=2.627, 3.629, P<0.05$). **Conclusion** The levels of PLR and CRP are significantly related to all-cause and cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis and may be used as reference indicators for early assessment of all-cause and cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis.

[KEY WORDS] PLR; PTH; CRP; Maintenance hemodialysis; All-cause death; Cardiovascular death

近年来慢性肾脏病的发生不断增加,部分患者最终进入终末期肾病而行维持性血液透析治疗^[1]。慢性肾衰竭患者的心脑血管疾病风险因素存在明显的增加,尤其是心血管疾病是维持性血液透析患者的主要死亡原因^[2]。慢性炎症为导致慢性肾衰竭患者心脑血管疾病及其死亡的重要原因之一,而血小板/淋巴细胞比值(Platelet/lymphocyte ratio, PLR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在炎症评估中的应用广泛^[3-4]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是与慢性肾脏病患者矿物质及骨代谢紊乱相关因子,而矿物质及骨代谢紊乱与慢性肾脏病患者心血管事件及病死率均密切相关^[5]。因此,PLR、CRP、PTH可能与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡相关,但目前相关研究仍较少。本研究分析PLR、PTH及CRP水平与患者全因及心血管事件死亡的关系,旨在为老年维持性血液透析患者不良预后风险早期评估及改善提供实验室参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月至2022年7月安徽省太和县人民医院收治的老年维持性血液透析患者115例。研究经本院伦理委员会审核批准免除伦理审核及知情同意书。纳入标准:①透析龄>3个月;②血液透析治疗3次/周、4h/次;③年龄≥60岁;④资料完整可获取。排除标准:①合并心衰或既往心脏病史或心脏手术史;②近3个月内输血史;③合并严重肝、肺疾病;④合并自身免疫性疾病;⑤合并严重感染;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦不按医嘱完成血液透析治疗。其中1例因合并心衰排除,共纳入115例老年维持性血液透析患者,其中男71例,女44例,平均年龄(69.87 ± 8.42)岁,原发疾病为高血压肾病23例,糖尿病肾病41例,慢性肾小球肾炎35例,慢性间质性肾炎12例,多囊肾

4例,平均透析龄(61.84 ± 17.42)个月。

1.2 研究方法

通过病案科收集患者的一般资料,包括性别、年龄、原发疾病、透析龄、透析频率、收缩压、舒张压、空腹血糖、合并疾病、既往心血管病史等,并收集患者透析前PLR、PTH及CRP水平。患者均取空腹静脉血检测PLR、PTH及CRP水平。取待测血液样本3 mL,以5 000 r/min转速和5 cm半径在4℃环境中离心处理10 min,分离获得下层血浆并分装于1 mL EP管,置于-20℃冰箱中行批量检测。血浆PTH检测采用化学发光法,血浆CRP水平检测采用免疫比浊法,检测均采用贝克曼库尔特AU5800系列全自动生化分析仪及其公司配套试剂盒、校准品、质控品。取全血2 mL,采用罗氏公司的Cobas m511全自动血液分析仪及其公司配套试剂盒、校准品、质控品检测血小板水平和淋巴细胞绝对值,计算PLR。

统计患者随访1年的全因死亡(所有死亡病例)率和心血管死亡(死亡诊断判定直接死因为心血管因素的病例)率,并采用Cox回归模型分析全因死亡和心血管死亡的危险因素。

由1名专门人员行相关数据整理录入和1名高年资医生行数据复查审核、质量控制。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件。计量资料均符合正态分布并以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示用 χ^2 检验;生存分析采用Kaplan-Meier方法,生存曲线的比较采用Log-rank法,最后利用COX回归分析来评估指标与临床结局的相关性,分析影响预后的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年维持性血液透析患者预后分析

随访1年,115例老年维持性血液透析患者中,

全因死亡17例,心血管死亡15例,全因死亡率和心血管死亡率分别为14.78%(17/115)和13.04%(15/115)。

2.2 不同PLR、PTH及CRP水平的老年维持性血液透析患者预后分析

以PLR、PTH及CRP正常值界点为依据进行患者分类和预后比较,Log-rank检验结果显示,PLR>300患者的全因死亡率和心血管死亡率均高于PLR≤300患者,差异有统计学意义($P<0.05$);且CRP>6 mg/L患者的全因死亡率和心血管死亡率均高于CRP≤6 mg/L患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。而PTH>67 pg/mL患者与PTH≤67 pg/mL患者的全因死亡率和心血管死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.3 老年维持性血液透析患者全因和心血管死亡的危险因素COX回归分析

将患者一般资料、PLR、PTH及CRP水平进行单因素Cox回归分析,结果显示,高水平的年龄、收缩压、血糖、PLR及CRP均与患者全因死亡和心血管死亡相关(均 $P<0.05$)。多因素Cox分析显示,校正了年龄、收缩压、相关因素后,PLR及CRP水平升高患者全因死亡和心血管死亡风险仍显著升高,均为患者全因死亡和心血管事件死亡的独立危险因素(均 $P<0.05$)。见表2和表3。

3 讨论

维持性血液透析是目前大多数终末期肾病患者的肾脏替代治疗方法^[6]。而血液透析患者常可存在多种并发症,其中心血管疾病是血液透析患者中最为多见的并发症,尤其是老年血液透析患者具有更高的心脑血管疾病发生风险,可导致患者死亡等严重不良预后情况的发生^[7]。本研究的

表1 不同PLR、PTH及CRP水平的老年维持性血液透析患者预后比较

Table 1 Comparison of prognosis of elderly maintenance hemodialysis patients with different levels of PLR, PTH, and CRP

观察指标水平	n	全因死亡(n)	全因死亡率(%)	心血管死亡(n)	心血管死亡率(%)
PLR>300	73	14	19.18	12	16.44
PLR≤300	42	3	7.14	3	7.14
χ^2 值			5.274		4.001
P值			0.022		0.046
PTH>67 pg/mL	83	14	16.87	13	15.66
PTH≤67 pg/mL	32	3	9.38	2	6.25
χ^2 值	32		0.520		1.070
P值			0.471		0.301
CRP>6 mg/L	79	16	20.25	15	18.99
CRP≤6 mg/L	36	1	2.78	0	0.00
χ^2 值			5.955		6.276
P值			0.014		0.012

老年维持性血液透析中,随访1年期间全因死亡率为14.78%,其中心血管死亡率高达13.04%,略低于鲁晓涵等人^[5]研究中的15.6%和13.8%,其原因为两个研究的随访时间差异较大,但仍有近似的死亡率原因为相对与鲁晓涵等人^[5]的研究纳入患者年龄较宽,本研究严格纳入的是具有更高心血管疾病风险的老年维持性血液透析患者,老年维持性血液透析随访死亡患者中,绝大部分老年维持性血液透析患者为心血管因素死亡,患者预后改善是目前需解决的重要课题。

钙磷代谢紊乱在血液透析患者中常见,其患者钙磷代谢紊乱和心血管事件乃至死亡均具有一定的关系^[8]。而PTH可用于血液透析患者钙磷代谢紊乱评估^[9]。钟宏文等^[10]的研究认为血清PTH水平可作为糖尿病肾病维持血液透析患者病情和

表2 老年维持性血液透析患者全因死亡的危险因素COX回归分析

Table 2 COX regression analysis of risk factors for all-cause death in elderly maintenance hemodialysis patients

因素	赋值	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别	男=1,女=2	1.153(0.774~1.716)	0.472		
年龄(岁)	≤70岁=1, >70岁=2	2.835(1.706~4.710)	<0.001	2.071(0.734~5.841)	0.084
原发疾病	高血压肾病=1,糖尿病肾病=2,慢性肾小球肾炎=3,慢性间质性肾炎=4,多囊肾=5	1.240(0.799~1.923)	0.169		
透析龄(个月)	>60个月=1, ≤60个月=2	1.369(0.902~2.078)	0.071		
收缩压(mmHg)	≤140 mmHg=1, >140 mmHg=2	3.111(1.361~7.114)	0.003	1.706(0.770~3.780)	0.094
舒张压(mmHg)	≤90 mmHg=1, >90 mmHg=2	1.754(0.825~3.731)	0.072		
空腹血糖(mmol/L)	≤6.1 mmol/L=1, >6.1 mmol/L=2	2.389(1.173~4.867)	0.008	1.627(0.828~3.200)	0.079
PLR	≤300=1, >300=2	3.912(1.326~11.541)	0.006	2.500(0.972~6.688)	0.029
PTH(pg/mL)	≤67 pg/mL=1, >67 pg/mL=2	1.680(0.785~3.595)	0.090		
CRP(mg/L)	≤6 mg/L=1, >6 mg/L=2	3.274(1.222~8.775)	0.001	3.582(1.311~9.791)	0.007

表3 老年维持性血液透析患者心血管死亡的危险因素 COX 回归分析

Table 3 COX regression analysis of risk factors of cardiovascular death in elderly patients with maintenance hemodialysis

因素	赋值	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别	男=1,女=2	1.168(0.769~1.773)	0.233		
年龄(岁)	≤70岁=1,>70岁=2	2.821(1.742~4.568)	<0.001	2.100(0.771~5.718)	0.074
原发疾病	高血压肾病=1,糖尿病肾病=2,慢性肾小球肾炎=3,慢性间质性肾炎=4,多囊肾=5	1.265(0.804~1.989)	0.154		
透析龄(个月)	>60个月=1,≤60个月=2	1.376(0.880~2.151)	0.081		
收缩压(mmHg)	≤140 mmHg=1,>140 mmHg=2	3.155(1.424~6.992)	0.002	1.759(0.762~4.015)	0.090
舒张压(mmHg)	≤90 mmHg=1,>90 mmHg=2	1.756(0.855~3.605)	0.063		
空腹血糖(mmol/L)	≤6.1 mmol/L=1,>6.1 mmol/L=2	2.421(1.123~5.219)	0.012	1.627(0.802~3.302)	0.089
PLR	≤300=1,>300=2	3.823(1.429~10.226)	0.004	2.627(1.042~6.627)	0.020
PTH(pg/mL)	≤67 pg/mL=1,>67 pg/mL=2	1.684(0.772~3.673)	0.095		
CRP(mg/L)	≤6 mg/L=1,>6 mg/L=2	3.281(1.283~8.388)	0.007	3.629(1.312~10.037)	0.007

预后评估参考指标,周晓玲等^[11]的研究认为血清全段甲状旁腺激素(Intact parathyroid hormone, iPTH)水平的降低或升高均为老年血液透析患者心脑血管事件发生的独立危险因素,而鲁晓涵等^[5]的研究则发现,血清 iPTH 水平和维持性血液透析患者的全因及心血管事件死亡均无明显的关系。为进一步明确 PTH 在老年维持性血液透析患者预后评估中的价值,本研究检测了其血浆 PTH 水平,结果显示,多数老年维持性血液透析患者的血浆 PTH 水平均异常升高,但不同血浆 PTH 水平的老年维持性血液透析患者全因死亡率和心血管死亡率具有一定差异并无统计学意义,且非老年维持性血液透析患者全因或心血管死亡的危险因素,究其原因可能为 PTH 检测方法多样导致结果差异较大,且 PTH 受到较多因素影响,加之其本身具有不稳定性^[5],因而各研究结果和结论具有较大差异,血浆 PTH 水平的检测不适用于老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡风险评估。

维持性血液透析患者的慢性微炎症状态可促进患者的血管钙化及动脉粥样硬化,增加患者心血管疾病发生风险^[12]。CRP 是组织损伤及炎症反应的非特异性标志物,在维持性血液透析患者心脑血管事件及预后中均具有评估作用,其水平升高提示患者预后不佳^[13]。PLR 是目前备受关注的炎症指标,且与患者的炎症因子如 CRP、白介素 6、肿瘤坏死因子等水平呈现正相关的关系,其在维持性血液透析患者中的水平较高且可用于患者心脑血管事件预测^[14-15]。因此,PLR 及 CRP 水平均可能与老年维持性血液透析患者心血管疾病及患者预后相关。本研究中老年维持性血液透析患者的 PLR 及血浆 CRP 水平平均值均高于正常值范围,

且多数患者 PLR 及血浆 CRP 水平异常升高,进一步证实了老年维持性血液透析患者可能存在慢性炎症状态,而 PLR、CRP 水平高于正常值患者均具有更高的全因死亡率及心血管事件死亡率,进一步的单因素和多因素 Cox 回归分析证实了,PLR 及 CRP 水平升高均为患者全因死亡和心血管事件死亡的独立危险因素,对于 PLR 及 CRP 水平明显升高的老年维持性血液透析患者需警惕其全因死亡和心血管事件死亡的发生,加强治疗和病情监测,及时采取有效措施进行患者救治,以改善其预后状况。

综上,PLR 和 CRP 水平均与老年维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡密切相关,两者检测可能用于患者全因及心血管事件死亡风险的早期评估干预指导以改善患者预后情况。

参考文献

- [1] 程顺好,施叶萍,夏婷婷,等. 2015-2019年宣城市维持性血液透析患者现状调查[J]. 华南预防医学, 2020,46(6):719-721.
- [2] Kuragano T, Joki N, Hase H, et al. Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients [J]. PLoS One, 2020, 15(9):e0236277.
- [3] 朱晓明,黄勇先. 术前 Lp-PLA2、PLR 联合术后 HPR 预测 AMI 患者 PCI 术后半年内 MACE 的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(11):1779-1782.
- [4] 李银平,林娜,李文,等. C 反应蛋白和肌钙蛋白 T 对老年维持性血液透析患者预后的评估[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(20):4982-4984.
- [5] 鲁晓涵,郑艳丹,林海霞,等. 维持性血液透析患者血清碱性磷酸酶和甲状旁腺激素水平与全因死亡及心血管事件死亡相关性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020,41(2):285-290.

(下转第 1361 页)

TLR2和TLR4在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义

黄蕾¹ 杨春艳^{2*} 陈艺华¹ 阮晓云³

[摘要] 目的 探究Toll样受体2(TLR2)和Toll样受体4(TLR4)在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义。方法 选择2016年1月至2021年1月太仓市中医医院重症医学科收治的维持性血液透析患者60例为对象,根据患者是否合并肺部感染分为感染组($n=13$)、未感染组($n=47$),分析维持性血液透析患者合并肺部感染的危险因素,评估外周血TLR2和TLR4表达对维持性血液透析患者肺部感染的预测价值。结果 感染组年龄 ≥ 60 岁占比、外周血TLR2、TLR4表达水平较未感染组明显高,血红蛋白、红细胞体积较未感染组明显低,差异有统计学意义($\chi^2=21.502, 2.158, 2.844, 28.283, 29.875, P<0.05$)。二元Logistic回归分析提示年龄、血红蛋白、红细胞体积、外周血TLR2和TLR4表达是维持性血液透析患者合并肺部感染的高危因素($P<0.05$)。外周血TLR2和TLR4表达是维持性血液透析患者合并肺部感染的高危因素($P<0.05$)。外周血TLR2和TLR4联合检测预测维持性血液透析合并肺部感染的ROC曲线下面积(0.767)和特异度(81.1%)较两者单一检测的高($P<0.05$)。结论 维持性血液透析合并肺部感染患者外周血TLR2、TLR4表达水平明显增高,两者联合检测可有效预测肺部感染风险,可为肺部感染的有效防治提供新思路。

[关键词] 肺部感染;维持性血液透析;TLR2;TLR4;外周血

Expression and significance of TLR2 and TLR4 in peripheral blood of maintenance hemodialysis patients with pulmonary infection

HUANG Lei¹, YANG Chunyan^{2*}, CHEN Yihua¹, RUAN Xiaoyun³

(1. Blood Purification Center, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taicang, Jiangsu, China, 215400; 2. Department of Critical Care Medicine, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taicang, Jiangsu, China, 215400; 3. Department of Infectious Diseases, Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan, Jiangsu, China, 215300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and significance of toll-like receptor 2 (TLR2) and toll-like receptor 4 (TLR4) in peripheral blood of maintenance hemodialysis patients with pulmonary infection. **Methods** A total of 60 maintenance hemodialysis patients admitted to the Department of Intensive Care Medicine, Taicang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to January 2021 were selected as subjects. Patients were divided into the infected group and the uninfected group according to the presence or absence of pulmonary infection. The risk factors for pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis were analyzed. The predictive value of the expression of TLR2 and TLR4 in peripheral blood for pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis was evaluated. **Results** Compared with the uninfected group, the proportion of age ≥ 60 years old, the expression levels of TLR2 and

基金项目:江苏省卫生健康委医学科研立项项目(JSWS2021072)

作者单位:1.太仓市中医医院血液净化中心,江苏,太仓215400

2.太仓市中医医院重症医学科,江苏,太仓215400

3.江苏大学附属昆山医院感染性疾病科,江苏,昆山215300

*通信作者:杨春艳, E-mail:18501522060@163.com

TLR4 in peripheral blood were significantly higher in the infected group, and the hemoglobin and red blood cell volume were significantly lower than those in the uninfected group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=21.502, 2.158, 2.844, 28.283, 29.875, P<0.05$). Binary logistic regression analysis indicated that age, hemoglobin, mean corpuscular volume, and peripheral blood TLR2 and TLR4 were high-risk factors for pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis ($P<0.05$). The expression of TLR2 and TLR4 in peripheral blood is a high risk factor for pulmonary infection in maintenance hemodialysis patients ($P<0.05$). The area under the ROC curve (0.767) and specificity (81.1%) of the combined detection of peripheral blood TLR2 and TLR4 in predicting maintenance hemodialysis complicated with pulmonary infection were higher than those of the two single detections ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of peripheral blood TLR2 and TLR4 are significantly elevated in maintenance hemodialysis patients with pulmonary infection. The combined detection of the two parameters can effectively predict the risk of pulmonary infection and provide new ideas for the effective prevention and treatment of pulmonary infection.

[KEY WORDS] Pulmonary infection; Maintenance hemodialysis; TLR2; TLR4; Peripheral blood

近年来,尿毒症、慢肾衰竭等疾病检出率明显增高,维持性血液透析是目前救治此类患者生命的重要手段^[1]。长期血液透析在延长患者生存期中发挥重要作用,但同时易引发多种并发症^[2],感染在维持性血液透析患者治疗中较为常见,严重影响患者临床治疗效果及预后,甚至引发死亡^[3]。感染是引发终末期肾衰竭患者死亡的重要原因,其发生率约为25%,仅次于心血管疾病(50%)^[4],以肺部感染最为常见^[5],早期预测感染风险有积极临床意义^[6]。近期有报道指出Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)可诱发天然免疫反应,在抵抗病原体感染以及组织损伤中发挥重要作用^[7],Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)为TLR家族中重要成员之一,其可促进天然免疫反应以及机体炎症反应的发生^[8]。本文主要目的是探究TLR2和TLR4在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达和其临床预测价值,报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月至2021年1月太仓市中医医院血液净化中心收治的维持性血液透析患者60例为对象,男性36例、女性24例,年龄19~65岁,既往吸烟史25例。纳入标准:①有维持性血液透析治疗的适应症;②首次接受维持性血液透析治疗;③年龄>18岁。排除标准:①开始透析三个月内透析方法发生改变;②肾移植或死亡患者;③长时间服用过免疫抑制剂;④肝功能异常或肝硬化;⑤恶性肿瘤或活动性结核;⑥近一个月存在手术

或外伤;⑦存在先天性免疫缺陷疾病;⑧重要脏器功能障碍。本研究符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集临床资料(如性别和年龄及糖尿病史等)、实验室检查资料(血红蛋白、红细胞计数和淋巴细胞绝对值、中性粒细胞、血总蛋白、血浆白蛋白等)。

1.2.2 外周血TLR2和TLR4表达水平检测

采集入组患者发热当天的静脉外周血,5 mL,放置于抗凝离心管中,Ficoll密度离心法对外周血中的单核细胞进行分离,加入800 μ L Trizol试剂(北京泽平科技有限责任公司)提取细胞中RNA,紫外分光光度仪测定RNA含量,采用逆转录酶合成cDNA,应用实时荧光定量PCR仪(美国Biorad公司提供,试剂由北京百草泰克生物科技有限公司提供)实时检测TLR2 mRNA(引物序列:上游5'-TTTGCTGGACTTACCTTCCG-3';下游5'-TCA-CATTCTGGCTCTGTTGG-3')、TLR4 mRNA(引物序列:上游5'CAGAGTTTCCTGCAATGGATC-3';下游5'-GCTTATCTGAAGGTGTTGCACAT-3')表达量,扩增循环参数:预变性94 $^{\circ}$ C、1 min,45个循环后扩增梯度94 $^{\circ}$ C、20 s、60 $^{\circ}$ C、30 s、68 $^{\circ}$ C、1 min,末次延伸72 $^{\circ}$ C、10 min。空白对照进行基线调整, β -action作为内参基因,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算目的RNA相对表达量。

1.2.3 肺部感染^[9]

①咳嗽及咳痰症状出现加重的情况;②体温升高;③肺部有湿啰音,或浊音;④白细胞计数较 $10\times 10^9/L$ 值高,或较 $4\times 10^9/L$ 值低^[10];⑤X线片存在

斑片或片状阴影。符合第⑤及前4项即可明确诊断。60例入组患者最终分组为感染组以及未感染组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理。计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 组间比较采用独立样本 t 检验, ROC 曲线分析 TLR2、TLR4 表达对维持性血液透析患者合并肺部感染的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 60例维持性血液透析患者合并肺部感染发生情况

60例维持性血液透析患者, 平均年龄(48.64±10.03)岁, 共13例合并肺部感染, 合并肺部感染占比21.67%(13/60)。

2.2 影响维持性血液透析患者合并肺部感染的单因素分析

感染组年龄≥60岁占比和外周血 TLR2、TLR4 表达水平较未感染组明显高, 血红蛋白、红细胞体积较未感染组明显低($P < 0.05$)。见表1。

2.3 维持性血液透析患者合并肺部感染影响因素的二元 Logistic 回归分析

年龄、血红蛋白、红细胞体积、外周血 TLR2 和 TLR4 表达是维持性血液透析患者合并肺部感染的高危因素($P < 0.05$)。见表2。

2.4 维持性血液透析患者合并肺部感染的混杂因素分析

以维持性血液透析患者是否合并肺部感染为因变量, 以外周血 TLR2 和 TLR4 表达水平为自变量, 据主体间效应检验结果显示上述单因素分析中有统计学意义的指标(年龄≥60岁、血红蛋白、红细胞体积)是干扰外周血 TLR2 和 TLR4 表达的协变量, 校正模式 III 型平方和为 2.021, $F=10.367$, $P < 0.05$, 提示外周血 TLR2 和 TLR4 表达是维持性血液透析患者合并肺部感染的影响因素($P < 0.05$)。见表3。

2.5 外周血 TLR2 和 TLR4 对维持性血液透析合并肺部感染的预测价值分析

外周血 TLR2 和 TLR4 联合检测预测维持性血液透析合并肺部感染的 ROC 曲线下面积(0.767)和特异度(81.1%)较两者单一检测的高($P < 0.05$)。见表4和图1。

表1 影响维持性血液透析患者合并肺部感染的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis

项目	<i>n</i>	感染组 (<i>n</i> =13)	未感染组 (<i>n</i> =47)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别					
男	36	8(61.54)	28(59.57)	0.016	0.898
女	24	5(38.46)	19(40.43)		
年龄					
≥60岁	19	11(84.62)	8(17.02)	21.502	<0.001
<60岁	41	2(15.38)	39(82.98)		
体质量指数					
>24 kg/m ²	28	6(46.15)	22(46.81)	0.002	0.967
≤24 kg/m ²	32	7(53.85)	25(53.19)		
吸烟史					
有	25	3(23.08)	15(31.91)	0.389	0.538
无	35	10(76.92)	32(68.09)		
高血压史					
有	21	4(30.77)	17(36.17)	0.131	0.718
无	39	9(69.23)	30(63.83)		
糖尿病史					
有	18	3(23.08)	15(31.91)	0.379	0.538
无	42	10(76.92)	32(68.09)		
血红蛋白(g/L)	60	73.62±9.31	79.25±8.05	2.158	0.035
红细胞计数(×10 ¹² /L)	60	2.52±0.26	2.62±0.27	1.191	0.239
红细胞体积(fl)	60	0.23±0.03	0.25±0.02	2.844	0.006
血小板(×10 ⁹ /L)	60	178.62±17.87	176.95±17.72	0.300	0.765
白细胞(×10 ⁹ /L)	60	6.59±0.66	6.32±0.64	1.338	0.186
淋巴细胞绝对值(×10 ⁹ /L)	60	1.02±0.10	1.05±0.11	0.886	0.379
中性粒细胞(×10 ⁹ /L)	60	4.73±0.48	4.65±0.47	0.541	0.591
血总蛋白(g/L)	60	57.88±6.13	59.12±7.35	0.556	0.580
血浆白蛋白(g/L)	60	32.57±4.06	33.28±3.95	0.570	0.571
碱性磷酸酶(U/L)	60	87.32±8.92	85.64±8.62	0.617	0.539
血肌酐(μmol/L)	60	648.21±65.18	652.08±65.34	0.189	0.851
尿酸(μmol/L)	60	412.05±42.08	411.92±41.27	0.010	0.992
TLR2(×10 ⁵)	60	2.32±0.24	1.02±0.11	28.283	<0.001
TLR4(×10 ⁵)	60	4.91±0.49	2.13±0.22	29.875	<0.001

表2 维持性血液透析患者合并肺部感染影响因素的二元 Logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis

变量	β 值	<i>SE</i>	<i>OR</i>	<i>Wald</i> χ^2 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.362	0.103	1.436	12.352	1.174~1.757	<0.001
血红蛋白	0.436	0.114	1.547	14.627	1.237~1.934	<0.001
红细胞体积	0.458	0.105	1.581	19.026	1.287~1.942	<0.001
TLR2	0.449	0.102	1.567	19.377	1.283~1.913	<0.001
TLR4	0.536	0.204	1.709	6.903	1.146~2.549	0.009

3 讨论

维持性血液透析成功治疗的患者高达90%^[11], 但绝大多数患者由于抵抗力低下、代谢功能紊乱等, 体液免疫和细胞免疫功能受损, 发生感染的风险较普通人群明显高^[12-13]。孙杨杨等^[14]研

表3 维持性血液透析患者合并肺部感染校正因素分析

Table 3 Correction factors of pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis

变量	β 值	OR	Wald χ^2 值	95% CI	P值
TLR2	0.426	1.531	6.915	1.115~2.103	0.009
TLR4	0.482	1.619	9.306	1.188~2.207	0.002

表4 外周血 TLR2 和 TLR4 对维持性血液透析合并肺部感染的预测价值分析

Table 4 Predictive value of peripheral blood TLR2 and TLR4 for pulmonary infection in patients with maintenance hemodialysis

指标	AUC	敏感度	特异度	95% CI	最佳临界值	P值
TLR2	0.651	0.598	0.735	0.579~0.724	2.18($\times 10^5$)	<0.001
TLR4	0.631	0.503	0.726	0.559~0.704	3.54($\times 10^5$)	<0.001
两者联合检测	0.767	0.602	0.811	0.706~0.828		<0.001

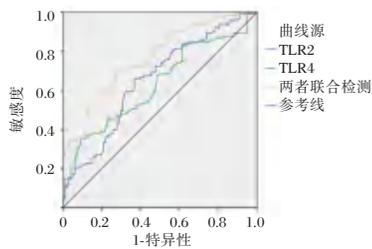


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

究发现维持性血液透析感染发生率为28.32% (其中肺部感染占比78.4%), 本研究显示合并肺部感染占比21.67%, 与上述孙杨杨等报道的大体相符; 但较于黔等^[15]报道的42.96%明显低, 分析原因为于黔等研究中的对象均为尿毒症患者, 此类患者并发肺部感染的风险更高, 此外本研究中统计的主要是肺部感染, 提示维持性血液透析患者肺部感染的发生风险高。

现阶段国内外关于维持性血液透析患者合并肺部感染主要集中于高危因素、病原菌分析等方面, 如朱雨^[16]研究发现年龄、透析时间、病程、C反应蛋白和血红蛋白等是维持性血液透析患者合并肺部感染的高危因素。余少斌等^[17]研究指出性别、透析时间、血白蛋白等是维持性血液透析患者合并肺部感染的高危因素, 该项研究还指出合并肺部感染维持性血液透析患者生存时间较无感染者明显短; 国外学者研究证实贫血是维持性血液透析患者并发感染的危险因素^[18]。本结果在既往研究基础上发现, 年龄 ≥ 60 岁、外周血 TLR2、TLR4 表达水平和血红蛋白、红细胞体积是维持性血液透析合并肺部感染患者的影

响因素, 与上述报道的结论大体相符^[19]。而血红蛋白、红细胞体积降低预示患者贫血程度越严重, 机体免疫功能降低, 并发各类感染的风险随之明显增高, 说明在维持性血液透析治疗期间注重患者营养支持十分必要^[20]。早期周立华等^[21]报道指出 TLR2 和 TLR4 在炎症反应和免疫反应中发挥重要作用, 维持性血液透析合并肺部感染的发生多与机体免疫功能降低病原菌侵袭有关^[22]。

而本研究还提示外周血 TLR2 和 TLR4 表达水平与血液透析合并肺部感染发生密切相关, TLR2、TLR4 表达可诱导较强的免疫反应, 在宿主抗真菌感染中发挥着重要作用^[23], 吴晔等^[24]动物实验证实 TLR2 和 TLR4 可能参与大鼠光滑念珠菌肺部感染的发生, 推测两者可能通过影响机体免疫反应而引发病原菌侵入, 国外学者研究亦证实 TLR2、TLR4 表达参与肺部感染发生过程中^[25]。由此初步推测外周血 TLR2、TLR4 表达水平与肺部感染存在密切关联性, 此外, 本结果还显示外周血 TLR2、TLR4 联合检测预测维持性血液透析合并肺部感染的曲线下面积和特异度高, 两者联合检测能够特异性预测维持性血液透析患者肺部感染情况。

综上所述, 本研究初步证实维持性血液透析合并肺部感染影响因素较多, 外周血 TLR2、TLR4 表达参与肺部感染的发生, 且两者或可作为预测维持性血液透析患者合并肺部感染的有效标志物。

参考文献

- [1] Ishii H, Kurihara S, Hirai K, et al. Warfarin-induced impairment of bone material quality in a patient undergoing maintenance hemodialysis: A case report [J]. *Medicine*, 2020, 99(25):15-17.
- [2] 张慧, 顾莺, 赵蕊, 等. 维持性血液透析在婴幼儿终末期肾病的应用[J]. *肾脏病与透析移植杂志*, 2020, 18(3):215-219.
- [3] 李清, 姚曦, 陈江华, 等. 血镁水平对维持性血液透析患者死亡率的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36(11):817-823.
- [4] Tomomi T, Kohei U, Masayuki O, et al. Serum magnesium levels and mortality in Japanese maintenance hemodialysis patients [J]. *Blood Purif*, 2019, 47(32):88-94.
- [5] Gupta E, Kumbhar N, Ramachandran K, et al. Role of hepatitis C virus core antigen in HIV-HCV co-infected and chronic kidney disease patients on hemodialysis: expanding the HCV horizon of diagnostics [J]. *J Hepatol*, 2020, 73:S836-S837.
- [6] Li YS, Feng PC, Ko PJ, et al. Total resection of infected peripheral hemodialysis grafts has a favorable impact on outcomes [J]. *Annal Vas Sur*, 2020, 12(35):24-26.

- [7] Yurko K, Kozko V, Bondar O, et al. The role of polymorphism asp299gly of the gene tlr 4 in patients co-infected with HIV/HCV[J]. Georgian Med News, 2018, 304(281):138-141.
- [8] Arjumand S, Shahzad M, Shabbir A, et al. Thymoquinone attenuates rheumatoid arthritis by downregulating TLR2, TLR4, TNF- α , IL-1, and NF κ B expression levels [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111(31):958-963.
- [9] 唐静, 刘咏梅, 桑艳峰, 等. 肺炎支原体感染患儿 TBIL, VCAM-1, Th17/Treg 水平变化及与病情转归的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16):2524-2528.
- [10] 梁瀛, 沈宁. 肺部感染的诊断:临床-检验手拉手[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 23(8):638-640.
- [11] 黄宁川, 刘巍, 马辉, 等. 维持性血液透析患者机体营养状况及 IL-10 基因多态性与肺部感染的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(10):93-96.
- [12] 林晶晶, 陈少华, 姚曦, 等. 维持性血液透析患者早期死亡率及相关危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(8):595-600.
- [13] Sasaki K, Yamaguchi S, Iwahashi E, et al. [Pneumonia in maintenance hemodialysis patients: detection rate of causative organisms in sputum varies with time of sampling and quality][J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2014, 56(4):524-31.
- [14] 孙杨杨, 鄢艳, 邹梦林. 维持性血液透析患者发生感染相关住院的临床特征和危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(6):435-440.
- [15] 于黔, 李晓颖, 吴欣, 等. 维持性血液透析患者并发感染的影响因素及预后调查[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(3):170-175.
- [16] 朱雨. 维持性血液透析患者合并肺部感染的调查及预防护理措施评价[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(S1):165-167.
- [17] 余少斌, 袁怀红, 陈雯雯, 等. 维持性血液透析患者合并肺炎的危险因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(12):881-886.
- [18] Ni Z, Jin H, Jiang G, et al. A Telemedicine-Based Registration System for the Management of Renal Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis: Multicenter Study [J]. J Med Internet Res, 2019, 21(5):12-16.
- [19] 郝翠平, 胡庆河, 朱丽娜, 等. 血乳酸和降钙素原与病情严重程度评分对脓毒性休克患者短期预后的联合预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(3):281-285.
- [20] 周晓玲, 郭一丹, 张春霞, 等. 维持性血液透析患者主动脉弓钙化的相关风险因素及其对远期预后的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3):191-197.
- [21] 周立华, 李军, 邹娜妹, 等. TLR2 和 TLR4 相关疾病与药物的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(7):31-32.
- [22] Kim YG, Moon H, Kim SY, et al. Inevitable isolation and the change of stress markers in hemodialysis patients during the 2015 MERS-CoV outbreak in Korea [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):5676-5678.
- [23] Jedlińska P, Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, et al. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection [J]. PLoS ONE, 2020, 15(5):e0233096.
- [24] 吴晔, 骆雪萍, 吴呈霖, 等. TLR2 和 TLR4 在大鼠光滑念珠菌肺部感染中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2014, 01(30):4034-4036+4039.
- [25] Kumar S, Kumar S, Singh RV, et al. Genetic association of polymorphisms in bovine TLR2 and TLR4 genes with Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in Indian cattle population [J]. Vet Res Commun, 2019, 43(2):105-114.

(上接第 1356 页)

- [6] Ruggenenti P, Podestà MA, Trillini M, et al. Ramipril and Cardiovascular Outcomes in Patients on Maintenance Hemodialysis: The ARCADIA Multicenter Randomized Controlled Trial [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(4):575-587.
- [7] 王松岚, 陈爱群, 赵班, 等. 高龄老年血液透析患者首次透析时的临床特征对长期预后的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(4):469-474.
- [8] 陈钦, 郑昌志, 何祥琨. 维持性血液透析患者的血磷水平与冠状动脉钙化的关系研究[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6):390-391.
- [9] 王晓辉, 蔡春天, 何娟, 等. 全段甲状旁腺激素、胎球蛋白 A、血肌酐血红蛋白白与慢性肾脏病维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱的关系及对颈动脉钙化的预测价值[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(4):277-282.
- [10] 钟宏文, 郑玉红, 钟国英, 等. 糖尿病肾病维持血液透析患者检测血清甲状旁腺激素的临床意义分析[J]. 质量安全与检验检测, 2022, 32(3):163-165.
- [11] 周晓玲, 郭一丹, 张春霞, 等. 老年血液透析患者血清甲状旁腺激素水平与远期心脑血管事件相关性的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2):176-179.
- [12] 潘丹, 邱明生, 郑栓, 等. 维持性血液透析患者红细胞分布宽度与微炎症状态及心血管不良事件相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6):924-927+932.
- [13] 李银平, 林娜, 李文, 等. C 反应蛋白和肌钙蛋白 T 对老年维持性血液透析患者预后的评估[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(20):4982-4984.
- [14] 许彦君. NLR、PLR 与维持性血液透析患者蛋白质能量消耗的相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2022:11.
- [15] 池小铿, 陈晓婉, 陈树鑫, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、超敏 C 反应蛋白与维持性血液透析患者近期预后的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(23):4054-4057.

YKL-40、TyG 与经 PCI 治疗冠心病患者预后不良心血管事件的相关性

牛俊芳* 吴凌 王彩萍

[摘要] **目的** 分析软骨糖蛋白 39(YKL-40)、甘油三酯血糖(TyG)与经皮冠状动脉介入治疗(PCI)冠心病(CHD)患者预后不良心血管事件的相关性。**方法** 选取2019年7月至2022年3月中铁十七局集团中心医院收治的行PCI治疗的CHD患者82例为研究对象。分析12个月后随访情况;分析影响PCI治疗冠心病患者预后MACE的单因素;采用多元Logistic回归分析PCI治疗冠心病患者预后MACE的多因素;采用Pearson分析术后血清YKL-40、TyG与其他影响PCI治疗冠心病患者预后MACE的实验室指标相关性。**结果** 经随访发现,MACE组9例,非MACE组73例;两组性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、吸烟、饮酒、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组肌酐、YKL-40、TyG水平及左室射血分数比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归分析显示:肌酐、YKL-40、TyG水平及左室射血分数为影响PCI治疗冠心病患者预后MECA发生的主要危险因素($P<0.05$)。经Pearson相关分析显示,YKL-40、TyG水平与肌酐呈正相关;YKL-40、TyG水平与左室射血分数呈负相关($P<0.05$)。**结论** 经PCI治疗后发生MECA的CHD患者血清YKL-40、TyG水平均上升,两者对于PCI治疗后患者MECA发生风险具有预测价值。

[关键词] YKL-40; TyG; PCI; 冠心病; 不良心血管事件

Correlation between YKL-40, TyG and adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease treated by PCI

NIU Junfang*, WU Ling, WANG Caiping

(Department of Cardiovascular, Central Hospital of China Railway 17th Bureau Group, Taiyuan, Shanxi, China, 030000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between Chondroglycoprotein 39 (YKL-40), triglyceride blood sugar (TyG) and prognostic major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease (CHD) treated with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 82 patients with CHD who underwent PCI treatment in Central Hospital of China Railway 17th Bureau Group from July 2019 to March 2022 were selected as the study objects. The follow-up situation after 12 months was analyzed. The single factor affecting prognosis MACE in patients with coronary heart disease treated by PCI was analyzed. Multiple Logistic regression was used to analyze the prognostic factors of MACE in patients with coronary heart disease treated by PCI. Pearson was used to analyze the correlation between postoperative serum YKL-40, TyG and other laboratory indicators that affect prognostic MACE in patients with coronary heart disease after PCI. **Results** According to the follow-up study, there were 9 cases in the MACE group and 73 cases in the non-MACE group. There were no significant differences between the two groups in gender, age, BMI, history of hypertension, history of diabetes, family history of coronary heart disease, smoking, drinking, blood glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein ($P>0.05$). There were statistically

基金项目:山西省科技攻关项目(20190413015-109)

作者单位:中铁十七局集团中心医院心血管科,山西,太原 30000

*通信作者:牛俊芳, E-mail: 13353519286@163.com

significant differences in creatinine, YKL-40, TyG and left ventricular ejection fraction between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that creatinine, YKL-40, TyG level and left ventricular ejection fraction were the main risk factors for MECA in patients with coronary heart disease after PCI ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of YKL-40 and TyG were positively correlated with creatinine. The YKL-40 and TyG levels were negatively correlated with left ventricular ejection fraction ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of YKL-40 and TyG increased in CHD patients who developed MECA after PCI, and both had predictive value for the risk of MECA in patients after PCI.

[KEY WORDS] YKL-40; TyG; PCI; Coronary heart disease; Major Adverse Cardiovascular Events

冠心病(Coronary heart disease, CHD)是常见的心血管疾病,主要是由于冠状动脉粥样硬化病变引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死。经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)是CHD治疗的主要方案之一,其通过开放阻塞血管,缓解血管狭窄程度,有效提高了缺血心肌细胞组织血管灌注。然而临床实践发现,经PCI治疗会损伤血管内皮,加强冠脉内炎症反应,进而增加术后不良心血管事件发生率,如恶性心律失常、血管再狭窄等^[1]。有研究指出,PCI术后炎症因子水平上升与冠脉再狭窄存在联系。软骨糖蛋白39(Chondroglycoprotein 39, YKL-40)作为细胞间质成分因子,可诱导血管内皮细胞新生,加重间质细胞代偿性增生程度,从而促发粥样斑块形成、血管再狭窄^[2]。甘油三酯血糖(Triglyceride blood sugar, TyG)是代谢性疾病新的标志物,近年来有研究报道TyG与冠状动脉钙化、颈动脉粥样硬化、冠心病心绞痛和心血管疾病高风险具有联系,但鲜少有文献报道TyG与心血管疾病预后的关系^[3]。本文旨在分析YKL-40、TyG与经PCI治疗冠心病患者预后不良心血管事件的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年7月至2022年3月中铁十七局集团中心医院收治的行PCI治疗的CHD患者82例为研究对象,其中男55例,女27例,平均年龄(69.14±9.51)岁,BMI(22.88±3.12)kg/m²,平均低密度脂蛋白(2.31±0.57)mmol/L,平均高密度脂蛋白(1.14±0.23)mmol/L。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经临床确诊为CHD患者,且符合中华医学会制定相关标准^[4];②均行PCI治疗;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。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

所有研究对象入院时均给予美托洛尔血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)类、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(Angiotensin Ⅱ receptor blockers, ARB)类、他汀类等药物治疗。

1.2.2 血清YKL-40、TyG检测方法

所有研究对象晨起空腹状态采取静脉血3 mL,放置非抗凝管内,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℃进行冷藏,该过程血液样本要求无溶血或多次冷冻溶解。采用酶联免疫吸附法检测血清YKL-40,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。采用日本东芝H299DZ全自动生化分析仪检测空腹血糖、甘油三酯,空腹血糖试剂盒来自上海抚生实业有限公司,甘油三酯试剂盒来自上海源叶生物科技有限公司;计算TyG, $TyG = \ln[\text{血清甘油三酯}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹血糖}(\text{mmol/L})/2]$ ^[5]。

1.2.3 PCI成功标准^[4]

通过两名及以上经验非常丰富的专业介入医师对实验对象行冠脉造影检查及介入治疗,所有入选的PCI患者冠脉内支架要求膨展及贴壁良好,且术后造影中显示原病变部位冠脉的残余狭窄百分比小于20%,植入支架的冠脉内术后血流要求达到TIMI3级。

1.2.4 随访

研究对象出院后通过门诊、上门、电话等方式随访12个月,随访截止时间至2023年3月,所有患者需为有效随访,随访终点为不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE),MACE包括:再发心绞痛、心肌梗死、再次血运重

建和心源性猝死^[4]。先统计 MACE 发生情况,对无 MACE 的患者 1 年复查冠脉造影,查看有无支架再狭窄,随访期间内发生 MACE 归为 MACE 组,随访期间内未发生 MACE 归为非 MACE 组。

1.3 观察指标

分析 12 个月后随访情况;分析影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MACE 的单因素;采用多元 Logistic 回归分析 PCI 治疗冠心病患者预后 MACE 的多因素;采用 Pearson 分析术后血清 YKL-40、TyG 与其他影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MACE 的实验室指标相关性。

1.4 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 回归分析回归分析 PCI 治疗冠心病患者预后 MACE 的多因素;采用 Pearson 分析术后血清 YKL-40、TyG 与其他影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MACE 的实验室指标的相关性;以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访情况

82 例患者出院后 12 个月无不良事件患者 73 例,归为非 MACE 组。对无 MACE 的患者 1 年复查冠脉造影,发现无支架再狭窄;82 例总 MACE 9 例(10.98%),其中再发心绞痛 2 例(2.44%),心肌梗死 2 例(2.44%),再次血运重建 4 例(4.88%)和心源性猝死 1 例(1.22%),归为 MACE 组。

2.2 影响 PCI 治疗冠心病患者预后不良心血管事件的单因素

两组性别、年龄、BMI、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、吸烟、饮酒、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组肌酐、YKL-40、TyG 水平及左室射血分数比较差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 影响 PCI 治疗冠心病患者预后不良心血管事件的单因素 [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Single factors influencing prognostic Major Adverse Cardiovascular Events in patients with coronary heart disease treated by PCI [*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

因素	MACE 组 (<i>n</i> =9)	非 MACE 组 (<i>n</i> =73)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	7/2	48/25	0.524	0.468
年龄(岁)	68.27±3.61	69.77±3.74	1.139	0.258
BMI(kg/m ²)	22.26±2.51	22.94±2.63	0.735	0.464
高血压史	6(66.66)	53(72.60)	0.139	0.780
糖尿病史	3(33.33)	22(30.13)	0.038	0.844
冠心病家族史	1(11.11)	20(27.39)	0.833	0.361
吸烟	5(55.55)	36(49.31)	0.124	0.723
饮酒	2(22.22)	15(20.54)	0.013	0.906
血糖(mmol/L)	5.98±1.15	5.67±1.06	0.820	0.414
肌酐(μ mol/L)	77.39±5.26	75.11±4.38	2.706	0.008
总胆固醇(mmol/L)	4.32±1.20	4.15±1.15	0.416	0.678
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.01±0.52	2.39±0.56	1.934	0.056
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.14±0.38	1.28±0.42	0.952	0.343
YKL-40(ng/mL)	121.22±8.55	51.25±4.61	38.519	<0.001
TyG	32.09±4.83	6.58±1.56	33.952	<0.001
左室射血分数(%)	60.52±6.88	65.93±7.24	2.125	0.036

2.3 影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MECA 的多因素

经 Logistic 回归分析显示:肌酐、YKL-40、TyG 水平及左室射血分数为影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MECA 发生的主要危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

2.4 YKL-40、TyG 水平与肌酐、左室射血分数相关性

经 Pearson 相关分析,YKL-40、TyG 水平与肌酐呈正相关;YKL-40、TyG 水平与左室射血分数呈负相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 YKL-40、TyG 水平与肌酐、左室射血分数相关性

Table 3 Correlation between YKL-40, TyG levels and creatinine, left ventricular ejection fraction

因素	肌酐		左室射血分数	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
YKL-40	0.714	<0.001	-0.518	0.014
TyG	0.733	<0.001	-0.542	0.006

表 2 影响 PCI 治疗冠心病患者预后 MECA 多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of MECA affecting the prognosis of coronary heart disease patients treated with PCI

因素	β 值	<i>SE</i> 值	Wald χ^2 值	OR(95% <i>CI</i>) 值	<i>P</i> 值
肌酐(0=44~133 μ mol/L, 1=<44 μ mol/L, >133 μ mol/L)	3.124	0.373	4.628	3.824(1.333~7.523)	0.015
YKL-40(0=<121ng/mL, 1= \geq 121 ng/mL)	2.183	0.253	6.483	2.886(1.213~6.851)	0.002
TyG(0=<1.70 mmol/L, 1= \geq 1.70 mmol/L)	2.357	0.314	5.826	3.514(1.251~7.010)	0.008
左室射血分数(0=50~70%, 1=<50%, >70%)	3.657	0.425	4.218	4.068(2.182~8.141)	0.026

3 讨论

临床研究发现,炎症机制对CHD发病、预后具有一定影响^[6]。赵越超等^[7]研究表明,YKL-40可介导纤维蛋白成熟,加剧成纤维细胞分化成熟能力,从而促发冠脉管壁粥样硬化,使心肌细胞血液灌注发生稳定性变化。研究发现,YKL-40由血管平滑肌细胞所产生,可促进血管平滑肌细胞的黏附,说明YKL-40在血管再生中亦发挥着重要作用^[8]。同一研究显示,YKL-40可增加炎症性因子的富集程度,再次损伤心肌细胞或损伤心血管,进而导致不良临床结局发生^[8]。本次研究显示,MACE组血清YKL-40高于非MACE组,与白银龙等^[9]研究结果相似。分析原因在于:CHD发病过程中高基质糖蛋白成分成熟,对内皮下胶原成分沉积速度造成影响,从而增加冠状动脉粥样斑块形成风险,导致体内YKL-40水平上升。PCI治疗过程中,导丝、支架等易对血管内膜造成损伤,引起炎症反应,使炎症因子水平改变;同时炎症会对PCI术后并发症、预后产生一系列影响。近年有研究提出,斑块稳定性越差者YKL-40水平越高^[9]。本次研究进一步分析显示,YKL-40为影响PCI治疗冠心病患者预后MECA发生的主要危险因素,且与影响PCI治疗冠心病患者预后MACE的肌酐、左室射血分数具有相关性,说明血清YKL-40与PCI治疗后MECA发生存在密切关系,对于PCI治疗后患者MECA发生风险具有预测价值。

临床证实TyG是评估胰岛素抵抗的重要标志物,且其具有高敏感度及特异度^[10-11]。TyG公式由甘油三酯、血糖所组成,TyG是2型糖尿病与代谢综合征的预测因子,对心脑血管疾病具有一定预测价值^[12]。国外有研究发现^[13],TyG与冠状动脉钙化发生率存在相关性。近年Alizargar J等^[14]发现,TyG水平越高,冠状动脉狭窄风险越高。基于上述理论,多项研究认为TyG水平与冠脉病变复杂性及未来不良心血管事件发生有一定联系^[15-16]。Logistic回归分析显示,TyG水平为影响PCI治疗CHD患者预后MECA发生的主要危险因素;进一步Pearson相关分析显示,TyG水平与肌酐呈正相关,与左室射血分数呈负相关。

综上所述,经PCI治疗后发生MECA的CHD患者血清YKL-40、TyG水平均上升,两者对于PCI治疗后患者MECA发生风险具有预测价值。

参考文献

- [1] 张晶,王玮,王禹川,等.脑微出血与冠心病抗栓治疗患者主要不良心血管事件发生风险的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2022,38(4):281-286.
- [2] 梁静,葛海龙,王志坚,等.CYP2C19基因多态性与冠心病合并肾功能不全患者经皮冠状动脉介入术后1年预后的相关性[J].中国医药,2021,16(5):641-645.
- [3] 廖丽萍,周跟东,汪永生,等.甘油三酯葡萄糖乘积指数与PCI手术患者冠脉病变及院内不良心血管事件的相关性研究[J].临床急诊杂志,2021,22(2):117-121.
- [4] 郝腾,李平,董晓星,等.冠心病热证患者HRV与CA特征及相关性研究[C].//2016中华中医药学会心血管病分会学术年会论文集,2016:94-99.
- [5] 袁平年,王琦.血清碱性磷酸酶水平与冠心病PCI患者术后氯吡格雷疗效和心血管事件风险的相关性[J].海南医学,2022,33(23):3001-3005.
- [6] 李鹏飞,赵晓峰.急性ST段抬高型心肌梗死患者淋巴细胞/单核细胞比值与PCI术后左心室重构和心血管事件的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(2):172-175.
- [7] 赵越超,刘少奎,王筱梅.血清YKL-40、Hcy水平与CHD患者PCI术后发生不良心血管事件的相关性分析[J].医学临床研究,2019,36(1):98-100.
- [8] Dilara BT, Gokcen T, Berrin E, et al. Increased Plasma YKL-40 Level and Chitotriosidase Activity in Cystic Fibrosis Patients[J].2022,45(2):627-638.
- [9] 白银龙,贾永平,郭贝贝.冠心病病人PCI术后血清YKL-40及hs-CRP变化与预后的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(16):1999-2002.
- [10] 陈强,李楠,王卓.重组人脑钠肽对急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后心肌损伤及心肌重构的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(1):71-75.
- [11] 张琼.血浆Lp(a)联合EuroSCORE II评分预测老年冠心病PCI术后不良心血管事件的价值研究[J].川北医学院学报,2022,37(7):932-934,946.
- [12] 李鸿渐,王思月.血清白介素33、碱性磷酸酶与冠心病患者冠脉狭窄程度及不良心血管事件的相关性研究[J].中国实验诊断学,2021,25(4):487-490.
- [13] Jain SS, Li D, Dressler O, et al. Impact of Periprocedural Adverse Events After PCI and CABG on 5-Year Mortality: The EXCEL Trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16(3):303-313.
- [14] Alizargar J, Bai CH. Comparison of Carotid Ultrasound Indices and the Triglycerid Glucose Index in Hypertensive and Normotensive Community Dwelling Individuals: A case Control Study for Evaluating Atherosclerosis [J]. Medicina(Kaunas), 2018, 54(5):71.
- [15] 马凤莲,靳景璐,郭远林,等.甘油三酯血糖指数用于预测冠心病患者心血管预后的研究[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(6):3625-3630.
- [16] 梁塑臻,黄卓山,凌叶盛,等.脂蛋白a水平与CHD患者PCI术后1年内主要不良心血管事件的相关性[J].中山大学学报(医学科学版),2021,42(3):392-399.

血清 25-羟维生素 D₃ 与老年高血压及其分级、心血管综合风险分层的相关性

周德伟* 夏莉 吴家明

[摘要] 目的 分析血清 25-羟维生素 D₃ (25-OH-VitD₃) 与老年高血压及其分级、心血管综合风险分层的相关性,探讨 25-OH-VitD₃ 在老年高血压疾病进程中作用。方法 随机选取中国科学院合肥肿瘤医院 2020 年 8 月至 2022 年 9 月收治的老年高血压患者 260 例作为高血压组,其中高血压分级 1、2、3 级分别为 20、76、164 例;高血压心血管综合风险分层低中危、高危、很高危分别为 21、62、177 例;合并症组和无合并症组,分别为 90 和 170 例。对照组随机选取同期住院非高血压老年患者 93 名。分析比较两组及组内血清 25-OH-VitD₃ 水平及收缩压、舒张压、肾功能、血脂、血糖、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平差异并进行相关性分析。结果 高血压组血清 25-OH-VitD₃ 明显低于对照组 ($t=-6.15, P<0.05$)。高血压组患者随着血压级别及心血管风险分层的升高,血清 25-OH-VitD₃ 水平逐渐显著降低,即 1 级 > 2 级 > 3 级 ($F=30.71, P<0.05$),低中危 > 高危 > 很高危 ($F=18.50, P<0.05$)。合并症组血清 25-OH-VitD₃ 水平亦显著低于无合并症组 ($t=8.98, P<0.05$)。Pearson 相关性分析提示高血压组患者血清 25-OH-VitD₃ 水平与收缩压、舒张压、尿酸、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白均呈负相关 ($P<0.05$)。进一步多元线性回归分析显示收缩压、舒张压、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白为影响血清 25-OH-VitD₃ 水平的独立危险因素 ($P<0.05$)。结论 血清 25-OH-VitD₃ 水平下降可能与老年高血压的疾病进程及心脑血管的损害有关,血清 25-OH-VitD₃ 水平越低,高血压病情越重,预后可能越差。

[关键词] 25-羟维生素 D₃; 高血压; 同型半胱氨酸; 超敏 C 反应蛋白

Correlation between serum 25 hydroxyvitamin D₃ and geriatric hypertension and its grading, cardiovascular comprehensive risk stratification

ZHOU Dewei*, XIA Li, WU Jiaming

(Department of Cardiology, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, China, 230000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D₃ (25-OH-VitD₃) and geriatric hypertension and its grading, cardiovascular comprehensive risk stratification, and to explore the role of 25-OH-VitD₃ in the process of geriatric hypertension. **Methods** 260 geriatric hypertensive patients admitted to Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences from August 2020 to September 2022 were randomly selected as the hypertension group, including 20, 76 and 164 patients with hypertension grade 1, 2 and 3 respectively. There were 21, 62, and 177 cases in the low-medium risk, high-risk, and very high-risk categories of comprehensive cardiovascular risk stratification. There were 90 cases in the complicated group and 170 cases in the non complicated group. The control group randomly selected 93 non hypertensive elderly patients hospitalized at the same time. The levels of serum 25-OH-VitD₃, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, renal function, blood lipids, blood glucose, homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein in the two groups were analyzed and compared. **Results** Serum 25-OH-VitD₃ in the hypertension group

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHwj2021a010)

作者单位:中国科学院合肥肿瘤医院心内科,安徽,合肥 230000

*通信作者:周德伟, E-mail: zdw1008@163.com

was significantly lower than that in the control group ($t=-6.15, P<0.05$). With the increase of blood pressure level and cardiovascular risk stratification, the serum 25-OH-VitD₃ level in patients with hypertension gradually decreased significantly, namely: level 1 > level 2 > level 3 ($F=30.71, P<0.05$), low to moderate risk > high risk > very high risk ($F=18.50, P<0.05$). The serum 25-OH-VitD₃ level in the comorbidity group was also significantly lower than that in the non comorbidity group ($t=8.98, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum 25-OH-VitD₃ level in patients with hypertension was negatively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood uric acid, low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein ($P<0.05$). Further multiple linear regression analysis showed that systolic blood pressure, diastolic blood pressure, homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein were independent risk factors affecting serum 25-OH-VitD₃ levels ($P<0.05$). **Conclusion** The decreased serum 25-OH-VitD₃ levels may be related to the disease process and cardiovascular and cerebrovascular damage of elderly hypertension. The lower the serum 25-OH-VitD₃ level, the more severe the hypertension, and the worse the prognosis may be.

[KEY WORDS] 25-hydroxy vitamin D₃; Hypertension; Homocysteine; Hypersensitivity C-reactive protein

高血压已成为我国主要的公共卫生问题,老年高血压为高血压的一种特殊类型,据权威研究显示,我国老年人高血压患病率为53.24%(约9450万人)^[1]。大量流行病学及临床研究表明,随着年龄增加,高血压导致缺血性心脏病、心功能不全、脑卒中、慢性肾脏病及动脉疾病等靶器官损害的风险显著增加。尽管血压水平是高血压心血管风险分层的重要因素,但并非唯一因素,还包括危险因素、靶器官损害及伴发的相关临床疾病。对老年高血压患者进行评估整体危险度,有助于确定降压治疗时机、优化治疗方案以及心脑血管病风险综合管理^[2]。近年研究表明,维生素D水平的下降可能是心脑血管疾病发生发展的潜在危险因素,尤其与高血压的发生及发展关系密切^[3]。血清25-羟维生素D₃(25-OH-VitD₃)是维生素D经肝肾加工后的代谢产物,是其在血液中稳定存在的主要储存形式。本研究探讨血清25-OH-VitD₃与老年高血压分级、心血管综合风险分层及其心脑血管靶器官损害的相关性,并进一步分析同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白等生化指标与其的相关性及其在老年高血压发生、发展中的影响及可能的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机选取2020年8月至2022年9月于中国科学院合肥肿瘤医院内科住院的老年高血压病患者260例纳入高血压组。纳入标准:符合中国高血压防治指南2018年修订版中高血压诊断标准^[4],在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量诊室血压,收

缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg或正在服用降压药物者。排除标准:①继发性高血压、持续性心房颤动、肥厚型心肌病、限制型心肌病、心脏瓣膜病和有心脏外科手术史患者;②恶性肿瘤、肝肾功能不全、严重感染、凝血功能障碍、自身免疫性疾病、甲状腺疾病和甲状旁腺疾病患者;③近3个月内服用维生素D及钙制剂患者。高血压组患者中男120例,女140例;年龄平均(73.92 \pm 7.83)岁;高血压分级1、2、3级分别为20、76、164例;高血压心血管综合风险分层低中危、高危、很高危分别为21、62、177例;高血压组患者再根据是否合并冠心病、慢性心力衰竭、脑卒中等心脑血管疾病分为合并症组和无合并症组,分别为90和170例。选择同期住院的老年非高血压患者93名为对照组,其中男35例,女58例,年龄平均(73.01 \pm 8.38)岁。排除标准:①心脑血管病、感染性疾病、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、自身免疫性疾病患者;②近3个月内服用维生素D及钙制剂的患者。

1.2 观察指标与检测方法

所有患者入院后详细询问病史、用药等基本情况,并于就诊当日测血压。测血压方法:患者休息至少5 min,使用上臂式医用电子血压计(OMRON HEM-7136)坐位测量右侧肱动脉血压3次,每次间隔2 min,取平均值并记录。次日清晨空腹抽取肘静脉血,由我院检验科检测以下指标:采用酶循环法全自动生化分析仪(美国Beckman AU5800)测定血清肾功能、血糖、血脂、同型半胱氨酸(Homocysteine)及高敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein),采用化学发光法以电化

学发光仪(美国 Beckman DXI800)测定血清 25-OH-VitD₃水平。收集上述所有数据进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料用 *n*(%)描述,采用 χ^2 检验;线性相关性分析采用 Pearson 方法,进一步使用多元线性回归分析。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料和检验指标比较

两组在性别、年龄、尿素氮、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖等方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。高血压组收缩压、舒张压、肌酐、尿酸、胱抑素 C、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),血清 25-OH-VitD₃ 明显低于对照,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 高血压组与对照组临床资料和检验指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data and test indexes between hypertension group and control group ($\bar{x} \pm s$)

项目\组别	高血压组 (<i>n</i> =260)	对照组 (<i>n</i> =93)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
男/女(例)	120/140	35/58	2.02	0.155
年龄(岁)	73.94±7.78	72.99±8.41	0.99	0.322
收缩压(mmHg)	145.35±20.88	125.04±9.63	12.42	0.000
舒张压(mmHg)	83.53±11.46	77.48±8.12	5.49	0.000
尿素氮(mmol/L)	5.72±1.83	5.33±1.45	1.82	0.070
肌酐(μ mol/L)	71.63±20.06	63.56±14.06	4.21	0.000
尿酸(μ mol/L)	346.77±109.20	278.35±71.22	6.83	0.000
胱抑素 C(mg/L)	1.15±0.30	1.02±0.21	4.77	0.000
总胆固醇(mmol/L)	4.27±1.03	4.48±0.98	-1.77	0.078
甘油三酯(mmol/L)	1.49±0.77	1.23±0.58	3.39	0.003
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.14±0.28	1.20±0.28	-1.74	0.083
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.18±0.74	2.37±0.74	-2.14	0.033
空腹血糖(mmol/L)	6.14±2.38	6.45±2.96	-0.89	0.326
同型半胱氨酸(μ mol/L)	15.63±5.39	11.36±3.58	8.55	0.000
超敏 C 反应蛋白(mg/L)	3.94±3.19	2.27±1.67	4.82	0.000
25-OH-VitD ₃ (ng/mL)	12.22±5.10	16.94±6.73	-6.15	0.000

2.2 高血压组中不同分级和心血管综合风险分层以及亚组患者血清 25-OH-VitD₃水平比较

高血压组患者血清 25-OH-VitD₃水平:1级>2级>3级,低中危>高危>很高危,合并症组血清 25-OH-VitD₃水平亦显著低于无合并症组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 高血压组中不同分级、风险分层及不同亚组患者血清 25-OH-VitD₃水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25-OH-VitD₃ levels in patients with different grades, risk stratification, and subgroups of hypertension ($\bar{x} \pm s$)

项目	25-OH-VitD ₃ (ng/mL)	<i>F</i> / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
不同分级			
1 级	18.57±5.58		
2 级	13.65±4.78 ^a	30.71	0.000
3 级	10.79±4.38 ^{ab}		
风险分层			
低中危	17.09±5.70		
高危	13.71±5.09 ^c	18.50	0.000
很高危	11.13±4.55 ^{cd}		
不同亚组			
无合并症组	14.03±4.79	8.98	0.000
合并症组	8.81±3.73		

注:与 1 级比较:^a*P*<0.05;与 2 级比较:^b*P*<0.05;与低中危比较:^c*P*<0.05;与高危比较:^d*P*<0.05。

2.3 相关性分析

2.3.1 Pearson 相关性分析

基于高血压组与对照组的比较,剔除两组差异无统计学意义指标,以余下指标行 Pearson 相关性分析得出高血压组患者血清 25-OH-VitD₃水平与收缩压、舒张压、血尿酸、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白均呈负相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 Pearson 相关性分析

Table 3 Pearson correlation analysis

项目	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	-0.112	0.072
收缩压	-0.892	0.000
舒张压	-0.627	0.000
肌酐	-0.092	0.139
尿酸	-0.157	0.011
胱抑素 C	-0.052	0.405
甘油三酯	-0.036	0.563
低密度脂蛋白胆固醇	-0.156	0.012
同型半胱氨酸	-0.445	0.000
超敏 C 反应蛋白	-0.263	0.000

2.3.2 进一步多元线性回归分析

以血清 25-OH-VitD₃为因变量,以上述分析中得出的与其相关的指标作为自变量,按照多元线性回归分析中的向后筛选法进行分析,得出血清 25-OH-VitD₃与收缩压、舒张压、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白明显相关(*P*<0.05)。见表 4。

3 讨论

血清 25-OH-VitD₃是评估维生素 D 水平的重要生化指标,是维生素 D 在肝脏内经 25-羟化酶作用后的代谢产物,且在血液循环中较为稳定,是其

表4 多元线性回归分析

Table 4 Multiple linear regression analysis

项目	赋值	B值	β 值	t值	P值
(常量)		45.919		42.245	0.000
收缩压	实测值	-0.183	-0.751	-20.441	0.000
舒张压	实测值	-0.061	-0.137	-4.028	0.000
同型半胱氨酸	实测值	-0.097	-0.102	-3.474	0.001
超敏C反应蛋白	实测值	-0.121	-0.076	-2.783	0.006

在血液中稳定存在的主要储存形式。维生素D的主要生理作用是促进肠道中钙和磷的吸收,并抑制甲状旁腺素(PTH)释放,稳定血钙和磷水平,在骨代谢中发挥至关重要的作用^[5]。近年来,维生素D与心血管系统疾病的相关性也备受重视。

国内外多项研究表明,低维生素D水平与高血压,特别是老年高血压的疾病进程及风险升高有关^[6-8]。本研究中,高血压组血清25-OH-VitD₃水平亦明显低于与其相对应匹配的对照组,高血压组患者随着血压级别及心血管综合风险分层的升高,血清25-OH-VitD₃水平逐级均显著降低,合并症组血清25-OH-VitD₃水平亦显著低于无合并症组。此结果提示,老年高血压患者血清25-OH-VitD₃水平越低,病情可能越严重,预后可能越差。邵伟华等^[9]的研究结果表明维生素D水平与老年高血压的发病及其心血管危险分层相关,维生素D可作为老年高血压病情的一个较可靠的预测因子,与本研究结果一致。分析其可能机制:低维生素D状态激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、降低胰岛素的敏感性、增加甲状旁腺激素分泌^[10]、影响血管内皮细胞及血管平滑肌细胞功能^[11-12]等从而参与糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化、心脑血管疾病、肾脏疾病等疾病的发生、发展过程,而这些因素也影响着高血压心血管综合风险分层^[9]。

本研究表明血清25-OH-VitD₃水平与收缩压、舒张压、血尿酸、低密度脂蛋白胆固醇均呈负相关,共同参与老年高血压的疾病进程,与既往国内外多项研究一致^[8, 13-14]。同时,本研究发现血清25-OH-VitD₃与超敏C反应蛋白、同型半胱氨酸显著负相关,进一步多元线性回归分析说明除了收缩压、舒张压外,超敏C反应蛋白和同型半胱氨酸亦为影响血清25-OH-VitD₃水平的独立危险因素。当同型半胱氨酸升高时,会损伤动脉弹性层,刺激血管平滑肌增殖并激活氧化应激反应,引起一氧化氮代谢障碍,引发炎症反应,促进血管活性

物质和细胞因子的产生,增加血管壁张力^[15],导致血压升高并促进高血压的发展。升高的高敏C反应蛋白可直接参与炎症反应,损害血管内皮细胞,减少一氧化氮和前列环素的合成,削弱血管对内皮依赖性血管舒张剂的反应性,并导致血管阻力增加,同时还可以增强白细胞的氧化应激,增加一氧化氮消耗,并使血管舒张功能降低。维生素D、超敏C反应蛋白和同型半胱氨酸均参与血管壁的慢性炎症反应,并在其中发挥重要的作用,三者共同促进高血压的发生和发展^[16]。

综上所述,老年人中普遍存在血清25-OH-VitD₃水平下降,血清25-OH-VitD₃与老年高血压的病程进展有关,且其水平越低提示病情越重、预后不佳。超敏C反应蛋白和同型半胱氨酸的升高可能均参与血清25-OH-VitD₃的水平下降,三者共同促进高血压的发生和发展。鉴于本研究属于单中心病例分析且样本量相对较小,可能会对结果产生一定偏差,后续可做多中心及更大样本量的进一步研究。

参考文献

- [1] 李苏宁,陈祚,王增武,等.我国老年人高血压现状分析[J].中华高血压杂志,2019,27(2):140-148.
- [2] 李静,范利,华琦,等.中国老年高血压管理指南2019[J].中华高血压杂志,2019,27(2):111-135.
- [3] Gholami F, Moradi G, Zareei B, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1):248.
- [4] 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [5] 夏维波,章振林,林华,等.维生素D及其类似物临床应用共识[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018,11(1):1-19.
- [6] Zittermann Armin, Pilz Stefan. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Update[J]. Anticancer Res, 2019, 39(9):4627-4635.
- [7] 沈丹,陈敏,程梦馨,等.血清25-羟基维生素D与老年高血压及其危险分层的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(9):983-985.
- [8] 杨顺昱,江戈,杨兰,等.血脂、血尿酸及血清25-羟基维生素D水平与老年高血压及其疾病分级的相关性[J].中国老年学杂志,2022,42(20):4915-4917.
- [9] 邵伟华,苑晓焯,吕彩霞,等.老年原发性高血压不同心血管危险分层病人维生素D与血压变异性的相关性[J].实用老年医学,2019,33(9):895-898.
- [10] 施玲霞,张锦.维生素D缺乏与高血压相关研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(2):181-184.

(下转第1374页)

速效胰岛素联合利拉鲁肽在老年2型糖尿病患者中应用效果

李媛媛* 巩东坤 聂志川 李东

[摘要] **目的** 探讨速效胰岛素强化降糖后联合利拉鲁肽对老年2型糖尿病患者胰岛功能及血清成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)、糖类抗原125(CA125)水平的影响。**方法** 选取阜南县人民医院102例老年2型糖尿病患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组各51例。对照组予以速效胰岛素强化降糖治疗,并于强化治疗后根据老年患者特点、病程、血糖特点、并发症等情况给予口服降糖药进行后续治疗。观察组在对照组治疗基础上于强化治疗后加用利拉鲁肽治疗,均治疗3个月。比较两组血糖[空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、体质量[包括体质量指数(BMI)]控制情况、治疗前后空腹胰岛素(FIns)、C肽(FCP)及胰岛功能[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)]、血清FGF-21、CA125水平、不良反应发生率。**结果** 治疗后观察组FPG、2h PG、HbA1c水平、TC、TG、LDL-C水平、体质量、BMI均低于对照组,HDL-C高于对照组,差异有统计学意义($t=5.224, 7.315, 10.285, 10.986, 3.767, 5.337, 2.541, 2.465, 7.807, P<0.05$);治疗后观察组FINS、FCP、HOMA-β水平高于对照组,HOMA-IR水平低于对照组,差异有统计学意义($t=2.359, 4.677, 10.474, 2.949, P<0.05$);治疗后观察组血清FGF-21、CA125水平低于对照组,差异有统计学意义($t=4.081, 3.142, P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.297, P>0.05$)。**结论** 速效胰岛素联合利拉鲁肽可调节老年2型糖尿病患者糖脂代谢,增强胰岛功能,减轻体质量,疗效确切、安全性良好。

[关键词] 老年2型糖尿病;速效胰岛素;利拉鲁肽;临床疗效

Effects of rapid-acting insulin combined with liraglutide in elderly patients with type 2 diabetes

LI Yuanyuan*, GONG Dongkun, NIE Zhichuan, LI Dong

(Department of Endocrinology, Funan County People's Hospital, Funan, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of rapid-acting insulin-enhanced hypoglycemic therapy combined with liraglutide on islet function and serum fibroblast growth factor-21 (FGF-21) and carbohydrate antigen 125 (CA125) levels in elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 102 elderly patients with type 2 diabetes in Funan County People's Hospital were selected as the research objects. Random number table method was used to divide them into the observation group and the control group with 51 cases in each group. The control group was given rapid-acting insulin intensive hypoglycemic therapy, after intensive treatment, the elderly patients were given oral hypoglycemic agents for follow-up treatment according to their characteristics, course of disease, blood glucose characteristics, complications and other conditions. The observation group was treated with lilarutide on the basis of the control group after intensive treatment, and both were treated for 3 months. The blood glucose [fasting blood glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2h PG), glycated hemoglobin (HbA1c)], blood lipids [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low

基金项目:安徽省医学会急诊临床研究项目(KY2018014)

作者单位:阜南县人民医院内分泌科,安徽,阜南(236300)

*通信作者:李媛媛, E-mail: 13685588331@163.com

density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], control of body mass [including body mass index (BMI)], fasting insulin (FIns), C peptide (FCP) and islet function [insulin resistance index (HOMA-IR), islet β -cell function index (HOMA- β)], serum FGF-21, CA125 levels, incidence of adverse reactions before and after treatment between the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of FPG, 2h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, body mass, and BMI in the observation group were lower than those in the control group, while HDL-C was higher than that in the control group, with a statistically significant difference ($t=5.224, 7.315, 10.285, 10.986, 3.767, 5.337, 2.541, 2.465, 7.807, P<0.05$). After treatment, the levels of FINS, FCP, HOMA- β in the observation group were higher than those in the control group, and the HOMA-IR level is lower than that in the control group, with a statistically significant difference ($t=2.359, 4.677, 10.474, 2.949, P<0.05$). After treatment, the levels of serum FGF-21 and CA125 in the observation group were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($t=4.081, 3.142, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.297, P>0.05$). **Conclusion** Rapid-acting insulin combined with liralutide can regulate glucose and lipid metabolism in elderly patients with type 2 diabetes, enhance the function of islets of langerhans, and reduce body weight, and have definite efficacy and safe.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes in the elderly; Rapid-acting insulin; Liraglutide; Clinical effect

2型糖尿病属临床常见代谢性疾病,受各器官功能减退影响,老年患者伴发多种并发症风险较高,易对其生命安全造成严重影响^[1],既往临床研究表明,速效胰岛素强化降糖配合强化治疗后口服降糖药治疗,可良好控制血糖水平,同时抑制高糖毒性损伤胰岛细胞,进而促进胰岛功能修复,重塑第一时相,但仍有部分患者难以维持血糖长期达标^[2-3]。利拉鲁肽属人工合成胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂,具有良好血糖控制效果及安全性^[4]。为明确其用于胰岛素强化降糖后的序贯治疗效果,本研究首次将其应用于速效胰岛素强化降糖后,并从胰岛功能、血清因子表达等多方面综合分析其在老年2型糖尿病中的作用,进而为临床治疗方案的设定提供有效参考。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年9月阜南县人民医院102例老年2型糖尿病患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组各51例。两组基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。且研究征得医院伦理委员会审核批准,患者均知情本研究并签署同意书。见表1。

1.2 选例标准

1.2.1 诊断标准

符合2型糖尿病诊断标准^[5]:存在明显“三多

表1 两组一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

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

资料	观察组 (n=51)	对照组 (n=51)	t/ χ^2 值	P值
性别(男/女)	23/28	21/30	0.160	0.689
年龄(岁)	65.35 \pm 4.78	66.45 \pm 5.04	0.933	0.353
病程(年)	4.27 \pm 1.60	4.59 \pm 1.64	0.997	0.321
合并慢性疾病				
高血压	14(27.45)	18(35.29)	0.729	0.393
冠心病	7(13.73)	5(9.80)	0.378	0.539
高血压合并冠心病	14(27.45)	12(23.53)	0.206	0.650
呼吸系统疾病	3(5.88)	5(9.80)	0.136	0.713
口服降糖药情况				
二甲双胍+磺脲类	27(52.94)	25(49.02)		
二甲双胍+ α -糖苷酶抑制剂	11(21.57)	10(19.61)	0.438	0.932
二甲双胍+噻唑烷二酮类	8(15.69)	10(19.61)		
磺脲类+ α -糖苷酶抑制剂	5(9.80)	6(11.76)		

一少”症状,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,禁食8h测得空腹静脉血糖 ≥ 7.0 mmol/L,糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 6.5\%$ 。

纳入标准:①符合上述诊断标准;②年龄60~75岁;③经2种口服降糖药最大耐受剂量治疗3个月后,血糖控制不佳;无严重糖尿病并发症;④甲状腺功能正常;⑤无胰岛素用药史;⑥依从性良好,可有效配合临床治疗及检查。排除标准:①初诊2型糖尿病;②其他类型糖尿病及代谢性疾病;③合并其他内分泌系统疾病;④肝、肾严重原发性疾病;⑤血液、免疫系统疾病;⑥精神类疾病;⑦恶性肿瘤;⑧对本研究所用药物存在使用禁忌证;⑨近3个月内使用过影响糖代谢的相关药物;⑩妇科肿

瘤、子宫内膜异位症及有子宫手术史者。

1.3 方法

入院后予以规范化健康教育,讲解2型糖尿病知识及治疗原则,制定科学饮食及规律性运动计划。治疗期间,通过电话和微信与患者保持联系,以及时给予患者用药指导和相关问题答疑。

1.3.1 对照组

予以赖脯胰岛素注射液(礼来苏州制药有限公司,批准文号J20140152)强化降糖治疗:在将要进餐前皮下注射,初始剂量为(0.4~0.6)U/kg,后根据血糖水平实施调整,治疗时间6~10 d,直至空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)控制在(4.4~7.0)mmol/L,非空腹血糖 \leq 10.0 mmol/L。并于强化治疗后根据老年患者特点、病程、血糖特点、并发症等情况给予口服降糖药进行后续治疗。

1.3.2 观察组

在对照组治疗基础上,于强化治疗后加用利拉鲁肽[诺和诺德(中国)制药有限公司,批准文号J20110026]治疗,于早餐前皮下注射,初始剂量为0.6 mg/d,1周后增至1.2 mg/d。两组均治疗3个月。

1.4 观察指标

对所有患者治疗前、治疗结束后的下述指标进行评价:

1.4.1 血糖控制情况

采集晨起空腹、餐后2 h指尖血,采用全自动血糖仪(德国罗氏)以葡萄糖氧化酶法测定FPG、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2h PG)水平;并采集晨起空腹静脉血约8 mL,常规离心(转速3 500 r/min,半径为10 cm,时间10 min)取血清,分为4份,其中1份采用高压液相色谱仪(法国Sebia, HYDRA-SYS)以高效液相色谱(High performance liquid chromatography, HPLC)法测定HbA1c水平。

1.4.2 血脂控制情况

取1份血清,采用全自动生化分析仪(美国德灵, RxL2Max型)以直接法-过氧化氢酶清除法测

定总胆固醇(Total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。

1.4.3 体质量控制情况

在治疗前后分别在患者空腹状态下,以标准体重秤测量身高及体质量,计算体质量指数(Body mass index, BMI)。

1.4.4 空腹胰岛素(Fasting insulin, FIns)、空腹C肽(Fasting C-peptide, FCP)及胰岛功能

取1份血清,采用化学发光分析仪(罗氏, E170)以电化学发光法测定FIns、FCP,并计算胰岛素抵抗指数(Homa - insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(Homa islet beta cell function index, HOMA- β),其中HOMA-IR=FPG \times FIns/22.5, HOMA- β =20 \times FIns/(FPG-3.5)。

1.4.5 血清因子水平

取1份血清,采用全自动生化分析仪以酶联免疫吸附法测定成纤维细胞生长因子-21(Fibroblast growth factor 21, FGF-21)、糖类抗原125(Carbohydrate antigen 125, CA125)水平。(6)治疗期间不良反应情况。

1.5 统计学处理

通过SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖水平比较

治疗后两组FPG、2h PG、HbA1c水平均较治疗前降低,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)		2 h PG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	9.12 \pm 1.14	5.56 \pm 1.16 ^a	12.17 \pm 2.27	6.87 \pm 1.31 ^a	9.51 \pm 0.94	6.04 \pm 0.72 ^a
对照组	51	8.98 \pm 1.09	6.84 \pm 1.31 ^a	11.96 \pm 2.41	8.91 \pm 1.50 ^a	9.62 \pm 1.03	7.59 \pm 0.80 ^a
t 值		0.634	5.224	0.453	7.315	0.563	10.285
P 值		0.528	<0.001	0.652	<0.001	0.575	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组血脂水平比较

治疗后两组 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前降低,观察组低于对照组, HDL-C 较治疗前升高,观察组高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
Table 3 comparison of blood lipid levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

时间	组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
治疗前	观察组	51	5.15±1.04	3.26±0.85	3.31±0.99	0.90±0.09
	对照组	51	5.10±1.06	3.21±0.90	3.29±0.95	0.89±0.06
	t 值		0.241	0.288	0.104	0.660
	P 值		0.811	0.774	0.917	0.511
治疗后	观察组	51	3.24±0.70 ^a	1.85±0.51 ^a	1.97±0.51 ^a	1.44±0.15 ^a
	对照组	51	4.60±0.54 ^a	2.29±0.66 ^a	2.57±0.62 ^a	1.23±0.12 ^a
	t 值		10.986	3.767	5.337	7.807
	P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组体质量比较

观察组治疗后体质量、BMI 明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组体质量比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of body mass between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(kg)		BMI(kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	89.62±12.41	83.14±4.32 ^a	29.05±1.87	27.44±1.04 ^a
对照组	51	88.97±11.94	86.14±7.24	28.74±2.02	28.09±1.57
	t 值	0.270	2.541	0.804	2.465
	P 值	0.788	0.013	0.423	0.015

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组空腹胰岛素、C肽及胰岛功能比较

治疗后两组 FINS、FCP、HOMA-β 水平较治疗前升高,观察组高于对照组, HOMA-IR 水平较治疗前降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组血清 FGF-21、CA125 水平比较

治疗后两组血清 FGF-21、CA125 水平较治疗前降低,观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 7。

3 讨论

2 型糖尿病是导致老年人群出现动脉粥样硬

表 5 两组空腹胰岛素、C肽及胰岛功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of fasting insulin, C-peptide, and islet function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	FINS (μIU/mL)	FCP (mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β (%)
治疗前	观察组	51	10.75±3.67	0.72±0.14	4.48±1.46	37.41±10.25
	对照组	51	11.10±4.12	0.74±0.12	4.52±1.50	38.94±12.37
	t 值		0.453	0.775	0.137	0.680
	P 值		0.652	0.440	0.892	0.498
治疗后	观察组	51	16.63±6.52 ^a	1.28±0.30 ^a	1.47±0.74 ^a	79.82±9.06 ^a
	对照组	51	13.84±5.37 ^a	1.02±0.26 ^a	1.92±0.80 ^a	60.17±9.87 ^a
	t 值		2.359	4.677	2.949	10.474
	P 值		0.020	<0.001	0.004	<0.001

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 6 两组血清 FGF-21、CA125 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum FGF-21 and CA125 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF-21(μg/L)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	320.14±57.26	226.74±42.16 ^a	29.83±10.71	15.24±9.81 ^a
对照组	51	325.46±60.12	264.17±50.13 ^a	30.54±11.22	21.44±10.12 ^a
	t 值	0.458	4.081	0.327	3.142
	P 值	0.648	<0.001	0.744	0.002

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 7 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

Table 7 Comparison of adverse reaction rates between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	恶心、呕吐	头晕	低血糖	总发生率
观察组	51	4(7.84)	2(3.92)	3(5.88)	9(17.65)
对照组	51	2(3.92)	1(1.96)	4(7.84)	7(13.73)
	χ ² 值				0.297
	P 值				0.586

化性心脑血管疾病的独立危险因素之一^[6],主要与患者自身胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足等有关,在健康饮食、合理运动等干预基础上积极予以血糖控制治疗是维护患者生命安全的关键^[7-8]。

口服降糖药物是临床治疗 2 型糖尿病首选方式,但部分患者经规范化治疗后血糖仍无法控制至理想水平。近年来临床研究发现,“去分化”的胰岛 β 细胞经强化治疗后可出现“再分化”,进而使其功能恢复^[9-11],因此对于常规 2 种或 2 种以上口服降糖药降糖效果不佳的患者,临床多启用速效胰岛素强化治疗,可有效控制血糖水平,抑制高糖毒性,进而一定程度恢复胰岛 β 细胞功能,改善机体糖脂代谢紊乱状态,延缓相关并发症进程^[12]。但接受胰岛素强化治疗的患者血糖常出现较大波动,更易导致活性氧、氮自由基形成,增加 β

细胞氧化应激损伤及凋亡风险^[13]。GLP-1属肠源性激素,与其受体结合后可对胰岛素分泌产生刺激作用,抑制胰高血糖素分泌,进而发挥良好降血糖作用,同时减轻胃肠排空作用,减少食物摄取。利拉鲁肽属人工合成GLP-1类似物,可在保留其天然功效的同时避免被二肽基肽酶降解,进而有效延长药物半衰期,发挥更为高效的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用,是目前临床研究的重点药物^[14-15]。本研究结果说明速效胰岛素强化降糖后联合利拉鲁肽治疗老年2型糖尿病临床效果显著,可有效调节糖脂代谢,促进患者体质量减轻,且安全性良好。

本研究结果还显示,与对照组比较,观察组治疗方案在调节FINS、FCP、HOMA-IR、HOMA- β 水平方面存在明显优势,原因在于,利拉鲁肽可促进胰岛素的生物合成和分泌可保护胰岛 β 细胞,增加胰岛 β 细胞的数量,在保护胰岛功能的同时,可促进胰岛素的生物合成和分泌,减轻机体胰岛素抵抗^[16]。且观察组患者治疗后血清FGF-21、CA125水平明显低于对照组($P < 0.05$),由此可见,速效胰岛素强化降糖后联合利拉鲁肽治疗可使机体糖脂代谢逐渐趋于平稳、正常水平,下调血清相关因子表达,对肝脏等器官发挥有效保护作用,从而缓解2型糖尿病病情进展。

综上所述,速效胰岛素强化降糖后联合利拉鲁肽治疗在降糖、调脂、降低体质量、提高胰岛功能、调控血清相关因子表达等方面均有良好作用,且不影响治疗安全性,整体效果显著,是治疗老年2型糖尿病患者的可靠方案。

参考文献

- Bertram S, Brixius K, Brinkmann C. Exercise for the diabetic brain: how physical training may help prevent dementia and Alzheimer's disease in T2DM patients [J]. *Endocrine*, 2016, 53(2):350-363.
- 陆德川, 缪从庆, 杜鹏, 等. C肽在血糖控制不佳的中长病程2型糖尿病患者胰岛素强化治疗后续降糖方案选择中的应用[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(5):335-338.
- 孙艳, 代丹娇, 陈智伟, 等. 短期胰岛素强化治疗对新诊断2型糖尿病患者 α 细胞功能的影响[J]. *河北医药*, 2021, 43(13):1980-1982, 1986.
- 张星, 魏琦, 温维琴, 等. 利拉鲁肽对2型糖尿病合并肥胖患者血清趋化素和胰岛素抵抗的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(6):800-802.
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2):88-98.
- 王平, 单忠艳, 姜雅秋. 217例2型糖尿病住院患者血糖波动的影响因素[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(3):244-247.
- Jones B. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *Ann Clin Biochem*, 2016, 53(6):712.
- 杜金红, 王中正, 郭亚娜. 尿酸和胰岛功能与2型糖尿病患者血液流变学相关性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(3):300-304.
- Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1801-1802.
- 任丽君, 高彬. 厄贝沙坦联合氨氯地平对2型糖尿病并高血压患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(1):111-113.
- 王晓光, 张薇, 任珍, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(5):768-770.
- 杨明明, 程霖, 许冰, 等. 短期胰岛素强化治疗对2型糖尿病患者外周血MCP-1和NF- κ B表达的影响[J]. *海南医学*, 2017, 28(2):242-245.
- 赵晋明. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床效果分析[J]. *山西医药杂志*, 2017, 46(5):570-572.
- 王静. 利拉鲁肽联合盐酸二甲双胍片治疗2型糖尿病的临床疗效及安全观察[J]. *中南药学*, 2017, 15(9):1321-1323.
- 孙志纯, 洪真真, 卓雅芬, 等. 利拉鲁肽联合甘精胰岛素与基础-餐时胰岛素强化治疗对新诊断2型糖尿病的疗效及安全性比较[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1):60-65.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis [J]. *J clin endocrinol Metab*, 2007, 92(6):2017-2029.
- Afzal S, Nordestgaard BG. Low vitamin D and hypertension: a causal association? [J]. *Lanc Diab Endocrinol*, 2014, 2(9):682-684.
- 殷晋华. 中老年高血压人群中血脂尿酸水平的相关性及其检验研究[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(11):1902-1903.
- Ramirez Agustin J, Christen Alejandra Ines, Sanchez Ramiro A. Serum Uric Acid Elevation Is Associated To Arterial Stiffness In Hypertensive Patients With Metabolic Disturbances. [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2018, 14(2):154-160.
- 程宝香, 曹雷. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白表达特点及临床意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(6):94-97.
- 田新潇, 周白丽. 不同民族高血压病人血清维生素D、Hcy、hs-CRP含量与高血压的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(3):467-471.

(上接第1369页)

北京某三甲医院男性人乳头瘤病毒感染状况分析

王道靖¹ 朱浩妍² 邓国雄² 姜永玮² 赵美美² 孔晓牧² 刘怡² 高芑² 曹永彤²
马亮^{2*}

[摘要] **目的** 分析北京中日友好医院男性就诊患者中人乳头瘤病毒(HPV)基因型感染状况,为该地区男性 HPV 感染人群研究提供数据支持。**方法** 采用荧光 PCR 技术,对 2021 年 10 月至 2022 年 10 月在北京某三甲医院皮肤与性病科门诊就诊的 1 415 例男性患者分泌物标本进行 16 种 HPV 亚型检测。**结果** 1 415 例受检者中 HPV 感染率为 40.0%(566/1 415),高危型感染为主,占 76.7%,检出率前 5 位依次为 HPV 52 (20.49%)、HPV 16 (16.08%)、HPV 56 (11.66%)、HPV 58 (11.31%) 以及 HPV 66 (10.42%),且大多为多重感染。低危型 HPV 6+11 (41.87%) 以单一感染为主。患病高峰年龄段为 25~35 岁和 36~45 岁,阳性率分别为 48.94% (277/566) 和 26.33% (149/566)。此外男性感染者的临床症状主要是病毒性疣 (58.3%) 和皮疹 (28.45%),以 HPV 6+11、52、16 和 56 型感染为主。**结论** 北京地区男性感染 HPV 年龄主要集中在 25~45 岁,以单纯高危型感染多见,基因分型以 6+11 低危型和 52、16 高危型为主;临床症状以病毒性疣和皮疹较常见。

[关键词] 男性;人乳头状瘤病毒;多重感染;单一感染

Analysis on the status of human papillomavirus infection in males in a Class A tertiary hospital in Beijing

WANG Daojing¹, ZHU Haoyan², DENG Guoxiong², JIANG Yongwei², ZHAO Meimei², KONG Xiaomu², LIU Yi², GAO Peng², CAO Yongtong², MA Liang^{2*}

(1. Clinacal Laboratory of Ulanqab Maternal and Ulanqab, Inner Mongolia, China, 012000; 2. Clinical Laboratory of China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, 100029)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the human papillomavirus (HPV) genotype infection status among male patients in Beijing China-Japan Friendship Hospital, and to provide data support for the study of male HPV-infected population in this area. **Methods** Fluorescent PCR technology was used to detect 16 HPV subtypes in the secretion samples of 1 415 male patients who visited the Dermatology and Venereology Department of a tertiary hospital in Beijing from October 2021 to October 2022. **Results** Among the 1 415 subjects, the HPV infection rate was 40.0% (566/1 415), and the high-risk type infection was the main type, accounting for 76.7%. The top 5 detection rates were HPV 52 (20.49%), HPV 16 (16.08%), HPV 56 (11.66%), HPV 58 (11.31%) and HPV 66 (10.42%), and most of them were multiple infections. Low-risk HPV 6+11 (41.87%) was mainly a single infection. The peak prevalence ages were 25-35 years old and 36-45 years old, and the positive rates were 48.94% (277/566) and 26.33% (149/566) respectively. In addition, the clinical symptoms of HPV-infected male patients were mainly viral warts (58.3%) and rashes (28.45%), mainly infected by HPV 6+11, 52, 16 and 56. **Conclusion** The age of male HPV infection in Beijing area is mainly concentrated in 25 to 45 years old, and the simple high-risk type infection is more common, and the

基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助,中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助(ZRJY2021-GG03);北京临床重点专科项目(2020年度)

作者单位:1. 乌兰察布市妇幼保健院检验科,内蒙古,乌兰察布 012000

2. 中日友好医院检验科,北京 100029

*通信作者:马亮, E-mail: liangma321@163.com

genotype is mainly 6+11 low-risk type and 52, 16 high risk type. The clinical symptoms are more common with viral warts and rashes.

[KEY WORDS] Male; Human papilloma virus; Multiple infections; Single infection

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一类嗜上皮细胞性双股环状DNA病毒,分子大小约8 000 bp,目前发现有200多种基因亚型^[1]。HPV的主要传播途径为性传播,临床上根据与肿瘤发生的危险性高低分为两大类,低危亚型HPV(Low-risk HPV)与生殖道、肛周尖锐湿疣等良性病变相关,高危亚型HPV(High-risk HPV)常与宫颈癌、阴道癌、肛门癌、阴茎癌等病密切相关^[2-3]。截至目前已明确女性高危亚型感染是几乎所有宫颈癌及其前体病变(宫颈上皮内瘤变)发生的必要因素^[4]。研究发现,男性HPV感染者在女性HPV感染中承担着“毒载体”作用,据报道中国男性HPV感染率达10.5%^[5],高于女性,且持续感染时间长,自身病毒清除较慢,可增加女性伴侣发展为宫颈高级别病变乃至宫颈癌的风险^[6]。本研究应用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)与Taqman探针相结合,对该地区男性初次行外生殖器HPV检测患者进行分型检测并结合临床数据分析,为本地区男性HPV感染流行病学调查、临床防治、早期筛查和HPV疫苗接种提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2021年10月至2022年10月在北京中日友好医院皮肤科与性病科门诊行外生殖器HPV检测的所有男性患者标本作为研究对象,共有1 415例。患者平均年龄(35.45±10.29)岁,所有待检样本均使用一次性细胞采集器采集样本,采集男性患者尿道口、冠状沟及肛周的组织脱落细胞或分泌物,采集的标本立即放入专用采集管中,冷藏保存并送往本院实验室进行HPV检测。本研究为回顾性分析,故豁免知情同意,本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 主要试剂和设备

高危亚型人乳头瘤病毒(HR-HPV)分型核酸测定试剂盒(荧光PCR法)和低危亚型人乳头瘤病毒(LR-HPV)6+11型核酸测定试剂盒(荧光PCR法)以及核酸提取试剂盒均购自上海之江生物科

技股份有限公司。仪器Autrax N10054全自动核酸提取工作站购自上海之江生物科技股份有限公司,SLAN-96S全自动医用PCR分析系统购自上海宏石医疗科技有限公司。

1.3 HPV分型检测

检验原理应用实时荧光PCR技术,分别针对高危亚型HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、66、82)15种型别和低危亚型LR-HPV 6+11型保守区域设计特异性引物和探针,通过PCR变性、退火、延伸,将样本中的病毒核酸特异性扩增,荧光素标记的探针发出的光信号被PCR仪采集,在仪器上呈现出扩增曲线,通过对扩增曲线以及Ct值的判断,实现检测目的。所有操作和判读过程严格按照检测试剂盒产品说明书进行。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。采用Excel软件进行数据整理。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 不同年龄段与感染类型分布情况

1 415例男性HPV研究样本中HPV DNA阳性感染者566例,阴性849例,总体阳性感染率为40.0%(566/1 415)。566例男性HPV DNA阳性感染者主要集中于25~35岁年龄段和36~45岁年龄段,占比分别为48.94%(277/566)和26.33%(149/566)。各年龄段内HPV DNA阳性检出率以 ≤ 24 岁年龄段最高,高于总体感染率,不同年龄段之间HPV阳性率差异无统计学意义($\chi^2=2.668, P>0.05$)。

566例男性HPV DNA阳性感染者中,感染类型以单纯高危亚型感染为主,高低危混合感染比例最少,HPV高危亚型感染占比高达76.7%(单纯高危亚型感染占比+高低危混合亚型感染占比)。各年龄段均以单纯高危亚型感染为主,其中36~45岁感染占比最高,不同年龄段之间感染类型差异无统计学意义($\chi^2=10.97, P>0.05$)。见表1。

2.2 HPV阳性样本感染分布情况

HR-HPV各型别的多重感染均高于单一感染,试剂盒包含的15种基因亚型均被检出,前5位依次为:

表1 各年龄段的HPV感染类型分布情况 [n(%)]

Table 1 The distribution of HPV infection types about different age groups [n(%)]

年龄段(岁)	n	HPV 阳性	单纯低危亚型感染	单纯高危亚型感染	高低危混合感染
≤24	118	54(45.8)	16(29.6)	23(42.6)	15(27.8)
25~35	715	277(38.7)	64(23.1)	158(57.0)	55(19.9)
36~45	378	149(39.4)	29(19.5)	98(65.8)	22(14.8)
46~55	119	49(41.2)	14(28.6)	27(55.1)	8(16.3)
≥56	85	37(43.5)	9(24.3)	23(62.2)	5(13.5)
合计	1 415	566(40.0)	132(23.3)	329(58.1)	105(18.6)

HPV52亚型、HPV16亚型、HPV56亚型、HPV58亚型(11.31%)及HPV66亚型。LR-HPV试剂盒检测HPV 6+11型别,其中阳性检出237例,占总阳性样本的41.87%,单一感染比多重感染更常见。见表2。

表2 HPV感染的亚型分布 [n(%)]

Table 2 The prevalent subtypes of HPV infection [n(%)]

HPV亚型	检出	单一感染	多重感染
HR-HPV 16	91(16.08)	39(6.89)	52(9.19)
18	38(6.71)	10(1.77)	28(4.95)
31	32(5.65)	3(0.53)	29(5.12)
33	12(2.12)	2(0.35)	10(1.77)
35	22(3.89)	3(0.53)	19(3.36)
39	35(6.18)	10(1.77)	25(4.42)
45	10(1.77)	4(0.71)	6(1.06)
51	54(9.54)	15(2.65)	39(6.89)
52	116(20.49)	53(9.36)	63(11.13)
56	66(11.66)	24(4.24)	42(7.42)
58	64(11.31)	15(2.65)	49(8.66)
59	49(8.66)	11(1.94)	38(6.71)
68	25(4.42)	7(1.24)	18(3.18)
66	59(10.42)	18(3.18)	41(7.24)
82	15(2.65)	2(0.35)	13(2.30)
LR-HPV 6+11	237(41.87)	132(23.32)	105(18.55)

注:存在多重感染的情况,标本可被多次计数。

2.3 HPV阳性样本临床症状分析

所收集男性样本根据不同的临床症状大致分为五组,以病毒疣与皮疹为主,两者分别占总样本数的42.27%(598/1 415)和37.03%(524/1 415),其余为包皮阴茎头炎、无症状/体检和尿路感染,不同

临床症状之间阳性率差异有统计学意义($\chi^2=101.828, P<0.001$)。其中病毒疣以低危亚型HPV6+11感染占多数,皮疹以高危亚型HPV52感染为主,其余均以高危亚型感染为主,不同临床症状之间感染类型差异有统计学意义($\chi^2=108.085, P<0.001$)。见表3。

3 讨论

HPV是最常见的性传播性病毒之一,高致癌风险的HPV持续感染可促进肿瘤的发生发展。目前对女性来说,由于系统的筛查和疫苗的预防接种,宫颈癌的发病率呈下降趋势^[7]。然而,男性人群缺乏有效的筛查系统,且男性HPV疫苗的接种率远低于女性。目前我国男性人群中无症状携带者的数量日益上升,是女性人群HPV阳性率居高不下的原因之一。

本研究该地区男性患者HPV感染阳性率为40.0%,与温州地区男性患者HPV感染阳性率(40.59%)^[8]相近,而低于杭州地区男性患者HPV阳性检出率68.02%^[9]和北京东南地区男性HPV感染阳性率(64.3%)^[10],高于广州地区男性HPV感染阳性率30.57%^[11]。其中,低危亚型6+11型占比高,为23.32%,流行基因型与文献报道基本一致,但高危亚型的流行基因型存在区域差异^[8-10]。对比不同地区的报道发现,本研究数据显示最常感染的高危亚型中56型和66型有呈逐渐上升的趋势,感染率分别为11.66%和10.42%,均高于九价疫苗范围

表3 不同临床症状HPV感染特点 [n(%)]

Table 3 The different clinical symptoms of HPV infection [n(%)]

临床症状	n	阳性	组内感染率	低危亚型	高危亚型	高低危混合亚型	主要基因型排序
病毒疣	598	330(58.30 ^a)	55.18	104(17.36)	133(22.20)	93(15.53)	6+11、52、16、56
皮疹	524	161(28.45 ^a)	30.73	23(4.38)	132(25.14)	6(1.14)	52、6+11、16、56
包皮阴茎头炎	148	41(7.24 ^a)	27.70	2(1.35)	35(23.65)	4(2.70)	16、51、56
无症状/体检	103	24(4.24 ^a)	23.30	2(1.94)	20(19.42)	2(1.94)	16、58、59
尿路感染	42	10(1.77 ^a)	23.81	1(2.38)	9(21.43)	0(0.00)	51、52

注:a代表占总体阳性标本的感染率。

内女性感染比例较高的18亚型感染率(6.71%),这提示男女性在HPV感染状态、机体免疫系统等方面可能存在差异,同时有研究证明HPV感染在我国具有民族差异性^[12]。目前在美国、英国、澳大利亚和韩国等多个国家已将男性HPV疫苗接种纳入免疫规划^[13],我国二价、四价及九价HPV疫苗均已上市,但尚未获批适用于男性^[14]。

本研究结果显示,年龄因素在HPV感染及检测中发挥着一定的作用。本研究结果显示,虽然不同年龄段HPV的感染差异无统计学意义,但不同年龄段检测例数上存在差距,25~45岁的HPV感染人数最多,这与国内其他报道一致^[8,10-11],且25~35岁阳性感染者比例达到48.93%,高于钟文英、魏洁等^[9,11]报道。在≤24岁年龄段和≥56岁年龄段虽然病例数量少可能导致检出率偏高,但这两个年龄段仍然值得关注,导致青年男性人群的感染率偏高的原因可能是性活跃、接触性伴多以及有过非婚性接触史等,而老年人群呈上升趋势可能与某些老年人免疫力下降以及性行为混乱有关。应加强对青少年和老年人的HPV知识普及,使他们树立正确的性观念,提高免疫屏障,达到预防HPV感染的目的。

根据研究发现,HPV感染的主要临床表现为病毒疣和皮疹,这与文献^[15]报道基本一致,除HPV 6+11亚型外,还与HPV 52亚型密切相关。无症状/体检组中约有4.2%男性为无症状感染者,以HPV16型单纯高危型为主。这可能与低危型HPV感染会引起尖锐湿疣等疾病,感染倾向于表现出明显可见的临床症状,而症状不明显或隐性携带者却以高危型为主,故而大部分患者未出现不适症状,多以体检为目的来医院就诊。本研究中鲜有致恶性病变的诊断,但已有研究指出HPV感染与男性不育、生殖器官肿瘤与口咽部鳞癌等恶性肿瘤疾病的发生有关^[8]。

综上所述,研究对象的区域、人群不同,各地区的卫生状况和生活习惯参差不齐,以及宿主的免疫状态差异等,都可能使得HPV感染呈现不同的情况。北京是中国人口相对密集的城市,探索适合北京地区男性HPV感染的预防方法和接种疫苗型别,从而可以更大限度地降低宫颈癌的发生与发展。本研究是回顾性研究,男性配偶感染情

况和免疫细胞功能等资料未纳入研究范围,存在一定局限性。

参考文献

- [1] Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases [J]. *Vaccine*, 2013, 31 (Suppl 7): H1-H31.
- [2] 张永乐, 施新萍, 魏建波, 等. 男性人乳头瘤病毒感染及基因型的分布分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(7): 666-668.
- [3] 许生祥. 杭州地区男性人乳头瘤病毒感染特征分析 [J]. *医学信息*, 2020, 33(5): 1137-1139.
- [4] Lieblong BJ, Montgomery BEE, SU LJ, et al. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: A literature review [J]. *Health Sci Rep*, 2019, 2(5): e1118.
- [5] Wei FX, Yin K, Wu X, et al. Human papillomavirus prevalence and associated factors in women and men in south China: a population-based study [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(1): 1-8.
- [6] 罗新. 人乳头瘤病毒感染“男女性伴同防同治”势在必行 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021, 13(8): 10-11.
- [7] Scudellari M. HPV: Sex, cancer and a virus [J]. *Nature*, 2013, 503(7476): 330-332.
- [8] 吴锐浩, 周星星, 周武. 温州地区门诊男性就诊者人乳头瘤病毒基因亚型别分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(11): 1053-1055.
- [9] 钟文英, 狄春红, 王小波, 等. 1 038例男性人群人乳头瘤病毒感染状况分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(6): 570-573.
- [10] 张新鹏, 孔令红, 韩冬, 等. 北京东南地区776例男性外生殖器人乳头瘤病毒感染的基因分型与年龄分布特点分析 [J]. *中国性科学*, 2022, 31(5): 34-37.
- [11] 魏洁, 刘伟金, 黄思聪, 等. 229例男性患者人乳头瘤病毒感染基因亚型分析 [J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(3): 339-341.
- [12] 徐文波, 向秀华, 冯磊, 等. 人乳头瘤病毒感染的民族分布特点与宫颈病变的分析研究 [J]. *中国医学装备*, 2018, 15(7): 104-107.
- [13] World Health Organization. Immunization coverage [EB/OL]. (2020-07-15) [2022-03-20]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
- [14] Rashid S, Labani S, Das BC. Knowledge, awareness and attitude on HPV, HPV vaccine and cervical cancer among the college students in India [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(11) [2022-03-20]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166713>.
- [15] 宛传丹, 赵一琳, 蒋廷旺, 等. 性病门诊男性人群人乳头瘤病毒基因型与临床诊断相关性分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(8): 719-723.

肺炎支原体抗体效价对 MPP 的诊断价值及与气道炎症反应的关系

王赞¹ 罗智花² 刘洪³

[摘要] 目的 探究 ROC 曲线评价肺炎支原体(MP)抗体效价对肺炎支原体肺炎(MPP)患儿的诊断价值及其对气道炎症反应的影响。方法 选取阜阳市阜南县中医院2020年1月至2022年8月疑似MP感染患儿272例作为研究对象,根据呼吸道多病原核酸检测结果确诊为MPP患儿(168例)与非MPP患儿(104例)。采用颗粒凝集法检测血清MP抗体效价,受试者工作特征(ROC)曲线评价MP抗体效价对MPP的诊断价值,对比不同MP抗体效价患儿气道炎症反应指标[嗜酸粒细胞(EOS)、白三烯B4(LTB4)、白介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)]水平,分析气道炎症反应指标与MP抗体效价相关性,并进行多元线性回归分析。结果 以咽拭子检测结果为金标准,确诊168例阳性。外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP水平:MP抗体效价<1:160<1:160<1:320<1:640 <+1:1280,差异有统计学意义($F=80.241, 97.513, 90.028, 87.502, 80.325, P<0.05$);外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP水平与MP抗体效价呈正相关($r=0.735, 0.578, 0.494, 0.399, 0.424, P<0.05$);多元线性回归模型控制发热时间、病情程度、X线影像特点等混杂因素后,外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP仍与MP抗体效价显著相关($P<0.05$)。结论 MP抗体效价与MPP患儿气道炎症反应关系密切,对疑似MP感染患儿进行MP抗体效价检测可提高诊断率,便于指导临床早期治疗。

[关键词] ROC曲线;肺炎支原体;患儿;抗体效价;嗜酸粒细胞;白介素-18

Diagnostic value of Mycoplasma pneumoniae antibody titer in MPP and its relationship with airway inflammation

WANG Zan¹, LUO Zhihua², LIU Hong^{3*}

(1. Department of Pediatrics, Funan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuyang, Anhui, China, 236300; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230022; 3. Department of Pediatrics, Fuyang Women and Children's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the ROC curve to evaluate the diagnostic value of Mycoplasma pneumoniae (MP) antibody titer in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) and its influence on airway inflammation. **Methods** From January 2020 to August 2022 in Funan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, a total of 272 children with suspected MP infection were selected as the research object. According to the results of multiple pathogenic nucleic acid testing in the respiratory tract, children diagnosed with MPP (168 cases) and non-MPP (104 cases) The particle agglutination method was used to detect the serum MP antibody titer, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of MP antibody titer for MPP. The levels of airway inflammation indicators [eosinophils

基金项目:安徽省阜阳市自筹经费科技计划项目(FK202071112)

作者单位:1.安徽省阜阳市阜南县中医院儿科,安徽,阜阳236300

2.安徽医科大学第一附属医院儿科,安徽,合肥230022

3.阜阳市妇女儿童医院儿科,安徽,阜阳236000

*通信作者:刘洪, E-mail:13505585913@163.com

(EOS), leukotriene B4 (LTB4), interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)] in children with different MP antibody titers were compared. The correlation between airway inflammation response indicators and MP antibody titer was analyzed, and multiple linear regression analysis was performed. **Results** 168 positives were confirmed using pharyngeal swab results as the gold standard. Peripheral blood EOS, LTB4, IL-18, TNF- α , CRP levels: MP antibody titer <1:160 <1:160 <1:320 <1:640 <+1:1280, the difference was statistically significant ($F=80.241, 97.513, 90.028, 87.502, 80.325, P<0.05$). The levels of EOS, LTB4, IL-18, TNF- α , CRP in peripheral blood were positively correlated with MP antibody titers ($r=0.735, 0.578, 0.494, 0.399, 0.424, P<0.05$). After controlling confounding factors such as fever time, disease severity, and X-ray image characteristics in the multiple linear regression model, peripheral blood EOS, LTB4, IL-18, TNF- α , and CRP levels were still significantly correlated with MP antibody titers ($P<0.05$). **Conclusion** The MP antibody titer is closely related to the airway inflammation in children with MPP. Detection of MP antibody titer in children with suspected MP infection can improve the diagnostic rate and facilitate early clinical treatment.

[KEY WORDS] ROC curve; Mycoplasma pneumoniae; Children; Antibody titers; Eosinophils; Interleukin-18

肺炎支原体(Mycoplasma pneumoniae, MP)是儿童群体社区获得性肺炎(Community-acquired pneumonia, CAP)最常见致病菌之一。流行病学数据显示,近年MP感染呈显著升高趋势,全年有散发感染且呈现周期性流行特点,每间隔2~6年可在世界范围内发生流行,肺炎支原体肺炎(Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP)已成为人类健康的新威胁^[1]。MPP主要表现干咳、发热,随病情进展可诱发脑炎、心肌炎等,严重危害患儿生长发育及生命安全^[2]。目前临床诊断MPP常用手段有经典的培养法及血清学核酸检测法等,但存在耗时久或假阴性等不足^[3]。人体感染MP后可产生IgM-MP抗体,其检测特异性强、敏感度高,但目前国外研究报道,MP感染后IgM-MP抗体效价与病情间相关性尚存争议^[4]。本研究通过探究不同MP抗体效价的MPP患儿病情,旨在明确其与气道炎症反应的关系为临床完善诊治方案提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取阜阳市阜南县中医院2020年1月至2022年8月疑似MP感染患儿272例作为研究对象。纳入标准:经MP病原学^[5]诊断确诊;均伴不同程度干咳、发热症状;年龄1~14岁;患儿监护人知情本研究并签署同意书。排除标准:结核感染者;伴其他器质性疾病者;入组前已接受抗感染治疗者;存在免疫系统疾病者。

1.2 方法

1.2.1 呼吸道多病原核酸检测^[6]

采集收件患儿咽拭子样本,以实时荧光定量PCR检测方法进行呼吸道多病原核酸检测,病原包括呼吸道合胞病毒、MP、腺病毒、流感病毒(甲1甲3乙型流感)、肠道病毒、冠状病毒OC43/NL63、肺炎衣原体17种/型、副流感病毒(1型、2型、3型、4型)、博卡病毒、偏肺病毒、冠状病毒229E/HKU1鼻病毒。间隔48h再次采集样本检测,以复查结果为准,分为MPP患儿(168例)与非MPP患儿(104例)。

1.2.2 MP抗体效价检测

采用非抗凝真空管采集晨空腹肘静脉血2 mL,加温(37 $^{\circ}$ C)促凝,离心(半径8 cm,转速3 500 r/min,时间15 min)采集上层血清,采用上海科华生物工程股份有限公司颗粒凝集法检测试剂盒测MP抗体效价,结果以滴度形式表示。

1.2.3 气道炎症反应指标检测

另同法采集血清标本,分别采用天津中新科炬生物制药有限公司白三烯B4(Leukotriene B4, LTB4)、白介素-18(Interleukin-18, IL-18)酶联免疫试剂盒、上海信然实业有限公司肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)酶联免疫试剂盒、上海科华生物工程股份有限公司C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)酶联免疫试剂盒测LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP水平;另以抗凝真空管采集空腹肘静脉血2 mL,采用贝克曼库尔特Cytometer FLEX型流式细胞仪测嗜酸粒细胞(Eosinophils,

EOS)水平。操作均由资深检验科医师参考试剂盒及仪器说明书步骤规范完成。

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS 23.0 处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 描述,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,行 t 检验,多组间比较用 F 检验;变量间存在共线性采用 Pearson 相关系数模型分析相关性;变量间不存在线性关系采用 Logistic 回归分析模

型分析相互间关系;预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MP 抗体效价诊断结果

以呼吸道多病原核酸 48 h 复查检测结果确诊 168 例阳性。MP 抗体效价 1:20、1:40、1:80、1:160、1:320、1:640、1:1280 分别确诊 251、221、178、133、83、25、10 例阳性。见表 1。

表 1 MP 抗体效价诊断结果
Table 1 MP antibody titer diagnostic results

咽拭子检测	1:20		1:40		1:80		1:160		1:320		1:640		1:1280	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
+	168	0	161	7	145	23	127	41	81	87	45	123	30	138
-	83	21	60	44	33	71	6	98	2	102	0	84	0	84
总计	251	21	221	51	178	94	133	139	83	189	45	207	30	222

2.2 MP 抗体效价诊断价值

根据 MP 抗体效价诊断结果绘制 ROC 曲线,结果发现,1:160 时 MP 抗体效价诊断 MPP 的 AUC 值 0.849>1:80 的 AUC 值 0.773>1:320 的 AUC 值 0.731>1:40 的 AUC 值 0.691>1:20 的 AUC 值 0.601>1:640 的 AUC 值 0.574>1:1280 的 AUC 值 0.530。见表 2、图 1。

表 2 MP 抗体效价诊断价值
Table 2 Diagnostic value of MP antibody titer

MP 抗体效价	AUC	95% CI	Z 值	敏感度	特异度	P 值
1:20	0.601	0.540-0.660	5.105	1.0000	0.2019	<0.001
1:40	0.691	0.632-0.745	7.467	0.9583	0.4231	<0.001
1:80	0.773	0.718-0.821	10.295	0.8631	0.6827	<0.001
1:160	0.849	0.801-0.889	17.282	0.8819	0.9082	<0.001
1:320	0.731	0.675-0.783	11.300	0.4821	0.9808	<0.001
1:640	0.574	0.513-0.634	5.403	0.1556	1.0000	<0.001
1:1280	0.530	0.469-0.590	3.251	0.6670	1.0000	0.001

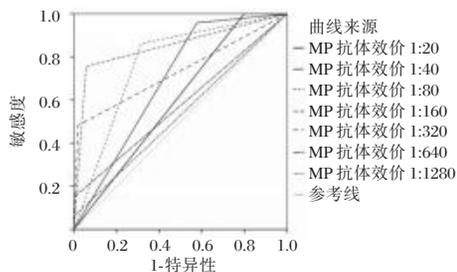


图 1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve

2.3 不同 MP 抗体效价患儿临床资料比较

不同 MP 抗体效价患儿年龄、性别相比,差异无统计学意义($P>0.05$);不同 MP 抗体效价患儿发热时间、病情程度、X 线影像特点相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同 MP 抗体效价患儿气道炎症反应指标水平比较

外周血 EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP 水平:MP 抗体效价 <1:160<1:160<1:320<1:640<1:1280,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 气道炎症反应指标与 MP 抗体效价相关性

Pearson 相关性分析,外周血 EOS ($r=0.735$)、LTB4 ($r=0.578$)、IL-18 ($r=0.494$)、TNF- α ($r=0.399$)、CRP ($r=0.424$) 与 MP 抗体效价呈正相关($P<0.05$)。

2.6 多元线性回归分析

将发热时间、病情程度、X 线影像特点等其他因素控制后,外周血 EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP 仍与 MP 抗体效价显著相关($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

MPP 是 MP 感染诱发的呼吸道疾病,儿童群体多发且临床表现、病情轻重不一,部分患儿病情进展迅速,可继发呼吸窘迫,严重者致死亡^[7-8]。MP 感染能及时被发现,早期诊断以有效指导治疗是改善预后,促进病情转归的关键环节。目前 MP 感染

表3 不同MP抗体效价患儿临床资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Comparison of clinical data of children with different MP antibody titers $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

临床资料	<1:160(n=41)	1:160(n=46)	1:320(n=56)	1:640(n=15)	1:1280(n=10)	F/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	5.74±1.26	5.38±1.34	5.49±1.19	5.32±1.30	5.56±1.37	0.548	0.701
性别							
男	23(56.10)	27(58.70)	32(69.57)	8(53.33)	6(60.00)	0.186	0.996
女	18(43.90)	19(41.30)	24(52.17)	7(46.67)	4(40.00)		
发热时间(d)	3.03±0.45	3.34±0.48	3.40±0.30	3.61±0.38	3.83±0.39	95.360	<0.001
病情程度							
轻度	19(46.34)	15(32.61)	10(21.74)	3(20.00)	1(10.00)	16.360	0.006
中度	13(31.71)	21(45.65)	25(54.35)	4(26.67)	1(10.00)		
重度	9(21.95)	10(21.74)	21(45.65)	8(53.33)	8(80.00)		
X线影像特点							
点片状阴影	28(68.29)	33(71.74)	36(78.26)	6(40.00)	3(30.00)	10.126	0.038
大片状阴影	13(31.71)	13(28.26)	20(43.48)	9(60.00)	7(70.00)		

表4 不同MP抗体效价患儿气道炎症反应指标水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of the levels of airway inflammatory response indicators in children with different MP antibody titers $(\bar{x} \pm s)$

MP抗体效价	n	EOS(%)	LTB4(ng/L)	IL-18(ng/mL)	TNF- α (ng/L)	CRP(mg/L)
<1:160	41	22.75±1.29	274.58±12.46	182.43±10.54	0.35±0.06	12.14±2.06
1:160	46	24.11±1.33	292.78±14.04	204.77±12.31	0.42±0.10	15.49±2.75
1:320	56	26.32±1.51	316.65±16.23	217.46±13.59	0.56±0.11	18.93±3.04
1:640	15	27.73±1.60	335.49±20.17	230.08±15.20	0.74±0.13	22.07±3.49
+1:1280	10	29.57±1.72	358.72±22.26	256.29±20.47	0.87±0.15	26.81±4.01
F值		80.241	97.513	90.028	87.502	80.325
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 多元线性回归分析

Table 5 Multiple Linear Regression Analysis

因变量	自变量	偏回归系数	标准误差	偏回归系数(标准化)	t值	P值
MP抗体效价	常量	7.451	0.926		7.174	<0.001
	EOS	0.713	0.029	0.782	9.052	<0.001
	LTB4	0.742	0.025	0.803	8.234	<0.001
	IL-18	0.705	0.031	0.751	8.079	<0.001
	TNF- α	0.663	0.037	0.714	7.083	<0.001
	CRP	0.649	0.040	0.736	7.611	<0.001

实验室诊断技术主要有分离及培养、PCR技术、血清学检查三大类,前两者存在耗时长、阳性率低或操作技术要求高等弊端,而MP感染可诱导宿主生成抗体,因此血清MP抗体检测可为辅助诊断MP感染提供新方向^[9]。

MP抗体效价检测已逐渐应用于临床,抗体效价值介于1:40~1:2560间,颗粒凝集法检测试剂盒说明书提示1:40滴度即为抗体阳性,但实际临床工作中发现颗粒凝集法检测MP抗体阳性率偏高,认为1:40滴度界值偏低,需提高至1:80或1:160^[10-11]。本研究发现,以1:160为cut-off值,检出阳性133例,阴性139例,其诊断MPP的AUC值0.849最高,所对应敏感度为88.19%,特异度为

90.82%,以1:160为cut-off值时诊断MP感染符合率更高,因此,建议在小儿MP抗体效价检测中应以1:160作为cut-off值。

此外,因不同MP感染患儿病情程度不同,要求临床能及时、准确评价患儿病情,以便差异化制定治疗方案避免过度治疗或治疗不足^[12-13]。MP抗体效价检测在MP感染病情评价中的价值如何尚存争议。本研究对比发现,不同MP抗体效价患儿发热时间、病情程度、X线影像特点对比有显著差异。张玲等^[14]报道显示,MPP患儿随病情加重,其MP抗体滴度升高。学者孟丽珺^[15]研究也表明,随MP抗体滴度升高,患儿更易出现肺外并发症。本研究中随MP抗体效价值升高,患儿表现发热持续时间延长,重度病情占比升高且表现肺部大片状阴影,此病理改变特征与上述研究中MP抗体滴度变化趋势一致。另外,气道炎症反应是评价MPP患儿病情特征的主要参考依据,随气道炎症反应发生发展可诱导相关细胞及细胞因子异常生成,表现外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP水平升高^[16-18]。本研究发现,随MP抗体效价增加外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP水平呈升高趋势,提示炎性相关细胞及细胞因子生成可能与MP

抗体效价有关。分析可能机制是:EOS是肺部感染主要炎症效应细胞,活化的EOS可通过释放阳离子蛋白、主碱性蛋白、LTB4等有害物质在肺部组织炎症损伤及临床症状发生中发挥关键作用;LTB4是参与呼吸道炎症及重塑过程的主要介质,其水平升高被认为是支气管哮喘发生的主要诱因之一^[19];MP感染可直接造成呼吸道上皮损害,引起气道高反应状态,同时能特异性诱导免疫球蛋白IgE生成并结合EOS、肥大细胞受体,而致敏的EOS、肥大细胞脱颗粒,释放TNF- α 、IL-18等炎性物质,继而诱发,加重肺组织炎症损伤^[20-21]。Pearson相关性分析发现,外周血EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP与MP抗体效价呈正相关,证实MP抗体效价可应用于评价MPP患儿气道炎症反应程度。但还有研究表明,MP抗体效价可能受MP感染时间等多种因素影响^[22]。本研究也发现,发热时间、病情程度、X线影像特点等均与MP抗体效价有关,为明确MP抗体效价在MPP患儿病情评价中的价值,进一步采用多元线性回归分析模型控制相关混杂因素后发现,血清EOS、LTB4、IL-18、TNF- α 、CRP仍与MP抗体效价显著相关,说明MP抗体效价与MPP患儿病情呈独立显著相关性,可作为临床评价MP感染及病情的辅助指标。

综上所述,MP抗体效价与MPP患儿气道炎症反应关系密切,对疑似MP感染患儿进行MP抗体效价检测可提高诊断率,便于指导临床早期治疗。

参考文献

- [1] Sarah S Long. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Primary Atypical Pneumonia: An Epidemic Caused by *Mycoplasma pneumoniae* [J]. *J Pediatr*, 2017, 186(1): 137.
- [2] 王军锋. 血清IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 检测结果对预防儿童肺炎支原体肺炎的临床意义[J]. *华南预防医学*, 2017, 43(1): 83-85.
- [3] 徐凤琴,张琪,毕良学. 支气管肺泡灌洗液肺炎支原体核酸联合血清特异性IgM检测对儿童肺炎支原体感染的诊断价值[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(1): 35-37.
- [4] Messous S, Trabelsi I, Grissa MH, et al. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* IgM and IgG antibodies in Tunisian patients presenting with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Med Mal Infect*, 2017, 47(2): 158-163.
- [5] 黄赛虎,孟祥营,张建平,等. 重症肺炎患儿肺泡灌洗液病原学分析及临床特点[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(4): 262-266.
- [6] 陈春枝,蔡伟,王菊光,等. 北京市海淀区某小学肺炎支原体肺炎暴发疫情调查分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2020, 36(1): 10-14.
- [7] Wijesooriya LI, Kok T, Perera J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* DNA detection and specific antibody class response in patients from two tertiary care hospitals in tropical Sri Lanka [J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(9): 1232-1242.
- [8] 余丽丽,赵德育. 肺炎支原体肺炎发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(3): 234-238.
- [9] 李少丽,赵汉青,孙红妹,等. 培养法、PCR法和血清学法在检测儿童肺炎支原体感染中的应用比较[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(1): 73-77.
- [10] 张文超,赵梦川,冯志山,等. 被动颗粒凝集法检测MP抗体效价和胶体金法联合检测MP-IgM、MP-IgG抗体在儿童支原体肺炎中的应用价值[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(9): 1058-1061+1066.
- [11] 王月红,张娅杰,谷强. 肺炎支原体感染的哮喘患儿血清CD40L、VCAM-1水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(46): 78-80.
- [12] 张华. 不同病原体感染肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中肺表面活性物质相关蛋白的表达[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(6): 510-512.
- [13] Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, et al. Characterization of the neurological diseases associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection and anti-glycolipid antibodies [J]. *J Neurol*, 2017, 264(3): 467-475.
- [14] 张玲,冯仕川,魏少军,等. 被动凝集法检测儿童肺炎支原体抗体的临床分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(5): 86-87+94.
- [15] 孟丽娟. 肺炎支原体抗体滴度变化与病情严重程度的相关性分析[D]. 太原:山西医科大学, 2018.
- [16] 潘建丽,孙欣荣,王立军,等. 肺炎支原体肺炎患儿炎症细胞因子及其与ESR的相关性[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(4): 714-717.
- [17] 柳云霞,韩志英. 支气管哮喘与肺炎支原体关系的研究新进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(22): 1756-1760.
- [18] 王开金,吴灿,陆兵. 细菌性肺炎导致感染后咳嗽患者气道炎症及内环境改变的临床研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(12): 1440-1442.
- [19] Vincent JB, Harvie A, Sauer JD, et al. Neutrophil derived LTB4 induces macrophage aggregation in response to encapsulated *Streptococcus pneumoniae* infection [J]. *Plos One*, 2017, 12(6): e0179574.
- [20] 卢慧,郭胤仕. 肥大细胞在肺纤维化中的作用[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(1): 69-73.
- [21] 蔡艳,杨旭东,雷莹. TNF- α 和IL-1 β 通过MAPK通路上调人支气管平滑肌细胞的缓激肽受体和内皮素受体[J]. *西北药学杂志*, 2018, 33(3): 353-359.
- [22] 李岫,刘明晶,王育龙. 2672例呼吸道感染患儿血清8种非典型病原体IgM抗体检测结果分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(42): 49-51.

司维拉姆治疗对慢性肾脏病患者 IL-6、TNF- α 及钙磷代谢的影响

滕玲* 朱长松 范昊 孔小洁 刘亚南

【摘要】 目的 分析司维拉姆治疗对慢性肾脏病患者白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及钙磷代谢的影响。方法 选取自2019年9月至2022年12月期间宣城市中心医院收治的慢性肾脏病患者92例作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组(常规治疗+醋酸钙片口服)和观察组(常规治疗+司维拉姆口服)各46例。对比两组治疗效果及不良反应。结果 观察组临床总有效率(93.48%)显著高于对照组(78.26%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组血清IL-6、TNF- α 及CRP水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组血清ALP、PTH水平均低于对照组,Alb水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组血清磷水平及钙磷乘积均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无统计学意义($\chi^2=0.806, P=0.369$)。结论 司维拉姆治疗可更好地控制慢性肾脏病患者炎症反应,更有利于改善患者Alb及钙磷代谢,临床疗效更佳,且具有一定安全性,值得临床推广使用。

【关键词】 司维拉姆;醋酸钙片;维持性血液透析;慢性肾脏病;炎症因子;碱性磷酸酶;血清白蛋白;钙磷代谢

Effects of sevelamer treatment on IL-6, TNF- α and calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease

TENG Ling*, ZHU Changshong, FAN Hao, KONG Xiaojie, LIU Yanan

(Department of Nephrology, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the effects of sevelamer treatment on interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease. **Methods** 92 patients with chronic kidney disease admitted to Xuancheng Central Hospital from September 2019 to December 2022 were selected as the research objects, and according to the random number table method, they were divided into the control group (conventional treatment + calcium acetate tablet oral administration) and the observation group (conventional treatment + oral sevelamer), with 46 cases in each group. The therapeutic effects and adverse reactions in the two groups were recorded. **Results** The total effective rate in the observation group (93.48%) was significantly higher than that in the control group (78.26%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, TNF- α and CRP in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of ALP, PTH in the observation group were lower than those in the control group, the levels of Alb in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the serum phosphorus level and calcium-phosphorus product in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of adverse

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1908085MH1259)

作者单位:宣城市中心医院肾内科,安徽,宣城 242000

*通信作者:滕玲, E-mail: tengling20@163.com

reactions between the two groups ($\chi^2=806, P=0.369$). **Conclusion** Sevelamer treatment can better control the inflammatory response in patients with chronic kidney disease and is more conducive to improving the Alb and calcium and phosphorus metabolism in patients. The clinical efficacy is better, and it has certain safety, which is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Sevelamer; Calcium acetate tablets; Maintenance hemodialysis; Chronic kidney disease; Inflammatory factors; Alkaline phosphatase; Serum albumin; Calcium and phosphorus metabolism

结合既往临床实践可知,绝大多数慢性肾脏病患者随着疾病的发展可伴随高磷血症及尿毒症的发生^[1-2]。相关调查数据显示:慢性肾脏疾病合并高磷血症时,会引起机体出现骨质及矿物质代谢异常,进而引起机体出现极高的病死率^[3]。也有学者指出,高磷血症不仅会引起骨质异常代谢,更是会引发心血管钙化,而加重慢性肾脏病患者的死亡率^[4]。故笔者认为,控制机体炎症反应、维持钙磷代谢的稳定是保证慢性肾脏病患者预后良好的关键,也是目前临床医生亟待解决的问题。随着医药技术的不断发展,药物逐渐成为控制慢性肾脏疾病或维持性血液透析治疗患者氧化炎症应激及维持钙磷、骨代谢稳定的新选择^[5]。司维拉姆是一种新型磷结合剂,对高磷血症的治疗效果被多项研究所证实^[6-7]。为进一步探讨司维拉姆对慢性肾脏病患者炎症因子、白蛋白(Albumin, Alb)及钙磷代谢的影响,本研究对92例慢性肾脏病患者临床资料进行整理分析,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取自2019年9月至2022年12月期间宣城市中心医院收治的慢性肾脏病患者92例作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组(常规治疗+醋酸钙片口服)和观察组(常规治疗+司维拉姆口服)各46例。其中观察组男性26例,女性20例;平均年龄(62.24±11.46)岁;疾病类型:糖尿病肾病16例、高血压肾病11例、慢性肾盂肾炎9例、梗阻性肾病6例及其他类型4例。对照组男性25例,女性21例;平均年龄(61.54±12.54)岁;疾病类型:糖尿病肾病18例、高血压肾病10例、慢性肾盂肾炎8例、梗阻性肾病7例及其他类型3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,患者及家属知情并签字同意。

纳入标准:①所有患者均符合《2017 KDIGO 临床实践指南更新:慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗》^[8]中相关诊断标准;②所有患者入院采用药物治疗前血清磷 ≥ 1.78 mmol/L,血清钙 < 2.5 mmol/L^[9];③Karnofsky功能状态评分为80分及以上^[10];④心肺功能正常者。排除标准:①未能完成药物所有疗程治疗者;②对所研究药物或成分过敏者;③近3个月内发生急性或慢性感染、肝功能异常及慢性炎症性疾病者;④合并恶性肿瘤者。

1.2 治疗方法

所有患者均予以维持电解质酸碱平衡、纠正贫血和高血压等常规标准治疗,同时进行健康教育及饮食、药物指导。

对照组在上述治疗基础上予以醋酸钙片(厂家:海南赛立克药业有限公司,批准文号:国药准字H20183007,规格:0.667 g/片,用法:温水口服,1片/次,3次/d,同用餐时服用,每次服用最大剂量不超过1.5 g)治疗。

观察组在上述治疗基础上予以司维拉姆(厂家:南京恒生制药有限公司,批准文号:国药准字H20203303,规格:0.8 g/片,用法:同用餐时温水口服,3次/d,初始剂量为1片/次,后续根据血清磷检测水平而定:如血磷检测: > 1.78 mmol/L,则口服2片/次; $1.13 \sim 1.78$ mmol/L,口服1片/次; < 1.13 mmol/L,减半或停药)治疗。两组患者均连续治疗一个月或钙磷水平显著改善逐渐靠近正常时停药。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效对比

疗效评价标准^[9]:显效:患者所有临床症状均显著改善,血清钙、磷、甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)及炎症因子等指标检测值恢复趋向于正常;有效:患者临床症状较前好转,血清钙、磷、PTH及炎症因子水平检测值较治疗前降低25%,但未恢复至正常水平;无效:患者症状及血清钙、磷、PTH及炎症因子水平无明显变化。临床总有效率=[(显效+有效)/总例数] $\times 100.00\%$ 。

1.3.2 两组患者治疗前后炎症因子水平对比

治疗前及治疗后在空腹状态下采集所有受试者静脉血 5 mL,置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以 3 000 r/min(离心半径=10 cm)离心 10 min 后获取上层血清,置于-70℃冰箱内冷冻待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。所用试剂盒均购自于美国 Genzyme 公司,所有操作均严格按照试剂盒说明进行。

1.3.3 两组患者治疗前后碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)、白蛋白(Albumin, Alb)及 PTH 水平对比

标本采取同 1.3.2,采用全自动生化分析仪(日立,型号:7600)检测 ALP、Alb 及 PTH 水平。

1.3.4 两组患者治疗前后钙磷代谢水平对比

标本采取同 1.3.2,采用全自动生化分析仪(日立,型号:7600)检测血清钙、血清磷水平,钙磷乘积由血清钙、磷值计算而来。

1.3.5 两组患者治疗期间不良反应对比

不良反应包括便秘、腹泻、皮肤瘙痒、恶心呕吐等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计分析,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,两两间数据使用 t 检验;以 $n(\%)$ 表示计数数据,采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率(93.48%)显著高于对照组(78.26%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效对比 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	46	19(41.30)	17(36.96)	10(21.74)	36(78.26)
观察组	46	28(60.87)	15(32.61)	3(6.52)	43(93.48)
χ^2 值					4.389
P 值					0.036

2.2 两组炎症因子比较

治疗后,两组血清 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平均较治疗前降低,且观察组血清 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平均显著低于对照,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 ALP、Alb 及 PTH 比较

治疗后,两组血清 ALP 及 PTH 水平均较治疗前降低,Alb 水平均较治疗前升高,且观察组血清 ALP 及 PTH 水平降低程度及 Alb 水平升高程度显著大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组钙磷代谢比较

治疗前后,两组血清钙比较差异无统计学意义($P > 0.05$),血清磷水平及钙磷乘积均较治疗前降低,且观察组血清磷水平及钙磷乘积均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6 (pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	23.77 \pm 5.43	17.24 \pm 3.11 ^a	19.76 \pm 2.13	13.62 \pm 0.72 ^a	14.62 \pm 2.13	9.85 \pm 1.57 ^a
观察组	46	24.08 \pm 6.55	12.58 \pm 2.04 ^a	20.21 \pm 2.03	9.73 \pm 0.59 ^a	15.01 \pm 2.15	4.19 \pm 1.02 ^a
t 值		0.247	8.498	1.037	28.343	0.874	20.504
P 值		0.805	<0.001	0.302	<0.001	0.384	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组 ALP、Alb 及 PTH 对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of ALP、Alb and PTH between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALP (U/L)		Alb (g/L)		PTH (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	106.34 \pm 11.24	83.57 \pm 9.63 ^a	37.21 \pm 5.52	41.03 \pm 8.32 ^a	198.67 \pm 7.22	128.26 \pm 4.62 ^a
观察组	46	107.11 \pm 11.13	71.66 \pm 8.31 ^a	38.09 \pm 5.41	48.71 \pm 9.87 ^a	201.0 \pm 7.13	101.31 \pm 3.11 ^a
t 值		0.330	6.351	0.772	4.035	1.577	32.820
P 值		0.742	<0.001	0.442	<0.001	0.118	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组钙磷代谢水平对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of calcium and phosphorus metabolism levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清钙(mmol/L)		血清磷(mmol/L)		钙磷乘积(mmol ² /L ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	2.13±0.64	2.17±0.63	1.79±0.56	1.41±0.33 ^a	3.81±0.57	3.05±0.44 ^a
观察组	46	2.15±0.61	2.19±0.62	1.81±0.55	1.07±0.21 ^a	3.89±0.55	2.34±0.29 ^a
t值		0.153	0.154	0.173	5.895	0.685	9.138
P值		0.878	0.878	0.863	<0.001	0.495	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为7.39%(8/46),其中便秘3例、腹泄2例、无皮肤瘙痒、恶心呕吐3例;观察组不良反应发生率为10.87%(5/46),其中便秘2例、腹泄1例、无皮肤瘙痒、恶心呕吐2例,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.806, P=0.369$)。

3 讨论

调查数据显示:在慢性肾脏疾病患者中有将近80%左右患者存在不同程度的钙磷代谢紊乱,而钙磷代谢紊乱是诱发终末期肾病患者心血管不良事件的危险因素,也是导致患者预后不良的主要原因,因此,控制慢性肾脏疾病患者治疗期间钙磷代谢紊乱是目前临床肾病学研究领域的重点^[10]。目前,临床上针对钙磷代谢紊乱的主要手段包括饮食控制及药物治疗,其中饮食治疗是一个长期坚持的过程,患者依从性较差易影响治疗效果及预后,故寻求安全且有效的药物治疗是关键。

本研究结果显示:在92例慢性肾脏疾病患者中,采用司维拉姆治疗后临床总有效率更高,与兰沙等^[11]研究结果一致。相关资料发现,慢性肾脏疾病患者均普遍存在不同程度持久性微炎症状态及氧化应激状态,易导致血管硬化,而炎症因子CRP、IL-6与动脉血管粥样硬化程度密切相关^[12]。本文研究显示:与醋酸钙片治疗患者相比较,采用司维拉姆治疗后患者血清IL-6、TNF- α 及CRP水平降低程度更大。结果提示司维拉姆治疗疗效更佳,更有利于控制慢性肾脏疾病患者炎症反应,符合既往杨珂等^[13-14]文献报道。分析原因:司维拉姆是一种不被机体吸收的聚合物,可抑制炎症介质表达,降低机体微炎症;采用司维拉姆治疗后,随着机体代偿解除,代谢功能恢复,炎症反应随之减轻或消退。另一方面,采用司维拉姆治疗后患者血清ALP及PTH水平更低,Alb水平更高,提示

司维拉姆更有利于改善慢性肾脏疾病患者的营养状态。进一步研究显示,采用司维拉姆治疗后患者血清磷水平及钙磷乘积更低。分析可能原因为:司维拉姆为新型磷合剂,不含钙不引起患者钙运载;同时司维拉姆作为一种无全身吸收性的磷酸结合交联聚合物,在服用后可与胃肠道中的磷结合降低磷的吸收,从而达到降低血磷的效果,且不增加患者的钙负荷^[15]。除此之外,本文针对醋酸钙、司维拉姆的安全性进行分析得出,两者不良反应发生率比较差异无统计学意义,且无明显严重不良事件发生,由此可见,司维拉姆在治疗慢性肾脏疾病患者中具有一定安全性,值得推广使用。

综上所述,司维拉姆治疗可更好地控制慢性肾脏疾病患者炎症反应,更有利于改善患者多项指标及钙磷代谢,临床疗效更佳,且具有一定安全性,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 高航,谭颖颖,刘春莹.调整饮食结构防治慢性肾脏病的研究进展[J].临床误诊误治,2022,35(4):113-116.
- [2] 赵黎君,黄颂敏,梁婷,等.维持性血液透析对慢性肾衰竭患者右心功能的影响[J].四川大学学报(医学版),2014,45(5):814-818.
- [3] 刘晓霞,李仪静,易选维,等.不同通量血液透析治疗对慢性肾功能衰竭患者甲状旁腺激素、碱性磷酸酶及钙磷代谢的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):145-148.
- [4] Fei M, Wen XQ, Yu ZL, et al. Roxadustat as treatment for a blood transfusion-dependent maintenance hemodialysis patient: A case report and review of literature[J]. World J Clin Cases, 2021,9(15):3680-3688.
- [5] Tomacruz ID, So PN, Pasilan RM, et al. Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes of Chronic Dialysis Patients Admitted for COVID-19 in Metro Manila, Philippines[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2021,17(14):41-51.

(下转第1392页)

血清 CysC、RBP 及甲状腺相关指标与 2 型糖尿病患者肾损伤的相关性

王蕾^{1*} 李梓¹ 翟虹²

[摘要] **目的** 探讨胱抑素 C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)及血清促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)等甲状腺相关指标与 2 型糖尿病(T2DM)肾损伤的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月蚌埠市第一人民医院收治的 102 例 T2DM 患者为研究对象,并按是否发生肾损伤将患者分为肾损伤组($n=41$)和非肾损伤组($n=61$)。检测两组的 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 水平,收集两组临床资料,Logistic 回归分析 T2DM 患者发生肾损伤的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC)评估 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 对 T2DM 患者肾损伤的预测价值,另采用 Spearman 分析 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 与肾损伤严重程度的相关性。**结果** 两组的高血压史、CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 等比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.464, t=8.833, 3.118, 9.871, 2.174, 6.300, P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 均与 T2DM 患者发生肾损伤的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示, CysC、RBP、TSH、FT3、FT4 及联合检测预测 T2DM 患者发生肾损伤的 AUC 分别为 0.907、0.672、0.921、0.608、0.823、0.988,其中联合检测预测价值更高($P<0.05$)。Spearman 分析表示, CysC、RBP、TSH 与肾损伤严重程度呈正相关, FT3 及 FT4 与肾损伤严重程度呈负相关($r=0.261, 0.270, 0.846, -0.254, -0.234, P<0.05$)。**结论** CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 均与 T2DM 患者发生肾损伤独立相关,对 T2DM 患者发生肾损伤具有一定的预测价值,且与肾损伤严重程度密切相关。

[关键词] 胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白; 甲状腺相关指标; 2 型糖尿病; 肾损伤

Correlation of serum CysC, RBP and thyroid-related indicators with renal injury in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Lei^{1*}, LI Zi¹, ZHAI Hong²

(1. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Bengbu, Bengbu, Anhui, China, 233000; 2. Department of Ultrasound, Bengbu First People's Hospital of Anhui Province, Bengbu, Anhui, China, 233000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between thyroid-related indicators such as cystatin C (CysC), retinol binding protein (RBP) and thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT3) and free triiodothyronine (FT4) and renal injury in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** One hundred and two patients with T2DM admitted to the First People's Hospital of Bengbu from January 2020 to January 2023 were selected for the study, and the patients were divided into the renal injury group ($n=41$) and the non-renal injury group ($n=61$) according to whether renal injury occurred. CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 levels were measured in both groups, and clinical information was collected from both groups. Logistic regression was used to analyze the risk factors for the development of kidney injury in T2DM patients, and subject operating characteristic curve (ROC) to assess the predictive value of CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 for kidney injury in patients with T2DM. **Results** The history of hypertension, CysC, RBP, TSH, FT3 and

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a042)

作者单位:1.安徽省蚌埠市第一人民医院内分泌科,安徽,蚌埠 233000

2.安徽省蚌埠市第一人民医院超声科,安徽,蚌埠 233000

*通信作者:王蕾, E-mail: whs1860962@163.com

FT4 were compared between the two groups, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.464$, $t=8.833$, 3.118 , 9.871 , 2.174 , 6.300 , $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 were all independently associated with the development of renal injury in patients with T2DM ($P<0.05$). The ROC curves showed that the AUCs of CysC, RBP, TSH, FT3, FT4 and combined assays to predict the occurrence of kidney injury in patients with T2DM were 0.907, 0.672, 0.921, 0.608, 0.823 and 0.988, respectively, and the combined detection had higher predictive value ($P<0.05$). Spearman analysis indicated that CysC, RBP, and TSH were positively correlated with the severity of kidney injury, and FT3 and FT4 were negatively correlated with the severity of kidney injury ($r=0.261$, 0.270 , 0.846 , -0.254 , -0.234 , $P<0.05$).

Conclusion CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 are independently associated with the occurrence of kidney injury in patients with T2DM and have certain predictive value for the occurrence of kidney injury in patients with T2DM, and are closely related to the severity of kidney injury.

[KEY WORDS] Cystatin C; Retinol-binding protein; Thyroid-related indicators; Type 2 diabetic mellitus; Kidney injury

2型糖尿病(Type 2 diabetic mellitus, T2DM)主要为血糖浓度升高的一种代谢性紊乱疾病,常见多发病于老年群体,且近年来我国T2DM的发病率呈不断上升趋势^[1]。T2DM患者如得不到及时的诊治,会引发多种并发症,而糖尿病肾损伤是常见的并发症之一,具有致残率高、死亡率高的风险,最终可发展为肾衰竭,是导致T2DM患者死亡的重要原因之一^[2]。因此,预测T2DM患者早期肾损伤风险很有必要。胱抑素C(cystatin C, CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可在近端小管中被完全分解代谢,当肾功能降低时,其表达水平会显著上升,是目前反映肾小球滤过功能的理想标志物之一^[3]。视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是一种转运蛋白,其水平与肾小管功能密切相关,且在多种慢性疾病的病理生理中具有重要作用^[4]。此外,肾脏疾病与甲状腺相关指标存在一定的相关性,肾脏疾病患者常伴有甲状腺激素分泌异常,进而影响肾脏的生理功能^[5]。因此,本研究分析T2DM患者的血清CysC、RBP和TSH、FT3、FT4等甲状腺相关指标,探讨其与肾损伤的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2023年1月蚌埠市第一人民医院内分泌科收治的102例T2DM患者为研究对象,并按是否发生肾损伤将患者分为肾损伤组($n=41$)和非肾损伤组($n=61$)。纳入标准:①T2DM及肾损伤均符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[6]中的相关诊断标准;②认知及沟

通正常;③研究所需资料完整;④患者对本研究内容知情并自愿参与。排除标准:①合并肝肾功能不全者;②合并恶性肿瘤;③近90d内服用激素类药物或影响肾功能的药物;④甲状腺功能减退;⑤合并凝血功能障碍者。另根据尿白蛋白排泄率(Urinary albumin excretion rate, UAER)对肾损伤组进行肾损伤程度分级^[7]:轻度肾损伤($20\ \mu\text{g}/\text{min}\leq\text{UAER}<200\ \mu\text{g}/\text{min}$)23例,重度肾损伤($\text{UAER}\geq 200\ \mu\text{g}/\text{min}$)18例。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过查阅病历的方式收集患者的基线资料及实验室检测指标,基线资料:年龄、性别、T2DM病程、冠心病史、高血压史等。实验室检测指标:总胆固醇(Total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、尿微量白蛋白(Urine microalbumin, MA1b)、CysC、RBP、血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free thyroxine, FT3)、游离甲状腺素(free triiodothyronine, FT4)。

1.2.2 样本采集与检测

1.2.2.1 血清检测 患者入院第二日清晨采集空腹静脉血5 mL,将血液标本以3 000 r/min(离心半径8 cm)离心10 min,取上清液,置于 -80°C 保存,待测。采用Beckman AU5800型全自动生化分析仪及配套试剂检测TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c。采用化学发光法检测TSH、FT3、FT4,仪

器为深圳新产业 MAGLUMI X3,试剂盒均来源于深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。采用胶乳免疫比浊法检测 CysC、RBP,试剂盒均来源于北京九强生物技术股份有限公司。

1.2.2.2 尿液检测 用特定仪器收集患者 2~5 h 尿液,记录总量,采用化学发光法检测 MA1b,并计算 UAER,试剂盒来源于深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。以上检测均由本院检验人员按照说明书操作完成。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,计数资料用以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。Logistic 回归分析 T2DM 患者发生肾损伤的独立危险因素,绘制受试者工作曲线 (ROC) 分析血清 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 对 T2DM 患者发生肾损伤的预测价值, Spearman 相关分析 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 与肾损伤严重程度相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

102 例 T2DM 患者中,发生肾损伤有 41 例,占比 40.20%。肾损伤组和非肾损伤组患者的高血压史、CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 等比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 患者肾损伤的 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否发生肾损伤为因变量,将高血压史、CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 等因素为自变量进行 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析显示,CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 均是 T2DM 患者肾损伤的独立影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 对 T2DM 患者肾损伤的预测价值

ROC 曲线显示,CysC、RBP、TSH、FT3、FT4 及联合检测曲线下面积为 0.907、0.672、0.921、

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	肾损伤组 (n=41)	非肾损伤组 (n=61)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	62.57±4.26	63.71±5.57	1.110	0.270
性别			0.043	0.836
男	22(53.66)	34(55.74)		
女	19(46.34)	27(44.26)		
T2DM 病程(年)	5.51±0.57	5.68±0.61	1.416	0.160
冠心病史			0.224	0.636
有	16(39.02)	21(34.43)		
无	25(60.98)	40(65.57)		
高血压史			5.464	0.019
有	23(56.10)	20(32.79)		
无	18(43.90)	41(67.21)		
TC(mmol/L)	4.56±0.93	4.83±1.03	1.349	0.180
TG(mmol/L)	1.74±0.33	1.63±0.27	1.844	0.068
HDL-C(mmol/L)	1.08±0.18	1.15±0.21	1.746	0.084
LDL-C(mmol/L)	2.44±0.65	2.69±0.81	1.650	0.102
HbA1c(%)	8.65±1.16	8.76±1.24	0.451	0.653
CysC(mg/L)	1.71±0.45	1.08±0.27	8.833	<0.001
RBP(mg/L)	45.56±7.68	40.38±8.57	3.118	0.002
TSH(mU/L)	2.74±0.33	2.14±0.28	9.871	<0.001
FT3(pmol/L)	4.68±0.97	5.13±1.06	2.174	0.032
FT4(pmol/L)	12.84±2.67	15.62±1.79	6.300	0.002

0.608、0.823、0.988,其中联合检测的预测价值高于单一检测指标,敏感度 0.976、特异度 0.885。见表 3、图 1。

2.4 CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 与 T2DM 患者肾损伤严重程度的相关性分析

Spearman 分析表示,血清 CysC、RBP、TSH 与 T2DM 患者肾损伤严重程度呈正相关 ($P < 0.05$); FT3、FT4 与 T2DM 患者肾损伤严重程度呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

我国约有超过 1 亿的糖尿病患者,是全球糖尿病患病率最高的国家,而其中 85%~95% 为 T2DM 患者,随着社会水平的不断发展以及老龄化的加剧,我国的糖尿病患病率近年来也呈不断上升趋势^[8]。

表 2 T2DM 患者肾损伤的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of renal injury in patients with T2DM

变量	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
高血压史	有=1,无=0	0.826	0.584	2.000	2.284	0.727~7.175	0.157
CysC(mg/L)	连续变量	0.792	0.298	7.063	2.208	1.231~3.959	0.008
RBP(mg/L)	连续变量	0.723	0.283	6.527	2.061	1.183~3.588	0.011
TSH(mU/L)	连续变量	0.819	0.215	14.511	2.268	1.488~3.457	0.000
FT3(pmol/L)	连续变量	-0.768	0.257	8.930	0.464	0.280~0.768	0.003
FT4(pmol/L)	连续变量	-0.713	0.226	9.953	0.490	0.315~0.763	0.002

表3 CysC、RBP、TSH、FT3及FT4对T2DM患者肾损伤的预测价值

Table 3 Predictive value of CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 on renal injury in patients with T2DM

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CysC(mg/L)	1.40	0.907	0.836~0.977	0.854	0.852	<0.001
RBP(mg/L)	42.97	0.672	0.528~0.777	0.756	0.541	<0.001
TSH(mU/L)	2.44	0.921	0.801~0.972	0.902	0.803	<0.001
FT3(pmol/L)	4.91	0.608	0.494~0.714	0.610	0.508	<0.001
FT4(pmol/L)	14.23	0.823	0.635~0.911	0.659	0.918	<0.001
联合检测		0.988	0.878~1.000	0.976	0.967	<0.001

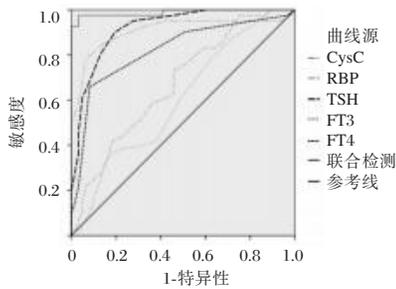


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

表4 CysC、RBP、TSH、FT3及FT4与T2DM患者肾损伤严重程度的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of CysC, RBP, TSH, FT3 and FT4 with the severity of renal injury in patients with T2DM

指标	肾损伤严重程度	
	r值	P值
CysC	0.261	0.029
RBP	0.270	0.009
TSH	0.846	<0.001
FT3	-0.254	0.013
FT4	-0.234	0.023

肾脏是糖尿病损伤的重要器官，T2DM患者长时间在高血糖状态，会导致多个器官引发慢性并发症，肾损伤为最常见的并发症之一，可最终导致终末期肾病。大部分患者确诊肾损伤时已经是不可逆的受损，严重影响患者的身体健康。因此，早期诊断及预测T2DM患者肾损伤具有重要的临床意义。

本研究结果提示以上指标与T2DM患者肾损伤密切相关，可作用早期诊断T2DM患者肾损伤的生物指标。CysC是一种非糖基化碱性蛋白，对于肾脏的调节、发育起着关键作用。CysC具有分子量较小、呈中性电荷，可在肾小球中自由通过，且可被近曲小管吸收，被完全分解、分离，其在慢性肾病的诊断价值已得到研究证实。本研究中，CysC

与T2DM患者肾损伤严重程度呈正相关，且其敏感度及特异度均较高，可能因T2DM患者在发生肾损伤时，可降低唯一能清除CysC的肾脏代偿能力，而血清中的CysC也随之增高，且随着疾病的发展，水平也呈上升趋势，与于运等^[9]研究报道相符，提示其可作用T2DM患者肾损伤预测指标。国外研究^[10]也表示，当肾功能受损时，CysC在早期已出现异常表达，且敏感度及特异度较高，可为预测肾损伤提供临床参考。RBP由肝脏合成的一种蛋白质，分解及代谢均在肾脏中进行，当肾小球滤过膜受损时，RBP水平会逐渐提高，因此，其是反映肾功能损伤程度的重要标志物之一。本研究与既往研究^[11]相符，另本研究中RBP虽然对T2DM患者肾损伤具有一定的预测价值，但特异度较低，提示需和其他指标联合检测以降低漏诊、误诊。

甲状腺与人体代谢存在着一定的联系，其能对蛋白质、脂类、细胞糖类等的合成与分解起到调节作用，且对细胞生长、组织形态分化等均具有重要的促进作用^[12]。FT3及FT4主要由甲状腺上皮细胞合成，当肾功能正常时，会与血浆蛋白结合而不被肾小球滤过，当肾功能受损时，血浆清蛋白滤过肾小球，机会因此丢失大量清蛋白，直接影响甲状腺激素的合成，最终FT3及FT4水平降低。因此，本研究中肾损伤组的血清FT3及FT4会降低，与王洁等^[13]研究一致，提示肾损伤可能影响着甲状腺功能，而长期的肾受损可能导致甲状腺功能减退。甲状腺相关的另一个指标—TSH，其由垂体腺分泌，被认为是敏感度及特异度最高的甲状腺功能减退指标^[14]。本研究中TSH预测T2DM患者肾损伤的曲线下面积为0.921，且具有较高的敏感度和特异度，可作用预测T2DM患者肾损伤的一项重要检测指标。TSH还可对FT3及FT4的合成和分泌具有一定调节作用，有研究表明^[15]，当FT3及FT4的水平下降时可通过垂体细胞分泌、合成TSH，进而对FT3及FT4的合成起到促进作用。常晓楠等^[16]研究表明，FT3及FT4降低或TSH水平提高均可能增加肾损伤的发生风险。可见，甲状腺相关指标对于T2DM患者肾损伤存在着一定的相关性，而本研究中TSH与T2DM患者肾损伤严重程度呈正相关，而FT3、FT4与T2DM患者肾损伤严重程度呈负相关，提示甲状腺相关指标均可作为早期诊断及预测T2DM患者肾损伤的检测指标。此外，本研究结果

提示可通过多指标联合检测的方式来预测 T2DM 患者肾损伤情况。

综上所述, CysC、RBP、TSH、FT3 及 FT4 均与 T2DM 患者肾损伤的发生密切相关, 且上述因子联合检测可更有效的预测 T2DM 患者肾损伤。

参考文献

- [1] 曹卫华, 张红瑾, 高扬, 等. 南阳地区在管 2 型糖尿病患者健康管理现状调查[J]. 华南预防医学, 2022, 48(10): 1188-1191.
- [2] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future[J]. Diab Metab J, 2021, 45(1): 11-26.
- [3] de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2019, 322(19): 1899-1909.
- [4] 陈晓婷, 张炳峰, 金菲. 血清视黄醇结合蛋白与半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对肾脏疾病的诊断价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2014, 24(1): 56-58.
- [5] Hwangbo Y, Park YJ. Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33(2): 175-184.
- [6] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 朱戈丽, 伍军, 张艳霞, 等. miR-21 介导 PTEN/SMAD7 信号传导通路调控糖尿病肾病大鼠肾纤维化作用研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(7): 104-108.
- [8] 王菲, 汪剑, 孔小岑, 等. 2 型糖尿病患者低 T3 综合征与微量白蛋白尿发生的相关性分析[J]. 江苏医药, 2018, 44(2): 142-145.
- [9] 于运, 张铭, 王俊. 血清胱抑素 C、尿液肾损伤分子-1 评估妊娠期高血压疾病患者肾小管间质损伤程度的意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(2): 34-39.
- [10] Benli E, Ayyildiz SN, Cirrik S, et al. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the Kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43(5): 887-895.
- [11] 赵杨, 张泓. 动脉血气指标与老年百草枯中毒患者肾损伤程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2824-2827.
- [12] 王洁, 杨勇, 余君. 慢性肾脏病患者肾小球滤过率与甲状腺素指标的相关性及并发甲状腺功能异常的危险因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(10): 1741-1746+1752.
- [13] 路春梅, 赵云刚, 杨旭, 等. 孕晚期亚临床甲状腺功能异常对孕妇糖代谢及妊娠并发症的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 323-326.
- [14] Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, et al. Thyroid dysfunction and kidney disease: an up-date[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 131-144.
- [15] Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(8): 476-500.
- [16] 常晓楠, 赵楠, 汤旭磊. 正常甲状腺激素水平和 2 型糖尿病肾病关系的 Meta 分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 37-41.

(上接第 1387 页)

- [6] 张育安, 荣冬靖. 司维拉姆联合西那卡塞治疗血液透析并发继发性甲状腺功能亢进患者的疗效观察和对成纤维生长因子 23 的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(1): 139-142.
- [7] Xue C, Yang B, Zhou C, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Predicts All-Cause Mortality in a Dose-Response Fashion in Pre-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Am J Nephrol, 2017, 45(2): 149-159.
- [8] 侯金花, 蒋琦, 刘志红. 2017 KDIGO 临床实践指南更新: 慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(5): 462-466.
- [9] Fortina M, Vittoria A, Giannotti S, et al. Short time effects of a low-frequency, high intensity magnetic field in the treatment of chronic neck and low back pain[J]. AIMS Public Health, 2022, 9(2): 307-315.
- [10] Yamada T, Kashiwagi T, Sakai Y. Effects of Renal Function on Urinary Excretion and Serum Concentration of Uric Acid in Patients Treated with Febuxostat for Chronic Kidney Disease[J]. J Nippon Med Sch, 2022, 27(4): 360-367.
- [11] 兰莎, 张国胜. 司维拉姆治疗慢性肾衰竭维持性血液透析患者高磷血症的有效性以及对炎症因子的影响[J]. 中国医学创新, 2018, 15(32): 142-145.
- [12] Chatzopoulou E, Rangé H, Deraz O, et al. Poor Masticatory Capacity and Blood Biomarkers of Elevated Cardiovascular Disease Risk in the Community: The Paris Prospective Study III[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(7): 2225-2232.
- [13] 杨珂. HFHD 联合诺维乐对尿毒症患者钙磷和脂代谢紊乱及微炎症的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(3): 22-23.
- [14] 宋冬芳, 林彦汝, 钟丽. 碳酸司维拉姆和醋酸钙片对维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱和肾功能的影响[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(4): 557-559.
- [15] 马苗苗, 陈敏慧, 秦嘉萍, 等. 新型磷结合剂碳酸司维拉姆的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2604-2606.

镜像疗法联合康复训练对脑梗死偏瘫患者FMA评分、BBS评分和血清GDF-15、Fibulin-5水平的影响

林晶晶* 张肇帆 李长君

[摘要] 目的 观察镜像疗法(MT)联合康复训练对脑梗死偏瘫患者肢体运动功能(FMA)评分、平衡功能(BBS)评分和血清生长分化因子-15(GDF-15)、衰老关键蛋白抗原-5(Fibulin-5)水平的影响。方法 选取2020年1月至2022年12月三亚市中医院收治的脑梗死偏瘫患者82例,以随机数表法分为研究组与对照组,各自41例,给予对照组患者常规治疗及康复训练,研究组在对照组基础上予以MT,两组均持续治疗3个月。比较两组临床疗效、治疗前后的FMA评分、BBS评分、下肢肌力、血清GDF-15、Fibulin-5水平。结果 治疗后研究组临床疗效的总有效率为90.24%,高于对照组的73.17%,差异有统计学意义($\chi^2=3.998, P<0.05$)。治疗后两组患者上、下肢FMA评分、BBS评分、下肢肌力分级4~5级比例较治疗前增加,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($t=2.480, 2.419, 2.092, Z=3.812, P<0.05$)。治疗后两组患者血清GDF-15水平较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($t=2.527, P<0.05$);Fibulin-5水平则较治疗前增加,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($t=2.062, P<0.05$)。结论 MT联合康复训练对脑梗死偏瘫患者效果肯定,能有效促进患者躯体功能的恢复,同时有助于改善下肢肌力与血清GDF-15、Fibulin-5水平,具有临床推荐价值。

[关键词] 镜像疗法; 康复训练; 脑梗死偏瘫; 肢体运动功能; 平衡功能; 生长分化因子-15; 衰老关键蛋白抗原-5

Impact of mirror therapy combined with rehabilitation training on FMA score, BBS score and serum GDF-15 and fibulin-5 levels in patients with cerebral infarction hemiplegia

LIN Jingjing*, ZHANG Zhaofan, LI Changjun

(Department of Rehabilitation, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya, Hainan, China, 572000)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the impact of mirror therapy (MT) combined with rehabilitation training on limb motor function (FMA) score, balance function (BBS) score and serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and aging key protein antigen-5 (fibulin-5) levels in patients with cerebral infarction hemiplegia. **Methods** A total of 82 patients with cerebral infarction hemiplegia admitted to Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2020 to December 2022 were selected, and they were divided into the study group and the control group by random number table method, with 41 cases in each group. Patients in the control group were given routine treatment and rehabilitation training. Patients in the study group were given MT based on the treatment of the control group. All patients were continuously treated for 3 months. The clinical efficacy, FMA scores, BBS scores, lower limb muscle strength, serum GDF-15 and fibulin-5 levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total treatment response rate in the study group was 90.24%, higher than that in the control group (73.17%), with a statistically significant difference ($\chi^2=3.998, P<0.05$). After treatment, the FMA scores of upper and lower limbs, BBS scores and the proportions of grade 4-5 lower limb muscle strength in the two groups increased. These indicators

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200020)

作者单位:三亚市中医院康复科,海南,三亚 572000

*通信作者:林晶晶, E-mail:13627548208@163.com

in the study group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($t=2.480, 2.419, 2.092, Z=3.812, P<0.05$). After treatment, the serum GDF-15 levels in the two groups decreased, and the study group had lower serum GDF-15 level than the control group, with a statistically significant difference ($t=2.527, P<0.05$). Fibulin-5 levels in the two groups increased, and the study group had higher fibulin-5 level than the control group, with a statistically significant difference ($t=2.062, P<0.05$). **Conclusion** MT combined with rehabilitation training has a positive effect on patients with cerebral infarction hemiplegia. It can effectively promote the recovery of patients' physical functions, and at the same time help to improve lower limb muscle strength and serum GDF-15 and Fibulin-5 levels. It has clinical recommendation value.

[KEY WORD] Mirror therapy; Rehabilitation training; Cerebral infarction hemiplegia; Limb motor function; Balance function; Growth differentiation factor-15; Aging key protein antigen-5

脑梗死是临床较为常见的一类急危重症,60%以上的患者会发生不同程度的功能障碍,其中偏瘫是最为常见的后遗症之一^[1-2]。脑梗死偏瘫患者主要表现为感觉活动受限,病情严重者甚至丧失活动能力,对患者日常生活造成严重影响^[3]。相关研究^[4]指出,针对脑梗死偏瘫患者实施康复训练能够有效促进患者肢体运动功能恢复,同时降低并发症的发生风险。镜像疗法(Mirror therapy, MT)是利用肢体健康活动画面的视觉反馈,刺激患者进行观察与模仿,改善感知能力与运动功能^[5]。但MT与康复训练联合应用于脑梗死偏瘫患者的应用效果尚未明晰,且以往研究多集中于对患者神经功能与肢体功能的改善情况,对于血清学指标的变化鲜有研究。本研究应用MT联合康复训练干预脑梗死偏瘫患者,评价其对患者躯体功能和血清生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)、衰老关键蛋白抗原-5(Aging key protein antigen-5, Fibulin-5)水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年12月三亚市中医院收治的脑梗死偏瘫患者82例。纳入标准:①满足脑梗死诊断标准^[6],伴有偏瘫,经临床头颅CT或MRI确诊;②生命体征平稳,处于疾病缓解期;③均为首次发病;④意识清楚。排除标准:①合并严重心、肝、肾功能不全;②伴有脑部其他器质性病变;③由帕金森等其他疾病导致的肢体运动功能障碍;④伴有精神疾病或言语障碍;⑤伴有骨关节系统疾病。本研究获得医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。以随机数表法将入选患者分为研究组与对照组,各自41例。对照组中男24例,女17例;年龄平均(55.71 ± 4.56)岁;发

病至就诊时间平均(4.35 ± 0.34)h;脑梗死部位为基底核区24例,额叶17例;左侧偏瘫19例,右侧偏瘫22例;合并基础疾病糖尿病13例,高血压10例,其他4例。研究组中男22例,女19例;年龄平均(56.28 ± 5.06)岁;发病至就诊时间平均(4.40 ± 0.39)h;脑梗死部位为基底核区26例,额叶15例;左侧偏瘫21例,右侧偏瘫20例;合并基础疾病糖尿病11例,高血压11例,其他3例。两组患者基线比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

两组患者入院后均接受调控血糖、血压,清除氧自由基等常规治疗,口服氯吡格雷(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字H20203701),75mg/次,1次/d;阿托伐他汀(齐鲁制药有限公司,国药准字H20193143),20mg/次,1次/d。对照组患者给予康复训练:①病床上肢体训练:指导患者利用健侧肢体协助患者肢体进行适当活动,引导患者使用健侧手臂将患侧手臂抬起,并于床头放置牵引绳,指导患者在牵引绳协助下使用健侧手臂进行翻身、抬臂、抬腿等活动;②坐起及站立训练:将患者床头抬高约30°,引导患者练习坐起,根据患者的训练情况逐渐增加病床抬高角度,直至患者双足下垂,平稳坐立于床边。站立训练时引导患者先将身体重心置于健侧,动作需缓慢,适应后逐渐将重心转移至患腿站立;③行走及日常生活能力:对于能长时间站立的患者,可指导其进行行走训练。指导患者练习原地踏步,在拐杖或他人的协助下练习行走;对于具备独立行走能力的患者,指导其进行日常生活能力训练,包括吃饭、穿衣、洗漱等;④被动训练:对于偏瘫严重,无法进行锻炼患者,给予被动训练,即根据患者的四肢配合情况,协助患者进行肢体关节、肩部运动、手部及足部运动。研究组则在对照组基础上予以MT:

指导患者通过镜像显示屏对健康肢体运动进行仔细观察并模仿,通过显示屏将健侧肢体动作画面实时反馈至患侧,从而带动患者患侧肢体进行同步运动;患者每日进行镜像康复训练,重建患侧肢体的运动节奏与习惯,并促进脑部神经感受力增加。治疗时应循序渐进,训练内容由简单到复杂,30 min/次,1次/d。两组均连续治疗3个月。

1.3 观察指标

①采用肢体运动功能(Fugl-Meyer assessment, FMA)^[7]评分对治疗前后患者的肢体功能进行评估,其中上肢与下肢的总计分范围分别是0~66分、0~34分,分值与患者的肢体运动功能成正相关;采用Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)^[8]对治疗前后患者的平衡功能进行评估,该量表共14个条目,总计分范围为0~56分,分值与患者的平衡功能成正相关。②分别于治疗前后对患者下肢肌力进行检查,根据Ashworth法将患者下肢肌力分为6级^[9]:0级为肌肉不可收缩,完全处于瘫痪状态;1级为肌肉能收缩,但无法带动关节完成动作;2级为能够带动关节完成动作,但无法抬离床面;3级为肢体可离开床面进行活动,但难以抵抗阻力;4级为肢体能抵抗部分阻力,但较正常肌力弱;5级为肌力正常。③分别于治疗前、治疗后(结束治疗后3 d内)采集患者静脉血5 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法检测GDF-15、Fibulin-5水平。

1.4 疗效标准

根据治疗后患者的病情改善程度,将临床疗效分为^[10]:显效:患者临床症状与日常生活能力明显改善,活动功能未受限;有效:患者临床症状与日常生活能力有所改善,活动功能受限程度轻微;无效:患者临床症状与日常生活能力无明显变化,活动功能受限明显。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析处理。计数资料以 $n(\%)$ 描述,采用 χ^2 检验。计量资料以

$(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间对比采用独立样本 t 检验,组内对比采用配对 t 检验。下肢肌力分级比较采用等级资料秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗后研究组临床疗效的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效的比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	41	5(12.20)	25(60.98)	11(26.83)	30(73.17)
研究组	41	11(26.83)	26(63.41)	4(9.76)	37(90.24)
χ^2 值					3.998
P 值					0.046

2.2 两组躯体功能的比较

治疗后两组患者上、下肢FMA评分、BBS评分较治疗前增加,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组下肢肌力的比较

治疗前,两组患者下肢肌力分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组患者下肢肌力分级4~5级比例显著增加,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组血清学指标水平的比较

治疗后两组患者血清GDF-15水平较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Fibulin-5水平则较治疗前增加,且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

脑梗死偏瘫患者会伴有一定程度的肢体冷热不知、疼痛不觉等障碍,且长期卧床会诱发肌肉萎缩、褥疮等并发症,对患者生存质量造成严重影

表2 两组患者躯体功能的比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

Table 2 Comparison of somatic function between two groups of patients [$(\bar{x} \pm s)$,分]

组别	n	上肢FMA评分		下肢FMA评分		BBS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	35.16±4.02	47.64±5.58 ^a	22.20±2.81	28.41±3.09 ^a	31.82±4.19	40.01±4.67 ^a
研究组	41	34.75±3.82	51.02±6.71 ^a	21.85±2.64	30.11±3.27 ^a	32.37±4.33	42.25±5.02 ^a
t 值		0.473	2.480	0.581	2.419	0.584	2.092
P 值		0.637	0.015	0.563	0.018	0.561	0.040

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组患者下肢肌力的比较 [$n(\%)$]Table 3 Comparison of lower limb muscle strength between two groups of patients [$n(\%)$]

下肢肌力分级	对照组($n=41$)		χ^2 值	P 值	研究组($n=41$)		χ^2 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
0级	15(36.59)	0(0.00)	18.358	<0.001	14(34.15)	0(0.00)	16.882	<0.001
1级	18(43.90)	8(19.51)	5.632	0.018	16(39.02)	2(4.88) ^a	13.951	<0.001
2级	6(14.63)	8(19.51)	0.345	0.557	7(17.07)	3(7.32)	1.822	0.177
3级	2(4.88)	12(29.27)	8.613	0.003	3(7.32)	5(12.20)	0.554	0.457
4级	0(0.00)	9(21.95)	10.110	0.001	1(2.44)	19(46.34) ^a	21.426	<0.001
5级	0(0.00)	4(9.76)	4.205	0.040	0(0.00)	12(29.27) ^a	14.057	<0.001

注:与同时点对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组血清学指标水平的比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $\mu\text{g/L}$]Table 4 Comparison of Serum Indicator Levels between Two Groups [$(\bar{x}\pm s)$, $\mu\text{g/L}$]

组别	n	GDF-15		Fibulin-5	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	1.99±0.26	1.31±0.18 ^a	63.49±16.05	86.86±18.29 ^a
研究组	41	1.94±0.21	1.22±0.14 ^a	62.15±15.20	95.69±20.43 ^a
t 值		0.958	2.527	0.388	2.062
P 值		0.341	0.014	0.699	0.043

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

响^[11]。MT通过对患者产生视觉刺激,促进患者进行模仿、训练,具有反映直观、操作简单、方便可行等优点,当前在脑卒中后患者的肢体康复中应用较多,该方案为运动障碍患者的躯体功能恢复提供了可能性^[12]。

肢体运动功能与平衡功能下降为当前脑梗死偏瘫患者普遍发生的躯体功能障碍。本研究结果显示,治疗后研究组临床疗效的总有效率为90.24%,高于对照组的73.17%,治疗后研究组患者上、下肢FMA评分、BBS评分高于对照组,提示MT联合康复训练对脑梗死偏瘫患者效果肯定,能有效促进躯体功能恢复。主要原因在于MT作为运动表象训练,在对患者给予视觉刺激的同时,利用患者的重复想象力及躯体感觉输入,辅助患者进行运动功能训练,与康复训练结合,能进一步刺激运动通路中神经组织,促进大脑功能可塑性恢复,使得降低或丧失的肢体运动功能与平衡功能得到恢复。肌力是人体肌肉主动运动的力量来源,脑梗死偏瘫患者肌力减弱是导致躯体功能障碍的重要原因^[13]。本研究结果显示,治疗后研究组患者下肢肌力分级4~5级比例高于对照组,提示该方案有助于改善脑梗死偏瘫患者下肢肌力。可能是因为MT联合康复训练对预防下肢肌肉萎缩起到了较好的预防作用,同时能充分利用患

者机体各项反射,刺激无力肌群及受损细胞的收缩与逆转。

本研究结果还显示,治疗后研究组GDF-15水平低于对照组;Fibulin-5水平高于对照组,说明MT联合康复训练能改善脑梗死偏瘫患者血清GDF-15、Fibulin-5水平,与张小文^[14]等的研究结果具有一致性。血清GDF-15具有一定的抗炎、抗氧化作用,但会在病理与应激状态下显著上调,进而对机体细胞产生抑制作用;Fibulin-5作为胞外基质糖蛋白,具有稳定血管、增强内皮细胞与基质的粘附性、保护缺氧脑细胞等作用,对脑梗死患者的病情及预后水平具有较好的评估价值^[15]。本研究在康复训练基础上实施MT,通过运动想象及中枢错觉对患者的外周起到较好的调控作用,促进大脑功能重组与脑功能恢复,另外能改善脑组织损伤与代谢,从而改善血清GDF-15、Fibulin-5水平。

综上所述,MT联合康复训练对脑梗死偏瘫患者效果肯定,能有效促进患者躯体功能的恢复,同时有助于改善下肢肌力与血清GDF-15、Fibulin-5水平,可为对脑梗死偏瘫患者的康复治疗提供借鉴。本研究也有一定不足,收治的样本量较小,也未能长期随访预后,后续可进行大样本的前瞻性多中心试验,进一步验证MT联合康复训练的应用效果。

参考文献

- [1] 朱晓峰. 血清NSE、MBP水平对老年脑梗死患者神经功能康复的预测价值分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(11): 1619-1621.
- [2] Yasuda T, Takagi T, Hasegawa D, et al. Multiple Cerebral Infarction Associated with Cerebral Vasculitis in a Patient with Ulcerative Colitis[J]. Intern Med, 2021, 60(1): 59-66.

(下转第1401页)

Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 在肺癌分期及预后中的价值

钱琴^{1,2} 陆云霞¹ 乔正博² 王卫阳^{1*}

【摘要】目的 探讨胱抑素 C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1) 在肺癌分期及预后中的价值,以达到及早确定患者肺癌分期,改善患者预后的目的。**方法** 选取 2020 年 12 月至 2022 年 11 月安徽省胸科医院收治的 104 例肺癌患者作为研究对象,根据 TNM 分期将患者分为早期组(I~II 期, $n=43$)和中晚期组(III~IV 期, $n=61$),根据院内 28 d 结局分为预后良好组(体重增加 ≥ 2 kg, $n=36$)和预后不良组(体重增加 < 2 kg, $n=68$)。比较早期组和中晚期组的 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 水平及一般资料,采用 Spearman 相关性分析 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 与肺癌分期的相关性。采用多因素 Logistics 回归分析影响肺癌患者预后的独立危险因素,采用受试者工作曲线(ROC)分析 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 预测肺癌患者预后不良的价值。**结果** 早期组和中晚期组的年龄、文化程度、饮酒史、吸烟史、病理类型以及血清 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 水平比较,差异具有统计学意义($\chi^2=16.136、9.903、4.071、4.105、6.508, t=31.603、19.102、10.907, P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 水平均与肺癌患者的分期呈正相关($r=0.642、0.597、0.613, P<0.05$)。多因素 Logistics 回归分析显示,Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 为肺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示,Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 单独检测和联合检测预测肺癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.842、0.761、0.755、0.916。**结论** Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 与肺癌分期密切相关,且 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 联合检测对肺癌患者预后不良的预测价值较高,值得临床推广使用。

【关键词】 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 细胞角蛋白 19 片段; 肺癌

Value of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 in staging and prognosis of lung cancer

QIAN Qin^{1,2}, LU Yunxia¹, QIAO Zhengbo², WANG Weiyang^{1*}

(Department 1 Internal Medicine I and Department 2 Functional Examination Center, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the value of cystatin C (Cys-C), homocysteine (Hcy) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) in the stage and prognosis of lung cancer, to determine the stage of lung cancer early and improve the prognosis of patients. **Methods** A total of 104 patients with lung cancer admitted to Chest Hospital of Anhui Province from December 2020 to November 2022 were selected as research objects. According to TNM staging, the patients were divided into the early group (stage I ~ II, $n=43$) and the late group (stage III ~ IV, $n=61$), and divided into good prognosis group (weight gain ≥ 2 kg, $n=36$) and poor prognosis group (weight gain < 2 kg, $n=68$). The levels and general data of Cys-C, Hcy, CYFRA21-1 in the early and late groups were compared, and Spearman correlation was used to analyze the correlation between Cys-C, Hcy, CYFRA21-1 and the stage of lung cancer. Multivariate Logistics regression was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of lung cancer patients, and receiver operating curve (ROC) was used to analyze the value of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 in predicting poor prognosis of lung cancer patients. **Results** There were significant differences in age, education, drinking history, smoking history,

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a016)

作者单位:安徽省胸科医院1内一科2功能检查中心,安徽,合肥230000

*通信作者:王卫阳, E-mail:1031067044@qq.com

pathological types, and serum levels of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 between the early and late groups ($\chi^2 = 16.136, 9.903, 4.071, 4.105, 6.508, t=31.603, 19.102, 10.907, P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 were positively correlated with the staging of lung cancer patients ($r=0.642, 0.597, 0.613, P<0.05$). Multivariate Logistics regression analysis showed that Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 were independent risk factors for poor prognosis in lung cancer patients ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of CYS-1, Hcy and CYFRA21-1 alone and combined detection in predicting poor prognosis of lung cancer patients were 0.842, 0.761, 0.755 and 0.916, respectively. **Conclusion** Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 are closely related to the stage of lung cancer, and the combined detection of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 has a high predictive value for the poor prognosis of patients with lung cancer, and is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Cystatin C; Homocysteine; Cytokeratin 19 fragment; Lung cancer

肺癌作为临床上常见的癌症,其发生与患者的职业、吸烟史、电离辐射以及环境等因素有关,临床症状多表现为咳血、咳嗽、胸痛等,具有家族聚集性,对患者常造成身体负担和经济负担^[1]。由于早期肺癌缺乏典型症状,患者确诊时常处于中晚期,错失手术治疗的最佳时机,同时影像学手段诊断小的、中心型肺癌的灵敏度较低^[2]。现行TNM分期检查较为繁琐,肺癌发病早期无特异症状,人们缺乏检查意识。血清学指标是近年来应用较为广泛的辅助检查手段,对患者影响较小且无创,具有较高的特异度和灵敏度,医生和患者对该检测手段较为认可^[3]。本研究探讨胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)在不同分期的肺癌患者中的表达水平,同时分析其预测肺癌患者预后不良的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年12月至2022年11月安徽省胸科医院收治的104例肺癌患者作为研究对象,男71例,年龄20~83岁,女33例,41~82岁。纳入标准:①符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[4]中肺癌诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③凝血功能正常;④病历资料完整;⑤自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①合并血液系统疾病;②认知功能不正常;③入组前2周内服用过抗凝药物;④心功能Ⅲ,Ⅳ级。根据TNM分期将患者分为早期组(I~II期, $n=43$)和中晚期组(III~IV期, $n=61$),根据院内28d结局分为预后良好组(体重增加 ≥ 2 kg, $n=36$)和预后不良组(体重增加 < 2 kg, $n=68$)。本研究经安徽省胸科医院理委员会批准开展。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过问卷调查以及患者的病例信息收集患者的年龄、性别、文化程度、婚姻状态、手术治疗、肿瘤家族史、饮酒史、吸烟史、病理类型等临床资料。

1.2.2 血清学指标检测

于患者入院次日清晨空腹抽取患者静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度,半径15 cm的条件离心10 min,分离血清,将其置于 -70°C 的条件下保存,采用酶联免疫吸附法检测Cys-C、Hcy水平,采用电化学发光法检测CYFRA21-1水平^[5-6]。

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Logist回归分析影响肺癌患者预后的独立危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1预测肺癌患者预后不良的价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同TNM分期肺癌患者的血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1水平比较

早期组和中晚期组的性别、婚姻状态、手术治疗史、肿瘤家族史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。早期组和中晚期组的年龄、文化程度、饮酒史、吸烟史、病理类型以及血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1与肺癌患者TNM分期的关系分析

Spearman相关性分析结果显示,血清Cys-C、

表1 不同TNM分期肺癌患者的血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1和一般资料的比较 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 1 Comparison of serum Cys-C, Hcy, CYFRA21-1 and general data in patients with different TNM stages of lung cancer [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	早期组 (n=43)	晚期组 (n=61)	t/ χ^2 值	P值
年龄	≤60岁	24(39.34)	16.136	<0.001
	>60岁	34(79.07)		
性别	男	45(73.77)	2.061	0.151
	女	17(39.53)		
文化程度	初中及以下	49(80.33)	9.903	0.002
	高中及以上	21(48.84)		
婚姻状态	未婚	4(6.56)	2.548	0.280
	已婚、同居	27(62.79)		
	离婚、丧偶	12(27.91)		
手术治疗	有	19(31.15)	3.335	0.068
	无	22(51.16)		
肿瘤家族史	有	7(11.48)	0.142	0.707
	无	37(86.05)		
饮酒史	有	29(47.54)	4.071	0.044
	无	31(72.09)		
吸烟史	有	35(57.38)	4.105	0.043
	无	27(62.79)		
病理类型	腺癌	33(54.10)	6.508	0.039
	鳞癌	10(23.26)		
	其他类型	0(0.00)		
Cys-C(mg/L)	1.01±0.17	2.41±0.13	47.574	<0.001
Hcy(μmol/L)	18.84±3.20	31.35±3.35	19.102	<0.001
CYFRA21-1 (ng/mL)	3.16±0.33	16.27±5.11	16.775	<0.001

Hcy、CYFRA21-1与肺癌患者TNM分期均呈正相关($r=0.642、0.597、0.613, P<0.05$)。

2.3 影响肺癌患者预后不良的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄>60岁、有饮酒史、有吸烟史、病理类型为鳞癌以及血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1高水平、TNM分期Ⅲ期均为肺癌患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。见表2。

2.4 影响肺癌患者预后不良的多因素Logistics回归分析

以肺癌患者的院内28d结局(体重增加 ≥ 2 kg=0, 体重增加 < 2 kg=1)作为因变量,以年龄(≤ 60 岁=0, > 60 岁=1)、饮酒史(无=0, 有=1)、吸烟史(无=0, 有=1)、病理类型(腺癌=0, 鳞癌=1, 其他类型=2)、TNM分期(I期=0、II期=1、III期=2)以及血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1作为自变量进行多因素Logistics回归分析。多因素Logistics回归分析结果显示,年龄、吸烟史、病理类型、TNM分期以及血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1均为肺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表3。

表2 影响肺癌患者预后不良的单因素分析 [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 2 Univariate analysis of poor prognosis in lung cancer patients [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

指标	预后良好组 (n=36)	预后不良组 (n=68)	t/ χ^2 值	P值
年龄	≤60岁	26(38.24)	24.484	<0.001
	>60岁	4(11.11)		
性别	男	43(63.24)	2.298	0.130
	女	8(22.22)		
文化程度	初中及以下	55(80.88)	1.025	0.311
	高中及以上	10(27.78)		
婚姻状态	未婚	4(5.88)	5.799	0.055
	已婚、同居	29(80.56)		
手术治疗	有	22(32.35)	3.097	0.078
	无	18(50.00)		
肿瘤家族史	有	9(13.24)	0.097	0.755
	无	32(88.89)		
饮酒史	有	36(52.94)	15.032	<0.001
	无	31(86.11)		
吸烟史	有	41(60.29)	9.959	0.002
	无	26(60.47)		
病理类型	腺癌	37(54.41)	7.427	0.024
	鳞癌	7(19.44)		
	其他类型	0(0.00)		
TNM分期	I期	20(29.41)	6.233	0.044
	II期	13(36.11)		
	III期	6(16.67)		
Cys-C(mg/L)	1.23±0.14	2.15±0.27	19.100	<0.001
Hcy(μmol/L)	14.31±4.63	32.46±6.79	14.353	<0.001
CYFRA21-1 (ng/mL)	3.97±0.96	14.49±4.94	12.624	<0.001

表3 影响肺癌患者预后不良的多因素Logistics回归分析

Table 4 Logistics regression analysis of multiple factors influencing poor prognosis of lung cancer patients

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
年龄	0.366	0.197	3.452	1.442	0.980~2.121	0.063
饮酒史	0.498	0.263	3.585	1.645	0.983~2.755	0.058
吸烟史	0.521	0.211	6.097	1.684	1.113~2.546	0.013
病理类型	0.601	0.304	3.908	1.824	1.005~3.310	0.048
TNM分期	1.030	0.522	3.893	2.801	1.007~7.792	0.048
Cys-C	0.124	0.057	4.733	1.132	1.012~1.266	0.030
Hcy	0.719	0.231	9.688	2.052	1.305~3.228	0.002
CYFRA21-1	0.733	0.315	5.415	2.081	1.123~3.859	0.020

2.5 血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1预测肺癌患者预后不良的价值分析

绘制血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1预测肺癌患者预后不良的ROC曲线,ROC曲线显示,血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1单独以及联合检测预测肺癌患者预后不良的AUC为0.842、0.761、0.755、0.916。见表4、图1。

表4 血清 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 对肺癌患者预后不良的预测价值

Table 4 Predictive value of serum Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 for poor prognosis in patients with lung cancer

指标	临界值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P 值
Cys-C(mg/L)	2.47	0.574	80.1	77.3	0.842	0.795~0.899	<0.05
Hcy(μ mol/L)	32.49	0.460	75.4	70.6	0.761	0.707~0.819	<0.05
CYFRA21-1(ng/mL)	17.11	0.421	69.2	72.9	0.755	0.700~0.813	<0.05
联合检测		0.778	88.7	89.1	0.916	0.862~0.957	<0.05

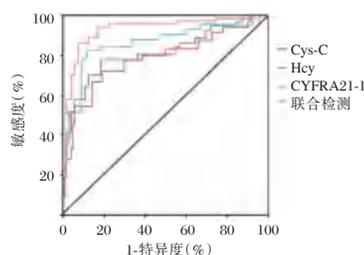


图1 Cys-C、Hcy、CYFRA21-1 预测肺癌患者预后不良的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of Cys-C, Hcy and CYFRA21-1 in predicting poor prognosis of lung cancer patients

3 讨论

肺癌的发病率以及死亡率常年居于恶性肿瘤首位,我国每年约有60万人死于肺癌。由于肺癌的发病较为隐匿,临床缺乏典型特征,大部分患者确诊时已处于中晚期,错失最佳根治时机。临床上多以CT检查判断肺癌患者的临床分期,同时TNM分期也是术前手术术式选择的指征^[7]。由于CT设备较为昂贵,且对人员操作有技术要求,同时以CT检查结果判断TNM分期较为繁琐,不利于临床广泛应用^[8]。血清学指标是临床上常用于诊断及评估预后的常用手段。因此,目前临床上将能够反映肺癌分期以及预后的血清学指标的研究作为肿瘤研究热点。

CysC作为一种半胱氨酸蛋白酶的抑制剂,是由有核细胞产生的,在体液中存在,能够自由的通过肾小球滤过率。有研究^[9]表明,CysC与肺癌患者的病情进展相关。Hcy作为一种含硫氨基酸,在体内经过蛋氨酸脱甲基生成,有研究^[10]表明,Hcy在结直肠癌、卵巢癌、急性淋巴细胞白血病、头颈部肿瘤等患者中均过度表达。CYFRA21-1作为角蛋白19的可溶片段,是一种肿瘤标志物,广泛存在于上皮细胞中。当上皮细胞出现恶性转化时,会使得蛋白酶被激活并且大量降解角蛋白,使得血清中的CYFRA21-1含量大幅上升。肥胖主要是由于环境、饮食以及日常生活习惯改变导致的,体重

较大的患者出现淋巴结转移以及远处转移的可能性越高,生存时间较短,有研究^[11]表明,体重指数较大的患者的恢复速度较慢,住院费用较多,增加患者的经济负担同时减缓患者的恢复,不利于患者预后。本研究结果表明肺癌早期组的血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1低于肺癌晚期组,预后不良组的血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1水平高于预后良好组,Cys-C、Hcy、CYFRA21-1与肺癌患者的疾病分期密切相关,且Cys-C、Hcy、CYFRA21-1均为肺癌患者预后不良的独立危险因素。在肿瘤细胞分裂增殖的时候,需要大量叶酸参与核酸的合成,导致体内的Hcy大量堆积,而CysC在体内能够与半胱氨酸蛋白酶结合从而抑制Hcy的活性,使得CysC在肺癌患者体内代偿性增高,同时CysC还与肿瘤的侵袭、转移有关,因此CysC在肿瘤分期Ⅲ~Ⅳ的患者内的表达更高,CysC高表达的患者说明其体内的肿瘤分裂较快,且可能已经发生转移,导致CysC高表达的患者预后不佳^[12]。当肺癌发生时,机体的Hcy会过度表达,而Hcy产生的细胞、基因毒性等会促进原癌基因的激活以及增殖,从而促进肺癌的病程发展,使得Hcy高表达的患者预后较差^[13]。CYFRA21-1在中晚期患者中高表达是由于肿瘤发展至中晚期时,其细胞已发生大量增殖,出现分化现象,导致各种肿瘤标志物出现过度表达,当肿瘤细胞凋亡或者裂解时,血清中的CYFRA21-1水平会明显提高^[14-15]。

本研究采用ROC曲线对Cys-C、Hcy、CYFRA21-1预测肺癌患者预后不良的价值进行评估,结果发现,Cys-C、Hcy、CYFRA21-1联合检测预测肺癌患者预后不良的AUC为0.916,高于三者单独检测的预测价值。

综上所述,血清Cys-C、Hcy、CYFRA21-1可用于肺癌患者的分期诊断,且联合检测Cys-C、Hcy、CYFRA21-1对肺癌预后的预测具有一定临床价值,能够弥补单一指标在临床诊断的局限性。但本研究采集的样本量较小,未来将进一步完善研究。

参考文献

- [1] Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Check-point Immunotherapy in Lung Cancer [J]. Surg Pathol Clin, 2020, 13(1):17-33.
- [2] Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16):8661.
- [3] Lu X, Wan J, Shi H. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios are associated with the efficacy of immunotherapy in stage III/IV non-small cell lung cancer [J]. Oncol Lett, 2022, 24(2):266.
- [4] 支修益, 杨跃, 王长利, 等. 原发性肺癌诊疗规范(2015年版):外科部分 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(2):28-31.
- [5] 林园, 冯利. 利拉鲁肽联合二甲双胍对老年2型糖尿病患者血清 Hcy、CysC、hs-CRP 水平及糖脂代谢的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3):502-504.
- [6] 高锦, 夏红灯, 曹盼, 等. 血清细胞角蛋白 19 片段联合神经特异性烯醇化酶、癌胚抗原检测在肺癌辅助诊断中的价值 [J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(10):2002-2004.
- [7] 崔婷婷. 多层螺旋 CT 在肺癌临床诊断中的应用价值及征象特征研究 [J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(20):8-9.
- [8] Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations [J]. Diagn Interv Radiol, 2019, 25(4):270-279.
- [9] 刘道利, 邱芳华, 周伟青, 等. ProGRP、CYFRA21-1 和胱抑素 C 联合检测对不同病理类型肺癌的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1):9-12.
- [10] 王英英, 崔寅箫, 全建峰, 等. 血清同型半胱氨酸和血清胱抑素 C 水平与化疗疗效的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(17):887-890.
- [11] 周明锴. 四项血清指标联合检测在鉴别诊断 NSCLC 中的价值分析 [J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3):655-657+687.
- [12] 王慧敏, 斯琴, 王方颖, 等. 血清 PCNA、MIC-1 及 Hcy 水平与非小细胞肺癌患者预后的相关性分析 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(1):93-97.
- [13] 王红敏, 郭璞. Hcy、MIC-1、PCNA 在非小细胞肺癌患者中的表达水平及其与预后的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2019, 19(11):1408-1412.
- [14] 雷立锋, 李雪, 胡会杰. 不同分期肺癌患者血清中 PDCD5 蛋白、CEA 和 CYFRA21-1 表达水平变化及临床意义 [J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1):25-28.
- [15] 路洪祥, 程颖, 刘婷婷, 等. 血清肿瘤标志物在肺癌患者中的表达及与临床病理特征的关系 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(4):119-121.
- (上接第 1396 页)
- [3] Fujino M, Fujiki S, Michizaki H, et al. Venous Cerebral Infarction Due to Thrombosis of an Isolated Intraventricular Cerebral Varix: A Case Report [J]. J Stroke Cerebrov Dis, 2021, 30(9):954-959.
- [4] Sharma P, Samal S, Saha D, et al. A rare case of Tetralogy of Fallot with right atrial thrombus presenting with hemiplegia complicating the clinical course [J]. J Card Surg, 2021, 36(10):3901-3904.
- [5] 陶峰, 王传杰, 陈本梅, 等. 低频重复经颅磁刺激联合镜像疗法对脑卒中偏瘫患者下肢运动功能及平衡能力的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(5):611-615+622.
- [6] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2):146-153.
- [7] Richardson MC, Tears C, Morris A, et al. The Effects of Unilateral Versus Bilateral Motor Training on Upper Limb Function in Adults with Chronic Stroke: A Systematic Review [J]. J Stroke Cerebrov Dis, 2021, 30(4):105617.
- [8] 袁丽, 李航真, 胥泽华, 等. 触觉振动反馈训练对脑卒中后偏瘫患者平衡及行走功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(10):888-893.
- [9] 李雪飞, 王伟伟, 汪道静, 等. 等速肌力训练康复对脑卒中偏瘫病人步行能力及免疫功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(17):2998-3001.
- [10] 温隆妹. 血府逐瘀汤联合综合康复训练对气虚血瘀型脑梗死偏瘫的疗效及肢体功能、神经功能的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(24):139-142.
- [11] Kollikowski AM, Cattus F, Haag J, et al. Progression of cerebral infarction before and after thrombectomy is modified by prehospital pathways [J]. J Neurointerv Surg, 2022, 14(5):485-489.
- [12] 王爱君, 金璞, 林玲, 等. 头针联合镜像疗法对脑卒中偏瘫患者下肢运动功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(2):135-137.
- [13] Perulli M, Poole J, Lazzaro GD, et al. Non-Stationary Outcome of Alternating Hemiplegia of Childhood into Adulthood [J]. Mov Disord Clin Pract, 2021, 9(2):206-211.
- [14] 张小文, 黎璐茜, 黄浩, 等. 抽提透刺针法针刺联合西药治疗对脑梗死患者功能康复及血清 GDF-15、Fibulin-5、UCH-L1 表达的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(2):238-243.
- [15] Zhao T, Zhou Z, Ju W, et al. Mechanism of sensitivity to TPF chemoagents and its potential alternative of erbB2 in oral cancer with GDF15 overexpression [J]. Cancer Sci, 2021, 113(2):478-488.

小梁切除术联合雷珠单抗治疗 NVG 疗效及对 IL-6、VEGF、PEDF 水平的影响

王莉¹ 贺春香² 王满华^{3*}

【摘要】目的 分析小梁切除术联合雷珠单抗治疗新生血管性青光眼(NVG)的疗效及对白介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)、色素上皮衍生因子(PEDF)水平的影响。**方法** 选择2013年12月至2020年12月安康市中医医院诊疗的NVG患者125例(125眼)作为本次研究对象,根据不同治疗方案分成联合治疗组(进行小梁切除术联合雷珠单抗治疗, $n=66$)、对照组(进行小梁切除术治疗, $n=59$),对比两组新生血管情况、视力、眼压、IL-6、VEGF、PEDF水平、疗效。**结果** 治疗后,联合治疗组BCVA高于对照组,眼压低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组PEDF水平均升高,IL-6、VEGF水平均降低,其中联合治疗组IL-6、VEGF、PEDF水平变化更显著,差异有统计学意义($P<0.05$);联合治疗组治疗总有效率(93.94%)明显高于对照组(81.36%),差异有统计学意义($P<0.05$);联合组并发症发生率(16.67%)明显低于对照组(32.20%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 小梁切除术联合雷珠单抗治疗对NVG有明显的疗效,更有利于改善患者IL-6、VEGF、PEDF水平,安全性更高。

【关键词】 小梁切除术;雷珠单抗;NVG;IL-6;VEGF;PEDF

Efficacy of trabeculectomy combined with Leizumab in the treatment of NVG and its effect on the levels of IL-6, VEGF and PEDF

WANG Li¹, HE Chunxiang², WANG Manhua^{3*}

(1. Department of Fundus Diseases, Sichuan Eye Hospital, Aier Eye Hospital Group, Chengdu, Sichuan, 610047; 2. Department of Eye, Shenzhen Futian District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518000; 3. Department of Ophthalmology, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital, Ankang, Shaanxi, 725000)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the efficacy of trabeculectomy combined with rituximab in the treatment of neovascular glaucoma (NVG) and its impact on levels of interleukin - 6 (IL - 6), vascular endothelial growth factor (VEGF), and pigment epithelial derived factor (PEDF). **Methods** A total of 125 patients (125 eyes) with NVG who were diagnosed and treated in Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine from December 2013 to December 2020 were selected as the subjects of this study. According to different treatment plans, they were divided into combined treatment group (trabeculectomy combined with ranibizumab treatment, $n=66$), control group (trabeculectomy treatment, $n=59$). The conditions of neovascularization, visual acuity, intraocular pressure, IL-6, VEGF, PEDF levels and efficacy of the two groups were compared. **Results** After treatment, the BCVA in the combined treatment group was higher than that in the control group, intraocular pressure in the combined treatment group was lower than that in the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the PEDF levels were increased

基金项目:陕西省自然科学基金资助项目(2019JM81073)

作者单位:1. 爱尔眼科医院集团四川眼科医院眼底病科,四川,成都 610047

2. 深圳市福田区妇幼保健院眼科,广东,深圳 518000

3. 安康市中医医院眼科,陕西,安康 725000

*通信作者:王满华, E-mail: Wangli13890579549@163.com

in the two groups, while IL-6 and VEGF levels were decreased, and the changes of IL-6, VEGF and PEDF levels in the combination treatment group were more significant, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate (93.94%) of the combined treatment group was significantly higher than that of the control group (81.36%), and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The incidence of complications (16.67%) in the combined group was significantly lower than that in the control group (32.20%), and the difference is statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Trabeculectomy combined with ranibizumab treatment has a significant effect on NVG, and is more conducive to improving the levels of IL-6, VEGF, and PEDF in patients, with higher safety.

[KEY WORDS] Trabeculectomy; Leizumab; NVG; IL-6; VEGF; PEDF

新生血管性青光眼 (Neovascular Glaucoma, NVG) 是一种病因复杂、临床表现严重的难治性、顽固性青光眼, 致盲率较高^[1]。NVG 主要是眼前节或者眼后节局部缺氧而导致虹膜新生异常血管增生, 其临床特征为角膜水肿、眼部疼痛、视野缩小及眼内压升高等。该病发展较快, 治疗不及时极易引发虹膜节段性萎缩及视神经萎缩, 是致盲的最主要原因, 对患者的生活造成严重影响^[2]。目前, 临床对于 NVG 患者主要采用小梁切除等手术治疗方法, 手术对改善临床症状有明显的疗效, 但该类手术治疗会对眼球带来一定损伤, 可能引发眼球萎缩、虹膜出血、眼内压持续性升高等不良事件。对此, 临床展开大量研究, 发现雷珠单抗等药物对抑制血管生长有明显的效果, 且具有一定的安全性^[3]。对此, 本文主要分析小梁切除术联合雷珠单抗治疗 NVG 的疗效及对白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、色素上皮衍生因子 (Pigment Epithelium Derived Factor, PEDF) 水平的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 12 月至 2020 年 12 月安康市中医医院诊疗的 NVG 患者 125 例 (125 眼) 作为本次研究对象, 根据不同治疗方案分成联合治疗组 (进行小梁切除术联合雷珠单抗治疗, $n=66$)、对照组 (进行小梁切除术治疗, $n=59$), 其中联合治疗组男 35 例、女 31 例; 平均年龄 (62.62 ± 5.14) 岁; 患眼: 左 38 例、右 28 例; 致病原因: 高血压动脉硬化 8 例、糖尿病视网膜病变 21 例、葡萄膜炎 17 例、视网膜中央静脉阻塞 20 例; 对照组男 30 例、女 29 例; 平均年龄 (61.37 ± 5.52) 岁; 患眼: 左 35 例、右 24 例; 致病原因: 高血压动脉硬化 7 例、糖

尿病视网膜病变 23 例、葡萄膜炎 13 例、视网膜中央静脉阻塞 16 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 有可比性。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

纳入标准: ①符合 NVG 诊断相关指标^[4]; ②均为单眼发病; ③签署知情同意书; 排除标准: ①既往有视网膜凝光治疗史患者; ②合并其他原发性眼部疾病患者; ③肿瘤继发性 NVG 患者; ④有抗 NVG 药物治疗历史患者。

1.2 方法

对照组: 进行小梁切除术治疗, 术前行常规消毒后进行球后阻滞麻醉处理, 基底结膜瓣选择上方穹隆以分离结膜下组织, 做一面积 $4\text{ mm}\times 3\text{ mm}$ 同时厚度为 0.5 的巩膜瓣分离至角巩膜缘, 将药物浓度为 25 mg/mL 的丝裂霉素 C 棉片放置结膜瓣、巩膜瓣下保持 180 s, 取出棉片后对巩膜瓣及结膜囊进行冲洗, 冲洗剂选择无菌生理盐水, 适当引流房水后, 切除 $2\text{ mm}\times 3\text{ mm}$ 的小梁组织, 缝合巩膜瓣及间断缝合球结膜, 用无菌生理盐水冲洗后, 涂抹妥布霉素地塞米松眼膏 (规格: 3.5 g, s.a. Alcon-Couvreur n.v., 国药进准 JX20150358) 并对眼部进行包扎。术后持续 3 d 进行 0.5% 的左氧氟沙星滴眼液治疗。

联合治疗组: 在小梁切除术前进行雷珠单抗治疗, 术前 3 d 均以 3 次/d 的频率给予患者左氧氟沙星滴眼液 (规格: 5 mL: 24.4 mg, 山东博士伦福瑞达制药有限公司, 国药准字 H20020106), 术前冲洗患眼结膜囊, 麻醉后在睫状体平部位进针, 于玻璃体腔内进行一次雷珠单抗 0.5 mg/0.05 mL (规格: 2 mg/0.2 mL, Novartis Pharma Schweiz AG, 国药进注 JS20130052) 注射, 完毕后用无菌棉棒轻压进针口 3 s, 防止出血和药物反流。并在雷珠单抗治疗 3~6 d 后, 患者眼压稳定则可由同一名医师进行小梁切除术, 方法同对照组。

1.3 观察指标

1.3.1 两组视力及眼压情况对比

记录治疗前、小梁切除3个月后患者最佳矫正视力(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)及眼压情况,检测工具为国际标准视力表^[5]及非接触型眼压计(型号:ST-1000,济南欧莱博科学仪器有限公司,国械注准20202160184)。最佳矫正视力正常范围: ≥ 0.8 ^[5];眼压正常范围:10~22 mmHg^[6]。

1.3.2 两组IL-6、VEGF、PEDF水平对比

分别在患者治疗前、小梁切除3个月后用一次性注射器采集患者房水150 μ L,并采用酶联免疫吸附实验检测其中PEDF、VEGF、IL-6表达情况,试剂盒均由美国优尔生科技有限公司提供,操作均按照说明书进行。IL-6正常值范围:37~46 ng/mL^[7];VEGF正常值范围:0~160 pg/mL^[8];PEDF正常值范围: ≥ 240 pg/mL^[9]。

1.3.3 两组疗效对比^[10]

显效:角膜水肿、视野缩小、眼痛等症状明显改善,眼内压 < 22 mmHg 视力基本恢复;有效:角膜水肿、视野缩小、眼痛等症状好转,眼内压:22~32 mmHg,视力明显改善;无效:角膜水肿、视野缩小、眼痛等症状无明显变化甚至出现恶化,眼内压 > 32 mmHg,视力无好转。总有效率=(总眼数-无效眼数)/总眼数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 两组并发症情况对比

包括眼球疼痛、前房渗血、前房出血及玻璃体积血。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组视力及眼压情况比较

治疗后联合治疗组BCVA高于对照组,其眼压低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组视力及眼压情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of visual acuity and intraocular pressure between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	BCVA(LogMAR)		眼压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	66	3.07 \pm 0.16	3.79 \pm 0.29 ^a	45.88 \pm 9.38	16.73 \pm 2.14 ^a
对照组	59	3.02 \pm 0.14	3.68 \pm 0.21 ^a	46.09 \pm 9.76	20.46 \pm 3.52 ^a
t值		1.849	2.404	0.123	7.243
P值		0.067	0.018	0.903	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组IL-6、VEGF、PEDF水平比较

治疗后,两组PEDF水平均升高,IL-6、VEGF水平均降低,其中联合治疗组IL-6、VEGF、PEDF水平变化更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组疗效比较

联合治疗组治疗总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组IL-6、VEGF、PEDF水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of IL-6, VEGF, and PEDF levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	IL-6(ng/L)		VEGF(pg/mL)		PEDF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	66	74.88 \pm 6.93	57.64 \pm 5.82 ^a	279.73 \pm 30.46	206.33 \pm 21.45 ^a	213.32 \pm 24.58	286.19 \pm 36.94 ^a
对照组	59	75.14 \pm 6.75	50.82 \pm 4.33 ^a	278.09 \pm 30.21	230.71 \pm 24.56 ^a	212.59 \pm 25.62	263.51 \pm 34.80 ^a
t值		0.212	7.361	0.302	5.924	0.162	3.521
P值		0.833	<0.001	0.763	<0.001	0.871	0.001

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组疗效比较 $[n(\%)]$

Table 3 Comparison of therapeutic effects between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
联合治疗组	66	39(59.09)	23(34.85)	4(6.06)	62(93.94)
对照组	59	32(54.24)	16(27.12)	11(18.64)	48(81.36)
χ^2 值					4.671
P值					0.031

2.4 两组并发症比较

联合组并发症发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

NVG的影响因素较多,其中包括低氧与辐射暴露等外部环境因素,高脂、高龄等生理因素及引

表4 两组并发症比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	眼球疼痛	前房渗血	前房出血	玻璃体积血	合计
联合治疗组	66	4(6.06)	0(0.00)	0(0.00)	7(10.61)	11(16.67)
对照组	59	5(8.47)	2(3.39)	4(6.78)	8(13.56)	19(32.20)
χ^2 值						4.123
P值						0.042

起静脉血管损伤的病理因素。多数学者认为 NVG 发生的主要病理机制为房水中的促血管生长因子表达异常,目前临床对于 NVG 主要治疗原则是有效降低眼内压并抑制眼部新生血管的形成^[11]。

近些年来,临床采用的青光眼引流阀手术、小梁切除手术等治疗方案均对 NVG 患者新生血管的消退及眼内压的降低有一定的临床效果。本文对小梁切除展开研究发现,治疗后对照组 BCVA 明显升高且其眼压明显降低,与江晓丹等学者研究一致^[12],证实了小梁切除手术对 NVG 患者临床症状的缓解效果。同时研究结果还表明,治疗后联合治疗组 BCVA 高于对照组,其眼压低于对照组。与龚一波等^[13]学者所得结果基本吻合。分析原因为:雷珠单抗属于小分子物质,经注射进入玻璃体腔后可有效刺激房角,缓解房水压力,改善房角关闭及狭窄状态,抑制眼内压升高。而在此基础上进行小梁切除手术治疗,在角膜缘有效建立房水引流的新通道,同时在巩膜板层进行覆盖,限制房水引流量,进而起到稳定眼内压力的作用。

NVG 的发生与血管相关因子有密切关联。VEGF 又被称为血管通透因子,能有效促进血管再生;PEDF 是一类丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要存在于视网膜色素上皮,具有抗血管生成、营养神经及抗炎作用;IL-6 是一类活化淋巴细胞分泌产生的多效活性细胞因子,能增强自然杀伤细胞的裂解功能,在有效介导机体炎性反应的发生同时对 VEGF 的表达有一定调节作用。本文研究结果显示,治疗后两组 PEDF 水平均升高,IL-6、VEGF 水平均降低,其中联合治疗组 IL-6、VEGF、PEDF 水平变化更显著,与张培等^[14]学者研究观点相符。雷珠单抗作为单克隆抗体对 VEGF 有较强的亲和力及特异性,能靶向抑制 VEGF-a 的表达,并减少血管渗漏;另一方面,雷珠单抗也能有效抑制血管活性物质和炎症因子的生成,可通过抑制 IL-6 转导通路,阻断其直接

作用于血管,同时也削弱了 IL-6 对 VEGF 的诱导作用。进一步研究结果表明,联合治疗组治疗总有效率明显高于对照组,与冯坤等^[15]学者研究吻合,间接说明通过雷珠单抗可促进新生血管消退并降低眼内压,进一步提高小梁切除手术的效果。此外, NVG 患者虹膜新生血管刚形成,其血管细小,未形成血管网,未侵袭房角,而雷珠单抗阻止了早期虹膜内新生血管进一步发展,进而加速了血管消退速度。针对安全性进一步分析得:联合治疗组并发症发生率显著更低,提示雷珠单抗的联合使用更有利于提高 NVG 手术患者的安全性。

综上所述,小梁切除术联合雷珠单抗治疗对 NVG 有明显的疗效,更有利于改善患者 IL-6、VEGF、PEDF 水平,安全性更高。

参考文献

- [1] Senthil S, Dada T, Das T, et al. Neovascular glaucoma - A review[J]. Indian J Ophthalmol, 2021, 69(3):525-534.
- [2] 陈婷,侯磊,杨玲. 超声乳化及 IOL 植入联合小梁切除术治疗年龄相关性白内障合并急性 PACG[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(12):2141-2144.
- [3] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment [J]. Rom J Ophthalmol, 2021, 65(4):315-329.
- [4] 赵波,张勤,刘君. 经小梁切除术、玻璃体内注射雷珠单抗联合治疗新生血管性青光眼临床效果及对视力和眼压的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(4):81-83.
- [5] Nieves-Moreno M, Peralta J, Noval S. Neovascular Glaucoma in Children: A case series and a review of the literature [J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(6):3289-3294.
- [6] Călugăru D, Călugăru M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma [J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(6):1005-1010.
- [7] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 中国新生血管性青光眼诊疗专家共识(2019年)[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(11):814-817.
- [8] 尹忠贵,徐海鹏,汪芳润. 视力表的标准化[J]. 国际眼科杂志, 2003, 3(2):55-57.
- [9] 杨智,王昕华,李若溪. 新生血管性青光眼不同治疗方法疗效对比分析[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(1):104-106.
- [10] Tokumo K, Komatsu K, Yuasa Y, et al. Treatment outcomes in the neovascular glaucoma tube versus trabeculectomy study [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2021, 259(10):3067-3076.
- [11] 谢红,田昌隆,吴玉玲,等. 七叶洋地黄双苷滴眼液联合雷珠单抗治疗渗出型老年性黄斑变性的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9):2103-2108.

(下转第 1409 页)

甲状腺癌血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 的表达及与疾病严重程度的关系

凌云志* 沈益青

【摘要】目的 探讨甲状腺癌患者血清线性能量传递-7e(let-7e)、Dick-kopfx 相关蛋白-1(DKK-1)及肿瘤特异性生长因子(TSGF)的表达及与疾病严重程度的关系。**方法** 选择2019年6月至2022年1月于民航上海医院进行治疗的165例甲状腺癌患者设为病例组,并选择本院同期进行体检的健康人100名作为对照组,分析两组血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 水平变化情况、比较病例组不同临床分期、组织学类型、预后血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 水平及血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 与疾病严重程度的相关性。**结果** 病例组患者血清 let-7e 显著低于对照组,DKK-1 及 TSGF 表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t=14.472$ 、 35.428 、 25.537 , $P<0.05$);血清 let-7e 水平: I + II 期 > III 期 > IV 期,差异有统计学意义($F=101.440$, $P<0.05$),DKK-1 及 TSGF 水平: I + II 期 < III 期 < IV 期,差异有统计学意义($F=197.821$ 、 21.506 , $P<0.05$);不同组织学类型之间血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较差异无统计学意义($F=2.127$ 、 0.067 、 0.011 , $P>0.05$);预后良好患者血清 let-7e 显著高于预后不良,DKK-1 及 TSGF 表达水平显著低于预后不良患者,差异有统计学意义($t=7.347$ 、 10.178 、 3.542 , $P<0.05$);相关性分析结果显示,血清 let-7e 和病情程度之间呈负相关,血清 DKK-1 及 TSGF 和病情程度之间呈正相关($r=-0.413$ 、 0.371 、 0.356 , $P<0.05$)。**结论** 血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 在甲状腺癌患者表达异常,与疾病严重程度之间关系密切,对于病情控制具有重要临床意义。

【关键词】 甲状腺癌; let-7e; Dick-kopfx 相关蛋白-1; 肿瘤特异性生长因子

Expression of let-7e, DKK-1 and TSGF in serum of thyroid cancer and their relationship with disease severity

LING Yunzhi*, SHEN Yiqing

(Laboratory of Civil Aviation Shanghai Hospital, Shanghai, China, 200336)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the expression of serum linear energy transfer-7e (let-7e), Dick-kopfx-related protein-1 (DKK-1) and tumor-specific growth factor (TSGF) in patients with thyroid cancer and their relationship with the severity of the disease. **Methods** 165 patients with thyroid cancer who were treated in Shanghai Civil Aviation Hospital from June 2019 to January 2022 were selected as the case group, and 100 healthy subjects who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The changes of serum let-7e, DKK-1 and TSGF levels in the two groups were analyzed, and the different clinical stages, histological types, and prognosis of the case group were compared. Correlation of TSGF with disease severity. Correlation between serum let-7e, DKK-1 and TSGF and the severity of the disease was analyzed. **Results** Serum let-7e in case group was significantly lower than that in the control group, while the expression levels of DKK-1 and TSGF were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($t=14.472$, 35.428 , 25.537 , $P<0.05$). Serum let-7e level: I + II > III > IV, the difference was statistically significant ($F=101.440$, $P<0.05$), DKK-1 and TSGF level: I + II < III < IV, the difference was statistically significant ($F=197.821$, 21.506 , $P<0.05$). There were no significant

基金项目:上海市长宁区卫生健康委员会科研课题计划(20194Y011)

作者单位:民航上海医院检验科,上海 200336

*通信作者:凌云志, E-mail:280183199@qq.com

differences in serum let-7e, DKK-1 and TSGF expression levels among different histological types ($F=2.127$, 0.067 , 0.011 , $P>0.05$). Serum let-7e in patients with good prognosis was significantly higher than that in patients with poor prognosis, and the expression levels of DKK-1 and TSGF were significantly lower than those in patients with poor prognosis, with statistical significance ($t=7.347$, 10.178 , 3.542 , $P<0.05$). Correlation analysis showed that serum let-7e was negatively correlated with the severity of the disease, while serum DKK-1 and TSGF were positively correlated with the severity of the disease ($r=-0.413$, 0.371 , 0.356 , $P<0.05$).

Conclusion The abnormal expression of serum let-7e, DKK-1 and TSGF in patients with thyroid cancer is closely related to the severity of the disease, which has important clinical significance for disease control.

[KEY WORDS] Thyroid cancer; Let-7e; Dick-kopfx-associated protein-1; TSGF

甲状腺癌是临床常见的恶性肿瘤之一,临床无明显症状,多数患者是在体检时通过甲状腺触诊发现甲状腺小肿块。甲状腺癌发病率较高,占全身恶性肿瘤的1%~5%,且以每年4%的速度增加,已成为困扰我国居民健康的重要问题^[1-2]。甲状腺癌可依据组织学分为分化型、未分化型,其中分化型甲状腺癌预后较好。目前临床多使用超声检查诊断甲状腺癌,但超声检查诊断标准不统一,易被漏诊和误诊,因此寻找其他无创、简单鉴别疾病的方法具有重要意义^[3]。血清线性能量传递7e(low energy transfer-7e, let-7e)可促进癌细胞增殖、体外血管生成和肿瘤生长,研究显示,let-7e在多种恶性肿瘤中表达较低^[4]。Dick-kopfx相关蛋白-1(Recombinant Dickkopf Related Protein 1, DKK-1)是Wnt信号通路相关因子,可加剧氧化应激性障碍,通过旁分泌和自分泌参与肿瘤的增殖和转移。肿瘤特异性生长因子(Tumor Supplied Group of Factors, TSGF)是一种肿瘤标记物,参与多种恶性肿瘤的血管增生,对血管网形成起重要作用^[5]。本研究旨在探讨血清let-7e、DKK-1及TSGF在甲状腺癌中的表达,并分析其与疾病严重程度关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年6月至2022年1月于民航上海医院进行治疗的165例甲状腺癌患者设为病例组,其中男49例,女116例,年龄平均(43.56±3.56)岁,体质量平均(23.22±0.36)kg/m²。其中乳头状癌82例,滤泡癌39例,髓样癌44例;预后不良(肿瘤远处转移或死亡)23例,预后良好(影像学检查提示无病变征象)142例^[6];根据TNM分期^[7]分为I+II期124例、III期27例、IV期14例。选择同期在本院进行检查的100名健康人为对照组(排除甲状腺手术史、妊娠、哺

乳及不同意参加研究者),其中男31例,女69例,年龄平均(43.47±3.48)岁,体质量平均(23.31±0.37)kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),研究已获得本院伦理委员会批准实施。

病例组纳入标准:①符合《甲状腺癌诊疗规范》^[8]诊断标准;②首次确诊;③患者或家属签署知情同意书。排除标准:①颈部感染性疾病;②其他甲状腺疾病者;③甲状腺手术史;④合并其他感染者。

1.2 方法

抽取所有受试者入组后第1d空腹静脉血5 mL,3 000 r/min,半径10 cm,离心10 min,提取上层血清后置入EP管,并置于冷冻箱内储存以备检测,使用酶联免疫吸附法对血清let-7e、DKK-1及TSGF进行检测,试剂盒购于英国Abcam公司,仪器均使用东芝GA800生化分析仪。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0统计软件包处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,多组比较采用方差分析,相关性分析使用Spearman相关系数,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清let-7e、DKK-1及TSGF表达水平比较

病例组血清let-7e低于对照组,DKK-1及TSGF表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 病例组不同临床分期血清let-7e、DKK-1及TSGF表达水平比较

血清let-7e水平:I+II期>III期>IV期,DKK-1及TSGF水平:I+II期<III期<IV期,差异无统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同组织学类型血清let-7e、DKK-1及TSGF表达水平比较

不同组织学类型之间血清let-7e、DKK-1及

表1 两组血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum let-7e, DKK-1 and TSGF expression levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	let-7e	DKK-1(μg/L)	TSGF(ng/L)
病例组	165	0.65±0.12	72.38±10.67	88.41±15.05
对照组	100	1.06±0.33	32.14±4.98	39.25±15.42
t 值		14.472	35.428	25.537
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 病例组不同临床分期血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum let-7e, DKK-1 and TSGF expression levels at different clinical stages in case group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	let-7e	DKK-1(μg/L)	TSGF(μg/mL)
I+II 期	124	0.73±0.14	66.52±8.79	84.20±17.16
III 期	27	0.48±0.13 ^a	75.45±8.96 ^a	93.42±19.06 ^a
IV 期	14	0.27±0.04 ^{ab}	118.36±13.52 ^{ab}	116.04±20.42 ^{ab}
F 值		101.440	197.821	21.506
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I+II 期比较,^a P<0.05,与 III 期比较,^b P<0.05。

TSGF 表达水平比较差异无统计学意义 (P>0.05)。见表3。

表3 不同组织学类型血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum let-7e, DKK-1 and TSGF expression levels among different histological types ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	let-7e	DKK-1(μg/L)	TSGF(μg/mL)
乳头状癌	82	0.64±0.13	72.11±10.54	88.24±14.49
滤泡癌	39	0.66±0.14	72.43±10.63	88.53±15.12
髓样癌	44	0.69±0.12	72.84±11.12	88.62±15.08
F 值		2.127	0.067	0.011
P 值		0.123	0.935	0.989

2.4 不同预后血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较

预后良好患者血清 let-7e 显著高于预后不良患者,DKK-1 及 TSGF 表达水平显著低于预后不良患者,差异有统计学意义 (P<0.05)。见表4。

表4 不同预后血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum let-7e, DKK-1 and TSGF expression levels in different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	let-7e	DKK-1(μg/L)	TSGF(ng/L)
预后良好	142	0.69±0.16	68.14±13.54	86.33±18.59
预后不良	23	0.43±0.14	98.56±11.62	101.23±19.52
t 值		7.347	10.178	3.542
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 与甲状腺癌患者病情程度的相关性分析

相关性分析结果显示,血清 let-7e 和病情程度之间呈负相关,血清 DKK-1 及 TSGF 和病情程度之间呈正相关 (P<0.05)。见表5。

表5 血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 与甲状腺癌患者病情程度的相关性分析

Table 5 Correlation analysis between serum let-7e, DKK-1 and TSGF and the severity of thyroid cancer patients

项目	疾病严重程度	
	r 值	P 值
let-7e	-0.413	<0.001
DKK-1	0.371	0.002
TSGF	0.356	0.004

3 讨论

甲状腺癌是一种起源于甲状腺滤泡上皮的恶性肿瘤,是头颈部最为常见的恶性肿瘤,可侵犯周围组织,发生远处转移或腺内扩散,严重威胁患者生命^[9]。甲状腺癌的发病机制比较复杂,研究表明可能与遗传、碘摄入量、雌激素水平及其他甲状腺疾病有关^[10]。因此,寻找与疾病相关的指标并对疾病进行早期预测有重要意义。近年来随着生物技术的进步,分子标记在甲状腺癌分化中的作用引起了临床的重视^[11]。

miRNA 是一类短链非编码 RNA,可参与调控甲状腺癌进展^[12]。血清 let-7e 是由 22 个核苷酸组成的,参与胚胎发育、干细胞分化、肿瘤发生等多种病理过程,研究证实 let-7e 被抑制能增加促炎细胞因子表达,加剧炎症反应^[13]。本研究结果显示,甲状腺癌患者血清 let-7e 较健康人更低,且随着疾病的加重而降低,不同组织学类型之间血清 let-7e 表达水平无明显差异。周伟清^[14]等研究也显示,let-7e 可抑制细胞增殖、侵袭、迁移和促进细胞凋亡,在甲状腺癌患者中血清 let-7e 水平低于健康人,能促进癌细胞增殖、肿瘤生长,与甲状腺癌发生有关,但关于其是如何参与甲状腺癌发生的目前尚无定论。DKK-1 是一种抑制骨形成过程相关通路的关键性因子,含有 1 个信号肽序列和 2 段富含半胱氨酸的保守结构域,能通过提高炎症性因子增加心肌细胞线粒体损伤,对细胞的分化、增殖、凋亡和迁移有重要作用^[15]。本研究结果与文献^[16]报道血清 DKK-1 表达水平对胃癌的诊断效能结果接近。

TSGF 是一种肿瘤标记物,与恶性肿瘤有关,可促进肿瘤生长和周围血管增殖,其异常变化可以反映组织肿瘤的进展。本研究结果显示,甲状腺癌患者血清 TSGF 高于健康人群,且 I + II 期 < III 期 < IV 期,预后良好患者血清 TSGF 显著低于预后不良。提示,TSGF 在甲状腺癌中表达异常升高,可作为恶性肿瘤诊断的指标。分析其原因可能是,甲状腺癌的生长和转移需要新生血管,而 TSGF 可参与血管内皮细胞的信号通路,加速肿瘤组织增殖,促进血管网络的形成,在恶性肿瘤的发展中 TSGF 随肿瘤细胞分化释放进入血液,从而导致其水平升高。王珊珊等^[17]研究也显示,TSGF 在甲状腺癌中表达异常,可成为恶性肿瘤早期重要的诊断指标,与本研究结果相似。进一步相关性分析显示,血清 let-7e 和病情程度之间呈负相关,血清 DKK-1 及 TSGF 和病情程度之间呈正相关。TSGF 与多种肿瘤的增殖、侵袭等有关,能促进血管网形成,加速淋巴管的生成,当发生甲状腺癌时其水平异常升高,同时随病情严重程度而升高。

综上所述,血清 let-7e、DKK-1 及 TSGF 在甲状腺癌患者表达异常,与疾病严重程度之间关系密切,对于病情控制具有重要临床意义。

参考文献

- [1] 陈宏月,李兴江.甲状腺全切除术对甲状腺癌患者血清血管内皮生长因子、可溶性 Fas 受体、可溶性 Fas 受体配体 mRNA 表达的影响研究[J].陕西医学杂志,2020,49(1):96-98+108.
- [2] 谭琳,陆路,张欣睿.甲状腺癌组织中 ING3 表达及与肿瘤分期的关系[J].热带医学杂志,2023,23(3):379-383+430.
- [3] 杨旦,沈祥,陆伟,等.分化型甲状腺癌患者术后血清 T3、T4、TSH 等指标的变化情况分析[J].实用癌症杂志,2020,35(5):801-803+815.
- [4] Qian ZJ, Megwalu UC. Harms of Pediatric Thyroid Cancer Overdiagnosis - Reply [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146(1):84-85.
- [5] 吴玲,徐高峰.血清 DKK-1、LAG-3 和 SII 在分化型甲状腺癌诊断中的临床价值[J].检验医学与临床,2021,18(3):348-352.
- [6] 成东华,刘永锋.甲状腺癌的 TNM 分期[J].中国实用外科杂志,2004,24(10):66.
- [7] 庄晨,林勇,章盛平,等.刺激性高敏感性甲状腺球蛋白在甲状腺癌预后评估中的价值[J].癌症进展,2022,20(2):139-141.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J].中华普通外科学文献(电子版),2019,13(1):1-15.
- [8] 武鸿文,梅艳,王乔,等.血清 MIP-1 α 、S-TK1 对于甲状腺癌术后放射性¹³¹I 治疗效果评估的临床价值[J].中国癌症杂志,2021,31(11):1088-1095.
- [9] Hafeez A, Khadija S, Syed A, et al. Sonographic evaluation of Endometrial Hyperplasia in perimenopausal & postmenopausal women - A systematic review [J]. Internat J Sci Engine Res, 2021, 12(1):197-204.
- [10] 王蔚,刘华,郑垂志.细胞色素 P4501B1 在甲状腺癌中表达水平及与预后的关系[J].热带医学杂志,2021,21(1):66-69+126.
- [11] 李洪利,俞魏,陈彤岩,等.甲状腺癌患者血清半乳糖凝集素-1、谷胱甘肽过氧化物酶 3 表达变化及其与疾病严重程度相关性研究[J].中华保健医学杂志,2020,22(2):191-193.
- [12] 李航,王砚伟.分化型甲状腺癌患者术前血清 microRNA-599 及 HIF-2 α 水平与预后的关系研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(5):761-765.
- [13] 杨好喜,龚淑敏,王虹.变应性鼻炎患者血清 let-7e、miR-155-5p 表达及其与 Treg/Th17 细胞平衡的关系[J].山东医药,2021,61(22):32-36.
- [14] 周伟清,庄一心,沈卫星,等.甲状腺癌患者血清 let-7e、miR-142 表达及其与 Th17/Treg 的相关性分析[J].疑难病杂志,2020,19(4):362-366+380.
- [15] Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer [J]. Horm Metab Res, 2020, 52(8):562-577.
- [16] 符萧泓,邱丽莉.螺旋 CT 多期扫描联合血清 STAT1、DKK-1 诊断早期胃癌的临床价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(10):128-131.
- [17] 王珊珊,戚建国,王洲,等.超声联合血清 VEGF、TSGF 检查对分化型甲状腺癌的诊断价值及与临床病理特征的相关性[J].川北医学院学报,2022,37(4):437-441.
- [12] 江晓丹,李学民,陆遥.国内外眼科显微手术培训体系的现状分析与分层分级综合培训体系的探索[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(10):1191-1194.
- [13] 龚一波,岳建中.小梁切除术联合康柏西普或雷珠单抗治疗对 NVG 患者视力、眼压及血清 IP-10、TNF- α 、VEGF 水平的影响[J].临床误诊误治,2019,32(4):43-47.
- [14] 张培,郭晓丹,胡依博.基于循证理论的临床护理路径在白内障合并青光眼患者围术期中的应用[J].保健医学研究与实践,2022,19(3):126-129.
- [15] 冯坤,王文,彭一. NVG 患者血清及房水中 ET-1、MMP、TIMP-2 水平变化及其临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(9):1549-1552,1556.

(上接第 1405 页)

重症肌无力患者免疫学指标和血清细胞因子的检测及临床意义

韩金玲* 陈燕婷 陈恩悦 叶秀娟

[摘要] **目的** 探究重症肌无力患者免疫学指标(CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+)和血清细胞因子(IL-6)的检测及临床意义。**方法** 选取2017年6月到2022年6月华中科技大学协和深圳医院收治的92例重症肌无力患者作为研究观察组,另选取同期有进行免疫学指标和血清细胞因子检测的健康体检者100名作为对照组。采用流式细胞术结合抗体荧光标记法检测外周血淋巴细胞亚群水平,采用酶联免疫吸附法检测细胞因子水平,采用重症肌无力定量评分(QMGS)评价重症肌无力患者首次就诊时的病情严重程度。对比眼肌型患者和全身型患者的免疫学指标和血清细胞因子水平,并使用Pearson相关分析免疫学指标和血清细胞因子与QMGS评分的相关性。**结果** 观察组的CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t=5.160、7.029、8.156;P<0.05$);观察组的IL-6水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($t=16.226;P<0.05$)。CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+水平及IL-6水平明显高于眼肌型,差异具有统计学意义($t=2.060、3.360、5.024、3.711;P<0.05$);QMGS评分明显高于眼肌型,差异具有统计学意义($t=4.828;P<0.05$)。经Pearson相关分析显示,CD3+与患者的QMGS评分无明显的相关关系,但CD3-CD56+、CD4+/CD8+及IL-6与患者的QMGS评分呈负相关关系($r=-0.290, -0.409, -0.349;P<0.01$)。**结论** 重症肌无力患者免疫学指标(CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+)和血清细胞因子(IL-6)与患者的病情程度呈正相关关系,可为患者的病情评估和临床治疗提供参考。

[关键词] 重症肌无力;免疫学指标;细胞因子;病情

Detection and clinical significance of immunological indicators and serum cytokines in patients with myasthenia gravis

HAN Jinling*, CHEN Yanting, CHEN Enyue, YE Xiujuan

(Department of Neurology, Union Shenzhen Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong, China, 518052)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the detection and clinical significance of immunological indicators (CD3 +, CD3-CD56 +, CD4+/CD8+) and serum cytokines (IL-6) in patients with myasthenia gravis. **Methods** A total of 92 patients with myasthenia gravis admitted to Union Shenzhen Hospital of Huazhong University of Science and Technology from June 2017 to June 2022 were selected as the study observation group. In addition, 100 healthy subjects who underwent immunological indicators and serum cytokines detection during the same period were selected as the control group. The levels of lymphocyte subsets in peripheral blood were detected by flow cytometry combined with antibody fluorescence labeling, the levels of cytokines were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the severity of myasthenia gravis patients at the first visit was evaluated by QMGS. The immunological indicators and serum cytokine levels of patients with ocular muscle type and patients with systemic type were compared, and the correlation between immunological indicators and serum cytokine and QMGS score was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** Immunological indicators: The levels of CD3+, CD3-CD56+ and CD4+/CD8+ in the observation

基金项目:广东省中医药局面上科研项目(20191057)

作者单位:华中科技大学协和深圳医院神经内科,广东,深圳 518052

*通信作者:韩金玲, E-mail: m13410027918@163.com

group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($t=5.160, 7.029, 8.156; P<0.05$). Cytokines: The level of IL-6 in the observation group was significantly higher than that in the control group, with statistical significance ($t=16.226; P<0.05$). The levels of CD3+, CD3-CD56+, CD4+/CD8+ and IL-6 in systemic type were significantly higher than those in ocular muscle type ($t=2.060, 3.360, 5.024, 3.711; P<0.05$). The QMGS score of systemic type was significantly higher than that of ocular muscle type, and the difference was statistically significant ($t=4.828; P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was no obvious correlation between CD3+ and patients' QMGS score, but CD3-CD56+, CD4+/CD8+ and IL-6 were negatively correlated with patients' QMGS score ($r=-0.290, -0.409, -0.349; P<0.01$).

Conclusion Immunological indicators (CD3+, CD3-CD56+, CD4+/CD8+) and serum cytokines (IL-6) in patients with myasthenia gravis are positively correlated with the severity of the patient's illness, which can provide reference for the assessment of the patient's illness and clinical treatment.

[KEY WORDS] Myasthenia gravis; Immunologic indicator; Cytokines; State of illness

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种由神经-肌肉接头处传递功能障碍所引起自身免疫疾病,主要症状为骨骼肌收缩无力,以波动性肌无力、易疲劳为主要表现,常见的首发症状为上睑下垂以及双眼复视等,面部肌肉及咽喉受累时,可导致语言障碍和吞咽困难等^[1]。目前关于重症肌无力发生的始动因素仍未明确,临床主要认为是由于患者的多种特异性免疫系统异常、细胞因子表达失衡及淋巴细胞亚群比例的失调所引起^[2]。白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)是一种多肽物质,具有多种生物活性,其在调节免疫球蛋白的合成中发挥重要作用,其可通过促进B淋巴细胞分化成浆细胞产生引起患者发生重症肌无力的乙酰胆碱受体抗体(acetylcholine receptor antibodies, AChR-Ab)^[3]。同时,重症肌无力的发生也和T细胞功能密切相关,T淋巴细胞分为辅助性T细胞和抑制性T细胞亚群,两个亚群之间相互诱导与相互制约形成的T细胞网络,影响着重症肌无力的发生和转归^[4]。CD4+、CD8+、CD4+/CD8+均为反映机体细胞免疫功能状态的主要指标^[5],CD8+具有抑制B细胞生成抗体及降低T细胞活性等作用,CD3+、CD4+均参与着T细胞抗原识别和信号传递过程,CD4+与CD8+则是互相诱导和互相制约的关系,在免疫应答和自身稳态中发挥着重要作用^[6]。本研究拟探究重症肌无力患者免疫学指标(CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+)和血清细胞因子(IL-6)的检测及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年6月到2022年6月华中科技大学

协和深圳医院收治的92例重症肌无力患者作为研究观察组,另选取同期有进行免疫学指标和血清细胞因子检测的健康体检者100名作为对照组。纳入标准:①符合《中国重症肌无力诊断和治疗指南(2015年版)》^[7]中的重症肌无力诊断标准,首次发作或稳定后复发的患者;②年龄大于等于18岁的患者;③临床相关资料及检测资料完整的患者;④患者及家属均知情同意。排除标准:①有严重代谢疾病或者其他免疫性疾病的患者。②伴有全身血液系统疾病、恶性肿瘤及凝血功能障碍等疾病的患者。③近3个月,有使用免疫制剂进行治疗的患者;④怀孕或哺乳期的患者。观察组92例,男44例,女48例,平均年龄(47.9±10.73)岁;对照组100名,男42例,女58例,平均年龄(50.68±12.04)岁。两组的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过华中科技大学协和深圳医院医学伦理委员会审批。

1.2 检测方法

1.2.1 免疫学指标检测

患者于入院次日空腹状态下、健康体检者则在体检当日空腹状态下采集外周静脉血3 mL置于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝试管中,采用流式细胞仪及配套试剂盒(型号:FC 500,厂家:美国贝克曼库尔特公司)检测样品的免疫指标水平,采用流式细胞术检测样本CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+水平。

1.2.2 血清IL-6检测

同样采集患者入院次日空腹状态下、健康体检者则在体检当日空腹状态下外周静脉血3 mL置于促凝剂管中,在离心处理(转速3 000 r/min,离心15 min,离心半径10 cm)后,取上清液,采用酶

联免疫吸附方法检测血清 IL-6 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 病情评估标准^[8]

采用重症肌无力定量(quantitative myasthenia gravis, QMGs)评分^[8]对重症肌无力患者的病情程度进行评估,评分表主要包含复视、上睑下垂、面肌、吞咽情况、构音情况、颈肌、双侧臂力、肺活量、双侧握力和双侧腿肌一共 13 个条目,每个条目得分为 0~3 分,总分为 39 分,得分越高则患者的症状越严重。

1.4 统计学方法

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。采用 Pearson 相关分析分析免疫学指标和血清细胞因子与 QMGs 评分的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的免疫学指标和血清细胞因子水平比较

观察组的 CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+ 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的 IL-6 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组和对照组的免疫学指标和血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of immunological indexes and serum cytokine levels between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3+	CD3-CD56+	CD4+/CD8+	IL-6(ng/L)
对照组	100	64.40±6.37	16.76±2.84	1.82±0.27	24.36±5.85
观察组	92	69.99±8.56	20.62±4.39	2.18±0.34	41.79±8.82
t 值		5.160	7.029	8.156	16.226
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 不同病情的患者免疫学指标和血清细胞因子水平比较

CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+ 水平及 IL-6 水平明显高于眼肌型,差异具有统计学意义($P < 0.05$);QMGs 评分明显高于眼肌型,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 患者免疫学指标和血清细胞因子水平与 QMGs 评分的相关性分析

经 Pearson 相关分析显示,CD3+ 与患者的 QMGs 评分无明显的相关关系,但 CD3-CD56+、CD4+/CD8+ 及 IL-6 与患者的 QMGs 评分呈负相关关系($r = -0.290, -0.409, -0.349; P < 0.01$)。

表 2 不同病情严重程度的患者免疫学指标和血清细胞因子水平、QMGs 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immunological indexes, serum cytokine level and QMGs score of patients with different severity of illness ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫指标				Qmg 评分(分)
		CD3+	CD3- CD56+	CD4+/ CD8+	IL-6 (ng/L)	
眼肌型	52	68.82±6.03	19.83±2.46	2.05±0.28	40.21±4.55	18.83±1.88
全身型	40	71.55±6.64	21.65±2.72	2.36±0.31	43.85±4.81	21.08±2.59
t 值		2.060	3.360	5.024	3.711	4.828
P 值		0.042	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

目前重症肌无力呈逐年上升趋势,据报道表示^[9],其患病率约达(0.3~2.8)/10 万人。虽然随着现代医疗技术的发展,重症肌无力的标准治疗方案在不断完善,但目前尚缺乏彻底根治的方法,且有 1/3 的患者经历了病情加重的情况^[10],重症肌无力作为慢性炎症性自身免疫疾病,其主要由自身抗体介导,发病机制较为复杂,免疫失调对于 MG 发生有着重要影响。在重症肌无力中大约 80% 的患者均是由乙酰胆碱受体抗体(AchR)介导,还有一部分由肌肉特异性受体酪氨酸激酶、低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 等抗体介导^[11]。在病理条件下,辅助 T 细胞分泌多种细胞因子,刺激了 B 细胞的增殖和分化,并分泌了补体结合的抗乙酰胆碱受体,合成了膜攻击复合物,从而导致了神经肌肉接头突触后膜的破坏^[12]。因此,探究重症肌无力患者免疫指标和细胞因子表达情况,可为临床治疗提供新方向。

本研究结果表明,观察组的免疫指标(CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+)水平及细胞因子(IL-6)水平明显高于健康对照组;同时,全身型的 CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+ 水平及 IL-6 水平明显高于眼肌型。其机制可能与以下几点有关:第一,IL-6 是影响 B 细胞增殖分化并产生抗体的重要细胞因子,重症肌无力患者血清中的 IL-6 会促使淋巴 B 细胞分化成浆细胞,从而产生 AchR 导致了重症肌无力的发生,当患者机体的 IL-6 含量较高时,产生 AchR 增多从而也导致患者病情的发展^[13]。第二, T 细胞表面具有多种标志性抗原,其中 CD3+ 是 T 淋巴细胞表面的共同抗原,也是 T 细胞的标志,CD3+CD4+ 均有影响抗原识别、信号传递并辅助机体进行体液免疫的作用,而 CD8+ 是主要组织相容

性复合体 I 类限制性 T 细胞识别辅助受体,其具有抑制 B 细胞生成抗体及降低 T 细胞活性等作用,从而抑制机体发生体液和细胞免疫,CD4+及 CD8+ 相互诱导、相互制约形成了一个复杂的免疫调节系统,CD4+/CD8+水平的升高和下降也可反映机体 B 淋巴细胞抑制作用情况和机体免疫状态,也是机体免疫调节情况的标志物^[14-15]。第三,自然杀伤(natural killer, NK)细胞(CD3-CD56+)是异质性多功能免疫细胞,具有独立生物活性^[16],目前研究认为,NK 细胞是通过增加主要组织相容性复合体 II 类分子的表达,促进 B 细胞成熟,使机体产生 AchR,从而影响重症肌无力的发生和发展^[17-18]。

QMGS 评分是 2000 年由美国重症肌无力协会提出的客观测量 MG 受累肌群的肌力和耐力情况的标准化量表,可评估患者受累肌群肌无力严重程度,不仅适用于全身型 MG 患者,也适用于单纯眼肌型,不同分型的重症肌无力患者的病情评估具有较高敏感性^[19-20]。本研究进一步采用 Pearson 相关性分析结果显示,CD3+与患者的 QMGS 评分无明显的相关关系,由于 CD3+代表着 T 淋巴细胞表面的一类抗原,参与着 T 淋巴细胞中辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞亚群的调节,因此与患者 QMGS 评分较低。但 CD3-CD56+、CD4+/CD8+及 IL-6 与患者的 QMGS 评分呈负相关关系,可见细胞因子表达异常等和重症肌无力的病情发展有着重要关联,CD3-CD56+、CD4+/CD8+及 IL-6 可为患者的临床治疗及病情评估提供参考。

综上所述,重症肌无力患者免疫学指标(CD3+、CD3-CD56+、CD4+/CD8+)和血清细胞因子(IL-6)明显较高,且 CD3-CD56+、CD4+/CD8+和 IL-6 与患者的病情程度呈正相关关系,可为患者临床治疗、病情及预后的评估提供参考。但由于本研究为单中心研究,且样本量较小,因此研究具有一定的局限性,结果可能存在一定的偏倚,未来仍需要进行前瞻性的大样本量的多中心研究进行进一步的深入探究。

参考文献

- [1] Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome [J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1): 133-146.
- [2] 贾雪莹, 巩丽, 张伟. 重症肌无力病因学及发病机制的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(4): 368-372.
- [3] 黄攀, 徐敏, 何晓英. 重症肌无力患者外周血清中 microRNA-27a、microRNA-21 的表达及其与 AChR-Ab、IL-6 的相关性研究 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(5): 416-421.
- [4] 孙静, 李晓玲, 孙梦娇, 等. 滤泡辅助性 T 细胞在重症肌无力发病机制中的研究进展 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(4): 314-320.
- [5] 马岚, 吴通前, 何菁菁, 等. 重症肌无力患者治疗期间外周血记忆 T 细胞和滤泡 T 细胞及相关细胞因子水平变化的监测 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(3): 257-262.
- [6] 陈菲菲. 免疫球蛋白对重症肌无力患者临床症状及免疫功能的影响 [J]. *中国医学工程*, 2022, 30(8): 63-65.
- [7] 常婷. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版) [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(1): 1-12.
- [8] 范文君, 林宏, 常婷, 等. 胸腺切除术治疗重症肌无力的疗效及其影响因素分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 23(1): 1-4.
- [9] Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, et al. Treatment of myasthenia gravis [J]. *Neurol Clin*, 2018, 36(2): 311-337.
- [10] 康丽萍, 杨云英, 崔晓演, 等. 中西医治法干预重症肌无力患者的临床结局评价研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(5): 833-837.
- [11] 朱婕, 黄小雨, 张勇, 等. 重症肌无力患者外周血中 CD4+ 记忆性干细胞样 T 细胞水平的表达及临床意义 [J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(6): 411-414.
- [12] 冯苏, 梁翠娟, 潘婧, 等. 重症肌无力患者细胞和体液免疫指标变化及糖皮质激素治疗的效果 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(7): 72-76.
- [13] 梁翠娟, 冯苏, 范蓉, 等. 细胞因子与重症肌无力分型及临床病程的相关性研究 [J]. *河北医药*, 2021, 43(24): 3700-3704.
- [14] 汤旒, 张宁, 谷有全, 等. 辅助性 T 细胞亚群在重症肌无力中的作用 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(12): 732-734.
- [15] 魏天, 景红萍. 静脉注射免疫球蛋白与血浆置换治疗重症肌无力疗效及对患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(6): 63-66.
- [16] 杨梅, 刘勇. CD11b 和 CD27 定义人类 NK 细胞新亚群的研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(19): 108-111.
- [17] 罗婷, 张艺凡, 楚兰, 等. 重症肌无力患者外周血淋巴细胞亚群水平及其临床意义 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(6): 712-718.
- [18] Poznanski SM, Ashkar AA. What Defines NK Cell Functional Fate: Phenotype or Metabolism? [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1414.
- [19] 刘新华, 邓建中, 范仲鹏. MG 患者外周血单个核细胞 TNIP1 蛋白、血清 AGR、血浆 PDGF 的变化与其病情程度的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(1): 35-38.
- [20] 刘晓芳, 李学杰, 杜娟, 等. 重症肌无力患者 CD4+ T 细胞中转录因子 Foxp1 表达的初步探讨 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(9): 886-891.

弥漫大B细胞淋巴瘤 *MYD88*、*A20* 基因突变的表达及临床意义

杨宇娟* 王倩 张慈现 付杰 李晓林

[摘要] 目的 分析弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL) *MYD88*、*A20* 基因突变的表达及临床意义。方法 收集2015年1月至2022年1月徐州市中心医院收治的DLBCL患者213例,治疗前应用二代测序技术检测患者*MYD88*、*A20* 基因突变情况,治疗后3个月患者采用PET-CT进行疗效评估,统计不同临床特征、不同治疗效果患者*MYD88*、*A20* 基因突变的情况。结果 213例患者中*MYD88* 基因突变35.21%,其中72.00%突变点位于L265P;*A20* 基因突变22.54%,均为3号外显子的错义突变。*MYD88*、*A20* 基因双突变者5.63%。*MYD88* 基因突变者Ki-67高表达、Bcl-2阳性、c-MYC/Bcl-2阳性、疾病类型为ABC-DLBCL型占比明显高于*MYD88* 基因未突变者,差异有统计学意义($P<0.05$)。*A20* 基因突变者疾病类型为ABC-DLBCL型、PgP阳性中占比高于*A20* 基因未突变者,差异有统计学意义($P<0.05$)。*MYD88/A20* 基因双突变者疾病类型为ABC-DLBCL者高于*MYD88/A20* 基因均未突变者,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗有效组172例(CR 96例,PR 76例),无效组41例(SD 14例,PD 27例),无效组*MYD88*、*A20*、*MYD88/A20* 基因突变者占比高于有效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 部分DLBCL患者存在*MYD88*、*A20* 基因突变及双突变现象,以ABC-DLBCL患者多见,*MYD88*、*A20* 基因突变或影响DLBCL的发生发展和化疗效果。

[关键词] 弥漫大B细胞淋巴瘤; *MYD88* 基因; *A20* 基因

Expression and clinical significance of *MYD88* and *A20* gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma

YANG Yujuan*, WANG Qian, ZHANG Cixian, FU Jie, LI Xiaolin

(Department of Hematology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221009)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression and clinical significance of *MYD88* and *A20* gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** 213 DLBCL patients admitted to Xuzhou Central Hospital from January 2015 to January 2022 were collected, before treatment, the *MYD88* and *A20* gene mutations were detected by second-generation sequencing technology. Three months after treatment, the patients were evaluated by PET-CT, and the *MYD88* and *A20* gene mutations in different clinical characteristics and different treatment effects were counted. **Results** Among the 213 patients, 35.21% of the *MYD88* gene mutations, 72.00% of which were L265P; 22.54% of *A20* gene mutations were missense mutations in exon 3. 5.63% of *MYD88* and *A20* gene double mutations. The disease type of *A20* gene mutation is ABC-DLBCL type, and the proportion of PgP positive is higher than that of *MYD88* gene non-mutation, the difference is statistically significant ($P<0.05$). The proportion of Ki-67 high expression, Bcl-2 positive, c-MYC/Bcl-2 positive, and ABC-DLBCL disease type in *MYD88* gene mutation patients was significantly higher than that of *MYD88* gene mutation-free patients, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The patients with double mutation of *MYD88/A20* gene whose disease type was ABC-DLBCL were higher than those without mutation of *MYD88/A20* gene, the difference is statistically significant ($P<0.05$). There were 172 cases in the effective group (96 cases of CR, 76 cases of PR), and 41 cases in the ineffective group (14 cases of SD, 27

基金项目:江苏省自然科学基金青年基金资助项目(BK201905036)

作者单位:徐州市中心医院血液科,江苏,徐州 221009

*通信作者:杨宇娟, E-mail: xzyj2013@126.com

cases of PD). The proportion of *MYD88*, *A20*, *MYD88/A20* gene mutations in the ineffective group was higher than that in the effective group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *MYD88* and *A20* gene mutations and double mutations exist in some DLBCL patients, especially in ABC-DLBCL patients. *MYD88* and *A20* gene mutations may affect the occurrence and development of DLBCL and the effect of chemotherapy.

[KEY WORDS] Diffuse large B-cell lymphoma; *MYD88* gene; *A20* gene

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤中最常的一种类型,占比为30%~40%,具有较高的恶性程度,寻找新的分子治疗靶点、降低复发死亡率是目前临床亟待解决的问题^[1]。*MYD88*基因编码蛋白属于衔接蛋白,在肿瘤发展中通过Toll-like受体活化核转录因子 κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)通路使肿瘤细胞生存,有一定突变率^[2-3]。肿瘤坏死因子诱导蛋白3基因(tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 gene, *A20*)处于侵袭性B细胞淋巴瘤缺失高发区域的6q23.3位点中,参与NF- κ B通路的活化^[4]。研究显示,在18%~22%黏膜相关边缘区的DLBCL中可见有*A20*基因的缺失突变、异常^[5]。对此,本研究旨在分析弥漫大B细胞淋巴瘤*MYD88*、*A20*基因突变的表达及临床意义,以期临床诊疗提供新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月至2022年1月徐州市中心医院收治的DLBCL患者213例,其中男93例,女120例,年龄39~81岁,平均年龄(65.33±5.46)岁,临床分期(Ann arbor分期)^[6]: I~II期127例, III~IV期86例,分型参考Hans^[7]标准分为GCB(CD10⁺或CD10⁻/bcl-6⁺/MUM1⁻)-DLBCL 91例, ABC(CD10⁻/bcl-6⁺/MUM1⁺或CD10⁻/bcl-6⁻/MUM1⁺)-DLBCL 122例。纳入标准:①符合WHO淋巴造血组织肿瘤分类标准^[7];②临床资料完整;③签署知情同意书;④经病理诊断明确为DLBCL。排除标准:①合并其他肿瘤;②术前已进行放疗或化疗;③有足够的组织样本用于二代测序检测;④完成随访。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 *MYD88*、*A20*基因检测

基因突变检测^[8]:获取4~6 μ m厚的肿瘤组织切片,放置EP管中,经二甲苯脱蜡、梯度浓度乙醇

去除二甲苯和流水水化,按照DNA提取试剂盒(德国Qiagen公司)提取核酸,提纯后加入PCR混合液,进行PCR扩增*MYD88*、*A20*基因。纯化后将其送上海生工基因公司进行双向测序,对有突变病例再进行反向测序证实。具体操作参考仪器及配套试剂盒说明书。

1.2.2 疗效评估及资料收集

治疗后3个月患者采用PET-CT进行疗效评估,根据淋巴瘤国际协作组的评价标准^[9],疗效评价包括完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、复发或进展(stable disease, PD)。根据患者治疗效果分为有效组(CR+PR)与无效组(SD+PD)。并随访12个月,截止至2023年1月,以患者门诊复查、电话随访结合信函调查获得随访资料,临床资料包括:性别、年龄、分期、分型、国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分、原发部位、血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平等。

1.3 观察指标

统计患者*MYD88*、*A20*基因突变情况;分析*MYD88*、*A20*基因突变与患者临床特征的关系;收集相关资料,分析不同疗效患者*MYD88*、*A20*基因突变情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,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

2.1 213患者*MYD88*、*A20*基因突变情况

213例患者中*MYD88*基因突变75例(35.21%),其中54例(72.00%)突变点位为L265P, 15例(20.00%)为突变点位为V147A, 3例(4.00%)为突变点位为S234N, 2例(2.67%)为突变点位为S234N, 1例(1.33%)为突变点位为S234N。*A20*基因突变48例(22.54%),均为3号外显子的错义突

变。*MYD88*、*A20* 基因双突变者 12 例(5.63%)。

2.2 *MYD88* 基因突变与患者临床特征的关系

MYD88 基因突变者 Ki-67 高表达、Bcl-2 阳性、c-MYC/Bcl-2 阳性、疾病类型为 ABC-DLBCL 型占比高于 *MYD88* 基因未突变者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 *MYD88* 突变与患者临床特征的关系 [n(%)]

Table 1 Relationship between *MYD88* mutation and clinical characteristics of patients [n(%)]

临床特征	MYD88 基因		χ^2 值	P 值	
	突变 (n=75)	未突变 (n=138)			
性别	男	27(36.00)	66(47.83)	2.762	0.096
	女	48(64.00)	72(52.17)		
年龄(岁)	≥60	45(60.00)	78(56.52)	0.240	0.623
	<60	30(40.00)	60(43.48)		
发病部位	淋巴结内	51(68.00)	82(59.42)	1.525	0.216
	淋巴结外	24(32.00)	56(40.58)		
类型	ABC-DLBCL	55(73.33)	36(26.09)	44.325	<0.001
	GCB-DLBC	20(26.67)	102(73.91)		
临床分期	I~II 期	39(52.00)	88(63.77)	2.795	0.094
	III~IV 期	36(48.00)	50(36.23)		
LDH(U/L)	109-245	42(56.00)	87(63.04)	1.009	0.315
	>245	33(44.00)	51(36.96)		
Ki-67	≥40%	52(69.33)	44(31.88)	27.526	<0.001
	<40%	23(30.67)	94(68.12)		
IPI 指数	0~2	36(48.00)	74(53.62)	0.615	0.432
	3~5	39(52.00)	64(46.38)		
Bcl-2	阳性	51(68.00)	71(51.45)	5.439	0.019
	阴性	24(32.00)	67(48.55)		
c-MYC	阳性	32(42.67)	79(57.25)	2.035	0.153
	阴性	43(57.33)	59(42.75)		
c-MYC/Bcl-2	双阳性	47(62.67)	36(26.09)	27.338	<0.001
	非双阳性	28(37.33)	102(73.91)		

2.3 *A20* 基因突变与患者临床特征的关系

A20 基因突变者疾病类型为 ABC-DLBCL 型、PgP 阳性中占比高于 *A20* 基因未突变者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 *MYD88/A20* 基因双突变与患者临床特征的关系

MYD88/A20 基因双突变者疾病类型为 ABC-DLBCL 者高于 *MYD88/A20* 基因均未突变者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 不同疗效患者 *MYD88*、*A20* 基因均突变情况比较

有效者 172 例(CR 96 例, PR 76 例), 无效组 41 例(SD 14 例, PD 27 例); 无效组 *MYD88*、*A20*、*MYD88/A20* 基因突变者占比高于有效组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 2 *A20* 基因突变与患者临床特征的关系 [n(%)]

Table 2 Relationship between *A20* gene mutation and clinical characteristics of patients [n(%)]

临床特征	A20 基因		χ^2 值	P 值	
	突变 (n=48)	未突变 (n=165)			
性别	男	19(39.58)	74(44.85)	0.419	0.517
	女	29(60.42)	91(55.15)		
年龄(岁)	≥60	30(62.50)	93(53.36)	0.573	0.448
	<60	18(37.50)	72(43.64)		
发病部位	淋巴结内	35(72.92)	98(59.40)	2.899	0.088
	淋巴结外	13(27.08)	67(40.60)		
类型	ABC-DLBCL	34(70.83)	57(34.45)	20.009	<0.001
	GCB-DLBC	14(29.17)	108(65.45)		
临床分期	I~II 期	26(54.17)	101(61.21)	0.766	0.381
	III~IV 期	22(45.83)	64(37.78)		
LDH(U/L)	109-245	25(52.08)	104(63.03)	1.865	0.171
	>245	23(47.92)	61(36.97)		
Ki-67	≥40%	19(39.58)	77(46.67)	0.753	0.385
	<40%	29(60.42)	88(53.33)		
IPI 指数	0~2	22(45.83)	88(53.33)	0.837	0.360
	3~5	26(54.17)	77(46.67)		
PgP	阳性	31(64.58)	41(24.85)	26.235	<0.001
	阴性	17(34.52)	124(75.15)		

表 3 *MYD88*、*A20* 基因均突变与患者临床特征的关系 [n(%)]

Table 3 Relationship between mutations of *MYD88* and *A20* genes and clinical characteristics of patients [n(%)]

临床特征	MYD88/A20 基因		χ^2 值	P 值	
	双突变 (n=12)	非双未突变 (n=201)			
性别	男	5(41.67)	88(43.78)	0.020	0.885
	女	7(58.33)	113(56.22)		
年龄(岁)	≥60	8(66.67)	115(57.21)	0.414	0.519
	<60	4(33.33)	86(42.79)		
发病部位	淋巴结内	9(75.00)	124(61.69)	0.855	0.355
	淋巴结外	3(25.00)	77(38.31)		
类型	ABC-DLBCL	12(100.00)	79(39.30)	17.048	<0.001
	GCB-DLBC	0(0.00)	122(60.70)		
临床分期	I~II 期	7(58.33)	120(59.70)	0.008	0.925
	III~IV 期	5(41.67)	81(40.29)		
LDH(U/L)	109-245	8(66.67)	121(60.20)	0.198	0.656
	>245	4(33.33)	80(39.80)		
Ki-67	≥40%	5(41.67)	91(45.27)	0.059	0.807
	<40%	7(58.33)	110(54.73)		
IPI 指数	0~2	6(50.00)	104(51.74)	0.027	0.868
	3~5	6(50.00)	97(48.56)		
Bcl-2	阳性	8(66.67)	114(56.72)	0.458	0.498
	阴性	4(33.33)	87(43.28)		
c-MYC	阳性	6(50.00)	105(52.24)	0.022	0.880
	阴性	6(50.00)	96(47.76)		
c-MYC/Bcl-2	双阳性	3(25.00)	80(39.80)	0.968	0.325
	非双阳性	9(75.00)	121(60.20)		
PgP	阳性	2(16.67)	70(34.83)	1.668	0.196
	阴性	10(83.33)	141(70.15)		

表4 不同疗效患者 MYD88、A20 基因均突变情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of MYD88 and A20 gene mutations in patients with different therapeutic effects [n(%)]

组别	MYD88 基因		A20 基因		MYD88/A20 基因	
	突变(n=75)	未突变(n=138)	突变(n=48)	未突变(n=165)	突变(n=12)	未突变(n=201)
有效组	42(56.00)	130(94.20)	17(35.42)	155(93.94)	0(0.00)	172(85.57)
无效组	33(44.00)	8(5.80)	31(64.58)	10(6.06)	12(12.00)	29(14.43)
χ^2 值	45.624		81.929		53.346	
P 值	<0.001		<0.001		<0.001	

3 讨论

DLBCL 是常见的成人淋巴瘤,目前根据临床分期、肿瘤细胞增殖指数、IPI 等恶性肿瘤通用的预后预测因素无法满足异质性 DLBCL 的治疗、预后、化疗效果等临床需要。

研究显示,DLBCL 可根据基因、表观遗传、临床特征等分为 4 型,其中 MCD 型以 MYD88 基因突变为特点,MYD88 基因突变在 DLBCL 发生、发展及预后中有重要的作用^[10]。MYD88 基因突变发生检出率差异较大,检出率为 0%~90%,出现此情况与患者选择检测技术、是否检测 L265P 突变、外显子 3~5 所有突变等情况有关^[11]。在临床中发现,MYD88 L265P 突变在 ABC-DLBCL 中表达常见,在其他亚型中罕见,此突变可导致机体 IRAK4 激酶、NF- κ B 通路、JAK/STAT3 通路等活化,进而促进肿瘤细胞生存发展。以上结果也提示 MYD88 信号通路与 ABC-DLBCL 发生发展存在联系,或为其发生过程中不可缺少的因素。本研究显示 ABC-DLBCL 型 MYD88 基因突变占比为 73.33% 显著高于 MYD88 基因未突变者,与上述研究结果相符。实际上 MYD88 基因突变与 ABC 型 DLBCL 中 MYC/Bcl-2 蛋白双表达及 MYC 单一基因表达无明显联系^[12]。但本研究结果提示 MYD88 基因突变者 Ki-67 高表达、Bcl-2 阳性、c-MYC/Bcl-2 阳性率更高,而单一 MYC 蛋白表达与该基因突变并无相关性,与上述研究结果存在出入。但也有报道认为 ABC-DLBCL 患者中有 MYD88 基因突变者其 Bcl-2 阳性表达更高,与本研究结果类似^[13]。有关 MYD88 基因突变与 MYC、Bcl-2 之间的关系有待进一步深入研究。

在 DLBCL 发生、发展过程中,NF- κ B 的异常持续活化逐渐被临床重视,因此关于此通路活化相关基因的异常也成为临床研究热点。A20 基因属于

NF- κ B 负调控中的重要因子,其缺失、突变、甲基化均可使 NF- κ B 失活,在临床中被认为是肿瘤抑制因子,其表达异常可促进淋巴瘤发生、发展。本研究结果显示,DLBCL 中 22.54% 有 A20 基因突变,且均为为 3 号外显子的错义突变,同时进一步分析结果显示,以 ABC-DLBCL 型、PgP 阳性者 A20 基因突变机率高。推测 A20 基因突变后,A20 基因抑制功能受损,最终影响 DLBCL 发展,以 ABC-DLBCL 患者中表现明显;而 DLBCL 中 A20 基因突变后对 NF- κ B 负调控作用削弱,NF- κ B 处于持续活化状态,对调控的靶基因 mdrl 表达上调,致使 PgP 表达增加,影响肿瘤化疗效果。同时本研究结果还显示,在 ABC-DLBCL 患者中其 MYD88、A20 基因均突变者占比高,与以往研究结果类似^[14]。进一步分析不同疗效患者 MYD88、A20 基因突变及 MYD88、A20 基因双突变情况可知,无效组 MYD88、A20、MYD88、A20 基因突变者占比明显高于有效组,提示存在 MYD88、A20 基因突变或预示患者预后较差。

综上所述,MYD88、A20 基因突变与 DLBCL 患者临床特征及治疗反应存在一定联系,两者或可成为 DLBCL 治疗的新靶点。

参考文献

- [1] 姚书娜,刘雪琴,杨玉环,等. MyD88 基因突变在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(1):13-20.
- [2] 于宝华,薛田,张岩,等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中 MYD88 基因突变及其临床病理相关性分析[J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(9):679-685.
- [3] 及月茹,刘利,严学倩,等. 初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 MYD88 基因突变的临床特征及预后分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(20):3640-3644.
- [4] 冯江龙,杨文秀,王佳蕊,等. A20 基因缺失对弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理特征和预后的影响及相关分子机制研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(19):2594-2598.

CRP、LP(a)及 ApoE 在急性缺血性脑卒中的表达及临床意义

方茹* 丁忠 郭城

[摘要] **目的** 分析C反应蛋白(CRP)、脂蛋白a[LP(a)]、载脂蛋白E(ApoE)在急性缺血性脑卒中(AIS)的表达及临床意义。**方法** 收集2019年1月至2021年1月池州市第二人民医院收治的98例AIS患者(AIS组),根据临床神经功能缺损程度评分(NDS)分为轻型(0~15分)49例、中型(16~30分)35例、重型(31~45分)14例;根据Adama分型分为大梗死(累及2个脑解剖部位且病灶直径>30 mm)18例、小梗死(病灶直径15~30 mm)34例、腔隙性梗死(病灶直径<15 mm)46例。另选取本院同期健康体检者98名(对照组)。对比AIS组与对照组以及AIS组中不同病情程度、梗死面积患者CRP、LP(a)及ApoE水平差异;分析CRP、LP(a)及ApoE与AIS组患者病情严重程度及梗死面积的相关性。**结果** AIS组CRP、LP(a)及ApoE水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同病情程度患者CRP、LP(a)及ApoE表达水平:重型>中型>轻型,差异有统计学意义($P<0.05$);不同梗死面积患者CRP、LP(a)及ApoE表达水平:大梗死>小梗死>腔隙性梗死,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示:CRP、LP(a)及ApoE与患者病情严重程度及梗死面积之间均为正相关关系($P<0.05$)。**结论** CRP、LP(a)及ApoE在AIS患者中表达均明显上升,通过检测三者水平可为评估病情及梗死面积提供参考依据。

[关键词] C反应蛋白;脂蛋白a;载脂蛋白E;急性缺血性脑卒中

Expression and clinical significance of CRP, LP(a) and ApoE in acute ischemic stroke

FANG Ru*, DING Zhong, GUO Cheng

(Department of Neurology, Chizhou Second People's Hospital, Chizhou, Anhui, 247000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression and clinical significance of C-reactive protein (CRP), lipoprotein a[LP(a)] and ApoE (ApoE) in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Clinical data of 98 AIS patients admitted to our hospital from January 2019 to January 2021 (AIS group) were collected. According to the clinical neurological deficit score (NDS), they were divided into 49 mild (0-15 points), 35 moderate (16-30 points), and 14 severe (31-45 points) cases; According to Adama's classification, there were 18 cases of large infarction (involving 2 brain anatomical sites and lesion diameter > 30 mm), 34 cases of small infarction (lesion diameter 15-30 mm), and 46 cases of lacunar infarction (lesion diameter < 15 mm). Another 98 healthy subjects (control group) were selected from our hospital during the same period. The differences in CRP, LP(a) and ApoE levels were compared between the AIS group and the control group, as well as in the AIS group with different disease severity and infarct size, correlation between degree and infarct size. **Results** The levels of CRP, LP(a) and ApoE in the AIS group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistical significant ($P<0.05$). The levels of CRP, LP(a) and ApoE in patients with different disease degree and infarct size were statistically significant ($P<0.05$). The levels of CRP, LP(a) and ApoE in severe patients were higher than those in light and medium patients, and the levels of CRP, LP(a) and ApoE in light patients were the lowest ($P<0.05$). The levels of CRP, LP(a) and ApoE in patients

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085QH3312)

作者单位:池州市第二人民医院神经内科,安徽,池州 247000

*通信作者:方茹, E-mail:fangru19@126.com

with large infarction were higher than those in patients with small infarction and lacunar infarction, and the levels of CRP, LP (a) and ApoE in patients with lacunar infarction were the lowest ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that CRP, LP (a) and ApoE were positively correlated with patients' disease severity and infarct size ($P<0.05$). **Conclusion** CRP, LP (a) and ApoE are significantly increased in AIS patients, and the detection of these three levels can provide a reference for evaluating the condition and infarct size.

[KEY WORDS] C-reactive protein; Lipoprotein a; Apoprotein E; Acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中 (Acute ischemic stroke, AIS) 为临床中最常见的脑卒中类型, 具有较高的致残率及致死率。流行病学调查显示, AIS 发病率呈逐年上升趋势, 且逐渐趋于年轻化^[1]。近年来随着临床检验技术的不断发展, 相关生物化学标志物在 AIS 的临床诊断、预后评估中发挥了重要作用。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、脂蛋白 a [Lipoprotein a, LP (a)]、载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 均是与 AIS 相关的因子。研究表明, 炎症反应伴随着 AIS 发生发展的整个过程, 在动脉粥样硬化到脑卒中缺血坏死过程中均有炎性因子的参与^[2]。CRP 为临床中常用的炎性因子, 其水平变化与脑梗死患者病情严重程度存在相关性。LP(a) 生理功能与低密度脂蛋白结构相似, 可抑制纤维蛋白溶解, 进而阻止血栓溶解, 导致动脉硬化^[3]。有研究显示, LP(a) 水平升高是脑血管疾病的早期预兆, 需及时进行干预^[4]。现有研究表明, 脑梗死的发生与脂质代谢紊乱密切相关, 其中 ApoE 基因多态性和血脂水平关系紧密, 或参与脑梗死发生、发展过程中^[5]。对此, 本研究将通过对比分析 AIS 患者中 CRP、LP(a) 及 ApoE 水平变化, 探讨三者与 AIS 病情严重程度相关性, 评价三者的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2021 年 1 月池州市第二人民医院收治的 98 例 AIS 患者 (AIS 组), 纳入标准: ①患者及家属均知晓本次研究, 签署知情同意书; ②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6] 中相关诊断标准; ③临床资料完整。排除标准: ①严重的肝肾功能、心肺功能疾病患者; ②近期进行重大手术治疗者; ③合并自身免疫性疾病者。

AIS 组男 61 例, 女 37 例, 年龄 48~72 岁, 平均年龄 (54.71±3.61) 岁, 根据临床神经功能缺损程度评分 (Neurological deficit score, NDS)^[7] 分为轻型 (0~15 分) 49 例、中型 (16~30 分) 35 例、重型 (31~45

分) 14 例; 根据 Adama^[8] 分型分为大梗死 (累及 2 个脑解剖部位且病灶直径 >30 mm) 18 例、小梗死 (病灶直径 15~30 mm) 34 例、腔隙性梗死 (病灶直径 <15 mm) 46 例。另选取本院同期健康体检者 98 名 (对照组), 纳入者既往身体健康, 无脑血管疾病, 其中男 68 例, 女 30 例, 年龄 48~73 岁, 平均年龄 (55.20±2.14) 岁; 两组一般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 CRP、LP(a) 及 ApoE 检测方法

受试者均在空腹状态下抽取静脉血液 5 mL, 经离心 (离心半径 10 cm, 时间 10 min, 转速 3 000 r/min) 后获取血清待检。采用免疫散射比浊法检测 CRP, 仪器为贝克曼免疫分析仪, 试剂盒为美国贝克曼公司生产; 采用美国 BECK-MAN 公司的 COULTER 全自动生化分析仪测定 LP(a), 试剂为仪器所配套; 采用免疫比浊法检测 ApoE, 仪器为国赛全自动特定蛋白分析仪 Omlipo, 试剂为仪器所配套。

1.3 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, 多组间比较使用方差 (F) 检验, 使用 *Pearson* 相关系数分析相关性, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CRP、LP(a) 及 ApoE 水平比较

AIS 组 CRP、LP(a) 及 ApoE 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情程度患者 CRP、LP(a) 及 ApoE 水平比较

CRP、LP(a) 及 ApoE 表达水平: 重型 > 中型 > 轻型, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 不同梗死面积患者 CRP、LP(a) 及 ApoE 水平比较

CRP、LP(a) 及 ApoE 表达水平: 大梗死 > 小梗死 > 腔隙性梗死, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表1 两组CRP、LP(a)及ApoE水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of CRP, LP(a) and ApoE levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	LP(a)(mg/L)	ApoE(mg/L)
对照组	98	2.13±0.12	131.25±9.18	110.74±10.34
AIS组	98	10.91±2.37	298.79±11.70	306.07±12.97
t值		36.627	111.525	116.575
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同病情程度患者CRP、LP(a)及ApoE水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of CRP, LP(a) and ApoE levels in patients with different degrees of illness ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	LP(a)(mg/L)	ApoE(mg/L)
轻型	49	6.12±1.33	261.16±10.64	257.18±12.67
中型	35	13.26±2.58 ^a	315.48±10.38 ^a	336.90±12.74 ^a
重型	14	21.85±2.47 ^{ab}	388.77±11.47 ^{ab}	400.15±13.80 ^{ab}
F值		364.05	845.97	829.92
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:为与轻型比较,^aP<0.05;为与中型比较,^bP<0.05。

表3 不同梗死面积患者CRP、LP(a)及ApoE水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of CRP, LP(a) and ApoE levels in patients with different infarct sizes ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	LP(a)(mg/L)	ApoE(mg/L)
腔隙性梗死	46	5.41±1.34	251.78±10.60	246.53±12.40
小梗死	34	12.68±2.55 ^a	326.58±11.41 ^a	330.15±12.31 ^a
大梗死	18	21.66±2.39 ^{ab}	366.43±12.15 ^{ab}	412.77±13.64 ^{ab}
F值		395.48	800.65	1111.77
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:为与腔隙性梗死比较,^aP<0.05;为与小梗死比较,^bP<0.05。

2.4 CRP、LP(a)及ApoE与患者病情严重程度及梗死面积的相关性

CRP、LP(a)及ApoE与患者病情严重程度及梗死面积之间均为正相关关系($P<0.05$)。见表4。

表4 CRP、LP(a)及ApoE与患者病情严重程度及梗死面积的相关性

Table 4 Correlation between CRP, LP(a) and ApoE with patient severity and infarct size

指标	病情严重程度		梗死面积	
	r值	P值	r值	P值
CRP	8.184	<0.001	8.651	<0.001
LP(a)	7.155	<0.001	6.594	<0.001
ApoE	6.365	<0.001	5.774	<0.001

3 讨论

AIS为临床常见疾病,对我国人民的生命、健康、心理、社会功能以及财产均产生很大的威胁。

目前已明确与AIS相关的危险因素有心脑血管疾病、高血压、血脂异常等,其具有较高的病死率,预后不良,严重影响患者生活质量。临床中除积极预防相关发病因素外,还需积极寻找合适指标对患者及早诊断并积极治疗,以控制病情进展、改善预后^[6]。

CRP是在肝脏内合成的急性时相反应蛋白,研究显示,机体内CRP水平变化可间接反映出内皮细胞损伤、炎性因子激活、血栓以及血管病变情况^[9]。CRP通过经典途径激活补体,消耗补体释放炎症介质,并诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,引起血管炎性反应,参与急性脑梗死的发生发展^[10]。也有研究显示,AIS发病过程中可出现低度的慢性炎症状态,CRP则是血栓形成过程中的介导体及标志物^[11]。本研究中,AIS患者CRP水平明显高于健康人群,结合上述研究提示,AIS发病过程中存在炎症反应。LP(a)由脂质与蛋白质组成,可抑制纤溶酶原活性,延缓血管壁损伤修复及血块溶解,其异常高表达可加速动脉硬化进程^[12]。研究表明,动脉硬化与LP(a)存在相关性,LP(a)高表达为冠心病发病的独立危险因素,同时其高表达也与脑动脉梗塞存在关系^[13]。以往研究提示,随着LP(a)增加,脑梗死发病率增加,在LP(a)水平高于正常临界值时,脑梗死发病率增加4倍左右,其高表达为脑梗死发病的重要因素^[14]。本次研究显示,AIS患者LP(a)水平相对更高,提示患者体内纤溶酶原活性被抑制,处于高凝状态。ApoE在低/高密度脂蛋白胆固醇中普遍存在,多由肝或脑组织合成。ApoE参与到了正规脂质代谢过程中,与血脂水平密切相关。既往研究认为,ApoE基因可调节血清中脂类的分布,导致粥样硬化脂蛋白紊乱,进而导致脑卒中发生的风险增加^[15]。本研究发现,ApoE在AIS患者中为高表达,与上述研究结果相符。对比不同病情及不同梗死面积患者CRP、LP(a)及ApoE水平可知,随着患者病情进展,CRP、LP(a)及ApoE水平呈逐渐升高的趋势,同时患者梗死面积越大,CRP、LP(a)及ApoE水平也越高。进一步行相关性分析结果证实,CRP、LP(a)及ApoE与患者病情严重程度及梗死面积之间均为正相关关系,说明三者水平变化与患者病情发展及梗死面积密切相关,或与病情严重者机体炎症反应及血脂代谢紊乱情况更明显有关。

综上所述,CRP、LP(a)及ApoE在AIS患者中表达均明显上升,且三指标水平升高程度与患者病情及梗死面积呈正相关;在临床中可动态监测患者CRP、LP(a)及ApoE水平变化情况,以为AIS临床诊断、疗效监测提供参考依据。

参考文献

- [1] 赵晶,徐平.依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对炎性因子的影响[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(2):176-178.
- [2] 陈菲,黄小雨,肖成华,等.Lp-PLA2联合hs-CRP对急性缺血性脑卒中患者TOAST分型的鉴别价值[J].徐州医学院学报,2019,39(5):318-322.
- [3] Duarte LF, Giugliano RP. Lipoprotein (a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review[J]. JAMA Cardiol, 2022,7(7):760-769.
- [4] 姜柳米,王进平,张敏,等.急性缺血性脑卒中患者血清NSE、hs-CRP水平与脑梗死体积、NIHSS评分的关系及临床指导意义[J].临床急诊杂志,2019,20(2):132-135.
- [5] 杨汉才,许志定,彭可科,等.CRP/A1b比值对老年急性缺血性脑卒中患者卒中相关性肺炎的预测价值[J].解放军医药杂志,2020,32(5):94-98.
- [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] 刘燕,周晓飞.老年急性缺血性脑卒中患者血清HCY、hs-CRP与颈动脉狭窄的相关性研究[J].中国实验诊断学,2021,25(2):159-162.
- [8] 张茜,张波,朱武.老年急性脑梗死患者血清脂蛋白a,生长分化因子15及D-二聚体水平变化及其诊断价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(8):56-67.
- [9] 魏建刚,韩佳容,张小宁,等.载脂蛋白B100基因,低密度脂蛋白受体基因和枯草溶菌素转化酶9基因多态性与急性缺血性脑卒中伴脂代谢异常人群的相关性研究[J].临床神经病学杂志,2022,35(2):106-112.
- [10] 步霄,贾师捷,周叶,等.急性缺血性脑卒中患者血清CRP、TNF- α 、IL-1 β 、HIF-1 α 、NSE、SAA对神经功能损伤的诊断价值[J].广东医学,2021,42(1):90-95.
- [11] 刘海超,闫建伟,温宏峰,等.丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能凝血功能血清TNF- α hs-CRP Hcy水平的影响[J].河北医学,2021,27(1):150-156.
- [12] Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. Lipoprotein (a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(1):e48-e60.
- [13] 么桂兰,张然,姚冬梅,等.老年急性缺血性脑卒中颈动脉狭窄患者血清hs-CRP、Hcy水平与IMT变化及其临床意义[J].临床误诊误治,2019,32(9):76-80.
- [14] 刘乃彦,尚庆毅.急性缺血性脑卒中血清神经元特异性烯醇化酶,超敏C反应蛋白,同型半胱氨酸, β 淀粉样蛋白42水平与病情进展的关系[J].心脑血管病防治,2021,21(4):396-398.
- [15] 杨保华,付胜,伏冬梅.舒血宁注射液联合重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效及对血清脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸、高敏C反应蛋白水平的影响[J].实用医院临床杂志,2020,17(6):79-82.

(上接第1417页)

- [5] 冯江龙,杨文秀,王佳蕊,等.A20基因缺失对弥漫大B细胞淋巴瘤临床病理特征和预后的影响及相关分子机制研究[J].重庆医学,2017,46(19):5.
- [6] 袁媛,李金娇,肖莹,等.Ann Arbor分期划分淋巴瘤淋巴结区域的意义探讨[J].中国现代医学杂志,2017,27(10):107-111.
- [7] 方三高,魏建国.WHO(2018)皮肤肿瘤分类——淋巴造血组织肿瘤[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(4):502.
- [8] 杨融辉,廖爱军.伴浆细胞分化的弥漫大B细胞淋巴瘤一例病例报告并文献复习[J].实用药物与临床,2018,21(6):680-682.
- [9] 冯薇臻,欧阳楚桐,余思思,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与淋巴细胞/单核细胞比值对外周T细胞淋巴瘤患者的预后影响分析[J].国际输血及血液学杂志,2020,43(3):241-250.
- [10] Gu H, He J, Li Y, et al. B-cell Lymphoma 6 Inhibitors: Current Advances and Prospects of Drug Development for Diffuse Large B-cell Lymphomas[J]. J Med Chem, 2022, 65(23):15559-15583.
- [11] 吴灿,张大川,王辉,等.弥漫大B细胞淋巴瘤中MYD88, CD79B基因特征与临床病理及预后的关系[J].临床与实验病理学杂志,2022,38(9):1072-1077.
- [12] 李焱,贾振薇,孔晓阳,等.miR-155及其靶基因MyD88基因多态性与弥漫大B细胞淋巴瘤临床病理特征的关系[J].中国实验血液学杂志,2021,29(3):757-762.
- [13] 付永亮,薛学敏,沈贵华,等.伴有MYD88 L265P突变的弥漫性大B细胞淋巴瘤肿瘤细胞及肿瘤微环境PD-L1的表达特征[J].中华病理学杂志,2021,50(7):150-155.
- [14] 王佳蕊,王玲玲,冯江龙,等.长春新碱降低由转染A20 siRNA促进的弥漫大B细胞淋巴瘤细胞系增殖[J].基础医学与临床,2017,37(5):630-635.

血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平在乳腺癌中的表达及意义

王聪¹ 张娜贤² 周阳² 王海彦^{1*}

【摘要】目的 探讨血清 miR-141-3p、可溶性上皮钙黏蛋白(sE-cadherin)、环氧合酶-2(COX-2)水平在乳腺癌中的表达及与临床病理、细胞免疫的关系。**方法** 选择2020年4月至2021年12月南阳市第二人民医院收治的乳腺癌患者50例进行研究,设为病例组;并选取同期入院的乳腺良性疾病患者50例设为对照组。采用酶联免疫分析两组患者 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 表达及与临床病理、细胞免疫之间的关系。**结果** 病例组血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($t=24.400, 8.229, 26.195, P<0.01$);病例组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著低于对照组,CD8⁺显著高于对照组,差异均有统计学意义($t=19.419, 170.271, 203.192, P<0.01$);所有患者不同年龄、病理组织学类型与血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);肿瘤最大径>4 cm、病理分级Ⅲ级~Ⅳ级、分化程度高分化程度、淋巴结转移血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平均明显高于肿瘤最大径≤4 cm、病理分级Ⅰ~Ⅱ级、中低分化程度、淋巴结未转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者肿瘤最大径、病理分级、分化程度、淋巴结转移及 CD8⁺之间均呈正相关,血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺之间均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 乳腺癌患者中血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平表达明显升高,与临床病理、细胞免疫之间关系密切,可能协同参与了乳腺癌的发生、发展,对乳腺癌患者预后的评估具有重要意义。

【关键词】 miR-141-3p; 可溶性上皮钙黏蛋白; 环氧合酶-2; 乳腺癌; 临床病理; 细胞免疫

Expression and significance of serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels in breast cancer

WANG Cong¹, ZHANG Naxian², ZHOU Yang², WANG Haiyan^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 47300; 2. Department of Oncology, The Second People's Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan, China, 47300)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the expression of serum miR-141-3p, soluble epithelial-cadherin (sE-cadherin), and cyclooxygenase-2 (COX-2) levels in breast cancer and their relationship with clinicopathology and cellular immunity. **Methods** 50 cases of breast cancer patients admitted to Nanyang Second People's Hospital from April 2020 to December 2021 were selected for the study and set as a case group. 50 patients with benign breast diseases admitted at the same time were selected as the control group. The expressions of miR-141-3p, sE cadherin, COX-2 and their relationship with clinical pathology and cellular immunity were analyzed by ELISA. **Results** Serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels in the case group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=24.400, 8.229, 26.195, P<0.01$). Serum CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels in the case group were significantly lower than those in the control group, while serum CD8⁺ levels were significantly higher than those in the

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200900)

作者单位:1. 南阳市第二人民医院药学部,河南,南阳 47300

2. 南阳市第二人民医院肿瘤科,河南,南阳 47300

*通信作者:王海彦, E-mail: 970985396@qq.com

control group, with statistical significance ($t=19.419, 170.271, 203.192, P<0.01$). There was no significant difference between the expression levels of miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 in serum of all patients with different age, histopathological type ($P>0.05$). The levels of miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 in patients with tumor maximum diameter > 4 cm, pathological grade III~IV, highly differentiated, lymph node metastasis were significantly higher than those in patients with tumor maximum diameter ≤ 4 cm, pathological grade I~II, medium-low differentiation, and no lymph node metastasis. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 were positively correlated with maximum tumor diameter, pathological grade, differentiation degree, lymph node metastasis and CD8+ in breast cancer patients. Serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 were negatively correlated with CD4+ and CD4+/CD8+ in breast cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 are significantly increased in breast cancer patients, which are closely related to clinicopathology and cellular immunity, and may synergistically participate in the occurrence and development of breast cancer, which is of great significance for the assessment of the prognosis of breast cancer patients.

[KEY WORDS] MiR-141-3p; Soluble epithelial cadherin; Cyclooxygenase-2; Breast cancer; Clinical pathology; Cellular immune

乳腺癌主要发生于乳腺上皮组织,发生率较高,早期无明显症状,随着疾病的进展会出现淋巴转移等恶化症状,进展至晚期肿瘤细胞会发生转移,威胁患者的生命,因此,寻找乳腺癌的标记物,分析其临床病理特征,对改善患者预后具有重要意义^[1]。微小核糖核酸(MicroRNA, miRNA)是非编码RNA,与多种恶性肿瘤关系密切^[2]。miR-141-3p是miR-200家族的成员,通过调节不同的信号通路,在疾病发生、发展过程中发挥重要作用,目前已被证实其与前列腺癌、子宫内膜癌等发生密切相关^[3]。sE-cadherin广泛存在于肿瘤患者血清和尿液中,已证实其在乳腺癌患者体内水平升高,对乳腺癌的发生、侵袭和转移有重要意义;COX-2是一种诱导基因,能增加基质金属蛋白酶活性,促进肿瘤侵袭淋巴结^[4-5]。血清miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2在多种肿瘤中表达异常,但与乳腺癌的表达及临床病理相关性少有报道。因此,本研究旨在探讨血清miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2水平在乳腺癌中的表达,并分析其与不同病理特征、CD4+和CD8+的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年4月至2021年12月南阳市第二人民医院收治的乳腺癌患者50例进行研究,设为病例组,研究已获得院伦理会批准实施。年龄(48.72 ± 4.41)岁,有淋巴结转移20例,未转移30例。并选取同期入院的乳腺良性疾病患者50名设为对照组,其中乳腺炎12例,乳腺增生38例,年龄

(48.39 ± 4.13)岁,两组年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》^[6],乳房肿块、乳房皮肤异常等症状;病理检查证实。

病例组纳入标准:①符合相关诊断标准;②无生命危险者;③未转移者;④知情同意。排除标准:①病情无法控制者;②深度昏迷,意识模糊者;③中途退出研究者;④妊娠者;⑤复发性者。

1.2 实验方法

采集两组对象入组后第2d清晨空腹静脉血,采用美国罗氏公司RNA提取试剂盒聚合酶链反应法测定血清miR-141-3p。采用酶联免疫吸附法测定sE-cadherin、COX-2水平,试剂盒购于赫澎(上海)生物科技有限公司,仪器均使用酶标仪。试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司生产,操作严格按试剂盒说明进行;流式细胞术检测CD4⁺和CD8⁺含量。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据分析。正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;相关性分析采用Spearman相关分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2水平比较

病例组血清miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表1。

表1 两组血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-141-3p 相对表达量	sE-cadherin (ng/mL)	COX-2 (ng/mL)
病例组	50	8.20±2.14	2 491.25±341.25	56.70±5.71
对照组	50	0.78±0.21	1 980.34±276.15	32.56±3.14
t 值		24.400	8.229	26.195
P 值		0.000	0.00	0.000

2.2 两组免疫细胞水平比较

病例组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著低于对照组, CD8⁺显著高于对照组, 差异有统计学意义 (P 均<0.01)。见表2。

2.3 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平与乳腺癌临床病理的关系

所有患者不同年龄、病理组织学类型与血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 表达水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 肿瘤最大径>4 cm、病理分级Ⅲ级~Ⅳ级、分化程度高分化程度、淋巴结转移血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平均明显高于肿瘤最大径≤4 cm、病理分级 I~Ⅱ级、

表2 两组免疫细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune cell levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
病例组	50	37.41±5.12	216.51±7.02	1.40±0.38
对照组	50	54.63±3.62	20.14±4.15	2.07±0.53
t 值		19.419	170.271	203.192
P 值		0.000	0.000	0.000

中低分化程度、淋巴结未转移患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平达与乳腺癌临床病理、细胞免疫的相关性分析

相关性分析显示, 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者肿瘤最大径、病理分级、分化程度、淋巴结转移及 CD8⁺之间均呈正相关, 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺之间均呈负相关 ($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

乳腺癌是临床常见恶性肿瘤之一, 临床表现为乳房肿块、乳房皮肤异常等, 若控制不及时, 疾

表3 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平与乳腺癌临床病理的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels and clinicopathology of breast cancer ($\bar{x} \pm s$)

临床病理	n	miR-141-3p (fmol/L)	sE-cadherin (ng/mL)	COX-2 (ng/mL)	
年龄(岁)	≤50	26	8.16±2.12	248 9.58±345.42	56.49±5.69
	>50	24	8.24±2.23	249 3.06±346.18	56.92±5.73
t 值			0.130	0.036	0.266
P 值			0.897	0.972	0.791
肿瘤最大径(cm)	≤4	38	7.73±2.04	242 5.76±350.19	53.59±6.07
	>4	12	9.68±2.08	269 8.63±352.05	66.53±6.12
t 值			2.874	2.350	6.426
P 值			0.006	0.023	0.000
病理组织学类型	浸润性导管癌	24	8.19±2.04	249 0.59±342.35	56.67±5.72
	浸润性小叶癌	11	8.22±2.03	249 3.54±342.04	56.71±5.67
	髓样癌	8	8.17±2.06	249 4.56±341.05	56.68±5.68
	黏液性癌	7	8.16±2.04	249 2.25±340.89	56.69±5.72
F 值			0.002	0.000	0.000
P 值			0.999	1.000	1.000
病理分级	I~Ⅱ级	31	7.23±2.14	226 7.44±358.54	50.03±7.05
	Ⅲ级~Ⅳ级	19	9.78±2.20	285 6.41±369.58	67.59±6.12
t 值			4.047	5.573	8.974
P 值			0.000	0.000	0.000
分化程度	高分化	14	9.67±2.35	290 1.26±356.41	68.15±7.24
	中低分化	36	7.63±2.40	233 1.80±357.81	52.25±6.78
t 值			2.714	5.058	7.308
P 值			0.009	0.000	0.000
淋巴结转移	转移	20	9.58±2.42	289 8.45±340.15	67.56±6.54
	未转移	30	7.28±2.34	221 9.78±354.24	49.46±7.12
t 值			3.359	6.742	9.082
P 值			0.002	0.000	0.000

表4 血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平达与乳腺癌临床病理、细胞免疫的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum miR-141-3p, sE-cadherin and COX-2 levels with clinicopathology and cellular immunity of breast cancer

指标	miR-141-3p		sE-cadherin		COX-2	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
肿瘤最大径	0.418	0.000	0.516	0.000	0.368	0.005
病理分级	0.396	0.000	0.469	0.000	0.414	0.004
分化程度	0.401	0.000	0.452	0.000	0.506	0.000
淋巴结转移	0.513	0.003	0.638	0.000	0.612	0.000
CD4 ⁺	-0.421	0.002	-0.415	0.000	-0.459	0.000
CD8 ⁺	0.348	0.002	0.405	0.000	0.561	0.000
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.445	0.001	-0.405	0.000	-0.431	0.000

病进展至晚期细胞会发生转移,出现器官病变,威胁患者生命^[7]。近年来乳腺癌的发生率呈上升趋势,据调查显示,我国乳腺癌发生率居女性恶性肿瘤首位,死亡率居女性恶性肿瘤第二位,已成为当今社会的重大公共卫生问题^[8]。因此,了解乳腺癌发展的分子机制,并对疾病进行早期诊断、及时采取干预措施,对改善预后具有重要意义。

miRNA 广泛参与肿瘤的发展过程,miR-141-3p 是 miR-200 家族的成员,可通过靶向表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)影响下游途径蛋白,抑制成纤维细胞的增殖,促进细胞凋亡^[9]。sE-cadherin 是一种跨膜糖蛋白,有维持上皮细胞极性和细胞粘附的功能,其水平异常是肿瘤发生侵袭和转移的关键,其水平下调时可减轻肿瘤细胞间的黏附能力,促进肿瘤细胞转移^[10]。COX-2 属于诱导型酶,是合成前列腺素的重要限速酶,可通过调控细胞周期抑制细胞分裂,减少肿瘤新生血管形成,使肿瘤萎缩,在炎症细胞因子、生长因子等刺激后诱导表达^[11-12]。有研究指出,sE-cadherin 均是乳腺癌诊断的有效指标,但其灵敏度较低,因此,联合多种血清肿瘤标志物对乳腺癌进行诊断,提高疾病的检出率^[13]。本研究结果提示,血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 在乳腺癌中呈高表达,可能参与了疾病的发展。分析其原因可能是因为 sE-cadherin 可通过组织蛋白酶降解组织表面的 E-cadherin 释放入机体,肿瘤细胞组织蛋白酶的活性升高,能促进肿瘤组织表面的 E-cadherin 发生降解,减弱肿瘤组织细胞间的黏附能力,E-cadherin 被释放进血液循环内,故而导致其水平升高。在病理状态下 COX-2 可过量分泌,通过诱导前列腺素合成,促

进乳腺癌血管生成和肿瘤细胞增殖,提高血管通透性,增强肿瘤细胞转移能力,从而参与了乳腺癌的发生与发展。

有研究显示,乳腺癌的发生是一个多因素过程,常伴有细胞免疫水平变化,细胞免疫能抑制淋巴细胞,改变肿瘤的微环境,抑制肿瘤细胞清除^[14]。CD4⁺细胞能调控炎症与细胞毒相关的免疫应答,活化自然杀伤细胞;CD8⁺细胞毒性较轻,在杀死肿瘤细胞中发挥了重要的作用^[15]。本研究结果提示,乳腺癌患者细胞免疫细胞异常。分析其原因可能是因为 COX-2 可通过上调原癌基因 Bcl-2 表达提高肿瘤细胞的抗凋亡能力,抑制淋巴因子产生,减少 T 细胞增殖,减弱病人机体免疫监视功能,故与细胞免疫关系密切。相关性分析显示,血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者肿瘤最大径、病理分级、分化程度、淋巴结转移及 CD8⁺之间均呈正相关,血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 与乳腺癌患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺之间均呈负相关。

综上所述,乳腺癌患者中血清 miR-141-3p、sE-cadherin、COX-2 水平表达明显升高,与临床病理、细胞免疫之间关系密切,可能协同参与了乳腺癌的发生、发展,对乳腺癌患者预后的评估具有重要意义。

参考文献

- [1] 李伟杰,白洁,谢贤鑫,等.血小板与淋巴细胞比值预测三阴性乳腺癌临床预后及与免疫球蛋白表达的关系[J].现代肿瘤医学,2020,28(8):1293-1297.
- [2] 盛树海,郑进,佟易凡.miR-141-3p 靶向 CBX1 抑制乳腺癌细胞增殖和细胞迁移侵袭[J].中国老年学杂志,2020,40(11):2418-2423.
- [3] Jung SM, Ryu JM, Park HS, et al. Trends in Risk-Reducing Mastectomy and Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Korean Carriers of the BRCA1/2 Mutation [J]. J Breast Cancer, 2020,23(6):647-655.
- [4] 刘永霞,刘飞,高莉莉.血清 sE-cadherin、LCN-2、MMP-9 联合检测在乳腺癌早期诊断中的应用[J].现代肿瘤医学,2021,29(11):1894-1898.
- [5] 王绪娟,罗永鑫,李成强,等.血清 miR-29a、COX-2 水平与老年晚期乳腺癌病人化疗预后的相关性[J].实用老年医学,2022,36(05):459-462+467.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J].中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.

(下转第 1430 页)

不同丙型肝炎病毒基因分型检测方法学的比较

马雯 何瑞芬 吴涛 闫俊霞 安超 朴文花*

[摘要] 目的 通过丙型肝炎基因分型检测方法学的比较,为实验室选择提供依据。方法 选取宁夏回族自治区人民医院2019年1月至2021年12月丙型肝炎确诊患者血清样本148份,使用PCR-荧光探针法、PCR-反向点杂交法及Sanger测序法进行丙型肝炎病毒基因分型检测,并采用卡方检验、Kappa检验对这三种检测方法进行比较分析。结果 PCR-荧光探针法检出136例,检出率91.89%,共检出4种基因型,分别为1b、2+、3+和6+。PCR-反向点杂交法检出135例,检出率为91.22%,共检出5种基因型,分别为1b、2a、3a、3b和6a。Sanger测序法检出148例,检出率100%,共检出7种基因型,分别为1b、2a、3a、3b、6a、1g和6xa。PCR-荧光探针法未检出的12例样本中,Sanger测序法均已检出,其中包括1例6xa型,1例1g型。两种方法的检出率比较差异无统计学意义($\chi^2=7.565, P>0.05$)。两种方法比较一致性较高($\kappa=0.871, P<0.001$)。PCR-反向点杂交法未能测出的13例样本,Sanger测序法均已检出,其中包括1例1g型。PCR-反向点杂交法检出1例3b型,Sanger测序法检出为6xa型。两种方法的检出率比较差异无统计学意义($\chi^2=8.696, P>0.05$)。PCR-反向点杂交法与Sanger测序法一致性高($\kappa=0.609, P<0.05$)。结论 PCR-荧光探针法和PCR-反向点杂交法操作简单,适合临床推广,Sanger测序法准确性高,可对其他方法进行补充,实验室可结合自身情况进行选择。

[关键词] 丙型肝炎病毒;基因分型检测;方法学比较

Comparison of different hepatitis C virus genotyping detection methodologies

MA Wen, HE Ruifen, WU Tao, YAN Junxia, AN Chao, PIAO Wenhua*

(Center of Clinical Laboratory, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia, China, 750002)

[ABSTRACT] **Objective** To compare and analyze different virus genotyping methodologies for hepatitis C virus, and to provide a reference for clinical laboratories. **Methods** A total of 148 serum samples of patients diagnosed with hepatitis C from January 2019 to December 2021 in the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region were selected, and the hepatitis C virus gene was detected by PCR-fluorescence probe method, PCR-reverse dot hybridization method and Sanger sequencing method. The three detection methods were compared and analyzed by Chi-square test and Kappa test. **Results** 136 cases were detected by PCR-fluorescent probe method, the detection rate was 91.89%. A total of 4 genotypes were detected, namely 1b, 2+, 3+ and 6+. 135 cases were detected by PCR-reverse dot blot method, the detection rate was 91.22%. A total of 5 genotypes were detected, namely 1b, 2a, 3a, 3b and 6a. Sanger sequencing method detected 148 cases, the detection rate was 100%, a total of 7 genotypes were detected, namely 1b, 2a, 3a, 3b, 6a, 1g and 6xa. Among the 12 samples that were not detected by PCR-fluorescent probe method, all of them were detected by Sanger sequencing method, including 1 case of 6xa type and 1 case of 1g type. There was no significant difference in the detection rate between the two methods ($\chi^2=7.565, P>0.05$). The two methods were more consistent ($\kappa=0.871, P<0.001$). All 13 samples that could not be detected by PCR-reverse dot blot were detected by Sanger sequencing, including 1 case of 1g type. One case of type 3b was detected by PCR-reverse dot blot, and type

基金项目:宁夏自然科学基金项目(2020AAC03352)

作者单位:宁夏回族自治区人民医院临床医学检验诊断中心,宁夏,银川750002

*通信作者:朴文花, E-mail: wenhuapiao@163.com

6xa was detected by Sanger sequencing. There was no significant difference in the detection rate between the two methods ($\chi^2=8.696$, $P>0.05$). PCR-reverse dot blot method was highly consistent with Sanger sequencing method ($\kappa=0.609$, $P<0.05$). **Conclusion** The polymerase chain reaction (PCR)-fluorescence probe method and polymerase chain reaction (PCR)-reverse dot blot methods are easy to operate and are suitable for clinical promotion. The Sanger sequencing method has high accuracy and can complement other methods. The laboratory can choose according to its own situation.

[KEY WORDS] Hepatitis C virus; Genotyping methods; Methodological Comparison

丙型肝炎是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染导致的疾病。丙型肝炎患病率为1%,我国约有1 000万丙肝患者^[1-2]。HCV感染常导致肝脏的纤维化、硬化甚至肝细胞癌,严重影响患者的身体健康和^[3]生活质量。近年来伴随着直接抗病毒药物的生产和使用,使得丙型肝炎的确诊率和治愈率不断提升,但在临床治疗过程中发现,感染者HCV基因型、亚型与其临床症状的严重程度、抗病毒治疗的敏感性、疾病的转归等具有高度的相关性^[4-5],因此HCV基因型的确定是丙型肝炎精准治疗的前提。本研究使用聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)-荧光探针法、聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)-反向点杂交法及Sanger测序法对已确诊丙型肝炎的患者进行分型检测,比较三种方法的优缺点,综合分析各检测方法的性能,为实验室提供参考,同时为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2019年1月至2021年12月在宁夏回族自治区人民医院就诊的丙型肝炎确诊患者为研究对象,临床诊断均符合《丙型肝炎防治指南(2019年版)》中的相关要求^[3]。通过询问病史核对患者信息,排除重复就诊者后共收集病例148人,平均年龄(52.43±8.04)岁,男性78例,女性70例。所有患者HCV抗体为阳性(Anti-HCV≥5.0 S/CO),HCV-RNA为阳性(HCV RNA≥1.0×10³ IU/mL),无合并其他感染(HAV, HBV, HEV, HCMV, EB)、肿瘤、免疫性疾病等,临床资料完整。本研究已通过医学伦理学委员会审查,所有患者均签署知情同意书。

1.1 样本

采集患者空腹静脉血3~5 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径17.17 cm。吸取血清待用。

1.2 仪器与试剂

PCR-荧光探针法使用Applied Biosystems ABI 7500实时荧光定量PCR仪,试剂由圣湘生物科技股份有限公司提供(注册证编号:20193400697),可检出5种丙肝病毒亚型(1型,2型,3型,6型和1b型)。循环参数及荧光检测通道选择严格按照试剂盒说明书进行设定,内标基因Ct值≤36时即可对其他基因进行分析,结果判断依照试剂盒说明书进行。

PCR反向点杂交法使用美国伯乐T100 PCR仪,试剂由中山大学达安基因股份有限公司提供(注册证编号:20153402110),可检出5种丙肝病毒亚型(1b型,2a型,3a型,3b型和6a型)。RT-PCR循环参数严格按照试剂盒说明书进行设定,杂交过程、显色、扫描及结果分析严格按照试剂盒说明书进行判读。

Sanger测序法外送广州立菲达安诊断产品技术有限公司进行检测分析。核酸提取使用中山大学达安基因股份有限公司Smart32全自动核酸提取仪及其配套试剂(粤穗械备20170667)。PCR扩增使用中山大学达安基因股份有限公司丙肝基因分型检测试剂盒(PCR-测序法)(注册证编号:20183401798)及配套质控品、对照品。Sanger测序使用Applied Biosystems 3730基因分析仪,选择HCV基因组核心/包膜1(core-envelop region 1, CORE/E1)区对样本进行测序分型。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料使用 $n(\%)$ 表示,使用 χ^2 检验。检测方法一致性的比较使用加权Kappa检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

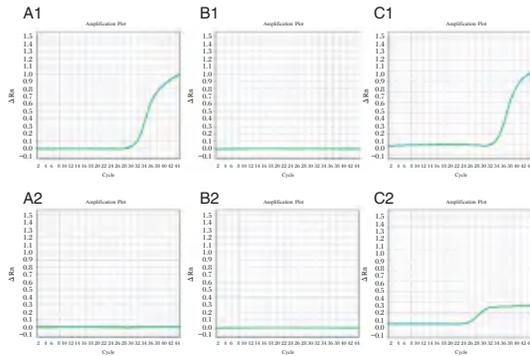
2.1 PCR-荧光探针法检测丙肝基因分型

PCR-荧光探针法检出136例,检出率91.89%,共检出4种基因型,分别为1b、2+、3+和6+。见表1、图1。

表1 丙型肝炎患者PCR-荧光探针法基因分型检测结果 [n(%)]

Table 1 Results of genotyping of hepatitis C patients by PCR-fluorescent probe method [n(%)]

基因分型	已检出				合计	未检出
	1b	2+	3+	6+		
数量	51 (34.46)	31 (20.95)	39 (26.35)	15 (10.14)	136 (91.89)	12(8.11)



注:A、B、C为同一样本的3种不同的扩增检测孔,A1~C1为FAM通道结果,A2~B2为VIC通道结果。根据试剂盒说明书判读结果为1b型。

图1 部分丙型肝炎患者PCR-荧光探针法基因分型检测结果

Figure 1 Results of genotyping by PCR-fluorescent probe method in some patients with hepatitis C

2.2 PCR-反向点杂交法检测丙肝基因分型

PCR-反向点杂交法检出135例,检出率为91.22%,共检出5种基因型,分别为1b、2a、3a、3b和6a。见表2、图2。

2.3 Sanger测序法检测丙肝基因分型

Sanger测序法检出148例,检出率100%,共检出7种基因型,分别为1b、2a、3a、3b、6a、1g和6xa。见表3、图3。

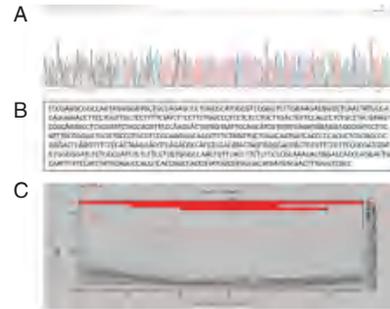
2.4 PCR-荧光探针法与Sanger测序法的比较

PCR-荧光探针法未检出的12例样本中,



图2 部分丙型肝炎患者PCR-反向点杂交法基因分型检测结果

Figure 2 Results of genotyping by PCR-reverse dot blot method in some patients with hepatitis C



注:A为48号样本测序峰图;B为48号样本核酸序列;C为48号样本基因亚型对比结果。

图3 部分丙型肝炎患者Sanger测序法基因分型检测结果

Figure 3 Results of genotyping by Sanger sequencing in some patients with hepatitis C

Sanger测序法均已检出,其中包括1例6xa型,1例1g型。两种方法的检出率比较差异无统计学意义($\chi^2=7.565, P>0.05$),见表4。两种方法比较一致性较高($\kappa=0.871, P<0.001$)。见表5。

2.5 PCR-反向点杂交法与Sanger测序法的比较

PCR-反向点杂交法未能测出的13例样本,Sanger测序法均已检出,其中包括1例1g型。PCR-反向点杂交法检出1例3b型,Sanger测序法检出为6xa型。两种方法的检出率比较差异无统计学意义($\chi^2=8.696, P>0.05$),见表6。PCR-反向点杂交法与Sanger测序法一致性高($\kappa=0.609, P<0.05$)。见表7。

表2 丙型肝炎患者PCR-反向点杂交法基因分型检测结果 [n(%)]

Table 2 Results of genotyping of hepatitis C patients by PCR-reverse dot blot method [n(%)]

基因分型	已检出					合计	未检出
	1b	2a	3a	3b	6a		
数量	52(35.14)	31(20.95)	19(12.84)	18(12.16)	15(10.14)	135(91.22)	13(8.78)

表3 丙型肝炎患者Sanger测序法检测结果 [n(%)]

Table 3 Results of genotyping of hepatitis C patients by Sanger sequencing [n(%)]

基因分型	已检出							合计	未检出
	1b	2a	3a	3b	6a	1g	6xa		
数量	54(36.48)	32(21.62)	22(14.86)	21(14.19)	17(11.49)	1(0.68)	1(0.68)	148(100.00)	0(0.00)

表4 PCR-荧光探针法与 Sanger 测序法检出率的比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the detection rate between PCR-fluorescence probe and Sanger sequencing [n(%)]

检测方法	1b	2+	3+	6+	6xa	1g	其他
PCR-荧光探针法	51(34.46)	31(20.95)	39(26.35)	15(10.14)	0(0.00)	0(0.00)	12(8.11)
Sanger 测序法	51+3 ^a (36.48)	31+1 ^a (21.62)	39+4 ^a (14.86)	15+2 ^a (14.19)	1 ^a (0.68)	1 ^a (0.68)	0(0.00)
χ^2 值							7.565
P 值							0.109

注:^a为 PCR-荧光探针法未检出但 Sanger 测序法检出的该亚型的数量。

表5 PCR-荧光探针法与 Sanger 测序法一致性分析

Table 5 Consistency analysis between PCR-fluorescence probe method and Sanger sequencing

PCR-荧光探针法	Sanger 测序法					
	1b	2+	3+	6+	其他	总计
1b	51	0	0	0	0	51
2+	0	31	0	0	0	31
3+	0	0	39	0	0	39
6+	0	0	0	15	0	15
其他	3	1	4	2	2	12
总计	54	32	43	17	2	148

注:加权 kappa 检验 $\kappa=0.871, P<0.001$ 。

3 讨论

丙型肝炎具有极强的隐匿性,发展为肝硬化、肝细胞癌的可能性极大^[2,6]。为尽快实现消除病毒性肝炎的目标,要求提高 HCV 患者的确诊率和治疗率,在治疗过程中针对使用基因型特异性药物治疗的 HCV 感染者进行 HCV 基因分型检测^[7]。

由于 HCV 基因组的变异性及检测方法的局限性,约 10%的丙肝基因分型检测会出现漏检、误检以及混淆的现象^[8]。目前可用于 HCV 分型检测的

表6 PCR-反向点杂交法与 Sanger 测序法的比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of the detection rate between PCR-reverse dot blot method and Sanger sequencing [n(%)]

检测方法	1b	2a	3a	3b	6a	6xa	1g	其他
PCR-反向点杂交法	52(35.14)	31(20.95)	19(12.84)	17+1 ^a (12.16)	15(10.14)	0(0.00)	0(0.00)	13(8.78)
Sanger 测序法	52+2 ^b (36.49)	31+1 ^b (21.62)	19+3 ^b (14.86)	17+4 ^b (14.19)	15+2 ^b (11.49)	1 ^b (0.68)	1 ^b (0.68)	0(0.00)
χ^2 值							8.696	
P 值							0.122	

注:a为 PCR-反向点杂交法检出为 3b 型,Sanger 测序法检出为 6xa 型;b为 PCR-反向点杂交法未检出但 Sanger 测序法检出的该亚型的数量。

表7 PCR-反向点杂交法与 Sanger 测序法一致性分析

Table 7 Consistency analysis between PCR-reverse dot blot method and Sanger sequencing

PCR-反向点杂交法	Sanger 测序法						
	1b	2a	3a	3b	6a	其他	总计
1b	52	0	0	0	0	0	52
2a	0	31	0	0	0	0	31
3a	0	0	19	0	0	0	19
3b	0	0	0	17	0	1	18
6a	0	0	0	0	15	0	15
其他	2	1	3	4	2	1	13
总计	54	32	22	21	17	2	148

注:加权 kappa 检验 $\kappa=0.863, P<0.001$ 。

方法包括测序法、型特异性引物扩增法、限制性片段长度多态性法、型特异性探针杂交法、基因芯片法等^[9]。Sanger 测序法作为检测 HCV 基因分型的推荐方法^[3],是 HCV 基因分型的“金标准”。本研究通过巢式 PCR 扩增有代表性的基因片段 CORE/E1 区,使用测序仪对核苷酸序列测定后,与

GenBank 中已上传的基因型进行序列比对,使用相关软件进行 HCV 基因系统进化树分析,检出多种常见丙肝基因型和基因亚型,并发现新的基因型和基因亚型。在纳入本研究的 148 例丙肝抗体阳性患者样本中,Sanger 测序法检出率为 100%,且检出了 1g 型和 6xa 型 2 种未在本地区中报道过的基因亚型^[10]。尽管测序法可精准地检出 HCV 各基因亚型及突变,但其检测周期长,流程复杂,对实验室设备、操作人员要求较高,难以在临床中广泛推广。

我国医疗机构多采用 PCR-荧光探针法、PCR-反向点杂交法对大规模样本进行丙肝基因分型的测定^[11-12],与 Sanger 测序法相比,PCR-荧光探针法操作简单、快速,本研究中 PCR-荧光探针法检出率为 91.89%,与 Sanger 测序法比较检出率无统计学差异,且一致性较高。使用 PCR-反向点杂交法检出率为 91.22%,与 Sanger 测序法比较检出率无统

计学差异,且一致性较高。相比PCR-荧光探针法,PCR-反向点杂交法增加了杂交和显色的步骤,检测周期略长,但可检出1b型、2a型、3a型、3b型、6a型5种常见的亚型以及1b/2a型、1b/3b型、1b/6a型3种混合型阳性样本,能较全面地检测出常见的HCV基因亚型,能够满足现阶段临床常规诊疗需要。相对其他两种方法,Sanger测序法对于非常规基因亚型的检测更有优势,但本研究样本均来自于同一地区,数量有限,且本地区人口流动性相对较小,因此无法广泛地涵盖多种HCV基因亚型,可能对结果造成一定的影响。针对不同检测方法检出率和一致性的比较和分析,需进一步增加样本数量以期获得更为全面和准确的结论。

针对不同基因亚型的患者制定差异化、个性化的治疗方案,可有效地降低HCV相关肝硬化以及肝细胞癌的发生率和死亡率。PCR-荧光探针法、PCR-反向点杂交法与测序法相比一致性高,且对实验室设备、技术人员水平要求低,操作简单,检测周期短,适合基层医疗机构推广使用。当其他方法无法检出或检测结果不明确时,建议结合临床需要,使用Sanger测序法对其他丙肝基因分型方法进行补充,以期满足临床诊疗需求。

参考文献

- [1] Di Marco L, La Mantia C, Di Marco V. Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination[J]. *Viruses*, 2022, 14(3):505.
- [2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12):2670-2686.
- [3] 中华医学会肝病学会. 原发性肝癌二级预防共识(2021年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(3):532-542.
- [4] 中华预防医学会医院感染控制分会,中华医学会感染病学分会,中华预防医学会感染性疾病防控分会. 中国丙型肝炎医院感染防控指南(2021年版)[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(6):487-493.
- [5] Martinez MA, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity[J]. *Viruses*, 2020, 13(1):41.
- [6] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [EB/OL]. (2018-07-15) [2022-05-02] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/273174>.
- [7] 中联肝健康促进中心,中华医学会肝病学会,中华医学会检验医学分会,中国医院协会医院感染管理专业委员会. 中国丙型肝炎病毒性肝炎院内筛查管理流程(试行)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7):1534-1539.
- [8] 纪冬,李伯安,陈国凤. 直接抗病毒药物治疗对HCV相关分子检测的新需求[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(3):155-159.
- [9] Warkad S, Nimse S, Song KS, et al. HCV Detection, Discrimination, and Genotyping Technologies[J]. *Sensors*, 2018, 18(10):3423-3449.
- [10] 吴忠兰,赵伟明,曹敏,等. 宁夏地区丙型肝炎基因型别研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016(11):1625-1627.
- [11] 郭杰,曲沛,李韦杰,等. 5708例丙型肝炎病毒感染患者基因型检测结果评价[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(5):734-737+785.
- [12] 阿娜尔古丽·穆哈买尔,何丽,郑嵘昊,等. 新疆地区丙型肝炎病毒基因型分布特征[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(6):494-498.
- [7] 李俊强,文小强,代引海. 人源性多肽、可溶性E-钙黏蛋白在乳腺癌中的表达及对患者预后的预测价值[J]. *癌症进展*, 2022, 20(10):1038-1041.
- [8] 熊晶,邓辉,王渝,等. MACC1及其靶蛋白SPON2在乳腺癌中的表达及与预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(24):3954-3958.
- [9] Foukakis T, Von Minckwitz G, Bengtsson NO, et al. Cyclin E1 (CCNE1) and E2 (CCNE2) as prognostic and predictive markers for endocrine therapy (ET) in early breast cancer [J]. *JAMA*, 2020, 316(18):1888.
- [10] 吕金燕,王刚,王若雨,等. E-cadherin以及转录因子ZEB1在乳腺癌中的表达及与ER、PR、HER-2及Ki-67表达的相关性[J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(1):52-56.
- [11] 赵晓燕,谢竞,付倩,等. 乳腺癌术后组织cox-2表达与其微血管生成及预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(12):1928-1931.
- [12] 周开梅,袁森辅,沈祥林. 乳腺癌组织中CCR9和COX-2蛋白表达及与乳腺癌患者临床特征的关系研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(9):1131-1134.
- [13] 丁峰. 血清sE-cadherin、sICAM-1及CEA联合检测用于乳腺癌诊断的灵敏度与特异度研究[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(7):1543-1546.
- [14] Mokbel PK. The Norwegian study suggests that the BMJ is biased against breast cancer screening [J]. *BMJ*, 2021, 343(10):1073-1073.
- [15] 王文慧,温媛媛,陈豪. 血清神经生长因子及细胞免疫水平在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11):88-92.

(上接第1425页)

· 论 著 ·

血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 检测在肺癌辅助诊断中的价值

陈敬* 王艳 董青悦

[摘要] 目的 探究血清可溶性细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-6(IL-6)水平在肺癌辅助诊断中的诊断价值。方法 选取淮南东方医院集团 2019 年 12 月至 2022 年 12 月收治的 92 例肺癌患者为研究对象作为研究组,同时选取 52 名体检合格的同期体检者为对照组。比较两组对象的一般资料,同时比较两组对象血清中糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 153(CA153)、CYFRA21-1、NSE、IL-6 的水平,分析影响肺癌的因素;通过多因素 Logistic 回归分析,判断肺癌发生的独立影响因素;通过受试者工作特征曲线(ROC)判断血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 及三者联合对肺癌的诊断价值。结果 研究组血清 CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6 水平均高于对照组,差异有统计学意义($t=10.060, 9.244, 9.356, 8.776, 8.533, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,男性、吸烟、有既往肺部疾病史、粉尘环境工作史、CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6 水平的升高是肺癌发生的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线显示, CYFRA21-1、NSE、IL-6 及三者联合检测的 AUC 分别为 0.889、0.880、0.882、0.945,三者联合检测效果最优($P<0.05$)。结论 血清 CYFRA21-1、NSE、IL-6 联合可以有效检测肺癌,在肺癌的辅助诊断中具有重要的价值。

[关键词] 可溶性细胞角蛋白 19 片段; 神经元特异性烯醇化酶; 白细胞介素-6; 联合检测; 肺癌诊断

Value of serum CYFRA21-1, NSE and IL-6 in auxiliary diagnosis of lung cancer

CHEN Jing*, WANG Yan, DONG Qingyue

(Department of Oncology, Huainan East Hospital Group General Hospital, Huainan, Anhui, China, 232001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the diagnostic value of serum soluble cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), neuron-specific enolase (NSE) and interleukin-6 (IL-6) levels in the auxiliary diagnosis of lung cancer. **Methods** 92 patients with lung cancer admitted to Huainan East Hospital Group from December 2019 to December 2022 were selected as the study group, and 52 qualified physical examination subjects during the same period were selected as the control group. The general data of the two groups were compared, and the serum levels of carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 153 (CA153), CYFRA21-1, NSE and IL-6 were compared between the two groups, and the influencing factors of lung cancer were analyzed. The independent influencing factors of the occurrence of lung cancer were determined by multivariate Logistic regression analysis. The diagnostic value of serum CYFRA21-1, NSE, IL-6 and their combination in lung cancer was determined by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The levels of serum CA199, CA153, CYFRA21-1, NSE and IL-6 in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=10.060, 9.244, 9.356, 8.776, 8.533, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Male, smoking, previous history of lung disease, dust working history, CA199, CA153, CYFRA21-1, NSE and IL-6 levels were independent risk factors for lung cancer ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of CYFRA21-1, NSE, IL-6 and the combined detection were

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a033)

作者单位:安徽省淮南市东方医院集团总医院肿瘤内科,安徽,淮南 232001

*通信作者:陈敬, E-mail:15955485548@163.com

0.889, 0.880, 0.882 and 0.945, respectively, and the combined detection effect of CyFRA21-1, NSE and IL-6 was the highest ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of serum CYFRA21-1, NSE and IL-6 can effectively detect lung cancer, and has important value in the auxiliary diagnosis of lung cancer.

[KEY WORDS] CYFRA21-1; NSE; IL-6; Joint detection; Lung cancer diagnosis

肺癌是一种起源于肺部气管、支气管粘膜或腺体的恶性肿瘤疾病,其死亡率处于所有癌症前列,据流行病学^[1]调查报道,2020年全球肺癌死亡病例达到了170万例,处于所有癌症死亡率首位。早诊早治是防控肺癌最有效的手段,但肺癌早期发病时症状不明显,容易被病人忽视。当出现咳嗽、咳血等症状时,通常已进入中晚期,这时的治疗难度较大,有些病人可能已经开始出现癌细胞转移,进一步增加治疗难度,且预后较差。准确、有效地诊断肺癌,有利于肺癌患者的治疗,提高病人的存活率。可溶性细胞角蛋白19片段(Cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)是肺泡上皮细胞凋亡后经降解产生的可溶性物质,属于临床上常用的肿瘤标志物之一。神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)存在于神经相关组织中,学者马晓平^[2]的研究报道指出肺癌晚期患者中NSE有过量表达的情况。白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)是由多种细胞产生的一种属于趋化因子家族的细胞因子,可调节机体的免疫应答功能,对于肺癌的发生和发展起着一定的作用。本研究旨在通过联合CYFRA21-1、NSE、IL-6三种血清指标物的检测水平,研究其对肺癌的辅助诊断价值,为临床上诊断肺癌提供一定的理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取淮南东方医院集团2019年12月至2022年12月收治的肺癌患者为研究对象,共92例。纳入标准:①年龄分布于46~90岁;②符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》^[3]所述肺癌症状,且经临床胸部CT及病理学检查确诊^[4]为肺癌者;③参与本研究前未接受化疗及免疫治疗者;④精神认知正常,病人或其家属知晓并签署知情同意书者。排除标准:①合并免疫缺陷疾病者;②不愿配合调查,临床资料不完整者;③合并其他部位癌症者。④中途退出研究者。同时选取52例同期体检合格者为对照组,本研究经淮南东方医院集

团总医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料的采集

采用问卷调查法,由经过统一培训的护士收集两组对象的一般资料,包括年龄、性别、体质指数(Body Mass Index, BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压史、既往肺部疾病史、粉尘环境工作史等项目。既往肺部病史包括肺炎、支原体肺炎、肺结核、肺脓肿、肺结节等疾病;粉尘环境工作史为曾在粉尘颗粒标准达到国家相关规定标准的工作环境中工作至少3个月以上;吸烟史为吸烟烟龄 ≥ 5 年。

1.2.2 血清指标采集

采集所有受试者静脉血液3 mL,通过离心转速3 000 r/min,离心半径10 mm,离心10 min后取其上清液,得到两组对象的血清。糖类抗原199(Carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原153(Carbohydrate antigen 153, CA153)采用化学发光分析仪及其配套试剂(厦门海菲生物技术股份有限公司提供)检测;CYFRA21-1、NSE、IL-6采用酶联免疫吸附法(试剂盒分别由上海北诺生物科技有限公司、Fujirebio Diagnostics AB、上海沪震实业有限公司提供)检测。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据处理分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析判断影响肺癌发生的独立因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析血清CYFRA21-1、NSE、IL-6对肺癌临床诊断中的辅助价值;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象一般资料的比较

两组年龄、BMI、糖尿病史、高血压史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组性别、既往肺部疾病史、粉尘环境工作史、血清中CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组对象一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

项目	研究组 (n=92)	对照组 (n=52)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	72.48±3.24	73.03±4.01	0.897	0.372
性别 男/女	67(72.83)/ 25(27.17)	24(46.15)/ 28(53.85)	10.161	0.001
BMI(kg/m ²)	22.87±2.44	23.14±2.73	0.611	0.542
吸烟史(例)	79(85.87)	20(38.46)	34.754	<0.001
糖尿病史(例)	51(55.43)	36(69.23)	2.644	0.104
高血压史(例)	65(70.65)	41(78.85)	1.148	0.284
既往肺部疾病史(例)	71(77.17)	13(25.00)	37.208	<0.001
粉尘环境工作史(例)	57(61.96)	20(38.46)	7.371	0.007
CA199(U/mL)	53.72±10.61	35.24±10.55	10.060	<0.001
CA153(U/mL)	37.68±9.65	25.02±2.71	9.244	<0.001
CYFRA21-1(ng/mL)	4.81±1.33	2.89±0.86	9.356	<0.001
NSE(ng/mL)	20.61±3.64	15.77±2.12	8.776	<0.001
IL-6(ng/L)	72.12±18.94	48.42±8.57	8.533	<0.001

2.2 影响肺癌发生的独立因素

以肺癌的发生(无=0,有=1)为因变量,以吸烟史(无=0,有=1)、既往肺部疾病史(无=0,有=1)、粉尘环境工作史(无=0,有=1)、性别(男=1,女=0)、血清CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6水平为自变量,对数据进行多因素分析。多因素 Logistic 回归分析显示,男性、有吸烟史、既往肺部疾病史、粉尘环境工作史、血清CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6水平升高是肺癌发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响肺癌发生的多因素分析

Table 2 Analysis of multiple factors affecting the occurrence of lung cancer

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
性别	0.546	0.230	5.635	1.726	1.100~2.710	0.018
吸烟史	1.420	0.230	38.117	4.137	2.636~6.493	<0.001
既往肺部疾病史	2.201	0.803	7.513	9.034	1.872~43.592	0.006
粉尘环境工作史	1.689	0.803	4.424	5.414	1.122~26.125	0.035
CA199	2.377	1.024	5.388	10.773	1.448~80.161	0.020
CA153	1.965	0.763	6.632	7.135	1.599~31.832	0.010
CYFRA21-1	1.291	0.419	9.493	3.636	1.600~8.267	0.002
NSE	0.668	0.142	22.130	1.950	1.477~2.576	<0.001
IL-6	0.029	0.014	4.291	1.029	1.002~1.058	0.038

2.3 CYFRA21-1、NSE、IL-6的诊断价值

ROC曲线显示,CYFRA21-1、NSE、IL-6诊断肺癌的AUC分别为0.889、0.880、0.882,三者联合诊断肺癌的AUC为0.945。三者及其联合诊断AUC均大于0.5,表明四种方法均可诊断肺癌,且三者的联合诊断优于其单独诊断($P<0.05$)。见表3,图1。

表3 CYFRA21-1、NSE、IL-6及三者联合的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of CYFRA21-1, NSE, IL-6 and their combination

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)
CYFRA21-1	0.889	0.833~0.944	4.00 ng/mL	78.3	92.3
NSE	0.880	0.826~0.935	18.70 ng/mL	69.6	92.3
IL-6	0.882	0.826~0.939	60.60 ng/L	78.3	94.2
联合	0.945	0.910~0.981			

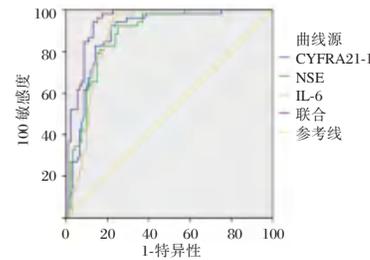


图1 CYFRA21-1、NSE、IL-6及三者联合的诊断价值

Figure 1 Diagnostic value of CYFRA21-1, NSE, IL-6 and their combination

3 讨论

肺癌具有极高的发病率和死亡率,早筛、早治疗对于预防及治疗肺癌是公认的有效手段,有相关临床研究^[5]显示,浸润性肺癌患者若能于I期接受治疗,其治疗后5年内生存率达55%;若于IV期治疗,则5年内生存率仅为5.3%。目前靶向治疗及免疫治疗技术有所提高,新型辅助治疗技术也有所普及应用,但仍没有较为明确的研究结果证明是否能延长病人总生存期^[6],治疗后的副作用也危害着病人的健康,还需以预防为主。临床上对于肺癌的诊断通常包括血清指标检测、肺CT等影像学检查及活组织病理学检查,其中的血清指标包括癌胚抗原、CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE等^[7]。

CA199、CA153和CYFRA21-1是临床常见的三种肿瘤标志物,三者肺癌患者中都存在异常表达的情况。CA199是细胞膜上的一类糖脂类,CA153则主要存在于在乳腺癌组织及癌细胞质中,二者对癌症尤其是直肠癌、胰腺癌和乳腺癌有着较高的临床诊断价值。有学者^[8]发现非小细胞肺癌患者血清中的CA199存在过量表达情况,并且在非小细胞肺癌转移患者中高度表达;还有相关研究^[9]表明,非小细胞肺癌患者CA153表达异常,且对于非小细胞肺癌的临床诊断具有一定的特异性。CYFRA21-1是细胞骨架蛋白中间纤维部

分的酸性蛋白质,广泛分布于上皮肿瘤细胞胞质中。当癌细胞被溶解时,CYFRA21-1被大量释放并进入血液中,引起血清中CYFRA21-1含量的异常。相关研究^[10]表明,支气管肺癌、乳腺癌患者的血清中CYFRA21-1水平升高,可作为肺癌的诊断指标之一。本研究结果显示,肺癌患者血清中CA199、CA153和CYFRA21-1水平均高于正常人群,与扈成伟^[11]等人的研究结果相似。

NSE是一种神经源性相关蛋白,是《肺癌临床诊疗指南(2019版)》^[12]推荐的肺癌鉴别诊断指标之一。当机体衰弱时,NSE会呈现高度表达状态,导致肿瘤细胞的增殖、调控异常,从而加快肿瘤细胞的浸润过程^[13]。侯青^[14]等人的研究结果表明,NSE具有作为临床诊断肺小结节性质辅助指标的潜力,可作为小细胞肺癌的早期肿瘤标志,目前血清NSE水平已在实验室诊治小细胞肺癌中普及。本研究结果显示,肺癌患者血清中NSE水平高于对照组,差异有统计学意义,与马晓平^[15]等人研究结果一致。

IL-6是重要的促炎细胞因子,其可激活各种免疫细胞抵抗病菌的感染,然而其持续高水平表达,也会引起组织的损伤^[16]。有研究报道^[17]显示,IL-6的高水平表达会加速结直肠癌腺癌的增长,削减癌细胞的凋亡机制。本研究中,研究组血清IL-6平均水平高于对照组,表明IL-6与肺癌有一定的关系。笔者通过文献^[18]发现,非小细胞肺癌患者血清IL-6水平也呈高度表达,且与腺癌组织的种类有关,与本研究结果相似。同时,CYFRA21-1、NSE、IL-6三者皆能作为肺癌的诊断指标,且三者的联合诊断效果更优。

此外,本研究结果还显示,男性、有吸烟史、既往肺部疾病史、粉尘环境工作史是肺癌发生的独立危险因素。多项调查报告^[19-20]发现,吸烟及二手烟吸入都是引起肺癌的重要危险因素,女性因吸烟导致的肺癌占比18%,但由于我国女性吸烟率仅占4%,故呈现出男性肺癌患者多于女性患者的现象;同时,该调查报告也显示PM_{2.5}浓度与肺癌的发生风险呈正相关,且具有滞后性。对于肺癌的预防,可以通过加大力度宣传教育戒烟,改善居民居住空气环境,对于在粉尘环境下工作的工人,应提高工人意识,确保工人进入粉尘环境时能做好防护工作,减少对肺部的损伤。这有利于保障人民的健康安全,减轻医疗负担。相信在绿色、环保成为全世界主流意识的今天,肺癌的发生率会有所降低。

综上所述,肺癌的发生与性别、吸烟史、既往肺部疾病史、粉尘环境工作史、CA199、CA153、CYFRA21-1、NSE、IL-6水平有关,CYFRA21-1、NSE、IL-6三者联合对于肺癌临床辅助诊断具有一定的作用,值得推广。

参考文献

- [1] 田田,魏东华,徐叶红,等. 2015-2019年合肥市城市居民肺癌筛查结果分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 1653-1658.
- [2] 马晓平,闫红娟,徐丹,等. 血清ProGRP和NSE在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(4): 811-814.
- [3] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [4] Priya PP, Kevin DD, KAM, et al. Single Setting Robotic Lung Nodule Diagnosis and Resection [J]. Thor surg clin, 2023, 33(3): 233-244.
- [5] Masaya Y, Hisao A, Noriko M, et al. Long-term prognosis of patients with resected adenocarcinoma in situ and minimally invasive adenocarcinoma of the lung [J]. J Thoracic Oncol, 2021, 16(8): 1312-1320.
- [6] Gao S, Li N, Gao S, et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(5): 816-826.
- [7] 李志华,潘相龙,吴卫兵,等. 肺腺癌患者术前血清肿瘤标志物与微乳头、实体成分的关联研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(6): 843-848+860.
- [8] 任真,丁红梅,钱香,等. 肿瘤相关自身抗体在早期非小细胞肺癌中的应用价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(12): 1426-1434.
- [9] 王妮娜,李晓花,陈敏丽,等. 肺癌患者血清NSE, SCC, CA125及CYFRA21-1水平检测在不同病理类型早期诊断和化疗疗效评价中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 33-37.
- [10] And Alternative Medicine EC. Retracted: Diagnostic Value of FTO Combined with CEA or CYFRA21-1 in Nonsmall Cell Lung Cancer [J]. Evid Based Complement Alternat Med: eCAM, 2023(2023): 9843134.
- [11] 扈成伟,郭九玲,李冬霞,等. 非小细胞肺癌组织中CA199、CA153、CYFRA21-1的表达及其与临床病理特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3): 418-422.
- [12] 中华医学会,中华医学会儿科学分会,中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.
- [13] 蒋会东,谢强,李军,等. 64排CT联合NSE、ProGRP在肺癌鉴别诊断及TNM分期中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 95-100.

(下转第1439页)

YAP、p-STAT3、LMP2A在鼻咽癌中的表达及临床意义

王贇^{1,2} 王芹^{2*} 徐亮¹

【摘要】目的 探讨Yes相关蛋白(YAP)、磷酸化信号转导与转录激活因子3(p-STAT3)、外源性表达潜伏膜蛋白2A(LMP2A)在鼻咽癌(NPC)中的表达及临床意义。**方法** 收集2020年12月至2021年12月于临沂市人民医院接受治疗的202例NPC患者的活检术石蜡标本作为观察组,同时收集本院98例鼻咽黏膜慢性炎组织标本作为对照组。分析两组YAP、p-STAT3及LMP2A的表达,并分析YAP、p-STAT3及LMP2A三指标与NPC患者的临床病理参数、预后关系。**结果** 观察组YAP、p-STAT3、LMP2A蛋白高表达率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同TNM分期、组织分化以及有无远处转移NPC患者之间YAP表达比较差异有统计学意义($P<0.05$);不同TNM分期和有无淋巴结、远处转移NPC患者之间p-STAT3表达比较差异有统计学意义($P<0.05$);不同TNM分期、组织分化以及有无淋巴结转移NPC患者之间LMP2A表达比较差异有统计学意义($P<0.05$)。经随访后发现,预后良好组181例,预后不良组21例;两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。不同预后患者TNM分期、淋巴结及远处转移情况、YAP、p-STAT3、LMP2A高表达率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归分析可知,TNM分期为Ⅲ+Ⅳ期、有淋巴结及远处转移、YAP、p-STAT3及LMP2A高表达是影响NPC患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** NPC患者中YAP、p-STAT3、LMP2A呈上升表达,且三指标高表达与NPC病情的发展以及预后之间存在密切联系,对预测患者预后不良具有重要意义。

【关键词】 YAP; p-STAT3; LMP2A; 鼻咽癌

Expression and clinical significance of YAP, p-STAT3, LMP2A in nasopharyngeal carcinoma

WANG Yun^{1,2}, WANG Qin^{2*}, XU Liang¹

(1. Teaching and Research Office of Five Senses, Linyi Health School of Shandong Province, Linyi, Shandong, China, 276000; 2. Department of Outpatient, Linyi People's Hospital, Linyi, Shandong, China, 276000)

【ABSTRACT】Objective To investigate the expression and clinical significance of Yes Associated Protein (YAP), phosphorylated signal transducers and activators of transcription (p-STAT3), latent membrane protein 2A (LMP2A) in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** The biopsy paraffin specimens of 202 NPC patients treated in Linyi People's Hospital from December 2020 to December 2021 were retrospectively collected as the observation group, at the same time, 98 tissue samples of chronic nasopharyngeal mucosal inflammation in our hospital were collected as the control group. The expression of YAP, p-STAT3 and LMP2A in the two groups was analyzed, and the relationship between the three indicators of YAP, p-STAT3 and LMP2A and the clinicopathology and prognosis of NPC patients was analyzed. **Results** The high expression rates of YAP, p-STAT3, and LMP2A proteins in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the expression of YAP between NPC patients with different TNM stages, tissue differentiation, and presence or absence of distant metastasis ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the expression

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2020020401527)

作者单位:1. 山东省临沂卫生学校五官科教研室, 山东, 临沂 276000

2. 临沂市人民医院门诊部, 山东, 临沂 276000

*通信作者:王芹, E-mail:17661665528@163.com

of p-STAT3 between NPC patients with different TNM stages, presence or absence of lymph nodes, and distant metastasis ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the expression of LMP2A among NPC patients with different TNM stages, tissue differentiation and lymph node metastasis ($P<0.05$). After follow-up, it was found that there were 181 cases in the good prognosis group and 21 cases in the poor prognosis group. There was no significant difference in age and gender between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in TNM staging, lymph node metastasis and distant metastasis, as well as high expression rates of YAP, p-STAT3, and LMP2A among patients with different prognosis ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the presence or absence of different stages, lymph node metastasis, and distant metastasis in TNM, YAP, p-STAT3 and LMP2A were independent risk factors affecting the poor prognosis of NPC patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of YAP, p-STAT3, and LMP2A are all elevated in NPC patients, and there is a close relationship between the high expression of the three indicators and the occurrence, development, and prognosis of NPC, which is of great significance for predicting poor prognosis.

[KEY WORDS] YAP; p-STAT3; LMP2A; Nasopharyngeal carcinoma

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)在我国是最为常见的恶性肿瘤之一,其发生于鼻咽部黏膜上皮,临床症状多于中晚期较为明显,如涕中带血、听力下降、颈部淋巴结肿大等,而诱发NPC患者死亡的原因则多由于远处转移或再次复发^[1]。临床上多使用放射的手段治疗NPC,于早期NPC患者而言,单纯使用放射治疗是可治愈的,但于中晚期患者来说,治疗后仍需面临着肿瘤转移或复发的风险^[2]。近年来的研究发现,Yes相关蛋白(Yes Associated Protein, YAP)是一种原癌基因,在多种肿瘤中呈异常表达^[3]。磷酸化信号转导与转录激活因子3(phosphorylated signal transducers and activators of transcription, p-STAT3)高表达于多种恶性肿瘤中,其可能参与肿瘤的发生发展^[4]。外源性表达潜伏膜蛋白2A(Latent membrane protein 2A, LMP2A)可促进NPC肿瘤干细胞的自我增殖,且其在控制细胞侵袭转移、凋亡、分化等方面发挥着重要的作用,是EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)潜伏感染和维持上皮细胞转化的原因,而EBV和上皮间质转化均在NPC的发生发展中起着重要的作用^[5]。对此,本次研究旨在探讨YAP、p-STAT3、LMP2A在鼻咽癌中的表达及临床病理特征、预后的关系,旨在为临床治疗提供新思路,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年12月至2021年12月于临沂市人民医院接受治疗的202例NPC患者的活检术石蜡标本作为观察组,同时收集本院98例鼻咽黏膜慢性炎症组织标本作为对照组。观察组男性165例,女

性37例;平均年龄(51.47 ± 4.28)岁,TNM分期:I期68例,II期52例,III期45例,IV期37例;对照组男性77例,女性21例;平均年龄(50.87 ± 4.31)岁。两组患者的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临床资料完整者;②观察组符合《西班牙医学肿瘤学会鼻咽癌临床指南(2017)介绍》中NPC相关诊断标准者^[6];③无其他恶性肿瘤者。排除标准:①合并其他感染性疾病者;②合并血液系统疾病者;③合并服用精神类药物病者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

石蜡包埋,切成薄片(厚度为5 μm)放于载玻片上,放入培养箱中培养(37°C , 12 h),结束后使用二甲苯进行脱蜡(2次,10 min/次)。使用PBS液进行漂洗(3次,3 min/次),使用苏木素染色2 min,使用显微镜对YAP、p-STAT3、LMP2A三种蛋白的表达情况进行观察和计数。已知阴性对照使用阴性组织切片、阳性对照使用阳性组织切片、空白对照为PBS液代替一抗。

1.2.2 YAP、p-STAT3、LMP2A蛋白表达判定标准

YAP阳性表达定位于胞核和胞质,p-STAT3阳性表达定位于胞质,LMP2A阳性表达定位于胞质和胞膜。免疫组织化学染色法评判标准^[7]:①按染色强度可分为:无着色、淡黄、棕黄以及棕褐,分值记为0~3分;②按阳性细胞数占总细胞数的百分比可分为:5%以下、6%~25%、26%~50%、51%~75%、75%以上,分值记为0~4分;③实验结果为①②所得分值相乘后的积:0分为阴性表达(-),1~

4分为弱阳性表达(+),5~8分为中度阳性表达(++),9~12分为强阳性表达(+++),其中以(-)及(+)作为低表达,以(++)及(+++)作为高表达。

1.2.3 随访方法

自患者治疗结束后使用电话形式进行为期一年的随访,截止时间为2022年12月或至患者死亡。

1.3 观察指标

①比较两组 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白的高表达率。②分析 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白与观察组病理参数关系:主要包括性别、年龄、TNM 分期、病理分型、组织分化、远处转移、淋巴结转移和家族史等。③分析不同预后情况的一般资料及 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白表达:根据随访情况分为预后良好组(无转移、复发)和预后不良组(病情发展、死亡)^[8],收集临床资料,主要包括性别、年龄、临床分期、淋巴结转移、YAP、p-STAT3 和 LMP2A。

1.3.4 采用 Logistic 回归模型分析影响 NPC 患者预后相关因素。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 18.0 软件处理数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,并用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析影响 NPC 患者预后的独立危险因素,均以 *P*<0.05 为

差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白表达比较

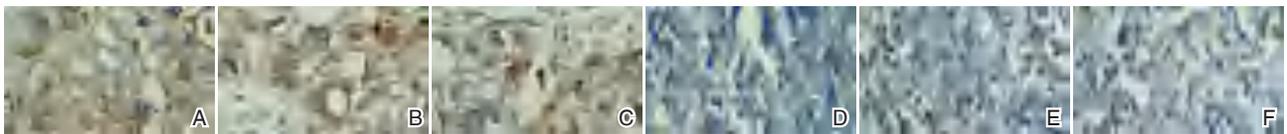
观察组 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白高表达率均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1、图1。

表1 两组 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白表达比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	YAP 高表达	p-STAT3 高表达	LMP2A 高表达
观察组	202	141(69.80)	105(51.98)	136(67.33)
对照组	98	42(42.86)	33(33.67)	43(43.88)
χ^2 值		20.137	8.902	15.077
<i>P</i> 值		<0.001	0.002	<0.001

2.2 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白与观察组病理参数关系

不同 TNM 分期、组织分化以及有无远处转移 NPC 患者之间 YAP 表达比较差异有统计学意义(*P*<0.05);不同 TNM 分期和有无淋巴结、远处转移 NPC 患者之间 p-STAT3 表达比较差异有统计学意义(*P*<0.05);不同 TNM 分期、组织分化以及有无淋巴结转移 NPC 患者之间 LMP2A 表达比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。



注:A为YAP在鼻咽癌组织中的表达;B为p-STAT3在鼻咽癌组织中的表达;C为LMP2A在鼻咽癌组织中的表达;D为YAP在正常组织中的表达;E为p-STAT3在正常组织中的表达;F为LMP2A在正常组织中的表达。

图1 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白在不同组织中的表达(免疫组化染色,×400)

Figure 1 Expression of YAP, p-STAT3 and LMP2A proteins in different tissues (immunohistochemical staining, ×400)

表2 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白与观察组病理参数关系 [*n*(%)]

Table 2 Relationship between YAP, p-STAT3, LMP2A protein and pathological parameters of observation group [*n*(%)]

病理参数	<i>n</i>	YAP 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	p-STAT3 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	LMP2A 高表达	χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别	男	165	117(70.91)	0.523	0.469	89(53.94)	1.385	0.239	112(67.88)	0.124	0.723
	女	37	24(64.86)			16(43.24)			24(64.86)		
年龄	≤50岁	97	66(68.04)	0.274	0.600	46(47.42)	1.552	0.212	70(72.16)	1.985	0.158
	>50岁	105	75(71.43)			59(56.19)			66(62.86)		
TNM 分期	I+II期	120	76(63.33)	5.868	0.015	70(58.33)	4.780	0.028	73(60.83)	5.666	0.017
	III+IV期	82	65(79.27)			35(42.68)			63(76.83)		
组织分化	中低分化	93	56(60.22)	7.514	0.006	45(48.39)	2.559	0.109	55(59.14)	5.251	0.021
	高分化	109	85(77.98)			65(59.63)			81(74.31)		
远处转移	有	95	75(78.95)	7.116	0.007	60(63.16)	8.977	0.002	69(72.63)	2.721	0.098
	无	107	66(61.68)			45(42.05)			66(61.68)		
淋巴结转移	有	108	80(74.07)	0.198	0.655	66(61.11)	7.752	0.005	82(75.93)	7.801	0.005
	无	94	67(71.28)			39(41.48)			54(57.44)		

2.3 两组不同预后情况 YAP、p-STAT3、LMP2A 表达

经随访后发现,预后良好组 181 例,预后不良组 21 例;两组年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。不同预后患者 TNM 分期、淋巴结及远处转移情况、YAP、p-STAT3、LMP2A 高表达率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响 NPC 患者预后相关因素分析

经 Logistic 回归分析可知, TNM 分期为 III+IV 期、淋巴结转移、远处转移、YAP、p-STAT3 及 LMP2A 高表达是影响 NPC 患者预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

NPC 发病率在我国华南地区耳鼻咽喉恶性肿瘤中高居首位, 在临床上大部分患者发现自身患病时病情多已处于中晚期, 有 30%~40% 的晚期患

表 3 YAP、p-STAT3、LMP2A 蛋白与 NPC 患者预后关系 [n(%)]

Table 3 Relationship between YAP, p-STAT3, LMP2A protein and prognosis of NPC patients [n(%)]

因素		预后良好组 (n=181)	预后不良组 (n=21)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	≤50	81(44.75)	11(52.38)	0.441	0.506
	>50	100(55.25)	10(47.62)		
性别	男	149(82.32)	16(76.19)	0.472	0.491
	女	32(17.68)	5(23.81)		
TNM 分期	I+II 期	113(62.43)	7(33.33)	6.606	0.010
	III+IV 期	68(37.57)	14(66.67)		
淋巴结转移	有	79(43.65)	14(66.67)	4.013	0.045
	无	102(56.35)	7(33.33)		
远处转移	有	69(38.12)	13(61.90)	4.413	0.035
	无	112(61.88)	8(38.10)		
YAP	高表达	122(67.40)	19(90.48)	4.752	0.029
	低表达	59(32.60)	2(9.52)		
p-STAT3	高表达	89(49.17)	16(76.19)	5.503	0.018
	低表达	92(50.83)	5(23.81)		
LMP2A	高表达	117(64.64)	19(90.48)	5.709	0.016
	低表达	64(35.36)	2(9.52)		

表 4 影响 NPC 患者预后多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of influencing the prognosis of NPC patients

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
TNM 分期(III+IV 期 vs I+II 期)	0.442	0.202	7.709	1.555(1.047~2.311)	0.016
淋巴结转移(有 vs 无)	0.478	0.276	7.969	1.612(0.938~2.770)	0.022
远处转移(有 vs 无)	0.385	0.082	7.479	1.469(1.251~1.725)	0.007
YAP(高表达 vs 低表达)	0.376	0.176	7.384	1.456(1.031~2.056)	0.004
p-STAT3 高表达(高表达 vs 低表达)	0.493	0.386	8.197	1.637(0.768~3.488)	0.029
LMP2A 高表达(高表达 vs 低表达)	0.524	0.220	8.573	1.688(1.097~2.599)	0.038

者有高复发和远处转移的风险, 而 NPC 侵袭转移是制约其放射、化学治疗疗效的主要原因^[9]。

有研究显示^[10], LMP2A 对于维持肿瘤干细胞特性和调控细胞生理活动起着至关重要的作用。王莹等研究显示^[11], LMP2A 在 NPC 组织中表达高于对照组, 且 LMP2A 低表达患者的平均生存时间长于高表达组。本次实验中, LMP2A 蛋白在 NPC 组织中的高表达率高于对照组, 且 III+IV 期、中低分化及淋巴结转移 NPC 患者 LMP2A 蛋白高表达率明显高于 I+II 期、高分化及无淋巴结转移患者, 提示 LMP2A 蛋白可能参与 NPC 的病情进展。分析机制为: LMP2A 可以参与 Wnt/ β -catenin、PI3K/ Akt、MAPK、ERK 和 Hedge-hogn 等多条信号通路的调控, 且对于细胞一系列生理活动以及维持肿瘤干细胞特性具有调控作用。

有研究表明^[12], 肿瘤的发生与 YAP 过量表达关系密切, YAP 在调控细胞的凋亡和发育生长过

程中起着重要的作用。有关文献报道^[13], YAP 的过量表达会促进肿瘤细胞的增殖与生长, 且速度与其表达呈正相关。本实验中, YAP 蛋白在 NPC 组织中的高表达率高于对照组, 且 YAP 蛋白与 NPC 患者不同 TNM 分期、组织分化以及有无淋巴结、远处转移等因素之间存在显著联系, 与上述研究结果相似, 提示 YAP 蛋白与 NPC 疾病的进展有着密切联系。

p-STAT3 是 STAT3 的磷酸化, 且 p-STAT3 是信号传导通路持续激活的形式, 异常激活的 STAT3 信号通路在肿瘤的发展、发生和细胞增殖的调控中发挥着重要的作用, 与恶性肿瘤的发生发展有着密切的关系^[14]。车祺等^[15]研究发现, p-STAT3 通路的激活是子宫内膜肿瘤发展的重要因素, 进一步数据分析显示: 子宫内膜癌 p-STAT3 阳性表达率显著高于健康对照组, 提示 p-STAT3 可能通过 STAT3 信号通路参与促进肿瘤细胞的发

生发展。本次研究中,p-STAT3在NPC组织中的高表达率高于对照组,且p-STAT3蛋白与NPC患者不同TNM分期、组织分化以及有无淋巴结、远处转移等因素之间存在显著联系,与上述研究结果相似,说明p-STAT3在NPC的进展恶化中发挥着重要作用。

进一步研究显示:预后不良组的YAP、p-STAT3以及LMP2A高表达率明显高于预后良好组,三者与淋巴结转移和远处转移均是影响NPC患者预后不良的独立危险因素,提示三者对NPC患者的预后具有重要的参考价值,可作为临床评估患者预后的有效指标。在NPC患者的治疗中,应对伴有高危因素NPC患者进行针对性干预,以有效缓解患者的病情进展,改善其预后。

综上所述,NPC患者中YAP、p-STAT3、LMP2A呈上升表达,且三者高表达与NPC病情的发生发展以及预后之间存在密切联系,对预测患者预后不良具有重要意义。

参考文献

- [1] 李楠,李平.不同放疗方案对局部晚期鼻咽癌患者早期生存结果的影响[J].四川大学学报(医学版),2020,51(5):702-707.
- [2] 卫彬彬,胡慧维,刘玉娟,等.鼻咽癌放疗患者认知功能改变的研究进展[J].肿瘤学杂志,2020,26(4):295-300.
- [3] 李满意,姬磊,黄海平,等.中晚期鼻咽癌患者血清外泌体中miR-222表达及意义[J].临床肿瘤学杂志,2019,24(6):523-527.
- [4] 李小红,魏浩翰,李晟磊,等.Yes相关蛋白和程序性细胞死亡因子4及细胞增殖核抗原Ki-67与皮肤鳞状细胞癌的相关性[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(1):22-25.
- [5] 刘燕,张曼,李成龙.Cyclin D1、PSTAT3和OPN蛋白在胰腺导管腺癌中的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1255-1259.
- [6] 孙笑晗,李娜.西班牙医学肿瘤学会鼻咽癌临床指南(2017)介绍[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2019,33(2):57-59.
- [7] 赵扬扬,陈欢欢,李娟.T淋巴细胞亚群、EBV-DNA检测在儿童传染性单核细胞增多症诊治中的价值[J].保健医学研究与实践,2022,19(10):98-101,110.
- [8] McElroy JA, Waindim F, Weston K, et al. A systematic review of the translation and validation methods used for the national comprehensive cancer network distress thermometer in non-English speaking countries[J]. Psycho-oncology, 2022, 31(8):1267-1274.
- [9] 吴鸿雁,王婷,付尧,等.PD-L1(28-8)实验室自建平台免疫组织化学检测与性能验证[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(11):1319-1324.
- [10] 赵俞乔,刘浪,关沧海,等.癌胚易感性基因15在肿瘤发生和发展中的调控作用及机制研究[J].临床误诊误治,2021,34(5):112-116.
- [11] 王莹,兰艳丽,兰小娇,等.LMP2A、YAP及P27蛋白在鼻咽癌中的表达及与临床病理特征、预后的关系[J].解放军医药杂志,2021,33(11):36-40.
- [12] Zheng S, Matskova L, Zhou X, et al. Downregulation of adipose triglyceride lipase by EB viral-encoded LMP2A links lipid accumulation to increased migration in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12):3234-3252.
- [13] 刘国慧,刘峰,兰天,等.肿瘤放射治疗学住院医师规范化培训线上教学的实践[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(10):1195-1198.
- [14] Hasegawa K, Fujii S, Matsumoto S, et al. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation[J]. J Pathol, 2021, 253(1):80-93.
- [15] 车祺,刘素英,董曦.白细胞介素-6和磷酸化信号转导和转录激活因子3在子宫内膜癌中的表达及相关性研究[J].癌症进展,2020,18(19):2030-2032,2045.
- [14] 侯青,王欣,杨会娟.MSCT三维重建联合血清NSE、SCC-Ag诊断肺小结节性质的价值[J].影像科学与光化学,2021,39(5):700-704.
- [15] 马晓平,闫红娟,徐丹,等.血清ProGRP和NSE在晚期非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J].中国老年学杂志,2022,42(4):811-814.
- [16] Alexa G, Melanie G, Jeremiah L. Sa2012 Interleukin-6 (IL-6) As A Marker of Disease Activity in Pediatric Inflammatory Bowel Disease[J]. Gastroenterology, 2023, 164(6S):S498.
- [17] 李福青,王红,蒋海涛,等.TIM-3、STAT3、IL-6在结肠直肠癌中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2021,41(20):4386-4390.
- [18] 梁建伟,孙滕,张昊.胸腔镜手术对非小细胞肺癌患者SAA、IL-2R及T淋巴细胞的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):474-477.
- [19] Piotr K, Elisabeth T, Joanna KD. Editorial: Comparison of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease in smokers and never-smokers [J]. Front Immunol, 2023, 14(2013):1143288.
- [20] 丁时亚,管云,黄向华,等.肺癌患者吸烟及二手烟暴露情况及对公共场所禁烟态度现状调查[J].华南预防医学,2022,48(6):759-762.

(上接第1434页)

盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗后 SP-A 表达与新生儿感染性肺炎炎症状态的关系

林华兰* 吴明 陈斌

[摘要] **目的** 探究盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗后 SP-A 表达与新生儿感染性肺炎炎症状态的关系。**方法** 选取海南省海口市第四人民医院 2022 年 3 月至 2023 年 3 月收治的 60 例感染性肺炎的新生儿,随机分为对照组 30 例和观察组 30 例,对照组使用盐酸氨溴索进行滴注治疗,观察组在对照组的基础上使用布地奈德进行雾气吸入治疗。比较两组退热、肺部啰音、咳嗽、喘息症状消失时间以及治疗效率,比较两组促炎因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)],抑炎因子[白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10)、白介素-13(IL-13)]以及 SP-A 的表达。**结果** 观察组治疗后退热、肺部啰音、咳嗽、喘息消失时间均短于对照组治疗后,治疗效率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后 24、48 h 时血清 SP-A 表达水平均低于治疗前,且观察组治疗后 24、48 h 血清 SP-A 表达水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组,血清 IL-4、IL-10、IL-13 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 24、48 h 感染性肺炎新生儿血清 SP-A 表达水平与退热时间、肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间、喘息消失时间、IL-6、IL-8、TNF- α 均呈正相关,与 IL-4、IL-10、IL-13 均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 可以通过盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗降低感染性肺炎患儿血清 SP-A 表达,以缩短患儿临床症状消失时间,改善炎症症状。

[关键词] 盐酸氨溴索;新生儿感染性肺炎;布地奈德;表面活性物质相关蛋白 A

Relationship between SP - A expression and inflammatory status of neonatal infectious pneumonia after combined treatment with ambroxol hydrochloride and budesonide

LIN Hualan*, WU Ming, CHEN Bin

(Pediatrics Department of the Fourth People's Hospital of Haikou, Hainan Haikou 571100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between SP-A expression and inflammatory state of neonatal infectious pneumonia after ambroxol hydrochloride and budesonide combined treatment. **Methods** Sixty newborns with infectious pneumonia admitted to the Fourth People's Hospital of Haikou, Hainan Province from March 2022 to March 2023 were randomly divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases). The control group received ambroxol hydrochloride instillation treatment, and the observation group received budesonide mist inhalation treatment on the basis of the control group. The time when symptoms of fever, pulmonary rale, cough and wheezing were resolved and the treatment efficiency were compared between the two groups. The expressions of pro-inflammatory factors [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8)], anti-inflammatory factors [interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), interleukin-13 (IL-13)] and SP-A were compared between the two groups. **Results** The disappearance time of fever, pulmonary rales, cough and wheezing in the observation group after treatment was shorter than that in the control group, and the treatment efficiency was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of serum SP-A at 24 and 48 h after treatment

项目基金:海南自然科学基金资助项目(817391)

作者单位:海南省海口市第四人民医院儿科,海南,海口 571100

*通信作者:林华兰, E-mail:17789802080@163.com

in both groups was lower than that before treatment, and the expression level of serum SP-A in observation group was lower than that in control group at 24 and 48 h after treatment, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6, IL-8 and TNF- α in observation group were lower than those in control group, and the levels of serum IL-4, IL-10 and IL-13 were higher than those in control group, with statistical significance ($P<0.05$). At 24 and 48 h after treatment, the serum SP-A expression level of neonates with infectious pneumonia was positively correlated with fever reduction time, lung rura disappearance time, cough disappearance time, wheezing disappearance time, IL-6, IL-8, TNF- α , and negatively correlated with IL-4, IL-10, IL-13 ($P<0.05$). **Conclusion** Ambroxol hydrochloride combined with budesonide can reduce the expression of serum SP-A in children with infectious pneumonia, so as to shorten the disappearance time of clinical symptoms and improve inflammatory symptoms.

[KEY WORDS] Ambroxol hydrochloride; neonatal infectious pneumonia; budesonide; surfactant protein A

新生儿感染性肺炎是一种常见于新生儿的急性肺部炎症^[1],其主要临床症状为发热、哮鸣音、咳痰以及呼吸困难等,若没有进行及时或有效的治疗,会引发呼吸衰竭、心脏等脏器损伤,导致病情加重,发展为哮喘,甚至使得新生儿的死亡率增加^[2]。盐酸氨溴索是一种呼吸道的粘液溶解剂,其可以通过改变各种液腺分泌情况以降低痰的黏度,促使气管的纤毛运动速率提高,恢复纤毛正常生理功能,最终改善肺功能^[3],在临床上被广泛应用。布地奈德具有较强的抗炎作用,能够抑制各种炎性因子的释放^[4]。本研究将盐酸氨溴索与布地奈德进行联合对新生儿的感染性肺炎进行治疗,旨在探讨联合治疗后表面活性物质相关蛋白A(surfactant protein A, SP-A)表达与新生儿感染性肺炎炎症状态的关系,以期能够为临床上新生儿的感染性肺炎提供全面有效的医治方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取海南省海口市第四人民医院2022年3月至2023年3月收治的60例感染性肺炎新生儿,按照随机表法将其分为对照组30例和观察组30例,其中对照组中男婴17例,女婴13例,平均日龄:(10.57 \pm 1.25)d,出生后1d的Apgar评分为(8.1 \pm 1.5)分;观察组中男婴16例,女婴14例,平均日龄:(11.06 \pm 1.37)d, Apgar评分为(8.4 \pm 2.0)分。两组性别、日龄、Apgar评分的比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《儿科学》中新生儿感染性肺炎的诊断标准^[5],CT、X光表现有肺炎的影像特征;无药物过敏情况;未合并其他基础性疾病;具有不同程度的气息不稳或呼吸困难的状态,有部分呕奶、发绀的

情况;均获得监护人同意。排除标准:合并有心、肝、肾等处功能不全的患儿;相关药物过敏患儿。本研究获得院伦理委员会批准同意。

1.2 治疗方案

治疗前结合新生儿发病原因对其进行常规治疗(吸氧、止咳、退烧、解痉等),防止休克、电解质平衡紊乱、感染等情况发生。对照组采用静脉滴注的方式使用盐酸氨溴索(山东裕欣药业, H20163194)治疗,将5 mg/kg的盐酸氨溴索完全混入5%、100 mL的葡萄糖液中,2次/d,7 d/疗程;观察组在对照组的基础上向气管插管中滴入用于雾气吸入的0.25 mg/kg布地奈德混悬液(健乔信元医药生技股份有限公司,批号:131230),2次/d,7 d/疗程。两组均治疗2个疗程,如用药过程中患儿出现严重不良反应则立即停药。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

记录两组退热时间及肺部啰音、咳嗽、喘息症状消失时间。疗效判定参考文献^[6]分为:有效、显效及无效。总有效率=[(有效+显效)/总例数] \times 100%。

1.3.2 两组炎症指标检测

于新生儿空腹时抽取静脉血5 mL,置于无菌抗凝试管,采用SC-3616型高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司)以2 000 rmp 4 $^{\circ}$ C离心10 min,离心半径为15 cm,取上清,并保存于-80 $^{\circ}$ C的条件下,使用酶联免疫吸附法检测促炎因子[肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)],抑炎因子[白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、白介素-13(interleukin-13, IL-13)],按照酶联免疫试剂盒(上海酶

联生物)说明书的使用步骤进行,检测仪器为Elx800酶标仪(美国Bio Tek公司)。

1.3.3 血清 SP-A 水平检测

分别于治疗前、治疗后 24 h、48 h 抽取新生儿静脉血 2 mL,采用 SC-3616 型高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司)以 2 000 rpm 4℃的条件下离心 10 min,离心半径为 15 cm,收集血清,将其保存在-20℃的条件下,使用酶联免疫吸附法检测 SP-A 的表达水平,按照 ELISA 试剂盒(上海酶联生物)说明书进行操作,检测仪器为 Elx800 酶标仪(美国 Bio Tek 公司),最终根据所获得的吸光度绘制标准曲线,计算 SP-A 的表达值。

1.3.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计软件处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料经正态分布检验,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组间检验采用单因素分析(两两比较采用 LSD- t 检验)。相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗后退热、肺部啰音、咳嗽、喘息消失时间均短于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。观察组治疗效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗后退热、肺部啰音、咳嗽、喘息消失时间比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of the disappearance time of fever, pulmonary rales, cough and wheezing between the two groups after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	退热时间(d)	肺部啰音消失时间(d)	咳嗽消失时间(d)	喘息消失时间(d)
对照组	30	5.12±0.91	4.52±1.24	4.39±1.05	4.05±1.01
观察组	30	2.93±0.76	2.23±0.77	3.14±0.96	2.16±1.03
t 值		10.093	8.558	4.878	7.233
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组治疗效率比较 $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of treatment efficiency between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	有效(%)	显效(%)	无效(%)	总有效率(%)
对照组	30	12(40.00)	11(36.67)	7(23.33)	23(76.67)
观察组	30	13(43.33)	16(53.33)	1(3.34)	29(96.67)
χ^2 值					5.192
P 值					0.023

2.2 盐酸氨溴索与布地奈德联合用药对 SP-A 的影响

治疗前,两组血清 SP-A 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 24、48 h 时,观察组血清 SP-A 表达水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 24、48 h 时血清 SP-A 表达水平均低于治疗前,随着治疗后时间的延长,血清 SP-A 表达水平依次降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 SP-A 表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum SP-A between two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	治疗前(mg/L)	治疗后 24 h(mg/L)	治疗后 48 h(mg/L)	F 值	P 值
对照组	30	45.15±2.42	35.61±2.16 ^{ab}	29.26±1.95 ^{abc}	402.132	<0.001
观察组	30	46.36±2.11	29.46±1.72 ^{ab}	20.16±2.48 ^{abc}	1171.742	<0.001
t 值		1.671	12.210	15.815		
P 值		0.100	<0.001	<0.001		

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与治疗 2 h 相比,^b $P < 0.05$;与治疗 24 h 相比,^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组炎症指标比较

治疗前,两组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-4、IL-10、IL-13 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均低于对照组,血清 IL-4、IL-10、IL-13 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 治疗后血清 SP-A 表达水平与临床疗效指标、炎症指标的相关性分析

治疗后 24、48 h 感染性肺炎新生儿血清 SP-A 表达水平与退热时间、肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间、喘息消失时间、IL-6、IL-8、TNF- α 均呈正相关,与 PaO₂、PaCO₂、IL-4、IL-10、IL-13 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

新生儿感染性肺炎常发生于终末气道、肺泡以及肺间质之间,通常是由细菌、衣原体、寄生虫等致病微生物以及放射线、吸入性异物等物理化学因素导致^[7]。由于新生儿各脏器功能尚未发育成熟,免疫功能较差,不能抵挡各类致病菌的侵入^[8],极易发生感染,感染后机体会大量释放炎症因子,导致粘液腺的分泌增加,从而促使新生儿呼吸困难、咳嗽加重、出现肺部啰音等病症^[9]。盐酸氨溴索作为一种呼吸道润滑剂,可以降低痰液与纤毛之间的附着力,促使痰液顺利排出,避免肺不张

表4 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of biochemical indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(ng/L)		IL-8(ng/L)		TNF- α (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	10.36 \pm 1.36	6.16 \pm 1.43 ^a	71.37 \pm 7.54	56.18 \pm 6.82 ^a	213.62 \pm 26.94	162.85 \pm 21.53 ^a
观察组	30	10.29 \pm 1.41	4.17 \pm 0.59 ^a	72.28 \pm 8.13	42.31 \pm 4.61 ^a	215.51 \pm 23.61	121.83 \pm 24.27 ^a
t 值		0.193	7.056	0.452	9.224	0.289	6.926
P 值		0.848	<0.001	0.653	<0.001	0.774	<0.001

组别	n	IL-4(pg/mL)		IL-10(ng/L)		IL-13(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	8.59 \pm 1.82	19.53 \pm 2.36 ^a	2.69 \pm 0.91	4.32 \pm 1.03 ^a	93.58 \pm 16.31	147.38 \pm 7.24 ^a
观察组	30	8.42 \pm 1.67	23.92 \pm 2.11 ^a	2.71 \pm 0.83	6.94 \pm 1.12 ^a	92.61 \pm 15.26	175.43 \pm 19.26 ^a
t 值		0.369	7.586	0.092	9.443	0.238	7.466
P 值		0.714	<0.001	0.927	<0.001	0.813	<0.001

注:与治疗前相比,*P<0.05。

表5 治疗后血清 SP-A 表达水平与临床疗效指标、炎症反应指标的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of serum SP-A expression level with clinical efficacy index and inflammatory response index after treatment

指标	SP-A 表达 治疗后 24 h		SP-A 表达 治疗后 48 h	
	r 值	P 值	r 值	P 值
退热时间	0.679	<0.001	0.740	<0.001
肺部啰音消失时间	0.631	<0.001	0.651	<0.001
咳嗽消失时间	0.466	<0.001	0.519	<0.001
喘息消失时间	0.649	<0.001	0.650	<0.001
IL-6	0.575	<0.001	0.644	<0.001
IL-8	0.773	<0.001	0.730	<0.001
TNF- α	0.563	<0.001	0.596	<0.001
IL-4	-0.624	<0.001	-0.634	<0.001
IL-10	-0.715	<0.001	-0.695	<0.001
IL-13	-0.670	<0.001	-0.626	<0.001

以及肺部萎缩^[10];还可以调控肺泡的功能,抑制炎症反应,促进肺部活性物质的新生^[11]。而布地奈德作为一种抗炎性药物,可以减轻毛细血管的扩张,减小呼吸阻力,缩短炎症反应时间^[12-13]。梁景忠^[14]等人发现,头孢哌酮舒巴坦钠与盐酸氨溴索的治疗方式比单独使用头孢治疗的方式更为有效,对炎症反应具有更高的控制力度。鄢爱红^[15]发现,采用布地奈德雾化吸入的治疗方式可以高效医治新生儿的感染性肺炎。

本研究结果表明盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗可以有效缩短感染性肺炎新生儿的临床症状消失时间。血清中 SP-A 在肺部天然免疫等生理功能中发挥重要作用,其异常表达与多种肺部疾病相关,肺部受损后可导致血液中 SP-A 表达水平异常增高。本研究结果发现,观察组治疗后 24、48 h 血清 SP-A 表达水平均低于对照组治疗后

24、48 h。这可能是通过盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗,改善了感染性肺炎新生儿毛细血管的通透性和肺泡损伤情况,降低了 SP-A 的异常渗出。

IL-6、IL-8、TNF- α 是重要的促炎细胞因子,IL-4、IL-10、IL-13 是重要的抑炎细胞因子,均可参与多种感染性疾病的发生和发展。本研究结果表明盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗可以抑制感染性肺炎新生儿的炎症反应。本研究进一步探讨了血清 SP-A 表达水平与新生儿感染性肺炎炎症状态的关系,结果发现,治疗后 24、48 h 感染性肺炎新生儿血清 SP-A 表达水平与 IL-6、IL-8、TNF- α 均呈正相关,与 IL-4、IL-10、IL-13 均呈负相关。表明血清中 SP-A 表达水平越高肺部炎症反应越严重,其表达水平的降低可以通过盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗来实现,从而抑制患儿炎症状态,缓解患儿临床症状。

综上,盐酸氨溴索与布地奈德联合治疗对新生儿感染性肺炎具有较好的效果,可以有效控制各种炎症因子,其机制可能是通过下调 SP-A 表达实现的。

参考文献

[1] Sun Q, Gao Y, Qiao L, et al. 25(OH)-Vitamin D alleviates neonatal infectious pneumonia via regulating TGF β -mediated nuclear translocation mechanism of YAP/TAZ [J]. Bioengineered, 2021, 12(1):8931-8942.
 [2] 赵爱萍. 头孢克肟联合青霉素治疗新生儿感染性肺炎的疗效观察[J]. 北方药学, 2019, 16(3): 80-81.
 [3] 王侃, 赵白云, 缪晓青, 等. 盐酸氨溴索辅助治疗新生儿感染性肺炎的疗效与相关药理机制研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(11): 1713-1716.

艾司西酞普兰治疗对脑卒中后抑郁患者脑内神经递质、炎性因子及认知功能的影响

张江山¹ 张植兰^{2*} 杨国帅¹ 周艳辉¹ 侯丹¹

【摘要】 目的 研究艾司西酞普兰治疗对脑卒中后抑郁患者脑内神经递质、炎性因子及认知功能的影响。方法 收集2021年6月至2022年12月于中南大学湘雅医学院附属海口医院进行治疗的301例脑卒中后抑郁患者,根据治疗方式不同归为研究组($n=151$,常规治疗联合艾司西酞普兰治疗)和对照组($n=150$,常规治疗)。比较两组临床疗效[根据四级疗效及HAMD量表评分判定]、神经递质[包括谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)、甘氨酸(Gly)、 γ -氨基丁酸(GABA)]、炎性因子[包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)]、认知功能[使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估]及不良反应。结果 研究组临床疗效(95.36%)显著高于对照组(84.66%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组Glu、Asp水平低于对照组,Gly、GABA水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后研究组TNF- α 、IL-6、CRP水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗1个月及治疗后3个月后研究组MoCA评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组不良反应率(5.96%)与对照组不良反应率(4.66%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁患者的临床效果显著,其能够有效调节患者的神经递质平衡、降低患者的炎性因子水平,并且有助于恢复患者的认知功能,具有一定安全性,值得在临床上使用推广。

【关键词】 脑卒中后抑郁;艾司西酞普兰;神经递质;炎性因子;认知功能

Effects of escitalopram treatment on neurotransmitters, inflammatory factors and cognitive function in patients with post-stroke depression

ZHANG Jiangshan¹, ZHANG Zhilan^{2*}, YANG Guoshuai¹, ZHOU Yanhui¹, HOU Dan¹

(1. Department of Neurology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan, 570000; 2. Department of Interventional Radiology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan, 570000)

【ABSTRACT】 **Objective** To study the effects of escitalopram treatment on neurotransmitters, inflammatory factors and cognitive function in patients with post-stroke depression. **Methods** 301 patients with post-stroke depression who were treated in Haikou Hospital, Xiangya Medical College, Central South University from June 2021 to December 2022 were collected, and according to the different treatment methods, they were classified into the study group ($n=151$, conventional treatment combined with escitalopram treatment) and the control group ($n=150$, conventional treatment). The clinical efficacy [according to the four-level efficacy and HAMD scale score], neurotransmitters [including glutamic acid (Glu), L-aspartic acid (Asp), glycine (Gly), γ -Aminobutyric Acid (GABA)], inflammatory factors [including Tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP)], cognitive function [using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) assessment] and adverse reactions of the two groups were compared. **Results**

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200363)

作者单位:1.中南大学湘雅医学院附属海口医院神经内科,海南,海口 571000

2.中南大学湘雅医学院附属海口医院放射介入科,海南,海口 571000

*通信作者:张植兰, E-mail:15289857221@163.com

The clinical efficacy of the study group (95.36%) was significantly higher than that of the control group (84.66%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Glu and Asp in the study group were lower than those in the control group, and the levels of Gly and GABA were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , IL-6, and CRP in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). MoCA scores in the study group were higher than those in the control group after 1 month and 3 months after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was not statistically significant between the adverse reaction rate of the study group (5.96%) and the control group (4.66%) ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical effect of escitalopram in the treatment of patients with post-stroke depression is significant. It can effectively regulate the balance of neurotransmitters, reduce the level of inflammatory factors in patients, and help the recovery of patients' cognitive function. It has a certain safety and is worthy of clinical use and promotion.

[KEY WORDS] Post-stroke depression; Escitalopram; Neurotransmitter; Inflammatory factor; Cognitive function

脑卒中是神经内科极为常见的脑部血液循环障碍性疾病,具有发病率高、死亡率高、复发率高等特点^[1]。据相关文献证实,脑卒中的发病与患者的年龄和体重等因素密切相关,随着我国人口老龄化加剧,该疾病的发病率出现逐年上涨趋势^[2]。脑卒中后抑郁则是脑卒中患者的常见并发症之一,主要表现为忧郁、郁闷等负面情绪,对患者后期的神经康复及精神心理稳定造成了严重影响,易导致患者神经功能、思维能力、认知功能等下降,增加脑卒中后患者的住院率、死亡率及致残率。抑郁情绪不利于卒中后神经功能的恢复,抗抑郁治疗不仅可以改善抑郁症状,也有助于促进卒中的转归,其意义远超过抑郁治疗的本身。因此,对脑卒中后抑郁患者采取及时有效的治疗措施,最大限度提升其生活质量、降低致残率是治疗的关键。相关研究发现,艾司西酞普兰作为一种新型抗抑郁药物,能够通过降低神经细胞对5-羟色胺的再摄取,发挥抗抑郁作用,对改善脑卒中后抑郁患者的抑郁情绪、认知功能等具有一定优势^[3]。本文主要对艾司西酞普兰治疗对脑卒中后抑郁患者脑内神经递质、炎性因子及认知功能的影响进行研究,旨在为脑卒中后抑郁患者的诊疗提供新的参考思路。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年6月至2022年12月于中南大学湘雅医学院附属海口医院进行治疗的脑卒中后抑郁患者。纳入标准:①均符合《中国精神障碍分类

与诊断标准(第3版)》中有关脑卒中后抑郁的诊断标准^[4],且经临床检查确诊;②无其他精神疾病、无神经系统外伤史;③临病历资料完整无缺漏;④汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression scale, HAMD)评分 ≥ 18 分^[5];⑤家属均知晓同意本研究。排除标准:①对本研究所使用药物过敏者;②有恶性肿瘤者;③处于特殊时期的女性,如妊娠期、哺乳期等;④进展期脑卒中患者;⑤有严重心肺等脏器功能障碍者;⑥存在失语、理解障碍等严重脑卒中后并发症者。

根据纳入排除标准,共选取了301例患者,根据治疗方式不同划分为研究组($n=151$,常规治疗联合艾司西酞普兰治疗)和对照组($n=150$,常规治疗)。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

对照组予以常规治疗,包括常规康复训练及药物治疗。康复训练:根据患者的运动功能障碍及认知功能障碍等情况给予适当的物理治疗及认知训练;药物治疗:帮助患者调节血压、血糖及血脂,抗血小板聚集等。研究组在对照组的基础上予以艾司西酞普兰治疗(生产厂家:H.LundbeckA/S;批准文号:国药准字J20100165;规格:10 mg/片),方法:艾司西酞普兰口服,1片/次,1次/天。两组患者均持续治疗3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

根据四级疗效及HAMD量表评分进行判定,

表1 两组患者基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of baseline data between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	病程 (月)	病灶部位			合并基础疾病			
					左侧	右侧	双侧	高血压	糖尿病	高血脂	冠心病
研究组	151	79/72	57.91±6.29	1.98±0.56	59(39.07)	61(40.39)	31(20.52)	18(11.92)	15(9.93)	15(9.93)	9(5.96)
对照组	150	76/74	58.59±6.34	1.87±0.65	58(38.66)	58(38.66)	34(22.66)	21(14.00)	17(11.33)	16(10.66)	7(4.66)
t/ χ^2 值		0.082	0.934	1.573		0.219				0.503	
P值		0.774	0.351	0.116		0.892				0.918	

以减分率作为判定指标:①基本痊愈:HAMD量表评分减分率 $\geq 80\%$;②显著进步:HAMD量表评分减分率 $60\% \sim 79\%$;③进步:HAMD量表评分减分率 $30\% \sim 59\%$;④无效:HAMD量表评分减分率 $< 30\%$ 。总有效率= $[(\text{基本痊愈} + \text{显著进步} + \text{进步}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

1.3.2 神经递质

采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,将标本置于离心机内,3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,取上清液备用。使用高效液相色谱法(赛默飞 Vanquish UHPLC,美国)检测包括谷氨酸(glutamic acid, Glu)、天冬氨酸(L-aspartic acid, Asp)、甘氨酸(glycine, Gly)、 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA)。

1.3.3 炎症因子

采集患者治疗前后空腹静脉血 5 mL,将标本置于离心机内,3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 10 cm,取上清液备用。使用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。检测试剂盒均购自北京美康生物公司,操作按照说明书进行。

1.3.4 认知功能

患者治疗前后的认知功能使用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[6]进行评估,最高分为 30 分,评分 ≥ 26 分属

于正常,评分 < 26 分为轻度认知障碍。

1.3.5 不良反应

不良反应主要包括恶心、食欲减退、头晕、便秘等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组临床疗效显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组临床疗效对比 $[n(\%)]$ Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总效率
研究组	151	75(49.66)	41(27.15)	28(18.54)	7(4.63)	144(95.36)
对照组	150	42(28.00)	61(40.66)	24(16.00)	23(15.33)	127(84.66)
χ^2 值						9.596
P值						0.001

2.2 两组神经递质比较

治疗前两组 Glu、Asp、Gly、GABA 水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组 Glu、Asp 水平低于对照组,Gly、GABA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组神经递质水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ Table 3 Comparison of neurotransmitter levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Glu(mmol/L)		Asp(mmol/L)		Gly(mmol/L)		GABA(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	151	21.26±2.33	12.65±1.84 ^a	2.98±0.65	1.33±0.42 ^a	1.68±0.21	2.97±0.41 ^a	3.26±0.54	5.61±0.46 ^a
对照组	150	20.99±2.45	16.26±1.92 ^a	2.86±0.54	1.87±0.57 ^a	1.71±0.22	2.22±0.37 ^a	3.18±0.51	4.87±0.32 ^a
t值		0.979	16.654	0.027	9.361	1.210	16.657	1.321	16.191
P值		0.328	<0.001	0.978	<0.001	0.227	<0.001	0.187	<0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组炎症因子比较

治疗前两组 TNF- α 、IL-6、CRP 水平对比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后研究组 TNF- α 、

IL-6、CRP 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of inflammatory factors between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		CRP(mg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	151	274.76 \pm 27.82	93.19 \pm 15.43 ^a	360.54 \pm 9.08	128.31 \pm 13.09 ^a	1.89 \pm 0.15	0.75 \pm 0.17 ^a
对照组	150	271.13 \pm 28.74	111.32 \pm 16.22 ^a	359.12 \pm 8.96	175.52 \pm 15.38 ^a	1.87 \pm 0.13	1.16 \pm 0.14 ^a
t 值		1.113	9.935	1.365	28.684	1.235	22.831
P 值		0.266	<0.001	0.173	<0.001	0.217	<0.001

注: 与同组治疗前相比, ^a $P<0.05$ 。

2.4 两组认知功能比较

治疗前两组 MoCA 评分对比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 1 个月及治疗后 3 个月后研究组 MoCA 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组 MoCA 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of the MoCA scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MoCA 评分(分)		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
研究组	151	15.33 \pm 3.59	21.06 \pm 2.11	26.48 \pm 2.26
对照组	150	14.85 \pm 3.47	18.02 \pm 2.41	21.45 \pm 2.15
t 值		1.179	11.645	19.780
P 值		0.239	<0.001	<0.001

2.5 两组不良反应比较

研究组不良反应发生率(5.96%)与对照组不良反应发生率(4.66%)对比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较 [n (%)]

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

组别	n	恶心	食欲减退	头晕	便秘	总发生率
研究组	151	4(2.64)	2(1.32)	2(1.32)	1(0.66)	9(5.96)
对照组	150	4(2.66)	1(0.66)	1(0.66)	1(0.66)	7(4.66)
χ^2 值						0.250
P 值						0.616

3 讨论

有学者发现, 脑卒中后抑郁的发生与 Glu、Asp、Gly 等神经递质的减少或释放有关^[7]。相关研究发现, 艾司西酞普兰能够有效缓解脑卒中后抑郁患者的抑郁症状, 并且还能帮助患者改善其

认知功能, 对促进患者的康复具有重要意义^[8]。

欧阳泽祥等^[9]研究发现, 艾司西酞普兰可有效改善抑郁症患者的执行能力及控制能力等认知功能, 并调节患者神经功能因子水平。在一项系统评价老年脑卒中后抑郁的 Meta 分析中, 涉及危险因素 14 个, 最后评价结果显示性别、糖尿病、冠心病、日常生活能力、婚姻状况、家庭氛围为老年人脑卒中后抑郁的危险因素^[10]。在多项随机对照试验系统评价中, 发现艾司西酞普兰能降低脑卒中后抑郁的发生, 且不增加不良反应发生率^[11]。本研究结果显示, 研究组的临床疗效显著高于对照组, 说明联合艾司西酞普兰进行治疗能够有效减轻脑卒中后抑郁患者抑郁症状, 提高治疗效果, 与上述研究结果类似。

孙一鸣等^[12]学者以 C57BL/6 小鼠为研究对象, 采用慢性温和不可预知应激模型进行抑郁小鼠模型的制备, 观察小鼠海马脑区 GFAP 及焦亡相关蛋白的表达水平, 发现艾司西酞普兰对抑郁模型小鼠焦虑行为的治疗机制可能与外周促炎因子水平及海马脑区星形胶质细胞焦亡有关。本研究中, 治疗后研究组 Glu、Asp 水平低于对照组, Gly、GABA 水平高于对照组。提示 Glu、Asp 为兴奋性神经递质, Gly、GABA 为抑制性神经递质, 脑卒中后抑郁的发生与神经递质水平失衡具有紧密联系。进一步对比了两组治疗后的炎症水平, 发现研究组 TNF- α 、IL-6、CRP 水平低于对照组, 与以往研究结果相似^[13]。此外, 治疗 1 个月及治疗后 3 个月后研究组 MoCA 评分高于对照组。以往多个随机对照试验报告了艾司西酞普兰组与对照组的不良反应发生率, 涉及不良反应种类较多, 如便秘、消化不良、厌食、腹泻、腹痛、恶心等^[14]。本次研究

主要以胃肠道反应、头晕为主,结果发现艾司西酞普兰的使用并未增加不良反应发生率,证实联合艾司西酞普兰治疗不但对患者认知功能的改善效果更为明显,且具有一定安全性。这得益于艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁的起效快,对 $D_{1.5}$ 受体、肾上腺素能受体、组胺受体和胆碱能受体等无或仅有极低的亲和力,同时对各种离子通道的作用小,能够快速、有效地发挥抗抑郁作用^[15]。

综上所述,采用艾司西酞普兰治疗脑卒中后抑郁患者的临床效果显著,其能够有效调节患者的神经递质平衡、降低患者的炎症因子水平,并且有助于恢复患者的认知功能,具有一定安全性,值得在临床上使用推广。

参考文献

- [1] 刘秀兰,陈莉云,赵晓茹,等. 进展性缺血性脑卒中发生的相关危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019,31(7):84-87.
- [2] 崔冰冰,尹榕,刘天珍,等. 丁苯酞的药理作用及临床疗效研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2019,31(6):11-14.
- [3] 李业芹,曹金霞,刘莉,等. 艾司西酞普兰预防卒中后抑郁的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2020,15(5):303-304.
- [4] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3):184-188.
- [5] Liu X, Song J, Zheng Z, et al. Effects of Excess Manganese on the Oxidative Status, and the Expression of Inflammatory Factors and Heat Shock Proteins in Cock Kidneys [J]. Biol Trace Elem Res, 2020,197(5):473-491.
- [6] 田乐,张慧如,王毅,等. 舒肝解郁胶囊联合抗抑郁药治疗脑卒中后抑郁症的效果[J]. 中国医药导报, 2019,16(20):80-83.
- [7] 彭远艳,邱呈兵,周敏,等. Hcy、NSE 及 IL-8 水平变化与脑卒中患者神经功能恢复的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(3):470-473.
- [8] 林虹,翟天一,林伟成,等. 乌灵胶囊联合艾司西酞普兰对抑郁症症状改善及 Nrf2/ARE 信号通路的干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2021,139(10):94-97.
- [9] 欧阳泽祥,韩友松,胡孝芬. 艾司西酞普兰与帕罗西汀对抑郁症患者认知功能及血清细胞因子影响分析[J]. 世界临床药物, 2021, 42(6):483-489.
- [10] 成帅,苏醒,范炯同,等. 老年脑卒中后抑郁危险因素的 Meta 分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(3):562-566.
- [11] 王思捷,张峻,柳汝明,等. 艾司西酞普兰预防卒中后抑郁有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019,19(10):1181-1186.
- [12] 孙一鸣,谷显琛,黄莹莹,等. 艾司西酞普兰联合有氧运动对小鼠抑郁症的治疗作用[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(12):1576-1583.
- [13] 殷雪婧,王妮娜,卢豪忠,等. 高压氧辅助草酸艾司西酞普兰对脑卒中后抑郁症患者的疗效观察[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2019(5):400-403.
- [14] 张雄,张灵丽,姜蕊琪. 艾司西酞普兰与舍曲林治疗抑郁症的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 医药导报, 2021, 40(9):1253-1260.
- [15] 张亚同,傅得兴. 艾司西酞普兰的药理及临床评价[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(22):1979-1983.

(上接第 1443 页)

- [4] Wang Y, Liu K, Chen C, et al. Acetylcysteine and budesonide for the treatment of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: a clinical observation [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1):80.
- [5] 崔巍. 盐酸氨溴索与多巴胺联合治疗新生儿感染性肺炎的临床效果分析[J]. 中国处方药, 2019,17(2):69-70.
- [6] 李小芳. 布地奈德吸入治疗小儿急性感染性肺炎的护理干预措施分析[J]. 药品评价, 2019,16(3):47-50.
- [7] 杨朕. 新生儿感染性肺炎病原学检测及细菌药敏研究[J]. 海峡药学, 2019, 31(5):139-140.
- [8] 房冰. 高流量鼻导管湿化氧疗联合人免疫球蛋白治疗新生儿感染性肺炎的疗效及安全性分析[J]. 川北医学院学报, 2018,33(4):532-534.
- [9] Haller T, Cerrada A, Pfaller K, et al. Polarized light microscopy reveals physiological and drug-induced changes in surfactant membrane assembly in alveolar type II pneumocytes [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2018, 1860(5):1152-1161.
- [10] Yu F, Li C, Liu M, et al. Aerosol inhalation of ambroxol hydrochloride combined with terbutaline can promote recovery of children with severe pneumonia [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5):5019-5026.
- [11] 焦海妹. 头孢哌酮钠舒巴坦钠联合盐酸氨溴索治疗新生儿感染性肺炎的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2019,17(3):72-73.
- [12] Li Y, Yang W, Wu X, et al. Effect of bronchofiberscopic lavage with budesonide suspension on refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(4):922-927.
- [13] 陈迎春. 孟鲁司特联合布地奈德治疗小儿肺炎支原体感染致慢性咳嗽的疗效观察[J]. 当代医学, 2019, 25(25):175-176.
- [14] 梁景忠,何晓娜,贾圆圆. 头孢哌酮舒巴坦钠联合盐酸氨溴索治疗新生儿感染性肺炎疗效观察[J]. 北方药学, 2018, 15(5):128-129.
- [15] 鄢爱红. 布地奈德雾化吸入疗法对新生儿感染性肺炎患者的疗效评价[J]. 抗感染药学, 2016,13(1):135-137.

血清SAA、PCT及IL-1 β 联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断中的应用

周容仲* 张斌 王辉 赵曼丽

[摘要] 目的 分析血清淀粉样蛋白A(SAA)、降钙素原(PCT)及白介素-1 β (IL-1 β)联合检测在白内障术后临床诊断中的应用效果。方法 选择2020年5月至2023年1月于枣阳市第一人民医院行手术治疗的白内障患者152例,另选取同期于本院行体检的健康人群136名为对照组。比较两组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平;观察组根据术后感染情况分未感染组及未感染组,比较两组一般资料及血清SAA、PCT及IL-1 β 水平。采用二元Logistic回归分析影响白内障术后眼内炎感染的危险因素。比较SAA、PCT及IL-1 β 三指标单独检测和联合检测对眼内炎的检测阳性率。采用Pearson相关性分析血清SAA、PCT及IL-1 β 之间的关系。结果 观察组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。感染组30例,未感染组122例。两组性别、年龄、既往疾病史、饮酒史、手术时长比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组吸烟史、术中出血量、玻璃体溢出、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。经二元Logistic回归分析可知,有吸烟史、术中出血量高、有玻璃体溢出、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平异常均是影响白内障术后眼内炎感染的危险因素($P<0.05$)。SAA、PCT及IL-1 β 单一检测阳性率分别为78.28%、71.05%及69.73%,三者联合检测阳性率为92.76%($P<0.05$)。术后3d血清SAA、PCT分别与IL-1 β 水平均呈正相关($r=0.743$ 、 0.682 , $P<0.05$),血清SAA水平与PCT水平呈正相关($r=0.638$, $P<0.05$)。结论 白内障术后眼内炎中血清SAA、PCT及IL-1 β 水平显著上升,三指标是影响白内障术后眼内炎感染的主要危险因素,三指标联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断价值高,可为临床后续治疗及预后风险提供参考依据。

[关键词] 血清淀粉样蛋白;降钙素原;白介素-1 β ;白内障术后

Application of combined detection of serum SAA, PCT and IL-1 β in the clinical diagnosis of endophthalmitis after cataract surgery

ZHOU Rongzhong*, ZHANG Bin, WANG Hui, ZHAO Manli

(Department of the Ophthalmology, First People's Hospital of Zaoyang, Zaoyang, Hubei, China, 441200)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the application efficacy of Serum amyloid A (SAA), procalcitonin (PCT) and interleukin-1 β (IL-1 β) combined detection in the clinical diagnosis after cataract surgery. **Methods** 152 patients with cataract underwent surgery in Zaoyang First People's Hospital from May 2020 to January 2023 were selected, and 136 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum levels of SAA, PCT and IL-1 β were compared between the two groups; the observation group was divided into the uninfected group and the uninfected group according to the postoperative infection, and the general data and serum levels of SAA, PCT and IL-1 β were compared between the two groups. The risk factors of endophthalmitis infection after cataract surgery were analyzed by binary Logistic regression. The positive rate of endophthalmitis detected by single detection and combined detection was compared. The relationship between serum SAA, PCT and IL-1 β was analyzed by Pearson

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2020CFB3136)

作者单位:枣阳市第一人民医院眼科,湖北,枣阳 441200

*通信作者:周容仲, E-mail: zrz317430292@163.com

correlation. **Results** The serum levels of SAA, PCT and IL-1 β in observation group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were 30 cases in the infected group and 122 cases in the uninfected group. There were no statistically significant differences in gender, age, previous disease history, drinking history and operation duration between the two groups ($P>0.05$). There were significant differences in smoking history, intraoperative blood loss, vitreous overflow, serum SAA, PCT and IL-1 β levels between the two groups ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that smoking history, high intraoperative blood loss, vitreous overflow, abnormal serum SAA, PCT and IL-1 β levels were risk factors affecting endophthalmitis infection after cataract surgery ($P<0.05$). The positive rate of SAA, PCT and IL-1 β was 78.28%, 71.05% and 69.73%, respectively, the positive rate of combined detection was 92.76% ($P<0.05$). 3 days after operation, serum SAA and PCT were positively correlated with IL-1 β levels ($r=0.743, 0.682, P<0.05$), and serum SAA level was positively correlated with PCT level ($r=0.638, P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of SAA, PCT and IL-1 β increased significantly in postoperative endophthalmitis, and the three indicators are the main risk factors affecting postoperative endophthalmitis infection, the combined detection of the three indicators is of high value in the clinical diagnosis of postoperative endophthalmitis, which can provides a reference for clinical follow-up treatment and prognostic risk.

[KEY WORDS] Serum amyloid protein; Procalcitonin; Interleukin-1 β ; Cataract surgery

白内障是由于晶状体浑浊所导致的视觉障碍性疾病,近年该病发生率出现显著上升趋势。手术治疗是白内障的主要治疗方案,其可有效改善患者视力,且术后恢复快,但术后易出现眼内炎等并发症^[1]。眼内炎对眼内组织结构破坏严重而快速,若诊治不当往往会产生不可挽回的后果,轻者丧失视力,重者摘除眼球,甚至波及颅内,对生命构成威胁。眼内炎主要由病原菌感染所引起,而临床上,对于眼内炎病原菌检出率低,且病原菌培养时间较长,在诊断眼内炎中价值具有局限性。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是公认的特异性血清标志物,对细菌感染具有较高的特异性及敏感性^[2]。血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A, SAA)属于急性时期反应物,发生急性炎症时其浓度可增加至1 000多倍^[3]。白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)是人体内重要的促炎细胞因子,其可单独作用,亦可与其他细胞因子联合作用,参与多种自身免疫性炎症反应^[4]。本文旨在分析PCT、SAA及IL-1 β 联合检测在白内障术后临床诊断中的应用效果,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年5月至2023年1月于枣阳市第一人民医院行手术治疗的白内障患者152例,纳入标

准:①临床资料无丢失;②经眼部、病理学检查为白内障,且符合白内障相关诊断标准^[5],B超显示玻璃体炎症或浑浊,房水或玻璃体病原菌培养呈阳性,与白内障症状、体征等相结合即可确诊;③均行白内障超声乳化术;④既往未进行其他内眼手术;⑤均为单眼。排除标准:①意识模糊,无法交流;②由于晶状体皮质残留所引发的炎症;③手术依从性差者;④患有其他眼部感染性疾病。其中男59例,女93例,年龄60~78岁,平均年龄(65.82 \pm 8.67)岁,病程4~11个月,平均病程(6.37 \pm 1.41)个月。另选取同一时间内于本院行体检的健康人群136名为对照组,其中男52例,女84例,年龄60~76岁,平均年龄(63.28 \pm 8.48)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,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清SAA、PCT及IL-1 β 检测方法

观察组于白内障超声乳化术术后3d、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8 cm, 15 min),采取血清,放置冰箱-40 $^{\circ}$ C进行冷藏待检测。应用酶联免疫吸附法测定血清SAA及IL-1 β 水平,仪器为维诺赞AFS2000A型全自动生化分析仪器;采用点荧光免疫法测定血清PCT水平。SAA、PCT

及IL-1 β 试剂盒分别购自上海广锐生物科技有限公司、上海酶研生物科技有限公司及南京莱富赛生物科技有限公司。

1.3 观察指标

比较对照组与观察组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平,将观察组根据术后眼内炎感染情况^[5]分为感染组及未感染组,比较两组一般资料(性别、年龄、既往疾病史、吸烟史、饮酒史、手术时长、术中出血量及玻璃体溢出)及血清SAA、PCT及IL-1 β 水平。采用二元Logistic回归分析影响白内障术后眼内炎感染的危险因素。比较SAA、PCT及IL-1 β 三指标单独检测和联合检测对眼内炎的检测阳性率;参考值:SAA<10 mg/L,PCT<0.05 ng/mL,IL-1 β -6~7 pg/mL^[6]。采用Pearson相关性分析血清SAA、PCT及IL-1 β 之间的关系。

1.4 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;采用二元Logistic回归分析影响白内障术后眼内炎感染的危险因素;采用Pearson相关性分析血清SAA、PCT及IL-1 β 之间的关系;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平

观察组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清SAA、PCT及IL-1 β 水平比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	SAA(mg/L)	PCT(ng/L)	IL-1 β (ng/L)
对照组	136	8.51 \pm 2.68	0.07 \pm 0.01	17.11 \pm 5.81
观察组	152	15.31 \pm 5.62	1.89 \pm 0.82	22.37 \pm 7.28
t 值		12.888	25.876	6.756
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 二元Logistic回归分析影响白内障术后眼内炎感染的危险因素

Table 3 Binary Logistic regression analysis of the risk factors affecting postoperative endophthalmitis infection

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)值
吸烟	0=无,1=是	1.114	0.271	6.608	0.030	3.046(1.791~5.181)
术中出血量	实测值	1.108	0.293	6.423	0.022	3.028(1.705~5.377)
玻璃体溢出	0=无,1=是	1.638	0.364	6.846	0.017	5.144(2.520~10.500)
SAA	0=正常,1=异常	2.757	1.425	8.218	<0.001	15.752(0.964~257.237)
PCT	0=正常,1=异常	2.677	1.131	8.193	<0.001	14.541(1.584~131.454)
IL-1 β	0=正常,1=异常	2.617	1.274	7.681	<0.001	13.694(1.127~166.341)

2.2 感染组与未感染组一般资料、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平

感染组30例,未感染组122例。两组性别、年龄、既往疾病史、饮酒史、手术时长比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组吸烟史、术中出血量、玻璃体溢出、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 感染组与未感染组一般资料、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of general information, serum SAA, PCT and IL-1 β levels between the infected group and the non-infected group [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

因素	感染组($n=30$)	未感染组($n=122$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	93/59	18/12	75/47	0.022 0.881
年龄(岁)	64.28 \pm 7.27	65.37 \pm 7.42	0.723	0.470
糖尿病史	20(66.66)	71(58.19)	0.719	0.396
高血压史	17(56.66)	63(51.63)	0.244	0.621
饮酒史	22(73.33)	82(67.21)	0.417	0.518
吸烟	24(80.00)	56(45.90)	11.229	<0.001
手术时长(min)	56.27 \pm 7.55	54.21 \pm 7.28	1.378	0.170
术中出血量	123.77 \pm 36.54	108.37 \pm 32.71	2.256	0.025
玻璃体溢出	22(73.33)	60(49.18)	5.654	0.017
SAA(mg/L)	22.99 \pm 5.27	13.42 \pm 3.55	11.914	<0.001
PCT(ng/L)	6.77 \pm 1.44	0.69 \pm 0.18	15.655	<0.001
IL-1 β (ng/L)	36.40 \pm 6.38	18.92 \pm 4.36	17.805	<0.001

2.3 影响白内障术后眼内炎感染的危险因素分析

经二元Logistic回归分析可知,有吸烟史、术中出血量高、有玻璃体溢出、血清SAA、PCT及IL-1 β 水平异常均是影响白内障术后眼内炎感染的危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 SAA、PCT及IL-1 β 单独检测和联合检测对眼内炎的检测阳性率

SAA、PCT及IL-1 β 单一检测阳性率分别为78.28%、71.05%及69.73%,三者联合检测阳性率为92.76%($P<0.05$)。见表4。

表4 SAA、PCT及IL-1 β 单独检测和联合检测对眼内炎的检测阳性率

Table 4 Positive rate of endophthalmitis by single detection and combined detection of SAA, PCT and IL-1 β

检测方法	n	阳性	阳性率
SAA	152	119	78.28
PCT	152	108	71.05
IL-1 β	152	106	69.73
SAA+PCT+IL-1 β	152	141	92.76

2.5 相关性

术后3 d血清SAA、PCT分别与IL-1 β 水平均呈正相关($r=0.743$ 、 0.682 , $P<0.05$),血清SAA水平与PCT水平呈正相关($r=0.638$, $P<0.05$)。

3 讨论

据报道,白内障受年龄、代谢水平异常、电子辐射、吸烟史、玻璃体溢出及家族遗传等因素影响,可进一步引发机体晶状体代谢异常,蛋白质变形浑浊,进而导致眼内炎的发生^[7]。白内障超声乳化术是白内障的主要治疗手术方案,其凭借手术时间短、创伤小等优点,近年被临床广泛推广^[8]。然而因眼部结构复杂,眼部四周组织纤维脆弱,眼角膜、晶状体等均属于无血管的透明组织,为致病菌提供了一定合适的生存环境,导致白内障术后患者易发生眼内炎。因此,临床选择合适、方便的诊断方法诊断眼内炎对于后续治疗至关重要。

目前临床公认炎症反应是眼内炎发病过程的主要机制,在眼内炎早期炎症反应水平已经发生改变^[9]。基于此,本文猜想通过监测白内障术后患者炎症反应有利于早期诊断眼内炎,且对于及时采用治疗措施和预后具有一定价值。SAA作为肝脏组织合成的急性反应蛋白,其半衰期较短,发生急性炎症反应时血清SAA浓度急骤上升^[10]。国内有学者认为血清SAA在反映机体炎症反应中具有良好效应,是目前机体炎症反应的敏感指标^[11]。本次研究显示,观察组血清SAA水平高于对照组,且其是影响白内障术后眼内炎感染的危险因素。本文猜测观察组血清SAA水平更高的原因是,当机体受到感染、炎症刺激时,肝细胞在促炎因子刺激下快速分泌SAA释放至血液,导致血清SAA在短期内快速上升。PCT主要由甲状腺分泌C细胞产生,健康人群中血清PCT浓度较低,当机体受

到细菌感染时,甲状旁腺及外周组织立马大量合成且释放PCT,导致PCT水平上升;而机体遭受病毒感染,PCT水平则无变化^[12]。临床认为,PCT既可反映患者是否存在感染,又可辨别感染类型^[13]。本次研究显示,观察组PCT水平高于对照组,且是影响白内障术后眼内炎的危险因素,与符郁等学者^[14]结果一致。IL-1 β 是趋化因子家族的一种细胞因子,其能促进粘附分子和趋化因子的产生,促进造血细胞和淋巴细胞的增殖和活化,导致其他炎症因子的释放^[15]。有研究报道,IL-1 β 作为特异性急性期炎症指标,可介导炎症反应,诱导肿瘤坏死因子- α 表达,进而刺激免疫细胞及基质细胞合成诸多IL-1 β ,形成恶性循环,使炎症反应进一步加重^[16]。本研究中,观察组IL-1 β 水平高于对照组,且其是影响术后眼内炎感染的危险因素。推测IL-1 β 可作为评估眼内炎感染的指标之一,贾梦等学者^[17]既往研究亦得出过上述结果。

另外,本次研究通过SAA、PCT及IL-1 β 联合检测眼内炎,发现三者联合阳性率为92.76,检测阳性率显著高于单一方法检测,且术后3d血清SAA水平与PCT及IL-1 β 水平均呈正相关,血清PCT水平与IL-1 β 水平呈正相关,可见三者联合检测有助于提升眼内炎诊断阳性率,对诊断眼内炎具有一定价值。

综上所述,白内障术后眼内炎中血清SAA、PCT及IL-1 β 水平显著上升,三指标是影响白内障术后眼内炎感染的主要危险因素,三指标联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断价值高,可为临床后续治疗及预后风险提供参考依据。

参考文献

- [1] 林惠军,龚潇,杨倩. 血清淀粉样蛋白A、高迁移率族蛋白1、CD64指数在白内障患者术后眼内炎诊断中的应用[J]. 眼科新进展, 2021, 41(2): 158-162.
- [2] 江立. 血清sTREM-1、sCD14和PCT水平对白内障术后患者眼内炎及前房积脓的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(16): 2215-2219.
- [3] 张素梅,景富春,姜晓倩,等. 血清PCT、SAA及IL-6联合检测对肝硬化腹水合并腹腔感染的诊断和预后评估价值[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(12): 45-48+63.
- [4] 凌利芬,邹小红,刘小晴,等. 血清PCT、IL-6、SAA、hs-CRP水平联合检测对快速筛查早期血流感染的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 95-99.

(下转第1457页)

急性脑梗死血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析

陈丽君* 赵文杰 陈浩 陈瑞鹏 黄裕盛

[摘要] 目的 探究急性脑梗死(ACI)患者血清沉默信息调节蛋白1(SIRT1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血小板/淋巴细胞(PLR)与颈动脉粥样硬化(CAS)斑块的相关性。方法 分析海南医学院第一附属医院神经内科2020年12月至2022年12月收治的122例ACI患者的临床资料,将其设为观察组,另选取同期在本院行健康体检的50名健康人群作为对照组。依据颈动脉超声结果对观察组患者进行划分,其中CAS斑块稳定者为稳定组(39例)、CAS斑块不稳定者为不稳定组(83例),对比不同组别患者血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平差异,通过Pearson相关性分析血清SIRT1、ICAM-1、PLR指标与CAS斑块稳定性的关系,使用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析血清SIRT1、ICAM-1、PLR指标对CAS斑块稳定性的诊断价值。结果 观察组血清SIRT1低于对照组,ICAM-1、PLR水平高于对照组,差异有统计学意义($t=15.429, 39.424, 13.514, P<0.05$);稳定组血清SIRT1高于观察组、不稳定组,ICAM-1、PLR水平低于观察组、不稳定组,三组间差异有统计学意义($F=55.716, 252.032, 7.628 P<0.05$)。CAS斑块稳定性与血清SIRT1呈现负相关($r=-0.661$),与ICAM-1、PLR呈现正相关($r=0.892, 0.319, P<0.05$);血清SIRT1、ICAM-1、PLR诊断CAS斑块稳定性的敏感度依次为84.3%、97.6%、49.4%,特异度依次为89.7%、97.47%、89.7%($P<0.05$)。结论 ACI患者SIRT1、ICAM-1、PLR与CAS斑块稳定性相关性显著,可将其作为CAS斑块不稳定的预测因子。

[关键词] 急性脑梗死; 沉默信息调节蛋白1; 细胞间黏附分子-1; 血小板; 淋巴细胞; 颈动脉粥样硬化斑块

Correlation analysis of serum SIRT1, ICAM-1, PLR and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction

CHEN Lijun*, ZHAO Wenjie, CHEN Hao, CHEN Ruipeng, HUANG Yusheng

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan, Haikou, China, 570102)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum silent information regulatory protein 1 (SIRT1), intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1), platelet/lymphocyte (PLR) and carotid atherosclerosis (CAS) plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The clinical data of 122 patients with ACI admitted to the Department of Neurology in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from December 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed, and they were set as the observation group. In addition, 50 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Patients in the observation group were divided according to the results of carotid artery ultrasound, among which patients with stable CAS plaques were classified as the stable group (39 cases), and those with unstable CAS plaques were classified as the unstable group (83 cases). The differences of serum SIRT1, ICAM-1, PLR levels in different groups of patients were

基金项目:海南省自然科学基金青年项目(819QN370);海南省临床医学中心建设项目资助[琼卫医函(2021)276号]

作者单位:海南医学院第一附属医院神经内科,海南,海口 570102

*通信作者:陈丽君, E-mail: chenlijun0719@163.com

compared. The relationship between serum SIRT1, ICAM-1, PLR indicators and CAS plaque stability was analyzed by Pearson correlation. The diagnostic value of serum SIRT1, ICAM-1, and PLR indicators on the stability of CAS plaques was analyzed. **Results** The serum SIRT1 level in the observation group was lower than that in the control group, while the levels of ICAM-1 and PLR were higher than those in the control group, with statistical significance ($t=15.429, 39.424, 13.514, P<0.05$). Serum SIRT1 level in the stable group was higher than that in the observation group and the unstable group, while the levels of ICAM-1 and PLR were lower than those in the observation group and the unstable group. The differences among the three groups were statistically significant ($F=55.716, 252.032, 7.628, P<0.05$). The stability of CAS plaques was negatively correlated with serum SIRT1 ($r=-0.661$), and positively correlated with ICAM-1 and PLR ($r=0.892, 0.319, P<0.05$). The sensitivity of serum SIRT1, ICAM-1, and PLR in diagnosing CAS plaque stability were 84.3%, 97.6%, and 49.4%, respectively, and the specificity was 89.7%, 97.47%, and 89.7%, ($P<0.05$). **Conclusion** SIRT1, ICAM-1, PLR in patients with ACI are significantly correlated with CAS plaque stability, which can be used as predictors of CAS plaque instability.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Silencing information regulatory protein 1; Intercellular adhesion molecule-1; platelet; Lymphocytes; Carotid atherosclerotic plaq

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是指的是患者颅脑内部血流中断后引起的脑组织损伤与坏死,也称为急性缺血性脑卒中疾病,患者因神经元及相关细胞受损,导致残疾与死亡的发生,该种疾病出现,严重影响患者生存质量与生命安全^[1-2]。颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)斑块的出现是ACI的发病的病理基础,ACI患者颅内血栓大多来自CAS斑块脱落,故CAS斑块的不稳定是导致ACI发生的关键^[3],基于此,探究与CAS斑块稳定性相关的血清指标对了解与改善患者病情具有重要意义。血清沉默信息调节蛋白1(silent information regulator protein 1, SIRT1)属于一种组蛋白去乙酰化酶,在人体肾脏、脑部、脂肪等多个组织器官中分布,其与基因组及染色体的稳定有关,且参与了多种细胞反应的过程中^[4],但目前探究其与CAS斑块稳定性的研究较少。细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)属于炎性介质,能够改善血管内皮细胞的黏附功能,与脑梗死等多种疾病的发生有关^[5]。血小板/淋巴细胞(Platelets/lymphocytes, PLR)是一种新型炎症标志物,其表达水平的上升或与患者凝血功能及炎性状况有关,已在多类疾病预后情况的评估中发挥作用^[6]。因此,本研究将探究以上指标在CAS斑块稳定性中的作用,为ACI患者预后良好提供研究依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将海南医学院第一附属医院神经内科2020年

12月至2022年12月收治的122例ACI患者作为研究对象,分析其临床资料,将该组为观察组。纳入标准:①ACI符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[7]标准,且经影像学确诊;②临床资料完整;③发病24h内入院;④未并发其他心脑血管疾病;⑤无严重的脏器功能异常;⑥无其他恶性肿瘤疾病;⑦无认知障碍、精神疾病。排除标准:①妊娠期、哺乳期女性;②抗凝药物使用史;③凝血功能异常;④严重感染性疾病;⑤自身免疫性疾病;⑥脑出血;⑦甲状腺疾病、动脉炎。另选取同期在本院行健康体检的50例健康人群作为对照组。观察组122例患者中,男性72例、女性50例;平均年龄(60.50 ± 7.41)岁;平均体质指数(body mass index, BMI)(23.23 ± 2.10) kg/m^2 ;吸烟史47例、饮酒史37例。对照组50例患者中,男性30例、女性20例;平均年龄(60.23 ± 7.06)岁;平均BMI(23.30 ± 2.25) kg/m^2 ;吸烟史19例、饮酒史15例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。患者均知情且签署同意书,本研究符合医学伦理委员会审批标准。

1.2 方法

颈动脉超声:使用GE730彩色多普勒超声诊断仪(探头频率5~10 MHz),嘱咐患者采取平卧位,在其肩膀下放置软枕,将患者头偏向一侧,充分暴露颈部,观察患者颈动脉内膜结构、斑块位置、形状及大小、内部回声及血清状况、光滑情况、增厚情况,测量双侧颈动脉及分叉部位和颅外段

颈动脉内中膜厚度(Carotid intima-media thickness, CIMT),并计算平均值作为最终结果。依据《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[8]标准对CAS斑块稳定性进行划分,CIMT \geq 1.5 mm则为CAS。稳定斑块:表面光滑、向管腔内凸起、内部回声均匀。不稳定斑块:表明不光滑、内部低回声、呈现似火山口壁龛影、斑块厚度与对策内中膜厚度比值超过2 mm。由此将122例ACI患者分为39例稳定组与83例不稳定组。

患者抽血前禁水禁食6 h,抽取清晨空腹静脉血4 mL,进行离心,离心半径为8 cm,速度3 000 r/min,10 min,完成后取上层血清-80℃保存备用。运用酶联免疫吸附法检测SIRT1、ICAM-1水平,上海恒远生化有限公司生产制造的酶联免疫检测试剂盒,检测方法严格按照试剂盒所示。采用Sysmex XN-2800血液分析仪测定淋巴细胞、血小板计数情况,PLR=血小板/淋巴细胞,血小板参考范围100~300 $\times 10^9$ /L,淋巴细胞参考范围0.8~4.0 $\times 10^9$ /L^[9]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较采用单因素ANOVA方差分析;使用Pearson相关性分析血清SIRT1、ICAM-1、PLR指标与CAS斑块稳定性的关系,使用ROC曲线判断血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平对CAS斑块稳定性的诊断效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI病例影像学检查结果

ACI患者影像学检查结果(女性)。见图1。

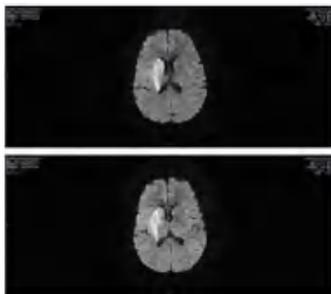


图1 头颅DWI图

Figure 1 Skull DWI in a female

2.2 两组患者血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平比较

观察组血清SIRT1显著低于对照组,ICAM-1、PLR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 两组患者血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison results of serum SIRT1, ICAM-1 and PLR levels between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	SIRT1($\mu\text{g/L}$)	ICAM-1(ng/mL)	PLR
观察组	122	5.83 \pm 1.02	411.64 \pm 42.85	138.67 \pm 32.41
对照组	50	10.50 \pm 2.95	135.02 \pm 39.03	71.95 \pm 20.13
<i>t</i> 值		15.429	39.424	13.514
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.3 观察组、稳定组与不稳定组患者血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平比较

稳定组血清SIRT1显著高于观察组、不稳定组,ICAM-1、PLR水平显著低于观察组、不稳定组,差异均具统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 观察组、稳定组与不稳定组患者血清SIRT1、ICAM-1、PLR水平比较结果

Table 2 Comparison of serum SIRT1, ICAM-1, and PLR levels among patients in the observation group, stable group, and unstable group

组别	<i>n</i>	SIRT1($\mu\text{g/L}$)	ICAM-1(ng/mL)	PLR
观察组	122	5.83 \pm 1.02	411.64 \pm 42.85	138.67 \pm 32.41
稳定组	39	6.90 \pm 0.98 ^a	321.19 \pm 39.74 ^a	126.56 \pm 30.18 ^a
不稳定组	83	4.76 \pm 1.21 ^{ab}	502.09 \pm 44.72 ^{ab}	150.78 \pm 35.36 ^{ab}
<i>F</i> 值		55.716	252.032	7.628
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与观察组比,^a $P < 0.05$;与稳定组比,^b $P < 0.05$ 。

2.4 血清SIRT1、ICAM-1、PLR与CAS斑块稳定性相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,CAS斑块稳定性与血清SIRT1呈现显著负相关,与ICAM-1、PLR呈现显著正相关($P < 0.05$)。见表3。

表3 血清SIRT1、ICAM-1、PLR与CAS斑块稳定性相关性分析

Table 3 Correlation analysis results of serum SIRT1, ICAM-1, PLR and CAS plaque stability

		CAS斑块稳定性	SIRT1	ICAM-1	PLR
CAS斑块稳定性	<i>r</i> 值	1	-0.661	0.892	0.319
	<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
SIRT1	<i>r</i> 值	-0.661	1	-0.443	0.125
	<i>P</i> 值	0.000		0.000	0.169
ICAM-1	<i>r</i> 值	0.892	-0.443	1	0.499
	<i>P</i> 值	0.000	0.000		0.000
PLR	<i>r</i> 值	0.319	0.125	0.499	1
	<i>P</i> 值	0.000	0.169	0.000	

2.5 血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 诊断 CAS 斑块稳定性价值分析

ROC 曲线分析显示,血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 诊断 CAS 斑块稳定性的 AUC 依次为 0.929、0.998、0.692,均有较高的诊断价值($P < 0.05$)。见表 4、图 2。

表 4 血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 诊断 CAS 斑块稳定性价值分析结果

Table 4 Analysis results of the value of serum SIRT1, ICAM-1 and PLR in diagnosing CAS plaque stability

检验结果变量	AUC	SE	95% CI	cut-off 值	敏感度	特异度	P 值
SIRT1	0.929	0.025	0.879~0.978	5.945	0.843	0.897	0.000
ICAM-1	0.998	0.002	0.994~1.000	401.690	0.976	0.974	0.000
PLR	0.692	0.049	0.596~0.788	159.360	0.494	0.897	0.001

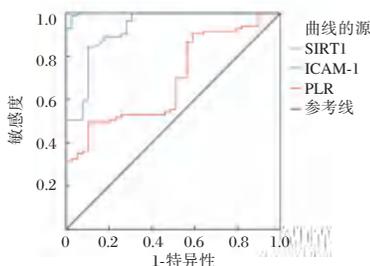


图 2 血清 SIRT1、ICAM-1、PLR 诊断 CAS 斑块稳定性的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of serum SIRT1, ICAM-1 and PLR in diagnosis of CAS plaque stability

3 讨论

CAS 斑块是广泛动脉粥样硬化的标志物,也是引起患者血栓栓塞的关键因素,在 ACI 患者中,CAS 斑块的出现预示着病情的进展^[10]。不稳定的 CAS 斑块表现为出现新生血管、巨噬细胞浸润等,与患者机体炎症情况有关^[11]。因此,对引起 ACI 患者 CAS 斑块不稳定的相关指标进行分析是预防其病情发展及复发风险上升的关键。

本研究结果提示以上三项指标在 ACI 患者 CAS 后出现水平不稳定的上升或下降情况,或与疾病发生及进展有关,探究其原因在于:SIRT1 是一种第三类组蛋白去乙酰化酶,与脑出血、糖尿病、高血压及冠状动脉粥样硬化等疾病的发生均有关^[12]。SIRT1 在细胞核上表达,通过改变其他蛋白乙酰化的状态,维持基因组的稳定,该指标还参与氧化应激、细胞代谢、细胞凋亡等反应过程,促进了多个疾病的发展^[13]。本研究中 CAS 斑块不稳

定患者的 SIRT1 水平较低,表示其抗 CAS 形成及稳定斑块的作用降低,提示高水平的 SIRT1 有力抗 CAS 形成,并维持斑块的稳定性。这是因为 SIRT1 对于促炎性因子表达具有抑制作用,能够有效改善患者病理损伤,其通过抑制低密度脂蛋白引起的细胞凋亡与动脉血管内皮细胞氧化应激反应,达到保护 ACI 患者动脉血管内皮细胞功能的作用。ICAM-1 是一种在细胞表面存在的免疫球蛋白,以往研究多将他作为血管内皮受损的标志物,当患者的脑部血管受损后,ICAM-1 指标通过调节白细胞及血管内皮细胞的作用,从而加强白细胞向脑部损伤区域的浸润,导致患者炎症因子水平上升,炎症反应加剧^[14]。本研究发现 CAS 斑块不稳定组患者的 ICAM-1 水平更高,表示患者神经细胞受损严重,机体炎症反应明显。这是因为 ICAM-1 在内膜中跨内膜迁移,导致白细胞在血管壁内堆积,促进 CAS 的形成,CAS 形成后患者血管内皮细胞受损程度更严重,缺氧及再灌注损伤等均又导致炎症因子释放,ICAM-1 水平上升,故造成 CAS 斑块的不稳定。PLR 是新的免疫生物标志物,其在 CAS 斑块不稳定患者中表达量上升预示着血小板浓度上升,淋巴细胞计数下降,这两者的变化导致了动脉粥样硬化的进程加速,导致狭窄及斑块不稳定的发生^[15]。PLR 指标不但能够反应 ACI 患者炎症情况,且随着该水平的上升,患者的预后状况更差。高水平的 PLR 预示着斑块脱落的风险,且与斑块的易损性有关,值得临床关注。而后进一步采取 ROC 曲线分析,发现 SIRT1、ICAM-1、PLR 诊断 ACI 患者 CAS 斑块稳定性时,ICAM-1 的诊断敏感度最高,PLR 诊断敏感度最低,这可能是因为:ICAM-1 是介导黏附反应的重要黏附分子,在控制肿瘤恶化、转移及调节机体免疫中发挥关键作用,对于 CAS 斑块存在的 ACI 患者而言,CAS 斑块的稳定性与其预后密切相关,ICAM-1 水平的敏感度高则能够通过很好的预测斑块稳定性来达到为患者早期诊治、干预提供科学依据的目的。PLR 指标受到血小板与淋巴细胞的影响,在血细胞分析仪检查中,可能存在样本数量并不庞大导致的结果出现影响,故不作出深究。

综上所述,ACI 患者出现 CAS 斑块不稳定后血清 SIRT1 水平下降、ICAM-1、PLR 水平上升,三项指标均与 CAS 斑块稳定性相关性显著,能够将其作为预测 CAS 斑块稳定性的有效因子。但本研

究还存在一些不足之处,例如并非大样本量的回顾性研究,且因ICAM-1指标诊断的敏感度较高,故未进行联合因子的诊断分析,在今后的研究中将会改进,使研究内容更丰富、研究结果可信度更高。

参考文献

- [1] 梁瑛,陈义彤,张润华,等.急性脑梗死并发深静脉血栓的发生时间及危险因素分析[J].中国医师杂志,2021,23(10):1477-1480+1486.
 - [2] Gong P, Liu Y, Gong Y, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):51.
 - [3] 邵建伟,胡赟赟,倪通天,等.急性脑梗死患者神经功能缺损与颈动脉粥样硬化斑块关系的临床研究[J].内科理论与实践,2021,16(1):32-36.
 - [4] 张海龙,刘育鹏,唐庆龙,等.血清Copeptin、suPAR、SIRT1与慢性心力衰竭患者心功能及短期预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2022,22(7):1262-1266.
 - [5] 张翔,陈薪旭,李夏婷,等.急性脑梗死患者血清GLP-1 ICAM-1水平与神经损伤程度的相关性分析[J].河北医学,2021,27(8):1294-1299.
 - [6] 刘志超,徐可,布海霞,等.预后营养指数联合NLR、PLR在腹膜透析患者全因死亡中的预测价值[J].天津医药,2023,51(3):290-294.
 - [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
 - [8] 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.中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J].中华神经科杂志,2017,50(8):572-578.
 - [9] 姜王庆,徐倩倩,沈林杰,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值参考区间的建立[J].检验医学,2020,35(12):1281-1283.
 - [10] van Dam-Nolen DHK, Truijman MTB, van der Kolk AG, et al. Carotid Plaque Characteristics Predict Recurrent Ischemic Stroke and TIA: The PARISK (Plaque At RISK) Study[J]. Jacc Cardio Imaging, 2022, 15(10):1715-1726.
 - [11] 吴鉴今,黄通,沈旭,等.病原微生物负荷及炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J].上海医学,2022,45(10):692-698.
 - [12] 赖运波,刁晓艳.血清SIRT1在慢性心力衰竭中的诊断价值研究[J].浙江医学,2022,44(5):506-509.
 - [13] 李靖,叶卫丰,徐安健,等.糖尿病肾脏病患者血清Sirt1与炎症及氧化应激反应、白蛋白尿短期进展的关系[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):274-277.
 - [14] 张翔,陈薪旭,李夏婷,等.急性脑梗死患者血清GLP-1 ICAM-1水平与神经损伤程度的相关性分析[J].河北医学,2021,27(8):1294-1299.
 - [15] 梁蕴瑜,谢平畅,钟言,等.外周血HCY、PLR及hs-CRP预测原发性高血压患者颈动脉粥样硬化的诊断效能[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3110-3114.
-
- (上接第1452页)
- [5] 瞿转,王惠明.血清淀粉样蛋白A联合降钙素原在鉴别诊断ANCA相关性血管炎患者肺部细菌感染与肺损害中的价值探讨[J].临床肾脏病杂志,2021,21(12):969-974.
 - [6] 谢立信.角膜内皮病变与白内障手术[C].//第十七届亚非眼科大会暨中华医学会第十九次全国眼科学术大会论文集,2014:25-25.
 - [7] Lim JC, Caballero AM, Braakhuis AJ, et al. Vitamin C and the Lens: New Insights into Delaying the Onset of Cataract[J]. Nutrients, 2020,12(10):3142.
 - [8] 刘娜,邹爱民,韩双,等.血清SAA、CRP、PCT、IL-6水平与急性胰腺炎患者病情严重程度及预后的相关性分析[J].检验医学与临床,2023,20(3):379-382.
 - [9] 陈建丽,韩英军,赵欣,等.白内障术后感染性眼内炎危险因素分析[J].中华眼外伤职业眼病杂志,2016,38(9):707-710.
 - [10] 周天球,张俊芳.感染性眼内炎临床特征及危险因素分析[J].中国病原生物学杂志,2022,17(9):1053-1056+1060.
 - [11] 李鹰,崔小冰,李水冰.白内障超声乳化术后并发感染性眼内炎的相关危险因素分析[J].护士进修杂志,2022,37(15):1417-1419.
 - [12] 张元秋,曾萍,周彦生,等.血MCP-1、PCT、免疫球蛋白在甲状腺癌患者术后感染并发症预测中的价值分析[J].实用癌症杂志,2021,36(7):1181-1185.
 - [13] 杨媛媛,李亚利,陈鹏飞,等.血清淀粉样蛋白A检测对感染性眼内炎诊断的临床价值[J].国际眼科杂志,2019,19(10):1738-1740.
 - [14] 符郁,岑育健,符密,等.血清PCT和hs-CRP水平及C D64指数在白内障术后感染性眼内炎诊断中的应用[J].中华医院感染学杂志,2019,29(23):3614-3617+3636.
 - [15] De Bruyne S, van Schie L, Himpe J, et al. A Potential Role for Fructosamine-3-Kinase in Cataract Treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(8):3841.
 - [16] 杨旻,韩仪敏,金婉容.白内障术后慢性眼内炎的诊断与治疗[J].中国实用眼科杂志,2001,19(11):877-878.
 - [17] 贾梦,孙蒙蒙,崔博坤,等.血清IL-1 β 、CD64指数及SAA水平与白内障术后眼内炎的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(10):1745-1748.

肺腺癌铁死亡水平与CT征象的相关性及临床意义

毕春宇^{1*} 魏来¹ 郑洪民²

[摘要] **目的** 研究肺腺癌铁死亡水平与CT征象的相关性及临床意义。**方法** 选取2019年1月至2022年3月在东北农业大学医院接受手术治疗的68例肺腺癌患者,以肿瘤组织作为肺腺癌组、距肿瘤病灶边缘 ≥ 5 cm的癌旁组织作为对照组。术前进行胸部CT检查并评估肺腺癌的CT征象;术后采用荧光定量PCR检测肺腺癌组织和癌旁组织中铁死亡标志基因谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、溶质载体家族成员7成员11(SLC7A11)的mRNA表达水平,分析GPX4、SLC7A11与肺腺癌临床病理特征及CT征象的关系。**结果** 肺腺癌组中GPX4、SLC7A11的mRNA表达水平高于对照组,差异有统计学意义($t=7.585, 9.548, P<0.05$);肺腺癌中GPX4、SLC7A11的mRNA表达水平与性别、年龄、是否吸烟、肿瘤直径无关,差异无统计学意义($t=0.912, 0.366, 0.966, 0.951, 0.776, 0.579, 0.987, 1.208, P>0.05$),与TNM分期、病理分级、淋巴结转移有关,差异有统计学意义($t=7.166, 4.087, 5.720, 6.379, 4.944, 4.240, P<0.05$);肺腺癌的典型CT征象包括胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征,肺腺癌中GPX4、SLC7A11的mRNA表达水平与胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征有关,差异有统计学意义($t=5.062, 2.677, 5.592, 4.653, 4.782, 5.457, 3.845, 2.794, P<0.05$)。**结论** 肺腺癌铁死亡水平与病理特征、CT征象存在一定相关性,有助于深入认识肺腺癌的分子机制。

[关键词] 肺腺癌;铁死亡;谷胱甘肽过氧化物酶4;溶质载体家族成员7成员11;CT征象

Correlation between ferroptosis level and CT signs of lung adenocarcinoma and its clinical significance

BI Chunyu^{1*}, WEI Lai¹, ZHENG Hongmin²

(1. Imaging Department of Northeast Agricultural University Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150036; 2. Imaging Department of Heilongjiang Provincial Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150036)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between ferroptosis level and CT signs of lung adenocarcinoma and its clinical significance. **Methods** A total of 68 patients with lung adenocarcinoma who underwent surgical treatment in Northeast Agricultural University Hospital from January 2019 to March 2022 were selected. The tumor tissue was used as the lung adenocarcinoma group, and the paracancerous tissue ≥ 5 cm from the edge of the tumor was used as the control group. Thoracic CT examination and CT signs of lung adenocarcinoma were evaluated before surgery. The mRNA expression level of ferroptosis marker gene glutathione peroxidase 4 (GPX4) and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) in lung adenocarcinoma tissues and paracancerous tissues were detected by fluorescence quantitative PCR after surgery, and the relationship between GPX4, SLC7A11 and clinicopathological features and CT signs of lung adenocarcinoma was analyzed. **Results** The mRNA expression level of GPX4, SLC7A11 in the lung adenocarcinoma group was higher than those in the control group ($t=7.585, 9.548, P<0.05$). The mRNA expression level of GPX4 and SLC7A11 in lung adenocarcinoma was not related to sex, age, smoking, tumor diameter ($t=0.912, 0.366, 0.966, 0.951, 0.776, 0.579, 0.987, 1.208, P>0.05$). It was related to TNM stage, pathological grade and

基金项目:黑龙江省卫生健康委员会(020210909010231)

作者单位:1. 东北农业大学医院影像科,黑龙江,哈尔滨 150036

2. 黑龙江省医院影像科,黑龙江,哈尔滨 150036

*通信作者:毕春宇, E-mail: teddyzheng2023@163.com

lymph node metastasis ($t=7.166, 4.087, 5.720, 6.379, 4.944, 4.240, P<0.05$). Typical CT signs of lung adenocarcinoma include pleural indentation sign, spicule sign, lobulated sign and vacuolar sign. The mRNA expression level of GPX4 and SLC7A11 in lung adenocarcinoma was related to pleural indentation sign, spicule sign, lobulated sign and vacuolar sign ($t=5.062, 2.677, 5.592, 4.653, 4.782, 5.457, 3.845, 2.794, P<0.05$).

Conclusion There is a certain correlation between the level of ferroptosis in lung adenocarcinoma and pathological features and CT signs, which is helpful for in-depth understanding of the molecular mechanism of lung adenocarcinoma.

[KEY WORDS] Lung adenocarcinoma; Ferroptosis; Glutathione peroxidase 4; Solute carrier family 7 member 11; CT sign

肺癌是我国第一大恶性肿瘤、死亡率也居于各种恶性肿瘤的首位。肺癌常见的病理类型包括腺癌和鳞癌,近些年肺腺癌的发病率已超过肺鳞癌、成为最主要的肺癌病理类型^[1-2]。肺腺癌的发病机制复杂且不十分明确,铁死亡是新近热门的恶性肿瘤调控机制之一,其特征是铁依赖性的程序性细胞死亡,伴有标志基因谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, GPX4)表达降低、溶质载体家族成员 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)表达增加,多项研究证实诱导铁死亡对包括肺腺癌在内的多种恶性肿瘤细胞具有抑制作用^[3-5]。胸部 CT 检查是临床上早期筛查肺癌的常用辅助检查手段,随着肺癌的病理进展,病灶的 CT 表现会出现相应变化^[6]。本研究将分析肺腺癌铁死亡水平与 CT 征象的相关性及临床意义,旨在为深入认识铁死亡在肺腺癌发生发展的作用及意义提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 3 月东北农业大学医院收治的 68 例肺腺癌患者,纳入标准:①接受手术切除,经术后病理确诊为肺腺癌^[7];②术前完成胸部 CT 检查;③留取肺腺癌组织作为肺腺癌组、距肺腺癌病灶边缘 5 cm 以上的癌旁组织作为对照组;④临床病理资料完整;⑤患者或家属签署知情同意书。排除标准:①已接受过分子靶向治疗或放化疗;②合并其他恶性肿瘤;③非首次手术治疗。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 铁死亡标志基因 mRNA 表达的检测

取肺腺癌组织和癌旁组织,各约 10 mg 采用总 RNA 提取试剂盒提取组织中的总 RNA,采用 cDNA 第一链合成试剂盒对组织中的总 RNA 进行

反转录、合成 cDNA,最后采用荧光定量检测试剂盒对 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平进行荧光定量 PCR 检测,PCR 反应体系如下:cDNA 1 μ L、荧光定量检测反应混合液 10 μ L、上下游引物各 0.6 μ L、去离子水补足至 20.0 μ L。在荧光定量 PCR 以上进行 PCR 反应,反应程序如下:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min 后 95 $^{\circ}$ C 15 s、特异性退火温度(GPX4 60.0 $^{\circ}$ C、GPX4、SLC7A11 60.0 $^{\circ}$ C、 β -actin 62.0 $^{\circ}$ C) 25 s、72 $^{\circ}$ C 30 s 重复 40 个循环,反应结束后得到循环曲线及循环阈值(Cycle threshold, Ct)。 β -actin 用于 mRNA 表达水平的正常化,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法对 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 相对表达水平进行计算。

1.2.2 术前胸部 CT 检查

术前采用西门子 SOMATOM go.16 排螺旋 CT 扫描机进行胸部 CT 检查,扫描参数为管电压为 120 kV、层厚 7 mm、层距 7 mm、螺距 1.375:1。先进行平扫,而后使用双筒高压注射器以 5 mL/s 的流率经肘静脉团注入非离子型对比剂 50 mL 并进行增强扫描,延迟扫描时间为 13~16 s。扫描完成后在图像处理工作站中评价胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示、进行配对样本 t 检验或独立样本 t 检验;采用 ROC 曲线分析铁死亡标志基因诊断肺腺癌的截断值、灵敏度和特异性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组织中铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的比较

肺腺癌组中 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表1 不同组织中铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of ferroptosis marker gene mRNA expression levels in different tissues ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GPX4	SLC7A11
肺腺癌组	68	1.28±0.20	1.37±0.18
对照组	68	1.00±0.23	1.00±0.26
t 值		7.585	9.548
P 值		<0.05	<0.05

2.2 肺腺癌临床病理特征与铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的关系

肺腺癌中 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平与性别、年龄、是否吸烟、肿瘤直径无关 ($P > 0.05$), 与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 肺腺癌临床病理特征与铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The relationship between the clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma and the mRNA expression level of ferroptosis marker gene ($\bar{x} \pm s$)

分类	n	GPX4			SLC7A11		
		表达水平	t 值	P 值	表达水平	t 值	P 值
性别							
男	38	1.30±0.22	0.912	0.365	1.39±0.25	0.776	0.440
女	30	1.25±0.23			1.34±0.28		
年龄							
>60 岁	36	1.27±0.22	0.366	0.716	1.35±0.21	0.579	0.565
≤60 岁	32	1.29±0.23			1.39±0.25		
吸烟							
否	35	1.25±0.27	0.966	0.337	1.34±0.26	0.987	0.327
是	33	1.31±0.24			1.40±0.24		
肿瘤直径							
>3 cm	30	1.32±0.26	0.951	0.345	1.41±0.22	1.208	0.231
≤3 cm	38	1.25±0.33			1.34±0.25		
TNM 分期							
I~II	31	1.05±0.20	7.166	<0.05	1.16±0.24	6.379	<0.05
III	37	1.47±0.27			1.55±0.26		
病理分级							
G1~2	40	1.17±0.28	4.087	<0.05	1.24±0.25	4.944	<0.05
G3	28	1.44±0.25			1.56±0.28		
淋巴结转移							
无	41	1.13±0.26	5.720	<0.05	1.26±0.25	4.240	<0.05
有	27	1.51±0.28			1.54±0.29		

2.3 铁死亡标志基因 mRNA 表达水平对肺腺癌的诊断效率

绘制肺腺癌组织与对照组织 GPX4、SLC7A11 mRNA 表达水平的 ROC 曲线, 两种铁死亡标志基因诊断肺腺癌临界值分别为 1.175、1.183, 敏感性分别为 76.47%、75.00%, 特异性分别为 70.59%、82.35%。见图1。

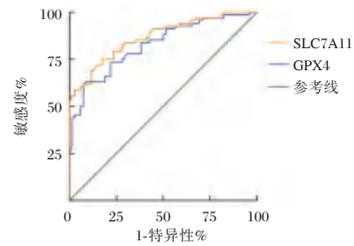


图1 铁死亡标志基因 mRNA 表达水平诊断肺腺癌的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of ferroptosis marker gene mRNA expression level in diagnosis of lung adenocarcinoma

2.4 肺腺癌患者的典型 CT 图像

肺腺癌患者的典型 CT 图像可见病灶为实性结节, 形态不规则、边界不清晰, 并出现胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征。见图2。



图2 肺腺癌患者的典型 CT 图像

Figure 2 Typical CT images of lung adenocarcinoma patients

2.5 肺腺癌 CT 特征与铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的关系

肺腺癌中 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平与 CT 胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征有关 ($P < 0.05$), 有胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征的肺腺癌中 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 表达水平高于无胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征的肺腺癌。见表3。

表3 肺腺癌 CT 特征与铁死亡标志基因 mRNA 表达水平的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Relationship between CT features of lung adenocarcinoma and the mRNA expression level of ferroptosis marker gene ($\bar{x} \pm s$)

CT 征象	n	GPX4			SLC7A11		
		表达水平	t 值	P 值	表达水平	t 值	P 值
胸膜凹陷征							
否	29	1.11±0.23	5.062	<0.05	1.22±0.21	4.782	<0.05
是	39	1.41±0.25			1.48±0.23		
毛刺征							
否	27	1.19±0.22	2.677	<0.05	1.17±0.25	5.457	<0.05
是	41	1.34±0.23			1.50±0.24		
分叶征							
否	25	1.09±0.22	5.592	<0.05	1.23±0.24	3.845	<0.05
是	43	1.39±0.21			1.45±0.22		
空泡征							
否	30	1.12±0.22	4.653	<0.05	1.28±0.24	2.794	<0.05
是	38	1.37±0.22			1.44±0.23		

3 讨论

肺腺癌是目前最常见的肺癌病理类型,虽然近些年肺腺癌的早期诊断率有所提高、分子靶向治疗手段也不断进步,但患者的整体预后并不理想,5年生存率不足20%。因此,肺腺癌发病的分子机制仍是目前相关研究的热点,深入认识疾病的发病机制不仅有助于发现新的疾病诊断标志物、也有助于发现新的疾病治疗靶点,对提高疾病的早期诊断率、优化疾病的治疗手段均具有重要意义。

铁死亡是近些年新发现的一种细胞程序性死亡过程,主要表现为细胞内铁过载造成脂质氧化物代谢失调、活性氧簇大量产生而引起细胞死亡。多项生物信息学分析采用不同铁死亡基因进行肺腺癌预后模型的构建^[8-10],提示铁死亡水平异常参与肺腺癌的发生发展。铁死亡的生物化学特征为铁超载导致谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)活性降低、谷胱甘肽的消耗以及活性氧簇的生成均增多^[11-12],在这一过程中SLC7A11通过维持高水平谷胱甘肽水平起到抑制铁死亡的作用^[13-14]。本研究对肺腺癌患者两项铁死亡标志基因的分析显示:肺腺癌组织中GPX4、SLC7A11的表达水平高于癌旁组织,两项具有抑制铁死亡作用的基因高表达提示肺腺癌中提示存在铁死亡水平的下降。

铁死亡在恶性肿瘤的发生发展中起抑癌作用,铁死亡水平降低不利于癌细胞通过铁死亡途径发生程序性死亡,进而促进癌细胞的生长和转移。有研究报道,许多药物可以通过诱导癌细胞铁死亡的方式抑制细胞增殖、迁移、侵袭,提示诱导铁死亡是可能的抗癌靶点^[15-16]。随着肺腺癌的增殖、迁移、侵袭,肿瘤的病理特征会出现进展,本研究的分析显示:两项铁死亡标志基因的表达水平与TNM分期、病理分级、淋巴结转移相关,GPX4、SLC7A11的表达越高,TNM分期及病理分级也越高、淋巴结发生转移,提示随着铁死亡水平下降、肺腺癌出现了病理进展,这也符合铁死亡发挥抑癌作用的生物学特征。

胸部CT是筛查肺癌、评价肿瘤进展的重要检查手段,肺腺癌的病理进展会出现相应的CT征象,胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征均是已知的肺腺癌CT征象,以上征象的出现癌内与肿瘤病灶内细胞的活跃增殖以及不断向周围浸润有关^[17-18]。为进一步认识铁死亡在肺腺癌病理进展中的作用,本研究对肺腺癌中铁死亡标志基因表达水

平与CT征象的关系,出现胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征的肺腺癌中GPX4、SLC7A11的表达水平较高,可能原因是肺腺癌中铁死亡水平的降低造成癌细胞生长和浸润能力增强,进而导致CT检查中出现胸膜凹陷征、毛刺征、分叶征、空泡征。

综上所述,肺腺癌中铁死亡抑制基因GPX4、SLC7A11的表达增加,铁死亡水平与病理特征、CT征象存在一定相关性,有助于深入认识肺腺癌的分子机制。

参考文献

- [1] 陈万青,李贺,孙可欣,等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 5-13.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Tong X, Tang R, Xiao M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 174-174.
- [4] Shi ZZ, Tao H, Fan ZW, et al. Prognostic and Immunological Role of Key Genes of Ferroptosis in Pan-Cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 13(9): 748925.
- [5] Xu Y, Lv D, Yan C, et al. METTL3 promotes lung adenocarcinoma tumor growth and inhibits ferroptosis by stabilizing SLC7A11 m6A modification [J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 11.
- [6] 张文超,李靖煦,关玉宝,等. 多原发肺癌的CT表现与患者预后相关性研究[J]. CT理论与应用研究, 2019, 28(1): 29-38.
- [7] 中华医学会中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.
- [8] Yi L, Huang P, Gu Y, et al. Clinical Significance and Immune Landscape of Recurrence-Associated Ferroptosis Signature in Early-Stage Lung Adenocarcinoma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 794293.
- [9] Gu X, Wei S, Chen B, et al. Development and validation of a combined ferroptosis- and pyroptosis-related gene signatures for the prediction of clinical outcomes in lung adenocarcinoma [J]. Am J cancer Res, 2022, 12(8): 3870-3891.
- [10] 杨彩珍,何杰,柳广南,等. FeRGs生物信息学分析及肺腺癌预后模型构建[J]. 青岛大学学报(医学版), 2022, 58(3): 396-401.
- [11] Zhang C, Wang C, Yang Z, et al. Identification of GPX4 as a therapeutic target for lung adenocarcinoma after EGFR-TKI resistance [J]. Transl Lung Canc Res, 2022, 11(5): 786-801.
- [12] Wang Z, Zhang X, Tian X, et al. CREB stimulates GPX4 transcription to inhibit ferroptosis in lung adenocarcinoma [J]. Oncol Rep, 2021, 45(6): 1-12.

关于医疗器械出厂检验标准形成引发的思考

赖良金

[摘要] 医疗器械出厂检验标准是企业风险管理的批次质量控制要求,企业依据产品技术要求制定出厂检验标准,但部分企业风险管理不到位,未经分析、验证将性能指标项目豁免检测或修改指标。本文基于个人核查过程中发现的出厂检验项目与技术要求不符合且企业未能提供相关的验证资料情况,结合个人对法规的理解和思考,对该情况的表现形式、形成原因分析,对风险管理、内部审计、管理评审提出建议,为企业质量管理体系长效运行提供参考。

[关键词] 出厂检验标准;风险管理;内部审计;管理评审

Thoughts on the formation of medical device delivery inspection standard

LAI Liangjin

(Fujian Center for Drug Inspection, Fuzhou, Fujian, China, 350003)

[ABSTRACT] Delivery inspection standards for medical devices are batch quality control requirements for enterprise risk management. Enterprises establish delivery inspection standards based on product technical requirements, but some enterprises do not have adequate risk management and exempt performance index items from testing or modify indexes without analysis and verification. Based on the fact that the factory inspection items found in the personal verification process do not meet the technical requirements and the company fails to provide relevant verification materials, combined with personal understanding and thinking of laws and regulations. This article analyzes the manifestations and causes of the situation, and analyzes the risk management, internal audit, and management review to provide suggestions for the long-term operation of the enterprise quality management system.

[KEY WORDS] Delivery inspection standard; Risk management; Internal audit; Management review

1 背景

医疗器械注册质量管理体系核查是对生产企业在申报医疗器械注册过程中进行的核查,是实现医疗器械生产全过程控制,降低产品风险,保障医疗器械安全有效的重要手段,核查依据主要为《医疗器械生产质量管理规范》(以下简称《规范》)^[1]、《医疗器械注册与备案管理办法》、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》等^[2-3]。法规明确医疗器械注册质量管理体系核查重点对申请人是否按照规范要求建立与产品相适应的质量管理体系、以及与产品研制、生产有关的设计开发、生产管理、质量控制等内容进行核实,并明确了核查时

限和实施要求^[4-5]。

从质量管理体系核查情况来看,目前医疗器械生产企业在贯彻规范的同时能够持续改进,但仍存在部分缺陷。本文根据个人的理解,对核查过程中发现的出厂检验标准存在的缺陷进行分析,以期为医疗器械行业提供参考信息。

2 不符合项

在核查过程中,发现不少企业出厂检验规程中出厂检验项目与技术要求中列明的性能检验项目不完全一致,且未能提供出厂检验不纳入相关检验项目的验证材料或数据,不符合规范中企业应当根据强制性标准以及经注册或者备案的产品

技术要求制定产品的检验规程,并出具相应的检验报告或者证书的要求^[6-8]。

3 关于不符合项的思考

3.1 出厂检验标准的形成

出厂检验标准是企业根据强制性标准以及经注册或者备案的产品技术要求,按企业风险管理规定,最终制定的用以保证产品质量的出厂标准,其与技术要求的差异在于技术要求包含了产品所有的性能和质量控制指标,而出厂检验标准主要或仅包含产品的质量指标。

3.2 出厂检验标准常见的几种形式

核查过程中,常见的成品出厂检验标准有以下几种形式:

①每批次的产品均完全使用技术要求中的性能指标;

②周期性或逐批使用技术要求中的性能指标;

③部分使用技术要求中的性能指标、质控指标;

④未使用技术要求中的指标或使用变化后的技术要求的指标。

无论是以上何种形式,其均可满足法规要求,前提是若出厂检验项目未能覆盖技术要求的,企业应结合产品风险、企业自身实际情况开展一系列的风险分析和验证,以确保所制定的出厂检验标准符合强制标准或技术要求,保证产品持续安全有效^[9]。

3.3 原因分析

出厂检验项目未能覆盖经注册或者备案的产品技术要求中需要常规控制的检验项目和检验方法,分析其可能的原因有:

①完全按技术要求的指标执行,在实际产品检验的过程中,耗费的时间、人力、物力成本较高,企业为保障供货目的而作出修改;

②既往同类产品未按技术要求的指标,上市后也未出现不合格产品,故直接经验性沿用或修改标准;

③在长期的检验过程中,由于各种原因,出现指标缺失或修改,最终造成的差异甚至出现实际检验项目与最初制定的出厂检验标准不符;

④企业的管理评审或内审等活动不充分,未能及时发现体系运行中存在的该现象;

⑤其他由于个人对法规理解不透彻或其他因素,未准确完整的输出技术文件。

3.4 出厂标准形成过程中的风险管理活动

技术要求囊括产品安全、有效、性能、质量控制的指标,企业在制定成品出厂检验项目时原则上应当覆盖已注册或者备案的产品技术要求中需要常规控制的检验项目和检验方法,若不能覆盖的,应当在成品检验规程中予以说明^[10]。

在实际工作中,企业基于对行业内部规则的了解,声称部分项目对产品质量控制无影响,但无论是上述已分析或未分析到的原因导致的指标变化,法规并未绝对的不允许,企业可根据实际情况制定指标,但应基于产品风险管理的要求,对每项指标进行风险分析,形成验证方案,确认删减项目后对产品质量控制无影响或剩余风险可接受,并给出经过确认的替代解决方案。在此项活动中,应包括但不局限于以下活动:

①风险识别:建议能对每项指标进行分析,结合企业实际,出厂检验标准中是否保留、修改或删除技术要求中的项目,对产品质量控制的影响,将形成什么风险。

②风险评价:根据识别出的风险,按风险管理的要求或计划以及制定的风险可接受准则,对风险逐项进行评价,确定风险等级是否在可接受范围。

③风险控制:将已识别的风险和风险评价进一步分析,对于不可接受的风险,应形成控制措施,必要时形成相关研究的验证方案,并按控制措施和验证方案要求进行实施。

④剩余风险评估:基于风险控制措施实施的情况,结合相关研究的结果,分析剩余风险,对于不可接受的风险,应重新进行风险管理活动,选择合适的验证方案或严格按产品技术要求制定出厂检验项目。

⑤后续风险管理:经过风险分析及验证后形成的出厂检验标准,应关注后续的生产检验活动、产品上市后的反馈等,持续跟进和分析,以保证调整后的风险维持在可接受水平。

⑥风险管理档案:在风险管理过程中,应对过程中产生的风险识别、风险评价、风险控制、控制措施实施证据、研究验证的方案和报告以及过程中的其他原始数据资料进行汇总整理,形成风险管理档案,用以支持标准的转换^[11]。

4 建议

4.1 风险管理

由于每个企业及产品类别的实际情况不同,质量管理体系在运行过程中,影响因素不可能一成不变,所以企业应实施必要的活动以保证体系的运行符合规范的要求。当某些因素发生改变时,应对其进行风险分析,必要时实施相关验证,转换或发生改变的过程应有验证实施的记录等证明性文件,以保证这一变化的可追溯性。

4.2 内部审核与管理评审

应适时开展内部审核及管理评审,及时识别质量管理体系运行中人、机、料、法、环、测各因素的改变对产品质量产生的影响,使质量管理体系持续有效的运行,确保产品始终是适宜的、安全的、有效的^[12-13]。

内部审核作为企业发现和改进质量管理体系问题的重要活动,企业管理者应提高对内部审核的重视度,规范内部审核程序,做好审核工作计划,在保证充足审核时间的情况下,尽可能细化工作的流程,合理分配审核人员,加强发现和解决问题的能力,以保证内部审核活动的有效性,以求实质性发展,而非流于形式。

5 小结

出厂检验在质量管理体系运行中作为重要的质量控制活动,在医疗器械质量体系核查中也是特别关注的环节,每个企业存在因素差异,体系运行中人、机、料、法、环、测各环节定有一定程度的改变,形成的出厂检验标准及成品检验规程有所不同。企业应在理解规范要求的基础上,实施相应的风险管理和验证活动,做好内部审核和年度管理评审等有助于发现和改正企业质量管理体系

问题的必要活动,结合自身实际,形成可确保产品质量且符合强制标准或技术要求的出厂检验标准,以保证持续生产出安全有效的产品。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 医疗器械生产质量管理规范[EB/OL]. 2015 - 09 - 15. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gz-wjylqx/20150925120001645.html>.
- [2] 国家药品监督管理局. 医疗器械注册与备案管理办法[EB/OL]. 2021 - 10 - 01. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334228.html.
- [3] 国家药品监督管理局. 体外诊断试剂注册与备案管理办法[EB/OL]. 2021 - 10 - 01. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334232.html.
- [4] 国家药品监督管理局. 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. 2021 - 03 - 18. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20210318084145148.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序[EB/OL]. 2022-02-11. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gz-wjylqx/20220211164807187.html>.
- [6] 医药部门对医疗器械检验作出规定[J]. 医疗装备, 1996(7):6.
- [7] 李竹, 李双, 姜帆, 等. 简析医疗器械注册核查中存在的缺陷[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 23(9):25-27.
- [8] 郝擎, 姚秀军, 李晓, 等. 2018-2019年无源医疗器械国家抽检情况分析[J]. 中国药事, 2021, 35(1):58-64.
- [9] 余元骏. 检验报告在医疗器械生产质量管理规范检查中的应用之质量控制篇[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(3):4-5+64.
- [10] 何婷. 体外诊断试剂生产企业质量管理体系的关键控制点梳理[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(19):5-8+11.
- [11] 刘智勇, 李非. 国际医疗器械注册质量管理体系核查研究[J]. 中国医药导刊, 2018, 20(8):508-512.
- [12] YY/T 0287-2017, 医疗器械质量管理体系用于法规的要求[S].
- [13] 李闻涛, 寿宸. ISO13485:2016对医疗器械生产企业质量体系文件的新要求浅析[J]. 中国药业, 2019, 28(14):69-72.
- [13] Pan C, Wei K, Ma Z, et al. CircP4HB regulates ferroptosis via SLC7A11-mediated glutathione synthesis in lung adenocarcinoma[J]. Transl Lung Canc Res, 2022, 11(3):366-380.
- [14] Lee J, Roh J. SLC7A11 as a Gateway of Metabolic Perturbation and Ferroptosis Vulnerability in Cancer[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(12):2444.
- [15] Yuan B, Liao F, Shi Z, et al. Dihydroartemisinin Inhibits the Proliferation, Colony Formation and Induces Ferroptosis of Lung Cancer Cells by Inhibiting PRIM2/SLC7A11 Axis. [J]. OncoTargets ther, 2020, 13:10829-10840.
- [16] 李畅, 王浩, 贺千羽, 等. 槲皮素通过诱导铁死亡抑制A549细胞增殖的作用及机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(22):7112-7120.
- [17] 叶陆爽, 杨建峰. 非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的CT影像组学研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(6):625-629.
- [18] 王欢欢. 周围型肺癌CT诊断价值及其影像学特征探讨[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(10):63-65.

(上接第1461页)

福建省第二类体外诊断试剂注册申报资料常见问题 汇总分析

朱玉婷 李茜茜 陈鹭颖 庄波阳*

[摘要] 本文对2019年至2021年福建省第二类体外诊断试剂130个产品首次注册审评过程中发现的常见问题进行汇总分析,结果显示,共存在缺陷项目683条,其中产品说明书/标签(34.41%)、分析性能评估资料(28.11%)、产品技术要求(9.52%)、稳定性研究资料(8.78%)、临床评价资料(8.20%)这5大类型的问题占比较高,合计占总缺陷项目的89.02%。主要存在的问题包括以下5个方面:需明确/确认的研究资料(36.16%)、缺少研究资料(31.63%)、研究资料与结论不一致(19.03%)、文字描述不规范(5.42%)、不符合指导原则/行标(2.34%)。同时提出建议,为第二类体外诊断试剂产品注册申报提供参考。

[关键词] 第二类体外诊断试剂;注册申报资料;审评;法规

Analysis of common problems in the registration application materials of the second class of in vitro diagnostic reagents in Fujian Province

ZHU Yuting, LI Qianqian, CHEN Luying, ZHUANG Boyang*

(Fujian Center For Drug Evaluation and Monitoring, Fujian, Fuzhou, China, 350001)

[ABSTRACT] This article summarizes and analyzes the common problems found in the first registration and review process of 130 products of the second class in vitro diagnostic reagents in Fujian Province from 2019 to 2021. The results showed that there were 683 problems, including product instructions/labels (34.41%), analytical performance evaluation data (28.11%), product technical requirements (9.52%), stability research data (8.78%) and clinical evaluation data (8.20%). These five types of problems accounted for the highest proportion, accounting for 89.02% of the total problems. The main problems include the following five aspects: research data that need to be clarified / confirmed (36.16%), lack of research materials (31.63%), inconsistent research data and conclusions (19.03%), non-standard text description (5.42%), and non-compliance with the guidelines/industry standards (2.34%). At the same time, suggestions are put forward to provide reference for the registration declaration of the second class of in vitro diagnostic reagent products.

[KEY WORDS] Class II in vitro diagnostic reagents; Registration application materials; Evaluation; Laws and regulations

体外诊断试剂(In Vitro Diagnostic, IVD)产业,随着人们健康意识增强,诊断技术的进步,近年来,整体正处于周期景气的高点,有数据显示我国人均IVD消费额为1.5美元/年,发达国家则达到25~30美元/年,仍有较大发展空间^[1]。同时相关的法律、法规、标准、指导原则等配套监管法规体系也在不断推陈出新,以适应行业的发

展^[2]。当前,我国的IVD产品审评体系已实现了从核对式审评、研究式审评到风险式审评的新阶段^[3]。在这样的新形势下,本文将对2019年至2021年福建省IVD产品注册审评资料(不含变更、延续)常见问题进行汇总分析,并提出建议,以期帮助提高企业编写申报资料的质量,缩短注册申报周期。

作者单位:福建省药品审评与监测评价中心,福建,福州 350001

*通信作者:庄波阳, E-mail: 185050736@qq.com

1 2019至2021年福建省IVD产品申报概况

从福建省近3年IVD产品的获证情况来看,产品数量呈逐年上升的趋势,见图1,其中首次注册的IVD产品主要是以荧光免疫层析法为主,每年占总获证数量50%以上,见图2,有数据显示我国POCT行业近年增速超过20%,但存在着产业上游发展落后,中游产品同质化严重的现象^[4],且目前已发布的IVD相关指导原则较多是基于抗原、抗体反应的化学发光、酶联免疫法等传统方法学为主,故荧光免疫层析法产品注册申报资料存在的问题普遍较多。



图1 福建省IVD产品获证情况

Figure 1 Certification of IVD products in Fujian Province

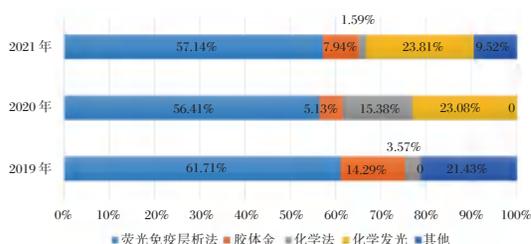


图2 福建省IVD首次注册产品方法学分布情况

Figure 2 Methodology distribution of registered IVD products in Fujian Province

2 注册申报资料常见问题汇总分析

根据《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第5号)^[5]、《国家食品药品监督管理总局关于公布IVD注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》(2014年第44号)^[6]的要求,收集2019年至2021年本人参与的130个IVD产品首次注册补充资料通知书,并对内容进行汇总分析,结果显示,共存在缺陷项目683条,其中产品说明书/标签(34.41%)、分析性能评估资料(28.11%)、产品技术要求(9.52%)、稳定性研究资料(8.78%)、临床评价资料(8.20%)这5大类型的问题占比较高,合计占总缺陷项目的89.02%,见

表1。主要存在的问题包括以下5个方面,见图3,需明确/确认的研究资料(36.16%)、缺少研究资料(31.63%)、研究资料与结论不一致(19.03%)、文字描述不规范(5.42%)、不符合指导原则/行标(2.34%)。

表1 注册申报资料常见问题类型分布

Table 1 Distribution of common problems on registration material

申报资料要求	缺陷项目数量	占比(%)
证明性材料、综述等	13	1.90
分析性能评估资料	192	28.11
阳性判断值或参考区间确定资料	33	4.83
稳定性研究资料	60	8.78
临床评价资料	56	8.20
产品技术要求	65	9.52
说明书、标签	235	34.41
其他	29	4.25
合计	683	100.00

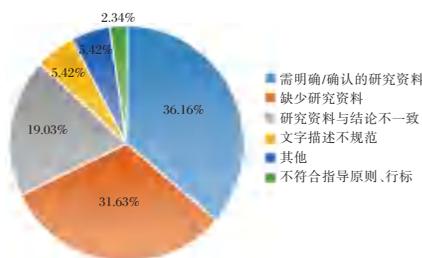


图3 申报资料常见问题汇总

Figure 3 The pie chart of common questions on registration material

3 申报资料常见主要问题

3.1 分析性能评估资料

产品的分析性能评估资料是企业研究产品性能、制定产品技术要求、编写说明书的重要依据。在企业提交的分析性能评估资料中存在的问题占比排第2位,主要涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:所用仪器的具体信息;分析性能评估所用样本的具体来源等信息;全血样本的采样部位(静脉全血或者指尖血);准确度回收试验所用样本的溯源信息;空白限、最低检出限值确定的依据;干扰试验、分析特异性指标及浓度选择的依据;校准品、质控品原料的来源、主要成分、配制方法等信息;校准品的溯源链。②缺少研究资料:在所有适用机型上的分析性能评估资料;不同包装规格的差异性分析资料;线性区间建立资料;基质效应的研究资料;可报告范围最大可稀释倍数及

稀释液的验证资料;抗凝剂的干扰试验;红细胞压积对全血样本检测结果的影响;临床样本对校准品赋值的确认。③不符合指导原则/行标:当申报项目有国家标准品时准确度试验未采用国家标准品计算相对偏差;重复性试验未采用至少2个浓度的样本进行评估,且缺少医学决定水平附近样本^[7];干扰试验、分析特异性试验未选择至少两个浓度水平的分析物样本进行评估,且至少有一个浓度包含医学决定水平或参考区间上下限。企业在研究这部分内容时,应确保其研究结论与最终确定的产品技术要求及说明书内容一致性,研究内容应有充分的依据,且注意研究资料的准确性、完整性、科学性、逻辑性。

3.2 阳性判断值或参考区间确定资料

产品的参考区间或医学决定水平是临床辅助诊断的判定依据,大部分项目可采用健康人群的95%参考区间确定其范围,部分项目可能存在不同的医学决定水平,需要企业根据项目的临床应用情况进行确定或验证。主要问题涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:正常人及阳性样本的纳入依据;参考区间所用样本的来源、年龄、性别等基本信息。②缺少研究资料:对不同性别或年龄存在差异的参考区间进行分析,并保证分层后的样本量满足要求。③研究资料与结论不一致:纳入排除标准与预期用途不一致;结论与说明书不一致。

3.3 稳定性研究资料

稳定性研究资料主要包括:储存稳定性、运输稳定性和使用过程中不利条件的稳定性研究。总体来说,企业对于有关产品稳定性的研究仍不够重视,提交的稳定性资料不够全面,主要涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:实时稳定性样品为在质量控制体系下生产的批次;实时稳定性试验的具体温湿度条件;实时稳定性试验是否包含稀释液;样本稳定性研究资料所用的样本类型。②缺少研究资料:对所有样本类型(如血清、血浆、全血)的稳定性评估资料;③研究资料与结论不一致:稳定性试验温湿度条件与说明书【储存条件及有效期】中的不一致。④不符合指导原则/行标:运输稳定性未根据实际的运输条件,基于对运输条件的认知规定模拟运输条件。

3.4 临床评价资料

临床评价资料是产品能否满足预期用途的重

要确认材料^[8],如遇问题,有可能面临重新进行临床试验或临床评价的重大补正,问题主要涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:对比试剂的适用性,尤其当考核试剂线性范围较对比试剂宽时对比试剂选择的依据;第三方复核的方法;离群值的判定标准;②缺少研究资料:临床试验的伦理委员会批件及备案件;临床高值样本的数据;数据超出绝对差值/相对差值控制限时的识别、分析;医学决定水平处偏倚的分析;临床评价样本的原始信息表(可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和对比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息等)。③研究资料与结论不一致:临床试验纳入排除的人群与产品预期用途不一致。

3.5 产品技术要求

产品技术要求作为上市后监管的重要依据,首先应符合相应的指导原则、国行标、国家标准物质的要求^[9],当无相适应的文件可参考时,企业可依据通用标准或类似项目的标准制定产品的性能指标。问题主要涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:当申报项目有国家标准物质时,采用国家标准物质进行准确度试验,当无国家标准物质时,准确度回收试验所用的参考物质应标明溯源信息;所用样本的配制方法及浓度;校准品的来源、配制方法、赋值过程及测量不确定度等信息。②研究资料与结论不一致:性能指标的试验方法与分析性能评估中的不一致。

3.6 说明书及标签

说明书^[10]对使用者正确进行检验工作及结果的判定都至关重要,但说明书中的问题占比居首位(34.41%),说明企业在编制说明书时不够严谨,缺乏科学性^[11],主要涉及以下几个方面:①需明确/确认的研究资料:所用“全血”样本的取样部位(静脉全血或指尖血);主要组成成分、样本稀释液具体的成分及浓度等信息;单抗的生物学来源;ID芯片包含的具体信息;不同批次试剂盒中各组分是否可以互换;校准品的溯源性信息;试剂、校准品、样本缓冲液等组分的开封稳定性温湿度条件;影响试剂稳定性的其他条件,如光照条件;样本的可冻融次数等信息^[12];在何种情况下需要进行确认试验。②缺少研究资料:预期用途缺少临床背景情况的描述;上机稳定性的研究资料;【储存条件及有效期】中缺少生产日期及有效期的内容;不同

样本类型加样量的研究资料;【检验方法】缺少推荐质控的方法,或推荐质控品的适用性验证资料。③研究资料与结论不一致:样本稳定性与试验结果不一致;【参考区间】确定方法的描述与研究资料不一致;干扰试验、HOOK效应、可报告范围等结果的描述与分析性能评估资料不一致;【产品性能指标】与产品技术要求不一致。④文字描述不规范:预期用途常描述不规范;【主要组成成分】误写为【主要组成成份】;适用机型的具体型号信息描述不规范。研究资料不能支持说明书描述的内容。文字描述不规范、错误,研究资料与结论不一致是说明书和标签存在较多的问题,且在IVD监督抽验中说明书或标签信息与注册证不一致的情况也较为常见^[13],企业应重视说明书或标签的编写、变更工作,尽量避免文字性错误。

3.7 常见的统计学问题

正确性使用统计学方法直接关系到试验结果与结论,企业应关注统计学方法的适用性,确保数据结论可靠。主要问题如下:①数据在进行配对 t 检验、person相关分析前未先对数据进行正态性检验。②数据在进行多重比较时未采用校正的 α (Bonferroni校正)作为检验水准。③重复测量的数据未采用重复测量的方差分析等相适应的统计学方法进行分析。④未对数据是否存在离群值进行分析。⑤未对Kappa值、 r 值等统计量进行假设检验^[14]。⑥Bland-Altman分析未采用95%LoA、95%LoA的95%CI与临床一致性界值进行比较^[15]。

4 结论与建议

综上所述,企业对法规、申报资料要求、指导原则、国行标的掌握仍不够深入,在产品设计与开发阶段,对安全性有效性评价的证据提供不足,产品说明书、产品技术要求的编写与研究资料不一致,描述不规范、不合理的情况较多见,产品的临床评价及产品稳定性的验证资料常不充分。针对以上问题,提出以下建议。①企业应及时跟进法规变化,并认真研读配套法规体系文件、指导原则等,及时组织员工培训,对于减少触法风险,加快产品上市至关重要。②提高注册申报人的能力水平,培养专业化注册申报队伍,建

立符合企业特色的注册申报体系。③严格根据IVD注册申报资料要求提交申报资料,认真核对申报资料,保证研究资料与结论的一致性,使内容有序、符合逻辑。

参考文献

- [1] 凤凰财经. 国外巨头占据体外诊断市场过半份额,国内上市公司能否继续受热捧[EB/OL]. [2018-01-05]. http://finance.ifeng.com/a/20180105/15908150_0.shtml.
- [2] 杨笑鹤,马琳榕,王雯,等. 体外诊断试剂产品全生命周期监管常见问题分析与建议[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(2):123-132
- [3] 张世庆,孙嘉怿,许琳,等. 医疗器械技术审评科学探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(7):1-4.
- [4] 徐芳萍,黄慧媛,褚淑贞. 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11):1367-1373.
- [5] 中华人民共和国中央人民政府.《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令 第5号)[EB/OL]. 2014-7-30.https://www.gov.cn/gongbao/content/2014/content_2758501.htm.
- [6] 国家食品药品监督管理总局《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》,(国家食品药品监督管理总局2014年第44号)[Z]. 2014.
- [7] 解怡. 自身免疫疾病相关检测试剂注册技术要点分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7):18-22.
- [8] 国家食品药品监督管理总局.《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》,(国家食品药品监督管理总局2014年第16号)[Z]. 2014.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》,(国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号)[Z]. 2014.
- [10] 国家食品药品监督管理总局.《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》,(国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号)[Z]. 2014.
- [11] 吴琨. 浅析体外诊断试剂产品说明书的常见问题[J]. 中国医疗器械信息, 2011, 11(7):1240-1247.
- [12] 杨笑鹤,寇艳芹,董沁芳,等. 脂肪酶测定试剂盒技术审评要点[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 33(3):33-35.
- [13] 杨振,李颖,于洋,等. 2018年体外诊断试剂国家抽验情况分析对策建议[J]. 中国药事, 2019, 33(9):1039-1045.
- [14] 李新旭,周军,唐智敏,等. 对体内诊断药物临床试验设计和统计分析的考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20):2639-2648.
- [15] 付央,蔡瑶. Bland-Altman法在体外诊断试剂注册临床评价中的常见应用问题分析[J]. 中国医药导刊, 2022, 22(12):901-905.

福建省孟超肝胆技术联合创新重点实验室

福建省孟超肝胆技术联合创新重点实验室位于福州市西洪路312号,于2013年经福建省科技厅批准成立。依托福建医科大学孟超肝胆医院,整合福建医科大学、国家肝癌科学中心、泰普生物(中国)有限公司的优质学术资源与先进技术力量,强强联合,优势互补,形成“产、学、研、用”四位一体的高科技平台。

实验室现有专职科研人员36名,其中博士20名,硕士13人,主要围绕我省高发的肝胆疾病开展基础研究、转化医学研究和临床研究。实验室总面积约18700平方米(西洪院区约1800平方米,金山院区在建实验室面积约16900多平方米),包括转化医学研究平台,免疫治疗和干细胞治疗研究平台、精准医学与精准药学研究平台、分子流行病学研究平台、病理及分子病理研究平台、临床研究平台、生物信息样本库等功能单元,拥有小动物荧光和生物发光成像系统、激光共聚焦显微镜(LSM780)、分析和分选型流式细胞仪、荧光定量PCR仪、多功能酶标仪、多功能成像系统、荧光倒置显微镜、离子阱-轨道阱高分辨质谱仪、高通量测序仪、超速离心机、马尔文纳米粒度和电位分析仪、红外光谱仪、荧光光谱仪等先进设备,总价值5400多万元。

实验室近5年在国际知名SCI期刊发表论文120多篇,中科院一区论文70篇,SCI他引超过4000次。授权国家发明专利25项。获得国家自然科学基金(联合基金项目、重大仪器专项、面上项目、青年项目),国家科技重大专项(合作)等国家级项目34项,省部级项目60项,厅局级项目125项,总经费4800多万元。获福建省科技进步一等奖2项、福建省医学科技奖二等奖、福建省抗癌协会科技进步一等奖等荣誉。

学科带头人刘小龙教授长期从事肿瘤早期诊断新技术与新方法、免疫治疗与精准医学方面的基础与临床转化研究,任福建省医学会感染病学分会主任委员、福建省医学会肝病学会分会委员、中国研究型医院学会生物治疗专业委员会全国委员,中国生物医学工程学会生物医学光子学分会全国委员、中国生物工程学会生物科学仪器专业委员会全国委员、中国医师协会中西医结合医师分会基础与转化医学专业委员会常委等学术职务。



福建省联合创新重点实验室师生合影留念



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。

