



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

# 分子诊断与治疗杂志

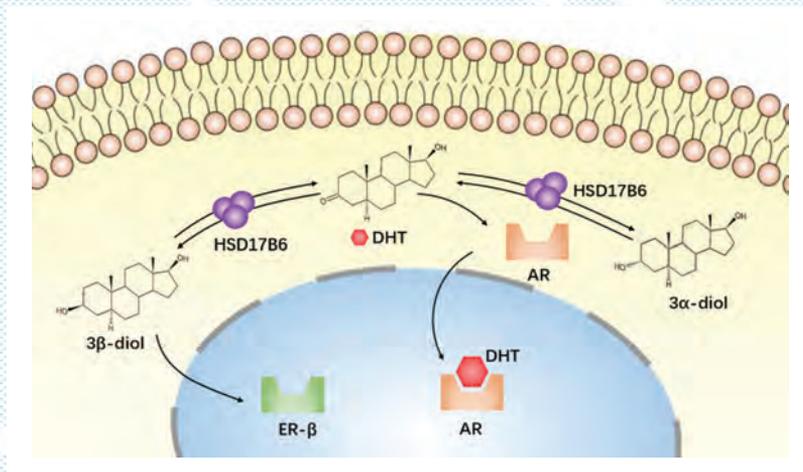
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年8月 第16卷 第8期 总第120期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 8 August 2024



图(1605) HSD17B6参与性激素代谢的过程

Figure(1605) HSD17B6 involved in sex hormone metabolism

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



08

9 771674 692242





# 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](http://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

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 8 月 第 16 卷 第 8 期 总第 120 期 Monthly Volume 16 Number 8 August 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 8 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** 2024.8.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订购《分子诊断与治疗杂志》

# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年8月 第16卷 第8期

## 目次

### 述评

布鲁氏菌病实验室诊断研究进展 ..... 丁海涛 陈悦彤 王波 等(1395)

### 论著

Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP预测原发性肝癌患者TACE疗效的价值 ..... 姚冬梅 田添(1399)  
PMS2、MTA1及VCAM-1在结肠癌病情与预后评估中的作用

..... 席乐峰 张德臣 王利勤 等(1403)

PCT、白蛋白及胆红素水平预测胰十二指肠切除术胰瘘发生风险的列线图模型构建

..... 马瑛 魏继鸿 胡海燕 等(1407)

血清OPN、FGF23水平对维持性血液透析患者血管钙化的预测价值

..... 陈庆云 马亚琼 苏裕(1412)

7 345例女性HPV感染状况及亚型分布特征分析 ..... 张峰 王均梅 郑楠 等(1416)

动脉硬化性脑梗死患者血清FT3、FT4、RC水平及其与短期预后的相关性

..... 陈雷 刘时华 梁彩霞 等(1420)

血清ProGRP、CA242、PCT水平与慢性萎缩性胃炎肠化生患者Hp感染、预后的关系

..... 马晓娟 魏梅 傅向阳 等(1425)

热毒宁联合抗生素对小儿支气管肺炎患儿NLR、PLR的影响 ..... 汪美琪 石韵 孙彦丽(1429)

冻干重组人脑利钠肽对缺血性心肌病心力衰竭患者NT-proBNP、Ang II、NE水平、心室重构和

炎症因子的影响 ..... 朱慧 彭杰成 马成亮(1433)

重组人生长激素辅助治疗对高龄不孕IVF-ET患者血清FSH、E<sub>2</sub>及LH水平的影响

..... 张哲卉 卢静 和伟(1437)

慢性粒细胞性白血病患者TKI依从性与临床结局的关系 ..... 李婉 徐晓坤 赵会英 等(1441)

胆结石手术患者AAPR变化及对疾病转归的评估意义 ..... 吕万治 宋维 胡国冰 等(1445)

葶苈大枣泻肺汤加减治疗儿童支气管肺炎疗效及相关实验室指标的检测

..... 李平平 张夏荔 刘娟(1449)

自塑形导管插管对婴幼儿颅缝早闭Cor、E、NA水平的影响 ..... 胡可可 王建设 郑欣 等(1454)

慢性失眠障碍患者血清NSE、IL-1 $\beta$ 及5-HT水平变化及与认知功能和睡眠的关系

..... 刘晓春 朱秀秀 代春丽(1458)

运动康复干预对慢性心力衰竭患者心功能及细胞自噬、mTOR通路的影响

..... 黄志萍 肖丹丹 钟前波 等(1463)

司美格鲁肽治疗老年糖尿病肾病的疗效及对NLRP3炎症小体通路的影响

..... 金涛 吴天鹏 汪璇(1467)

瑞芬太尼复合麻醉对腹腔镜下胆囊切除患者血清IL-6、IL-2及T淋巴细胞亚群的影响

..... 燕翔 胡峰 高华 武圣丰 等(1472)

龈沟液中OPN、CRP及RANKL水平与种植体周围炎的关系 ..... 李爱霞 王亚君 马骏(1476)

术前LCR联合HALP评分对持续性房颤患者射频消融术预后的评估效能

..... 张颖 南景龙 吴广 等(1480)

血清标志物sTREM-1、AQP5对白内障术后感染性眼内炎的预测价值研究

..... 潘雪菲 邵婷 刘青(1484)

北京某三甲医院健康体检女性 HPV 感染情况及 TCT 结果分析 .....	朱浩妍 王道靖 姜永玮 等(1488)
内蒙古呼和浩特地区汉族和蒙古族耳聋患者基因突变特征分析 .....	郭晓宇 高颖婷 王波 等(1493)
TCCD、ONSD 监测下治疗对脑复苏患者血液生化指标、APACHE II 评分及预后价值 .....	熊首辉 印伟 钟娇 等(1497)
健脾润肺丸对肺结核患者 $\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17 水平的影响 .....	张丽红 张建楠 朱云 等(1502)
多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞动员相关影响因素分析 .....	钱伟 赵一鸣 金凤波(1506)
PCT、SAA 及 Treg 因子检测在多重耐药菌感染抗菌治疗中的价值 .....	王海艳 洪丽娟 陈绵聪 等(1511)
冠心病患者 sLOX-1、SREBP-1 及 sST2 变化及与冠脉病变程度的关系 .....	云冬晔 孙欢 李静 等(1515)
IL-6、CRP、Hcy、ACA 与急性脑梗死患者预后的分析 .....	张翠云 么蕊 刘雅男(1520)
化疗联合免疫治疗局部晚期食管癌疗效及对 Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF 水平的影响 .....	魏丹丹 方金满 王明喜 等(1524)
血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在浆细胞性乳腺炎与乳腺癌鉴别诊断中的意义 .....	李国治 郑研 刘慧 等(1529)
SALL4、GS、HSP70 在肝癌组织中的表达及其在早筛中的临床价值 .....	尹婷立 景建军 王滢 等(1533)
精神分裂症患者认知功能损害的危险因素及血清学指标预测价值分析 .....	赵小琴 何翠翠 杨平乐 等(1537)
TNFSF15 基因多态性及其相关蛋白与原发胆汁性胆管炎的相关性 .....	高琪 张华(1541)
强直性脊柱炎患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$ 表达与疾病活动度的关系 .....	张洁 乐君 杨甜甜(1546)
丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗小动脉闭塞型脑卒中的疗效研究 .....	张慧影 童强 张秋侠(1550)
血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 与紫癜性肾炎患儿肾脏病理分级的相关性 .....	吴琳 彭寅 朱颖 等(1555)
慢性鼻-鼻窦炎上皮细胞损伤与 AMPK/mTOR 激活的相关性 .....	蔡灿辉 朱忠寿(1559)
脑室外引流术后患者颅内感染影响因素及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$ 预测价值 .....	沈合春 卢科 朱晟 等(1564)
黄芪益肾颗粒联合司维拉姆对维持性血液透析患者疗效和 TLR4、NF- $\kappa$ B 的影响 .....	费成璐 姜明 王鑫 等(1568)
肿瘤标记物细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、ALI、PLR 在非小细胞肺腺癌中的表达及预后评估 .....	吴琼 王远飞 项海均 等(1573)
真武汤对慢性肺源性心脏病患者疗效及 IL-8、PCT、hs-CRP 水平的影响 .....	石德坤 聂伟 霍永强(1577)
NPWT 联合银离子敷料治疗老年男性糖尿病足趾骨髓炎术后组织缺损的临床疗效及对 MMP2、 TMP1、VEGF 的影响 .....	曹萍 吴军 阮琼芳 等(1582)
1q21 扩增和血清 IL-21、乳酸脱氢酶与多发性骨髓瘤患者疗效及预后的关系 .....	徐士云 凌春 金其川(1587)
子宫内膜异位症患者血清 lncRNA PVT1 和 HIF-1 $\alpha$ 水平及临床意义 .....	李小康 雷文卿 薛春艳 等(1591)
慢性心力衰竭患者外周血 PDK1 表达与炎症反应的相关性及临床意义 .....	向春花 王旭 赵雪(1596)

## 综 述

病原体宏基因组测序试剂生物信息学分析及阳性判断值确定的评价方法介绍 .....	包雯(1600)
HSD17B6 的主要功能及其在内分泌代谢和肿瘤中的作用 .....	王鑫 冯寒笑 郝雯琪 等(1604)

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 8 August 2024

---

## CONTENTS

### COMMENTS

Advances in laboratory diagnostic studies of brucellosis

*DING Haitao, CHEN Yuetong, WANG Bo, HE Juan, SHI Yue, LI Xiacong, WANG Rui, WANG Zhanguo* ..... (1395)

### ORIGINAL ARTICLES

Predictive value of Hsp90 $\alpha$ , CER and AFP for the curative effect of TACE in patients with primary liver cancer

*YAO Dongmei, TIAN Tian* ..... (1399)

The role of PMS2, MTA1 and VCAM-1 in the evaluation of colon cancer and prognosis

*XI Lefeng, ZHANG Dechen, WANG Liqin, LI Fengying, ZHAO Zhi* ..... (1403)

Construction of a nomogram model for predicting the risk of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with PCT, albumin and bilirubin levels

*MA Ying, WEI Jihong, HU Haiyan, ZENG Huijuan, YANG Huan, CHEN Xi* ..... (1407)

Predictive value of serum OPN and FGF23 levels for vascular calcification in maintenance hemodialysis patients

*CHEN Qingyun, MA Yaqiong, SU Yu* ..... (1412)

Analysis of HPV infection status and subtype distribution characteristics of 7 345 women

*ZHANG Feng, WANG Junmei, ZHENG Nan, ZHANG Ran, ZHANG Yiren* ..... (1416)

Correlation analysis of serum FT3, FT4, RC levels and short-term prognosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction

*CHEN Lei, LIU Shihua, LIANG Caixia, ZHANG Rumeng, CHEN Yan* ..... (1420)

Relationship of serum ProGRP, CA242 and PCT levels with Hp infection and prognosis in patients with chronic atrophic gastritis

*MA Xiaojuan, WEI Mei, FU Xiangyang, DAI Xiuying* ..... (1425)

Efficacy of reduning combined with antibiotics on NLR and PLR in children with bronchopneumonia

*WANG Meiqi, SHI Yun, SUN Yanli* ..... (1429)

Effects of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide on NT-proBNP, Ang II, NE levels, ventricular remodeling and inflammatory factors in ischemic cardiomyopathy and heart failure patients

*ZHU Hui, PENG Jiecheng, MA Chengliang* ..... (1433)

Effect of recombinant human growth hormone adjuvant therapy on serum FSH, E2 and LH levels in elderly infertile IVF-ET patients

*ZHANG Xihui, LU Jing, HE Wei* ..... (1437)

Evaluation value of SIRI, SII and HCAR combined detection in patients with severe acute pancreatitis complicated with infectious pancreatic necrosis

*CUI Junli, YIN Huaqiang, NI Peiyuan, WEI Bo, ZHOU Chuan* ..... (1441)

Changes in AAPR levels in patients undergoing gallstone surgery and their significance in evaluating disease outcomes

*LV Wanzhi, SONG Wei, HU Guobing, ZHU Shuai, MA Deming* ..... (1445)

Clinical efficacy and related laboratory indexes of modified tingladaozxiefei decoction in the treatment of children's bronchopneumonia

*LI Pingping, ZHANG Xiaoli, LIU Juan* ..... (1449)

Effect of self-shaping catheter intubation on levels of Cor , E and NA in infants with premature closure of cranial suture <i>HU Keke, WANG Jianshe, ZHENG Xin, WU Fangfang</i> .....	(1454)
Changes of serum NSE, IL-1 $\beta$ and 5-HT levels in patients with chronic insomnia disorder and relationship with cognitive function and sleep <i>LIU Xiaochun, ZHU Xiuxiu, DAI Chunli</i> .....	(1458)
Effects of exercise rehabilitation intervention on cardiac function , autophagy and mTOR pathway of patients with chronic heart failure <i>HUANG Zhiping, XIAO Dandan, ZHONG Qianbo, ZHANG Yan</i> .....	(1463)
Effect of semaglutide on elderly diabetic nephropathy and its effect on NLRP3 inflammasome pathway <i>JIN Tao, WU Tianpeng, WANG Xuan</i> .....	(1467)
Effect of remifentanyl combined anaesthesia on serum IL-6, IL-2 and T-lymphocyte subsets in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy <i>YAN Xiang, HU Feng, GAO Hua, WU Shengfeng, XIAO Xiaoer</i> .....	(1472)
Relationship between OPN, CRP and RANKL levels in gingival crevicular fluid and peri-implant inflammation <i>LI Aixia, WANG Yajun, MA Qin</i> .....	(1476)
Efficacy of preoperative lymphocyte/C-reactive protein ratio combined with HALP score in the prognosis of cases with persistent atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation <i>ZHANG Ying, NAN Jinglong, WU Guang, REN Hairong</i> .....	(1480)
Study on the predictive value of serum markers sTREM-1 and AQP5 for infectious endophthalmitis after cataract surgery <i>PAN Xuefei, SHAO Ting, LIU Qing</i> .....	(1484)
Analysis of HPV infection and TCT results in women with health examination in a tertiary hospital in Beijing <i>ZHU Haoyan, WANG Daojing, JIANG Yongwei, LI Mo, ZHAO Meimei, KONG Xiaomu, LIU Yi, GAO Peng, CAO Yongtong, MA Liang</i> .....	(1488)
Characterization of gene mutations in deafness patients of Han and Mongolian ethnicities in Inner Mongolia <i>GUO Xiaoyu, GAO Yingting, WANG Bo, HE Juan, LI Xueqin, DING Haitao</i> .....	(1493)
The value of TCCD and ONSD on blood biochemical indexes , APACHE II score and prognosis of cerebral resuscitation patients <i>XIONG Shouhui, YIN Wei, ZHONG Jiao, LIU Sun, DAN Yong</i> .....	(1497)
Effects of Jianpi Runfei Pills on levels of $\beta$ -CAR, VEGF, IFN- $\gamma$ , and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis <i>ZHANG Lihong, ZHANG Jiannan, ZHU Yun, WU Min, HAN Yanbin, PENG Lihuan</i> .....	(1502)
Analyze the influencing factors of autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma <i>QIAN Wei, ZHAO Yiming, JIN Fengbo</i> .....	(1506)
The value of PCT, SAA and Treg factor assays in the antimicrobial treatment of multidrug-resistant bacterial infections <i>WANG Haiyan, HONG Lijuan, CHEN Miancong, SHI Liya, QIN Xue</i> .....	(1511)
Changes of sLOX-1, sST2 and SREBP-1 in patients with coronary heart disease and their relationship with the severity of coronary lesions <i>YUN Dongye, SUN Huan, LI Jing, WANG Peng</i> .....	(1515)
Analysis of IL-6, CRP, Hcy, ACA and prognosis of patients with acute cerebral infarction <i>ZHANG Cuiyun, MO Rui, LIU Yanan</i> .....	(1520)
Effect of neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy on locally advanced esophageal cancer and its influence on Sil-2R, IFN- $\gamma$ and TSGF levels <i>WEI Dandan, FANG Jinman, WANG Mingxi, WANG Wei, TANG Zhen</i> .....	(1524)
The significance of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2 combined with breast ultrasound in the differential diagnosis of plasma cell mastitis and breast cancer <i>LI Guozhi, ZHENG Yan, LIU Hui, CHEN Yu, TAN Yanfang</i> .....	(1529)

Expression of SALL4, GS and HSP70 in hepatocellular carcinoma tissues and its clinical value in early screening <i>YIN Tingli, JING Jianjun, WANG Ying, ZHANG Ying, WANG Yin</i> .....	(1533)
Risk factors of cognitive impairment and predictive value of serological indexes in patients with schizophrenia <i>ZHAO Xiaoqin, HE Cuicui, YANG Pingle, WU Qinqin, YANG Yang</i> .....	(1537)
Correlation between <i>TNFSF15</i> gene polymorphism and its related protein and primary biliary cholangitis <i>GAO Qi, ZHANG Hua</i> .....	(1541)
Relationship between serum SAA, HMGB1, TNF- $\alpha$ expression and disease activity in patients with ankylosing spondylitis <i>ZHANG Jie, LE Jun, YANG Tiantian</i> .....	(1546)
Efficacy of butylphthalein combined with Edaravone dextrocamphorol in the treatment of arteriolar occlusion type stroke <i>ZHANG Huiying, TONG Qiang, ZHANG Qiuxia</i> .....	(1550)
Correlation between serum FIB, urine RBP, NAG, TRF and pathological grade of kidney in children with purpura nephritis <i>WU Lin, PENG Yin, ZHU Ying, DENG Fang</i> .....	(1555)
Correlation between AMPK/mTOR activation and epithelial cell injury in chronic nasosinusitis <i>CAI Canhui, ZHU Zhongshou</i> .....	(1559)
Influencing factors of intracranial infection and predictive value of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$ in cerebrospinal fluid after external ventricular drainage <i>SHEN Hechun, LU Ke, ZHU Sheng, HUANG Jianrong, LUO Kai, XUE Jianrong, LU Nankun, LI Yaolin,</i> <i>FU Huangde</i> .....	(1564)
Effect of Huangqi Yishen Granules combined with sevelamer on TLR4 and NF- $\kappa$ B in patients with maintenance hemodialysis <i>FEI Chengqiu, JIANG Ming, WANG Xin, WANG Yicheng</i> .....	(1568)
Expression and prognostic value of tumor markers cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, ALI and PLR in non-small cell lung adenocarcinoma <i>WU Qiong, WANG Yuanfei, XIANG Haijun, LIU Jin, WANG Shanghu</i> .....	(1573)
Efficacy of Zhenwu decoction on patients with chronic pulmonary heart disease and influence on levels of IL-8, PCT and hs-CRP <i>SHI Dekun, NIE Wei, HUO Yongqiang</i> .....	(1577)
Clinical efficacy of NPWT combined with silver ion dressing in elderly male diabetic toe osteomyelitis and its effect on MMP 2, TMP 1 and VEGF <i>CAO Ping, WU Jun, YUAN Qiongfang, ZHOU Man, HOUYilin</i> .....	(1582)
The relationship between 1q21 amplification, serum IL-21, lactate dehydrogenase and efficacy and prognosis of patients with multiple myeloma <i>XU Shiyun, LING Chun, JIN Qichuan</i> .....	(1587)
The levels and clinical significance of serum lncRNA PVT1 and HIF-1 $\alpha$ in patients with endometriosis <i>LI Xiaokang, LEI Wenqing, XUE Chunyan, XIONG Zaolin</i> .....	(1591)
Correlation between PDK1 expression in peripheral blood and inflammatory response in patients with chronic heart failure and its clinical significance <i>XIANG Chunhua, WANG Xu, ZHAO Xue</i> .....	(1596)

## REVIEWS

The introduction of methods of bioinformatics analysis and Cut-off value determination on pathogen metagenome Sequencing reagent <i>BAO Wen</i> .....	(1600)
The main function of HSD17B6 and its role in endocrine metabolism and tumors <i>WANG Xin, FENG Hanxiao, HAO Wenqi, ZHANG Yang, WEI Fengxiang</i> .....	(1604)

# 布鲁氏菌病实验室诊断研究进展

丁海涛 陈悦彤 王波 贺娟 石悦 李晓聪 王锐 王占国\*

**[摘要]** 布鲁氏菌病是一种具有多种临床表现的人畜共患病,由于临床表现多样且缺乏特异性症状和体征,因此实验室诊断对该疾病的确诊、治疗至关重要。布鲁氏菌的传统实验室检测可分为培养、鉴定、血清学试验。核酸检测法是近年来新兴起的检测手段,可快速准确诊断布鲁氏菌病并对布鲁氏菌进行分型,多种分子诊断技术已在科研领域应用于布鲁氏菌的检测。本文将对目前国内外布鲁氏菌实验室检测方法的最新进展及应用进行阐述并比较其优缺点,为布鲁氏菌病的诊断及治疗提供更全面的指导。

**[关键词]** 布鲁氏菌病; 实验室诊断; 聚合酶链式反应; 宏基因组测序

## Advances in laboratory diagnostic studies of brucellosis

DING Haitao, CHEN Yuetong, WANG Bo, HE Juan, SHI Yue, LI Xiacong, WANG Rui, WANG Zhanguo\*

(Clinical Laboratory, Inner Mongolia Peoples Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010017)

**[ABSTRACT]** Brucellosis is a zoonotic disease with multiple clinical presentations. Due to the variety of clinical presentations and the lack of specific symptoms, laboratory diagnosis is essential to confirm the diagnosis and treatment of the disease. The traditional laboratory tests for Brucella can be divided into culture, identification, and serological tests. Nucleic acid amplification tests are a new development that has emerged in recent years and a variety of molecular diagnostic techniques have been applied to the detection of Brucella. In this paper, we will describe the most common and updated laboratory testing methods for Brucella and compare their advantages and disadvantages to provide a more comprehensive guide for the diagnosis and treatment of brucellosis.

**[KEY WORD]** Brucellosis; Laboratory diagnosis; Polymerase chain reaction; Metagenomic next-generation sequencing

布鲁氏菌病是由布鲁氏菌引起的人畜共患传染病,在世界范围内广泛流行,在我国主要在内蒙古、新疆、甘肃等地流行。布鲁氏菌属是微小、不动、生长缓慢、细胞内寄生的革兰氏阴性球杆菌,目前包括12个已确认的种,其中牛种、羊种、猪种和犬种最为常见<sup>[1]</sup>。一般人类通过接触受感染动物或食用受污染的畜产品、乳制品而获得感染<sup>[2]</sup>。发热是布鲁氏菌病最常见症状,其次是骨关节受累、出汗等,常引起多系统病变<sup>[3]</sup>。由于临床表现多样且缺乏特异性症状和体征,容易漏诊误诊而发展为慢性,因此早期准确诊断至关重要。目前布鲁氏菌病的实验室诊断方法可分为培养法、鉴

定法、血清学方法和核酸检测法。本文综述了这些诊断方法的研究进展及临床应用,并对其优缺点进行评价。

## 1 布鲁氏菌的分离培养方法

布鲁氏菌的分离培养被认为是布鲁氏菌病实验室诊断的“金标准”。自动化血培养仪是目前临床实验室最常用的布鲁氏菌血培养方法,使用前需将怀疑为布鲁氏菌感染的血培养瓶单独设置延长培养时间,平均3~7 d出现阳性<sup>[4]</sup>,布鲁氏菌病患者初期会经历菌血症,在此阶段进行血培养会提高培养的阳性率<sup>[5]</sup>。有研究对147例布鲁氏菌

基金项目:内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201054);内蒙古自治区人民医院院内基金(2022YN09)

作者单位:内蒙古自治区人民医院检验科,内蒙古,呼和浩特010017

\*通信作者:王占国, E-mail: wzgnmyy12@126.com

病患者进行血培养,其中有63例(42%)血培养为阳性,且菌血症病例中慢性布鲁氏菌病的发病率明显高于非菌血症病例<sup>[6]</sup>。

在25~35%的病人中布鲁氏菌可以向远处的器官转移,许多研究者尝试从骨髓、尿液、骨组织、脑脊液等部位的标本中分离出布鲁氏菌<sup>[7]</sup>。

## 2 布鲁氏菌的鉴定方法

### 2.1 常规染色及生化鉴定

布鲁氏菌在革兰染色下染色较弱,因此常用柯氏染色鉴定,呈淡红色球杆菌,而其他菌体均为蓝色,常用于对布鲁氏菌的初步鉴定<sup>[8]</sup>。布鲁氏菌生化鉴定为氧化酶、触酶、尿素酶试验阳性,吡啶试验阴性<sup>[9]</sup>。目前已有商品化生化鉴定卡,可实现培养和生化鉴定全自动完成,但鉴定结果可能会与人苍白杆菌等其他菌发生混淆而造成误判<sup>[10]</sup>。

### 2.2 飞行时间质谱

基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight, MALDI-TOF)技术可以快速、准确、可重复和低成本地在物种水平上鉴定布鲁氏菌。该技术能通过聚类分群对布鲁氏菌的羊种、牛种和猪种进行区分<sup>[11]</sup>。但由于参考数据库的不完善,有将布鲁氏菌误定为八角形杆菌的报告<sup>[12]</sup>。因此许多研究者构建完善布鲁氏菌的参考数据库,提高了该菌检出的准确性<sup>[13]</sup>。

## 3 布鲁氏菌的血清学试验诊断方法

血清学检测的主要缺点是特异性和敏感性低,特别是在反复接触布鲁氏菌的患者中难以区分活动性和既往感染<sup>[14]</sup>。但血清学检测的低成本以及较高的阴性预测值,是大规模筛查的主要方法。

### 3.1 凝集试验

凝集试验分为琥红凝集试验(Rose Bengal Test, RBT)、试管凝集试验(Standard Agglutination Test, SAT)和Coomb's试验,主要针对布鲁氏菌光滑脂多糖(S-LPS)抗原。

琥红凝集试验检测IgG抗体,这种方法操作简单、灵敏度高,可以用于大规模样本的初筛。但该方法特异性较低,会与大肠埃希菌等细菌发生交叉凝集反应<sup>[15]</sup>。试管凝集试验主要检测IgM,该方法特异性高,是诊断布鲁氏菌最常用的血清学方法,但操作较复杂,因此少用于现场检测<sup>[16]</sup>。在临床检测过程中,通常将RBT与SAT联合使用,

RBT试验阳性后使用SAT检测才可被确诊<sup>[17]</sup>。Coomb's试验灵敏度高,可用于慢性或反复感染布鲁氏菌的患者的检测<sup>[18]</sup>。

### 3.2 酶联免疫吸附试验

酶联免疫吸附试验(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)主要针对胞质蛋白,通常使用血清标本,也可直接检测脑脊液样本,用于神经布鲁氏菌病的诊断<sup>[18]</sup>。ELISA试验的灵敏度较SAT更高,阳性率与RBT相当,但存在一定程度的假阳性率,故可以将该方法作为布鲁氏菌病的初筛试验使用<sup>[19]</sup>。

### 3.3 胶体金免疫层析技术

胶体金免疫层析技术是一种操作简便,可用于大规模筛查的快速检测方法,其为一种通过肉眼观察即可判定结果的快速检测手段。许多研究者建立快速、简便的布鲁氏菌检测方法,不断改良出新的胶体金免疫层析技术,提高灵敏度,降低检测限<sup>[20-21]</sup>。

## 4 布鲁氏菌的核酸检测方法

血清样本是人布鲁氏菌病分子诊断首选样本,也可以用其他标本(如尿液、关节腔液、脑脊液等),用于诊断局灶性布鲁氏菌病<sup>[22-23]</sup>。此外,活检组织样本也可用于布鲁氏菌的核酸检测<sup>[24]</sup>。

### 4.1 聚合酶链式反应(PCR)

布鲁氏菌病分子检测的特定靶点主要涉及编码外膜蛋白的基因,如 $omp2$ 和 $omp31$ ,以及 $omp28$ 基因(也称为 $bp26$ )。其他基因靶点有 $16SrRNA$ 、插入序列 $IS711$ 以及 $Bcsp31$ ,其中 $Bcsp31$ 基因编码的免疫原性膜蛋白对布鲁氏菌属具有特异性,是目前布鲁氏菌PCR诊断中最常用的基因<sup>[25]</sup>。

#### 4.1.1 实时荧光定量PCR

该技术将PCR与荧光分子的使用相结合,以便在PCR反应的每个周期中监测扩增产物,使用实时技术扩增和检测核酸,大大提高了检测效率,扩增和检测步骤可以在2小时内完成,并且可以同时处理多个样本。针对目前报道最多的布鲁氏菌 $IS711$ 插入序列、 $per$ 基因和 $Bcsp31$ 基因的引物和探针,董浩等<sup>[26]</sup>分别针对这3种荧光定量PCR方法的敏感性、特异性、重复性以及63份临床样品检测结果进行比较,研究显示3种荧光定量PCR方法均有较好的敏感性且均不与其他常见细菌发生交叉反应,其中 $IS711$ 的敏感性高于另外两种。

#### 4.1.2 多重 PCR

多重 PCR 采用两个以上特异性引物,可以在一个反应管中鉴定一系列菌种,因此多重 PCR 鉴别种属及型别的能力明显高于传统 PCR。最经典和使用最广泛的布鲁氏菌多重 PCR 检测是 AMOS-PCR 和 Bruce-ladder PCR 检测。

AMOS-PCR 最早被设计用于区分布鲁氏菌的 4 个种,即羊种,牛种 1、2、4 型,猪种 1 型和绵羊附睾种,但不能检测生物变种,也不能区分疫苗菌株和野生菌株<sup>[27]</sup>。Bruce-ladder 的方法是设计了 8 对引物,用于鉴定和区分大多数布鲁氏菌物种,包括疫苗株 S19、RB51 和 Rev.1<sup>[28]</sup>。此方法特异性高,且成本低,被世界动物卫生组织推荐为布鲁氏菌鉴定和分型的一步分子检测方法<sup>[27]</sup>。

近年来随着多重 PCR 的广泛应用,许多研究者对这种方法进行不同改良和完善。Paul 等<sup>[29]</sup>针对不同基因片段设计了 5 对引物,建立了可检测布鲁氏杆菌分型的新的多重 PCR 方法,之后对 80 株布鲁氏杆菌进行鉴别检测,成功地区分出了不同种属的菌株。Kang 等<sup>[30]</sup>将 766 bp 和 344 bp 片段的两个新引物组引入常规 Bruce-ladder PCR 检测,这种新的多重 PCR 检测可快速、简明地将犬布鲁氏菌和小布鲁氏菌与猪布鲁氏菌菌株区分开来,还可以区分所有 10 种布鲁氏菌。

但多重 PCR 仍然具有在核酸扩增时有交叉污染的风险、检测时间较实时分析长且对操作人员的要求较高。因此,目前常将多重 PCR 与实时定量 PCR 方法相结合,这种方法不仅解决了传统 PCR 交叉污染的局限,不需要 PCR 产物的扩增后处理,还可在检测布鲁氏菌的同时对其进行分型<sup>[31]</sup>。

#### 4.2 环介导等温扩增技术(LAMP)

环介导等温扩增技术是一种针对目的基因设计 4 个或 6 个引物,利用链置换 DNA 聚合酶,在不到一小时内产生约  $10^9$  个扩增子<sup>[27]</sup>。国内有研究者利用 LAMP 结合基于标记的聚合物纳米颗粒横向流动免疫测定生物传感器(LFIA),通过在线 LAMP 引物设计工具设计了一组特异性引物,这种新方法检测特异性为 100%,与其他布鲁氏菌种和非布鲁氏菌菌株无交叉反应。此外,整个过程可以在大约 85 分钟内完成,并认为该方法可用作现场和基础实验室中布鲁氏菌的筛查或诊断<sup>[32]</sup>。

#### 4.3 宏基因组测序技术

宏基因组测序技术利用高通量测序直接鉴定

样品中存在的所有微生物的核酸序列,从而检测样品中是否存在致病微生物。该方法不需要病原体的纯培养物,因此减少了实验室感染风险,也大大缩短了检测时间。通过测序技术可对其进行系统发育分析,最近有研究者将新的核心基因组多位点序列分型(cgMLST)的基因分型系统应用于布鲁氏菌的分型及流行病学监测,有助于准确跟踪并控制感染源<sup>[33]</sup>。

当细菌培养失败时,有研究者通过宏基因组测序法检测出布鲁氏菌,并对一例罕见的肝布鲁氏菌瘤进行诊断<sup>[24]</sup>。也有通过宏基因组测序诊断出布鲁氏菌感染性眼内炎<sup>[23]</sup>,以及对患者脑脊液进行宏基因组测序而诊断出布鲁氏菌感染中枢神经系统的病例<sup>[22]</sup>。

## 5 总结与展望

人布鲁氏菌病的临床症状是可变的和非特异性的,快速和准确诊断对于提供及时和充分的抗菌治疗以及为公共卫生服务提供信息至关重要。

分离培养被认为是布鲁氏菌病实验室诊断的“金标准”,但血清学检测仍是目前最常用的确诊方法,通常采用血清学检测作为筛查试验,然后再对阳性标本进行更具体的确证试验。

分子诊断学方法已成为当前布鲁氏菌病分子生物学检测和病原学分型的重要手段。多重 PCR 检测对于布鲁氏菌种的鉴定和分化意义显著,宏基因组测序技术可在培养阴性或罕见组织感染布鲁氏菌的病例中广泛应用。但可用于诊断布鲁氏菌病的商业化核酸检测技术仍然有限,大多数核酸检测方法仍只限于科研实验,仅在少数患者中进行了评估。在大数据时代,分子诊断技术与生物信息学分析相结合,利用全球数据库平台,可为布鲁氏菌临床诊断和治疗提供更全面的指导。

## 参考文献

- [1] Occhialini A, Hofreuter D, Ufermann CM, et al. The Retrospective on Atypical Brucella Species Leads to Novel Definitions [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4).
- [2] Mesner O, Riesenber K, Biliar N, et al. The many faces of human-to-human transmission of brucellosis: congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case [J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(12):e135-40.
- [3] Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(12):775-786.

- [4] Raj A, Gautam V, Gupta PK, et al. Rapid detection of *Brucella* by an automated blood culture system at a tertiary care hospital of north India [J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139(5): 776-778.
- [5] Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 33(1).
- [6] Gaifer Z, Ali MEM, AlJehani BH, et al. Risk factors, outcomes and time to detect positive blood culture among cases with acute brucellosis [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2022, 116(2): 133-138.
- [7] Ozkurt Z, Erol S, Tasyaran MA, et al. Detection of *Brucella melitensis* by the BacT/Alert automated system and *Brucella* broth culture [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8(11): 749-52.
- [8] 陈东科, 陈丽, 许宏涛. 柯氏染色法快速鉴别布鲁菌的方法学探讨 [J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(11): 805-807.
- [9] 郭素芳, 王俊瑞, 范文兵, 等. 以血培养为基础的布鲁菌快速鉴定方法研究 [J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(5): 382-385.
- [10] 孙岩, 杜雅楠, 崔步云. 布鲁氏菌的分离、鉴定与分型技术研究进展 [J]. *中国人兽共患病学报*, 2014, 30(5): 511-515.
- [11] Christoforidou S, Kyritsi M, Boukouvala E, et al. Identification of *Brucella* spp. isolates and discrimination from the vaccine strain Rev.1 by MALDI-TOF mass spectrometry [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 51: 101533.
- [12] Inal N, Hazırolan G. Misidentification of *Brucella melitensis* as *Octrobacterium deajoenense* with MALDI-TOF MS: A report of three cases [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2021.
- [13] Mesureur J, Arend S, Cellière B, et al. A MALDI-TOF MS database with broad genus coverage for species-level identification of *Brucella* [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(10): e0006874.
- [14] Eldin C, Parola P, Raoult D. Limitations of diagnostic tests for bacterial infections [J]. *Med Mal Infect*, 2019, 49(2): 98-101.
- [15] Díaz R, Casanova A, Ariza J, et al. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011, 5(4): e950.
- [16] Wang H, Liu H, Zhang Q, et al. Natural History of and Dynamic Changes in Clinical Manifestation, Serology, and Treatment of Brucellosis, China [J]. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28(7): 1460-1465.
- [17] 刘佳音, 姜海. 我国布鲁氏菌病诊断方法应用及思考 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1): 160-163.
- [18] Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, et al. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview [J]. *Pathogens*, 2021, 10(12).
- [19] 李宗瑾, 郭晏强, 李艳艳, 等. 虎红平板凝集试验、试管凝集试验及酶联免疫吸附试验等布鲁菌病检测方法比较和ROC曲线分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(9): 1069-1071.
- [20] Fang A, Feng D, Luo X, et al. Gold Nanoparticles Prepared with Cyclodextrin Applied to Rapid Vertical Flow Technology for the Detection of Brucellosis [J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(7).
- [21] Fang A, Sun Y, Feng D, et al. Flower-like gold nanoparticles labeled and silver deposition rapid vertical flow technology for highly sensitive detection of *Brucella* antibodies [J]. *Analyst*, 2021, 146(17): 5362-5368.
- [22] Cao J, Cai Q, Su W, et al. Case Report: Metagenomic Next-Generation Sequencing Confirmed a Case of Central Nervous System Infection With *Brucella melitensis* in Non-endemic Areas [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 723197.
- [23] Xi H, Zhang L, Xu B, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing to Investigate Infectious Endophthalmitis of *Brucella*: A Case Report [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 847143.
- [24] Lazarevic V, Gaia N, Girard M, et al. When Bacterial Culture Fails, Metagenomics Can Help: A Case of Chronic Hepatic Brucellosis Assessed by Next-Generation Sequencing [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1566.
- [25] Becker GN, Tuon FF. Comparative study of IS711 and *bcs31*-based polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of human brucellosis in whole blood and serum samples [J]. *J Microbiol Methods*, 2021, 183: 106182.
- [26] 董浩, 原霖, 赵明海, 等. 3种检测布鲁氏菌荧光定量PCR方法的比较 [J]. *安徽农业大学学报*, 2021, 48(6): 947-952.
- [27] Kurmanov B, Zincke D, Su W, et al. Assays for Identification and Differentiation of *Brucella* Species: A Review [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(8).
- [28] García-Yoldi D, Marín CM, de Miguel MJ, et al. Multiplex PCR assay for the identification and differentiation of all *Brucella* species and the vaccine strains *Brucella abortus* S19 and RB51 and *Brucella melitensis* Rev1 [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(4): 779-781.
- [29] Paul S, Peddayalachagiri BV, Gogoi M, et al. Genome-wide unique insertion sequences among five *Brucella* species and demonstration of differential identification of *Brucella* by multiplex PCR assay [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6368.
- [30] Kang SI, Her M, Kim JW, et al. Advanced multiplex PCR assay for differentiation of *Brucella* species [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(18): 6726-6728.
- [31] Dal T, Kara SS, Cikman A, et al. Comparison of multiplex real-time polymerase chain reaction with serological tests and culture for diagnosing human brucellosis [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(3): 337-342.
- [32] Yang X, Wang Y, Liu Y, et al. A Label-Based Polymer Nanoparticles Biosensor Combined with Loop-Mediated Isothermal Amplification for Rapid, Sensitive, and Highly Specific Identification of *Brucella abortus* [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 758564.
- [33] Abdel-Ghli MY, Thomas P, Brandt C, et al. Core Genome Multilocus Sequence Typing Scheme for Improved Characterization and Epidemiological Surveillance of Pathogenic *Brucella* [J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(8): e0031122.

# Hsp90 $\alpha$ 、CER 及 AFP 预测原发性肝癌患者 TACE 疗效的价值

姚冬梅<sup>1\*</sup> 田添<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 分析血清热休克蛋白 90(Hsp90 $\alpha$ )、铜蓝蛋白(CER)及甲胎蛋白(AFP)预测原发性肝癌患者肝动脉化疗栓塞术(TACE)疗效的价值。**方法** 选取2020年1月至2023年1月临泉县人民医院收治的70例行TACE治疗的原发性肝癌患者作为研究对象,于术后2个月采用mRECIST标准评价术后疗效,根据疗效差异将其分为良好组和不良组。比较两组的基线资料、血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平差异,绘制ROC曲线分析TACE治疗前上述血清指标对TACE后疗效的预测价值。**结果** 入组对象经TACE治疗有效率为72.86%。良好组和不良组临床分期、肿瘤边界比较,差异均有统计学意义( $t/\chi^2=5.440$ 、 $10.928$ ,  $P<0.05$ )。TACE治疗前不良组血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平均高于良好组,差异有统计学意义( $t=2.501$ 、 $2.082$ 、 $2.964$ ,  $P<0.05$ )。TACE治疗结束后不良组血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平均高于良好组,差异有统计学意义( $t=7.196$ 、 $6.866$ 、 $8.687$ ,  $P<0.05$ )。TACE治疗前,随着临床分期增加,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER、AFP值均不断升高( $F=4.966$ 、 $4.817$ 、 $7.878$ ,  $P<0.05$ );肿瘤边界不规则血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平高于肿瘤边界规则的患者,差异有统计学意义( $t=8.169$ 、 $3.434$ 、 $10.276$ ,  $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,TACE治疗前,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平联合预测TACE后疗效的AUC最大( $P<0.05$ )。**结论** 血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平检测可以较好预测TACE后临床疗效,上述指标可以为临床干预提供一定依据。

**[关键词]** 原发性肝癌;肝动脉化疗栓塞术;热休克蛋白90;铜蓝蛋白;甲胎蛋白

## Predictive value of Hsp90 $\alpha$ , CER and AFP for the curative effect of TACE in patients with primary liver cancer

YAO Dongmei<sup>1\*</sup>, TIAN Tian<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400; 2. Department of Oncology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive value of serum Hsp90 $\alpha$ , CER and AFP for the curative effect of TACE in patients with primary liver cancer. **Methods** A total of 70 patients with primary liver cancer undergoing TACE at Linquan County People's Hospital were enrolled as research subjects between January 2020 and January 2023. The postoperative curative effect was evaluated using mRECIST at 2 months after surgery, and the treatment response rate was calculated. Based on the curative effect, patients were divided into a good group and a poor group. The baseline data, levels of serum Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP were compared between the two groups. The predictive value of the serum indicators mentioned above for the curative effect of TACE was analyzed using ROC curves. **Results** In the 70 patients with primary liver cancer, the response rate of TACE was 72.86%. There were significant differences in clinical staging and tumor boundary between the good group and poor group ( $t/\chi^2=5.440$ ,  $10.928$ ,  $P<0.05$ ). Before TACE, levels of serum Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP in the poor group were higher than those in the good group ( $t=2.501$ ,  $2.082$ ,  $2.964$ ,  $P<0.05$ ). After TACE, levels of serum Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP in the poor group were higher than those in the good group ( $t=7.196$ ,  $6.866$ ,  $8.687$ ,  $P<0.05$ ). Before TACE, levels of serum Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP increased with the increase of clinical staging

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a075)

作者单位:1. 临泉县人民医院肿瘤内科,安徽,阜阳 236400

2. 阜阳市人民医院肿瘤内科,安徽,阜阳 236000

\*通信作者:姚冬梅, E-mail: y1328963@163.com

( $F=4.966, 4.817, 7.878, P<0.05$ ). The levels of serum Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP in patients with irregular tumor boundaries were higher than those with regular tumor boundaries ( $t=8.169, 3.434, 10.276, P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of serum Hsp90 $\alpha$  combined with CER and AFP before TACE for predicting the curative effect was the greatest ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of Hsp90 $\alpha$ , CER, and AFP can help predict the clinical effectiveness of TACE. These markers can provide a basis for clinical intervention.

[KEY WORDS] Primary liver cancer; TACE; Hsp90 $\alpha$ ; CER; AFP

肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemo-embolization, TACE)是临床推荐的针对原发性肝癌的非手术治疗方法,其通过将化疗药物置于肿瘤部位的供血血管处控制肿瘤的生长<sup>[1-2]</sup>。研究显示, TACE 临床治疗有效率较高,但治愈率并不甚理想<sup>[3]</sup>。为了早期发现治疗效果较差的原发性肝癌患者,需要选择合适的血清生化指标,用于评估原发性肝癌患者 TACE 术后疗效。既往陈乾等的研究<sup>[4]</sup>证实血清热休克蛋白 90(heat shock protein, Hsp90 $\alpha$ )在肝癌患者中表达较高, Hsp90 $\alpha$  对于肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝癌等常见肿瘤均有较高的敏感度,故而被广泛应用于肿瘤患者的疗效评价。然该研究指标选取单一,故结论仍需考证。铜蓝蛋白(Ceruloplasmin, CER)由肝脏合成,严重感染、恶性肿瘤和肝硬化等疾病均可造成 CER 的升高。既往陈俊峰等的研究<sup>[5]</sup>发现,血清 CER 水平可以较好预测慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者预后情况。目前已有诸多研究报道甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)在原发性肝癌患者中的诊断效能<sup>[6]</sup>。故本次研究将探讨 Hsp90 $\alpha$ 、CER 及 AFP 预测原发性肝癌患者 TACE 疗效的价值。

## 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 70 例原发性肝癌患者。纳入标准:①符合原发性肝癌的临床指南<sup>[7]</sup>,或经病理学检查及影像学检查诊断为中晚期原发性肝癌,无法手术切除,符合 TACE 指征,并自愿接受 TACE 治疗;②年龄>18 岁;③临床资料完整。排除标准:①合并心、肺和脑等其他严重器质功能病变;②免疫系统疾病;③合并身体其他恶性肿瘤。本次研究为回顾性研究,已豁免知情同意和伦理学审批。

### 1.2 TACE 治疗及分组

灌注化疗药物:雷替曲塞 4 mg 或表柔比星 40 mg,联合罂粟乙碘油 10~20 mL 混合,后明胶海绵充填需要栓塞的血管,手术医生根据栓塞效果选

择治疗手术间隔时间和介入次数。

在 TACE 后 2 个月采用实体瘤疗效评估标准(immune-modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, mRECIST)<sup>[8]</sup>评价。完全缓解:动脉期目标病灶未见增强显影;部分缓解:动脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和 $\geq 30\%$ ;疾病稳定:动脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和未达到部分缓解或增加未达到疾病进展;疾病进展:动脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。完全缓解、部分缓解、疾病稳定的患者纳入良好组,疾病进展的患者纳入不良组。

### 1.3 实验室指标检测

分别于 TACE 治疗前、治疗结束后 2 个月,采集患者空腹静脉血 5 mL,离心 10 min(3 500 r/min,离心半径为 10 cm)并分离血清。采用化学发光法检测 Hsp90 $\alpha$  和 AFP 水平,选择 Roche 2010 化学发光仪及其配套试剂盒。采用散射比浊法检测 CER,选择 DADEHERING 公司生产的特种蛋白仪及其配套试剂盒。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理相关临床数据,计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验,满足正态分布且方差齐的计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用两样本独立  $t$  检验和配对  $t$  检验比较组间、组内差异。绘制 ROC 曲线分析血清学指标对于原发性肝癌患者 TACE 后疗效的预测作用。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TACE 疗效

TACE 治疗后 2 个月,治疗有效率为 72.86%。

### 2.2 两组基线资料比较

70 例原发性肝癌患者根据 TACE 疗效分为良好组( $n=51$ )与不良组( $n=19$ )。两组临床分期、肿瘤边界比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.3 TACE 治疗前、治疗结束后两组血清学水平比较

TACE 治疗前、治疗结束后不良组血清

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

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

基线资料		不良组 (n=19)		良好组 (n=51)		$t/\chi^2$ 值	P 值
性别	男	12 (63.16)	40 (78.43)	1.691	0.194		
	女	7 (36.84)	11 (21.57)				
年龄		60.15±5.28	61.62±5.46	1.010	0.316		
Child-Pugh 分级	A	15 (78.95)	41 (80.39)	0.018	0.893		
	B	4 (21.05)	10 (19.61)				
临床分期	II	9 (47.37)	39 (76.47)	5.440	0.020		
	III	10 (52.63)	12 (23.53)				
肿瘤边界	规则	6 (31.58)	38 (74.51)	10.928	<0.001		
	不规则	13 (68.42)	13 (25.49)				
肿瘤位置	左叶	3 (15.79)	12 (23.53)	0.759	0.684		
	右叶	5 (26.32)	15 (29.41)				
	双叶	11 (57.89)	24 (47.06)				
肿瘤数目	单发	6 (31.58)	24 (47.06)	1.354	0.244		
	多发	13 (68.42)	27 (52.94)				
肿瘤直径		5.98±0.83	5.76±0.92	0.912	0.364		

Hsp90α、CER 及 AFP 水平均高于良好组，血清 Hsp90α、CER 及 AFP 水平上述指标下降幅度均小于良好组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 TACE 治疗前不同临床特征患者血清学水平比较

TACE 治疗前，随着临床分期增加，血清 Hsp90α、CER 及 AFP 水平不断升高，肿瘤边界不规则血清 Hsp90α、CER 及 AFP 水平高于肿瘤边界规则的患者，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 TACE 治疗前，血清学水平预测 TACE 后疗效的 ROC 曲线分析

TACE 治疗前，血清 Hsp90α、CER 及 AFP 水平预测 TACE 后疗效的 AUC 最大，优于各个指标单独检测 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表2 两组血清学水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	Hsp90α (ng/mL)		CER (mg/dL)		AFP (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
不良组	19	250.17±25.36	135.45±15.17 <sup>a</sup>	46.35±4.72	32.47±4.14 <sup>a</sup>	167.80±19.34	123.48±13.62 <sup>a</sup>
良好组	51	232.36±26.89	106.62±14.81 <sup>a</sup>	43.58±5.03	25.60±3.56 <sup>a</sup>	152.73±18.76	96.25±10.87 <sup>a</sup>
t 值		2.501	7.196	2.082	6.866	2.964	8.687
P 值		0.015	<0.001	0.041	<0.001	0.004	<0.001

注：与治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 TACE 治疗前不同临床特征患者血清学水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum indexes in patients with different clinical characteristics before TACE ( $\bar{x} \pm s$ )

临床特征	n	Hsp90α (ng/mL)	t 值	P 值	CER (mg/dL)	t 值	P 值	AFP (ng/mL)	t 值	P 值
临床分期	II	225.16±29.85	4.966	<0.001	42.60±4.41	4.817	<0.001	146.05±15.76	7.878	<0.001
	III	263.45±30.16			48.14±4.59			180.33±19.21		
肿瘤边界	规则	213.59±30.65	8.169	<0.001	42.55±5.89	3.434	0.001	140.78±15.12	10.276	<0.001
	不规则	277.14±32.77			47.35±5.21			183.95±19.78		

表4 ROC 曲线特征分析

Table 4 Characteristics of ROC curves

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	P 值
Hsp90α	0.697	241.28 ng/mL	0.566~0.827	0.678	0.702	0.012
CER	0.739	44.32 mg/dL	0.615~0.863	0.724	0.724	0.002
AFP	0.669	156.34 ng/mL	0.520~0.818	0.471	0.893	0.031
联合检测	0.826		0.713~0.938	0.903	0.702	<0.001

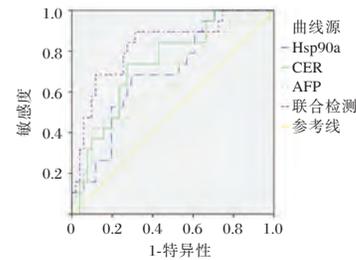


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

## 3 讨论

TACE 可以改善患者临床症状并延长生存时间，然经 TACE 治疗后，患者临床疗效与预后差异较大，故 TACE 治疗后的疗效评价成为后续治疗的关键所在。本次研究中，TACE 治疗后总有效率为 72.86%，与既往研究<sup>[9]</sup>结论类似，故可以认为 TACE 治疗肝癌临床疗效确切。TACE 治疗是将导管插入肿瘤供血的动脉内并注入化疗药物栓塞药物的治疗方法，可以抑制肿瘤进展、灭活肿瘤组织及延长化疗药物的接触时间。然 TACE 治疗原发性肝癌疗效有限，多数患者术后容易出现残留病灶复发，还需后续采取其他方法进行治疗和干预<sup>[10]</sup>。

本次研究发现,两组临床分期、肿瘤边界比较均有统计学意义,与姚爱武等的研究<sup>[11]</sup>部分一致。分析其原因,分期越高的患者,肿瘤发生转移并侵袭周围组织的风险越高,病情进展越快,治疗难度越高,故临床疗效越差。肿瘤边界不规则,是由于癌组织的不规则浸润所致,使目标病灶更容易接近大血管,在TACE治疗过程中受到局部汽化的影响,可能出现消融难以全面覆盖的病灶,从而引发肿瘤的侵袭,导致不良预后。

本研究显示,TACE治疗前、治疗结束后不良组血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平均高于良好组,TACE治疗后不良组血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平下降幅度均小于良好组;随着临床分期增加,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平不断升高,肿瘤边界不规则血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平更高。既往研究显示<sup>[12]</sup>,TACE治疗后良好组AFP水平低于不良组,该研究中指标相对单一,且未将TACE治疗前后差值与血清学检测水平继续进行分析。Hsp90 $\alpha$ 可以经肿瘤细胞分泌至细胞外,其水平变化与恶性肿瘤的生物学行为有明显关系。肝细胞发生癌变时,细胞的癌基因被激活,使原发性肝癌患者体内CER含量明显增加<sup>[13]</sup>。原发性肝癌患者中,Hsp90 $\alpha$ 、CER表达水平越高,越容易发生转移并向周围组织与器官侵袭,进而加速病情进展,增加治疗难度,影响治疗效果。AFP是胚胎内胚层衍生相关组织细胞分泌的一种同源蛋白产物,既往研究发现,AFP水平变化可以反映疾病的转归和恶化,在监测肝癌复发、疗效评估和预后上均有良好的临床应用价值<sup>[14]</sup>。AFP可以抑制自然杀伤细胞功能,促进淋巴细胞比例改变,进而影响机体免疫功能,加大了肿瘤细胞对于机体器官的损伤,从而影响临床疗效。进一步绘制ROC曲线分析结果显示,TACE治疗前,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP水平预测TACE后疗效的AUC最大,优于各个指标单独检测,且较之既往左慧等的研究中<sup>[15]</sup>相关参数评估肝癌疗效约登指数0.550、0.600更高。进一步说明,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP有望成为原发性肝癌患者TACE后疗效评估的重要指标,临床可以通过上述指标联合检测预测患者术后疗效,并指导制定干预方案。

综上所述,血清Hsp90 $\alpha$ 、CER及AFP联合检测可以较好预测原发性肝癌患者TACE后疗效。

## 参考文献

- [1] Xie Y, Tian H, Xiang H. Is transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib better than chemoembolization plus placebo in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Tumori*, 2021, 107(4):292-303.
- [2] Han T, Yang X, Zhang Y, et al. The clinical safety and efficacy of conventional transcatheter arterial chemoembolization and drug-eluting beads-transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *Biosci Trends*, 2019, 13(5):374-381.
- [3] 顾朋,叶尔麦克·阿哈提,樊喜文.原发性肝癌TACE治疗栓塞剂对疗效和预后影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2018, 25(23):1658-1663.
- [4] 陈乾,姚辉华,李波.血清热休克蛋白90 $\alpha$ 对肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后生存的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(3):577-581.
- [5] 陈俊峰,翁伟镇,彭晓华,等.血清铜蓝蛋白水平影响慢性乙型肝炎肝衰竭患者30天预后的研究[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(5):341-347.
- [6] 陈琳,张恒,江斌.血清AFP、GGT II、AFU和DCP联合检测对肝癌的诊断价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(8):1283-1286+1291.
- [7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中华医学会肝病学会肝癌学组,中国抗癌协会病理专业委员会,等.原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015年版)[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(11):865-872.
- [8] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24):1848-1862.
- [9] 宋继福,宋超,李春雷,等.热休克蛋白90 $\alpha$ 及甲胎蛋白与肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌疗效的相关性分析[J]. *肝脏*, 2018, 23(5):432-435.
- [10] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multi-centre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial [J]. *Gut*, 2020, 69(8):1492-1501.
- [11] 姚爱武,廖和璧,张璟.血清AFP、AFP-L3与肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后疗效的关系分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(4):690-693+698.
- [12] 谢青云,雷泽华,高峰畏,等.原发性肝癌TACE介入治疗前后血清AFP、AKP、 $\gamma$ -GT水平的变化[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(10):101-104.
- [13] 徐丽霞,吕君,余祖江,等.血清铜蓝蛋白与肝癌临床病理特征的关系[J]. *中国实用医刊*, 2018, 45(1):25-27.
- [14] 李冉,范会军,徐杰,等.超声造影、血清AFP、CEA水平对肝癌介入术后微血管侵犯、早期复发的预测价值[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(3):452-456.
- [15] 左慧,陈雯,杨豪,等. Sonazoid超声造影评估转移性肝癌化疗疗效的应用价值[J]. *临床超声医学杂志*, 2022, 24(11):816-821.

# PMS2、MTA1及VCAM-1在结肠癌病情与预后评估中的作用

席乐峰 张德臣 王利勤 李凤营 赵智\*

**[摘要]** **目的** 探讨减数分裂后分离蛋白2(PMS2)、肿瘤转移相关基因1(MTA1)及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)在结肠癌病情与预后评估中的作用。**方法** 选取2019年1月至2021年3月郑州颐和医院收治的结肠癌患者81例为研究对象,患者均接受手术治疗。选取81例结肠癌患者的结肠癌组织(癌组织组)和距肿瘤边缘4 cm的癌旁组织(癌旁组织组),比较两组PMS2、MTA1、VCAM-1的表达情况;分析PMS2、MTA1、VCAM-1在不同病理特征中的表达水平;分析影响结肠癌患者生存的COX单因素与多因素;比较不同PMS2、MTA1、VCAM-1表达者的预后生存率。**结果** 癌组织组中PMS2、MTA1、VCAM-1表达阳性率显著高于癌旁组织组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于Ⅰ~Ⅱ期患者、有淋巴结转移患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于无淋巴结转移患者、低分化程度患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于高、中分化程度患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但不同肿瘤大小患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。COX单因素分析显示:组织分化(G3)、TNM分期(Ⅲ~Ⅳ期)、远处(有)、PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)是影响结肠癌患者死亡的不良预后因素( $P<0.05$ );COX多因素分析显示:组织分化(G3)、TNM分期(Ⅲ~Ⅳ期)、远处转移(有)、PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)是影响结肠癌患者死亡的独立预后危险因素( $P<0.05$ )。PMS2阳性组生存率低于阴性组,差异有统计学意义( $\chi^2=6.688, P<0.05$ );MTA1阴性组生存率低于阳性组,差异有统计学意义( $\chi^2=7.161, P<0.05$ );VCAM-1阴性组生存率低于阳性组,差异有统计学意义( $\chi^2=9.527, P<0.05$ )。**结论** PMS2、MTA1、VCAM-1在结肠癌组织中呈高表达状态,通过检测三指标的表达情况,可更准确判断患者病情严重程度及预后风险。

**[关键词]** PMS2; MTA1; VCAM-1; 结肠癌

## The role of PMS2, MTA1 and VCAM-1 in the evaluation of colon cancer and prognosis

XI Lefeng, ZHANG Dechen, WANG Liqin, LI Fengying, ZHAO Zhi\*

(Department of Pathology, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the role of postmeiotic protein 2 (PMS2), tumor metastasis-associated gene 1 (MTA1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the evaluation of colon cancer and prognosis. **Methods** A total of 81 patients with colon cancer who were admitted to Zhengzhou Yihe Hospital from January 2019 to March 2021 were selected as the study subjects. All patients underwent surgical treatment. The expression of PMS2, MTA1 and VCAM-1 in colon cancer tissues and adjacent tissues of these patients was compared. The expression levels of PMS2, MTA1 and VCAM-1 in different pathological features were analyzed. The COX univariate and multivariate factors affecting the survival of patients with colon cancer were examined. The prognostic survival rates of patients with different PMS2, MTA1 and VCAM-1 expression were compared. **Results** The positive expression rates of PMS2, MTA1 and VCAM-1 in colon cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ( $P<$

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20210801)

作者单位:郑州颐和医院病理科,河南,郑州 450000

\*通信作者:赵智, E-mail:280405717@qq.com

0.05). *PMS2* (+), *MTA1* (+) and *VCAM-1* (+) in TNM stage III~IV were higher than those in TNM stage I~II, *PMS2* (+), *MTA1* (+) and *VCAM-1* (+) in lymph node metastasis were higher than those in no lymph node metastasis, *PMS2* (+), *MTA1* (+) and *VCAM-1* (+) in low differentiation were higher than those in high and medium differentiation, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in *PMS2* (+), *MTA1* (+) and *VCAM-1* (+) between different tumor sizes ( $P>0.05$ ). COX univariate analysis showed that tissue differentiation (G3), TNM stage (III~IV), distant (yes), *PMS2* (+), *MTA1* (+), *VCAM-1* (+) were the poor prognostic factors affecting the death of colon cancer patients ( $P<0.05$ ). COX multivariate analysis showed that tissue differentiation (G3), TNM stage (III~IV), distant metastasis (yes), *PMS2* (+), *MTA1* (+), *VCAM-1* (+) were independent prognostic risk factors for death in patients with colon cancer ( $P<0.05$ ). The survival rate of the *PMS2* positive group was lower than that of the negative group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.688$ ,  $P<0.05$ ). The survival rate of the *MTA1* negative group was lower than that of the positive group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=7.161$ ,  $P<0.05$ ). The survival rate of the *VCAM-1* negative group was lower than that of the positive group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=9.527$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** *PMS2*, *MTA1* and *VCAM-1* are highly expressed in colon cancer tissues. By detecting the expression of the three indicators, the severity and prognostic risk of the patients can be more accurately judged.

[KEY WORDS] *PMS2*; *MTA1*; *VCAM-1*; Colon cancer

结肠癌具有病情进展快、临床治疗难度大特点,该疾病复发与转移更是会对患者预后产生极大的影响<sup>[1]</sup>。因此,定期进行相关检测,可评估患者肿瘤恶性程度,更好地控制病情,延缓疾病进展,预测患者可能的生存期和生活质量。研究报告,转移相关基因家族(Metastasis-associated gene family, *MTA*)家族和减数分裂后分离蛋白2(Post-meiotic Segregation Increased 2, *PMS2*)都是与癌症研究密切相关的基因<sup>[2]</sup>。*PMS2*是一种错配修复基因,其存在于细胞核中,正常情况下在结肠黏膜细胞核呈阳性,一旦发生突变,该基因表达便会丢失<sup>[3]</sup>。肿瘤转移相关基因1(Metastasis Associated Protein 1, *MTA1*)基因通过调节雌激素通路、细胞凋亡以及细胞骨架等路径,促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[4]</sup>。血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, *VCAM-1*)作为一种细胞黏附分子,主要参与细胞与细胞、细胞与基质之间的相互作用,其在结肠癌等诸多癌症中表达水平均呈升高趋势<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 在结肠癌病情与预后评估中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年3月郑州颐和医院收治的结肠癌患者81例为研究对象,其中男45例,女36例,年龄48~79岁,平均年龄为(62.31±5.16)岁,TNM分期:I期16例、II期33例、III期

27例、IV期5例。纳入标准:①临床及随访资料完整;②患者及家属签署知情同意书;③均经病理检查确诊;④符合《NCCN结肠癌临床诊疗指南解读》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准;⑤精神、心理正常;排除标准:①入院前有行手术放及化疗治疗者;②合并其他脏器肿瘤者。81例结肠癌患者均进行手术治疗,选取结肠癌组织(癌组织组)和距肿瘤边缘4cm的癌旁组织(癌旁组织组)。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 免疫组化检测方法

*PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 均使用免疫组化EnVision法、2018LY025全自动免疫组化机检测,检测试剂:*PMS2*、*MTA1*均由上海雅吉生物科技有限公司所提供;*VCAM-1*为上海瑞番生物科技有限公司所提供,*PMS2*:克隆号为ATO-009,一抗稀释比为1:100;*MTA1*:克隆号为4D11,稀释比为1:400;*VCAM-1*:克隆号为1.4C3,稀释比为1:100。操作步骤:石蜡切片脱蜡、水化后,使用柠檬酸溶液微波修复,利用室温下 $H_2O_2$ (3%)封闭内源性过氧化物10min,使用牛血清蛋白(3%)37℃封闭1h。在切片上滴加一抗置于4℃过夜,设置PBS代替一抗为阴性对照,用已知阳性标本为阳性对照。滴加辣根过氧化物酶标记的二抗,37℃封闭30min,使用重氮氨基苯显色反应2~5min,苏木素对切片轻度衬染,对切片水洗、脱水,使用中性价对切片封片处理,通过光学显微镜对处理后的

切片进行观察。

结果判读<sup>[7]</sup>: *PMS2*、*MTA1* 判断标准: 0分: 无染色或染色极浅, 阳性细胞数<5%; 1分: 细胞着色较浅, 阳性细胞数6%~25%; 2分: 细胞着色呈中等棕黄色, 阳性细胞数26%~50%; 3分: 细胞着色呈深棕黄色或棕褐色, 阳性细胞数≥51%, 0分为阴性表达, 1~3分为阳性表达。 *VCAM-1* 判断标准: 0分: 无染色细胞, 无阳性细胞数; 1分: 细胞着色为淡黄色, 阳性细胞数<30%; 2分: 细胞着色为棕黄色, 31%~70%; 3分: 细胞着色为棕褐色, ≥71%; 0分为阴性表达, 1~3分为阳性表达。

### 1.2.2 随访

均对患者及家属行3年电话、上门随访, 询问出院后患者病情进展及生存情况, 随访截止时间为2024年3月或患者死亡。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据, 计数资料  $n(\%)$  表示, 用  $\chi^2$  检验; 采用Kaplan-Meier方法做生存分析, 行Log-rank检验; 采用Cox比例风险模型分析影响结肠癌患者生存预后的影响因素, 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 表达情况比较

癌组织组 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 表达阳性率显著高于癌旁组织组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 在不同病理特征中的表达水平比较

TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者 *PMS2*(+)、*MTA1*(+)、*VCAM-1*(+)均高于Ⅰ~Ⅱ期患者、有淋巴结转移患者 *PMS2*(+)、*MTA1*(+)、*VCAM-1*(+)均高于无淋巴结转移患者、低分化程度患者 *PMS2*(+)、*MTA1*

表1 两组 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 表达情况比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of the expression of *PMS2*, *MTA1* and *VCAM-1* between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	<i>PMS2</i> (+)	<i>MTA1</i> (+)	<i>VCAM-1</i> (+)
癌旁组织组	81	9(11.11)	5(6.17)	11(13.58)
癌组织组	81	60(74.07)	65(80.25)	59(72.84)
$\chi^2$ 值		65.663	90.559	57.957
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

(+)、*VCAM-1*(+)均高于高、中分化程度患者, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 但不同肿瘤大小患者 *PMS2*(+)、*MTA1*(+)、*VCAM-1*(+)比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.3 影响结肠癌患者生存的COX单因素与多因素分析

81例患者均完成随访, 其中存活61例(75.31%), 死亡20例(24.69%)。COX单因素分析显示: 组织分化(G3)、TNM分期(Ⅲ~Ⅳ期)、远处转移(有)、*PMS2*(+)、*MTA1*(+)、*VCAM-1*(+)是影响结肠癌患者死亡的不良预后因素 ( $P<0.05$ ); COX多因素分析显示: 组织分化(G3)、TNM分期(Ⅲ期-Ⅳ期)、远处转移(有)、*PMS2*(+)、*MTA1*(+)、*VCAM-1*(+)是影响结肠癌患者死亡的独立预后危险因素 ( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 不同 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 表达者的预后生存比较

*PMS2* 表达阴性组3年生存率为81.25%(39/48), 高于表达阳性组的54.55%(18/33), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.688$ ,  $P<0.05$ ); *MTA1* 表达阴性组3年生存率为84.62%(11/13), 高于表达阳性组的44.12%(30/68), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.161$ ,  $P<0.05$ ); *VCAM-1* 表达阴性组3年生存率为82.22%(37/45), 高于表达阳性组的50.00%(18/36), 差异有统计学意义 ( $\chi^2=9.527$ ,  $P<0.05$ )。

表2 *PMS2*、*MTA1*、*VCAM-1* 在不同病理特征中的表达水平比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of the expression levels of *PMS2*, *MTA1* and *VCAM-1* in different pathological features [ $n(\%)$ ]

特征	<i>n</i>	<i>PMS2</i> (+)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>MTA1</i> (+)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>VCAM-1</i> (+)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	49	31(61.22)	7.545	0.006	35(71.43)	6.084	0.013	31(63.26)	5.746	0.016
	Ⅲ~Ⅳ期	32	29(90.63)			30(93.75)			28(85.50)		
淋巴结转移	有	22	20(90.91)	4.457	0.034	21(95.45)	4.406	0.035	20(90.91)	4.984	0.025
	无	59	40(67.80)			44(74.57)			39(66.10)		
分化程度	高分化	19	10(52.63)	6.316	0.042	11(57.89)	8.309	0.015	9(47.37)	8.502	0.014
	中分化	47	37(78.72)			40(85.11)			37(78.72)		
	低分化	15	13(86.67)			14(93.33)			13(86.67)		
肿瘤大小	<3 cm	38	30(78.95)	0.509	0.475	30(78.95)	0.076	0.782	29(76.32)	0.437	0.508
	≥3 cm	43	30(69.77)			35(81.39)			30(69.76)		

表3 影响结肠癌患者生存的COX单因素与多因素分析

Table 3 COX univariate and multivariate analysis of survival in patients with colon cancer

项目	赋值	单因素		多因素	
		HR(95% CI)值	P值	HR(95% CI)值	P值
年龄	≤60岁=0, >60岁=1	0.813(0.428~1.189)	0.211		
性别	女=0, 男=1	0.750(0.336~1.059)	0.118		
组织分化	G1/2=0, G3=1	1.835(1.137~2.315)	0.015	1.554(1.081~2.233)	0.007
淋巴结转移	未转移=0, 转移=1	0.713(0.321~1.076)	0.102		
TNM分期	I~II期=0, III~IV期=1	2.436(1.680~3.428)	<0.001	1.487(1.103~2.234)	0.008
远处转移	未转移=0, 转移=1	3.308(2.188~5.027)	<0.001	1.866(1.112~2.576)	0.003
PMS2	=0, + =1	3.483(2.014~5.147)	<0.001	2.147(1.108~3.528)	<0.001
MTA1	=0, + =1	4.112(2.371~6.811)	<0.001	2.385(1.117~3.863)	<0.001
VCAM-1	=0, + =1	4.414(1.192~14.376)	<0.001	2.554(1.081~3.233)	<0.001

### 3 讨论

随着分子生物学和免疫学的深入研究, 诸多学者发现特定基因和蛋白表达变化与结肠癌病情进展及预后紧密相关<sup>[8]</sup>。PMS2是错配修复基因之一, 位于细胞核中, 主要参与DNA复制和修复过程, 有助于维持基因组稳定性<sup>[9]</sup>。MTA1是肿瘤转移相关基因, 其编码的MTA1蛋白在多种癌症中被发现与肿瘤转移和侵袭能力的增强存在显著关联<sup>[10]</sup>。VCAM-1是一种细胞粘附分子, 主要参与血管生成和细胞间的粘附过程<sup>[11]</sup>。本研究结果显示, TNM分期III~IV期患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于I~II期患者、有淋巴结转移患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于无淋巴结转移患者、低分化程度患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)均高于高、中分化程度患者, 差异有统计学意义; 但不同肿瘤大小患者PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)比较, 差异无统计学意义。结果提示, MTA1高表达与结肠癌晚期阶段、淋巴结转移及较低的分化程度密切相关。已有研究也支持MTA1高表达与结肠癌恶性程度、转移潜能及不良预后存在关联。然而, 本研究发现上述三个基因在不同肿瘤大小方面并无统计学上的显著差异, 这与先前研究结果<sup>[12]</sup>存在差异, 这种差异可能源于样本量、研究设计、检测方法等多种因素。

在癌症基因检测中, 研究发现PMS2、MTA1及VCAM-1这三个基因的变异或表达变化对于评估患者预后具有重要意义<sup>[13]</sup>。本研究COX单因素分析显示: PMS2(+)、MTA1(+)、VCAM-1(+)是影响结肠癌患者死亡的独立预后危险因素。PMS2是DNA错配修复系统的关键基因, PMS2突变或

异常表达可能导致微卫星不稳定性, 进而增加肿瘤风险和恶性程度, 影响治疗效果和患者预后<sup>[14]</sup>。于耀洋<sup>[15]</sup>等学者结果显示, MTA1基因在调节食管癌增殖和凋亡中发挥着重要作用, 其表达或变异状态可为临床提供关于患者预后的重要信息, 帮助临床制定更为精准的治疗策略。VCAM-1异常表达则可能促进肿瘤血管形成, 为肿瘤提供养分, 进一步促进肿瘤生长和扩散<sup>[16]</sup>。进一步研究发现, PMS2、MTA1、VCAM-1表达阴性组3年生存率均高于阳性组, 再次印证上述三种基因表达状态与结肠癌患者预后紧密相关, PMS2、MTA1、VCAM-1可能可作为潜在的生物标志物, 用于评估结肠癌患者预后和制定个体化治疗方案。

综上所述, PMS2、MTA1、VCAM-1在结肠癌组织中呈高表达状态, 通过检测三指标的表达情况, 可更准确判断患者病情严重程度及预后风险。

### 参考文献

- [1] 汪晋, 郑磊, 丰茂坤, 等. ZC3H13和m6a甲基转移酶WTAP在结肠癌中的表达水平及与预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(11): 1561-1566+1612.
- [2] 郝亮亮, 康健, 周策. 盐酸小檗碱抑制PI3K/AKT/mTOR通路的活化对结肠癌SW480细胞生长、凋亡和自噬的调节作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2020, 17(4): 299-305.
- [3] 赵曦雯, 张玉梅, 刘慧. MTA1, PTEN, PDL1检测在老年肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(9): 1622-1626.
- [4] 申志成, 申力, 王守立, 等. 全结肠系膜切除术对比传统切除术治疗右半结肠癌的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(7): 1137-1141.
- [5] 高鑫, 张淑芳. 膀胱癌关键基因的筛选及预后相关性分析[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(3): 131-137.
- [6] 张泽群, 龙飞, 胡桂, 等. 2021年V2版NCCN结肠癌临床实践指南更新解读[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(1): 16-19.

(下转第1411页)

# PCT、白蛋白及胆红素水平预测胰十二指肠切除术后胰瘘发生风险的列线图模型构建

马瑛<sup>1</sup> 魏继鸿<sup>1</sup> 胡海燕<sup>1</sup> 曾慧娟<sup>1</sup> 杨欢<sup>1</sup> 陈熙<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨降钙素原(PCT)、白蛋白及胆红素水平预测胰十二指肠切除术(PD)术后胰瘘(POPF)发生风险的列线图模型。**方法** 回顾性选择2020年1月至2023年1月于绵阳市中心医院胰腺外科行PD患者120例,剔除7例,共纳入113例,按3:1随机分为建模组( $n=84$ )和验证组( $n=29$ )。根据2016年ISGPF提出的POPF诊断标准,共35例发生POPF;其中建模组发生POPF 26例,验证组9例。分析建模组PD术后POPF的单因素,将其 $P<0.05$ 的变量纳入二元logistic回归分析,采用Back-wald法筛选变量,基于此构建PD术后POPF风险列线图预测模型。采用AUC评价该列线图模型的区分度,校准曲线评价模型预测几率、实际概率间的曲线,以Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价该列线图模型的拟合程度。**结果** 建模组中发生POPF与未发生POPF在胰管直径、胰腺质地、FRS评分、腹部总脂肪、腹壁脂肪、术前胆红素、术前白蛋白、术前PCT水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,胰管直径 $\geq 0.25$  cm、胰腺质地为硬、FRS评分 $\geq 5$ 分、腹部总脂肪 $\geq 240$  cm、腹壁脂肪 $\geq 98$  cm、术前胆红素及术前PCT水平上升是影响PD术后POPF的危险因素,术前白蛋白水平下降为影响发生POPF的保护因素( $P<0.05$ )。各因素均对应相应的评分,危险因素评分上升,则PD术后POPF风险增加;若保护因素评分增加,则PD术后POPF风险降低。模型验证:建模组ROC中AUC曲线为0.889,95%CI值为0.740~0.966;建模组、验证组模型校准曲线接近标准曲线;Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, $P=0.793$ 、 $0.688$ 。**结论** PCT、白蛋白及胆红素水平在PD术后POPF风险中具有重要的预测作用,通过术前监测上述指标变化可以及时发现POPF潜在的风险因素,并采取相应的预防和治疗措施,降低POPF的发生率。

**[关键词]** PCT;白蛋白;胆红素;胰十二指肠切除术;胰瘘

## Construction of a nomogram model for predicting the risk of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with PCT, albumin and bilirubin levels

MA Ying<sup>1</sup>, WEI Jihong<sup>1</sup>, HU Haiyan<sup>1</sup>, ZENG Huijuan<sup>1</sup>, YANG Huan<sup>1</sup>, CHEN Xi<sup>2\*</sup>

(1. Hepatobiliary Pancreatic Spleen, Breast, Otolaryngology day-care unit, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000; 2. Hepatobiliary Pancreatic and Splenic Surgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate a column-line graphical model of procalcitonin (PCT), albumin and bilirubin levels to predict the risk of postoperative pancreatic fistula (POPF) following pancreaticoduodenectomy (PD). **Methods** A total of 120 patients with PD who underwent pancreatic surgery at Mianyang Central Hospital from January 2020 to January 2023 were retrospectively selected. 7 cases were excluded, leaving a total of 113 cases included in the study. According to a 3:1 ratio, 35 cases developed POPF based on the diagnostic criteria proposed by ISGPF in 2016. Of these, 26 cases were from the modeling group and 9 cases from the validation group. We analyzed the single factors contributing to POPF after PD in the modeling group. We included variables with  $P<0.05$  in the binary logistic regression analysis and screened them using the Back-wald method. Based on this analysis, we constructed a prediction model for the risk of postoperative POPF after

基金项目:国家卫生健康委员会科研项目(2023HYX032)

作者单位:1. 绵阳市中心医院肝胆胰脾、乳腺、耳鼻喉日间,四川,绵阳 621000

2. 绵阳市中心医院肝胆胰脾外科,四川,绵阳 621000

\*通信作者:陈熙, E-mail: chenximzyy@163.com

PD in a column-line diagram. The AUC was used to evaluate the discrimination of the column-line graph model, the calibration curve to assess the relationship between the model's predicted odds and the actual probability, and the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test to evaluate the fit of the column-line graph model. **Results** Comparison of the levels of pancreatic duct diameter, pancreatic texture, FRS score, total abdominal fat, abdominal wall fat, preoperative bilirubin, preoperative albumin, and preoperative PCT between those who developed POPF and those who did not in the modeling group showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The results of multifactorial logistic regression analysis showed that pancreatic duct diameter  $\geq 0.25$  cm, pancreatic texture as hard, FRS score  $\geq 5$ , total abdominal fat  $\geq 240$  cm, abdominal wall fat  $\geq 98$  cm, preoperative bilirubin and preoperative increase in PCT level were the risk factors affecting the occurrence of postoperative POPF in PD, and the preoperative decrease in albumin level was the protective factor affecting the occurrence of POPF ( $P<0.05$ ). Each factor corresponded to a corresponding score, and an increase in the risk factor score increased the risk of POPF after PD surgery; if the protective factor score increased, the risk of POPF after PD surgery decreased. Model validation: the AUC curve in the ROC of the modeling group was 0.889, with a 95%CI of 0.740-0.966; the calibration curve of the model in the modeling group and the validation group was close to the standard curve; Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test,  $P=0.793, 0.688$ . **Conclusion** PCT, albumin and bilirubin levels play an important predictive role in the risk of POPF after PD. By monitoring changes in these indicators preoperatively, potential risk factors for POPF can be detected in time. This allows for appropriate preventive and therapeutic measures to be taken to reduce the incidence of POPF.

[KEY WORDS] PCT; Albumin; Bilirubin; Pancreaticoduodenectomy; Pancreatic fistula

当前临床,胰十二指肠切除术(Pancreatoduodenectomy, PD)是治疗壶腹周围病变所引发的恶性肿瘤的有效方法<sup>[1]</sup>。而PD术因涉及多个脏器切除和复杂的解剖区域,被认为是腹部外科中技术难度较高的手术之一。尽管随着医学技术的不断进步,PD手术的成功率得到了显著提高,术后死亡率也大幅度下降,但据统计其术后并发症仍高达40%~60%<sup>[2]</sup>。胰瘘(Pancreatic fistula, POPF)是PD术后常见的并发症,可导致一系列的病理生理改变,如腹腔感染、出血和水电解质紊乱等,从而影响患者的康复和生活质量。因此,预测胰瘘的发生风险对临床治疗具有重大意义。目前,已有一些临床预测模型被提出,并用于预测PD术后POPF的风险<sup>[3]</sup>。然而,即使是已经被良好验证的临床预测模型,也可能因为治疗措施和治疗背景的变化而出现性能下降的情况<sup>[4]</sup>。因此,临床预测模型需要不断地更新和改进,以适应疾病治疗的发展和变化。本研究旨在探讨降素钙原(Procalcitonin, PCT)、白蛋白及胆红素水平预测胰十二指肠切除术后胰瘘发生风险的列线图模型,选用该三个指标的原因在于三者与胰腺外分泌功能、免疫状态和炎症反应的关系密切,被认为与胰瘘的发生风险存在关联,现报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:①住院、实验室检查等资料齐全;

②无胰腺相关手术史;③无PD禁忌症;④年龄18岁以上。排除标准:①伴有其他部位肿瘤;②肾功能异常;③认知功能障碍,无法与人交流;④治疗期间中转开腹。

经纳入、排除标准,回顾性分析选择2020年1月至2023年1月于绵阳市中心医院胰腺外科行PD患者120例,剔除7例,共纳入113例。其中男63例,女50例,平均年龄(59.42±8.69)岁,病理类型:胰腺癌43例、十二指肠乳头癌30例、胰腺囊性肿瘤19例、壶腹癌8例,其他13例。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 研究工具

根据《胰十二指肠切除术后医院感染目标性检测调查表》对PD患者进行预调查,调查内容包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、手术时间、术中失血量、ASA分级、胰管直径、胰肠吻合方式、胰腺质地、FRS评分(胰腺质地、胰管直径、病理性质、术中失血量,0~10分,分值越高,代表POPF风险可能性越高)<sup>[5]</sup>、腹部总脂肪、腹壁脂肪。

#### 1.2.2 实验室相关检查

所有研究对象于术前3d抽取静脉血3mL,及时进行离心(3500 r/min,离心半径9cm,15min),分离血清1.5mL,置于冰箱-70℃进行冷藏,待检测。采用J-S法检测血清胆红素,采用BCS方法测定白蛋白,采用电化学发光法测定PCT水平。胆红素试剂盒购自北京伊塔生物科技有限公司,白

蛋白试剂盒购自武汉禾元生物科技股份有限公司, PCT试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司。

### 1.2.3 分组方法

模型构建:采用3:1的建模组和验证组分组比例,随机分为建模组( $n=84$ )和验证组( $n=29$ ),根据2016年ISGPF提出的POPF诊断标准<sup>[6]</sup>,共35例发生POPF;其中建模组发生POPF有26例,验证组9例。

### 1.3 统计分析

采用SPSS 26.0、R 4.1.0统计学软件统计分析数据,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 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。建模组采用二元Logistic回归分析,采用Back-wald法筛选具有统计学意义的变量,以此构建列线图预测模型。模型验证:采用AUC评价该列线图模型的分度,校准曲线评估模型预测几率与实际概率之间的拟合程度,采用Hosmer-Lemeshow检验评估拟合优度。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 预测PD术后POPF的单因素分析

建模组中发生POPF与未发生POPF在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、手术时间、术中失血量、ASA分级、胰肠吻合方式比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组在胰管直径、胰腺质地、FRS评分、腹部总脂肪、腹壁脂肪、术前胆红素、术前白蛋白、术前PCT水平比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 预测PD术后POPF的多因素Logistic回归分析

以建模组中是否发生POPF为因变量,经单因素分析后具有差异的因素为自变量,行多因素Logistic回归分析,结果显示,胰管直径 $\geq 0.25$  cm、胰腺质地为硬、FRS评分 $\geq 5$ 分、腹部总脂肪 $\geq 240$  cm、腹壁脂肪 $\geq 98$  cm、术前胆红素及术前PCT水平上升是影响PD术后POPF的危险因素,术前白蛋白水平下降为影响发生POPF的保护因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 PD术后POPF风险列线图预测模型的构建与验证

各因素均对应相应的评分,危险因素(胰管直径、胰腺质地、FRS评分、腹部总脂肪、腹壁脂肪、术前胆红素、术前PCT水平)评分上升,则PD术后POPF风险增加;若保护因素(术前白蛋白)评分增加,则PD术后POPF风险降低,见图1。模型验证:建模组ROC中AUC曲线为0.889,

表1 预测PD术后POPF的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Univariate analysis of predicting postoperative POPF in PD patients $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	发生 POPF ( $n=26$ )	未发生 POPF ( $n=58$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.067	0.794
男	14(53.85)	33(56.89)		
女	12(46.15)	25(43.11)		
年龄(岁)	59.36 $\pm$ 8.62	57.20 $\pm$ 8.43	1.078	0.284
吸烟史	12(46.15)	23(39.65)	0.311	0.576
饮酒史	15(57.69)	38(65.51)	0.472	0.492
糖尿病史	10(38.46)	21(36.21)	0.039	0.843
高血压史	13(50.00)	26(44.83)	0.193	0.660
手术时间(min)	362.88 $\pm$ 100.06	378.44 $\pm$ 100.53	0.656	0.513
术中失血量(mL)	200.14 $\pm$ 48.06	202.31 $\pm$ 48.32	0.190	0.849
ASA分级			0.080	0.777
I级	3(11.54)	8(13.79)		
II级	23(88.46)	50(86.21)		
胰腺直径(cm)	0.39 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.08	7.045	<0.001
胰肠吻合方式			0.203	0.651
黏膜端侧	24(92.31)	55(94.83)		
端端套入式	2(7.69)	3(5.17)		
胰腺质地			17.399	<0.001
硬	11(42.31)	50(86.21)		
软	15(57.69)	8(13.79)		
FRS评分(分)	8.36 $\pm$ 3.40	5.33 $\pm$ 2.74	4.341	<0.001
腹部总脂肪(cm)	306.07 $\pm$ 85.29	223.75 $\pm$ 63.24	4.933	<0.001
腹壁脂肪(cm)	130.58 $\pm$ 30.06	82.33 $\pm$ 24.61	7.746	<0.001
术前胆红素( $\mu$ mol/L)	190.63 $\pm$ 45.28	165.07 $\pm$ 36.22	2.762	0.007
术前白蛋白(g/L)	34.66 $\pm$ 7.34	39.42 $\pm$ 7.81	2.629	0.010
术前PCT(ng/mL)	3.56 $\pm$ 1.73	1.67 $\pm$ 0.65	7.291	<0.001

95% CI值为0.740~0.966,表明该模型区分度良好,见图2;建模组、验证组模型校准曲线接近标准曲线,表明模型预测性能较好;Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, $P=0.793$ 、 $0.688$ ,代表模型校准度较为良好。见图3。

## 3 讨论

POPF发生可导致腹腔感染、延迟性腹腔出血等现象,易增加患者生理痛苦,延长康复时长,甚至可引起患者死亡<sup>[7]</sup>。传统的治疗模式通常开始于POPF发生后,具有一定的滞后性;随着对POPF发生机制的深入了解,临床开始转向更为积极主动的治疗模式<sup>[8]</sup>。国内外均统一认为,发生此转变的关键为建立预测模型<sup>[9-10]</sup>。如国外学者建立了一个基于多元回归模型的预测评分系统,包含胰腺质地、胰管直径、手术失血量及ASA分级<sup>[11]</sup>。另外,Gallery等学者亦提出FRS评分,旨在通过评估胰腺质地、术后病理、术中探查的主胰管直径以及手术出血量,对术后POPF风险行预测<sup>[12]</sup>。

表2 预测PD术后POPF的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis for predicting postoperative POPF in PD patients

因素	赋值	$\beta$ 值	SE	Wald $\chi^2$	OR(95% CI)	P值
胰腺直径	0= $\leq$ 0.25 cm, 1= $\geq$ 0.25 cm	1.660	0.633	6.833	5.259(1.520~18.186)	0.010
胰腺质地	0=硬, 1=软	1.473	0.637	5.424	4.362(1.251~15.203)	0.018
FRS评分	0= $\leq$ 5分, 1= $\geq$ 5分	1.570	0.589	9.640	4.806(1.515~15.247)	0.008
腹部总脂肪	0= $\leq$ 240 cm, 1= $\geq$ 240 cm	1.426	0.650	5.375	4.162(1.164~14.879)	0.024
腹壁脂肪	0= $\leq$ 98 cm, 1= $\geq$ 98 cm	1.583	0.565	7.632	4.869(1.608~14.737)	0.001
术前胆红素	实测值	1.674	0.611	7.857	5.333(1.610~17.664)	$<$ 0.001
术前白蛋白	实测值	-1.522	0.498	10.340	0.218(0.082~0.579)	$<$ 0.001
术前PCT	实测值	1.620	0.596	7.863	5.053(1.571~16.251)	$<$ 0.001

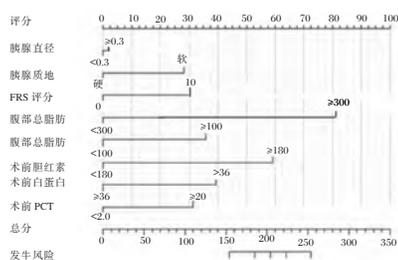


图1 预测列线图模型

Figure 1 Prediction column line graph model

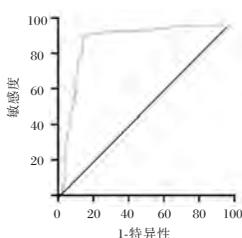


图2 预测模型在建模组的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of the prediction model in the modeling group

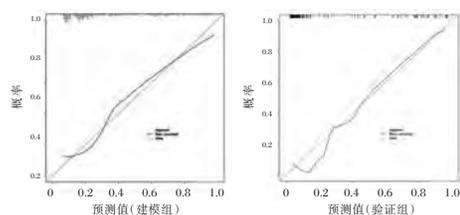


图3 预测模型在建模组、验证组的校准曲线

Figure 3 Calibration curves of the predictive model in the modeling and validation groups

本研究基于上述研究的预测模型,结合实验室指标,经Logistic回归分析结果显示,胰管直径、胰腺质地、FRS评分、腹部总脂肪、腹壁脂肪、术前胆红素、术前PCT水平是影响PD术后POPF的危险因素,术前白蛋白是POPF发生的保护因素。分析原因在于:若胰管直径较小,手术吻合难度可能会增加,从而增加POPF的风险;胰腺的质地柔软

或坚实可影响PD手术的操作及吻合口的愈合;脂肪组织的存在可能会影响手术的操作和术后的愈合过程,过多的脂肪会增加手术难度,并影响切口的愈合;胆红素是一种反映肝功能损伤的指标,如果术前胆红素水平过高,可能表明肝功能损伤严重,进而影响凝血功能和术后愈合;PCT是一种反映炎症和感染的指标,若术前PCT水平升高,可能表明存在炎症或感染,可加快POPF发生<sup>[13-14]</sup>。而白蛋白是机体的重要营养物质,参与维持血浆渗透压;如果术前白蛋白水平较低,可能会影响组织的修复和愈合过程,若术前白蛋白水平较高,可能对术后胰瘘的发生具有保护作用。另外,本次研究将上述作为预测参数,经Back-wald法筛选变量,建立预测模型,结果可见各因素均对应相应的评分,其中危险因素评分上升,则PD术后POPF风险增加;若保护因素评分增加,则PD术后POPF风险降低。且经模型验证,可知该模型区分度、预测性能、校准度均较为良好。在模型构建方面,本研究充分考虑多种影响因素,并采用更为精确的算法进行数据处理和模型训练;在模型验证方面,本研究使用独立验证集对模型进行测试。本研究结合了PCT、白蛋白及胆红素多个实验室指标构建预测模型,能够更全面地评估患者的生理状态和危险因素。既往有研究认为,PCT水平在POPF发生前后的变化,可反映POPF的严重程度和感染情况<sup>[15]</sup>。白蛋白是血浆中的主导蛋白质,承担着运输营养物质、调节免疫功能等重要功效。胆红素是胆汁中的主要色素,具有重要的生理功能。高胆红素血症可能导致机体多器官功能损害,增加手术风险,并与POPF的发生风险密切相关<sup>[16]</sup>。此外,高胆红素血症还可能影响患者的免疫功能和营养状况,进一步加剧POPF的风险。

综上所述,PCT、白蛋白及胆红素水平在PD术后POPF风险中具有重要的预测作用。通过术前

监测上述指标变化,可以及时发现 POPF 潜在的风险因素,并采取相应的预防和治疗措施,降低 POPF 的发生率。

## 参考文献

- [1] 陈龙江,李微波,汤志刚,等.基于CT影像组学胰十二指肠切除术后胰瘘风险预测模型及其价值[J].肝胆胰外科杂志,2022,34(11):667-673.
  - [2] 董建伟,董亚东,詹学斌.腹腔镜联合胆道镜或十二指肠镜同期治疗胆结石合并肝外胆管结石的效果观察[J].保健医学研究与实践,2022,19(2):37-39+47.
  - [3] 安丰,郭景阳,路璐,等.血清PCT及NGAL评估F4.8 PCNL术对肾结石患者肾功能的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(1):30-33,38.
  - [4] 米凯,邓锋,黄海鑫,等.同期腹腔镜与开放胰十二指肠切除术的临床疗效比较[J].实用医院临床杂志,2022,19(5):96-99.
  - [5] 林冬佳,杨利洒,王智.口腔微生物与免疫细胞及上皮屏障互作在口腔黏膜稳态维持及疾病发生中的作用研究进展[J].四川大学学报(医学版),2022,53(2):188-193.
  - [6] 张帆,陈文,赵博,等.“疑难病例反思与反馈数据库”在超声科住院医师培训过程管理中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2023,22(12):1878-1881.
  - [7] 王升,杨金兰.医院感染耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌的危险因素:基于倾向性评分匹配的回溯性病例对照研究[J].感染、炎症、修复,2023,24(1):17-23.
  - [8] 吴霜,梁有俊,张静,等.基于胰瘘风险评分模型的分级护理模式在胰十二指肠切除术后患者中的应用[J].现代医学,2021,49(12):1373-1379.
  - [9] 刘海艳,周游,周莉莉,等.胰十二指肠切除术后发生胰瘘的危险因素及血清降钙素原早期预测价值研究[J].现代生物医学进展,2021,21(20):3862-3866.
  - [10] Kawaida H, Kono H, Hosomura N, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery [J]. World J Gastroenterol, 2019,25(28):3722-3737.
  - [11] Lale A, Kirmizi I, Hark BD, et al. Predictors of Postoperative Pancreatic Fistula (POPF) After Pancreaticoduodenectomy: Clinical Significance of the Mean Platelet Volume (MPV)/Platelet Count Ratio as a New Predictor [J]. J Gastrointest Surg, 2022,26(2):387-397.
  - [12] Adamenko O, Ferrari C, Porreca A, et al. Perianastomotic Irrigation With Passive Drainage Dramatically Decreases POPF Rate After High-risk Pancreaticoduodenectomy [J]. Ann Surg Open, 2022,3(2):154.
  - [13] 李力.miR-144在慢性阻塞性肺疾病患者外周血清和单核细胞中的表达及其临床意义[J].医学分子生物学杂志,2023,20(1):14-19.
  - [14] Müsle B, Oehme F, Schade S, et al. Drain Amylase or Lipase for the Detection of POPF-Adding Evidence to an Ongoing Discussion [J]. J Clin Med, 2019,9(1):7.
  - [15] Andrianello S, Marchegiani G, Balduzzi A, et al. Pros and pitfalls of externalized trans-anastomotic stent as a mitigation strategy of POPF: a prospective risk-stratified observational series [J]. HPB (Oxford), 2021,23(7):1046-1053.
  - [16] 曹昕彤,申鼎成,黄耿文,等.胰十二指肠切除术后胰瘘的预测因素筛选及预测模型构建的单中心前瞻性研究[J].中国普通外科杂志,2019,28(9):1115-1122.
- 
- (上接第1406页)
- [7] 邓宇,陈旭源,李想,等.食管癌组织人端粒酶反转录酶、肿瘤转移相关蛋白1的表达与临床病理特征及预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(22):4239-4243.
  - [8] 赵莉,韩涛涛,李可敏,等.结肠癌与直肠癌癌变相关基因及蛋白表达的差异分析[J].北京医学,2023,45(4):284-288.
  - [9] 彭丽桦,闵苏,金菊英.以手术后恢复质量为导向的教学在围术期医学实习中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2022,21(4):455-458.
  - [10] 黄雪茹,丁绪浩,陈素贤,等.PMS2通过ERK/ERCC1通路对结肠癌SW480细胞生物学行为的影响[J].吉林大学学报:医学版,2023,49(4):931-940.
  - [11] 艾白都拉,玉素甫,伊力亚尔,等.VCAM-1表达在胃肠道间质瘤中的临床意义[J].临床消化病杂志,2019,31(5):275-278.
  - [12] 陶昊昀,廖恺,袁太泽.鼻咽癌患者血清MTA1浓度与临床特征及预后的关系[J].现代肿瘤医学,2020,28(6):926-929.
  - [13] 赵鹏伟,黄建钊,柳严,等.沉默MTA1抑制肝癌细胞黏附、迁移和侵袭能力的实验研究[J].现代肿瘤医学,2020,28(2):214-219.
  - [14] Dogan S, Frosina D, Geronimo JA, et al. Molecular epidemiology of IDH2 hotspot mutations in cancer and immunohistochemical detection of R172K, R172G, and R172M variants [J]. Human pathology, 2020, 106:45-53.
  - [15] 于耀洋,赵佳,李向楠.抑制转移相关基因1的表达对食管癌Eca109细胞增殖和凋亡的影响[J].中华肿瘤杂志,2020,42(3):197-202.
  - [16] Nam KH, Lee SK, Lee IJ, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of bullous pilomatricoma: a retrospective, single-center study, and comparison with ordinary pilomatricoma [J]. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2024, 99(3):362-369.

# 血清 OPN、FGF23 水平对维持性血液透析患者血管钙化的预测价值

陈庆云\* 马亚琼 苏裕

**[摘要]** **目的** 探讨维持性血液透析(MHD)患者血清骨桥蛋白(OPN)、成纤维细胞生长因子23(FGF23)水平及对血管钙化的预测价值。**方法** 选取河南南阳市第二人民医院在2021年1月至2023年12月期间收治的116例MHD患者为研究对象,根据患者是否出现血管钙化分为钙化组74例及无钙化组42例,比较两组血清OPN、FGF23水平,分析MHD患者血管钙化危险因素,采用ROC曲线分析血清OPN、FGF23水平对MHD患者血管钙化的预测价值。**结果** 钙化组透析龄、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、C反应蛋白(CRP)、全段甲状旁腺激素(iPTH)、OPN、FGF23高于无钙化组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );MHD患者血清OPN、FGF23水平为重度钙化>中度钙化>轻度钙化,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman分析显示,MHD患者血管钙化程度与血清OPN、FGF23水平呈正相关( $r=0.889, 0.863, P<0.05$ );Logistic分析显示,MHD患者透析龄、血磷、ALP、CRP、iPTH、OPN、FGF23升高是血管钙化的危险因素( $P<0.05$ );受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析显示,血清OPN、FGF23水平单一及联合预测MHD患者血管钙化的曲线下面积(AUC)分别为0.845、0.891、0.948,联合预测优于单一预测( $P<0.05$ )。**结论** MHD患者血清OPN、FGF23水平与血管钙化程度呈正相关,OPN、FGF23联合检测对MHD患者血管钙化具有较高的预测价值。

**[关键词]** 骨桥蛋白;成纤维细胞生长因子23;血管钙化;维持性血液透析

## Predictive value of serum OPN and FGF23 levels for vascular calcification in maintenance hemodialysis patients

CHEN Qingyun, MA Yaqiong, SU Yu

(Department of Nephrology, The Second People's Hospital of Nanyang City, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the serum levels of osteopontin (OPN) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in patients with maintenance hemodialysis (MHD) and their predictive value on vascular calcification. **Methods** A total of 116 MHD patients admitted to the Second People's Hospital of Nanyang City, Henan Province from January 2021 to December 2023 were selected as the study objects. According to whether the patients had vascular calcification, they were divided into a calcification group (74 cases) and a non-calcification group (42 cases). Serum OPN and FGF23 levels were compared between the two groups, and the risk factors of vascular calcification in MHD patients were analyzed. ROC curve was used to analyze the predictive value of serum OPN and FGF23 levels on vascular calcification in MHD patients. **Results** The dialysis age, blood phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), C-reactive protein (CRP), complete parathyroid hormone (iPTH), OPN and FGF23 in the calcification group were higher than those in the non-calcification group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of serum OPN and FGF23 in MHD patients were severe calcification group > moderate calcification group > mild calcification group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that the degree of vascular calcification in MHD patients was positively correlated with serum OPN and FGF23 levels ( $r=$

基金项目:河南省科技厅项目(202204036X)

作者单位:南阳市第二人民医院肾病科,河南,南阳473000

\*通信作者:陈庆云, E-mail: cqy0377@126.com

0.889, 0.863,  $P<0.05$ ). Logistic analysis showed that the increase of dialysis age, blood phosphorus, ALP, CRP, iPTH, OPN and FGF23 in MHD patients were risk factors for vascular calcification ( $P<0.05$ ). Receiver operating characteristic curve (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum OPN and FGF23 were 0.845, 0.891 and 0.948, respectively, and the combined prediction was better than the single prediction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum OPN and FGF23 levels are positively correlated with the degree of vascular calcification in MHD patients, and the combined detection of OPN and FGF23 has high predictive value for vascular calcification in MHD patients.

**[KEY WORDS]** OPN; FGF23; Vascular calcification; MHD

维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾脏患者常见的肾脏替代疗法,随着糖尿病、高血压、肥胖等危险因素患病率不断上升,世界范围内慢性肾脏病患病率呈上升趋势,我国慢性肾脏病患病率达到10.8%,MHD患者数量也逐渐增加<sup>[1-2]</sup>。血管钙化是脉管系统中一种与骨和软骨形成相似的病理性矿物质沉积过程,是MHD患者常见的并发症,与多种严重心血管不良事件的发生密切相关<sup>[3]</sup>。目前临床评估MHD患者血管钙化主要采用多种成像技术,如X线平片、超声、CT等,但其缺乏灵敏度且无法在宏观钙化之前提供早期的血管钙化风险及钙化斑块活动信息,难以全面反映患者血管钙化情况<sup>[4]</sup>。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是一种多功能细胞外基质蛋白,与多种心血管疾病、糖尿病、肾损伤、慢性炎症性疾病等有关,并参与调节血管平滑肌细胞钙化和血管壁矿物沉积<sup>[5]</sup>。成纤维细胞生长因子23(Fibroblast growth factor 23, FGF23)是来源于骨细胞、成骨细胞的代谢相关激素,可以调节磷酸盐重吸收和维生素D代谢,参与慢性肾脏疾病进展、甲状旁腺功能调节,与磷诱导的血管钙化有关<sup>[6]</sup>。本研究探究血清OPN、FGF23水平对MHD患者血管钙化的预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取河南南阳市第二人民医院2021年1月至2023年12月期间收治的116例MHD患者为研究对象,纳入标准:①MHD治疗时间 $\geq 3$ 个月;②年龄 $\geq 18$ 岁;③具有正常的交流沟通能力,思维清醒;④对研究知情并同意。排除标准:①合并骨代谢疾病、骨肿瘤、甲状旁腺功能异常或其他原因引起的钙磷代谢紊乱;②合并严重感染性疾病、营养不良、多器官功能衰竭等;③近1个月内发生严重心血管不良事件;④近1个月内接受拟钙剂、固化醇

等治疗。根据患者是否出现血管钙化分为钙化组74例及无钙化组42例,并根据Agatston积分<sup>[7]</sup>将钙化组分为轻度钙化21例,中度钙化29例,重度钙化24例。本研究经河南南阳市第二人民医院伦理委员会批准(伦理批号:LY20190030)。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

查阅患者病历资料收集年龄、性别、原发疾病、透析龄、透析频率、单室尿素清除指数、血钙、血磷、碱性磷酸酶(Alkaline phosphate, ALP)、血红蛋白、白蛋白、血肌酐、尿素氮、C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、全段甲状旁腺激素(Intact parathyroid hormone, iPTH)水平。

#### 1.2.2 实验室指标检测

所有患者入院后24h内采集静脉血5mL,以3500r/min转速离心10min,离心半径为12.5cm,采用酶联免疫吸附法检测血清OPN、FGF23水平,试剂盒购自美国BD Biosciences公司。

#### 1.2.3 血管钙化诊断和分组

采用CT检查患者胸主动脉、冠状动脉、腹主动脉、髂总动脉等钙化易发血管节段,以CT值 $\geq 130$ HU为出现血管钙化,运用联影工作站图像处理软件计算钙化灶钙化斑块面积及Agatston积分,Agatston积分 $\leq 100$ 为轻度钙化,100<Agatston积分 $\leq 400$ 为中度钙化,Agatston积分 $> 400$ 为重度钙化。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析数据。计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,两组间行 $t$ 检验,多组间比较行方差分析;计数资料采用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验,采用Spearman公式行相关性分析,采用Logistic公式行多因素分析,并采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线分析血清OPN、FGF23水平对MHD患者血管钙化的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MHD患者出现血管钙化单因素分析

两组性别、年龄、原发疾病、透析频率、单室尿素清除指数、血钙、血肌酐、尿素氮、血红蛋白、白蛋白比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),钙化组透析龄、血磷、ALP、CRP、iPTH、OPN、FGF23高于无钙化组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 MHD患者血管钙化单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

Table 1 Univariate analysis of vascular calcification in MHD patients [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

项目	无钙化组 ( $n=42$ )	钙化组 ( $n=74$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.185	0.667
男	25 (59.52)	41 (55.41)		
女	17 (40.48)	33 (44.59)		
年龄(岁)	51.24±8.87	52.30±8.47	0.637	0.526
原发疾病			0.556	0.906
慢性肾小球肾炎	17 (40.48)	27 (36.49)		
糖尿病肾病	12 (28.57)	19 (25.68)		
高血压肾病	7 (16.67)	15 (20.27)		
其他	6 (14.29)	13 (17.57)		
透析龄(年)	3.14±0.68	4.27±1.02	6.410	<0.001
透析频率(次/周)	2.35±0.43	2.50±0.47	1.703	0.091
单室尿素清除指数	1.62±0.35	1.57±0.41	0.664	0.508
血钙(mmol/L)	2.31±0.61	2.48±0.75	1.252	0.213
血磷(mmol/L)	1.41±0.32	2.25±0.48	10.126	<0.001
ALP(U/L)	94.37±14.28	76.59±13.34	6.725	<0.001
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	813.48±134.20	806.35±136.52	0.272	0.786
尿素氮(mmol/L)	18.12±3.26	17.94±3.34	0.281	0.779
CRP(mg/L)	7.46±2.28	9.74±2.36	5.062	<0.001
血红蛋白(g/L)	103.67±10.25	106.47±10.48	1.394	0.166
白蛋白(g/L)	36.29±4.37	36.85±4.29	0.671	0.504
iPTH(pg/mL)	278.55±36.14	426.37±54.80	15.642	<0.001
OPN(ng/mL)	148.75±26.43	289.56±40.59	26.427	<0.001
FGF23(mg/L)	84.76±11.28	247.56±35.41	28.926	<0.001

### 2.2 不同钙化程度MHD患者血清OPN、FGF23水平比较

MHD患者血清OPN、FGF23水平为重度钙化>中度钙化>轻度钙化,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 MHD患者血管钙化程度与血清OPN、FGF23水平的Spearman相关性分析

MHD患者血管钙化程度与血清OPN、FGF23水平呈正相关( $r=0.889, 0.863, P<0.05$ )。

### 2.4 MHD患者出现血管钙化多因素分析

以单因素分析有统计学差异项目为自变量,以MHD患者出现血管钙化为因变量,MHD患者透析龄、血磷、ALP、CRP、iPTH、OPN、FGF23升高是出现血管钙化的危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

表2 不同钙化程度MHD患者血清OPN、FGF23水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum OPN and FGF23 levels in MHD patients with different degrees of calcification ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	OPN(ng/mL)	FGF23(mg/L)
轻度钙化	21	192.82±27.10	122.54±14.60
中度钙化	29	294.31±30.05 <sup>a</sup>	254.27±20.73 <sup>a</sup>
重度钙化	24	368.46±35.14 <sup>ab</sup>	348.84±32.25 <sup>ab</sup>
$F$ 值		148.683	231.201
$P$ 值		<0.001	<0.001

注:与轻度钙化比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与中度钙化比较<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表3 MHD患者血管钙化多因素分析

Table 3 Multi-factor analysis of vascular calcification in MHD patients

项目	$\beta$ 值	$SE$ 值	Wald/ $\chi^2$ 值	$OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值
透析龄	0.624	0.312	4.000	1.866	1.012~3.440	0.046
血磷	0.816	0.297	7.549	2.261	1.263~4.048	0.006
ALP	0.779	0.273	8.142	2.179	1.276~3.721	0.004
CRP	0.673	0.334	4.060	1.960	1.018~3.772	0.044
iPTH	0.886	0.286	9.597	2.425	1.385~4.248	0.002
OPN	0.975	0.309	9.956	2.651	1.447~4.858	0.002
FGF23	1.143	0.311	13.507	3.136	1.705~5.769	<0.001

### 2.5 血清OPN、FGF23水平对MHD患者血管钙化的预测价值

血清OPN、FGF23水平联合预测对MHD患者血管钙化预测的曲线下面积(AUC)为0.948,优于单一预测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 血清OPN、FGF23水平对MHD患者血管钙化的预测价值

Table 4 The predictive value of serum OPN and FGF23 levels on vascular calcification in MHD patients

指标	截断值	AUC	95% $CI$	约登指数	特异度	灵敏度	$P$ 值
OPN	239.775	0.845	0.777~0.913	0.546	0.857	0.689	<0.001
FGF23	172.135	0.891	0.853~0.958	0.684	0.833	0.851	<0.001
联合预测		0.948	0.909~0.987	0.807	0.929	0.878	<0.001

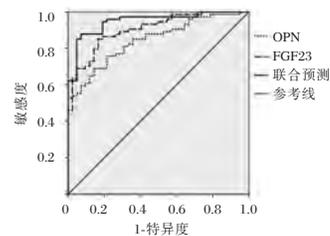


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

慢性肾脏病是心血管疾病的重要危险因素,MHD患者心血管疾病死亡风险较普通人群增加

20~30倍,血管钙化是引起MHD患者心血管疾病的重要原因,MHD患者血管钙化是一种主动调节过程,肾功能受损、内皮功能障碍、尿毒症环境、氧化应激、慢性炎症等导致矿物质代谢失调,循环钙、磷水平升高,并引起血管平滑肌细胞反式分化为成骨样细胞,从而导致血管钙化的发生和进展<sup>[8]</sup>。MHD患者血管钙化会增加动脉粥样硬化和不稳定斑块形成和破裂风险,是导致MHD患者急性心肌梗死和脑卒中的重要原因,同时血管钙化会导致患者血管硬度增加和血管弹性丧失,导致患者心脏顺应性降低、血压升高、心脏后负荷增加及进行性的心肌肥厚,最终导致患者出现心力衰竭和心律失常<sup>[9]</sup>。因此,加强对MHD患者血管钙化风险的评估,以指导临床采取针对性干预措施抑制血管钙化的发生和进展,对提高MHD患者生存率具有重要意义。

OPN可由巨噬细胞、成骨细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等分泌,在不同的病理状态中具有双向调节作用,OPN的急性升高可以抑制血管壁和心脏瓣膜中的矿物质沉积,并通过阻断羟基磷灰晶体形成抑制血管钙化,OPN慢性升高和积累则加重机体炎症反应,并作为血管钙化的诱导因子引起血管壁早期纤维化和微钙化,促进血管钙化进展<sup>[10-11]</sup>。Fletcher等<sup>[12]</sup>研究指出,高水平的OPN是引起血管平滑肌细胞反式分化和成骨样分化的重要调节因子。本研究结果显示,与无钙化组相比,钙化组患者血清OPN水平显著升高,Spearman分析显示,其与血管钙化程度呈正相关。分析其原因,MHD患者肾小管损伤导致多种代谢和信号通路异常,在内毒素、激素、高血糖、缺氧诱导下,近端小管中OPN表达显著上调,而MHD患者血清OPN水平慢性、持续性升高诱发病理改变,引起钙、磷酸盐等沉积,进一步促进血管钙化<sup>[13]</sup>。OPN水平持续升高会加剧MHD患者的动脉粥样硬化病变,增加氧化应激和血管炎症反应,同时血管钙化斑块及动脉粥样斑块处泡沫细胞OPN表达显著增加,循环血液中OPN水平进一步升高,对MHD患者血管钙化具有重要的预测作用。钙和磷酸盐代谢失调是血管钙化的主要特征,FGF23是重要的磷酸盐代谢调节剂,可由成骨细胞和骨分化的血管组织产生,通过与Klotho蛋白结合,作用于肾脏和甲状腺旁腺,抑制磷酸盐重吸收,并减少1,25-羟维生素D、PTH生成,有助于维持血清磷酸盐正常浓度范围<sup>[14]</sup>。在慢性肾脏病患者中,Klotho蛋

白表达量下降,同时引起早期血清FGF23水平升高,并由于Klotho蛋白缺乏形成FGF23抵抗现象,FGF23失去对1,25-羟维生素D、PTH等抑制作用,引起磷酸盐代谢紊乱,刺激骨蛋白表达和细胞外基质矿化<sup>[15]</sup>。终末期肾脏病患者血清FGF23水平随着肾功能降低显著升高,MHD患者血清FGF23水平可比较正常范围高出1000倍,加重磷酸盐代谢紊乱,引起MHD患者高磷血症及脉管系统钙磷沉积,进一步加重内皮功能障碍和内皮细胞凋亡,促进血管钙化<sup>[16]</sup>。同时FGF23还可以通过调节成骨细胞中ALP合成和磷酸盐产生,促进OPN分泌,并通过Wnt7b/ $\beta$ -连环蛋白途径诱导血管平滑肌细胞的成骨样转化,参与血管钙化的发生和进展<sup>[17]</sup>。血清OPN、FGF23水平检测可以实现MHD患者血管钙化早期预测,且检测方法便捷、经济,不会对患者造成潜在危害,可进行多次重复检测,实现对MHD患者血管钙化风险的动态化监测,具有较高的实际应用价值。

综上所述,MHD患者血清OPN、FGF23水平与血管钙化程度呈正相关,OPN、FGF23联合检测对MHD患者血管钙化具有较高的预测价值。

## 参考文献

- [1] Xiong L, Chen QQ, Cheng Y, et al. The relationship between coronary artery calcification and bone metabolic markers in maintenance hemodialysis patients [J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 238.
- [2] 罗芳,朱雪丽,刘小兰,等.慢性肾脏病高危人群筛查结果分析[J].华南预防医学, 2021, 47(8): 981-984.
- [3] 符薇薇,陈洁,巫琼微,等.Ⅲ~V期非透析治疗的慢性肾脏病患者血清VK2、Runx2的表达及其与心血管钙化的关系[J].天津医药, 2022, 50(5): 513-517.
- [4] 万慧婷,邢昌赢.血液透析患者血管钙化的诊治进展[J].中国实用内科杂志, 2021, 41(11): 922-925+930.
- [5] 张航,许华山,刘超. Lp(a)、OPN、NLR与冠心病患者并发狭窄性瓣膜病相关性[J].分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9): 1427-1430.
- [6] 闫奇奇,郝丽,张森. FGF23与CKD患者钙磷代谢及心血管疾病关系研究进展[J].安徽医科大学学报, 2019, 54(1): 158-162.
- [7] 张卓璐,王征,刘卓,等.迭代重建算法对冠状动脉Agatston钙化积分的影响[J].临床放射学杂志, 2020, 39(10): 2093-2097.
- [8] Zununi Vahed S, Mostafavi S, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology [J]. Vasc Health Risk Manag, 2020, 16: 167-180.

(下转第1424页)

## 7 345 例女性 HPV 感染状况及亚型分布特征分析

张峰\* 王均梅 郑楠 张然 张译壬

**[摘要]** **目的** 了解于日照市中医医院就诊的女性人乳头瘤病毒(HPV)感染状况及基因型分布特征,为宫颈癌早期筛查防治、疫苗接种提供数据参考。**方法** 收集2020年1月至2022年12月于日照市中医医院行 HPV 基因分型的7 345 名女性的检测结果,分析总体及不同年龄组的 HPV 感染率、基因型分布及疫苗保护的 HPV 基因型感染情况。**结果** 在7 345 份检测标本中,检测出阳性标本1 563 份,阳性率为21.28%。其中来自妇科门诊的标本阳性率25.54%(1 097/4 295),来自健康中心的标本阳性率15.28%(466/3 050),门诊标本阳性率明显高于健康中心的标本阳性率,差异有统计学意义( $\chi^2=112.13, P<0.05$ )。单一高危型感染率为11.79%(866/7 345),多重分型感染率为5.62%(413/7 345)。感染率最高的5种高危型依次是 HPV16(3.89%)、HPV52(3.05%)、HPV58(2.06%)、HPV 53(1.97%)、HPV 31(1.54%)。HPV 感染率在年龄分组分析中出现两个高峰,分别为 $\leq 20$ 岁组(39.06%)和 $\geq 61$ 岁组(27.24%)。HPV 九价疫苗涵盖的基因型感染占比为64.43%。**结论** 于日照市中医医院就诊的女性 HPV 感染率为21.28%,以单一高危型感染为主,青少年女性感染率最高,适龄女性推荐选择九价疫苗。

**[关键词]** 人乳头瘤病毒;感染率;基因型分布;疫苗

### Analysis of HPV infection status and subtype distribution characteristics of 7 345 women

ZHANG Feng\*, WANG Junmei, ZHENG Nan, ZHANG Ran, ZHANG Yiren

(Rizhao City Hospital of Traditional Chinese Medicine Laboratory, Rizhao, Shandong, China, 276800)

**[ABSTRACT]** **Objective** To understand the human papillomavirus (HPV) infection status and genotype distribution characteristics of female patients visiting Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, and to provide data reference for early screening, prevention and treatment of cervical cancer and vaccination. **Methods** The test results of 7 345 women who underwent HPV genotyping at Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2020 to December 2022 were collected. The HPV infection rate, genotype distribution and vaccine-protected HPV genotype infection were analyzed overall and in different age groups. **Results** Among the 7 345 samples, 1 563 were found to be positive, with a positive rate of 21.28%. Specifically, the positive rate of specimens from the gynecological outpatient department was 25.54% (1,097/4 295), and the positive rate of specimens from the health center was 15.28% (466/3 050). The positive rate of specimens from the outpatient department was significantly higher than that from the health center, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=112.13, P<0.05$ ). The infection rate of a single high-risk type was 11.79% (866/7 345) with the rate of multiple subtypes was 5.62% (413/7 345). The five high-risk types with the highest infection rate were HPV16 (3.89%), HPV52 (3.05%), HPV58 (2.06%), HPV 53 (1.97%), and HPV 31 (1.54%). There were two peaks in HPV infection rates based on age group analysis:  $\leq 20$  years (39.06%) and  $\geq 61$  years (27.24%). Genotype infections covered by the HPV nine-valent vaccine accounted for 64.43%. **Conclusion** The infection rate of HPV in female patients treated at Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital was 21.28%, with the main infection being the single high-risk type. The infection rate is highest among adolescent girls, and it is recommended that women of appropriate age receive the 9-valent vaccine.

**[KEY WORDS]** Human papillomavirus; Infection rate; Genotype distribution; Vaccine

作者单位:日照市中医医院检验科,山东,日照276800

\*通信作者:张峰, E-mail:13863362849@163.com

宫颈癌是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其发病率列女性肿瘤第二位,对女性身体健康构成重大威胁<sup>[1-2]</sup>。在发展中国家的宫颈癌病发率及病死率呈上升趋势,并呈现年轻化<sup>[3]</sup>。宫颈上皮细胞病变的发生发展与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的持续感染或反复感染密切相关。迄今为止已发现200余种HPV基因型,不同基因型HPV对宫颈上皮细胞的致病存在明显差异<sup>[4]</sup>。依据其致病性分为高危型HPV和低危型HPV。研究<sup>[5]</sup>表明,HPV的感染率及其基因型分布存在明显的区域差异。因此需要对不同地区女性HPV的感染率及基因型分布进行数据统计分析,为宫颈癌早期筛查防治及疫苗接种提供指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年12月期间在日照市中医医院院妇科门诊就诊及健康体检的行HPV基因检测的7345名女性为研究对象,其中妇科门诊就诊者4295名,健康中心体检者3050名,平均年龄(38.68±5.50)岁。纳入标准:处于非妊娠状态,未接种HPV疫苗,无子宫摘除,无宫颈手术。纳入者均知情同意。排除标准:子宫切除者,宫颈手术者,盆腔放疗者。本研究获得本院医学伦理委员会批准(2023-伦审-082)。

### 1.2 样本采集

采样避开经期,24h内无性行为,3d内无阴道内用药或对阴道进行冲洗。采样由临床医生以阴道扩张器暴露宫颈,将宫颈刷置于宫颈口,顺时针搓动宫颈刷旋转5圈,收集宫颈脱落细胞,将宫颈刷放入已含专用细胞保存液的HPV取样管。立即送检。

### 1.3 HPV DNA提取和基因分型

采用PCR-反向斑点杂交技术(PCR-RDB),试剂盒购自广州和实生物技术有限公司,检测28种基因型,包括18种高危型(HPV16、18、31、33、35、39、45、

51、52、56、58、66、68、82、26、53、72型),10种低危型(HPV6、11、40、42、43、44、54、61、81、83型)。试剂盒检测HPV病毒基因型的阳性符合率为99.88%,阴性符合率为95.94%,检测灵敏度达到 $5 \times 10^3$ 拷贝/mL。实验步骤严格按照操作规程进行。

### 1.4 实验分组

将7345名研究对象按照年龄分成6组:≤20岁组(64名),21~30岁组(1394名),31~40岁组(2915名),41~50岁组(1899名),51~60岁组(918名),≥61岁组(155名)。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPV感染状况

在7345份检测的标本中,阳性标本1563份,HPV总感染率为21.28%。门诊标本阳性率明显高于健康中心的标本阳性率,差异有统计学意义( $\chi^2=112.13, P < 0.05$ )。在多重基因型感染中,双重基因型感染占比22.71%(342/1563),三重基因型感染占比3.58%(56/1563),四重基因型感染19例,五重基因型感染8例,六重4例,七重1例,八重1例。见表1。

### 2.2 单一HPV基因型感染率

在7345份标本中28种基因型均检测出不同基因型HPV的感染占比在不同年份中略有差别。见表2。

### 2.3 不同年龄组的HPV感染率及基因型分布

不同年龄分组中HPV感染率及基因型感染占比见表3。

### 2.4 HPV疫苗保护的基因型感染情况

二价疫苗保护的基因型感染占比为22.71%,四价疫苗保护的基因型感染占比28.60%,九价疫苗保护的基因型感染占比64.43%。见表4。

表1 2020~2023年HPV感染情况 [ $n(\%)$ ]

Table 1 HPV infection in 2020~2023 [ $n(\%)$ ]

年份	n	阳性率(%)	单一基因感染率(%)			多重基因感染率(%)			
			单一高危	单一低危	合计	多重高危	多重低危	多重高危+低危	合计
2020	1994	416(20.86)	252(12.63)	59(2.96)	311(15.60)	37(1.86)	5(0.25)	63(3.16)	105(5.27)
2021	2447	516(21.08)	298(12.18)	80(3.27)	378(15.45)	65(2.66)	8(0.33)	65(2.66)	138(5.64)
2022	2904	631(21.72)	316(10.88)	145(4.99)	461(15.87)	70(3.34)	12(0.41)	88(3.03)	170(5.85)
合计	7345	1563(21.28)	866(11.79)	284(3.87)	1150(15.66)	172(2.34)	25(0.34)	216(2.94)	413(5.62)

表2 28种基因型感染率%及感染占比 [n(%)]

Table 2 Infection rate and infection proportion of 28 genotypes [n(%)]

HPV 基因型		2020年		2021年		2022年		合计	
		感染率 (n=1 994)	感染占比 (n=416)	感染率 (n=2 447)	感染占比 (n=516)	感染率 (n=2 904)	感染占比 (n=631)	感染率 (n=7 345)	感染占比 (n=1 563)
高危型	16	78(3.91)	78(18.75)	116(4.74)	116(22.48)	92(3.17)	92(14.58)	286(3.89)	286(18.30)
	52	66(3.31)	66(15.87)	73(2.98)	73(14.15)	85(2.92)	85(13.47)	224(3.05)	224(14.33)
	58	57(2.86)	57(13.70)	58(2.37)	58(11.24)	44(1.52)	44(6.97)	151(2.06)	151(9.66)
	53	49(2.46)	49(11.78)	51(2.08)	51(9.88)	45(1.55)	45(7.13)	145(1.97)	145(9.27)
	31	21(1.01)	21(5.04)	41(1.68)	41(7.95)	51(1.76)	51(8.08)	113(1.54)	113(7.23)
	39	21(1.05)	21(5.04)	30(1.23)	30(5.81)	38(1.31)	38(6.02)	89(1.21)	89(5.70)
	56	25(1.25)	25(6.01)	24(0.98)	24(4.65)	30(0.10)	30(4.75)	79(1.08)	79(5.05)
	66	23(1.15)	23(5.53)	24(0.98)	24(4.65)	30(0.10)	30(4.75)	77(1.05)	77(4.93)
	51	16(0.80)	16(3.84)	28(1.14)	28(5.43)	33(0.11)	33(5.23)	77(1.05)	77(4.93)
	18	24(0.12)	24(5.77)	25(1.02)	25(4.84)	20(0.69)	20(3.17)	69(0.94)	69(4.41)
	68	11(0.55)	11(2.64)	23(0.94)	23(4.46)	33(0.11)	33(5.23)	67(0.91)	67(4.29)
	33	19(0.95)	19(4.57)	11(0.45)	11(2.13)	26(0.90)	26(4.12)	56(0.76)	56(3.58)
	35	10(0.50)	10(2.40)	13(0.53)	13(2.52)	11(0.38)	11(1.74)	34(0.46)	34(2.18)
	59	4(0.20)	4(0.96)	11(0.45)	11(2.13)	19(0.65)	19(3.01)	34(0.46)	34(2.18)
	82	4(0.20)	4(0.96)	2(0.08)	2(0.39)	13(0.48)	13(2.06)	19(0.22)	19(1.22)
	45	2(0.10)	2(0.48)	7(0.27)	7(1.36)	7(0.24)	7(1.11)	16(0.22)	16(1.02)
	26	2(0.10)	2(0.48)	1(0.04)	1(0.19)	1(0.03)	1(0.16)	4(0.05)	4(0.26)
	73	1(0.05)	1(0.24)	1(0.04)	1(0.19)	2(0.06)	2(0.32)	4(0.05)	4(0.26)
低危型	61	37(1.86)	37(8.89)	39(1.60)	39(7.55)	79(2.72)	79(12.52)	155(2.11)	155(9.92)
	54	23(1.15)	23(5.53)	30(1.23)	30(5.81)	35(1.21)	3(5.55)	88(1.20)	88(5.63)
	81	11(0.55)	11(2.64)	16(0.65)	16(3.10)	35(1.21)	35(5.55)	62(0.84)	62(3.97)
	42	15(0.75)	15(3.61)	20(0.82)	20(3.87)	24(0.83)	24(3.80)	59(0.80)	59(3.77)
	6	15(0.75)	15(3.61)	20(0.82)	20(3.87)	23(0.80)	23(3.65)	58(0.79)	58(3.71)
	40	11(0.55)	11(2.64)	20(0.82)	20(3.87)	16(0.55)	16(2.53)	47(0.62)	47(3.01)
	44	8(0.40)	8(1.92)	15(0.61)	15(2.91)	24(0.83)	24(3.80)	47(0.62)	47(3.01)
	11	6(0.30)	6(1.44)	11(0.45)	11(2.13)	17(0.59)	17(2.70)	34(0.46)	34(2.18)
	43	8(0.40)	8(1.92)	9(0.37)	9(1.74)	14(0.48)	14(2.22)	31(0.42)	31(1.98)
	83	2(0.10)	2(0.48)	1(0.04)	1(0.19)	2(0.07)	2(0.32)	5(0.07)	5(0.32)

表3 不同年龄组 HPV 感染率%及基因型分布 [n(%)]

Table 3 HPV infection rate and genotype distribution in different age groups [n(%)]

年龄组	感染率(%)	单一基因感染占比			多重基因型感染占比			
		高危型	低危型	合计	高危型	低危型	高危+低危型	合计
≤20岁	25/64(39.06)	11(44.00)	4(16.00)	15(60.00)	3(12.00)	0(0.00)	7(28.00)	10(40.00)
21~30岁	345/1 394(24.75)	184(53.33)	57(16.52)	241(69.86)	38(11.01)	4(1.16)	62(17.97)	104(30.14)
31~40岁	536/2 915(18.39)	327(61.00)	91(16.98)	418(78.00)	58(10.82)	7(1.31)	53(9.89)	118(22.01)
41~50岁	406/1 899(21.38)	210(51.72)	96(23.65)	306(75.37)	41(10.01)	5(1.23)	54(13.30)	100(24.63)
51~60岁	208/918(22.66)	112(53.84)	30(14.42)	142(68.27)	25(12.02)	7(3.37)	34(16.35)	66(31.73)
≥61岁	43/155(27.24)	22(51.16)	6(14.00)	28(65.11)	7(16.28)	2(4.65)	6(14.00)	15(34.88)
合计	1 563/7 345(21.28)	866(55.41)	284(18.49)	1 150(73.58)	172(11.00)	25(1.60)	216(13.82)	413(26.42)

### 3 讨论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,我国每年新增宫颈癌患者超10万例,死亡病例约3万例<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明,宫颈癌的发生与发展与人类乳头瘤病毒的持续感染密切相关,高危型HPV持续感染是宫颈癌发生的重要原因。低危型HPV常引起外生殖道湿疣等良性病变<sup>[8]</sup>。受地域、年龄、环

境、社会等诸多因素的影响,不同区域的HPV感染率及基因型分布有明显差异。故分析不同地域的HPV感染率及基因型分布特征,有利于加强对易感人群的检测,及时干预治疗以降低宫颈癌的发生<sup>[9-10]</sup>。本研究的7 345名女性中共检出1 563名感染HPV,感染率为21.28%,低于重庆29.61%<sup>[11]</sup>,高于洛阳12.3%<sup>[12]</sup>。与省内其他地区相比,高于青岛18.00%<sup>[13]</sup>,低于临沂40.23%<sup>[14]</sup>,表明同省份不

表4 三种疫苗保护的基因感染占比  
Table 4 The three vaccines protected the proportion of genetic infections

疫苗类型	疫苗覆盖基因型	疫苗覆盖的基因检出例数	合计	n	疫苗覆盖基因感染占比(%)
二价疫苗	HPV16	286	355	1 563	22.71
	HPV18	69			
四价疫苗	HPV16	286	447	1 563	28.60
	HPV18	69			
	HPV6	58			
九价疫苗	HPV11	34	1 007	1 563	64.43
	HPV16	286			
	HPV18	69			
	HPV6	58			
	HPV11	34			
	HPV31	113			
	HPV33	56			
	HPV45	16			
	HPV52	224			
	HPV58	151			

同地区的 HPV 感染率也存在差异,此差异与不同的纳入标准有关。高危型基因感染率前五位的依次是 HPV16、52、58、53、31 型。与青岛的 16、52、58、53、56 型,临沂的 16、52、58、51、53 型略有差别<sup>[13]</sup>。在 1 563 份阳性标本中,单一基因型 1 150 例,感染率为 15.66%,其中单一高危型 866 例,感染率为 11.79%。来自妇科门诊的标本阳性率 25.54%,来自健康中心的标本阳性率 15.28%,门诊标本阳性率明显高于健康中心的标本阳性率。分析原因:健康中心的标本来源于工作单位组织的且定期检查的健康体检者,这部分女性相对了解 HPV 病毒的相关知识。而妇科门诊就诊者大部分因身体不适或已出现临床症状,妇科疾病可致使生殖道免疫力降低或生殖道周围皮肤受损,从而引起 HPV 感染率升高。

HPV 感染在不同年龄女性群体中表现出一定特征,本研究显示≤20 岁年龄组 HPV 感染率最高,31~40 岁组感染率最低,≥61 岁组出现第二峰值。在各年龄组中单一高危型感染率呈平行趋势,而多重基因型感染率呈 U 型。分析原因:≤20 岁的女性缺乏自我保护,同时机体缺乏对 HPV 病毒的免疫抵抗力,致使该年龄组成为最易感人群,31~40 岁女性人群机体免疫能力达顶峰期,清除 HPV 病毒的能力最强致使该年龄组感染率最低。≥61 岁的女性因激素水平的降低,机体免疫力下降而致为 HPV 的易感人群。

宫颈癌是唯一病因明确,可以早期发现和治疗并有望消除的癌症<sup>[14]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于 2020 年 11 月 17 日启

动《加速消除宫颈癌全球战略》<sup>[15]</sup>。国家卫健委针对宫颈癌制定了疫苗接种、宫颈癌筛查和治疗三级防治策略。接种疫苗能有效预防疫苗所覆盖的 HPV 基因型病毒的感染,但不能清除已感染的病毒。HPV 具有较高的感染率,加之青少年女性是 HPV 病毒的最易感人群,所以要加强对青少年女性的健康宣教,及早接种疫苗。本研究数据分析,说明尚有 35.57% 的感染不能受九价疫苗保护,未来疫苗的研制应重视对 53、39、56 等基因型的预防,以期待早日研发出符合女性需求的覆盖更多基因型的 HPV 疫苗。以降低 HPV 感染和宫颈癌的发病率。

综上所述,就诊于日照市中医医院的女性 HPV 感染率为 21.28%,以单一高危基因型为主,感染率前为位的基因型为 HPV16、52、58、53、31 型。本研究样本量相对较小,需开展大样本量的研究分析为疫苗策略提供更全面的参考数据。

参考文献

- [1] 陈庆,李乙航,赵金燕,等.微小核糖核酸 34a 与沉默信息调节因子 1 在宫颈癌组织中的表达及相关性研究[J].陕西医学杂志, 2023, 52(8): 1089-1092+1105.
- [2] 胡利丹,卢雪映,胡月南,等.宫颈病变患者 HPV 感染的流行病学调查及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志, 2017, 27(22): 5212-5215.
- [3] Chen T, Wei M, Liu Y, et al. Rising mortality rate of cervical cancer in ounger women in urban China[J]. J Gen Intern Med, 2020, 35(2): 281-284.
- [4] 顾玉兰,赵一琳,崔燕红,等.常熟地区临床妇科 HPV26 种基因型感染现状与年龄分布特征研究[J].现代预防医学, 2019, 46(12): 2183-2186+2204.
- [5] Zhao P, Liu S, Zhong Z, et al. Prevalence and gene-type distribution of human papillomavirus infection among women in northeastern Guangdong province of China [J]. BMC infect Dis, 2018, 18(1): 204.
- [6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statis-tics, in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [7] Bosch FX, Lorincez A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus in cervical cancer [J]. J Clin Pathol, 2002, 55(4): 244-265.
- [8] Schiffman M, Clifford G, Buonaguro F. Classification of weakly carcinogenic human papilomavirus types: Addressing the limits of epidemiology at the borderline [J]. Infect Agent Cancer, 2009, 4(1): 890-907.
- [9] Fomsvranceschi S. Genomic characterisation of cervial center and human papillomavirus: new opportunities for presicion medicine [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4): 419-420.

(下转第 1424 页)

# 动脉硬化性脑梗死患者血清 FT3、FT4、RC 水平及其与短期预后的相关性

陈雷\* 刘时华 梁彩霞 张如梦 陈岩

**[摘要]** **目的** 分析血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、残余胆固醇(RC)在动脉硬化性脑梗死(ACI)患者中的水平,并探讨三者与ACI患者短期预后的关系。**方法** 收集2021年1月至2023年10月于安徽医科大学附属宿州医院接受静脉溶栓治疗的ACI患者180例为ACI组,采用改良Rankin量表(mRS)评分对发病后90 d患者预后进行评估。将ACI组分为预后良好组和预后不良组两个亚组。同时纳入健康体检者180名作为对照组。采用放射免疫分析法检测两组血清FT3、FT4、RC水平;采用多因素Logistic回归分析影响因素;采用ROC曲线评价诊断价值。**结果** ACI组患者血清RC水平明显高于对照组,而血清FT3、FT4水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组中高血压、糖尿病、中重度动脉狭窄比例及NIHSS评分、hs-CRP、D-D、梗死灶最大直径、LDL-C、RC水平均明显高于预后良好组,血清FT3、FT4水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );高NIHSS评分、高hs-CRP、高D-D、低FT3、低FT4水平、高RC水平、高梗死灶最大直径及中、重度动脉狭窄是ACI患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );血清FT3、FT4、RC及三者联合诊断ACI患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为0.869、0.832、0.840、0.951,三者联合的AUC明显高于三者单独诊断( $P<0.05$ )。**结论** 血清FT3、FT4、RC水平异常与ACI的发生和发展密切相关,三者联合检测对ACI患者是否发生预后不良有较高的诊断价值。

**[关键词]** 动脉硬化性脑梗死;游离三碘甲状腺原氨酸;残余胆固醇

## Correlation analysis of serum FT3, FT4, RC levels and short-term prognosis in patients with atherosclerotic cerebral infarction

CHEN Lei\*, LIU Shihua, LIANG Caixia, ZHANG Rumeng, CHEN Yan

(Department of Neurology, Anhui Medical University Affiliated Suzhou Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze and compare the levels of serum free triiodothyronine (FT3), Free thyroxine (FT4) and remnant cholesterol (RC) in patients with atherosclerotic cerebral infarction (ACI), and to explore the relationships all of them and the short-term prognosis of ACI. **Methods** A total of 180 ACI patients who received intravenous thrombolytic therapy at Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January 2021 to October 2023 were enrolled in the ACI group. Additionally, 180 healthy subjects were included as the control group. General data of the subjects were collected and compared. Radioimmunoassay was used to detect serum levels of FT3, FT4, and RC in both groups. Multiple logistic regression analysis was conducted to identify influencing factors. The ROC curve was used to evaluate diagnostic value. **Results** The level of RC in the ACI group was significantly higher than that in the control group, and the levels of FT3 and FT4 in the ACI group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). Hypertension, diabetes, the proportion of moderate and severe arterial stenosis, NIHSS score, hs-CRP, D-D, maximum diameter of infarct, LDL-C, and RC levels in the poor prognosis group were

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0193)

作者单位:安徽医科大学附属宿州医院神经内科,安徽,宿州 234000

\*通信作者:陈雷, E-mail:l20240430@163.com

significantly higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). Serum FT3 and FT4 levels were also significantly lower in the poor prognosis group. High NIHSS score, high hs-CRP, high D-D, low FT3, low FT4, high RC, high maximum diameter of infarct, and moderate and severe arterial stenosis were identified as independent risk factors for poor prognosis in ACI patients ( $P<0.05$ ). The area under curve (AUC) of serum FT3, FT4, RC and their combined diagnosis of poor prognosis in ACI patients were 0.869, 0.832, 0.840 and 0.951, respectively. The AUC of their combined diagnosis was significantly higher than that of their single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The abnormal levels of serum FT3, FT4 and RC are closely related to the occurrence and development of ACI. The combined detection of these levels has a high diagnostic value for predicting the prognosis of ACI patients.

[KEY WORDS] Arteriosclerotic cerebral infarction; Free triiodothyronine; Remnant cholesterol

脑梗死是神经系统常见病,具有高发病率、高致残率、高死亡率特点,动脉粥样硬化所致血管损伤是脑梗死主要病因之一<sup>[1]</sup>。甲状腺激素水平与动脉粥样硬化密切相关,血清游离三碘甲腺原氨酸(Free triiodothyronine3, FT3)、血清游离甲状腺素(Free thyroxine4, FT4)能直接反映甲状腺功能状态<sup>[2]</sup>。研究表明,缺血性脑卒中患者存在FT3、FT4水平下降,改善甲状腺功能有助于改善缺血性脑卒中患者预后<sup>[3]</sup>。血管内皮功能异常会导致血小板和血管壁之间异常反应,是动脉粥样硬化的始动和关键因素之一<sup>[4]</sup>,而甲状腺功能异常也与血管内皮功能损伤密切相关。残余胆固醇(Remnant cholesterol, RC)在动脉粥样硬化性心(脑)血管病的发生及发展中具有重要作用,血清RC水平与缺血性脑卒中及预后关系密切<sup>[5]</sup>。本研究旨在分析FT3、FT4、RC水平变化与动脉硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction, ACI)患者短期预后关系,以期为进一步研究ACI发病机制提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集2021年1月至2023年10月于安徽医科大学附属宿州医院住院行静脉溶栓治疗的ACI患者180例为ACI组。诊断标准:经头CT或MRI检查,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中的缺血性脑血管病的诊断标准<sup>[6]</sup>。纳入标准:①年龄、

性别、吸烟、饮酒、既往脑血管病病史等临床资料完整者;②均为初次发病,于发病24 h内住院,且发病到治疗时间在4.5 h内;③患者家属知情同意。排除标准:①血管畸形、肿瘤、脓肿等病理性脑疾病患者;②非动脉粥样硬化性脑梗死患者;③心内膜炎、心源性栓塞、人工心脏瓣膜等;④既往有药物引起的血液系统疾病或肝功能异常史等患者;⑤存在甲状腺相关疾病史。同时纳入健康体检者180名为对照组。两组基本资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经本院伦理委员会批准实施。

### 1.2 标本采集

ACI患者治疗前、健康体检者体检当日抽取肘静脉血5 mL于试管中,2 000 r/min离心10 min,离心半径15 cm,取血清置于冰箱( $-80^{\circ}\text{C}$ )中待测。

### 1.3 指标检测

采用西门子 Atellica IM1600 全自动发光免疫分析仪、贝克曼 AU5400 型全自动生化分析仪,应用放射免疫分析法测定血清FT3、FT4水平,采用胆固醇氧化酶法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平。 $\text{RC}=\text{TC}-(\text{HDL-C}+\text{LDL-C})$ 。

### 1.4 预后评估

采用改良 Rankin 量表(mRS)评分<sup>[7]</sup>对发病后90 d患者预后进行评估。将ACI组分为两组,预后良好组:在随访期间恢复较好的患者,mRS评分0~2分;预后不良组:在随访期间发生中-重残障/复

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

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

组别	n	年龄(岁)	性别		吸烟		饮酒		高血压		糖尿病	
			男	女	有	无	有	无	有	无	有	无
对照组	180	55.11±6.20	105	75	86	94	91	89	59	121	62	118
ACI组	180	55.47±6.19	103	77	85	95	88	92	76	104	75	105
t/ $\chi^2$ 值		0.551		0.046		0.011		0.100		3.425		1.991
P值		0.582		0.831		0.916		0.752		0.064		0.158

发/死亡的患者, mRS 评分为 3~6 分。发病后 90 d 有 5 例失访(男 3 例, 女 2 例), 按 175 例计算, 其中预后良好组 116 例, 预后不良组 59 例。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  描述, 行  $t$  检验; 计数资料用  $n(\%)$  描述, 行  $\chi^2$  检验; 以多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良危险因素; 以 ROC 曲线评价血清 FT3、FT4、RC 水平及三者联合对 ACI 患者预后不良的诊断价值。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ACI 组与对照组血清 FT3、FT4、RC 水平比较

ACI 组血清 FT3、FT4 水平低于对照组, 血清 RC 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 ACI 组与对照组血清 FT3、FT4、RC 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum FT3, FT4 and RC levels between ACI group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FT3(pmol/L)	FT4(ng/dL)	RC(mmol/L)
对照组	180	6.89±2.52	0.86±0.25	0.14±0.02
ACI 组	180	3.16±1.03	0.23±0.07	0.47±0.05
<i>t</i> 值		18.382	26.898	62.109
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 预后良好、预后不良组一般资料

预后不良组高血压、糖尿病及中、重度动脉狭窄比例高于预后良好组, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、hs-CRP、D-D、梗死灶最大直径、LDL-C 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 预后良好、预后不良组血清 FT3、FT4、RC 水平

相较于预后良好组, 预后不良组血清 FT3、FT4 水平降低, 血清 RC 水平升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良危险因素

以 ACI 患者是否发生预后不良(否=0, 是=1)为因变量, 以高血压、糖尿病、NIHSS 评分及血清 FT3、FT4、RC 水平为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高 NIHSS 评分、高 hs-CRP、高 D-D、低 FT3、低 FT4 水平、高 RC 水平、高梗死灶最大直径及中、重度动脉狭窄是 ACI 患者预后不良独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 3 预后良好、预后不良组一般资料 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

Table 3 General data of good and poor prognosis groups [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

组别	预后良好组 ( <i>n</i> =116)	预后不良组 ( <i>n</i> =59)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	54.93±6.24	55.86±6.11	0.939	0.349
性别(男/女)	51/65	23/36	0.398	0.528
吸烟(有/无)	59/57	26/33	0.387	0.632
饮酒(有/无)	53/63	32/27	0.827	0.363
高血压(有/无)	32/84	43/16	32.763	0.000
糖尿病(有/无)	25/91	50/9	61.219	0.000
既往 TIA(有/无)	18/98	10/49	0.060	0.807
既往慢性脑白质病变 (有/无)	11/105	6/53	0.021	0.885
陈旧性脑梗(有/无)	15/101	8/51	0.014	0.907
陈旧性脑出血(有/无)	9/107	6/53	0.290	0.590
合并房颤(有/无)	6/110	4/55	0.188	0.665
HDL-C(mmol/L)	1.17±0.36	1.15±0.38	0.341	0.734
LDL-C(mmol/L)	3.09±0.69	2.99±0.76	0.876	0.383
TC(mmol/L)	4.59±0.39	4.65±0.39	0.509	0.611
TG(mmol/L)	1.62±0.54	1.68±0.48	0.721	0.472
NIHSS 评分(分)	9.31±2.36	12.07±3.09	6.569	0.000
hs-CRP(mg/L)	11.02±2.31	15.93±2.87	12.225	0.000
D-D(mg/L)	1.85±0.24	2.39±0.26	13.678	0.000
梗死灶部位(皮质/皮质下)	41/75	27/32	1.787	0.181
梗死灶最大直径(cm)	2.79±0.26	3.75±0.41	18.863	0.000
动脉狭窄程度 (中、重度/轻度)	29/87	25/34	5.532	0.019

表 4 预后良好、不良组患者血清 FT3、FT4、RC 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Serum FT3, FT4 and RC levels in patients with good prognosis and poor prognosis groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FT3(pmol/L)	FT4(ng/dL)	RC(mmol/L)
预后良好组	116	3.53±1.11	0.33±0.10	0.33±0.04
预后不良组	59	2.79±0.87	0.13±0.04	0.51±0.06
<i>t</i> 值		4.468	18.958	23.624
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 ACI 患者预后不良危险因素分析

Table 5 Analysis of risk factors for poor prognosis in ACI patients

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI 值	<i>P</i> 值
高血压	0.093	0.069	1.835	1.098	0.959~1.257	0.175
糖尿病	0.163	0.068	0.545	1.178	0.993~1.397	0.059
LDL-C	0.258	0.296	0.763	1.295	0.853~1.967	0.382
NIHSS 评分	0.605	0.177	11.699	1.832	1.294~2.591	0.006
hs-CRP	0.643	0.193	11.096	1.902	1.303~2.776	0.001
D-D	0.504	0.163	9.553	1.655	1.202~2.278	0.002
梗死灶最大直径	0.589	0.156	14.277	1.803	1.328~2.448	<0.001
动脉狭窄程度	0.538	0.169	10.122	1.712	1.229~2.384	0.001
FT3	0.585	0.189	9.598	1.796	1.240~2.602	0.002
FT4	0.867	0.385	7.681	2.916	1.153~7.352	0.001
RC	0.755	0.356	7.491	1.899	1.130~2.937	0.003

## 2.5 血清FT3、FT4、RC及三者联合对ACI患者预后不良诊断价值

血清FT3、FT4、RC三者联合诊断ACI患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为0.951,明显高于三者单独诊断( $P<0.05$ )。见表6、图1。

表6 ROC分析  
Table 6 ROC analysis

检验变量	AUC	灵敏度	特异度	截断值	95% CI
FT3	0.869	0.796	0.843	3.17 pmol/L	0.769~0.873
FT4	0.832	0.803	0.736	0.23 ng/dL	0.832~0.927
RC	0.842	0.814	0.762	0.45 mmol/L	0.868~0.912
联合	0.951 <sup>abc</sup>	0.896	0.850		0.925~0.977

注:与AUC<sub>FT3</sub>比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与AUC<sub>FT4</sub>比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与AUC<sub>RC</sub>比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

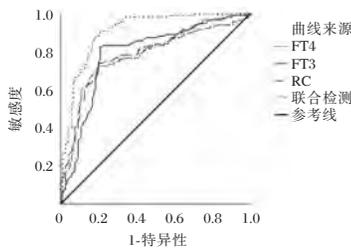


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

甲状腺功能减退导致甲状腺激素分泌不足,进而使脂质代谢紊乱、血管内皮细胞功能发生障碍,最终导致凝血、血管功能改变等,促进动脉粥样硬化发生发展<sup>[8]</sup>。FT3、FT4均是甲状腺功能异常的敏感性指标<sup>[9]</sup>。鲁远君等<sup>[10]</sup>研究发现,ACI患者存在血清FT3、FT4水平异常改变,且死亡患者血清FT3、FT4水平显著低于存活患者,提示甲状腺激素水平有助于判断ACI患者病情及预后。本研究中,ACI组血清FT3、FT4水平低于对照组,与上述研究一致,提示血清FT3、FT4异常低水平可能与ACI发生有关。且预后不良组患者FT3、FT4水平也明显低于预后良好组,进一步表明FT3、FT4水平降低与ACI患者预后不良发生关系密切。FT3、FT4低水平可能通过影响胆固醇水平、凝血功能等促进ACI患者动脉粥样硬化发生发展,最终导致预后不良发生<sup>[11]</sup>。

脂质代谢紊乱是导致动脉粥样硬化的重要机制<sup>[12]</sup>。RC可沉积于损伤动脉管壁及其内皮下,诱导表达清道夫受体,促进产生泡沫细胞,形成脂质斑块,导致动脉粥样硬化并推动其进展<sup>[13]</sup>。RC可激活炎症反应,影响内皮细胞功能,从而提高平滑

肌细胞活性,促使其增殖及迁移,致使血管重塑,引发并加重动脉粥样硬化<sup>[14]</sup>。林永娟等<sup>[15]</sup>研究发现,治疗后,ACI患者RC水平低于治疗前,且RC水平与神经功能缺损程度正相关。本研究中,ACI组者血清RC水平高于对照组,且预后不良组RC水平明显高于预后良好组,提示血清RC异常升高和ACI发生发展及患者预后不良关系密切。

经进一步分析,ACI患者血清低水平FT3、FT4及高水平RC是ACI患者预后不良独立危险因素,提示低FT3、低FT4、高RC水平与ACI患者预后不良发生密切相关,临床可以通过监测血清FT3、FT4、RC水平以及早干预ACI发展以改善预后。此外,本研究还发现,血清FT3、FT4、RC对ACI患者预后不良诊断的AUC分别为0.869、0.832、0.842,均可作为评估ACI患者预后的血清指标。进一步将三者联合绘制ROC曲线,结果发现三者联合对ACI患者预后不良诊断的AUC为0.951,明显高于三者单独诊断,且提高了敏感度,提示三者联合检测对ACI不良预后有更高的诊断价值,临床可联合检测血清FT3、FT4、RC水平对ACI患者进行预后风险评估并及时采取干预措施以改善预后。

综上所述,血清FT3、FT4、RC异常降低或升高可能与ACI发生发展有关,三者联合有利于评估ACI不良预后,可为临床对ACI患者进行预后风险评估并及时采取干预措施以改善预后提供一定参考。

## 参考文献

- [1] 杨琪,李芳芳.外周血CD4~+CD25~+Treg细胞、TLR4、hCMV-IgM与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J].中南医学科学杂志,2024,52(1):123-127.
- [2] Külz M, Fellner S, Rocktäschel J, et al. Dubiously increased FT4 and FT3 levels in clinically euthyroid patients: clinical finding or analytical pitfall? [J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 60(6): 877-885.
- [3] Sidorov E, Paul A, Xu C, et al. Decrease of thyroid function after ischemic stroke is related to stroke severity [J]. Thyroid Res, 2023, 16(1): 28.
- [4] Studen KB, Gaberscek S, Zaletel K, et al. Thyroid Disorders and Peripheral Arterial Disease. Blinc A, Sabovic M, Schernthaner GH, Anagnostis P, Antignani PL, Jensterle M, Mikhailidis DP, Poredos P [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2024, 22(1): 36-40.
- [5] Li W, Huang Z, Fang W, et al. Remnant Cholesterol Variability and Incident Ischemic Stroke in the General Population [J]. Stroke, 2022, 53(6): 1934-1941.

- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [7] 黄石, 周峰, 王伟, 等. 急性后循环脑梗死行血管内治疗短期预后的独立预测因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(12):734-739+757.
- [8] Zúñiga D, Balasubramanian S, Mehmood KT, et al. Hypothyroidism and Cardiovascular Disease: A Review [J]. *Cureu*, 2024, 16(1): e52512.
- [9] Peters J, Roumeliotis S, Mertens PR, et al. Thyroid hormone status in patients with impaired kidney function [J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(11): 2349-2358.
- [10] 鲁远君, 付照平, 栾梅, 等. 急性缺血性脑卒中患者甲状腺激素与疾病严重程度及死亡的关系[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6): 400-402.
- [11] 李阔, 张俊玲, 夏瑞雪, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死患者 FT4, FT3, TSH 水平与血管狭窄程度的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(1): 49-53.
- [12] Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, et al. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1432-1445.
- [13] Ganda OP. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(3): 105-113.
- [14] Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4324-4332.
- [15] 林永娟, 蒋澄, 黄明敏, 等. 老年急性脑梗死患者血清高残余胆固醇水平与 Lp-PLA2 表达的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1277-1282.

(上接第 1415 页)

- [9] 白晓君, 刘艳, 郝珊珊, 等. 淫羊藿苷抑制氧化应激诱导主动脉血管平滑肌细胞钙化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4497-4503.
- [10] Grand Moursel L, van der Graaf LM, Bulk M, et al. Osteopontin and phospho-SMAD2/3 are associated with calcification of vessels in D-CAA, an hereditary cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain Pathol*, 2019, 29(6): 793-802.
- [11] 王颜, 伍静, 苗起芬, 等. 维持性血液透析患者血清 OPN 和 iPTH 水平与血管钙化的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(8): 1166-1168.
- [12] Fletcher AJ, Nash J, Syed MJB, et al. Microcalcification and Thoracic Aortopathy: A Window Into Disease Severity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(8): 1048-1059.
- [13] Shirakawa K, Sano M. Osteopontin in Cardiovascular Diseases [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1047.
- [14] 董佳慧, 焦军东. 成纤维细胞生长因子-23 在慢性肾脏病血管钙化中的作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(4): 513-516.
- [15] 李旭峰, 冷冬月. 基于 Klotho/FGF23 轴探讨益气活血通络方对高磷诱导血管平滑肌细胞钙化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(19): 3532-3539.
- [16] Zhu Y, Hu Z, Liu Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3, fibroblast growth factor-23, and C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 with coronary artery calcification in nondialysis chronic kidney disease patients [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2220412.
- [17] 李群星, 尹德录, 赵新华, 等. 冠心病患者血清成纤维细胞生长因子 23、碱性磷酸酶及胎球蛋白 A 水平与冠状动脉钙化的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3740-3744+3675.

(上接第 1419 页)

- [10] 林威, 刘植华, 王月云, 等. 深圳地区女性 HPV 多重型别感染情况分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(18): 3337-3341+3354.
- [11] 李思阔, 李秋红, 邹琴, 等. 重庆地区女性门诊患者人乳头瘤病毒感染特征分析[J]. 国际医学检验杂志, 2020, 41(23): 2882-2887.
- [12] 王莹, 王晓川, 宋叔亚, 等. 洛阳是某三甲医院 6358 例女性 HPV 感染及亚型分布特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11): 2014-2017+2022.
- [13] 范琳, 钱冬萌, 王斌. 某三级综合医院妇科就诊患者人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(14): 978-981.
- [14] 魏丽惠, 赵昀. 关于《子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识》的临床要点解读[J]. 中国妇产科杂志, 2020, 21(1): 1-2.
- [15] Simelela princess Northemba. WHO global strategy to eliminate cervical cancer as a public health problem: an opportunity to make it a disease of the past [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 152(1): 1-3.

# 血清 ProGRP、CA242、PCT 水平与慢性萎缩性胃炎肠化生患者 Hp 感染、预后的关系

马晓娟 魏梅 傅向阳 代秀影\*

**【摘要】**目的 分析慢性萎缩性胃炎肠化生患者血清 ProGRP、CA242、PCT 水平及与 Hp 感染及预后的相关性。方法 选取蒙城县第一人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的慢性萎缩性胃炎肠化生患者 86 例为研究对象,根据是否感染 Hp 划分为 A 组(未感染 Hp, 26 例)、B 组(感染 Hp, 60 例)。根据 Hp 根治情况,将 B 组患者分为预后良好组(根治 Hp, 45 例)和预后不良组(未根治 Hp, 15 例)。比较 A 组与 B 组、预后不良组与预后良好组的 ProGRP、CA242、PCT 水平,分析 ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后的相关性,分析 ProGRP、CA242、PCT 单独及联合检测慢性萎缩性胃炎肠化生 Hp 感染的价值。结果 B 组 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于 A 组,差异有统计学意义( $t=7.927, 8.288, 5.419, P<0.05$ )。预后不良组 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $t=11.092, 6.897, 3.788, P<0.05$ )。ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后不良均呈正相关关系( $r=0.723, 0.711, 0.688, 0.725, 0.722, 0.701, P<0.05$ )。ROC 曲线结果显示,联合诊断的 AUC 为 0.912,分别大于 ProGRP、CA242、PCT 单独诊断的 0.899、0.871、0.886( $P<0.05$ )。结论 ProGRP、CA242、PCT 水平与慢性萎缩性胃炎肠化生患者 Hp 感染及 Hp 感染患者的预后密切相关,三者联合检测对慢性萎缩性胃炎肠化生患者 Hp 感染具有较高的诊断价值。

**【关键词】**慢性萎缩性胃炎;肠化生;ProGRP;CA242;PCT;Hp

## Relationship of serum ProGRP, CA242 and PCT levels with Hp infection and prognosis in patients with chronic atrophic gastritis

MA Xiaojuan, WEI Mei, FU Xiangyang, DAI Xiuying\*

(Department of Gastroenterology, the First People's Hospital of Mengcheng County, Haozhou, Anhui, China, 233500)

**【ABSTRACT】**Objective To analyze the correlation between serum levels of ProGRP, CA242, PCT, Hp infection, and prognosis in patients with intestinal metaplasia of chronic atrophic gastritis. **Methods** 86 patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia admitted to the First People's Hospital of Mengcheng County from June 2020 to June 2022 were selected as the research subjects. According to whether they were infected with Hp, they were divided into group A (26 cases without Hp infection) and group B (60 cases with Hp infection). Based on the curative effect of Hp, group B patients were divided into a group with good prognosis (45 cases with curative Hp) and a group with poor prognosis (15 cases without curative Hp). The study aimed to compare the ProGRP, CA242, and PCT levels between group A and group B, as well as between the poor prognosis group and the good prognosis group, also to analyze the correlation between ProGRP, CA242, and PCT levels and Hp infection and prognosis. This study also aimed to evaluate the value of ProGRP, CA242, and PCT alone and in combination for detecting Hp infection in intestinal metaplasia of chronic atrophic gastritis. **Results** The levels of ProGRP, CA242 and PCT in group B were higher than those in group A, and the differences were statistically significant ( $t=7.927, 8.288, 5.419, P<0.05$ ). ProGRP, CA242 and PCT levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $t=11.092, 6.897, 3.788, P<$

基金项目:安徽省卫生健康委医学科科研项目(2019SEY007)

作者单位:蒙城县第一人民医院消化内科,安徽,亳州 233500

\*通信作者:代秀影, E-mail:651147659@qq.com

0.05). ProGRP, CA242, and PCT levels were positively correlated with HP infection and poor prognosis ( $r=0.723, 0.711, 0.688, 0.725, 0.722, 0.701, P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC of combined diagnosis was 0.912, which was higher than 0.899, 0.871 and 0.886 of ProGRP, CA242 and PCT alone ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of ProGRP, CA242, and PCT are closely related to Hp infection and prognosis in patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia. The combined detection of the three markers has high diagnostic value for Hp infection in patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia.

**[KEY WORDS]** Chronic atrophic gastritis; Intestinal metaplasia; ProGRP; CA242; PCT; Hp

胃肠道化生是慢性萎缩性胃炎的重要并发症之一,其特征为胃黏膜上皮细胞的异常增生和肠型化。慢性萎缩性胃炎肠化生患者常伴有幽门螺旋杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染,且其发展可能导致胃癌的发生<sup>[1-2]</sup>。因此,对慢性萎缩性胃炎肠化生患者进行早期诊断Hp感染及评估预后相关指标的研究具有重要的临床意义。胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)是一种神经内分泌肿瘤标志物,其在小细胞肺癌中表达增加,并已应用于其早期诊断和预后评估。糖类抗原(carbohydrate antigen 242, CA242)是一种胰腺癌标志物,其在许多消化道肿瘤中也呈现出高表达。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种炎症标志物,其升高提示感染或炎症的存在<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨慢性萎缩性胃炎肠化生患者血清ProGRP、CA242和PCT的表达水平,并分析其与Hp感染及预后的相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

经医学伦理委员会批准,选取蒙城县第一人民医院2020年6月至2022年6月收治的慢性萎缩性胃炎肠化生患者86例为研究对象,患者及其家属均对本研究知情并同意开展本研究。纳入标准:年龄>18岁;均符合《中国慢性胃炎共识意见》<sup>[4]</sup>有关慢性萎缩性胃炎的诊断标准,且经内镜和病理学检查确诊为慢性萎缩性胃炎肠化生;患者已完成血清ProGRP、CA242、PCT水平的检测;患者已完成Hp感染的检测,包括血清抗体检测、尿素酶呼气试验或组织检查等。排除标准:年龄在18岁及以下的患者;未经内镜和病理学检查确认为慢性萎缩性胃炎肠化生;未完成血清ProGRP、CA242、PCT水平的检测;未完成Hp感染的检测;同时患有其他恶性肿瘤或炎症性疾病的患者;严重肝肾功能不全的患者;具有心、肺、肝、肾等多器官功能不全的患者;孕妇或哺乳期妇女。根据是否感染Hp划分为A组(未

感染Hp,26例)、B组(感染Hp,60例)。其中A组男15例,女11例;年龄25~81岁,平均(58.11±5.11)岁。B组男35例,女25例;年龄25~81岁,平均(58.15±5.13)岁。根据Hp根治情况,将B组患者分为预后良好组(根治Hp,45例)和预后不良组(未根治Hp,15例)。其中预后良好组男25例,女20例;年龄25~81岁,平均(58.17±5.18)岁。预后不良组男10例,女5例;年龄25~81岁,平均(58.09±5.21)岁。A组与B组、预后良好组与预后不良组的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

符合下述3项之一者可判断为Hp现症感染<sup>[5]</sup>:①胃黏膜组织RUT、组织切片染色或细菌培养3项中任一项阳性。②13C或14C-UBT阳性。③HpSA检测阳性。血清Hp抗体检测阳性提示曾经感染,从未治疗者可视为现症感染。符合下述3项之一者可判断为Hp根除<sup>[5]</sup>:①13C或14CUBT阴性;②HpSA检测阴性;③基于胃窦、胃体两个部位取材的RUT均阴性。

### 1.2 方法

ProGRP、CA242、PCT水平检测:①血液采集:使用无添加抗凝剂的干式管或适当添加抗凝剂的管采集静脉血样本5 mL。②血清分离:使用离心机将血样离心(离心半径8 cm,3 500 r/min,10~15 min),将血清分离。③样本储存:将离心分离的血清转移到新的干燥、无污染的试管中,并在-20℃或更低温度下储存。④准备试剂:根据试剂盒说明书,准备好本研究相关测量指标所需的试剂和稀释液。所用仪器为全自动化学发光免疫分析仪(型号:LA2000;厂家:四川沃尔特生物技术有限公司),试剂盒均为原装配套试剂。⑤实验操作:按照相关说明书操作,包括将标准品和样本加入试管、加入试剂和稀释液、混匀等步骤。⑥光度计测量:使用酶标仪或光度计测量试管中的各种反应物的吸光度值。⑦数据分析:根据试剂盒的说明书,使用标准曲线或计算公式来计算出样本中ProGRP、CA242、PCT的浓度<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据, 计量资料符合正态分布, 以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 采用 *t* 检验。采用 Spearman 秩相关方法分析 ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后的相关性。使用 ROC 曲线分析 ProGRP、CA242、PCT 单独及联合检测慢性萎缩性胃炎肠化生 Hp 感染的价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A 组与 B 组的 ProGRP、CA242、PCT 水平比较

B 组的 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 A 组与 B 组的 ProGRP、CA242、PCT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ProGRP (ng/L)	CA242 (kU/L)	PCT ( $\mu$ g/L)
A 组	26	102.36 $\pm$ 15.39	4.06 $\pm$ 1.15	2.52 $\pm$ 0.88
B 组	60	151.11 $\pm$ 35.64	7.33 $\pm$ 1.86	3.89 $\pm$ 1.15
<i>t</i> 值		6.692	8.288	5.419
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 预后良好组与预后不良组的 ProGRP、CA242、PCT 水平比较

预后不良组的 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组的 ProGRP、CA242、PCT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ProGRP (ng/L)	CA242 (kU/L)	PCT ( $\mu$ g/L)
预后良好组	45	138.76 $\pm$ 16.15	6.88 $\pm$ 1.25	3.66 $\pm$ 0.92
预后不良组	15	188.16 $\pm$ 21.18	8.68 $\pm$ 1.88	4.58 $\pm$ 1.12
<i>t</i> 值		9.470	4.229	3.174
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.002

### 2.3 ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后的相关性分析

Spearman 秩相关结果显示, ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后不良均呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 ProGRP、CA242、PCT 单独及联合检测慢性萎缩性胃炎肠化生 Hp 感染的价值

ROC 曲线结果显示, 联合诊断的 AUC 为 0.912, 优于单独诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表 3 ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后的相关性分析

Table 3 Correlation Analysis of ProGRP, CA242, PCT levels with HP infection and prognosis

项目	Hp 感染		预后	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
ProGRP	0.723	<0.001	0.725	<0.001
CA242	0.711	<0.001	0.722	<0.001
PCT	0.688	<0.001	0.701	<0.001

表 4 ProGRP、CA242、PCT 单独及联合检测慢性萎缩性胃炎肠化生 Hp 感染的价值

Table 4 value of rogrp, CA242 and PCT alone and in combination in detecting HP infection in intestinal metaplasia of chronic atrophic gastritis

指标	AUC	截断值	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
ProGRP	0.899	141.11 ng/L	0.849~0.936	0.691	0.952	<0.001
CA242	0.871	6.61 kU/L	0.821~0.922	0.616	0.883	<0.001
PCT	0.886	2.88 $\mu$ g/L	0.834~0.925	0.826	0.711	<0.001
联合检测	0.912		0.846~0.951	0.832	0.932	<0.001

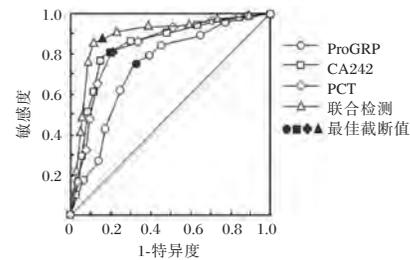


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 结论

慢性萎缩性胃炎肠化生是一种较为常见的胃部疾病, 其主要病理特点是胃黏膜的萎缩和肠上皮的增生。Hp 感染是导致慢性胃炎的主要原因之一, 同时, Hp 感染与胃黏膜肠上皮化生的发生和预后也密切相关。ProGRP 是一种神经内分泌肿瘤标志物, CA242 是一种胰腺癌标志物, PCT 是一种感染性疾病标志物, 以上 3 个指标在慢性胃炎肠化生患者中的表达均较为常见。因此, 分析慢性萎缩性胃炎肠化生患者血清肿瘤标志物 ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后的相关性具有重要的临床意义<sup>[7]</sup>。

本研究结果显示: B 组的 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于 A 组; 预后不良组的 ProGRP、CA242、PCT 水平均高于预后良好组; ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后不良均呈正相关关系; 联合

诊断的 AUC 为 0.912, 分别大于 ProGRP、CA242、PCT 单独诊断的 0.899、0.871、0.886。金麟等<sup>[8]</sup>研究显示, Hp 感染组血清 ProGRP、CA242、PCT 水平高于非 Hp 感染组, 与本研究结果一致。分析慢性萎缩性胃炎肠化生患者血清 ProGRP、CA242、PCT 水平升高的原因如下: ①Hp 感染会引起慢性萎缩性胃炎肠化生患者胃黏膜的炎症和损伤, 激活炎症反应, 进而导致患者体内炎症介质的释放增加, 进而导致 ProGRP、CA242、PCT 等肿瘤标志物的水平升高<sup>[9]</sup>。②萎缩性胃炎可引起慢性萎缩性胃炎肠化生患者的胃功能出现障碍, ProGRP 是一种胃泌素, 它的升高可以反映胃功能的减退或病变<sup>[10]</sup>。③肠化生可引起患者体内的肿瘤标志物升高, CA242 是胃肠道特异性的肿瘤标志物, 肠化生患者血清中 CA242 水平升高与肠化生程度相关<sup>[11-12]</sup>。④慢性萎缩性胃炎肠化生患者由于胃黏膜损伤和免疫功能下降, 易导致患者的胃肠道发生感染。感染会引起炎症反应, 促使炎症介质的释放, 其中 PCT 是一种炎症标志物, 其水平升高可以反映感染的存在<sup>[13]</sup>。ProGRP、CA242、PCT 水平与 Hp 感染及预后不良的正相关关系可能有以下几个原因: ①Hp 是一种常见的胃黏膜感染菌, 能引起慢性胃炎, 胃炎导致胃黏膜的炎症反应和损伤, 促使炎症标志物 ProGRP、CA242、PCT 的释放增加。②肠化生是胃黏膜上皮发生不可逆性的萎缩和转变为肠道上皮的病变, 肠化生程度的加重会导致 CA242 水平升高<sup>[14]</sup>。③Hp 感染会引起机体的免疫反应和炎症过程, 炎症反应可以促使炎症介质的释放, 其中包括 PCT, 进而导致其水平升高<sup>[15-16]</sup>。④Hp 感染可以导致慢性胃炎发展为胃溃疡和胃癌, 而 ProGRP 的水平可反映患者胃部功能的病变或减退。因此 Hp 感染患者的 ProGRP 水平会有所变化, ProGRP 与 Hp 感染及预后不良均具有一定的相关性。由以上分析内容可知, ProGRP、CA242、PCT 水平的升高可能是胃部疾病恶性变化和预后不良的指标。

综上所述, ProGRP、CA242、PCT 水平与慢性萎缩性胃炎肠化生患者 Hp 感染及 Hp 感染患者的预后密切相关, 三者联合检测对慢性萎缩性胃炎肠化生患者 Hp 感染具有较高的诊断价值。

## 参考文献

- [1] Yin J, Yi J, Yang C, et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia induced by high-salt and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine intake in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4):315.
- [2] Lerch JM, Pai RK, Brown I, et al. Interobserver agreement of estimating the extent of intestinal metaplasia in patients with chronic atrophic gastritis [J]. *Virchows Arch*, 2022, 480(6):1277-1281.
- [3] 王春, 陈丽康, 陈梦梦, 等. 自拟调胃汤对慢性萎缩性胃炎患者 MTL 和 SS 的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44(11):2707-2710.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2007, 12(1):55-62.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南 (2019 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(5):397-402.
- [6] 于莉. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜病理改变与“气虚”“阳虚”证素的相关性研究 [D]. 福建中医药大学, 2020.
- [7] 钟爽, 罗慧, 施智兰, 等. 胆汁酸, 幽门螺旋杆菌等因素诱导尾型同源盒转录因子 2 表达致胃黏膜肠上皮化生研究进展 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(6):771-774.
- [8] 金麟, 褚云香, 王东盛, 等. 慢性萎缩性胃炎肠化生患者血清胃泌素释放肽前体、糖链抗原 242、降钙素原水平与幽门螺杆菌感染及预后的相关性探究 [J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46(6):521-525.
- [9] 胡掌朝, 安俊丽, 程帅师, 等. 慢性萎缩性胃炎患者 Hp 感染与 IL-8、PCT、TNF- $\alpha$  表达水平及严重程度的关系分析 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(6):731-734.
- [10] 鲁俊, 全斌. 血清 hs-CRP、Cys C 及 PCT 水平与肺炎心力衰竭患者预后相关性分析 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(22):4.
- [11] 梁维, 赵静, 冯玲, 等. 脓毒症合并早期急性肾损伤患者 sTREM-1、Ang-2 及 PCT 水平变化及其与预后相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(1):60-63.
- [12] Chitapanarux T, Kongkarnka S, Wannasai K, et al. Prevalence and factors associated with atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A multivariate, hospital-based, statistical analysis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2023, 82:102309.
- [13] 张泽军. 谢晶日教授运用消补法治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的用药规律研究 [D]. 黑龙江中医药大学, 2023.
- [14] Liu Y, Ma YJ, Huang CQ. Evaluation of the Gastric Microbiome in Patients with Chronic Superficial Gastritis and Intestinal Metaplasia [J]. *Chin Med Sci J*, 2022, 37(1):44-51.
- [15] 王欣欣, 于洋, 陈美璐, 等. 血清 PG I/PG II 和胃泌素释放肽前体在胃癌诊断及预后中的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(12):1589-1593.
- [16] 乔冬云, 李凌楠, 张昔伟, 等. 内窥镜检查在胃黏膜肠上皮化生诊断中应用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2018, 58(47):4.

# 热毒宁联合抗生素对小儿支气管肺炎患儿NLR、PLR的影响

汪美琪 石韵 孙彦丽\*

**[摘要]** **目的** 探讨热毒宁联合抗生素对小儿支气管肺炎(BP)患儿中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)的影响。**方法** 回顾性分析2021年4月至2022年2月芜湖市中医医院收治的84例BP患儿的资料,按治疗方法的不同分成抗生素组(42例,应用头孢硫脒治疗)和抗生素+热毒宁组(42例,在抗生素组基础上联合热毒宁治疗)。比较两组疗效、各临床表现消失情况、NLR、PLR、血清炎症指标[IL-6、降钙素原(PCT)]水平、药物不良反应(ADR)情况。**结果** 抗生素+热毒宁组总有效率为95.24%,高于抗生素组的80.95%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );抗生素+热毒宁组咳嗽消失、体温恢复、肺啰音消失、肺部阴影消失时间均短于抗生素组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗1周后,两组NLR、PLR及血清IL-6、PCT水平均低于治疗前,且抗生素+热毒宁组均低于抗生素组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );抗生素+热毒宁组ADR发生率9.52%和抗生素组的4.76%比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 应用热毒宁联合抗生素治疗BP患儿的效果较好,可明显降低患儿NLR、PLR及血清炎症指标水平,有效促进症状消退。

**[关键词]** 热毒宁; 头孢硫脒; 支气管肺炎; 中性粒细胞; 淋巴细胞; 血小板

## Efficacy of reduning combined with antibiotics on NLR and PLR in children with bronchopneumonia

WANG Meiqi, SHI Yun, SUN Yanli\*

(Department of Pediatric Medicine, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhu, Anhui, China, 241000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the efficacy of reduning combined with antibiotics on neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) in children with bronchopneumonia (BP). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 84 pediatric patients with BP who were admitted to our hospital from April 2021 to February 2022. According to different treatment methods, they were divided into an antibiotic group (42 cases, treated with cefoperazone) and an antibiotic + reduning group (42 cases, treated with reduning in addition to the antibiotic group). The efficacy, disappearance of clinical manifestations, NLR, PLR, serum inflammatory indicators [interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT)] levels, and adverse drug reactions (ADRs) were compared between the two groups. **Results** The total effective rate was 95.24% in the antibiotic + reduning group, which was higher than the 80.95% in the antibiotic group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The disappearance time of cough, body temperature, lung rales, and lung shadows in the antibiotic + reduning group was shorter than that in the antibiotic group, and the difference were statistically significant ( $P<0.05$ ). After one week of treatment, the levels of NLR, PLR, serum IL-6, and PCT in both groups were lower than before treatment ( $P<0.05$ ), with the antibiotic + reduning group were lower than the antibiotic group, and the difference were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no difference in ADR between the antibiotic + reduning group (9.52%) and the antibiotic group (4.76%) ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The application of reduning combined with antibiotics for BP children has a positive effect. It can significantly

基金项目:安徽省教育厅科研项目(KJ2021A286)

作者单位:芜湖市中医医院小儿内科,安徽,芜湖 241000

\*通信作者:孙彦丽, E-mail: doctorwmq@163.com

reduce the levels of NLR, PLR, and serum inflammatory indicators, effectively promoting symptom resolution.

[KEY WORDS] Reduning; Cefathiamidine; Bronchopneumonia; Neutrophils; Lymphocytes; Platelet

儿童呼吸系统未发育完善,免疫防御能力低下,易遭受病菌入侵,引发支气管肺炎(bronchopneumonia, BP)。如患儿未及时接受妥善治疗,致病加重,易引起肺外病变<sup>[1]</sup>。既往多采用头孢硫脒等头孢类抗生素治疗本病,但长期单一使用易出现抗药性,从而降低疗效<sup>[2]</sup>。近年来,研究发现中成药联合抗生素可起到协同增效作用,有助于促进BP患儿症状消退<sup>[3]</sup>。热毒宁为一种以青蒿、金银花及栀子为主要组分的中成药,具有解热抗炎等作用,且副作用小,目前已被用于BP辅助治疗中<sup>[4]</sup>。研究显示,BP患儿中性粒细胞(neutrophil, NE)、血小板比例增高,淋巴细胞比例下降<sup>[5]</sup>。另有研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)和BP患儿病情程度呈正相关<sup>[6]</sup>。目前,已有关于热毒宁联合抗生素治疗BP患儿的研究,故本研究观察了BP患儿应用热毒宁联合抗生素治疗后的效果及NLR、PLR变化,以更充分地了解该疗法的作用机制,现报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

本研究为回顾性研究,于2021年4月至2022年2月芜湖市中医医院共收治BP患儿103例,纳入标准:①符合《儿童肺炎BP中西医结合诊治专家共识(2017年制定)》<sup>[7]</sup>中有关BP的诊断标准;②年龄为2~8岁;③入院前1周末应用头孢硫脒或其他抗生素;④患儿诊疗资料齐全。排除标准:①患有其他呼吸道疾病;②存在先天性疾病;③免疫功能缺陷;④对所用抗生素及中成药过敏;⑤未严格遵医治疗。按纳入、排除标准剔除19例患儿(其中资料不完整7例,患有其他呼吸道疾病4例,免疫功能缺陷2例,未严格遵医治疗6例),纳入本

研究84例。将84例患儿按治疗方法的不同分成抗生素组( $n=42$ )和抗生素+热毒宁组( $n=42$ ),两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

所有患儿入院后均实施常规治疗,应用布洛芬混悬液(厂家:翔宇药业股份有限公司,批号:20200121,国药准字H20030648)予以退热, $\leq 3$ 岁患儿单次服药量为4 mL,4~6岁患儿单次服药量为5 mL,7~8岁患儿单次服药量为8 mL,如未退热,每6 h给药1次,不超过4次/d;应用吸入用布地奈德混悬液(厂家:阿斯利康公司,规格:2 mL:1 mg,进口药准字H20140475)1 mg及硫酸特布他林雾化吸入用溶液(厂家:阿斯利康公司,规格:2 mL:5 mg,进口药准字H20140108)2.5 mg雾化予以止咳平喘。抗生素组在上述治疗基础上应用抗生素治疗,依据患儿体重将50~100 mg/kg注射用头孢硫脒(厂家:悦康药业集团股份有限公司,规格:20201113,国药准字H20103656)和250 mL生理盐水混合后行静脉滴注,每日分2~3次给药。抗生素+热毒宁组在抗生素组基础上联合热毒宁治疗,依据患儿体重将0.4~0.6 mL/kg热毒宁注射液(厂家:江苏康缘药业股份有限公司,规格:20200511,国药准字Z20050217)和150 mL浓度为5%的葡萄糖溶液混合后行静脉滴注,1次/d。两组均连续治疗1周。

#### 1.2.2 临床表现消退情况

记录各组咳嗽消失、体温恢复、肺啰音消失、肺部阴影消失时间。

#### 1.2.3 NLR、PLR及血清炎症指标检测

于治疗前、治疗1周后采集各组空腹静脉血5 mL并分成2份。一份血液样本采用GRT-6001

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(d)	病情程度		
		男	女			轻度	中度	重度
抗生素+热毒宁组	42	22(52.38)	20(47.62)	3.60±1.18	4.37±1.21	12(28.57)	21(50.00)	9(21.43)
抗生素组	42	19(45.24)	23(54.76)	3.69±1.25	4.51±1.39	13(30.95)	18(42.86)	11(26.19)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.429		0.339	0.492	0.130		
P值		0.513		0.735	0.624	0.896		

型血细胞分析仪检测NE、淋巴细胞、血小板,计算得到NLR(NE/淋巴细胞计数)、PLR(血小板计数/淋巴细胞计数)。另一份在常规离心(转速3 000 rpm,离心半径为10 cm, 10 min),取得血清后以酶联免疫吸附法(试剂盒分别购自上海白益生物科技有限公司、上海沪震生物科技有限公司,货号分别为BY-B10140/hz-1780)测定白细胞介素-(Interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平。

#### 1.2.4 药物不良反应(advers drug reaction, ADR)情况

观察各组患儿治疗期间有无发生胃肠道反应、皮疹、头晕、静脉炎等ADR,并计算总发生率。

#### 1.2.5 疗效判定<sup>[7]</sup>

治疗结束后评价疗效。痊愈:各症状均消退, X线检查显示90%以上的肺内阴影吸收;显效:症状明显减轻,75%~90%的肺内阴影吸收;有效:症状有所减轻,50%~74%的肺内阴影吸收;无效:症状未见减轻,50%以下的肺内阴影吸收。总有效率=[(总例数-无效例数)/总例数]×100%。

#### 1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用*t*检验;计数资料用*n*(%)描述,采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

抗生素+热毒宁组总有效率明显低于抗生素组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组疗效比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
抗生素+热毒宁组	42	23(54.76)	11(26.19)	6(14.29)	2(4.76)	40(95.24)
抗生素组	42	16(38.10)	13(30.95)	5(11.90)	8(19.05)	34(80.95)
$\chi^2$ 值						4.086
<i>P</i> 值						0.043

### 2.2 两组各项表现消失时间比较

抗生素+热毒宁组咳嗽消失、体温恢复、肺啰音消失、肺部阴影消失时间均短于抗生素组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组NLR、PLR比较

两组NLR、PLR比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗1周后,两组NLR、PLR均较治疗前降

表3 两组各项表现消失时间比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

Table 3 Comparison of vanishing time of various manifestations between the two groups ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	<i>n</i>	咳嗽消失	体温恢复	肺啰音消失	肺部阴影消失
抗生素+热毒宁组	42	4.81±1.33	3.32±0.94	5.46±1.57	5.27±1.52
抗生素组	42	5.73±1.69	4.56±1.34	6.85±1.81	6.63±1.75
<i>t</i> 值		2.772	4.910	3.760	3.802
<i>P</i> 值		0.007	<0.001	<0.001	<0.001

低,且抗生素+热毒宁组均低于抗生素组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组NLR、PLR比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of NLR and PLR between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	NLR		PLR	
		治疗前	治疗1周	治疗前	治疗1周
抗生素+热毒宁组	42	1.62±0.47	1.17±0.33 <sup>a</sup>	123.41±34.62	98.17±23.75 <sup>a</sup>
抗生素组	42	1.70±0.53	1.39±0.41 <sup>a</sup>	125.07±36.78	109.95±26.36 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.732	2.709	0.213	2.152
<i>P</i> 值		0.466	0.008	0.832	0.034

注:和同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组血清炎症指标水平比较

两组血清IL-6、PCT水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗1周后,两组3项炎症指标水平均较治疗前降低,且抗生素+热毒宁组均低于抗生素组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组血清炎症指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of serum inflammation indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)		PCT( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗1周	治疗前	治疗1周
抗生素+热毒宁组	42	146.49±16.27	23.47±6.28 <sup>a</sup>	3.74±0.61	0.61±0.18 <sup>a</sup>
抗生素组	42	148.31±18.56	35.14±8.49 <sup>a</sup>	3.87±0.74	0.98±0.32 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.478	7.162	0.879	6.531
<i>P</i> 值		0.634	<0.001	0.382	<0.001

注:和同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组ADR情况比较

抗生素+热毒宁组ADR发生率和抗生素组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

中医认为,小儿稚阴稚阳,肺常不足,卫外功能薄弱,风热之邪易侵犯肺部,致肺络壅阻,肺气

表6 两组 ADR 情况比较 [n(%)]  
Table 6 Comparison of ADR situation between the two groups [n(%)]

组别	n	胃肠道反应	皮疹	头晕	静脉炎	总发生率
抗生素+热毒宁组	42	2(4.76)	0(0.00)	1(2.38)	1(2.38)	4(9.52)
抗生素组	42	1(2.38)	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.76)
$\chi^2$ 值						0.179
P值						0.672

上逆致咳,热灼津液成痰<sup>[8]</sup>。故小儿 BP 治宜以疏风散热、宣肺止咳为要。热毒宁为呼吸道疾病治疗的常用中成药,其主要组分青蒿有清热解毒、祛蒸消暑之效,金银花可起到疏风散热之作用,栀子能清热化痰、宣肺降气。本研究发现,和抗生素组相比,抗生素+热毒宁组总有效率更高,咳嗽消失、体温恢复、肺啰音消失、肺部阴影消失时间更短,和王琦等<sup>[9]</sup>研究结果相似。提示本研究抗生素+热毒宁组的疗效更佳,更利于促进病症消退。究其原因,热毒宁可达到疏风清热、宣肺降气之功效,使风热之邪得除,肺气得降,则咳嗽等诸症自止。药理研究显示,青蒿含有的青蒿素可下调促炎蛋白的表达水平,影响巨噬细胞作用,减少炎症因子的生成,并能发挥免疫调节效应;金银花含有的绿原酸等成分可对包括大肠杆菌、肺炎球菌在内的多种病原菌起到良好的抑制作用,并具有抗炎、抑制内毒素生成等作用;栀子含有的栀子黄素等成分可发挥抗炎、抗氧化等作用<sup>[10]</sup>。热毒宁和头孢硫脒合用,可增强对病原菌的杀伤作用,并有效控制炎症,改善免疫机能,从而利于病情康复。用药安全性上,两组 ADR 发生率(9.52%比 4.76%)均较低,组间比较未见差异,提示联合疗法较为安全可靠。

IL-6、PCT 均为常见的炎症指标,研究发现,两者在 BP 患儿血清中处于高表达状态,且其水平过高时可对患儿肺组织造成严重损害<sup>[11]</sup>。在本研究中,抗生素+热毒宁组治疗 1 周后血清 IL-6、PCT 水平的降低幅度均较抗生素组明显,考虑原因在于:头孢硫脒可通过阻碍细菌细胞壁合成而发挥抗菌效应,继而缓解炎症;而热毒宁的各组分均具有抗炎活性,能直接抑制机体炎症状态。故两药结合,能使相关炎症因子水平有效下调。

BP 发生后 NE 可被激活,引起 NE 局部浸润及趋化反应。同时,淋巴细胞的活性可因病原菌的免疫反应及代谢产物而受到影响,致使淋巴细胞

凋亡速度加快。故 BP 患儿 NE 绝对值增高,淋巴细胞减低,而 NLR 升高<sup>[12]</sup>。此外,受炎症影响,BP 患儿促血小板生成的细胞因子水平增高,亦使得 PLR 升高。研究显示,BP 患儿 NLR、PLR 可随病情加重而逐渐升高<sup>[13]</sup>。在本研究中,抗生素+热毒宁组治疗 1 周后 NLR、PLR 的降低幅度较抗生素组明显,考虑和联合疗法可更好地改善炎症、更快地控制病情有关。

综上所述,应用热毒宁联合抗生素治疗 BP 患儿疗效优于单独抗生素治疗,可有效下调炎症因子水平,明显降低 NLR、PLR,显著缩短症状消退时间。

### 参考文献

- [1] Ling BJ, Wan YM. The application of probiotic after antibiotics treatment promotes the recovery of pediatric bronchopneumonia infection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(9):4103-4107.
- [2] 江丹,张志,杨忠林.痰热清注射液联合抗生素降阶梯疗法治疗耐药菌感染重症肺炎的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(6):1065-1067.
- [3] 李佳贤,吕健,支英杰,等.痰热清注射液联合头孢呋辛钠治疗小儿支气管肺炎疗效的系统评价[J]. *世界中医药*, 2021, 16(14):2138-2149.
- [4] 黄佳靓,朱小波,章波,等.热毒宁联合阿奇霉素治疗儿童支原体肺炎的临床效果及对血清 APC、IL-1R1 的影响[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(8):31-3443.
- [5] 俞怡雪,张芙蓉,范玉洁,等. NLR 和 PLR 在肺炎支原体肺炎患儿中的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(19):4467-4470.
- [6] 俞怡雪,张芙蓉,范玉洁,等. NLR 和 PLR 在肺炎支原体肺炎患儿中的意义[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(19):4467-4470.
- [7] 刘瀚旻,马融.儿童肺炎支原体肺炎中西医结合诊治专家共识(2017 年制定)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(12):881-885.
- [8] 刘锋娟,张启蒙.红霉素序贯疗法联合宣肺泄热汤治疗小儿支气管肺炎(风热犯肺证)的疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(8):1458-1461.
- [9] 王琦,李迎春,何平.阿奇霉素联合热毒宁注射液对急性支气管肺炎患儿的疗效及对其肺功能的影响[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(32):127-130.
- [10] 柏付娟,赵汗青,赵旻,等.基于网络药理学和分子对接技术探索热毒宁注射液治疗新型冠状病毒肺炎的机制[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(4):464-476.
- [11] 冯宏达.小儿定喘口服液辅助治疗小儿支气管肺炎的疗效及其对炎症因子的影响[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(2):60-62.
- [12] 张士保,谢瑞玉. NLR、CRP、PLR、PCT 在儿童支气管肺炎中的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(4):651-656.
- [13] 陆国梁,朱晓萍. NLR、PLR 对新生儿感染性肺炎诊断和预后评估的意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(4):487-491.

# 冻干重组人脑利钠肽对缺血性心肌病心力衰竭患者 NT-proBNP、Ang II、NE 水平、心室重构和炎症因子的影响

朱慧<sup>1</sup> 彭杰成<sup>2\*</sup> 马成亮<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨缺血性心肌病(ICM)心力衰竭(HF)患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗对N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、去甲肾上腺素(NE)水平、心室重构和炎症因子的影响。**方法** 于2020年10月至2023年2月从宿松县人民医院选择86例ICM HF患者分为对照组和试验组,均43例,以随机数字表法分组。对照组和试验组分别予以常规治疗和冻干重组人脑利钠肽联合常规治疗,均治疗2周。比较两组疗效(治疗2周后)、血清NT-proBNP、AngⅡ、NE、心室重构指标和炎症因子水平(治疗前和治疗2周后)。**结果** 治疗2周后,较对照组(74.42%),试验组总有效率(93.02%)更高,差异有统计学意义( $\chi^2=5.460, P<0.05$ )。两组治疗2周后的血清NT-proBNP、AngⅡ、NE、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和LVTWP、PWS、IVSS较治疗前降低,试验组更低,差异有统计学意义( $t=5.672, 20.016, 55.416, 6.742, 5.851, 5.258, 5.940, 6.681, 5.865, P<0.05$ )。**结论** ICM HF患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗可降低血清NT-proBNP、AngⅡ、NE水平,改善神经内分泌功能,同时可抑制心室重构及机体炎症,疗效显著。

**[关键词]** 缺血性心肌病;心力衰竭;重组人脑利钠肽;N末端脑钠肽前体;血管紧张素Ⅱ;去甲肾上腺素;心室重构

## Effects of freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide on NT-proBNP, Ang II, NE levels, ventricular remodeling and inflammatory factors in ischemic cardiomyopathy and heart failure patients

ZHU Hui<sup>1</sup>, PENG Jiecheng<sup>2\*</sup>, MA Chengliang<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiovascular, Susong County People's Hospital, Susong, Anhui, China, 246501; 2. Department of Cardiovascular, Anqing First People's Hospital, Anqing, Anhui, China, 246052)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide on levels of NT-proBNP, Ang II, NE, ventricular remodeling and inflammatory factors in ICM HF patients. **Methods** Eighty-six patients with ICM HF from our hospital were selected from October 2020 to February 2023. They were divided into a control and a trial groups, with 43 cases in each group using randomized numerical table method. The control group received conventional treatment, while the trial group was treated with lyophilized recombinant human brain natriuretic peptide in addition to conventional treatment for 2 weeks. After 2 weeks of treatment, the efficacy of both groups was evaluated. Serum levels of NT-proBNP, Ang II, NE, ventricular remodeling index, and inflammatory factors were compared before and after 2 weeks of treatment in both groups. **Results** After 2 weeks of treatment, the total effective rate (93.02%) was higher in the trial group compared to the control group (74.42%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.460, P<0.05$ ). Serum levels of NT-proBNP, Ang II, NE, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, LVTWP, PWS, and

基金项目:安徽省卫生健康委项目(AHWJ2021b103)

作者单位:1.宿松县人民医院心血管内科,安徽,宿松 246501

2.安庆市第一人民医院心血管内科,安徽,安庆 246052

\*通信作者:彭杰成, E-mail: babyone0124@163.com

IVSS were lower in both groups after 2 weeks of treatment compared to before treatment. Additionally, these levels were lower in the trial group, with statistically significant differences ( $t=5.672, 20.016, 55.416, 6.742, 5.851, 5.258, 5.940, 6.681, 5.865, P<0.05$ ). **Conclusion** Freeze-dried recombinant human brain natriuretic peptide could reduce NT-proBNP, Ang II, and NE in serum. It can also improve neurosecretory function, inhibit ventricular remodeling and inflammation in ICM HF patients, leading to a noticeable therapeutic effect.

**[KEY WORDS]** Ischemic cardiomyopathy; Heart failure; Recombinant human brain natriuretic peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Angiotensin II; Norepinephrine; Ventricular remodeling

缺血性心肌病(Ischemic cardiomyopathy, ICM)是并发心力衰竭(Heart failure, HF)的主要原因之一,为心血管内科常见疾病,患者病情发展迅速,极易发展成为难治性心力衰竭,且预后差,死亡率高<sup>[1]</sup>,现阶段,临床主要采用强心剂、利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂等治疗 ICM HF,但该病病情复杂且凶险,常规治疗难以有效控制病情<sup>[2]</sup>。冻干重组人脑利钠肽有多方面的作用,其作为内源性激素,可利尿、扩血管等,对于改善患者心功能、促进患者疾病转归具有良好的作用效果<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>发现,神经内分泌系统激活、心室重构均是导致 ICM 患者发生 HF 的主要原因之一,同时其能促进 ICM HF 进展为难治性心力衰竭,因此通过调节神经内分泌紊乱、逆转心室重构能有效抑制 ICM HF 疾病进展。但目前关于冻干重组人脑利钠肽对 ICM HF 患者 N 末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)、血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)水平、心室重构等的影响仍需更多的临床资料支持。本研究旨在探讨 ICM HF 患者应用冻干重组人脑利钠肽的效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

于 2020 年 10 月至 2023 年 2 月从宿松县人民医院选择 86 例 ICM HF 患者分为对照和试验组,均 43 例,以随机数字表法分组。其中对照组年龄平均( $58.26\pm 4.16$ )岁;患病时间平均( $2.30\pm 0.14$ )年;男 25 例,女 18 例;心功能分级<sup>[5]</sup>: II、III、IV 级分别 15、22、6 例。试验组年龄平均( $57.91\pm 4.22$ )岁;患病时间平均( $2.19\pm 0.12$ )年;男 24 例,女 19 例;心功能分级: II、III、IV 级分别 13、23、7 例。两组基本资料比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。

### 1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:①ICM 诊断标准符合参考文献<sup>[6]</sup>, HF 诊断标准符合参考文献<sup>[7]</sup>;②心功能分级 II~IV 级

者;③无药物禁忌者;④患者及其家属对本研究知情同意,且签署知情同意书者等。排除标准:①因其他疾病所致心力衰竭者;②合并感染性疾病、出血倾向及传染性疾病者;③近期接受过他汀类药物者;④治疗配合度较差者等。本研究已通过宿松县人民医院伦理委员会审核(伦理编号:CS20816071)

### 1.3 治疗方法

对照组采用常规治疗,包括使用强心剂、利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂等进行强心、利尿、利钠、改善心功能等对症治疗,同时给予抗血小板聚集、调血脂和控制血糖治疗。试验组在常规治疗基础上加用 0.5 mg:500 U 的冻干重组人脑利钠肽(S20050033,成都诺迪康),首次静脉注射冲击治疗(以  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ),此后静脉滴注治疗(以  $7.5 \text{ ng}/\text{kg}$ ),1 次/d。两组疗程均为 2 周。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 两组疗效比较

根据参考文献<sup>[6]</sup>和参考文献<sup>[7]</sup>将疗效分为显效(症状显著缓解,心功能明显恢复)、有效(症状有所改善,心功能有所恢复)和无效(未达上述标准)。治疗总有效率=1-无效率。治疗 2 周后评价。

#### 1.4.2 两组神经内分泌分子比较

空腹采集两组 4 mL 静脉血,以 3 000 r/min、12.50 cm 离心半径离心 10 min 后,收集血清分为 2 份,取 1 份利用上海康朗生物提供的检测试剂盒按照酶联免疫法测定 NT-proBNP、Ang II、NE 水平。于治疗前和治疗 2 周后采集标本进行测定。

#### 1.4.3 两组心室重构指标比较

予以美国 General Electric 公司生产的彩色超声心动图(LOC-ZQ9 型)测定两组 PWS、IVSS 和 LVTWP,线阵探头频率为 2~5 MHz。于治疗前和治疗 2 周后测定。

#### 1.4.4 两组炎症因子比较

取剩余 1 份血清标本利用上海酶联生物提供的检测试剂盒按照 1.4.2 中的检测方法测定白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor ne-

crosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-8(Interleukin-8, IL-8)水平。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。计数资料以  $n(\%)$  描述, 予以  $\chi^2$  检验; 计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  描述, 两两间比较采用  $t$  检验。  $P < 0.05$  说明为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

治疗 2 周后, 较对照组, 试验组总有效率更高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组疗效比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of the efficacy of the two groups

[ $n(\%)$ ]					
组别	$n$	显效	有效	无效	总有效数
试验组	43	22(51.16)	18(41.86)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	17(39.53)	15(34.88)	11(25.58)	32(74.42)
$\chi^2$ 值					5.460
$P$ 值					0.019

### 2.2 两组治疗前后神经内分泌分子水平比较

较治疗前, 两组治疗 2 周后的血清 NT-proBNP、Ang II、NE 水平降低, 试验组更低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后神经内分泌分子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

Table 2 Comparison of neuroendocrine molecular levels between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	$n$	NT-proBNP	Ang II	NE
治疗前				
试验组	43	5 010.42 $\pm$ 912.55	105.44 $\pm$ 17.26	306.22 $\pm$ 32.41
对照组	43	4 990.87 $\pm$ 998.79	105.96 $\pm$ 16.87	305.25 $\pm$ 33.33
$t$ 值		0.095	0.141	0.137
$P$ 值		0.925	0.888	0.892
治疗 2 周后				
试验组	43	2 133.95 $\pm$ 533.39 <sup>a</sup>	41.43 $\pm$ 5.13 <sup>a</sup>	101.26 $\pm$ 6.23 <sup>a</sup>
对照组	43	2 799.87 $\pm$ 555.23 <sup>a</sup>	69.04 $\pm$ 7.45 <sup>a</sup>	187.55 $\pm$ 8.09 <sup>a</sup>
$t$ 值		5.672	20.016	55.416
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组治疗前后心室重构指标比较

两组治疗 2 周后的 LVTWP、PWS、IVSS 较治疗前降低, 试验组更低 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组治疗前后炎症因子水平比较

两组治疗 2 周后的血清炎症因子水平较治疗前降低, 试验组更低 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组治疗前后心室重构指标比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

Table 3 Comparison of indices of ventricular remodeling before and after treatment in the two groups ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}$ )

时间	组别	$n$	LVTWP	PWS	IVSS
治疗前	试验组	43	13.56 $\pm$ 4.14	14.56 $\pm$ 2.06	13.56 $\pm$ 1.12
	对照组	43	13.42 $\pm$ 4.24	13.93 $\pm$ 2.09	13.71 $\pm$ 1.09
	$t$ 值		0.155	1.408	0.629
	$P$ 值		0.877	0.163	0.531
治疗 2 周后	试验组	43	8.41 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	9.21 $\pm$ 1.09 <sup>a</sup>	10.12 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>
	对照组	43	10.35 $\pm$ 1.76 <sup>a</sup>	11.05 $\pm$ 1.44 <sup>a</sup>	11.95 $\pm$ 1.75 <sup>a</sup>
	$t$ 值		5.940	6.681	5.865
	$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

Table 4 Comparison of inflammatory factor levels before and after treatment in the two groups ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

时间	组别	$n$	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$
治疗前	试验组	43	16.98 $\pm$ 3.10	12.24 $\pm$ 2.12	62.44 $\pm$ 5.12
	对照组	43	17.05 $\pm$ 3.09	12.31 $\pm$ 2.03	61.98 $\pm$ 5.54
	$t$ 值		0.105	0.156	0.400
	$P$ 值		0.917	0.876	0.690
治疗 2 周后	试验组	43	9.01 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>	7.10 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>	42.69 $\pm$ 3.65 <sup>a</sup>
	对照组	43	11.21 $\pm$ 2.24 <sup>a</sup>	9.27 $\pm$ 2.49 <sup>a</sup>	48.28 $\pm$ 4.03 <sup>a</sup>
	$t$ 值		5.851	5.258	6.742
	$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

冠状动脉发生多支病变会引发心肌严重缺血、心肌收缩能力降低及心功能严重受损, 进而导致 ICM HF 的发生, 对患者生命安全造成严重威胁<sup>[8]</sup>。据统计<sup>[9]</sup>显示, IV 级 HF 患者 1 年内病死率高达约 50%。强心剂、利尿剂、 $\beta$  受体阻滞剂能有效降低心脏负荷, 改善患者心功能, 但对于改善患者预后方面效果不够理想<sup>[10]</sup>。脑利钠肽是一种内源性神经激素, 患者心脏室壁张力升高及室内压力增加, 会刺激心室细胞大量合成脑利钠肽, 减轻心脏负荷, 但在缺血性心肌病心力衰竭发生后, 脑利钠肽虽合成分泌增加, 但仍表现出代偿失衡<sup>[11]</sup>。冻干重组人脑利钠肽具有同内源性脑利钠肽一致的生理作用, 经静脉给药后能迅速发挥作用, 补充内源性脑利钠肽的不足, 起到与内源性脑利钠肽相同的作用效果<sup>[12]</sup>。本研究发现, 较对照组, 试验组总有效率更高, 提示 ICM HF 患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗的疗效更佳。

以往的报道<sup>[13]</sup>发现, ICM 患者并发 HF 的原因包括心室重构、神经内分泌系统激活等, 而心室重

构、内分泌系统激活能促使 ICM HF 患者病情发展。此外,有研究<sup>[14]</sup>发现,ICM HF 患者因神经内分泌系统激活,可促进 NT-proBNP、Ang II、NE 分泌增加,而 NT-proBNP、Ang II、NE 分泌增加可通过诱导血管收缩、增加血管外周阻力、加重心脏负荷而引起心肌损伤,同时还能加快心肌细胞增殖分化,介导心室重构,加重缺血性心肌病心力衰竭患者病情。本研究发现,较对照组,试验组神经内分泌分子和心室重构指标更低,进一步提示 ICM HF 患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗能调节神经内分泌功能,抑制心室重构。分析其原因可能为,冻干重组人脑利钠肽进入 ICM HF 患者机体后能作用于心肌细胞,开放钾通道,发挥增强心肌抗缺血、缺氧能力,从而能够有效调节神经内分泌功能,抑制心室重构<sup>[15]</sup>;此外,冻干重组人脑利钠肽还能通过扩冠脉、降冠脉循环阻力,增加冠脉血流量,恢复心肌血流灌注,保护心肌细胞,进而可抑制 ICM HF 患者心室重构<sup>[16]</sup>。

研究<sup>[17]</sup>表明,ICM HF 患者由于心肌细胞缺氧应激和过氧化损伤等会分泌大量的炎症因子,介导心室重塑,促进疾病进展。本研究发现,较对照组,试验组炎症因子更低,提示 ICM HF 患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗,能减轻机体炎症。冻干重组人脑利钠肽还能通过上调超氧化物歧化酶、还原性谷胱甘肽等抗氧化物水平,提高机体总抗氧化能力,减轻心肌细胞过氧化损伤,阻止炎症因子释放,减轻炎症;此外,由于坏死的心肌细胞会释放内容物诱发心肌局部炎症反应,同时释放大量炎症因子加快炎症反应进程,而冻干重组人脑利钠肽能通过改善心肌细胞血氧供应、提高心肌细胞对缺血缺氧的耐受力等气道保护心肌细胞的作用,延缓细胞坏死,进一步减轻机体炎症反应<sup>[18]</sup>。

综上,ICM HF 患者应用冻干重组人脑利钠肽治疗可降低血清 NT-proBNP、Ang II、NE 水平,改善神经内分泌功能,同时可抑制心室重构及机体炎症,疗效显著。但本研究也有不足,如样本量偏少,因此临床后续可增加样本量纳入进一步研究。

## 参考文献

- [1] 袁正华,柏玉娟,袁先琢.地奥心血康软胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病的疗效及对心室重构、生存质量的影响[J].临床和实验医学杂志,2024,23(4):349-353.
- [2] 岳春红.曲美他嗪联合瑞舒伐他汀治疗缺血性心肌病心力衰竭效果探讨[J].中国现代药物应用,2019,13(24):143-144.
- [3] 李翔,刘华春,谭广毅,等.冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗青中年急性心肌梗死合并心力衰竭患者的临床观察[J].广东医科大学学报,2019,37(2):148-151.
- [4] 刘铁红,董琳琳,高阿妮,等.缺血性心肌病患者血清 DKK3、Gal-3 表达水平及与心室重构的关系[J].临床误诊误治,2022,35(2):59-62+72.
- [5] 赵宏伟,王成福,王永,等.托伐普坦与布美他尼治疗缺血性心肌病心力衰竭急性发作的疗效比较[J].中国实用医药,2019,14(23):90-91.
- [6] 宋治远.缺血性心肌病的诊断和鉴别诊断[J].中国医师进修杂志,2006,7(28):1-3.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [8] Bansal SS, Ismahil MA, Goel M, et al. Dysfunctional and Proinflammatory Regulatory T-Lymphocytes Are Essential for Adverse Cardiac Remodeling in Ischemic Cardiomyopathy[J]. Circulation, 2019, 139(2): 206-221.
- [9] Packer M. Reconceptualization of the Molecular Mechanism by Which Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Reduce the Risk of Heart Failure Events[J]. Circulation, 2019, 140(6): 443-445.
- [10] 许云树,司马祎,莫裕萍.沙库巴曲缬沙坦钠对缺血性心肌病型冠心病患者血管硬化和心室重构的影响[J].中国医师进修杂志,2023,46(5):385-390.
- [11] 杨飞.新活素对老年心力衰竭患者尿量及精神状态的意义研究[J].中国现代药物应用,2019,13(13):79-80.
- [12] 盖婉丽,梁云亮,吴琼,等.早期联合应用托拉塞米、托伐普坦及冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效观察[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):971-974.
- [13] 杨雪圆,冯超,冯津萍.缺血性心肌病的预后及不良预后的危险因素分析[J].中华全科医师杂志,2023,22(4):386-393.
- [14] 李广运,吕树志,李相芬,等.左西孟旦联合 rhBNP 对缺血性心肌病患者心力衰竭的改善作用及对 ITBVI、Copeptin 的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):297-301.
- [15] 毕小容,邓君,裴海峰,等.注射用重组人脑利钠肽联合尼可地尔治疗老年缺血性心肌病心力衰竭的临床疗效分析[J].老年医学与保健,2023,29(5):937-941.
- [16] 茅焕豪,叶剑飞,郑伟峰,等.左西孟旦联合冻干重组人脑利钠肽对缺血性心肌病患者心室重构改善作用的研究[J].中华全科医学,2021,19(11):1861-1863+1950.
- [17] Savvoulidis P, Butler J, Kalogeropoulos A. Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients With HIV Infection[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(3): 299-309.
- [18] 齐蕊.冻干重组人脑利钠肽对老年缺血性心肌病心力衰竭患者血清超敏 C 反应蛋白与胱抑素 C 水平的影响[J].中国药物经济学,2020,15(1):111-113.

# 重组人生长激素辅助治疗对高龄不孕IVF-ET患者血清FSH、E<sub>2</sub>及LH水平的影响

张哲卉<sup>1</sup> 卢静<sup>1\*</sup> 和伟<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨在实施体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗过程中使用重组人生长激素(rhGH)辅助治疗对高龄不孕症女性患者血清卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)及促黄体生成素(LH)水平的影响。**方法** 回顾性选取2021年1月至2023年8月邯郸市中心医院收治的高龄不孕女性102例,依据治疗方案分为对照组[予促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂方案治疗, n=50]、试验组(予GnRH拮抗剂方案+rhGH辅助治疗方案, n=52);比较两组促排卵结果、性激素水平(FSH、E<sub>2</sub>、LH)、妊娠结局及不良反应情况。**结果** 试验组Gn总用量、Gn使用天数比对照组少,差异有统计学意义(P<0.05);试验组获卵总个数、可移植胚胎数及优质胚胎数比对照组高,但差异无统计学意义(P>0.05)。两组治疗后的FSH、E<sub>2</sub>、LH水平均下降,且试验组治疗后的FSH、E<sub>2</sub>、LH水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。试验组治疗后取消周期率、流产率低于对照组,临床妊娠率、活产率高于对照组,但差异无统计学意义(P>0.05)。试验组、对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 相较于GnRH拮抗剂方案单独治疗,GnRH拮抗剂+rhGH辅助治疗方案可进一步调节高龄不孕女性FSH、LH、E<sub>2</sub>水平,提高获卵数、优胚率及临床妊娠率。

**[关键词]** 重组人生长激素; 不孕; IVF-ET; FSH; E<sub>2</sub>; LH

## Effect of recombinant human growth hormone adjuvant therapy on serum FSH, E<sub>2</sub> and LH levels in elderly infertile IVF-ET patients

ZHANG Xihui<sup>1</sup>, LU Jing<sup>1\*</sup>, HE Wei<sup>2</sup>

(1. Department of Reproductive Medicine, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000; 2. Department of Reproductive Medicine, Hebei Reproductive Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 063300)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of recombinant human growth hormone (rhGH) adjuvant therapy on serum follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E<sub>2</sub>) and luteinizing hormone (LH) levels in elderly infertile women during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). **Methods** In this study, a retrospective analysis method was used to select 102 elderly infertile women admitted to Handan Central Hospital from January 2021 to August 2023. According to the treatment plan, they were divided into a control group treated with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist regimen, n=50 and the experimental group treated with GnRH antagonist regimen+rhGH adjuvant therapy, n=52. The results of ovulation induction, sex hormone levels (FSH, E<sub>2</sub>, LH), pregnancy outcomes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total dosage of Gn and the number of days of Gn use in the experimental group were less than those in the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05). The total number of oocytes retrieved, the number of transplantable embryos and the number of high-quality embryos in the experimental group were higher than those in the control group, but the difference was not statistically significant (P>0.05). The levels of FSH, E<sub>2</sub> and LH in the two groups decreased after treatment,

基金项目:河北省自然科学基金(H2023206230);邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083015ZC)

作者单位:1. 邯郸市中心医院生殖医学科,河北,邯郸 056000

2. 河北省生殖健康医院生殖医学科,河北,石家庄 06330

\*通信作者:卢静, E-mail: handanshengzhi@163.com

with the levels in the experimental group being lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the cycle cancellation rate and abortion rate in the experimental group were lower than those in the control group, and the clinical pregnancy rate and live birth rate were higher than those in the control group, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the experimental group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared to the GnRH-a regimen alone, the GnRH-a + rhGH adjuvant regimen can significantly regulate the levels of FSH, LH, and  $E_2$  in women with advanced infertility. It also improves the number of eggs obtained, the rate of eugenic embryos, and the rate of clinical pregnancy.

**[KEY WORDS]** Recombinant human growth hormone; Infertility; IVF-ET; FSH;  $E_2$ ; LH

随着年龄增长,女性生育能力逐渐下降。体外受精-胚胎移植(In vitro fertilization embryo transfer, IVF-ET)是临床治疗高龄不孕症的有效手段,但高龄不孕症患者 IVF-ET 成功率相对较低,为了提高高龄不孕女性 IVF-ET 成功率,临床常会采取添加 rhGH 辅助生殖措施<sup>[1-2]</sup>。重组人生长激素(Recombinant Human Growth Hormone, rhGH)是一种利用基因重组技术在大肠杆菌中表达产生的蛋白质,因其与人体的生长激素有相同生物学活性、作用机制,在医学领域应用广泛<sup>[3]</sup>。研究表明, rhGH 可通过促进卵泡生长和发育、强化卵母细胞内线粒体的功能并增加其数量等方式,改善卵巢反应性,提高获卵数,在高龄不孕 IVF-ET 患者中辅助使用 rhGH 可进一步改善治疗效果<sup>[4]</sup>。血清卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol,  $E_2$ )及促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)均属于性腺激素检测中的重要指标, FSH、 $E_2$ 、LH 在女性月经周期、生殖功能及内分泌功能中起着重要作用,通过测定上述激素水平,可了解女性卵巢功能是否正常<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨 rhGH 辅助治疗对高龄不孕 IVF-ET 患者血清 FSH、 $E_2$  及 LH 水平的影响,以期为提高高龄不孕 IVF-ET 治疗的临床结局提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月邯郸市中心医院收治的高龄不孕女性 152 例,纳入标准:①符合《高龄女性不孕诊治指南》诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床资料无缺乏;③均行 IVF-ET 治疗方案者;④经影像学检查,未发现子宫内膜异位症、卵巢囊肿等病理改变;⑤精神、心理正常;排除标准:①近期接受过腹腔镜手术、放射、化学治疗者;②存在代谢、内分泌、凝血系统等方面疾病;③其他问题诱发的

不孕症;④生殖系统感染。根据标准剔除 50 例病例,最终纳入 102 例病例。

102 例高龄不孕女性依据治疗方案分为对照组[予促性腺激素释放激素拮抗剂(Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist, GnRH-ant)方案治疗,  $n=50$ ]、试验组(予 GnRH 拮抗剂+rhGH 辅助治疗方案,  $n=52$ )。其中对照组年龄 35~41 岁,平均年龄( $39.05 \pm 1.27$ )岁,不孕年限( $7.63 \pm 1.08$ )年,平均 BMI( $22.51 \pm 0.52$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。试验组年龄 35~42 岁,平均年龄( $39.16 \pm 1.36$ )岁,不孕年限( $7.42 \pm 1.01$ )年,平均 BMI( $22.39 \pm 0.41$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。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。

### 1.2 方法

对照组:予 GnRH 拮抗剂方案治疗,检测患者月经第 2 天 BMI、血清中的 FSH、 $E_2$ 、LH、孕激素、睾酮、抗缪勒氏管激素水平,利用经阴道超声检查技术,观察并计数卵巢内窦卵泡数量,给予促性腺激素治疗,剂量为 150~300 IU,治疗开始第 5 d,患者接受 GnRH 拮抗剂 0.25 mg 治疗,1 次/天,直到需要注射人绒毛膜促性腺激素日;在治疗过程中,利用经阴道超声检查实时掌握卵泡生长和成熟情况,当观察到 2 个优势卵泡直径达到或超过 18 mm,或当至少 3 个卵泡直径达到或超过 17 mm 时,注射重组人绒毛膜促性腺激素 5 000~10 000 U 扳机后,36~38 h 内行经阴道超声引导下卵泡穿刺。

试验组:予 GnRH 拮抗剂+rhGH 辅助治疗方案,在对照组治疗基础上,即在促性腺激素启动同时接受皮下注射 rhGH 6IU 治疗,扳机后的 36~38 h,在经阴道超声的精准指引下,进行穿刺取卵操作。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组促排卵结果比较

观察并记录两组 Gn 总用量、Gn 使用天数、获卵总个数、可利用胚胎数及优质胚胎数。

### 1.3.2 两组性激素水平比较

予两组治疗前、月经第3 d抽取空腹静脉血5 mL,以3 500 r/min速度行离心处理,离心时长为10 min,离心半径为8 cm,分离血清,利用化学发光法检测血清FSH、E2及LH,试剂盒来自北京雅安达生物技术有限公司。

### 1.3.3 两组妊娠结局比较

包括取消周期率、临床妊娠率、流产率及活产率。取消周期率=(取消的移植周期数/治疗总周期数)×100%,临床妊娠率=(临床妊娠周期数/移植周期数)×100%,流产率=(流产周期数/临床妊娠周期数)×100%,活产率=(活产周期数/临床妊娠周期数)×100%。

### 1.3.4 两组不良反应比较

不良反应包括恶心呕吐、心悸心慌、食欲不振及呼吸困难等。

## 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,两两间使用 $t$ 检验,同组内比较采用非参数 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 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 两组促排卵结果比较

试验组Gn总用量、Gn使用天数比对照组少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组获卵总个数、可利用胚胎数及优质胚胎数比对照组高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组促排卵结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of the results of ovulation promotion between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	Gn总用量(IU)	Gn使用天数(d)	获卵总个数(个)	可利用胚胎数(个)	优质胚胎数(个)
对照组	50	2326.35±740.24	11.28±2.27	4.53±1.46	2.79±0.72	1.96±0.52
试验组	52	2018.14±751.39	8.24±1.41	5.03±2.57	3.01±0.83	2.11±0.71
$t$ 值		2.086	8.158	1.201	1.427	1.213
$P$ 值		0.039	<0.001	0.232	0.156	0.227

表2 两组治疗前后性激素水平水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of sex hormone level levels before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	FSH(U/L)		E <sub>2</sub> (pg/mL)		LH(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	13.31±5.47	12.82±7.85 <sup>a</sup>	47.39±20.19	45.96±19.29 <sup>a</sup>	4.75±0.57	4.36±0.71 <sup>a</sup>
试验组	52	13.59±5.59	9.41±6.90 <sup>a</sup>	46.74±20.36	38.28±17.06 <sup>a</sup>	4.72±0.43	4.04±0.57 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.255	2.332	0.161	2.132	0.300	2.514
$P$ 值		0.798	0.021	0.871	0.035	0.764	0.013

注:同组治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组性激素水平比较

两组治疗后的FSH、E2、LH水平均下降,且试验组治疗后的FSH、E2、LH水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组妊娠结局比较

试验组治疗后取消周期率、流产率低于对照组,临床妊娠率、活产率高于对照组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表3 两组妊娠结局比较 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Comparison of pregnancy outcomes between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	取消周期率	临床妊娠率	流产率	活产率
对照组	50	18.00(9/50)	43.90(18/41)	11.11(2/18)	88.89(16/18)
试验组	52	7.69(4/52)	49.11(22/48)	4.56(1/22)	86.36(19/22)
$\chi^2$ 值		2.435	0.033	0.615	0.003
$P$ 值		0.118	0.855	0.432	0.957

### 2.4 两组不良反应情况比较

试验组、对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表4 两组不良反应发生率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	恶心呕吐	心悸心慌	食欲不振	呼吸困难	总发生率
对照组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	4(8.00)
试验组	52	3(5.77)	2(3.85)	1(1.92)	0(0.00)	6(11.54)
$\chi^2$ 值						1.209
$P$ 值						0.271

## 3 讨论

研究资料显示,高龄女性采用IVF-ET治疗

难以获得理想的妊娠结果<sup>[7]</sup>。有研究报道,使用 rhGH 辅助治疗可以显著提高不孕女性 IVF-ET 妊娠率<sup>[8]</sup>。rhGH 作为辅助治疗手段,能够增强卵巢对促排卵药物的反应,提高卵泡募集和发育的效率,从而增加高龄女性在不孕治疗过程中可获得的卵泡数量<sup>[9]</sup>。本次研究显示,治疗后试验组获卵总个数、移植胚胎数及优质胚胎数比对照组高,临床妊娠率比对照组高,但差异无统计学意义。分析可能是因为 rhGH 可通过作用于子宫内膜的胰岛素样生长因子系统,对细胞分裂、分化、代谢进行调节,进而提升子宫内膜的功能及容受性,从而利于胚胎在宫腔内的黏附及种植,增加高龄不孕女性在不孕治疗过程中的临床妊娠率<sup>[10]</sup>。

于辅助生殖期间评估卵巢的储备功能、评估促排卵药物的反应性,对优化临床结局有重要的现实作用<sup>[11]</sup>。FSH、E<sub>2</sub> 及 LH 是评估卵巢功能的重要指标。FSH 有着促进卵泡的成熟和生长、刺激卵巢雌激素的产生的功能;E<sub>2</sub> 在女性体内扮演着多重核心角色,包括但不限于推动女性生殖器官的发育与成熟、维持女性的第二性征、促进生殖功能的正常运作,以及在调节代谢过程和保护心血管系统方面发挥重要作用;LH 在性腺细胞内发挥着关键作用,可促进胆固醇转化为性激素<sup>[12]</sup>。在本次研究中,试验组治疗后的 FSH、E<sub>2</sub>、LH 水平均低于对照组。分析其原因:在某些情况下, rhGH 可能通过改善卵巢局部微环境或提高卵巢对促性腺激素的敏感性来影响卵泡的发育和激素分泌,进而降低 FSH、E<sub>2</sub> 水平;其次, rhGH 可影响垂体功能,直接影响垂体对 GnRH 反应性,降低 GnRH 分泌,导致 FSH 和 LH 分泌减少<sup>[13]</sup>。再而, rhGH 可通过调节内分泌系统,影响促性腺激素的释放和分泌,抑制垂体释放 FSH、LH,减少上述激素在血清中的水平;随着卵泡发育的活跃和雌激素分泌量的增加,雌激素对垂体的负反馈效应也会变得更为显著,进一步降低 FSH 及 LH 水平<sup>[14]</sup>。此外, rhGH 还可对卵巢局部微环境产生积极影响,如增强卵泡营养供应、改善血液循环等,助于卵泡更好发育、成熟,卵泡发育优化将直接促使雌激素的分泌量得到显著提升,进而对 FSH 和 LH 产生负反馈作用,降低其血清水平<sup>[15]</sup>。因此,与 GnRH 拮抗剂方案单独治疗相比较, GnRH 拮抗剂+rhGH 辅助治疗方案在降低高龄不孕女性血清 FSH、E<sub>2</sub> 及 LH 方面效果更佳。进一步研究发现,两组的不良反应

发生率比较差异无统计学意义,说明 GnRH 拮抗剂+rhGH 辅助治疗方案具有一定安全性。

综上所述,相较于 GnRH 拮抗剂方案单独治疗, GnRH 拮抗剂+rhGH 辅助治疗方案可明显调节高龄不孕女性 FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平,提高获卵数、优胚率及临床妊娠率。

## 参考文献

- [1] 周静,王华伟,饶猛,等. 重组人生长激素对卵巢低反应患者 IVF-ET 临床结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(10):1307-1311.
- [2] 张俊辉. 芝加哥大学医学中心妇产科亚专科培训介绍与思考[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(8):883-885.
- [3] BHSA, BMAI ES, AKN, et al. Passive immunization against inhibin increases testicular blood flow in male goats [J]. *Theriogenology*, 2020, 147:85-91.
- [4] 史爱红,曹义娟,葛志娟,等. 促排卵过程中添加重组人生长激素对卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 结局的影响及妊娠结局的影响因素探讨[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(15):2965-2970.
- [5] 王玉敏. 血清性激素在女性生殖不孕症中的诊断价值[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(5):99-101+106.
- [6] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2):87-100.
- [7] 曲艳春. 重组人生长激素对体外受精-胚胎移植患者影响的分析[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(4):559-560.
- [8] 王颖,刘雷,王云英,等. 肥胖不孕患者体外受精-胚胎移植治疗中应用重组人生长激素的临床效果分析[J]. 中国性科学, 2022, 31(4):68-71.
- [9] 朱宏,郭祥瑞,马玲. GnRH- $\alpha$  联合米非司酮对子宫腺肌病患者卵巢功能及子宫体积的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(11):62-66.
- [10] 李宾玲,张丽,赵贝,等. 动态监测 LH、FSH、E<sub>2</sub>、子宫内膜厚度在排卵障碍性不孕治疗前后变化的临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5):774-777.
- [11] 周虹雨,谢宝国,吴亚妹,等. 生长激素添加对高龄卵巢储备功能减退患者 IVF-ET 妊娠结局的疗效研究[J]. 中国生育健康杂志, 2023, 34(3):234-238.
- [12] 吴琴美,黄培楷. 不同病情程度精索静脉曲张患者的超声参数和血清 FSH 水平及影响因素分析[J]. 医师在线, 2022, 12(12):13-16.
- [13] 张小宁,张向峰,张志英,等. 哮喘易感基因多态性与支气管哮喘患儿的 IgE 水平及嗜酸性粒细胞水平关系的研究[J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(3):148-153.
- [14] Lundholm MD, Yogi-Morren D. A Comprehensive Review of Empty Sella and Empty Sella Syndrome [J]. *End Pract*, 2024, 30(5):497-502.
- [15] 马蔚蓉,谈勇. 金丝桃苷改善雷公藤诱导的 POI 小鼠卵巢储备的作用及机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(3):458-466.

# 慢性粒细胞性白血病患者 TKI 依从性与临床结局的关系

李婉<sup>1</sup> 徐晓坤<sup>1</sup> 赵会英<sup>1</sup> 马圣宇<sup>1\*</sup> 朱凯<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨慢性粒细胞性白血病(CML)患者对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的依从性及与临床结局的关系。**方法** 选取2020年1月至2023年6月安徽医科大学附属宿州医院收治的80例CML患者,采用中文版莫里斯基用药依从性量表(MMAS-8)评估患者的TKI依从性。根据评估结果将患者分为高依从性组和低依从性组,采用多因素Cox比例风险模型分析两组患者依从性相关因素,并比较两组TKI更换率、主要分子反应(MMR)响应率、无进展生存期、生活质量评分。**结果** Cox回归模型多因素分析结果显示,男性、年龄<70岁、高收入及维持前线TKI治疗的患者依从性更高,且患者的临床结局显示出更明显的改善( $P<0.05$ )。高依从性组的TKI更换率显著低于低依从性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高依从性组的TKI更换率显著低于低依从性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高依从性组的MMR响应率显著高于低依从性组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Kaplan-Meier生存分析结果显示,高依从性组( $62.35\pm 12.39$ )无进展生存期显著高于低依从性组患者( $39.04\pm 10.07$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高依从性患者的生活质量评分显著高于低依从性患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 高依从性CML患者的临床疗效显著更好,临床上应加强干预措施以提高患者的TKI依从性,从而改善患者的预后。

**[关键词]** 慢性粒细胞性白血病; 酪氨酸激酶抑制剂; 疗效评估; 生存率

## Correlation of TKI compliance and clinical outcome in Patients with chronic myelogenous leukemia

LI Wan<sup>1</sup>, XU Xiaokun<sup>1</sup>, ZHAO Huiying<sup>1</sup>, MA Shengyu<sup>1\*</sup>, ZHU Kai<sup>2</sup>

[1. Hematology Department, Anhui Medical University Affiliated Suzhou Hospital (Suzhou Municipal Hospital, Anhui Province) Suzhou, Anhui, China, 234000; 2. Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233030]

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the correlation between adherence to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and clinical outcomes in patients with chronic myeloid leukemia (CML). **Methods** A total of 80 CML patients treated at Suzhou Hospital Affiliated with Anhui Medical University from January 2020 to June 2023 were selected for this study. The Chinese version of the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) was used to assess the patients' adherence to TKI therapy. Based on the assessment results, the patients were divided into a high adherence group and a low adherence group. A multivariate Cox proportional hazards model was employed to analyze factors related to adherence in the two groups. Additionally, TKI switching rates, major molecular response (MMR) rates, progression-free survival (PFS), and quality of life scores were compared between the two groups. **Results** The multivariate analysis using the Cox regression model indicated that male patients, those younger than 70 years old, those with high income, and those who maintained frontline TKI therapy had higher adherence, which was associated with significantly improved clinical outcomes ( $P<0.05$ ). The TKI switching rate in the high adherence group was significantly lower than that in

基金项目:安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类)(2023AH052004)

作者单位:1. 安徽医科大学附属宿州医院(安徽省宿州市立医院)血液科,安徽,宿州 234000

2. 蚌埠医学院,安徽,蚌埠 233030

\*通信作者:马圣宇, E-mail: wanwanz23@163.com

the low adherence group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The MMR response rate in the high adherence group was significantly higher than that in the low adherence group, also showing a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis revealed that the progression-free survival in the high adherence group ( $62.35\pm 12.39$ ) was significantly longer than that in the low adherence group ( $39.04\pm 10.07$ ), with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). Furthermore, the quality of life scores in the high adherence group were significantly higher than those in the low adherence group, with a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CML patients with high adherence to TKI therapy exhibit significantly better clinical outcomes. Therefore, clinical interventions should be strengthened to improve patient adherence to TKI therapy, thereby enhancing prognosis.

**[KEY WORDS]** Chronic myelogenous leukemia; Tyrosine kinase inhibitors; Efficacy Evaluation; Survival Rate

慢性粒细胞性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)是一种因骨髓中髓系细胞发生克隆性增生而导致的血液恶性肿瘤,占成人白血病的15%~20%。其特征性标志为费城染色体的存在以及由此导致的断裂位点簇区-阿贝尔森融合基因(breakpoint cluster region-abelson fusion gene, BCR-ABL)<sup>[1]</sup>。随着酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的广泛应用,CML患者的预期寿命显著延长,已接近一般人群。然而,患者的治疗依从性问题仍普遍存在,严重影响了临床疗效。研究表明,良好的TKI依从性对于实现CML患者的最佳疗效及长期生存至关重要<sup>[2]</sup>。尽管白血病治疗指南强调定期分子反应监测,但部分患者对分子监测的依从性仍不理想<sup>[3]</sup>。国内研究中,TKI依从性与患者临床结局间的关系尚不明确<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在探讨CML患者对TKI的依从性与其临床结局之间的关系,并分析影响依从性的因素,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6月安徽医科大学附属宿州医院血液科治疗的CML患者80例。入组患者满足以下纳排标准:纳入标准:①CML患者处于病情慢性期,而非病情急变期或加速期;②使用的TKI药品均被国家食品药品监督管理总局所批准;③依据《中国慢性髓性白血病诊疗指南与中国实践》<sup>[5]</sup>进行分子学监测时,至少每3个月进行一次监测,以确保对患者病情的及时了解和有效管理;④患者的临床资料和随访记录均需保持完整,以便准确评估治疗效果和依从性。排除标准:①已接受过异基因造血干细胞移植的患者;②有严重肝肾功能异常的患者;③尽管达到主要分子反应(major molecu-

lar response, MMR),但血常规存在2系或以上异常的患者;④同时合并患有其他肿瘤的患者;⑤合并使用其他靶向药物的患者。本研究已获得医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

80名CML患者中,男性42例,女性38例,平均年龄( $40.43\pm 12.06$ )岁,中位年龄42(12-69)岁。问卷包括性别、年龄、病程、TKI减量或停药史、更换TKI史等。

#### 1.2.2 药物依从性评估

使用中文版莫里斯基用药依从性量表(Chinese version of the Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8)<sup>[6]</sup>评估药物依从性,总分0~8分,<6分为低依从性,≥6分为高依从性,据此将CML患者分为高依从性组、低依从性。共发放并回收80份问卷,回收率100%。

#### 1.2.3 生活质量评估

使用36项简短健康调查表(36-item short form health survey, SF-36)<sup>[7]</sup>评估CML患者的生活质量,量表包含8个维度:生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、活力、社会功能、情感职能和精神健康。每个维度的得分范围为0~100分,总分越高表示生活质量越好。共发放并回收80份问卷,回收率为100%。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。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Kaplan-Meier方法评估CML患者在不同依从性组别中的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),并使用Log-rank检验进行组间比较。采用Cox比例风险模型进行CML患

者依从性相关因素的多因素回归分析。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较见表1。

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

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

组别	n	年龄(岁)	性别		收入水平	
			男性	女性	高	低
高依从性组	25	38.20 ± 11.58	12(48.0)	13(52.0)	17(68.0)	8(32.0)
低依从性组	55	41.56 ± 12.27	30(54.5)	25(45.5)	18(32.7)	37(67.3)
t值		1.181	0.223		8.942	
P值		0.242	0.643		0.003	

### 2.2 CML患者依从性相关因素的多因素回归分析

Cox回归模型多因素分析结果显示,男性、年龄 < 70岁、高收入及维持前线TKI治疗的患者依从性更高,且患者的临床结局显示出更明显的改善 ( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组TKI更换率比较

高依从性组的TKI更换率显著低于低依从性组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组TKI更换率比较

Table 3 Comparison of TKI switch rates between the two groups

组别	n	伊马替尼转 尼洛替尼	氟马替尼转 尼洛替尼	总TKI更换率
高依从性组	25	4	2	7.50
低依从性组	55	23	21	55.00
$\chi^2$ 值				5.143
P值				0.023

### 2.4 两组MMR响应率比较

高依从性组的MMR响应率显著高于低依从性组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组无进展生存期比较

Kaplan-Meier生存分析结果显示,高依从性组

表4 两组MMR响应率比较

Table 4 Comparison of MMR response rates between the two groups

组别	n	达到MMR例数	MMR响应率
高依从性组	25	22	88.00
低依从性组	55	30	54.55
$\chi^2$ 值		/	7.682
P值		/	0.006

(62.35 ± 12.39)无进展生存期显著高于低依从性组患者(39.04 ± 10.07),差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图1。

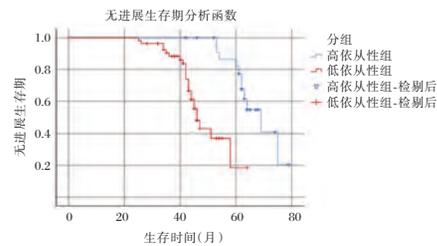


图1 KalPan-Meier无进展生存期分析曲线

Figure 1 Kaplan-Meier progression-free survival analysis curve

### 2.6 两组生活质量评分比较

高依从性患者的生活质量评分显著高于低依从性患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组生活质量评分比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 5 Comparison of quality of life scores between the two groups  $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	SF-36评分
高依从性组	25	85.4 ± 8.6
低依从性组	55	72.3 ± 10.2
t值		6.163
P值		< 0.001

## 3 讨论

本研究结果显示,CML患者的TKI药物依从性显著影响其临床结局,特别是在MMR响应率、PFS及TKI更换率方面<sup>[8-9]</sup>。依从性较高的患者展

表2 CML患者依从性相关因素的多因素回归分析

Table 2 Multivariate regression analysis of factors associated with adherence in CML patients

变量	赋值	回归系数	标准误	Wald值	OR(95%CI)值	P值
性别	男性=1,女性=0	0.421	0.201	4.392	1.523(1.028~2.255)	0.036
年龄	<70岁=1, ≥70岁=0	0.782	0.249	9.867	0.457(0.274~0.761)	0.002
收入水平	高收入=1,低收入=0	0.937	0.231	16.451	2.553(1.614~4.038)	<0.001
前线TKI治疗	维持=1,未维持=0	1.224	0.412	8.855	3.402(1.494~7.750)	0.003

现出更好的治疗效果和预后,这与国内外相关研究的结果一致。例如,一项研究指出TKI治疗的依从性直接影响患者的长期生存率和疾病控制<sup>[10]</sup>;另一项研究则强调依从性差的患者更容易出现治疗失败和疾病进展<sup>[11]</sup>。研究还发现,依从性高的患者在停药后仍能维持较长时间的无治疗缓解<sup>[12]</sup>。

高依从性组的MMR响应率为88.00%,显著高于低依从性组的72.73%<sup>[13]</sup>。Hughes等研究表明,高依从性患者在长期随访中更容易达到完全细胞遗传学缓解<sup>[14]</sup>。良好的药物依从性在CML患者的分子学缓解中起到至关重要的作用。与之相反,低依从性患者由于药物暴露不足,往往难以达到同样的缓解水平<sup>[15]</sup>。

研究结果显示,高依从性组的PFS显著长于低依从性组,证实了依从性对CML患者长期生存的重要性。Jabbour等的研究显示,依从性差的患者更容易因药物耐受性差、经济状况不佳等因素导致疾病进展,从而缩短PFS<sup>[16]</sup>。本研究表明,保持高依从性对于延长患者的无进展生存期至关重要。

高依从性组的TKI更换率显著低于低依从性组。表明高依从性患者由于对初始治疗方案的耐受性较好,能够更好地坚持原有治疗方案,从而获得更好的治疗效果。相反,低依从性患者因不良反应或经济原因频繁更换TKI药物,可能导致治疗效果下降。赵晓丽等人指出,TKI更换史是TFR失败的重要危险因素<sup>[17]</sup>。

本研究发现,男性、年龄<70岁以及高收入患者的依从性和临床结局显著更好。国内外研究表明,男性CML患者的依从性和治疗效果显著优于女性<sup>[18]</sup>,年轻患者(<70岁)通常具有更好的治疗依从性和预后<sup>[19]</sup>。是在经济因素方面,研究表明,经济状况较好的患者更能保持良好的依从性,进而获得更好的治疗效果<sup>[20]</sup>。提示未来的临床实践中,需针对依从性差的患者,如经济条件较差的患者,提供更多的支持和干预措施,以提高其依从性和改善预后。

本研究通过系统的分析,明确了高依从性对于改善MMR响应率、延长无进展生存期的重要性。为此,临床医生应针对依从性差的患者制定个性化的干预措施,例如调整治疗方案、加强患者及其家属的教育、提高医药费用的报销比例等,以提升患者的依从性和最终的治疗效果。未来的研究应进一步探讨具体的干预策略,以最大化治疗获益,改善患者的预后和生活质量。

## 参考文献

- [1] 赖胡榕, 吴倩苗, 杨雅芝, 等. BCR-ABL1 T315I 突变与慢性粒细胞白血病治疗研究的最新进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(5): 1579-1583.
- [2] 李志月, 赵慧芳, 张奕莉, 等. 酪氨酸激酶抑制剂联合地西他滨、高三尖杉酯碱、干扰素维持治疗慢性髓性白血病急变患者的疗效分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(3): 649-653.
- [3] 王研, 王小玲, 吕国庆, 等. 慢性髓细胞性白血病酪氨酸激酶抑制剂优化治疗的研究进展 [J]. 山东医药, 2023, 63(13): 112-115.
- [4] 胡成俊, 沈云峰, 周新, 等. 不同酪氨酸激酶抑制剂对慢性粒细胞白血病患者不良反应分析及生活质量影响 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(07): 532-534.
- [5] Lee H, Seo J, Shin S, et al. Development and validation of sensitive BCR: ABL1 fusion gene quantitation using next-generation sequencing [J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 106.
- [6] 兰琨熠, 张清, 沈悦好. GMAS/MMAS-8 和 SEAMS 评估慢性病人用药依从性效能的比较 [J]. 护理研究, 2023, 37(13): 2322-2328.
- [7] 吴韦龙, 朱万寿, 刘小莲, 等. 合并症对慢性粒细胞白血病患者健康相关生活质量的影响 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(11): 864-868.
- [8] Nodzon L, Tinsley-vance S. Supporting Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy Among Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) [J]. Blood, 2017, 130: 5624.
- [9] Cheng F, Cui Z, Li Q, et al. Adherence to tyrosine kinase inhibitor and clinical outcomes in patients with chronic myeloid leukemia [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124 (Pt A): 110847.
- [10] Inzoli E, Aroldi A, Piazza R, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: eligibility criteria and predictors of success [J]. Am J Hematol, 2022, 97(8): 1075-1085.
- [11] 谢梦青, 韩梦媛, 胡瑞萍, 等. 慢性粒细胞白血病酪氨酸激酶抑制剂耐药的研究进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2022, 31(6): 374-377.
- [12] Kantarjian HM, Welch MA, Jabbour E. Revisiting six established practices in the treatment of chronic myeloid leukaemia [J]. Lancet Haematol, 2023, 10(10): e860-e4.
- [13] Phuar HL, Begley CE, Chan W, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and the Relationship With Adherence, Costs, and Health Care Utilization in Commercially Insured Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Retrospective Claims-Based Study [J]. Am J Clin Oncol, 2020, 43(7): 517-525.
- [14] Hughes TP, Shanmuganathan N. Management of TKI-resistant chronic phase CML [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022, 2022(1): 129-137.

# 胆结石手术患者 AAPR 变化及对疾病转归的评估意义

吕万治<sup>1</sup> 宋维<sup>1</sup> 胡国冰<sup>2</sup> 朱帅<sup>1</sup> 马德民<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨胆结石手术患者血清白蛋白(ALB)与碱性磷酸酶(ALP)比值(AAPR)变化及对疾病转归的评估意义。**方法** 选取2021年11月至2023年12月山东大学齐鲁医院德州医院收治的126例胆结石手术患者作为研究组,根据胆结石手术疗效将研究组分为预后良好组( $n=91$ )和预后不良组( $n=35$ )。选取同期本院100名健康体检者作为对照组。检测所有患者ALB、ALP水平,计算AAPR。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析ALB、ALP水平及AAPR对胆结石手术患者疾病转归的评估价值,对不同预后患者一般资料进行单因素分析,将具有统计学意义的指标,进一步纳入多因素logistic回归方程,分析胆结石手术患者疾病转归的影响因素。**结果** 研究组患者ALB、AAPR明显低于对照组,ALP明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。预后良好组患者ALB、AAPR明显高于预后不良组,ALP明显低于预后不良组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ALB、ALP水平评估胆结石手术患者疾病转归的AUC分别为0.746、0.827,AAPR评估的AUC为0.941。预后良好组手术途径腹腔镜手术比例明显高于预后不良组,C反应蛋白(CRP)水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,CRP、ALB、ALP、AAPR是胆结石手术患者疾病转归的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** AAPR在胆结石手术疾病转归不良患者中呈低表达,可作为评估胆结石手术患者疾病转归的潜在标记物。

**[关键词]** 胆结石手术;白蛋白;碱性磷酸酶;疾病转归

## Changes in AAPR levels in patients undergoing gallstone surgery and their significance in evaluating disease outcomes

LV Wanzhi<sup>1</sup>, SONG Wei<sup>1</sup>, HU Guobing<sup>2</sup>, ZHU Shuai<sup>1</sup>, MA Deming<sup>1\*</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, Shandong University Qilu Hospital Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253075; 2. Department of Pharmacy, Shandong University Qilu Hospital Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253075)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the change of serum albumin (ALB) to alkaline phosphatase (ALP) ratio (AAPR) in patients with gallstone surgery and its significance in evaluating the outcome of the disease. **Methods** 126 patients who underwent gallstone surgery at Dezhou Hospital of Qilu Hospital, Shandong University from November 2021 to December 2023 were selected as the study group. Based on the effectiveness of the surgery, the study group was divided into a good prognosis group ( $n=91$ ) and a poor prognosis group ( $n=35$ ). Additionally, 100 healthy individuals from our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of ALB and ALP in all patients were measured and the AAPR was calculated. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of ALB, ALP levels, and AAPR on the disease prognosis of patients who had undergone gallstone surgery. Univariate analysis was conducted on the general data of patients with different prognoses. Statistically significant indicators were then included in the multivariate logistic regression equation to analyze the influencing factors of disease prognosis in patients who had undergone gallstone surgery. **Results** ALB and AAPR in the study group

基金项目:山东省科技发展计划项目(2023WS517)

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院德州医院肝胆外科,山东,德州 253075

2. 山东大学齐鲁医院德州医院药剂科,山东,德州 253075

\*通信作者:马德民, E-mail:liyong9-105@163.com

were lower compared to the control group, and ALP was higher ( $P<0.05$ ). ALB and AAPR in the good prognosis group were higher than those in the poor prognosis group, and ALP was lower ( $P<0.05$ ). The AUC assessed by ALB and ALP were 0.746 and 0.827, respectively, and the AUC assessed by AAPR was 0.941. The proportion of laparoscopic surgery in the group with a good prognosis is significantly higher than that in the group with a poor prognosis, and the C-reactive protein (CRP) level was lower than that in the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). CRP, ALB, ALP, and AAPR were the influencing factors of disease outcome in patients with gallstone surgery ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Low expression of AAPR in patients who have undergone gallstone surgery is associated with a poor disease outcome. This suggests that AAPR could serve as a potential marker for evaluating the disease outcome in these patients.

**[KEY WORDS]** Gallstone operation; Albumin; Alkaline phosphatase; Disease outcome

胆结石病是一种常见的胆道系统疾病,可表现为上腹部疼痛、恶心、呕吐等消化道症状,随着生活方式的变化,其发病率呈现上升趋势<sup>[1-2]</sup>。临床上治疗胆结石患者主要为手术治疗,可清除患者胆内结石,一定程度上缓解患者临床症状,但部分患者术后可能会出现胆管损伤、胆汁泄漏和胆石复发等并发症<sup>[3]</sup>。因此,寻找可早期评估胆结石病患者术后疾病转归的生物学标志物意义重大。白蛋白(albumin, ALB)是临床上评估患者营养状态、肝脏功能的常用指标,其在维持血管内外液体平衡、脂类以及其他小分子方面发挥着关键作用<sup>[4]</sup>。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一种非特异性水解酶,广泛存在于肝脏、肾脏、胎盘等脏器组织中<sup>[5]</sup>。相关研究发现,血清白蛋白与碱性磷酸酶比值(AAPR)是肝细胞癌和胆管癌的独立预后预测因子,有助于患者的个性化预后预测和临床决策<sup>[6]</sup>。因此,本研究主要探讨胆结石手术患者 AAPR 变化及对疾病转归的评估意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年11月至2023年12月山东大学齐鲁医院德州医院收治的126例胆结石手术患者作为研究组,其中男59例,女67例;平均年龄( $43.52\pm 5.14$ )岁;平均体质量指数( $21.75\pm 1.37$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;平均病程( $2.18\pm 0.94$ )年。纳入标准:①经影像学检查B超或磁共振胰胆管造影确诊有胆囊结石且符合胆结石的诊断标准<sup>[7]</sup>;②患者具有手术指征均接受手术治疗;③既往无腹部手术史;④患者自愿参与本研究,签署书面同意书。排除标准:①合并严重感染疾病者;②严重心脏、肝脏、肾脏功能障碍者;③凝血功能障碍者;④精神异常者;⑤临床资料不全者。选取同期本院100名健康体检者作为对照

组,其中男62名,女38名;平均年龄( $43.81\pm 5.39$ )岁;体质量指数平均体质量指数( $21.69\pm 1.43$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集受试者的临床资料,包括基线资料:性别、年龄、病程、体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并症、手术途径等;实验室检查资料:总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。

#### 1.2.2 手术方法

本研究126例胆结石患者中,117例患者实施腹腔镜胆囊切除术和胆总管切开取石手术,9例因胆道炎症转为开腹胆囊切除术、胆总管切开取石手术。所有患者手术均由同一医护团队进行操作及护理。

#### 1.2.3 血清指标检测

采集所有受试者空腹外周静脉血样5 mL,在20℃下以4 500 r/min进行离心,半径为13.5 cm,离心15 min,分离获得上层清液,保存于冰箱内备用。使用全自动生化分析仪检测ALB、ALP水平,计算血清白蛋白与碱性磷酸酶比值。

### 1.3 疾病转归观察

对研究组患者手术疗效进行评估<sup>[8]</sup>。显效:临床表现和体征明显消失,影像学资料显示结石大部分移除;有效:临床症状和体征基本改善,影像学资料显示结石有所减少或体积缩小;无效:临床表现和体征未见明显改变,影像学资料显示结石无明显变化。将显效和有效的患者纳入预后良好组( $n=91$ ),无效的患者纳入预后不良组( $n=35$ )。

## 1.4 统计学分析

采用 IBM 公司 SPSS 25.0 统计软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用独立样本 *t* 检验比较;计数资料以  $n(\%)$  描述,采用  $\chi^2$  检验比较;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析 ALB、ALP 水平及 AAPR 对胆结石手术患者疾病转归的评估价值;采用多因素 logistic 回归法分析胆结石手术患者疾病转归的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 ALB、ALP 及 AAPR 对比

研究组患者 ALB、AAPR 低于对照组,ALP 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 ALB、ALP 及 AAPR 对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of ALB, ALP, and AAPR between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ALB(g/L)	ALP(U/L)	AAPR
对照组	100	43.19±3.61	72.16±12.48	0.60±0.12
研究组	126	33.92±6.12	106.16。±15.43	0.32±0.09
<i>t</i> 值		13.405	17.876	20.040
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 不同疾病转归患者 ALB、ALP 及 AAPR 对比

预后良好组患者 ALB、AAPR 明显高于预后不良组,ALP 明显低于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同疾病转归患者 ALB、ALP 及 AAPR 对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of ALB, ALP, and AAPR among patients with different disease outcomes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ALB(g/L)	ALP(U/L)	AAPR
预后良好组	91	36.81±5.67	97.51±13.04	0.36±0.08
预后不良组	35	26.41±6.35	128.65±12.37	0.22±0.06
<i>t</i> 值		6.884	3.868	7.408
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 ALB、ALP 及 AAPR 对胆结石手术患者疾病转归的评估价值

ALB、ALP 水平评估胆结石手术患者疾病转归的 AUC 分别为 0.746、0.827, AAPR 评估的 AUC 为 0.941。见表 3。

### 2.4 胆结石手术患者疾病转归的单因素分析

预后良好组手术途径腹腔镜手术比例明显高于预后不良组,CRP 水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 ALB、ALP 及 AAPR 对胆结石手术患者疾病转归的评估价值

Table 3 Evaluation value of ALB, ALP, and AAPR on disease outcomes in patients undergoing gallstone surgery

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度 (%)	灵敏度 (%)
ALB	0.746	0.701~0.796	31.92 g/L	53.27	93.62
ALP	0.827	0.782~0.877	106.16 U/L	65.36	93.62
AAPR	0.941	0.896~0.991	0.28	87.39	89.57

表 4 胆结石手术患者疾病转归的单因素分析

[ $n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

Table 2 Univariate analysis of disease outcomes in patients undergoing gallstone surgery [ $n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

维度	预后良好组 ( <i>n</i> =91)	预后不良组 ( <i>n</i> =35)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别				
男	41(45.05)	18(51.43)	0.412	0.521
女	50(54.95)	17(48.57)		
年龄(岁)	43.91±3.81	43.18±3.07	1.013	0.313
病程	2.06±0.64	2.27±0.39	1.813	0.072
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.36±0.72	21.14±0.69	1.554	0.123
吸烟	39(49.37)	14(60.87)	0.944	0.331
饮酒	32(40.51)	13(56.52)	1.853	0.173
合并症				
高脂血症	21(23.08)	11(31.43)	0.931	0.335
高血压	14(15.38)	7(20.00)	0.388	0.534
糖尿病	17(18.68)	9(25.71)	0.763	0.382
手术途径				
开腹手术	3(3.30)	6(17.14)	7.307	0.007
腹腔镜手术	88(96.70)	29(82.86)		
TBIL( $\mu$ mol/L)	10.81±2.42	11.39±2.56	0.290	0.733
ALT(U/L)	35.73±0.36	1.84±0.32	1.443	0.152
AST(U/L)	38.94±3.19	37.14±3.47	1.567	0.120
CRP(mg/L)	7.74±1.26	8.39±1.51	3.583	<0.001

### 2.5 胆结石手术患者疾病转归的多因素 Logistic 回归分析

将胆结石手术患者疾病转归作为因变量(预后良好=0、预后不良=1),将单因素分析  $P < 0.01$  的指标和 ALB、ALP 及 AAPR 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,CRP、ALB、ALP、AAPR 是胆结石手术患者疾病转归的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

胆结石是属于肝胆外科较为常见的疾病,病因包括基因、肥胖、饮食习惯、运动缺乏及遗传因素。结石形成后会刺激内壁,诱发胆囊慢性炎症,结石若阻塞胆囊颈部或其管道,会进一步感染,甚至引发胆囊癌,严重威胁患者生命健康。随着医疗技术的发展,腹腔镜胆囊切除术及胆管切开取

表5 胆结石手术患者疾病转归的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of disease outcomes in patients undergoing gallstone surgery

变量	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR(95% CI) 值
CRP	<8.07 mg/L=0; ≥8.07 mg/L=1	0.667	0.234	8.125	0.004	1.948(1.232~3.052)
ALB	>31.92 g/L=0; ≤31.92 g/L=1	0.873	0.229	14.533	<0.001	2.394(1.528~3.750)
ALP	<106.16 U/L=0; ≥106.16 U/L=1	0.731	0.207	12.471	<0.001	2.077(1.384~3.117)
AAPR	>0.28=0; ≤0.28=1	1.064	0.251	17.969	<0.001	2.898(1.772~4.740)

石术广泛应用于临床治疗。有小部分患者由于患有胆道炎症只能使用传统开腹胆囊切除术及胆管切开取石术,术后均可能导致预后不良,影响患者的疾病转归<sup>[9]</sup>。故本研究分析了胆结石手术患者 AAPR 变化,进而评估生物学指标对其手术后疾病转归的临床意义。

ALB 是一种在肝脏实质细胞合成的球型蛋白质,其水平的降低通常反映肝功能障碍或蛋白质合成的减少。ALP 属于磷酸单酯水解酶,其主要功能是催化底物磷酸盐的脱磷酸化过程。ALB 与 ALP 的检测便捷且迅速,但其灵敏度及特异度均有可提升区间,AAPR 能扩大 ALB、ALP 分子的预测价值。研究发现,AAPR 可作为上尿路上皮癌患者的危险因素分层因子,为癌症患者后续治疗方案进行指导<sup>[10]</sup>。本研究结果提示 ALB、ALP 及 AAPR 参与胆结石手术患者的病情进展,且与患者疾病转归有关。一项研究发现,冠状病毒病患者肝损伤的发生率及严重程度与 ALP 水平密切相关,重症冠状病毒感染患者肝损伤越严重,白蛋白水平越低<sup>[11]</sup>。ALB 是由肝脏合成的主要血浆蛋白,血清 ALB 水平的降低通常反映肝脏合成能力下降。其原因可能是由于胆结石导致胆管阻塞,造成胆汁排出受阻,进而引发肝内胆管淤积,导致肝细胞和胆管上皮细胞受损,从而引起肝功能下降<sup>[12]</sup>。相关研究发现,治疗前高 ALP 水平与肝细胞癌患者生存率低之间存在密切关联,可作为肝细胞癌预后的生物标志物<sup>[13]</sup>。ALP 在肝脏和胆道中具有很高的活性。在胆结石患者中,由于胆结石阻塞导致胆汁分泌受阻,机体通过增加酶活性作为代偿反应;进行胆结石手术后,患者的 ALP 水平应降低,若患者 ALP 水平持续升高,则预示着预后不良<sup>[14-15]</sup>。AAPR 同时监测 ALB 和 ALP 两种指标,较低的 AAPR 值与疾病转归不良有关,AAPR 为临床提供了一个综合评估的工具。

ROC 曲线结果显示,ALB、ALP 水平评估胆结石手术患者疾病转归的 AUC 分别为 0.746、0.827,AAPR 评估的 AUC 为 0.941。表明 ALB、ALP 水平

在评估胆结石手术患者疾病转归情况有一定的评估效能,AAPR 评估效果优于单一指标,可提高评估效能。多因素回归分析结果显示,CRP 是胆结石手术患者疾病转归的影响因素。提示医务人员对于 CRP 水平高的患者更要提高警惕,早期进行生物学指标检测,降低患者疾病转归不良的风险。

综上所述,AAPR 在胆结石手术患者中呈低表达,AAPR 是胆结石手术患者疾病转归的影响因素之一,可作为评估胆结石手术患者疾病转归的潜在标记物。

#### 参考文献

- [1] 刘雄友,郭忠涛,李阳阳.血清 Ghrelin、GAS、CCK 与保胆取石术后患者胃肠功能恢复的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(11):1826-1829.
- [2] Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2018, 34(2):81-89.
- [3] Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease[J]. Dtsch Arztebl Int, 2020, 117(9):148-158.
- [4] Lei J, Wang Y, Guo X, et al. Low preoperative serum ALB level is independently associated with poor overall survival in endometrial cancer patients[J]. Future Oncol, 2020, 16(8):307-316.
- [5] Hu J, Zhang X, Gu J, et al. Serum alkaline phosphatase levels as a simple and useful test in screening for significant fibrosis in treatment-naïve patients with hepatitis B e-antigen negative chronic hepatitis B[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(7):817-823.
- [6] Zhang F, Lu S, Tian M, et al. Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio is an Independent Prognostic Indicator in Combined Hepatocellular and Cholangiocarcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(17):5177-5186.
- [7] 徐降兴,肖义容,杨小红,等. MRCP 诊治胆囊结石合并正常范围直径胆总管结石中的应用价值及有效性分析[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(3):250-252.
- [8] 杨国全.腹腔镜胆囊切除术与小切口胆囊切除术治疗胆结石的临床疗效比较[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(8):131-132.
- [9] 储建军.腹腔镜胆囊切除术治疗胆结石的临床效果及安全性分析[J]. 中国社区医师, 2023, 39(29):17-19.

# 葶苈大枣泻肺汤加减治疗儿童支气管肺炎疗效及相关实验室指标的检测

李平平\* 张夏荔 刘娟

**[摘要]** **目的** 分析葶苈大枣泻肺汤加减治疗儿童支气管肺炎疗效及对患儿肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和免疫功能影响。**方法** 纳入安徽中医药大学第一附属医院涡阳分院涡阳中医院 2021年6月至2023年9月收治的116例支气管肺炎患儿,分别纳入研究组( $n=58$ )、对照组( $n=58$ )。2组均接受常规止咳化痰和抗生素治疗,研究组加用葶苈大枣泻肺汤加减,持续1周。对比2组患儿治疗前后血清炎症因子、外周血T淋巴细胞亚群、肺功能变化,记录2组症状体征恢复时间并评估2组患儿治疗后临床疗效。**结果** 与治疗前相比,两组治疗1周后FVC、FEV1、PEF均有所上升,研究组比对照组更为明显,差异有统计学意义( $t=3.197$ 、 $10.144$ 、 $2.415$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。完全退热、咳嗽消失、喘促消失、肺啰音消失及住院时间方面,研究组均较对照组更低,差异有统计学意义( $t=10.086$ 、 $6.588$ 、 $6.739$ 、 $12.138$ 、 $10.260$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。治疗1周后,研究组总有效率为94.83%,较对照组的79.31%更高,差异有统计学意义( $\chi^2=6.202$ ,  $P<0.05$ )。两组治疗1周后TNF- $\alpha$ 、IL-10、CRP、PCT均较治疗前下降;与对照组相比较,研究组更低,差异有统计学意义( $t=3.309$ 、 $4.780$ 、 $4.524$ 、 $18.385$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。两组治疗1周后CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>较治疗前升高,比对照组高,差异有统计学意义( $t=2.903$ 、 $2.415$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。CD<sub>8</sub><sup>+</sup>较治疗前下降,观察组比对照组低,差异有统计学意义( $t=2.125$ ,  $P<0.05$ )。**结论** 在儿童支气管肺炎的治疗中,葶苈大枣泻肺汤加减能够表现出更为显著的疗效。

**[关键词]** 葶苈大枣泻肺汤; 儿童; 支气管肺炎; 免疫功能

## Clinical efficacy and related laboratory indexes of modified tingladaozxiefei decoction in the treatment of children's bronchopneumonia

LI Pingping\*, ZHANG Xiali, LIU Juan

(Department of Child Rehabilitation, Guoyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Guoyang, Anhui, China, 233600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the curative effect of modified tingladaozxiefei decoction on children with bronchopneumonia and its influence on TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP, PCT and immune function. **Methods** One hundred and sixteen children with bronchopneumonia were admitted to The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine Guoyang Branch Guoyang Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2021 to September 2023. They were divided into a study group ( $n=58$ ) and a control group ( $n=58$ ). Both groups received routine cough relief, expectorants and antibiotic treatments, while the study group was treated with modified tingladaozxiefei decoction for one week. The changes of serum inflammatory factors, T lymphocyte subsets in peripheral blood and lung function were compared between the two groups before and after treatment. The recovery time of symptoms and signs in the two groups was recorded and the clinical efficacy of the two groups was evaluated after treatment. **Results** Compared to before treatment, FVC, FEV1 and PEF in the two groups increased significantly after one week of treatment, and the difference was statistically

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b010)

作者单位:安徽中医药大学第一附属医院涡阳分院涡阳中医院儿童康复科,安徽,涡阳 233600

\*通信作者:李平平, E-mail: m13685685000\_1@163.com

significant ( $t=3.197, 10.144$  and  $2.415, P<0.05$ ). The total fever, cough, wheezing, lung rales and hospitalization time in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=10.086, 6.588, 6.739, 12.138, 10.260, P<0.05$ ). After one week of treatment, the total effective rate of the study group was 94.83%, which was higher than that of the control group (79.31%), with statistical significance ( $\chi^2=6.202, P<0.05$ ). After one week of treatment, TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP and PCT in both groups decreased compared with those before treatment. Compared with the control group, the study group was lower, and the difference was statistically significant ( $t=3.309, 4.780, 4.524, 18.385, P<0.05$ ). After one week of treatment, CD4+ and CD4+/CD8+ in the two groups were higher than those before treatment and higher than those in the control group, with statistical significance ( $t=2.903, 2.415, P<0.05$ ). CD8+ decreased compared with before treatment, and the observation group was lower than the control group, with statistical significance ( $t=2.125, P<0.05$ ). **Conclusion** In the treatment of children's bronchopneumonia, the addition and subtraction of Keli Dazao Xiefei Decoction can lead to a more significant curative effect.

**[KEY WORDS]** Tinglidazaoxiefei decoction; Children; Bronchopneumonia; Immunologic function

儿童是支气管肺炎易感人群和高发群体,咳嗽、气促、发热是支气管肺炎常见临床特征,患儿常出现轻度腹泻、精神不振等合并症状,严重时可能累及肺外组织,故及时解除痉挛、通畅气道是支气管肺炎治疗的基本原则<sup>[1]</sup>。虽然常规对症支持和抗生素治疗能够有效清除病原体、改善临床症状,但无法全面恢复已形成的损伤和免疫紊乱,临床疗效局限性明显<sup>[2]</sup>。中医认为,支气管肺炎属“肺炎咳嗽”范畴,治疗当以清热涤痰、宣肺开闭为本,而葶苈大枣泻肺汤具有止咳泄热之功,既往已被证实有助于肺脓肿患者预后的好转<sup>[3]</sup>。此次研究尝试将葶苈大枣泻肺汤加减应用于儿童支气管肺炎的治疗,并就其疗效和对患儿炎症反应、免疫功能的影响实施前瞻性探索,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

自2021年6月至2023年9月,于安徽中医药大学第一附属医院涡阳分院涡阳中医院住院支气管肺炎患儿中进行纳排和筛选。纳入标准:①参照《儿童获得性肺炎管理指南》明确支气管肺炎诊断<sup>[4]</sup>;②年龄3~14周岁;③病程<48 h。排除标准:①合并先天性肺部发育不良等先天性疾病;②合并

免疫系统疾病或血液系统疾病;③合并心、肾等脏器严重病变;④合并其他呼吸系统疾病。共纳入符合条件的患儿116例。使用简单随机抽样法将116例患儿分别纳入研究组( $n=58$ )、对照组( $n=58$ )。2组性别、病程等临床资料比较,具有可比性( $P>0.05$ )。见表1。所有患儿监护人均已签收知情同意书。本研究已征得本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方案

2组患儿均接受常规综合治疗和对症支持,包括物理退热、保暖、止咳、叩背、化痰、吸痰、吸氧、雾化吸入等,同时给予头孢呋辛钠静滴,每日2次,每次50 mg/kg,待痰培养结果出具后调整为敏感抗生素;参照诊疗标准,治疗持续1周<sup>[5]</sup>。

在上述治疗方案的基础上,研究组加用葶苈大枣泻肺汤加减治疗,持续1周。组方:葶苈子15 g、大枣10 g、苏子8 g、炒莱菔子8 g、白芥子8 g、桂枝5 g、茯苓为5 g、车前子5 g、丹参5 g、桃仁5 g。随证加减:腋温超过38.5℃者增加黄芩6 g、柴胡3 g、栀子3 g;咳嗽、痰多、气促者给予将炒莱菔子增至16 g、车前子增至11 g,并给予射干8 g;肺部明显啰音且久不缓解者将丹参增至13 g。根据年龄调整服药剂量,<4岁儿童每次口服50 mL,每日总剂量为150 mL;≥4岁儿童每次80 mL,每日总剂量为240 mL。

表1 2组患儿一般临床资料比较 [ $(\bar{x}\pm s), n(\%)$ ]

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

组别	n	年龄(岁)	病程(h)	体质量(kg)	性别(n/%)		病情(n/%)	
					男	女	中度	重度
研究组	58	7.52±1.14	19.41±2.88	22.75±5.08	34(58.62)	24(41.38)	36(62.07)	22(37.93)
对照组	58	7.49±1.09	19.56±2.74	22.81±4.96	37(63.79)	21(36.21)	39(67.24)	19(32.76)
$t/\chi^2$ 值		0.145	0.287	0.064		0.327		0.340
P值		0.885	0.774	0.949		0.568		0.560

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床指标

对比2组患儿治疗前、治疗1周后临床指标变化。(1)炎症因子:肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10(IL-10)、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)。(2)T淋巴细胞亚群:包括 $CD_4^+$ 、 $CD_8^+$ 并计算 $CD_4^+/CD_8^+$ 。(3)肺功能:包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、呼气峰流速(PEF)。

#### 1.3.2 疗效及安全性

(1)症状体征恢复时间<sup>[6]</sup>:完全退热时间、咳嗽消失时间、喘促消失时间、肺啰音消失时间、住院时间。(2)临床疗效<sup>[7]</sup>:治疗1周后评估临床疗效。治愈:体温降至 $37^{\circ}\text{C}$ 及以下,未见相关临床体征和症状,X线片示炎症范围消失不见,白细胞计数(WBC)等血常规指标均未见异常;好转:体温、临床体征和症状、相关指标均有效改善但未达治愈标准,X线片示炎症范围较前减少 $\geq 50\%$ ;无效:未达治愈、好转标准;总有效率为治愈率和好转率之和。(3)不良反应:记录用药过程中相关不良反应发生率。

#### 1.4 统计学分析

使用SPSS 25.0软件进行数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验,计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用两独立样本 $t$ 检验。若 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

#### 2.1 两组肺功能变化比较

2组治疗1周后FVC、FEV1、PEF均与治疗前相比呈现显著上升变化,且研究组变化更低( $P<0.05$ )。见表2。

#### 2.2 两组症状体征恢复时间比较

完全退热、咳嗽消失、喘促消失、肺啰音消失、住院时间方面,与对照组相比,研究组所需时间均更短( $P<0.05$ )。见表3。

表2 2组患儿肺功能变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of pulmonary function between two groups of children ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	FVC(L)		FEV1(L)		PEF(L/min)	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
研究组	58	1.55 $\pm$ 0.24	3.81 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	1.22 $\pm$ 0.14	3.08 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	162.55 $\pm$ 19.51	184.62 $\pm$ 22.28 <sup>a</sup>
对照组	58	1.57 $\pm$ 0.26	3.56 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>	1.23 $\pm$ 0.16	2.57 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>	161.49 $\pm$ 22.04	175.06 $\pm$ 20.31 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.430	3.197	0.358	10.144	0.274	2.415
$P$ 值		0.668	0.002	0.721	<0.001	0.784	0.017

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表3 2组患儿症状体征恢复时间比较( $\bar{x}\pm s, d$ )

Table 3 Comparison of recovery time of symptoms and signs between two groups of children ( $\bar{x}\pm s, d$ )

组别	n	完全退热时间	咳嗽消失时间	喘促消失时间	肺啰音消失时间	住院时间
研究组	58	1.91 $\pm$ 0.38	3.62 $\pm$ 0.55	3.34 $\pm$ 0.41	5.31 $\pm$ 0.47	7.49 $\pm$ 0.23
对照组	58	2.69 $\pm$ 0.45	4.35 $\pm$ 0.64	4.02 $\pm$ 0.65	6.55 $\pm$ 0.62	8.10 $\pm$ 0.39
$t$ 值		10.086	6.588	6.739	12.138	10.260
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

#### 2.3 两组临床疗效比较

研究组治疗1周后临床疗效总有效率比对照组更高( $P<0.05$ )。见表4。

表4 2组患儿临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

Table 4 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of children [ $n(\%)$ ]

组别	n	治愈	好转	无效	总有效
研究组	58	47(81.03)	8(13.79)	3(5.17)	55(94.83)
对照组	58	36(62.07)	10(17.24)	12(20.69)	46(79.31)
$\chi^2$ 值					6.202
$P$ 值					0.013

#### 2.4 两组不良反应比较

2组患儿治疗期间均未见不良反应发生。

#### 2.5 两组血清炎症因子水平比较

两组治疗1周后TNF- $\alpha$ 、IL-10、CRP、PCT均较治疗前下降,且研究组较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

#### 2.6 两组T淋巴细胞亚群水平比较

2组治疗1周后 $CD_4^+$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 较治疗前升高, $CD_8^+$ 较治疗前下降,且研究组较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

儿童支气管肺炎多由细菌、病毒等病原微生物感染引发,不仅与肺组织损伤有关,也导致淋巴系统受累,故与淋巴细胞数量和功能异常以及机体免疫功能异常相关,加之儿童免疫功能尚未发

表5 两组患儿血清炎症因子变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of the changes of serum inflammatory factors between the two groups of children ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (ng/L)		IL-10(ng/L)		CRP(mg/L)		PCT( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
研究组	58	61.86 $\pm$ 11.25	39.01 $\pm$ 7.08 <sup>a</sup>	23.58 $\pm$ 3.26	10.41 $\pm$ 1.12 <sup>a</sup>	68.89 $\pm$ 9.42	22.13 $\pm$ 2.08 <sup>a</sup>	3.88 $\pm$ 0.52	1.05 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>
对照组	58	60.99 $\pm$ 11.34	43.55 $\pm$ 7.59 <sup>a</sup>	23.71 $\pm$ 3.05	11.58 $\pm$ 1.49 <sup>a</sup>	69.02 $\pm$ 9.15	23.95 $\pm$ 2.25 <sup>a</sup>	3.91 $\pm$ 0.48	1.58 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>
t值		0.415	3.309	0.222	4.780	0.075	4.524	0.323	18.385
P值		0.679	0.001	0.825	<0.001	0.940	<0.001	0.747	<0.001

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表6 2组患儿外周血T淋巴细胞亚群变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 6 Comparison of changes of T lymphocyte subsets in peripheral blood between two groups of children ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)		CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)		CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后	治疗前	治疗1周后
研究组	58	38.81 $\pm$ 4.67	46.79 $\pm$ 5.75 <sup>a</sup>	31.41 $\pm$ 3.85	28.22 $\pm$ 2.69 <sup>a</sup>	1.24 $\pm$ 0.23	1.66 $\pm$ 0.39 <sup>a</sup>
对照组	58	38.74 $\pm$ 4.52	43.83 $\pm$ 5.22 <sup>a</sup>	31.35 $\pm$ 3.72	29.44 $\pm$ 2.75 <sup>a</sup>	1.25 $\pm$ 0.25	1.51 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
t值		0.082	2.903	0.085	2.415	0.224	2.125
P值		0.935	0.004	0.932	0.017	0.823	0.036

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

育完善,故支气管肺炎患儿往往症状明显且恢复缓慢,严重时可能出现肺外器官受累<sup>[8]</sup>。因此,在对症支持治疗的基础上,积极对抗感染病原体并寻求改善患儿炎症反应、免疫功能,对于促进患儿症状好转和预后改善至关重要。

既往临床针对儿童支气管肺炎以应用抗生素为主。然而,儿童支气管肺炎的发生发展不仅伴随着细菌等病原体的大量增殖,也与炎症反应进展、免疫功能损伤直接相关<sup>[9]</sup>。因此,重视患儿炎症反应、免疫功能的调节,也是儿童支气管肺炎诊疗的重要环节。

中医将儿童支气管肺炎归于“温热病”范畴,认为外邪入侵所致痰热闭肺是引发相关临床症状并引发脏腑损伤的重要诱因,故儿童支气管肺炎的治疗原则一方面需强调润湿化痰以改善临床症状,另一方面也需及时解除肺郁痰积等病机<sup>[10]</sup>。葶苈大枣泻肺汤源自张仲景《伤寒论》,且《金匱要略》亦记载,“支饮不得息,葶苈大枣泻肺汤主之”,且该方已被证实有助于支气管哮喘、支原体肺炎、肺脓肿患者临床症状的显著好转<sup>[11-12]</sup>。此次研究将葶苈大枣泻肺汤加减应用于儿童支气管肺炎的治疗,治疗1周后研究组血清炎症因子、外周血T淋巴细胞亚群即较对照组改善更为明显,并表现为TNF- $\alpha$ 、IL-10、CRP、PCT的显著下降,以及CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>的升高和CD<sub>8</sub><sup>+</sup>的下降,该结果表明,葶苈大枣泻肺汤加减对于支气管肺炎患儿炎

症反应和免疫功能的改善有益,其机制主要为:葶苈大枣泻肺汤以葶苈子为君,有泻肺平喘、行水消肿之功,现代药理学研究显示,葶苈子中含有丰富的黄酮类成分,其中芥子苷成分能够发挥止咳作用,而芥基芥子油也被证实对于十余种菌株有抗菌作用<sup>[13-14]</sup>。苏子、炒莱菔子、白芥子为中药方三子养亲汤的组方,有消食除积之功,近年来其理气化痰之效也被发现和挖掘;桂枝、茯苓、车前子有利水导热、温阳化气之用,丹参、桃仁属辛润行血良方,有凉血通脉之功,佐以大枣调和药性,能够益气健中、调胃补本,亦可预防葶苈子所致正气损失<sup>[15]</sup>。数药共奏,共达宣肺平喘、益气通阳之本。此外,黄芩、柴胡、栀子可解热镇痛、和解表里,射干有止咳化痰之效,故随症加减有助于患儿临床症状和肺功能的进一步改善。得益于这一优势,研究组治疗1周后FVC、FEV1、PEF均较对照组更高,且完全退热时间、咳嗽消失时间、喘促消失时间、肺啰音消失时间、住院时间均较对照组更低,显现出葶苈大枣泻肺汤在改善支气管肺炎患儿肺功能、缓解临床症状方面的积极作用。因此,研究组有着更高的临床总有效率,且2组均未见不良反应发生,印证了该方剂在儿童人群应用的安全性。

综上所述,在儿童支气管肺炎的治疗中,葶苈大枣泻肺汤加减能够表现出显著疗效,并在减轻炎症反应、提高免疫功能、促进肺功能改善和临床症状早期缓解发挥积极作用,值得推广应用。

## 参考文献

- [1] Zhang Q, Guo Y. Bronchopneumonia of Advances in Chinese Medicine[J]. *Meds Chin Med*, 2023, 5(9): 128-132.
- [2] 刘京华, 谭旺晓, 王斯维, 等. 基于网络药理学探讨葶苈大枣泻肺汤治疗新冠肺炎的作用机制[J]. *山东科学*, 2020, 33(5): 1-13.
- [3] Zhang C, Lyu J, Xie YM, et al. Clinical evaluation on xiyanping injection in the treatment of bronchopneumonia in children based on meta-analysis [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(3): 307-323.
- [4] 张金玲. 五虎汤合葶苈大枣泻肺汤加减治疗小儿支气管肺炎对患儿肺功能及血清 IL-6, IL-8, CRP 水平的影响[J]. *现代医学与健康研究*, 2021, 4(20): 88-90.
- [5] 廖垚, 殷贝, 金镇, 等. 化湿败毒方治疗重型新型冠状病毒肺炎的中医理论分析及现代药理学机制探讨[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(16): 1209-1213.
- [6] Han T, Li W, Li H, et al. Progress of Clinical Research in the Past Ten Years on the Treatment of Pediatric Pneumonia by Acupuncture and Tuina in Chinese Medicine [J]. *Meds Chin Med*, 2022, 4(5): 64-71.
- [7] 田云, 冯娟, 文爱东, 等. 美国 2011 年婴幼儿及儿童社区获得性肺炎管理的临床实践指南(治疗部分摘译)[J]. *儿科药理学杂志*, 2012, 18(9): 43-51.
- [8] 刘治学, 王金菊. 纤维支气管镜肺泡灌洗佐治儿童重症肺炎支原体肺炎 65 例疗效观察[J]. *精准医学杂志*, 2020, 35(3): 234-236.
- [9] Zhang S, Li H, Wang Q. Children with Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae* Resistance Analysis and Clinical Features[J]. *J Biosc Med*, 2022, 10(8): 29-34.
- [10] 王文媛, 赵启君, 王舒颖, 等. 支气管肺泡灌洗术治疗儿童大叶性肺炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *发育医学电子杂志*, 2023, 11(2): 92-98.
- [11] 袁琦, 兰超美. 热毒宁注射液联合抗生素治疗儿童支气管肺炎的效果[J]. *中外医学研究*, 2023, 21(32): 49-53.
- [12] Wardani A C, Kalsum U, Andraimi R. The Analysis of Factors Associated with Bronchopneumonia in Children Aged 1-5 Years[J]. *Form J Sci Technol*, 2023, 2(5): 1215-1230.
- [13] 尹杨艳, 陈丹丹, 钟有清. 阿奇霉素联合纤支镜肺泡灌洗术治疗儿童大叶性肺炎的临床疗效观察[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 581-583.
- [14] 陈龙泉. 纤支镜灌洗对儿童重症支原体肺炎的疗效[J]. *中国卫生标准管理*, 2020, 11(16): 47-49.
- [15] Weisheng H, Zhihao S, Jingxian C, et al. A time series analysis of effects of diurnal temperature range on children with bronchopneumonia in Huzhou, 2014-2019 [J]. *Journal Environm Occupat Med*, 2022, 39(10): 1122-1127.

---

(上接第 1444 页)

- [15] Martín roldán A, Sánchez suárez MDM, Alarcón-payer C, et al. A Real-World Evidence-Based Study of Long-Term Tyrosine Kinase Inhibitors Dose Reduction or Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukaemia [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1363.
- [16] Held N, Atallah EL. Real-world Management of CML: Outcomes and Treatment Patterns [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2023, 18(5): 167-175.
- [17] 赵晓丽, 洪鸣, 乔纯, 等. 慢性髓细胞白血病患者酪氨酸激酶抑制剂的主动停药临床结局的回顾性分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(06): 1746-1751.
- [18] 彭楠, 窦雪琳, 于露, 等. 初发慢性髓性白血病慢性期不同年龄患者临床特征、治疗和结局 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(2): 101-108.
- [19] 刘昱婷, 张小帅, 侯悦, 等. 2021 年中国慢性髓性白血病患者关注的问题调查与分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(09): 760-765.
- [20] 吕明, 王正军. 常用酪氨酸激酶抑制剂的临床应用分析 [J]. *医学综述*, 2012, 18(12): 1909-1911.

---

(上接第 1448 页)

- [10] Tan P, Xie N, Ai J, et al. The prognostic significance of Albumin-to-Alkaline Phosphatase Ratio in upper tract urothelial carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12311.
- [11] Zhao X, Lei Z, Gao F, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on liver injury in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(4): e24369.
- [12] Zaccherini G, Bernardi M. The role and indications of albumin in advanced liver disease [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2019, 82(2): 301-308.
- [13] Sun P, Chen S, Li Y. The association between pretreatment serum alkaline phosphatase and prognosis in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19438.
- [14] Xiao Y, Lu J, Chang W, et al. Dynamic serum alkaline phosphatase is an indicator of overall survival in pancreatic cancer [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 785.
- [15] Namikawa T, Ishida N, Tsuda S, et al. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels in patients with unresectable advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(4): 684-691.

# 自塑形导管插管对婴幼儿颅缝早闭 Cor、E、NA 水平的影响

胡可可 王建设 郑欣 吴芳芳\*

**[摘要]** 目的 探讨自塑形导管插管对婴幼儿颅缝早闭皮质醇(Cor)、肾上腺素(E)和去甲肾上腺素(NA)水平的影响。方法 依据随机数字表法将2020年12月至2021年12月南京医科大学附属儿童医院收治的76例全麻下行颅缝早闭手术患儿分为对照组(38例)和观察组(38例),对照组采用插管钳辅助插管,观察组则采用自塑形导管插管。记录两组插管相关指标、喉镜暴露分级及在诱导后( $T_0$ )、声门暴露时( $T_1$ )、插管后1 min( $T_2$ )、插管后3 min( $T_3$ )时平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度( $SpO_2$ )变化情况;比较两组血清 Cor、E、NA 变化水平。结果 观察组插管时间短于对照组,首次插管成功率则高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组喉镜暴露分级比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。 $T_0\sim T_3$ 两组患儿 HR、MAP 均呈先升高后降低趋势,其中  $T_2$  时刻观察组 HR、MAP 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。和  $T_0$  相比,两组  $T_3$  血清 Cor、E 和 NA 水平均升高,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 相较于插管钳辅助插管,自塑形导管插管能够缩短颅缝早闭婴儿插管时间,提高首次插管的成功率,且患儿的生命体征相对更加平稳,应激反应相对更低。

**[关键词]** 自塑形导管;经鼻气管插管;颅缝早闭;生命体征

## Effect of self-shaping catheter intubation on levels of Cor, E and NA in infants with premature closure of cranial suture

HU Keke, WANG Jianshe, ZHENG Xin, WU Fangfang\*

(Department of Anesthesia surgery, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210008)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of self-shaping catheter intubation on the levels of cortisol (Cor), epinephrine (E) and norepinephrine (NA) in infants with premature closure of cranial suture. **Methods** According to the random number table, 76 cases of children undergoing craniostomy under general anesthesia at the Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from December 2020 to December 2021 were divided into the control group (38 cases) and the observation group (38 cases). The control group was intubated with intubation forceps, while the observation group was intubated with self-shaping catheter. The intubation-related indexes, laryngoscope exposure classification, and the changes of ear arterial pressure (MAP), heart rate (HR), blood oxygen saturation ( $SpO_2$ ) m after induction ( $T_0$ ), glottis exposure ( $T_1$ ), 1 min after intubation ( $T_2$ ) and 3 min after intubation ( $T_3$ ) were recorded in both groups. Changes in serum Cor, E and NA in the two groups were also measured. **Results** The intubation time in the observation group was shorter than that in the control group, and the success rate of the first intubation was higher than that in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The HR and MAP of the children in  $T_0\sim T_3$  groups increased and then decreased. At  $T_2$ , the HR and MAP in the observation group were lower than those in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Compared to  $T_0$ , the levels of serum Cor, E and NA in in both groups increased by  $T_3$ , but the levels in the

基金项目:江苏省青年医学人才资助项目(QNRC2016801)

作者单位:南京医科大学附属儿童医院麻醉手术科,江苏,南京 210008

\*通信作者:吴芳芳, E-mail: WFF\_800330@163.com

observation group were lower than those in the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

Compared to the intubation assisted by intubation forceps, using a self-shaping catheter for nasotracheal intubation in infants with premature closure of cranial sutures can shorten the intubation time, increase the success rate of the first intubation, and result in relatively stable vital signs for the children. Additionally, this method can help lower the stress response in these infants.

**[KEY WORDS]** Self-shaping catheter; Nasopharyngeal intubation; Craniosynostosis; Vital signs

颅缝早闭患儿年龄小,手术带来的创伤大,容易发生出血和渗血的情况。因此,多数患儿在手术后需带气管导管转至重症监护病房<sup>[1,2]</sup>。与经口内插管相比,经鼻气管插管具有患儿耐受性好、带管时间长、方便固定及护理等优点,是目前临床上最常用的插管方法<sup>[3]</sup>。一般情况下,经鼻插管都要借助插管钳来完成,而颅缝早闭患儿由于咽腔狭窄,喉镜暴露的视野不佳,且插管钳的活动范围有限,难以迅速插入声门,而反复、逆向插入易造成损伤。管芯辅助下的自塑形导管能较好完成婴儿经鼻气管内插管,且在插管时间、首次插管成功率等方面优于经口插管,但其在颅缝早闭婴儿气管插管的应用效果仍需进一步研究。本研究选取全麻下行颅缝早闭手术患儿进行前瞻性试验,旨在进一步探索自塑形导管插管对婴幼儿颅缝早闭皮质醇(Cortisol, Cor)、肾上腺素(Epinephrine, E)和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NA)水平的影响,同时关注术中护理相关注意事项,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

依据随机数字表法将2020年12月至2021年12月南京医科大学附属儿童医院收治的76例全麻下行颅缝早闭手术患儿分为对照组(38例)和观察组(38例)。其中对照组月龄4~10个月,平均(7.08±0.85)个月;美国麻醉医师协会(American society of anesthesiologists, ASA)分级<sup>[4]</sup> I级18例、II级20例;体重3~9 kg,平均(5.97±1.02) kg;气管插管鼻孔位置:左侧8例、右侧30例。观察组月龄4~11个月,平均(7.11±0.87)个月;ASA分级 I级16例、II级22例;体重3~10 kg,平均(5.93±1.05) kg;气管插管鼻孔位置:左侧9例、右侧29例。两组月龄、ASA分级、体重、气管插管鼻孔位置等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),组间可比。纳入标准:①符合《实用新生儿学(第4版)》<sup>[5]</sup>中关于颅缝早闭的相关诊断标准,且均经临床和影像检查明确者;②月龄≤12个月者;③患儿监护

人对本研究知情同意者;④满足全麻下颅缝早闭手术的手术各项指征者等。排除标准:①自身凝血功能障碍者;②伴有自身免疫性疾病、血液系统疾病者;③心、肝、肾等重要器官严重损害者;④鼻腔畸形者;⑤伴有意识及认知障碍者等。脱落与剔除标准:①发生严重不良事件者;②参与其他相关试验者;③中途退出研究者等。本研究经南京医科大学附属儿童医院医学研究伦理委员会审核并批准。

### 1.2 方法

麻醉方法及麻醉诱导与王建设等<sup>[6]</sup>研究步骤一致。两组均采用无囊加强式气管导管,气管插管应以右鼻孔为首选,若插入时遇到严重阻碍,可改用对侧鼻孔,如两侧均失败则改经口插管,退出试验。对照组采用插管钳辅助插管:将导管从鼻腔插入口内,在可视喉镜引导下显露声门,用插管钳定位声门,将其推进到适当的深度。观察组采用自塑形导管插管:使用柔软管芯将加强管塑形成特殊形状,根据患儿影像学结果,前半段呈弧形,由下鼻道到咽后壁呈弧形,后段自然向右弯,将正中位置留于喉镜操作,将导管的前端斜开口朝向鼻中隔垂直插入鼻孔,通过鼻后孔穿出,通过口腔内可视喉镜,调节导管的后弯度,让导管的尖端与声门对齐,拔出管芯,向下推进到适当的深度。置管前,将复方利多卡因乳膏均匀地涂于导管的前部外侧,操作轻柔,插管后听双肺呼吸音,妥善固定导管。患儿术后均带管送外科重症加强护理病房继续治疗,待自主呼吸恢复良好、血流动力学平稳、无严重贫血、无电解质和酸碱紊乱、体温正常、自主吸入空气5 min后 $SpO_2 > 92%$ ,吸净分泌物后拔除导管。术中护理方法:根据手术需要准备相关手术器械,根据手术进程及时跟进术中护理,逐一清点用物。通过调节室温及使用加温毯<sup>[7]</sup>进行体温保护,同时根据手术体位做好相应的防压措施,避免压力性损伤的出现。注意保持静脉通路的通畅,协助麻醉医生及时输血补液。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 插管相关指标

记录两组插管时间、首次插管成功率(首次插

管成功例数/总例数 $\times 100\%$ )、拔管时间。

### 1.3.2 喉镜暴露分级

记录两组喉部暴露 Cormark-Lehane 分级情况<sup>[8]</sup>: I级:大部分声门可见; II级:只能看到声门后联合,而不能看到声门; III级:仅能窥见会厌,不能窥见声门; IV级:无法看到喉内的任何组织结构。

### 1.3.3 不同时间点生命体征

记录两组诱导后( $T_0$ )、声门暴露时( $T_1$ )、插管后 1 min( $T_2$ )、插管后 3 min( $T_3$ )不同时点的平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)(正常值为 60~100 mmHg)、心率(Heart rate, HR)(正常值为 110~130 次/min)、血氧饱和度(Percutaneous arterial oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)(正常值为 92%~99%)变化情况,参考《检验结果临床解读(精)》<sup>[9]</sup>中相关标准。

### 1.3.4 血清 Cor、E、NA 水平

在两组  $T_0$ 、 $T_3$  时点分别采血 2 mL,置于离心设备进行血清分离,转速设置为 3 000 r/min,离心半径 8 r,离心 15 min 后取上清,采用流式细胞仪(型号:罗氏 cobas E602)检测血清 Cor(正常值为 100~400 ng/L)、E(正常值为 <480 ng/L)和 NA(正常值为 200~500 ng/L)水平,参考《检验结果临床解读(精)》<sup>[9]</sup>中相关标准。

## 1.4 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计,计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较;计量资料(符合正态分布)用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较予以独立样本  $t$  检验,组内比较予以配对  $t$  检验;多时间点比较予以重复测量方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组插管相关指标比较

观察组插管时间短于对照组,首次插管成功率则高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组拔管时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组喉镜暴露分级比较

两组喉镜暴露分级比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组不同时间点 MAP、HR、SpO<sub>2</sub> 比较

$T_0 \sim T_3$  两组患儿 HR、MAP 均呈先升高后降低趋势,其中  $T_2$  时刻观察组 HR、MAP 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。SpO<sub>2</sub> 呈先降低后升

表 1 两组插管相关指标比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 1 Comparison of intubation-related indexes between the two groups [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

组别	<i>n</i>	插管时间(s)	首次插管成功率	拔管时间(h)
对照组	38	27.02 $\pm$ 5.18	28(73.68)	1.82 $\pm$ 0.41
观察组	38	16.71 $\pm$ 3.95	35(92.11)	1.91 $\pm$ 0.43
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		9.756	4.547	0.934
<i>P</i> 值		<0.001	0.033	0.353

表 2 两组喉镜暴露分级比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of exposure grading of laryngoscope between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	I级	II级	III级	IV级
对照组	38	25(65.79)	10(26.32)	3(7.89)	0(0.00)
观察组	38	29(76.32)	8(21.05)	1(2.63)	0(0.00)
$\chi^2$ 值			1.519		
<i>P</i> 值			0.468		

高趋势,但均在正常范围内,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组不同时间点 MAP、HR、SpO<sub>2</sub> 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of MAP, HR and SpO<sub>2</sub> between the two groups at different time points ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	HR(次/min)			
		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
对照组	38	116.36 $\pm$ 13.53	121.16 $\pm$ 13.25	132.57 $\pm$ 13.38 <sup>ab</sup>	119.44 $\pm$ 9.23 <sup>c</sup>
观察组	38	116.22 $\pm$ 13.46	118.12 $\pm$ 8.64	126.12 $\pm$ 8.25 <sup>ab</sup>	116.76 $\pm$ 9.15 <sup>c</sup>
<i>t</i> 值		0.045	1.185	2.529	1.271
<i>P</i> 值		0.964	0.240	0.014	0.208
组别	<i>n</i>	MAP(mmHg)			
		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
对照组	38	51.19 $\pm$ 7.46	56.16 $\pm$ 6.57 <sup>a</sup>	66.49 $\pm$ 10.38 <sup>ab</sup>	57.46 $\pm$ 8.95 <sup>ac</sup>
观察组	38	50.65 $\pm$ 7.38	54.25 $\pm$ 5.44 <sup>a</sup>	61.45 $\pm$ 8.24 <sup>ab</sup>	55.13 $\pm$ 9.86 <sup>ac</sup>
<i>t</i> 值		0.317	1.380	2.344	1.079
<i>P</i> 值		0.752	0.172	0.022	0.284
组别	<i>n</i>	SpO <sub>2</sub> (%)			
		$T_0$	$T_1$	$T_2$	$T_3$
对照组	38	98.76 $\pm$ 0.44	98.09 $\pm$ 0.44 <sup>a</sup>	97.96 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	98.26 $\pm$ 0.21 <sup>abc</sup>
观察组	38	98.81 $\pm$ 0.42	98.13 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	98.05 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	98.33 $\pm$ 0.24 <sup>abc</sup>
<i>t</i> 值		0.507	0.405	1.886	1.353
<i>P</i> 值		0.614	0.686	0.063	0.180

注:与  $T_0$  相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与  $T_1$  相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,与  $T_2$  相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组血清 Cor、E 和 NA 水平比较

和  $T_0$  相比,两组  $T_3$  血清 Cor、E 和 NA 水平均升高,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

颅缝早闭是一种以颅缝发育异常为特征的特殊疾病,是婴幼儿时期颅面部畸形的常见原因,表

表4 两组血清 Cor、E 和 NA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Table 4 comparison of serum Cor, e and NA levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	n	Cor		E		NA	
		T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>
对照组	38	157.53±26.17	187.36±28.36 <sup>a</sup>	238.57±23.52	302.45±41.76 <sup>a</sup>	208.16±25.65	363.46±37.72 <sup>a</sup>
观察组	38	158.62±26.54	172.21±30.74 <sup>a</sup>	239.61±23.58	278.73±32.14 <sup>a</sup>	211.82±26.53	311.13±32.14 <sup>a</sup>
t 值		0.180	2.233	0.192	2.775	0.611	6.510
P 值		0.857	0.029	0.848	0.007	0.543	<0.001

注:与 T<sub>0</sub>相比,<sup>a</sup>P<0.05。

现为头颅畸形、颅内高压、脑积水、脑发育不全等<sup>[10]</sup>。颅缝早闭常存在困难气道风险,部分严重的患儿还会出现面罩通气障碍,所以气道评价对儿童颅颌面手术治疗的麻醉管理非常重要。

临床上多采用可视喉镜下插管钳辅助插管,但由于婴儿的口咽可操作范围比较狭窄,而插管钳的前端分为有齿与无齿两种类型,若操作不当,会造成套管破损;如果钳夹的力度不合适,也会对套管造成伤害,且不容易进入气道<sup>[11]</sup>。自塑导管在可视喉镜下经鼻气管插管所需的操作空间相对较小,能更好地进入患儿气道,并能更方便地在口腔内调节角度,从而解决“看得到,插不进”的难题,提高可视喉镜的插管成功率<sup>[12]</sup>。本研究中,与对照组比较,观察组插管时间相对更短,首次插管成功率则更高,表明自塑形导管经鼻气管插管应用于婴儿颅缝早闭手术中,能够缩短插管的时间,提高首次插管的成功率。分析原因,可能是由于自塑导管需要的操作空间相对更小,更利于临床医师进行插管,因此插管的时间就相对更短,同时还可对应提高插管的成功几率。

平均动脉压是指在一个心动周期中动脉血压的平均值,也就是在一个心动周期中对于血管壁的平均压力,能够反映平均组织灌注的情况;HR是心脏跳动的节律,能够直观地反映患儿的生命体征情况;SpO<sub>2</sub>指血液当中的血液氧气浓度,是判断机体的呼吸循环功能是否正常的重要指标<sup>[13-15]</sup>。NA是一种具有激素及神经递质特性的细胞因子,E是肾上腺在刺激状态下生成的一种激素,Cor是肾上腺皮质在应激时合成的一种激素,这三种物质对下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质轴功能具有重要作用,能够有效反映患儿术中应激反应。本研究中,与对照组比较,观察组 HR、MAP、血清 Cor、E 和 NA 水平变化相对更低,提示自塑形导管经鼻插管较插管钳辅助插管不仅能保持生命体征的相

对平稳,还可降低其应激反应。分析上述结果发现,在插管钳辅助下进行插管,插管钳夹住导管顶端向前推进时,容易与声门发生摩擦,而使用自塑导管则不容易损伤患儿的声门,对局部的操作刺激相对较小,所以在插管操作过程中,观察组患儿的生命体征、应激指标改变程度明显更低。

术中多种因素会引起体温降低,尤其是婴幼儿术中低体温发生率更高。有效的围术期保温策略应贯穿整个手术过程,包括转运过程中保持正常体温、麻醉诱导前的主动加温、麻醉和手术期间的主动加温以及准确测量核心温度,本研究采取了积极的保温措施,术中未见有低体温的发生。同时对于此类出血多、创伤大的高风险手术,术中实施目标导向治疗方案,预防与大量输血相关的并发症十分重要。

综上,相较于插管钳辅助插管,自塑形导管插管能够缩短颅缝早闭婴儿插管时间,提高首次插管的成功率,且患儿的生命体征相对更加平稳,应激反应相对更低,临床值得推广使用。

参考文献

- [1] Qamar A, Bangi SF, Barve R. Artificial intelligence applications in diagnosing and managing non-syndromic craniosynostosis: a comprehensive review [J]. Cureus, 2023, 15 (9) : e45318-e45318.
- [2] Almeida MN, Alper DP, Williams MCG, et al. Virtual surgical planning in craniosynostosis reduces operative time and length of stay for cranial vault remodeling [J]. The Journal of craniofacial surgery, 2023, 34(7): 1931-1933.
- [3] 刘玥, 刘筱菁, 穆雄铮, 等. 综合征型颅缝早闭症儿童期 Le Fort III 型截骨前徙的围术期管理及并发症控制初探 [J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(5): 503-508.
- [4] 刘雨睿, 王勇, 李静静, 等. 2022 年美国麻醉医师协会《困难气道管理实践指南》解读 [J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(6): 643-647.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学(第 4 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 423-424.

(下转第 1462 页)

# 慢性失眠障碍患者血清NSE、IL-1 $\beta$ 及5-HT水平变化及与认知功能和睡眠的关系

刘晓春<sup>1</sup> 朱秀秀<sup>2</sup> 代春丽<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 探究慢性失眠障碍患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及5-羟色胺(5-HT)水平变化及与认知功能和睡眠的关系。方法 分析2021年8月至2023年8月期间在中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心就诊的90例慢性失眠障碍患者临床资料,根据其入院时睡眠质量情况分为严重组( $n=39$ )、中度组( $n=30$ )和轻度组( $n=21$ ),比较三组患者入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平。按慢性失眠障碍患者入院时的认知功能[蒙特利尔认知评估量表(MoCA)]分为失眠合并认知功能障碍组( $n=41$ )和单纯失眠组( $n=49$ ),比较两亚组患者入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平和MoCA评分的关系,经Pearson相关系数分析慢性失眠障碍患者入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平与MoCA评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平对失眠合并认知功能障碍患者的诊断效能。结果 严重组的NSE、IL-1 $\beta$ >中度组>轻度组,差异有统计学意义( $F=76.815, 34.153; P<0.05$ );严重组的5-HT<中度组<轻度组,差异有统计学意义( $F=130.092; P<0.05$ )。失眠合并认知功能障碍组的NSE、IL-1 $\beta$ 显著高于单纯失眠组,差异有统计学意义( $t=9.397, 5.274; P<0.05$ );失眠合并认知功能障碍组的5-HT显著低于单纯失眠组,差异有统计学意义( $t=9.703; P<0.05$ )。Pearson相关系数分析显示,失眠合并认知功能障碍组入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 水平和MoCA评分呈显著负相关( $P<0.05$ );5-HT水平和MoCA评分呈显著正相关( $P<0.05$ )。ROC分析,血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平三者联合检测ACU值0.966,优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 慢性失眠障碍患者的认知功能和睡眠与NSE、IL-1 $\beta$ 的升高及5-HT的降低有关。

**[关键词]** 慢性失眠障碍;血清NSE;IL-1 $\beta$ ;5-HT;认知功能

## Changes of serum NSE, IL-1 $\beta$ and 5-HT levels in patients with chronic insomnia disorder and relationship with cognitive function and sleep

LIU Xiaochun<sup>1</sup>, ZHU Xiuxiu<sup>2</sup>, DAI Chunli<sup>3\*</sup>

(1. The 7th Recuperation Department, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center Of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China, 266071; 2. Sanatorium Zone Office, Qingdao Special Servicemen Recuperation Center Of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China, 266071; 3. Emergency Department, Qingdao Central Medical Group, Qingdao, Shandong, China, 266071)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the changes of serum neuron-specific enolase (NSE), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) levels in patients with chronic insomnia disorder and the relationship with cognitive function and sleep. **Methods** The clinical data of 90 patients with chronic insomnia disorder at the Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of the People's Liberation Army Navy were analyzed from August 2021 to August 2023. Based on the sleep quality status at admission, the patients were divided into three groups: severe ( $n=39$ ), moderate ( $n=30$ ), and mild ( $n=21$ ). The levels of serum NSE, IL-1 $\beta$ , and 5-HT at admission were compared among these groups. Using the Montreal Cognitive Assessment Scale

基金项目:军队后勤科研重点项目(BHJ17J011)

作者单位:1. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心疗养三区疗养七科,山东,青岛266071

2. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心疗养三区办公室,山东,青岛266071

3. 青岛市中心医院,山东,青岛266071

\*通信作者:代春丽, E-mail: 13145329689@163.com

(MoCA), cognitive function of patients with chronic insomnia disorder at admission, the patients were further classified into two subgroups: insomnia with cognitive dysfunction ( $n=41$ ) and simple insomnia ( $n=49$ ). The relationship between serum levels of NSE, IL-1 $\beta$ , and 5-HT at admission and MoCA score was then compared between these two subgroups. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between the levels of serum NSE, IL-1 $\beta$ , and 5-HT at admission and MoCA score in patients with chronic insomnia disorder. A receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic efficiency of serum NSE, IL-1 $\beta$ , and 5-HT levels at admission for patients with insomnia and cognitive dysfunction. **Results** The levels of NSE and IL-1 $\beta$  showed severe group > moderate group > mild group ( $F=76.815, 34.153; P<0.05$ ) while the 5-HT level was manifested as severe group < moderate group < mild group ( $F=130.092; P<0.05$ ). The NSE and IL-1 $\beta$  levels in insomnia with cognitive dysfunction group were significantly higher than those in simple insomnia group ( $t=9.397, 5.274; P<0.05$ ), while the 5-HT was significantly lower than that in the simple insomnia group ( $t=9.703; P<0.05$ ). Pearson correlation coefficient analysis showed that serum NSE and IL-1 $\beta$  levels at admission were significantly negatively correlated with MoCA score in insomnia with cognitive dysfunction group ( $P<0.05$ ), and 5-HT level was significantly positively correlated with MoCA score ( $P<0.05$ ). ROC analysis, the ACU of combined detection with serum NSE, IL-1 $\beta$ , and 5-HT was 0.966, which was better than that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The cognitive function and sleep of patients with chronic insomnia disorder are related to increase in NSE and IL-1 $\beta$ , and decrease in 5-HT.

[KEY WORDS] Chronic insomnia disorder; Serum NSE; IL-1 $\beta$ ; 5-HT; Cognitive function

慢性失眠障碍,是一种长期存在的睡眠问题,在全球范围内影响深远,包括难以入睡、维持着的睡眠被频繁打断、或者早晨过早醒来等表现形式<sup>[1]</sup>。失眠症的影响波及到日常生活的各个层面,从日间的疲劳和注意力不集中,到情绪波动,乃至对身体健康造成潜在的风险<sup>[2]</sup>。其主要原因归结为生理因素与心理因素两大类。生理上,荷尔蒙失衡、疼痛、呼吸难题以及其他健康问题都可能导致睡眠质量降低<sup>[3]</sup>。而在心理方面,应激、焦虑、抑郁和其他心理健康问题则是失眠的重要诱因<sup>[4]</sup>。目前对于慢性失眠障碍的完整病理机制尚不清楚,但近年来,随着医学界对其生物机制的研究越来越深入,其中血清神经元特异性烯醇化酶(serum neuron-specific enolase, NSE)<sup>[5]</sup>、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )<sup>[6]</sup>以及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)<sup>[7]</sup>等生物标志物的变化引起广泛关注,这些物质在人体中的水平变化,可能与患者的认知功能和睡眠质量有着密切的联系。本研究旨在揭示NSE、IL-1 $\beta$ 和5-HT水平与认知功能和睡眠质量之间的关联,为临床治疗提供新的策略。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

分析2021年8月至2023年8月期间在中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心就诊的90例慢性失眠障碍患者临床资料,纳入标准:①符合《中国

失眠症诊断和治疗指南》<sup>[8]</sup>中慢性失眠障碍的诊断标准;②年龄 $\geq 18$ 岁;③匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)<sup>[9]</sup>评分 $> 7$ 分;④患者及其家属知情同意。排除标准:①近3个月内服用过抗抑郁或镇静催眠类药物;②存在心理或者精神障碍;③患者语言障碍;④合并有心、脑、肺、肝、肾等严重器质性疾病。三组一般资料的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究经本院伦理委员会审核通过。

### 1.2 方法

血清NSE、IL-1 $\beta$ 及5-HT水平检测:入院时采集患者静脉血,并用ELISA实验检测所有患者的血清NSE、IL-1 $\beta$ 及5-HT水平。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 睡眠质量情况评估

入院时,采用PSQI量表<sup>[9]</sup>评估90例慢性失眠障碍患者的睡眠质量严重程度,PSQI评分范围0~21分,分值越高患者睡眠质量越差。根据PSQI评分分为严重组(17~21分)、中度组(12~16分)和轻度组(7~11分)。

#### 1.3.2 认知功能评估

入院时,采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[10]</sup>评估90例慢性失眠障碍患者的认知功能影响情况,MoCA评分范围0~30分,分值越高患者认知功能越低。根据MoCA评分分为失眠合并认知功能障碍组(MoCA

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 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	性别(例)		平均年龄(岁)	平均病程(年)	受教育年限(年)	吸烟史(例)
		男	女				
严重组	39	31(79.5)	8(20.5)	27.12±5.21	3.47±0.52	12.91±1.45	23(59.0)
中度组	30	25(83.3)	5(16.7)	25.98±5.37	3.45±0.53	13.05±1.59	18(60.0)
轻度组	21	18(85.7)	3(14.3)	26.33±5.26	3.40±0.57	13.10±1.32	10(47.6)
F/ $\chi^2$ 值		0.400		0.421	0.117	0.139	0.920
P值		0.819		0.658	0.889	0.870	0.631

≤15分)和单纯失眠组(MoCA>15分)两亚组。90例慢性失眠障碍患者中失眠合并认知功能障碍者41例,纳入失眠合并认知功能障碍组;单纯失眠者49例,纳入单纯失眠组。

### 1.4 统计学分析

采用统计学软件SPSS 21.0分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )形式表示,两组间采用独立样本t检验比较,多组间采用单因素方差分析;计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验比较,并采用Pearson相关系数分析慢性失眠障碍入院时血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平与MoCA评分的相关性。以P<0.05为表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平比较

严重组的NSE、IL-1 $\beta$ >中度组>轻度组,差异有统计学意义(P<0.05);严重组的5-HT<中度组<轻度组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.2 两组一般临床资料比较

两组一般资料的比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

### 2.3 血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平和MoCA评分比较

失眠合并认知功能障碍组的NSE、IL-1 $\beta$ 显著高于单纯失眠组;失眠合并认知功能障碍组的5-HT显著低于单纯失眠组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

### 2.4 血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平和MoCA评分的相关性分析

Pearson分析显示,失眠合并认知功能障碍组

表2 三组血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum levels of NSE, IL-1 $\beta$  and 5-HT among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NSE(ng/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	5-HT(ng/mL)
严重组	39	23.01±3.17 <sup>ab</sup>	79.15±7.45 <sup>ab</sup>	20.58±1.47 <sup>ab</sup>
中度组	30	18.71±2.19 <sup>a</sup>	72.30±8.15 <sup>a</sup>	23.97±1.40 <sup>a</sup>
轻度组	21	14.24±2.13	62.58±6.19	26.33±1.11
F值		76.815	34.153	130.092
P值		<0.001	<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。

表4 血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平和MoCA评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum levels of NSE, IL-1 $\beta$  and 5-HT and MoCA score ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MoCA评分(分)	NSE(ng/mL)	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	5-HT(ng/mL)
失眠合并认知功能障碍组	41	12.78±3.51	22.89±3.14	78.22±8.38	20.58±1.47
单纯失眠组	49	18.61±4.64	16.72±3.07	68.62±8.78	24.36±2.10
t值		6.614	9.397	5.274	9.703
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

入院时血清NSE( $r=-0.707$ )、IL-1 $\beta$ ( $r=-0.490$ )水平和MoCA评分呈显著负相关;5-HT( $r=0.705$ )水平和MoCA评分呈显著正相关(P<0.05)。

### 2.5 血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平对失眠合并认知功能障碍患者的预测效能

ROC分析,血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平三者联合检测AUC值为0.966,优于单一检测(P<0.05)。见表5、图1。

## 3 讨论

睡眠是人体最基本的生理需求之一,对于维

表3 两组一般临床资料比较 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 3 Comparison of general clinical data between the two groups [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	n	性别(例)		平均年龄(岁)	平均病程(年)	受教育年限(年)	吸烟史(例)
		男	女				
失眠合并认知功能障碍组	41	32(78.0)	9(22.0)	27.56±5.44	3.53±0.57	11.98±1.33	27(65.9)
单纯失眠组	49	42(85.7)	7(14.3)	25.71±5.01	3.37±0.49	11.76±1.29	24(49.0)
F/ $\chi^2$ 值		0.897		1.678	1.432	0.794	2.588
P值		0.343		0.097	0.156	0.429	0.108

表5 血清NSE、IL-1 $\beta$ 、5-HT水平对失眠合并认知功能障碍患者的预测效能Table 5 Predictive efficiency of serum NSE, IL-1 $\beta$  and 5-HT levels on patients with insomnia complicated with cognitive dysfunction

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数	P 值
NSE	0.918	19.33 ng/mL	0.841~0.966	89.80	75.61	0.6541	<0.001
IL-1 $\beta$	0.788	73.32 pg/mL	0.690~0.867	73.47	78.05	0.515	<0.001
5-HT	0.923	22.25 ng/mL	0.847~0.969	77.55	92.68	0.7023	<0.001
联合	0.966		0.904~0.993	83.67	97.56	0.8123	<0.001

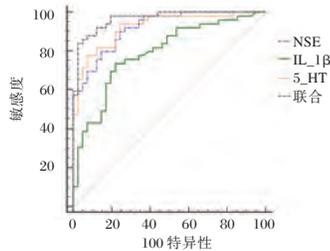


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

持生命功能和保持身体健康至关重要。研究表明,长期存在睡眠障碍的人更容易患上慢性疾病,如心血管疾病、糖尿病、肥胖等<sup>[11]</sup>。这是因为睡眠不足会导致内分泌紊乱,影响胰岛素的分泌和作用,进而增加患糖尿病的风险;同时,缺乏睡眠还会导致食欲调节失常,使人们更容易过度摄入食物,从而引发肥胖<sup>[12]</sup>。除慢性疾病,睡眠障碍还与神经精神疾病的发生发展密切相关。研究发现,长期睡眠不足可能导致大脑神经系统的功能紊乱,增加患上抑郁症、焦虑症等心理疾病的风险<sup>[13]</sup>。此外,睡眠障碍还会影响认知功能,如注意力、记忆和思维能力等,从而降低工作和学习效率<sup>[14]</sup>。更为严重的是,睡眠障碍还可能增加免疫炎症性疾病的风险。正常情况下,免疫系统能够识别并清除体内的病原体,保护身体免受感染<sup>[15]</sup>。然而,当人们长期处于睡眠不足的状态时,免疫系统的功能会受到影响,导致炎症反应异常。这可能会引发一系列免疫炎症性疾病,如风湿性关节炎、炎性肠病等。

而本研究发现,慢性失眠障碍患者的认知功能损害和睡眠状况不佳,与NSE和IL-1 $\beta$ 的升高以及5-HT的降低有着密切的联系。究其原因在于,NSE是一种神经元特异性的酶,主要在神经元中发挥作用,在神经系统中起着重要的调节和保护作用,有助于维持神经元的正常功能和稳定。NSE也被认为是神经系统中的一个关键因子,参与神经元的信号传导、合成和代谢过程。研究表明,NSE的异常表达或功能异常与多种神经系统

疾病的发生和发展密切相关<sup>[16]</sup>。而慢性失眠可能会影响到大脑神经元的正常活动,导致NSE水平的异常升高,而高水平的NSE则进一步加剧患者的认知功能障碍和睡眠问题。其次,IL-1 $\beta$ 是一种细胞因子,属于炎症反应的重要介质,在免疫系统、内分泌系统和中枢神经系统之间起着桥梁的作用<sup>[17]</sup>。IL-1 $\beta$ 的水平上升与失眠的发生有着密切的联系。IL-1 $\beta$ 作为炎症因子,其水平的增加可能引发或加剧失眠症状。实验表明,通过药物抑制IL-1 $\beta$ 的活性,可以改善失眠模型小鼠的睡眠质量<sup>[18]</sup>。因此,IL-1 $\beta$ 可能成为治疗慢性失眠的一个潜在靶点。而5-HT,又称血清素,是一种重要的神经递质,参与调节情绪、认知和睡眠,在调节睡眠-觉醒周期中发挥着关键作用<sup>[19]</sup>。慢性失眠患者往往伴有5-HT水平的异常,这种异常可能与患者的认知功能障碍相关,例如,记忆力减退、注意力不集中以及决策能力下降等问题都与5-HT水平的失衡有关<sup>[20]</sup>。调整5-HT水平,有助于缓解这些认知障碍症状。值得注意的是,这三种生物标志物之间并非孤立存在,它们相互关联并共同影响着慢性失眠障碍的发展。例如,5-HT的代谢与IL-1 $\beta$ 的分泌活动可能存在相互作用,而NSE对5-HT受体表达的调控可能会影响5-HT的功能。

综上所述,慢性失眠障碍患者血清中的NSE、IL-1 $\beta$ 和5-HT的水平变化不仅反映患者的病情严重程度,而且与他们的认知功能和睡眠质量息息相关。这些发现不仅揭示失眠的复杂性,还为开发新的治疗策略提供可能的方向。例如,通过药物干预调整这些生物标志物的水平,或通过行为疗法改善睡眠质量和恢复认知功能。未来,通过针对这些生物标志物的靶向干预,或许能够更有效地改善患者的睡眠质量和认知功能,从而提升他们的生活质量。

## 参考文献

[1] Yang L, Xiao X, Yu L, et al. Neural mechanisms of work-

- ing memory dysfunction in patients with chronic insomnia disorder[J]. *Sleep Med*, 2023, 112: 151-158.
- [2] 郝永慈, 张赛, 张婷, 等. 慢性失眠患者维生素 D 水平及其与睡眠质量和情绪相关分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(8): 716-722.
- [3] 吴子幸, 胡欣, 陶诗萌, 等. 老年慢性失眠患者认知功能与失眠严重程度和血清 25-羟维生素 D<sub>3</sub> 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(3): 328-334.
- [4] 万亚会, 吕梦頔, 李征, 等. 慢性失眠合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者睡眠结构和自主神经功能特征及其与神经心理特征相关分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(8): 693-708.
- [5] Werner JK, Albrecht J, Capaldi VF, et al. Association of Biomarkers of Neuronal Injury and Inflammation With Insomnia Trajectories After Traumatic Brain Injury: A TRACK-TBI Study[J]. *Neurology*, 2024, 102(8): e209269.
- [6] Ibáñez - Del Valle V, Ballestar - Tarín ML, Mafla - España MA, et al. Salivary Interleukin 1-Beta Concentration Associates With Sleep Quality in Older Individuals [J]. *Biol Res Nurs*, 2024, 26(1): 21-34.
- [7] 张雷鸣, 王志华, 徐小美, 等. rTMS 联合艾司唑仑治疗老年慢性失眠的疗效及对脑电活动和血清 5-HT、NPY 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 4971-4974.
- [8] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [9] Zitser J, Allen IE, Falgàs N, et al. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270095.
- [10] Kang JM, Cho YS, Park S, et al. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 261.
- [11] 王子云, 杨敬源, 关菡, 等. 贵阳市中老年女性人群睡眠行为与糖尿病患病的相关性分析[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(29): 3706-3711.
- [12] 赵会颖, 翟晓君, 李岚, 等. 老年高血压患者血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(01): 169-172.
- [13] 吴志颖, 王丽杰, 帅军, 等. 心理内在控制技术对睡眠障碍艇员睡眠质量的干预效果评价[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2022, 29(2): 164-167.
- [14] 陆艺, 米国琳, 王玮, 等. 不同部位重复经颅磁刺激及认知行为疗法对慢性失眠患者睡眠信念、态度和认知功能改善的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(23): 5717-5720.
- [15] Petrov KK, Hayley A, Catchlove S, et al. Is poor self-rated sleep quality associated with elevated systemic inflammation in healthy older adults? [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 192: 111388.
- [16] Zhang P, Tan CW, Chen GH, et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist? [J]. *Sleep Med*, 2018, 48: 163-171.
- [17] 王伟, 周汝宁, 郝丽丽. 脑卒中后睡眠障碍患者血清 NSE IL-1 $\beta$  及 5-HT 水平的变化及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(8): 714-719.
- [18] Dai Y, Liu S, Chen J, et al. Microglial Responses and Pain Behaviors Are Exacerbated by Chronic Sleep Deprivation in Rats with Chronic Pain Via Neuroinflammatory Pathways [J]. *Neuroscience*, 2022, 503: 83-94.
- [19] Wang H, Gu Y, Khalid R, et al. Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a systematic review [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(7): 483-498.

(上接第 1457 页)

- [6] 王建设, 占文强, 刘娇, 等. 自塑形导管经鼻气管插管在婴儿颅缝早闭手术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(4): 348-351.
- [7] 方珊珊, 陈春梅, 倪佩佩, 等. 覆盖式加温毯对颅面重建术婴幼儿术中保温效果的观察[J]. *上海护理*, 2018, 18(1): 35-37.
- [8] 杜艺, 段红, 谭晓红, 等. 经鼻型 Airtraq 喉镜在胸科困难气道患者气管插管中的应用[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(4): 273-277.
- [9] 胡成进, 张世国, 王金鹏. 检验结果临床解读(精)[M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 13-55.
- [10] Youngwook L, Hun YC, Bi SL, et al. Ultra-low-dose computed tomography with deep learning reconstruction for craniostylosis at radiation doses comparable to skull radiographs: a pilot study [J]. *Pediatric radiology*, 2023, 53(11): 2260-2268.
- [11] 王晓燕, 吕绪磊, 张锦荣, 等. 可视喉镜在小儿气管插管教学中的应用研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(2): 250-252.
- [12] 王磊, 姚明, 周岱鹏, 等. 侧卧位经口可视喉镜下实施气管插管的可行性[J]. *浙江医学*, 2020, 42(3): 249-253.
- [13] 宋春红, 施巍. 可视喉镜联合纤维支气管镜应用于颌颈黏连患者的临床可行性[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2018, 24(6): 434-437.
- [14] 赵海涛, 王亚芳, 赫莉, 等. 可视喉镜在先天性舌根囊肿患儿手术麻醉中的应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(1): 106-110.
- [15] 梁开远, 黄光梅, 李泽均, 等. UE 可视喉镜在急诊剖宫产患儿床边气管插管术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 559-562.

# 运动康复干预对慢性心力衰竭患者心功能及细胞自噬、mTOR通路的影响

黄志萍<sup>1</sup> 肖丹丹<sup>1</sup> 钟前波<sup>2</sup> 张艳<sup>1\*</sup>

**【摘要】**目的 研究运动康复干预对慢性心力衰竭(CHF)患者心功能及细胞自噬、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的影响。方法 选择2021年1月至2023年12月期间在海南省老年病医院就诊的CHF患者,随机分为观察组( $n=43$ ,接受常规抗心衰治疗联合运动康复干预)和对照组( $n=44$ ,接受常规抗心衰治疗)。治疗后3个月时,比较左心室射血分数(LVEF)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、6分钟步行距离(6MWD)、明尼苏达心力衰竭生活质量问卷(MLHFQ)评分,血清轻链蛋白3-II(LC3-II)、Beclin-1、自噬相关蛋白9a(Atg9a)、肌红蛋白(Myo)、肌酐(Cr)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平及外周血PI3K、AKT、mTOR mRNA表达水平。结果 治疗后3个月时,观察组的LVEF水平、6MWD、血清LC3-II、Beclin-1、Atg9a水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=3.676, 7.814, 6.978, 11.593, 14.147, P<0.05$ )。血清NT-proBNP水平、MLHFQ评分及外周血PI3K、AKT、mTOR mRNA表达水平均低于对照组,差异有统计学意义( $t=9.183, 16.140, 14.315, 13.383, 8.634, P<0.05$ );两组间血清Myo、Cr、ALT、AST水平的差异无统计学意义( $t=0.673, 0.434, 0.335, 0.635, P>0.05$ )。结论 运动康复干预改善CHF患者的心功能,同时激活细胞自噬、抑制PI3K/AKT/mTOR通路。

**【关键词】**慢性心力衰竭;运动康复;心功能;自噬;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

## Effects of exercise rehabilitation intervention on cardiac function, autophagy and mTOR pathway of patients with chronic heart failure

HUANG Zhiping<sup>1</sup>, XIAO Dandan<sup>1</sup>, ZHONG Qianbo<sup>2</sup>, ZHANG Yan<sup>1\*</sup>

(1. Hainan Provincial Geriatric Hospital, Haikou, Hainan, China, 571100; 2. Haikou Third People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 571100)

**【ABSTRACT】**Objective To investigate the effects of exercise rehabilitation intervention on cardiac function, autophagy and mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** CHF patients admitted to our hospital from January 2021 to December 2023 were randomly divided into an observation group ( $n=43$ , receiving conventional anti-heart failure therapy combined with exercise rehabilitation intervention) and a control group ( $n=44$ , receiving conventional anti-heart failure therapy). Three months after treatment, left ventricular ejection fraction (LVEF), NT-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), 6-minute walking distance (6MWD), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ score, serum light chain protein 3-II (LC3-II), Beclin-1, autophagy associated protein 9a (Atg9a), myoglobin (Myo), creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and peripheral blood mRNA expression levels of PI3K, AKT and mTOR were compared. **Results** 3 months after treatment, LVEF level, 6MWD, serum LC3-II, Beclin-1 and Atg9a levels in the observation group were higher than those in the control group, while serum NT-proBNP level, MLHFQ score and peripheral blood PI3K, AKT and mTOR mRNA expression levels were lower than those in the control

项目基金:海南省卫生健康科技创新联合项目(WSDK2024QN107)

作者单位:1.海南省老年病医院,海南,海口571100

2.海口市第三人民医院,海南,海口571100

\*通信作者:张艳, E-mail:hnslnbzk@163.com

group ( $t=3.676, 7.814, 6.978, 11.593, 14.147, P<0.05$ ), the difference was statistically significant ( $t=9.183, 16.140, 14.315, 13.383, 8.634, P<0.05$ ). There were no significant differences in serum levels of Myo, Cr, ALT and AST between the two groups ( $t=0.673, 0.434, 0.335, 0.635, P>0.05$ ). **Conclusion** Exercise rehabilitation can improve cardiac function, activate autophagy and inhibit the *PI3K/AKT/mTOR* pathway in patients with CHF.

[KEY WORDS] CHF; Exercise rehabilitation; Heart function; Autophagy; mTOR

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是不同心血管疾病的最终阶段,以心脏射血功能受损、心室过度充盈为特征。药物治疗是现阶段临床治疗CHF的主要手段,虽然能够有效缓解心衰症状,但无法阻碍或延缓心衰相关病理生理进程,患者不可避免会出现运动耐量下降、生活质量受损等临床表现<sup>[1-2]</sup>。随着近些年康复医学的不断发展,运动康复干预在CHF中的应用价值受到越来越多关注,临床研究资料显示:运动康复显著改善CHF患者的心功能<sup>[3]</sup>;基础研究资料显示:激活心肌自噬是运动康复改善CHF大鼠心功能的分子靶点<sup>[4]</sup>。自噬是心肌细胞在缺血缺氧、后负荷增加等病理状态下维持内环境稳定、减轻细胞损伤的重要机制,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)通路是调控自噬的经典通路,抑制mTOR通路能够激活自噬并减轻CHF大鼠的心肌损害<sup>[5]</sup>。本研究以CHF患者为对象,具体分析运动康复干预对心功能及细胞自噬、mTOR通路的影响。报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年1月至2023年12月期间在海南省老年病医院就诊的CHF患者作为研究对象。纳入标准:①符合CHF的诊断标准<sup>[6]</sup>;②纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)分级II~III级<sup>[6]</sup>;③能够配合完成运动康复锻炼;④临床资料完整;⑤签署知情同意书。排除标准:①合并肝肾功能不全;②合并重度贫血;③合并心脏瓣膜病、心包疾病等;④正在使用激素治疗的患者;⑤合并恶性肿瘤;退出标准:终止康复锻炼。本研究取得医院伦理委员会批准。

采用随机数字表将符合纳入和排除标准的90例患者分为观察组和对照组,每组各45例;治疗和干预过程中观察组和对照组分别因终止康复锻炼退出1例和2例,最终观察组( $n=44$ )和对照组( $n=43$ )。观察组中男性26例、女性18例,年龄

( $63.68\pm 6.59$ )岁,体质指数( $22.59\pm 3.23$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,合并高血压24例、糖尿病17例;对照组中男性28例、女性15例,年龄( $64.03\pm 6.28$ )岁,体质指数( $22.91\pm 3.44$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,合并高血压22例、糖尿病19例。两组间一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗和干预方法

两组患者均参照指南进行抗心衰治疗,包括利尿、改善心肌重构以及针对高血压进行降压、针对糖尿病进行降糖等。观察组在常规抗心衰治疗的基础上进行运动康复干预,方法参考文献<sup>[3]</sup>,具体如下:采用踏车运动的方式进行康复运动干预,锻炼过程中进行心电图和血压监测;运动康复的起始强度为最大活动负荷量的2/5,根据患者对运动锻炼的耐受能力、逐步增加运动强度,但运动强度不超过最大活动负荷量的3/5。运动康复锻炼每次40 min,每周3~4次。入组患者连续进行治疗和干预3个月。

### 1.3 血清自噬标志物的检测方法

空腹状态下采集外周静脉血5 mL,静置30 min后在离心机中按照转速3 000 r/min、半径10 cm离心10 min,分离血清并采用酶联免疫吸附法检测轻链蛋白3-II(light chain 3-II, LC3-II)、Beclin-1、自噬相关蛋白9a(Autophagy-related protein 9a, Atg9a)的水平。LC3-II试剂盒(货号:F01580)、Beclin-1试剂盒(货号:F00171)、Atg9a试剂盒(货号:F00288)均购自上海西唐生物科技有限公司,检测均由同一名工作人员按照试剂盒说明书完成。

### 1.4 外周血mTOR通路分子mRNA表达水平的检测方法

空腹状态下采集外周静脉血5 mL,采用Trizol液提取总RNA,使用逆转录试剂盒将RNA反转录为cDNA。以cDNA为模版进行荧光定量PCR检测,对*PI3K*、*AKT*、*mTOR*的mRNA表达水平进行相对定量检测。

### 1.5 观察指标

治疗前和治疗后3个月时,收集以下观察指标:①心功能指标:采用心脏多普勒超声检测左

心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),采用生化分析仪检测N末端脑钠肽前体(NT-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP);②6分钟步行距离(6-minute walking distance, 6MWD):选择长约30m的长廊,嘱患者以尽可能快的速度在长廊内来回行走,持续6分钟,测量步行距离;③生活质量:采用明尼苏达心力衰竭生活质量问卷(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ)评价生活质量,问卷的得分越高代表生活质量越差;④分子指标:血清LC3-II、Beclin-1、Atg9a水平及外周血PI3K、AKT、mTOR mRNA表达水平;⑤安全性指标:采用全自动生化分析仪检测肌红蛋白、肌酐、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶。

### 1.6 统计学处理

使用软件SPSS 20.0进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本间的比较采用独立样本t检验或配对样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者心功能指标的比较

治疗前,两组患者的LVEF水平、血清NT-proBNP水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者治疗后的LVEF水平高于对照组,血清NT-proBNP水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者心功能指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of cardiac function indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEF(%)		NT-proBNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	53.57±4.58	59.42±4.22 <sup>a</sup>	421.38±54.95	226.48±34.51 <sup>a</sup>
对照组	43	53.12±4.91	56.14±4.10 <sup>a</sup>	415.48±57.18	297.15±37.24 <sup>a</sup>
t值		0.442	3.676	0.491	9.183
P值		0.659	0.001	0.625	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组患者血清自噬标志物的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum autophagy markers between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LC3-II (ng/mL)		Beclin-1 (pg/mL)		Atg9a (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	0.85±0.11	1.32±0.11 <sup>a</sup>	18.12±1.52	27.79±2.42 <sup>a</sup>	0.91±0.09	1.62±0.14 <sup>a</sup>
对照组	43	0.89±0.10	1.14±0.13 <sup>a</sup>	17.89±1.77	22.31±1.95 <sup>a</sup>	0.88±0.07	1.21±0.13 <sup>a</sup>
t值		1.774	6.978	0.651	11.593	1.733	14.147
P值		0.079	<0.001	0.517	<0.001	0.087	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组患者运动耐力及生活质量的比较

治疗前,两组患者的6MWD、MLHFQ评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者治疗后的6MWD高于对照组,血清MLHFQ评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患者运动耐力及生活质量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of exercise endurance and quality of life between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	6MWDF(m)		MLHFQ评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	301.32±14.58	347.61±22.47 <sup>a</sup>	14.77±1.45	7.13±0.69 <sup>a</sup>
对照组	43	304.18±20.76	320.47±21.85 <sup>a</sup>	14.29±1.71	10.24±1.08 <sup>a</sup>
t值		0.766	7.814	1.413	16.140
P值		0.452	<0.001	0.161	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者血清自噬标志物的比较

治疗前,两组患者的血清LC3-II、Beclin-1、Atg9a水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者治疗后的血清LC3-II、Beclin-1、Atg9a水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组患者外周血mTOR通路mRNA表达水平的比较

治疗前,两组患者的外周血PI3K、AKT、mTOR mRNA表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患者治疗后的外周血PI3K、AKT、mTOR mRNA表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组患者安全性的比较

治疗后,两组患者的血清Myo、Cr、ALT、AST水平比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

CHF具有较高的患病率、心血管事件发生风险和死亡风险,针对心脏射血功能下降、肺循环和体循环淤血进行干预能够改善CHF的临床症状。

表4 两组患者外周血 *PI3K*、*AKT*、*mTOR* mRNA 表达水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of mRNA expression levels of *PI3K*, *AKT* and *mTOR* in peripheral blood between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	<i>PI3K</i>		<i>AKT</i>		<i>mTOR</i>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	0.97±0.10	1.66±0.13 <sup>a</sup>	1.02±0.09	1.78±0.18 <sup>a</sup>	1.04±0.11	1.60±0.13 <sup>a</sup>
对照组	43	1.00±0.11	1.29±0.11 <sup>a</sup>	1.00±0.08	1.34±0.12 <sup>a</sup>	1.00±0.09	1.35±0.14 <sup>a</sup>
t 值		1.399	14.315	1.095	13.383	1.854	8.634
P 值		0.165	<0.001	1.095	<0.001	0.067	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

表5 两组患者血清 Myo、Cr、ALT、AST 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of serum Myo, Cr, ALT and AST levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Myo(μg/mL)	Cr(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
观察组	44	49.58±5.52	75.68±8.12	21.38±4.42	24.47±3.81
对照组	43	50.11±6.14	77.12±8.95	21.09±3.59	25.01±4.12
t 值		0.424	0.786	0.335	0.635
P 值		0.673	0.434	0.738	0.527

心肌重构贯穿 CHF 发病及病情进展,逆转心肌重构对延缓 CHF 进程、降低 CHF 患者的心血管事件发生风险和死亡风险具有重要意义<sup>[7-8]</sup>。现阶段针对 CHF 的药物虽然能够改善症状,但对逆转心肌重构的价值有限,因而抗心衰治疗的现状并不乐观。

运动康复干预是近些年兴起的 CHF 治疗手段,有效的运动康复能够提高 CHF 患者的心肺功能以及骨骼肌功能,改善心脏泵血功能、肺氧合功能、骨骼肌运动功能,进而使 CHF 患者的心衰症状以及运动耐量均得到改善<sup>[9-10]</sup>。国内两项临床研究资料显示:运动康复干预改善 CHF 患者的心肺功能并增加运动耐量、提升生活质量<sup>[11-12]</sup>。本研究对 CHF 患者进行治疗和干预,在常规抗心衰治疗的基础上进行运动康复干预 3 个月后,患者的 LVEF 及 6MWD 增加、NT-proBNP 及 MLHFQ 评分降低,表明运动康复干预改善 CHF 患者的心功能、运动耐量和生活质量,与国内相关学者的临床研究结果一致<sup>[11-12]</sup>。

虽然目前关于运动康复在 CHF 中的临床应用价值已受到一致认可,但与之相关的分子机制研究仍停留在动物实验层面。自噬是 CHF 进程中发挥保护作用的分子机制,具体指细胞通过溶酶体降解受损的细胞器以及蛋白质等,进而维护细胞内环境稳定、促进细胞在不利环境下存活。心肌细胞在缺血缺氧、压力过载等病理刺激下发生损伤,若此时自噬功能受损、会使细胞损伤加重,进而导致心肌细胞死亡、影响心肌射血功能,最终出

现心衰表现。LC3-II、Beclin-1、Atg9a 是目前已知的自噬标志蛋白,CHF 相关动物实验结果表明:运动康复通过激活自噬、增加自噬标志蛋白表达的途径改善心衰大鼠的心功能<sup>[5]</sup>。除此之外,运动康复还在骨关节炎、脑缺血损伤、衰老等动物模型中发挥激活自噬的作用<sup>[13-15]</sup>。本研究对自噬标志蛋白的检测结果显示:在常规抗心衰治疗的基础上进行运动康复干预 3 个月后,患者的血清 LC3-II、Beclin-1、Atg9a 水平增加。以上临床研究的结果与已有的相关动物实验结果吻合,表明运动康复干预对 CHF 患者的自噬具有激活作用。

细胞自噬受到多种上游信号通路调控,其中 *mTOR* 通路是经典的自噬抑制通路。*PI3K/AKT* 持续活化使下游 *mTOR* 表达增加,后者通过调控下游基因表达的方式抑制细胞自噬。雷帕霉素是 *mTOR* 抑制剂和自噬诱导剂,研究资料显示雷帕霉素通过抑制 *PI3K/AKT/mTOR* 通路改善心衰大鼠的心功能和心肌损害<sup>[16]</sup>,提示 *mTOR* 通路可能通过抑制自噬的方式加重心衰。本研究结果表明运动康复干预对 CHF 患者的 *mTOR* 通路具有抑制作用,这一抑制作用与其激活自噬的作用吻合。

综上所述,运动康复干预改善 CHF 患者的心功能,同时激活细胞自噬、抑制 *PI3K/AKT/mTOR* 通路。

## 参考文献

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.
- [2] Pma B, Jlcd E. Tendencies in cause of death in patients with chronic heart failure and depressed systolic function[J]. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2020, 73(9):783-784.
- [3] 王海如,朱平辉,王军,等.运动康复对慢性心力衰竭患者的疗效评价[J].昆明医科大学学报,2022,43(6):110-116.

(下转第 1471 页)

## 司美格鲁肽治疗老年糖尿病肾病的疗效及对NLRP3炎症小体通路的影响

金涛\* 吴天鹏 汪璇

**[摘要]** **目的** 探讨司美格鲁肽治疗老年糖尿病肾病(DN)的疗效及对NLRP3炎症小体通路的影响。**方法** 2022年1月至2024年1月间在六安市霍邱县第一人民医院接受治疗的老年DN患者80例,参照随机数表法将其分为对照组、观察组各40例。对照组患者接受临床DN常规治疗,观察组患者在对照组治疗方案基础上加入司美格鲁肽进行联合治疗,两组患者的治疗时间均持续3个月。对比治疗3月后两组患者的血糖水平、肾功能指标水平、外周血单个核细胞(PBMCs)中NLRP3炎症小体分子表达量及血清中NLRP3炎症小体下游因子含量的差异,以及治疗期间药物相关不良反应发生情况的差异。**结果** 治疗3月后,观察组患者的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平与对照组比较,差异无统计学意义( $t=0.698, 0.894, P>0.05$ );观察组患者的血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平及尿肌酐比值(ACR),PBMCs中NLRP3、Caspase-1的mRNA表达量,血清中白介素 $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、白介素18(IL-18)、Gasdermin D-N端(GSDMD-N)的含量低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.884, 4.049, 2.216, 3.677, 5.355, 7.336, 6.654, 7.835, P<0.05$ )。治疗3月期间,两组患者的治疗期间药物相关不良反应发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.581, P>0.05$ )。**结论** 司美格鲁肽用于老年DN患者的治疗有助于疗效提升且治疗安全性可靠,其发挥作用的机制可能与抑制NLRP3炎症小体通路有关。

**[关键词]** 糖尿病肾病;司美格鲁肽;肾功能;NLRP3炎症小体

### Effect of semaglutide on elderly diabetic nephropathy and its effect on NLRP3 inflammatory pathway

JIN Tao\*, WU Tianpeng, WANG Xuan

(The First People's Hospital of Huoqiu County, Lu'an, Anhui, China, 237400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy of semaglutide in the treatment of elderly diabetic nephropathy (DN) and its effect on the NLRP3 inflammasome pathway. **Methods** A total of 80 elderly patients with DN who were treated at the First People's Hospital of Huoqiu County, Lu'an from January 2022 to January 2024 were divided into a control group and an observation group, each with 40 cases according to the random number table method. Patients in the control group received the routine treatment for clinical DN, while those in the observation group received combined treatment with semaglutide based on the treatment regimen of the control group. The treatment duration for patients in both groups was 3 months. After 3 months of treatment, blood glucose levels, renal function indices, NLRP3 inflammatory body pathway molecule expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and NLRP3 inflammatory body downstream factor content in serum were compared between the two groups. Additionally, differences in the occurrence of drug-related adverse reactions during treatment were also assessed. **Results** After 3 months of treatment, there were no significant differences in fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels between the two groups ( $t=0.698, 0.894, P>0.05$ ). The levels of blood creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), and

基金项目:安徽省卫生健康委员会科研计划基金资助项目(15tb010)

作者单位:安徽省六安市霍邱县第一人民医院,安徽,霍邱237400

\*通信作者:金涛, E-mail:18075099957@163.com

urinary creatinine ratio (ACR), the mRNA expressions of *NLRP3* and *caspase-1* in PBMCs, and the contents of serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-18 (IL-18) and gasdermin D-N terminal (GSDMD-N) in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=7.884, 4.049, 2.216, 3.677, 5.355, 7.336, 6.654, 7.835, P<0.05$ ). During the 3 months of treatment, there was no significant difference in the incidence of drug-related adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.581, P>0.05$ ). **Conclusion** The treatment of semaglutide in elderly patients with DN is helpful in improving efficacy and ensuring treatment safety. The mechanism of its action may be related to the inhibition of the NLRP3 inflammasome pathway.

**[KEY WORDS]** Diabetic nephropathy; Semaglutide; Kidney function; NLRP3 inflammasome

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是由长期糖尿病所致的肾脏损害,是糖尿病患者最主要最严重的合并症之一,已经成为我国终末期肾脏病的第二位原因<sup>[1-2]</sup>。DN患者存在严重的代谢紊乱,其一旦进展至终末期肾病,比其他肾脏疾病的治疗更为棘手、预后较差。老年糖尿病患者的DN发病率近年逐步攀升<sup>[3]</sup>,严重影响其身体健康及生活质量,目前主要治疗策略为控制血糖、血压以及饮食疗法,肾脏损伤严重者需要终末期肾脏病的替代治疗甚至等待器官移植。司美格鲁肽是国内成年2型糖尿病治疗的最新药物,属于长效胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物,主要通过刺激胰岛素分泌、降低胰高血糖素分泌等途径降低血糖<sup>[4-5]</sup>。早期积极干预有助于延缓DN进展,司美格鲁肽在降糖、改善血脂方面的作用已经十分明确,但不少学者均提出将其加入DN患者的治疗能否减轻代谢紊乱所致肾损伤由此改善病情的猜想。本文就司美格鲁肽引入院内老年DN患者的治疗,探讨其对病情优化产生的作用及可能涉及的机制等,为后续同类型患者的治疗药物、方案选择等提供实践借鉴及依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2022年1月至2024年1月间在六安市霍邱县第一人民医院接受治疗的老年DN患者80例作为研究对象,参照随机数表法将其分为对照组、观察组各40例。纳入标准:①符合临床DN诊断标准<sup>[6]</sup>;②明确的2型糖尿病病史<sup>[6]</sup>;③患者年龄 $\geq 60$ 周岁且 $<80$ 周岁;④全程配合治疗、检查等,临床数据获取完整。排除标准:①确诊DN前,存在其他病因所致肾脏功能障碍,如肾小球肾炎、肾癌等;②合并严重糖尿病急性并发症,如酮症酸中毒、血糖高渗状态;③合并严重心脏、肝脏、肺等重

要脏器功能障碍;④合并严重自身免疫性疾病、血液系统疾患、恶性肿瘤型疾病等可能影响本次疾病治疗的严重疾患;⑤合并司美格鲁肽等糖尿病及DN治疗药物严重过敏反应;⑥合并精神分裂症、抑郁症、焦虑症等精神障碍。

对照组患者中男性22例、女性18例,年龄( $69.23\pm 7.19$ )周岁,糖尿病病程( $10.61\pm 2.85$ )年, DN病程( $3.71\pm 0.95$ )年;观察组患者中男性21例、女性19例,年龄( $69.18\pm 6.85$ )周岁,糖尿病病程( $10.47\pm 2.92$ )年, DN病程( $3.65\pm 0.92$ )年。两组患者的上述一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有入组患者本人均签署知情同意书,本院伦理委员会审核批准此次研究计划。

### 1.2 治疗方法

对照组患者接受临床DN常规治疗,包括糖尿病饮食(低钠、低脂)、餐后适当运动、控制血压、口服降糖药物或者肌注胰岛素。观察组患者在对照组治疗方案基础上,加入司美格鲁肽进行联合治疗:司美格鲁肽(每支1.5 mL预填充注射笔、1.34 mg/mL)皮下注射,设置初始计量为0.25 mg、每周注射1次,持续4周后调整注射剂量为0.5 mg、每周注射一次。两组患者均持续治疗3月。

### 1.3 观察评估

#### 1.3.1 实验室指标

治疗前、治疗3月后,检测所有入组患者的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白A1c型(Glycated Hemoglobin A1c, HbA1c)、血肌酐(Serum creatinine, Scr)、尿素氮(BUN)、尿白蛋白肌酐比值(Urinary albumin creatinine ratio, ACR)。

#### 1.3.2 外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中NLRP3炎症小体相关分子的mRNA表达水平

分别留取两组患者的空腹外周静脉血标本各5.0 mL,置于抗凝管中静置后以1:1比例将外周血、

淋巴细胞分离液混合,3 000 r/m离心 10 min后分离出 PBMCs。在装有 PBMCs 的试管中加入 Trizol,冻存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 环境中备用。使用 mRNA 提取试剂盒提取 PBMCs 中的总 RNA,使用反转录试剂盒完成反转录。以  $\beta$ -actin 作为内参,使用实时荧光定量 PCR 仪检测 PBMCs 中 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 水平。

### 1.3.3 血清指标

治疗前、治疗 3 月后,分别留取所有入组患者的空腹外周静脉血标本各 5.0 mL,分离血清后测定其中 NLRP3 炎症小体下游因子[白介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素 18(interleukin-18, IL-18)、Gasdermin D-N 端(GSDMD-N)]的水平。

### 1.3.4 药物相关不良反应

治疗 3 月期间,记录两组患者的药物相关不良反应发生情况,包括皮疹、低血糖、恶心呕吐、尿路感染、心肌损伤、肝功能损伤等。

## 1.4 统计学方法

使用软件 SPSS 22.0 进行数据处理。计量资料符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 *t* 检验。计量资料以 *n*(%)表示,两组间比较采用卡方检验。等级资料以频次表示,两组间比较采用 *U* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血糖水平比较

治疗前,两组患者的 FBG、HbA1c 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 3 月后观察组患者的 FBG、HbA1c 水平与对照组比较,差异无统计学意

义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组肾功能指标水平比较

治疗前,两组患者的 Scr、BUN、ACR 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 3 月后观察组患者的 Scr、BUN、ACR 水平低于对照组患者治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组 PBMCs 中 NLRP3 炎症小体分子 mRNA 水平比较

治疗前,两组 PBMCs 中 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达量的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 3 月后观察组患者 PBMCs 中 *NLRP3*、*Caspase-1* mRNA 表达量低于对照组患者治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组血清中 NLRP3 炎症小体下游因子含量的比较

治疗前,两组血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD-N 含量的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 3 月后观察组患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD-N 的含量低于对照组患者治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组药物相关不良反应比较

治疗 3 月期间,对照组患者出现不良反应 2 例,其中皮疹 1 例、恶心呕吐 1 例,程度较轻且自动缓解、不影响后续治疗,未出现其他严重不良反应;观察组患者出现不良反应 3 例,皮疹 1 例、恶心呕吐 2 例,程度较轻且自动缓解、不影响后续治疗,未出现其他严重不良反应。两组患者的治疗期间药物相关不良反应发生率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.482, P > 0.05$ )。

表 1 两组患者血糖水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood glucose levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	HbA1c(%)		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗 3 月			治疗前	治疗 3 月		
对照组	40	9.82 $\pm$ 1.76	6.91 $\pm$ 0.95	9.202	0.000	7.84 $\pm$ 0.96	5.97 $\pm$ 0.88	9.082	0.000
观察组	40	9.79 $\pm$ 1.84	6.77 $\pm$ 0.84	9.443	0.000	7.80 $\pm$ 0.93	5.80 $\pm$ 0.82	10.202	0.000
<i>t</i> 值		0.075	0.698			0.189	0.894		
<i>P</i> 值		0.941	0.487			0.850	0.374		

表 2 两组患者肾功能指标水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of renal function indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )				BUN(mmol/L)				ACR(mg/mmol)			
		治疗前	治疗 3 月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗 3 月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗 3 月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	40	195.83 $\pm$ 30.32	142.74 $\pm$ 20.32	9.199	0.000	6.83 $\pm$ 0.92	5.47 $\pm$ 0.78	7.131	0.000	243.71 $\pm$ 37.49	190.33 $\pm$ 27.54	7.257	0.000
观察组	40	194.77 $\pm$ 8.94	108.61 $\pm$ 18.35	26.696	0.000	6.80 $\pm$ 0.88	4.82 $\pm$ 0.65	11.446	0.000	241.65 $\pm$ 36.08	178.02 $\pm$ 21.81	9.545	0.000
<i>t</i> 值		0.212	7.884			0.149	4.049			0.250	2.216		
<i>P</i> 值		0.833	0.000			0.882	0.000			0.803	0.030		

表3 两组PBMCs中NLRP3炎症小体通路相关分子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of NLRP3 inflammasome pathway related molecule levels in PBMCs between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	NLRP3		t值	P值	Caspase-1		t值	P值
		治疗前	治疗3月			治疗前	治疗3月		
对照组	40	0.84±0.13	0.76±0.09	3.200	0.002	0.76±0.09	0.66±0.08	5.252	0.000
观察组	40	0.82±0.15	0.69±0.08	4.836	0.000	0.74±0.10	0.57±0.07	8.808	0.000
t值		0.637	3.677			0.940	5.355		
P值		0.526	0.000			0.350	0.000		

表4 两组血清中NLRP3炎症小体下游因子含量的比较[( $\bar{x}\pm s$ ), (pmol/L)]Table 4 Comparison of NLRP3 downstream cytokines in serum between the two groups [( $\bar{x}\pm s$ ), (pmol/L)]

组别	n	IL-1 $\beta$		t值	P值	IL-18		t值	P值	GSDMD-N		t值	P值
		治疗前	治疗3月			治疗前	治疗3月			治疗前	治疗3月		
对照组	40	54.28±7.10	40.15±5.48	9.964	0.000	26.03±4.31	19.74±3.05	7.534	0.000	17.32±2.40	13.01±1.78	9.123	0.000
观察组	40	53.97±7.34	32.07±4.30	16.282	0.000	26.12±4.50	15.82±2.14	13.073	0.000	17.46±2.58	10.25±1.34	15.685	0.000
t值		0.192	7.336			0.091	6.654			0.251	7.835		
P值		0.848	0.000			0.927	0.000			0.802	0.000		

### 3 讨论

如何改善DN病情、逆转DN进展是目前临床DN治疗的核心目标之一,积极控制血糖水平、减少糖代谢异常所致炎症反应、肾脏纤维化等,是DN的肾脏保护重要途径之一<sup>[6]</sup>。司美格鲁肽通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制胃排空、抑制食欲等途径实现2型糖尿病患者的降糖治疗<sup>[7-8]</sup>,文中将其引入老年DN患者的治疗,以Scr、BUN、ACR作为肾功能的代表性指标用于患者肾脏功能变化的评估,结果提示司美格鲁肽引入治疗后可更为有效的实现肾功能保护作用。

司美格鲁肽作为强效降糖药物,其实现老年DN患者病情优化的作用是否通过积极降改善血糖水平而实现仍存疑,文中经对比两组患者的治疗前后FBG、HbA1c等血糖指标水平后发现,两组患者治疗后血糖水平均呈下降趋势,观察组患者的下降略更显著但是与对照组相比差异尚不显著。上述结果提示对照组患者经调整口服降糖药物、胰岛素用量等方法,基本获得了与司美格鲁肽应用后相似的降糖效果,两组血糖水平均达标。该结果也提示司美格鲁肽加入后实现老年DN患者整体病情优化的作用机制不依赖于药物的降糖作用。

为挖掘司美格鲁肽实现肾功能保护作用的具体机制,本文进一步探索NLRP3炎症小体的变化情况。国内外研究<sup>[9-12]</sup>均证实NLRP3炎症小体及其信号通路激活参与了2型糖尿病的发生发展。Lv C<sup>[13]</sup>的研究发现抑制NLRP3炎症小体通路可减轻DN足细胞损伤;Wang F<sup>[14]</sup>的研究发现小鼠DN模型中

NLRP3信号通路抑制后DN病情减轻。NLRP3炎症小体激活后招募并激活caspase-1,活化的caspase-1进一步剪切下游分子GSDMD并释放GSDMD-N, GSDMD-N进入细胞膜形成孔结构,将成熟的炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-18等释放到细胞外空间,诱导细胞焦亡并引起炎症<sup>[15]</sup>。本文测定PBMCs中NLRP3炎症小体相关分子的表达水平及血清中下游因子的含量,结果显示:两组患者的PBMCs中NLRP3、Caspase-1的mRNA表达量及血清中IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD-N的含量均较治疗前呈降低趋势,且观察组患者治疗后PBMCs中NLRP3、Caspase-1的mRNA表达量及血清中IL-1 $\beta$ 、IL-18、GSDMD-N的含量更低,推测司美格鲁肽显著抑制NLRP3炎症小体。

在用药安全性方面,本文发现两组患者持续治疗3月期间不良反应发生率均较低且表现轻微,基本说明用药安全可控。综上可知,在老年DN患者的综合治疗中引入司美格鲁肽,可进一步提升患者的治疗效果并优化肾脏功能、用药安全性较为理想,司美格鲁肽的上述治疗作用可能与抑制NLRP3炎症小体信号通路相关。

### 参考文献

- [1] Li RY, Guo L. Exercise in Diabetic Nephropathy: Protective Effects and Molecular Mechanism [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3605.
- [2] Kuang Y, Yang J, Sun M, et al. Depression of LncRNA DANCER alleviates tubular injury in diabetic nephropathy by regulating KLF5 through sponge miR-214-5p [J]. BMC Nephrol, 2024, 25(1): 130.

- [3] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [4] Algarni AA, Alqarni FS, Shalaby HA. The impact of weekly semaglutide, a glucagon-like peptide-1 agonist, on kidney outcomes in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. J Family Med Prim Care, 2024, 13(2): 532-536.
- [5] AlRuthia Y, Hani Aburishah K, Ata S, et al. Cost consequence analysis of adding semaglutide to treatment regimen for patients with Type II diabetes in Saudi Arabia[J]. Saudi Pharm J, 2024, 32(5): 102057.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 邓文珍, 易吉秀, 陈诚, 等. 司美格鲁肽联合常规方案治疗2型糖尿病并颈动脉粥样硬化临床研究[J]. 中国药业, 2024, 33(2): 94-97.
- [8] 张慧, 邵志, 王永. 利拉鲁肽与司美格鲁肽注射液对肥胖型2型糖尿病的疗效及成本-效益分析[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(5): 842-844.
- [9] Ma ZA, Wang LX, Zhang H, et al. Jianpi Gushen Huayu decoction ameliorated diabetic nephropathy through modulating metabolites in kidney, and inhibiting TLR4/NF-kappaB/NLRP3 and JNK/P38 pathways[J]. World J Diabetes, 2024, 15(3): 502-518.
- [10] Liu D, Mei X, Mao Y, et al. Lentinus edodes mycelium polysaccharide inhibits AGEs-induced HUVECs pyroptosis by regulating LncRNA MALAT1/miR-199b/mTOR axis and NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2024, 267(Pt 1): 131387.
- [11] 陈源, 李振华, 岳仁宋, 等. 黄连-大黄调控NLRP3炎性小体对2型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(7): 699-708.
- [12] 王晨菲, 张洁, 罗荔. 利拉鲁肽联合二甲双胍对2型糖尿病伴肥胖患者血清NLRP3炎症小体水平、心肌损伤标志物和胰岛素抵抗的影响[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(1): 37-41.
- [13] Lv C, Cheng T, Zhang B, et al. Triptolide protects against podocyte injury in diabetic nephropathy by activating the Nrf2/HO-1 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome pathway[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2165103.
- [14] Wang F, Liu C, Ren L, et al. Sanziguben polysaccharides improve diabetic nephropathy in mice by regulating gut microbiota to inhibit the TLR4/NF-kappaB/NLRP3 signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 427-436.
- [15] Qi X, Liu J, Wang L, et al. Kaempferol-induced mitochondrial damage promotes NF-kappaB-NLRP3-caspase-1 signaling axis-mediated pyroptosis in gastric cancer cells[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28672.

(上接第1466页)

- [4] Ma Z, Qi J, Gao L, et al. Role of Exercise on Alleviating Pressure Overload-Induced Left Ventricular Dysfunction and Remodeling via AMPK-Dependent Autophagy Activation[J]. Int Heart J, 2020, 61(5): 1022-1033.
- [5] Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 195-209.
- [6] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [7] Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2667.
- [8] Camacho-Encina M, Booth LK, Redgrave RE, et al. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease[J]. Cells, 2024, 13(4): 353.
- [9] Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Programs in Heart Failure Patients[J]. Heart Fail Clin, 2021, 17(2): 263-271.
- [10] Nichols S, McGregor G, Breckon J, et al. Current Insights into Exercise-based Cardiac Rehabilitation in Patients with Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure[J]. Int J Sports Med, 2021, 42(1): 19-26.
- [11] 郑深心, 朱夏玲. 老年慢性心力衰竭患者采用运动康复干预对其心功能水平的影响[J]. 中国全科医学, 2023, 26(S1): 25-27.
- [12] 康翠霞, 程方兵, 张伟珍. 早期心脏康复对慢性心力衰竭患者心功能、BNP和神经激素水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5): 850-853.
- [13] Deng X, Xu H, Pan C, et al. Moderate mechanical strain and exercise reduce inflammation and excessive autophagy in osteoarthritis by downregulating mitofusin 2[J]. Life Sci, 2023, 1(332): 122020.
- [14] Pan G, Jin L, Shen W, et al. Treadmill exercise improves neurological function by inhibiting autophagy and the binding of HMGB1 to Beclin1 in MCAO juvenile rats[J]. Life Sci, 2020, 15(243): 117279.
- [15] Zhu Y, Zhou X, Zhu A, et al. Advances in exercise to alleviate sarcopenia in older adults by improving mitochondrial dysfunction[J]. Front Physiol, 2023, 5(14): 1196426.
- [16] 张春晓, 栾红, 陈玉东, 等. 雷帕霉素调控PI3K-AKT-mTOR信号通路对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(5): 371-374.

# 瑞芬太尼复合麻醉对腹腔镜下胆囊切除患者血清IL-6、IL-2及T淋巴细胞亚群的影响

燕翔<sup>1\*</sup> 胡峰<sup>2</sup> 高华<sup>1</sup> 武圣丰<sup>1</sup> 肖小二<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探讨瑞芬太尼复合麻醉对腹腔镜下胆囊切除(LC)患者血清IL-6、IL-2及T淋巴细胞亚群的影响。方法 选取无为市人民医院2019年10月至2023年7月收治的122例行LC治疗患者为研究对象,根据麻醉药物不同分为对照组( $n=59$ ,七氟烷+丙泊酚复合麻醉)和观察组( $n=63$ ,瑞芬太尼+丙泊酚复合麻醉)。比较两组麻醉恢复情况、血清IL-6、IL-2水平、T淋巴细胞亚群变化及不良反应。结果 观察组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间和导管拔除时间均短于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组 $T_0$ 时IL-6、IL-2水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ); $T_1$ (术后6小时)、 $T_2$ (术后12小时)、 $T_3$ (术后24小时)时,观察组IL-6水平低于对照组,IL-2水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组 $T_0$ 时 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );在 $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 时比较,观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 高于对照组, $CD8^+$ 高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 与七氟烷复合麻醉比较,瑞芬太尼复合麻醉对LC患者血清IL-6、IL-2水平及免疫系统的影响较小,可加快术后患者清醒和麻醉恢复,安全性尚可。

**[关键词]** 瑞芬太尼复合麻醉;腹腔镜下胆囊切除;IL-6;IL-2;T淋巴细胞亚群

## Effect of remifentanyl combined anaesthesia on serum IL-6, IL-2 and T-lymphocyte subsets in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

YAN Xiang<sup>1\*</sup>, HU Feng<sup>2</sup>, GAO Hua<sup>1</sup>, WU Shengfeng<sup>1</sup>, XIAO Xiaoe<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Wuwei People's Hospital, Wuwei, Anhui, China, 238300; 2. Department of Anesthesiology, Huainan People's Hospital, Huainan, Anhui, China, 232000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of remifentanyl combined anaesthesia on serum IL-6, IL-2 and T-lymphocyte subpopulations in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy (LC). **Methods** A total of 122 patients who underwent LC at Wuwei People's Hospital from October 2019 to July 2023 were selected as the research subjects. According to different anesthetic drugs, they were divided into the control group ( $n=59$ , sevoflurane + propofol combined anaesthesia) and the observation group ( $n=63$ , remifentanyl + propofol combined anaesthesia). The recovery of anaesthesia, serum levels of IL-6 and IL-2, changes of T lymphocyte subsets and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The postoperative awakening time, recovery time of spontaneous respiration and catheter removal time of the observation group were shorter than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6 and IL-2 at  $T_0$  for both groups were compared, and the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). At  $T_1$  (6 hours postoperatively),  $T_2$  (12 hours postoperatively) and  $T_3$  (24 hours postoperatively), the IL-6 level of the observation group was lower than that of the control group, and the IL-2 level was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). When comparing the two groups at  $T_0$ , there

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(2022e07020018)

作者单位:1.无为市人民医院麻醉科,安徽,无为 238300

2.淮南市人民医院麻醉科,安徽,淮南 232000

\*通信作者:燕翔, E-mail: Yan1236668@126.com

was no statistical significance in the comparison of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $P>0.05$ ). However, the T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> and T<sub>3</sub>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels in the observation group was higher than that in the control group, and CD8<sup>+</sup> was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). When comparing the incidence rate of adverse reactions between the two groups, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Compared to sevoflurane combined anaesthesia, remifentanyl combined anaesthesia has a lesser effect on serum IL-6 and IL-2 levels in LC patients, impacting the immune system less. Additionally, it can accelerate postoperative patient wakefulness and anaesthesia recovery with moderate safety.

**[KEY WORDS]** Remifentanyl combination anaesthesia; Laparoscopic cholecystectomy; IL-6; IL-2; T lymphocyte subsets

腹腔镜下胆囊切除(laparoscopic cholecystectomy, LC)是治疗胆囊结石、胆囊炎等胆囊疾病的常见治疗方法,其通过腹腔镜引导将胆囊切除,具有小切口、胆管损伤率低、术后恢复快等优点<sup>[1-2]</sup>。胆囊切除患者术后恢复效果与手术操作、麻醉方式、麻醉药物等有关。瑞芬太尼是一种新型阿片类镇痛药,具有对肝肾功能损伤小、患者苏醒快、麻醉作用强、作用时间短及起效快等特点,常用于全身麻醉诱导和维持<sup>[3]</sup>。已有研究证实,瑞芬太尼复合麻醉下,LC患者术后认知功能恢复效果较好,利于患者早期恢复<sup>[4]</sup>。本研究拟对比丙泊酚和瑞芬太尼复合麻醉后LC患者血清IL-6、IL-2及T淋巴细胞亚群的变化并进行分析,以期为临床瑞芬太尼复合麻醉效果相关研究提供依据。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取无为市人民医院2019年10月至2023年7月收治的122例行LC治疗患者为研究对象,纳入标准:①符合LC适应征<sup>[5]</sup>;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[6]</sup>: I~II级;③患者及家属对本研究知情同意;④年龄>18岁,且<80岁。排除标准:①合并严重肝肾功能障碍;②2年内进行过其他手术及麻醉治疗;③有药物滥用史;④对本研究麻醉药物过敏。

根据麻醉药物的差异将患者分为对照组( $n=59$ ,七氟烷+丙泊酚复合麻醉)和观察组( $n=63$ ,瑞芬太尼+丙泊酚复合麻醉)。其中对照组男性32例,女性27例;年龄平均(46.34±11.20)岁;疾病类型:胆囊结石合并胆囊炎26例、胆囊息肉9例、胆囊结石24例;ASA分级:I级30例、II级29例;体重平均(60.12±10.75)kg。观察组男性36例,女性27例;年龄平均年龄(45.83±11.42)岁;疾病类

型:胆囊结石合并胆囊炎24例、胆囊息肉10例、胆囊结石29例;ASA分级:I级39例、II级24例;平均体重(63.52±10.44)kg。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经本院伦理审查委员会批准通过。

### 1.2 方法

术前两组禁食12h,常规心电监护,给予氧气吸入,建立静脉通路。两组患者术前均肌注硫酸阿托品0.5mg(安徽长江药业有限公司,国药准字H34021900)。两组术前诱导:咪达唑仑0.05mg/kg(江苏恩华药业股份有限公司,国药准字H10980025)+丙泊酚2mg/kg(广东嘉博制药有限公司,国药准字H20051842)+枸橼酸舒芬太尼0.5μg/kg(宜昌人福药业,国药准字H20054171)+罗库溴铵0.6mg/kg(广东星昊药业有限公司,国药准字H20213778)。

对照组:七氟烷+丙泊酚复合麻醉。术中麻醉维持:1%~2%七氟烷(上海恒瑞医药有限公司,国药准字H20213735)吸入维持+丙泊酚2~4mg/(kg·h)持续静脉泵入。

观察组:瑞芬太尼+丙泊酚复合麻醉。术中麻醉维持:瑞芬太尼0.2μg/(kg·h)(国药集团有限公司廊坊分公司,国药准字H20123422)+丙泊酚2~4mg/(kg·h)持续静脉泵入。手术完成后停止用药,患者自主呼吸恢复时拔掉呼吸管。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组麻醉恢复情况比较

记录两组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间、导管拔除时间。

#### 1.3.2 两组术后血清IL-6、IL-2水平、T淋巴细胞亚群变化比较

分别于麻醉前(T<sub>0</sub>)、术后6h(T<sub>1</sub>)、12h(T<sub>2</sub>)、24h(T<sub>3</sub>)抽取静脉血5mL,采用离心机以3000r/

min 转速,离心半径 10 cm,离心 15 min。分离血清,使用荧光免疫层析法检测 IL-6、IL-2 水平,试剂盒来自安捷伦科技有限公司。采用流式细胞仪(流式瑞斯凯尔)检测 T 淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)。

### 1.3.3 两组不良反应比较

不良反应包括恶心呕吐、低血压、心动过缓、躁动。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,行 *t* 检验,同组不同时间点比较,用非参数 *t* 检验;计数数据采用 *n*(%)表示,行  $\chi^2$  检验;均以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间和导管拔除时间比较

观察组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间和导管拔除时间均短于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

### 2.2 两组术后 IL-6、IL-2 水平比较

两组 T<sub>0</sub>IL-6、IL-2 水平比较,差异无统计学意

义(*P*>0.05);T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 比较,观察组 IL-6 水平低于对照组,IL-2 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间和导管拔除时间比较( $\bar{x} \pm s$ , min)

Table 1 Comparison of postoperative awakening time, recovery time of spontaneous respiration and catheter removal time between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , min)

组别	<i>n</i>	术后苏醒时间	自主呼吸恢复时间	导管拔除时间
对照组	59	6.85±2.14	2.36±0.68	8.34±2.38
观察组	63	7.96±2.52	5.78±1.35	10.27±3.59
<i>t</i> 值		2.613	17.488	3.475
<i>P</i> 值		0.010	<0.001	<0.001

### 2.3 两组术后 T 淋巴细胞亚群水平比较

两组 T<sub>0</sub>CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 比较,观察组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组,CD8<sup>+</sup> 高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

### 2.4 两组不良反应发生率比较

两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 2 两组术后 IL-6、IL-2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of postoperative IL-6 and IL-2 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/L)				IL-2(ng/mL)			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
对照组	59	16.38±2.47	26.53±2.41 <sup>a</sup>	31.52±3.68 <sup>ab</sup>	42.05±4.68 <sup>abc</sup>	13.53±1.10	11.46±1.35 <sup>a</sup>	9.53±1.26 <sup>ab</sup>	9.21±1.34 <sup>ab</sup>
观察组	63	16.45±2.64	22.51±3.47 <sup>a</sup>	29.86±3.45 <sup>ab</sup>	35.74±4.77 <sup>abc</sup>	13.42±1.12	12.32±1.24	10.27±1.16 <sup>ab</sup>	10.34±1.28 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.150	7.384	2.571	7.368	0.546	3.667	3.377	4.763
<i>P</i> 值		0.880	<0.001	0.011	<0.001	0.585	<0.001	0.001	<0.001

注:同组与 T<sub>0</sub> 比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 T<sub>1</sub> 比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 T<sub>2</sub> 比较,<sup>c</sup>*P*<0.05。

表 3 两组术后 T 淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of postoperative T lymphocyte subpopulation levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)				CD4 <sup>+</sup> (%)			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
对照组	59	60.23±9.65	56.38±8.57 <sup>a</sup>	54.72±6.82 <sup>ab</sup>	52.68±5.39 <sup>ab</sup>	44.78±6.10	41.87±5.14 <sup>a</sup>	40.64±4.35 <sup>a</sup>	39.68±4.24 <sup>ab</sup>
观察组	63	61.25±8.37	59.68±8.65 <sup>a</sup>	57.38±5.43 <sup>ab</sup>	55.69±5.08 <sup>ab</sup>	45.42±6.37	43.74±4.36 <sup>a</sup>	42.41±4.47 <sup>ab</sup>	41.53±4.32 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		0.624	2.115	2.390	3.175	0.566	2.171	2.214	2.385
<i>P</i> 值		0.533	0.036	0.018	0.001	0.572	0.031	0.028	0.018

组别	<i>n</i>	CD8 <sup>+</sup> (%)				CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>			
		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
对照组	59	15.76±3.86	17.67±2.78 <sup>a</sup>	18.67±2.71 <sup>a</sup>	18.86±2.75 <sup>ab</sup>	2.23±0.86	2.31±0.73 <sup>a</sup>	2.53±0.43 <sup>ab</sup>	2.60±0.36 <sup>ab</sup>
观察组	63	14.89±3.12	15.43±2.45 <sup>a</sup>	16.38±2.08 <sup>ab</sup>	16.42±2.42 <sup>ab</sup>	2.26±0.75	2.66±0.69 <sup>a</sup>	2.73±0.35 <sup>a</sup>	2.81±0.42 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		1.373	4.728	5.255	5.210	0.205	2.722	2.825	2.955
<i>P</i> 值		0.172	<0.001	<0.001	<0.001	0.837	0.007	0.005	0.003

注:同组与 T<sub>0</sub> 比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与 T<sub>1</sub> 比较,<sup>b</sup>*P*<0.05;与 T<sub>2</sub> 比较,<sup>c</sup>*P*<0.05。

表4 两组不良反应发生率比较 (n, %)

组别	n	恶心呕吐	低血压	心动过缓	躁动	总发生率
对照组	59	5(8.47)	1(1.69)	1(1.69)	3(5.08)	10(16.94)
观察组	63	2(3.17)	4(6.34)	2(3.17)	1(1.58)	9(14.28)
$\chi^2$ 值						0.164
P值						0.685

### 3 讨论

麻醉药物可通过抑制患者神经系统松弛肌肉,维持生命体征稳定,达到降低手术风险目的。麻醉药物的选择是影响LC术后恢复的主要因素之一<sup>[7-9]</sup>。同时麻醉也可导致呼吸抑制、血压下降<sup>[10]</sup>。潘秦等人<sup>[11]</sup>的研究显示,全身麻醉可对大脑神经元产生神经毒性,并引起神经元变性和炎症反应,从而导致认知功能障碍。而一些麻醉药物对炎症因子具有调节作用,如利多卡因、异丙酚等,可以通过抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应。此外,麻醉药物还会影响免疫细胞的活性及功能。刘畅等人<sup>[12]</sup>在其研究中阐述局麻药物可减少边缘轴系统和交感神经系统产生的免疫抑制性神经递质,阿片类药物如芬太尼、舒芬太尼可抑制自然杀伤细胞(NK细胞)功能,并促进其凋亡,因此可减弱患者体内的免疫细胞功能。

瑞芬太尼作为麻醉镇痛药物,属于阿片类受体激动剂,具有起效快、镇痛效果强的特点,常用于心脏手术、胃肠道手术、骨科手术等。本研究对瑞芬太尼复合麻醉下,LC患者血清IL-6、IL-2及T淋巴细胞亚群的变化进行分析,探究瑞芬太尼复合麻醉对患者体内炎症因子及免疫功能的影响。结果显示,观察组术后苏醒时间、自主呼吸恢复时间、导管拔除时间均短于对照组,说明瑞芬太尼复合麻醉术后恢复时间快。这可能与瑞芬太尼代谢产物活性低,代谢速率快、作用时间短、持续输液后体内无累积效应有关<sup>[13]</sup>。

IL-6是一种可溶性介质,在炎症、免疫反应和造血具有多重作用。有研究显示,在无菌外科手术期间,血清IL-6水平的升高与炎症反应的发生发展有关<sup>[14]</sup>。IL-2由CD4<sup>+</sup>产生,是与免疫系统密切联系的一类白介素<sup>[15]</sup>。本研究结果说明瑞芬太尼复合麻醉对细胞免疫功能影响较小,可减轻炎症反应影响。分析其原因:手术创伤导致促炎因子水平升高,瑞芬太尼可通过减少环腺苷酸降低

IL-6水平。NK细胞来源于骨髓干细胞,具有抗肿瘤、抗病毒以及免疫调节作用,而吗啡、芬太尼等药物对NK细胞功能具有抑制作用。有研究显示,瑞芬太尼对NK细胞数量或细胞溶解功能没有影响,因此对免疫系统影响较小<sup>[16]</sup>。瑞芬太尼对人类小胶质细胞及促炎因子激活的研究表明,瑞芬太尼不增加IL-6、IL-8等促炎因子的基础释放,对小胶质细胞的免疫激活没有影响<sup>[17]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统内的固有免疫细胞,可释放炎症介质,参与免疫反应,同时IL-6水平升高可降低IL-2合成水平,这可能是瑞芬太尼对促炎因子及免疫功能影响较小的原因。此外,瑞芬太尼代谢不依赖于肝肾功能,采用快速、非特异性的酯酶代谢,停药后药效消除迅速,在体内不产生蓄积现象,且无中枢神经毒性。在瑞芬太尼引起的不良反应中,低血压较为常见,分析可能是瑞芬太尼通过抑制交感神经,使外周血管扩张,导致血压下降。

综上所述,与七氟烷复合麻醉比较,瑞芬太尼复合麻醉对LC患者血清IL-6、IL-2水平及免疫系统的影响较小,可加快术后患者清醒和麻醉恢复,安全性尚可。

### 参考文献

- [1] 程相超,张天明.胆囊结石患者内镜保胆取石术后结石复发影响因素分析[J].感染、炎症、修复,2022,23(1):33-36.
- [2] 王小静,胡清波,任冰冰.右美托咪定全身麻醉联合硬膜外麻醉对老年腹腔镜胆囊切除术患者Ramsay评分、MAP和HR的影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(9):32-35.
- [3] 刘宇芳,华君,廖兴志.瑞芬太尼复合丙泊酚对动脉瘤夹闭术患者脑保护作用及炎症因子的影响[J].河北医学,2023,29(3):500-507.
- [4] 陈玉志,王玲,汪东学,等.不同麻醉阻滞方式在老年腹腔镜胆囊切除术中的应用比较[J].蚌埠医学院学报,2023,48(7):946-949.
- [5] 中国研究型医院学会微创外科学专业委员会,胡三元,刘荣.日间腹腔镜胆囊切除术专家共识[J].临床肝胆病杂志,2023,39(11):2550-2557.
- [6] 刘雨睿,王勇,李静静,等.2022年美国麻醉医师协会《困难气道管理实践指南》解读[J].临床麻醉学杂志,2022,38(6):643-647.
- [7] 屈添平,严俨,曹辉.超声引导下腹横肌平面阻滞对全身麻醉下腹腔镜胆囊切除术患者应激反应及镇痛效果的影响[J].临床误诊误治,2023,36(10):117-121.
- [8] 郭莹,张析哲,梁晓东,等.全身麻醉药物对发育大脑小胶质细胞影响的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2023,39(9):978-982.

(下转第1479页)

# 龈沟液中OPN、CRP及RANKL水平与种植体周围炎的关系

李爱霞<sup>1</sup> 王亚君<sup>2</sup> 马骏<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析龈沟液中骨桥蛋白(OPN)、C反应蛋白(CRP)及核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)水平与种植体周围炎(PI)的关系。**方法** 选取2021年6月至2023年3月成都京东方医院口腔科收治的PI患者87例为PI组,另选取同期种植体健康的实施牙种植修复患者80例作为对照组。对比两组OPN、CRP、RANKL水平以及牙周临床指标;分析OPN、CRP、RANKL水平与PI的相关性;统计患者预后情况,对比PI组不同预后患者的OPN、CRP、RANKL水平。**结果** PI组OPN、CRP、RANKL水平均比对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );PI组改良牙龈指数、改良出血指数、探诊深度高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );OPN、CRP、RANKL与改良牙龈指数、改良出血指数、探诊深度呈正相关关系( $P<0.05$ );87例患者中有58例患者预后良好,29例患者预后不良,预后不良组OPN、CRP、RANKL水平均比预后良好组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** PI患者龈沟液OPN、CRP及RANKL均异常高表达,且与改良牙龈指数、改良出血指数评分以及探诊深度具有相关性,可通过检测龈沟液OPN、CRP及RANKL水平评估PI患者预后情况,为临床治疗提供依据。

**[关键词]** 骨桥蛋白; C反应蛋白; 核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体; 种植体周围炎

## Relationship between OPN, CRP and RANKL levels in gingival crevicular fluid and peri-implant inflammation

LI Aixia<sup>1</sup>, WANG Yajun<sup>2</sup>, MA Qin<sup>3\*</sup>

(1. Department of Stomatology, Chengdu BOE Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Out-patient, Chengdu Chenghua Squirrel Oral Clinic, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 3. Department of Stomatology, Shenmu Hospital Affiliated to Northwest University, Shenmu, Shanxi, China, 719300)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between the levels of osteopontin (OPN), C-reactive protein (CRP) and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) in gingival crevicular fluid and peri-implantitis (PI). **Methods** 87 cases of PI patients admitted to the Dental Department of Boe Hospital, Chengdu from Jun 2021 to Mar 2023 were retrospectively analyzed as the PI group. Another 80 patients undergoing dental implant restoration with healthy implants were selected as control group. The levels of OPN, CRP, RANKL and periodontal clinical indicators were compared between the two groups, and the correlation between OPN, CRP, RANKL levels and PI was analyzed. The prognosis was counted, and the levels of OPN, CRP and RANKL in patients with different prognosis in PI group were compared. **Results** The levels of OPN, CRP, and RANKL were higher in the PI group than in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The improved gingival index, d bleeding index, and probing depth of the PI group were also higher than those of the control group ( $P<0.05$ ). There was a positive correlation between OPN, CRP, and RANKL and the improved gingival index, bleeding index, and probing depth ( $P<0.05$ ). It was found that 58

基金项目:四川省科技计划项目(2023YJ0242)

作者单位:1. 成都京东方医院口腔科,四川,成都 610000

2. 成都成华松鼠口腔门诊部,四川,成都 610000

3. 西北大学附属神木医院口腔科,陕西,神木 719300

\*通信作者:马骏, E-mail:xxss20142019@163.com

out of 87 patients had a good prognosis, and 29 had a poor prognosis. OPN, CRP, and RANKL levels were higher in the poor prognosis group than in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of OPN, CRP and RANKL in the gingival sulcus fluid of patients with PI were found to be abnormally high and correlated with the modified gingival index, modified bleeding index score and probing depth. Therefore, assessing the prognosis of patients with PI can be done by detecting these levels in the gingival sulcus fluid. This information can provide a basis for clinical treatment.

**[KEY WORDS]** OPN; CRP; Nuclear factor- $\kappa$ B receptor activator ligand; PI

种植体周围炎(Peri-implantitis, PI)是口腔科常见的慢性疾病之一,通常是指当种植体骨结合已形成后所出现的炎症,如未能及时治疗则会导致种植体松动,从而会缩短种植体的使用寿命,严重甚至会导致种植失败<sup>[1]</sup>。据相关报道指出,种植体附近龈沟液中所包含的炎性因子水平可用于评估其周围组织的炎症情况<sup>[2]</sup>。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在机体正常时的表达水平较低,而一旦机体出现炎症反应时,则会异常升高,常被用于判断炎症的程度<sup>[3]</sup>。骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)是由白细胞、T细胞及巨噬细胞分泌,有研究称,OPN与炎症反应的发生、发展密不可分<sup>[4]</sup>。出现PI时会使牙槽骨被吸收,骨吸收的主要细胞为破骨细胞,而核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体(Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)可用于调节破骨细胞的分化及激活<sup>[5]</sup>。本研究将探究龈沟液中OPN、CRP及RANKL水平与PI的关系,旨在为临床诊治提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年6月至2023年3月成都京东方医院口腔科收治的87例PI患者为PI组,其中男50例,女37例;年龄平均(44.13 $\pm$ 5.33)岁;修复材料:纯钛烤瓷11个,铸瓷34个,氧化锆全瓷42个;87个种植牙位。另选取同期种植体健康的实施种植牙修复患者80例作为对照组,其中男46例,女34例;年龄平均(44.59 $\pm$ 5.02)岁;修复材料:纯钛烤瓷10个,铸瓷30个,氧化锆全瓷40个;80个种植牙位。两组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同意。

PI组纳入标准:①均符合PI的诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床资料完整;③患者均签署知情同意书;④近期均未接受过抗生素治疗。排除标准:①中途终止治疗者;②过往有种植牙周病史者;③抽烟、酗酒者;④患有全身性系统性疾病者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 龈沟液采集

剪裁为2 mm $\times$ 10 mm面积的医用滤纸,待灭菌后放进无菌微量离心管中,称重并标记好,等待使用。清洁患者口腔,将牙齿表面吹干,等待1 min。在龈沟液中插入之前准备好的滤纸条,若插入途中碰到阻力,则停止插入,并将滤纸条取出来称重,分别称出取样前后滤纸条的重量,两者之差为所收集龈沟液的量。记录完成后,将200  $\mu$ L的磷酸盐缓冲液加入到滤纸条中,并将其放在离心管中震荡1 min,离心(3 500次/min,离心半径8 cm,5 min),留取上清液,并将其放在-80 $^{\circ}$ C的环境中保存。

#### 1.2.2 OPN、CRP、RANKL检测

采用酶联免疫分析法检测OPN(试剂由深圳子科生物科技有限公司提供)、CRP、RANKL(均由武汉博士德生物工程有限公司提供)。均严格按照试剂说明书步骤操作。

#### 1.2.3 随访

患者于治疗后2周来院复诊,参考急性生理学及慢性健康状况评分II(Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)<sup>[7]</sup>, APACHE II由急性生理学评分(60分)、慢性健康状况评分(5分)、年龄评分(6分)组成,共71分,根据评分的差异分为:预后不良(分数 $>21$ 分)与预后良好(分数 $\leq 21$ 分)。

### 1.3 观察指标

对比两组牙周临床指标:包括改良牙龈指数、改良出血指数及探诊深度。改良牙龈指数:观察种植牙牙龈情况,分为0分(牙龈无任何炎症反应,且质地与颜色均正常)、1分(部分牙龈有轻度炎症,存在轻度肿胀且颜色轻度改变)、2分(所有牙龈具有轻度炎症)、3分(牙龈具有中度炎症,存在中度肿胀、增生且颜色鲜红)、4分(牙龈具有重度炎症,存在重度肿胀、增生且颜色为鲜红光亮,并伴随有溃疡或自发性出血)<sup>[8]</sup>。改良出血指数:在种植体周围伸入牙周探针,并滑动,等待30 s,观察牙龈边缘出血的情况,并详细记录,分为0分(无出

血)、1分(少量出血)、2分(牙龈沟出现内线状出血)、3分(大量出血或存在自发性出血)<sup>[9]</sup>。探诊深度:使用牙周探针测量牙龈边缘至袋底的距离。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,使用独立非参数 *t* 检验;采用 Pearson 分析龈沟液 OPN、CRP、RANKL 水平与 PI 的相关性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 OPN、CRP、RANKL 水平比较

PI 组 OPN、CRP、RANKL 水平均比对照组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 OPN、CRP、RANKL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of OPN, CRP and RANKL levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	OPN(pg/μL)	CRP(mg/L)	RANKL(pg/μL)
对照组	80	192.50±46.50	3.25±0.34	30.89±7.22
PI 组	87	245.48±41.15	24.32±3.10	122.31±12.94
<i>t</i> 值		7.810	60.444	55.709
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组牙周临床指标比较

PI 组改良牙龈指数、改良出血指数、探诊深度高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组牙周临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	<i>n</i>	改良牙龈指数(分)	改良出血指数(分)	探诊深度(mm)
对照组	80	0.61±0.08	0.47±0.10	2.29±0.17
PI 组	87	1.46±0.33	1.51±0.39	4.30±0.44
<i>t</i> 值		22.435	23.156	38.307
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 OPN、CRP、RANKL 水平与 PI 的相关性

OPN、CRP、RANKL 与改良牙龈指数、改良出血指数、探诊深度呈正相关关系( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 OPN、CRP、RANKL 水平与 PI 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between OPN, CRP, RANKL levels and PI

类别	OPN		CRP		RANKL	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
改良牙龈指数	0.401	<0.001	0.422	<0.001	0.374	0.007
改良出血指数	0.491	<0.001	0.430	<0.001	0.446	<0.001
探诊深度	0.451	<0.001	0.431	<0.001	0.403	<0.001

### 2.4 PI 组不同预后患者的 OPN、CRP、RANKL 水平

经复诊评估后发现,87 例患者中有 58 例患者预后良好,29 例患者预后不良。预后不良组 OPN、CRP、RANKL 水平均比预后良好组高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 比较 PI 组不同预后患者的 OPN、CRP、RANKL 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of OPN, CRP and RANKL levels in patients with different prognosis in PI group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	OPN(pg/μL)	CRP(mg/L)	RANKL(pg/μL)
预后良好组	58	233.71±43.59	20.62±2.69	114.67±10.23
预后不良组	29	269.02±38.27	31.72±3.19	137.59±12.05
<i>t</i> 值		5.573	24.199	13.193
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

## 3 讨论

PI 是常见的慢性炎症疾病,其通常是由于种植体周遭的牙龈组织代谢紊乱以及机体免疫力差等原因所致<sup>[10]</sup>。此外,口腔卫生情况与全身系统性疾病等原因同样也会导致 PI 发生。当发生 PI 时,患者会丧失支持骨使种植体从口腔内脱落,对患者口腔健康造成严重影响,故应早期诊断、治疗该疾病。健康人群一般会分泌较少的龈沟液,而 PI 患者则会产生大量的龈沟液,在其中会存在诸多表达异常的炎症因子,这些均会反映机体内的炎症情况。

本次研究中,PI 组 OPN、CRP、RANKL 水平均比对照组高,提示 PI 患者龈沟液中的 OPN、CRP 及 RANKL 水平均呈异常高表达。究其原因在于:PI 患者在炎症的刺激下,可导致局部骨组织代谢异常,成骨细胞与破骨细胞数量会显著增多,这导致种植体周围组织分泌大量的 OPN 在龈沟液中,使 OPN 水平大幅度上升;由于 PI 患者机体中细菌微生物的袭击以及炎症反应的发生,导致巨噬细胞大量分泌 CRP,进而参与到炎症反应的发生、发展;此外,PI 患者可导致骨保护素比例失衡,进一步加剧破骨细胞的活性,导致骨组织的过度吸收,而 RANKL 参与破骨细胞的成熟,因此 RANKL 水平在 PI 患者中显著升高<sup>[11-12]</sup>。本次研究中,PI 组改良牙龈指数、改良出血指数、探诊深度高于对照组,与李隽等<sup>[13]</sup>的研究结果相似,提示 PI 患者的牙周情况显著差于健康人群,分析主要原因是受到炎症反应的影响。李明等<sup>[14]</sup>建立了 PI 羊模型,发现 PI 组羊有肉眼可见的炎症表现,炎性因子在 PI 组羊龈沟液和牙龈组织中呈高表达,且对 PI 的发

病起到一定促进作用。此外,预后不良组龈沟液CRP、OPN及RANKL水平均高于预后良好组,提示随着龈沟液CRP、OPN及RANKL水平的升高,PI患者治疗后预后越差。考虑原因为:OPN可以刺激炎性反应细胞对细胞因子的表达;CRP水平的升高同样可反映炎症的加剧,牙周组织受炎症的损害程度随之加重;RANKL水平的升高可大量结合其受体,从而发挥破骨细胞分化以及激活作用,以上均影响治疗效果并对患者转归造成不良影响<sup>[15]</sup>。

综上所述,PI患者龈沟液OPN、CRP及RANKL均异常高表达,且与改良牙龈指数、改良出血指数评分以及探诊深度具有相关性,可通过检测龈沟液OPN、CRP及RANKL水平评估PI患者预后情况,为临床治疗提供依据。

### 参考文献

- [1] 毛远科,邹高键,廖宗生. 种植体周围炎龈沟液SOD、CRP及尿脱氧吡啶啉水平变化及意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(5): 307-310.
- [2] 唐金鑫,汤春波,宋鑫,等. 牙周炎患者发生种植体周围炎风险预测模型的构建[J]. 口腔医学, 2023, 43(8): 706-710.
- [3] 谭崇友,覃雪莲,高飞,等. 血清CRP、WBC、IL-17及TGF- $\beta$ 1水平对重症急性胰腺炎患者预后的评估价值研究[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(1): 80-84.
- [4] 白建云,张菁,刘小静. E-cad, TIMP-2及OPN对甲状腺癌患者病情进展及预后的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1536-1540.
- [5] Silva RCE, Reis MBL, Arid J, et al. Association between

Genetic Polymorphisms in RANK, RANKL and OPG and Peri-Implant Diseases in Patients from the Amazon Region [J]. Braz Dent J, 2020, 31(1): 63-68.

- [6] 宋应亮,张思佳. 对种植体周围炎的认识与预防[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(5): 579-483.
- [7] 王桃,吴燕,肖茂萍. 种植体周围炎患者早期种植牙失败风险的列线图预测模型构建[J]. 四川医学, 2023, 44(5): 529-535.
- [8] 于森,卢明举. 牙周基础治疗联合正畸治疗对慢性牙周炎合并上前牙唇向移位患者牙齿功能的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(4): 48-51.
- [9] 曹宇皎,谢红梅,田虹,等. 龈沟液MUC-4、HIF-1 $\alpha$ 、MCP-1与种植体周围炎ISQ值的关系及联合诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 992-995+999.
- [10] 李碧榕,孟维艳. NLRP3炎症小体在种植体周围炎中的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(12): 1119-1123.
- [11] 毛远科,邹高键,廖宗生. 种植体周围炎龈沟液SOD、CRP及尿脱氧吡啶啉水平变化及意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 37(5): 307-310.
- [12] 丛锴锴,颜兴,李菁,等. 吸烟对种植体周围炎患者龈下菌群,龈沟液炎症因子和RANKL/OPG比值的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 850-854.
- [13] 李隽,尹霜霜,谭为聪,等. 牙种植体周围黏膜炎龈沟液中低氧诱导因子-1 $\alpha$ ,基质金属蛋白酶-2的水平及意义[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 2027-2031.
- [14] 杨明,李含薇,吴巍,等. 实验性种植体周围炎羊模型的建立和炎症因子在模型羊龈沟液及牙龈组织中的表达[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(6): 1415-1421.
- [15] 赵辉,柴治国,张铁,等. 龈沟液CRP、IL-17、RANKL与种植体周围炎患者牙周临床指标的相关性分析及其联合检测对治疗后预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(18): 3558-3562.

(上接第1475页)

- [9] 魏国华,孙小燕,沈健. MDT理念下知识树联合PBL在麻醉科实习教学中的效果观察[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(11): 1517-1520.
- [10] 银海英,万里,黄瀚. 去甲肾上腺素预防双胎产妇产后腰硬联合麻醉后低血压有效剂量的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(5): 880-889.
- [11] 潘秦,杨剑,熊兴龙. 神经细胞焦亡与麻醉药物相关研究进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(2): 262-264.
- [12] 刘畅,郭向阳. 局部麻醉药物在肿瘤转移和复发中作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(3): 512-515.
- [13] Hughes LM, Irwin MG, Nestor CC. Alternatives to remifentanyl for the analgesic component of total intravenous anaesthesia: a narrative review [J]. Anaesthesia, 2023, 78(5): 620-625.

- [14] 徐雅洁,刘争杰,董诺亚. 丙泊酚对脂多糖诱导的BV2细胞中炎症因子表达的影响[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(4): 351-358.
- [15] 储玮,王明月,张璇. 低位直肠癌保肛手术治疗直肠癌对TNF- $\alpha$ 、IL-2与T淋巴细胞亚群的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(10): 1800-1803.
- [16] Won YJ, Oh SK, Lim BG, et al. Effect of surgical pleth index-guided remifentanyl administration on perioperative outcomes in elderly patients: a prospective randomized controlled trial [J]. BMC Anesthesiol, 2023, 17, 23(1): 57.
- [17] Dello Russo C, Cappoli N, Tabolacci E, et al. Remifentanyl does not affect human microglial immune activation in response to pro-inflammatory cytokines [J]. EXCLI J, 2023, 24, 22: 295-309.

# 术前 LCR 联合 HALP 评分对持续性房颤患者射频消融术预后的评估效能

张颖 南景龙\* 吴广 任海荣

**[摘要]** **目的** 探讨术前淋巴细胞/C反应蛋白比值(LCR)联合血红蛋白-白蛋白-淋巴细胞-血小板(HALP)评分对持续性心房颤动(房颤)患者射频消融术预后的评估效能。**方法** 选取2020年9月至2023年8月于内蒙古自治区人民医院行射频消融术的102例持续性房颤患者,根据术后复发情况分为复发组(24例)和非复发组(78例)。比较两组术前LCR、HALP评分;采用受试者工作特性曲线(ROC)评估术前LCR、HALP评分对持续性房颤患者射频消融术后复发的预测价值;分析持续性房颤患者射频消融术后复发的单因素、多因素。**结果** 复发组术前LCR、HALP评分高于非复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。术前LCR、HALP评分及两者联合预测持续性房颤患者射频消融术后复发的曲线下面积(AUC)分别为0.837、0.759、0.904。复发组女性占比、高血压史占比高于非复发组,BMI、病程、LAD大于非复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。二分类Logistic逐步回归分析显示,病程长、有高血压史、LAD增加、术前LCR水平低、术前HALP评分低是持续性房颤患者术后复发的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 术前LCR水平、HALP评分低与持续性房颤患者术后复发密切相关,两者可作为预测术后复发的重要指标。

**[关键词]** 持续性房颤;射频消融术;淋巴细胞/C反应蛋白比值;HALP评分

## Efficacy of preoperative lymphocyte/C-reactive protein ratio combined with HALP score in the prognosis of cases with persistent atrial fibrillation undergoing radiofrequency ablation

ZHANG Ying, NAN Jinglong\*, WU Guang, REN Hairong

(Department of Cardiology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia Autonomous Region, China, 010017)

**[ABSTRACT]** **Objective** To evaluate the efficacy of preoperative lymphocyte/C-reactive protein ratio (LCR) combined with hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet (HALP) score in the prognosis of cases with persistent atrial fibrillation (AF) after radiofrequency ablation. **Methods** A total of 102 cases with persistent atrial fibrillation who underwent radiofrequency ablation at Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from September 2020 to August 2023 were selected and divided into a recurrence group (24 cases) and a non recurrence group (78 cases) based on postoperative recurrence. Measurement data were described Using  $(\bar{x} \pm s)$  and analyze with a t-test, while count data were described in  $n(\%)$ , and analyzed using  $\chi^2$  inspection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of preoperative LCR and HALP scores in cases with persistent atrial fibrillation after radiofrequency ablation. Factors affecting recurrence in cases with persistent atrial fibrillation after radiofrequency ablation were explored through binary logistic stepwise regression analysis. **Results** The preoperative LCR and HALP scores of the recurrent group were higher than those of the non recurrent group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of preoperative LCR, HALP score, and their combined prediction for recurrence after radiofrequency ablation in patients with persistent atrial fibrillation were 0.837, 0.759, and 0.904, respectively. The proportion of women in the recurrent group and the history of hypertension were higher than those in the non recur-

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202301027)

作者单位:内蒙古自治区人民医院心内科,内蒙古自治区,呼和浩特,010017

\*通信作者:南景龙, E-mail: nanjlnq@gmail.com

rent group, and the BMI, disease duration, and LAD were higher than those in the non recurrent group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Binary logistic stepwise regression analysis showed that long disease course, history of hypertension, increased LAD, low preoperative LCR levels, and low preoperative HALP score were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with persistent atrial fibrillation ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Low preoperative LCR levels and HALP scores are closely related to the recurrence of cases after radiofrequency ablation. They can be used as important indicators to predict the recurrence of patients.

[**KEY WORDS**] Persistent atrial fibrillation; Radio frequency ablation; LCR; HALP

心房颤动简称房颤,根据发作频率和持续时间可分为多种类型,其中持续性房颤占比最高,可通过药物、射频消融术等多种方式进行治疗<sup>[1]</sup>。对于药物治疗无效的持续性房颤患者,可优先选择进行射频消融术,但是术后复发率较高<sup>[2]</sup>。因此,早期识别术后复发的高风险人群并给予干预具有重要的临床意义。炎症反应是房颤发生和维持的病理机制之一。既往研究报道了可用于评估房颤患者术后复发的炎症标志物,如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血小板计数/淋巴细胞比值等<sup>[3-4]</sup>。淋巴细胞/C反应蛋白比值(lymphocyte/C-reactive protein ratio, LCR)是一种新的炎症标志物,可用于评估多种恶性肿瘤患者的预后<sup>[5]</sup>。血红蛋白-白蛋白-淋巴细胞-血小板(hemoglobin-albumin-lymphocyte-platelet, HALP)评分系统是一种可用于评价个体营养状况、炎症状态的新型指标,在缺血性脑卒中患者预后评估中有较高的应用价值<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨术前LCR联合HALP评分对持续性房颤患者射频消融术预后的评估效能,结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

将2020年9月至2023年8月于内蒙古自治区人民医院接受射频消融术治疗的102例持续性房颤患者作为本次研究对象,男63例,女39例;平均年龄( $63.74\pm 5.86$ )岁。纳入标准:①持续性房颤符合相关诊断标准<sup>[7]</sup>者;②抗心律失常药物( $\geq 2$ 种)治疗无效后,行射频消融术;③入组患者均已成年;④患者及家属对本次研究知晓,并签署书面同意书。排除标准:①持续性房颤复发患者;②存在射频消融术治疗禁忌症者(包括心房内有血栓、心力衰竭、凝血功能障碍等);③合并恶性肿瘤、精神疾病、肝肾功能不全等其他疾病者;④其他明显影响血中“淋巴细胞、血红蛋白等指标”浓度测定的因素;⑤随访脱落、中途退出研究者。本院医

学伦理委员已审核批准本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

根据病历报告收集患者的临床资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、病程、基础病史(高血压/糖尿病/高血脂)、药物服用情况[他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blocker, ACEI/ARB)]、左射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心房前后径(left atrial anterior posterior diameter, LAD)、左心室舒张末期径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)等。

#### 1.2.2 实验室指标检测

术前采集患者的血液标本,采用血细胞计数仪检测淋巴细胞计数、血红蛋白、血小板计数水平,采用全自动生化分析仪检测CRP、白蛋白水平。仪器及配套试剂盒使用方法参考说明书。计算LCR和HALP评分(LCR=淋巴细胞计数/CRP, HALP评分=血红蛋白 $\times$ 白蛋白 $\times$ 淋巴细胞 $\times$ 血小板)。

#### 1.2.3 复发判断及分组

射频消融术后前3个月为空白期,记录空白期后3个月的复发情况,分为复发组( $n=24$ )和非复发组( $n=78$ )。根据心电图或24h动态心电图监测到患者出现 $\geq 30$ s的房颤、房扑及房速即可判断为房颤复发<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )描述,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用受试者工作特性曲线(ROC)评估术前LCR、HALP评分对持续性房颤患者射频消融术后复发的预测价值;采用二分类Logistic逐步回归分析探讨影响因素( $\alpha_{\text{入}}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$ )。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术前LCR、HALP评分比较

复发组LCR、HALP评分高于非复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组术前LCR、HALP评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of preoperative LCR and HALP scores between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	LCR	HALP 评分
非复发组	78	1.65±0.45	41.05±4.21
复发组	24	0.39±0.14	26.33±3.17
t 值		13.475	15.786
P 值		<0.001	<0.001

### 2.2 术前LCR、HALP评分对患者术后复发的预测价值

术前LCR、HALP评分及两者联合预测患者术后复发的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.837、0.759、0.904。见表2。

表2 术前LCR、HALP评分对持续性房颤患者射频消融术后复发的预测价值

Table 2 Predictive value of LCR and HALP scores for recurrence after radiofrequency ablation in cases with persistent atrial fibrillation

指标	AUC	95% CI	截点值	特异度 (%)	灵敏度 (%)
LCR	0.837	0.786~0.888	1.02	67.43	90.55
HALP 评分	0.759	0.708~0.810	33.69	56.43	90.55
LCR+HALP 评分	0.904	0.853~0.954		86.91	85.04

### 2.3 持续性房颤患者射频消融术后复发的单因素分析

复发组女性占比、高血压史占比高于非复发组,BMI、病程、LAD大于复发组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 持续性房颤患者射频消融术后复发的二分类 Logistic 逐步回归分析

将患者术后是否复发作为因变量(否=0;是=

1),将单因素差异有统计学意义的指标作为自变量进行 Logistic 回归分析( $\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{非}}=0.10$ ),结果显示,病程长、有高血压史、LAD 增加、术前 LCR 水平低、术前 HALP 评分低是持续性房颤患者术后复发的危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

表3 持续性房颤患者射频消融术后复发的单因素分析  
Table 3 Univariate analysis of recurrence after radiofrequency ablation in patients with persistent AF

维度	非复发组 (n=78)	复发组 (n=24)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别				
男	53(67.95)	10(41.67)	5.368	0.021
女	25(32.05)	14(58.33)		
年龄(岁)				
<60	32(41.03)	7(29.17)	1.093	0.296
≥60	46(58.97)	17(70.83)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.67±3.15	25.13±3.44	3.274	<0.001
病程(年)	5.24±1.12	7.18±1.63	6.618	<0.001
高血压史	21(26.92)	12(50.00)	4.466	0.035
糖尿病史	6(7.69)	2(8.33)	0.010	0.919
高血脂史	28(35.90)	8(33.33)	0.053	0.818
服用他汀类药物				
是	12(15.38)	3(12.50)	0.122	0.727
否	66(84.62)	21(87.50)		
服用 ACEI/ARB 药物				
是	32(41.03)	11(45.83)	0.174	0.677
否	46(58.97)	13(54.17)		
LVEF(%)	70.69±8.23	72.64±8.55	1.006	0.317
LAD(mm)	35.82±3.87	40.17±4.26	4.702	<0.001
LVEDD(mm)	47.55±4.46	48.03±4.74	0.454	0.651

## 3 讨论

射频消融术是治疗持续性房颤的重要手段,虽然可以降低房颤负荷,但是患者术后需要面临较高的复发风险。由于持续性房颤发生的确切机制尚不清楚,临床上还没有用于预测持续性房颤患者预后的有效手段,寻找具有预测持续性房颤患者预后的潜在生物标志物是当下研究的热点。

LCR 是基于淋巴细胞、CRP 构建的简易指标,主要用于评估个体的炎症程度、免疫功能<sup>[9]</sup>。本研

表4 持续性房颤患者射频消融术后复发的多因素回归分析

Table 4 Binary logistic stepwise regression analysis of recurrence after radiofrequency ablation in cases with persistent atrial fibrillation

变量	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI) 值	P 值
病程	<6.21 年=0; ≥6.21 年=1	0.855	0.213	16.113	2.351(1.549~3.570)	<0.001
高血压史	无=0; 有=1	0.729	0.192	14.416	2.073(1.423~3.020)	<0.001
LAD	<31.99 mm=0; ≥31.99 mm=1	1.002	0.231	20.190	2.274(1.759~4.217)	<0.001
LCR	>1.02=0; ≤1.02=1	1.143	0.245	23.657	3.136(1.979~4.971)	<0.001
HALP 评分	>33.69=0; ≤33.69=1	0.916	0.219	18.669	2.499(1.650~3.787)	<0.001

究结果提示,术前 LCR 水平低与持续性房颤患者术后复发有关。而低 LCR 代表淋巴细胞减少,CRP 水平升高。持续性房颤患者术前淋巴细胞减少,考虑与患者炎症细胞因子水平过高导致淋巴细胞凋亡有关。而随着淋巴细胞数目持续减少,患者体内的应激反应加重,可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致房颤发生,最终形成恶性循环,从而增加患者射频消融术后复发的风险。CRP 是一种急性时相反应蛋白,研究发现术前 CRP 水平升高与房颤患者导管消融术后复发的风险相关<sup>[10]</sup>。CRP 能够与心肌细胞膜上的磷脂酰胆碱结合在一起,干扰肌膜内囊泡中钠离子与钙离子交换,使细胞跨膜电位的稳定性下降,从而导致心房电重构;同时还能够诱导大量的活性氧产生,使正常心房肌细胞的结构与功能遭到破坏,从而促使心房组织扩大<sup>[11-12]</sup>。因此,术前 LCR 水平越高,意味着持续性房颤患者射频消融术后复发的风险也就越高。

HALP 评分是基于血常规参数构建的新型指标,目前已被发现与缺血性脑卒中、恶性肿瘤患者的预后显著相关。本研究结果提示,术前 HALP 评分低与持续性房颤患者射频消融术后复发有关。术前营养状况差不仅会影响持续性房颤患者对手术的耐受性,还会使患者的免疫力下降,从而影响术后恢复。血红蛋白、白蛋白是临床评价个体营养状况的重要指标。研究表明,血红蛋白水平降低是心血管疾病预后不良的独立危险因素<sup>[13]</sup>。既往研究发现,血红蛋白水平较低的房颤患者心输出量较低,心肌损伤更严重<sup>[14]</sup>。据此,笔者推测血红蛋白水平下降可能会使机体心肌细胞受损,造成心脏电传导系统异常,从而参与房颤的病理过程。白蛋白兼有抗炎、抗氧化等作用,其水平降低往往提示机体炎症反应和氧化应激反应明显增强,此时体内循环中的活性氧含量增加,可刺激肌浆网钙离子释放,缩短心房动作电位时间,从而增加房颤发生的可能性<sup>[15]</sup>。血小板与血管炎症、血栓形成之间存在密切的联系,当血小板水平升高时,血液粘稠度增加,可能会导致心肌细胞缺血加重,从而增加房颤的发生风险<sup>[16]</sup>。而 HALP 评分根据血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞、血小板数据所得,故认为其在预测持续性房颤患者消融术后复发中具有重要作用。

本研究还发现,术前 LCR、HALP 评分预测持续性房颤患者术后复发 AUC 为 0.837、0.759,低于

二者联合预测的 AUC(0.904);术前 LCR 水平低、术前 HALP 评分低是持续性房颤患者术后复发的独立危险因素。这说明术前 LCR、HALP 评分可作为预测持续性房颤患者术后复发的生物标记物,且二者联合预测的效能更好,同时监测可以提高预测准确率。

综上所述,术前 LCR 水平、HALP 评分低与持续性房颤患者术后复发密切相关,两者可作为预测患者射频消融术后复发的重要指标。

## 参考文献

- [1] 肖丕娟,李娟,李彩文,等.射频消融术后有氧运动对房颤患者 ACE2、Ang II、Ang-(1-7)表达及预后影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):2008-2012.
- [2] 刘影,邢凤晶.参松养心胶囊联合胺碘酮对心房颤动射频消融术后患者血清炎症因子、心肌损伤标志物水平的影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(10):46-49.
- [3] Li X, Peng S, Wu X, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies[J]. Nutr Metab Card Dis, 2022, 32(6): 1519-1527.
- [4] 艾买提江·买买提,古力斯坦·艾斯卡尔,帕提古力·麦麦提,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与血小板计数/淋巴细胞比对心房颤动冷冻消融术后2年复发的预测价值[J].心脑血管病杂志,2022,41(11):1143-1149.
- [5] 程杨,陈小彬,魏志鸿,等.术前淋巴细胞与C反应蛋白比值在预测胆囊癌术后复发中的应用及其临床价值[J].中国普通外科杂志,2023,32(2):190-199.
- [6] Xu M, Chen L, Hu Y, et al. The HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet) score is associated with early-onset post-stroke cognitive impairment[J]. Neurol Sci, 2023, 44(1):237-245.
- [7] Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(12):1847-1948.
- [8] 王涛,王振,赵焯,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对心房颤动射频消融术后复发的预测价值[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(3):367-370.
- [9] 杜磊,马富平,晁延军,等.淋巴细胞和C反应蛋白比值在肝胆管癌根治性手术预后中的意义[J].肝胆胰外科杂志,2021,33(9):528-532.
- [10] Meyre PB, Sticherling C, Spies F, et al. C-reactive protein for prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. BMC Card Dis, 2020, 20(1):427-431.
- [11] 李泰然,陈桂英.心外膜脂肪组织与心房颤动的分子机制研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2021,48(9):1016-1022.

(下转第 1492 页)

# 血清标志物 sTREM-1、AQP5 对白内障术后感染性眼内炎的预测价值研究

潘雪菲\* 邵婷 刘青

**[摘要]** **目的** 研究血清标志物可溶性人髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)和水通道蛋白5(AQP5)是对白内障术后感染性眼内炎的预测价值。**方法** 选择2021年10月-2023年10月期间在成都爱尔眼科医院行手术治疗的白内障患者146例作为观察组,另取同期进行体检的健康者120名作为对照组,比较两组间血清sTREM-1、AQP5水平的差异;根据观察组术后是否发生白内障术后感染性眼内炎并分为感染亚组( $n=31$ )和非感染亚组( $n=115$ ),比较两亚组间血清sTREM-1、AQP5水平及临床资料的差异,采用二元logistic回归分析白内障术后感染性眼内炎的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清sTREM-1、AQP5对白内障术后感染性眼内炎的预测价值。**结果** 观察组患者的血清sTREM-1、AQP5水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=13.235, 12.484, P<0.05$ );感染亚组患者的血清sTREM-1、AQP5水平以及糖尿病比例、手术时间、术中出血量、玻璃体溢出比例均高于非感染亚组,差异有统计学意义( $t=6.536, 4.026, 4.392, 6.934, 10.544, 14.508, P<0.05$ );有糖尿病史、手术时间延长及血清sTREM-1、AQP5水平增加是白内障术后感染性眼内炎的危险因素( $P<0.05$ );血清sTREM-1、AQP5对白内障术后感染性眼内炎具有预测价值,预测的曲线下面积分别为0.807、0.905。**结论** 血清sTREM-1、AQP5水平增加与白内障术后感染性眼内炎相关,两项指标均对白内障术后感染性眼内炎具有预测价值。

**[关键词]** 白内障;感染性眼内炎;可溶性人髓系细胞触发受体-1;水通道蛋白5

## Study on the predictive value of serum markers sTREM-1 and AQP5 for infectious endophthalmitis after cataract surgery

PAN Xuefei\*, SHAO Ting, LIU Qing

(Chengdu Aier Ophthalmology Hospital Ophthalmology Department, Sichuan, Chengdu, China, 610041)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the predictive value of serum markers soluble triggering receptor expressed on human myeloid cells-1 (sTREM-1) and aquaporin 5 (AQP5) for infectious endophthalmitis after cataract surgery. **Methods** 146 cataract patients who underwent surgical treatment at Chengdu Aier Ophthalmology Hospital from October 2021 to October 2023 were selected as the observation group, and 120 healthy subjects who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The differences of serum sTREM-1 and AQP5 levels between the two groups were compared. The observation group was further divided into an infected subgroup ( $n=31$ ) and a non-infected subgroup ( $n=115$ ) based on whether postoperative infectious endophthalmitis occurred after cataract surgery. The differences of serum sTREM-1 and AQP5 levels and clinical data between the two subgroups were compared, and the influencing factors of infectious endophthalmitis after cataract surgery were analyzed by binary logistic regression. The predictive value of serum sTREM-1 and AQP5 for infectious endophthalmitis after cataract surgery was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The levels of serum sTREM-1 and AQP5 in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $t=13.235,$

基金项目:成都市卫生健康委员会科研项目(2021368)

作者单位:成都爱尔眼科医院眼科,四川,成都610041

\*通信作者:潘雪菲, E-mail: 18180971277@163.com

12.484,  $P<0.05$ ). The levels of serum sTREM-1 and AQP5, as well as the proportion of diabetes mellitus, operation time, intraoperative blood loss and proportion of vitreous spill in the infected subgroup were higher than those in the non-infected subgroup, with statistical significance ( $t=6.536, 4.026, 4.392, 6.934, 10.544, 14.508, P<0.05$ ). History of diabetes mellitus, prolonged operation time and increased levels of serum sTREM-1 and AQP5 were identified as risk factors for infectious endophthalmitis after cataract surgery ( $P<0.05$ ). Serum sTREM-1 and AQP5 showed predictive value for infectious endophthalmitis after cataract surgery, and the predicted areas under the curve were 0.807 and 0.905). **Conclusion** The elevation of serum sTREM-1 and AQP5 levels is correlated with infective endophthalmitis following cataract surgery. Both indexes hold predictive significance for the development of infective endophthalmitis post cataract surgery.

[KEY WORDS] Cataract; Infectious endophthalmitis; sTREM-1; Aquaporin 5

白内障术后感染性眼内炎是白内障手术后的严重并发症,可导致患者的视力急剧下降、严重者会发生视力丧失,及时诊断并进行防治有助于预防或控制感染、改善手术预后<sup>[1-2]</sup>。病原菌培养是诊断感染性眼内炎的金标准,但该检测手段的局限性是病原菌检出率低、培养时间长,不利于疾病的早期发现和防治。创伤后感染性眼内炎的相关研究资料显示,可溶性髓系细胞触发受体-1 (Soluble triggering receptor expressed on human myeloid cells-1, sTREM-1)和水通道蛋白5(Aquaporin 5, AQP5)是评价感染性眼内炎的两项血清标志物<sup>[3-4]</sup>。sTREM-1是一种免疫球蛋白受体,细菌感染时其髓系细胞表明脱落并释放进入血液循环,进而发挥促进炎症反应级联放大的作用;AQP5是一种调控水分子跨膜转运的蛋白,在感染性疾病中加重组织水肿及炎症反应。目前,关于白内障术后感染性眼内炎预测的血清标志物尚缺乏充分认识。本文旨在分析血清标志物 sTREM-1、AQP5 对白内障术后感染性眼内炎的预测价值,结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年10月至2023年10月期间在成都爱尔眼科医院行手术治疗的白内障患者146例作为观察组,纳入标准:①明确诊断为白内障<sup>[5]</sup>;②行白内障超声乳化术治疗;③临床资料完整;④术后第3d时留取空腹血清样本。排除标准:①既往行其他眼部手术;②患者眼部或全身感染性疾病;③合并恶性肿瘤、免疫功能异常。146例患者中男性87例、女性59例,年龄61~79岁、平均(67.61±7.69)岁,白内障病程8~17个月、平均(9.28±0.94)月。另取同期进行体检的健康者120

名作为对照组,其中男性68例、女性52例,年龄60~75岁、平均(66.84±7.14)岁。两组间一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医院临床伦理委员会审核批准,取得患者本人或家属知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 sTREM-1、AQP5 水平的检测

观察组患者于术后第3天时留取空腹外周静脉血5 mL,对照组于体检当天留取空腹外周静脉血5 mL,在离心机中按照速度3 000 r/min、半径10 cm离心10 min,分离血清并统一放入-70℃冰箱保存待测。检测时,统一取出血清,采用酶联免疫吸附法检测 sTREM-1、AQP5 水平。试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

#### 1.2.2 白内障术后感染性眼内炎的评估

参照《我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识(2017年)》<sup>[6]</sup>评价观察组患者术后是否发生白内障术后感染性眼内炎并分为感染亚组( $n=31$ )和非感染亚组( $n=115$ )。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验进行两组间比较;采用二元logistic回归分析白内障术后感染性眼内炎的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sTREM-1、AQP5 对白内障术后感染性眼内炎的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 sTREM-1、AQP5 水平的比较

观察组患者的血清 sTREM-1、AQP5 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 观察组与对照组血清 sTREM-1、AQP5 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum sTREM-1 and AQP5 levels between the observation group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sTREM-1 (ng/mL)	AQP5 (ng/mL)
观察组	146	121.22±21.46	37.18±8.14
对照组	120	86.14±11.32	26.24±5.61
t 值		13.235	12.484
P 值		<0.001	<0.001

## 2.2 感染亚组与非感染亚组患者血清 sTREM-1、AQP5 水平及临床资料的比较

感染亚组患者的血清 sTREM-1、AQP5 水平以及糖尿病比例、手术时间、术中出血量、玻璃体溢出比例均高于非感染亚组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两亚组间其他临床资料的比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表2 感染亚组与非感染亚组患者血清 sTREM-1、AQP5 水平及临床资料的比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Comparison of serum sTREM-1 and AQP5 levels and clinical data between infected subgroup and non-infected subgroup [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

资料	感染亚组 (n=31)	非感染亚组 (n=115)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女)	16/15	71/44	1.040	0.308
年龄(岁)	68.22±9.93	67.45±7.85	0.457	0.648
病程(月)	9.36±1.01	9.26±0.94	0.517	0.606
基础疾病				
高血压	16(51.61)	51(44.35)	0.519	0.471
糖尿病	14(45.16)	36(31.30)	4.392	0.036
吸烟史	10(32.26)	25(21.74)	1.482	0.223
手术时间(min)	41.39±5.69	34.62±4.57	6.934	<0.001
术中出血量(mL)	12.85±1.95	9.84±1.23	10.544	<0.001
玻璃体溢出	22(70.97)	38(33.04)	14.508	<0.001
sTREM-1 (ng/mL)	144.87±26.45	114.95±21.50	6.536	<0.001
AQP5 (ng/mL)	41.71±6.89	35.96±7.10	4.026	<0.001

## 2.3 白内障术后感染性眼内炎的影响因素

以是否发生白内障术后感染性眼内炎为因变量,经二元 logistic 回归分析可知:有糖尿病史、手

术时间延长、术中玻璃体溢出及血清 sTREM-1、AQP5 水平增加是白内障术后感染性眼内炎的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 血清 sTREM-1、AQP5 水平对白内障术后感染性眼内炎的预测价值

绘制血清 sTREM-1、AQP5 水平预测白内障术后感染性眼内炎的 ROC 曲线如图 1,两者均对白内障术后感染性眼内炎具有预测价值 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

表4 血清 sTREM-1、AQP5 水平对白内障术后感染性眼内炎的预测价值

Table 4 The predictive value of serum STREM-1 and AQP5 levels for infectious intraocular inflammation after cataract surgery

指标	AUC(95% CI)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
sTREM-1	0.807(0.743-0.871)	129.5 ng/mL	75.64	71.11	<0.001
AQP5	0.905(0.739-0.872)	37.46 ng/mL	81.58	65.56	<0.001
联合检测	0.970(0.946-0.995)	/	90.67	94.12	<0.001

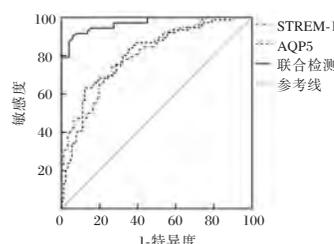


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

白内障是晶状体蛋白质变性、浑浊引起的视觉障碍性疾病,以老年性白内障多见,临床进行白内障超声乳化术治疗的疗效确切、创伤小,但由于老年人群的机体功能呈不断退化趋势、机体自我防御机制减退,术后容易出现相关并发症。其中术后感染性眼内炎是白内障手术后最严重的并发症之一,起病急且发展迅速,不及时救治会危害患

表3 白内障术后感染性眼内炎的影响因素

Table 3 Influencing factors of infective endophthalmitis after cataract surgery

自变量	赋值	B 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
糖尿病	无=0、有=1	0.481	0.115	6.481	0.007	1.618(1.256-2.032)
手术时间	实测值	0.294	0.174	5.019	0.014	1.342(1.109-1.852)
术中出血量	实测值	0.351	0.336	2.121	0.131	1.420(0.923-3.658)
玻璃体溢出	无=0、有=1	0.194	0.091	6.948	0.005	1.214(1.141-1.335)
sTREM-1	实测值	0.109	0.085	7.658	0.002	1.115(1.084-1.295)
AQP5	实测值	0.287	0.132	7.191	0.003	1.332(1.109-1.761)

者视力、严重者会发生失明<sup>[7-8]</sup>。因此,分析白内障术后感染性眼内炎的危险因素、寻找相关的血清标志物对疾病的早期诊断和防治具有重要意义。

炎症反应激活是感染性疾病发生及进展过程中基本的病理生理改变,而白内障术后感染性眼内炎的发生与手术创伤相关。晶状体本身属于无血管的透明组织且其周围的纤维组织薄弱,为致病菌生长和繁殖提供了适宜的环境生存环境,在手术创伤的作用下容易发生局部致病菌生长,进而出现炎症反应的级联放大激活并最终发生白内障术后感染性眼内炎<sup>[9-10]</sup>。根据以上认识,局部炎症反应可能在眼内炎的早期已经出现。因此,检测血清炎症标志物预期能够为白内障术后感染性眼内炎的预测和诊断提供依据。本研究结果提示白内障手术后机体的炎症水平升高,可能原因是手术刺激使炎症介质增多、炎症水平升高。

sTREM-1是髓系细胞表面受体TREM-1脱落进行血液循环的可溶性形式,在炎症反应激活过程中髓系细胞表面TREM-1的活化对多种促炎因子的释放具有促进作用,进而引起炎症反应级联放大;同时,炎症刺激使细胞表面的TREM-1脱落为可溶形式,进入血液循环可作为评价炎症反应的标志物。AQP5是水通道蛋白家族的成员,炎症反应激活过程中AQP5表达上调直接影响局部组织中水分子跨膜转运,进而加重组织水肿并促进炎症细胞浸润、引起炎症反应级联放大。多项临床研究资料显示:肺部感染、脓毒症、慢性阻塞性肺疾病等患者的血清中sTREM-1及AQP5的水平增加且与病情加重、炎症激活有关<sup>[11-14]</sup>,提示血清sTREM-1及AQP5可作为反映病情的炎症标志物。本研究的分析结果显示:发生术后感染性眼内炎的白内障患者术后第3d时的血清sTREM-1及AQP5水平高于未发生感染性眼内炎的患者,提示白内障术后感染性眼内炎的术后早期已经出现血清sTREM-1及AQP5水平的升高。

国内关于白内障术后感染性眼内炎的相关研究显示:合并糖尿病、手术时间延长、术中玻璃体溢出是导致白内障术后感染性眼内炎的危险因素<sup>[15-16]</sup>,可能原因如下:合并糖尿病使眼内葡萄糖水平增加,有利于病原菌繁殖并增加感染风险;手术时间延长、术中玻璃体溢出均反映手术创伤较大,手术创伤使晶状体周围纤维组织的自我防御机制减弱,进而增加感染风险。本研究的logistic回归分析显示:有糖尿病史、手术时间延长、术中玻璃体溢

出及血清sTREM-1、AQP5水平增加是白内障术后感染性眼内炎的危险因素。以上结果中,临床因素与白内障术后感染性眼内炎的相关结果与国内学者的研究结果一致;血清sTREM-1、AQP5水平增加与白内障术后感染性眼内炎相关的结果进一步证实两项血清指标作为标志物用于评价疾病的价值。最后,通过ROC曲线证实血清sTREM-1、AQP5对白内障术后感染性眼内炎具有预测价值。

综上所述,血清sTREM-1、AQP5水平增加与白内障术后感染性眼内炎相关,两项指标均对白内障术后感染性眼内炎具有预测价值。

### 参考文献

- [1] Singanamala S, Incekara K, Nucci D, et al. A cluster of postoperative *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis infection at an outpatient cataract surgery center[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2024, 2:1-2.
- [2] Zhang X, Chen Z, Li X, et al. Management and Prognosis of Acute Post-Cataract Surgery Endophthalmitis: A 10-Year Retrospective Analysis in Eastern China[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(12): 1670.
- [3] Tang Q, He M, Zhang S, et al. The Diagnostic Value of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Post-Traumatic Bacterial Endophthalmitis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(5): 4.
- [4] Gandhi J, Joseph J. Aquaporin 5-in Extracellular Vesicles of Human Vitreous as a Potential Marker for Fungal Endophthalmitis[J]. *Curr Eye Res*, 2023, 48(8): 750-757.
- [5] 中华医学会眼科学分会. 白内障及屈光手术学组. 中国成人白内障摘除手术指南(2023年)[J]. *中华眼科杂志*, 2023, 59(12): 977-987.
- [6] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶状体学组. 我国白内障摘除手术后感染性眼内炎防治专家共识(2017年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(11): 810-813.
- [7] Buchan J. Endophthalmitis rates and risk factors following intraocular surgeries: can we turn big-data benchmarks into patient benefit?[J]. *Br J Ophthalmol*, 2024, 108(2): 165-166.
- [8] Kim JH, Choi M, Kim SW, et al. Clinical Factors, Treatment Selection, and Outcomes in Postcataract Fungal Endophthalmitis from Contaminated Viscoelastics[J]. *Ophthalmol Retina*, 2024, 8(5): 473-480.
- [9] Kaplan A, Tas MD, Selver OB. Unusual Inflammatory Clinical Presentation After Cataract Surgery and that Thought-provoking Question: Is this Infection or Toxic Anterior Segment Syndrome? [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2023, 29(4): 196-199.
- [10] Das T, Belenje A, Joseph J, et al. Evaluating the utility of inflammation score in post-cataract surgery endophthalmitis. Results from a prospective study in India. EMS Report #4[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2024, 72(1): 81-86.

(下转第1492页)

# 北京某三甲医院健康体检女性 HPV 感染情况及 TCT 结果分析

朱浩妍<sup>1</sup> 王道靖<sup>2</sup> 姜永玮<sup>1</sup> 李沫<sup>1</sup> 赵美美<sup>1</sup> 孔晓牧<sup>1</sup> 刘怡<sup>1</sup> 高芃<sup>1</sup> 曹永彤<sup>1</sup> 马亮<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨北京某三甲医院健康体检女性 HPV 感染情况及 TCT 结果分析,为本地区宫颈癌防治提供参考。**方法** 回顾分析 2022 年 7 月至 2023 年 9 月于中日友好医院进行健康体检的 10 124 例女性 HPV 及 TCT 结果。**结果** 健康体检女性 10 124 例中,HPV 阳性率为 7.34%,不同年龄段间 HPV 阳性率比较差异具有统计学意义( $\chi^2=29.721, P<0.001$ )。高危型 HPV 占比前五亚型是 HPV-52、HPV-58、HPV-51、HPV-16 和 HPV-39。TCT 结果阳性率为 2.49%, $\geq 61$  岁人群 ASC 和 HSIL 占比最高,21~30 岁人群 LSIL 组占比最高。随着宫颈病变加重,从 ASC 到 LSIL 再到 HSIL,HPV 的阳性率逐渐升高(51.41%, 70.18%, 88.89%),不同程度宫颈病变的 HPV 阳性率比较差异具有统计学意义( $\chi^2=485.453, P<0.001$ ),不同程度宫颈病变之间 HPV 感染类型比较差异有统计学意义( $\chi^2=18.943, P<0.001$ )。**结论** 宫颈病变程度加重,HPV 感染率升高,应重视本地区适龄妇女宫颈癌筛查。

**[关键词]** 高危型人乳头瘤病毒; HPV 亚型; TCT 检测; 健康体检人群

## Analysis of HPV infection and TCT results in women with health examination in a tertiary hospital in Beijing

ZHU Haoyan<sup>1</sup>, WANG Daojing<sup>2</sup>, JIANG Yongwei<sup>1</sup>, LI Mo<sup>1</sup>, ZHAO Meimei<sup>1</sup>, KONG Xiaomu<sup>1</sup>, LIU Yi<sup>1</sup>, GAO Peng<sup>1</sup>, CAO Yongtong<sup>1</sup>, MA Liang<sup>1\*</sup>

(1. Clinical Laboratory of China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, 100029; 2. Clinical Laboratory of Ulanqab Maternal and Child Health Hospital, Ulanqab, Ulanqab Inner Mongolia, China, 012000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the HPV infection situation and TCT results analysis in female health examinations at a tertiary hospital in Beijing, so as to provide a reference for the prevention and treatment of cervical cancer in the region. **Methods** The results of HPV and TCT tests in 10 124 women who underwent health check-ups at China-Japan Friendship Hospital from July 2022 to September 2023 were retrospectively analyzed. **Results** Among the 10 124 women who underwent physical examination, the HPV positivity rate was 7.34%. The difference in HPV positivity rate among different age groups was statistically significant ( $\chi^2=29.721, P<0.001$ ). The top five high-risk HPV subtypes are HPV-52, HPV-58, HPV-51, HPV-16, and HPV-39. The positive rate of TCT results was 2.49%,  $\geq 61$ -year-old individuals had the highest proportion of ASC and HSIL, while those aged 21-30 had the highest proportion of LSIL. As cervical lesions worsen from ASC to LSIL to HSIL, the positive rate of HPV gradually increases (51.41%, 70.18%, and 88.89%). The difference in HPV positive rate between different degrees of cervical lesions is statistically significant ( $\chi^2=485.453, P<0.001$ ), as well as the difference in the types of HPV infection between different degrees of cervical lesions ( $\chi^2=18.943, P<0.001$ ). **Conclusion** The severity of cervical lesions is worsening, and the rate of HPV infection is increasing. Therefore, it is crucial to emphasize cervical cancer screening among women of appropriate age in this region.

基金项目:中日友好医院“菁英计划”人才培养工程资助(NO.ZRJY2024-BJ02)

作者单位:1. 中日友好医院检验科,北京 100029

2. 乌兰察布市妇幼保健院检验科,内蒙古,乌兰察布 012000

\*通信作者:马亮, E-mail:liangma321@163.com

[KEY WORDS] High-risk human papillomavirus; HPV subtypes; TCT detection; Healthy physical examination population

人乳头瘤病毒(Humanpapillomavirus, HPV)是一种具有嗜上皮性的无包膜双链环状小DNA病毒,目前已经发现200余种亚型。根据致癌性的不同可将HPV分为高危型和低危型,其中高危型HPV的持续感染是宫颈内上皮瘤样病变和发生宫颈癌的重要因素<sup>[1]</sup>。宫颈癌是全球女性第四大常见的恶性肿瘤,据统计,2020年全球新发病例60.4万,死亡人数约为34.2万。宫颈癌严重威胁女性健康,是导致女性死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>。2020年,我国新发宫颈癌病例10.97万,死亡人数5.91万,约占全球宫颈癌发病和死亡人数的18%,形势非常严重。而HPV检测联合宫颈液基细胞学检查(Thinprep cytologic test, TCT)是目前我国常用的宫颈癌早期筛查方式<sup>[3]</sup>。本研究旨在通过对2022年7月至2023年9月在中日友好医院体检女性HPV感染情况及对应的TCT检查结果进行分析,了解本地区宫颈病变情况,为宫颈癌防治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾分析2022年7月至2023年9月期间在中日友好医院体检的妇女中居住生活所在地均为北京市的HPV高危型检测和宫颈液基细胞学检查的结果,剔除结果重复及缺失重要信息的样本,共10124例,年龄范围在21~87岁。根据年龄分为21~(738例)、31~(3723例)、41~(3090例)、51~(1803例)、≥61(770例)五组。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样本采集

所有女性均有性生活史,操作均由妇产科医师进行,扩阴器充分暴露宫颈,用无菌棉拭子擦去宫颈分泌物,取样刷在宫颈处旋转5圈左右,将采集到的宫颈分泌物放入内含细胞保存液的专用容器中,立即送检或置于4℃保存待检。

#### 1.2.2 HPV亚型检测

采用上海之江生物科技股份有限公司生产的专用核酸提取试剂盒及高危型人乳头瘤病毒HPV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)检测,以提取的核酸为模板进行扩增,检测包括HPV16、HPV18、

HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68和HPV82在内的15种常见高危型别。所有步骤严格遵循试剂说明书进行操作。

#### 1.2.3 宫颈液基细胞学检测

待检宫颈脱落细胞标本经过制片,95%酒精固定,染色后镜检。参照TBS(The Bethesda system)分级诊断标准<sup>[4]</sup>进行分类,包括未见上皮内病变细胞(Negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)非典型鳞状细胞(Atypical squamous cells, ASC),低度鳞状上皮内病变(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),高度鳞状上皮内病变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0统计学软件进行数据整理与分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法进行分析,当 $P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HPV感染情况

共纳入健康体检女性10124例,HPV阳性率为7.34%。21~岁HPV感染率最高,41~岁感染率最低,不同年龄段之间HPV感染率比较差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。阳性标本中,各年龄段均以单一感染为主,其中41~岁单一感染占阳性比例最高为88.1%(163/185),≥61岁多重感染占比最高为24.68%(19/77)。不同年龄段之间感染类型比较差异无统计学意义( $P=0.092$ )。见表1。

### 2.2 各年龄段HPV亚型分布

因有感染类型包含多重感染,因此部分标本可重复计数。HPV-51、HPV-52和HPV-59在不同年龄段感染率比较差异具有统计学意义( $P<0.005$ )。见表2。

### 2.3 各年龄段体检女性TCT检出情况

TCT阳性率为2.49%,21~岁阳性率最高,≥61岁阳性率最低。不同年龄段之间TCT结果类型比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

### 2.4 TCT检出结果与HPV感染情况

所有标本中TCT和HPV结果均为阴性有

表1 各年龄段 HPV 感染情况 [n(%)]  
Table 1 HPV infection by age group [n(%)]

	总数 (n=10 124)	21~ (n=738)	31~ (n=3 723)	41~ (n=3 090)	51~ (n=1 803)	≥61 (n=770)	$\chi^2$ 值	P值
阴性	9 381(92.66)	658(89.16)	3 451(92.69)	2 905(94.01)	1 674(92.85)	693(90.00)	29.721	<0.001
单一感染	635(6.27)	67(9.08)	235(6.31)	163(5.28)	112(6.21)	58(7.53)	7.985	0.092
多重感染	108(1.07)	13(1.76)	37(0.99)	22(0.71)	17(0.94)	19(2.47)		

表2 不同年龄 HPV 亚型分布情况 [n(%)]  
Table 2 Distribution of HPV subtypes by age [n(%)]

	总数 (n=876)	21~ (n=99)	31~ (n=315)	41~ (n=210)	51~ (n=152)	≥61 (n=100)	$\chi^2$ 值	P值
HPV-16	66(7.53)	5(5.05)	22(6.98)	22(10.48)	13(8.55)	4(4.00)	5.642	0.228
HPV-18	28(3.20)	2(2.02)	9(2.86)	9(4.29)	6(3.95)	2(2.00)	1.846	0.777
HPV-31	40(4.57)	3(3.03)	16(5.08)	10(4.76)	5(3.29)	6(6.00)	1.785	0.775
HPV-33	24(2.74)	1(1.01)	6(1.90)	10(4.76)	6(3.95)	1(1.00)	6.209	0.158
HPV-35	23(2.63)	3(3.03)	5(1.59)	7(3.33)	4(2.63)	4(4.00)	3.097	0.536
HPV-39	61(6.96)	9(9.09)	26(8.25)	12(5.71)	7(4.61)	7(7.00)	3.312	0.507
HPV-45	7(0.80)	1(1.01)	3(0.95)	0	3(1.97)	0	4.584	0.223
HPV-51	85(9.70)	16(16.16)	33(10.48)	24(11.43)	8(5.26)	4(4.00)	12.774	0.012
HPV-52	217(24.77)	14(14.14)	76(24.13)	57(27.14)	38(25.00)	32(32.00)	9.515	0.049
HPV-56	60(6.85)	7(7.07)	25(7.94)	9(4.29)	13(8.55)	6(6.00)	3.559	0.469
HPV-58	117(13.36)	12(12.12)	39(12.38)	22(10.48)	28(18.42)	16(16.00)	5.868	0.209
HPV-59	41(4.68)	11(11.11)	15(4.76)	7(3.33)	3(1.97)	5(5.00)	10.711	0.013
HPV-66	58(6.62)	8(8.08)	21(6.67)	14(6.67)	10(6.58)	5(5.00)	0.768	0.943
HPV-68	37(4.22)	5(5.05)	14(4.44)	5(2.38)	6(3.95)	7(7.00)	4.109	0.385
HPV-82	12(1.37)	2(2.02)	5(1.59)	2(0.95)	2(1.32)	1(1.00)	1.040	0.930

表3 各年龄段 TCT 检出情况 [n(%)]  
Table 3 TCT detection in all age groups [n(%)]

	总数 (n=10 124)	21~ (n=738)	31~ (n=3 723)	41~ (n=3 090)	51~ (n=1 803)	≥61 (n=770)	$\chi^2$ 值	P值
NILM	9 872(97.51)	712(96.48)	3 625(97.37)	3 020(97.73)	1 762(97.73)	753(97.79)	4.797	0.309
ASC	177(1.75)	18(2.44)	72(1.93)	43(1.39)	30(1.66)	14(1.82)	5.182	0.269
LSIL	57(0.56)	8(1.08)	19(0.51)	20(0.65)	9(0.50)	1(0.13)	6.866	0.143
HSIL	18(0.18)	0	7(0.19)	7(0.23)	2(0.11)	2(0.26)	2.109	0.717

9 276 例(91.62%),两者结果均为阳性有 147 例(1.45%)。随着宫颈病变程度加深,从 ASC 到 LSIL 再到 HSIL, HPV 阳性率逐渐升高(51.41%, 70.18%, 88.89%),不同程度的宫颈病变 HPV 阳性率比较差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。阳性标本中,HSIL 组多重感染占比最高,为 37.5%(6/16), LSIL 组单一感染占比最高,为 77.5%(31/40)。各级别宫颈病变之间 HPV 感染类型比较差异有统计学意义( $P<0.001$ )。见表 4。

对不同 TCT 结果的亚型分布进行统计,因有感染类型包含多重感染,因此部分标本可重复计数。各级别宫颈病变的 HPV-16、HPV-45 和 HPV-66 感染率比较差异具有统计学意义( $P<0.005$ )。见表 5。

### 3 讨论

宫颈癌的发生与高危型 HPV 持续感染有着紧密的关系。多数高危型 HPV 病毒感染可被机体免疫系统清除,仅有少数呈现持续感染。高危型 HPV 病毒持续感染时,病毒基因组整合到宿主 DNA 的过程中可能使 HPV 病毒基因的 E2 断裂,失去 E2 抑制的 E6 和 E7 基因过度表达可降低细胞染色体稳定性,损伤细胞 DNA,长期过度表达可导致宫颈内上皮瘤样变,最终形成宫颈癌<sup>[1,3]</sup>。因此推荐对适龄妇女定期进行宫颈癌及癌前病变的筛查,而对于体检人群,TCT 检查联合 HPV 核酸检测是目前最合适的筛查手段。

表4 TCT结果与HPV感染情况 [ $n(\%)$ ]  
Table 4 TCT results and HPV infection [ $n(\%)$ ]

	总数 ( $n=10\ 124$ )	NILM ( $n=9\ 872$ )	ASC ( $n=177$ )	LSIL ( $n=57$ )	HSIL ( $n=18$ )	$\chi^2$ 值	P值
阴性	9 381 (92.66)	9 276 (93.96)	86 (48.59)	17 (29.82)	2 (11.11)	485.453	<0.001
单一感染	635 (6.27)	525 (5.32)	69 (38.98)	31 (54.39)	10 (55.56)	18.943	<0.001
多重感染	108 (1.07)	71 (0.72)	22 (12.43)	9 (15.79)	6 (33.33)		

表5 不同TCT结果的HPV亚型分布 [ $n(\%)$ ]  
Table 5 HPV subtype distribution for different TCT results [ $n(\%)$ ]

	总数 ( $n=876$ )	NILM ( $n=679$ )	ASC ( $n=122$ )	LSIL ( $n=53$ )	HSIL ( $n=22$ )	$\chi^2$ 值	P值
HPV-16	66(7.53)	49(7.22)	7(5.74)	4(7.55)	6(27.27)	9.317	0.02
HPV-18	28(3.20)	23(3.39)	3(2.46)	1(1.89)	1(4.55)	0.776	0.829
HPV-31	40(4.57)	30(4.42)	4(3.28)	5(9.43)	1(4.55)	3.336	0.288
HPV-33	24(2.74)	19(2.80)	4(3.28)	0	1(4.55)	2.009	0.477
HPV-35	23(2.63)	15(2.21)	6(4.92)	2(3.77)	0	3.541	0.246
HPV-39	61(6.96)	53(7.81)	7(5.74)	1(1.89)	0	3.773	0.267
HPV-45	7(0.80)	2(0.29)	4(3.28)	1(1.89)	0	10.534	0.011
HPV-51	85(9.70)	67(9.87)	12(9.84)	5(9.43)	1(4.55)	0.696	0.897
HPV-52	217(24.77)	177(26.07)	27(22.13)	8(15.09)	5(22.73)	3.781	0.286
HPV-56	60(6.85)	46(6.77)	6(4.92)	7(13.21)	1(4.55)	3.782	0.260
HPV-58	117(13.36)	91(13.40)	19(15.57)	6(11.32)	1(4.55)	2.185	0.535
HPV-59	41(4.68)	34(5.01)	7(5.74)	0	0	3.399	0.284
HPV-66	58(6.62)	39(5.74)	8(6.56)	9(16.98)	2(9.09)	8.781	0.024
HPV-68	37(4.22)	26(3.83)	7(5.74)	3(5.66)	1(4.55)	1.932	0.561
HPV-82	12(1.37)	8(1.18)	1(0.82)	1(1.89)	2(9.09)	6.800	0.053

本研究中,10 124例标本中HPV阳性率为7.43%,与朱杰等<sup>[5]</sup>报道接近,低于国内其他地区<sup>[6-9]</sup>,说明目前北京地区体检女性HPV感染率在国内处于相对较低水平。不同年龄段之间感染率略有不同,21~岁和61岁以上人群HPV阳性率较高,31~岁和41~岁人群HPV感染率相对较低,总体呈现“U”型分布,这与国内其他报道相近<sup>[6-7]</sup>,可能与年轻女性初次性生活较早,性生活频率较高,保护措施不完善,而老年女性绝经期激素水平变化,免疫系统清除病原能力减弱等因素有关。

高危型HPV阳性率最高的前五位亚型是HPV-52、HPV-58、HPV-51、HPV-16和HPV-39。HPV亚型存在地区差异性,在我国多中心研究中<sup>[10-11]</sup>,HPV-52、HPV-58和HPV-16占据明显优势,各地区亚型分布略有不同,本研究与浙江<sup>[5]</sup>及重庆地区<sup>[12]</sup>的报道结论相近。不同地区之间高危型HPV检出率的差异可能与地区经济水平、宗教文化习俗不同有关。武警总医院体检人群相关报道中,HPV亚型前四位为HPV-52、HPV-58、HPV-16和HPV-51<sup>[13]</sup>。与2014-2018年在本院门诊就诊人群<sup>[14]</sup>比较,HPV优势亚型一致,占比略有差异。分析原因:近几年人们对宫颈癌认识提高,越来越多的人定期进行早期宫颈

癌筛查,因此可能导致部分型别检出率相对上升。

TCT结果异常占2.49%,与张晓雪等<sup>[7]</sup>报道相近,低于其他地区水平<sup>[6,8,12]</sup>。ASC和HSIL组中, $\geq 61$ 岁检出率最高,与孟凡娜等<sup>[12]</sup>报道类似。LSIL组中,21~岁检出率高于其他各组,与李乐等<sup>[6]</sup>报道相近。随着宫颈病变程度加重,HPV感染率逐渐升高。其中LSIL组HPV阳性率为70.18%,HSIL组为88.89%。与其他报道相比,LSIL组和HSIL组均低于胡序怀等<sup>[15]</sup>报道、高于李乐等<sup>[6]</sup>报道;与孟凡娜等<sup>[12]</sup>结果相比,高于LSIL组,低于HSIL组。以TCT结果分组,NILM组和ASC组中HPV优势型别均为52、58、51型;LSIL组优势型别为66、52、56型;HSIL组优势型别为16和52型。宫颈病变级别加重,HPV的优势型别发生变化,可能与各亚型的致癌性不同有关。

综上所述,了解本地区体检人群HPV感染及宫颈病变情况可以为本地区宫颈癌的防治策略提供数据支持。

#### 参考文献

- [1] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会,中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会,中国抗

- 生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会等. 人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(16): 1184-1195.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 李晓, 杨永泉, 孙朝晖, 等. HPV 基因分型联合 TCT 检测对宫颈病变的临床诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(1): 67-70.
- [4] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective[J]. Acta Cytol, 2017, 61(4-5): 359-72.
- [5] 朱杰, 董世雷, 张科技. 健康体检女性 HPV 感染和细胞学结果分析[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(8): 1213-1215.
- [6] 李乐, 王瑞. 14 962 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.
- [7] 张晓雪, 宋晓琴, 韩丽萍, 等. 24 248 例体检妇女 HPV 感染现状及宫颈细胞学结果分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(12): 2798-2801.
- [8] 应玲娣, 詹苏琴, 傅娟, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染率及亚型分布与宫颈病变程度的相关性分析[J]. 中国艾滋病性病, 2021, 27(3): 295-298.
- [9] 张燕, 戎国栋, 赵鸿, 等. 南京部分地区健康体检女性人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 2060-2064.
- [10] 杜丽芳, 马智静, 靳玉琴, 等. 中国大陆女性人群人乳头瘤病毒感染的回顾性分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 12: 954-961.
- [11] 赵宇倩, 赵方辉, 胡尚英, 等. 中国女性人群宫颈人乳头瘤病毒感染及型别分布的多中心横断面研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 12: 1351-1356.
- [12] 孟凡娜, 孙丽, 谭博. 重庆某院 5 322 例体检女性 TCT 联合 HPV 筛查宫颈病变的结果分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(3): 375-380.
- [13] 段萃娟, 刘元明, 宋娜, 等. 北京地区女性高危型人类乳头瘤病毒的感染现状分析[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 119-121.
- [14] Ma L, Lei J, Ma L, et al. Characteristics of women infected with human papillomavirus in a tertiary hospital in Beijing China, 2014-2018[J]. BMC Infectious Diseases, 2019, 19(1): 670.
- [15] 胡序怀, 孟璐, 高永祥, 等. 深圳地区某女性体检人群人乳头瘤病毒感染现状及宫颈细胞学异常研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1205-1212.

(上接第 1483 页)

- [12] Ozkan E, Elcik D, Barutcu S, et al. Inflammatory Markers as Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence: Exploring the C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Cryoablation Patients[J]. J Clin Med, 2023, 12(19): 6313.
- [13] 李双双, 马依彤, 吴婷婷, 等. 基线血红蛋白水平对老年冠心病患者远期临床预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(9): 598-602.
- [14] Dong M, Xu C, Zhou J, et al. Influence of hemoglobin concentration on the in-hospital outcomes in newly diagnosed heart failure patients with atrial fibrillation: Finding from CCC-AF (improving care for cardiovascular disease in China-atrial fibrillation) project[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(9): e28978.
- [15] Zhao D, Jiao H, Zhong X, et al. The association between serum albumin levels and related metabolic factors and atrial fibrillation: A retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(44): e31581.
- [16] 吴建福, 梁秀媛. 血小板/淋巴细胞比值与心房颤动相关性的研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(12): 2123-212.

(上接第 1487 页)

- [11] 李瑞萍, 宋伟. 血浆 sTREM-1、sFLT-1 及 APACHE II 评分对重症肺炎患者预后评估价值[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(13): 968-971.
- [12] Wei Y, Xiao P, Wu B, et al. Significance of sTREM-1 and sST2 combined diagnosis for sepsis detection and prognosis prediction[J]. Open Life Sci, 2023, 18(1): 20220639.
- [13] 孙莹, 王涛, 肖祖琳, 等. 探讨水通道蛋白 5 对哮喘慢阻肺重叠的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(9): 1322-1326.
- [14] 周容仲, 张斌, 王辉, 等. 血清 SAA、PCT 及 IL-1 $\beta$  联合检测在白内障术后眼内炎临床诊断中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8): 1449-1457.
- [15] 秦爱姣, 程静, 陈斯敏, 等. 白内障术后感染性眼内炎病原学与危险因素及 PCT、CD64、bFGF mRNA 的预测价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(23): 3615-3619.
- [16] 蒋丽, 邹怡, 李晓敏. 老年白内障病人术后感染性眼内炎风险评估模型的构建与检验[J]. 循证护理, 2024, 10(2): 343-347.

# 内蒙古呼和浩特地区汉族和蒙古族耳聋患者基因突变特征分析

郭晓宇<sup>1</sup> 高颖婷<sup>2</sup> 王波<sup>1</sup> 贺娟<sup>1</sup> 李雪芹<sup>1</sup> 丁海涛<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析中国内蒙古呼和浩特地区蒙古族和汉族非综合征型耳聋(NSHL)患者的基因突变频率,为建立地域性的耳聋基因突变图谱的绘制提供参考。**方法** 采用高通量测序技术,对本地区87例汉族和38例蒙古族NSHL患者进行18基因100位点的检测,统计并分析本地区耳聋基因突变谱和频率。**结果** 本研究125例患者中有62例被检出至少一个突变等位基因,包括31例*GJB2*(24.8%)突变、26例*SLC26A4*(20.8%)突变、3例*GJB3*(2.4%)突变和2例*MT-CO1*(1.6%)突变。其中汉族患者的基因突变频率为56.32%(49/87),而蒙古族患者的基因突变频率为34.21%(13/38)。*GJB2*基因突变位点占有所有等位基因的25.29%(55/250),其中汉族患者*GJB2*基因致病突变位点占有所有等位基因的26.44%(46/174),而蒙古族患者*GJB2*基因致病突变位点占有所有等位基因位点的11.84%(9/76)。汉族和蒙古族患者的耳聋基因位点突变频率存在显著差异。其中*GJB2*基因和*GJB2*c.235delC在两个民族之间差异明显。**结论** 本地区NSHL患者最常发生*GJB2* c.235delC和*SLC26A4* c.919-2A>G突变。汉族患者*GJB2*基因的突变频率明显高于蒙古族患者,且两组患者的*GJB2*和*SLC26A4*基因的突变谱也有所不同。

**[关键词]** 非综合征型耳聋;汉族;蒙古族;基因突变;突变频率

## Characterization of gene mutations in deafness patients of Han and Mongolian ethnicities in Inner Mongolia

GUO Xiaoyu<sup>1</sup>, GAO Yingting<sup>2</sup>, WANG Bo<sup>1</sup>, HE Juan<sup>1</sup>, LI Xueqin<sup>1</sup>, DING Haitao<sup>1\*</sup>

(1. Clinical Laboratory Medicine Center of Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Inner Mongolia, Hohhot, China, 010017; 2. Medical Laboratory Department of Baotou Fourth Hospital, Inner Mongolia, Baotou, China, 014030)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the gene mutation frequencies of non-syndromic hearing loss (NSHL) patients of Mongolian and Han ethnicity in Hohhot, Inner Mongolia, China, and to provide a reference for establishing a regional deafness gene mutation map. **Methods** A total of 87 Han Chinese and 38 Mongolian patients with NSHL in our region were examined using high-throughput sequencing. The mutation spectrum and frequency of deafness genes in our region were then statistically analyzed. **Results** In this study, at least one mutation allele was detected in 62 out of 125 patients. This included 31 *GJB2* mutations (24.8%), 26 *SLC26A4* mutations (20.8%), 3 *GJB3* mutations (2.4%), and 2 *MT-CO1* gene mutations (1.6%). The gene mutation frequency was 56.32% (49/87) in Han patients and 34.21% (13/38) in Mongolian patients with NSHL. Mutation sites of the *GJB2* gene accounted for 25.29% (55/250) of all alleles. The pathogenic mutation sites of the *GJB2* gene in Han patients accounted for 26.44% (46/174) of all alleles, while in Mongolian patients, it accounted for 11.84% (9/76) of all alleles. There was a significant difference in the frequency of mutations in deafness genes between Han and Mongolian patients. Specifically, the *GJB2* gene and *GJB2*

基金项目:内蒙古自治区人民医院院内基金(2022YN09)

作者单位:1. 内蒙古自治区人民医院临床检验医学中心,内蒙古,呼和浩特 010017

2. 包头市第四医院医学检验科,内蒙古,包头 014030

\*通信作者:丁海涛, E-mail:htding2013@163.com

c.235delC showed significant differences between the two nationalities. **Conclusion** The *GJB2* c.235delC and *SLC26A4* c.919-2A>G mutations were most commonly found in patients with NSHL in our region. The frequency of the *GJB2* gene mutation in Han patients was significantly higher than in Mongolian patients, and the mutation spectra of the *GJB2* and *SLC26A4* genes also differed between the two groups.

[KEY WORDS] NSHL; Han nationality; Mongolian ethnicities; Gene mutations; Mutation frequency

耳聋是一种听觉传导通路出现器质性或功能性改变的致残性疾病,对儿童成长和发育的影响是多方面的,且与60岁以上人群的痴呆症和其他健康状况密切相关<sup>[1]</sup>。在全球范围内,超过5%的人口患有致残性听力损失,其中包括4.32亿成年人和3400万儿童<sup>[2]</sup>。而我国平均每降生100万新生儿中,约1.5万幼儿患有先天性耳聋<sup>[3]</sup>。在引起耳聋的众多原因中,至少有50%的因素与遗传有关<sup>[4]</sup>。其中以耳聋为唯一临床症状的非综合征型耳聋约占遗传性耳聋的70%<sup>[5]</sup>。*GJB2*基因突变是全球引起非综合征型耳聋(non-syndromic hearing loss, NSHL)最常见的原因,该基因引起的遗传性耳聋以常染色体隐性遗传较为多见。目前已发现可导致遗传性耳聋的*GJB2*突变类型中,c.235delC是亚洲人群最常见的突变位点<sup>[6]</sup>。*SLC26A4*突变是导致我国遗传性耳聋的第二大主要原因,其中c.919-2A>G和c.2168A>G突变是亚洲人群中常见的两种突变类型<sup>[7]</sup>。*GJB3*基因是我国本土克隆和鉴定的第一个耳聋致病基因,主要引起进行性语后聋<sup>[8]</sup>。*mtDNA12SrRNA*基因与氨基糖苷类抗生素药物致聋相关<sup>[9]</sup>,由于具有该基因突变的患者对氨基糖苷类药物敏感,因此建议在使用氨基糖苷类药物前进行*12SrRNA*突变筛查。目前,大部分耳聋相关基因都被证明具有地域和人种差异性。同时,耳聋的严重程度取决于基因突变的具体类型。内蒙古自治区是多民族聚集地,其中以汉族和蒙古族为主,对NSHL患者进行全面的基因分析,可以补充本地区的耳聋分子流行病学信息,为当地临床遗传性耳聋的辅助诊断、生育指导和疾病风险评估提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究共纳入125名听力障碍患者,包括87名汉族患者和38名蒙古族患者,这与内蒙古自治区民族人口所占比例相似<sup>[10]</sup>。年龄范围主要集中在1~20岁,平均年龄为13.7岁,见表1。确定

每位患者的病史,包括发病年龄、家族史、母亲怀孕期间的健康状况、既往感染史、头部创伤和氨基糖苷类抗生素的使用情况。纳入标准:①听力筛查未通过。②常住于呼和浩特地区。排除标准:①中耳疾病或外伤等有明确病因的患者。②一年内输注过异体血制品的患者。③临床信息不全或病例缺失的患者。该研究经院伦理委员会批准,所有受试者在采血前均签署书面知情同意书。

表1 125例患者的临床特征[n(%)]

临床特征		汉族(n=87)	蒙古族(n=38)
性别	男	44(50.6)	16(42.1)
	女	43(49.4)	22(57.9)
年龄	1~10	38(43.7)	14(36.8)
	11~20	39(44.8)	14(36.8)
	21~30	6(6.9)	3(7.9)
	31~40	3(3.5)	6(15.8)
	41~50	1(1.1)	1(2.6)

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 标本采集

用EDTA抗凝管取125例患者的外周血2~4 mL,充分颠倒混匀,暂时保存条件为-4℃,长期保存条件为-80℃。

### 1.2.2 突变分析

采用高通量测序对NSHL患者18个基因(*GJB2*、*SLC26A4*、*GJB3*、*MYO15A*、*TECTA*、*DIABLO*、*COCH*、*DSPP*、*GPR98*、*DFNA5*、*TMC1*、*MT-CO1*、*MT-RNR1*、*MT-TH*、*MT-TS1*、*MT-TL1*、*PRPS1*、*MYO7A*)的100个位点进行基因检测筛查。其中需要进行文库构建及定量和模板制备与富集和上机测序。本实验由北京博奥晶典生物技术有限公司检测。

### 1.2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。为确定100个耳聋相关突变位点的等位基因频率,对具有两个不同突变等位基因的患者进行两次计数。计数以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 本地区受检者耳聋基因检测结果

本研究中有 62 例 (49.6%) 患者至少检测到一个突变等位基因, 其中 31 例 (24.8%) 患者检测到 *GJB2* 基因突变, 26 例 (20.8%) 检测到 *SLC26A4* 基因突变, 3 例 (2.4%) 检测到 *GJB3* 基因突变, 2 例 (1.6%) 检测到 *MT-CO1* 基因突变,

本研究未检测到 18 个基因中的其他突变类型。在汉族患者的基因突变频率为 56.32% (49/87), 其中 *GJB2* 基因突变的检出率为 29.89% (26/87), *SLC26A4* 基因突变的检出率为 22.99% (20/87); 蒙古族患者的基因突变频率为 34.21% (13/38), 其中 *GJB2* 基因突变检出率为 13.16% (5/38), *SLC26A4* 基因突变检出率为 15.79% (6/38)。见表 2。

表 2 内蒙古地区 NSHL 患者的基因突变情况 (n=125) [n(%)]

Table 2 Genetic mutations of NSHL patients in the Inner Mongolia region (n=125) [n(%)]

耳聋基因	突变类型	突变位点	频数和频率(汉)(n=87)	频数和频率(蒙)(n=38)	
<i>GJB2</i>	纯合突变	c.235delC	9(10.34)	1(2.63)	
	复合杂合突变	c.235delC/c.299_300delAT	7(8.05)	2(5.26)	
		c.235delC/c.176_191del16	1(1.15)	1(2.63)	
		c.235delC/c.35delG	1(1.15)	0(0.00)	
		c.235delC/c.427C>T	1(1.15)	0(0.00)	
		c.235delC/c.512insAACG	1(1.15)	0(0.00)	
	单杂合突变	c.235delC	6(6.90)	1(2.63)	
	<i>SLC26A4</i>	纯合突变	c.919-2A>G	3(3.45)	2(5.26)
		复合杂合突变	c.919-2A>G/c.2168A>G	2(2.30)	0(0.00)
			c.919-2A>G/c.1336C>T	1(1.15)	0(0.00)
c.919-2A>G/c.281C>T			2(2.30)	0(0.00)	
c.919-2A>G/c.2027T>A			1(1.15)	0(0.00)	
c.2168A>G/c.1336C>T			1(1.15)	0(0.00)	
c.2168A>G/c.1174A>T			1(1.15)	0(0.00)	
单杂合突变			c.919-2A>G	5(5.75)	2(5.26)
		c.2168A>G	2(2.30)	2(5.26)	
		c.1181_1183delTC	1(1.15)	0(0.00)	
	c.1336C>T	1(1.15)	0(0.00)		
<i>GJB3</i>	单杂合突变	c.538C>T	2(2.30)	1(2.63)	
<i>MT-CO1</i>	均质突变	m.7444G>A	1(1.15)	1(2.63)	

*GJB2* 基因致病突变位点占有所有等位基因的 25.29% (55/250); *SLC26A4* 基因占 15.6% (39/250); *GJB3* 基因为 1.2% (3/250), 且均为单杂合突变; *MT-CO1* 基因占 1.6% (4/250), 且都为均质突变。汉族和蒙古族患者中, 基因位点突变率最高的均为 *GJB2* c.235delC 和 *SLC26A4* c.919-2A>G。汉族患者中, *GJB2* 基因致病突变位点占有所有等位基因的 26.44% (46/174), *SLC26A4* 基因致病突变位点占有所有等位基因位点的 17.82% (31/174); 在蒙古族耳聋患者中, *GJB2* 基因致病突变位点占有所有等位基因位点的 11.84% (9/76), *SLC26A4* 基因致病突变位点占有所有等位基因位点的 10.53% (8/76)。见表 3。

### 2.2 不同民族的基因检测差异

耳聋基因突变、*GJB2* 基因突变和 *GJB2* c.235delC 位点突变在两民族间比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 3 内蒙古地区 NSHL 患者等位基因突变情况 [n(%)]

Table 3 Allelic mutation profiles of NSHL patients in Inner Mongolia region [n(%)]

基因及位点	频数及频率		
	汉族(n=174)	蒙古族(n=76)	
<i>GJB2</i>	c.235delC	35(20.11)	6(7.89)
	c.299_300delAT	7(4.02)	2(2.63)
	c.176_191del16	1(0.57)	1(1.32)
	c.35delG	1(0.57)	0(0.00)
	c.427C>T	1(0.57)	0(0.00)
	c.512insAACG	1(0.57)	0(0.00)
<i>SLC26A4</i>	c.919-2A>G	17(9.77)	6(7.89)
	c.2168A>G	6(3.45)	2(2.63)
	c.1336C>T	3(1.72)	0(0.00)
	c.281C>T	2(1.15)	0(0.00)
	c.2027T>A	1(0.57)	0(0.00)
	c.1174A>T	1(0.57)	0(0.00)
	c.1181_1183delTC	1(0.57)	0(0.00)
<i>GJB3</i>	c.538C>T	2(1.15)	1(1.32)
<i>MT-CO1</i>	m.7444G>A	2(1.15)	2(2.63)

表4 等位基因突变频率的两两比较

Table 4 Pairwise comparison of allele mutation frequency

对比组	突变型	野生型	合计	$\chi^2$ 值	P值
汉族	81	93	174	8.996	0.003
蒙古族	20	56	76		
汉族 <i>GJB2</i>	46	128	174	6.566	0.010
蒙古族 <i>GJB2</i>	9	67	76		
汉族 <i>GJB2</i> c.235delC	35	139	174	5.761	0.016
蒙古族 <i>GJB2</i> c.235delC	6	70	76		

### 3 讨论

NSHL是导致遗传性耳聋耳聋的最主要因素,且存在地区和民族差异性。本研究中,检出耳聋基因突变的患者比例较高于其他人的报道<sup>[11-14]</sup>。Duan等<sup>[13]</sup>关于浙江绍兴的耳聋患者分析中,*GJB2*基因突变的频率为34%,*SLC26A4*基因突变的频率为12.6%。本研究中*GJB2*基因突变率明显低于该报道,而*SLC26A4*基因突变率高于该报道。这可能归因于地域差异或样本量较少。有研究证实,*GJB2* c.235delC和*SLC26A4* c.919-2A>G是亚洲人群最常见的突变基因位点<sup>[15-16]</sup>。本研究也同样证实了*GJB2* c.235delC和*SLC26A4* c.919-2A>G是内蒙古地区最常见的突变基因位点。本研究统计可知c.299\_300delAT和c.176\_191del16的等位基因突变频率分别为3.6%(9/250)和0.08%(2/250),c.299\_300delAT突变频率高于c.176\_191del16。Qu等报道这两个位点突变频率相似<sup>[17]</sup>,Yu等<sup>[12]</sup>则报道c.176\_191del16的突变频率略高于c.299\_300delAT,这与本研究的结果均不同。通过对比分析,该差别可能是由于地域差异或复合杂合突变的频率不同所导致。

本研究数据分析显示,呼和浩特地区汉族和蒙古族患者的耳聋突变基因位点频率存在明显差异,差异具有统计学意义。这表明NSHL相关基因的突变位点在同一个地区的不同人种之间,所发生的频率也有所不同。本研究继续深入对比两个民族之间NSHL相关基因和位点的突变频率,发现*GJB2*基因位点的突变在两个民族中存在显著差异,其中c.235delC位点在两民族之间差异最明显。汉族患者的*GJB2*基因及c.235delC突变频率明显高于蒙古族患者。在汉族患者中,*GJB2*基因突变频率高于*SLC26A4*基因。而在蒙古族患者中,*GJB2*和*SLC26A4*基因突变频率的差异不明显。此外,两民族的*GJB2*和*SLC26A4*基因的突变

谱也不同。其原因可能是民族差异,也可能是本研究蒙古族患者样本量太少所致。

综上所述,内蒙古呼和浩特地区耳聋基因总体检出率略高于其他地区,最常见的耳聋致病突变位点是*GJB2* c.235delC和*SLC26A4* c.919-2A>G。汉族和蒙古族患者耳聋基因位点的突变频率存在差异,*GJB2* c.235delC在两个民族之间存在显著差异。这将有助于本地区耳聋患者的辅助临床诊断,并对本地区的耳聋分子流行病学信息进行补充。然而,本研究受到患者数量相对较少的限制,对突变率较低的耳聋相关基因的分析没有统计学意义。后续本实验室会根据样本量的扩大,继续进行相关研究。并持续跟踪本地区遗传性耳聋患者的治疗及预后。

### 参考文献

- [1] Delmaghani S, El-Amraoui A. Inner Ear Gene Therapies Take Off: Current Promises and Future Challenges[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2309.
- [2] Liang P, Chen F, Wang S, et al. Whole exome sequencing of six Chinese families with hereditary non-syndromic hearing loss[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2021, 148: 110817.
- [3] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, et al. Newborn hearing concurrent gene screening can improve care for hearing loss: a study on 14, 913 Chinese newborns[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011, 75(4): 535-542.
- [4] Brewer CC, King KA. Genetic hearing loss: the audiologist's perspective[J]. Hum Genet, 2022, 141(3-4): 311-314.
- [5] 刘梦婷, 张天虹. 综合征性耳聋的诊断与治疗策略[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(3): 285-288.
- [6] Azadegan-Dehkordi F, Ahmadi R, Koohiyani M, et al. Update of spectrum c.35delG and c.-23+1G>A mutations on the *GJB2* gene in individuals with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss[J]. Ann Hum Genet, 2019, 83(1): 1-10.
- [7] Nakano A, Arimoto Y, Mutai H, et al. Clinical and genetic analysis of children with hearing loss and bilateral enlarged vestibular aqueducts [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2022, 152: 110975.
- [8] 袁慧军, 戴朴, 刘玉和, 等. 遗传性非综合征型耳聋的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 269-276.
- [9] Gao Z, Yuan YS. Screening for mitochondrial 12S rRNA C1494T mutation in 655 patients with non-syndromic hearing loss: An observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(13): e19373.
- [10] 内蒙古自治区第七次全国人口普查公报(第一号)——全区常住人口情况[J]. 内蒙古统计, 2021, 206(2): 61.

(下转第1501页)

# TCCD、ONSD 监测下治疗对脑复苏患者血液生化指标、APACHE II 评分及预后价值

熊首辉 印伟 钟娇 刘笋 但勇\*

**[摘要]** **目的** 分析研究经颅彩色多普勒超声(TCCD)、视神经鞘直径(ONSD)监测下治疗对脑复苏患者血液生化指标、急性生理与慢性健康状况评分II(APACHE II)及预后的价值。**方法** 选取2023年1月至2023年12月常德市第一人民医院接受TCCD联合ONSD监测治疗的脑复苏患者( $n=100$ )作为研究对象为联合组,另选同期接受常规措施监测治疗的脑复苏患者( $n=100$ )为对照组。比较两组入院后第1天及出院前1天的血液生化指标[白细胞计数(WBC)、血红蛋白(HGB)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、脑钠肽(BNP)、血肌酐(Scr)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)及凝血酶原时间(PT)]水平;比较两组入院后第1天及出院前1天的APACHE II评分、序贯性器官功能衰竭评分(SOFA)及格拉斯哥昏迷评分(GCS)。**结果** 联合组与对照组入院后第1天的WBC、HGB、CK、CK-MB、BNP、Scr、TBIL、ALT、PT水平及APACHE II、SOFA、GCS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );联合组出院前1天的WBC、HGB、CK、CK-MB、BNP、Scr、TBIL、ALT、PT水平及APACHE II、SOFA、GCS评分均优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );联合组预后不良事件发生率低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.307, P<0.05$ )。**结论** TCCD联合ONSD监测治疗有利于改善心脏骤停脑复苏患者的血液生化指标与危重症状,改善患者预后。

**[关键词]** 脑复苏;经颅彩色多普勒超声;生化指标;急性生理与慢性健康状况评分II

## The value of TCCD and ONSD on blood biochemical indexes, APACHE II score and prognosis of cerebral resuscitation patients

XIONG Shouhui, YIN Wei, ZHONG Jiao, LIU Sun, DAN Yong\*

(Emergency EICU, Changde First People's Hospital, Wuling District, Changde, Hunan, China, 415003)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the value of transcranial color Doppler ultrasound (TCCD) and optic nerve sheath diameter (ONSD) monitoring on blood biochemical indexes, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and prognosis of cerebral resuscitation patients. **Methods** Cerebral resuscitation patients with cardiac arrest who received TCCD combined with ONSD monitoring treatment at Changde First People's Hospital from January 2023 to December 2023 were selected as the study subject and categorized as the combination group ( $n=100$ ). The control group ( $n=100$ ) consisted of patients who received routine monitoring treatment during the same period. The blood biochemical parameters [white blood cell count (WBC), hemoglobin (HGB), creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), brain natriuretic peptide (BNP), serum creatinine (Scr), total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT) and prothrombin time (PT)] of the two groups were compared on the 1st day after admission and the 1st day before discharge. The APACHE II score, sequential organ failure score (SOFA) and Glasgow Coma Score (GCS) on the first day after admission and the day before discharge were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in WBC, HGB, CK, CK-MB, BNP, Scr, TBIL, ALT, PT, APACHE II, SOFA, and GCS scores between the combination group and the control group on the first day after admission

基金项目:常德市科技创新引导项目(一般)|常科函[2022]51号13}

作者单位:常德市第一人民医院急诊EICU,湖南,常德415003

\*通信作者,但勇, E-mail:danyong1221@163.com

( $P>0.05$ ). However, the WBC, HGB, CK, CK-MB, BNP, Scr, TBIL, ALT, PT levels and APACHE II, SOFA, GCS scores of the combined group were better than those of the control group one day before discharge, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse events in the combination group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.307$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** TCCD combined with ONSD monitoring can improve the blood biochemical indexes and critical symptoms of patients undergoing cerebral resuscitation after cardiac arrest. This combination can also enhance the prognosis of patients.

**[KEY WORDS]** Cerebral resuscitation; TCCD; Biochemical indexes; APACHE II

心脏骤停是危急重症,患者多表现为晕厥、意识消失及大动脉搏动消失等特征,严重的情况会造成患者死亡<sup>[1]</sup>。心脏骤停后脑损伤是发病率较高的综合征,对患者的神经功能与预后情况具有重要影响,是患者心肺复苏后致残与致死的主要病因<sup>[2]</sup>。脑复苏是心肺复苏后防治缺氧性脑损伤的救治措施,其主要通过减轻脑水肿和降低颅内压,阻断再灌注损伤进程,促使神经功能恢复<sup>[3]</sup>。经颅彩色多普勒超声(Transcranial color Doppler ultrasound, TCCD)能够显示颅内血管的彩色血流图像,通过监测大脑的血流变化,有效评估脑血流参数,已在脑损伤患者的诊治得到较好应用<sup>[4]</sup>。研究指出,视神经鞘直径(Optic nerve sheath diameter, ONSD)与重症颅脑损伤继发脑心综合征显著相关,对辅助评估患者的治疗与预后情况具有良好的效果<sup>[5]</sup>。本研究通过 TCCD 联合 ONSD 监测下治疗对脑复苏患者血液生化指标、急性生理与慢性健康状况评分 II (Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 及预后的价值,为临床提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2023 年 1 月至 2023 年 12 月常德市第一人民医院 100 例接受 TCCD 联合 ONSD 监测治疗的脑复苏患者作为研究对象为联合组,另选同期 100 例接受常规措施监测治疗的脑复苏患者为对照组。其中联合组平均年龄( $55.72\pm 8.37$ )岁;男性 59 例,女性 41 例;心脏骤停原因:心源性疾病 34 例、脑血管病 24 例、呼吸系统疾病 23 例、其他 19 例。对照组平均年龄( $55.48\pm 8.29$ )岁;男性 60 例,女性 40 例;心脏骤停原因:心源性疾病 37 例、脑血管病 22 例、呼吸系统疾病 21 例、其他 20 例。两组一般资料比较无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准:①符合心脏骤停的相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②心脏骤停时间 $<15$  min,均接受心肺

脑复苏救治;③心肺复苏后恢复自主心率;④患者及(或)家属均同意研究。排除标准:①存在心脏骤停史;②存在重要器官功能不全;③深度昏迷、脑死亡或植物人状态;④严重创伤脑损伤或器质性疾病;⑤脑出血、短暂性脑缺血发作,本研究已通过常德市第一人民医院伦理委员会审核。

### 1.2 研究方法

对照组接受常规措施监测下治疗。监测患者血氧饱和度、血压、心率、呼吸频率及体温等,维护患者呼吸与循环系统运行,并根据监测结果进行对症治疗。

联合组接受 TCCD 联合 ONSD 监测治疗,具体如下。TCCD:采用 Mindray M9 彩色多普勒超声诊断仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)进行 TCCD 监测,探头频率设置为 1~5 MHz,记录大脑动脉的血流参数。ONSD:采用 Mindray M9 彩色多普勒超声诊断仪,使用 7.5 MHz 线性超声探头,轻置于上眼睑眼球的上外侧。对探头位置进行调整,使视神经尽可能位于显示器中心。于眼球后方 3 mm 处测量 ONSD,扫描 3 次获取平均值。根据 TCCD 联合 ONSD 监测结果进行调节颅内压、改善脑循环、纠正水电解质平衡及预防感染等针对性治疗。

### 1.3 血液指标检测

采集所有患者入院后第 1 天及出院前 1 天的静脉血 5 mL,以 3 500 r/min(半径 12 cm)离心 10 min,收集上层清液保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱待检。采用迈瑞 BS-800 全自动生化分析仪,检测白细胞计数(White blood cell count, WBC)、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、总胆红素(Total bilirubin, TBIL)及谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平;以贝克曼 ACL7000 型全自动血凝仪(美国贝克曼库尔有限公司)检测凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)水平;以酶联免疫吸附试验检测肌酸激酶(Creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶

(Creatine kinase isoenzyme, CK - MB)、脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)水平;以放射免疫法检测血肌酐(Serum creatinine, Scr)水平。相关试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司。

#### 1.4 症状评估

于入院后第1天及出院前1天采用相关量表对患者进行评估,具体如下。

采用APACHE II评分<sup>[7]</sup>评估患者的病情危重程度。APACHE II总分为0~71分,得分越高表示病情越危重。

采用序贯性器官功能衰竭评分(Sequential organ failure assessment scores, SOFA)<sup>[8]</sup>评估患者的器官功能。包括呼吸系统、凝血系统、循环系统、神经系统、肝脏和肾脏6个条目,每个条目根据危重程度分级评分为0~4分,总分为0~24分,得分越高表示器官功能障碍越严重。

采用格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)<sup>[7]</sup>评估患者的意识功能。GCS总分为3~15分,≤12分表示存在意识障碍,≤8分表示昏迷,得分越高表示意识功能越好。

#### 1.5 预后

对患者进行随访3个月,记录两组的预后情况。以发生心脏骤停后综合征表示预后不良,包括脑损伤、心肌功能障碍、全身缺血-再灌注损伤、急性冠状动脉综合征、肺栓塞、脓毒症及死亡等。

#### 1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较使用独立样本 $t$ 检验,组内治疗前后比较使用配对资料 $t$ 检验;计数资料 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的血液指标水平比较

两组入院后第1天的WBC、HGB、CK、CK-MB、BNP、Scr、TBIL、ALT、PT水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组出院前1天的WBC、HGB、CK、CK-MB、BNP、Scr、TBIL、ALT、PT水平均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的症状评分比较

两组入院后第1天的APACHE II、SOFA、GCS评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );联合组出院前1天的APACHE II、SOFA、GCS评分均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的预后情况比较

联合组预后不良事件发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表1 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的血液指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood indexes in patients with cerebral resuscitation after cardiac arrest by different monitoring methods

指标	时间	联合组( $n=100$ )	对照组( $n=100$ )	$t$ 值	$P$ 值
WBC( $\times 10^9/L$ )	入院后第1天	16.53±4.74	16.77±4.82	0.355	0.723
	出院前1天	19.84±4.97 <sup>a</sup>	18.19±4.93 <sup>a</sup>	2.357	0.019
HGB(g/L)	入院后第1天	120.32±9.67	119.18±9.59	0.837	0.403
	出院前1天	126.48±9.81 <sup>a</sup>	123.09±9.72 <sup>a</sup>	2.454	0.015
CK(U/L)	入院后第1天	626.79±48.37	621.71±48.19	0.744	0.457
	出院前1天	412.58±43.36 <sup>a</sup>	483.34±44.63 <sup>a</sup>	11.371	<0.001
CK-MB(U/L)	入院后第1天	93.46±7.74	92.97±7.68	0.449	0.653
	出院前1天	64.37±6.82 <sup>a</sup>	72.48±7.12 <sup>a</sup>	8.225	<0.001
BNP(ng/L)	入院后第1天	739.46±51.47	742.61±52.13	0.430	0.667
	出院前1天	387.29±45.72 <sup>a</sup>	433.52±46.68 <sup>a</sup>	7.075	<0.001
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	入院后第1天	298.56±33.49	302.89±34.41	0.901	0.368
	出院前1天	172.46±26.63 <sup>a</sup>	207.67±29.74 <sup>a</sup>	8.820	<0.001
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	入院后第1天	114.84±13.86	115.48±14.03	0.324	0.746
	出院前1天	69.24±11.79 <sup>a</sup>	79.93±12.63 <sup>a</sup>	6.187	<0.001
ALT(U/L)	入院后第1天	142.29±16.36	141.44±16.21	0.369	0.712
	出院前1天	86.68±12.24 <sup>a</sup>	99.58±13.37 <sup>a</sup>	7.117	<0.001
PT(s)	入院后第1天	18.92±3.76	18.92±3.76	0.267	0.789
	出院前1天	16.07±3.02 <sup>a</sup>	17.74±3.43 <sup>a</sup>	3.654	<0.001

注:与入院后第1天相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的症状评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of symptom scores in patients with cerebral resuscitation after cardiac arrest by different monitoring methods (Scores,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	APACHE II		SOFA		GCS	
		入院后第1天	出院前1天	入院后第1天	出院前1天	入院后第1天	出院前1天
联合组	100	33.42±4.97	16.73±3.98 <sup>a</sup>	10.49±2.42	6.18±1.57 <sup>a</sup>	8.83±2.16	13.86±2.92 <sup>a</sup>
对照组	100	33.83±5.14	21.19±4.26 <sup>a</sup>	10.68±2.52	7.76±1.69 <sup>a</sup>	8.76±2.17	11.79±2.63 <sup>a</sup>
t值		0.573	7.650	0.544	6.849	0.226	5.267
P值		0.567	<0.001	0.587	<0.001	0.821	<0.001

注:与入院后第1天相比,<sup>a</sup>P<0.05。

表3 不同监测方法对心脏骤停脑复苏患者的预后情况比较[n(%)]

Table 3 Comparison of prognosis of patients with cerebral resuscitation after cardiac arrest by different monitoring methods [n(%)]

组别	n	脑损伤	心肌功能障碍	全身缺血-再灌注损伤	急性冠状动脉综合征	肺栓塞	脓毒症	死亡	合计
联合组	100	5(5.00)	4(4.00)	3(3.00)	3(3.00)	2(2.00)	2(2.00)	4(4.00)	23(23.00)
对照组	100	8(8.00)	6(6.00)	4(4.00)	4(4.00)	4(4.00)	3(3.00)	9(9.00)	38(38.00)
$\chi^2$ 值									5.307
P值									0.021

### 3 讨论

心脏骤停是引起猝死的重要原因,主要由心室颤动、室性心动过速等恶性心律失常事件引起心脏射血功能中断,导致体内血液循环停止,进而危害患者的身体健康与生命安全<sup>[6]</sup>。2022年版《中国心脏骤停与心肺复苏报告》指出,我国经紧急医疗服务接诊统计的院外心脏骤停发病率为97.1/10万,成人院内心脏骤停发病率为8.4‰,并仍保持较快的上升趋势,对心脏骤停及心脏骤停后综合征的治疗给公共卫生服务带来沉重的负担<sup>[9]</sup>。及时进行心肺复苏和脑复苏是救治心脏骤停患者与改善预后的重要手段。

脑灌注与颅内压对脑复苏具有重要影响,二者与脑血流量密切相关。TCCD能直观反映血流阻力、血管弹性及供血情况等血流参数,是临床用于评估脑血流量的重要方法,而且TCCD具有无创、快速及可反复进行等优点,在长期监测病情的过程中具有较大优势<sup>[10]</sup>。郭慧等<sup>[11]</sup>研究发现,TCCD通过检测脑动脉血流参数,能够动态监测患者心肺复苏术后脑血流量变化,有助于辅助评估脑灌注损伤程度,指导临床采用针对性治疗。ONSD由硬脑膜、软脑膜和蛛网膜组成,在正常颅内压条件下,ONSD内的脑脊液保持低水平,当颅内压升高时,脑脊液经过蛛网膜下腔时,会引起

ONSD扩张<sup>[12]</sup>。支海君等<sup>[13]</sup>研究指出,ONSD能够动态监测神经重症患者颅内压与脑水肿变化,对辅助评估非原发性脑损伤危重患者的神经功能及预后情况具有较高的预测价值。因此,将心脏骤停脑复苏患者使用TCCD联合ONSD监测,具备可行性。本研究结果提示TCCD联合ONSD监测有利于改善心脏骤停脑复苏患者的心肌功能、肾功能、肝功能及凝血功能等,促进患者恢复。分析原因可能是通过TCCD联合ONSD监测,能够动态反映患者的脑血流量和颅内压,及时给予针对性治疗,促使血液循环功能进一步恢复,逐渐提高机体各器官供血供氧水平,从而改善血液指标。

APACHE II是临床用于评估危重症患者病情严重程度的评分系统,广泛用于重症监护室患者的病情和预后评估,具有较高的应用价值<sup>[14]</sup>。SOFA包括呼吸系统、凝血系统、循环系统、神经系统、肝脏和肾脏6方面内容,通过量化形式对器官功能障碍的危重程度进行评估,在心脏骤停后综合征患者的病情与预后评估中具有较高的准确性<sup>[15]</sup>。GCS是临床评估脑损伤患者意识功能的重要评分系统,能够辅助评估患者的脑功能水平<sup>[16]</sup>。本研究结果提示对心脏骤停脑复苏患者使用TCCD联合ONSD监测指导治疗,能够减轻患者病情危重程度及减少器官功能障碍,并有利于改善

患者的昏迷情况,促进脑功能恢复。心脏骤停后综合征对患者的预后情况与生存率具有重要影响,在自主循环恢复后,采取积极干预措施有利于改善心脏骤停后综合征患者的神经功能及预后情况,提高患者的生存率。本研究结果显示,联合组预后不良事件发生率低于对照组。提示 TCCD 联合 ONSD 监测有利于减少心脏骤停后综合征发生,改善患者的预后情况。

综上所述,TCCD 联合 ONSD 监测治疗有利于改善心脏骤停脑复苏患者的血液生化指标与危重症状,减少预后不良事件发生。

### 参考文献

- [1] Lott C, Truhlár A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances[J]. *Resuscitation*, 2021, 161:152-219.
- [2] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(12):1393-1414.
- [3] Huppert EL, Parnia S. Cerebral oximetry: a developing tool for monitoring cerebral oxygenation during cardiopulmonary resuscitation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1509(1):12-22.
- [4] Chen X, Xu J, Zhang Y, et al. Evaluation of hemodynamic characteristics in posterior circulation infarction patients with vertebral artery dominance by color doppler flow imaging and transcranial doppler sonography[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(11):1078-1086.
- [5] 黄龙,卢竟,林建,等.超声下视神经鞘直径对重型颅脑外伤继发脑心综合症的预测价值[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(1):58-62.
- [6] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会等.心脏骤停基层诊疗指南(2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019(11):1034-1041.
- [7] 肖宏涛,李晓亮,李琰光,等.危重烧伤合并脓毒症相关性脑病患者血清 IL-6、Ghrelin、NSE 水平及临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(7):1055-1060.
- [8] Meidert AS, Buschmann D, Brandes F, et al. Molecular RNA Correlates of the SOFA Score in Patients with Sepsis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(9):1649.
- [9] 中国心脏骤停与心肺复苏报告编写组.中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022年版)概要[J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(10):1005-1017.
- [10] 周晓芬,陈晗,于荣国,等.神经重症患者术后多模态监测技术的应用研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(8):960-964.
- [11] 郭慧,齐惠军,吕畅等.早期经颅彩色多普勒超声和 APACHE II 评分对心肺复苏术后老年病人脑功能复苏预后的评估价值[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(7):673-675+691.
- [12] Hawash AMA, Zaytoon TM, et al. S100B and brain ultrasound: Novel predictors for functional outcome in acute ischemic stroke patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 233:107907.
- [13] 支海君,崔晓雅,李勇,等.视神经鞘直径对非原发性脑损伤危重患者神经预后的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(9):1215-1220.
- [14] 李平,黎朝政,王璐艳.广州市重症监护室青年重症患者术后谵妄状况调查[J]. *华南预防医学*, 2019, 45(6):577-578+581.
- [15] 林连根,潘克跃,魏晓武,等. SOFA 评分对心搏骤停后综合征患者 28 d 病死率的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(12):1253-1257.
- [16] 黄涛,雷蕾,彭芳,等.血清 PDGF-D、GDF-15 和 D-D 水平与出血性脑卒中患者脑水肿进展的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(11):1969-1972.
- [11] 韩巍,兰莉,杨可婕,等.贵州地区非综合征型耳聋患者 GJB2、SLC26A4、GJB3、线粒体 DNA12S rRNA 基因突变分析[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(6):553-556.
- [12] Yu H, Liu D, Yang J, et al. Prevalence of mutations in the GJB2, SLC26A4, GJB3, and MT-RNR1 genes in 103 children with sensorineural hearing loss in Shaoxing, China[J]. *Ear Nose Throat J*, 2018, 97(6):E33-e38.
- [13] Duan S, Guo Y, Chen X, et al. Genetic mutations in patients with nonsyndromic hearing impairment of minority and Han Chinese ethnicities in Qinghai, China[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(4):3000605211000892.
- [14] 孙春涛,盛优静,杨霞,等.宁夏地区 960 例听力筛查未通过新生儿常见遗传性耳聋基因突变特点分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20(1):61-66.
- [15] Zhang J, Wang P, Han B, et al. Newborn hearing concurrent genetic screening for hearing impairment-a clinical practice in 58,397 neonates in Tianjin, China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(12):1929-1935.
- [16] Yu X, Lin Y, Xu J, et al. Molecular epidemiology of Chinese Han deaf patients with bi-allelic and mono-allelic GJB2 mutations[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):29.
- [17] Qu C, Sun X, Shi Y, et al. Microarray-based mutation detection of pediatric sporadic nonsyndromic hearing loss in China[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(2):235-239.

(上接第 1496 页)

# 健脾润肺丸对肺结核患者 $\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平的影响

张丽红<sup>1</sup> 张建楠<sup>1</sup> 朱云<sup>1</sup> 吴敏<sup>1</sup> 韩燕斌<sup>2\*</sup> 彭丽欢<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 研究健脾润肺丸对肺结核患者 $\beta$ -胡萝卜素( $\beta$ -CAR)、血管内皮生长因子(VEGF)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、白介素-17(IL-17)水平的影响。**方法** 以2020年1月至2023年4月张家口市肺科医院收治的肺结核患者120例为研究对象,采用随机数字表法分为进行常规治疗的常规组(60例)和联合健脾润肺丸治疗的联合组(60例),两组均治疗90 d。比较两组疗效、临床症状、体征改善情况及血清细胞因子水平( $\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17)、免疫功能(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、肺功能[用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC]。**结果** 治疗90 d后,联合组总有效率高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组咳嗽、咳痰、胸憋气短、咯血胸痛症消失时间、痰涂片抗酸杆菌连续3次阴转时间及肺部胸片病灶缩小时间均短于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗90 d后血清 $\beta$ -CAR、VEGF、IL-17水平、外周血CD8<sup>+</sup>百分比低于治疗前,且联合组低于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清IFN- $\gamma$ 水平、外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、FEV1、FVC、FEV1/FVC高于治疗前,且联合组高于常规组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 健脾润肺丸可改善肺结核患者血清 $\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平及免疫功能、肺功能,促进患者临床症状、体征改善,具有较好的治疗效果。

**[关键词]** 肺结核;健脾润肺丸; $\beta$ -胡萝卜素;血管内皮生长因子;干扰素- $\gamma$ ;白介素-17

## Effects of Jianpi Runfei Pills on levels of $\beta$ -CAR, VEGF, IFN- $\gamma$ , and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis

ZHANG Lihong<sup>1</sup>, ZHANG Jiannan<sup>1</sup>, ZHU Yun<sup>1</sup>, WU Min<sup>1</sup>, HAN Yanbin<sup>2\*</sup>, PENG Lihuan<sup>1</sup>

(1. Three Departments within Zhangjiakou Pulmonary Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075400; 2. Department of Pediatrics, Huailai County Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effects of Jianpi Runfei Pills on levels of  $\beta$ -carotene ( $\beta$ -CAR), vascular endothelial growth factor (VEGF), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), and interleukin-17 (IL-17) in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 120 patients with pulmonary tuberculosis admitted to Zhangjiakou Pulmonary Hospital from January 2020 to April 2023 were divided into the conventional group (60 cases) and the combined group (60 cases) by random number table method. Both groups were treated for 90 d. The study aimed to compare the efficacy, improvement in clinical symptoms, and signs, serum cytokine levels ( $\beta$ -CAR, VEGF, IFN- $\gamma$ , IL-17), immune function (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), lung function [forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC] between two groups. **Results** After 90 days of treatment, the total effective rate of the combined group was higher than that of the conventional group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). In comparison to the conventional group, the combined group showed shorter duration of cough, sputum, short chest suffrage, disappearance time of hemoptysis chest pain, three consecutive negative rotations of acid-fast bacilli in sputum smear, and lung film focal shrinkage time, all with statistical significance ( $P<0.05$ ). After 90 days of treatment, the levels of serum  $\beta$ -CAR, VEGF, IL-17 and the

基金项目:张家口市重点研发计划项目(2322137D)

作者单位:1.张家口市肺科医院内三科,河北,张家口 075400

2.怀来县医院儿科,河北,张家口 075400

\*通信作者:韩燕斌, E-mail: 1764975558@qq.com

percentage of peripheral blood CD8<sup>+</sup> in 2 groups were lower than before treatment, and the combined group was lower than the conventional group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The levels of serum IFN- $\gamma$ , percentages of peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC), and FEV1/FVC increased compared to before treatment, with the combined group showing higher levels than the conventional group, all with statistical significance ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Jianpi Runfei pills could improve the levels of serum  $\beta$ -CAR, VEGF, IFN- $\gamma$ , and IL-17, enhance immune function and lung function in patients with pulmonary tuberculosis. They also promote the improvement of clinical symptoms and signs in patients, showing a positive therapeutic effect.

[KEY WORDS] Tuberculosis; Spleen-invigorating lung pill;  $\beta$ -CAR; VEGF; IFN- $\gamma$ ; IL-17

肺结核是结核杆菌感染患者肺部引起的传染性疾病,患者临床主要表现为乏力、低热、盗汗等,病情严重的患者会出现咳痰、咯血,随着病情发展可出现肺部空洞、毁损等,对患者日常生活和工作产生严重影响<sup>[1]</sup>。目前西医治疗肺结核主要采用异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、利福平等进行抗结核治疗,在缓解患者临床症状方面疗效较好,但随着治疗时间的延长,结核杆菌可出现耐药性<sup>[2]</sup>。肺结核归属于中医“癆瘵”、“肺癆”、“肺疖”范畴,主要病因病机在于患者先天禀赋不足而后天嗜欲无度,致使机体气血不足,易被癆虫侵袭而损伤肺腑<sup>[3]</sup>。健脾润肺丸主要成分包括山药、黄精、黄芪、地黄等,具有润肺养阴、健脾开胃、止咳化痰的功效,可对症治疗肺结核患者。本研究采用健脾润肺丸治疗肺结核患者,分析其对患者机体免疫功能及 $\beta$ -胡萝卜素( $\beta$ -carotene,  $\beta$ -CAR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白介素-17(interleukin -17, IL-17)水平的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2020年1月至2023年4月张家口市肺科医院收治的肺结核患者120例为研究对象,采用随机数字表法分为进行常规治疗的常规组(60例)和联合健脾润肺丸治疗的联合组(60例)。常规组年龄31~69岁,平均(51.27 $\pm$ 4.73)岁;男35例,女25例。联合组年龄30~69岁,平均(50.85 $\pm$ 4.85)岁;男33例,女27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。本研究经张家口市肺科医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 纳入、排除标准

纳入标准:符合肺结核西医<sup>[4]</sup>、中医<sup>[5]</sup>诊断标准;无精神障碍、语言障碍、听力障碍者;对本研究

知情同意者等。排除标准:长期使用免疫抑制剂治疗或合并免疫功能障碍者;结核性胸膜炎、骨结核等肺外结核疾病者;合并严重器官功能障碍者;耐药结核者;合并其他呼吸系统疾病者等。

### 1.3 治疗方法

常规组进行常规治疗,异烟肼片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022351,0.3g)300mg/次,1次/d;盐酸乙胺丁醇片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022349,0.25g)0.75g/次,1次/d;利福平胶囊(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21021905,0.15g)0.45g/次,1次/d;吡嗪酰胺片(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022354,0.25g)0.5g/次,2次/d,均口服。

联合组进行常规治疗联合健脾润肺丸(青海省格拉丹东药业有限公司,国药准字Z20025862,0.3g/丸)进行治疗,口服,0.9g次,2次/d。两组均治疗90d。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床疗效

治疗90d后,根据相关标准<sup>[4,5]</sup>对患者临床疗效进行评估,显效:临床症状、体征完全消失,痰培养阴性,空洞消失,病灶完全吸收;有效:临床症状、体征改善,痰培养阴性,空洞闭合一半以上,病灶吸收30%以上;无效:患者病情加重或为达到上述标准。治疗总有效率=[(显效+有效)例数/总例数] $\times$ 100%。

#### 1.4.2 临床症状、体征改善情况

统计两组咳嗽、咳痰、胸憋气短、咯血胸痛症消失时间、痰涂片抗酸杆菌连续3次阴转时间及肺部胸片病灶缩小时间。

#### 1.4.3 血清细胞因子水平

治疗前及治疗90d后,采血制备血清(5mL清晨静脉血3500r/min离心10min,离心半径:10cm),采用酶联免疫吸附试验检测患者血清

$\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供。

#### 1.4.4 免疫功能

治疗前及治疗90 d后,采用CytoFLEX流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)对两组外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平进行检测,并计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,血液采集同1.4.3。

#### 1.4.5 肺功能

治疗前及治疗90 d后,采用肺功能仪(日本捷安特公司,CHESTAC-8800)对两组用力呼气量(Forced expiratory volume, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC进行检测。

#### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件用于数据分析,计数资料采用n(%)表示, $\chi^2$ 检验进行比较;计量资料经K-S法检验符合正态分布,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,独立样本t检验(组间)、配对t检验(组内)进行比较; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗90 d后,联合组总有效率高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组临床症状、体征改善情况比较

联合组咳嗽、咳痰、胸憋气短、咯血胸痛症消失时间、痰涂片抗酸杆菌连续3次阴转时间及肺部

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
常规组	60	28(46.67)	24(40.00)	8(13.33)	52(86.67)
联合组	60	32(53.33)	25(43.33)	2(3.33)	58(96.67)
$\chi^2$ 值					3.927
P值					0.048

胸片病灶缩小时间均短于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组血清细胞因子水平比较

两组治疗90 d后血清 $\beta$ -CAR、VEGF、IL-17水平低于治疗前,且联合组低于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );血清IFN- $\gamma$ 水平升高,且联合组高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组免疫功能比较

两组治疗90 d后外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>高于治疗前,且联合组高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );外周血CD8<sup>+</sup>百分比低于治疗前,且联合组低于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组肺功能比较

两组治疗90 d后FEV1、FVC、FEV1/FVC高于治疗前,且联合组高于常规组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表2 两组临床症状、体征改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s, d$ )

Table 2 Comparison of improvement of clinical symptoms and signs between the two groups ( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	n	咳嗽消失时间	咳痰消失时间	胸憋气短消失时间	咯血胸痛症消失时间	痰涂片抗酸杆菌连续3次阴转时间	肺部胸片病灶缩小时间
常规组	60	29.74 $\pm$ 5.94	31.29 $\pm$ 6.38	24.39 $\pm$ 4.32	19.48 $\pm$ 4.83	75.94 $\pm$ 8.38	43.29 $\pm$ 6.37
联合组	60	18.77 $\pm$ 4.18	22.61 $\pm$ 4.97	15.47 $\pm$ 3.28	13.29 $\pm$ 3.72	61.22 $\pm$ 6.39	34.51 $\pm$ 5.30
t值		11.699	8.314	12.738	7.865	10.820	8.207
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组血清细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum cytokine levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	$\beta$ -CAR( $\mu$ mol/L)	VEGF(pg/mL)	IFN- $\gamma$ (pg/mL)	IL-17(pg/mL)
治疗前	常规组	60	1.97 $\pm$ 0.32	388.50 $\pm$ 16.54	5.24 $\pm$ 0.73	43.69 $\pm$ 7.30
	联合组	60	1.93 $\pm$ 0.29	389.84 $\pm$ 19.48	5.47 $\pm$ 0.81	44.21 $\pm$ 6.94
	t值		0.717	0.406	1.634	0.400
	P值		0.475	0.685	0.105	0.690
治疗90 d后	常规组	60	1.61 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	368.59 $\pm$ 14.30 <sup>a</sup>	7.16 $\pm$ 0.69 <sup>a</sup>	22.18 $\pm$ 5.43 <sup>a</sup>
	联合组	60	1.38 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	327.95 $\pm$ 11.05 <sup>a</sup>	8.07 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>	13.02 $\pm$ 4.17 <sup>a</sup>
	t值		5.396	17.419	7.017	10.363
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of immune function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	常规组	60	46.84±3.52	34.02±3.62	33.20±4.58	1.02±0.35
	联合组	60	46.48±3.47	34.88±3.77	33.62±4.73	1.04±0.36
	t值		0.564	1.275	0.494	0.309
	P值		0.574	0.205	0.622	0.758
治疗90 d后	常规组	60	57.41±4.60 <sup>a</sup>	39.68±4.20 <sup>a</sup>	30.60±3.58 <sup>a</sup>	1.30±0.44 <sup>a</sup>
	联合组	60	65.02±7.93 <sup>a</sup>	47.51±5.72 <sup>a</sup>	25.17±2.84 <sup>a</sup>	1.89±0.61 <sup>a</sup>
	t值		6.430	8.547	9.204	6.076
	P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 两组肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of lung function between two groups

( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC(%)
治疗前	常规组	60	0.94±0.24	1.31±0.32	0.72±0.27
	联合组	60	0.93±0.22	1.33±0.35	0.70±0.24
	t值		0.238	0.327	0.429
	P值		0.812	0.744	0.669
治疗90 d后	常规组	60	1.41±0.31 <sup>a</sup>	1.66±0.41 <sup>a</sup>	0.85±0.19 <sup>a</sup>
	联合组	60	1.75±0.42 <sup>a</sup>	1.88±0.44 <sup>a</sup>	0.93±0.22 <sup>a</sup>
	t值		5.045	2.834	2.132
	P值		<0.001	0.005	0.035

注:与治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

肺结核是一种慢性消耗性疾病,会对患者肺组织产生慢性破坏作用,引起肺部水肿、干酪样坏死及弥漫性增生等,同时可引起支气管黏膜及黏膜下层损伤<sup>[6]</sup>。利福平、异烟肼等抗结核药物在治疗肺结核患者的过程中副作用较明显,且抗结核治疗通常周期较长,在长期使用抗菌药物的过程中可能导致耐药结核杆菌的发生进而促进患者病情进展<sup>[7]</sup>。

中医认为肺结核病位在肺,癆虫侵肺日久使精血、津液亏耗,引起气阴两伤证候,阴虚肺燥则脾气耗损,肺不主气、脾不运化日久则致肺脾两虚<sup>[8]</sup>。健脾润肺丸中党参与山药、黄芪联合具有健脾益肺、补气固表、益阴补虚的功效;山茱、黄精、地黄、制何首乌联合可安五脏,共同发挥养阴益气的功效;五味子养五脏、补不足,可收敛固涩、益气生津、敛肺除热、补肾宁心;丹参具有活血调经、凉血消痈、除烦安神的功效;川贝母具有清热化痰、润肺止咳、散结消肿的功效;白及具有收敛止血的功效;阿胶具有补血滋阴、润肺止血的功效;全方合用,具有滋阴补气、健脾润肺、止咳化痰之功效,可对症治疗肺结核患者,有助于改善其临床症状

和体征,促进患者病情转归<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,联合组治疗90 d后总有效率高于常规组,咳嗽、咳痰、胸憋气短、咯血胸痛症消失时间、痰涂片抗酸杆菌连续3次阴转时间及肺部胸片病灶缩小时间均短于常规组,说明润肺健脾丸治疗可有效改善肺结核患者临床症状和体征,促进其病情转归,这与临床相关研究<sup>[10]</sup>结果接近。

$\beta$ -CAR可有效缓解肺结核患者机体炎症反应引起的氧化应激反应,机体氧化应激反应剧烈可引起其水平升高<sup>[11]</sup>;VEGF与血管内皮的损伤修复有关,有研究<sup>[12]</sup>显示其参与活动性肺结核患者病情进展;IL-17、IFN- $\gamma$ 在调节患者机体炎症反应和免疫功能方面具有重要作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,联合组治疗90 d后血清 $\beta$ -CAR、VEGF、IL-17水平、外周血CD8<sup>+</sup>水平低于常规组,血清IFN- $\gamma$ 水平、外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、FEV1、FVC、FEV1/FVC高于常规组,说明润肺健脾丸治疗可有效改善肺结核患者机体免疫功能,降低其炎症反应,进而改善患者肺功能,这与临床相关研究<sup>[14]</sup>结果接近。现代医学研究<sup>[15]</sup>显示,党参、黄芪、黄精可增强巨噬细胞的吞噬活性,促进T淋巴细胞的转化增殖,提高免疫系统对结核杆菌的清除作用,进而降低患者机体炎症反应及相关的氧化应激反应,同时解除结核杆菌感染引起的免疫抑制作用;同时丹参、山茱萸也具有良好的抗病原微生物感染和抗炎作用。

综上,健脾润肺丸可改善肺结核患者血清 $\beta$ -CAR、VEGF、IFN- $\gamma$ 、IL-17水平及免疫功能、肺功能,促进患者临床症状、体征改善,具有较好的治疗效果,值得在临床推广。

### 参考文献

[1] Anurag K, Padmaja U. Implementation of revised national tu-

# 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞动员相关影响因素分析

钱伟\* 赵一鸣 金凤波

**[摘要]** **目的** 探讨多发性骨髓瘤患者自体外周血干细胞(APBSC)动员相关的影响因素。**方法** 回顾性分析2019年3月至2023年4月在安徽省公共卫生临床中心收治的38例采用依托泊苷联合G-CSF为自体造血干细胞动员方案的多发性骨髓瘤患者的临床资料。包括年龄、性别、体重指数(BMI)、疾病亚型、化疗疗程数、疾病缓解水平、不良反应、CD34+细胞采集数量、动员至采集时间、采集次数、采集前血常规及血脂水平,评估该动员方案的有效性及其安全性。根据采集CD34+细胞计数情况,分为优势采集组和非优势采集组,分析上述指标在两组患者中的差异性并探讨影响优势采集的预后因素。**结果** 38例患者总采集成功率为89.47%(34/38),动员至采集中位时间为9(6-11)d,采集中位次数为1(1-3)次,采集成功者中位CD34+细胞数为 $5.15(2.32-25.5)\times 10^6/\text{kg}$ 。6例联合普乐沙福患者采集成功率为100%(6/6),中位CD34+细胞数为 $7.13(3.08-25.5)\times 10^6/\text{kg}$ 。不同性别、年龄、BMI水平、原发病缓解水平、化疗疗程数及疾病亚型患者CD34+细胞采集数量间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。采集前白细胞水平与CD34+细胞数呈显著正相关( $P<0.01$ ),多因素回归分析显示,采集前化疗疗程 $>4$ 程,低LDL-C水平是优势采集与否的独立危险因素( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 联合普乐沙福的动员方案动员成功率高,不良反应少,是MM患者理想的APBSC动员方案。患者采集前化疗疗程数及LDL-C水平是预测优势采集的有效指标。

**[关键词]** 外周血造血干细胞;动员;普乐沙福;依托泊苷;低密度脂蛋白

## Analyze the influencing factors of autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma

QIAN Wei\*, ZHAO Yiming, JIN Fengbo

[The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University (North District), Anhui Public Health Clinical Center, Hefei, Anhui, China, 230000]

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the influencing factors of autologous hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 38 multiple myeloma patients who were admitted to Anhui Public Health Clinical Center between March 2019 and April 2023. These patients underwent autologous hematopoietic stem cell mobilization with etoposide combined with G-CSF. The clinical data included age, gender, body mass index (BMI), disease subtype, number of chemotherapy cycles, disease remission level, adverse reactions, number of CD34+ cells collected, time from mobilization to collection, number of collections, pre-collection blood routine and lipid levels. The efficacy and safety of the mobilization regimen were evaluated. Based on the number of CD34+ cells collected, patients were divided into two groups: the advantageous collection group and the non-advantageous collection group. The differences in the aforementioned indicators between the two groups were analyzed, and prognostic factors affecting advantageous collection were investigated. **Results** The overall collection success rate for the 38 patients was 89.47%(34/38). The median time from mobilization to collection was 9 (6-11) days, with a me-

基金项目:安徽省高等学校科学研究项目(2022AH050755)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院(北区)安徽省公共卫生临床中心血液内科

\*通信作者:钱伟, E-mail: aydyfybqxynk@163.com

dian number of collections of 1 (1-3). The median CD34<sup>+</sup> cell count among successful collections was 5.15 (2.32-25.5)×10<sup>6</sup>/kg. For the 6 patients who received plerixafor, the collection success rate was 100% (6/6), with a median CD34<sup>+</sup> cell count of 7.13 (3.08-25.5)×10<sup>6</sup>/kg. No statistically significant differences were observed in CD34<sup>+</sup> cell collection quantities among patients of different genders, ages, BMI levels, primary disease remission levels, number of chemotherapy cycles, and disease subtypes ( $P>0.05$ ). Pre-collection white blood cell levels were significantly positively correlated with CD34<sup>+</sup> cell counts ( $P<0.01$ ). Multivariate regression analysis showed that having more than four chemotherapy cycles before collection and low LDL-C levels were independent risk factors for advantageous collection ( $P<0.05$ ). There were no significant statistical differences in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The mobilization regimen combining plerixafor has a high success rate and few adverse reactions, making it an ideal APBSC mobilization regimen for MM patients. The number of chemotherapy cycles and LDL-C levels before collection are effective indicators for predicting advantageous collection.

**[KEY WORDS]** APBSC; Mobilization; Plerixafor; Etoposide; Low-density lipoprotein

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是血液系统恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>。自体造血干细胞移植(Autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)在MM、淋巴瘤等恶性肿瘤的治疗中仍占据重要地位<sup>[2]</sup>。auto-HSCT成功的关键在于通过动员获得足够数量且高质量的CD34<sup>+</sup>细胞<sup>[3]</sup>。目前临床较为常用的动员方案分为2大类:G-CSF直接动员及化疗联合G-CSF动员。前者具有安全性高但动员成功率低;后者虽提高了动员成功率但往往伴随显著的化疗后骨髓抑制。因而,探索高效、安全的动员方案意义重大。随着普乐沙福的临床应用,为自体干细胞动员提供了一个新方案。它作为一种新研发的非化疗动员剂,可拮抗干细胞表面CXCR4分子,对促进造血干细胞的动员、降低动员失败的风险具有显著作用,但其在国内获批上市时间较短,目前关于其临床应用及研究报道仍较少<sup>[4]</sup>。本研究旨在分析我院应用普乐沙福联合依托泊苷、G-CSF进行自体造血干细胞动员的多发性骨髓瘤患者资料,探究该方案的有效性及其安全性,以期为普乐沙福的临床应用提供参考,现报道如下。

## 1 资料和方案

### 1.1 一般资料

纳入2019年3月至2023年4月在安徽省公共卫生临床中心行自体造血干细胞动员的38例多发性骨髓瘤患者,其中,男22例,女16例,中位年龄57(35~70)岁。纳入标准:①符合2017年修订版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》<sup>[5]</sup>诊断标准;②年龄≥18岁;③有自体造血干细胞动员意愿并签署知情同意书;④干细胞动员前原发病疗效达部分缓解(Partial Re-

sponse, PR)及以上。排除标准:①病历资料不完整者;②合并严重心肺及肝肾功能不全者。疗效评定标准参考按照2016年国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)指南<sup>[6]</sup>,分为疾病进展(Progressive Disease, PD)、疾病稳定(Stable Disease, SD)、部分缓解(Partial Response, PR)、非常好的部分缓解(Very Good Partial Response, VGPR)、完全缓解(Complete Response, CR)和严格意义的完全缓解(stringent Complete Response, sCR)。本院伦理委员会已批准本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 自体外周血造血干细胞动员方法

依托泊苷(1.6 mg/m<sup>2</sup>)原液持续泵入,期间予甲泼尼龙40 mg、q12h(共1天)静脉滴注,预防VP-16药物副反应。密切监测患者血常规,ANC<0.5×10<sup>9</sup>/L予以G-CSF 10 μg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>皮下注射,直至外周干采集当日。动态监测患者外周血常规及CD34<sup>+</sup>细胞数量,当白细胞>2×10<sup>9</sup>/L或CD34<sup>+</sup>细胞数>20个/μL时开始采集干细胞。若采集前一次CD34<sup>+</sup>细胞数<20个/μL时,予以采集前11 h皮下注射普乐沙福一次,剂量为0.24 mg/kg,对中、重度肾功能不全(肌酐清除率不足50 mL/min)患者剂量减至0.16 mg/kg。

#### 1.2.2 造血干细胞的采集与冻存

干细胞采集采用费森尤斯公司的COM.TEC型血细胞分离机,程序选择Auto MNC(干细胞)程序,分离套件采用P1Ya型号套件,设置循环血量9 000~13 000 mL,循环次数30~42次,终产品体积74~217 mL。根据采集物CD34<sup>+</sup>细胞绝对数评估采集次数。采集成功后,干细胞使用细胞冻存液(南京三生公司生产)分装,详细记录并标记后保

存于-80℃冰箱。动员疗效判定标准:①动员失败:CD34<sup>+</sup>细胞数/体重<2×10<sup>6</sup>/kg;②动员成功:CD34<sup>+</sup>细胞数/体重≥2×10<sup>6</sup>/kg;③优势:CD34<sup>+</sup>细胞数≥5×10<sup>6</sup>/kg。

### 1.2.3 采集物的检测

采集物 CD34+绝对计数采用流式微球法,机器型号为Beckman公司的navios型流式细胞仪。

### 1.2.4 其他资料收集

收集患者年龄、性别、体重指数(BMI)、疾病亚型、化疗疗程数、CD34+细胞采集数量、不良反应、动员前血常规及血生化等临床资料。不良事件的定义及分级参照美国NIH的CTCAE 4.0标准。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22版统计学软件进行数据处理分析。符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料用中位数表示,采用独立样本的秩和检验;计数资料用n(%)描述,采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson相关系数分析;多因素分析采用二元Logistic回归分析,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 外周血自体造血干细胞总体动员情况

38例患者总采集成功率为89.47%(34/38),首日优质动员率为70.59%(24/34)。动员至采集中位时间为9(6~11)d,采集中位次数为1(1~3)次,采集成功者中位CD34+细胞数为5.15(2.32~25.5)×10<sup>6</sup>/kg。

本组纳入的38例患者中,共6例患者动员过程中采用普乐沙福。其中4例系采集前监测外周血CD34+细胞数过低(<20个/μL)时加用;另2例患者系首次采集未达标,二次采集前予以追加普乐沙福。联合普乐沙福组患者CD34+细胞中位数为7.13(3.08~25.5)×10<sup>6</sup>/kg,相较单药依托泊苷动员组5.38(2.32~10.52)×10<sup>6</sup>/kg,联合普乐沙福组表现出更佳的动员效果。

### 2.2 患者临床基线资料对干细胞采集的影响

各亚组间在性别,年龄,BMI,疾病缓解程度,采集前化疗疗程,疾病亚型间比较,差异无统计学意义。见表1。

### 2.3 影响优势采集的预后因素分析

单因素分析发现,优势采集组患者男性占比、采集前化疗疗程≤4程占比及LDL-C水平高于非优势采集组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 患者临床基线资料对干细胞采集的影响

Table 1 patients clinical baseline data for the effects of stem cell collection

观察指标	n	CD34+计数(×10 <sup>6</sup> /kg)	U值	P值
性别			126	0.145
男	22	8.16(0.36-25.5)		
女	16	5.9(0.35-11.1)		
年龄(岁)			138	0.377
<60	24	7.65(0.35-25.5)		
≥60	14	5.8(2.32-13.3)		
BMI			176	0.954
<24	17	8.1(0.35-25.5)		
≥24	21	6.7(1.1-16.68)		
疾病缓解程度			190	0.784
PR	18	6.65(0.35-19)		
>PR	20	7.65(0.36-25.5)		
采集前化疗疗程			110	0.082
≤4	24	7.65(0.36-25.5)		
>4	14	6.75(0.35-13.3)		
疾病亚型			146	0.331
IgG型	18	6.83(0.35-16.68)		
非IgG型	20	8.49(0.36-25.5)		

表2 影响优势采集的单因素分析 [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Univariate analysis affecting stem cell collection [n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	优势采集组 (n=25)	非优势采集组 (n=13)	t/ $\chi^2$ 值	P值
性别			6.545	0.015
男	16(64.00)	6(46.15)		
女	9(36.00)	7(53.85)		
年龄(岁)			2.455	0.117
<60	18(72.00)	6(46.15)		
≥60	7(28.00)	7(53.85)		
BMI			2.040	0.199
<24	12(48.00)	5(38.46)		
≥24	13(52.00)	8(61.54)		
疾病缓解程度			2.001	0.203
PR	11(44.00)	7(53.85)		
>PR	15(56.00)	6(46.15)		
采集前化疗疗程			13.25	<0.01
≤4	19(64.00)	5(38.46)		
>4	6(36.00)	8(61.54)		
WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	14.02±18.55	5.96±7.38	1.901	0.054
TC(mmol/L)	4.81±1.25	4.75±1.07	0.158	0.896
TG(mmol/L)	1.51±0.81	1.45±0.88	0.196	0.877
LDL-C(mmol/L)	1.18±0.31	1.14±0.25	0.354	0.775
HDL-C(mmol/L)	2.82±0.90	2.12±0.79	2.301	0.027

以优势采集与否为因变量(优势采集=1;非优势采集=2),将表2中比较有统计学差异指标作为自变量进行二分类Logistic逐步回归分析,结果显示,采集前化疗疗程>4程,低LDL-C水平是优势采集与否的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

表3 优势采集与否的二分类 Logistic 逐步回归分析

Table 3 Binary logistic stepwise regression analysis of prognosis in stem cell harvest

变量	赋值	B	S.E.	Wald	Exp(B)	95% C.I.	P 值
采集前化疗疗程	≤4次=1; >4次=2	-2.786	1.265	4.852	0.062	0.005~0.736	0.028
LDL-C	<平均值=1; LDL-C≥平均值=2	2.95	1.199	6.055	19.109	1.823~200.329	0.014

## 2.4 采集前血常规参数与干细胞采集结果的相关性分析

当日中位外周血白细胞水平与 CD34+细胞数间呈显著正相关性( $R^2=0.4128, P<0.01$ )。

## 2.5 不良反应

除血液系统不良反应外,动员采集过程中,患者总体耐受性良好。所发生不良反应均为 I~II 级,予以对症处理后改善。未发现肾功能损害病例发生。见表 4。

表4 不良反应及并发症(%)

Table 4 Adverse Reactions and Complications (%)

项目	发生率
消化道症状	42.11(16/38)
低钙血症	42.11(16/38)
口腔黏膜炎	26.31(10/38)
感染	23.68(9/38)
肝功能损害	7.89(3/38)
骨骼及肌肉酸痛	5.26(2/38)
皮肤瘙痒	2.63(1/38)

## 3 讨论

目前,MM 已跃居第二大血液系统恶性肿瘤,随着靶向治疗及免疫治疗的发展,患者的预后不断改善,但 auto-HSCT 仍然是 MM 治疗的一重要手段<sup>[7]</sup>。而这一治疗方式的前提条件是有效的干细胞动员。传统的干细胞动员方案主要包括化疗联合细胞因子(G-CSF)和单独使用细胞因子,依托泊苷是非稳态动员方案中常用药物<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9]</sup>显示相较环磷酰胺等其他药物,依托泊苷方案在采集次数及不良反应发生率方面更具优势。但动员效果仍有限,故仍需探索更为高效安全的动员方案。

普乐沙福是 CXCR4 拮抗剂分子,对造血干细胞释放入血有显著促进作用<sup>[10]</sup>。在造血干细胞骨髓释放、运输以及归巢过程中, CXCR4 和基质细胞衍生因子-1(SDF-1)发挥着关键的调控作用。而普乐沙福作为 CXCR4 的拮抗剂,阻断了 SDF-1 与 CXCR4 的相互作用,并抑制黏附分子的表达,使得造血干细胞向骨髓微环境中高表达的 SDF-1 趋化性丧失,无法迁移至骨髓龛中,从而实现使骨髓造血

干细胞释放入外周血循环的动员目的<sup>[11-12]</sup>。在我国,直至 2019 年普乐沙福才得以获批上市,且批准适应证局限于在非霍奇金淋巴瘤患者中与 G-CSF 联合应用进行造血干细胞动员<sup>[11]</sup>。而普乐沙福在 MM 患者的造血干细胞动员中的应用研究报道较少,本研究拟探究普乐沙福联合依托泊苷、G-CSF 在 MM 患者自体造血干细胞动员中的应用效果,希望丰富临床实践研究资料,为普乐沙福更好用于造血干细胞动员提供参考。采用依托泊苷动员,患者采集成功率上具有一定优势。更明显的是患者接受依托泊苷动员可减少 III~IV 度血小板减少发生率,这进一步保证了骨髓移植期及干细胞采集过程中的安全性并降低了患者因反复输注血小板所致的医疗开支的增加。尤其是联合普乐沙福动员患者,在 CD34+细胞数方面表现出更佳优势,这也提示在现实世界中,联合普乐沙福这一新型干细胞动员剂,能够提高患者自体外周干的采集成功率。

影响自体外周干采集效果的因素众多,本研究发现,患者的性别、年龄、体重指数等指标与采集疗效间未见显著统计学差异。多疗程治疗患者 CD34+细胞数少于接受较少疗程患者,但两者间未见明显统计学差异。除了上述患者一般资料间的对比外,本研究进一步分析研究发现,采集前白细胞数量较高的患者,其采集效果更佳。分析发现,高低密度胆固醇血症的患者,其采集的 CD34+细胞数显著高于上述低水平者。尤其在高 LDL-C 组患者中,造血干细胞倾向于被更有效的动员,目前具体机制尚不明确,考虑与骨髓基质细胞产生的基质细胞衍生因子 1(SDF-1)轴和星状细胞中表达的 SDF-1 受体趋化因子受体 4(CXCR4)参与的胆固醇动员星状细胞机制有关<sup>[13-15]</sup>。

综上所述,普乐沙福联合依托泊苷联合 G-CSF 进行自体外周血造血干细胞动员过程安全、有效,患者耐受性良好,是一种较为理想的非稳态动员方案。进一步的统计分析发现,采集前接受较少疗程的化疗、采集前高白细胞水平及低密度脂蛋白升高者,倾向于达到有事采集。但由于我们的研究是回顾性的,且纳入的病例数有限,干细胞动员相关影响因素分析及机制尚需进一步深入探讨。

## 参考文献

- [1] 康廷干,李甜甜,靳铎.蛋白酶体抑制剂硼替佐米对多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1171-1174.
- [2] 沈莉菁,颀孙诗雅,倪蓓文,等.自体造血干细胞移植对多发性骨髓瘤患者微小残留病的影响[J].中华医学杂志,2022,102(36):2861-2867.
- [3] 陈晓,郭智,陈丽娜,等.自体外周血造血干细胞动员采集的影响因素[J].中国组织工程研究,2021,25(19):2958-2962.
- [4] Corbingi A, Metafuni E, Di Salvatore M, et al. Successful "on-demand" plerixafor for autologous peripheral blood stem-cells transplantation for relapsed/refractory germ cell tumors [J]. J Clin Apher, 2021, 37(1):65-69.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
- [6] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol, 2016, 17(8):e328-e346.
- [7] 刘俊茹,谷景立,黄蓓晖,等.含新药诱导化疗序贯自体造血干细胞移植、维持治疗策略治疗多发性骨髓瘤300例——单中心回顾性研究[J].中华血液学杂志,2022,43(12):1003-1009.
- [8] 鲍文,刘苒,王飞,等.恶性血液系统疾病自体外周血造血干细胞动员的临床分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28(2):663-668.
- [9] 赵一鸣,钱伟,江磊,等.恶性血液病病人自体外周血造血干细胞动员采集影响因素分析[J].蚌埠医学院学报,2020,45(9):1216-1219.
- [10] Ishii A, Jo T, Arai Y, et al. Development of a quantitative prediction model for peripheral blood stem cell collection yield in the plerixafor era. Cytotherapy. 2022;24(1):49-58.
- [11] 邹德慧.普乐沙福用于动员自体外周血造血干细胞的中国专家共识(2021版)[J].中国肿瘤临床,2021,48(9):433-439.
- [12] Huselton E, Rettig MP, Fletcher T, et al. A phase I trial evaluating the effects of plerixafor, G-CSF, and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma, 2021, 62(6):1441-1449.
- [13] Li Y, Feng Z, Zhu L, et al. Deletion of SDF-1 or CXCR4 regulates platelet activation linked to glucose metabolism and mitochondrial respiratory reserve[J]. Platelets, 2022,33(4):536-542.
- [14] Sadri F, Rezaei Z, Fereidouni M. The significance of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway in the normal development [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4):3307-3320.
- [15] Li M, Yu J, Li Y, et al. CXCR4 positive bone mesenchymal stem cells migrate to human endothelial cell stimulated by ox-LDL via SDF-1alpha/CXCR4 signaling axis [J]. Exp Mol Pathol, 2010, 88(2):250-255.
- (上接第1505页)
- berculosis control program guidelines: Practitioner's perspective and awareness-a questionnaire based study [J]. Indian J Tuberc, 2022, 69(3): 320-324.
- [2] 任欣欣,冯秀莉,崔丹,等.利奈唑胺联合环丝氨酸胶囊治疗肺结核对患者免疫细胞以及X-pert MTB/RIF以及肺CT的影响研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(1):63-66.
- [3] 周永,任郭侠,张锦博.中西医结合对多重耐药肺结核患者T细胞亚群、病灶吸收和空洞闭合的影响[J].西部中医药,2020,33(2):92-94.
- [4] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.肺结核基层诊疗指南(2018)[J].中华全科医师杂志,2019,18(8):709-717.
- [5] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:64-67.
- [6] Donald PR, Diacon AH, Thee S. Anton Ghon and His Colleagues and Their Studies of the Primary Focus and Complex of Tuberculosis Infection and Their Relevance for the Twenty-First Century [J]. Respiration, 2021, 100(7): 557-567.
- [7] 任郭侠,赵琳.滋阴利肺汤辅助治疗老年COPD合并肺结核的临床疗效及对肺功能、炎性因子的影响[J].中医药导报,2019,25(18):80-83.
- [8] 齐齐,蔡青山,崔岩飞,等.炙甘草汤颗粒剂对贝达喹啉治疗耐药肺结核引起QT间期延长的影响研究[J].中国防痨杂志,2022,44(3):246-251.
- [9] 宋旭东,任玉茹,李静,等.益气润肺汤辅助治疗对肺结核合并肺部真菌感染老年患者的临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2023,40(6):1355-1361.
- [10] 冯秀莉,曹延伦,任欣欣,等.益气润肺汤联合黄芪注射液对耐药肺结核患者临床症状及机体免疫功能影响[J].世界中西医结合杂志,2019,14(10):1423-1426.
- [11] 徐红艳.参麦注射液对肺结核患者血清β-CAR,IL-17及CD4~+细胞表达的影响[J].世界中医药,2018,13(1):119-123.
- [12] 徐红艳,张燕.养阴祛瘀方辅助治疗对肺结核患者血清血管内皮生长因子、血清干扰素-γ水平及免疫功能的影响[J].世界中西医结合杂志,2023,18(1):148-152.
- [13] 张凤艳,李志强,陆焯凯.养阴补肺汤联合含卷曲霉素方案治疗耐药肺结核疗效及对炎症因子、免疫功能的影响[J].四川中医,2020,38(10):70-73.
- [14] 温陈勇,裴晓娇,闫志伟,等.健脾润肺丸联合常规抗结核药物治疗小儿肺结核疗效及对肺功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(8):1128-1131.
- [15] 周劲勇.百合固金汤合肺癆汤治疗阴虚火旺证耐药性肺结核疗效观察[J].四川中医,2020,38(8):73-76.

# PCT、SAA及Treg因子检测在多重耐药菌感染抗菌治疗中的价值

王海艳\* 洪丽娟 陈绵聪 史莉雅 覃雪

**[摘要]** **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)、血淀粉样蛋白(SAA)及调节性T细胞(Treg)相关因子检测在多重耐药菌感染患者抗菌药物治疗中的指导价值。**方法** 选取2022年1月至2023年7月海南医学院第一附属医院收治的多重耐药菌感染患者380例(试验组),另选取同期于本院行体检且各项正常健康者378名为对照组。比较两组血清PCT、SAA、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )及白细胞介素A7A(ILA7A)水平;采用多元Logistic回归模型分析影响多重耐药菌感染的因素;分析试验组不同疗效患者治疗前、后血清PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及ILA7A水平;分析PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及ILA7A单独及联合检测对抗菌药物治疗疗效的评估价值。**结果** 试验组血清PCT、SAA、ILA7A水平均高于对照组,TGF- $\beta$ 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素回归分析显示,血清PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及ILA7A水平是影响多重耐药菌感染的单因素,进一步行多元Logistic结果显示,血清PCT( $>0.5\mu\text{g/L}$ )、SAA( $>10\text{mg/L}$ )、TGF- $\beta$ 降低及ILA7A升高均为影响多重耐药菌感染的危险因素( $P<0.05$ )。有效组307例,无效组73例。治疗前两组血清PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及ILA7A比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗7d后有效组PCT、SAA、ILA7A水平低于无效组,TGF- $\beta$ 水平高于有效组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及ILA7A四者联合检测评估抗菌药物治疗疗效的AUC为0.762,明显高于四者单一检测的AUC( $P<0.05$ )。**结论** 血清SAA、PCT、Treg细胞相关因子水平在多重耐药菌感染患者的抗菌药物治疗中均具有一定指导价值,且上述指标联合检测准确性最高,可为临床制定合理的治疗方案提供一定依据。

**[关键词]** PCT; SAA; 调节性T细胞; 多重耐药菌感染; 抗菌药物

## The value of PCT, SAA and Treg factor assays in the antimicrobial treatment of multidrug-resistant bacterial infections

WANG Haiyan\*, HONG Lijuan, CHEN Miancong, SHI Liya, QIN Xue

(Department of Nosocomial Infection Management, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China, 570102)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of serum procalcitonin (PCT), blood amyloid (SAA) and regulatory T-cell (Treg)-associated factor assays in guiding antimicrobial drug therapy for patients with multidrug-resistant bacterial infections. **Methods** 380 cases of multidrug-resistant bacterial infections admitted to the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from January 2022 to July 2023 were selected (the test group), and 378 patients who underwent physical examinations in the hospital during the same period and were normal and healthy were selected as the control group. The study aimed to compare the serum PCT, SAA, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) and interleukin A7A (ILA7A) levels between the two groups, to analyze the single multifactorial factors affecting multidrug-resistant infections by using multivariate logistic regression model, and the serum PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A levels of the patients in the test group with different efficacies before and after the treatment. The levels of PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A individually and in parallel to assess the value of antibiotic treatment efficacy were analyzed. **Results** The

基金项目:海南省医药卫生科研项目(19A200058)

作者简介:海南医学院第一附属医院医院感染管理科,海南,海口 570102

\*通信作者:王海艳, E-mail: wanghaiyan202405@126.com

serum PCT, SAA and ILA7A levels in the test group were higher than those in the control group, and the TGF- $\beta$  level was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Univariate regression analysis showed that serum PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A levels were single factors affecting multi-resistant infections, and further rows of multivariate logistic results showed that serum PCT ( $>0.5 \mu\text{g/L}$ ), SAA ( $>10 \text{ mg/L}$ ), reduced TGF- $\beta$  and elevated ILA7A were risk factors affecting multi-resistant infections ( $P<0.05$ ). There were 307 cases in the effective group and 73 cases in the ineffective group. There was no statistically significant difference in the comparison of serum PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ), and the levels of PCT, SAA and ILA7A in the effective group were lower than those in the ineffective group, and the level of TGF- $\beta$  was higher than those in the effective group, with statistically significant differences after 7d of treatment ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC of the four parallel assays of PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A for assessing the efficacy of antibiotic therapy was 0.762, which was significantly higher than that of the individual assays ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum SAA, PCT, and Treg cell-associated factors play a significant role in guiding the antibiotic treatment of patients with multidrug-resistant infections. These indicators have the highest accuracy when tested in parallel, providing a certain basis for developing a reasonable treatment plan in clinical practice.

[KEY WORDS] PCT; SAA; regulatory T cells; Multidrug-resistant infections; Antibiotics

多重耐药菌感染是指细菌对通常敏感的常用3类或3类以上抗菌药物同时耐药的一种感染状态。现临床对于治疗该类感染方法诸多,其中抗菌药物治疗是常用方法,针对性选择相对敏感抗菌药物,可抑制多重耐药菌生长和繁殖,控制感染<sup>[1]</sup>。多重耐药菌感染患者病情往往会加重,导致经济负担增加,治疗和疗程延长,甚至影响疗效,因此加强多重耐药菌感染预防和控制工作至关重要<sup>[2]</sup>。在多重耐药菌感染诊疗中,生物学指标变化对于疾病诊断和病情评估有重要价值<sup>[3]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)、淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)是与感染相关的生物学指标,PCT在细菌感染时上升,常被用于诊断和评估细菌感染,而SAA在临床上常用于感染性疾病的诊断和疗效观察<sup>[4]</sup>。有研究报道,调节性T细胞(Tregulatory cell, Treg)可能对感染进展和转归有影响,可参与调节免疫反应,维持免疫系统平衡,感染时其功能和相关因子分泌量会异常<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨血清PCT、SAA及Treg相关因子检测在多重耐药菌感

染患者抗菌药物治疗中的指导价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年7月海南医学院第一附属医院收治的多重耐药菌感染患者380例为试验组,纳入标准:①诊断标准符合《医院感染诊断标准》<sup>[6]</sup>,且通过对感染部位细菌培养、药敏试验、血清学检测以及分子生物学技术(聚合酶链式反应基因测序)等手段确诊;②临床资料无缺乏;③对临床3类及以上抗菌药物产生耐药性;④依从性良好;⑤精神、心理正常;排除标准:①恶性肿瘤;②合并严重血液系统疾病者;③合并严重肝肾功能障碍;④合并器官衰竭者;⑤其他部位感染。另选取同期于本院行体检且各项正常人群378名为对照组。两组一般临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,患者或家属已签署知情同意书。

表1 两组基础实验资料对比分析 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

Table 1 Comparative analysis of basic experimental data between the two groups [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别		疾病类型			多重耐药菌种类			
			男	女	重症肺炎	脓毒症	腹膜炎	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	多重耐药铜绿假单胞菌	多重耐药鲍曼不动杆菌	耐万古霉素肠球菌
对照组	378	60.57 $\pm$ 7.61	235(62.17)	143(37.83)							
试验组	380	60.28 $\pm$ 7.57	241(63.42)	139(36.58)	280(73.68)	40(10.53)	60(15.79)	169(44.47)	115(30.27)	51(13.42)	45(11.84)
$t/\chi^2$ 值		0.742		0.127							
P值		0.457		0.721							

## 1.2 方法

### 1.2.1 PCT、SAA 及 Treg 检测

抽取研究对象清晨静脉血 3 mL,离心(4 000 r/min, 10 min, 离心半径 8 cm),采取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 PCT、SAA 及 Treg 细胞相关因子[转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白细胞介素 A7A (interleukin - A7A, ILA7A)]水平,PCT 仪器为 Wan200+全自动化学发光免疫分析仪(北京万泰生物药业股份有限公司)和原装试剂盒,SAA 仪器为 ADVIA XPT 西门子全自动生化分析仪(美国西门子医学诊断股份有限公司)和原装试剂盒。PCT 参考值范围: $<0.5 \mu\text{g/L}$ , SAA 参考值范围: $<10 \text{mg/L}$ <sup>[7]</sup>。

### 1.2.2 治疗疗效评估

经 7 d 持续治疗后,依据中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南<sup>[8]</sup>肺炎相与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南以及国内相关指南对治疗效果进行评估,有效组:患者临床症状、体征得到明显改善或完全消失,且影像学检查显示肺部阴影较治疗前缩小;无效组:患者临床症状、体征无改善甚至加重,且影像学检查显示肺部阴影较治疗前无好转甚至增加。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用  $t$  检验;计数资料通过  $n(\%)$  描述,并采用  $\chi^2$  检验;采用多元 Logistic 回归分析影响多重耐药菌感染的单多因素;绘制 ROC 特性曲线,计算曲线下面积(AUC),分析 PCT、SAA、TGF- $\beta$  及 ILA7A 单独及联合(方式为联合诊断)的评估价值;以  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及 ILA7A 水平比较

试验组血清 PCT、SAA、ILA7A 水平均高于对照组,TGF- $\beta$  水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$  及 ILA7A 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum PCT, SAA, TGF- $\beta$  and ILA7A levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PCT ( $\mu\text{g/L}$ )	SAA ( $\text{mg/L}$ )	TGF- $\beta$ ( $\text{pg/mL}$ )	ILA7A ( $\text{pg/mL}$ )
对照组	378	0.37 $\pm$ 0.04	7.16 $\pm$ 2.26	1928.83 $\pm$ 125.92	51.06 $\pm$ 13.68
试验组	380	4.69 $\pm$ 0.48	118.55 $\pm$ 28.43	1124.43 $\pm$ 30.83	108.36 $\pm$ 28.27
<i>t</i> 值		174.378	68.887	120.938	35.489
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 影响多重耐药菌感染的单多因素多元 Logistic 回归分析

单因素回归分析显示,血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$  及 ILA7A 水平是影响多重耐药菌感染的单因素,进一步行多元 Logistic 结果显示,血清 PCT( $>0.5 \mu\text{g/L}$ )、SAA( $>10 \text{mg/L}$ )、TGF- $\beta$  降低及 ILA7A 升高均为影响多重耐药菌感染的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 试验组不同疗效患者治疗前、后血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及 ILA7A 水平比较

有效组 307 例,无效组 73 例。治疗前两组血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$  及 ILA7A 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 7 d 后有效组 PCT、SAA、ILA7A 水平低于无效组,TGF- $\beta$  水平高于有效组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 血清 PCT、SAA、TGF- $\beta$ 及 ILA7A 单独及联合检测对抗菌药物治疗疗效的评估价值

ROC 曲线显示,PCT、SAA、TGF- $\beta$  及 ILA7A 四者联合检测评估抗菌药物治疗疗效的 AUC 为 0.762,明显高于四者单一检测的 AUC( $P < 0.05$ )。见表 5,图 1。

## 3 讨论

研究报道,炎症因子在多重耐药菌感染发生、发展中扮演着重要角色,可通过监测其水平变化了解感染过程,为抗感染治疗提供价值指导<sup>[9]</sup>。PCT 为细菌感染指标,当细菌感染发生时,其水平显著升高,对早期诊断和病情评估有重要意义;病

表 3 影响多重耐药菌感染的单多因素多元 Logistic 回归分析

Table 3 Single multifactorial multivariate logistic regression analyses affecting multi-drug resistant infections

变量	因素	赋值	单因素分析			多因素分析		
			OR	(95% CI)	<i>P</i> 值	OR	(95% CI)	<i>P</i> 值
PCT	$X_1$	$<0.5 \mu\text{g/L}=0, >0.5 \mu\text{g/L}=1$	2.016	1.152-3.487	$<0.001$	1.849	1.211-2.824	0.002
SAA	$X_2$	$<10 \text{mg/L}=0, >10 \text{mg/L}=1$	2.341	1.107-4.911	0.019	1.554	1.081-2.233	$<0.001$
TGF- $\beta$	$X_3$	实测值	1.596	1.223-2.084	0.015	1.736	1.137-2.652	$<0.001$
ILA7A	$X_4$	实测值	4.414	1.192-14.376	0.009	1.606	1.185-2.176	$<0.001$

表4 试验组不同疗效患者治疗前、后血清PCT、SAA、TGF-β及ILA7A水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of serum PCT, SAA, TGF-β and ILA7A levels before and after treatment in patients with different efficacy in the test group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PCT(μg/L)		SAA(mg/L)		TGF-β(pg/mL)		ILA7A(pg/mL)	
		治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后	治疗前	治疗7d后
有效组	307	4.69±0.61	0.39±0.14 <sup>a</sup>	118.34±27.02	20.27±2.34 <sup>a</sup>	1123.38±24.19	1908.74±524.36 <sup>a</sup>	108.32±26.35	53.41±16.10 <sup>a</sup>
无效组	73	4.69±0.42	1.07±0.18 <sup>a</sup>	119.43±29.47	46.59±5.59 <sup>a</sup>	1128.85±26.17	1572.52±405.43 <sup>a</sup>	108.53±30.29	76.28±21.06 <sup>a</sup>
t值		0.132	35.177	0.304	62.723	1.709	5.124	0.594	10.237
P值		0.894	<0.001	0.761	<0.001	0.088	<0.001	0.952	<0.001

注:与同组治疗前相比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 血清PCT、SAA、TGF-β及ILA7A单独及联合检测对抗菌药物治疗疗效的评估价值

Table 5 Values of serum PCT, SAA, TGF-β and ILA7A individually and in parallel for assessing the efficacy of antibiotic therapy

指标	AUC	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P值
PCT	0.422	0.310~0.489	60.28%	58.11%	0.018
SAA	0.437	0.337~0.502	63.32%	59.42%	0.011
TGF-β	0.445	0.348~0.510	63.78%	59.80%	0.010
ILA7A	0.624	0.450~0.682	69.57%	64.79%	<0.001
联合	0.762	0.637~0.814	92.55%	91.18%	<0.001

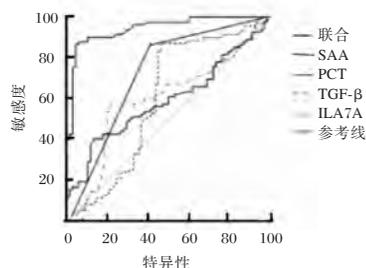


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

病毒感染常不会引起PCT浓度发生显著变化,上述差异使得PCT在鉴别细菌和病毒感染时展现出其独特的诊断优势<sup>[10-11]</sup>。SAA是一种新型急性期反应蛋白,在感染时发挥着重要的免疫作用。当机体受到细菌或病毒等微生物感染时,免疫系统迅速启动应答机制,导致SAA水平呈上升趋势。因此,SAA水平变化可反映多重耐药菌感染严重程度和进展情况,对评估感染控制和治疗效果有重要意义<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,试验组患者血清中SAA、PCT水平比对照组高,进一步证实了SAA、PCT在多重耐药菌感染诊断中具有重要的指导价值。

另一方面,本研究结果显示,试验组患者Treg细胞相关因子TGF-β水平降低,ILA7A水平升高,提示Treg细胞相关因子TGF-β、ILA7A水平可能参与多重耐药菌感染发生、发展。Treg细胞在免疫调

节中扮演着关键角色,可通过分泌抑制性细胞因子如TGF-β等来调控免疫细胞的活性和功能,维持机体免疫稳定。研究表明,在感染早期,TGF-β可通过抑制细胞的增殖和功能来限制感染扩散;但随感染持续和细菌耐药性增加,其表达可能发生变化,影响免疫效果<sup>[14]</sup>。研究报道,ILA7A水平变化可能与感染严重程度和免疫应答强弱有关<sup>[15]</sup>。故在多重耐药菌感染中,Treg细胞相关因子变化可反映机体免疫应答失衡及感染严重程度,间接评估感染控制情况。通过监测TGF-β和ILA-7A等免疫相关指标水平,可评估患者免疫状态,制定更加合理的治疗方法。

进一步研究显示,血清SAA、PCT、Treg细胞相关因子水平是影响多重耐药菌感染的相关因素,说明血清SAA、PCT、TGF-β、ILA7A水平在多重耐药菌感染的发生、发展过程中起着重要作用。ROC曲线显示,PCT、SAA、TGF-β及ILA7A四者联合检测评估抗菌药物治疗疗效的AUC为0.762,明显高于四者单一检测的AUC,提示联合检测可进一步提高评估抗菌药物治疗效果的准确性和可靠性,为制定合理的治疗策略提供依据。

综上所述,血清SAA、PCT、Treg细胞相关因子水平在多重耐药菌感染患者的抗菌药物治疗中均具有一定指导价值,且上述指标联合检测准确性最高,可为临床制定合理的治疗方案提供一定依据。

## 参考文献

- [1] 陈文青,邱素娟.脑卒中患者多重耐药菌尿路感染的病原学及药敏结果分析[J].保健医学研究与实践,2022,19(11):79-83.
- [2] Zalas-Wicek P, Gospodarek-Komkowska E. Antimicrobial susceptibility of multi-drug and extensively-drug-resistant Escherichia coli to ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam: An in vitro study\* [J]. Postępy higieny i medycyny doświadczalnej, 2020, 74:77-83.

(下转第1519页)

# 冠心病患者 sLOX-1、SREBP-1 及 sST2 变化及与冠脉病变程度的关系

云冬晔<sup>1\*</sup> 孙欢<sup>1</sup> 李静<sup>2</sup> 王鹏<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究冠心病(CHD)患者血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)、固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)变化及与冠脉病变程度的关系。**方法** 选择2020年4月至2022年4月于内蒙古自治区人民医院就诊的CHD患者156例作为CHD组,其中,稳定心绞痛(SAP)组51例,不稳定心绞痛(UAP)组63例,急性心肌梗死(AMI)组42例,选择同期来本院体检的健康人50名作为健康组。检测所有受试者的sLOX-1、sST2、SREBP-1表达水平及QRS波时限水平,比较健康者与CHD患者sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平,比较不同Gensini积分患者中sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平,比较不同冠心病病变支数患者中,sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平,采用Spearman相关系数分析CHD患者的sLOX-1、sST2、SREBP-1与冠脉病变程度及QRS波时限的关系。**结果** SAP组、UAP组、AMI组与健康组sLOX-1、sST2、SREBP-1、QRS波时限比较:AMI组>UAP组>SAP组>健康组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。0~20分组、20~40分组和 $\geq 40$ 分组sLOX-1、sST2、SREBP-1和QRS波时限水平比较: $\geq 40$ 分组>20~40分组>0~20分组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );冠脉病变三支组、双支组及单支组sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平比较:三支组>双支组>单支组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。CHD组患者sLOX-1、sST2及SREBP-1水平与患者Gensini积分、冠脉病变支数、QRS波时限水平均呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** CHD患者sLOX-1、SREBP-1、sST2水平均高于健康人群,且与患者的冠脉病变严重程度相关,可作为临床防治CHD的靶点。

**[关键词]** 冠心病;血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1;固醇调节元件结合蛋白-1;可溶性生长刺激表达基因2蛋白;冠脉病变

## Changes of sLOX-1, sST2 and SREBP-1 in patients with coronary heart disease and their relationship with the severity of coronary lesions

YUN Dongye<sup>1\*</sup>, SUN Huan<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2</sup>, WANG Peng<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine 2. Department of Emergency, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia, China, 010017)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the changes of serum soluble lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1), sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1) and soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) in patients with coronary heart disease (CHD) and their relationship with the severity of coronary lesions. **Methods** A total of 156 patients with CHD treated at Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital were enrolled in the CHD group between April 2020 and April 2022. This group included 51 cases of stable angina pectoris (SAP) group, 63 cases of unstable angina pectoris (UAP) and 42 cases of acute myocardial infarction (AMI). Additionally, 50 healthy controls were enrolled during the same period as the healthy group. The levels of sLOX-1, sST2 and SREBP-1, and QRS wave duration were detected in all subjects. These indexes were compared between healthy controls and CHD patients, and among patients with

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(2023WZ12)

作者单位:1.内蒙古自治区人民医院急诊心血管内科,内蒙古,呼和浩特 010017

2.内蒙古自治区人民医院急诊科,内蒙古,呼和浩特 010017

\*通信作者:云冬晔, E-mail: nmgrmyy2005ydy@163.com

different Gensini scores and number of lesions were compared. The relationship between sLOX-1, sST2, *SREBP-1*, the severity of coronary lesions, and QRS wave duration was analyzed using the Spearman correlation coefficient. **Results** There were significant differences in sLOX-1, sST2, *SREBP-1* levels and QRS wave duration among the SAP group, UAP group, AMI group and healthy group ( $P<0.05$ ). The levels of sLOX-1, sST2 and *SREBP-1* and QRS wave duration were gradually decreased in AMI group, UAP group, SAP group and healthy group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were significant differences in sLOX-1, sST2, *SREBP-1* levels and QRS wave duration among 0-20 point group, 20-40 point group and  $\geq 40$  point group ( $P<0.05$ ). The levels of sLOX-1, sST2 and *SREBP-1* and QRS wave duration were gradually decreased in  $\geq 40$  point group, 20-40 point group and 0-20 point group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There were significant differences in sLOX-1, sST2, *SREBP-1* levels and QRS wave duration among triple-vessel group, double-vessel group and single-vessel group ( $P<0.05$ ). The levels of sLOX-1, sST2 and *SREBP-1* and QRS wave duration were gradually decreased in triple-vessel group, double-vessel group and single-vessel group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of sLOX-1, *SREBP-1* and sST2 in CHD patients are higher than those in healthy individuals, and they are correlated with the severity of coronary lesions. These markers can be applied as targets for the clinical prevention and treatment of CHD.

[KEY WORDS] CHD; sLOX-1; *SREBP-1*; sST2; Coronary lesion

随人口老龄化社会进程加剧,冠心病(coronary heart disease, CHD)发生率逐渐升高。有报道称,预计2023年全球因CHD死亡人数将超过2千万,该病严重影响人民生命健康<sup>[1]</sup>。CHD病理基础是动脉粥样硬化,而炎症反应及脂代谢紊乱在其发展中起到重要作用<sup>[2]</sup>。凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(Lectin like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)是一种II型糖蛋白,表达于细胞表面,可结合氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)参与机体脂代谢,促进CHD进展;sLOX-1是其可溶性形式,能反映LOX-1的表达水平。固醇调节元件结合蛋白-1(Sterol regulatory element binding protein-1, *SREBP-1*)是脂质合成转录因子,基因定位于17p11.2,主要调控脂肪生成关键酶,也参与天然免疫的调节。可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth STimulation expressed gene2, sST2)由心肌细胞及成纤维细胞分泌,是白细胞介素-33(Interleukin-33, IL-33)受体之一,两者结合可产生多种生物学效应,研究表明sST2/IL-33系统与动脉粥样硬化相关。本研究将对CHD患者sLOX-1、*SREBP-1*、sST2水平进行检测,分析目的标志物与患者不同症状、冠脉病变程度及病变支数的关系,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2020年4月至2022年4月于内蒙古自治区人民医院就诊的CHD患者156例作为CHD组,纳入标准:①符合CHD<sup>[3]</sup>诊断标准,经冠状动脉造影确诊,

至少一支冠脉直径狭窄 $>50\%$ ;②患者临床资料完整。排除标准:①存在主动脉夹层、风湿性心肌炎等疾病患者;②既往存在冠状动脉搭桥史;③合并恶性肿瘤患者;④伴有急、慢性感染患者;⑤存在痛风、血液系统严重疾病患者;⑥存在严重肝、肾疾病患者;⑦近3个月内使用调脂药物患者。根据文献<sup>[4]</sup>对患者心绞痛情况进行评估,其中稳定心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组51例,不稳定心绞痛(Unstable angina pectoris, UAP)组63例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组42例。根据冠脉病变支数将CHD患者分为单支组63例,双支组52例,三支组41例。选取同期来本院体检的健康志愿者50名作为健康组,两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。研究对象均知情并同意参与本研究,本研究经医学伦理委员会同意。

### 1.2 观察指标

#### 1.2.1 sLOX-1、sST2水平检测

所有受试者于清晨采取空腹血3 mL,离心半径12 cm, 3 500 r/min离心5 min,分离上层血清,将标本保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱。采用ELISA法检测sLOX-1、sST2水平,试剂盒购于R&D公司。

#### 1.2.2 *SREBP-1*表达水平检测

所有受试者抽取清晨空腹静脉血5 mL,离心半径12 cm, 3 500 r/min,离心10 min后分离血浆,使用TRIZOL法提取样本总RNA,利用反转录试剂盒(Takara, Japan)将1  $\mu\text{g}$ 总RNA反转录成cDNA,以cDNA为模板进行实时荧光定量PCR反应。引物序列:F:TGCATTTTCTGACACGCTTC,

表1 两组一般资料比较  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of general data between the two groups  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ 

组别	n	年龄(岁)	性别		文化程度			体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )
			男	女	初中及以下	高中	大学及以上	
健康组	50	61.03±7.29	29(58.00)	21(42.00)	16(32.00)	23(46.00)	11(22.00)	24.16±5.02
CHD组	156	60.54±7.18	93(59.00)	63(40.38)	52(33.33)	69(44.32)	35(22.44)	23.49±5.37
t/χ <sup>2</sup> 值		0.418	0.041		8.830			0.780
P值		0.676	0.840		0.183			0.437

R: CCAAGCTGTACAGGCTCTCC。PCR反应条件:95℃ 30 s,95℃ 10 s;60℃ 35 s,70℃ 60 s,循环40次。*SREBP-1*表达水平通过2<sup>-ΔΔt</sup>方法计算。

### 1.2.3 冠状动脉 Gensini 积分

CHD患者入院后进行冠状动脉造影检查,对每支冠状血管均进行病变程度评分:0分:无狭窄,1分:狭窄<25%,2分:狭窄为26%~50%,4分:狭窄为51%~75%,8分:狭窄为76%~90%,16分:狭窄为91%~99%,100%(闭塞)为32分,Gensini积分<sup>[7]</sup>为各分支血管积分之和。其中,Gensini积分0~20分组56例,20~40分组58例,≥40分组42例。

### 1.2.4 心电图 QRS 波时限检测

所有对象进行12导联体表心电图(纸速25 mm/s)采集,计算QRS波时限,检测3次,取平均值。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用χ<sup>2</sup>检验,采用Pearson相关性分析sLOX-1、*SREBP-1*、sST2水平变化与Gensini积分、QRS波时限水平的相关性,采用Spearman相关性分析sLOX-1、*SREBP-1*、sST2水平变化与冠脉病变支数的相关性;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CHD组与健康组 sLOX-1、sST2、*SREBP-1*、及 QRS 波时限水平比较

sLOX-1、sST2、*SREBP-1*、QRS波时限比较:

AMI组>UAP组>SAP组>健康组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 CHD组与健康组 sLOX-1、sST2、*SREBP-1* 及 QRS 波时限水平比较  $(\bar{x} \pm s)$ Table 2 Comparison of sLOX-1, sST2, *SREBP-1* and QRS wave duration between CHD group and healthy group  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别	n	sLOX-1 (ng/L)	<i>SREBP-1</i>	sST2 (ng/mL)	QRS波时限 (ms)
健康组	50	85.18±16.27	1.12±0.15	15.36±3.01	81.91±10.53
SAP组	51	146.92±27.13 <sup>a</sup>	1.29±0.23 <sup>a</sup>	20.18±4.26 <sup>a</sup>	91.68±9.54 <sup>a</sup>
UAP组	63	183.44±31.65 <sup>ab</sup>	1.42±0.34 <sup>ab</sup>	32.55±6.17 <sup>ab</sup>	105.32±11.67 <sup>ab</sup>
AMI组	42	221.35±36.57 <sup>abc</sup>	1.59±0.43 <sup>abc</sup>	45.29±7.08 <sup>abc</sup>	123.45±12.04 <sup>abc</sup>
F值		194.155	20.228	291.500	123.697
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,<sup>a</sup>P<0.05,与SAP比较,<sup>b</sup>P<0.05;与UAP比较,<sup>c</sup>P<0.05。

### 2.2 不同 Gensini 积分患者中 sLOX-1、sST2、*SREBP-1* 及 QRS 波时限水平比较

sLOX-1、sST2、*SREBP-1*和QRS波时限水平比较:≥40分组>20~40分组>0~20分组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表3。

### 2.3 不同冠脉病变支数患者的 sLOX-1、sST2 及 *SREBP-1* 水平比较

sLOX-1、sST2、*SREBP-1*及QRS波时限水平比较:三支组>双支组>单支组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表4。

### 2.4 sLOX-1、sST2 及 *SREBP-1* 指标变化与 Gensini 积分、冠脉病变支数的相关性

CHD组患者sLOX-1、sST2及*SREBP-1*水平与

表3 不同 Gensini 积分患者中 sLOX-1、sST2、*SREBP-1* 及 QRS 波时限水平比较  $(\bar{x} \pm s)$ Table 3 Comparison of sLOX-1, sST2, *SREBP-1* and QRS wave duration in patients with different Gensini scores  $(\bar{x} \pm s)$ 

Gensini 积分	n	sLOX-1 (ng/L)	<i>SREBP-1</i>	sST2 (ng/mL)	QRS波时限 (ms)
0~20 分组	56	153.26±25.71	1.28±0.19	19.01±4.06	90.43±10.15
20~40 分组	58	188.19±31.23 <sup>a</sup>	1.43±0.26 <sup>a</sup>	33.27±5.29 <sup>a</sup>	107.56±12.41 <sup>a</sup>
≥40 分组	42	210.68±35.42 <sup>ab</sup>	1.61±0.38 <sup>ab</sup>	47.33±6.87 <sup>ab</sup>	123.65±13.09 <sup>ab</sup>
F值		29.333	17.020	334.720	95.458
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与0~20分组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与20~40分组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

表4 不同冠脉病变支数患者的sLOX-1、sST2及SREBP-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of sLOX-1, sST2, SREBP-1 and QRS wave duration in patients with different number of coronary lesions ( $\bar{x} \pm s$ )

冠脉病变支数	<i>n</i>	sLOX-1 (ng/L)	SREBP-1	sST2 (ng/mL)	QRS波时限 (ms)
单支组	63	147.15±24.82	1.30±0.21	21.65±4.07	88.74±11.65
双支组	52	189.27±33.19 <sup>a</sup>	1.41±0.32 <sup>a</sup>	33.18±6.13 <sup>a</sup>	106.25±13.49 <sup>a</sup>
三支组	41	225.22±37.46 <sup>ad</sup>	1.61±0.41 <sup>ab</sup>	46.16±7.22 <sup>ab</sup>	131.22±10.53 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		79.210	12.464	228.822	154.994
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单支组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与双支组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05。

患者 Gensini 积分、冠脉病变支数、QRS 波时限水平均呈正相关(*P*<0.05)。见表5。

表5 sLOX-1、sST2、及SREBP-1指标变化与Gensini积分、冠脉病变支数、QRS波时限的相关性

Table 5 Correlation between changes in sLOX-1, sST2 and SREBP-1 and Gensini score, number of coronary lesions QRS wave duration

相关因素	Gensini 积分		冠脉病变支数		QRS 波时限	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
sLOX-1	0.439	<0.001	0.539	<0.001	0.474	<0.001
SREBP-1	0.556	<0.001	0.663	<0.001	0.592	<0.001
sST2	0.491	<0.001	0.618	<0.001	0.501	<0.001

### 3 讨论

临床上采用冠状动脉造影诊断CHD,但其为有创检查、且价格昂贵,还存在造影剂肾病的风险,因此亟需寻求简便灵敏的血清标志物及早评估患者的病情进展,便于临床及时制定有效的治疗措施,延缓疾病进展。

CHD的病理生理形成中,脂质、细胞因子、炎症因子参与脂纹形成、斑块破裂过程<sup>[5]</sup>。LOX-1具有独特的血素样结构,是ox-LDL的新型受体之一,sLOX-1是其水溶性形式,有研究表明sLOX-1可以作为CHD风险的预测因子<sup>[6]</sup>。SREBP-1基因位于17号染色体,mRNA长度约为4154bp,是控制脂肪生成的关键因子,对维持脂质平衡具有重要意义<sup>[7]</sup>。sST2是IL-1受体家族成员ST2的亚型,检测简便、重复性好,其在心肌成纤维细胞受到高压负荷时升高,与IL-33特异性结合后,在CHD进程中起着促炎、加重斑块破裂的作用<sup>[8]</sup>。心电图QRS波时限水平在一定程度上能够反映个体心功能障碍和心室受损程度。本研究结果提示sLOX-1、sST2、SREBP-1参与CHD发生过程。杨永强等<sup>[9]</sup>研究表明,CHD患者SREBP-1水平高

于健康人群,与本研究具有一致性。

本研究结果显示,随Gensini积分升高,sLOX-1、sST2、SREBP-1水平及QRS波时限水平逐渐升高,提示CHD心功能受到一定影响,sLOX-1、sST2、SREBP-1水平与CHD疾病进展相关,QRS波时限水平可以作为CHD及其疾病程度诊断的参考指标。陈红伟等<sup>[10]</sup>研究表明,sLOX-1与CHD患者冠状动脉病变程度密切相关,患者病情越严重,其表达水平随之升高,与本研究具有一致性。胡伟芳等<sup>[11]</sup>研究表明,CHD患者sST2水平高于非CHD患者,且与患者冠脉病变程度相关,与本研究具有一致性。

进一步发现,随着冠脉病变支数增多,sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平逐渐升高,提示sLOX-1、sST2、SREBP-1及QRS波时限水平可作为观察CHD病情进展的敏感性指标。SHEIKH<sup>[12]</sup>研究结果具有一致性。推测其机制在于随着sLOX-1表达增高,可溶性LOX-1升高,促进下游脂蛋白受体激活,加剧血管内皮及心肌细胞氧化应激,提升心肌细胞膜的溶解,加重冠心病病变。

进一步研究显示,sLOX-1、sST2及SREBP-1水平与Gensini积分、冠脉病变支数及QRS波时限水平均呈正相关。总结上述研究结果进行分析,这是由于LOX-1水平升高会促进泡沫细胞形成,诱导各种细胞黏附分子表达增加,使得局部炎症反应加重,内皮细胞受损;还可增强内皮细胞及单核细胞的亲和力,促进粥样斑块的形成,影响CHD的进展<sup>[13]</sup>。sST2能与ST2L竞争性结合IL-33,从而阻断ST2L/IL-33的抗动脉粥样硬化及稳定斑块作用<sup>[14]</sup>。动物实验表明,IL-33能够减少高脂饮食ApoE(-/-)小鼠动脉粥样硬化进展,发挥保护作用,而sST2与之结合后小鼠的主动脉窦中出现体积明显增大的动脉粥样硬化斑块<sup>[15]</sup>。SREBP-1能通过激活其下游效应器如乙酰辅酶A、羧化酶等,调节脂肪酸和胆固醇的合成,增加CHD发生风险<sup>[16]</sup>。

综上所述,CHD患者sLOX-1、SREBP-1、sST2水平均高于健康人群,三指标与患者的冠脉病变严重程度相关,有望成为临床防治CHD的靶点。

## 参考文献

- [1] Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond [J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4): 181-194.
- [2] Cruz DE, Tahir UA, Hu J, et al. Metabolomic analysis of coronary heart disease in an african american cohort from the jackson heart study [J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(2): 184-194.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学. 7版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 203-210.
- [4] 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. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [5] 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.
- [6] 李娟, 周国. 血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1, 尾加压素II水平与冠状动脉慢血流的关系 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(3): 515-519.
- [7] 张学栋, 潘有龙, 宋文静, 等. 冠状动脉综合征患者胆固醇调节元件结合蛋白-1, 血小板活化因子水平变化及其临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(6): 605-607.
- [8] 高顶, 赵茜, 高磊, 等. sST2、NLR与冠心病预测诊断及严重程度相关性分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(10): 1685-1688, 1693.
- [9] 杨永强, 陈志军. 冠心病患者血清固醇调节元件结合蛋白-1、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1及纤维蛋白原水平变化的意义分析 [J]. 海军医学杂志, 2020, 41(1): 101-103.
- [10] 陈红伟, 邢永生, 王志方, 等. 可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1和锌指蛋白A20与冠心病的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(5): 475-478.
- [11] 胡伟芳, 李红芹, 徐静, 等. 冠心病患者sST2和NLR变化及与冠脉病变程度的相关性 [J]. 微循环学杂志, 2021, 31(1): 38-41.
- [12] Sheikh MSA. Role of plasma soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and microRNA-98 in severity and risk of coronary artery disease [J]. Balkan Med J, 2021, 38(1): 13-22.
- [13] 谭郎敏, 刘翠芳, 范蕊, 等. 血清AQP9、HIF-1 $\alpha$ 水平与急性缺血性脑卒中出血性转化的相关性分析 [J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(7): 27-30.
- [14] 张怡靓, 常晓红, 孙钧, 等. 冠心病患者血浆sST2水平, 心电图QRS波时限与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 山东医药, 2020, 60(33): 79-82.
- [15] 何非, 盛建龙, 王晓晨, 等. sST2与Treg数量及冠状动脉病变程度的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2018, 18(7): 913-918.
- [16] 张训男, 彭春艳, 李显东, 等. 冠心病并发高血压患者外周血白细胞SREBP-1 mRNA表达水平与脂质代谢紊乱的关系研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 1-7.
- [3] 李雪梅, 邹东梅, 孙雪静, 等. 外周血淋巴细胞亚群、Treg及细胞因子谱在不同病因血小板减少患者中的差异及意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1237-1241.
- [4] 邓德凤, 徐军茹. 支气管肺泡灌洗术联合谷氨酰胺治疗对难治性肺炎支原体肺炎患儿支气管黏膜和胃肠功能的影响 [J]. 感染、炎症、修复, 2022, 23(3): 154-157.
- [5] 吴沁蕊, 彭显, 周学东. 细菌c-di-AMP在宿主免疫中的作用研究 [J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(6): 1098-1103.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行) [J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [7] 张素梅, 景富春, 姜晓倩, 等. 血清PCT、SAA及IL-6联合检测对肝硬化腹水合并腹腔感染的诊断和预后评估价值 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(12): 45-48, 63.
- [8] 于翠香, 王西艳. 《中国成人医院获得性肺炎与呼吸相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)》解读 [J]. 中国医刊, 2021, 56(9): 951-953.
- [9] 王沛. ADA、PGLYRP2及PCT在耐多药肺结核诊断中的潜在价值 [J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(4): 42-45.
- [10] 田勇, 丁红霞, 李进, 等. 内分泌科住院患者多重耐药菌感染及抗菌药物使用情况 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(1): 114-117.
- [11] 赵晋, 袁玉华, 倪亚琴, 等. 沉浸式情景模拟教学在医务人员感控能力提升中的效果观察 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(5): 600-604.
- [12] 林华兰, 林美玫, 吴明, 等. 儿童感染性腹泻病原菌类型及血清SAA、CRP水平对感染的鉴别价值分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(8): 961-964.
- [13] 倪艳, 程玲, 蒋玉凤. PCT、Th17和Tregs在ACLF中的表达及与预后的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1350-1353.
- [14] Dorresteijn KRIS, Brouwer MC, Korné Jellema, et al. Bacterial external ventricular catheter-associated infection [J]. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2020, 18(5): 1-11.
- [15] 张彦亭, 杨振威, 原姗姗, 等. ZEB1通过诱导NNMT的表达调控胃癌细胞的免疫逃逸 [J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(5): 360-365.

(上接第1514页)

## IL-6、CRP、Hcy、ACA与急性脑梗死患者预后的分析

张翠云\* 么蕊 刘雅男

**[摘要]** 目的 分析白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)抗心磷脂抗体(ACA)与急性脑梗死患者预后的关系。方法 分析2020年9月至2023年9月在秦皇岛市工人医院接受静脉溶栓治疗的146例急性脑梗死患者的临床资料,采用改良Rankin评分(mRS)评估患者预后并分为预后良好组( $n=109$ 例)和预后不良组( $n=37$ 例)。对比两组患者的一般资料、神经功能缺损情况(NIHSS),实验室指标[白介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)和抗心磷脂抗体(ACA)],应用二元Logistic回归模型分析急性脑梗死患者预后影响因素,用Pearson相关系数分析实验室指标与急性脑梗死患者预后程度的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析IL-6、CRP、Hcy、ACA对患者预后的预测价值。结果 NIHSS评分及IL-6、CRP、Hcy、ACA水平预后良好组均低于预后不良组( $t=2.651、6.507、10.217、7.946、8.571, P<0.05$ );回归分析显示:高NIHSS评分,高水平IL-6、CRP、Hcy、ACA是造成急性脑梗死患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ );前循环组患者的IL-6、CRP、Hcy、ACA水平均低于后循环组( $t=5.314、8.547、5.219、9.087, P<0.05$ );小面积梗死组患者的IL-6、CRP、Hcy、ACA水平均低于大面积梗死组( $t=10.514、21.033、15.658、11.723, P<0.05$ );NIHSS评分、IL-6、CRP、Hcy、ACA水平与患者mRS评分均呈正相关( $r=0.523、0.584、0.572、0.545、0.521, P<0.05$ );NIHSS评分、IL-6、CRP、Hcy、ACA水平预测急性脑梗死预后的曲线下面积(AUC)分别为0.622、0.759、0.894、0.845、0.892,相较于NIHSS评分,IL-6、CRP、Hcy、ACA预测效能更高( $P<0.05$ )。结论 急性脑梗死患者预后不良与IL-6、CRP、Hcy、ACA水平升高有关,检测以上指标变化可预测患者预后情况。

**[关键词]** 白介素-6; C反应蛋白; 同型半胱氨酸; 抗心磷脂抗体; 急性脑梗死预后

### Analysis of IL-6, CRP, Hcy, ACA and prognosis of patients with acute cerebral infarction

ZHANG Cuiyun\*, MO Rui, LIU Yanan

(Department of Neurology, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy) and anticardiolipin antibody (ACA) with prognosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** The clinical data of 146 patients with ACI who received intravenous thrombolytic therapy at Qinhuangdao Workers' Hospital from September 2020 to September 2023 were retrospectively analyzed. The modified rankin score (mRS) was used to evaluate the prognosis of patients, who were then divided into a good prognosis group ( $n=109$ ) and a poor prognosis group ( $n=37$ ). General data, neurological deficit (NIHSS), and laboratory indicators including creatinine (Cr), total bilirubin (TBil), albumin (ALB), red blood cell count (RBC), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), IL-6, CRP, Hcy, and ACA were compared between the two groups. A binary logistic regression model was used to analyze the influencing factors of prognosis in patients with ACI. The Pearson correlation coefficient was performed to analyze the correlation between laboratory indicators and the degree of prognosis in patients with ACI. A receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of IL-6, CRP, Hcy, and ACA on the prognosis of patients. **Results** The NIHSS score, IL-6, CRP, Hcy, and ACA levels were

基金项目:市级科技计划(第三批)项目(201703A115)

作者单位:秦皇岛市工人医院神经内科,河北,秦皇岛066200

\*通信作者:张翠云, E-mail:ZhangCY666123@163.com

lower in the poor prognosis group ( $t=2.651, 6.507, 10.217, 7.946, 8.571, P<0.05$ ). Regression analysis showed that high NIHSS score and elevated levels of IL-6, CRP, Hcy, and ACA were risk factors for poor prognosis in patients with ACI ( $P<0.05$ ). The levels of IL-6, CRP, Hcy, and ACA were lower in the anterior circulation group compared to the posterior circulation group ( $t=5.314, 8.547, 5.219, 9.087, P<0.05$ ), and lower in the small-area infarction group than in the large-area infarction group ( $t=10.514, 21.033, 15.658, 11.723, P<0.05$ ). NIHSS score, IL-6, CRP, Hcy, and ACA were positively correlated with mRS score ( $r=0.523, 0.584, 0.572, 0.545, 0.521, P<0.05$ ). The areas under the curves (AUCs) of NIHSS score, IL-6, CRP, Hcy, and ACA in predicting the prognosis of acute cerebral infarction were 0.622, 0.759, 0.894, 0.845 and 0.892 respectively. IL-6, CRP, Hcy, and ACA had higher predictive efficiency compared to NIHSS score ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The poor prognosis of patients with acute cerebral infarction is related to elevated levels of IL-6, CRP, Hcy, and ACA. Changes in these indicators can predict the prognosis of patients.

[KEY WORDS] IL-6; CRP; Hcy; ACA; Prognosis of acute cerebral infarction

急性脑梗死是一种由于脑部血液供应突然中断导致的脑组织缺血性坏死,其发病率高,严重影响患者的神经功能和生活质量,甚至危及生命<sup>[1]</sup>。白介素-6(interleukin-6, IL-6)作为一种关键的炎症介质,已被发现与多种心脑血管疾病的发生和发展密切相关<sup>[2]</sup>。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为炎症反应的敏感指标,被广泛用于评估急性脑梗死的预后<sup>[3]</sup>。此外,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为一种氨基酸代谢产物,其水平升高与血管疾病风险增加有关<sup>[4]</sup>,而抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)则与动脉粥样硬化的发生和发展紧密相关<sup>[5]</sup>。鉴于上述生物标志物在心脑血管疾病中的重要作用,本研究旨在探讨IL-6、CRP、Hcy、ACA与急性脑梗死患者预后的关系,以期为临床提供更为精准和有效的预后评估工具。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

分析秦皇岛市工人医院2020年9月至2023年9月收治的146例急性脑梗死患者的临床资料,根据预后情况分为预后良好组( $n=109$ 例)和预后不良组( $n=37$ 例)。纳入标准:①符合急性脑梗死最新指南中的诊断标准并经头颅影像学检查确诊<sup>[6]</sup>;②首次发病且症状出现到入院时间间隔 $<4.5$  h;③美国国立卫生研究院卒中量表<sup>[7]</sup>(NIHSS)评分 $\leq 25$ 分,均接受阿替普酶静脉溶栓治疗。排除标准:①合并有严重的心血管疾病或恶性肿瘤者;②存在全身感染性疾病或凝血功能障碍者;③近期存在头部外伤史或颅内手术史。本研究已通过医院伦理委员会的批准(伦理批号:202005),且所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

①一般资料:从医院信息系统中收集并整理患者的性别、年龄、体质量指数(body mass Index, BMI)、合并症、入院时神经功能缺损情况等。神经功能缺损情况选用参考文献<sup>[7]</sup>中的NIHSS量表评估,该量表共15个条目,总分42分,得分越高,神经功能缺损越严重。②脑梗死部位:通过头部MRI确定梗死部位和范围,根据不同病灶部位分为前循环84例和后循环62例。③脑梗死面积:通过MRI结果计算梗死面积,其中梗死灶直径小于4.6 cm为小面积梗死,反之则为大面积梗死,入组患者中小面积梗死91例,大面积梗死55例。④实验室指标:收集并整理两组患者的白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)水平。上述指标均采用酶联免疫吸附法检测(抽取患者的空腹静脉血4 mL, 3 500 r/min离心5 min,离心半径为10.4 cm,取上层清液),检测试剂盒购自海柯生物公司。

#### 1.2.2 ACI预后评估

治疗后90 d,于门诊使用改良Rankin评分(modified Rankin Scale, mRS)<sup>[8]</sup>评估,评分为0~5分,其中患者无新出现的功能障碍为0分;有相关症状但无明显残障为1分;轻度残障,可进行正常日常工作为2分;中度残障,行走不需协助为3分;重度残障,行走需要协助为4分;重度残障,需持续照顾为5分。0~2分为预后良好, $>2$ 分为预后不良。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0分析数据。正态计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间行独立样本 $t$ 检验;计数资料

以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;应用二元 Logistic 回归模型分析急性脑梗死患者预后影响因素;用 Pearson 相关系数分析研究指标与 mRS 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估研究指标对患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组一般资料比较均无统计学意义( $P>0.05$ ),预后良好组入院时 NIHSS 评分低于预后不良组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

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

Table 1 Comparison of general data between 2 groups [ $n(\%), (\bar{x} \pm s)$ ]

变量	$n$	预后良好组 ( $n=109$ )	预后不良组 ( $n=37$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别				1.902	0.168
男	87	63(72.71)	24(27.59)		
女	59	46(77.97)	13(22.03)		
年龄(岁)		64.84 $\pm$ 5.77	65.47 $\pm$ 6.33	0.560	0.576
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		23.74 $\pm$ 4.33	22.86 $\pm$ 3.58	1.113	0.268
合并症				0.064	0.969
糖尿病	17	11(64.71)	6(35.29)		
高血压	23	14(60.87)	9(39.13)		
高血脂	19	12(63.16)	7(36.84)		
入院时 NIHSS 评分		11.45 $\pm$ 2.64	13.02 $\pm$ 3.61	2.651	<0.001

### 2.2 两组实验室指标比较

预后良好组 IL-6、CRP、Hcy、ACA 水平均低于预后不良组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

指标	预后良好组 ( $n=109$ )	预后不良组 ( $n=37$ )	$t$ 值	$P$ 值
IL-6(ng/mL)	48.74 $\pm$ 8.45	60.29 $\pm$ 9.18	6.507	<0.001
CRP(mg/L)	13.15 $\pm$ 2.35	18.01 $\pm$ 2.14	10.217	<0.001
Hcy( $\mu$ g/mL)	17.37 $\pm$ 3.37	22.87 $\pm$ 3.31	7.946	<0.001
ACA(mg/L)	0.63 $\pm$ 0.18	0.96 $\pm$ 0.21	8.571	<0.001

### 2.3 影响急性脑梗死患者预后情况的多因素分析

将急性脑梗死患者预后情况作为因变量(预后不良=1,预后良好=0),纳入 NIHSS 评分( $>15$ 分=1, $\leq 15$ 分=0)、IL-6、CRP、Hcy、ACA 值作为自变量( $>$ 中位数=1, $\leq$ 中位数=0),二元 Logistic 回归分析显示:高水平 NIHSS 评分、IL-6、CRP、Hcy、ACA 均为急性脑梗死患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 影响急性脑梗死患者预后情况的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of prognosis in patients with acute cerebral infarction

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
入院时 NIHSS 评分	0.974	0.325	8.982	2.649	1.401~5.008	0.003
IL-6(ng/mL)	0.886	0.345	6.595	2.425	1.233~4.769	0.011
CRP(mg/L)	0.947	0.316	8.981	2.578	1.388~4.789	0.003
Hcy( $\mu$ g/mL)	0.936	0.359	6.798	2.550	1.262~5.153	0.009
ACA(mg/L)	0.893	0.319	7.836	2.442	1.307~4.564	0.005

### 2.4 不同脑梗死部位脑梗死患者的实验室指标比较

前循环组患者的 IL-6、CRP、Hcy、ACA 水平均低于后循环组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 不同脑梗死部位脑梗死患者的实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of laboratory indicators among patients with cerebral infarction at different sites of cerebral infarction ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	前循环组( $n=84$ )	后循环组( $n=62$ )	$t$ 值	$P$ 值
IL-6(ng/mL)	51.36 $\pm$ 8.21	58.74 $\pm$ 8.41	5.314	<0.001
CRP(mg/L)	14.02 $\pm$ 2.14	17.15 $\pm$ 2.25	8.547	<0.001
Hcy( $\mu$ g/mL)	18.27 $\pm$ 3.21	21.06 $\pm$ 3.17	5.219	<0.001
ACA(mg/L)	0.67 $\pm$ 0.16	0.92 $\pm$ 0.17	9.087	<0.001

### 2.5 不同脑梗死面积脑梗死患者的实验室指标比较

小面积梗死组患者的 IL-6、CRP、Hcy、ACA 水平均低于大面积梗死组( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 不同脑梗死面积脑梗死患者的实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of laboratory indicators among cerebral infarction patients with different cerebral infarction areas ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	小面积梗死组 ( $n=91$ )	大面积梗死组 ( $n=55$ )	$t$ 值	$P$ 值
IL-6(ng/mL)	45.33 $\pm$ 9.12	63.84 $\pm$ 12.03	10.514	<0.001
CRP(mg/L)	11.36 $\pm$ 2.05	20.21 $\pm$ 3.03	21.033	<0.001
Hcy( $\mu$ g/mL)	15.23 $\pm$ 3.12	24.66 $\pm$ 4.12	15.658	<0.001
ACA(mg/L)	0.61 $\pm$ 0.16	0.98 $\pm$ 0.22	11.723	<0.001

### 2.4 NIHSS 评分、IL-6、CRP、Hcy、ACA 与急性脑梗死患者 mRS 评分的相关性

NIHSS 评分、IL-6、CRP、Hcy、ACA 水平与急性脑梗死患者预后 mRS 评分均呈正相关( $r=0.523、0.584、0.572、0.545、0.521, P$ 均<0.001)。

### 2.5 NIHSS 评分及实验室指标对急性脑梗死患者不良预后的预测效能

ROC 结果显示, NIHSS 评分及 IL-6、CRP、Hcy、ACA 水平预测急性脑梗死预后的 AUC 分别

为0.622、0.759、0.894、0.845、0.892,相较于NIHSS评分,IL-6、CRP、Hcy、ACA的预测效能更高( $P < 0.05$ )。见表6、图1。

表6 NIHSS评分及实验室指标对急性脑梗死患者不良预后的预测效能

Table 6 Predictive efficiency of NIHSS score and laboratory indicators on poor prognosis of patients with acute cerebral infarction

变量	AUC	95% CI	截断值	约登指数	P值
NIHSS评分(分)	0.622	0.515~0.730	15.81	0.251	0.026
IL-6(ng/mL)	0.759	0.673~0.845	50.72	0.515	<0.001
CRP(mg/L)	0.894	0.835~0.953	16.41	0.639	<0.001
Hcy( $\mu$ g/mL)	0.845	0.779~0.910	17.85	0.542	<0.001
ACA(mg/L)	0.892	0.839~0.944	0.74	0.617	<0.001

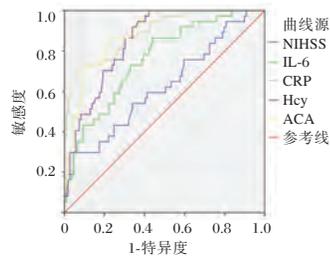


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

NIHSS评分是用于评估急性脑梗死患者神经缺损程度的一种量表<sup>[9]</sup>。IL-6可刺激细胞黏附分子释放炎症介质,加剧炎症反应及动脉硬化进展;CRP直接参与急性脑梗死患者血管内皮细胞紊乱、脂质过氧化等病理过程,常用于评估脑血管炎症病变<sup>[10]</sup>。本研究显示:预后良好组NIHSS评分、IL-6、CRP水平均低于预后不良组,且前循环组患者的IL-6、CRP水平均低于后循环组( $P < 0.05$ ),小面积梗死组患者的IL-6、CRP均低于大面积梗死组( $P < 0.05$ )。本研究进一步分析显示,高水平NIHSS评分、IL-6、CRP是急性脑梗死患者预后不良的危险因素,NIHSS评分、IL-6、CRP水平与患者预后程度呈正相关。原因可能在于:高水平的NIHSS评分的急性脑梗死患者的血管状况往往较差,可能存在动脉粥样硬化、血管狭窄等问题,从而导致患者的脑部血流供应不足,从而导致预后不良<sup>[11]</sup>。IL-6的高表达可诱导血管内皮细胞表达粘附分子,增强白细胞与内皮细胞的粘附作用,导致白细胞浸润和脑水肿加重,从而加剧脑组织损伤<sup>[12]</sup>。高水平的CRP能促进单核细胞释放组织

因子,造成机体凝血-纤溶机制失衡,增加脑血管缺血事件的危险,进而影响患者的预后<sup>[13]</sup>。

研究报道,Hcy水平升高与心脑血管疾病风险增加有关,ACA表达与血管内皮细胞损伤和凝血机制异常有关,可增加患者的卒中复发风险和其他不良预后事件<sup>[14]</sup>。本研究显示:预后良好组Hcy、ACA水平均低于预后不良组,与袁蕾<sup>[15]</sup>等人结论类似,本研究进一步分析显示,且前循环组患者的Hcy、ACA水平均低于后循环组,小面积梗死组患者的Hcy、ACA均低于大面积梗死组,高水平Hcy、ACA是急性脑梗死患者预后不良的危险因素,Hcy、ACA水平与急性脑梗死患者预后程度呈正相关。原因可能在于:高水平的Hcy会导致内皮细胞损伤,破坏血管壁的完整性,增加血管堵塞的风险,影响患者预后<sup>[16]</sup>。ACA是能与血小板和内皮细胞膜上的心磷脂结合,激活血小板并促进血栓形成,其还能干扰正常的凝血过程,使血液更容易凝固,增加急性脑梗死患者发生再次梗死或脑卒中的风险,从而导致预后不良<sup>[17]</sup>。ROC曲线显示:NIHSS评分及IL-6、CRP、Hcy、ACA水平预测急性脑梗死预后的AUC分别为0.622、0.759、0.894、0.845、0.892,相较于NIHSS评分,IL-6、CRP、Hcy、ACA水平预测效能更高,提示IL-6、CRP、Hcy、ACA水平可作为急性脑梗死患者预后的预测指标。

综上所述,急性脑梗死患者预后不良与IL-6、CRP、Hcy、ACA水平升高有关,检测以上指标变化可预测患者预后情况。

### 参考文献

- [1] 邵枝定,许忠强,许利.丁苯酞联合阿司匹林、阿加曲班治疗急性脑梗死的疗效[J].中国老年学杂志,2023,43(3):523-526.
- [2] 马田清,张三妮.IL-6、CTRP3在不同证型急性脑梗死患者中的水平变化及对预后的影响研究[J].广州中医药大学学报,2023,40(7):1589-1595.
- [3] 王莲莲,马丽莉.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗老年急性心肌梗死后心衰的疗效及对Galectin-3、TMAO、CRP、BNP水平的影响[J].中南医学科学杂志,2023,51(6):868-871.
- [4] Fu B, Meng S, Gao G. A combination of tetramethylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: A retrospective study[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3(Special)):945-951.

# 化疗联合免疫治疗局部晚期食管癌疗效及对 Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF 水平的影响

魏丹丹<sup>1</sup> 方金满<sup>1\*</sup> 王明喜<sup>2</sup> 王伟<sup>1</sup> 汤振<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究化疗联合免疫治疗局部晚期食管癌(LAEC)疗效及对可溶性白细胞介素-2受体(Sil-2R)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )及恶性肿瘤特异生长因子(TSGF)水平的影响。方法 选择2021年3月至2023年7月于中国科学院合肥肿瘤医院治疗的LAEC患者106例,依据随机数字表法将106例患者分为试验组( $n=53$ )、对照组( $n=53$ )。对照组行标准化疗,试验组行化疗联合免疫治疗。观察两组临床疗效、不良反应,比较两组治疗前后血清程序性死亡配体1(PD-L1)、程序性死亡受体1(PD-1)、Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF水平。结果 试验组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗期间各不良反应分级比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,试验组血清PD-L1、PD-1及Sil-2R、TSGF水平均低于对照组,血清IFN- $\gamma$ 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 化疗联合免疫治疗可有效降低LAEC患者免疫检查点活性,增强机体免疫,可促进产生IFN- $\gamma$ ,抑制Sil-2R、TSGF生成,疗效较好,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

**[关键词]** 化疗;免疫治疗;局部晚期食管癌;Sil-2R;IFN- $\gamma$ ;TSGF

## Effect of neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy on locally advanced esophageal cancer and its influence on Sil-2R, IFN- $\gamma$ and TSGF levels

WEI Dandan<sup>1</sup>, FANG Jinman<sup>1\*</sup>, WANG Mingxi<sup>2</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>, TANG Zhen<sup>1</sup>

(1. Gastrointestinal Cancer Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, China, 230031; 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy in the treatment of locally advanced esophageal cancer (LAEC) and its effects on the levels of soluble interleukin-2 receptor (Sil-2R), gamma-interferon (IFN- $\gamma$ ) and malignant tumor-specific growth factor (TSGF). **Methods** A total of 106 LAEC patients treated at Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, from March 2021 to July 2023 were selected. They were divided into an experimental group ( $n=53$ ) and a control group ( $n=53$ ) using a random number table method. The control group received neoadjuvant chemotherapy, while the experimental group received neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy. The clinical efficacy, adverse reactions, serum levels of programmed death ligand 1 (PD-L1), programmed death receptor 1 (PD-1), Sil-2R, IFN- $\gamma$  and TSGF were compared before and after treatment in both groups. **Results** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the experimental group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the grade of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, serum levels of PD-L1, PD-1, Sil-2R and TSGF in the experimental groups were lower than those in the control

基金项目:安徽省科技重大专项(202103a07020012);安徽省重点研究与开发计划(2022e07020054);2022年合肥研究院院长基金项目(YZJJ2023QN49)

作者单位:1. 中国科学院合肥肿瘤医院胃肠肿瘤中心,安徽,合肥 230031

2. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科,安徽,蚌埠 233000

\*通信作者:方金满, E-mail: fjmanc@cmpt.ac.cn

group, and serum levels of IFN- $\gamma$  were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy can effectively reduce immune checkpoint activity in LAEC patients, enhance the body's immunity, promote the production of IFN- $\gamma$ , and inhibit the production of Sil-2R and TSGF. It has shown good efficacy without increasing adverse reactions, making it a valuable option for clinical application.

[KEY WORDS] Neoadjuvant chemotherapy; Immunotherapy; LAEC; Sil-2R; IFN- $\gamma$ ; TSGF

食管癌侵袭性强,恶性程度高,临床治疗困难。资料显示,对于可切除局部晚期食管癌(Locally advanced esophageal cancer, LAEC),即便新辅助化疗后行根治性手术治疗,患者也难以获得良好预后,为此,寻找有效治疗 LAEC 的疗法成为临床研究的重要课题。近年来,随着对肿瘤免疫逃逸机制的深入研究,肿瘤免疫治疗获得了巨大进展,并已进入临床实践。免疫治疗是将抗体作用于免疫检查点,缓解恶性肿瘤导致的免疫抑制,提高患者自身免疫功能,促进肿瘤细胞凋亡的新型疗法<sup>[1]</sup>。资料显示,新辅助化疗联合免疫治疗可有效提高肿瘤患者病理完全缓解率,改善患者预后<sup>[2]</sup>。可溶性白细胞介素-2受体(Soluble interleukin-2 receptor, Sil-2R)、 $\gamma$ -干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )及恶性肿瘤特异生长因子(Malignant tumor-specific growth factor, TSGF)与食管癌的发生、发展关系密切,检测其血清水平改变有助于评价疗效。本研究将新辅助化疗和新辅助免疫治疗联合应用于 LAEC,以评价其疗效,并探究其对血清 Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF 水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2021 年 3 月至 2023 年 7 月于本院治疗的 LAEC 患者 106 例,年龄平均(60.47 $\pm$ 6.29)岁;男 76 例,女 30 例;病灶位置:食管下段 24 例,食管中段 54 例,食管下段 28 例;临床分期:Ⅲ期 73 例,Ⅳ期 33 例;分化程度:低分化 23 例,中分化 56 例,高分化 27 例;病理分型:鳞癌 102 例,腺癌 4 例。纳入标准:①符合《食管癌诊疗规范(2018 年版)》<sup>[3]</sup>中相关标准,并经病理确诊者;②存在可测量病灶者;③预期生存 6 个月以上者;④KFS 评分 $\geq$ 70 分者;⑤首次治疗者;⑥知情同意者;⑦依从性良好者。排除标准:①本研究药物过敏者;②合并自身免疫性疾病者;③合并其他恶性肿瘤者;④合并急慢性感染或血液系统疾病;⑤肝肾功能异常者。依据随机数字表法将 106 例患者分为试验组( $n=53$ )、对照组( $n=53$ ),两组基线资料比较差异无统

计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,批号:20210101。

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

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

基线资料	试验组 ( $n=53$ )	对照组 ( $n=53$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	60.55 $\pm$ 6.31	60.42 $\pm$ 6.26	0.107	0.915
性别			0.737	0.391
男	36(67.92)	40(75.47)		
女	17(32.08)	13(24.53)		
病灶位置			0.606	0.739
食管下段	11(20.75)	1(1.89)		
食管中段	29(54.72)	25(47.17)		
食管下段	13(24.53)	15(28.30)		
临床分期			0.392	0.531
Ⅲ期	35(66.04)	38(71.70)		
Ⅳ期	18(33.96)	15(28.30)		
分化程度			0.663	0.718
低分化	11(20.75)	12(22.64)		
中分化	30(56.60)	26(49.06)		
高分化	12(22.64)	15(28.30)		
病理分型			0.260	0.610
鳞癌	50(94.34)	52(98.11)		
腺癌	3(5.66)	1(1.89)		

### 1.2 方法

对照组行新辅助化疗。白蛋白紫杉醇 260 mg/m<sup>2</sup>, d1、d8, 静滴;顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, d2~d4, 静滴。21 d/1 周期,共治疗 2 周期。

试验组行新辅助化疗联合免疫治疗。新辅助化疗同对照组。免疫治疗:卡瑞利珠单抗 200 mg, d3, 静滴。21 d/1 周期,共治疗 2 周期。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效<sup>[4]</sup>

完全缓解(Complete remission, CR):病灶消失;部分缓解(Partial remission, PR):病灶半径缩短 $\geq$ 30%,且未出现新病灶;疾病进展(Progression disease, PD):病灶半径之和增加 $\geq$ 20%或出现新病灶;疾病稳定(Stabilization Disease, SD):介于 PR、PD 间。客观缓解率(Objective response rate, ORR)=[(CR+PR)/总例数] $\times$ 100%;疾病控制率(Disease control rate, DCR)=[(CR+PR+SD)/总例数] $\times$ 100%。

#### 1.3.2 不良反应

不良反应根据世界卫生组织的抗癌药物毒性分级标准进行评估,该标准将不良反应分为五级:0 级

(无)、I级(轻度)、II级(中度)、III级(重度)和IV级(危及生命)。一般来说,III至IV级表示严重的副作用。所有患者在每个治疗周期前后都接受了血液概况、生化指标和其他相关检测的评估。通过比较治疗前后检测结果的变化以及监测患者出院后的健康状况,记录患者所经历的不良反应和毒性。

### 1.3.3 血清程序性死亡配体1(Programmed Death Ligand 1,PD-L1)及程序性死亡受体1(Programmed Death Receptor 1,PD-1)

采集患者清晨空腹静脉血5 mL,离心(离心半径:10 cm;离心时间:10 min;离心转数:4 000 r/min)后提取血清置于冰箱内(-80℃)待检。采用夹心法酶联免疫吸附法测定血清PD-L1及PD-1水平,试剂盒为人程序性死亡配体1(PD-L1)检测试剂盒(型号:22C3)、人程序性死亡配体1(PD-1)检测试剂盒(型号:96T);生产企业:北京百奥莱博科技有限公司。

### 1.3.4 血清Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF

取1.3.3中血清,以酶联免疫吸附试验检测Sil-2R[试剂盒为人可溶性白介素2受体(sIL-2R)ELISA试剂;生产企业:长沙微米生物科技有限公司;48T]、IFN- $\gamma$ [试剂盒为人 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )

ELISA试剂盒;生产企业:热晨(廊坊)生物科技有限公司;规格:60人/份]、TSGF[试剂盒为特异性生长因子(TSGF)ELISA检测试剂盒;生产企业:广州科方生物有限公司;规格:40 mL/盒]。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件分析数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述,组内比较行配对 $t$ 检验,两组间比较行独立样本 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验,等级资料行秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

试验组ORR、DCR均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组不良反应比较

两组治疗期间各不良反应分级比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组血清PD-L1、PD-1水平比较

治疗后,两组血清PD-L1、PD-1水平均较治疗前降低,且试验组血清PD-L1、PD-1水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表2 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
试验组	53	1(1.89)	21(39.62)	23(43.40)	8(15.09)	22(41.51)	45(84.91)
对照组	53	0(0.00)	12(22.64)	22(41.51)	19(35.85)	12(22.64)	34(64.15)
$\chi^2$ 值						4.289	5.956
P值						0.038	0.015

表3 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Comparison of clinical efficacy between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	n	腹泻		肝功能损伤		骨髓抑制		胃肠道反应	
		I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级	I~II级	III~IV级
试验组	53	6(11.32)	1(1.89)	4(7.55)	1(1.89)	7(13.21)	1(1.89)	9(16.98)	2(3.77)
对照组	53	7(13.21)	2(3.77)	5(9.43)	2(3.77)	8(15.09)	3(5.66)	10(18.87)	4(7.55)
$\chi^2$ 值		0.391		0.324		0.759		0.592	
P值		0.696		0.746		0.448		0.554	

表4 两组血清PD-L1、PD-1水平比较 ( $n=53, \bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum PD-L1 and PD-1 levels between the two groups ( $n=53, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	PD-L1 (ng/L)		PD-1 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53	355.28 $\pm$ 38.06	288.79 $\pm$ 30.32 <sup>a</sup>	296.65 $\pm$ 31.29	239.89 $\pm$ 25.44 <sup>a</sup>
对照组	53	352.93 $\pm$ 38.01	311.52 $\pm$ 34.02 <sup>a</sup>	293.74 $\pm$ 31.26	254.08 $\pm$ 27.93 <sup>a</sup>
t值		0.318	3.631	0.479	2.734
P值		0.751	0.000	0.633	0.007

注:相比同组治疗前,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.4 两组血清 Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF 水平比较

治疗后,两组血清 IFN- $\gamma$  水平均较治疗前升高,血清 Sil-2R、TSGF 水平均较治疗前降低,且试

验组血清 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组,血清 Sil-2R、TSGF 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组血清 Sil-2R、IFN- $\gamma$ 、TSGF 水平比较 ( $n=53, \bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of serum Sil-2R, IFN- $\gamma$  and TSGF levels between the two groups ( $n=53, \bar{x} \pm s$ )

组别	n	Sil-2R (U/L)		IFN- $\gamma$ (pg/mL)		TSGF (U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53	367.20 $\pm$ 39.16	315.29 $\pm$ 32.53 <sup>a</sup>	32.86 $\pm$ 3.53	86.05 $\pm$ 8.92 <sup>a</sup>	89.35 $\pm$ 9.24	76.74 $\pm$ 7.91 <sup>a</sup>
对照组	53	366.95 $\pm$ 39.12	330.84 $\pm$ 35.29 <sup>a</sup>	33.01 $\pm$ 3.57	80.64 $\pm$ 8.26 <sup>a</sup>	89.29 $\pm$ 9.22	82.17 $\pm$ 8.53 <sup>a</sup>
t 值		0.033	2.359	0.218	3.240	0.034	3.398
P 值		0.974	0.020	0.828	0.002	0.973	0.001

注:相比同组治疗前,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

因症状特异性不强,食管癌多难以在早期发现,一旦确诊多已达局部晚期,部分患者甚至已出现远处转移<sup>[5]</sup>。新辅助化疗尽管可延长患者生命,但却存在部分患者疗效不显著的缺点。免疫检查点抑制剂(ICIs)可经抑制免疫检查点活性,恢复肿瘤患者T细胞识别、清除肿瘤细胞功能,避免肿瘤免疫逃逸<sup>[6]</sup>。目前,ICIs已逐渐应用于LAEC患者,且展现出了明显的抗肿瘤活性<sup>[7]</sup>。研究发现,新辅助化疗联合免疫治疗具有协同增效作用,应用于肿瘤患者可获得较好的疗效<sup>[8]</sup>。

本研究中,试验组 ORR、DCR 均大于对照组,且治疗后试验组血清 PD-L1、PD-1 水平均低于对照组,血清 IFN- $\gamma$  水平高于对照组。说明相较于单纯新辅助化疗,新辅助化疗联合免疫治疗可有效抑制免疫检查点活性,增强机体免疫,提高疗效。白蛋白紫杉醇联合顺铂为临床常用的新辅助化疗方案,白蛋白紫杉醇可经结合胞内微管,影响肿瘤细胞分裂进程中的微管聚合,抑制有丝分裂正常进行,导致肿瘤细胞凋亡。顺铂可经干预肿瘤细胞 DNA 抑制肿瘤发生、发展。PD-L1、PD-1 为免疫检查点,存在于活化 T 细胞表面,其活化后可抑制抗原提呈至 T 细胞,降低 T 细胞对肿瘤细胞的识别清除能力<sup>[9]</sup>。IFN- $\gamma$  为功能性蛋白,可经提高相关信号通道活性参与免疫调节及免疫刺激,发挥抗肿瘤作用。IFN- $\gamma$  可经下调表达趋化因子 CXC 基序配体 8 影响食管癌鳞状细胞,抑制其增殖及迁移<sup>[10]</sup>。卡瑞利珠单抗为 ICIs,可特异性抑制 PD-1 激活,阻断其结合 PD-L1,促进抗原提呈至 T 细胞,促进 T 细胞活化及 IFN- $\gamma$  生成,在增强机

体免疫的同时减少肿瘤细胞导致的免疫抑制,增强机体抗肿瘤能力<sup>[11]</sup>。新辅助化疗可抑制免疫抑制细胞,诱导肿瘤抗原呈递,提高机体免疫应答能力,与卡瑞利珠单抗共同发挥抗肿瘤、提高疗效的作用<sup>[12]</sup>。本研究中,两组治疗期间各不良反应分级发生率比较差异无统计学意义,且试验组略低于对照组,其原因可能是新辅助化疗联合免疫治疗可有效改善 LAEC 患者机体免疫,提高机体整体功能,从而缓解不良反应,但作用并不显著。

本研究治疗后,试验组血清 Sil-2R、TSGF 水平低于对照组,说明与单纯新辅助化疗相比较,新辅助化疗联合免疫治疗 LAEC 可有效抑制 Sil-2R、TSGF 生成。Sil-2R 为免疫抑制剂,可经导致 T 细胞周围的白细胞介素-2 抑制 T 细胞增殖,降低机体免疫活性。LAEC 患者机体免疫调节紊乱,致使 B 细胞、T 细胞数目失衡,导致 Sil-2R 大量生成<sup>[13]</sup>。TSGF 为产生于肿瘤细胞的多糖链肿瘤标志物,其血清水平越高说明肿瘤患者的病情越严重。TSGF 可促进肿瘤血管新生及肿瘤细胞增殖,在肿瘤细胞的增殖、浸润及转移中具有重要作用<sup>[14]</sup>。新辅助化疗联合免疫治疗可增强肿瘤患者机体免疫,促进肿瘤细胞凋亡,抑制 Sil-2R、TSGF 生成,降低其血清水平<sup>[15]</sup>。

综上所述,新辅助化疗联合免疫治疗可有效降低 LAEC 患者免疫检查点活性,增强机体免疫,可促进产生 IFN- $\gamma$ ,抑制 Sil-2R、TSGF 生成,疗效较好,且不增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

## 参考文献

- [1] 高鑫,张淑芳.膀胱癌关键基因的筛选及预后相关性分析[J].感染、炎症、修复,2022,23(3):131-137.

- [2] 杨曦月, 杜小波. 晚期非小细胞肺癌治疗方案的研究进展及三线治疗探索[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(4): 137-143.
- [3] 国家卫生健康委员会. 食管癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2019, 9(4): 158-192.
- [4] 薛凌飞, 雷彬花. 重组人血管内皮抑制素联合 SOX 方案治疗晚期结直肠癌患者疗效及肿瘤标志物水平变化的观察[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(4): 235-236+253.
- [5] 张丽, 冯杰, 王琼. 紫杉醇、顺铂同步化疗联合早期营养指导对食管癌根治术后患者免疫功能及营养状况的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(5): 32-35.
- [6] 王焱, 王文涛. 肝细胞癌免疫治疗的现状及发展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 692-698.
- [7] 贾罄竹, 高伊星, 张岸梅. 肿瘤内科学专业学位研究生医学公共大数据运用能力培养[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(5): 551-554.
- [8] Zhang H, Zhang Z, Yang L, et al. Perioperative outcomes of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective comparative cohort study[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(3): 1279-1288.
- [9] 刘航, 丁杰, 吴明, 等. 靶向 PD-1/PD-L1 的结直肠癌免疫治疗研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2020, 17(2): 157-163.
- [10] 程建刚, 袁炜, 谷贺. 鼻咽癌患者血清 IFN- $\gamma$ 、PTX3 及 EGF 水平对放疗效果的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1498-1501+1506.
- [11] Liu J, Yang Y, Liu Z, et al. Multicenter, single-arm, phase II trial of camrelizumab and chemotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Immunother Cance, 2022, 10(3): e004291.
- [12] Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2021, 326(10): 916-925.
- [13] 何姗姗, 骆建美, 刘贤, 等. miR-34、VEGF-C 及 sIL-2R 检测在乳腺癌淋巴结转移中的预测[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1272-1275+1280.
- [14] Xu X, Wang W, Tian B, et al. The predicting role of serum tumor-specific growth factor for prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1067.
- [15] Weiss JA, Jain S. Neoadjuvant and adjuvant therapy in esophageal cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(4): 1927-1932.

(上接第 1523 页)

- [5] 刘美玲, 许志伟. ACA、TIMP-1、25(OH)D 水平与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 3007-3010.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] Kazi SA, Siddiqui M, Majid S. Stroke Outcome Prediction Using Admission Nihss In Anterior And Posterior Circulation Stroke[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021, 33(2): 274-278.
- [8] Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: Modified Rankin Scale (mRS)[J]. J Physiother, 2022, 68(4): 281.
- [9] 郑莹莹, 刘占军, 马利军, 等. 急性脑梗死患者 PBMC 中 TRAM、TLR4、IRF-3mRNA 水平与 NIHSS 评分关系及预测预后的价值[J]. 医学分子生物学杂志, 2022, 19(2): 145-150.
- [10] 武文娟, 邵艳敏, 尹小君. 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平对老年急性脑梗死患者介入治疗后睡眠障碍的预测价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(6): 760-765.
- [11] 吴文婷, 吴军, 刘蔚玲, 等. 血清 C 反应蛋白、淀粉样蛋白 A、瘦素、非对称性二甲基精氨酸与急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓治疗患者 NIHSS 评分和预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(24): 3321-3326.
- [12] 查蕾蕾, 周其达. 血清 Lp-PLA2、IL-6 水平与急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗预后的相关性[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6): 636-639, 660.
- [13] 张晓霞, 牛翠, 曹明善, 等. C-反应蛋白低密度脂蛋白胆固醇和嗜酸性粒细胞绝对值计数对急性脑梗死患者溶栓后出血转化的风险量化评估价值[J]. 中国急救医学, 2022, 42(5): 416-420.
- [14] 陶晓明, 李爽, 周冰峰, 等. 抗心磷脂抗体、抗  $\beta$ 2 糖蛋白 1 抗体、hs-CRP 及同型半胱氨酸与老年脑梗死的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4353-4357.
- [15] 袁蕾, 赵仁超, 李霞, 等. 急性脑梗死不同神经功能缺损程度患者血清 TH、HbA1c、Hcy 水平比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(10): 1023-1026.
- [16] 范晓雪, 王超, 于琦莉, 等. 老年急性脑梗死患者血清 Hcy、IMA 水平与神经功能缺损程度和预后的关系[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(4): 470-473.
- [17] 孟会红, 邢晓明, 张超, 等. 血清抗心磷脂抗体与脑梗死患者神经功能及颈动脉狭窄与认知功能的关系[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(7): 792-795.

# 血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在浆细胞性乳腺炎与乳腺癌鉴别诊断中的意义

李国治<sup>1\*</sup> 郑研<sup>1</sup> 刘慧<sup>1</sup> 陈宇<sup>2</sup> 谈艳芳<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在浆细胞性乳腺炎与乳腺癌鉴别诊断中的意义。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2023 年 11 月间德阳市人民医院乳腺科首次入院且未经治疗的住院患者为研究对象,基于乳腺彩超 BI-RADS 分类标准,筛选出 BI-RADS 4 类及以上的患者,并进一步依据其乳腺癌(BC)术后病理学诊断报告,确认 105 例 BC 患者,并归为 BC 组。同时,随机抽取乳腺彩超 BI-RADS 3 类及以下、诊断为浆细胞性乳腺炎(PCM)的患者 95 例,归为 PCM 组。所有研究对象均行乳腺超声检查。比较两组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平、乳腺超声形态学表现及参数;绘制 ROC 曲线,分析血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中的价值。**结果** BC 组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平、 $V_{max}$ 、RI 及 PI 显著高于 PCM 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组位置、大小、边缘特征、有无微钙化、有无后方衰减、有无侧方声影及纵横比比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而两组边界清晰度、内部回声状态比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中的 AUC(95%CI)、灵敏度及特异度分别为 0.933(0.863-0.966)、94.26%、91.77%;显著高于血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2、乳腺超声单一诊断( $P < 0.05$ )。**结论** 血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声可显著提高 BC 与 PCM 的鉴别诊断准确性,有助于临床早期发现与精确治疗,对优化患者管理和提高治疗效果具有重要意义。

**[关键词]** IL-1 $\beta$ ; 可溶性 E-钙黏蛋白; E2; 乳腺超声; 浆细胞性乳腺炎; 乳腺癌

## The significance of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2 combined with breast ultrasound in the differential diagnosis of plasma cell mastitis and breast cancer

LI Guozhi<sup>1\*</sup>, ZHENG Yan<sup>1</sup>, LIU Hui<sup>1</sup>, CHEN Yu<sup>2</sup>, TAN Yanfang<sup>3</sup>

(1. Department of Ultrasound, 2. Department of Breast Surgery, 3. Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan, China, 618000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the significance of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad and E2 combined with breast ultrasound in the differential diagnosis of plasma cell mastitis and breast cancer. **Methods** The patients who were initially admitted to the Department of Mammary Glands of Deyang People's Hospital from April 2020 to November 2023 and had not received treatment were selected as the research subjects. Using the BI-RADS classification criteria for breast color Doppler ultrasound, patients with a BI-RADS score of 4 or higher were identified. Based on the postoperative pathological diagnosis of breast cancer (BC), 105 patients were confirmed to have BC and were categorized as the BC group. At the same time, 95 patients with a breast ultrasound BI-RADS score of 3 or lower, diagnosed with plasma cell mastitis (PCM) were randomly selected and placed in the PCM group. All subjects underwent a breast ultrasound examination. The levels of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad and E2, the ultrasonographic features and parameters of breast were compared between the two groups. An ROC curve was drawn to analyze the value of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2 combined with breast

基金项目:德阳市科技计划项目(2021SZZ069)

作者单位:1. 德阳市人民医院超声科,四川,德阳 618000

2. 德阳市人民医院乳腺外科,四川,德阳 618000

3. 德阳市人民医院检验科,四川,德阳 618000

\*通信作者:李国治, E-mail: 18981001058@163.com

ultrasound in the differential diagnosis between BC and PCM. **Results** The levels of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2, Vmax, RI and PI in the BC group were significantly higher than those in the PCM group ( $P<0.05$ ). There were significant differences in location, size, edge characteristics, microcalcification, posterior attenuation, lateral acoustic shadow and aspect ratio between the two groups ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in boundary clarity and internal echo status between the two groups ( $P>0.05$ ). The AUC (95% CI), sensitivity and specificity of IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2 combined with breast ultrasound in the differential diagnosis of BC and PCM were 0.933 (0.863-0.966), 94.26% and 91.77%, respectively, significantly higher than serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, E2, breast ultrasound single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** E2 combined with breast ultrasound can significantly improve the accuracy of differential diagnosis between BC and PCM. This is beneficial for early clinical detection and precise treatment, and is crucial for optimizing patient care and enhancing treatment outcomes.

[KEY WORDS] IL-1 $\beta$ ; sE-cad; E2; Breast ultrasound; Plasma cell mastitis; Breast cancer

浆细胞性乳腺炎(Plasma Cell Mastitis, PCM)和乳腺癌(Breast Cancer, BC)是乳腺疾病中两种性质截然不同的疾病,前者是一种非特异性炎症,后者则是一种恶性肿瘤,但二者在临床表现和影像学检查上有时存在相似之处,给临床鉴别诊断带来一定挑战<sup>[1]</sup>。血清白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )是一种炎症标志物,对评估PCM炎症活动具有重要价值<sup>[2]</sup>。可溶性E-钙黏蛋白(Soluble E-cadherin, sE-cad)是一种重要的细胞间连接蛋白,其异常升高与多种恶性肿瘤的侵袭和转移密切相关。雌二醇(Estradiol, E2)作为雌激素的一种,在乳腺组织的生长和发育中起着关键作用,其水平异常可能与乳腺病变相关<sup>[3]</sup>。近年来,将生物标志物与影像学检查结合应用于乳腺疾病的诊断已成为研究热点。通过乳腺超声,医生可以观察到乳腺内部的结构变化,如肿块的大小、形态、边界、内部回声等,从而初步判断肿块的性质<sup>[4]</sup>。对此,本研究旨在探讨血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2结合乳腺超声在浆细胞性乳腺炎与乳腺癌鉴别诊断中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2020年4月至2023年11月间德阳市人民医院乳腺科首次入院且未经治疗的住院患者为研究群体。基于乳腺彩超BI-RADS分类标准<sup>[5]</sup>,筛选出BI-RADS 4类及以上的患者,并进一步依据其BC术后病理学诊断报告,确认105例BC患者,纳入BC组。同时,随机抽取乳腺彩超BI-RADS 3类及以下、诊断为PCM的患者95例,纳入PCM组。BC组平均年龄(47.45 $\pm$ 6.29)岁,平均体质量(57.60 $\pm$ 10.43)kg,合并症:高血压40例、糖尿病46例、高脂血症33例,TNM分期:II期28例、III期77

例,淋巴结转移:有68例、无37例,浸润性导管癌70例,导管原位癌21例,导管内癌6例,其它8例;PCM组平均年龄(48.32 $\pm$ 6.40)岁,平均体质量(58.15 $\pm$ 10.56)kg,合并症:高血压37例、糖尿病44例、高脂血症30例。两组一般临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①BC组符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》<sup>[6]</sup>中BC有关诊断标准,且经病理检查确诊;②PCM组符合浆细胞性乳腺炎诊断标准<sup>[6]</sup>,如乳腺肿块、疼痛、红肿等;③排除其他乳腺疾病,如乳腺纤维腺瘤、乳腺囊肿等;④病例资料完整。排除标准:①患有严重心、肝、肾等器质性疾病;②孕期或哺乳期妇女;③未经临床和影像学(乳腺超声)综合评估的疑似病例;④既往存在恶性肿瘤或乳腺良性疾病史。本研究经本院医学伦理委员会批准,且患者及家属知晓并同意本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 乳腺超声检查

所有研究对象均进行乳腺超声检查,所有超声检查均由具有丰富经验的超声医师进行,确保检查结果的准确性和一致性。受试者仰卧,手臂上举展露乳腺及腋窝。用彩色超声仪,以乳头为中心行复合扫查,细致观察疑似病灶的位置、大小、边界、回声等特征,特别注意微钙化、衰减、声影及纵横比。此外,进一步评估肿块的血流信号特性,记录其最大血流值(Velocity Maximum,  $V_{max}$ )、血流阻力指数(Resistance Index, RI)以及搏动指数(Pulse Pressure Index, PI)等关键参数。

#### 1.2.2 血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2检测

所有研究对象于入院当日晨起空腹状态下抽取静脉血5 mL,于2 h内进行离心(3 500 r/min,离心半径10 cm, 15 min),分离血清。采用酶联免疫吸

附法检测血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad, 试剂盒均购于南京莱富赛生物科技有限公司; 采用化学发光免疫法测定 E2, 试剂盒购于杭州联科生物技术股份有限公司。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计学软件分析。进行 Shapiro-Wilk 检验, 确保计量资料符合正态性。计量数据采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行独立样本  $t$  检验。计数资料使用  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验。绘制 ROC 曲线, 分析血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中价值;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平比较

BC 组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平显著高于 PCM 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad and E2 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	sE-cad (ng/mL)	E2 (pg/mL)
BC 组	105	10.41 $\pm$ 4.50	8.86 $\pm$ 3.40	205.69 $\pm$ 43.63
PCM 组	95	1.14 $\pm$ 0.39	5.32 $\pm$ 2.06	95.08 $\pm$ 23.64
$t$ 值		20.005	8.791	21.961
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组乳腺超声形态学表现比较

两组位置、大小、边缘特征、有无微钙化、有无后方衰减、有无侧方声影及纵横比比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而两组边界清晰度、内部回声状态比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组乳腺超声参数比较

BC 组  $V_{max}$ 、RI 及 PI 显著高于 PCM 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中价值

血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中的 AUC、为 0.933, 显著高于单一诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

## 3 讨论

血清 IL-1 $\beta$  是一种关键的促炎细胞因子, 在炎症过程中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。IL-1 $\beta$  的过度表达已被证实与肿瘤的侵袭、转移及预后不良有关<sup>[8]</sup>。sE-cad 是一种细胞间黏附分子, 其表达水平与上皮细胞的分化、凋亡及肿瘤的发生发展密切相关<sup>[9]</sup>。

表 2 两组乳腺超声形态学表现比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

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

乳腺超声形态学表现	BC 组 ( $n=105$ )	PCM 组 ( $n=95$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
位置				
乳腺外上象限	105 (100.00)	3 (3.16)		
乳晕后或乳头深面	0 (0.00)	92 (96.84)	188.304	<0.001
大小 (cm)	2.84 $\pm$ 0.85	1.35 $\pm$ 0.42	15.460	<0.001
边界清晰度				
模糊	103 (98.09)	92 (96.84)		
清晰	2 (1.91)	3 (3.16)	0.321	0.570
边缘特征				
光滑	1 (0.95)	20 (21.05)		
毛刺	46 (43.81)	0 (0.00)	65.026	<0.001
不规则	58 (55.24)	75 (78.95)		
内部回声状态				
不均匀	99 (94.29)	90 (94.74)		
均匀	6 (5.71)	5 (5.26)	0.019	0.888
微钙化				
有	101 (96.19)	6 (6.31)	161.938	<0.001
无	4 (3.81)	89 (93.69)		
后方衰减				
有	104 (99.05)	3 (3.16)		
无	1 (0.95)	92 (96.84)	184.340	<0.001
侧方声影				
有	105 (100.00)	2 (2.11)		
无	0 (0.00)	93 (97.89)	173.110	<0.001
纵横比	1.85 $\pm$ 0.53	1.00 $\pm$ 0.30	13.761	<0.001

表 3 两组乳腺超声参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of breast ultrasound parameters between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	$V_{max}$ (m/s)	RI	PI
BC 组	105	17.69 $\pm$ 4.64	0.88 $\pm$ 0.45	1.78 $\pm$ 0.69
PCM 组	95	8.72 $\pm$ 2.40	0.51 $\pm$ 0.33	1.02 $\pm$ 0.41
$t$ 值		16.904	6.572	9.344
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 结合乳腺超声在 BC 与 PCM 鉴别诊断中价值

Table 4 Value of serum IL-1 $\beta$ , sE-cad, and E2 combined with breast ultrasound in the differential diagnosis of BC and PCM

指标	AUC	SE	95% CI	灵敏度 (%)	特异性 (%)
IL-1 $\beta$	0.683	0.068	0.439~0.748	70.40	69.66
sE-cad	0.647	0.077	0.422~0.723	65.93	64.53
E2	0.659	0.072	0.431~0.735	67.80	65.70
$V_{max}$	0.711	0.064	0.705~0.794	72.39	71.56
RI	0.742	0.062	0.722~0.837	74.57	72.72
PI	0.769	0.058	0.742~0.852	76.86	73.20
IL-1 $\beta$ +sE-cad+E2+乳腺超声	0.933	0.045	0.863~0.966	94.26	91.77

sE-cad 的异常表达可能导致肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[10]</sup>。E2 是女性体内主要的雌激素之一, 对乳腺组织的发育和维持具有重要作用。E2 的异常升高被认为是 BC 发生的风险因素之一<sup>[11-13]</sup>。本次研究发现, BC 组血清 IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2 水平显著高于

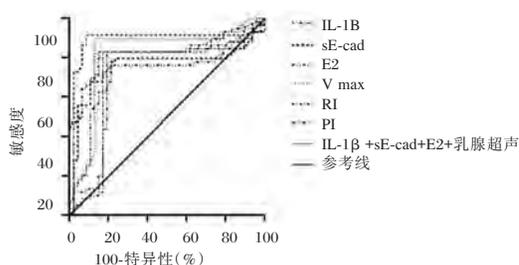


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

PCM组,进一步证实血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2在乳腺癌中异常表达,并提示上述指标可能可作为BC与PCM鉴别诊断的标志物。笔者分析原因在于:BC体内可能存在持续的炎症反应,导致IL-1 $\beta$ 过度表达;而IL-1 $\beta$ 过度表达可能促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,进一步加重炎症反应,形成恶性循环。BC体内可能存在细胞间黏附分子的异常表达,导致sE-cad水平的升高,该异常表达可能与肿瘤细胞的侵袭和转移有关,是乳腺癌发生发展的重要机制之一。而BC体内E2水平的升高可能受到多种因素的影响,如遗传因素、环境因素等。

影像学检查在乳腺疾病中具有重要作用。乳腺超声是一种无创、经济、便捷的影像检查手段,其优点在于能够清晰地显示乳腺的内部结构,准确评估肿块的性质,特别是对于区分乳腺的良恶性病变具有较高的敏感性<sup>[14]</sup>。本次研究发现,在乳腺超声下,BC与PCM形态学差异显著,BC常呈不规则、大、边缘毛刺、微钙化、后方衰减、侧影及纵横比>1等恶性肿瘤特征。尽管两组在形态学上存在显著差异,但两组边界清晰度和内部回声状态却较为相似,这一结果可能与病变的性质和病理基础有关,需要进一步研究和探讨。进一步研究显示,BC组V<sub>max</sub>、RI及PI显著高于PCM组,与张琳颖等研究结果类似<sup>[15]</sup>,进一步支持乳腺超声在BC和PCM鉴别诊断中的重要价值。分析原因:BC是血管依赖性肿瘤,其内部血管网络复杂不均,为肿瘤提供血液以支持其快速生长和扩散,异常血管导致V<sub>max</sub>、RI及PI升高;而PCM虽也有乳腺肿块,但其血管生成较少且结构功能正常,因此V<sub>max</sub>、RI及PI水平较低。

尽管乳腺超声在鉴别诊断中具有一定的准确性,但仍存在一定的误诊和漏诊率。本研究结果显示:血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2结合乳腺超声在BC与PCM鉴别诊断中的AUC(95%CI)、灵敏度及特

异度分别为0.933(0.863~0.966)、94.26%、91.77%,显著高于血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2、乳腺超声单一诊断。提示血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2与乳腺超声的结合提高了诊断的准确性和可靠性,联合诊断方法可全面反映疾病特征,为临床治疗提供可靠依据。综上所述,血清IL-1 $\beta$ 、sE-cad、E2结合乳腺超声可显著提高BC与PCM的鉴别诊断准确性,有助于临床早期发现与精确治疗,对优化患者管理和提高治疗效果具有重要意义。

## 参考文献

- [1] 付豹,王进峰,刘晓飞,等.浆细胞性乳腺炎患者外周血TLR2、TLR4、HMGB1的表达意义[J].中国现代普通外科进展,2021,24(4):316-318,322.
- [2] 刘荣荣,张涛,相芬芬,等.熊果酸对IL-6介导的乳腺癌细胞侵袭与迁移的抑制作用[J].中国药房,2023,34(8):955-960.
- [3] 武海明,谷志海,闫露露,等.温阳活血法对浆细胞性乳腺炎疼痛介质,泌乳素及血清炎症因子的影响[J].中医学报,2023,38(6):1329-1334.
- [4] 冯铎,徐菲,吴晓琴,等.老年乳腺癌患者癌组织中YTHDF1、E2F8蛋白表达变化及与预后的关系[J].山东医药,2024,64(4):88-91.
- [5] 孙杨,林子梅,骆洁丽,等.超声BI-RADS分类对特殊类型乳腺癌的诊断价值[J].中华超声影像学杂志,2022,31(1):37-42.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,邵志敏.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J].中国癌症杂志,2023,33(12):1092-1186.
- [7] Xiao Y, Cong M, Li J, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation [J]. Cancer Cell, 2021, 39(3):423-437.
- [8] Gong Z, Li Q, Shi J, et al. Lipid-laden lung mesenchymal cells foster breast cancer metastasis via metabolic reprogramming of tumor cells and natural killer cells [J]. Cell Metab, 2022, 34(12):1960-1976.
- [9] 阮家佶,陈小霜,苏静君,等.超声对肿块型浆细胞性乳腺炎与浸润性导管癌的鉴别诊断价值[J].中国超声医学杂志,2022,38(9):984-987.
- [10] 吕小红,尹保娜,杨晓杰,等.血清E-钙黏连蛋白及白细胞介素-17与上皮性卵巢癌患者预后的关系研究[J].中国临床医生杂志,2023,51(12):1488-1491.
- [11] 王永斌,邓智勇,洪涛,等.绝经前乳腺癌患者术后辅助化疗对血清性激素六项的影响[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):142-145+153.
- [12] 郭琪,姚昶,郭宇飞.血清IL-1 $\beta$ 、IL-10、IFN- $\gamma$ 在乳腺肿瘤定性诊断中价值及与预后相关性研究[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(3):336-339+348.

(下转第1536页)

# SALL4、GS、HSP70在肝癌组织中的表达及其在早筛中的临床价值

尹婷立\* 景建军 王滢 张迎 王银

**[摘要]** 目的 分析婆罗双树样基因4(SALL4)、谷氨酰胺合成酶(GS)、热休克蛋白70(HSP70)在肝癌组织中的表达及其在早筛中的临床价值。方法 选取2020年7月至2023年6月三台县人民医院收治的153例原发性肝癌患者(肝癌组,Edmondson病理分级:I~II级58例,III~IV级95例),以153例患者距肿瘤切缘>3 cm处癌旁组织作为对照组,以及同期良性肝病组织141例作为良性组。分析三组以及肝癌组不同分级患者SALL4蛋白、GS、HSP70表达情况,分析SALL4蛋白、GS、HSP70对肝癌早期诊断价值。结果 SALL4蛋白、GS、HSP70在不同组织中阳性表达率均为:肝癌组>良性组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );III~IV级患者组织中SALL4蛋白、GS、HSP70表达阳性率均明显高于I~II级,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );依据ROC曲线可知,SALL4+GS+HSP70联合检测对肝癌早期诊断敏感度和特异度分别为95.10%、78.60%, $AUC=0.838(95\%CI:0.755-0.922)$ ,明显高于SALL4、GS、HSP70单独检测( $P<0.05$ )。结论 SALL4蛋白、GS、HSP70在肝癌组织中均为高表达,三者表达情况或可作为肝癌早期筛查的评估指标,在肝癌的早期诊断及病情评估中有重要的临床意义。

**[关键词]** SALL4; GS; HSP70; 肝癌

## Expression of SALL4, GS and HSP70 in hepatocellular carcinoma tissues and its clinical value in early screening

YIN Tingli\*, JING Jianjun, WANG Ying, ZHANG Ying, WANG Yin

(Department of Oncology, Santai County People's Hospital, Mianyang, Sichuan, China, 621100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the expression of brachystegia-like gene 4 (SALL4, SALL4), glutamine synthase (GS), heat shock protein 70 (HSP70) in hepatocellular carcinoma tissues and their clinical value in early screening. **Methods** A total of 153 patients with primary liver cancer treated at Santai County People's Hospital from July 2020 to June 2023 were selected for the study. The liver cancer group included 58 cases of grade I~II and 95 cases of grade III~IV based on the Edmondson pathological grade. Additionally, 153 cases of paracarcinoma tissues located more than 3 cm away from the tumor margin were used as the control group, and 141 cases of benign liver disease tissues were used as the benign group. The aim of the study was to analyze the expression of SALL4 protein, GS, and HSP70 in patients with different grades within the three groups, as well as in the hepatocellular carcinoma group. The goal was to determine the value of SALL4 protein, GS, and HSP70 for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. **Results** The positive expression rates of the SALL4 gene, GS, and HSP70 in different tissues were as follows: liver cancer group >benign group >control group. The difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive rates of the SALL4 gene, GS, and HSP70 in grade III~IV patients were significantly higher than those in grade I~II, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Based on the ROC curve, it is evident that the sensitivity and specificity of the SALL4+GS+HSP70 combined test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma were 95.10% and 78.60%, respectively, with an AUC of 0.838 (95% CI: 0.755-0.922). This was significantly higher than that of SALL4,

基金项目:四川省科技计划项目(2022KJ13)

作者单位:三台县人民医院肿瘤科,四川,绵阳 621100

\*通信作者:尹婷立, E-mail:36314561@qq.com

GS, and HSP70 alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The SALL4 protein, GS, and HSP70 are highly expressed in liver cancer tissues. The expression of all three may be used as an assessment indicator for early screening of liver cancer. This has important clinical significance in the early diagnosis and disease assessment of liver cancer.

**[KEY WORDS]** SALL4; GS; HSP70; Liver cancer

肝癌为常见恶性肿瘤,目前发病率有逐年上升趋势,患者病情进展快,且恶性程度高,临床治疗难度大<sup>[1]</sup>。早期肝癌患者并无明显临床症状,确诊时多为晚期,错失最佳治疗时期,对患者预后造成不良影响,在早期对肝癌进行筛查诊断,是改善预后的有效手段。婆罗双树样基因4(sal-like4, SALL4),作为一种重要的转录因子,在胚胎发育和细胞增殖中起着关键作用<sup>[2]</sup>。谷氨酰胺合成酶(Glutamine synthase, GS)是细胞内谷氨酰胺合成过程中的关键酶,其活性与细胞增殖、凋亡及能量代谢密切相关<sup>[3]</sup>。有研究表明,热休克蛋白70(Heat shock protein 70, HSP70)是一种应激反应蛋白,在细胞受到热休克、氧化应激等刺激时表达增加,参与细胞的保护机制<sup>[4]</sup>。HSP70在肝癌组织中的高表达可能与肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移能力增强有关,其在肝癌早筛及预后评估中的价值逐渐受到重视<sup>[5]</sup>。本文将通过分析SALL4蛋白、GS、HSP70在肝癌组织中的表达情况,分析三者早期筛查中的应用价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年7月至2023年6月三台县人民医院收治的153例原发性肝癌患者(肝癌组),其中男91例,女62例,平均年龄为(52.31±4.16)岁,Edmondson病理分级<sup>[6]</sup>: I~II级58例, III~IV级95例。取153例患者距肿瘤切缘>3 cm处癌旁组织作为对照组;以及同期良性肝病141例作为良性组,其中男87例,女54例,平均年龄为(56.87±4.62)岁,疾病类型:肝囊肿83例、肝血管瘤38例、其他20例。所有入选者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:①临床资料完整;②签署知情同意书;③均经病理检查确诊;④肝癌组符合《原发性肝癌临床诊断与分期标准》中相关诊断标准<sup>[7]</sup>。排除标准:①入院前有行放疗或手术治疗者;②存在代谢性疾病者;③合并其他脏器肿瘤者。本研究经医学伦理委员会批准,且受试者及家属知晓

并同意本研究。

### 1.2 SALL4蛋白、GS、HSP70检测方法

SALL4蛋白、GS、HSP70检测均使用免疫组化染色,检测试剂:鼠抗人SALL4单克隆抗体、鼠抗人GS单克隆抗体均为北京中杉生物技术公司提供;鼠抗人HSP70单克隆抗体为美国Proteintech Group公司提供。

操作步骤:将石蜡切片脱蜡、水化后行柠檬酸溶液微波修复,通过 $H_2O_2$ (3%)在室温封闭内源性过氧化物酶10 min,牛血清蛋白(3%)、37℃封闭1 h。滴加一抗肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、磷酸酶3(PRL-3)及C-erbB-2(是一种跨膜受体酪氨酸激酶),在4℃下过夜,PBS代替一抗作为阴性对照,以已知阳性标本作为阳性对照。滴加二抗辣根过氧化物酶标记物,在37℃下封闭30 min,使用重氮氨基苯显色2~5 min,以苏木素进行轻度衬染,随后进行水洗、脱水、使用中性和树胶进行封片处理,以光学显微镜进行观察。

结果判读<sup>[8]</sup>: SALL4蛋白定位于细胞核,显色为棕黄色颗粒为阳性;GS定位于细胞质,显色为棕黄色颗粒为阳性;HSP70定位于细胞质、细胞核,显色为棕黄色颗粒为阳性。在100倍镜下观察切片情况,计数时使用高倍镜(×400)。每个视野中计数100个癌细胞中阳性表达细胞数,总共计数5个视野,取平均值。使用半定量积分法对结果进行判读。0分:无阳性细胞;1分:阳性细胞数≤25%;2分:阳性细胞数26%~50%;3分:51%~75%;4分:阳性细胞数≥76%。以细胞着色程度进行评分:0分:无着色细胞;1分:细胞着色为淡黄色;2分:着色为棕黄色;3分:着色为棕褐色。将阳性细胞比例得分和细胞着色程度得分相加,得到SALL4蛋白、GS、HSP70的总得分,积分低于3分为阴性,3分以上则为阳性,得分越高,阳性表达越高。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行统计分析,对计量资料进行Shapiro-Wilk正态性检验,确保数据满足正态性假设。其中计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;绘

制受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值,均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同组织中 SALL4 蛋白、GS、HSP70 表达情况比较

SALL4 蛋白、GS、HSP70 在不同组织中阳性表达率均为肝癌组 > 良性组 > 对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 肝癌组不同分级患者中 SALL4 蛋白、GS、HSP70 表达情况对比

III-IV 级患者组织中 SALL4 蛋白、GS、HSP70 表达阳性率均明显高于 I ~ II 级,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 SALL4 蛋白、GS、HSP70 对肝癌早期诊断价值

依据 ROC 曲线可知, SALL4+GS+HSP70 联合检测对肝癌早期诊断敏感度和特异度分别为 95.10%、78.60%;  $AUC = 0.838$  (95%  $CI: 0.755 \sim 0.922$ ), 明显高于 SALL4、GS、HSP70 单独检测 ( $P < 0.05$ )。见表 3 及图 1。

表 3 SALL4 蛋白、GS、HSP70 对肝癌早期诊断价值

Table 3 Value of SALL4 gene, GS and HSP70 in early diagnosis of liver cancer

预测因子	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
SALL4	0.737	0.625~0.850	69.24	58.53
GS	0.813	0.721~0.905	71.82	61.62
HSP70	0.701	0.586~0.816	63.33	51.85
SALL4+GS+HSP70	0.838	0.755~0.922	95.10	78.60

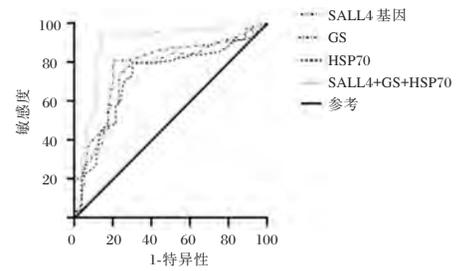


图 1 SALL4 蛋白、GS、HSP70 对肝癌早期诊断 ROC 曲线图  
Figure 1 ROC curve of SALL4 gene, GS and HSP70 for early diagnosis of liver cancer

## 3 讨论

肝癌是全球范围内致死率较高的恶性肿瘤之一,其致死率在全球癌症相关死亡中位列第三<sup>[1]</sup>。由于肝癌在早期阶段通常无明显症状,且大部分患者直至疾病进展至晚期才获得确诊,往往导致其治疗效果不佳,5 年生存率较低<sup>[1]</sup>。因此,开发有效的早期诊断标志物 and 治疗方法对于提高肝癌患者的生存率至关重要。

SALL4 是 C2HC 型锌指转录因子,在胚胎发育、干性维持和肿瘤发生发展中起着重要作用。在肝癌中, SALL4 的异常高表达与肿瘤发生、进展密切相关,其可能通过激活 Wnt 信号通路等机制影响细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭<sup>[9]</sup>。在本研究中,肝癌组织中 SALL4 的表达明显高于良性组及对照组,且随着患者病理分级增加其表达也明显升高,与以往文献研究结果相符<sup>[10]</sup>。GS 是细胞内谷氨酰胺合成的关键酶,其正常功能是维持细胞内氨

表 1 不同组织中 SALL4 蛋白、GS、HSP70 表达情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of expression of SALL4 gene, GS and HSP70 in different tissues [n(%)]

分组	n	SALL4 蛋白		GS		HSP70	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
对照组	153	11(7.19)	142(92.81)	0(0.00)	153(100.00)	19(12.42)	134(87.58)
良性组	141	29(13.47)	112(79.43)	35(24.82)	106(75.18)	39(27.65)	102(72.34)
肝癌组	153	126(82.35)	27(17.65)	105(68.63)	48(31.37)	110(71.89)	43(28.12)
$\chi^2$ 值		209.351	209.351	171.539	171.539	124.010	124.010
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不肝癌组同分级患者中 SALL4 蛋白、GS、HSP70 表达情况对比 [n(%)]

Table 2 Comparison of expression of SALL4 gene, GS and HSP70 in patients with benign liver disease and liver cancer [n(%)]

分组	n	SALL4 蛋白		GS		HSP70	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
I ~ II 级	52	31(59.61)	21(40.39)	28(53.85)	24(46.15)	21(40.38)	31(59.62)
III ~ IV 级	101	95(94.05)	6(5.95)	77(76.23)	24(23.77)	89(88.12)	12(11.88)
$\chi^2$ 值		28.022	28.022	7.993	7.993	38.709	38.709
P 值		<0.001	<0.001	0.004	0.004	<0.001	<0.001

基酸的稳态,对于细胞生长和代谢至关重要<sup>[11]</sup>。在肝癌组织中,GS的表达水平显著升高,揭示GS与肝癌之间的紧密联系<sup>[12]</sup>。本研究结果先前研究<sup>[12]</sup>相吻合。提示GS在肝癌的发生和发展过程中可能扮演重要角色,其表达水平的升高可能与肝癌的恶性程度加剧有关。HSP70是热休克蛋白家族的一员,其在细胞周期调节、凋亡以及肿瘤发生中都扮演着重要的角色。国外研究报道显示,HSP70在绝大多数肝细胞癌中呈现免疫组化阳性表达,而在良性结节病变中则呈阴性表达<sup>[13]</sup>。在本研究中,HSP70在肝癌组织中为高表达,且随着肿瘤病理分级增加其阳性表达也明显升高,与上述国外研究结果相符<sup>[13]</sup>。HSP70作为一种应激蛋白,在细胞受到外界刺激时会被大量诱导表达。在肝细胞癌中,HSP70可能通过调节细胞周期和凋亡来影响肿瘤的发生和发展。

以往研究发现,通过多种肿瘤标志物联合检测,虽不能直接作为癌症的确诊依据,但在癌症诊断中具有一定优势<sup>[14]</sup>。Moudi<sup>[15]</sup>等人研究发现,HSP70联合GS诊断可提高肝癌检出率。本研究通过绘制ROC曲线发现,SALL4、GS、HSP70对肝癌早期筛查均有一定的使用价值,且三者联合检测可提高早期筛查的敏感度与特异度,提示三者联合诊断可通过优势互补,为早期肝癌筛查提供更全面的参考信息,对降低误诊及漏诊率有积极意义。

综上所述,SALL4蛋白、GS、HSP70在肝癌组织中均为高表达,三者表达情况或可作为肝癌早期筛查的评估指标,在肝癌的早期诊断及治疗中有重要的临床意义。

## 参考文献

- [1] 周秀丽,王淑娟,张丽丹. 激励式心理干预联合PDCA循环护理在妊娠期高血压患者中的应用[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(06): 133-136.
- [2] 邵玥明,张雨,殷鑫,等. SALL4在原发性肝癌诊治中的价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(010): 2320-2323.
- [3] 张武通,韩健康,张海莲. SCCAg、EGFR及NSE在非小细胞肺癌病情进展、预后预测中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1511-1514; 1518.
- [4] 于丽丽,何向蕾,吴建宇,等. GPC3, HSP70, SALL4和AFP联合表达对胃肝样腺癌诊断的意义[J]. 浙江医学, 2020, 42(8): 780-782.
- [5] 涂学亮,薛燕平,李莉华,等. 血浆D-二聚体在肝癌临床分期及分级中的临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(12): 1213-1214.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(1): 83-83.
- [7] 袁晓露,徐柳,刘原,等. 胚胎性癌或具有胚胎性癌成分的生殖细胞肿瘤临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2019, 11(9): 13-15.
- [8] 俞立奇,界中平,桑征,等. 罗哌卡因对STZ诱导的糖尿病大鼠胰岛素抵抗和肝肾损伤的保护作用[J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18(3): 205-210.
- [9] 包海林,谢群. MIF, sICAM-1, visfatin及AFP在PHC患者血清中的表达及与患者病情判断及肝纤维化的关系研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 4(2): 104-107.
- [10] Nguyen TB, Roncalli M, Di Tommaso L, et al. Combined use of heat-shock protein 70 and glutamine synthetase is useful in the distinction of typical hepatocellular adenoma from atypical hepatocellular neoplasms and well-differentiated hepatocellular carcinoma[J]. Mod Pathol, 2016, 29(3): 283-92.
- [11] Liu C, Wen C, Wang X, et al. Golgi membrane protein GP73 modified-liposome mediates the antitumor effect of survivin promoter-driven HSVtk in hepatocellular carcinoma[J]. Experimental Cell Research, 2019, 383(1): 111.
- [12] 唐婧,张丽,王亮. 结核感染T细胞斑点试验在儿童肺结核诊断中价值的Meta分析[J]. 感染、炎症、修复, 2018, 19(1): 12-18.
- [13] 任益锋,马琼,李芳,等. 肺结节患者唾液微生物菌群特征分析:一项前瞻性、非随机、同期对照试验[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(6): 1208-1218.
- [14] 徐臣利,赵虎子. “以器官-系统为中心”课程整合实施中的问题及建议[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(8): 898-902.
- [15] Moudi B, Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Alavian SM, et al. Concomitant use of heat-shock protein 70, glutamine synthetase and glypican-3 is useful in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma with higher specificity and sensitivity[J]. Eur J Histochem, 2018, 62(1): 2859.
- [13] 黄健民,贾利平,骆喜燕,等. 乳腺小肿块超声影像报告与数据系统特征结合弹性成像在早期乳腺癌诊断中的价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 5106-5108.
- [14] 赵丽英,周俊宇. 基于超声影像特征的Logistic回归模型对肉芽肿性乳腺炎与浆细胞性乳腺炎的鉴别诊断价值[J]. 生物医学工程与临床, 2022, 26(2): 201-204.
- [15] 张琳颖,侯苏云,俎红丽. 价值及临床意义超声参数联合血清OPN、IL-1 $\beta$ 水平对乳腺癌诊断的[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 433-436.

(上接第1532页)

# 精神分裂症患者认知功能损害的危险因素及血清学指标预测价值分析

赵小琴<sup>1\*</sup> 何翠翠<sup>1</sup> 杨平乐<sup>1</sup> 吴琴琴<sup>1</sup> 杨洋<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨精神分裂症患者认知功能损害的危险因素,并分析血清学指标预测价值。**方法** 选择于2020年5月至2023年5月期间安庆市第六人民医院收治的103例精神分裂症患者,将其分组为损害组(MCCB评分<50分)、非损害组(MCCB评分≥50分)。比较两组一般资料,采用多因素Logistic回归分析影响认知功能损害的危险因素,绘制ROC分析血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平检测对认知功能损害的预测价值。**结果** 103例精神分裂症患者中,认知功能损害发生率达64.08%(66/103);认知功能损害组年龄、受教育年限、住院次数、SAPS评分、SANS评分、BPRS评分、TC、TG、HDL-C、LDL-C与非损害组比较,差异有统计学意义( $t/\chi^2$ 值=3.390、8.501、9.398、5.467、4.307、3.826、3.767、7.502、4.195和6.295,  $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析,年龄增加、BPRS评分升高、SANS评分升高、TC升高、TG升高、HDL-C降低和LDL-C升高是精神分裂症患者出现认知功能损害的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线结果显示,血清TC、TG、HDL-C和LDL-C预测精神分裂症患者认知功能损害的曲线下面积(AUC)均>0.65,预测效能较好。**结论** 精神分裂症患者认知功能损害发生率较高,年龄增加、BPRS评分升高、SANS评分升高、TC升高、TG升高、HDL-C降低和LDL-C升高是精神分裂症患者出现认知功能损害的独立危险因素,临床可以通过血脂水平检测评估认知功能损害发生。

**[关键词]** 精神分裂症; 认知功能; 精神症状; 血脂

## Risk factors of cognitive impairment and predictive value of serological indexes in patients with schizophrenia

ZHAO Xiaoqin<sup>1\*</sup>, HE Cuicui<sup>1</sup>, YANG Pingle<sup>1</sup>, WU Qinqin<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>2</sup>

(1. Department of Psychiatry, 2. Department of Laboratory Medicine, Anqing Sixth People's Hospital/ Anqing City psychiatric Hospital, Anqing, Anhui, China, 246003)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the risk factors of cognitive impairment in patients with schizophrenia, and to analyze the predictive value of serological indexes. **Methods** A total of 103 patients with schizophrenia were admitted to Anqing Sixth People's Hospital between May 2020 and May 2023. They were divided into two groups: the impairment group (MCCB score <50 points) and the non-impairment group (MCCB score ≥ 50 points). General data from both groups were compared. Risk factors for cognitive impairment were analyzed using multivariate logistic regression analysis. The predictive value of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) for cognitive impairment was analyzed using ROC curves. **Results** In a study of 103 patients with schizophrenia, the incidence of cognitive impairment was 64.08% (66/103). There were significant differences in age, education years, hospitalization frequency, scores of SAPS, SANS, and BPRS, as well as levels of TC, TG, HDL-C and LDL-C between the impairment group and the non-impairment group

基金项目:安徽省健康发展战略研究中心招标资助项目(2021szk013)

作者单位:1. 安庆市第六人民医院(安庆市精神病医院)精神科,安徽,安庆 246003

2. 安庆市第六人民医院(安庆市精神病医院)检验科,安徽,安庆 246003

\*通信作者:赵小琴, E-mail: zhaol3866062871@163.com

( $t/\chi^2=3.390, 8.501, 9.398, 5.467, 4.307, 3.826, 3.767, 7.502, 4.195, 6.295, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that increased age, BPRS score, SANS score, TC, and TG, decreased HDL-C and increased LDL-C were independent risk factors for cognitive impairment in schizophrenia patients ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of serum TC, TG, HDL-C, and LDL-C for predicting cognitive impairment were all  $>0.65$ , demonstrating good predictive efficiency.

**Conclusion** The incidence of cognitive impairment is high in schizophrenia patients. Increased age, BPRS score, SANS score, TC, and TG, decreased HDL-C and increased LDL-C are independent risk factors for cognitive impairment. Clinically, detection of blood lipid levels can evaluate the occurrence of cognitive impairment.

**[KEY WORDS]** Schizophrenia; Cognitive function; Mental symptom; Blood lipid

精神分裂症是一种发病率、致残率和复发率较高的精神疾病,高发于青壮年群体。患者基本个性的改变、精神活动与环境不协调是其主要特征,还可出现思维、情感及行为分裂,并伴不同程度的认知功能损害<sup>[1]</sup>。认知功能损害主要影响患者的注意力、记忆力、学习能力及警觉性、信息加工能力等,甚至对正常工作和生活造成不利影响<sup>[2]</sup>。了解认知功能损害的危险因素,有利于临床实施针对性的干预。近年来,高脂血症与认知功能之间的关系逐渐引起重视。有证据显示,脂代谢紊乱可能对患者认知功能产生不良影响,但其中机制尚不清楚<sup>[3]</sup>。有研究者提出,高脂可能加重精神分裂症患者认知功能损害<sup>[4]</sup>。本次研究将分析影响精神分裂症患者认知功能损害的危险因素及血清学指标预测价值,旨在为该类患者的疾病诊疗提供一定帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择于2020年5月至2023年5月期间安庆市第六人民医院收治的103例精神分裂症患者,纳入标准:① $\geq 18$ 岁;②符合精神分裂症的诊断标准<sup>[5]</sup>;③病情处于稳定期,能配合完成调查及相关测试。排除标准:①合并各脑血管疾病、恶性肿瘤,重要脏器功能不全;②其他精神障碍性疾病;③酒精依赖以及药物成瘾;④近期接受无抽搐电休克治疗;⑤妊娠期或哺乳期。本次研究经安庆市第六人民医院伦理审批通过,患者家属均知情同意。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

调查患者的一般资料,收集年龄、性别、婚姻状况、教育水平、住院情况等。

#### 1.2.2 认知功能

入院后,采用MATRICS公认认知成套测

验(computerized cognitive remediation therapy, MCCB)<sup>[6]</sup>评估患者认知功能,其中包括7个神经认知(处理速度、注意警觉、工作记忆、言语学习、视觉学习、推理和解决问题以及社会认知),总分100分,评分越低患者认知功能越差,将患者分组为认知功能损害组(MCCB评分 $<50$ 分)和认知功能非损害组(MCCB评分 $\geq 50$ 分)。

#### 1.2.3 阳性症状评分

阳性症状是指患者表现出一些异常的观念、感觉体验和行为,主要包括幻觉、妄想、思维紊乱、言语障碍、过度活跃等。入院后,应用阳性症状评估量表(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS)<sup>[7]</sup>评价患者阳性症状,主要包括幻觉、妄想和怪异行为等34个项目,单个项目分值0分(无症状)~5分(极度严重)。

#### 1.2.4 阴性症状评分

阴性症状指精神功能的减退或丧失,包括感情平淡、言语贫乏、意志缺乏,没有快感,注意障碍等。入院后,应用阴性症状评分(Scale for the assessment of negative symptoms, SANS)<sup>[8]</sup>评价患者阴性症状,包括兴趣社交缺乏、注意障碍和情感迟钝等24个条目内容,总分0~120分,评分越高,患者阴性症状越严重。

#### 1.2.5 简明精神病症状评分

入院后,应用简明精神病症状评分(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)<sup>[9]</sup>评价患者精神症状及情绪反应,含5个因子(18个条目),分值29~126分,评分越高,病情越严重。

#### 1.2.6 实验室指标检测

入院后采集患者空腹静脉血5 mL并进行离心处理(3 500 r/min,离心半径为10 cm,离心时间为10 min),取清液。采用胶乳增强免疫比浊法检测血清总胆固醇(Total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High

density lipoprotein cholesterol, HDL-C)与低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C),仪器选择Cobas c501全自动生化分析仪,试剂和试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司,操作过程严格按照仪器和试剂说明书进行。

### 1.3 统计学分析

使用SPSS 22.0统计学软件分析数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,采用Logistic回归分析影响精神分裂症患者认知功能损害的危险因素,采用ROC分析血清TC、TG、HDL-C、LDL-C水平对精神分裂症患者认知功能损害预测价值,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 认知功能损害组与非认知功能损害组患者一般资料比较

入组患者中66例(64.08%)患者存在认知功能损害。认知功能损害组年龄、受教育年限、住院次数、SAPS评分、SANS评分、BPRS评分、TC、TG、HDL-C、LDL-C与非损害组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 精神分裂症患者认知功能损害影响因素多因素分析

以精神分裂症患者是否有认知功能损害为因变量,将单因素分析中自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示年龄增加、BPRS评分升高、SANS评分升高、TC升高、TG升高、HDL-C降低和LDL-C升高是精神分裂症患者出现认知功能损害的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 血清TC、TG、HDL-C和LDL-C检测对精神分裂症患者认知功能损害预测价值

将血清TC、TG、HDL-C和LDL-C水平作为检测变量,将精神分裂症患者认知功能损害作为状态变量(1=损害,0=非损害),绘制ROC曲线,结果

表1 认知功能损害组与非损害组患者一般资料比较  
[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of general data between impairment group and non-impairment group [( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

因素	损害组 ( $n=66$ )	非损害组 ( $n=37$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别	男	55(83.33)	29(78.38)	0.387 0.534
	女	11(16.67)	8(21.62)	
年龄	(岁)	49.25±12.21	41.37±10.28	3.390 0.001
受教育年限	(年)	8.85±1.05	10.88±1.34	8.501 <0.001
婚姻状况	在婚	45(68.18)	20(54.05)	0.033 0.154
	非在婚	21(31.82)	17(45.95)	
住院次数	(次)	3.21±1.05	1.50±0.46	9.398 <0.001
SAPS评分(分)		3.21±0.46	2.72±0.39	5.467 <0.001
SANS评分(分)		85.76±9.34	77.68±8.75	4.307 <0.001
BPRS评分(分)		40.32±5.19	35.67±6.14	3.826 <0.001
TC(mmol/L)		5.06±1.02	4.32±0.83	3.767 <0.001
TG(mmol/L)		2.81±0.53	2.04±0.44	7.502 <0.001
HDL-C(mmol/L)		1.27±0.31	1.56±0.38	4.195 <0.001
LDL-C(mmol/L)		3.45±0.49	2.83±0.46	6.295 <0.001

表2 精神分裂症患者认知功能损害影响因素多因素分析

Table 2 Multivariate analysis on influencing factors of cognitive impairment in patients with schizophrenia

因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	$P$ 值
年龄	实测值	1.128	0.487	5.365	3.089	1.189, 8.025	0.021
受教育年限	实测值	0.874	0.484	3.261	2.396	0.928, 6.188	0.072
住院次数	实测值	0.675	0.367	3.383	1.964	0.957, 4.032	0.067
BPRS评分	实测值	1.042	0.278	9.325	2.845	1.614, 4.985	<0.001
SAPS评分	实测值	0.685	0.379	3.267	1.984	0.944, 4.170	0.071
SANS评分	实测值	0.786	0.338	5.408	2.195	1.131, 4.257	0.021
TC	实测值	1.348	0.327	16.994	3.850	2.028, 7.308	<0.001
TG	实测值	0.934	0.306	9.316	2.545	1.397, 4.636	0.002
HDL-C	实测值	-0.329	0.124	7.040	0.720	0.564, 0.918	0.008
LDL-C	实测值	0.832	0.319	6.802	2.298	1.230, 4.294	0.009

显示,血清TC、TG、HDL-C和LDL-C预测精神分裂症患者认知功能损害的曲线下面积(AUC)均>0.65,预测效能较好。根据ROC曲线得出血清TC、TG、HDL-C和LDL-C的cut-off值分别为4.85 mmol/L、2.27 mmol/L、1.44 mmol/L和3.17 mmol/L。见表3和图1。

表3 血清TC、TG、HDL-C和LDL-C预测精神分裂症患者认知功能损害的ROC分析

Table 3 ROC analysis of serum TC, TG, HDL-C and LDL-C for predicting cognitive impairment in patients with schizophrenia

指标	AUC	95% CI	SE值	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	$P$ 值
TC	0.697	0.609-0.816	0.053	4.85 mmol/L	56.10	78.40	0.344	<0.001
TG	0.803	0.760-0.916	0.040	2.27 mmol/L	78.80	70.30	0.491	<0.001
HDL-C	0.750	0.763-0.929	0.042	1.44 mmol/L	77.30	70.30	0.475	<0.001
LDL-C	0.833	0.684-0.871	0.048	3.17 mmol/L	74.20	86.50	0.607	<0.001

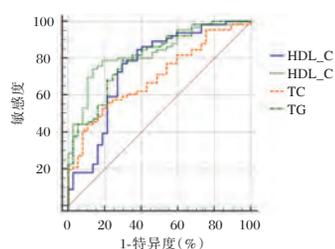


图1 血清TC、TG、HDL-C和LDL-C检测预测精神分裂症患者认知功能损害的ROC特征

Figure 1 ROC characteristics of serum TC, TG, HDL-C and LDL-C for predicting cognitive impairment in patients with schizophrenia

### 3 讨论

认知功能主要是大脑在接触外界信息后进行处理将其变为自身内在的心理活动的过程<sup>[10]</sup>。近年来,精神分裂症认知功能损害相关研究受到了广泛重视。张颖等<sup>[11]</sup>研究指出,即使精神分裂症患者疾病处于稳定期,其认知功能损害也是普遍存在的。因此,分析精神分裂症患者认知功能损害的危险因素有利于临床更好开展干预。

本研究所纳入精神分裂症患者中,认知功能损害发生率高达64.08%,这一结果略高于国内胡媛媛等<sup>[12]</sup>的研究,可见认知功能损害在精神分裂症患者中普遍存在。本次研究发现,认知功能损害组年龄、受教育年限、住院次数、SAPS评分、SANS评分、BPRS评分、TC、TG、HDL-C、LDL-C与非损害组比较差异有统计学意义;经多因素Logistic回归分析,年龄增加、BPRS评分升高、SANS评分升高、TC升高、TG升高、HDL-C降低和LDL-C升高是精神分裂症患者出现认知功能损害的独立危险因素。分析其原因:①年龄增加:人体各项生理机能随着年龄增加逐渐衰退,其中以神经系统和大脑功能最为常见,精神分裂症患者随着年龄增长而认知功能损害更加严重的原因可能与大脑的退行性改变有关。②BPRS评分升高:BPRS评分升高的患者精神症状越为严重,患者可能出现记忆力下降、注意力分散等,对患者思维过程和信息处理能力形成一定干扰,进而造成认知功能损害。③SANS评分升高:SANS评分升高表示患者阴性症状更为严重,阴性症状影响了患者的社交互动和情感表达,进而影响了认知功能。但在既往研究中显示,阴性症状与认知损伤之间无明显关系<sup>[13]</sup>,本

研究与其相悖,可能与纳入样本量偏少或所处地区差异化较大有关,未来会扩大样本量继续进行相关探讨和分析。

TC、TG、HDL-C和LDL-C均为血脂的常见评价指标。TC在维持神经元结构的完整性和调节细胞膜流动性上发挥重要作用。TG是甘油和长链脂肪酸形成的脂肪分子。LDL-C通过结合细胞膜上的低密度脂蛋白受体,并进行降解与转化。据报道,高氧化水平的LDL-C会破坏脑中的微血管屏障,造成认知功能损伤<sup>[14]</sup>。其中原因可能为高水平的LDL-C会加重机体内胆固醇在动脉壁的堆积程度,促进动脉粥样硬化,使脑部动脉血供减少,脑部组织发生缺血、缺氧,增加认知损伤风险。HDL-C具有逆向转运胆固醇的作用,其水平降低会增加脂质沉积进而增加血脑屏障的通透性,从而扩散高碳酸物质至血管外,进而造成神经胶质细胞和神经元损伤影响认知<sup>[15]</sup>。本研究发现,血清TC、TG、HDL-C和LDL-C预测精神分裂症患者认知功能损害的曲线下面积(AUC)均>0.65,预测效能较好。提示在临床诊疗中可以对上述指标进行,监测筛选出可能存在认知功能损害的高风险人群,便于实施针对性干预。

综上所述,精神分裂症患者认知功能损害发生率较高,其中年龄增加、BPRS评分升高、SANS评分升高、TC升高、TG升高、HDL-C降低和LDL-C升高是独立危险因素,临床可以通过血脂检测评估认知功能损害发生。

### 参考文献

- [1] 任喜梅,赵指亮,郭平,等.精神分裂症患者MIF、EGF及IL-8水平与其认知功能的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1113-1116.
- [2] McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(5): 1902-1918.
- [3] Dai L, Zou L, Meng L, et al. Cholesterol Metabolism in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(5): 2183-2201.
- [4] Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis [J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(1): 64-77.

(下转第1545页)

# TNFSF15 基因多态性及其相关蛋白与原发性胆汁性胆管炎的相关性

高琪<sup>1</sup> 张华<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨肿瘤坏死因子 15 (TNFSF15) 基因单核苷酸多态性 (SNP) 及其相关蛋白肿瘤坏死因子样配体 1A (TL1A) 与原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 发病的关系, 并分析关联阳性的 SNP 位点基因分型与其生化指标的相关性, 为诊断 PBC 高危人群及发现新的治疗靶点提供新的线索。**方法** 选取 2018 年 9 月至 2020 年 9 月贵州省人民医院 120 例 PBC 患者为病例组, 选取同期受检于本院的 120 名健康体检者为对照组。筛选目标 SNP 位点 rs55717217、rs6478108、rs4979462、rs10114470、rs1857335、rs12235514。应用 Sanger 测序对研究人群的目标 SNP 位点进行基因分型。检测两组外周血 TL1A 的浓度并分析其及 SNP 位点不同等位基因与生化指标 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、TBA、ALB 的相关性。**结果** 两组间 rs55717217、rs6478108、rs4979462、rs1857335 位点基因型和等位基因频率分布差异有统计学意义 ( $\chi^2=16.443, 13.463, 7.904, 7.502, 17.313, 13.845, 16.233, 13.687, P<0.05$ )。rs10114470、rs12235514 位点差异无统计学意义 ( $\chi^2=4.462, 3.008, 3.445, 3.342, P>0.05$ )。PBC 组外周血 TL1A 水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $t=2.59, P<0.05$ )。rs4979462 位点和 rs55717217 位点各基因型之间 ALT 和 AST 表达水平差异有统计学意义 ( $t=2.12, 2.23, 3.35, 3.36, P<0.05$ ); TL1A 水平与 AST、ALT、ALP、GGT 和 TBA 成正相关 ( $r=0.202, 0.252, 0.313, 0.328, 0.129, P<0.05$ ), 与 TBIL、DBIL、ALB 无明显相关性 ( $P>0.05$ )。ROC 曲线显示 TL1A 诊断为 PBC 的曲线下面积 (AUC) 为 0.838。**结论** TNFSF15 基因 rs4979462、rs55717217、rs6478108、rs1857335 为 PBC 相关易感基因位点; rs4979462 和 rs55717217 位点的次要等位基因与生化指标 ALT、AST 的水平升高相关; TL1A 与 AST、ALT、ALP、GGT 和 TBA 存在明显相关性, 并能够为 PBC 做出准确诊断。

**[关键词]** 原发性胆汁性胆管炎; TNFSF15; TL1A; SNP 基因分型

## Correlation between TNFSF15 gene polymorphism and its related protein and primary biliary cholangitis

GAO Qi<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>2\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, 363 Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610041; 2. Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou, China, 550000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of tumor necrosis factor 15 (TNFSF15) gene and its related protein tumor necrosis factor-like ligand 1A (TL1A) and primary biliary cholangitis. **Methods** A total of 120 patients with PBC at Guizhou Provincial People's Hospital from September 2018 to September 2020 were selected as the case group. Simultaneously, 120 healthy individuals undergoing medical examinations during the same period at the same hospital were chosen as the control group. The SNP sites (rs55717217, rs6478108, rs4979462, rs10114470, rs1857335, and rs12235514) were screened as research loci. The genotyping of SNPs in the study population was performed by Sanger sequencing technology. The concentration of TL1A in the peripheral blood from the two groups was

基金项目: 通用医疗科研基金项目 (TYYLKYJJ-2023-018)

作者单位: 1. 三六三医院检验科, 四川, 成都 610041

2. 贵州省人民医院检验科, 贵州, 贵阳 550000

\*通信作者: 张华, E-mail: 780837482@qq.com

detected and the correlations between different allele genes at SNP sites and the concentration of serum biochemical indicators including ALT, AST, ALP, GGT, TBIL, DBIL, TBA, ALB, and TL1A were analyzed. **Results** The SNP polymorphism analysis revealed significant differences in the alleles and distribution frequencies of genotypes rs55717217, rs6478108, rs4979462, and rs1857335 between the PBC group and the healthy control group ( $\chi^2=16.443, 13.463, 7.904, 7.502, 17.313, 13.845, 16.233, 13.687, P<0.05$ ). However, the differences at the rs10114470 and rs12235514 loci were not statistically significant ( $\chi^2=4.462, 3.008, 3.445, 3.342, P>0.05$ ). The concentration of TL1A in peripheral blood in the PBC group was significantly higher than that in the control group and the difference was statistically significant ( $t=2.59, P<0.05$ ). There was a statistically significant difference in the expression levels of ALT and AST between different genotypes at rs4979462 and rs55717217 ( $t=2.12, 2.23, 3.35, 3.36, P<0.05$ ). The TL1A levels showed a positive correlation with AST, ALT, ALP, GGT, and TBA ( $r=0.202, 0.252, 0.313, 0.328, 0.129, P<0.05$ ). However, there was no obvious correlation with TBIL, DBIL, and ALB ( $P>0.05$ ). ROC curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) for TL1A in diagnosing primary biliary cholangitis (PBC) is 0.838. **Conclusion** Polymorphisms of rs4979462, rs55717217, rs6478108, and rs1857335 in the *TNFSF15* gene are susceptibility loci associated with PBC. The rs4979462 and rs55717217 in *TNFSF15* were correlated with high levels of ALT and AST in plasma. TL1A exhibits significant correlations with AST, ALT, ALP, GGT, and TBA, indicating its accuracy in diagnosing PBC.

[KEY WORDS] Primary biliary cholangitis; *TNFSF15*; TL1A; SNP genotyping

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)是一种典型的以肝脏损害为主的自身免疫性肝病,临床特点以慢性进行性肝内胆汁淤积为主,典型病理表现为进行性、非化脓性、破坏性肝内小胆管炎,伴门管区淋巴细胞浸润和肝纤维化,疾病进展最终可导致肝硬化甚至肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。血清学特征为抗线粒体抗体M2亚基阳性,同时伴有碱性磷酸酶等指标升高。目前PBC患者极少数发展成终末期肝病,这主要得益于确诊时间的提前和新型治疗药物的研发,而该病也从“原发性胆汁性肝硬化”更名为“原发性胆汁性胆管炎”<sup>[2]</sup>。目前PBC的病因和发病机制尚未完全阐明。PBC发病的家族聚集性、女性患病率明显高于男性以及同卵双胞胎患病的高度一致性,均显示了PBC的遗传易感性。肿瘤坏死因子15(Tumor Necrosis Factor 15, *TNFSF15*)的蛋白产物肿瘤坏死因子样配体1A(Tumor Necrosis Factor Like Ligand 1A, TL1A)具有抑制肿瘤生长、诱导细胞凋亡、活化T细胞、促进炎症因子分泌等生理特性,并在ANCA相关性血管炎、炎症性肠病、类风湿关节炎、银屑病等多种自身免疫性疾病中表达异常<sup>[3-7]</sup>。本研究拟探讨*TNFSF15*基因单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)与PBC的易感性及其编码蛋白产物TL1A水平与PBC的相关性,以期发现与PBC疾病易感性相关的SNP位点,并为今后筛查PBC高危人群及发现新的治疗靶点提供线索。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

实验分为病例组和对照组。病例组选取自2018年9月至2020年9月就诊于贵州省人民医院PBC患者共120例,其中男16例,女104例,平均年龄(59.0±11.7)岁。对照组120名来自同期本院的健康体检者,其中男18名,女102名,平均年龄(55.0±7.8)岁,两组性别、年龄之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PBC患者的诊断标准参照2018年美国肝病学会推荐的诊断指南<sup>[8]</sup>。病例组的纳入标准:①反映胆汁淤积的生物化学指标如ALP、GGT升高;②AMA阳性,或AMA阴性时其他PBC特异性自身抗体,如sp100、gp210阳性;③组织学证据提示非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管损伤。排除标准:①酒精、病毒、药物、肿瘤、胆道梗阻等原因引起的肝脏病变;②遗传缺陷所引起的肝脏病变;③肝内外局灶性病变或梗阻;④其它自身免疫性疾病。6个SNP位点的各基因型频率分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验( $P$ 均 $>0.05$ ),表明本研究的样本来自总体的一个随机样本,所得数据具有良好的群体代表性。所有患者或家属知情同意,本研究已获医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 SNP位点的检测

筛选目标SNPs。通过1000 Genomes数据库筛

选出中国南方汉族人群中 *TNFSF15* 基因的 SNP 位点,进一步利用 Haploview4.2 软件的 Tagger 功能对标签 SNP 进行筛选。筛选策略:①次要等位基因频率 >0.05;②连锁不平衡系数  $r^2 \geq 0.8$ 。得到目标 SNPs: rs55717217、rs6478108、rs4979462、rs10114470、rs1857335、rs12235514。应用 Sanger 测序技术对目标 SNP 位点进行验证,测序结果利用 Chromas 软件分析,根据测序峰图获得对应 SNP 位点的基因型。

### 1.2.2 TL1A 的检测

收集病例组和对照组外周血血浆,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购买自上海生工生物)检测外周血 TL1A,操作严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.2.3 生化指标检测

收集病例组和对照组外周血血浆,在雅培 Ci16000 全自动生化分析仪上检测相关生化指标:ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、TBA、ALB。严格按照 ISO15189 实验室标准化操作程序进行项目的检测。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。对数据进行正态性检验,若不符合正态分布,则对偏态数据进行数据正态性转换。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,采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 分析。采用受试者工作特征曲线(ROC)对诊断效能进行评价。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SNP 位点多态性分析

病例组与对照组间 rs4979462、rs55717217、rs6478108、rs1857335 位点基因型和等位基因频率分布差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), rs10114470 和 rs12235514 位点的基因型和等位基因频率分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各 SNP 位点基因型及等位基因频率分布见表 1。

### 2.2 外周血 TL1A 的表达水平分析

与对照组比较,病例组外周血的 TL1A 浓度均较高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 病例组与对照组外周血 TL1A 浓度比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of TL1A concentrations in peripheral blood between case group and control group  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	TL1A (ng/L)
健康对照组	120	19.64±5.74
PBC 组	120	31.45±17.03
<i>t</i> 值		2.59
<i>P</i> 值		0.01

### 2.3 SNP 基因分型与生化指标相关性分析

共统计了 120 名 PBC 患者 8 项生化指标:ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、DBIL、TBA、ALB。其中,rs4979462 和 rs55717217 位点不同基因型下 ALT 和 AST 的均值差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), rs6478108、rs1857335 位点不同基因型下的生化指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 *TNFSF15* 基因 6 个 SNP 位点基因型和等位基因频率比较  $[n(\%)]$

Table 1 Comparison of the genotypes and allele frequencies of the six SNP loci of *TNFSF15*  $[n(\%)]$

SNP 位点	基因型	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	等位基因	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值		
rs55717217	AA	54(45.0)	85(70.8)	16.443	<0.001	A	167(70.4)	201(85.1)	13.463	<0.001		
	AG	59(49.2)	31(25.8)								73(29.6)	39(14.9)
	GG	7(5.8)	4(3.3)									
rs6478108	CC	20(16.7)	35(29.2)	7.904	0.019	C	103(42.9)	133(55.4)	7.502	0.006		
	CT	63(52.5)	63(52.5)								137(57.1)	107(44.6)
	TT	37(30.8)	22(18.3)									
rs4979462	CC	51(42.5)	83(69.2)	17.313	<0.001	C	164(68.1)	199(82.8)	13.845	<0.001		
	CT	62(51.7)	33(27.5)								76(31.9)	41(17.2)
	TT	7(5.8)	4(3.3)									
rs10114470	TT	22(18.3)	36(30.0)	4.462	0.107	T	110(45.8)	129(55.6)	3.008	0.083		
	CT	66(55.0)	57(47.5)								130(54.2)	111(44.4)
	CC	22(26.7)	27(22.5)									
rs1857335	GG	51(42.5)	82(68.3)	16.233	<0.001	G	163(67.9)	198(82.5)	13.687	<0.001		
	GA	61(50.8)	34(28.3)								77(32.1)	42(17.5)
	AA	8(6.7)	4(3.4)									
rs12235514	GG	89(74.2)	76(63.3)	3.445	0.179	G	207(86.3)	192(80.0)	3.342	0.068		
	GA	29(24.2)	40(33.4)								33(13.8)	48(20.0)
	AA	2(1.6)	4(3.3)									

表3 rs4979462和rs55717217与ALT、AST的相关性分析  
( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Correlation analysis of rs4979462 and rs55717217  
with ALT and AST ( $\bar{x} \pm s$ )

	SNP		均值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ALT	rs4979462(C>T)	CC(51)	48.4±7.4	2.12	0.036
		TC(62)	55.5±6.2		
		TT(7)	106.4±39.7		
	rs55717217(A>G)	AA(54)	59.4±8.8	2.23	0.027
		AG(59)	46.1±4.3		
		GG(7)	104±40.4		
AST	rs4979462(C>T)	CC(51)	58.6±5.4	3.35	0.001
		TC(62)	61.4±7.8		
		TT(7)	149.3±43.8		
	rs55717217(A>G)	AA(54)	68.4±7.6	3.36	0.001
		AG(59)	52.7±5.2		
		GG(7)	148.1±43.5		

#### 2.4 外周血 TL1A 水平与生化指标的相关性分析

病例组和对照组间外周血 TL1A 水平与 AST、ALT、ALP、GGT 和 TBA 呈正相关关系( $r=0.202$ 、 $0.252$ 、 $0.313$ 、 $0.328$ 、 $0.129$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ), 血浆 TL1A 水平与 TBIL、DBIL、ALB 无明显相关性( $P>0.05$ )。

#### 2.5 应用 ROC 曲线评估血浆 TL1A 水平预测 PBC 的价值

外周血 TL1A 浓度水平预测 PBC 的 ROC 曲线下面积为 0.838, 大于机会参考下面积( $P<0.05$ )。见图 1。

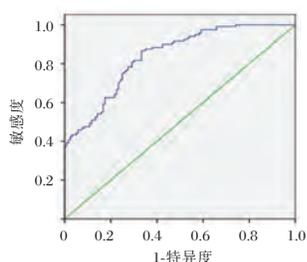


图1 血浆 TL1A 水平预测 PBC 的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of Plasma TL1A level predicts of PBC

### 3 讨论

PBC 是一种由免疫损害介导的肝内胆汁淤积性的自身免疫性肝病, 其最主要的免疫学特征是自身抗体的产生、血清 IgM 水平升高及汇管区淋巴细胞的浸润等<sup>[9]</sup>。目前 PBC 的确切病因尚未清楚, 但被认为是由遗传和环境等多方因素共同

作用导致的, 在遗传学中具有较强的易感性。全基因组关联性研究发现, 人类白细胞 II 类抗原、*IL-12A*、*IL-12RB2* 等基因存在 PBC 遗传易感相关的多个单核苷酸多态性位点<sup>[10]</sup>。*TNFSF15* 基因在调节机体免疫细胞功能以及炎症反应方面起重要的作用。既往研究已报道了 *TNFSF15* 基因多态性与多种自身免疫性疾病的易感性相关, 如炎症性肠病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、ANCA 相关性血管炎等<sup>[4-5, 11-12]</sup>。

*TNFSF15* 是肿瘤坏死因子超家族的一员, 位于人染色体 9q32, 可编码 TL1A, TL1A 可调节机体免疫细胞功能以及炎症反应<sup>[13]</sup>。*TNFSF15* 基因的 rs4979462 位点与日本 PBC 人群具有显著相关性<sup>[14]</sup>。本研究结果表明, rs4979462、rs55717217、rs6478108、rs1857335 位点与中国南方 PBC 人群具有显著相关性, 其中 rs4979462、rs55717217、rs6478108 位点位于 *TNFSF15* 基因的内含子区, rs1857335 位于该基因的 3'-UTR, 这些位点虽然不参与编码蛋白质, 但可能通过调节基因转录表达发挥功能。复杂疾病可能受到多个多态性位点的共同影响, 它们的累加效应导致了疾病易感性的增加。本研究还发现, rs4979462 和 rs55717217 位点携带次要等位基因时其生化指标 ALT 和 AST 水平更高, 表明 PBC 易感等位基因位点多态性可能会进一步通过基因的表达调控而导致疾病的发生和发展。目前普遍认为环境因素的诱导、明显的遗传倾向性、各类非编码 RNA 的调控引起的表观遗传学改变以及自身免疫应答紊乱等一系列因素共同作用于肝内胆管上皮细胞, 最终导致 PBC 的发生发展<sup>[15-16]</sup>, 但本研究只是从基因多态性的角度提示 *TNFSF15* 基因的突变可能对 PBC 的患病风险及疾病严重程度有影响, 其具体机制仍需进一步实验探求。

TL1A 是一种 II 型跨膜蛋白, 主要在诱导细胞增殖和凋亡中起重要作用。已有研究表明, 在多种自身免疫性疾病和炎症性疾病中, TL1A 与其受体结合后可促进 Th1 和 Th17 细胞的增殖和分化, 同时对多种炎症细胞因子的产生发挥重要作用, 如  $\gamma$  干扰素、IL-2、IL-4、IL-12、IL-17 和 IL-21 等<sup>[13]</sup>。本研究表明, TL1A 与 AST、ALT、ALP、GGT 和 TBA 存在明显的相关性, 此外, ROC 曲线分析显示 TL1A 对于诊断 PBC 具有较好的诊断效能和准确性。以上结果表明外周血 TL1A 水平或可反应 PBC 患者肝胆管损伤的严重程度, 作为 PBC 诊断的新指标。

综上所述, *TNFSF15* 基因 rs4979462、rs55717217、rs6478108、rs1857335 为 PBC 相关易感基因位点; rs4979462 和 rs55717217 位点的次要等位基因与 ALT、AST 的水平升高相关; TL1A 水平与 AST、ALT、ALP、GGT 和 TBA 存在明显相关性, 有望成为 PBC 诊断的新指标。

## 参考文献

- [1] Lleo A, Wang G, Gershwin M, et al. Primary biliary cholangitis. [J]. Lancet, 2020, 396(10266): 1915-1926.
- [2] Tanaka A, Takikawa H, Miwa H, et al. Changing nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis" [J]. Hepatol Res, 2016, 46(8): 725-726.
- [3] Li AD, Xie XL, Qi W, et al. TGR5 promotes cholangiocarcinoma by interacting with mortalin [J]. Exp Cell Res, 2020, 389(2): 111855.
- [4] 陈雪礼, 薛国辉, 华琳, 等. 血清 TL1A 升高对 ANCA 相关血管炎活动度的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2022(17): 43.
- [5] Furfaro F, Alfarone L, Gilardi D, et al. TL1A: A New Potential Target in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(7).
- [6] Song YJ, Choi IA, Meylan F, et al. Circulating TNF-like protein 1A (TL1A) is elevated early in rheumatoid arthritis and depends on TNF [J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 106.
- [7] Li L, Lu Y, Fu L, et al. Expression of death receptor 3 (DR3) on peripheral blood mononuclear cells of patients with psoriasis vulgaris [J]. Postgrad Med J, 2018, 94(1116): 551-555.
- [8] Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2019, 69(1): 394-419.
- [9] Alessio Gerussi, Elvezia Maria Paraboschi, Claudio Cappadona, et al. The Role of Epigenetics in Primary Biliary Cholangitis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4873.
- [10] Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2): 91-98.
- [11] Xu WD, Fu L, Liu XY, et al. Association between TL1A gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22543-22553.
- [12] Guo J, Luo Y, Huo X, et al. Overexpression of Tumor Necrosis Factor-Like Ligand 1 A in Myeloid Cells Aggravates Liver Fibrosis in Mice [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 7657294.
- [13] Valatas V, Kolios G, Bamias G. TL1A (TNFSF15) and DR3 (TNFRSF25): A Co-stimulatory System of Cytokines With Diverse Functions in Gut Mucosal Immunity [J]. Front Immunol, 2019, 10: 583.
- [14] Hitomi Y, Kawashima M, Aiba Y, et al. Human primary biliary cirrhosis - susceptible allele of rs4979462 enhances TNFSF15 expression by binding NF- $\kappa$ B [J]. Hum Genet, 2015, 134(7): 737-747.
- [15] Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 93-110.
- [16] Gerussi A, Carbone M, Corpechot C, et al. The genetic architecture of primary biliary cholangitis [J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(9): 104292.

(上接第 1540 页)

- [5] 中华医学会精神医学分会精神分裂症协作组, 中华医学会全科医学分会. 社区应用抗精神病药长效制剂治疗精神分裂症专家共识 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(29): 3587-3602.
- [6] 张洁, 范宏振, 朱小林, 等. 计算机认知矫正治疗对不同程度认知功能损害精神分裂症患者的临床效应差异 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(4): 328-334.
- [7] 奚丽华, 张红霞, 黄惠珍. 行为训练辅以音乐疗法对长期住院慢性精神分裂症患者焦虑情绪的影响 [J]. 海南医学, 2022, 33(3): 328-331.
- [8] 蒲城城, 黄冰洁, 苗齐, 等. 阴性症状评估量表 4 条目中文版在轻中度精神分裂症患者中的信效度研究 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(6): 508-511.
- [9] 杜育如, 张理强, 黄志敏, 等. 女性精神分裂症患者血清性激素水平与 BPRS 评分、认知功能的相关性分析 [J]. 临床医学, 2021, 41(9): 22-24.
- [10] 黄璜, 武健. 大脑发育和认知功能的性别差异 [J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(4): 233-235, 249.
- [11] 张颖, 王若梅, 李刚. 稳定期精神分裂症患者认知功能、情绪管理水平及其影响因素分析 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(1): 143-147.
- [12] 胡媛媛, 李松华, 邹岳清. 慢性精神分裂症患者认知功能损伤的危险因素分析 [J]. 中国医院统计, 2020, 27(3): 198-201.
- [13] 郝蕊, 马俊国, 王双, 等. 女性首发精神分裂症患者血脂水平及血清泌乳素与认知损害的相关研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(12): 1139-1143.
- [14] Gu L, Shu H, Wang Y, et al. Association of lipid levels with motor and cognitive function and decline in Parkinson's disease [J]. Psychogeriatrics, 2024, 24(4): 802-810.
- [15] 潘合跃, 王守勇, 李洪亮, 等. 血脂、尿酸和超敏 C 反应蛋白在帕金森病患者认知治疗前后的作用和意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(6): 36-39.

# 强直性脊柱炎患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$ 表达与疾病活动度的关系

张洁\* 乐君 杨甜甜

**[摘要]** 目的 探究强直性脊柱炎(AS)患者血清淀粉样蛋白 A(SAA)、高迁移族蛋白 B1(HMGB1)、肿瘤细胞坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达与疾病活动度的相关性,分析上述指标对 AS 诊断及疾病活动度评估的价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 10 月信阳市中心医院风湿免疫科收治的 152 例 AS 患者作为研究组,根据 Bath 强直性脊柱炎病情活动指数(BASDAI)评分分为疾病活动期组与疾病缓解期组。另选取本院 80 例类风湿关节炎患者作为对照组。比较两组患者血清 C 反应蛋白(CRP)、SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、红细胞沉降率(ESR)、尿酸(UA),采用 Spearman 法分析 AS 患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  水平与疾病活动度的相关性,受试者工作曲线(ROC)分析血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  单一及联合检测在 AS 诊断中的应用价值。结果 研究组血清 UA、CRP、ESR、SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $t=5.827$ 、 $50.112$ 、 $50.329$ 、 $35.944$ 、 $46.683$ 、 $67.298$ ,  $P<0.05$ )。疾病活动期患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  水平均高于疾病缓解期患者,差异具有统计学意义( $t=10.977$ 、 $13.302$ 、 $12.705$ ,  $P<0.05$ )。Spearman 分析显示,AS 患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  表达与疾病活动度均正向相关线性关系( $r=0.743$ 、 $0.684$ 、 $0.571$ ,  $P<0.005$ )。ROC 曲线显示,血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  三者联合检测时,预测 AS 的 AUC 为 0.922,敏感性、特异性分别为 92.76%、90.00%,优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 AS 活动期患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  表达明显升高,且 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  与 AS 的疾病活动度具有明显的相关性,三者联合检测可为 AS 诊断及疾病活动度评估提供重要的参考依据。

**[关键词]** 强直性脊柱炎; 淀粉样蛋白; 高迁移族蛋白; 肿瘤细胞坏死因子; 疾病活动度

## Relationship between serum SAA, HMGB1, TNF- $\alpha$ expression and disease activity in patients with ankylosing spondylitis

ZHANG Jie\*, LE Jun, YANG Tiantian

(Department of Rheumatology and Immunology, Xinyang Central Hospital, Xinyang, Henan, China, 464000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the correlation between the expression of serum amyloid A (SAA), high migration group protein B1 (HMGB1), tumor cell necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and disease activity in patients with ankylosing spondylitis (AS), and analyze the value of these indicators in the diagnosis of AS and the evaluation of disease activity. **Methods** 152 AS patients admitted to the Rheumatology and Immunology Department of Xinyang Central Hospital from January 2021 to October 2023 were selected as the study group. According to bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) score, the study group was divided into a disease active group and a disease remission group. And 80 patients with rheumatoid arthritis were selected as the control group. Serum C-reactive protein (CRP), SAA, HMGB1, TNF- $\alpha$ , erythrocyte sedimentation rate (ESR) and uric acid (UA) were compared between the two groups. The correlation between serum levels of SAA, HMGB1, TNF- $\alpha$ , and disease activity was analyzed using the Spearman method. The value of single and combined detection of serum SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  in the diagnosis of AS was

基金项目:河南省科技厅重点项目(202305146)

作者单位:信阳市中心医院风湿免疫科,河南,信阳 464000

\*通信作者:张洁, E-mail:zhangliao8899@126.com

analyzed using the receiver operating curve (ROC). **Results** The levels of serum UA, CRP, ESR, SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  in the study group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ( $t=5.827, 50.112, 50.329, 35.944, 46.683, 67.298, P<0.05$ ). Serum levels of SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  in patients with the active stage were higher than those in patients with the remission stage, and the difference was statistically significant ( $t=10.977, 13.302, 12.705, P<0.05$ ). Spearman analysis showed that the expression of SAA, HMGB1 and TNF- $\alpha$  in serum of AS patients were positively correlated with disease activity ( $r=0.743, 0.684, 0.571, P<0.005$ ). The ROC curve demonstrated that when serum SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  were combined, the AUC for predicting AS was 0.922, with a sensitivity of 92.76 % and specificity of 90.00 %, better than single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  in the serum of patients with AS activity were significantly increased. SAA, HMGB1, and TNF- $\alpha$  showed a significant correlation with the disease activity of AS. The combined detection of the three markers could serve as a crucial reference for diagnosing AS and the evaluating disease activity.

[KEY WORDS] AS; SAA; HMGB1; TNF- $\alpha$ ; Disease activity

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种多系统自身免疫性疾病,既往研究认为其由感染、自身免疫、遗传、环境等多种因素共同引起<sup>[1]</sup>。由于AS发病隐匿、缺乏特异性症状使其诊断和治疗的难度增加,随着病情进展可出现骨性强直,对患者的活动能力与生活质量造成严重影响。因此,寻找方便可靠的实验室指标诊断AS并评估疾病活动度对控制疾病进展具有重要意义。研究发现,AS的发生发展与炎症密不可分,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )为临床常用的炎症指标,可通过破坏软骨吸收降解加快关节炎损伤,反映体内组织炎症激活情况<sup>[2]</sup>。血清淀粉样蛋白(serum amyloid A, SAA)是一种非特异性的急性期反应蛋白,有研究表明其在慢性炎症的免疫性疾病患者中SAA水平升高,SAA在多种免疫性疾病患者中表达异常,尤其在疾病处于活跃期时表达异常<sup>[3]</sup>。高迁移族蛋白B1(High Mobility Group Protein B1, HMGB1)最初被认为是一种广泛存在于哺乳动物真核细胞核中的结合蛋白,有研究表明细胞外HMGB1还作为促炎介质参与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等结缔组织病理过程<sup>[4-5]</sup>,但HMGB1与AS的相关性在临床患者中有待证实。本研究观察血清SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$ 在AS中的表达及其与疾病活动度的相关性,旨在为临床AS诊断及病情评估提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年1月至2023年10月信阳市中心医院风湿免疫科收治的152例AS患者作为研究组,另选取本院80例类风湿关节炎患者作为对照组。

研究组纳入标准:(1)符合1984年修订的AS纽约标准<sup>[6]</sup>,并于本院经实验室指标、影像学检查确诊;(2)年龄大于18岁;(3)入院前未接受相关治疗;(4)患者知情并签署同意书。排除标准:(1)慢性肾功能不全患者;(2)合并系统性红斑狼疮或类风湿关节炎;(3)其他类型脊柱关节炎,如银屑病关节炎、反应性关节炎等;(4)近一月内服用过类固醇药物或糖皮质激素类药物。对照组入组标准:①年龄18至60岁,文化程度小学以上;②经体格检查及辅助检查,既往无感染性疾病史、精神疾病史及慢性躯体疾病史;③同意参与本研究。两组年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经信阳市中心医院医学伦理会审批并通过,伦理批号:20210128。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验室指标检查方法

于研究对象入院24 h内采集空腹肘正中静脉血5 mL,室温静置半小时后3 000 r/min离心15 min,离心半径为10 cm,保存于4℃冰箱中等待检测。采用免疫透射比浊法检测血清SAA、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、TNF- $\alpha$ 水平,试剂盒购自美国Merck公司。酶联免疫吸附双抗体夹心法检测血清HMGB1水平,试剂盒购自艾柏森(北京)生物科技有限公司。采用Test1全自动血沉仪(意大利Alifax公司)检测红细胞沉降率(erythromyte sedimentation rate, ESR)。采用Sysmex-CA-1500全自动生化分析仪(日本Sysmex公司)检测血清尿酸(uric acid, UA)水平。

#### 1.2.2 疾病活动度评估方法

采用Bath强直性脊柱炎病情活动指数(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BAS-

DAI)评价疾病活动度<sup>[7]</sup>,BASDAI包括外周关节疼痛、晨僵时间、晨僵程度、脊柱痛程度、疲乏程度、肌腱端痛6个方面,总分为10分,分数越高说明疾病活动度越强。BASDAI≥4分的109例患者纳入疾病活动期组,<4分的43例患者纳入疾病缓解期组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件进行分析。SAA、HMGB1、TNF-α水平等计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验。采用Spearman相关性分析AS患者血清SAA、HMGB1、TNF-α表达与疾病活动度的相关性。采用受试者工作曲线(ROC)分析血清SAA、HMGB1、TNF-α单一及联合检测对AS的应用价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及实验室指标比较

两组年龄、性别比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );研究组血清UA、CRP、ESR、SAA、HMGB1、TNF-α水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组一般资料及实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general information and laboratory indicators between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	研究组 (n=152)	对照组 (n=80)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	41.46±6.29	42.08±6.83	0.693	0.489
性别(男/女)	106/46	57/23	0.057	0.811
AS病程(年)	1.98±0.13			
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	439.79±78.42	375.64±82.11	5.827	<0.001
CRP(mg/L)	34.37±5.31	28.54±1.27	9.667	<0.001
ESR(mm/h)	46.67±6.54	38.34±2.67	10.915	<0.001
SAA(mg/L)	43.25±8.69	32.98±3.13	10.219	<0.001
HMGB1(ng/mL)	32.87±5.14	27.15±3.61	8.865	<0.001
TNF-α(pg/ml)	53.11±4.29	37.65±4.32	26.027	<0.001
BASDAI评分(分)	6.24±1.51			

### 2.2 不同活动度AS患者血清SAA、HMGB1、TNF-α水平比较

疾病活动期患者血清SAA、HMGB1、TNF-α水平均高于疾病缓解期患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 AS患者血清SAA、HMGB1、TNF-α表达与疾病活动度的相关性

Spearman分析显示,AS患者血清SAA、HMGB1、TNF-α表达与疾病活动度均正向相关性关系( $r=0.743、0.684、0.571, P < 0.005$ )。

表2 不同活动度AS患者血清CRP、ESR、SAA、HMGB1、TNF-α水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum levels of CRP, ESR, SAA, HMGB1 and TNF-α in patients with different activity levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SAA(mg/L)	HMGB1(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)
疾病活动期	109	48.65±10.21	35.94±5.18	58.25±8.09
疾病缓解期	43	29.58±8.02	24.93±2.54	40.34±7.11
t值		10.977	13.302	12.705
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 血清SAA、HMGB1、TNF-α单一及联合检测对AS的应用价值

ROC曲线显示,血清SAA、HMGB1、TNF-α三者联合检测时,预测AS的AUC为0.922,敏感性、特异性分别为92.76%、90.00%,优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表3、图1。

表3 血清SAA、HMGB1、TNF-α单一及联合检测对AS的应用价值

Table 3 Application value of single and combined detection of serum SAA, HMGB1 and TNF-α for AS

指标	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
SAA	0.846	0.767-0.924	0.875	0.925	<0.001
HMGB1	0.803	0.724-0.882	0.842	0.813	<0.001
TNF-α	0.750	0.651-0.849	0.789	0.775	<0.001
SAA+HMGB1+TNF-α	0.922	0.866-0.977	0.927	0.900	<0.001

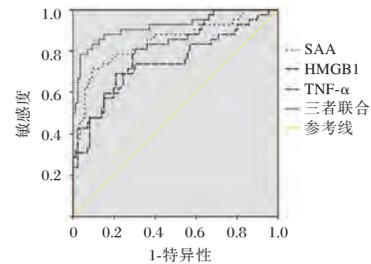


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

AS是一种以骶髂关节和脊柱炎症为特征的慢性疾病,可伴随炎症性肠病、眼部病变(前葡萄膜炎)、心血管病变(主动脉炎)等关节外表现,严重时可导致患者多器官受损,甚至残疾<sup>[8]</sup>。由于AS起病缓慢且隐匿,临床症状具有非特异性,临床关于AS的管理方略已从简单的治疗转变为早期诊断以及阻止疾病活动度进展。目前相关指南建议仅使用ESR和CRP水平作为AS分期指标,但二者作为广谱炎症因子,敏感度较低,无法单独用于

AS 的监测<sup>[9]</sup>。因此,探寻 AS 患者疾病活动度的新型评估手段,对掌握患者病情变化、阻止疾病进展具有重要意义。

SAA 是一种载脂蛋白,主要由活化的单核细胞和巨噬细胞在肝脏内合成。研究表明,急性炎症状态下血浆中 SAA 的体内浓度可急剧增加 1 000 倍,其水平升高可能是由于白细胞介素-1、白细胞介素-6 和 TNF 等细胞因子信号通路的协同作用<sup>[10]</sup>。HMGB1 是一种高度保守的非组蛋白,分布在几乎所有真核细胞的细胞核中,并通过核定位信号域内赖氨酸残基的乙酰化,从细胞核向细胞质转运。有研究指出, HMGB1 可作为促炎细胞因子与 Toll 样受体、晚期糖基化终产物受体等受体结合,参与 AS 的病理过程<sup>[11]</sup>。此外, HMGB1 可以趋化间充质基质细胞、单核细胞和成骨细胞,从而导致异位内软骨骨形成, HMGB1 在体外被凋亡的成骨细胞释放后,发挥骨活性细胞因子的作用,促进破骨细胞的活化和分化,导致骨破坏<sup>[12-13]</sup>。上述研究结果提示 HMGB1 可能在 AS 的病理进展中起作用。TNF- $\alpha$  由单核巨噬细胞产生,参与免疫调节、炎症等过程。İçaçan 等<sup>[14]</sup>的研究表明,与健康人群相比, AS 患者血清 TNF- $\alpha$  水平升高,并通过 NF- $\kappa$ B 激活炎症信号通路,加重局部炎症与组织损伤坏死,由此介导 AS 的发生和发展。本研究结果说明 CRP、ESR、SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  与 AS 的发生关系密切。Hu 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示, AS 组 SAA 和 CRP 水平及 ESR 明显高于健康对照组, SAA 水平作为 AS 诊断工具的敏感性为 79.49%,显著高于 CRP 水平(64.10%)和 ESR 水平(61.54%),证实了 SAA 水平在 AS 诊断中的有效性,这与本研究结果基本相符,故推测,随着患者 AS 炎症的不断加重,机体内环境稳定性受到冲击始终处于一种相对应激状态,并在短时间内大量合成和释放,引起血清 SAA 水平急剧升高。AS 组 HMGB1、TNF- $\alpha$  水平升高的可能原因为, TNF- $\alpha$  可刺激活化的单核巨噬细胞分泌 HMGB1, HMGB1 介导的信号传导可导致核因子  $\kappa$ B 的激活和各种细胞因子的产生,从而参与 AS 的发病过程<sup>[16]</sup>。

AS 的主要临床特点是脊柱炎症,疾病活动度可反映病变程度。BASDAI 是目前应用最广泛的 AS 疾病活动度评价指标。本研究中疾病活动期患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  水平均高于疾病缓解期患者, SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  与 BASDAI 分级呈强正相关,这与李晓琴等<sup>[17]</sup>、周锐志等<sup>[18]</sup>的研

究部分相符。这可能是由于 SAA 的降解产物能够以淀粉样蛋白 a 原纤维的形式沉积在不同的器官中,导致慢性炎症性疾病的发生。HMGB1 可刺激单核/巨噬细胞系统,分泌大量 TNF- $\alpha$ ,而后者与 HMGB1 刺激浓度间有显著剂量依赖性关系,最终达到维持并延长炎症反应,强化疾病活动度的作用。本研究 ROC 曲线显示,血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  三者联合检测时,预测 AS 的 AUC 为 0.922,敏感性、特异性分别为 92.76%、90.00%,均优于单一检测,说明血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  三者联合检测有助于 AS 的诊断准确度的提升,为 AS 的治疗提供参考。

综上, AS 活动期患者血清 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  表达明显升高,且 SAA、HMGB1、TNF- $\alpha$  与 AS 的疾病活动度具有明显的相关性,三者联合检测不仅有助于 AS 的诊断,还可用于疾病活动度的评估,可为临床 AS 治疗提供重要的参考依据。

#### 参考文献

- [1] Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(7):387-404.
- [2] 张诺,郭明蔚,陈桂武,等. 益赛普联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎疗效及 miR-29a、miR-146a 的变化[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(5):587-591.
- [3] 许苏琴,金月丹,王智敏,等. MMP-3 和 SAA 联合检测在强直性脊柱炎患者疾病活动度中的应用[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(3):361-362.
- [4] 景丽丽,张玉伟,刘彬,等. 血清 HMGB1、HBP、IL-10 水平预测脓毒症预后的临床价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1):31-34.
- [5] 张晶,王晓非. 高迁移率族蛋白 B1 白细胞介素-6 及白细胞介素-9 在系统性红斑狼疮患者血清中表达及临床意义[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(12):1022-1025.
- [6] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 1984, 27(4):361-368.
- [7] Abdal SJ, Yesmin S, Shazzad MN, et al. Development of a Bangla version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(1):74-80.
- [8] 谭城举,金红波,黎小东,等. 强直性脊柱炎的病因、发病机制及预防研究进展[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(6):672-675+680.

(下转第 1554 页)

# 丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗小动脉闭塞型脑卒中的疗效研究

张慧影 童强\* 张秋侠

**[摘要]** **目的** 探讨丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗小动脉闭塞型(SAO)脑卒中的疗效及对血清血管内皮生长因子(VEGF)、*miR-34a*、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的影响。**方法** 选取2023年3月至2024年3月在界首市人民医院确诊并接受相关治疗102例SAO脑卒中患者,根据随机数表法分为丁苯酞组( $n=51$ ,丁苯酞治疗)和联合组( $n=51$ ,丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗)。比较两组脑血流动力学、神经功能、血清VEGF、*miR-34a*、HIF-1 $\alpha$ 水平及不良反应。**结果** 治疗后联合组相对脑血流量(rCBF)、平均血流量(Qm)、平均血流速度(Vm)高于治疗前及丁苯酞组,差异有统计学意义( $t=5.038$ 、 $3.297$ 、 $3.308$ 、 $3.608$ ,  $P<0.05$ );治疗后联合组斯堪的那维亚脑卒中量表(SSS)评分高于治疗前及丁苯酞组,神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)水平低于治疗前及丁苯酞组,差异有统计学意义( $t=3.891$ 、 $4.654$ 、 $6.339$ ,  $P<0.05$ );治疗后联合组外周血HIF-1 $\alpha$ 及*miR-34a*表达量低于治疗前及丁苯酞组,VEGF表达量高于治疗前及丁苯酞组,差异有统计学意义( $t=6.436$ 、 $5.591$ 、 $4.217$ ,  $P<0.05$ );联合组与丁苯酞组药物不良反应比较无统计学差异( $\chi^2=0.270$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗SAO脑卒中可以改善患者脑血流动力学及脑组织血流灌注,改善患者神经功能,降低HIF-1 $\alpha$ 、*miR-34a*表达,提高VEGF水平。

**[关键词]** 丁苯酞;依达拉奉右莰醇;小动脉闭塞型脑卒中;miR-34a;血管内皮生长因子;缺氧诱导因子-1 $\alpha$

## Efficacy of butylphthaloin combined with Edaravone dextrocarnol in the treatment of arteriolar occlusion type stroke

ZHANG Huiying, TONG Qiang\*, ZHANG Qiuxia

(Department of Neurology, Jieshou People's Hospital, Jieshou, Anhui, China, 236500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy of butylphthaloin combined with edaravone dextrocarnol in the treatment of small artery occlusion-type (SAO) stroke and the effects on serum vascular endothelial growth factor (VEGF), *miR-34a* and hypoxia-inducing factor-1  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). **Methods** A total of 102 SAO stroke patients diagnosed and treated at Jieshou People's Hospital from March 2023 to March 2024 were selected for the study. They were randomly divided into two groups: the butylphthaloin group ( $n=51$ , treated with butylphthaloin) and the combination group ( $n=51$ , treated with butylphthaloin treatment and edaravone dextrocarnol) using a random number table method. Cerebral hemodynamics, neurological function, serum *miR-34a*, VEGF, HIF-1 $\alpha$  levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the relative cerebral blood flow (rCBF), mean blood flow (Qm) and mean blood flow velocity (Vm) of the combination group were statistically higher than those before treatment and the butylphthaloin group ( $t=5.038$ ,  $3.297$ ,  $3.308$ ,  $3.608$ ,  $P<0.05$ ). After treatment, the Scandinavian Stroke Scale (SSS) score of the combination group was statistically higher than the SSS score of the butylphthaloin group, and the levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the combination group were statistically lower than those before treatment and in the butylphthaloin group ( $t=3.891$ ,  $4.654$ ,  $6.339$ ,  $P<0.05$ ). After treatment, the expression of

基金项目:阜阳市卫生健康委科研项目(FY2021-189)

作者单位:界首市人民医院神经内科,安徽,界首236500

\*通信作者:童强, E-mail:13955832722@163.com

HIF-1 $\alpha$  and *miR-34a* in the peripheral blood of the combination group was statistically lower than before treatment and in the butylphthaloin group, and the expression of VEGF was statistically higher than in the butylphthaloin group and before treatment ( $t=6.436, 5.591, 4.217, P<0.05$ ). There was no significant difference in adverse drug reactions between the two groups ( $\chi^2=0.270, P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of butylphthaloin and Edaravone dextrocamphorol in the treatment of SAO stroke can improve cerebral hemodynamics and cerebral perfusion, enhance neurological function, reduce HIF-1 $\alpha$  and *miR-34a* expression, and elevate VEGF levels.

**[KEY WORDS]** Butylphthaloin; Edaravone dextrocamphenol; SAO; *miR-34a*; EGF; HIF-1 $\alpha$

小动脉闭塞型(Small artery occlusion, SAO)脑卒中是临床常见的缺血性脑卒中亚型,约占缺血性脑卒中的25%,是由于小动脉硬化或小穿支动脉病变引起的脑组织缺血缺氧疾病,可引起患者脑白质、脑灰质损伤及神经功能障碍<sup>[1]</sup>。SAO脑卒中复发风险高,是其他缺血性脑卒中的2倍,临床治疗SAO脑卒中多采用抗血小板、改善脑血管循环等综合治疗措施,但患者仍可能出现不同程度的认知和精神障碍,其临床治疗效果仍有待进一步提高<sup>[2-3]</sup>。丁苯酞是由水芹籽提取物研制而成的新型血小板聚集抑制药物,具有抗炎、抗氧化应激、改善侧支循环、抗血小板凝聚作用,具有重要的神经保护和改善血液循环功能,在缺血性脑卒中患者的治疗中表现出良好的应用效果<sup>[4]</sup>。依达拉奉右莰醇是由依达拉奉与右莰醇按4:1的科学配比组合而成,依达拉奉可以有效清除氧自由基,右莰醇可以抑制神经炎症反应,发挥协同神经保护作用,是一种兼具抗氧化和抗炎特性的多靶点新型神经保护剂<sup>[5]</sup>。本研究探究丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗SAO脑卒中的疗效及对血清血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、*miR-34a*、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年3月至2024年3月在界首市人民医院确诊并接受相关治疗102例SAO脑卒中患者,根据随机数表法分为联合组和丁苯酞组,各51例。联合组男性、女性患者分别为32例、19例,年龄平均(65.22 $\pm$ 9.94)岁,发病至入院时间平均(0~48)h,合并基础疾病:糖尿病5例、高血压32例。丁苯酞组男性、女性患者分别为34例、17例,年龄平均(61.37 $\pm$ 10.80)岁,发病至入院时间平均(0~48)h,合并基础疾病:糖尿病3例、高血压31例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[6]</sup>中制定的缺血性脑卒中诊断标准;②临床影像学检查提示为SAO脑卒中患者;③无丁苯酞或依达拉奉右莰醇药物禁忌症;④对本研究知情并自愿签署知情同意书。排除标准:①存在颅内出血、颅脑外伤、颅脑手术史患者,或存在脑膜炎、脑血管畸形等其他颅内疾病;②发病前存在认知功能障碍、沟通交流能力障碍;③合并精神疾病、严重代谢性疾病、感染性疾病、免疫功能障碍等;④合并严重心功能不全、肝肾疾病。本研究经界首市人民医院伦理委员会批准(伦理批号JSLC20230003)。

### 1.2 方法

所有患者均给予抗血小板两联、降压调脂等常规药物治疗,丁苯酞组在常规治疗方案基础上给予石药银湖制药有限公司生产的丁苯酞氯化钠注射液(批准文号H20100041),每100 mL含丁苯酞25 mg与氯化钠0.9 g,静脉滴注,100 mL/次,2次/日。联合组在丁苯酞组治疗方案基础上给予南京先声东元制药有限公司生产的依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(批准文号H20200007),取15 mL浓溶液溶于100 mL 0.9%氯化钠溶液,静脉滴注,2次/日。两组均连续治疗3~14 d。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 脑血流动力学

治疗前及治疗后进行CT检查,检测两组相对脑血流量(Relative cerebral blood flow, rCBF),采用脑血管血流动力学监测仪(深圳市麦德安医疗设备有限公司)检测平均血流速度(Mean blood flow velocity, Vm)、平均血流量(Mean blood flow, Qm)。

#### 1.3.2 神经损伤因子

治疗前及治疗后采集患者外周静脉血5 mL,置于抗凝管中储存送检,离心方法:3 500 r/min离心10 min、离心半径为12.5 cm,取上层血清,采用全自动生化分析仪检测神经胶质原纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平。

### 1.3.3 神经功能

采用斯堪的那维亚脑卒中量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS)<sup>[7]</sup>评估患者神经功能, SSS总分为58分, 评分越高提示患者神经功能越好。血清miR-34a、VEGF、HIF-1 $\alpha$ 水平: 采用RNA simple总RNA提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司)提取血清总RNA, 采用FastKing cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化科技有限公司)逆转录为cDNA, 反应条件: 45 $^{\circ}$ C 15 min, 95 $^{\circ}$ C 3 min。采用实时荧光定量聚合酶链式反应荧光染料法, 检测miR-34a表达量。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3 min, 95 $^{\circ}$ C 5s, 60 $^{\circ}$ C 15s, 72 $^{\circ}$ C 15s, 共40个循环。以U6为内参基因, 引物序列: miR-34a上游引物: 5'-TGCGCTG-GCAGTGTCTTAGCT-3', 下游引物: 5'-CCAGTG-CAGGGTCCGAGGTATT-3'; U6上游引物: 5'-CTC-GCTTCGGCAGCACA-3', 下游引物: 5'-AAC-GCTTCACGAATTTGCGT-3', 根据2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>法计算miR-34a相对表达量。采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自美国ABclonal公司)检测血清VEGF、HIF-1 $\alpha$ 水平。

### 1.3.4 药物不良反应

观察并记录联合组与丁苯酞组药物不良反应, 包括心悸、肝肾功能异常、皮疹等。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件分析数据。以( $\bar{x} \pm s$ )表示计量资料, 组间比较行独立样本t检验, 组内治疗前后比较行配对样本t检验, 以n(%)表示计数资料, 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rCBF、Qm、Vm比较

治疗前联合组与丁苯酞组rCBF、Qm、Vm比较差异无统计学意义(P>0.05), 联合组治疗后上述指标高于治疗前及丁苯酞组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组rCBF、Qm、Vm比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of two groups of rCBF, Qm, and Vm ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	rCBF		Qm(L/min)		Vm(cm/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	51	0.81 $\pm$ 0.24	1.22 $\pm$ 0.31 <sup>a</sup>	3.46 $\pm$ 0.62	5.72 $\pm$ 1.33 <sup>a</sup>	7.23 $\pm$ 1.14	10.13 $\pm$ 1.57 <sup>a</sup>
丁苯酞组	51	0.79 $\pm$ 0.20	0.93 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>	3.36 $\pm$ 0.71	4.89 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup>	7.38 $\pm$ 1.20	9.14 $\pm$ 1.45 <sup>a</sup>
t值		0.457	5.038	0.758	3.297	0.647	3.308
P值		0.648	<0.001	0.450	0.001	0.519	0.001

注: 与治疗前比较<sup>a</sup>P<0.05。

### 2.2 两组SSS评分、GFAP水平比较

治疗前联合组与丁苯酞组SSS评分及GFAP水平比较差异无统计学意义(P>0.05), 联合组治疗后SSS评分高于治疗前及丁苯酞组, GFAP水平低于治疗前及丁苯酞组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组SSS评分、GFAP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of SSS scores and GFAP levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SSS(分)		GFAP(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	51	27.41 $\pm$ 2.53	48.37 $\pm$ 4.58 <sup>a</sup>	10.34 $\pm$ 2.23	5.18 $\pm$ 1.13 <sup>a</sup>
丁苯酞组	51	28.17 $\pm$ 2.86	44.70 $\pm$ 4.94 <sup>a</sup>	10.74 $\pm$ 2.15	6.84 $\pm$ 1.49 <sup>a</sup>
t值		1.421	3.891	0.922	6.339
P值		0.158	<0.001	0.359	<0.001

注: 与治疗前比较<sup>a</sup>P<0.05。

### 2.3 两组血清VEGF、miR-34a、HIF-1 $\alpha$ 水平比较

治疗前联合组与丁苯酞组VEGF、miR-34a、HIF-1 $\alpha$ 水平比较差异无统计学意义(P>0.05), 联合组治疗后HIF-1 $\alpha$ 、miR-34a低于治疗前丁苯酞组, VEGF高于治疗前对丁苯酞组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

### 2.4 两组药物不良反应比较

联合组与丁苯酞组药物不良反应比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

## 3 讨论

SAO脑卒中患者往往伴随着脑白质高信号、脑微出血、慢性腔隙等影像学改变, 导致患者大脑微观结构和神经网络系统破坏, 与患者脑卒中复发、残疾、死亡等预后不良临床结局有关<sup>[8]</sup>。大脑供血中断会引起脑组织缺血级联反应, 导致受损区域脑组织能量衰竭、离子失衡、氧化应激等, 增加脑组织细胞的坏死和凋亡, 从而激活补体系统, 诱发神经炎症反应<sup>[9]</sup>。临床窗窄, 大部分患者无法

表3 两组血清 VEGF、miR-34a、HIF-1 $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Two groups of serum VEGF, miR-34a, HIF-1 $\alpha$  comparison ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF (pg/mL)		miR-34a		HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	51	5.71 $\pm$ 1.12	8.44 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>	2.85 $\pm$ 0.67	1.21 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	1423.02 $\pm$ 301.24	684.59 $\pm$ 183.75 <sup>a</sup>
丁苯酞组	51	5.82 $\pm$ 1.27	6.83 $\pm$ 1.56 <sup>a</sup>	2.91 $\pm$ 0.71	1.67 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1426.31 $\pm$ 314.05	841.20 $\pm$ 191.23 <sup>a</sup>
t 值		0.464	5.591	0.439	6.436	0.054	4.217
P 值		0.644	<0.001	0.662	<0.001	0.957	<0.001

注:与治疗前比较<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组药物不良反应比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse drug reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	出血	恶心呕吐	腹部不适	肝肾功能异常	皮疹	心悸	精神症状	总发生率
联合组	51	0(0.00)	1(1.96)	2(3.92)	0(0.00)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	8(15.69)
丁苯酞组	51	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	1(1.96)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	10(20.00)
$\chi^2$ 值									0.270
P 值									0.604

及时得到有效治疗,且恢复脑组织血流灌注后患者容易出现继发性再灌注损伤,加剧脑组织活性氧生成及神经炎症反应,增加患者神经元细胞损伤<sup>[10]</sup>。因此加强对SAO脑卒中患者神经保护,改善脑血液循环至关重要。

丁苯酞是治疗神经系统疾病重要的神经保护药物,其具有脂溶性,可以快速通过血脑屏障,迅速吸收,并发挥长效的药理活性作用,通过促进脑血管生成,保护线粒体功能、抑制神经炎症反应和神经元细胞凋亡,保护患者神经功能<sup>[11]</sup>。依达拉奉右莰醇是我国自主研发的多靶点神经保护药物,可以清除氧自由基,减轻氧化应激损伤,抑制炎症介质释放,减少神经细胞凋亡,促进血管再生<sup>[12]</sup>。本研究结果提示其可以改善患者脑血流灌注,维持患者脑血流动力学稳定。分析其原因,丁苯酞治疗SAO脑卒中可以降低花生四烯酸、血小板磷酸二酯酶生成,从而发挥抗血小板聚集和抗动脉粥样硬化作用,提高脑血管内皮细胞中一氧化氮、前列环素2水平,并降低血栓素A2含量,扩张血管,并促进肌动蛋白重组,刺激血管内皮细胞增殖和迁移,促进脑缺血和再灌注损伤后早期修复和血管生成<sup>[13]</sup>。依达拉奉右莰醇可以增强血管内皮细胞一氧化氮合酶活性,减少缺血再灌注过程中自由基生成,减轻血管内皮损伤<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗有效提高了患者SSS评分,降低血清GFAP水平。丁苯酞可以抑制Toll样受体4、核因子 $\kappa$ B信号通路传导,依达拉奉右莰醇可以通过上调核因子E2相关因子2,降低NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎性小体生成和激活,从而

抑制患者大脑皮层和海马组织小胶质细胞和星形胶质细胞激活,降低炎性因子表达从而减轻神经炎症反应<sup>[15-16]</sup>。丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗可以有效抑制患者炎症信号通路传导,抑制胶质细胞活化,改善患者脑组织缺血及再灌注炎症损伤,并抑制氧自由基释放,增强抗氧化和减弱线粒体功能障碍从而发挥神经保护作用,改善患者神经功能。

miR-34a是参与血管生成、细胞分化、凋亡、氧化应激等多种生物过程是转录因子,在SAO脑卒中患者中,miR-34a表达水平升高,诱导患者补体激活,增加患者胶质细胞活化和神经炎症反应,增加活性氧生成,进一步诱导患者氧化应激,并负调控患者血管生成,增加血管内通透性和血脑屏障损伤<sup>[17]</sup>。VEGF是血管生成的重要标志物,可以启动内源性血管新生通路,促进血管生成和修复<sup>[18]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 是氧稳态的重要调节因子,在缺氧条件下调节多种信号通路的靶向基因,参与SAO脑卒中患者神经炎症反应激活、神经元细胞凋亡、血管内皮细胞功能障碍等。本研究中,丁苯酞联合依达拉奉右莰醇的治疗方案可以显著降低SAO脑卒中患者miR-34a、HIF-1 $\alpha$ 表达,从而抑制患者补体激活及活性氧生成,抑制神经胶质细胞活化及炎性因子产生,改善患者神经炎症反应,并促进患者血管再生和修复,改善患者血脑屏障损伤,同时降低HIF-1 $\alpha$ 水平,减轻缺氧诱导的神经系统病理改变,维持神经元细胞稳态平衡,促进血管生成,改善患者缺血及再灌注损伤。

综上所述,丁苯酞联合依达拉奉右莰醇治疗SAO脑卒中可以改善患者脑血流动力学及脑组织血流灌注,改善患者神经功能,降低miR-34a、HIF-1 $\alpha$

表达,提高 VEGF 水平,改善患者脑血液循环,保护神经功能,同时不会增加患者不良反应,应用效果良好。

### 参考文献

- [1] Shi Y, Guo L, Chen Y, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies [J]. *Folia Neuropathol*, 2021, 59(4):378-385.
- [2] Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C. Recurrent Ischemic Stroke-A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8):105935.
- [3] 吴玉燕,沈志龙,汪彬.缺血性脑卒中患者治疗后血脂、NLR 及 HCY 水平与发生认知功能障碍的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(9):1599-1602.
- [4] 吴国泰,张艳僊,王晓禹,等.丁苯酞治疗脑缺血的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(21):2644-2647.
- [5] 刘雪情,宫秀群,王侠,等.依达拉奉右莰醇治疗血管性痴呆的作用机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(4):505-509.
- [6] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [7] 周业,吴杰,王盛.尼莫地平联合神经内镜下颅内血肿微创清除术治疗老年高血压脑出血患者神经功能恢复的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(1):9-11.
- [8] Wang X, Lyu J, Meng Z, et al. Small vessel disease burden predicts functional outcomes in patients with acute ischemic stroke using machine learning [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(4):1024-1033.
- [9] Li Y, Zhang Y, Wang Q, et al. Oleoylethanolamide Protects against Acute Ischemic Stroke by Promoting PPAR $\alpha$ -Mediated Microglia/Macrophage M2 Polarization [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(4):621.
- [10] 阎纯,龚媛,黄平,等.急性缺血性脑卒中患者早期预后不良及预测模型构建[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(10):1213-1217.
- [11] Ma Y, Chen S, Li Y, et al. Effects of DI-3-n-butylphthalide on cognitive functions and blood-brain barrier in chronic cerebral hypoperfusion rats [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(11):3207-3220.
- [12] 刘雪情,宫秀群,王侠,等.依达拉奉右莰醇治疗血管性痴呆的作用机制研究[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(4):505-509.
- [13] Song K, Zeng X, Xie X, et al. DI-3-n-butylphthalide attenuates brain injury caused by cortical infarction accompanied by cranial venous drainage disturbance [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(3):222-236.
- [14] 李文利,张甜甜,郑天伦,等.依达拉奉右莰醇治疗急性缺血性脑卒中患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23):3347-3350.
- [15] 赵二义,赵仲艳,王带媚,等.丁苯酞对大鼠骨髓间充质干细胞炎性损伤的改善作用及机制[J]. *中国药房*, 2023, 34(8):946-949+960.
- [16] Xu L, Gao Y, Hu M, et al. Edaravone dextran protects cerebral ischemia reperfusion injury through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2022, 36(5):790-800.
- [17] 梁恩,谢锡忠,陈锐聪,等. rt-PA 静脉溶栓治疗有效降低急性脑梗死患者外周血 miR-34a 水平及提高 sirt1 水平[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(3):225-229.
- [18] Moon S, Chang MS, Koh SH, et al. Repair Mechanisms of the Neurovascular Unit after Ischemic Stroke with a Focus on VEGF [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8543.

(上接第 1549 页)

- [9] Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine. The clinical application of serum amyloid A in infectious diseases [J]. *Chin J Lab Med*, 2019, 42(3):186-192.
- [10] 关佳灏,党小军,马娟,等. HNL 与 SAA 和 PCT 及 CRP 联合检测对细菌与病毒感染的应用[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(12):2153-2158.
- [11] 易婷,王霞,唐子猗,等.高迁移率族蛋白 B1 在强直性脊柱炎外周血中的变化及其临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(11):737-743.
- [12] 梅伟,洪博文,黄桂成.大鼠膝关节炎模型中高迁移率族蛋白 1 的高表达机制[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(8):1142-1149.
- [13] 王磊,王元元,赵远.系统性红斑狼疮患者血清 C5a、HMGB1、s CD163 水平变化及其临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2023, 41(4):494-498.
- [14] İçaçan OC, Yalçın Mutlu M, Yıldırım F, Bes C. Relapsing Polychondritis in a Patient with Ankylosing Spondylitis under Two Different Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors Treatment [J]. *Clin Ter*, 2022, 173(2):97-98.
- [15] Hu QL, Fu S, Huang R, Zhang L, Wu LF, Lv YJ. The Value of Serum Amyloid A in the Diagnosis and Management of Ankylosing Spondylitis [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14(6):2715-2719.
- [16] 陈国阳,苏松森,张清平,等.脂肪因子,白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平与强直性脊柱炎患者骨密度相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3):398-402.
- [17] 李晓琴,段雨函.血清 IL-28A 和 HMGB1 在强直性脊柱炎中的表达及与疾病活动和疗效的关系[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(5):604-607.
- [18] 周锐志,李彦磊,钟鑫,等.强直性脊柱炎患者 MRI 表现与血清 MMP-3、TNF- $\alpha$  水平的关系[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2022, 20(3):168-170.

## 血清FIB及尿RBP、NAG、TRF与紫癜性肾炎患儿肾脏病理分级的相关性

吴琳 彭寅 朱颖 邓芳\*

**[摘要]** 目的 探讨血清纤维蛋白原(FIB)及尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿N-乙酰- $\beta$ -D氨基葡萄糖苷酶(NAG)、转铁蛋白(TRF)与紫癜性肾炎(HSPN)患儿肾脏病理分级的关系。方法 选取2021年1月至2023年5月安徽省儿童医院收治的114例HSPN患儿作为研究组,按病理等级分为Ⅱ级63例、Ⅲ级51例;另选取同期住院无肾脏损伤的过敏性紫癜患儿57例作为对照组。对比两组和研究组亚组血清FIB及尿RBP、NAG、TRF水平,分析血清FIB及尿RBP、NAG、TRF与肾脏病理分级的关系及对紫癜性肾炎的预测价值。结果 研究组血清FIB、RBP、NAG、TRF水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=3.160, 11.001, 2.882, 4.168, P<0.05$ )。Ⅲ级组血清FIB、RBP、NAG、TRF水平高于Ⅱ级组,差异有统计学意义( $t=3.995, 10.123, 4.324, 2.893, P<0.05$ )。血清FIB、RBP、NAG与HSPN肾脏病理分级均呈正相关( $r=0.360, 0.666, 0.400, 0.239, P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清FIB及尿RBP、NAG、TRF联合检测预测紫癜性肾炎的AUC为0.930,高于各指标单独检测。结论 血清FIB及尿RBP、NAG、TRF水平与HSPN患儿病理分级密切相关,联合检测能作为判断HSPN的有效指标。

**[关键词]** 紫癜性肾炎;血清纤维蛋白原;尿视黄醇结合蛋白;尿N-乙酰- $\beta$ -D氨基葡萄糖苷酶;转铁蛋白

### Correlation between serum FIB, urine RBP, NAG, TRF and pathological grade of kidney in children with purpura nephritis

WU Lin, PENG Yin, ZHU Ying, DENG Fang\*

(Department of Pediatric Nephrology, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between serum fibrinogen (FIB), urinary retinol-binding protein (RBP), urinary n-acetyl- $\beta$ -D glucosaminase (NAG), transferrin (TRF) and renal pathological grade in children with purpura nephritis (HSPN). **Methods** A total of 114 children with HSPN admitted to Anhui Children's Hospital from January 2021 to May 2023 were selected as the study group, and divided into 63 cases of grade II and 51 cases of grade III according to pathological grade. In addition, 57 hospitalized children with anaphylactoid purpura without renal injury were selected as the control group. The levels of serum FIB, urine RBP, NAG and TRF were compared between the two groups. The study group was also analyzed for the relationship between serum FIB, urine RBP, NAG and TRF and renal pathological grade. The predictive value of serum FIB and urine RBP was analyzed. **Results** The levels of serum FIB, RBP, NAG and TRF in the study group were higher than those in the control group ( $t$  value: 3.160, 11.001, 2.882 and 4.168, respectively,  $P<0.05$ ). The levels of serum FIB, RBP, NAG and TRF in grade III group were higher than those in grade II group ( $t$  value: 3.995, 10.123, 4.324, 2.893,  $P<0.05$ ). Serum FIB, RBP and NAG were positively correlated with renal pathological grade ( $r$  value: 3.995, 10.123, 4.324, 2.893,  $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of serum FIB combined with urine RBP, NAG and TRF to predict purpura

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085MH262)

作者单位:安徽省儿童医院儿童肾脏科,安徽,合肥230051

\*通信作者:邓芳, E-mail: dengfang1997@126.com

nephritis was 0.930, which was higher than that of each indicator alone. **Conclusion** Serum FIB, urine RBP, NAG and TRF levels are closely related to the pathological grade of HSPN children, and combined detection can be used as an effective index to judge HSPN

**[KEY WORDS]** Purpura nephritis; FIB; RBP; NAG; TRF

紫癜性肾炎(Henochschonlein purpura nephritis, HSPN)是过敏性紫癜(Henoch-schonlein purpura, HSP)的严重并发症,主要临床表现是血尿、蛋白尿、四肢皮肤出血点、关节疼痛和腹痛,严重时会影响患儿肾功能<sup>[1]</sup>。肾损害的严重程度是决定HSPN长期转归的重要原因<sup>[2]</sup>,故对HSPN患儿进行早期、准确的肾损害评估,对于规范治疗、提高预后具有重要的意义。目前公认评估HSPN肾脏损伤严重程度的金标准是肾穿刺活检病理检查,但因肾穿刺活检是有创检查,具有潜在风险,部分家属难以接受,故探寻一种无创、快速的肾损伤评估指标是目前的研究热点。目前,HSPN发病机制尚不完全清楚,以往研究认为与炎症反应、凝血及纤溶机制异常相关<sup>[3]</sup>。纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)是反映机体凝血功能和纤溶活性的典型指标,其增高可导致血浆和全血黏稠度增大<sup>[4]</sup>。尿视黄醇结合蛋白(Urinary retinol-binding protein, RBP)是一类低分子蛋白质,尿N-乙酰-β-D氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-β-D glucosaminidase, NAG)是一类细胞内溶酶体酶,转铁蛋白(transferrin, TRF)则是一种球蛋白,上述指标在临床上多用于评估肾小管损伤情况。以往研究显示,尿RBP、NAG、TRF指标水平异常提示肾脏受损<sup>[5-6]</sup>。目前,国内外对于HSPN的研究正在不断深入。国外研究多聚焦于HSPN的发病机制及免疫学特点,而国内研究则更多地关注于临床诊断和治疗策略的探索。本研究旨在通过探讨血清FIB及尿RBP、NAG、TRF与HSPN患儿肾脏病理分级的相关性,以期为HSPN的临床诊疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

方法选取2021年1月至2023年5月安徽省儿童医院收治的114例HSPN患儿作为研究组,按病理等级分为Ⅱ级63例、Ⅲ级51例另选取同期住院诊断过敏性紫癜患儿(无肾脏受累表现)57例作为对照组。研究组纳入标准:①符合《紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)》<sup>[7]</sup>中HSPN的相关诊断标准;②首次确诊为HSPN;③入组前1个月未使用与紫癜性肾

炎相关的治疗,包括糖皮质激素、免疫制剂以及抗生素治疗等;④临床资料完整;⑤年龄≤16岁。排除标准:①凝血功能障碍;②合并感染性疾病;③合并心、肝等脏器损害;④合并肿瘤;⑤原发性肾脏病或其他继发性肾病。对照组纳入标准:①HSP患儿符合《诸福棠实用儿科学》<sup>[8]</sup>中HSP的相关诊断标准;②年龄≤16岁。按病理等级<sup>[7]</sup>分为Ⅱ级63例、Ⅲ级51例,其中Ⅱ级男33例,女30例,平均年龄(8.00±2.70);Ⅲ级男33例,女18例,平均年龄(9.52±3.13)。两组患儿性别、年龄对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经安徽省儿童医院伦理委员会批准同意,受试者家属均知情同意本研究。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

由研究者通过医院病历系统,收集受试儿临床资料,包括性别、年龄、身体质量指数、药物过敏史、HSP家族史。

#### 1.2.2 实验室指标检测

##### 1.2.2.1 血清检测

患儿入院后第二天晨起抽取空腹外周静脉血2 mL置于枸橼酸钠抗凝管中,以3 000 r/min离心15 min后采用STA-REvolution全自动凝血分析仪及配套试剂进行血浆FIB水平检测。

##### 1.2.2.2 尿液检测

收集患儿清洁中段晨尿10 mL,将收集的尿标本于3 000 r/min离心10 min,选取上清液,在4 h内完成对尿液的检测。采用免疫比浊法测定尿RBP、TRF水平(试剂盒购自上海北加生化试剂有限公司),采用比色法测定尿NAG水平(试剂盒购自深圳康生宝公司)。以上检验工作均由专业检验人员严格按照规定完成检测。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验;Spearman相关性分析评价血清FIB及尿RBP、NAG、TRF与肾脏病理分级的关系。绘制受试者工作曲线(ROC)分析血清FIB及尿RBP、NAG、TRF对紫癜性肾炎的预测价值。以

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料对比

两组性别、年龄、身体质量指数、药物过敏史、HSP 家族史对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 研究组血清 FIB、RBP、NAG、TRF 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 研究组与对照组临床资料对比 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	对照组 ( $n=57$ )	研究组 ( $n=114$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别			0.427	0.513
男	96	30(52.63)		
女	75	27(47.37)		
年龄(岁)			1.513	0.132
		7.84 $\pm$ 3.32		8.68 $\pm$ 3.47
身体质量指数 ( $m^2/kg$ )			1.249	0.213
		15.53 $\pm$ 2.48		16.01 $\pm$ 2.31
药物过敏史			0.221	0.638
有	52	16(28.07)		36(31.58)
无	119	41(71.93)		78(68.42)
HSP 家族史			0.181	0.669
有	30	11(19.30)		19(16.67)
无	141	46(80.70)		95(83.33)
FIB(g/L)			4.175	<0.001
		4.78 $\pm$ 0.89		5.52 $\pm$ 1.18
RBP(mg/L)			9.721	<0.001
		52.63 $\pm$ 3.20		58.72 $\pm$ 4.41
NAG(U/L)			4.468	<0.001
		58.10 $\pm$ 5.45		66.39 $\pm$ 13.45
TRF(g/L)			3.113	0.002
		1.59 $\pm$ 0.42		1.87 $\pm$ 0.61

### 2.2 不同肾脏病理分级血清 FIB、RBP、NAG、TRF 对比

Ⅲ级组血清 FIB、RBP、NAG、TRF 水平高于Ⅱ级组 ( $< 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同肾脏病理分级血清 FIB、RBP、NAG、TRF 对比  
Table 2 Comparison of serum FIB, RBP, NAG and TRF in different renal pathological grades

组别	$n$	FIB(g/L)	RBP(mg/L)	NAG(U/L)	TRF(g/L)
Ⅱ级	51	5.03 $\pm$ 1.25	54.25 $\pm$ 3.91	60.22 $\pm$ 12.61	1.56 $\pm$ 1.42
Ⅲ级	63	5.91 $\pm$ 1.10	62.33 $\pm$ 5.06	71.39 $\pm$ 14.54	2.12 $\pm$ 0.53
$t$ 值		3.995	10.123	4.324	2.893
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.004

### 2.3 血清 FIB、RBP、NAG、TRF 水平与 HSPN 肾脏病理分级相关性分型

Spearman 相关性分析显示, 血清 FIB、RBP、NAG、TRF 水平与 HSPN 肾脏病理分级均呈正相关 ( $r=0.360, 0.666, 0.400, 0.239, P < 0.05$ )。

### 2.4 血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 对紫癜性肾炎的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 联合检测预测紫癜性肾炎的曲下面积 (AUC) 为 0.930, 敏感度为 0.833, 特异度为 0.860, 高于各指标单独检测 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 对紫癜性肾炎的预测价值

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	$P$ 值
FIB	5.000	0.689	0.610~0.767	0.623	0.614	<0.001
RBP	54.994	0.877	0.824~0.930	0.807	0.789	<0.001
NAG	60.465	0.736	0.663~0.810	0.711	0.649	<0.001
TRF	1.765	0.641	0.559~0.723	0.605	0.596	0.003
联合检测		0.930	0.894~0.966	0.833	0.860	<0.001

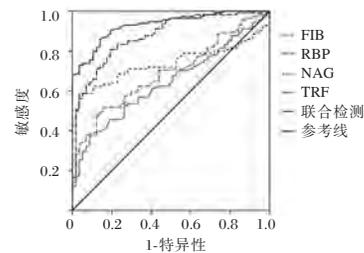


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

HSP 是一种以对皮肤、关节、胃肠道和肾脏均造成损害的系统性血管炎。而 HSPN 是儿童时期常见的继发性肾小球疾病。近年来, HSPN 发病率逐年上升, 且男性儿童中高于女性儿童<sup>[9]</sup>。据报道, 日本经活证实为 HSPN 的儿童发病率为每年 1.3/100 000<sup>[10]</sup>。肾脏损害是 HSP 患儿死亡的重要预后因素<sup>[11]</sup>。HSPN 在病理上以系膜增生、局灶性肾炎和增殖性肾炎为特征, 经肾穿刺活检术可明确其肾脏损害程度, 但因活检对机体创伤较大, 限制了其临床应用。HSPN 的肾损害程度一直是临床关注的焦点, 利用无创手段评估 HSPN 患儿肾损害程度可以减轻对患儿机体的创伤, 有助于疾病的管理。

约 1%~7% 的 HSPN 患儿会进展为肾衰竭或终末期肾病<sup>[12]</sup>。大量研究表明, 免疫机制异常是该病病因, 而抗凝、纤溶功能障碍是其进一步损害的关键<sup>[13]</sup>。本研究结果显示, 血清 FIB、尿 RBP、NAG、TRF 水平在 HSPN 患儿中高表达, 且在肾脏病理分级为Ⅲ级的患儿中更高。FIB 是纤维蛋白

的前体,来源于肝脏细胞,作为凝血因子 I 直接参与机体的凝血反应;同时 FIB 能够对血管壁造成伤害,刺激内皮细胞,并在凝血的最后阶段发挥作用<sup>[14]</sup>。当肾脏发生损伤时,体内产生大量的内毒素,通过激活多种细胞,释放炎症介质、粘附分子等,对血管内皮造成损伤;同时单核细胞、内皮细胞被激活,产生的组织因子激活凝血系统,造成微血管收缩功能障碍,内皮细胞受损,血管通透性增高,进一步导致肾小球灌注不良,肾内血流异常和形成肾小球毛细血管内微血栓等,从而对肾脏组织造成直接或间接的损伤。尿 RBP 由肝细胞粗面内质网合成,分布于血浆。机体正常情况下,尿液中 RBP 含量极低,且大部分游离态 RBP 在被再吸收后被降解,因此尿 RBP 可以更灵敏地反应肾脏对 RBP 的再吸收<sup>[15]</sup>;此外,尿 RBP 是一种低分子量蛋白,通常通过肾小球过滤,并在正常情况下几乎全部被肾小管重吸收,因此在尿液中含量极低。它不易被降解,且相对不受到 pH 和血压等因素的影响,但当肾脏受损时,尿 RBP 在尿液中含量显著增多,故尿 RBP 水平可以成为肾脏损害的一个重要指标,尿 RBP 提示肾损伤越严重。NAG 合成与贮存均在肾脏,存在于近端肾小管细胞的溶酶体中,由于其分子量较大,不能通过肾小球,尿液中微量 NAG 主要来源于肾小管上皮细胞<sup>[16]</sup>。当肾小管上皮细胞受到损伤时,溶酶体膜破裂导致 NAG 大量释放并进入尿液中,促使尿液中 NAG 水平升高。健康儿童的肾小球具有分子屏障、电荷屏障等功能,加之硫酸肝素在肾小球基底膜上带有负电物质,能将 TRF 排除在外,导致尿液中 TRF 水平较低。HSP 患儿出现肾炎时,表明患儿肾脏受到损伤,TRF 通过肾小球滤膜进入尿液中,使得尿液中 TRF 含量升高,本研究结果与田晓怡等<sup>[17]</sup>研究结果相似。

本研究进一步分析了 HSPN 患儿血清 FIB、尿 RBP、NAG、TRF 水平与肾脏病理分级的相关性,结果显示血清 FIB、RBP、NAG、TRF 水平与肾脏病理分级之间呈正相关性,提示四者指标水平能用于评估 HSPN 患儿肾脏病理分级情况,通过以上指标有助于评价患儿病情和预后。与血清胱抑素 C (CysC)、尿氮素(Urea)和尿微量白蛋白相比,这些指标在预测肾小管损伤方面可能具有更高的敏感性和特异性。尤其是当肾小管功能受损时,尿 RBP、NAG 和 TRF 的水平会迅速升高,从而能够及

时发现并监测肾小管的损伤情况。相比之下,CysC 虽然也是一个反映肾小球滤过率的敏感指标,但它主要反映的是肾小球的功能状态,对于肾小管损伤的预测能力相对较弱<sup>[18]</sup>。而 Urea 和尿微量白蛋白虽然也能在一定程度上反映肾脏的损害情况,但它们的敏感性和特异性可能不如上述的血清 FIB、尿 RBP、NAG 和 TRF 等指标<sup>[19]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果发现,血清 FIB、尿 RBP、NAG、TRF 水平联合检测 HSPN 的 AUC 为 0.930,均高于四者指标单独检测,提示四者用于评估 HSPN 发生风险具有一定临床价值,而联合评估能获得最佳效能,能为临床诊断 HSPN 提供重要的参考依据。

综上所述,血清 FIB 及尿 RBP、NAG、TRF 在 HSPN 患儿中高表达,其指标水平与肾损害越严重相关,上述联合检测能作为判断 HSPN 的有效指标。本研究存在一些不足,如样本量相对较少,可能影响结果的普遍性;同时,病例来源范围有限,未能全面反映不同地区和人群的情况,这些都有待后续研究进一步改进。

## 参考文献

- [1] Kara MA, Kiliç BD, Büyükcelik M, et al. Renal biopsy in children with IgA vasculitis[J]. J Bras Nefrol, 2022, 44(1): 48-57.
- [2] 李华荣,陈朝英,涂娟,等.儿童紫癜性肾炎预后不良相关因素分析[J].中华肾脏病杂志, 2020, 36(7): 535-542.
- [3] 高敏,丁樱,吴瑞红,等.紫癜性肾炎患儿纤维蛋白原与国际小儿肾脏病研究组病理分级及肾单位微观病变的关系研究[J].中国全科医学, 2024, 27(20): 2491-2497.
- [4] 吴海棠,杨维忠,劳方.凝血酶联合生长抑素对消化道出血患者炎症因子、凝血及纤溶效果影响[J].华南预防医学, 2023, 49(7): 858-862.
- [5] 姜莹莹,王靖宇,孔岩,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病患者肾小管损伤的相关性研究[J].天津医药, 2022, 50(1): 83-87.
- [6] 田晓怡,刘颖,任娜,等.尿液肾损伤标志物联合检测对儿童紫癜性肾炎的诊断价值[J].中华检验医学杂志, 2022, 45(7): 732-737.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组.紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J].中华儿科杂志, 2017, 55(9): 647-651.
- [8] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M]. 8 版.北京:人民卫生出版社, 2012: 408.
- [9] 应蓓,李宇红,邵晓珊,等.紫癜性肾炎患儿动态血压与临床指标及病理的相关性[J].临床儿科杂志, 2021, 39(12): 895-899.

# 慢性鼻-鼻窦炎上皮细胞损伤与 AMPK/mTOR 激活的相关性

蔡灿辉 朱忠寿\*

**[摘要]** **目的** 通过构建慢性鼻-鼻窦炎上皮细胞损伤模型,探索慢性鼻-鼻窦炎上皮细胞损伤中炎症与 AMPK/mTOR 信号通路的关系。**方法** 采用不同浓度 TNF- $\alpha$  刺激鼻粘膜上皮细胞诱导慢性鼻-鼻窦炎的鼻粘膜上皮细胞模型。采用 Elisa 检测正常鼻粘膜上皮细胞(正常组)和慢性鼻-鼻窦炎的鼻粘膜上皮细胞(模型组)中炎症因子水平,采用 TUNEL 检测正常组和模型组的鼻粘膜上皮细胞凋亡情况,采用 WB 检测正常组和模型组在 AMPK/mTOR 信号通路相关蛋白(AMPK, p-AMPK, mTOR, p-mTOR)的相对表达量。**结果** 较 0 ng/mL、1ng/mL TNF- $\alpha$  处理的慢性鼻-鼻窦炎的鼻粘膜上皮细胞, p-AMPK 蛋白在 10 ng/mL TNF- $\alpha$  处理组中上调,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而 AMPK 蛋白组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。较正常组,模型组中的 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平升高,细胞凋亡率降低, p-AMPK/AMPK 蛋白表达含量上升, p-mTOR/mTOR 蛋白表达含量显著下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** TNF- $\alpha$  通过调控 AMPK/mTOR 通路诱导慢性鼻-鼻窦炎的鼻粘膜上皮细胞损伤。

**[关键词]** 慢性鼻窦炎上皮细胞损伤; AMPK/mTOR 通道; 炎症因子; 细胞凋亡

## Correlation between AMPK/mTOR activation and epithelial cell injury in chronic nasosinusitis

CAI Canhui, ZHU Zhongshou\*

(Department of Otolaryngology, Ningde Municipal Hospital Affiliated of Ningde Normal College, Ningde, Fujian, China, 352100)

**[ABSTRACT]** **Objective** The relationship between inflammation and AMPK/mTOR signaling pathway in chronic nasosinusitis was explored by constructing the epithelial cell injury model of chronic nasosinusitis. **Methods** Nasal mucosal epithelial cells were stimulated with different concentrations of TNF- $\alpha$  to induce rhinitis cell model. The content of inflammatory factors in normal nasopharyngeal epithelial cells (normal group) and rhinitis cells (model group) was detected by Elisa, the apoptosis of nasopharyngeal epithelial cells in normal group and model group was detected by TUNEL, and the AMPK/mTOR signaling pathway related proteins (AMPK, p-AMPK, mTOR, MTOR) in normal group and model group were detected by WB. The relative expression of p-mTOR. **Results** Compared with 0 ng/mL and 1 ng/mL TNF- $\alpha$  treated rhinitis epithelial cells, P-AMPK protein was up-regulated in 10 ng/mL TNF- $\alpha$  treated cells, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), but the changes of AMPK protein at different concentrations were not statistically significant ( $P>0.05$ ). Compared with the normal group, the contents of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the model group were increased with statistical significance ( $P<0.05$ ), the apoptosis rate was decreased with statistical significance ( $P<0.05$ ), and the expression level of p-AMPK/AMPK protein was increased with statistical significance ( $P<0.05$ ). P-mTOR/mTOR protein expression levels were significantly decreased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TNF- $\alpha$  induces nasopharyngeal epithelial cell

基金项目:福建省自然科学基金项目(2020J011347)

作者单位:宁德师范学院附属宁德市医院耳鼻喉头颈外科,福建,宁德 352100

\*通信作者:朱忠寿, E-mail: zhzhsh102@163.com

injury by activating AMPK/mTOR pathway.

**[KEY WORDS]** Chronic rhinosinusitis epithelial cell injury; AMPK/mTOR channel; Inflammatory factors; Apoptosis

慢性鼻-鼻窦炎是耳鼻咽喉头颈外科的高发病,其主要症状为鼻塞、流粘涕、头面部胀痛感、嗅觉减退或丧失,症状持续超过12周<sup>[1]</sup>。慢性鼻-鼻窦炎病程长,容易反复发作迁延不愈,严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。慢性鼻-鼻窦炎主要病理生理特征是微生物组改变引起的上皮屏障破坏及多因素引起的免疫过度反应。外源性病原体和刺激物与多种上皮受体相互作用,表现出不同的表达模式,激活多种信号通路,并导致不同的抗病原体反应<sup>[3]</sup>。鼻粘膜上皮细胞持续炎症状态可能是引起慢性鼻-鼻窦炎的主要原因,具体的分子机制亟待进一步深入探索。AMP活化蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白(AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin, AMPK/mTOR)信号通路是机体重要的信号通路,可调节多种细胞因子的转导<sup>[4]</sup>。AMPK参与人类许多慢性炎症疾病,比如支气管哮喘、肺炎、过敏性皮炎等。mTOR在人体内广泛表达,调节多种细胞功能,如参与细胞增殖、炎症、凋亡以及代谢调控等,其功能发生紊乱时往往会引起疾病发生<sup>[5]</sup>。本研究将从细胞角度分析慢性鼻-鼻窦炎炎症与AMPK/mTOR信号通路的相关性,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

冷冻高速离心机、超净工作台购自北京亚泰科隆仪器技术有限公司,电子天平、恒温箱、水浴锅购自上海精宏实验设备有限公司,酶标仪购自北京普朗新技术有限公司,电泳系统及电泳槽、化学发光仪购自上海培清科技有限公司,脱水机、包埋机、切片机购自湖北孝感阔海医疗科技有限公司,光学显微镜、成像系统购自德国徕卡公司。

HNEpC正常鼻咽上皮细胞购自福州载基生物技术有限公司。细胞培养基RPMI-1640、人白细胞介素1 $\beta$  ELISA试剂盒、人肿瘤坏死因子 $\alpha$  ELISA试剂盒、Tunel试剂盒、BCA蛋白浓度测定试剂盒(50T)、破膜工作液购自北京索莱宝科技有限公司,胎牛血清FBS、青霉素-链霉素P/S、胰酶等购自美国Gibco公司,彩色预染蛋白质分子量、DAPI、抗荧光淬灭剂购自上海碧云天生物技术股份有限

公司,GAPDH抗体、mTOR Monoclonal抗体、Phospho-mTOR (Ser2448) Monoclonal抗体、AMPK Alpha Polyclonal抗体、Phospho-AMPK $\alpha$  (Thr172)抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,ECL发光试剂购自美国Thermo公司,中性树胶、无水乙醇、二甲苯等购自国药集团化学试剂有限公司,PBS缓冲液、组化笔购自武汉博士德生物官网公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 细胞培养

HNEpC的培养条件为RPMI-1640培养基+10% FBS+1% PBS,培养箱设置为温度37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>,当细胞生长密度达70%~80%时,用0.25%胰酶消化,按照1:3的比例进行传代培养。

#### 1.2.2 鼻粘膜上皮细胞模拟慢性鼻-鼻窦炎模型

采用TNF- $\alpha$ 刺激人鼻粘膜上皮细胞模拟慢性鼻-鼻窦炎患者炎症状态;分别以0、1、10、100 ng/mL的TNF- $\alpha$ 处理鼻粘膜上皮细胞24 h后,收集细胞,WB检测AMPK、p-AMPK,统计分析确定TNF- $\alpha$ 作用的最佳浓度。最佳浓度诱导鼻粘膜上皮细胞为慢性鼻-鼻窦炎细胞模型为模型组,正常上皮细胞组为对照组。

#### 1.2.3 酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)

收集细胞、裂解匀浆后用半径为20 cm的离心机3 000 rpm离心15 min后,按说明书进行操作,最终在波长为450 nm处读取OD值。通过标准曲线及样本的OD值计算TNF- $\alpha$ 与IL-1 $\beta$ 水平。

#### 1.2.4 末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记测定法(Terminal-deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick End Labeling, TUNEL)

收集鼻粘膜上皮细胞,4%多聚甲醛固定20 min;3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>灭活内源性过氧化物酶;Triton 100透膜10 min。TUNEL按管1:9的比例混合,滴至细胞爬片,于37 $^{\circ}$ C孵育1 h。DAPI以1:500浓度滴于细胞爬片,室温孵育5 min。甘油封片,激光共聚焦显微镜下观察。核蓝染数代表细胞总数,核红染数代表凋亡细胞数。

#### 1.2.5 蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)

收集细胞,蛋白裂解液裂解,用半径为20 cm

的离心机在4℃, 3 000 rpm 离心 15 min, 收集蛋白质样品, BCA 法测定蛋白浓度, 稀释至同一浓度后加入 loading buffer, 98℃ 水浴变性 5 min; 上样, SDS-PAGE 凝胶电泳, 转膜, 封闭, 4℃ 一抗孵育 (GAPDH 1:10 000, AMPK 1:2 000, p-AMPK 1:1 000, mTOR 1:5 000, p-mTOR 1:2 000) 过夜, TBST 洗膜 3 次, 二抗孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次, 凝胶成像仪中自动曝光, 分析蛋白表达含量。

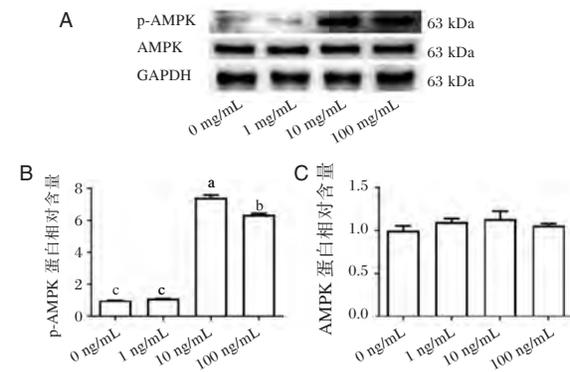
### 1.3 统计学处理

采用 Prism 8.0 (GraphPad, USA) 软件分析数据, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间差异比较采用独立样本 *t* 检验。以  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度 TNF- $\alpha$ 作用的 AMPK 蛋白的变化情况

不同浓度 TNF- $\alpha$  刺激 HNEpC 细胞后, 0 ng/mL 组、1 ng/mL 组、10 ng/mL 组、100 ng/mL 组 AMPK 蛋白含量比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 10 ng/mL 组 p-AMPK 蛋白含量高于 0 ng/mL 组、1 ng/mL 组、100 ng/mL 组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 100 ng/mL 组 p-AMPK 蛋白含量高于 0 ng/mL 组、1 ng/mL 组, 低于 10 ng/mL 组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。较 0 ng/mL 组, 1 ng/mL 组 p-AMPK 蛋白含量升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

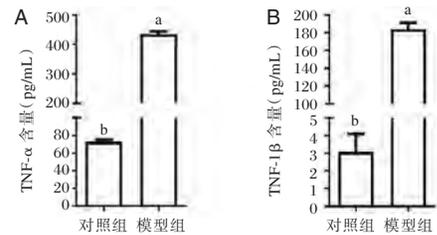


注: (A) AMPK, p-AMPK, GAPDH 蛋白免疫印迹图; (B) p-AMPK 蛋白的相对含量量化结果; (C) AMPK 蛋白的相对含量量化结果。a 表示与 0、1、100 ng/mL 组比,  $P < 0.05$ ; b 表示 0、1、10 ng/mL 组比,  $P < 0.05$ ; c 表示 0、1 ng/mL 组相比  $P < 0.05$ 。

图 1 不同浓度 TNF- $\alpha$  鼻粘膜上皮细胞后 AMPK、p-AMPK 蛋白表达量比较

Figure 1 Comparison of AMPK and p-AMPK protein expression in nasal epithelial cells with different concentrations of TNF- $\alpha$

2.2 慢性鼻-鼻窦炎细胞模型炎症因子的变化情况  
与对照组比, 模型组细胞内 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  水平均升高, 比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。



注: (A) TNF- $\alpha$  在对照组和模型组中的水平; (B) IL-1 $\beta$  在对照组和模型组中的水平。a 表示与对照组相比,  $P < 0.05$ ; b 表示与模型组相比,  $P < 0.05$ 。

图 2 ELisa 检测炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平

Figure 2 The levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  were detected by ELisa

### 2.3 慢性鼻-鼻窦炎细胞模型的凋亡情况

与对照组 (正常鼻粘膜上皮细胞) 组比, 模型组细胞凋亡数量明显降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3。

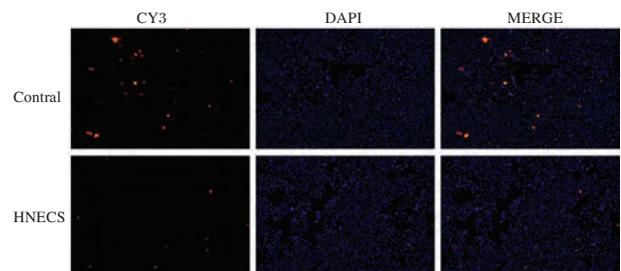


图 3 TUNEL 检测细胞凋亡情况 (荧光 TUNEL 染色,  $\times 100$ )

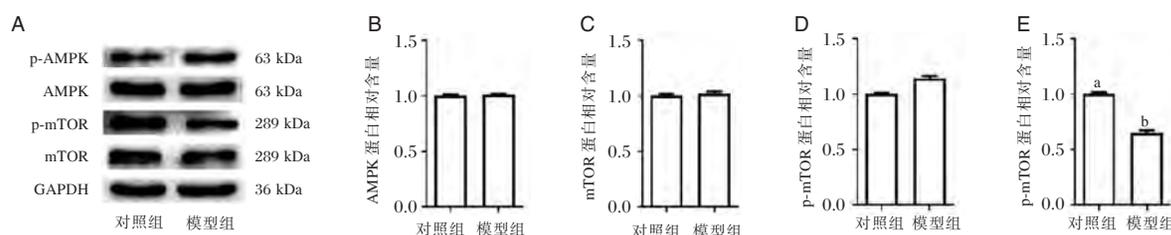
Figure 3 TUNEL detection of apoptosis (fluorescent TUNEL staining,  $\times 100$ )

### 2.4 AMPK/mTOR 信号通路在慢性鼻-鼻窦炎细胞模型中的变化情况

模型组与对照组 AMPK 与 mTOR 表达含量比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 模型组与对照组 p-AMPK/AMPK 表达含量均上升, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 模型组与对照组 p-mTOR/mTOR 表达含量均下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

## 3 讨论

慢性鼻-鼻窦炎是一种常见的上呼吸道炎症性疾病, 临床上表现为持续炎症, 中性粒细胞、单核细胞等局部生化指标上升, 在鼻上皮下层可观察到淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞等炎症



注:(A) AMPK、p-AMPK、mTOR、p-mTOR、GAPDH 蛋白免疫印迹图;(B)AMPK 蛋白的相对含量量化结果;(C)mTOR 蛋白的相对含量量化结果;(D)p-AMPK 蛋白的相对含量量化结果,a 表示与对照组比, $P<0.05$ ;b 表示模型组相比, $P<0.05$ ;(E)p-mTOR 蛋白的相对含量量化结果,a 表示与模型组比, $P<0.05$ ;b 表示对照组相比, $P<0.05$ 。

图4 WB 检测细胞 AMPK/mTOR 信号通路相关蛋白表达量

Figure 4 Expression of AMPK/mTOR signaling pathway related proteins detected by WB

细胞的浸润。持续的炎症刺激易引起鼻上皮组织重构(包括鼻粘液产生增多和粘液纤毛清除结构受损),最终导致鼻窦上皮功能变化。

AMPK 通路参与人类许多慢性炎症疾病,比如支气管哮喘、肺炎、过敏性皮炎等<sup>[5]</sup>。p-AMPK/AMPK 表达的变化反映细胞促炎和抗炎表型的转变<sup>[6]</sup>,本研究根据 p-AMPK/AMPK 蛋白含量变化情况确定诱导上皮细胞炎症表型变化的最佳条件,结果发现在 10ng/mL TNF- $\alpha$  浓度下 p-AMPK/AMPK 变化最明显。TNF- $\alpha$  是一种重要的炎症因子,在炎症级联反应中起着至关重要的作用,主要通过调节单核细胞的入侵和调控粘附分子的表达,激活内皮细胞,促进细胞纤维化,从而引起组织重构。组织重构破坏了鼻窦粘膜的上皮细胞与上覆的粘液层形成的屏障,刺激免疫系统,导致促炎因子(TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$ )释放<sup>[7]</sup>。

细胞程序性死亡(凋亡、自噬等)对维持组织及细胞的稳态有着至关重要的作用。凋亡参与多种人类炎症性疾病,如炎症性肠病(IBD)、全身炎症反应综合征(SIRS)和动脉粥样硬化。有研究表明,在正常人鼻内滴注之多糖诱导炎症,可募集中性粒细胞,抑制中性粒细胞凋亡,同时进一步刺激中性粒细胞释放炎症介质<sup>[8]</sup>。在哮喘、支气管炎等慢性上呼吸道疾病中,当促炎因子刺激上呼吸道上皮细胞后,细胞活性增加,细胞凋亡数量减少<sup>[9-10]</sup>。鼻上皮细胞受到促炎因子刺激后也表现出细胞活性增加、凋亡减少现象<sup>[11]</sup>。

AMPK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可作为能量平衡的主要传感器和调节剂,并控制各种细胞过程,如自噬、细胞死亡和炎症,以维持细胞稳态。p-AMPK 通过氧化磷酸化激活产

生 ATP 的分解代谢途径来恢复能量稳态<sup>[12-13]</sup>,有报道表明,在脂肪肝发展形成脂肪性肝炎过程中,AMPK 被磷酸化为 p-AMPK,影响下游肝脏基因的转录来维持细胞稳态<sup>[14]</sup>。除了调控关键脂质代谢基因的转录,p-AMPK 还可以通过上调抗氧化基因来防止炎症引发的氧化损伤<sup>[15]</sup>。AMPK 激活对细胞应激的敏感性丧失损害了代谢调节,增加了氧化应激并降低了自噬清除率<sup>[16]</sup>。在本研究中,AMPK 通路在慢性鼻-鼻窦炎,鼻粘膜上皮细胞模型中被激活、细胞凋亡数量减少可能与氧化应激反应增强、自噬清除率降低相关。mTOR 是 AMPK 的下游成分,可响应多种细胞外和细胞内信号,如葡萄糖、氨基酸、细胞因子变化及促炎和促死信号的激活,因此 mTOR 在体内的异常表达往往会引起疾病发生<sup>[17]</sup>。在细胞模型中,AMPK/mTOR 信号通路被激活,暗示鼻粘膜上皮细胞可能通过激活 AMPK/mTOR 来抵抗长期炎症环境及细胞能力不平衡。

综上,TNF- $\alpha$  通过调控 AMPK/mTOR 通路诱导慢性鼻-鼻窦炎的鼻粘膜上皮细胞损伤。

## 参考文献

- [1] Zhou J, Yuan F, Huang T, et al. Current understanding of disease control and its application in patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1104444.
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [J]. *Rhinology*, 2020, 58(Suppl S29): 1-464.
- [3] Petalas K, Goudakos J, Konstantinou GN. Targeting Epithelium Dysfunction and Impaired Nasal Biofilms to Treat Immunological, Functional, and Structural Abnormalities of Chronic Rhinosinusitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(15): 12379.

- [4] Moral-Sanz J, Lewis SA, MacMillan S, et al. AMPK deficiency in smooth muscles causes persistent pulmonary hypertension of the new-born and premature death [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):5034.
- [5] Gong A, Mi L, Wei F, et al. Downregulation of miR-137 Facilitates CD4+ T Cell Pyroptosis in Systemic Lupus Erythematosus via Stimulating AMPK Pathway [J]. *J Immunol Res*, 2023, 9, 1241774.
- [6] Zhang Y, Xu N, Ding Y, et al. Chemerin suppresses neuroinflammation and improves neurological recovery via CaMKK2/AMPK/Nrf2 pathway after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70:179-193.
- [7] Wang J, Shen S, Yan B, et al. Individual exposure of ambient particulate matters and eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal Polyps: Dose-Response, mediation effects and recurrence prediction [J]. *Environ Int*, 2023, 177:108031.
- [8] Wang SB, Chen SM, Zhu KS, et al. Increased lipopolysaccharide content is positively correlated with glucocorticoid receptor-beta expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(4): 605-614.
- [9] Carretta MD, Barría Y, Borquez K, et al.  $\beta$ -hydroxybutyrate and hydroxycarboxylic acid receptor 2 agonists activate the AKT, ERK and AMPK pathways, which are involved in bovine neutrophil chemotaxis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):12491.
- [10] Bazan-Socha S, Buregwa-Czuma S, Jakiela B, et al. Reticular Basement Membrane Thickness Is Associated with Growth and Fibrosis-Promoting Airway Transcriptome Profile- Study in Asthma Patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 998.
- [11] Matveeva NY, Pavlush DG, Kalinichenko SG. [Expression of pro- and anti-apoptotic molecules in the mucous membrane of the nasal cavity with polypous rhinosinusitis [J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2020, 85(3): 43-47.
- [12] Saito M, Saito M, Das B C. Involvement of AMP-activated protein kinase in neuroinflammation and neurodegeneration in the adult and developing brain [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 77:48-59.
- [13] van der Vaart JI, Boon MR, Houtkooper RH. The Role of AMPK Signaling in Brown Adipose Tissue Activation [J]. *Cells*, 2021, 10(5):1122.
- [14] Meng SS, Gu HW, Zhang T, et al. Gradual deterioration of fatty liver disease to liver cancer via inhibition of AMPK signaling pathways involved in energy-dependent disorders, cellular aging, and chronic inflammation [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1099624.
- [15] Tsou SH, Lin SC, Chen WJ, et al. Kornelius E, Huang CN, Lin CL, Yang YS. Hydrogen-Rich Water (HRW) Reduces Fatty Acid-Induced Lipid Accumulation and Oxidative Stress Damage through Activating AMP-Activated Protein Kinase in HepG2 Cells [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7):1444.
- [16] Salminen A. AMPK signaling inhibits the differentiation of myofibroblasts: impact on age-related tissue fibrosis and degeneration [J]. *Biogerontology*. 2024, 25(1):83-106.
- [17] Sahan-Firat S, Temiz-Resitoglu M, Guden DS, et al. Protection by mTOR Inhibition on Zymosan-Induced Systemic Inflammatory Response and Oxidative/Nitrosative Stress: Contribution of mTOR/MEK1/ERK1/2/IKKbeta/IkappaB - alpha/NF-kappaB Signalling Pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 276-298.

(上接第 1558 页)

- [10] Terano C, Hamada R, Tatsun OI, et al. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: a nationwide survey in Japan [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(7):e0270796.
- [11] Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Henoch-Schönlein purpura in children: an updated review [J]. *Curr Pediatr Rev*, 2020, 16(4):265-276.
- [12] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management [J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(1):29-34.
- [13] 李晓玲, 周文杰, 邓伟, 等. 凝血指标联合血清胱抑素 C 对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1):81-85.
- [14] Xi L, Xu S, Jiang Y, et al. Predictive Value of Laboratory Indexes on Renal Involvement in Children with Henoch-Schönlein Purpura [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 9, 14:7951-7959.
- [15] 崔娇娇, 雷根平, 董盛. 早期诊断糖尿病肾病生化指标的研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(5): 538-540.
- [16] 田晓怡, 刘颖, 任娜, 等. 尿液肾损伤标志物联合检测对儿童紫癜性肾炎的诊断价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(7):732-737.
- [17] 王蕾, 李梓, 翟虹. 血清 CysC、RBP 及甲状腺相关指标与 2 型糖尿病患者肾损伤的相关性 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8):1388-1392.
- [18] Wang N, Han F, Pan J, et al. Serum Cys C predicts acute kidney injury in patients with acute pancreatitis: A retrospective study [J]. *Arab J Gastroenterol*, 2023, 24(4):238-244.
- [19] Michon A, Durrbach A, Gautier JC, et al. Investigation of new biomarkers of kidney injury in renal transplant recipients undergoing graft biopsy [J]. *Clin Transplant*, 2021, 35(9): e14408.

# 脑室外引流术后患者颅内感染影响因素及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$ 预测价值

沈合春<sup>1\*</sup> 卢科<sup>1</sup> 朱晟<sup>1</sup> 黄建荣<sup>1</sup> 罗凯<sup>1</sup> 薛建荣<sup>1</sup> 陆南锟<sup>1</sup> 李耀林<sup>1</sup> 符黄德<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究脑室外引流(EVD)术后患者颅内感染影响因素及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  预测价值。**方法** 选取2021年11月至2023年11月期间南宁市第二人民医院收治的EVD术后患者227例,根据术后颅内感染情况,分为感染组( $n=30$ )例与非感染组( $n=197$ )。收集并比较两组患者相关临床资料及实验室指标,采用多因素 Logistic 分析 EVD 术后患者颅内感染的危险因素,并以受试者工作特性曲线(ROC)分析脑脊液核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 对EVD术后患者颅内感染的预测效能。**结果** 两组在(重症加强护理病房)ICU治疗时间、是否出现休克、是否合并低蛋白血症、脑室外引流时长、脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT 以及 IL-1 $\beta$  水平上的比较,差异均具有统计学意义( $\chi^2/t=4.589, 8.841, 18.604, 4.601, 4.421, 6.314, 4.746, P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,低蛋白血症、脑室外引流时长 $>7$  d 以及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  表达水平升高均为 EVD 术后患者颅内感染的独立危险因素( $OR=2.298, 2.197, 2.179, 1.893, 1.978, P<0.05$ )。脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  以及三者联合检测的 ROC 面积分别为 0.718、0.753、0.726 以及 0.870( $P<0.05$ )。**结论** 脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  表达水平的紊乱均为 EVD 术后颅内感染的高危影响因素,且三者联合检测对 EVD 术后颅内感染的预测价值较高。

**[关键词]** 脑室外引流术; 颅内感染; 降钙素原; 核因子- $\kappa$ B; 白细胞介素-1 $\beta$

## Influencing factors of intracranial infection and predictive value of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$ in cerebrospinal fluid after external ventricular drainage

SHEN Hechun\*, LU Ke, ZHU Sheng, HUANG Jianrong, LUO Kai, XUE Jianrong, LU Nankun, LI Yaolin, FU Huangde

(1. Neurosurgery, the Second People's Hospital of Nanning/The Third Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, NanNing Guangxi, China, 530031; 2. Neurosurgery, Nanning Third People's Hospital, NanNing, Guangxi, China, 530031)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the influencing factors of intracranial infection and the predictive value of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$  in cerebrospinal fluid after EVD. **Methods** A total of 227 EVD postoperative patients admitted to the Second People's Hospital of Nanning from November 2021 to November 2023 were selected and divided into two groups: an infected group ( $n=30$ ) and a non-infected group ( $n=197$ ) based on postoperative intracranial infection. Relevant clinical data and laboratory indicators were collected and compared between the two groups, and the risk factors of intracranial infection after EVD were analyzed by multivariate logistic analysis. The predictive efficacy of cerebrospinal fluid nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), procalcitonin (PCT) and interleukin (IL) 1 $\beta$  on intracranial infection after EVD was analyzed using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** There were statistically significant differences between the two groups in ICU treatment time, occurrence of shock, presence of hypoproteinemia, duration of extraventricular drainage, levels of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$  in cerebrospinal fluid ( $\chi^2/t=4.589, 8.841, 18.604, 4.601, 4.421, 6.314, 4.746, P<0.05$ ).

基金项目:南宁市科学研究与技术开发计划(20183041-1)

作者单位 1. 南宁市第二人民医院/广西医科大学第三附属医院神经外科, 广西, 南宁 530031

2. 南宁市第三人民医院神经外科, 广西, 南宁 530031

\*通信作者:沈合春, E-mail: shcc512@163.com

Multivariate logistic regression analysis showed that hypoproteinemia, external ventricular drainage duration >7 days and increased expression levels of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$  in cerebrospinal fluid were independent risk factors for intracranial infection after EVD ( $OR=2.298, 2.197, 2.179, 1.893, 1.978$ ),  $P<0.05$ ). The ROC areas for NF- $\kappa$ B, PCT, IL-1 $\beta$  and their combined detection were 0.718, 0.753, 0.726 and 0.870, respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The disturbance in the expression levels of NF- $\kappa$ B, PCT, and IL-1 $\beta$  in cerebrospinal fluid is a significant risk factor for intracranial infection following EVD. The combined detection of these three factors has a high predictive value for intracranial infection after EVD.

**[KEY WORDS]** External ventricular drainage; Intracranial infection; PCT; NF- $\kappa$ B; IL-1 $\beta$

脑室外引流(External Ventricular Drainage, EVD)是临床神经外科常用手术方式之一,可用于脑室出血、脑脓肿破入脑室、脑积水等严重颅内疾病的治疗<sup>[1]</sup>。同时,EVD能有效引流脑室内内容物,调节和改善脑脊液循环及颅内压平衡,进而显著缓解颅内相关疾病患者症状。但尽管如此,仍有部分患者会因术后并发颅内感染并引起脑室内再出血等症状,使得手术治疗效果及预后质量难达预期。其中,EVD术后并发颅内感染在临床最常见也最为严重,是患者医疗支出增加,预后质量下降及死亡率上升的重要原因<sup>[2]</sup>。因此,如何科学有效的预防EVD术后颅内感染的发生成为临床工作者关注的重点。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是一种新型炎症指标,其在细菌性感染的诊断中具备较好的敏感性和特异性,可应用于EVD术后颅内感染的辅助诊断和治疗指导<sup>[3]</sup>。白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 作为一种促炎因子,常参与机体免疫调节等重要生理活动过程。有研究发现IL-1 $\beta$ 在颅内感染引起的颅脑损伤等病理状态下表达量异常升高<sup>[4]</sup>。核因子- $\kappa$ B(Nuclear Factor Kappa-B, NF- $\kappa$ B)是一类重要的转录调控因子,研究显示NF- $\kappa$ B信号通路的异常激活与病原菌感染密切相关,且在感染的发生及进展过程中均发挥重要调节作用<sup>[5]</sup>。目前临床关于EVD术后颅内感染患者脑脊液NF- $\kappa$ B、PCT及IL-1 $\beta$ 水平的研究较少,且三者联合检测对EVD术后颅内感染的预测价值尚不明确。本研究特分析EVD术后患者颅内感染影响因素及脑脊液NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$ 的预测价值,以期对EVD术后颅内感染的预防及临床诊治提供有效参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年11月至2023年11月期间南宁市第二人民医院收治的EVD术后患者227例,根据

术后颅内感染情况,分为感染组( $n=30$ )例与非感染组( $n=197$ )。纳入标准:①患者病情符合手术指征<sup>[6]</sup>,且均于本院行EVD或合并行EVD术治疗;②临床资料完整且数据详实;③年龄18岁及以上;④术后颅内感染诊断参考《医院感染诊断标准》<sup>[7]</sup>中相关标准。排除标准:①入院前、术前、术中经诊断或确认为颅内感染者;②合并凝血功能障碍者;③合并其他部位恶性肿瘤疾病者;④精神或认知功能障碍者。本研究已通过南宁市第二人民医院/广西医科大学第三附属医院伦理委员会审核,(伦理批号:20180922152400167145)

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

由本组研究人员借助医院内网电子病历管理系统收集患者相关资料。主要包括性别、年龄、穿刺位置、重症加强护理病房(Intensive Care Unit, ICU)治疗时间、是否出现休克、是否合并低蛋白血症、手术时长、脑室外引流时长、脑脊液NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$ 水平。

#### 1.2.2 检测方法

患者均于入院24 h内收集脑脊液标本2 mL(腰椎穿刺),离心处理(转速:3 000 r/min,时间:10 min,离心半径:10 cm)后收集脑脊液上清液,对应标记后转移至-80 $^{\circ}$ C冰箱储存备检。PCT采用化学发光法检测(试剂盒:上海岚派生物科技有限公司);IL-1 $\beta$ 采用酶联免疫吸附试验测定(试剂盒:青旗生物技术发展有限公司);NF- $\kappa$ B表达量采用实时荧光定量聚合酶链反应技术进行检测。总RNA提取采用常规Trizol法,cDNA合成依照逆转录试剂盒(Qiagen公司)的说明书进行,使用RT-PCR试剂盒(日本TaKaRa公司)测定NF- $\kappa$ B表达量。每份样本取3次检测中间值,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。NF- $\kappa$ B引物序列(5'-3'),F端:ACCGTAGCCTAGACCGTAGA;R端:GTCAGC TTGACGGATATACG。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  描述, 两组间行  $t$  检验; 计数资料以  $n(\%)$  描述, 行  $\chi^2$  检验; 采用多因素 Logistic 分析 EVD 术后患者颅内感染的危险因素; 以受试者工作特性曲线 (ROC) 分析 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  对 EVD 术后患者颅内感染的预测效能。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料及实验室指标比较

两组在 ICU 治疗时间、是否出现休克、是否合并低蛋白血症、脑室外引流时长、脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT 以及 IL-1 $\beta$  水平上的比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 EVD 术后患者颅内感染的多因素分析

以 ICU 治疗时间、是否出现休克、是否合并低蛋白血症、脑室外引流时长、脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT 以及 IL-1 $\beta$  为自变量, 以 EVD 术后患者颅内感染为因变量, 行多因素回归分析。结果显示, 低蛋白血症、脑室外引流时长  $> 7$  d 以及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  表达水平升高均为 EVD 术后患者颅内感染的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$ 对 EVD 术后患者颅内感染的预测效能

ROC 曲线显示, NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  以及三者联合检测的 ROC 面积分别为 0.718、0.753、0.726 以及 0.870, 且联合检测特异性、敏感度均更优 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

## 3 讨论

随着神经外科理论及置管技术不断研究与发展, EVD 已逐渐成为神经外科治疗某些疾病的重要手段和急救策略, 但术后如何有效的控制感染

表 1 两组临床资料及实验室指标比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

因素	$n$	感染组 ( $n=30$ )	非感染组 ( $n=197$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)		53.43 $\pm$ 6.22	54.25 $\pm$ 6.17	0.677	0.499
性别				0.019	0.891
男	126	17(56.67)	109(55.33)		
女	101	13(43.33)	88(44.67)		
穿刺位置				0.119	0.730
单侧	105	13(43.33)	92(46.70)		
双侧	122	17(56.67)	105(53.30)		
ICU 治疗时间(d)		6.32 $\pm$ 1.73	4.28 $\pm$ 1.05	8.972	<0.001
是否出现休克				8.841	0.003
是	14	6(20.00)	8(4.06)		
否	213	24(80.00)	189(95.94)		
是否合并低蛋白血症				18.604	<0.001
是(血清白蛋白<35 g/L)	62	18(60.00)	44(22.34)		
否(血清白蛋白 $\geq$ 35 g/L)	165	12(40.00)	153(77.66)		
脑室外引流时长(d)				4.601	0.032
$\geq 7$	68	14(46.67)	54(27.41)		
$< 7$	159	16(53.33)	143(72.59)		
手术时长(h)				0.322	0.570
$\geq 4$	73	11(36.67)	62(31.47)		
$< 4$	154	19(63.33)	135(68.53)		
NF- $\kappa$ B		1.92 $\pm$ 0.62	1.45 $\pm$ 0.53	4.421	<0.001
PCT( $\mu$ g/L)		0.33 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.06	6.314	<0.001
IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)		42.37 $\pm$ 7.28	36.21 $\pm$ 6.52	4.746	<0.001

表 3 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  对 EVD 术后患者颅内感染的预测效能

Table 3 Prediction efficacy of NF- $\kappa$ B, PCT and IL-1 $\beta$  on intracranial infection after EVD

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	$P$ 值
NF- $\kappa$ B	1.635	0.718	0.616~0.819	0.667	0.665	<0.001
PCT( $\mu$ g/L)	0.265	0.753	0.651~0.854	0.733	0.624	<0.001
IL-1 $\beta$ (ng/L)	39.725	0.726	0.628~0.824	0.633	0.670	<0.001
联合检测		0.870	0.798~0.942	0.867	0.802	<0.001

情况仍是目前临床关注的重点<sup>[8]</sup>。有调查显示<sup>[9]</sup>, EVD 术后继发颅内感染的几率可达到 2%~24%。颅内感染对患者脑部的康复极为不利, 严重影响患者预后及生存质量。

表 2 EVD 术后患者颅内感染的多因素分析

Table 2 Multi-factor analysis of intracranial infection after EVD

因素	赋值	$\beta$ 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	$OR$ 值	95% CI	$P$ 值
ICU 治疗时间(d)	连续变量	0.715	0.462	2.395	2.044	0.827~5.056	0.122
是否出现休克	是=1, 否=0	0.692	0.384	3.248	1.998	0.941~4.240	0.072
是否合并低蛋白血症	是=1, 否=0	0.832	0.194	18.393	2.298	1.571~3.361	<0.001
脑室外引流时长(d)	$\geq 7=1, < 7=0$	0.787	0.210	14.045	2.197	1.456~3.312	<0.001
NF- $\kappa$ B	连续变量	0.779	0.194	16.124	2.179	1.490~3.188	<0.001
PCT( $\mu$ g/L)	连续变量	0.638	0.158	16.305	1.893	1.389~2.580	<0.001
IL-1 $\beta$ ( $\mu$ g/L)	连续变量	0.682	0.171	15.907	1.978	1.415~2.765	<0.001

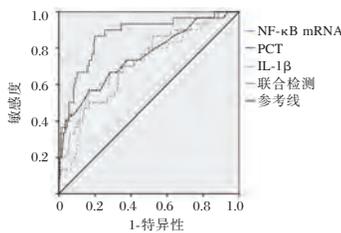


图1 EVD术后患者颅内感染的ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of intracranial infection after EVD

研究显示<sup>[10]</sup>, EVD术后颅内感染患者机体内常伴随免疫功能紊乱或炎症因子的过度激活,而这些信号之间的串扰不但加剧了脑损伤的破坏性后果,还增加了感染发生风险。NF- $\kappa$ B是一种高度保守的多功能转录因子,其在生理状态下通常与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合,以非活性形式存在于胞浆中。而当诱导因子刺激时, I $\kappa$ B 激酶可被激活,进而引起 I $\kappa$ B 蛋白磷酸化和泛素化,并活化游离的 NF- $\kappa$ B,促使其转位至细胞核,调节炎症细胞因子的分泌表达,并进一步介导炎症级联反应的发生,使感染后炎症加重。研究显示<sup>[11]</sup>, NF- $\kappa$ B 在高血压脑出血术后颅内感染患者血清中的表达显著上调,且明显高于未发生颅内感染者。李宏生等<sup>[12]</sup>的动物实验也证实, NF- $\kappa$ B 通路在颅内感染大鼠脑组织中过度激活,且 NF- $\kappa$ B 及其抑制蛋白 I $\kappa$ B 的磷酸化水平显著高于空白对照组。故提示 NF- $\kappa$ B 通路高表达可能与 EVD 术后颅内感染的发生发展密切相关。IL-1 $\beta$  在颅内主要由神经胶质细胞等合成及分泌,是多种炎症因子释放和表达的前沿诱导因子<sup>[13]</sup>。研究显示<sup>[14]</sup>, IL-1 $\beta$  水平与创伤性脑损伤继发颅内感染的严重程度呈正相关; Liu 等<sup>[15]</sup> 研究显示,脑脊液细菌感染是引起 IL-1 $\beta$  水平升高的重要原因,且认为脑脊液 IL-1 $\beta$  可能是预测神经外科患者术后颅内感染的有效生化标志物。分析原因可能是, IL-1 $\beta$  对于病原微生物感染、创伤的敏感度较高,在这类刺激下, IL-1 $\beta$  可进一步活化并促进机体产生组织巨噬细胞等炎症介质,诱导并上调 IL-6 等炎症因子的表达,进而扩大炎症级联反应,加剧继发性脑组织损伤及感染,故提示 IL-1 $\beta$  检测可能有助于 EVD 术后颅内感染预测。PCT 为降钙素的前体物质,其在健康机体相关组织中表达量较低,而在细菌感染或全身炎症等病理状态下表达迅速升高。目前, PCT 已广泛应用于临床细菌感染的诊治。有研究发现<sup>[16]</sup>, 在颅

内相关疾病的感染风险预测中,脑脊液 PCT 水平较血清 PCT 的敏感性更好、误诊率更低,诊断价值更高。本研究也应用 ROC 曲线进一步分析脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT 以及 IL-1 $\beta$  对 EVD 术后患者颅内感染的预测价值,结果显示联合检测的特异性、敏感度均较指标检测更优。此外,本研究还显示,低蛋白血症以及脑室外引流时长 > 7 d 也均是 EVD 术后患者颅内感染的独立危险因素。研究显示<sup>[17]</sup>, 脑室外引流时长的增加难免会加剧由导管引起的颅内感染风险,故临床针对病情稳定的患者应及时予以引流管拔出;而对于确需延长引流的患者,应注意定期进行伤口观察和消毒,密切关注引流情况并保持引流管通畅,尽可能缩短引流时间。另有研究显示<sup>[18]</sup>, 合并低蛋白血症的颅脑疾病患者,脑水肿症状更为严重,颅内感染发生率也更高,故临床治疗过程中,应于术前术后密切关注患者营养状况并及时予以合理的营养支持及健康宣教,以降低术后颅内感染等并发症的发生,进而促进患者康复。因此,临床筛选和诊治 EVD 术后高危颅内感染患者时,也可将该类指标纳入考量范围。

综上所述,低蛋白血症、脑室外引流时长 > 7 d 以及脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  表达水平升高均为 EVD 术后患者发生颅内感染的高危影响因素,且脑脊液 NF- $\kappa$ B、PCT、IL-1 $\beta$  三者联合检测 EVD 术后患者颅内感染的预测价值较高。此外,本研究也存在一些不足之处,如病例样本选取量较少且参在地域局限性,数据可能受混杂因素影响或存在偏倚情况,后续仍需扩大研究规模、范围,深化开展相关研究以为进一步获取更精准结论。

## 参考文献

- [1] Moyer JD, Elouahmani S, Codorniu A, et al. External ventricular drainage for intracranial hypertension after traumatic brain injury: is it really useful[J]? Eur J Trauma Emerg Surg, 2023, 49(3):1227-1234.
- [2] Humphreys H, Jenks P, Wilson J, et al. Surveillance of infection associated with external ventricular drains: proposed methodology and results from a pilot study [J]. J Hosp Infect, 2017, 95(2):154-160.
- [3] 世淑兰, 李小娟, 麻明彪, 等. 脑脊液 HBP 和外周血 PCT、hs-CRP 在小儿化脓性脑膜炎中的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9):1598-1601+1606.
- [4] Zhang N, Zhang Z, Wang H, et al. Plasma cytokine changes and its clinical significance in intracranial infection secondary to traumatic brain injury [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5):4573-4580.

(下转第 1572 页)

# 黄芪益肾颗粒联合司维拉姆对维持性血液透析患者疗效和TLR4、NF- $\kappa$ B的影响

费成璆\* 姜明 王鑫 王义成

**[摘要]** **目的** 探讨黄芪益肾颗粒联合司维拉姆对维持性血液透析(MHD)患者疗效和 Toll 样受体 4(TLR4)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的影响。**方法** 分析 2019 年 1 月至 2022 年 11 月在六安市六安世立医院本收治的 118 例 MHD 患者临床资料,按不同治疗手段将其分为对照组( $n=52$ )和联合组( $n=66$ )。对照组接受常规治疗+司维拉姆(0.8 g/次,3 次/d);联合组接受常规治疗+司维拉姆+黄芪益肾颗粒(15 g/次,2 次/d);两组均持续治疗 2 个月。统计分析两组临床疗效、治疗前与治疗 2 个月后肾功能[24 h 尿蛋白排泄率(UPE)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)]、微炎症状态[白细胞介素(IL)-6、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 水平及不良反应发生率。**结果** 治疗 2 个月后,联合组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.449, P<0.05$ )。两组治疗前 UPE、SCr、BUN 水平均比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组 UPE、SCr、BUN 均降低,且联合组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗前 IL-6、NLR、TNF- $\alpha$  水平均比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组 IL-6、NLR、TNF- $\alpha$  均降低,且联合组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗前 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 水平均比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 均降低,且联合组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P=0.903$ )。**结论** 黄芪益肾颗粒联合司维拉姆能够提高 MHD 患者治疗效果,改善其肾功能与微炎症状态,这可能与抑制 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平表达有关。

**[关键词]** 维持性血液透析;黄芪益肾颗粒;微炎症状态;Toll 样受体 4;核转录因子- $\kappa$ B

## Effect of Huangqi Yishen Granules combined with sevelamer on TLR4 and NF- $\kappa$ B in patients with maintenance hemodialysis

FEI Chengqiu\*, JIANG Ming, WANG Xin, WANG Yicheng

(Department of Nephrology, Lu'an Shili Hospital, Lu'an, Anhui, China, 237000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of Huangqi Yishen granule combined with sevelamer on the efficacy and Toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** The clinical data of 118 MHD patients admitted to Lu'an City Lu'an World Hospital from January 2019 to November 2022 were retrospectively analyzed. They were divided into a control group ( $n=52$ ) and a combined group ( $n=66$ ) according to different treatment methods. The control group received routine treatment + sevelamer (0.8 g/time, 3 times/d). The combined group received routine treatment + sevelamer + Huangqi Yishen Granules (15 g/time, 2 times/d), both groups were treated for 2 months. The clinical efficacy, renal function [24 h urinary protein excretion rate (UPE), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN)], microinflammatory state [interleukin (IL)-6, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], TLR4, NF- $\kappa$ B mRNA levels and incidence of adverse reactions were statistically analyzed before and 2 months after treatment in the two groups. **Results** After 2 months of treatment, the total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.449, P<0.05$ ). After treatment, UPE,

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202004j07020011)

作者单位:安徽省六安市六安世立医院肾内科,安徽,六安 237000

\*通信作者:费成璆, E-mail: 14790190001@163.com

SCr and BUN in the two groups decreased, and those in the combined group were lower, the differences were statistically significant ( $t=5.953, 2.900, 8.309, P<0.05$ ). After treatment, IL-6, NLR, and TNF- $\alpha$  in both groups decreased, and those in the combined group were lower, the differences were statistically significant ( $t=4.956, 3.841, 5.098, P<0.05$ ). There was no significant difference in TLR4 and NF- $\kappa$ B mRNA levels between the two groups before treatment ( $t=1.526, 0.622, P>0.05$ ). After treatment, TLR4 and NF- $\kappa$ B mRNA in both groups decreased, and those in the combined group were lower, the differences were statistically significant ( $t=4.714, 4.494, P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $\chi^2=0.015, P=0.903$ ). **Conclusion** Huangqi Yishen Granule combined with sevelamer can improve the therapeutic effect on MHD patients. This combination has been shown to enhance renal function and reduce micro-inflammatory states. These improvements may be linked to the suppression of TLR4 and NF- $\kappa$ B expression.

**[KEY WORDS]** MHD; Huangqi Yishen Granules; Micro-inflammatory state; TLR4; NF- $\kappa$ B

近年来慢性肾脏疾病患病率正在逐年上升<sup>[1]</sup>,维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)是治疗肾脏疾病的重要手段,能有效延长终末期肾病患者生存期,但长期接受MHD治疗将引发多种并发症,如肾性贫血、营养不良、微炎症状态等,对疗效及患者生活质量均造成不利影响<sup>[2-5]</sup>。因此早期寻找安全有效的治疗方案以增强MHD治疗效果,减少并发症发生是临床研究热点。近年来,中医药在慢性肾脏疾病领域展现出良好应用前景,中医学认为MHD属于“肾劳”、“虚劳”、“水肿”等范畴,疾病病机与脾、肾、肝的虚损和功能失调有一定联系,因而治疗主要以“健脾补肾、升举阳气”为主,只有脾气健旺,阳气充足,肾脏才能得以滋养<sup>[6]</sup>。黄芪益肾颗粒是临床经验方,由黄芪、白术、淫羊藿、大黄等中药材组成,具有补肾壮阳之功,且已被证实慢性肾衰竭方面有一定效用<sup>[7]</sup>,但目前黄芪益肾颗粒在MHD中的应用效果尚未可知。此外,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)为TLR家族中重要成员之一,在机体免疫反应和炎症反应中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。而核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappaB, NF- $\kappa$ B)是炎症反应中主要的转录因子,先前有研究提示MHD患者微炎症状态与NF- $\kappa$ B的激活有关<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨探讨黄芪益肾颗粒联合司维拉姆对MHD患者疗效和TLR4、NF- $\kappa$ B的影响,结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

分析2019年1月至2022年11月收治在六安市六安世立医院的118例MHD患者临床资料。纳入标准:①年龄超过18岁;②接受MHD治疗>6个月;③病情稳定;④符合西医慢性肾衰竭尿毒症期标准<sup>[10]</sup>;⑤意识清晰,能正常沟通。排除标准:①肝、肺

等重要脏器功能不全;②合并消化系统疾病;③对司维拉姆、黄芪益肾颗粒过敏者;④预计生存期<6个月。按不同治疗手段将其分为对照组( $n=52$ )和联合组( $n=66$ )。其中对照组男28例,女24例;年龄平均( $60.14\pm 5.38$ )岁;原发病:慢性肾小球肾炎29例,糖尿病肾病20例,高血压肾病3例;透析时间平均( $22.48\pm 8.69$ )个月。联合组男31例,女35例;年龄平均( $61.75\pm 7.60$ )岁;原发病:慢性肾小球肾炎33例,糖尿病肾病26例,高血压肾病7例;透析时间平均( $23.57\pm 7.08$ )个月。两组相关临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究患者均知情同意,经医院伦理委员会审核批准,伦理批号:2022191。

### 1.2 治疗方案

两组患者接受MHD治疗,透析仪器为重庆山外山公司的血液透析机(SWS 4000A)和高通量聚砜膜透析器(B-18HF)频率为每次4 h,3次/周,血管通路均为动静脉内瘘,采用碳酸氢钠透析液,透析液流量为500 mL/min,血流速控制在约200 mL/min,期间严格控制血压,叮嘱患者进食优质低蛋白食物,低盐食物,同时限制钾、磷摄入。

对照组:于每次透析结束后给予司维拉姆(厂家:赛诺菲(杭州)制药有限公司;规格:0.8 g $\times$ 30片/盒;批准文号:国药准字J20130160)0.8 g/次,3次/d,随餐口服。

联合组:在对照组基础上予以黄芪益肾颗粒(广东省第二中医院制剂室;粤药制字Z20071351)15 g/次,2次/d。早晚各一次,两组均连续治疗2个月。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效比较

两组患者治疗2个月后参照《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》<sup>[10]</sup>进行疗效评估,治疗有效率=(治愈+显效+有效)病例/总病例 $\times 100\%$ 。

### 1.3.2 两组肾功能比较

两组患者在治疗前后均抽取空腹静脉血 3 mL, 采用全自动血液细胞分析仪(厂家:迈瑞公司;型号:BC-6800Plus)测定 24 h 尿蛋白排泄率(urinary protein excretion, UPE)、血肌酐(serum creatine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平。

### 1.3.3 两组微炎症状态比较

两组患者在治疗前后均抽取空腹静脉血 3 mL, 经离心机离心后抽取血清, 离心速率为 3 000 r/min, 离心 10 min, 半径为 10 cm。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子-a(tumor necrosis factor-a, TNF-a)水平, 试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司。同时根据血常规结果计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)水平。

### 1.3.4 两组 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 水平比较

两组患者在治疗前后均抽取空腹静脉血 5 mL 置于肝素抗凝管, 采用淋巴细胞分离液获取外周血单个核细胞, 加入 TRNzol 总 RNA 提取液, 提取总 RNA 后将其逆转录为 cDNA, 采用实时荧光定量反应测定 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 水平, 具体操作按说明书严格执行, 以  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  完成定量分析。

### 1.3.5 不良反应发生率

观察并记录两组不良反应发生率[如腹胀便秘、恶心呕吐、皮肤瘙痒等]。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件完成数据分析。计数资

料以  $n(\%)$  表示, 以  $\chi^2$  检验分析; 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 组内治疗前、治疗 2 个月采用配对样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗 2 个月后, 联合组总有效率显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	治愈	显效	有效	无效	有效率
联合组	66	23(34.85)	16(24.24)	21(31.82)	6(9.09)	60(90.91)
对照组	52	18(34.62)	13(25.00)	8(15.38)	13(25.00)	39(75.00)
$\chi^2$ 值						5.449
$P$ 值						0.020

### 2.2 两组肾功能比较

两组治疗前 UPE、SCr、BUN 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组 UPE、SCr、BUN 均降低, 且联合组更低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组微炎症状态比较

两组治疗前 IL-6、NLR、TNF-a 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组 IL-6、NLR、TNF-a 均降低, 且联合组更低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of renal function between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	UPE(g/d)		SCr( $\mu$ mol/L)		BUN(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	66	5.41 $\pm$ 0.64	2.52 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>	743.13 $\pm$ 214.23	605.37 $\pm$ 84.57	9.21 $\pm$ 1.85	5.79 $\pm$ 0.94 <sup>a</sup>
对照组	52	5.35 $\pm$ 0.77	2.98 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	739.25 $\pm$ 208.93	629.68 $\pm$ 92.46	9.37 $\pm$ 2.04	7.16 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.462	5.953	0.099	2.100	0.446	8.309
$P$ 值		0.645	<0.001	0.922	0.038	0.657	<0.001

注: 与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组微炎症状态比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of microinflammatory state between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-6(pg/mL)		NLR(%)		TNF- $\alpha$ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	66	92.43 $\pm$ 6.52	65.36 $\pm$ 4.84 <sup>a</sup>	2.67 $\pm$ 1.02	1.23 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	42.69 $\pm$ 4.08	30.46 $\pm$ 3.81 <sup>a</sup>
对照组	52	93.18 $\pm$ 8.01	69.53 $\pm$ 4.09 <sup>a</sup>	2.75 $\pm$ 0.87	1.52 $\pm$ 0.47 <sup>a</sup>	43.05 $\pm$ 4.25	34.15 $\pm$ 4.02 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.561	4.956	0.451	3.841	0.467	5.098
$P$ 值		0.576	<0.001	0.653	<0.001	0.641	<0.001

注: 与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.4 两组 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平比较

两组治疗前 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后两组 TLR4、NF- $\kappa$ B mRNA 均降低, 且联合组更低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 两组 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of TLR4 and NF- $\kappa$ B levels between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TLR4 mRNA		NF- $\kappa$ B mRNA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	66	1.21 $\pm$ 0.24	0.69 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.10 $\pm$ 0.19	0.74 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
对照组	52	1.15 $\pm$ 0.17	0.83 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	1.08 $\pm$ 0.15	0.86 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>
t 值		1.526	4.714	0.622	4.494
P 值		0.130	<0.001	0.536	<0.001

## 2.5 两组不良反应比较

治疗期间联合组不良反应发生率为 6.06% (4/66), 对照组不良反应发生率为 3.85% (2/52), 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 5。

表 5 两组不良反应比较 [ $n$ (%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups [ $n$ (%)]

组别	n	腹胀便秘	皮肤瘙痒	恶心呕吐	发生率
联合组	66	1(1.51)	1(1.51)	2(3.03)	4(6.06)
对照组	52	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	2(3.85)
$\chi^2$ 值					0.015
P 值					0.903

## 3 讨论

MHD 是延长慢性肾衰竭终末期患者生存期的重要治疗手段, 但长时间透析可引发多种并发症, 且可造成机体免疫功能下降, 严重可危及生命, 因此需及时进行干预<sup>[11]</sup>。既往研究显示<sup>[12]</sup>, 司维拉姆能在一定程度上降低 MHD 患者体内血磷水平, 延缓血管钙化, 同时改善炎症反应, 在减少不良心血管事件方面也有积极影响。

本研究中对照组采用司维拉姆治疗, 其主要成为微聚丙烯酰胺, 能以离子交换方式结合磷酸分子, 并随粪便代谢排出, 从而降低患者血磷水平, 与杨巍等的研究有相似之处<sup>[13]</sup>。但司维拉姆单纯使用仍存在不足, 随着中医理论的更新完善, 中西医结合疗法在临床中受到广泛关注。中医治疗坚持辩证而治, 以“治病求其本”的原则, 对于 MHD 患者不仅要健脾补肾, 还要使阳气得复, 气血

得调。因此, 本研究联合组加用了黄芪益肾颗粒, 方中黄芪补气升阳、生津养血、利水消肿, 白术味苦、甘而性温, 入脾经, 具有益气健脾、燥湿之效, 淫羊藿补肾壮阳, 与黄芪、白术共为君药, 以升举阳气, 壮肾阳。大黄可解毒清热、泻下攻积, 土茯苓解毒化湿, 白茅根凉血止血、利尿清热, 晚蚕沙具有活血通经, 祛湿, 四者共为臣药。而赤芍能凉血清热, 化瘀止痛, 川芎祛风止痛, 合为佐药。郁金、石菖蒲为使药, 能活血行气、凉血止痛, 化湿和胃。诸药合用, 具有健脾、益肾、行气等功效, 符合 MHD 病机。现代药理学研究显示<sup>[14]</sup>, 黄芪的主要成分为三萜皂苷、多糖、黄酮等, 能够有效改善抗疲劳、血流动力学、提高免疫力等; 白术含有黄酮类、氨基酸、挥发油等, 具有保护肾脏、增强免疫力等效用; 而淫羊藿主要成分是黄酮类成分、多糖等, 具有调节免疫、抗衰老等作用。王波等<sup>[15]</sup>的研究显示, 在腹膜透析的基础上联合黄芪益肾颗粒能改善慢性肾衰竭患者肾功能, 减轻炎症反应, 提高疗效。本研究结果提示在西医治疗基础上联合黄芪益肾颗粒能提升 MHD 临床疗效, 减轻患者临床症状。

因 MHD 患者肾脏功能缺失, 加上微生物、内毒素等多种化学物质长期刺激, 使机体 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子被不断释放, 且有研究发现<sup>[16]</sup>, NLR 与 MHD 患者短期预后密切相关。上述炎症指标异常表达将会造成全身性慢性炎症反应, 使 MHD 患者存在微炎症状态<sup>[17-18]</sup>。本研究结果提示黄芪益肾颗粒联合司维拉姆能够促进患者肾功能恢复, 抑制炎症反应, 从而改善微炎症状态, 主要与司维拉姆和部分中药有良好的抗炎作用有关。本研究结果提示黄芪益肾颗粒联合司维拉姆可调控 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平表达, 这可能与该治疗方案进一步改善肾功能, 炎症反应得到抑制有关, 但其机制较为复杂, 本研究尚不能明确, 需日后进一步探究。本研究记录了两组治疗期间不良反应发生率, 发现患者在用药期间均未出现严重不良反应, 且两组不良反应发生率无差异, 证明该中西医结合方案有较高的安全性。

综上所述, 黄芪益肾颗粒联合司维拉姆能够提高 MHD 患者治疗效果, 改善其肾功能、微炎症状态, 这可能与抑制 TLR4、NF- $\kappa$ B 水平表达有关。

## 参考文献

- [1] Zhao S, Chen X, Wan Z, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D receptor polymorphisms with

- risks of cardiovascular disease and mortality among patients with chronic kidney disease: a prospective study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 10: S0002-9165(24)00391-00395.
- [2] 程顺好, 施叶萍, 夏婷婷, 等. 2015-2019年宣城市维持性血透患者现状调查[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(6): 719-721.
- [3] 李贵森. 维持性血液透析肾性贫血管理流程专家建议[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(3): 206-209.
- [4] 欧琴琴, 查艳. 维持性血液透析患者营养不良与认知损害的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(11): 1006-1010.
- [5] 张元丽, 刘英莲, 林子程, 等. 中医传统运动理论指导下运动管理对MHD患者透析充分性和微炎症状态的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(17): 4210-4214.
- [6] 马妍, 姜广亮, 苏瑞芳, 等. 补肾健脾生血法治疗维持性血液透析肾性贫血疗效及血常规、肾功能指标变化研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4): 127-129.
- [7] 王波, 肖健, 刘正萌, 等. 黄芪益肾颗粒联合腹膜透析对慢性肾衰竭肾功能及血清 miR-30a、Hcy、CysC 表达影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 161-165.
- [8] 白金萍, 魏琳, 刘畅, 等. Toll 样受体 4 在小鼠肾缺血再灌注损伤中的作用研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 766-768.
- [9] 徐维, 袁立英, 喻海燕. 前列地尔联合肾康注射液对维持性血液透析老年患者微炎症状态的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4308-4311.
- [10] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. *河北中医*, 2016, 38(2): 313-317.
- [11] 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.
- [12] 王群鸥, 宛家奎, 李金玉, 等. 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[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(1): 84-88.
- [13] 杨巍, 程丽, 陈芳, 等. 碳酸司维拉姆治疗维持性血液透析患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(8): 1140-1144.
- [14] 于官正, 李鸿, 涂星, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨黄芪葛根汤治疗糖尿病肾病的作用[J]. *中成药*, 2023, 45(9): 3097-3103.
- [15] 王波, 肖健, 刘正萌, 等. 黄芪益肾颗粒联合腹膜透析对慢性肾衰竭肾功能及血清 miR-30a、Hcy、CysC 表达影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 161-165.
- [16] 蔡如, 徐林芳, 钱昇, 等. 血清 PTH 联合 NLR 水平预测维持性血液透析老年患者细菌感染及预后的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(10): 2454-2457.
- [17] 李道新, 熊飞, 李红波, 等. 维持性血液透析患者微炎症状态及外周血 Keap1-Nrf2-ARE 表达对导管相关性血流感染的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(1): 49-53.
- [18] 黄蕾, 杨春艳, 陈艺华, 等. TLR2 和 TLR4 在维持性血液透析合并肺部感染患者外周血中的表达及意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(8): 1357-1361.

(上接第 1567 页)

- [5] Yin H, Song S, Pan X. Knockdown of miR-155 protects microglia against LPS-induced inflammatory injury via targeting RACK1: a novel research for intracranial infection [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2017, 9, 14: 17.
- [6] 仇汉诚. 神经外科复合手术学[M]. 人民卫生出版社: 202204.597.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001(5): 61-67.
- [8] Palasz J, D'Antona L, Farrell S, et al. External ventricular drain management in subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(1): 365-373.
- [9] 刘智明, 田永吉. 脑室外引流术后相关感染的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(10): 1078-1080.
- [10] Jin J, Duan J, Du L, et al. Inflammation and immune cell abnormalities in intracranial aneurysm subarachnoid hemorrhage (SAH): Relevant signaling pathways and therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1027756.
- [11] 石代乐, 高继英, 高晓玲, 等. 血清 eNOS、sIL-2R、NF- $\kappa$ B 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.
- [12] 李宏生, 刘雅林, 孙志敏, 等. IL-1 $\beta$  及 NF- $\kappa$ B 信号通路在颅内感染大鼠氧化应激反应中的作用及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(7): 971-975.
- [13] 谢思细, 赵明奇, 韩宁, 等. 细胞因子在儿童感染性脑炎鉴别诊断中的应用价值[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(2): 223-226.
- [14] 马战友, 高丽丽, 张俊廷, 等. 中枢神经系统感染脑脊液 Caveolin-1、Let-7b、MMP-9 及 IL-1 $\beta$  表达水平及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(18): 2781-2784.
- [15] Liu ZH, Tu PH, Chen NY, et al. Raised Proinflammatory Cytokine Production Within Cerebrospinal Fluid Precedes Fever Onset in Patients With Neurosurgery-Associated Bacterial Meningitis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(11): 2416-28.
- [16] 高晨琛, 黄荣, 常剑, 等. 神经外科术后颅内感染影响因素及脑脊液 PCT 和 CXCL10 水平及其诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(3): 406-410.
- [17] 杨雪, 陈图南, 陈志, 等. 脑室外引流术后患者颅内感染预测模型的构建及验证[J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(3): 265-271.
- [18] 严秀友, 肖炳祥, 冯路, 等. 脑出血血肿清除术后颅内感染影响因素及脑脊液 NT-proBNP、NSE、LDH 预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(10): 1509-1513.

# 肿瘤标记物细胞角蛋白19片段抗原21-1、ALI、PLR在非小细胞肺腺癌中的表达及预后评估

吴琼<sup>1\*</sup> 王远飞<sup>1</sup> 项海均<sup>1</sup> 刘劲<sup>1</sup> 王尚虎<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨分析肿瘤标记物细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、晚期肺癌炎症指数(ALI)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)在非小细胞肺腺癌中的表达及预后评估价值。**方法** 选取2020年1月至2023年10月于安徽黄山首康医院肿瘤科初次经病理学确诊为非小细胞肺腺癌的患者共计150例,根据其病理分期分为I期25例、II期10例、III期36例及IV期79例,比较不同分期患者CYFRA21-1水平及ALI、PLR值。根据患者影像学随访预后情况分为稳定组54例及进展组96例,比较两组患者临床特征及CYFRA21-1水平及ALI、PLR值,采用多因素Logistic回归分析影响预后的相关因素,并以ROC曲线分析CYFRA21-1、ALI、PLR对预后的评估价值。**结果** 随着病理分期的增大,CYFRA21-1水平及PLR值依次升高,ALI值依次降低,差异有统计学意义( $F=83.871, 224.621, 189.263, P<0.05$ );进展组吸烟史、饮酒史、III~IV期患者占比、CYFRA21-1、PLR均高于稳定组,ALI则低于稳定组,差异有统计学意义( $\chi^2=9.103, 5.809, 5.221, 11.413; t=11.090, 10.272, 8.966, P<0.05$ );吸烟史、III~IV期及CYFRA21-1、ALI、PLR均是肺癌患者疾病进展的独立影响因素( $P<0.05$ );CYFRA21-1、ALI、PLR联合检测评估肺癌进展的AUC=0.982,均高于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** CYFRA21-1水平及PLR、ALI值与非小细胞肺腺癌的病情密切相关,三者均是非小细胞肺腺癌患者预后不良的独立影响因素,联合检测对于评估患者预后不良的预测价值较高。

**[关键词]** CYFRA21-1; ALI; PLR; 预后; 非小细胞肺腺癌

## Expression and prognostic value of tumor markers cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, ALI and PLR in non-small cell lung adenocarcinoma

WU Qiong<sup>1\*</sup>, WANG Yuanfei<sup>1</sup>, XIANG Haijun<sup>1</sup>, LIU Jin<sup>1</sup>, WANG Shanghu<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000; 2. Department of Oncology, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China, 230022)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression and prognostic value of tumor marker cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), advanced lung cancer inflammatory index (ALI), platelet/lymphocyte ratio (PLR) in non-small cell lung adenocarcinoma. **Method** A total of 150 patients with non-small cell lung adenocarcinoma who were pathologically diagnosed for the first time in the Oncology Department of Huangshan Shoukang Hospital, Anhui Province from January 2020 to October 2023 were retrospectively selected. They were divided into stage I (25 cases), stage II (10 cases), stage III (36 cases) and stage IV (79 cases) based on their pathological stages. The levels of CYFRA21-1, ALI and PLR in patients with different stages were compared. Based on imaging follow-up prognosis, the patients were further divided into a stable group of 54 cases and a progressive group of 96 cases. The clinical characteristics, CYFRA21-1 levels, ALI and PLR values of the two groups were compared, and the related factors affecting prognosis were analyzed using multivariate logistic regression. The prognostic value of CYFRA21-1, ALI and PLR was assessed using ROC curve analysis. **Results** As the pathological stage increased, the levels of CYFRA21-1 and PLR value

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目计划任务书(AHWJ2021b149)

作者单位:1. 黄山首康医院肿瘤科,安徽,黄山 245000

2. 安徽省胸科医院肿瘤科,安徽,合肥 230022

\*通信作者:吴琼, E-mail: 15255985030@163.com

also increased successively, while the ALI value decreased successively, the difference was statistically significant ( $F=83.871, 224.621, 189.263, P<0.05$ ). The progressive group had a higher proportion of patients with a smoking and drinking history, stage III to IV, CYFRA21-1, and PLR levels compared to the stable group. Conversely, the ALI value was lower in the progressive group. These differences were statistically significant ( $\chi^2=9.103, 5.809, 5.221, 11.413; t=11.090, 10.272, 8.966, P<0.05$ ). Smoking history, stage III to IV, CYFRA21-1, ALI and PLR were identified as independent influencing factors for disease progression in lung cancer patients ( $P<0.05$ ). The combined assay of CYFRA21-1, ALI, and PLR had an AUC of 0.982, which was significantly higher than that of a single assay ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CYFRA21-1 levels, PLR, and ALI values are closely related to non-small cell lung adenocarcinoma. These three factors are independent and affect the poor prognosis of patients with this disease. Combined detection of these factors has a high predictive value in evaluating the poor prognosis of patients.

[KEY WORDS] CYFRA21-1; ALI; PLR; Prognosis; Non-small cell lung adenocarcinoma

非小细胞肺腺癌是肺癌常见类型之一,由于肺泡无感觉神经,早期患者疾病不易察觉,随着病情逐渐进展,可表现出慢性咳嗽、呼吸困难、胸痛等症状,待确诊时已进入中晚期<sup>[1]</sup>。中晚期患者治疗难度大且预后较差,部分患者经手术治疗后可有效缓解其临床症状,延长寿命,但其五年生存率仍有待提高<sup>[2-3]</sup>。故寻找合适生物标志物评估患者预后有助于及时调整治疗方案,对于延长患者寿命具有积极意义。细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, CYFRA21-1)在肺癌组织中含丰富,常用于肺癌的诊断,但单一预测效能有待提高<sup>[4]</sup>。研究显示<sup>[5]</sup>,恶性肿瘤患者常存在低蛋白血症及血小板升高表现,炎症指标血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、晚期肺癌炎症指数(advanced lung cancer inflammatory index, ALI)可反映肿瘤微环境的炎症状态及宿主免疫功能,二者表达异常与多种恶性肿瘤预后差有关,对于肺癌患者预后具有较高指导意义。本研究分析了CYFRA21-1、ALI、PLR在非小细胞肺腺癌中的表达及预后评估价值,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10月于安徽黄山首康医院肿瘤科初次经病理学确诊为非小细胞肺腺癌的患者共计150例。纳入标准:①经病理学诊断为非小细胞肺腺癌<sup>[6]</sup>;②临床资料完整,年龄大于18岁;③凝血功能正常。排除标准:①合并其他恶性肿瘤患者;②认知功能异常、精神障碍患者;③近2周使用过抗凝药。本研究中共纳入男97例,女53例,年龄35~88岁。本研究经过安徽黄山首

康医院伦理委员会批准同意,伦理批号:2023-LC-13。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本资料收集

收集所有患者临床资料包括年龄、性别、体质指数、肿瘤家族史、病理类型等,根据不同TNM分期共纳入I期25例、II期10例、III期36例、IV期79例。

#### 1.2.2 CYFRA21-1、ALI、PLR的检测

采集所有患者清晨空腹静脉血,经离心处理10 min(离心半径10 cm,速度3 500 r/min),采用全自动生化分析仪(厂家:博科,型号BK-200)检测血清白蛋白(试剂盒:上海科艾博生物)水平;以酶联免疫吸附法检测CYFRA21-1(试剂盒:上海北诺生物科技)水平,具体方法按试剂盒说明书操作。采用血细胞分析仪(厂家:深圳迈瑞医疗;型号:BC-3000)检测中性粒细胞、血小板、淋巴细胞绝对值,计算ALI及PLR。 $(ALI=体质量指数(kg/m^2) \times 白蛋白(g/dL) / (中性粒细胞/淋巴细胞绝对值))$ ,其中体质量指数=体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>; $PLR=血小板/淋巴细胞绝对值$ <sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用IMB SPSS 25.0对数据统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间及组内比较行 $t$ 检验,多组比较采用方差分析;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 不同TNM分期患者的CYFRA21-1、ALI、PLR表达情况

本研究所纳入150例研究对象中,CYFRA21-1水平及PLR值:IV期>III期>II期>I期;ALI值:IV期<III期<II期<I期, $(P<0.05)$ 。见表1。

表1 不同TNM分期患者的CYFRA21-1、ALI、PLR表达情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Expression of CYFRA21-1, ALI and PLR in patients with different TNM stages ( $\bar{x} \pm s$ )

TNM分期	n	CYFRA21-1 (ng/mL)	ALI	PLR
I期	25	4.04±1.04	59.44±4.02	113.82±12.10
II期	10	5.06±0.73 <sup>a</sup>	55.73±4.45 <sup>a</sup>	132.97±5.69 <sup>a</sup>
III期	36	7.48±2.76 <sup>ab</sup>	46.27±2.68 <sup>ab</sup>	156.66±21.44 <sup>ab</sup>
IV期	79	11.36±2.40 <sup>abc</sup>	37.75±4.93 <sup>abc</sup>	186.13±7.70 <sup>abc</sup>
F值		83.871	189.263	224.621
P值		<0.001	<0.001	<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> $P<0.05$ 。

### 2.2 影响肺癌患者预后的单因素分析

根据影像学随访患者预后情况(病灶体积减小 $\geq 50\%$ 且持续4周以上、且无新病灶出现为疾病稳定,病灶体积减小 $< 50\%$ 或体积增大、出现新病灶为进展)分为进展组96例及稳定组54例,两组患者年龄、手术治疗史、肿瘤家族史、性别占比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );进展组有吸烟史、饮酒史、III~IV期患者占比、CYFRA21-1、PLR均高于进展组,ALI则低于稳定组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 肺癌患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

取表2中 $P<0.05$ 的单因素作为自变量进行赋值,经多因素分析得出有吸烟史、III~IV期及CYFRA21-1、PLR及ALI均是患者预后不良的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.4 PLR、ALI联合CYFRA21-1评估肺癌患者预后不良的ROC特征

CYFRA21-1、PLR、ALI联合预测肺癌患者预

表2 影响肺癌患者预后的单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Single factor analysis affecting prognosis of patients with lung cancer [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

一般资料	稳定组 (n=54)	进展组 (n=96)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	54.21±10.37	56.89±11.29	1.436	0.153
手术治疗史			2.614	0.106
有	27(50.00)	35(36.46)		
无	27(50.00)	61(63.54)		
肿瘤家族史			2.272	0.132
有	5(9.26)	16(16.67)		
无	49(90.74)	70(72.92)		
性别			0.001	0.978
男	35(64.81)	62(64.58)		
女	19(35.19)	34(35.42)		
吸烟史			9.103	0.003
有	16(29.63)	53(55.21)		
无	38(70.37)	43(44.79)		
饮酒史			5.809	0.016
有	15(27.78)	46(47.92)		
无	39(72.22)	50(52.08)		
TNM分期			11.413	<0.001
I~II期	21(38.89)	14(14.58)		
III~IV期	33(61.11)	82(85.42)		
PLR	135.55±21.33	179.16±26.77	10.272	<0.001
ALI	51.66±8.66	40.35±6.62	8.966	<0.001
CYFRA21-1 (ng/mL)	5.55±1.45	10.67±3.21	11.090	<0.001

后不良的曲线下面积为0.982,均高于单一检测( $P<0.05$ )。见表4,图1。

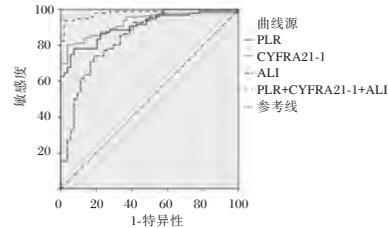


图1 PLR、ALI联合CYFRA21-1评估肺癌患者预后不良的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of PLR and ALI combined with CYFRA21-1 to evaluate poor prognosis in patients with lung cancer

表3 肺癌患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in patients with lung cancer

一般资料	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI值	P值
吸烟史	有=1;无=0	0.578	0.242	5.705	1.782	1.109-2.864	0.017
饮酒史	有=1;无=0	0.549	0.289	3.609	1.732	0.983-3.051	0.057
III~IV期	III~IV期=1; I~II期=0	0.571	0.239	5.708	1.770	1.108-2.828	0.017
PLR		0.603	0.249	5.865	1.828	1.122-2.977	0.015
ALI		-0.544	0.216	6.343	0.580	0.380-0.886	0.012
CYFRA21-1		0.559	0.217	6.636	1.749	1.143-2.676	0.010

表4 PLR、ALI联合CYFRA21-1评估肺癌患者预后不良的ROC特征

Table 4 ROC characteristics of PLR and ALI combined with CYFRA21-1 to evaluate poor prognosis in patients with lung cancer

组别	截点值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	95%CI	AUC	P值
PLR	163.36	0.707	78.1	92.6	0.858-0.951	0.904	<0.001
ALI	44.01	0.555	74.0	81.5	0.779-0.913	0.846	<0.001
CYFRA21-1	7.49 ng/mL	0.765	80.2	96.3	0.884-0.967	0.926	<0.001
LDH+SAA+HL-17A		0.919	93.8	98.1	0.966-0.999	0.982	<0.001

### 3 讨论

肿瘤标志物因便捷、准确等优点被广泛应用于疾病诊断与预后评估中,对于改善患者生存质量具有重要意义。研究<sup>[8]</sup>发现CYFRA21-1在肿瘤进展或远处转移时显著升高,对于肿瘤患者预后有一定评估价值。ALI和PLR均是反映全身炎症状态的标志物,其中ALI融合了体质量指数、白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞等与肿瘤进展有关的指标,平衡了营养状况和全身炎症,故考虑其在肺癌患者预后中有较高的监测意义。

杨瑾<sup>[9]</sup>等在研究长春瑞滨联合方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效时发现CYFRA21-1经治疗后水平降低,且与疾病进展呈正相关。顾海迪<sup>[10]</sup>等则发现非小细胞肺癌Ⅲ~Ⅳ期患者ALI低于Ⅰ~Ⅱ期患者。本研究结果提示ALI、CYFRA21-1及PLR与肺癌的恶性生物学行为密切相关。分析原因可能在于:①肿瘤随着病情的进展,肿瘤细胞可能已经发生大量增殖或分化,蛋白酶激活加速了细胞降解,在癌细胞凋亡过程中,CYFRA21-1可被大量释放进入血液在其发展过程中,出现过表达<sup>[11]</sup>。②在恶性肿瘤发展过程中,机体免疫应答及全身系统性炎症反应被调控和触发,肿瘤细胞可促进炎症因子及生长因子释放刺激单核细胞与粒细胞增生,诱导患者血小板、中性粒细胞增多;③由于肺癌患者通常存在免疫缺陷,且肿瘤分期越高,患者病情越重,淋巴细胞会明显降低,从而引起ALI、PLR比值失衡<sup>[12]</sup>。本研究结果中,有吸烟史、Ⅲ~Ⅳ期及CYFRA21-1、PLR及ALI均是患者预后不良的独立影响因素,与相关研究<sup>[13-14]</sup>结果类似,可提示CYFRA21-1、PLR及ALI对肺癌患者预后均有一定预测价值。ALI主要反映全身炎症状态,其中中性粒细胞/淋巴细胞比值主要反应肿瘤炎症和抗肿瘤免疫之间的平衡,BMI和血清白蛋白可反映机体营养状态<sup>[15]</sup>。肿瘤细胞可引起白蛋白下降,导致机体防御能力减退,同时体质量指数偏大患者不利于疾病恢复和预后,进而促进肿瘤的生长增殖<sup>[16]</sup>。中性粒细胞可通过分泌血管内皮生长因子、提高释放活性氧或活性氮等多种方式促进肿瘤转移和新生血管形成,并诱导对于细胞毒性药物的抵抗,抑制T细胞活化,为肿瘤细胞的进展提供良好的基础<sup>[17]</sup>;淋巴细胞可通过相关因子分泌干扰素 $\gamma$ 、发挥特异性的细胞毒效应、传导双刺

激信号等途径直接作用于靶细胞或诱导靶细胞的凋亡,在肿瘤抑制中发挥重要作用,其功能和数量下降会削弱免疫监视和免疫防御,有利于肿瘤的逃逸<sup>[18]</sup>。

活化的血小板有益于肿瘤免疫逃逸及肿瘤新生血管形成;还可通过覆盖肿瘤细胞,阻止免疫系统识别和清除失巢肿瘤细胞,使其在循环系统中保持活性,肿瘤细胞还可促进肝脏合成促血小板生成素诱导血小板的生成,以正反馈效应促进恶性肿瘤的发展。

经ROC曲线分析得出,CYFRA21-1、PLR、ALI联合预测肺癌患者预后不良的曲线下面积为0.982,均由于单一检测,提示联合检测可提高预测效能,预测价值更高。

综上,CYFRA21-1水平及PLR值随着非小细胞肺癌患者病情的进展逐渐升高,ALI值则逐渐降低,三者均是非小细胞肺癌患者预后不良的独立影响因素,CYFRA21-1、ALI、PLR联合评估患者预后不良的预测价值均高于单一检测,预测效能良好。此外,鉴于本研究因随访时间不足,未对患者未来生存期进行探讨,后续可作进一步调查完善研究内容。

### 参考文献

- [1] 刘孟钰,胡明军,何家穆,等.马鞍山市社区肺癌高危人群肺结节流行现况及其影响因素分析[J].华南预防医学,2023,49(6):729-733+738.
- [2] Li W, Wei Z, Yang X, et al. Salvage therapy of reactive capillary hemangiomas: Apatinib alleviates the unique adverse events induced by camrelizumab in non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(7):1624-1628.
- [3] Kanda M, Koike M, Shimizu D, et al. Optimized cutoff value of serum squamous cell carcinoma antigen concentration accurately predicts recurrence after curative resection of squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(4):1233-40.
- [4] 肖鑫,汪超.血清TK1、SCC、CYFRA21-1联合预测老年早期肺鳞癌术后复发的效能[J].中国老年学杂志,2023,43(16):3885-3888.
- [5] 赵宏达,黄煌炜,孙浩瑜,等.术前血小板与白蛋白比值对上尿路尿路上皮癌患者预后的预测价值[J].中华泌尿外科杂志,2020,41(5):341-347.
- [6] 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].肿瘤研究与临床,2018,30(12):793-824.
- [7] 王晓东,景鹏宇,崔凯,等.术前外周血中性粒细胞淋巴细胞比值对Ⅰ-Ⅲ期非小细胞肺癌患者预后的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(12):1612-1615.

(下转第1581页)

# 真武汤对慢性肺源性心脏病患者疗效及 IL-8、PCT、hs-CRP 水平的影响

石德坤<sup>1</sup> 聂伟<sup>2\*</sup> 霍永强<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究真武汤对慢性肺源性心脏病(CPHD)患者心肺功能及白细胞介素(IL)-8、降钙素原(PCT)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平的影响。**方法** 回顾性分析淮北市中医医院2021年12月至2023年12月收治的98例CPHD患者的住院病历,根据治疗方式分组,将行常规西医治疗的48例患者纳入对照组,将行常规西药联合真武汤治疗的50例患者纳入研究组,观察两组治疗前后的中医证候积分、心肺功能、炎症细胞因子及治疗期间不良反应。**结果** 治疗后两组中医证候积分、IL-8、PCT、hs-CRP、左室舒张末期内径(LVEDd)、左室质量指数(LVMI)水平均降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼吸容积占预计值百分比( $FEV_1$ )、第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值( $FEV_1/FVC$ )、左心室射血分数(LVEF)水平上均明显升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗期间均出现轻微不良反应,对症处理后均得到缓解,二组总不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 真武汤可以促进CPHD患者心肺功能恢复,有效降低炎症因子水平,缓解临床症状,且安全性好,值得临床推广应用。

**[关键词]** 真武汤;慢性肺源性心脏病;心肺功能;炎症细胞因子

## Efficacy of Zhenwu decoction on patients with chronic pulmonary heart disease and influence on levels of IL-8, PCT and hs-CRP

SHI Dekun<sup>1</sup>, NIE Wei<sup>2\*</sup>, HUO Yongqiang<sup>1</sup>

(1. Department of Medicine, Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaibei, Anhui, China, 235000; 2. Department of Critical Care Medicine, Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaibei, Anhui, China, 235000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the influence of Zhenwu decoction on cardiopulmonary function and levels of interleukin (IL)-8, procalcitonin (PCT) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with chronic pulmonary heart disease (CPHD). **Methods** The medical records of 98 patients with CPHD at Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine were retrospectively analyzed from December 2021 to December 2023. 48 patients treated with conventional Western medicine were included in the control group, and 50 patients who received conventional Western medicine combined with Zhenwu decoction were enrolled in the study group. The TCM syndrome scores, cardiopulmonary function, inflammatory cytokines before and after treatment and adverse reactions during treatment were observed in the both groups. **Results** After treatment, the scores of TCM syndromes, IL-8, PCT, hs-CRP, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) and left ventricular mass index (LVMI) in the two groups decreased significantly ( $P<0.05$ ). These indicators were lower in the study group compared to the control group ( $P<0.05$ ). The forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second ( $FEV_1$ ), ratio of forced expiratory volume in the first second to forced vital capacity ( $FEV_1/FVC$ ) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the two groups

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b044)

作者单位:1.淮北市中医医院药械科,安徽,淮北 235000

2.淮北市中医医院重症医学科,安徽,淮北 235000

\*通信作者:聂伟, E-mail:857620121@qq.com

after treatment significantly increased ( $P<0.05$ ). The indicators in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). There were mild adverse reactions in both groups during treatment, which were relieved with symptomatic treatment. There was no statistical significance in the total incidence rate of adverse reactions ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The application of Zhenwu decoction in treating patients with CPHD can enhance cardiopulmonary function recovery, effectively lower the levels of inflammatory factors, alleviate the clinical symptoms, and demonstrate good safety.

[KEY WORDS] Zhenwu decoction; CPHD; Cardiopulmonary function; Inflammatory cytokines

慢性肺源性心脏病(Chronic pulmonary heart disease, CPHD)是由慢性支气管-肺疾病、胸廓疾病或肺血管疾病引起肺循环阻力增加、肺动脉高压后,进而导致右心室结构或功能改变的疾病<sup>[1]</sup>。CPHD 主要以咳嗽、呼吸困难、气促等原发呼吸系统疾病症状为主。CPHD 患者至疾病后期,心、肺功能均严重衰竭,除原发病急性加重表现外,还会出现呼吸衰竭和右心衰竭<sup>[2]</sup>。目前临床治疗 CPHD 主要使用药物氧疗和机械通气等方法控制感染,但 CPHD 常反复急性加重,多预后不良<sup>[3]</sup>。中医认为 CPHD 是因机体正气不足,反复感受风寒,肺上气弱,痰饮留滞,气道不畅,肺脏血瘀,损及心气而致病,该病与肺、心、脾、肾四脏功能失调有关,最兼见肺脾气虚与阳虚水泛两种证型<sup>[4]</sup>。真武汤是温化寒湿中药方剂,出自《伤寒论》,具有温补肾阳,利水消肿之功效,主治阳虚水泛之证<sup>[5]</sup>。本研究将真武汤用于 CPHD 患者的治疗中,以探究其疗效,现作报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

住院病历选自于淮北市中医医院 2021 年 12 月至 2023 年 12 月就诊的 110 例 CPHD 患者,纳入标准:①西医诊断符合《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018)》中<sup>[6]</sup>CPHD 相关诊断标准;中医诊断符合阳虚水泛证:心慌、心悸,咳而上气,动则喘甚,不能平卧,身肿以下肢为甚,小便短少,颜面晦暗,形寒肢冷,舌淡胖或紫暗,舌苔白,脉沉细。②美国纽约心脏学会(new york heart association,

NYHA)分级为 II~III 级<sup>[7]</sup>;③治疗依从性好,可配合本研究方案治疗。排除标准:①对本研究所用药物过敏;②存在严重肝肾功能不全;③合并血液系统、免疫系统、内分泌系统疾病等;④合并恶性肿瘤;⑤伴有其他器官严重器质性疾病;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦存在认知障碍或精神疾病。根据上述标准剔除了 12 例患者,剩余 98 例患者根据治疗方式分组,将行常规西药治疗的 48 例患者纳入对照组,将行常规西药联合真武汤治疗的 50 例患者纳入研究组。两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对照组予以常规西医治疗:①监测患者心率、血压、呼吸、脉搏及指尖血氧饱和度掌握患者病情动态变化;②抗生素治疗:选择青霉素类、头孢类、大环内酯类等抗生素控制呼吸系统感染;③支气管扩张治疗:选择异丙托溴胺沙丁醇、多索茶碱、硫酸特布他林等支气管扩张药物;④祛痰药物:患者痰多时予以祛痰药物,如氨溴索、复方甘草片、鲜竹沥等咳化痰;⑤利尿剂:配合使用利尿剂减轻水肿,可使用呋塞米、布美他尼和托拉塞米等,注意小剂量和短疗程使用,密切观察患者血气变化,适当补充电解质和氯化钾;⑥正性肌力药物:选择毛花苷 C、毒毛花苷 C 等正性肌力药物增强患者心肌收缩力,注意小剂量使用,防止心律失常;⑦叮嘱患者住院期间注意休息,保持充足睡眠,需合理饮食,禁止烟酒。

研究组患者在常规西医治疗的基础上予以真武汤服用:真武汤方剂组成为:芍药 9 g、茯苓 9 g、

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

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

组别	n	年龄 (岁)	病程 (年)	性别		NYHA 分级		病因		
				男	女	II 级	III 级	支气管-肺疾病	胸廓疾病	肺血管疾病
研究组	50	59.16±4.78	8.63±2.06	31(62.00)	19(38.00)	28(56.00)	22(44.00)	14(28.00)	19(38.00)	17(34.00)
对照组	48	59.09±4.39	8.44±2.17	27(56.25)	21(43.75)	25(52.08)	23(47.92)	18(37.50)	16(33.33)	14(29.17)
t/ $\chi^2$ 值		0.075	0.445		0.335		0.151			1.007
P 值		0.940	0.658		0.563		0.697			0.604

生姜 9 g、制附子 9 g、白术 6 g;先将附子单独煎煮 30 min 后再加入以上药物加入清水慢煎,取混合药汁 400~500 mL,1 剂/d,分两次于早晚饭后温服。两组均持续治疗 14 d。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 中医证候

参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>评价中医证候,主证为心悸、咳痰、喘促气短、肢体浮肿,按照无、轻、中、重程度 4 级分别计 0、2、4、6 分;次证为肢冷、面色晦暗、尿少,按照无、轻、中、重 4 级分别计 0、1、2、3 分。

#### 1.3.2 心肺功能

比较两组治疗前后的肺功能相关指标,采用肺功能测试仪(皖械注准 20192070106,合肥中科博谐科技有限公司,型号 BX-PVF-100)测量用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼吸容积占预计值百分比(forced breathing volume in one second as a percentage of predicted value, FEV<sub>1</sub>/predicted FEV<sub>1</sub>%)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>/FVC);使用彩色多普勒超声诊断仪(苏械注准 20182060834,南京左右脑医疗科技集团有限公司)进行超声心动图检查并计算获得两组左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd)、左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。

#### 1.3.3 炎性细胞因子

采集患者空腹血 3 mL,使用半径 10cm 离心机 3 500 r/min 下离心 10 min 后取上层血清,采用酶联免疫吸附法检测两组血清白细胞介素(interleukin, IL)-8、降钙素原(procalcitonin, PCT)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平,检测试剂盒均购于武汉赛培生物科技有限公司。

#### 1.3.4 不良反应

观察两组治疗期间头痛、血肌酐升高、恶心、低血压等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计学软件统计分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验。计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用秩和检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组中医证候比较

治疗后两组主症积分和次症积分降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组中医证候积分比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , 分]

Table 2 Comparison of TCM syndromes scores between the two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ , points]

组别	<i>n</i>	主症积分		次症积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	21.36±1.18	8.96±2.43 <sup>a</sup>	7.25±0.62	2.12±0.43 <sup>a</sup>
对照组	48	21.19±1.37	10.79±2.95 <sup>a</sup>	7.38±0.71	2.39±0.51 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.659	3.358	0.967	2.838
<i>P</i> 值		0.511	0.001	0.336	0.006

注:a 表示与本组内治疗前比较  $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组心肺功能比较

治疗后两组 FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、LVEF 水平均升高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后两组 LVEDd、LVMI 水平均降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组炎性细胞因子比较

治疗后两组 IL-8、PCT、hs-CRP 水平上均下降,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

### 2.4 两组不良反应比较

两组治疗期间均出现轻微不良反应,对症处理后均得到缓解,二者总不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

中医将 CPHD 归于“喘证”、“肺胀”、“水肿”等范畴。CPHD 病因内有脏腑虚损,外有风邪侵袭,病理性质属本虚标实之证,外邪侵袭、热毒、痰浊、瘀血、水停为标,病变首先在肺,继而影响脾肾,后期及心<sup>[8]</sup>。中医治疗以辨证用药为原则,痰浊蕴肺表现为咳嗽咳痰,肺气因痰浊所闭不得宣表现为胸闷;气逆为痰浊阻隔肺气不得降为喘;久病咳喘致肺脾气虚,肺病日久累及肾、心,变生水饮之邪,阳虚水泛者多以温阳利水之法<sup>[9]</sup>。本研究中,相较于对照组,研究组经治疗后在中医证候积分、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、LVEF 水平上明显更高,在 LVEDd、LVMI 水平上明显更低。提示经过经真武

表3 两组心肺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of cardiopulmonary function indicators between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FVC(L)		FEV <sub>1</sub> (%)		FEV <sub>1</sub> /FVC(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	1.83±0.24	2.67±0.35 <sup>a</sup>	31.02±4.77	67.32±4.29 <sup>a</sup>	27.41±5.81	68.18±4.53 <sup>a</sup>
对照组	48	1.76±0.19	2.41±0.43 <sup>a</sup>	31.18±4.25	64.51±4.12 <sup>a</sup>	27.29±5.72	65.63±4.14 <sup>a</sup>
t值		1.597	3.289	0.175	3.305	0.103	2.905
P值		0.114	0.001	0.861	0.001	0.918	0.005

组别	n	LVEDd(mm)		LVMI(g/m <sup>2</sup> )		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	55.54±7.41	41.19±4.28 <sup>a</sup>	129.65±14.11	108.92±11.08 <sup>a</sup>	31.19±2.61	58.34±2.79 <sup>a</sup>
对照组	48	55.11±7.13	45.74±5.06 <sup>a</sup>	129.59±14.37	116.82±12.87 <sup>a</sup>	30.86±2.58	56.51±2.58 <sup>a</sup>
t值		0.293	4.813	0.021	3.261	0.629	3.368
P值		0.771	<0.001	0.983	0.002	0.531	0.001

注:与本组内治疗前比较 <sup>a</sup>P<0.05。表4 两组炎症细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of inflammatory cytokines levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-8(ng/L)		PCT( $\mu$ g/L)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	50	102.91±11.21	48.76±5.36 <sup>a</sup>	3.37±0.29	1.17±0.19 <sup>a</sup>	23.17±2.80	13.74±2.53 <sup>a</sup>
对照组	48	102.26±12.08	52.47±6.01 <sup>a</sup>	3.41±0.33	1.32±0.24 <sup>a</sup>	23.36±2.93	15.58±2.74 <sup>a</sup>
t值		0.276	4.228	0.638	3.438	0.328	3.456
P值		0.783	0.002	0.525	0.001	0.743	0.001

注:与本组内治疗前比较 <sup>a</sup>P<0.05。

表5 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of occurrence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	头痛	恶心	血肌酐升高	低血压	总不良反应
研究组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	1(2.00)	8(16.00)
对照组	48	2(4.17)	1(2.08)	1(2.08)	1(2.08)	5(10.41)
$\chi^2$ 值						0.664
P值						0.415

汤治疗的CPHD患者与单一西药常规治疗的患者中医证候明显减轻,心肺功能明显更好。推测原因是,真武汤中芍药归肝、脾经,具有柔血养肝、缓中止痛之功效;茯苓善渗湿利水而消水饮,健脾而促进水湿运化,入心经,可宁心安神<sup>[10]</sup>;生姜辛温具有温肺止咳,解表散寒,止痛之功效;制附子为温里药,可上助心阳、中温脾阳、下补肾阳,温散止痛,去除风寒湿邪;白术为补虚药,归脾肾经,主温补扶正,去除水湿,善补气健脾,燥湿利水;养血、温里、补虚等多种功效药材合用,协同发挥温补肾阳、利水消肿之功效,故而行真武汤治疗的CPHD患者有效缓解中医证候,心肺功能恢复好。

PCT是由甲状腺C细胞合成分泌,可反映全身炎症反应的活跃程度<sup>[11]</sup>。IL-8是一种趋化因子和中性粒细胞激活因子,可放大炎症反应。

hs-CRP是血浆中一种C反应蛋白,机体受到炎症刺激时数小时内CRP水平升高<sup>[12]</sup>。本研究中,相较对照组,研究组经治疗后在IL-8、PCT、hs-CRP水平上均明显更低,提示CPHD患者服用真武汤治疗后相较行单一西药治疗的患者炎症反应明显更轻。推测原因,芍药中芍药苷具有抗炎作用,可以抑制炎症反应<sup>[13]</sup>;茯苓中多糖和茯苓酸等成分可以减轻炎症反应;生姜中姜辣素具有抗炎镇痛的作用,姜黄素具有抗菌消炎的作用;制附子中乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等均有明显抗炎活性<sup>[14]</sup>;白术中多种成分对炎症具有抑制作用,其中萜类化合物可以抑制炎症因子的合成,其中挥发油成分可以减少组织炎症的程度,促进组织修复和再生,提高机体抗炎能力<sup>[15]</sup>,故而行真武汤治疗的CPHD患者炎症反应有效减轻。本研究中两组在总不良反应发生率

上比较无明显差异,提示服用真武汤治疗并未增加不良反应,具有良好安全性。

综上所述,真武汤治疗CPHD患者可以有效缓解中医证候,抑制炎症反应,促进心肺功能的恢复,且不良反应少,具有良好的安全性,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 高伟,秦丽玲,武维屏.武维屏教授应用桑苏桂苓饮治疗慢性肺原性心脏病经验[J].天津中医药,2018,35(1):4-6.
- [2] 白震宁,王海萍.柏晋梅教授中西医结合治疗慢性肺源性心脏病经验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(7):1224-1226.
- [3] 白震宁,王海萍.柏晋梅教授中西医结合治疗慢性肺源性心脏病经验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(7):1224-1226.
- [4] 刘洋.苓桂术甘汤联合福辛普利对伴有肺动脉高压的慢性肺原性心脏病患者右心室肥厚、NT-proBNP、ET-1的影响[J].河北中医药学报,2019,34(4):45-48.
- [5] 王卓溪,周亚滨,客蕊.基于网络药理学与实验验证探讨真武汤治疗慢性心衰的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2024,26(2):543-556.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018年)[J].中华全科医师杂志,2018,17(12):959-965.
- [7] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23):e014240.
- [8] 乔亮,俞瑞群,叶悦,等.严氏温阳化痰利水方通过RhoA/ROCK信号通路改善慢性肺心病临床症状的研究[J].中医药学报,2023,51(6):59-64.
- [9] 黄辉,吴峰妹,杨吉,等.温阳利水方治疗慢性肺源性心脏病临床效果及对患者心脏功能、免疫功能影响研究[J].中华中医药学刊,2023,41(4):180-183.
- [10] 叶青,刘东升,王兰霞,等.茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].中医药信息,2023,40(2):75-79.
- [11] 蔡秋妍,陈璟.老年慢性肺源性心脏病合并心力衰竭急性加重期患者血清NT-pro-BNP和降钙素原水平及意义[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(5):519-522.
- [12] 杨勋,陈永华,宗芳.平喘固本汤合补肺汤对肺源性心脏病患者肺功能、血气指标及炎症因子水平的影响[J].西部中医药,2023,36(8):82-85.
- [13] 刘平,赵俊超,李日光.芍药苷药理作用及其机制研究进展[J].中医药导报,2023,29(8):84-88.
- [14] 孙长河,杨国旺.基于网络药理学探讨北豆根-白附子配伍治疗非小细胞肺癌的作用机制[J].中国医院用药评价与分析,2021,21(4):385-390,394.
- [15] 杜航,何文生,胡红兰,等.白术活性成分药理作用研究进展[J].江苏中医药,2022,54(5):76-80.
- [8] Mo G, He X, Qin D, et al. A potential-resolved electrochemiluminescence resonance energy transfer strategy for the simultaneous detection of neuron-specific enolase and the cytokeratin 19 fragment[J]. Analyst, 2021, 146(4):1334-1339.
- [9] 杨瑾,赵含信,张坤.NP方案联合微波消融治疗晚期非小细胞肺癌疗效及对血清SCC、CEA、CYFRA21-1水平的影响[J].现代肿瘤医学,2020,28(13):2254-2259.
- [10] 顾海迪,王晨洁,杨军.LDH、LMR及ALI在肺癌诊断及预后评估中的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(12):2189-2193.
- [11] Gui X, Ma M, Ding J, et al. Cytokeratin 19 fragment is associated with severity and poor prognosis of interstitial lung disease in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(8):3913-3922.
- [12] 杨芳,陈友国,施秀,等.术前PLR联合NLR预测卵巢上皮性肿瘤患者预后的效能分析[J].中国现代医学杂志,2023,33(3):13-18.
- [13] Thor M, Shepherd AF, Preeshagul I, et al. Pre-treatment immune status predicts disease control in NSCLCs treated with chemoradiation and durvalumab[J]. Radiother Oncol, 2022, 167:158-64.
- [14] Sin D, McLennan G, Rengier F, et al. Acute pulmonary embolism multimodality imaging prior to endovascular therapy[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(1):343-358.
- [15] Hwang M, Canzonio JV, Rosners, et al. Peripheral blood immune cell dynamics reflect antitumor immune responses and predict clinical response to immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6):1136-1148.
- [16] 毛文杰,尹泚,李斌,等.术前炎症免疫及营养指标对胸腺瘤患者预后的预测价值[J].解放军医学杂志,2021,46(11):1104-1111.
- [17] 叶德宇,杨帅,赵龙龙,等.炎症标志物对恶性肿瘤发生发展和预后的影响及其机制的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2022,48(4):1079-1087.
- [18] Jakubowska K, Koda M, Kisielewski W, et al. Pre and post-operative neutrophil and lymphocyte count and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2020, 13(5):1.

(上接第1576页)

# NPWT联合银离子敷料治疗老年男性糖尿病足趾骨髓炎术后组织缺损的临床疗效及对MMP2、TMP1、VEGF的影响

曹萍<sup>1\*</sup> 吴军<sup>1</sup> 阮琼芳<sup>2</sup> 周曼<sup>1</sup> 侯以琳<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析NPWT联合银离子敷料治疗老年男性DFO术后缺损的临床疗效及对MMP2、TMP1、VEGF水平的影响。方法 选取2021年5月至2022年7月武汉市第三医院内分泌科收治的30例老年男性DFO术后缺损患者,随机分为对照组15例(银离子敷料治疗)和联合组15例(NPWT联合银离子敷料治疗)。比较两组治疗创面感染情况、CRP、创面容积变化、创面愈合率、创面愈合时间、截趾率和创面组织中MMP2、TMP1、VEGF水平变化,随访3~6月观察两组复发和截趾情况。结果 治疗7天、14天,联合组创面感染率均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗14天,联合组CRP值、创面容积值低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组创面愈合率高于对照组,截趾率、创面愈合时间均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组MMP2、TMP1时间效应、组间效应和交互效应比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。随着治疗时间延长,联合组VEGF和TMP1表达升高,MMP2表达降低( $P<0.05$ )。联合组3个月复发率及复发截趾率、6个月截趾率均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组6个月复发率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 应用NPWT联合银离子敷料治疗DFO临床疗效佳,可降低3个月后DFO复发率及截趾率,其分子机制可能与减少创面组织MMP2表达,增加TMP1、VEGF表达相关。

**[关键词]** 糖尿病足溃疡;趾骨骨髓炎;NPWT治疗;银离子敷料

## Clinical efficacy of NPWT combined with silver ion dressing in elderly male diabetic toe osteomyelitis and its effect on MMP 2, TMP 1 and VEGF

CAO Ping<sup>1\*</sup>, WU Jun<sup>1</sup>, YUAN Qiongfang<sup>2</sup>, ZHOU Man<sup>1</sup>, HOU Yilin<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Burn, Wuhan Third Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430060)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the clinical efficacy of NPWT combined with silver ion dressing in the treatment of postoperative defects of DFO in elderly men and its effects on the levels of MMP2, TMP1 and VEGF. **Methods** Thirty elderly male patients with DFO postoperative defects admitted to the Department of Endocrinology, Wuhan Third Hospital from May 2021 to July 2022 were prospectively selected and randomly divided into control group (15 cases, silver ion dressing treatment) and combined group (15 cases, NPWT combined with silver ion dressing treatment). The wound infection, CRP, wound volume change, wound healing rate, wound healing time, toe amputation rate and the levels of MMP2, TMP1 and VEGF in wound tissue were compared between the two groups after 14 days of treatment. The recurrence and toe amputation of the two groups were observed after 3-6 months of follow-up. **Results** After 7 days and 14

基金项目:湖北省卫生健康委员会(WJ2021M260);武汉市卫生健康委员会(WZ20C07)

作者单位:1. 武汉市第三医院内分泌科,湖北,武汉 430060

2. 武汉市第三医院烧伤科,湖北,武汉 430060

\*通信作者:曹萍, E-mail: pingcao730@163.com

days of treatment, the wound infection rate of the combined group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After 14 days of treatment, the CRP value and wound volume value of the combined group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The wound healing rate in the combined group was 86.67%, which was higher than 40.00% in the control group. 2; the cutting rate of 6.67% and the wound healing time of 65.53 days were lower than the control group, significant ( $P<0.05$ ). There were significant differences in the time effect, intergroup effect and interaction effect of MMP2 and TMP1 between the two groups ( $P<0.05$ ). With the prolongation of treatment time, the expression of VEGF and TMP1 in the combined group increased, and the expression of MMP2 decreased ( $P<0.05$ ). The 3-month recurrence rate, recurrence toe amputation rate and 6-month toe amputation rate in the combined group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in the recurrence rate at 6 months ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of NPWT and silver ion dressing in DFO can reduce the rate of DFO recurrence and amputation after 3 months. The molecular mechanism may be associated with the reduction of MMP 2 and increasing the expression of TMP 1 and VEGF.

[KEY WORDS] Diabetic foot ulcer; Osteomyelitis; NPWT treatment; Silver ion dressing

糖尿病足骨髓炎(Diabetic foot osteomyelitis, DFO)是糖尿病足溃疡进一步发展的结果<sup>[1]</sup>。老年DFO因高龄、机体器官功能减退、组织修复和再生能力降低等生理变化,常常合并多种基础慢性疾病,其截肢及死亡的风险均高于其他年龄患者<sup>[2]</sup>,其中男性患者的发病率远高于女性患者<sup>[3]</sup>。负压创面治疗(Negative pressure wound therapy, NPWT)是一种有效的创面治疗方法,目前已广泛运用于慢性创面治疗。国际糖尿病足工作组推荐糖尿病患者足部的手术后创面可考虑使用NPWT治疗<sup>[4]</sup>。已有研究表明,银离子敷料联合NPWT能促进骨科感染性创面愈合<sup>[5]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)在创面的高活性表达及其与基质金属蛋白酶抑制剂(matrix metalloproteinase tissue inhibitors, TIMPs)失衡是导致慢性创面不易愈合的重要原因<sup>[6]</sup>。本研究旨分析NPWT联合银离子敷料治疗老年男性DFO术后缺损的临床疗效及对创面组织中MMP2、TMP1、VEGF因子水平的影响,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2022年7月武汉市第三医院内分泌科收治的男性糖尿病足骨髓炎患者30例。纳入标准:①符合2019版国际糖尿病足工作组(IWGDF)DFO的诊断标准<sup>[4]</sup>;②踝肱指数(ankle brachial index ABI) $>0.5$ ;③Wagner分级(3~4)<sup>[4]</sup>;④PEDIS分级(3~4)<sup>[4]</sup>;⑤糖尿病足创面部位

包括足趾、趾趾关节、跖趾关节;⑥所有研究对象均签署知情同意书。排除标准:①坏死性筋膜炎合并严重全身感染;②合并有严重心肾功能损害、血液系统疾病、恶性肿瘤、免疫系统紊乱等疾病;③研究前30d内或研究期间接受过VEGF或高压氧治疗者。将30例患者随机分为联合组(15例,银离子敷料+NPWT治疗)和对照组(15例,银离子敷料治疗)。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究已获医院伦理委员会批准(批准文号:KY2019-023号)。

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

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

基线数据	联合组( $n=15$ )	对照组( $n=15$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(Y)	67.07 $\pm$ 6.22	69.67 $\pm$ 6.22	0.000	0.256
DF病程(d)	34.27 $\pm$ 18.74	28.67 $\pm$ 16.74	0.329	0.349
创面容积(ML)	5.05 $\pm$ 0.97	4.55 $\pm$ 1.11	0.716	0.464
Wagner分级			0.408	0.475
3级	7(46.67)	9(60.00)	0.456	0.897
4级	8(53.33)	6(40.00)	0.563	0.654
PEDIS分级			0.586	0.700
3级	10(66.67)	11(73.33)	0.000	1.000
4级	5(33.33)	4(26.67)	0.415	0.872
ABI	0.92 $\pm$ 0.19	0.91 $\pm$ 0.23	0.576	0.905
HbA1C	9.65 $\pm$ 1.99	9.76 $\pm$ 1.76	0.770	0.856
CRP	49.23 $\pm$ 23.53	55.09 $\pm$ 22.22	0.208	0.487
Cre( $\mu$ mol/L)	77.92 $\pm$ 29.15	79.95 $\pm$ 27.56	0.110	0.836

### 1.2 方法

局部清创治疗:根据创面血供情况,分次逐步清创治疗。将外露失活肌腱切除,去除暴露

失活骨组织至新鲜出血,趾(跖)骨头关节面一般暂予保留,尽可能保留骨关节面周围皮肤及皮肤间软组织以保护血供。探查是否存在深部脓肿、潜行及窦道,给予切开引流,或底部开孔对口引流。术毕进行分组治疗。对照组:银离子敷料每日换药治疗。联合组:在对照组治疗基础上加用NPWT治疗。足趾形状不规则,VSD套装无法满足需要且价格昂贵,故选取医用聚氨酯负压材料、可调节中心负压器、头皮针、一次性吸痰管、3M贴膜行改良式NPWT治疗。以足趾窦道为例:根据窦道大小及数量选8~12号吸痰管及头皮针若干。将吸痰管和头皮针管有侧孔部分,植入负压材料的中心部位,填塞入窦道内,3M贴膜密封好,吸痰管接引流管接中心负压源,负压范围5~10 kPa,头皮针端连作为冲洗管,每天早晚给予20 mL生理盐水冲洗1次。换药频率:第1周隔3 d更换一次负压材料,第2周隔5 d更换一次负压敷料。若创面敷料出现明显的隆起或是创面潮湿,考虑堵管或泄漏,需及时更换负压材料。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 创面情况、CRP、创面容积大小变化

治疗第7 d、14 d观察创面情况:有感染:皮肤红斑>0.5 cm,皮温升高,脓性分泌物增多,肉芽水肿;缺血:循环障碍,皮肤紫绀,干硬,苍白,皮温降低;其它:水泡,浸渍<sup>[7]</sup>。治疗第14 d抽取患者静脉血2 mL置入乙二胺四乙酸抗凝管,以5 000 r/min离心8 min(半径12 cm),收集血清按照酶联免疫吸附试剂盒(Abcam, ab99995)说明书完成血清CRP检测。治疗第14 d测量创面容积<sup>[8]</sup>:将生理盐水注入溃疡内部,注满为止,记录注入的生理盐水的体积。

#### 1.3.2 创面愈合率、创面愈合时间、截趾率

治疗第14 d观察创面愈合率<sup>[9-10]</sup>:治疗有效率=(显效例数+有效例数)/总例数。显效,创面基本愈合,无明显渗液;有效,分泌物较少,可见新

鲜肉芽组织,创面面积减小;无效,创面面积无减小,皮肤坏死,创面分泌物增多,少见肉芽组织形成。创面愈合时间:从手术开始计算至创面完全愈合总时间。创面完全愈合标准:创面被上皮组织完全覆盖。截趾率:在创面完全愈合后,各组截除患病足趾数量÷各组总患病足趾数量=截趾率。

#### 1.3.3 创面组织中VEGF、MMP-2、TIMP-1的表达

两组治疗0 d、7 d、14 d时收集创面肉芽组织1份,大小约5 mm×2 mm×2 mm于-80℃保存待测。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验进行检测,试剂盒购自泉州市睿信生物科技有限公司。

#### 1.3.4 随访

创面愈合后分别于3个月、6个月时电话或门诊随访患者。记录创面复发、复发再截趾、死亡情况。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD- $t$ 检验,不同测评时间的量表数据比较采用重复测量方差分析<sup>[10]</sup>。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组创面情况、CRP、创面容积比较

治疗7 d和14 d,联合组创面感染率均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗14 d,联合组CRP值和创面容积值低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组创面愈合率、截趾率、愈合时间比较

联合组创面愈合率高于对照组,截趾率、创面愈合时间均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表2 两组创面情况、CRP、创面容积比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x}\pm s)$ ]

Table 2 Comparison of wound condition, CRP and wound volume between the two groups [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x}\pm s)$ ]

分组	n	治疗7 d创面			治疗14 d创面			治疗14 d CRP	治疗14 d创面容积
		感染	缺血	其它	感染	缺血	其它		
联合组	15	2(13.33) <sup>a</sup>	0(0.00)	4(26.67)	0(0.00) <sup>a</sup>	2(13.3)	1(6.67)	13.89±11.25 <sup>b</sup>	1.68±0.82 <sup>b</sup>
对照组	15	7(46.67)	2(13.33)	5(33.33)	6(40.00)	0(0.00)	4(26.67)	29.91±17.98	2.31±0.54
$\chi^2/t$ 值		4.261	0.536	0.159	5.208	0.536	0.960	7.125	13.651
P值		0.039	0.464	0.690	0.022	0.464	0.327	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 两组不同时间MMP2、TMP1和VEGF水平的重复测量方差分析

两组治疗期间MMP2、TMP1时间效应、组间效应及交互作用的效应比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组VEGF时间效应比较差异

无统计学意义( $P>0.05$ ),但组间效应及交互效应比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。随着治疗时间延长,NPWT联合治疗组VEGF和TMP1表达升高,MMP2表达降低( $P<0.05$ )。见图1。

表3 两组创面愈合率、截趾率及创面愈合时间比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

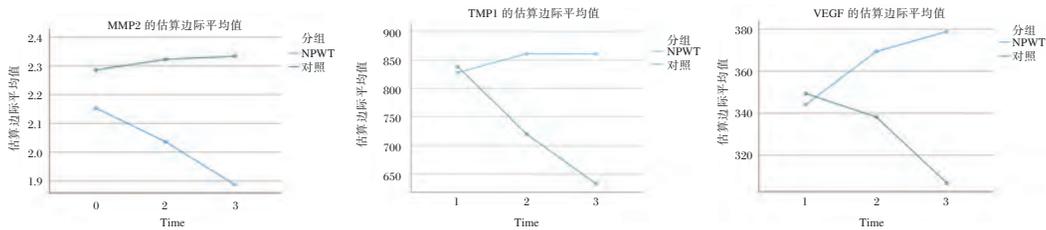
Table 3 Comparison of wound healing rate, toe amputation rate and wound healing time between the two groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

分组	n	治疗14 d创面有效率				截趾率	创面愈合总时间(d)
		显效	有效	无效	总有效率		
NPWT联合治疗组	15	4	9	2	13(86.67) <sup>a</sup>	1(6.67) <sup>a</sup>	65.53±24.36 <sup>a</sup>
对照组	15	0	6	9	6(40.00)	7(46.77)	97.47±17.06 <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值					5.167	4.261	13.954
P值					0.023	0.039	<0.001

表4 两组不同时间MMP2、TMP1和VEGF水平简单效应分析 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Simple effect analysis of MMP2, TMP1 and VEGF levels at different time points between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	分组	n	0 d	7 d	14 d	F值	P值
MMP2	联合组	15	2.29±0.18	2.04±0.19	1.89±0.29	27.590	<0.001
	对照组	15	2.32±0.23	2.33±0.28	2.15±0.19	4.488	0.043
	t值		0.234	11.883	8.779		
	P值		0.632	0.002	0.006		
TMP1	联合组	15	827.79±80.03	849.89±79.70	872.18±81.38	17.862	<0.001
	对照组	15	838.69±89.74	720.18±73.42	632.53±87.40	42.846	<0.001
	t值		0.123	21.491	60.410		
	P值		0.728	<0.001	<0.001		
VEGF	联合组	15	348.77±47.50	365.65±41.17	382.61±38.67	1.808	0.190
	对照组	15	349.35±38.74	330.58±46.40	290.26±39.40	24.480	<0.001
	t值		0.01	4.796	41.983		
	P值		0.971	0.037	<0.001		



注:1为治疗前;2为治疗第7 d;3为治疗第14 d。

图1 两组不同时间点MMP2、TMP1、VEGF水平及组别交互作用

Figure 1 The interaction and levels of MMP2, TMP1, and VEGF at different time points between the two groups

### 2.4 两组3个月、6个月回访情况比较

联合组3个月复发率及复发截趾率、6个月截趾率均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组6个月复发率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

本研究发现,对照组治疗7 d时,创面感染仍高达46.7%,提示DFO感染不易控制,易早期沿肌

表6 两组随访比较 [ $n(\%)$ ]

Table 6 Comparison of follow-up between the two groups [ $n(\%)$ ]

分组	n	3个月			6个月		
		复发	截趾	死亡	复发	截趾	死亡
联合组	15	0(0.00) <sup>a</sup>	0(0.00)	0(0.00)	3(20.00)	0(0.00) <sup>a</sup>	1(6.67)
对照组	15	3(20.00)	2(20.00)	1(6.67)	4(26.67)	3(20.00)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		4.493	4.493	<0.001	0.536	4.493	<0.001
P值		0.034	0.034	1.000	0.464	0.034	1.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

腱方向发生深部感染甚至近端骨关节腔感染,临床上常采取单趾截趾或跖趾序列截趾甚至半掌截肢手术治疗<sup>[11]</sup>。联合组可显著减轻患者创面及创周组织感染,改善缺血状态,治疗 14 d 时 CRP 显著降低,创面容积极明显缩小,创面愈合时间缩短,降低截趾率。研究发现,银离子敷料对革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、部分耐药菌株等均表现出强大的抗菌作用且细菌耐药发生率<sup>[12]</sup>,但不能封闭创面,无法充分引流,易感染扩散。NPWT 治疗能充分填塞创面,有效引流,降低细菌负荷。本研究中,NPWT 联合银离子敷料治疗 DFO 术后缺损既可以发挥银离子敷料广谱杀菌作用,同时其负压作用可及时将释放的银离子排出体外,减少银离子在组织及器官沉积风险。该治疗方法可迅速减轻创面细菌负荷,改善组织肿胀,促进肉芽生长,加快封闭创面,降低截趾风险。

本研究结果显示,7 d 和 14 d 联合组 MMP2 水平均显著低于对照组,联合组 TMP1 水平随着治疗时间的增加而显著升高。研究指出,高血糖可增加血管细胞中 MMP-2 活性,进而刺激细胞外基质降解,最终引起糖尿病足溃疡创面感染患者菌群失衡<sup>[13]</sup>。另一项糖尿病足创面的研究发现,高表达的 TIMP-1 抑制 MMPs 促进创面坏死物的清除、细胞迁移和细胞外基质降解重塑,从而加速创面愈合程度<sup>[6]</sup>。VEGF 是主要的血管生成因子之一,具有强烈的促进内皮细胞增殖、诱导血管生成的作用。银离子可结合创面的金属蛋白从而下调创面 MMP2 的水平。与上述研究结果相同,本研究发现,联合组创面 MMP2 水平显著低于对照组,VEGF 和 TMP1 水平显著高于对照组。这些变化与减少生长因子降解、促进细胞增殖、促进糖尿病创面愈合相关<sup>[14-15]</sup>。与对照组相比,联合组 VEGF 水平明显上调后时间效应未表现出统计学差异,猜测可能与联合组样本量较少有关。此外,本研究回访发现,联合组复发率及复发再截趾率显著低于对照组,但两组死亡率、6 个月复发率比较差异无统计学意义。这两个结果的出现可能与本研究采取保守清创,尽量多保留软组织,创面缺损更小更易修复有关。

综上所述,NPWT 联合银离子敷料治疗能减轻老年男性 DFO 炎症反应,促进肉芽组织生长,加速溃疡愈合,从而降低截趾率,更好地保护足形态

及其稳定性。其分子机制可能与下调 MMP2 表达,上调 TMP1、VEGF 表达相关。

## 参考文献

- [1] 周春豪,张红安,方佳等. 糖尿病足骨髓炎的骨科诊治进展[J]. 中华创伤骨科杂志, 2019,21(7):636-640.
- [2] 刘雪鸽,张会峰. 糖尿病足骨髓炎合并肾功能异常的临床特征及影响因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022,36(6):604-607.
- [3] Garrett M, Gray S, et al. Audit of diabetes-related lower extremity amputations in the Northern Region of New Zealand 2013-2016.[J]. New Zealand Med J, 2024,1598(7):44-54
- [4] 徐俊(译),许樟荣(审校). 国际糖尿病足工作组:促进糖尿病足溃疡创面愈合干预指南[J]. 感染、炎症、修复, 2019,20(4):207-229
- [5] 郭科委,朱勋兵,袁伶俐,等. 负压封闭引流技术联合银离子敷料治疗骨科感染性创面的临床研究[J]. 临床外科杂志, 2022,30(2):189-192.
- [6] 何秀娟,刘青武,陈佳,等. 基质金属蛋白酶在慢性创面中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021,50(8):155-157+161.
- [7] 侯岩,李宝华,赵东红. 脑底异常血管网病血运重建术后常见并发症的护理[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021,26(9):718-719.
- [8] 王艳,李岩岩,孙照阳. VSD 技术联合 rb-bFGF 治疗 Wagner2 级糖尿病足溃疡的效果[J]. 临床医学, 2024,44(7):39-41.
- [9] 余云兰,林加福,林润. 神经刺激仪联合超声引导下外周神经阻滞麻醉在老年患者四肢创面修复手术中的应用[J]. 创伤外科杂志, 2020,22(10):787-790
- [10] 陈干霞. SPSS 重复测量方差分析方法介绍[J]. 实用老年医学, 2021,35(9):900-905.
- [11] Yong E, Gong H, Liew H, et al. Getting a Foothold on Diabetic Foot Disease - Outcomes of a Multidisciplinary Clinical Pathway for Inpatient Diabetic Foot Care: A 17-Year Institutional Review [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2023:15347346231183740.
- [12] Chang L, Duan W, Chen A, et al. Preparation of polyacrylonitrile-based fibres with chelated Ag ions for antibacterial applications.[J]. R Soc Open Sci, 2020,7(7):310-324.
- [13] 张艳飞. 糖尿病足溃疡创面感染患者创面渗液基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-2 抑制因子、Smad3 蛋白检测的临床意义[J]. 临床医学, 2021,41(2):5-7.
- [14] Tallapaneni V, Kalaivani C, Pamu D, et al. Acellular Scaffolds as Innovative Biomaterial Platforms for the Management of Diabetic Wounds [J]. Tissue Eng Regen Med, 2021,18(5):713-734.
- [15] Zhang WQ, Tang W, Hu SQ, et al. Effect of matrix metalloproteinases on the healing of diabetic foot ulcer: A systematic review. J Tissue Viability, 2023,32(1):51-58.

# 1q21 扩增和血清 IL-21、乳酸脱氢酶与多发性骨髓瘤患者疗效及预后的关系

徐士云\* 凌春 金其川

**[摘要]** **目的** 探讨 1q21 扩增和血清白细胞介素-21(IL-21)、乳酸脱氢酶(LDH)与多发性骨髓瘤患者(MM)疗效及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 10 月至 2023 年 6 月期间滁州市第一人民医院血液科收治的 MM 患者共计 162 例,依据 MM 疗效标准将患者分为有效组 113 例、无效组 49 例。比较两组的血清 IL-21、LDH 水平及 1q21 扩增阳性率;并采用 Spearman 及 kendall 相关系数分析 IL-21、LDH 及 1q21 扩增与 MM 患者疗效的关系。对病情缓解出院的患者随访至 2023 年 12 月,并根据随访情况分为预后良好组( $n=64$ )、预后不良组( $n=98$ )。比较两组的一般资料及实验室相关指标,采用多因素 Logistic 分析 1q21 扩增、血清 IL-21 以及 LDH 与 MM 患者预后的相关性,绘制受试者工作特性曲线(ROC)评估血清 IL-21、LDH 二者联合检测对 MM 患者预后的预测价值。**结果** 无效组血清 IL-21、LDH 水平以及 1q21 扩增阳性率均明显高于有效组,差异有统计学意义( $\chi^2/t=11.953, 11.116, 39.329$ , 均  $P<0.05$ );MM 患者疗效与血清 IL-21、LDH 水平以及 1q21 扩增阳性率均呈显著负相关( $r=-0.613, -0.294, -0.572$ , 均  $P<0.05$ );多因素回归分析显示,年龄 $>60$ 、合并淀粉样变、1q21 扩增、血清 IL-21 以及 LDH 表达水平的升高均为影响 MM 患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线显示,血清 IL-21 以及 LDH 以及二者联合检测的 ROC 面积分别为 0.785、0.781 以及 0.849(均  $P<0.05$ )。**结论** 1q21 扩增、血清 IL-21、LDH 水平高表达均可能影响 MM 患者疗效,且血清 IL-21 以及 LDH 二者联合检测对于 MM 患者的预后评估具备较高价值。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 1q21 扩增; 乳酸脱氢酶; 白细胞介素-21

## The relationship between 1q21 amplification, serum IL-21, lactate dehydrogenase and efficacy and prognosis of patients with multiple myeloma

XU Shiyun\*, LING Chun, JIN Qichuan

(Department of Hematology, Chuzhou First People's Hospital, Anhui Medical University, Chuzhou, Anhui, China, 239000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between 1q21 amplification, serum IL-21, LDH and MM efficacy and prognosis. **Methods** A total of 162 MM patients admitted to the Hematology Department of Chuzhou First People's Hospital from October 2017 to June 2023 were selected. According to the efficacy criteria of MM, the patients were divided into an effective group of 113 cases and an ineffective group of 49 cases. Serum IL-21, LDH levels and 1q21 amplification positive rate were compared between the two groups. Spearman and kendall correlation coefficients were used to analyze the relationship between IL-21, LDH and 1q21 amplification and the efficacy of MM patients. Patients in remission were followed up until December 2023, and were divided into good prognosis group ( $n=64$ ) and poor prognosis group ( $n=98$ ). The general data and relevant laboratory indicators of the two groups were compared, and the correlation between 1q21 amplification, serum IL-21 and LDH and the prognosis of MM patients was analyzed by multivariate Logistic analysis. The predictive value of serum IL-21 and LDH combined detection in MM patients was evaluated by ROC. **Results** The levels of IL-21, LDH and the positive rate of 1q21 amplification in the ineffec-

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b005)

作者单位:安徽医科大学附属滁州医院(滁州市第一人民医院)血液内科,安徽,滁州 239000

\*通信作者:徐士云, E-mail: 17856009987@163.com

tive group were significantly higher than those in the effective group, with statistical significance ( $\chi^2/t=11.953, 11.116, 39.329$ , all  $P<0.05$ ). The efficacy of MM patients was negatively correlated with serum IL-21, LDH levels and 1q21 amplification positive rate ( $r=-0.613, -0.294, -0.572$ , all  $P<0.05$ ). Multivariate regression analysis showed that age  $>60$ , combined amyloidosis, 1q21 amplification, elevated serum IL-21 and LDH expression levels were independent risk factors for the prognosis of MM patients ( $P<0.05$ ). ROC curve showed that the ROC areas of serum IL-21 and LDH and their combined detection were 0.785, 0.781 and 0.849, respectively (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The amplification of 1q21 and the high expression of serum IL-21 and LDH may affect the efficacy of MM patients, and the combined detection of serum IL-21 and LDH has a high value in the prognosis assessment of MM patients.

**[KEY WORDS]** Multiple myeloma; 1q21 amplification; Lactate dehydrogenase; Interleukin-21

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是临床常见血液系统恶性疾病。其临床表现复杂、症状缺乏特异性,患者常因误诊而错过最佳治疗时机<sup>[1]</sup>。同时较高的复发率及早期死亡率,也进一步加重了MM患者及其家属的疾病负担。因此,了解MM患者疗效及预后影响因素具有显著意义。有研究显示,Th17细胞及相关因子如白细胞介素-21(Interleukin-21, IL-21)等可能参与多种免疫相关疾病的发生和发展,可作为治疗MM的重要靶标<sup>[2]</sup>。乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)是广泛分布于人体组织的一类NAD依赖性激酶,近来研究显示其在多种人类实体肿瘤疾病的预测中具备较好应用价值<sup>[3]</sup>。而1q21扩增是MM患者高危细胞遗传学异常之一,有研究表明其可能与疾病的早期进展和复发联系密切<sup>[4]</sup>。本研究探究1q21扩增、血清IL-21以及LDH与MM患者疗效的关系,并进一步分析血清IL-21以及LDH对于MM患者预后的预测价值,以期为临床MM患者的预后和疗效评估提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年10月至2023年6月期间滁州市第一人民医院血液科收治的MM患者共计162例为试验对象。纳入标准:①所有参试对象的诊断均符合《中国多发性骨髓瘤骨病诊治指南(2022)》<sup>[5]</sup>;②年龄33~92岁;③均于本院建立病例电子档案,且资料完整无缺;④能配合完成出院后随访;⑤患者均自愿参与并配合本研究进行。排除标准:①合并其他恶性肿瘤疾病者;②既往有严重精神病史或存在认知障碍者;③妊娠期及哺乳期女性;④合并自身免疫疾病或急慢性感染性疾病者;⑤近半年内有重大外伤及手术史者。本研

究已通过安徽医科大学附属滁州医院伦理委员会审核,编号:AML-2017-020。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 资料收集

由本院2名血液科医师通过电子病例档案管理系统,收集并统计分析所有参试对象的相关资料。其中一般临床资料包含患者的性别、年龄、M蛋白分型(IgG型,非IgG型)、国际分期体系(international staging system, ISS)分期、是否合并淀粉样变及肾损伤;实验室资料包含血清IL-21、LDH、1q21扩增阳性率。

#### 1.2.2 指标检测方法

所有患者均于入院次日进行血清检测和FISH检测。①血清检测:采集患者清晨空腹外周静脉血3 mL于肝素锂抗凝管,2 mL于EDTA抗凝管中并做好对应标记,将血液标本以3 000 r/min(离心半径10 cm)离心10 min,随后收集上清,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中储存,备检。血清LDH水平以全自动生化分析仪(型号:日立7600,生产商:日本日立公司)及其配套试剂盒进行检测。血清白介素-21水平以全自动化学发光免疫分析仪(型号:Kaeser 6600,生产商:广州康润生物科技有限公司)及其配套试剂盒进行检测,该项检测送至合肥金域医学检验中心进行。②FISH检测:采集患者骨髓液3 mL于肝素抗凝管,经标本变性、探针制备以及杂交和洗涤等过程后,于荧光显微镜下观察间期细胞荧光杂交信号,1q定义为 $\geq 3$ 个拷贝数。FISH检测均由合肥金域医学检验中心进行。

#### 1.2.3 分组标准

①疗效情况:疗效判定参考相关文献<sup>[6]</sup>。疗效评估终点为疾病进展或治疗进入平台期,将病情缓解程度为部分缓解(Partial Response, PR)及以上定义为有效;将PR以下定义为无效,并据此分有

效组 113 例、无效组 49 例。②预后分组:对病情缓解出院的患者进行随访,患者每隔 3 个月到院复诊 1 次,包括骨髓细胞形态学、免疫球蛋白定量和免疫固定电泳等检查。并每月以电话或邮件的形式,了解并记录患者复发、转移及死亡情况。将出现疾病复发、转移或死亡情况的患者纳入预后不良,并据此分为预后良好组( $n=64$ )、预后不良组( $n=98$ )。

### 1.3 统计学方法

研究数据均以 SPSS 22.0 软件进行统计分析,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述计量资料,行  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  描述,行  $\chi^2$  检验;以 Spearman 及 kendall 相关系数分析 IL-21、LDH 及 1q21 扩增与 MM 患者疗效的关系;采用单、多因素 Logistic 回归分析影响 MM 患者预后的危险因素;血清 IL-21、LDH 对 MM 患者预后的预测价值应用受试者工作特征曲线(ROC)进一步分析。当  $P < 0.05$  时提示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同疗效分组的血清 IL-21、LDH 水平以及 1q21 扩增阳性率比较

无效组血清 IL-21、LDH 水平以及 1q21 扩增阳性率均明显高于有效组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同疗效分组的血清 IL-21、LDH 水平以及 1q21 扩增阳性率比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 1 Comparison of serum IL-21, LDH levels and 1q21 amplification positive rate in different therapeutic groups [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

组别	$n$	IL-21(pg/mL)	LDH(U/L)	1q21 阳性率
有效组	113	118.46±7.35	246.48±68.36	30(26.55)
无效组	49	142.77±18.58	393.17±94.54	39(79.59)
$\chi^2/t$ 值		11.953	11.116	39.329
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

### 2.2 IL-21、LDH 及 1q21 扩增与 MM 患者疗效的相关性

MM 患者疗效与血清 IL-21( $r=-0.613$ )、LDH( $r=-0.294$ )水平以及 1q21( $r=-0.572$ )扩增阳性率均呈显著负相关( $P < 0.05$ )。

### 2.3 预后良好组与预后不良组的临床资料比较

预后良好组与预后不良组在年龄、ISS 分期、是否合并淀粉样变、1q21 是否扩增、血清 IL-21、LDH 水平上的比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 预后良好组与预后不良组的临床资料比较

[ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 2 Comparison of clinical data between good prognosis group and poor prognosis group [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

因素	$n=162$	预后良好组 ( $n=64$ )	预后不良组 ( $n=98$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)				7.150	0.008
>60	99	31(48.44)	68(69.39)		
≤60	63	33(51.56)	30(30.61)		
性别				0.141	0.708
男	89	34(53.13)	55(56.12)		
女	73	30(46.87)	43(43.88)		
ISS 分期				3.960	0.047
I~II 期	89	29(45.31)	60(61.22)		
III 期	73	35(54.69)	38(38.78)		
M 蛋白分型				0.515	0.473
IgG 型	56	20(31.25)	36(36.73)		
非 IgG 型	106	44(68.75)	62(63.27)		
合并肾损伤				0.207	0.649
是	18	8(12.50)	10(10.20)		
否	144	56(87.50)	88(89.80)		
淀粉样变				5.486	0.019
是	23	4(6.25)	19(19.39)		
否	139	60(93.75)	79(80.61)		
1q21 扩增				15.879	0.000
阳性	69	15(23.44)	54(55.10)		
阴性	93	49(76.56)	44(44.90)		
IL-21(pg/mL)		118.24±10.62	130.76±11.35	7.038	0.000
LDH(U/L)		239.86±80.31	324.15±92.37	5.972	0.000

### 2.4 多因素回归分析影响 MM 患者预后的独立危险因素

以 MM 患者预后为因变量,行多因素回归分析。结果显示,年龄>60、合并淀粉样变、1q21 扩增、血清 IL-21 以及 LDH 表达水平的升高均为影响 MM 患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 血清 IL-21 以及 LDH 对于 MM 患者预后的预测价值

ROC 曲线显示,血清 IL-21 以及 LDH 以及二者联合检测的 ROC 面积分别为 0.785、0.781 以及 0.849,且联合检测的特异性、敏感度均优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

## 3 讨论

MM 是以骨髓中浆细胞无限制增生为特征的恶性肿瘤疾病,尽管其增殖活性相对较低,且针对 MM 患者的治疗已开发出多种疗法,但目前仍无治愈手段。研究显示<sup>[7]</sup>,常规标准治疗对 MM 的疗效不一,且患者预后质量及生存期差异较大。因此,早期准确、及时的疗效评估及预后预测对患者治疗方案调整及预后质量的提升均意义显著。

表3 多因素回归分析影响MM患者预后的独立危险因素

Table 3 Multivariate regression analysis of independent risk factors influencing the prognosis of MM patients

因素	赋值	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	否=0, 是=1	0.664	0.235	7.954	1.943	1.226~3.079	0.005
淀粉样变	否=0, 是=1	0.721	0.283	6.491	2.056	1.181~3.581	0.011
ISS分期	I~II期=0, III期=1	0.742	0.483	2.360	2.100	0.815~5.412	0.124
1q21是否扩增	阴性=0, 阳性=1	0.531	0.201	6.979	1.701	1.147~2.522	0.008
IL-21 (pg/mL)	连续变量	0.683	0.218	9.816	1.980	1.291~3.035	0.002
LDH (U/L)	连续变量	0.730	0.228	10.251	2.076	1.327~3.244	0.001

表4 血清IL-21以及LDH对于MM患者预后的预测价值

Table 4 The predictive value of serum IL-21 and LDH for the prognosis of MM patients

检测指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
IL-21 (pg/mL)	123.940	0.785	0.715~0.855	0.766	0.684	0.000
LDH (U/L)	282.565	0.781	0.710~0.852	0.734	0.694	0.000
联合检测		0.849	0.791~0.906	0.844	0.714	0.000

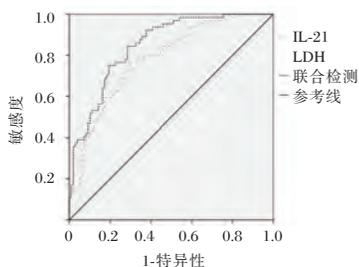


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

本研究结果提示以上指标均与MM患者疗效密切相关,可应用于疾病早期疗效预测及评估,与You等<sup>[8]</sup>、Kikuchi等<sup>[9]</sup>研究结果相似。1q21扩增是MM患者中常见的异常核型之一。研究报道显示<sup>[10]</sup>, 1q21扩增子中的基因包括CKS1B、PSMD4等均与肿瘤增殖及药物敏感性有关,而1q21区域的扩增则导致扩增子中的各基因功能同时增强,加剧了1q21扩增细胞的侵袭性表型。因此,1q21扩增的出现可能通过增强肿瘤细胞增殖能力以及抗药性相关基因的表达,进而促进病情进展,导致多种治疗方案对MM患者的治疗效果降低。LDH是一种细胞质酶,可在厌氧条件下催化乳酸可逆转化为丙酮酸,是有效反应机体细胞缺氧、无氧糖酵解的敏感指标。肿瘤组织中的LDH异常增加往往与葡萄糖高速代谢有关,而其产生的能量可增强肿瘤细胞代谢,促进MM肿瘤细胞的侵袭、转移进程,故其表达在一定程度上可反应疗效水平。IL-21属于I类细胞因子家族成员,其对淋巴细胞和髓系细胞具有多效性生物学效应。研究发

现<sup>[11]</sup>, IL-21可通过激活Janus激酶/信号转导和转录激活因子等途径诱导MM细胞株的集落形成。提示IL-21上调可能通过促进MM细胞的生长增殖,进而影响疾病的进展及疗效。

本研究多因素回归分析显示1q21扩增、血清IL-21以及LDH表达水平的升高也均为影响MM患者预后的独立危险因素,提示以上指标也可有效评估及预测MM患者预后,与刘雪莲等<sup>[12]</sup>、谢艳梅等<sup>[13]</sup>、Liu等<sup>[14]</sup>研究结果类似。分析原因可能是LDH、IL-21升高以及1q21扩增通常与MM患者肿瘤的发生、侵袭、转移能力以及对遗传毒性药物的抗性增强相关,均一定程度促进了疾病进展以及肿瘤复发风险。同时,本研究ROC曲线分析结果显示,血清IL-21以及LDH对MM患者预后不良结局均具有预测效能,且联合检测价值更优。此外,本研究还显示,高龄、合并淀粉样变也可影响MM患者预后结局,其可能与高龄患者机体内多种重要器官功能严重衰退有关,使得患者疗效和耐受性降低,而治疗毒性增加,故预后往往更差。而合并淀粉样变患者常累及心脏,加剧了心力衰竭、心脏传导系统障碍等疾病发生风险,患者存活期往往不足6个月<sup>[15]</sup>。故临床筛选和诊治高危MM患者时,也可将该类指标纳入考量范围。

综上所述,1q21扩增、血清IL-21、LDH水平高表达均可能影响MM患者疗效,且血清IL-21以及LDH二者联合检测对于MM患者的预后评估具备较高价值。

## 参考文献

- [1] 祁薇,王涛,李媛媛,等. 郑州地区不同类型血液病患者特征及预后比较研究[J]. 华南预防医学, 2023, 49(1): 79-82.
- [2] Bhatt S, Sarosiek KA, Lossos IS. Interleukin 21 - its potential role in the therapy of B-cell lymphomas [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(1): 17-29.

(下转第1595页)

# 子宫内膜异位症患者血清 *lncRNA PVT1* 和 HIF-1 $\alpha$ 水平及临床意义

李小康<sup>1,2\*</sup> 雷文卿<sup>1</sup> 薛春艳<sup>1</sup> 熊早林<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探究浆细胞瘤可变易位基因1(*lncRNA PVT1*)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )在子宫内膜异位症(EMs)中的表达及临床意义。**方法** 选取2021年10月至2023年7月于成都锦欣爱国医院就诊的92例EMs患者为研究对象(EMs组),选择同期在本院因子宫肌瘤进行子宫切除手术患者92例为对照组。比较两组、不同R-AFS分期EMs患者血清*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 水平;分析*lncRNA PVT1*与HIF-1 $\alpha$ 之间、R-AFS分期与*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 水平之间的关系。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 诊断EMs的价值。**结果** 与对照组相比,EMs患者血清*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 表达水平显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );随着R-AFS分期进展,EMs患者血清*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 表达水平逐渐升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,*lncRNA PVT1*与HIF-1 $\alpha$ 之间存在显著正相关( $r=0.419, P<0.05$ );Spearman相关性分析结果显示,血清*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 水平与EMs患者R-AFS分期呈显著正相关( $r=0.467, 0.699, P<0.05$ );ROC曲线结果显示,*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 单独诊断EMs的AUC分别为0.915、0.873,敏感度分别为87.0%、73.9%,特异性分别为70.7%、73.9%,二者联合诊断EMs的AUC为0.962,敏感度为87.0%,特异性为78.3%;*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 高表达EMs患者临床分期III~IV期、深层生长、囊肿大小 $\geq 3$  cm、有痛经比例显著高于*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 低表达患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** EMs患者血清*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 表达水平升高,且*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 高表达与R-AFS分期相关,两者联合检测有利于临床早期诊疗。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;浆细胞瘤可变易位基因1;缺氧诱导因子-1 $\alpha$

## The levels and clinical significance of serum *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$ in patients with endometriosis

LI Xiaokang<sup>1,2\*</sup>, LEI Wenqing<sup>1</sup>, XUE Chunyan<sup>1</sup>, XIONG Zaolin<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Chengdu Jinxin Aijian Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610011;

2. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Obstetrics and Gynecology Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression and clinical significance of *lncRNA PVT1* and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in endometriosis (EMs). **Methods** A total of 92 EMs patients treated at Chengdu Jinxinainan Hospital from October 2021 to July 2023 were selected as the study subjects (EMs group), meantime, 92 patients who underwent hysterectomy for hysterosarcoma in our hospital were regarded as the control group. The comparison of serum levels of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  levels in patients from both groups and in different R-AFS staging of EMs was conducted. The relationships between *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$ , and between R-AFS staging and *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  levels were analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was applied to assess the value of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in detecting EMs. **Results** Compared to the control

基金项目:四川省医学会科研课题(Q19039)

作者单位:1.成都锦欣爱国医院检验科,四川,成都 610011

2.深圳中山妇产医院检验科,广东,深圳 518000

\*通信作者:李小康, E-mail: xiaokangli\_cpu@126.com

group, the expression levels of serum *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in EMs patients were obviously higher, with statistical significance ( $P<0.05$ ). As the progression of R-AFS stage, the expression levels of serum *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in EMs patients gradually increased ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that *lncRNA PVT1* was positively correlated with HIF-1 $\alpha$  ( $r=0.419$ ,  $P<0.05$ ); Spearman correlation analysis showed that the levels of serum *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  were obviously positively correlated with the R-AFS stage of EMs patients ( $r=0.467$ ,  $0.699$ ,  $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in diagnosing EMs alone was 0.915 and 0.873, the sensitivity was 87.0% and 73.9%, and the specificity was 70.7% and 73.9%, respectively, the AUC of the combined diagnosis of EMs was 0.962, the sensitivity was 87.0%, and the specificity was 78.3%; The proportion of patients with high expression of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in clinical stage III to IV, deep growth, cyst size $\geq 3$  cm and dysmenorrhea was significantly higher than those with low expression of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$ , and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** The expression levels of serum *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  in patients with EMs are increased, and the high expression of *lncRNA PVT1* and HIF-1 $\alpha$  is related to the R-AFS stage. Therefore, the combined detection of the two may be beneficial for the early targeted treatment in clinical settings.

[KEY WORDS] Endometriosis; *lncRNA PVT1*; HIF-1 $\alpha$

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指活性子宫内膜组织在子宫体以外生长,在育龄女性中发病率约为10%~15%,主要表现为慢性盆腔痛、月经异常等症状,严重影响女性身心健康<sup>[1-2]</sup>。尽管EMs是一种良性病,但它的生物学特性与恶性肿瘤相似,具有侵袭、迁移和复发等恶性生物学特性<sup>[3]</sup>。然而,EMs的发病机制尚不明确,导致临床对EMs的治疗手段有限,因此深入探究影响EMs发生发展的分子机制具有深远意义。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )是介导细胞适应缺氧微环境的关键调控因子,HIF-1 $\alpha$ 过表达可以促进EMT转录因子的产生和信号转导,加速肿瘤侵袭、迁移和转移<sup>[4]</sup>。LncRNA可对细胞增殖、凋亡和分化进行调控,也可发挥ceRNA功能进而介导子宫内膜细胞的自噬、增殖、凋亡和侵袭,参与EMs疾病的发生和进展。浆细胞瘤可变易位基因1(PVT1)是LncRNA家族成员之一,在多种肿瘤中具备致癌活性,在肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡等过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。因此,本研究旨在探讨*lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$ 与EMs发生发展的关系,以期指导临床诊疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年10月至2023年7月于成都锦欣爱国医院就诊的92例EMs患者为研究对象(EMs组),年龄平均(34.86 $\pm$ 9.32)岁,根据美国生育协会修正分期法(R-AFS)<sup>[6]</sup>对EMs患者进行分期,其中I期16例,II期25例,III期38例,IV期13例。纳入标准:①符合《子宫内膜异位症的诊治指南》中

的诊断标准<sup>[7]</sup>;②无性激素相关病史;③术前3个月未进行激素类或EMs药物治疗。排除标准:①合并其它严重妇科疾病;②合并其它恶性肿瘤;③肝肾功能障碍者;④存在免疫系统疾病。选择同期在本院因子宫肌瘤进行子宫切除手术患者92例为对照组,术后病理检查子宫内膜正常,年龄平均(35.73 $\pm$ 9.47)岁。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象或其家属知情并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 血清*lncRNA PVT1*和HIF-1 $\alpha$ 水平检测

血清*lncRNA PVT1*水平测定使用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法。采集肘静脉血3~5 mL,室温静置待血液凝固后以离心半径12 cm,转速3 000 rpm,离心20 min取上清,于-80 $^{\circ}$ C冷冻保存待测。采用TriZol法提取总RNA(TriZol试剂购于美国Invitrogen公司),使用TaKaRa逆转录试剂盒合成模板cDNA,进行qRT-PCR,引物序列见表1。测定完成后使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算*lncRNA PVT1*相对表达水平,此步骤重复3次,尽量减少实验误差。

HIF-1 $\alpha$ 水平进行测定:采集患者肘静脉血3~5 mL,待血液凝固后,以离心半径12 cm,转速3 000 rpm,离心20 min取上清。采用酶联免疫吸附(ELISA)分析法检测血清HIF-1 $\alpha$ 水平,试剂盒购自上海生工生物科技有限公司,具体步骤严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 25.0统计软件统计分析数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间用 $t$ 检验,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较使用SNK- $q$

表1 PCR引物序列  
Table 1 PCR primer sequence

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
lncRNA PVT1	TTGGCACATACAGCCATCAT	GCAGTAAAAGGGGAACACCA
GAPDH	GAAGGTGAAGGTCTGGAGTC	GAAGATGGTGTATGGGATTTC

检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间行 $\chi^2$ 检验;使用Spearman相关性分析法分析EMs患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平与R-AFS分期之间的相关性;采用ROC曲线评价患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平对EMs的诊断价值,采用Z检验比较lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 联合诊断与两者独立诊断EMs的ROC曲线下面积。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料对比

EMs患者伴有痛经史比例显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),两组在年龄、BMI、月经量过多、流产、服用避孕药上比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

### 2.2 两组血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平对比

与对照组相比,EMs患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达水平显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达水平对比( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 3 Comparison of serum lncRNA PVT1 and HIF-1 $\alpha$  expression levels between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	lncRNA PVT1	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)
EMs组	92	1.96 $\pm$ 0.46	88.63 $\pm$ 22.64
对照组	92	1.09 $\pm$ 0.31	41.33 $\pm$ 11.36
$t$ 值		15.044	17.911
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.3 不同R-AFS分期的EMs患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平对比

不同R-AFS分期患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且随着R-AFS分期进展,EMs患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达水平逐渐升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

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

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

组别	$n$	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	月经量过多	痛经	流产	服用避孕药
EMs组	92	34.86 $\pm$ 9.32	21.23 $\pm$ 4.31	42(45.65)	54(58.70)	43(46.74)	55(59.78)
对照组	92	35.73 $\pm$ 9.47	20.94 $\pm$ 4.26	35(38.04)	23(25.00)	36(39.13)	46(50.00)
$\chi^2$ 值		0.628	0.459	1.094	21.462	1.087	1.778
$P$ 值		0.531	0.647	0.269	<0.001	0.297	0.182

表4 不同R-AFS分期患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum lncRNA PVT1 and HIF-1 $\alpha$  levels in patients with different R-AFS stages ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	lncRNA PVT1	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)
I	16	1.30 $\pm$ 0.24	34.60 $\pm$ 9.46
II	25	1.69 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	74.25 $\pm$ 16.83 <sup>a</sup>
III	38	2.15 $\pm$ 0.54 <sup>ab</sup>	106.03 $\pm$ 28.54 <sup>ab</sup>
IV	13	2.71 $\pm$ 0.68 <sup>abc</sup>	131.95 $\pm$ 32.78 <sup>abc</sup>
$F$ 值		25.236	50.317
$P$ 值		<0.001	<0.001

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

### 2.4 lncRNA PVT1与HIF-1 $\alpha$ 之间及其与R-AFS分期之间的关系

Pearson相关性分析显示,lncRNA PVT1与HIF-1 $\alpha$ 呈显著正相关( $r=0.419, P<0.05$ );Spearman相关性分析结果显示,EMs患者血清lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 水平与R-AFS分期均呈显著正相关( $r_1=0.467, r_2=0.699, P<0.05$ )。

### 2.5 lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达水平对EMs的诊断效能

ROC曲线结果显示,lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 二者联合诊断EMs的AUC为0.962(95%CI:0.940~0.985),敏感度为87.0%,特异性为78.3%;两者联合诊断的AUC显著大于lncRNA PVT1单独诊断的AUC( $Z=2.015, P=0.044$ ),以及HIF-1 $\alpha$ 单独诊断的AUC( $Z=2.836, P=0.005$ )。见图1。

### 2.6 lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达与EMs患者临床病理特征关系

以lncRNA PVT1=1.35及HIF-1 $\alpha$ =66.99 pg/mL为临界值进行分组,lncRNA PVT1水平 $\geq 1.35$ 的为高表达组(81例), $<1.35$ 的为低表达组(11例);

HIF-1 $\alpha$ 水平 $\geq 66.99$  pg/mL的为高表达组(68例), <66.99 pg/mL的为低表达组(24例)。lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 高表达EMs患者临床分期III~IV期、深层生长、囊肿大小 $\geq 3$  cm、有痛经比例显著高于lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 低表达患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

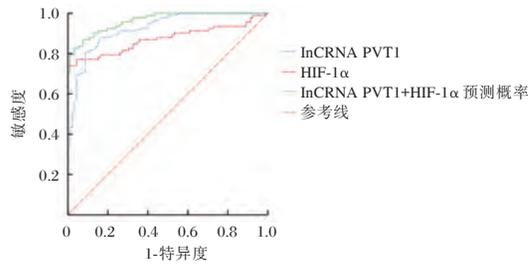


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 结论

EMs是一种具有复发性且长期影响患者身体功能和日常生活的慢性疾病,近年来已成为妇产科领域探索的重点<sup>[8]</sup>。EMs发病机制复杂,迄今为止病因尚不明确。EMs临床表现多样,缺乏具体的体征或症状,难以做出诊断<sup>[9]</sup>。腹腔镜作为EMs诊断的金标准,存在创伤大、费用高等缺点<sup>[10]</sup>。因此探究EMs的发病机制,寻找可靠的血清指标对EMs的诊断具有重大意义。

lncRNA PVT1位于人体8q24.1染色体上,由于人染色体8q24区域是DNA拷贝数的最高靶点,因此lncRNA PVT1的异常表达往往与肿瘤发生相关<sup>[11]</sup>。Kong等<sup>[12]</sup>研究发现,子宫内膜癌组织中lncRNA PVT1表达显著高于癌旁组织,且

lncRNA PVT1与子宫内膜癌的临床病理特征密切相关。进一步分析显示,lncRNA PVT1高表达EMs患者临床分期III~IV期、深层生长、囊肿大小 $\geq 3$  cm、痛经患者比例显著高于lncRNA PVT1低表达患者,提示lncRNA PVT1不仅与EMs发病过程相关,还影响患者病情进展。这可能是由于lncRNA PVT1促进EMs异常细胞增殖、侵袭与凋亡,在EMs中类固醇激素代谢和雌激素受体表达过程中发挥作用,增强上皮-异位内膜间质细胞转化,进而促进血管生成,导致EMs的发生、发展。

HIF-1主要是由 $\alpha$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成的异源二聚体,其中 $\alpha$ 亚基对缺氧情况非常敏感。研究发现,HIF-1 $\alpha$ 在应对缺氧状态时具有全局调控作用,其在血管形成、细胞凋亡、红细胞生成等多个方面可激活上百种低氧适应性基因表达<sup>[13]</sup>。薛源等<sup>[14]</sup>研究发现,在EMs患者血清中,HIF-1 $\alpha$ 水平显著高于子宫肌瘤患者,且随着疾病程度的加重,HIF-1 $\alpha$ 水平逐渐升高。本研究结果与薛源等<sup>[14]</sup>人研究结果一致。本研究结果,提示HIF-1 $\alpha$ 不仅与EMs发病密切相关,且影响病情进展。分析原因可能为:EMs相对处于缺氧状态,而HIF-1 $\alpha$ 是机体缺氧状态下唯一调控因子,缺氧状态增强了HIF-1 $\alpha$ 的表达,HIF-1 $\alpha$ 表达升高可调控细胞代谢途径和氧化还原平衡,促进病情进展。ROC结果提示,lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 在预测EMs的发生中存在一定价值,lncRNA PVT1联合HIF-1 $\alpha$ 诊断EMs可提高诊断效能,表明lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 两者联合诊断EMs具有较高价值。进一步相关性分析发现,lncRNA PVT1与HIF-1 $\alpha$ 显著正相关,提示lncRNA PVT1与HIF-1 $\alpha$ 相互作用共同促进EMs的进展。

表5 lncRNA PVT1、HIF-1 $\alpha$ 表达与EMs患者临床病理特征关系 [n(%)]

Table 5 Relationship between lncRNA PVT1 and HIF-1 $\alpha$  expression and clinicopathological features of EMs patients [n(%)]

临床特征	n	lncRNA PVT1		$\chi^2$ 值	P值	HIF-1 $\alpha$		$\chi^2$ 值	P值
		高表达(n=81)	低表达(n=11)			高表达(n=68)	低表达(n=24)		
临床分期									
I~II	41	32(39.5)	9(81.82)	5.410	0.020	36(52.94)	5(20.83)	7.402	0.007
III~IV	51	49(60.49)	2(18.18)			32(47.06)	19(79.17)		
生长深度									
深层生长	50	40(49.38)	10(90.91)	6.731	0.009	31(45.59)	19(79.17)	8.061	0.005
浅层生长	42	41(50.62)	1(9.09)			37(54.41)	5(20.83)		
囊肿大小									
<3 cm	40	31(38.27)	9(81.82)	5.806	0.016	24(35.29)	16(66.67)	7.105	0.008
$\geq 3$ cm	52	50(61.73)	2(18.18)			44(64.71)	8(33.33)		
痛经									
是	54	52(64.20)	2(9.09)	6.667	0.010	34(50.00)	20(83.33)	8.130	0.004
否	38	29(35.80)	9(90.91)			34(50.00)	4(16.67)		

综上所述,血清 *lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$  与 EMs 的发生发展密切,并可反映 R-AFS 分期进展。联合检测 *lncRNA PVT1*、HIF-1 $\alpha$  对 EMs 具有较高诊断价值,可为临床早期诊断和治疗 EMs 提供有力帮助。

## 参考文献

- [1] 冯思思,韩茹,周卓,等. 宫腹腔镜联合促性腺激素释放激素激动剂对子宫内膜异位症患者 MMPs 及 Caveolin-1 蛋白表达的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(6): 625-627+636.
  - [2] Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations[J]. Lancet, 2021, 397(10276): 839-852.
  - [3] 周奕含,范玲秀,张满丽,等. COX-2、NFP 在子宫内膜异位症不同证候的表达研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3534-3540.
  - [4] 帕热哈提江·依孜木,麦伍兰江·阿卜杜热西提,阿布都克尤木·阿布都吉力力. HIF-1 $\alpha$  促进恶性脑膜瘤血管发生的分子机制[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(5): 390-396.
  - [5] Wang L, Xiao B, Yu T, et al. *lncRNA PVT1* promotes the migration of gastric cancer by functioning as ceRNA of miR-30a and regulating Snail[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(1): 536-548.
  - [6] Chapron C, Marcellin L, Borghese B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(11): 666-682.
  - [7] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会. 子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(12): 812-824.
  - [8] 肖海艳,王惠丽,郭蒙蒙. 腹腔镜术后曲普瑞林与来曲唑联用对子宫内膜异位症合并不孕症患者激素水平及妊娠结局的影响[J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(4): 219-223.
  - [9] 蒋梦雨,李留霞,朱迎. 腹腔镜子宫内膜异位症 231 例临床特点及诊治预后分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(4): 361-364.
  - [10] 梁玉珍,邓润叨,钟树林. 血清 MIF 水平检测及其对子宫内膜异位症的临床诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(12): 2130-2133.
  - [11] 刘东蓉,刘艳,吴培连,等. *PVT1* 促进在胶质瘤 C6 细胞微环境中的 BMSCs 增殖和迁移[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(3): 438-444.
  - [12] Kong F, Ma J, Yang H, et al. Long non-coding RNA *PVT1* promotes malignancy in human endometrial carcinoma cells through negative regulation of miR-195-5p[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(10): 1479-1490.
  - [13] 温萍华,王细文,张蔚,等. 子宫内膜异位症发生发展中的 HIF-1 $\alpha$  及其相关信号通路[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(3): 258-264.
  - [14] 薛源,林雪艳,徐歌,等. 低氧诱导因子-1 $\alpha$  在子宫内膜异位症患者血清中的表达和对在位子宫内膜间质细胞上皮-间质转化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(2): 41-47.
- 
- (上接第 1590 页)
- [3] 徐士云,鲍文强,金其川等. 血清 suPAR、Hb 及 LDH 表达在多发骨髓瘤患者预后中的评估作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(11): 1899-1902.
  - [4] 王衬,胡荣. 伴 1q21 染色体扩增型多发骨髓瘤的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 649-652.
  - [5] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会. 中国多发骨髓瘤骨病诊治指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(12): 979-985.
  - [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 中国多发骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
  - [7] Kocoglu MH, Badros AZ. Newly diagnosed multiple myeloma: current treatment strategies, emerging therapeutic approaches and beyond[J]. Exp Rev Hematol, 2020, 13(6): 669-686.
  - [8] You H, Jin S, Wu C, et al. The independent adverse prognostic significance of 1q21 gain/amplification in newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. Front Oncol, 2022, 12: 938392.
  - [9] Kikuchi T, Tsukada N, Nomura M, et al. Real-world clinical outcomes in patients with multiple myeloma treated with isatuximab after daratumumab treatment [J]. Ann Hematol, 2023, 102(6): 1477-1483.
  - [10] Schmidt TM, Fonseca R, Usmani SZ. Chromosome 1q21 abnormalities in multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 83.
  - [11] 李艳杰,李德鹏,闫志凌,等. miRNA 和 Th17 相关细胞因子在多发骨髓瘤患者中的表达及其意义[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 125-130.
  - [12] 刘雪莲,杨珮钰,于小源,等. 1q21 扩增对硼替佐米治疗初治多发骨髓瘤患者疗效和预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5): 408-413.
  - [13] 谢艳梅,崔亚娟,李姮等. 校正血钙与血清乳酸脱氢酶对初诊多发骨髓瘤患者的预后价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 844-849.
  - [14] Liu Y, Wen L, Chen H, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Can Be Used as a Factor for Re-Evaluating First-Relapsed Multiple Myeloma. Acta Haematol, 2020, 143(6): 559-566.
  - [15] Vaxman I, Gertz MA. Measurable residual disease in multiple myeloma and light chain amyloidosis: more than meets the eye[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(7): 1544-1553.

# 慢性心力衰竭患者外周血 PDK1 表达与炎症反应的相关性及临床意义

向春花<sup>1\*</sup> 王旭<sup>2</sup> 赵雪<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 研究慢性心力衰竭(CHF)患者外周血3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)表达与炎症反应的相关性及临床意义。**方法** 选择2022年3月至2024年3月成都蓝生脑科医院收治的180例CHF患者作为CHF组,按照纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ级的轻度心衰患者和Ⅲ~Ⅳ级的重度心衰患者;将同期在本院进行健康体检的110名健康人作为对照组。检测外周血PDK1的mRNA表达水平,血清C反应蛋白(CRP)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的水平。采用Pearson检验进行相关性分析,采用ROC曲线分析各指标对CHF病情的评估价值。**结果** CHF组外周血PDK1的mRNA表达水平低于对照组,差异有统计学意义( $t=12.356, P<0.05$ )。血清CRP、suPAR、IL-6、IL-8的水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=12.193, 19.347, 18.742, 13.044, P<0.05$ );CHF组中重度心衰患者外周血PDK1的mRNA表达水平低于轻度心衰患者,差异有统计学意义( $t=9.925, P<0.05$ )。血清CRP、suPAR、IL-6、IL-8的水平高于轻度心衰患者,差异有统计学意义( $t=5.444, 5.647, 6.312, 8.015, P<0.05$ );CHF组中外周血PDK1的mRNA表达水平与血清CRP、suPAR、IL-6、IL-8的水平呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** CHF患者外周血PDK1表达下降且与心衰加重、炎症反应激活相关。

**[关键词]** 慢性心力衰竭; 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1; 炎症反应

## Correlation between PDK1 expression in peripheral blood and inflammatory response in patients with chronic heart failure and its clinical significance

XIANG Chunhua<sup>1\*</sup>, WANG Xu<sup>2</sup>, ZHAO Xue<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Chengdu Lansheng Brain Hospital, Sichuan, Chengdu, China, 610030;

2. Internal Medicine Department of Chengdu Jinsha Hospital, Sichuan, Chengdu, China, 610000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between the expression of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) in peripheral blood and inflammatory response in patients with chronic heart failure (CHF) and its clinical significance. **Methods** A total of 180 patients with CHF admitted to Lansheng Brain Hospital in Chengdu from March 2022 to March 2024 were selected for the CHF group. This group was further divided into mild heart failure with New York Heart Association (NYHA) grade II and severe heart failure with grade III to IV. Additionally, 110 healthy individuals who underwent physical examinations at our hospital during the same period were included as the control group. The mRNA expression level of PDK1 in peripheral blood and the levels of serum C-reactive protein (CRP), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8) in serum were measured. Statistical analysis using t-test was conducted to compare the differences in PDK1, CRP, suPAR, IL-6 and IL-8 among all groups. The Pearson test was used to analyze correlations, and ROC curves were generated to assess the diagnostic value of each indicator in determining the condition of CHF. **Results** The mRNA expression level of PDK1 in the peripheral blood of the CHF group was lower than that of the control group ( $t=12.356, P<0.05$ ), and the levels of

基金项目:四川省卫生健康委员会科研计划基金资助项目(25ND018)

作者单位:1.成都蓝生脑科医院内科,四川,成都610030

2.成都金沙医院内科,四川,成都610000

\*通信作者:向春花, E-mail: Xiangchunhua001@163.com

CRP, suPAR, IL-6 and IL-8 in serum were higher than those in the control group, with statistical significance ( $t=12.193, 19.347, 18.742, 13.044, P<0.05$ ). The mRNA expression level of *PDK1* in the peripheral blood of patients with severe heart failure in the CHF group was lower than that of patients with mild heart failure ( $t=9.925, P<0.05$ ), and the serum levels of CRP, suPAR, IL-6, and IL-8 were higher than those of patients with mild heart failure, with statistical significance ( $t=5.444, 5.647, 6.312, 8.015, P<0.05$ ). The mRNA expression level of *PDK1* in the peripheral blood of the CHF group was negatively correlated with the levels of CRP, suPAR, IL-6, and IL-8 in serum ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of *PDK1* in the peripheral blood of CHF patients is decreased, which is related to the worsening of heart failure and the activation of the inflammatory response.

**[KEY WORDS]** Chronic heart failure; 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1; Inflammatory response

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的最终临床阶段,表现为心脏收缩和舒张功能下降、静脉回流心脏的血流难以充分排出,患者会出现运动耐量下降、呼吸困难以及肺部感染风险增加<sup>[1-2]</sup>。在临床实践中,通过分子标志物的检测准确评估 CHF 病情并指导治疗具有重要意义。3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)是一种在心血管系统发挥重要生物学作用的蛋白激酶,受到 PDK1 调控的下游靶点众多,抑制或敲除 *PDK1* 导致心肌细胞损害、心脏结构改变、心功能下降。一项 CHF 相关的动物实验结果显示:敲除 *PDK1* 使心肌梗死诱导的心力衰竭加重,与之相关的分子机制可能是敲除 *PDK1* 加重心肌炎症反应<sup>[3]</sup>。本文对 CHF 患者外周血 *PDK1* 表达与炎症反应的相关性及临床意义展开研究,相关结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2022 年 3 月至 2024 年 3 月成都蓝生脑科医院收治的 180 例 CHF 患者作为研究对象,纳入标准:①符合中华医学会制定的 CHF 诊断标准<sup>[4]</sup>;②纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级 II~IV 级<sup>[5]</sup>;③留取外周血标本及血清标本备用;④患者签署知情同意书;⑤医院临床伦理委员会批准研究方案。排除标准:①合并心肌病、心瓣膜病、心包疾病、心律失常;②合并慢性呼吸系统疾病;③合并感染性疾病;④合并恶性肿瘤;⑤合并甲状腺疾病。将 180 例 CHF 患者作为 CHF 组,包括男性 104 例、女性 76 例,年龄( $58.36\pm 4.96$ )岁,体质量指数( $23.18\pm 2.85$ ) kg/m<sup>2</sup>。另取同期在本院进行健康体检的 110 名健康人作为对照组,包括男性 58 例、女性 52 例,年龄

( $56.97\pm 4.95$ )岁,体质量指数( $22.97\pm 2.76$ ) kg/m<sup>2</sup>。两组间一般资料的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究取得医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 外周血 *PDK1* mRNA 表达水平检测

所有患者均在入院后第二天采集空腹静脉血 5 mL,采用 Trizol 液提取总 RNA,采用逆转录试剂盒将 1  $\mu$ g RNA 反转录为 cDNA,采用荧光定量 PCR 试剂盒检测 cDNA 中 *PDK1* 的相对表达水平。

#### 1.2.2 血清炎症细胞因子水平检测

所有患者均在入院后第二天采集空腹静脉血 5 mL,在 4℃离心机中按照 3 000 r/min、半径 10 cm 离心 10 min,分离血清、在 -70℃冰箱保存。采用杭州联科生物技术股份有限公司生产的 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)酶联免疫吸附法试剂盒(货号:EK12590)、可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, suPAR)酶联免疫吸附法试剂盒(货号:EK10885)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)酶联免疫吸附法试剂盒(货号:EK13400)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)酶联免疫吸附法试剂盒(货号:EK12740)检测血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平。

#### 1.2.3 心衰病情的评估

参照 NYHA 分级进行心衰病情评估<sup>[5]</sup>,根据孙利平的研究<sup>[6]</sup>将 NYHA II 级判断为轻度心衰、NYHA III~IV 级判断为重度心衰。采用彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动检查,测量左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末期内径(Left ventricular end Systolic diameter, LVESD)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。计量资料

用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间采用 $t$ 检验;采用Pearson分析相关指标的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)并分析各指标对CHF患者心衰病情的评估价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平的比较

CHF组外周血 PDK1 的 mRNA 表达水平低于对照组,血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	PDK1	CRP (mg/L)	SuPAR (ng/mL)	IL-6 (ng/mL)	IL-8 (ng/mL)
CHF组	180	0.74±0.17	6.07±1.64	1.25±0.22	81.93±9.93	117.8±23.47
对照组	110	1.00±0.18	3.98±0.94	0.79±0.15	60.38±8.75	84.45±16.57
<i>t</i> 值		12.357	12.193	19.347	18.742	13.044
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 CHF组患者外周血 PDK1 表达水平与血清炎症细胞因子水平的相关性

CHF组患者外周血 PDK1 的 mRNA 表达水平与血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平呈负相关( $r=-0.412$ 、 $-0.371$ 、 $-0.329$ 、 $-0.385$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 CHF组中不同心功能分级患者外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平的比较

CHF组中重度心衰患者外周血 PDK1 的 mRNA 表达水平低于轻度心衰患者,血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平高于轻度心衰患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 CHF组中不同心功能分级患者外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

CHF病情	<i>n</i>	PDK1	CRP (mg/L)	SuPAR (ng/mL)	IL-6 (ng/mL)	IL-8 (ng/mL)
轻度心衰	82	0.85±0.14	5.39±0.95	1.16±0.19	77.30±9.56	104.6±20.30
重度心衰	98	0.65±0.13	6.63±1.87	1.33±0.21	85.80±8.50	128.8±20.07
<i>t</i> 值		9.925	5.444	5.647	6.312	8.015
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 CHF组中不同心功能分级患者 LVEF、LVEDD、LVESD 的比较

CHF组中重度心衰患者 LVEF 水平低于轻度心衰患者,LVEDD、LVESD 水平高于轻度心衰患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 CHF组中不同心功能分级患者 LVEF、LVEDD、LVESD 的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

CHF病情	<i>n</i>	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)
轻度心衰	82	46.56±4.42	51.41±4.52	43.28±3.95
重度心衰	98	38.12±3.57	62.67±6.91	56.62±5.29
<i>t</i> 值		14.171	12.660	18.854
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 CHF组患者外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平与心功能超声指标的相关性

CHF组患者外周血 PDK1 的 mRNA 表达水平与 LVEF 呈正相关,与 LVEDD、LVESD 呈负相关;血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD、LVESD 呈正相关。见表 4。

表 4 CHF组患者外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平与心超指标的相关性

Table 4 Correlation between peripheral blood PDK1 expression level, serum inflammatory cytokines level and cardiac echocardiography index in CHF group

项目	LVEF		LVEDD		LVESD	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
PDK1	0.395	<0.05	-0.377	<0.05	-0.409	<0.05
CRP	-0.417	<0.05	0.329	<0.05	0.358	<0.05
suPAR	-0.445	<0.05	0.376	<0.05	0.379	<0.05
IL-6	-0.381	<0.05	0.408	<0.05	0.325	<0.05
IL-8	-0.364	<0.05	0.411	<0.05	0.417	<0.05

### 2.5 外周血 PDK1 表达水平、血清炎症细胞因子水平对 CHF 患者心衰病情的评估价值

ROC 曲线分析,外周血 PDK1 的 mRNA 表达水平及血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平联合检测评估 CHF 患者心衰严重程度的 ROC 曲线下面积(AUC)0.936、优于单一检测( $P<0.05$ )。见表 5、图 1。

## 3 讨论

CHF 是由基础心脏疾病引起的心脏充盈功能或射血功能损害,患者会出现心、脑、肾等重要脏器血流灌注不足以及肺循环淤血、呼吸困难等表现。CHF 不仅直接影响患者的日常生活、造成生

表5 外周血 *PDK1* 表达水平、血清炎症细胞因子水平对 CHF 患者心衰病情的评估价值

Table 5 Evaluation value of *PDK1* expression level in peripheral blood and inflammatory cytokines levels in serum for the cardiac failure condition in CHF patients

项目	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	P 值
<i>PDK1</i>	0.855	0.801~0.908	0.763	80.61	70.73	<0.001
CRP	0.689	0.611~0.766	5.630	67.35	60.98	<0.001
suPAR	0.759	0.689~0.830	1.265	70.41	73.17	<0.001
IL-6	0.745	0.674~0.817	80.11	75.51	65.85	<0.001
IL-8	0.793	0.729~0.857	116.4	70.41	70.73	<0.001
联合	0.936	0.891~0.981	/	89.66	84.21	<0.001

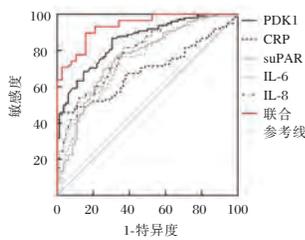


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

活质量下降,还导致反复住院风险增加、心脑血管疾病发生风险增加。CHF 早期缺乏典型临床表现,虽然通过超声心电图能够准确评估心脏射血功能,但其评估存在一定滞后性。因此,根据 CHF 的病理生理机制寻找分子标志物用于评估 CHF 病情对指导治疗、改善预后具有积极意义。

慢性炎症反应是多种心脑血管疾病发生发展的共同病理生理机制,炎症刺激一方面促进心肌重构、影响心脏舒缩功能<sup>[7-8]</sup>;另一方面促进心肌细胞、内皮细胞发生损伤,进而使基础心脏疾病的病情加重<sup>[9-10]</sup>。近些年,多项研究证实炎症反应在 CHF 的发生发展中发挥重要作用,在 CHF 动物模型中抑制炎症反应能够显著改善心功能、而激活炎症反应则损害心功能<sup>[11]</sup>。国内王磊的动物实验在心肌梗死诱导心力衰竭小鼠模型中观察到敲除 *PDK1* 基因使小鼠的心力衰竭加重,同时也使心肌中炎症反应加重<sup>[3]</sup>。本研究结果提示 *PDK1* 低表达可能参与 CHF 的发病并导致心脏射血功能下降。

相关的分子生物学研究显示 *PDK1* 是具有抗炎活性的蛋白激酶,在脓毒症、急性肺损伤、炎症性肠病等疾病模型中 *PDK1* 通过抑制核因子- $\kappa$ B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等下游信号蛋白发挥抗炎作用<sup>[12-13]</sup>。目前已知炎症反应激活与 CHF 发生发展密切相关,多项临床研究资料显示 CHF 患者

血清中 suPAR、CRP、白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症介质的含量增加且与心功能损害相关<sup>[14-15]</sup>。本研究的检测结果显示:与健康人比较,CHF 患者血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 的水平均显著升高且与心功能指标 LVEF 呈负相关,LVEDD、LVESD 呈正相关。这一结果与既往其他学者关于炎症反应与 CHF 相关的研究结果一致<sup>[14-15]</sup>。根据王磊的动物实验结果,敲除 *PDK1* 使心力衰竭小鼠的心肌炎症反应加重<sup>[3]</sup>,提示 *PDK1* 在心力衰竭的发生发展中起抗炎作用。本研究通过相关性分析证实:CHF 患者的外周血 *PDK1* 表达与血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 水平呈负相关,造成这一负相关的可能原因是 CHF 发病过程中 *PDK1* 表达降低使炎症反应加重、多种炎症细胞因子释放增多。

CHF 患者的心功能减退呈进行性发展,早期判断病情能够指导临床治疗。本研究结果提示 CHF 患者 *PDK1* 表达降低以及炎症反应加重与心衰加重有关。进一步通过 ROC 曲线分析以上指标对 CHF 患者心衰病情的评估价值可知:外周血 *PDK1* 以及血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 均能区分轻度心衰和重度心衰,表明上述外周血及血清指标对 CHF 患者心衰病情具有评估价值。

综上所述,CHF 患者外周血 *PDK1* 表达下降且与心衰加重、炎症反应激活相关,外周血 *PDK1* 以及血清 CRP、suPAR、IL-6、IL-8 对 CHF 患者心衰病情具有评估价值。

参考文献

- [1] 王宙,周琳,刘洋,等.慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.
- [2] Pma B, Jlcd E. Tendencies in cause of death in patients with chronic heart failure and depressed systolic function[J]. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2020, 73(9):783-784.
- [3] 王磊,王海强.3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 基因敲除对心肌梗死诱导心力衰竭小鼠心血管重构的影响及其机制研究[J].陕西医学杂志,2022,51(5):547-551.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [5] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification [J]. AmHeart Assoc, 2019, 8(23): e014240.

# 病原体宏基因组测序试剂生物信息学分析及阳性判断值确定的评价方法介绍

包雯\*

**[摘要]** 随着病原体宏基因组测序试剂在临床的广泛使用,对该类产品性能以及质量控制的要求相应引起重视。本文从质量评价的角度,简述病原体宏基因组测序试剂的生物信息学分析及阳性判断值确定等研究及质量控制的方法。以期提高产品研发效率,推动行业发展,规范临床应用。

**[关键词]** 宏基因组测序;生物信息学分析;阳性判断值确定

## The introduction of methods of bioinformatics analysis and Cut-off value determination on pathogen metagenome Sequencing reagent

BAO Wen\*

(Center for Medical Device Evaluation NMPA, Beijing, China, 100081)

**[ABSTRACT]** With the widespread use of pathogen metagenome sequencing reagents in clinic, the requirements for performance and quality control of such products have attracted corresponding attention. From the perspective of the performance evaluation, methods of bioinformatics analysis and study and quality control on cut-off value determination of pathogen metagenome sequencing reagent are briefly described in this article. In order to increase the research and development efficiency of products, contribute to the development of associated industry and standardized clinical application.

**[KEY WORDS]** pathogen metagenome Sequencing reagent; bioinformatics analysis; Cut-off value determination

病原体宏基因组测序(Metagenomic sequencing, mNGS)试剂是指对来源于人体样本中的病原体的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)或核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)进行体外定性检测的试剂。该类产品可与常规生物化学检查、病原体培养或传统PCR检测方法联合使用,为疑难危急重症以及罕见病原体感染的诊断提供了有效的手段。该类产品在临床中的应用日趋广泛,相关产品的研发和申报也成为目前业界的热点之一。mNGS试剂检测结果的解读高度依赖于生物信息学分析流程(包括数据库)。在建立高质量的病原体数据库的基础上,正确制定阳性判断值能够充分体现产品的临床性能(包括灵敏度和特异

性等),对于产品质量的控制至关重要。

本文将根据编者的工作实践,介绍mNGS试剂生物信息学分析及阳性判断值确定的主要研究内容及质量控制关键点,旨在通过梳理企业在产品研发过程中面临的共性问题,助力相关产品的研发及质量控制。

## 1 mNGS试剂的技术原理背景

引起人体感染的病原体包括病毒、细菌、真菌、螺旋体、立克次体以及寄生虫等。病原体核酸检测试剂是对病原体感染进行辅助诊断的有效手段之一,与仪器、样本前处理试剂等配合使用,可用于定性检测人体样本中的DNA或RNA。该类

试剂常用的传统技术为核酸扩增法及其衍生技术,包括荧光PCR、PCR毛细管电泳法、PCR熔解曲线法、PCR反向点杂交法、恒温扩增法等,方法学特点为设计特异性的引物与探针检测特定种类的病原体。近年来用于病原体检测的高通量测序方法不断涌现,主要分为宏基因组学测序与靶向测序技术<sup>[1]</sup>。宏基因组学测序的方法学包括封闭巢式多重PCR熔解曲线法、可逆末端终止测序法以及联合探针锚定聚合测序法等,方法学特点为直接对人体样本中的全部核酸进行无偏倚的检测和序列分析<sup>[2-3]</sup>。

mNGS试剂的反应原理基于高通量测序技术,首先从患者的样本中提取核酸,构建DNA测序文库,然后上机测序,获得序列信息。再通过结果分析软件对测序数据进行分析,判断疑似患者是否感染以及感染何种病原体<sup>[4]</sup>。该产品可与常规生物化学检查、病原体培养或传统PCR检测方法联合使用,为疑难危急重症以及罕见病原体感染的诊断提供了有效手段。与传统PCR试剂相比,该类试剂检测前不对病原体核酸进行扩增且不限定检测的核酸序列<sup>[5]</sup>。

## 2 mNGS试剂的生物信息学分析

### 2.1 总体原则

宏基因组产品基于其方法学特点,理论上可以无靶向地检测样本中的全部病原体,故产品配套软件的数据库应尽可能覆盖特定人体样本中的所有病原体范围。建议自行建立结果分析数据库,不建议直接使用未经验证的公共数据库。对于病毒、细菌、真菌和寄生虫等主要系统大类代表性病原体,应尽可能覆盖境内各类亚种或血清型。

### 2.2 配套软件及生信分析过程

#### 2.2.1 研究内容

详述生物信息分析的流程,每一个环节或软件模块的具体功能和质控参数。包括原始数据输入、标签识别、序列拆分、低质量和低复杂度序列过滤、去除宿主序列、去除接头、与参考数据库比对进行微生物鉴定以及过滤背景微生物的具体方法和验证结果<sup>[6]</sup>。每个步骤的流程均应经过选择、验证和确认,对每个步骤的关键参数进行详细的研究,以确保数据的准确性和完整性。对标签识别、序列拆分、接头及低质量序列过滤、数据量、测序深度及灵敏度、人源序列去除和微生物序列注

释的要求建议参考相关专家共识<sup>[7]</sup>。

结果分析数据库:应建立与临床使用场景相适应的数据库对结果进行分析<sup>[8]</sup>。描述数据库的存储方式以及生信分析平台的要求,包括计算机与服务器、软件和生信分析人员的要求。另外需明确数据库的建立筛选标准、明确参考序列的组成、数量、种类、数据质量。明确如何对背景菌、定值菌、致病菌等不同类型的微生物进行注释。注意病原体结果应准确到种,并包含属的信息。结果应区分致病性病原体及低或无致病性病原体(如定植菌)。结果分析数据库包括微生物鉴定数据库、人源数据库和背景数据库。建议各个实验室分别建立背景数据库,包括构建全面的检测背景库并适时更新,实验操作人员和生信分析人员具备相应资质等。

#### 2.2.2 不同数据库建立的考虑

微生物鉴定数据库:需详述物种鉴定和注释的算法,并对其在细菌、病毒、真菌等的分析检测能力进行全面评估。阐述如何确保注释的准确性及序列的完整性,采取有效措施防止注释错误、命名错误或者代表性不足临床相关微生物列入库。对于结果报告中的全部微生物,建议临床使用单位结合临床信息以及背景数据库对其潜在的临床意义进行注释,例如引用权威文献进行注释,说明如何结合临床信息进行解释等。

人源基因序列数据库:用于在生信分析过程中过滤人源基因数据。应构建全面的人源基因序列数据库,并评估最新版国际人类参考基因组和用于构建人源基因序列数据库所选择的参考基因组差异,进而评价人源基因序列数据库的代表性,并提交研究资料。详述有关去除人源序列的生信分析方式。

背景数据库:mNGS检测产品检测过程中一些样本中会存在背景菌序列、环境微生物及实验室残留微生物,这些基因序列可造成测序污染,导致假阳性结果产生。因此,针对产品需要构建检测背景库用于过滤污染序列、区分背景病原体和致病性病原体。详述剔除试剂、环节、测序和生信分析流程中引入的假阳性病原体信息的手段,进行相应的研究并提交资料。

建议同时对生信分析过程进行模拟训练。可选择虚拟参考品对生物信息分析的准确性进行评估,在人源序列中掺入微生物基因序列,通过计算

机模拟实现序列分析,得到微生物注释结果。可通过计算不同数量级的被准确识别的微生物序列数,评价算法的灵敏度和特异性。

### 2.3 阳性判断值

对于病毒、细菌、真菌和寄生虫等主要系统大类代表性病原体,应进行阳性判断值建立和验证,建立阳性判断值时可采用各个大类的代表性病原体进行研究,验证时应覆盖全部种类的病原体范围<sup>[9]</sup>。

阳性判断值研究用样本应充分覆盖各个病原体的亚种、基因型或血清型。建议基于与对比方法的一致性程度,选择适宜的判读规则,按照明确的规则确定阳性判断值。考虑到真实样本的复杂性,需评价高入源背景的临床样本,不建议采用模拟样本进行研究。对于结果的解读应重点关注 Reads 数、基因组覆盖度、阴性对照 Reads 数等。对比方法应为分子生物学检测结果,例如特定病原体的荧光 PCR 检测结果、测序结果或数字 PCR 检测结果等。应在充分验证对比方法性能可靠的基础上选择合适的研究方法。另外,列表描述确定各个病原体阳性判断值采用的临床样本/模拟样本、例数等信息,每个病原体均应采用一定数量的临床样本进行研究。临床样本背景信息表包括来源、类型、唯一可溯源编号、样本采集时间、检测时间、诊断结果、分子生物学或血清学检测结果等。样本检测结果以及质控数据表包括文库制备起始量、标签接头、pre-PCR 文库编号、混合文库编号、混合文库浓度、post-PCR 文库浓度、下机总数据量、Q20%、Q30%、平均深度、检出病原体序列数、病原体基因组覆盖率、病原体相对丰度、病原体绝对丰度、特异性测序读长、文库片段分布等。

目前关于 mNGS 阳性判断值的计算公式在国内相关专家共识中没有明确要求,经查阅国内外相关的文献,关于阳性判断值的计算公式主要分为以下几种:

#### 2.3.1 基于每百万序列的读数值 (reads per million, RPM)<sup>[10-11]</sup>

2019 年 Charles Chiu 团队发表在新英格兰杂志上的最大规模的脑脊液 mNGS 前瞻性研究,该研究对 1 年内美国 8 家医院的 204 例原发性脑炎、脑膜炎或脊髓炎患者的脑脊液样本进行了 mNGS 检测。在该研究中,阳性阈值的判定规则为:细菌、真菌、寄生虫、DNA 病毒:将检测到的 reads 标

准化为 RPM,然后计算临床样本与同批次阴性质控 (NC) 的 RPM 的比率 (RPM-r),当  $RPM-r = RPM_{sample}/RPM_{NTC} \geq 10$ ,报告检出该病原体,否则报告未检出;RNA 病毒:检测到的 reads 覆盖到病毒参考基因组上  $\geq 3$  个不重叠的区域,则报告检出该病毒。

#### 2.3.2 基于标准化 Reads 数、覆盖度及临床相关性<sup>[12]</sup>

在 2016 年发表的关于眼部感染 (葡萄膜炎) 的研究中,由于阴性对照 (水) 中的微生物被认为是实验污染菌,故将其测序 reads 全部去除;剩下的微生物被认为是可能致病的,如果满足以下标准,被认为是潜在病原体。

判读的规则为:①每百万测序 reads 中含有 > 20 条 reads (RPM > 20) 且覆盖参考基因组的不同位置。②该微生物在特定患者的给定临床环境中具有潜在的致病性。

#### 2.3.3 基于 Z-score 值<sup>[13]</sup>

Wilson 团队通过标准化 Z-score 的算法,评价每个样本中微生物的 Z-score,考虑与患者临床症状的相关性给出判断。Z-score 是标准化方法,用于判定临床样本中微生物是否为致病微生物。计算方法为:基于一系列阴性样本和空白质控构建背景微生物库,检测背景库中每个样本的每种微生物的 reads 数标准化为 RPM 值及标准差,然后计算 Z-score,即背景库中所有样本中该微生物的 RPM 值,减去该微生物的背景值后除以标准差。结果判读规则为:当 Z-score 为负值时,说明比本底量小,判定为非致病菌;得分最靠前的 (正值),考虑与临床症状的相关性,给出判断。基于宏基因组方法学特点,还需说明各个实验室防止微生物污染的控制措施并验证其有效性。提供防止各种污染的控制措施并验证其有效性,包括样本采集、核酸提取、建库测序引入的污染以及生物信息学分析引入的污染。详述实验室自建的具体策略,包括使用背景微生物库的方法。应有效去除正常菌群和实验室污染引起的背景微生物。

## 3 结语

目前宏基因组测序技术在临床的应用逐渐广泛,针对产品设计开发过程中存在的技术难点以及规范性问题。本文结合相关专家共识、研究文献等,就产品生物信息学分析及阳性判断值确定

的研究内容以及质量控制的关键要素进行了初步探讨,以期有助于相关企业大幅提高产品研发的效率,从而加速高质量的产品上市,真正使得医生和患者受益。

### 参考文献

- [1] Charles Y, Chiu, Steven A, et al. Miller Clinical metagenomics[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2019,20(5):341-355.
  - [2] Miller, Steve, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[J]. *Genome Research*, 2019,29(5): 831-842.
  - [3] 《中华传染病杂志》编辑委员会,中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. *中华传染病杂志*, 2020,38(11):681-689.
  - [4] 《中华危重病急救医学》编辑委员会,宏基因组学测序技术在中重症感染中的临床应用专家共识(第一版)[J]. *中华危重病急救医学*, 2020,32(5):531-536.
  - [5] 《中华检验医学杂志》编辑委员会,中华医学会检验医学分会.高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2020,43(12): 1181-1195.
  - [6] Goddacre N, et al. a reference viral database (RVDB) to enhance bioinformatics analysis of high-throughput sequencing for novel virus detection[J]. *mSphere*, 2018,3(2):69-78.
  - [7] 《中华检验医学杂志》编辑委员会,宏基因组测序病原微生物检测生物信息学分析规范化管理专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2021,44(9):799-807.
  - [8] FDA, Infectious Disease Next Generation Sequencing Based Diagnostic Devices: Microbial Identification and Detection of Antimicrobial Resistance and Virulence Markers (Draft), 2016.
  - [9] 国家药品监督管理局,关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告(2021年第122号)[EB/OL]. (2021-09-29). <https://www.cmde.org.cn/flfg/fgwj/ggtg/20210930163300622.html>
  - [10] Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical Metagenomic Sequencing for Diagnosis of Meningitis and Encephalitis[J]. *New England Journal of Medicine*, 2019, 380(24): 2327-2340.
  - [11] Miller S, Naccache SN, Samayoa E, et al. Laboratory validation of a clinical metagenomic sequencing assay for pathogen detection in cerebrospinal fluid[J]. *Genome Research*, 2019.
  - [12] Doan T, Wilson MR, Crawford ED, et al. Illuminating uveitis: metagenomic deep sequencing identifies common and rare pathogens[J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1):90.
  - [13] Wilson MR, O'Donovan, Brian D, Gelfand JM, et al. Chronic Meningitis Investigated via Metagenomic Next-Generation Sequencing[J]. *Jama Neurology*, 2018.
- 
- (上接第 1599 页)
- [6] 孙利平,许忠林,朱权,等.老年慢性心力衰竭患者氨基末端脑钠肽前体、肌钙蛋白 I、超敏 C 反应蛋白的变化及其意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(11): 2016-2019.
  - [7] Gallo G, Rubattu S, Volpe M. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5):2667.
  - [8] Camacho-Encina M, Booth LK, Redgrave RE, et al. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease[J]. *Cells*, 2024, 13(4):353.
  - [9] Perticone M, Zito R, Miceli S, et al. Immunity, Inflammation and Heart Failure: Their Role on Cardiac Function and Iron Status[J]. *Front Immunol*, 2019, 1(10):2315.
  - [10] Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and Chronic Inflammation: The Links Between Chronic Heart Failure and Comorbidities[J]. *Front Cardio Med*, 2021, 8:650278.
  - [11] Zhang J, Wang G, Shi Y, et al. Growth differentiation factor 11 regulates high glucose-induced cardiomyocyte pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammasome activation[J]. *Cardio Diabet*, 2024, 23(1):160.
  - [13] Tuo P, Zhao R, Li N, et al. Lycorine inhibits Ang II-induced heart remodeling and inflammation by suppressing the PI3K-AKT/NF-kappaB pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128:155464.
  - [14] Huang Y, Feng Q, Zhang Y, et al. The effect of PDK1 in maintaining immune cell development and function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 13(721): 150106.
  - [13] Fu XZ, Wang Y. Interferon-gamma regulates immunosuppression in septic mice by promoting the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):95.
  - [18] 戴增欢,郑伟珍,阮发晖,等.血清 suPAR 水平与慢性心力衰竭患者预后的关系研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(2): 175-178.
  - [15] Schulze A, Kwast S, Pökel C, et al. Assessment of the Relationship between Periodontitis and Cardiac Parameters in Patients with Early Chronic Heart Failure: A Cross-Sectional Study[J]. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2024, 9(1):52.

# HSD17B6的主要功能及其在内分泌代谢和肿瘤中的作用

王鑫<sup>1</sup> 冯寒笑<sup>2</sup> 郝雯琪<sup>3</sup> 张扬<sup>2\*</sup> 魏凤香<sup>1,4,5\*</sup>

**[摘要]** 羟基类固醇脱氢酶是醛酮还原酶和短链脱氢酶-还原酶超家族的成员,对于类固醇激素在体内发挥正常功能起着至关重要的作用。HSD17B6是羟基类固醇脱氢酶中的一种,在体内主要参与雄激素的代谢和生物合成,产生雌激素受体 $\beta$ 的高亲和力配体,进而可能影响体内糖脂代谢,造成内分泌及生殖系统的紊乱与疾病的发生。HSD17B6表达异常也与机体免疫功能有关,可参与肿瘤的发生与发展,作为潜在生物标志物用于肿瘤的诊断与评估,为药物或靶向治疗提供参考信息。尽管其对疾病影响的精细机制尚不明确,但HSD17B6的功能丧失可能对机体造成不同程度的损伤。本文就HSD17B6在代谢病和肿瘤方面的作用进行综述。

**[关键词]** HSD17B6; 雄激素; 雌激素受体 $\beta$ ; 糖脂代谢; 代谢性疾病; 肿瘤

## The main function of HSD17B6 and its role in endocrine metabolism and tumors

WANG Xin<sup>1</sup>, FENG Hanxiao<sup>2</sup>, HAO Wenqi<sup>3</sup>, ZHANG Yang<sup>2\*</sup>, WEI Fengxiang<sup>1,4,5\*</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154007; 2. School of Public Health, Sun Yat-sen University (Shenzhen), Shenzhen, Guangdong, China, 518172; 3. Otolaryngology Department, The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154007; 4. Central Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong, China, 518172; 5. Longgang Maternal and Child Clinical College, Medical College Of Shantou University, Shenzhen, Guangdong, China, 518172)

**[ABSTRACT]** Hydroxysteroid dehydrogenase is a member of the aldoketone reductase and short chain dehydrogenase-reductase superfamily, which plays a crucial role in the normal function of steroid hormones in the body. HSD17B6 is one of the hydroxy steroid dehydrogenases, mainly involved in the metabolism and biosynthesis of androgens in vivo. It produces the high affinity ligand of estrogen receptor  $\beta$ , which may affect the metabolism of glucose and lipids in the body, leading to endocrine and reproductive system disorders and diseases. Abnormal expression of HSD17B6 is also related to the immune function of the body and can be involved in the occurrence and development of tumors. As a potential biomarker, HSD17B6 can be used for the diagnosis and evaluation of tumors, providing reference information for drugs or targeted therapies. Although the precise mechanism of its effect on disease remains unclear, the loss of function of HSD17B6 may cause varying degrees of damage to the body. This article reviews the role of HSD17B6 in metabolic diseases and tumors.

**[KEY WORDS]** HSD17B6; Androgen; Estrogen receptor  $\beta$ ; Glycolipid metabolism; Metabolic diseases; Tumors

基金项目:深圳市科技计划项目(JCYJ20190808102405474)

作者单位:1. 佳木斯大学临床医学院,黑龙江,佳木斯 154007

2. 中山大学公共卫生学院(深圳),广东,深圳 518172

3. 佳木斯大学附属第一医院耳鼻喉科,黑龙江,佳木斯 154007

4. 深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室,广东,深圳 518172

5. 汕头大学医学院龙岗妇幼临床学院,广东,深圳 518172

\*通信作者:魏凤香, E-mail:haowei727499@163.com

17 $\beta$ -羟基固醇脱氢酶 6 (17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 6, HSD17B6) 是一种微粒体酶, 17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (17 $\beta$ -HSDs) 的一种, 其通过调节类固醇激素尤其是雄激素水平, 影响体内生化代谢和内分泌功能。HSD17B6 也可以参与机体免疫应答反应, 影响多种代谢、内分泌疾病与肿瘤的发生与发展, 如代谢综合征、肥胖、炎症以及激素依赖的子宫内膜、前列腺和乳房恶性肿瘤等<sup>[1]</sup>。HSD17B6 在疾病的临床诊断与治疗方面具有很大的潜在优势, 本文就 HSD17B6 参与调节代谢和内分泌性疾病及肿瘤方面的研究进展进行总结。

## 1 HSD17B6 的表达、分布和功能

HSD17B6 是一种 NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup> 依赖的氧化还原酶和具有差向异构酶活性的蛋白质<sup>[2]</sup>, 由位于染色体 12q13 的 *HSD17B6* 基因编码。人 *HSD17B6* 的编码蛋白包含 317 个氨基酸, 其表达在肝脏中最为丰富, 亦在前列腺中被检测到<sup>[3]</sup>。该酶及其家族大部分成员可以催化低活性 17-酮类固醇和高活性 17- $\beta$  羟基类固醇之间的相互转化<sup>[4]</sup>, 促进类固醇的生物合成, 在内质网和脂滴的靶向运输、促进小鼠肝脏脂肪生成<sup>[5]</sup>中起到重要的作用。

人体内雄激素主要有睾酮和二氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT), DHT 是睾酮的 5 $\alpha$ -还原代谢产物, 其对雄激素受体 (Androgen receptor, AR) 的亲合力是睾酮的两倍, 是体内雄激素的主要活化形式<sup>[6]</sup>。作为最有效的雄激素, DHT 能够调节前列腺的生长、发育并维持其正常的分泌功能, 并且由 HSD17B6 介导的 3 $\alpha$ -diol 转化为 DHT 的反应尤为活跃<sup>[7]</sup>。见图 1。

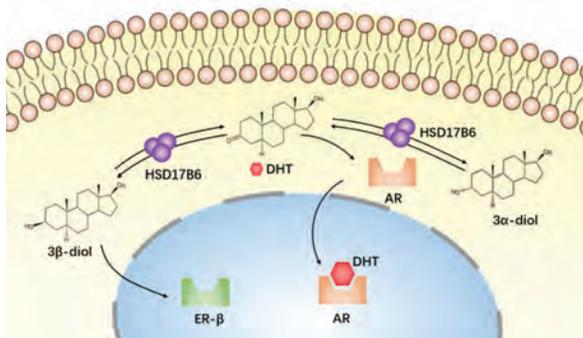


图 1 HSD17B6 参与性激素代谢的过程

Figure 1 HSD17B6 involved in sex hormone metabolism

HSD17B6 能够参与肝脏中雄激素的代谢和生物合成, 其氧化还原酶活性能够将 3 $\alpha$ -雄甾烷二醇转化为强效雄激素 DHT, 并与细胞中的 AR 结合, 从而在调节雄激素平衡方面发挥重要作用<sup>[8]</sup>。同时差向异构酶活性使 HSD17B6 催化 DHT 还原成 3 $\alpha$ -或 3 $\beta$ -二醇 (3 $\alpha$ -/3 $\beta$ -Androstanediol, 3 $\alpha$ -/3 $\beta$ -diol), 后者作为高亲和力配体和激动剂与雌激素  $\beta$  受体 (Estrogen receptor beta, ER- $\beta$ ) 结合, 参与维持前列腺内 DHT 和 3 $\beta$ -diol 的平衡<sup>[9]</sup>, 对雌激素的作用产生重要影响。

## 2 HSD17B6 与糖脂代谢性疾病

代谢性疾病是指由体内糖、脂肪和蛋白质等物质的合成与分解代谢障碍而导致的一类疾病, 主要包括糖尿病 (Diabetes mellitus, DM)、肥胖等。HSD17B6 的作用与体内雄激素的水平关系密切, 而雄激素对于机体代谢功能的影响十分广泛, 可以促进脂质代谢、调节体脂分布、降低血糖和改善胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>等。

另外, 人类和小鼠 HSD17B6 的氨基酸序列与小鼠视黄醇脱氢酶 (Retinol dehydrogenase, RDH1) 高度相似, RDH1 通过调节成熟棕色脂肪细胞的功能影响脂质稳态, 缺乏 RDH1 与小鼠肥胖有关<sup>[11]</sup>。HSD17B6 很可能具有与小鼠 RDH1 相似的调节脂质代谢平衡的作用。研究发现, DM 大鼠 17 $\beta$ -HSD 的 mRNA 转录物和蛋白质水平降低了几倍, 且 T2DM 患者的短期胰岛素强化治疗可以增强 17  $\beta$ -HSDs 活性, 使睾酮水平升高<sup>[12]</sup>。而补充睾酮可以增强性腺功能减退型 T2DM 患者的血糖控制和激素水平, 降低总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇, 增加高密度脂蛋白胆固醇<sup>[13]</sup>的含量。并且在高雄激素的脂肪组织中, 增加膳食中 Cr<sup>3+</sup> 的摄入发现 17 $\beta$ -HSDs 的表达明显降低, 并且 Cr<sup>3+</sup> 浓度、胰岛素及脱氢表雄酮水平间有明显的相关性。说明 Cr<sup>3+</sup> 可能通过调节 HSD17B6 所属的 17 $\beta$ -HSDs 来调控脂肪代谢<sup>[14]</sup>。

HSD17B6 能够参与 DHT 代谢为 3 $\beta$ -二醇及其转化为 DHT 的过程, 且 3 $\beta$ -二醇已被证明为 ER- $\beta$  的高亲和力配体和激动剂, ER- $\beta$  受体对胰岛素敏感性、脂肪变性有重要作用, 但其研究结果并不一

致甚至相悖,因此通过 ER- $\beta$  对糖脂代谢的具体影响及作用机制仍存争议<sup>[15]</sup>。

以上研究证明 HSD17B6 极有可能通过性激素来调节糖脂代谢,但相关研究较少,多为 17  $\beta$ -HSDs 家族其他酶和 HSD17B6 作用底物的研究,不能直接证明是由 HSD17B6 导致的糖脂代谢异常,其确切代谢通路和机制尚未得到证实。

### 3 HSD17B6 与内分泌性疾病

#### 3.1 HSD17B6 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)

PCOS 是一种与女性内分泌生殖障碍有关的异质性疾病,其特点是无排卵、高雄激素血症和(或)多囊卵巢。高雄激素血症能够引起 PCOS 患者体内的脂质代谢紊乱,且此类患者患代谢疾病的概率明显增加,对胰岛素的敏感性也会显著降低<sup>[16]</sup>。此外, *HSD17B6* 为雄激素代谢的关键基因,其单核苷酸多态性 *rs898611* 的多态性与 PCOS 患者的 BMI 相关。但通过对中国 335 名 PCOS 患者和 354 名对照者 *HSD17B6* (*rs898611*) 基因型的检测发现<sup>[8]</sup>, *rs898611* 的基因型或多态性等位基因却与 PCOS 的表型特征之间不存在任何显著关联。与之相反的,全外显子测序分析表明<sup>[17]</sup>, *HSD17B6* 基因杂合外显子变异与 PCOS 有关。这与之前的研究结果相反,可能是由于存在遗传背景或环境差异的影响,因此 *HSD17B6* 与 PCOS 在遗传学上的关联尚存争议。

#### 3.2 HSD17B6 与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症是一种雌激素依赖性疾病,可能造成不孕症等严重病变,其特征是在子宫腔外出现子宫内膜样组织的生长,病变的发生和进展与雌激素作用有关,病变程度一般随雌激素水平的下降而减轻。有研究发现, *HSD17B6* 在子宫内膜异位症病灶中的表达明显高于患者或健康对照的在位子宫内膜,表明 *HSD17B6* 高表达可能与子宫内膜异位症的病变有关<sup>[18]</sup>。除了 *HSD17B6* 之外, ER- $\beta$  在卵巢和深部子宫内膜异位症中的表达也非常高,这说明子宫内膜异位症中同时存在异常的 ER- $\beta$  表达及配体的合成增加, *HSD17B6* 的高表达也进一步促进了 ER- $\beta$  介导的子宫内膜异位症信号传导<sup>[19]</sup>。

## 4 HSD17B6 与肿瘤

目前,我国每年因肿瘤而死亡的病例近 300 万,大约 40% 的人类癌症,包括乳腺癌、前列腺癌 (Prostate cancer, PCa)、卵巢癌和子宫癌等,均对类固醇激素敏感<sup>[20]</sup>。虽然 *HSD17B6* 抑制肿瘤发展的机制尚不清楚,但 *HSD17B6* 可以合成 DHT,其异常水平可通过多种途径影响肿瘤的进展,例如 PCa、乳腺癌、肺癌及结直肠癌等,同时 *HSD17B6* 的表达水平与机体免疫功能的改变也存在密切联系。

#### 4.1 HSD17B6 与肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC)

*HSD17B6* 能够抑制 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。数据分析表明, *HSD17B6* 是免疫浸润中独立且有利的预后标志物<sup>[21]</sup>,其可能影响免疫细胞的浸润,尤其是与巨噬细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞和树突状细胞的浸润呈明显的负相关。与正常肝脏相比, HCC 肿瘤组织中 *HSD17B6* 的表达明显下降<sup>[22]</sup>,其机制可能是 *HSD17B6* 通过调控转化生长因子  $\beta$  的表达,影响患者免疫细胞的浸润和多个免疫检查点基因的表达,使免疫应答降低<sup>[3]</sup>,同时,在 HCC 患者中, *HSD17B6* 的较低表达与较差的总生存期、无进展生存期、无复发生存时间和疾病特异性生存期相关。因此, *HSD17B6* 高表达是 HCC 患者生存的有利因素,这些患者在不同的临床病理亚组中预后也更好,表明 *HSD17B6* 是一种潜在的 HCC 生物标志物,能够通过参与免疫反应来影响肿瘤的进展。

#### 4.2 HSD17B6 与肺腺癌 (Adenocarcinoma of lung, LUAD)

*HSD17B6* 对于 LUAD 的影响主要通过免疫途径。在 *HSD17B6* 表达下调驱动 LUAD 进展的研究中发现, LUAD 肿瘤组织中 *HSD17B6* 的 mRNA 和蛋白表达通常低于正常肺组织,其与 LUAD 肿瘤分期晚、体积大、分化差、分级高及预后不良等较差的临床病理学特征存在显著的相关性。 *HSD17B6* 在 LUAD 中的潜在抗肿瘤机制是其过表达抑制了 AKT 磷酸化,从而抑制下游的癌基因活性,使 GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -连环蛋白和细胞周期蛋白-D 等独立于 DHT 而失活<sup>[21]</sup>。此外,在对早期

肺腺癌辅助治疗的研究中观察到, HSD17B6 的表达水平与程序性死亡受体 1 (Programmed death receptor 1, PD-1) 水平呈负相关, 并且在肺腺癌高危患者中低表达, 其可能通过 PD-1 途径在免疫逃避中与  $\beta 1, 3$ -N-乙酰葡萄糖胺基转移酶-3 产生协同作用<sup>[23]</sup>。

因此, HSD17B6 蛋白可能作为 LUAD 的肿瘤抑制因子, 有希望成为 LUAD 放疗患者的预后指标, 并且应该从免疫检查点途径入手寻求相关的治疗手段。

#### 4.3 HSD17B6 与 PCa

HSD17B6 在 PCa 中主要通过影响 DHT 的代谢发挥作用。有研究表明, *HSD17B6* 基因的表达与肿瘤内 DHT 浓度之间存在正相关性, HSD17B6、HSD17B10 等雄激素生物合成酶通过调节前受体来控制 DHT 代谢, 进而控制肿瘤内雄激素的水平, 最终影响 PCa 的进展<sup>[7, 24]</sup>。雄激素剥夺疗法可以抑制 PCa 的发展, 是局部复发和晚期 PCa 的一线治疗方法。然而, 在接受雄激素剥夺治疗的男性 PCa 患者中, *HSD17B6* 的转录组表达增加, 催化前列腺癌细胞中  $3\alpha$ - $3\beta$ -diol 转化为 DHT, PCa 组织中 HSD17B6 的评分比未经治疗的患者组织高约 2 倍, 男性生化进展快的患者具有更高的 HSD17B6 评分, 其中有相当一部分会进展为较严重的去势抵抗性前列腺癌。并且在伴有骨转移的去势抵抗性前列腺癌患者癌组织中, HSD17B6 的表达显著低于原发性 PCa<sup>[25]</sup>。以上证据综合表明 HSD17B6 功能障碍参与了 PCa 的发展、转移及耐药性的增强等,  $3\alpha/\beta$ -二醇可作为 DHT 的潜在前体, DHT 从雄激素衍生物的反向转化可能是联合激素治疗的一个有希望的靶标。

#### 4.4 HSD17B6 与其他恶性肿瘤及治疗

HSD17B6 对于其他肿瘤的研究有限, 除去上述几类, 目前仅知其对于非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 及胆囊癌的发生发展到一定的作用。研究 NSCLC 相关关键基因发现, *HSD17B6* 在 NSCLC 中的表达水平低于在非肿瘤肺组织中的表达水平<sup>[26]</sup>, 这一结论与其它肿瘤组织中 *HSD17B6* 的低表达吻合。*HSD17B6* 还能够参与胆囊癌中的甲基化信号通路和胆汁的相关生化过程, 且已经被揭示为甲基化和胆汁代谢相关

通路的潜在枢纽基因<sup>[27]</sup>。

在恶性肿瘤的治疗方面, 通过对某些化疗药对大鼠类固醇生成酶影响的研究发现, 部分化疗药物可能通过抑制 *HSD17B6*、*HSD3B1* 和 *CYP19A1* 引起睾酮水平的下降以及胆固醇水平的升高, 从而对机体产生某些不良反应<sup>[28]</sup>。因此, 仍需进行更深一步的研究以找到对人体更为安全的化疗药物。

## 5 小结与展望

综上所述, HSD17B6 的作用主要涉及性激素的代谢, 其表达异常与多种疾病相关, 其可能通过性激素代谢及免疫浸润的方式对代谢性疾病、内分泌疾病及肿瘤等的进展和预后产生不同程度的影响, 可以作为疾病的诊断指标和抗肿瘤治疗的潜在靶标, 但由于目前 HSD17B6 的相关研究较少, 其在体内作用的结果受多重因素综合调控, 实验结果可能并不显著或存有争议, 因此缺乏直接证据证明 HSD17B6 对机体代谢功能的具体调控机制, 有待后续开展一系列功能和机制性实验进行验证。如果该瓶颈能够得以突破, 不仅能够帮助人们更深入地理解 HSD17B6 和脂质、内分泌代谢及相关疾病的作用机理, 也将对临床研发新型治疗方法及药物有更重要的意义。

## 参考文献

- [1] Penning TM. Human hydroxysteroid dehydrogenases and pre-receptor regulation: insights into inhibitor design and evaluation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(1-2): 46-56.
- [2] Rižner TL, Penning TM. Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism[J]. Steroids, 2014 Jan, 79: 49-63.
- [3] Lv L, Zhao Y, Wei Q, et al. Downexpression of HSD17B6 correlates with clinical prognosis and tumor immune infiltrates in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 3, 20: 210.
- [4] 苏文, 许华敏, 康继宏, 等.  $17\beta$ -羟基类固醇脱氢酶的功能[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 27-31.
- [5] Zhang X, Wang Y, Liu P. Omic studies reveal the pathogenic lipid droplet proteins in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Protein Cell, 2017, 8(1): 4-13.
- [6] Marchetti PM, Barth JH. Clinical biochemistry of dihydrotestosterone[J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50(Pt 2): 95-107.

- [7] Zhang A, Zhang J, Plymate S, et al. Classical and Non-Classical Roles for Pre-Receptor Control of DHT Metabolism in Prostate Cancer Progression[J]. *Horm Cancer*, 2016, 7(2): 104-113.
- [8] Ju R, Wu W, Fei J, et al. Association analysis between the polymorphisms of HSD17B5 and HSD17B6 and risk of polycystic ovary syndrome in Chinese population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(3): 227-233.
- [9] Warner M, Fan X, Strom A, et al. 25 years of ER $\beta$ : a personal journey. *J Mol Endocrinol*, 2021 Oct 15; 68(1): R1-R9.
- [10] Souteiro P, Belo S, Oliveira SC, et al. Insulin resistance and sex hormone-binding globulin are independently correlated with low free testosterone levels in obese males[J]. *Andrologia*, 2018, 50(7): e13035.
- [11] Krois CR, Vuckovic MG, Huang P, et al. RDH1 suppresses adiposity by promoting brown adipose adaptation to fasting and re-feeding[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(12): 2425-2447.
- [12] Hu Y, Wang Y, Cai TT, et al. Short-time intensive insulin therapy upregulates 3 beta- and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase levels in men with newly diagnosed T2DM[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 19, 13: 894743.
- [13] Kumar S, Khatri M, Memon RA, et al. Effects of testosterone therapy in adult males with hypogonadism and T2DM: A meta-analysis and systematic review. [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(8): 102588.
- [14] Chen TS, Chen YT, Liu CH, et al. Steroidogenic enzymes of adipose tissue in modulation of trivalent chromium in a mouse model of PCOS. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(1): 48-52.
- [15] González-Granillo M, Savva C, Li X, et al. ER $\beta$  activation in obesity improves whole body metabolism via adipose tissue function and enhanced mitochondria biogenesis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 5, 479: 147-158.
- [16] Gleicher N, Kushnir V A, Darmon SK, et al. Suspected ontogeny of a recently described hypo-androgenic PCOS-like phenotype with advancing age[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3): 661-676.
- [17] Sharma P, Jain M, Halder A. An Investigation of Steroid Biosynthesis Pathway Genes in Women with Polycystic Ovary Syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2022, 15(3): 240-249.
- [18] Huhtinen K, Desai R, Ståhle M, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4228-4235.
- [19] Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, Vergriete K, Buscail E, Lluet P, Fontaine C, Arnal JF, Lenfant F. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int J Mol Sci*, 2020, 17, 21(8): 2815.
- [20] Northey JJ, Weaver VM. Mechanosensitive Steroid Hormone Signaling and Cell Fate[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(8): bqac085.
- [21] Tian T, Hong F, Wang Z, et al. HSD17B6 downregulation predicts poor prognosis and drives tumor progression via activating Akt signaling pathway in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 341.
- [22] Wu M, Jiang L. Hydroxysteroid 17-Beta Dehydrogenase 6 Is a Prognostic Biomarker and Correlates with Immune Infiltrates in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(1): 146-158.
- [23] Hu J, Yu H, Sun L, et al. Identification of an Individualized Metabolism Prognostic Signature and Related Therapy Regimens in Early Stage Lung Adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 650853.
- [24] 侯泽敏,唐静洁,李振斐. 固醇激素代谢及其在前列腺癌治疗中的应用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2017, 39(5): 542-550.
- [25] Jernberg E, Thysell E, Bovinder YE, et al. Characterization of prostate cancer bone metastases according to expression levels of steroidogenic enzymes and androgen receptor splice variants[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e77407.
- [26] Ma Q, Xu Y, Liao H, et al. Identification and validation of key genes associated with non-small-cell lung cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22742-22752.
- [27] Prete MG, Cammarota A, D'Alessio A, Zanuso V, Rimassa L. Current options and future directions of systemic therapy for advanced biliary tract cancer[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2021, 2(5): 416-433.
- [28] Al-Bader M, Kilarkaje N. Effects of bleomycin, etoposide and cisplatin treatment on Leydig cell structure and transcription of steroidogenic enzymes in rat testis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 747: 150-159.

### 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。

