



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

# 分子诊断与治疗杂志

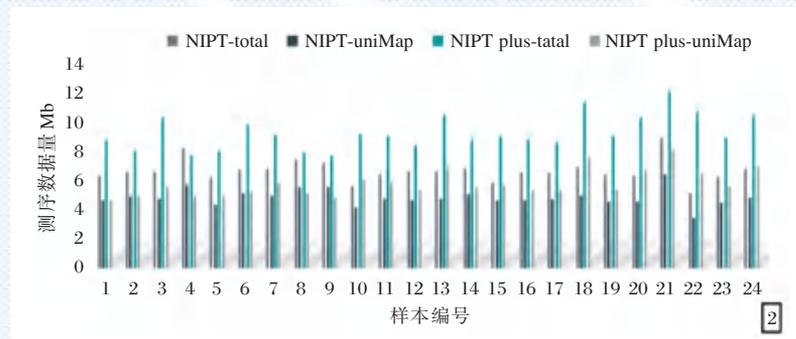
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年1月 第16卷 第1期 总第113期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 1 January 2024



图(12) 24例样本总测序数据量和有效测序数据量

Figure(12) Total Sequencing Data Amount and Effective Sequencing Data Amount of 24 Samples

中山大学 主管

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

ISSN 1674-6929



9 771674 692242



# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 1 月 第 16 卷 第 1 期 总第 113 期 Monthly Volume 16 Number 1 January 2024

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 2024 年 1 月 18 日  
定价 RMB 15.00 元

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

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

**CSSN** ISSN 1674-6929  
CN 44-1656/R

**Printing** TianYi Yofus Technology Co., Ltd.  
**Publish Date** 2024.1.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路15号 100038

www.istic.ac.cn

2023年9月

证书编号：2022-G556-1223  
有效期至：2024年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年1月 第16卷 第1期

## 目次

### 述评

DPP-4抑制剂治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的作用研究进展  
..... 张晓 张瑞 王慧 等(1)

### 论著

创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立 ..... 赵兰青 刘红 邓明镜 等(5)

NIPT-plus 筛查染色体MMS的应用评价 ..... 陈英 童晓青 余学高等(10)

血清D-D、PCT联合CRP检测在肺炎支原体肺炎患儿病情及预后评估中的作用  
..... 马慧 林海庆 李胡珺(15)

急性心肌梗死患者PCI术前FDP水平对术中慢/无复流的预测价值  
..... 杨帆 田富云 孙君 等(19)

血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 与GBS感染孕妇不良妊娠结局的关系 ..... 杜雪冰 钱芳 王毅娟 等(23)

VSD治疗对胫骨骨折术后继发骨感染患者手术指标、炎性因子及功能恢复的影响  
..... 鹿青 潘振华 刘莉 等(27)

APACHE II评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性分析  
..... 陆丽丽 王见斌 杨帆 等(32)

AFP、GP73及GPC3检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值  
..... 何平 徐婧怡 张雪雪 等(36)

乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗HSIL患者CKC术后伴HR-HPV感染的效果及对  
IL-4、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平的影响 ..... 冯爱迪 贾丽华 万颖(41)

TCT结合HR-HPV基因检测对宫颈癌及癌前病变筛查的临床意义 ..... 来鹏 祁发玲 穆廷杰(46)

血清Sulfatide、ANGPTL4在急性心肌梗死合并心力衰竭中的表达 ..... 楚紫栋 刘士超 刘小军(50)

IL-1、IL-1b、IL-6、IL-10基因多态性与糖尿病性牙周炎发生的关系分析  
..... 刘佳 李芳菲 梁晓龙 等(55)

七氟醚和丙泊酚全身麻醉对肠梗阻合并感染性休克患者心功能及炎症反应的影响  
..... 苏晓颜 万兆星 郭正轩(59)

NAC联合布地格福对急性加重期COPD患者血气指标的影响 ..... 王玉宏 王举 韩军侠(63)

肺腺癌中医证型与诱导痰TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9的关系 ..... 刘清清(68)

CD68、TGF- $\beta$ 2及VEGF在良性前列腺增生中的水平变化及临床应用价值  
..... 梁万锋 陈龙 宁巍 等(72)

超声图像对乳腺导管原位癌患者HER-2表达的预测价值  
..... 吴育杰 刘春荣 林秀荣 等(76)

乌司他丁联合亚低温对心肺复苏患者血清TLR4/NF- $\kappa$ B指标的影响  
..... 刘晓曼 余厚友 龚晓亮 等(80)

司维拉姆联合高通量透析对维持性血液透析患者微炎症、肾功能及cTnT影响	王群鸥 宛家奎 李金玉 等(84)
血浆 miR-379、miR-195、Gas6 水平早期检测在AMI患者中的应用价值	崔雅璇 陈旭 刘倩 等(89)
血清 lncRNA p21 表达水平与PCI治疗急性心肌梗死患者预后的关系	王亮 李伟 李涛 等(93)
高危型HPV分型联合宫颈分泌物PKM2、Stat3在宫颈癌筛查中的意义	叶永生 徐燕 孙君华 等(98)
妊娠晚期血清DBP、25(OH)D表达与新生儿湿疹的相关性	许红蕊 兰昕祎 魏敬艳 等(102)
灭活型保存液对甲型流感病毒核酸检测结果的影响	张明霞 孟泽民 王卫芳 等(106)
脊髓型颈椎病患者临床表现与MRI及DTI量化值的相关性研究	贺亚男 石向明 赵乐 等(109)
乙型肝炎病毒基因B型及基因C型两种国家标准品研制	李克坚 郝晓甜 周诚(113)
子痫前期患者血清ACA、D-二聚体、IP-10、PLGF水平变化及与妊娠结局的关系	张萍萍 苗晶 李玲 等(118)
不同剂量右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者疼痛因子、炎症反应因子和认知功能的影响	胡微澜 李明勇 韩威利 等(122)
TUBA1C基因在结肠癌中的临床意义	黄奔 刘书娜 仇思洁 等(127)
荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对NLRP3通路介导炎症及焦亡的影响	周大光 史蕾 李晨(132)
萍乡地区1241例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断分析	甘建玲 朱艺艺 刘旺 等(136)
乳酸清除率、SVRI水平及心排量监测与感染性休克患者治疗效果及预后的关系	黄新蕾 许伟恒 刘冬辉 等(140)
冠心病患者血清miR-122-5p变化及与斑块稳定程度、预后的关系	杨亚楠 王蕊 张文婷 等(144)
PTED治疗对腰椎间盘突出症IL-6、HMGB-1、IL-17水平的影响	刘智伟 白晓亮 孔亚荣 等(149)
上皮性卵巢癌化疗耐药组织中PARP1与铁死亡的相关性及临床意义	罗锐 王利侠 江汝伟(153)
CD64、PCT、SChE对感染性休克患者预后的预测价值	郭圣文 尉玉杰 王磊 等(158)
不同术式治疗基底节区高血压脑出血的近期疗效观察	叶亮亮 周立田 焦磊 等(162)
阿仑磷酸钠辅助PVP治疗对老年骨质疏松性压缩性骨折BALP、PTH及N-MID-OT水平的影响	田晓芳 田国华 郑艳杰 等(166)
术后血清MMIF、IL-6及PTH水平与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退的相关性	梅长利 李学文 那将超 等(170)
血清甲状腺激素、NLR及CRP/ALB与肺癌术后谵妄的关系	尚明煦 魏丽娟 是若春(174)
皮肤恶性黑色素瘤血清miR-211、miR-128水平及与疗效关系	刘月丽 朱林 魏星 等(178)
慢性阻塞性肺疾病急性加重患者ESR、PCT、IL-8变化及其联合检测价值分析	高玲玲 张晓东 王丽兵 等(183)
联合检测GR、NO、IL-6对儿童病毒性心肌炎的评价	李治锋 张海波 吴永先(187)
颅脑损伤术后颅脑感染血清NLRP3、SAA及NFκB的临床意义	黄志美 孙燕宁 何霜霜(191)

## 综 述

miR-100在人类癌症中的研究新进展	张廷华 胡友元(195)
---------------------	--------------

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 13 January 2024

## CONTENTS

### COMMENTS

- Progress of research on the mechanism of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease  
ZHANG Xiao, ZHANG Rui, WANG Hui, WANG Yuan, XU Jing ..... (1)

### ORIGINAL ARTICLES

- Establishment of a national reference panel for *Vibrio vulnificus* nucleic acid detection kits  
ZHAO Lanqing, LIU Hong, DENG Mingjing, MA Tingting, XU Sihong ..... (5)
- Evaluation of the application of NIPT-plus inscreenin chromosome MMS  
CHEN Ying, TONG Xiaoping, YU Xuegao, HUANG Hao, HUANG Bin, CHEN Peisong ..... (10)
- The role of serum D-D, PCT combined with CRP in the assessment of disease condition and prognosis of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia  
MA Hui, LIN Haiqing, LI Hujun ..... (15)
- Predictive value of preoperative FDP level on slow / no reflow during PCI of patients with acute myocardial infarction  
YANG Fan, TIAN Fuyun, SUN Jun, YANG Li, ZHANG Li ..... (19)
- Relationship between serum IL-6, PCT, TNF- $\alpha$  and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GBS infection  
DU Xuebing, QIAN Fang, WANG Yijuan, WEI Jing ..... (23)
- Effect of VSD treatment on surgical indicators, inflammatory factors and functional recovery in patients with secondary bone infection after tibial fracture surgery  
LU Qing, PAN Zhenhua, LIU Li, KOU Yuting, NIE Xiaoteng, LI Yujia, XING Wenzhao ..... (27)
- Correlation between APACHE II score, lactic acid concentration, D-dimer and prognosis in patients with severe infection  
LU Lili, WANG Jianbin, YANG Fan, KONG Dehua ..... (32)
- Value of serum AFP, GP73 and GPC3 detection in the diagnosis and prognosis assessment of primary liver cancer  
HE Ping, XU Jingyi, ZHANG Xuexue, CHEN Xiaolong ..... (36)
- Effects of *Lactobacillus* live bacteria capsules combined with human interferon  $\alpha$ -2b gel in the treatment of HR-HPV infection after CKC in HSIL patients and its influence on the levels of IL-4, IL-10 and TNF- $\alpha$   
FENG Aidi, JIA Lihua, WANG Ying ..... (41)
- Clinical significance of TCT combined with HR-HPV gene detection in screening cervical cancer and precancerous lesions  
LAI Peng, QI Faling, MU Tingjie ..... (46)
- Expression of serum sulfatide and ANGPTL4 in acute myocardial infarction complicated with heart failure  
CHU Zidong, LIU Shichao, LIU Xiaojun ..... (50)
- Relationship between IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and the occurrence of diabetic periodontitis  
LIU Jia, LI Fangfei, LIANG Xiaolong, NIU Jiahui ..... (55)
- Effects of general anesthesia with sevoflurane and propofol on cardiac function and inflammatory response in patients with intestinal obstruction and septic shock  
SU Xiaoyan, WAN Zhaoxing, GUO Zhengxuan ..... (59)
- Effects of NAC combined with budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate on blood gas indexes in patients with acute exacerbation of COPD  
WANG Yuhong, WANG Ju, HAN Junxia ..... (63)
- Relationship between traditional Chinese medicine syndrome types of lung adenocarcinoma and TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  and MMP-9 in induced phlegm  
LIU Qingqing ..... (68)
- Changes of CD68, TGF- $\beta$ 2 and VEGF levels in benign prostatic hyperplasia and their clinical value  
LIANG Wanfeng, CHEN Long, NING Wei, PAN Qihua ..... (72)
- Predictive value of ultrasound images for HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ  
WU Yujie, LIU Chunrong, LIN Xiurong, XU Haina ..... (76)
- Effect of ulinastatin combined with subhypothermia on serum TLR4/NF- $\kappa$ B indicators in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation  
LIU Xiaoman, YU Houyou, GONG Xiaoliang, DAI Xiaogang, GAN Jinwen, WANG Jianlong, XI Haobo, WANG Bao, FAN Qiao, DU Junkai ..... (80)

Effects of sevelamer combined with high-throughput dialysis on microinflammation , renal function and cTnT in maintenance hemodialysis patients WANG Qunou , WAN Jiakui , LI Jinyu , WANG Daohong .....	( 84 )
Application value of early detection of plasma <i>miR-379</i> , <i>miR-195</i> and Gas6 levels in patients with AMI CUI Yaxuan , CHEN Xu , LIU Qian , SUN Jiale .....	( 89 )
Relationship between serum <i>IncrRNA p21</i> expression level and prognosis of patients with acute myocardial infarction treated with PCI WANG Liang , LI Wei , LI Tao , GENG Shanshan , YUAN Guoliang .....	( 93 )
Significance of high-risk HPV classification combined with cervical secretions PKM2 and Stat3 in cervical cancer screening YE Yongsheng , XU Yan , SUN Junhua , NI Ming .....	( 98 )
Correlation between serum DBP and 25(OH)D expression in late pregnancy and neonatal eczema XU Hongrui , LAN Xinyi , WEI Jingyan , LIU Yao , SHI Shaowen , LAN Guiqing .....	( 102 )
Effect of inactivated preservation solution on influenza A virus nucleic acid detection results ZHANG Mingxia , MENG Zemin , WANG Weifang , WANG Yu , LUO Xiaoxu .....	( 106 )
Correlation between clinical manifestations and quantitative values of MRI and DTI in patients with cervical spondylotic myelopathy HE Yanan , SHI Xiangming , ZHAO Le , LI Zexu , LIANG Jianli , WANG Chengjian .....	( 109 )
Preparation of National Standard for HBV genotype B and C LI Kejian , HAO Xiaotian , ZHOU Cheng .....	( 113 )
Changes in serum ACA , D-dimer , IP-10 and PLGF levels and their relationship with pregnancy outcomes in patients with preeclampsia ZHANG Pingping , MIAO Jing , LI Ling , WANG Zhihua .....	( 118 )
Effects of different doses of dexmedetomidine on pain factors , inflammatory factors and cognitive function in patients undergoing laparoscopic myomectomy HU Weilan , LI Mingyong , HAN Weili , SHAO Kun , DOU Wutao , HAI Yang , CHEN Shengyang .....	( 122 )
Clinical significance of the <i>TUBA1C</i> in colon cancer HUANG Ben , LIU Shuna , QIU Sijie , XU Ting .....	( 127 )
Efficacy of Jinghua Weikang Capsule in the treatment of chronic atrophic gastritis and its effect on inflammation and pyroptosis mediated by the NLRP3 pathway ZHOU Daguang , SHI Lei , LI Chen .....	( 132 )
Analysis of spinal muscular atrophy carrier screening and prenatal diagnosis of 1 241 pregnant women in Pingxiang area GAN Jianling , ZHU Yiyi , LIU Wang , DING Fangqi .....	( 136 )
Relationship between lactic acid clearance , SVRI and cardiac displacement monitoring and the therapeutic effect and prognosis of patients with septic shock HUANG Xinlei , XU Weiheng , LIU Donghui , ZHANG Xuemeng .....	( 140 )
Changes in serum <i>miR-122-5p</i> in patients with coronary heart disease and its relationship with plaque stability and prognosis YANG Yanan , WANG Rui , ZHANG Wenting , LIU Heng .....	( 144 )
Effect of PTED treatment on IL-6 , HMGB-1 and IL-17 levels in lumbar disc herniation LIU Zhiwei , BAI Xiaoliang , KONG Yarong , PEI Bo , JIANG Meichao , LIAN Yong .....	( 149 )
Correlation and clinical significance of PARP1 and ferroptosis in chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer tissues LUO Rui , WANG Lixia , JIANG Ruwei .....	( 153 )
Prognostic value of CD64 , PCT and SChE in patients with septic shock GUO Shengwen , WEI Yujie , WANG Lei , CAI Zhenhua .....	( 158 )
Short-term efficacy of different surgical methods for hypertensive intracerebral hemorrhage in the basal ganglia region YE Liangliang , ZHOU Litian , JIAO Lei , DING Junhong , YU Qian , LIU Weijun , YANG Pinglai .....	( 162 )
Effects of alendronate sodium adjuvant PVP therapy on BALP , PTH and N-MID-OT levels in elderly patients with osteoporotic compression fractures TIAN Xiaofang , TIAN Guohua , ZHENG Yanjie , LIU Chunxiang .....	( 166 )
Correlation between postoperative serum MMIF , IL-6 and PTH levels and postoperative hypoparathyroidism after papillary thyroid cancer surgery MEI Changli , LI Xuewen , NA Jiangchao , HE Liang .....	( 170 )
Relationship between serum thyroid hormone , NLR and CRP/ALB and delirium after lung cancer surgery SHANG Mingxu , WEI Lijuan , SHI Ruochun .....	( 174 )
Serum levels of <i>miR-211</i> and <i>miR-128</i> in cutaneous malignant melanoma and their relationship with efficacy LIU Yueli , ZHU Lin , WEI Xing , WU Yong .....	( 178 )
Changes of ESR , PCT and IL-8 and value of combined detection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease GAO Lingling , ZHANG Xiaodong , WANG Libing , XUAN Jianzong .....	( 183 )
Evaluation of combined detection of GR , NO and IL-6 in children with viral myocarditis LI Zhifeng , ZHANG Haibo , WU Yongxian .....	( 187 )
Expression and clinical significance of NLRP3 , SAA and NFκB in serum of patients with craniocerebral infection after craniocerebral injury HUANG Zhimei , SUN Yanning , HE Shuangshuang .....	( 191 )

## REVIEWS

New progress in the research of <i>miR-100</i> in human cancer ZHANG Tinghua , HU Youyuan .....	( 195 )
--	---------

# DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的作用研究进展

张晓 张瑞 王慧 王渊 徐静\*

**[摘要]** 二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂是一种较新类型的糖尿病治疗药物, 其主要的降糖机制是通过减少肠促胰素降低, 来提高内源性胰高血糖素样肽 1, 进而促进胰岛素分泌与抑制胰高血糖素分泌, 降低机体血糖水平。2 型糖尿病 (T2DM) 与非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 是临床常见的疾病类型, 发病率居高不下。T2DM 和 NAFLD 能够相互影响, 相互促进, T2DM 合并 NAFLD 不仅容易提高心血管疾病的患病风险与加重内分泌代谢紊乱, 而且容易推动 NAFLD 病情进展, 导致出现肝硬化、肝癌等恶性病变。目前大量研究显示, DPP-4 抑制剂能够有效降低 T2DM 患者血糖水平和改善胰岛素抵抗, 且对 NAFLD 具有较好的预防作用。本文从 DPP-4 抑制剂对治疗 T2DM 合并 NAFLD 的疗效与安全性方面进行综述。

**[关键词]** 二肽基肽酶 4 抑制剂; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝

## Progress of research on the mechanism of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease

ZHANG Xiao, ZHANG Rui, WANG Hui, WANG Yuan, XU Jing\*

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China, 400037)

**[ABSTRACT]** Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor is a new type of diabetes therapy drug. The main hypoglycemic mechanism of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor is to increase endogenous glucagon-like peptide 1 by reducing the reduction of enterocagon, thus promoting insulin secretion and inhibiting glucagon secretion, and reducing blood glucose level in the body. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are common types of diseases in clinical, and the incidence is high. T2DM and NAFLD can influence and promote each other. T2DM combined with NAFLD not only tends to increase the risk of cardiovascular diseases and aggravate endocrine and metabolic disorders, but also tends to promote the progression of NAFLD, leading to liver cirrhosis, liver cancer and other malignant lesions. Many studies have shown that DPP-4 inhibitors can effectively reduce blood glucose levels and improve insulin resistance in patients with T2DM and have a good preventive effect on NAFLD. This article reviews the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in the treatment of T2DM with NAFLD.

**[KEY WORDS]** Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪肝病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种除酒精外因素引起的肝损伤疾病, 与代谢性综合征、血脂异常及遗传等多种因素相关<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus,

T2DM) 是一种由于胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足引起慢性代谢性疾病, 患病人数约占糖尿病患者的 90%<sup>[2]</sup>。T2DM 与高脂饮食、肥胖以及肝脏疾病等因素相关, NAFLD 患者会提高发生 T2DM 的

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2020MSXM085)

作者单位: 陆军军医大学第二附属医院内分泌科, 重庆 400037

\*通信作者: 徐静, E-mail: 13512380018@163.com

风险性,而T2DM同样是NAFLD发生的独立危险因素<sup>[3]</sup>。二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂属于一种新型降糖药,常见的DPP-4抑制剂包括西格列汀、利格列汀及沙格列汀等11种药物<sup>[4]</sup>。目前对于DPP-4抑制剂能否有效治疗T2DM合并NAFLD尚无明确的标准,本文通过总结近年来DPP-4抑制剂应用于T2DM合并NAFLD的相关研究,为临床治疗提供参考意见。

## 1 T2DM与NAFLD的流行病学调查

相关研究表明,近三十年来,全球NAFLD的患病率从1990~2006年的25.26%(95% CI: 21.59~29.33)上升到2016~2019年的38.00%(95% CI: 33.71~42.49),并且与T2DM患病率保持同样的上升态势<sup>[5]</sup>。Zheng等<sup>[6]</sup>研究指出,根据相关的预测模型,截止到2015年,全球20~79岁的成年人群体患有糖尿病的人数达到了4.15亿,患病率接近9.09%,并且这个数字仍然保持上升,预计在2040年患病人数将会达到6.42亿。赵盼盼等<sup>[7]</sup>在报道中提到NAFLD与T2DM密切相关,NAFLD患者出现空腹血糖损害或T2DM的发生率接近18%~33%,而T2DM患者NAFLD的发生率高达49%~62%。

## 2 T2DM合并NAFLD的发病机制与治疗现状

### 2.1 T2DM合并NAFLD的发病机制

T2DM合并NAFLD的发病机制非常复杂,可能跟脂肪毒性反应、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、炎症反应和氧化应激反应等因素相关<sup>[3]</sup>。NAFLD与肥胖密切相关,内脏脂肪的相关代谢产物会直接进入肝脏,脂肪因子通过产生免疫介质促进肝脏炎症反应进而加重对肝细胞的损伤,促进脂肪浸润和脂肪毒性反应,导致出现IR和非酒精性脂肪肝<sup>[8]</sup>。IR会引起脂肪组织中甘油三酯(Triglyceride, TG)失稳与脂肪酸过度流失进而引起脂肪分解,是T2DM合并NAFLD发生发展的共同生理病理机制,而且IR与NAFLD进展性病变更呈正相关,是促进NAFLD患者肝脏脂肪变性以及进展成为不良病变的危险因素<sup>[9]</sup>。氧化应激反应会使游离脂肪酸(Free fatty acid, FFA)氧化、细胞因子释放和线粒体受损,大量肝细胞线粒体功能失调会促使脂质过氧化,促进NAFLD的病情发展<sup>[10]</sup>。

### 2.2 T2DM合并NAFLD的治疗现状

T2DM合并NAFLD的治疗方式包括非药物干预和药物治疗。Diaconu等<sup>[11]</sup>研究指出,运动训练和控制饮食是治疗T2DM合并NAFLD患者的有效方式,运动锻炼能够减少肝脂肪变性,促进肝脏功能修复,合理的饮食选择能够控制血糖水平与减少肝脂肪变性。T2DM合并NAFLD患者的治疗药物包括二甲双胍、胰高血糖素样肽-1(Gluca-gon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂与钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂等<sup>[12]</sup>。二甲双胍对非酒精性脂肪肝的组织学改变呈中性结果,缺乏相对应的疗效进展,GLP-1受体激动剂的相关研究较少,治疗效果与不良反应尚不明确,SGLT2抑制剂容易提高肾脏及泌尿系统疾病、感染及侵扰类疾病以及代谢与营养类疾病方面的患病风险<sup>[13-14]</sup>。DPP-4抑制剂是新型降糖药,主要通过阻断GLP-1和抑制多肽来降低血糖水平,而且能够减轻线粒体功能障碍来阻止肝星状细胞活化与肝纤维化,具备治疗T2DM合并NAFLD的可能性<sup>[15-16]</sup>。

## 3 DPP-4抑制剂的作用机制

肠促胰岛素是一种由肠道内分泌细胞分泌的激素,能够调节胰岛对摄食的反应,帮助机体在餐后产生胰岛素反应,目前发现的肠促胰岛素主要有GLP-1与葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(Glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)两种<sup>[17]</sup>。DPP-4是一种在血管内皮细胞、肝脏与脂肪等多种组织细胞中表达的II型跨膜糖蛋白,与肥胖、T2DM等代谢性疾病密切相关,可以通过降解GLP-1和GIP引起机体血糖水平异常<sup>[18]</sup>。DPP-4抑制剂能够抑制DPP-4的活性,阻断DPP-4对GLP-1与GIP的降解,并且能够抑制胰高糖素分泌,达到降低血糖的目的<sup>[19]</sup>。胰岛素是血糖、血管舒张、细胞生长和蛋白质代谢的重要调节剂,胰岛素分泌减少容易出现血糖利用障碍、脂质蓄积异常和脂肪分解增加,导致T2DM与NAFLD等代谢性疾病发生<sup>[20]</sup>。GLP-1的水平具有明显的葡萄糖浓度依赖性,通常会随着葡萄糖浓度升高而降低,其发生机制是因为GLP-1在高糖环境下会被DPP-4快速降解,导致半衰期缩短,进而导致GLP-1对促进胰岛素的分泌作用降低<sup>[21]</sup>。GLP-1不仅能够增强机体的胰岛功能,增加胰岛素相关基因表达,而

且对其他影响胰岛素分泌的 $\beta$ 细胞基因起调控作用,进而促进胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素<sup>[22]</sup>。DPP-4抑制剂能够阻断DPP-4对GLP-1的降解,上调GLP-1的水平与增加GLP-1的作用时间,对于促进胰岛素分泌具有积极作用<sup>[19]</sup>。因此,DPP-4抑制剂能够利用DPP-4的作用机理,阻断DPP-4对GLP-1的降解反应,促进胰岛素分泌。

## 4 DPP-4抑制剂对治疗T2DM合并NAFLD的作用

### 4.1 降低脂肪毒性反应

碳水化合物摄入过量会增加新生脂肪生成(De novo lipogenesis, DNL),DNL会产生乙酰辅酶A羧化酶等促脂肪生成分子,导致脂肪变性,进而引起NAFLD的发生发展<sup>[3]</sup>。此外,DNL通过碳水化合物甾醇调控元件结合蛋白1c转录调控与胰岛素分泌和IR产生联系,进而影响T2DM、NAFLD发生<sup>[23]</sup>。Shabalala等<sup>[24]</sup>研究指出,IR会引起机体DNL水平升高与脂肪分解增加,导致FFA通过门静脉,加剧炎症反应、氧化应激反应及脂肪毒性反应,从而引发NAFLD。Ideta等<sup>[25]</sup>研究认为,DPP-4抑制剂能够通过增加腺苷活化蛋白激酶蛋白在肝脏的表达水平以及降低脂肪生成的相关基因表达,减少肝脏中DNL的生成,达到对NAFLD的治疗效果。Rameshrad等<sup>[26]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂不仅能够提升胰岛 $\beta$ 细胞的作用与脂肪组织中的胰岛素敏感性,而且能增加脂肪氧化与减少肝脏TG与DNL。因此,DPP-4抑制剂能够通过降低DNL来减少脂肪毒性反应,达到治疗T2DM合并NAFLD的目的。

### 4.2 减轻炎症反应

炎症反应对T2DM具有重要影响,促炎因子会干扰外周组织胰岛信号以及引起胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍,进而导致胰岛素分泌减少<sup>[27]</sup>。此外,炎症反应与NAFLD的发生发展过程密切相关,持续的炎症反应容易导致NAFLD进展为肝硬化及肝癌等不良病变<sup>[28]</sup>。Hiromura等<sup>[29]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂能够降低相关炎性细胞的表达水平,对减少机体的炎症反应具有较好的效果。周密等<sup>[30]</sup>研究认为,DPP-4抑制剂对于减少T2DM患者的非特异炎症反应具有良好的效果。因此,DPP-4抑制剂能够通过减轻炎症反应治疗T2DM合并NAFLD。

### 4.3 抗氧化应激反应

NAFLD早期阶段FFA的释放会增多,引起细胞内脂质过度积累,进而导致氧化应激反应,推动NAFLD向不良病变进展<sup>[31]</sup>。T2DM患者由于长期血糖升高,容易出现氧化应激反应,导致心脑血管疾病的发病风险增加,严重威胁患者的健康和生命安全<sup>[32]</sup>。Ozutsumi等<sup>[33]</sup>研究表明,DPP-4抑制剂对于降低非酒精性脂肪肝患者的氧化应激反应具有良好的效果,而且能够抑制肝纤维化进程,降低进展为肝硬化的风险。Ide等<sup>[34]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂能够有效抑制糖尿病小鼠体内的氧化应激反应,且能够改善由氧化应激反应引起的相关认知功能障碍。

### 4.4 改善胰岛素抵抗

IR是T2DM的主要发病原因,也是导致NAFLD发生的关键因素。Baumeier等<sup>[35]</sup>研究表明,小鼠肝脏DPP-4水平高表达会导致IR与肝脏脂肪变性,进而导致NAFLD发生发展。Okura等<sup>[36]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂可能通过改善葡萄糖毒性间接改善了胰岛素敏感性,进而改善IR。Liu等<sup>[37]</sup>研究表明,DPP-4抑制剂能够通过磷酸肌醇-3-激酶/苏氨酸蛋白激酶/葡萄糖转运蛋白4信号通路发挥作用,改善脂肪细胞的IR。Okuyama等<sup>[38]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂能够有效改善IR,进而改善IR与胰岛素样生长因子1抑制诱导的肝脂肪变性。

## 5 DPP-4抑制剂的安全性

DPP-4抑制剂属于新型降糖药,其用药安全性受到临床医务工作者的关注。令娟等<sup>[39]</sup>系统分析报告指出,DPP-4抑制剂对T2DM患者的血糖控制水平良好,在治疗过程中低血糖与其他不良事件的发生率较低,具有较好的安全性。Dutta等<sup>[40]</sup>研究表明,DPP-4抑制剂能够有效降低T2DM患者的糖化血红蛋白的水平与改善IR,维持患者血糖水平稳定,而且并没有增加不良事件发生,对药物的耐受性较好。Komorizono等<sup>[41]</sup>研究表明,利用DPP-4抑制剂与加量二甲双胍治疗T2DM合并NAFLD的患者,在用药52周后,两种治疗方案的不良事件发生情况没有差异。Li等<sup>[42]</sup>研究指出,DPP-4抑制剂对于治疗儿童T2DM患者能够有效改善血糖水平,且具有较好的药物耐受性。目前对于使用DPP-4抑制剂的安全性较好,不良事件的发生率并没有明显提升,未来仍需要进一步研究验证。

## 6 小结

T2DM、NAFLD的发病机制非常复杂,受到多种因素影响,DPP-4抑制剂在降低血糖与促进胰岛素分泌方面具有良好的效果,不仅能够减少脂肪毒性反应、炎症反应、氧化应激反应以及改善IR,对于T2DM合并NAFLD患者具有较好的治疗价值,而且能够减少NAFLD进展成为肝硬化与肝癌等不良病变。DPP-4抑制剂的用药安全性和药物耐受性较好,并没有增加不良事件的发生,对于治疗T2DM合并NAFLD具有较好的用药前景。

## 参考文献

- [1] Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1851-1864.
- [2] 甘巧,孟庆雄. 肠道菌群及其代谢产物与T2DM发病机制及干预措施[J]. *中国生物工程杂志*, 2022,42(3):62-71.
- [3] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)[J]. *J Diabetes Res*, 2020,2020:3920196.
- [4] 熊丽娟,金一,房元英. 抗2型糖尿病药物DPP-4抑制剂的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2020,37(2):181-192.
- [5] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review [J]. *Hepatology*, 2023,77(4):1335-1347.
- [6] 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.
- [7] 赵盼盼,李强. 血清胆红素与2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病相关性研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2019,39(6):568-571.
- [8] 陈炽华,杨文洁,严福华. 内脏脂肪体积及常见肥胖指标与非酒精性脂肪肝的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2017,32(5):436-440.
- [9] 夏光萍,唐琴林,周敏,等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者危险因素Meta分析[J]. *现代预防医学*, 2022,49(9):1698-1705+1728.
- [10] Ziolkowska S, Binienda A, Jablkowski M, et al. The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base Excision Repair and Metabolic Syndrome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(20):11128.
- [11] Diaconu CT, Guja C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Complex Relation with Type 2 Diabetes Mellitus—From Prevalence to Diagnostic Approach and Treatment Strategies [J]. *J Clin Med*, 2022,11(17):5144.
- [12] Koullias ES, Koskinas J. Pharmacotherapy for Non-alcoholic Fatty Liver Disease Associated with Diabetes Mellitus Type 2 [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022,10(5):965-971.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 非酒精性脂肪性肝病与相关代谢紊乱诊疗共识(第二版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018,34(10):2103-2108.
- [14] 郑淑芬,钟诗龙. SGLT2抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. *中国药房*, 2021,32(8):986-990.
- [15] Bae JC. DPP-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Mellitus Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Achieving Two Goals at Once? [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022,37(6):858-860.
- [16] Oh JH, Jun DW, Kim HY, et al. Discovery of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor specific biomarker in non-alcoholic fatty liver disease mouse models using modified basket trial [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022,28(3):497-509.
- [17] 洪天配,田勃,杨进. 肠促胰素效应的发现及其临床应用展望[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018,34(8):629-633.
- [18] 钟玉梅,钟雪玉,周卫平,等. 2型糖尿病颈动脉粥样硬化患者血清二肽基肽酶4和氧化低密度脂蛋白水平改变[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022,30(2):111-115.
- [19] 王川,严励. 二肽基肽酶4抑制剂沙格列汀控制餐后血糖的关键:促进餐后胰岛素分泌[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022,30(2):147-150.
- [20] Zhao X, An X, Yang C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1149239.
- [21] 梁焯辉,刘倩雯,梁红玉. DDP-4抑制剂对胰岛素效果不佳T2DM患者GLP-1水平及代谢指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022,42(12):2886-2889.
- [22] Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Eiel JN, et al. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose-Intolerant, Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis[J]. *Diabetes*, 2022,71(10):2153-2165.
- [23] Yenilmez B, Kelly M, Zhang GF, et al. Paradoxical activation of transcription factor SREBP1c and de novo lipogenesis by hepatocyte-selective ATP-citrate lyase depletion in obese mice[J]. *J Biol Chem*, 2022,298(10):102401.
- [24] Shabalala SC, Dlodla PV, Mabasa L, et al. The effect of adiponectin in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the potential role of polyphenols in the modulation of adiponectin signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,131:110785.
- [25] Ideta T, Shirakami Y, Miyazaki T, et al. The Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Tenueligliptin Attenuates Hepatic Lipogenesis via AMPK Activation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2015,16(12):29207-29218.
- [26] Rameshrad M, Razavi BM, Ferns GAA, et al. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and its use in the management of metabolic syndrome: a comprehensive review on drug repositioning [J]. *Daru*, 2019,27(1):341-360.

# 创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立

赵兰青<sup>1,2</sup> 刘红<sup>3</sup> 邓明镜<sup>4</sup> 麻婷婷<sup>1,2</sup> 许四宏<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 建立创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品并制定质量标准,用于该类试剂的质量评价。**方法** 收集培养多种创伤弧菌及其他弧菌病原体,经菌落鉴定、16s rRNA 测序分析及实时荧光定量 PCR 试剂检测后筛选出 18 份样本,稀释、分装后组成创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品。邀请不同的实验室对参考品进行协作标定,并对参考品进行均匀性和稳定性考察。**结果** 建立的国家参考品,包括 8 份阳性参考品 P1~P8、10 份阴性参考品 N1~N10、1 份重复性参考品 R 和 1 份检测限参考品 L;L 使用菌落计数法测定浓度为  $1 \times 10^8$  CFU/mL。4 家实验室参与了国家参考品的协作标定,并根据结果制定质量标准为阳性符合率 8/8,阴性符合率 10/10,检出限要求至少为  $1 \times 10^3$  CFU/mL 及以上阳性,重复性要求检测 10 次均为阳性,且 Ct 值或定量值变异系数不大于 5.0%。国家参考品均匀性检测的 Ct 值变异系数均不高于 5%,符合要求;在 2~8℃ 冷藏条件、室温放置 7 天,均未影响参考品稳定性。**结论** 成功建立了创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品,可用于企业试剂研发的质量控制及评价。

**[关键词]** 创伤弧菌;国家参考品;核酸检测;质量评价

## Establishment of a national reference panel for *Vibrio vulnificus* nucleic acid detection kits

ZHAO Lanqing<sup>1,2</sup>, LIU Hong<sup>3</sup>, DENG Mingjing<sup>4</sup>, MA Tingting<sup>1,2</sup>, XU Sihong<sup>1,2\*</sup>

(1. Division II of Diagnostic for Infectious Diseases, National Institute for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 10050; 3. Procurement Management Department of The 983rd Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese PLA, Tianjin, China, 300142; 4. School of Life Sciences, Peking University, Beijing, China, 100091)

**[ABSTRACT]** **Objective** To establish a national reference panel for *Vibrio vulnificus* nucleic acid detection reagents and set standards, which aimed to evaluate the quality of related kits. **Methods** A variety of *Vibrio vulnificus* and other *Vibrio* pathogens were collected and cultured. After colony identification, 16s rRNA sequencing analysis and detection of a real-time fluorescence quantitative PCR reagent, 18 samples were selected, diluted, and packaged to form a national reference panel for *Vibrio vulnificus* nucleic acid detection kits. Different laboratories were invited to coordinate calibration of the panel, and the uniformity and stability were further investigated. **Results** The established national reference panel included 8 positive references P1~P8, 10 negative references N1~N10, 1 repetitive reference R and 1 limited detection reference L; Reference L was determined the concentration of  $1 \times 10^8$  CFU/mL by colony-counting methods. Four laboratories participated in the collaborative calibration of national reference materials and developed quality standards based on the results: positive coincidence rate of 8/8, negative coincidence rate of 10/10; the detection limit is at

基金项目:国家突发急性传染病诊断试剂参考品及评价技术研究(2018ZX10102001-002-002)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院传染病诊断二室,北京 100050

2. 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与评价重点实验室,北京 100050

3. 中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院采购管理科,天津 300142

4. 北京大学生命科学学院,北京 100091

\*通信作者:许四宏, E-mail: xushong@nifdc.org.cn

赵兰青与刘红为共同第一作者。

least to be  $1 \times 10^3$  CFU/mL, the repeatability is required to be positive for 10 times, and the variation coefficient of Ct value or quantitative value is not more than 5.0%. The coefficient of variation of Ct value in uniformity detection of a national reference was less than 5%, which met the requirements. The stability of the reference product was not affected when it was refrigerated at 2~8°C and room temperature for 7 days. **Conclusion** The national reference panel for *Vibrio vulnificus* nucleic acid detection kits was successfully established, which can be used for quality control and evaluation for enterprises which planned to develop and research related kits.

**[KEY WORDS]** *Vibrio vulnificus*; National references; Nucleic acid detection; Quality evaluation

创伤弧菌是一种嗜盐的革兰氏阴性菌,属于弧菌属、弧菌科,是人类三大致病弧菌之一<sup>[1]</sup>,于1964年由美国疾病控制和预防中心首次分离并在1979年正式命名<sup>[2]</sup>。创伤弧菌是全球沿海海洋环境中自然菌群的一部分,常寄生在各种海鲜上,广泛存在于温暖的海水及河口环境中,通过食用污染水产品 and 皮肤伤口传播致病。感染创伤弧菌可导致严重的、致命的感染,如胃肠炎,皮肤和软组织感染,以及原发性败血症,后者可能发展为坏死性筋膜炎或导致死亡<sup>[3-5]</sup>。

创伤弧菌的检测方法主要有传统的形态学方法、免疫学方法和基因检测方法。传统的形态学方法及免疫学方法存在灵敏度低、不能定量检测等问题;而基因检测方法速度更快,特异性和敏感度更高<sup>[6]</sup>。国内已有数家科研用途的荧光PCR法试剂盒,但评价标准不同,给诊断及溯源带来了困难。为规范和提高试剂盒的质量,本研究收集培养不同型别的创伤弧菌及对对照弧菌,经过筛选、复核、确认和协作标定等,建立了创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品,协助企业进行质量控制及评价,提供了统一评价尺度,对试剂盒注册和上市后监管提供科学有力的保证。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 参考品原料

主要原材料包含10份不同的创伤弧菌毒株、10份不同的其他弧菌毒株(3份霍乱弧菌、2份拟态弧菌、2份溶藻弧菌、1份副溶血弧菌、1份河流弧菌和1份弗尼斯弧菌)由中国疾病预防控制中心传染病所提供,从我国浙江的海水和上海的河水中分离培养,所有病毒株均经56°C水浴温育30 min灭活,在-70°C及以下保存。

#### 1.1.2 试剂

检测试剂使用广州达安基因股份有限公司、江苏硕世生物科技股份有限公司、苏州天隆生物

科技有限公司和北京金豪制药股份有限公司的实时荧光PCR法的创伤弧菌核酸检测试剂盒。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 原料的筛选及参考盘制备

将-80°C甘油保存管中的候选菌株取出后放置37°C水浴中快速复苏1.5 min,然后划线至普通琼脂培养基平板,36°C培养18 h,在平板上挑单菌落至Luria-Bertani培养基增菌液中增菌,36°C培养24 h后取部分菌液分装成若干小支用于鉴定,剩余菌液封装保存。使用三轮实验对候选菌液原料进行鉴定,第一轮使用菌落鉴定法将菌液划线至弧菌显色培养基进行初筛;第二轮使用16S rRNA测序方法(B:正向引物5'-GCCTACGGGC-CAAAGAGG-3',反向引物5'-CCTGCGTCTCC-GCTGGCT-3',A:正向引物5'-CATGATAGCTTC-GGCTCAA-3',反向引物5'-CACTACCACCTT CCTCACGAC-3')进行复核;第三轮实验使用江苏硕世生物科技股份有限公司的创伤弧菌核酸检测试剂盒确认,并按照说明书规定的方法进行阴阳性判定。完成三轮实验后,随机抽取部分共同阳性样本、共同阴性样本送至广州微远基因科技有限公司进行高通量测序分析。

候选菌落浓度测定使用麦氏浊度分析法进行初测,然后取无菌生理盐水对其10倍系列稀释至平板计数琼脂培养,36°C培养48 h,然后观察并记录各平板菌落数量,选择30~300 CFU的平板根据其对应稀释倍数计算菌落总数。

将三轮实验共同阳性、共同阴性的原料作为参考品的组盘样本,取其对应的封装菌液在56°C水浴温育30 min灭活,混匀后分装成0.5 mL/支并贴签,组成参考盘。

#### 1.2.2 协作标定

将参考盘以发盲样的形式送至广州达安基因股份有限公司、江苏硕世生物科技股份有限公司、苏州天隆生物科技股份有限公司和北京金豪制药股份有限公司4家企业,使用各自的试剂盒进行检测并

按照产品说明书判定阴阳性;汇总结果确定样本选择的科学性,并设立参考品的考核指标。

### 1.2.3 均匀性研究

参照国家计量技术规范中有关均匀性检验的要求,随机抽取5支重复性参考品R,待其完全融化后,使用无DNA酶的去离子水分别进行1:10和1:100稀释,每份稀释后样本进行核酸提取后使用江苏硕世生物科技股份有限公司的试剂盒平行检测3次,计算组内和组间的变异系数CV。根据试剂盒说明书,Ct≤40判定为阳性,Ct>40或无Ct值判定为阴性。

### 1.2.4 稳定性研究

使用江苏硕世生物科技股份有限公司的试剂盒进行该参考品的稳定性分析,随机抽取6支最低检出限参考品L并分成2组,将每组3支参考品合并至1个冻存管内。将2管分别放置于2~8℃冰箱和室温7d,并在1d、3d、5d和7d取出,使用无DNA/RNA酶的去离子水10倍系列稀释至10~1×10<sup>7</sup>CFU/mL进行核酸提取并检测,并与0d的检测结果对比。另随机抽取2套完整参考品,分别于2~8℃冰箱和室温放置7d进行全部性能测试,并与0d对比,实验数据使用GraphPad Prism 6.0统计结果并进行t检验分析。

## 2 结果

### 2.1 样本初筛、复核及确认

20份样本经过初筛、复核和确认三轮实验后,确定8份创伤弧菌原料和10份其他弧菌毒株作为组盘样本。见表1。高通量测序结果显示,S53、S59均鉴定为创伤弧菌,S04、S32、S47和S43分别为霍乱弧菌、溶藻弧菌、河流弧菌和弗尼斯弧菌。见图1。

表1 20份候选原料菌株的初筛、复核及确认  
Table 1 Screening, rechecking and verification of 20 candidate strains

原料编号	初筛	复核	确认
	菌落鉴定	16S rRNA 测序	创伤弧菌核酸检测试剂 (荧光PCR法)
S52, S53, S55, S56, S57, S58, S59, S61	创伤弧菌	+	+
S54, S60	创伤弧菌	+	-
S04, S05, S11	霍乱弧菌	+	-
S22, S24	拟态弧菌	+	-
S32, S33	溶藻弧菌	+	-
S38	副溶血弧菌	+	-
S47	河流弧菌	+	-
S43	弗尼斯弧菌	+	-

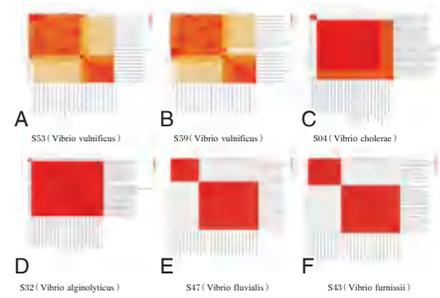


图1 创伤弧菌及对照菌株的序列聚类 and ANI 值热图  
Figure 1 Sequence clustering and ANI heat maps of Vibrio vulnificus and control Vibrio strains

将18份原料混匀后分装、贴签并组套成盘,创伤弧菌核酸检测试剂国家参考盘由8份阳性参考品P1~P8、10份阴性参考品N1~N10、1份重复性参考品R和1份最低检出限参考品L组成,L使用菌落计数法测定浓度为1×10<sup>8</sup>CFU/mL。

### 2.2 协作标定及考核指标

4家实验室协作标定的结果如下:阳性符合率(+/+ )均为8/8,阴性符合率(-/-)均为10/10;最低检出限指标,厂家C为1×10<sup>3</sup>CFU/mL及以上阳性,其余3家均为1×10<sup>2</sup>CFU/mL及以上阳性。重复性指标,变异系数CV均在5%以内。见表2。

表2 4家实验室协作标定结果

Table 2 Collaborative test results of 4 laboratories

检测项目	参考品编号	不同实验室的检测结果			
		A	B	C	D
阳性符合率	P1~P8	8/8	8/8	8/8	8/8
阴性符合率	N1~N10	10/10	10/10	10/10	10/10
最低检出限	L	1×10 <sup>2</sup> CFU/mL	1×10 <sup>2</sup> CFU/mL	1×10 <sup>3</sup> CFU/mL	1×10 <sup>2</sup> CFU/mL
重复性(%)	R(1:10)	0.4	1.3	0.5	1.3
	R(1:100)	0.5	1.3	0.6	0.9

根据不同实验室的标定结果,制定参考盘的考核标准如下:检测阳性参考品P1~P8,应均为创伤弧菌阳性(8/8);检测阴性参考品N1~N10,应均为创伤弧菌阴性(10/10);检出限应至少为1×10<sup>3</sup>CFU/mL及以上阳性;重复性应为检测10次均为阳性,且CV不大于5.0%。

### 2.3 均匀性

均匀性检测结果均为阳性。见图2。参考品R进行1:10和1:100稀释后,检测15次Ct值的CV分别为1.9%和1.7%。

### 2.4 稳定性

最低检出限参考品L稀释后在2~8℃及室温放置1d、3d、5d、7d检测结果均为阳性。见图3。

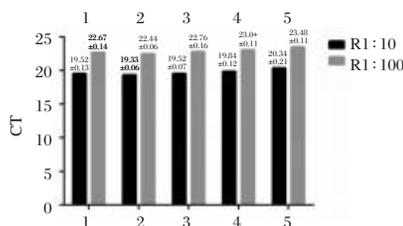
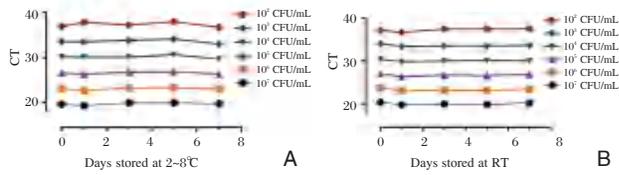


图2 5支重复性参考品稀释1:10和1:100检测结果

Figure 2 Test results by dilution of 1:10 and 1:100 of 5 repetitive references

经  $t$  检验分析, Ct 值与 0 d 相比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 10 CFU/mL 浓度检测均为阴性。放置于 2~8℃ 冰箱和室温的整套国家盘, 阴性参考品 N1~N10 和 10 CFU/mL 浓度的 L 检测均为阴性, 与 0 d 结果相同; 阳性参考品 P1~P8、重复性参考品 R 和  $1 \times 10^2$  CFU/mL~ $1 \times 10^7$  CFU/mL 浓度的 L 检测均为阳性, 且 Ct 值与 0 d 相比差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。



注:A 为最低检出限参考品 L 放置于 2~8℃ 的稳定性分析; B 为最低检出限参考品 L 放置于室温 7 天的稳定性分析。

图3 最低检出限参考品 L 放置于 2~8℃ 和室温 7 天的稳定性分析

Figure 3 Stability analysis of the limited reference L at 2~8℃ and room temperature for 7 days

### 3 讨论

创伤弧菌引起的感染具有高度的侵袭性, 是一种死亡率很高的机会性致病菌, 导致的败血症死亡率超过 50%<sup>[7-8]</sup>。创伤弧菌可致使多种经济鱼类患病, 如罗非鱼、石斑鱼和草鱼等, 也会污染贝类、甲壳类等多种动物, 给我国的水产养殖业带来不小的经济损失<sup>[9]</sup>。由于全球气候变暖导致的海洋温度上升, 创伤弧菌的流行区域进一步扩大趋势, 在广东、广西、浙江等地区贝类海产品检出率达 22%~53%<sup>[10-12]</sup>, 在山东、北京等地区水产品中检出率为 3%~5%<sup>[13-14]</sup>, 在成都地区水产品中检出率也有 24%<sup>[15]</sup>。

近年来, PCR 方法及衍生技术在创伤弧菌核酸检测领域不断得到运用和发展, 包括实时荧光 PCR、多重 PCR、环介导恒温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)、重组聚合酶

扩增技术(Recombinase Polymerase Amplification, PRA)以及定量目的的数字 PCR 技术等<sup>[16]</sup>。检测创伤弧菌的靶基因以 *vvhA*、*Cytolysin* 和 *met* 等较为常见, 而与菌株分型鉴定相关的基因有毒力基因(*vcgC*、*vcgE*)、*16S rRNA* 基因(*16S rRNA*, *B*)、生物 II 型基因(*Bt2*)和血清 E 型基因(*SerE*)。采用 PCR 技术快速、灵敏地检测创伤弧菌的感染并分型鉴定, 对于在创伤弧菌流行期及早发现诊断感染病例及临床感染后即时实施预防和控制措施具有重要的意义。本研究旨在为创伤弧菌的核酸检测建立统一标准和评价尺度, 使用原料为我国浙江地区海水、上海地区河水中分离培养的多株创伤弧菌及对照菌株, 具有良好的代表性和溯源性。通过原料初筛、复核和确认, 建立了创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品, 含 8 份不同的创伤弧菌菌株, 及霍乱弧菌、拟态弧菌、副溶血弧菌等 6 种常见的对照弧菌。随后邀请 4 家实验室协作标定, 制定了阳性符合率、阴性符合率、最低检出限和重复性 4 项考核标准, 并进行均匀性和稳定性研究, 证明参考品质量符合相应规定。本参考品的不足之处是未能使用数字 PCR 方法进行拷贝数定量, 在检出限参考品计数时存在一定的人为误差。此外, 稳定性研究仅做了短期稳定性, 在后续的研究中会进行运输稳定性、长期稳定性评估。

本研究通过建立创伤弧菌核酸检测试剂国家参考品, 为该类产品提供了统一标准和评价尺度, 填补了该类产品在国内外医疗器械监管中的空白, 为创伤弧菌核酸检测建立科学、规范的质量评价方法, 保证不同检测试剂的溯源和结果的可比性, 有助于国内相关企业进行研发和生产, 同时也为临床诊断提供了坚实有力的质量保证。

### 参考文献

- [1] Yun NR, Kim DM. *Vibrio vulnificus* infection: a persistent threat to public health [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1070-1078.
- [2] Baker AC, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: new insights into a deadly opportunistic pathogen [J]. *Environ Microbiol*, 2018, 20(2): 423-430.
- [3] Bross MH, Soch K, Morales R, et al. *Vibrio vulnificus* infection: diagnosis and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76(4): 539-544.
- [4] Di WH, Cui J, Yu H, et al. *Vibrio vulnificus* necrotizing fasciitis with sepsis presenting with pain in the lower legs in winter: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 670.

- [5] Coerdt KM, Khachemoune A. *Vibrio vulnificus*; review of mild to life-threatening skin infections [J]. *Cutis*, 2021, 107(2): E12-E17.
- [6] 耿文皓, 王学颖, 岳明祥. 创伤弧菌检测方法的研究进展 [J]. *职业与健康*, 2022, 38(6):861-864.
- [7] Leng F, Lin S, Wu W, et al. Epidemiology, pathogenetic mechanism, clinical characteristics, and treatment of *Vibrio vulnificus* infection: a case report and literature review [J]. *Eur J Clin Microbiol*, 2019, 38: 1999-2004.
- [8] Oliver JD. The biology of *Vibrio vulnificus* [J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3): 3.3. 01.
- [9] 陈培友, 葛鸿庆, 王慧敏, 等. 创伤弧菌性脓毒症 1 例报道并文献复习 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(8): 1427-1429.
- [10] 陈艳, 梅玲玲, 李秀桂, 等. 东南沿海地区零售海产品中创伤弧菌的监测 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2009, 21(4): 344-347.
- [11] 朱海明, 严纪文, 宋曼丹, 等. 广东省部分海产品中创伤弧菌的污染监测 [J]. *华南预防医学*, 2011, 37(4):78-79.
- [12] 于明明, 张康, 王晓威, 等. 创伤弧菌致病机制、抗生素耐药及污染现状 [J]. *社区医学杂志*, 2018, 16(8): 83-86.
- [13] 严寒秋, 曲梅, 高志勇, 等. 北京市市售带壳牡蛎致病性弧菌污染状况调查 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2015, 27(6): 646-649.
- [14] 赵忠俊, 于明明, 王晓威, 等. 2016 年潍坊市市售动物性水产品中副溶血性弧菌和创伤弧菌污染状况研究 [J]. *预防医学论坛*, 2017, 23(4): 263-265.
- [15] 何志凡, 黎明, 文君, 等. 2014 年成都市动物性水产品及外环境中 4 种弧菌的污染情况分析 [J]. *现代预防医学*, 2015, 42(21): 3874-3876.
- [16] Drake SL, Depaola A, Jaykus LA. An overview of *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus* [J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2007, 6(4): 120-144.

(上接第 4 页)

- [27] 郭婉容, 刘维, 黄莉吉, 等. 中医药基于炎症信号通路调控防治 2 型糖尿病的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22):249-256.
- [28] 张金山, 刘艳, 权海燕. 人参皂苷 Re 对非酒精性脂肪性肝病治疗作用的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3):155-159.
- [29] Hiromura M, Nohtomi K, Mori Y, et al. Caveolin-1, a binding protein of CD26, is essential for the anti-inflammatory effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on human and mouse macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):223-229.
- [30] 周密, 肖方喜, 李阳, 等. DPP-4 抑制剂对 T2DM 患者 T 淋巴细胞 DPP-4/CD26 表达及血 LPS/TLR4 水平的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19):1959-1963.
- [31] 王天琦, 孙文龙, 杨馥源, 等. FATP5 基因沉默抑制油酸诱导的 HepG2 细胞脂肪化及炎症作用 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(4):692-699.
- [32] 何凌云, 陈尚武. 二甲双胍联合格列美脲对老年 2 型糖尿病患者糖脂代谢、血液流变学及氧化应激的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(11):2283-2286.
- [33] Ozutsumi T, Namisaki T, Shimozato N, et al. Combined Treatment with Sodium - Glucose Cotransporter - 2 Inhibitor (Canagliflozin) and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor (Tenueligliptin) Alleviates NASH Progression in A Non-Diabetic Rat Model of Steatohepatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2164.
- [34] Ide M, Sonoda N, Inoue T, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, improves cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting oxidative stress and microglial activation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228750.
- [35] Baumeier C, Schlüter L, Saussenthaler S, et al. Elevated hepatic DPP4 activity promotes insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(10): 1254-1263.
- [36] Okura T, Fujioka Y, Nakamura R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor improves insulin resistance in Japanese patients with type 2 diabetes: a single-arm study, a brief report [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2022, 14(1): 78.
- [37] Liu Z, Xu L, Xing M, et al. Trelagliptin succinate: DPP-4 inhibitor to improve insulin resistance in adipocytes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109952.
- [38] Okuyama T, Shirakawa J, Tajima K, et al. Linagliptin Ameliorates Hepatic Steatosis via Non-Canonical Mechanisms in Mice Treated with a Dual Inhibitor of Insulin Receptor and IGF-1 Receptor [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7815.
- [39] 令娟, 张定华, 窦莹环, 等. DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的系统评价再评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2):208-215.
- [40] Dutta D, Agarwal A, Maisnam I, et al. Efficacy and Safety of the Novel Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Gemigliptin in the Management of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(2):374-387.
- [41] Komorizono Y, Hosoyamada K, Imamura N, et al. Metformin dose increase versus added linagliptin in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An analysis of the J-LINK study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(3):832-837.
- [42] Li X, Sun T, Du X, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonists in pediatric patients with type 2 diabetes: a systematic review [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2022, 35(12):1457-1463.

# NIPT-plus 筛查染色体 MMS 的应用评价

陈英<sup>1</sup> 童晓青<sup>1</sup> 余学高<sup>2</sup> 黄浩<sup>2</sup> 黄彬<sup>2</sup> 陈培松<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨扩展性无创产前检测(NIPT-plus)在筛查染色体微缺失/重复综合征(MMS)上的应用。**方法** 选取中山大学附属第一医院2018年1月至2020年12月3 860例孕妇及2022年10例室间质评样本的NIPT和NIPT-plus检测结果,其中24例孕妇进行染色体微阵列分析(CMA)产前诊断。**结果** 24例孕妇及10例质评样本NIPT-plus游离DNA浓度明显高于NIPT,总测序数据量提高了1.39~1.58倍,有效测序数据量提高了1.20~1.35倍;24例孕妇样本NIPT-plus提示1例18-三体,1例21-三体,2例MMS,NIPT提示1例18-三体,1例21-三体;10例质评样本NIPT-plus提示9例MMS且9号样本同时存在性染色体非整倍体(SCAs),NIPT仅提示1例SCAs。**结论** 在本院系统检测范围内NIPT-plus能有效应用于MMS的筛查,减少出生缺陷。

**[关键词]** 扩展性无创产前检测;染色体微缺失/重复综合征;灵敏度

## Evaluation of the application of NIPT-plus inscreenin chromosome MMS

CHEN Ying<sup>1</sup>, TONG Xiaoqing<sup>1</sup>, YU Xuegao<sup>2</sup>, HUANG Hao<sup>2</sup>, HUANG Bin<sup>2</sup>, CHEN Peisong<sup>2\*</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 570311; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University, Guangzhou, Guangdong, China, 510000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application of expanded non-invasive prenatal testing (NIPT-plus) in screening chromosome microdeletion / microduplication syndrome (MMS). **Methods** The NIPT and NIPT plus test results of 3 860 pregnant women from January 2018 to December 2020 in the First Affiliated Hospital of Sun Yat sen University and 10 samples from the room quality assessment in 2022 were selected. Among them, 24 pregnant women underwent prenatal diagnosis by chromosome microarray analysis (CMA) were involved. **Results** The concentration of fetal free DNA of NIPT-plus in 24 pregnant women and 10 quality evaluation samples was significantly higher than that in NIPT. The total sequencing data increased by 1.39~1.58 times, and the effective sequencing data increased by 1.20~1.35 times. NIPT plus of 24 pregnant women samples showed 1 trisomy 18, 1 trisomy 21, 2 MMS, NIPT showed 1 trisomy 18, 1 trisomy 21; NIPT plus of 10 quality evaluation samples showed 9 MMS and 9th sample had sex chromosome aneuploidies (SCAs), while NIPT only showed 1 case of SCAs. **Conclusion** NIPT plus can be effectively applied to the screening of MMS within the scope of our hospital's system detection to reduce birth defects.

**[KEY WORDS]** NIPT-plus; Chromosome MMS; Sensitivity

无创产前基因检测(noninvasive prenatal testing, NIPT)是目前用于胎儿非整倍体筛查的重要手段,对羊水穿刺及胎儿染色体核型分析具有重要的指导作用<sup>[1-2]</sup>。其还被扩展到相关染色体片段

位置的微缺失/重复综合征(micro deletion/micro duplication syndrome, MMS)<sup>[3]</sup>116种等的筛查,即扩展性无创产前基因检测(expanded non-invasive prenatal testing, NIPT-plus)。有研究显示NIPT用

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

作者单位:1. 海南省人民医院检验科,海南,海口 570311

2. 中山大学附属第一医院检验科,广东,广州 510000

\*通信作者:陈培松, E-mail:13570474904@163.com

于筛查唐氏综合征<sup>[4]</sup>,但对部分染色体微重复/微缺失的诊断价值低,常出现漏诊,而 NIPT-plus 通过加深测序深度、增大检测范围,在胎儿染色体非整倍体筛查中具有较高的价值<sup>[5]</sup>。本研究通过对中山大学附属第一医院就诊的单胎妊娠孕妇 3 860 例接受无创产前检测的检查结果进行分析,探讨 NIPT-plus 技术筛查染色体微缺失/重复综合征 (micro deletion/micro duplication syndrome, MMS) 早期诊断和预防中的应用价值,为临床医生和孕妇选择 NIPT-plus 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在中山大学附属第一医院接受 NIPT 筛查的孕妇 3 860 例及 2022 年 CNV 质评样本 10 例,其中行侵入性产前诊断的孕妇有 24 例。在生育前均进行了 B 超检测,7 例显示胎儿部分结构异常;20 例进行了 NT 值检测,1 例 NT 值为 2.7 mm,为临界指标,另 19 例 NT 值均小于 2.5 mm。孕妇年龄为(24~44)岁,平均年龄为 33.58 岁,平均孕周为(15+0.875)周。研究对象排除一年内接受过异体输血、移植手术、干细胞治疗、免疫治疗。对比分析两组对象的 NIPT 及 NIPT-plus 的胎儿 DNA 浓度、测序数据量、产前诊断结果和妊娠结局等。本研究已通过院医学伦理委员会的审查,研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 仪器与试剂

DA8600 二代基因测序仪(广州达安基因股份有限公司)、油包水 PCR 仪(Ion One Touch2)、模板富集仪(Ion One TouchES)、DNA 提取试剂盒(磁珠法,广州市达瑞生物技术股份有限公司)、测序反应通用试剂盒(半导体法,广州市达瑞生物技术股份有限公司)、微阵列分析系统(Affymetrix GeneChip Scanner 3000Dxv.2),包括 Thermo Fisher Scientific SNP array 平台,芯片类型为 CytoScan HD 或 CytoScan 750K 芯片,数据分析软件为 Thermo Fisher Scientific ChAS 软件,人类参考基因组版本为(GRCh37/hg19)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 标本处理

①EDTA 抗凝管收集孕妇外周血 6 mL,先 4℃ 1 600 g 离心力低速离心 10 min,再 4℃ 16 000 g 离心力高速离心 10 min,取血浆 800 μL 于-80℃冰箱保存。

②DNA 提取,得浓度 >0.05 ng/μL 的 DNA 溶液。

③文库构建:1)末端修复;2)末端加接头;3)PCR 扩增 DNA 片段。NIPT 文库浓度 ≥0.2 ng/μL, NIPT-plus 用磁珠富集 <160 bp 的 DNA 片段,文库浓度 ≥1.0 ng/μL,否则重新提取 DNA 和建库。

#### 1.3.2 NIPT 与 NIPT-plus 检测

①Pooling 文库;②模板制备;③模板富集;④采用 ION PROTON DA8600 二代测序仪进行测序。运用 Tmap 比对算法,将测序所得的序列与人类基因组参考序列图谱进行比对。使用广州达瑞生物公司的分析系统,采用生物信息学对数据进行分析,计算 Z 值,利用 Z 值来评估胎儿患病风险 (cut off: |Z|=3)。Z>3 代表该染色体可能是三倍体,Z<-3 代表该染色体可能是单倍体或存在缺失。

#### 1.3.3 侵入性产前诊断

根据 NIPT 检测结果选择进行侵入性产前诊断,抽取羊水 10 mL。CMA 分析:提取 DNA,应用芯片对全基因组已知的拷贝数变异进行分析,对检测结果进行公共数据库查询,包括 DECIPHER 数据库 (<https://decipher.sanger.ac.uk/index>)、DGV (<https://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>)、ClinGen (<https://dosage.clinicalgen/ome.org>)、CNV Pathogenicity Calculator (<http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnv-calc>)、OMIM (<https://omim.org>)等。

## 2 结果

### 2.1 测序数据量

24 例孕妇及 10 例质评样本 NIPT 和 NIPT-plus 检测 cffDNA 浓度均达到分析要求 (cffDNA ≥ 5%)。见图 1、3。孕妇血浆 NIPT 和 NIPT-plus 检测总测序数据量和有效测序数据量均值分别为 6.74 Mb, 4.90 Mb; 9.37 Mb, 5.86 Mb。见图 2。10 例质评样本 NIPT 和 NIPT-plus 检测总测序数据量和有效测序数据量均值分别为 6.61 Mb, 4.63 Mb; 10.47 Mb, 6.21 Mb。见图 4。

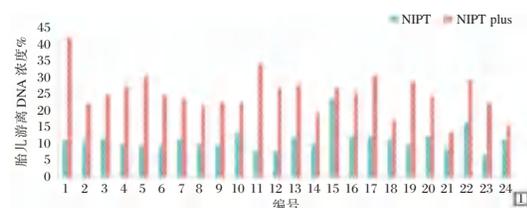


图 1 24 例样本 cffDNA 浓度

Figure 1 cffDNA concentration of 24 samples

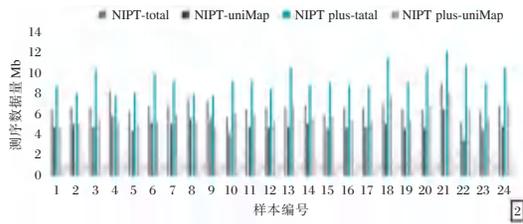


图2 24例样本总测序数据量和有效测序数据量

Figure 2 Total Sequencing Data Amount and Effective Sequencing Data Amount of 24 Samples

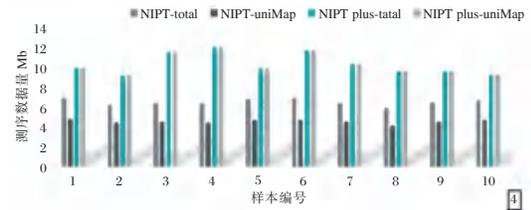


图4 10例质评样本总测序数据量和有效测序数据量

Figure 4 Total Sequencing Data and Effective Sequencing Data of 10 Quality Evaluation Samples

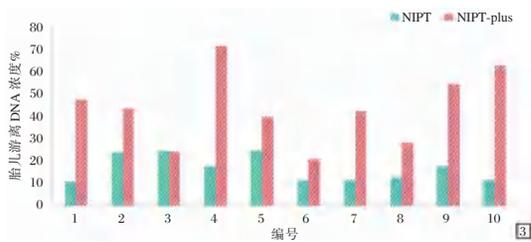


图3 10例质评样本 cfDNA 浓度

Figure 3 cfDNA concentration of 10 quality assessment samples

## 2.2 染色体异常胎儿生育情况及相关检测结果

24例孕妇均接受羊水穿刺,22例诊断为MMS,另有2例重复程度接近三体。见表1。通过

本院病历系统查知:2例提示三体高风险孕妇均放弃胎儿;1例生育情况不明;剩下21例均产下新生儿。其中9例有不同程度缺陷,如先天性唇裂、β地中海贫血、α地中海贫血等,其余12例均体健。NIPT-plus提示1例18-三体,1例21-三体,2例MMS;NIPT提示1例18-三体,1例21-三体。10例质评样本NIPT-plus提示9例MMS。见表2。主要有del22、dup20、del5、del1。见图5~9。同时第9号样本存在MMS的情况下亦提示SCAs;NIPT仅提示第9号样本为SCAs。24例临床样本和10例质评样本NIPT-plus筛查MMS,结果提示其敏感度可达35.5%。见表3。

表1 24例临床样本相关结果

Table 1 Relevant results of 24 clinical samples

编号	CNV 位置	CNV 大小	NIPT-plus	NIPT	妊娠结局
1	21*2.62	>3 Mb	21 三体	21 三体	放弃胎儿
2	Del(16)(p11.2)	868 Kb	-	-	生育
3	Del(4)(q35.2)	1.3 Mb	-	-	生育
4	Del(9)(q33.1)	104 Kb	-	-	生育
5	18*2.72	>3 Mb	18 三体	18 三体	放弃胎儿
6	Dup(16)(p11.2)	2.3 Mb	-	-	生育
7	Dup(17)(q24.1q25.3)	63.1 Mb	-	-	先天性唇裂
8	Del(16)(p11.2)	1.3 Mb	-	-	β地中海贫血
9	Del(14)(q11.2)	634 Kb	-	-	脊髓圆锥位稍低
10	Del(9)(p23)	967 Kb	-	-	胎儿左侧脉络膜小囊
11	Dup(1)(q43q44)	10.7 Mb	-	-	结肠扩张
12	Dup(4)(q35.2)	1.1 Mb	-	-	生育
13	Dup(16)(p11.2)	1.9 Mb	-	-	生育
14	Del(16)(p11.2)	1.4 Mb	-	-	生育
15	Del(16)(p11.2)	1.8 Mb	-	-	未知
16	Dup(7)(p21.3p22.1)	18.7 Mb	-	-	左侧单脐动脉;尿道下裂
17	Del(12)(q11q12)	1.0 Mb	-	-	地中海贫血(α-3.7 缺失杂合)
18	Dup(21)(q22.3)	983 Kb	Dup(21)	-	后颅窝池临界增宽,巨大儿
19	Del(16)(p11.2)	1.3 Mb	-	-	生育
20	Dup(21)(q22.3)	908 Kb	Dup(21)	-	胎儿双侧侧脑室室管膜下囊肿
21	Del(2)(p12)	1.1 Mb	-	-	生育
22	Dup(Y)(q11.221q11.223)	18.5 Mb	-	-	生育
22	Dup(Y)(p11.2q11.221)	15.6 Kb	-	-	生育
23	Del(14)(q11.2)	521 Kb	-	-	生育
24	Del(5)(q23.1)	1.4 Mb	-	-	生育

注:“-”表示阴性结果。

表2 10例质量评价样本相关结果

Table 2 relevant results of 10 quality evaluation samples

编号	CNV 状态	CNV 位置	CNV 大小	NIPT-plus	NIPT	CNV 涉及综合症名称
1	缺失	del(22)(q11.1q11.21)	2.8 Mb	del(22)	阴性	22q11 deletion syndrome
	重复	dup(20)(p11.1p13)	29.6 Mb	dup(20)	阴性	20p 三体综合征
2	缺失	del(22)(q11.21)	2.4 Mb	del(22)	阴性	22q11.2 缺失综合征
3	缺失	del(22)(q11.21)	2.4 Mb	del(22)	阴性	22q11.2 缺失综合征
4	重复	dup(20)(p11.1p13)	29.6 Mb	dup(20)	阴性	20p 三体综合征
5	缺失	del(22)(q11.1q11.21)	2.8 Mb	del(22)	阴性	22q11 deletion syndrome
	缺失	del(5)(p15.1p15.33)	17.7 Mb	del(5)	阴性	猫叫综合征
6	缺失	del(22)(q11.21)	2.5 Mb	del(22)	阴性	22q11.2 缺失综合征
7	正常	/	/	阴性	阴性	/
8	缺失	del(22)(q11.21)	2.2 Mb	del(22)	阴性	22q11.2 缺失综合征
9	缺失	del(1)(p36.22p36.33)	10.7 Mb	del(1)	阴性	1p36 缺失综合征
	重复	XXY	> 3 Mb	XXY	XXY	克氏综合征
10	缺失	del(22)(q11.1q11.21)	2.8 Mb	del(22)	阴性	22q11 deletion syndrome
	重复	dup(20)(p11.1p13)	29.6 Mb	dup(20)	阴性	20p 三体综合征

注：“/”表示无。

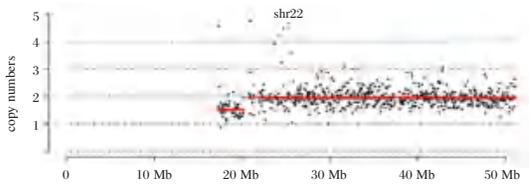


图5 22q11 缺失综合征

Figure 5 22q11 deletion syndrome

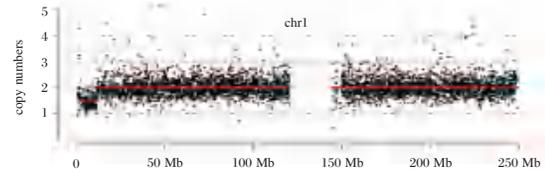


图9 1p36 缺失综合征

Figure 9 1p36 deletion syndrome

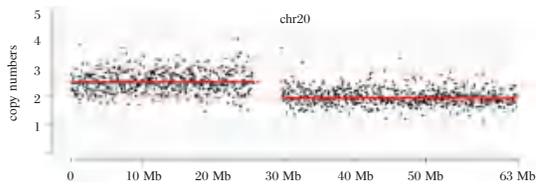


图6 20p 三体综合征

Figure 6 Trisomy 20p Syndrome

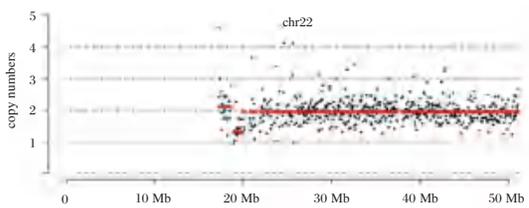


图7 22q11.2 缺失综合征

Figure 7 22q11.2 deletion syndrome

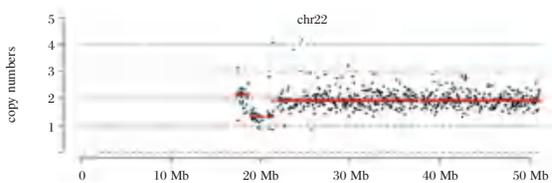


图8 猫叫综合征

Figure 8 Cattle howling syndrome

表3 24例临床样本和10例质评样本 NIPT-plus 结果及产前诊断

Table 3 NIPT plus results and prenatal diagnosis of 24 clinical samples and 10 quality evaluation samples

异常类型	阳性例数(NIPT-plus)	诊断例数(CMA)	灵敏度(%)
T21	1	1	100.0
T18	1	1	100.0
SCAs	1	1	100.0
MMS	11	31	35.5

### 3 讨论

MMS 是指染色体上缺失或增加片段较小，一般小于 10 Mb，但可引起一系列复杂多样且严重的临床症状<sup>[6]</sup>，包括三百多种已知疾病，常表现为智力障碍、发育迟缓、内脏器官畸形、面部特征、精神行为改变等。据统计 MMS 占新生儿先天畸形 2% 左右，是除染色体非整倍体异常外的另一大类新生儿出生缺陷，此外大约 12% 的原因不明的智力低下，多种畸形和发育迟缓的病例是由 MMS 引起的<sup>[7]</sup>。孕早期联合试验(血清学和超声筛查)对染色体非整倍体检测率虽较高，但在妊娠早期不易检测到染色体 MMS<sup>[8]</sup>。介入性有创检测可检出整个染色体异常或大范围染色

体变异,诊断准确率高,然而羊膜穿刺术有严格的适应症和禁忌症,有前置胎盘、先兆流产等孕妇不适合羊水产前诊断<sup>[9-10]</sup>。而NIPT-plus灵敏度高,不仅对染色体非整倍体有良好的筛查价值<sup>[8,11]</sup>,还可增加对MMS的检出率,相较于超声可检测出MMS,对比有创诊断降低了流产等风险,与NIPT比较能够更有效精准地筛查胎儿染色体拷贝数异常。

本研究结果显示,NIPT-plus的cffDNA浓度明显高于NIPT,其测序数据量接近NIPT的1.2~1.6倍。24例临床样本NIPT-plus的SEN可达16.67%(4/24),NIPT仅8.33%(2/24);10例质评样本其SEN高为100%,NIPT仅10%。总体而言NIPT-plus对MMS的SEN可达35.5%。根据产前诊断及室间质评结果可见NIPT-plus能有效提高染色体病的检出率,尤其是对MMS的检出率。据多项研究数据<sup>[12]</sup>,每项NIPT-plus研究报告的MMS检测阳性预测值差异显著,从低(11%~18%)到中等(29%~77%)不等。在Wang等<sup>[13]</sup>2018年1月至2020年4月对39 002名孕妇进行NIPT结果显示,对MMS的PPVs为49.02%。而在本研究中,NIPT-plus和NIPT的总体PPVs均为100%,该结果与以上研究资料不符是因本次研究所取的对象多为CMA阳性标本所致。

NIPT可用于针对研究明确的MMS进行检测<sup>[14]</sup>,在相关研究中,对于致病性MMS的检测,NIPT-plus筛查灵敏度可达98.25%。在本研究中,10例质评样本NIPT-plus能够提示全部MMS和SCAs,表明NIPT-plus在性能上值得推广借鉴。虽然在本研究中对于已明确意义的CNVs,NIPT-plus的SEN较高,但在临床样本中SEN仍低于现有的研究数据,假阴性较高,除了因本研究样本量少有关外,结合现有资料,本研究中NIPT-plus假阴性的原因可能还有胎儿低比例嵌合未被检出、限制性胎盘嵌合体、及本身技术缺陷等。因此正确看待NIPT-plus的适用范围和检测结果、提高NIPT-plus技术至关重要。

综上所述,建议孕妇和临床医生有必要选择NIPT-plus,以提高常见染色体三体、SCAs、和MMS检出率。对于染色体病和其他先天性疾病采用多种产前筛查技术相互配合,取长补短,提高疾病检出率,降低出生缺陷发生率。

## 参考文献

- [1] Fleddermann L, Hashmi SS, Stevens B, et al. Current genetic counseling practice in the United States following positive non-invasive prenatal testing for sex chromosome abnormalities[J]. J Genet Couns, 2019,28(4):802-811.
- [2] 叶小青,高雅,宋西卫,等.基于低深度测序的无创产前基因检测技术对胎儿染色体拷贝数变异的检测效能评估[J].实用妇产科杂志,2020,36(5):65-69.
- [3] Neofytou MC, Tsangaras K, Kyprilou E, et al. Targeted capture enrichment assay for non-invasive prenatal testing of large and small size sub-chromosomal deletions and duplications[J]. PLoS One, 2017,12(2):e0171319.
- [4] Kim SC, Cha DH, Jeong HR, et al. Clinically significant maternal X chromosomal copy number variation detected by noninvasive prenatal test[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019,45(9):1925-1928.
- [5] Zhang C, Liang B, Qiao L, et al. Effect quantification and value prediction of factors in noninvasive detection for specific fetalcopy number variants by semiconductor sequencing[J]. Mol Genet Genomic Med, 2019,7(7):e00718.
- [6] Malcolm S. Microdeletion and microduplication syndromes[J]. Prenat Diagn, 1996, 16(13):1213-1219.
- [7] Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies[J]. Am J Hum Genet, 2010,86(5):749-764.
- [8] Yaron Y, Jani J, Schmid M, et al. Current Status of Testing for Microdeletion Syndromes and Rare Autosomal Trisomies Using Cell-Free DNA Technology[J]. Obstet Gynecol, 2015,126(5):1095-1099.
- [9] 林洋洋,徐婉芳,刘彦慧,等.大规模平行测序技术在产前无创检测胎儿染色体异常中的临床应用[J].中国优生与遗传杂志,2016,24(1):52-54.
- [10] Yang XK, Guo X, Zhong J, et al. Noninvasive prenatal genetic testing in 6804 pregnant women aged less than 35 years with positive results in serum screening[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2019,39(11):1350-1356.
- [11] 刘丽,赵劲松,王丹,等.NIPT在胎儿染色体非整倍体产前筛查中的应用[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(11):50-52.
- [12] Shi P, Wang Y, Liang H, et al. The potential of expanded noninvasive prenatal screening for detection of microdeletion and microduplication syndromes[J]. Prenat Diagn, 2021,41(10):1332-1342.
- [13] Wang C, Tang J, Tong K, et al. Expanding the application of non-invasive prenatal testing in the detection of foetal chromosomal copy number variations[J]. BMC Med Genomics, 2021,14(1):292.
- [14] Benn P, Malvestiti F, Grimi B, et al. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019,54(4):458-467.

# 血清 D-D、PCT 联合 CRP 检测在肺炎支原体肺炎患儿病情及预后评估中的作用

马慧\* 林海庆 李胡珺

**[摘要]** 目的 分析血清 D-二聚体(D-D)、降钙素原(PCT)联合 C 反应蛋白(CRP)检测在肺炎支原体肺炎(MPP)患儿病情及预后评估中的作用。方法 选取 2021 年 9 月至 2022 年 5 月宣城市人民医院收治的 MPP 患儿 151 例为研究对象,根据病情严重程度分为轻症组 104 例及重症组 47 例,比较不同病情严重程度患儿血清 D-D、PCT 及 CRP 水平。分析血清 D-D、PCT 及 CRP 水平与 CPIS 评分的相关性。比较不同预后患儿血清 D-D、PCT 及 CRP 水平,分析 D-D、PCT 及 CRP 单一、联合对 MPP 患儿预后的评估价值。结果 重症组血清 D-D、PCT、CRP 水平及 CPIS 评分均显著高于轻症组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。血清 D-D、PCT、CRP 水平均与 CPIS 评分呈正相关( $P<0.05$ )。预后不良组血清 D-D、PCT 及 CRP 水平均显著高于预后良好组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 结果显示,D-D+PCT+CRP 检查灵敏度为 0.932,特异度为 0.901, $AUC=0.856$ (95%  $CI: 0.846-0.935$ ),均高于 D-D、PCT 及 CRP 单一检查( $P<0.05$ )。结论 血清 D-D、PCT 及 CRP 与 MPP 病情进展存在密切联系,可作为预后评估的重要指标,三者联合更有利于判断 MPP 患儿的病情严重程度及预后情况。

**[关键词]** D-二聚体; PCT; CRP; 肺炎支原体肺炎

## The role of serum D-D, PCT combined with CRP in the assessment of disease condition and prognosis of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia

MA Hui\*, LIN Haiqing, LI Hujun

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of serum D-dimer (D-D), procalcitonin (PCT) combined with C-reactive protein (CRP) in the assessment of disease condition and prognosis of children with mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP). **Methods** A total of 151 children with MPP admitted to Xuancheng People's Hospital from September 2021 to May 2022 were selected as the study objects and were divided into the mild group (104 cases) and the severe group (47 cases) according to the severity of the disease. The levels of serum D-D, PCT and CRP in children with different severity of the disease were compared. The correlation between serum D-D, PCT and CRP levels and CPIS score was analyzed. The levels of serum D-D, PCT and CRP in different prognosis of children were compared, and the value of single or combined D-D, PCT and CRP in the prognosis of MPP children was analyzed. **Results** The levels of D-D, PCT, CRP and CPIS in the severe group were significantly higher than those in the mild group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum D-D, PCT and CRP levels were positively correlated with CPIS score ( $P<0.05$ ). Serum D-D, PCT and CRP levels in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC results showed that the sensitivity and specificity of D-D + PCT + CRP were 0.932 and 0.901 respectively, the  $AUC=0.856$  (95%  $CI: 0.846-0.935$ ), which was higher than that of D-D, PCT and CRP alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion**

基金项目:安徽省卫生健康科研项目(AHWJ2022c034)

作者单位:宣城市人民医院普儿科,安徽,宣城 242000

\*通信作者:马慧, E-mail: Mh27023506@163.com

Serum D-D, PCT and CRP are closely related to the progression of MPP and can be used as important indicators for prognosis assessment. The combination of the three is more conducive to determining the severity and prognosis of children with MPP.

[KEY WORDS] D-dimer; PCT; CRP; Mycoplasma pneumoniae pneumonia

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae, MPP) 是由肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 所引发的急性肺部感染性疾病, 常见于儿童时期, 尤其是 5~15 岁年龄段<sup>[1]</sup>。据研究显示, MPP 患者占儿童肺炎住院患者的 10%~40%<sup>[1]</sup>。MPP 起病较为缓慢, 早期临床症状较轻, 后期若未进行治疗, 可出现肺不张、肺坏死等临床症状, 甚至出现多系统多器官的损害, 对患儿生命健康构成威胁<sup>[2]</sup>。当前关于 MPP 疾病进展的具体机制尚未完全清楚, 但是部分研究已显示疾病进展与过度炎症反应存在密切联系<sup>[3]</sup>。降钙素原 (Procalcitonin, PCT)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是常见的病原感染检测指标。其中 PCT 是一种由甲状腺 C 细胞合成的蛋白质前体, 在临床中可衡量细菌感染严重性及预测感染后的疾病进展。CRP 是急性时相反应的一个极灵敏的指标, 若发生组织损伤、炎症感染等现象, 其水平会出现上升。近年来, 国外有研究发现 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 纤维蛋白降解产物可反映纤维蛋白溶解功能, 在炎症反应中也具有一定作用<sup>[4]</sup>。本文旨在分析 D-D、PCT 联合 CRP 检测在肺炎支原体肺炎患儿病情及预后评估中的作用, 报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 5 月宣城市人民医院收治的 MPP 患儿 151 例为研究对象, 根据病情严重程度<sup>[5]</sup>分为轻症组 104 例及重症组 47 例。其中轻症组男 60 例, 女 44 例, 平均年龄 (6.83±2.27) 岁; 重症组男 25 例, 女 22 例, 平均年龄 (6.48±2.11) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

纳入标准: ①MPP 诊断标准与《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》<sup>[5]</sup>相符合, 重症 MPP 患儿参考国内儿童重症社区获得性肺炎诊断标准<sup>[6]</sup>; ②年龄范围 5~15 岁; ③临床资料齐全。排除标准: ①短期内行免疫调节剂、抗血小板、抗凝药物等治疗; ②存在其他病原感染; ③凝血功能异常者; ④入院时已处于 MPP 恢复期。本研究经本院医学

伦理委员会批准通过, 受试患儿监护人都签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本检测

研究对象于入院当日抽取静脉血 3 mL, 注入抗凝管中, 及时送往实验室, 进行离心 (3 000 rpm, 10 min, 8 cm), 采取上清液。采用法国斯达高 (Stago) 血凝仪及其配套试剂、免疫比浊法检测 D-D 水平; 采用深圳迈瑞科技有限公司 CRP-M100 全自动生化分析仪及其配套试剂、免疫比浊法检测 CRP 水平; 采用基蛋生物有限公司 CM-800 全自动生化分析仪及其配套试剂、荧光免疫定量检测 PCT 水平。

#### 1.2.2 随访

患儿出院后 3 个月, 每月采用电话等方式进行随访一次, 截止 2023 年 8 月, 根据随访情况分为预后良好组 (未出现发热、咳嗽、头痛等症状, 白细胞总数、中性粒细胞、D-D、PCT 及 CRP 水平正常, 经 X 线检测确定肺脏无感染, 肺部无病变) 与预后不良组 (出现发热、咳嗽、头痛等症状, 白细胞总数、中性粒细胞、D-D、PCT 及 CRP 水平异常、X 线检测确定肺脏仍有感染, 肺部存在病变), 其中肺脏仍有感染即出院后旧感染引起的肺炎, 出院的标准是临床症状好转, 患者咳嗽、咳痰的症状明显减轻或消失, 白细胞计数已恢复正常, 无明显的肝肾功能损害及营养不良, 复查胸部 X 线或 CT 检查发现肺部炎性病灶较前明显吸收或吸收完全<sup>[7]</sup>。

### 1.3 观察指标

比较不同病情严重程度血清 D-D、PCT 及 CRP 水平。采用临床肺部感染评分 (Clinical pulmonary infection score, CPIS) 对 MPP 患儿进行评判, 满分 12 分, 分值越高代表感染越严重<sup>[7]</sup>。分析血清 D-D、PCT 及 CRP 水平与 CPIS 评分相关性。比较 MPP 患儿不同预后血清 D-D、PCT 及 CRP 水平, 分析 D-D、PCT 及 CRP 单一、联合对 MPP 患儿预后的评估价值。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 描述, 两两间使用  $t$  检验; 计数数据采用

$n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson法分析血清D-D、PCT及CRP水平与CPIS评分相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析D-D、PCT及CRP单一、联合对MPP患儿预后的评估价值;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同病情严重程度患儿血清D-D、PCT、CRP水平及CPIS评分比较

重症组血清D-D、PCT、CRP水平及CPIS评分均显著高于轻症组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 不同病情严重程度患儿血清D-D、PCT、CRP水平及CPIS评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum D-D, PCT, CRP levels and CPIS scores in children with different disease degrees ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	D-D( $\mu\text{g/L}$ )	PCT( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )	CPIS评分(分)
轻症组	104	0.17 $\pm$ 0.08	7.15 $\pm$ 2.06	12.75 $\pm$ 3.74	5.11 $\pm$ 1.48
重症组	47	0.69 $\pm$ 0.22	12.54 $\pm$ 3.69	21.23 $\pm$ 5.81	8.22 $\pm$ 3.07
t值		21.259	11.479	10.760	8.412
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 血清D-D、PCT及CRP水平与CPIS评分的相关性

血清D-D、PCT、CRP水平均与CPIS评分呈正相关( $r=0.593、0.617、0.568, P<0.05$ )。

### 2.3 不同预后患儿血清D-D、PCT、CRP水平比较

随访结果显示,预后良好组121例,预后不良组30例。预后不良组血清D-D、PCT及CRP水平均显著高于预后良好组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 不同预后患儿血清D-D、PCT、CRP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum D-D, PCT and CRP levels in children with different prognosis ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	D-D( $\mu\text{g/L}$ )	PCT( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )
预后良好组	121	0.14 $\pm$ 0.05	7.79 $\pm$ 2.34	10.59 $\pm$ 3.08
预后不良组	30	1.10 $\pm$ 0.35	13.01 $\pm$ 3.56	34.74 $\pm$ 7.58
t值		29.272	9.760	27.292
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 D-D、PCT及CRP单一、联合对MPP患儿预后的评估价值

ROC显示,D-D+PCT+CRP检查灵敏度为0.932,特异度为0.901, $AUC=0.856(95\%CI:0.846\sim 0.935)$ ,均高于D-D、PCT及CRP单一检查( $P<0.05$ )。见表3、图1。

表3 D-D、PCT及CRP单一、联合对MPP患儿预后的评估价值

Table 3 Evaluation value of single and combined D-D, PCT and CRP for the prognosis of children with MMP

类别	灵敏度	特异度	AUC	95% CI	截断值	P值
D-D	0.766	0.724	0.566	0.539~0.793	1.26	<0.001
PCT	0.734	0.706	0.537	0.517~0.788	0.37	<0.001
CRP	0.698	0.673	0.526	0.501~0.733	49.29	<0.001
D-D+PCT+CRP	0.932	0.901	0.856	0.846~0.935		<0.001

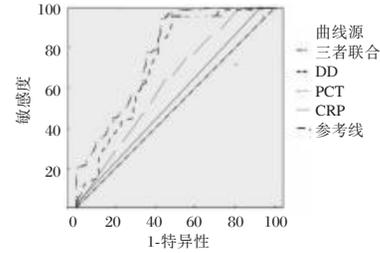


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

MPP发生多与机体炎症反应、免疫功能障碍存在一定关系,支原体感染可使机体引发免疫反应,炎症因子被大量释放<sup>[7]</sup>。PCT是由细菌感染后刺激细胞释放的蛋白质,在正常人体中含量较低,但发生细菌感染时,人体内肝脏巨噬细胞、肺及肠道的淋巴细胞在肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的作用下可合成并分泌大量PCT<sup>[8]</sup>。国外研究报道,肺炎、胆囊炎等局部病灶感染者PCT水平约1 ng/mL,若 $PCT\geq 2$  ng/mL则需怀疑感染播散入血、继发脓毒症的可能性<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,随着病情严重程度,PCT水平出现持续上升情况。临床认为,PCT可用于评价机体炎症预后转归情况,且可评估抗感染治疗效果<sup>[10]</sup>。文献报道显示,细菌感染经有效抗感染治疗后,PCT水平在短时间内可迅速下降;反之,若PCT水平未出现变化,表明抗感染效果不佳<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,预后良好组PCT水平低于预后不良组,与陈媛媛等<sup>[11]</sup>研究结果相似。机体发生炎症或组织损伤时,在炎症细胞因子调控作用下,由肝细胞生成的CRP迅速升高。通常情况下,CRP的升高幅度与感染的程度呈正相关<sup>[12]</sup>。研究表明,感染得到控制后,CRP水平会出现下降,且不易受激素、免疫抑制剂等影响<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,重症组、预后不良组CRP水平高于轻症组、预后良好组,提示CRP可评价MPP感染程度及治疗疗效,对预后进

行评判。笔者分析重症MPP患儿CRP水平增高的原因在于,该类患儿组织损伤较为严重,炎症反应也更为强烈;另外,机体受到MP侵犯,会发生炎症反应,以此抵抗病原体入侵,而炎症反应过度会使凝血系统失衡,进而再次导致炎症反应范围进一步扩散<sup>[14]</sup>。重症MPP患儿机体内,因炎症反应导致的高凝状态可形成微血管血栓,继而对其他系统造成损害<sup>[14]</sup>。D-D为纤维蛋白降解产物,其水平上升说明体内存在高凝状态和继发性的纤维蛋白溶解亢进。研究发现,D-D在炎症反应中具有一定作用,D-D水平上升与社区获得性肺炎、脓毒症等疾病具有相关性,且与患者病情严重程度呈正相关<sup>[15]</sup>。重症MPP患儿体内因病原体感染,肺部细胞发生炎症反应,引发了缺氧、缺血等症状,同时MP及其毒素与免疫障碍等一起发挥作用,使血管内皮细胞受损、胶原暴露,凝血系统引发失衡,发生高凝状态,进而形成微血栓,刺激机体补体、纤溶、激肽系统。本次研究结果显示,随着MPP患儿病情加重,D-D水平持续上升,与既往研究结果高度相似<sup>[15]</sup>。

CPIS评分是综合临床、影像学、微生物等对感染严重程度进行评估<sup>[15]</sup>。本研究结果发现,血清D-D、PCT、CRP水平均与CPIS评分呈正相关,提示D-D、PCT、CRP与MPP病情进展有一定联系,分析原因在于MPP患儿常伴有感染性休克,极易因毒素聚集而出现血流动力学改变、炎症反应,进而诱导D-D、PCT、CRP水平升高。进一步ROC曲线结果显示,D-D、PCT及CRP联合检测对MPP患儿预后的评估价值高于三指标单一检查,说明三者对MPP患儿预后具有一定价值,且联合检测评估价值更佳。

综上所述,血清D-D、PCT及CRP与MPP病情严重程度存在密切联系,可作为预后评估的重要指标,三者联合更有利于判断MPP患儿的病情严重程度及预后情况。

## 参考文献

- [1] 唐才环,薛芳,陈乙云,等.肺炎支原体肺炎患儿血清中lncRNA MALAT1和lncRNA GAS5表达与病情严重程度及预后的相关性分析[J].中国病原生物学杂志,2022,17(10):1199-1203.
- [2] 童仁香,陈倩,常甄填,等.阿奇霉素序贯治疗联合硫酸特布他林对肺炎支原体肺炎患儿肺功能和血清IL-6、CRP、PCT水平的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3160-3163.
- [3] 郑忠梅,龚春竹.支气管肺炎患儿血清PCT、病原体、心肌酶谱及cTn I联合检测的临床意义[J].贵州医科大学学报,2021,46(8):959-963.
- [4] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4):557-565.
- [5] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [6] 舒林华.小儿肺炎链球菌坏死性肺炎肺组织坏死机制及其治疗的探索与思考[J].山东医药,2011,51(48):5-6+24.
- [7] 李圣.难治性支原体肺炎患者血小板和D二聚体的应用价值[J].血栓与止血学,2021,27(1):79-80.
- [8] 欧灵.血清D-二聚体、表面活性蛋白D及半乳糖凝集素-3水平与支原体肺炎患儿病情及预后的关系[J].中国临床医生杂志,2021,49(5):592-595.
- [9] Kyriazopoulou E, Liaskou - Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(2):202-210.
- [10] 胡霖,付白娣.D-D PCIS评分与肺炎支原体肺炎患儿生化指标的相关性及其在病情评估中的价值[J].安徽医学,2022,43(12):1442-1445.
- [11] 陈媛媛.D-二聚体联合降钙素原C-反应蛋白对肺炎支原体肺炎急性期患儿病情和预后评估的临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(23):5440-5444.
- [12] 彭焦武.血清D-二聚体、NT-proBNP联合检测在小儿肺炎支原体感染心肌损害诊断中价值分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(6):1007-1011.
- [13] 周勇,徐建华.静脉血PCT、WBC及D-二聚体水平在肺炎合并脓毒症患儿病情诊断及预后评估的价值分析[J].中国实验诊断学,2021,25(11):1639-1643.
- [14] 张玉坤,黄春华,徐心坦,等.D-D、CRP、LDH在重症支原体肺炎患儿中的变化及对病情的诊断价值[J].临床误诊误治,2022,35(5):78-81.
- [15] 佟立新,孙同英,徐莎,等.血清SAA、HC-gp39及SF检测在小儿难治性肺炎支原体肺炎预后评估中的应用价值研究[J].解放军医药杂志,2021,33(9):69-73.

# 急性心肌梗死患者PCI术前FDP水平对术中慢/无复流的预测价值

杨帆\* 田富云 孙君 杨丽 张莉

**[摘要]** **目的** 研究急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)前纤维蛋白原降解产物(FDP)水平对术中慢/无复流的预测价值。**方法** 选择2021年1月至2022年10月在郑州市第七人民医院接受急诊PCI的AMI患者作为研究对象,根据术中是否发生慢/无复流分为慢/无复流组和对照组,术前检测生化指标、FDP、D-二聚体(D-D)、白介素-6(IL-6)、白介素-17(IL-17)。比较两组间各项指标的差异,采用logistic回归模型分析慢/无复流的影响因素,采用ROC曲线分析慢/无复流的预测指标。**结果** 慢/无复流组与对照组的各项生化指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );慢/无复流组的术前FDP、D-D、IL-6、IL-17均高于对照组,差异有统计学意义( $t=7.468, 6.070, 16.668, 8.182, P<0.05$ );慢/无复流组的术前FDP、D-D水平与IL-6、IL-17水平呈正相关( $P<0.05$ );FDP、D-D、IL-6、IL-17均是发生慢/无复流的影响因素( $P<0.05$ );FDP联合D-D对PCI术中慢/无复流具有良好的预测价值( $P<0.05$ )。**结论** 术前FDP升高与AMI患者急诊PCI术中发生慢/无复流相关,FDP联合D-D检测对慢/无复流具有预测价值。

**[关键词]** 急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;慢/无复流;纤维蛋白原降解产物;D-二聚体;预测

## Predictive value of preoperative FDP level on slow / no reflow during PCI of patients with acute myocardial infarction

YANG Fan\*, TIAN Fuyun, SUN Jun, YANG Li, ZHANG Li

(Department of laboratory medicine, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the predictive value of preoperative fibrinogen degradation product (FDP) on slow / no reflow during percutaneous coronary intervention (PCI) of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** AMI patients who received emergency PCI in Zhengzhou Seventh People's Hospital from January 2021 to October 2022 were divided into the slow / no reflow group and the control group according to intraoperative slow / no reflow. Preoperative biochemical parameters, FDP, D-dimer (D-D), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17) were detected, the differences of each indicator between the 2 groups were compared, the influencing factors of slow / no reflow were analyzed by the logistic regression model and the predictors of slow / no reflow were analyzed by the ROC curve. **Results** There was no significant difference in biochemical parameters between the slow / no reflow group and the control group ( $P>0.05$ ). Preoperative FDP, D-D, IL-6 and IL-17 in the slow / no reflow group were higher than those in the control group ( $t=7.468, 6.070, 16.668, 8.182, P<0.05$ ). Preoperative FDP and D-D levels positively correlated with IL-6 and IL-17 in the slow / no reflow group ( $P<0.05$ ). FDP, D-D, IL-6 and IL-17 were influencing factors of slow / no reflow ( $P<0.05$ ). FDP and D-D had good predictive value of slow / no reflow during PCI ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The increased preoperative FDP is associated with slow / no reflow during emergency PCI of AMI patients, and FDP combined with D-D test has predictive value for slow / no reflow.

**[KEY WORDS]** Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Slow / no reflow; Fibrinogen degradation products; D-dimer; Prediction

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210743)

作者单位:郑州市第七人民医院检验科,河南,郑州450000

\*通信作者:杨帆, E-mail: YangF2LHX@163.com

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是临床常见的心血管急危重症, 急诊经皮冠状动脉介入术 (Percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗 AMI 的有效手段, 能够再通冠脉、恢复心肌血供。然而, 部分 AMI 患者在 PCI 后责任血管获得再通、但远端心肌仍无法获得有效的血流灌注, 称之为慢/无复流现象<sup>[1-2]</sup>。AMI 患者 PCI 后发生慢/无复流显著增加远期不良心血管事件的发生风险, 因此早期预测 AMI 患者 PCI 后慢/无复流对指导治疗具有重要意义。慢/无复流的病理生理机制复杂, 其中高血栓负荷是与之相关的独立危险因素<sup>[3]</sup>。纤维蛋白原降解产物 (Fibrinogen degradation product, FDP) 与 D-二聚体 (D-dimer, D-D) 是反映凝血功能及纤溶活性的指标, 两项指标升高提示高血栓负荷状态。已有研究证实 D-D 升高与 AMI 患者 PCI 后慢/无复流相关, 但用于预测慢/无复流的效能较低<sup>[4]</sup>; 而 FDP 与慢/无复流的关系尚缺乏证据。因此, 本研究将分析术前 FDP 检测对 AMI 患者 PCI 术中慢/无复流的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 1 月至 2022 年 10 月在郑州市第七人民医院接受急诊 PCI 的 AMI 患者作为研究对象, 纳入标准: ①符合指南中 AMI 的诊断标准<sup>[5]</sup>; ②符合急诊 PCI 的手术指征<sup>[5]</sup>; ③PCI 术中评价 TIMI 并判断是否发生慢/无复流; ④术前实验室检测指标完整。排除标准: ①PCI 后伴有夹层、血栓栓塞、残余狭窄; ②既往有 PCI 史、冠状动脉搭桥手术史、溶栓史; ③合并心肌病、心脏瓣膜病等心脏疾病; ④合并恶性肿瘤、急慢性感染、自身免疫性疾病。共纳入 156 例患者, 根据是否发生 PCI 术中慢/无复流, 将入组的 AMI 患者分为慢/无复流组和对照组。慢/无复流 PCI 术中发生慢/无复流, 共 33 例, 包括男性 18 例、女性 15 例, 年龄 (63.32±10.32) 岁, 吸烟史 12 例, 高血压史 17 例, 糖尿病史

14 例; 对照组 PCI 术中未发生慢/无复流, 共 123 例, 包括男性 68 例、女性 55 例, 年龄 (61.89±9.71) 岁, 吸烟史 52 例, 高血压史 71 例, 糖尿病史 62 例。两组间一般资料的比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究取得郑州市第七人民医院委员会批准, 与入组患者或家属签署知情同意书。

### 1.2 心肌梗塞溶栓治疗 (thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) 血流分级及慢/无复流的标准<sup>[5]</sup>

根据冠状动脉造影的血流状况进行 TIMI 分级<sup>[5]</sup>, 责任血管远端无前向血流为 TIMI 0 级, 造影剂部分通过责任血管、但远端不能充盈为 TIMI 1 级, 造影剂能充盈责任血管远端、但充盈及清除速度延缓为 TIMI 2 级, 造影剂完全充盈责任血管远端、充盈及清除速度正常为 TIMI 3 级。慢/无复流的标准为在冠状动脉无机械性梗阻的前提下, TIMI 0~2 级。

### 1.3 研究方法

入院后、急诊 PCI 前抽血外周静脉血, 采用全自动生化分析仪检测总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglycerides, TG)、白蛋白 (Albumin, Alb)、肌酐 (Creatinine, Cr)、心肌肌钙蛋白 I (Cardiac troponin I, cTnI)、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP), 采用全自动凝血仪检测 D-D、FDP, 采用酶联免疫吸附试剂盒检测白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-17 (interleukin-17, IL-17)。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理。计数资料用  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验; 计量资料以 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 组间用  $t$  检验。相关性分析采用 Pearson 检验, 影响因素采用 logistic 多因素回归分析, 预测价值采用 ROC 曲线分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 慢/无复流组与对照组生化指标的比较

慢/无复流组与对照组的各项生化指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 慢/无复流组与对照组生化指标的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of biochemical indicators between the slow/no reflow group and the control group ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Alb (mg/L)	Cr ( $\mu$ mol/L)	cTnI (ng/L)	BNP (U/L)
慢/无复流组	33	5.18±0.84	1.89±0.56	49.13±10.32	83.18±15.68	21.86±8.49	193.52±51.32
对照组	123	5.05±0.91	1.81±0.34	52.72±9.58	79.42±12.44	19.45±7.23	186.58±32.45
<i>t</i> 值		0.740	1.031	1.880	1.455	1.637	0.952
<i>P</i> 值		0.460	0.304	0.062	0.148	0.104	0.342

### 2.2 慢/无复流组与对照组 FDP 及 D-D 水平的比较

慢/无复流组的 FDP、D-D 水平均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 慢/无复流组与对照组 FDP 及 D-D 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FDP( $\mu\text{g/L}$ )	D-D(mg/L)
慢/无复流组	33	3.17 $\pm$ 0.70	0.74 $\pm$ 0.29
对照组	123	2.41 $\pm$ 0.46	0.45 $\pm$ 0.23
t 值		7.468	6.070
P 值		<0.05	<0.05

### 2.3 慢/无复流组与对照组炎症因子水平的比较

慢/无复流组的血清 IL-6、IL-17 水平均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 慢/无复流组与对照组 IL-6、IL-17 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6 (ng/mL)	IL-17 (pg/mL)
慢/无复流组	33	6.59 $\pm$ 0.94	32.38 $\pm$ 8.78
对照组	123	4.42 $\pm$ 0.57	22.63 $\pm$ 5.14
t 值		16.668	8.182
P 值		<0.05	<0.05

### 2.4 慢/无复流组 FDP、D-D 水平与炎症因子水平的相关性

慢/无复流组的 FDP、D-D 水平与 IL-6、IL-17 水平具有正相关关系( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 慢/无复流组 FDP、D-D 水平与炎症因子水平的相关性

指标	FDP		D-D	
	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6	0.471	<0.05	0.419	<0.05
IL-17	0.384	<0.05	0.375	<0.05

### 2.5 慢/无复流影响因素的 logistic 回归分析

将 FDP、D-D、IL-6、IL-17 作为自变量纳入 logistic 回归模型进行分析, 以是否发生慢/无复流作为因变量, 分析结果显示: FDP、D-D、IL-6、IL-17 均是发生慢/无复流的影响因素。见表 5。

### 2.6 FDP 与 D-D 联合预测慢/无复流的 ROC 曲线分析

FDP 与 D-D 单独及联合预测慢/无复流的 ROC 曲线见表 6、图 1。

表 5 慢/无复流影响因素的 logistic 回归分析

Table 5 logistic regression analysis of influence factors of slow/no reflow

指标	$\beta$ 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
FDP	2.131	0.480	19.674	8.422	3.28~21.595	<0.05
D-D	3.365	0.990	11.546	28.935	4.15~201.542	<0.05
IL-6	1.039	0.514	13.751	10.292	3.752~34.582	<0.05
IL-17	0.314	0.624	12.145	9.945	3.932~71.932	<0.05

表 6 FDP 与 D-D 单独及联合预测慢/无复流的 ROC 曲线分析

Table 6 ROC curve analysis of FDP and D-D in predicting slow/no reflow separately and jointly

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
FDP	0.824	0.726~0.922	2.935	82.11	78.79	<0.05
D-D	0.790	0.709~0.871	0.598	78.05	69.70	<0.05
FDP+D-D	0.884	0.821~0.946		86.18	81.82	<0.05

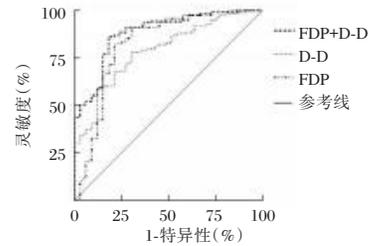


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

慢/无复流是 PCI 术中常见的并发症之一, 具体是指通过介入治疗解除冠脉内机械性阻塞且冠脉造影显示血管再通、但心肌再灌注不足的现象<sup>[6-7]</sup>。AMI 患者 PCI 术中慢/无复流与术后不良心血管事件的发生相关, 因此在 PCI 术前准确预测慢/无复流并尽早进行处理对降低术中慢/无复流发生率、术后不良心血管事件发生率及改善预后具有重要意义。

慢/无复流的发生机制复杂, 其中内皮细胞的缺血再灌注是目前受到一致认可的慢/无复流的病理生理基础。PCI 术中心肌组织获得血流再灌注会使血管内皮经历缺血再灌注, 微血管内皮细胞发生损伤后造成微血栓形成, 进而影响心肌血流灌注的恢复<sup>[8-9]</sup>。微血栓形成过程中存在高凝和高血栓符合的状态, D-D 在该过程中大量产生; 同时纤溶系统继发激活, 纤维蛋白溶解并产生 FDP。已有研究报道 PCI 术前 D-D 水平升高与 PCI 术中慢/无复流的发生相关, 但单用 D-D 预测慢/无复流的效能较低<sup>[4, 10]</sup>; 本研究的结果与既往其他学者的

研究结果一致,即发生慢/无复流的AMI患者PCI术前D-D水平较高。除D-D外,本研究还对FDP展开分析,与未发生慢/无复流的AMI患者,发生慢/无复流的AMI患者PCI术前FDP水平较高。以上结果表明PCI术中慢/无复流患者存在PCI术前D-D及FDP水平升高,进而提示PCI术前高凝及继发纤溶状态与PCI术中慢/无复流有关。

微血管内皮损伤是导致高凝及继发纤溶的直接因素,而导致微血管内皮损伤的生物学因素十分复杂,其中炎症反应的激活既能直接刺激内皮细胞发生损伤、又能参与凝血途径的激活,可能在心肌再灌注不足、发生慢/无复流中起到关键作用<sup>[11-12]</sup>。IL-6、IL-17是重要的促炎细胞因子,在炎症反应级联放大激活中起促进作用<sup>[13-14]</sup>。本研究及既往其他学者的研究结果均显示术前血清IL-6、IL-17增多与PCI术中慢/无复流有关<sup>[15-16]</sup>。进一步分析慢/无复流发生过程中炎症反应与高凝及继发纤溶的关系,经相关性分析,发生慢/无复流患者的术前D-D、FDP水平与IL-6、IL-17水平呈正相关。以上结果初步揭示了慢/无复流发生过程中出现高凝及继发纤溶的可能机制、即炎症反应的激活。

最后,本研究通过多因素分析及ROC曲线分析的方式对慢/无复流的影响因素及预测进行了探索。在logistic多因素分析中:术前D-D、FDP、IL-6、IL-17均是PCI术中慢/无复流的影响因素;在此基础上的ROC曲线分析显示:D-D及FDP单独及联合均对PCI术中慢/无复流具有预测价值,并且两项指标联合预测的效能理想,灵敏度和特异性分别达到86.18%和81.82%。

综上所述,术前FDP升高与AMI患者急诊PCI术中发生慢/无复流相关,FDP联合D-D检测是预测PCI术中慢/无复流的理想指标。

## 参考文献

- [1] Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, et al. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8):2233.
- [2] Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon [J]. *Int J Angiol*, 2021, 30(1):15-21.
- [3] Birdal O, Topçu S, Tanboğa H, et al. The Relationship Between Clinical Outcomes and Calculated Thrombus Burden Before and After Initial Flow in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Eurasian J Med*, 2022, 54(2): 145-149.
- [4] 张卫君, 胡铂. 血浆D-二聚体水平对急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术中无复流的预测价值 [J]. *上海医学*, 2019, 42(2): 65-69.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5): 380-393.
- [6] Dall'Ara G, Testa L, Tumsitz C, et al. No-Reflow Complicating Chronic Total Occlusion Coronary Revascularization [J]. *J Invasive Cardiol*, 2020, 32(2): 58-63.
- [7] Buono A, Gori T. No-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Relieve pressure from the procedure and focus attention to the patient [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 30(24): 100417.
- [8] Elbendary W, Saleh A, Sabet S, et al. Correlation between endothelial dysfunction and occurrence of no-reflow in patients undergoing post-thrombolysis early invasive percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction [J]. *Egypt Heart J*, 2022, 74(1): 70-70.
- [9] Chen Y, Liu C, Zhou P, et al. Coronary Endothelium No-Reflow Injury Is Associated with ROS-Modified Mitochondrial Fission through the JNK-Drp1 Signaling Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 30(2021): 6699516.
- [10] Diao Y, Yin M, Zhang B, et al. Predictive value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) combined with D-dimer for no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome after emergency of percutaneous coronary intervention [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8614-8621.
- [11] 刘芳, 王丽萍, 谢同杰, 等. AMI患者术中无复流与冠状动脉病变情况和内皮炎症相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(10): 1219-1221+1225.
- [12] Crea Filippo. Inflammation, targeted proteomics, and microvascular dysfunction: the new frontiers of ischaemic heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(16): 1517-1520.
- [13] Lino DOC, Freitas IA, Meneses GC, et al. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(12): e8658.
- [14] Lima BB, Hammadah M, Wilmot K, et al. Posttraumatic stress disorder is associated with enhanced interleukin-6 response to mental stress in subjects with a recent myocardial infarction [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75:26-33.
- [15] 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.
- [16] 林灵丹, 许士达, 邢海燕, 等. 白细胞介素-17预测ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后慢血流或无复流的价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(11): 93-95+100.

# 血清 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 与 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的关系

杜雪冰<sup>1\*</sup> 钱芳<sup>2</sup> 王毅娟<sup>2</sup> 魏静<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 分析血清白介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与B族链球菌(GBS)感染孕妇不良妊娠结局的关系。**方法** 选取2020年5月至2022年3月于首都医科大学附属北京天坛医院进行产检以及生产的125例GBS感染孕妇为研究对象(GBS组),另选取同期收治的健康产妇100名为对照组。对比GBS组、对照组血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平;比较两组妊娠结局;分析影响GBS感染孕妇不良妊娠结局的单因素;采用多元Logistic回归分析影响GBS感染孕妇不良妊娠结局的危险因素。**结果** 对照组IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平均低于GBS组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );对照组早产、胎膜早破、胎儿窘迫、新生儿GBS感染以及新生儿病理性黄疸的发生率均低于GBS组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经检查、追踪发现,GBS组有37例产妇有不良妊娠结局,88例产妇为正常妊娠结局;不良妊娠结局组与正常妊娠结局组孕周、是否为初产妇等指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组年龄、GBS感染分级、血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经多元Logistic回归分析显示:年龄 $\geq 35$ 岁、GBS感染分级为GBS带菌或GBS性绒毛膜羊膜炎、IL-6 $>0.463$  ng/L、PCT $\geq 0.5$  ng/mL、TNF- $\alpha \geq 30$  fmol/mL均是影响GBS感染孕妇不良妊娠结局的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平在GBS感染产妇不良妊娠结局患者中呈升高状态,三指标可作为监测、预防GBS感染产妇不良妊娠结局的重要指标。

**[关键词]** IL-6; PCT; TNF- $\alpha$ ; GBS感染; 孕妇; 不良妊娠结局

## Relationship between serum IL-6, PCT, TNF- $\alpha$ and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GBS infection

DU Xuebing<sup>1\*</sup>, QIAN Fang<sup>2</sup>, WANG Yijuan<sup>2</sup>, WEI Jing<sup>3</sup>

(1. Department of Medical Record, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100160; 2. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100160; 3. Department of Obstetrics, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100160)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between serum interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and adverse pregnancy outcomes in pregnant women infected with Group B streptococcus (GBS). **Methods** 125 GBS infection-positive women who underwent Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University and gave birth in this court from May 2020 to March 2022 were selected as the research subjects (GBS group), another 100 healthy pregnant women admitted during the same period were selected as the control group. The serum IL-6, PCT, and TNF- $\alpha$  levels between the GBS group and the control group were compared. The pregnancy outcomes between the two groups were compared. The single factors that affected adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GBS infection were analyzed.

基金项目:北京市科技计划项目(Z202300002010015)

作者单位:1.首都医科大学附属北京天坛医院病案科,北京 100160

2.首都医科大学附属北京天坛医院检验科,北京 100160

3.首都医科大学附属北京天坛医院产科,北京 100160

\*通信作者:杜雪冰, E-mail: mashu18881@163.com

The multiple logistic regression was used to analyze the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GBS infection factor. **Results** The levels of IL-6, PCT, and TNF- $\alpha$  in the control group were lower than those in the GBS group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of premature birth, premature rupture of membranes, fetal distress, neonatal GBS infection and neonatal pathological jaundice in the control group were lower than those in the GBS group ( $P < 0.05$ ). After inspection and follow-up, it was found that 37 women in the GBS group had adverse pregnancy outcomes and 88 women had normal pregnancy outcomes; there was no statistically significant difference in the adverse pregnancy outcome group and the normal pregnancy outcome group in terms of gestational age, whether they were primipara, etc. ( $P > 0.05$ ). Comparing the age, GBS infection grade, serum IL-6, PCT, and TNF- $\alpha$  levels between the two groups showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis showed that: age  $\geq 35$  years old, the classification of GBS infection as GBS carrier or GBS chorioamnionitis, IL-6  $> 0.463$  ng/L, PCT  $\geq 0.5$  ng/mL, and TNF- $\alpha \geq 30$  fmol/mL were risk factors for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GBS infection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum IL-6, PCT, and TNF- $\alpha$  levels are elevated in patients with adverse pregnancy outcomes in GBS-infected mothers. The three indicators can be used as important indicators for monitoring and preventing adverse pregnancy outcomes in GBS-infected mothers.

[KEY WORDS] IL-6; PCT; TNF- $\alpha$ ; GBS infection; Pregnant women; Adverse pregnancy outcomes

B族链球菌(Group B Streptococcus, GBS)感染是产妇在妊娠晚期常发生的疾病, GBS感染可造成早产以及产褥感染等诸多不良妊娠结局发生<sup>[1]</sup>。有研究报道<sup>[2]</sup>, 在妊娠期晚期被 GBS 感染后, 母婴传播的发生概率约在 30%左右, 这提示新生儿有一定概率会发生不良结局。女性在进入妊娠期时, 体内白细胞数量会呈升高状态, 当机体遭受感染时, 白细胞无法准确辨别微生物感染, 这导致在妊娠期机体的白细胞计数无法反映感染状态; 且产妇在分娩时, 机体微环境会发生变化, 从而刺激母体产生并分泌大量促炎性细胞因子, 进而使感染事件的发生率提高<sup>[3]</sup>。血清白介素-6 (Interleukin, IL-6)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 与炎症反应关系密切, 是临床诊断、治疗以及判断预后的重要指标。有研究指出, IL-6 跟 TNF- $\alpha$  对妊娠晚期 GBS 感染产妇不良妊娠结局具有一定的预测作用<sup>[4]</sup>。本文旨在分析 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$  与 GBS 感染产妇不良妊娠结局的关系。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 5 月至 2022 年 3 月于首都医科大学附属北京天坛医院进行产检以及生产的 125 例 GBS 感染产妇为研究对象 (GBS 组)。其中年龄 21~38 岁, 平均年龄 (27.84 $\pm$ 3.62) 岁; 初产妇 75 例, 经产妇 50 例; 孕周 34~40 周, 平均 (36.53 $\pm$ 1.04) 周; GBS 感染程度<sup>[5]</sup>: GBS 带菌 31 例, GBS 亚临床感

染 78 例, GBS 性绒毛膜羊膜炎 16 例。另选取同期收治的健康产妇 100 名为对照组, 其中年龄 20~35 岁, 平均年龄 (27.51 $\pm$ 3.44) 岁; 初产妇 61 例, 经产妇 39 例; 孕周 35~40 周, 平均 (36.75 $\pm$ 0.83) 周。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准同意。患者及家属签署知情同意书。

纳入标准: ① GBS 组产妇符合 GBS 感染的诊断标准<sup>[6]</sup>; ② 均为单胎妊娠; ③ 临床资料完善者; ④ 均是自然受孕。排除标准: ① 患有恶性肿瘤者; ② 合并患有妊娠期糖尿病、高血压以及局部或全身感染等疾病; ③ 重要器官功能障碍者; ④ 胎位异常; ⑤ 贫血情况严重; ⑥ 具有精神、意识、语言障碍者; ⑦ 近期有使用过抗生素。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 GBS 检测

消毒外阴, 使用无菌拭子在孕妇阴道的 1/3 处旋转蘸取阴道分泌物, 后用干净的无菌拭子在孕妇肛周旋转一周, 将拭子放入 GBS 增菌肉汤中, 当达到最佳敏感性时, 将拭子头以上 5 cm 处剪下拭子头置于 GBS 增菌肉汤管中 (每管含增菌液 9 mL), 密闭, 置 37 $^{\circ}$ C 恒温孵育箱中过夜孵育。采用 PCR 法进行检测, 仪器为美国 ABI7500 RESL-TIME PCR 分析仪 (试剂由福建生物科学有限公司提供)。

#### 1.2.2 血清 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 检测

在 GBS 组治疗前、对照组孕检时, 抽取产妇空腹静脉血 5 mL, 使用血型血清学离心机 HT12MM, 以 3 000 r/min 的转速、离心半径为 5 cm

离心 10 min, 将血清分离。采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-6(试剂由长沙协大生物科技有限公司提供)、PCT(试剂由上海艾德瑞生物科技有限公司提供)、TNF- $\alpha$ (试剂由安徽同科生物科技有限公司提供)。

### 1.2.3 不良妊娠结局<sup>[7]</sup>评定

对两组产妇的妊娠结局进行追踪 1 个月, 若产妇出现羊水污染、早产、胎膜早破、产后出血、胎儿窘迫以及新生儿窒息、GBS 感染与病理性黄疸等不良事件为不良妊娠结局, 反之则为正常妊娠结果。新生儿 GBS 感染检测: 当新生儿出生后立刻消毒脐带, 将其咽拭子、肛拭子采取细菌培养, 以确定 GBS 的感染情况。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 计数资料通过  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 采用多元 Logistic 回归分析影响 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的独立危险因素; 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平比较

对照组 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$  水平均低于 GBS 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$  水平对比  $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of the serum levels of IL-6, PCT and TNF- $\alpha$  between the two groups  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	IL-6 (ng/L)	PCT (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (fmol/mL)
对照组	100	0.42 $\pm$ 0.04	0.39 $\pm$ 0.08	26.49 $\pm$ 5.28
GBS 组	125	0.65 $\pm$ 0.21	4.37 $\pm$ 1.12	43.69 $\pm$ 6.22
$\chi^2$ 值		10.792	35.447	22.022
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组妊娠结局比较

不良妊娠结局会发生重合。两组羊水污染、产后出血以及新生儿窒息的发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 对照组早产、胎膜早破、胎儿窘迫、新生儿 GBS 感染以及新生儿病理性黄疸的发生率均低于 GBS 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组妊娠结局对比  $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of pregnancy outcomes between the two groups  $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	羊水污染	早产	胎膜早破	产后出血	胎儿窘迫	新生儿窒息	新生儿 GBS 感染	新生儿病理性黄疸
对照组	100	7(7.00)	6(6.00)	7(7.00)	4(4.00)	5(5.00)	2(2.00)	4(4.00)	4(4.00)
GBS 组	125	11(8.80)	21(16.80)	23(18.40)	8(6.40)	17(13.60)	5(4.00)	35(28.00)	14(11.20)
<i>t</i> 值		0.245	6.126	6.248	0.633	4.657	0.737	27.332	3.913
<i>P</i> 值		0.621	0.013	0.012	0.426	0.031	0.390	<0.001	0.047

### 2.3 影响 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的单因素分析

经检查、追踪发现, GBS 组有 37 例产妇有不良妊娠结局, 88 例产妇为正常妊娠结局。两组孕周、是否为初产妇等指标比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组年龄、GBS 感染分级、血清 IL-6、PCT、TNF- $\alpha$  水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的单因素分析  $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 3 Analysis of single factor factors affecting adverse pregnancy outcomes in pregnant women infected with GBS  $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

项目	不良妊娠结局组 ( <i>n</i> =37)	正常妊娠结局组 ( <i>n</i> =88)	$\chi^2$ <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄			9.044	0.002
≥35 岁	19(51.35)	21(23.86)		
<35 岁	18(48.65)	67(76.14)		
孕周	36.47 $\pm$ 0.94	36.72 $\pm$ 1.27	1.078	0.283
初产妇			0.586	0.443
是	29(78.38)	74(84.09)		
否	8(21.62)	14(15.91)		
GBS 感染分级			8.327	0.015
GBS 带菌	5(12.51)	31(35.23)		
GBS 亚临床感染	25(67.57)	51(57.95)		
GBS 性绒毛膜羊膜炎	7(18.92)	6(6.82)		
IL-6 (ng/L)	0.91 $\pm$ 0.26	0.55 $\pm$ 0.15	9.274	<0.001
PCT (ng/mL)	4.82 $\pm$ 1.28	4.18 $\pm$ 1.03	2.945	0.004
TNF- $\alpha$ (fmol/mL)	47.81 $\pm$ 6.34	41.96 $\pm$ 5.72	5.053	<0.001

### 2.4 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的多因素分析

经多元 Logistic 回归分析显示: 年龄  $\geq 35$  岁、GBS 感染分级为 GBS 带菌或 GBS 性绒毛膜羊膜炎、IL-6  $> 0.463$  ng/L、PCT  $\geq 0.5$  ng/mL、TNF- $\alpha$   $\geq 30$  fmol/mL 均是影响 GBS 感染孕妇不良妊娠结局的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

GBS 是孕晚期产妇产子内易感染的一种致病菌, 可造成胎膜早破等发生。保持胎膜完整性可使羊膜腔免受细菌、病毒侵袭感染, 而 GBS 感染可

表4 影响GBS感染孕妇不良妊娠结局的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of adverse pregnancy outcomes in pregnant women infected with GBS

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0=<35岁; 1= $\geq$ 35岁	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
GBS感染分级	0=GBS亚临床感染; 1=GBS带菌或GBS性绒毛膜羊膜炎	3.165	1.153	6.725	12.815(9.608~17.165)	0.012
IL-6	0=0.373~0.463 ng/L; 1= $>$ 0.463 ng/L	2.986	1.087	5.646	9.167(6.875~12.2847)	0.022
PCT	0= $<$ 0.5 ng/mL; 1= $\geq$ 0.5 ng/mL	0.657	0.264	6.193	1.929(1.150~3.237)	0.013
TNF- $\alpha$	0= $<$ 30 fmol/mL; 1= $\geq$ 30 fmol/mL	0.674	0.265	0.975	2.016(1.152~3.487)	0.033

发生于胎膜早破前的任何时间段,是胎膜早破的诱因之一。胎膜早破可使GBS通过生殖道上行感染,不利于母婴结局。当前,临床一般会在妊娠35~37周时对产妇进行GBS感染筛查,对于筛查结果为阳性的孕妇则需遵医嘱应用抗生素进行治疗,以达到降低不良妊娠结局发生风险的目的<sup>[8]</sup>。国内对孕晚期GBS感染与妊娠不良结局的相关研究起步较晚,虽已有此类报告,但检测方法、诊断标准及结果尚不统一,因此,进一步深入研究以准确评估GBS感染对妊娠结局的影响十分必要<sup>[9]</sup>。

研究显示,孕晚期血清炎性因子水平可预测不良妊娠结局,GBS感染孕妇的血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 等炎性因子水平异常升高<sup>[10]</sup>。本次研究显示,对照组IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平均低于GBS组,提示IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 与GBS感染有关。原因在于:IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT是临床常见的促炎因子,孕晚期发生GBS感染时,在炎症刺激下生成IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子,而各细胞因子间相互作用形成复杂性生物网络,随着GBS繁殖、侵袭及深入扩散诱发机体炎症连锁效应,从而表现为IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 表达呈持续升高趋势。在正常妊娠状态下孕妇血清中IL-6的水平很低,GBS感染可刺激胎盘滋养层、子宫蜕膜细胞大量合成IL-6,并释放至羊水及母血中,引起血清IL-6水平升高<sup>[11]</sup>。黄素静等<sup>[12]</sup>也指出,在阴道分泌物中IL-6水平的升高与宫内生长迟缓、流产、早产及胎膜早破等不良妊娠结局的发生相关。TNF- $\alpha$ 是一种小分子蛋白炎性因子,正常状态下其表达水平较低,在GBS释放内毒素的刺激下,TNF- $\alpha$ 表达水平逐渐升高<sup>[13]</sup>。PCT是一种降钙素前体物质,当机体受到感染或来自外界的侵犯时,血清中的PCT浓度会异常升高。因此,PCT被广泛应用于检测及诊断细菌感染等疾病,其具有极高的特异性。有研究显示<sup>[14]</sup>,宫内感染时,外周血PCT水平升高可反映宫内炎症活动,且相较于白细胞、C-反应蛋白等炎性因子,其升高更为显著,与感染、损伤严重

程度呈正相关。杨萱等<sup>[15]</sup>研究显示,孕晚期GBS筛查阳性者分娩前血清PCT水平明显高于筛查阴性者,PCT水平且对不良妊娠结局具有一定的预测作用。本文回归分析结果显示,血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT水平升高是GBS感染产妇不良妊娠结局的独立危险因素。提示对GBS感染孕晚期产妇进行IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT检测有助于预测不良妊娠结局。分析原因在于:孕晚期GBS感染可造成IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT水平升高,这三种因子可协同调节辅助性T细胞17的增殖,从而加重炎症反应,促进蜕膜间质死亡,而即将死亡的蜕膜间质细胞会自发形成诸多生物因子,如细胞质、细胞核等,诸多变化更易引起炎症反应加重,蜕膜间质细胞死亡与炎性因子水平升高形成恶性循环,共同影响母婴健康。

综上所述,血清IL-6、PCT、TNF- $\alpha$ 水平在GBS感染产妇不良妊娠结局患者中呈升高状态,三指标可作为监测、预防GBS感染产妇不良妊娠结局的重要指标。

#### 参考文献

- [1] 李香钟,秦凤.胎膜早破孕妇HCMV、GBS、HPV、MG、UU、CT感染对妊娠结局的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1109-1112,1116.
- [2] 旷凌寒,母丽媛,苏敏,等.孕晚期妇女产道定植性B群链球菌的耐药性及耐药机制研究[J].四川大学学报(医学版),2015,46(5):692-696.
- [3] 徐军娟,倪娟,徐丽燕.孕晚期GBS感染不良妊娠结局影响因素及IL-8水平[J].中华医院感染学杂志,2021,31(2):272-276.
- [4] 张银鑫,陆晓媛,孙璐.IL-6和TNF- $\alpha$ 对孕晚期GBS感染不良妊娠结局的预测[J].中国妇幼保健研究,2021,32(11):1583-1588.
- [5] 董卫国,王文工,卫明.妊娠晚期孕妇GBS感染与凝血功能、阴道清洁度及母婴结局[J].中国计划生育学杂志,2022,30(1):185-188,192.
- [6] 高坎坎,曾兰兰,邓秋连,等.欧美国家围生期B族链球菌感染预防指南筛查策略与方法的解读[J].中华检验医学杂志,2018,41(11):817-820.

(下转第31页)

# VSD 治疗对胫骨骨折术后继发骨感染患者手术指标、炎症因子及功能恢复的影响

鹿青<sup>1</sup> 潘振华<sup>1</sup> 刘莉<sup>1</sup> 寇玉婷<sup>1</sup> 聂晓腾<sup>1</sup> 李玉佳<sup>2</sup> 邢文钊<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨负压封闭引流技术(VSD)治疗对胫骨骨折术后继发骨感染患者手术指标、炎症因子、功能恢复的影响。**方法** 选取2020年12月至2022年6月河北医科大学第三医院收治的87例胫骨骨折内固定术后继发骨感染患者,均为胫骨干骨折;其中原开放骨折55例,一期均缝合伤口;32例在外伤发生时一期清创后行内固定手术;对患者采用手术清创、去除内固定物,行外固定架固定,经清创后局部均存在创面不能完全闭合,合并骨外露,随机选用VSD覆盖治疗(研究组,  $n=46$ )或骨水泥覆盖治疗(对照组,  $n=41$ ),分析患者病原菌构成分布、比较两组手术指标、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)水平]、功能恢复情况[膝关节、踝关节功能以及肢体功能恢复情况]以及并发症情况。**结果** 87例患者共87株病原菌,其中革兰阳性菌43株(49.42%),革兰阴性菌32株(36.78%),真菌12株(13.80%)。研究组换药次数少于对照组,控制感染时间、创面无菌时长、住院时间、行皮瓣转移手术时间均短于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平均下降,其中研究组变化最为显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组HSS、Baird-Jackson评分均上升,其中研究组变化最为显著,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组优良率为(95.65%)高于对照组优良率(80.49%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 在创面不能闭合情况下,VSD治疗胫骨骨折内固定术后继发骨感染患者,可改善患者手术指标、炎症因子水平,促进患者肢体功能恢复,值得临床应用。

**[关键词]** VSD; 胫骨骨折继发骨感染; 病原菌分布; 炎症因子

## Effect of VSD treatment on surgical indicators, inflammatory factors and functional recovery in patients with secondary bone infection after tibial fracture surgery

LU Qing<sup>1</sup>, PAN Zhenhua<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, KOU Yuting<sup>1</sup>, NIE Xiaoteng<sup>1</sup>, LI Yujia<sup>2</sup>, XING Wenzhao<sup>1\*</sup>

(1. Department of Orthopedics and Traumatology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051; 2. Sports Medicine Preparatory Office of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of vacuum sealing drainage (VSD) treatment on surgical indicators, inflammatory factors, and functional recovery in patients with chronic osteomyelitis secondary to open tibial fractures. **Methods** 87 patients with secondary bone infection after internal fixation of tibial fracture treated in the Third Hospital of Hebei Medical University from December 2020 to June 2022 were selected, all of whom were tibial shaft fractures. 55 cases of primary open fracture were sutured in the first stage; 32 cases underwent internal fixation after primary debridement at the time of trauma; the patients were treated with surgical debridement, removal of internal fixation, and fixation with external fixation frame. After debridement, local wounds could not be completely closed, complicated with exposed bone, and VSD covering treatment (study group,  $n=46$ ) or bone cement covering treatment (control group,  $n=41$ ) were randomly selected, the distribution of pathogenic bacteria, surgical indicators, inflammatory factors [tumor ne-

基金项目:河北省医学科学研究计划项目(20201033)

作者单位:1. 河北医科大学第三医院骨伤科,河北,石家庄 050051

2. 河北医科大学运动医学筹备办公室,河北,石家庄 050051

\*通信作者:邢文钊, E-mail: huazer11@163.com

crosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) levels], functional recovery [knee, ankle and limb function recovery] and complications were summarized. **Results** There were 87 pathogenic bacteria in 87 patients, including 43 Gram-positive bacteria (49.42%), 32 Gram-negative bacteria (36.78%), and 12 fungi (13.80%). The number of dressing changes in the study group was less than that in the control group, and the infection control time, wound sterility time, hospitalization time, and skin flap transfer operation time in the study group were shorter than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP in the two groups decreased, among which the change in the study group was the most significant, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the HSS and Baird-Jackson scores of the two groups increased, among which the change in the study group was the most significant, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The excellent and good rate of the study group (95.65%) was higher than the excellent and good rate of the control group (80.49%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Under the condition that the wound cannot be closed, VSD in the treatment of patients with secondary bone infection after internal fixation of tibial fracture can improve the level of surgical indicators, inflammatory factors levels in patients, and promote the recovery of patients' limb function, which is worthy of clinical promotion and application.

**[KEY WORDS]** VSD; Bone infection secondary to tibial fracture; Distribution of pathogenic bacteria; Inflammatory factors

胫骨骨折是常见的骨科疾病,多发生在胫骨中段、中下段,因胫骨软组织包裹较少,在暴力创伤发生时,极易导致骨折,骨折端可能会穿破皮肤和软组织,或者造成皮肤软组织的部分损伤或缺失,形成开放性骨折。胫骨骨折的治疗周期较长,感染风险较高。在治疗方法上,一期考虑感染风险控制后,通常会进行内固定手术治疗。然而,术后可能会因全身因素或局部因素导致局部感染,形成难治性骨感染<sup>[1]</sup>。骨感染主要由金黄色葡萄球菌等细菌感染骨髓、骨膜等骨组织引发局部炎症,临床症状多表现为伤口流脓、局部红肿和骨坏死<sup>[2]</sup>。当骨折患者继发骨感染时,不仅会影响创面愈合,还会导致患者机体功能障碍而出现残疾,增加临床治疗难度。如果临床未采取及时有效的治疗,严重时可能出现局部组织恶变,严重影响患者的生活质量及身心健康<sup>[3]</sup>。临床对于骨感染主要以手术治疗为主,但术后部分患者仍不能完全痊愈,并发症发生风险较高,甚至复发。研究认为负压封闭引流技术(vacuum sealing drainage, VSD)作为复杂创面的有效治疗方法,其疗效远优于传统手术治疗<sup>[4]</sup>。对此,本研究将探讨VSD治疗对胫骨骨折术后继发骨感染患者手术指标、炎性因子、功能恢复的影响,现将研究结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年12月至2022年6月河北医科大

学第三医院收治的87例胫骨骨折内固定术后继发骨感染患者,均为胫骨干骨折;其中原开放骨折55例,一期均缝合伤口;32例在外伤发生时一期清创后行内固定手术;对患者采用手术清创、去除内固定物,行外固定架固定,经清创后局部均存在创面不能完全闭合,合并骨外露,随机选用VSD覆盖治疗(研究组,  $n=46$ )或骨水泥覆盖治疗(对照组,  $n=41$ ),总结分析其各项指标情况。其中研究组男25例,女21例;平均年龄( $35.28\pm 3.26$ )岁;对照组男23例,女18例;平均年龄( $34.37\pm 4.49$ )岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①经影像学检查,符合骨感染诊断标准<sup>[5]</sup>,局部窦道形成;②骨感染清创后形成创面,皮肤缺损,骨外露;③经1次清创治疗,创面清洁,行局部皮瓣转移后皮瓣愈合良好(即为感染控制);④在本院医治且临床资料齐全,无缺损或丢失;⑤本研究经医院伦理委员会批准且患者及家属均知情并同意研究内容。

排除标准:①皮肤软组织完整者;②1次清创手术考虑感染未控制者;③行皮瓣转移治疗后皮瓣坏死或皮瓣局部不愈合超过3周(考虑感染未控制);④中途退出研究者;⑤有全身急性中毒症状如发热者,无法进行手术者或身体虚弱,不能耐受手术者;⑥精神疾病或存在相关家族史,不能配合本研究者。

### 1.2 方法

术前:患者入院后进行术前常规检查,同时进

行血沉、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 的化验,取细菌培养+药敏试验,并根据结果应用敏感抗生素。

术中及术后具体措施参考文献<sup>[4]</sup>。

研究组:骨面以凡士林纱布覆盖,根据患者创面将VSD预修剪后将其覆盖、填充骨缺损区及全部手术切口皮肤;清理创面周围皮肤后,使用生物膜将创面封闭,对其进行负压引流一周后,将敷料取出,观察创面感染控制情况。

对照组:创面以骨水泥覆盖,无菌敷料包扎。术后给予换药治疗,待骨水泥周围渗出减少、基本干燥后,将其去除后观察创面情况。

研究结束节点:经创面观察、分泌物培养、化验指标以及临床经验的综合判断考虑感染控制后行局部皮瓣转移治疗,皮瓣无坏死,3周内愈合。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 病原菌构成分布

治疗前,87例患者均行细菌培养及药敏试验,每位患者于3h内行2次标本采集,进行常规培养,选取纯菌落,且于细菌鉴定仪(法国生物梅里埃公司VITEK-2Ccompact)鉴定,2次标本经培养所得的共同菌群定位病原菌,培养标本根据《全国临床检验操作规程》<sup>[6]</sup>进行,病原菌分离鉴定和药敏实验应用法国NEW、ATB分析仪,质控菌株为金黄色葡萄球菌(ATCC29213)、大肠埃希菌(ATCC25922)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)。

#### 1.3.2 手术指标

包括控制感染时间、创面无菌时长、换药次数、行皮瓣转移时间、住院时间。

#### 1.3.3 炎症因子

选择患者入院手术治疗前及术后1周做为时间节点(去除VSD时间),采集所有参与研究者早晨空腹静脉血5mL,使用离心机3000r/min分离血清,离心半径9cm,10min后取出低温保存。采用酶联免疫发光法检测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

#### 1.3.4 肢体功能<sup>[7]</sup>

使用膝关节评分(Hospital for Special Surgery Knee Score, HSS)以及Baird-Jackson功能评分对患者膝关节以及踝关节功能进行评分,分数越高,说明患者关节功能恢复情况越好。参照Paley标准对

患者肢体功能恢复情况进行评分,其中包括优、良、可、差4个等级,优良率=[(优+良)/总例数]×100%。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,行 $t$ 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病原菌构成分布

87例患者共87株病原菌,其中革兰阳性菌43株(49.42%),革兰阴性菌32株(36.78%),真菌12株(13.80%)。见表1。

表1 两组病原菌构成分布比较

Table 1 Comparison of the composition and distribution of pathogens between the two groups

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	43	49.42
金黄色葡萄球菌	26	29.88
凝固酶阴性葡萄球菌	12	13.79
肠球菌属	1	1.15
其他	4	4.60
革兰阴性菌	32	36.78
大肠埃希菌	19	21.84
铜绿假单胞菌	6	6.90
鲍氏不动杆菌	3	3.45
阴沟肠杆菌	1	1.15
其他	3	3.45
真菌	12	13.80
白假丝酵母菌	8	9.19
热带假丝酵母菌	2	2.30
光华假丝酵母菌	1	1.15
其他	1	1.15
共计	87	100

### 2.2 手术指标

研究组换药次数少于对照组,控制感染时间、创面无菌时长、住院时间、行皮瓣转移手术时间均短于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 炎症指标

治疗后两组TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平均下降,其中研究组变化最为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 肢体功能

治疗后两组HSS、Baird-Jackson评分均上升,其中研究组变化最为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。研究组优良率为(95.65%)高于对照组优良率(80.49%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表2 两组手术相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of surgical related indicators between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	控制感染时间(d)	创面无菌时长(d)	行皮瓣转移时间(d)	住院时间(d)	换药次数(次)
研究组	46	11.32±3.62	25.82±6.17	8.14±3.21	34.13±2.64	2.35±0.71
对照组	41	20.38±5.84	40.55±7.63	16.17±4.15	43.97±4.45	8.17±1.26
t值		8.798	9.945	10.153	12.703	26.957
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组治疗前后炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of inflammatory indicators between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		CRP(mg/dl)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	278.76±27.82	93.19±15.43 <sup>a</sup>	361.54±9.88	128.31±13.09 <sup>a</sup>	1.89±0.15	0.75±0.17 <sup>a</sup>
对照组	41	279.13±28.74	165.32±16.22 <sup>a</sup>	362.12±8.06	175.52±15.38 <sup>a</sup>	1.87±0.13	1.16±0.14 <sup>a</sup>
t值		0.059	21.245	0.298	15.465	0.661	12.190
P值		0.953	<0.001	0.767	<0.001	0.511	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组治疗前后肢体功能比较 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]Table 4 Comparison of limb function between the two groups before and after treatment [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

组别	n	HSS(分)		Baird-Jackson(分)		优良率
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
研究组	46	36.14±10.73	60.41±8.19 <sup>a</sup>	63.57±7.63	91.49±4.31 <sup>a</sup>	44(95.65)
对照组	41	36.87±10.64	49.36±10.63 <sup>a</sup>	63.04±7.17	83.31±6.62 <sup>a</sup>	33(80.49)
$\chi^2/t$ 值		0.318	5.463	0.333	6.901	4.900
P值		0.751	<0.001	0.740	<0.001	0.027

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

胫骨作为支撑人体的重要长骨,其在受到外来暴力时易出现开放性骨折,但因其特殊的解剖关系,临床治疗较为困难,且治疗后容易出现骨感染,不利于患者术后恢复。尤其是开放性骨折术后软组织条件差,术后常伴有关节僵硬、关节周围韧带挛缩等严重并发症,导致伤残率极高、处理时间长、恢复差,因此骨感染术后治疗一直是骨科临床实际工作中的治疗重点、难点和焦点<sup>[8]</sup>。

抗生素骨水泥可通过浓度梯度释放抗生素,在局部发挥预防和治疗感染的作用,对骨科感染疗效显著。但当胫骨骨折患者术后继发骨感染后,因为软组织缺损、窦道及贴骨痂痕等现象,导致伤口长期不愈,再加上致病菌位于生物膜表面,能有效逃避机体免疫体系和抗生素的攻击,导致抗感染效果有限<sup>[9-10]</sup>。本次研究结果显示,87例患者共87株病原菌,其中革兰阳性菌43株(49.42%),革兰阴性菌32株(36.78%),真菌12株(13.80%),与既往研究结果相似<sup>[11]</sup>。随着对细菌

生物膜性骨感染的深入认识,控制骨感染的一些新理念、新技术已经相继应用于临床,如VSD技术的出现,其明显提高了骨感染治愈率<sup>[12]</sup>。VSD以敷料为中介,利用高负压方式将渗出物引出,可有效避免二次感染,促进创面愈合<sup>[13]</sup>。同时,VSD技术使全部创面处于全密封负压引流状态,此封闭状态可提供有利创面恢复的微环境,促进骨膜生长,降低水肿度。本研究结果显示,经过治疗后,研究组的炎症因子水平以及肢体功能恢复情况均发生了明显的改变,这与既往研究结果相似<sup>[13]</sup>。究其缘由是:VSD敷料质软,呈海绵孔状,引流管置于其中,在清除渗出液的同时不会造成管道堵塞;而在敷料上覆盖的生物膜具有防水隔菌作用,可避免伤口交叉感染,减少创面二次感染的可能;高负压可将病灶内的渗出物引出减少渗液聚积,同时还可改善局部微循环刺激新鲜肉芽组织生长,加速组织消肿,减轻炎症反应程度<sup>[14]</sup>。本研究进一步对两组手术指标以及术后并发症的发生几率进行对比,结果发现研究组手术相关指标均低于对照组,说明VSD可减少患者手术、治疗时间,

促进患者恢复,与既往研究结果相似<sup>[9]</sup>。分析主要是由于VSD技术属于纯物理方法,操作简单,其可避免药物带来的副作用,同时还可以减轻患者的痛苦,减少换药次数,缩短患者恢复周期<sup>[10]</sup>。

综上所述,在创面不能闭合情况下,VSD治疗胫骨骨折内固定术后继发骨感染患者,可改善患者手术指标、炎性因子水平,促进患者肢体功能恢复,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 李润婕,史亚伟.早期连续康复训练在下颌骨骨折患者术后恢复中的应用效果[J].保健医学研究与实践,2022,19(5):152-155.
- [2] Wang X, Wang Z, Fu J, et al. Induced membrane technique for the treatment of chronic hematogenous tibia osteomyelitis [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2017, 18(1): 13-17.
- [3] 宋平辉,张毅,吴忠坤,等. HBV HBx 蛋白调控肝癌细胞增殖的机制研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(1): 70-77.
- [4] Jiang N, Li SY, Zhang P, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of squamous cell carcinoma arising from extremity chronic osteomyelitis: a synthesis analysis of one hundred and seventy six reported cases [J]. Int Orthop, 2020, 44(11): 2457-2471.
- [5] Chastain DB, Davis A. Treatment of chronic osteomyelitis with multidose oritavancin: A case series and literature review [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(4): 10-16.
- [6] 许根友. 学习《全国临床检验操作规程》(第3版)第一篇对检验工作的实际意义[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2010, 23(6): 759-760.
- [7] 赵泽金,祁同宁,王立松. 骨伤复原汤治疗胫骨慢性骨髓炎的疗效及对 Paley、HHS 评分的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(7): 1414-1417.
- [8] 李梓,李丹丹,王尹. 非布司他治疗 2 型糖尿病伴高尿酸血症患者对胰岛素抵抗及  $\gamma$ -GGT、TyG 表达的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1783-1787.
- [9] Lau E, Arshad Z, Aslam A, et al. 63 Chronic Femoral Osteomyelitis Case Series: Outcomes and Economic Impact at A United Kingdom Based Tertiary Centre [J]. Br J Surg, 2021, 108(2): 22-24.
- [10] Christersson A, Larsson S, Srensen J. Presurgical localization of infected avascular bone segments in chronic complicated posttraumatic osteomyelitis in the lower extremity using dual-tracer PET/CT [J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 4-9.
- [11] Jiang N, Li S Y, Zhang P, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of squamous cell carcinoma arising from extremity chronic osteomyelitis: a synthesis analysis of one hundred and seventy six reported cases [J]. Int Orthop, 2020, 44(11): 2457-2471.
- [12] 刘斐,吕晓,郑刚,等. 植骨外固定联合膜诱导治疗胫骨骨折术后骨髓炎的临床研究[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(23): 2855-2857.
- [13] Ma X, Han S, Ma J, et al. Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 Patients [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 33-36.
- [14] 戚晓冬,于晓雯. 万古霉素人工骨联合外固定支架治疗慢性胫骨骨髓炎临床观察[J]. 生物医学工程与临床, 2018, 22(4): 399-403.
- [7] 张冬梅,李晓燕,李臻. 妊娠晚期生殖道 GBS 感染影响因素及 GBS 定植对妊娠结局影响分析[J]. 实用预防医学, 2021, 28(5): 595-597.
- [8] Prabhu K, Chinniah TR, Ahmad RP, et al. Inducible clindamycin resistance (ICR) among Group B Streptococcus (GBS) isolates [J]. Indian J Med Microbiol, 2021, 39: S25-S28.
- [9] 洪彩虹,金娟,李务聪. B 族链球菌感染对妊娠期女性甲状腺功能及妊娠结局的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1594-1597.
- [10] 谢萍,肖燕,罗汝琼,等. B 族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 $\beta$ -hCG 的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 78-85.
- [11] Sebba A, Bingham C, Bykerk V, et al. Comparative effectiveness of TNF inhibitor vs IL-6 receptor inhibitor as monotherapy or combination therapy with methotrexate in biologic-experienced patients with rheumatoid arthritis: An analysis from the CorEvitas RA Registry [J]. Clin Rheumatol, 2023, 42: 2037-2051.
- [12] 黄素静,徐秋霞,韦秋圆,等. 高龄产褥期感染影响因素及血清 IL-6 和 PCT 与 TNF- $\alpha$  水平[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(24): 3803-3806.
- [13] 王云飞,蹇立刚,焦建宝,等. 羊耳菊水提取物减轻免疫紊乱和软骨退变对 ACLT 诱导的骨关节炎大鼠保护作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(3): 211-216, 244.
- [14] 韩晓英,王艳卉. BNP、hs-CRP 及 PCT 在心力衰竭合并肺部感染诊断中的价值[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(3): 27-30.
- [15] 杨莹,陈芳蓉,周昌娜. 妊娠晚期 B 群链球菌阳性孕妇 IL-18、CCL-1、PCT 表达及不良妊娠结局影响因素[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(12): 2884-2888.

(上接第 26 页)

# APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性分析

陆丽丽 王见斌 杨帆 孔德华\*

**【摘要】** 目的 探讨急性生理和慢性健康状况 II (APACHE II) 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月安徽省第二人民医院重症医学科收治的 81 例重症感染患者纳入观察组, 根据 28 d 预后情况分为生存组 49 例和死亡组 32 例。观察死亡组、生存组临床特征及 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体水平; *Pearson* 相关性分析死亡组 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体的关系; 影响预后的危险因素采用多因素 Logistic 逐步回归分析; 受试者工作曲线 (ROC) 分析 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体对预后不良的预测价值。结果 观察组 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=4.269, 8.785, 2.746, P<0.05$ ); 死亡组机械通气比例、SOFA 评分、ICU 住院时间和 PCT 水平高于生存组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.847, 4.940, t=8.256, 12.474, P<0.05$ ); 死亡组 APACHE II 评分、乳酸、D-二聚体水平高于生存组, 差异有统计学意义 ( $t=2.629, 9.702, 3.086, P<0.05$ ); *Pearson* 相关性, 死亡组 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体呈正相关 ( $P<0.05$ ); Logistic 回归分析, 机械通气、APACHE-II 评分  $\geq 22.28$  分和血乳酸浓度  $\geq 3.58$  mmol/L 均为影响重症感染患者预后不良的独立危险因素 ( $P<0.05$ ); ROC 分析, APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体联合检测预测重症感染患者预后不良的 AUC 为 0.921 ( $P<0.05$ )。结论 重症感染患者 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与其预后密切相关, 其中 APACHE-II 评分和血乳酸浓度均为影响重症感染患者预后的危险因素。

**【关键词】** 急性生理和慢性健康状况 II 评分; 血乳酸; D-二聚体; 重症感染

## Correlation between APACHE II score, lactic acid concentration, D-dimer and prognosis in patients with severe infection

LU Lili, WANG Jianbin, YANG Fan, KONG Dehua\*

(Department of Critical Care Medicine, Anhui Second People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To explore the correlation between score of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), lactic acid concentration, D-dimer and prognosis in patients with severe infection. **Methods** A total of 81 patients with severe infection admitted to Critical Care Medicine Department of the hospital were enrolled as the observation group between January 2021 and December 2022. According to 28 d prognosis, they were divided into the survival group (49 cases) and the death group (32 cases). The clinical characteristics, APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer level were compared between the observation group and the control group, as well as between the survival group and the death group. The relationship between APACHE II score and lactic acid concentration, D-dimer was analyzed by *Pearson* correlation analysis. The risk factors of prognosis were analyzed by multivariate logistic stepwise regression analysis. The predictive value of APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer for poor prognosis

基金项目: 安徽省卫生健康委员会科研重点项目 (AHWJ2022a026)

作者单位: 安徽省第二人民医院重症医学科, 安徽, 合肥 230000

\*通信作者: 孔德华, E-mail: 13955111860@163.com

was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** The APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer level in the observation group were higher than those in the control group ( $t=4.269, 8.785, 2.746, P<0.05$ ). The proportion of mechanical ventilation, SOFA score, stay time in ICU and PCT level in the death group were higher than those in the survival group ( $\chi^2=4.847, 4.940, 8.256, 12.474, P<0.05$ ), the APACHE II score, lactic acid and D-dimer in the death group were higher than those in the survival group ( $t=2.629, 9.702, 3.086, P<0.05$ ). *Pearson* correlation analysis showed that the APACHE II score was positively correlated with the lactic acid concentration and D-dimer level ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that mechanical ventilation, APACHE II score  $\geq 22.28$  points and lactic acid concentration  $\geq 3.58$  mmol/L were independent risk factors of poor prognosis ( $P<0.05$ ). The ROC curves analysis showed that the area under the curve (AUC) of the APACHE II score combined with the lactic acid concentration and D-dimer for predicting poor prognosis was 0.921 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer are closely related to prognosis in patients with severe infection. Among them, the APACHE II score and lactic acid concentration are risk factors affecting the prognosis in patients with severe infection.

**[KEY WORDS]** Score of acute physiology and chronic health evaluation II; Lactic acid; D-dimer; Severe infection

重症感染是由致病微生物在机体大量繁殖引起某个脏器或全身各脏器功能不全导致的全身副反应,具有起病急骤、病情进展迅速和预后差等特征,对患者生命安全造成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。因此,采用可靠的监测指标评估重症感染预后有利于临床诊疗方案制定和对降低死亡率。急性生理和慢性健康状况 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分是目前临床评估重症感染病情程度及预后情况的有效工具<sup>[3]</sup>,血乳酸浓度与肝肾的合成及代谢效率有关<sup>[4]</sup>,D-二聚体血清含量升高说明机体可能存在急性感染风暴和凝血功能障碍,提示预后不良<sup>[5]</sup>。既往有研究报道了动脉血乳酸与重症肺炎机械通气患者 APACHE II 评分及预后的相关性<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨分析 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性,旨在为重症感染患者预后评估提供可靠的参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2022 年 11 月安徽省第二人民医院重症医学科收治的 81 例重症感染患者纳入观察组,根据 28 d 的预后情况分为生存组 49 例和死亡组 32 例,纳入标准:①符合《中国急诊感染性休克临床实践指南》重症感染诊断标<sup>[7]</sup>;②首次发病入院;③临床资料完整。排除标准:①合并严重免疫相关疾病;②近 3 个月内存在严重感染性疾病。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则。受试

者或家属知情同意研究内容。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

通过医院电子病历系统,收集入组研究对象基线资料,包括人口学资料(年龄、性别等)、基础疾病、APACHE II 评分、原发疾病、代谢性疾病、重症监护天数、机械通气、白细胞计数(white blood cell, WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素(blood urea, BUN)、总胆红素(total bilirubin, TBiL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBiL)。

#### 1.2.2 血乳酸和 D-二聚体检测

抽取患者股动脉或桡动脉血进行血乳酸检验分析,取空腹静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 5 cm,分离血清,采用酶联免疫法检测患者血清 D-二聚体。

### 1.3 随访及预后

随访 28 d,记录观察组院内生存情况,生存情况判断<sup>[9]</sup>以临床主治医师诊断书为准,将其分成死亡组和生存组。

### 1.4 统计学处理

SPSS 22.0 软件进行数据分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验; *Pearson* 相关性分析死亡组 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体的关系;影响预后的危险因素采用多因素 Logistic 逐步回归分析;受试者操作特征曲线(ROC)分析三

项指标对预后的预测价值;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同预后重症感染患者临床特征比较

死亡组机械通气比例、SOFA评分、ICU住院时间和PCT水平显著高于生存组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 不同预后重症感染患者临床特征比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of clinical characteristics in severe infection patients with different prognosis [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

临床特征	死亡组 ( $n=32$ )	生存组 ( $n=49$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	66.78±12.06	65.82±12.77	0.338	0.736
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.19±4.62	24.07±4.58	0.115	0.908
性别				
男	25(78.12)	33(67.35)	1.106	0.293
女	7(21.88)	16(32.65)		
疾病类型				
肺部感染	25(78.12)	35(71.43)	1.498	0.683
腹腔感染	6(18.75)	10(20.41)		
泌尿系感染	0(0.00)	2(4.08)		
急性梗阻性化脓性胆管炎	1(3.12)	2(4.08)		
合并基础病				
肿瘤	5(15.62)	3(6.12)	3.270	0.293
脑出血	3(9.38)	2(4.08)		
其他	5(15.62)	6(12.24)		
无	19(59.38)	38(77.55)		
机械通气				
无	19(59.38)	40(81.63)	4.847	0.028
有	13(40.62)	9(18.37)		
SOFA评分(分)				
ICU住院时间(d)	13.40±3.02	9.18±1.56	8.256	<0.001
<5	15(46.88)	35(71.43)	4.940	0.026
≥5	17(53.12)	14(28.57)		
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	10.98±2.34	10.85±2.19	0.143	0.886
NLR	15.28±4.15	15.34±3.87	0.066	0.947
Hb(g/L)	137.91±23.61	138.45±23.94	0.099	0.921
Scr(mmol/L)	59.37±8.32	60.12±8.49	0.391	0.696
BUN(mmol/L)	5.48±1.27	5.41±1.13	0.259	0.795
TBil( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	10.16±2.18	9.35±1.89	1.774	0.079
DBil( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	1.85±0.53	1.81±0.54	0.328	0.743
ALT(U/L)	29.42±5.86	28.64±5.72	0.594	0.554
AST(U/L)	51.34±8.55	50.80±8.30	0.283	0.778
PCT( $\text{ng}/\text{mL}$ )	6.47±1.21	3.45±0.96	12.474	<0.001

### 2.2 不同预后重症感染患者 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体水平比较

死亡组重症感染患者 APACHE II 评分、乳酸、D-二聚体水平均显著高于生存组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同预后重症感染患者 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer level in severe infection patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	死亡组 ( $n=32$ )	生存组 ( $n=49$ )	$t$ 值	$P$ 值
APACHE II 评分(分)	22.90±5.57	20.10±4.01	2.629	0.010
乳酸( $\text{mmol}/\text{L}$ )	4.15±0.51	3.04±0.47	9.702	<0.001
E-二聚体( $\text{ng}/\text{mL}$ )	10.84±2.54	9.31±1.83	3.086	0.002

### 2.3 死亡组重症感染患者 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体的相关性分析

Pearson 相关性分析, 死亡组重症感染患者 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体呈正相关( $r=0.609, 0.574, P < 0.05$ )。

### 2.4 影响重症感染患者预后的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析, 机械通气、APACHE- II 评分 $\geq 22.28$ 分和血乳酸浓度 $\geq 3.58$  mmol/L 均为影响重症感染患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.5 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体对重症感染患者预后不良的预测价值

ROC 分析, APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体三者联合检测预测重症感染患者预后不良的 AUC 为 0.921, 优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

重症感染是各种病原微生物引起的严重感染, 可出现脓毒血症、感染性休克等严重并发症, 具有病情凶险、死亡率高等特点, 预后较差<sup>[10]</sup>。因此, 根据相关检测指标早期准确评估本病预后是临床防治策略制定实施的关键。本研究主要探讨分析 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与重症感染患者预后的相关性。

本研究结果显示, 重症感染患者 APACHE II 评分、乳酸、D-二聚体水平均显著升高, 其水平与预后可能存在一定的相关性。APACHE II 评分是评估重症患者器官衰竭和疾病危重程度的可靠指标<sup>[11]</sup>, 重症感染机体缺氧导致无氧酵解增加, 血乳酸浓度呈现升高趋势<sup>[12]</sup>, D-二聚体浓度升高常见于炎症、严重感染等疾病<sup>[13]</sup>。Pearson 相关性分析显示, 死亡组重症感染患者 APACHE II 评分和血乳酸浓度、D-二聚体均呈正相关, 提示以血乳

表3 影响重症感染患者预后的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis on the influencing factors of prognosis in patients with severe infection

一般资料	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
机械通气(否 vs 是)	1.015	0.411	6.099	2.759	1.233-6.175	0.014
SOFA 评分(<11.27分 vs $\geq$ 11.27分)	0.981	0.502	2.740	2.296	0.858-6.141	0.099
ICU 住院时间(<5天 vs $\geq$ 5天)	0.649	0.473	1.883	1.914	0.757-4.836	0.171
PCT(<5.23 ng/mL vs $\geq$ 5.23 ng/mL)	0.958	0.496	3.731	2.606	0.986-6.891	0.054
APACHE II 评分(<22.28分 vs $\geq$ 22.28分)	0.856	0.417	4.214	2.354	1.039-5.330	0.041
乳酸(<3.58 mmol/L vs $\geq$ 3.58 mmol/L)	0.977	0.428	5.211	2.656	1.148-6.146	0.023
D-二聚体(<11.28 ng/mL vs $\geq$ 11.28 ng/mL)	1.014	0.545	3.462	2.757	0.947-8.022	0.064

表4 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体预测重症感染患者预后不良的 ROC 特征

Table 4 ROC characteristics of APACHE II score, lactic acid concentration and D-dimer for predicting poor prognosis in patients with severe infection

指标	AUC	标准误	敏感度	特异度	截断值	95% CI	P值
APACHE II 评分	0.814	0.049	0.812	0.735	22.28分	0.718-0.909	<0.001
乳酸	0.827	0.059	0.750	0.939	3.58 mmol/L	0.710-0.943	<0.001
D-二聚体	0.800	0.051	0.656	0.830	11.28 ng/mL	0.700-0.900	<0.001
联合检测	0.921	0.030	0.718	0.945		0.862-0.980	<0.001

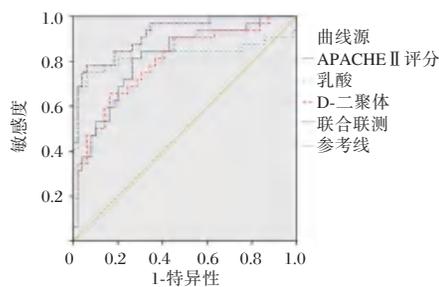


图1 ROC 曲线  
Figure 1 ROC curves

酸浓度、D-二聚体评估重症感染预后具有一定的价值。持续的高乳酸血症与更差的预后相关,提示病情恶化和死亡率增高<sup>[14]</sup>。D-二聚体水平增高说明存在继发性纤溶过程,常提示不良预后。机械通气、APACHE- II 评分和血乳酸浓度均为影响重症感染患者预后不良的相关因素,与叶龙强等<sup>[15]</sup>研究结果基本一致,提示监测上述指标有利于指导临床化疗方案的个性化制定与实施。ROC 显示 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体三者联合检测预测重症感染患者预后不良的 AUC 为优于单一检测,说明联合检测对预后具有最佳诊断效能。

综上所述,重症感染患者 APACHE II 评分、血乳酸浓度、D-二聚体与其预后密切相关,机械通气、APACHE-II 评分  $\geq$ 22.28 分和血乳酸浓度  $\geq$ 3.58 mmol/L 均为影响其预后不良的独

立危险因素,联合检测对预后具有最佳诊断效能。

参考文献

- [1] Vos LM, Bruyndonckx R, Zuithoff NPA, et al. Lower respiratory tract infection in the community: associations between viral aetiology and illness course [J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(1):96-104.
- [2] 王春霞, 张育才. 炎症标志物检测在重症感染病原学判断中的意义[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(3): 171-174.
- [3] Ringle ES, Stark MM, Freesean-Freeman L, et al. Where is acute physiology and chronic health evaluation v [J]? Crit Care Med, 2021, 49(11):1176-1177.
- [4] Wang JX, Choi SYC, Niu X, et al. Lactic acid and an acidic tumor microenvironment suppress anticancer immunity [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21):8363-8363.
- [5] 孟云霞, 王小智, 康福新, 等. 重症感染患者的降钙素原与 D-二聚体及病原体分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(16):2414-2419.
- [6] 杨帆, 孔德华, 王见斌, 等. 动脉血乳酸、乳酸清除率与重症肺炎机械通气患者 APACHE II 评分及预后的相关性 [J]. 河北医药, 2021, 43(5):740-743.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中国急救医学, 2016, 36(3):193-206.
- [8] 邱海波, 杨毅, 刘松桥. 《2004 严重感染和感染性休克治疗指南》系列讲座(2)严重感染和感染性休克的容量复苏和血管活性药物应用[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(8):451-451.

(下转第 40 页)

# AFP、GP73及GPC3检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值

何平<sup>1\*</sup> 徐婧怡<sup>2</sup> 张雪雪<sup>1</sup> 陈晓龙<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析血清甲胎蛋白(AFP)、高尔基体糖蛋白73(GP73)及磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)检测在原发性肝癌诊断及预后评估中的价值。方法 选取2021年5月至2022年5月郑州大学第一附属医院收治的原发性肝癌患者52例为研究对象,另外选取同期本院收治的肝硬化患者46例与健康体检者48名,分别设为肝硬化组与健康组。对比三组以及PHC组不同病理分期者AFP、GP73及GPC3水平;比较PHC不同预后者的一般资料及AFP、GP73及GPC3水平,采用多元Logistic回归分析影响PHC预后的危险因素,绘制ROC曲线分析血清AFP、GP73及GPC3单独检测及联合检测诊断PHC的效果。结果 AFP、GP73、GPC3水平:PHC组>肝硬化组>健康组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );PHC组不同病理分期者AFP、GP73、GPC3水平:IV期>III期>II期>I期,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );预后良好组45例,预后不良组7例。两组性别、年龄、BMI指数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组凝血酶原、红细胞计数、载脂蛋白A1、GGT、AFP、GP73、GPC3水平比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );经多元Logistic回归分析显示,凝血酶原、红细胞计数、载脂蛋白A1、GGT、AFP、GP73、GPC3水平上升是影响PHC患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ );AFP、GP73、GPC3联合检测诊断PHC的敏感度、特异度分别为0.956、0.857;AUC=0.950(95% CI: 0.909~0.991),明显高于AFP、GP73、GPC3单独检测。结论 血清AFP、GP73、GPC3三者联合在PHC诊断中具有较高的临床价值,可用于PHC的早期诊断,临床可通过检测上述指标血清水平来评估PHC患者的预后情况。

**[关键词]** AFP; GP73; GPC3; 原发性肝癌

## Value of serum AFP, GP73 and GPC3 detection in the diagnosis and prognosis assessment of primary liver cancer

HE Ping<sup>1\*</sup>, XU Jingyi<sup>2</sup>, ZHANG Xuexue<sup>1</sup>, CHEN Xiaolong<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the value of serum alpha-fetoprotein (AFP), Golgi glycoprotein 73 (GP73) and phosphatidyl inositol proteoglycan 3 (GPC3) detection in the diagnosis and prognosis of primary liver cancer. **Methods** 52 patients with primary liver cancer admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2021 to May 2022 were selected as the study objects, another 46 cases with cirrhosis and 48 cases healthy physical examination admitted to our hospital during the same period were selected as the cirrhosis group and the health group, respectively. The levels of AFP, GP73 and GPC3 were compared among the three groups and the PHC group at different pathological stages; the general prognostic data of PHC and levels of AFP, GP73 and GPC3 were compared; Multiple logistic regression was used to ana-

基金项目:河南省科技攻关项目(232102311030)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院感染科,河南,郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院耳科,河南,郑州 450000

\*通信作者:何平, E-mail:heping1233@163.com

lyze the risk factors affecting the prognosis of PHC. The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic effect of serum AFP, GP73 and GPC3 alone and combined detection of PHC. **Results** The levels of AFP, GP73 and GPC3 were as follows: PHC group > cirrhosis group > healthy group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). AFP, GP73, GPC3 levels in the PHC group with different pathological stages were: IV > III > II > I, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 45 cases in the good prognosis group and 7 cases in the poor prognosis group. There was no significant difference in gender, age and BMI between the two groups ( $P > 0.05$ ). The levels of prothrombin, red blood cell count, apolipoprotein A1, GGT, AFP, GP73 and GPC3 were significantly different between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis showed that the increased levels of prothrombin, red blood cell count, apolipoprotein A1, GGT, AFP, GP73 and GPC3 were risk factors for poor prognosis in PHC patients ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of the combination of AFP, GP73 and GPC3 for diagnosis and prognosis of PHC were 0.956 and 0.857, respectively; The AUC=0.950 (95% CI: 0.909~0.991), which was significantly higher than AFP, GP73, GPC3 detection alone. **Conclusion** The combination of serum AFP, GP73 and GPC3 has a high clinical value in the diagnosis of PHC and can be used for the early diagnosis of PHC. The prognosis of patients with PHC can be evaluated by detecting the serum levels of the above indicators.

[KEY WORDS] AFP; GP73; GPC3; Primary liver cancer

原发性肝癌(Primary liver cancer, PHC)临床表现极不典型,早期症状不明显,随时间推移,患者可出现肝区疼痛、乏力、食欲缺乏、消瘦等症状,症状一旦出现往往患者肿瘤已经较大,且病情发展迅速,如未及时有效治疗,患者在几个月至1年内即可死亡<sup>[1]</sup>。有研究证实,在PHC患者发病早期及时行手术治疗可使患者5年生存率达到50%~70%<sup>[2]</sup>。因此,早诊断、早治疗PHC,对患者病情进展、转归及预后具有重要意义。当前,临床认为血清甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)对于鉴别PHC、肝硬化具有重要意义,在PHC中,AFP水平呈升高,可作为PHC阳性检测指标,但其诊断敏感性不高,在部分PHC患者中检测呈阴性,因此仅依靠AFP对PHC早期诊断与筛查具有一定局限性<sup>[3]</sup>。相关文献报道,PHC患者中可见血清高尔基体糖蛋白73(Golgi glycoprotein 73, GP73)与磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(Phosphatidyl inositol proteoglycan 3, GPC3)升高<sup>[4]</sup>。近年来相关研究证实,GP73与GPC3在AFP检测阴性患者的血清中有较高的阳性检出率,可用于PHC的早期诊断<sup>[5]</sup>。本文旨在分析血清AFP、GP73及GPC3检测在PHC诊断及预后评估中的价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2022年5月郑州大学第一附属医院收治的原发性肝癌患者52例为研究对

象,设为PHC组,其中男41例,女11例,平均年龄(49.62±2.95)岁,平均体重指数(Body mass index, BMI)(17.59±1.24)kg/m<sup>2</sup>。根据TNM病理分期<sup>[6]</sup>:I期18例,II期16例,III期8例,IV期10例。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》相关标准<sup>[6]</sup>;②临床资料完整;③既往未行无水乙醇注射、射频消融等治疗;④依从性良好者;⑤意识清晰,可正常沟通者。排除标准:①无法正常交流;②伴其他系统疾病或器质性病变者;③合并慢性感染性疾病。另外再选取同期本院收治的肝硬化患者46例与健康体检者48名,分别设为肝硬化组与健康组,其中肝硬化组男39例,女7例,平均年龄(45.36±3.95)岁,平均BMI(17.63±1.23)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:①符合《肝硬化诊治指南》相关标准<sup>[7]</sup>;②临床资料完整;③患者存在明确基础肝病及相关体征。排除标准同PHC组。健康组男40名,女8名,平均年龄(46.90±4.95)岁,平均BMI(18.15±2.10)kg/m<sup>2</sup>。三组一般临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,且受试者及家属知晓并同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清AFP、GP73及GPC3检测

PHC组、肝硬化组入院当日,健康组于体检当日均采集静脉血5 mL,放置抗凝管内,离心(3 000 r/min、15 min、离心半径10 cm),采集血清,在6 h内完成检测,采用全自动化学发光仪(罗氏E601型)、电化学发光法检测AFP水平;应

用酶联免疫吸附法测 GP73、GPC3 水平,试剂盒来于美国 Phoenix 公司,严格按照说明书进行操作。

### 1.2.2 随访

PHC 患者出院后进行 3 个月随访,了解患者预后情况,并根据患者预后情况分为预后良好组及预后不良组。预后良好:未发生多器官功能障碍症及死亡;预后不良:发生多器官功能障碍症或死亡<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,多组比较采用方差分析( $F$ ),两组比较使用  $t$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验。采用二元 Logistic 回归分析影响 PHC 组预后不良的危险因素;绘制 ROC 曲线分析 AFP、GP73、GPC3 单独及联合诊断 PHC 的效果。均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同人群 AFP、GP73、GPC3 水平比较

AFP、GP73、GPC3 水平:PHC 组>肝硬化组>健康组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同人群 AFP、GP73、GPC3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of AFP, GP73 and GPC3 levels among different populations ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	AFP(U/L)	GP73(ng/mL)	GPC3( $\mu$ g/L)
PHC 组	52	307.23 $\pm$ 121.46 <sup>ab</sup>	173.11 $\pm$ 60.90 <sup>ab</sup>	28.73 $\pm$ 7.37 <sup>ab</sup>
肝硬化组	46	26.17 $\pm$ 11.41 <sup>a</sup>	77.46 $\pm$ 29.64 <sup>a</sup>	9.61 $\pm$ 4.40 <sup>a</sup>
健康组	48	9.82 $\pm$ 7.30	46.67 $\pm$ 19.15	7.18 $\pm$ 3.51
<i>F</i> 值		264.14	127.21	237.49
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肝硬化组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同病理分期 PHC 患者血清 AFP、GP73、GPC3 水平比较

AFP、GP73、GPC3 水平:IV 期>III 期>II 期>I 期,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同病理分期 AFP、GP73、GPC3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of AFP, GP73 and GPC3 levels in different pathological stages ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	AFP(U/L)	GP73(ng/mL)	GPC3( $\mu$ g/L)
I 期	18	278.56 $\pm$ 61.88	146.94 $\pm$ 50.62	24.86 $\pm$ 8.11
II 期	16	305.14 $\pm$ 55.62 <sup>a</sup>	169.57 $\pm$ 59.98 <sup>a</sup>	27.10 $\pm$ 6.96 <sup>a</sup>
III 期	8	320.61 $\pm$ 54.28 <sup>ab</sup>	186.17 $\pm$ 60.82 <sup>ab</sup>	30.44 $\pm$ 6.76 <sup>ab</sup>
IV 期	10	351.48 $\pm$ 62.94 <sup>abc</sup>	215.47 $\pm$ 71.91 <sup>abc</sup>	36.95 $\pm$ 8.26 <sup>abc</sup>
<i>F</i> 值		3.42	3.00	5.82
<i>P</i> 值		0.024	0.039	0.001

注:与 I 期比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 II 期比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 III 期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同预后 PHC 患者的一般资料及 AFP、GP73、GPC3 水平比较

随访结果显示,预后良好组 45 例,预后不良组 7 例。两组性别、年龄、BMI 指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组凝血酶原、红细胞计数、载脂蛋白 A1、GGT、AFP、GP73、GPC3 水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 PHC 患者预后不良的危险因素分析

以是否预后不良为因变量,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型进一步分析,结果显示凝血酶原、红细胞计数、载脂蛋白 A1、GGT、AFP、GP73、GPC3 水平均上升是影响 PHC 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 AFP、GP73、GPC3 单一及联合检测对 PHC 患者的诊断效能

依据 ROC 曲线可知,AFP+GP73+GPC3 联合检

表 3 PHC 组不同预后一般资料及 AFP、GP73、GPC3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of general data of different prognosis and AFP, GP73 and GPC3 levels in PHC group ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	预后良好组( <i>n</i> =45)	预后不良组( <i>n</i> =7)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	26/19	4/3	0.001	0.974
年龄(岁)	45.58 $\pm$ 3.55	44.97 $\pm$ 4.19	0.413	0.681
BMI 指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.47 $\pm$ 1.89	20.85 $\pm$ 2.82	0.753	0.454
凝血酶原( $\mu$ g/L)	25.67 $\pm$ 3.07	30.68 $\pm$ 5.20	3.630	<0.001
红细胞计数( $\times 10^{12}$ /L)	6.70 $\pm$ 1.38	10.26 $\pm$ 2.94	5.319	<0.001
载脂蛋白 A1(mmol/L)	125.38 $\pm$ 10.95	138.74 $\pm$ 15.94	2.819	0.006
GGT(U/L)	240.15 $\pm$ 50.86	457.34 $\pm$ 38.45	10.791	<0.001
AFP(U/L)	299.17 $\pm$ 51.82	359.05 $\pm$ 59.38	2.792	0.007
GP73(ng/mL)	165.49 $\pm$ 40.88	222.15 $\pm$ 55.94	3.245	0.002
GPC3( $\mu$ g/L)	27.06 $\pm$ 5.23	39.48 $\pm$ 6.63	5.642	<0.001

表4 二元 Logistic 回归分析 PHC 患者预后不良的危险因素

Table 4 Risk factors for poor prognosis in PHC patients using binary logistic regression analysis

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P 值
凝血酶原	0=10~15 mg/dL, 1=<10 mg/dL, >15 mg/dL	1.128	0.373	4.628	3.089(1.487~6.417)	0.003
红细胞计数	男性:0=(4.0~5.5) $\times 10^{12}$ /L, 1= $\geq 5.5 \times 10^{12}$ /L 女性:0=(3.0~5.5) $\times 10^{12}$ /L, 1= $\geq 5.5 \times 10^{12}$ /L	1.197	0.257	6.483	3.310(2.000~5.477)	0.005
载脂蛋白 A1	0=1.20~1.60 g/L, 1= $>1.60$ g/L	1.482	0.308	5.826	4.401(2.406~8.050)	0.008
GGT	0=5~54 U/L, 1= $\geq 54$ U/L	1.507	0.425	4.218	4.513(1.962~10.381)	0.016
AFP	0=0~25 $\mu$ g/mL, 1= $\geq 25$ $\mu$ g/mL	1.082	0.728	18.693	2.950(0.708~12.291)	<0.001
GP73	0=10~12 mg/L, 1= $\geq 12$ mg/L	1.127	0.541	10.102	3.086(1.068~8.911)	<0.001
GPC3	实测值	1.060	0.608	9.742	2.886(0.876~9.503)	0.002

测诊断 PHC 的敏感度、特异度分别为 0.956、0.857;  $AUC=0.950$  (95%  $CI: 0.909\sim 0.991$ ), 明显高于 AFP、GP73、GPC3 单独检测 ( $P<0.05$ )。见表 5、图 1。

表5 AFP、GP73、GPC3 对 PPHC 患者的诊断效能

Table 5 Diagnostic efficacy of AFP, GP73 and GPC3 in patients with PPHC

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
AFP	0.583	0.530~0.714	0.690	0.596	<0.001
GP73	0.607	0.548~0.782	0.714	0.622	<0.001
GPC3	0.614	0.556~0.799	0.705	0.684	<0.001
AFP+GP73+GPC3	0.950	0.909~0.991	0.956	0.857	<0.001

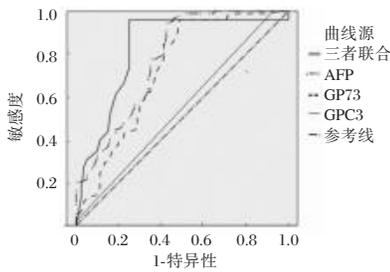


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

据研究显示,PHC 目前是我国第 2 位肿瘤致死病因<sup>[8]</sup>。由于 PHC 起病较隐匿,早期临床症状不典型,诊断具有一定困难,确诊时多数患者已为中晚期,失去最佳治疗时机。因此,早期诊断 PHC 并及时开展相应治疗,对扼制其病情发展及预后具有一定积极作用。本次研究显示,PHC 组 AFP、GP73、GPC3 水平均显著高于肝硬化组与健康组,且不同病理分期 PHC 患者的 AFP、GP73、GPC3 水平存在差异,说明 AFP、GP73、GPC3 的表达水平与 PHC 患者的发生、病情发展具有一定关系。AFP 是胚胎时期存在于血液中的一种糖蛋白,由胎儿肝脏和卵黄囊所合成,胎儿出生后 AFP 水平逐渐

下降,被白蛋白所代替。若肝细胞(或生殖腺胚胎组织)病变,与 AFP 有关基因再次激活,重新合成 AFP,血清中 AFP 则会明显升高。有文献报道,90%以上 PHC 患者中会出现 AFP 水平显著上升,认为 AFP 可作为 PHC 的血清标志物<sup>[9]</sup>。既往有研究报道,GP73 及 GPC3 在 PHC 患者血清中呈现高表达现象,并在 AFP 检测阴性患者的血清中也可呈高水平,对 PHC 具有一定诊断价值<sup>[10]</sup>。GP73 属于跨膜蛋白,存在细胞高尔基体中,正常情况中,GP73 表达于胆管上皮细胞,肝细胞中几乎难见到 GP73 表达。近年有研究报道,70%~80%肝细胞癌可见 GPC3 呈特异性表达,认为其与肝细胞癌发生、预后具有紧密联系<sup>[11]</sup>。

有研究指出,AFP、GP73、GPC3 在肝癌中的浓度明显上升,且伴随着疾病严重程度的加重,其水平也呈逐渐升高趋势,三指标可作为预测预后的危险因素<sup>[12]</sup>。本次研究经多元 Logistic 回归分析显示:AFP、GP73、GPC3 是影响 PHC 预后的危险因素,与既往研究结果类似<sup>[12]</sup>,提示三者与 PHC 预后关系密切。研究报道,PHC 患者行手术治疗后,多数术后 2 个月内 AFP 可降至正常范围,手术治疗后,AFP 水平出现上升,则表示治疗失败,且预后不佳<sup>[11]</sup>。GP73 在肝病表达中随病情发展表现为逐渐上升的趋势,健康人群的肝细胞中极少有 GP73 的表达;肝癌组织表达 GP73,与血管内皮生长因子有关,检测血清中 GP73 可判断肝细胞癌患者肝切除术后的预后<sup>[10]</sup>。GPC3 与细胞粘附分子、生长因子、酶和酶抑制物等相互作用,可能参与多种信号通路,在肿瘤细胞生长过程中起到一定作用。国内研究显示,GPC3 低表达的患者一般预后良好,而 GPC3 高表达被视为癌症复发的危险信号<sup>[13]</sup>。近年有研究认为,GP73、GPC 与 AFP 联合检测有利于提高 PHC 诊断及预后效能<sup>[14]</sup>。本研究

ROC 曲线结果显示, AFP、GP73、GPC3 联合检测诊断 PHC 的敏感度、特异度分别为 0.956、0.857, AUC=0.950 (95% CI: 0.909~0.991), 表明三指标联合检测助于 PHC 早期诊断及筛查, 且对于 PHC 预后判定具有重要意义, 与既往研究结果相似<sup>[15]</sup>。

综上所述, 血清 AFP、GP73、GPC3 三者联合检测在 PHC 鉴别诊断中具有较高的诊断价值, 可用于对 PHC 的早期诊断, 临床可通过检测上述血清水平来评估 PHC 患者的预后情况。

### 参考文献

- [1] 白璐璐, 牛瑛, 王娇. 饮食干预联合腹部热敷对肝癌 TACE 患者术后恶心、呕吐的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(12): 127-130.
- [2] 谭岫, 崔爱民, 柏楠, 等. METTL3 和 ALKBH5 在甲状腺癌中的表达[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2): 185-188+196.
- [3] 江巍, 陈瑞, 刘先姜. 真武汤联合穴位敷贴治疗原发性肝癌合并腹水的效果[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(5): 57-60.
- [4] 杨勤秦, 刘占军, 杜鹃, 等. 免疫浸润相关基因 mRNA 在宫颈癌与宫颈癌前病变中的表达及其与预后的关系[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(4): 279-285.
- [5] 徐喆, 袁克非. 脂质代谢重编程与肝癌代谢应激[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(4): 561-565.
- [6] 刘文斌, 龚卫东. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(6): 468-472.
- [7] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(11): 846-865.
- [8] 邢文静, 卢相琴, 齐敬聪, 等. 血清高尔基体糖蛋白 73 与 MIF 水平联合检测对原发性肝癌的诊断和预后价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 66-70, 75.
- [9] 黄英明, 邹龙涛, 袁小锦, 等. PCT、乳酸清除率及 CRP 与食管癌术后肺炎并 ARDS 预后关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 691-694, 698.
- [10] Zhu AX, Finn RS, Kang YK, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab[J]. Br J Cancer, 2021, 124(8): 1388-1397.
- [11] 张强, 霍占江, 田亮, 等. 细胞角蛋白 19 通过调控 MAPK 和 PTEN 通路促进甲状腺癌细胞的增殖、侵袭及转移[J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(5): 399-402.
- [12] Zhu AX, Dayyani F, Yen CJ, et al. Sangro B. Alpha-Fetoprotein as a Potential Surrogate Biomarker for Atezolizumab + Bevacizumab Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(16): 3537-3545.
- [13] 何詠, 蒙立业, 聂鑫, 等. 基于学员需求建立的“导师制”培养模式在医学检验进修教育中的实践[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(12): 1735-1738.
- [14] 杨宝乐, 王小娟, 张书瑜, 等. 基于网络药理学探讨三七治疗肝癌的作用机制[J]. 转化医学杂志, 2023, 12(4): 149-154+163.
- [15] 甄珍, 王瑛, 赵欣, 等. Dickkopf-1、高尔基体蛋白 73 及胸苷激酶 1 对经导管动脉栓塞化疗的原发性肝癌的评估价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(1): 63-68.

(上接第 35 页)

- [9] 刘振江, 李世蓉. L-选择素及血乳酸清除率在重症感染患者预后评价中的意义[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(9): 1470-1472.
- [10] 毛丽燕, 冯建. 呼吸内科重症感染患者降钙素原和凝血功能及其与预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3130-3134.
- [11] Bylapudi SK, Nanjan S, Ramasamy S, et al. Role of acute physiology, age, and chronic health evaluation (APACHE) II score in predicting outcomes of peritonitis due to hollow viscus perforation: a prospective observational study[J]. Cureus, 2021, 13(12): 2015-2017.
- [12] 侯太辉, 杨涛, 马春敏, 等. 血清 SOD 和乳酸与胆碱酯酶在重症肺部感染患者中的表达及预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21): 3263-3267.
- [13] 廖春娇, 赵万春, 邓光荣, 等. 血清 PCT, IL-6, CRP, D-D 联合检测诊断急诊发热患儿重症感染的价值[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(8): 1105-1108.
- [14] 冯婷婷, 陈晓兵, 王言理, 等. 血乳酸水平对重症肺炎 ARDS 并发感染性休克病人预后的预测价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(11): 1505-1507+1511.
- [15] 叶龙强, 董绉绉, 石林惠, 等. 重症监护病房老年感染性休克患者的预后危险因素分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(3): 192-196.

# 乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗HSIL患者CKC术后伴HR-HPV感染的效果及对IL-4、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平的影响

冯爱迪 贾丽华\* 万颖

**[摘要]** **目的** 探讨乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗高度鳞状上皮内病变(HSIL)患者宫颈冷刀锥切术(CKC)术后伴高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的效果及对白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素10(IL-10)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的影响。**方法** 选取2019年1月至2022年12月于北京市通州区妇幼保健院因HSIL行CKC术后伴HR-HPV感染者161例为研究对象,依据治疗方式差异分为对照组79例(予人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗)与研究组82例(予乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗)。对比两组临床疗效、阴道微生态评分(Nugent)、宫颈局部微免疫指标水平[IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )]、宫颈病变组织中相关组织阳性表达率[吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ ]。**结果** 治疗后,对照组总有效率为83.54%,研究组总有效率为93.90%,对照组总有效率比研究组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组阴道微生态环境恢复率(92.68%)比对照组(82.28%)高,pH值与Nugent评分均比对照组低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组IL-2、IFN- $\gamma$ 细胞因子水平均上升,且研究组比对照组高;两组IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平均下降,且研究组比对照组低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );两组IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 阳性表达率均比治疗前低,且研究组比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 在应用乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗HSIL患者CKC术后伴HR-HPV感染的疗效更佳,有利于维持稳定宫颈微生态环境,提高免疫调节,降低炎症反应。

**[关键词]** 乳杆菌活菌胶囊;人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶;HSIL;CKC;HR-HPV;IL-4;IL-10;TNF- $\alpha$

## Effects of *Lactobacillus* live bacteria capsules combined with human interferon $\alpha$ -2b gel in the treatment of HR-HPV infection after CKC in HSIL patients and its influence on the levels of IL-4, IL-10 and TNF- $\alpha$

FENG Aidi, JIA Lihua\*, WANG Ying

(Department of Gynecology, Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital, Beijing, China, 101100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of *Lactobacillus* live bacteria capsules combined with human interferon  $\alpha$ -2b gel in the treatment of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection after cervical cold knife conization (CKC) in high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) patients and its influence on interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) levels. **Methods** 161 patients with HR-HPV infection after CKC treatment for HSIL in Tongzhou District Maternal and Child Health Hospital of Beijing from January 2019 to December 2022 were selected as the study subjects, and according to the treatment method, they were divided into the control group of 79 patients (treated with human interferon  $\alpha$ -2b gel) and the study group of 82 cases (treated with *Lactobacillus* live bacteria capsules

基金项目:北京市通州区科技计划项目(KJ2023CX069)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院妇科,北京 101100

\*通信作者:贾丽华, E-mail:18611998728@163.com

combined with human interferon  $\alpha$ -2b gel). The clinical efficacy, vaginal microecological score (Nugent), local microimmune status of the cervix [IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , interleukin-2 (IL-2), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )] level, positive expression rate of [indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), IL-10, IL-4, TNF- $\alpha$ ] in cervical lesion tissue between the two groups were compared. **Results** After the treatment, the total effective rate in the control group was 83.54%, and that in the study group was 93.90%. The total effective rate in the control group was lower than that in the study group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the vaginal microecological environment restoration rate in the study group (92.68%) was higher than that in the study group (82.28%), and the pH value and Nugent score in the study group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After the treatment, the levels of IL-2 and IFN- $\gamma$  cytokines in the two groups increased, and the study group was higher than the control group; the levels of IL-4, IL-10, and TNF- $\alpha$  in the two groups decreased, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The positive expression rates of IDO, IL-10, IL-4, and TNF- $\alpha$  in cervical lesions in the two groups were lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The application of *Lactobacillus* live capsule combined with human interferon  $\alpha$ -2b gel in the treatment of HSIL patients with CKC with HR-HPV infection after surgery is more effective, which is beneficial to maintaining a stable cervical microecological environment, improving immune regulation, and reducing inflammatory.

**[KEY WORDS]** *Lactobacillus* live bacteria capsule; Human interferon  $\alpha$ -2b gel; HSIL; CKC; HR-HPV; IL-4; IL-10; TNF- $\alpha$

高度鳞状上皮内病变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)属于一类癌前病变,近年来,有数据统计报道,其患病率逐渐呈年轻化趋势发展,且高发年龄段为30~50岁<sup>[1]</sup>。目前,临床对于HSIL患者常采取宫颈冷刀锥切术(cold-knife conization, CKC)进行治疗,然而,HSIL患者CKC术后仍会出现复发情况,复发的主要原因是感染高危型人乳头瘤病毒(High-risk human papillomavirus, HR-HPV),引起宫颈内部微生物菌群紊乱,造成pH值失衡、免疫状态失调<sup>[2]</sup>。白细胞介素4(Interleukin 4, IL-4)是外分泌糖蛋白,在自身免疫疾病炎症中呈高表达水平<sup>[3]</sup>。白细胞介素10(Interleukin 10, IL-10)是细胞介导免疫反应细胞因子,可以加强机体自身免疫和清除能力<sup>[4]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可在机体内发挥着抗肿瘤、抗感染等作用<sup>[5]</sup>。人干扰素作为常用的治疗伴HR-HPV感染药物,可有效改善患者免疫功能,而乳酸杆菌胶囊对阴道内菌群亦有改善作用。本文旨在探讨乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗HSIL患者CKC术后伴HR-HPV感染的效果及对IL-4、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平的影响,现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年12月于北京市

通州区妇幼保健院因HSIL行CKC术后伴HR-HPV感染者161例为研究对象。纳入标准:①采取CKC手术方案;②首次因HSIL行CKC治疗者;③经组织病理学确诊为HSIL者;④月经周期规律者;⑤患者知晓并签署知情同意书;⑥女性。排除标准:①行CKC术后确诊HR-HPV感染病程 $< 6$ 个月;②年龄 $< 18$ 岁, $> 55$ 岁者;③妊娠期或哺乳期以及入组后查出怀孕者;④有多重耐药及食物过敏者;⑤合并有造血功能及肝功能严重原发性疾病者;⑥有精神障碍,无法配合者;⑦生殖道有急性感染者;⑧宫颈病变HSIL残留者。

依据治疗方式分为对照组79例(予人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗)与研究组82例(予乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗)。对照组病程38~58 d,平均病程( $46.26 \pm 1.39$ )d;年龄23~46岁,平均年龄( $33.16 \pm 1.44$ )岁;HR-HPV亚型:HPV-16:31例,HPV-52:21例,HPV-58:17例,HPV-56:10例;合并亚型种类:合并1种亚型者:43例,合并2种及以上者:36例。研究组病程37~58 d,平均病程( $46.11 \pm 1.21$ )d;年龄22~47岁,平均年龄( $33.21 \pm 1.38$ )岁;HR-HPV亚型:HPV-16:34例,HPV-52:22例,HPV-58:15例,HPV-56:11例;合并亚型种类:合并1种亚型者:45例,合并2种及以上者:37例。两组患者一般资料对比差异无统计学意义

( $P>0.05$ ),有可比性。本研究已经院医学伦理委员会批准通过。

## 1.2 方法

对照组:予以人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶(兆科药业有限公司,国药准字:S20010054,规格10万IU/g)1g/次,隔日一次,放于阴道后穹隆部位,隔日1次,10次为1个疗程,20天为1个疗程,总治疗3个疗程。研究组:在对照组上协同乳杆菌活菌胶囊(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字:S20030005,规格:0.25g/粒)1粒/次,隔日一次,放于阴道后穹隆部位,隔日1次,10次为1疗程,20天为1个疗程,与人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶交替使用,总治疗3个疗程。所有患者月经期间禁用,用药期间使用工具避孕。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 临床疗效<sup>[6]</sup>

在治疗3个月、月经结束后3天进行评估,痊愈:患者HR-HPV亚型检测全都转为阴性;有效:患者HR-HPV亚型检测最少一种转成阴性;无效:患者HR-HPV亚型检测无转阴或阳性种类增多。总有效=治愈率+有效率。

### 1.3.2 宫颈局部微生态环境

在治疗3个月后,采纳阴道微生态评分(Nugent)<sup>[7]</sup>分析评估。评判标准<sup>[8]</sup>:恢复或正常:阴道分泌物pH值不大于4.5,Nugent不大于3分,菌群密度和多样性在10~999个之间, $H_2O_2$ 酶和唾液酸酐酶是阴性,优势菌群是乳杆菌;未恢复:阴道分泌物pH值大于4.5,Nugent大于3分,菌群密度和多样性在1~9个之间或高于1000个, $H_2O_2$ 酶和唾液酸酐酶是阳性,优势菌群是革兰阴性球菌、杂菌与短杆菌。

### 1.3.3 宫颈局部微免疫状态

在治疗前和治疗3个月后检测宫颈口周围黏液和分泌物,将无菌刷在宫颈表皮顺时针刷5圈,在保存液中充分涮洗,用5mL PBS缓冲液冲洗宫颈表面与阴道上端,在后穹窿吸出灌洗液3~4mL,以2000r/min转速,离心半径5cm,离心10min,将离心后的上清液放入EP管内,-70℃冻存待检。利用酶联免疫法检测灌洗液中IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、干扰素- $\gamma$ (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )水平。IL-2、IL-4、IL-10试剂盒由奥地利Biosource公司提供,IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 试剂盒由美国R&D公司提供。

### 1.3.4 宫颈病变组织吲哚胺2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-Dioxygenase,IDO)和IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 表达<sup>[9]</sup>

在治疗前和治疗3个月后采集患者宫颈病变组织细胞,利用免疫组化法测定IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 阳性表达,在高倍镜下选取5个不同区域视野,计数>500个细胞内阳性细胞数,采纳半定量积分法按着色深浅对染色结果和阳性细胞所占百分比进行评估。依据着色强弱进行评估,3分:棕黄色;2分:黄色;1分:浅黄色;0分:阴性。依据阳性细胞所占百分比评估,4分:阳性细胞占比>75%;3分:阳性细胞占比50%~75%;2分:阳性细胞占比10%~50%;1分:阳性细胞占比 $\leq$ 10%。总分数=着色强弱分数+阳性细胞分数。依据总分进行结果判定,强阳性: $\geq$ 6分;中度阳性:4~5分;弱阳性:2~3分;阴性:0~1分。总阳性率=[(强阳性+弱阳性+中度阳性)/总例数] $\times$ 100%。试剂盒为上海研生有限公司提供。

## 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;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

治疗后,对照组总有效率为83.54%,研究组总有效率为93.90%,对照组总有效率比研究组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	治愈	有效	无效	总有效
对照组	79	24(30.38)	42(53.16)	13(16.46)	66(83.54)
研究组	82	37(45.12)	40(48.78)	5(6.10)	77(93.90)
$\chi^2$ 值					4.347
$P$ 值					0.037

### 2.2 宫颈局部微生态环境

治疗后,研究组阴道微生态环境恢复率(92.68%)比对照组(82.28%)高,pH值与Nugent评分均比对照组低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组宫颈局部微生态环境比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]  
Table 2 Comparison of local microecological environment of cervix between the two groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

组别	n	阴道微生态恢复情况(%)		分泌物 pH 值	Nugent (分)
		恢复或正常	未恢复		
对照组	79	65(82.28)	14(17.72)	4.61±0.79	3.12±0.69
研究组	82	76(92.68)	6(7.32)	4.02±0.41	2.06±0.42
$\chi^2/t$ 值		4.004		4.146	8.180
P 值		0.045		<0.001	<0.001

### 2.3 宫颈局部微免疫状态

治疗后,两组 IL-2、IFN- $\gamma$  细胞因子水平均上升,且研究组比对照组高;两组 IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$  水平均下降,且研究组比对照组低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组宫颈局部微免疫状态比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of local cervical microimmune status between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IL-2(pg/mL)		IFN- $\gamma$ ( $\mu$ g/L)		IL-4(pg/mL)		IL-10(pg/mL)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	79	10.13±1.36	13.45±2.11 <sup>a</sup>	8.33±1.26	11.42±2.21 <sup>a</sup>	13.46±2.43	10.31±1.23 <sup>a</sup>	13.42±2.41	10.34±1.25 <sup>a</sup>	15.64±1.22	13.16±0.97 <sup>a</sup>
研究组	82	10.19±1.15	15.33±2.20 <sup>a</sup>	8.26±1.34	13.35±2.36 <sup>a</sup>	13.39±2.25	8.56±1.22 <sup>a</sup>	13.34±2.39	8.77±1.19 <sup>a</sup>	15.44±1.18	11.26±0.86 <sup>a</sup>
t 值		0.208	3.801	0.234	3.681	0.130	6.217	0.145	5.593	0.726	8.993
P 值		0.836	<0.001	0.816	<0.001	0.897	<0.001	0.885	<0.001	0.470	<0.001

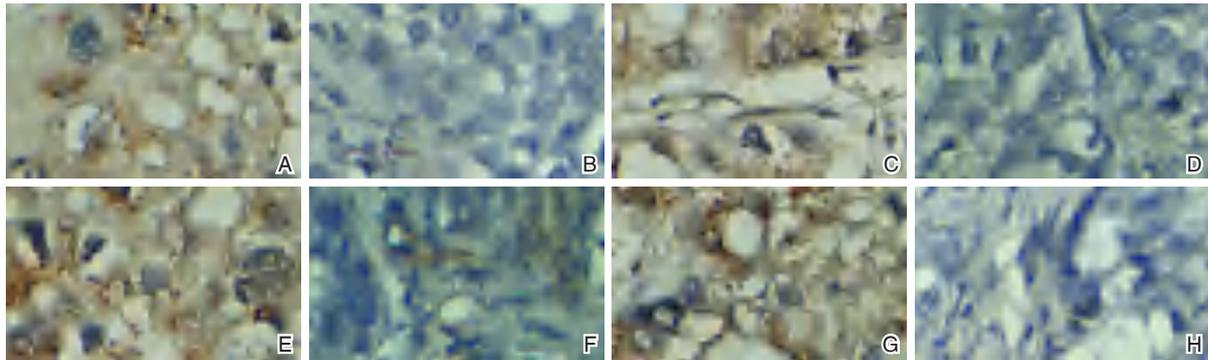
注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组宫颈病变组织 IDO 和 IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$  阳性表达比较 [ $n(\%)$ ]

Table 4 Comparison of IDO, IL-10, IL-4, TNF- $\alpha$  positive expression in cervical lesions between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	n	IDO 阳性		IL-10 阳性		IL-4 阳性		TNF- $\alpha$ 阳性	
		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	79	53(67.09)	12(15.19) <sup>a</sup>	57(72.15)	11(13.92) <sup>a</sup>	49(62.03)	13(16.46) <sup>a</sup>	59(74.68)	13(16.46) <sup>a</sup>
研究组	82	61(74.39)	4(4.88) <sup>a</sup>	63(76.82)	3(3.66) <sup>a</sup>	59(71.95)	5(6.10) <sup>a</sup>	67(81.71)	4(4.88) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值		1.038	4.780	0.464	5.341	1.795	4.347	1.167	5.711
P 值		0.308	0.028	0.496	0.021	0.180	0.037	0.280	0.017

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。



注:A. IDO 阳性; B. IDO 阴性; C. IL-10 阳性; D. IL-10 阴性; E. IL-4 阳性; F. IL-4 阴性; G. TNF- $\alpha$  阳性; H. TNF- $\alpha$  阴性。

图1 IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$  阳性阴性免疫组化图(免疫组化染色,  $\times 100$ )

Figure 1 Positive and negative immunohistochemical pictures of IDO, IL-10, IL-4, and TNF- $\alpha$  (immunohistochemical staining,  $\times 100$ )

### 2.4 宫颈病变组织 IDO 和 IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 阳性表达

治疗后,两组 IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$  阳性表达率比治疗前低,且研究组比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

HSIL 为宫颈癌的癌前病变,HR-HPV 感染是导致 HSIL 的主要因素,临床中对于 HSIL 患者常利用 CKC 手术进行治疗,而大部分 HSIL 患者 CKC 术后仍有 HR-HPV 持续感染,从而引起疾病复发率的增高<sup>[10]</sup>。因此,需对 HSIL 患者 CKC 术后伴 HR-HPV 感染进行有效治疗,以防止疾病的

复发。目前,临床常采用人干扰素 $\alpha$ -2b药物来治疗伴有HR-HPV感染HSIL患者,通过与细胞表面特异性受体结合产生抑制细菌繁殖来达到抗病毒、调节免疫的效果<sup>[11]</sup>。研究表明,在人干扰素 $\alpha$ -2b上联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈HR-HPV持续感染患者,能明显提高患者转阴率<sup>[12]</sup>。本研究中结果显示:研究组临床总有效率比对照组高,研究结果与上述学者研究结果趋同,表明在干扰素基础上辅以乳杆菌活菌胶囊治疗更能促进患者HR-HPV感染转阴,提高临床治愈率。

乳杆菌活菌胶囊为一种活菌制剂,其可用来补充阴道中乳酸杆菌,调节阴道内菌群平稳。既往研究表明,乳杆菌活菌胶囊对HR-HPV感染患者阴道微生态和炎症因子有明显改善作用,其能加快阴道微生态恢复,控制HPV的高危性感染<sup>[13]</sup>。本研究进一步分析宫颈局部微生态环境和微免疫状态及IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 阳性表达,结果显示:研究组阴道微生态环境恢复率比对照组高,且研究组pH值与Nugent评分均比对照组低;两组IL-2、IFN- $\gamma$ 细胞因子水平均上升,且研究组比对照组高;两组IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平均下降,且研究组比对照组低;两组宫颈病变组织IDO、IL-10、IL-4、TNF- $\alpha$ 阳性表达率都比治疗前低,且研究组比对照组低。表明乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶能更有效改善宫颈组织HPV感染情况,维持微生态环境平衡,提高机体免疫能力,降低炎症反应。分析原因:人干扰素与受体结合后,可减少HPV蛋白合成,抑制HPV内DNA转录和复制,从而起到抗病毒作用。乳杆菌活菌胶囊可黏附在阴道上皮表面,防止致病菌的繁殖附着,维持阴道内菌群平衡;且乳杆菌活菌胶囊可以恢复阴道上皮细胞天然免疫功能,通过免疫功能上调IL-2、IFN- $\gamma$ 因子水平,下调IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 因子水平,保持阴道内部菌群免疫应答正常状态<sup>[14]</sup>。同时乳杆菌活菌胶囊可提高患者免疫调节功能,加强宫颈内部菌群自我保护作用,降低炎症因子IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平,控制炎症反应,从而减轻机体感染情况,抑制HSIL癌变加重。

综上所述,应用乳杆菌活菌胶囊协同人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗HSIL患者CKC术后伴HR-HPV

感染疗效更佳,有利于维持稳定宫颈微生态环境,提高免疫调节,降低炎症反应。

## 参考文献

- [1] 张瑶,王菁菁,谷灿. HIV阳性女性宫颈癌筛查现状及其影响因素的研究进展[J]. 中国护理管理, 2019, 19(5): 748-753.
- [2] Wang X, You L, Zhang W, et al. Evaluation of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with high-risk HPV infection [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2022, 38(6): 102807.1-102807.4.
- [3] 赵文彬,王曦,李二龙,等. 血清IL-12、IL-2、IL-4、IL-10对尖锐湿疣复发的预测价值分析[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(4): 21-24.
- [4] 陈赛英,朱启江. 调节性T细胞以及IL-10、INF- $\gamma$ 在早期宫颈癌术后随访中的临床意义[J]. 现代医学, 2022, 50(1): 53-56.
- [5] 申鑫鑫,豆贝贝,滑天,等. 高危型HPV16感染阴道灌洗液中TNF- $\alpha$ 及IL-12和IL-10表达与宫颈上皮内瘤变级别的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1419-1422.
- [6] 陈耿红,王芝英. 止带方联合重组人干扰素治疗慢性宫颈炎合并高危型HPV感染的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 248-251.
- [7] 林蓉蓉,刘佳,邱德稳,等. 不同程度宫颈病变患者阴道微生态变化及与HPV-DNA的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2866-2869.
- [8] 颀佳,王彩云,杨秀梅,等. 聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者宫颈局部微环境的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(2): 187-190.
- [9] 宫迎迎,周焯,韩辉,等. 济宁地区自然就诊妇女宫颈HPV感染型别调查及HR-HPV持续性感染危险因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(21): 1698-1702.
- [10] Zang L, Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(6): 1409-1416.
- [11] 王璐,黄晓桃,葛曼,等. 重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶联合乳酸菌阴道胶囊对宫颈高危型HPV持续感染的治疗[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(12): 1449-1453.
- [12] 金铭歆,钱麟,马函琳,等. 乳酸菌阴道胶囊联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态和炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 468-471+490.
- [13] 姜英雁,张爽. 妇炎康胶囊联合阴道用乳杆菌活菌胶囊治疗细菌性阴道病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 178-181.
- [14] 梁银华,陈创杰,廖燕飞. 乳杆菌活菌胶囊联合干扰素 $\alpha$ -2b栓在CIN伴HR-HPV患者LEEP术后的应用[J]. 海南医学, 2023, 34(10): 1420-1423.

# TCT 结合 HR-HPV 基因检测对宫颈癌及癌前病变筛查的临床意义

来鹏<sup>1\*</sup> 祁发玲<sup>2</sup> 穆廷杰<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨液基细胞学(TCT)与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)基因联合检测对宫颈癌及癌前病变筛查的临床意义。**方法** 选取2020年1月至2022年12月于临夏州人民医院妇科门诊筛查宫颈病变者6762例,所有受检者同时行TCT、HR-HPV基因检测,对TCT和(或)HR-HPV基因检测结果阳性者行阴道镜和组织病理学检查,并以此为诊断标准,对比分析TCT、HR-HPV基因检测单独和联合检测在宫颈癌及癌前病变筛查中的诊断价值。**结果** 6762例受检者中TCT检查和HR-HPV基因检测阳性分别有705例(10.43%)和884例(13.07%)。对1289例TCT和(或)HR-HPV基因检测阳性者行阴道镜和组织病理学检查,共检出阳性838例,占65.01%,其中CIN1占53.94%,CIN2占21.48%,CIN3占15.39%,宫颈癌占9.19%。以组织病理学结果为诊断金标准,TCT检查、HR-HPV基因检测以及TCT+HR-HPV基因检测的病理阳性率分别为40.65%、49.50%、54.38%,TCT+HR-HPV基因检测的病理阳性率显著高于单独TCT检查和HR-HPV基因检测,差异有统计学意义( $\chi^2=48.730, 6.168, P<0.05$ )。TCT检查联合HR-HPV基因检测方法筛查宫颈癌及癌前病变的灵敏度为83.65%,准确率为84.54%,均高于TCT检查的64.68%、70.75%和HR-HPV基因检测的76.13%、78.28%( $\chi^2=79.550, 41.259, 15.145, 4.262, P<0.05$ )。**结论** TCT与HR-HPV基因检测联合可提高宫颈癌及癌前病变的早期检出率。

**[关键词]** 宫颈癌; 宫颈癌前病变; 液基细胞学; 高危型人乳头瘤病毒

## Clinical significance of TCT combined with HR-HPV gene detection in screening cervical cancer and precancerous lesions

LAI Peng<sup>1\*</sup>, QI Faling<sup>2</sup>, MU Tingjie<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, the People's Hospital of Linxia, Linxia, Gansu, China, 731100;

2. Department of Gynecology and Obstetrics, the People's Hospital of Linxia, Linxia, Gansu, China, 731100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical significance of ThinPrep cytologic test (TCT) and high-risk human papillomavirus (HR-HPV) gene detection in screening cervical cancer and precancerous lesions. **Methods** A total of 6,762 patients with cervical lesions underwent TCT and HR-HPV gene detection at the gynecological outpatient department in the People's Hospital of Linxia from January 2020 to December 2022 were selected. The patients with positive results of TCT and/or HR-HPV gene detection were subjected to colposcopy and histopathological examination. Based on these diagnostic criteria, the diagnostic value of TCT and HR-HPV gene detection alone and jointly in screening cervical cancer and precancerous lesions was analyzed. **Results** Of the 6,762 subjects, 705 were positive for TCT (10.43%) and 884 were positive for HR-HPV gene detection (13.07%). 1289 cases with positive TCT and/or HR-HPV Genetic testing were examined by Colposcopy and histopathology. 838 cases (65.01%) were positive, including 53.94% CIN1, 21.48% CIN2, 15.39% CIN3, and 9.19% cervical cancer. Taking the histopathological results as the gold standard for

基金项目:甘肃省科技计划项目重点研发计划(21YF5FN221)

作者单位:1. 临夏回族自治州人民医院检验科,甘肃,临夏731100

2. 临夏回族自治州人民医院妇产科,甘肃,临夏731100

\*通信作者:来鹏, E-mail:13909301560@163.com

diagnosis, the pathological positive rates of TCT, HR-HPV Genetic testing and TCT+HR-HPV Genetic testing were 40.65%, 49.50% and 54.38%, respectively. The pathological positive rate of TCT+HR-HPV Genetic testing was significantly higher than that of TCT alone and HR-HPV Genetic testing, with a statistically significant difference ( $\chi^2=48.730$ , 6.168,  $P<0.05$ ). The sensitivity and accuracy of TCT combined with HR-HPV gene detection in screening cervical cancer and precancerous lesions were 83.65% and 84.54%, which were higher than those of TCT (64.68%, 70.75%) or HR-HPV gene detection (76.13%, 78.28%) alone ( $\chi^2=79.550$ , 41.259, 15.145, 4.262,  $P<0.05$ ). **Conclusion** TCT combined with HR-HPV gene detection can improve the early detection rate of cervical cancer and precancerous lesions.

**[KEY WORDS]** Cervical cancer; Cervical precancerous lesion; ThinPrep cytologic test; High-risk human papillomavirus

宫颈癌由宫颈癌前病变发展而来,早期筛查、发现并积极治疗宫颈癌前病变对防治宫颈癌有积极意义<sup>[1]</sup>。液基细胞学(ThinPrep cytologic test, TCT)检查是在巴氏涂片的基础上应运而生的新技术,其诊断符合率较巴氏涂片更高,但易受诊断医师的主观判断影响,导致漏诊、误诊<sup>[2]</sup>。研究证实高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)病毒持续性感染是引起宫颈癌及癌前病变的主要原因<sup>[3]</sup>。因此,HR-HPV基因检测也是筛查宫颈癌的有效方法。但该方法仅能确诊病毒感染,无法甄别持续性感染这一必要因素<sup>[4]</sup>。有关研究发现,当TCT提示非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)和低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)时,可结合HR-HPV基因检测分流高危人群<sup>[5]</sup>。本研究以组织病理学结果作为诊断标准,分析TCT与HR-HPV基因检测联合检测对宫颈癌及癌前病变的筛查效能,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12月于临夏州人民医院妇科门诊筛查宫颈病变者6762例,年龄平均(35.24±9.86)岁。纳入标准:①成年女性,有性生活史;②自愿接受TCT、HR-HPV基因检测;③无子宫切除、盆腔放疗史;④签订知情同意书。排除标准:①就诊前已确诊宫颈癌或癌前病变;②无性生活史;③妊娠或哺乳女性;④合并其他恶性肿瘤;⑤有子宫切除、盆腔放疗史;⑥近三个月内有宫颈治疗或宫颈活检史。本研究经院伦理委员会批准同意。

### 1.2 检查方法及诊断

#### 1.2.1 TCT检测

于非月经期进行。嘱受检者膀胱截石位,使

用窥阴器暴露宫颈后,擦净宫口分泌物,采集样本,提取沉淀细胞及病原微生物,使用DC-4212制片染色一体机(广州安必平医药科技股份有限公司)将标本制作成直径1.5cm的薄层细胞涂片,自动巴氏染色。由两名经验丰富的病理科细胞学医师读片,参考TBS分类系统<sup>[6]</sup>进行诊断:①未发现异常;②异常鳞状上皮细胞:包括ASCUS、LSIL(CIN1)、高度鳞状上皮内病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesions, HSIL, CIN2)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC, CIN3);③异常腺细胞:包括非典型腺上皮细胞(atypical glandular cells, AGC)、原位腺癌(adenocarcinoma-in-situ, AIS)、腺癌(adenocarcinoma, AC)。除①外,其他均视为阳性。

#### 1.2.2 HR-HPV基因检测

采用人乳头瘤病毒基因分型检测试剂盒(广州安必平医药科技股份有限公司),TCT标本采集完成后,使用一次性采样拭子刷取宫颈分泌物,以PCR-反向点杂交法检测15种高危型HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82),3种疑似高危型HPV(26、53、66)和10种低危型HPV(6、11、40、42、43、44、54、61、81、83)。由专业人员采用肉眼观察或分析软件,以见到清晰的蓝紫色圆点为检测结果阳性。

#### 1.2.3 阴道镜和组织病理学检测

对TCT和(或)HR-HPV基因检测结果异常者行阴道镜和组织病理学检测。严格遵循阴道镜诊断程序进行检查,在宫颈异常部位及可疑浸润癌处取活组织送检,若宫颈光滑,无明显异常则常规取3、6、9、12等多个位点组织送检。诊断参考文献<sup>[7]</sup>,分为宫颈正常或慢性炎症(NILM),LSIL(CIN1级),HSIL(包括CIN3和大部分的CIN2)和宫颈癌。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TCT、HR-HPV 基因检查情况

6 762 例受检者中 TCT 检查和 HR-HPV 基因检测阳性分别有 705 例和 884 例,占比分别为 10.43%、13.07%。见表 1、2。

表 1 TCT 检查结果 ( $n, \%$ )

检查结果	检出例数	所占比
未发现异常	6 057	89.57
ASCUS	304	4.50
LSIL	261	3.86
HSIL	117	1.73
SCC	23	0.34

### 2.2 组织病理学检查情况

对 TCT 和(或)HR-HPV 基因检测的 1 289 例阳性者行阴道镜及组织病理学检查,共检出阳性 838 例,占 65.01%,其中 CIN1 452 例,占 53.94%; CIN2 180 例,占 21.48%; CIN3 129 例,占 15.39%; 宫颈癌 77 例,占 9.19%。其余 451 例均为病检结果正常或慢性炎症。

### 2.3 TCT 检查、HR-HPV 基因检测与病理组织学诊断结果的比较

TCT 检查病理阳性率为 40.65%; HR-HPV 基因检测病理阳性率 49.50%; TCT+HR-HPV 基因检测病理阳性率 54.38%。TCT+HR-HPV 基因检测的病理阳性率显著高于单独 TCT 检查和 HR-HPV 基因检测,差异有统计学意义( $\chi^2=48.730, 6.168, P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 TCT 检查、HR-HPV 基因检测及联合检测对宫颈癌及癌前病变的诊断价值

以组织病理学诊断  $\geq$  CIN1 为阳性标准。TCT 检查与 HR-HPV 基因检测联合诊断宫颈病变的灵敏度、准确率均高于 TCT 检查与 HR-HPV 基因检测单独诊断,差异有统计学意义( $\chi^2=79.550, 41.259, 15.145, 4.262, P<0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

近几年,随着国内多地宫颈癌普查项目的实施,部分地区宫颈癌患病率略有降低,但从全国来

表 2 HR-HPV 基因检查结果

Table 2 HR-HPV gene detection results

检查结果	检出例数	所占比
高危型 HPV 感染	666	9.85
16	202	2.99
18	59	0.87
31	34	0.50
33	24	0.35
35	18	0.27
39	24	0.35
45	8	0.12
51	39	0.58
52	88	1.30
56	35	0.52
58	75	1.11
59	8	0.12
68	39	0.58
73	4	<0.01
82	9	0.13
疑似高危型 HPV 感染	68	1.01
26	5	<0.01
53	42	0.62
66	21	0.31
低危型 HPV 感染	150	2.22
6	18	0.27
11	13	0.19
40	5	<0.01
42	33	0.49
43	3	<0.01
44	15	0.22
54	26	0.38
61	18	0.27
81	19	0.28

看,其患病率仍处于较高水平<sup>[8]</sup>。宫颈癌前病变及宫颈癌早期可无任何症状,许多受检者在就诊时多已进展为中晚期,治疗已然较为困难<sup>[9]</sup>。因此,如何早期、高效地筛查具有癌变风险的宫颈癌前病成为临床医师关注的热点。

TCT 技术由巴氏涂片发展而来,与巴氏涂片相比,其在采样环节、保存环节、制片环节和诊断效果上优势更明显,但对宫颈病变的诊断灵敏度欠理想<sup>[10]</sup>。HR-HPV 基因检测一度被视为排除 ASCUS 的最佳诊断方法,该方法能同时检测出多种高危型 HPV 感染,提高宫颈癌前病变及宫颈癌的检出率,但无法分辨同一探针池中的 HPV 亚型,并且易受感染水平、避孕药、阴道冲洗等干扰,导致诊断结果呈假阴性<sup>[11]</sup>。阴道镜检查作为一种创伤性辅助诊疗手段,其能在宫颈异常部位作定位活检,提高癌前病变的阳性诊断符合率。但临床认为只有当 TCT 细胞学检查  $>$  ASCUS 或 HR-HPV 基因检测提示高病毒载量时,才应进一步行阴道

表3 TCT检查及HR-HPV基因检测阳性与病理组织学诊断结果的比较 [n(%)]

Table 3 Comparison between the positive results of TCT and HR-HPV gene detection and pathological results [n(%)]

检查方法	n	组织病理学诊断					病理阳性率(%)
		NILM	CIN1	CIN2	CIN3	宫颈癌	
<b>TCT检查</b>							
未发现异常	666	524(78.68)	79(11.86)	33(4.95)	27(4.05)	3(0.45)	142(21.32)
ASCUS	116	71(61.21)	28(24.14)	9(7.76)	6(5.17)	2(1.72)	45(38.79)
LSIL	235	104(44.26)	95(40.43)	16(6.81)	9(3.83)	5(2.13)	131(55.74)
HSIL	229	66(28.82)	66(28.82)	39(17.03)	48(20.96)	10(4.37)	163(71.18)
SCC	43	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	27(62.79)	16(37.21)	43(100.00)
合计	1 289	765(59.35)	268(20.79)	97(7.55)	117(9.08)	36(2.79)	524(40.65)
<b>HR-HPV基因检测</b>							
阳性	718	185(25.77)	252(35.10)	108(15.04)	103(14.35)	70(9.75)	533(74.23)
阴性	571	466(81.16)	30(5.25)	42(7.36)	26(4.55)	7(1.23)	105(18.39)
合计	1 289	651(50.50)	282(21.88)	150(11.64)	129(10.01)	77(5.97)	638(49.50)
<b>TCT+HR-HPV</b>							
阳性	803	152(18.93)	296(36.37)	155(19.30)	123(15.32)	77(9.59)	651(81.07)
阴性	486	436(89.71)	25(5.14)	19(2.37)	6(1.23)	0(0.00)	50(10.29)
合计	1 289	588(45.62)	321(24.90)	174(13.50)	129(10.01)	77(5.97)	701(54.38) <sup>ab</sup>

注:TCT检查与TCT+HR-HPV基因检查比较,<sup>a</sup>P<0.05;HR-HPV基因检测与TCT+HR-HPV基因检查比较,<sup>b</sup>P<0.05。

表4 TCT及HR-HPV基因检测单独及联合诊断的比较

Table 4 Comparison of single and combined diagnosis with TCT and HR-HPV gene detection

方法		例数 (n=1 289)	组织病理学诊断		灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)
			阳性 (n=838)	阴性 (n=451)			
TCT检查	阳性	623	542	81	64.68	82.04	70.75
	阴性	666	296	370			
HR-HPV基因检测	阳性	718	638	80	76.13	82.26	78.28
	阴性	571	200	371			
TCT+HR-HPV基因检查	阳性	803	701	102	83.65 <sup>ab</sup>	77.61	81.54 <sup>ab</sup>
	阴性	486	136	350			

注:TCT+HR-HPV基因检查与TCT检查比较,<sup>a</sup>P<0.05;TCT+HR-HPV基因检查与HR-HPV基因检测比较,<sup>b</sup>P<0.05。

镜检查,以避免过度诊疗,造成医疗资源浪费<sup>[12]</sup>。

本研究TCT检查阳性者中ASCUS、LSIL、HSIL、SCC与HR-HPV基因检测阳性者中高危型HPV感染、疑似高危型HPV感染、低危型HPV感染分布与文献<sup>[13]</sup>报道数据趋一致,但具体数值相差较大,这可能与样本数据、样本来源、实验方法等不同有关,需要进一步研究。以病理组织学活检为最终诊断标准,对TCT、HR-HPV基因检测单独或联合检测结果进行对比分析,结果显示,TCT+HR-HPV基因检测的病理阳性率显著高于单独TCT检查和HR-HPV基因检测。陆亚玲等<sup>[14]</sup>研究认为,HR-HPV检查在宫颈癌及癌前病变筛查中的价值略高于TCT,但二者均存在一定程度的漏诊、误诊情况,本研究结果与之基本吻合,提示单独TCT检查或HR-HPV基因检测对宫颈癌及癌前病变的诊断准确率欠理想。有学者认为,SACUS受检者有发展为癌前病变甚至浸润癌的风险,需

及时处理,但反复TCT检查或立即行阴道镜检查甚至取宫颈组织送检,可能导致过度治疗,增加不必要的经济费用,加重受检者精神心理压力<sup>[15]</sup>。李乐等<sup>[16]</sup>研究发现,在TCT检查的同时行HPV检查,对宫颈病变受检者来说可提高诊断符合率,减少漏诊情况。本研究中,除特异度外,TCT检查与HR-HPV基因检测联合诊断宫颈病变的灵敏度、准确率均高于TCT与HR-HPV基因检测单独诊断,提示TCT与HR-HPV基因检测联合诊断效能更高。

综上,TCT与HR-HPV基因检测联合对于宫颈病变的早期诊断效能较好,灵敏度、准确率均较高。但本研究联合诊断的特异度较低,此外,本研究未对受检者的吸烟、婚孕史、性生活史、既往病史等资料进行统计,建议今后的研究中全面收集相关信息,以获得更准确的结果。

(下转第54页)

## 血清 Sulfatide、ANGPTL4 在急性心肌梗死合并心力衰竭中的表达

楚紫栋\* 刘士超 刘小军

**[摘要]** **目的** 分析血清硫苷脂(Sulfatide)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)在急性心肌梗死合并心力衰竭中的表达情况。**方法** 收集2021年6月至2022年4月于郑州大学第二附属医院心内科治疗的70例急性心肌梗死合并心力衰竭患者(AMI-HF组)和87例急性心肌梗死未合并心力衰竭的患者(AMI组)外周血,采用酶联免疫法(ELISA)检测两组血清Sulfatide和ANGPTL4水平;采用Logistic回归分析AMI患者发生心力衰竭的影响因素,采用Pearson分析血清Sulfatide和ANGPTL4水平与AMI-HF患者心功能指标的相关性,分析血清Sulfatide和ANGPTL4水平在评估AMI-HF疾病进展的应用价值。**结果** 两组年龄、性别、心率、高血压、糖尿病、吸烟史比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );AMI-HF组Sulfatide、LVEDVI、LVESVI均显著高于AMI组,ANGPTL4、LVEF低于AMI组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistic回归分析发现,Sulfatide、ANGPTL4、LVEF、LVEDVI、LVESVI是AMI患者发生心力衰竭的影响因素( $P<0.05$ );相关性分析结果显示,AMI-HF患者血清Sulfatide与LVEF呈显著负相关( $P<0.05$ ),与LVEDVI、LVESVI呈正相关( $P<0.05$ );ANGPTL4与LVEF呈显著正相关( $P<0.05$ ),与LVEDVI、LVESVI呈负相关( $P<0.05$ );AMI-HF患者中,预后良好组患者血清Sulfatide均显著低于预后不良组,ANGPTL4高于预后不良组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清Sulfatide和ANGPTL4联合预测AMI-HF预后价值高于单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 监测AMI-HF患者血清Sulfatide和ANGPTL4水平可为疾病进展提供客观依据,血清Sulfatide和ANGPTL4二者还可作为预测AMI-HF患者预后的重要指标。

**[关键词]** 急性心肌梗死;心力衰竭;血清硫苷脂;血管生成素样蛋白4

### Expression of serum sulfatide and ANGPTL4 in acute myocardial infarction complicated with heart failure

CHU Zidong\*, LIU Shichao, LIU Xiaojun

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450014)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the expression of serum sulfatide and ANGPTL4 in patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure. **Methods** Peripheral blood of 70 patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure (AMI-HF group) and 87 patients with acute myocardial infarction without complicated heart failure (AMI group) treated in the Cardiology Department of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2021 to April 2022 were collected. Serum sulfatide and ANGPTL4 levels were detected by enzyme-linked immunoassay (ELISA). Logistic regression was used to analyze the influencing factors of heart failure in AMI patients, and Pearson was used to analyze the correlation between serum sulfatide and ANGPTL4 levels and AMI-HF patients' heart function indicators, and analyzes the value of serum sulfatide and ANGPTL4 levels in assessing the progress of AMI-HF disease. **Results** There was no significant difference in age, sex, heart rate, hypertension, diabetes, and smoking history between the two groups ( $P>0.05$ ). Sulfatide, LVEDVI and LVESVI in the AMI-HF group were significantly

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210382)

作者单位:郑州大学第二附属医院心内科,河南,郑州450014

\*通信作者:楚紫栋, E-mail: chuzidong1557@163.com

higher than those in the AMI group, while ANGPTL4 and LVEF were lower than those in the AMI group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis found that sulfatide, ANGPTL4, LVEF, LVEDVI, and LVESVI were the influencing factors for heart failure in AMI patients ( $P<0.05$ ). The correlation analysis of cardiac function indicators and serum sulfatide and ANGPTL4 in AMI-HF patients showed that serum sulfatide in AMI-HF patients was significantly negatively correlated with LVEF ( $P<0.05$ ), and positively correlated with LVEDVI and LVESVI ( $P<0.05$ ). ANGPTL4 was positively correlated with LVEF ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with LVEDVI and LVESVI ( $P<0.05$ ). In AMI-HF patients, serum sulfatide in the good prognosis group was significantly lower than that in the poor prognosis group, and ANGPTL4 was higher than that in the poor prognosis group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The combined value of serum sulfatide and ANGPTL4 in predicting the prognosis of AMI-HF is higher than that of single detection. **Conclusion** Monitoring serum sulfatide and ANGPTL4 levels in AMI-HF patients can provide objective evidence for disease progression. serum sulfatide and ANGPTL4 can also be an important indicators of prognosis of patients with AMI-HF.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Heart failure; Sulfatide; ANGPTL4

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 为临床上常见的心血管急重症, 是导致心血管疾病死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。近些年随着诊疗技术的进步, AMI 的急性治疗、血运重建及药物降低了患者 AMI 后收缩功能障碍和不良重构发生风险, 但发生心力衰竭 (heart failure, HF) 的风险仍然很高<sup>[2]</sup>。根据统计数据显示, 约有 30% 的 AMI 患者合并心力衰竭 (heart failure, HF), HF 可增加患者的死亡率<sup>[3]</sup>, 为临床治疗增加了极大的困难。因此, 寻找 AMI-HF 的高敏感性和高特异性检测指标尤为重要。血清硫苷脂 (Serum glucosinolates, Sulfatide) 是血清脂蛋白鞘糖脂的主要成分, 可导致动脉粥样硬化和冠状动脉疾病<sup>[4]</sup>。血管生成素样蛋白 4 (Recombinant Angiopoietin Like Protein 4, ANGPTL4) 是目前研究较为深入的一类血管活性因子, 其参与了血管生成和促炎反应<sup>[5]</sup>。本研究将探讨血清中 Sulfatide 和 ANGPTL4 在 AMI-HF 中的表达情况, 以期为临床提供防治 AMI-HF 新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2022 年 4 月于郑州大学第二附属医院心内科治疗的 70 例急性心肌梗死合并心力衰竭患者 (AMI-HF 组) 和 87 例急性心肌梗死未合并心力衰竭的患者 (AMI 组)。纳入标准: ① AMI 诊断符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup> 中相关诊断标准, AMI-HF 组在明确 AMI 的基础上符合 HF 的诊断<sup>[7]</sup>; ② 均在本院行冠状动脉支架置入术; ③ 患者或家属知情同意。排除标准:

① 妊娠及哺乳妇女; ② 合并有肥厚型心肌病或严重瓣膜病变者; ③ 自身免疫性疾病患者; ④ 严重肾功能不全者; ⑤ 恶性肿瘤患者; ⑥ 严重感染性疾病患者; ⑦ 意识障碍或严重精神疾病患者; ⑧ 近一周内使用过可能影响血脂功能及炎症反应者; ⑨ 心脏瓣膜重大疾病、扩张型心肌病、凝血功能障碍患者。本研究经院伦理委员会批准。

### 1.2 方法及观察指标

入院后采集患者年龄、性别、心率、吸烟史、高血压、糖尿病等基本信息, 收集白细胞数 (White Blood Cell Count, WBC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 以及低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、血清 Sulfatide、ANGPTL4 水平、左心室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期容积指数 (Left ventricular end - diastolic volume index, LVEDVI)、左心室收缩末期容积指数 (Left ventricular end-systolic volume index, LVESVI) 等实验室指标信息。检测方法: 所有入组病例入院 24 h 内采集 4 mL 治疗前静脉血, 分为 2 份。一份抗凝血使用 XN350 全血细胞分析仪 (上海, 希森美康公司) 检测 WBC。一份普通促凝血, 应用离心机 (德国, Eppendorf 公司), 在 3 000 r/min 速度及 15 cm 离心半径下离心 10 min, 分离血清, 留取上层血清待检。采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国, Beckman 公司) 检测血清中 TG、TC、HDL 以及 LDL 水平。通过酶连免疫吸附实验 (ELISA) 测定血清 Sulfatide (武汉华美生物公司) 和 ANGPTL4

(武汉菲恩科技有限公司)水平。ELISA 实验步骤按照试剂盒说明书进行操作。采用超声心电图检测 LVEF、LVEDVI、LVESVI 指标。

### 1.3 预后信息

采用电话、微信、复查等方式对 AMI-HF 组患者进行随访 6 个月,以随访时间结束或患者死亡为随访终点,根据患者在随访 6 个月内是否出现不良心血管事件分组<sup>[8]</sup>,将出现不良心血管事件者纳入预后不良组,未出现不良心血管事件者纳入预后良好组,对比分析两组血清 Sulfatide、ANGPTL4 水平,分析二者在 AMI-HF 不良预后中的评估价值。

### 1.4 统计学处理

使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计处理,计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用独立样本  $t$  检验,采用 Logistic 回归分析 AMI 患者发生心力衰竭的影响因素,采用 Pearson 分析血清 Sulfatide 和 ANGPTL4 水平与 AMI-HF 患者心功能指标相关性。采用受试者工作曲线(ROC)分析血清 Sulfatide 和 ANGPTL4 对 AMI-HF 预后价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AMI 组与 AMI-HF 组临床资料特征比较

AMI 组、AMI-HF 组年龄、性别、心率、高血压、糖尿病、吸烟史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),AMI 组、AMI-HF 组 WBC、TG、TC、HDL、LDL 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),AMI-HF 组 Sulfatide、LVEDVI、LVESVI 均显著高于 AMI 组,ANGPTL4、LVEF 低于 AMI 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 AMI 患者合并心力衰竭的影响因素分析

以表 2 有差异因素进行赋值,并代入 Logistic 回归方程,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,Sulfatide、ANGPTL4、LVEF、LVEDVI、LVESVI 是 AMI 患者发生心力衰竭的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2、3。

### 2.3 血清 Sulfatide、ANGPTL4 与心功能指标相关性分析

AMI-HF 患者血清 Sulfatide 与 LVEF 呈显著负相关( $r = -0.343, P < 0.05$ ),与 LVEDVI、LVESVI 呈正相关( $r_{LVEDVI} = 0.398, r_{LVESVI} = 0.444, P < 0.05$ ); ANGPTL4 与 LVEF 呈显著正相关( $r = 0.398, P < 0.05$ ),与 LVEDVI、LVESVI 呈负相关( $r_{LVEDVI} = -0.383, r_{LVESVI} = -0.384, P < 0.05$ )。

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

临床资料	AMI 组 ( $n=87$ )	AMI-HF 组 ( $n=70$ )	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄	60.34±2.31	60.54±2.24	0.547	0.586
男性	46(55.87)	42(60.00)	0.800	0.371
心率(次/min)	70.35±9.45	73.73±13.26	1.862	0.065
吸烟史	29(33.33)	27(38.57)	0.464	0.496
高血压	60(68.97)	53(75.71)	0.876	0.349
糖尿病	56(64.37)	47(67.14)	0.132	0.716
WBC( $\times 10^9/L$ )	9.75±2.21	9.83±2.04	0.233	0.816
TG(mmL/L)	1.61±0.17	1.57±0.18	1.427	0.156
TC(mmL/L)	5.12±0.11	5.14±0.13	1.044	0.298
HDL(mmL/L)	1.43±0.16	1.39±0.15	1.601	0.112
LDL(mmL/L)	3.06±0.47	3.01±0.45	0.675	0.501
Sulfatide( $\mu\text{mol/L}$ )	8.56±1.49	15.08±2.33	21.259	<0.001
ANGPTL4(ng/mL)	19.11±2.16	15.58±2.58	9.331	<0.001
LVEF(%)	67.45±8.17	54.33±6.19	11.110	<0.001
LVEDVI( $\text{mL/m}^2$ )	71.33±8.69	89.45±9.17	12.670	<0.001
LVESVI( $\text{mL/m}^2$ )	26.58±3.14	38.47±4.16	20.402	<0.001

表 2 赋值方法

Table 2 Assignment Methods

自变量	赋值
Sulfatide	1≤10.84 $\mu\text{mol/L}$ ; 0>10.84 $\mu\text{mol/L}$
ANGPTL4	1≥17.53 ng/mL; 0<17.53 ng/mL
LVEF	1≥60.90%; 0<60.90%
LVEDVI	1≤80.36 $\text{mL/m}^2$ ; 0>80.36 $\text{mL/m}^2$
LVESVI	1≤31.65 $\text{mL/m}^2$ ; 0>31.65 $\text{mL/m}^2$

表 3 AMI 患者合并心力衰竭的影响因素分析

Table 3 Analysis of influencing factors of AMI patients with heart failure

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
Sulfatide	0.356	0.174	4.186	1.428	1.015~2.008	0.041
ANGPTL4	0.421	0.201	4.387	1.523	1.027~2.259	0.037
LVEF	0.339	0.158	4.603	1.404	1.030~1.913	0.032
LVEDVI	1.211	0.534	5.143	3.357	1.179~9.560	0.024
LVESVI	1.015	0.461	4.848	2.759	1.118~6.811	0.028

### 2.4 不同预后 AMI-HF 患者血清 Sulfatide、ANGPTL4 比较

AMI-HF 患者中,预后良好组患者血清 Sulfatide 均显著低于预后不良组,ANGPTL4 高于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 血清 Sulfatide 和 ANGPTL4 对 AMI-HF 预后价值

血清 Sulfatide 和 ANGPTL4 联合在 AMI-HF 预后中预测敏感度显著高于单项指标( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

表4 不同预后AMI-HF患者血清Sulfatide、ANGPTL4比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of Serum Sulfatide and ANGPTL4 in AMI-HF Patients with Different Prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	Sulfatide( $\mu\text{mol/L}$ )	ANGPTL4( $\text{ng/mL}$ )
预后良好组	46	12.33 $\pm$ 7.04	17.69 $\pm$ 3.77
预后不良组	24	20.34 $\pm$ 3.45	11.53 $\pm$ 1.36
t值		5.242	7.724
P值		<0.001	<0.001

表5 Sulfatide和ANGPTL4对预测AMI-HF预后价值  
Table 5 Sulfatide and ANGPTL4 in predicting the prognostic value of AMI-HF

指标	约登指数	AUC	敏感性	特异性
Sulfatide( $\mu\text{mol/L}$ )	0.678	0.797	0.761	0.917
ANGPTL4( $\text{ng/mL}$ )	0.741	0.846	0.783	0.958
预测	0.830	0.889	0.913	0.917

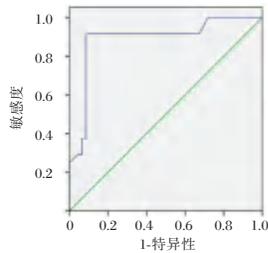


图1 ROC曲线  
Figure 1 ROC Curve

### 3 讨论

血管阻塞是AMI-HF发病的主要原因,血管阻塞会导致心肌细胞出现缺氧、缺血,心肌功能持续性障碍,最终出现心肌缺血性坏死,引发心力衰竭,严重威胁患者生命安全,因此加强对AMI-HF患者预后的监测是当前研究重点<sup>[9]</sup>。

Sulfatide主要在神经系统髓鞘中表达,在血细胞表面也存在,是血清中脂蛋白的组成部分,广泛参与细胞过程,包括细胞粘附、聚集及免疫反应等<sup>[10]</sup>。ANGPTL4为新型促血管生成因子,其参与机体血管生成、脂质代谢、炎症反应等过程<sup>[11]</sup>。心衰是指心脏正常血液循环出现异常,无法满足机体细胞正常代谢,可能因心脏瓣膜病、心肌缺血引起,会导致患者胸痛、胸闷、气促症状,影响临床治疗。本研究发现,AMI-HF组Sulfatide、LVEDVI、LVESVI均显著高于AMI组,ANGPTL4、LVEF低于AMI组,且Logistic回归分析结果显示,Sulfatide、ANGPTL4、LVEF、LVEDVI、LVESVI是AMI患者发生心力衰竭的影响因素。结果提示:AMI患者在合并心力衰竭后,心功能明显受损,血清

Sulfatide、ANGPTL4亦存在显著变化,两指标可为临床评估AMI患者是否合并心力衰竭提供依据。分析原因:Sulfatide可结合P-选择素、层粘连蛋白及血小板反应蛋白,导致细胞外基质及细胞因子在血管病变部位大量聚集,血管壁厚度增加后,血管出现堵塞,促进心力衰竭发生、发展<sup>[12]</sup>。ANGPTL4可通过抑制心肌肥厚、心肌纤维化进一步延缓心室重构,在心衰病理过程中有重要作用<sup>[13]</sup>。

进一步相关性分析发现,AMI-HF患者血清Sulfatide与LVEF呈显著负相关,与LVEDVI、LVESVI呈正相关;ANGPTL4与LVEF呈显著正相关,与LVEDVI、LVESVI呈负相关。提示在临床中监测AMI-HF患者血清Sulfatide、ANGPTL4水平可为心功能监护提供客观依据,并为心功能衰竭评估提供新方向。分析可能是因为Sulfatide表面自带负电荷,机体在病理状态下,可激活凝血因子XII,进一步促进血液凝固,而AMI患者合并心力衰竭进程亦会诱导机体合成大量Sulfatide,调节机体因子形成炎性“瀑布”效应,导致不稳定斑块脱落,堵塞血管,而心肌细胞因长时间缺血、缺氧,会导致心脏逐渐扩大,出现缺血性心肌病,在缺血性心肌病基础上,会损伤心脏收缩及舒张功能,进一步引发心力衰竭,因此Sulfatide与心功能受损有显著相关性<sup>[14]</sup>。ANGPTL4水平降低,进一步减弱机体炎症反应抑制能力及巨噬细胞活性,促进冠状动脉粥样硬化进展,加重冠状动脉狭窄程度,心功能亦受损<sup>[15]</sup>。本研究还发现,AMI-HF患者中,预后良好组患者血清Sulfatide水平均显著低于预后不良组,ANGPTL4水平高于预后不良组,且血清Sulfatide和ANGPTL4联合预测AMI-HF预后价值高于单项检测,提示通过监测AMI-HF患者血清Sulfatide、ANGPTL4水平可为临床干预提供依据。综上所述,检测Sulfatide和ANGPTL4水平可为临床监测AMI-HF疾病进展提供依据,同时血清Sulfatide和ANGPTL4还可作为预测AMI-HF预后的早期有效指标。

### 参考文献

[1] 申立波,付美娇,陈璟,等.急性心肌梗死合并心源性休克的临床特点和住院死亡影响因素分析[J].宁夏医科大学学报,2022,44(9):913-917.  
[2] 冯莉,谢晓.老年急性脑梗死患者ApoA5、ANGPTL4变化及其与颈动脉粥样硬化斑块、近期预后的关系[J].中国老年学杂志,2023,43(13):3097-3101.

- [3] 田焕平,吴海波,刘惠良,等.急性心肌梗死并心力衰竭患者血清 miR-132 和 miR-31 水平及其临床诊断价值研究[J].重庆医学,2019,48(2):248-251.
- [4] Li J, Yin L, Qi X, et al. Serum sulfatide as a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2022, 534:6-13.
- [5] 黄颖,胡存昆.血清 ANGPTL4、VE-cadherin 水平与急性脑梗死患者颈动脉易损斑块的关系[J].中南医学科学杂志,2022,50(5):762-764.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.
- [7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.急性心力衰竭诊断和治疗指南(2)[J].中国医刊,2010,45(9):70-75.
- [8] 廖慧,何睿颖,邹艳.急性心肌梗死伴心衰患者血清 H-FABP、cTn I、NT-proBNP 的表达对预后的预测价值[J].贵州医科大学学报,2022,47(4):477-481.
- [9] 高丽,徐妍.急性心肌梗死合并心力衰竭患者血清和肽素、松弛素的变化及其意义[J].中国临床医生杂志,2019,47(3):289-291.
- [10] 齐茗,郭浩,魏晓丽.硫苷脂与 ST 段抬高型心肌梗死患者临床结局的相关性研究[J].中国心血管杂志,2020,25(4):338-341.
- [11] 杜海燕,包秋红,皇甫卫忠,等.急性心肌梗死后心室重构患者 CysC、ANGPTL4 水平与心功能的关系及其影响因素分析[J].疑难病杂志,2019,18(12):1189-1194.
- [12] 田塬,冯俊,黄海涛,等.急性心肌梗死患者血清 ITLN-1、ANGPTL4 水平与冠状动脉病变程度的相关性分析[J].疑难病杂志,2023,22(3):236-240.
- [13] 孟若晨,苑姗姗,戴红艳,等.血管生成素样蛋白 4 与心力衰竭的相关研究进展[J].中华心力衰竭和心肌病杂志,2021,5(4):282-286.
- [14] Gowda SGB, Gowda D, Hou F, et al. Temporal lipid profiling in the progression from acute to chronic heart failure in mice and ischemic human hearts[J]. Atherosclerosis, 2022, 3(15):30-41.
- [15] Zhang F, Wu J, Li X, et al. Angiopoietin-like protein 4 treated bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviate myocardial injury of patients with myocardial infarction[J]. Nurs Health Sci, 2022, 24(1):312-321.

(上接第 49 页)

## 参考文献

- [1] Sharma S, Deep A, Sharma AK. Current Treatment for Cervical Cancer: An Update[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(15):1768-1779.
- [2] 曾玺,李静,康乐妮,等.不同检测策略在成都双流地区宫颈癌筛查中的价值研究[J].四川大学学报(医学版),2022,53(5):896-903.
- [3] 张韶凯,罗喜平,李志芳,等.人乳头瘤病毒分型检测在宫颈癌前病变和宫颈癌筛查中的应用价值[J].中华肿瘤杂志,2020,42(3):252-256.
- [4] Hill EK. Updates in Cervical Cancer Treatment[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1):3-11.
- [5] 何冬玲,韦广月,王纯,等.2018-2020年贵阳地区女性宫颈癌 HPV、TCT 及 DNA 倍体联合筛查结果分析[J].肿瘤,2021,41(2):121-130.
- [6] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective[J]. Acta Cytol, 2017, 61(4-5):359-372.
- [7] 谢幸,孔北华,段涛主编.妇产科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:297.
- [8] 徐碧霞,林小丹,姚卫光.2015-2019年广东省户籍妇女宫颈癌患病率时间和空间分布特征分析[J].中国全科医学,2022,25(6):735-741.
- [9] Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9):10830-10836.
- [10] 秦会影,杨贵霞,徐阳,等. HPV E6E7、宫颈液基细胞学、阴道镜活检在宫颈癌的筛查价值研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(3):332-334.
- [11] 王芳,李全荣,邱琳,等.宫颈高级别上皮内瘤变和宫颈癌受检者的 TCT 和 hrHPV 结果分析[J].福建医科大学学报,2020,54(6):429-431.
- [12] 姚晔,李丽萍,徐细花. HPV 分型与 TCT 联合筛查对阴道镜分流时机探索[J].重庆医学,2022,51(24):4203-4207.
- [13] 雷冬梅,林艳丽,郭瑞霞,等.TCT、HPV E6/E7 mRNA 与 hTERT 基因联合检测在宫颈癌筛查中的应用价值研究[J].现代妇产科进展,2020,29(5):349-352+359.
- [14] 陆亚玲,张金玲,许钺,等.液基薄层细胞学、高危型人乳头瘤病毒检查在宫颈癌及癌前病变筛查中的价值[J].中华疾病控制杂志,2021,25(10):1210-1213.
- [15] Teixeira JC, Vale DB, Discacciati MG, et al. Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2023, 45(1):21-30.
- [16] 李乐,王瑞.14962 例体检女性 HPV 感染特征及联合 TCT 筛查宫颈病变的价值[J].第三军医大学学报,2020,42(15):1548-1554.

# IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 基因多态性与糖尿病性牙周炎发生的关系分析

刘佳<sup>1\*</sup> 李芳菲<sup>2</sup> 梁晓龙<sup>1</sup> 牛家慧<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析白介素-1(IL-1)、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)基因多态性与糖尿病性牙周炎发生的关系。方法 选取2021年6月至2022年6月石家庄市第二医院口腔科收治的糖尿病性牙周炎患者60例(观察组)及同期接受口腔检查健康人群60名(对照组)为研究对象,比较两组血清、龈沟液IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10表达水平,检测全血DNA中IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10基因多态性,分析其与糖尿病性牙周炎易感性的关系。结果 观察组血清、龈沟液中IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10水平明显高于对照组( $t=31.987, 28.911, 14.201, 16.562, 21.315, 19.146, -45.554, -57.942, P<0.05$ ),各组龈沟液中IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10水平明显高于血清中表达,差异有统计学意义( $t=-4.080, -10.316, -10.686, 10.713; t=-9.567, -6.422, -9.904, 3.944, P<0.05$ )。观察组IL-1基因rs7413228、IL-1 $\beta$ 基因rs2356789、IL-6基因rs5357964、IL-10基因rs4543211位点与糖尿病性牙周炎发生相关( $P<0.05$ )。IL-1基因rs7413228位点等位基因T、IL-1 $\beta$ 基因rs2356789位点等位基因T、IL-10基因rs4543211位点等位基因G分布频率与糖尿病性牙周炎发生相关( $P<0.05$ )。IL-1基因rs7413228、IL-1 $\beta$ 基因rs2356789、IL-6基因rs5357964、IL-10基因rs4543211位点多态性是糖尿病性牙周炎发生的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论 IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10基因多态性与糖尿病性牙周炎易感性相关,临床可通过检验患者基因多态性评估糖尿病性牙周炎发生风险。

**[关键词]** 糖尿病性牙周炎; IL-1; IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-10; 基因多态性

## Relationship between IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and the occurrence of diabetic periodontitis

LIU Jia<sup>1\*</sup>, LI Fangfei<sup>2</sup>, LIANG Xiaolong<sup>1</sup>, NIU Jiahui<sup>1</sup>

(1. Department of Stomatology, Shijiazhuang Second Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 2. Department of Stomatology, Second Outpatient Department of Institutions Directly under Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between interleukin-1 (IL-1), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) gene polymorphisms and the occurrence of diabetic periodontitis. **Methods** 60 patients with diabetic periodontitis admitted to the hospital from June 2021 to June 2022 and 60 healthy people who received oral examination at the same time were defined as the observation group and the control group, respectively. The expression levels of IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in serum and gingival crevicular fluid were compared between groups. IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in whole blood DNA were detected, and their relationship with the susceptibility to diabetic periodontitis was analyzed. **Results** The levels of IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in the serum and gingival crevicular fluid in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $t=31.987, 28.911, 14.201, 16.562, 21.315, 19.146, -45.554, -57.942, P<0.05$ ). In both groups, the levels of IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 in the

基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20231629)

作者单位:1.石家庄市第二医院口腔科,河北,石家庄050000

2.河北省直属机关第二门诊部口腔科,河北,石家庄050000

\*通信作者:刘佳, E-mail:lj13582018624@126.com

gingival crevicular fluid were significantly higher than those in the serum ( $t=-4.080, -10.316, -10.686, 10.713; t=-9.567, -6.422, -9.904, 3.944, P<0.05$ ). In the observation group, *IL-1 rs7413228*, *IL-1 $\beta$  rs2356789*, *IL-6 rs5357964* and *IL-10 rs4543211* were found to be associated with the occurrence of diabetic periodontitis ( $P<0.05$ ). The frequencies of allele T of *IL-1 rs7413228*, allele T of *IL-1 $\beta$  rs2356789* and allele G of *IL-10 rs4543211* were correlated with the occurrence of diabetic periodontitis ( $P<0.05$ ). The polymorphisms of *IL-1 rs7413228*, *IL-1 $\beta$  rs2356789*, *IL-6 rs5357964* and *IL-10 rs4543211* were identified as independent influencing factors of diabetic periodontitis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *IL-1*, *IL-1 $\beta$* , *IL-6* and *IL-10* gene polymorphisms are associated with susceptibility to diabetic periodontitis. In clinical practice, the risk of diabetic periodontitis can be assessed by testing for gene polymorphisms.

[KEY WORDS] Diabetic periodontitis; *IL-1*; *IL-1 $\beta$* ; *IL-6*; *IL-10*; Gene polymorphism

牙周炎、糖尿病均是严重危害人类健康的常见高发病,据中华医学会糖尿病学分会的调查显示,糖尿病患者伴发口腔疾患的总发病率为83.37%,较非糖尿病患者高出2~3倍,目前全球医学界一致认为,牙周病与糖尿病的确存在双向促进关系,甚至有国外学者将牙周病视为糖尿病的第六并发症<sup>[1]</sup>。研究表明,糖尿病患者持续高血糖状态给牙龈内细菌提供了丰富的养分,造成牙龈组织微血管阻塞,从而易引发口腔感染。加之糖尿病患者组织修复能力差,一旦患上牙周炎,会进一步加剧牙周炎病情严重程度,易引发牙周脓肿等<sup>[2]</sup>。因此早期识别糖尿病性牙周炎发病风险,对疾病早期诊治至为关键。一直以来,炎症反应是糖尿病性牙周炎发病的重要机制之一,而随着流行病学研究不断深入,证据表明宿主对牙周炎易感程度有较大差异,基因遗传的多态性影响着牙周炎病程进展<sup>[3]</sup>。本研究通过分析白介素-1(Interleukin-1, *IL-1*)、白介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , *IL-1 $\beta$* )、白介素-6(Interleukin-6, *IL-6*)、白介素-10(Interleukin-10, *IL-10*)基因多态性与糖尿病性牙周炎的遗传易感性,以期对糖尿病性牙周炎有效防治提供有价值的参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年6月至2022年6月石家庄市第二人民医院口腔科收治的糖尿病性牙周炎患者60例(观察组)及同期接受口腔检查的健康人群60名(对照组)为研究对象。纳入标准:①所有患者均符合糖尿病性牙周炎的诊断标准<sup>[4]</sup>;②按糖尿病诊断标准(1999年WHO诊断标准<sup>[5]</sup>)空腹血糖(Fasting blood glucose, FPG) $\geq 7.0$  mmol/L和(或)糖耐量实验2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L;③牙周炎的诊断标准<sup>[4]</sup>为探诊出血和牙龈炎症,牙周袋 $>6$  mm,附着丧失

$\geq 5$  mm, X线片显示牙槽骨吸收超过根长的1/2,全口牙平均临床附着水平(Average clinical attachment level of full mouth teeth, CAL) $\geq 2.5$  mm,至少3个区存在1个或多个邻面位点, CAL $\geq 2.5$  mm。排除标准:①心肝肾功能障碍;凝血异常患者;②孕妇及哺乳期患者;③恶性肿瘤;④病历资料不完整,拒绝接受本临床实验者。患者对本次研究知情并同意本临床试验,签署知情同意书;通过医院伦理委员会批准实验研究。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 标本采集

两组研究对象均以四颗第一磨牙,微吸管法采集四颗第一磨牙处牙龈沟液,毛细管尖端伸入牙周袋内0.5~1 mm处采样龈沟液2 mL,采用酶联免疫吸附法检测龈沟液中*IL-1*、*IL-1 $\beta$* 、*IL-6*、*IL-10*水平。采集研究对象来院当天空腹静脉血6 mL,常规离心分离血清后均分为2份,采用酶联免疫吸附法检测其中一份血清标本中*IL-1*、*IL-1 $\beta$* 、*IL-6*、*IL-10*水平,另一份用于基因多态性分析。

#### 1.2.2 全血DNA提取及纯度测定

胍盐酸法提取全血DNA,试剂盒由天根生化科技有限公司,微量紫外分光光度仪检测DNA纯度,并稀释备用。采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(Polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)检测*IL-1*、*IL-1 $\beta$* 、*IL-6*、*IL-10*基因位点单核苷酸的多态性。100 ng DNA为模板,30  $\mu$ L总反应体系进行PCR扩增。各基因位点引物序列见表1。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件包进行统计分析,计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用 $\chi^2$ 检验。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验。采用Logistic线性回归分析数据,采用PLINK3.1软件哈代温伯格平衡检

表1 各基因位点引物序列

Table 1 Primer sequences of each gene locus

基因	位点	引物序列	大小	Tm/延伸时间
<i>IL-1</i>	rs7413228	5'-CAGAGCACTGTGGGTAAGGAGT-3'	198	60°C/40 s
		5'-CGTTCATCCATCCATTGAGCAAG-3'		
<i>IL-1β</i>	rs2356789	5'-ATTGACCCATGATCATAGCAT-3'	152	55°C/20 s
		5'-CGTGTCTGGGTCAGTGGGTTCA-3'		
<i>IL-6</i>	rs5357964	5'-GATATTGACATCCCATAGCAT-3'	225	55°C/40 s
		5'-GCAGTGGCGGTGTGTCGGTTCA-3'		
<i>IL-10</i>	rs4543211	5'-ATATTGACCCATGATAGCAT-3'	163	55°C/30 s
		5'-AGGTGTGTCGCGGTGGGTTCA-3'		

验法计算每个基因位点的相对风险(RR)。P<0.05为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

观察组一般资料与对照组比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 两组一般资料比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Comparison of general information between the two groups [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

一般资料	分类	观察组(n=60)	对照组(n=60)	$\chi^2$ 值	P值
性别	男	36(60.00)	37(61.67)	0.035	0.852
	女	24(40.00)	23(38.33)		
年龄	(岁)	42.65±10.89	43.07±11.05	0.210	0.834
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	21.69±1.74	22.05±1.63	1.170	0.245
吸烟史	是	13(21.67)	11(18.33)	0.208	0.648
	否	47(78.33)	49(81.67)		
饮酒史	是	9(15.00)	12(20.00)	0.520	0.471
	否	51(85.00)	48(80.00)		
舒张压(mmHg)		74.63±5.27	75.87±6.03	1.199	0.233
收缩压(mmHg)		126.54±10.69	127.03±9.96	0.260	0.800

### 2.2 两组血清、龈沟液中*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*水平比较

观察组血清、龈沟液中*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*水平明显高于对照组,各组龈沟液中*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*水平明显高于血清中表达,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

### 2.3 *IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*基因分布频率与糖尿病性牙周炎易感性的相关性分析

哈代温伯格平衡检验提示,*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*基因位点在不同组间均符合哈代温伯格平衡(P>0.05)。观察组*IL-1*基因rs7413228、*IL-1β*基因rs2356789、*IL-6*基因rs5357964、*IL-10*基因rs4543211位点与糖尿病性牙周炎发生相关(P<0.05)。见表4。

表3 两组血清、龈沟液中*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of the levels of *IL-1*, *IL-1β*, *IL-6* and *IL-10* in serum and gingival crevicular fluid between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标		观察组(n=60)	对照组(n=60)	t值	P值
<i>IL-1</i> (pg/mL)	血清	26.40±3.11	10.98±2.07	31.987	<0.001
	龈沟液	29.11±3.63 <sup>a</sup>	14.15±1.71 <sup>a</sup>	28.911	<0.001
<i>IL-1β</i> (ng/mL)	血清	1.08±0.13	0.78±0.10	14.201	<0.001
	龈沟液	1.39±0.21 <sup>a</sup>	0.89±0.09 <sup>a</sup>	16.562	<0.001
<i>IL-6</i> (pg/mL)	血清	8.19±1.13	4.23±0.89	21.315	<0.001
	龈沟液	10.41±1.14 <sup>a</sup>	6.13±1.30 <sup>a</sup>	19.146	<0.001
<i>IL-10</i> (ng/mL)	血清	6.82±1.07	29.06±3.63	-45.554	<0.001
	龈沟液	5.00±0.78 <sup>a</sup>	26.88±2.82 <sup>a</sup>	-57.942	<0.001

注:与同组血清比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 *IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*基因分布频率与糖尿病性牙周炎易感性的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between distribution frequencies of *IL-1*, *IL-1β*, *IL-6* and *IL-10* genes and susceptibility to diabetic periodontitis

基因	位点	基因型	观察组(n=60)	对照组(n=60)	$\chi^2$ 值	P值
<i>IL-1</i>	rs7413228	CC	10	21	6.189	0.045
		CT	31	28		
		TT	19	11		
<i>IL-1β</i>	rs2356789	TT	31	7	28.689	0.000
		CT	22	24		
		CC	7	29		
<i>IL-6</i>	rs5357964	GG	57	41	14.327	0.001
		GC	3	18		
		CC	0	1		
<i>IL-10</i>	rs4543211	GG	38	22	8.560	0.014
		GA	14	25		
		AA	8	13		

### 2.4 *IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10*基因位点多态性与糖尿病性牙周炎易感性的相关性分析

*IL-1*基因rs7413228位点等位基因T、*IL-1β*基因rs2356789位点等位基因T、*IL-10*基因rs4543211位点等位基因G分布频率与糖尿病性牙周炎发生相关(P<0.05)。见表5。

表5 *IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10* 基因位点分布频率与糖尿病性牙周炎易感性的相关性分析Table 5 Correlation analysis between distribution frequencies of *IL-1*, *IL-1β*, *IL-6* and *IL-10* gene loci and susceptibility to diabetic periodontitis

基因	位点	等位基因	观察组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2$ 值	P值
<i>IL-1</i>	rs7413228	C	51	70	6.017	0.014
		T	69	50		
<i>IL-1β</i>	rs2356789	T	84	38	35.277	0.000
		C	36	82		
<i>IL-6</i>	rs5357964	G	117	100	2.315	0.128
		C	0	2		
<i>IL-10</i>	rs4543211	G	90	69	8.218	0.004
		A	30	51		

### 2.5 糖尿病性牙周炎发生的混杂因素分层分析

将性别、年龄、慢性病状态、基因型等因素作为自变量进行多因素分析,结果显示,在校正其他因素后,*IL-1* 基因 rs7413228、*IL-1β* 基因 rs2356789、*IL-6* 基因 rs5357964、*IL-10* 基因 rs4543211 位点多态性是糖尿病性牙周炎发生的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表6。

表6 糖尿病性牙周炎发生的混杂因素分层分析

Table 6 Hierarchical analysis of confounding factors for diabetic periodontitis

指标	$\beta$ 值	SE值	wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
年龄	0.419	0.163	6.608	1.520	1.105-2.093	0.010
糖尿病病程	0.385	0.143	7.249	1.470	1.110-1.945	0.007
<i>IL-1</i> 基因 rs7413228	0.458	0.202	5.141	1.581	1.064-2.349	0.024
<i>IL-1β</i> 基因 rs2356789	0.392	0.114	11.824	1.480	1.184-1.850	0.001
<i>IL-10</i> 基因 rs4543211	0.513	0.155	10.954	1.670	1.233-2.263	0.001

## 3 讨论

牙周炎是一种发生于牙周支持组织的慢性非特异性炎症性疾病,糖尿病是其主要危险因素之一,糖尿病与牙周炎关系是目前临床研究的一个重要课题,普遍认为糖尿病本身并不引起牙周炎,但由于糖尿病降低了机体对牙周局部刺激因子抵抗力,导致牙槽骨快速吸收,组织愈合较慢,从而引发牙周脓肿<sup>[6]</sup>。此前,研究报道表明未被控制糖尿病患者,牙周病较无糖尿病患者的更为严重,而血糖控制良好患者牙周组织则保持良好状况<sup>[7]</sup>。同时,牙周炎严重程度会影响糖尿病患者病情进展,由此说明糖尿病与牙周炎之间存在双向关系<sup>[8]</sup>。研究认为高血糖所致高炎症状态、破骨活动增强及骨修复减弱等骨代谢平衡失调等均参与了糖尿

病性牙周炎的发生和发展,同时免疫炎症机制在糖尿病性牙周炎中扮演着重要角色<sup>[9]</sup>。

除遗传因素、炎症反应外,目前研究认为基因多态性影响个体对牙周细菌感染的炎症反应程度,决定了个体对慢性牙周炎的易感性;单核苷酸基因多态性是指基因组水平上由单个核苷酸变异所致的基因序列多态性,为人类可遗传变异中较为常见一种,易感基因特点是基因变异本身并不会直接导致疾病发生,但会增加机体患病的潜在风险<sup>[10]</sup>。本次结果说明*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10* 基因多态性与糖尿病性牙周炎发生密切相关。

*IL-1* 是单核巨噬细胞分泌的一种炎症活性细胞因子,*IL-1β* 是一种前炎性细胞因子,研究表明血清*IL-1*、*IL-1β* 是参与炎症反应的关键细胞因子,可通过分解、代谢及诱导前列腺素E合成而发挥明显的促炎作用,最终影响牙周炎病情<sup>[11]</sup>。同时,*IL-1*、*IL-1β* 可通过激活核因子KB抑制物激酶等通路,干扰胰岛素与受体结合后信号传导,而降低靶细胞对胰岛素敏感性并抑制糖原合成及葡萄糖转运,从而参与糖尿病性牙周炎的发生发展<sup>[12]</sup>。而本次研究中证实*IL-1* 基因 rs7413228 位点、*IL-1β* 基因 rs2356789 位点 T 碱基发生突变而产生的基因多态性与糖尿病性牙周炎的发生发展密切相关。*IL-6* 是一种常见促炎因子,基因定位于染色体7p15-21,研究表明*IL-6* 等位基因 G 携带与机体过度反应和疾病易感性密切相关<sup>[13]</sup>,但本次研究*IL-6* 等位基因多态性与糖尿病性牙周炎发生关系并不明显,考虑可能是因为个体差异或研究样本量较少导致结果偏倚等。*IL-10* 作为临床常见的抗炎因子,其主要生物活性是免疫抑制作用及抗炎作用,研究证实*IL-10* 对*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6* 等致炎性因子的产生有明显抑制作用,是维持细胞因子表达平衡的重要调节因子,发挥下调炎症反应及拮抗炎症介质作用<sup>[14]</sup>。文献报道证实*IL-10* 基因多态性与疾病易感性、严重程度等相关<sup>[15]</sup>,而本结果证实*IL-10* 基因 rs4543211 位点等位基因 G 分布频率与糖尿病性牙周炎发生相关。

综上所述,*IL-1*、*IL-1β*、*IL-6*、*IL-10* 基因多态性与糖尿病性牙周炎的易感性相关,临床可通过检验患者基因多态性评估糖尿病性牙周炎发生风险,为临床诊断及治疗提供一定参考。

(下转第67页)

# 七氟醚和丙泊酚全身麻醉对肠梗阻合并感染性休克患者心功能及炎症反应的影响

苏晓颜<sup>1\*</sup> 万兆星<sup>1</sup> 郭正轩<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 观察七氟醚和丙泊酚全身麻醉对肠梗阻合并感染性休克患者心功能及炎症反应的影响。方法 选取2020年3月至2022年12月在河南省濮阳市安阳地区医院行腹腔镜手术的肠梗阻合并感染性休克的患者84例,按照麻醉方式的不同分为七氟醚组和丙泊酚组,各42例,七氟醚组吸入2%的七氟醚,丙泊酚组静脉泵注射丙泊酚 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,分别比较两组患者不同时间段时血流动力学的变化,比较两组患者手术前后心功能指标变化,手术指标、氧化应激指标、炎症因子以及不良反应的变化。结果 在 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $T_5$ 时,七氟醚组BDP、SBP、HR显著低于丙泊酚组( $t=12.884$ 、 $10.297$ 、 $14.225$ 、 $6.702$ 、 $4.263$ 、 $10.559$ 、 $15.368$ 、 $9.401$ 、 $12.544$ 、 $4.362$ 、 $13.676$ 、 $22.017$ 、 $19.752$ 、 $14.115$ 、 $8.685$ , $P$ 均 $<0.001$ )。七氟醚组出血量、苏醒时间优于丙泊酚组,差异有统计学意义( $t=2.875$ 、 $2.331$ , $P$ 均 $<0.05$ )。术后七氟醚组NT-proBNP水平低于丙泊酚组,LVEF水平显著升高,七氟醚组高于丙泊酚组,差异有统计学意义( $t=2.411$ 、 $3.169$ , $P$ 均 $<0.05$ )。同一时间段(术后即刻、术后第1天、术后第3天、术后第5天)七氟醚组IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平低于丙泊酚组,差异有统计学意义( $t=4.200$ 、 $3.798$ 、 $19.470$ 、 $6.060$ 、 $4.409$ 、 $3.559$ 、 $3.952$ 、 $4.342$ 、 $3.973$ 、 $3.827$ 、 $10.267$ 、 $7.205$ , $P$ 均 $<0.001$ )。结论 相对于丙泊酚组患者,吸入七氟醚对腹腔镜手术的肠梗阻合并感染性休克患者在改善心功能和减轻炎症反应方面效果更佳。

**[关键词]** 七氟醚;丙泊酚;肠梗阻;感染性休克;心功能;炎症因子

## Effects of general anesthesia with sevoflurane and propofol on cardiac function and inflammatory response in patients with intestinal obstruction and septic shock

SU Xiaoyan<sup>1\*</sup>, WAN Zhaoxing<sup>1</sup>, GUO Zhengxuan<sup>2</sup>

(1. Anesthesiology Department, Anyang District Hospital, Puyang City, Henan Province, Puyang, Henan, China, 455000; 2. Department of Oncology, Anyang District Hospital, Puyang City, Henan Province, Puyang, Henan, China, 455000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To observe the effects of general anesthesia with sevoflurane and propofol on cardiac function and inflammation in patients with intestinal obstruction and septic shock. **Methods** A total of 84 patients with intestinal obstruction complicated with septic shock who underwent laparoscopic surgery in Anyang District Hospital of Puyang City, Henan Province were selected, and divided into the sevoflurane group and the propofol group according to different anesthesia methods, 42 cases each. The sevoflurane group inhaled 2% sevoflurane, in the propofol group, propofol  $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  was injected by intravenous pump. During the two groups of patients at different time periods, the changes in blood flow dynamics were compared, and the mental function index changes before and after surgery were compared. The surgical indicators, oxidation stress indicators, inflammatory factors, and adverse reactions were changed. **Results** At  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$  and  $T_5$ , the BDP, SBP and HR in the sevoflurane group were significantly lower than those in the propofol

基金项目:河南省医学教育研究项目(Wjlx2020475)

作者单位:1.河南省濮阳市安阳地区医院麻醉科,河南,濮阳 455000

2.河南省濮阳市安阳地区医院肿瘤科,河南,濮阳 455000

\*通信作者:苏晓颜, E-mail:56315745@qq.com

group ( $t=12.884, 10.297, 14.225, 6.702, 4.263, 10.559, 15.368, 9.401, 12.544, 4.362, 13.676, 22.017, 19.752, 14.115, 8.685, P<0.001$ ). The amount of bleeding and recovery time in the sevoflurane group were better than those in the propofol group, and the differences were statistically significant ( $t=2.875, 2.331, P<0.05$ ). After operation, the level of NT-proBNP in the sevoflurane group was lower than that in the propofol group, and the level of LVEF was significantly increased. The level of NT-proBNP in the sevoflurane group was higher than that in the propofol group, and the difference was statistically significant ( $t=2.411, 3.169, P<0.05$ ). The levels of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the sevoflurane group were lower than those in the propofol group at the same time period (immediately after operation, 1 day after operation, 3 days after operation and 5 days after operation), and the differences were statistically significant ( $t=4.200, 3.798, 19.470, 6.060, 4.409, 3.559, 3.952, 4.342, 3.973, 3.827, 10.267, 7.205, P<0.001$ ). **Conclusion** Compared to patients with propofol group, inhalation of sevoflurane on intestinal obstruction of laparoscopic surgery and infectious shock patients have a better effect in improving heart function and reducing inflammatory response.

**[KEY WORDS]** Sevoflurane; Propofol; Intestinal obstruction; Septic shock; Cardiac function; Inflammatory factor

肠梗阻合并感染性休克属于外科常见的急腹症之一,由于病因复杂多变及病因诊断的困难,导致了该病发展迅速,增加了死亡风险<sup>[1]</sup>。若能及时诊断并积极治疗,大多可以终止病情发展,最终痊愈。目前,针对肠梗阻合并感染性休克患者主要以手术治疗为主,但由于手术属于一种应激源,手术过程则属于一种应激状态,会诱导患者出现不同程度的全身炎症反应,手术过程和麻醉诱导会影响心功能,而麻醉药的不同可能会影响患者的预后<sup>[2-3]</sup>。针对肠梗阻合并感染性休克患者,选择良好的麻醉诱导药物对患者后期恢复有很大帮助,七氟醚和丙泊酚是手术中应用较为广泛的麻醉诱导药物,但两种药物对患者的自主神经影响存在着差异。研究表明,七氟醚和丙泊酚两种麻醉诱导药物诱导手术不良反应少,血液动力学稳定<sup>[4]</sup>。本研究将从心功能和炎症反应角度出发,旨在探讨两种麻醉诱导药物对患者心功能及炎症反应的影响,为临床提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年3月至2022年12月河南省濮阳市安阳地区医院行全麻手术的84例确诊肠梗阻合并感染性休克患者作为研究对象,按照麻醉诱导方式的不同分为七氟醚组和丙泊酚组,各42例,其中七氟醚组男性25例,女性17例,平均年龄( $66.25\pm 12.74$ )岁;丙泊酚组男性23例,女性19例,平均年龄( $65.86\pm 12.01$ )岁。两组年龄、性别等一般资料,

无差异统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①术前行相关检测,符合肠梗阻合并感染性休克症<sup>[5]</sup>;②患者无其他躯体严重疾病;③患者及家属知情且同意参与本次研究。排除标准:①伴有精神类疾病;②手术禁忌症者③对七氟醚和丙泊酚过敏者;④伴有严重的心、肝、肾功能障碍不能耐受手术者;⑤伴有严重腹膜炎者。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 麻醉方法

全部患者进入手术室后,用Philips M8001A型心电监护仪监测患者血压和心率。创建静脉通道,滴注氯化钠注射液(北京费森尤斯卡比医药有限公司,国药准字H20033558)500 mL,持续监测患者生命体征,随后进行麻醉诱导。丙泊酚组给予吸氧6 L/min,去氮处理4 min,给予患者丙泊酚(Fresenius Kabi Deutschland GmbH,国药准字J20080023)靶控输注 $4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ,维持术中BIS在45~55之间,待患者意识消失后静脉注射 $3\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42022076)和维库溴铵(南京海鲸药业有限公司,国药准字H20073841)0.1 mg/kg;七氟醚组给予患者吸氧6 L/min,同时吸入2%的七氟醚,维持术中BIS45~55之间;等待患者意识消失后静脉注射芬太尼和维库溴铵,用法用量与丙泊酚组一致。手术结束前5 min停止使用麻醉药物,待患者意识清醒之后拔除气管导管。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血液动力学指标

记录两组患者在入室时( $T_0$ ),麻醉前3 min

(T<sub>1</sub>), 气管插管时(T<sub>2</sub>)、切皮时(T<sub>3</sub>)、手术结束5 min(T<sub>4</sub>)及拔管后5 min(T<sub>5</sub>)的舒张压(Diastolic Blood Pressure, DBP)、收缩压(Systolic Blood Pressure, SBP)、心率(Heart Rate, HR)。

### 1.3.2 围手术期指标

记录两组患者手术时间、出血量、苏醒时间。

心功能指标:用超声心动图测量两组患者手术前后的左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)水平, LVEF的正常范围在50%~70%之间;采用雷杜化学发光测定仪 Lumiray 1200 检测 NT-proBNP, NT-proBNP 正常范围在 0 不理想 300 pg/mL<sup>[6-7]</sup>。

### 1.3.3 炎症因子指标检测

分别于术前第1天、术后即刻、术后第1天、术后第3天、术后第5天采集患者外周静脉血3 mL, 采用酶联免疫吸附试验检测两组炎症因子, 包括白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平。

### 1.3.4 安全指标

观察并记录两组患者术后不良反应情况, 包括恶心、呕吐、术后躁动。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用独立样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者不同时间段血液动力学的变化

在 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 时, 七氟醚组 DBP、SBP、HR 显著低于丙泊酚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患者相关围手术期指标比较

七氟醚组出血量较丙泊酚组少, 七氟醚组苏醒时间相对于丙泊酚组时间短, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者心功能比较

两组患者术后 LVEF 水平均显著上升, 七氟醚组优于丙泊酚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者术后 NT-proBNP 水平显著降低, 七氟醚组 NT-proBNP 水平低于丙泊酚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者在不同时间段血液动力学的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Hemodynamic changes in two groups of patients at different time periods ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	七氟醚组 (n=42)	丙泊酚组 (n=42)	t 值	P 值
DBP(mmHg)	T <sub>0</sub>	73.25±3.61	73.26±3.54	0.012	0.989
	T <sub>1</sub>	64.28±1.61 <sup>a</sup>	69.62±2.15 <sup>a</sup>	12.884	<0.001
	T <sub>2</sub>	65.35±1.56 <sup>ab</sup>	70.25±2.66 <sup>a</sup>	10.297	<0.001
	T <sub>3</sub>	64.58±1.13 <sup>ac</sup>	69.97±2.18 <sup>a</sup>	14.225	<0.001
	T <sub>4</sub>	65.04±1.63 <sup>ab</sup>	68.24±2.63 <sup>abcd</sup>	6.702	<0.001
SBP(mmHg)	T <sub>0</sub>	132.61±5.61	133.55±5.25	0.792	0.430
	T <sub>1</sub>	105.27±2.63 <sup>a</sup>	112.64±3.68 <sup>a</sup>	10.559	<0.001
	T <sub>2</sub>	104.27±2.13 <sup>a</sup>	114.21±3.61 <sup>a</sup>	15.368	<0.001
	T <sub>3</sub>	103.61±4.62 <sup>ab</sup>	112.60±4.13 <sup>a</sup>	9.401	<0.001
	T <sub>4</sub>	106.24±5.61 <sup>acd</sup>	118.25±2.65 <sup>abcd</sup>	12.544	<0.001
HR(次/min)	T <sub>0</sub>	85.25±1.61	85.26±1.58	0.028	0.977
	T <sub>1</sub>	73.05±2.68 <sup>a</sup>	82.64±3.67 <sup>a</sup>	13.676	<0.001
	T <sub>2</sub>	70.02±2.63 <sup>ab</sup>	84.25±3.26 <sup>ab</sup>	22.017	<0.001
	T <sub>3</sub>	72.63±1.65 <sup>ac</sup>	83.44±3.15 <sup>ab</sup>	19.752	<0.001
	T <sub>4</sub>	72.25±2.67 <sup>ac</sup>	82.17±3.69 <sup>ac</sup>	14.115	<0.001
T <sub>5</sub>	71.25±1.85 <sup>abcde</sup>	76.52±3.47 <sup>abcde</sup>	8.685	<0.001	

注:与 T<sub>0</sub> 比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T<sub>1</sub> 比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 T<sub>2</sub> 比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与 T<sub>3</sub> 比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;与 T<sub>4</sub> 比,<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者相关围手术期指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	手术时间(min)	出血量(mL)	苏醒时间
七氟醚组	42	93.30±18.40	107.82±25.60	5.77±1.03
丙泊酚组	42	95.52±17.50	128.3±38.40	6.32±1.13
t 值		0.566	2.875	2.331
P 值		0.572	0.005	0.022

表 3 两组患者心功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	LVEF(%)		NT-proBNP(pg/mL)	
		术前	术后	术前	术后
七氟醚组	42	37.62±11.5	58.71±6.40 <sup>a</sup>	491.60±65.4	209.40±45.32 <sup>a</sup>
丙泊酚组	42	37.85±11.9	55.40±2.20 <sup>a</sup>	472.76±66.8	232.52±42.50 <sup>a</sup>
t 值		0.090	3.169	1.310	2.411
P 值		0.928	0.002	0.193	0.018

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组患者炎症因子指标比较

同一时间段七氟醚组 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平低于丙泊酚组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

七氟醚组不良反应总发生率为 4.76%, 丙泊酚组不良反应总发生率为 19.04%, 七氟醚组不良反应总发生率显著低于丙泊酚组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.086, P < 0.05$ )。

表4 两组患者炎症因子指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	七氟醚组 (n=42)	丙泊酚组 (n=42)	t值	P值
IL-6 (pg/mL)	术前第1天	19.42±1.05	19.49±1.12	0.295	0.768
	术后即刻	23.16±5.31 <sup>a</sup>	28.56±6.42 <sup>a</sup>	4.200	<0.001
	术后第1天	56.73±7.24 <sup>ab</sup>	62.78±7.38 <sup>ab</sup>	3.798	<0.001
	术后第3天	59.26±7.95 <sup>ab</sup>	80.46±10.33 <sup>abc</sup>	19.470	<0.001
	术后第5天	33.47±5.02 <sup>abcd</sup>	42.75±8.56 <sup>abcd</sup>	6.060	<0.001
IL-8 (pg/mg)	术前第1天	18.86±1.42	18.74±1.25	0.411	0.682
	术后即刻	30.12±6.33 <sup>a</sup>	35.48±4.69 <sup>a</sup>	4.409	<0.001
	术后第1天	62.17±8.03 <sup>ab</sup>	68.79±8.99 <sup>ab</sup>	3.559	<0.001
	术后第3天	64.12±6.55 <sup>ab</sup>	70.12±7.34 <sup>ab</sup>	3.952	<0.001
	术后第5天	32.46±4.77 <sup>acd</sup>	35.10±5.02 <sup>acd</sup>	4.342	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mg)	术前第1天	14.58±0.56	14.55±0.52	0.254	0.799
	术后即刻	39.25±7.59 <sup>a</sup>	33.72±4.69 <sup>a</sup>	3.973	<0.001
	术后第1天	56.12±6.13 <sup>ab</sup>	60.89±5.26 <sup>ab</sup>	3.827	<0.001
	术后第3天	57.59±3.31 <sup>ab</sup>	67.49±5.30 <sup>abc</sup>	10.267	<0.001
	术后第5天	37.21±5.56 <sup>acd</sup>	46.51±6.24 <sup>abcd</sup>	7.205	<0.001

注:与术前比第1天比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与术后即刻比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与术后第1天比,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与术后第3天比,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

肠梗阻合并感染性休克是外科常见的疾病,因死亡率较高,故许多早期感染性休克患者确诊后应立即进行手术治疗,故此麻醉科医师对于手术的麻醉管理至关重要<sup>[8]</sup>。术后胃肠功能异常是腹腔镜肠梗阻手术的常见并发症,有研究表明,有20%~40%的患者在术后会出现该异常<sup>[9-10]</sup>。而麻醉的诱导会对患者自主神经系统造成干扰,导致患者交感神经兴奋性增加、心率加快、血压变化幅度增加、心肌耗氧量增多、心脏负荷加大,严重时威胁患者生命安全<sup>[11]</sup>。因此,合理选择麻醉药物,促使患者顺利接受治疗,并改善预后质量。

本研究采用不同麻醉诱导方式将患者分为七氟醚组和丙泊酚组进行比较,研究结果显示,七氟醚组BDP、SBP、HR水平低于丙泊酚组,七氟醚组患者出血量和苏醒时间优于丙泊酚组,提示七氟醚对患者生命体征、心率等指标影响较小,血流动力学更平稳。原因可能是:七氟醚和丙泊酚两种均为常见的麻醉诱导药物,丙泊酚是新型全身静脉麻醉的代表药物,具有较快的起效速度、血药浓度降低速度、麻醉苏醒速度和较高的血浆清除率<sup>[12]</sup>。七氟醚则是一种新型吸入全麻的代表药物,具有较快的起效、恢复速度,同时对呼吸道刺激较小,具有良好的麻醉效果。七氟醚的心肌抑制作用较小,对患者的心肌损伤也较小,有利于维

持麻醉诱导期患者的心肌功能平稳,麻醉诱导后血压基本恢复平稳状态<sup>[13]</sup>。NT-proBNP是预测手术围术期发生心血管风险的有效评价指标,LVEF则反映心功能的状态。有临床药理学研究证实,七氟醚有保护心肌的作用,可以通过调节心肌细胞含钙量及改善心肌细胞的能量代谢进而保护心功能<sup>[14]</sup>。术后七氟醚组NT-proBNP水平低于丙泊酚组,LVEF水平高于丙泊酚组,表明吸入七氟醚副作用会更低,更加有利于降低心功能的不良影响。肠梗阻合并的感染性休克本身的临床特征即是全身炎症反应综合征,加之手术属于有创操作,机体发生手术创伤后促进炎症因子的释放,大量炎症因子堆积将形成恶性循环,加重炎症反应<sup>[15]</sup>。IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 是临床常见促炎因子,能够介导炎症,增加术后疼痛。术后两组炎症因子指标显著升高,但七氟醚组IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平低于丙泊酚组,是因为患者在手术的过程中,七氟醚可以减少炎症因子的生成,降低TNF- $\alpha$ 等促炎因子水平,进而减轻炎症反应。

综上所述,肠梗阻合并感染性休克手术应用七氟醚诱导较丙泊酚更能改善患者的心功能,下调IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平来减轻患者的炎症反应,使患者在术中保持血液动力学的稳定,缩短术后苏醒时间,减少术后不良反应的发生。

### 参考文献

- [1] 徐彦秋,李力兵.丙泊酚对离体大鼠呼吸性酸中毒心脏功能的影响[J].中国体外循环杂志,2019,17(3):188-192.
- [2] 韩雪,郑海艳.丙泊酚联合瑞芬太尼对腹腔镜手术患者血流动力学及氧化应激指标的影响[J].健康研究,2021,41(2):235-237.
- [3] 朱丽,俞超,高春华.肠梗阻致感染性休克并发多脏器功能衰竭患者1例护理[J].医学信息,2020,33(4):190-192.
- [4] 王劭恒,刘鹏飞,关雷,等.腹横肌平面阻滞在肠梗阻合并感染性休克患者中的应用[J].临床麻醉学杂志,2020,36(11):1050-1054.
- [5] 胡爱民,周新红,魏征,等.腹腔镜技术在肠梗阻治疗中的应用效果观察[J].腹部外科,2020,33(6):463-467.
- [6] 杨瑞明.关于结肠癌肠梗阻患者应用腹腔镜手术的效果及炎症指标的研究[J].中国农村卫生,2021,13(2):38-39.
- [7] 高永维.结肠癌肠梗阻患者应用腹腔镜手术的效果及炎症指标的研究[J].名医,2019(9):26.
- [8] 刘英,李群,常文静,郑云辉,等.老年重症感染性休克患者病原菌分布特点及心功能、炎症因子指标变化的临床分析[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2021,16(1):59-63.

(下转第67页)

# NAC联合布地格福对急性加重期COPD患者血气指标的影响

王玉宏\* 王举 韩军侠

**[摘要]** **目的** 探讨乙酰半胱氨酸(NAC)联合布地格福吸入治疗对急性加重期COPD患者血气指标和血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)水平的影响。**方法** 选取2022年1月至2023年1月在安徽省濉溪县医院呼吸与危重症医学科收治的90例COPD急性加重期患者为研究对象,运用随机数字表法将90例患者分为对照组(45例)和观察组(45例)。两组均接受常规对症治疗,对照组在对症治疗的基础上加用布地格福气雾剂吸入,观察组加用NAC联合布地格福吸入气雾剂。比较两组治疗前后的血气指标、血清PCT、CRP水平、肺功能及治疗有效率。**结果** 观察组治疗总有效率为84.44%,高于对照组64.44%,差异有统计学意义( $\chi^2=4.731, P<0.05$ );观察组动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)高于对照组,动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.780, 4.153, 5.375, P<0.05$ );两组血清PCT、CRP水平较治疗前均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $t=10.733, 8.326, P<0.05$ );观察组第1秒用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>%pred)、用力肺活量(FVC)及呼气峰流量(PEF)均高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.604, 6.073, 6.103, 2.270, P<0.05$ )。**结论** NAC与布地格福联合吸入治疗急性加重期COPD患者表现出显著疗效,能有效减少炎症反应、改善肺功能,并具备临床应用价值。

**[关键词]** 乙酰半胱氨酸;布地格福;慢性阻塞性肺疾病急性加重期;血气指标;肺功能

## Effects of NAC combined with budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate on blood gas indexes in patients with acute exacerbation of COPD

WANG Yuhong\*, WANG Ju, HAN Junxia

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suixi County Hospital, Huaibei, Anhui, China, 235100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of N-acetylcysteine (NAC) combined with budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate inhalation therapy on blood gas indexes, serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) levels in patients with acute exacerbation of COPD. **Methods** 90 patients with acute exacerbation of COPD who were admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Suixi County Hospital, Anhui Province from January 2022 to January 2023 were selected as the research subjects and were divided into the control group (45 cases) and the observation group (45 cases) according to the random number table method. Both groups were given routine symptomatic treatment, and the control group was additionally given budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate inhalation aerosol treatment. Based on symptomatic treatment, the observation group was given NAC combined with budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate inhalation aerosol treatment. Blood gas indexes, serum PCT and CRP levels, lung function and treatment effective rate were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 84.44%, which was 64.44% higher than that in the control group ( $\chi^2=4.731, P<0.05$ ). The arterial

基金项目:安徽省自然科学基金项目(202011921)

作者单位:安徽省濉溪县医院呼吸与危重症医学科,安徽,淮北 235100

\*通信作者:王玉宏, E-mail: wyh7901252023@163.com

partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) and oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ) in the observation group were higher than those in the control group while the arterial partial pressure of carbon dioxide ( $\text{PaCO}_2$ ) was lower than the control group ( $t=7.780, 4.153, 5.375, P<0.05$ ). Serum PCT and CRP levels in the two groups of patients were reduced compared with those before treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t=10.733, 8.326, P<0.05$ ). The forced expiratory volume in first second ( $\text{FEV}_1$ ), the percentage of forced expiratory volume in first second to predicted value ( $\text{FEV}_1\% \text{ pred}$ ), forced vital capacity (FVC) and peak expiratory flow (PEF) were higher in the observation group than those in the control group ( $t=5.604, 6.073, 6.103, 2.270, P<0.05$ ). **Conclusion** NAC combined with budesonide, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate inhalation therapy has a significant efficacy on patients with acute exacerbation of COPD, and it can reduce inflammatory response and improve lung function and has clinical application value.

**[KEY WORDS]** N-acetylcysteine; Budesonide, Glycopyrronium bromide and formoterol fumarate; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Blood gas indexes; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)为呼吸系统常见的疾病,与粉尘、雾霾、吸烟等有关<sup>[1]</sup>。该疾病病情发展缓慢,可因感染、寒冷、过敏等导致急性恶化。急性恶化表现为咳嗽、喘息、肺功能下降、活动受限等症状。严重时,可引起呼吸衰竭、肺心病、肺性脑病等并发症,影响生活质量,急性恶化死亡率高<sup>[2]</sup>。目前,在COPD急性加重期,临床上主要应用 $\beta_2$ 受体激动剂吸入以扩张痉挛收缩的支气管,以及应用糖皮质激素以抗炎,能够有效地缓解患者的临床症状<sup>[3]</sup>。此外,一种被广泛使用的治疗方式是采用布地格福吸入气雾剂,其中包含布地奈德、格隆溴铵和富马酸福莫特罗等成分,可以有效减轻患者的呼吸困难和低氧血症症状<sup>[4]</sup>;然而,部分COPD急性加重期的患者存在气道炎症和痰液黏稠度增加等问题,导致仅仅应用支气管扩张剂和抗炎药物疗效不显著。因此,针对这些患者,采用强效祛痰方法以改善小气道的功能,减轻急性加重期患者的临床症状并提高肺功能显得极为重要。乙酰半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC)能够发挥溶解黏液的作用;有效改善痰液的排出。因此,乙酰半胱氨酸在临床上被广泛应用于治疗慢性阻塞性肺病、支气管扩张和肺纤维化等疾病<sup>[5]</sup>。本研究探讨NAC联合布地格福吸入对COPD急性加重期患者炎症因子及肺功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年1月在安徽省濉溪县医院呼吸与危重症医学科收治的90例COPD急性加重期患者为研究对象。纳入标准:①符合

COPD的诊断标准<sup>[6]</sup>,且为急性加重期;②坚持完成治疗者。排除标准:①伴有其他器官功能障碍者;②伴肺结核、支气管扩张、肺部肿瘤者;③对本研究所用药物过敏者。运用随机数字表法将90例患者分为对照组(45例)和观察组(45例)。观察组男27例,女18例;年龄平均( $61.7\pm 10.5$ ),岁;COPD病程平均( $7.7\pm 1.3$ )年;吸烟史( $23.5\pm 7.5$ )年。对照组男26例,女19例,年龄平均( $60.5\pm 9.2$ )岁;COPD病程平均( $8.1\pm 1.2$ )年,吸烟史( $24.3\pm 6.8$ )年,两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署《知情同意书》。

### 1.2 方法

对照组在常规对症治疗的基础上,使用布德格福气雾剂吸入治疗(生产商:法国ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION,批准文号:H20190063,规格:160  $\mu\text{g}$ +7.2  $\mu\text{g}$ +4.8  $\mu\text{g}$ /瓶)。2喷/次,每天两次。用药期间,监测患者的生理数据,如血压、心率、脉搏、氧饱和度等。患者在出现不良反应时及时处理,并确保血氧饱和度 $>90\%$ 。观察组在对照组的基础上应用乙酰半胱氨酸颗粒剂(厂家:海南赞邦制药有限公司,批准文号:H20000472,规格:3 g:0.2 g(以乙酰半胱氨酸计)治疗,0.2 g溶于50 mL温开水中一次,每天口服三次。上述治疗持续2周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 治疗效果<sup>[7]</sup>

治疗2周后对两组进行评定。显效:咳嗽咳痰、呼吸困难症状明显减轻或消失,肺部啰音明显改善;有效:咳嗽咳痰、呼吸困难症状缓解,肺部啰音减轻;无效:咳嗽咳痰、呼吸困难症状未明显改善;总有效

率 = [(显效例数 + 有效例数) / 总例数] × 100%。

### 1.3.2 血气指标

采集患者股动脉血注入抗凝管,在30 min内使用全自动血气分析仪(厂家:广州中科森木科技有限公司;型号:SIEMENS RAPIDPoint 500血气分析仪)检测患者动脉血氧分压(Partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(Partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)和血氧饱和度(Oxygen saturation in arterial blood, SaO<sub>2</sub>)。

### 1.3.3 血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平

采集患者清晨空腹静脉血5 mL,检测两组治疗前后血清PCT、CRP水平(免疫比浊法)。

### 1.3.4 肺功能

应用肺功能检测仪(厂家:徐州佳音电子科技有限公司;型号:FGC-A+)检测两组治疗前后第1秒用力呼气量(Forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(Forced expiratory volume in one second predict, FEV<sub>1</sub>% pred)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、呼气峰流量(Peak expiratory flow, PEF)。

## 1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件进行数据处理,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间两独立样本间比较采用 $t$ 检验,计数资料用 $n(\%)$ 描述,比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗效果比较

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

### 2.2 两组治疗前后血气指标比较

治疗2周后,观察组PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>高于对照组,PaCO<sub>2</sub>低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组治疗效果比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	有效率
观察组	45	16(35.56)	22(48.89)	7(15.56)	38(84.44)
对照组	45	11(24.44)	18(40.00)	17(37.78)	29(64.44)
$\chi^2$ 值					4.731
$P$ 值					0.030

### 2.3 两组血清PCT、CRP水平比较

治疗2周后,两组血清PCT、CRP均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组治疗前后血清PCT、CRP比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum PCT and CRP between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	PCT (ng/mL)		CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	0.46±0.05	0.16±0.03 <sup>a</sup>	5.16±1.17	1.55±0.51 <sup>a</sup>
对照组	45	0.45±0.04	0.24±0.04 <sup>a</sup>	5.08±1.21	2.37±0.42 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.048	10.733	0.319	8.326
$P$ 值		0.298	<0.001	0.751	<0.001

注:与同组治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组肺功能指标比较

治疗后,两组肺功能指标水平均高于治疗前,且观察组均高于对照组,差异有统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

COPD通常由有害颗粒或气体引起气道和或肺泡异常,分为稳定期和急性加重期。急性加重期主要表现为咳嗽、咳痰加重和进行性加重的呼吸困难,当感染发生时还可能伴有发热。这些症状导致患者体内炎症因子有所升高并伴肺功能下降。因此,缓解COPD患者急性加重期的症状、降低炎症反应、改善肺功能对COPD的预后至关重要<sup>[8]</sup>。临床上,COPD急性加重期主要药物治疗依赖吸入糖皮质激素来抗炎、吸入 $\beta_2$ 受体激动剂来

表2 两组治疗前后血气指标比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , mmHg]

Table 2 Comparison of blood gas indexes between the two groups before and after treatment [ $(\bar{x} \pm s)$ , mmHg]

组别	$n$	PaO <sub>2</sub>		PaCO <sub>2</sub>		SaO <sub>2</sub>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	67.23±5.13	79.41±5.14 <sup>a</sup>	48.18±5.34	38.58±5.26 <sup>a</sup>	75.32±5.62	90.45±6.65 <sup>a</sup>
对照组	45	66.81±5.20	71.51±4.47 <sup>a</sup>	48.21±5.41	43.22±5.34 <sup>a</sup>	74.85±5.58	83.16±6.21 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.386	7.780	0.026	4.153	0.398	5.375
$P$ 值		0.701	<0.001	0.979	<0.001	0.692	<0.001

注:与同组治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of lung function between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FVC(L)		FEV1(L)		FEV1%pre		PEF(L/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
观察组	45	2.26±0.77	3.16±0.52 <sup>a</sup>	1.57±0.25	3.78±0.77 <sup>a</sup>	47.54±0.34	62.47±5.21 <sup>a</sup>	2.25±0.34	4.57±1.21 <sup>a</sup>
对照组	45	2.31±0.68	2.58±0.46 <sup>a</sup>	1.55±0.26	2.85±0.68 <sup>a</sup>	47.42±0.42	55.61±5.45 <sup>a</sup>	2.26±0.32	4.03±1.04 <sup>a</sup>
t值		0.327	5.604	0.372	6.073	1.490	6.103	0.144	2.270
P值		0.745	<0.001	0.711	<0.001	0.140	<0.001	0.886	0.026

注:与同组治疗前相比较,<sup>a</sup>P<0.05。

扩张支气管等。同时,配合常规的对症治疗,如化痰和纠正水电解质紊乱,大部分患者急性加重期症状会有所缓解。但肺功能的短期恢复不理想。COPD是气道慢性炎症疾病,当炎症刺激小气道且缺乏外部支撑时,气道的炎症反应会引起患者小气道重塑。此外,小气道内的黏液痰栓可能引起通气障碍,进而进一步降低肺功能。因此,当患者气道内痰液黏稠且小气道的功能较差,常规的支气管扩张剂、抗炎药物和祛痰治疗无法有效缓解临床症状,并且炎症反应和肺功能的恢复也较为有限<sup>[9]</sup>。

布地格福吸入式喷雾剂是一种含有布地奈德、格隆溴铵和富马酸福莫特罗三种成分的联合制剂,可有效减轻COPD患者的临床症状<sup>[10]</sup>。乙酰半胱氨酸是一种溶痰剂,具有高生物利用度,能够降低痰液粘度并促进气道内废物的清除<sup>[11]</sup>。此外,乙酰半胱氨酸还具有抗氧化和抗炎作用,因此在治疗COPD、肺间质纤维化和肺部感染等疾病方面,乙酰半胱氨酸颗粒剂表现出良好的疗效<sup>[12]</sup>。

本研究发现,采用NAC联合布地格福吸入的观察组患者在治疗两周后血清PCT、CRP水平低于对照组;治疗有效率高于对照组,说明上述二药联合应用可以降低COPD患者炎症反应,提高治疗有效率。分析其原因为:NAC通过增加细胞内还原型谷胱甘肽等机制,抑制肺部炎症过程,降低COPD患者的炎症反应,减轻支气管粘膜水肿,控制气道痉挛,延长支气管舒张时间<sup>[13]</sup>,明显改善COPD患者在急性加重期的炎症反应,提高疗效。

本研究发现,采用NAC联合布地格福吸入的观察组患者在治疗两周后肺功能指标FEV1、FEV1%pred、FVC、PEF均高于对照组,血气指标PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>高于对照组,PaCO<sub>2</sub>低于对照组,说明上述二药联合应用可以有效改善COPD患者肺功能及血气指标。分析其原因为:NAC可能通过阻断痰液中的糖蛋白多肽二硫键来直接溶解粘液,从而降低痰液的黏稠度,减少气道阻塞,促进痰液的

分泌和排出<sup>[14]</sup>,此外,NAC还具有抗氧化和抗炎作用,能够抑制生成氧自由基和活化炎症细胞,改善肺部炎症反应,提高患者肺功能。糖皮质激素、抗胆碱能药物和β<sub>2</sub>-受体激动剂与NAC的联合应用能够有效控制炎症反应,减轻气道水肿和痉挛,扩张患者大、小气道,延长支气管的舒张时间,进一步改善COPD患者的症状和生活质量<sup>[15]</sup>。因此,NAC在COPD的治疗中具有重要的地位,可以作为综合治疗方案的重要组成部分,帮助患者有效应对急性加重期的症状,促进肺功能的恢复和康复。

综上所述,NAC与布地格福联合吸入治疗急性加重期COPD患者表现出显著疗效,能有效减少炎症反应、改善肺功能,并具备临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 刘晓妹,郭璐.布地奈德联合辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病大鼠炎症因子与肺组织病理的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(21):7-11.
- [2] 蒋家勤.COPD急性加重期患者意识障碍病因构成及护理对策[J].国际护理学杂志,2017,36(13):1777-1779.
- [3] 付延鑫,戴昂,董亮,等.祛痰/抗氧化药物治疗COPD疗效与安全性的网状Meta分析[J].中国药房,2021,32(22):2778-2784.
- [4] 张妍琦,李鑫,孙璐,等.布地格福吸入气雾剂治疗中、重度支气管哮喘患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(1):3-5+9.
- [5] 吴旭,季爽,郭燕,等.NAC/RvD1抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的COPD患者气道上皮细胞炎症性黏液高分泌的作用及机制研究[J].安徽医科大学学报,2021,56(12):1853-1859.
- [6] 周梅,宋小琴.采用HRCT、CT肺功能成像及PFT在COPD疾病诊断中价值对比[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(10):55-57.
- [7] 杨富伟,付君民,韩健,等.宣肺补益汤联合GSH对血液透析合并COPD患者治疗效果的影响[J].河北医药,2022,44(1):100-103.
- [8] 邱筱婷,隋凤翔,刘志梅,等.COPD患者症状群潜在类别研究及风险预测分析[J].齐鲁护理杂志,2021,27(1):42-45.
- [9] 刘雯,费维伦,梁春阳,等.血清DcR3对COPD急性加重期患者预后评估的应用价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(2):225-229.

- [10] 章邱东,梅晓冬.布地格福吸入气雾剂治疗中、重度慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2022, 38(3):203-206.
- [11] 徐晓涵,张志玲,门鹏,等.乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病的药物临床综合评价[J].中国医院用药评价与分析, 2023, 23(1):70-73.
- [12] 俞昌赫,甘甜,宋红磊. N-乙酰半胱氨酸联合硫酸特布他林片辅助常规治疗老年 COPD 并呼吸衰竭对功能康复及  $\beta 2$ -MG、CHE 血清水平的影响[J].中国老年学杂志, 2022, 42(6):1385-1389.
- [13] 才让吉,包八月,才让卓玛,等.乙酰半胱氨酸泡腾片联合硫酸沙丁胺醇气雾剂对 COPD 患者稳定期肺功能及血清可溶性髓样细胞触发受体-1 的影响[J].河北医学, 2019, 25(5):716-722.
- [14] 陈学梅,祁惠燕,成志飞.老年 COPD 合并肺部感染患者呼出气一氧化氮水平与 EOS、PCT、CRP 水平相关性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(4):482-485.
- [15] 付伟,辛丽云,陈乾华.乙酰半胱氨酸溶液雾化吸入对 COPD 患者免疫功能及肺功能的影响[J].实用药物与临床, 2019, 22(6):597-600.

(上接第 58 页)

### 参考文献

- [1] 李丽丽,谢晓婷,吴贇,等.牙周炎与糖尿病关联机制的研究进展[J].四川大学学报(医学版), 2023, 54(1):71-76.
- [2] Wang YB, Yan SY, Li XH, et al. Causal Association Between Periodontitis and Type 2 Diabetes: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Analysis [J]. Front Genet, 2022, 12(32):51-54.
- [3] Ramesh A, Varma SR, Ramamurthy S, et al. Role of sToll-like receptors 2 and 4 in stage 2 periodontitis patients with and without type 2 diabetes: A Randomized clinical control trial[J]. Res J pharm technol, 2021, 26(1):11-14.
- [4] (英)克拉里修,(英)图奈特,(美)金柯.牙周病诊疗指南[M].潘亚萍,主译.沈阳:辽宁科学技术出版社, 2015, 12-15.
- [5] Maempel J. Impaired glucose tolerance and diabetes -- WHO criteria[J]. Brit Med J, 1981, 282(6262):481.
- [6] 林敏魁,李丽丽,闫福华.糖尿病前期与牙周炎关系的研究进展[J].中华口腔医学杂志, 2022, 57(6):629-634.
- [7] 徐欣然,和璐.牙周炎对 2 型糖尿病发病影响的动物实验研究进展[J].中国糖尿病杂志, 2021, 29(2):145-148.
- [8] 谢芬,庞红霞,吴云菲,等.血清 IL-1 $\beta$  及尿 DpD 与老年 2 型糖尿病合并牙周炎患者牙周学指标的相关性[J].中国老年学杂志, 2021, 41(21):4737-4741.
- [9] 张冬雪,徐偲,李文悦,等.2 型糖尿病伴牙周炎患者牙列缺损的系统影响因素分析[J].四川大学学报:医学版, 2023, 54(1):97-101.
- [10] 周佳佳,赵蕾,徐欣.牙周炎相关基因多态性的研究进展[J].国际口腔医学杂志, 2022, 25(4):432-440.
- [11] 吴莹莹,刘洪臣. TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 与糖尿病及牙周炎之间的关系[J].中华老年口腔医学杂志, 2011, 9(2):117-121.
- [12] 林昌,许海燕.加味清胃汤联合盐酸米诺环素治疗慢性牙周炎的疗效及对龈沟液 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 PGE2 水平影响[J].中华中医药学刊, 2021, 10(21):199-203.
- [13] 散琴,李权伦,郑晨晨. IL-6 基因启动子区 -572C/G 多态性与儿童脓毒症的相关性[J].中国临床研究, 2022, 24(8):1068-1072.
- [14] H Sasaki, N Suzuki, E Alshwaimi, et al. 18beta-Glycyrrhetic Acid Inhibits Periodontitis Via Glucocorticoid-Independent NF- $\kappa$ B Inactivation In IL-10 Deficient Mice [J]. J Periodont Res, 2010, 45(6):757-759.
- [15] Sarfaraz D, Karimian M, Farmohammadi A, et al. The -592C>A variation of IL-10 gene and susceptibility to chronic periodontitis: A genetic association study and in-silico analysis[J]. J Oral Biosci, 2021, 63(4):378-387.

(上接第 62 页)

- [9] 王学磊,张健星,张加强.七氟醚对单肺通气肺损伤患者血清炎症因子水平及氧合指数的影响[J].医学理论与实践, 2021, 34(8):1348-1349.
- [10] 牛骊,李冰杉,杨海粒.七氟醚和丙泊酚对老年冠心病患者麻醉诱导期心率变异性的影响[J].当代医学, 2021, 27(10):152-154.
- [11] 李佳岑,罗瑶,曾思.亚甲蓝与七氟醚在肺缺血再灌注(IR)损伤大鼠模型中对血清及肺组织氧化应激指标及炎症因子的影响[J].中国比较医学志, 2019, 29(4):88-92+97.
- [12] 钱丹.七氟醚吸入性麻醉对老年冠状动脉疾病患者围术期应激反应及心功能等的影响[J].中国乡村医药, 2021, 28(4):7-8.
- [13] 吴鹏,李宪营.七氟醚与丙泊酚联合瑞芬太尼对老年冠心病非心脏手术患者相关指标的影响[J].西北药学杂志, 2020, 35(1):105-108.
- [14] 李海波.探讨七氟醚与丙泊酚对于老年冠心病患者麻醉诱导期心率变异性的影响评价[J].心血管病防治知识(学术版), 2020, 10(15):21-23.
- [15] 姜虹宇,赵耀东,徐远志,等.瑞芬太尼与丙泊酚复合麻醉用于鼻内镜咽喉管瘤切除术的效果[J].中国老年学杂志, 2019, 39(13):3173-3175.

# 肺腺癌中医证型与诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 的关系

刘清清

**【摘要】** 目的 观察肺腺癌中医证型与诱导痰转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、干扰素(IFN)- $\gamma$ 、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的关系。方法 选取2020年1月至2023年1月临泉县人民医院收治的80例肺腺癌患者作为研究组,并根据研究组中医证型将其分为脾肾阳虚型(A组),气阴两虚型(B组)以及肺脾气虚型(C组),另外选取同期体检健康人群80名作为对照组,比较各组诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9水平。结果 80例肺腺癌患者中,脾肾阳虚型患者28例(35.00%),气阴两虚型患者26例(32.50%),肺脾气虚型患者26例(32.50%)。研究组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.793$ 、 $20.727$ ,  $P<0.05$ ),诱导痰 IFN- $\gamma$ 水平低于对照组,差异有统计学意义( $t=6.511$ ,  $P<0.05$ )。A组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9水平高于B组、C组,差异有统计学意义( $t=3.704$ 、 $3.859$ 、 $5.948$ 、 $6.290$ ,  $P<0.05$ ),诱导痰 IFN- $\gamma$ 水平及KPS评分低于B组、C组,差异有统计学意义( $t=9.391$ 、 $8.982$ 、 $2.748$ 、 $2.282$ ,  $P<0.05$ )。B组与C组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9水平及KPS评分之间的差异无统计学意义( $t=0.269$ 、 $0.808$ 、 $0.421$ 、 $0.376$ ,  $P>0.05$ )。pearson相关性结果显示,诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9水平与KPS评分成负相关( $P<0.05$ ),IFN- $\gamma$ 水平与KPS评分成正相关( $P<0.05$ )。结论 与气阴两虚型及肺脾气虚型肺腺癌患者相比,脾肾阳虚型患者诱导痰 TGF- $\beta$ 及MMP-9水平较高,IFN- $\gamma$ 水平较低,且三者均与KPS评分具有相关性,可作为肺腺癌中医辨证的辅助指标。

**【关键词】** 肺腺癌; 中医证型; 转化生长因子- $\beta$ ; 干扰素- $\gamma$ ; 基质金属蛋白酶9

## Relationship between traditional Chinese medicine syndrome types of lung adenocarcinoma and TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ and MMP-9 in induced phlegm

LIU Qingqing

(Department of Oncology, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400)

**【ABSTRACT】 Objective** To observe the relationship between traditional Chinese medicine syndrome types of lung adenocarcinoma and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , interferon (IFN)- $\gamma$  and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in induced phlegm. **Methods** Eighty patients with lung adenocarcinoma admitted to the hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the study group. They were divided into group A (spleen-kidney yang deficiency pattern), group B (qi-yin deficiency pattern) and group C (spleen-lung qi deficiency pattern) based on TCM syndrome types. At the same time, 80 healthy individuals were selected as the control group. The levels of TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  and MMP-9 in induced sputum of different groups were comparatively analyzed. **Results** Among the 80 patients with lung adenocarcinoma, there were 28 (35.00%) cases of spleen-kidney yang deficiency pattern, 26 (32.50%) cases of qi-yin deficiency pattern and 26 (32.50%) cases of spleen-lung qi deficiency pattern. The levels of TGF- $\beta$  and MMP-9 in induced sputum in the study group were higher than those in the control group ( $t=5.793$ ,  $20.727$ ,  $P<0.05$ ), and the level of IFN- $\gamma$  was lower than that in the control group ( $t=6.511$ ,  $P<0.05$ ). The levels of TGF- $\beta$  and MMP-9 in induced sputum

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2020a091)

作者单位:临泉县人民医院肿瘤内科,安徽,阜阳 236400

in group A were higher than those in group B and group C ( $t=3.704, 3.859, 5.948, 6.290, P<0.05$ ). The level of IFN- $\gamma$  and KPS score were lower than those in group B and group C ( $t=9.391, 8.982, 2.748, 2.282, P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in above-mentioned indicators between group B and group C ( $t=0.269, 0.808, 0.421, 0.376, P>0.05$ ). Pearson correlation analysis results showed that the levels of TGF- $\beta$  and MMP-9 in induced sputum were negatively correlated with the KPS score ( $P<0.05$ ), and the level of IFN- $\gamma$  was positively correlated with the KPS score ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Compared with patients with qi-yin deficiency syndrome and spleen-lung qi deficiency syndrome, patients with spleen-kidney yang deficiency syndrome had higher levels of TGF- $\beta$  and MMP-9, and lower IFN- $\gamma$  level in induced sputum. The three indicators are correlated with the KPS score and can be used as auxiliary indicators for Traditional Chinese Medicine syndrome differentiation of lung adenocarcinoma.

**[KEY WORDS]** Lung adenocarcinoma; Traditional Chinese Medicine syndrome type; Transforming growth factor- $\beta$ ; Interferon- $\gamma$ ; Matrix metalloproteinase 9

肺癌是临床上发病率较高的肿瘤性疾病之一,其中肺腺癌约占原发性肺癌人数的2成以上<sup>[1]</sup>。已有研究<sup>[2]</sup>表明肺腺癌导致的死亡率高达到20%以上,且发病率及死亡率逐年升高,严重威胁患者的生命安全。由于肺腺癌早期症状较为隐匿,大多患者确诊时已处于中晚期,有相关文献<sup>[3]</sup>报道,中医治疗能够有效改善肺腺癌患者的临床症状,且有利于促进患者术后恢复,具有较高的临床价值。中医辨证是中医治疗的理论基础,同时也是临床选择治疗方案的关键环节<sup>[4]</sup>。传统中医辨证方式为以外揣内,利用望闻问切等方法进行诊治,缺乏系统性与严密性<sup>[5]</sup>。因此完善肺腺癌的中医辨证体系,对于中医治疗肺腺癌患者意义重大。本研究将通过探究肺腺癌不同中医证型与诱导痰转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 及基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的关系,以期为临床提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年1月临泉县人民医院收治的80例肺腺癌患者作为研究组。纳入标准:①满足肺腺癌诊断标准<sup>[6]</sup>,且经临床穿刺活检及术后病理确诊;②均接受中医辨证及相关诱导痰检查;③临床资料完善;④患者知情同意。排除标准:①伴有心脏、肝、肾等重要器官功能障碍;②伴有凝血功能异常;③伴有精神疾病或智力障碍,无法与之进行正常沟通者;④伴有肺部其他疾病。另外选取同期体检健康人群80名作为对照组。对照组中男46名,女34名;平均年龄( $53.05\pm 7.62$ )

岁;体质指数(BMI)平均( $23.71\pm 2.18$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。研究组中男44例,女36例;平均年龄( $52.74\pm 7.35$ )岁;BMI平均( $23.55\pm 2.06$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 检测方法<sup>[7]</sup>

收集研究组与对照组患者的痰液1g左右,将其置于显微镜下观察,分离出粘稠部分,加入二硫苏糖醇处理后,以3500 r/min离心15 min,取上清液备用。采用酶联免疫吸附法检测TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9水平。

#### 1.2.2 卡式(Karnofsky performance status, KPS)评分<sup>[8]</sup>

采用KPS评分量表评估患者患者的健康状况,该量表总分范围为0~100分,其分值与患者的健康状况成正相关。

#### 1.2.3 中医证型分组

根据中医体质分型<sup>[9]</sup>,将患者分成脾肾虚型(A组),气阴两虚型(B组)以及肺脾气虚型(C组),其中A组患者中医证候表现为身体乏力、胸闷气短,下腹腰膝有冷痛感,四肢畏寒、小便频繁,脉细沉无力;B组患者中医证候表现为咳嗽有痰或无痰、身体乏力,气短神疲,伴有心悸,脉细;C组患者中医证候表现为久咳痰稀、身体乏力,气短神疲,胸闷腹胀、浮肿便溏,脉细沉。

### 1.3 统计学方法

采用软件SPSS 22.0完成数据分析统计,计数资料 $n(\%)$ 描述,采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,两组间对比采用独立样本 $t$ 检验,多组间对

比采用单因素方差分析。分析 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平与 KPS 评分相关性时采用 *pearson* 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者一般资料比较

80 例肺腺癌患者中,脾肾阳虚型患者 28 例 (35.00%),气阴两虚型患者 26 例 (32.50%),肺脾气虚型患者 26 例 (32.50%)。三组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组患者的一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

一般资料	A 组(n=28)	B 组(n=26)	C 组(n=26)	$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别					
男	15(53.57)	14(53.85)	15(57.69)	0.113	0.945
女	13(46.43)	12(46.15)	11(42.31)		
年龄(岁)	53.06 $\pm$ 6.33	52.15 $\pm$ 6.52	52.97 $\pm$ 7.05	0.151	0.860
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.81 $\pm$ 1.58	23.78 $\pm$ 1.67	23.05 $\pm$ 1.47	1.967	0.147
病程(年)	3.14 $\pm$ 0.38	3.28 $\pm$ 0.41	3.25 $\pm$ 0.36	1.005	0.371
吸烟					
是	18(64.29)	15(57.69)	17(65.38)	0.387	0.824
否	10(35.71)	11(42.31)	9(34.62)		

### 2.2 研究组与对照组诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9、FEV1、FVC 水平比较

研究组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ ),诱导痰 IFN- $\gamma$  水平低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 研究组与对照组诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TGF- $\beta$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	MMP-9( $\mu$ g/L)
研究组	80	4.82 $\pm$ 1.06	6.31 $\pm$ 0.93	348.52 $\pm$ 43.86
对照组	80	3.94 $\pm$ 0.85	7.45 $\pm$ 1.26	218.76 $\pm$ 34.81
$t$ 值		5.793	6.511	20.727
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 不同中医证型患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平及 KPS 评分的比较

不同中医证型患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9 水平比较:A 组>B 组且 A 组>C 组 ( $P < 0.05$ );诱导痰 IFN- $\gamma$  水平、KPS 评分比较:A 组<B 组且 A 组<C 组 ( $P < 0.05$ )。B 组与 C 组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平及 KPS 评分之间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同中医证型患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平及 KPS 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Induced Phlegm TGF in Patients with Different Traditional Chinese Medicine Syndrome Types-  $\beta$ 、IFN-  $\gamma$ 、Comparison of MMP-9 levels and KPS scores ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TGF- $\beta$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	MMP-9( $\mu$ g/L)	KPS 评分(分)
A 组	28	5.41 $\pm$ 0.95 <sup>ab</sup>	5.48 $\pm$ 0.48 <sup>ab</sup>	389.39 $\pm$ 39.50 <sup>ab</sup>	78.25 $\pm$ 3.17 <sup>ab</sup>
B 组	26	4.53 $\pm$ 0.78	6.81 $\pm$ 0.56	328.59 $\pm$ 35.28	80.58 $\pm$ 3.05
C 组	26	4.47 $\pm$ 0.83	6.69 $\pm$ 0.51	324.42 $\pm$ 36.15	80.25 $\pm$ 3.27
$F$ 值		10.247	55.310	26.244	4.329
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.017

注:与 B 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 C 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 诱导痰 TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9 水平与 KPS 评分的相关性

*pearson* 相关性分析结果显示,诱导痰 TGF- $\beta$  ( $r = -0.492$ )、MMP-9 ( $r = 0.503$ ) 水平与 KPS ( $r = -0.571$ ) 评分成负相关 ( $P < 0.05$ ),IFN- $\gamma$  水平与 KPS 评分成正相关 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

由于不同学者对于肺腺癌症状、病机等具有不同的理解,同时临床缺乏标准化的分型依据,使得肺腺癌中医证型的本质尚未明晰<sup>[10]</sup>。中医认为,肺腺癌属于肺积、息积的范畴,由于患者正气亏虚,加上邪毒入侵导致肺部阴阳失调,进而导致痰凝气滞,淤毒阻滞,久病不愈则在肺部形成积块<sup>[11]</sup>。肺部阴阳平衡与肺功能及代谢密切相关,其中肺气源于肾阳,肺阴则源于肾阴,因此肺肾亏虚为肺腺癌的主要病机<sup>[12]</sup>。相关研究<sup>[13]</sup>表明,利用理化指标结果辅助中医内外辨证,有助于明晰患者的病机,从而对临床用药提供指导。

本研究结果显示,80 例肺腺癌患者中,脾肾阳虚型患者 28 例 (35.00%),气阴两虚型患者 26 例 (32.50%),肺脾气虚型患者 26 例 (32.50%),其证型分布与相关报道<sup>[14]</sup>结果类似,其中脾肾阳虚型占比最多。脾肾阳虚型具体表现为肾阳脾衰,温煦无力,患者易出现气促胸闷,身体酸软乏力,加上脾肾亏虚,肺阴缺乏滋润,从而出现口干咽燥、心烦不舒。通过对比研究组与对照组患者诱导痰相关指标水平发现,研究组患者诱导痰 TGF- $\beta$ 、MMP-9 水平高于对照组,诱导痰 IFN- $\gamma$  水平低于对照组,提示与健康人群相比,研究组患者诱导痰中 TGF- $\beta$ 、MMP-9 水平上调,IFN- $\gamma$  水平下调。TGF- $\beta$  是一类能够调控患者机体肿瘤细胞增殖与

分化的特殊细胞因子,在肿瘤早期时可发挥抑癌基因作用,抑制肿瘤细胞的增殖与分化,但随着肿瘤进展,TGF- $\beta$ 则会对患者免疫功能产生抑制作用,同时促进血管及细胞外基质生成,最终促进机体肿瘤细胞的侵袭与转移;IFN- $\gamma$ 能够有效抑制癌基因及自分泌因子的表达过程,并促进促凋亡分子产生,发挥抑制肿瘤细胞生长、转移等作用;MMP-9是MMPs家族成员之一,能够特异性降解层黏蛋白、纤维连接蛋白等成分,增加斑块易损性<sup>[15]</sup>。与对照组相比,研究组患者肺实质与肺血管中存在炎症反应及氧化失衡,随着肺组织结构受损程度加大,其炎症反应也随之增强,促进肿瘤细胞不断进展,表现为诱导痰中TGF- $\beta$ 水平上调,IFN- $\gamma$ 水平下调。此外由于研究组患者肺组织受到炎症细胞浸润,导致蛋白酶及气道重塑因子水平失衡,从而影响MMP-9水平。

本研究结果还显示,A组患者诱导痰TGF- $\beta$ 、MMP-9水平高于B组、C组,诱导痰IFN- $\gamma$ 水平及KPS评分低于B组、C组;B组与C组患者诱导痰TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MMP-9水平及KPS评分之间的差异均不显著;*pearson*相关性结果显示,诱导痰TGF- $\beta$ 、MMP-9水平与KPS评分成负相关,IFN- $\gamma$ 水平与KPS评分成正相关,提示脾肾阳虚型患者诱导痰TGF- $\beta$ 及MMP-9水平较高,IFN- $\gamma$ 水平较低,且三者均与KPS评分具有相关性,可作为肺腺癌中医辨证的辅助指标。杜懿杰等<sup>[16]</sup>研究结果表明,肾阳虚组肺腺癌患者诱导痰TGF- $\beta$ 水平明显升高,IFN- $\gamma$ 水平明显降低,本研究结果与之具有一致性。分析机制:本研究中纳入的三种中医证型中,脾肾阳虚型患者机体免疫功能及阴阳失调较气阴两虚型及肺脾气虚型明显,当致癌病邪作用于患者机体时,抑制肿瘤细胞生长及增殖的因子表达水平降低,同时能刺激促肿瘤生长因子表达,导致肺腺癌细胞增殖,疾病不断进展,表现为A组患者KPS评分更高。

综上所述,与气阴两虚型及肺脾气虚型肺腺癌患者相比,脾肾阳虚型患者诱导痰TGF- $\beta$ 及MMP-9水平较高,IFN- $\gamma$ 水平较低,且三者均与KPS评分具有相关性,可作为肺腺癌中医辨的辅助指标,并为临床肺腺癌诊治提供科学依据。

## 参考文献

- [1] 张欢,孙奉昊,陈振淙,等. I期肺腺癌中病理学亚型判断预后的价值分析[J]. 中华外科杂志, 2022,60(6):580-586.
- [2] Shi S, Ma B, Sun F, et al. Zafirlukast inhibits the growth of lung adenocarcinoma via inhibiting TMEM16A channel activity[J]. J Biol Chem, 2022,298(3):101731.
- [3] Chen Y, Zhang X, Li J, et al. Immune-related eight-lncRNA signature for improving prognosis prediction of lung adenocarcinoma.[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11):e24018.
- [4] 滕华,孙宁宁,张利,等. 紫龙金联合埃克替尼治疗表皮生长因子受体突变阳性晚期肺腺癌的疗效分析[J]. 中草药, 2021,52(18):5643-5648.
- [5] 吴可,李庆伟,郑坤,等. 基于数据挖掘探析中医治疗肺腺癌用药规律[J]. 中国医药导报, 2021,18(17):146-148+156.
- [6] 谢惠康,陈岗. 肺腺癌的最早期:原位腺癌的病理诊断和临床意义[J]. 中国肺癌杂志, 2021,24(11):753-755.
- [7] 石永传,周璇,徐丽,等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化患者外周血及诱导痰上清中炎症细胞因子分析及意义[J]. 老年医学与保健, 2021,27(2):270-272+295.
- [8] 马丽娟,王蕴,李殿明. 肺癌患者血清CEA、CYFRA21-1、ALP、ALB与KPS评分的相关性及诊断价值分析[J]. 检验医学与临床, 2022,19(4):454-458.
- [9] 杨舒,张文东,郭红兵. 益气养阴汤联合厄洛替尼治疗气阴两虚型中晚期肺腺癌疗效及对患者中医症候和毒副反应的影响[J]. 四川中医, 2021,39(6):116-120.
- [10] 潘彦宾,王宇立,骆莹滨,等. 基于均匀设计的蠲瘤散结方治疗肺腺癌主效应中药分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2022,29(6):87-91.
- [11] 郑旭,韩燕燕,顾丽丽,等. 消岩汤经Wnt通路抑制肺腺癌A549细胞增殖的机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022,49(2):140-143.
- [12] 蒙家泉,焦丽静,姚嘉麟,等. 益气养阴解毒方联合埃克替尼治疗老年晚期EGFR突变肺腺癌的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022,31(7):877-881+1004.
- [13] 王同彪,刘俊玲,荣震,等. 晚期肺腺癌患者生存结局与中医证型的相关性分析[J]. 中医药导报, 2020,26(15):166-169.
- [14] Chen J, Wang S, Shen J, et al. Analysis of Gut Microbiota Composition in Lung Adenocarcinoma Patients with TCM Qi-Yin Deficiency[J]. Am J Chin Med, 2021,49(7):1667-1682.
- [15] 张丽娟,任苓苓,王令敏,等. 宣肺解痉方治疗支气管哮喘的临床疗效及对血清TGF- $\beta$ 1、MMP-9、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022,49(4):50-54.
- [16] 杜懿杰,曹玉雪,段晓虹,等. 不同中医证型晚期肺腺癌患者血清、诱导痰中炎症因子与HPA轴功能的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012,32(7):896-901.

# CD68、TGF- $\beta$ 2 及 VEGF 在良性前列腺增生中的水平变化及临床应用价值

梁万锋<sup>1</sup> 陈龙<sup>1\*</sup> 宁巍<sup>2</sup> 潘其华<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 分析巨噬细胞标志物(CD68)、转化生长因子标志物(TGF- $\beta$ 2)及血管内皮生长因子(VEGF)在良性前列腺增生中的水平变化及临床应用价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月于重庆市永川区中医院进行治疗的良性前列腺增生患者207例(观察组)为研究对象,选取同期进行中老年男性健康体检者150名为对照组。对比两组血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平;对比观察组不同疾病程度BPH患者的CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平;采用Kappa一致性检验评估血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独以及联合诊断BPH与病理活检结果的一致性;绘制ROC曲线,分析血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独及联合诊断BPH的价值。**结果** 对照组血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平均低于观察组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平:Ⅲ度>Ⅱ度>Ⅰ度,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独以及联合诊断BPH与病理活检结果的一致性Kappa值分别为0.536、0.617、0.631、0.878;血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF三者联合诊断BPH的AUC为0.812,高于三指标单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 可通过检测血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平变化,了解BPH的发展情况,三指标有利于临床对患者进行早期诊断以及预后评估。

**[关键词]** CD68; TGF- $\beta$ 2; VEGF; 良性前列腺增生

## Changes of CD68, TGF- $\beta$ 2 and VEGF levels in benign prostatic hyperplasia and their clinical value

LIANG Wanfeng<sup>1</sup>, CHEN Long<sup>1\*</sup>, NING Wei<sup>2</sup>, PAN Qihua<sup>1</sup>

[1. Department of Urology, Yongchuan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing, China, 402160; 2. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University (Xinqiao Hospital), Chongqing, China, 400000]

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes of cluster of differentiation 68 (CD68), transforming growth factor  $\beta$ 2 (TGF- $\beta$ 2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in benign prostatic hyperplasia (BPH) and preliminary clinical study. **Methods** 207 cases of benign prostatic hyperplasia patients (observation group) who were treated in our hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the study objects, and 150 cases of middle-aged and elderly men who underwent healthy physical examination during the same period were selected as control group. The levels of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF were compared between the two groups; the levels of CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF in patients with different degrees of BPH in the observation group were compared. The Kappa consistency test was used to evaluate the consistency of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, VEGF alone or combined diagnosis of BPH and pathological biopsy results. The ROC curve was drawn to analyze the value of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF alone and in combination in diagnosing BPH. **Results** The levels of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF in the control group were lower than those in the observation group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Serum

基金项目:重庆市卫生健康委员会医学科研项目(2023WSJK056)

作者单位:1.重庆市永川区中医院泌尿外科,重庆 402160

2.陆军军医大学第二附属医院(新桥医院)泌尿外科,重庆 400000

\*通信作者:陈龙, E-mail:334671058@qq.com

CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF levels in the observation group: Grade III > Grade II > Grade I, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The Kappa values of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF alone and in combination for the diagnosis of BPH and pathological biopsy results were 0.536, 0.617, 0.631, and 0.878, respectively. The AUC of the combination of serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF for the diagnosis of BPH was 0.812, which was higher than the three indicators are detected separately ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The development of BPH can be understood by detecting changes in serum CD68, TGF- $\beta$ 2, and VEGF levels. These three indicators are beneficial to clinical early diagnosis and prognosis assessment of patients.

**[KEY WORDS]** CD68; TGF- $\beta$ 2; VEGF; Benign prostatic hyperplasia

良性前列腺增生(Benign prostatic hyperplasia, BPH)常见于中老年男性患者,其病理呈结节性增生,从而导致膀胱出口梗阻,出现下尿路症状同时伴有轻重不一的排尿困难。据流行病学研究发现,41~50岁中老年男性患病率为13%,51~60岁为20%,61~70岁为50%,71~80岁为57.1%,81~90岁为83.3%,BPH的患病率随着年龄的增长而增高<sup>[1]</sup>。BPH的存在会对患者的生活质量产生极大的影响,因此在治疗中减轻其临床症状至关重要,其主要的治疗方法为外科手术治疗以及药物控制<sup>[2]</sup>。近年来,有学者提出炎症免疫可能为BPH的发病机制之一,但其具体作用有待进一步明确<sup>[3]</sup>。当发生BPH时,巨噬细胞聚集在前列腺细胞周围,改变其微环境,刺激前列腺细胞发生增殖,而巨噬细胞标志物分化簇68(Cluster of differentiation, CD68)的分子活性是免疫应答巨噬细胞的标志物<sup>[4]</sup>。转化生长因子 $\beta$ 2(Transforming growth factor  $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2)是一种炎性因子,其在前列腺间质中的水平表达程度代表炎症免疫在前列腺组织中的水平表达,而炎症免疫与前列腺的临床症状进展紧密相关,由此可见TGF- $\beta$ 2在PHB中的关键作用<sup>[5]</sup>。有研究显示<sup>[6]</sup>,血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种具有促进新血管新生作用的细胞因子,与前列腺增生以及前列腺癌的血管生成密切相关。本文旨在分析CD68、TGF- $\beta$ 2及VEGF在良性前列腺增生中的水平变化及临床应用效果,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2020年1月至2022年12月于重庆市永川区中医院进行治疗的BPH患者207例(观察组)为研究对象,年龄58~85岁,平均年龄(69.36 $\pm$ 5.62)岁;病程2~19年,平均病程(8.37 $\pm$ 3.76)年;BMI 17~26 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(21.47 $\pm$ 2.15) kg/m<sup>2</sup>;

Rous分级<sup>[7]</sup>: I度68例, II度68例, III度71例。选取同期进行中老年男性健康体检者150名为对照组,年龄55~88岁,平均年龄(68.74 $\pm$ 5.25)岁;BMI 18~26 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(21.86 $\pm$ 2.34) kg/m<sup>2</sup>。两组研究对象一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理会批准。患者或其家属签署知情同意书。

观察组纳入标准:①经病理检查均符合《良性前列腺增生临床诊治指南》<sup>[8]</sup>中BPH的诊断标准;②临床资料无缺乏;③采用前列腺电切镜手术获取活检标本;④无前列腺电切镜手术禁忌症;⑤无精神、意识、语言障碍。排除标准:①尿路感染者;②合并患有恶性肿瘤;③曾有过前列腺癌病史患者;④重要器官功能障碍者;⑤合并患有心脑血管疾病者。

### 1.2 方法

血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF检测:抽取两组研究对象上臂静脉血8 mL,将其置于无菌试管中,用血型血清学离心机HT12MM,以5 000 r/min、离心半径为8 cm进行离心10 min处理,提取上层血清。采用酶联免疫法对VEGF、TGF- $\beta$ 2进行检测,试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供。使用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测CD68水平,试剂盒由中国CusabioBiotech公司提供。所有操作均严格按照试剂说明书操作规范进行。

### 1.3 观察指标

对比两组研究对象血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平;对比观察组不同程度BPH患者的CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平;评估血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独以及联合诊断BPH与病理活检结果的一致性;绘制ROC曲线,分析血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独及联合诊断BPH的价值。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,两两间使用 $t$ 检验,多组间采用 $F$ 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检

验;采用ROC曲线分析血清CD68、TGF-β2、VEGF水平对BPH的诊断价值;采用Kappa一致性检验评估血清CD68、TGF-β2、VEGF单独以及联合诊断的一致性,以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清CD68、TGF-β2、VEGF水平比较

对照组血清CD68、TGF-β2、VEGF水平均低于观察组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清CD68、TGF-β2、VEGF水平对比(̄x±s)  
Table 1 Comparison of serum CD68, TGF-β and VEGF levels between the two groups (̄x±s)

组别	n	CD68(μg/L)	TGF-β2(ng/L)	VEGF(ng/mL)
对照组	150	5.16±0.65	49.84±8.33	16.48±2.34
观察组	207	6.81±2.40	56.53±8.93	22.17±7.32
t值		9.392	7.263	10.463
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 观察组不同病情程度患者血清CD68、TGF-β2、VEGF水平

观察组血清CD68、TGF-β2、VEGF水平:Ⅲ度>Ⅱ度>Ⅰ度,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 观察组不同病情程度患者血清CD68、TGF-β2、VEGF水平对比(̄x±s)

Table 2 Comparison of serum levels of CD68, TGF-β and VEGF in patients with different disease levels in observation group (̄x±s)

程度	n	CD68(μg/L)	TGF-β2(ng/L)	VEGF(ng/mL)
Ⅰ度	68	5.63±1.23	48.71±5.35	16.32±4.17
Ⅱ度	68	6.36±1.52 <sup>a</sup>	55.69±7.33 <sup>a</sup>	20.47±5.37 <sup>a</sup>
Ⅲ度	71	8.36±3.06 <sup>ab</sup>	64.82±5.14 <sup>ab</sup>	29.40±4.95 <sup>ab</sup>
F值		31.17	125.84	132.32
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅰ度相比较,<sup>a</sup>P<0.05。与Ⅱ度相比较,<sup>b</sup>P<0.05。

### 2.3 血清CD68、TGF-β2、VEGF单独以及联合诊断BPH的一致性分析

血清CD68、TGF-β2、VEGF单独以及联合诊断BPH与病理活检结果的一致性Kappa值分别为0.511、0.623、0.642、0.895。见表3。

表3 血清CD68、TGF-β2、VEGF单独以及联合诊断BPH的一致性分析

Table 3 Analysis of serum CD68, TGF-β2 and VEGF alone and combined in the diagnosis of BPH

方法	CD68		TGF-β2		VEGF		CD68+TGF-β2+VEGF		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
病理检查结果									
阳性	169	18	167	20	168	19	187	0	187
阴性	4	16	0	20	0	20	4	16	20
合计	173(83.57)	34(16.43)	167(80.67)	40(19.32)	168(81.16)	39(18.84)	191(92.27)	16(7.32)	207

### 2.4 CD68、TGF-β2、VEGF单独以及联合诊断BPH价值

血清CD68、TGF-β2、VEGF三者联合诊断BPH的AUC为0.827,高于三指标单独检测(P<0.05)。见表4、图1。

表4 CD68、TGF-β2、VEGF在BPH患者中的诊断价值  
Table 4 Diagnostic value of CD68, TGF-β2 and VEGF in patients with BPH

预测因子	敏感度	特异度	ROC曲线 下面积	95% CI	P值
CD68	0.580	0.913	0.739	0.688-0.791	<0.001
TGF-β2	0.469	0.853	0.700	0.647-0.754	<0.001
VEGF	0.575	0.960	0.753	0.701-0.805	<0.001
CD68+TGF-β2+VEGF	0.671	0.960	0.812	0.766-0.859	<0.001

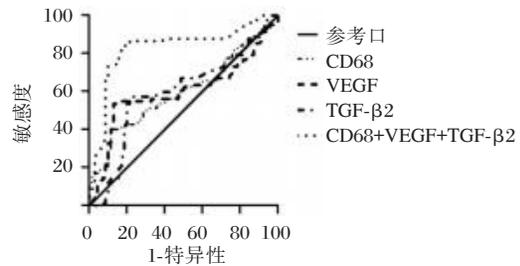


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

## 3 讨论

BPH的实质是前列腺上皮细胞以及间质细胞发生异常增殖,炎症免疫现已成为BPH发生及发展的隐性因素。有研究称,BPH是一种炎症性疾病,机体炎症可刺激前列腺生长,可通过降低前列腺细胞凋亡率从而产生BPH结节<sup>[9]</sup>。

CD68是巨噬细胞活性标志物,可诱导免疫反应的发生,使趋化因子单核细胞趋化蛋白的分泌增多,进入正反馈调节状态,从而刺激前列腺组织间质细胞、上皮细胞增殖<sup>[10]</sup>。相关研究指出,绝大多数前列腺患者组织中存在炎症反应,主要表现为淋巴细胞及巨噬细胞浸润,前列腺体积增大,局部出现疼痛与不适,造成排尿困难<sup>[11]</sup>。田海军

等<sup>[12]</sup>在研究中发现,CD68在BPH中高水平表达,影响到BPH的微循环,促进了前列腺组织中血管的新生,进而促进前列腺组织的增生。本次研究显示,观察组的CD68水平高于对照组,且观察组Ⅲ度患者的血清CD68水平高于I度、II度患者,与上述研究结果相似。

国外学者通过对巨噬细胞机制探索发现,分布在间质中的巨噬细胞浸入前列腺组织会分泌多种炎症因子,炎症因子再通过复杂的环路应答,从而促使前列腺间质和上皮细胞的增生<sup>[13]</sup>。TGF- $\beta$ 2作为炎症因子的一种,在前列腺间质的表达程度代表炎症免疫在前列腺组织中的表达,而炎症免疫与前列腺的临床症状进展紧密相关,TGF- $\beta$ 2在调节前列腺间质增生中起到关键作用。本研究发现,观察组TGF- $\beta$ 2水平高于对照组,且观察组Ⅲ度患者的血清TGF- $\beta$ 2水平高于I度、II度患者,说明血清TGF- $\beta$ 2水平与BPH的发生、发展有关。随着BPH的发展,TGF- $\beta$ 2会不断刺激血管生成以及抑制细胞免疫,因此BPH的病情越严重,TGF- $\beta$ 2分泌得越多<sup>[14]</sup>。

VEGF是肽类生长因子,当其水平升高时,会使前列腺微血管的生成增多,刺激前列腺间质成分的增生,这可能是导致BPH发生的重要因素<sup>[15]</sup>。VEGF作为特异性的血管生成因子,其可通过增加血管通透性以及刺激血管的新生进而促进细胞的生长,并促进BPH新生血管的生成。有报道指出,VEGF可有效诱导血管新生,可被大量合成并分泌至血液中,以维持组织细胞异常快速生长所需的营养物质,其水平变化与多种恶性肿瘤的发生、发展有关<sup>[16]</sup>。在本次研究中,BPH患者的VEGF水平高于健康人群,且随着BPH的发展,VEGF水平也呈现上升趋势,说明VEGF水平可间接反映BPH的发生与发展。

本研究中血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF单独以及联合诊断BPH与病理活检结果的一致性Kappa值分别为0.511、0.623、0.642、0.895,且经ROC曲线分析结果显示,血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF三者联合检测BPH的诊断效能高于三指标单独检测,这说明CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF均可应用于BPH的诊断,且三者联合检测更有诊断意义。

综上所述,可通过检测血清CD68、TGF- $\beta$ 2、VEGF水平变化了解BPH的发展情况,三指标有利于临床对患者进行早期诊断以及预后评估。

## 参考文献

- [1] 赵明,郭军,高庆和,等.基于“脑-心-肾-精室”轴探讨良性前列腺增生病机及用药思路[J].上海中医药杂志,2023,57(4):96-100.
- [2] 王丹,宦雅昕,郭晓惠,等.良性前列腺增生患者的血液标志物与前列腺体积的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2022,29(10):1654-1657.
- [3] 李鑫,王文生,李保国,等.HoLEP、TUPKEP及TURP术治疗原发性高血压合并BPH的疗效分析及对炎症因子和血清PSA水平的影响[J].中国医学装备,2020,17(1):96-100.
- [4] 葛亮,苟庆云,赵金凤,等.肝脏CD4、CD8及CD68表达与Kasai术后胆管炎的关系研究[J].天津医药,2020,48(8):720-725.
- [5] 曹海东,王东文,曹晓明.CD68和转化生长因子- $\beta$ 2在良性前列腺增生组织中的表达及临床意义[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(z1):57-60.
- [6] 刘鑫,崔沐,张璐.健脾益肺消积汤联合化疗对非小细胞肺癌患者血清VEGF、NO水平的影响[J].西部中医药,2023,36(5):108-111.
- [7] 张权,田融,夏刚,等.腰椎矢状位平衡对老年小关节综合征腰痛患者小关节腔内药物注射临床疗效的影响[J].山东医药,2021,61(28):80-83.
- [8] 张祥华,王行环,王刚,等.良性前列腺增生临床诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(24):1704-1707.
- [9] 杨明根,许振强.免疫炎症对良性前列腺增生细胞增殖和凋亡的影响[J].中华男科学杂志,2021,27(10):867-875.
- [10] 刘正华,王萍萍,颜晓菁.CD68因子在急性髓系白血病患者中的表达情况及其临床相关性研究[J].中国实验血液学杂志,2022,30(1):77-83.
- [11] 卢长笑,石燕,夏宏丽.邵氏化痰软坚固气汤加减联合针刺对慢性前列腺炎患者前列腺炎症、前列腺体积和尿流动力学的影响[J].四川中医,2022,40(3):124-128.
- [12] 田海军,徐冬,田安然,等.血清炎症指标水平与良性前列腺增生的相关性研究[J].华南国防医学杂志,2020,34(1):20-22+31.
- [13] Jiang XM, Xu YL, Yuan LW, et al. TGF $\beta$ 2-mediated epithelial-mesenchymal transition and NF- $\kappa$ B pathway activation contribute to osimertinib resistance [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 42(3):451-459.
- [14] 吕晓彤,宋彦铮,张丰菊.近视眼相关Lumican基因突变对人巩膜成纤维细胞中bFGF和TGF- $\beta$ 2的影响[J].中华眼科杂志,2021,57(4):277-283.
- [15] Trujillo-Rojas L, JM. Fernández-Novell, Blanco-Prieto O, et al. The onset of age-related benign prostatic hyperplasia is concomitant with increased serum and prostatic expression of VEGF in rats: Potential role of VEGF as a marker for early prostatic alterations [J]. Theriogenology, 2022, 183:69-78.
- [16] 马凤斌,刘利峰,张曼,等.经尿道钬激光剜除术治疗BPH的临床效果及对tPSA、VEGF与性生活质量的影响[J].临床和实验医学杂志,2023,22(4):386-389.

# 超声图像对乳腺导管原位癌患者HER-2表达的预测价值

吴育杰<sup>1</sup> 刘春荣<sup>1\*</sup> 林秀荣<sup>1</sup> 许海娜<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 建立基于超声图像特征的预测模型,并探讨该模型预测乳腺导管原位癌患者人表皮生长因子受体2(HER-2)表达的价值。**方法** 选取2016年10月至2020年6月于屯昌县人民医院就诊的126例乳腺导管原位癌患者为研究对象,收集患者入院时超声图像特征,并收集患者入院治疗后1年的HER-2表达情况,根据患者HER-2表达分为阳性组(67例)和阴性组(59例),比较两组患者临床资料,采用logistics回归方程分析影响乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素,并构建基于超声图像特征的预测模型,分析其预测乳腺导管原位癌患者HER-2表达的价值。**结果** 单变量分析显示阳性组乳腺导管原位癌级别、形状不规则、边界不清晰、边缘毛刺、内部微钙化、腋窝淋巴结转移比例比较,差异有统计学意义( $\chi^2=3.002, 5.911, 4.456, 2.363, 8.374, 10.730, P$ 均 $<0.05$ );Logistics分析显示高临床分期乳腺导管原位癌、边缘毛刺、内部微钙化、腋窝淋巴结转移是影响乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素( $OR=0.073, 1.448, 0.550, 0.481, P$ 均 $<0.05$ );列线图分析显示该预测模型预测乳腺导管原位癌患者HER-2表达的C-index为0.732,校正曲线显示预测可能性绝对误差为0.042。**结论** 边缘毛刺、内部微钙化、高临床分期乳腺导管原位癌、腋窝淋巴结转移是影响乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素,基于此建立的预测模型可预测乳腺导管原位癌患者HER-2的表达。

**[关键词]** 超声图像特征;乳腺导管原位癌;人表皮生长因子受体2

## Predictive value of ultrasound images for HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ

WU Yujie<sup>1</sup>, LIU Chunrong<sup>1\*</sup>, LIN Xiurong<sup>1</sup>, XU Haina<sup>2</sup>

(1. Department of Ultrasound, the People's Hospital of Tunchang, Hainan Province, Tunchang, Hainan, China, 571600; 2. Department of Radiology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 570311)

**[ABSTRACT]** **Objective** To establish a prediction model based on the features of ultrasound images, and to explore the value of this model in predicting the expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. **Methods** 126 patients with breast ductal carcinoma in situ who were treated at Tunchang County People's Hospital from October 2016 to June 2020 were selected as the research subjects. Ultrasound image characteristics were collected when the patients were admitted to the hospital, and HER-2 levels were collected 1 year after the patients were admitted to the hospital. According to the HER-2 expression of the patients, they were divided into a positive group (67 cases) and a negative group (59 cases). The clinical data of the two groups of patients were compared. The logistic regression equation was used to analyze the influencing factors of HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ. A prediction model based on ultrasound image features was constructed to analyze its value in predicting HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ. **Results** Univariate analysis

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200005)

作者单位:1.海南省屯昌县人民医院超声科,海南,屯昌 571600

2.海南省人民医院放射科,海南,海口 570311

\*通信作者:刘春荣, E-mail: lcr1116@qq.com

showed that there were significant differences in the proportion of breast ductal carcinoma in situ, irregular shape, unclear boundary, marginal burr, internal microcalcification and axillary lymph node metastasis in the positive group ( $\chi^2=3.002, 5.911, 4.456, 2.363, 8.374, 10.730, P<0.05$ ). Logistics analysis showed that high clinical stage breast ductal carcinoma in situ, edge burrs, internal microcalcifications, and axillary lymph node metastasis are influencing factors for HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ ( $OR=0.073, 1.448, 0.550, 0.481, P<0.05$ ). Nomogram analysis showed that the C-index of the prediction model for predicting HER-2 expression in patients with breast ductal carcinoma in situ was 0.732, and the calibration curve showed that the absolute error of the prediction probability was 0.042. **Conclusion** Marginal burrs, internal microcalcification, high clinical stage breast ductal carcinoma in situ, and axillary lymph node metastasis are influential factors affecting the expression of HER-2 in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. The prediction model established based on this can predict ductal carcinoma in situ of HER-2 expression in patients.

**[KEY WORDS]** Ultrasound image features; Ductal carcinoma in situ of the breast; Human epidermal growth factor receptor 2

乳腺导管原位癌是乳腺癌的一种非侵入性形式或前驱病变,其组织学外观和生物学潜力具异质性,部分乳腺导管原位癌可迅速转变为浸润性乳腺癌,增加患者死亡风险<sup>[1]</sup>。因此,早期识别乳腺导管原位癌发展为浸润性乳腺癌的高危患者,并予以早期干预是降低患者死亡风险的关键。既往研究指出乳腺导管原位癌中人表皮生长因子受体-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER-2)的过度表达是浸润性乳腺癌的重要预测因子<sup>[2-3]</sup>,既往研究也证实 HER-2 表达反映了乳腺导管原位癌病变向侵袭进展的可能性。然而,HER-2 表达水平的检测主要依靠扩增阻滞系统、基因测序法检测或免疫组化染色,上述检测方法操作复杂,且需进行有创操作获取标本,使其不能广泛推广<sup>[4]</sup>。因此,寻找无创、操作方便快捷的检手段对患者具有重要意义。Thyssel 等<sup>[5]</sup>研究表明基因生物学行为可直接决定病理学形态特征,且病理学特征是超声图像特征表现的基础。这使探讨基因表达与超声图像特征的相关性成为可能。基于此,本研究通过测量乳腺导管原位癌患者超声图像特征,并构建基于超声图像特征的预测模型,探讨该预测模型是否可用于乳腺导管原位癌患者 HER-2 的预测。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月至 2020 年 6 月于屯昌县人民医院就诊的 126 例乳腺导管原位癌患者为研究对象,收集患者入院治疗后 1 年的 HER-2 表达情况,根据患者 HER-2 表达分为阳性组(67 例)和阴性组(59 例),平均年龄( $60.32\pm 8.45$ )岁。纳入标

准:①符合乳腺导管原位癌的相关诊断标准<sup>[6]</sup>,并经病理学检查确诊;②原发性乳腺导管原位癌,单侧病变;③首次确诊,未经治疗者;④接受超声检查及 HER-2 检测。排除标准:①超声检查显示为非肿块病变;②乳头湿疹;③有  $\alpha$ 、 $\gamma$  等射线暴露史者。研究经院医学伦理委员会批准同意,患者和(或)家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 超声检查方法

采用美国飞利浦 iU 22 型超声诊断仪,检查过程中嘱患者仰卧位双手上举置于头顶充分暴露乳腺及腋窝。在检查过程中发现病变时在轴向和垂直平面上获取两个正交图像和彩色多普勒图像。超声检查结果由两名经验丰富的主治医生完成。参数分析:由两名经验丰富的主治超声医生进行分析,具体标准参照乳腺影像报告和数据库(Breast-Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)第二版<sup>[7]</sup>进行评估。共选取 8 个常用超声图像特征,包括肿块形状、生长方位、边缘、边界、内部回声、微钙化、后方回声、淋巴结状态。

#### 1.2.2 HER-2 表达检测

利用免疫组织化学染色技术,获取石蜡包埋的肿瘤组织块后,将肿瘤组织切成 4  $\mu\text{m}$  厚的切片,经脱蜡、再水化并在含有 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液的微波炉中在 100 $^{\circ}\text{C}$  条件下加热 5 min 进行抗原修复,冷却 20 min 并用水和缓冲溶液洗涤 10 min。应用 1:200 稀释的一抗处理 30 min,分别应用链环和链霉亲和素处理 10 min,然后用缓冲溶液洗涤 10 min。使用 DAB-色原底物可视化结合抗

体。然后将切片用苏木精复染,盖上盖玻片。以PBS代替一抗为阴性对照。评分标准<sup>[8]</sup>:当膜未染色或膜染色少于10%的肿瘤细胞时染色记为阴性;局灶膜染色超过10%的肿瘤细胞,则为弱阳性(+),完整膜在超过10%的肿瘤细胞中染色则为阳性(++);完整膜在超过10%的肿瘤细胞中被强染色,则为强阳性(+++),+、++、+++均定义为阳性。

### 1.3 临床资料收集

收集患者入院时人口学资料,包括性别、年龄、吸烟状况等。记录两组患者手术方式、临床分期、术后放疗等。影像学资料:超声图像特征。为保证数据的有效性,在开展研究之前,广泛阅读相关文献,咨询相关专家,在收集过程中所有资料均由相同两名主治医师按统一标准和方法进行收集、整理及录入,整理数据时剔除部分不合理数据。

### 1.4 预测模型的建立

采用logistics回归方程分析乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素及拟合方程 $P = \ln \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + L + \beta_k x_k$ 建立预测模型。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用t检验。计数资料以n(%)表示,组间比较采用卡方检验;多因素分析采用Logistics回归方程;通过R(3.6.1)建立列线图预测模型,计算C指数并绘制内部验证曲线,分析淋巴结转移预测模型的诊断效能;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

单变量分析显示阳性组乳腺导管原位癌患者的临床分期、形状、边界、边缘、微钙化、腋窝淋巴结转移比例比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组年龄等临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素分析

Logistics分析显示高临床分期乳腺导管原位癌( $OR=0.073$ )、边缘毛刺( $OR=1.448$ )、内部微钙化( $OR=0.550$ )、腋窝淋巴结转移( $OR=0.481$ )是影响乳腺导管原位癌患者HER-2表达的影响因素( $P < 0.05$ )。见表2。

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

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

项目	阳性组 (n=67)	阴性组 (n=59)	t/ $\chi^2$ 值	P值	
年龄(岁)	51.36±10.47	53.84±8.11	1.495	0.137	
吸烟史	31(46.27)	35(59.32)	2.143	0.143	
饮酒史	29(43.28)	21(35.59)	0.775	0.379	
临床分期	I	18(26.87)	28(47.46)		
	II	20(29.85)	21(35.59)	3.002	0.003
	III	29(43.28)	10(16.95)		
手术类型	保乳术	18(26.87)	22(37.29)	1.573	0.210
	非保乳术	49(73.13)	37(62.71)		
超声影像征象	形状规则	31(46.27)	40(67.80)	5.911	0.015
	不规则	36(53.73)	19(32.20)		
生长方位	平行	26(38.81)	30(50.85)	1.842	0.175
	不平行	41(61.19)	29(49.15)		
边缘	呈角	17(25.37)	26(44.07)	2.363	0.018
	微分叶	22(32.84)	19(32.20)		
	毛刺	28(41.79)	14(23.73)		
边界	清晰	26(38.81)	34(57.63)	4.456	0.035
	不清晰	41(61.19)	25(42.37)		
微钙化	无	27(40.30)	39(66.10)	8.374	0.004
	有	40(59.70)	20(33.90)		
血流分级	0~I	37(55.22)	25(42.37)	2.073	0.150
	II~III	30(44.78)	34(57.63)		
内部	低回声	40(59.70)	25(42.37)	3.772	0.052
	混合回声	27(40.30)	34(57.63)		
后方回声	增强	26(38.81)	38(64.41)	1.880	0.060
	不变	19(28.36)	7(11.86)		
	衰减	19(28.36)	6(10.17)		
	混合	3(4.48)	8(13.56)		
腋窝淋巴结转移	否	32(47.76)	45(76.27)	10.730	0.001
	是	35(52.24)	14(23.73)		
术后放疗	否	63(94.03)	55(93.22)	0.035	0.852
	是	4(5.97)	4(6.78)		

表2 多因素logistics分析结果

Table 2 Multivariate logistics analysis results

相关指标	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
临床分期(高)	-2.612	1.133	5.319	0.073	0.008~0.676	0.021
形状	2.996	1.565	3.663	20.005	0.930~429.904	0.056
边缘(毛刺)	0.370	1.174	3.992	1.448	1.046~4.377	0.046
边界	1.619	1.191	1.847	5.049	0.489~5.147	0.174
微钙化	-0.597	1.565	3.663	0.550	0.002~1.075	0.036
腋窝淋巴结转移	-0.731	1.227	4.191	0.481	0.007~0.898	0.041
常数	5.256	0.296	0.750			0.387

### 2.3 基于超声图像特征的乳腺导管原位癌患者HER-2表达的预测模型构建与验证

基于上述独立风险因素及其回归系数,构建预测模型 $P=5.256-2.612 \times \text{临床分期} + 0.370 \times \text{边缘(毛刺)} - 0.596 \times \text{微钙化} - 0.731 \times \text{腋窝淋巴结转移}$ ,对该模型进行Hosmer-Lemeshow检验,结果显示决定性系数 $R^2=0.345$ , $P=0.790$ ,模型拟合度良好。列线

图可视化结果显示,模型预测乳腺导管原位癌患者 HER-2 表达的 C-index 为 0.732,区分度良好。见图 1。经 Bootstrap 自抽样方法对验证集进行内部验证,校正曲线显示列线图模型预测可能性绝对误差为 0.042,一致性良好。见图 2。

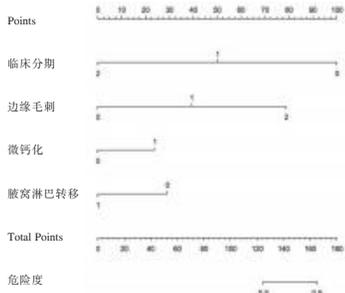


图 1 基于超声图像特征的列线图预测模型

Figure 1 Prediction model of nomogram based on ultrasonic image features

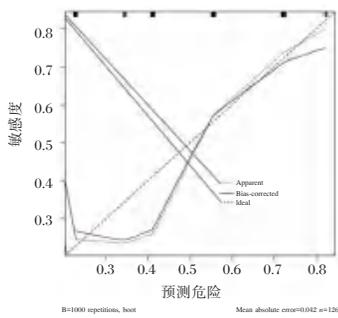


图 2 活动校正曲线

Figure 2 Activity correction curve

### 3 讨论

在乳腺导管原位癌的诊治过程中,HER-2 是肿瘤靶向治疗药物选择的一个重要靶点,但 HER-2 表达的检测步骤复杂、价格昂贵,导致部分基层医院难以实现 HER-2 表达的检测<sup>[9]</sup>。近年来,基因与影像学研究的结合,使影像学研究拓宽至分子领域<sup>[10]</sup>。Wang 等<sup>[11]</sup>发现通过观察肺腺癌超声图像表现来解读肺腺癌患者生物学特征,可为肺腺癌临床病理分类、治疗提供指导。基于此,本研究通过建立基于超声图像特征的预测模型,并探讨其预测乳腺导管原位癌患者 HER-2 表达的效能。

本研究经 Logistic 回归分析显示超声影像特征边缘毛刺、内部微钙化以及高临床分期是影响乳腺导管原位癌患者 HER-2 表达的影响因素。有研究指出 ER(-)HER-2 (+)乳腺癌患者呈侵袭性生长<sup>[12]</sup>,Sakunrangsit 等<sup>[13]</sup>也指出 ER(-)HER-2 (+)与乳腺癌患者预后相关,证实肿瘤恶性程度越高,

侵袭力越强,乳腺癌患者 HER-2 (+)风险发生率越高。乳腺导管原位癌患者超声影像特征边缘毛刺、内部微钙化、腋窝淋巴结转移特征的表现差异可能由肿瘤细胞生长方式决定。高临床分期恶性肿瘤在发生发展过程中多呈现出多中心、侵袭性生长趋势,同时在肿瘤细胞增殖过程中,肿瘤周围组织的结构和密度差异可导致肿瘤细胞生长阻力差异,导致形状不规则、边缘呈毛刺状的变化<sup>[14]</sup>。内部微钙化方面,非肿瘤侵袭性较小,在病灶内部淋巴细胞及肿瘤细胞大量聚集生长富集,造成病灶中心液化性坏死、出血等,进而导致病灶中心形成回声增强征象,而不出现内部微钙化征象。另有研究指出腋窝淋巴结转移的患者发生 HER-2(+)的风险更高<sup>[15]</sup>,本研究得出相似结论。腋窝淋巴结转移为 HER-2 过表达提供了前提条件,而 HER-2 能增强肿瘤细胞的运动能力,可促进蛋白酶水解及细胞分裂,提高乳腺癌细胞的转移潜能,从而促进肿瘤侵袭和转移。因此,当乳腺导管原位癌患者出现腋窝淋巴结转移时可能提示 HER-2 具过表达趋势或已存在过表达。另外,本研究通过超声影像特征边缘毛刺、内部微钙化,高临床分期乳腺导管原位癌、腋窝淋巴结转移建立的预测模型 C-index 为 0.732,区分度良好,绝对误差为 0.042,一致性良好。表明上述指标建立的预测模型可用于乳腺导管原位癌患者 HER-2 表达的预测。

本研究的不足之处在于纳入的样本量较小,同时对于具有多个肿块的患者,考虑到图像质量等的限制,仅选择最大肿块进行测量,这可能将一些潜在的偏倚来源引入研究,可能导致研究结果存在偏倚。

综上所述,边缘毛刺、内部微钙化、高临床分期乳腺导管原位癌、腋窝淋巴结转移是影响乳腺导管原位癌患者 HER-2 表达的影响因素,基于此建立的预测模型可预测乳腺导管原位癌患者 HER-2 的表达。

### 参考文献

- [1] 徐菲菲,陈佳艺,曹璐. 乳腺导管原位癌个体化局部治疗的研究进展和前景[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021,30(2):208-212.
- [2] 李德锋,周桂荣,曾洲红,等. ER、PR、HER-2、Ki-67 在乳腺浸润性导管癌合并导管原位癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2019,22(11):866-868+872.
- [3] 庞彩霞,胡波,魏亚萍,等. 钙化及非钙化乳腺导管内原位癌超声特征及其雌激素受体和人表皮生长因子受体-2 表达[J]. 中国医学影像技术, 2019,35(3):367-370.

(下转第 88 页)

# 乌司他丁联合亚低温对心肺复苏患者血清 TLR4/NF- $\kappa$ B 指标的影响

刘晓曼<sup>1</sup> 余厚友<sup>1</sup> 龚晓亮<sup>1</sup> 戴晓刚<sup>1</sup> 千金文<sup>1</sup> 王建龙<sup>1</sup> 席昊博<sup>1</sup> 王宝<sup>1</sup> 范乔<sup>1</sup>  
杜俊凯<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析乌司他丁联合亚低温对心肺复苏(CPR)患者 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) 指标的影响。方法 采用前瞻性研究法,对 2020 年 6 月至 2022 年 2 月期间西安国际医学中心医院收治的 120 例 CPR 救治成功后昏迷患者展开研究,采用简单随机法将其分为四组,各组均 30 例。A 组给予常规对症支持,B 组给予常规+乌司他丁治疗,C 组给予常规+亚低温治疗,D 组给予常规+乌司他丁+亚低温治疗。比较四组治疗前后炎症反应情况、心功能情况、脑功能情况、TLR4 和 NF- $\kappa$ B 水平。结果 与 A 组相比,B 组、C 组和 D 组白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肌钙蛋白(cTnI)和左心室舒张末期内径(LVEDD)水平均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),心脏左室射血分数(LVEF)水平、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、神经功能综合评分(NFCS)、TLR4 和 NF- $\kappa$ B 水平均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与 D 组相比,B 组、C 组 IL-6、IL-8、cTNI、LVEDD、TLR4、NF- $\kappa$ B 水平均升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),LVEF、GCS 评分、NFCS 评分均降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 乌司他丁联合亚低温治疗能够改善炎症反应,发挥心功能和脑功能保护作用,可能与其负反馈调节 TLR4/NF- $\kappa$ B 有关。

**[关键词]** 心肺复苏;乌司他丁;亚低温;Toll 样受体 4;核因子- $\kappa$ B

## Effect of ulinastatin combined with subhypothermia on serum TLR4/NF- $\kappa$ B indicators in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation

LIU Xiaoman<sup>1</sup>, YU Houyou<sup>1</sup>, GONG Xiaoliang<sup>1</sup>, DAI Xiaogang<sup>1</sup>, GAN Jinwen<sup>1</sup>, WANG Jianlong<sup>1</sup>, XI Haobo<sup>1</sup>, WANG Bao<sup>1</sup>, FAN Qiao<sup>1</sup>, DU Junkai<sup>2\*</sup>

(1. Emergency Department, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an, Shanxi, China, 710100;  
2. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi, China, 710061)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of ulinastatin combined with mild hypothermia on toll-like receptor 4/ nuclear factor- $\kappa$ B (TLR4/NF- $\kappa$ B) indexes in patients with cardiopulmonary resuscitation (CPR). **Methods** A prospective study was conducted on 120 patients with coma after successful CPR treatment in Xi'an International Medical Center Hospital from June 2020 to June 2022. The patients were divided into four groups by simple random method, with 30 cases in each group. Group A received routine symptomatic support, Group B received routine + ulinastatin treatment, Group C received routine + mild hypothermia treatment, and Group D received routine + ulinastatin + mild hypothermia treatment. The inflammatory response, cardiac function, brain function, TLR4 and NF- $\kappa$ B levels before and after treatment among the four groups were compared. **Results** Compared with Group A, the levels of interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), troponin (cTnI) and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) in Group B, Group C and Group D

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2018JM7152)

作者单位:1. 西安国际医学中心医院急诊科,陕西,西安 710100

2. 西安交大第一附属医院急诊科,陕西,西安 710100

\*通信作者:杜俊凯, E-mail:68631784@qq.com

were significantly lower ( $P<0.05$ ). The levels of left ventricular Ejection fraction (LVEF), Glasgow coma scale (GCS), comprehensive neurological score (NFCs), TLR4 and NF- $\kappa$ B were significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with Group D, the levels of IL-6, IL-8, cTNI, LVEDD, TLR4, and NF- $\kappa$ B in Group B and Group C increased with statistical significance ( $P<0.05$ ), while LVEF, GCS scores, and NFCs scores decreased with statistical significance ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Ulinastatin combined with mild hypothermia treatment can improve inflammatory response and exert protective effects on cardiac and brain function, which may be related to its negative feedback regulation of TLR4/NF- $\kappa$ B.

**[KEY WORDS]** Cardiopulmonary resuscitation; Ulinastatin; The low temperature; Toll-like receptor 4; Nuclear factor- $\kappa$ B

目前临床中对于心脏骤停或其他因素而致昏迷的患者多给予心肺复苏治疗<sup>[1-2]</sup>。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,能够抑制溶酶体膜释放清除氧自由基,抑制炎性介质释放,进而改善机体免疫功能、蛋白代谢异常、肾功能和休克时循环状态<sup>[3]</sup>。亚低温可改善轻度脑水肿,稳定脑细胞膜内环境,缓解脑组织氧供需障碍,延迟神经元死亡<sup>[4]</sup>。Toll样受体4(toll like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)信号通路为经典细胞信号转导通路,对细胞的氧化应激、炎症反应、增殖、凋亡均有重要调节作用<sup>[5]</sup>。因此探究临床治疗方案对TLR4/NF- $\kappa$ B指标的影响有重要意义,本研究分析了乌司他丁联合亚低温对心肺复苏(Cardiopulmonary resuscitation, CPR)患者TLR4/NF- $\kappa$ B指标的影响,以期能为今后临床治疗提供指导,现分析如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性研究法,对2020年6月至2022年2月期间西安国际医学中心医院收治的120例CPR救治成功后昏迷患者展开研究,采用简单随机法将其分为A、B、C、D四组,各组均30例。A组中男18例,女12例,平均年龄( $58.26\pm 6.92$ )岁,原发疾病中13例颅脑损伤、6例心源性猝死、5例急性呼吸功能衰竭、4例低钾血症、2例其他。B组中男16例,女14例,平均年龄( $56.97\pm 7.45$ )岁,原发疾病中14例颅脑损伤、7例心源性猝死、4例急性呼吸功能衰竭、3例低钾血症、2例其他。C组中男15例,女15例,平均年龄( $57.42\pm 6.13$ )岁,原发疾病中12例颅脑损伤、7例心源性猝死、4例急性呼吸功能衰竭、3例低钾血症、4例其他。D组中男19例,女11例,平均年龄( $57.85\pm 5.39$ )岁,原发疾病中16例颅脑损伤、7例心源性猝死、4例急性呼

吸功能衰竭、2例低钾血症、1例其他。四组基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①突然丧失意识,对外界呼唤无反应的患者;②无自主呼吸,对外界刺激无反应的患者;③大动脉波动消失的患者;④于本院完成CPR救治的昏迷患者;⑤年龄超过18周岁的患者;⑥自愿签署知情同意书的患者。排除标准:①入院时心源性心脏骤停时间超过24h的患者;②合并严重颅脑外伤、脑血管意外的患者;③慢性疾病终末期的患者;④存在严重创伤、大出血、凝血功能障碍的患者;⑤合并癫痫、认知功能障碍或精神疾病的患者。研究经院伦理委员会审核批注(2020-8号)。

### 1.2 方法

A组给予常规对症支持治疗,B组给予常规+乌司他丁治疗,C组给予常规+亚低温治疗,D组给予常规+乌司他丁+亚低温治疗。

#### 1.2.1 常规对症治疗

入院后立即给予患者抗生素预防感染,细胞功能恢复药物治疗,维持酸碱平衡和水电解质平衡,符合指征的行开颅血肿清除术。另配合机械通气,同步间歇指令通气+呼气末正压+肺复张方案进行,由0 kPa逐渐增加至0.49 kPa,然后每5 min增加0.098 kPa,维持潮气量8 mL/kg。

#### 1.2.2 乌司他丁治疗

每日注射60万 u/d 乌司他丁(乌司他丁注射液,广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040506),3次/d,每次20万 u/d,共14 d。

#### 1.2.3 亚低温治疗

采用药物联合冰毯、冷帽的方式,将100 mg 冬眠合剂杜冷丁(盐酸哌替啶,宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42022102)、50 mg 非那根(盐酸异丙嗪,丹东医创药业有限责任公司,国药准字H21023301)、50 mg 氯丙嗪(氯丙嗪注射液,西南药业股份有限公司,国药准字H50022005)溶于4℃

500 mL的0.9%生理盐水内,静脉滴注速率为20滴/min。用药2 h后测量肛温。将冰毯平铺在床垫上,铺设垫置床单,患者取平躺位,与出水管道相连,温度感受器两端分别置于患者腋下及主机,测量温度,毯面温度15℃,头部佩戴冰帽,温度探头测量鼻咽部温度,使鼻咽部处于(34.0±0.5)℃,直肠34.5℃以上。患者恢复自主循环功能后开始亚低温治疗,持续72 h,自然复温。

### 1.3 观察指标

所有指标检测时点均为入院当日(治疗前)以及治疗14 d后次日(治疗后),均于清晨空腹采血检测。检测指标包括炎症反应、心功能、脑功能、TLR4、NF-κB水平。

#### 1.3.1 炎症反应

采集患者5 mL肘静脉血,离心取血清,使用酶联免疫吸附法检测白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)水平。

#### 1.3.2 心功能

①cTNI:采集患者5 mL肘静脉血,离心取血清,使用酶联免疫吸附法检测cTNI水平。②左室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF):使用心脏彩超检测LVEDD、LVEF水平。

#### 1.3.3 脑功能

①格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分<sup>[6]</sup>:量表包括睁眼反应、肢体运动、语言反应三个方面,总分为15分,分数≤8分为昏迷,分数越低提示昏迷程度越重。②神经功能综合评分(neurological function comprehensive score, NFCS)<sup>[7]</sup>:量表从眨眼、瞳孔大小、角膜反射、骨骼肌收缩、瞳孔对光反射、呼吸等情况进行评估,总分为19分,分数越高提示神经功能越佳。

### 1.3.4 TLR4、NF-κB水平

采集患者5 mL肘静脉血,离心3 000 r/min,10 min,离心半径10 cm,取血清,使用酶联免疫吸附法检测TLR4、NF-κB水平。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 24.0统计软件分析数据,计量数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间的比较采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异统计学有意义。

## 2 结果

### 2.1 四组炎症反应情况比较

与A组相比,B组、C组、D组的IL-6、IL-8水平均降低( $P<0.05$ );与D组相比,B组、C组的IL-6、IL-8水平均升高( $P<0.05$ ),且B组和C组的IL-6、IL-8水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 四组炎症反应情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of inflammatory reactions in four groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	IL-6(pg/mL)		IL-8(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	30	489.25±32.65	82.56±20.44 <sup>a</sup>	178.95±25.65	69.76±18.45 <sup>a</sup>
B	30	486.53±22.73	47.85±10.25 <sup>a</sup>	180.34±27.89	47.78±6.98 <sup>a</sup>
C	30	487.75±30.98	45.53±9.86 <sup>a</sup>	179.98±27.85	48.85±8.64 <sup>a</sup>
D	30	485.52±27.48	26.45±6.83 <sup>a</sup>	181.26±30.46	29.44±9.35 <sup>a</sup>
F值		1.652	2.143	1.376	2.414
P值		0.097	0.040	0.400	0.030

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 四组心功能情况比较

与A组相比,B组、C组、D组的cTNI、LVEDD水平均降低,LVEF水平均升高( $P<0.05$ );与D组相比,B组、C组的cTNI、LVEDD水平升高,LVEF水平均降低( $P<0.05$ ),且B组和C组的各项心功能指标水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 四组心功能情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of cardiac function in four groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	cTNI(ng/mL)		LVEDD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	30	1.51±0.05	0.81±0.13 <sup>a</sup>	57.31±5.91	52.98±4.85 <sup>a</sup>	35.56±5.68	52.97±4.59 <sup>a</sup>
B	30	1.43±0.08	0.62±0.10 <sup>a</sup>	54.28±6.72	49.95±5.16 <sup>a</sup>	36.68±4.85	59.11±5.48 <sup>a</sup>
C	30	1.52±0.07	0.64±0.11 <sup>a</sup>	56.31±5.64	48.88±4.98 <sup>a</sup>	35.99±6.12	58.94±6.23 <sup>a</sup>
D	30	1.44±0.06	0.48±0.05 <sup>a</sup>	56.69±6.44	46.11±3.36 <sup>a</sup>	36.78±5.92	65.23±6.59 <sup>a</sup>
F值		1.613	2.552	1.935	2.037	1.653	2.675
P值		0.180	0.014	0.059	0.044	0.098	0.009

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 四组脑功能情况比较

与A组相比,B组、C组、D组的GCS评分、NFCS评分均升高( $P<0.05$ );与D组相比,B组、C组的GCS评分、NFCS评分均降低( $P<0.05$ ),且B组和C组的GCS及NFCS评分无显著差异( $P>0.05$ )。见表3。

表3 四组脑功能情况比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,分]

Table 3 Comparison of brain function in four groups [ $(\bar{x}\pm s)$ , score]

分组	n	GCS评分		NFCS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	30	5.62±1.84	8.95±2.74 <sup>a</sup>	8.65±1.52	9.45±1.25 <sup>a</sup>
B	30	5.46±2.10	9.67±3.15 <sup>a</sup>	8.23±1.73	11.23±1.65 <sup>a</sup>
C	30	5.51±1.74	9.70±2.45 <sup>a</sup>	8.36±1.87	11.34±1.71 <sup>a</sup>
D	30	5.60±1.99	11.85±1.75 <sup>a</sup>	8.45±1.61	13.85±1.88 <sup>a</sup>
F值		1.928	2.549	1.676	1.983
P值		0.062	0.016	0.092	0.048

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 四组TLR4、NF-κB水平比较

与治疗前比较,四组治疗后TLR4、NF-κB水平均显著降低( $P<0.05$ ),与A组相比,B组、C组、D组的TLR4、NF-κB水平均降低( $P<0.05$ );与D组相比,B组、C组的TLR4、NF-κB水平均升高( $P<0.05$ ),且B组和C组的TLR4、NF-κB水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表4 四组TLR4、NF-κB水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of TLR4 and NF-κB levels in four groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	TLR4 (ng/L)		NF-κB (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A	30	55.32±5.72	42.25±6.35 <sup>a</sup>	17.26±2.45	15.65±3.26 <sup>a</sup>
B	30	54.86±4.98	36.48±7.15 <sup>a</sup>	17.52±3.16	11.29±3.24 <sup>a</sup>
C	30	56.63±6.77	37.26±6.87 <sup>a</sup>	17.44±2.03	11.48±2.97 <sup>a</sup>
D	30	54.49±4.65	30.20±5.99 <sup>a</sup>	16.98±3.65	9.10±3.01 <sup>a</sup>
F值		1.597	2.678	1.947	2.279
P值		0.200	0.009	0.056	0.037

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

休克患者通常病情危重,临床死亡率较高,部分患者的重要脏器还可能出现功能损伤,尤其是随病情进展而触及炎症瀑布样释放后,机体免疫炎症调控系统紊乱,会进一步造成组织器官损伤<sup>[8]</sup>。近年来随着医疗技术的不断进步,休克患者的死亡率虽有降低,但发病率仍居高不下,若无法给予及时有效处理则会累及机体多个器官,甚至

造成死亡<sup>[9]</sup>。因此对于休克患者的治疗应强调改善组织灌注,及时调节机体炎症反应,避免造成不可逆损伤。本研究分析了乌司他丁联合亚低温对CPR患者TLR4/NF-κB指标的影响,以期能为今后临床治疗提供指导。

乌司他丁能够较好的清除氧自由基炎性介质释放,从而阻断炎症细胞聚集和迁移,稳定溶酶体膜,减少心脏受损<sup>[10]</sup>。有研究报道,用亚低温干预,综合药物、物理降温等方式,可使患者体温达到理想温度,缓解中枢高热,从而达到亚低温效果<sup>[11]</sup>。本研究中经过干预炎症反应、心功能、脑功能均较治疗前有显著改善,而治疗后组间比较可见B组、C组、D组患者炎症反应、心功能、脑功能均明显优于A组,且D组患者的各项情况均优于B组和C组,这一结果证实乌司他丁联合亚低温治疗具有较佳的临床疗效。TLRs能够结合病原相关分子促进激酶活化,进而调节免疫、感染、炎症等多种病理生理过程,其中TLR4为临床研究的热点,能够促进NF-κB激活,使其磷酸化,促进机体释放大炎症介质,诱导炎症级联反应<sup>[12]</sup>。既往有学者指出<sup>[13]</sup>,TLR4/NF-κB信号通路能够调节促炎因子释放,与机体内抑炎因子水平也存在密切相关性。因此部分学者逐渐探究干预TLR4/NF-κB信号通路的相关治疗措施,并获得了一定效果。在本研究中,结果显示,与A组相比,B组、C组、D组的TLR4、NF-κB水平均降低;与D组相比,B组、C组的TLR4、NF-κB水平均升高,提示乌司他丁治疗、亚低温治疗或两者联合治疗均能够对TLR4/NF-κB信号通路产生抑制效果,为今后临床治疗提供了新方向。

综上所述,乌司他丁联合亚低温治疗能够促进炎症反应改善,发挥心功能和脑功能保护作用,其作用可能与调节TLR4/NF-κB指标有关。

### 参考文献

- [1] Morgan RW, Kirschen MP, Kilbaugh TJ, et al. Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation in the United States: A Review [J]. JAMA Pediatr, 2021, 175 (3):293-302.
- [2] Soar J, Becker LB, Berg KM, et al. Cardiopulmonary resuscitation in special circumstances [J]. Lancet, 2021, 398 (10307):1257-1268.
- [3] 徐国平,付翊.乌司他丁联合连续性血液净化治疗老年脓毒血症休克的效果[J].中国老年学杂志,2021,41(1):88-91.
- [4] 马晶,王晓慧,崔大勇.不同时机亚低温结合高压氧治疗重型颅脑损伤的远期疗效及对氧化应激反应的影响[J].川北医学院学报,2022,37(5):638-641.

(下转第88页)

# 司维拉姆联合高通量透析对维持性血液透析患者微炎症、肾功能及cTnT影响

王群鸥<sup>1\*</sup> 宛家奎<sup>1</sup> 李金玉<sup>1</sup> 王道宏<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 分析研究碳酸司维拉姆联合高通量透析对维持性血液透析(MHD)患者微炎症、肾功能及心肌肌钙蛋白T(cTnT)影响。方法 选取2021年1月至2023年1月黄山市人民医院收治的98例进行MHD患者作为研究对象,根据不同的治疗方案将患者分成研究组( $n=49$ )和对照组( $n=49$ )。其中对照组给予常规普通透析治疗,研究组给予碳酸司维拉姆联合高通量透析治疗,连续治疗3个月。比较两组治疗前、治疗后1个月及治疗后3个月的血清钙、磷、炎症因子(CRP、IL-6、PCT)、肾功能(Scr、BUN)及cTnT水平;比较两组不良反应发生率。结果 两组治疗1个月、3个月的血清钙、磷、CRP、IL-6、PCT、Scr、BUN、cTnT水平均优于治疗前,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );研究组治疗1个月、3个月的血清钙、磷、CRP、IL-6、PCT、Scr、BUN、cTnT水平均优于对照组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应发生率相比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.089, P>0.05$ )。结论 碳酸司维拉姆联合高通量透析能够降低MHD患者的微炎症状态、改善肾功能与减少心肌损伤。

**[关键词]** 维持性血液透析;碳酸司维拉姆;高通量透析;微炎症;肾功能

## Effects of sevelamer combined with high-throughput dialysis on microinflammation, renal function and cTnT in maintenance hemodialysis patients

WANG Qunou<sup>1\*</sup>, WAN Jiakui<sup>1</sup>, LI Jinyu<sup>1</sup>, WANG Daohong<sup>2</sup>

(1. Department of Hemodialysis, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000; 2. Department of Nuclear Medicine, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of sevelamer carbonate combined with high-throughput dialysis on microinflammation, renal function and cardiac troponin T (cTnT) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 98 cases of MHD patients admitted to Huangshan People's Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the study objects, and the patients were divided into the study group ( $n=49$ ) and the control group ( $n=49$ ) according to different treatment regimens. The control group was given conventional dialysis treatment, and the study group was given sevelamer carbonate combined with high-throughput dialysis treatment for 3 months. The levels of serum calcium, phosphorus, inflammatory factors (CRP, IL-6, PCT), renal function (Scr, BUN) and cTnT were compared between the two groups before treatment, 1 month after treatment and 3 months after treatment. The incidence of adverse reactions was compared between the two groups. **Results** The levels of serum calcium, phosphorus, CRP, IL-6, PCT, Scr, BUN and cTnT in 2 groups after 1 month and 3 months of treatment were better than before treatment, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of serum calcium, phosphorus, CRP, IL-6, PCT, Scr, BUN and cTnT in the study group after 1 month and 3 months of treatment were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant dif-

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b029)

作者单位:1.黄山市人民医院肾内科,安徽,黄山 245000

2.黄山市人民医院核医学科,安徽,黄山 245000

\*通信作者:王群鸥, E-mail:xxsl1584371@163.com

ference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.089$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** Sevelamer carbonate combined with high-throughput dialysis can reduce microinflammatory status, improve renal function and reduce myocardial injury in MHD patients.

**[KEY WORDS]** Maintenance hemodialysis; Sevelamer carbonate; High throughput dialysis; Microinflammation; Renal function

维持性血液透析 (Maintenance hemodialysis, MHD) 是一种长期进行血液透析治疗终末期肾病患者的方法, 其能够保护残余的肾脏功能, 改善终末期肾病患者生活质量<sup>[1]</sup>。MHD 患者的肾功能损害严重, 各种内毒素、化学物质及免疫复合物刺激下, 会激活单核巨噬细胞系统, 引起多种炎症因子释放并且长期存在, 导致机体内形成微炎症状态<sup>[2]</sup>。碳酸司维拉姆能够降低 MHD 患者体内血磷与延缓血管钙化, 减少不良心血管事件的发生, 而且对于改善 MHD 患者体内的炎症反应具有较好的效果<sup>[3]</sup>。有研究表明, 高通量透析能清除小分子毒素物质, 而且能将血液中的大分子溶质转移至透析液排出体外, 减少 MHD 患者体内的毒素物质积累<sup>[4]</sup>。长期进行血液透析患者体内的微炎症状态与代谢异常会引起心肌损害, 使体内心肌损伤指标水平升高, 而心肌肌钙蛋白 T (Cardiac troponin T, cTnT) 能够反映机体心肌损害情况<sup>[5]</sup>。本研究通过探讨司维拉姆联合高通量透析对 MHD 患者微炎症、肾功能及 cTnT 影响, 为临床诊治提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月黄山市人民医院收治的 98 例进行 MHD 患者作为研究对象, 根据不同的治疗方案将患者分成研究组和对照组各 49 例。其中研究组男性 31 例, 女性 18 例; 平均年龄 ( $53.46 \pm 9.37$ ) 岁; 透析时间平均 ( $95.47 \pm 14.88$ ) 月。对照组男性 30 例, 女性 19 例; 平均年龄 ( $54.79 \pm 9.83$ ) 岁; 透析时间平均 ( $94.13 \pm 14.57$ ) 月。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。病例纳入标准: ①患者接受 MHD 时间  $\geq 3$  年, 且病情稳定; ②无血液净化禁忌症; ③患者其家属均知情同意。病例排除标准: ①合并存在恶性肿瘤者; ②合并存在严重心血管疾病者; ③对本研究相关药物过敏或不适者。本研究已获得本院伦理委员审核批准。

### 1.2 治疗方法

对照组进行常规血液透析治疗, 仪器采用 4008S 血液透析机、F7HPS 低通量聚砜膜透析器 (均购于德国 FRESenius 公司), 透析膜面积为  $1.6 \text{ m}^2$ , 超滤系数为  $16 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mmHg})$ 。选用低钙碳酸氢盐透析液, 透析液流量设置为  $500 \text{ mL}/\text{min}$ , 选取动静脉内瘘作为血管通路, 血流量设置为  $220 \sim 260 \text{ mL}/\text{min}$ 。透析频率为每周 3 次, 每次 4 h, 持续 3 个月。

研究组为高通量血液透析联合口服碳酸司维拉姆片治疗。仪器采用 4008S 血液透析机、FX80 高通量透析器 (均购于德国 FRESenius 公司), 透析膜面积为  $1.8 \text{ m}^2$ , 超滤系数为  $59 \text{ mL}/(\text{h} \cdot \text{mmHg})$ 。选用低钙碳酸氢盐透析液, 透析液流量设置为  $500 \text{ mL}/\text{min}$ , 选取动静脉内瘘作为血管通路, 血流量设置为  $220 \sim 260 \text{ mL}/\text{min}$ 。透析频率为每周 3 次, 每次 4 h, 持续 3 个月。司维拉姆 (规格:  $0.8 \text{ g} \times 30$  片/盒; 批准文号: 国药准字 J20130160; 厂家: 赛诺菲 (杭州) 制药有限公司) 用量为每次  $0.8 \text{ g}$ , 每天 3 次, 随餐口服持续 3 个月。

### 1.3 血清指标检测

采集两组患者治疗前后的静脉血  $3 \text{ mL}$ , 在  $4^\circ\text{C}$  下以  $3\ 500 \text{ r}/\text{min}$  进行离心  $15 \text{ min}$  (离心半径  $10 \text{ cm}$ ), 收集上层清液置入  $4 \sim 8^\circ\text{C}$  低温环境中保存待检。仪器使用迈瑞 BS2800M 全自动生化分析仪, 检测血清中的钙、磷水平; 采用免疫比浊法检测血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP); 采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6); 采用荧光免疫法检测血清降钙素原 (Procalcitonin, PCT); 采用放射免疫法检测血清血肌酐 (Serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN); 采用免疫化学发光法检测血清 cTnT 水平, 根据试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 说明书完成检测。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行独立样



原微生物会诱导产生剧烈的炎症反应,加重患者的病情。Ali等<sup>[8]</sup>研究指出,MHD患者多伴随有不同程度的心血管事件,由肾功能衰竭引起的钙磷代谢紊乱与心血管钙化是导致MHD患者出现心血管事件的主要原因。

高通量透析是采用对流与弥散原理清除血液中分子的方法,其使用的高分子聚合物膜具有较好的水力学扩散性与通透性,其超滤系数和吸附能力优于常规血液透析<sup>[9]</sup>。易晔等<sup>[10]</sup>研究认为,高通量透析能够更有效地清除中、大分子毒素,能够改善MHD患者微炎症状态以及血压、贫血等心血管疾病危险因素,从而改善心脏功能。万文杰等<sup>[11]</sup>研究指出,高通量透析能够减轻慢性衰竭患者体内的炎症反应,降低血清炎症因子水平,而且能够有效清除血液中的Scr、BUN等小分子物质,改善患者的肾功能。唐玲等<sup>[12]</sup>研究表明,高通量透析不仅能够明显减少MHD患者的血膜反应与炎症反应,改善微炎症状态,而且能够清除心血管相关蛋白结合毒素,减轻对心肌细胞的损伤。本研究结果显示,两组在治疗1个月及3个月后的血清钙、磷、CRP、IL-6、PCT、Scr、BUN、cTnT水平均优于治疗前,提示高通量透析能够调节血钙、血磷,改善MHD患者体内微炎症状态、肾功能与心肌细胞损伤。

碳酸司维拉姆是含有多个氨基结构的新型结合剂,其主要成分是聚丙烯酰胺,能够通过离子交换的方式同磷酸分子结合并随粪便排出,进而有效降低机体的血磷水平,减少不良心血管事件的发生<sup>[13]</sup>。林蓉宇等<sup>[14]</sup>研究指出,碳酸司维拉姆不仅能够明显降低MHD患者的血磷水平,抑制巨噬细胞活性,而且能够整合胃肠道中的促炎物质,降低炎症反应程度。路琪等<sup>[15]</sup>研究表明,碳酸司维拉姆不仅可以降低慢性肾功能衰竭患者体内的血磷水平并维持血钙稳定,有效改善肾功能,而且能够调节血清炎症因子水平,进而改善微炎症状态。本研究结果显示,研究组在治疗1个月及3个月后的血清CRP、IL-6、PCT、Scr、BUN水平均低于对照组,提示碳酸司维拉姆联合高通量透析对于改善MHD患者体内微炎症状态与肾功能的效果更好。陈建军等<sup>[16]</sup>研究指出,不同钙离子浓度的透析液对MHD患者的心脏结构与功能具有重要影响,低钙离子浓度透析液能够改善微炎症状态,保护心肌细胞,降低机体血清心肌损伤标志物的水平,在透析过程中应该密切监测血钙、血磷水

平。本研究结果显示,研究组在治疗1个月及3个月后的血清钙、磷、cTnT水平均优于对照组。碳酸司维拉姆能够降低MHD患者体内的血钙与血磷水平,减轻血管钙化,更有利于改善MHD患者的心肌细胞损伤,进而减少不良心血管事件发生<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,两组不良反应发生率比较差异无统计意义,对MHD患者使用碳酸司维拉姆治疗并没有明显增加药物不良反应,具备良好的用药安全性。

综上所述,司维拉姆联合高通量透析能够降低维持性血液透析患者体内的微炎症状态、改善肾功能与减少心肌损伤,且没有明显增加不良反应,用药安全性较好。

## 参考文献

- [1] Zheng J, Sun Q, Wu X, et al. Brain Micro-Structural and Functional Alterations for Cognitive Function Prediction in the End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis[J]. Acad Radiol, 2023,30(6):1047-1055.
- [2] Li J, Li H, Deng W, et al. The Effect of Combination Use of Hemodialysis and Hemoperfusion on Microinflammation in Elderly Patients with Maintenance Hemodialysis [J]. Blood Purif, 2022,51(9):739-746.
- [3] Mason DL, Godugu K, Nnani D, et al. Effects of sevelamer carbonate versus calcium acetate on vascular calcification, inflammation, and endothelial dysfunction in chronic kidney disease[J]. Clin Transl Sci, 2022,15(2):353-360.
- [4] 欧月秀,李玲,邢月珠,等.高通量血液透析联合西那卡塞、骨化三醇注射液对维持性血液透析老年患者继发甲状旁腺功能亢进的疗效[J].中国老年学杂志,2021,41(15):3219-3223.
- [5] 谢希,刘莉莉,李书会.尿毒症患者血液透析前后血清NT-proBNP、BUA、cTnT水平变化及其临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(4):320-324+328.
- [6] 仇思傲,杨家慧,王蓓.维持性血液透析患者营养状况及影响因素研究[J].华南预防医学,2022,48(1):81-83.
- [7] 刘金平,解长飞.维持性血液透析并发感染患者miR-155与Th17细胞及IL-17的表达及意义[J].中华医院感染学杂志,2021,31(12):1846-1850.
- [8] Ali OM, Sayed AA, Mohammed WS, et al. Cardiovascular System Affection and Its Relation to First-Year Mortality in Patients Initiating Maintenance Hemodialysis [J]. Int J Gen Med, 2020,13:379-385.
- [9] Yang J, Ke G, Liao Y, et al. Efficacy of medium cut-off dialyzers and comparison with high-flux dialyzers in patients on maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. Ther Apher Dial, 2022,26(4):756-768.
- [10] 易晔,王莹,黄薇,等.高通量血液透析对老年维持性血液透析患者微炎症、FGF23及动脉粥样硬化的影响[J].中国

- 老年学杂志, 2021, 41(22):5018-5021.
- [11] 万文杰, 项方羽. 高通量血液透析对老年慢性肾衰竭患者微炎症反应和肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6):1284-1287.
- [12] 唐玲, 邓晓风, 代青, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者心肌损伤标志物和心功能指标的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6):547-550.
- [13] Nain P, Nayak N, Maj MC, et al. Efficacy of Lanthanum Carbonate and Sevelamer Carbonate as Phosphate Binders in Chronic Kidney Disease - A Comparative Clinical Study [J]. *Pharmacy (Basel)*, 2023, 11(1):27.
- [14] 林蓉宇, 陈巨星, 曾东兰, 等. 碳酸司维拉姆治疗老年慢性肾脏病5期合并CKD-MBD的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6):1351-1354.
- [15] 路琪, 李菲菲. 司维拉姆片治疗慢性肾衰竭伴高磷血症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3):231-233+237.
- [16] 陈建军, 楼季庄, 杨江生, 等. 不同钙离子浓度透析液对维持性血液透析患者微炎症状态、心肌损伤标志物和心脏结构及功能的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(10):923-927.
- [17] 张慧泽, 冒艳阳, 许洪涛, 等. 碳酸司维拉姆治疗血液透析患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2):104-106+114.

(上接第79页)

- [4] Shi P, Chen C, Yao Y. Correlation between HER-2 gene amplification or protein expression and clinical pathological features of breast cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(1):42-46.
- [5] Thysell E, Vidman L, Ylitalo EB, et al. Gene expression profiles define molecular subtypes of prostate cancer bone metastases with different outcomes and morphology traceable back to the primary tumor [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(8):1763-1777.
- [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(09):692-754.
- [7] 何年安. 2013版超声乳腺影像报告及数据系统分级解读与临床应用新进展 [J]. 安徽医学, 2015, 36(11):1424-1427.
- [8] Bánkfalvi A. [HER-2 diagnostics] [J]. *Magy Onkol*, 2002, 46(1):11-15.
- [9] Lin Y, Fu F, Lv J, et al. Identification of potential key genes for HER-2 positive breast cancer based on bioinformatics analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1):e18445.
- [10] Zhou J, Tan H, Bai Y, et al. Evaluating the HER-2 status of breast cancer using mammography radiomics features [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 121:108718.
- [11] Wang XY, Hu Q, Fang MY, et al. The correlation between HER-2 expression and the CEUS and ARFI characteristics of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178692.
- [12] Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018 - what should we be doing today? [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25 (Suppl 1):S115-115S124.
- [13] Sakunrangsit N, Ketchart W. Plumbagin inhibited AKT signaling pathway in HER-2 overexpressed-endocrine resistant breast cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868:172878.
- [14] Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106535.
- [15] Baroš IV, Tanasković N, Pellas U, et al. Internodal HER2 heterogeneity of axillary lymph node metastases in breast cancer patients [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19(3):242-248.

(上接第83页)

- [5] 乔璐, 杨艳, 唐代诗, 等. 白藜芦醇通过 MyD88/TLR4/NF-kB 信号通路诱导结肠癌细胞凋亡的机制 [J]. 武警医学, 2022, 33(4):298-302.
- [6] 季云, 卢丽华, 姜新娣. 全面无反应性量表和格拉斯哥昏迷评分量表对神经重症监护病房患者意识障碍和短期预后的评估价值比较 [J]. 解放军护理杂志, 2019, 36(9):18-21.
- [7] 汪建. 葛根素对心肺复苏后脑神经功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2003, 12(6):502-503.
- [8] 邓磊, 杨鹏, 常莉. 血液学指标在评估心肺复苏成功患者预后中的临床价值 [J]. 川北医学院学报, 2017, 32(4):564-566+573.
- [9] Aufderheide TP, Kalra R, Kosmopoulos M, et al. Enhancing cardiac arrest survival with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: insights into the process of death [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1507(1):37-48.
- [10] 曹倩. 乌司他丁联合去甲肾上腺素治疗感染性休克的疗效观察及对患者血清炎症因子的影响 [J]. 中国基层医药, 2021, 28(1):97-101.
- [11] 陈卓锋, 许家敏, 徐娟. 盐酸哌替啶应用于无痛结肠镜检查的安全性研究 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(7):936-939.
- [12] 孙博蕊, 孙杰瑜, 李志鹏, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF-KB 通路异甘草素对大鼠颅脑外伤后炎症反应及 Th1/Th2 失衡的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34(6):785-790.
- [13] 李琛, 张英杰, 孙洋, 等. 视黄酸通过 TLR4/NF-KB 通路对脂多糖诱导血管炎症与氧化应激的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2022, 40(3):303-308.

# 血浆 *miR-379*、*miR-195*、*Gas6* 水平早期检测在 AMI 患者中的应用价值

崔雅璇\* 陈旭 刘倩 孙佳乐

**【摘要】目的** 分析血浆微小 RNA-379(*miR-379*)、微小 RNA-195(*miR-195*)、生长停滞特异性蛋白 6(*Gas6*)水平早期检测在急性心肌梗死(AMI)患者中的应用价值。**方法** 选取 2021 年 5 至 2022 年 7 月于首都医科大学附属北京世纪坛医院心内科住院治疗的 265 例患者,分为 AMI 组( $n=127$ )和非 AMI 组( $n=138$ ),选取同期 120 名健康体检者设为对照组。比较三组入组时的血浆 *miR-379*、*miR-195* 表达量及 *Gas6* 水平;采用 Pearson 相关系数分析 AMI 患者入组时的血浆 *Gas6* 水平与 *miR-379*、*miR-195* 表达量的关系;采用受试者工作曲线(ROC)分析入组时的血浆 *Gas6* 水平及 *miR-379*、*miR-195* 表达量对早期 AMI 的诊断价值。**结果** 三组入组时的血浆 *miR-379*、*miR-195*、*Gas6* 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );血浆 *miR-379* 水平比较:AMI 组<非 AMI 组<对照组,*miR-195*、*Gas6* 水平比较:AMI 组>非 AMI 组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson 相关系数分析显示,*Gas6* 与 *miR-379* 水平呈负相关( $P<0.05$ ),与 *miR-195* 水平呈正相关( $P<0.05$ )。ROC 结果显示,血浆 *miR-379*、*miR-195*、*Gas6* 水平单独诊断早期 AMI 具有一定局限性(AUC=0.808、0.718、0.752),三者联合诊断的效能更佳(AUC=0.879)。**结论** 血浆 *miR-379*、*miR-195*、*Gas6* 水平在 AMI 患者中异常表达,三指标可作为 AMI 早期疾病诊断的参考指标。

**【关键词】** 血浆微小 RNA-379; 微小 RNA-195; 生长停滞特异性蛋白 6; 急性心肌梗死

## Application value of early detection of plasma *miR-379*, *miR-195* and *Gas6* levels in patients with AMI

CUI Yaxuan\*, CHEN Xu, LIU Qian, SUN Jiale

(Department of Emergency, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the application value of early detection of plasma microRNA-379 (*miR-379*), microRNA-195 (*miR-195*) and growth arrest specific protein 6 (*Gas6*) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 265 patients who were hospitalized in the Department of Cardiology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University were selected between May 2021 and July 2022, and were classified into the AMI group ( $n=127$ ) and the non-AMI group ( $n=138$ ). 120 healthy subjects with physical examination during the same period were selected as the control group. The expression levels of plasma *miR-379* and *miR-195* and *Gas6* at admission were compared among the three groups. Pearson correlation coefficient analysis was used to analyze the relationship between plasma *Gas6* level and expression levels of *miR-379* and *miR-195* in patients with AMI at admission. The diagnostic value of plasma *Gas6* level and expression levels of *miR-379* and *miR-195* at admission on early AMI was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There were statistically significant differences in the plasma levels of *miR-379*, *miR-195*, and *Gas6* among the three groups at enrollment ( $P<0.05$ ). Comparison of plasma *miR-379* levels: AMI group <non-AMI group <control group ( $P<0.05$ ). Comparison of *miR-195* and *Gas6* levels: AMI

基金项目:北京市科技计划项目(Z202300002010021)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊科,北京 100038

\*通信作者:崔雅璇, E-mail: cuiyaxuan3631@bjsjth.cn

group > non-AMI group > control group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation coefficient analysis showed that Gas6 was negatively correlated with the level of *miR-379* ( $P < 0.05$ ) and positively correlated with the level of *miR-195* ( $P < 0.05$ ). The ROC results showed that plasma *miR-379*, *miR-195* and Gas6 alone had certain limitations in diagnosing early AMI (AUC=0.808, 0.718 and 0.752), and the combination of the three had better efficiency (AUC=0.879). **Conclusion** The levels of plasma *miR-379*, *miR-195* and Gas6 are abnormally expressed in patients with AMI, and these three indicators can be used as reference indicators for the early diagnosis of AMI.

**[KEY WORDS]** Plasma microRNA-379; MicroRNA-195; Growth arrest specific protein 6; Acute myocardial infarction

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种由冠状动脉急性血栓引起的心肌缺血性疾病, 其发病机制复杂, 与冠状动脉粥样硬化、血液高凝状态、炎性反应有关<sup>[1]</sup>。早期准确诊断及血运重建是修复心肌损伤及改善患者预后的重要环节。生长停滞特异性蛋白6 (growth arrest-specific gene 6, Gas6) 是分泌型维生素 K 依赖蛋白, 参与细胞增殖、分化、稳态维持及免疫炎症调节反应。李迪等<sup>[2]</sup>研究指出血清 Gas6 水平与 AMI 发生呈正相关, 可指导 AMI 的早期诊断。微小 RNA (micro RNA, miRNA) 作为一种内源性的非编码 RNA 广泛存在于真核细胞中, 其可靶向结合 mRNA, 阻断蛋白基因表达。越来越多的证据显示 miRNA 在多种心血管疾病中失调<sup>[3]</sup>。微小 RNA-195 (*miR-195*) 属于 miR-15/16/195/497 家族, 人 miR-195 位于第 17p 染色体上, 邻近抑癌基因 *p53*, 可调控细胞凋亡、侵袭及转移<sup>[4]</sup>。微小 RNA-379 (*miR-379*) 是从人 14q32.31 上 MIR379 位点转录而来的一种 miRNA, 其被证明参与多种恶性肿瘤的进展<sup>[5]</sup>。目前临床关于血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平对 AMI 的早期诊断作用还需更多资料支持, 本研究将通过分析血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平早期检测在 AMI 患者中的应用价值, 以期临床探索 AMI 的新的治疗靶点提供参考根据, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 5 至 2022 年 7 月于首都医科大学附属北京世纪坛医院心内科住院治疗的 265 例患者, 其中 127 例 AMI 患者 (包括 ST 段抬高及非 ST 段抬高的 AMI) 设为 AMI 组; 剩余 138 例非 AMI 患者 (包括心律失常、心肌炎、稳定性心绞痛、高血压) 设为非 AMI 组; 选取同期 120 名健康体检者, 设为对照组。纳入标准: ① AMI 组患者符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》<sup>[6]</sup> 中诊断标准, 首

发 AMI, 发病时间 < 24 h; ② 对照组受试者无心脑血管疾病; ③ 所有受试者自愿参加本研究, 签署知情同意书者。排除标准: ① 接受溶栓治疗、冠状动脉经皮介入治疗者; ② 哺乳或妊娠期妇女; ③ 合并精神异常、血液系统疾病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全及恶性肿瘤者; ④ 入院前 1 个月服用抗炎药物或合并急慢性感染性疾病者。本研究符合赫尔辛基人体试验准则, 经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

采用横断面研究, 收集 AMI 组、非 AMI 组入院后基线资料对照组基线资料, 包括性别、年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、合并糖尿病例数、合并高血压例数及白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、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)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 水平。

#### 1.2.2 血液样本的采集及相关指标水平测定

非 AMI 组及 AMI 组患者留取入组后空腹静脉血 5 mL, 对照组受试者留取体检当日清晨外周静脉血 5 mL, 置于 EDTA-2Na 抗凝管, 4℃ 下 3 500 r/min 离心 5 min, 离心半径 10 cm, 分离血浆, 于 -80℃ 冰箱保存备用。

采用 mini-VIDAS 全自动免疫荧光酶标仪以 ELISA 法检测血浆 Gas6 水平, 相关试剂盒购自默克生物, 检测过程严格按照试剂盒操作流程。

采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 测定血浆 *miR-379*、*miR-195* 的相对表达量: 采用 miRNeasy Mini kit 试剂盒提取血浆总 RNA, 以美国 NanoDrop2000 超微量分光光度计检测 RNA 浓度和纯度, 采用反转录试剂盒 (日本 TaKaRa) 合成

cDNA, 配制 10  $\mu$ L PCR 反应体系。采用美国 BioRad qRT-PCR 仪行 PCR 3 步法扩增, 共 45 个循环。上述 qRT-PCR 反应酶及相关引物由翌圣生物科技(上海)股份有限公司提供。以 *U6* 为内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 *miR-379*、*miR-195* 的 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 引物序列表

Table 1 RT-PCR primer sequence

基因名称	引物序列
<i>U6-F</i>	5'-CGCTTCGGCAGCACATATACCTA-3'
<i>U6-R</i>	5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCA-3'
<i>miR-379-F</i>	5'-TGGTAGACTATGGAACGTAGG-3'
<i>miR-379-R</i>	5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3'
<i>miR-195-F</i>	5'-GATAGCAGCACAGCAATATTAGC-3'
<i>miR-195-R</i>	5'-CAGTCCGTGTCGTAGAGT-3'

注: F 表示正向引物; R 表示反向引物。

### 1.3 观察指标

①比较 AMI 组、非 AMI 组、对照组三组受试者入组时的血浆 *miR-379*、*miR-195* 的表达量及 Gas6 水平; ②分析 AMI 患者血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平的相关性; ③分析 AMI 患者入组时的血浆 Gas6、*miR-379*、*miR-195* 水平对早期 AMI 的诊断价值。*miR-379*、*miR-195*、Gas6 联合诊断 AMI 标准: 当三个指标同时诊断为 AMI 阳性时则判定为 AMI 阳性。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 多组间比较采用单因素方差检验, 进一步组间比较采用  $q$  检验; 计数资料比较以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关性系数分析 AMI 组入组时血浆 Gas6 水平与 *miR-379*、*miR-195* 表达量的关系; 以敏感度为纵坐标, 1-特异度为横坐标, 绘制血浆 Gas6 水平与 *miR-379*、*miR-195* 表达量对早期 AMI 诊断价值的 ROC 曲线, 计算曲线下面积(area under curve, AUC)及最佳截断值(Cut-off 值); 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组基线特征比较

AMI 组、非 AMI 组及对照组受试者年龄、性别、BMI、饮酒史、吸烟史、TC 水平、HDL-C 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); AMI 组及非 AMI 组合并糖尿病及高血压例数比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 三组 WBC 计数、LDL-C 水平、LVEF

值比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 三组基线资料比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]Table 2 Comparison of baseline data among the three groups [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

指标	AMI 组 ( $n=127$ 例)	非 AMI 组 ( $n=138$ 例)	对照组 ( $n=120$ 例)	$F/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(男性)	86(67.72)	91(65.94)	68(56.67)	3.750	0.153
年龄(岁)	60.33 $\pm$ 4.62	61.02 $\pm$ 5.10	59.64 $\pm$ 7.21	1.880	0.154
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.20 $\pm$ 2.08	22.97 $\pm$ 1.63	23.02 $\pm$ 2.15	0.497	0.609
饮酒史	10(7.87)	19(13.77)	13(10.83)	2.365	0.307
吸烟史	20(15.75)	31(22.46)	15(12.50)	4.746	0.093
糖尿病	22(17.32)	26(18.84)		0.103	0.749
高血压	43(33.86)	52(37.68)		0.420	0.517
WBC( $\times 10^9$ 个/L)	9.38 $\pm$ 1.14	6.77 $\pm$ 1.02	5.63 $\pm$ 0.75	472.179	<0.001
TC(mmol/L)	4.02 $\pm$ 0.68	3.87 $\pm$ 0.52	3.86 $\pm$ 0.54	3.000	0.015
LDL-C(mmol/L)	2.28 $\pm$ 0.33	2.19 $\pm$ 0.37	1.14 $\pm$ 0.25	474.863	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.87 $\pm$ 0.12	0.89 $\pm$ 0.10	0.91 $\pm$ 0.17	2.848	0.059
LVEF(%)	45.63 $\pm$ 4.05	48.26 $\pm$ 3.59	59.32 $\pm$ 4.27	413.534	<0.001

### 2.2 三组入组时血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平比较

AMI 组、非 AMI 组及对照组入组时的血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); *miR-379* 水平比较: AMI 组 < 非 AMI 组 < 对照组, *miR-195*、Gas6 水平比较: AMI 组 > 非 AMI 组 > 对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 三组入组时血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of plasma *miR-379*, *miR-195* and Gas6 levels at admission among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	<i>miR-379</i> 相对表达量	<i>miR-195</i> 相对表达量	Gas6 ( $\mu$ g/L)
AMI 组	127	0.83 $\pm$ 0.17 <sup>ab</sup>	3.08 $\pm$ 0.47 <sup>ab</sup>	17.35 $\pm$ 2.64 <sup>ab</sup>
非 AMI 组	138	1.05 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	2.63 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	13.96 $\pm$ 2.23 <sup>a</sup>
对照组	120	1.54 $\pm$ 0.28	1.12 $\pm$ 0.35	10.82 $\pm$ 2.10
$F$ 值		326.344	634.736	241.485
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与非 AMI 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 AMI 组入组时血浆 Gas6、*miR-379*、*miR-195* 水平的关系

Pearson 相关系数分析显示, AMI 组患者入组时的血浆 Gas6 水平与 *miR-379* 水平呈负相关 ( $r = -0.317$ ,  $P = 0.019$ ), 与 *miR-195* 水平呈正相关 ( $r = 0.235$ ,  $P = 0.039$ )。

### 2.4 患者入组时血浆 Gas6、*miR-379*、*miR-195* 水平对早期 AMI 的诊断价值

以入组时的血浆 *miR-379*、*miR-195*、Gas6 水平为检验变量, 以 AMI 患病情况为状态变量, 取状态变量值为 1, 绘制 ROC 曲线, 结果显示血浆

*miR-379*、*miR-195*、*Gas6*水平单独诊断早期AMI的效能(AUC=0.808、0.718、0.752)低于三者联合诊断(AUC=0.879)。见表4、图1。

表4 入组时血浆*Gas6*、*miR-379*、*miR-195*水平对早期AMI的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of plasma *Gas6*, *miR-379* and *miR-195* levels at admission on early AMI

指标	AUC	SE 值	Cut-off 值	敏感度	特异度	95% CI
<i>miR-379</i>	0.808	0.027	0.95	0.803	0.688	0.756~0.860
<i>miR-195</i>	0.718	0.031	2.81	0.693	0.667	0.657~0.779
<i>Gas6</i>	0.752	0.030	16.11 μg/L	0.682	0.826	0.693~0.811
联合诊断	0.879	0.021		0.625	0.935	0.837~0.921

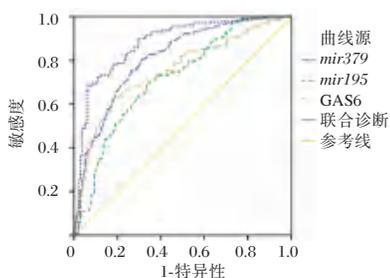


图1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curves

### 3 讨论

AMI发病迅猛,进展快,若救治不及时可引发休克、心力衰竭及死亡。有研究显示,不同疾病严重程度AMI患者的预后差异明显,早识别、早干预可有效提高治疗效果<sup>[7]</sup>。积极探寻可应用AMI早期诊断的外周血标志物是临床医患共同关注的焦点。*Gas6*可参与细胞增殖、凋亡、氧化应激以及炎症反应过程,研究<sup>[8]</sup>表明,*Gas6*与心血管疾病的发生和发展密切相关,其水平变化可能有助于判断患者病情。*miRNA*含有22个核苷酸,可通过表达基因的抑制及mRNA的降解发挥基因沉默作用。研究发现,*miRNA*不仅可调控心脏发育及心肌重构,还参与心脏疾病的诊断及预后评估<sup>[9]</sup>。本研究证明,血浆*miR-379*、*miR-195*、*Gas6*可指导AMI的早期诊断。

本研究采取横断面调查,将到心内科住院治疗的患者分为AMI组及非AMI组,另取健康体检者做对照,结果显示三组入组时*miR-379*水平比较:AMI组<非AMI组<对照组;*miR-195*、*Gas6*水平比较:AMI组>非AMI组>对照组。提示血浆*miR-379*、*miR-195*、*Gas6*水平与AMI发生发展有关。Caldentey等<sup>[10]</sup>以227例ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)

患者为受试对象,发现其术后的血清可溶性AXL(soluble Ax1, sAXL)及*Gas6*水平明显升高,指出*Gas6*-AXL系统介导STEMI后左心室重构。崔秀兰等<sup>[11]</sup>研究则发现,AMI患者及经皮冠状动脉介入治疗术后患者血浆*Gas6*水平明显升高,*Gas6*可能通过调节炎症反应参与AMI经皮冠状动脉介入治疗术后的病理过程。有报道称,*miR-379*可作为治疗MI的最新靶点,*miR-379*可通过与肿瘤坏死因子- $\alpha$ -诱导蛋白8(tumor necrosis factor- $\alpha$  induced protein 8, TNFAIP8)结合抑制细胞核因子(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路,降低心肌细胞凋亡,以保护心功能<sup>[12]</sup>。还有学者证明,*miR-195*可通过上调转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad信号通路促进MI大鼠心肌纤维化<sup>[13]</sup>,这为本研究提供理论支持。本研究通过进一步分析发现,AMI组患者血浆*Gas6*与*miR-379*呈负相关,与*miR-195*水平呈正相关,进一步表明*miR-379*、*miR-195*参与了AMI发病过程。ROC曲线分析显示,血浆*miR-379*、*miR-195*、*Gas6*水平单独诊断早期AMI具有一定局限性(AUC=0.808、0.718、0.752),三者联合诊断的效能最佳(AUC=0.879),表明*miR-379*、*miR-195*、*Gas6*三者联合在AMI的早期诊断中具有一定的应用价值。刘铁红等<sup>[14]</sup>指出,*Gas6*升高是AMI发生的独立危险因素,其诊断AMI的AUC为0.878。张淑华等<sup>[15]</sup>发现,随着AMI患者胸痛时间的延长,其血浆*miR-195*水平呈升高趋势,*miR-195*诊断AMI的AUC为0.940。还有研究表明,*miR-379*与AMI患者CK-MB、CTn-I呈负相关,ROC诊断早期AMI的AUC为0.751<sup>[16]</sup>。上述研究中AUC值与本研究结论存在一定出入,可能受样本量波动影响。

综上所述,与健康对照组及稳定性非AMI组受试者相较,AMI组患者的血浆*miR-195*、*Gas6*水平异常升高,*miR-379*水平异常降低,三指标可指导AMI的早期诊断。

### 参考文献

- [1] Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Review [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(3): 341-349.
- [2] 李迪, 吕永楠, 刘欢, 等. 生长停滞特异性蛋白6与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(3): 302-306.

(下转第97页)

# 血清 *lncRNA p21* 表达水平与 PCI 治疗急性心肌梗死患者预后的关系

王亮 李伟 李涛 耿山山 袁国良\*

**[摘要]** **目的** 研究血清 *lncRNA p21* 表达水平与经皮冠状动脉介入术(PCI)治疗急性心肌梗死患者预后的关系。**方法** 选取2018年1月至2020年12月沭阳县中医院收治的102例PCI治疗的急性心肌梗死患者,患者术后随访1年,根据急性生理与慢性健康评分(APACHE-II)将患者分为预后良好组和预后不良组,预后良好组72例,预后不良组30例。比较两组患者性别、身体质量指数(BMI)、高血压等一般临床资料,比较两组入院时肌钙蛋白(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平以及治疗前后血清 *lncRNA p21* 表达情况,分析血清 *lncRNA p21* 表达与患者预后的关系。**结果** 预后良好组患者合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)、早发冠心病、合并自身免疫疾病百分比低于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后良好组入院时cTnI、CK-MB水平均低于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前预后良好组 *lncRNA p21* 表达水平高于预后不良组,治疗后两组 *lncRNA p21* 表达水平升高且预后良好组高于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示:高水平 *lncRNA p21* 与糖酵解酶的比值(*lncRNA p21*/GAPDH)表达是PCI治疗急性心肌梗死患者预后的保护因素,预后>60岁、合并COPD、早发冠心病、合并自身免疫疾病以及高水平CK-MB是PCI治疗急性心肌梗死患者预后的危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** *lncRNA-p21* 低表达可以加重心肌细胞及内皮细胞受损程度,内皮细胞损伤可能加重冠脉狭窄,不利于急性心肌梗死患者预后,血清高水平 *lncRNA p21* 表达水平是PCI治疗急性心肌梗死预后的保护因素。

**[关键词]** 血清 *lncRNA p21*; 经皮冠状动脉介入术; 急性心肌梗死; 肌钙蛋白; 肌酸激酶同工酶

## Relationship between serum *lncRNA p21* expression level and prognosis of patients with acute myocardial infarction treated with PCI

WANG Liang, LI Wei, LI Tao, GENG Shanshan, YUAN Guoliang\*

(Department of Cardiology, Shuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shuyang, Jiangsu, China, 223600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between serum *lncRNA p21* expression level and prognosis of patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 102 patients with acute myocardial infarction treated with PCI in Shuyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2020 were selected. The patients were followed up for 1 year after surgery. According to acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II), patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group, with the good prognosis group of 72 cases and the poor prognosis group of 30 cases. General clinical data such as gender, body mass index (BMI) and hypertension were compared between the two groups. The levels of troponin (cTnI) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) on admission and the expression of serum *lncRNA p21* before and after treatment were compared between the two groups, and the relationship between serum *lncRNA p21* expression and patient prognosis was analyzed. **Results** The percentage of patients in the good prognosis group with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), early coronary heart disease, and autoimmune dis-

基金项目:江苏省中西医结合老年病防治重点实验室开放课题(202231)

作者单位:沭阳县中医院心内科,江苏,沭阳 223600

\*通信作者:袁国良, E-mail: yuanguoliang0815@126.com

ease combination was lower than that in the poor prognosis group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). The cTnI and CK-MB levels on admission were lower than those in the poor prognosis group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the expression level of *lncRNA p21* in the group with good prognosis was higher than that in the group with poor prognosis. After treatment, the expression level of *lncRNA p21* in both groups increased and the group with good prognosis was higher than that in the group with poor prognosis. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis results showed that the expression of high-level *lncRNA p21* to glycolytic enzyme ratio (*lncRNA p21*/GAPDH) is a protective factor for the prognosis of patients with acute myocardial infarction treated with PCI. The prognosis is  $> 60$  years old, combined with COPD, premature coronary heart disease, and combined Autoimmune diseases and high levels of CK-MB are risk factors for the prognosis of patients with acute myocardial infarction treated with PCI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The low expression of *lncRNA-p21* can aggravate the damage to cardiomyocytes and endothelial cells. Endothelial cell injury may aggravate coronary stenosis, which is not conducive to the prognosis of patients with AMI. High serum *lncRNA p21* expression level is a protective factor for the prognosis of AMI treated with PCI.

**[KEY WORDS]** Serum *lncRNA p21*; Percutaneous coronary intervention; Acute myocardial infarction; Troponin; Creatine kinase isozyme

急性心肌梗死是由心肌细胞缺血缺氧导致的心肌损伤及坏死性疾病,该病在临床具有较高的发病率及死亡率<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性心肌梗死患者的主要方法之一,其可改善心肌缺血症状<sup>[2]</sup>。但是 PCI 属于侵入性操作,可能会引发心室结构及功能的改变,进而诱发一系列并发症的发生。心脏彩超及心肌损伤标记物可用于评估急性心肌梗死患者 PCI 术后预后情况,但肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)及肌钙蛋白 I (cardiac troponin-I, cTnI)水平单独检测的灵敏度不足<sup>[3]</sup>。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA)在心血管疾病中的作用是近年来研究的热点,其在基因表达及蛋白功能调节方面发挥了重要作用<sup>[4]</sup>。*lncRNA p21* 是 p53 依赖型转录基因,有研究显示,*lncRNA p21* 在脑动脉粥样硬化患者血清中表达水平较正常者降低<sup>[5]</sup>。研究证实<sup>[6]</sup>,*lncRNA p21* 具有内源性竞争性 RNA 的作用,可发挥调节心肌细胞、内皮细胞生物学功能,在急性心肌梗死、心力衰竭的发生发展中也有重要作用。基于上述研究背景,本研究将探究 *lncRNA p21* 表达水平与 PCI 治疗急性心肌梗死患者预后关系,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月沭阳县中医院收治的 102 例 PCI 治疗的急性心肌梗死患者,患

者术后随访 1 年,根据急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- II, APACHE- II)<sup>[7]</sup>将患者分为预后良好组和预后不良组,预后良好组(APACHE- II  $< 30$  分)72 例,预后不良组(APACHE- II  $\geq 30$  分)30 例。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准:①患者年龄范围 44~77 岁;②患者均符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》中急性心肌梗死诊断标准<sup>[8]</sup>;③近期未服用过抗凝药物;④患者及家属同意并签署知情同意书。

排除标准:①心力衰竭病史患者;②精神障碍患者;③伴有恶性肿瘤患者;④肝肾功能异常患者;⑤近 1 年内有胸部手术史患者。

### 1.2 方法

一般资料收集:统计患者年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、吸烟史、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)百分比、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)、血运重建、收缩压、舒张压、前白蛋白(prealbumin, PA)、既往心绞痛、合并(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、早发冠心病、合并自身免疫疾病等。

入院次日早晨 7 点抽取 5 mL 静脉血,离心(3 000 r/min, 10 min, 离心半径 10 cm)后收集血清,检测 cTnI、CK-MB 水平,所用仪器为 i1000SR

型全自动化学发光分析仪(美国雅培公司)。

患者入院 12 h 内及 PCI 术后 3 天分别采集患者静脉血,血清获取方式与上述过程一致。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测 *lncRNA p21* 水平。具体方法如下:按照 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)说明提取总 RNA,随后检测 RNA 浓度。依照日本 TAKARA 公司提供的反转录试剂盒说明书进行反转录,获取 cDNA。使用美国 ABI 公司生产的 7300 型实时荧光定量 PCR 仪扩增 *lncRNA p21*,以 *GAPDH* 为内参。引物由上海生工合成。反应条件:95℃,3 min;95℃,30 s;61℃,30 s;72℃,40 s;*lncRNA p21* 扩增进行 38 个循环。*lncRNA p21/GAPDH*(*lncRNA p21* 相对表达量)用 2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算。

### 1.3 APACHE- II 评分规则<sup>[7]</sup>

APACHE- II 评分由急性生理学评分(acute physiology score, APS)、年龄评分以及慢性健康评分 3 部分组成,三部分之和为最终得分。最高分为 71 分,分值越高表示病情越重,预后效果越差。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 25.0 分析整理数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,符合正态分布的两两比较行 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,行  $\chi^2$  检验;多因素采用 Logistic 回归模型;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组患者性别、BMI、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症、吸烟史、TG、TC、LVEF 百分比、HDL-c、LDL-c、血运重建、收缩压、舒张压、PA、既往心绞痛比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),两组患者年龄、合并 COPD、早发冠心病、合并自身免疫疾病比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

### 2.2 两组入院时 cTnl、CK-MB 水平比较

预后良好组入院时 cTnl、CK-MB 水平均低于预后不良组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

### 2.3 两组治疗前后血清 *lncRNA p21* 表达水平比较

治疗前预后良好组 *lncRNA p21* 表达水平高于预后不良组,治疗后两组 *lncRNA p21* 表达水平升高且预后良好组高于预后不良组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

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

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

组别	预后良好组 ( <i>n</i> =72)	预后不良组 ( <i>n</i> =30)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄	55.21±10.45	67.33±9.59	-5.486	<0.001
性别				
男	40(55.56)	18(60.00)	0.171	0.680
女	32(44.44)	12(40.00)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.75±1.62	22.14±1.71	-1.090	0.278
合并高血压	27(37.50)	13(43.33)	0.302	0.582
合并糖尿病	14(19.44)	7(23.33)	0.196	0.658
合并高脂血症	5(6.94)	2(6.67)	0.030	0.960
有吸烟史	47(65.28)	22(73.33)	0.628	0.428
合并 COPD	2(2.78)	4(13.33)	4.262	0.039
早发冠心病	5(6.94)	7(23.33)	5.479	0.019
合并自身免疫疾病	3(4.17)	3(26.67)	11.143	0.001
TG(mmol/L)	1.49±0.42	1.55±0.49	-0.626	0.533
TC(mmol/L)	2.71±0.19	2.65±0.24	1.342	0.183
LVEF%	59.62±13.12	54.47±14.59	1.747	0.084
HDL-c(mmol/L)	0.90±0.37	1.01±0.31	-1.419	0.159
LDL-c(mmol/L)	2.51±0.72	2.39±0.85	0.727	0.469
血运重建	30(41.67)	16(53.33)	1.164	0.281
收缩压	129.48±18.15	125.69±20.12	0.931	0.354
舒张压	80.15±9.62	77.45±10.18	1.270	0.207
PA(mg/mL)	184.32±40.85	180.49±42.13	0.428	0.670
既往心绞痛	2(2.78)	1(3.33)	0.023	0.880

表 2 两组入院时 cTnl、CK-MB 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 cTnl and CK-MB levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	cTnl(ng/L)	CK-MB(U/L)
预后良好组	72	3.48±0.81	41.86±8.47
预后不良组	30	6.17±1.38	70.52±11.85
<i>t</i> 值		-12.268	-13.776
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 两组治疗前后血清 *lncRNA p21* 表达情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum *lncRNA p21* expression between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前 <i>lncRNA p21/GAPDH</i>	治疗后 <i>lncRNA p21/GAPDH</i>
预后良好组	72	0.68±0.20	0.94±0.27 <sup>a</sup>
预后不良组	30	0.52±0.14	0.79±0.24 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		3.988	2.638
<i>P</i> 值		<0.001	0.010

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

### 2.4 多因素分析结果

将年龄(>60 岁赋值 1、≤60 岁赋值 0)、是否合并肺源性心脏病(合并肺源性心脏病赋值 1,不合并肺源性心脏病赋值 0)、是否合并自身免疫疾病(合并自身免疫疾病赋值 1,不合并自身免疫疾病赋值 0)、是否早发冠心病(早发冠心病赋值 1,非早发冠心病赋值 0)、*lncRNA p21/GAPDH*(>0.60 赋

值 0,  $\leq 0.059$  赋值 1)、cTnI ( $>5.00$  赋值 1,  $\leq 5.00$  赋值 0)、CK-MB ( $>60.00$  赋值 1,  $\leq 60.00$  赋值 0) 水平作为自变量, 急性心肌梗死患者预后是否良好作为因变量(预后不良赋值 1, 预后良好赋值 0), 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 高水平 *lncRNA p21/GAPDH* 表达是 PCI 治疗急性心肌梗死患者预后的保护因素, 预后  $>60$  岁、合并 COPD、早发冠心病、合并自身免疫疾病以及高水平 CK-MB 是 PCI 治疗急性心肌梗死患者预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 多因素分析结果

Table 4 Results of the multivariate analysis

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Walds 值	OR(95% CI) 值	P 值
年龄	0.051	0.024	7.859	1.128~1.184	0.012
合并 COPD	0.443		15.869	2.859~18.483	0.002
早发冠心病	0.341	0.580	13.278	2.485~14.169	0.001
合并自身免疫疾病	0.369	0.785	15.169	3.931~40.152	0.004
<i>lncRNA p21/GAPDH</i>	-0.582	0.371	8.628	0.589~0.914	0.006
cTnI	0.851	0.085	10.847	1.285~41.383	0.074
CK-MB	0.615	0.745	7.601	3.185~25.158	0.012

### 3 讨论

PCI 技术可有效改善急性心肌梗死患者生存期, 但是其也有引发心肌缺血及心力衰竭的风险。有研究表明<sup>[9]</sup>, 动脉粥样硬化患者的 *lncRNAp21* 呈现低表达。*lncRNAp21* 也可以通过调节相关基因及蛋白表达来发挥调控心功能的作用。

COPD 患者常合并有肺部炎症, 可增加冠脉病变的发生风险。有研究指出<sup>[10]</sup>, 肺部感染患者炎症反应的加剧会增加冠脉斑块破裂的几率, 此外, 该类患者血氧水平低, 易出现左心功能下降, 不利于患者预后。一项回顾性研究发现<sup>[11]</sup>, 合并 COPD 的冠心病患者 3 年死亡率高达 21%。本研究结果显示: 预后良好组患者合并 COPD、早发冠心病、合并自身免疫疾病百分比显著低于预后不良组。分析原因如下: COPD、冠心病与急性心肌梗死可相互作用, 导致患者的病情加重。合并有 COPD 患者存在慢性缺氧及反复感染的情况, 其心肌收缩力下降。合并有冠心病的患者左心功能异常, 增加了其左心室的厚度, 促进左心室重构, 对患者预后造成影响。

合并有自身免疫性疾病的患者机体内免疫复合物介导血管损害, 造成内皮细胞坏死、冠状动脉炎, 促进冠状动脉内血栓形成, 这也是患者 PCI 术后预后不良的发生机制<sup>[12]</sup>。本研究未发现合并心绞痛病史患者的预后较差, 可能是心绞痛患者长

期服用抗凝、稳定斑块等治疗药物。本研究也发现, 早发冠心病的 AMI 患者 PCI 术后死亡的风险更高, 分析是因为该类患者冠脉已有病理基础, 增加了介入治疗预后不良的风险。

PCI 术后心肌细胞损伤是患者不良预后的危险因素。cTnI、CK-MB 是常用的心肌损伤指标, 其水平与心肌受损程度呈正相关<sup>[13]</sup>。本研究结果显示: 预后良好组入院时 cTnI、CK-MB 水平显著低于预后不良组。cTnI、CK-MB 水平升高说明心肌细胞膜通透性增加, 心肌受损程度增大, 增加了心律失常、休克或心力衰竭等合并症的发生率。

本研究结果显示: 治疗前预后良好组 *lncRNA p21* 表达水平高于预后不良组, 治疗后两组 *lncRNA p21* 表达水平升高且预后良好组高于预后不良组。提示血清 *lncRNAp21* 表达增高是预后保护因素。有研究证明<sup>[14]</sup>, 在氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞损伤模型、心肌缺氧损伤模型中, *lncRNA-p21* 的表达水平明显降低, 降低 *lncRNA-p21* 水平能够促进机体炎症反应、氧化应激反应。在心肌细胞和内皮细胞中, *lncRNA-p21* 低表达会加重心肌细胞及内皮细胞受损程度, 而内皮细胞损伤在冠脉疾病的发生发展中具有重要作用, 其可能加重冠脉狭窄, 不利于患者预后。

本研究 Logistic 回归分析结果显示: 年龄、合并 COPD、早发冠心病、合并自身免疫疾病、*lncRNAp21/GAPDH* 以及 CK-MB 水平均是 PCI 治疗急性心肌梗死患者预后的影响因素。提示临床需要对具有上述影响因素的患者进行重点关注, 以期改善患者预后。

综上所述, *lncRNA-p21* 低表达可以加重心肌细胞及内皮细胞受损程度, 内皮细胞损伤可能加重冠脉狭窄, 不利于急性心肌梗死患者预后, 血清高水平 *lncRNA p21* 表达水平是 PCI 治疗急性心肌梗死预后的保护因素, *lncRNAp21* 有望成为评估 AMI 病情及预后的标志物。

### 参考文献

- [1] Liu Y, Wang LF, Yang XC, et al. In-hospital outcome of primary PCI for patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass grafting [J]. JJ Thorac Dis, 2021, 13(3): 1737-1745.
- [2] Cai JJ, Liu Y, Wang J, et al. Lactobacillus levels and prognosis of patients with acute myocardial infarction [J]. J Geriatr Cardiol, 2022, 19(2): 101-114.

- [3] Qu B, Hou Q, Men X, et al. Research and application of KABP nursing model in cardiac rehabilitation of patients with acute myocardial infarction after PCI [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3022-3033.
- [4] Joon KC, Mahn-Won P, Chul KM, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2021, 398(10308):1305-1316.
- [5] Tao Z, Li X, Wang X et al. S100A1 is a Sensitive and Specific Cardiac Biomarker for Early Diagnosis and Prognostic Assessment of Acute Myocardial Infarction Measured by Chemiluminescent Immunoassay [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516(7):71-76.
- [6] Li C, Zhang L, Bu X, et al. LncRNA NORAD promotes the progression of myocardial infarction by targeting the miR-22-3p/PTEN axis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(4):463-473.
- [7] Livingston BM, Mackenzie SJ, Mackirdy FN, et al. Should the pre-sedation Glasgow Coma Scale value be used when calculating Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores for sedated patients? Scottish Intensive Care Society Audit Group [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2):389-392.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010.
- [9] Liu FJ. LncRNA-P21 suppresses apoptosis of myocardial cells in rats with acute myocardial infarction via regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19):10078-10085.
- [10] 徐建国, 曹洪涛, 张子龙, 等. LncRNA p21 通过介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在调控胃癌转移中作用和机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(19):4770-4774.
- [11] Hu M, Chen G, Yang H, et al. Short- and Long-Term Outcomes in Patients With Right Ventricular Infarction According to Modalities of Reperfusion Strategies in China: Data From China Acute Myocardial Infarction Registry [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:741110.
- [12] 刘彩丽, 曾洁琼. D-D、hs-CRP 水平及 APACHE II 评分对急性脑梗死患者预后的评估价值 [J]. *中外医学研究*, 2022, 20(18):77-80.
- [13] 李现立, 胡丰朝, 韩兆帅. LncRNA BRE-AS1 在急性心肌梗死患者血清中表达及对缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤的影响 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2021, 13(1):34-37+46.
- [14] Wang S, Wang E, Chen Q, et al. Uncovering Potential lncRNAs and mRNAs in the Progression From Acute Myocardial Infarction to Myocardial Fibrosis to Heart Failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(8):e664044.

(上接第 92 页)

- [3] Huang P, He XY, Xu M. The Role of miRNA-146a and Pro-inflammatory Cytokines in Carotid Atherosclerosis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:6657734.
- [4] Fu SH, Lai MC, Zheng YY, et al. MiR-195 inhibits the ubiquitination and degradation of YY1 by Smurf2, and induces EMT and cell permeability of retinal pigment epithelial cells [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7):708.
- [5] Ghafouri-Fard S, Shaterabadi D, Abak A, et al. An update on the role of miR-379 in human disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139:111553.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. *中华危重症医学杂志*, 2016, 9(2):73-80.
- [7] 骆金轮, 吴非, 张登洪, 等. 血清 Hcy、cTnT、甲状腺激素水平对急性心肌梗死病情严重程度及预后评估的价值 [J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(4):490-493.
- [8] 赵晓静, 代江娜, 赵秋兰. 生长停滞特异性基因 6 蛋白可预测老年急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 术后发生心力衰竭 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(6):500-503.
- [9] Liu Y, Song JW, Lin JY, et al. Roles of MicroRNA-122 in Cardiovascular Fibrosis and Related Diseases [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5):463-473.
- [10] Caldentey G, García De Frutos P, Cristóbal H, et al. Serum levels of Growth Arrest-Specific 6 protein and soluble AXL in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(8):708-716.
- [11] 崔秀兰, 白智峰, 殷卫兵. 血浆生长停滞特异基因 6 水平与急性心肌梗死患者 PCI 术后再狭窄的相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(2):184-186+189.
- [12] Dai H, Ji X, Huang X, et al. MiR-379 relieves myocardial injury after acute myocardial infarction by regulating tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8 [J]. *Panminerva Med*, 2022, 64(1):31-37.
- [13] Wang DM, Jin JJ, Tian LM, et al. MiR-195 promotes myocardial fibrosis in MI rats via targeting TGF- $\beta$ 1/Smad [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(4):1325-1332.
- [14] 刘铁红, 董琳琳, 高阿妮, 等. 生长停滞特异性蛋白 6 与 hs-CRP、cTnI 对急性心肌梗死的诊断价值 [J]. *新疆医科大学学报*, 2021, 44(12):1346-1350.
- [15] 张淑华, 陈延宇, 刘燕锋, 等. 血浆 mi R-195 对早期急性心肌梗死的诊断价值及可能机制的生物信息学分析 [J]. *山东医药*, 2022, 62(7):22-25.
- [16] Yi J, An Y. Circulating miR-379 as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(2):540-546.

# 高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 在宫颈癌筛查中的意义

叶永生\* 徐燕 孙君华 倪鸣

**[摘要]** **目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(HPV)分型联合宫颈分泌物丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)、信号传导与转录激活因子 3(Stat3)在宫颈癌筛查中的意义。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月 406 例在河南省南阳市中心医院接受宫颈癌筛查者作为研究对象,根据病理结果分为宫颈癌组( $n=136$ )、非宫颈癌组( $n=270$ ),收集两组临床资料,分析宫颈癌的相关影响因素及各指标的筛查价值。**结果** 406 例接受宫颈癌筛查者,病理结果正常 208 例,宫颈上皮内瘤变 I 级 22 例,宫颈上皮内瘤变 II 级 21 例,宫颈上皮内瘤变 III 级 19 例,宫颈癌 136 例。单因素分析,家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、阴道清洁度、高危型 HPV 分型情况、PKM2、Stat3 与宫颈癌的发生有关( $P<0.05$ );Logistic 多因素回归分析,将家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、阴道清洁度控制后,高危型 HPV 分型阳性、PKM2 $\geq$ 两组均值、Stat3 $\geq$ 两组均值是宫颈癌发生的相关独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 分析,高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 筛查宫颈癌的 AUC 大于任一单一指标( $P<0.05$ )。**结论** 高危型 HPV 分型阳性、宫颈分泌物 PKM2 $>39.33$  U/mL、Stat3 $>0.07$  ng/mL 是宫颈癌相关独立危险因素,联合检测三者能为临床筛查宫颈癌高风险人群提供一定参考,从而改善患者预后。

**[关键词]** 高危型 HPV; PKM2; Stat3; 宫颈癌

## Significance of high-risk HPV classification combined with cervical secretions PKM2 and Stat3 in cervical cancer screening

YE Yongsheng\*, XU Yan, SUN Junhua, NI Ming

(Department of Gynecology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the significance of high-risk human papillomavirus (HPV) classification combined with cervical secretion pyruvate kinase M2 (PKM2) and signal transduction and activator of transcription 3 (Stat3) in cervical cancer screening. **Methods** 406 patients who were screened for cervical cancer in Nanyang Central Hospital of Henan Province from January 2019 to January 2021 were selected as the research objects. According to the pathological results, they were divided into the cervical cancer group ( $n=136$ ) and the non-cervical cancer group ( $n=270$ ). Two groups of clinical data were collected to analyze the related influencing factors of cervical cancer and the screening value of each indicator. **Results** Of the 406 patients who received cervical cancer screening, 208 had normal pathological results, 22 cases of cervical intraepithelial neoplasia, 21 cases of cervical intraepithelial neoplasia, 155 cases of cervical intraepithelial neoplasia, 19 cases of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and 136 cases of cervical cancer. Univariate analysis showed that the history of familial gynecological cancer, the number of sexual partners other than spouse/boyfriend, vaginal cleanliness, high-risk HPV typing, PKM2, and Stat3 were related to the occurrence of cervical cancer ( $P<0.05$ ). Logistic multivariate Regression analysis, after controlling the family history of gynecological tumors, the number of sexual relations except spouse/boyfriend, and the cleanliness of the vagina, the high-risk HPV type positivity, PKM2 $\geq$  the mean of both groups, and Stat3  $\geq$  the mean of both groups were cervical Related independent risk factors for cancer ( $P<0.05$ ). The ROC analysis showed that the AUC

基金项目:河南省科技厅项目(20220547X)

作者单位:河南省南阳市中心医院妇三科,河南,南阳 473000

\*通信作者:叶永生, E-mail:gdyy2004@126.com

of high-risk HPV typing combined with cervical secretion PKM2 and Stat3 for cervical cancer screening was greater than any single indicator. **Conclusion** High-risk HPV typing positivity, cervical secretion PKM2 > 39.33 U/mL, and Stat3 > 0.07 ng/mL are independent risk factors related to cervical cancer. The combined detection of the three can provide a certain reference for clinical screening of high-risk groups for cervical cancer, thereby improving patient outcomes.

**[KEY WORDS]** High-risk HPV; PKM2; Stat3; Cervical cancer

宫颈癌发病率高居女性生殖系统恶性肿瘤之首,是危害女性生命健康的重要疾病类型,至医疗条件发达今天,外科手术仍是治疗宫颈癌的有效手段,因此早期筛查意义重大<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>表明,高危型人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌发生有关,使得高危型 HPV 检测可作为宫颈癌的一项筛查技术,但单纯依赖高危型 HPV 检测存在准确度低的不足。丙酮酸激酶 M2 型(Pyruvate kinase M2, PKM2)在甲状腺癌、肝癌等恶性肿瘤组织中水平升高,有助于疾病的诊断,但在宫颈癌筛查中价值尚未阐明<sup>[3]</sup>。信号传导与转录激活因子 3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3, Stat3)是近年来癌症领域研究的热点靶点之一,体外试验<sup>[4]</sup>表明,Stat3 抑制剂能降低 Stat3 蛋白水平,促进卵巢癌细胞凋亡。本研究探讨高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 在宫颈癌筛查中的意义,旨在为临床快速、初步筛查宫颈癌提供参考,报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月 406 例在河南省南阳市中心医院接受宫颈癌筛查者作为研究对象。纳入标准:①在本院妇科接受宫颈癌筛查者;②无子宫切除术史;③临床资料完整;④年龄 $\geq 18$ 岁;⑤宫颈癌患者均符合《宫颈癌及癌前病变病理诊断规范》<sup>[1]</sup>诊断标准。排除标准:①妊娠期者;②有盆腔放疗史者;③入组前 1 周内阴道用药史者;④既往有明确宫颈癌或癌前病变史者。全部对象均签署书面知情同意书,本研究内容获河南省南阳市中心医院伦理委员会审批。

### 1.2 研究方法

收集受检者年龄、体质指数、家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、生育史、性生活年限、婚姻状况、文化程度、阴道清洁度、高危型 HPV 分型、液基细胞学检测结果、宫颈分泌物 PKM2、Stat3 资料,其中高危型 HPV 分型包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68,任

一分型阳性即为阳性;液基细胞学结果按照 2001 年国际癌症协会推荐的宫颈/阴道细胞学诊断报告<sup>[5]</sup>,包括未见上皮内病变及癌变、非典型鳞状细胞、鳞状上皮内低度病变、鳞状上皮内高度病变、鳞状细胞癌、非典型腺细胞和腺癌,若结果报告为非典型鳞状细胞及以上,则电话通知受检者来院接受阴道镜下宫颈活检术,结果分为正常、宫颈上皮内瘤变 I 级、宫颈上皮内瘤变 II 级、宫颈上皮内瘤变 III 级、宫颈癌,根据病理结果<sup>[6]</sup>分为宫颈癌组、非宫颈癌组,对两组上述临床资料进行对比分析。

宫颈刷采集标本,置入无菌玻璃管中,使用广东凯普生物科技有限公司生产 HPV 分型基因芯片试剂和实时荧光定量聚合酶链法检测 HPV-DNA;以同样方式以专用毛刷取标本后置入保存液瓶底,使毛刷充分、全部散开,使用美国 BD 公司试剂盒及化学发光法检测 PKM2、Stat3 水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本  $t$  检验,计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 检验,将经单因素分析  $P < 0.05$  的变量纳入 Logistic 回归进行多因素分析,采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic, ROC)及 ROC 下面积(Area under the curve, AUC)分析高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 筛查宫颈癌的价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病理结果

406 例接受宫颈癌筛查者,病理结果正常 208 例(51.23%),宫颈上皮内瘤变 I 级 22 例(5.42%),宫颈上皮内瘤变 II 级 21 例(5.17%),宫颈上皮内瘤变 III 级 19 例(4.68%),宫颈癌 136 例(4.52%)。

### 2.2 单因素分析

年龄、体质指数、生育史、性生活年限、婚姻状况、文化程度与宫颈癌的发生无关( $P > 0.05$ );家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数

量、阴道清洁度、高危型 HPV 分型情况、PKM2、Stat3 与宫颈癌的发生有关( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 单因素分析  $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

资料	宫颈癌组 (n=136)	非宫颈癌组 (n=270)	$t/\chi^2/u$ 值	P 值
年龄(岁)	51.12±10.24	49.27±11.37	1.599	0.111
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.71±1.42	23.49±1.51	1.413	0.158
家族性妇科肿瘤史	20(14.71)	4(1.48)	28.438	<0.001
生育史			0.012	0.913
无	11(8.09)	21(7.78)		
有	125(91.91)	249(92.22)		
性生活年限(年)	28.02±4.11	27.69±3.84	0.798	0.425
婚姻状况			0.178	0.673
已婚	127(93.38)	249(92.22)		
未婚	9(6.62)	21(7.78)		
除配偶/男朋友外性关系对象数量				
0 个	15(11.03)	151(55.93)		
1 个	79(58.09)	110(40.74)	105.079	<0.001
≥2 个	42(30.88)	9(3.33)		
文化程度			0.057	0.996
小学	24(17.65)	48(17.78)		
初中	70(51.47)	141(52.22)		
高中	26(19.12)	49(18.15)		
大专及以上	16(11.76)	32(11.85)		
阴道清洁度				
I 度	4(2.94)	31(11.48)		
II 度	17(12.50)	151(55.93)	113.419	<0.001
III 度	72(52.94)	76(28.15)		
IV 度	43(31.62)	12(4.44)		
高危型 HPV 分型				
阴性	14(10.29)	227(84.07)	204.082	<0.001
阳性	122(89.71)	43(15.93)		
PKM2(U/mL)	51.24±15.57	29.18±9.53	17.638	<0.001
Stat3(ng/mL)	0.10±0.03	0.06±0.02	15.974	<0.001

### 2.3 多因素 Logistic 回归方程分析

以是否发生宫颈癌为因变量(未发生为 0, 发生为 1), 单因素分析中  $P<0.05$  的因素(家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、阴道清洁度、高危型 HPV 分型情况、PKM2、Stat3)作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归方程分析, 结果显示, 将家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、阴道清洁度控制后, 高危型 HPV 分型阳性、PKM2≥两组均值、Stat3≥两组均值是宫颈癌发生的相关独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 的筛查价值

以宫颈癌组为阳性样本, 以非宫颈癌组为阴性样本, 绘制各指标筛查宫颈癌的 ROC 曲线, 结果显示, 高危型 HPV 分型、宫颈分泌物 PKM2、Stat3 阳性筛查宫颈癌的 AUC 为 0.868、0.929、0.868; 采

表 2 多因素 Logistic 回归方程分析

Table 2 Analysis of multi-factor Logistic regression equation

影响因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
高危型 HPV 分型							
阴性	0				1.000		
阳性	1	1.662	0.450	13.634	5.268	2.903~9.558	<0.001
PKM2							
<两组均值	1				1.000		
≥两组均值	2	1.277	0.367	12.105	3.585	1.166~11.025	<0.001
Stat3							
<两组均值	1				1.000		
≥两组均值	2	1.155	0.297	15.123	3.174	1.764~5.711	<0.001

用 SPSS 软件的联合应用 ROC 理论模式构建各指标联合筛查宫颈癌的 ROC 模型, 结果显示, 高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 筛查宫颈癌的 AUC 最大, 为 0.957。见表 3、图 1。

表 3 高危型 HPV 分型联合宫颈分泌物 PKM2、Stat3 的筛查结果

Table 3 Screening value of high-risk HPV typing combined with cervical secretions PKM2 and Stat3

指标	AUC	95% CI	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
高危型 HPV 分型	0.869	0.832~0.900	1	89.71	84.07	<0.001
PKM2	0.929	0.899~0.952	>39.33 U/mL	94.85	78.52	<0.001
Stat3	0.868	0.831~0.899	>0.07 ng/mL	87.50	72.59	<0.001
联合	0.957	0.932~0.974		95.59	87.04	<0.001

注: 高危型 HPV 分型 cut-off 值“1”代表阳性。

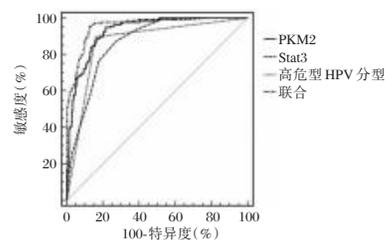


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

准确地识别出高危人群, 以便进行更好管理是宫颈癌筛查的重要目标。高危 HPV 持续感染是宫颈癌的相关危险因素<sup>[7]</sup>。本研究显示, 高危型 HPV 阳性是宫颈癌发生的独立危险因素, 与既往报道<sup>[8]</sup>一致。且在此基础上, 本研究还进行了 ROC 分析, 结果显示, 高危型 HPV 感染筛查宫颈癌的敏感度为 89.71%, 特异度为 84.07%, 稍低于王鹏等<sup>[9]</sup>报道, 一方面可能与纳入样本量不同有

关,另一方面可能与纳入研究对象年龄分布不同有关,本研究受检者平均年龄接近50岁,而王鹏等研究平均年龄为45岁,考虑到偏年轻人群性生活活跃,可能导致了高危型HPV感染检出率稍高,但研究结果均表明,对高危型HPV进行检测能为宫颈癌的筛查提供一定的参考信息。

PKM2定位于细胞质,是细胞糖酵解途径的关键酶,并可进入细胞核,在核内作为蛋白激酶广泛参与转录调控、蛋白修饰等过程<sup>[10]</sup>。蔡尚霞等<sup>[11]</sup>报道,宫颈正常者、宫颈炎、宫颈癌患者PKM2逐渐升高,与宫颈癌发生有关,本研究观点与之相似,将家族性妇科肿瘤史、除配偶/男朋友外性关系对象数量、阴道清洁度控制后,PKM2 $\geq$ 两组均值是宫颈癌发生的相关独立危险因素,佐证了PKM2具有作为宫颈癌筛查标志物的潜质。PKM2能高效催化葡萄糖经由糖酵解生成乳酸和能量,大量糖酵解中间产物在细胞中持续累积后作用于核酸、蛋白质等,为快速生长增殖的癌细胞创造有利条件,且PKM2进入细胞核后,能通过组蛋白H1磷酸化途径、独立于经典半胱氨酸蛋白酶细胞凋亡途径等发挥促进细胞增殖、抑制细胞凋亡作用,所以呈现出促癌因子作用<sup>[12]</sup>。当PKM2 $>39.33$ U/mL时,筛查宫颈癌的敏感度为94.85%,特异度为78.75%,具有一定临床参考价值。

Stat3基因定位于第17号染色体(q21.1-q21.2),拥有保守的氨基酸末端、DNA连接区、C-末端转录激活结构域等结构,功能丰富,可被多种生长因子、细胞因子等激活,参与细胞内重要信号的传递、靶基因转录等<sup>[13]</sup>。本研究显示,宫颈癌患者Stat3高于非宫颈癌者,是宫颈癌发生的独立危险因素,可用于宫颈癌的初步筛查。HPV感染、宫颈增生等可激活Stat3,将细胞外信号传递至细胞核,转录表达B淋巴细胞瘤-2等抗凋亡基因、G1/S-特异性周期蛋白-D1等促增殖基因、血管内皮生长因子等促血管新生因子,使细胞生存周期延长,增殖活性增强,从而发挥促癌因子作用<sup>[14]</sup>。

由于HPV感染后,机体免疫、宫颈局部微环境等发生复杂变化,并相互作用,不同患者表现出不同预后,因此单独检测高危型HPV感染难以准确评估宫颈癌发生情况,需联合其他手段综合评估。本研究显示,高危型HPV分型联合宫颈分泌物PKM2、Stat3筛查宫颈癌AUC高于任一单一指标,故联合检测三者能为临床提供更可靠的参考信息。基于以上分析,临

床可从以下方面筛查宫颈癌的高危人群:①高危型HPV分型阳性;②宫颈分泌物PKM2 $>39.33$ U/mL时;③宫颈分泌物Stat3 $>0.07$ ng/mL时,以准确识别宫颈癌高风险人群,最大程度改善患者预后。

综上,高危型HPV分型阳性、宫颈分泌物PKM2 $>39.33$ U/mL、Stat3 $>0.07$ ng/mL是宫颈癌相关独立危险因素,联合检测三者能为临床筛查宫颈癌高风险人群提供一定参考,以改善患者预后。

## 参考文献

- [1] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4): 265-269.
- [2] 杨东斌. TCT、HR-HPV配合阴道镜下宫颈活检在宫颈癌临床诊断中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 944-947.
- [3] 马欢, 芦东徽, 徐滨, 等. 肝癌组织中PKM2表达及与放疗敏感性的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(2): 192-194.
- [4] 李响, 赵彤, 吴忠, 等. STAT3信号通路抑制剂AG490协同TCF21促进卵巢癌细胞凋亡的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(11): 1851-1855.
- [5] Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology [J]. JAMA, 2002, 287(16): 2114-2119.
- [6] 中华医学会病理学分会女性生殖系统疾病学组. 宫颈癌及癌前病变病理诊断规范[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(4): 265-269.
- [7] 孙涛, 周建, 袁亭亭. 随州市妇科门诊就诊者HPV感染及宫颈病变流行特征[J]. 华南预防医学, 2020, 46(1): 63-65.
- [8] Gonthier C, Desportes C, Pretet JL, et al. Le test HPV dans le dépistage et le suivi des patientes présentant une lésion histologique de haut grade du col utérin [HPV testing in the screening and follow-up of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions [J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2019, 47(10): 747-752.
- [9] 王鹏, 郭珍, 赵冬梅, 等. 高危型HPV分型检测对早期宫颈癌诊断的意义[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(18): 1396-1400.
- [10] Singh JP, Qian K, Lee JS, et al. O-GlcNAcase targets pyruvate kinase M2 to regulate tumor growth [J]. Oncogene, 2020, 39(3): 560-573.
- [11] Amin S, Yang P, Li Z. Pyruvate kinase M2: A multifarious enzyme in non-canonical localization to promote cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(2): 331-341.
- [12] Lee H, Jeong AJ, Ye SK. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy [J]. BMB Rep, 2019, 52(7): 415-423.
- [13] Huynh J, Chand A, Gough D, et al. Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer - using tissue repair as a road map [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(2): 82-96.
- [14] Hu YS, Han X, Liu XH. STAT3: A Potential Drug Target for Tumor and Inflammation [J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(15): 1305-1317.

# 妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达与新生儿湿疹的相关性

许红蕊<sup>1\*</sup> 兰昕祎<sup>2</sup> 魏敬艳<sup>1</sup> 刘瑶<sup>1</sup> 史少文<sup>1</sup> 兰桂清<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 分析妊娠晚期母亲血清维生素 D 结合蛋白(DBP)、25-羟基维生素 D[25(OH)D] 表达水平与新生儿湿疹的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月秦皇岛市第一医院的产妇及其娩出的新生儿临床资料,从中选取 48 例新生儿湿疹患儿纳入湿疹组,另选取 48 名未发生湿疹的健康新生儿纳入健康组,对比两组新生儿母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平。采用二元 Logistic 回归分析新生儿湿疹发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 表达水平对新生儿湿疹的诊断价值,获取曲线下面积(AUC),置信区间、敏感度、特异性;采用 Spearman 法分析母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平与新生儿湿疹发生的相关性。结果 湿疹组母亲血清 DBP、25(OH)D 表达水平均低于健康组母亲,差异有统计学意义( $P<0.05$ );母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 诊断新生儿湿疹的 AUC 分别为 0.908、0.884 ( $P<0.05$ );母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 低表达均为新生儿湿疹的危险因素( $P<0.05$ );母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平与新生儿湿疹的发生负相关( $r=-0.665$ 、 $-0.707$ ,  $P<0.05$ )。结论 妊娠晚期母亲血清 DBP、25(OH)D 的表达水平与新生儿湿疹的发生具有相关性,新生儿湿疹的发生风险随着母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平的降低而升高,因此,应充分重视孕妇维生素 D 补充,保证孕妇与胎儿维生素 D 营养充足,以有效预防新生儿湿疹的发生。

**[关键词]** 妊娠晚期; 维生素 D; 新生儿湿疹; 维生素 D 结合蛋白; 25-羟基维生素 D

## Correlation between serum DBP and 25 (OH) D expression in late pregnancy and neonatal eczema

XU Hongrui<sup>1\*</sup>, LAN Xinyi<sup>2</sup>, WEI Jingyan<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>1</sup>, SHI Shaowen<sup>1</sup>, LAN Guiqing<sup>3</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Hebei University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, China, 063000; 3. Department of Inspection, Qinhuangdao Quality and Technical Supervision and Inspection Institute, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation between the expression levels of serum vitamin D-binding protein (DBP), 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] and neonatal eczema. **Methods** Clinical data of pregnant women and newborns delivered from the First Hospital of Qinhuangdao City from January 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. 48 neonates with eczema were selected to be included in the eczema group, and 48 healthy neonates without eczema were selected to be included in the healthy group. Serum DBP and 25(OH)D expression levels of neonatal mothers in the late pregnancy of neonatal mothers were compared between the two groups. Binary logistic regression was used to analyze the influencing factors of neonatal eczema. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202004A121)

作者单位:1. 秦皇岛市第一医院产科,河北,秦皇岛 066000

2. 河北科技学院,河北,唐山 063000

3. 秦皇岛市质量技术监督检验所检验科,河北,秦皇岛 066000

\*通信作者:许红蕊, E-mail: Xuhr123321@163.com

maternal serum 25(OH)D and DBP expression levels in late pregnancy for neonatal eczema, and the area under the curve (AUC), confidence interval, sensitivity, and specificity were obtained. The spearman method was used to analyze the correlation between maternal serum DBP and 25(OH)D expression levels in late pregnancy and the occurrence of neonatal eczema. **Results** The expression levels of DBP and 25(OH)D in serum of mothers in the eczema group were lower than those in the healthy group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The AUC of serum 25(OH)D and DBP in neonatal eczema were 0.908 and 0.884 ( $P<0.05$ ), respectively. Low levels of DBP and 25(OH)D in maternal serum during the third trimester were risk factors for neonatal eczema ( $P<0.05$ ). The expression levels of DBP and 25(OH)D in maternal serum during late pregnancy were negatively correlated with the development of neonatal eczema ( $r=-0.665, -0.707, P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of maternal serum DBP and 25(OH)D in late pregnancy are correlated with the occurrence of neonatal eczema, the risk of neonatal eczema increases with the decrease in maternal serum DBP and 25(OH)D expression levels in late pregnancy, therefore, full attention should be paid to vitamin D supplementation for pregnant women to ensure adequate vitamin D nutrition for pregnant women and fetuses to effectively prevent the incidence of neonatal eczema.

**[KEY WORDS]** Late pregnancy; Vitamin D; Neonatal eczema; Vitamin D binding protein; 25-hydroxyvitamin D

新生儿湿疹也称为特应性皮炎婴儿期,是一种遗传、环境因素等因素共同作用经免疫通路诱发的慢性、炎症性、复发性皮肤病变<sup>[1-2]</sup>。新生儿指娩出至出生后28d这一时间段的婴儿,自出生后28d至1岁前为婴儿时期,本次研究涉及对象为新生儿及出生后6个月以内的婴儿,后文统称新生儿。新生儿湿疹主要可见皮肤处出现斑片状的密集小丘疹,边缘模糊,顶部有水泡;湿疹处皮肤潮湿、色红,或有液体渗出,有较明显瘙痒,如破溃还可能引起炎症反应,躯干、四肢均可受累。多数患儿随着自身免疫功能的完善,湿疹可逐渐痊愈,但多数患儿在痊愈后易发生哮喘、过敏性鼻炎等相关疾病。维生素D是一种脂溶性维生素,可参与新生儿的免疫功能调节<sup>[3-4]</sup>。诸多研究表明,母亲血清中25(OH)D水平与早产、子痫前期、新生儿肺不良发育等多项母婴疾病具有相关性<sup>[5-6]</sup>。DBP是维生素D的主要转运载体,可维持机体内维生素D的总水平,调节游离维生素D水平。新生儿湿疹与患儿体内维生素D水平相关,而新生儿维生素D及其相关产物与母亲密切相关。对此,本文旨在分析妊娠晚期血清DBP、25(OH)D表达与新生儿湿疹的相关性,现将研究结果报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2018年1月至2019年12月秦皇岛市第一医院的产妇及其娩出的新生儿临床资料,从中选取48例新生儿湿疹患儿纳入湿疹组(随访6个

月内),另选取48名未发生湿疹的健康新生儿纳入健康组。湿疹诊断标准<sup>[7]</sup>:符合中华医学会皮肤性病学分会免疫学组制定的《湿疹诊疗指南》标准。纳入标准:①在本院建立围产期及新生儿档案的母婴;②在本院分娩且新生儿后续在本院接受常规体检;③足月、单胎新生儿;④在本院的相关检查、化验资料完整的母婴。排除标准:①母婴在本院的相关检查、化验资料不完整;②合并免疫功能异常或疾病的新生儿;③无法配合分娩后6个月随访的母婴;④合并妊娠期、围产期各种疾病的母亲;⑤分娩后10min Apgar评分<7分的新生儿;⑥合并其他皮肤疾病的新生儿;⑦母亲存在任何影响随访结果的精神、生理疾病。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署《知情同意书》。

### 1.2 方法

收集纳入孕妇的血清学资料,孕妇均为妊娠28-40周时采集空腹肘静脉血,3000rpm的离心速度(离心半径10cm)处理10min保存上层血清,以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清样本中DBP、25(OH)D水平,DBP酶联免疫吸附测定试剂盒购自武汉天正源生物科技有限公司,规格96T,25(OH)D酶联免疫吸附测定试剂盒购自广州奥瑞达生物科技有限公司,规格96T,操作步骤按试剂盒说明书执行。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料行 $\chi^2$ 检验;采用二元Logistic回归分析新生儿湿疹发生的影响

因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 表达水平对新生儿湿疹的诊断价值,获取曲线下面积(AUC),置信区间、敏感度、特异性;采用 Spearman 法分析母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平与新生儿湿疹发生的相关性。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组母婴一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组母婴一般资料对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	母亲年龄(岁)	孕前体重(kg)	新生儿体重(kg)	新生儿性别(男/女)	Apgar 评分(分)
健康组	48	29.61±4.38	57.32±8.42	3.41±0.57	25/23	8.96±0.53
湿疹组	48	30.23±5.02	57.16±7.95	3.45±0.49	26/22	8.92±0.51
t/χ <sup>2</sup> 值		0.645	0.096	0.369	0.042	0.377
P 值		0.521	0.924	0.713	0.838	0.707

表 2 两组母亲血清 DBP、25(OH)D 表达水平对比

[( $\bar{x} \pm s$ ), μg/L]

Table 2 Comparison of serum DBP and 25(OH)D expression levels between the two groups of mothers

[( $\bar{x} \pm s$ ), μg/L]

组别	n	25(OH)D	DBP
健康组	48	32.42±4.72	230.98±22.93
湿疹组	48	22.74±5.55	188.03±28.28
t/χ <sup>2</sup> 值		9.199	8.171
P 值		< 0.001	< 0.001

表 3 母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 表达水平对新生儿湿疹的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of maternal serum 25(OH)D and DBP expression levels in late pregnancy for neonatal eczema

指标	AUC	最佳诊断值	敏感度	1-特异性	95%置信区间		P 值	
					标准误	下限		上限
25(OH)D	0.908	26.575	0.91	0.77	0.029	0.852	0.964	<0.001
DBP	0.884	206.05	0.89	0.79	0.034	0.818	0.950	P 值

### 2.4 二元 Logistic 回归分析新生儿湿疹发生的危险因素

母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平低均为新生儿湿疹的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平与新生儿湿疹发生的相关性

母亲妊娠晚期血清 DBP、25(OH)D 表达水平

2.2 两组母亲血清 DBP、25(OH)D 表达水平对比  
湿疹组母亲血清 DBP、25(OH)D 表达水平均低于健康组母亲,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 表达水平对新生儿湿疹的诊断价值

母亲妊娠晚期血清 25(OH)D、DBP 表达水平对于新生儿湿疹具有较高诊断价值 ( $P < 0.05$ ),母亲妊娠晚期血清 25(OH)D ≤ 26.575 μg/L 时对新生儿湿疹诊断的 1-特异性为 0.77、敏感度为 0.91,母亲妊娠晚期血清 DBP ≤ 206.05 μg/L 时对新生儿湿疹诊断的 1-特异性为 0.89、敏感度为 0.79。见表 3、图 1。

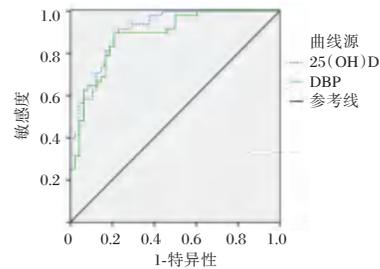


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

表 4 二元 Logistic 回归分析新生儿湿疹发生的危险因素

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of neonatal eczema risk factors

指标	β 值	S.E 值	Wals χ <sup>2</sup> 值	OR 值	95% CI		P 值
					下限	上限	
25(OH)D	0.467	0.129	13.098	1.595	1.239	2.054	<0.001
DBP	0.076	0.021	13.109	1.079	1.035	1.124	<0.001

与新生儿湿疹的发生呈显著负相关 ( $r = -0.665$ 、 $-0.707$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

新生儿湿疹属于变态反应性皮肤病疾病<sup>[8]</sup>,好发于出生后 3 个月以内,6 个月以后发生风险逐渐下降<sup>[9-10]</sup>。新生儿湿疹可出现严重瘙痒,如不慎破溃则可能引发渗出、溃烂而继发感染<sup>[11]</sup>。新生儿在出生后的 3 个月内自身免疫功能逐渐完善,这一阶

段发生的湿疹可提示胎儿在宫内时母体已经形成致敏和(或)免疫变态反应过程。由于孕妇中普遍存在有不同程度的维生素D缺乏,因此防治新生儿湿疹不仅应注重新生儿的维生素D补充,关注目前妊娠期维生素D水平也极为重要。

维生素D在人体中主要以25(OH)D形式存在,血清25(OH)D表达水平可反映日常饮食补充与皮肤合成维生素D的效果。日常维生素D主要由皮肤在紫外线照射下合成以及日常饮食摄取,维生素D进入人体中经肝脏、肾脏的羟化作用合成25(OH)D,再转运至周身各组织、器官、骨骼中,发挥其生物功能,而血液循环中的25(OH)D多数以DBP结合的形式转运,少数与白蛋白发生结合或者游离于机体内。

本次研究结果表明,出生后6个月内发生湿疹患儿的母亲在妊娠晚期时血清DBP、25(OH)D表达水平均低于健康新生儿母亲,与前人研究结果具有一致性<sup>[12-14]</sup>,提示妊娠晚期时血清DBP、25(OH)D可能与新生儿湿疹的发生有关。分析原因,胎儿的生长发育大部分依赖于母体的维生素D水平,孕期孕妇将25(OH)D通过胎盘主动转运至胎儿直至分娩,母体充足的25(OH)D含量有助于胎儿对生命早期疾病的预防,因此若母体维生素D水平不足,亦会造成胎儿的维生素D水平较低,因此出现湿疹的可能性更高。为进一步探究母亲妊娠晚期血清DBP、25(OH)D表达水平与新生儿湿疹发生的关系,本研究排除性别、年龄、环境等一系列混杂因素后,进行了相关性分析,结果表明妊娠晚期血清DBP、25(OH)D水平均与新生儿湿疹呈负相关,提示母体血清DBP、25(OH)D水平与新生儿患湿疹存在关联,母体血清DBP、25(OH)D水平越低,新生儿患湿疹的可能性越高。进一步经ROC曲线分析可知,母亲妊娠晚期血清25(OH)D对新生儿湿疹诊断的敏感度较高,而DBP的特异性较强,因此临床应用中可联合分析两项指标的水平。Logistic分析结果显示,母亲妊娠晚期血清DBP、25(OH)D表达水平的降低均为新生儿湿疹的危险因素,与朱丽红等<sup>[15]</sup>的研究结果相似,提示妊娠晚期时应注意检测母亲的血清DBP、25(OH)D水平,如母亲妊娠晚期血清25(OH)D $\leq$ 26.575  $\mu$ g/L、DBP $\leq$ 206.050  $\mu$ g/L时,母亲应及时适量补充维生素D,以降低新生儿湿疹的发生风险。

综上所述,妊娠晚期母亲血清DBP、25(OH)D的表达水平与新生儿湿疹的发生具有相关性,新生儿湿疹的发生风险随着母亲妊娠晚期血清DBP、25(OH)D表达水平的降低而升高,因此,应充分重视孕妇维生素D补充,保证孕妇与胎儿维生素D营养充足,以有效预防新生儿湿疹的发生。

## 参考文献

- [1] 王黎明,刘显彤,王欢,等. 婴儿湿疹发病相关危险因素调查分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(2): 205-210.
- [2] Cizmeci MN, Kanburoglu MK, Akelma AZ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(6): 809-815.
- [3] 王叶萍,徐建新,应玲静. 湿疹患儿血清维生素D、IL-17、ECP的相关性及其与湿疹严重程度的关系[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(3): 230-232.
- [4] 李敏敏,陆春燕,王晓明. 脐血25羟基维生素D3对早期婴儿特应性皮炎的预测作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(4): 303-307.
- [5] 陈珊珊,陈巧红,李心德. 维生素D水平与儿童湿疹相关性研究[J]. 中国医学创新, 2018, 15(25): 50-53.
- [6] 黄邀,吴惠兰,阮奕. 危重症患儿血清25-(OH)D3、维生素D结合蛋白的检测指标水平及临床意义分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(9): 1110-1113.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 湿疹诊疗指南[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5-6.
- [8] 杨云彦,王文革,杨云月,等. 脐血Gal-9、IL-33水平与早期婴儿湿疹相关性的前瞻性研究[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(4): 354-358.
- [9] 张媛,王慧丛,颜敏,等. 儿童特应性皮炎严重程度与血清25-维生素D和总IgE水平的相关性[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(2): 86-88.
- [10] 程艳艳. 维生素D对湿疹患儿免疫调节作用的研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25(2): 94-96.
- [11] 刘诗芳,王国慧. 婴幼儿血清25-羟维生素D3影响因素分析及药物联合行为干预的效果[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 105-109.
- [12] 邓莎莎,叶侃,沈燕. 婴儿早期维生素D水平状况及湿疹的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(2): 215-218, 232.
- [13] 李晓瑞,王新春,朱丽红. 孕晚期血清25羟基维生素D3水平及环境因素对早期婴儿湿疹的预测作用[J]. 中国医药导报, 2020, 17(5): 87-90+94.
- [14] 白晶,马立新,王美英,等. 孕妇体内维生素D含量与新生儿湿疹的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(19): 3717-3720.
- [15] 朱丽红,李晓瑞,黄莺. 孕晚期膳食营养与血清25-羟基维生素D3对婴儿湿疹的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2020, 36(36): 2832-2837.

## 灭活型保存液对甲型流感病毒核酸检测结果的影响

张明霞\* 孟泽民 王卫芳 王瑜 罗晓旭

**[摘要]** **目的** 通过大样本甲型流感病毒感染阳性标本的检测,明确灭活型样本保存液在不同保存条件和保存时间对甲流病毒核酸检测结果的影响。**方法** 对2022年2月至2022年3月山西白求恩医院门诊流行性感冒的2 377名患者同时采集两份口咽拭子标本,一个拭子放在含有灭活型保存液的采集管中,另外一个拭子放在含有非灭活型保存液的采集管中。标本在生物安全二级实验室中分装在3个EP管中,1管即刻(采集后4小时内)进行核酸检测,另外两管分别保存在冷藏条件(2~8℃)和冷冻条件(-20℃以下),48小时后进行核酸检测。采用实时荧光逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)方法对其进行病毒核酸检测。结果不一致时采用第二种核酸检测试剂进行比对。比较两种保存方法、保存条件和保存时间对病毒载量的检出差异。**结果** 即刻检测时两组甲型流感病毒的阳性检出率相同,均为74.5%(1 771/2 377),非灭活组平均循环阈值(Ct)值为(29.60±3.99),灭活组为(31.30±2.67),差异无统计学意义( $t=0.35, P>0.05$ );2~8℃和-20℃以下分别保存48小时后两组甲型流感病毒的阳性检出率无变化:非灭活组的平均Ct值为(31.70±4.91)和(30.30±4.03),灭活组为(33.90±5.11)和(32.20±4.62),差异无统计学意义( $t=0.67, 0.54, P>0.05$ )。**结论** 灭活型样本保存液不影响甲型流感病毒qPCR核酸检测的结果,在灭活型样本保存液中于2~8℃或-20℃条件下可至少稳定保存48小时。

**[关键词]** 甲型流感病毒;灭活;样本保存液;核酸

### Effect of inactivated preservation solution on influenza A virus nucleic acid detection results

ZHANG Mingxia\*, MENG Zemin, WANG Weifang, WANG Yu, LUO Xiaoxu

(Department of Clinical Laboratory, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030030)

**[ABSTRACT]** **Objective** To determine the effect of inactivation solution on the detection of influenza A virus nucleic acid under different storage conditions and time by detecting positive samples from large samples. **Methods** From February 2022 to March, a total of 2 377 patients with suspected influenza in Shanxi Bethune Hospital were recruited. Two oral swabs were taken from each patient. One of swabs was placed in a tube containing an inactivation solution, another swab is placed in a tube containing a non-inactivation fluid. Specimens were separated into 3 EP tubes. One tube was subjected to nucleic acid detection immediately (within 4 hours after collection), and the other two tubes were stored below 2~8℃ and -20℃, respectively, and nucleic acid detection was performed 48 hours later. Real-time fluorescence reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the viral RNA. When the results were inconsistent, the second nucleic acid detection reagent was used for comparison. The difference of viral load detection was compared between two preservation methods, preservation conditions and preservation time. **Result** The positive detection rates of influenza A virus in both groups were the same at immediate detection, both of which were 74.5% (1 771/2 377). The average circulating threshold (Ct) value in the non-inactivated group was (29.60±3.99), while in the inactivated group was (31.30 ± 2.67), with no statistically significant difference ( $t=0.35, P>0.05$ ). There was no significant difference between the two groups after 48 hours of preservation at 2~8℃

基金项目:山西省卫健委新冠肺炎科研项目(08)

作者单位:山西白求恩医院检验科,山西,太原030030

\*通信作者:张明霞, E-mail: sxdyy8358@126.com

and  $-20^{\circ}\text{C}$ . The mean CT values of the non-inactivation group were  $(31.70\pm 4.91)$  and  $(30.30\pm 4.03)$ , respectively, and the inactivated group was  $(33.90\pm 5.11)$  and  $(32.20\pm 4.62)$ , the difference was not significant ( $t=0.67, 0.54, P>0.05$ ). **Conclusion** The inactivation sample solution does not affect the results of influenza A virus qRT-PCR. Influenza A virus RNA can be stored for in the inactivated sample preservation solution at  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$  or  $-20^{\circ}\text{C}$  for at least 48 hours.

**[KEY WORDS]** Influenza A virus; Inactivation; Sample preservation solution; Nucleic acid

甲型流感病毒是引起季节性流行性感冒的主要病原体之一,属于正粘病毒科。其基因组由8股单负链RNA组成。甲型流感病毒常引起爆发或流行,导致本世纪的四次流感大流行,严重威胁着公共卫生安全<sup>[1-2]</sup>。及时准确地对可疑感染甲型流感病毒的患者标本进行检测,对临床治疗和疫情的控制均具有重要意义<sup>[3]</sup>。实时荧光逆转录聚合酶链反应(Quantitative Real-time PCR, qRT-PCR)是流感病毒确诊的主要方法之一<sup>[4]</sup>,在季节性流感或流感大流行中都发挥重要的诊断作用。但病毒核酸提取时可能存在生物安全暴露风险,因此检测前病毒灭活处理尤为重要。目前新型冠状病毒的检测在指南<sup>[5]</sup>中已经明确可以使用灭活的采样管,但是关于甲型流感病毒无此类检测指南发布。中国国家流感中心发布中国流感流行情况概要,监测数据显示<sup>[6]</sup>,2023年第9周南、北方省份流感病毒检测阳性率继续上升。研究者在新冠疫情期间使用甲型流感病毒为替代病毒,对新冠病毒灭活后核酸检测进行了研究,阐明化学灭活剂可以应用在甲型流感病毒的检测中。鉴于2023年1月底以来流感病毒临床送检样本大量增长,而且阳性检出率高达73%,因而本研究拟通过大量临床阳性标本验证灭活型保存液对甲型流感病毒核酸检测的影响。本研究通过将口咽拭子样本采集、储存在病毒灭活采样管中,采用qRT-PCR方法进行甲型流感病毒的检测,分析灭活采样管和非灭活采样管中甲型流感病毒核酸检测结果,为灭活采样管的临床使用进行初步数据积累,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 标本采集和处理

收集山西白求恩医院2022年2月1日至3月1日拟诊流感的口咽拭子标本。2377名患者同时采集两份咽拭子标本,一个拭子放在含有灭活型保存液的采集管中,另外一个拭子放在含有非灭活型保存液的采集管中。每个采集管的标本分别

分装到3个EP管中,1管即刻(采集后4小时内)进行核酸检测,另外两管分别保存在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 和 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下,48小时后对阳性样本进行核酸检测。采用实时荧光逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)方法对其进行病毒核酸检测。结果不一致时采用第二种核酸检测试剂进行比对检测。受试对象纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,拟诊流感样患者定义标准<sup>[1]</sup>:发热(腋下温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ),伴有咳嗽或咽痛之一者。排除标准:年龄 $< 18$ 岁;采样标本为痰液或其它下呼吸道标本。本研究经院医学伦理委员会批准(YXLL-2020-02),所有患者均知情同意。

### 1.2 试剂与仪器

甲型乙型流感病毒核酸检测试剂盒(江苏硕世生物科技股份有限公司,48人份/盒,批号:T202210001);新冠病毒甲型流感病毒乙型流感病毒核酸检测试剂盒(湖南圣湘生物科技股份有限公司,20人份/盒,批号:20230110);荧光定量PCR仪(美国ThermoFisher公司,型号ABI7500)。

### 1.3 采样管、核酸提取和RT-PCR扩增条件

灭活型和非灭活型采样管均购自天津百康芯公司;采用江苏硕世生物科技股份有限公司的甲型/乙型流感病毒核酸检测试剂盒提取病毒RNA,按试剂盒操作说明进行。在ABI7500型荧光定量PCR仪上进行RT-PCR扩增,反应条件如下: $50^{\circ}\text{C}$ 、30 min  $\rightarrow 95^{\circ}\text{C}$ 、5 min  $\rightarrow 95^{\circ}\text{C}$ 、10 s  $\rightarrow 55^{\circ}\text{C}$ 、40 s (45个循环)。采用循环阈值(Cycling threshold, Ct)进行计算。试剂盒采用一步法实时荧光RT-PCR技术。每批次实验均同时检测阴性质控品,弱阳性质控品和阳性质控品。

### 1.4 检测结果判断

①根据试剂盒说明书要求,甲型流感病毒阳性结果的判读标准为FAM荧光通道有扩增曲线且Ct值 $\leq 34.7$ ,乙型流感病毒阳性结果判读标准为VIC荧光通道有扩增曲线且Ct值 $\leq 34.8$ ;②甲型流感病毒阴性结果的判读标准为FAM检测通道无扩增曲线或FAM检测通道有扩增曲线且Ct值 $>$

34.7,乙型流感病毒阴性结果判读标准为VIC检测通道无扩增曲线或FAM检测通道有扩增曲线且Ct值>34.8。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理。符合正态分布数据的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用配对t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 流感病毒阳性检出率及灭活和非灭活组的qRT-PCR结果比较

即刻检测时两组甲型流感病毒的阳性检出率相同,均为74.5%(1 771/2 377),非灭活组平均循环阈值(Ct)值为(29.60±3.99),灭活组为(31.30±2.67),差异无统计学意义( $t=0.35$ ,  $P=0.73$ )。未检出乙型流感病毒核酸。

### 2.2 甲型流感病毒阳性标本2~8℃和-20℃分别保存48小时后的qRT-PCR结果比较

2~8℃及-20℃保存48小时后两组甲型流感病毒的阳性检出率均无变化,非灭活组的平均Ct值与灭活组比较,差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。见表1。

表1 两组阳性标本在不同保存温度下的qRT-PCR结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of qRT-PCR results of positive samples in two groups at different storage temperatures ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	2~8℃	-20℃
非灭活型试管组平均Ct值	31.70±4.91	30.30±4.03
灭活型试管组平均Ct值	33.90±5.11	32.20±4.62
t值	0.67	0.54
P值	0.42	0.62

注:Ct值为扩增循环阈值。

## 3 讨论

灭活型采样管在新冠病毒核酸检测中被广泛应用,姜蕾等<sup>[7]</sup>用热灭活和化学灭活两种不同方法分别处理咽拭子标本,发现56℃条件下作用30 min和胍盐保存液灭活标本对新冠病毒核酸实时荧光qRT-PCR结果无影响。在临床检验方面,为减少实验室操作人员感染传染性致病原体的风险,更多研究关注将标本灭活对核酸检测的影响<sup>[8-9]</sup>。陈培松等<sup>[10]</sup>研究发现75%乙醇灭活处理和未灭活处理的新冠病毒标本进行qRT-PCR检测比较,结果一致性良好。

灭活型采样管的方法操作简单、经济,同时不引入其它仪器设备,对样本进行化学灭活病毒的前处理可以降低PCR检测实验室人员的感染风险。对于化学灭活病毒后是否影响核酸检测效率存在不同意见<sup>[11]</sup>,而关于甲型流感病毒这方面的研究资料较少,因此灭活型保存液灭活手段对甲流病毒核酸检测影响的评估尤为迫切和重要,因此工作的完成有利于加强PCR实验室对高生物安全风险样本的处置管理,同时能更好地满足甲流感染的临床诊断和鉴别诊断的客观需要。

2023年1月29日以来,研究者所在的实验室甲型流感病毒阳性检出率大为增加,为本次研究提供了较好较多的临床样本。关于甲型流感病毒灭活后进行核酸检测的研究不多,而且临床标本数量较少<sup>[12]</sup>,用大量临床阳性标本验证灭活病毒采样管的研究不多见,因而研究者开展了本项研究。本实验室对灭活型采样管采集的标本进行病毒核酸检测的大样本研究中发现,对口咽拭子标本采用加胍盐化学灭活后再进行流感病毒的qRT-PCR检测,对结果无明显影响;而且在2~8℃或者-20℃以下的条件下,至少可以稳定保存48小时,对于无法立即进行检测的标本,提供了保存条件的选择。但本研究亦存在不足之处:①由于检验科条件限制,不能进行灭活后病毒培养工作,从而无法评估此条件下的病毒灭活效率;②对于甲型流感病毒的阳性标本,由于受样本量的限制,未分装标本进行评估常温条件下的保存时间,以及2~8℃或者-20℃以下更长的保存时间对检测结果的影响。根据本研究结果提示,尽管差异未达到统计学意义的程度,但是在冷藏条件的保存48小时,核酸检测结果的Ct值有增大的趋势。

病毒核酸检测具有窗口期短,灵敏度高,特异性强的优点,但在临床实验室操作过程中可能会因职业暴露而对医务人员造成感染。灭活型采样管的使用可也在很大程度上降低感染风险,因此研究者希望灭活型采样管在病毒检测方面的应用越来越广泛,并且采样管既能有效灭活病毒,又不对其扩增反应产生影响,为当下以及以后可能的病毒感染检测做好准备。

### 参考文献

- [1] 卫生部流行性感冒诊断与治疗指南编撰专家组. 流行性感冒诊断与治疗指南(2011年版)[S]. 2020.

(下转第117页)

# 脊髓型颈椎病患者临床表现与MRI及DTI量化值的相关性研究

贺亚男 石向明 赵乐 李泽旭 梁建利 王成健\*

**[摘要]** **目的** 探究脊髓型颈椎病(CSM)患者临床表现与磁共振(MRI)及弥散张量成像(DTI)量化值的相关性。**方法** 选取2020年1月至2022年12月期间河北中石油中心医院65例CSM患者作为研究对象,根据日本骨科协会(JOA)评分将患者分为轻度组、中度组、重度组,均行MRI及DTI检查,分析各组患者病变节段最狭窄层面脊髓MRI表现,及DTI参数[表观弥散系数(ADC)、各向异性分数(FA)]、本征值( $\lambda_1$ 值、 $\lambda_2$ 值、 $\lambda_3$ 值),采用Pearson相关性分析ADC值、FA值及本征值与JOA评分的相关性。**结果** 重度组患者MRI T2WI高信号占比高于中度组和轻度组( $\chi^2=35.033, P<0.05$ ),中度组与轻度组MRI信号表现分布差异无统计学意义( $\chi^2=0.931, P>0.05$ );三组病变节段ADC值比较:重度组>中度组>轻度组( $F=40.042, P<0.05$ );FA值比较:重度组<中度组<轻度组,组间差异均有统计学意义( $F=33.145, P<0.05$ );三组病变节段 $\lambda_1$ 值比较差异无统计学意义( $F=0.344, P>0.05$ ),三组 $\lambda_2$ 值与 $\lambda_3$ 值比较,均重度组>中度组>轻度组,组间差异有统计学意义( $F=25.296, 62.994, P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,ADC值与JOA评分呈负相关( $P<0.05$ ),FA值与JOA评分呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** MRI常规扫描及DTI量化值可反映CSM患者脊髓病变节段损伤程度,其中ADC值和FA值与患者的临床症状严重程度呈线性相关性。

**[关键词]** 脊髓型颈椎病;磁共振;弥散张量成像;表观弥散系数

## Correlation between clinical manifestations and quantitative values of MRI and DTI in patients with cervical spondylotic myelopathy

HE Yanan, SHI Xiangming, ZHAO Le, LI Zexu, LIANG Jianli, WANG Chengjian\*

(Imaging Department, Hebei China Petroleum Central Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the correlation between clinical manifestations and quantitative values of magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor imaging (DTI) in patients with cervical spondylotic myelopathy (CSM). **Methods** 65 patients with CSM in Hebei China Petroleum Central Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research subjects. According to Japanese Orthopedic Association (JOA) score, the patients were divided into the mild group, the moderate group and the severe group. MRI and DTI were performed on all patients. MRI manifestations of spinal cord at the narrowest level of the lesion segment, as well as DTI parameters [apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA)] and eigenvalues ( $\lambda_1$  value,  $\lambda_2$  value,  $\lambda_3$  value) were analyzed among the groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between ADC, FA value and eigenvalues and JOA score. **Results** The proportion of high signal on MRI T2WI in the severe group was higher than that in the moderate group and the mild group ( $\chi^2=35.033, P<0.05$ ), but there was no statistical difference in the distribution of MRI signal manifestation between the moderate group and the mild group ( $\chi^2=0.931, P>0.05$ ). Comparison of ADC values of diseased segments in three groups: severe group > moderate group > mild group ( $F=40.042, P<0.05$ ). Comparison of FA values: severe group < moderate group < mild group, the differences between groups were statis-

基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2022013021)

作者单位:河北中石油中心医院影像科,河北,廊坊065000

\*通信作者:王成健, E-mail: 499100530@qq.com

tically significant ( $F=33.145$ ,  $P<0.05$ ). There was no statistical significance in  $\lambda 1$  value of lesion segment among the three groups ( $F=0.344$ ,  $P>0.05$ ), and the  $\lambda 2$  value and  $\lambda 3$  value were shown as severe group > moderate group > mild group, and the differences between groups were statistically significant ( $F=25.296/62.994$ ,  $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the ADC value was negatively correlated with the JOA score ( $P<0.05$ ), and the FA value was positively correlated with the JOA score ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Routine MRI scans and DTI quantitative values can reflect the degree of spinal cord segment damage in patients with CSM, and the ADC value and FA value are linearly related to the severity of the patient's clinical symptoms.

**[KEY WORDS]** Cervical spondylotic myelopathy; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Apparent diffusion coefficient

脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是颈椎病中较为严重的一种类型,为颈椎间盘或椎间关节退变对脊髓部分节段造成压迫,进而导致脊髓功能损伤的一种疾病<sup>[1]</sup>。CSM患者临床表现为肢体感觉、运动功能异常,严重者甚至截瘫,该疾病病情呈进行性加重特点,随着病情发展,后期可发展为不可逆损伤,因此早期诊断、准确评估损伤程度对于指导临床治疗、改善预后具有重要意义<sup>[2]</sup>。目前CSM的诊断主要依赖临床评估及影像学检查,其中磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)是其诊疗中应用广泛的影像学手段<sup>[3]</sup>。MRI常规序列扫描可根据形态及信号特征做出定性评估和诊断,但也存在局限,无法识别病灶的微观结构改变和功能状态,可能会低估或高估脊髓损伤程度<sup>[4]</sup>。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种功能MRI技术,可提供丰富、细微的微观信息,通过多参数值定量评估脊髓损伤情况,反映脊髓功能变化。本研究旨在探讨MRI常规序列及DTI量化值与CSM患者临床表现的关系,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月期间河北中石油中心医院65例CSM患者作为研究对象。纳入标准:①符合CSM诊断标准<sup>[5]</sup>;②有脊髓损伤的症状体征;③影像学检查可见颈椎退行性改变、颈脊髓压迫征象;④对本研究知情同意且自愿配合相关检查。排除标准:①有MRI检查禁忌症者;②合并外伤性脊髓损伤者;③合并中枢神经系统疾病者;④颈椎脱位、骨折者;⑤存在颈椎肿瘤、颈椎间盘突出、末梢神经炎、臂丛神经损伤者。⑥存在颈椎肿瘤、颈椎间盘突出、末梢神经炎、臂丛神经损伤者。65例患者中,男38例,女27例;年龄

22~64岁,平均(34.50±9.75)岁;病程1~87个月,平均(29.27±8.75)月。本研究经医院伦理委员会批准。(伦理批号 KYLL-2022-03)

### 1.2 日本骨科学会(Japanese orthopaedic association, JOA)评分<sup>[6]</sup>

评分内容包括上肢运动功能、下肢运动功能、感觉功能、膀胱功能四个维度,总分为17分。评分为17分表示无脊髓损伤,13~16分表示轻度脊髓损伤;9~12分表示中度脊髓损伤,<9分表示重度脊髓损伤。根据JOA评分结果将CSM患者分为轻度组( $n=28$ )、中度组( $n=24$ )、重度组( $n=13$ )。

### 1.3 检查方法

#### 1.3.1 仪器和设备

采用德国Siemens Magnetom Verio 3.0T超导核磁共振扫描仪,体部线圈作为发射线圈,颈部线圈作为接收线圈。

#### 1.3.2 扫描方法

先行MRI常规序列扫描,包括横轴位T2WI及矢状位T1WI、T2WI,扫描参数:横轴位T2WI:TR 3 000 ms,TE 90 ms,层厚3 mm,层间距0.3 mm,视野180 mm×180 mm,矩阵320×240,带宽284 kHz;矢状位T1WI:TR 550 ms,TE 9 ms,层厚3 mm,层间距0.3 mm,视野240 mm×240 mm,矩阵320×240;矢状位T2WI:TR 3 800 ms,TE 108 ms,层厚3 mm,层间距0.3 mm,视野240×240,矩阵384×288。再行DTI扫描,采用自动匀场及脂肪抑制技术,单次激发自选回波平面回波成像序列进行横轴位成像。b值分别取0、1 000  $s/m^2$ ,扩散敏感梯度分别选取10个方向,TR 5 000 ms,TE 95 ms,层厚3 mm,层间距0,视野240 mm×240 mm,矩阵128×128,采集时间3 min 57 s,扫描层数35层,共获得385幅图像。

#### 1.3.3 图像后处理

扫描获取的图像传送至Syngo acquisition工作站,采用neuro 3D软件进行图像后处理。选取常

规扫描矢状位 T2WI 异常高信号对应的脊髓节段作为感兴趣区 (regions of interest, ROI), 若 T2WI 信号正常, 则 ROI 取颈椎受压最严重处。测定表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC)、各向异性分数 (fractional anisotropy, FA), 以及与脊髓长径、前后径、左右径平行的本征值 ( $\lambda_1$  值、 $\lambda_2$  值、 $\lambda_3$  值)。

#### 1.4 观察指标

比较轻度组、中度组、重度组病变节段最狭窄层面脊髓 MRI 表现, 及 DTC 参数 (ADC、FA)、本征值 ( $\lambda_1$  值、 $\lambda_2$  值、 $\lambda_3$  值), 采用 Pearson 相关性分析 ADC 值、FA 值及本征值与 JOA 评分的相关性。

#### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行数据分析, 计量数据符合正态分布以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 两组间用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关系数分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组一般临床资料比较

三组性别、年龄、病程差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 三组 JOA 评分比较, 重度组  $<$  中度组  $<$  轻度组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

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

Table 1 Comparison of general clinical data among the three groups of patients [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	病程 (月)	JOA 评分 (分)
		男	女			
重度组	13	8(61.54)	5(38.46)	36.31±10.13	30.92±9.01	7.46±0.77 <sup>ab</sup>
中度组	24	14(58.33)	10(41.67)	35.08±9.82	29.83±8.95	10.92±1.08 <sup>a</sup>
轻度组	28	16(57.14)	12(42.86)	33.21±9.47	28.61±8.72	14.75±1.89
$\chi^2/F$ 值		0.071		0.513	0.324	120.474
<i>P</i> 值		0.965		0.601	0.724	<0.001

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

### 2.2 三组病变节段 MRI 表现比较

重度组患者 MRI T2WI 高信号占比高于中度组和轻度组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 中度组与轻度组 MRI 信号表现分布比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 三组病变节段 DTI 参数比较

三组病变节段 ADC 值比较, 重度组  $>$  中度组  $>$  轻度组, FA 值比较, 重度组  $<$  中度组  $<$  轻度组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 三组病变节段 MRI 表现比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of MRI manifestations of lesion segment among the three groups of patients [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	T1WI、T2WI 均无异常	T2WI 高信号, T1WI 无异常	T2WI 高信号, T1WI 低信号	T2WI 高信号
重度组	13	0	3(23.08)	10(76.92)	13(100.00) <sup>ab</sup>
中度组	24	16(66.67)	6(25.00)	2(8.33)	8(33.33)
轻度组	28	23(82.14)	3(10.71)	2(7.14)	6(17.86)
$\chi^2$ 值					35.033
<i>P</i> 值					<0.001

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

表 3 三组病变节段 DTI 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of DTI parameters of lesion segment among the three groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	FA
重度组	13	1.54±0.25 <sup>ab</sup>	0.32±0.10 <sup>ab</sup>
中度组	24	1.33±0.28 <sup>a</sup>	0.49±0.18 <sup>a</sup>
轻度组	28	0.94±0.12	0.71±0.14
<i>F</i> 值		40.042	33.145
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

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

### 2.4 三组病变节段本征值比较

三组病变节段  $\lambda_1$  值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),  $\lambda_2$  值与  $\lambda_3$  值比较, 均重度组  $>$  中度组  $>$  轻度组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 三组病变节段本征值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of lesion segment eigenvalues among the three groups of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	$\lambda_1$ ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	$\lambda_2$ ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	$\lambda_3$ ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)
重度组	13	1.97±0.40	1.13±0.32 <sup>ab</sup>	1.34±0.29 <sup>ab</sup>
中度组	24	1.92±0.26	0.78±0.24 <sup>a</sup>	1.13±0.25 <sup>a</sup>
轻度组	28	1.90±0.13	0.61±0.12	0.59±0.16
<i>F</i> 值		0.344	25.296	62.994
<i>P</i> 值		0.711	<0.001	<0.001

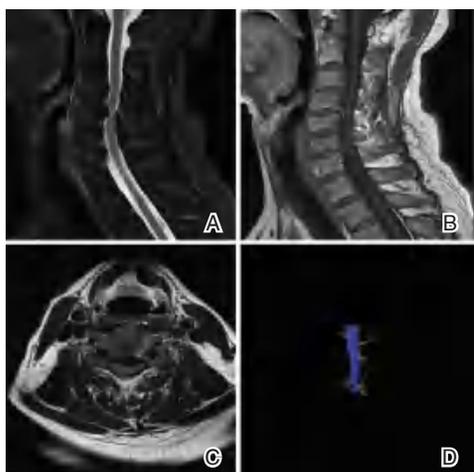
注: 与轻度组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与中度组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 ADC 值、FA 值及本征值与 JOA 评分的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, ADC 值与 JOA 评分呈负相关 ( $r = -0.621$ ,  $P < 0.05$ ), FA 值与 JOA 评分呈正相关 ( $r = 0.608$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.6 影像学图片

CSM 患者颈 5~6 椎间盘区域的影像学改变, 图 1A 为矢状位 FS-T2WI 提示颈 5~6 椎间盘突出, 脊髓受压, 图 1B 为矢状位 T1WI 提示颈 5~6 水平脊髓及双侧神经根受压, 图 1D 为 DTI 提示颈 5~6 水平脊髓受压。见图 1。



注:A为矢状位FS-T2WI;B为矢状位T1WI;C为横轴位T2WI;D为DTI图像。

图1 CSM患者的MRI影像学图片  
Figure 1 MRI images of CSM patients

### 3 讨论

CSM是颈椎病中较为严重的一种类型,为脊髓节段性受压所致,可引起肢体麻木、疼痛、活动功能障碍等,病情呈慢性进行性加重,若未及时予以有效干预,发展至晚期甚至可能引发瘫痪,严重影响生活质量,因此早期诊断、判断病情对于改善预后具有重要意义<sup>[7]</sup>。

临床常采用常规MRI扫描进行CMS诊断和评估,患者颈髓病变节段T2WI可见高信号改变,且T2WI高信号强度与患者预后的关系已在既往研究中得到证实<sup>[8]</sup>。MRI矢状位可反映脊髓受压情况,明确脊髓压迫原因,轴位可显示椎管内脊髓的压迫情况<sup>[9]</sup>。本研究显示,重度组患者MRI T2WI高信号占比高于中度组和轻度组,轻度组与中度组MRI信号表现分布差异无统计学意义,提示常规MRI检查并不能准确评估脊髓损伤程度,原因是其对脊髓结构的早期微观改变并不敏感,无法准确反映脊髓的微观功能改变。既往报道显示,常规MRI常低估脊髓损伤程度,且常出现与临床表现不符的情况<sup>[10]</sup>。

DTI是一种功能MRI技术,可从不同方向弥散敏感梯度量化组织内水分子的扩散情况,进而反映脊髓内部纤维联系及病理生理结构改变等微观信息<sup>[11]</sup>。在脊髓白质中,神经周围有髓鞘包裹,因此水分子在平行于纤维走行方向的扩散大于垂直于纤维走行方向,因此水分子的扩散表现出了很强各向异性<sup>[12]</sup>。ADC、FA为临床常用的两个

DTI量化参数,其中ADC值反映组织内部水分子的扩散强度,ADC值越大也即是水分子扩散程度越强,提示纤维髓鞘或细胞膜损伤越严重<sup>[13]</sup>。FA反映水分子的扩散的各项异性,该参数值反映纤维致密性、髓鞘完整性。本研究结果显示,轻度组、中度组、重度组患者病变节段ADC值及 $\lambda_2$ 值、 $\lambda_3$ 值依次升高,FA值依次降低,组间差异均有统计学意义,提示DTI量化指标ADC值、FA值及 $\lambda_2$ 值、 $\lambda_3$ 值在CSM不同临床表现严重程度患者中存在显著差异。三组之间的 $\lambda_1$ 值差异无统计学意义,表明不同严重程度的CSM患者在纵向水分子扩散率上没有明显差异。 $\lambda_2$ 与 $\lambda_3$ 值在三组间表现出有统计学意义的差异,提示随着病情严重程度增加,水分子的径向和横向扩散率也相应增加。进一步的Pearson相关性分析显示,ADC值与JOA评分呈负相关,FA值与JOA评分呈正相关,证实了DTI定量参数与CSM患者临床症状严重程度相关性。根据既往报道,ADC及FA值可反映脊髓受损程度及损伤修复过程中的再髓鞘化情况,随着患者病情加重,脊髓受压部位发生脱髓鞘、神经纤维撕裂、脊髓组织囊变,故FA值降低;随着脊髓受压持续、慢性加重,脊髓持续低灌注,导致细胞膜通透性持续增加,纤维数目减少,髓内形成越来越多小噬细胞溶酶,细胞坏死、溶解,水分子外流导致水肿,故ADC值升高<sup>[14]</sup>。由此可见,DTI量化参数ADC值、FA值可敏感反映CSM患者脊髓损伤程度。

综上所述,MRI常规扫描及DTI量化值可反映CSM患者脊髓病变节段损伤程度,其中DTI量化值ADC、FA值与患者的临床表现严重程度呈线性相关,对CSM的早期诊断及病情评估具有重要的指导意义。

### 参考文献

- [1] 王瑞博,唐晓东,吕柏康,等.一期前后路联合手术治疗脊髓性颈椎病患者临床疗效及椎间盘组织IL-10,IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 表达[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(11):1997-2000.
- [2] 郭瑞敏,汪杜,杨卫.磁共振DTI量化值对脊髓型颈椎病患者术后神经功能预后的相关性[J].磁共振成像,2020,11(12):1152-1155.
- [3] 张梦泽,欧阳汉强,姜亮,等.脊髓型颈椎病患者术前脊髓MRI形态特征与手术预后的相关性研究[J].中国脊柱脊髓杂志,2021,31(10):919-925.
- [4] 邵晨兰,廖振洪,覃波.扩散张量成像在评估脊髓型颈椎病患者术后功能预后中的研究[J].实用放射学杂志,2020,36(6):876-879.

(下转第117页)

# 乙型肝炎病毒基因 B 型及基因 C 型两种国家标准品研制

李克坚 郝晓甜 周诚\*

**[摘要]** **目的** 研制乙型肝炎病毒(HBV)基因 B 型及基因 C 型两种国家标准品。**方法** 收集我国不同地区的 HBV 感染者血浆样品,经 HBV 五项、DNA 病毒检测,从中筛选出 11 份基因分型标准品候选品样品。经 HBV 序列测定,进化树分析,初步确定 2 份样品分别为 HBV B 型及 C 型标准品候选品。分别将 2 份候选品离心、分装后,进行 HBV 基因分型验证测定,并进行定量的协作标定测定。**结果** 确认筛选出 HBV 基因 B 型及基因 C 型标准品,其 HBV DNA 浓度分别为  $4.67 \times 10^7$  IU/mL (CV 为 3.6%) 及  $3.66 \times 10^8$  IU/mL (CV 为 2.9%)。装量检查,大于 0.5 mL/支,符合规定。均匀性检查,两者 *P* 值分别为 0.428 (*F* 值为 1.140) 及 0.420 (*F* 值为 1.173),分装的标准品支与支之间浓度均匀无差异。将两种标准品在不同方式保存(反复冻融、4℃保存、室温及 37℃放置)后,测定结果与-80℃保存样品测定结果相比较,绝对偏差均在±0.2 的范围内,方差分析 *P* 值均大于 0.1;另外,-20℃保存 12 个月后与-80℃保存样品两者测定数据分析,B 型 *P* 值为 0.237 (*F* 值为 1.934)、C 型 *P* 值为 0.173 (*F* 值为 2.737),*P* 值均大于 0.1,稳定性验证符合规定。**结论** 制备了 HBV 基因 B 型及基因 C 型两种国家标准品,为我国 HBV 基因分型试剂的质量控制和标准化提供了依据。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒;基因型;国家标准品;定量测定

## Preparation of National Standard for HBV genotype B and C

LI Kejian, HAO Xiaotian, ZHOU Cheng\*

(National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing, China, 100050)

**[ABSTRACT]** **Objective** To develop two kinds of national standard hepatitis B virus B genotype and C genotype. **Methods** A total of 11 genotyping standard candidate samples were screened from plasma samples of HBV infected patients in different regions of China. Two samples were identified as HBV type B and C standard samples by HBV sequence determination and evolutionary tree analysis. The two candidates were centrifuged and packaged, respectively, for HBV genotyping validation and quantitative collaborative calibration. **Results** Confirm and screen HBV B genotype and C genotype standard samples. The virus content of B genotype and C genotype standard samples was  $4.67 \times 10^7$  IU/mL (CV 3.6%) and  $3.66 \times 10^8$  IU/mL (CV 2.9%). The loading volume is more than 0.5 mL/piece, which is in line with the regulations. The *P* values of the two were 0.428 (*F*=1.140) and 0.420 (*F*=1.173), respectively. There was no difference in the concentration between branches. After the two standards were stored in different ways (repeated freeze-thawing, 4℃ storage, room temperature and 37℃ storage), the results were compared with those of the samples stored at -80℃. The absolute deviations were within the range of ±0.2, and the *P* values of ANOVA were all greater than 0.1. In addition, after 12 months stored at -20℃ and stored at -80℃, the *P*-value of type B was 0.237 (*F* value was 1.934), and the *P*-value of type C was 0.173 (*F* value was 2.737), both *P* values were greater than 0.1. The

基金项目:国家科技重大专项项目(2018ZX10732401)

作者单位:中国食品药品检定研究院传染病诊断一室,北京 100050

\*通信作者:周诚, E-mail:zhouch@nifdc.org.cn

stability verification was in line with the requirements. **Conclusion** Two kinds of national standard HBV genotype B and C genotypes were prepared, which provided the basis for the quality control and standardization of HBV genotyping reagent in China.

**[KEY WORDS]** HBV; genotype; National Standard, quantitative determination

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性分布,全世界约有2.57亿人长期携带HBV<sup>[1-2]</sup>。我国为肝病大国,中国疾病预防控制中心2019年统计数据<sup>[3]</sup>显示,在乙类传染病中病毒性肝炎的报告发病率位列首位,报告死亡率位列第三,其中HBV报告发病率为71.77/10万。HBV属嗜肝DNA病毒科,为目前发现最小的DNA病毒,基因组全长约3.2 kb,为独特的带有部分单链区的环状双链模式,共分为A~J 10个基因型<sup>[4-5]</sup>,我国主要流行B、基因C型<sup>[6-7]</sup>。本文建立的HBV DNA基因分型B型及C型标准品,用于试剂盒检测中,乙型肝炎病毒基因分型检测试剂的质量评价和控制。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 样品

本科室库存的原从上海、甘肃、河南、湖南、湖北等地域的血液中心、浆站、生物制品公司等收集的多份血浆。

### 1.2 现行国际标准品

NIBSC2016年发布的第四代世界卫生组织(World Health Organization, WHO) WHO HBV DNA国际标准品(4th WHO International Standard for HBV DNA for NAT), NIBSC code: 10/266,加0.5 mL无菌水溶解后定量值为955 000 IU/mL,对数值为5.98 IU/mL, HBV基因型为A型。

### 1.3 主要试剂

乙型肝炎病毒核酸检测试剂盒(PCR-荧光法)购自罗氏诊断产品(上海)有限公司的Roche Diagnostics GmbH产品;乙型肝炎病毒测定试剂盒(化学发光微粒子免疫检测法)购自北京东南悦达公司的雅培贸易(上海)有限公司产品;HBV/HCV/HIV核酸血筛检测试剂购自罗氏诊断产品(上海)有限公司的cobas®TaqScreen MPX Test(cobas s 201系统)产品及上药康德乐(上海)医药有限公司代理销售的Grifols Diagnostic Solutions Inc.产品,ProcleixUltrio Elite Assay。

### 1.4 HBV基因分型标准品候选品的筛选

将所有收集到的血浆样品进行HBV五项检测、HBV DNA定量检测及HBV HCV HIV核酸血筛检测,选择HBV DNA检测结果为阳性且阳性值较高的样品作为初筛的HBV DNA基因分型标准品候选品。

### 1.5 HBV基因分型标准品候选品的测序

委托北京奥维森基因科技有限公司进行HBV DNA全长序列测定。并将获得的全基因序列与GenBank数据库中的HBV DNA序列,利用DNASar软件包的MegAlign、Phylogenetic tree进行基因序列比对、进化树分析比较。

### 1.6 HBV基因分型标准品候选品的分装

将该候选品,离心15 min(离心半径20 cm,转速6 000 r/min),去除纤维,取上清。在P2实验室生物安全柜中,按0.5 mL/支的分装量,用连续加样枪进行分装,保存于-80℃冰箱,备用。

### 1.7 协作标定

#### 1.7.1 HBV基因分型标定

邀请湖南圣湘生物科技有限公司、艾康生物技术(杭州)有限公司、珠海赛乐奇生物技术有限公司、宝瑞源生物技术(北京)有限公司、广州邦德盛生物科技有限公司、北京博奥晶典生物技术有限公司等六家企业,进行HBV基因分型测定,验证标定分装后结果是否正确。

#### 1.7.2 HBV DNA定量标定

邀请湖南圣湘生物科技有限公司、艾康生物技术(杭州)有限公司、珠海赛乐奇生物技术有限公司、宝瑞源生物技术(北京)有限公司、广州邦德盛生物科技有限公司、罗氏诊断产品(上海)有限公司等六家企业,进行HBV DNA定量测定的协作标定。用目前使用的第四代HBV DNA国际标准品(WHO批号:10/266)为标准,由协作标定企业自备HBV DNA阴性血清/血浆作为稀释液,六家企业分别进行三次独立实验,每次实验分别将WHO标准品及2种候选品进行10倍倍比稀释,稀释5~6个浓度梯度,结果用Statistic软件,采用双平行线法进行计算。

### 1.8 装量检查

按《中国药典》三部<sup>[8]</sup>,最低装量检查法中的容量法进行。

### 1.9 均匀性考察

在上述两种待标品分装过程中,分别随机抽取分装前、中、后的分装样品各2支,分别进行3次HBV DNA定量测定,并将测定结果用SPSS 22软件进行方差分析比较。

### 1.10 稳定性验证

采用反复冻融(2次、3次、4次、5次)、4℃放置(3天、4天、5天、6天、7天)、室温放置(8h、16h、24h)及37℃放置(2h、4h、8h)保存,四种方式进行;每种保存方式取3支样品,分别进行3次HBV DNA定量测定,结果分别取平均值与-80℃保存样品测定结果进行用SPSS 22软件进行绝对偏差分析及方差分析比较。同时,进行了-20℃保存12个月以后的样品测定,同样,用SPSS 22软件进行绝对偏差分析及方差分析比较。

## 2 结果

### 2.1 HBV基因分型标准品候选品的初筛

选择HBV DNA检测结果为阳性且阳性值较高的11份样品,作为初筛的HBV DNA基因分型标准品候选品样品。

### 2.2 HBV基因分型标准品候选品测序分析

筛选出编号为LKJ19011的样品为HBV DNA基因B型国家标准品候选品,编号为HL2013248的样品为HBV DNA基因C型国家标准品候选品。测序结果的进化树分析见图1、2。



图1 HBV基因B型国家标准品候选品进化树分析

Figure 1 Phylogenetic tree analysis of HBV B genotype national standard candidate

### 2.3 HBV基因分型标准品候选品的协作标定

#### 2.3.1 基因分型结果

六家企业标定结果均显示,HBV基因B型候选品为B型;C型候选品为C型,均与序列分析结果一致。



图2 HBV基因C型国家标准品候选品进化树分析

Figure 2 Phylogenetic tree analysis of HBV C genotype national standard candidate

### 2.3.2 HBV DNA定量协作标定结果

根据六家企业协作标定结果,确定第一代HBV基因B型国家标准品特性量值为 $4.67 \times 10^7$  IU/mL(对数值为7.59 lg IU/mL),CV值为3.6%,95%置信区间为 $1.37 \times 10^7 \sim 7.96 \times 10^7$  IU/mL(对数95%置信区间为7.30~7.88 lg IU/mL);第一代HBV基因C型国家标准品特性量值为 $3.66 \times 10^8$  IU/mL(对数值为8.56 IU/mL),CV值为2.9%。95%置信区间为 $2.02 \times 10^8 \sim 6.63 \times 10^8$  IU/mL(对数值95%置信区间为8.31~8.82 IU/mL)。

### 2.4 装量测定

两种标准品分装装量均大于0.5 mL/支,符合装量要求。

### 2.5 均匀性考察

方差分析显示,基因B型标准品候选品P值为0.428(F值为1.140);C型标准品候选品P值为0.420(F值为1.173),两者P值均大于0.05。说明分装均匀性好,分装的标准品支与支之间无差异。

### 2.6 稳定性验证

B型及C型两种候选品不同方式保存后测定结果与-80℃保存样品测定结果相比较,绝对偏差在 $\pm 0.2$ 的范围内,方差分析P值均大于0.1。另外,-20℃保存12个月与-80℃保存样品两者测定数据分析,B型P值为0.237(F值为1.934)、C型P值为0.173(F值为2.737),P值均大于0.1。本次研制的HBV DNA基因B型及基因C型国家标准品稳定性符合规定。

## 3 讨论

乙型肝炎病毒感染是我国重要的健康问题之一。诊断和预防HBV感染的研究已经取得长足的进步,但治疗一直是难题,药物治疗仅能抑制病毒的复制而不能消灭病毒<sup>[9]</sup>。由于HBV复制过程中HBV DNA聚合酶缺乏校正功能,导致HBV容易发生突变,基因序列具有高度变异性。根据基

因序列差异的多少,全基因序列差异在8%以上作为基因型的划分依据,HBV划分为A-J共10种基因型。各基因型具有一定的地域分布特点,A型至J型在巴西均有发现。一般A型及D型主要流行于欧洲地区,其中广泛分布的基因型是D型,其为地中海地区及中东的优势基因型。E型主要于非洲西部<sup>[10]</sup>,F型主要流行于美国土著居民及波利尼西亚<sup>[11-12]</sup>。G型先出现在美国及法国,其流行地区有限,传播需要特殊途径<sup>[13]</sup>。亚洲的主要流行基因型为B型和C型,我国已发现的基因型有A、B、C、D和I型。流行最为广泛的是C型,占比达50.2%,我国北部(长江以北)以基因C型为主,南部以基因B型为主,D基因型主要分布在新疆、西藏,I基因型分布在我国广西。青海、西藏等以C/D重组株流行较高。

根据2022年6月21日在国家药品监督管理局网站上查询的数据显示,HBV基因分型相关分子诊断试剂产品目前有15家国产企业,无进口试剂产品。且我国现有的HBV基因分型产品多为B、C、D分型产品。分子检测方法主要包括PCR荧光法,PCR-反向点杂交法,基因芯片法等三种方法。其中,占主导地位的方法为PCR荧光法及PCR-反向点杂交法。该HBV基因分型标准品的研制涵盖了现有的主要方法。国家于2015年7月15日已发布了《乙型肝炎病毒基因分型检测试剂技术审查指导原则》(2015年第32号)<sup>[14]</sup>,但至今为止各企业的产品技术要求仍使用各企业的企业参考品,只能定性检测,不能定量检测分析,没有基因分型国家标准品,也无统一的质量标准,急需研制国家HBV基因分型定量标准品。用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第四代HBV DNA国际标准品(4th WHO International Standard for HBV DNA for NAT, NIBSC code: 10/266, 基因型为A型),作为定量标定标准,目前也仅有此WHO标准品为可用于HBV DNA定量分析。

大量的研究表明,HBV基因型与病毒复制与清除,病毒变异,临床表现,治疗应答和预后均有一定的关系,能造成急慢性肝炎或者肝癌、肝硬化等多种肝脏疾病,不同基因型具有不同的致病性<sup>[15-16]</sup>。基因分型的研究为乙肝病毒变异的研究,发病机制的探讨,病情评估,治疗药物的选择和预后判定以及分子流行病学研究提供了有力工具<sup>[17]</sup>。为进一步的精准医疗提供了基础。本HBV

基因分型标准品的研制,为HBV核酸相关诊断产品提供质量保证,有利于HBV核酸产品的标准化、规范化研究。值得注意的是,本标准品要求在-20℃及以下保存,长期建议在-70℃下保存。另外,在使用及运输过程中可能会出现反复冻融或存放环境变化等情况,应尽量避免2次以上反复冻融。本两种HBV基因分型标准品的参考标准为:本品系用无菌方法采集人乙型肝炎病毒(HBV)阳性血浆制备而成,用于HBV DNA基因分型(B型/C型)定量检测试剂中,线性及准确性的质量控制和评价。试验人员可根据所用试剂的检测范围,倍比稀释后使用。要求检测不得少于6个连续浓度梯度,各实测浓度对数值与理论浓度对数值的绝对偏差应在±0.5的范围内;同时,理论浓度对数值与实测浓度对数值的线性相关系数 $r \geq 0.980$ 。B型特性量值为: $4.67 \times 10^7$  IU/mL(对数值为7.59 lg IU/mL)。C型特性量值为 $3.66 \times 10^8$  IU/mL,对数值为8.56 IU/mL。

## 参考文献

- [1] Vallet - Pichard A, Pol S. Review article: immunisation against hepatitis B virus infection and the prevention of hepatocellular carcinoma [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 53(11): 1166-1182.
- [2] Tu T, Zhang H, Urban S. Hepatitis B Virus DNA Integration: In Vitro Models for Investigating Viral Pathogenesis and Persistence [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 180.
- [3] 2019年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. 疾病预防控制中心. (2020-04-20). <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtml>.
- [4] Pujol F, Jaspe RC, Loureiro CL, et al. Hepatitis B virus American genotypes: Pathogenic variants? [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6): 825-835.
- [5] Wolf JM, Simon D, Lunge VR. Hepatitis B virus genotypes in Brazil: Introduction and dissemination, *Infection* [J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 93: 104936.
- [6] Kim HS, Chen X, Xu M, et al. Frequency of hepatitis B surface antigen variants (HBsAg) in hepatitis B virus genotype B and C infected east- and southeast Asian patients: detection by the elecsys HBsAg II assay [J]. *J Clin Virol*, 2018, 103: 48-56.
- [7] 黄维金, 辜文洁, 王佑春. 青海地区乙型肝炎感染者C/D基因型重组分布 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(26): 3779-3789.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部) [S]. 北京: 中国医药科技出版, 2020.
- [9] Wose Kinge CN, Bhoola NH, Kramvis A. In Vitro Systems for Studying Dierent Genotypes/Sub-Genotypes of Hepatitis B Virus: Strengths and Limitations [J]. *Viruses*, 2020, 12(3): 353.

- [10] Ingasia LAO, Wose Kinge C, Kramvis A. Genotype E: The neglected genotype of hepatitis B virus [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(12): 1875-1891.
- [11] Melo ATO, Hale I. Expanded functionality, increased accuracy, and enhanced speed in the de novo genotyping-by-sequencing pipeline GBS - SNP - CROP [J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(10): 1783-1785.
- [12] 彭素丽, 丘其春. 化学发光法和酶联免疫法检测乙型肝炎病毒血清学的临床效果[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(21): 78-79.
- [13] Araujo NM, Osiowy C. Hepatitis B Virus Genotype G: The Odd Cousin of the Family [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 872766.
- [14] 国家药品监督管理局. 《乙型肝炎病毒基因分型检测试剂技术审查指导原则》(2015年第32号)[S]. 2015.
- [15] Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of Hepatitis B Virus Genetic Variation, Integration, and Lymphotropism in Antiviral Treatment and Oncogenesis [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10): 1470
- [16] Kaur SP, Talat A, Karimi-Sari H, Grees A, et al. Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Infected Patients and the Role of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1126.
- [17] 杜凌遥, 马元吉, 吕朵朵, 等. 乙型肝炎病毒基因型及其临床意义的研究进展[J]. *肝脏*, 2021, 26(9): 1044-1046.

(上接第 108 页)

- [2] Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th century [J]. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(1): 9-14.
- [3] Chen H, Zhou X, Zheng J, et al. Rules of co-occurring mutations characterize the antigenic evolution of human influenza A/H3N2, A/H1N1 and B viruses [J]. *BMC Med Genomics*, 2016, 9(Suppl 3): 229-239.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(6): 401-411.
- [5] 国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情联防联控机制医疗救治组. 医疗机构新型冠状病毒核酸检测工作手册(试行第二版)[J]. *中国病毒病杂志*, 2021, 11(3): 163-167.
- [6] 中国国家流感中心. 中国流感流行情况概要(截至2023年3月5日)[EB/OL]. [https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgzbt/202303/t20230308\\_264131.htm](https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgzbt/202303/t20230308_264131.htm).
- [7] 姜蕾, 张丽媛, 刘大宁. 两种灭活方法对2019新型冠状病毒咽拭子标本病毒核酸检测结果的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(4): 410-413.
- [8] Zachariah R, Harries AD. The WHO clinical case definition for suspected cases of Ebola virus disease arriving at Ebola holding units: reason to worry? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(9): 989-990.
- [9] World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance [R]. WHO, 2020.
- [10] 陈培松, 何宇婷, 黄裕立, 等. 不同方式灭活口咽拭子标本对2019新型冠状病毒实时荧光定量PCR检测结果的影响[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(4): 367-367.
- [11] Thompson JL, Downie Ruiz Velasco A, Cardall A, et al. Comparative effects of viral-transport-medium heat inactivation upon downstream SARS-CoV-2 detection in patient samples [J]. *J Med Microbiol*, 2021, 70(3): 001301.
- [12] 王博文, 李国凯, 杨莉, 等. 不同样本保存条件对鼻咽拭子呼吸道病原体核酸检测的影响[J]. *临床检验杂志*, 2021, 36(8): 805-808.

(上接第 112 页)

- [5] 蒋协远, 王大伟. 骨科临床疗效评价标准[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 104-105.
- [6] 孙兵, 车晓明(整理). 日本骨科协会评估治疗(JOA评分)[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 6(1): 623-623.
- [7] 张春旺, 吴俊涛, 卢绪章. 伴有MRI-T2WI髓内高信号对多节段脊髓型颈椎病行后路减压手术疗效的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2020, 41(1): 48-54.
- [8] Nam TH, Lee JW, Jin SY, et al. Increased signal intensity on postoperative T2-weighted axial images in cervical spondylotic myelopathy: Patterns of changes and associated impact on outcomes [J]. *J Clin Neuro Sci*, 2021, 90(38): 244-250.
- [9] 谷梅兰. 磁共振扩散张量成像对脊髓型颈椎病的诊断价值[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(1): 24-26.
- [10] 刘德丰, 崔玉杰, 李广章, 等. 脊髓型颈椎病颈椎术后出现髓内MRIT2WI高信号的分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021, 36(7): 723-725.
- [11] 赵国舒, 占雅如, 曹源. 多模态磁共振成像技术在脊髓型颈椎病中的应用研究进展[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(10): 1695-1689.
- [12] 黄飞, 周晓文, 黄春福, 等. 术前MRIT2加权像髓内高信号对颈椎前路椎间盘切除融合手术治疗多节段脊髓型颈椎病效果的影响[J]. *脊柱外科杂志*, 2021, 19(3): 166-172.
- [13] 李明, 高显达, 丁文元, 等. MRI扩散张量成像在脊髓型颈椎病中的诊断价值[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(2): 185-190.
- [14] 李广章, 蒋召芹, 刘志新, 等. 髓内MRIT2WI信号强度对多节段脊髓型颈椎病手术方案的指导意义[J]. *空军医学杂志*, 2020, 36(2): 133-136.

# 子痫前期患者血清 ACA、D-二聚体、IP-10、PLGF 水平变化及与妊娠结局的关系

张萍萍\* 苗晶 李玲 王志华

**【摘要】** 目的 研究子痫前期患者血清抗心磷脂抗体(ACA)、D-二聚体、趋化因子(IP-10)及胎盘生长因子(PIGF)水平变化及预测不良妊娠结局的价值。方法 选取2020年2月至2021年6月张家口市第一医院收治的子痫前期患者62例,分为轻度组(30例)和重度组(32例)。另外选取同期于本院分娩的正常产妇58名作为对照组。检测各组血清抗心磷脂抗体-免疫球蛋白G(ACA-IgG)、抗心磷脂抗体-免疫球蛋白M(ACA-IgM)、D-二聚体、IP-10及PIGF水平。随访至妊娠结束,并比较三组妊娠结局。分析血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平与妊娠结局的关系。通过受试者工作特征曲线(ROC)分析血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平预测妊娠结局的效能。结果 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10组间比较:重度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义( $F=102.643, 155.868, 170.863, 286.744$ , 均 $P<0.05$ )。PLGF组间比较:重度组<轻度组<对照组,差异有统计学意义( $F=59.953, P<0.05$ )。三组不良妊娠事件发生率:重度组>轻度组>对照组,差异具有统计学意义( $\chi^2=20.284, P<0.05$ )。不良妊娠结局患者血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10水平高于良好妊娠结局患者,PIGF低于良好妊娠结局患者( $t=6.371, 5.573, 5.307, 7.257, 5.734$ , 均 $P<0.05$ )。血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10水平与不良妊娠结局呈正相关,而PLGF水平与不良妊娠结局呈负相关( $r=0.292, 0.359, 0.297, 0.282, -0.318$ , 均 $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,sFit-1、PIGF预测子痫前期患者妊娠结局均具有较高的效能,其中PIGF效能最高,约登指数最高时对应临界值为72.04 pg/mL,曲线下面积为0.856,敏感度为87.20%、特异度为80.18%。结论 子痫前期患者血清ACA、D-二聚体、IP-10异常增高,PLGF异常降低,且与不良妊娠结局密切相关。

**【关键词】** 子痫前期; 抗心磷脂抗体; D-二聚体、趋化因子、胎盘生长因子

## Changes in serum ACA, D-dimer, IP-10 and PLGF levels and their relationship with pregnancy outcomes in patients with preeclampsia

ZHANG Pingping\*, MIAO Jing, LI Ling, WANG Zhihua

(Department of Obstetrics, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To study the variations in of serum levels of anticardiolipin antibody (ACA), D-dimer, interferon-inducible protein-10 (IP-10) and placental growth factor (PIGF) as well as their predictive value for adverse pregnancy outcomes in patients with preeclampsia. **Methods** 62 patients with preeclampsia admitted to Zhangjiakou First Hospital from February 2020 to June 2021 were selected as the subjects. They were divided into two groups: mild (30 cases) and severe (32 cases). In addition, 58 normal parturients who gave birth in the hospital during the same period were included as the control group. The serum levels of anticardiolipin antibody-immunoglobulin G (ACA-IgG), anticardiolipin antibody-immunoglobulin M (ACA-IgM), D-dimer, IP-10 and PIGF were measured in each group. Follow-up was conducted until the end of pregnancy, and the pregnancy outcomes were compared among the three groups. The relationship between serum levels of ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer, IP-10, PLGF, and pregnancy outcomes was analyzed. The efficiency of these serum levels in predicting pregnancy outcomes was analyzed using the receiver operating

基金项目:张家口市重点研发计划项目(2121106D)

作者单位:张家口市第一医院产科,河北,张家口 075000

\*通信作者:张萍萍, E-mail: pingping9233@163.com

characteristic curve (ROC). **Results** The levels of serum ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer and IP-10 were found to be higher in the severe group compared to the mild group and the control group ( $F=102.643, 155.868, 170.863, 286.744, P<0.05$ ). Conversely, PLGF levels were lower in the severe group compared to the mild group and the control group ( $F=59.953, P<0.05$ ). The total incidence rate of adverse pregnancy outcomes was higher in the severe group compared to the mild group and the control group ( $\chi^2=20.284, P<0.05$ ). Serum levels of ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer and IP-10 in patients with adverse pregnancy outcomes were higher than those in patients with good pregnancy outcomes, while PLGF level was lower than that in patients with good pregnancy outcomes ( $t=6.371, 5.573, 5.307, 7.257, 5.734, P<0.05$ ). Serum levels of ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer and IP-10 were positively correlated with adverse pregnancy outcomes, and PLGF level was negatively correlated with adverse pregnancy outcomes ( $r=0.292, 0.359, 0.297, 0.282, -0.318, P<0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that sFlt-1 and PLGF were effective in predicting pregnancy outcomes in patients with preeclampsia with PLGF being the most efficient. The corresponding cutoff value, area under the curve, sensitivity and specificity were 72.04 pg/mL, 0.856, 87.20% and 80.18% when the Youden index was the highest. **Conclusion** Serum ACA, D-dimer and IP-10 levels are abnormally increased in patients with preeclampsia, while PLGF level is abnormally reduced. These indicators are closely associated with adverse pregnancy outcomes.

**[KEY WORDS]** Preeclampsia; Anticardiolipin antibody; D-dimer; Interferon-inducible protein-10; Placental growth factor

子痫前期是指孕妇妊娠20周后出现以高血压、蛋白尿或全身水肿为表现的一种妊娠高血压综合征。子痫前期若未及时治疗会发展为子痫,患者会出现血压升高、血容量减少和血浆凝血因子异常,严重时可能发生脑出血、肝、肾功能衰竭以及心脏、肺等多器官功能损伤<sup>[1]</sup>。此外,还会引起胎盘功能障碍、宫内窘迫,早产、新生儿低体重、新生儿窒息等问题<sup>[2]</sup>。由于子痫病因复杂,其具体发病原因尚不清楚,但通常认为与胎盘功能异常密切相关<sup>[3]</sup>。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)与血管内皮生长因子具有相似的性质,主要在胎盘细胞中表达,对于促进胎盘细胞的增殖和分化,以及调节胎盘生长和发育起到重要的作用<sup>[4]</sup>。据研究报告,抗心磷脂抗体(anti cardiolipin antibody, ACA)与子痫前期发病密切相关,ACA作为一个备受关注的热门抗体,其免疫学分型包括免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)和免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)<sup>[5]</sup>。此外,研究发现趋化因子(interferon-inducible protein-10, IP-10)、D二聚体水平在子痫前期疾病进展中扮演重要角色<sup>[6-7]</sup>。本研究通过检测子痫前期患者血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平及分析其与不良妊娠结局的关系,以期辅助临床诊疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年2月至2021年6月张家口市第一

医院收治的62例子痫前期患者。纳入标准:①符合第七版《妇产科学》子痫前期的诊断标准<sup>[8]</sup>;②孕13~15周期间曾进行过子痫前期检验,即检验血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平;③年龄22~40岁;④单胎、自然妊娠。排除标准:①原发性高血压;②合并其他自身免疫性疾病或内分泌疾病;③其他原因导致凝血功能异常者;④胎儿畸形/胎儿遗传代谢性疾病。根据第七版《妇产科学》对子痫前期的分类标准<sup>[8]</sup>,将患者被分为轻度组(30例)和重度组(32例)。纳入同一时期在该医院分娩的58名正常孕妇作为对照组。这些对照组孕妇在孕期13~15周曾接受子痫前期检验。本研究经院伦理委员会批准,所有患者知情并签署同意书。三组孕妇一般资料均具有可比性。见表1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料及临床指标收集

同一组医护人员在所有孕妇入院后,通过询问患者及家属收集患者的年龄,孕前身高体重、孕次、产次、采血孕周等一般资料。

#### 1.2.2 血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平检测

所有纳入对象均在孕13~15周期间采集并留存空腹静脉血5 mL,离心3 000 r/min、半径为13.5 cm,离心后的上层血清进行标记,并存放于-80℃的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验法测定血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水

表1 三组孕妇一般资料对比 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of general data among the three groups of pregnant women ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	孕前身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	孕次(次)	产次(次)	采血孕周(周)
对照组	58	29.25±5.15	22.28±2.33	2.54±0.86	1.72±0.61	14.45±0.44
轻度组	30	28.96±5.11	22.24±2.21	2.49±0.57	1.68±0.49	14.03±0.51
重度组	32	30.05±5.84	21.96±2.42	2.52±0.76	1.65±0.57	14.42±0.54
F值		0.363	0.207	0.042	0.162	0.044
P值		0.697	0.814	0.959	0.850	0.957

平。严格按照试剂盒的要求进行操作。试剂盒均购自重庆智选生生物科技有限公司。

### 1.2.3 妊娠随访

对所有纳入对象进行随访,直到妊娠结束。同时医护人员将记录出现的不良妊娠结局情况,包括早产、低体重儿、Apgar评分 $\leq 7$ 分、胎盘早期剥离、产后出血等。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行统计学分析;计数资料用n(%)描述,采用卡方检验;计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用t检验;相关性分析采用Spearman秩相关分析;子痫前期患者血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平预测妊娠结局采用受试者工作特征曲线(ROC)分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平

ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10组间比较:重度组>轻度组>对照组,差异有统计学意义

( $P < 0.05$ )。PLGF组间比较:重度组<轻度组<对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 三组妊娠结局比较

三组不良妊娠事件发生率:重度组>轻度组>对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 三组不良妊娠结局比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of adverse pregnancy outcomes among the three groups [n(%)]

组别	n	早产	低体重儿	Apgar评分 $\leq 7$ 分	胎盘早期剥离	产后出血	合计
对照组	58	1(1.72)	1(1.72)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.72)
轻度组	30	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	7(23.33)
重度组	32	8(25.00)	9(28.13)	4(12.50)	4(12.50)	3(9.38)	12(37.50)
$\chi^2$ 值		13.718	16.465	8.064	8.064	8.379	20.284
P值		0.001	<0.001	0.018	0.018	0.015	<0.001

### 2.3 不同妊娠结局孕妇血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平

不良妊娠患者血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10水平明显高于良好妊娠患者( $P < 0.05$ ),而PLGF水平明显低于良好妊娠患者( $P < 0.05$ )。见表4。

表2 各组血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of serum ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer, IP-10 and PLGF levels among the groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ACA-IgG(GPLU/mL)	ACA-IgM(MPLU/mL)	D-二聚体(mg/L)	IP-10(pg/L)	PLGF(pg/mL)
对照组	58	3.25±0.90	1.08±0.31	1.22±0.35	689.45±100.68	90.69±15.33
轻度组	30	6.08±1.68 <sup>a</sup>	2.23±0.62 <sup>a</sup>	3.01±0.92 <sup>a</sup>	1026.47±115.89 <sup>a</sup>	70.59±10.36 <sup>a</sup>
重度组	32	9.11±3.02 <sup>ab</sup>	4.10±1.32 <sup>ab</sup>	6.12±2.11 <sup>ab</sup>	1248.24±118.36 <sup>ab</sup>	62.58±7.26 <sup>ab</sup>
F值		102.643	155.868	170.863	286.744	59.953
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与轻度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表4 不同妊娠结局孕妇血清ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of serum ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer and IP-10 levels of pregnant women with different pregnancy outcomes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IgG(GPLU/mL)	IgM(MPLU/mL)	D-二聚体(mg/L)	IP-10(pg/L)	PLGF(pg/mL)
良好妊娠结局患者	104	5.14±1.67	2.04±0.60	2.79±0.91	894.34±109.38	80.62±12.04
不良妊娠结局患者	16	7.98±1.59	3.04±1.02	4.17±1.30	1107.16±108.01	62.23±11.25
t值		6.371	5.573	5.307	7.257	5.734
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF 水平与妊娠结局的相关性分析

血清 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10 水平与不良妊娠结局呈正相关 ( $r=0.292、0.359、0.297、0.282, P<0.05$ ), 而 PLGF 水平与不良妊娠结局呈负相关 ( $r=-0.318, P<0.05$ )。

2.5 血清 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF 水平对不良妊娠结局的诊断预测

ROC 曲线分析结果显示, ACA-IgG、ACA-IgM、

D-二聚体、IP-10、PLGF 预测子痫前期患者妊娠结局均具有较高的效能, 其中 PLGF 效能最高, 约登指数最高时对应临界值为 72.04 pg/mL, AUC 为 0.856, 敏感度为 87.20%、特异度为 80.18%。见表 5、图 1。

3 讨论

本研究结果表明 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10 水平升高以及 PLGF 降低与子痫的发生

表 5 血清 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10、PLGF 水平对不良妊娠结局的预测分析

Table 5 Predictive analysis of serum ACA-IgG, ACA-IgM, D-dimer, IP-10 and PLGF levels on adverse pregnancy outcomes

指标	截点值	AUC	95% CI	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
ACA-IgG	6.46GPLU/mL	0.829	0.75-0.89	0.65	85.21	79.79	<0.001
ACA-IgM	2.37MPLU/mL	0.771	0.68-0.84	0.62	89.65	72.35	<0.001
D-二聚体	3.34 mg/L	0.816	0.73-0.88	0.62	88.46	73.54	<0.001
IP-10	923.68 pg/L	0.769	0.67-0.83	0.61	89.88	71.12	<0.001
PLGF	72.04 pg/mL	0.856	0.78-0.89	0.68	87.20	80.18	<0.001

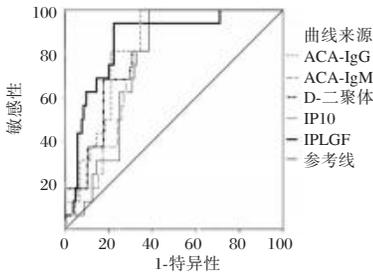


图 1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

和严重程度有关, 与既往研究报道结果相似<sup>[9]</sup>。重度子痫前期可引发免疫系统异常反应, 使得 B 淋巴细胞激活, 产生大量 IgG、IgM 和 IP-10, 并释放到血清中, 导致 ACA-IgG、ACA-IgM 及 IP-10 水平异常升高<sup>[10]</sup>。重度子痫前期患者血管内皮严重受损, 导致血小板粘附并释放血小板因子, 致使血小板激活并促进凝血系统活化, 而血小板激活和凝血系统异常会导致 D-二聚体水平升高。重度子痫前期患者血管内皮细胞功能受损, 可能导致 PLGF 分泌减少, 进而导致血清 PLGF 水平下降<sup>[11]</sup>。轻度子痫前期由于病情严重程度较轻, 通过体内宫内环境改变和减少血容量损失等适应性和代偿机制弥补, 减少免疫系统异常反应及血管内皮受损, 故上述指标改变小, 可通过筛查上述指标初步判断子痫前期的严重程度, 以早期诊断、干预。

此外, 本研究发现血清 ACA-IgG、ACA-IgM、D-二聚体、IP-10 水平与不良妊娠结局呈正相关,

而 PLGF 水平与不良妊娠结局呈负相关。另外, 本研究还发现, 上述指标预测子痫前期患者妊娠结局均具有较高效能, 其中 PLGF 效能最高。PLGF 在维持胎盘正常血供、功能方面扮演着重要角色, 可维持正常妊娠<sup>[12]</sup>。PLGF 起着分泌微血管内皮生长因子的作用, PLGF 缺乏可能会影响胎儿内心脏、脑部和肺的血管形成, 从而导致早产、低体重和妊娠高血压症等问题; 其还参与了免疫系统调节, 缺乏可能会影响母体血液中 T 细胞和巨噬细胞的数量和功能, 从而导致免疫紊乱和损伤胎儿风险增加。ACA 作为自身免疫抗体, 当血清 ACA-IgG、ACA-IgM 升高, 表明母儿免疫耐受遭到破坏, 产生 ACA 释放到血液中, 引起非器官特异性损伤, 胎盘功能损害, 增加早产, 新生儿低体重及胎盘早剥等不良妊娠结局风险<sup>[13]</sup>。D-二聚体是血液凝固产物, 它的水平上升可以反映血液凝固过程的活跃度。在孕期增高可能会导致凝血系统紊乱, 使胎盘形成血栓, 影响胎儿供氧和营养, 导致孕妇产生妊娠高血压或子痫前期等并发症, 导致胎儿早产、低出生体重和低 Apgar 评分等不良结局<sup>[14]</sup>。IP-10 是一种趋化因子, 具有趋化、激活或增殖白细胞的作用。在妊娠期, IP-10 水平过高, 会导致孕妇免疫系统过度激活和胎盘功能异常, 增加早产、新生儿低体重及胎盘早剥等不良妊娠结局的风险<sup>[15]</sup>。PLGF 是胎盘细胞分泌的一种促进胎儿生长与发育的因子, 可以作为胎盘功能 (下转第 126 页)

# 不同剂量右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者疼痛因子、炎症反应因子和认知功能的影响

胡微澜<sup>1</sup> 李明勇<sup>1\*</sup> 韩威利<sup>1</sup> 邵坤<sup>1</sup> 豆武涛<sup>1</sup> 海洋<sup>1</sup> 陈胜阳<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨不同剂量右美托咪定对腹腔镜子宫肌瘤剔除术(LM)患者疼痛因子、炎症反应因子和认知功能的影响。**方法** 选取2020年3月至2022年3月新乡市中心医院择期行LM的子宫肌瘤患者98例为研究对象,以随机数字表法分为低剂量组( $n=32$ )、高剂量组( $n=32$ )及对照组( $n=34$ )。对照组给予常规全身麻醉处理,低、高剂量组在对照组基础上分别使用0.1、0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 右美托咪定至手术结束,比较三组在术前及术后1 d、3 d疼痛因子[ $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、去甲肾上腺素(NE)、P-物质(SP)]、炎症反应因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白(CRP)]和认知功能[以简易精神状态量表(MMSE)评估],比较三组术后不良反应发生率。**结果** 术后1 d的 $\beta$ -EP、NE、SP、IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,差异均具有统计学意义( $F=9.132$ 、14.376、62.570、42.254、37.120、36.830,  $P<0.05$ );术后3 d的 $\beta$ -EP、NE、SP、IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,差异均具有统计学意义( $F=8.903$ 、10.280、73.878、19.720、29.216、46.666,  $P<0.05$ );术后1 d的MMSE量表评分比较为:高剂量组>低剂量组>对照组,差异具有统计学意义( $F=81.318$ 、17.564,  $P<0.05$ );术后3 d的MMSE量表评分比较为:高剂量组>低剂量组>对照组,差异具有统计学意义( $F=17.564$ ,  $P<0.05$ );不良反应发生率在三组间相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量右美托咪定更能减轻LM患者疼痛及抑制患者炎症反应,促进患者术后认知功能恢复,且安全性高。

**【关键词】** 右美托咪定;腹腔镜子宫肌瘤剔除术;疼痛因子;炎症反应;认知功能

## Effects of different doses of dexmedetomidine on pain factors, inflammatory factors and cognitive function in patients undergoing laparoscopic myomectomy

HU Weilan<sup>1</sup>, LI Mingyong<sup>1\*</sup>, HAN Weili<sup>1</sup>, SHAO Kun<sup>1</sup>, DOU Wutao<sup>1</sup>, HAI Yang<sup>1</sup>, CHEN Shengyang<sup>2</sup>

[1. Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Xinxiang Central Hospital (The Fourth Clinical College of Xinxiang Medical College), Xinxiang, Henan, China, 453000; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, China, 453000]

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the effects of different doses of dexmedetomidine on pain factors, inflammatory response and cognitive function in patients undergoing laparoscopic myomectomy (LM). **Methods** A total of 98 patients with uterine fibroids who underwent LM in Xinxiang Central Hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the research objects. They were divided into the low-dose group ( $n=32$ ), the high-dose group ( $n=32$ ) and the control group ( $n=34$ ) by random number table method. The control group was treated with routine general anesthesia, and the low and high dose groups were treated with 0.1 and 0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$  dexmedetomidine respectively based on the control group until the end of the operation. The pain factors [ $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), norepinephrine (NE), P-substance (SP)], inflammatory fac-

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目和软科学项目(LHGJ20210919)

作者单位:1.新乡市中心医院麻醉与围术期医学科(新乡医学院第四临床学院),河南,新乡 453000

2.新乡医学院第一附属医院麻醉科,河南,新乡 453000

\*通信作者:李明勇, E-mail: Lmy59521@163.com

tors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reactive protein (CRP)] and cognitive function [assessed by mini-mental state examination (MMSE)] were compared among the three groups before operation and 1 and 3 days after operation. The incidence of postoperative adverse reactions was compared among the three groups. **Results** The comparison of  $\beta$ -EP, NE, SP, IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels among the three groups 1 day after surgery was: high-dose group <low-dose group <control group, and the differences were statistically significant ( $F=9.132, 14.376, 62.570, 42.254, 37.120, 36.830, P<0.05$ ). The comparison of  $\beta$ -EP, NE, SP, IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels among the three groups on the 3rd day after surgery was as follows: high-dose group <low-dose group <control group, and the differences were all statistically significant ( $F=8.903, 10.280, 73.878, 19.720, 29.216, 46.666, P<0.05$ ). The comparison of MMSE scale scores on the first day after operation was: high-dose group >low-dose group >control group, and the difference was statistically significant ( $F=81.318, 17.564, P<0.05$ ). The comparison of MMSE scale scores on the 3rd day after operation was as follows: high-dose group >low-dose group >control group, and the difference was statistically significant ( $F=17.564, P<0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine at a dose of 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  can reduce pain and inhibit the inflammatory response in LM patients, promote the recovery of postoperative cognitive function.

[**KEY WORDS**] Dexmedetomidine; Laparoscopic myomectomy; Pain factor; Inflammatory reaction; Cognitive function

腹腔镜子宫肌瘤剔除术(laparoscopic myomectomy, LM)是临床广泛应用的一种手术治疗子宫肌瘤方式,具有创伤小、恢复快等优势,应用价值高<sup>[1]</sup>。但术中仍存在手术应激而引起术后疼痛、生命体征异常等问题,影响术后康复<sup>[2]</sup>。因此,在手术麻醉诱导前对于镇静及抗焦虑药物的使用至关重要。右美托咪定具有较好的镇静、抗刺激及镇痛等作用,已被广泛用于腹腔镜手术中<sup>[3]</sup>。为探讨LM中右美托咪定用药剂量,本研究了解不同剂量右美托咪定对行LM患者疼痛因子、炎性反应和认知功能的影响,报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2020年3月至2022年3月新乡市中心医院择期行LM的子宫肌瘤患者98例为研究对象,以随机数字表法分为低剂量组( $n=32$ )、高剂量组( $n=32$ )及对照组( $n=34$ )。纳入标准:①符合子宫肌瘤诊断标准<sup>[4]</sup>。②符合LM指征<sup>[5]</sup>,择期行手术治疗;③无既往腹部手术史;④美国麻醉医师协会(American society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[6]</sup> I~II级;⑤患者及家属对本研究知情同意。排除标准:①药物过敏;②合并其他恶性肿瘤;③合并精神疾病、认知功能障碍或神经系统疾病。低剂量组年龄平均( $54.39\pm 5.91$ )岁;肌瘤类型:浆膜下15例,阔韧带8例,其他9例。高剂量组低剂量组年龄平均( $55.18\pm$

5.42)岁;肌瘤类型:浆膜下13例,阔韧带11例,其他8例。对照组年龄平均( $55.63\pm 5.07$ )岁;肌瘤类型:浆膜下16例,阔韧带12例,其他6例。三组患者年龄、肌瘤类型数据相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究通过新乡市中心医院伦理委员会审批。

### 1.2 麻醉方法

麻醉诱导前,低、高剂量组患者分别缓慢静脉泵注入0.1、0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 盐酸右美托咪定注射液(辰欣药业股份有限公司,国药准字H20213780)10 min。然后分别按照0.1、0.5  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 盐酸右美托咪定注射液维持输注至手术结束停药。对照组使用相同方式慢静脉泵注等量氯化钠溶液。麻醉诱导三组均使用维库溴铵0.1 mg/kg、咪达唑仑(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字:H19990027)0.05 mg/kg、瑞芬太尼(国药集团工业有限公司廊坊分公司,国药准字H2012342)2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚(广东嘉博制药有限公司,国药准字H20084457)2 mg/kg静脉给药。麻醉维持三组均使用丙泊酚4 mg/( $\text{kg}\cdot\text{h}$ )、瑞芬太尼0.1  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,间隔45 min使用维库溴铵0.1 mg/kg。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 疼痛因子及炎性反应因子

于术前及术后1、3 d分别抽取患者空腹静脉血液4 mL,3 500 r/min(离心半径:8 cm)转速下离心10 min后,取上层血清,以酶联免疫吸附试验

法(试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司)检测 $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -EP)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、P-物质(substance P, SP)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,所有检测操作均按照试剂盒说明书严格进行。

### 1.3.2 认知功能

以简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评估,该量表得分范围0~30分,评分与认知功能正相关<sup>[7]</sup>。

### 1.3.3 不良反应

记录患者手术开始到术后3 d不良反应发生情况。

## 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 23.0进行。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间两两比较行LSD-*t*检验,多组间比较行方差分析;计数资料以[n(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组术前及术后1、3 d疼痛因子比较

术后1 d及3 d的 $\beta$ -EP、NE及SP水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 三组术前及术后1、3 d炎性反应因子比较

术后1 d及3 d的IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 三组术前及术后1、3 d的MMSE评分比较

术后1 d及3 d的MMSE评分在三组间的比较为:高剂量组>低剂量组>对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 三组不良反应发生率比较

不良反应发生率在三组间相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表1 三组术前及术后1、3 d的 $\beta$ -EP、NE及SP水平相比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the levels of  $\beta$ -EP, NE and SP in the three groups before operation and on the 1st and 3rd day after operation ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	对照组(n=34)	低剂量组(n=32)	高剂量组(n=32)	F值	P值
$\beta$ -EP(pg/mL)	术前	145.87±22.89	146.04±21.95	145.43±22.58	0.006	0.994
	术后1 d	208.73±29.43 <sup>a</sup>	194.37±25.73 <sup>ac</sup>	180.76±24.13 <sup>acd</sup>	9.132	0.0001
	术后3 d	183.43±25.74 <sup>ab</sup>	170.32±24.51 <sup>abc</sup>	157.90±23.46 <sup>abcd</sup>	8.903	<0.001
NE(pg/mL)	术前	251.78±24.71	247.16±25.83	249.19±25.12	0.279	0.758
	术后1 d	308.64±26.97 <sup>a</sup>	294.91±23.65 <sup>ac</sup>	276.34±22.54 <sup>acd</sup>	14.376	<0.001
	术后3 d	289.19±24.52 <sup>ab</sup>	276.46±22.17 <sup>abc</sup>	263.61±21.83 <sup>abcd</sup>	10.280	<0.001
SP( $\mu$ g/mL)	术前	1.87±0.53	2.01±0.59	1.94±0.61	0.486	0.617
	术后1 d	8.29±1.47 <sup>a</sup>	6.04±1.12 <sup>ac</sup>	4.91±1.12 <sup>acd</sup>	62.570	<0.001
	术后3 d	5.31±1.15 <sup>ab</sup>	3.68±0.85 <sup>abc</sup>	2.53±0.74 <sup>abcd</sup>	73.878	<0.001

注:与同组术前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与同组术后1 d相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,与对照组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,与低剂量组相比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表2 三组术前及术后1、3 d的IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平相比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in the three groups before operation and on the 1st and 3rd day after operation ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	时间	对照组(n=34)	低剂量组(n=32)	高剂量组(n=32)	F值	P值
IL-6(pg/mL)	术前	67.79±5.43	69.04±5.52	66.96±5.76	1.132	0.327
	术后1 d	103.57±8.52 <sup>a</sup>	95.63±8.14 <sup>ac</sup>	84.45±8.74 <sup>acd</sup>	42.254	<0.001
	术后3 d	85.26±9.98 <sup>ab</sup>	78.82±8.07 <sup>abc</sup>	71.53±8.39 <sup>abcd</sup>	19.720	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	术前	5.96±1.17	5.71±1.34	6.03±1.68	0.459	0.634
	术后1 d	19.73±3.89 <sup>a</sup>	15.47±3.48 <sup>ac</sup>	12.28±3.15 <sup>acd</sup>	37.120	<0.001
	术后3 d	12.23±2.85 <sup>ab</sup>	9.97±1.85 <sup>abc</sup>	8.04±1.78 <sup>abcd</sup>	29.216	<0.001
CRP(mg/L)	术前	3.94±0.81	4.06±0.73	3.89±0.86	0.381	0.685
	术后1 d	15.84±2.59 <sup>a</sup>	12.43±2.12 <sup>ac</sup>	10.97±2.37 <sup>acd</sup>	36.830	<0.001
	术后3 d	9.65±1.94 <sup>ab</sup>	7.92±1.36 <sup>abc</sup>	6.02±1.13 <sup>abcd</sup>	46.666	<0.001

注:与同组术前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与同组术后1 d相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,与对照组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,与低剂量组相比,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

表3 三组术前及术后1、3 d的MMSE评分相比( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of MMSE scores between the three groups of patients before surgery and 1 and 3 days after surgery ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	术前	术后1 d	术后3 d
对照组	34	28.37±0.75	22.47±1.12 <sup>a</sup>	25.46±1.97 <sup>ab</sup>
低剂量组	32	28.13±0.81	24.82±1.05 <sup>ac</sup>	26.23±1.72 <sup>abc</sup>
高剂量组	32	28.56±0.98	26.79±1.84 <sup>acd</sup>	27.71±0.62 <sup>abcd</sup>
F值		2.059	81.318	17.564
P值		0.134	<0.001	<0.001

注:与同组术前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与同组术后1 d相比,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,与对照组相比,<sup>c</sup> $P<0.05$ ,与低剂量组相比,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

表4 三组不良反应发生率比较[n(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups [n(%)]

组别	n	恶心呕吐	呼吸抑制	躁动反应	总发生率
对照组	34	2(5.88)	0	1(2.94)	3(8.82)
低剂量组	32	3(9.38)	1(3.13)	2(6.25)	5(15.63)
高剂量组	32	3(9.38)	2(6.25)	2(6.25)	6(18.75)
$\chi^2$ 值					1.396
P值					0.468

### 3 讨论

LM术中高压气腹会引起患者应激反应,导致机体稳态失调,影响整体手术治疗效果<sup>[8]</sup>;同时,手术的侵入性操作会使患者在术后出现炎症反应,不利于术后康复。右美托咪定是一种强效 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动剂,镇静、镇痛作用显著,可以保护认知及记忆等神经功能,缓解神经细胞炎性反应,已被广泛应用于围术期麻醉过程中<sup>[9]</sup>。

LM术中的创口刺激会使患者疼痛因子水平异常变化,引起患者疼痛。 $\beta$ -EP、NE及SP均为临床常用的疼痛因子指标, $\beta$ -EP是一种内源性肽类物质,其水平上升会增强外周神经根敏化及中枢敏化,而使人体痛感阈值降低引起疼痛<sup>[10]</sup>;SP可以通过增加神经元活性,使疼痛信号传递至中枢神经系统,在疼痛传导方面发挥重要作用;NE是一种内源性神经递质和激素,通过与肾上腺素受体、 $\alpha$ -肾上腺素受体及 $\beta$ -肾上腺素受体结合,增加神经元的兴奋性,使痛感阈值降低使机体疼痛敏感性增加<sup>[11]</sup>。本次研究结果显示,术后1 d及3 d的 $\beta$ -EP、NE、SP及IL-6水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,表明右美托咪定可以有效减轻患者术后疼痛反应,且随剂量上升,更能有效缓解术后疼痛。其作用机制可能为,右美托咪定对脑干蓝斑核产生效果,作用

于中枢突触 $\alpha_2$ 受体,从而有效抑制麻醉诱导过程及手术刺激引起的交感神经兴奋,使NE等释放受阻,进而有效地阻断疼痛传递,减轻疼痛<sup>[12]</sup>,而随着右美托咪定剂量的增加,会使药效作用发挥变大,延长阻断时间,从而使术后镇痛效果更显著。IL-6是炎症过程中的重要介质,在机体受到刺激及损伤时会迅速上升;TNF- $\alpha$ 是炎症反应中的关键介质,可加剧炎症反应<sup>[13]</sup>;CRP主要用于评估炎症及感染的存在和严重程度。本研究中,术后1 d及3 d的IL-6、TNF- $\alpha$ 及CRP水平在三组间的比较均为:高剂量组<低剂量组<对照组,表明右美托咪定可以有效减轻患者术后炎症反应,且效果随剂量上升而更佳。右美托咪定的抗炎作用机制为,其可以使胆碱抗炎通路激活,抑制炎症介质的产生和释放,同时右美托咪定可以使脂多糖释放增多,诱导巨噬细胞死亡,从而使血液炎症细胞浓度降低<sup>[14]</sup>,且高剂量右美托咪定的激活作用较强,从而产生更好的抗炎效果。LM中会采用全身麻醉,麻醉用药量较大,影响患者术后认知功能。本研究中,术后1 d及3 d的MMSE评分在三组间的比较为:高剂量组>低剂量组>对照组,表明右美托咪定可以使患者术后认知功能改善,其原因可能与右美托咪定具有中枢神经系统保护作用有关,同时,高剂量组的认知功能改善更好,可能是因为高剂量的右美托咪定在机体内达到足够血药浓度,从而更好发挥保护神经作用<sup>[15]</sup>。同时本研究发现三组患者的不良反应发生率无显著差异,表明高剂量右美托咪定不会使用药副作用增加。

综上所述,右美托咪定可以减轻LM患者疼痛及抑制患者炎症反应,促进患者术后认知功能恢复,且使用高剂量右美托咪定的止痛、抗炎作用效果较低剂量更显著。

### 参考文献

- [1] 杜晓丽,张丹,李华,等.腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者IFN- $\gamma$ 、ALD、COS的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1305-1308.
- [2] Ming X, Ran XT, Li N, et al. Risk of recurrence of uterine leiomyomas following laparoscopic myomectomy compared with open myomectomy[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(1):235-242.
- [3] 张隆盛,张楷弘,杨铎,等.右美托咪定作为罗哌卡因佐剂用于腰方肌阻滞对腹腔镜全子宫切除术后镇痛的影响[J].中国临床解剖学杂志,2022,40(3):342-346.

- [4] 苗华艳. 现代子宫肌瘤诊断与治疗[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2011: 168-170.
- [5] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(12): 793-800.
- [6] Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System [J]. *Anesthesiology*, 2021, 135(5): 904-919.
- [7] 李彦东, 赵英花, 陈国栋, 等. 脑源性神经营养因子基因多态性对腹腔镜子宫切除术患者右美托咪定麻醉苏醒期的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(17): 52-57.
- [8] 陈培, 刘兰, 陈敏敏, 等. 罗哌卡因腹横肌平面阻滞对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者镇痛效果及应激反应的影响[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(4): 31-37.
- [9] 管伟, 白云峰, 杜胜杰, 等. 基于RNA高通量测序研究右美托咪定对人神经母细胞瘤细胞基因表达的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(7): 27-33.
- [10] 谢建伟, 郑颖, 翟晓莉. 右美托咪定两种给药方式对剖宫产瘢痕部位妊娠产妇剖宫产术后胃肠功能、血清 $\beta$ -EP、NPY的影响[J]. 河南外科学杂志, 2023, 29(1): 149-151.
- [11] 付葵, 董敏, 何蕾. 右美托咪定对老年股骨颈骨折患者术后疼痛因子、炎症反应和认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4413-4416.
- [12] 刘姣, 许来凤. 小剂量右美托咪定辅助麻醉对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者术后认知功能的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(6): 5-8.
- [13] 蒋迅, 江涛. 乌司他丁联合不同剂量右美托咪定对妇科腹腔镜子宫切除术患者血流动力学及血清NSE S100 $\beta$ 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(23): 4331-4335.
- [14] 边英麟, 陈敏敏, 周振锋. 咪达唑仑与右美托咪定在腹腔镜卵巢囊肿手术中的麻醉效果比较[J]. 中国现代医生, 2023, 61(22): 84-86+105.
- [15] 姜蓉, 肖晖. 不同剂量右美托咪定对脑梗死老年结肠癌患者围术期心肌功能和认知功能的作用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(7): 843-846.

(上接第121页)

评估的一个指标, 如果PLGF水平下降, 表明胎盘功能不佳, 有早产等不良妊娠结局的发生。

综上所述, 血清ACA、D-二聚体、IP-10及PLGF的水平与子痫前期病情、不良妊娠结局有关, 可用于妊娠结局评估。

## 参考文献

- [1] 陈丹, 杨星宇, 程蔚蔚. 环状RNA与子痫前期发病机制的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(4): 11-14.
- [2] Serra B, Mendoza M, Scaccocchio E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6): 608.e1-608.e18.
- [3] Ren Z, Gao Y, Gao Y, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics* [J]. 2021, 11(10): 5028-5044.
- [4] Forouzes M, Askerovich Mamedov A, Pourabadeh A, et al. Rational MD simulations for improvement the affinity of nanobody against PIGF (placenta growth factor): mutagenesis based on electrostatic interactions [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38(12): 3750-3756.
- [5] 刘丽园, 陈晓燕, 唐玲. 子痫前期患者抗磷脂抗体水平与妊娠结局的关系研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(7): 807-810.
- [6] 刘丽丽, 朱启英, 李晶. BMI、炎症指标、D-二聚体水平与子痫前期的相关性[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(7): 831-834.
- [7] 陈芳, 肖海望, 黄余良, 等. 干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白10和巨噬细胞集落刺激因子在子痫前期患者血清中的表达及其意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(1): 66-67.
- [8] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-99.
- [9] 景艳辉, 向瑛, 谢陆星. 子痫前期患者血清AFP、D-二聚体、PLGF水平对母体及妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(1): 55-60.
- [10] 曹敏敏. 孕晚期免疫失衡与子痫前期发生及发展的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(8): 1416-1419.
- [11] 陈兢思, 张丽姿, 梁景英, 等. 高凝状态与子痫前期的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(4): 250-252.
- [12] Stepan H, Galindo A, Hund M, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(2): 168-180.
- [13] 崔佳, 郭莹, 刘巧, 等. 产妇血清ACA和抗 $\beta$ 2-GPI抗体与不良妊娠结局的相关分析[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1): 87-90.
- [14] Zeng J, Li Y, Dong Y, et al. Predictive values of D-dimer for adverse pregnancy outcomes: a retrospective study [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 59(3): 99-101.
- [15] Jiang Y, Huang F, Chai X, et al. The role of IP-10 and its receptor CXCR3 in early pregnancy [J]. *Mol Immunol*, 2021, 140(12): 59-69.

# TUBA1C 基因在结肠癌中的临床意义

黄奔 刘书娜 仇思洁 徐婷\*

**[摘要]** 目的 研究 *TUBA1C* 基因在结肠癌中的表达情况,分析其表达与结肠癌患者临床特征和预后的关系,探索 *TUBA1C* 基因与结肠癌发生、发展的关系。方法 在癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达数据库(GEO)中下载结肠癌和正常组织的RNA测序数据,利用R 4.3.0软件提取 *TUBA1C* mRNA的表达值,分析 *TUBA1C* 在正常组织和结肠癌中的表达,并探究其表达水平与患者临床病理参数的相关性。结合患者的生存资料,使用Kaplan-Meier生存分析法分析 *TUBA1C* 表达与患者总体生存率的关系。COX回归分析用于探索 *TUBA1C* 在结肠癌中的预后作用。同时,使用GEPIA2数据库和UALCAN数据库验证分析 *TUBA1C* 在结肠癌中的表达及预后的预测作用。基因集富集分析(GSEA)用于探索 *TUBA1C* 基因与结肠癌发生、发展相关的分子作用通路。结果 与正常组织相比,*TUBA1C* mRNA在结肠癌组织中表达显著上调,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其表达水平与患者的Stage分期显著相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。生存分析结果显示,高表达 *TUBA1C* 患者的总体生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素COX回归分析显示,*TUBA1C* 可作为结肠癌患者的独立预后因素( $HR=1.993$ ,  $95\%CI:1.077\sim3.010$ ,  $P<0.05$ )。GSEA富集分析结果显示 *TUBA1C* 参与了细胞周期、DNA复制、错配修复以及P53信号通路。结论 *TUBA1C* 基因在结肠癌组织中高表达,并与患者的预后相关,可通过多种致癌通路参与结肠癌的发生发展,有可能成为结肠癌的新型分子标志物。

**[关键词]** *TUBA1C*; 结肠癌; 预后; 标志物

## Clinical significance of the *TUBA1C* in colon cancer

HUANG Ben, LIU Shuna, QIU Sijie, XU Ting\*

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210009)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of *TUBA1C* gene in colon cancer, analyze the relationship between expression and prognosis with patients with colon cancer, and explore the relationship between *TUBA1C* gene and colon cancer. **Methods** RNA sequencing data of colon cancer tissues and normal tissues were downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Gene Expression Omnibus (GEO) database. R 4.3.0 software was used to extract the expression value of *TUBA1C* mRNA. Then, the expression of *TUBA1C* in normal tissues and colon cancer were analyzed. In the following analysis, the correlation between *TUBA1C* expression and clinicopathological parameters of patients were explored. Moreover, the Kaplan-Meier survival analysis was utilized to analyze the relationship between *TUBA1C* expression and overall survival rate of patients. The COX regression analysis was used to explore the prognostic role of *TUBA1C* in colon cancer. In addition, GEPIA2 database and UALCAN database were utilized to verify the expression of *TUBA1C* and its predictive effect on prognosis. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to find the molecular pathways between *TUBA1C* gene and the occurrence and development of colon cancer. **Results** Compared with the normal tissues, *TUBA1C* mRNA was significantly upregulated in colon cancer tissues, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression level of *TUBA1C* was significantly correlated with the tu-

基金项目:江苏省医学重点学科项目(ZDXK202239)

作者单位:南京医科大学第一附属医院检验学部,江苏,南京210009

\*通信作者:徐婷, E-mail:tingxu@njmu.edu.cn

mor stage of patients ( $P<0.05$ ). Moreover, the overall survival rate of patients with high *TUBA1C* expression was significantly lower than that of patients with the low expression group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate COX regression analysis showed that *TUBA1C* could be an independent prognostic factor for colon cancer patients ( $HR=1.993$ ,  $95\%CI: 1.077\sim 3.010$ ,  $P<0.05$ ). GSEA enrichment analysis revealed that *TUBA1C* was involved in cell cycle, DNA replication, mismatch repair, and the P53 signaling pathway in colon cancer. **Conclusion** The *TUBA1C* gene is highly expressed in colon cancer tissue and is related to the patients' prognosis. It can participate in the occurrence and development of colon cancer through a variety of carcinogenic pathways, which may become a new molecular marker of colon cancer.

[KEY WORDS] *TUBA1C*; Colon cancer; Prognosis; Biomarker

研究指出,结直肠癌的诊断正在呈现年轻化的趋势,多数患者在诊断时的病理仍处于中晚期<sup>[1]</sup>。虽然新的治疗方法改善了患者预后,但五年生存率仍然不理想,转移性疾病患者的五年生存率不到20%<sup>[1-2]</sup>。因此,积极寻找结肠癌新型分子标志物,对于指导临床诊断和预后评估至关重要。

微管是真核细胞细胞骨架的核心组分,在细胞分裂、形成、运动和细胞内运输中发挥关键作用<sup>[3]</sup>。微管蛋白的功能与神经发育、神经退行性疾病以及癌症发生相关<sup>[4]</sup>。微管蛋白 $\alpha$ 家族1c蛋白(tubulin alpha 1c, *TUBA1C*)蛋白是 $\alpha$ -微管蛋白的一个亚型<sup>[5]</sup>。研究表明,*TUBA1C*在胶质瘤<sup>[6]</sup>、乳腺癌<sup>[7]</sup>、肝癌<sup>[8]</sup>等肿瘤中异常表达,促进了肿瘤细胞的生长和侵袭。*TUBA1C*也被报道可以作为恶性肿瘤的预后标志物<sup>[9-10]</sup>。然而,关于*TUBA1C*在结肠癌中的表达和临床意义尚无研究报道。因此,本研究综合利用生物信息学的方法,分析*TUBA1C*在结肠癌中的临床意义和预后价值,并探索*TUBA1C*与结肠癌发生发展的分子通路,旨在为结肠癌提供新型分子标志物。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据下载与处理

从GEO数据库中检索并下载结肠癌数据集GSE106582和GSE37182。在GSE106582数据集中,有结肠癌组织样本117例和正常结肠组织样本77例;在GSE37182数据集中,有结肠癌组织样本84例和正常结肠组织样本88例。在后续分析中,使用R 4.0.3软件对数据集进行质量控制分析及归一化处理。此外,在TCGA官方数据库中下载结肠癌的RNA测序数据(HTSeq-FPKM, level 3)和患者的临床数据,其中有结肠癌组织样本471例和正常组织样本43例。在后续分析中,删除临

床信息不完整、生存数据缺失或者生存时间小于30天的病例,共有364例患者临床资料完整。

### 1.2 *TUBA1C*基因表达及临床特征的分析

在TCGA数据库中,根据*TUBA1C*表达水平的中位值,将患者分为低表达和高表达两组,各182例。使用卡方检验比较分析*TUBA1C*表达与患者年龄、性别和肿瘤分期的关系。此外,本研究使用GEPIA2数据库和UALCAN数据库来验证分析*TUBA1C*在结肠癌组织中的表达情况。

### 1.3 *TUBA1C*基因表达与预后的分析

根据结肠癌患者的随访数据和生存状态,结合*TUBA1C*基因的表达情况,使用Kaplan-Meier生存曲线分析高、低表达组之间的总体生存率差异。本研究还使用GEPIA2数据库、UALCAN数据库以及OncoLnc在线数据库验证分析*TUBA1C*与患者总体生存率的关系。

### 1.4 *TUBA1C*基因功能分析

使用STRING数据库(<https://string-db.org/>)分析与*TUBA1C*互相作用的基因。利用R 4.3.0软件对互相作用的基因进行GO(Gene Ontology,基因本体论)富集分析。KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,京都基因组百科全书)和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)用于探究*TUBA1C*参与的分子作用通路。 $P<0.05$ 和错误发现率(false discovery rate, FDR)小于0.05的基因集被认为是显著富集的基因集。

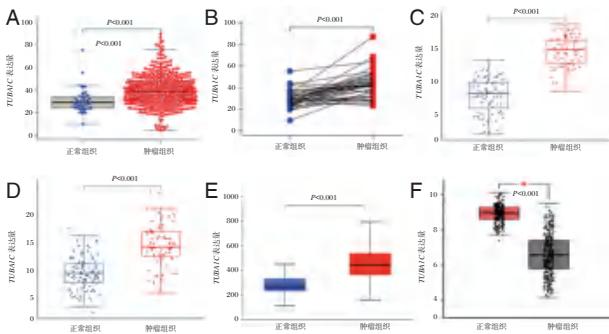
### 1.5 统计学分析

利用R 4.3.0和IBM SPSS Statistics 25.0软件进行统计学分析。采用Mann-Whitney U检验分析肿瘤组织与正常组织*TUBA1C* mRNA表达差异。卡方检验用于分析*TUBA1C*表达与患者临床病理参数的相关性。生存分析采用Log-rank检验。单因素和多因素COX回归分析用于探究*TUBA1C*的预后价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *TUBA1C* mRNA 在结肠癌组织中表达上调

在TCGA数据集中,相比于正常组织,*TUBA1C* mRNA在结肠癌组织中表达明显上调,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1A。在TCGA结肠癌数据集中,共有41对配对的癌组织和癌旁组织,Mann-Whitney U检验结果显示,癌组织中的*TUBA1C*显著高于相应的癌旁组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1B。在GEO数据库中,GSE37182数据集和GSE106582数据集的分析结果显示,肿瘤组织中的*TUBA1C*表达水平明显高于正常结肠组织样本,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1C~D。使用UALCAN数据库和GEPIA2数据库验证分析,结果均显示,*TUBA1C*在结肠癌组织中表达明显上调,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1E~F。



注:A. TCGA数据库中全部结肠癌组织与正常组织样本; B. TCGA数据库中配对肿瘤组织与癌旁样本; C. GSE37182数据集; D. GSE106582数据集; E. UALCAN数据库; F. GEPIA2数据库。

图1 *TUBA1C* 在结肠癌中的表达情况

Figure 1 Expression of *TUBA1C* in colon cancer

### 2.2 *TUBA1C* 表达与结肠癌患者的临床特征的关系

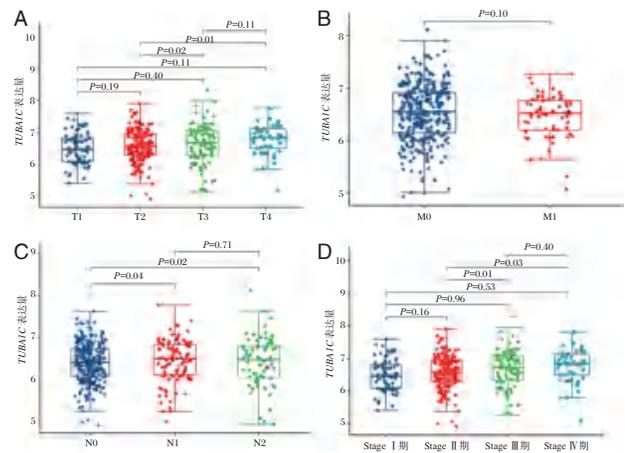
在TCGA结肠癌数据集中,共有临床信息完整者364例。见表1。根据*TUBA1C*在结肠癌患者表达水平的中位值(38.64),将患者划分为高表达组和低表达组。结果显示,*TUBA1C*表达与患者的肿瘤分期显著相关,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

Mann-Whitney U检验结果显示,患者在T3分期和T4分期的*TUBA1C*表达水平与T2分期相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图2A。在N分期中,N1期和N2分期中的*TUBA1C*表达水平比N0分期显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图2C。与临床II期相比,临床III期和IV期患者的*TUBA1C*表达水平也具有明显差异,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图2D。

表1 *TUBA1C* 表达与结肠癌患者临床特征的关系

Table 1 Relationship between *TUBA1C* expression and clinical features of colon cancer patients

临床特征	<i>TUBA1C</i> 表达		$\chi^2$ 值	P 值	
	高表达组	低表达组			
年龄(岁)	≤50	28	19	1.979	0.160
	>50	154	163		
性别	男	100	95	0.276	0.599
	女	82	87		
Stage 分期	I 期	38	37	5.319	0.021
	II 期	41	64		
	III 期	58	49		
	IV 期	45	32		
T 分期	T1-T2	32	40	1.108	0.293
	T3-T4	150	142		
N 分期	N0	116	102	2.242	0.134
	N1-N2	66	80		
M 分期	M0	157	150	1.019	0.313
	M1	25	32		



注:A. T分期; B. M分期; C. N分期; D. 临床Stage分期。

图2 *TUBA1C* 基因在不同临床分期中的表达情况

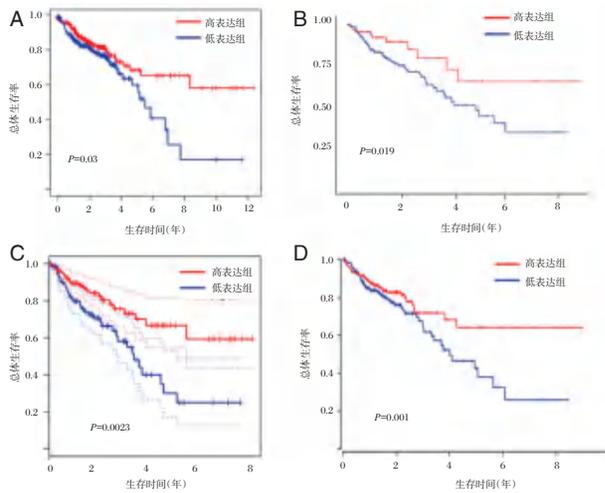
Figure 2 Expression of *TUBA1C* gene in different clinical stages

### 2.3 *TUBA1C* 表达与结肠癌患者的总体生存率的关系

在TCGA结肠癌数据集中,高表达组患者的总体生存率明显低于低表达组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图3A。使用UALCAN数据库、GEPIA2数据库以及OncoLnc数据库验证分析均显示,具有高表达的*TUBA1C*患者的总体生存率较差,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见图3B~D。

### 2.4 COX 回归分析

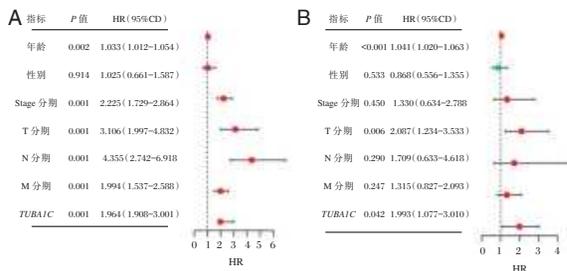
单因素COX回归分析显示,年龄、Stage分期、TNM分期和*TUBA1C*表达均和结肠癌患者的预后相关,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。见图4A。年龄(HR=1.041, 95%CI: 1.020~1.063,  $P<$



注:A. TCGA 数据库; B. UALCAN 数据库; C. GEPiA2 数据库; D. OncoLnc 数据库。

图3 *TUBA1C* 表达与结肠癌患者的总体生存率的关系  
Figure 3 Relationship between *TUBA1C* expression and overall survival in patients with colon cancer

0.001)、T 分期(HR=2.087, 95% CI: 1.234~3.533,  $P=0.006$ )和 *TUBA1C* 表达(HR=1.993, 95% CI: 1.077~3.010,  $P=0.042$ )可以作为结肠癌患者的独立预后因素。见图4B。



注:A 图为单因素 COX 回归分析森林图; B 图为多因素 COX 回归分析森林图。

图4 COX 回归分析

Figure 4 COX regression analysis

### 2.5 生存列线图的构建

综合患者年龄、性别、Stage 分期、TMN 分期、*TUBA1C* 表达量等影响预后的危险因素构建了列线图,其得分可直观地预测结肠癌患者1年、3年和5年生存率。见图5。

### 2.6 *TUBA1C* 基因功能分析

在 STRING 数据库中,共有 10 个基因与 *TUBA1C* 互相作用。见图 6A。GO 富集分析结果显示,这些基因在体内主要参与了纺锤体的组装作用、细胞运输以及自然杀伤细胞介导的细胞毒性作用等生物学过程;参与了细胞间桥、胞质微管等细胞学

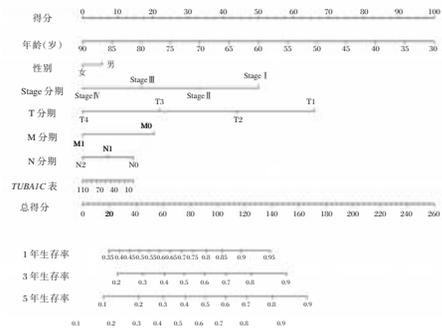
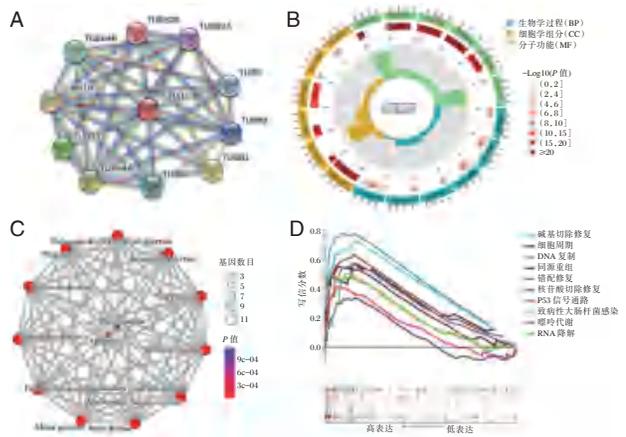


图5 列线图

Figure 5 Nomogram

成分;参与了细胞骨架结构、细胞凋亡、紧密连接等分子功能。见图6B~C。GSEA 富集分析显示, *TUBA1C* 参与了细胞周期、DNA 复制、错配修复以及 P53 信号通路等分子途径。见图 6D。



注:A 图为在 STRING 数据库中与 *TUBA1C* 相互作用基因网络图; B-C 图为 GO 富集分析结果图; D. GSEA 富集分析结果图。

图6 *TUBA1C* 基因功能分析

Figure 6 Functional analysis of *TUBA1C* gene

## 3 讨论

*TUBA1C* 是 TUBA 基因家族的成员,是  $\alpha$ -微管的组成部分。研究指出, *TUBA1C* mRNA 在低分化胶质瘤中的表达明显高于正常组织,并且在恶性脑胶质瘤中表达水平更高,提示 *TUBA1C* 与胶质瘤的进展相关<sup>[6]</sup>。Albahde 等<sup>[11]</sup>研究发现, *TUBA1C* 在胰腺癌细胞和组织中表达升高,并与患者短期生存率有关。此外, *TUBA1C* 可以激活 Ki-67、E2F1 和 PCNA 等癌基因的表达,促进胃癌的增殖、迁移和侵袭<sup>[12]</sup>。这些研究均表明, *TUBA1C* 在多种恶性肿瘤中发挥了重要的作用。

本研究通过数据挖掘分析发现,相比于正常组织,*TUBA1C*表达水平在结肠癌组织中显著上调,并且*TUBA1C*表达与患者的肿瘤分期显著相关,提示*TUBA1C*参与结肠癌的进展。此外,生存分析的结果显示,高表达水平*TUBA1C*的患者总体生存率较差。多因素COX回归分析的结果显示,*TUBA1C*可作为结肠癌患者的独立预后因素,这提示*TUBA1C*可作为结肠癌潜在的预后分子标志物。

本研究的分子机制分析结果显示,高表达的*TUBA1C*参与了与肿瘤进展相关的通路如细胞周期、DNA复制、错配修复、P53信号通路等,这表明了*TUBA1C*在致癌相关机制上的潜在作用。已有部分研究揭示了*TUBA1C*在肿瘤中的分子作用。如在胶质瘤中,敲除*TUBA1C*可导致细胞周期发生G2/M期阻滞,机制分析表明,*TUBA1C*表达降低后,细胞周期蛋白cyclin B1和CDK1磷酸化的蛋白表达显著降低,而cyclin B1和CDK1是调节G2/M周期进程的关键因素<sup>[13]</sup>。在胃癌中,高表达的*TUBA1C*会加速癌细胞周期从G1期到S期的进程,而*TUBA1C*的敲除会导致胃癌细胞周期停滞在G1期<sup>[12]</sup>。在胰腺导管腺癌中,*TUBA1C*下调诱导肿瘤细胞停滞在G0/G1期,阻止肿瘤细胞从G1期向S期过渡<sup>[11]</sup>。因此,利用*TUBA1C*可以调控细胞周期这一机制可以作为潜在的肿瘤治疗策略。此外,Wang等<sup>[12]</sup>研究者认为,*TUBA1C*的表达还可能与P53的表达相关。Wu等<sup>[7]</sup>研究者发现,*TUBA1C*在乳腺癌中过表达,并可以通过上调关联蛋白YAP蛋白表达促进有氧糖酵解和细胞生长。因此,*TUBA1C*可以通过上述多种途径影响肿瘤的发生和发展。然而,关于*TUBA1C*在结直肠癌中的研究机制尚无研究报道,需要进一步的分子机制实验加以研究。

由于*TUBA1C*在肿瘤中的重要作用,通过沉默*TUBA1C*基因的表达,可以实现抑制肿瘤发生进展的作用。Wang等<sup>[14]</sup>在肝癌细胞中敲降*TUBA1C*后进行增殖和迁移实验,结果显示*TUBA1C*的下调显著降低了肝癌细胞的增殖和迁移。此外,沉默*TUBA1C*的表达与低水平的Ki-67增殖指数相关,下调*TUBA1C*的表达可以抑制胰腺腺癌的进展<sup>[11]</sup>。因此,*TUBA1C*有望作为肿瘤治疗的分子靶点。

综上,本研究首次指出了*TUBA1C*基因在结肠癌组织中异常表达,高表达的*TUBA1C*与患者的肿瘤分期和不良预后相关。*TUBA1C*可以通过调控细

胞周期等致癌途径影响肿瘤的发生发展。*TUBA1C*基因可能成为结肠癌潜在的分子预后标志物。

## 参考文献

- [1] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3):233-254.
- [2] Fabregas JC, Ramnarain B, George TJ. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022[J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(3):198-203.
- [3] Janke C, Magiera MM. The tubulin code and its role in controlling microtubule properties and functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(6):307-326.
- [4] Roll-Mecak A. The Tubulin Code in Microtubule Dynamics and Information Encoding[J]. Dev Cell, 2020, 54(1):7-20.
- [5] Tangutur AD, Kumar D, Krishna KV, et al. Microtubule Targeting Agents as Cancer Chemotherapeutics: An Overview of Molecular Hybrids as Stabilizing and Destabilizing Agents[J]. Curr Top Med Chem, 2017, 17(22):2523-2537.
- [6] Zhu H, Hu X, Gu L, et al. TUBA1C is a Prognostic Marker in Low-grade Glioma and Correlates with Immune Cell Infiltration in the Tumor Microenvironment[J]. Front Genet, 2021, 12:759953.
- [7] Wu Z, Sun S, Fan R, et al. Tubulin alpha 1c promotes aerobic glycolysis and cell growth through upregulation of yes association protein expression in breast cancer[J]. Anticancer Drugs, 2022, 33(2):132-141.
- [8] Li H, Jiang X, Zhu S, et al. Identification of personalized dysregulated pathways in hepatocellular carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(4):327-332.
- [9] Hu X, Zhu H, Chen B, et al. The oncogenic role of tubulin alpha-1c chain in human tumours[J]. BMC cancer, 2022, 22(1):498.
- [10] Zou Y, Wang G, Fan M. Comprehensive Multiomic Analysis Identified TUBA1C as a Potential Prognostic Biological Marker of Immune-Related Therapy in Pan-Cancer[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022:9493115.
- [11] Alhade MAH, Zhang P, Zhang Q, et al. Upregulated Expression of TUBA1C Predicts Poor Prognosis and Promotes Oncogenesis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma via Regulating the Cell Cycle[J]. Front Oncol, 2020, 10:49.
- [12] Wang H, Cui H, Yang X, et al. TUBA1C: a new potential target of LncRNA EGFR-AS1 promotes gastric cancer progression[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):258.
- [13] Gui S, Chen P, Liu Y, et al. TUBA1C expression promotes proliferation by regulating the cell cycle and indicates poor prognosis in glioma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 577:130-138.
- [14] Wang J, Chen W, Wei W, et al. Oncogene TUBA1C promotes migration and proliferation in hepatocellular carcinoma and predicts a poor prognosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(56):96215-96224.

# 荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对NLRP3通路介导炎症及焦亡的影响

周大光\* 史蕾 李晨

**【摘要】目的** 研究荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对NOD样蛋白受体3(NLRP3)通路介导炎症及焦亡的影响。**方法** 选择2021年1月至2022年3月寿县人民医院消化内科收治的慢性萎缩性胃炎患者进行前瞻性研究,采用随机数字表分为接受荆花胃康胶囊联合西医药物治疗的观察组( $n=58$ )和西医药物治疗的对照组( $n=57$ )。治疗4个疗程后评价两组疗效、中医证候积分及胃黏膜病理积分,检测两组胃黏膜中NLRP3、Caspase-1的mRNA表达水平及血清中IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD的水平。**结果** 观察组的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗后的胃痛、胃痞满、嗝气泛酸、食少纳差中医证候积分,腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生的病理积分,胃黏膜中NLRP3、Caspase-1的mRNA表达水平,血清中IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD的水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 荆花胃康胶囊治疗能够改进慢性萎缩性胃炎的治疗效果,改善中医证候及胃黏膜病理改变,抑制NLRP3通路介导的炎症及焦亡可能是与之相关的分子机制。

**【关键词】** 慢性萎缩性胃炎;荆花胃康胶囊;NOD样蛋白受体3;炎症

## Efficacy of Jinghua Weikang Capsule in the treatment of chronic atrophic gastritis and its effect on inflammation and pyroptosis mediated by the NLRP3 pathway

ZHOU Daguang\*, SHI Lei, LI Chen

(Department of Gastroenterology, Shouxian People's Hospital, Huainan, Anhui, China, 232200)

**【ABSTRACT】 Objective** To study the therapeutic efficacy of Jinghua Weikang capsule on chronic atrophic gastritis and its effect on NOD-like protein receptor 3 (NLRP3) pathway mediated inflammation and pyroptosis. **Methods** Patients with chronic atrophic gastritis admitted to the Department of Gastroenterology of Shouxian People's Hospital from January 2021 to March 2022 were selected for the prospective study and were divided into the observation group ( $n=58$ ) receiving Jinghua Weikang capsule combined with Western medicine and the control group ( $n=57$ ) receiving Western medicine by random number table. After 4 courses of treatment, the therapeutic effect, TCM syndrome score and gastric mucosa pathological score were evaluated, and the mRNA expression levels of NLRP3 and Caspase-1 in gastric mucosa and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and GSDMD in serum were detected. **Results** The effective rate of the observation group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome integral of gastric pain, gastric fullness, belching pantothenic acid, eating less and tolerating poor, the pathological scores of glandular atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, the mRNA expression levels of NLRP3 and Caspase-1 in gastric mucosa, and serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-18 and GSDMD were lower than those before treatment in two groups and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Jinghua Weikang capsule treatment can improve the therapeutic effect of chronic atrophic gastritis, improve traditional Chinese medicine syndrome and pathological changes of gastric mucosa, and inhibiting inflammation and pyroptosis mediated by the NLRP3 pathway may be the related molecular mechanism.

**【KEY WORDS】** Chronic atrophic gastritis; Jinghua Weikang capsule; Nod-like protein receptor 3; Inflammation

基金项目:安徽省医学会急诊临床研究项目(Ky2018119)

作者单位:寿县人民医院消化内科,安徽,淮南 232200

\*通信作者:周大光, E-mail:zhoudaguang198602@163.com

慢性萎缩性胃炎是以胃黏膜萎缩病变为特征的慢性消化道疾病,该病的病理特点为胃黏膜炎症细胞浸润、固有腺体破坏和减少,可伴有肠腺化生及假幽门腺化生<sup>[1]</sup>。相关分子生物学研究表明,NOD样蛋白受体3(NOD like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体通路通过调控炎症反应和细胞焦亡参与慢性萎缩性胃炎的发生发展<sup>[2]</sup>。中医认为该病属于“胃脘痛”范畴,病机在于脾胃虚弱,治疗应从益气健脾、理气和胃入手<sup>[3]</sup>。荆花胃康胶囊具有纠正脾胃阴阳失衡并兼顾理气化痰的功效,能够针对慢性萎缩性胃炎的中医病机发挥治疗作用<sup>[4]</sup>。本研究对荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对NLRP3通路介导炎症及焦亡的影响展开探索,旨在初步认识荆花胃康胶囊在慢性萎缩性胃炎中的治疗价值及可能机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2021年1月至2022年3月寿县人民医院消化内科收治的慢性萎缩性胃炎患者作为研究对象,纳入标准:①参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》<sup>[5]</sup>共识,经胃镜病理诊断为慢性萎缩性胃炎;②符合《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)》<sup>[6]</sup>中脾胃虚弱证的标准;③自愿参加研究,签署知情同意书。排除标准:①合并消化道溃疡、肿瘤;②合并自身免疫性疾病、感染性疾病;③合并心肝肾功能不全;脱落标准:①治疗过程中出现不良反应而终止治疗;②未完成完整疗程。

共纳入120例患者,采用随机数字表分为观察组60例和对照组60例,治疗过程中观察组脱落2例、对照组脱落3例。最终,观察组纳入58例、对照组纳入57例。两组一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经寿县人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

对照组给与常规西医药物治疗,叶酸片每次5 mg、每日1次口服,替普瑞酮胶囊每次50 mg、每日1次口服,若合并幽门螺旋杆菌杆菌感染、给予标准四联疗法14天;观察组在常规西医药物治疗的基础上加用荆花胃康胶囊每次2粒、每日3次口服。每组均以2周为一个疗程,连续治疗4个疗程。

### 1.3 观察和检测指标

治疗前和治疗4个疗程后进行指标的观察和

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

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

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(年)	幽门螺旋杆菌感染
		男	女			
观察组	58	32(55.17)	26(44.83)	47.51±6.61	2.12±0.32	18(31.03)
对照组	57	28(49.12)	29(50.88)	46.66±5.85	2.22±0.35	21(36.84)
$\chi^2/t$ 值		0.422		0.730	1.600	0.433
P值		0.516		0.457	0.112	0.511

检测。参照《胃肠疾病中医症状评分表》<sup>[7]</sup>对胃痛、胃痞满、暖气泛酸、食少纳差的中医证候进行评分,积分越高、中医证候越重;参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》<sup>[5]</sup>,对胃黏膜进行病理检查并对腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生进行评分,积分越高、胃黏膜病理改变越重;取胃黏膜组织,采用荧光定量PCR试剂盒(北京天根生化科技有限公司)检测NLRP3、Caspase-1的mRNA表达水平;取血清,采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD的水平。

### 1.4 疗效评价标准

治疗4个疗程后,参照《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)》<sup>[5]</sup>进行疗效评价,标准如下:①治愈:中医证候积分总和下降 $\geq 95\%$ ,胃黏膜病理检查提示正常;②显效:中医证候积分总和下降70%~95%,胃黏膜病理检查提示病变范围缩小 $\geq 75\%$ ;③有效:中医证候积分总和下降30%~70%,胃黏膜病理检查提示病变范围缩小50%~75%;④无效:达不到有效标准。有效率=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验;计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组的治疗有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组中医证候积分比较

治疗后,两组胃痛、胃痞满、暖气泛酸、食少纳差的中医证候积分低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表2 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	有效率
观察组	24	19	10	5	53(91.38)
对照组	20	15	7	15	42(73.68)
$\chi^2$ 值					6.265
P值					0.012

### 2.3 两组胃黏膜病理积分比较

治疗后,两组腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生的病理积分低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组胃黏膜病理积分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of gastric mucosa pathological scores between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	腺体萎缩		肠上皮化生		异型增生	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.31±0.22	1.01±0.12 <sup>a</sup>	1.42±0.13	0.60±0.07 <sup>a</sup>	1.28±0.19	0.55±0.06 <sup>a</sup>
对照组	2.25±0.24	1.62±0.14 <sup>a</sup>	1.46±0.16	0.93±0.11 <sup>a</sup>	1.34±0.17	0.78±0.07 <sup>a</sup>
t值	1.398	25.102	1.473	19.228	1.784	18.929
P值	0.165	<0.001	0.144	<0.001	0.077	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 两组胃黏膜中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平比较

治疗后,两组胃黏膜中 NLRP3、Caspase-1 的 mRNA 表达水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD 水平比较

治疗后,两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD 的水

表5 两组胃黏膜中 NLRP3、Caspase-1 mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of NLRP3 and Caspase-1 mRNA expression levels in gastric mucosa between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	NLRP3		Caspase-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.05±0.17	0.46±0.05 <sup>a</sup>	0.96±0.11	0.44±0.06 <sup>a</sup>
对照组	1.00±0.12	0.78±0.08 <sup>a</sup>	1.00±0.12	0.70±0.08 <sup>a</sup>
t值	1.819	25.770	1.864	28.090
P值	0.072	<0.001	0.065	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

荆花胃康胶囊的主要成分为土荆芥、水团花,土荆芥具有清热、解毒、除湿的功效,水团花具有清热、散瘀的功效,两者协同发挥清解脾胃寒热往来之力、缓解脾胃寒热错杂的作用。根据该药物的中医功效,其用于“胃脘痛”的治疗能够纠正脾胃阴阳失衡,进而改善该病的中医证候。相关临床研究结果显示,荆花胃康胶囊用于幽门螺旋杆菌感染慢性胃炎的治疗效果显著,能够有效改善患者临床症状和中医证候<sup>[8]</sup>。本研究将该药用于慢性萎缩性胃炎治疗,观察结果显示:常规西医药物治疗的基础上加用荆花胃康胶囊可提高治疗有效率,改善患者胃痛、胃痞满、暖气泛酸、食少纳差

表3 两组中医证候积分比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	胃痛		胃痞满		暖气泛酸		食少纳差	
	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	3.12±0.38	1.65±0.20 <sup>a</sup>	3.84±0.42	1.70±0.18 <sup>a</sup>	2.73±0.29	1.25±0.14 <sup>a</sup>	3.77±0.41	1.60±0.20 <sup>a</sup>
对照组	3.20±0.41	2.18±0.22 <sup>a</sup>	3.91±0.46	2.32±0.24 <sup>a</sup>	2.68±0.32	1.71±0.17 <sup>a</sup>	3.68±0.39	2.25±0.22 <sup>a</sup>
t值	1.085	13.522	0.852	15.690	0.702	15.852	1.206	15.584
P值	0.280	<0.001	0.852	<0.001	0.484	<0.001	0.230	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表6 两组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of serum IL-1 $\beta$ , IL-18 and GSDMD levels between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	IL-1 $\beta$ (ng/mL)		IL-18(ng/mL)		GSDMD(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34.13±4.12	16.64±1.88 <sup>a</sup>	11.32±1.65	6.75±0.68 <sup>a</sup>	9.49±1.33	5.61±0.67 <sup>a</sup>
对照组	33.76±3.58	22.51±2.44 <sup>a</sup>	11.88±1.52	8.91±0.94 <sup>a</sup>	9.84±1.24	7.72±0.88 <sup>a</sup>
t值	0.514	14.466	1.892	14.137	1.459	14.483
P值	0.608	<0.001	0.061	<0.001	0.147	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

的中医证候,与该药物改善慢性胃炎治疗效果的研究结果<sup>[8]</sup>相似。

现代生物学研究认为慢性萎缩性胃炎的基本病理特征是肠粘膜上皮细胞反复损害导致固有腺体受损和减少,表现为腺体萎缩并伴有肠上皮化生,随着疾病进展会出现细胞异型增生、甚至癌变<sup>[9]</sup>。本研究对慢性萎缩性胃炎的胃黏膜病理改变进行评价,结果显示:在常规西医药物治疗的基础上加用荆花胃康胶囊可显著改善腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生的病理改变,表明荆花胃康胶囊不仅可改善疗效及中医证候,还有助于延缓疾病的病理进程。

慢性萎缩性胃炎发病分子机制的研究认为,胃黏膜中上皮细胞损伤、腺体萎缩减少与微生物感染及理化因素刺激导致的炎症反应和细胞程序性死亡有关<sup>[10]</sup>。NLRP3炎症小体是微生物感染、理化因素刺激的重要感受器之一,在微生物及理化因素刺激下NLRP3表达增加并通过细胞内结构域招募Caspase-1,募集的Caspase-1发生活化并促进下游炎症反应和细胞焦亡激活。多项动物实验证实:慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜中NLRP3炎症小体表达增加,通过药物干预抑制NLRP3通路能够明显改善慢性萎缩性胃炎相关的病理改变<sup>[2,11]</sup>。本研究中,在常规西医药物治疗的基础上加用荆花胃康胶囊课显著抑制胃黏膜中NLRP3、Caspase-1的表达,提示荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎的作用可能与抑制NLRP3通路相关。NLRP3炎症小体对炎症反应和细胞焦亡的调控作用依赖于不同的分子途径。NLRP3炎症小体中Caspase-1发生活化后能够切割IL-1 $\beta$ 和IL-18的原型,切割产物IL-1 $\beta$ 和IL-18释放进入局部组织及血液循环,介导炎症反应的级联放大<sup>[12]</sup>。活化的Caspase-1还能切割GSDMD的氨基末端,产物GSDMD-N介导细胞焦亡、引起局部组织损害<sup>[13]</sup>。本研究中,在常规西医药物治疗的基础上加用荆花胃康胶囊课显著降低血清中炎症标志物IL-1 $\beta$ 、IL-18的水平及焦亡标志物GSDMD的水平,表明荆花胃康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎对NLRP3通路介导的炎症反应和细胞焦亡具有抑制作用。

综上所述,荆花胃康胶囊治疗能够改进慢性萎缩性胃炎的疗效,改善中医证候及胃黏膜病理改变,抑制NLRP3通路介导的炎症及焦亡可能是与之相关的分子机制。

## 参考文献

- [1] Kishino M, Nonaka K. Endoscopic Features of Autoimmune Gastritis: Focus on Typical Images and Early Images [J]. J Clin Med, 2022, 11(12):3523.
- [2] Zeng X, Yang M, Ye T, et al. Mitochondrial GRIM-19 loss in parietal cells promotes spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia through NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)-mediated IL-33 activation via a reactive oxygen species (ROS)-NRF2-Heme oxygenase-1 (HO-1)-NF- $\kappa$ B axis [J]. Free Radic Biol Med, 2023, 202:46-61.
- [3] 保艳婷,张广梅.慢性萎缩性胃炎的中医证型及相关因素研究[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(68):92-94.
- [4] 魏嘉锡,郭晓晗,高展,等.荆花胃康胶丸含量测定及特征图谱鉴别方法研究[J].药物分析杂志,2023,43(8):1321-1325.
- [5] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):345-349.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.胃肠疾病中医症状评分表[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(1):66-68.
- [8] 刘丽艳,郎轶萱,杨丽,等.荆花胃康丸联合益气和胃胶囊治疗幽门螺杆菌感染慢性胃炎患者的临床效果及安全性评估[J].辽宁中医杂志,2023,50(2):140-144.
- [9] Honing J, Keith Tan W, Dieninyte E, et al. Adequacy of endoscopic recognition and surveillance of gastric intestinal metaplasia and atrophic gastritis: A multicentre retrospective study in low incidence countries [J]. PLoS One, 2023, 18(6):e0287587. d
- [10] Cui G, Yuan A, Li Z. Occurrences and phenotypes of RIPK3-positive gastric cells in Helicobacter pylori infected gastritis and atrophic lesions [J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(10):1342-1349.
- [11] 林翔英,王鑫,钟国栋,等.基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路探讨清化饮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃上皮细胞焦亡的影响[J/OL].实用中医内科杂志,https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20230823.1109.00.
- [12] Yuan XY, Zhang Y, Zhao X, et al. IL-1 $\beta$ , an important cytokine affecting Helicobacter pylori-mediated gastric carcinogenesis [J]. Microb Pathog, 2023, 174:105933
- [13] Li L, Bao B, Chai X, et al. The Anti-Inflammatory Effect of Callicarpa nudiflora Extract on H. Pylori-Infected GES-1 Cells through the Inhibition of ROS/NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  Signaling Axis [J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2022, 15:2022:5469236.

# 萍乡地区 1 241 例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断分析

甘建玲\* 朱艺艺 刘旺 丁芳骐

**[摘要]** 目的 对萍乡地区 1 241 例孕妇进行脊髓性肌萎缩症(SMA)突变的携带者筛查,探究人运动神经元存活基因 1(*SMN1*)变异携带率并分析 SMA 产前诊断的临床意义。方法 采用 PCR-熔解曲线法技术对 1 241 例孕妇全血样本进行 *SMN1* 基因第 7 和第 8 外显子(E7、E8)缺失情况检测,对结果确定为杂合缺失的孕妇配偶进行 *SMN1* 基因检测,为双方都是携带者的夫妻进行产前诊断,采用多重连接探针扩增技术(MLPA)对夫妻双方用 MLPA 方法进行复检,同时确认胎儿 *SMN1* 基因型。结果 在 1 241 例孕妇中,共检出 SMA 携带者 16 例,其中 E7、E8 同时杂合缺失 15 例,单纯 E7 杂合缺失 1 例,携带率为 16/1241(1.29%)。检出夫妻双方同为 SMA 携带者 1 对,经 MLPA 方法检测,最终确认胎儿为 *SMN1* 基因 E7、E8 纯合缺失。结论 SMA 携带者筛查可对高风险胎儿进行筛选,有效预防 SMA 患儿的出生,对出生缺陷防控及减轻家庭经济及精神负担具有重要意义。

**[关键词]** 脊髓性肌萎缩症; *SMN1* 基因; 携带者筛查; 产前诊断; 萍乡地区

## Analysis of spinal muscular atrophy carrier screening and prenatal diagnosis of 1 241 pregnant women in Pingxiang area

GAN Jianling\*, ZHU Yiyi, LIU Wang, DING Fangqi

(Genetic Laboratory, Pingxiang Maternal and Child Health Hospital, Pingxiang, Jiangxi, China, 337000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the mutation carrier rate of human motor neuron survival gene 1 (*SMN1*) and analyze the clinical significance of prenatal diagnosis of SMA in 1 241 pregnant women in Pingxiang area. **Methods** PCR technique was used to detect the deletion of exon 7 and exon 8 (E7, E8) of *SMN1* gene in 1 241 pregnant women. The husbands of pregnant women carrier were also screened, and prenatal genetic analysis was provided for the couples with both positive results. The results were further confirmed by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). **Results** Among 1241 pregnant women, a total of 16 SMA carriers were detected, including 15 cases of simultaneous heterozygosity deletion of E7 and E8, and 1 case of single heterozygosity deletion of E7, with a carrying rate of 16/1241 (1.29%). One pair of both spouses were found to be SMA carriers. It was finally confirmed that the fetus had homozygous deletion of *SMN1* gene E7 and E8 by MLPA technique. **Conclusion** SMA carrier screening can screen high-risk fetuses and effectively prevent the birth of SMA children with SMA. It is of great significance to the prevention and control of birth defects and reducing family economic and mental burdens.

**[KEY WORDS]** Spinal muscular atrophy; *SMN1* gene; Carrier screening; Prenatal diagnosis; Pingxiang area

脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)是由运动神经元存活基因 1(motor neuron survival gene 1, *SMN1*)缺陷导致的一种罕见神经

肌肉疾病,主要特征是脊髓前角运动神经元退化,患者主要症状为进行性肌无力和肌萎缩,主要累及躯干和近端肢体(大臂、上臂),并由此产生全身

基金项目:江西省出生缺陷防控重点实验室开放基金资助项目(2020BCD42017)

作者单位:萍乡市妇幼保健院遗传实验室,江西,萍乡 337000

\*通信作者:甘建玲, E-mail: m18765950192@163.com

多系统功能受损。SMA为常染色体隐性遗传病,发病率为1/10 000~1/6 000<sup>[1]</sup>,携带者频率为1/50~1/40,在儿童致死性常染色体遗传疾病中位于第二位<sup>[2]</sup>,具有发病年龄早,进展快,死亡率高的特点。

指南表示88%~95%的中国SMA患者是由携带SMN1基因第7外显子纯合缺失导致,其中大部分同时合并第8外显子的缺失,极少部分为SMN1第7外显子杂合缺失合并SMN1基因杂合性点突变或其他变异导致<sup>[3]</sup>,因此在SMA携带者筛查中首选检测SMN1基因E7缺失情况,但也有文献报道少量SMA患者仅存在SMN1基因E8纯合缺失<sup>[4-6]</sup>,为此本研究对SMN1基因E7、E8缺失情况进行检测,完善检测机制。SMA患儿的出生给家庭带来巨大的经济和精神压力,但SMA致病基因明确,携带率高,可以通过产前筛查的方式来预防SMA患儿的出生,减轻家庭及社会负担,因此,本研究对萍乡地区1 241例孕妇进行SMN1基因筛查,为遗传咨询和产前诊断提供参考证据,并对高风险胎儿进行介入性产前基因诊断,有效避免SMA患儿的出生。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2022年3月至2023年2月在萍乡市妇幼保健院医学优生门诊就诊的孕妇为研究对象,进行SMA携带者筛查,共1 241例。纳入标准:年龄16~47岁,孕周<22周,均无SMA表型生育史和家族史。排除标准:有过SMA生育史及家族史的孕妇。本研究经受检者和医院伦理委员会同意和批准(L20220507)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 携带者筛查流程

依据产前检查孕妇意愿对孕妇进行SMN1基因E7、E8外显子进行检测,若为携带者,则对其配偶进行SMN1基因检测,若双方都为携带者,胎儿依据夫妻双方意愿进行胎儿SMA产前诊断,筛查仅限于SMN1基因E7、E8外显子的缺失情况。

#### 1.2.2 样本采集

对接受携带者筛查的孕妇采集外周静脉血2~3 mL,收集于EDTA抗凝管;对进行产前诊断的孕妇抽取羊水10 mL同时采集母体外周血。

#### 1.2.3 DNA提取

外周血采用西安天隆科技有限公司的全血提取试剂(SMA-磁珠法)及GeneRotex 96全自动核

酸提取仪提取DNA,严格按照说明书进行。

### 1.2.4 基因检测方法

1.2.4.1 孕妇携带者筛查 采用PCR-熔解法对SMN1基因E7、E8外显子的拷贝数进行定量检测,该方法基于实时荧光定量PCR,结合了竞争性PCR、饱和荧光染料、熔解曲线分析技术,具有高特异性,高准确性的特点<sup>[7]</sup>。实验过程严格按照西安天隆科技有限公司人运动神经元存活基因1(SMN1)检测试剂盒说明书进行。

1.2.4.2 高风险胎儿产前诊断 在知情同意选择和遗传咨询的基础上,行羊水穿刺,进行SMN1产前检测。产前诊断羊水与母体外周血样本进行QF-PCR分析短串联重复(short tandem repeat, STR)位点比对,排除母源污染之后,用多重链接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)方法检测SMN1基因,由湖南家辉遗传专科医院完成,实验方法参见文献<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

携带率采用SMN1基因E7杂合缺失突变数/筛查总数得出,STR结果使用GeneMapper5.0软件进行分析,MLPA结果采用Coffalyser软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 筛查结果

在1 241例孕妇中,SMN1基因E7正常型1 225例,其中E7、E8正常型1 218例,单纯E8杂合缺失7例,检出SMN1基因E7杂合缺失突变16例,其中E7、E8同时杂合缺失15例,单纯E7杂合缺失1例,携带率为1.29%(16/1241)。见表1。

表1 1 241例孕妇SMN1基因E7、E8拷贝数

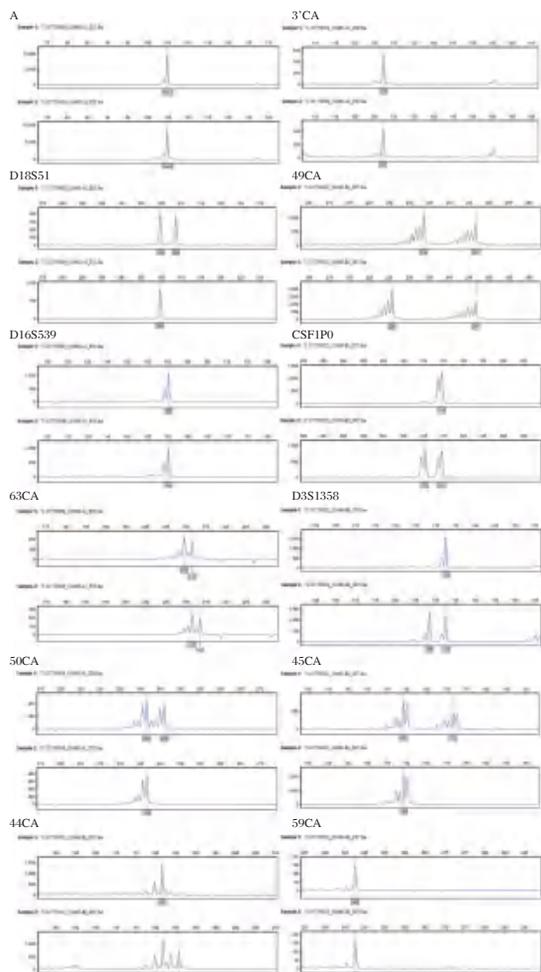
Table 1 Copy numbers of E7 and E8 of SMN1 genes in 1 241 pregnant women

SMN1 基因 E7 拷贝数	SMN1 基因 E8 拷贝数			总和
	0 拷贝	1 拷贝	≥2 拷贝	
0 拷贝	0	0	0	0
1 拷贝	0	15	1	16
≥2 拷贝	0	7	1 218	1 225
总和	0	22	1 219	1 241

### 2.2 产前诊断结果

对上述16名携带者孕妇配偶进行告知并进行基因检测,同意做基因检测的有14名,发现配偶同为SMN1基因E7杂合缺失突变者1例,QF-PCR分析STR位点比对结果显示所检测的样本无母源细

胞污染。见图1。最终确认该胎儿 *SMN1* 基因 E7、E8 纯合缺失,为 SMA 患儿。见图2。实验时对夫妻双方基因复检。见图3、4。



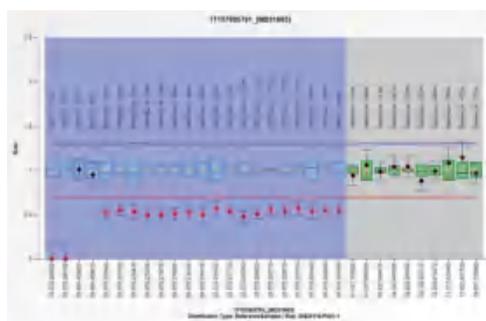
注:选取 A, 3' CA, D18S51, 49CA, D16S539, CSF1P0, 63CA, D3S1358, 50CA, 45CA, 44CA, 59CA 等 12 个 STR 位点进行检测已排除母源污染。

图1 胎儿羊水与母体外周血样本 STR 比对

Figure 1 Comparison of STR between fetal amniotic fluid and maternal peripheral blood samples

### 3 讨论

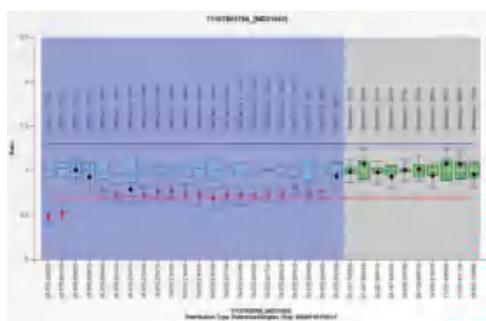
SMA 是一种导致婴幼儿死亡的最常见常染色体隐性遗传疾病之一,人群携带率高,致病基因明确,通过产前诊断的方式可以有效避免 SMA 患儿的出生,因此具有进行携带者筛查的可行性。目前临床上有效治疗该病的药物有限,在中国上市的药物仅有诺西那生钠注射液和利司扑兰,价格昂贵且需要终身治疗,并且对于 SMA 患儿来说,还需要多学科的管理以提高生活质量,减轻疾病带来的负面影响<sup>[9]</sup>,因此对孕妇进行 *SMN1* 基因突变筛查和对高



注:胎儿 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数为 0,为 SMA 患儿。

图2 胎儿 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数

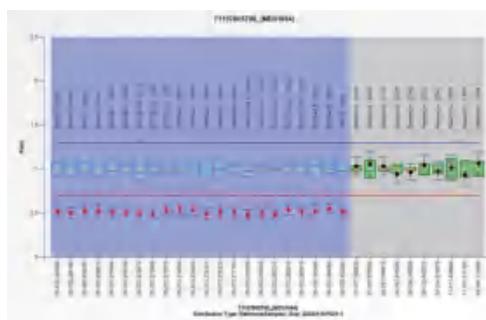
Figure 2 Copy numbers of E7 and E8 of the *SMN1* gene in the fetal



注:母亲 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数为 1,为 SMA 携带者。

图3 母亲 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数

Figure 3 Copy numbers of E7 and E8 of the *SMN1* gene in the mother



注:父亲 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数为 1,为 SMA 携带者。

图4 父亲 *SMN1* 基因 E7、E8 拷贝数

Figure 4 Copy numbers of E7 and E8 of the *SMN1* gene in the father

风险胎儿进行产前诊断显得尤其重要。

研究表明<sup>[10]</sup>,基于高分辨率熔解曲线实时 PCR 的方法是一种灵敏、高通量、低成本、低人工的方法,适用于大规模的 SMA 携带者筛查。但要注意的是该方法学存在一定的技术局限性,基于目前的技术,只能检查较常见的“1+0”型携带者,对于少见的“2+0”“1+1d”和“2+1d”型携带者无法检测出,存在一定的残余风险,因此在筛查咨询及

产前诊断要全面告知残余风险的存在。

本研究采用PCR-溶解曲线法对萍乡地区1241例孕妇进行SMN1基因筛查,共检出SMN1基因E7杂合缺失者16例,显示携带率为1.29%。由于SMA为常染色隐性遗传性疾病,同为携带者夫妇生育SMA患儿的概率为25%,因此对16例携带者的配偶进行基因检测和遗传咨询,丈夫同为携带者1例,对高风险胎儿行产前诊断,排除胎儿标本中的母体细胞污染是保证产前诊断结果准确性的重要保证<sup>[11]</sup>,因此检测时首先对母体外周血样本和羊水样本进行QF-PCR分析STR位点比对,确定没有母源细胞污染后,再用MLPA的方法对SMN1E7、E8进行拷贝数定量,最终发现该胎儿是SMN1基因E7纯合缺失者,诊断为SMA患病胎儿,经遗传咨询建议终止妊娠,该夫妇选择引产,避免了SMA患儿的出生。

基于目前的指南及专家共识,临床诊断以SMN1基因E7拷贝数为依据,其中SMN1基因7号外显子与8号外显子在绝大多数人群中基因拷贝数一致,但也有少部分群体二者拷贝数存在不一致的情况,所以,SMN1基因E8的检测可有效作为E7检测结果的内参,提升检测结果的准确性,若出现不一致的情况,考虑做复检进一步确认结果准确性。另外,有少量SMA患者仅存在第8外显子纯合缺失的报道,但样本数量太少,目前的研究还未能完全佐证是8外显子缺失致病还是存在其他变异情况,所以若出现E7非0,E8为0的情况,要考虑E7是否存在微小变异,以进一步降低患儿发生概率。因此SMN1基因E8检测有其相对意义,本研究检测了1241例孕妇SMN1基因E7、E8拷贝数,以确保结果准确性及指导是否要做进一步检测。

综上,本研究通过对1241例孕妇样本的筛查,初步确定萍乡地区SMA突变携带情况,为遗传咨询和产前诊断提供重要的临床依据,通过筛查筛选出同为携带者的夫妇,对高风险胎儿进行产前诊断确定胎儿基因型,做到早诊断、早干预。对脊髓性肌萎缩症进行携带者筛查有效避免了SMA患儿的出生,对降低家庭和社会负担有重要意义。同时,我们也要思考,遗传性疾病防控的完善性。在二级预防来说,基于目前的方法学确实有漏检的可能,即使是当前公认检测技术金标准多重连接探针扩增技术(MLPA)也仅能给出SMN1与SMN2的拷贝数信息,无法对SMN基因的单倍型提供更多有价值的信息,因此,我们考虑补充SMA三级预防,

即新生儿筛查,作为对二级预防的补充。目前《脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南》<sup>[12]</sup>已出台,对于SMA新生儿筛查流程与相关问题有了相应规范与指导,因此在二级预防的基础上去进行三级预防有一定可行性,但也要根据二级预防的覆盖率去全面考虑这个问题。目前,在广东地区,江苏地区,云南地区等也作了区域孕妇携带者筛查的研究,对地区的出生缺陷防控有重要的临床意义。

## 参考文献

- [1] Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening[J]. J Pediatr, 2017, (190):124-129.
- [2] Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy-A literature review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1):124.
- [3] 脊髓性肌萎缩症临床实践指南工作组,熊晖,王艺. 脊髓性肌萎缩症临床实践指南[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(1):1-12.
- [4] 李鸿,王怀礼,单崇敏. 小儿进行性脊髓性肌萎缩 83 例临床分析. 中华儿科杂志, 2004, 10(42):762-764.
- [5] Maiti D, Bhattacharya M, Yadav S. Isolated exon 8 deletion in type 1 spinal muscular atrophy with bilateral optic atrophy: Unusual genetic mutation leading to unusual manifestation? [J]. J Postgrad Med, 2012, 58(4):294-5.
- [6] Bijaylaxmi Behera, Ajay Kumar. Spinal Muscular Atrophy Type 1 With Exon 8 Deletion and Bilateral Optic Atrophy [J]. Indian Pediatr, 2020, 57(12):1191.
- [7] 欧志英,李丽霞,刘丽,等. 高分辨荧光溶解曲线法检测脊髓性肌萎缩综合症 SMN1 基因 7 号外显子缺失[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2011, 3(5):300-302.
- [8] 张菁菁,王玉国,马定远,等. 江苏地区 5 776 例孕妇脊髓性肌萎缩症携带者筛查及产前诊断[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(6):434-437.
- [9] 黄美欢,曹建国,韩春锡,等. 脊髓性肌萎缩症的诊断及多学科综合管理进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(7):665-670.
- [10] Xu Y, Song T, Wang X, et al. Copy number assessment of SMN1 based on real-time PCR with high-resolution melting: fast and highly reliable testing[J]. Brain Dev, 2022, 44(7):462-468.
- [11] Welch RA, Salem-elgharib S, Wiktor AE, et al. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(1):189-191.
- [12] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 脊髓性肌萎缩症中国三级预防指南[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(5):476-484.

# 乳酸清除率、SVRI水平及心排量监测与感染性休克患者治疗效果及预后的关系

黄新蕾\* 许伟恒 刘冬辉 张雪萌

**[摘要]** 目的 研究感染性休克患者乳酸清除率、体循环阻力指数(SVRI)水平及心排量监测与其治疗及预后的关系。方法 选取2020年6月至2022年5月保定市第二中心医院收治的感染性休克患者161例,统计患者临床治疗效果及预后情况,分析影响感染性休克患者治疗疗效、预后的相关因素;采用Pearson相关性分析乳酸清除率、心排血量(CO)、每搏输出量(SV)、SVRI与APACHE II评分的关系。结果 161例患者中,有效组90例、无效组71例,两组乳酸、乳酸清除率、CO、SV、体循环阻力指数(SVRI)及APACHE II评分比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经Logistic回归分析显示:乳酸( $<198$  mmol/L,  $>245$  mmol/L)、乳酸清除率 $<10\%$ 、CO( $<3$  L/min,  $>6$  L/min)、SV( $<60$  mL,  $>120$  mL)、SVRI( $<1$  500 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>,  $>2$  000 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)及APACHE II评分 $>24$ 分是影响感染性休克患者治疗效果的危险因素( $P<0.05$ )。统计28 d预后情况可知:预后不良者95例,预后良好者66例,两组乳酸、乳酸清除率、CO、SV、SVRI及APACHE II评分比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。经Logistic回归分析显示:乳酸( $<198$  mmol/L,  $>245$  mmol/L)、乳酸清除率 $<10\%$ 、CO( $<3$  L/min,  $>6$  L/min)、SV( $<60$  mL,  $>120$  mL)、SVRI( $<1$  500 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>,  $>2$  000 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup>)及APACHE II评分 $>24$ 分是影响感染性休克患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。经Pearson相关性分析结果显示:APACHE II评分与乳酸清除率、CO、SV均呈负相关,与乳酸、SVRI均呈正相关( $P<0.05$ )。结论 监测感染性休克患者乳酸清除率、SVRI水平及心排量指标均可作为临床评估治疗效果、预后提供有效参考价值。

**[关键词]** 乳酸清除率; 心排量监测; 体循环阻力指数; 感染性休克

## Relationship between lactic acid clearance, SVRI and cardiac displacement monitoring and the therapeutic effect and prognosis of patients with septic shock

HUANG Xinlei\*, XU Weiheng, LIU Donghui, ZHANG Xuemeng

(Department of Critical Care Medicine, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 072750)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the relationship of lactic acid clearance, systemic resistance index (SVRI) and cardiac displacement monitoring with treatment and prognosis of patients with septic shock. **Methods** 161 patients with septic shock admitted to the Second Central Hospital of Baoding City from June 2020 to May 2022 were selected. The clinical therapeutic effect and prognosis of patients were counted. The related factors affecting the therapeutic effect and prognosis of patients with septic shock were analyzed. The relationship between lactic acid clearance, cardiac output (CO), stroke output (SV), SVRI and APACHE II score was analyzed by Pearson correlation. **Results** Among 161 patients, 90 cases were in the effective group and 71 cases were in the ineffective group, there were statistically significant in lactic acid, lactic acid clearance, CO, SV, systemic vascular resistance index (SVRI), and APACHE II scores ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that lactic acid  $<198$  mmol/L and lactic acid  $>245$  mmol/L, lactic acid clearance  $<10\%$ , CO  $<3$  L/min and CO  $>6$  L/min, SV  $<60$  mL and SV  $>120$  mL, SVRI  $<1$  500 dyn/s/m<sup>2</sup>/CM<sup>5</sup> and SVRI  $>2$  000

基金项目:保定市科技计划项目(2041ZF220)

作者单位:保定市第二中心医院重症医学科,河北,保定 072750

\*通讯作者:黄新蕾, E-mail: huangxl495495@163.com

dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> and APACHE II scores > 24 were risk factors affecting the therapeutic effect of septic shock patients ( $P < 0.05$ ). According to the statistics of the 28 d prognosis, 95 cases had poor prognosis and 66 cases had good prognosis. There were significant differences in lactic acid, lactic acid clearance, CO, SV, SVRI and APACHE II scores between the two groups ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that lactic acid < 198 mmol/L and lactic acid > 245 mmol/L, lactic acid clearance < 10%, CO < 3 L/min and CO > 6 L/min, SV < 60 mL and SV > 120 mL, SVRI < 1 500 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> and SVRI > 2 000 dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>5</sup> and APACHE II scores > 24 were risk factors affecting the therapeutic effect of septic shock patients ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that APACHE II score was negatively correlated with lactic acid clearance, CO and SV, and positively correlated with lactic acid and SVRI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Monitoring lactate clearance, SVRI level and cardiac displacement in patients with septic shock can provide effective reference value for clinical evaluation of treatment effects and prognosis.

**[KEY WORDS]** Lactate clearance rate; Cardiac displacement monitoring; Systemic Vascular Resistance; Septic shock

感染性休克是外科常见的一种休克类型,常表现为寒战、白细胞增高等临床症状。现临床上对于感染性休克患者常采取液体复苏目标导向治疗,以恢复患者正常血压、尿量及血氧饱和度为主<sup>[1]</sup>。乳酸是葡萄糖在体内无氧代谢产物之一,在危重患者休克时显著上升,易导致发生乳酸性酸中毒,调整组织器官缺血缺氧状态后,体内乳酸水平可持续降低。有研究发现,通过检测体内乳酸清除率可准确反映休克是否控制,对于感染性休克患者预后情况具有一定评估作用<sup>[2]</sup>。微创心排量监测可连续、动态监测每搏输出量(Stroke volume, SV)等指标,其仅采用动脉导管和中心静脉即可直接评估血流动力学形态,具有创伤小等优势。体循环阻力指数(Systemic Vascular Resistance, SVRI)是监测左心室后负荷的主要指标,当血管收缩药使小动脉收缩或因心源性休克、低容量性休克等原因使心搏血量减少时,SVRI增高,故临床上常用该指标监测休克患者<sup>[3]</sup>。本文旨在研究感染性休克患者乳酸清除率、心排量监测及SVRI与其治疗及预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月至2022年5月保定市第二中心医院收治的感染性休克患者161例,其中男91例,女70例,平均年龄(65.38±11.64)岁,根据感染类型分为重症肺炎34例,胆道感染21例,腹腔感染16例,重症胰腺炎15例,泌尿系统14例,肠道感染19例,大面积烧伤20例,其他22例。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均符合《中国急诊感染性休克临床实践指南》<sup>[4]</sup>相关诊断标准;②格拉斯哥昏迷(Glasgow coma scale, GCS)<sup>[5]</sup>评分>5分;③均出现乳酸酸中毒、急性意识状态改变或少尿,且伴有器官组织低灌注;排除标准:①存在严重的瓣膜性心脏病、心律失常者;②临床资料缺乏;③伴有恶性肿瘤者;④妊娠及哺乳期妇女。

### 1.2 方法

抽取患者空腹静脉血液5 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径为8 cm),取上清置于-20℃环境待检。使用Lactate scout血液乳酸仪检测初始、治疗6 h、治疗12 h及治疗24 h的血乳酸水平,并计算出乳酸清除率。乳酸清除率=[(初始动脉血乳酸-第2次血乳酸值)/初始血乳酸值]×100%<sup>[6]</sup>。采用心排量仪器(厦门万翔-XM2017-TZ0569)检测心排量,记录治疗后1、6 h时SV、CO、SVRI等相关指标。

### 1.3 观察指标

①患者均进行常规对应治疗,临床效果评估<sup>[7]</sup>:治疗后减少或撤离升血压药物且血流动力学稳定,呼吸机参数下降,氧合指数得到改善,神志清楚,尿量达标等90例为有效组;治疗后血流动力学欠稳定,呼吸机参数增加,氧合指数下降,神志不清楚,尿量较少或无尿等71例为无效组。②收集患者资料,分析影响感染性休克患者治疗疗效的单因素,包括性别、年龄、体质量指数、乳酸、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、心率(Heart Rate, HR)、心脏指数(Cardiac index, CI)、心排血量

(co cardiac output, CO)、每搏输出量(Stroke volume variation, SV)、体循环阻力指数(Systemic Vascular Resistance, SVRI)、乳酸清除率等,采用二元 Logistic 回归分析影响感染性休克患者治疗疗效的多因素。③根据治疗后第 28 d 转归情况,出现多器官功能衰竭、死亡者 95 例为预后不良组,反之 66 例为预后良好组<sup>[8]</sup>,分析影响感染性休克患者预后的相关因素。④对治疗后感染性休克患者检测 APACHE II 评分,APACHE II 评分包括三个项目,即年龄因素、急性生理学变量分值、慢性健康状况,满分 71 分,分值越高则代表预后越差<sup>[9]</sup>;使用 Pearson 相关性分析乳酸、乳酸清除率、CO、SV 及 SVRI 监测与 APACHE II 评分的关系。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,计量资料使用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两间数据使用 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响感染性休克患者治疗效果的单因素分析

161 例感染性休克患者中,治疗有效组 90 例、无效组 71 例。两组性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、体质量指数、MAP、CVP、HR、CI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组乳酸、乳酸清除率、CO、SV、SVRI 及 APACHE II 评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 影响感染性休克患者治疗效果的多因素分析

经 Logistic 回归分析显示:乳酸( $< 198$  mmol/L,  $> 245$  mmol/L)、乳酸清除率 $< 10\%$ 、CO( $< 3$  L/min,  $> 6$  L/min)、SV( $< 60$  mL,  $> 120$  mL)、SVRI( $< 1 500$  dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>-5</sup>,  $> 2 000$  dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>-5</sup>)及 APACHE II 评分 $> 24$ 分是影响感染性休克患者治疗效果的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 影响感染性休克患者治疗单因素分析 [ $(\bar{x} \pm s)$ , *n*(%)]

因素	有效组( <i>n</i> =90)	无效组( <i>n</i> =71)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.27±11.47	65.53±11.58	0.142	0.887
吸烟史	53(58.88)	43(60.56)	0.392	0.531
高血压	39(43.33)	31(43.66)	1.088	0.296
糖尿病	37(41.11)	32(45.07)	0.797	0.371
乳酸(mmol/L)	6.61±2.33	3.40±2.45	8.484	<0.001
乳酸清除率(%)	32.80±25.43	14.12±25.68	4.607	<0.001
MAP(mmHg)	70.91±6.37	69.24±6.56	1.630	0.105
CVP(mmHg)	16.63±5.54	17.86±5.87	1.362	0.175
HR(次/min)	98.14±10.64	100.56±11.37	1.390	0.166
CO(L/min)	4.96±1.25	3.88±1.04	5.854	<0.001
CI(L/min <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	7.74±1.64	7.68±0.73	0.286	0.775
SVRI(dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> )	1 130.53±278.25	2 037.62±637.55	12.121	<0.001
SV(mL)	48.05±6.52	102.63±11.66	37.596	<0.001
APACHE II 评分(分)	23.05±4.52	28.62±5.66	6.945	<0.001

### 2.3 影响感染性休克患者预后的单因素分析

161 例感染性休克患者中,预后不良者 95 例,预后良好者 66 例。两组患者性别、年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、体质量指数、MAP、CVP、HR 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组乳酸、乳酸清除率、CO、SV、SVRI 及 APACHE II 评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响感染性休克患者预后的多因素

经 Logistic 回归分析显示:乳酸( $< 198$  mmol/L,  $> 245$  mmol/L)、乳酸清除率 $< 10\%$ 、CO( $< 3$  L/min,  $> 6$  L/min)、SV( $< 60$  mL,  $> 120$  mL)、SVRI( $< 1 500$  dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>-5</sup>,  $> 2 000$  dyn/s/m<sup>2</sup>/cm<sup>-5</sup>)及 APACHE II 评分 $> 24$ 分是影响感染性休克患者预后的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 乳酸、乳酸清除率、CO、SV 及 SVRI 监测与 APACHE II 评分相关性

经 Pearson 相关性分析结果显示:APACHE II 评分与乳酸清除率、CO、SV 均呈负相关( $r = -0.533$ 、 $-0.526$ 、 $-0.584$ ,  $P < 0.05$ ),与乳酸、SVRI 均呈正相关

表 2 影响感染性休克患者治疗效果的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis on the treatment effect of septic shock patients

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	<i>P</i> 值
乳酸(mmol/L)	198~245 mmol/L=0, $< 198$ mmol/L, $> 245$ mmol/L=1	1.119	0.373	4.628	7.568(3.643~15.722)	0.015
乳酸清除率(%)	$< 10\%$	1.138	0.253	6.483	3.264(1.987~5.359)	0.002
CO(L/min)	3~6 L/min=0, $< 3$ L/min, $> 6$ L/min=1	2.008	0.425	4.218	4.744(2.062~10.913)	0.026
SVRI(dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> )	1 500~2 000 dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> =0, $< 1 500$ dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> , $> 2 000$ dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>-5</sup> =1	1.069	0.381	4.451	4.585(2.173~9.677)	0.019
SV(mL)	60~120 mL=0, $< 60$ mL, $> 120$ mL=1	1.075	0.069	4.913	7.515(6.565~8.604)	0.011
APACHE II 评分(分)	$> 24$ 分	2.019	0.377	4.596	3.247(1.551~6.799)	0.018

表3 影响感染性休克患者预后的单因素  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Single factor influencing the prognosis of patients with septic shock  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	预后良好组 (n=95)	预后不良组 (n=66)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	65.31±11.56	65.49±11.49	0.097	0.923
吸烟史	56(58.94)	39(59.09)	0.003	0.985
高血压	41(43.15)	29(43.93)	1.088	0.296
糖尿病	39(41.05)	30(45.45)	0.797	0.371
乳酸(mmol/L)	6.18±2.11	3.78±2.76	6.248	<0.001
乳酸清除率(%)	31.74±25.25	14.23±25.28	4.325	<0.001
MAP(mmHg)	70.76±6.13	69.33±6.78	1.393	0.165
CVP(mmHg)	17.11±5.41	17.26±5.46	0.172	0.863
HR(次/min)	98.55±10.44	100.16±11.17	0.935	0.351
CO(L/min)	4.92±1.25	3.86±1.04	5.659	<0.001
CI(L/min <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	7.75±1.15	7.66±0.93	0.527	0.599
SVRI (dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> )	1 078.53±278.16	2 181.46±646.19	13.043	<0.001
SV(cm <sup>3</sup> )	50.15±5.95	103.75±9.42	44.225	0.009
APACHE II 评分 (分)	23.14±4.07	28.91±4.13	8.794	<0.001

( $r=0.385, 0.417, P<0.05$ )。

### 3 讨论

感染性休克患者在休克早期血压、心率及尿量等生命体征可能未发生任何变化,使得患者可能丧失最佳复苏时间。临床已证实静脉液体复苏是急危重症疾病临床救治的重要部分,可纠正低血容量,保证组织器官的血液灌注,但输液须以患者全身情况为首要,需根据患者临床症状、体格及血液动力学指标动态变化及时调整<sup>[5]</sup>。以往临床上以血压恢复、血乳酸等指标恢复正常作为患者治疗效果标准,但检验结果易受其他因素影响,存在局限性,少数患者上述指标达标后仍出现死亡,故需寻找更科学、精准的检测指标来监测感染性休克诊疗<sup>[6]</sup>。

表4 影响感染性休克患者预后的多因素 logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis on the prognosis of patients with septic shock

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
乳酸	198~245 mmol/L=0, <198 mmol/L, >245 mmol/L=1	1.124	0.143	5.982	3.077(2.235~4.072)	<0.001
乳酸清除率	<10%	1.156	0.195	5.381	3.177(2.167~4.656)	0.015
SVRI	3~6 L/min/m <sup>2</sup> =0, <3 L/min/m <sup>2</sup> , >6 L/min/m <sup>2</sup> =1	2.066	0.087	6.327	7.893(6.655~9.360)	<0.001
SV	1 500~2 000 dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> =0, <1 500 dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> , >2 000 dyn/s/m <sup>2</sup> /cm <sup>5</sup> =1	1.078	0.098	6.133	2.938(2.425~3.261)	<0.001
CO	60~120 mL=0, <60 mL, >120 mL=1	1.076	0.091	6.129	2.932(2.453~3.505)	<0.001
APACHE II 评分	>24分	2.017	0.147	5.997	7.515(5.634~10.025)	<0.001

有研究认为血乳酸水平与休克患者预后及病情严重程度紧密相关,血乳酸水平随着患者病情严重程度加重而上升<sup>[7]</sup>。因此血乳酸水平的升高在预测严重感染方面具有一定价值,但临床发现影响血乳酸水平变化及代谢的因素较多,如肝肾功能等,故将血乳酸水平作为衡量感染性休克患者预后的单纯指标,无法正确反映临床治疗方式对氧耗氧供的影响。相关研究表明,与单次乳酸水平相比较,乳酸清除率更能准确反映疾病变化情况<sup>[8]</sup>。相关研究报道显示,休克患者若临床抢救及时,组织灌注及氧合迅速恢复,组织细胞内乳酸清除率上升,则病情好转,预后良好<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,乳酸(<198 mmol/L, >245 mmol/L)是影响感染性休克患者治疗和预后的危险因素,说明监测乳酸清除率可作为感染性休克患者治疗效果及预后评估的一个重要指标,同上述研究结果一致。心排量监测包括CO、SV等指标监测,心排量监测可清楚反映患者心功能参数指标,在危重患者及

心脏病患者心功能监测中具有一定价值,相关研究报道显示,监测重症患者心排量可有利于后续救治<sup>[10]</sup>。本研究结果显示:CO(<3 L/min, >6 L/min)、SV(<60 mL, >120 mL)是影响感染性休克患者治疗和预后的危险因素。分析原因可能是:感染性休克患者初期由于容量分布异常,常表现出低心排、低血管阻力,而经过治疗后,多数表现为高心排量特点,而CO、SV指标正是反映心脏功能的重要参数,可用以了解心脏的泵血功能,进而评估感染性休克患者预后。相关研究认为,危重症休克患者SVRI水平变化与临床情况改善及预后存在一定联系,与本研究结果相符<sup>[11]</sup>。究其原因,SVRI降低可提示全身血管阻力低,如脓毒血症,而升高可提示全身血管阻力高,如低心排指数的代偿,因此其指标的变化可用于监测休克患者治疗和预后情况。

APACHE II 评分常被临床作为评估感染性休克患者严重程度及预测患者预后, (下转第148页)

# 冠心病患者血清 *miR-122-5p* 变化及与斑块稳定程度、预后的关系

杨亚楠<sup>1\*</sup> 王蕊<sup>2</sup> 张文婷<sup>3</sup> 刘恒<sup>4</sup>

**[摘要]** 目的 分析冠心病(CHD)患者血清微小RNA-122-5p(*miR-122-5p*)变化及与斑块稳定程度、预后的关系。方法 选取2019年8月至2021年8月张家口市第五医院186例CHD患者作为研究组,根据斑块稳定程度分为不稳定斑块组( $n=58$ )及稳定斑块组( $n=128$ ),另取同期健康体检者90名作为对照组,检测比较所有受试者血清*miR-122-5p*水平,采用ROC曲线分析血清*miR-122-5p*水平对CHD患者斑块稳定程度的诊断价值。记录CHD患者治疗后随访1年内心血管不良事件发生情况,并将心血管不良事件发生情况作为评估预后的标准,将研究组分为预后不良组( $n=50$ )及预后良好组( $n=136$ ),采用单因素及多因素Logistic分析影响CHD患者预后的因素。结果 研究组血清*miR-122-5p*水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不稳定斑块组血清*miR-122-5p*水平均高于稳定斑块组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );由ROC曲线可知,血清*miR-122-5p*诊断CHD患者斑块稳定程度的AUC为0.845( $P<0.05$ );预后不良组血清*miR-122-5p*水平高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Logistic分析显示,血清*miR-122-5p*水平过高是CHD患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 *miR-122-5p*在CHD患者血清中呈高表达,对斑块稳定程度具有一定的诊断价值,其水平过高是CHD患者预后不良的独立危险因素。

**[关键词]** *miRNA-122-5p*; 冠心病; 斑块稳定程度

## Changes in serum *miR-122-5p* in patients with coronary heart disease and its relationship with plaque stability and prognosis

YANG Yanan<sup>1\*</sup>, WANG Rui<sup>2</sup>, ZHANG Wenting<sup>3</sup>, LIU Heng<sup>4</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Zhangjiakou Fifth Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 3. Department of Cardiac Function Examination, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 4. Department of Cardiology, Zhangjiakou First Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes of serum microRNA-122-5p (*miR-122-5p*) and its relationship with plaque stability and prognosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 186 patients with CHD in the hospital were enrolled as the study group between August 2019 and August 2021. According to plaque stability, they were further divided into the unstable plaque group ( $n=58$ ) and the stable plaque group ( $n=128$ ). A total of 90 healthy controls during the same period were enrolled as the control group. The level of serum *miR-122-5p* in all the objects was detected and compared. The diagnostic val-

基金项目:张家口市重点研发计划项目(2221116D)

作者单位:1. 张家口市第五医院内科,河北,张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院心内科,河北,张家口 075000

3. 河北北方学院附属第一医院心脏功能检查科,河北,张家口 075000

4. 张家口市第一医院心内科,河北,张家口 075000

\*通信作者:杨亚楠, E-mail: yang15132330935@163.com

ue of serum *miR-122-5p* for plaque stability was analyzed by the ROC curves. The occurrence of adverse cardiovascular events in CHD patients within 1 year of follow-up were recorded. According to different prognosis, CHD patients were divided into the poor prognosis group ( $n=50$ ) and the good prognosis group ( $n=136$ ). The influencing factors of prognosis were analyzed by univariate and multivariate logistic analysis. **Results** The level of serum *miR-122-5p* in the study group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), which was also higher in the unstable plaque group than in the stable plaque group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC curves showed that the AUC of *miR-122-5p* in the diagnosis of plaque stability was 0.845 ( $P<0.05$ ). The level of serum *miR-122-5p* in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic analysis showed that high level of serum *miR-122-5p* was an independent risk factor for poor prognosis in CHD patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *MiR-122-5p* is highly expressed in the serum of CHD patients and has a certain diagnostic value for plaque stability. Excessive levels of *miR-122-5p* are an independent risk factor for poor prognosis in CHD patients.

[KEY WORDS] *MiRNA-122-5p*; Coronary heart disease; Plaque stability

心血管疾病的类型较多,其中冠心病(Coronary heart disease, CHD)最为常见,其中老年群体的发病率、致残率及死亡率较高<sup>[1]</sup>。临床研究显示,冠状动脉斑块稳定程度与CHD病情进展密切相关<sup>[2]</sup>。稳定斑块具有声影较强、回声强等特点;不稳定斑块包括钙化结节、糜烂斑块及破裂斑块等,易发生破裂而引起管腔闭塞、血流中断及血栓形成,严重者还会出现心源性休克<sup>[3]</sup>。因此,寻找简便易行、高效的生物标志物在早期及时诊断CHD患者斑块稳定程度对制定治疗方案、改善患者预后具有重要的价值。

近年来微小RNA(microRNA, miRNA)在心血管疾病中的作用逐渐受到临床关注,有报道显示CHD患者血清miRNA存在异常表达<sup>[4]</sup>。国内外研究也发现,miRNA与CHD患者斑块形成有关,部分miRNA在CHD中呈特异性表达<sup>[5]</sup>。*miR-122-5p*具有较强的组织特异性,与心脏疾病的发生有关,临床研究发现抑制*miR-122-5p*表达可以诱导心肌细胞抗凋亡<sup>[6]</sup>。本研究拟分析CHD患者血清*miR-122-5p*水平与斑块稳定程度、预后的关系,旨在为探寻评估CHD患者预后的指标提供新参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

取张家口市第五医院2019年8月至2021年8月186例CHD患者作为研究组。另取同期90名健康体检者作为对照组。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①满足《心血管内科疾病诊疗指南》<sup>[7]</sup>CHD标准;②影像学检查确诊;③首次发病;④患者签署知情同意书;⑤近1个月未接受相关治疗。排除标准:①其他类型心脏疾病者;②精神疾病、凝血及认知功能严重损伤者;③近期有手术史及创伤史者;④肾、脑、肝等重要脏器严重损伤者;⑤自身免疫性疾病、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤;⑥临床资料不全者;⑦缺乏随访资料。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 资料收集

通过询问患者、查询电子病历等途径收集患者年龄、性别、体重指数、吸烟史、舒张压、收缩压、糖尿病史、高血脂史、血脂相关指标等临床资料。

#### 1.3.2 血清*miR-122-5p*水平检测

研究组于入院当日、对照组于体检当日清晨取肘静脉血5 mL,室温下离心处理(转速3 000 r/min、离心半径10 cm、时间10 min),取上清液待测。通过Trizol试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)提取血清总RNA,使用甲醛变性电泳检测其完整性,经逆转录试剂盒(北京诺为生物技术公司)合成cDNA,反转录体积10  $\mu$ L:5 $\times$ PrimeScript RT Master Mix 2.0  $\mu$ L、RNA 2.0  $\mu$ L、RNase Free H<sub>2</sub>O 6.0  $\mu$ L;反应条件:37 $^{\circ}$ C 15 min、85 $^{\circ}$ C 5 s、4 $^{\circ}$ C反应至结束后保存于-20 $^{\circ}$ C冰箱。血清*miR-122-5p*通过qRT-PCR检测,反应体系为:cDNA模板2  $\mu$ L,上下游引物各1.5  $\mu$ L,SYBR Green Master Mix 10  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 8  $\mu$ L。*miR-122-5p*上游引物序列:5'-ACACTCCAGCTGGGTGGAGTGTGACAA

TGG-3', 下游引物序列: 5'-TGGTGTCGTG-GAGTCG-3', 内参选择 *U6*, *U6* 上游引物序列: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; 下游引物序列: 5'-CGCTTACGAATTTGCGTGCAT-3'。反应条件: 95℃ 5 min, 95℃ 15 s, 60℃ 1 min, 72℃ 30 s, 共40个循环。通过  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  计算 *miR-122-5p* 水平。

### 1.3.3 斑块稳定程度评估

采用 iLab 血管内超声显像仪进行检查, 按照美国心脏病学会与欧洲心脏病协会联合制定的《冠脉血管内超声的检测指南》<sup>[8]</sup> 分析图像, 明确斑块性质, 稳定斑块: 病变血管狭窄程度小于70%, 斑块边缘清晰、突入管腔内、回声均匀; 不稳定斑块: 斑块表面溃疡、破裂, 斑块内脂质、钙化, 回声不均匀。186例CHD患者根据斑块稳定程度分为不稳定斑块组 ( $n=58$ ) 及稳定斑块组 ( $n=128$ )。

### 1.4 随访

CHD患者出院后均接受1年随访, 随访方式包括微信、电话及复诊, 记录1年内心血管不良事件发生情况, 将心血管不良事件发生情况作为评估预后的标准<sup>[9]</sup>, 分为预后不良组 ( $n=50$ ) 及预后良好组 ( $n=136$ )。心血管不良事件包括恶性心律失常、复发心绞痛、心源性再入院、心源性休克及心源性死亡等不良事件。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间行 *t* 检验; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验; 采用 ROC 曲线分析血清 *miR-122-5p* 水平对 CHD 患者斑块稳定程度的诊断价值; 采用 Logistic 回归分析 CHD 患者预后的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、体重指数、吸烟史、舒张压、收缩压、糖尿病史及高血脂史等一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组血清 *miR-122-5p* 水平比较

研究组血清 *miR-122-5p* 水平为  $(0.54 \pm 0.13)$ , 对照组血清 *miR-122-5p* 水平为  $(0.19 \pm 0.03)$ , 研究组血清 *miR-122-5p* 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $t = 25.197, P < 0.001$ )。

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

Table 1 Comparison of General Information between the two Groups  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	研究组 ( $n=186$ )	对照组 ( $n=90$ )	$t/\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	58.93±8.81	57.61±9.26	1.148	0.252
性别(男/女)	106/80	49/41	0.160	0.690
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.12±1.45	22.87±1.32	1.382	0.168
吸烟史	54(29.03)	25(27.78)	0.047	0.829
舒张压(mmHg)	78.52±7.94	77.96±8.47	0.537	0.591
收缩压(mmHg)	125.68±12.92	123.09±14.25	1.509	0.132
糖尿病史	35(18.82)	13(14.44)	0.807	0.369
高血脂史	22(11.83)	7(7.78)	1.058	0.304

### 2.3 CHD 不同斑块稳定程度患者血清 *miR-122-5p* 水平比较

不稳定斑块组血清 *miR-122-5p* 水平为  $(0.69 \pm 0.13)$ , 稳定斑块组血清 *miR-122-5p* 水平为  $(0.47 \pm 0.11)$ , 不稳定斑块组血清 *miR-122-5p* 水平高于稳定斑块组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.4 血清 *miR-122-5p* 水平对 CHD 患者斑块稳定程度的诊断价值

由 ROC 曲线可知, 血清 *miR-122-5p* 水平诊断 CHD 患者斑块稳定程度的 AUC 为 0.845, 95% CI 为 0.785~0.905, 截断值为 0.54, 特异度为 0.805, 敏感度为 0.810 ( $P < 0.05$ )。见图1。

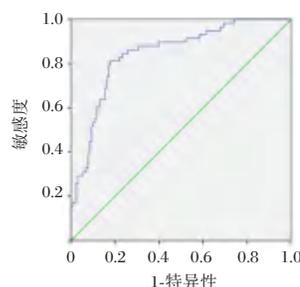


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

### 2.5 影响 CHD 患者预后的单因素分析

随访1年, 186例CHD患者中, 预后不良患者50例, 预后良好患者136例。预后不良组血清 *miR-122-5p* 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.6 影响 CHD 患者预后的多因素分析

CHD患者预后情况作为因变量(预后良好=0; 预后不良=1), 以血清 *miR-122-5p* 水平作为自变量(以所有患者平均值为界:  $\leq$ 平均值=0;  $>$ 平均值=1), Logistic 分析显示, 血清 *miR-122-5p* 水平过高是 CHD 患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 影响CHD患者预后的单因素分析 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$   
Table 2 Univariate analysis of prognostic factors affecting CHD patients $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

因素	预后不良组 (n=50)	预后良好组 (n=136)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	59.06±8.01	58.88±7.75	0.139	0.890
性别(男/女)	28/22	78/58	0.027	0.869
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	23.36±1.47	23.03±1.51	1.331	0.185
吸烟史	12(24.00)	42(30.88)	0.840	0.359
舒张压(mmHg)	77.35±7.51	78.95±8.34	1.190	0.0235
收缩压(mmHg)	126.72±12.05	125.30±11.42	0.741	0.460
糖尿病史	12(24.00)	23(16.91)	1.202	0.273
总胆固醇(mmol/L)	4.59±0.78	4.65±0.85	0.436	0.663
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.70±0.35	1.74±0.30	0.770	0.442
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.47±0.29	1.51±0.35	0.723	0.471
miR-122-5p	0.73±0.16	0.47±0.09	13.917	<0.001

表3 影响CHD患者预后的多因素分析  
Table 3 Multivariate analysis of factors affecting the prognosis of CHD patients

自变量	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
miR-122-5p	0.837	0.264	10.052	2.309	1.377~3.875	0.002

### 3 讨论

CHD属于慢性炎症性疾病,发病基础为动脉粥样硬化,但病理机制较为复杂,其发生发展与炎症反应、自身免疫、遗传及代谢紊乱等因素有关。有报道显示,CHD患者的内皮细胞能吸引白细胞至新生动脉粥样硬化位置,且随动脉粥样硬化的发展,白细胞及其他血管壁细胞会释放大量不同类型的促炎介质,促进冠状动脉斑块损伤,从而增加斑块破裂风险<sup>[10]</sup>。有报道发现,约3/4的CHD患者是不稳定斑块破裂而引起急性发病<sup>[11]</sup>。不稳定斑块具有血栓形成倾向,其不稳定性会引起斑块破裂,增加不良预后风险。及早识别不稳定斑块对评估CHD病情进展和指导治疗具有重要的意义。现阶段临床上主要通过冠状动脉造影对冠状动脉狭窄程度进行评估,但该检查手段无法有效判断冠状动脉斑块的组织结构特性。因此,临床亟需探寻其他有效手段诊断CHD患者斑块稳定程度。

miRNAs是一类具有组织特异性的非编码RNA,能调控细胞分化、生长、增殖及凋亡等生命活动过程,其可配对靶基因mRNA,诱导沉默复合体,影响mRNA过程。临床研究发现,心血管疾病的发生发展与miRNAs存在密切联系,miRNAs结合靶基因后通过复杂调控网络影响血小板活化及

斑块破裂等过程,促进动脉粥样硬化后血管生成<sup>[12]</sup>。miR-122-5p属于组织特异性较强的miRNA,在肝脏组织中呈特异性表达。临床研究发现,心血管疾病患者血清miR-122-5p水平随着病情进展而升高<sup>[13]</sup>。国外报道认为,miR-122-5p与心脏疾病药物治疗效果有关,其过表达会降低药物对心脏疾病的治疗效果<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,研究组血清miR-122-5p水平均高于对照组,提示miR-122-5p在CHD患者血清中呈高表达。这可能是因为:CHD会引起血管内壁炎症反应,损伤血管内皮细胞功能,促进心肌细胞凋亡,导致miR-122-5p水平升高。既往研究显示,不稳定斑块是引起CHD的重要因素,破裂的薄壁纤维粥样斑块、局部炎症反应是不稳定斑块的重要特征<sup>[15]</sup>。但现阶段临床关于血清学指标诊断斑块稳定程度的研究较少。本研究对比不同斑块稳定程度CHD患者血清miR-122-5p水平发现,不稳定斑块组远高于稳定斑块组,表明miR-122-5p与CHD患者斑块稳定程度有关。进一步的ROC曲线分析显示,血清miR-122-5p诊断CHD患者斑块稳定程度的AUC为0.845,提示miR-122-5p可作为诊断斑块稳定程度的参考指标。本研究还发现,预后不良组血清miR-122-5p水平高于预后良好组,表明miR-122-5p与CHD患者预后有关。进一步的Logistic回归分析显示,血清miR-122-5p水平过高是CHD患者预后不良的独立危险因素,提示临床应重点关注CHD患者血清miR-122-5p水平变化,并予以针对性干预,从而避免不良预后。

综上所述,miR-122-5p在CHD患者血清中呈高表达,对斑块稳定程度具有一定的诊断价值,其水平过高是CHD患者预后不良的独立危险因素。

### 参考文献

- [1] Singh S, de Ronde MWJ, Kok MGM, et al. MiR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability[J]. Open Heart, 2020, 7(1):e001223.
- [2] 陈明志,林伯理,黄俊. 冠心病患者血清CTRP9、Hcy、D-D水平与冠状动脉粥样硬化易损斑块、冠状动脉病变程度的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(24):3342-3346.
- [3] 李慧敏,苏振琪,谢伟,等. 血清GGT水平与冠心病患者斑块稳定性、血管内皮损伤及炎症应激反应的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(15):1603-1607.
- [4] 郭伟崇,马金霞,姚方方. 血清微小RNA-33、微小RNA-122水平与冠心病病人Gensini积分的相关性分析[J]. 安徽医药, 2021, 25(3):564-567.

- [5] Bitarafan S, Yari M, Broumand MA, et al. Association of Increased Levels of lncRNA H19 in PBMCs with Risk of Coronary Artery Disease[J]. Cell J, 2019, 20(4):564-568.
- [6] 唐剑, 刘艳秋, 高鸿, 等. 低温缺血再灌注心律失常大鼠心肌 miRNA 表达的变化及靶基因预测[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(7):885-888.
- [7] 汪道文, 曾和松. 心血管内科疾病诊疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013:62-67.
- [8] Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(5): 1478-1492.
- [9] 高攀, 赵子牛, 张杰, 等. 血清微小 RNA-335、微小 RNA-193b 水平与冠心病患者冠状动脉旁路移植术治疗预后的相关性[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(11):2254-2257.
- [10] Han D, Chen B, Gransar H, et al. Prognostic significance of plaque location in non-obstructive coronary artery disease: from the CONFIRM registry[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2022, 23(9):1240-1247.
- [11] Si Y, Liu J, Shan W, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(7):650-655.
- [12] Condrat CE, Thompson DC, Barbu MG, et al. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis[J]. Cells, 2020, 9(2):276.
- [13] 刘晶晶, 崔璐璐, 万莉, 等. 老年急性冠脉综合征患者中 miR-122-5 p 的表达及与主要不良心血管事件的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(10): 1183-1187+1191.
- [14] Lin J, Zheng X. Salvianolate Blocks Apoptosis During Myocardial Infarction by Down Regulating miR-122-5p[J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(4):323-329.
- [15] Dzaye O, Razavi AC, Blaha MJ, et al. Evaluation of coronary stenosis versus plaque burden for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment and management [J]. Curr Opin Cardiol, 2021, 36(6):769-775.

(上接第 143 页)

其分数越高表示病情越严重,预后越差<sup>[12]</sup>。本次研究进一步 Pearson 相关性结果显示,APACHE II 评分与乳酸清除率、CO、SV 均呈负相关,与乳酸、SVRI 均呈正相关,提示乳酸清除率、CO、SV 及 SVR 与感染性休克患者病情进展均有一定联系。

综上所述,监测乳酸清除率、SVRI 水平及心排量指标均可评估感染性患者治疗效果及预后情况,上述可为临床评估治疗效果、预后提供有效参考价值。

## 参考文献

- [1] 孟祥丽, 黄学玲, 张建玲, 等. 血 NT-proBNP 联合血流动力学监测对感染性休克患者预后的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(5):693-697.
- [2] 林怀德, 周稳兰, 朱蔚岗. 糖皮质激素治疗对感染性休克患者免疫炎症状态及预后的影响[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11):2543-2549.
- [3] Shen H, Lin H, Sun AX, et al. Acceleration of chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by sustained growth factor release in 3D graphene oxide incorporated hydrogels[J]. Acta Biomater, 2020, 105:44-55.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3):274-287.
- [5] 陈迁, 孙兆瑞, 王蒙蒙, 等. Rotterdam CT 评分联合格拉斯哥昏迷评分对中重度颅脑损伤预后评估的价值[J]. 中国急救医学, 2022, 42(12):1061-1065.
- [6] 虞意华, 严静, 蔡国龙, 等. 血浆脑钠肽水平对老年重度脓毒症患者预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17(11):1187-1190.
- [7] 金梅, 马丹冬. 血清丙酸对感染性休克早期诊断及预后的评估价值[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1):58-64.
- [8] 李卿, 谢剑锋, 刘玲. 不同类型糖皮质激素治疗对感染性休克患者预后影响的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6):451-459.
- [9] 刘海洋, 高君武. 早期血糖不稳定指数及乳酸清除率对感染性休克患者预后的评估价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27(1):68-71.
- [10] 陆长春, 蔺咏梅, 段作斌. ScvO<sub>2</sub> 与经皮组织氧分压监测对感染性休克患者疾病严重程度及预后的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19):2954-2959.
- [11] 刘铮, 刘志, 张海英, 等. 组织血氧饱和度与血乳酸对早期急诊感染性休克患者预后的评估价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(4):319-323.
- [12] Coronado JR, Martinez JS, Gutierrez RG, et al. Use Of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support During Staphylococcus Aureus Refractory Septic Shock: A Case Report For Mechanical Support [J]. Pediatr Crit Care Me, 2021, 22(13):297-297.

# PTED治疗对腰椎间盘突出症IL-6、HMGB-1、IL-17水平的影响

刘智伟 白晓亮 孔亚荣 裴勃 蒋美超 连勇\*

**[摘要]** **目的** 探讨经皮椎间孔镜下椎间盘切除术(PTED)治疗对腰椎间盘突出症白介素-6(IL-6)、白介素-17(IL-17)和高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)水平的影响。**方法** 选取2019年4月至2022年8月保定市第一中心医院收治的122例腰椎间盘突出症患者为研究对象,根据不同治疗方案分为TLIF组( $n=58$ ,经椎间孔腰椎融合术(TLIF)治疗)和PTED组( $n=64$ ,PTED治疗),比较两组IL-6、HMGB-1、IL-17水平,分析PTED组不同临床特征与病理特征的IL-6、HMGB-1、IL-17水平,采用多元Logistic回归分析影响PTED组IL-6、HMGB-1、IL-17水平的危险因素,比较两组临床疗效及并发症情况。**结果** PTED组总有效率(98.44%)高于TLIF组(87.93%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平均低于TLIF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PTED组不同年龄、有无糖尿病、手术时间长短、是否吸烟、是否营养不良和是否免疫功能低下之间IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别、不同BMI、术中出血量多少、有无使用内固定之间IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );多元Logistic回归分析显示,年龄 $>60$ 岁、手术时间 $>3$ h、营养不良、糖尿病、免疫功能低下、吸烟为影响PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平的危险因素( $P<0.05$ );PTED组并发症总发生率低于TLIF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** PTED治疗能明显降低腰椎间盘突出症患者IL-6、HMGB-1和IL-17水平,且手术疗效确切;而年龄、手术时间、营养不良、糖尿病、免疫功能低下、吸烟等是影响PTED治疗对腰椎间盘突出症IL-6、HMGB-1、IL-17水平的危险因素。

**[关键词]** PTED; 腰椎间盘突出症; IL-6; HMGB-1; IL-17

## Effect of PTED treatment on IL-6, HMGB-1 and IL-17 levels in lumbar disc herniation

LIU Zhiwei, BAI Xiaoliang, KONG Yarong, PEI Bo, JIANG Meichao, LIAN Yong\*

(Department of Orthopedics, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) treatment on interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17) and high mobility group protein-1 (HMGB-1) levels in lumbar disc herniation. **Methods** 122 patients with lumbar disc herniation admitted to the First Central Hospital of Baoding City from April 2019 to August 2022 were selected as the research subjects, according to the different treatment plan, they were divided into the TLIF group ( $n=58$ , Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) treatment) and the PTED group ( $n=64$ , PTED treatment), IL-6, HMGB-1, and IL-17 levels between the two groups were compared, IL-6, HMGB-1, and IL-17 levels in the PTED group with different clinical and pathological characteristics were analyzed, and the multiple logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting IL-6, HMGB-1, and IL-17 levels in the PTED group, the clinical efficacy and complications of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the PTED group (98.44%) was higher than that of the TLIF group (87.93%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6, IL-17 and HMGB-1 in the PTED group were lower than those in the TLIF group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There were statistically significant

基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF260)

作者单位:保定市第一中心医院骨五科,河北,保定 071000

\*通信作者:连勇, E-mail:Liuzhiwei840818@163.com

differences between the levels of IL-6, IL-17, and HMGB-1 in different ages, presence of diabetes, the length of operation time, smoking status, malnutrition, and low immune function subgroups of the PTED group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the levels of IL-6, IL-17, and HMGB-1 between different genders, different BMIs, intraoperative blood loss, and the usage of internal fixation subgroups ( $P > 0.05$ ). Multiple logistic regression analysis showed that, age  $> 60$  years, operation time  $> 3$  hours, malnutrition, diabetes, low immune function, and smoking were risk factors affecting IL-6, IL-17, and HMGB-1 levels in the PTED group ( $P < 0.05$ ). The total incidence of complications in the PTED group was lower than that of the TLIF group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PTED treatment can significantly reduce the levels of IL-6, HMGB-1 and IL-17 in patients with lumbar disc herniation, and the surgical effect is accurate; however, age, operation time, malnutrition, diabetes, low immune function, and smoking are factors that affect IL-6, HMGB-1, and IL-17 levels in lumbar disc herniation by PTED treatment.

**[KEY WORDS]** PTED; Lumbar disc herniation; IL-6; HMGB-1; IL-17

腰椎间盘突出症是由于椎间盘变性、髓核突出、纤维环破裂导致神经根受压引起的一系列综合征<sup>[1]</sup>。腰椎间盘突出症若经保守治疗无效,则需要依靠手术治疗。既往经椎间孔腰椎融合术(Transforaminal lumbar interbody fusion, TLIF)是常用术式,其在确保神经根安全情况下,通过经椎间孔入路置入椎体融合器,恢复椎间孔高度和腰椎前凸,但其适应症存在局限性,且存在损伤神经根的风险。经皮椎间孔镜下椎间盘切除术(Percutaneous transforaminal endoscopic discectomy, PTED)是在局麻条件下行椎间孔切除突出椎间盘,以解除神经根受到的压迫,具有疗效好、出血少、术后康复快等优势<sup>[2]</sup>。腰椎间盘突出时,髓核突出进入硬膜外腔引起免疫炎症反应,从而产生各种炎症因子和炎性介质,包括白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-17(Interleukin-17, IL-17)和高迁移率族蛋白-1(High mobility group protein-1, HMGB-1)。有研究发现,椎间盘退变时,机体炎症因子水平明显上升<sup>[3]</sup>。据相关研究表明,IL-6上升与腰椎间盘突出疼痛具有一定联系;HMGB-1在介导炎症反应和自身免疫应答中发挥作用, HMGB-1表达增加可能导致髓核退变;IL-17在椎间盘神经根微环境免疫炎症反应中起到参与作用,与椎间盘退行性变有密切关系<sup>[4]</sup>。IL-6、IL-17、HMGB-1等炎症因子均参与并促进椎间盘退变过程,但其具体机制尚不清楚。对此,本研究旨在探究PTED治疗对腰椎间盘突出症IL-6、HMGB-1、IL-17水平的影响。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年4月至2022年8月保定市第一中

心医院收治的122例腰椎间盘突出症患者,纳入标准:①影像学 and 体格检查后符合腰椎间盘突出症诊断标准<sup>[5]</sup>;②保守治疗无效或症状加重;③临床资料完整;④符合PTED、TLIF手术治疗适应症。排除标准:①存在先天性腰椎管狭窄、椎体滑脱和多阶段腰椎间盘突出症;②合并严重精神障碍;③合并其他严重器质性疾病;④临床资料缺失。根据不同治疗方案分为TLIF组( $n=58$ , TLIF治疗)和PTED组( $n=64$ , PTED治疗),其中TLIF组男性37例,女性21例;平均年龄( $44.31 \pm 11.38$ )岁;平均病程( $5.26 \pm 3.14$ )年;PTED组男性39例,女性25例;平均年龄( $45.32 \pm 10.68$ )岁;平均病程( $5.31 \pm 3.02$ )年。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 手术方法

TLIF组:具体手术方案参考文献<sup>[6]</sup>。

PTED组:具体手术方案参考文献<sup>[7]</sup>。

### 1.3 观察指标

①比较两组临床疗效:使用下腰痛评价量表(JOA)<sup>[7]</sup>进行评分。显效:症状消失,JOA减分率 $> 75\%$ ;有效:症状有明显改善或减少, $75\% \leq$ JOA减分率 $\leq 25\%$ ;无效:症状无改善,JOA减分率 $< 25\%$ 。总有效率=显效率+有效率。②比较两组IL-6、HMGB-1、IL-17水平:术后抽取患者空腹静脉血4 mL,以 $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速将静脉血进行离心,离心15 min,离心半径10 cm,取上清,采用酶联免疫吸附试验法检测IL-6、HMGB-1、IL-17水平,试剂盒均来自南京莱富赛生物科技有限公司,阳性标准值<sup>[8]</sup>:IL-6 $> 0.463\ \mu\text{g/L}$ 、HMGB-1 $> 75.00\ \mu\text{g/mL}$ 、

IL-17>0.463  $\mu\text{g/L}$ 。③分析PTED组不同临床特征与病理特征下IL-6、HMGB-1、IL-17水平:包含性别、年龄、糖尿病、营养不良、手术时间、免疫功能低下、BMI、术中出血量等。其中,营养情况采用营养主观整体评估法(PG-SGA)<sup>[9]</sup>进行评估,>1分则判定为营养不良;术后采用贝克曼库尔特Cytometer FLEX S流式细胞仪检测检测T细胞亚群( $\text{CD}_3^+$ 、 $\text{CD}_4^+$ 、 $\text{CD}_8^+$ )、采用免疫比浊法检测IgG、IgM、IgA等免疫学指标进行免疫功能判定,试剂盒均来自上海烜雅生物科技有限公司,上述指标两项及以上水平上升者则判为免疫功能低下<sup>[5]</sup>。④分析影响PTED组IL-6、HMGB-1、IL-17水平的危险因素。⑤比较两组并发症发生情况:包括血管损伤、神经根损伤、切口感染等。

#### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,使用 $t$ 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响PTED组IL-6、HMGB-1和IL-17水平的危险因素;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

PTED组总有效率(98.44%)高于TLIF组(87.93%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
TLIF组	58	32(55.17)	19(32.76)	7(12.07)	51(87.93)
PTED组	64	40(62.50)	23(35.94)	1(1.56)	63(98.44)
$\chi^2$ 值					5.481
$P$ 值					0.019

### 2.2 两组IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较

PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平均低于TLIF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 PTED组不同临床特征与病理特征的IL-6、IL-17、HMGB-1水平分析

不同年龄、有无糖尿病、手术时间长短、是否吸烟、是否营养不良和是否免疫功能低下之间IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );不同性别、不同BMI、术中出血量多少、有无使用内固定之间IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表2 两组IL-6、IL-17、HMGB-1水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of IL-6, IL-17, and HMGB-1 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-6( $\mu\text{g/L}$ )	IL-17( $\mu\text{g/L}$ )	HMGB-1( $\mu\text{g/mL}$ )
TLIF组	58	116.24 $\pm$ 16.37	201.43 $\pm$ 22.65	43.62 $\pm$ 3.21
PTED组	64	104.36 $\pm$ 15.48	140.29 $\pm$ 16.52	31.25 $\pm$ 2.86
$t$ 值		4.119	17.144	22.509
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 影响PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平的危险因素分析

经多元Logistic回归分析可知,年龄>60岁、手术时间>3 h、营养不良、糖尿病、免疫功能低下、吸烟为影响PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平的危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 并发症

PTED组并发症总发生率低于TLIF组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

PTED是新型的治疗腰椎间盘突出症的微创技术,与传统开放式椎间盘切除术比较,其具备出血少、康复快、创伤小的优点,在临床广泛应用<sup>[7]</sup>。PTED在局麻条件下通过内镜清除破碎的椎间盘组织,并通过调节灌注速度和双极电凝进行止血,达到神经根减压、止血的目的。IL-6、IL-17作为炎症因子参与机体炎症调控,IL-6是多种退行性关节骨病的参与介质,IL-17由T淋巴细胞分泌,在炎症反应和骨质破坏反应中都发挥着重要的作用,两者水平高低可以反映患者体内炎症反应程度<sup>[8]</sup>。HMGB-1属于晚期炎症介质,与体内炎症反应、骨关节炎等疾病发生发展有关,炎症晚期可释放至胞外加剧炎症反应,此外还可促进IL-6分泌,而炎症因子亦可促进HMGB-1的分泌,两者协同作用,使机体炎症反应增强<sup>[9]</sup>。相关研究显示,炎症反应是引起腰椎间盘突出患者疼痛的原因之一,其机理为髓核突出使神经根受压,从而激活相关炎症因子,引起炎症反应产生疼痛<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗后PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平均低于TLIF组。分析其原因与两种手术方式对炎症反应的影响不同有关,PTED是一种微创手术,其通过皮肤插入导丝和工作套管摘除破碎的椎间盘组织,创口小,且对周围组织的损伤较小,可以减少手术过程中对椎间盘周围组织的损伤和刺激,从而减轻炎症反应的程度。邹凯等<sup>[11]</sup>研究表

表3 PTED组不同临床特征与病理特征的IL-6、IL-17、HMGB-1水平分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Analysis of IL-6, IL-17 and HMGB-1 levels in different clinical and pathological features of the observation group ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	n	IL-6(μg/L)	t值	P值	IL-17(μg/L)	t值	P值	HMGB-1(μg/mL)	t值	P值
年龄	≤60岁	36	89.25±11.35	3.677	<0.001	120.54±17.85	2.238	30.25±5.62	2.981	0.004
	>60岁	28	99.32±10.48			130.65±18.02				
性别	男	39	95.63±11.65	0.260	0.796	122.36±16.24	0.328	27.64±7.83	0.357	0.722
	女	25	96.37±10.25			123.72±16.08				
BMI	≤27 kg/m <sup>2</sup>	37	101.36±10.05	0.630	0.531	124.75±17.28	0.610	28.84±7.28	0.426	0.672
	>27 kg/m <sup>2</sup>	27	99.67±11.31			122.14±16.39				
手术时间	≤3 h	38	92.67±11.28	2.611	0.011	120.37±18.16	2.135	25.06±5.21	3.511	<0.001
	>3 h	26	100.38±12.06			129.29±15.24				
术中出血量	≤1 500 mL	33	100.26±12.34	0.525	0.601	123.75±12.24	0.380	28.76±5.16	0.491	0.625
	>1 500 mL	31	98.67±11.85			122.64±11.08				
糖尿病	是	20	99.63±11.37	2.452	0.017	127.31±11.76	2.126	31.92±6.07	2.823	0.006
	否	44	92.26±10.62			121.08±10.45				
营养不良	是	35	98.46±10.43	2.250	0.028	128.47±14.65	2.142	30.60±5.28	2.366	0.021
	否	29	92.24±11.68			121.06±12.64				
免疫功能低下	是	28	98.68±10.38	2.232	0.029	130.56±13.45	2.161	28.46±5.27	3.334	0.001
	否	36	92.62±11.07			123.65±12.07				
使用内固定	是	34	98.63±10.54	0.271	0.788	128.64±13.44	0.135	29.61±7.82	0.726	0.471
	否	30	99.38±11.62			129.08±12.65				
吸烟	是	37	99.28±13.68	2.426	0.018	129.64±13.85	2.512	30.42±5.10	3.297	0.002
	否	27	91.16±12.57			121.07±12.95				

表4 影响PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1变化的危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors affecting changes in IL-6, IL-17 and HMGB-1 in the observation group

因素	赋值	β值	SE值	Wald χ <sup>2</sup> 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0=≤60岁, 1=>60岁	0.265	0.301	3.419	1.303(0.723-2.351)	<0.001
手术时间	0=≤3 h, 1=>3 h	2.135	0.528	20.016	8.457(3.005-23.805)	<0.001
营养不良	0=否, 1=是	1.264	0.261	5.291	3.540(2.122-5.904)	<0.001
糖尿病	0=否, 1=是	2.380	0.486	21.281	10.805(4.168-28.010)	<0.001
免疫功能低下	0=否, 1=是	1.162	0.502	6.107	3.196(1.195-8.550)	<0.001
吸烟	0=否, 1=是	1.354	0.417	8.642	3.873(1.710-8.769)	<0.001

表5 两组并发症发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	血管损伤	神经根水肿	切口感染	总发生率
TLIF组	58	2(3.45)	3(5.17)	5(8.62)	10(17.24)
PTED组	64	0(0.00)	0(0.00)	2(3.13)	2(3.13)
χ <sup>2</sup> 值					6.837
P值					0.009

明,PTED治疗腰椎间盘突出手术创伤小,可以降低血清疼痛相关因子,与本研究结果一致。

本研究进一步分析得出,年龄>60岁、手术时间>3 h、营养不良、糖尿病、免疫功能低下、吸烟为影响PTED组IL-6、IL-17、HMGB-1水平的危险因素。分析原因:随着年龄的增长,机体的免疫反应和炎症反应可能会发生变化;手术时间过长可能会增加手术部位暴露于外界环境中的时间,从而增加感染的风险;营养不良可能导致机体免疫功能下降,使得机体对炎症刺激的应答反应更为强烈;糖尿病患者的血

糖水平异常,可能导致机体免疫功能受损,从而对炎症刺激的应答反应更为强烈;吸烟可能导致肺部感染的风险增加,从而增加炎症反应的可能性;故缩短手术时间、增强营养支持、加强免疫功能等可能是减轻炎症反应的有效手段。王大巍等<sup>[12]</sup>对经PTED治疗腰椎间盘突出症患者进行2年以上随访,分析得出PTED可以明显缓解症状,中期临床疗效可靠。此外,本研究结果显示,PTED组总有效率高于TLIF组,并发症总发生率比TLIF组低。说明PTED临床疗效更好,且安全性较高。分析其原因为:通过内镜进行操作,可以清楚地辨认神经根、髓核等组织;使用咬骨钳等工具将突出的椎间盘和髓核进行清除,确保全部清除;使用射频消融技术对破损的纤维环进行恢复,并封闭伤口<sup>[13]</sup>。

综上所述,PTED治疗能明显降低腰椎间盘突出症患者IL-6、HMGB-1和IL-17水平,且手术疗效确切;而年龄、手术时间、营养不 (下转第157页)

# 上皮性卵巢癌化疗耐药组织中 PARP1 与铁死亡的相关性及临床意义

罗锐 王利侠\* 江汝伟

**[摘要]** 目的 研究上皮性卵巢癌化疗耐药组织中聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1) 与铁死亡的相关性及临床意义。方法 选择 2019 年 2 月至 2023 年 2 月期间在安徽省阜阳市颍上县人民医院经病理诊断为上皮性卵巢癌的 80 例患者,接受铂类为基础的化疗 $\geq 4$ 次并根据化疗效果分为化疗敏感组( $n=31$ )和化疗耐药组( $n=49$ )。采用免疫组化检测化疗前上皮性卵巢癌组织中 PARP1 的蛋白表达,采用荧光定量 PCR 检测化疗前上皮性卵巢癌组织中 PARP1 及铁死亡标志基因 GPX4、SLC7A11、TfR1 的 mRNA 表达,比较两组间 PARP1、GPX4、SLC7A11、TfR1 表达水平的差异。随访患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。结果 化疗前 FIGO 分期 III~IV 期、CA125 $\geq 35$  U/mL 的上皮性卵巢癌组织中 PARP1 的高表达率高于 FIGO 分期 I~II 期、CA125 $< 35$  U/mL 的上皮性卵巢癌组织,差异有统计学意义( $\chi^2=4.129, 9.095, P<0.05$ );上皮性卵巢癌化疗耐药组织中 PARP1、GPX4、SLC7A11 的 mRNA 相对表达水平及 PARP1 蛋白高表达率均高于上皮性卵巢癌化疗敏感组织, TfR1 的 mRNA 相对表达水平低于上皮性卵巢癌化疗敏感组织,差异有统计学意义( $t=23.487, 20.030, 23.378, 22.752, \chi^2=5.905, P<0.05$ );上皮性卵巢癌中 PARP1 的 mRNA 相对表达水平与 GPX4、SLC7A11 的 mRNA 相对表达水平呈正相关( $r=0.351, 0.394$ ),与 TfR1 的 mRNA 相对表达水平呈负相关( $r=-0.364$ );与上皮性卵巢癌中 PARP1 低表达患者比较,上皮性卵巢癌中 PARP1 高表达患者的 OS 和 PFS 缩短,差异有统计学意义( $\chi^2=4.851, 5.623, P<0.05$ )。结论 PARP1 高表达与上皮性卵巢癌化疗耐药、铁死亡减弱、生存预后不良相关。

**[关键词]** 上皮性卵巢癌;化疗耐药;PARP1;铁死亡

## Correlation and clinical significance of PARP1 and ferroptosis in chemotherapy-resistant epithelial ovarian cancer tissues

LUO Rui, WANG Lixia\*, JIANG Ruwei

(Department of Oncology, Yingshang County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between poly-ADP-ribose polymerase 1 (PARP1) and ferroptosis in chemotherapy resistant epithelial ovarian cancer and its clinical significance. **Methods** A total of 80 patients with epithelial ovarian cancer at Yingshang County People's Hospital in Fuyang City, Anhui Province, from February 2019 to February 2023 were selected for this study. These patients had received platinum-based chemotherapy at least 4 times and were divided into two groups: chemotherapy sensitive ( $n=31$ ) and chemotherapy resistant ( $n=49$ ) based on their response to treatment. Immunohistochemistry was used to detect the protein expression of PARP1 in epithelial ovarian cancer tissues before chemotherapy. Additionally, fluorescence quantitative PCR was used to measure the mRNA expression of PARP1 and ferroptosis marker genes GPX4, SLC7A11 and TfR1 in epithelial ovarian cancer tissues. The levels of PARP1, GPX4, SLC7A11 and TfR1 expression between the two groups were compared. Patients were followed up to

基金项目:蚌埠医学院自然科学重点科研项目(BYKY2019099ZD)

作者单位:安徽省阜阳市颍上县人民医院肿瘤内科,安徽,阜阳 236200

\*通信作者:王利侠, E-mail:601212417@qq.com

assess their progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** The high expression rate of PARP1 in epithelial ovarian cancer tissues with FIGO stage III~IV and CA125  $\geq 35$  U/mL was higher than that of epithelial ovarian cancer tissues with FIGO stage I~II and CA125  $< 35$  U/mL. The difference was statistically significant ( $\chi^2=4.129, 9.095, P<0.05$ ). The relative mRNA expression levels of *PARP1*, *GPX4* and *SLC7A11* as well as the high expression rate of PARP1 were higher in chemotherapy resistant tissues compared to chemotherapy sensitive tissues. Conversely, the relative mRNA expression level of *TFR1* was lower in chemotherapy resistant tissues than in chemotherapy sensitive tissues. The difference was statistically significant ( $t=23.487, 20.030, 23.378, 22.752, \chi^2=5.905, P<0.05$ ). The mRNA relative expression level of *PARP1* in epithelial ovarian cancer was positively correlated with the mRNA relative expression levels of *GPX4* and *SLC7A11* (correlation coefficient 0.351 and 0.394, respectively), and negatively correlated with the mRNA relative expression level of *TFR1* (correlation coefficient  $-0.364$ ). Patients with high PARP1 expression in epithelial ovarian cancer had shorter OS and PFS compared to patients with low PARP1 expression. The difference was statistically significant ( $\chi^2=4.851, 5.623, P<0.05$ ). **Conclusion** The high expression of PARP1 is correlated with chemotherapy resistance, reduced ferroptosis and poor survival prognosis in epithelial ovarian cancer.

[KEY WORDS] Epithelial ovarian cancer; Chemotherapy resistance; PARP1; Ferroptosis

上皮性卵巢癌的早期症状缺乏特异性,大多数患者首次确诊时已处于晚期,以铂类药物为基础的联合化疗是治疗晚期卵巢癌的一线方案<sup>[1]</sup>。但是,晚期卵巢癌对铂类化疗药物的敏感性存在个体差异,化疗过程中发生耐药会导致肿瘤复发、转移,从而影响生存预后。目前,卵巢癌化疗耐药的机制尚不十分清楚,有研究认为卵巢癌化疗耐药可能与凋亡、自噬、铁死亡等生物学环节的异常有关,其中铁死亡直接参与非凋亡性细胞死亡的调控,也与细胞自噬和凋亡存在密切关系,激活铁死亡显著改善改善卵巢癌化疗耐药<sup>[2]</sup>。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(poly-ADP-ribose polymerase 1, PARP1)参与基因组稳定、细胞周期、DNA损伤修复等调控,PARP1抑制剂展现出抑癌的治疗价值。相关细胞实验表明抑制 PARP1 对卵巢癌细胞的铁死亡具有激活作用<sup>[3]</sup>。因此,本研究以接受铂类化疗的上皮性卵巢癌患者为对象,分析上皮性卵巢癌化疗耐药组织中 PARP1 与铁死亡的相关性及临床意义,旨在为今后深入认识上皮性卵巢癌化疗耐药的机制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年2月至2023年2月期间在安徽省阜阳市颍上县人民医院经病理诊断为上皮性卵巢癌的患者,纳入标准:①经病理确诊,FIGO分期 I~IV期<sup>[4]</sup>;②接受铂类为基础的化疗 $\geq 4$ 次且

疗效等级为有效;③临床资料完整;④化疗前获取研究所需的临床组织样本。⑤本研究经所有患者家属知情并签署同意书。排除标准:①入组前接受过放疗;②既往有其他恶性肿瘤病史;③合并心肝肾功能不全。共80例患者,年龄(56.51 $\pm$ 4.95)岁,FIGO分期 I~II期46例、III~IV期34例,肿瘤直径(3.75 $\pm$ 0.39)cm。本研究经院伦理委员会同意批准。

### 1.2 化疗耐药的评价标准

参照研究<sup>[5]</sup>评价化疗耐药,方法如下:化疗敏感的标准为化疗后有效,停药6个月以上未出现复发;化疗耐药的标准为化疗后有效,停药6个月内出现复发。复发的证据如下<sup>[4]</sup>:①CA125水平升高;②出现胸水或腹水;③体检发现局部肿块;④影像学检查发现肿块;⑤不明原因肠梗阻。存在上述两项或两项以上指标即可考虑为上皮性卵巢癌复发。

### 1.3 免疫组化检测

取石蜡包埋的化疗前卵巢癌组织,制作病理切片后采用生物素-链霉卵白素免疫组化检测试剂盒对 PARP1 的表达进行免疫组化检测,在显微镜下观察 PARP1 的染色情况,染色呈黄色或黄褐色为阳性。染色强度评分如下:阴性为0分,弱阳性为1分,中等阳性为2分,强阳性为3分;细胞阳性率评分如下:不足5%为0分,5~25%为1分,26~50%为2分,51~75%为3分,超过75%为4分。染色强度评分与细胞阳性率评分的乘积0~7分为低表达、8~12分为高表达<sup>[5]</sup>。

#### 1.4 荧光定量PCR检测

取化疗前冷冻的卵巢癌组织约100 mg,采用总RNA提取试剂盒提取组织RNA,采用cDNA第一链合成试剂盒将RNA反转录为cDNA,采用荧光定量检测试剂盒对cDNA中的*GPX4*、*SLC7A11*、*TfR1*进行荧光定量PCR检测,按照试剂盒说明书配置反应体系、设置反应程序,在荧光定量PCR仪中完成反应,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*GPX4*、*SLC7A11*、*TfR1*的mRNA表达水平。

#### 1.5 临床资料收集

收集卵巢癌患者的临床病理参数如下<sup>[7]</sup>:年龄、CA125水平、FIGO分期(I~IV期)、组织学分级(G1-3级)。随访患者的预后,包括的无进展生存期(progressionfree-survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),随访截止日期为2023年7月31日。

#### 1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计学分析数据。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用卡方检验;生存分析采用Kaplan-Meier法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 上皮性卵巢癌中PARP1表达与部分临床病理参数的关系

不同年龄、组织学分级的上皮性卵巢癌组织中PARP1表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );FIGO分期III~IV期、CA125 $\geq 35$  U/mL的上皮性卵巢癌组织中PARP1的高表达率高于FIGO分期I~II期、CA125 $< 35$  U/mL的上皮性卵巢癌组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 上皮性卵巢癌化疗耐药组织与化疗敏感组织中PARP1表达的比较

上皮性卵巢癌化疗耐药组织中PARP1的mRNA相对表达水平及蛋白高表达率均高于上皮性卵巢癌化疗敏感组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 上皮性卵巢癌化疗耐药组织与化疗敏感组织中铁死亡标志基因表达的比较

上皮性卵巢癌化疗耐药组织中*GPX4*、*SLC7A11*的mRNA相对表达水平高于上皮性卵巢

表1 上皮性卵巢癌中PARP1表达与部分临床病理参数的关系 [ $n(\%)$ ]

临床病理参数	<i>n</i>	低表达	高表达	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄					
<55岁	36	16(44.44)	20(55.56)	0.276	0.600
$\geq 55$ 岁	44	17(38.64)	27(61.36)		
FIGO分期					
I~II	24	14(58.33)	10(41.67)	4.129	0.042
III~IV	56	19(33.93)	37(66.07)		
组织学分级					
G1-2	28	14(50.00)	14(50.00)	1.361	0.243
G3	52	19(36.54)	33(63.46)		
CA125					
<35 U/mL	20	14(70.00)	6(30.00)	9.095	0.003
$\geq 35$ U/mL	60	19(31.67)	41(68.33)		

表2 上皮性卵巢癌化疗耐药组织与敏感组织中PARP1表达的比较 [ $(\bar{x}\pm s), n(\%)$ ]

分类	<i>n</i>	PARP1 mRNA相对表达水平	PARP1高表达率
化疗耐药组织	49	1.77 $\pm$ 0.16	34(69.39)
化疗敏感组织	31	1.00 $\pm$ 0.11	13(41.94)
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		23.487	5.905
<i>P</i> 值		<0.001	0.015

癌化疗敏感组织,*TfR1*的mRNA相对表达水平低于上皮性卵巢癌化疗敏感组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 上皮性卵巢癌化疗耐药组织与敏感组织中标志基因表达的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

分类	<i>n</i>	<i>GPX4</i>	<i>SLC7A11</i>	<i>TfR1</i>
化疗耐药组织	49	1.64 $\pm$ 0.15	1.80 $\pm$ 0.18	0.62 $\pm$ 0.05
化疗敏感组织	31	1.00 $\pm$ 0.12	1.00 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.09
<i>t</i> 值		20.030	23.378	22.752
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 上皮性卵巢癌中PARP1表达与铁死亡标志基因表达的相关性

上皮性卵巢癌中PARP1的mRNA相对表达水平与*GPX4*、*SLC7A11*的mRNA相对表达水平呈正相关,相关系数为0.351、0.394,与*TfR1*的mRNA相对表达水平呈负相关,相关系数为-0.364。

PARP1 高表达的上皮性卵巢癌中 *GPX4*、*SLC7A11* 的 mRNA 相对表达水平高于 PARP1 低表达的上皮性卵巢癌, *TfR1* 的 mRNA 相对表达水平高于 PARP1 低表达的上皮性卵巢癌, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 上皮性卵巢癌中 PARP1 表达与铁死亡标志基因表达的相关性 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Correlation between PARP1 expression and ferroptosis marker gene expression in epithelial ovarian cancer ( $\bar{x} \pm s$ )

PARP1 表达	n	<i>GPX4</i>	<i>SLC7A11</i>	<i>TfR1</i>
高表达	47	1.51±0.14	1.66±0.17	0.68±0.08
低表达	33	1.22±0.15	1.25±0.13	0.89±0.07
t 值		8.856	11.659	12.157
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.5 上皮性卵巢癌中 PARP1 表达与生存预后的关系

与上皮性卵巢癌中 PARP1 低表达患者比较, 上皮性卵巢癌中 PARP1 高表达患者的 OS 和 PFS 缩短, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

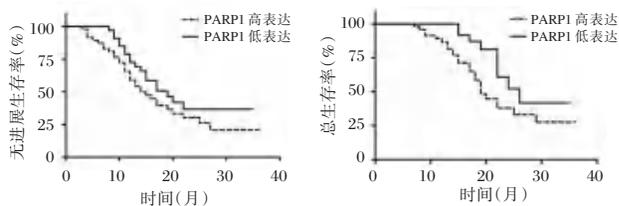


图 1 上皮性卵巢癌中 PARP1 表达与生存预后的 Kaplan-Meier

Figure 1 Kaplan-Meier chart of PARP1 expression in epithelial ovarian cancer and survival outcomes

## 3 讨论

目前卵巢癌的标准治疗方案是细胞减灭术联合以铂类药物为基础的化疗, 约 60%~70% 的患者因产生化疗耐药而出现治疗后复发<sup>[6]</sup>。铂类化疗药物杀伤细胞的机制是与 DNA 结合、引起 DNA 结构损伤和破坏, 进而通过下游信号通路转导造成细胞死亡, 发挥癌细胞杀伤作用。

PARP1 是一类参与 DNA 修复的蛋白, 能够在细胞核中识别并结合断裂的 DNA、促进构象变化, 对维持基因组完整性具有重要意义<sup>[7]</sup>。在恶性肿瘤的发生发展中, PARP1 参与癌细胞增殖、侵袭、血管新生及化疗敏感性的调控, PARP1 抑制剂在

不同癌症中的治疗价值受到越来越多关注<sup>[8]</sup>。卵巢癌相关的临床研究证实: PARP1 在上皮性卵巢癌组织中表达增加且与临床分期增加、死亡率增加相关<sup>[9]</sup>。本研究中, 上皮性卵巢癌组织 PARP1 高表达与 FIGO 分期增加、CA125 水平增加相关, 与既往其他学者卵巢癌中 PARP1 表达变化的研究结果一致。

目前, PARP1 抑制剂具有抑癌的治疗价值, 在卵巢癌中的治疗中 PARP1 抑制剂起到协同杀伤和化疗增敏作用, 可能机制是抑制 PARP1 使其修复 DNA 损伤的作用减弱、使化疗药物能够引起 DNA 损伤并杀伤细胞<sup>[10-11]</sup>。本研究对上皮性卵巢癌化疗耐药与 PARP1 表达的关系进行分析, 与化疗敏感的组织比较, 化疗耐药组织中 *PARP1* 的 mRNA 表达及蛋白表达均增加, 提示 PARP1 高表达与上皮性卵巢癌化疗耐药相关, 可能机制是高表达的 PARP1 通过修复损伤 DNA 影响化疗药物对癌细胞的杀伤作用, 进而引起化疗耐药。

PARP1 参与化疗耐药的下游分子机制多样, 其中调控铁死亡是相关机制之一。有研究证实, PARP1 抑制剂通过激活铁死亡使化疗药物的细胞杀伤作用增强<sup>[12]</sup>。铁死亡是一种铁依赖的细胞程序性死亡, *TfR1* 能够增加细胞内铁含量、对铁死亡具有激活作用, *SLC7A11* 和 *GPX4* 能够促进自由基清除、对铁死亡具有抑制作用。卵巢癌相关的研究表明, 卵巢癌组织中铁死亡受到抑制, 激活铁死亡显著抑制卵巢癌细胞的生长<sup>[13-14]</sup>。本研究中, 与化疗敏感的卵巢癌组织比较, 化疗耐药的卵巢癌组织中 *SLC7A11* 和 *GPX4* 的表达增加且与 *PARP1* 呈正相关, *TfR1* 的表达降低且与 *PARP1* 呈负相关, 表明铁死亡受抑制与卵巢癌化疗耐药相关且 PARP1 可能在化疗耐药过程中调控铁死亡。

最后, 本研究对入组的上皮性卵巢癌患者进行生存预后随访并分析其与 PARP1 表达的关系, 与上皮性卵巢癌中 PARP1 低表达的患者比较, PARP1 高表达的患者 OS 和 PFS 均缩短, 提示 PARP1 高表达与上皮性卵巢癌生存预后不良有关。

综上所述, 上皮性卵巢癌化疗耐药组织中 PARP1 表达增加, 高表达的 PARP1 与上皮性卵巢癌铁死亡减弱、生存预后不良相关。

## 参考文献

- [1] Zhang SW, Chen WQ, Wei WQ, et al. Ovary cancer mortality in China 2004-2005: results from the Third National Retrospective Sampling Survey of Death Causes [J]. *Chi J Prev Med*, 2010, 44(5): 418-422.
- [2] Zhang C, Liu N. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the occurrence and development of ovarian cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 25(13): 920059.
- [3] Hong T, Lei G, Chen X, et al. PARP inhibition promotes ferroptosis via repressing SLC7A11 and synergizes with ferroptosis inducers in BRCA-proficient ovarian cancer [J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101928.
- [4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7): 739-749.
- [5] 杨雷, 魏丽军, 王福花, 等. miR-93-3p 和 CDC42 在上皮性卵巢癌化疗耐药组织中的表达及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(9): 1217-1222.
- [6] Chen WC, Huang HJ, Chang TC, et al. Dose-dense chemotherapy with weekly paclitaxel and 3-weekly carboplatin for recurrent ovarian cancer [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 21-27.
- [7] Huang D, Kraus WL. The expanding universe of PARP1-mediated molecular and therapeutic mechanisms [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2315-2334.
- [8] Peng X, Pan W, Jiang F, et al. Selective PARP1 inhibitors, PARP1-based dual-target inhibitors, PROTAC PARP1-degraders, and prodrugs of PARP1 inhibitors for cancer therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106529.
- [9] 孟金玉, 潘惜雨, 褚然, 等. PARP1 在上皮性卵巢癌中的表达及临床意义[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(6): 411-415+419.
- [10] Smith M, Pothuri B. Appropriate Selection of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(6): 887-903.
- [11] Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1148-1159.
- [12] Li G, Lin SS, Yu ZL, et al. A PARP1 PROTAC as a novel strategy against PARP inhibitor resistance via promotion of ferroptosis in p53-positive breast cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115329.
- [13] Jing T, Guo Y, Wei Y. Carboxymethylated pachyman induces ferroptosis in ovarian cancer by suppressing NRF1/HO-1 signaling [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(5): 161.
- [14] You Y, Fan Q, Huang J, et al. Ferroptosis-Related Gene Signature Promotes Ovarian Cancer by Influencing Immune Infiltration and Invasion [J]. *J Oncol*, 2021, 26(2021): 9915312.

(上接第 152 页)

良、糖尿病、免疫功能低下、吸烟等是影响 PTED 治疗对腰椎间盘突出症 IL-6、HMGB-1、IL-17 水平的危险因素。

## 参考文献

- [1] 谭建新, 邵彬彬, 蒋祝, 等. 基于毛细管电泳的单基因病扩展性携带者筛查技术的建立及临床评估[J]. *医学分子生物学杂志*, 2023, 20(1): 1-6.
- [2] 刘冰, 刘姗姗. MRI、CT 在腰椎间盘突出症诊断中的应用价值比较[J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(5): 88-91.
- [3] 秦宇辰, 秦婴逸. “医学统计学”课程教学中课前预习指导方式的应用效果[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2022, 21(5): 534-537.
- [4] 陈龙英, 黄久浪, 彭好. UGT1A1 基因多态性与 ABO 溶血致新生儿高胆红素血症的相关性分析[J]. *转化医学杂志*, 2023, 12(3): 199-203.
- [5] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(8): 477-487.
- [6] 杨晶晶, 张志文, 熊侃, 等. 经椎间孔腰椎椎间融合术治疗腰椎间盘突出症 32 例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(10): 65-68+72.
- [7] 贺宪, 曾展鹏, 孔畅, 等. 高迁移率族蛋白-1 和白细胞介素-6 在腰椎 Modic II 型改变终板组织中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2020, 41(8): 808-812. 67.
- [8] 陆天宸, 吴耀持, 张峻峰, 等. 针刺联合肾痹汤加味治疗腰椎间盘突出症肾虚血瘀证的疗效以及对血清 IL-6、IL-17 水平的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(5): 162-164.
- [9] 赵新华, 袁航, 钱金黔, 等. 后路椎体间融合术治疗复发性腰椎间盘突出症围手术期并发症及其危险因素[J]. *中华骨科杂志*, 2016, 36(17): 1121-1125.
- [10] Tan JH, Li ZP, Liu LL, et al. IL-17 in intervertebral disc degeneration: Mechanistic insights and therapeutic implications [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(4): 535-547.
- [11] 邹凯, 娄文杰, 唐家国. PTED 与 FD 治疗腰椎间盘突出症的效果比较[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2): 168-171.
- [12] 王大巍, 邵滨, 邢建强, 等. 椎间孔镜技术治疗腰椎间盘突出症 2 年以上随访的疗效[J]. *中国微创外科杂志*, 2020, 20(4): 326-329.
- [13] Weber B, Lackner I, Baur M, et al. Effects of Circulating HMGB-1 and Histones on Cardiomyocytes-Hemadsorption of These DAMPs as Therapeutic Strategy after Multiple Trauma [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1421.

## CD64、PCT、SChE对感染性休克患者预后的预测价值

郭圣文 尉玉杰\* 王磊 蔡振华

**[摘要]** **目的** 探究血清CD64、降钙素原(PCT)和胆碱酯酶(SChE)对感染性休克患者预后的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月皖北煤电集团总医院重症医学二科收治的感染性休克患者118例为研究对象,根据患者28 d预后分为生存组( $n=98$ )与死亡组( $n=20$ )。收集两组患者一般资料,采用全自动生化分析仪检测血清PCT、SChE,流式细胞检测仪检测血清CD64水平,比较两组患者血清CD64、PCT、SChE水平,并绘制ROC曲线评估上述指标单一及联合检测对感染性休克患者预后的预测价值。**结果** 死亡组CD64、PCT水平、APACHE II评分、血清乳酸、白细胞计数、C反应蛋白水平高于生存组,差异均具有统计学意义( $t=3.942, 7.723, 5.246, 11.530, 6.533, 4.426, P<0.05$ )。生存组血清SChE水平高于死亡组,差异有统计学意义( $t=6.288, P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,CD64( $\beta=1.251, OR=3.494$ )、PCT( $\beta=0.562, OR=1.754$ )、SChE( $\beta=0.961, OR=2.614$ )是感染性休克患者预后不良的独立影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,CD64、PCT、SChE三者联合检测时,预测感染性休克患者死亡的AUC为0.960,敏感性、特异性分别为90.0%、94.9%,优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 感染性休克预后不良患者血清CD64和PCT水平明显升高,SChE水平明显降低,三者联合诊断可为感染性休克患者预后提供重要的参考依据。

**[关键词]** 感染性休克; CD64; 降钙素原; 胆碱酯酶; 预后

### Prognostic value of CD64, PCT and SChE in patients with septic shock

GUO Shengwen, WEI Yujie\*, WANG Lei, CAI Zhenhua

(The Second Department of Intensive Care Medicine, North Anhui Coal and Power Group General Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the prognostic value of serum CD64, procalcitonin (PCT) and cholinesterase (SChE) in patients with septic shock. **Methods** A total of 118 patients with septic shock were selected as the study subjects from January 2020 to December 2022 at the second Department of Critical Care Medicine in North Anhui Coal and Power Group General Hospital. The patients were divided into two groups: the survival group ( $n=98$ ) and the death group ( $n=20$ ) based on their 28-day prognosis. General data for both groups of patients were collected, and serum PCT and SChE levels were detected using a fully automatic biochemical analyzer. Serum CD64 levels were detected using flow cytometry. The levels of Serum CD64, PCT and SChE were compared between the two groups, and ROC curves were drawn to evaluate the prognostic value of single and combined detection of the above indicators in patients with septic shock. **Results** The levels of CD64, PCT, APACHE II score, serum lactate, white blood cell count, and C-reactive protein in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $t=3.942, 7.723, 5.246, 11.530, 6.533, 4.426, P<0.05$ ). The serum SChE level in the survival group was significantly higher than that in the death group ( $t=6.288, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that CD64 ( $\beta=1.251, OR=3.494$ ), PCT ( $\beta=0.562, OR=1.754$ ), and SChE ( $\beta=0.961, OR=2.614$ ) were independent influencing factors for poor prognosis in septic shock patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that when CD64, PCT and SChE were combined, the AUC for predicting death in septic shock patients was 0.960, and the sensitivity

作者单位:皖北煤电集团总医院重症医学二科,安徽,宿州 234000

\*通信作者:尉玉杰, E-mail:15205573516@163.com

and specificity were 90.0% and 94.9%, respectively, which was better than that of single detection ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Serum CD64 and PCT levels were significantly increased, while SChE levels were significantly decreased in patients with septic shock. The combined assessment of CD64 and PCT levels could service as a valuable prognostic indicator for septic shock patients.

**[KEY WORDS]** Septic shock; CD64; Procalcitonin; Cholinesterase; Prognosis

感染性休克也称脓毒症休克,是重症医学科的常见疾病。脓毒症是由严重感染引起的全身炎症反应综合征,当进展至脓毒性休克时可引起患者机体循环障碍和代谢异常,显著增加患者的死亡率。根据统计,我国每年因感染性休克而造成的死亡人数超过1 900万,死亡率超过40%,且存活患者大多伴随器官功能障碍或认知功能受损<sup>[1]</sup>。近年来,越来越多学者重视对感染性休克的早期防治以及预后风险评估,以帮助临床医师准确获取关于预后评价的信息,达到降低患者病死率的目的。降钙素原(Procalcitonin, PCT)已广泛用于感染的诊断中,但其特异性不高,需与其他指标联合检测再进行判断。中性粒细胞CD64是一种存在于中性粒细胞上的高亲和力受体,若机体在4~6 h内因感染激活了促炎细胞因子,其表达就会显著上升<sup>[2]</sup>。多项研究表明<sup>[3]</sup>,CD64是诊断细菌源性脓毒症和区分脓毒症与非脓毒症的高度敏感和特异性标志物。胆碱酯酶(serum cholinesterase, SChE)是一种在肝细胞中发现的酶,目前主要用于肝功能检查,但其可通过胆碱能抗炎途径参与炎症性疾病的发生和发展,被证实参与感染性休克的病理过程<sup>[4]</sup>。本研究主要探究血清CD64、降钙素原(PCT)和胆碱酯酶(SChE)对感染性休克患者预后的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月皖北煤电集团总医院重症医学二科收治的感染性休克患者118例为研究对象。纳入标准:(1)符合2021版《脓毒症与感染性休克治疗国际指南》中感染性休克的诊断标准,感染性休克的定义如下<sup>[5]</sup>:①进行了充分的液体复苏,但仍需要血管加压药来维持平均动脉压;②有灌注不足和低血压征象,组织灌注不足表现为:皮肤冰冷、湿冷发青、苍白或变色;存在精神状态改变,如迟钝、定向障碍和意识模糊;尿量降至 $<0.5$  mL/kg/h。低血压表现为收缩压

$<90$  mmHg,维持平均动脉压 $<65$  mmHg,或比基础值降低40 mmHg;(2)年龄大于18岁;(3)患者知情并签署同意书。排除标准:(1)肝功能不全、白血病或其他的原因引起的休克;(2)患有神经系统疾病,无法配合研究;(3)合并气胸、严重心率失常。根据患者28 d预后分为生存组( $n=98$ )与死亡组( $n=20$ )。生存组男62例,女36例;年龄23~97岁,平均年龄( $68.21\pm 15.60$ )岁;住院时间2~57 d,平均住院时间( $17.27\pm 4.67$ )d。死亡组男11例,女9例;年龄40~93岁,平均年龄( $73.95\pm 15.41$ )岁;住院时间2~35 d,平均住院时间( $15.65\pm 3.04$ )d。两组性别、年龄、住院时间等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经皖北煤电集团总医院医学伦理会审批并通过。

### 1.2 资料收集

入组后,收集以下基线信息:年龄、性别、24 h内急性生理学和慢性健康评估II(APACHE II)评分、住院时间和28天死亡率。于同一日期收集以下实验室指标:血清乳酸、白细胞计数和C反应蛋白水平。

### 1.3 检查方法

于研究对象入院24 h内采集空腹肘正中静脉血5 mL,注入不含抗凝剂的分离胶试管中混匀后于室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),保存于4℃冰箱中待测。采用西门子Atellicsolution全自动生化分析仪检测血清PCT、SChE, Becton-Dickinson流式细胞检测仪检测血清CD64水平。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件进行分析。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 $\chi^2$ 检验。采用多因素Logistic回归分析感染性休克患者预后不良的独立影响因素,ROC曲线分析CD64、PCT、SChE三个指标的预测价值,曲线下面积值(AUC)的比较采用非参数检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 CD64、PCT、SChE 及其他实验室指标水平比较

死亡组 CD64、PCT 水平、APACHE II 评分、血清乳酸、白细胞计数、C 反应蛋白高于生存组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。生存组血清 SChE 水平高于死亡组, 差异有统计学意义 ( $P <$

0.05)。见表 1。

### 2.2 感染性休克患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

将感染性休克患者预后不良作为因变量, 以单因素有意义的因素作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, CD64、PCT、SChE 是感染性休克患者预后不良的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血清 CD64、PCT、SChE 及其他实验室指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum levels of CD64, PCT, SChE, and other laboratory indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD64	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	SChE(U/L)	APACHE II 评分(分)	血清乳酸(mmol/L)	白细胞计数( $\times 10^9/\text{L}$ )	C 反应蛋白(mg/L)
生存组	98	7.65 $\pm$ 1.11	12.94 $\pm$ 3.18	3574.75 $\pm$ 103.59	20.32 $\pm$ 5.49	3.25 $\pm$ 0.67	10.56 $\pm$ 1.72	120.36 $\pm$ 24.19
死亡组	20	8.78 $\pm$ 1.43	19.37 $\pm$ 4.32	3415.23 $\pm$ 102.40	28.45 $\pm$ 9.47	5.58 $\pm$ 1.36	13.47 $\pm$ 2.24	148.71 $\pm$ 34.25
<i>t</i> 值		3.942	7.723	6.288	5.246	11.530	6.533	4.426
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 感染性休克患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in patients with septic shock

影响因素	赋值	$\beta$ 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
APACHE II 评分	连续变量	0.387	0.285	1.844	1.473	0.890~2.467	0.174
血清乳酸	连续变量	0.153	0.082	3.481	1.165	0.992~1.369	0.062
白细胞计数	连续变量	1.053	0.559	3.548	2.866	1.165~4.572	0.060
C 反应蛋白	连续变量	1.191	0.716	2.767	3.290	2.264~4.823	0.096
CD64	连续变量	1.251	0.618	4.098	3.494	2.457~4.685	0.043
PCT	连续变量	0.562	0.267	4.430	1.754	1.105~2.349	0.035
SChE	连续变量	0.961	0.441	4.749	2.614	1.482~3.147	0.029

### 2.3 CD64、PCT、SChE 单一及联合检测对感染性休克患者预后的预测价值

ROC 曲线显示, CD64、PCT、SChE 三者联合检测时, 预测感染性休克患者死亡的 AUC 为 0.960, 敏感性、特异性分别为 90.0%、94.9%, 优于单一检测 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

表 3 CD64、PCT、SChE 单一及联合检测对感染性休克患者预后的预测价值

Table 3 Prognostic value of CD64, PCT and SChE single and combined tests in patients with septic shock

指标	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
CD64	0.774	(0.665~0.892)	0.750	0.755	<0.001
PCT	0.879	(0.794~0.964)	0.700	0.918	<0.001
SChE	0.873	(0.798~0.948)	0.850	0.796	<0.001
CD64+PCT+SChE	0.960	(0.922~0.998)	0.900	0.949	<0.001

## 3 讨论

感染性休克患者的监测包括血流动力学监测和基本监测。其中基本监测包括毛细血管充盈状态、尿量及血压等, 感染性休克时常发生一系列组

织灌注下降的临床表现, 如尿量减少、平均动脉压下降、皮肤温度降低或者发生毛细血管再充盈速度减慢, 这些征象能够作为感染性休克的观察指标和诊断依据<sup>[6]</sup>; 血流动力学监测能够了解组织灌注与氧代谢状况、容量复苏及循环状态, 对早期诊断、治疗及预后判断感染性休克尤为重要<sup>[7]</sup>。但上述部分临床症状具有非特异性, 可能导致误诊耽误最佳治疗的时机。因此在规范化治疗基础上, 寻找适宜的检测指标预测感染性休克预后对降低患者病死率至关重要。

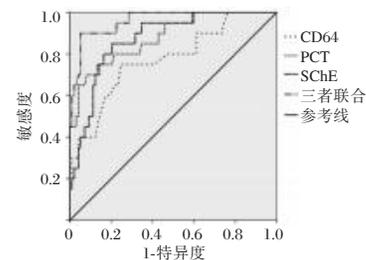


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

当机体被病原体感染或存在大量细菌内毒素时,中性粒细胞暴露于脂多糖、补体系统分子粒细胞集落刺激因子和其他细胞因子中。这些分子刺激 CD64 的表达,并在一定时间内迅速增加高达 10 倍,在 4 至 6 小时内达到峰值<sup>[8]</sup>。故而当感染性休克发生时,机体 CD64 水平显著升高。由于 CD64 在体外研究的血液样本中相对稳定,并且很容易通过流式细胞术检测到,因此适合作为诊断指标。一项针对脓毒症成人 ICU 患者的前瞻性研究显示<sup>[9]</sup>,在脓毒症发生 64 h 内测量 CD64 水平,结果显示脓毒症组患者 CD64 表达水平显著高于健康对照组患者,高水平 CD64 与脓毒症严重程度恶化(脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克)相关,并增加了患者的 28 d 死亡率。本研究结果也表明,感染性休克死亡组患者 CD64 水平高于生存组,CD64 是感染性休克患者预后不良的独立影响因素,这与杨佳等<sup>[10]</sup>的研究相符。

PCT 是由 116 个氨基酸残基组成的一种降钙素前体,同时也是机体的炎症反应介质,一旦机体发生感染血中的表达水平就会升高<sup>[11]</sup>。脓毒症的既定过程之一是机体抗炎免疫系统的失衡,脓毒症早期阶段会增加炎症因子的释放,使血清 PCT 水平上升,且上升水平与感染的严重程度相关。本研究中,感染性休克死亡组患者血清 SChE 水平高于生存组,这与卢东方等<sup>[12]</sup>的研究结论一致。研究表明<sup>[13]</sup>,血清 SChE 可水解乙酰胆碱,且有解毒、参与脂质代谢等功能,对感染性休克预后有一定的影响。本研究中,感染性休克死亡组患者血清 SChE 水平低于生存组,这与赵瑞巧等<sup>[14]</sup>的研究结果一致。这可能是因为随着病情程度的加重,感染加剧导致肝功能出现异常,毛细血管通透性增加,SChE 合成减少,一些炎症因子增强了 SChE 的分解,导致 SChE 水平降低。另一方面,由于中性粒细胞释放蛋白酶和细胞因子,脓毒症诱导的肝衰竭患者的合成速率受损,导致 SChE 降低。Peng 等<sup>[15]</sup>的研究表明,30 例入院时 SChE 水平低(即 $<4\ 000\ \text{U/L}$ )的脓毒症或脓毒性休克患者,死亡风险增加。进一步多因素 Logistic 回归分析显示,CD64、PCT、SChE 是感染性休克患者预后不良的独立影响因素。ROC 曲线显示,CD64、PCT、SChE 三者联合检测时,预测感染性休克患者死亡的 AUC 为 0.960,敏感性、特异性分别为 90.0%、94.9%,优于单一检测。

综上,感染性休克预后不良患者血清 CD64 和

PCT 水平明显升高,SChE 水平明显降低,三者联合诊断可为感染性休克患者预后提供重要的参考依据。

## 参考文献

- [1] Liu YC, Yao Y, Yu MM, et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2022, 22(1):564.
- [2] 杜向阳,张文英,闫琳. CD64 结合血常规在重症患者感染性发热与非感染性发热诊断及鉴别诊断中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(10):1384-1387.
- [3] 陈国昇,文大林,种慧敏,等. 外周血单核细胞亚群及 CD64 表达水平对脓毒症诊断和预后评估的价值[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(9):921-926.
- [4] 曹磊,李晓倩. 血清胆碱酯酶联合乳酸清除率对感染性休克患者预后的预测价值[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(2):265-268.
- [5] 郑瑞强,张艺芬,荣子琪,等. 《拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南 2021 版》解读与展望[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(10):1159-1164.
- [6] 邢玲玲,徐飞,王敏,等. 重症超声指导下的早期液体复苏治疗对感染性休克患者临床结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(20):3067-3072.
- [7] Lee EP, Wu HP, Chan OW, et al. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock [J]. Biomed J, 2022, 45(1):63-73.
- [8] Patnaik R, Azim A, Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A Brief Review[J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(12):1242-1250.
- [9] Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, et al. The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic, Prognostic, and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis [J]. Int J Microbiol, 2020, 24(12):1242-1250.
- [10] 杨佳,李文斌,汪浩森. CD64、肝素结合蛋白和降钙素原对感染性休克患儿的诊断及评估预后的价值[J]. 中国医师进修杂志, 2022, 45(7):648-653.
- [11] 丁巍,王文艺,邬超,等. 慢性阻塞性肺疾病肺炎患者血清细胞因子及肺功能指标变化情况[J]. 华南预防医学, 2020, 46(5):586-588+592.
- [12] 卢东方,张新丽,武娟,等. CD4~+/CD8~+ 比值、PCT、CRP 水平与感染性休克患者疾病转归的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(7):1005-1008.
- [13] Bahloul M, Bradii S, Turki M, et al. The value of sepsis biomarkers and their kinetics in the prognosis of septic shock due to bacterial infections [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2021, 53(4):312-318.
- [14] 赵瑞巧,张晓娟,王海旭,等. 血清胆碱酯酶对感染性休克预后的预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2020(1):44-49.
- [15] Peng ZL, Huang LW, Yin J, et al. Association between early serum cholinesterase activity and 30-day mortality in sepsis-3 patients: A retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0203128.

# 不同术式治疗基底节区高血压脑出血的近期疗效观察

叶亮亮 周立田 焦磊 丁俊宏 余前 刘维军 杨平来\*

**【摘要】目的** 探讨不同术式对基底节区高血压脑出血(HICH)患者围术期指标、血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、前白蛋白(PA)水平、神经功能及术后并发症的影响。**方法** 纳入南京市溧水区人民医院2021年1月至2023年1月收治入院并接受手术治疗的83例基底节区HICH患者资料,其中43例患者接受导航辅助神经内镜硬通道微创治疗(内镜组),余40例接受小骨窗开颅血肿清除术治疗(开颅组)。对两组围术期指标、手术前后的血清NSE、PA水平、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分及术后并发症进行统计分析。**结果** 与开颅组相比,内镜组手术时间较长,出血量较少,血肿清除率较高,ICU入住时间较短,差异有统计学意义( $t=8.504, 8.332, 10.222, 9.180, P<0.05$ )。与术前相比,两组术后7d血清NSE、NIHSS评分明显降低( $t=28.137, 19.333, 30.472, 16.683, P<0.05$ ),且内镜组术后7d的血清NSE及NIHSS评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $t=3.775, 10.113, P<0.05$ )。与术前相比,两组术后7d血清PA明显升高( $t=-13.077, -9.189, P<0.05$ ),且内镜组术后7d的血清PA明显高于开颅组,差异有统计学意义( $t=3.541, P<0.05$ )。内镜组术后并发症总发生率为9.30%,较开颅组的30.00%更低,差异有统计学意义( $\chi^2=5.705, P<0.05$ )。**结论** 导航辅助神经内镜硬通道微创血肿清除术治疗基底节区HICH具有微创、高效、术后神经功能恢复好、并发症少特点,相比小骨窗开颅血肿清除术更具有优势。

**【关键词】** 基底节区; 高血压脑出血; 神经内镜; 导航; 小骨窗血肿清除术; 神经特异性烯醇化酶; 前白蛋白

## Short-term efficacy of different surgical methods for hypertensive intracerebral hemorrhage in the basal ganglia region

YE Liangliang, ZHOU Litian, JIAO Lei, DING Junhong, YU Qian, LIU Weijun, YANG Pinglai\*

(Neurosurgery Department, Nanjing Lishui People's Hospital/Zhongda Hospital Lishui Branch, Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China, 211299)

**【ABSTRACT】Objective** To explore the effects of different surgical methods on perioperative indicators, serum neurospecific enolase (NSE) and prealbumin (PA) levels, neurological function, and postoperative complications in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) in the basal ganglia region. **Methods** The data of 83 patients with HICH in the basal ganglia region who received surgical treatment in Nanjing Lishui People's Hospital from January 2021 to January 2023 were collected. Among them, 43 patients received navigation-assisted neuroendoscopic hard channel minimally invasive treatment (endoscopic group), and the remaining 40 patients received small bone window craniotomy hematoma removal (craniotomy group). The perioperative indexes, serum NSE and PA levels before and after operation, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and postoperative complications in the two groups were statistically analyzed. **Results** Compared with the craniotomy group, the endoscopic group had longer operation time, less blood loss, higher hematoma clearance rate, and shorter ICU stay. The differences between groups were statistically significant ( $t=8.504, 8.332, 10.222, 9.180, P<0.05$ ). Serum NSE and NIHSS scores in the two groups were significantly lower on day 7 after surgery than before surgery, and the differences were statistically significant ( $t=28.137, 19.333, 30.472, 16.683, P<0.05$ ). Serum NSE and

基金项目:南京市卫生科技发展专项基金项目(YKK20176)

作者单位:南京市溧水区人民医院/东南大学附属中大医院溧水分院神经外科,江苏,南京 211299

\*通信作者:杨平来, E-mail:lsyypl@163.com

NIHSS scores in the endoscopic group were significantly lower than those in the craniotomy group on day 7 after surgery, and the differences were statistically significant ( $t=3.775, 10.113, P<0.05$ ). Serum PA in the two groups were significantly higher on day 7 after surgery than before surgery, and the differences were statistically significant ( $t=-13.077, -9.189, P<0.05$ ). Serum PA in the endoscopic group was significantly higher than that in the craniotomy group on day 7 after surgery than before surgery, and the difference was statistically significant ( $t=3.541, P<0.05$ ). The total incidence of postoperative complications in the endoscopic group was 9.30%, significantly lower than 30.00% in the craniotomy group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.705, P<0.05$ ). **Conclusion** Navigation-assisted neuroendoscopic hard-channel minimally invasive surgery for treating HICH in the basal ganglia region has the characteristics of minimally invasive, efficient, good postoperative neurological recovery, and fewer complications, which is more advantageous than small bone window craniotomy hematoma removal.

**[KEY WORDS]** Basal ganglia region; Hypertensive intracerebral hemorrhage; Neuroendoscope; Navigation; Small bone window hematoma removal; Neurospecific enolase; Prealbumin

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)起病急骤,病情进展快,不仅影响患者神经功能,且复发率、致残率高,预后极差<sup>[1]</sup>。临床对于符合手术指征的中重度 HICH 患者多采取外科治疗,以清除颅内血肿,避免因出血而引发的一系列继发性损害,从而改善患者预后。目前 HICH 的外科治疗术式较多,但疗效、预后各异,至今尚无统一标准。近几年随着显微外科技术的发展,神经内镜手术在神经外科获得了较高的认可度。神经特异性烯醇化酶(neurospecific enolase, NSE)为血清神经标志物,可反映神经元损伤。研究表明,脑损伤后,NSE 可通过血-脑屏障,迅速升高血清 NSE 水平<sup>[2]</sup>。前白蛋白(prealbumin, PA)是反映肝脏合成及分泌蛋白功能的急性负时相蛋白,研究发现,HICH 患者在应激状态下,可激活机体炎症反应,产生急性负时相蛋白,使 PA 血清水平降低<sup>[3]</sup>。基底节区是 HICH 的常见病变部位,目前临床针对基底节区 HICH 的手术治疗方法尚存争议,故本研究通过对比导航辅助神经内镜硬通道微创与小骨窗开颅血肿清除术两种术式治疗基底节区 HICH 患者的近期疗效,进一步分析比较各自的优缺点,以期为基础节区 HICH 患者的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于南京市溧水区人民医院就诊住院的 HICH 患者资料。纳入标准:①符合 HICH 诊断标准<sup>[4]</sup>;②经影像学检查证实为基底节区脑出血;③患者均在发病后 48 h 内接受手术治疗;④临床资料齐全。排除标准:①创

伤、颅内肿瘤、梗死等其他原因引起的脑出血;②凝血功能障碍;③多发性颅内出血;④心肺肝肾严重障碍;⑤合并其他感染性疾病;⑥颅内出血量 >60 mL;⑦临床资料缺失。严格按照以上标准共收集 83 例患者资料,根据手术方法不同分为内镜组( $n=43$ )和开颅组( $n=40$ )。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。所有患者家属均在术前签字,确认知情并签署同意书后进行手术治疗。

表 1 两组患者一般资料对比 [ $(\bar{x}\pm s), n(\%)$ ]

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

一般资料	内镜组 ( $n=43$ )	开颅组 ( $n=40$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	27/16	27/13	0.202	0.653
年龄(岁)	54.26±5.39	53.93±5.14	0.285	0.776
病程(h)	17.00±5.23	16.59±4.90	0.368	0.714
出血量(mL)	43.75±8.83	45.01±8.58	0.658	0.512
入院时 GCS 评分(分)	9.21±1.37	9.35±1.34	0.470	0.640
既往病史				
高血脂	36(83.72)	35(87.50)	0.239	0.625
脑梗死	16(37.21)	17(42.50)	0.242	0.623
脑出血	18(41.86)	16(40.00)	0.303	0.863
高血压	43(100.00)	40(100.00)		
糖尿病	24(55.81)	21(52.50)	0.092	0.762

### 1.2 方法

所有患者均完善术前实验室、生化检查,行头颅 CT 检查,明确出血位置及出血量,采用全身麻醉,气管插管,全头皮备皮,术中严密监测生命体征。术野皮肤常规消毒铺单。参考文献<sup>[5]</sup>,内镜组和开颅组分别予导航辅助神经内镜硬通道微创治疗和小骨窗开颅血肿清除术治疗。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 围术期指标

记录手术时间、出血量、血肿清除率及ICU入住时间。血肿清除率=(手术前后血肿量差值/术前血肿量)×100%,血肿量根据患者CT信息,采用多田公式计算<sup>[6]</sup>。

#### 1.3.2 NSE、PA水平

分别于术前、术后7 d取患者空腹静脉血5 mL,离心后以酶联免疫吸附法测定血清NSE(试剂盒购自R&D Systems, Inc.),以全自动生化分析仪检测血清PA水平(日立7600型)。

#### 1.3.3 神经功能

分别于术前、术后7 d对患者进行美国国立卫生院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分,评分范围0~42分,评分越低,神经功能越好<sup>[7]</sup>。

#### 1.3.4 术后并发症

主要包括术后再出血、颅内感染、肺部感染、水电解质紊乱、消化道出血。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,计量资料通过 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较行独立 $t$ 检验,组内比较行配对 $t$ 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,比较行 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围术期指标比较

与开颅组相比,内镜组手术时间较长,出血量较少,血肿清除率较高,ICU入住时间较短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组围术期指标对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of perioperative indicators between two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	$n$	手术时间 (min)	出血量 (mL)	血肿清除率 (%)	ICU入住 时间(d)
内镜组	43	241.32±42.96	204.35±45.21	91.15±4.21	2.00±0.57
开颅组	40	168.35±34.37	291.81±50.41	73.56±10.41	3.65±1.02
$t$ 值		8.504	8.332	10.222	9.180
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组血清NSE、PA水平比较

术前,两组血清NSE、PA比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后7 d,两组血清NSE较术前明显降低,PA较术前明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且与开颅组相比,内镜组血清NSE更低,PA更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组术前、术后7 d的血清NSE、PA水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum NSE and PA levels between the two groups before surgery and 7 days after surgery $(\bar{x} \pm s)$

组别	$n$	NSE(pg/mL)		PA(mg/L)	
		术前	术后7 d	术前	术后7 d
内镜组	43	13.98±3.05	4.54±1.35*	224.65±27.35	286.12±34.3*
开颅组	40	14.21±3.59	5.88±1.86*	218.13±23.58	259.67±33.6*
$t$ 值		0.315	3.775	1.159	3.541
$P$ 值		0.753	<0.001	0.250	0.001

注:与同组术前比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组术后神经功能比较

术前,两组NIHSS评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后7 d,两组NIHSS评分较术前均明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且内镜组NIHSS评分低于开颅组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组术前、术后7 d的NIHSS评分对比 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 4 Comparison of NIHSS scores between two groups before surgery and 7 days after surgery $[(\bar{x} \pm s), \text{points}]$

组别	$n$	术前	术后7 d
内镜组	43	12.88±2.37	4.26±1.34*
开颅组	40	12.35±2.15	7.47±1.55*
$t$ 值		1.064	10.113
$P$ 值		0.290	<0.001

注:与同组术前比较,\* $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组术后并发症比较

内镜组术后并发症总发生率明显低于开颅组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组术后并发症对比 $[n(\%)]$

Table 5 Comparison of postoperative complications between two groups $[n(\%)]$

组别	$n$	术后 再出血	颅内 感染	肺部 感染	水电解质 紊乱	消化道 出血	总发生率
内镜组	43	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33)	2(4.65)	0(0.00)	4(9.30)
开颅组	40	4(10.00)	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)	1(2.50)	12(30.00)
$\chi^2$ 值							5.705
$P$ 值							0.017

## 3 讨论

基底节区HICH为临床常见的HICH类型,尤其以壳核最为多发,由于其部位特殊,患者发病后可瞬间破坏皮质脊髓束,导致患者产生肢体功能障碍,出现典型的“三偏”综合征表现<sup>[8]</sup>。为减轻或阻止脑组织损伤导致的继发性损害,应早清除血肿,打破血肿占位效应。

既往临床针对基底节区HICH多采用开颅血肿清除术,其中小骨窗开颅血肿清除术创伤较小、

操作简便,是众多血肿部位相对较浅患者的首选。导航辅助神经内镜硬通道微创手术是近几年新兴的 HICH 手术治疗方法,其利用导航系统辅助定位穿刺血肿,辅助内镜手术,不仅定位准确、微创,而且能在保证血肿清除的同时保护正常的脑组织功能<sup>[9]</sup>。本研究显示,与开颅组相比,内镜组手术时间虽较长,但出血量更少,血肿清除率更高,ICU 入住时间更短。姚瀚勋等<sup>[10]</sup>对 82 例基底节区 HICH 患者资料进行分析,发现相比小骨窗开颅血肿清除术,导航辅助神经内镜硬通道技术可减少术中出血量,提高血肿清除率,本研究结果与之相似。造成内镜组和开颅组结果差异的原因可能是:开颅手术一旦定位、穿刺不准,不仅会导致血肿清除不干净,还可能会损坏正常脑组织,延长患者的 IUC 入住时间,另外,开颅手术无法显露深部的血肿,也可能会一定程度影响血肿清除率。而内镜组利用手术导航系统将患者术前的影像学资料进行整合重建,可在术中实时为手术医师指引方向,以创伤最小的方式清除深部血肿。

研究发现,HICH 可引起脑组织血肿和代谢紊乱,患者可伴随不同程度的脑神经功能损伤<sup>[11]</sup>。NSE 是神经损伤的敏感指标,过去常被用于预测重症颅脑损伤患者病情进展和预后。PA 参与机体应激反应、免疫调节和神经元修复等过程,有关其与脑血管疾病的研究结果表明,低血清 PA 水平患者往往预后欠佳<sup>[12]</sup>。HICH 患者,其脑神经元在出血时发生变性坏死,血-脑屏障通透性增加,导致大量 NSE 释放进入血液及脑脊液中,使血清 NSE 表达升高;同时,脑出血后释放的大量炎性因子可加重周围组织的炎症反应,使血清 PA 表达降低<sup>[13-14]</sup>。本研究中,相比开颅组,内镜组患者神经功能、机体炎症反应的改善作用更明显,这可能与神经内镜下血肿清除术能有效清除血肿,以及与导航辅助神经内镜硬通道微创手术定位准确且微创有关。另外,本研究发现,内镜组术后并发症总发生率明显低于开颅组,可见导航辅助神经内镜硬通道微创手术治疗基底节区 HICH 相对更安全。综上,导航辅助神经内镜硬通道微创血肿清除术治疗基底节区 HICH 疗效显著,不仅能提高手术效率,促进患者术后神经功能恢复,还能减少术后并发症发生,对改善患者预后积极作用,值得临床优先选择。由于本研究为单中心回顾性研究,样本量较少,且缺乏术后长期随访资料,可能导致所

得结论与临床实际存在偏倚,需今后进一步进行多中心、大样本研究验证。

## 参考文献

- [1] 汪玮. 老年高血压脑出血患者早期术后预后危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(2): 267-270.
- [2] 宋永福, 何升学, 赵金兵, 等. 高血压性基底节区脑出血患者血清 S100 钙结合蛋白 B、神经特异性烯醇化酶水平对病情的评估及预后的预测价值[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(1): 17-21.
- [3] Nichols DC, Flannery AH, Magnuson BL, et al. Prealbumin Is Associated With In-Hospital Mortality in Critically Ill Patients[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(3): 572-577.
- [4] 游潮, 刘鸣, 于学忠, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中国急救医学, 2020, 40(8): 689-702.
- [5] 姚瀚勋, 夏学巍, 肖晶, 等. 导航辅助神经内镜硬通道技术治疗基底节区高血压脑出血患者的临床疗效[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1055-1057.
- [6] Sha Z, Zhang X, Li Z, et al. Improvements of the Tada formula in estimating the intracerebral hemorrhage volume based on computed tomography [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(7): 4268-4283.
- [7] Katano T, Suzuki K, Takeuchi M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score Less Than 10 at 24 hours After Stroke Onset Is a Strong Predictor of a Favorable Outcome After Mechanical Thrombectomy [J]. Neurosurgery, 2022, 91(6): 936-942.
- [8] 卢佩林, 刘晓红, 姜绪涛, 等. 中等出血量的高血压性基底节区脑出血的显微外科治疗体会[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(2): 188-190.
- [9] 伍学斌, 康强, 李敏, 等. 3D-Slicer 联合 sina 软件辅助神经内镜微创手术治疗高血压脑出血的疗效观察[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(3): 134-139.
- [10] 姚瀚勋, 夏学巍, 肖晶, 等. 导航辅助神经内镜硬通道技术治疗基底节区高血压脑出血患者的临床疗效[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1055-1057.
- [11] Zhao J, Mao Q, Qian Z, et al. Effect of mild hypothermia on expression of inflammatory factors in surrounding tissue after minimally invasive hematoma evacuation in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4906-4910.
- [12] 宋康平, 张玲玲, 朱艳, 等. 血清前白蛋白与脑出血预后的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(10): 920-922.
- [13] Lu W, Wen J. Neuroprotective roles of total flavones of Camellia on early brain injury and cognitive dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(5): 775-783.
- [14] 付为刚, 陈永翱, 李道龙, 等. 纤维蛋白原与前白蛋白比值预测原发性急性脑出血患者 90d 预后价值[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(3): 211-215.

# 阿仑磷酸钠辅助PVP治疗对老年骨质疏松性压缩性骨折BALP、PTH及N-MID-OT水平的影响

田晓芳\* 田国华 郑艳杰 刘春香

**[摘要]** 目的 分析阿仑磷酸钠辅助经皮椎体成形术(PVP)治疗对老年骨质疏松性压缩性骨折骨碱性磷酸酶(BALP)、甲状旁腺激素(PTH)及N端中段骨钙素(N-MID-OT)水平的影响。方法 选取2019年1月至2022年2月唐山市丰润区人民医院收治的老年骨质疏松性压缩性骨折患者107例,按照治疗方式不同分为观察组和对照组,对照组采取PVP治疗( $n=52$ ),观察组采取阿仑磷酸钠辅助PVP治疗( $n=55$ )。对比两组Oswestry功能障碍指数问卷表(ODI)、视觉模拟量表(VAS)、骨代谢指标(BALP、PTH、N-MID-OT水平)、不良反应及再骨折发生率。结果 两组术后2个月、6个月、12个月ODI评分均下降,且观察组术后各时间段ODI评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组术后2个月、6个月、12个月VAS评分均下降,且观察组术后各时间段VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组术后BALP、PTH及N-MID-OT水平均下降,且观察组术后BALP、PTH及N-MID-OT水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应总发生率对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但观察组再骨折发生率(7.28%)明显低于对照组(25.00%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 阿仑磷酸钠辅助PVP治疗可有效改善老年骨质疏松性压缩性骨折患者椎体功能,减轻其疼痛程度,改善患者体内BALP、PTH及N-MID-OT水平,促进其术后恢复。

**[关键词]** 阿仑磷酸钠;经皮椎体成形术;骨质疏松性压缩性骨折;骨碱性磷酸酶;甲状旁腺激素;N-MID-OT

## Effects of alendronate sodium adjuvant PVP therapy on BALP, PTH and N-MID-OT levels in elderly patients with osteoporotic compression fractures

TIAN Xiaofang\*, TIAN Guohua, ZHENG Yanjie, LIU Chunxiang

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of alendronate-assisted percutaneous vertebroplasty (PVP) in the treatment of osteoporotic compression fractures in elderly patients on bone alkaline phosphatase (BALP), parathyroid hormone (PTH) and N-end middle Osteocalcin (N-MID-OT) levels. **Methods** 107 elderly patients with osteoporotic compression fracture treated in Fengrun District People's Hospital of Tangshan City from January 2019 to February 2022 were selected and divided into an observation group and a control group according to different treatment methods, the control group was treated with PVP ( $n=52$ ), the observation group took alendronate sodium as auxiliary PVP treatment ( $n=55$ ). The Oswestry Disability Index questionnaire (ODI), visual analogue scale (VAS), bone metabolism indicators (BALP, PTH, N-MID-OT levels), adverse reactions and the incidence of refracture between the two groups were compared. **Results** The ODI scores of both groups decreased at 2 months, 6 months, and 12 months after operation, and the ODI scores of the observation group were lower than those of the control group at all time periods after surgery, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The VAS scores of both groups decreased at 2 months, 6

基金项目:河北省医学科学研究课题资助项目(20220347)

作者单位:唐山市丰润区人民医院骨三科,河北,唐山 064000

\*通讯作者:田晓芳, E-mail: tianxiaofang\_523@163.com

months, and 12 months after surgery, and the VAS scores of the observation group were lower than those of the control group at all time periods after surgery, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of BALP, PTH and N-MID-OT in both groups decreased after operation, and the levels of BALP, PTH and N-MID-OT in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparing the total incidence of adverse reactions between the two groups, the difference was not statistically significant, the difference was statistically significant ( $P>0.05$ ), but the incidence of re-fracture in the observation group (7.28%) was significantly lower than that in the control group (25.00%), the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Alendronate sodium adjuvant PVP therapy can effectively improve the vertebral function of elderly patients with osteoporotic compression fractures, reduce their pain, improve the levels of BALP, PTH and N-MID-OT in patients, and promote their postoperative recovery.

**[KEY WORDS]** Alendronate; Percutaneous vertebroplasty; Osteoporotic compression fracture; Bone alkaline phosphatase; Parathyroid hormone; N-MID-OT

骨质疏松症是因骨量减低与骨结构遭到破坏而引起骨脆性提升的系统性骨病<sup>[1]</sup>。老年骨质疏松性压缩性骨折是指老年人原发性骨质疏松导致的胸腰段骨折,随着人口老龄化加剧,我国老年骨质疏松性压缩性骨折发生率呈上升趋势<sup>[2]</sup>。经皮椎体成形术(Percutaneous vertebroplasty, PVP)是现治疗骨质疏松性压缩性骨折常用的微创疗法,该方法可有效减轻患者疼痛症状,促进其恢复<sup>[3]</sup>。但PVP治疗并不能完全改善患者骨质疏松情况,为避免术后再次发生压缩性骨折,临床应重视PVP术后骨质疏松症治疗,但现对于治疗药物的选取尚无统一标准<sup>[4]</sup>。阿仑磷酸钠是专门治疗骨质疏松的药物,可让生成骨组织的细胞占主导作用。骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BALP)可直接反映成骨细胞功能活性或状况,而甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)可调节脊椎动物体内钙和磷代谢。本文旨在分析阿仑磷酸钠辅助PVP治疗对老年骨质疏松性压缩性骨折BALP、PTH及N端中段骨钙素(N end middle Osteocalcin, N-MID-OT)水平的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年2月唐山市丰润区人民医院收治的老年骨质疏松性压缩性骨折患者107例,按照治疗方式不同分为观察组和对照组,对照组采取PVP治疗( $n=52$ ),观察组采取阿仑磷酸钠辅助PVP治疗( $n=55$ )。其中对照组男22例,女30例,平均年龄( $62.49\pm 7.25$ )岁,根据骨折部位分为L<sub>1</sub> 20例, L<sub>2</sub> 7例, L<sub>3</sub> 5例, T<sub>10</sub> 1例, T<sub>11</sub> 3例, T<sub>12</sub> 16例。观察组男23例,女32例,平均年龄( $62.82\pm 7.29$ )岁,根

据骨折部位分为L<sub>1</sub> 21例, L<sub>2</sub> 6例, L<sub>3</sub> 6例, T<sub>10</sub> 2例, T<sub>11</sub> 4例, T<sub>12</sub> 16例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①符合《实用骨科学》<sup>[5]</sup>中关于骨质疏松的诊断;②经核磁共振成像或CT等影像学检查确诊为骨质疏松性压缩性骨折;③无椎弓根破坏、脊髓或神经根破坏征象;④无手术禁忌症;⑤年龄 $\geq 60$ 岁;⑥临床资料无缺乏;排除标准:①开放性暴力性骨折者;②为甲状旁腺激素分泌过多等致的病理性骨折者;③重要器官衰竭者;④存在恶性肿瘤脑、血管病变者;⑤免疫功能、凝血功能障碍者;⑥合并认知功能障碍,无法正常交流,依从性较差者;⑦对阿仑磷酸钠等治疗骨质疏松药物存在相关禁忌证者。

### 1.2 方法

对照组:给予PVP治疗<sup>[6]</sup>,于PVP术后常规予以补充碳酸钙D3片600 mg(海南赛立克药业有限公司,国药准字H20183358,规格:600 mg)口服,1~2次/d。

观察组:在对照组的基础上加用阿仑磷酸钠治疗,予以阿仑磷酸钠70 mg(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H10980109,规格:70 mg)口服,1次/周。两组共服用3个月。

术后对两组皆进行为期12个月的随访,随访截止到2023年2月,每月随访一次,随访方式采取门诊复查再骨折发生情况。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组功能障碍程度对比

采用Oswestry功能障碍指数问卷表(Oswestry Disability Index questionnaire, ODI)<sup>[7]</sup>对患者术前

及术后2个月、6个月、12个月进行评估,该问卷表包括坐立、步行、强度、社会生活等十方面,各方面共为5分,满分50分,得分越高提示椎体功能越差。

### 1.3.2 两组疼痛程度对比

采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)<sup>[8]</sup>对患者术前及术后2个月、6个月、12个月进行评估,满分10分,0分表示无痛,10分表示剧烈疼痛,得分越高提示疼痛越强。

### 1.3.3 两组骨代谢指标对比

采集所有患者术前、术后6个月空腹静脉血5 mL,(离心半径:10 cm,转数:3 000 r/min,时间:10 min)处理获取血清,置于-20℃环境中冷冻备用。使用Elecsys全自动免疫分析仪及配套试剂盒(罗氏公司),采用化学发光法测定BALP、PTH及N-MID-OT水平。

### 1.3.4 两组不良反应及再骨折发生率对比

不良反应包括发热、头晕、恶心等,并通过X光或CT等影像学检查,记录两组门诊复查再骨折发生情况。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0处理软件对数据进行统计分析,计量资料使用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两两间数据使用 $t$ 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ODI评分

两组术后2个月、6个月、12个月ODI评分均下降,且观察组术后各时间段ODI评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 VAS评分

两组术后2个月、6个月、12个月VAS评分均下降,且观察组术后各时间段VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组ODI评分对比 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 1 Comparison of ODI scores between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{points}]$

组别	n	ODI评分			
		术前	术后2个月	术后6个月	术后12个月
对照组	52	39.56±6.37	35.18±5.73 <sup>a</sup>	29.89±5.19 <sup>a</sup>	25.83±4.76 <sup>a</sup>
观察组	55	38.12±6.24	30.41±5.49 <sup>a</sup>	21.56±4.32 <sup>a</sup>	16.53±4.20 <sup>a</sup>
t值		1.064	3.965	8.157	9.678
P值		0.290	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 两组VAS评分对比 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 2 Comparison of VAS scores between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{points}]$

组别	n	VAS评分			
		术前	术后2个月	术后6个月	术后12个月
对照组	52	7.92±1.38	3.96±1.78 <sup>a</sup>	2.27±0.53 <sup>a</sup>	2.85±0.69 <sup>a</sup>
观察组	55	7.54±1.26	3.17±1.02 <sup>a</sup>	1.61±0.39 <sup>a</sup>	1.99±0.32 <sup>a</sup>
t值		1.338	2.561	6.646	7.539
P值		0.184	0.012	<0.001	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.3 骨代谢指标

两组术后BALP、PTH及N-MID-OT水平均下降,且观察组术后BALP、PTH及N-MID-OT水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

## 2.4 不良反应、再骨折发生率

两组不良反应总发生率对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但观察组再骨折发生率(7.28%)明显低于对照组(25.00%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

老年骨质疏松性压缩性骨折常表现为腰背部疼痛、后凸畸形、背部肌肉痉挛和抽搐等临床症状,也是患者来院诊治的主要原因<sup>[9]</sup>。目前,临床上对于老年骨质疏松性压缩性骨折主要采取手术治疗、保守治疗等。因保守治疗时间较长,同时治疗效果有限,较多学者认为一旦确诊不需保守治

表3 两组BALP、PTH及N-MID-OT水平对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of BALP, PTH and N-MID-OT levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	BALP(U/L)		PTH(pg/mL)		N-MID-OT(ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	52	52.49±8.35	30.78±6.73 <sup>a</sup>	475.51±106.04	318.22±87.03 <sup>a</sup>	1.30±0.42	0.89±0.21 <sup>a</sup>
观察组	55	50.97±8.21	23.46±5.49 <sup>a</sup>	472.50±104.03	234.36±56.04 <sup>a</sup>	1.19±0.38	0.66±0.14 <sup>a</sup>
t值		0.855	5.575	1.312	18.548	1.278	6.048
P值		0.395	<0.001	0.193	<0.001	0.205	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组不良反应及再骨折发生率对比 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions and incidence of refractures between the two groups [n(%)]

组别	n	不良反应				再骨折
		头晕	发热	恶心	总发生率	
对照组	52	3(5.76)	3(5.76)	1(1.92)	7(13.46)	13(25.00)
观察组	55	2(3.64)	3(5.45)	1(1.82)	6(10.91)	4(7.28)
$\chi^2$ 值					0.590	6.133
P值					0.443	0.013

疗,尽快进行PVP手术<sup>[10]</sup>。PVP具有微创特性和优越的临床疗效,能迅速缓解疼痛,防止椎体进一步压缩、恢复椎体力学强度,让患者在短时间内恢复正常活动生活<sup>[11]</sup>。

相关研究指出,骨质疏松性压缩性骨折无论是否经过PVP治疗,后续再次发生压缩性骨折的概率仍处于高水平,约为首次发生压缩性骨折概率的3~4倍,这也表明在PVP术后进行全身抗骨质疏松综合治疗极其重要<sup>[12]</sup>。本次研究结果显示,观察组术后各时间段ODI评分、VAS评分均低于对照组。说明采取阿仑磷酸钠辅助PVP治疗能有效缓解老年骨质疏松性压缩性骨折患者术后椎腰背部等部位疼痛感,改善其椎体功能,加快其术后恢复。分析其中原因为,阿仑磷酸钠作为氨基二磷酸盐类骨吸收抑制剂,该药物可通过二磷酸盐类进入体内与羟基磷灰石密切结合,抑制破骨细胞的合成及活性,抑制骨吸收;其次,该药物还具有增加骨量,使丧失的骨组织恢复的作用,可减少疼痛及炎症介质释放,进而缓解患者疼痛感,促进患者功能障碍恢复。

临床已证实骨代谢失衡是诱发骨质疏松的关键,BGP、BALP、PTH等则是主要的骨代谢生化指标<sup>[13]</sup>。BALP是由成骨细胞分泌合成的因子,BALP水平在反映骨代谢状况中敏感性较高。临床上常用BALP水平来检查骨软化病、骨髓瘤等。PTH具有调节体内的钙和磷代谢的作用,研究表明PTH水平的升高可引发骨质疏松<sup>[14]</sup>。临床已证实N-MID-OT可作为反映骨形成速率的重要指标<sup>[15]</sup>。相关研究报道,N-MID-OT水平较低会引起个体的骨骼组织的坚固性降低<sup>[16]</sup>。本次研究发现,观察组术后BALP、PTH及N-MID-OT水平低于对照组,提示阿仑磷酸钠辅助PVP治疗能有效减少骨质疏松性压缩性骨折患者骨吸收程度,改善患者BALP、PTH及N-MID-OT水平,增加骨密度,使骨代谢水平逐渐下降。在安全性上,阿仑磷酸钠可从骨骼组织缓慢释放进入全身循环系统,

后经肾脏代谢排除,临床安全性较好,毒性较小。其次,观察组再骨折发生率(7.28%)明显低于对照组(25.00%),说明阿仑磷酸钠辅助PVP可有效降低再骨折发生率,分析原因可能是因阿仑磷酸钠对骨吸收部位尤其是对破骨细胞作用位置具有亲嗜性,使破骨细胞活性得到有效抑制,降低骨钙丢失,促使骨密度进一步增加。

综上所述,阿仑磷酸钠辅助PVP治疗可有效改善老年骨质疏松性压缩性骨折患者椎体功能,减轻其疼痛程度,改善患者体内BALP、PTH及N-MID-OT水平,促进其术后恢复。

### 参考文献

- [1] 张震,张庆峰,李伟,等.阿仑磷酸钠应用于老年髋部骨质疏松性骨折患者对BGP、PTH、BALP表达及预防复发的效果[J].中国老年学杂志,2018,38(24):5981-5983.
- [2] 周广举,崔佳乐,李宜臻,等.唑来膦酸辅助治疗骨质疏松性椎体压缩骨折对IGF-1、chemerin表达的影响[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(4):378-381.
- [3] Cheong V, Roberts B, Kadirkamanathan V, et al. Positive interactions of mechanical loading and PTH treatments on spatio-temporal bone remodelling [J]. Acta Biomater, 2021, 136:291-305.
- [4] 邢佳振,石磊,张许萌,等.阿仑磷酸钠联合雌激素对绝经后骨质疏松症患者的有效性及骨密度水平的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(2):256-259.
- [5] 朱通伯.评《实用骨科外固定学》(代序言)[J].中国矫形外科杂志,2002,9(3):312-312.
- [6] 袁春,缪伟,唐文凯,等.PVP治疗骨质疏松性椎体压缩骨折术后持续腰背疼痛的影响因素分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2021,36(9):956-958.
- [7] 薛涛,郑雪丽.颞侧球结膜眼红指数、眼部症状评分、视觉模拟量表评分在翼状胬肉切除联合自体结膜移植术后眼表炎症状态评价中的应用研究[J].陕西医学杂志,2021,50(6):709-712.
- [8] 鲁雪红,马娟,郭辉,等.磁共振弥散张量成像在腰椎间盘突出症神经根受压损伤程度中的诊断效果研究[J].中国医学装备,2022,19(11):93-96.
- [9] 董宏财,王臣,王广欣,等.阿仑磷酸钠联合高压氧治疗对老年骨质疏松症患者的临床疗效及血清骨代谢的影响[J].中华航海医学与高压医学杂志,2021,28(5):634-637.
- [10] 冯世波,张力,郑斌,等.镇痛辅助腰椎体外骨折复位器联合PVP治疗老年骨质疏松性胸腰椎压缩骨折[J].中国骨与关节损伤杂志,2022,37(1):50-52.
- [11] Meng DH, Zhang Y, Hu HL, et al. The role of PTH during pregnancy on the relationship between maternal vitamin D deficiency and foetal growth restriction: a prospective birth cohort study [J]. Br J Nutr, 2020, 124(4):1-32.

# 术后血清 MMIF、IL-6 及 PTH 水平与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退的相关性

梅长利\* 李学文 那将超 何亮

**[摘要]** 目的 分析术后血清巨噬细胞移动抑制因子(MMIF)、白介素-6(IL-6)及甲状旁腺激素(PTH)水平与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退的相关性。方法 选取2020年6月至2022年4月于北京市平谷区医院确诊为甲状腺乳头状癌并采用甲状腺全切以及颈中央区淋巴结清扫手术患者134例为研究对象。统计患者术后甲状旁腺功能减退发生情况;分析影响患者甲状旁腺功能减退的单因素,并采用多元 Logistic 回归分析影响甲状旁腺功能减退的危险因素,采用 Pearson 系数分析术后血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退的相关性。结果 134 例患者术后甲状旁腺功能正常者 112 例(83.58%)、甲状旁腺功能减退者 22 例(16.42%);两组年龄、性别、肿瘤直径等指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组肿瘤位置、中央区淋巴结清扫位置及数量、合并桥本甲状腺炎以及术后血清 MMIF、IL-6、PTH 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多元 Logistic 回归分析显示:肿瘤位于后背膜、合并患有桥本甲状腺炎以及术后血清 MMIF $\geq 2$  ng/mL、IL-6 $>10.0$  pg/L、PTH $\geq 15$  pg/mL 是影响甲状旁腺功能减退的危险因素( $P<0.05$ );Pearson 相关性分析可知:术后血清 MMIF、IL-6、PTH 水平与甲状旁腺功能减退呈正相关( $P<0.05$ )。结论 临床可通过检测术后血清 MMIF 水平、IL-6、PTH 水平用以预测甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能是否出现减退,为治疗提供可靠的依据。

**[关键词]** MMIF; IL-6; PTH; 甲状腺乳头状癌; 甲状旁腺功能减退

## Correlation between postoperative serum MMIF, IL-6 and PTH levels and postoperative hypoparathyroidism after papillary thyroid cancer surgery

MEI Changli\*, LI Xuwen, NA Jiangchao, HE Liang

(Department of General Surgery, Pinggu District Hospital, Beijing, China, 101200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation between serum levels of macrophage movement inhibitory factor (MMIF), interleukin - 6 (IL - 6) and parathyroid hormone (PTH) levels with hypoparathyroidism after surgery for papillary thyroid cancer. **Methods** 134 patients diagnosed with papillary thyroid carcinoma in our hospital and underwent total thyroidectomy and central cervical lymph node dissection from June 2020 to April 2022 were selected as the study objects. The incidence of postoperative hypoparathyroidism was analyzed. Single factors affecting patients with hypoparathyroidism were analyzed, and multiple Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting hypoparathyroidism. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum MMIF, IL-6, PTH after surgery and hypoparathyroidism. **Results** Among the 134 patients, 112 (83.58%) had normal parathyroid function, and 22 (16.42%) had hypoparathyroid function after surgery. There was no significant difference in age, sex and tumor diameter between the two groups ( $P>0.05$ ). There were significant differences in tumor location, central lymph node dissection location and number, combined Hashimoto thyroiditis and postoperative serum MMIF, IL-6 and PTH levels between the two groups ( $P<0.05$ ). Multiple Logistic regression analysis showed

基金项目:平谷区医院内科研课题项目(Pgyy2018-31)

作者单位:北京市平谷区医院普外科,北京 101200

\*通信作者:梅长利, E-mail: jinhaitree@163.com

that the tumor was in the dorsal membrane, combined with Hashimoto thyroiditis combined with postoperative serum MMIF  $\geq 2$  ng/mL, IL-6  $>10.0$  pg/L, PTH  $\geq 15$  pg/mL were the risk factors affecting hypoparathyroidism ( $P<0.05$ ). According to Pearson correlation analysis showed that serum MMIF, IL-6 and PTH levels were positively correlated with hypoparathyroidism ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of serum MMIF, IL-6 and PTH can be used to predict whether the parathyroid function is decreased after the operation of papillary thyroid cancer, which provides a reliable basis for clinical treatment.

**[KEY WORDS]** MMIF; IL-6; PTH; Thyroid papillary carcinoma; Hypoparathyroidism

甲状腺乳头状癌常采用切除甲状腺以及颈中央区淋巴结进行治疗,但是该治疗方法可能会损伤到甲状旁腺,因此会导致在手术结束后发生甲状旁腺功能减退以及低钙血症等现象<sup>[1]</sup>。即使在手术时尽可能保护甲状旁腺,但甲状旁腺暂时性功能减退等现象并未减少;特别是永久性甲状旁腺功能减退会给患者的生活质量带来严重影响,因此,明确甲状腺切除术以及颈中央区淋巴结清扫手术后甲状旁腺功能减退的危险因素至关重要<sup>[2-3]</sup>。巨噬细胞移动抑制因子(Macrophage movement inhibitory factor, MMIF)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)均与甲状旁腺功能减退有关<sup>[4]</sup>。甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)水平则与甲状旁腺功能减退症具有一定的关系<sup>[5]</sup>。本文旨在分析 MMIF、IL-6 及 PTH 水平与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退的关系,以期为临床治疗提供相关资料。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2022 年 4 月于北京市平谷区医院确诊为甲状腺乳头状癌并采用甲状腺全切以及颈中央区淋巴结清扫手术患者 134 例为研究对象。其中男 22 例,女 112 例;年龄 20~74 岁,平均年龄(47.12 $\pm$ 11.56)岁。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①所有患者均符合甲状腺乳头状癌的诊断标准<sup>[6]</sup>;②所有手术均由同一位具有甲状腺手术经验的主治医生完成;③均无手术禁忌症;④临床资料无缺乏;⑤所有患者均为首次进行甲状腺全切以及颈中央区淋巴结清扫手术;⑥患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①合并患有自身免疫性疾病;②术前甲状旁腺激素水平异常;③有心血管疾病史;④患有其他恶性肿瘤;⑤无精神、意识、语言障碍。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 术后血清 MMIF、IL-6、PTH 水平检测

空腹抽取患者静脉血 8 mL,置于室温中,待其凝固后,使用离心半径为 8 cm 的离心机 HT12MM 以 2 000 r/min 的转速离心 5 min,分离血清。采用酶法对血清 MMIF 水平进行检测,检测仪器为 iMark 酶标仪(试剂盒由武汉华美生物有限公司提供);采用 COBSE601 型电化学发光免疫分析仪检测 IL-6 水平(试剂由深圳市梓健生物科技有限公司提供);采用电化学发光免疫法检测 PTH 水平,检测仪器为 Cobas e601 分析仪(试剂与仪器均由德国罗氏诊断公司提供)。严格按照说明书进行操作。

#### 1.2.2 甲状旁腺功能减退标准

术后 1 个月,空腹测量血钙水平  $<2.1$  mmol/L<sup>[7]</sup>。

### 1.3 观察指标

统计患者术后甲状旁腺功能减退发生情况;分析影响患者甲状旁腺功能减退的单因素,并采用多元 Logistic 回归分析影响甲状旁腺功能减退的危险因素,采用 Pearson 系数分析血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退的相关性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料通过  $n(\%)$  表示,并采用  $\chi^2$  检验;采用多元 Logistic 回归分析影响甲状旁腺功能减退的独立危险因素;采用 Pearson 相关性分析血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退间的相关性;以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者术后甲状旁腺功能减退发生情况

134 例患者术后甲状旁腺功能正常 112 例(83.58%)、甲状旁腺功能减退 22 例(16.42%)。

### 2.2 影响甲状旁腺功能减退的单因素分析

两组年龄、性别、肿瘤直径等指标比较,差异

无统计学意义( $P>0.05$ );两组肿瘤位置、中央区淋巴结清扫位置及数量、合并桥本甲状腺炎以及血清 MMIF、IL-6、PTH 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 影响甲状旁腺功能减退的单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]  
Table 1 Univariate analysis of factors affecting hypoparathyroidism [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

项目	甲状旁腺功能减退组( $n=22$ )	甲状旁腺功能正常组( $n=112$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)			1.034	0.245
≤55	15(68.18)	89(79.46)		
>55岁	7(31.82)	23(20.54)		
男/女	5/17	17/95	0.763	0.382
肿瘤最大径(cm)			0.495	0.481
≤1	9(40.91)	55(49.11)		
>1 cm	13(59.09)	57(50.89)		
肿瘤位于后背膜	17(77.27)	59(52.68)	4.531	0.033
肿瘤外侵犯	9(40.91)	39(34.82)	0.296	0.586
中央区淋巴结清扫			5.966	0.014
单侧	3(13.64)	46(42.07)		
双侧	19(86.36)	66(58.93)		
清扫淋巴结数量(个)			6.584	0.010
≥10	12(54.54)	30(26.79)		
<10	10(45.45)	82(73.21)		
合并桥本甲状腺炎	11(50.00)	32(28.57)	3.874	0.049
MMIF(ng/mL)	2.59±0.37	1.84±0.25	11.795	<0.001
IL-6(ng/L)	14.43±2.62	8.62±1.33	15.512	<0.001
PTH(pg/mL)	19.62±4.33	10.14±3.68	10.723	<0.001

### 2.3 影响甲状旁腺功能减退的多因素分析

多元 Logistic 回归分析显示:肿瘤位于后背膜、合并患有桥本甲状腺炎以及血清 MMIF $\geq 2$  ng/mL、IL-6 $>10.0$  pg/L、PTH $\geq 15$  pg/mL 是影响甲状旁腺功能减退的危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退的相关性

Pearson 相关性分析可得,血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum MMIF, IL-6, PTH and hypoparathyroidism

类别	血钙水平	
	$r$ 值	$P$ 值
MMIF	0.624	<0.001
IL-6	0.564	<0.000
PTH	0.473	<0.001

## 3 讨论

在甲状旁腺功能减退的患者中,约 75%~85% 的患者是由于颈部手术造成的,特别是甲状腺全切除术。甲状旁腺紧邻甲状腺,其位置不确定、体积小,因此在手术中易对其造成伤害,或者损伤连接甲状旁腺的血管,最后致使甲状旁腺功能减退<sup>[8]</sup>。

本次研究结果显示,术后血清 MMIF $\geq 2$  ng/mL、IL-6 $>10.0$  pg/L、PTH $\geq 15$  pg/mL 均是影响术后甲状旁腺功能减退的危险因素,提示血清 MMIF、IL-6、PTH 水平可能与术后甲状旁腺功能减退有关。马莹等<sup>[9]</sup>在研究中发现,血清 MMIF、IL-6、PTH 水平均与术后甲状旁腺功能减退呈正相关,这点在本文中也证实。本研究 Pearson 相关性分析显示,术后血清 MMIF、IL-6、PTH 与甲状旁腺功能减退呈正相关。MMIF 与自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺切除手术难度、手术时间以及甲状旁腺功能减退、喉返神经损伤等术后并发症存在一定关联<sup>[10]</sup>。研究指出<sup>[11]</sup>,MMIF 可抑制巨噬细胞迁移,并调节 IL-6 等炎症因子水平,在机体免疫炎症方面有着重要作用。有研究称,IL-6 可靶向甲状旁腺和肾脏中钙敏感受体下调甲状旁腺激素水平和 1,25-二羟基维生素 D3 水平,诱发低钙血症<sup>[12]</sup>。柯瑶等<sup>[13]</sup>在对系统性红斑狼疮进行研究时发现,低血钙状态会使系统性红斑狼疮患者的免

表 2 影响甲状旁腺功能减退的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of factors affecting hypoparathyroidism

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	$P$ 值
肿瘤位置	1=后背膜	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
中央区淋巴结清扫		4.073	0.328	4.819	1.617(0.851~3.076)	0.138
清扫淋巴结数量		0.827	0.354	7.135	2.341(1.107~4.911)	0.419
合并桥本甲状腺炎		0.674	0.265	1.147	2.016(1.152~3.487)	0.049
MMIF	0= $<2$ ng/mL; 1= $\geq 2$ ng/mL	0.754	0.373	6.238	2.624(1.333~7.523)	0.015
IL-6	0=2.0~10.00 ng/L; 1= $<2.0$ ng/L 或 $>10.0$ pg/L	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169~3.495)	0.021
PTH	0= $<15$ pg/mL; 1= $\geq 15$ pg/mL	0.674	0.265	0.975	2.016(1.152~3.487)	0.033

疫细胞活化增强,从而使 IL-6 等炎性因子分泌增加。在甲状旁腺全切后,患者体内 IL-6 水平降低,说明 IL-6 与甲状旁腺切除有关<sup>[14]</sup>。MMIF 是 T 细胞分泌的一种蛋白,其水平波动与低血钙状态有关<sup>[15]</sup>。而 PTH 水平往往反映了术中甲状旁腺是否受损与术后甲状旁腺的功能活性状态<sup>[16]</sup>。较高的 PTH 水平提示术中甲状旁腺损伤可能性小,血供保留较好,更利于早期的功能恢复。同时也有报道称,PTH 水平是早期预测永久性甲状旁腺功能减退发生的可靠指标<sup>[17]</sup>。术后 MMIF、IL-6 以及 PTH 水平均与甲状旁腺功能减退独立相关,原因可能在于:机体的低血钙状态会加快免疫细胞活化,从而使血清 MMIF、IL-6、PTH 分泌增加;除此之外,血清 MMIF、IL-6、PTH 与机体内的甲状旁腺激素、1,25-二羟基维生素 D3 水平也存在相关关系。临床可通过调节甲状旁腺激素、1,25-二羟基维生素 D3 水平调节体内血钙水平,进而调节术后血清 MMIF、IL-6、PTH 水平。MMIF、IL-6、PTH 与血钙相互影响,因此,这三者水平均可反映甲状旁腺功能减退情况。

综上所述,临床可通过检测术后血清 MMIF 水平、IL-6、PTH 水平用以预测甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能是否出现减退,为治疗提供可靠的依据。

## 参考文献

- [1] 张倩倩,孙素涛,谷丽娜,等.红花逍遥片联合左甲状腺素钠片治疗良性甲状腺结节气滞血瘀证的效果及对甲状腺功能的影响[J].临床误诊误治,2022,35(9):26-30.
- [2] Guo Y, Xu HJ, Zhang L, et al. Analysis of risk factors of hypoparathyroidism after thyroidectomy [J]. Surgical theory and practice, 2020,25(6):507-511.
- [3] 王佳佳,王鸥,邢小平.甲状旁腺功能减退症的激素替代治疗[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2022,15(5):534-544.
- [4] 汪矛斐,袁申毅,袁建明,等.甲状腺切除术后甲状旁腺功能减退的危险因素分析[J].外科理论与实践,2020,25(2):124-128.
- [5] 林贝,周天晗,周力,等.甲状腺乳头状癌甲状腺全切除术后甲状旁腺功能减退的影响因素及恢复时间分析[J].浙江医学,2023,45(10):1030-1035.
- [6] 谭红娜,顾雅佳,彭卫军,等.甲状腺乳头状癌的 CT 表现与病理对照分析[J].中华放射学杂志,2009,43(8):799-804.
- [7] 师丛,闫小莉,叶新华.以甲状旁腺功能减退为表型的 DiGeorge 综合征 1 例及文献复习[J].安徽医药,2022,26(8):1607-1610.
- [8] 李友佳,谢姣,姚红,伊计成.1 例甲状旁腺功能减退性心肌病患者的药学监护[J].中国药物警戒,2022,19(11):1254-1257.
- [9] 马莹,唐梓轩,刘艳军,等.甲状腺切除术后甲状旁腺功能减退的发生情况及相关因素分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(8):720-725.
- [10] Zhu Y, Wang X, Chen LP, et al. CEFusion: Multi-Modal medical image fusion via cross encoder [J]. IET Image Process, 2022,16(12):3177-3189.
- [11] 那将超,狄长安.甲状腺乳头状癌患者术后血清 MMIF 和 IL-6 表达水平与甲状旁腺功能减退持续时间的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(1):191-194.
- [12] 王颖,何华妮,杨海龙,等.高低通量血液透析对维持性血液透析患者微炎症、碱性磷酸酶水平和冠状动脉钙化的影响[J].临床与病理杂志,2023,43(1):130-136.
- [13] 柯瑶,张琪,王娜.晚期乳腺癌患者经 TP 方案治疗后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-2 水平变化及对预后的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1468-1471.
- [14] 谢波,孙思雨,王彬彬,等.分化型甲状腺癌术后甲状旁腺功能减退风险综合预测模型建立[J].中国实用外科杂志,2021,41(4):443-446.
- [15] 罗明乾,贺芳,陈洁欣,等.甲状旁腺切除术后长期低甲状旁腺素对维持性血液透析患者骨代谢和血管钙化的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2021,22(5):428-430.
- [16] King D, Smethurst S, Aggarwal R, et al. PTH-65 Eosinophilic oesophagitis is often not excluded in emergency food-bolus obstruction presentations-a missed opportunity [J]. Gut, 2021,70(4):A132-A132.
- [17] 郭颖,徐慧婕,郑蕾,等.甲状腺切除术后病人并发甲状旁腺功能减退的危险因素分析[J].外科理论与实践,2020,25(6):507-511.

(上接第 169 页)

- [12] 张国平,史舅生,靳兆印,等.经皮椎体成形术治疗老年骨质疏松性胸腰椎骨折术后并发迟发性后凸畸形危险因素分析[J].创伤外科杂志,2021,23(12):891-895.
- [13] 王强,张志超,张慧明,等.唑来膦酸对老年骨质疏松性椎体压缩骨折患者 BALP 和 BG 的影响及疗效[J].河北医科大学学报,2020,41(4):463-466.
- [14] Ginhoven TMV, Rijke YBD, Peeters RP, et al. Postoperative Parathyroid Hormone Levels as a Predictor for Persistent Hypoparathyroidism - PubMed [J]. Eur J Endocrinol, 2020,183(2):149-159.
- [15] 钟福阳,刘伟,张建光.经皮椎体成形术联合唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的疗效观察[J].中国骨与关节损伤杂志,2021,36(9):949-950.
- [16] 黄雯,杨启,王兴纯,等. BALP、PTH 联合 IGF-1 检测在肾性骨病早期诊断中的临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1221-1224.

# 血清甲状腺激素、NLR及CRP/ALB与肺癌术后谵妄的关系

尚明煦<sup>1</sup> 魏丽娟<sup>2</sup> 是若春<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析血清甲状腺激素、中性粒细胞淋巴细胞比值(NLR)及C反应蛋白/白蛋白比值(CRP/ALB)与肺癌术后谵妄的关系。方法 选取2021年1月至2022年12月于北京市第六医院进行肺癌根治术患者118例作为研究对象。根据ICU意识混乱评分法进行谵妄评估,有35例患者发生术后谵妄(谵妄组),83例患者术后未发生谵妄(非谵妄组)。分析影响肺癌患者术后谵妄的单因素,采用多元Logistic回归分析影响肺癌术后谵妄的多因素;比较谵妄组不同谵妄程度患者血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR水平;采用Pearson相关系数分析血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR与肺癌术后谵妄的相关性。结果 两组性别、合并患有高血压、ASA分级以及T<sub>4</sub>、TSH、FT<sub>4</sub>水平等指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组年龄、合并患有糖尿病、睡眠障碍以及T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>、CRP/ALB、NLR水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );经多元Logistic回归分析显示:年龄 $\geq 60$ 岁、合并患有糖尿病、睡眠障碍以及T<sub>3</sub> $< 1.31$  nmol/L、FT<sub>3</sub> $< 5.15$  pmol/L、CRP/ALB $> 0.120$ 、NLR $\geq 7.79$ 均是影响肺癌发生术后谵妄的危险因素( $P<0.05$ );轻度、重度术后谵妄患者T<sub>4</sub>、TSH、FT<sub>4</sub>水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );轻度术后谵妄患者T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>水平高于重度术后谵妄患者,CRP/ALB、NLR水平低于重度术后谵妄患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示:T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>与肺癌术后谵妄呈负相关,CRP/ALB、NLR与肺癌术后谵妄呈正相关( $P<0.05$ )。结论 肺癌根治术患者术后T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>、CRP/ALB、NLR水平与术后谵妄发生有一定关联,通过检测上述指标水平可为临床评估术后谵妄严重程度提供参考资料。

**[关键词]** 血清甲状腺激素; NLR; CRP/ALB; 肺癌术后谵妄

## Relationship between serum thyroid hormone, NLR and CRP/ALB and delirium after lung cancer surgery

SHANG Mingxu<sup>1</sup>, WEI Lijuan<sup>2</sup>, SHI Ruochun<sup>1\*</sup>

(1. Department of Critical Care Medicine, Beijing Sixth Hospital, Beijing, China, 100007; 2. Respiratory Department of Beijing Sixth Hospital, Beijing, China, 100007)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between serum thyroid hormone, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and C-reactive protein/Albumin ratio (C-reactive protein/Albumin, CRP/ALB) and delirium after lung cancer surgery. **Methods** A total of 118 patients who underwent radical lung cancer surgery at Beijing Sixth Hospital from January 2021 to December 2022 were selected as study subjects. Delirium was assessed using the ICU Confusion Scale. Among the patients, 35 developed postoperative delirium (delirium group), while 83 did not develop postoperative delirium (non-delirium group). The individual factors that influenced postoperative delirium in lung cancer were analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the multiple factors that contributed to delirium after lung cancer surgery. Furthermore, serum thyroid hormone, CRP/ALB, and NLR levels in patients with different degrees of delirium in the delirium group were compared. Pierce correlation coefficient was used to analyze the correlation of serum thyroid hor-

基金项目:北京市科技计划课题项目(Z2211000029033)

作者单位:1.北京市第六医院重症医学科,北京 100007

2.北京市第六医院呼吸科,北京 100007

\*通讯作者:是若春, E-mail: m19525496961@163.com

mone, CRP/ALB, NLR and delirium after lung cancer surgery. **Results** There were no significant differences between the two groups in terms of sex, hypertension, ASA grade, T<sub>4</sub>, TSH, FT<sub>4</sub> levels and other indicators ( $P>0.05$ ). However, there were statistically significant differences in age, diabetes, sleep disturbance, and T<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>, CRP/ALB, and NLR levels between the two groups ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age  $\geq 60$  years old, combined with diabetes, sleep disorders and T<sub>3</sub>  $<1.31$  nmol/L, FT<sub>3</sub>  $<5.15$  pmol/L, CRP/ALB  $>0.120$ , and NLR  $\geq 7.79$  were all risk factors for postoperative delirium in lung cancer ( $P<0.05$ ). When comparing the T<sub>4</sub>, TSH, and FT<sub>4</sub> levels in patients with mild and severe postoperative delirium, there was no statistically significant ( $P>0.05$ ). However, the levels of T<sub>3</sub> and FT<sub>3</sub> in patients with mild postoperative delirium were higher than those in patients with severe postoperative delirium, and the levels of CRP/ALB and NLR were lower than those in patients with severe postoperative delirium. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). According to Pearson correlation analysis, T<sub>3</sub> and FT<sub>3</sub> were negatively correlated with postoperative delirium in lung cancer, and CRP/ALB and NLR were positively correlated with postoperative delirium in lung cancer ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There is a correlation between postoperative T<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>, CRP/ALB, and NLR levels in lung cancer patients undergoing radical surgery and the occurrence of postoperative delirium. Detecting the levels of these indicators can provide reference data for clinically evaluating the severity of postoperative delirium.

**[KEY WORDS]** Serum thyroid hormone; NLR; CRP/ALB; Postoperative delirium for lung cancer

目前早期、中期肺癌患者首选外科手术治疗,随着科技与医疗技术的发展,肺癌根治术的适应范围越来越广泛,操作技术逐渐成熟,但如何减少肺癌根治术术后并发症发生仍然是临床重点关注的课题之一。术后谵妄是肺癌根治术术后一类神经系统并发症,患者临床表现为思维混乱、注意力以及认知能力不同程度的意识障碍等可逆性精神障碍<sup>[1]</sup>。有研究指出<sup>[2]</sup>,患者实施外科手术后发生术后谵妄的概率约为15%。术后谵妄在延长患者的住院时间的同时,还会加重家庭的负担。C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactiveprotein/Albumin, CRP/ALB)是与全身炎症反应密切相关的指标,在各种肿瘤的进展和预后中均具有重要的临床价值<sup>[3]</sup>。近年来研究报道<sup>[4]</sup>,中性粒细胞淋巴细胞比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)与抑郁的产生有密切关系。血清甲状腺激素可维持中枢神经系统的正常功能,与人的精神活动息息相关。本文旨在分析血清甲状腺激素、NLR及CRP/ALB与肺癌术后谵妄的关系,以期为临床治疗评估提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年12月于北京市第六医院进行肺癌根治术患者118例作为研究对象。根据ICU意识混乱评分法<sup>[5]</sup>进行谵妄评估,有35例患者发生术后谵妄(谵妄组),83例患者术后未发生谵妄(非谵妄组)。谵妄组男21例,女14例;

平均年龄(63.63 $\pm$ 6.71)岁;合并疾病:高血压10例,糖尿病18例,睡眠障碍14例;美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[6]</sup>:I级10例,II级18例,III级7例。非谵妄组男45例,女38例;平均年龄(60.41 $\pm$ 7.25)岁;合并疾病:高血压21例,糖尿病16例,睡眠障碍13例;ASA分级:I级30例,II级35例,III级18例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

纳入标准:①经病理学检查均符合《中国肺癌筛查与早诊早治指南》<sup>[7]</sup>中肺癌的诊断标准;符合《精神障碍诊断和统计手册》<sup>[8]</sup>中有关术后谵妄的诊断标准;②均符合肺癌根治术手术指征;③均介于ASA分级I-III级之间;④临床资料无缺乏。排除标准:有基础精神障碍者。

### 1.2 方法

血清甲状腺激素检测:抽取患者空腹静脉血5 mL,置于非抗凝管中,采用放射免疫法检测三碘甲状腺素原氨酸(Triiodothyronine, T<sub>3</sub>)、甲状腺素(Tetraiodothyronine, T<sub>4</sub>)以及促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free Triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)以及游离甲状腺素(Free Tetraiodothyronine, FT<sub>4</sub>)。NLR检测:于术后抽取患者空腹静脉血3 mL,置于抗凝管中,进行血液常规分析,通过Excel软件计算NLR。CRP/ALB检测:于术后抽取患者空腹静脉血5 mL,置于非抗

凝管中,采用全自动生化检测仪检测CPR、ALB水平,通过Excel软件计算CRP/ALB。

### 1.3 观察指标

分析影响肺癌术后谵妄的单因素,采用多元Logistic回归分析影响肺癌术后谵妄的多因素;采用急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE)评分<sup>[9]</sup>(分值范围为8~24分)对谵妄组患者进行评估,轻度(22例):8~15分,重度(13例):16~24分,对比不同谵妄程度患者血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR水平,采用Pearson分析血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR与肺癌术后谵妄的相关性。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用t检验;计数资料通过n(%)表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响肺癌术后谵妄的独立危险因素;采用Pearson相关性分析血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR与肺癌术后谵妄的相关性;以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响肺癌术后谵妄的单因素分析

两组性别、合并患有高血压、ASA分级以及T<sub>4</sub>、TSH、FT<sub>4</sub>水平等指标比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组年龄、合并患有糖尿病、睡眠障碍以及T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>、NLR、CRP/ALB水平比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 影响肺癌术后谵妄的单因素 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 1 Single factor influencing postoperative delirium in lung cancer patients [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	谵妄组(n=35)	非谵妄组(n=83)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁)			4.670	0.031
≥60	29(82.85)	52(62.65)		
<60	6(17.15)	31(37.35)		
男/女	21/14	45/38	0.334	0.563
合并疾病				
高血压	10(28.57)	21(25.30)	0.135	0.712
糖尿病	18(51.43)	16(19.28)	12.407	<0.001
睡眠障碍	14(40.00)	13(15.66)	8.264	0.004
ASA分级			0.042	0.837
I~II级	28(80.00)	65(78.31)		
III级	7(20.00)	18(21.69)		
T <sub>3</sub> (nmol/L)	1.28±0.16	1.51±0.22	5.587	<0.001
T <sub>4</sub> (nmol/L)	109.05±14.45	101.21±16.33	0.941	0.348
TSH(μIU/mL)	1.63±0.40	1.83±0.45	0.683	0.496
FT <sub>3</sub> (pmol/L)	4.47±0.65	5.20±0.57	6.091	<0.001
FT <sub>4</sub> (pmol/L)	11.43±2.62	10.62±3.33	1.281	0.203
NLR	8.63±4.15	6.12±3.38	3.437	<0.001
CRP/ALB	0.12±0.07	0.08±0.04	3.917	<0.001

### 2.2 影响肺癌术后谵妄的多因素分析

经多元Logistic回归分析显示:年龄≥60岁、合并患有糖尿病、睡眠障碍以及T<sub>3</sub><1.31 nmol/L、FT<sub>3</sub><5.15 pmol/L、NLR≥7.79、CRP/ALB>0.120均是影响肺癌术后谵妄的危险因素(P<0.05)。见表2。

### 2.3 不同谵妄程度者血清甲状腺激素、CRP/ALB、NLR水平比较

术后谵妄轻度、重度者T<sub>4</sub>、TSH、FT<sub>4</sub>水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);轻度者T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>水平高于重度者,NLR、CRP/ALB水平低于重度者,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表2 影响肺癌术后谵妄的多因素 logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis on postoperative delirium in lung cancer patients

因素	赋值	β值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
年龄	0=<60岁;1=≥60岁	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
糖尿病	0=否;1=是	3.165	1.153	6.725	12.815(9.608~17.165)	0.012
睡眠障碍	0=否;1=是	0.905	0.125	4.589	2.791(2.093~3.739)	0.043
T <sub>3</sub>	0=1.31~2.20 nmol/L;1=<1.31 nmol/L 或>2.20 nmol/L	2.476	0.267	5.349	1.697(1.005~2.864)	0.007
FT <sub>3</sub>	0=5.15~9 pmol/L;1=<5.15 pmol/L 或>9 pmol/L	0.448	0.077	33.579	1.566(1.346~1.823)	0.001
NLR	0=<7.79;1=≥7.79	0.674	0.265	0.975	2.016(1.152~3.487)	0.033
CRP/ALB	0=0.024~0.120;1=>0.120	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169~3.495)	0.021

表3 不同谵妄程度者血清甲状腺激素、NLR、CRP/ALB水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum thyroid hormone, NLR, CRP/ALB levels in individuals with different levels of delirium ( $\bar{x} \pm s$ )

程度	n	T <sub>3</sub> (nmol/L)	T <sub>4</sub> (nmol/L)	TSH(μIU/mL)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	NLR	CRP/ALB
轻度	21	1.34±0.15	105.37±13.36	1.75±0.45	4.82±0.71	10.86±2.35	7.15±1.04	0.10±0.02
重度	14	1.19±0.18	114.58±14.65	1.45±0.39	3.95±1.03	12.28±2.73	10.85±2.59	0.15±0.04
$\chi^2$ 值		2.675	1.925	0.698	2.964	1.642	5.937	3.128
P值		0.011	0.163	0.489	0.005	0.510	0.007	0.003

## 2.4 血清甲状腺激素、NLR、CRP/ALB 与肺癌术后谵妄的相关性

Pearson 相关性分析显示： $T_3$ 、 $FT_3$ 与肺癌术后谵妄呈负相关( $r=-0.524$ 、 $-0.563$ ,  $P<0.05$ ), NLR、CRP/ALB 与肺癌术后谵妄呈正相关( $r=0.559$ 、 $0.617$ ,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

术后谵妄是由多种因素共同导致,主要发生在患者手术后的数小时至几天后,好发于手术后的1~3 d。术后谵妄具有住院时间长、医疗费用多以及不利于机体术后的康复等危害,甚至可增加患者的病死率。术后谵妄的发生机制尚未明确,据相关研究显示<sup>[10]</sup>,其发生可能与患者术前或术后机体脑部出现缺氧有关联。此外,兴奋性神经递质的大量产生、释放以及血流动力学指标发生异常变化均可能会导致谵妄的发生。目前临床研究术后谵妄的发生机制主要包括炎症机制、神经递质机制以及生理应激等。

肺癌根治手术会损伤机体,术后会发生强烈的应激反应,从而扰乱下丘脑-垂体-甲状腺轴,对甲状腺功能产生影响。有报道指出<sup>[11]</sup>,术后应激反应可使炎症反应更易通过血脑屏障,从而导致发生谵妄。甲状腺激素可调节蛋白质的代谢功能、刺激肾上腺皮质功能、影响心血管功能,进而对肝肾等重要脏器血流量、血流速度产生影响。而血氨基酸水平、血尿素氮水平等均在过往的实验中验证为导致谵妄发生的血清标志物<sup>[12]</sup>。本次研究发现,术后谵妄组与非谵妄组相比较, $T_3$ 、 $FT_3$ 水平显著下降,提示肺癌术后谵妄的发生与 $T_3$ 、 $FT_3$ 水平有关。根据本次研究病例分析以及翻阅大量文献可知,大手术患者术后第2 d为谵妄高发期,本次研究充分验证的基础上,也证实甲状腺激素水平可用于预测术后谵妄。

本研究结果显示,NLR $\geq 7.79$ 是肺癌术后谵妄患者的独立危险因素。NLR是炎症和应激反应的重要标志物,不仅可反映机体的炎症状态,还是综合反映固有免疫与获得性免疫的客观指标。中性粒细胞、淋巴细胞计数被多种因素影响,其结果波动幅度大;而NLR较为稳定,可间接反映机体肿瘤相关的炎症免疫状态、肿瘤转归等。中性粒细胞、淋巴细胞是机体炎症反应的关键细胞,中性粒细胞在激活后会释放大量活性氧、过氧化物酶以及

蛋白水解酶等,破坏血脑屏障。在此状态下,机体的淋巴细胞分泌减少,造成炎症反应过度激活,中性粒细胞、淋巴细胞两种细胞共同作用可导致谵妄的发生<sup>[13]</sup>。

本次研究发现,CRP/ALB与肺癌术后谵妄呈正相关。CRP是常用的急性期高敏炎症指标,由肝细胞合成,可反映机体的炎症状态;ALB则是反映患者营养状况的重要血清蛋白,是临床常应的患者营养状况评估指标,ALB水平与多种肿瘤的预后相关<sup>[14]</sup>。研究报道<sup>[15]</sup>,CRP/ALB比值既能反映全身炎症情况,又能提示营养状况。在进行肺癌手术时,手术创伤会激活炎症细胞与介质,如CRP、ALB、IL-6等,而全身炎症反应与术后谵妄发生有关。

综上所述,肺癌根治术患者 $T_3$ 、 $FT_3$ 、NLR、CRP/ALB水平与术后谵妄发生有一定关联,通过检测上述指标水平可为临床评估术后谵妄严重程度提供参考资料。

## 参考文献

- [1] 王洁,双鹏展,赵龙彪,等.老年患者髋部骨折修复术后谵妄的危险因素[J].临床麻醉学杂志,2023,39(3):235-240.
- [2] 程江丽,董美玲,张中伟,等.肝脏移植患者术后血糖变异性与ICU内谵妄的相关性研究[J].四川大学学报(医学版),2020,51(3):416-421.
- [3] Tamagawa H, Aoyama T, Tamagawa A, et al. Influence of the Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Survival and Recurrence in Patients With Esophageal Cancer[J]. Anticancer Res, 2020,40(4):2365-2371.
- [4] 康珍.中性粒细胞淋巴细胞比值和动静脉二氧化碳分压差在呼吸衰竭诊治中的研究进展[J].保健医学研究与实践,2023,20(4):153-156.
- [5] 邵英英,陈莉芳,林凡菊,等.耳穴贴压疗法对ICU谵妄患者ICU意识模糊评分、Richmond躁动-镇静评分的影响[J].实用临床医药杂志,2020,24(2):41-44.
- [6] 陈元义,孙博,林晶,等.hs-CRP、IL-6、Glu评估PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(6):926-929.
- [7] 李东航,姚颀,耿庆.中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018版)更新解读[J].临床外科杂志,2019,27(1):36-39.
- [8] 美国精神医学学会,张道龙.精神障碍诊断与统计手册[M].北京:北京大学出版社,2016.
- [9] 毕正强,冯雅建,尹成龙.重症胰腺炎患者Ranson评分、APACHE II评分、PCT与并发胰腺感染的关系分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):91-94+98.
- [10] 刘兆瑞,王金庆,张朋,等.胃癌患者术后谵妄的危险因素分析[J].中国现代普通外科进展,2020,23(3):226-227+230.

(下转第182页)

# 皮肤恶性黑色素瘤血清 *miR-211*、*miR-128* 水平及与疗效关系

刘月丽<sup>1\*</sup> 朱林<sup>2</sup> 魏星<sup>3</sup> 吴勇<sup>4</sup>

**[摘要]** 目的 探究皮肤恶性黑色素瘤(CMM)血清 *miR-211*、*miR-128* 水平及与疗效关系。方法 选取2021年7月至2022年6月期间河南中医药大学第三附属医院收治的120例CMM患者为CMM组,选取同期90例非肿瘤皮肤病患者为对照组,比较两组血清 *miR-211*、*miR-128* 表达水平,分析血清 *miR-211*、*miR-128* 表达与CMM临床病理特征关系;3个月后,根据CMM组患者实体瘤疗效分为缓解组和未缓解组,分析血清 *miR-211*、*miR-128* 表达与患者疗效关系。结果 CMM组血清 *miR-211*、*miR-128* 表达量低于对照组,差异有统计学意义( $t=18.186, 48.871, P$ 均 $<0.05$ )。不同病理类型、分化程度、淋巴结转移、临床分期、Ki-67指数患者血清 *miR-211* 表达比较差异有统计学意义( $F$ 或 $t=13.209, 3.044, 5.601, 7.996, 3.748, P$ 均 $<0.05$ ),不同分化程度、淋巴结转移、临床分期患者血清 *miR-128* 表达比较差异有统计学意义( $t=5.940, 9.592, 12.895, P$ 均 $<0.05$ )。缓解组与未缓解组病理类型、分化程度、有无淋巴结转移、临床分期、Ki-67指数水平、是否手术比较差异均有统计学意义( $\chi^2=8.062, 19.171, 7.333, 14.436, 5.025, 4.309, P$ 均 $<0.05$ );治疗后,缓解组血清 *miR-211*、*miR-128* 表达均高于未缓解组,差异有统计学意义( $t=13.926, 8.849, P$ 均 $<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,低分化( $OR=2.275, 95\%CI: 1.027\sim 5.042$ )、淋巴结转移( $OR=2.643, 95\%CI: 1.243\sim 5.622$ )、临床分期Ⅲ~Ⅳ期( $OR=3.022, 95\%CI: 1.348\sim 6.777$ )、*miR-211* 低表达( $OR=2.208, 95\%CI: 1.217\sim 4.006$ )、*miR-128* 低表达( $OR=2.375, 95\%CI: 1.086\sim 5.192$ )是影响患者疗效的危险因素( $P<0.05$ )。结论 CMM患者血清 *miR-211*、*miR-128* 表达水平明显降低,两指标均与患者临床病理特征及疗效有关,具有一定参考价值。

**[关键词]** 皮肤恶性黑色素瘤;微小RNA-211;微小RNA-128;临床病理特征

## Serum levels of *miR-211* and *miR-128* in cutaneous malignant melanoma and their relationship with efficacy

LIU Yueli<sup>1\*</sup>, ZHU Lin<sup>2</sup>, WEI Xing<sup>3</sup>, WU Yong<sup>4</sup>

(1. Department of Medical Aesthetics, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Surgery, the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 3. Department of Plastic Surgery and Aesthetics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 4. Department of Plastic Surgery and Aesthetics, Henan Huixing Plastic Surgery Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the levels of serum *miR-211* and *miR-128* and the relationship with efficacy in cutaneous malignant melanoma (CMM). **Methods** 120 patients with CMM admitted to the Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from July 2021 to June 2022 were selected as the CMM group, and 90 patients with non-tumor skin diseases during the same period were

基金项目:河南省自然科学基金项目(2123004110268)

作者单位:1. 河南中医药大学第三附属医院医疗美容科, 河南, 郑州 450000

2. 河南中医药大学第三附属医院外科, 河南, 郑州 450000

3. 郑州大学第二附属医院整形美容科, 河南, 郑州 450000

4. 河南汇星整形医院整形美容科, 河南, 郑州 450000

\*通信作者:刘月丽, E-mail:meilizhiyue666@163.com

enrolled as the control group. The expression levels of serum *miR-211* and *miR-128* were compared between the two groups, and the relationship between expressions of serum *miR-211* and *miR-128* and clinicopathological characteristics of CMM was analyzed. After 3 months, the patients in the CMM group were divided into the remission group and the non-remission group according to the efficacy of solid tumors. The relationship between expressions of serum *miR-211* and *miR-128* and efficacy of patients was analyzed. **Results** The expression levels of serum *miR-211* and *miR-128* in the CMM group were lower than those in the control group ( $t=18.186, 48.871, P<0.05$ ). There was a statistically significant difference in the expression of serum *miR-211* among patients with different pathological types, differentiation degrees, lymph node metastasis, clinical stages and Ki-67 index ( $F$  or  $t=13.209, 3.044, 5.601, 7.996, 3.748, P<0.05$ ). There was a statistical significance in the expression of serum *miR-128* among patients with different differentiation degrees, lymph node metastasis and clinical stages ( $t=5.940, 9.592, 12.895, P<0.05$ ). There were statistical differences in pathological type, differentiation degree, presence or absence of lymph node metastasis, clinical staging, Ki-67 index and presence or absence of surgery between the remission group and the non-remission group ( $\chi^2=8.062, 19.171, 7.333, 14.436, 5.025, 4.309, P<0.05$ ). The expression levels of serum *miR-211* and *miR-128* in the remission group after treatment were higher compared to the non-remission group ( $t=13.926, 8.849, P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that poor differentiation ( $OR=2.275, 95\% CI: 1.027\sim 5.042$ ), lymph node metastasis ( $OR=2.643, 95\% CI: 1.243\sim 5.622$ ), clinical stage III~IV ( $OR=3.022, 95\% CI: 1.348\sim 6.777$ ), low expression of *miR-211* ( $OR=2.208, 95\% CI: 1.217\sim 4.006$ ), and low expression of *miR-128* ( $OR=2.375, 95\% CI: 1.086\sim 5.192$ ) were risk factors affecting the efficacy of patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of serum *miR-211* and *miR-128* in patients with CMM are significantly decreased and are related to clinicopathological characteristics and efficacy of patients and have certain reference value.

**[KEY WORDS]** Cutaneous malignant melanoma; MicroRNA-211; MicroRNA-128; Clinicopathological characteristics

皮肤恶性黑色素瘤(cutaneous malignant melanoma, CMM)是侵袭性最强的皮肤恶性肿瘤之一,占皮肤恶性肿瘤3%左右,CMM在头面部、背部、四肢均可发生<sup>[1]</sup>。我国IV期CMM患者5年生存率仅为4.6%<sup>[2]</sup>。早诊断、早治疗是延长CMM患者生存期、提高患者生命质量的关键,寻找与CMM诊断、疗效新型生物标志物具有重要意义<sup>[3]</sup>。微小RNA(microRNA, miRNA)是一种内源性非编码单链RNA,其主要通过信使RNA降解或抑制转录后翻译,参与基因表达调控<sup>[4]</sup>。相关文献指出<sup>[5]</sup>, miRNA的表达和肿瘤发生发展关联密切,其能通过发挥抑癌基因、促癌基因或肿瘤耐药基因角色影响肿瘤疗效及预后,可为肿瘤预后判断、靶向治疗等提供依据。微小RNA-211(microRNA-211, *miR-211*)作用广泛,研究表明*miR-211*与多种肿瘤、心脑血管疾病等关联密切<sup>[6]</sup>。微小RNA-128(microRNA-128, *miR-128*)是在神经系统中表达较活跃的一种miRNA,近年来有研究证实,*miR-128*参与多种恶性肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、凋亡等过程,与肿瘤诊断、预后等有关<sup>[7]</sup>。为此,本研究将探究CMM患者血清*miR-211*、*miR-128*水平及与疗效关系,旨在为CMM治疗评估提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年7月至2022年6月期间河南中医药大学第三附属医院收治的120例CMM患者为研究对象,设为CMM组。纳入标准:①参照《中国黑色素瘤诊治指南》<sup>[8]</sup>中CMM诊断标准,且均经病理检查明确诊断及分期;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床、病理资料完整;④入组前未经放化疗;⑤可配合治疗及随访。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②存在严重心脑血管疾病、感染性疾病、重要脏器功能不全、免疫系统疾病、血液病;③存在皮肤以外的原发病灶;④精神病史。另选取同期90例非肿瘤皮肤病患者为对照组。两组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者均对研究知情同意。

### 1.2 方法

所有研究对象入组72 h内采集静脉血标本3 mL,采用湘仪TG16-WS台式高速离心机,4℃条件下经3 000 r/min离心20 min,离心半径10 cm,留取上清液于-80℃条件保存备用。采用Trizol试剂盒提取总RNA(天根生化科技有限公司),通过聚

合酶链式反应逆转录合成cDNA,采用实时荧光定量PCR法测定miR-211、miR-128表达水平。

### 1.3 观察指标

①记录患者血清miR-211、miR-128表达水平;②收集患者临床病理资料,包括肿瘤部位、肿瘤最大径、病理类型、有无溃疡、分化程度、淋巴结转移、临床分期、Ki-67指数,比较不同病理特征患者血清miR-211、miR-128表达情况。③参照《中国黑色素瘤诊治指南》<sup>[9]</sup>分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定及疾病进展,其中完全缓解、部分缓解视为缓解(缓解组),疾病稳定、疾病进展视为未缓解(未缓解组),比较治疗后不同疗效患者临床资料及血清miR-211、miR-128表达水平及影响疗效危险因素。

### 1.4 统计学分析

应用SPSS 24.0软件进行统计处理,计量数据用( $\bar{x} \pm s$ )列出,组间比较行t检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以n(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;采用多因素logistic回归分析探究影响疗效的危险因素;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CMM组与对照组血清miR-211、miR-128表达比较

CMM组血清miR-211、miR-128表达分别为

(2.58±0.62)和(0.36±0.09),均低于对照组的(4.45±0.87)和(1.86±0.32),差异有统计学意义(P<0.05)。

### 2.2 不同病理特征患者血清miR-211、miR-128表达比较

不同病理类型、分化程度、淋巴结转移、临床分期、Ki-67指数患者血清miR-211表达比较差异有统计学意义(P<0.05);不同分化程度、淋巴结转移、临床分期患者血清miR-128表达比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

### 2.3 患者实体瘤疗效情况

治疗后,120例CMM患者中,完全缓解47例,部分缓解35例,疾病稳定24例,疾病进展14例,缓解率为68.33%(82/120)。

### 2.4 缓解组与未缓解组临床资料比较

缓解组与未缓解组病理类型、分化程度、有无淋巴结转移、临床分期、Ki-67指数水平、是否手术比较差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.5 治疗后缓解组与未缓解组血清miR-211、miR-128表达比较

缓解组血清miR-211、miR-128表达量分别为(3.05±0.58)和(0.41±0.10),均高于未缓解组的(1.56±0.46)和(0.26±0.06),差异有统计学意义(P<0.05)。

### 2.6 影响CMM患者疗效的危险因素分析

以患者实体瘤疗效状态为因变量(缓解=0,

表1 不同病理特征患者血清miR-211、miR-128表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

临床病理特征	n	miR-211 表达	t/F 值	P 值	miR-128 表达	t/F 值	P 值
性别	男	68	2.51±0.57	1.594	0.114	0.37±0.10	1.230
	女	52	2.67±0.51				
年龄(岁)	<60	71	2.54±0.58	0.988	0.325	0.35±0.11	1.158
	≥60	49	2.64±0.49				
肿瘤部位	头颈部	11	2.37±0.46	0.737	0.481	0.37±0.06	0.204
	躯干	25	2.57±0.56				
	四肢	84	2.61±0.65				
肿瘤最大径	<2 cm	44	2.63±0.51	0.798	0.427	0.38±0.07	1.755
	≥2 cm	76	2.55±0.54				
病理类型	浅表扩散型	15	3.27±0.42	13.209	<0.001	0.38±0.07	1.040
	肢端雀斑痣样	82	2.47±0.59				
	结节型	23	2.52±0.51				
溃疡	是	45	2.53±0.54	0.750	0.454	0.34±0.07	1.527
	否	75	2.61±0.58				
分化程度	低分化	32	2.34±0.45	3.044	0.003	0.27±0.05	5.940
	中高分化	88	2.68±0.57				
淋巴结转移	是	77	2.37±0.59	5.601	<0.001	0.31±0.06	9.592
	否	43	2.96±0.48				
临床分期	I~II期	49	3.04±0.47	7.996	<0.001	0.48±0.10	12.895
	III~IV期	71	2.26±0.56				
Ki-67 指数(%)	<30	39	2.87±0.49	3.748	<0.001	0.38±0.06	1.728
	≥30	81	2.44±0.63				

未缓解=1),以临床病理特征及血清 *miR-211*、*miR-128* 表达为自变量,将单因素分析中差异有统计学意义因素纳入多因素 Logistic 回归模型,结果

显示,低分化、淋巴结转移、临床分期 III~IV 期、*miR-211* 低表达、*miR-128* 低表达是影响患者疗效的危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 缓解组与未缓解组临床资料比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical data between remission group and non-remission group [n(%)]

临床病理特征	n	缓解组(n=82)	未缓解组(n=38)	$\chi^2$ 值	P值
性别					
男	68	47(57.32)	21(55.26)	0.045	0.833
女	52	35(42.68)	17(44.74)		
年龄(岁)				0.983	0.321
<60	71	51(62.20)	20(52.63)		
≥60	49	31(37.80)	18(47.37)		
肿瘤部位				1.555	0.459
头颈部	11	6(7.32)	5(13.16)		
躯干	25	16(19.51)	9(23.68)		
四肢	84	60(73.17)	24(63.16)		
肿瘤最大径				1.560	0.212
<2 cm	44	27(32.93)	17(44.74)		
≥2 cm	76	55(67.07)	21(55.26)		
病理类型				8.062	0.018
浅表扩散型	15	15(18.29)	0(0.00)		
肢端雀斑痣样	82	53(64.63)	29(76.32)		
结节型	23	14(17.07)	9(23.68)		
溃疡				1.243	0.265
是	45	28(34.15)	17(44.74)		
否	75	54(65.85)	21(55.26)		
分化程度				19.171	<0.001
低分化	32	12(14.63)	20(52.63)		
中高分化	88	70(85.37)	18(47.37)		
淋巴结转移				7.333	0.007
是	77	46(56.10)	31(81.58)		
否	43	36(43.90)	7(18.42)		
临床分期				14.436	<0.001
I~II期	49	43(52.44)	6(15.79)		
III~IV期	71	39(47.56)	32(84.21)		
Ki-67 指数(%)				5.025	0.025
<30	39	32(39.02)	7(18.42)		
≥30	81	50(60.98)	31(81.58)		
手术				4.309	0.038
是	79	58(71.95)	20(52.63)		
否	41	23(28.05)	18(47.37)		
放化疗				0.954	0.329
是	52	38(46.34)	14(36.84)		
否	68	44(53.66)	24(63.16)		

表 3 影响 CMM 患者疗效的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors affecting the efficacy in patients with CMM

影响因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
病理类型	浅表扩散型=0,肢端雀斑痣样=1,结节型=2	-0.565	0.331	2.914	0.568	0.297~1.087	0.088
分化程度	低分化=0,中高分化=1	0.822	0.406	4.099	2.275	1.027~5.042	0.043
淋巴结转移	是=0,否=1	0.972	0.385	6.374	2.643	1.243~5.622	0.012
临床分期 III~IV 期	I~II期=0, III~IV期=1	1.106	0.412	7.206	3.022	1.348~6.777	0.007
Ki-67 指数	<30=0, ≥30=1	0.762	0.554	1.892	2.143	0.723~6.346	0.169
手术	是=0,否=1	-0.944	0.608	2.411	0.389	0.118~1.281	0.120
<i>miR-211</i>	低表达=0,高表达=1	0.792	0.304	6.787	2.208	1.217~4.006	0.009
<i>miR-128</i>	低表达=0,高表达=1	0.865	0.399	4.700	2.375	1.086~5.192	0.030

### 3 讨论

*miR-211* 位于 XP11.3 染色体上,其直接靶基因如 *NFAT5*、*IGF2R*、*TGFBR2* 等与免疫调节、细胞周期、侵袭转移等关联密切,可影响肿瘤细胞增殖、侵袭过程<sup>[9]</sup>。本文结果显示,CMM 患者血清 *miR-211* 表达明显低于非肿瘤皮肤病患者。Babapoor 等<sup>[10]</sup>研究指出,黑色素瘤组织 *miRNA-211* 表达明

显低于色素痣,其诊断黑色素瘤的敏感性、特异性可达 90% 和 86.2%,该研究认为 *miRNA-211* 对黑色素瘤有诊断价值,也说明 *miRNA-211* 可能参与黑色素瘤发生,与本研究结果相似。本研究还显示,血清 *miR-211* 在不同病理类型、分化程度、淋巴结转移、临床分期、Ki-67 指数患者中表达有明显差异,提示 *miR-211* 可能与 CMM 增殖、分化、侵袭、转移等病理过程有关。国内研究指出<sup>[11]</sup>,*miR-211* 在

黑色素瘤组织及恶性黑色素瘤细胞中均呈明显低表达,而增加 *miR-211* 在黑色素瘤中的表达,能明显下调黑色素瘤细胞克隆形成力及肿瘤侵袭力;该研究还显示,*miR-211* 表达上调后,与恶性肿瘤侵袭性有关的基质金属蛋白酶 16 mRNA 表达明显下调,*MMP-16* 可能是 *miR-211* 下游靶基因。本研究分析发现,缓解组血清 *miR-211* 表达更高,血清 *miR-211* 低表达是患者疗效不佳的危险因素。

*miR-128* 定位于人染色体 2q21.3 和 3p22.3 上,其在神经系统特异性高表达,在维持神经系统发育及正常生理功能中起重要作用。近年来有研究认为,*miR-128* 还可以影响多种肿瘤细胞增殖、分化、侵袭、凋亡等过程,其表达失调涉及多种机制,如染色体中 *miR-128* 位点杂合子扩增或缺失、*miR-128* 基因启动子区甲基化异常、*miR-128* 加工过程异常等,与肿瘤生物学行为有密切关联<sup>[12]</sup>。本文结果显示,CMM 患者血清 *miR-128* 表达明显低于非肿瘤皮肤病患者,且与患者分化程度、淋巴结转移及临床分期有关,提示 *miR-128* 与 CMM 的发生及病理过程有关。既往有研究指出<sup>[13]</sup>,卵巢癌患者血清 *miR-128* 表达明显下降,且与患者分化程度、淋巴结转移、FIGO 分期等有关,认为 *miR-128* 可能作为一种抑癌基因影响卵巢癌发生发展。目前关于 *miR-128* 影响 CMM 侵袭、转移的机制尚不完全清楚,宋昊等<sup>[14]</sup> 研究显示,*miR-128* 可能通过靶向作用于人黑色素瘤组织中趋化因子 *CCL18* 基因的 3'UTR,逆转 *CCL18* 诱导的黑素瘤细胞侵袭、转移过程,从而对 CMM 有抑制作用。本研究进一步结果显示,缓解组血清 *miR-128* 表达较未缓解组高,血清 *miR-128* 低表达是患者疗效不佳的危险因素,说明 *miR-128* 或可作为患者疗效预测指标。

综上所述,CMM 患者血清 *miR-211*、*miR-128* 表达水平明显降低,两指标均与患者临床病理特

征及疗效有关,具有一定参考价值。

## 参考文献

- [1] 雷英,刘鸿雁,高华伟,等. 皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征及生存分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(5): 470-474.
- [2] 田勇,李孟伟,刘起昆,等. 皮肤黑色素瘤的临床病理特征及预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1146-1154.
- [3] 袁铭杰,刘天一. 皮肤恶性黑色素瘤的外科学治疗进展[J]. 中华整形外科杂志, 2021, 37(1): 113-117.
- [4] Hill M, Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. Dis Model Mech, 2021, 14 (4) : dmm047662.
- [5] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16 (14): 2628-2647.
- [6] Ye L, Wang F, Wang J, et al. Role and mechanism of *miR-211* in human cancer [J]. J Cancer, 2022, 13(9): 2933-2944.
- [7] Budi HS, Younus LA, Lafta MH, et al. The role of *miR-128* in cancer development, prevention, drug resistance, and immunotherapy [J]. Front Oncol, 2023, 12: 1067974.
- [8] CSCO 黑色素瘤专家委员会. 中国黑色素瘤诊治指南 (2011 版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(2): 159-171.
- [9] Chen G, Huang P, Xie J, et al. microRNA-211 suppresses the growth and metastasis of cervical cancer by directly targeting ZEB1 [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1275-1282.
- [10] Babapoor S, Horwich M, Wu R, et al. microRNA in situ hybridization for *miR-211* detection as an ancillary test in melanoma diagnosis [J]. Mod Pathol, 2016, 29(5): 461-475.
- [11] 徐妍,董达科,华海康,等. *miRNA211* 在人皮肤黑色素瘤的表达及功能研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(9): 630-635.
- [12] 李品,蔡智慧,李晶晶,等. *miR-128*、ZEB1 对子宫内膜癌细胞迁移侵袭和上皮间质转化的影响及其靶向关系验证 [J]. 山东医药, 2022, 62(27): 1-5.
- [13] 李品,刘春晖,石军荣,等. 卵巢癌患者血清微小 RNA 128 的表达水平及与化疗效果和预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 104-109.
- [14] 宋昊,布文博,倪娜娜,等. 靶向调控皮肤恶性黑色素瘤潜在致病基因 *CCL18* 的 *miRNA* 预测及表达相关性分析 [J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(9): 631-635.

(上接第 177 页)

- [11] 张伟丽,娄景盛,宋玉祥,等. 生物标志物在老年患者术后谵妄诊疗中的应用综述 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (2): 197-200.
- [12] 孙艳斌,王文玺,安海燕,等. 艾司氯胺酮对冠状动脉旁路移植手术患者血流动力学及术后谵妄发生率的影响 [J]. 河北医学, 2022, 28(4): 684-689.
- [13] Mountzios G, Samantas E, Senghas K, et al. P75.04 Advanced Lung Cancer Inflammation Index (ALI), Neutrophil-

- to-Lymphocyte Ratio (NLR), and PD-(L)1 Inhibitor Efficacy in NSCLC [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(3): S573-S574.
- [14] 冯榕,张丽,赵念念,等. MAFLD 分子标志物的相关研究进展 [J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(5): 397-404.
- [15] 马琴琴,陈琛,周莹,等. 慢性肾衰脓毒症患者 NLR、CD64 及 CRP/Alb 比值对细菌感染的早期诊断价值 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(7): 840-843.

# 慢性阻塞性肺疾病急性加重患者 ESR、PCT、IL-8 变化及其联合检测价值分析

高玲玲 张晓东 王丽兵 宣建宗\*

**【摘要】** 目的 探究慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、白介素-8(IL-8)变化及其联合检测价值。方法 以2018年5月至2021年7月于天长市中医院就诊的78例AECOPD患者为研究对象,根据AECOPD严重程度分为轻度组(无呼吸衰竭)31例、中度组(急性呼吸衰竭-未危及生命)28例、重度组(急性呼吸衰竭-危及生命)19例,比较三组患者的ESR、PCT、IL-8水平,分析其与病情严重程度的相关性;所有患者均给予对症治疗,根据治疗疗效将其分为有效组及无效组,分析各指标联合检测对病情严重程度及临床疗效的评估价值。结果 AECOPD患者ESR、PCT、IL-8水平随着病情的加重呈升高趋势,重度组患者>中度组患者>轻度组患者( $F=100.904, 163.469, 45.916, P<0.05$ )。ESR、PCT、IL-8水平与AECOPD严重程度呈正相关( $r=0.404, 0.381, 0.295, P<0.05$ );无效组的ESR、PCT、IL-8水平高于有效组,差异有统计学意义( $t=4.961, 7.892, 6.535, P<0.05$ );联合检测评估AECOPD严重程度的AUC大于IL-8水平单独检测,评估AECOPD严重程度的AUC大于ESR水平单独检测( $P<0.05$ )。结论 AECOPD患者ESR、PCT、IL-8水平与病情严重程度相关,且对病情严重程度及治疗疗效具有评估价值。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;急性加重期;红细胞沉降率;降钙素原;白介素-8

## Changes of ESR, PCT and IL-8 and value of combined detection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

GAO Lingling, ZHANG Xiaodong, WANG Libing, XUAN Jianzong\*

(the Second Department of Internal Medicine, Tianchang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianchang, Anhui, China, 239300)

**【ABSTRACT】** **Objective** To explore the changes of erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin (PCT) and interleukin-8 (IL-8) and the value of combined detection in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A total of 78 patients with AECOPD in Tianchang Hospital of Traditional Chinese Medicine People's Hospital were enrolled as research subjects between May 2018 and July 2021. According to the severity of AECOPD, they were divided into the mild group (without respiratory failure, 31 cases), the moderate group (acute respiratory failure-no life-threatening, 28 cases) and the severe group (acute respiratory failure-life-threatening, 19 cases). The levels of ESR, PCT and IL-8 among the three groups were compared, and their correlation with disease severity was analyzed. All patients were given symptomatic treatment. According to therapeutic efficacy, the patients were divided into the effective group and the ineffective group. The evaluated value of combined detection with different indicators for disease severity and clinical efficacy was analyzed. **Results** With the aggravation of the disease, levels of ESR, PCT and IL-8 were increased in AECOPD patients, and the levels were shown as severe group > moderate group > mild group ( $F=100.904, 163.469, 45.916, P<0.05$ ). The levels of ESR, PCT and IL-8 were positively correlated with the severity of AECOPD ( $r=0.404, 0.381, 0.295, P<0.05$ ). The levels of ESR, PCT and

基金项目:滁州市“十三五”临床重点专科建设项目(滁卫科[2017]387号)

作者单位:天长市中医院内二科,安徽,天长 239300

\*通信作者:宣建宗, E-mail:49606233@qq.com

IL-8 in the ineffective group were higher than those in the effective group ( $t=4.961, 7.892, 6.535, P<0.05$ ). The AUC of combined detection for evaluating the severity of AECOPD was greater than that of IL-8 alone, and the AUC for evaluating the severity of AECOPD was greater than that of ESR alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of ESR, PCT and IL-8 are related to disease severity in AECOPD patients, and they have evaluated value on disease severity and therapeutic efficacy.

**[KEY WORDS]** Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Erythrocyte sedimentation rate; Procalcitonin; Interleukin-8

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以不完全可逆性气流阻塞为特征,伴有气道对有害颗粒或气体的异常炎症反应疾病,通常呈进行性加重。COPD急性加重期(Acute aggravation of COPD, AECOPD)是指患者出现病情持续恶化,短期内咳嗽、咯痰、气短等症状明显加重,并可伴有发热等炎症明显加重表现,导致肺功能急剧恶化,而影响患者生活质量。临床研究显示,COPD本质上是一种慢性炎症性疾病,各种炎性细胞及细胞因子参与了炎症反应过程<sup>[1]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)是常见的炎性相关因子,PCT为降钙素的激素原,是机体感染的标志物,其水平可在细菌感染时出现明显变化;IL-8持续分泌,可引起气道内炎性水平升高,诱发气道结构重建、管壁增厚和管腔狭窄,导致气流阻塞<sup>[2]</sup>。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)也是一种炎症疾病的非特异度指标,与多种疾病密切相关。相关研究指出,恶性肿瘤或伴有组织损伤患者均存在ESR水平升高现象<sup>[3]</sup>。本研究探究AECOPD患者ESR、PCT、IL-8水平变化及联合检测的应用价值,为该疾病的病情评估提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2018年5月至2021年7月78例于天長市中医院就诊的AECOPD患者为研究对象,根据AECOPD严重程度<sup>[4]</sup>分为轻度组(无呼吸衰竭)31例、中度组(急性呼吸衰竭-未危及生命)28例、重度组(急性呼吸衰竭-危及生命)19例。轻度组中男18例,女13例;年龄平均( $58.16\pm 9.03$ )岁;病程平均( $3.98\pm 0.62$ )年;体质量指数平均( $22.83\pm 2.07$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;吸烟指数( $436.08\pm 75.12$ );急性生理与慢性健康评分II<sup>[5]</sup>(acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)平均

( $19.85\pm 3.59$ )分。中度组中男16例,女12例;年龄平均( $58.08\pm 9.15$ )岁;病程平均( $4.02\pm 0.65$ )年;体质量指数平均( $22.71\pm 2.12$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;吸烟指数( $431.59\pm 75.34$ );APACHE II评分平均( $19.26\pm 3.39$ )分。重度组中男11例,女8例;年龄平均( $58.09\pm 9.15$ )岁;病程平均( $3.87\pm 0.68$ )年;体质量指数平均( $22.96\pm 2.11$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;吸烟指数( $439.67\pm 74.29$ );APACHE II评分平均( $19.98\pm 3.41$ )分。三组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。

纳入标准:①符合关于AECOPD的诊断标准<sup>[4]</sup>;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床资料完整者;④接受常规抗感染、支气管扩张剂等AECOPD相关治疗者。排除标准:①合并其他部位感染者;②合并肺癌、肺结核等其他肺部疾病患者;③合并精神疾病患者;④合并免疫系统缺陷者;⑤合并其他慢性炎症性疾病患者;⑥合并严重心脑血管疾病患者;⑦入组前1周内服用过抗菌药物者;⑧近3个月内有外伤史或手术治疗史者。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 ESR、PCT、IL-8水平检测

于患者入院24 h内抽取晨起静脉血5 mL,取其中2 mL,应用重庆天海医疗设备有限公司的动态血沉分析仪检测患者血清ESR水平;应用高速离心机以3 000 r/min进行离心处理,时间为10 min,离心半径为13.5 cm,分离血清,采用双抗夹心法检测患者IL-8水平(试剂盒由美国ADL公司提供),应用瑞莱生物ReLIATMSSJ-2型多功能免疫检测仪,采用免疫荧光法检测患者PCT水平。

#### 1.2.2 疗效判定

参照《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》<sup>[4]</sup>对所有患者给予针对性治疗,根据临床疗效将患者分为有效组及无效组。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 22软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 比较;计量资料经正态检验后

用( $\bar{x} \pm s$ )表示,用  $t$  检验,多组间用单因素方差分析;采用 ROC 曲线分析 ESR、PCT、IL-8 水平对 AECOPD 严重程度的评估价值;采用 spearman 检验分析 ESR、PCT、IL-8 水平与 AECOPD 严重程度的相关性。 $P < 0.05$  即差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同 AECOPD 严重程度患者的 ESR、PCT、IL-8 水平比较

ESR、PCT、IL-8 水平随着病情的加重呈升高趋势,重度组患者>中度组患者>轻度组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同 AECOPD 严重程度患者的 ESR、PCT、IL-8 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of levels of ESR, PCT and IL-8 in patients with different AECOPD severities ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ESR (min/h)	PCT (ng/mL)	IL-8 (μg/mL)
重度组	19	34.09±5.39	8.67±1.53	10.35±2.06
中度组	28	27.53±4.16 <sup>a</sup>	6.29±1.12 <sup>a</sup>	8.12±1.58 <sup>a</sup>
轻度组	31	15.98±4.67 <sup>ab</sup>	3.15±0.69 <sup>ab</sup>	6.09±1.16 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		100.904	163.469	45.916
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 ESR、PCT、IL-8 水平对 AECOPD 严重程度的评估价值

ROC 分析显示,联合检测评估 AECOPD 严重程度的 AUC 大于 IL-8 水平单独检测( $P < 0.05$ )。见表 2、图 1。

表 2 ESR、PCT、IL-8 水平对 AECOPD 严重程度的评估价值

Table 2 Evaluated value of ESR, PCT and IL-8 levels on severity of AECOPD

指标	截点值	AUC	SE 值	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
ESR	32.56 min/h	0.772 <sup>a</sup>	0.066	0.643-0.900	0.579	0.864	<0.001
PCT	8.13 ng/mL	0.758 <sup>a</sup>	0.076	0.609-0.908	0.632	0.915	0.001
IL-8	7.96 μg/mL	0.698 <sup>a</sup>	0.065	0.570-0.826	0.842	0.475	0.010
联合		0.869	0.047	0.777-0.960	0.842	0.848	<0.001

注:与联合比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 有效组及无效组治疗前后的 ESR、PCT、IL-8 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of ESR, PCT and IL-8 levels before and after treatment between effective group and ineffective group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ESR (min/h)		PCT (ng/mL)		IL-8 (μg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无效组	27	25.13±4.67	19.03±3.26 <sup>a</sup>	5.31±1.19	4.10±0.76 <sup>a</sup>	7.55±1.27	6.58±1.32 <sup>a</sup>
有效组	51	24.22±5.03	16.35±3.04 <sup>a</sup>	5.79±1.31	3.18±0.49 <sup>a</sup>	8.02±1.09	5.07±0.85 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.779	4.961	1.588	7.892	1.710	6.535
<i>P</i> 值		0.439	<0.001	0.116	<0.001	0.091	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

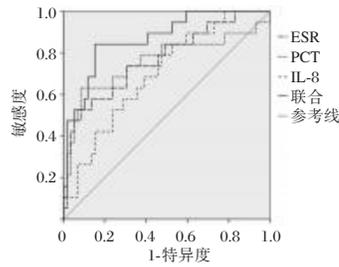


图 1 ESR、PCT、IL-8 水平评估 AECOPD 严重程度的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of ESR, PCT and IL-8 levels on evaluating AECOPD severity

### 2.3 ESR、PCT、IL-8 水平与 AECOPD 严重程度的相关性分析

ESR( $r = 0.404$ )、PCT( $r = 0.381$ )、IL-8( $r = 0.295$ )水平与 AECOPD 严重程度呈正相关( $P < 0.05$ )。

### 2.4 有效组及无效组治疗前后的 ESR、PCT、IL-8 水平比较

所有患者均给予针对性治疗,经疗效评定有效 51 例,无效 27 例。无效组治疗后的 ESR、PCT、IL-8 水平高于有效组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 治疗后 ESR、PCT、IL-8 水平对 AECOPD 临床疗效的评估价值

ROC 分析显示,联合检测评估 AECOPD 严重程度的 AUC 大于 ESR、PCT、IL-8 水平单独检测( $P < 0.05$ )。见表 4、图 2。

表 4 治疗后 ESR、PCT、IL-8 水平对 AECOPD 临床疗效的评估价值

Table 4 Evaluated value of ESR, PCT and IL-8 levels after treatment on clinical efficacy of AECOPD

指标	截点值	AUC	SE 值	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
ESR	17.89 min/h	0.726 <sup>a</sup>	0.060	0.608-0.844	0.593	0.784	0.001
PCT	3.52 ng/mL	0.837 <sup>a</sup>	0.053	0.734-0.941	0.667	0.922	<0.001
IL-8	6.01 μg/mL	0.865 <sup>a</sup>	0.050	0.768-0.962	0.815	0.843	<0.001
联合		0.960	0.022	0.918-1.000	0.963	0.863	<0.001

注:与联合比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

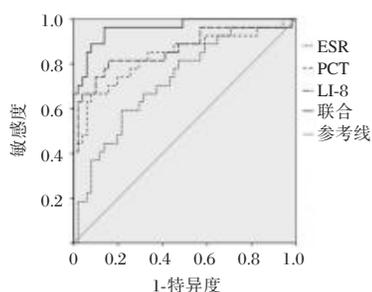


图2 患者治疗后ESR、PCT、IL-8水平评估AECOPD临床疗效的ROC曲线分析

Figure 2 ROC curves of ESR, PCT and IL-8 levels after treatment on evaluating the clinical efficacy of AECOPD

### 3 讨论

AECOPD是一种以气流阻塞为主要特征的肺部疾病,与异常炎症反应有关,若未及时治疗,可导致其反复急性发作,严重时进展为呼吸衰竭及肺心病,而影响患者预后。相关研究指出,气道炎症是影响AECOPD发生的重要因素<sup>[6]</sup>。气道炎症反应发生后,逐渐增加的气道表面致病菌负荷,可增加炎症反应程度。ESR是判定炎症疾病的一种非特异性指标,可反映红细胞聚集程度<sup>[7]</sup>。临床资料显示,ESR在恶性肿瘤及风湿免疫性疾病监测中应用广泛<sup>[8]</sup>。相关研究指出,COPD患者ESR值可反映机体缺氧程度<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,AECOPD患者ESR值随着病情的加重呈升高趋势,且与病情严重程度呈正相关,这主要是因为患者病情越严重,气流受限程度越明显,血氧含量越低。并且随着患者病情的进展,组织缺氧程度逐渐加重,而患者组织缺氧可促进肾脏产生促红细胞生成素,促使骨髓生成红细胞增多,红细胞增多又可导致机体出现一系列血液流变学改变,导致血黏度升高,红细胞呈悬浮及分散状态,进而导致ESR值升高。

感染是诱发AECOPD的主要因素,AECOPD患者肺组织中免疫细胞、中性粒细胞等被激活,促进大量单核细胞趋化因子及白介素等分泌释放,而炎症因子浸润肺组织,使得肺功能下降<sup>[10]</sup>。PCT主要由甲状腺分泌,在健康人体中含量极微,当机体发生细菌、真菌等感染时,PCT水平可呈快速升高趋势,且随炎症反应程度而变化。IL-8是一种参与COPD气道炎症的重要细胞因子,可诱导气道黏膜中中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润而加重炎症反应,并能刺激细胞外基质,促进纤维细胞增殖,引起气道重塑,加剧肺功能恶化<sup>[11]</sup>。本研究结

果显示,PCT、IL-8水平与AECOPD严重程度呈正相关,表明患者PCT、IL-8水平或可反映AECOPD病情严重程度,这主要是因为AECOPD患者ESR、PCT、IL-8水平升高时,机体处于严重炎症状态,多中炎症因子持续浸润肺血管内皮细胞,可改变肺血管、间质组织等功能,而影响机体气体交换,加重肺功能异常程度。进一步分析发现,联合检测评估AECOPD严重程度的AUC大于IL-8水平单独检测,表明联合检测对病情严重程度具有评估价值,这或与各指标变化与病情进展情况据相关性有关<sup>[12]</sup>。

AECOPD是COPD的严重阶段,对患者肺功能造成了极大的损伤,故及时有效的治疗至关重要。抗感染、支气管扩张剂等为该疾病的常用治疗手段,但不同患者治疗疗效存在差异<sup>[13]</sup>。本研究发现ESR、PCT、IL-8水平与患者病情进展有关,故笔者认为,各指标或也与治疗疗效相关。本研究结果显示,无效组的ESR、PCT、IL-8水平高于有效组,说明经有效治疗后,ESR、PCT、IL-8水平均呈明显下降趋势,这可能与治疗后气道炎症得到明显改善有关。进一步分析发现,联合检测评估AECOPD严重程度的AUC大于0.9,表明联合检测对AECOPD临床疗效具有评估价值。

综上所述,AECOPD患者ESR、PCT、IL-8水平与病情严重程度相关,且对病情严重程度及治疗疗效具有评估价值。

### 参考文献

- [1] Cao YQ, Dong LX, Cao J. Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(14):1732-1737.
- [2] 洗少静,陈庆芸.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能及血清细胞因子水平变化及其与吸烟、体重指数的相关性[J].临床与病理杂志,2022,42(1):144-150.
- [3] 王景胜,张立,刘正君,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清SAA水平与肺功能、炎症因子的相关性及其诊断价值分析[J].现代生物医学进展,2019,19(22):4330-4334.
- [4] 中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [5] Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults [J]. Chest, 1991, 100(6):1619-1636.
- [6] 李新鹏.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者监测血清超敏C反应蛋白水平的临床价值[J].中国临床医生杂志,2018,46(9):1037-1040.

(下转第190页)

## 联合检测GR、NO、IL-6对儿童病毒性心肌炎的评价

李治锋\* 张海波 吴永先

**[摘要]** **目的** 联合几项免疫介导的血清学指标来提高对儿童病毒性心肌炎(VMC)的诊断效率,为临床提供早期的诊断价值,避免漏检对患儿引起的不良结局。**方法** 收集泗洪医院2018年1月至2022年6月在儿科住院就诊符合条件的45例VMC病例纳入VMC组,45例单纯病毒感染患儿纳入NVMC组以及体检的50名正常儿童纳入对照组。收集研究对象一般资料,包括白细胞介素6(IL-6)、谷胱甘肽还原酶(GR)、一氧化氮(NO)以及心肌酶谱、肌钙蛋白结果。用受试者工作特征(ROC)曲线各单项指标对VMC的价值分析,并采用Logistic回归模型构建模型来预判VMC。**结果** VMC组的肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白I(cTnI)、NO、IL-6含量明显高于NVMC组和对照组,而GR含量则明显低于后两组;用各单项指标来对VMC进行ROC曲线分析,结果显示特异性最高的是cTnI的0.907,敏感性最高的是IL-6的0.912,AUC面积最大的是NO,为0.883;由cTnI、CK-MB、GR、NO、IL-6等5项指标联合建立的回归模型,当诊断阈值定为0.55时,模型对VMC的AUC为0.976,敏感性为0.977,特异性为0.982,此时约登指数最大为0.959。**结论** 用NO、GR、IL-6联合cTnI、CK-MB构建的回归模型对VMC的诊断特异性以及敏感性明显高于其他的单一指标。能够为临床医生及早的诊断儿童VMC提供有力的依据和辅助。

**[关键词]** 儿童;病毒性心肌炎;一氧化氮;谷胱甘肽还原酶;IL-6;模型

### Evaluation of combined detection of GR, NO and IL-6 in children with viral myocarditis

LI Zhifeng\*, ZHANG Haibo, WU Yongxian

(The Clinical Laboratory of Sihong Hospital, Suqian, Jiangsu, China, 223900)

**[ABSTRACT]** **Objective** To improve the diagnostic efficiency of viral myocarditis (VMC) in children by combining several immune mediated serological indicators, to provide early diagnostic value for clinical use, and to avoid adverse outcomes caused by missed detection. **Methods** 45 eligible VMC cases who were hospitalized in the Pediatric Department of Sihong Hospital from January 2018 to June 2022 were collected and included in the VMC group, 45 children with simple virus infection were included in the NVMC group, and 50 normal children who underwent physical examination were included in the control group. General information of the research subjects was collected, including interleukin-6 (IL-6), glutathione reductase (GR), nitric oxide (NO), as well as myocardial enzyme spectrum and troponin results. The value of individual indicator of the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of VMC, and a logistic regression model was used to build a model to predict VMC. **Results** The contents of CK-MB, AST, LDH, cTnI, NO and IL-6 in the VMC group were significantly higher than those in the NVMC group and the control group, while the contents of GR were significantly lower than those in the latter two groups; Using each single indicator to analyze the ROC curve of VMC, the results showed that the largest AUC area was NO (0.883), the highest specificity was 0.907 of cTnI, and the highest sensitivity was 0.912 of IL-6; When the diagnostic cut-off value of the regression model jointly established by five indicators (cTnI, CK-MB, GR, NO, IL-6, etc.) is 0.55, the sensitivity is 0.977, the specificity is 0.982, the maximum Yoden index is 0.959, and the

基金项目:宿迁市指导性科技计划项目(Z2020027)

作者单位:江苏省泗洪医院检验科,江苏,宿迁223900

\*通信作者:李治锋, E-mail: lizhifeng07@sina.com

AUC is 0.976. **Conclusion** The specificity and sensitivity of the regression model constructed with NO, GR, IL-6 combined with cTnI and CK-MB in the diagnosis of VMC are significantly higher than other single indicators. It can provide a powerful basis and assistance for clinicians to diagnose VMC in children as early as possible.

**[KEY WORDS]** Children; Viral myocarditis; Nitric oxide; Glutathione reductase; IL-6; Model

病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)是临床上的一种常见病,其临床特点有轻有重,程度悬殊比较大。轻症者感觉轻微或无症状,暴发型重症则能在数天甚至于数小时内致人死亡;暴发型心肌炎在学龄前或学龄期儿童较多,一般均伴有上呼吸道感染或者有上呼吸道感染史<sup>[1]</sup>。

诊断 VMC 的金标准是心内膜心肌活检。然而其操作实施会对人体造成较大创伤、且存在高风险,所以很难在临床中得到普及<sup>[2]</sup>。目前儿童病毒性心肌炎由于缺乏特异性的临床体征和辅助检查。其确诊标准仍需依靠多种辅助检查来综合判断。血清学指标检查无疑是临床上使用方便的检测手段,在多数疾病的诊断和预后判断方面发挥重要作用:以前 VMC 的诊断多依赖心肌酶谱的检测结果,然而这几种酶并非心肌细胞所特有的,还可以存在于其它组织细胞中,当人体出现非心肌损伤时,这些指标的结果也可能会出现上升,进而降低了诊断的准确性。

研究证实细胞因子介导的免疫反应和免疫损伤在病毒性心肌炎发生发展过程中起重要作用,进而引起患儿免疫功能失调,分泌异常。本研究主要从白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、谷胱甘肽还原酶(Glutathione reductase, GR)、一氧化氮(Nitric oxide, NO)三种指标联合心肌酶谱指标对 VMC 的诊断进行分析研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

收集泗洪医院 2018 年 1 月至 2022 年 6 月在儿科住院就诊最终诊断为 VMC 的患儿资料纳入 VMC 组,筛选出同时进行心肌酶谱、肌钙蛋白 I(Troponin I, cTnI)、GR、NO、IL-6 检测的病例共计 45 例,纳入标准:①符合病毒性心肌炎诊断标准<sup>[3]</sup>;②年龄<12 岁。排除标准:外伤、肿瘤、心脏病史等疾病及肝肾功能异常者。另外选择 45 例仅仅诊断为病毒性感染的非 VMC 的患儿做为 NVMC 组,纳入标准:①经实验室检查患儿确实感染有呼吸道病毒或者肠道病毒;②患儿仅表现为

呼吸道症状或者肠道症状,尚未引起心肌炎或者不符合病毒性心肌炎诊断标准;③年龄<12 岁。排除标准:外伤、肿瘤、心脏病史等疾病及肝肾功能异常者。同期选择无心脏病史、无病毒感染史的健康体检的儿童 50 名为对照组。研究经院伦理委员会批准同意,患儿监护人已签署知情同意书。三组一般资料均衡可比,三组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 三组一般资料比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of general information between the three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	年龄	性别	
		男	女
VMC 组	7.46±3.03	25	20
NVMC 组	7.50±3.06	24	21
对照组	7.55±3.11	28	22
$t/\chi^2$ 值	0.454	0.224	
$P$ 值	>0.05	>0.05	

### 1.2 研究方法

收集三组患者的心肌酶谱、cTnI、GR、NO、IL-6 三项检测指标,心肌酶谱主要包括:肌酸激酶(creatin kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。计数资料用  $n$  表示,采用  $\chi^2$  检验。正态分布计量资料采用 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示,两组间采用  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析。采用 Logistic 回归方程构建回归模型。采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线对 VMC 进行各单项指标以及回归模型的诊断价值分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组心肌酶谱、cTnI、GR、NO、IL-6 检测结果

三组心肌酶谱、cTnI、GR、NO、IL-6 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。除 GR 指标外,VMC 组其余指标明显高于其他两组。见表 2。

表2 三组间心肌酶谱、肌钙蛋白、GR、NO、IL-6检测结果( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Results of myocardial zymogram, troponin I, GR, NO and IL-6 were detected in three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	cTnI	CK-MB	AST	CK	LDH	GR	NO	IL-6
VMC组	0.31±0.13 <sup>ab</sup>	5.40±2.20 <sup>ab</sup>	50.30±22.40 <sup>ab</sup>	203.40±88.60 <sup>ab</sup>	222.30±87.50 <sup>b</sup>	40.20±15.00 <sup>ab</sup>	98.20±33.20 <sup>ab</sup>	20.26±5.35 <sup>ab</sup>
NVMC组	0.07±0.03	2.10±1.02	25.60±10.30	134.40±54.30	219.30±79.50 <sup>b</sup>	60.40±23.20	45.40±13.60	10.34±3.68 <sup>b</sup>
对照组	0.07±0.03	2.00±1.01	24.51±9.81	130.51±53.32	165.43±55.53	63.22±24.64	42.52±12.83	4.88±1.36
F值	44.34	12.43	22.34	10.88	18.35	67.9	78.57	88.55
P值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:与NVMC比较,<sup>a</sup>P<0.05;与对照组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

## 2.2 各项指标对VMC的诊断价值

特异性最高为cTnI的0.907,敏感性最高的为IL-6的0.912。ROC曲线下面积(the area under the ROC curve, AUC)最大的为NO的0.883。见表3。

表3 各单项指标对VMC的价值分析

Table 3 The value analysis of each single index to VMC

项目	AUC	特异性	敏感性	约登指数
cTnI	0.873	0.907	0.845	0.752
CK-MB	0.744	0.691	0.896	0.587
AST	0.716	0.607	0.713	0.320
CK	0.703	0.686	0.745	0.431
LDH	0.683	0.567	0.612	0.179
GR	0.809	0.845	0.825	0.670
NO	0.883	0.837	0.879	0.716
IL-6	0.876	0.798	0.912	0.710

## 2.3 模型的构建与ROC曲线分析

采用直接回归法筛选出cTnI、CK-MB、GR、NO、IL-6等5项指标,联合此5项指标建立回归模型,回归方程为:  $\text{logit}(P) = -20.102 + 0.157 * \text{cTnI} + 0.218 * \text{CK-MB} + 0.462 * \text{NO} + 0.354 * \text{IL-6} - 0.368 * \text{GR}$ 。用ROC曲线评价该回归模型对VMC的判断,结果回归模型的AUC为0.976。见图1。当诊断界值定为0.55时,此时敏感性为0.977,特异性为0.982,此时约登指数最大为0.959。

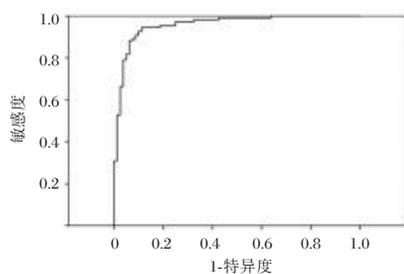


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

## 3 讨论

IL-6是一种多效应细胞因子,其发挥效应的方

式主要是自分泌和旁分泌。大量研究资料表明,在VMC的早期,IL-6可以通过诱导B细胞、NK细胞及巨细胞噬来激活免疫反应<sup>[4]</sup>。夏利平等<sup>[5]</sup>研究认为,VMC急性期IL-6水平的升高对病毒的清除可能发挥重要的作用。

郭丹羽等<sup>[6]</sup>研究发现,VMC患者血清NO含量升高明显。VMC急性期时,可通过INF- $\gamma$ 、TNF等细胞因子诱导巨噬细胞等细胞表达iNOS,引起NO的大量产生和释放;NO和超氧阴离子生成过氧化亚硝酸基团,造成心肌缺血再灌注损伤和自身免疫损伤<sup>[7]</sup>。

GR可以及时清除机体代谢产生的活性氧,能有效预防活性氧浓度过高造成血管内皮损伤<sup>[8]</sup>。GR能有效降低患者体内氧自由基对血管内皮损伤,从而使血管功能得到提高,还能有效清除机体过氧化物和自由基,对多种疾病和病毒入侵都有很好的抵御效果<sup>[9]</sup>。

在小儿病毒性心肌炎的诊断中,传统心肌酶谱诊断检查的局限性明显,对于早期的轻型患儿易出现漏诊、误诊<sup>[10]</sup>。在心肌酶谱中,CK-MB特异性较高,通常存在于骨骼肌或心肌细胞线粒体内<sup>[11]</sup>,当受到病毒感染时,心肌细胞或骨骼肌细胞受到损害,原本参与细胞内部ATP转换过程的CK-MB流入血液,导致血清中检测到的CK-MB水平明显,但是单项CK-MB水平检测,不能完全分辨其具体来源<sup>[12]</sup>。

cTnI是一种存在于肌原纤维上的收缩蛋白,主要调控心肌细胞的收缩和舒展,心肌细胞受损时胞体结构破裂,cTnI通过细胞膜流入人体血液,此时对患儿血清进行检测即可检出cTnI存在,只要损伤一直存在,cTnI就会持续释放入血。但一般需要在4小时以后能够检测其升高,故存在一定的窗口期<sup>[13-14]</sup>。

本研究显示,用各单项指标来对VMC进行ROC曲线分析,结果显示AUC面积最大的是NO,特异性最高的是cTnI,敏感性最高的是IL-6。这与楼咪丽<sup>[1]</sup>、李涛等<sup>[15]</sup>研究基本一致,但明显低于刘成

桂等<sup>[16]</sup>的研究结果,这可能跟病例数量太少有关。

本研究显示,由 cTnI、CK-MB、GR、NO、IL-6 等 5 项指标联合建立的回归模型的 AUC 稍高于李涛等<sup>[15]</sup>用血清淀粉样蛋白 A、正五聚体蛋白-3、肌钙蛋白指标联合诊断 AUC,同时也高于张四利等<sup>[17]</sup>等用心肌酶谱联合 hs-CRP、TNF- $\alpha$  检测评估重症与轻症 VMC 时的 AUC,比任冲等<sup>[18]</sup>CK-MB、cTnI、IL-10 联合诊断价值也高。

相对于心肌酶谱的不确定性以及肌钙蛋白的窗口期问题,NO、GR、IL-6 等指标相对比较稳定,检测比较容易,而用 NO、GR、IL-6 联合 cTnI、CK-MB 构建的回归模型对 VMC 的诊断特异性以及敏感性明显高于其他的单一指标。能够为临床医生及早的诊断儿童 VMC 提供有力的依据和辅助。

## 参考文献

- [1] 楼咪丽,徐卫兰.病毒性心肌炎患儿心肌酶、肌钙蛋白 I 和心电图检测及意义[J].中国卫生检验杂志,2020,30(1):81-82+86.
- [2] Howard A, Hasan A, Brownlee J, et al. Pediatric myocarditis protocol: an algorithm for early identification and management with retrospective analysis for validation [J]. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41(2):316-326.
- [3] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会心血管学组心肌炎协作组,中华儿科杂志编辑委员会,等.儿童心肌炎诊断建议(2018年版)[J].中华儿科杂志,2019,57(2):87-89.
- [4] 董桂艳,赵娜.柯萨奇 B 组病毒性心肌炎患儿血清细胞因子变化及其临床意义[J].中国医师进修杂志,2012,35(3):14-16.
- [5] 夏利平,麦根荣,李祥民.白细胞介素 6 及其受体与病毒性心肌炎关系的实验研究[J].中国当代儿科杂志,2004,6(2):149-151.
- [6] 郭丹羽,李堰松.病毒性心肌炎患儿体内氧化应激和窦房结内游走性心律研究[J].现代科学仪器,2022,39(4):113-117.
- [7] 符惠丽,潘丽华,黎钟妹,等.iNOS 基因多态性与病毒性心肌炎易感性及其病情的关系[J].中华医院感染学杂志,2021,31(18):2773-2777.
- [8] 沈利洪,邵丽佳,王利民.缺血性脑卒中患者血清谷胱甘肽还原酶活性及同型半胱氨酸水平的变化及临床意义[J].浙江医学,2021,43(19):2096-2099.
- [9] 陈小燕.谷胱甘肽还原酶活性水平检测在乙型肝炎患者中的应用价值[J].现代诊断与治疗,2021,32(23):3777-3779.
- [10] 王真,张家艳,王玉霞,等.重症肺炎合并脓毒症患者外周静脉血 TLR-4、CRP、TNF- $\alpha$ 、PCT 表达水平及近期生存情况[J].临床与病理杂志,2021,41(11):2517-2523.
- [11] 涂荣会,钟国强,曾志羽,等.线粒体缝隙连接蛋白 43 和活性氧及蛋白激酶 C 通路参与后处理心脏保护[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(12):1302-1306.
- [12] 赖玉姝,赵衍江,刘甲辰,等.CK-MB、hs-CRP 和 cTnI 联合检测病毒性心肌炎患儿的临床价值研究[J].现代生物医学进展,2018,18(20):147-150.
- [13] 高盈竹,肖小兵,黄鹏,等.三项生化指标在小儿病毒性心肌炎诊断中的价值研究[J].中国卫生标准管理,2022,13(14):39-43.
- [14] 王成钢,刘飞,赵雪东,等.血清淀粉样蛋白 A 及肌钙蛋白 I 对病毒性心肌炎的诊断价值[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):449-451.
- [15] 李涛,黄宗宣,张娣,等.血清 SAA 及 PTX-3 和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J].中华医院感染学杂志,2022,32(18):2860-2864.
- [16] 刘成桂,谢国明,郑军,等.联合检测 cTnI、MYO 和 CK-MB mass 对病毒性心肌炎诊断的评价[J].解放军医学杂志,2007,32(9):976-978.
- [17] 张四利,景妮妮.心肌酶谱联合 hs-CRP、TNF- $\alpha$  检测在病毒性心肌炎的诊断及病情评估中的应用价值[J].海南医学,2021,32(9):1144-1147.
- [18] 任冲,杨冰,陈楠.CK-MB、cTnI、IL-10 水平对小儿心肌炎的诊断价值研究[J].数理医药学杂志,2021,34(4):475-477.

(上接第 186 页)

- [7] 丁巍,王文艺,郭超,等.慢性阻塞性肺疾病肺感染患者血清细胞因子及肺功能指标变化情况[J].华南预防医学,2020,46(5):586-588,592.
- [8] Wang L, Yang H, Gu W. Value of erythrocyte sedimentation rate and serum epo levels in evaluating the condition and prognosis of COPD in the elderly [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(1(Special)):435-439.
- [9] 孟伟峰,朱衍.IL-6、IL-8、PCT、D-二聚体指标水平与慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病情的相关性研究[J].中国医师杂志,2019,21(6):918-920.
- [10] 唐丹丹,黄远东.降钙素原和炎症因子在 COPD 急性加重期病原鉴别诊断中的价值[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(3):292-295.
- [11] Loh G, Ryaboy I, Skabelund A, et al. Procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4):1545-1549.
- [12] 王家珍,梁艳均,李多.丹红注射液与布地奈德联合无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重并肺源性心脏病患者的临床疗效及其对血清炎症因子水平和心肺功能的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(8):86-90.
- [13] Zhou W, Tan J. The expression and the clinical significance of eosinophils, PCT and CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3451-3458.

# 颅脑损伤术后颅脑感染血清 NLRP3、SAA 及 NFκB 的临床意义

黄志美\* 孙燕宁 何霜霜

**[摘要]** **目的** 探讨血清寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)、淀粉样蛋白A(SAA)及核转录因子(NFκB)在颅脑损伤术后颅脑感染中的诊断价值。**方法** 选择2020年6月至2022年6月江苏省如皋市人民医院接诊的70例颅脑损伤患者为研究对象,根据感染情况将感染者设为感染组( $n=19$ ),未感染者设为对照组( $n=51$ ),分析血清NLRP3、SAA及NFκB在颅脑损伤术后颅脑感染中的诊断价值。**结果** 感染组患者血清NLRP3、SAA及NFκB水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );NLRP3、SAA及NFκB水平:轻度感染<中度感染<重度感染,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组患者血清NLRP3、SAA及NFκB水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC结果显示,血清NLRP3预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为0.634,灵敏度为63.43%,特异度为67.40%,截断值为114.02 pg/mL;血清SAA预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为0.715,灵敏度73.50%,特异度为69.00%,截断值为30.99 mg/L;血清NFκB预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为0.914,灵敏度为81.40%,特异度为70.00%,截断值为38.27 μg/mL,联合检测较单独检测特异度、准确度更高( $P<0.05$ )。**结论** 血清NLRP3、SAA及NFκB在颅脑损伤术后颅脑感染患者中均异常高表达,且三指标联合检测颅脑损伤术后颅脑感染诊断效能更高,临床应用价值高。

**[关键词]** 寡聚化结构域样受体蛋白3; 淀粉样蛋白A; 核转录因子; 颅脑损伤; 颅脑感染

## Expression and clinical significance of NLRP3, SAA and NFκB in serum of patients with craniocerebral infection after craniocerebral injury

HUANG Zhimei\*, SUN Yanning, HE Shuangshuang

(Department of Neurosurgery, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study expression and clinical significance of NOD-like receptor protein 3(NLRP3), Amyloid A (SAA) and Nuclear Transcription factor (NF-κB) in serum of patients with craniocerebral infection after craniocerebral injury. **Methods** 70 patients with craniocerebral injury admitted to the People's Hospital of Rugao City, Jiangsu Province from June 2020 to June 2022 were selected as the study subjects. They were divided into an infected group ( $n=19$ ) based on their infection status, and an uninfected group ( $n=51$ ) as the control group. Serum NLRP3, SAA, and NF were analyzed. The diagnostic value of B in postoperative craniocerebral infection after craniocerebral injury surgery. **Results** The levels of NLRP3, SAA and NFκB in infected group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). NLRP3, SAA and NFκB levels were statistically significant in patients with mild infection < moderate infection < severe infection ( $P<0.05$ ). The levels of NLRP3, SAA and NFκB in poor prognosis group were significantly higher than those in good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC results showed that the AUC of serum NLRP3 was 0.634, the sensitivity was 63.43%, the specificity was 67.40%, and the cut-off value was 114.02 pg/mL. The AUC of serum SAA for

基金项目:江苏省科技项目(BK20201119);南通市基础研究和民生科技计划指导性项目(MSZ21031)

作者单位:江苏省如皋市人民医院神经外科,江苏,如皋 226500

\*通信作者:黄志美, E-mail: 656588535@qq.com

predicting craniocerebral infection after craniocerebral injury was 0.715, the sensitivity was 73.50%, the specificity was 69.00% and the cut-off value was 30.99 mg/L. The AUC of serum NF $\kappa$ B for predicting craniocerebral infection after craniocerebral injury was 0.914, the sensitivity was 81.40%, the specificity was 70.00%, and the truncation value was 38.27  $\mu$ g/mL. The specificity and accuracy of combined detection were higher than that of single detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum NLRP3, SAA and NF $\kappa$ B are all abnormally high in patients with craniocerebral infection after craniocerebral injury, and the combined detection of craniocerebral infection after craniocerebral injury has higher diagnostic efficacy. This study also provides a new idea for the clinical treatment of craniocerebral infection after craniocerebral injury, and has high clinical application value.

**[KEY WORDS]** NOD-like receptor protein 3; Amyloid A; Nuclear transcription factor; Craniocerebral injury; Brain infection

颅脑损伤多由外力所致,严重者甚至可能出现昏迷、休克等,病情凶险,严重威胁患者生命<sup>[1-2]</sup>。颅脑损伤术能减轻脑水肿,但术后易发生感染等并发症,颅脑感染是颅脑损伤术后常见并发症之一,多发生于手术后的3到7天内,其可增加患者治疗难度,加重患者病情<sup>[3-4]</sup>。研究显示,颅脑损伤术后感染可导致一些血清指标发生变化,通过检测相关指标可对术后颅脑感染提供早期诊断<sup>[5]</sup>。寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是一种多蛋白复合物,受多种代谢异常信号的刺激和激活, NLRP3可激活下游多种炎症介质,诱导炎症级联反应;淀粉样蛋白A (serum amyloid A, SAA)由纤维细胞和巨噬细胞合成并分泌,在健康人体内含量较低,当机体发生感染时其水平升高;核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)是一种核转录因子,可调节细胞因子、生长因子等表达,参与多种炎症因子表达过程<sup>[6]</sup>。血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B均与机体内炎症反应有关,本研究通过观察血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B在颅脑损伤术后颅脑感染中的变化,探究其在颅脑损伤术后颅脑感染早期诊治中的应用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年6月至2022年6月江苏省如皋市人民医院接诊的70例颅脑损伤患者为研究对象,根据感染情况分为感染组(脑脊液细菌培养阳性<sup>[7]</sup>,19例均为细菌性感染),其中男9例,女10例,年龄24~68岁,平均(48.43 $\pm$ 6.13)岁,手术时间2~5 h,平均(3.54 $\pm$ 0.54)h,受伤原因:交通事故7例,高空坠落8例,重物砸伤4例;未感染者51例作为对照组,男26例,女25例,年龄22~70岁,平

均(48.51 $\pm$ 6.08)岁,受伤原因:交通事故31例,高空坠落17例,重物砸伤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。本研究已获得院伦理会批准实施。

纳入标准:①临床表现有发烧、头痛或颈项僵硬等症状,脑脊液细菌培养结果阳性<sup>[7]</sup>;②首次感染者;③均有明确创伤;④影像检查确诊为颅脑损伤;⑤合并多发伤;⑥患者家属知情同意。排除标准:①器官性疾病;②手术不能耐受者;③神志不清,不能配合本研究者;④痴呆者;⑤造血系统疾病;⑥脑干不可逆损伤者;⑦术后、并发感染前的其他明确感染者;⑧短期内接受过激素治疗者。

### 1.2 方法与评价标准

于患者术后次日清晨采集空腹状态下的静脉血液,提取上层血清后,采用酶联免疫吸附法测定感染患者血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B水平,试剂盒由深圳晶美生物技术有限公司生产,仪器均使用东芝GA800生化分析仪。脑脊液白细胞计数 $<500 \times 10^6/L$ 为轻度感染, $500 \sim 600 \times 10^6/L$ 为中度感染, $>600 \times 10^6/L$ 为重度感染;预后不良(疾病进展迅速或死亡),预后良好(病情有效控制)<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学分析

以SPSS 22.0软件包处理数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验,多组比较采用方差分析,使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B水平比较

感染组患者血清NLRP3、SAA及NF $\kappa$ B水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清NLRP3、SAA及NFκB水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum NLRP3, SAA and NFκB levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLRP3 (pg/mL)	SAA (mg/L)	NFκB (μg/mL)
感染组	19	122.67±19.78	80.61±14.15	42.35±7.35
对照组	51	110.05±16.79	9.57±1.78	29.58±6.12
t值		2.663	37.523	6.538
P值		0.009	<0.001	<0.001

## 2.2 不同感染程度血清NLRP3、SAA及NFκB水平比较

NLRP3、SAA及NFκB水平:轻度感染<中度感染<重度感染,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 不同感染程度血清NLRP3、SAA及NFκB水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NLRP3, SAA and NFκB levels in serum with different levels of infection ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLRP3 (pg/mL)	SAA (mg/L)	NFκB (μg/mL)
轻度感染	5	114.26±9.18	67.85±5.65	33.48±7.42
中度感染	7	120.38±9.28 <sup>a</sup>	80.18±6.58 <sup>a</sup>	42.18±7.69 <sup>a</sup>
重度感染	7	130.97±9.89 <sup>ab</sup>	90.15±13.15 <sup>ab</sup>	48.81±8.53 <sup>ab</sup>
F值		4.845	8.154	5.423
P值		0.023	0.004	0.016

注:与轻度感染比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与中度感染比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 不同预后血清NLRP3、SAA及NFκB水平比较

预后不良组患者血清NLRP3、SAA及NFκB水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同预后血清NLRP3、SAA及NFκB水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of NLRP3, SAA and NFκB levels in serum with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLRP3 (pg/mL)	SAA (mg/L)	NFκB (μg/mL)
预后不良组	7	137.23±20.16	169.78±22.67	63.79±11.19
预后良好组	12	114.18±13.15	28.59±5.56	29.82±8.14
t值		3.033	20.919	7.655
P值		0.008	<0.001	<0.001

## 2.4 血清NLRP3、SAA及NFκB预测颅脑损伤术后颅脑感染的价值分析

ROC结果显示,血清NLRP3预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为0.634,灵敏度为63.43%,特异度为67.40%,截断值为114.02 pg/mL;血清SAA预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为0.715,灵敏度73.50%,特异度为69.00%,截断值为30.99 mg/L;血清NFκB预测颅脑损伤术后颅脑感染的AUC为

0.914,灵敏度为81.40%,特异度为70.00%,截断值为38.27 μg/mL,联合检测较单独检测特异度、准确度更高( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 血清NLRP3、SAA及NFκB预测颅脑损伤术后颅脑感染的价值分析

Table 4 Value analysis of serum NLRP3, SAA and NFκB in predicting craniocerebral infection after craniocerebral injury

项目	AUC	95% CI	标准误	灵敏度	特异度	截断值
NLRP3	0.634	0.546~0.720	0.045	63.43	67.40	114.02 pg/mL
SAA	0.715	0.638~0.793	0.040	73.50	69.00	30.99 mg/L
NFκB	0.914	0.870~0.959	0.023	81.40	70.00	38.27 μg/mL
联合检测	0.948	0.918~0.978	0.015	92.50	91.30	

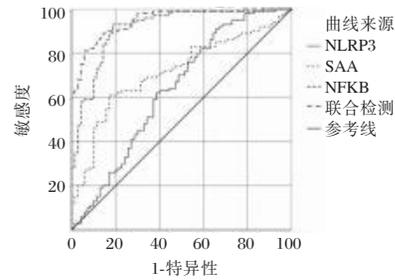


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

颅脑损伤是一种常见外伤,其发生率较高,给社会和家庭带来巨大的经济损失<sup>[8]</sup>。手术是治疗颅脑损伤的常用方法,其可有效清除颅内淤血,降低颅内压,但术后常引发感染,影响手术效果,同时易引发不同程度神经系统症状,增加患者致死率,导致预后不佳<sup>[9]</sup>。因此,寻找与术后颅脑感染相关的血清指标,早期预测感染并采取有效措施对改善患者预后具有重要意义。

血清NLRP3是由多种蛋白组成的复合体,其能识别细胞内的病原体,可通过激活NLRP3促进多种促炎细胞因子释放,诱导机体产生炎症反应<sup>[10]</sup>。研究显示,NLRP3与机体所受外源性感染相关,其异常激活与中枢神经系统损伤、感染性疾病密切相关<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,颅脑损伤术后颅脑感染患者血清NLRP3水平高于未感染患者,且可随着感染程度的严重而升高。分析其原因可能是因为颅内感染后病原菌可通过释放大量内毒素损伤中枢神经系统,NLRP3炎性小体在颅内发生感染后参与介导机体对微生物感染、脑组织损伤的免疫应答,外界病菌侵入后激活人体自身免

疫机制,导致NLRP水平升高。SAA是一类多形态蛋白因子,其可结合血浆中高密度脂蛋白,激活免疫炎症反应,当颅脑发生感染时,SAA可以在4~6小时内迅速增加,并在身体清除抗原后迅速降至正常水平,是反映机体感染指标<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,颅脑损伤术后颅脑感染患者血清SAA水平高于未感染患者,且可随着感染程度的严重而升高。分析其原因可能是:SAA是机体内重要的炎症因子指标,颅脑损伤术后颅脑感染的发生可导致脑组织发生不同的坏死,使体内炎症因子被激活,从而导致SAA水平升高。NFκB是一种存在于多种细胞的核转录因子,可调节细胞因子,研究显示,NFκB活化可增强多种炎症因子与趋化因子基因转录,放大原有炎症信号,诱发炎症级联反应,激活免疫应答,引发免疫病理反应,促进感染细胞增殖<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,颅脑损伤术后颅脑感染患者血清NFκB水平高于未感染患者,且可随着感染程度的严重而升高。殷捷等<sup>[14]</sup>等研究也显示,NFκB活化可通过改变关键炎症分子基因表达,促使细菌转录,在颅内感染中表达升高。分析其原因可能是:NFκB活化可增强多种细胞因子转录,放大原有炎症信号,诱发炎症反应,激活免疫应答,促进感染细胞增殖,故在颅脑损伤术后颅脑感染中表达升高。本研究还显示,预后不良组患者血清NLRP3、SAA及NFκB水平显著高于预后良好组,分析其原因可能是:术后颅脑感染的发生可加重中枢神经功能紊乱,诱发中枢神经细胞炎症反应,从而导致患者体内NLRP3、SAA及NFκB水平升高,且三指标可随着疾病的严重程度而升高,故预后不良组患者血清NLRP3、SAA及NFκB水平显著高于预后良好组。NLRP3、SAA及NFκB用于预测颅脑损伤术后颅脑感染有一定的价值,但单一检测敏感度不高,可能由于部分患者颅脑损伤情况较严重、神经组织自我修复速度缓慢。本研究选取联合检测模式,NLRP3、SAA及NFκB联合检测敏感度高达92.50,进一步证实了三指标联合对颅脑损伤术后颅脑感染有一定预测价值。

综上所述,血清NLRP3、SAA及NFκB在颅脑损伤术后颅脑感染患者中均异常高表达,联合检测颅脑损伤术后颅脑感染诊断效能更高,临床应用价值高。

## 参考文献

- [1] 孙占玉,梁定兴,郭智霖,等. 颅脑外伤患者血清钙、血氨及A2AR的表达水平及其与神经功能损伤的相关性[J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19(5):565-568+573.
- [2] Meng E, Duan Y, Wang X. Therapeutic mechanism of intracranial infection in patients with hydrocephalus after craniocerebral injury based on decompressive craniectomy [J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(3):873-880.
- [3] 邱锋,蔡佩浩,龚立,等. 高血压脑出血微创穿刺术后颅内感染的临床特点及血清NLRP3、S-100b联合检测的预测价值[J]. 海南医学, 2022, 33(5):550-553.
- [4] Ni Y, Wu G, Wu W, et al. Study of Compound Sanqi Nanoparticles for Local Infection of Hydrocephalus Patients after Neurosurgery Medium Craniocerebral Injury [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(3):418-427.
- [5] 张立,钱晓波,叶经纬,等. 重型颅脑损伤患者术后继发颅内感染的危险因素及血清PCT、CRP的预测价值[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12):1577-1580+1592.
- [6] 林哲,王丹丹,曾永婷. CD64联合SAA、CRP诊断老年颅脑手术患者颅内感染的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(16):3487-3490.
- [7] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会,北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1):2-15.
- [8] 孔芝,王蕾,王凤娟,等. 脑脊液PCT联合乳酸检测在颅脑外伤术后发热患者细菌性颅内感染诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23):3377-3379.
- [9] 高继英,石代乐,高晓玲,等. 血清S100b和NSE及IL-2联合检测对HICH术后并发颅内感染的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9):1365-1368.
- [10] 孙占玉,郭智霖,王上桥. 血清PTX3和NLRP3联合检测在颅脑损伤术后颅内感染早期诊治中的应用研究[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(6):837-841.
- [11] 崔大勇,王新,张博. 血清及脑脊液NLRP3、PCT、CRP水平对脑出血微创穿刺术后颅内感染的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3):421-423.
- [12] 颜彦,夏川,李章勇,等. 血清SAA和ACTH表达水平与重症细菌感染性疾病的关系及对患者治疗效果的评估[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(2):137-140.
- [13] 石代乐,高继英,高晓玲,等. 血清eNOS、sIL-2R、NF-κB在高血压脑出血术后颅内感染预测中的价值及与预后关联性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(7):1553-1557.
- [14] 殷捷,莫拉丁·阿布力孜,郑玺. 颅脑外伤术后颅内感染患者血清PCT内皮素eNOS及NFκB水平的变化及其临床意义[J]. 河北医学, 2019, 25(3):603-606.

# miR-100 在人类癌症中的研究新进展

张廷华<sup>1\*</sup> 胡友元<sup>2</sup>

**[摘要]** miR-100 在人类多种癌症中表达严重失调,在细胞代谢、周期、迁移、上皮间质转化、分化等方面发挥着重要作用,其表达失调还与癌症的诊断与预后密切相关。近年来,关于 miR-100 的研究取得了一些新进展,本文将对 miR-100 在人类癌症中的研究新进展进行简要阐述。

**[关键词]** miR-100; 癌症; 生物标志物; 预后

## New progress in the research of miR-100 in human cancer

ZHANG Tinghua<sup>1\*</sup>, HU Youyuan<sup>2</sup>

(1. Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua, Hunan, China, 41800;

2. Pathology Laboratory, the Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua, Hunan, China, 41800)

**[ABSTRACT]** The expression of miR-100 is severely dysregulated in various human cancers and plays an important role in cell metabolism, cycling, migration, epithelial-mesenchymal transition, and differentiation. Its dysregulated expression is also closely related to the diagnosis and prognosis of cancer. In recent years, some new progress has been made in the research on miR-100. This article will briefly describe the new progress in the research of miR-100 in human cancer.

**[KEY WORDS]** MiR-100; Cancer; Biomarker; Prognosis

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类短小的非编码 RNA, 含有 22 个左右的核苷酸, 可以通过干扰转录、翻译或表观遗传过程来调节基因表达。多数 miRNA 在人类癌症中表达失调, 并且影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和血管生成, 在肿瘤的发生和发展中发挥着关键作用, 其可用于癌症的诊断与预后。

在这些失调的 miRNA 中, 微小 RNA-100 (microRNA-100, miR-100) 是一个研究较为充分的 miRNA。miR-100 被认为是最古老的动物 miRNA, 是 miR-99 家族中的重要成员。miR-99 家族在进化上非常保守, 存在的时间要早于两栖动物<sup>[1-2]</sup>。研究发现, miR-100 在人类多数癌症中表达严重失调, 在细胞代谢、周期、迁移、上皮间质转化、分化和细胞存活等重要的生物学过程中发挥重要作用,

为致癌 miRNA 或者抑癌 miRNA, 可同时作为肿瘤促进剂和肿瘤抑制剂发挥作用<sup>[2-3]</sup>。此外, miR-100 的失调与多种癌症的不良预后显著相关, 可以作为癌症的预后生物标志物<sup>[3]</sup>。近年来, 关于 miR-100 的研究取得了一些新的进展, 本文将对 miR-100 在人类癌症中的研究新进展进行简要阐述。

## 1 miR-100 在癌症中的研究进展

研究表明, miR-100 在鼻咽癌组织和细胞系中的表达显著降低, miR-100 可以通过靶向 *HOXA1* 基因抑制鼻咽癌的生长和增殖, 在体外抑制 miR-100 可以促进鼻咽癌细胞生长和增殖<sup>[4]</sup>。miR-100 在鼻咽癌细胞的迁移和侵袭中起到重要作用, miR-100 的过表达可以通过靶向 *IGF1R* 基因

基金项目: 怀化市科技计划项目 (2021R3113)

作者单位: 1. 怀化市第二人民医院检验科, 湖南, 怀化 418000

2. 怀化市第二人民医院病理科, 湖南, 怀化 418000

\*通信作者: 张廷华, E-mail: 865164365@qq.com

显著抑制鼻咽癌细胞系 C666-1 细胞和 SUNE1 细胞的迁移和侵袭<sup>[5]</sup>。这些发现,可能会为未来鼻咽癌患者基于 miRNA 的介导治疗提供了新的靶点。

miR-100 可以通过靶向调节 *HOXA1* 基因对细胞上皮间质转化和 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路进行调控,以此来抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[6]</sup>。研究发现,miR-100 在非小细胞肺癌患者癌组织中的表达水平明显低于癌旁组织,其表达水平与患者预后密切相关,miR-100 可能会成为非小细胞肺癌的预后标志物<sup>[7]</sup>。另有研究发现,miR-100 的高表达与肺类癌侵袭性相关,在肺类癌细胞 H727 和 UMC11 中,miR-100 调节 mTOR RNA 和 TORC1 复合蛋白的表达,促进癌瘤细胞迁移<sup>[8]</sup>。这些新发现有助于人们更好地了解肺癌的发病机制,为肺癌的诊断和治疗提供了一些新的思路。

研究发现,miR-100 可以通过靶向 *FOXA1* 基因来抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[9]</sup>。miR-100-5p 能够预测乳腺癌患者新辅助化疗后的预后情况<sup>[10]</sup>。miR-100 在源自基底样乳腺癌的干细胞中过表达会导致细胞干性丧失,从而发挥抑癌作用,高水平的 miR-100 与管腔乳腺癌患者内分泌治疗疗效密切相关,有望成为乳腺癌治疗与预后的生物标志物<sup>[11]</sup>。这些最近研究可能会为乳腺癌治疗过程中发现有效的治疗靶点提供新的见解和实验基础。

miR-100 对肝细胞癌具有抗肿瘤作用。研究发现,miR-100 在肝细胞癌组织中的表达显著降低,并且与 *CXCR7* 的表达呈负相关,miR-100 通过靶向 *CXCR7* 抑制了肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力<sup>[12]</sup>。miR-100 还可以通过抑制 *IGF2* 表达和激活 AKT/mTOR 通路在肝细胞癌中发挥抑癌作用<sup>[13]</sup>。miR-100-5p 的低表达与肿瘤复发独立相关,是肝癌患者实施肝脏切除术后总生存期的独立危险因素<sup>[14]</sup>。研究发现,miR-100-5p 可能通过多种途径在肝癌的发生和进展中发挥关键作用,它的下调与肝癌患者的预后和临床特征密切相关<sup>[15]</sup>。循环 miRNA 在患者血液中是较为稳定的,是一种非侵入性生物标志物,因此,循环 miRNA 是很有前途的癌症诊断生物标志物。研究发现,血液循环 miRNA 中 miR-100-5p 是慢性乙型肝炎病毒感染的生物标志物,与正常对照组相比,miR-100-5p 在患乙肝的肝癌患者中表达持续上调,可能会成为肝脏早期病变的生物标志物之一<sup>[16]</sup>。

胃腺癌是世界上最常见的癌症之一,miR-100-5p 在胃腺癌样本中表达下调,并与患者的预后高度相关<sup>[17]</sup>。miR-100-3p 在胃癌中可以作为肿瘤抑制性 miRNA,在细胞系和癌组织中表达下调,其通过下调 *BMP2* 来抑制 ERK/AKT 信号通路并激活 Bax/Bcl2/Caspase3 信号通路<sup>[18]</sup>。miR-100 通过靶向 *CXCR7* 也可抑制胃癌细胞的增殖,其低表达与患者淋巴结转移、肿瘤直径和肿瘤分期有密切相关性,Kaplan-Meier 分析显示,miR-100 表达低的患者总体生存期较短,因而 miR-100 被进一步确定为患者总生存期的独立预后因素<sup>[19]</sup>。这些发现为胃癌的诊治提供了新的见解,可能有助于人们发现新的胃癌治疗靶点。

miR-100 在人类结直肠癌中表达显著下调。miR-100-5p 可以通过靶向 *RAS* 癌基因家族成员 *RAP1B* 来抑制细胞生长与侵袭、诱导细胞凋亡<sup>[20]</sup>。miR-100、miR-99a 和 *HS3ST2* 组成的 miRNA-mRNA 网络成为一个新的预测网络,该网络可以用于结直肠癌淋巴结转移的预测,可能会成为淋巴结转移性结直肠癌的预后生物标志物<sup>[21]</sup>。另有研究也表明,miR-100 首次被确定为淋巴结转移性结直肠癌发展中的潜在生物标记物<sup>[22]</sup>。化疗是治疗结直肠癌最常用的疗法之一,但不可避免会出现化疗耐药。研究发现,外泌体中 miR-100 可以显著区分化疗耐药患者与化疗敏感患者,与化疗敏感患者相比,化疗耐药患者中的 miR-100 显著失调,因而,miR-100 可以作为结直肠癌患者中奥沙利铂化疗耐药的生物标志物<sup>[23]</sup>。

miR-100-5p 在前列腺癌细胞中低表达,其通过靶向 *mTOR* 基因抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭<sup>[24]</sup>。与低风险级别的前列腺癌患者相比,高风险级别的前列腺癌患者血浆中循环 miR-100 表达显著降低,因而,血浆中的 miR-100 可能在前列腺癌的筛查诊断中成为侵袭性前列腺癌的生物标志物<sup>[25]</sup>。

在膀胱癌的研究中发现,与正常对照相比,膀胱癌患者 miR-100 的表达显著下调,随着癌症进展,miR-100 表达水平降低更加明显,在单变量分析中,miR-100 与镜下血尿、细胞学、膀胱镜检查 and 癌症分期密切相关<sup>[26]</sup>。与非侵袭性膀胱尿路上皮癌相比,miR-100-5p 在侵袭性膀胱尿路上皮癌患者中表达严重失调,与风险程度密切相关<sup>[27]</sup>。

多形性胶质母细胞瘤是最具侵袭性的人类恶性胶质瘤,与对照组织相比,miR-100 在多形性胶质母细胞瘤中表达的水平显著降低,miR-100 通

过调节 *SMRT/NCOR2* 降低了癌症的致癌性,其还可以靶向调节 *LICAM* 的表达来降低癌症干细胞的增殖,限制 *SMARCA5* 及其下游靶标 *STAT3* 而发挥抗癌活性,以上表明 miR-100 可以靶向多条途径在多种胶质母细胞瘤中发挥重要的抑癌作用<sup>[28]</sup>。

miR-100-3p 和 miR-100-5p 在头颈癌患者中均表达上调,miR-100-3p 可使肿瘤抑制因子 *STK11* 表达失活,成为一种致癌 miRNA,这也是首次报道 miR-100-3p 在头颈癌患者中发挥致癌作用<sup>[29]</sup>。

胰腺导管腺癌是一种恶性程度极高的癌症,miR-100 可促进胰腺导管腺癌细胞上皮间质转化、转移,增强癌细胞干性,高水平的 miR-100 与患者总体生存率和无病生存率密切相关,表明 miR-100 在胰腺导管腺癌的进展中发挥关键作用<sup>[30]</sup>。

miR-100(rs543412)的多态性与儿童急性淋巴细胞白血病易感性之间存在着显著关联性,研究另外还观察到 miR-100 在急性淋巴细胞白血病患者血液中表达显著升高,这些结果表明 miR-100 在儿童急性淋巴细胞白血病遗传和转录水平上发挥着重要作用<sup>[31]</sup>。

miR-100-5p 可以通过下调内皮细胞中 *VEGFA* 的表达来抑制血管生成,从而对口腔鳞状细胞癌产生抗癌作用<sup>[32]</sup>。

miR-100-5p 在脊索瘤组织中表达下调,其过表达可以在体外与体内抑制脊索瘤的生长,还可以通过抑制上皮间质转化来抑制脊索瘤细胞的迁移与侵袭,并通过靶向 *IGF1R* 抑制肿瘤向恶性进展<sup>[33]</sup>。

miR-100 在宫颈癌发生发展中发挥着潜在的抑癌作用。研究发现 miR-100 在宫颈癌中表达显著降低,不仅可以在体外通过调节 *AKT/mTOR* 信号通路与上皮间质转化来抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭与迁移,还可以在体内抑制宫颈癌的发生,miR-100 低表达与宫颈癌恶性程度和预后不良密切相关<sup>[34]</sup>。

在人类表皮癌细胞的研究中发现,抑制 miR-100 的表达水平减弱了表皮癌细胞放疗敏感性并加速了癌症的复发,miR-100 在人类表皮癌细胞复发和放疗敏感性中的调控作用可能会引起人们重视<sup>[35]</sup>。

## 2 总结与展望

目前,很多重要的癌症研究课题都包含了 miRNA 的表达及调控途径,了解 miRNA 在癌症进

展不同阶段的调控作用是很有必要的。大量数据表明,多数 miRNA 的研究改变了人们对 miRNA 调控途径的新认知,这也为开发新的肿瘤诊断工具与靶向治疗方案提供了新的见解。

miR-100 在人类各种癌症中表达显著失调,并且通过多种途径影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和血管生成,在肿瘤的发生发展中发挥着关键作用。近年来,在人类鼻咽癌、肺癌、乳腺癌、肝癌等癌症中关于 miR-100 的研究又取得了一些新的进展,因而,人们对 miR-100 在癌症的研究中有了更深入的了解。miR-100 不仅在癌症的筛查诊断中有很好的应用潜力,还在癌症个体化疗法的预后方面也显示出了巨大的应用前景,可能会成为癌症全疗程生物标志物。

为了更加具体地了解人类癌症发生发展机制,人们应该进一步探索 miR-100 的表达功能与其复杂的调控机制。虽然基于 miR-100 的癌症疗法目前仍处于早期研究阶段,但是,通过深入研究 miR-100 的分子机制有助于发现新的治疗靶点,或许在未来会成为一种新的靶向治疗方法。

## 参考文献

- [1] Eniafe J, Jiang S. MicroRNA-99 family in cancer and immunity[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2021, 12(3): e1635.
- [2] Qin C, Huang R, Wang Z. Potential role of miR-100 in cancer diagnosis, prognosis, and therapy [J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1403-1409.
- [3] Li C, Gao Y, Zhang K, et al. Multiple Roles of MicroRNA-100 in Human Cancer and its Therapeutic Potential [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(6): 2143-2159.
- [4] He W, Huang Y, Jiang C C, et al. miR-100 Inhibits Cell Growth and Proliferation by Targeting HOXA1 in Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 593-602.
- [5] Sun X, Liu X, Wang Y, et al. miR-100 inhibits the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma by targeting IGF1R[J]. Oncol Lett, 2018, 15(6): 8333-8338.
- [6] Han W, Ren X, Yang Y, et al. microRNA-100 functions as a tumor suppressor in non-small cell lung cancer via regulating epithelial-mesenchymal transition and Wnt/beta-catenin by targeting HOXA1[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(6): 1679-1688.
- [7] Ma X, Zhou J, Mo H, et al. Association of miR-100 expression with clinicopathological features and prognosis of patients with lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 1318-1322.
- [8] Rapa I, Votta A, Gatti G, et al. High miR-100 expression is associated with aggressive features and modulates TORC1 complex activation in lung carcinoids[J]. Oncotarget, 2018, 9(44): 27535-27546.

- [9] Xie H, Xiao R, He Y, et al. MicroRNA-100 inhibits breast cancer cell proliferation, invasion and migration by targeting FOXA1[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(6):1.
- [10] Fuso P, Di Salvatore M, Santonocito C, et al. Let-7a-5p, miR-100-5p, miR-101-3p, and miR-199a-3p Hyperexpression as Potential Predictive Biomarkers in Early Breast Cancer Patients[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8):816.
- [11] Petrelli A, Bellomo S E, Sarotto I, et al. MiR-100 is a predictor of endocrine responsiveness and prognosis in patients with operable luminal breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2020, 5(5): e937.
- [12] Ge Y, Shu J, Shi G, et al. miR-100 Suppresses the Proliferation, Invasion, and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells via Targeting CXCR7[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 1-11.
- [13] Seol H S, Akiyama Y, Lee S, et al. Loss of miR-100 and miR-125b results in cancer stem cell properties through IGF2 upregulation in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21412.
- [14] Song S K, Jung W Y, Park S, et al. Significantly different expression levels of microRNAs associated with vascular invasion in hepatocellular carcinoma and their prognostic significance after surgical resection[J]. *PLOS ONE*, 2019, 14(9): e216847.
- [15] He Q L, Qin S Y, Tao L, et al. Prognostic value and prospective molecular mechanism of miR-100-5p in hepatocellular carcinoma: A comprehensive study based on 1,258 samples[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6):6126-6142.
- [16] Jin Y, Wong Y S, Goh BKP, et al. Circulating microRNAs as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10464.
- [17] Wang G, Yang L, Hu M, et al. Comprehensive Analysis of the Prognostic Significance of Hsa-miR-100-5p and Its Related Gene Signature in Stomach Adenocarcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 736274.
- [18] Peng C, Yue L, Zhou Y, et al. miR-100-3p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer through targeting to BMPR2 [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 736274.
- [19] Cao Y, Song J, Ge J, et al. MicroRNA-100 suppresses human gastric cancer cell proliferation by targeting CXCR7[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 453-458.
- [20] Pídková P, Reis R, Herichová I. miRNA Clusters with Down-Regulated Expression in Human Colorectal Cancer and Their Regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4633.
- [21] Wang X, Gao G, Chen Z, et al. Identification of the miRNA signature and key genes in colorectal cancer lymph node metastasis[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 358.
- [22] Gao G, Shi X, Shen J. HS3ST2 and Its Related Molecules as Potential Biomarkers for Predicting Lymph Node Metastasis in Patients with Colorectal Cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3881-3894.
- [23] Han J, Sun W, Liu R, et al. Plasma Exosomal miRNA Expression Profile as Oxaliplatin -Based Chemoresistant Biomarkers in Colorectal Adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1495.
- [24] Ye Y, Li S, Wang J. miR-100-5p Downregulates mTOR to Suppress the Proliferation, Migration, and Invasion of Prostate Cancer Cells[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578948.
- [25] McDonald A C, Vira M, Walter V, et al. Circulating microRNAs in plasma among men with low -grade and high-grade prostate cancer at prostate biopsy [J]. *Prostate*, 2019, 79(9): 961-968.
- [26] Qureshi A, Fahim A, Kazi N, et al. Expression of miR-100 as a novel ancillary non-invasive biomarker for early detection of bladder carcinoma [J]. *J Pak Med Assoc*, 2018, 68(5): 759-763.
- [27] Inamoto T, Uehara H, Akao Y, et al. A Panel of MicroRNA Signature as a Tool for Predicting Survival of Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1-6.
- [28] Alrfai B M, Clark P, Vemuganti R, et al. MicroRNA miR-100 Decreases Glioblastoma Growth by Targeting SMARCA5 and ErbB3 in Tumor-Initiating Cells [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1079228396.
- [29] Figueroa-González G, Carrillo-Hernández J F, Perez-Rodriguez I, et al. Negative Regulation of Serine Threonine Kinase 11 (STK11) through miR-100 in Head and Neck Cancer [J]. *Genes*, 2020, 11(9): 1058.
- [30] Ottaviani S, Castellano L. microRNAs: Novel regulators of the TGF- $\beta$  pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(6): e1499066.
- [31] Xue Y, Yang X, Hu S, et al. A genetic variant in miR-100 is a protective factor of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2553-2560.
- [32] Liu P, Zhang Q, Mi J, et al. Exosomes derived from stem cells of human deciduous exfoliated teeth inhibit angiogenesis in vivo and in vitro via the transfer of miR-100-5p and miR-1246 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 89.
- [33] Zhang H, Yang K, Ren T, et al. miR-100-5p Inhibits Malignant Behavior of Chordoma Cells by Targeting IGF1R [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4129-4137.
- [34] Huang C, Qin X, Zhao N, et al. MicroRNA-100 functions as a tumor suppressor in cervical cancer via downregulating the SATB1 expression and regulating AKT/mTOR signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1336-1344.
- [35] Fahim G A, Lecker L, Schlegel J, et al. Large scale in vivo micro-RNA loss of function screen identified miR-29a, miR-100 and miR-155 as modulators of radioresistance and tumor-stroma communication [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(11): 2774-2781.

## 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。

