



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

分子诊断与治疗杂志

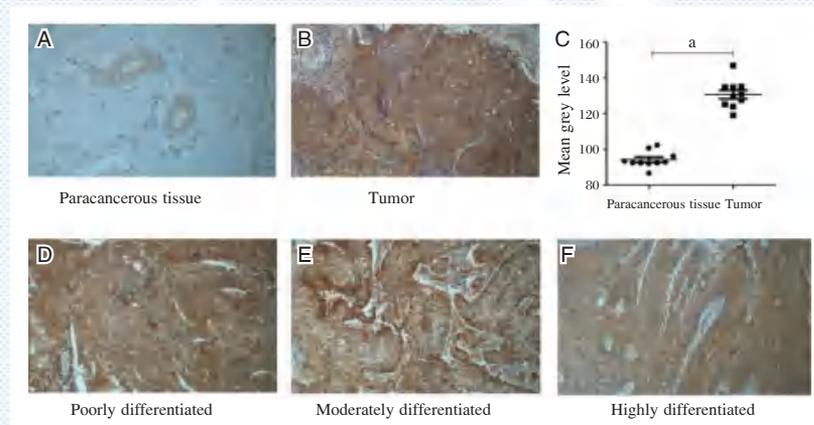
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年11月 第15卷 第11期 总第111期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 11 November 2023



注: A-C 免疫组化分析 *AURKA* 基因在宫颈癌旁组织(A)及癌组织中(B)的表达, 癌组织 $N=10$, 癌旁组织 $N=10$; D-F 免疫组化分析 *AURKA* 基因不同分化程度宫颈癌中的表达。* $P<0.001$, 差异有统计学意义。

图(2027) *AURKA* 基因在宫颈癌组织中的表达

Figure(2027) The expression of the *AURKA* genes in cervical carcinoma tissues

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



岳滨



岳滨,1965年1月出生。1989年毕业于哈尔滨医科大学,获得本科学历,2013年获得南昌大学公共管理硕士学位。

卫生管理正高级研究员、普外科副主任医师。现任北京市第二康复医院(北京市羊坊店医院)院长。北京市海淀区第九届、第十届政协委员。2010年获得北京市先进工作者荣誉称号。担任中国医学救援协会社区救护分会第一届常务理事,北京康复医学会康复医疗机构管理分会副主任委员,北京医院协会康复机构专业委员会第一届委员会委员,北京市海淀区医学会卫生专业技术鉴定专家,北京市海淀区劳动能力鉴定医疗专家,北京市海淀区残联医疗鉴定专家,黑龙江农垦职业学院护理分院客座教授。

岳滨院长长期从事医疗及管理工作,撰写了《临床普通外科医师速查手册》。撰写《老年大肠癌并急性肠梗阻40例临床诊治体会》及《北京市海淀区急救医疗服务中非急救转运服务的现状》等专业和管理论文20余篇。负责、参与《海淀区卫生系统社区专业人员院前急救培训基地》等专项及科研项目6项。2008至2016年任职北京市海淀区医学救援中心主任期间,积极探索适应海淀急救事业发展的规律和模式,完善突发公共卫生事件应急预案和实施细则,制定了《关于加强海淀区院前急救体系建设的规划》。2009年建立了全市首家规范化院前急救洗消中心,2014年实现全市第一家急救车上银行卡刷卡付费和保安员、担架员上车。2016年至今担任北京市第二康复医院院长期间,带领医院职工克服原址重建基建期的重重困难,从1000 m²周转院区搬进了20050 m²的新院区。2021年医院顺利通过了北京市康复转型验收。2022年8月,医院正式被批准变更为二级康复专科医院,增名北京市第二康复医院。2022年9月,被批准为北京市基本医疗保险康复专科定点医疗机构。医院的转型成功,加快了“大专科、强综合”发展战略的实施。医院将康复医学科作为重点发展科室,将现代康复、传统康复理念有机融合,为患者提供全方位的康复医疗服务。在康复医学科发展中,医院着重引进康复人才,形成人才梯队,科室现聘有10余位国家级、市级康复专家,引进康复相关人才100余人。如今的北京市第二康复医院,拥有141张康复床位,医疗服务能力大大提升。北京市第二康复医院全体职工,正在努力实现医院未来发展愿景:成为海淀南部区域性康复医学中心、北京市有影响力的三级甲等康复医疗机构!

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 11 月 第 15 卷 第 11 期 总第 111 期 Monthly Volume 15 Number 11 November 2023

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
承办	广州达安基因股份有限公司
总编辑	张翼鹏
顾问	申子瑜
主编	李明
编辑部主任	刘悦
编辑部	《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑	李晓兰 李彩珍 莫源浩
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发售
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2023 年 11 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2023.11.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年11月 第15卷 第11期

目次

述评

肝细胞癌中 LncRNA 的研究进展 鲍国林 赵士玉 许丽 等(1851)

论著

电针联合康复运动训练对膝关节炎患者血液流变学和 *TLR4/MyD88/NF- κ B* 信号通路的影响
..... 陆海红 孟庆芳 冷珊珊 等(1855)

经皮椎体后凸成形术治疗椎体压缩性骨折瘦素、脂联素及 CTX-I 水平分析
..... 顾军 王睿 陆万里 等(1859)

重症急性胰腺炎患者血清 Apelin-13 与自噬标志物的相关性及其临床意义
..... 楚紫栋 李健鏢 刘小军(1864)

外周血 *miR-326* 和 *miR-532-3p* 预测妊娠期糖尿病发病风险的潜在价值
..... 林慧贞 黄俊驹 刘小妹 等(1868)

miR-21 及 *miR-155* 与妊娠期糖尿病患者血管内皮功能的相关性
..... 陈丽霞 禰文婷 陈松锦 等(1873)

胃癌组织中 *miR-219a-5p* 的表达及其临床意义 张慧芳 朱青青 许文婷 等(1877)

轮状病毒肠炎致心肌损伤的影响因素及其与血清 IgA、IgG、hs-CRP 的关联
..... 刘虎 郭长江 田常营(1882)

380 例下呼吸道感染住院患者非典型病原体 IgM 抗体结果分析
..... 童春堂 刘英超 杨福堂 等(1886)

肠内营养乳剂营养支持治疗重症脑梗塞的临床效果 任松涛 于广周 郭越 等(1890)

软式支气管镜治疗 SMPP 的疗效及对患儿血清 IL-8、sIL-2R 水平的影响
..... 党春梅 梁坤 赵静维(1895)

血清 suPAR、Hb 及 LDH 表达在多发性骨髓瘤患者预后中的评估作用
..... 徐士云 鲍文强 金其川 等(1899)

阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者认知功能及 Akt1/caspase-3 通路的影响
..... 罗力亚 耿丽洁 刘姗姗 等(1903)

孕晚期血清趋化因子 CXCL12、RANTES、CCL2 与妊娠糖尿病孕妇妊娠结局的相关性
..... 王帅 沈锦平 陆莹(1907)

鼠神经生长因子联合 rTMS 治疗帕金森病的疗效观察 王磊 黄廷 张真(1913)

胸腺瘤患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 与临床特征、预后的关系
..... 杨若男 陈娟 蔡珣 等(1917)

三孔和单孔胸腔镜手术对非小细胞肺癌患者围术期应激指标水平及并发症的影响
..... 王辉 郑翔 闻作川 等(1921)

多模态 MRI 参数联合 A β 1-42 蛋白对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值
..... 赵殿阁 任岩 马镇波(1925)

肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3、EAF2 蛋白表达及其临床意义 李瑞超 贾莉 吴立丽 等(1930)

结核性脑膜炎患者外周血及脑脊液中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163 表达的
临床意义 王霞 张利利 李晓阳 等(1934)

三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者的排石情况和对SOD及炎性因子的影响 李明谦 魏军利 梁鹏 等(1939)

心电图指标结合BNP、SIRI对AMI患者的预后评估价值 孙雪 崔琛琛 刘桂付(1943)

血清AMY-P3、TryR联合检测应用于急性胰腺炎早期诊断的意义 张晴 张燕 王宁(1948)

贮存式异体成分输血对脊柱手术患者Th1/Th2、Th17/Treg细胞因子失衡的影响 龚卫锋 张养民(1952)

乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效及对NF-κB通路介导炎症反应的影响 方勇明 吴雷 赵俊 等(1956)

老年糖尿病性骨质疏松症患者BGP、β-CTX、N-MID、OPG水平变化及与骨密度的关系 周永进 徐桂娟 魏爱淳 等(1961)

基于Illumina平台mNGS技术在老年社区获得性肺炎肺泡灌洗液病原学诊断中的应用 李兴明 谢秀芳 王宪刚 等(1965)

血清PDGF-D、GDF-15和D-D水平与出血性脑卒中患者脑血肿进展的关系 黄涛 雷蕾 彭芳 等(1969)

山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效、Gastrin及炎性因子的影响 施媛 张仪 胡月(1973)

阿哌沙班与低分子肝素预防骨折术后血栓效果比较 管志海 黄秋兰 王勤业 等(1977)

两种华法林剂量预测模型在老年房颤患者中的验证与评价 阮富旺 刘伟畴 李凤珍 等(1981)

红细胞分布宽度、国际标准化比值、纤维蛋白原在急性非静脉曲张性上消化道出血内镜干预中评估价值 吴成甫 张静文 李阳(1986)

血铅水平与儿童HB、MCHC及SEP的关系 麦静仪 饶晓林 林舜娜(1990)

AIP、AASI及BNP与前循环AIS患者溶栓疗效及预后的关系 何卓凡 梅麒 许洁东(1994)

脊髓小脑共济失调Ⅲ型*atxn3*基因变异检测国家参考品的研制 高飞 兰华林 黄杰 等(1999)

CK10、p16蛋白在早期宫颈癌组织中的表达及其与预后的关系 侯颖 徐福强 李艳梅 等(2003)

AMS、BUN及β-HB在糖尿病酮症酸中毒诊断及病情评估中的作用 张建丽 李丽花 朱丽丽(2008)

血HDL-C、D-D、UA、WBC在脑出血合并消化道出血中的变化及相关性分析 李玉洁 刘群 齐馨馨(2012)

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 孙利平 许忠林 朱权 等(2016)

双参数MRI联合血清PSA水平与前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的关系 张梅 马娟 马海婷 等(2020)

整合生物信息学分析*AURKA*基因在宫颈癌中的表达及临床意义 王秋 李晓峰 夏勇 等(2024)

舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童螨过敏性鼻炎疗效及对血清IL-33、sST2、ILC2水平的影响 曹文慧 高英英 黄亦男(2029)

厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗对剖宫产术后患者GAS、MLT及VIP水平的影响 王海锋 孟怡 刘青(2033)

综 述

细菌对肿瘤免疫治疗的辅助作用 王儒帅 王育民(2037)

专家风采

岳滨 (封二)

实验室巡礼

北京市第二康复医院(北京市羊坊店医院) (封三)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 11 November 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Progress of research on molecular mechanism of lncRNA in Hepatocellular carcinoma
BAO Guolin, ZHAO Shiyu, XU Li, LIU Yiqing(1851)

ORIGINAL ARTICLES

- Effect of electroacupuncture combined with rehabilitation exercise training on hemorheology and *TLR4/MyD88/NF- κ B* signaling pathway in patients with knee osteoarthritis
LU Haihong, MENG Qingfang, LENG Shanshan, TAN Changlong(1855)
- Analysis of leptin, adiponectin and CTX-I levels in the treatment of vertebral compression fractures by percutaneous kyphoplasty
GU Jun, WANG Rui, LU Wanli, ZHOU Fei(1859)
- Correlation between serum apelin-13 and autophagy marker in patients with severe acute pancreatitis and its clinical significance
CHU Zidong, LI Jianbiao, LIU Xiaojun(1864)
- Potential value of peripheral blood *miR-326* and *miR-532-3p* in predicting the risk of developing gestational diabetes mellitus
LIN Huizhen, HUANG Junju, LIU Xiaomei, TAN Jinlin, FENG Xiaohui, RUAN Zefan, XIE Long(1868)
- Correlation between *miR-21* and *miR-155* and vascular endothelial function in gestational diabetes mellitus
CHEN Lixia, XUAN Wenting, CHEN Songjin, HUANG Guangying, ZHANG Xiuwei(1873)
- Expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer and its clinical significance
ZHANG Huijiang, ZHU Qingqing, XU Wenting, CHENG Xiaohui, LI Lulu, ZHAO Kui(1877)
- The influence factors of myocardial injury caused by rotavirus enteritis and its association with serum IgA, IgG and hs-CRP
LIU Hu, GUO Changjiang, TIAN Changying(1882)
- Analysis of IgM antibody results of atypical pathogen in 380 hospitalized patients with lower respiratory tract infection
TONG Chuntang, LIU Yingchao, YANG Futang, CHEN Hangwei(1886)
- Clinical effect of enteral nutrition emulsion nutritional support in the treatment of severe cerebral infarction
REN Songtao, YU Guangzhou, GUO Yue, LIAO Lei(1890)
- Effect of flexible bronchoscope in the treatment of SMPP and the influence on serum IL-8 and sIL-2R levels
DANG Chunmei, LIANG Kun, ZHAO Jingwei(1895)
- Evaluation of suPAR, Hb and LDH expression in patients with multiple myeloma
XU Shiyun, BAO Wenqiang, JIN Qichuan, LING Chun(1899)
- Effect of atorvastatin on cognitive function and Akt1/caspase-3 pathway in elderly patients with acute cerebral infarction
LUO Liya, GENG Lijie, LIU Shanshan, ZHANG Wei, ZHANG Shuai, LIU Cuiqing(1903)
- Correlation of serum chemokines CXCL12, CCL2, RANTES in the third trimester of pregnancy and pregnancy outcome of pregnant women with gestational diabetes mellitus
WANG Shuai, SHEN Jinping, LU Ying(1907)
- Efficacy of mouse nerve growth factor combined with rTMS on patients with Parkinson's disease
WANG Lei, HUANG Ting, ZHANG Zhen(1913)
- Relationship between serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 and clinical characteristics and prognosis in patients with thymoma
YANG Ruonan, CHEN Juan, CAI Xun, ZHU Suomei(1917)
- Effect of three-port or single-port thoracoscopic surgery on perioperative stress indicators and complications in patients with non-small cell lung cancer
WANG Hui, ZHENG Xiang, WEN Zuochuan, WANG Yongping, TIAN Hao, LIU Jianlei, LI Deyin, CHEN Peng, LIU Guanqun(1921)
- Predictive value of multimodal MRI parameters combined with A β 1-42 protein in cognitive impairment after ischemic stroke
ZHAO Diange, REN Yan, MA Zhenbo(1925)
- Expression of Bmi-1, caspase-3 and EAF2 proteins in lung cancer patients and their clinical significance
LI Ruichao, JIA Li, WU Lili, GUO Wei, GONG Yanmei, ZHANG Junping(1930)

Clinical significance of the expression of <i>miRNA-155</i> , <i>miRNA-125b</i> and sCD163 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis WANG Xia, ZHANG Lili, LI Xiaoyang, NIU Wenyi, LI Mingying, HAN Wei	(1934)
Sanjin decoction combined with flexible ureteroscopy lithotripsy for patients with upper ureteral incarcerated stones and its effect on SOD and inflammatory factors LI Mingqian, WEI Junli, LIANG Peng, HAO Yanjun, ZHANG Sai	(1939)
Prognostic value of ECG indicators combined with BNP and SIRI in AMI patients SUN Xue, CUI Chenchen, LIU Guifu	(1943)
Significance of serum AMY-P3 and TryR combined detection in the early diagnosis of acute pancreatitis ZHANG Qing, ZHANG Yan, WANG Ning	(1948)
Effect of stored allogeneic component transfusion on Th1/Th2 and Th17/Treg cytokine imbalance in patients undergoing spinal surgery GONG Weifeng, ZHANG Yangmin	(1952)
Efficacy of Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate in the treatment of stable bronchiectasis and its effect on NF- κ B pathway mediated inflammatory response FANG Yongming, WU Lei, ZHAO Jun, HUANG Chuanjun, ZHONG Jinbo	(1956)
Changes of BGP, β -CTX, N-MID and OPG, and their relationship with bone mineral density in elderly patients with diabetic osteoporosis ZHOU Yongjin, XU Guijuan, WEI Aichun, YANG Bo	(1961)
Application of mNGS technology based on Illumina platform in the pathogenic diagnosis of elderly community acquired pneumonia alveolar lavage fluid LI Xingming, XIE Xiufang, WANG Xiangang, LI Yun, LUO Jin, HE Zhen, DENG Weilan, HU Xiaojing	(1965)
Relationship between levels of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D and progression of cerebral hematoma in patients with hemorrhagic stroke HUANG Tao, LEI Lei, PENG Fang, CHEN Lin, HUANG Xia, XIA Xun, FAN Jin	(1969)
Effect of anisodamine combined with esomeprazole on clinical efficacy, gastrin and inflammatory factors in patients with acute gastritis SHI Yuan, ZHANG Yi, HU Yue	(1973)
Comparison of efficacy in preventing postoperative thrombosis: apixaban vs low-molecular-weight heparin in fracture patients GUAN Zhihai, HUANG Qiulan, WANG Qinye, XU Zhongliang	(1977)
Validation and evaluation of two warfarin dose prediction models in elderly patients with atrial fibrillation RUAN Fuwang, LIU Weichou, LI Fengzhen, RUAN Linting, CHEN Bo, CHEN Xiaolong	(1981)
Evaluation value and clinical significance of RDW, INR and FIB in the necessity of ANVUGIB endoscopic intervention WU Chengfu, ZHANG Jingwen, LI Yang	(1986)
Relationship between blood lead level and HB, MCHC and SEP in children MAI Jingyi, RAO Xiaolin, LIN Shunna	(1990)
Relationship between the AIP, AASI and BNP with thrombolysis efficacy and prognosis in patients with anterior circulation AIS HE Zhuofan, MEI Qi, XU Jiedong	(1994)
Development of a national reference material for detecting <i>atxn3</i> gene mutations in spinocerebellar ataxia type III GAO Fei, LAN Hualin, HUANG Jie, HU Zebin, ZHOU Haiwei	(1999)
Expression of CK10 and p16 proteins in early cervical cancer tissue and their relationship with prognosis HOU Ying, XU Fuqiang, LI Yanmei, LIU Qing	(2003)
The role of blood amylase, BUN and β -HB in the diagnosis and evaluation of diabetic ketoacidosis ZHANG Jianli, LI Lihua, ZHU Lili	(2008)
Changes and correlation analysis of blood HDL-C, D-D, UA, and WBC in cerebral hemorrhage combined with gastrointestinal bleeding LI Yujie, LIU Qun, QI Xinxin	(2012)
Changes and significance of N-terminal pro brain natriuretic peptide, Troponin I and hypersensitive C-reactive protein in elderly patients with chronic heart failure SUN Liping, XU Zhonglin, ZHU Quan, YANG Tao	(2016)
Relationship between two-parameter MRI combined with serum PSA level and prognosis of patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy ZHANG Mei, MA Juan, MA Haiting, ZUO Chen	(2020)
Analysis of the expression and clinical significance of <i>AURKA</i> in cervical carcinoma based on integrated bioinformatics WANG Qiu, LI Xiaofeng, XIA Yong, XIONG Dan	(2024)
Effect of sublingual dust mite drops in the treatment of mite allergic rhinitis in children and its effect on serum IL-33, sST2 and ILC2 levels CAO WenHui, GAO Yingying, HUANG Yinan	(2029)
Effect of Houpu exhaust mixture combined with Kamei suppository on GAS, MLT and VIP levels of patients after cesarean section WANG Haifeng, MENG Yi, LIU Qing	(2033)

REVIEWS

The adjuvant effect of bacteria on tumor immunotherapy WANG Rushuai, WANG Yumin	(2037)
--	--------

肝细胞癌中 lncRNA 的研究进展

鲍国林¹ 赵士玉¹ 许丽² 刘义庆^{1*}

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是全世界目前比较常见的肿瘤之一,致死率高,在世界范围内致死性癌症中占据了很大一部分比例。随着科学的不断发展,技术的不断突破,生物小分子标志物不断出现,长链非编码RNA(lncRNA)就是其中之一。研究发现,lncRNA 虽然不具备编码蛋白质的能力,但越来越多的相关研究指出,lncRNA 在肿瘤的进展过程中发挥着独特的作用,包括但不限于肿瘤细胞的增殖、凋亡以及侵袭等,lncRNA 与肝细胞癌的发生机制、进展过程以及治疗预后等过程直接或者间接相关。本文旨在综述 lncRNA 在肝细胞癌方面的新发现,以期为肝细胞癌治疗与诊断提供理论依据。

[关键词] 肝炎病毒;肝细胞癌;长链非编码RNA

Progress of research on molecular mechanism of lncRNA in Hepatocellular carcinoma

BAO Guolin¹, ZHAO Shiyu¹, XU Li², LIU Yiqing^{1*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China, 250021; 2. Department of Infectious Disease and Hepatology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China, 250033)

[ABSTRACT] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common tumors worldwide, with a high mortality rate and accounting for a large proportion of fatal cancers worldwide. With the continuous development of science and technological breakthroughs, biomarkers of small biological molecules are constantly emerging, and long chain non coding RNA (lncRNA) is one of them. Research has found that although lncRNA does not have the ability to encode proteins, an increasing number of related studies have pointed out that lncRNA plays a unique role in the progression of tumors, including but not limited to tumor cell proliferation, apoptosis, and invasion. lncRNA is directly or indirectly related to the pathogenesis, progression, and treatment prognosis of hepatocellular carcinoma. This article aims to review the new findings of lncRNA in hepatocellular carcinoma, so as to provide a theoretical basis for the treatment and diagnosis of hepatocellular carcinoma.

[KEY WORDS] Hepatitis virus; Hepatocellular carcinoma; LncRNA

原发性肝癌是一种预后差、易转移、恶性程度高,在全世界范围内死亡率很高的癌症,肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是其中的重要组成部分^[1]。HCC 是最常见的恶性肿瘤之一,全世界每年新增肝细胞癌患者约70万^[2]。HCC 是女性第七大常见癌症,男性第五大常见癌症^[3],也是全

球人群癌症相关死亡的第三大原因^[4]。尽管世界上各国对肝细胞癌的增殖浸润等机制方面的研究早已有了重大的突破,但由于肝细胞癌病情发展快,转移几率高,且不同的肝细胞癌分期有着不同的术式,使得手术切除治疗较为繁琐^[5];其次肝细胞癌对化疗药物容易产生耐药性,治疗效果并不

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2020MH316)

作者单位:1. 山东第一医科大学附属省立医院临床医学检验部,山东,济南 250021

2. 山东大学第二医院感染性疾病科/肝病科,山东,济南 250033

*通信作者:刘义庆, E-mail: yqliu1979@163.com

理想,持续进展至病情终末期已无治愈可能;加之有关肝细胞癌的发生机制,进展过程以及治疗预后等机制并未彻底研究透彻,所以对肝细胞癌的发生发展相关机制的研究仍有着极其重要的意义。随着科学技术的不断进步,在二代测序技术方面取得了重要进展,人们发现长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 在多种癌症细胞相关的机制内都有着特殊的表达^[6],肝细胞癌也不例外。lncRNA 是一种长度大于 200 个核苷酸的 RNA 片段,缺少有效完整的开放阅读框,几乎无编码蛋白质的功能。但是 lncRNA 有着相当广泛的功能,从蛋白质的翻译,到细胞的分化,乃至器官的形成以及个体的生长、发育,以及与恶性肿瘤、心脑血管疾病等多种疾病的发生发展密切相关^[7]。在肝细胞癌的研究中,lncRNA 已经被证实密切参与肝细胞癌进展的调控^[8-9],本文回顾了 lncRNA 自身的调控功能和其在肝细胞癌发生发展中的作用,以进一步了解其在肝细胞癌发生发展中的分子机制,从而为肝细胞癌的诊断治疗以及预后评估找到新的方法。

1 lncRNA 的功能

1.1 lncRNA 与 DNA 甲基化及去甲基化

同源异型框(homeobox, *HOX*)基因转录的反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR),长度为 2.2 kb,位于人类染色体 12q13.13 上,是在人类发现的第一个具有反转录作用的 lncRNA。HOTAIR 具有表观修饰功能,从而引起相邻 *HOX* 基因染色质的沉默^[10],在 *HOXC* 内转录的 HOTAIR RNA 与多梳抑制复合物 2(Polycomb repressive complex 2, PRC2)可以通过相互作用,使 *HOXD* 位点的其中若干个基因甲基化和沉默^[11]。HOTAIR 还可以导致组蛋白 H3 赖氨酸 27(histone H3 lysine 27, H3K27)的甲基化以及 H3K4 的去甲基化改变,最终使表观遗传基因发生沉默^[12-13]。

1.2 lncRNA 与转录的联系

lncRNA 中将近一半在蛋白质编码基因附近,且许多 lncRNA 的产生途径与蛋白质编码基因的转录方式极其相似^[14]。定位于人染色体 11q15 的肺癌转移相关转录本(Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript1, MALAT1)是一个核内保守的 lncRNA,最初被发现于非小细胞肺癌中并可调控肺癌细胞转移^[15],作为分子脚手架,

MALAT1 能够在肝细胞癌细胞中介导 BRG1 到 P65 转录结合位点,从而促进 HCC 进一步发展^[16]。

1.3 lncRNA 操控 RNA 的代谢

miRNA 是 DNA 转录后的另一种非编码 RNA,lncRNA 可以在转录水平和转录后水平调节 miRNA 的表达。在 HCC 的相关进程中,lncRNA 可以通过表观遗传机制调节 miRNA 的转录。lncRNA DCST1-AS1 作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA),在 HCC 中通过充当 miR-1254 分子海绵调节 FAIM2 的表达,从而促进肝细胞癌细胞的增殖^[17]。

1.4 lncRNA 与微肽

lncRNA 同源盒蛋白 B8 基因反义 RNA3 (lncRNA homeobox protein B8 gene antisense RNA3, lncRNA HOXB-AS3)可以编码产生一个含有 53 个氨基酸的保守多肽,该多肽可以抑制癌细胞的发生生长、增殖克隆和浸润侵袭^[18]。

1.5 lncRNA 与特殊蛋白

lncRNA 具有一定的分离作用,可抑制相关蛋白质的活性。lncRNA Gas5 就可以通过相关反应来模拟糖皮质激素反应素,从而阻止糖皮质激素的相关转录激活等活动^[19]。lncRNA 还可以与组蛋白产生相互作用,lncRNA RepA 与 X 染色体失活特异转录本(X inactive specific transcription factor, Xist)协同包裹 X 染色体并募集异染色质修饰蛋白(Polycomb repressive complex 2, PRC2),引起 X 染色体失活^[20-21]。

2 lncRNA 参与肝细胞癌进展的调控

2.1 肝细胞癌的发生和发展

HOTAIR 是一种与肿瘤发生密切相关的长链非编码 RNA。研究发现 HOTAIR 除了可以使 H3K27 和 H3K4 发生甲基化及去甲基化^[12-13],还与肝细胞癌的发生发展有关。Li 等^[22]在若干例人类肝细胞癌细胞中检测到 HOTAIR,并与同一患者相邻的非癌组织进行比较,RT-PCR 显示肝细胞癌细胞中 HOTAIR 水平显著高于相邻非癌组织,且 SETD2 的表达与非癌组织相比减少,故可以得出 HOTAIR 通过对 SETD2 的下调来促进肝细胞癌细胞的发生发展。现阶段,越来越多的研究证实,HOTAIR 除参与 HCC 的发生发展之外,还可以控制细胞的生长、凋亡以及 DNA 修复和代谢等过程^[23],且高 HOTAIR 水平与肝肿瘤细胞的进展、侵

袭和不良预后等密切相关。

脂质代谢对肿瘤的发生和发展至关重要,靶向脂质代谢可能是一种潜在的肿瘤治疗策略。Peng等^[24]研究发现了一种新的促癌 lncRNA, FASRL, 它的表达受一种失调的超增强子调控,可以促进脂肪酸的从头合成,从而促进肝细胞癌的发生。FASRL增加了HCC细胞中FA的从头合成,加速了脂质积累,有助于为HCC的发展提供足够的营养水平。研究人员表示,直接操纵肿瘤细胞中的脂质是很困难的,相反,通过靶向上游因子,如FASRL,更容易调控脂质代谢。此外,这一发现可能是一种新的、易于控制的促进ACACA磷酸化的方法。因此,下调FASRL或其上游TF的表达可能会减少FASRL与ACACA的结合,从而减缓HCC的进展。

HOXA远端转录本(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP),是位于HOXA基因5'端的一种lncRNA,其可通过与WDR5/MLL复合物相互作用进而直接控制HOXA基因的表达^[25]。肝细胞癌高表达lncRNA(long chain non-coding RNA high expression in HCC, lncRNA-HEIH)是一种由RNA聚合酶II催化其转录的多聚腺苷酸化的lncRNA, lncRNA-HEIH的转录产物位于肝细胞癌细胞的胞核及胞质中。研究表明,lncRNA-HEIH在HBV相关的HCC中的表达水平与肿瘤预后密切相关,并且是存活的独立预后因子^[26]。当lncRNA-HEIH过表达时,细胞周期调控基因p15的表达降低;当lncRNA-HEIH被摘除时,其表达增加,说明lncRNA-HEIH是促癌lncRNA,充分表明了lncRNA-HEIH是HCC进展中的关键调控因子^[27]。这些研究均表明lncRNA HOTTIP和lncRNA-HEIH对诊断及评估肿瘤发生发展以及预后具有重要意义,并且二者有望成为肝细胞癌患者的诊疗及预后过程中新的标志物。

2.2 肝细胞癌的增殖以及侵袭

lncRNA肝细胞癌高表达转录本(highly up-regulated in liver cancer, HULC)是位于人类染色体6p24.3的第一个被发现在肝细胞癌中过表达的lncRNA。HULC参与调控了肝细胞癌细胞增殖、抗凋亡、侵袭及上皮间质化等诸多肿瘤恶性生物学行为。HULC在HCC患者的血液中高度上调,表达水平显著增高,且在HBV阳性的HCC患者中,HULC更容易被检出^[27]。HULC的启动

子含有环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic AMP responsive element-binding protein, CREB)的结合位点,CREB可与之结合,且HBx与CREB之间的作用间接加强了HULC的表达,过表达的HULC又可抑制p18启动子的活性^[28],最终促进肝细胞癌细胞增殖。HULC还可以降低miR372的活性,miR372的低水平表达可以诱导CREB磷酸化,使与CREB结合位点特异性结合,并最终导致肝细胞癌细胞HULC基因转录增加^[29]。

2.3 肝细胞癌的预后

Ding等^[30]使用lncRNA微阵列分析,发现了在HCC中高表达的lncCAMTA1,其实验显示,lncCAMTA1的过表达可以促进HCC的进展及预后,敲低lncCAMTA1的表达会抑制HCC的发展,HCC中lncCAMTA1高表达通常提示预后不良。此研究表明了lncCAMTA1有望成为相对有效的诊断及预后标志物以及治疗靶点。

3 总结与展望

越来越多的研究证实lncRNAs在肝细胞癌中发挥了重要作用。而肿瘤细胞中表达异常的lncRNA往往与这些过程有关。肝细胞癌是常见的恶性肿瘤,lncRNA通常与其病情发展快,转移几率高,手术切除治疗较为繁琐有关。传统肿瘤标志物AFP的特异度和敏感度均较低,无法满足当前的诊疗需求,故AFP在临床诊疗中受到一定的限制。因此,探索一种新颖的肿瘤标志物迫在眉睫。近年来,与肿瘤相关的miRNA已经被发现在多种成分中,而且有望成为新的肿瘤标志物,所以,lncRNA也有成为新的非侵袭性肿瘤标志物的潜力。然而,目前人们对于lncRNA自身及其功能相关的分子机制的研究仍处于起步阶段,彻底阐释其与肝细胞癌的发生发展等阶段的相关机制至关重要。对肝细胞癌相关的lncRNA分子机制的深入研究将对肝细胞癌的早期诊断、筛查及治疗方案有着巨大的意义。人们仍需深入探索lncRNA在肝细胞癌中发挥作用的机制。

参考文献

- [1] Sia D, Villanueva A, Friedman SL, et al. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 745-761.
- [2] Chu PY, Tung SL, Tsai KW, et al. Identification of the Novel Oncogenic Role of SAAL1 and Its Therapeutic Potential in He-

- patocellular Carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(7):1843.
- [3] Ghavimi S, Apfel T, Azimi H, et al. Management and Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Immunotherapy: A Review of Current and Future Options[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2020, 8(2):168-176.
- [4] Renzulli M, Brandi N, Argalia G, et al. Morphological, dynamic and functional characteristics of liver pseudolesions and benign lesions[J]. *Radiol Med*, 2022, 127(2):129-144.
- [5] Huang Y, Shen Q, Bai HX, et al. Comparison of radiofrequency ablation and hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma 2 cm or less [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2018, 29(9): 1218-1225.
- [6] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [7] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms [J]. *Cell*, 2013, 154(1): 26-46.
- [8] Cai Z, Xu K, Li Y, et al. Long noncoding RNA in liver cancer stem cells[J]. *Discov Med*, 2017, 24(131): 87-93.
- [9] Mohankumar S, Patel T. Extracellular vesicle long noncoding RNA as potential biomarkers of liver cancer [J]. *Brief Funct Genomics*, 2016, 15(3): 249-256.
- [10] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311-1323.
- [11] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [12] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [13] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689-693.
- [14] Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs [J]. *Genome Res*, 2007, 17(5): 556-565.
- [15] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [16] Morrison EA, Sanchez JC, Ronan JL, et al. Musselman. DNA binding drives the association of BRG1/hBRM bromodomains with nucleosomes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16080.
- [17] Chen J, Wu D, Zhang Y, et al. LncRNA DCST1-AS1 functions as a competing endogenous RNA to regulate FAIM2 expression by sponging miR-1254 in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(2): 367-379.
- [18] Huang J Z, Chen M, Chen, et al. Apeptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(1):171-184.
- [19] Ransohoff J D, Wei Y, Khavari P A. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 143-157.
- [20] Plath K, Fang J, Mlynarczyk-evans S K, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in X inactivation [J]. *Science*, 2003, 300(5616): 131-135.
- [21] Da Rocha ST, Boeva V, Escamilla-Del-Arenal M, et al. Jarid2 is implicated in the initial Xist-induced targeting of PRC2 to the inactive X chromosome [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(2): 301-316.
- [22] Li H, An J, Wu M, et al. LncRNA HOTAIR promotes human liver cancer stem cell malignant growth through downregulation of SETD2 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27847-27864.
- [23] Bhan A, Mandal SS. LncRNA HOTAIR: a master regulator of chromatin dynamics and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(1): 151-164.
- [24] Peng JY, Cai DK, Zeng RL, et al. Upregulation of Superenhancer-Driven LncRNA FASRL by USF1 Promotes De Novo Fatty Acid Biosynthesis to Exacerbate Hepatocellular Carcinoma [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 10(1): e2204711.
- [25] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression [J]. *Nature*, 2011, 472(7341): 120-124.
- [26] Yang F, Zhang L, Huo XS, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1679-1689.
- [27] Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 136106.
- [28] Lan SH, Wu SY, Zuchini R, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma through degradation of microRNA-224 [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 505-517.
- [29] Wang J, Liu X, Wu H. CREB up-regulates long noncoding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16): 5366-5383.
- [30] Ding LJ, Li Y, Wang SD, et al. Long noncoding RNA lncCAM-TA1 promotes proliferation and cancer stem cell-like properties of liver cancer by inhibiting CAMTA1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1617.

电针联合康复运动训练对膝骨关节炎患者血液流变学和TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响

陆海红¹ 孟庆芳^{1*} 冷珊珊¹ 谭长龙²

[摘要] **目的** 探讨电针联合康复运动训练对膝骨关节炎(KOA)患者血液流变学和外周血单核细胞Toll样受体4/髓样分化因子88/核转录因子- κ B(TLR4/MyD88/NF- κ B)信号通路的影响。**方法** 收集2021年1月至2022年8月在海军青岛特勤疗养中心接受诊治的86例KOA患者。采用随机数字表将患者分为对照组(接受康复运动训练,43例)和研究组(对照组基础上联合电针治疗,43例)。观察两组各项量表评分、膝关节屈曲活动度(ROM)、肌力、血液流变学指标和TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关指标。**结果** 与对照组相比,研究组治疗1个月后西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分、全血黏度(高切)、疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、TLR4 mRNA、全血黏度(低切)、MyD88 mRNA、血浆黏度、NF- κ B mRNA、红细胞聚集指数降低,膝关节屈曲活动度(ROM)、肌力、Lysholm膝关节功能评分升高,差异有统计学意义($t=24.746$ 、 11.024 、 9.562 、 12.183 、 7.495 、 8.707 、 11.102 、 10.416 、 20.677 、 -4.918 、 -2.351 、 -9.474 , $P<0.05$)。**结论** 电针联合康复运动训练治疗KOA患者可改善血液流变学和调节外周血单核细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路。

[关键词] 血液流变学; Toll样受体4; 髓样分化因子88; 核转录因子- κ B

Effect of electroacupuncture combined with rehabilitation exercise training on hemorheology and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in patients with knee osteoarthritis

LU Haihong¹, MENG Qingfang^{1*}, LENG Shanshan¹, TAN Changlong²

(1. Department of Bone and Joint Rehabilitation, Qingdao Navy Special Service Nursing Center, Qingdao, Shandong, China, 266071; 2. Department of Orthopedics, 971 Hospital of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China, 266071)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of electroacupuncture combined with rehabilitation exercise training on hemorheology and toll like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear transcription factor- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) signaling pathway of peripheral blood mononuclear cells in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** 86 patients with KOA who received treatment in Navy Qingdao Special Service Rehabilitation Center from January 2021 to August 2022 were collected. Using a random number table, patients were divided into the control group (43 patients received rehabilitation exercise training) and the study group (43 patients received combined electroacupuncture treatment on the basis of the control group). The scores of various scales, knee flexion range of motion (ROM), muscle strength, hemorheology indicators and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related indicators in the two groups were observed. **Results** Compared with the control group, the study group received the western ontario and memaster universities osteoarthritis index (WOMAC) score, whole blood viscosity (high shear), pain visual analogue scale (VAS) score, TLR4 mRNA, whole blood viscosity (low shear), MyD88 mRNA, plasma viscosity, NF- κ B mRNA and red blood

基金项目:国家卫生健康委“十四五”规划全国重点课题(YYWS3011)

作者单位:1.海军青岛特勤疗养中心骨关节康复科,山东,青岛 266071

2.中国人民解放军海军第九七一医院骨科,山东,青岛 266071

*通信作者:孟庆芳, E-mail:051015.happy@163.com

cell aggregation index after 1 month of treatment decreased, while knee flexion activity (ROM), muscle strength, and Lysholm knee function score increased ($t=24.746, 11.024, 9.562, 12.183, 7.495, 8.707, 11.102, 10.416, 20.677, -4.918, -2.351, -9.474, P<0.05$). **Conclusion** Treatment of electroacupuncture combine with rehabilitation exercise training in patients with KOA could improve hemorheology and modulate the *TLR4/MyD88/NF- κ B* signaling pathway in peripheral blood monocytes.

[KEY WORDS] Hemorheology; Toll like receptor 4; Myeloid differentiation factor 88; Nuclear transcription factor- κ B

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)常引起本体感觉减退、膝关节疼痛、关节周围肌肉萎缩、肌力下降、神经-肌肉反馈降低等感觉障碍和运动功能障碍^[1-2]。因此,如何有效治疗 KOA 是临床上亟待解决的问题。KOA 治疗方案多样,疗效不一,其中康复运动训练是 KOA 的基础治疗之一,对于恢复肌肉力量、增强膝关节的稳定性方面具有较好的改善作用,但是病情反复,疗效不稳定^[3]。针灸在缓解 KOA 临床症状方面具有显著功效。电针是近代人利用现代的技术跟针灸结合起来的一种方法,它主要就是针刺之后,在针的位置要加上微量的电,来增加刺激,增加临床疗效的方法^[4]。本研究对海军青岛特勤疗养中心收治的部分 KOA 患者予以电针联合康复运动训练,总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表,将 2021 年 1 月至 2022 年 8 月在本中心接受诊治的 86 例 KOA 患者分为对照组(接受康复运动训练,43 例)和研究组(对照组基础上联合电针治疗,43 例)。本试验流程由院伦理委员会审查并确认通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:①诊断参考《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版)》^[5];②K-L 分级 I~II 级^[6]者等。排除标准:①严重心脑血管疾病患者;②合并其他膝关节疾病、膝关节骨折患者;③有手术指征须行手术治疗者等。

1.3 方法

两组均给予美洛昔康片(苏州爱美津制药有限公司,国药准字 H20020141,规格:7.5 mg),口服,7.5 mg/次,1 次/d,如果症状没有改善,剂量可增至 15 mg/次,1 次/d。在此基础上,对照组接受康复运动训练,训练前先行自拟中药涂擦(组方:桂枝、麻黄、忍冬藤、制草乌、马钱子、入地金牛

各 10 g 放入 70%乙醇浸泡,浸泡时间>2 个月)30 min/次,2 次/d。随后进行长收缩锻炼、抬腿运动、步行训练等康复运动训练,30 min/次,3 次/d。共治疗 1 个月。

研究组在对照组的基础上接受电针治疗,取穴:患侧梁丘、血海、内膝眼、外膝眼、阴陵泉、阳陵泉及双侧尺泽、足三里、太冲、太溪、合谷。操作方法:患者取仰卧位,用毛毯垫高膝关节,膝关节屈曲 120°左右,各穴常规手法针刺,得气后,选取患侧外膝眼和内膝眼穴,连接电针治疗仪(青岛中和医疗器械有限公司,型号规格:ZH666),选择疏密波治疗,留针 30 min,每日 1 次,每周治疗 6 次,休息 1 d。共治疗 1 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛视觉模拟评分法(visual simulation scoring, VAS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(the western ontario and memaster universities osteoarthritis index, WOMAC)、Lysholm 膝关节功能评分

治疗前、治疗 1 个月后用 VAS^[7]、WOMAC^[8]、Lysholm 膝关节功能评分^[9]评价病情。其中 VAS 总分 10 分,分越高,疼痛感越强烈。WOMAC 总分 120 分,分越高,疾病严重程度越重。Lysholm 膝关节功能评分评为 100 分,分越高,膝关节功能越好。

1.4.2 膝关节屈曲活动度(range of motion, ROM)和肌力情况

治疗前和 1 个月后观察两组膝关节屈曲活动度(ROM)和肌力情况,使用无线便携式肌力测试与关节活动度计进行测量。

1.4.3 血液流变学指标

治疗前和 1 个月后采集患者清晨空腹肘静脉血 8 mL,其中 4 mL 用北京赛科希德科技股份有限公司采购的 SA-9800 全自动血液流变仪检测全血黏度(高切/低切)、血浆黏度、红细胞聚集

指数。

1.4.4 外周血单核细胞 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核转录因子-κB (Toll like receptor 4/Myeloid differentiation factor 88/Nuclear transcription factor-κB, *TLR4/MyD88/NF-κB*) 信号通路

另取 4 mL 血液标本将分离的外周血单核细胞调整细胞浓度至 $5 \times 10^6/L$, 随后接种于细胞培养板中, $37^\circ C$ 下培养 4 h, 弃细胞培养上清, 获得单核细胞。经实时荧光定量扩增法 (polymerase chain reactio, PCR) 检测 *TLR4/MyD88/NF-κB* 信号通路相关指标: *TLR4* mRNA、*MyD88* mRNA、*NF-κB* mRNA。以 *GAPDH* 作为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 的数据统计方法分析基因的相对表达量。引物由 XX 公司合成。见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	引物序列
<i>GAPDH</i>	上游: 5'-CATCTTCTTTTGCCTCGCCA-3'
	下游: 5'-TTAAATGCACCTGGTTGGA-3'
<i>TLR4</i>	上游: 5'-ACTTGGACCTTTCCAGCAAC-3'
	下游: 5'-TTAAAAGCAGCCCTGGTGACC-3'
<i>MyD88</i>	上游: 5'-TCAAGATCTGCCGAGTGAAC-3'
	下游: 5'-TTGCATGCAGGACATGAAAT-3'
<i>NF-κB</i>	上游: 5'-GCCTCCTCCTTCGTTGAGT-3'
	下游: 5'-CCTCTTCTGCACCTTGTC-3'

1.5 统计学方法

数据处理采用 SPSS 25.0 软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 *t* 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料对比

两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 量表评分对比

与治疗前比较, 两组治疗 1 个月后 VAS、

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

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

组别	n	男/女	年龄 (岁)	病程 (年)	K-L 分级	
					I 级	II 级
对照组	43	20/23	56.62±5.28	3.27±0.51	23(53.49)	20(46.51)
研究组	43	19/24	56.38±4.97	3.22±0.49	24(55.81)	19(44.19)
χ^2/t 值		0.047	0.217	0.464	0.047	
<i>P</i> 值		0.829	0.829	0.644	0.829	

WOMAC 评分降低, Lysholm 膝关节功能评分升高, 且研究组改善效果优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组 ROM 和肌力对比

与治疗前比较, 两组治疗 1 个月后 ROM 和肌力增加, 且研究组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 ROM 和肌力对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of ROM and muscle strength between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	ROM ($^\circ$)		肌力 (N.m)	
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后
对照组	43	87.12±6.35	98.46±8.35 ^a	1.12±0.22	1.28±0.26 ^a
研究组	43	86.54±5.11	109.21±11.65 ^a	1.14±0.26	1.42±0.29 ^a
<i>t</i> 值		0.467	-4.918	-0.385	-2.351
<i>P</i> 值		0.642	0.000	0.702	0.021

注: 与治疗前对比, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组血液流变学指标对比

与治疗前比较, 两组治疗 1 个月后全血黏度 (高切/低切)、血浆黏度、红细胞聚集指数下降, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组外周血单核细胞 *TLR4/MyD88/NF-κB* 信号通路对比

与治疗前比较, 两组治疗 1 个月后 *TLR4* mRNA、*MyD88* mRNA、*NF-κB* mRNA 下降, 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 3 两组量表评分对比 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 3 Comparison of scale scores between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{score}]$

组别	n	VAS 评分		WOMAC		Lysholm 膝关节功能评分	
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后
对照组	43	4.56±0.63	2.84±0.48 ^a	44.23±3.49	32.94±3.08 ^a	54.01±5.31	71.72±6.18 ^a
研究组	43	4.59±0.57	1.91±0.42 ^a	44.35±3.12	18.32±2.35 ^a	54.25±6.25	83.89±5.37 ^a
<i>t</i> 值		-0.232	9.562	-0.168	24.746	-0.192	-9.474
<i>P</i> 值		0.817	0.000	0.867	0.000	0.848	0.000

注: 与治疗前对比, ^a $P < 0.05$ 。

表5 两组血液流变学指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	全血黏度(高切)		全血黏度(低切)		血浆黏度		红细胞聚集指数	
		治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后
对照组	43	5.12±0.48	4.24±0.36 ^a	12.91±1.47	8.15±1.57 ^a	3.25±0.31	2.13±0.28 ^a	6.83±0.36	4.43±0.41 ^a
研究组	43	5.09±0.35	3.31±0.42 ^a	12.60±1.38	6.28±0.46 ^a	3.29±0.42	1.49±0.24 ^a	6.85±0.41	2.79±0.32 ^a
t值		0.331	11.024	1.008	7.495	-0.502	11.102	-0.240	20.677
P值		0.741	0.000	0.316	0.000	0.617	0.000	0.811	0.000

注:与治疗前对比,^aP<0.05。

表6 两组外周血单核细胞 *TLR4/MyD88/NF-κB* 信号通路对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of *TLR4/MyD88/NF-κB* signaling pathway in peripheral blood monocytes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>TLR4</i> mRNA		<i>MyD88</i> mRNA		<i>NF-κB</i> mRNA	
		治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后
对照组	43	3.97±0.39	3.18±0.32 ^a	5.41±0.84	3.52±0.79 ^a	4.29±0.56	3.38±0.47 ^a
研究组	43	3.95±0.41	2.39±0.28 ^a	5.37±0.76	2.17±0.64 ^a	4.26±0.65	2.42±0.38 ^a
t值		0.232	12.183	0.232	8.707	0.229	10.416
P值		0.817	0.000	0.817	0.000	0.819	0.000

注:与治疗前对比,^aP<0.05。

3 讨论

KOA患者因关节疼痛和活动受限,使得肌肉无力,而肌肉无力又促进了KOA进展,从而导致患者日常生活活动能力下降。因此,KOA的治疗已从单纯治疗发展到综合康复治疗,如康复运动训练、电刺激、针刺等,其中康复运动训练可恢复关节周围组织良好的生物力学特征,强化膝周动态稳定性及运动能力,改善膝关节整体功能,但仍有一部分患者改善效果一般。针刺疗法对于KOA的疗效已有一定的共识,而电针是在针刺基础上发展而来的一种疗法,可通过设置特定的强度、频率及治疗时间,削弱普通针刺手法差异带来的误差,力争达到最佳的治疗效果。

本文中电针联合康复运动训练治疗KOA患者,可降低VAS、WOMAC评分,提高Lysholm膝关节功能评分,同时还可改善膝关节ROM和肌力。可见电针联合康复运动训练治疗KOA患者,对于改善患者的症状,应用价值较高。针刺阴陵泉、内膝眼、梁丘、外膝眼、血海、阳陵泉等穴位简便有效,而电针既有针刺的调节作用,又能使电刺激的效应透入穴位,可达强筋骨、祛除病邪等作用,缓解患膝疼痛、肿胀等症状^[10]。结合康复运动训练,有助于改善关节软组织的营养,达到更好的治疗效果^[11]。相关报道证实^[12],电针具有促进软骨生成、改善关节活动度的作用。本次研究结果也发现,电针联合康复运动训练可改善KOA患者的血液流变学相关指

标。主要是因为电针可产生舒适的深部肌肉按摩效果,促进膝关节局部血液循环,有助于改善血液流变学,促进关节内炎症吸收,加速致痛物质的排泄,从而有利于临床症状改善。现代医学对KOA发病机制认识仍不明确,但已有不少研究证实免疫炎症反应参与着KOA的病情进展^[13]。非特异性免疫是机体低于病原体入侵的第一道防线,主要是通过一系列基因保守且稳定的细胞表面受体,即Toll样受体(TLRs)。*TLR4*是TLRs家族的主要成员之一,其中信号转导方式主要通过*MyD88*依赖型信号通路或非依赖型信号通路进行。当*TLR4*与*MyD88*相互作用后,可导致IPAK磷酸化,而磷酸化后的IPAK因亲和力下降,会转向同*MyD88*结合,进而启动适应性免疫应答,导致*NF-κB*被激活,促进炎症因子激活和分泌,最后诱发炎症,参与疾病进展。既往有研究证实^[14],外周血单核细胞*TLR4/MyD88/NF-κB*信号通路参与KOA进展。本文中电针联合康复运动训练可抑制KOA患者外周血单核细胞*TLR4/MyD88/NF-κB*信号通路激活。既往实验证实^[15],电针能下调KOA模型鼠中的*TLR4/MyD88/NF-κB*的mRNA表达,减轻滑膜炎症,这可能也是电针治疗KOA的主要机制之一。

综上所述,电针联合康复运动训练治疗KOA患者,可改善患者的临床症状和血液流变学,同时还可调节外周血单核细胞*TLR4/MyD88/NF-κB*信号通路。

(下转第1863页)

经皮椎体后凸成形术治疗椎体压缩性骨折瘦素、脂联素及 CTX-I 水平分析

顾军 王睿 陆万里 周飞*

[摘要] **目的** 探讨经皮椎体后凸成形术(PKP)治疗椎体压缩性骨折瘦素、脂联素及I型胶原蛋白C末端异肽(CTX-I)水平。**方法** 选取2019年6月至2022年5月南京中医药大学附属南京市中西医结合医院收治的92例椎体压缩性骨折患者为研究对象,根据治疗方式的不同分为对照组45例[予经皮椎弓根螺钉内固定术(PPSF)]、观察组47例(予PKP治疗);比较两组瘦素、脂联素和CTX-I水平、分析观察组不同临床特征与病理特征的瘦素、脂联素和CTX-I水平、采用多元Logistic回归分析影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素,比较两组临床疗效及并发症情况。**结果** 观察组血清瘦素水平高于对照组,脂联素和CTX-I水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组不同年龄段、有无骨折病史、术前骨折椎体数和术中骨水泥量之间瘦素水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别、不同年龄段、有无骨折病史和术中骨水泥量之间脂联素水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别、不同年龄段、有无骨折病史和术中骨水泥量之间CTX-I水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);经多元Logistic回归分析可知,女性、年龄 >62 岁、有骨折病史、术前骨折椎体数 ≥ 2 个及术中骨水泥量使用1~5 mL为影响瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素($P<0.05$);观察组临床总有效率(95.74%)高于对照组(82.22%),差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组并发症总发生率(2.13%)比对照组(13.33%)低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 经PKP治疗能有效提高椎体压缩性骨折患者的临床疗效,有效改善患者血清瘦素、脂联素及CTX-I水平,通过检测上述三指标水平可对PKP术后治疗提供参考依据。

[关键词] 经皮椎体后凸成形术;椎体压缩性骨折;瘦素;脂联素;CTX-I

Analysis of leptin, adiponectin and CTX-I levels in the treatment of vertebral compression fractures by percutaneous kyphoplasty

GU Jun, WANG Rui, LU Wanli, ZHOU Fei*

(Department of Orthopaedics, Nanjing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China, 210000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the leptin, adiponectin and type I collagen C-terminal foreign body peptide (CTX-I) levels in the treatment of vertebral compression fractures by percutaneous kyphoplasty (PKP). **Methods** 92 patients with vertebral compression fractures admitted to Nanjing Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from June 2019 to May 2022 were selected as the study objects, and according to different treatment methods, they were divided into 45 cases in the control group [given percutaneous pedicle screw internal fixation (PPSF)], 47 cases in the observation group (given PKP treatment); the leptin, adiponectin and CTX-I levels in the two groups were compared, and the leptin, adiponectin and CTX-I levels in the observation group with different clinical and pathological features were analyzed, and Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the leptin, adiponectin and CTX-I levels in the observation group, and the clinical efficacy

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目立项计划(ZD202105)

作者单位:南京中医药大学附属南京市中西医结合医院骨一科,江苏,南京 210000

*通信作者:周飞, E-mail:13912991601@163.com

cy and complications were compared between the two groups. **Results** The serum leptin level in the observation group was higher than that in the control group, and the serum adiponectin and CTX-I levels in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were significant differences in leptin levels between different age groups, fracture history, preoperative fracture vertebral body number and intraoperative bone cement volume in the observation group ($P<0.05$). There were statistically significant differences in adiponectin levels among different genders, different age groups, fracture history and intraoperative bone cement volume ($P<0.05$). There were statistically significant differences in CTX-I levels between different genders, different age groups, whether there was a history of fracture, and the amount of bone cement during operation ($P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that women, age >62 years old, and a history of fracture, the number of preoperative fractured vertebrae ≥ 2 , and intraoperative bone cement volume of 1~5 mL were the risk factors affecting the leptin, adiponectin and CTX-I levels ($P<0.05$). The total clinical effective rate in the observation group (95.74%) was higher than that in the control group (82.22%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of complications in the observation group (2.13%) was lower than that in the control group (13.33%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** PKP treatment can effectively improve the clinical efficacy of patients with vertebral compression fracture, and effectively improve the levels of serum leptin, adiponectin and CTX-I in patients with vertebral compression fracture. Detecting the levels of these three indicators can provide a reference basis for postoperative treatment of PKP.

[**KEY WORDS**] Percutaneous kyphoplasty; Vertebral compression fracture; Leptin; Adiponectin; CTX-I

椎体压缩性骨折常见于老年时期,有文献报道,超过70岁的人群中,约20%可能发生椎体压缩性骨折^[1]。椎体压缩性骨折患者常采用手术治疗,经皮椎弓根螺钉内固定术(Percutaneous pedicle screw fixation, PPSF)可充分切除突出的椎体组织,避免传统切开直视下置钉对椎旁肌肉的剥离、脊神经后支的损伤,且不易复发;但该术创伤较大,且创口恢复较慢,治疗费用较高。经皮椎体后凸成形术(percutaneous kyphoplasty, PKP)即采用经皮穿刺的方式,创建微创手术切口,通过切口向病变椎体内注入骨水泥,最大程度恢复椎体高度和强度;具有手术时间短、创伤小、出血量少和术后恢复快等特点^[2]。既往有研究证明,椎体压缩性骨折患者与其体内瘦素及脂联素相应受体水平有紧密关系^[3]。瘦素和脂联素是人体脂肪细胞产生的2种主要脂肪因子,瘦素能刺激纤维细胞内生长因子促进骨的生长;脂联素可释放专一的脂肪因子,刺激骨的形成和骨重塑,两者与人体代谢、骨转化和骨重塑中有着重要联系;I型胶原蛋白C末端异肽(C-terminal telopeptides of type I collagen, CTX-I)是骨中唯一的胶原成分,其水平能反映骨细胞的骨吸收活性^[4-5]。本研究旨在探讨PKP治疗椎体压缩性骨折瘦素、脂联素及CTX-I水平。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2022年5月南京中医药大学附属南京市中西医结合医院收治的92例椎体压缩性骨折患者为研究对象,纳入标准:①符合临床椎体压缩性骨折诊断标准^[6];②符合经皮椎体后凸成形术、经皮椎弓根螺钉内固定术指征;③患者知晓并自愿加入研究;④意识清楚,依从性良好者;⑤加入研究前2周末进行其他治疗;排除标准:①脊柱多发骨髓瘤、转移瘤等;②病理性或爆裂性骨折;③有凝血功能障碍或心脑血管疾病者;④患有精神障碍疾病者。根据治疗方式的不同分为对照组($n=45$,予PPSF治疗)和观察组($n=47$,予PKP治疗),其中对照组男性18例,女性27例;平均(61.21±1.03)岁;平均病程(6.21±1.16)年;观察组男性20例,女性27例;平均年龄(61.25±1.42)岁;平均病程(6.46±1.23)年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

手术方法:

对照组采用PPSF治疗^[7]。

观察组采用予PKP治疗^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组瘦素、脂联素和CTX-I水平比较

治疗前后分别抽取所有患者空腹静脉血3 mL, 3 500 r/min离心10 min,离心半径9 cm,分离血清,置-20℃保存待检测。采用放射免疫法检测瘦素(试剂盒来自上海广锐生物科技有限公司)、脂联素(试剂盒来自上海酶研生物科技有限公司)和CTX-I(试剂盒来自上海源叶生物科技有限公司)水平。

阳性标准值^[9-11]:瘦素>5 ng/mL;脂联素>30 μg/mL;CTX-I>2 μg/mL。

1.3.2 观察组不同临床特征与病理特征的瘦素、脂联素和CTX-I水平分析

收集所有研究对象相关临床特征与病理特征,包含性别、年龄、骨折病史、术前骨折椎体数、术中骨水泥量、术后抗骨质疏松治疗。

1.3.3 影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素分析

采用多元Logistic回归分析影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素。

1.3.4 两组临床疗效^[8]比较

显效:症状消失,病椎高度恢复;有效:症状好转,病椎高度有所恢复;无效:症状无改善,病椎高度无恢复。总有效率=显效率+有效率。

1.3.5 两组并发症发生情况比较

并发症包括感染、血管栓塞、骨水泥渗漏等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用*t*检验;计数数据采用*n*(%)表示,并采用 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平

的危险因素;均以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组瘦素、脂联素和CTX-I水平比较

观察组血清瘦素水平高于对照组,脂联素和CTX-I水平均低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 两组瘦素、脂联素和CTX-I水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of leptin, adiponectin and CTX-I levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	瘦素(ng/mL)	脂联素(μg/mL)	CTX-I(μg/mL)
对照组	45	4.22±2.23	8.21±0.87	0.76±0.26
观察组	47	5.11±1.42	6.12±0.79	0.52±0.21
<i>t</i> 值		2.096	10.977	4.446
<i>P</i> 值		0.039	<0.001	<0.001

2.2 观察组不同临床特征与病理特征的瘦素、脂联素和CTX-I水平分析

不同年龄段、有无骨折病史、术前骨折椎体数和术中骨水泥量之间瘦素水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05);不同性别、不同年龄段、有无骨折病史和术中骨水泥量之间脂联素水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05);不同性别、不同年龄段、有无骨折病史和术中骨水泥量之间CTX-I水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.3 影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素分析

经多元Logistic回归分析可知,女性、年龄>62岁、有骨折病史、术前骨折椎体数≥2个及术中骨水泥量使用1~5 mL为影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素(*P*<0.05)。见表3。

表2 观察组不同临床特征与病理特征的瘦素、脂联素和CTX-I水平分析($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Analysis of the changes of leptin, adiponectin and CTX-I levels in different clinical and pathological characteristics of the observation group ($\bar{x} \pm s$)

因素	<i>n</i>	瘦素(ng/mL)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	脂联素(μg/mL)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	CTX-I(μg/mL)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	20	5.21±1.13	0.677	5.79±0.52	5.818	<0.001	0.67±0.43	3.367	0.001
	女	27	5.04±1.06		6.36±0.32			0.41±0.22		
年龄	≤62岁	18	4.87±1.03	2.150	5.81±0.54	4.573	<0.001	0.61±0.41	2.037	0.045
	>62岁	29	5.26±0.48		6.31±0.41			0.46±0.21		
骨折病史	有	28	5.42±1.21	2.970	6.02±0.36	2.731	0.008	0.59±0.42	2.021	0.047
	无	19	4.65±1.05		6.27±0.43			0.42±0.31		
术前骨折椎体数	≥2个	30	4.56±1.25	5.338	6.11±0.47	0.221	0.825	0.48±0.51	1.020	0.311
	1个	17	6.08±1.23		6.14±0.68			0.59±0.43		
术中骨水泥量	1~5 mL	26	4.88±1.19	2.129	5.91±0.57	9.876	<0.001	0.57±0.21	2.224	0.029
	>5 mL	21	5.39±0.89		6.38±0.48			0.46±0.22		
术后抗骨质疏松治疗	是	32	5.23±1.05	1.513	6.05±0.42	1.750	0.084	0.49±0.26	1.237	0.220
	否	15	4.85±1.13		6.27±0.64			0.58±0.36		

表3 影响观察组瘦素、脂联素和CTX-I水平的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors affecting leptin, adiponectin and CTX-I levels in the observation group

相关因素	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR(95% CI)值	P值
女性	0.288	0.309	3.623	1.334(0.728~2.444)	<0.001
年龄>62岁	0.418	0.318	3.921	1.519(0.814~2.833)	<0.001
有骨折病史	1.099	0.518	4.384	3.001(1.087~8.284)	<0.001
术前骨折椎体数 ≥2个	1.320	0.721	6.061	3.743(0.911~15.381)	<0.001
术中骨水泥量 1~5 mL	1.510	0.807	6.254	4.527(0.931~22.015)	<0.001

2.4 两组临床疗效比较

治疗后,观察组临床总有效率(95.74%)高于对照组(82.22%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	18(40.00)	19(42.22)	8(17.78)	37(82.22)
观察组	47	29(61.70)	16(34.04)	2(4.26)	45(95.74)
χ ² 值					4.339
P值					0.037

2.5 两组并发症比较

治疗后,观察组并发症总发生率(2.13%)比对照组(13.33%)低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组并发症发生比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	感染	血管栓塞	骨水泥渗漏	总发生率
对照组	45	3(6.67)	1(2.22)	2(4.44)	6(13.33)
观察组	47	1(2.13)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.13)
χ ² 值					4.106
P值					0.043

3 讨论

PKP将骨水泥经过椎弓根注入病变椎体内,水泥顺着椎体间隙扩散、蔓延到整个椎体,待其凝固后,具有支撑、抗压的作用,进而达到迅速止痛的效果。PKP是一种微创手术,具有手术时间短、术后疼痛小、并发症发生率低等优点^[12]。临床中常将常规X线片、CT、MRI等影像学检查作为骨折直观的评估方式,但特异度较低,而骨转化生化标志物作为一种检验特异标志物,可直接反映整个

骨框架代谢活动过程。瘦素受体可直接参与骨的生长和代谢,并参与调节软骨内成骨进程,在血清中瘦素水平的升高被认为是椎体压缩性骨折发生的危险因素^[12]。脂联素可以促进骨骼肌脂肪的氧化和吸收,其水平升高可作为判断疾病进程的炎症指标^[12]。CTX-I是骨的有机质中最为广泛的胶原降解标志物,其在血清中的水平反映了溶骨性变化时的骨代谢指标变化,其血清水平升高与破骨细胞活性增高成正相关^[13]。本研究结果显示:观察组血清瘦素水平高于对照组,且观察组血清脂联素和CTX-I水平均低于对照组。郑志巍研究表明,通过检测瘦素及脂联素水平有利于判定经PKP治疗骨质疏松椎体压缩性骨折患者的治疗效果,与本研究结果趋同^[14]。

研究显示,PKP治疗椎体压缩性骨折,血清CTX-I、瘦素、脂联素水平变化与性别、年龄偏大、有骨折病史、有术前椎体骨折等因素有关,分析原因主要是:血清脂联素刺激骨重塑的同时也抑制骨的吸收,对骨量有着负性调节作用;瘦素可激活纤维细胞生长因子,而促进骨的生长;CTX-I可被降解进入血液中,在骨中合成,抑制了破骨细胞的活性,促使新骨的生长^[15]。血清CTX-I、瘦素、脂联素水平表达也可进一步评估PKP治疗椎体压缩性骨折患者的病情发展。本次研究结果显示,观察组临床总有效率高于对照组,且并发症总发生率比对照组低,与赵志来等^[15]研究中PKP治疗能有效提高胸腰椎压缩性骨折患者临床疗效,减少再次骨折发生的结果相似。结果说明,PKP治疗能有效改善椎体压缩性骨折患者椎体功能,保持椎体后壁完整性和稳定性,从而降低感染、血管栓塞、骨水泥渗漏的发生,促进患者预后康复。

综上所述,经PKP治疗能有效提高椎体压缩性骨折患者的临床疗效,有效改善患者血清瘦素、脂联素及CTX-I水平,通过检测上述三指标水平可对PKP术后治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] 詹子浩,李然,傅栋铭,等.单节段胸腰椎骨质疏松性骨折经皮椎体后凸成形术后其他椎体新发骨折的影响因素分析[J].中国脊柱脊髓杂志,2022,32(12):1095-1101.
- [2] 施荣茂,陈太邦,梁金龙,等.骨质疏松椎体压缩性骨折躯体牵涉痛的临床分型及治疗[J].实用骨科杂志,2019,25(3):201-204.

- [3] Zhou C, Huang S, Liao Y, et al. Feasibility Analysis of the Bone Cement-Gelatine Sponge Composite Intravertebral Pre-filling Technique for Reducing Bone Cement Leakage in Stage I and II Kümmell's Disease: A Prospective Randomized Controlled Trial [J]. *Orthop Surg*, 2023, 15(7): 1763-1771.
- [4] Chen M, Wang R, Jia P, et al. Stentoplasty with Resorbable Calcium Salt Bone Void Fillers for the Treatment of Vertebral Compression Fracture: Evaluation After 3 Years [J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 843-852.
- [5] 林书, 胡豇, 万仑, 等. 机器人辅助经皮椎体后凸成形术治疗多节段骨质疏松性椎体压缩性骨折[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(9): 1136-1141.
- [6] 李海波, 陈其昕. 骨质疏松性椎体压缩性骨折脊柱平衡及相关治疗方法的研究进展[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019, 21(8): 676-679.
- [7] 李志鲲, 徐又佳, 徐炜, 等. 经皮椎弓根螺钉内固定联合椎体成形术治疗 Genant III 度骨质疏松性椎体压缩骨折[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(9): 807-813.
- [8] 孙义军, 孙晴, 龚福太. 经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的效果[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(23): 45-48.
- [9] 陈游, 李斌, 戴携, 等. 血清瘦素及骨转化指标与下肢长骨骨折伴急性脊髓损伤患者骨折愈合的关系[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2022, 41(1): 49-55.
- [10] 张鑫, 马朋朋, 刘肃, 等. 脂联素对骨质疏松大鼠椎体磷酸钙骨水泥强化后骨质量及生物力学的影响及机制[J]. *实用骨科杂志*, 2022, 28(12): 1084-1088.
- [11] 屈晓龙, 蒋涛, 曹宗锐, 等. 骨转换标志物与骨密度预测老年女性骨质疏松性骨折的对比研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 31-36.
- [12] 梁杰, 崔蕴文, 赵樱. 血清瘦素、脂联素及趋化素水平与老年人群骨质疏松相关性研究[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(2): 184-187.
- [13] Zhou F, Niu N, Liang Q, et al. Clinical application of a modified percutaneous vertebroplasty instrument in vertebral body biopsy in adults [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 163.
- [14] 郑志巍. 经皮穿刺椎体后凸成形术对骨质疏松性椎体压缩性骨折患者椎体高度腰椎功能及血清瘦素脂联素水平的影响[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(19): 3251-3253.
- [15] 赵志来, 陈兆平, 孙卉媛, 等. 经皮椎体后凸成形术治疗胸腰椎压缩性骨折的效果研究[J]. *现代科学仪器*, 2022, 39(6): 162-167.

(上接第 1858 页)

参考文献

- [1] Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311.
- [2] Xia B, Di Chen, Zhang J, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 95(6): 495-505.
- [3] 顾晓刚, 陈迪, 焦安梅. 针刺及电磁波照射治疗联合康复运动训练对膝骨关节炎二级预防疗效及预后不良影响[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(4): 453-454+457.
- [4] 顾云俊, 刘晓洁, 陈淑云. 电针联合血流限制训练治疗膝骨关节炎的临床疗效及对患者疼痛肿胀和功能恢复的影响[J]. *河北中医*, 2023, 45(2): 291-295.
- [5] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2019, 13(1): 124-130.
- [6] 刘鑫, 谭旭仪, 邝高艳, 等. 膝骨关节炎中医证型、K-L 分级与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、VAS 评分的相关性[J]. *中医学报*, 2022, 37(12): 2681-2687.
- [7] 雷木清, 王媛, 程亚. 磁吸式疼痛评估尺与视觉模拟评分法在全髋关节置换术后护理中的应用对比[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(30): 193-196.
- [8] 沈正东, 于慧敏, 王俊婷, 等. 改良版西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表在膝骨关节炎中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(7): 537-541.
- [9] 陈国华, 邵建赞, 何健, 等. 成人大骨节病髌骨稳定性与 Lysholm 膝关节功能评分的多重回归分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(7): 477-481.
- [10] 彭坤世, 郭锡全, 黄子津, 等. 不同时长电针治疗膝骨关节炎的镇痛疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(10): 1011-1015.
- [11] 樊静杰, 袁普卫, 郑洁, 等. 基于脊髓大麻素受体 CB2 介导的 MAPK 信号通路探讨电针治疗膝骨性关节炎慢性痛的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(13): 1582-1586.
- [12] 黄医明, 王树东, 郭海清, 等. 电针联合关节松动术对家兔膝关节炎模型 Notch 信号通路及软骨细胞中 Notch3 和 Dll1 蛋白表达的影响研究[J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(6): 74-79.
- [13] 蒋华, 曾勇, 马红兵, 等. 炎症分子核因子 κ B 及骨桥蛋白在骨关节炎患者膝关节液中的表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(11): 1293-1297.
- [14] 张金锋, 徐志龙, 吴梦, 等. 丹参酮 II A 通过抑制信号通路延缓膝骨关节炎大鼠软骨退变及抑制局部炎症的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(23): 1918-1926.
- [15] 殷岳杉, 阮安民, 刘梦玉, 等. 电针对膝骨关节炎模型兔滑膜组织信号通路的影响机制研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2021, 29(6): 1-4+8.

重症急性胰腺炎患者血清 Apelin-13 与自噬标志物的相关性及其临床意义

楚紫栋* 李健鏢 刘小军

[摘要] 目的 研究重症急性胰腺炎(SAP)患者血清 Apelin-13 与自噬标志物的相关性及其临床意义。方法 选择2017年8月至2022年8月期间郑州大学第二附属医院收治的168例急性胰腺炎患者,根据病情严重程度分为轻症急性胰腺炎(MAP)($n=92$)组和重症SAP组($n=76$),以同期体检者115例名作为对照组,检测血清 Apelin-13 和自噬标志物 Beclin-1 的含量,采用急性生理和慢性健康评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)、急性胰腺炎严重程度床边指数评分(BISAP)、序贯器官衰竭评分(SOFA)评价SAP的病情,根据SAP患者28d治疗结局分为预后不良和预后良好,采用ROC曲线分析血清 Apelin-13、Beclin-1 对SAP的诊断价值、对预后的预测价值。结果 三组间血清 Apelin-13 含量为MAP组<SAP组<对照组, Beclin-1 含量为MAP组>SAP组>对照组,差异有统计学意义($F=25.942, 34.187, P<0.05$);SAP组患者的血清 Apelin-13 含量与APACHE Ⅱ评分、BISAP评分、SOFA评分呈负相关($P<0.05$), Beclin-1 含量与APACHE Ⅱ评分、BISAP评分、SOFA评分呈正相关($P<0.05$);SAP组中预后不良患者的血清 Apelin-13 含量低于预后良好患者,血清 Beclin-1 含量高于预后良好患者,差异有统计学意义($t=7047, 4.994, P<0.05$);血清 Apelin-13、Beclin-1 含量对SAP具有诊断价值、对SAP的预后具有预测价值。结论 SAP患者血清 Apelin-13 含量降低与自噬标志物 Beclin-1 含量增加相关,两者能诊断SAP、评价SAP预后。

[关键词] 重症急性胰腺炎; Apelin-13; 自噬; Beclin-1

Correlation between serum apelin-13 and autophagy marker in patients with severe acute pancreatitis and its clinical significance

CHU Zidong*, LI Jianbiao, LIU Xiaojun

(Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450014)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between serum apelin-13 and autophagy marker in patients with severe acute pancreatitis (SAP) and its clinical significance. **Methods** 168 cases of patients with acute pancreatitis admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from August 2017 to August 2022 were selected and divided into the mild acute pancreatitis (MAP) group ($n=92$) and the SAP group ($n=76$) according to the severity of the disease, the 115 cases of physical examiners during the same time were treated as the control group. The contents of apelin-13 and autophagy marker beclin-1 in serum were detected. The condition of SAP was evaluated by acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), bedside index of acute pancreatitis severity (BISAP), sequential organ failure score (SOFA). According to the 28-day treatment outcome, SAP patients were divided into the poor prognosis and good prognosis. The ROC curve was used to analyze the diagnostic value and prognostic value of serum apelin-13 and beclin-1 in SAP. **Results** The content of apelin-13 in serum among the three groups were MAP group > SAP group > control group, the level of beclin-1 in serum were MAP group < SAP group < control group, the difference was statistically significant

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200400)

作者单位:郑州大学第二附属医院重症医学科,河南,郑州450014

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

($F=25.942, 34.187, P<0.05$). In the SAP group, the content of apelin-13 in serum was negatively correlated with APACHE II score, BISAP score and SOFA score ($P<0.05$), while the content of beclin-1 in serum was positively correlated with APACHE II score, BISAP score and SOFA score ($P<0.05$). In the SAP group, the content of apelin-13 in serum of patients with poor prognosis was lower than that of patients with good prognosis, and the content of beclin-1 in serum was higher than that of patients with good prognosis, the difference was statistically significant ($t=7047, 4.994, P<0.05$). Serum apelin-13 and beclin-1 contents had diagnostic value and prognostic value for SAP. **Conclusion** The decrease of serum apelin-13 content in patients with SAP is related to the increase of autophagy marker beclin-1 content, both of which can diagnose SAP and evaluate its prognosis.

[KEY WORDS] Severe acute pancreatitis; Apelin-13; Autophagy; Beclin-1

重症急性胰腺炎(Severe acute pancreatitis, SAP)是一类病情危重、死亡率高的急腹症,深入探索SAP的分子生物学机制不仅有助于发现特异性的病情评价标志物,也有助于发现有效的治疗靶点^[1]。自噬是维持细胞生成的机制之一,但在病理条件下过度激活的自噬会加重组织损伤。已有临床研究报道,SAP发病过程中存在细胞自噬的过度激活,血清中自噬标志物 Beclin-1 含量增加与SAP病情加重有关^[2];另有一项基础研究对SAP发病过程中细胞自噬的上游机制展开探索,结果显示 Apelin 家族成员 Apelin-13 在 SAP 动物模型中减轻胰腺损伤、抑制细胞自噬^[3]。为进一步获取 Apelin-13 调控细胞自噬参与 SAP 发生发展的临床证据,本研究分析了 SAP 患者血清 Apelin-13 与自噬标志物的相关性及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2017年8月至2022年8月期间郑州大学第二附属医院收治的168例急性胰腺炎患者作为研究对象,纳入标准:①符合指南中急性胰腺炎的诊断标准^[4];②临床资料完整;③治疗前留取血清标本。④所有患者或家属均签署知情同意书。排除标准:①入院前接受过抗感染治疗;②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病;③既往有胰腺手术、胰腺炎病史。根据病情严重程度将急性胰腺炎患者分为轻症急性胰腺炎(MAP)和重症急性胰腺炎SAP,分别作为MAP组($n=92$)和SAP组($n=76$)。另取体检的健康志愿者115名作为对照组。三组间一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。见表1。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测

入院时采集MAP组和SAP组的外周静脉

表1 三组间一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data among three groups

$(\bar{x} \pm s)$				
组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)
对照组	115	67/48	44.58±7.61	22.54±4.42
MAP组	92	56/36	45.23±8.51	23.11±4.71
SAP组	76	47/29	43.28±7.84	22.93±4.82
χ^2/F 值		0.864	0.328	0.291
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05

血3~5 mL,对照组体检时采集空腹外周静脉血3~5 mL,静置30 min自然凝血后在离心机中以转速3 000 r/min、半径5 cm、温度4℃离心10 min,分离血清后采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海西唐生物科技公司)检测Apelin-13、Beclin-1含量,检测仪器为Elx800型酶标仪(美国Bio-Tek公司)。

1.2.2 SAP病情的评价

参照指南^[4],根据SAP患者入院后24小时内各项指标的最差值计算急性生理和慢性健康评分II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHEII)评分、急性胰腺炎严重程度床边指数评分(Acute pancreatitis severity bedside index, BISAP)、序贯器官衰竭(Sequentital organ failure assessment,SOFA)评分。APACHE II、BISAP、SOFA得分越高,SAP的病情越重。

1.2.3 SAP预后的评价

根据SAP患者治疗28 d的结局评价预后,28 d死亡的患者为预后不良、存活的患者为预后良好。

1.3 统计学处理

采用IBM公司的SPSS软件(22.0版本)对数据进行统计学处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示、进行卡方检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行单因素方差分析或独立样本 t 检验;血清指标对SAP的诊断价值、对SAP预后的预测价值采用ROC曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间血清 Apelin-13、Beclin-1 含量的比较

三组间血清 Apelin-13 含量比较为 MAP 组 < SAP 组 < 对照组, Beclin-1 含量比较为 MAP 组 > SAP 组 > 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组间血清 Apelin-13、Beclin-1 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Apelin-13 (ng/mL)	Beclin-1 (ng/mL)
对照组	115	64.48±9.39	0.23±0.07
MAP 组	92	34.26±7.31 ^a	0.48±0.12 ^a
SAP 组	76	22.20±6.09 ^{ab}	0.71±0.21 ^{ab}
F 值		25.942	34.187
P 值		<0.05	<0.05

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 MAP 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 SAP 患者血清 Apelin-13、Beclin-1 含量的相关性

SAP 组患者血清 Apelin-13 含量与 Beclin-1 含量具有负相关关系 ($r = -0.357, P < 0.05$)。

2.3 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量对 SAP 的诊断价值

血清 Apelin-13、Beclin-1 两项血清指标均对 SAP 具有诊断价值。见表 3、图 1。

表 3 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量诊断 SAP 的效能
Table 3 Efficacy of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels in diagnosing SAP

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	P 值
Apelin-13	0.893	0.843~0.942	29.67 ng/mL	78.26	93.42	<0.05
Beclin-1	0.826	0.760~0.893	0.57 ng/mL	78.26	76.32	<0.05

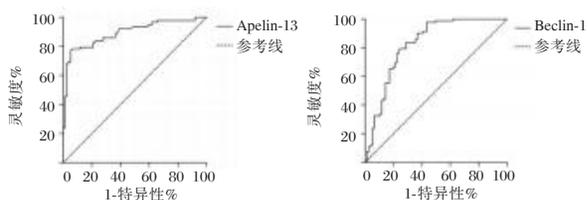


图 1 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量诊断 SAP 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels for diagnosing SAP

2.4 SAP 患者血清 Apelin-13、Beclin-1 含量与病情严重程度程度的相关性

SAP 患者的血清 Apelin-13 含量与 APACHE II 评分、BISAP 评分、SOFA 评分呈负相关, 相关系数分别为 -0.351 、 -0.374 、 -0.328 ($P < 0.05$); Beclin-1 含

量与 APACHE II 评分、BISAP 评分、SOFA 评分呈正相关, 相关系数分别为 0.414 、 0.387 、 0.391 ($P < 0.05$)。

2.5 SAP 组中不同预后患者血清 Apelin-13、Beclin-1 含量的比较

SAP 组中预后不良患者的血清 Apelin-13 含量低于预后良好患者, 血清 Beclin-1 含量高于预后良好患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 SAP 组中不同预后患者血清 Apelin-13、Beclin-1 含量的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels between patients with different prognosis in the SAP group ($\bar{x} \pm s$)

SAP 预后	n	Apelin-13 (ng/mL)	Beclin-1 (ng/mL)
预后不良患者	21	16.00±3.11	0.89±0.18
预后良好患者	55	24.56±5.21	0.65±0.19
t 值		7.047	4.994
P 值		<0.05	<0.05

2.6 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量对 SAP 患者预后的预测价值

血清 Apelin-13、Beclin-1 两项血清指标均对 SAP 预后具有预测价值, 诊断效能见表 5、图 2。

表 5 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量预测 SAP 预后的效能
Table 5 Effectiveness of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels in predicting the prognosis of SAP

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	P 值
Apelin-13	0.926	0.870~0.983	20.58 ng/mL	80.00	95.24	<0.05
Beclin-1	0.811	0.712~0.910	0.818 ng/mL	74.55	66.67	<0.05

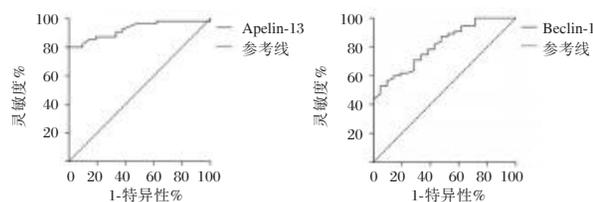


图 2 血清 Apelin-13、Beclin-1 含量预测 SAP 预后的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of serum Apelin-13 and Beclin-1 levels in predicting prognosis of SAP

3 讨论

SAP 约占急性胰腺炎的 15% 左右, 病情凶险、死亡率高, 根据国内外的临床研究数据, SAP 的死亡率约 15%~30%^[5-7]。尽管近些年肠内营养支持、连续血液净化技术、生物靶向药物等 SAP 治疗手段取得了明显进步, SAP 救治的成功率也有所提

高^[8-9],但受限于疾病的发病机制不明确,临床上缺乏能够早期识别病情进展及预后不良的特异性标志物、也缺乏有效治疗疾病的分子靶点。

近些年随着SAP、重症肺炎、脓毒症等感染性疾病分子机制研究的深入,除了炎症反应级联放大激活的生物学特征外,细胞自噬异常也与重症感染的病情加重及多脏器损伤有关^[10-13]。自噬是通过溶酶体降解受损蛋白质和细胞器并用于再循环,Beclin-1高表达是自噬激活的特征之一,适度的自噬有利于在病理条件下维持细胞内环境稳定、促进细胞存活,而过度的自噬会加重细胞损伤。多项动物实验结果表明抑制自噬显著减轻脓毒症大鼠、胰腺炎大鼠的全身炎症反应及脏器损伤^[14-16];本研究及其他临床研究^[2]结果表明SAP患者血清中自噬标志物Beclin-1的含量增加且与病情加重及预后不良有关。

细胞自噬的调控机制复杂,Apelin是一组具有多样生物学活性的肽类激素,其中Apelin-13是正常人体血清中主要的Apelin家族成员,相关的基础研究证实Apelin-13是自噬的上游调控因子,在胰腺炎大鼠模型中Apelin-13对全身炎症反应及自噬的激活具有抑制作用。生理条件下血清中Apelin-13含量丰富,一项颅脑损伤相关的临床研究证实血清Apelin-13降低与颅脑损伤病情加重及预后不良有关^[17]。本研究对胰腺炎发生发展中Apelin-13的变化规律进行了探索,SAP和MAP患者的血清Apelin-13含量均低于健康者且SAP患者的上述变化更显著,提示Apelin-13减少与急性胰腺炎的发生以及病情从MAP发展至SAP有关。

Apelin-13是抑制细胞自噬的上游因子,本研究通过相关性分析证实SAP患者的血清Apelin-13含量与Beclin-1含量呈负相关,提示SAP发病过程中Apelin-13发挥抑制自噬的作用,Apelin-13含量减少会削弱其抑制自噬的作用、进而导致自噬的过度激活。已有基础和临床研究报道自噬激活导致SAP病情加重,本研究分析了自噬上游调控因子Apelin-13与SAP病情的关系,血清中Apelin-13的含量与病情评分与APACHE II评分、BISAP评分、SOFA评分呈负相关,表明SAP患者血清Apelin-13含量降低与病情加重有关,符合Apelin-13在胰腺炎大鼠中减轻自噬及病情的生物学作用。进一步对预后进行分析可知:预后不良的SAP患者血清

Apelin-13含量低于预后良好的SAP患者,血清Apelin-13含量对SAP患者的预后具有预测价值。

综上所述,SAP患者血清Apelin-13含量降低与自噬标志物Beclin-1含量增加相关,两者能诊断SAP、评价SAP预后。以上结果为今后深入认识Apelin-13调控自噬在SAP发生发展中的生物学作用提供了临床研究证据。

参考文献

- [1] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD, et al. Acute Pancreatitis: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(4): 382-390.
- [2] 黄野,李红昌,毕礼明,等.自噬相关蛋白Beclin1及IL-18与急性胰腺炎疾病程度的相关性[J].安徽医科大学学报,2019,54(10):1606-1610.
- [3] 黄秋林,曾奎,陈豪,等.Apelin-13对急性坏死性胰腺炎大鼠胰腺组织中自噬的影响[J].中南医学科学杂志,2021,49(3):295-299.
- [4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组.中国急性胰腺炎诊治指南(2019年,沈阳)[J].中华消化杂志,2019,39(11):721-730.
- [5] Loosen S H, Essing T, Jördens M, et al. Current epidemiological trends and in-hospital mortality of acute pancreatitis in Germany: a systematic analysis of standardized hospital discharge data between 2008 and 2017[J]. Gastroenterol, 2021, 60(3): 310-319.
- [6] Sun C, Li Z, Shi Z, et al. Current diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China: a real-world, multicenter study [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1): 210-210.
- [7] 林晚,张旭,张飞雄,等.中国人群高脂血症性急性胰腺炎与急性胆源性胰腺炎临床特征的Meta分析[J].宁夏医科大学学报,2017,39(9):1085-1090.
- [8] Zheng Z, Ding YX, Qu YX, et al. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1):69.
- [9] 方琦,陶京.重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展[J].中华消化外科杂志,2019,18(7):701-704.
- [10] Zhao H, Chen H, Xiaoyin M, et al. Autophagy Activation Improves Lung Injury and Inflammation in Sepsis[J]. Inflammation, 2019, 42(2): 426-439.
- [11] Guo R, Wang H, Cui N, et al. Autophagy Regulation on Pyroptosis: Mechanism and Medical Implication in Sepsis [J]. Mediators Inflamm, 2021, 24(2021): 9925059.
- [12] Huang S, Xu M, Liu L, et al. Autophagy is involved in the protective effect of p21 on LPS-induced cardiac dysfunction [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7): 554.
- [13] 郭红叶,朱栋炜,芮棵,等.自噬对粒细胞样髓源性抑制细胞生存与功能的影响[J].江苏大学学报(医学版),2020,30(6):466-470+485.

(下转第1872页)

外周血 *miR-326* 和 *miR-532-3p* 预测妊娠期糖尿病发病风险的潜在价值

林慧贞^{1*} 黄俊驹² 刘小妹¹ 谭瑾琳² 冯晓辉¹ 阮则凡² 谢龙^{2*}

[摘要] **目的** 探讨外周血微小核糖核酸(miR)*miR-326* 和 *miR-532-3p* 作为生物标记物在预测妊娠期糖尿病发病风险中的潜在价值。**方法** 选取2021年6月30日至2022年6月30日在莆田市第一医院登记的5例患病孕妇和5名健康孕妇作为患者组和对照组,收集、分析基线资料,并进行外周血转录组测序。同时,结合已发表数据集对miR进行筛选。采用皮尔逊相关系数法分析所获得的*miR-326*、*miR-532-3p* 表达量与基线资料的相关性,并使用受试者工作曲线分析评估其预测价值。**结果** 患者组和对照组的餐后1小时血糖值差异有统计学意义($P<0.05$)。测序数据表明*miR-326* ($P<0.05$)和*miR-532-3p* ($P<0.05$)的表达差异有统计学意义,且两者表达量呈显著正相关($r=0.87$, $P<0.05$),该表达量与餐后1小时血糖均呈正相关($r=0.71, 0.70$, P 均 <0.05)。此外,餐后2小时血糖值与年龄($r=0.64$, $P<0.05$)呈正相关,而胆固醇与甘油三酯水平($r=0.68$, $P<0.05$)也呈正相关。*miR-326* 与 *miR-532-3p* 在妊娠期糖尿病诊断中的曲线下面积均为0.96,联合检测可实现100%的灵敏度、80%的特异性和80%的准确性,对于预测妊娠期糖尿病发病风险具有较高的潜力。**结论** *miR-326* 和 *miR-532-3p* 的异常表达在预测妊娠期糖尿病的发病风险方面具有重要价值。

[关键词] 妊娠期糖尿病;外周血;微小核糖核酸;转录组测序

Potential value of peripheral blood *miR-326* and *miR-532-3p* in predicting the risk of developing gestational diabetes mellitus

LIN Huizhen^{1*}, HUANG Junju², LIU Xiaomei¹, TAN Jinlin², FENG Xiaohui¹, RUAN Zefan², XIE Long^{2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Putian, Putian, Fujian, China, 351100;

2. Research Institute, DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the potential value of peripheral blood *miR-326* and *miR-532-3p* as biomarkers for predicting the risk of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 5 GDM patients and 5 healthy pregnant women registered at Putian First Hospital from June 30, 2021 to June 30, 2022 were selected and divided into the patient and the control group. Baseline data were collected and analysed, and transcriptome sequencing was conducted on peripheral blood samples. Moreover, miRs were screened using a combined publicly available dataset. Pearson's correlation analysis was used to assess the relationship between the expression levels of *miR-326* and *miR-532-3p* and baseline data. The receiver operating curve (ROC) were constructed to evaluate the predictive value of *miR-326* and *miR-532-3p*. **Results** There was a significant difference in postprandial blood glucose levels at 1 hour between the patient and control groups ($P<0.05$). The sequencing data showed statistically significant differential expression of *miR-326* ($P<0.05$) and *miR-532-3p* ($P<0.05$), and there was a significant positive correlation between their expression levels ($r=0.87$, $P<0.05$). Both *miR-326* and *miR-532-3p* were positively correlated with postprandial blood glucose levels at 1 hour ($r=$

基金项目:莆田市科技计划项目(2023SY004)

作者单位:1. 莆田市第一医院检验科,福建,莆田 351100

2. 广州达安基因股份有限公司研究院,广东,广州 510665

*通信作者:林慧贞, E-mail: 857484545@qq.com; 谢龙, E-mail: long.xie768@outlook.com

0.71 and 0.70, $P < 0.05$, respectively). In addition, postprandial blood glucose levels at 2 hours were positively correlated with age ($r = 0.64$, $P < 0.05$), and cholesterol levels were positively correlated with triglyceride levels ($r = 0.68$, $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for *miR-326* and *miR-532-3p* in GDM diagnosis was 0.96. Furthermore, the combined detection of *miR-326* and *miR-532-3p* achieved a sensitivity of 100%, specificity of 80%, and accuracy of 80% for diagnosing GDM, which has high potential for predicting the risk of GDM.

Conclusion Aberrant expression of *miR-326* and *miR-532-3p* is of significant value in predicting the risk of developing GDM during pregnancy.

[KEY WORDS] Gestational diabetes mellitus; Peripheral blood; Micro-ribonucleic acid; Transcriptome sequencing

妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 是孕妇在妊娠期间发生的糖代谢异常, 出现高血糖等症状的常见并发症之一^[1]。国际糖尿病协会的最新数据显示, 全球约有 14% 的孕妇受到 GDM 的影响^[2], 而我国的患病率约为 11.90%^[3]。目前, 口服葡萄糖耐量试验是主要的筛查方法, 但其耗时长^[4], 不利于早期诊断及治疗。早期诊断作为预防 GDM 的有效手段, 但受内外环境因素及诊断标准参差不齐的影响, 仍未有理想的早期诊断方法或生物标志物^[5-6]。因此, 寻找早期诊断方法或具有预测潜力的生物标志物成为 GDM 领域的研究热点之一。分子诊断是疾病诊断领域发展迅猛的一种方式。其中高通量测序技术作为一种新兴技术, 为疾病早期的生物标志物筛查及疾病诊断提供了准确且高效的工具^[7]。高通量测序技术的广泛应用加速了微小核糖核酸 (Micro-ribonucleic acid, miR) 的研究^[8]。miR 作为非编码 RNA 的一种类型, 已被证实具有作为多种疾病生物标志物的潜力, 并且近年来在多种疾病的早期诊断研究中得到广泛的应用^[9]。在 GDM 的研究中, 已有报道显示 *miR-132-3p* 和 *miR-29a-3p*^[10]、*miR-223*^[11] 和 *miR-222-3p*^[12] 等 miR 可能具有预测 GDM 发病风险的潜力。然而, 这些 miR 的实际应用价值仍需进一步验证, 而且在妊娠过程中存在大量尚未被报道的 miR, 这些 miR 对于预测 GDM 发病风险的潜力有待探索和确认。因此, 本研究旨在探索具有潜在预测价值的 miR, 以提供早期预测 GDM 发病风险的新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 6 月 30 日至 2022 年 6 月 30 日在莆田市第一医院登记的 5 例确诊为 GDM 的汉族孕妇及 5 名正常健康孕妇, 分别作为患者组和对照

组。对照组的纳入标准包括不存在其他妊娠期并发症和无 GDM 家族史等; 排除标准为患有 GDM。患者组纳入标准: ①妊娠时间为 24~28 周及 28 周后首次就诊者; ②口服葡萄糖耐量试验所得结果为空腹血糖值 ≥ 5.10 mmol/L 和 (或) 餐后 1 小时血糖 ≥ 10.00 mmol/L 和 (或) 餐后 2 小时血糖 ≥ 8.50 mmol/L。患者组排除标准: ①空腹血糖 ≤ 4.40 mmol/L; ②妊娠前患糖尿病、肾病、高血压、系统性红斑狼疮、血栓性疾病等疾病。本研究已获得院伦理委员会的批准, 并已取得所有患者签署的知情同意书。

1.2 GDM 患者中 miR 异常表达的研究

1.2.1 分组及样本采集

将 10 名研究对象分为 GDM 组以及正常对照组。从每位研究对象身上提取 5 mL 外周血样本, 用于 RNA 提取、测序和分析。

1.2.2 miR 表达谱分析

使用 Trizol 总 RNA 提取试剂盒 (赛默飞世尔科技公司) 提取外周血样本的总 RNA。取出 5 μ g RNA 作为模板, 使用 RNA 反转录试剂盒 (赛默飞世尔科技公司) 合成 cDNA, 并将其送往上海美吉生物医药科技有限公司进行测序和分析, 并获得所有 miR 的表达谱信息。

1.2.3 miR 筛选

通过生物信息学方法, 对本研究测序数据、GSE218696 和 GSE192813 两个公开数据集进行交叉分析, 筛选出在这三个数据集中具有显著表达差异且有交集的异常表达 miR。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 25.0 进行数据分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 若符合正态分布采用 t 检验进行组间比较, 否则用 M (IQR) 表示并使用秩和检验。使用皮尔逊相关系数法分析计算 *miR-326* 和 *miR-532-3p* 水平与基线资料的相关性。使用受试者工作曲线 (Receiver operating curve, ROC) 分析评估联合预

测的效能。各诊断性能指标计算公式为:灵敏度=真阳性/(真阳性+假阴性);特异度=真阴性/(真阴性+假阳性);准确性=(真阳性+真阴性)/总样本量;阳性预测值=真阳性/(真阳性+假阳性);阴性预测值=真阴性/(真阴性+假阴性)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基础资料分析

患者组的餐后1小时血糖显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组在年龄、空腹血糖、身高、孕前体重与孕前体质指数(Body mass index, BMI)、甘油三酯、高密度脂蛋白和胆固醇等指标之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组研究对象基线资料 [$(\bar{x}\pm s)$, M(IQR)]

Table 1 Baseline data of two groups [$(\bar{x}\pm s)$, M(IQR)]

变量	患者组(n=5)	对照组(n=5)	t/Z值	P值
年龄(岁)	29.60±2.07	26.60±3.65	1.60	0.15
空腹血糖	4.63±0.48	4.52±0.26	0.42	0.69
餐后1小时血糖	9.54 (1.62)	6.93±1.32	-2.61 ^a	0.01
餐后2小时血糖	8.21±1.97	6.38±1.24	1.77	0.12
身高(cm)	162.20±4.60	158.00 (10.00)	2.13 ^a	0.06
孕前体重(kg)	57.70±8.36	55.58±5.69	0.47	0.65
孕前BMI指数	21.80±2.04	23.00±3.37	-0.68	0.52
糖耐孕周	25.50±1.28	26.18±1.37	-0.81	0.44
甘油三酯 ^a	3.02 (1.89)	2.73±1.68	-1.36 ^a	0.18
高密度脂蛋白	1.67±0.38	2.06±0.31	-1.74	0.12
胆固醇	5.85±1.37	6.40±1.35	-0.63	0.54

注:a代表该变量不满足正态性,采用非参数检验进行组间比较,Z为秩和检验的统计量。

2.2 GDM患者中异常表达miR的鉴定及其表达水平

测序数据经过清洗和基因组比对,覆盖率良好,真实性高。进一步统计得出每个样本中的已知和新miR数目。见表2。

表2 各样品miR统计结果

Table 2 miR counts for each sample

样本名称	已知miR	新miR	总计
C1	842	492	1 334
C2	925	582	1 507
C3	916	542	1 458
C4	886	511	1 397
C5	923	615	1 538
T1	954	645	1 599
T2	1 007	666	1 673
T3	1 003	642	1 645
T4	964	627	1 591
T5	917	569	1 486
合计	1 420	867	2 287

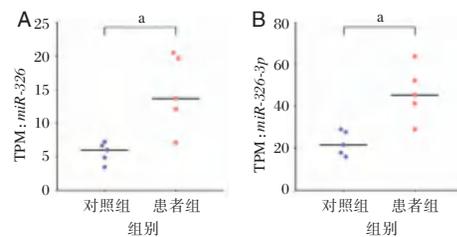
2.3 差异表达miR的数据集验证

两组之间共有229个差异表达miR,其中,114个miR上调,115个miR下调。聚类分析和已知的miR数据集的交叉比对结果显示,*miR-326*和*miR-532-3p*均具有较高的表达差异,并且重复性较好。*miR-326*和*miR-532-3p*在患者组中的表达量均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 *miR-326*和*miR-532-3p*在两组中的表达量

Table 3 Expression of *miR-326* and *miR-532-3p* between two groups

miR名称	对照组(n=5)	患者组(n=5)	t值	P值
<i>miR-326</i>	5.63±1.50	14.59±5.56	-3.48	0.02
<i>miR-532-3p</i>	22.48±5.82	46.45±12.91	-3.78	0.01



注:每百万转录本(Transcripts per million, TPM)。图A为*miR-326*在对照组和患者组中表达量的TPM值。图B为*miR-532-3p*在对照组和患者组中表达量的TPM值。对照组与患者组比较,^a $P<0.05$ 。

图1 *miR-326*和*miR-532-3p*在本研究数据集两组间表达量

Figure 1 Expression of *miR-326* and *miR-532-3p* between two groups

2.4 miR及各变量的相关性分析

在患者组以及对照组中,*miR-326*和*miR-532-3p*的表达量互相之间存在显著的正相关关系($r=0.87, P<0.05$),并且两者与餐后1小时血糖呈正相关关系($r=0.71, 0.70, P$ 均 <0.05)。此外,餐后2小时血糖与年龄呈正相关关系($r=0.64, P<0.05$),而胆固醇水平与甘油三酯水平之间呈较强的正相关关系($r=0.68, P<0.05$)。见图2。



注:颜色越接近绿色表示相关系数越接近1,颜色越接近红色表示相关系数越接近-1,^a $P<0.05$,^b $P<0.001$ 。

图2 各变量之间相关性矩阵图

Figure 2 Correlation diagram between variables

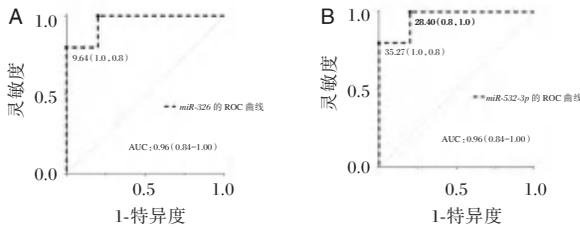
2.5 miR-326 和 miR-532-3p 单独检测对 GDM 发病风险的预测价值

根据阳性与阴性样本的检测和最终诊断的结果,设置 miR-326 和 miR-532-3p 的阳性临界值分别为 6.86 和 28.40,此时 miR-326 的灵敏度为 1.00,特异度为 0.80;miR-532-3p 的灵敏度为 1.00,特异度为 0.80。见表 4。ROC 分析结果显示,miR-326 和 miR-532-3p 预测 GDM 发病风险的曲线下面积 (Area under curve, AUC) 均为 0.96 (95% CI: 0.84~1.00, P<0.05)。见图 3。

表 4 miR-326 和 miR-532-3p 不同阳性临界值对应性能指标表

Table 4 Performance index table corresponding to different positive critical values of miR-326 and miR-532-3p

miR 名称	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
miR-326	1.00	0.80	0.83	1.00
miR-532-3p	1.00	0.80	0.83	1.00



注:图 A 为 miR-326 表达量对预测妊娠期糖尿病风险的 ROC 曲线图;图 B 为 miR-532-3p 表达量对预测妊娠期糖尿病风险的 ROC 曲线图。

图 3 miR 预测 GDM 发病风险的 ROC 曲线图
Figure 3 ROC graph of miR diagnostics GDM

2.6 血清 miR-326 和 miR-532-3p 联合检测对 GDM 发病风险的预测价值

当使用 miR-326 和 miR-532-3p 联合检测时,其灵敏度为 1.00,特异度为 0.80,准确性为 0.80,阳性预测值为 0.71,阴性预测值为 1.00。见表 5。

表 5 miR-326 和 miR-532-3p 联合预测妊娠期糖尿病发病风险四格表

Table 5 Diagnosis efficiency of gestational diabetes mellitus by combined detection of miR-326 and miR-532-3p

联合检测	临床诊断		合计
	妊娠期糖尿病	非妊娠期糖尿病	
阳性	5(真阳性)	2(假阳性)	7
阴性	0(假阴性)	3(真阴性)	3
合计	5	5	10

3 讨论

miR 被认为是预测 GDM 发病风险最理想的生物标志物之一,然而其在大规模的临床验证方面的能力仍需进一步研究,而且大量未知的 miR 在预测 GDM 发病风险方面的价值仍有待探究。因此,本研究通过分析孕妇外周血中的 RNA,并运用转录组测序技术,发现 miR-326 和 miR-532-3p 在患者组与对照组中的表达差异显著,提示其与 GDM 的发生存在密切关系。进一步分析显示,miR-326 和 miR-532-3p 能够有效区分患者组和对照组,并具有较高的敏感性和特异性。

餐前及餐后的血糖数值反映了胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰退的程度。本研究发现,餐后 1 小时血糖水平与 miR-326 和 miR-532-3p 的表达呈正相关关系,提示其可能与胰岛素抵抗状态相关。miR-326 基因定位于 ARRB 基因内含子上,已有研究表明 miR-326 与自身免疫疾病有关,如多发性硬化症、系统性红斑狼疮、免疫性血小板减少症和 1 型糖尿病等^[13]。Sebastiani 等^[12]研究发现,miR-326 在具有持续胰岛自身免疫的 1 型糖尿病患者中表达水平更高,并且与疾病的严重程度密切相关^[14]。然而,miR-326 与 2 型糖尿病或 GDM 的关系仍需进一步研究。本研究首次发现 miR-326 在 GDM 患者中高表达,并能够区分 GDM 患者和健康孕妇,提示 miR-326 在 GDM 的发病中可能起到一定作用。至于 miR-532-3p,在 GDM 方面的研究相对较少,主要集中在糖尿病肾病和慢性肾病等领域。Esteves 等^[15]的研究表明,糖尿病患者中 miR-532-3p 的表达水平下调。此外,GLUT4 基因与 miR-532-3p 的表达呈正相关关系,提示 miR-532-3p 可能是 GLUT4 基因表达变化的标志物,而 GLUT4 基因编码的葡萄糖转运蛋白 4 功能异常会导致胰岛素信号传导失效,从而引发 GDM 的发生^[16]。这表明 miR-532-3p 的变化可能通过 GLUT4 基因间接参与了 GDM 的发生,但相关机制仍需进一步研究。值得注意的是,miR-326 和 miR-532-3p 在预测 GDM 发病风险方面的性能高度一致,这可能部分归因于样本量不足。此外,本研究结果显示,miR-326 和 miR-532-3p 的联合预测能力强,提示外周血中的 miR326 和 miR-532-3p 有望作为潜在的 GDM 预测生物标志物,但仍需要进一步扩大样本量并进行长期随访研究以证实其效果。

综上所述, *miR-326* 和 *miR-532-3p* 可能参与了 GDM 的发生和发展, 进一步研究这两个 miR 在预测 GDM 发病风险和疾病机制方面具有重要的意义。本研究发现 *miR-326* 和 *miR-532-3p* 在真实的临床患者和健康对照中表达差异显著, 并具有预测 GDM 发病风险的潜力, 为 GDM 的预测提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] Kondracki AJ, Valente MJ, Ibrahimou B, et al. Risk of large for gestational age births at early, full and late term in relation to pre-pregnancy body mass index: Mediation by gestational diabetes status [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2022, 36(4):566-576.
- [2] Wang H, Li N, Chivese T, et al. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183:109050.
- [3] Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24).
- [4] Pillay J, Donovan L, Guitard S, et al. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. JAMA, 2021, 326(6):539-562.
- [5] Hod M, Kapur A, McIntyre HD. Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019 [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2):109-116.
- [6] Todi S, Sagili H, Kamalanathan SK. Comparison of criteria of International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(1):47-52.
- [7] Zhong Y, Xu F, Wu J, et al. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine [J]. Ann Lab Med, 2021, 41(1):25-43.
- [8] Nazarov PV, Kreis S. Integrative approaches for analysis of mRNA and microRNA high-throughput data [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2021, 19:1154-1162.
- [9] Rzeszutek I, Singh A. Small RNAs, Big Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16).
- [10] Gillet V, Ouellet A, Stepanov Y, et al. miRNA Profiles in Extracellular Vesicles From Serum Early in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(11):5157-5169.
- [11] Abdeltawab A, Zaki M E, Abdeldayem Y, et al. Circulating micro RNA-223 and angiopoietin-like protein 8 as biomarkers of gestational diabetes mellitus [J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(1):12-17.
- [12] Filardi T, Catanzaro G, Grieco GE, et al. Identification and Validation of miR-222-3p and miR-409-3p as Plasma Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus Sharing Validated Target Genes Involved in Metabolic Homeostasis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8).
- [13] Wang LP, Gao YZ, Song B, et al. MicroRNAs in the Progress of Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:3513179.
- [14] Sebastiani G, Grieco FA, Spagnuolo I, et al. Increased expression of microRNA miR-326 in type 1 diabetic patients with ongoing islet autoimmunity [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(8):862-866.
- [15] Esteves JV, Yonamine CY, Pinto-Junior DC, et al. Diabetes Modulates MicroRNAs 29b-3p, 29c-3p, 199a-5p and 532-3p Expression in Muscle: Possible Role in GLUT4 and HK2 Repression [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:536.
- [16] McNay EC, Pearson-Leary J. GluT4: A central player in hippocampal memory and brain insulin resistance [J]. Exp Neurol, 2020, 323:113076.
- [14] Niu Z, Fan D, Zhang Y, et al. The Effect of Autophagy Induced by Mothers Against Decapentaplegic Homolog 3 (Smad3) Regulated by MicroRNA (miRNA)-23b on Renal Injury in Septic Rats [J]. J Biomater Tissue Eng, 2021, 11(9):1825-1831.
- [15] 罗旭娟, 彭燕, 陈霞, 等. 自噬抑制剂 3-MA 对重度急性胰腺炎大鼠肠道黏膜屏障作用的实验研究 [J]. 胃肠病学, 2020, 25(8):478-482.
- [16] Wang X, Yu W, Sun Y. Activation of AMPK restored impaired autophagy and inhibited inflammation reaction by up-regulating SIRT1 in acute pancreatitis [J]. Life Sci, 2021, 277:119435-119435.
- [17] 漏佳颖, 俞文华, 杜权, 等. 重型颅脑损伤患者血清 apelin-13 浓度与疾病严重程度及 90 天预后不良的关系 [J]. 浙江医学, 2022, 44(1):28-32.

(上接第 1867 页)

miR-21 及 miR-155 与妊娠期糖尿病患者血管内皮功能的相关性

陈丽霞 禰文婷 陈松锦 黄广英 张秀薇*

[摘要] 目的 探究 miR-21 及 miR-155 与妊娠期糖尿病(GDM)孕妇血管内皮功能的相关性。方法 选取东莞市人民医院2019年9月至2022年8月收治的102例GDM孕妇作为GDM组,另外选取同期46名于本院行体检的健康孕妇为对照组。比较两组孕妇的一般资料及空腹时血糖(FBS)、胰岛素(FINS)、血清 miR-21、miR-155 水平和肱动脉的血管内皮依赖性舒张变化率(FMD)、平均动脉压(MAP)、血清内皮素-1(ET-1)。将GDM组 FMD<6.0%的孕妇分为异常组(n=44), FMD≥6.0%分为正常组(n=58),分析 miR-21 及 miR-155 与 GDM 孕妇血管内皮功能的相关性;采用多因素 logistic 回归分析 GDM 孕妇 FMD 异常的独立危险因素。采用 ROC 曲线分析 miR-21 与 miR-155 对 GDM 孕妇血管内皮功能的预测价值。结果 GDM 组的血清 FBS、FINS、ET-1、miR-21、miR-155 水平和 MAP 均高于对照组, FMD 低于对照组, 差异均有统计学意义($t=11.235、13.460、18.377、35.908、6.992、8.359、4.596, P<0.05$);异常组的年龄、BMI、ET-1、MAP、miR-21、miR-155 均高于正常组, 差异均有统计学意义($t=7.459、3.815、5.240、56.734、5.021、8.527, P<0.05$)。Pearson 分析结果显示, miR-21、miR-155 与 GDM 孕妇的 FMD 呈正相关性($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, miR-21、miR-155 及二者联合预测 GDM 孕妇血管内皮功能的 AUC 面积分别为 0.761、0.883、0.906 ($P<0.05$)。结论 miR-21 及 miR-155 在 GDM 孕妇血清中呈过度表达状态, 且与孕妇的血管内皮功能指标呈正相关性, 二指标对于 GDM 孕妇血管内皮功能具有一定的诊断价值。

[关键词] miR-21; miR-155; 妊娠期糖尿病; 血管内皮功能

Correlation between miR-21 and miR-155 and vascular endothelial function in gestational diabetes mellitus

CHEN Lixia, XUAN Wenting, CHEN Songjin, HUANG Guangying, ZHANG Xiuwei*

(Department of Endocrinology, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between miR-21 and miR-155 and vascular endothelial function in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 102 pregnant women with GDM admitted to Dongguan People's Hospital from September 2019 to August 2022 were selected as the GDM group, and 46 healthy pregnant women who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The general data, fasting blood glucose (FBS), insulin (FINS) levels, serum miR-21 and miR-155 levels, vascular endothelium-dependent dilation change rate (FMD), mean arterial pressure (MAP) and serum endothelin-1 (ET-1) between the two groups were compared. Pregnant women with FMD <6.0% in GDM group were divided into the abnormal group (n=44) and FMD ≥6.0% into the normal group (n=58). The correlation between miR-21 and miR-155 and vascular endothelial function in pregnant women with GDM was analyzed. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of abnormal FMD in pregnant women with GDM. The ROC curve was

基金项目:广东省医学科研基金(C2018053)

作者单位:广东省东莞市人民医院内分泌科,广东,东莞 523000

*通信作者:张秀薇, E-mail: 331229223@qq.com

used to analyze the predictive value of miR-21 and miR-155 on vascular endothelial function in pregnant women with GDM. **Results** Serum levels of FBS, FINS, ET-1, miR-21, miR-155 and MAP in the GDM group were higher than those in the control group, but FMD were lower than those in the control group ($t=11.235, 13.460, 18.377, 35.908, 6.992, 8.359, 4.596, P<0.05$). The age, BMI, ET-1, MAP, miR-21, and miR-155 in the abnormal group were higher than those in the normal group ($t=7.459, 3.815, 5.240, 56.734, 5.021, 8.527, P<0.05$). The results of Pearson analysis showed that miR-21 and miR-155 were positively correlated with FMD in pregnant women with GDM ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the AUC area of miR-21, miR-155 and their combined prediction of vascular endothelial function in pregnant women with GDM was 0.761, 0.883 and 0.906, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** miR-21 and miR-155 are overexpressed in the serum of pregnant women with GDM and are positively correlated with the vascular endothelial function indicators of pregnant women. miR-21 and miR-155 have certain diagnostic value for the vascular endothelial function of pregnant women with GDM.

[**KEY WORDS**] MiR-21; MiR-155; Gestational diabetes mellitus; Vascular endothelial function

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是孕妇在妊娠期间才会出现的一种糖尿病类型,通常孕妇在孕前糖代谢基本正常,是一种常见的妊娠期并发症。GDM容易增加孕妇高血压、异常自然流产的发生率,同时影响孕妇的抵抗力,导致孕妇容易受到感染,甚至引起胎盘的基底膜发生改变,造成胎儿发育异常^[1]。据国外流行病学^[2]调查,GDM的患病率最高可达30%,我国农村地区妇女2017年至2019年的GDM患病率达12.08%,且近年来GDM的发病率呈上升趋势^[3]。GDM也可引起血管硬化、斑块形成等情况,从而危害血管的内皮功能,引起患者血压异常^[4]。微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)是一种由生物基因组编码、通过基因表达对机体进行调控的非编码RNAs。miR-21家族对于炎症反应和血管平衡调节有着重要的作用,近年来被广泛用于年龄相关疾病(包括糖尿病)的标志物研究。miR-155是由B细胞整合簇转录的miRNA,在人体中的主要存在形式为miR-155-5p。本研究将通过观察孕妇血清miR-21及miR-155的水平,探究两指标与GDM孕妇血管内皮功能的相关性,以期为今后GDM孕妇的血管内皮功能研究提供一定的理论经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取东莞市人民医院2019年9月至2022年8月收治的GDM孕妇为研究对象,共102例。纳入标准:①年龄分布21~35岁;②符合《国际妇产科联盟妊娠期糖尿病实用指南》^[5]所述标准,经临床诊断确诊为GDM者;③孕期 ≥ 20 周或产后期 ≤ 12 周;

④依从性良好,配合完成检查者;⑤精神、认知正常者,本人及家属熟悉本研究并自愿签署知情同意书。排除标准:①合并肿瘤、孕前糖尿病、孕前高血压、肾病及其他血管疾病;②合并妊娠期高血压等疾病者;③多胎妊娠者;④孕期服用影响糖代谢的药物者。根据患者的肱动脉的血管内皮依赖性舒张变化率(flow-mediated dilation, FMD)异常情况^[6](FMD值 $< 6.0\%$ 为血管内皮功能异常,反之为正常)分为异常组($n=44$)和正常组($n=58$),同时选取同期于本院行体检的健康孕妇46名为对照组。本研究经东莞市人民医院伦理委员会审核批准开展。

1.2 方法

1.2.1 基本资料

收集所有受试者的一般资料,包括孕妇年龄、文化程度、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)等资料。

1.2.2 血管内皮功能指标检测

采用高分辨率血管回声跟踪技术检测所有受试者的FMD,测量3次,取其平均值。采用血压计检测所有受试者的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),测量3次,取其平均值。

1.2.3 血清指标检测

所有受试者于同一天清晨,空腹状态采集静脉血6 mL,平均分为两份,一份通过3 000 r/min,半径8 cm,进行离心10 min后,分离提取上层血清,送至血检实验室进行空腹时血糖(Fasting Blood Sugar, FBS)、胰岛素(Fasting insulin, FINS)以及血清内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)水平检测。FBS采用微量血糖仪检测;FINS、ET-1均采用酶联免疫吸附法检

测(试剂盒分别由上海酶联生物科技有限公司、上海酶仪生物科技有限公司提供)。

1.2.4 miRNAs 检测

取另一份空腹血液,于室温下静置 30 min。通过 4 450 r/min,半径 10 cm 进行离心 6 min,分离得到上层血清,密封后置于-80℃冰箱中,用于 *miR-21* 及 *miR-155* 的检测。采用 RNA 分离试剂盒(由北京康润诚业生物科技有限公司提供)提取血清中的总 RNA。通过分光光度计(型号 BZ-SP-752,上海标卓科学仪器有限公司)检测后,将所提取的 RNA 进行反转录,获得 *miR-21*、*miR-155* 的 cDNA,以其为模板,进行荧光定量 PCR 法检测二者的表达水平。各基因的引物序列见表 1。

表 1 基因引物序列

Table 1 Sequence of gene primers

基因	引物序列(5'→3')
<i>miR-21</i>	F:ACGTTGTGTAGCTTATCAGACTG
	R:AATGGTTGTTCTCCACACTCTC
<i>miR-155</i>	F:ACTCGGCGGTTAATGCTAATCGT
	R:ATCCAGTGCAGGTCGAGG
U6	F:CTCGCTTCGGCAGCA
	R:AACGCTTCACGAATTGCGT

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件分析,计量单位以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数单位用 $n(\%)$,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关系数模型分析 *miR-21*、*miR-155* 与 GDM 孕妇血管内皮功能的相关性;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组年龄和 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组学历、血清 FBS、FINS、ET-1、*miR-21*、*miR-155*、血管内皮功能 FMD、MAP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 GDM 组不同血管内皮功能情况血清学指标比较

两组 GDM 孕妇的年龄、BMI、ET-1、MAP、*miR-21*、*miR-155* 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 相关性分析

Pearson 相关系数模型分析结果显示,*miR-21*、*miR-155* 与 GDM 孕妇血管内皮功能 FMD 呈正相关性($r=0.372, 0.406, P < 0.05$)。

表 2 一般资料比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

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

项目	GDM 组 ($n=102$)	对照组 ($n=46$)	<i>t</i> 值/ χ^2	<i>P</i> 值
文化程度			9.927	0.007
本科及以上	54(52.94)	13(28.26)		
高中	31(30.39)	26(56.52)		
初中及以下	17(16.67)	7(15.22)		
年龄(岁)	28.06±3.04	28.34±2.79	0.532	0.596
BMI(kg/m ²)	22.26±3.07	22.63±2.74	0.701	0.485
FBS(mmol/L)	8.19±1.31	5.76±0.98	11.235	<0.001
FINS(μU/L)	12.53±2.84	7.15±1.03	12.464	<0.001
ET-1(ng/L)	70.98±7.71	54.75±6.03	12.633	<0.001
FMD(%)	6.12±1.74	7.62±2.04	4.596	<0.001
MAP(mmHg)	109.75±3.96	86.05±3.10	35.908	<0.001
<i>miR-21</i>	3.25±1.01	2.14±0.55	6.992	<0.001
<i>miR-155</i>	3.52±1.14	2.06±0.47	8.359	<0.001

表 3 GDM 组不同血管内皮功能情况血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serologic indexes of different

vascular endothelial function in GDM group ($\bar{x} \pm s$)

项目	异常组($n=44$)	正常组($n=58$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	29.85±2.34	26.71±1.91	7.459	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.70±3.69	22.14±3.08	3.816	<0.001
FBS(mmol/L)	8.41±1.44	8.02±1.28	1.444	0.152
FINS(μU/L)	12.86±2.25	12.28±2.37	1.251	0.214
ET-1(ng/L)	78.33±6.42	65.42±15.34	5.240	<0.001
MAP(mmHg)	124.76±2.88	98.37±1.80	56.734	<0.001
<i>miR-21</i>	3.76±1.05	2.87±0.74	5.021	<0.001
<i>miR-155</i>	4.36±1.03	2.89±0.71	8.527	<0.001

2.4 多因素 logistics 回归分析

以 FMD 的异常(无=0,有=1)为因变量,以年龄、BMI、MAP、FMD、血清 ET-1、*miR-21*、*miR-155* 水平为自变量,进行多因素 logistics 回归分析。结果显示年龄、BMI、MAP、血清 ET-1、*miR-21*、*miR-155* 水平均是影响 FMD 异常的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 logistics 回归分析

Table 4 Multi-factor logistics regression analysis

指标	β 值	SE 值	WALD 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	0.472	0.163	8.385	1.603	1.165~2.207	0.004
BMI	0.381	0.155	6.042	1.464	1.080~1.983	0.014
MAP	1.048	0.371	7.979	2.852	1.378~5.901	0.005
ET-1	0.542	0.269	4.060	1.719	1.015~2.913	0.044
<i>miR-21</i>	1.007	0.334	9.090	2.737	1.422~5.268	0.003
<i>miR-155</i>	1.880	0.408	21.232	6.554	2.946~14.580	<0.001

2.5 *miR-21*、*miR-155* 对 GDM 孕妇血管内皮功能的预测价值

ROC 曲线显示,*miR-21*、*miR-155* 及二者联合

预测 GDM 孕妇血管内皮功能的 AUC 值分别为 0.761、0.883、0.906 ($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 *miR-21*、*miR-155* 对 GDM 孕妇血管内皮功能的预测价值

Table 5 Predictive value of *miR-21* and *miR-155* on vascular endothelial function in pregnant women with GDM

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度(%)	敏感度(%)
<i>miR-21</i>	0.761	0.661~0.861	3.220	77.30	76.20
<i>miR-155</i>	0.883	0.816~0.951	3.340	81.80	87.60
联合	0.906	0.844~0.967		81.80	96.20

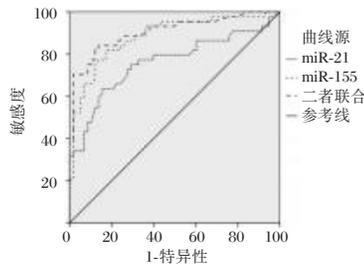


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

GDM 的危害较大,其不仅可对孕妇的身体造成巨大影响,也增加了胎儿畸形、巨大儿等疾病风险^[7]。许翔等^[8]的研究结果表明,GDM 可导致孕妇的血管内皮功能不可逆性损伤。对 GDM 孕妇的血管内皮功能进行监测,有助于保障孕妇的健康,降低相应血管疾病的风险。*miRNA* 是一种小分子单链 RNA,其对于生物体的生理活动具有重要意义。近年来,对于 *miRNA* 的研究陆续展开,主要研究集中在其对炎症反应、糖尿病、癌症等领域。血管内皮细胞可分泌大量活性因子参与许多生理调控,其功能损伤是许多心血管疾病的关键形成步骤。有研究显示^[9],*miRNA* 可通过参与血管内皮生长因子的调控,进而干预糖尿病和其并发症的发生和发展过程。

本研究结果显示,GDM 组的血清 FBS、FINS、ET-1、*miR-21*、*miR-155*、MAP 均高于对照组,FMD 低于对照组,这与桑艳红等^[10]的部分研究结果相近。同时 GDM 组的 *miR-21*、*miR-155* 存在过度表达现象,且 *miR-21*、*miR-155* 与 GDM 孕妇血管内皮功能存在正相关性。*miR-21* 可通过调控 NOX4 氧化酶来参与糖尿病肾病的发生^[11],还可负向调控磷酸酶张力蛋白来提高血管内皮生长因子的表达量^[12],引起血管内皮功能的损伤。有研究^[13]指出,

miR-155 可诱导胰岛 β 细胞的凋亡和人血管内皮细胞的表达,引起冠状动脉粥样硬化。张琳等^[14]的研究显示,妊娠期糖尿病患者的血管内皮功能差于健康孕妇,且孕妇血清 *miR-27*、*miR-34c* 的水平与胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)之间也具有一定的相关性,与本研究结果接近。

此外,本研究通过 FMD 来划分 GDM 孕妇的血管内皮功能情况时,发现异常组的年龄、BMI、ET-1、MAP、*miR-21*、*miR-155* 均高于正常组。多因素 logistics 回归分析结果显示,年龄、BMI、MAP、血清 ET-1、*miR-21*、*miR-155* 水平均是影响 FMD 异常的独立危险因素。ROC 曲线显示,*miR-21*、*miR-155* 及二者联合均可有效地预测 GDM 孕妇血管内皮功能的损伤情况,具有一定的预测价值。

另外,本研究在收集所有受试者的一般资料时,发现 GDM 孕妇的学历与健康孕妇存在差异。田美玲等^[15]的研究报告指出,本科及以上学历的孕妇 GDM 的发生趋势升高,可能与高学历孕妇的产检意识强烈有关。

综上所述,*miR-21*、*miR-155* 在 GDM 孕妇中存在过度表达现象,两指标与 GDM 孕妇血管内皮功能 FMD、ET-1、MAP 呈正相关。*miR-21*、*miR-155* 及二者联合均对于 GDM 孕妇血管内皮功能异常情况有一定的预测价值,可通过联合预测提高其精确度和敏感度。

参考文献

- [1] Juan J, Huixia Y. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 9517.
- [2] McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, et al. Gestational diabetes mellitus [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 47.
- [3] 施峻红. 农村地区妇女妊娠期糖尿病患病率情况调查 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1150-1153.
- [4] Echeverria C, Eltit F, Santibanez FJ, et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(2): 165414.
- [5] 李棣, 王晨, 杨慧霞, 等. 《国际妇产科联盟妊娠期糖尿病实用指南》摘译(二): 妊娠合并糖尿病的诊断 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 363-376.
- [6] 罗婉丽, 赵秋平, 刘荣梅, 等. H 型高血压患者血清 Hcy、Cyst-C 与血管内皮功能的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(9): 1238-1241+1255.

(下转第 1881 页)

胃癌组织中 *miR-219a-5p* 的表达及其临床意义

张慧芳¹ 朱青青^{1*} 许文婷¹ 程孝惠² 李露露¹ 赵奎¹

[摘要] **目的** 探讨 *miR-219a-5p* 在胃癌组织中的表达状况,并分析其与临床病理特征、生存预后的关系。**方法** 分析2019年1月至2021年12月于苏州大学附属第二医院行手术治疗的102例胃癌患者临床资料。采用实时定量聚合酶链反应(qPCR)检测比较患者胃癌组织和癌旁组织蜡块中 *miR-219a-5p* 相对表达量。比较不同临床病理特征、生存预后情况患者的胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量,并分析患者胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量对其生存预后的判断效能。**结果** 患者胃癌组织中 *miR-219a-5p* 相对表达量明显低于其癌旁组织,差异有统计学意义($t=22.297, P<0.05$)。随着TNM分期增加,胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量降低,差异有统计学意义($F=8.879, P<0.05$);随着肿瘤分化程度升高,胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量升高,差异有统计学意义($F=15.588, P<0.05$);有远处转移患者胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量低于无远处转移患者,差异有统计学意义($t=5.233, P<0.05$);有肌层浸润患者胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量低于无肌层浸润患者,差异有统计学意义($t=6.331, P<0.05$)。患者随访至2022年10月的死亡率为10.78%(11/102),且死亡患者的胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量低于存活患者($t=4.544, P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,胃癌组织中 *miR-219a-5p* 相对表达量预测术后1年内的胃癌患者死亡的曲线下面积为0.890(95%CI: 0.823~0.958),判断阈值为0.426时,敏感度为81.82%,特异度为92.31%。**结论** *miR-219a-5p* 在胃癌组织中的表达下调,且与临床病理TNM分期和分化程度、生存预后相关。

[关键词] *miR-219a-5p*; 胃癌; 临床病理特征; 生存预后

Expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer and its clinical significance

ZHANG Huifang¹, ZHU Qingqing^{1*}, XU Wenting¹, CHENG Xiaohui², LI Lulu¹, ZHAO Kui¹

(1. Gastrointestinal Surgery of the Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, China, 215000; 2. Nursing Department of the Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, China, 215000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer and analyze its relationship with clinicopathological characteristics and survival prognosis. **Methods** The clinical data of 102 patients with gastric cancer who underwent surgical treatment from January 2019 to December 2021 were analyzed retrospectively. The real time quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect and compare the relative expression of *miR-219a-5p* in the paraffin blocks of gastric cancer tissues and the corresponding adjacent tissues. The relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics and survival prognosis were compared. And the prediction efficiency of the relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues of patients on their survival prognosis was analyzed. **Results** The relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer was significantly lower than that in adjacent tissues, the difference is statistically significant ($t=22.297, P<0.05$). With the increase of TNM stage, the relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer decreased, the difference is statistically signifi-

基金项目:江苏省基础研究计划(自然科学基金)青年基金项目(BK20180195)

作者单位:1. 苏州大学附属第二医院胃肠外科,江苏,苏州 215000

2. 苏州大学附属第二医院护理部,江苏,苏州 215000

*通信作者:朱青青, E-mail: jwl16632@163.com

cant ($F=8.879$, $P<0.05$). The relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer increased with the increase of tumor differentiation, the difference is statistically significant ($F=15.588$, $P<0.05$). The relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues of patients with distant metastasis was lower than that of patients without distant metastasis, the difference is statistically significant ($t=5.233$, $P<0.05$). The relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues of patients with myometrial invasion was lower than that of patients without myometrial invasion, the difference is statistically significant ($t=6.331$, $P<0.05$). The mortality rate of patients was 10.78% (11/102) by October 2022, and the relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues of dead patients was lower than that of survivors ($t=4.544$, $P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of the relative expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer tissues predicting the postoperative 1-year death of gastric cancer patients was 0.890 (95% CI: 0.823-0.958. When the judgment threshold was 0.426, the sensitivity was 81.82% and the specificity was 92.31%. **Conclusion** The expression of *miR-219a-5p* in gastric cancer is down regulated, which is related to clinicopathological characteristics such as TNM stage and tumor differentiation and survival prognosis and can be used as a reference index for early prediction of survival prognosis.

[KEY WORDS] *miR-219a-5p*; Gastric cancer; Clinicopathological characteristics; Survival prognosis

胃癌是临床常见消化道性肿瘤疾病,其确诊患者中以进展期胃癌患者为主,具有较高的发病率及死亡率^[1]。通过相关因子表达检测,对恶性肿瘤病情进行准确评估和预后早期预测从而指导其有效干预为目前研究热门方向。微小核糖核酸(Microribonucleic acid, miRNA/miR)参与恶性肿瘤细胞的增殖和凋亡的调节,可通过调控靶基因转录参与肿瘤疾病的发生、发展乃至化疗耐药等^[2]。*miR-219a-5p*为抑癌基因,在乳腺癌、肺癌、骨肉瘤等多种肿瘤疾病中可通过沉默相应的癌基因而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力,且已有研究证实其在胃癌组织中的表达水平较低^[3-6]。但关于*miR-219a-5p*与胃癌病情、预后等方面的关系尚不明确。因此,本研究通过回顾性分析,进一步确定*miR-219a-5p*在胃癌组织中的表达状况,并分析其与临床病理特征、生存预后的关系,旨在为胃癌病情和预后评估提供参考指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月于苏州大学附属第二医院行手术治疗且符合下述纳排标准的102例胃癌患者临床资料。102例胃癌患者中,男性患者68例,女性患者34例;平均年龄(65.87 ± 8.69)岁,年龄 ≥ 60 岁65例,年龄 < 60 岁37例;肿瘤最大直径平均值(4.81 ± 0.77)cm;肿瘤淋巴结转移分类(Tumor node metastasis classifica-

tion, TNM)^[7]分期为I期13例,II期25例,III期35例,IV期29例;低分化18例,中分化29例,高分化55例;有远处转移19例,无远处转移83例;有肌层浸润37例,无肌层浸润65例;随访至2022年10月,患者平均随访时间为(23.85 ± 7.59)个月,截至随访时间死亡11例,病死率为10.78%(11/102)。

纳入标准:经活检或术后病理(图1、图2)检查确诊为胃癌;首次确诊,确诊前未经放疗、化疗或其他抗癌治疗;检查完善且临床资料完整;手术并保留有足够癌组织和癌旁组织蜡块。排除标准:合并其他消化系统疾病患者;合并其他原发性恶性肿瘤疾病患者;合并免疫功能缺陷疾病患者;随访资料不完善患者。本研究已通过院伦理审批,所有患者及家属均签署知情同意书。



图1 胃癌活检病理检查图片(HE, ×400)

Figure 1 Pathological picture of gastric cancer biopsy (HE, ×400)

本研究研究通过苏州大学附属第二医院伦理委员会的伦理学审核(批准文号:NO.2019L-00173),且患者均知情同意。



图2 胃癌术后病理检查图片(HE, ×400)

Figure 2 Postoperative pathological examination of gastric cancer (HE, ×400)

1.2 研究方法

收集患者的性别、年龄、最大肿瘤直径、TNM分期、分化程度、远处转移情况、肌层浸润情况、随访至2022年10月的生存预后情况等。

取患者手术时切除和4%多聚甲醛保存的胃癌组织蜡块(石蜡包埋肿瘤组织块,体积1 cm×1 cm×1 cm)和相应癌旁(距肿瘤边缘>3 cm)组织蜡块(石蜡包埋组织块,体积1 cm×1 cm×1 cm)进行检测。取待检测样本组织1.0 cm×0.5 cm×0.5 cm,液氮冻存的待检测样本组织进行组织?细胞进行裂解制成细胞匀浆,12 000 rpm、离心半径为3 cm、4℃离心10 min后根据照Trizol操作说明书常规进行总RNA的提取。进行RNA纯度和完整性检测后,进行microRNA的逆转录,逆转录完成后进行逆转录引物及模板退火。采用实时定量聚合酶链反应法检测比较胃癌组织和相应癌旁组织中miR-219a-5p相对表达量。miR-219a-5p、U6引物均由广州锐博生物科技有限公司设计合成,引物情况如下:miR-219a-5p上游引物:5'-GTTCTTGACAATTAAGACCC-3',miR-219a-5p下游引物:5'-CATGATAAGTTCTGCGCTC-3';U6上游引物:5'-GCCAACGTCAGTAGGCAGA-3',U6下游引物:5'-GCCAACCATGATCTGCTGAAAC-3'。PCR反应体系为:2x SYBR Green Mix 10 μL,上游引物(5 μm)0.8 μL,下游引物(5 μm)0.8 μL,microRNA逆转录产物2 μL,RNase Free dH₂O 6.4 μL,总体积20 μL。PCR反应条件为:95℃预变性10 min(1个循环)、95℃扩增反应2 s(40个循环)、60℃扩增反应20 s(40个循环)、70℃扩增反应10 s(40个循环)、95℃溶解曲线分析20 s(1个循环)。对扩增曲线进行2^{-ΔΔCT}法分析,以细胞内有核小RNA(small nuclear RNA, snRNA)U6为内参,计算miR-219a-5p相对表达量,进行3次检测实验取平均值。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件包进行统计学数据分析。计量资料均符合正态分布且方差齐,采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间采用方差分析,并通过SNK-q检验进行进一步的两两比较。采用ROC曲线分析患者胃癌组织miR-219a-5p相对表达量对其生存预后的判断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌组织蜡块和相应癌旁组织蜡块中miR-219a-5p相对表达量比较

102例患者胃癌组织中miR-219a-5p相对表达量平均为(0.759±0.239),明显低于其癌旁组织的(2.148±0.582),差异有统计学意义($t=22.297$, $P < 0.001$)。

2.2 不同临床病理特征、生存预后患者的胃癌组织miR-219a-5p相对表达量比较

随着TNM分期增加,胃癌组织miR-219a-5p相对表达量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着肿瘤分化程度升高,胃癌组织miR-219a-5p相对表达量升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);有远处转移患者胃癌组织miR-219a-5p相对表达量低于无远处转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);有肌层浸润患者胃癌组织miR-219a-5p相对表达量低于无肌层浸润患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

死亡患者的胃癌组织miR-219a-5p相对表达量低于存活患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 患者胃癌组织miR-219a-5p相对表达量对其生存预后的判断效能分析

ROC曲线分析结果显示,胃癌组织中miR-219a-5p相对表达量预测胃癌患者死亡的曲线下面积为0.890(95%CI:0.823~0.958),判断阈值为0.426时,敏感度为81.82%,特异度为92.31%。见表2、图3。

3 讨论

作为消化系统常见恶性肿瘤,胃癌在我国的发生率居于恶性肿瘤的前五位,已成为严重我国居民健康的疾病^[8]。胃癌疾病周期长,从胃息肉良性到恶性转变过程中,多数患者并无明那的

表1 不同临床病理特征、生存预后患者的胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of *miR-219a-5p* relative expression in gastric cancer tissues of patients with different clinicopathological characteristics and survival prognosis ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征、生存预后	n	<i>miR-219a-5p</i> 相对表达量	t/F 值	P 值
TNM 分期			8.879	<0.001
I 期	13	0.887±0.155		
II 期	25	0.769±0.201 ^a		
III 期	35	0.69±0.107 ^{ab}		
IV 期	29	0.612±0.118 ^{abc}		
肿瘤分化程度			15.588	<0.001
低分化	18	0.548±0.129		
中分化	29	0.713±0.202 ^d		
高分化	55	0.795±0.151 ^{dc}		
远处转移			5.223	<0.001
有	19	0.493±0.119		
无	83	0.787±0.238		
肌层浸润			6.331	<0.001
有	37	0.537±0.132		
无	65	0.782±0.213		
生存预后			4.544	<0.001
死亡	11	0.478±0.113		
存活	91	0.794±0.227		

注:与 I 期患者比较,^a*P*<0.05;与 II 期患者比较,^b*P*<0.05;与 III 期患者比较,^c*P*<0.05。与低分化患者比较,^d*P*<0.05;与中分化患者比较,^e*P*<0.05。

表2 患者胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量对其生存预后的判断效能

Table 2 Evaluation of the survival prognosis of patients with gastric cancer by the relative expression of *miR-219a-5p*

<i>miR-219a-5p</i> 相对表达量	生存预后		AUC(95% CI)	敏感度	特异度	准确性(%)
	死亡	存活				
≤0.487	9	7	0.890(0.823~0.958)	0.818	0.923	91.18
>0.437	2	84				

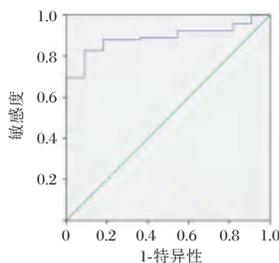


图3 ROC 曲线
Figure 3 ROC curve

侵袭等^[13]。本研究检测了 *miR-219a-5p* 在胃癌组织及其癌旁组织中的表达,结果显示,相对于在癌旁组织中的表达为(2.148±0.582),*miR-219a-5p* 在胃癌组织中的相对表达量仅为(0.759±0.239),呈现明显的降低,与罗敏等^[6]研究中 *miR-219a-5p*

症状,胃癌筛查和早期诊断技术目前尚不完善,因此,多数患者确诊时已进展为胃癌而预后情况较差^[9]。本研究中,102 例胃癌患者多数年龄在 60 岁以上,TNM 分期以 II 期、III 期、IV 期为主、中低分化癌患者亦占据相当一部分的比例,部分患者出现了远处转移和肌层浸润,而患者病死率高达 10.78%,患者确诊时的病情多数较为严重,患者预后情况仍不乐观。胃癌的发生发展涉及多个基因,其中肿瘤细胞特异性抗原在胃癌早期检出中具有一定的应用价值,但其特异度较低^[10]。探寻更高敏感度和特异度的胃癌诊治参考指标,以指导其有效治疗和改善预后均具有重要意义。

miRNA 在肿瘤细胞生长、分化、凋亡等过程中的作用备受关注,*miRNA* 的异常表达参与多种肿瘤疾病的发生和发展^[11]。*miRNA* 为长度只有 20~22 个核苷酸的微小 RNA,参与基因翻译后的修饰调控,转录后负性调控靶基因表达从而参与肿瘤发生发展,且部分 *miRNA* 具有一定的组织特异性,只在特定的某些器官组织中表达^[12]。*miR-219a-5p* 已被发现在多种肿瘤疾病中的表达呈现下调状态,参与恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、

在胃癌组织中的为(0.769±0.95)的表达量差异不大,均提示 *miR-219a-5p* 在胃癌组织中表达下调,可能参与胃癌发生发展,可能用于其病情进展情况等的评估,但目前 *miR-219a-5p* 在胃癌病情及预后评估中的应用价值尚不明确,需进一步研究证实。

因此,本研究对不同临床病理特征、生存预后状况胃癌患者的胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量进行比较分析,结果显示,胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量随着 TNM 分期的增加而降低,随着肿瘤分化程度升高而升高,有远处转移、肌层浸润情况患者及随访期间死亡患者均具有更低的胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量,提示胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量与其患者的 TNM 分

期、肿瘤分化程度、远处转移、肌层浸润等临床病理特征情况及生存预后均有一定的关系,可能用于其病情和预后评估。进一步绘制ROC曲线对胃癌组织 *miR-219a-5p* 相对表达量的患者死亡风险早期预测价值进行评估,结果显示,判断阈值为0.426时,胃癌组织中 *miR-219a-5p* 相对表达量预测胃癌患者死亡风险的敏感度为81.82%,特异度为92.31%,准确性为91.18%,曲线下面积为0.890 (95%CI:0.823~0.958),胃癌组织中 *miR-219a-5p* 相对表达量预测胃癌患者死亡风险的效能较高,尤其是胃癌组织中 *miR-219a-5p* 相对表达量在0.426以下时提示患者高不良生存预后分析,需密切关注患者病情和及时采取措施,减少患者死亡等不良预后的发生。

综上所述,*miR-219a-5p* 在胃癌组织中的表达水平下调,且与患者临床病理特征、生存预后均具有密切相关,可作为患者死亡风险的早期判断参考指标,指导患者病情和死亡风险评估及有效干预,以改善胃癌患者病情和预后,提高疾病治疗水平。

参考文献

- [1] Patel TH, Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(9):70.
- [2] 马悦. 胃癌患者血清 miR-20a-5p、miR let-7a 表达及其临床意义[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(8):902-907.
- [3] Wang L, Luan T, Zhou S, et al. LncRNA HCP5 promotes triple negative breast cancer progression as a ceRNA to regulate BIRC3 by sponging miR-219a-5p [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9):4389-4403.
- [4] 刘超,郑书刚,郑彩端,等. 二氢青蒿素对肺癌 H460 细胞放疗敏感性及 miR-219a-5p、CD164 表达的影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(6):1001-1006.
- [5] 周仁邦,张仲传,许志远,等. miR-219a-5p 通过负调控 HMGA2 抑制骨肉瘤 U2OS 细胞增殖、侵袭和迁移[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49(4):193-198.
- [6] 罗敏,章帆,王利民,等. miR-219a-5p 在胃癌中的甲基化调控及生物学功能研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(7):66-73.
- [7] 徐赛莉,吕传国,张蒙蒙. 256 排螺旋 CT 对胃癌 TNM 分期的诊断价值[J]. *医疗装备*, 2022, 35(11):21-23.
- [8] 曾玉环,夏亮,许燕君,等. 2014 年广东省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(5):623-626.
- [9] Tekesin K, Emin Gunes M, Tural D, et al. Clinicopathological characteristics, prognosis and survival outcome of gastric cancer in young patients: A large cohort retrospective study [J]. *J BUON*, 2019, 24(2):672-678.
- [10] 陆兴俊,赵太云,王胤,等. 血清 CA724、CA19-9 水平联合内镜在胃癌诊断及预后中的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(15):3666-3668.
- [11] 岳犇,王高明,杨鹿笛,等. 胃癌患者预后相关微RNA 预测模型的构建及其应用价值探讨[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(11):1436-1445.
- [12] 张科,成翠娥,陆志平,等. TGM2、NEAT1、miRNA-17-5p 在胃癌组织中的表达及与疾病演进的相关性[J]. *河北医药*, 2022, 44(7):1000-1004.
- [13] Sui MH, Zhang WW, Geng DM, et al. CircPRKCI regulates proliferation, migration and cycle of lung adenocarcinoma cells by targeting miR-219a-5p-regulated CAMK1D [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(4):1899-1909.
- [7] 陈谨,杨凯,潘颖,等. 妊娠期糖尿病的胰岛素治疗法[J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(2):292.
- [8] 许翔,刘新秀,陈玲,等. 妊娠期糖尿病对孕妇血管内皮功能的影响[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(6):893-897.
- [9] 袁芸,李宇宸,杨璐瑶,等. 糖尿病肾病中微小RNA 在肾脏内皮-间充质转化中的调控机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(5):1246-1251.
- [10] 桑艳红,郭珏函,焦培林. 妊娠期糖尿病患者血清 miR-27、miR-34c 与胰岛素抵抗的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5):744-747+751.
- [11] 宋娜,苏东峰,高宇,等. 糖尿病肾病患者血清 miR-21、CysC 与氧化应激指标的关系及其诊断价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15):3643-3646.
- [12] 石颖,陈子扬,陈凯铭,等. 补阳还五汤对高糖环境下 miR-21 介导的人视网膜微血管内皮细胞自噬的影响[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(11):858-862.
- [13] 任渊,崔戈丹,高永翔,等. miR-155 在糖尿病发生发展中机制的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(6):470-475.
- [14] 张琳,吴楠,李季. 妊娠期糖尿病患者血管内皮功能及微炎症指标与胰岛素抵抗的关系探究[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(28):150-154.
- [15] 田美玲,马国娟,杜立燕,等. 2014-2021 年河北省妊娠期糖尿病患病率及流行病学研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(26):3320-3324.

(上接第 1876 页)

轮状病毒肠炎致心肌损伤的影响因素及其与血清IgA、IgG、hs-CRP的关联

刘虎* 郭长江 田常营

[摘要] **目的** 分析研究轮状病毒肠炎致心肌损伤的影响因素及其与血清免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的关联。**方法** 选取2020年1月1日至2022年12月31日阜南县人民医院儿科收治的121例轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿,将其命名为心肌损伤组,另选同期收治的121例轮状病毒肠炎无心肌损伤患儿作为对照组。收集患儿的相关临床资料,采用单因素、多因素Logistic回归分析轮状病毒肠炎并发心肌损伤的影响因素;采用Pearson相关系数分析轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿血清IgA、IgG、hs-CRP与心肌肌钙蛋白I(cTnI)的相关性,并采用ROC曲线分析血清IgA、IgG与hs-CRP水平对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,呕吐、脱水、腹泻次数、血清IgA、IgG及hs-CRP水平均是轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿的影响因素($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,呕吐($OR=2.094$)、脱水($OR=2.040$)、腹泻次数 >10 次/d($OR=1.992$) IgA水平降低($OR=1.982$)、IgG水平降低($OR=1.966$)和hs-CRP水平升高($OR=2.186$)均是轮状病毒肠炎并发心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿血清IgA、IgG与cTnI呈负相关,hs-CRP与cTnI呈正相关(均 $P<0.05$);ROC曲线分析显示血清IgA、IgG、hs-CRP水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.818、0.755、0.798、0.921,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 儿童轮状病毒肠炎并发心肌损伤与多种因素相关,血清IgA、IgG、hs-CRP水平可能成为儿童轮状病毒肠炎并发心肌损伤的辅助诊断指标。

[关键词] 轮状病毒肠炎;心肌损伤;免疫球蛋白A;免疫球蛋白G;超敏C反应蛋白

The influence factors of myocardial injury caused by rotavirus enteritis and its association with serum IgA, IgG and hs-CRP

LIU Hu*, GUO Changjiang, TIAN Changying

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

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the influencing factors of myocardial injury caused by rotavirus enteritis and their association with the expression of serum immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP). **Methods** A total of 121 children with rotavirus enteritis complicated with myocardial injury admitted to the Department of Pediatrics of Funan County People's Hospital from January 1, 2020 to December 31, 2022 were selected as the myocardial injury group, and 121 children with rotavirus enteritis without myocardial injury admitted during the same period were selected as the control group. The relevant clinical data of the children were collected, and the influencing factors of rotavirus enteritis complicated with myocardial injury were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum IgA, IgG, hs-CRP and Cardiac troponin I (cTnI) in children with rotavirus enteritis complicated with myocardial injury, and the ROC curve was used to analyze the predictive value of serum IgA, IgG and hs-CRP levels in rotavirus enteritis complicated with myocardial injury. **Results** Univariate analysis showed that vomiting, dehydration, frequency

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHwj2021b005)

作者单位:阜南县人民医院儿二科,安徽,阜阳 236300

*通信作者:刘虎, E-mail:1872650669@163.com

of diarrhea, serum IgA, IgG and hs-CRP levels were all influential factors in children with rotavirus enteritis complicated with myocardial injury ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that vomiting ($OR=2.094$), dehydration ($OR=2.040$), diarrhea frequency >10 times/day ($OR=1.992$), IgA level decreased ($OR=1.982$), IgG level decreased ($OR=1.966$) and the increase of hs-CRP level ($OR=2.186$) was an independent risk factor for rotavirus enteritis complicated with myocardial injury ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum IgA and IgG were negatively correlated with cTnI in children with rotavirus enteritis complicated with myocardial injury, while hs-CRP was positively correlated with cTnI ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the serum IgA, IgG and hs-CRP levels and the AUC of combined detection were 0.818, 0.755, 0.798 and 0.921, respectively. Combined detection was superior to single detection ($P<0.05$).

Conclusion The serum IgA, IgG and hs-CRP levels may be the auxiliary diagnostic indicators of myocardial damage caused by rotavirus enteritis in children.

[KEY WORDS] Rotavirus enteritis; Myocardial injury; Immunoglobulin A; Immunoglobulin G; Hypersensitive C-reactive protein

轮状病毒是一种具有分段的双链 RNA 基因组的病毒,属于呼肠孤病毒科,是引起婴幼儿出现急性肠胃炎的病原微生物之一,主要表现为恶心、呕吐、腹泻和腹痛等症状,感染者多为 5 岁及以下儿童^[1]。轮状病毒肠炎患儿腹泻、呕吐引起的脱水,会引起继发性有效循环血容量减少,患儿体内高二氧化碳与缺氧状态,容易发生代谢性酸中毒,使心肌细胞直接受到轮状病毒产生的毒素的攻击,导致心肌细胞受损,进而引起心肌损伤^[2]。免疫球蛋白是一种由 B 淋巴细胞分泌合成的分子,可在抗原刺激下产生免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG) 等抗体,能够通过相应抗原发生特异性结合介导体液免疫,在机体的免疫系统中发挥重要作用^[3]。C 反应蛋白一种急性期炎症因子介质,属于系统性炎症的非特异性标志物,超敏 C-反应蛋白 (Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 检测灵敏度高,对于提高临床疾病的诊断具有重要作用^[4]。本研究旨在分析轮状病毒肠炎并发心肌损伤与血清 IgA、IgG、hs-CRP 表达水平的关系,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日阜南县人民医院儿科收治的 121 例轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿,将其命名为心肌损伤组。病例纳入标准:①均符合轮状病毒肠炎的诊断标准^[5],患儿的粪便/呕吐物经反转录聚合酶链式反应检测呈阳性;②心肌肌钙蛋白高于第 99 百分位上限参

考值,符合心肌损伤的诊断标准^[6];③伴有腹泻、发热及恶心呕吐等症状;④病程 <2 周。排除标准:①既往存在心肌损伤史者;②合并存在心肺、肝肾等重要器官功能障碍者;③合并存在严重营养不良者;④存在严重脱水者;⑤4 周内存在糖皮质激素或免疫调节剂使用史者。另选同期收治的 121 例轮状病毒肠炎无心肌损伤患儿作为对照组。本研究已获得医院医学伦理委员会批准同意,所有参加研究的患儿监护人均签署相关的知情同意书。

1.2 血清指标检测

在入院后次日清晨于空腹状态下采取所有患儿静脉血 3 mL,在 4°C 下 $3\ 500\ \text{r}/\text{min}$ 离心 15 min (离心半径 10 cm),留取上层血清放在 -80°C 低温环境下保存待检。仪器选用迈瑞 BS-600M 全自动生化分析仪,采用免疫化学发光法检测血清标本中的 cTnI 水平;采用免疫比浊法检测血清标本中的 IgA、IgG 及 hs-CRP 水平。相关试剂盒均由上海科华生物工程股份有限公司提供,所有检测操作均由专业医师按照试剂盒说明书的步骤严格进行。

1.3 资料收集

收集可能对儿童轮状病毒肠炎并发心肌损伤的临床相关资料,包括年龄、性别、有无轮状病毒肠炎体征(发热、呕吐、脱水、腹泻次数)以及血清 cTnI、IgA、IgG、hs-CRP 水平等相关信息。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析相关影响因素;采用 Pearson 相关系数分析血清 IgA、IgG、hs-CRP 与 cTnI 的相

关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清IgA、IgG与hs-CRP水平对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的单因素分析

单因素分析结果显示,呕吐、脱水、腹泻次数、IgA、IgG及hs-CRP水平均是轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿的影响因素($P<0.05$);心肌损伤组的cTnI水平均高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料的单因素分析 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]
Table 1 Univariate analysis of two groups of clinical data [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

因素	心肌损伤组 ($n=121$)	对照组 ($n=121$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)				
<1岁	76(62.81)	63(52.07)	2.857	0.091
≥ 1 岁	45(37.19)	58(47.93)		
性别				
男	78(64.46)	69(57.02)	1.408	0.236
女	43(35.54)	52(42.98)		
发热				
有	63(52.07)	51(42.15)	2.388	0.122
无	58(47.93)	70(57.85)		
呕吐				
有	76(62.81)	53(43.80)	8.782	0.003
无	45(37.19)	68(56.20)		
脱水				
有	74(61.16)	32(26.45)	29.612	<0.001
无	47(38.84)	89(73.55)		
腹泻次数				
≤ 10 次/d	48(39.67)	81(66.94)	18.079	<0.001
>10 次/d	73(60.33)	40(33.06)		
血清IgA水平(g/L)	0.69 \pm 0.22	1.01 \pm 0.29	9.670	<0.001
血清IgG水平(g/L)	7.33 \pm 2.24	9.67 \pm 2.48	7.702	<0.001
血清hs-CRP水平(mg/L)	4.17 \pm 1.16	2.97 \pm 0.82	9.292	<0.001
血清cTnI水平(pg/mL)	13.46 \pm 2.57	10.63 \pm 1.64	10.211	<0.001

2.2 轮状病毒肠炎并发心肌损伤多因素 Logistic 回归分析

以轮状病毒肠炎患儿是否合并发生心肌损伤

表2 轮状病毒肠炎并发心肌损伤多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of rotavirus enteritis complicated with myocardial injury

因素	赋值	β 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
呕吐	无=0,有=1	0.739	0.258	8.204	2.094	1.263~3.472	0.004
脱水	无=0,有=1	0.713	0.267	7.131	2.040	1.209~3.443	0.008
腹泻次数	≤ 10 次/d=0, >10 次/d=1	0.689	0.212	10.562	1.992	1.315~3.018	0.001
血清IgA水平(g/L)	连续变量	0.684	0.217	9.936	1.982	1.295~3.032	0.002
血清IgG水平(g/L)	连续变量	0.676	0.223	9.189	1.966	1.270~3.044	0.002
血清hs-CRP水平(mg/L)	连续变量	0.782	0.248	9.943	2.186	1.344~3.554	0.002

为因变量,将收集的相关资料为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,呕吐、脱水、腹泻次数 >10 次/d、IgA水平降低、IgG水平降低和hs-CRP水平升高均是轮状病毒肠炎并发心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清IgA、IgG、hs-CRP与cTnI的相关性

Pearson相关性分析显示,轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿血清IgA、IgG与cTnI呈负相关($r=-0.637$ 、 -0.621 , $P<0.05$),hs-CRP与cTnI呈正相关($r=0.704$, $P<0.05$)。

2.4 血清IgA、IgG、hs-CRP水平对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的预测价值

ROC曲线分析显示,血清IgA、IgG、hs-CRP水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.818、0.755、0.798、0.921,联合检测优于单一检测($P<0.05$),见表3、图1。

表3 血清IgA、IgG、hs-CRP水平对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的预测价值

Table 3 Predictive value of serum IgA, IgG and hs-CRP levels in myocardial injury caused by rotavirus enteritis

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
IgA水平	0.87	0.818	0.765~0.871	0.785	0.702	0.004
IgG水平	8.63	0.755	0.695~0.815	0.678	0.628	0.011
hs-CRP水平	3.28	0.798	0.741~0.855	0.760	0.694	<0.001
联合检测		0.921	0.887~0.954	0.860	0.802	<0.001

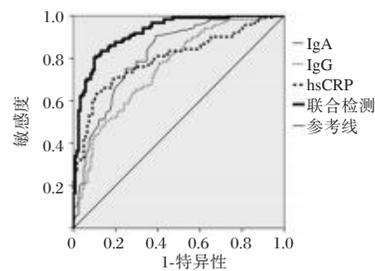


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve

3 讨论

轮状病毒的部分非结构蛋白氨基酸肽段容易引起细胞内钙超载,导致内质网应激,进而诱导心肌细胞凋亡坏死,是导致发生心肌损伤的重要原因之一^[7]。目前对轮状病毒肠炎主要依靠接种相关病毒制备的减毒活疫苗进行预防,尚无特效药物治疗。因此,对引起轮状病毒肠炎并发心肌损伤的相关影响因素进行探讨,对临床诊治具有积极意义。

心肌肌钙蛋白 I (Cardiac troponin I, cTnI) 临床检测心肌损伤与坏死的标志物,心肌细胞损伤后会引引起血清 cTnI 水平升高^[8]。免疫球蛋白含有丰富病毒抗体,是参与消除病毒的重要免疫活性物质,能够有效改善心肌损伤患儿的病毒感染症状,减轻病毒对机体的刺激^[9]。Liu 等^[10]研究指出,轮状病毒肠炎患儿血清 IgA、IgG 水平降低,使机体对病毒引起的炎症反应的抵御作用降低,进一步增加心肌损伤。本研究结果显示,心肌损伤组的血清 IgA、IgG 水平均低于对照组。IgA、IgG 水平降低会使轮状病毒肠炎患儿体液免疫功能紊乱,增加心肌损害的风险^[11]。进一步相关性分析结果显示,轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿血清 IgA、IgG 与 cTnI 呈负相关,提示血清 IgA、IgG 水平降低与轮状病毒肠炎患儿发生心肌损害相关。hs-CRP 是一种机体受到炎症性刺激时,由肝细胞合成的急性反应蛋白,能够区分与鉴别病毒与细菌感染,是发生组织损伤、坏死及炎症反应重要的标志物,对于儿童感染的早期诊断中具有重要作用^[12]。Lai 等^[13]研究指出,血清 hs-CRP 水平与心肌损伤存在密切关联性,在经过治疗后,hs-CRP 水平出现下降,hs-CRP 可能是检测心肌损伤的重要指标。本研究结果显示,心肌损伤组的血清 hs-CRP 水平均低于对照组,提示轮状病毒肠炎并发心肌损伤与血清 hs-CRP 水平密切相关。血清 hs-CRP 水平持续高表达,容易激活炎症级联效应,能够在缺血机制或者非缺血机制的作用下,促使心肌细胞出现凋亡、坏死及纤维化增生,且心肌细胞外基质中过量积聚胶原纤维,容易引起血管内皮功能损伤,进而导致出现心肌损伤^[14]。本研究相关性分析结果显示,轮状病毒肠炎并发心肌损伤患儿血清 hs-CRP 与 cTnI 呈正相关,提示血清 hs-CRP 水平升高与轮状病毒肠炎患儿发生心肌损害相关。

本研究对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的可能影响因素进行了多因素 Logistic 回归分析,结果显示,呕吐、脱水、腹泻次数>10次/d、IgA 水平降低、IgG 水平降低和 hs-CRP 水平升高均是轮状病毒肠炎并发心肌损伤的独立危险因素。徐翼^[15]研究表明,轮状病毒肠炎患儿早期容易发生不同程度的心肌损伤,其致病可能与轮状病毒直接损伤心肌细胞,轮状病毒感染激活释放大量炎症因子,以及脱水、代谢性酸中毒等因素相关。本研究结果显示,呕吐、脱水、腹泻次数>10次/d 的轮状病毒肠炎患儿发生心肌损伤的危险性更高,与上述研究一致。本研究进一步验证了血清 IgA、IgG、hs-CRP 水平对轮状病毒肠炎并发心肌损伤的预测价值,结果显示各单一指标均具有较好的预测效果,提示血清 IgA、IgG、hs-CRP 水平可作为轮状病毒肠炎并发心肌损伤的诊断指标,且联合检测可提高预测轮状病毒肠炎并发心肌损伤的敏感度和特异度。

综上所述,儿童轮状病毒肠炎并发心肌损伤与多种因素相关,血清 IgA、IgG、hs-CRP 水平可能成为儿童轮状病毒肠炎并发心肌损伤的辅助诊断指标。

参考文献

- [1] Okuyan O, Elgormus Y, Sayili U, et al. The Effect of Virus-Specific Vaccination on Laboratory Infection Markers of Children with Acute Rotavirus-Associated Acute Gastroenteritis [J]. *Vaccines*, 2023, 11(3):580.
- [2] Zuo NY, Zhang YD, Dong QW, et al. Relationship between myocardial enzyme levels, hepatic function and metabolic acidosis in children with rotavirus infection diarrhea [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(6):1366-1370.
- [3] 马瑞,常青. 免疫球蛋白在肿瘤免疫微环境中作用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(9):1752-1756.
- [4] Feng G, Yang M, Xu L, et al. Combined effects of high sensitivity C-reactive protein and triglyceride-glucose index on risk of cardiovascular disease among middle-aged and older Chinese: Evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(6):1245-1253.
- [5] 中华预防医学会. 儿童轮状病毒胃肠炎免疫预防专家共识(2020版)[J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(1):4-17.
- [6] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. 心肌肌钙蛋白实验室检测与临床应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(37):2947-2961.
- [7] 陈思,熊晓顺,魏丹丹,等. 轮状病毒 NSP486-175 蛋白对大鼠心肌细胞损伤作用及相关机制研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2023, 43(3):196-202.

380例下呼吸道感染住院患者非典型病原体IgM抗体结果分析

童春堂¹ 刘英超² 杨福堂¹ 陈杭薇^{3*}

[摘要] 目的 了解380例下呼吸道感染住院患者八种呼吸道非典型病原体的感染情况。方法 应用间接免疫荧光法(IFA)对2018年3月1日至2022年3月1日就诊于聊城市第二人民医院呼吸科的380例呼吸道感染患者血清行八种呼吸道非典型病原体IgM抗体的定性检测,对结果分析。结果 八种呼吸道非典型病原体IgM抗体阳性率为73.95%,MP(18.16%)最多见,2种以上混合阳性率21.58%,最常见的混合感染为MP+LP;春秋季节IgM抗体总检出率与冬季相比,差异有统计学意义($\chi^2=50.10, 5.86, P<0.05$),其中春季、夏季CP IgM抗体检出率高于冬季,夏季PIVs IgM抗体检出率高于冬季,差异有统计学意义($\chi^2=6.52, 8.43, 5.48, P<0.05$);14~18、19~45年龄组MP IgM抗体检出率高于46~65、66~99年龄组,66~99年龄组INFB IgM抗体检出率低于其他三个年龄组,差异有统计学意义($\chi^2=10.22, 25.21, 5.78, 20.63, 17.67, P<0.05$);女性IgM抗体检测总阳性率及MP IgM抗体阳性率高于男性,差异有统计学意义($\chi^2=14.25, 13.67, P<0.001$)。结论 非典型病原体是呼吸道感染的重要病原,下呼吸道感染住院患者以MP、LP为主,混合感染是其特点,部分病原体感染的发生与季节、年龄、性别有关。

[关键词] 下呼吸道感染;非典型病原体;IgM抗体

Analysis of IgM antibody results of atypical pathogen in 380 hospitalized patients with lower respiratory tract infection

TONG Chuntang¹, LIU Yingchao², YANG Futang¹, CHEN Hangwei^{3*}

(1. Department of Respiratory Medicine, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng, Shandong, China, 252600; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng, Shandong, China, 252600; 3. Department of Respiratory Medicine, Beijing Chaoyang Integrative Medicine Emergency Medical Center, Beijing, China, 100021)

[ABSTRACT] **Objective** To understand the infection of eight respiratory atypical pathogens in 380 hospitalized patients with lower respiratory tract infection. **Methods** Indirect immunofluorescence method (IFA) was used to qualitatively detect IgM antibodies of eight common respiratory pathogens in serum of 380 patients with respiratory tract infection admitted to the Department of Respiratory Medicine of the Second People's Hospital of Liaocheng from March 01, 2018 to March 01, 2022, and the results were analyzed. **Results** The positive rate of IgM antibody of eight respiratory pathogens was 73.95%, which MP (18.16%) was the most common, the positive rate of more than two kinds of mixed infection was 21.58%, and the most common mixed infection was MP+LP; Compared with winter, the total detection rate of IgM antibody in spring and autumn is statistically significant ($\chi^2=50.10, 5.86, P<0.05$), among which the detection rate of CP IgM antibody in spring and summer is higher than that in winter, and the detection rate of PIVs IgM antibody in

项目基金:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS439)

作者单位:1.聊城市第二人民医院呼吸内科,山东,聊城252600

2.聊城市第二人民医院检验科,山东,聊城252600

3.北京朝阳中西医结合急诊抢救中心呼吸内科,北京100021

*通信作者:陈杭薇, E-mail:chw.99099@263.net

summer is higher than that in winter, the above differences are statistically significant ($\chi^2=6.52, 8.43, 5.48, P<0.05$). The detection rate of MP IgM antibody in 14~18 and 19~45 age groups was higher than that in 46~65 and 66~99 age groups, and the detection rate of INFB IgM antibody in 66~99 age group was lower than that in the other three age groups, and the differences were statistically significant ($\chi^2=10.22, 25.21, 5.78, 20.63, 17.67, P<0.05$). The total positive rate and MP IgM antibody of female respiratory pathogen were higher than those of male, the difference was statistically significant ($\chi^2=14.25, 13.67, P<0.001$). **Conclusion** Atypical pathogens are important pathogens of respiratory tract infection, the hospitalized patients with lower respiratory tract infection were mainly MP and LP, and mixed infection is its characteristic. The occurrence of some pathogen infections is related to season, age and sex.

[KEY WORDS] Lower respiratory tract infection; Atypical pathogens; IgM antibody

下呼吸道感染是呼吸科常见疾病,由细菌、真菌和肺炎支原体(*Mycoplasma pneumonia*, MP)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*, LP)、病毒等非典型病原体引起^[1],随着检测技术的进步,非典型病原体在呼吸道感染患者中检出率逐渐增多。本研究通过间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IFA)定性检测下呼吸道感染住院患者八种非典型病原体的IgM抗体,以初步了解其非典型病原体的分布情况及流行特点,为临床的诊断和治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2018年3月1日至2022年3月1日就诊于聊城市第二人民医院的380例下呼吸道感染的患者资料,根据本地区的气候情况,将春季、夏季、秋季、冬季定义为3~5月、6~8月、9~11月、12月至次年2月。其中男性203例,女性177例,年龄(57.21 ± 21.31)岁,病种为急性支气管炎(50例)、肺炎(280例)、慢性阻塞性肺疾病(50例)急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)。纳入标准:①符合人民卫生出版社第9版《内科学》中呼吸道感染的诊断标准^[2]。②年龄 ≥ 14 岁。排除标准:①存在肝肾疾病、心力衰竭等严重慢性疾病者。②患自身免疫性疾病、应用免疫抑制剂者。本研究通过院伦理委员会批准(伦理批号:2017医伦审第18号),受试者对研究均知情同意。

1.2 检测方法

采用西班牙VIRCELL公司生产的八项呼吸道感染病原体IgM抗体检测试剂盒,在患者入院24 h内采集静脉血,以3 000 r/min离心10~15 min(离心半径10 cm)后取血清,应用IFA检测MP、肺

炎衣原体(*chlamydia pneumonia*, CP)、LP1、呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)、腺病毒(adenovirus, ADV)、副流感病毒1、2、3型(parainfluenza virus, PIVs)、流感病毒A(Influenza Virus A, INFA)、流感病毒B(Influenza Virus B, INFB)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 呼吸道病原体IgM抗体检出情况

380例呼吸道感染患者中,检出178例阳性患者,共281例IgM抗体阳性,阳性率为73.95%(281/380,设定1种病原体IgM抗体阳性即算作1例),其中MP最高,其次为LP1、INFB、INFA、ADV、CP、PIVs、RSV。见表1。

表1 呼吸道病原体IgM抗体阳性率 [$n(\%)$]

病原体	阳性率	阳性构成比($n/281$)
RSV	3(0.79)	1.07
ADV	13(3.42)	4.63
MP	69(18.16)	24.56
CP	10(2.63)	3.56
LP1	65(17.11)	23.13
PIVs	7(1.84)	2.49
INFA	56(14.74)	19.93
INFB	58(15.26)	20.64
合计	281(73.94)	100.00

2.2 呼吸道病原体合并感染情况

178例阳性患者中,混合感染82例,以MP混合其他病原体最为常见,其次为LP1、INFA、INFB,四者相比其他病原体更容易出现混合感染,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 呼吸道病原体合并感染情况 [n(%)]

Table 2 Co-infection of respiratory pathogens [n(%)]

病原体	占阳性例数百分比(n/178)	病原体	占阳性例数百分比(n/178)
MP+CP ^a	1(0.56)	MP+ADV+INFA	1(0.56)
MP+ADV ^c	1(0.56)	MP+ADV+LP	2(1.12)
MP+INFB ^b	8(4.49)	MP+LP+PIVs	2(1.12)
MP+INFA ^b	10(5.62)	MP+LP+INFA	2(1.12)
MP+LP ^a	15(8.43)	MP+INFA+INFB	2(1.12)
CP+INFB ^c	1(0.56)	MP+LP+INFB	3(1.69)
PIVs+INFB ^c	2(1.12)	LP+INFA+INFB	2(1.12)
ADV+INFA ^c	2(1.12)	LP+CP+INFA	1(0.56)
LP+INFB ^a	5(2.81)	MP+CP+LP+INFA	1(0.56)
LP+INFA	6(3.37)	MP+ADV+LP+INFB	1(0.56)
INFA+INFB ^a	13(7.30)	MP+LP+INFA+INFB	1(0.56)

注:a、b与c比较,P<0.05。

2.3 不同季节患者呼吸道病原体IgM抗体检出情况

检出率最高的是春季,其次为秋季,两者与冬季相比,差异有统计学意义($\chi^2=50.10$ 、 5.86 , $P<0.05$)。春季、夏季CP IgM抗体检出率高于冬季,夏季PIVsIgM抗体检出率高于冬季,差异有统计

学意义($\chi^2=6.52$ 、 8.43 、 5.48 , P 均<0.05)。见表3。

2.4 不同年龄患者呼吸道病原体IgM抗体检出情况

14~18、19~45年龄组MP IgM抗体检出率均高于46~65、66~99年龄组;66~99年龄组INFB IgM抗体检出率低于其他年龄组,差异有统计学意义($\chi^2=10.22$ 、 25.21 、 5.78 、 20.63 、 17.67 , P 均<0.05)。见表4。

2.5 不同性别患者呼吸道病原体IgM抗体检出情况

203例男性患者中阳性病例88人,177例女性患者中阳性病例90人,女性IgM抗体阳性率高于男性,差异有统计学意义($\chi^2=14.25$, $P<0.001$)。女性的MP阳性率高于男性,差异有统计学意义($\chi^2=13.67$, $P<0.001$)。见表5。

2.6 不同病种患者呼吸道病原体IgM抗体检出情况

不同病种间IgM抗体阳性检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表3 不同季节呼吸道病原体IgM抗体阳性率 [n(%)]

Table 3 IgM antibody positive rate of respiratory pathogens in different seasons [n(%)]

季节	n	RSV	ADV	MP	CPn	LP1	PIVs	INFA	INFB	合计
春季	73	1(1.37)	1(1.37)	16(21.92)	4(5.48) ^a	12(16.44)	2(2.74)	15(20.55)	12(16.44)	63(86.30)
夏季	58	0(0.00)	4(6.90)	9(15.52)	4(6.90) ^b	7(12.07)	3(5.17) ^c	9(15.52)	5(8.62)	41(70.69)
秋季	76	0(0.00)	5(6.58)	19(25)	2(2.63)	9(11.84)	2(2.63)	12(15.79)	13(17.11)	62(81.58)
冬季	173	2(1.16)	3(1.73)	25(14.45)	0(0.00) ^{ab}	37(21.39)	0(0.00) ^c	20(11.56)	28(16.18)	115(66.47)
χ^2 值		1.39	6.48	4.96	12.31	4.78	8.30	3.45	2.37	13.42
P值		0.875	0.062	0.175	0.002	1.188	0.016	0.328	0.499	0.004

注:春季、夏季CP IgM抗体检出率与冬季比较,^a $P<0.05$;夏季PIVsIgM抗体检出率与冬季比较,^c $P<0.05$ 。

表4 不同年龄呼吸道病原体IgM抗体阳性率 [n(%)]

Table 4 IgM antibody positive rate of eight respiratory pathogens in different ages [n(%)]

年龄	n	RSV	ADV	MP	CPn	LP1	PIVs	INFA	INFB
14~18	22	0(0.00)	0(0.00)	11(50.00) ^a	0(0.00)	4(18.18)	0(0.00)	5(22.73)	6(27.27) ^c
19~45	84	0(0.00)	2(2.38)	26(30.95) ^b	4(4.76)	11(13.10)	2(2.38)	14(16.67)	21(25.00) ^c
46~65	110	0(0.00)	4(3.64)	18(16.36) ^{ab}	5(4.54)	25(22.73)	2(1.82)	16(14.55)	19(17.27)
66~99	164	3(1.83)	7(4.27)	14(8.54) ^{ab}	1(0.61)	25(15.24)	3(1.83)	21(12.80)	12(7.32) ^c
χ^2 值		2.72	0.72	32.12	6.06	3.74	0.46	2.10	17.67
P值		0.439	0.919	0.000	0.080	0.280	1.000	0.551	0.000

注:14~18、19~45年龄组MP IgM抗体检出率与46~65、66~99年龄组比较,^a $P<0.05$;66~99年龄组INFB IgM抗体检出率与其他年龄组比较,^c $P<0.05$ 。

表5 不同性别呼吸道病原体IgM抗体阳性率 [n(%)]

Table 5 IgM antibody positive rate of respiratory pathogens in different sexes [n(%)]

性别	n	RSV	ADV	MP	CP	LP1	PIVs	INFA	INFB
男性	203	2(0.99)	8(3.94)	23(11.33)	4(1.97)	32(15.76)	3(1.48)	28(13.79)	34(16.75)
女性	177	1(0.56)	5(2.82)	46(25.99)	6(3.39)	33(18.64)	4(2.26)	28(15.82)	24(13.56)
χ^2 值		0.22	0.36	13.67	0.30	0.55	0.03	0.31	0.74
P值		0.064	0.550	0.000	0.588	0.457	0.855	0.578	0.388

表6 不同病种组呼吸道病原体 IgM 抗体阳性率 [n(%)]

Table 6 IgM antibody positive rate of respiratory pathogens in different disease groups [n(%)]

病种	n	RSV	ADV	MP	CPn	LPI	PIVs	INFA	INFB
急性支气管炎	50	0(0.00)	1(2.00)	9(18.00)	2(4.00)	9(18.00)	0(0.00)	5(10.00)	7(14.00)
肺炎	280	3(1.07)	10(3.57)	50(17.86)	7(2.50)	48(17.14)	6(2.14)	44(15.71)	46(16.43)
慢阻肺	50	0(0.00)	2(4.00)	10(20.00)	1(2.00)	8(16.00)	1(2.00)	7(14.00)	5(10.00)
χ^2 值		0.34	0.34	0.13	0.76	0.07	0.66	1.13	1.43
P值		1.000	0.905	0.936	0.862	0.965	0.839	0.569	0.490

3 讨论

呼吸道非典型病原体具有传播快、潜伏期短、致病性强等特点^[3-4],感染后症状不典型,难以与其他病原体鉴别,容易造成抗生素的滥用,严重者可能造成呼吸衰竭,甚至危及患者生命。研究显示,近年来细菌感染有所下降,非典型病原体感染率在不断上升,80%以上的社区呼吸道感染由非典型病原体引起^[5-6],因此,快速准确的查明呼吸道非典型病原体对疫情防控和疾病诊治均有重要意义。

本研究采用 IFA 技术定性检测八种呼吸道病原体 IgM 抗体,检测设备简单,相比病原体的分离和培养、PCR,基层实验室即可开展,适合临床筛查。本研究发现 MP IgM 抗体阳性率最高,其次为 LPI、INFB、INFA 等,与涂业桃的流调结果^[7]相似。IgM 抗体总阳性率高于谢红梅等^[8]报道的结果,考虑与气候、地域差异等因素有关,另外 IgM 抗体常产生于病原体感染 1 周左右,可持续存在 1~3 月,由于本地区经济相对落后,不除外部分呼吸道感染患者感染数日后、当地诊所治疗效果欠佳方来就医。或近期曾感染,住院前可能已携带 IgM 抗体。本研究显示存在一定比例的混合感染,以 MP 合并其他病原体最多见,其次是 LPI、INFA、INFB,再度说明非典型病原体是呼吸道感染的主要病原,混合感染为其特点^[9-10]。

本研究发现呼吸道非典型病原体的流行与季节相关,总检出率最高的是春季,其次为秋季,两者阳性检出率明显高于冬季。其中春季 CP IgM 抗体检出率、夏季 CP IgM 抗体和 PIVs IgM 抗体检出率显著高于冬季,与相关文献报道基本一致^[11-12],虽然本研究中 CP、PIVs 整体检出量较少,但为研究其流行特点和病原学积累了数据。

本研究显示不同年龄组 IgM 抗体阳性率存在差异,其中 14~18、19~45 相比 45 岁以上年龄组更容易出现 MP 感染,65 岁以下相比 65 岁以上年龄组容易感染 INFB,虽与相关报道一致^[13],但与熟知

的老年患者更容易出现呼吸道感染的观点不相符,推测与老年人注重疫苗接种和防护措施有关,还可能与年轻患者因工作、学习等原因,压力大,免疫力下降,且容易到人群高度密集的场所,接触病原体机会增多有关。本研究中女性 IgM 抗体总阳性率、MPIgM 抗体阳性率显著高于男性,与相关研究一致^[14-15],推测可能因为女性作为家庭儿童的主要陪伴者,儿童出现呼吸道感染后,更容易被其传染导致,下一步需要更为深入的研究来证实。

综上所述,非典型病原体是呼吸道感染的重要病原,本地区下呼吸道感染住院患者以 MP、LP 为主,混合感染是其特点,应注意季节、年龄、性别等因素对非典型病原体感染的影响。该研究有助于了解本地区下呼吸道感染住院患者非典型病原体的分布及流行特点,利于临床制定合理的防控措施和治疗方案。

参考文献

- [1] 王晓宁,李卓敏,刘杨,等.北京市西城区 7382 例常见呼吸道感染病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].中国检验医学杂志,2021,42(24):2949-2952.
- [2] 葛均波,徐永健,王辰,等.内科学[M].第9版.北京:人民卫生出版社,2018:14-21.
- [3] 王丽,周光,王磊利,等.2013-2016 年 14383 例呼吸道感染患者 9 种病原体 IgM 抗体检测结果分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(17):2579-2582.
- [4] 陈倩,孙宇,赵建越,等.850 例成人呼吸道感染患者 9 种呼吸道病原体检测结果分析[J].中国医刊,2022,57(2):160-163.
- [5] 李晓晨,赵志鹏,赵秀英.北京地区 1459 例成人呼吸道病原体 IgM 检测结果临床分析[J].中国实验诊断学,2019,23(6):999-1002.
- [6] 李莎莎,姚瑶,郭雅琪,等.3035 例 9 种呼吸道病原体 IgM 抗体联合检测结果分析[J].宁夏医科大学学报,2019,41(4):391-394.
- [7] 涂业桃,姜源,舒静.935 例老年呼吸道疾病患者非典型病原体检测结果分析[J].重庆医学,2017,46(3):382-384.
- [8] 谢红梅,胡必杰,马艳,等.1647 例呼吸道感染病原体的 IgM 抗体检测结果分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(12):2696-2698.

(下转第 1894 页)

肠内营养乳剂营养支持治疗重症脑梗塞的临床效果

任松涛^{1*} 于广周² 郭越¹ 廖磊¹

[摘要] **目的** 探究肠内营养乳剂营养支持治疗重症脑梗塞的疗效,寻找适合重症脑梗塞患者早期肠内营养支持的方案。**方法** 选取2019年12月至2022年12月驻马店市中心医院74例重症脑梗塞患者作为研究对象,均行早期肠内营养支持,根据营养剂不同分为两组,各37例。A组予以肠内营养乳剂营养支持,B组予以自制匀浆膳营养支持。检测对比两组治疗前后营养状态指标[总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)]、身体测量指标[肱三头肌皮褶厚度(TSF)、上臂肌围(AMC)]、外周血T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、生化指标[血糖(GLU)、谷丙转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、血钾(K)、血钠(Na)、肌酐(Cr)]、不良反应发生率、预后指标。**结果** A组治疗后血清TP、ALB、PA水平高于B组,差异有统计学意义($t=6.916$ 、 7.587 、 7.841 , $P<0.05$);A组治疗前后TSF、AMC及GLU、ALT、BUN、K、Na、Cr水平与B组比较,差异均无统计学意义($t=0.568$ 、 0.286 、 0.574 、 0.114 、 0.117 、 0.061 、 0.297 、 1.022 , $P>0.05$);A组治疗后CD3⁺、CD4⁺水平高于B组,差异有统计学意义($t=2.237$ 、 2.519 , $P<0.05$);A组不良反应发生率(8.11%)低于B组(27.03%),差异有统计学意义($\chi^2=4.573$, $P<0.05$);A组住ICU时间、住院时间与B组比较,差异无统计学意义($t=1.115$ 、 0.937 , $P>0.05$)。**结论** 与自制匀浆膳营养支持比较,采用肠内营养乳剂营养支持能进一步改善重症脑梗塞患者营养状态,提高机体免疫功能,且不良反应发生率低,是一种安全、高效的早期肠内营养支持方案。

[关键词] 重症脑梗塞;早期肠内营养支持;营养状态;T细胞亚群

Clinical effect of enteral nutrition emulsion nutritional support in the treatment of severe cerebral infarction

REN Songtao^{1*}, YU Guangzhou², GUO Yue¹, LIAO Lei¹

(1. Emergency Department of Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000; 2. Department of Neurology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the efficacy of enteral nutrition emulsion nutritional support in the treatment of severe cerebral infarction, find a suitable plan for early enteral nutrition support in patients with severe cerebral infarction. **Methods** From December 2019 to December 2022, 74 patients with severe cerebral infarction in Zhumadian Central Hospital were selected as the research subjects, and all received early enteral nutrition support, according to different nutrients, they were divided into two groups, 37 cases in each. Group A was given nutritional support for enteral nutrition emulsion, and group B was given nutritional support for home-made homogenous meal. The nutritional status indicators [total protein (TP), albumin (ALB), prealbumin (PA)], body measurement indicators [thickness of triceps skin fold (TSF), upper arm muscle circumference (AMC)], peripheral blood T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), biochemical indicators [blood glucose (GLU), alanine aminotransferase (ALT), urea nitrogen (BUN), blood potassium (K), blood sodium (Na), creatinine (Cr)], incidence of adverse reactions, and prognostic indicators before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum levels of TP, ALB, and

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2020032182)

作者单位:1.驻马店市中心医院急诊科,河南,驻马店463000

2.驻马店市中心医院神经内三科,河南,驻马店463000

*通信作者:任松涛, E-mail: 13639810496@163.com

PA in Group A were higher than those in Group B, and the difference was statistically significant ($t=6.916, 7.587, 7.841, P<0.05$). There was no statistically significant difference in TSF, AMC, GLU, ALT, BUN, K, Na, Cr levels between Group A and Group B before and after treatment ($t=0.568, 0.286, 0.574, 0.114, 0.117, 0.061, 0.297, 1.022, P>0.05$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ in group A were higher than those in group B, and the difference was statistically significant ($t=2.237, 2.519, P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group A (8.11%) was lower than that in group B (27.03%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.573, P<0.05$). Compared with group B, the time of staying in ICU and hospitalization in group A was not statistically significant, and the difference was statistically significant ($t=1.115, 0.937, P>0.05$). **Conclusion** Compared with the self-made homogenous diet nutrition support, the use of enteral nutrition emulsion nutrition support can further improve the nutritional status of patients with severe cerebral infarction and improve the immune function, and the incidence of adverse reactions is low, it is a safe and efficient early enteral nutrition support program.

[KEY WORDS] Severe cerebral infarction; Early enteral nutritional support; Nutritional status; T cell subsets

脑梗塞为临床最常见脑血管疾病之一,多发于中老年群体,尤其是重症脑梗塞患者,病情严重、进展更快,及时给予有效治疗是改善患者预后的关键环节^[1]。由于重症脑梗塞患者易长时间昏迷,吞咽功能发生明显障碍,进食困难,最终导致不同程度的营养不良^[2]。目前,早期肠内营养支持广泛应用于多种危重疾病患者、手术患者治疗中,在改善机体营养状况、保障和提高治疗效果、促进患者康复等方面均扮演重要角色^[3]。近年来,肠内营养乳剂在早期肠内营养支持中的应用越来越受临床重视,其营养成分更为完善、均衡,有助于改善治疗效果^[4]。本研究首次分析自制匀浆膳、肠内营养乳剂在早期肠内营养支持治疗重症脑梗塞中的应用效果。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年12月至2022年12月驻马店市中心医院74例重症脑梗塞患者作为研究对象,均行早期肠内营养支持,根据营养剂不同分为两组,其中37例采用肠内营养乳剂营养支持,作为A组,37例采用自制匀浆膳营养支持,作为B组。A组:女13例,男24例;年龄平均(62.39±6.80)岁;体质量平均(63.74±8.86)kg;发病时间平均(1.12±0.31)d;合并症:高血压12例,冠心病10例。B组:女15例,男22例;年龄平均(61.53±6.73)岁;体质量平均(64.52±8.75)kg;发病时间平均(1.09±0.29)d;合并症:高血压10例,冠心病11例。对比两组上述资料均无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合重症脑梗塞相关诊断标

准^[5];②发病时间≤2.0 d;③无营养不良;④均需行早期肠内营养支持;⑤对本研究营养剂成分无过敏史;⑥患者知晓本研究,已签署同意书。排除标准:①糖尿病、高血脂患者、严重心肺肝肾功能障碍者、全身感染性疾病患者等重大疾病患者。本研究通过医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

两组入院后常规均予以抗凝、抗血小板聚集、改善脑循环、降颅压等对症治疗,并置入一次性硅胶鼻饲管进行早期肠内营养支持治疗。①A组予以肠内营养乳剂[商品名:瑞素,费森尤斯卡比华瑞制药有限公司,国药准字H20140223,规格:500 mL/瓶,营养成分:蛋白质3.4 g、脂肪3.2 g、饱和脂肪酸0.5 g、必需脂肪酸1.9 g]营养支持,营养乳剂预热至38℃左右,采用注射器经鼻饲管注入,第1 d,输入速度为20 mL/h,根据患者具体情况,每1~2 d提高20 mL/h,最大输入速度为125 mL/h。②B组予以自制匀浆膳营养支持,自制匀浆膳组成:鸡蛋、大豆蛋白、牛奶、鱼肉、鸡肉、水果、蔬菜,辅以米、面、油,采用注射器经鼻饲管注入,150~300 mL/次,5~7次/d。两组均持续治疗10 d。

1.3 观察指标

①两组治疗前、治疗后营养状态指标,包括总蛋白(Total protein, TP)、白蛋白(Albumin, ALB)、前白蛋白(Prealbumin, PA),试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司。②两组治疗前、治疗后身体测量指标,包括肱三头肌皮褶厚度(Triceps skinfold, TSF)、上臂肌围(Arm muscle circumference, AMC)。③两组治疗前、治疗后外周血T细胞亚群,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,采集患者外周血静脉血

3 mL,抗凝处理后采用美国BD LSR FORTRESSA型流式细胞仪测定上述指标水平。④两组治疗前、治疗后生化指标,包括血糖(Glucose, Glu)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血钾(K)、血钠(Na)、肌酐(Creatinine, Cr),采集患者血液标本,采用日本东芝公司TBA-120FR全自动生化仪检测上述指标水平。⑤两组不良反应发生率,包括腹泻、误吸、胃潴留、腹胀、恶心呕吐。⑥两组预后指标,包括住ICU时间、住院时间。

1.4 统计学方法

数据处理采用SPSS 22.0软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用*t*检验,计数资料以*n*(%)表示,采用 χ^2 检验,*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组营养状态指标比较

两组治疗前血清TP、ALB、PA水平相比差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗后血清TP、ALB、PA高于治疗前,A组治疗后血清TP、ALB、PA水平较B组高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 两组身体测量指标比较

两组治疗前后TSF、AMC相比差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗后TSF、AMC与治疗前相比差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表2。

表2 两组身体测量指标对比($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	TSF(mm)		AMC(cm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	37	12.74±1.12	12.87±1.11	24.68±2.87	24.76±2.59
B组	37	12.69±1.20	12.72±1.16	24.12±3.06	24.58±2.82
<i>t</i> 值		0.185	0.568	0.812	0.286
<i>P</i> 值		0.854	0.572	0.420	0.776

2.3 两组外周血T细胞亚群比较

两组治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平相比差异无统计学意义(*P*>0.05);A组治疗后CD3⁺、CD4⁺水平较B组高,两组治疗后CD8⁺相比差异无统计学意义(*P*>0.05);A组治疗后CD3⁺水平高于治疗前,两组治疗后CD4⁺水平高于治疗前,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

2.4 两组生化指标比较

两组治疗前后GLU、ALT、BUN、K、Na、Cr水平相比差异无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗后GLU、ALT、BUN、K、Na、Cr水平与治疗前相比差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

2.5 两组不良反应发生率比较

A组不良反应发生率(8.11%)较B组低(27.03%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

2.6 两组预后指标比较

两组住ICU时间、住院时间相比差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表6。

表1 两组营养状态指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of nutritional status indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TP(g/L)		ALB(g/L)		PA(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	37	61.32±2.27	68.06±2.41 ^a	31.62±1.98	36.84±2.06 ^a	173.41±28.56	254.74±31.26 ^a
B组	37	62.09±2.84	64.12±2.49 ^a	30.94±2.02	33.25±2.01 ^a	171.69±25.10	201.36±27.16 ^a
<i>t</i> 值		1.288	6.916	1.462	7.587	0.275	7.841
<i>P</i> 值		0.202	<0.001	0.148	<0.001	0.784	<0.001

注:同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表3 两组外周血T细胞亚群对比[($\bar{x} \pm s$), %]

Table 3 Comparison of T cell subpopulations in peripheral blood between two groups [($\bar{x} \pm s$), %]

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	37	65.20±5.22	68.74±5.06 ^a	37.65±4.33	41.82±5.27 ^a	31.69±7.50	30.84±6.35 ^a
B组	37	64.98±5.09	66.25±4.50 ^a	36.94±4.25	39.06±4.08 ^a	32.14±7.69	31.02±7.21 ^a
<i>t</i> 值		0.183	2.237	0.711	2.519	0.255	0.114
<i>P</i> 值		0.855	0.028	0.479	0.014	0.800	0.910

注:同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

表4 两组生化指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of biochemical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	GLU(mmol/L)	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	K(mmol/L)	Na(mmol/L)
治疗前	A组	37	6.13±0.50	33.20±8.74	5.57±0.72	93.52±13.87	3.84±0.30	138.41±4.92
	B组	37	6.07±0.52	33.14±8.69	5.61±0.75	94.12±14.06	3.85±0.27	139.27±5.02
	t值		0.506	0.030	0.234	0.185	0.151	0.744
	P值		0.615	0.977	0.816	0.854	0.881	0.459
治疗后	A组	37	6.24±0.52	33.37±8.65	5.67±0.73	93.82±14.10	3.87±0.28	139.47±5.01
	B组	37	6.31±0.53	33.14±8.74	5.65±0.74	94.02±14.25	3.89±0.30	138.25±5.26
	t值		0.574	0.114	0.117	0.061	0.297	1.022
	P值		0.568	0.910	0.907	0.952	0.768	0.310

表5 两种不良反应发生率对比 [n(%)]

Table 5 Comparison of the incidence rates of two types of adverse reactions [n(%)]

组别	n	腹泻	误吸	胃潴留	腹胀	恶心呕吐	总发生率
A组	37	1(2.70)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)
B组	37	3(8.11)	1(2.70)	2(5.41)	1(2.70)	3(8.11)	10(27.03)
χ ² 值							4.573
P值							0.033

表6 两组预后指标对比 [($\bar{x} \pm s$), d]

Table 6 Comparison of prognostic indicators between two groups [($\bar{x} \pm s$), d]

组别	n	住ICU时间	住院时间
A组	37	14.23±5.01	22.34±6.26
B组	37	15.62±5.69	23.78±6.94
t值		1.115	0.937
P值		0.269	0.352

3 讨论

营养不良是影响脑梗塞患者预后的独立危险因素^[6]。重症脑梗塞由局部脑组织区域血液供应障碍导致脑组织缺血缺氧性病变坏死所致,从而产生神经功能缺失表现,如意识障碍、球麻痹,导致患者难以进食,且患者机体处于应激状态,全身代谢水平增高、免疫力降低,易引发多种并发症,加重患者病情^[7]。除给予对症治疗外,加强营养支持同样具有重要意义。

目前,营养支持包括肠内营养支持和肠外营养支持,其中肠内营养支持更符合机体生理过程,能更好纠正营养不良引起的代谢紊乱,效果显著,且对肠道菌群平衡状态影响较小,安全性高,临床应用广泛^[8]。肠内营养支持的营养剂可分为大分子聚合物、特殊配方制剂。自制匀浆膳将鸡蛋、大豆蛋白、牛奶、鱼肉、鸡肉、水果、蔬菜、米、面、油等食物研碎加水而成,为“自然食物”,属于大分子聚合物,可为患者提供所需热量、营养物质及微量元素^[9]。相关研究指出,危重症患者使用大分子聚合物,需要经消化后

方可被机体吸收利用,虽易消化,但会增加患者肠道负担,生物利用度可能偏低^[10]。近年来研究显示,肠内营养乳剂是一种营养成分均为完善的复方制剂,适用于有胃肠道功能障碍的营养不良或摄入障碍的患者^[11]。本研究将自制匀浆膳、肠内营养乳剂分别应用于重症脑梗塞患者早期肠内营养支持治疗发现,采用自制匀浆膳或肠内营养乳剂进行早期肠内营养支持治疗,重症脑梗塞患者血糖、血脂、肝肾功能及体质均未发生不良变化,表明两种营养剂均能为患者提供充足的能量、脂肪、糖分需求,以满足机体高代谢状态。但本研究结果还发现,A组治疗后血清TP、ALB、PA水平高于B组,可见采用肠内营养乳剂能进一步改善机体营养状态。

重症脑梗塞患者多伴有免疫功能障碍,可增加肺部感染、泌尿系感染等并发症发生风险,是导致患者病死的主要危险因素^[12]。本研究发现,A组治疗后CD3⁺、CD4⁺水平高于B组,其中CD3⁺是反映细胞免疫整体功能状态主要指标,其水平升高提示机体整体免疫状态改善,CD4⁺对细胞免疫应答具有促进作用。由此可见采用肠内营养乳剂进行早期肠内营养支持还能进一步增强重症脑梗塞患者免疫功能,有助于降低感染性疾病发生风险,改善预后情况。

综上所述,自制匀浆膳、肠内营养乳剂均为重症脑梗塞患者早期肠内营养支持的重要营养剂,后者较前者能进一步增强机体免疫功能,改善患者营养状态,且安全性高,更适合重症脑梗塞患者早期肠内营养支持。

参考文献

- [1] 王璐,畅雪丽,袁若圳,等.重症脑梗死临床特点及相关影响因素研究[J].华西医学,2018,33(6):665-672.
- [2] 段冉,魏丽莎,宋冬.吞咽功能评估联合护理干预在脑梗死吞咽困难患者中的应用[J].齐鲁护理杂志,2019,25(16):90-92.

- [3] 王远. 胃癌术后早期应用不同肠内营养剂的对比研究[D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [4] Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11):2764-2768.
- [5] 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. 中国重症脑血管病管理共识 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3):192-202.
- [6] 马兴好, 张丽, 江晓阳, 等. 急性脑梗死患者营养风险筛查与评估及影响因素分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2018, 41(8):705-709.
- [7] 姚威. 重症脑卒中病人应用早期肠内营养支持对其营养及免疫功能的影响分析[J]. *首都食品与医药*, 2019, 26(20):59-60.
- [8] 王慧平, 庄嘉雨, 张瑞霞. 纽曼系统护理模式结合早期肠内营养疗法对胃癌术后患者胃肠功能的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(7):865-868.
- [9] Li S, Shao HY, Zhang YH, et al. Clinical effect of early enteral nutrition support therapy with different nutrients on patients with severe cerebral hemorrhage[J]. *Chin Med*, 2019, 14(3):382-384.
- [10] Wu W. Effects of high energy enteral nutritional emulsion on the levels of N terminal B type natriuretic peptide and inflammatory factors in patients with severe heart failure[J]. *Fujian Med J*, 2017, 39(6):20-22.
- [11] 蔡旗旗, 张盛, 葛小刚, 等. 免疫增强型肠内营养剂对机械通气危重症患者免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2018, 25(2):169-172.
- [12] 谢景锋, 李碧芳, 陈翻享. 人免疫球蛋白结合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺部感染的效果及对患者肺功能和血清指标水平的影响[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(22):10-14.

(上接第 1885 页)

- [8] Nobre Pacifico Pereira KH, Hibiru VY, Fuchs KDM, et al. Use of cardiac troponin I (cTnI) levels to diagnose severe hypoxia and myocardial injury induced by perinatal asphyxia in neonatal dogs[J]. *Theriogenology*, 2022, 180:146-153.
- [9] 郑婉, 李天发, 林云, 等. 维生素 C 联合免疫球蛋白治疗儿童病毒性心肌炎的效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(2):286-290.
- [10] Liu P, Zou R, Zhao J, et al. Changes in humoral immunity, myocardial damage, trace elements, and inflammatory factor levels in children with rotavirus enteritis[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(1):452-459.
- [11] 杨雨婷, 张冉, 汪雅, 等. Treg/Th17 失衡及体液免疫功能紊乱与轮状病毒性肠炎伴心肌损害患儿发病风险的关系[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(6):689-692+697.
- [12] 殷侠, 孟祥敏, 邱丙平, 等. miR-155 和超敏 C-反应蛋白在新生儿早期感染中的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20):3151-3154.
- [13] Lai M, Ai T, Yang S, et al. The Value of High-Sensitivity C-reactive Protein in Evaluating Myocardial Damage and the Prognosis in Children with Mycoplasmal Pneumonia[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2021, 51(5):721-725.
- [14] 李挺, 荣萍萍, 裴恒, 等. 累积高敏 C 反应蛋白暴露与新发心力衰竭的关系[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(9):881-888.
- [15] 徐翼. 重视轮状病毒感染肠外表现[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5):324-327.

(上接第 1889 页)

- [9] 徐东, 董巧巧, 何琳, 等. 2013~2019 年单中心呼吸系统住院患儿流行病学及病原分析[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(2):214-218.
- [10] 刘芮, 沈秉正, 张启悦, 等. 武汉市 12881 例住院儿童呼吸道感染病原学分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(5):791-795.
- [11] 李岫, 刘明晶, 王育龙. 2672 例呼吸道感染患儿血清 8 种非典型病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *山东医药*, 2018, 58(42):49-51.
- [12] 周艳君, 王鹏, 李树军, 等. 豫北地区 2014~2016 年 9 项呼吸道病原体的临床分布和流行病学特征[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(11):982-986.
- [13] 莫伟平, 张泳仪. 13240 例呼吸道感染患者 9 种呼吸道感病原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(17):2577-2579.
- [14] 黄海樱, 陈波, 周强, 等. 广州地区不同人群肺炎支原体感染的流行病学调查分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(2):300-302.
- [15] 龚慧, 杜冀晖, 高灵莉, 等. 深圳市 5918 例呼吸道感染患者 9 种呼吸道病原体 IgM 抗体检测分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(19):2657-2659+2662.

软式支气管镜治疗 SMPP 的疗效及对患儿血清 IL-8、sIL-2R 水平的影响

党春梅* 梁坤 赵静维

[摘要] **目的** 探究软式支气管镜治疗重症肺炎支原体肺炎(SMPP)患儿的疗效以及对其血清 IL-8(IL-8)、可溶性白细胞介素 2 受体(SIL-2R)水平的影响。**方法** 选取2021年1月至2021年6月期间于唐山市妇幼保健院接受软式支气管镜治疗的 SMPP 患儿 164 例,设为观察组;另选取同期 164 例接受常规治疗的 SMPP 患儿设为对照组。对比两组患儿治疗疗效、恢复进度、外周血 IL-8、sIL-2R 监测结果及不良事件发生情况。**结果** 观察组的治疗疗效(92.68%)高于对照组(75.61%),差异有统计学意义($\chi^2=17.918, P<0.05$);观察组患儿退热/咳嗽好转/肺部阴影消失/住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($t=-12.508, -23.510, -19.710, -18.767, P<0.05$);治疗后第 3、7 d,观察组患儿血清 IL-8、sIL-2R 浓度均低于对照组,差异有统计学意义($t_{IL-8}=-4.803, -8.878, t_{sIL-2R}=-2.792, -2.343, P<0.05$);观察组不良事件总发生率(4.27%)与对照组(6.71%)比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.263, P>0.05$)。**结论** 软式支气管镜可提高 SMPP 患儿疗效,降低血清 IL-8、SIL-2R 水平,缓解机体炎症,且具有一定的安全性。

[关键词] 重症肺炎支原体肺炎;软式支气管镜;治疗疗效;炎症反应;不良事件

Effect of flexible bronchoscope in the treatment of SMPP and the influence on serum IL-8 and sIL-2R levels

DANG Chunmei*, LIANG Kun, ZHAO Jingwei

(The Second Department of Pediatrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of flexible bronchoscope in the treatment children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia (SMPP) and the influence on serum interleukin-8 (IL-8) and soluble interleukin 2 receptor (SIL-2R) levels. **Methods** A total of 164 children with SMPP who underwent flexible bronchoscopic treatment in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January to June 2021 were selected as the observation group. At the same time, 164 children with SMPP who underwent conventional treatment were selected as the control group. Curative effect, recovery progress, monitoring results of peripheral blood IL-8 and sIL-2R, and the occurrence of adverse events were compared between the two groups. **Results** The treatment response rate in the observation group (92.68%) was higher than that in the control group (75.61%), with a statistically significant difference ($\chi^2=17.918, P<0.05$). The fever abatement time, improvement time of cough, disappearance time of lung shadow and length of hospital stay in the observation group were shorter than those in the control group, with statistically significant differences ($t=-12.508, -23.510, -19.710, -18.767, P<0.05$). Serum IL-8 and sIL-2R levels in the observation group on day 3 and day 7 after treatment were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($t_{IL-8}=-4.803, -8.878, t_{sIL-2R}=-2.792, -2.343, P<0.05$). The total incidence rates of adverse events in the observation group and the control group were 4.27% and 6.71%, without statistically significant difference between the

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221763)

作者单位:唐山市妇幼保健院儿内二科,河北,唐山 063000

*通信作者:党春梅, E-mail: dcm198408@163.com

groups ($\chi^2=0.263, P>0.05$). **Conclusion** Flexible bronchoscope can improve the curative effect on children with SMPP, reduce serum IL-8 and SIL-2R levels, and relieve inflammation with certain safety.

[KEY WORDS] Severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Flexible bronchoscope; Curative effect; Inflammatory reaction; Adverse event

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia, MPP) 患儿气道炎症使支气管黏膜肿胀,分泌物堵塞气道可逐步演变为肺不张、闭塞性支气管炎等,造成反复、严重感染^[1]。重症肺炎支原体肺炎 (Severe mycoplasma pneumoniae pneumonia, SMPP) 患儿病程长、并发症多,常规抗感染、物理治疗虽可改善气道通气,可治疗疗效不佳^[2]。软式支气管镜将 5~8 级细支气管进行深入诊断,适用范围更广、精确度高,直接对支气管肺泡灌洗可加快肺复张、促进患儿肺功能恢复^[3]。可溶性白细胞介素 2 受体 (Soluble interleukin 2 receptor, SIL-2R) 是一种重要的免疫抑制剂,正常机体血清中含量较低,其血清浓度可提示机体细胞免疫活动程度^[4]。IL-8 (Interleukin-8, IL-8) 与特异性受体结合可引发一系

列生理变化,其参与调节多种生理、病理过程。本研究将分析软式支气管镜治疗 SMPP 的治疗疗效,关注患儿血清 SIL-2R、IL-8 浓度等相关指标,全面评估其应用价值,以期为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月至 2021 年 6 月期间于唐山市妇幼保健院接受软式支气管镜治疗治疗的 SMPP 患儿 164 例设为观察组,选取同期 164 例接受常规治疗的 SMPP 患儿设为对照组。两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

表 1 两组患儿一般资料的比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

组别	n	性别		合并症				年龄(岁)	病程(d)
		男	女	心包积液	胸腔积液	肝脾大	皮疹		
观察组	164	84(51.22)	80(48.78)	20(12.20)	48(29.27)	20(12.20)	40(24.39)	7.08±1.21	16.03±1.74
对照组	164	89(54.27)	75(45.73)	24(14.63)	36(21.95)	24(14.63)	30(18.29)	6.80±1.58	15.97±3.27
χ^2/t 值		0.306		0.420	2.304	0.420	1.816	1.763	0.241
P 值		0.580		0.517	0.129	0.517	0.178	0.079	0.810

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合 SMPP 诊断标准^[5];②此前并未接受其他治疗;③临床资料完整。排除标准:①存在免疫缺陷病;②合并支气管或肺先天发育异常疾病,如先天性气管、支气管发育畸形等;③存在气管异物、占位性病变或外源性压迫等导致病情加重等。

1.3 治疗方法

对照组:采用常规治疗。静脉滴注大环内酯类抗生素、头孢类抗生素,并给予吸氧、雾化吸入、糖皮质激素等综合治疗。

观察组:采用软式支气管镜治疗。在常规综合性治疗的基础上,给予支气管镜肺泡灌洗,由经过正规训练的呼吸专科医师操作。患儿于术前 4 h 开始禁食、禁水,术前 30 min 予利多卡因雾化,并于手术开始前对患儿的心电和血氧饱和度进行监

测。术中给予咪达唑仑 0.1~0.3 mg/kg (最大剂量 10 mg) 麻醉诱导,患儿神志消失后运用边麻醉边操作的方法进行支气管镜检查及灌洗治疗,经鼻孔、会厌、声门到达患儿的气管、左右主支气管及各亚段支气管开口,确定病变部位情况。用 37℃ 无菌生理盐水,液量不超过 2~10 mL/kg,每次注入 5~20 mL,稀释痰液,注入后立即负压将灌洗液吸出,留取适量送检。灌洗液常规送细菌培养和药敏试验,支原体培养和药敏试验,术中予吸氧和心电监护,术后禁食水 2 h,并给予雾化治疗防止喉头水肿梗阻,术后密切观察患儿各项生理指标,及时发现、处理并发症。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效判断标准

两组疗效判断标准^[6]:显效:患儿体温均降至正常,咳嗽症状明显减轻(偶咳或不咳),且肺 CT

显示病灶大部分或基本吸收;有效:患儿病情较前有所好转(体温正常或呈下降趋势),咳嗽虽减轻但仍有阵咳,肺CT显示病灶略吸收或部分吸收;无效:患儿病情无明显变化或加重,仍有发热或咳嗽症状,肺CT提示炎症较前变化不明显。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。

1.4.2 恢复情况

记录两组患儿住院时间、咳嗽好转、肺部阴影消失时间以及退热时间,并进行对比。

1.4.3 血清指标检测

治疗前以及治疗后第3、7 d,采集两组患儿治疗前后外周静脉血 5.0 mL,后依次以 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 13.5 cm),抽取上层清液后置于-80℃环境下保存。采用全自动生化分析仪(博科 BK-400)检测血清 IL-8、sIL-2R 浓度,试剂盒分别购自武汉菲恩生物科技有限公司 IL-8 酶联免疫吸附测定试剂盒(货号:EH0205)、上海西唐生物科技有限公司 sIL-2RELISA 试剂盒(货号:F01270)。

1.4.4 不良事件

观察记录两组患儿不良事件的发生情况,主要包括心率异常、恶心呕吐、腹痛、血氧饱和度降低(血氧饱和度<94%),并计算不良事件总发生率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间行独立 t 检验,治疗前以及治疗后第3、7 d 的血清指标对比采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗效对比

观察组总有效率为 92.68%,高于对照组的 75.61%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组恢复情况对比

观察组患儿退热、咳嗽好转、肺部阴影消失以

表 2 两组治疗疗效对比 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	164	56(34.15)	96(58.54)	12(7.32)	152(92.68)
对照组	164	40(24.39)	84(51.22)	40(24.39)	124(75.61)
χ^2 值					17.918
P 值					<0.001

及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组恢复情况对比 [$(\bar{x} \pm s)$, d]

Table 3 Comparison of recovery between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, d]

组别	n	退热时间	咳嗽好转时间	肺部阴影消失时间	住院时间
观察组	164	4.47±1.22	11.83±1.28	9.31±1.26	14.95±1.76
对照组	164	6.99±2.26	15.97±1.85	12.91±1.96	20.44±3.31
t 值		-12.508	-23.510	-19.710	-18.767
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组治疗前后血清指标对比

治疗前,两组患儿血清中 IL-8、sIL-2R 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后第3、7 d,两组患儿的上述指标均降低,且观察组的 IL-8、sIL-2R 血清浓度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组不良事件发生情况对比

两组患儿不良事件总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组不良事件发生情况对比 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of the incidence rates of adverse events between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	心率异常	恶心呕吐	腹痛	血氧饱和度降低	总发生率
观察组	164	2(1.22)	3(1.83)	1(0.61)	1(0.61)	7(4.27)
对照组	164	2(1.22)	4(2.44)	3(1.83)	0(0.00)	9(5.49)
χ^2 值						0.263
P 值						0.608

表 4 两组治疗前后血清指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum indicators between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-8($\mu\text{g/mL}$)			sIL-2R(IU/mL)		
		治疗前	治疗后第3 d	治疗后第7 d	治疗前	治疗后第3 d	治疗后第7 d
观察组	164	0.29±0.08	0.21±0.05 ^a	0.16±0.04 ^a	490.50±135.32	422.71±42.88 ^a	366.12±39.57 ^a
对照组	164	0.30±0.07	0.24±0.08 ^a	0.21±0.06 ^a	482.37±129.43	436.32±45.37 ^a	373.79±51.92 ^a
t 值		-1.308	-4.803	-8.878	0.556	-2.792	-2.343
P 值		0.168	<0.001	<0.001	0.579	0.006	0.020

注:与同组治疗前对比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

MPP的临床表现有发热、咳喘等,还可累及皮肤黏膜、心血管、血液等多种系统组织 SMPP还可造成患儿意识障碍、呼吸困难、明显气促或发绀等严重并发症^[7]。SMPP病程长、治疗困难,严重危及患儿生命安全,对家庭、社会造成沉重的经济负担,提高SMPP患儿治疗疗效是临床治疗的难点也是重点。

软式支气管镜肺泡灌洗是向患儿肺泡内注入0.9%的氯化钠溶液,以达到将肺泡表面病原体及肺泡内渗出物质清除的目的,继而减轻患儿症状^[8]。本研究结果显示,观察组患儿治疗总有效率高于对照组,观察组患儿退热、肺部阴影消失、咳嗽好转等时间均短于对照组,说明软式支气管镜对SMPP患儿的治疗效果更好,与储芳芳等^[9]研究结论一致。究其原因,SMPP患儿常伴有呼吸道粘液阻塞,甚至较大的支气管塑形分泌物堵塞,少数可有支气管炎症性狭窄或肉芽增生,在肺泡灌洗过程中,细胞刷、活检钳等均可及时清除气道内顽固粘液栓,排除阻塞气道远端分泌物,从而解除呼吸道阻塞,缓解临床症状,促进患儿快速恢复^[10]。另外,经支气管镜肺泡灌洗术能对气道分泌物进行反复冲洗,减少对气道黏膜的损害,改善肺部氧合功能,加快恢复进程^[11]。

免疫细胞间的信息传递对于免疫网络正常运行具有重要作用,sIL-2R是活化膜白细胞IL-2受体,可作为免疫抑制物与mIL-2R竞争结合IL-2,从而达到抑制IL-2增殖、抑制机体细胞免疫功能的效应;IL-8可参与小支气管炎等肺部疾病发生发展过程^[12]。本研究结果显示,观察组患儿治疗后第3、7d(恢复期)外周血sIL-2R以及IL-8浓度较对照组显著降低,提示该组患儿炎症反应显著降低,证明软式支气管镜可有效减轻SMPP患儿炎症、缓解感染。以往研究^[13]认为,纤维支气管镜灌洗肺泡存在一定的风险,SMPP起病急、呼吸功能不全,软式支气管镜可能会加重患儿缺氧,局部吸引过度可能会导致肺泡塌陷。而本研究结果显示,两组患儿不良事件总发生率并不存在差异。王丽萍等^[14]研究显示,软式支气管镜对呼吸系统疾病患儿的治疗效果十分显著,且安全可靠。此外,随着疾病的发展,黏液栓会逐渐增多,继而形成塑型性支气管

树,可增加清理难度,且气道黏膜出血的风险会增加,因此对于SMPP或难治性肺炎患儿要在早期进行肺泡灌洗,其治疗效果更佳,恢复时间更短。

综上所述,软式支气管镜可有效提高SMPP治疗疗效,加快患儿机体功能恢复,改善机体炎症反应,且具有一定的安全性。

参考文献

- [1] 张延峰,王栋梅,杨琳东.肺炎支原体肺炎患儿补体,免疫球蛋白含量与炎性应激反应的相关性分析[J].中国临床医生杂志,2019,47(12):1474-1477.
- [2] Tsai TA, Tsai CK, Kuo KC, et al. Rational stepwise approach for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2021, 54(4):557-565.
- [3] 肖政辉.纤维支气管镜技术在儿童重症疾病中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(18):1380-1383.
- [4] 侯小燕,高广川,冯琴.安儿宁颗粒联合布地奈德混悬液治疗支气管肺炎患儿的疗效及对血清IGF-II GM-CSF sIL-2R的影响[J].河北医学,2019,25(1):82-86.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J].临床医学研究与实践,2019,26(4):6-13.
- [6] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008,13-15.
- [7] Lee E, Choi I. Clinical Usefulness of Serum Lactate Dehydrogenase Levels in Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children [J]. Indian J Pediatr, 2022, 89(10):1003-1009.
- [8] 萨日娜,王爱琼,李晓安,等.支气管肺泡灌洗技术在儿童重症支原体肺炎中的临床应用研究[J].中国内镜杂志,2020,26(9):79-85.
- [9] 储芳芳,梁磊,许崇玉.早期应用软式支气管镜治疗小儿肺炎支原体肺炎合并支气管黏液栓的疗效[J].临床和实验医学杂志,2023,22(4):410-414.
- [10] 梁磊,左伟,王玉,等.软式支气管镜在食管闭锁术后食管瘘复发诊断中的价值[J].临床儿科杂志,2019,37(12):950-952.
- [11] 钮明杨,朱俊岭,王敏,等.软式支气管镜肺泡灌洗术治疗小儿溺水后吸入性肺炎的效果[J].中国校医,2020,34(8):621-623.
- [12] Ishiwata T, Gregor A, Inage T, et al. Bronchoscopic navigation and tissue diagnosis [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 68(7):672-678.
- [13] 李瑞文,黄明,李聪,等.矽肺患者血FSTL1, KL-6, TNF- α , sIL-2R水平变化及其临床意义[J].广东医学,2019,40(10):1396-1400.
- [14] 王丽萍,陈守平,黄玉瑛,等.软式支气管镜在儿童呼吸系统疾病中的应用[J].中国当代儿科杂志,2017,19(11):1174-1179.

血清 suPAR、Hb 及 LDH 表达在多发性骨髓瘤患者预后中的评估作用

徐士云 鲍文强 金其川 凌春*

[摘要] 目的 分析血清可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)、血红蛋白(Hb)及乳酸脱氢酶(LDH)表达在多发性骨髓瘤(MM)患者预后评估中的作用。方法 选取2017年4月至2022年7月安徽医科大学附属滁州医院收治的MM患者53例为研究对象(MM组),另选取本院同期治疗的非血液肿瘤患者49例(IDA 29例,MA 20例)作为对照组。对比两组血清 suPAR、Hb 及 LDH 的表达水平;对比 MM 组不同分期血清 suPAR、Hb 及 LDH 表达水平;分析影响 MM 患者预后的单因素,采用 logistic 回归模型分析影响 MM 患者预后的相关因素。结果 MM 组 suPAR、LDH 表达高于对照组,Hb 低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。suPAR、LDH 表达: I 期<II 期<III 期;Hb 表达: I 期>II 期>III 期,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经随访发现,预后良好组 38 例,预后不良组 15 例。两组年龄、性别、临床分型、肌酐、纤维蛋白原比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组分期、suPAR、Hb 及 LDH 表达比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。logistic 回归分析显示:分期、suPAR、Hb 及 LDH 表达为影响 MM 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 suPAR、Hb 及 LDH 在 MM 患者中呈异常表达,三者在监测患者病情进展及评估预后情况具有重要临床价值。

[关键词] suPAR; Hb; LDH; 多发性骨髓瘤

Evaluation of suPAR, Hb and LDH expression in patients with multiple myeloma

XU Shiyun, BAO Wenqiang, JIN Qichuan, LING Chun*

[Department of Hematology, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University (Chuzhou First People's Hospital), Chuzhou, Anhui, China, 239000]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the role of serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), hemoglobin (Hb) and lactate dehydrogenase (LDH) expression in the prognosis assessment of multiple myeloma (MM) patients. **Methods** Fifty-three patients with MM admitted to Chuzhou Hospital of Anhui Medical University from April 2017 to July 2022 were selected as the study object (MM group), and 49 patients with non-hematologic tumors (IDA 29 and MA 20) treated in our hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of suPAR, Hb and LDH in serum of the two groups were compared. The expression levels of suPAR, Hb and LDH in different stages of the MM group were compared. The single factors influencing the prognosis of MM patients were analyzed, and the related factors influencing the prognosis of MM patients were analyzed by logistic regression model. **Results** The expressions of suPAR and LDH in the MM group were higher than those in the control group, and Hb in the MM group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of suPAR and LDH: stage I < stage II < stage III; the expression of Hb: stage I > stage II > stage III, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The follow-up found 38 cases in the good prognosis group and 15 cases in the poor prognosis group. There was no significant difference in age, gender, clinical type,

基金项目:安徽医科大学校科研基金立项资助项目(2020xkj082)

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:凌春, E-mail:ahlinge@sina.com

creatinine, and fibrinogen between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in stage, suPAR, Hb and LDH expressions between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that stage, suPAR, Hb and LDH expression were risk factors for poor prognosis in MM patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum suPAR, Hb and LDH are abnormally expressed in MM patients, which have important clinical value in monitoring the progression of patients' disease and evaluating the prognosis.

[KEY WORDS] suPAR; Hb; LDH; Multiple myeloma

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞病,其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,而浆细胞是B淋巴细胞发育到最终功能阶段的细胞。MM多发于中老年,其临床表现多样,典型症状为骨骼损伤、贫血、肾功能损害、高钙血症等^[1]。近年统计发现,国内MM发病率为1/10万,低于欧美国家的4/10万^[2]。MM具有一定异质性,且患者临床进程差异大,故对MM患者行预后评估具有重要意义。既往临床常应用D-S分期、ISS国际分期系统作为多种疾病预后分期系统,但分期系统具有操作繁琐、检测周期长等局限性,且特异度低下^[3]。因此,寻找简单、快速、效能高的检测指标对于MM患者预后评估起到重要作用。可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, suPAR)存在于人体内流动液体中,作为柔性分子,suPAR可与多种配体发生反应,使其参与众多免疫学活性,如细胞迁移、分化,趋化因子受体调节和纤溶酶原激活。血红蛋白(Hemoglobin, Hb)是红细胞内运输氧的特殊蛋白质。Hb是D-S分期中的一项指标,可参与评估MM初诊患者的分期,但关于Hb在MM患者临床用药及预后评估等方面的作用研究颇少^[4]。乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)是催化乳酸转化为丙酮酸的关键酶,在恶性肿瘤中LDH表达升高,临床认为LDH是评价非霍奇金淋巴瘤预后的经典指标之一。2015年国际骨髓瘤工作组认为血清LDH值上升是MM患者的危险因素^[5]。本文旨在分析血清suPAR、Hb及LDH表达在MM患者预后评估中的作用,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年4月至2022年7月安徽医科大学附属滁州医院收治的MM患者53例为研究对象(MM组),其中男28例,女25例,根据ISS国际分期系统^[6]进行分期:I期11例,II期10例,III期

32例;临床分型:IgG型25例,IgA型11例,IgD型7例, κ 型8例, λ 型2例;另选取本院同期治疗非血液肿瘤患者49例[缺铁性贫血(Iron deficiency anemia, IDA)29例,巨幼细胞贫血(Megaloblastic anemia, MA)20例]作为对照组,其中男33例,女例16例,平均年龄(45.21 \pm 5.74)岁。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①MM、巨幼细胞贫血分别符合血液病分子生物学诊断技术中国专家共识(2013年版)^[7]的诊断标准,MM诊断标准即骨髓中浆细胞 $>15\%$ 并有原浆或幼浆细胞,或组织活检证实为浆细胞瘤;血清单M蛋白IgG >35 g/L, IgA >20 g/L, IgM >15 g/L, IgD >2 g/L, IgE >2 g/L,尿中单克隆免疫球蛋白轻链 >1 g/24 h;广泛骨质疏松和溶骨病变;②临床资料无缺乏;排除标准:①免疫系统功能缺陷;②合并恶性肿瘤者;③有心、肝、肾功能不全者。

1.2 方法

1.2.1 suPAR、Hb及LDH水平检测

所有患者于入院当日抽取静脉血5 mL,3 mL注入洁净干燥真空采血管内,使用离心机离心(3 500 r/min, 15 min, 离心半径10 cm)采取上清液。采用ELISA法检测suPAR水平;采用全自动生化仪器检测LDH,采用速率法。2 mL注入洁净含EDTA-2K抗凝管内,充分混匀,应用迈瑞全自动血细胞分析仪及配套试剂盒测定Hb,严格按照仪器说明书进行操作。

1.2.2 预后随访

依据病历及电话随访6个月,统计并观察患者预后情况,分为预后良好(病情好转、未复发、未出现并发症)和预后不良(病情恶化、复发、出现并发症)^[7]。

1.3 观察指标

对比两组血清suPAR、Hb及LDH表达;对比MM组不同分期血清suPAR、Hb及LDH表达;分

析影响MM患者预后的单因素,主要包括年龄、性别、分期、临床分型、肌酐、纤维蛋白原、suPAR、Hb及LDH水平;采用logistic回归分析影响MM患者预后的多因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用t检验,多组间采用F检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用logistic回归分析影响MM患者预后的多因素,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清suPAR、Hb及LDH表达比较

MM组suPAR、LDH表达高于对照组,Hb低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清suPAR、Hb及LDH表达比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum suPAR, Hb and LDH expression between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	suPAR	Hb(g/L)	LDH(IU/L)
对照组	49	1 058.37±35.22	126.53±8.69	2.73±0.74
MM组	53	1 529.67±70.28	72.39±4.23	6.38±2.16
t值		42.279	40.476	11.231
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同分期血清suPAR、Hb及LDH表达比较

suPAR、LDH表达:I期<II期<III期;Hb表达:I期>II期>III期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 不同分期血清suPAR、Hb及LDH表达比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of suPAR, Hb and LDH expression in serum of different stages $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	suPAR(ng/mL)	Hb(g/L)	LDH(IU/L)
I期	11	1 238.54±58.43	91.28±7.81	3.32±0.97
II期	10	1 389.94±62.17 ^a	87.15±5.63 ^a	5.17±1.56 ^a
III期	32	1 673.42±79.15 ^{ab}	61.29±2.24 ^{ab}	7.82±2.73 ^{ab}
F值		634.19	239.02	17.53
P值		<0.001	<0.001	<0.001

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

2.3 影响MM患者预后的单因素分析

经随访发现,预后良好组38例,预后不良组15例。两组年龄、性别、临床分型、肌酐、纤维蛋白原比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组分期、suPAR、Hb及LDH表达比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 影响MM患者预后的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Single factor analysis of prognosis of MM patients $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	预后良好组 (n=38)	预后不良组 (n=15)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	66.7±5.94	67.9±5.97	0.662	0.511
性别			0.432	0.511
男(n=28)	19(50.00)	9(60.00)		
女(n=25)	19(50.00)	6(40.00)		
分期			3.675	0.159
I期	10(26.32)	1(6.67)		
II期	8(21.05)	2(13.33)		
III期	20(52.63)	12(80.00)		
临床分型			0.417	0.519
IgG型	16(42.10)	9(60.00)		
IgA型	10(26.31)	1(6.67)		
IgD型	4(10.52)	3(20.00)		
κ 型	6(15.79)	2(13.33)		
λ 型	2(5.26)	0(0.00)		
肌酐(μ mol/L)	103.11±5.26	105.37±5.56	1.386	0.171
纤维蛋白原(g/L)	3.53±1.05	4.02±1.13	1.498	0.140
suPAR(ng/mL)	1 514.25±60.24	1 568.73±72.15	2.803	0.007
Hb(g/L)	78.28±7.82	57.46±2.01	10.125	<0.001
LDH(IU/L)	5.46±1.23	8.71±3.09	5.527	<0.001

2.4 影响MM患者预后的多因素分析

logistic回归分析显示:分期、suPAR、Hb及LDH表达为影响MM患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

suPAR是尿激酶型纤溶酶原激活物受体(Urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)的可溶形式,存在于健康人群及多种疾病患者血清、血浆、尿液等体液中,可反映机体免疫系统活化水平^[8]。国外学者发现,乳腺癌患者血清suPAR高于健康人群,其水平升高与预后不良相关;同一研究亦提出血清suPAR预测预后不易受

表4 影响MM患者预后的多因素logistic回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis affecting the prognosis of MM patients

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
分期(0=I期, 1=II期~III期)	1.075	0.384	2.971	3.608(1.056~17.523)	0.026
suPAR(实测值)	2.147	0.486	3.245	4.179(1.386~22.521)	0.013
Hb(0=120~160 g/L, 1=<120 g/L, >160 g/L)	2.693	0.546	3.824	5.153(1.215~25.287)	0.009
LDH(0=109~245 U/L, 1=<109 U/L, >245 U/L)	2.611	0.652	4.211	6.063(2.183~25.141)	0.006

外界因素影响,如肿瘤大小、有无淋巴结转移等^[9]。本次研究显示,MM组 suPAR 表达高于对照组,MM患者不同分期 suPAR 表达:I期<II期<III期。说明MM患者血清 suPAR 表达呈上升,通过检测 suPAR 可提供关于疾病进展与疾病发生的预测信息。推测原因在于MM瘤细胞可表达 uPAR,且具有蛋白溶解活性,其表达程度与瘤细胞成熟程度一致,而随着疾病进展,瘤细胞成熟程度越高。

Hb是细胞内运输氧的特殊蛋白质,主要由珠蛋白、血红蛋白组成,Hb是临床诊断贫血的重要标志物^[10]。近年有临床研究认为肿瘤患者 Hb<85 g/L 时,肿瘤中 Hb 下降与肿瘤负荷指标具有一定关系,且可对生存期造成影响^[11]。MM 常见临床症状为贫血,往往呈正色素性,且贫血程度不一,随着病情发展,贫血越来越严重。有研究表明,贫血轻重可反映 MM 病情发展情况及预后,是影响 MM 患者预后的危险因素之一^[12]。LDH 是细胞内酶,主要存在于心肌、骨骼肌、肾脏、肝等组织中,在红细胞中含量极为丰富,其水平上升与肿瘤负荷量增多有关系^[11]。有报道指出,在肿瘤细胞侵袭作用下,LDH 会从细胞中大量释放至血液循环系统中,从而水平出现上升,故临床认为血清 LDH 水平是反映细胞增殖、生理代谢的重要指标之一^[13]。有学者提出,Hb 表达上升,LDH 水平则低,且患者生存期长,二者水平呈负向变化^[14]。贾淑青等^[15]报道,MM 患者 LDH 水平上升,可导致 MM 肿瘤细胞活性增强,病情进展增速,从而导致预后情况差。本次研究显示,MM 组 LDH 表达高于对照组,Hb 低于对照组,MM 患者不同分期 LDH 表达:I期<II期<III期;Hb 表达:I期>II期>III期。说明 MM 患者血清 Hb、LDH 呈异常表达,两指标在 MM 诊断中具有一定临床价值,且对观察患者病情变化具有重要的临床意义。张琼等^[16]经 logistic 回归分析显示,miRNA-21、分期、Hb、白蛋白、 β 2-MG 是影响多发性骨髓瘤患者预后死亡的主要因素。本次 logistic 回归分析显示:分期、suPAR、Hb 及 LDH 表达为影响 MM 患者预后不良的危险因素,与上述研究结果相似。

综上所述,血清 suPAR、Hb 及 LDH 在 MM 患者中呈异常表达,三者监测患者病情进展及评估预后情况具有重要临床价值。

参考文献

- [1] 费晓莉,陶黎,熊梅,等. IL-37、VEGF、LDH 和 β 2-MG 在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义[J]. 重庆医学, 2021, 50(2):275-279.
- [2] 张永梅,张志敏,周洁,等. XI型胶原 α 1 在多发性骨髓瘤中的表达及与预后的关系[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(8):56-60.
- [3] 林萍,林晓容,刘巧灵,等. sIL-2R 在多发性骨髓瘤患者中的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6):1797-1802.
- [4] 杨梦珠,张翰钰,李敬东. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者外周血 NLR、PLR 以及 LDH 的水平及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24):4496-4500.
- [5] 范小红,王雪莲,孟亚红. 血清 MIP-1 α 、TRACP-5b 和骨硬化蛋白水平在多发性骨髓瘤病情和预后中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(2):150-154, 159.
- [6] 卢静,张春阳,杜鹃,等. 新药时期国际分期体系(ISS)对中国多发性骨髓瘤患者的适用性研究[C]. //第四届全国血液肿瘤学术大会暨第七届全国淋巴瘤诊治进展研讨会论文集, 2014:249-250.
- [7] 中华医学会血液学分会实验诊断血液学学组. 血液病分子生物学诊断技术中国专家共识(2013年版)[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7):643-646.
- [8] Pawlyn C, Davies FE. Toward personalized treatment in multiple myeloma based on molecular characteristics [J]. Blood, 2019, 133(7):660-675.
- [9] Egan PA, Elder PT, Deighan WI, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse [J]. Haematologica, 2020, 105(7):1780-1790.
- [10] Caers J, Garderet L, Kortüm KM, et al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when [J]. Haematologica, 2018, 103(11):1772-1784.
- [11] 况小红,童浩,代明辉,等. 多发性骨髓瘤组织 CTGF 表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2021, 61(10):36-40.
- [12] 程慧丽,蔡树华,吴陈新. sBCMA 在多发性骨髓瘤患者外周血中表达水平及临床意义[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(4):363-366.
- [13] 陈浩宇,陆秀盼,陈丽娟,等. 血清乳酸脱氢酶水平与初诊老年多发性骨髓瘤病人预后的相关性分析[J]. 实用老年医学, 2021, 35(1):36-40.
- [14] 王玉,李超,满其航. miR-363-3p 在多发性骨髓瘤中的表达意义及其与预后的关系[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(10):702-705.
- [15] 贾淑青. 多发性骨髓瘤患者预后的相关影响因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(4):605-607.
- [16] 张琼,黄国强,赵浩宇. 骨髓细胞形态学检查血清铁蛋白和乳酸脱氢酶在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(14):1592-1595.

阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者认知功能及 Akt1/caspase-3 通路的影响

罗力亚¹ 耿丽洁¹ 刘姗姗¹ 张伟² 张帅³ 刘翠青^{1*}

[摘要] **目的** 研究不同剂量阿托伐他汀改善老年急性脑梗死(ACI)患者认知功能及调控 Akt1/caspase-3 通路的差异。**方法** 选择2018年1月至2020年12月期间河北省第八人民医院收治的83例老年 ACI 患者作为研究对象,根据阿托伐他汀降脂剂量不同分为每日40 mg 强化降脂的观察组、每日20 mg 常规降脂对照组,治疗前及治疗后21 d时检测血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度总蛋白胆固醇(HDL)、caspase-3 含量,外周血 Akt1 表达水平,采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评价神经功能,采用改良 Rankin 量表(mRS)评价预后,采用简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价认知功能,观察不良反应发生率。**结果** 治疗后,两组的 HDL 比较差异无统计学意义($t=0.453, P>0.05$)。观察组的 TC、LDL、NIHSS 评分、预后不良发生率、血清 caspase-1 含量低于对照组,MMSE 评分、MoCA 评分及外周血 Akt1 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($t/\chi^2=3.773, 3.193, 9.598, 6.592, 4.572, 3.823, 8.384, 7.521, P<0.05$);两组不良反应发生率的比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.051, P>0.05$)。**结论** 每日40 mg 阿托伐他汀强化降脂改善老年 ACI 患者的认知功能并调控 Akt1/caspase-3 通路。

[关键词] 急性脑梗死; 强化降脂; 阿托伐他汀; 认知功能; Akt1/caspase-3 通路

Effect of atorvastatin on cognitive function and Akt1/caspase-3 pathway in elderly patients with acute cerebral infarction

LUO Liya¹, GENG Lijie¹, LIU Shanshan¹, ZHANG Wei², ZHANG Shuai³, LIU Cuiqing^{1*}

(1. Department of Geriatric, the Eighth People's Hospital of Hebei, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 2. Functional Department of the Eighth People's Hospital of Hebei, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 3. Department of Laboratory medicine, the Eighth People's Hospital of Hebei, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the differences in the improvement of cognitive function and regulation of Akt1/caspase-3 pathway in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI) by different doses of atorvastatin. **Methods** 83 elderly patients with ACI admitted to Hebei Eighth People's Hospital from January 2018 to December 2020 were selected as the study subjects. They were divided into the observation group received 40 mg of intensive lipid lowering daily and the control group received 20 mg of conventional lipid lowering daily according to the different lipid lowering doses of atorvastatin. Before and 21 days after treatment, the levels of serum total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL), high density total protein cholesterol (HDL) and caspase-3 were measured, the expression level of Akt1 in peripheral blood was measured, the neurological function was evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), the prognosis was evaluated by modified Rankin scale (mRS), and the cognitive function was evaluat-

基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20180685)

作者单位:1. 河北省第八人民医院老年病科,河北,石家庄 050000

2. 河北省第八人民医院功能科,河北,石家庄 050000

3. 河北省第八人民医院检验科,河北,石家庄 050000

*通信作者:刘翠青, E-mail:17303326651@163.com

ed by the Mini-Mental State Scale (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). The incidence of adverse reactions was observed. **Results** After treatment, there was no significant difference in HDLC between the two groups ($t=0.453, P>0.05$). The TC, LDLC, NIHSS score, incidence of poor prognosis and serum caspase-1 content in the observation group were lower than those in the control group, while the MMSE score, MoCA score, and Akt1 expression level in peripheral blood were higher than those in the control group ($t/\chi^2=3.773, 3.193, 9.598, 6.592, 4.572, 3.823, 8.384, 7.521, P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups of patients ($\chi^2=0.051, P>0.05$). **Conclusion** 40 mg of atorvastatin daily enhances lipid-lowering and improves cognitive function in elderly ACI patients, regulating the Akt1/caspase-3 pathway.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Intensive lipid-lowering; Atorvastatin; Cognitive function; Akt1/caspase-3 pathway

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是临床常见的脑血管疾病,脑组织缺血缺氧可引起神经功能损害及认知功能障碍。老年患者的各项身体机能退化,神经系统对缺血缺氧耐受能力差、认知功能也存在不同程度的退行性变化,发生ACI后容易合并认知功能障碍^[1-2]。因此,针对老年ACI患者的特点,选择具有认知功能改善作用的药物具有积极意义。阿托伐他汀是临床常用的降脂药物,使用阿托伐他汀进行降脂及稳定斑块治疗是临床常规的ACI治疗方案。有临床研究报道,每日40 mg阿托伐他汀强化降脂对ACI患者神经功能的改善作用优于每日20 mg阿托伐他汀常规降脂^[3-4];有动物实验报道,阿托伐他汀通过蛋白激酶B(Protein Kinase B, PKB/Akt1)/含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase-3)通路改善脑缺血大鼠的认知功能^[5]。本研究将分析每日40 mg阿托伐他汀强化降脂对老年ACI患者认知功能及Akt1/caspase-3通路的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至2020年12月期间河北省第八人民医院收治的83例老年ACI患者作为研究对象,纳入标准:①年龄>60岁;②符合指南中ACI的诊断标准^[6];③接受保守治疗;④临床资料完整;⑤治疗前及治疗21 d时留取血清及外周血标本。排除标准:①有脑外伤、脑出血等病史;②合并阿尔茨海默、帕金森等神经精神疾病;③合并恶性肿瘤、感染、自身免疫性疾病等。根据阿托伐他汀治疗剂量不同将入组患者分为观察组和对照组。观察组共39例,包括男性22例、女性17例,年龄(68.59±9.32)岁,起病时间(15.13±2.58)h,合并高

血压21例、糖尿病13例、冠心病10例;对照组共44例,包括男性21例、女性23例,年龄(69.11±9.84)岁,起病时间(15.84±2.77)h,合并高血压26例、糖尿病15例、冠心病13例。两组间一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。本研究经医学伦理委员会批准,取得患者知情同意。

1.2 治疗方法

两组入院后均按照指南^[6]给予双抗治疗,阿司匹林肠溶片100 mg口服1/晚、硫酸氢氯吡格雷片75 mg口服1/日,丁苯酞改善神经功能,根据合并症给予降压、降糖治疗。观察组给予阿托伐他汀钙片40 mg口服1/日强化降脂,对照组给予阿托伐他汀钙片20 mg口服1/日常规降脂。连续21 d。

1.3 观察指标

1.3.1 实验室指标检测

治疗前及治疗21 d时,采用全自动生化分析仪检测两组的总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度总蛋白胆固醇(high-density total protein cholesterol, HDLC)。

1.3.2 神经功能评价

治疗前及治疗21 d时,参照指南^[6]进行美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分及改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分。治疗21 d时mRS评分0~2分为预后良好、3~5分为预后不良。

1.3.3 认知功能评价

治疗前及治疗21 d时,参照指南^[7]进行简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分,得分越高、认知功能越好。

1.3.4 Akt1/caspase-3 通路评价

治疗前及治疗 21 d 时,采用荧光定量 PCR 试剂盒(北京康为世纪科技公司)检测两组组患者的外周血 Akt1 表达水平,采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测两组的血清 caspase-3 含量。

1.3.5 不良反应

治疗过程中监测不良反应的发生情况,不良反应包括恶心、头晕、皮疹、肝功能转氨酶升高。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示、用 t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示、用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后胆固醇水平的比较

两组间治疗前 TC、LDLC、HDLc 的比较,两组治疗后 HDLC 与治疗前比较,两组间治疗后 HDLC 的比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组治疗 21 d 时的 TC、LDLC 水平低于治疗前,观察组患者治疗 21 d 时的 TC、LDLC 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后神经功能的比较

治疗前,两组的 NIHSS 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 21 d 时,两组的 NIHSS 评分均较治疗前降低,且观察组的 NIHSS 评分及预后不良发生率低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后认知功能评分的比较

治疗前,两组的 MMSE、MoCA 评分比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗 21 d 时,两组的 MMSE、MoCA 评分均较治疗前升高,且观察组的 MMSE、MoCA 评分均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组治疗前后神经功能的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Comparison of neurological function between the two groups before and after treatment $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	NIHSS 评分		预后不良发生率
		治疗前	治疗后	
观察组	39	15.59±2.95	5.86±0.84 ^a	5(12.82)
对照组	44	16.11±3.04	7.76±0.95 ^a	12(27.27)
t/χ^2 值		0.789	9.598	6.592
P 值		0.433	0.000	0.017

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后认知功能评分的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of cognitive function scores between the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	MMSE 评分		MoCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	16.22±2.52	23.94±4.12 ^a	17.44±2.45	25.04±4.52 ^a
对照组	44	16.14±2.71	20.14±3.45 ^a	17.61±2.51	21.56±3.77 ^a
t 值		0.139	4.572	0.311	3.823
P 值		0.890	0.000	0.756	0.000

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后外周血 Akt1、血清 Caspase-3 的比较

治疗前,两组的外周血 Akt1 表达水平、血清 Caspase-3 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 21 d 时,两组的外周血 Akt1 表达水平高于治疗前,血清 Caspase-3 含量低于治疗前,且观察组的外周血 Akt1 表达水平高于对照组,血清 Caspase-3 含量低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后外周血 Akt1、血清 Caspase-3 的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of peripheral blood Akt1 and serum Caspase-3 between the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Akt1		Caspase-3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	1.04±0.16	1.75±0.26 ^a	3.39±0.61	2.13±0.30 ^a
对照组	44	1.00±0.12	1.35±0.17 ^a	3.50±0.58	2.77±0.45 ^a
t 值		1.297	8.384	0.842	7.521
P 值		0.198	0.000	0.402	0.000

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 1 两组治疗前后胆固醇水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of cholesterol levels between the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	TC		LDLC		HDLc	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	5.96±0.77	4.01±0.62 ^a	3.25±0.64	2.03±0.35 ^a	0.98±0.15	1.04±0.19 ^a
对照组	44	6.04±0.84	3.42±0.57 ^a	3.31±0.69	1.48±0.27 ^a	1.02±0.19	1.06±0.21 ^a
t 值		0.450	3.773	0.409	3.193	1.055	0.453
P 值		0.654	0.006	0.684	0.013	0.295	0.652

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 阿托伐他汀治疗后外周血 Akt1、血清 Caspase-3 与认知功能的相关性

外周血 Akt1 表达水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关($r=0.394, 0.377, P<0.05$);血清 Caspase-3 含量与 MMSE、MoCA 评分呈负相($r=-0.409, -0.385, P<0.05$)。

2.6 两组患者不良反应的比较

治疗过程中,观察组发生恶心(1/39)、头晕(0/39)、皮疹(1/39)、转氨酶升高(6/39),不良反应发生率为 20.51%;对照组发生恶心(1/44)、头晕(1/4)、皮疹(1/44)、转氨酶升高(3/44),不良反应发生率为 13.64%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.051, P=0.821$)。

3 讨论

ACI 是由各种原因引起的局部脑组织血流中断并发生缺血缺氧损害,临床上表现为神经功能缺失、认知功能障碍^[6]。老年人群是发生 ACI 的高危人群,老年 ACI 患者的特点包括神经功能损害程度重、常常合并认知功能障碍,严重影响患者的日常生活、增加家庭及社会的负担。因此,老年 ACI 的治疗目标不仅是减轻缺血缺氧引起的神经功能损害,还应最大限度的改善认知功能、提高生活质量。

ACI 的治疗方案包括阿司匹林和氯吡格雷抗血小板、丁苯酞改善神经功能、阿托伐他汀降脂等。随着近些年临床研究的不断深入,发现阿托伐他汀不仅具有降脂作用,还能在 ACI、心肌梗死等疾病发生发展中起到稳定斑块、改善内皮功能、抗炎抗氧化、抑制凋亡等作用,能够减轻缺血缺氧引起的组织损害^[9]。ACI 相关的临床研究证实阿托伐他汀用于老年 ACI 治疗能够改善认知功能^[10]。目前临床上阿托伐他汀治疗剂量包括每日 20 mg 常规降脂和每日 40 mg 强化降脂,已有多项研究证实阿托伐他汀强化降脂对 ACI 患者的神经功能改善作用优于常规降脂^[3-4],但强化降脂是否改善认知功能尚不清楚。

本研究观察了不同剂量阿托伐他汀治疗老年 ACI 对认知功能的影响。首先,通过 NIHSS 量表和 mRS 量表评价神经功能,结果显示:与接受常规降脂治疗比较,接受强化降脂治疗的观察组治疗后的 NIHSS 评分及预后不良发生率均明显降低,表明阿托伐他汀强化降脂改善老年 ACI 患者的神

经功能,与既往相关的临床研究结果一致。进一步通过 MMSE 量表和 MoCA 量表评价认知功能,结果显示:与接受常规降脂治疗比较,接受强化降脂治疗的观察组治疗后的 MMSE 评分、MoCA 评分均较高,表明阿托伐他汀强化降脂改善老年 ACI 患者认知功能的作用优于常规降脂。

随着近些年分子生物学研究的深入,越来越多的学者开始探索 ACI 后认知功能障碍的分子机制以及阿托伐他汀改善 ACI 后认知功能的分子机制^[11-12]。神经元过度凋亡是脑组织缺血缺氧后重要的生物学变化, Akt1 是缺血缺氧状态下调控神经元凋亡的重要信号分子,该分子能够下调下游 caspase-3 的表达并抑制细胞凋亡,缺血缺氧状态下 Akt1 表达降低、caspase-3 表达增加并导致细胞发生凋亡^[13-14]。一项动物实验证实:阿托伐他汀对脑缺血大鼠认知功能的改善作用与调控 Akt1/caspase-3 通路有关^[5]。本研究对 ACI 患者的血清样本和外周血样本进行检测,与接受常规降脂治疗比较,接受强化降脂治疗的观察组治疗后的外周血 Akt1 表达水平增加、血清 caspase-3 含量降低,表明阿托伐他汀强化降脂调控老年 ACI 患者 Akt1/caspase-3 通路的作用优于常规降脂;进一步进行相关性分析,结果显示:阿托伐他汀强化降脂后的外周血 Akt1 表达水平、血清 caspase-3 含量与认知功能相关,表明阿托伐他汀强化降脂对老年 ACI 患者认知功能的改善作用与调控 Akt1/caspase-3 通路有关。

综上所述,每日 40 mg 阿托伐他汀强化降脂改善老年 ACI 患者的认知功能并且这一改善作用与调控 Akt1/caspase-3 通路有关,这为今后临床上治疗老年 ACI、改善认知功能提供了新的治疗选择。

参考文献

- [1] Zhang NJ, Qian ZD, Zeng YB, et al. Incidence and risk factors associated with progression to mild cognitive impairment among middle aged and older adults [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(23):8852-8859.
- [2] Hreha KP, Downer B, Ehrlich JR, et al. Association between vision impairment and cognitive decline in older adults with stroke: Health and Retirement Study [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33:2605-2610.
- [3] Khan SU, Khan MU, Virani SS, et al. Efficacy and safety for the achievement of guideline-recommended lower low-density lipoprotein cholesterol levels: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 28(18):2001-2009.

(下转第 1912 页)

孕晚期血清趋化因子 CXCL12、RANTES、CCL2 与妊娠糖尿病孕妇妊娠结局的相关性

王帅 沈锦平* 陆莹

[摘要] 目的 分析孕晚期血清趋化因子 CXCL12、RANTES、CCL2 与妊娠糖尿病(GDM)孕妇妊娠结局的相关性。方法 选取 2021 年 2 月至 2022 年 6 月期间南通市海门区人民医院收治的 GDM 孕妇 125 例作为 GDM 组,60 名同期体检健康孕妇为对照组。根据 GDM 孕妇妊娠结局将孕妇分为良好妊娠结局组(95 例)和不良妊娠结局组(30 例)。比较 GDM 组和健康孕妇、良好妊娠结局组和不良妊娠结局组孕妇血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平;采用 Pearson 法分析血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平与 FINS、FPG、HOMA-IR 的相关性;采用 Logistic 回归分析 GDM 孕妇不良妊娠结局的影响因素;绘制 ROC 曲线,分析血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平对 GDM 孕妇不良妊娠结局的预测价值。结果 GDM 孕妇血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平均显著高于健康孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$);良好妊娠结局组血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平显著低于不良妊娠结局组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同妊娠结局的 GDM 孕妇饮食偏好、TG、HDL-C、LDL-C、FINS、FPG、2hPG、HOMA-IR、HOMA- β 、HbA1c、孕酮比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。GDM 孕妇血清 CXCL12 与 RANTES 水平呈正相关($r=0.322, P<0.05$),与 CCL2 水平呈正相关($r=0.401, P<0.05$),RANTES 与 CCL2 水平呈正相关($r=0.334, P<0.05$);血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平与 FINS、FPG、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$)。CXCL12、RANTES、CCL2、FINS、FPG、HOMA-IR 水平升高为 GDM 孕妇不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平联合评估 GDM 孕妇不良妊娠结局的 AUC (0.936)显著高于三指标单独检测(AUC_{CXCL12}=0.811; AUC_{RANTES}=0.868; AUC_{CCL2}=0.796) ($P<0.05$)。结论 血清 CXCL12、RANTES、CCL2 水平与 GDM 孕妇妊娠结局具有密切关系,可能可作为预测 GDM 孕妇不良妊娠结局的有效标志物。

[关键词] I 单核细胞趋化蛋白-2; 基质细胞衍生因子; 调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子; 妊娠糖尿病; 妊娠结局

Correlation of serum chemokines CXCL12, CCL2, RANTES in the third trimester of pregnancy and pregnancy outcome of pregnant women with gestational diabetes mellitus

WANG Shuai, SHEN Jinping*, LU Ying

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nantong Haimen People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between the serum chemokines CXCL12, RANTES, CCL2 in the third trimester of pregnancy and pregnancy outcome in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 125 GDM pregnant women admitted to Nantong Haimen District People's Hospital from February 2021 to June 2022 were collected as the GDM group, and 60 healthy pregnant women who underwent physical examination during the same period were collected as the control group; according to the pregnancy outcomes of the GDM pregnant women, they were divided into a good pregnancy outcome

基金项目:江苏省卫生健康委医学科科研项目(20210210051)

作者单位:南通市海门区人民医院妇产科,江苏,南通 226100

*通信作者:沈锦平, E-mail: 1012804903@qq.com

group (95 cases) and a poor pregnancy outcome group (30 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect and compare the levels of CXCL12, RANTES, and CCL2 in the GDM group and the healthy pregnant women, the good pregnancy outcome group and the poor pregnancy outcome group. Pearson's method was used to analyze the correlation between serum CXCL12, RANTES, CCL2 levels and FINS, FPG, HOMA-IR; Logistic regression was applied to analyze the factors influencing adverse pregnancy outcomes in GDM pregnant women. MedCalc was applied to draw the ROC curves, the predictive value of serum CXCL12, RANTES, and CCL2 levels for adverse pregnancy outcomes in GDM pregnant women was analyzed. **Results** The serum levels of CXCL12, RANTES, and CCL2 in GDM pregnant women were significantly higher than those in healthy pregnant women, with statistical significance ($P<0.05$). And the serum levels of CXCL12, RANTES, and CCL2 in the good pregnancy outcome group were significantly lower than those in the poor pregnancy outcome group, with statistical significance ($P<0.05$). There were statistically obvious differences in dietary preferences, TG, HDL-C, LDL-C, FINS, FPG, 2hPG, HOMA-IR, HOMA- β , HbA1c, and progesterone among GDM pregnant women with different pregnancy outcomes ($P<0.05$). Serum CXCL12 levels in GDM pregnant women were positively correlated with RANTES levels ($r=0.322$, $P<0.05$), positively correlated with CCL2 levels ($r=0.401$, $P<0.05$), and RANTES levels were positively correlated with CCL2 levels ($r=0.334$, $P<0.05$). Serum levels of CXCL12, RANTES, and CCL2 were positively correlated with FINS, FPG, and HOMA-IR ($P<0.05$). The increased levels of CXCL12, RANTES, CCL2, FINS, FPG, and HOMA-IR were all risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM pregnant women ($P<0.05$). The AUC (0.936) of the combination of serum CXCL12, RANTES, and CCL2 levels to evaluate adverse pregnancy outcomes in GDM pregnant women was significantly higher than that of CXCL12, RANTES, and CCL2 alone ($AUC_{CXCL12}=0.811$; $AUC_{RANTES}=0.868$; $AUC_{CCL2}=0.796$) ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of CXCL12, RANTES, and CCL2 are closely related to the pregnancy outcomes in pregnant women with GDM and may serve as effective markers for predicting adverse pregnancy outcomes in pregnant women with GDM.

[KEY WORDS] Monocyte chemotactic protein - 2; Stromal cell derived factors; Regulated on activation normal T cell expressed and secreted; Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcome

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患病率较高, 与肥胖、久坐和高龄怀孕有关。GDM 会增加孕产妇和围产期不良结局风险; 可能导致胎儿过度生长与产伤, 增加剖宫产风险, 与死产和新生儿死亡风险增加以及母亲和婴儿的多种严重疾病有关^[1]。趋化因子在胚胎发生、造血、有丝分裂及免疫中起积极作用, 其中基质细胞衍生因子 (C-X-C motif ligand 12, CXCL12) 是一种细胞外稳态趋化因子, 其广泛表达于淋巴结、基质细胞和内皮细胞等人体组织, 在各种生理过程和免疫细胞运输中具有重要作用^[2]。单核细胞趋化蛋白-2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 能够调节单核细胞、记忆 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞等各种细胞的浸润和迁移, 在免疫反应中起关键作用; 还能与其同源受体 CCR2 结合, 在启动信号转导途径和刺激细胞迁移中也至关重要^[3]。调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted, RANTES) 能将白细胞募集到炎症部位并调节免疫应

答的发生, 还能参与动脉粥样硬化斑块形成和局部炎症过程, 在宿主防御和调节特异性免疫系统中发挥重要作用^[4]。曾有研究表明, 正常妊娠小鼠和流产小鼠 CXCL12、RANTES、CCL2 水平比较差异有统计学意义, CXCL12、RANTES、CCL2 及其受体的异常表达对妊娠小鼠发生不良妊娠结局具有重要作用^[5]。对此, 本研究主要分析孕晚期血清趋化因子 CXCL12、RANTES、CCL2 水平及其与 GDM 孕妇妊娠结局的相关性, 现将研究结果报道如下。

1 研究资料与方法

1.1 研究资料

选取 2021 年 2 月至 2022 年 6 月期间南通市海门区人民医院收治的 GDM 孕妇 125 例作为 GDM 组, 60 名同期体检健康孕妇为对照组; GDM 组平均年龄 (29.39 ± 4.71) 岁, 平均孕周 (34.79 ± 3.84) 周, 对照组平均年龄 (29.42 ± 4.65) 岁, 平均孕周 (35.47 ± 4.12) 周。两组孕妇的年龄、孕周等资料比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。

纳入标准:①GDM组孕妇符合GDM诊断标准^[6];②均为单胎妊娠;③孕妇资料完整,且对研究知情同意;④不曾服用降糖药物。排除标准:①孕前糖尿病;②孕前高血压;③免疫系统疾病;④脏器功能不全;⑤恶性肿瘤患者;⑥影响血糖的其他疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 血清CXCL12、RANTES、CCL2水平测定

采集孕妇空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径8 cm,取血清;采用酶联免疫法(试剂盒购自北京世联博研科技有限公司)测定血清趋化因子CXCL12、RANTES、CCL2水平,操作均按照试剂盒说明严格进行。

1.2.2 临床指标收集

采用葡萄糖氧化酶法测空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)、餐后2h血糖(2-hour PG, 2hPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c);采用全自动生化分析仪测定总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、胰岛素水平(fasting insulin, FINS);采用化学发光分析法测定孕酮和雌二醇;胰岛素抵抗指数(homeostasis model insulin resistance index, HOMA-IR) = (FPG×FINS)/22.5、胰岛β细胞功能指数(βcell function index, HOMA-β) = FINS/(FPG-3.5)×20^[7]。

1.2.3 妊娠结局

根据妊娠结局将GDM孕妇分为良好妊娠结局组(95例)和不良妊娠结局组(30例)。妊娠结局包括孕妇妊娠结局和新生儿围生期结局,出现引产、早产、产后出血、子痫、宫内感染及呼吸窘迫、新生儿窒息、低血糖、新生儿肺炎等为不良妊娠结局^[8]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验;采用Pearson法分析血清CXCL12、RANTES、CCL2水平相关性及其与FINS、FPG、HOMA-IR相关性;采用Logistic回归分析GDM孕妇不良妊娠结局的影响因素;绘制ROC曲线,分析

血清CXCL12、RANTES、CCL2水平对GDM孕妇不良妊娠结局的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM孕妇与健康孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平比较

GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平均显著高于健康孕妇,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 GDM孕妇与健康孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum CXCL12, RANTES and CCL2 levels between pregnant women with GDM and healthy pregnant women ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12水平 (ng/mL)	RANTES水平 (pg/mL)	CCL2水平 (pg/mL)
GDM孕妇	125	21.35±5.61	176.83±17.56	29.54±6.27
健康孕妇	60	3.68±1.02	128.75±14.37	13.15±4.52
<i>t</i> 值		24.174	18.443	18.105
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同妊娠结局GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平比较

良好妊娠结局组GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平显著低于不良妊娠结局组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同妊娠结局GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum CXCL12, RANTES and CCL2 levels in GDM pregnant women with different pregnancy outcomes ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CXCL12水平 (ng/mL)	RANTES水平 (pg/mL)	CCL2水平 (pg/mL)
良好妊娠结局组	95	19.62±5.60	171.05±17.33	27.42±6.23
不良妊娠结局组	30	26.84±5.65	195.14±18.29	36.27±6.41
<i>t</i> 值		6.143	6.550	6.737
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同妊娠结局GDM孕妇临床特征资料比较

GDM孕妇妊娠结局与年龄、孕周、孕前BMI、不良孕产史、新生儿性别、新生儿体重、新生儿身长、规律运动、家族史、血压、TC、雌二醇比较差异无统计学意义($P>0.05$),不同妊娠结局GDM孕妇饮食偏好、TG、HDL-C、LDL-C、FINS、FPG、2hPG、

HOMA-IR、HOMA-β、HbA1c、孕酮比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同妊娠结局GDM孕妇临床特征资料分析
[[$n(\%)$], ($\bar{x}\pm s$)]

Table 3 Analysis of clinical characteristics of GDM pregnant women with different pregnancy outcomes
[[$n(\%)$], ($\bar{x}\pm s$)]

临床特征资料	<i>n</i>	良好妊娠结局组 (<i>n</i> =95)	不良妊娠结局组 (<i>n</i> =30)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	>30	65 (52.63)	15 (50.00)	0.063	0.801
	≤30	60 (47.37)	15 (50.00)		
孕周(周)	>35	68 (55.79)	15 (50.00)	0.308	0.579
	≤35	57 (44.21)	15 (50.00)		
孕前BMI	>23	67 (55.79)	14 (46.67)	0.763	0.382
	≤23	58 (44.21)	16 (53.33)		
不良孕产史	有	66 (56.84)	12 (40.00)	2.595	0.107
	无	59 (43.16)	18 (60.00)		
新生儿性别	男	63 (52.63)	13 (43.33)	0.789	0.375
	女	62 (47.37)	17 (56.67)		
新生儿体重(kg)	>3	67 (49.47)	20 (66.67)	2.710	0.100
	≤3	58 (50.53)	10 (33.33)		
新生儿身长(cm)	>48	65 (48.42)	19 (63.33)	2.031	0.154
	≤48	60 (51.58)	11 (36.67)		
规律运动	是	66 (54.74)	14 (46.67)	0.596	0.440
	否	59 (45.26)	16 (53.33)		
家族史	有	67 (51.58)	18 (60.00)	0.650	0.420
	无	58 (48.42)	12 (40.00)		
饮食偏好(偏甜)	是	57 (40.00)	19 (63.33)	5.004	0.025
	否	68 (60.00)	11 (36.67)		
收缩压(mmHg)		114.29±22.41	116.13±23.58	0.387	0.699
舒张压(mmHg)		71.25±18.74	72.98±19.25	0.438	0.662
TG(mmol/L)		2.64±0.72	3.01±0.93	2.281	0.024
TC(mmol/L)		4.57±1.03	7.82±1.07	1.148	0.253
HDL-C(mmol/L)		1.52±0.41	1.35±0.33	2.068	0.041
LDL-C(mmol/L)		2.51±0.76	2.84±0.84	2.021	0.045
FINS(mIU/L)		7.58±2.47	11.53±3.16	7.120	<0.001
FPG(mmol/L)		4.83±0.82	6.95±0.71	12.726	<0.001
2hPG(mmol/L)		8.74±3.95	11.02±4.81	2.612	0.010
HOMA-IR		0.36±0.10	1.63±0.09	65.590	<0.001
HOMA-β		27.89±4.02	29.68±1.01	2.127	0.035
HbA1c(%)		5.98±3.67	8.04±3.95	2.632	0.010
雌二醇(pg/mL)		254.65±30.2	262.11±30.31	1.177	0.241
孕酮(nmol/L)		129.75±43.62	151.23±45.17	2.332	0.021

2.4 血清CXCL12、RANTES、CCL2水平与FINS、FPG、HOMA-IR相关性

选择表3中 $P<0.01$ 的指标进行相关性分析,结果显示GDM孕妇血清CXCL12与RANTES水平呈正相关($P<0.05$),与CCL2水平呈正相关($P<0.05$),RANTES与CCL2水平呈正相关($P<0.05$);血清CXCL12、RANTES、CCL2水平与FINS、FPG、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$)。见表4。

表4 血清CXCL12、RANTES、CCL2水平与FINS、FPG、HOMA-IR相关性

Table 4 Correlation between serum CXCL12, RANTES, CCL2 levels and FINS, FPG, HOMA-IR

相关指标	CXCL12		RANTES		CCL2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
CXCL12			0.322	<0.001	0.401	<0.001
RANTES	0.322	<0.001			0.344	<0.001
CCL2	0.401	<0.001	0.344	<0.001		
FINS	0.301	<0.001	0.373	<0.001	0.301	<0.001
FPG	0.357	<0.001	0.487	<0.001	0.372	<0.001
HOMA-IR	0.471	<0.001	0.616	<0.001	0.460	<0.001

2.5 GDM孕妇不良妊娠结局的影响因素分析

以GDM孕妇妊娠结局为因变量(不良=1,良好=0),以饮食偏好(偏甜=1,未偏甜=0)、TG、HDL-C、LDL-C、CXCL12、RANTES、CCL2、FINS、FPG、HOMA-IR、2hPG、HOMA-β、HbA1c、孕酮(均采用实测值)为自变量,进行Logistic回归分析,结果显示,CXCL12、RANTES、CCL2、FINS、FPG、HOMA-IR水平升高为GDM孕妇不良妊娠结局的危险因素($P<0.05$)。见表5。

表5 GDM孕妇妊娠结局不良的影响因素分析

Table 5 Analysis of influencing factors for adverse pregnancy outcomes in GDM pregnant women

影响因素	赋值	β值	SE值	Wald值	OR值	95% CI
CXCL12	连续变量	0.246	0.067	13.480	1.279	1.122~1.458
RANTES	连续变量	0.134	0.029	21.241	1.143	1.080~1.210
CCL2	连续变量	0.054	0.014	15.148	1.056	1.027~1.085
FINS	连续变量	0.318	0.086	13.712	1.375	1.162~1.627
FPG	连续变量	0.344	0.098	12.343	1.411	1.164~1.710
HOMA-IR	连续变量	0.407	0.103	15.598	1.502	1.227~1.838

2.6 血清CXCL12、RANTES、CCL2水平对GDM孕妇妊娠结局的预测价值

血清CXCL12、RANTES、CCL2水平联合评估GDM孕妇不良妊娠结局的AUC为0.936,显著高于CXCL12(AUC=0.811)、RANTES(AUC=0.868)、CCL2(AUC=0.796)单独检测($Z_{CXCL12-联合}=2.918, P=0.004$; $Z_{RANTES-联合}=2.264, P=0.024$; $Z_{CCL2-联合}=3.198, P=0.001$);联合检测敏感性和特异性为86.68%和89.47%。见表6、图1。

3 讨论

GDM大多在妊娠中期或晚期诊断出,是孕妇常见的代谢疾病,其表型结果的复杂性受到遗传易感性、营养基因相互作用、生活方式、临床因素

表6 血清CXCL12、RANTES、CCL2水平对GDM孕妇妊娠结局的预测价值

Table 6 Predictive value of serum CXCL12, RANTES and CCL2 levels on pregnancy outcomes in GDM pregnant women

变量	AUC	95% CI	截断值	敏感性 (%)	特异性 (%)	P 值
CXCL12	0.811	0.731~0.875	21.76 ng/mL	80.00	72.63	<0.001
RANTES	0.868	0.796~0.922	191.60 pg/mL	76.67	87.37	<0.001
CCL2	0.796	0.714~0.863	28.47 pg/mL	93.33	56.84	<0.001
联合检测	0.936	0.878~0.972		86.68	89.47	<0.001

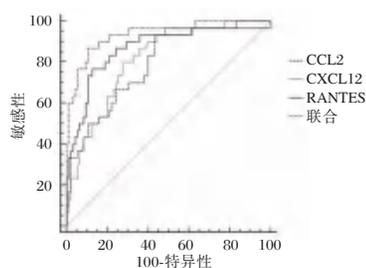


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

的影响。GDM 全球患病率在1%~28%之间,分娩后普遍消退。GDM 患病率在发展中国家正在增加,其可能导致母亲和后代的短期和长期并发症,包括巨大儿、难产、产伤和早产等,还会增加母婴后期患2型糖尿病风险^[9]。早期诊断GDM有助于早期干预,对孕妇妊娠结局的预测及并发症的预防具有重要意义。

CXCL12是一种稳态趋化因子,在自身免疫性炎症反应期间充当抗炎趋化因子,在癌细胞中充当血管生成增殖剂并调节肿瘤细胞凋亡。CXCL12可与CXCR4和CXCR7结合,其主要功能是调节造血细胞的运输和次级淋巴组织的结构^[10]。RANTES与急性和慢性炎症有关,是嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和T细胞的趋化剂,能调节免疫反应,还可以激活自然杀伤细胞,在许多生理和病理过程中具有重要作用^[11]。CCL2主要由免疫细胞分泌,能调节广泛的免疫细胞迁移和浸润,还可以与多种受体结合,参与糖尿病、癌症等各种疾病的进展,被认为是这些疾病的潜在靶向位点^[12]。曾有研究表明,GDM孕妇CXCL12、CCL2水平显著增加,CXCL12、CCL2与血管生成、内皮损伤、碳水化合物代谢障碍和先兆子痫等发展风险相关^[13]。Qi等^[14]研究表明,CCL2在GDM小鼠胎盘组织中呈高表达,与炎症因子相关,阻断CCL2可减轻GDM症状并降低炎症细胞因子,改善GDM

小鼠生殖结局。2型糖尿病患者RANTES水平升高^[15]。RANTES水平异常与孕妇发生流产密切相关^[16]。本研究中,GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平均显著较高,良好妊娠结局组GDM孕妇血清CXCL12、RANTES、CCL2水平显著低于不良妊娠结局组GDM孕妇,提示GDM孕妇、不良妊娠结局孕妇的CXCL12、CCL2水平明显异常。

吴小妹等^[17]研究表明,FPG、TG、HbA1c水平异常与GDM孕妇妊娠结局不良有关。在本研究中,不同妊娠结局GDM孕妇在饮食偏好、TG、HDL-C、LDL-C、FINS、FPG、2hPG、HOMA-IR、HOMA-β、HbA1c、孕酮方面比较,差异有统计学意义;血清CXCL12、RANTES、CCL2水平与FINS、FPG、HOMA-IR呈正相关;提示CXCL12、RANTES、CCL2可能通过调控葡萄糖代谢和胰岛素抵抗参与GDM孕妇妊娠结局。GDM孕妇血清CXCL12与RANTES、CCL2水平呈正相关,RANTES与CCL2水平呈正相关;说明CXCL12、RANTES、CCL2可能存在相互作用,共同参与GDM孕妇不良妊娠结局的进展。Logistic回归分析表明,CXCL12、RANTES、CCL2、FINS、FPG、HOMA-IR水平升高为GDM孕妇不良妊娠结局的危险因素。进一步说明CXCL12、RANTES、CCL2可能对评估GDM孕妇不良妊娠结局具有重要作用。ROC曲线分析结果显示,血清CXCL12、RANTES、CCL2水平联合评估GDM孕妇不良妊娠结局的AUC显著高于CXCL12、RANTES、CCL2单独检测。说明CXCL12、RANTES、CCL2联合检测能显著提高检测的准确性。

综上所述,血清CXCL12、RANTES、CCL2水平与GDM孕妇妊娠结局具有密切关联,CXCL12、RANTES、CCL2水平较高的GDM孕妇不良妊娠结局风险较大,CXCL12、RANTES、CCL2三指标可能可作为预测GDM孕妇不良妊娠结局的有效标志物。

参考文献

- [1] Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening [J]. N Engl J Med, 2021, 384(10):895-904.
- [2] Zhou W, Guo S, Liu M, et al. Targeting CXCL12/CXCR4 Axis in Tumor Immunotherapy [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17):3026-3041.

- [3] Xu M, Wang Y, Xia R, et al. Role of the CCL2-CCR2 signalling axis in cancer: Mechanisms and therapeutic targeting [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(10):1-17.
- [4] Lenz M, Schönbauer R, Stojkovic S, et al. RANTES and CD40L under Conditions of Long-Term Physical Exercise: A Potential Link to Adaptive Immunity [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14):1-13.
- [5] 张钰, 王建梅, 顾艳, 等. 调节趋化因子 CXCL12、CCL2、RANTES 及其受体表达对自然流产模型小鼠妊娠结局的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(15):2407-2411.
- [6] Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, et al. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019) [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2019, 131(Suppl 1):91-102.
- [7] 张彦, 夏文芳, 金进, 等. 利格列汀联合门冬胰岛素 50 治疗肝源性糖尿病患者疗效及 HOMA-IR 和 HOMA- β 水平变化 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(2):240-243.
- [8] 潘梦醒, 刘诗宇, 曹哲, 等. 1 型糖尿病孕妇孕期高血糖与妊娠结局的相关性研究 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11):1043-1048.
- [9] Lewandowska M. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Risk for Declared Family History of Diabetes, in Combination with BMI Categories [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13):1-16.
- [10] Khare T, Bissonnette M, Khare S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Colorectal Cancer: Therapeutic Target in Preclinical and Clinical Studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):1-16.
- [11] Fonteh CN, Palestine AG, Wagner BD, et al. RANTES (CCL5) in Patients With Geographic Atrophy Age-Related Macular Degeneration [J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2023, 12(1):1-7.
- [12] Zhang H, Yang K, Chen F, et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: Pathogenesis and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):1-16.
- [13] Liu H, Liu A, Kaminga AC, et al. Chemokines in Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):1-13.
- [14] Qi X, Xing Y, Wang X. Blockade of CCL2/CCR2 Signaling Pathway Exerts Anti-Inflammatory Effects and Attenuates Gestational Diabetes Mellitus in a Genetic Mice Model [J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(1):56-62.
- [15] 魏巍, 张皓, 张旭, 等. 血清 Metrnl, RANTES 水平与 2 型糖尿病患者并发冠心病的关系 [J]. *山东医药*, 2022, 62(31):40-44.
- [16] 陈慧, 陈虹, 吴儒佳. 趋化因子 RANTES 和 MCP-1 在不明原因复发性流产早期诊断中的作用 [J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(6):734-738.
- [17] 吴小妹, 王丽, 邢增丽, 等. GDM 患者妊娠早期血清 SerpinB1 水平预测不良妊娠结局的研究 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(3):54-57.

(上接第 1906 页)

- [4] Xie C, Zhu M, Hu Y, et al. Effect of Intensive and Standard Lipid-Lowering Therapy on the Progression of Stroke in Patients With Coronary Artery Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 75(75):222-228.
- [5] Yang J, Pan Y, Li X, et al. Atorvastatin attenuates cognitive deficits through Akt1/caspase-3 signaling pathway in ischemic stroke [J]. *Brain Res*, 2015, 1629:231-239.
- [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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [7] 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6):519-531.
- [8] Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4):304-316.
- [9] Fan Y, Wang D, Rao C, et al. Atorvastatin Combined with Low-Dose Dexamethasone Treatment Protects Endothelial Function Impaired by Chronic Subdural Hematoma via the Transcription Factor KLF-2 [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:3291-3299.
- [10] 董晓柳, 徐士军, 张秀清, 等. 阿托伐他汀对老年脑梗死病人 TLR4 信号通路及认知功能的影响 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(6):739-742.
- [11] 张艳云, 汪美霞, 李祥. 缺血性脑卒中的分子生物学研究进展 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7):1081-1084+1093.
- [12] Wu L, Xiong X, Wu X, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 5(13):28.
- [13] Zhao T, Lu H, Li M, et al. Neuroprotective mechanism of crocin via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway after cerebral infarction: an in vitro study [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(5):3164-3171.
- [14] Yan Y, Li S, Li C, et al. Panax notoginsenoside saponins Rb1 regulates the expressions of Akt/mTOR/PTEN signals in the hippocampus after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 345:83-92.

鼠神经生长因子联合 rTMS 治疗帕金森病的疗效观察

王磊* 黄廷 张真

【摘要】 目的 观察使用鼠神经生长因子联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森病(PD)的临床效果。方法 选取2019年9月至2022年9月枣阳市第一人民医院收治的92例PD患者,随机分为对照组($n=46$)和观察组($n=46$)。两组均给予鼠神经生长因子治疗,观察组在药物治疗基础上予以rTMS辅助治疗,对照组在药物治疗基础上给予伪刺激,两组均治疗两周。分别于治疗前和治疗后采用统一帕金森病评分量表第Ⅲ部分(UPDRS Ⅲ)评估患者的运动功能;采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估认知功能;采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估焦虑、抑郁情况;采用冻结步态问卷(FOGQ)和起立-行走计时测验(TUGT)评估步态障碍;采用脑电超慢涨落分析仪测定5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)水平。结果 两组治疗一周、两周的UPDRS Ⅲ评分均低于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且观察组UPDRS Ⅲ评分低于对照组,差异均有统计学意义($t=2.212, 3.930, P$ 均 <0.05)。两组治疗一周、两周的MMSE评分均高于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且观察组MMSE评分高于对照组,差异均有统计学意义($t=2.236, 3.412, P$ 均 <0.05)。治疗两周后,两组HAMA、HAMD量表评分均低于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且观察组HAMA、HAMD量表评分均低于对照组,差异均有统计学意义($t=2.507, 3.719, P$ 均 <0.05)。治疗两周后,两组FOGQ评分、TUGT测验时间均低于或短于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且观察组FOGQ评分、TUGT测验时间均低于或短于对照组,差异均有统计学意义($t=3.789, 5.450, P$ 均 <0.05)。治疗两周后,两组5-HT、DA水平均高于治疗前,差异有统计学意义(P 均 <0.05);且观察组5-HT、DA水平均高于对照组,差异有统计学意义($t=2.200, 3.518, P$ 均 <0.05)。结论 鼠神经生长因子联合rTMS治疗PD患者疗效确切,能有效改善患者的脑神经递质水平,对运动症状和非运动症状均有明显的改善作用。

【关键词】 帕金森病;鼠神经生长因子;重复经颅磁刺激;冻结步态;神经递质

Efficacy of mouse nerve growth factor combined with rTMS on patients with Parkinson's disease

WANG Lei*, HUANG Ting, ZHANG Zhen

(Department of Neurology, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang, Hubei, China, 441299)

【ABSTRACT】 **Objective** To observe the efficacy of mouse nerve growth factor (NGF) combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 92 patients with PD admitted to Zaoyang First People's Hospital were enrolled and randomly divided into the control group ($n=46$) and the observation group ($n=46$) between September 2019 and September 2022. On basis of mouse NGF treatment, the observation group was given rTMS, while the control group was given pseudo-stimulation for 2 weeks. Before and after treatment, motor function of patients was evaluated by Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ (UPDRS Ⅲ). The cognitive function was assessed by mini-mental state examination (MMSE). The anxiety and depression were evaluated by Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and Hamilton Depression Scale (HAMD). The gait disorders were evaluated by Freezing of Gait-Questionnaires (FOGQ) and timed up and go test (TUGT). The levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA) were detected by encephalofluorogram analyzer. **Results** After 1 week and 2 weeks of treatment, UPDRS Ⅲ

基金项目:湖北省卫健委面上项目(WJ2021M088)

作者单位:枣阳市第一人民医院神经内科,湖北,枣阳441299

*通信作者:王磊, E-mail: Hbxfzywl@126.com

scores were decreased in both groups ($P<0.05$) and were much lower in the observation group ($t=2.212, 3.930, P<0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, MMSE scores were increased in both groups, and were much higher in the observation group ($P<0.05$). After 2 weeks of treatment, scores of HAMA and HAMD in both groups were decreased ($P<0.05$) and were much lower in the observation group ($t=2.236, 3.412, P<0.05$). After 2 weeks of treatment, FOGQ score and TUGT time were decreased in both groups ($P<0.05$) and were much lower in the observation group ($t=2.507, 3.719, P<0.05$). After 2 weeks of treatment, levels of 5-HT and DA were increased in both groups ($P<0.05$) and were much higher in the observation group ($t=2.200, 3.518, P<0.05$). **Conclusion** Curative effect of mouse NGF combined with rTMS is significant on PD patients, which can effectively improve levels of brain neurotransmitters and has significant improvement effect on motor symptoms and non-motor symptoms.

[KEY WORDS] Parkinson's disease; Mouse nerve growth factor; Repeated transcranial magnetic stimulation; Frozen gait; Neurotransmitter

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性疾病。资料显示,PD发病率在65岁以上人群中高达1.7%;其主要病理改变为中枢系统黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失,患者同时产生运动和非运动症状^[1]。目前研究普遍认为PD是神经系统退化、遗传以及环境因素共同作用的结果^[2]。多巴胺能药物是临床治疗PD的主要药物,但对于合并步态障碍的PD患者其疗效欠佳。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为对PD患者尤其是合并冻结步态者具有积极的治疗效果^[3]。本研究旨在观察使用鼠神经生长因子联合rTMS治疗PD患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年9月至2022年9月枣阳市第一人民医院收治的PD患者92例。入选标准:①符合《中国帕金森病治疗指南(第三版)》中PD诊断标准^[4];②年龄18~80岁;③神经功能评估中观察到有冻结步态;④H-Y分期 ≤ 4 级;⑤病程不超过5年;⑥研究取得患者或家属知情同意。排除标准:①既往癫痫发作史;②植入心脏起搏器或其他金属;③既往颅内手术史;④合并骨关节病、肌肉功能障碍及等其他影响运动功能的疾病;⑤存在严重认知功能障碍。以随机数字表法分为对照组($n=46$)与观察组($n=46$)。对照组中,女18例,男28例;年龄(64.78 ± 8.24)岁;病程(6.32 ± 1.84)年。观察组中,女20例,男26例;年龄(65.20 ± 7.93)岁;病程(6.50 ± 1.56)年。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比

性。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

两组患者在原有抗PD治疗基础上均给予鼠神经生长因子(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字S20100005,规格:30 μg)肌肉注射治疗,1次/d。观察组在上述治疗方案基础上联合使用rTMS治疗,采用Magpro R30型经颅磁刺激仪(丹麦Tonica公司),刺激位点位于双侧M1-LL区,刺激强度为110%,刺激频率10 HZ,左右侧各1 000脉冲,每周治疗5次。对照组给予伪刺激,刺激参数及时间同研究组,但使用无磁场线圈一侧平面与头皮治疗位点对应。两组均治疗两周。

1.3 观察指标

①统一帕金森病评分量表第Ⅲ部分(UPDRS Ⅲ)评分:分别于治疗前和治疗1、2周后采用UPDRS Ⅲ量表评估患者的运动功能,UPDRS Ⅲ评分共包括14个维度,总分56分,得分越高表明运动障碍越严重^[5]。②简易精神状态检查量表(Mini-Mental state examination, MMSE):分别于治疗前、治疗一周、治疗两周后评定MMSE评分,共评价定向力(10分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆能力(3分)、语言能力(9分),总分30分^[6]。③汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分:分别于治疗前和治疗两周后采用HAMA、HAMD量表对患者进行评价,量表评分越高表示焦虑、抑郁状态越严重^[7]。④冻结步态问卷(freezing of gait-questionnaires, FOGQ):分别于治疗前和治疗两周后使用FOGQ问卷评估,该问卷共6项,每项0~4分,总分值0~24分,得分越高表示冻结步态症状越严重^[8]。⑤起立-

行走计时测验(timed up and go test, TUGT): 分别于治疗前和治疗两周后进行 TUGT 测试^[9], 记录患者完成测试的时间, 取重复行走两次平均值作为最终结果。⑥神经递质: 分别于治疗前和治疗两周后使用 ML-2001 型脑电超慢涨落分析仪(北京同仁光电技术公司)测定 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)水平。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 20.0 进行统计分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 同组内治疗前后多个时间点比较使用方差分析, 两两比较采用配对 *t* 检验; 两独立组间比较使用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 UPDRS III 评分比较

治疗前, 两组 UPDRS III 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗一周、两周的 UPDRS III 评分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 且观察组 UPDRS III 评分低于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 UPDRS III 评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 1 Comparison of UPDRS III scores between the two groups before and after treatment [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗一周	治疗两周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	46	36.55±6.68	29.42±4.38 ^a	24.49±4.64 ^a	59.453	<0.001
对照组	46	36.27±6.54	31.37±4.07 ^a	28.52±5.18 ^a	24.608	<0.001
<i>t</i> 值		0.203	2.212	3.930		
<i>P</i> 值		0.840	0.030	<0.001		

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 MMSE 评分比较

治疗前, 两组 MMSE 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗一周、两周的 MMSE 评分均高于治疗前, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 且观察组 MMSE 评分高于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 HAMA、HAMD 量表评分比较

治疗前, 两组 HAMA、HAMD 量表评分比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗两周后两组 HAMA、HAMD 量表评分均低于治疗前, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 且观察组 HAMA、HAMD 量表评分均低于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 3。

表 2 两组治疗前后 MMSE 评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 2 Comparison of MMSE scores between the two groups before and after treatment [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗一周	治疗两周	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	46	24.52±1.73	25.92±1.61 ^a	27.89±1.52 ^a	50.099	<0.001
对照组	46	24.46±1.68	25.17±1.48 ^a	26.72±1.76 ^a	22.727	<0.001
<i>t</i> 值		0.169	2.326	3.412		
<i>P</i> 值		0.866	0.022	0.001		

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 HAMA、HAMD 量表评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 3 Comparison of HAMA and HAMD scores between the two groups before and after treatment [$(\bar{x} \pm s)$, point]

组别	<i>n</i>	HAMA		HAMD	
		治疗前	治疗两周	治疗前	治疗两周
观察组	46	12.38±3.37	9.09±2.87 ^a	8.62±1.94	6.43±1.37 ^a
对照组	46	12.52±3.16	10.69±3.24 ^a	8.70±1.88	7.54±1.49 ^a
<i>t</i> 值		0.206	2.507	0.201	3.719
<i>P</i> 值		0.838	0.014	0.841	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后步态指标比较

治疗前, 两组 FOGQ 评分、TUGT 测验时间比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗两周后两组 FOGQ 评分、TUGT 测验时间均低于或短于治疗前, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 且观察组 FOGQ 评分、TUGT 测验时间均低于或短于对照组, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 4。

表 4 两组治疗前后 FOGQ 评分、TUGT 测验时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of FOGQ scores and TUGT time between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FOGQ 评分(分)		TUGT 测验时间(s)	
		治疗前	治疗两周	治疗前	治疗两周
观察组	46	18.82±3.44	12.82±3.04 ^a	28.86±5.42	18.57±3.90 ^a
对照组	46	18.74±3.76	15.41±3.50 ^a	28.34±5.68	23.10±4.07 ^a
<i>t</i> 值		0.106	3.789	0.449	5.450
<i>P</i> 值		0.915	<0.001	0.654	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组治疗前后神经递质水平比较

治疗前, 两组 5-HT、DA 水平比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗两周后两组 5-HT、DA 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05); 且观察组 5-HT、DA 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 5。

表5 两组治疗前后5-HT、DA水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 5 Comparison of 5-HT and DA levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	5-HT		DA	
		治疗前	治疗两周	治疗前	治疗两周
观察组	46	12.92±3.10	16.62±4.17 ^a	8.86±2.42	14.02±3.80 ^a
对照组	46	12.70±3.73	14.55±4.83 ^a	9.04±2.81	11.43±3.24 ^a
t值		0.308	2.200	0.329	3.518
P值		0.759	0.030	0.743	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨论

多巴胺能药物通过外源性途径补充脑DA水平不足从而发挥治疗PD作用,但此类药物不能延缓病情进展,且长期使用存在疗效减退或出现副作用,临床症状得不到有效控制^[10]。鼠神经生长因子能通过抑制钙超载、超氧自由基释放以及细胞凋亡等多种机制促进神经修复,发挥神经保护作用。本研究中对照组治疗后脑5-HT、DA水平较治疗前显著提高,患者的运动症状、认知功能以及焦虑抑郁情绪较治疗前均有不同程度改善,提示鼠神经生长因子能明显改善PD临床症状。

冻结步态是PD较严重的一种临床症状,其典型临床表现为患者在启步或转弯时突发步态紊乱。冻结步态可导致PD患者不能产生有效行走、频繁跌倒,严重降低患者的独立性和活动能力,损害其生活质量。本研究结果显示,使用10 Hz的高频rTMS治疗刺激双侧M1-LL区可以改善PD患者的运动症状,此外患者的冻结步态症状得到显著改善,表现为FOGQ评分较对照组显著降低,TUGT测验时间较对照组显著缩短。既往一项研究^[11]显示,给予10 Hz的高频rTMS治疗PD伴冻结步态患者,显著改善了患者的SS-180时间、FOGQ以及UPDRS-III评分,本研究中结果与该研究一致。

本研究分析了rTMS对非运动症状的影响,结果显示10 Hz高频rTMS治疗后患者的MMSE评分较治疗前升高,而HAMA评分、HAMD评分较治疗前降低,提示使用10Hz的高频rTMS刺激双侧M1-LL区能改善PD患者的认知功能以及焦虑、抑郁情绪。然而与本研究不同的是,在了一项随机、双盲研究中,研究者使用10 Hz的高频rTMS刺激PD患者的M1区连续三天发现患者的运动症状得到明显改善,然而焦虑、抑郁等非运动症状并未见明显改善^[12]。笔者分析这可能与该研究治疗时间不足有关。此外,

不同研究中个体差异、样本量以及治疗设备不同都可能造成治疗结果的差异。目前已知rTMS治疗PD的主要机制是通过不同途径刺激内源性DA的释放,增加DA的含量。相关研究显示,高频rTMS刺激可以对PD患者的部分大脑区域做功能性连接,促进基底神经节辅助运动区神经元的兴奋,引起纹状体中DA的瞬时释放^[13]。此外,研究发现rTMS还能刺激大脑皮层促进5-HT、谷氨酸等神经递质的释放^[14]。本研究中观察组治疗两周后的5-HT、DA水平均显著高于对照组,提示rTMS能改善PD患者的5-HT、DA等神经递质水平,这可能是rTMS改善PD患者运动和非运动症状的重要机制。

综上所述,鼠神经生长因子联合rTMS治疗PD患者疗效确切,能有效改善患者的脑神经递质水平,对运动症状和非运动症状均有明显的改善作用。

参考文献

- [1] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5):385-397.
- [2] 王佳彬, 沈晓明, 马云枝, 等. 帕金森病中西医研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1):241-250.
- [3] 刘沙, 陆燕. 重复经颅磁刺激对帕金森病患者冻结步态及认知功能的疗效和观察 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(92):37-38.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 47(6):428-433.
- [5] 陈海波. 统一帕金森病评定量表 [J]. 中华老年医学杂志, 1999, 18(1):61-62.
- [6] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6):694-696.
- [7] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations [J]. Mov Disord, 2008, 23(14):2015-2025.
- [8] 任粹萍, 李娟, 焦悦, 等. 冻结步态患者脚桥核与全脑静息态功能连接比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(9):1425-1429.
- [9] 华玲, 宋达, 孙俏仪, 等. Valpar训练对帕金森病患者认知功能及平衡功能的疗效分析 [J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(12):1535-1538.
- [10] 卫红涛, 朱珠. 中晚期帕金森病症状波动的治疗进展 [J]. 实用药物与临床, 2020, 23(2):97-102.
- [11] Kim MS, Chang WH, Cho JW, et al. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease [J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33(4):521-530.

(下转第1920页)

胸腺瘤患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 与临床特征、预后的关系

杨若男* 陈娟 蔡珣 朱锁梅

[摘要] **目的** 探究胸腺瘤患者血清血小板/白蛋白比值(PAR)、胱抑素 C(CysC)、细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(Cyfra 21-1)与临床特征、预后的关系。**方法** 收集 2021 年 6 月至 2022 年 12 月如皋市人民医院收治的 104 例胸腺瘤患者临床资料,其中 WHO 分型 A~AB 型有 46 例,纳入良性组,B1~B3 型有 58 例,纳入恶性组,观察胸腺瘤患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率差异。**结果** 恶性组血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 水平均高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 诊断胸腺瘤恶性的截断值分别为 5.94×10^9 、1.66 mg/L、2.40 ng/mL(P 均 <0.05)。以 \geq 截断值为阳性标准,Masaoka 分期 III~IV 期者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率明显高于 I~II 期者,差异有统计学意义($P<0.05$)。胸腺瘤术后 1 年生存者与死亡者 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 表达与胸腺瘤组织学分类、临床分期密切相关,三指标或可为胸腺瘤临床治疗提供新方向。

[关键词] 胸腺瘤; WHO 分型; 血小板/白蛋白比值; 胱抑素 C; 细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1

Relationship between serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 and clinical characteristics and prognosis in patients with thymoma

YANG Ruonan*, CHEN Juan, CAI Xun, ZHU Suomei

(Department of Emergency, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu, China, 226500)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum platelet/albumin ratio (PAR), cystatin C (CysC) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (Cyfra 21-1) and clinical characteristics and prognosis in patients with thymoma. **Methods** The clinical data of 104 patients with thymoma admitted to Rugao People's Hospital from June 2021 to December 2022 were collected. Among the patients, 46 cases with WHO types A-AB were included in the benign group, and 58 cases with types B1-B3 were enrolled as the malignant group. The differences in positive rates of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 were observed among patients with thymoma. **Results** The levels of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 in the malignant group were higher than those in the benign group ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the cut-off values of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 in the diagnosis of malignant thymoma were 5.94×10^9 , 1.66 mg/L and 2.40 ng/mL respectively ($P<0.05$). Using \geq cut-off values as positive criteria, the positive rates of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 in patients with Masaoka stages III~IV were significantly higher than those in patients with stages I~II ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the positive rates of PAR, CysC and Cyfra 21-1 between survivors and deceased person at 1 year after thymoma surgery ($P>0.05$). **Conclusion** The expression of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 is closely related to the histological typing and clinical staging of thymoma, and the above three indicators may provide a new direction for the clinical treatment of thymoma.

[KEY WORDS] Thymoma; WHO typing; Platelet/albumin ratio; Cystatin C; Cytokeratin 19 fragment antigen 21-1

基金项目:江苏省科技项目(BK202011023)

作者单位:如皋市人民医院急诊科,江苏,如皋 226500

*通信作者:杨若男, E-mail: yrn3678532@126.com

胸腺瘤为常见的纵膈肿瘤,在中国发病率约为0.17/10万,手术为胸腺瘤的主要治疗手段^[1]。虽然胸腺瘤在病理组织学分类上归为良性,但在临床表现及预后方面呈现恶性行为,故一般认为WHO分型A~AB型为良性,而B1~B3型具有恶性倾向^[2]。分子生物学研究表明^[3],某些基因活性改变或其产物表达水平的改变可调控肿瘤侵袭、转移等生物学行为。细胞角蛋白19片段抗原21-1(cytokeratin 19 fragment antigen 21-1, Cyfra 21-1)为可溶性片段,在细胞癌变时可被大量释放进入血液,是肺癌、食管癌等恶性肿瘤的常用血清标志物^[4]。胱抑素C(cystatin C, CysC)是组织蛋白酶B的抑制剂,可通过参与细胞外基质降解过程调控肿瘤细胞的侵袭、转移^[5]。另有研究指出^[6],恶性肿瘤患者常存在低蛋白血症及血小板升高表现,血小板/白蛋白比值(platelet/albumin ratio, PAR)是上尿路尿路上皮癌、胰腺导管腺癌等恶性肿瘤预后的独立影响因素。本研究将分析PAR、CysC、Cyfra 21-1与胸腺瘤临床特征及预后的关系,以期为指导胸腺瘤临床治疗提供新方向,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年6月至2022年12月如皋市人民医院收治的104例胸腺瘤患者临床资料。纳入标准:①胸腺瘤诊断参考《中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021版)》^[7],由病理科医师评估病理切片为原发性胸腺瘤;②行手术切除治疗;③年龄为18~80岁;④实验室检查等资料完整。排除标准:①术前行放化疗等抗肿瘤治疗;②术前2周内合并急慢性感染;③有贫血病史;④合并其他恶性肿瘤;⑤合并血液系统疾病、免疫系统疾病;⑥围术期死亡。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

术前采集清晨空腹外周肘静脉血3~4 mL,使用3 500 r/min离心机离心10 min(离心半径10 cm)得到血清标本,使用全自动血细胞分析仪(日本希森美康公司,型号:XT-2001i)检测血小板计数,采用溴甲酚绿试剂盒(德国Sigma-Aldrich公司)检测血清白蛋白,二者比值即为PAR;采用免疫比浊试剂盒(美国eBioscience公司)检测CysC,

使用电化学发光试剂盒(德国Roche公司)检测Cyfra 21-1。收集胸腺瘤患者性别、年龄、治疗情况等临床特征,其中组织学分型使用WHO分型^[7],临床分期使用Masaoka分期^[8]。104例胸腺瘤患者中WHO分型A~AB型有46例,其中男/女为17/29,纳入良性组;B1~B3型有58例,其中男/女为27/31,纳入恶性组。

1.3 随访观察

所有胸腺瘤患者均参考《中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021版)》^[7]行手术治疗,术后每3个月门诊复查1次,嘱患者在出现胸闷、气短乏力等症状时及时入院就诊。以死亡或术后12个月作为评估终点,本研究由于病例收集时间有限,部分在2022年就诊的病例未获得术后12个月的随访,104例胸腺瘤患者有48例获得终点评估,其中恶性组28例,良性组20例。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件处理数据,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清PAR、CysC、Cyfra 21-1诊断胸腺瘤恶性的截断值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清PAR、CysC、Cyfra 21-1水平比较

恶性组血清PAR、CysC、Cyfra 21-1水平均高于良性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血清PAR、CysC、Cyfra 21-1水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PAR($\times 10^9$)	CysC(mg/L)	Cyfra 21-1(ng/mL)
恶性组	58	5.87 \pm 1.37	2.04 \pm 0.39	3.01 \pm 0.62
良性组	46	4.83 \pm 0.70	1.53 \pm 0.31	2.01 \pm 0.40
<i>t</i> 值		4.706	7.176	9.500
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清PAR、CysC、Cyfra 21-1诊断胸腺瘤恶性的截断值

血清PAR、CysC、Cyfra 21-1诊断胸腺瘤恶性的截断值分别为 5.94×10^9 、1.66 mg/L、2.40 ng/mL,敏感度分别为0.535、0.845、0.862,3项联合诊断的敏感度高达0.914($P < 0.05$)。见表2、图1。

表2 血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 水平诊断胸腺瘤恶性的 ROC 曲线分析

Table 2 ROC curve analysis of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 levels in the diagnosis of malignant thymoma

指标	截断值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
PAR	5.94 ×10 ⁹	0.535	0.978	0.733	0.636~0.830	<0.001
CysC	1.66 mg/L	0.845	0.717	0.852	0.780~0.924	<0.001
Cyfra 21-1	2.40 ng/mL	0.862	0.848	0.898	0.838~0.959	<0.001
3项联合		0.914	0.696	0.955	0.919~0.991	<0.001

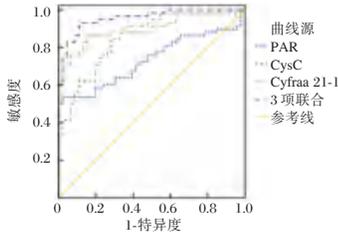


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

2.3 不同临床特征胸腺瘤患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率比较

以 PAR ≥ 5.94 × 10⁹, CysC ≥ 1.66 mg/L, Cyfra 21-1 ≥ 2.40 ng/mL 为阳性标准, Masaoka 分期 III ~ IV 期者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率明显高于 I ~ II 期者, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

2.4 不同预后情况胸腺瘤患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 差异

48 例有效随访患者中有 3 例死亡, 均为恶性组患者, 其中 WHO 分型 B2 有 1 例, B3 分型 2 例; 3 例死亡患者有 2 例 PAR 阳性 (66.67%)、3 例 CysC 阳性 (100.00%)、3 例 Cyfra 21-1 阳性 (100.00%), 生存者 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率分别为 31.11% (14/45)、48.89% (22/45)、44.44% (20/45), 胸腺瘤术后 1 年生存者与死亡者 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。

3 讨论

WHO 分型将胸腺瘤分为 A~B3 型, C 型则为胸腺癌, 但胸腺瘤 B3 型的 5 年生存率接近 50%, 预后较差^[9]。本研究分析与胸腺瘤恶性生物学行为密切相关的标志物, 以期指导临床治疗及预测预后。细胞角蛋白 19 为分子量最小的细胞角蛋白, 是细胞骨架的主要成分, 在细胞癌变时, 蛋白酶激活促使细胞降解, 释放大量的可溶性片段 Cyfra 21-1 进入血液^[10]。研究发现^[11], Cyfra 21-1 在肿瘤进展或远处转移时显著升高, 可作为随访监测指标, 及时评估复发转移风险。本研究中, 血清 Cyfra 21-1 诊断胸腺瘤 B1~B3 型具有统计学意义, Masaoka 分期 III ~ IV 期者血清 Cyfra 21-1 阳性率明显高于 I ~ II 期者, 提示 Cyfra 21-1 表达水平与胸腺瘤的恶性生物学行为密切相关, 且超过 2.40 ng/mL 时应警惕患者预后不良, 与上述研究结果相似。考虑该结果与胸腺瘤侵犯范围越广, 恶性程度越高, 细胞降解越多, 导致血清 Cyfra 21-1 含量越多有关^[12]。

CysC 具有抑制内源性半胱氨酸酶蛋白活性的生理作用, 该生理作用仅在细胞外可行, 而对细胞内组织蛋白酶无抑制作用。CysC 能参与细胞外基质的降解过程, 在肿瘤向外浸润、转移时显著升高^[13]。有报道称^[14], 小细胞肺癌患者血清 CysC 高表达者病情进展快、生存时间短。本研究结果显示, 血清 CysC 诊断胸腺瘤恶性有统计学意义, Masaoka 分期 III ~ IV 期者血清 CysC 阳性率明显高于 I ~ II 期者, 表明血清 CysC 的表达与胸腺瘤的侵袭能力也具有密切关联性, 与上述小细胞肺癌的报道相似。目前尚未有报道指出 CysC 与胸腺瘤的恶性行为有关, 本结果可能与 CysC 可调控细胞外基质降解作用, 促进胸腺瘤细胞穿透基底膜,

表3 不同临床特征患者血清 PAR、CysC、Cyfra 21-1 阳性率比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of serum PAR, CysC and Cyfra 21-1 positive rates in patients with different clinical characteristics [n(%)]

临床特征	n	PAR 阳性 (n=32)	χ ² 值	P 值	CysC 阳性 (n=62)	χ ² 值	P 值	Cyfra 21-1 阳性 (n=56)	χ ² 值	P 值
男 (例)	44	14 (31.82)	0.039	0.843	25 (56.82)	0.248	0.619	24 (54.55)	0.015	0.902
女 (例)	60	18 (30.00)			37 (61.67)			32 (53.33)		
年龄 < 60 岁	68	19 (27.94)	0.738	0.390	37 (54.41)	2.209	0.137	32 (47.06)	3.642	0.056
年龄 ≥ 60 岁	36	13 (36.11)			25 (69.44)			24 (66.67)		
有血管侵犯	21	10 (47.62)	3.507	0.061	16 (76.19)	3.003	0.083	15 (71.43)	3.273	0.070
无血管侵犯	83	22 (26.51)			46 (55.42)			41 (49.40)		
Masaoka 分期 I ~ II	56	10 (17.86)	9.496	0.002	25 (44.64)	11.298	0.001	23 (41.07)	7.968	0.005
Masaoka 分期 III ~ IV	48	22 (45.83)			37 (77.08)			33 (68.75)		
术后放化疗	55	21 (38.18)	3.011	0.083	37 (67.27)	2.843	0.092	34 (61.82)	2.985	0.084
术后无放化疗	49	11 (22.45)			25 (51.02)			22 (44.90)		

向外侵袭、转移有关。

另有研究指出^[15],肿瘤细胞可促进炎症因子及生长因子释放,诱导血小板增多,有益于肿瘤免疫逃逸及肿瘤新生血管形成;同时,肿瘤又引起白蛋白下降,机体营养状态下下降,防御能力减退,有利于肿瘤的生长、增殖,故PAR比值可反映肿瘤的恶性程度。本研究中,血清PAR诊断胸腺瘤恶性具有统计学意义,其在Masaoka高分期中阳性率更高,提示PAR可用于评估胸腺瘤的恶性倾向,对指导临床治疗有利。进一步研究发现,血清PAR、CysC、Cyfra 21-1联合诊断的敏感度为0.914,明显高于3项指标单一诊断的敏感度0.535、0.845、0.862,提示综合3种指标能更多地筛选出恶性胸腺瘤,更有利于临床治疗。这也可能与肿瘤的恶性行为有多种分子生物学机制共同参与,单一血清指标诊断准确性存在一定限制有关。

本研究还对胸腺瘤的近期预后情况展开分析,发现胸腺瘤术后1年死亡者的PAR(66.67% vs 31.11%)、CysC(100.00% vs 48.89%)、Cyfra 21-1阳性率(100.00% vs 44.44%)略高于生存者,但差异均无统计学意义。这也说明,术前PAR、CysC、Cyfra 21-1表达含量不仅能评估胸腺瘤的恶性生物学行为,还可能对预测预后有利。

综上所述,血清PAR、CysC、Cyfra 21-1可能在评估胸腺瘤恶性生物学行为及预后生存方面具有重要作用,或可用于指导临床治疗及随访监测。

参考文献

- [1] 杨晶,高艳,单艺,等. 磁共振水脂分离mDixon技术对胸腺瘤、胸腺增生和胸腺囊肿的鉴别诊断[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(5):465-468.
- [2] 陈金平,周新成,王淑妍. AB型胸腺瘤的病理特征探讨及误诊分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6):531-534.
- [3] 卢凤飞,张红波,陈谦学,等. 基于癌症和肿瘤基因图谱筛选低级别胶质瘤中潜在抑癌基因的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(2):347-350.
- [4] 王亚飞,黄玮,宋凌燕. 微RNA-21与血清肿瘤标志物癌胚抗原、神经特异性烯醇化酶及CYFRA21-1对非小细胞肺癌预后预测的临床价值分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(1):74-76.
- [5] 郑大炜,郭娜. 靶向CysC基因shRNA慢病毒载体的构建对NSCLC A549细胞增殖的影响及机制初探[J]. 广东医学, 2021, 42(2):175-178.
- [6] 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.
- [7] 中国医师协会肿瘤多学科诊疗专业委员会. 中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4):395-404.
- [8] Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages [J]. *Cancer*, 1981, 48(11):2485-2492.
- [9] 马超,田文鑫,孙耀光,等. 胸腺瘤切除术后预后因素研究[J]. 中国微创外科杂志, 2022, 22(6):449-453.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Shishido Y, Matsunaga T, Sawata S, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio multiplied by the cytokeratin-19 fragment level as a predictor of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Yonago Acta Med*, 2021, 64(3):249-259.
- [13] 王雪安,牛倩,黄敏,等. 前列腺癌患者血清胱抑素C水平与临床评分相关性研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(3):182-185.
- [14] 王浩澄,董娅,单东风,等. 血清胱抑素C、尿酸水平与小细胞肺癌预后的相关性分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(1):24-29.
- [15] 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.
- [12] Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(6):884-891.
- [13] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2):474-528.
- [14] Kang X, Zhang B, Du W, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation regulates astrocyte activation by modulating the endocannabinoid system in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(8):5121-5134.

(上接第1916页)

三孔和单孔胸腔镜手术对非小细胞肺癌患者围术期应激指标水平及并发症的影响

王辉* 郑翔 闻作川 王永平 田浩 柳建垒 李德印 陈鹏 刘冠群

[摘要] **目的** 比较三孔和单孔胸腔镜手术对非小细胞肺癌患者围术期肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)、皮质醇(Cor)水平及并发症的影响。**方法** 选取2016年1月至2022年1月北京市大兴区人民医院非小细胞肺癌患者400例,根据手术治疗方式的不同分为单孔胸腔镜组($n=150$)与三孔胸腔镜组($n=250$)。比较两组患者围术期手术相关指标、应激指标、血清指标及术后疼痛程度、并发症发生情况。**结果** 单孔胸腔镜组手术时间明显长于三孔胸腔镜组,术中出血量、术后总引流量显著小于三孔胸腔镜组,引流管拔除时间以及住院天数显著少于三孔胸腔镜组,差异均有统计学意义($t=5.623, 27.089, 7.011, 6.335, 6.169, P<0.05$);单孔胸腔镜组术后第1、3、5 d的视觉模拟评分法(VAS)评分显著低于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($t=17.902, 14.460, 14.122, P<0.05$);术后单孔胸腔镜组应激指标E、NE以及Cor水平显著低于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($t=52.455, 27.177, 13.808, P<0.05$)。术后两组转化生长因子- α (TGF- α)、癌抗原(CA)21-1、表皮生长因子受体(EGFR)水平比较,差异无统计学意义($t=0.919, 1.668, 0.847, P>0.05$);单孔胸腔镜组并发症发生情况显著少于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($\chi^2=4.263, P<0.05$)。**结论** 与三孔胸腔镜相比,单孔胸腔镜治疗非小细胞肺癌,可减轻患者围术期应激反应,且能降低并发症发生率。

[关键词] 三孔镜;单孔镜;非小细胞肺癌;应激水平

Effect of three-port or single-port thoracoscopic surgery on perioperative stress indicators and complications in patients with non-small cell lung cancer

WANG Hui*, ZHENG Xiang, WEN Zuochuan, WANG Yongping, TIAN Hao, LIU Jianlei, LI Deyin, CHEN Peng, LIU Guanqun

(Department of Extrathoracic Vascular Surgery, Beijing Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the effects of three-port or single-port thoracoscopic surgery on levels of perioperative epinephrine (E), norepinephrine (NE) and cortisol (Cor) and complications in patients with non-small cell lung cancer. **Methods** Totally 400 patients with non-small cell lung cancer in Beijing Daxing District People's Hospital from January 2016 to January 2022 were selected. According to the different surgical treatment methods, the patients were divided into the single-port thoracoscope group ($n=150$) and the three-port thoracoscope group ($n=250$). The perioperative surgery-related indicators, stress indicators, serum indicators, postoperative pain degree and occurrence of complications were compared between the two groups of patients. **Results** The surgical time in single-port thoracoscope group was significantly longer than that in the three-port thoracoscope group, and the intraoperative blood loss and postoperative total drainage volume were significantly less than those in the three-port thoracoscope group, and the drainage tube removal time and hospital stay were significantly shorter compared to three-port thoracoscope group ($t=5.623, 27.089, 7.011, 6.335, 6.169, P<0.05$). The Visual Analogue Scale (VAS) scores on the 1st day, 3rd day and 5th day after surgery were significantly lower in the single-port thoracoscope group than those in the three-port thoracoscope

基金项目:北京市卫生科技发展专项基金(2019-4-063)

作者单位:北京市大兴区人民医院胸外血管外科,北京 102600

*通信作者:王辉, E-mail:wh13716191066@163.com

group ($t=17.902, 14.460, 14.122, P<0.05$). After surgery, the levels of stress indicators such as E, NE and Cor in the single-port thoracoscope group were significantly lower than those in the three-port thoracoscope group ($t=52.455, 27.177, 13.808, P<0.05$). There were no statistically significant differences in serum levels of transforming growth factor- α (TGF- α), cancer antigen (CA) 21-1 and epidermal growth factor receptor (EGFR) between the two groups after surgery ($t=0.919, 1.668, 0.847, P>0.05$). The occurrence of complications was significantly lower in the single-port thoracoscope group than that in the three-port thoracoscope group ($\chi^2=4.263, P<0.05$). **Conclusion** Compared with the three-port thoracoscopic surgery, the single-port thoracoscopic surgery can better relieve the perioperative stress response and reduce the incidence rates of complications in the treatment of non-small cell lung cancer.

[KEY WORDS] Three-port thoracoscope; Single-port thoracoscope; Non-small cell lung cancer; Stress level

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,随着环境污染以及吸烟等恶劣因素影响,其发病年龄趋于年轻化^[1]。近年来,随着CT等多种影像学技术飞速发展,肺癌的早诊断及早治疗率得到明显提高。非小细胞肺癌是肺癌最常见的病理类型,手术切除联合术后放化疗对其具有很好的治疗效果^[2]。传统的三孔胸腔镜手术具有手术视野大、手术操作方便等优势,但仍存在较高的应激刺激^[3]。单孔胸腔镜具有手术切口小、减少出血量、减轻术后疼痛等优势^[4]。本研究将进一步对三孔和单孔胸腔镜手术对非小细胞肺癌患者围术期肾上腺素(Epinephrine, E)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、皮质醇(cortisol, Cor)水平及并发症的影响进行对比,以期为临床提供更多的理论支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在2016年1月至2022年1月于北京市大兴区人民医院胸外科收治的非小细胞肺癌患者400例,根据治疗方式的不同分为单孔胸腔镜组($n=150$)与三孔胸腔镜组($n=250$)。其中单孔胸腔镜组男92例,女58例;年龄45~75岁,平均年龄(60.54 ± 7.45)岁;病理类型:腺癌98例、鳞癌52例;TNM分期分为I期59例、II期62例、III期29例。三孔胸腔镜组男153例,女97例;年龄46~76岁,平均年龄(61.32 ± 6.98)岁;病理类型为腺癌158例和鳞癌92例;TNM分期分为I期108例、II期87例、III期55例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具备可比性。纳入标准:①符合非小细胞肺癌诊断标准^[5];②心肺功能评估可接受肺部手术者;③患者及家属同意并行胸腔镜手术者。排除标准:①缺失详细的病例记录;②术前有化疗或放射治疗史;③伴有关于

心肝肾及肺的功能障碍。本研究已通过院医学伦理委员会批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

单孔胸腔镜组与三孔胸腔镜组分别给予单孔胸腔镜手术、三孔胸腔镜术治疗,具体手术操作方法参照张彤等^[6]研究。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期相关指标

包括手术时间、术中出血量、引流管拔除时间、住院天数、淋巴结清扫数以及术后总引流量。

1.3.2 疼痛程度

采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)评估术后第1、3、5天的疼痛程度。VAS疼痛评分标准^[7]:满分为10分,0分为无痛,3分以下为轻微疼痛,能忍受,4~6分为疼痛并影响睡眠但是尚能忍受,7~10分为疼痛强烈并且难以忍受。

1.3.3 应激反应水平

于术前、术后1 d抽取两组空腹静脉血3 mL,采用Z206A型医用离心机(德国HERmLF公司)进行离心处理,转速为3 000 r/min,离心半径为13.5 cm,时间为10 min,应用放射免疫沉淀法(上海信帆生物科技)检测E、NE、Cor水平。

1.3.4 血清指标水平

检测两组患者术前与术后1 d的转化生长因子- α (Transforming growth factor- α , TGF- α)、癌胚抗原(Cancer antigen, CA)21-1以及表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)水平,CA21-1、EGFR水平应用酶联免疫吸附法(艾维可生物科技)检测;TGF- α 水平应用放射免疫分析法(上海信帆生物科技)检测。

1.3.5 术后并发症

并发症包括肺部感染、肺不张、气胸、胸腔积

液、术后出血、术后延迟愈合等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组围术期相关指标比较

单孔胸腔镜组手术时间明显长于三孔胸腔镜组,术中出血量、术后总引流量显著小于三孔胸腔镜组,引流管拔除时间以及住院天数显著少于

三孔胸腔镜组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组疼痛程度 VAS 评分比较

单孔胸腔镜组术后第 1、3、5 d 的 VAS 评分显著低于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组应激反应水平比较

术前两组患者应激指标水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),术后单孔胸腔镜组应激指标 E、NE 以及 Cor 水平显著低于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组围术期相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of perioperative related indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	术中出血量(mL)	引流管拔除时间(d)	住院天数(d)	术后总引流量(mL)
单孔胸腔镜组	150	138.65±24.87	127.89±10.11	5.78±1.02	8.90±1.21	762.45±156.56
三孔胸腔镜组	250	123.92±25.65	159.81±12.12	6.56±1.11	9.70±1.23	856.98±143.23
<i>t</i> 值		5.623	27.089	7.011	6.335	6.169
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组疼痛程度 VAS 评分比较 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

Table 2 Comparison of pain degree VAS score between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, points]

组别	<i>n</i>	VAS 评分		
		术后第 1 d	术后第 3 d	术后第 5 d
单孔胸腔镜组	150	3.12±0.98	2.46±0.34 ^a	2.01±0.33 ^{ab}
三孔胸腔镜组	250	5.11±1.13	3.41±0.76 ^a	2.72±0.56 ^{ab}
<i>t</i> 值		17.902	14.460	14.122
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术后第 1 d 比较,^a $P < 0.05$;与术后第 3 d 比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 两组 TGF- α 、CA21-1、EGFR 水平比较

两组术前 TGF- α 、CA21-1、EGFR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组术后 TGF- α 、CA21-1、EGFR 水平均低于术前,差异有统计学意义($P < 0.05$);术后两组 TGF- α 、CA21-1、EGFR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 两组并发症发生情况比较

单孔胸腔镜组并发症发生情况显著少于三孔胸腔镜组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组应激反应水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	E (pg/mL)		NE (pg/mL)		Cor (ng/mL)	
		术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
单孔胸腔镜组	150	47.33±5.13	63.46±6.69 ^a	121.45±8.68	197.49±12.65 ^a	67.21±9.44	96.21±10.45 ^a
三孔胸腔镜组	250	47.32±5.11	77.83±8.15 ^a	121.46±8.65	242.12±17.56 ^a	67.22±9.39	116.11±15.68 ^a
<i>t</i> 值		0.018	52.455	0.011	27.177	0.010	13.808
<i>P</i> 值		0.984	<0.001	0.991	<0.001	0.991	<0.001

注:与同组术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组 TGF- α 、CA21-1、EGFR 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $\mu\text{g/L}$]

Table 4 Comparison of TGF- α , CA21-1 and EGFR levels between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $\mu\text{g/L}$]

组别	<i>n</i>	TGF- α		CA21-1		EGFR	
		术前	术后 1 d	术前	术后 1 d	术前	术后 1 d
单孔胸腔镜组	150	30.22±3.45	15.32±1.22 ^a	9.39±1.34	5.89±1.22 ^a	62.25±8.78	15.78±1.25 ^a
三孔胸腔镜组	250	30.23±3.46	15.45±1.45 ^a	9.38±1.36	6.11±1.31 ^a	62.19±8.75	15.89±1.26 ^a
<i>t</i> 值		0.028	0.919	0.071	1.668	0.066	0.847
<i>P</i> 值		0.977	0.358	0.943	0.096	0.947	0.397

注:与同组术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组并发症发生情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of occurrence of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	肺部感染	肺不张	气胸	胸腔积液	术后出血	术后延迟愈合	总并发症
单孔胸腔镜组	150	5(3.33)	3(2.00)	2(1.33)	2(1.33)	3(2.00)	2(1.33)	17(11.33)
三孔胸腔镜组	250	5(2.00)	4(1.60)	3(1.20)	8(3.20)	9(3.60)	19(7.60)	48(19.20)
χ^2 值								4.263
P值								0.039

3 讨论

胸腔镜手术属于微创类手术,在胸腔镜指导下,可放大术区视野,有利于医生操作,快速切除癌变肺叶,根治效果肯定。传统三孔胸腔镜是早期肺癌常用的肺叶切除术,该术式具有诸多优势如暴露良好、可多角度观察及便于操作。因肋间隙较窄、肌肉群较多,三孔胸腔副操作孔处容易造成损伤和出血,易引起胸后壁感觉异常及疼痛,术后美观度也受到影响^[8]。本研究发现,单孔胸腔镜可显著减少术中出血量、术后总引流量,同时可缩短引流管拔除时间以及住院时间,但可能导致手术时间延长。分析原因可能为:单孔胸腔镜手术只有一个手术操作孔,技术难度大,操作所需时间加长;但患者的伤口较小,创伤更小,且单孔可最大程度保留胸壁完整性,利于患者术后胸式呼吸恢复,恢复更快,2~3日可拔除引流管,减少了术后总引流量;操作器械及胸腔镜均从同一个孔进入,可避免对周边血管及肋间神经造成损伤,促使术后尽快恢复,减少了住院时间^[9]。而相关研究结果显示,两种术式治疗的手术时间、淋巴结清扫数、术后引流时间、下床活动时间、住院时间等均无较大差异,其认为单孔操作过程中需和例分配各类器械的空间位置,会延长手术操作时间,故而两种术式治疗的手术时间差异不大^[10],与本研究结果略有不同。这可能与本院医师可熟练掌握单孔操作技巧等有关,但也可能与该研究样本量少导致研究结果出现偏移有关。

本研究发现单孔胸腔镜术可有效减少患者疼痛感,同时减轻患者应激反应,与相关研究结果相符^[11]。分析原因可能为单孔胸腔镜手术损伤局限在一个肋间,切口靠近腋前线,前侧胸壁肌肉层少、肋间隙宽,减轻了术后疼痛程度及范围;单孔胸腔镜仅需一个操作孔,无需肋骨撑开,可最大限度地保护机体的肌肉、神经以及血管,同时手术器械呈90°通过单孔进入胸腔,避免压迫

肋间神经,从而减轻患者疼痛感,由此减轻了应激反应^[12]。

TGF- α 由表皮细胞产生,在与受体EGFR结合后,可激活受体上的酪氨酸激酶,促使细胞内的DNA合成,致细胞增殖、分化,其可能具有潜在的致癌或促癌作用^[13]。有研究发现,CA21-1水平与肺癌分期呈正相关,CA21-1水平持续升高者提示肿瘤广泛转移^[14]。本研究发现,单孔胸腔镜与三孔胸腔镜手术均可降低TGF- α 、CA21-1、EGFR水平,且两种术式治疗患者围术期TGF- α 、CA21-1、EGFR水平变化相差不大,提示两种治疗方法对患者TGF- α 、CA21-1、EGFR水平的影响差别不大。

本研究发现单孔胸腔镜可有效减少并发症的发生,分析原因可能为:术后单孔组切口疼痛较轻,下床活动较早,自主咳嗽咳痰较好,故肺不张、胸腔积液病例偏少;手术切口减少2个,患者术后切口疼痛及切口感染均得到明显降低,对肺复张及改善患者氧合状态有重要作用;同时单孔尽可能地保证了胸壁的完整性,对胸式呼吸的恢复具有帮助作用。

综上所述,单孔胸腔镜与三孔胸腔镜相比,对非小细胞癌患者的治疗效果更好,单孔胸腔镜切口更小,可减轻患者机体的应激反应,减少并发症的发生,更利于患者的术后康复,该方法值得在临床上进行推广。

参考文献

- [1] Bao Y, Yang X, Men Y, et al. Postoperative radiotherapy improves survival of patients with ypN2 non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy followed by surgery - A propensity score matching study of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(3):404-411.
- [2] Liu BY, Rehmani S, Kale MS, et al. Risk of Cardiovascular Toxicity According to Tumor Laterality Among Older Patients With Early Stage Non-small Cell Lung Cancer Treated With Radiation Therapy[J]. Chest, 2022, 161(6):1666-1674.

(下转第1929页)

多模态MRI参数联合A β 1-42蛋白对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值

赵殿阁 任岩* 马镇波

[摘要] **目的** 分析研究多模态磁共振成像(MRI)参数联合A β 1-42蛋白对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月辽宁省健康产业集团阜新矿总医院收治的缺血性脑卒中后存在认知损害患者为损害组($n=116$),另选同期缺血性脑卒中无认知损害患者分为无损害组($n=116$)。比较两组的多模态MRI参数(WMLs评分、WMLs体积、CMBs数量、FA值、ADC值)与A β 1-42蛋白水平;采用多因素Logistic回归分析缺血性脑卒中后认知损害的影响因素,并采用ROC曲线分析多模态MRI参数和A β 1-42蛋白水平对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,WMLs评分、WMLs体积、CMBs数量、基底节区FA值、顶叶FA值、额颞叶FA值与A β 1-42蛋白水平均是缺血性脑卒中后认知损害的影响因素,差异均具有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,WMLs评分升高($OR=1.702$)、WMLs体积增大($OR=2.195$)、CMBs数量增加($OR=1.626$)、基底节区FA值降低($OR=2.143$)、顶叶FA值降低($OR=2.121$)、额颞叶FA值降低($OR=2.098$)和A β 1-42蛋白水平下降($OR=2.134$)均是缺血性脑卒中后认知损害的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,WMLs评分、WMLs体积、CMBs数量、基底节区FA值、顶叶FA值、额颞叶FA值、A β 1-42蛋白水平及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.924、0.826、0.876、0.681、0.740、0.771、0.678、0.990,联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 多模态MRI参数、A β 1-42蛋白与缺血性脑卒中后认知损害相关,联合检测对缺血性脑卒中后认知损害具有较好的预测价值。

[关键词] 缺血性脑卒中; 认知损害; 多模态磁共振成像参数; A β 1-42蛋白

Predictive value of multimodal MRI parameters combined with A β 1-42 protein in cognitive impairment after ischemic stroke

ZHAO Diange, REN Yan*, MA Zhenbo

(Imaging Department, Fuxin Mine General Hospital, Liaoning Health Industry Group, Fuxin, Liaoning, China, 123000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of multimodal magnetic resonance imaging (MRI) parameters combined with A β 1-42 protein in cognitive impairment after ischemic stroke. **Methods** Patients with cognitive impairment after ischemic stroke admitted to Fuxinmine General Hospital of Liaoning Health Industry Group from January 2020 to December 2022 were selected as the impairment group ($n=116$), and patients with no cognitive impairment during the same period of ischemic stroke were divided into the non-impairment group ($n=116$). Multimodal MRI parameters (WMLs score, WMLs volume, CMBs number, FA value, ADC value) and A β 1-42 protein levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive impairment after ischemic stroke, and ROC curve was used to analyze the predictive value of multimodal MRI parameters and A β 1-42 protein level for cognitive impairment after ischemic stroke. **Results** Univariate analysis showed that WMLs score, WMLs volume, CMBs number, basal ganglia FA value, parietal FA value, frontotemporal FA value and A β 1-42 protein level were all influential factors of cognitive impairment after ischemic stroke, and

基金项目:阜新市自然科学学术成果奖[2016-FXL(Y)12-1]

作者单位:辽宁省健康产业集团阜新矿总医院影像科,辽宁,阜新123000

*通信作者:任岩, E-mail:1165742352@qq.com

the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that WMLs score increased ($OR=1.702$), WMLs volume increased ($OR=2.195$), CMBs number increased ($OR=1.626$), FA value in basal ganglia decreased ($OR=2.143$), FA value in parietal lobe decreased ($OR=2.121$), FA value in frontotemporal lobe decreased ($OR=2.098$) and A β 1-42 Decreased protein level ($OR=2.134$) was an independent risk factor for cognitive impairment after ischemic stroke ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, WMLs score, WMLs volume, number of CMBs, FA value in basal ganglia, FA value in parietal lobe, FA value in frontotemporal lobe, A β 1-42 protein level and the area under the curve (AUC) of combined detection were 0.924, 0.826, 0.876, 0.681, 0.740, 0.771, 0.678, 0.990, respectively. Combined detection was better than single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Multimodal MRI parameters and A β 1-42 protein are associated with cognitive impairment after ischemic stroke, and combined detection has good predictive value for cognitive impairment after ischemic stroke.

[KEY WORDS] Ischemic stroke; Cognitive impairment; Multimodal magnetic resonance imaging parameters; Beta amyloid protein 1-42

临床上将影像学检查可见清晰局部脑缺血病灶,从而引起突发性神经功能障碍的疾病定义为缺血性脑卒中^[1]。缺血性脑卒中患者容易出现严重脑功能损害与认知损害,多伴随有注意力降低、言语功能障碍以及行动不便等症状,早期检测对缺血性脑卒中认知损害的治疗和预后具有积极意义^[2]。有研究指出,多模态磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查通过不同的序列和参数对脑实质、脑血管以及脑血流动力学等相关情况进行综合评估,能够准确反映缺血性脑卒中患者的病理生理状态,有利于制定对患者的诊疗方案^[3]。 β 淀粉样蛋白 1-42(beta amyloid protein 1-42, A β 1-42)在水解作用下可以生成多肽,不仅能够血液、脑脊液和脑间质液中循环,而且能够刺激血小板聚集,促进形成动脉粥样硬化血栓与脑淀粉样血管病^[4]。本研究通过对多模态 MRI 参数、A β 1-42 蛋白与缺血性脑卒中后认知损害的关联性与临床意义进行分析,为缺血性脑卒中后认知损害的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月辽宁省健康产业集团阜新矿总医院收治的缺血性脑卒中患者作为研究对象,将存在认知损害患者为损害组共 116 例,均符合简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)^[5]评分 ≤ 24 分。将无认知损害患者分为无损害组共 116 例,均符合 MMSE >24 分。本研究在医院医学伦理委员会批准同意下进行。病例纳入标准:①患者经检查确

诊为缺血性脑卒中;②患者的影像学资料完整;③患者及其家属均签署本研究的知情同意书。病例排除标准:①存在视听障碍无法完成 MMSE 评估者;②存在脑外伤或其他中枢神经损伤引起的精神疾病者;③存在阿尔茨海默病、抑郁症等影响认知功能疾病者;④存在心肺、肝肾功能不全者。

1.2 血清 A β 1-42 蛋白检测

对两组患者在入院当天采取静脉血 3 mL,以 5 000 r/min(4℃,离心半径 10 cm)离心 10 min,留取上层血清置入-80℃冰箱内保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清 A β 1-42 蛋白水平,相关试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司,检测操作按照试剂盒的说明书进行。

1.3 多模态 MRI 检查

选择德国西门子 MAGNETOM Skyra 3.0 T 核磁共振成像系统与 8 通道头颈部线圈对两组患者进行 MRI 检查。医护人员在检查前告知患者需要注意的相关事项,做好 MRI 扫描前的准备工作。在脱下佩戴的所有与金属相关的物品后,引导患者取仰卧位,在头部两侧放入海绵垫以固定,将患者推进扫描机内,扫描序列包括 T1 加权成像、T2 加权成像、液体衰减反转恢复序列与磁敏感加权成像。设置扫描参数:T1 加权成像:矢状位,层数 36,重复时间 400 ms,回声时间 10 ms,矩阵 512 \times 512,成像视野 300 mm \times 250 mm,层厚 5 mm;T2 加权成像:横轴位,层数 36,重复时间 3 000 ms,回声时间 90 ms,矩阵 512 \times 512,成像视野 300 mm \times 250 mm,层厚 5 mm;液体衰减反转恢复序列:层数 64,重复时间 9000 ms,回声时间 150 ms,矩阵 256 \times 256,成像视野 256 mm \times 256 mm,层厚 2 mm,翻转角 90°,

反转时间 2 500 ms,激励次数 1 次;磁敏感加权成像:层数 64,重复时间 40 ms,回声时间 10 ms,矩阵 512×512,成像视野 250 mm×200 mm,层厚 5 mm。

将所有影像学数据上传到工作站处理图像,采用 Fazekas 对脑室周围与深部脑白质病变 (white matter lesions, WMLs) 进行评分,根据 W2MHS 软件定量 WMLs 体积。测量 WMLs 体积时应该去除头颅大小对结果的干扰,标准化处理如下:WMLs(%)=实际测量体积/颅内腔体积×1000。统计脑微出血 (cerebral microbleeds, CMBs) 数量,记录基底节区、顶叶、额颞叶与枕叶各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 以及表现扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC)^[6]。

1.4 调查方法

通过电子病例系统下载两组患者的年龄、性别、BMI 指数、多模态 MRI 参数与 Aβ1-42 蛋白水平等相关信息。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对相关数据进行分析。计量资料进行正态性与方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%) 表示,行卡方检验。以多因素 Logistic 回归分析影响因素,以受试者工作特征 (ROC) 曲线分析预测模型评估缺血性脑卒中后认知损害的预测价值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的单因素分析

两组收集的资料进行分析比较,WMLs 评分、WMLs 体积、CMBs 数量、基底节区 FA 值、顶叶 FA 值、额颞叶 FA 值与 Aβ1-42 蛋白水平均是缺血性脑卒中后认知损害的影响因素,差异均具有统计学意义 (*P*<0.05); 损害组的 WMLs 评分、WMLs 体积与 CMBs 数量均高于无损害组,基底节区 FA 值、顶叶

FA 值、额颞叶 FA 值与 Aβ1-42 蛋白水平均低于无损害组,差异均具有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

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

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

因素	损害组 (<i>n</i> =116)	无损害组 (<i>n</i> =116)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别				
男	59 (50.86)	58 (50.00)	0.017	0.896
女	57 (49.14)	58 (50.00)		
年龄 (岁)				
≤60	31 (26.72)	37 (31.90)	0.749	0.387
>60	85 (73.28)	79 (68.10)		
BMI 指数 (kg/m ²)				
≤24	75 (64.65)	78 (67.24)	0.173	0.678
>24	41 (35.35)	38 (32.76)		
WMLs 评分 (分)	4.38±0.57	3.36±0.42	15.516	<0.001
WMLs 体积 (%)	3.61±0.53	2.97±0.39	10.475	<0.001
CMBs 数量 (个)	2.64±0.49	1.87±0.46	12.339	<0.001
FA 值				
基底节区	0.47±0.13	0.56±0.16	4.702	<0.001
顶叶	0.39±0.08	0.48±0.11	7.127	<0.001
额颞叶	0.37±0.09	0.49±0.12	8.616	<0.001
枕叶	0.44±0.10	0.45±0.09	0.801	0.424
ADC 值 (mm ² /s)				
基底节区	2.32±0.14	2.34±0.16	1.013	0.312
顶叶	2.53±0.18	2.56±0.17	1.305	0.193
额颞叶	2.47±0.13	2.49±0.14	1.128	0.261
枕叶	2.56±0.21	2.61±0.19	1.141	0.255
Aβ1-42 蛋白 (pg/mL)	421.12±113.31	492.67±146.14	4.167	<0.001

2.2 缺血性脑卒中后认知损害多因素 Logistic 回归分析

以缺血性脑卒中患者是否出现认知损害为因变量,将采集的相关资料为自变量进行 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析显示,WMLs 评分升高、WMLs 体积增大、CMBs 数量增加、基底节区 FA 值降低、顶叶 FA 值降低、额颞叶 FA 值降低和 Aβ1-42 蛋白水平下降均是缺血性脑卒中后认知损害的独立危险因素 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 缺血性脑卒中后认知损害多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of cognitive impairment after ischemic stroke

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
WMLs 评分 (分)	连续变量	0.532	0.213	6.238	1.702	1.121~2.584	0.013
WMLs 体积 (%)	连续变量	0.786	0.324	5.885	2.195	1.163~4.141	0.015
CMBs 数量 (个)	连续变量	0.486	0.198	6.025	1.626	1.103~2.397	0.014
基底节区 FA 值	连续变量	0.762	0.263	8.395	2.143	1.280~3.586	0.004
顶叶 FA 值	连续变量	0.752	0.251	8.976	2.121	1.297~3.469	0.003
额颞叶 FA 值	连续变量	0.741	0.237	9.776	2.098	1.318~3.338	0.002
Aβ1-42 蛋白 (pg/mL)	连续变量	0.758	0.269	7.940	2.134	1.260~3.616	0.005

2.3 多模态 MRI 参数和 Aβ1-42 蛋白水平对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值

ROC 曲线分析显示, WMLs 评分、WMLs 体积、CMBs 数量、基底节区 FA 值、顶叶 FA 值、额颞叶 FA 值、Aβ1-42 蛋白水平及联合检测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.924、0.826、0.876、0.681、0.740、0.771、0.678、0.990, 联合检测优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 多模态 MRI 参数和 Aβ1-42 蛋白水平对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值

Table 3 Predictive value of multimodal MRI parameters and Aβ1-42 protein levels for cognitive impairment after ischemic stroke

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
WMLs 评分	3.802	0.924	0.889~0.959	0.871	0.828	<0.001
WMLs 体积	3.195	0.826	0.774~0.879	0.741	0.724	<0.001
CMBs 数量	2.217	0.876	0.833~0.920	0.810	0.802	<0.001
基底节区 FA 值	0.505	0.681	0.612~0.749	0.578	0.681	<0.001
顶叶 FA 值	0.405	0.740	0.676~0.804	0.638	0.759	<0.001
额颞叶 FA 值	0.415	0.771	0.712~0.831	0.664	0.733	<0.001
Aβ1-42 蛋白	453.925	0.678	0.609~0.748	0.629	0.664	<0.001
联合检测	/	0.990	0.981~0.999	0.974	0.879	<0.001

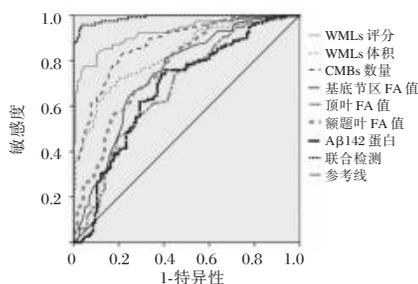


图 1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

3 讨论

Yu 等^[7]研究认为, 脑血流障碍导致的血管性认知损害和痴呆等病变与 Aβ 蛋白积累、炎症反应以及 WMLs 等多种因素相关。Zheng 等^[8]研究指出, Aβ1-42 蛋白是 CMBs 的危险因素之一, 而 CMBs 与 WMLs 容易导致认知区域出现功能障碍。脑白质与皮层-丘脑、边缘系统、基底神经节以及额叶-皮层下等多个环路密切相关, 能够影响执行功能、语言以及视空间等认知区域, 一旦出现 WMLs, 容易导致多认知区域受损进而引起认知损害^[9]。本研究结果显示, 损害组的 WMLs 评分与 WMLs 体积均高于无损害组, 提示缺血性脑卒中

后认知损害与 WMLs 参数相关, 通过多模态 MRI 检测 WMLs 可以评估认知损害情况。钱兰香等^[10]研究认为, CMBs 与缺血性脑卒中患者认知损害密切相关, 主要损害在视空间、执行能力与注意力等认知区域上, CMBs 的数量越多, 对患者认知功能的损害越严重。本研究结果显示, 损害组的 CMBs 数量远多于无损害组, 提示缺血性脑卒中后认知损害与 CMBs 数量存在关联性。CMBs 多发生于大脑小血管分布丰富区域, 主要是通过脑血流低灌注障碍、血脑屏障损伤以及神经炎症反应等机制, 导致出现 WMLs, 进而引起认知功能区域通路紊乱, 从而发生认知损害^[11]。Xing 等^[12]研究指出, FA 值与认知功能和记忆能力密切相关, 整体 FA 值降低是发生血管性认知损害的危险因素, 且合并存在 WMLs 老年患者发生血管性认知损害的风险更高。本研究结果显示, 损害组的基底节区 FA 值、顶叶 FA 值与额颞叶 FA 值均低于无损害组, 提示缺血性脑卒中后认知损害与基底节区、顶叶与额颞叶区域的 FA 值降低相关。缺血性脑卒中会导致患者出现严重的脑损伤与梗死, 引起 Aβ1-42 蛋白沉积与神经性炎症, 导致患者出现认知损害^[13]。张填等^[14]研究指出, Aβ1-42 蛋白与脑血管病变密切相关, 血清 Aβ1-42 蛋白水平降低会提高出现缺血性脑卒中后认知障碍的风险。本研究结果显示, 损害组的血清 Aβ1-42 蛋白水平低于无损害组, 提示缺血性脑卒中后认知损害与 Aβ1-42 蛋白水平降低相关。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示, WMLs 评分升高、WMLs 体积增大、CMBs 数量增加、基底节区 FA 值降低、顶叶 FA 值降低、额颞叶 FA 值降低和 Aβ1-42 蛋白水平下降均是缺血性脑卒中后认知损害的独立危险因素。进一步验证 WMLs 评分、WMLs 体积、CMBs 数量、基底节区 FA 值、顶叶 FA 值、额颞叶 FA 值与 Aβ1-42 蛋白水平对缺血性脑卒中后认知损害的预测价值, 结果显示各单一指标均可对缺血性脑卒中后认知损害进行预测, 提示多模态 MRI 参数与 Aβ1-42 蛋白水平可作为缺血性脑卒中后认知损害的诊断指标, 且联合检测可提高预测缺血性脑卒中后认知损害的敏感度和特异度。

综上所述, 多模态 MRI 参数、血清 Aβ1-42 蛋白水平与缺血后脑卒中认知损害相关, 多模态 MRI 参数、血清 Aβ1-42 蛋白水平可能成为诊断缺血后脑卒中认知损害的重要检测指标, 为临床诊治提供参考依据。

参考文献

- [1] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(11):1088-1098.
- [2] 张丽娟,高梦琦,颜承悦.血清维生素 B6、25-羟基维生素 D3 及同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中进展关系研究[J]. 华南预防医学, 2022, 48(11):1396-1399.
- [3] 秦元林,于昊,陈月芹.多模态 MRI 对急性缺血性脑卒中诊断及预后评估的研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(8):112-116.
- [4] Ma Y, Brettschneider J, Collingwood JF. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Levels Identifies Mild Cognitive Impairment Patients Progressing to Alzheimer's Disease[J]. Biomedicines, 2022, 10(7):1713.
- [5] 陈昕灏,卢根娣.缺血性脑卒中后认知障碍危险因素前瞻性队列研究[J]. 护理学报, 2022, 29(18):6-11.
- [6] 王欣丽,甄娜,杨海龙,等.多模态 MRI 参数联合甲状腺激素评估脑小血管病认知损害的研究[J]. 影像科学与光化学, 2022, 40(06):1328-1333.
- [7] Yu W, Li Y, Hu J, et al. A Study on the Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment and Dementia: The Chronic Cerebral Hypoperfusion Hypothesis[J]. J Clin Med, 2022, 11(16):4742-4742.
- [8] Zheng H, Yuan Y, Zhang Z, et al. Analysis of Risk Factors for Cerebral Microbleeds and the Relationship between Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment[J]. Brain Sci, 2022, 12(11):1445-1445.
- [9] 马翠红,方建伟,李爱芹,等.轻型急性缺血性脑卒中早期认知损害的特点和危险因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(2):93-97.
- [10] 钱兰香,金丽娜.缺血性脑卒中合并脑微出血患者认知功能的变化[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14):3117-3119.
- [11] 金平飞,丛树艳,向春晨.脑微出血与认知障碍关系的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(1):79-82.
- [12] Xing Y, Yang J, Zhou A, et al. White Matter Fractional Anisotropy Is a Superior Predictor for Cognitive Impairment Than Brain Volumes in Older Adults With Confluent White Matter Hyperintensities[J]. Front Psychiatry, 2021, 12:633811.
- [13] Yang SY, Liu HC, Chen WP. Immunomagnetic Reduction Detects Plasma Aβ1-42 Levels as a Potential Dominant Indicator Predicting Cognitive Decline[J]. Neurol Ther, 2020, 9(2):435-442.
- [14] 张填,陈薪旭,邢梦芸,等.血清 OxA、Aβ1-42 对缺血性脑卒中后认知障碍的影响及诊断的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24):5937-5940.

(上接第 1924 页)

- [3] 葛威,崔凯,康宁宁,等.单孔、两孔及三孔胸腔镜下早期非小细胞肺癌根治术的效果比较研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18):3470-3473.
- [4] 王高祥,熊燃,吴汉然,等.单孔与三孔胸腔镜治疗非小细胞肺癌患者近期结果对比分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(12):896-901.
- [5] 姜伟,裘超,陈德福,等.快速康复外科对胸腔镜非小细胞肺癌术后并发症的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13):2360-2364.
- [6] 张彤,张安庆,张荣新,等.单孔及三孔胸腔镜对早期非小细胞肺癌患者临床指标及术后恢复的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(21):2316-2319.
- [7] 严广斌.视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2014, 8(2):273-273.
- [8] 姚文杰,李宏芹.单孔胸腔镜肺叶切除术用于早期非小细胞肺癌治疗的效果及安全性分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2020, 29(12):30-33.
- [9] 王宗春,何爱兵,戴成林.单孔胸腔镜手术对中老年 NSCLC 患者术后免疫炎症反应的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(6):251-254.
- [10] 侍晔,刘政呈,曹琤,等.单孔胸腔镜肺叶切除并纵隔淋巴结清扫治疗 I~II 期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国医刊, 2020, 55(12):1315-1319.
- [11] 张帆,周勇锋,辛伟.不同类型胸腔镜治疗非小细胞肺癌的临床效果及对患者并发症的影响[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(8):850-853.
- [12] 卢开进,贾卫光,申江峰.单孔胸腔镜与两孔胸腔镜手术治疗肺癌的效果及创伤程度评估[J]. 中国内镜杂志, 2018, 24(1):60-65.
- [13] Narita T, Taga T, Sugita K, et al. The autocrine loop of epidermal growth factor receptor-epidermal growth factor / transforming growth factor-alpha in malignant rhabdoid tumor cell lines: heterogeneity of autocrine mechanism in TTC549[J]. Jpn J Cancer Res, 2001, 92(3):269-278.
- [14] Patel JL, Erickson JA, Roberts WL, et al. Performance characteristics of an automated assay for the quantitation of CY-FRA 21 -1 in human serum[J]. Clin Biochem, 2010, 43(18):1449-1452.

肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3、EAF2 蛋白表达及其临床意义

李瑞超^{1*} 贾莉¹ 吴立丽² 郭玮¹ 宫艳美¹ 张俊萍³

[摘要] 目的 观察肺癌患者的 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达情况,并分析其临床意义。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 8 月在运城市中心医院接受手术治疗的肺癌患者 100 例为研究对象,观察患者癌组织和癌旁组织(癌旁距离 2 cm) Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的差异,比较 TNM 分期、是否存在淋巴结转移、肿瘤分化程度、肿瘤大小等不同临床病理特征中 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达差异,采用多因素 Logistic 回归分析影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素。结果 肺癌患者癌组织 Bmi-1、Caspase-3 阳性表达率较癌旁组织高,EAF2 阳性表达率较癌旁组织低,差异有统计学意义($\chi^2=46.154、98.000、60.652;P<0.05$);TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移、分化程度为低分化、肿瘤大小 ≥ 3 cm 的肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 阳性表达率较高($\chi^2=31.049、32.773、25.445、7.563、10.882、24.370、35.065、7.563;P<0.05$),EAF2 阳性表达率较低($\chi^2=17.582、7.441、23.645/4.762;P<0.05$),不同年龄、性别的肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3、EAF2 表达差异无统计学意义($\chi^2=1.515、1.307、0.001、0.499、0.495、0.001;P>0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,淋巴结转移、TNM 分期是影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素($P<0.05$)。结论 肺癌患者的 Bmi-1、Caspase-3 阳性表达率较高,EAF2 阳性表达率较低,且与患者的分期、淋巴结转移情况密切相关。

[关键词] 肺癌; Bmi-1; 凋亡; EAF2; 回归分析

Expression of Bmi-1, caspase-3 and EAF2 proteins in lung cancer patients and their clinical significance

LI Ruichao^{1*}, JIA Li¹, WU Lili², GUO Wei¹, GONG Yanmei¹, ZHANG Junping³

(1. Oncology Department of Yuncheng Central Hospital, Yuncheng, Shanxi, China, 044000; 2. Radiotherapy Department of Yuncheng Central Hospital, Yuncheng, Shanxi, China, 044000; 3. Cancer Center of Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030000)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the expression of Bmi-1, Caspase-3 and EAF2 in lung cancer patients and analyze their clinical significance. **Methods** A total of 100 patients with lung cancer who received surgical treatment in Yuncheng Central Hospital from February 2020 to August 2022 were selected as the study objects to observe the differences in the expression of Bmi-1, caspase-3 protein and EAF2 protein in cancer tissues and adjacent tissues (2cm away from the adjacent tissues). The expression differences of Bmi-1, caspase-3 protein and EAF2 protein in different clinicopathologic characteristics such as TNM stage, presence of lymph node metastasis, tumor differentiation degree and tumor size were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the expression of Bmi-1, caspase-3 and EAF2 proteins in lung cancer patients. **Results** The positive expression rates of Bmi-1 and caspase-3 in lung cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the positive expression rates of EAF2 were lower than those in adjacent tissues,

基金项目:山西省面上自然基金项目(201901D111421)

作者单位:1. 运城市中心医院肿瘤科,山西,运城 044000

2. 运城市中心医院放射治疗科,山西,运城 044000

3. 山西白求恩医院肿瘤中心,山西,太原 030000

*通信作者:李瑞超, E-mail: liruichao.23@163.com

the difference was statistically significant ($\chi^2=46.154, 98.000, 60.652; P<0.05$). The positive expression rates of Bmi1 and caspase-3 were higher in patients with TNM stage III, lymph node metastasis, low differentiation and tumor size ≥ 3 cm ($\chi^2=31.049, 32.773, 25.445, 7.563, 10.882, 24.370, 35.065, 7.563, P<0.05$), the positive expression rate of EAF2 was low ($\chi^2=17.582, 7.441, 23.645/4.762; P<0.05$), there were no significant differences in the expression of Bmi-1, caspase-3 and EAF2 in different ages and genders ($\chi^2=1.515, 1.307, 0.001, 0.499, 0.495, 0.001; P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that lymph node metastasis and TNM stage were the factors affecting the expression of Bmi-1, caspase-3 protein and EAF2 protein in lung cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expression rates of Bmi-1 and caspase-3 were higher in patients with lung cancer, and the positive expression rates of EAF2 were lower, which were closely related to the stage and lymph node metastasis of patients.

[KEY WORDS] Lung cancer; Bmi-1; Apoptosis; EAF2; Regression analysis

肺癌是临床发病率较高的恶性肿瘤,患者转归与肿瘤临床分期、是否发生转移等有关^[1-2]。有研究表明,沉默原癌基因(B-cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1, *Bmi-1*)表达紊乱会表现出多方面的促癌变行为,核蛋白Bmi-1可抑制机体细胞正常凋亡,并促进机体细胞增殖,导致癌变^[3]。含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase-3)是一种蛋白酶,可切割靶蛋白分子天冬氨酸上残基的肽键,从而造成细胞凋亡^[4]。有研究表明^[5]Bmi-1和Caspase-3的表达与多种肿瘤的发生具有相关性,但其与肺癌是否相关的研究较少。RNA聚合酶延长相关因子-2(RNA polymerase II elongation factor-associated factor 2, EAF2)是一种含有大量赖氨酸的RNA聚合酶II延伸因子^[6],被认为是参与肿瘤发生过程的抑制因子,研究发现^[7],EAF2与前列腺癌细胞的增殖、转移密切相关,很少有研究其在肺癌中的表达特点。基于上述研究背景,运城市中心医院对Bmi-1、Caspase-3蛋白和EAF2在肺癌中的表达水平进行了检测,探讨了其与临床病理特征的关系,以为临床提供依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年8月在运城市中心医院接受手术治疗的肺癌患者^[3]100例为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 50 周岁;②经病理检查确诊为肺癌;③无其他严重基础疾病者;排除标准:①不愿参与本项研究者;②合并其他原发肿瘤疾病者。100例肺癌患者中,男55例,女45例,年龄58~78岁,平均(68.25 \pm 5.36)岁,临床分期:I+II期

者35例,III期者65例,有淋巴转移者30例。选取肿瘤组织及距离肿瘤组织2cm的癌旁组织进行分析。本研究经伦理委员会评审通过,且患者均知情同意。

1.2 研究方法

采用免疫组化SP法。取肿瘤组织及癌旁组织,用4%甲醛固定,作常规石蜡切片,常规脱水脱蜡,采用3%的H₂O₂去除标本中的内源性过氧化物酶并对其进行抗原修复,EDTA修复后,进行检测。依次加入Bmi-1兔抗人一抗抗体、兔抗人EAF2单克隆抗体、兔抗人Caspase-3单克隆抗体(一抗稀释比例;1:1000)(购自美国Abcam公司),以乳腺癌免疫组化阳性片作为阳性对照,PBS代替一抗作为阴性对照,于4℃环境下孵育过夜。用PBS冲洗3次后加入二抗(稀释比例:1:5000),在室温下孵育30min。行PBS冲洗,随后进行DAB显色、苏木素染色。得到染完色的组织切片后,将其放在高倍显微镜下观察。

参照文献评分方法^[8],对染色强度和阳性细胞(棕黄色颗粒)比率进行评分,染色强度:0分为无着色,1分为淡黄色;2分为棕黄色,3分为棕褐色;阳性细胞比率,<5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>76%为4分。将染色强度和阳性细胞比率得分之和进行相加,总分 ≥ 4 分为阳性表达。

1.3 观察指标

观察患者癌组织和癌旁组织Bmi-1、Caspase-3蛋白、EAF2蛋白表达的差异,比较不同临床病理特征(如TNM分期、是否存在淋巴结转移、分化程度、肿瘤大小等)Bmi-1、Caspase-3蛋白、EAF2蛋白表达的不同,分析影响肺癌患者Bmi-1、Caspase-3蛋白、EAF2蛋白表达的因素。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件进行数据分析处理。计数资料用 $n(\%)$ 描述,采用卡方检验,采用回归分析法分析影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的比较

肺癌患者癌组织 Bmi-1、Caspase-3 阳性表达率较癌旁组织高,EAF2 阳性表达率较癌旁组织低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 癌组织和癌旁组织 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的比较

组别	<i>n</i>	Bmi-1 阳性	Caspase-3 阳性	EAF2 阳性
癌旁组织	100	10	15	75
癌组织	100	55	85	20
χ^2 值		46.154	98.000	60.652
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同临床病理特征 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的比较

TNM 分期为 III 期、有淋巴结转移、分化程度为低分化、肿瘤大小 ≥ 3 cm 的肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 阳性表达率较高,EAF2 阳性表达率较

低,差别有统计学意义($P<0.05$);不同年龄、性别的肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3、EAF2 表达,差别无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素分析

将患者的 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白阳性表达率作为因变量,以单因素有意义的因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,淋巴转移、TNM 分期是影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响肺癌患者 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的因素分析

因素	β 值	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
淋巴转移					
Bmi-1	1.715	8.264	4.435	1.448~10.956	0.012
Caspase-3	1.238	6.325	4.028	1.386~12.082	0.026
EAF2	-1.426	5.982	3.985	1.026~11.369	0.005
TNM 分期					
Bmi-1	1.642	10.763	5.017	1.862~15.325	0.001
Caspase-3	1.365	7.356	4.365	1.755~14.368	0.003
EAF2	-1.257	6.254	3.798	1.423~13.622	0.035

3 讨论

肺癌的发病原因复杂,研究其发病机制对于预防及治疗具有重要意义。

表 2 不同临床病理特征 Bmi-1、Caspase-3 蛋白、EAF2 蛋白表达的比较

Table 2 Comparison of expressions of Bmi-1, Caspase-3 and EAF2 proteins in different clinicopathological features

项目	<i>n</i>	Bmi-1	χ^2 值	<i>P</i> 值	Caspase-3	χ^2 值	<i>P</i> 值	EAF2	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄			1.515	0.218		1.307	0.253		0.001	0.999
≥ 65 岁	40	25			32			8		
<65 岁	60	30			53			12		
性别			0.499	0.480		0.495	0.482		0.001	0.999
男	55	32			48			11		
女	45	23			37			9		
TNM 分期			31.409	<0.001		32.773	<0.001		17.582	<0.001
I+II	35	10			20			15		
III	65	55			65			5		
淋巴转移			25.445	<0.001		7.563	0.006		7.441	0.006
有	30	28			30			1		
无	70	27			55			19		
分化程度			10.882	0.001		24.370	<0.001		23.645	<0.001
中高分化	42	15			27			18		
低分化	58	40			58			2		
肿瘤大小			35.065	<0.001		7.563	0.006		4.762	0.029
<3 cm	70	25			55			18		
≥ 3 cm	30	30			30			2		

研究发现^[9-10]原癌基因 *Bim-1* 基因在乳腺癌、食管癌等多种肿瘤细胞中呈现高表达,与肿瘤的发生发展密切相关,但对于其在肺癌中的表达机制尚不明确。在癌症治疗中涉及的不同细胞死亡过程,细胞凋亡也是研究较多的领域,细胞凋亡是细胞死亡的遗传调节形式在消除感染方面发挥重要作用受损^[11]。有些细胞凋亡可导致肿瘤的发生,*Caspase-3* 是其中主要介质是效应因子,已知它可以诱导细胞凋亡。此外,长时间自噬可导致癌细胞死亡,因此,自噬可被利用为假设的假设癌症治疗目标。有研究报道^[12-13]了肿瘤抑制因子 *EAF2* 可诱导转染细胞凋亡和抑制异种移植肿瘤的生长,抑制前列腺肿瘤生长。*EAF2* 是否与肺癌的发生有关有待证明。

为了探究 *Bim-1*、*Caspase-3* 及 *EAF2* 在肺癌患者中的表达特点,以期为临床诊断及治疗提供参考,本院进行了相关研究。结果显示,肺癌组织中 *Bmi-1* 和 *Caspase-3* 的阳性表达率较癌旁组织高。*EAF2* 阳性表达率较癌旁组织低,差异有统计学意义。在很多肿瘤组织中发现 *Bmi-1* 表达异常,其主要通过调节细胞周期在肿瘤发生和发展中起作用。当 *Bmi-1* 高表达时,启动 DNA 复制相关基因的转录,细胞周期进入 S 期,最终加速肿瘤细胞的增殖过程。相反,当 *Bmi-1* 表达水平低时,它可以促进细胞的衰老或凋亡。*EAF2* 阳性表达率较低,*EAF2* 可发挥抑癌基因的作用参与肿瘤细胞增殖、凋亡,*EAF2* 蛋白与患者病情发展密切相关。*Caspase-3* 是半胱氨酸蛋白酶家族的成员,它在细胞凋亡途径中起着至关重要的作用切割各种关键细胞蛋白^[14]。这些结果表明 *caspase-3* 异常高表达会减弱凋亡相关途径,降低抑癌基因的表达,且还可能减弱化疗药物对机体的作用。TNM 分期为 III 期、有淋巴结转移、分化程度低、肿瘤大小 ≥ 3 cm 的肺癌患者 *Bmi-1*、*Caspase-3* 阳性表达率较高,*EAF2* 阳性表达率较低。三种蛋白的水平均与肺癌发展密切相关。

将三种指标进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,淋巴转移、TNM 分期是影响肺癌患者 *Bmi-1*、*Caspase-3* 蛋白、*EAF2* 蛋白表达的因素。*Bmi-1* 的高表达与肿瘤转移,进展和恶化相关。原因是 *Bmi-1* 在作为原癌基因激活后可直接作用于细胞分裂并促进细胞增殖;另一方面,*Bmi-1* 表达的蛋白质可以与转移因子和肿瘤浸润因子相互作用,促进肿瘤转移和恶化,与张庆华等的报道一致^[15]。基于淋巴转移、TNM 分期与肺癌患者

Caspase-3 蛋白的关系来看,癌细胞存在较高分期及发生淋巴结转移,其细胞凋亡调控机制障碍程度越高,癌细胞增殖能力也较强。淋巴结转移潜能可能主要取决于 *caspase-3* 的高表达。*EAF2* 蛋白低表达可促进肿瘤进展。若失去了关键 *caspase* 的表达或功能,可以呈现癌细胞对细胞凋亡有抵抗力,某些凋亡刺激可能影响治疗结果,这些发现可能具有重要意义。*EAF2* 蛋白在中高分化、TNM 分期 III~IV 期的肺癌组织中表达水平低,*Bmi-1* 蛋白呈高表达,提示其参与了肺癌的发生及进展过程,且 *EAF2* 可能发挥抑癌基因的功能。

综上所述,肺癌患者的 *Bmi-1*、*Caspase-3* 阳性表达率较高,*EAF2* 阳性表达率较低,且与患者的分期、淋巴结转移情况密切相关。

参考文献

- [1] 石红梅,于洪涛,郭彩霞. PBK/TOPK 下调对非小细胞肺癌细胞迁移、增殖及存活能力的影响[J]. 癌症进展, 2017, 15(7):759-761.
- [2] Han KN, Kim HK, Choi YH. Application of a three-dimensional video system in the training for uniportal thoracoscopic surgery[J]. J Thorac Dis, 2018, 1(1):11-6.
- [3] 张轩斌,金博,彭飞,等. 沉默 *Bmi-1* 表达对人小细胞肺癌细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6):1025-1029.
- [4] Lee TK, Roh HS, Yu JS, et al. Pinecone of *Pinus koraiensis* Inducing Apoptosis in Human Lung Cancer Cells by Activating *Caspase-3* and its Chemical Constituents [J]. Chem Biodivers, 2017, 14(4):e1600412.
- [5] 刘玉娇,付小利,孟秀香. *Bmi-1* 基因与 PI3K/AKT 信号通路关系的研究进展[J]. 医学检验与临床, 2017,28(10):31-33.
- [6] Hsu HY, Lin TY, Hu CH, et al. Fucoidan Upregulates TLR4/CHOP-Mediated *Caspase-3* and PARP Activation to Enhance Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Human Lung Cancer Cells[J]. Cancer Lett, 2018, 432(1):112-120.
- [7] 王凯臣,梁婷婷,何正卓,等. RNA 聚合酶 2 延长因子相关因子 2 可通过调节胞外信号调控激酶的磷酸化抑制前列腺癌细胞的增殖和迁移[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(4):635-638.
- [8] Wang Y, Pascal LE, Zhong M, et al. Combined loss of *EAF2* and p53 induces prostate carcinogenesis in male mice [J]. Endocrinology, 2017, 158(12):4189-4205.
- [9] 孙曼,蒋军广,张晓燕,等. 凋亡相关基因 *caspase-3* 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1):17-19.
- [10] 张轩斌,金博,彭飞,等. 沉默 *Bmi-1* 表达对人小细胞肺癌细胞凋亡的影响及其机制研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6):62-66. (下转第 1938 页)

结核性脑膜炎患者外周血及脑脊液中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163 表达的临床意义

王霞^{1*} 张利利¹ 李晓阳¹ 牛文一¹ 李明瑛¹ 韩伟²

[摘要] 目的 分析结核性脑膜炎(TBM)患者外周血及脑脊液(CSF)中微小RNA-155(*miRNA-155*)、微小RNA-125b(*miRNA-125b*)、可溶性CD163(sCD163)表达的临床意义。方法 选取2018年1月至2023年1月于新乡医学院第一附属医院就诊的183例TBM患者作为TBM组,根据其病情分为I期57例,II期73例和III期53例。另选同期60例原发性头痛患者作为对照组,以逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)测定各组外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*表达,以酶联免疫吸附(ELISA)法测定外周血及CSF中sCD163表达。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达对TBM的早期诊断价值。分析外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达与TBM病情程度的关系。结果 TBM组患者外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);外周血中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163诊断TBM的ROC曲线下面积(AUC)依次为0.886、0.865、0.782,CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163诊断TBM的AUC依次为0.925、0.905、0.915(P 均 <0.05);TBM患者外周血和CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平比较:III期>II期>I期,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman相关性分析显示,TBM患者外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平与其病情程度分别呈正相关关系($r=0.810、0.562、0.325、0.611、0.472、0.682,P<0.05$)。结论 TBM患者外周血及CSF中*miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163均显著升高,此三项指标可作为TBM患者临床诊断和病情评估的生物学标志物。

[关键词] 结核性脑膜炎;外周血;脑脊液;微小RNA-155;微小RNA-125b;可溶性CD163

Clinical significance of the expression of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis

WANG Xia^{1*}, ZHANG Lili¹, LI Xiaoyang¹, NIU Wenyi¹, LI Mingying¹, HAN Wei²

(1. The Fourth Ward of Tuberculosis Department of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China, 453100; 2. The Second Ward of Tuberculosis Department of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan, China, 453100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical significance of the expression of microRNA-155 (*miRNA-155*), microRNA-125b (*miRNA-125b*) and soluble CD163 (sCD163) in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with tuberculous meningitis (TBM). **Methods** A total of 183 patients with TBM who were admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2018 to January 2023 were selected, including 57 patients in stage I, 73 patients in stage II and 53 patients in stage III. At the same time, 60 patients with primary headache were selected as the control group. The expression of *miRNA-155* and *miRNA-125b* in peripheral blood and CSF of each group was measured by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression of sCD163 in peripheral blood and CSF was measured by

基金项目:河南医学科技攻关计划项目(LHGJ20220594)

作者单位:1.新乡医学院第一附属医院结核内科四病区,河南,新乡 453100

2.新乡医学院第一附属医院结核内科二病区,河南,新乡 453100

*通信作者:王霞, E-mail:wangxia92551@163.com

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The diagnostic value of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF for TBM in early stage was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The relationship between the expression of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF and the severity of TBM was discussed. **Results** The expression levels of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF in the TBM group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) values of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood for diagnosing TBM were 0.886, 0.865 and 0.782. The AUC values of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in CSF for diagnosing TBM were 0.925, 0.905 and 0.915 ($P<0.05$). The expression of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF of patients with TBM increased in order from stage III, stage II to stage I ($P<0.05$). Spearman correlation analysis found that the expression levels of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF of patients with TBM were positively correlated with the severity ($r=0.810, 0.562, 0.325, 0.611, 0.472, 0.682, P<0.05$). **Conclusion** The levels of *miRNA-155*, *miRNA-125b* and sCD163 in peripheral blood and CSF of patients with TBM are significantly elevated. These indicators can be used as biological markers for clinical diagnosis and condition assessment of patients with TBM.

[KEY WORDS] Tuberculous meningitis; Peripheral blood; Cerebrospinal fluid; *miRNA-155*; *miRNA-125b*; Soluble CD163

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是由结核分枝杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)侵入蛛网膜下腔引起的中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染性疾病,致残率、死亡率均较高^[1]。由于TBM患者的临床表现缺乏特异性,因此临床误诊率较高。既往临床多根据患者的临床表现、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)抗酸染色、结核分枝杆菌培养等对TBM进行诊断,但CSF抗酸染色、结核分枝杆菌培养结果诊断MTB的敏感性不佳,培养所需时间长,故二者在诊断该病上具有一定的局限性^[2]。随着第二代测序技术的推广应用,TBM病原体的检测效率大大提高,但仍难以鉴别TBM和病毒性脑膜炎(viral meningitis, VM)。近年来,微小RNA(microRNA, *miRNA*)作为一种新型的疾病诊断标志物在临床中颇受关注。*miRNA-155*、*miRNA-125b*均为*miRNA*家族成员,在细菌、病毒等感染性疾病的进程中发挥着重要作用^[3]。可溶性CD163(soluble CD163, sCD163)为CD163的可溶形式,可参与机体炎症、免疫反应。对此,本研究检测TBM患者外周血及CSF中*miRNA-125b*、*miRNA-155*、sCD163的表达,分析其与病情严重程度的关系,以期临床诊治TBM提供参考,报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年1月至2023年1月于新乡医学院

第一附属医院183例TBM患者作为研究对象(TBM组),其中男性111例,女性72例;年龄36~59岁,平均(47.35±5.34)岁;体质指数(body mass index, BMI)20~25 kg/m²,平均(22.51±1.22) kg/m²;临床表现:发热146例(79.78%)、头痛150例(81.97%)、呕吐119例(65.03%)、厌食与体重减轻108例(59.02%)、颈抵抗100例(54.64%)、神志改变56例(30.60%)、颅神经损害43例(23.50%)。纳入标准:①符合《2019中国中枢神经系统结核病诊疗指南》^[4]中TBM有关诊断:患者伴一项或多项TBM典型的症状或体征,影像学检查脑组织疑似灶或肺部有结核病变,CSF TBM培养阳性;②成年患者,年龄18~78岁。排除标准:①非TBM患者;②发病时间>2周,入院前曾接受过抗结核、抗病毒、糖皮质激素等治疗;③入院前接受过抗结核治疗;④无法排除其他原因的神经系统疾病者;⑤妊娠或哺乳女性;⑥合并恶性肿瘤;⑦心肺肝肾严重障碍者;⑧精神疾病史。另选取60例原发性头痛患者作为对照组,其中男性31例,女性29例;年龄33~58岁,平均(45.88±6.01)岁;BMI 18.5~26.0 kg/m²,平均(22.32±1.67) kg/m²。纳入标准:①性别、年龄与TBM组相匹配;②体格检查未发现脑膜刺激征阳性体征,CSF及相关辅助检查各项指标均为正常值。排除标准同TBM组。两组患者在性别($\chi^2=1.503$)、年龄($t=1.789$)、BMI($t=0.947$)上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院伦理委员会批准,所有入选对象均签订知情同意书。

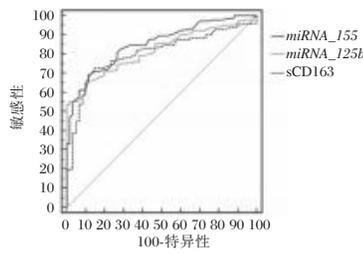


图1 血浆 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 诊断 TBM 的 ROC 图

Figure 1 ROC diagram of plasma miRNA-155, miRNA-125b and sCD163 in diagnosis of TBM

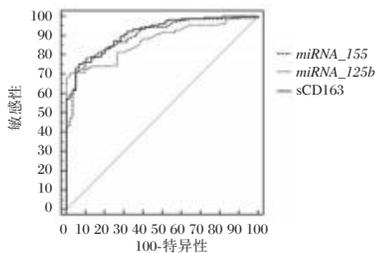


图2 CSF miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 诊断 TBM 的 ROC 图

Figure 2 ROC diagram of CSF miRNA-155, miRNA-125b and sCD163 in diagnosis of TBM

表2 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 表达水平对 TBM 患者的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of miRNA-155, miRNA-125b and sCD163 expression levels in TBM patients

指标	体液	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95% CI	截断值
miRNA-155	外周血	0.886	80.33	88.33	0.846~0.926	>0.78
	CSF	0.925	79.78	96.67	0.894~0.957	>1.15
miRNA-125b	外周血	0.865	78.14	83.33	0.820~0.911	>1.52
	CSF	0.905	78.69	1.000	0.866~0.943	>3.03
sCD163 (g/L)	外周血	0.782	62.84	86.67	0.724~0.840	>2.36
	CSF	0.915	83.06	95.00	0.881~0.949	>86.01

3 讨论

TBM 多见于儿童以及获得性免疫缺陷者。近几年随着卡介苗疫苗的推广和结核病防治工作的开

展,我国 TBM 患病率较过去明显降低,患者预后得以改善,但该病死亡率仍较高,并且有超过半数的幸存者遗留永久性的神经系统后遗症^[7]。因此,早期诊断和合理治疗是改善 TBM 患者预后的关键。

目前,关于一些 miRNAs 可参与某些感染性疾病、免疫性疾病表达谱的观点已得到证实。大多数研究认为,当机体处于疾病状态时,其 miRNAs 表达谱可发生特征性改变^[8]。miRNA-155 由免疫炎症相关细胞产生,其表达水平受 B 细胞整合簇 (B cell integration cluster, BIC) 基因的转录水平和其他 miRNA 调控。Wu 等^[9]的研究结果显示,活动性结核病 (active tuberculosis, ATB) 患者外周血单核细胞中 mi-155 表达水平较健康对照人群高出 3.7 倍,提示 miRNA-155 可能参与结核病的发生。miRNA-125b 可调控靶蛋白表达水平,在众多疾病中均有表达。sCD163 是仅存于单核-巨噬细胞系统细胞膜上的跨膜分子,正常情况下,其在外周血中表达水平较低,当机体发生炎症反应时,其水平可迅速升高。Kumar 等^[10]的研究表明,结核病患者血浆 sCD163 表达中位为 241.4 pg/mL,较健康人群的 132.7 pg/mL 高,提示 sCD163 可能与结核病发生、发展有关。袁秀丽等^[11]研究 miRNA-125b、miRNA-155 在 TBM 患者血浆及 CSF 中的表达,发现 TBM 患者血浆及 CSF 中 miRNA-125b、miRNA-155 含量均高于原发性头痛患者。本研究结果显示,与对照组相比,TBM 组外周血及 CSF 中 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 表达均显著升高,与上述报道基本一致。提示 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 在 TBM 的发生、发展中可能发挥一定作用,检测外周血及 CSF 中 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 的表达水平或许有助于预防或治疗 TBM。考虑原因可能是:MTB 感染后,机体面临来自巨噬细胞的固有免疫抵抗,同时 MTB 可诱导巨噬细胞的吞噬、炎症反应,使 B 淋巴细胞过度激

表3 不同病情 TBM 患者 miRNA-155、miRNA-125b、sCD163 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of expression levels of miRNA-155, miRNA-125b and sCD163 in TBM patients with different conditions ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	外周血			CSF		
		miRNA-155	miRNA-125b	sCD163 (g/L)	miRNA-155	miRNA-125b	sCD163 (g/L)
I 期组	57	0.71±0.16	1.57±0.30	2.29±0.39	1.19±0.16	3.59±1.25	89.97±10.89
II 期组	73	1.29±0.25 ^a	1.89±0.39 ^a	2.49±0.45 ^a	1.35±0.23 ^a	4.12±1.37 ^a	99.14±12.63 ^a
III 期组	53	1.51±0.18 ^{ab}	2.24±0.45 ^{ab}	2.68±0.51 ^{ab}	1.65±0.27 ^{ab}	5.58±1.45 ^{ab}	122.33±14.97 ^{ab}
F 值		234.833	42.264	10.473	60.452	31.774	92.422
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期组比较,^aP<0.05;与 II 期组比较,^bP<0.05。

活,产生致病性自身抗体,导致外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b* 表达上调^[12];而sCD163表达上调则可能是因MTB感染后,与结核杆菌直接接触的外周血单核细胞和脑膜中巨噬细胞的激活所致^[13]。本研究ROC曲线分析显示,当外周血 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达分别高于0.78、1.52、2.36 g/L以及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达分别高于1.15、3.03、86.01 g/L时,其AUC均>0.75,提示外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平对TBM患者具有较好的诊断价值,或许可为TBM的早期诊断提供参考依据。另外,本研究还观察到,不同临床分期TBM患者外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达差异显著,相关性分析也显示外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平分别与患者病情程度正相关,可见外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达水平可一定程度反映TBM患者病情严重程度,表现为临床分期越高,外周血及CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达越高,患者病情越严重,提示此三项指标能够反映TBM患者的临床状况,有助于医师把握患者病情,为后续治疗提供参考。

综上所述,外周血和CSF中 *miRNA-155*、*miRNA-125b*、sCD163表达在TBM患者中异常升高,且与临床分期呈正相关,可能参与TBM的发生、发展。三指标可作为潜在的生物学标志,为临床医师诊断TBM及病情评估提供参考。

参考文献

- [1] 赵钢,周林甫,张红鸭. 结核性脑膜炎的诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1154-1160.
- [2] 葛向华,李保胜,刘芳,等. 不典型结核性脑膜炎三例误诊原因分析[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 11-14.
- [3] 张艳泓,黄海龙,徐两蒲. 微小RNA对 β -地中海贫血中 γ -珠蛋白基因的调控机制研究进展[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(1): 61-65.
- [4] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019中国中枢神经系统结核病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408.
- [5] Kalita J, Misra UK, Singh VK, et al. Inclusion of Mechanical Ventilation in Severity Staging of Tuberculous Meningitis Improves Outcome Prediction[J]. Am J Trop Med Hyg, 2020, 103(2): 689-695.
- [6] Thao LTP, Wolbers M, Heemskerk AD, et al. Dynamic Prediction of Death in Patients With Tuberculous Meningitis Using Time-updated Glasgow Coma Scale and Plasma Sodium Measurements[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(5): 827-834.
- [7] 龙小平,戴仲秋,敖科萍,等. 四川大学华西医院2012-2018年肺外结核患者结核分枝杆菌培养情况分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(1): 127-130.
- [8] Çavuşoğlu C, Çoğulu Ö, Durmaz A, et al. Investigation of miRNA and cytokine expressions in latent tuberculosis infection and active tuberculosis[J]. Turk J Med Sci, 2022, 52(3): 649-657.
- [9] Wu J, Lu C, Diao N, et al. Analysis of microRNA expression profiling identifies miR-155 and miR-155* as potential diagnostic markers for active tuberculosis: a preliminary study[J]. Hum Immunol, 2012, 73(1): 31-37.
- [10] Kumar NP, Moideen K, Bhootra Y, et al. Elevated circulating levels of monocyte activation markers among tuberculosis patients with diabetes co-morbidity[J]. Immunology, 2019, 156(3): 249-258.
- [11] 袁秀丽. 结核性脑膜炎患者血浆和脑脊液中miRNAs含量检测及其临床价值评估[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(31): 22-25.
- [12] 王静娴,刘雪琴,仝桃玲,等. 结核性脑膜炎患儿外周血MiR-125b及脑脊液 $\beta 2$ 微球蛋白表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1431-1435.
- [13] 曹哲,常会娟,李柯,等. 血清EGF, sCD163及IL-6在新生儿肺炎患儿中的表达及临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 1008-1011.
- [11] 付亚斋,杨林军,金鸳鸯. 姜黄素联合顺铂对肺癌A549细胞Bcl-2及Caspase-3表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018(1): 95-98.
- [12] 刘玉玲,黄宝和,杨春鹿. EAF2在非小细胞肺癌组织中表达及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(6): 983-986.
- [13] 王阳,贺亮. 术前动脉介入化疗对进展期胃癌病灶中癌细胞增殖和侵袭活性的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1398-1401.
- [14] Lee TK, Roh HS, Yu JS, et al. Pinecone of *Pinus koraiensis* Inducing Apoptosis in Human Lung Cancer Cells by Activating Caspase-3 and its Chemical Constituents[J]. Chem Biodivers, 2017, 14(4): e1600412.
- [15] 张庆华,徐彪,任玉波,等. p16与Bmi-1基因在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理特征的关系[J]. 实用医学杂志, 2015(13): 2158-2161.

(上接第1933页)

三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者的排石情况和对SOD及炎性因子的影响

李明谦* 魏军利 梁鹏 郝艳君 张赛

[摘要] 目的 分析三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者的排石情况和对超氧化物歧化酶(SOD)及炎性因子的影响。方法 选取邯郸市磁县人民医院2020年7月至2022年12月收治的输尿管上段嵌顿性结石患者96例,按照治疗方案分为单一手术组(输尿管软镜碎石取石术)46例及联合组(三金汤+输尿管软镜碎石取石术)50例。对比两组临床疗效、排石情况、氧化应激指标[SOD、丙二醛(MDA)]、炎性因子[白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]。结果 联合组总有效率高于单一手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗1周、2周及3周后,两组残石滞留率均显著下降,且联合组残石滞留率显著低于单一手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组治疗后1周、2周SOD水平均高于单一手术组,且MDA水平低于单一手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗3周后SOD、MDA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗1周、2周及3周后,两组IL-6、TNF- α 、CRP水平均显著下降,且联合组IL-6、TNF- α 、CRP水平下降幅度大于单一手术组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者效果确切,可显著降低患者的残石滞留率,有效改善患者的SOD、IL-6、TNF- α 及CRP水平。

[关键词] 三金汤;输尿管软镜碎石取石术;输尿管上段嵌顿性结石;排石情况;超氧化物歧化酶;炎性因子

Sanjin decoction combined with flexible ureteroscopy lithotripsy for patients with upper ureteral incarcerated stones and its effect on SOD and inflammatory factors

LI Mingqian*, WEI Junli, LIANG Peng, HAO Yanjun, ZHANG Sai

(Second Department of General Surgery, Cixian people's Hospital, Handan, Hebei, China, 056500)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the stone expulsion status and its effect on superoxide dismutase (SOD) and inflammatory factors in patients with upper ureteral incarcerated stones treated by Sanjin Decoction combined with flexible ureteroscopy lithotripsy. **Methods** 96 cases of patients with incarcerated calculi in the upper ureter who were admitted to Ci County People's Hospital of Handan City from July 2020 to December 2022 were selected, and according to the treatment plan, they were divided into the single operation group (flexible ureteroscopy lithotripsy) of 46 cases and the combined group (Sanjin Decoction + Ureteroscopic lithotripsy) of 50 cases. The clinical efficacy, stone expulsion, oxidative stress indicators [SOD, malondialdehyde (MDA)], inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), C reactive protein (CRP)] were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combination group was higher than that of the single operation group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 1 week, 2 weeks and 3 weeks of treatment, the residual stone retention rate in the two groups was significantly reduced and the residual stone retention rate in the combined group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The SOD level in the combination

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(3602012)

作者单位:邯郸市磁县人民医院普外二科,河北,邯郸 056500

*通信作者:李明谦, E-mail:py2k8333@126.com

group was higher than that in the control group at 1 week and 2 weeks after treatment, and the MDA level in the combination group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of SOD and MDA between the two groups after 3 weeks of treatment ($P>0.05$). After 1 week, 2 weeks and 3 weeks of treatment, the levels of IL-6, TNF- α and CRP in the two groups decreased significantly, and the decrease in the levels of IL-6, TNF- α and CRP in the combined group was greater than that in the single operation group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion The combination of Sanjin Tang and ureteroscopic lithotripsy for the treatment of upper ureteral incarcerated stones has a definite effect, which can significantly reduce the retention rate of residual stones and effectively improve patients' SOD, IL-6, TNF- α and CRP level.

[KEY WORDS] Sanjin Decoction; Flexible ureteroscopy lithotripsy; Upper ureteral incarcerated stones; Stone expulsion; Superoxide dismutase; Inflammatory factors

输尿管结石是临床中常见的泌尿外科疾病,其可引起尿路梗阻、肾积水等并发症,严重者可导致肾盂、肾盏上皮细胞脱落、坏死^[1]。该病发病机制主要与尿路感染、血尿、梗阻和感染等因素有关。目前随着我国人口老龄化和生活方式改变,输尿管结石发病率逐年增高^[2]。其中输尿管上段嵌顿性结石是临床上最常见的输尿管结石类型之一,其病因复杂,易发生感染和梗阻,引起继发性上尿路梗阻,严重影响患者的生活质量。针对输尿管上段嵌顿性结石患者,其临床治疗措施主要为手术治疗。输尿管软镜碎石取石术是常用手术方案,可清除结石、解除梗阻。然而经临床实践发现,若仅单纯采用输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者,易存在结石清除不彻底、术后并发症多等现象^[3]。该病在中医中属于“淋证”范畴,治疗以清热利湿、化瘀止痛为主^[4]。三金汤是一种具有清热解毒功效的方剂,其具有显著的消炎、利尿作用。目前国内有学者推荐三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石^[5]。本文旨在探究三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者的排石情况和对超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)及炎性因子的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取邯郸市磁县人民医院2020年7月至2022年12月收治的输尿管上段嵌顿性结石患者96例,按照治疗方案分为单一手术组(输尿管软镜碎石取石术)46例及联合组(三金汤+输尿管软镜碎石取石术)50例。其中单一手术组男33例,女13例,平均年龄(46.83 \pm 7.52)岁,平均结石直径(18.74 \pm

3.66)cm,左侧22例,右侧24例;联合组男37例,女13例,平均年龄(45.49 \pm 7.44)岁,平均结石直径(18.11 \pm 3.47)cm,左侧24例,右侧26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。本联合组经院医学伦理委员会批准通过(伦理号:CXRMY202006),受试者及家属已签署《知情同意书》。

纳入标准:①诊断标准符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2011版)》^[6]、《中医病证诊断疗效标准》^[7]中相关诊断标准;②临床资料齐全;③血液系统、免疫功能正常者;④无全身性系统疾病。排除标准:①伴有严重心脑血管疾病;②合并感染、出血性疾病、泌尿系肿瘤等其他原因引起的输尿管上段嵌顿性结石;③肝肾功能不全者。

1.2 方法

单一手术组:给予输尿管软镜碎石取石术,全麻,取截石位,沿工作通道置入硬性输尿管镜后,再从工作通道置入德国STORZ公司生产的输尿管软镜到输尿管上段结石嵌顿处,使用钬激光碎石系统碎石,使用输尿管导管配合镜体高压灌注将碎石冲出体外。

联合组:三金汤+输尿管软镜碎石取石术。输尿管软镜碎石取石术方法同单一手术组,三金汤方剂组成^[7]:金钱草15g、海金沙20g、川牛膝12g、鸡内金5g、石苇15g、滑石10g、枳实15g、泽泻15g、三棱5g、莪术5g、延胡索10g、白芍10g。肾虚加党参、黄芪各15g,山茱萸12g,杜仲10g;阴虚加熟地黄、女贞子各12g,枸杞子10g;血尿加小蓟、地榆各10g。术后第2d开始服用,将药物混合后用热水煎煮至300mL,待水温降至40℃左右后服用,1剂/d,分2~3次服用,15d为1个疗程,持续治疗3个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

参照《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[8]进行评定,显效为:腰腹疼痛、肾盂叩击痛等症状消失,B超或X线片提示结石消失,且结石排出;有效为:腰腹疼痛、肾盂叩击痛等症状消失,B超或X线片提示结石缩小超过50%,且结石排出;无效为:腰腹疼痛、肾盂叩击痛等症状无改善或加重。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 两组排石情况比较

记录所有研究对象治疗1周后、治疗2周后、治疗3周后排石情况,统计两组残石明显滞留率。

1.3.3 两组氧化应激指标比较

所有研究对象分别于治疗前后空腹状态抽取静脉血3 mL,离心(3 000 r/min,离心半径9 cm,15 min)采取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清SOD、丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平。SOD试剂盒购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司,MDA试剂盒来自购自北京索莱宝科技有限公司。正常值范围:SOD 242~620 U/L;MDA男性为0.57~4.21 nmol/mL,女性为0.47~3.99 nmol/mL^[8]。

1.3.4 两组炎症因子水平比较

所有研究对象分别于治疗前后空腹状态抽取静脉血3 mL,离心(3 000 r/min,9 cm,15 min),采取血清,应用酶联免疫吸附法检测白介素-6(Interleukin-6,IL-6)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor-alpha,TNF- α),IL-6试剂盒购自北京义翘神州科技股份有限公司,TNF- α 试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司;采用运用免疫比浊法进行检测C反应蛋白(C-reactive protein,CRP),CRP试剂盒购自上海科艾博生物公司。正常值范围:IL-6 0.373~0.463 ng/L;TNF- α 740~1540 pg/mL;CRP 0~5 mg/L^[8]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;计数

资料通过n(%)表示,并采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

联合组总有效率高于单一手术组,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	显效	有效	无效	总有效率
单一手术组	46	18(39.13)	17(36.96)	11(23.91)	35(76.09)
联合组	50	30(60.00)	16(32.00)	4(8.00)	46(92.00)
χ^2 值					4.601
P值					0.031

2.2 两组排石情况比较

治疗1周、2周及3周后,两组残石滞留率均显著下降,且联合组残石滞留率显著低于单一手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组残石滞留率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of residual stone retention rates between the two groups [n(%)]

组别	n	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
单一手术组	46	11(23.91)	8(17.36)	6(13.04)
联合组	50	4(8.00)	1(2.00)	0(0.00)
χ^2 值		4.601	6.680	6.956
P值		0.031	0.009	0.008

2.3 两组氧化应激指标比较

联合组治疗后1周、2周SOD水平均高于单一手术组,且MDA水平低于单一手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗3周后SOD、MDA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后1周、2周,两组IL-6、TNF- α 、CRP水平均显著下降,且联合组IL-6、TNF- α 、CRP水平下降幅度大于单一手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 两组SOD、MDA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of SOD and MDA levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/mL)				MDA(nmol/L)			
		治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后	治疗前	治疗1周后	治疗2周后	治疗3周后
单一手术组	46	99.13 \pm 14.25	83.11 \pm 12.47	86.21 \pm 13.01	92.66 \pm 13.81	3.52 \pm 1.14	7.57 \pm 3.17	9.53 \pm 4.62	6.85 \pm 3.31
联合组	50	101.66 \pm 14.62	90.08 \pm 13.28	95.37 \pm 14.20	98.11 \pm 14.50 ^a	3.98 \pm 1.23	5.53 \pm 2.48	7.11 \pm 2.88	5.69 \pm 2.52 ^a
t值		0.857	2.644	3.286	1.877	1.895	3.526	3.106	1.936
P值		0.393	0.009	0.001	0.063	0.061	<0.001	0.002	0.055

注:同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组 IL-6、TNF- α 、CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of IL-6, TNF- α and CRP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	单一手术组 (n=46)	联合组 (n=50)	t 值	P 值
IL-6(ng/L)	治疗前	7.53 \pm 2.16	7.06 \pm 2.03	1.099	0.274
	治疗1周后	4.52 \pm 1.53	2.16 \pm 1.26	8.276	<0.001
	治疗2周后	0.74 \pm 0.26	0.53 \pm 0.13	5.065	<0.001
	治疗3周后	0.54 \pm 0.13 ^a	0.51 \pm 0.11 ^a	1.223	0.224
TNF- α (ng/L)	治疗前	28.67 \pm 7.25	27.55 \pm 7.03	0.768	0.444
	治疗1周后	24.59 \pm 6.57	20.51 \pm 5.62	3.277	0.001
	治疗2周后	21.15 \pm 5.51	15.47 \pm 3.58	6.036	<0.001
	治疗3周后	15.08 \pm 3.54	14.37 \pm 3.29 ^a	1.018	0.311
CRP(mg/L)	治疗前	12.23 \pm 4.11	13.54 \pm 4.34	1.515	0.133
	治疗1周后	10.45 \pm 3.51	6.54 \pm 2.88	5.986	<0.001
	治疗2周后	7.82 \pm 2.48	4.62 \pm 1.17	8.189	<0.001
	治疗3周后	5.02 \pm 1.28 ^a	4.55 \pm 1.11 ^a	1.926	0.057

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

3 讨论

残石若长期在体内堆积,易对输尿管造成一定影响,且会增加患者疼痛感及不适感。临床为了保障输尿管上段嵌顿性结石患者的治疗效果,逐渐开始应用中医联合西医进行治疗。在祖国医学中,尿路结石属于中医“石淋”范畴,《中藏经》曰:“砂淋者,腹脐中隐痛,小便难,其痛不可忍,须臾,从小便中下如砂石之类,有大者如皂子,或赤或白,色泽不定。”,乃“虚伤真气,邪热渐强,结聚而成砂”^[9]。湿热蕴结是该病的主要致病原因,《医宗金鉴·石淋篇》提到:“因膀胱蓄热日久所致,如汤瓶久经火炼,底结石硷也”,故治疗原则秉承清热湿利、利水通淋^[10]。笔者认为,“三金汤”符合该病治疗原则,方中金钱草为主药,具有利尿通淋排石之效;辅以石苇、滑石、海金沙等清热利水、导热下行及引邪外出,促使结石从尿中排出。诸药合用清热毒,利湿浊,消坚积,则诸症可愈。近年有学者应用自拟“三金汤”,发现该药治疗输尿管软镜碎石取石术后残石效果不错,可进一步降低结石复发率^[11]。本次研究显示,联合组总有效率高于单一手术组,且联合组治疗后残石滞留率低于单一手术组,说明三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者排石效果显著,可快速清除患者体内残石。推测原因在于笔者于金钱草、海金沙及鸡内金所组成的“三金汤”基础上增加枳实、延胡索等药物,达到扩张输尿管作用,加快了结石排除。患者行手术后,由于医源性创伤可造成机体炎症反应。

TNF- α 作为常见炎症因子,可直接参与细胞炎症反应过程,TNF- α 水平上升,可介导细胞产生IL-6、CRP等多种炎症因子,增加炎症反应,使患者创口内皮损伤增加^[12]。手术应激反应亦可促进活性氧自由基、活性氮自由基等高活性分子的分泌,使机体氧化及抗氧化能力失调。SOD、MDA均是反映氧化应激反应的常见因子,SOD与应激反应程度具有密切联系,MDA可反映机体过氧化状态^[13]。近年国内学者发现,“三金汤”可在一定程度降低输尿管结石患者术后因刺激、残留结石等因素所造成的炎症因子水平,能有效缓解患者炎症反应^[14]。本次研究显示,联合组治疗后1周、2周SOD水平均高于单一手术组,且MDA水平低于单一手术组;联合组治疗后IL-6、TNF- α 、CRP水平下降幅度大于单一手术组。分析炎症因子水平下降的原因是:金钱草对于输尿管道有促进蠕动的的作用,其中所含有黄酮类物质具有消炎功效;川牛膝亦含有丰富的黄酮类物质,具有较强的抗炎作用。而氧化应激指标得到改善的原因可能与延胡索可提高Nat,K⁺-ATP活性、降低膜胆固醇含量、升高红细胞膜表面巯基含量、提高膜SOD活性及降低MDA含量有关^[15]。

综上所述,三金汤联合输尿管软镜碎石取石术治疗输尿管上段嵌顿性结石患者效果确切,可显著降低患者的残石滞留率,有效改善患者的SOD、IL-6、TNF- α 及CRP水平。

参考文献

- [1] Zhang X, Liu Z, Chen X, et al. The effect of application of a Soton ureteroscopy on infection after flexible ureteroscopy lithotripsy [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjn, 2022, 17(1):232-239.
- [2] Thakur A, Devana SK, Sharma AP, et al. Trapped Flexible Ureteroscopy in Ureteral Access Sheath During Retrograde Intrarenal Surgery: An Unexpected Problem [J]. J Endourol Case Rep, 2020, 6(3):235-237.
- [3] Jinhua D, Wanlin D. Retrospective analysis of stone basket combined with flexible ureteroscopy holmium laser lithotripsy in the treatment of lower calyceal stones [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(10):3430-3436.
- [4] 金炳岑,周广军,郑志华,等. 八正化石胶囊联合坦洛新片治疗输尿管结石患者的疗效及对sVCAM-1、IGFBP7表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(23):2525-2529.

(下转第1947页)

心电图指标结合BNP、SIRI对AMI患者的预后评估价值

孙雪* 崔琛琛 刘桂付

[摘要] **目的** 分析研究心电图指标联合脑钠肽(BNP)、系统性炎症反应指数(SIRI)对急性心肌梗死患者(AMI)的预后评估价值。**方法** 选取2020年1月至2022年1月阜南县人民医院心内科收治的AMI患者作为研究对象,将其命名为AMI组($n=105$),另选同期在本院的体检健康人员为对照组($n=60$)。比较两组的心电图指标(SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50)与血清BNP、SIRI水平;在患者出院后随访1年,以随访期间出现心血管不良事件及患者死亡为预后不良,采用多因素Logistic回归分析AMI患者预后不良的相关影响因素,并绘制ROC曲线分析心电图指标与血清BNP、SIRI水平对AMI患者预后不良的预测价值。**结果** AMI组的SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50均低于对照组,血清BNP、SIRI水平均高于对照组,差异均具有统计学意义($t=17.588$ 、 17.102 、 13.216 、 12.687 、 34.118 、 38.549 ,均 $P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,有糖尿病史($OR=1.866$)、有高血压病史($OR=1.902$)、SDNN水平降低($OR=2.086$)、SDANN水平降低($OR=2.104$)、RMSSD水平降低($OR=2.121$)、PNN50水平降低($OR=2.002$)、BNP水平升高($OR=2.372$)及SIRI水平升高($OR=1.784$)均是AMI患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC曲线分析结果显示,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50、BNP、SIRI水平联合检测优于单一检测($P<0.05$)。**结论** 心电图指标联合脑钠肽、系统性炎症反应指数对急性心肌梗死患者的预后具有一定的评估价值。

[关键词] 急性心肌梗死;心电图;脑钠肽;系统性炎症反应指数

Prognostic value of ECG indicators combined with BNP and SIRI in AMI patients

SUN Xue*, CUI Chenchen, LIU Guifu

(Department of Cardiovascular Medicine, Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the prognostic value of electrocardiogram (ECG) combined with BNP and systemic inflammatory response index (SIRI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** AMI patients admitted to the Department of Cardiology of Funan County People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the research objects and named as the AMI group ($n=105$), and healthy individuals in our hospital during the same period were selected as the control group ($n=60$). The ECG indexes [SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50] and serum BNP and SIRI levels were compared between the two groups. The patients were followed up for 1 year after discharge, and the occurrence of cardiovascular adverse events and patient death during the follow-up period was regarded as poor prognosis. Multivariate logistic regression was used to analyze the related influencing factors of poor prognosis in AMI patients, and the ROC curve was drawn to analyze the predictive value of ECG index, serum BNP and SIRI level on poor prognosis in AMI patients. **Results** The levels of SDNN, SDANN, RMSSD and PNN50 in the AMI group were lower than those in the control group, and the levels of serum BNP and SIRI were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($t=17.588$, 17.102 , 13.216 , 12.687 ,

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a006)

作者单位:阜南县人民医院心血管内科一病区,安徽,阜阳236300

*通信作者:孙雪, E-mail:sunxue0088@163.com

34.118, 38.549, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the history of diabetes mellitus ($OR = 1.866$), history of hypertension ($OR = 1.902$), decreased SDNN level ($OR = 2.086$), decreased SDANN level ($OR = 2.104$), decreased RMSSD level ($OR = 2.121$), decreased PNN50 level ($OR = 2.002$), increased BNP level ($OR = 2.372$) and increased SIRI level ($OR = 1.784$) were independent risk factors for poor prognosis in AMI patients ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the combined detection of SDNN, SDANN, RMSSD, PNN50, BNP, and SIRI levels was superior to a single detection ($P < 0.05$).

Conclusion The ECG indicators combined with brain natriuretic peptide and systemic inflammatory response index have a certain value in evaluating the prognosis of patients with acute myocardial infarction.

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Electrocardiogram; Brain natriuretic peptide; Systemic inflammatory response index

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是一种临床上常见的心血管疾病类型, 多由于动脉粥样硬化导致的心肌收缩能力受损, 导致心肌血氧循环功能下降引起, 严重的情况下会诱导心源性休克等不良心血管事件发生, 患者具有较高的病死率^[1]。动态心电图能够记录所有的异常波, 在较长时间内连续记录和分析人体心脏在活动 and 安静状态下的心电图变化, 为心脏疾病的诊断提供准确的依据^[2]。心率变异性是指连续心跳周期之间的波动, 属于动态心电图常用的评估参数, 能够反映心脏自主神经系统活性, 评估交感神经与迷走神经之间的平衡性, 对于评估心血管疾病的进展与预后具有较好的效果^[3]。脑钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 是一种由心肌细胞合成的激素, 与心血管疾病的发生发展过程和预后密切相关, 当机体出现心肌细胞受损或心脏功能不全时, BNP 的分泌会出现代偿性增加, 进入血液循环^[4]。系统性炎症反应指数 (Systemic inflammatory response index, SIRI) 是一种综合中性粒细胞 (neutrophil, N)、单核细胞 (monocyte, M) 以及淋巴细胞 (lymphocyte, L) 比值的新型炎症指标, 对动脉粥样硬化引起的心血管疾病具有一定的诊断价值^[5]。本研究通过探讨心电图指标联合 BNP、SIRI 对 AMI 患者预后的评估价值, 为临床应用提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月阜南县人民医院心内科收治的 105 例 AMI 患者, 将其命名为 AMI 组。病例纳入标准: ①符合 AMI 亚急性期的相关诊断标准^[6]; ②心电图检查结果存在以坏死及缺血图形为主、抬高的 ST 段恢复至基线、T 波倒置逐渐变浅、坏死型 Q 波持续存在等 AMI 亚急性期的表现;

③距首次 AMI 发作时间 > 1 周; ④临床基本资料完整; ⑤精神功能状态良好, 能独立完成研究; ⑥凝血功能正常。病例排除标准: ①既往存在经皮冠状动脉介入术治疗史者; ②既往存在先天性心脏病史者; ③合并存在恶性肿瘤者; ④存在肝肾等重要器官功能不全者; ⑤合并存在免疫性疾病与感染性疾病者。另选 60 名同期在本院的体检健康人员为对照组。参加本次研究者及其家属均签署相关知情同意书, 本研究已获得医院伦理委员会审核批准。

1.2 心电图检测

引导患者取平卧位, 使用 MECG-300 型多导联心电图分析系统 (北京麦迪克斯科技有限公司) 进行检测, 在待测者胸口处贴好电极片以实时进行 24 h 动态心电图检查, 自动记录相关心率变异性参数, 包括: 全部 R-R 间期标准差 (standard deviation of all normal R-R interval, SDNN)、每 5 min 平均正常 R-R 间期标准差 (Standard deviation of the average R-R intervals calculated every five minutes, SDANN)、正常相邻 R-R 间期差值的均方根 (root mean square of successive differences between adjacent R-R intervals, RMSSD) 及正常 R-R 间期差值 > 50 ms 心搏数占正常心搏总数的百分比 (Percentage of the number of pairs of adjacent R-R intervals differing by more than 50 ms, PNN50)^[7]。

1.3 血清相关指标检测

采集 AMI 组入院后第 2 天与对照组体检当天的静脉血 3 mL。在 5 000 r/min (4℃, 半径 12 cm) 下离心 15 min, 将上层血清置入 -40℃ 低温环境中保存待检。①BNP 检测: 根据酶联免疫吸附法检测血清中的 BNP 水平, 按照试剂盒 (购自上海酶联生物科技有限公司) 的说明书进行检测操作; ②SIRI 检测: 使用日立 7180 型全自动生化分析仪

检测血清中的N、M、L水平,并计算SIRI的比值($SIRI=N \times M/L$)^[8]。

1.4 调查方法

收集对可能影响AMI患者预后的相关因素,包括性别、年龄、身体质量指数(Body mass index, BMI)、糖尿病、高血压、心电图指标、血清BNP及SIRI等相关信息。根据门诊定期复查以及微信、电话等通讯方式,每3个月对AMI患者进行1次随访,时长1年,以随访期间出现心血管不良事件及患者死亡为预后不良,随访截止时间为2023年1月或患者在此期间死亡,结果显示,预后良好的患者为78例,预后不良的患者为27例。

1.5 统计学方法

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

样本t检验;计数资料用n(%)表示,行 χ^2 检验;用多因素Logistic回归分析影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测心电图指标与血清BNP、SIRI水平对AMI患者预后不良的预测价值。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心电图指标与血清BNP、SIRI水平比较

AMI组的SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50水平均低于对照组,血清BNP、SIRI水平均高于对照组,差异均具有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 AMI患者预后单因素分析

糖尿病史、高血压病史、SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50及血清BNP、SIRI水平均是AMI患者预后不良的影响因素(P<0.05)。见表2。

表1 两组心电图指标与血清BNP、SIRI水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of ECG indexes, serum BNP and SIRI levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDNN(ms)	SDANN(ms)	RMSSD(ms)	PNN50(%)	BNP(pg/mL)	SIRI
AMI组	105	114.28±21.64	112.19±19.31	25.53±4.46	11.83±2.23	242.93±33.17	2.36±0.31
对照组	60	182.36±27.48	173.61±26.52	36.74±6.39	18.34±4.36	93.74±8.81	0.74±0.13
t值		17.588	17.102	13.216	12.687	34.118	38.549
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 AMI患者预后单因素分析[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Univariate analysis of prognosis in patients with AMI [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	预后良好组 (n=78)	预后不良组 (n=27)	χ^2/t 值	P值
性别				
男	48(61.54)	18(66.67)	0.226	0.635
女	30(38.46)	9(33.33)		
年龄(岁)				
≤60	43(55.13)	11(40.74)	1.662	0.197
>60	35(44.87)	16(59.26)		
BMI指数(kg/m ²)				
<18.5	7(8.97)	3(11.11)		
18.5~24	37(47.44)	13(48.15)	0.136	0.934
>24	34(43.59)	11(40.74)		
糖尿病病史				
有	22(28.21)	18(66.67)	12.581	<0.001
无	56(71.79)	9(33.33)		
高血压病史				
有	25(32.05)	20(74.07)	14.463	<0.001
无	53(67.95)	7(25.93)		
SDNN(ms)	118.36±21.43	102.49±16.32	3.508	<0.001
SDANN(ms)	116.12±19.34	100.84±14.51	3.751	<0.001
RMSSD(ms)	26.81±4.69	21.83±3.73	4.993	<0.001
PNN50(%)	12.44±2.36	10.07±1.82	4.747	<0.001
BNP(pg/mL)	229.92±29.38	280.51±34.84	7.344	<0.001
SIRI	2.29±0.27	2.56±0.33	4.223	<0.001

2.3 AMI患者预后不良的多因素Logistic回归分析

以AMI患者是否出现预后不良为因变量,把采集的资料为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,有糖尿病史、有高血压病史、SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50水平降低及BNP、SIRI水平升高均是AMI患者预后不良的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

2.4 心电图指标与血清BNP、SIRI水平对AMI患者预后不良的预测价值

ROC曲线显示,SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50、BNP、SIRI水平联合的预测价值高于单一检测指标(P<0.05)。见表4、图1。

3 讨论

AMI的发生发展进程受到多种危险因素的综合影响,具有高发病率、病情危及、治疗窗口短以及高病死率等特点,不仅严重威胁患者的生命健康,而且给患者的家庭和社会带来沉重的经济负担^[9]。因此,对AMI进行及时有效的早期诊断,有利于指导患者的临床治疗与生存预后。

表3 AMI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 AMI

因素	赋值	β 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
糖尿病病史	有=0,无=1	0.624	0.187	11.135	1.866	1.294~2.693	0.001
高血压病史	有=0,无=1	0.643	0.201	10.234	1.902	1.283~2.821	0.001
SDNN(ms)	连续变量	0.736	0.264	7.772	2.086	1.224~3.502	0.005
SDANN(ms)	连续变量	0.744	0.223	11.131	2.104	1.359~3.258	0.001
RMSSD(ms)	连续变量	0.752	0.241	9.736	2.121	1.323~3.402	0.002
PNN50(%)	连续变量	0.694	0.231	9.026	2.002	1.273~3.148	0.003
BNP(pg/mL)	连续变量	0.864	0.316	7.476	2.372	1.277~4.408	0.006
SIRI	连续变量	0.579	0.188	9.485	1.784	1.234~2.579	0.002

表4 心电图指标与血清BNP、SIRI水平对AMI患者预后不良的预测价值

Table 4 Prognostic value of ECG index and serum BNP and SIRI level in AMI patients with poor prognosis

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
SDNN	113.38	0.746	0.652~0.841	0.667	0.666	<0.001
SDANN	107.76	0.743	0.643~0.843	0.679	0.667	<0.001
RMSSD	24.63	0.793	0.701~0.884	0.654	0.741	<0.001
PNN50	11.35	0.793	0.702~0.885	0.692	0.778	<0.001
BNP	254.41	0.872	0.781~0.963	0.833	0.815	<0.001
SIRI	2.43	0.745	0.629~0.862	0.731	0.704	<0.001
联合检测	/	0.971	0.944~0.997	0.923	0.889	<0.001

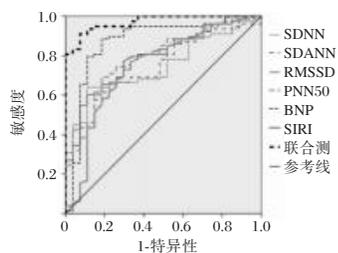


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

心电图检测是临床上用于评估心血管疾病的方法之一,其中检测的心率变异性能够反映中枢神经系统参与调节心脏节律的过程,可以定量评估心脏自主神经系统功能,是评估心血管疾病的重要指标^[10]。心率变异性的各项参数中,SDNN值能够反映交感神经与迷走神经总活性,其测值降低表明自主神经系统总张力降低;SDANN值主要用于评价交感神经,其测值下降表明交感神经张力增高;RMSSD与PNN50值用于评价迷走神经,其测值下降表明迷走神经张力下降^[11]。陈志洁等^[12]研究表明,AMI患者梗死部位及周边区域的交感神经活性会增强,容易增加儿茶酚的释放量,导致大量钙离子外流,引起迷走神经张力减退及损害心脏自主神经功能,而SDNN等心率变异性参数有助于评估自主神经功能损害情况,预测

心肌梗死的部位,进而识别高危人群。本研究结果提示,AMI患者呈交感神经活性增强以及迷走神经活性降低的病理状态,心电图检测的心率变异性参数可以作为评估AMI患者病情的指标。Almeida等^[13]研究表明,BNP是AMI与心室重构的高度敏感和特异性指标,在AMI发生后,体内的BNP水平会迅速上升,大约在16~18小时内达到峰值,多伴随着心脏功能障碍与心力衰竭的发生。吕新才等^[14]研究指出,AMI患者心室收缩功能减低,且心室负荷与张力增大,会诱导BNP快速表达,导致血清BNP水平的升高,进而引起心脏不良事件发生率上升,不利于AMI患者的生存预后。本研究结果与上述研究结果一致,提示BNP可以反应AMI患者的心肌损害情况以及评估心脏功能。

SIRI是一种炎症符合指标,在一定程度上反映患者机体的炎症水平,炎症细胞因子能够影响心肌收缩,引起心肌肥大,诱导心肌纤维化与心肌细胞凋亡,与不良心血管事件密切相关^[15]。有研究表明,SIRI表达水平升高与严重的病理状态呈正相关,会提高AMI的发生风险,是急性冠状动脉综合征患者发生不良心血管事件的独立危险因素^[16]。本研究结果提示,SIRI可以作为评估AMI患者病情的指标。本研究分析了对AMI患者预后不良的相关影响因素,多因素Logistic回归分析显示,有糖尿病史、有高血压病史、SDNN、SDANN、RMSSD、PNN50水平降低及BNP、SIRI水平升高均是AMI患者预后不良的独立危险因素。进一步ROC曲线分析表明,各单一指标均可对AMI患者预后不良进行预测,提示心电图指标与血清BNP、SIRI水平可作为AMI患者预后不良的诊断指标,且联合检测的敏感度和特异度更高。

综上所述,心电图指标、BNP、SIRI与AMI患者的预后情况密切相关,可能成为AMI患者预后不良的辅助预测指标。

参考文献

[1] Tehrani BN, Damluji AA, Batchelor WB. Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock Interventional Approach to Management in the Cardiac Catheterization Laboratories [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(2):e251121198293.

[2] Zhang Y, Wang J, Xu Y. Value of heart rate variability on dynamic electrocardiogram in predicting ventricular fibrillation in elderly acute myocardial infarction patients [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):3488-3494.

[3] 刘松年, 伍星, 荆凌华. HCY与2型糖尿病合并冠心病患者心率变异性及心律失常的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(5):678-682.

[4] Sun Y, Ma M, Cao D, et al. Inhibition of Fap Promotes Cardiac Repair by Stabilizing BNP[J]. *Circ Res*, 2023, 132(5):586-600.

[5] Dziejczak EA, Gąsior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers-Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) - With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9553.

[6] 张敏州, 丁邦哈, 林谦. 急性心肌梗死中医临床诊疗指南[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7):4119-4127.

[7] 张珊, 徐梦珠, 樊月月, 等. 心血管反射试验与心率变异性诊断糖尿病心脏自主神经病变方法比较[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 44(4):446-453.

[8] 赵佩瑶, 邹梦琦, 张玉松, 等. 外周炎症指标与非小细胞肺癌 EGFR 突变的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(7):1229-1233.

[9] 毛柳青, 叶欣, 任岚, 等. 急性心肌梗死患者流行特征及诱发因素分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(1):108-111.

[10] Shanks J, Abukar Y, Lever NA, et al. Reverse re-modelling chronic heart failure by reinstating heart rate variability [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):4.

[11] 辛晓文, 董艳妮, 孙凌云. 心电图心率变异性参数与AMI患者心肌损伤的关系及联合预测预后分析[J]. *影像科学与光化学*, 2021, 39(5):625-630.

[12] 陈志洁, 汪春庆, 康小琴, 等. HRV参数与AMI患者梗死部位、病变血管支数及预后的关系[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(4):804-809.

[13] Almeida I, Chin J, Santos H, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in ST-elevation myocardial infarction patients: A Portuguese registry[J]. *Rev Port Cardiol*, 2022, 41(2):87-95.

[14] 吕新才, 卢家忠. 血清胱抑素C、脑钠肽及白细胞介素-33在急性心肌梗死患者中的表达水平及预后价值[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(18):2124-2127.

[15] 尹玉莲, 戴朝晖, 李利, 等. 超声心动图参数联合系统性炎症反应指数对急性心力衰竭患者短期预后的预测价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(9):1166-1170.

[16] Han K, Shi D, Yang L, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):1667-1677.

(上接第 1942 页)

[5] 叶小峰, 王晶, 钱鑫, 等. 陷胸三金汤对 ERCP 术后胆管炎的疗效及对 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平影响[J]. *四川中医*, 2021, 39(1):97-100.

[6] 孙卫兵, 蒋思雄. 《中国泌尿外科疾病诊断和治疗指南》点评——前列腺增生症的诊断[J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2007, 28(4):54-55.

[7] 梁文杰, 方朝义, 沈莉, 等. 实验诊断学在现行《中医病证诊断疗效标准》中的应用分析[J]. *河北中医药学报*, 2011, 26(2):47-48.

[8] 梁茂新, 高天舒. 《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(5):330-331+342.

[9] 唐炯, 吴明震. 输尿管软镜与输尿管硬镜下钬激光碎石术治疗老年输尿管上段结石观察[J]. *贵州医药*, 2023, 47(2):211-212.

[10] 顾九零, 杨堃, 管兆龙, 等. 经皮肾镜碎石术与输尿管软镜碎石术治疗输尿管上段结石的疗效比较及其对炎症因子的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2022, 42(3):422-425.

[11] 张小军, 张立国, 高海洋, 等. 输尿管软镜碎石术联合叶金排石胶囊治疗直径小于 2cm 肾结石临床疗效分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(1):212-215.

[12] 冯武兵, 陈晨. 微创经皮肾镜取石术治疗输尿管上段结石合并感染患者对结石清除率、肾功能及炎症因子的影响分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(6):79-82.

[13] 高为, 张启旺, 柯磊磊, 等. 经尿道输尿管镜碎石术与微创经皮肾镜取石术治疗嵌顿性输尿管上段结石疗效比较[J]. *新乡医学院学报*, 2022, 39(5):465-469.

[14] 徐晓健, 张俊, 陈宗新, 等. 微通道经皮肾镜联合输尿管软镜与输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂肾结石疗效及对肾功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(3):313-317.

[15] 符秀林, 史南, 刘睿, 等. 泌尿系结石患者术后尿道感染与 IL-6 和 TNF- α 及 HMGB1 基因多态性的关联性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(11):1686-1691.

血清 AMY-P3、TryR 联合检测应用于急性胰腺炎早期诊断的意义

张晴* 张燕 王宁

[摘要] **目的** 研究血液淀粉酶同工酶 P3 亚型 (AMY-P3)、胰蛋白酶 (TryR) 联合检测应用于急性胰腺炎早期诊断的意义。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2022 年 10 月首都医科大学附属北京友谊医院急诊科 116 例急性胰腺炎 (AP) 早期患者作为研究组, 根据 2012 年亚特兰大分类标准, 将其分为轻症 (MAP) 组 ($n=67$), 中重症 (MSAP) 组 ($n=39$) 以及重症 (SAP) 组 ($n=10$), 再选取同期体检的健康人作为对照组 ($n=34$)。对比分析研究组及对照组的血清 AMY-P3 和 TryR 的指标水平; 比较分析 AP 早期患者三组的临床资料及相关指标; 采用 pearson 相关性检测 AP 早期患者三组的严重程度与血清 AMY-P3 和 TryR 的关系; 采用多因素 Logistic 回归模型分析 AP 早期患者的独立危险因素; 并绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评价血清 AMY-P3 和 TryR 对 AP 患者早期诊断的价值。**结果** 研究组血清 AMY-P3 和 TryR 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($t=19.629, 8.275, P<0.05$); 三组血清 AMY-P3、TryR 水平相比: MAP<MSAP<SAP, 差异有统计学意义 ($F=7.145, 13.564, P<0.05$); AP 早期患者三组的严重程度与血清 AMY-P3 和 TryR 均呈正相关 ($r=0.524, 0.785, P$ 均 <0.05); 经多因素 Logistic 回归分析发现 PCT、AST、D-LA、血清 AMY-P3 以及 TryR 均是其独立危险因素 (P 均 <0.05); 血清 AMY-P3、TryR 及二者联合的 AUC 值分别为 0.773、0.783、0.824, 联合高于二者的单独预测 ($P<0.05$)。**结论** 血清 AMY-P3、TryR 联合检测于急性胰腺炎早期患者有较好的评估预测价值, 更加及时有效的对 AP 患者进行诊断, 本研究具有一定的临床研究价值。

[关键词] 急性胰腺炎; 血液淀粉酶同工酶 P3 亚型; 胰蛋白酶

Significance of serum AMY - P3 and TryR combined detection in the early diagnosis of acute pancreatitis

ZHANG Qing*, ZHANG Yan, WANG Ning

(Emergency Department, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101125)

[ABSTRACT] **Objective** To study the significance of blood amylase isozyme P3 subtype (AMY-P3) and trypsin (TryR) combined detection in the early diagnosis of acute pancreatitis. **Methods** A total of 116 patients with early stage acute pancreatitis (AP) in the Emergency Department of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from August 2019 to October 2022 were selected as the study group, and were divided into the mild disease (MAP) group ($n=67$) according to the 2012 Atlanta classification standard. The moderate severe disease (MSAP) group ($n=39$) and the severe disease (SAP) group ($n=10$). Then select healthy individuals who underwent physical examinations at the same time as the control group ($n=34$). The levels of serum AMY-P3 and TryR in the study group and the control group were compared. The clinical data and related indicators of the three groups of early AP patients were compared and analyzed. Pearson correlation was used to detect the relationship between the severity of AP in three groups and serum AMY-P3 and TryR. Multivariate logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of early AP patients. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the value of se-

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.2022.26-15)

作者单位: 首都医科大学附属北京友谊医院急诊科, 北京 101125

*通信作者: 张晴, E-mail: 15810486793@163.com

rum AMY-P3 and TryR in the early diagnosis of AP patients. **Results** The serum levels of AMY-P3 and TryR in the study group were significantly higher than those in the control group ($t=19.629, 8.275, P<0.05$). The levels of serum AMY-P3 and TryR in the three groups were compared: MAP<MSAP<SAP, with statistically significant differences ($F=7.145, 13.564, P<0.05$). The severity of AP in the three groups was positively correlated with serum AMY-P3 and TryR ($r=0.524, 0.785, P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that PCT, AST, D-LA, serum AMY-P3 and TryR were independent risk factors ($P<0.05$). The AUC values of AMY-P3, TryR and combined AUC were 0.773, 0.783 and 0.824, respectively, which were higher than those predicted by the two alone ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum AMY-P3 and TryR has a good value in the evaluation and prediction of early stage patients with acute pancreatitis, making it more timely and effective in diagnosing AP patients. This study has certain clinical research value.

[KEY WORDS] Acute pancreatitis; Blood amylase isoenzyme P3 subtype; Trypsin

急性胰腺炎(Acute Pancreatitis, AP)是在急诊科十分常见的全身炎症反应的急腹症,是由多种原因,使得胰腺中的胰腺酶被激活,对胰腺自身的胰腺组织及周围器官产生了消化作用,从而引起的以胰腺局部炎症反应为主要特征的危急重症,患者会出现持久且剧烈的腹痛,还会伴有发热、恶心、呕吐、水肿以及腹胀等,严重情况下甚至会导致出血坏死、器官功能障碍等病理性变化^[1-2]。AP的临床发病率极高,具有起病急、病情发展速度快、病情复杂多样、致死率高等特点。会对患者的生命安全造成极大的威胁,因此,早期诊断(72 h内)、及早治疗是阻碍 AP 病情发展以及减少致死率的关键^[3]。目前已有相关文献表明^[4],外周血 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(inter-leukin-6, IL-6)和降钙素原(procalcitonin, PCT)对检测 AP 病情严重程度的早期评估有一定的研究价值,但其仍存在一定局限性,因此,本次研究旨在探讨血液淀粉酶同工酶 P3 亚型(Amylase proximal 3, AMY-P3)、胰蛋白酶(trypsin, TryR)对于联合检测应用于 AP 早期诊断的重要意义,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2019年8月至2022年10月首都医科大学附属北京友谊医院急诊科收治的116例AP早期患者作为研究组,根据2012年的亚特兰大分类标准^[5],根据是否有器官衰竭和并发症,将疾病的严重程度分为三级:轻症急性胰腺炎(Mild Acute Pancreatitis, MAP)、中重症急性胰腺炎(moderately severe acute pancreatitis, MSAP)和重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。再将同期体检的34名健

康人作为对照组。AP患者男68例,女48例,平均年龄(56.60 ± 3.92)岁;对照组男22名,女12名,平均年龄(55.66 ± 3.58)岁。两组的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:①根据2012年亚特兰大分类标准^[5]确诊为AP的患者;②年龄>18岁的患者;③具有完整的临床资料的患者;④获取了家属或患者的知情同意权。排除标准:①慢性胰腺炎患者;②年龄<18岁的患者;③妊娠期以及哺乳期的患者;④多脏器功能衰竭的患者。本研究已经过院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清检测

患者均于入院后,抽取外周静脉血5 mL,对照组也于清晨空腹抽取外周静脉血5 mL,两组试管均需贴上对应的信息标签,于2 h内送至检验科,以3 000 r/min转速(10 cm离心半径),离心处理10 min,取血清,采用相关仪器以及试剂盒(VITROS公司, Vitros350)用速率法进行检测,仪器为全自动生化分析仪(美国强生, Vitros 250),所有检测均需严格按照配套说明书进行操作使用。

1.2.2 采集信息

对患者进行入院24 h内的病历采集以及信息收集,包括性别、年龄、BMI、血清AMY-P3、TryR、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)等。

1.3 统计学方法

使用SPSS 21.0版本软件检验进行数据分析,计量资料若符合正态分布,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,血清AMY-P3和TryR与AP早期相关性分析采用

Pearson 相关系数模型进行分析,用 Logistic 回归分析其独立危险因素并计算 ROC 灵敏度、特异性、最佳截断值(cut off)以及用曲线下面积(AUC)分析血清指标单独及联合检测的预测价值,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组及对照组的血清 AMY-P3 和 TryR 对比
血清 AMY-P3 和 TryR 均显示研究组明显高于对照组,比较差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 研究组及对照组的血清 AMY-P3 和 TryR 对比
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AMY-P3 (U/L)	TryR (U/L)
研究组	116	720.58±91.89	230.86±65.47
对照组	34	20.55±4.76	61.13±19.68
t 值		44.298	14.889
P 值		<0.001	<0.001

2.2 AP 早期患者三组的临床资料及相关指标对比
临床资料性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$);而相关指标 PCT、血清 AMY-P3、TryR、AST 和 D-LA 的三组相比均是 MAP<MSAP<SAP,比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归模型分析

AP 早期患者经 Logistic 回归分析发现 PCT、血清 AMY-P3、TryR、AST 以及 D-LA 均是其独立危险因素,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 3。

表 2 AP 早期患者三组的临床资料及相关指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(n)		年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	PCT (ng/mL)	AMY-P3 (U/L)	TryR (U/L)	AST (U/L)	D-LA (mg/L)
		男	女							
MAP	67	39	28	56.58±3.93	23.28±3.13	2.12±0.55	698.33±88.58	205.69±57.39	54.65±15.13	28.56±9.85
MSAP	39	23	16	56.7±3.84	23.52±3.26	3.18±0.98 ^a	736.16±93.32 ^a	255.63±74.36 ^a	68.95±21.11 ^a	32.97±10.78 ^a
SAP	10	6	4	55.97±4.16	23.22±2.73	5.56±1.89 ^{ab}	808.95±108.45 ^{ab}	302.87±84.98 ^{ab}	83.89±15.57 ^{ab}	46.99±11.21 ^{ab}
χ^2/F 值		0.015		0.176	0.082	71.863	7.145	13.564	16.996	14.471
P 值		0.993		0.839	0.921	<0.01	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001

注:与 MAP 组相比,^a $P<0.05$;与 MSAP 组相比,^b $P<0.05$ 。

表 4 血清 AMY-P3 和 TryR 及二者联合预测心肌损伤的效能分析

组别	AUC	Cut-off 值	约登指数(%)	敏感度(%)	特异性(%)	95% CI	P 值
AMY-P3 (U/L)	0.773	744.19	60.8	90	70.8	0.636-0.910	0.004
TryR (U/L)	0.783	270.73	57.4	80	77.4	0.622-0.944	0.003
联合	0.824	1.905	65.5	90	75.5	0.700-0.948	0.001

表 3 多因素 Logistic 回归模型分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
PCT(ng/mL)	0.776	0.234	10.997	2.173	1.374-3.437	0.001
AMY-P3(U/L)	0.752	0.346	4.724	2.121	1.077-4.179	0.030
TryR(U/L)	0.642	0.278	5.004	1.900	1.083-3.335	0.025
AST(U/L)	0.689	0.288	5.723	1.992	1.133-3.503	0.017
D-LA(mg/L)	0.694	0.242	8.224	2.002	1.246-3.217	0.004

2.4 AP 早期患者三组的严重程度与血清 AMY-P3 和 TryR 的相关性

AP 早期患者三组的严重程度与血清 AMY-P3 和 TryR 水平($r=0.524, 0.785$)均呈显著正相关关系,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 血清 AMY-P3 和 TryR 及二者联合预测 AP 早期诊断的效能分析

血清 AMY-P3 和 TryR 指标水平预测 AP 早期诊断的 Cut-off 值分别为 744.19 U/L、270.73 U/L;血清 AMY-P3 和 TryR 及二者联合预测的 AUC 分别为 0.773、0.783、0.824,显示联合高于单独预测,因此,二者联合预测 AP 早期诊断具有一定的临床价值。见表 4、图 1。

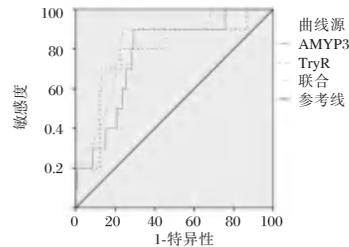


图 1 预测 AUC

Figure 1 Prediction AUC

3 讨论

AP是十分常见的具有临床典型症状的一种急腹症,其发病率在逐年上升,病情严重者会产生一系列的并发症,甚至会威胁到患者的生命安全^[6]。据相关研究表明^[7],国外AP的致死率约为20%,尤其对于SAP患者有着非常高的致死率,且具有发生率超过50%的合并并发症。以AP分类诊断、病因诊断以及并发症诊断构成了AP诊断,其中分类诊断是根据病情将AP分为MAP、MSAP、SAP,患者病情的严重程度不同,其病程以及预后都会不同。AP具有及其复杂多样的发病机制以及原理,病情发展曲折变化^[8],但目前临床上AP发生的原理及相关机制尚未完全明确,仍需要进行相关研究及探讨。目前主要的诊断方式是根据典型临床症状以及影像学检查等对AP进行诊断以及病情评估^[9],如B超、X线、CT检查及各种评分系统如Ranson评分、APACHE II评分、BISAP评分等来评估AP的严重程度等,但由于影像学检查检测的时间长、检测费用高以及会出现漏诊早期AP患者等缺点^[10],会耽误治疗患者的最佳时机以及影响到预后效果。所以找到简单有效的指标来评估AP病情,准确给予AP患者的疾病早期进行诊断,尽早给予有效的干预以及治疗,在临床改善患者预后以及挽救患者生命上具有重要意义。

淀粉酶是反映AP病情严重程度的常规指标^[11],AP病情严重程度随着淀粉酶升高而加重,但其总活性增高不仅仅会出现胰腺疾病还会出现一些其他的胰外疾病如腮腺炎、胃、肠道梗阻、胆道疾患、肺部肿瘤甚至爱滋病等,因此其测定对诊断AP缺乏特异性。血清AMY-P3是血清中的淀粉酶之一,是血清淀粉酶同工酶中的一种亚型,其特异性较高。根据本次研究调查,AMY-P3水平参与AP患者病情进展,证实血清AMY-P3指标水平越高反映AP病情严重程度越重,在早期诊断中具有重要的作用,与过往研究报道相一致^[12]。

TryR是在胰腺中分泌的一种把蛋白质分解成氨基酸的水解酶,由肠道吸收到各个人体组织中,起到消化酶、限制分解糜蛋白酶原的作用,其特异性较强。AP患者以及急慢性肾功能衰竭患者的TryR会升高,并且数值会随着病情严重程度的增加而增加,抑制胰酶活性可起到治疗AP的作用^[13]。吴翠翠等^[14]研究发现,TryR对AP患者的

早期诊断在临床上具有一定的价值,与本研究结果与其一致。

本研究表明,研究组AMY-P3高于对照组,且AMY-P3在不同病情程度的AP患者表达趋势:MAP<MSAP<SAP,对比具有明显差异。研究组的TryR水平高于对照组,且TryR不同病情程度的AP患者相比:MAP<MSAP<SAP,说明TryR参与AP患者病情进展,TryR测定对诊断AP具有一定的作用。血清AMY-P3、TryR与AP早期患者严重程度呈正相关,进一步说明此二者参与AP患者病情进展。Logistic回归分析PCT、血清AMY-P3、TryR、AST以及D-LA均是AP独立危险因素。而ROC结果显示,血清AMY-P3和TryR联合诊断AP患者的AUC值高于其单独预测。由此可见,AP的严重程度的早期判断是治疗的关键一步,血清AMY-P3、TryR联合测定可以提高AP早期患者的诊断率,对AP的病情、预后等具有重要的意义。综上所述,血清AMY-P3、TryR联合检测AP早期患者更加及时且有效,可将AP患者的严重程度作为AP早期分类判断标准之一,于治疗效果及预后十分重要的意义。

参考文献

- [1] 李备,林俊,翟惠敏. 1068例急性胰腺炎患者病例特征及并发症发生影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(4):503-505.
- [2] 吴林霞,悦笑斐,刁楠,等. IVIM-DWI定量评估早期急性胰腺炎[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(8):1471-1475.
- [3] 裴柳,陈宏伟,左志刚,等. 血清PCT、D-LA、BT、DAO水平对急性胰腺炎的预测价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(3):401-408.
- [4] 朱阿颖,黄则华,孙莹莹,等. C-反应蛋白、白细胞介素-6和降钙素原对急性胰腺炎严重程度的早期评估价值[J]. 胃肠病学, 2021, 26(10):584-589.
- [5] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1):102-111.
- [6] 周亚童,苏传生. 血清淀粉酶、胰淀粉酶与TAP联合检测应用于急性胰腺炎早期诊断的意义[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(19):3067-3069.
- [7] 余水泉,施迎春. 急性胰腺炎患者PCT、ALB、AMY及CRP水平检测的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2):234-237.
- [8] 周东华. 急性重症胰腺炎患者应用早期肠内营养的治疗效果及对氨基酸代谢的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(18):2791-2793. (下转第1960页)

贮存式异体成分输血对脊柱手术患者 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子失衡的影响

龚卫锋 张养民*

[摘要] 目的 分析研究贮存式异体成分输血对脊柱手术患者 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子失衡的影响。方法 选取2020年1月至2022年12月在西安市中心医院116例进行脊柱手术治疗的患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组($n=58$)与对照组($n=58$),其中观察组进行贮存式异体去白细胞的红细胞悬液成分血输注,对照组进行贮存式异体普通悬液加血浆输注。比较两组输血前与输血3 d后外周血的 Th1、Th2、Th17、Treg、Th1/Th2、Th17/Treg 及 Th1 类细胞因子(IL-2、TNF- α 、IFN- γ)、Th2 类细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)、Th17 类细胞因子(IL-17)与 Treg 类细胞因子(TGF- β)水平;比较两组输血后不良事件发生率。结果 两组输血3 d后外周血的 Th1、Treg 与 Th1/Th2 水平均高于输血前, Th2、Th17 与 Th17/Treg 均低于输血前($t=14.564、8.139; 13.940、8.592; 8.648、4.343; 4.366、10.322; 13.434、7.469; 10.973、6.291; 11.979、7.512; 10.214、17.777$,均 $P<0.05$);观察组输血3 d后外周血的 Th1、Th17、Th1/Th2 与 Th17/Treg 水平均高于对照组, Th2 与 Treg 水平均低于对照组($t=2.477、2.685、8.104、5.989、4.314、3.707$,均 $P<0.05$);两组输血3 d后外周血的 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 与 TGF- β 水平均高于输血前, IL-4、IL-6、IL-10 与 IL-17 水平低于输血前($t=14.564、8.139; 13.940、8.592; 8.648、4.343; 4.366、10.322; 13.434、7.469; 10.973、6.291; 11.979、7.512; 10.214、17.777$,均 $P<0.05$);观察组输血3 d后外周血的 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 与 IL-17 水平均高于对照组, IL-4、IL-6、IL-10 与 TGF- β 水平均低于对照组($t=6.251、5.361、4.840、7.421、6.156、5.712、5.628、5.327$,均 $P<0.05$);观察组输血后不良事件发生率低于对照组($\chi^2=4.245, P<0.05$)。结论 贮存式异体成分输血对脊柱手术患者 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子失衡具有影响,可能与贮存式异体输血中的白细胞成分有关。

[关键词] 脊柱手术; 异体成分输血; Th1/Th2; Th17/Treg; 白细胞

Effect of stored allogeneic component transfusion on Th1/Th2 and Th17/Treg cytokine imbalance in patients undergoing spinal surgery

GONG Weifeng, ZHANG Yangmin*

(Department of Blood Transfusion, Xi'an Central Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shanxi, China, 710003)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effect of stored allogeneic component transfusion on Th1/Th2 and Th17/Treg cytokine imbalance in patients undergoing spinal surgery. **Methods** A total of 116 patients who underwent spinal surgery in Xi'an Central Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects. They were divided into the observation group ($n=58$) and the control group ($n=58$) by random number table method. The observation group was transfused with stored allogeneic leucocyte components, and the control group was transfused with stored allogeneic ordinary suspension plus plasma. The levels of Th1, Th2, Th17, Treg, Th1/Th2, Th17/Treg and Th1 cytokines (IL-2, TNF- α , IFN- γ), Th2 cytokines (IL-4, IL-6, IL-10) and Th17 cytokines (IL-17) in peripheral blood between the two groups were compared before and after 3 d transfusion. The levels of Treg-like cytokines (TGF- β), the incidence of adverse events after transfusion was compared between the two groups. **Results** The levels of Th1, Treg and

基金项目:陕西省科技厅重点研发计划项目(2017SF-234)

作者单位:陕西省西安市中心医院输血科,陕西,西安710003

*通信作者:张养民, E-mail: zhangyangmin1234@163.com

Th1/Th2 in the peripheral blood of both groups after 3 days of transfusion were higher than before transfusion, while Th2, Th17 and Th17/Treg were lower than before transfusion ($t=14.564, 8.139; 13.940, 8.592; 8.648, 4.343; 4.366, 10.322; 13.434, 7.469; 10.973, 6.291; 11.979, 7.512; 10.214, 17.777, P<0.05$). The levels of Th1, Th17, Th1/Th2 and Th17/Treg in peripheral blood in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of Th2 and Treg were lower than those in the control group ($t=2.477, 2.685, 8.104, 5.989, 4.314, 3.707, P<0.05$). The levels of IL-2, TNF- α , IFN- γ and TGF- β in peripheral blood of the two groups were higher than before transfusion, and the levels of IL-4, IL-6, IL-10 and IL-17 were lower than before transfusion ($t=14.564, 8.139; 13.940, 8.592; 8.648, 4.343; 4.366, 10.322; 13.434, 7.469; 10.973, 6.291; 11.979, 7.512; 10.214, 17.777, P<0.05$). After 3 days of blood transfusion, the levels of IL-2, TNF- α , IFN- γ and IL-17 in peripheral blood in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of IL-4, IL-6, IL-10 and TGF- β were lower than those in the control group ($t=6.251, 5.361, 4.840, 7.421, 6.156, 5.712, 5.628, 5.327, P<0.05$). The incidence of adverse events in the observation group was lower than that in the control group ($\chi^2=4.245, P<0.05$). **Conclusion** The Th1/Th2 and Th17/Treg cytokines imbalance in spinal surgery patients can be affected by stored allogeneic transfusion, which may be related to the leukocyte components in stored allogeneic transfusion.

[KEY WORDS] Spinal surgery; Allogeneic component transfusion; Th1/Th2; Th17/Treg; Leukocyte

脊柱手术是治疗多种脊柱疾病的主要方式,由于脊柱部分血供丰富,手术过程中容易出现大出血,需要进行输血来维持患者的血红蛋白等血液指标水平恢复正常^[1]。T淋巴细胞对机体的免疫功能具有重要作用,根据不同的分化途径与作用,CD4+T细胞能够分为辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)、辅助性T细胞2(T helper cell 2, Th2)、辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)与调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)类亚群^[2]。同种异体输血是外科手术安全进行的必要保障,但也存在相关的输血并发症发生风险,可能会通过增强免疫抑制T淋巴细胞活性对机体免疫系统产生输血相关免疫调节作用^[3]。贮存式异体成分输血中的白细胞成分携带有供者抗原呈递细胞中的组织相容性复合物II,能够与接受输血者的淋巴细胞结合,导致出现适应性T淋巴细胞抑制,而且白细胞释放的细胞因子容易诱发接受输血者体内出现免疫耐受和氧化应激反应,增加术后感染的风险^[4]。有研究表明,对脊柱畸形手术患者输注滤除白细胞成分血,能够减少免疫抑制、炎症反应等不良反应发生^[5]。本研究拟比较贮存式异体血按照2.0 u红细胞悬液+200 mL血浆比例输注与贮存式异体滤除白细胞成分血输注对脊柱手术患者Th1/Th2、Th17/Treg细胞因子的影响,为临床诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月在西安市中

心医院进行脊柱手术治疗的116例患者作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组各58例,其中观察组男性31例,女性27例;平均年龄(43.48±9.32)岁。对照组男性30例,女性28例,年龄33~74岁,平均年龄(44.12±9.62)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过西安市中心医院医学伦理委员会批准同意,批号:LW-2023-013。

纳入标准:①患者的临床检查结果需要进行脊柱手术治疗;②患者手术过程需要进行输血治疗;③凝血功能正常;④患者及其家属均同意参与本研究。排除标准:①存在输血病史者;②存在严重感染病史者;③存在化疗、放疗或有使用免疫抑制剂治疗史者。

1.2 输血方法

两组患者均进行脊柱手术治疗。对于血红蛋白<70 g/L者按照2.0 u红细胞悬液+200 mL血浆比例输注,血小板<20×10¹⁰/L者输注单采少白细胞血小板。其中对照组患者输注未滤除白细胞的血液成分即普通红细胞悬液,观察组患者输注滤除白细胞的血液成分即去白红细胞悬液,去白细胞红细胞和普通红细胞悬液均由西安市中心血站提供。

1.3 血清指标检测

分别采集两组患者输血前与输血3 d后的静脉血5 mL放入真空采血管,在4℃下以3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm),留取上层血清放置于-80℃低温环境下保存待检。采用美国Beckman Coulter公司生产的Navios型10色流式

细胞仪检测血清中 Th1、Th2、Th17 与 Treg 的含量 (pg/mL), 并计算 Th1/Th2、Th17/Treg 比值。采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (Interferon, IFN- γ)、转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 水平, 仪器选用美国 Beckman Coulter 公司生产的 AU5821 型全自动生化分析仪, 深圳汇松 MB-580 酶标仪, 相关试剂盒由仪器厂家提供或购自上海恒斐生物科技有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行独立样本 t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Th1、Th2、Th17、Treg 水平及 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较

两组输血 3 d 后外周血的 Th1、Treg 与 Th1/

Th2 水平均高于输血前, Th2、Th17 与 Th17/Treg 低于输血前, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组输血 3 d 后外周血的 Th1、Th17、Th1/Th2 与 Th17/Treg 水平高于对照组, Th2 与 Treg 水平低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清细胞因子水平比较

两组输血 3 d 后外周血的 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 与 TGF- β 水平均高于输血前, IL-4、IL-6、IL-10 与 IL-17 水平低于输血前, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组输血 3 d 后外周血的 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 与 IL-17 水平高于对照组, IL-4、IL-6、IL-10 与 TGF- β 水平低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组输血后不良事件发生情况比较

观察组输血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 3 两组输血后不良事件发生情况比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of the occurrence of adverse events after transfusion between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	感染	发热	过敏	肺水肿	DIC	合计
观察组	58	2(3.44)	1(1.72)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(5.17)
对照组	58	5(8.62)	3(5.17)	1(1.72)	1(1.72)	0(0.00)	10(17.24)
χ^2 值							4.245
P 值							0.039

表 1 两组血清 Th1、Th2、Th17、Treg 水平及 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Th1, Th2, Th17 and Treg levels and Th1/Th2 and Th17/Treg ratios between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 ($n=58$)		t 值	P 值	对照组 ($n=58$)		t 值	P 值
	输血前	输血 3 d 后			输血前	输血 3 d 后		
Th1 (%)	7.32 \pm 1.69	9.64 \pm 1.81	7.135	<0.001	7.37 \pm 1.71 ^a	8.77 \pm 1.81 ^b	4.282	<0.001
Th2 (%)	4.63 \pm 0.87	3.23 \pm 0.59	10.143	<0.001	4.68 \pm 0.89 ^a	3.74 \pm 0.68 ^b	6.392	<0.001
Th1/Th2	1.58 \pm 0.32	2.98 \pm 0.44	19.597	<0.001	1.57 \pm 0.29 ^a	2.34 \pm 0.41 ^b	11.677	<0.001
Th17 (%)	3.68 \pm 0.76	2.93 \pm 0.56	6.050	<0.001	3.72 \pm 0.73 ^a	2.67 \pm 0.48 ^b	9.153	<0.001
Treg (%)	1.97 \pm 0.64	2.46 \pm 0.68	3.996	<0.001	1.94 \pm 0.62 ^a	2.96 \pm 0.77 ^b	7.858	<0.001
Th17/Treg	1.89 \pm 0.33	1.19 \pm 0.28	12.318	<0.001	1.92 \pm 0.34 ^a	0.90 \pm 0.24 ^b	18.666	<0.001

注: 与观察组输血前相比, ^a $P > 0.05$; 与观察组输血 3 d 后相比, ^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组血清细胞因子水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

Table 2 Comparison of serum cytokine levels between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

指标	观察组 ($n=58$)		t 值	P 值	对照组 ($n=58$)		t 值	P 值
	输血前	输血 3 d 后			输血前	输血 3 d 后		
IL-2	28.37 \pm 3.42	39.61 \pm 4.78	14.564	<0.001	28.68 \pm 3.46 ^a	34.43 \pm 4.12 ^b	8.139	<0.001
TNF- α	27.69 \pm 3.36	38.31 \pm 4.73	13.940	<0.001	27.34 \pm 3.27 ^a	33.68 \pm 4.57 ^b	8.592	<0.001
IFN- γ	87.46 \pm 8.24	102.59 \pm 10.47	8.648	<0.001	86.89 \pm 8.17 ^a	93.72 \pm 9.23 ^b	4.343	<0.001
TGF- β	72.36 \pm 6.87	78.37 \pm 7.92	4.366	<0.001	71.84 \pm 6.73 ^a	86.46 \pm 8.43 ^b	10.322	<0.001
IL-4	13.62 \pm 1.74	9.82 \pm 1.27	13.434	<0.001	13.48 \pm 1.63 ^a	11.36 \pm 1.42 ^b	7.469	<0.001
IL-6	18.37 \pm 2.24	14.37 \pm 1.64	10.973	<0.001	18.68 \pm 2.31 ^a	16.23 \pm 1.86 ^b	6.291	<0.001
IL-10	70.48 \pm 6.74	57.41 \pm 4.86	11.979	<0.001	71.27 \pm 6.81 ^a	62.74 \pm 5.33 ^b	7.512	<0.001
IL-17	64.58 \pm 4.32	56.83 \pm 3.81	10.214	<0.001	65.14 \pm 4.47 ^a	51.64 \pm 3.67 ^b	17.777	<0.001

注: 与观察组输血前相比, ^a $P > 0.05$; 与观察组输血 3 d 后相比, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

脊柱手术部位解剖结构复杂且毗邻脊髓神经,手术视野狭窄以及手术操作难度高,因此手术过程常伴随出血风险,大出血情况下需要进行输血来保证患者的生命体征稳定^[6]。异体输血能够迅速提高患者的血红蛋白水平,是目前治疗脊柱手术患者围术期贫血的主要手段,但需要注意异体输血带来的感染及免疫反应等并发症情况发生^[7]。Flatman等^[8]研究指出,血液中的白细胞与免疫抑制、亲白细胞性病毒传播以及非溶血性发热性输血反应等输血相关不良事件密切相关。

T细胞是一种从骨髓中淋巴样祖细胞中分化、发育与成熟的效应细胞,具有增殖与产生细胞因子、细胞毒性反应与分化作用,T细胞出现绝对数和比值改变时,可以视为机体发生免疫功能异常^[9]。本研究结果显示,与输血前相比,两组患者在输血3d后外周血的Th1、Th2、Th17与Treg水平及Th1/Th2、Th17/Treg比值均出现不同程度的变化,提示两组患者在进行异体输血后均出现免疫功能异常。Th1细胞能够促进IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子分泌,Th2能够促进IL-4、IL-6、IL-10等细胞因子分泌,当发生感染、肿瘤以及免疫系统疾病时,容易引起Th1/Th2类淋巴细胞因子分泌失衡^[10]。IL-2与IFN- γ 等Th1类细胞因子,能够促进Th1激活与T细胞复制,进而增强机体的细胞免疫应答能力,而Th2类细胞因子会抑制Th1细胞介导的免疫应答,阻断巨噬细胞的自噬机制^[11]。Dong等^[12]研究表明,输注滤除白细胞的血液制品有助于改善血清Th1/Th2细胞平衡,提高患者免疫功能。本研究结果显示,在输血3d后,观察组血清Th1及Th1类细胞因子IL-2、TNF- α 、IFN- γ 水平均高于对照组,Th2及Th2类细胞因子IL-4、IL-6、IL-10水平均低于对照组。提示贮存式异体滤除白细胞的成分血对脊柱手术患者输血后的免疫功能影响小于异体普通红细胞悬液加血浆输注。Th17能够分泌IL-17等细胞因子参与炎症和自身免疫性疾病发生过程,Treg通过分泌TGF- β 等细胞因子负性调节机体免疫应答,保护机体自身耐受,Th17/Treg共同维持机体免疫平衡,一旦失衡容易引起自身免疫性系统疾病的发生^[13]。本研究结果显示,两组患者输血3d后的Th17与Th17/Treg均低于输血前,提示机体在输血均出现不同程度的免

疫反应,与上述报道结果一致。李笋等^[14]研究认为,滤除白细胞输血能够减轻机体相关炎症反应发生,对改善免疫抑制具有良好的效果。本研究结果显示,在输血3d后,观察组的血清Th17及Th17类细胞因子IL-17水平均高于对照组,Treg及Treg类细胞因子TGF- β 水平均低于对照组。提示脊柱手术患者接受贮存式异体滤除白细胞成分血输注,有利于降低机体炎症反应与改善免疫抑制情况。向健等^[15]研究指出,患者输注含有白细胞成分的红细胞悬液容易增加输血不良事件发生率,输注滤除白细胞的血液制品能够减少排斥反应,减少输血不良事件的发生。本研究结果显示,观察组的不良事件发生率低于对照组。提示脊柱手术患者接受贮存式异体滤除白细胞成分血输注,有利于减少输血不良事件的发生。

综上所述,贮存式异体成分输血与脊柱手术患者Th1/Th2、Th17/Treg细胞因子失衡相关,输注滤除白细胞的成分血对脊柱手术患者输血后的免疫功能影响以及输血不良事件发生情况优于异体普通红细胞悬液加血浆输注。

参考文献

- [1] Terada R, Stewart K, Hansen S, et al. Temporal changes and predictors of perioperative blood transfusion in elective spine surgery: a retrospective analysis of a large surgical database[J]. Br J Anaesth, 2023, 130(4): 421-429.
- [2] Huo Y, Feng Q, Fan J, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in coronary heart disease: Correlation with the T helper (Th) 1/Th2 ratio, Th17/regulatory T (Treg) ratio, and major adverse cardiovascular events[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37(1): e24803.
- [3] 张帆,朱昭琼,刘德行,等.不同围术期输血策略对恶性肿瘤患者预后的影响[J].临床麻醉学杂志,2021,37(8):865-867.
- [4] 徐宵寒,虞雪融,黄宇光.围术期异体红细胞输注与术后感染相关性分析的研究进展[J].中国医学科学院学报,2022,44(3):497-503.
- [5] Vasan PK, Rajasekaran S, Viswanathan VK, et al. Is fresh, leucodepleted, whole blood transfusion superior to blood component transfusion in pediatric patients undergoing spinal deformity surgeries? A prospective, randomized study analyzing postoperative serological parameters and clinical recovery[J]. Eur Spine J, 2021, 30(7): 1943-1949.
- [6] 罗卓荆,吕国华.脊柱外科围术期出血防治专家共识[J].中国脊柱脊髓杂志,2021,31(5):475-480.
- [7] 仇建国,庄乾宇.脊柱大手术围术期血液管理专家共识[J].中国脊柱脊髓杂志,2022,32(11):1049-1056.

(下转第1960页)

乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效及对NF-κB通路介导炎症反应的影响

方勇明 吴雷* 赵俊 黄传钧 钟锦波

[摘要] **目的** 研究乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效及对核因子-κB(NF-κB)通路介导炎症反应的影响。**方法** 选择2020年1月至2023年1月期间广东医科大学第一临床医学院、东莞市松山湖中心医院收治的稳定期支气管扩张症患者,随机分为接受噻托溴铵粉吸入剂治疗的对照组和接受乌美溴铵维兰特罗治疗的观察组,每组各38例。于治疗前和治疗后6个月评价两组临床症状评分和呼吸困难评分,检测比较两组第一秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)、FEV1占预计值百分比(FEV1/pred)、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)及血清、痰诱导液中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、p65 NF-κB水平。**结果** 治疗后6个月时,两组的临床症状评分、呼吸困难评分、血清及痰诱导液中TNF-α、IL-6、p65 NF-κB的水平均低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组FEV1/FVC、FEV1/pred、PaO₂均高于治疗前,且观察组患者高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效优于噻托溴铵,与之相关的分子机制可能是抑制NF-κB通路介导的炎症反应。

[关键词] 支气管扩张症;乌美溴铵维兰特罗;炎症反应;核因子-κB

Efficacy of Umeclidinium Bromide and Vilanterol Trifenatate in the treatment of stable bronchiectasis and its effect on NF-κB pathway mediated inflammatory response

FANG Yongming, WU Lei*, ZHAO Jun, HUANG Chuanjun, ZHONG Jinbo

(The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China, 523400)

[ABSTRACT] **Objective** To study the efficacy of umeclidinium bromide and vilanterol trifenate in the treatment of stable bronchiectasis and the effect of nuclear factor - κB (NF - κB) pathway mediated inflammatory response. **Methods** Patients with stable bronchiectasis admitted to The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Dongguan Songshan Lake Central Hospital from January 2020 to January 2023 were randomly divided into the control group receiving tiotropium bromide powder inhalation and the observation group receiving umeclidinium bromide and vilanterol trifenate, with 38 cases in each group. Before treatment and 6 months after treatment, clinical symptom score and dyspnea score were evaluated, forced expiratory volume in the first second (FEV1)/forced vital capacity (FVC), the percentage of FEV1 to the prediction value (FEV1/pred), partial pressure of arterial oxygen (PaO₂), partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and p65 NF-κB levels in serum and sputum induced fluid were detected and compared. **Results** At 6 months after treatment, clinical symptom score, dyspnea score, contents of TNF-α, IL-6 and p65 NF-κB in serum and sputum induction fluid of 2 groups were lower than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$), and the observation group was lower than the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The FEV1/FVC, FEV1/pred and PaO₂ were higher than before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and the

基金项目:东莞市社会发展科技项目(20221800904892)

作者单位:广东医科大学第一临床医学院,广东,东莞 523400

*通信作者:吴雷, E-mail: fym8269@163.com

patients in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of Umetamide Veranterol in the treatment of stable bronchiectasis is better than that of Titoronium, and the related molecular mechanism may be the inhibition of NF- κ B pathway mediated inflammatory response.

[KEY WORDS] Bronchiectasis; Valanterol umecium bromide; Inflammatory response; Nuclear factor- κ B

支气管扩张症是以进行性气道破坏和扩张为特征的慢性气道疾病,表现为慢性咳嗽、咳大量浓痰、反复咯血,严重影响患者的日常生活和生命健康。目前治疗稳定期支气管扩张症的手段主要为改善支气管阻塞^[1-2]。乌美溴铵维兰特罗吸入剂由长效 β_2 受体激动剂维兰特罗和长效抗胆碱能药乌美溴铵组成,能够通过不同机制发挥舒张支气管平滑肌的药理作用。有研究报道,与单一的抗胆碱能药噻托溴铵吸入治疗比较,乌美溴铵维兰特罗吸入治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效更优、能够更有效地改善患者气道功能^[3-4],但该药用于稳定期支气管扩张症治疗的效果尚缺乏证据。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路是介导炎症反应的关键信号通路,抑制NF- κ B通路在慢性气道炎症性疾病的治疗中意义重大^[5-6]。本研究对乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效及对NF- κ B通路介导炎症反应的影响展开分析,旨在初步认识乌美溴铵维兰特罗在稳定期支气管扩张症中的治疗价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2020年1月至2023年1月期间广东医科大学第一临床医学院、东莞市松山湖中心医院收治的稳定期支气管扩张症患者作为研究对象,纳入标准:①符合《成人支气管扩张症诊治专家共识》^[7]中的诊断标准;②临床资料完整;③近3月未使用过支气管舒张药物、抗生素;④患者或家属知情同意。排除标准:①合并呼吸衰竭,伴活动性出血;②合并哮喘、肺结核、慢性阻塞性肺疾病;③合并心肝肾功能不全;④合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病;⑤对本研究药物过敏。共入组76例患者,根据随机数表分为观察组(乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂治疗, $n=38$)和对照组(噻托溴铵粉吸入剂治疗, $n=38$)。观察组中男性23例、女性15例,年龄(46.69 ± 5.42)岁,病程(6.23 ± 0.58)年;对照组中男性

21例、女性17例,年龄(47.14 ± 5.81)岁,病程(6.44 ± 0.74)年。两组一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组给予噻托溴铵粉吸入剂(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20060454)治疗,剂量为每次18 μ g、1次/d;观察组给予乌美溴铵维兰特罗吸入粉雾剂(英国Glaxo Operations UK Ltd公司,注册文号H20180005)治疗,剂量为每次62.5 μ g/25 μ g、1次/d。两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

治疗前和治疗后6个月参照陈更业^[8]的研究进行临床症状评分和呼吸困难评分;采用肺功能仪测定用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in the first second, FEV1),计算FEV1/FVC、FEV1占预计值百分比(FEV1% predicted, FEV1/pred), FEV1/FVC、FEV1/pred越高,肺功能越好。采集桡动脉血约2 mL,采用ST2000型血气分析仪(武汉明德生物科技股份有限公司)检测动脉血氧分压(Partial pressure of arterial oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(partial pressure of arterial carbon dioxide, PaCO₂), PaO₂越低、PaCO₂越高,缺氧越严重。采集空腹静脉血5 mL,按照转速3 000 r/min、半径8 cm离心10 min,分离血清;氧驱动雾化器雾化吸入3%高渗盐水、采集痰诱导液;取血清样本和痰诱导液样本,采用BCA法检测诱导痰的总蛋白浓度、根据检测结果对诱导痰进行稀释,稀释后每份诱导痰样本的蛋白浓度相同。采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)在Elx800酶标仪(美国Bio-tek公司)中检测肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、p65 NF- κ B的水平, TNF- α 、IL-6、p65 NF- κ B水平越高,炎症反应程度越重。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计量资

料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验、治疗前后比较采用配对样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状评分和呼吸困难评分比较

治疗前,两组临床症状评分和呼吸困难评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的临床症状评分和呼吸困难评分均低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后临床症状评分和呼吸困难评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical symptom scores and dyspnea scores before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	临床症状评分		呼吸困难评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	3.31±0.28	1.48±0.13 ^a	4.73±0.41	1.77±0.19 ^a
对照组	38	3.26±0.24	1.93±0.20 ^a	4.80±0.39	2.52±0.24 ^a
t值		0.836	11.629	0.763	15.104
P值		0.406	<0.001	0.448	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后肺功能比较

治疗前,两组 FEV1/FVC、FEV1/pred 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的 FEV1/FVC、FEV1/pred 均高于治疗前,且观察组患者高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	FEV1/FVC		FEV1/pred	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	51.83±3.77	60.12±4.42 ^a	57.82±4.49	70.32±5.96 ^a
对照组	38	52.43±3.63	67.14±5.09 ^a	57.14±5.12	63.95±5.24 ^a
t值		0.714	6.419	0.616	4.948
P值		0.478	<0.001	0.540	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后血气指标比较

治疗前,两组 PaO₂、PaCO₂ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组的 PaO₂ 高于治疗前,且观察组患者高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 PaCO₂ 治疗前后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组治疗前后血气指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, mmHg]

Table 3 Comparison of blood gas indexes between the two groups before and after treatment [$(\bar{x} \pm s)$, mmHg]

组别	n	PaO ₂		PaCO ₂	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	67.74±5.58	78.25±6.04 ^a	38.12±3.57	39.04±3.44
对照组	38	67.15±5.23	73.12±5.68 ^a	38.58±4.01	38.41±3.95
t值		0.499	3.799	0.528	0.741
P值		0.619	<0.001	0.599	0.461

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后血清及痰诱导液中炎症因子比较

治疗前,两组血清及痰诱导液中 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血清及痰诱导液中 TNF- α 、IL-6 的水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4、5。

表4 两组血清中 TNF- α 、IL-6 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ng/mL]

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

组别	n	TNF- α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	1.22±0.14	0.62±0.04 ^a	3.83±0.44	1.95±0.20 ^a
对照组	38	1.17±0.13	0.84±0.07 ^a	3.77±0.38	2.61±0.22 ^a
t值		1.613	16.821	0.636	13.684
P值		0.111	<0.001	0.527	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组痰诱导液中 TNF- α 、IL-6 水平比较

[$(\bar{x} \pm s)$, ng/mL]

Table 5 Comparison of TNF- α and IL-6 levels in sputum induced fluid between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, ng/mL]

组别	n	TNF- α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	4.48±0.53	2.01±0.24 ^a	9.19±0.84	3.57±0.34 ^a
对照组	38	4.62±0.46	2.95±0.22 ^a	9.34±0.91	5.83±0.42 ^a
t值		1.230	17.798	0.747	25.782
P值		0.223	<0.001	0.458	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组治疗前后血清及痰诱导液中 p65 NF- κ B 比较

治疗前,两组血清及痰诱导液中 p65 NF- κ B 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组血清及痰诱导液中 p65 NF- κ B 的水平低于治疗前,且观察组患者低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表6 两组血清及痰诱导液中 p65 NF-κB 水平比较
[($\bar{x} \pm s$), ng/mL]

Table 6 Comparison of p65 NF-κB levels in serum and sputum induced fluid between the two groups[($\bar{x} \pm s$), ng/mL]

组别	n	血清 p65 NF-κB		痰诱导液 p65 NF-κB	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	38	3.88±0.32	1.94±0.21 ^a	6.68±0.57	2.86±0.24 ^a
对照组	38	3.97±0.34	2.76±0.25 ^a	6.83±0.61	3.91±0.31 ^a
t值		1.188	15.482	1.108	16.510
P值		0.239	<0.001	1.108	<0.001

注:组内治疗后与治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨论

支气管扩张症是由各种病因所导致的支气管持久扩张,其病因复杂、致病因素多样,其中支气管阻塞和感染是导致支气管扩张的重要因素,相应的治疗手段包括缓解支气管阻塞、改善支气管感染^[9-10]。β2受体激动剂、抗胆碱能药是常用的支气管舒张药物,用于稳定期支气管扩张症的治疗能够有效缓解支气管阻塞、改善慢性咳嗽,同时也预防支气管扩张症急性发作^[11]。

随着现代药理学的不断发展,支气管舒张药物也不断更新。乌美溴铵维兰特罗吸入剂是含有乌美溴铵和维兰特罗两种支气管舒张药物的复合药物。乌美溴铵是长效抗胆碱能药,与传统的抗胆碱能药噻托溴铵比较,乌美溴铵能够更持久地阻断M3胆碱能受体、抑制胆碱能神经元释放乙酰胆碱,进而促进气道平滑肌松弛;维兰特罗是长效β2受体激动剂,通过激活β2肾上腺素能受体的方式抑制气道平滑肌收缩、减少肥大细胞释放炎症介质,其持续扩张支气管的时间>24 h。乌美溴铵维兰特罗吸入剂通过两种不同作用机制药物的联合使用,增强了支气管舒张效应,两种药物发挥协同作用、显著改善气道痉挛及气道功能。已有研究证实,乌美溴铵维兰特罗吸入剂改善慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的作用优于传统支气管舒张药物噻托溴铵^[12-13]。

本研究中,稳定期支气管扩张症患者分别接受乌美溴铵维兰特罗吸入剂治疗和噻托溴铵吸入剂治疗,结果显示:两种支气管舒张剂治疗后患者的临床症状和肺功能均改善,并且乌美溴铵维兰特罗吸入剂改善临床症状和肺功能的作用优于噻托溴铵吸入剂,与该药物在慢性阻塞性肺疾病中改善肺功能的研究结果^[12-13]类似。支气管扩张会影响肺泡

换气、导致低氧血症,本研究的血气分析结果显示:两种支气管舒张剂治疗后患者的PaO₂均增加,并且乌美溴铵维兰特罗吸入剂增加PaO₂的作用优于噻托溴铵吸入剂。以上结果从临床症状、肺功能及肺泡气体交换三个方面证实乌美溴铵维兰特罗吸入剂治疗稳定期支气管扩张症的积极疗效。

炎症反应持续激活在支气管扩张症发生发展中发挥重要作用,稳定期支气管扩张症患者的支气管阻塞和持续存在的感染能够刺激气道炎症反应处于激活状态。NF-κB通路是调控气道炎症反应的重要信号通路,p65 NF-κB大量表达可启动TNF-α、IL-6等炎症细胞因子表达和释放,进而促进炎症反应激活^[14]。稳定期支气管扩张相关的研究结果显示:抑制NF-κB通路介导的炎症反应对临床症状和气道功能均具有改善作用^[15]。本研究中,两种支气管舒张剂治疗后患者血清及痰诱导液中TNF-α、IL-6、p65 NF-κB的水平均显著降低,且乌美溴铵维兰特罗吸入剂抑制TNF-α、IL-6、p65 NF-κB表达的作用优于噻托溴铵吸入剂。结合NF-κB通路介导炎症反应在支气管扩张发生发展中的作用,本研究的以上结果提示乌美溴铵维兰特罗吸入剂对支气管扩张患者临床症状及肺功能的改善作用可能与抑制NF-κB通路介导的炎症反应相关。

综上所述,乌美溴铵维兰特罗治疗稳定期支气管扩张症的疗效优于噻托溴铵,同时对NF-κB通路介导炎症反应具有抑制作用。

参考文献

- [1] Gao Y, Lu H, Mao B, et al. The Establishment of China Bronchiectasis Registry and Research Collaboration (BE-China): Protocol of a prospective multicenter observational study [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 328.
- [2] Fraser C, José R. Insights into Personalised Medicine in Bronchiectasis [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(1): 133.
- [3] 李玲, 刘超群, 龙静. 乌美溴铵维兰特罗联合常规治疗对慢阻肺稳定期患者肺功能的影响 [J]. *中国处方药*, 2023, 21(6): 70-72.
- [4] 宫帅, 任敏, 秦克. 乌美溴铵维兰特罗对AECOPD患者的临床分析 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2022, 15(2): 240-242.
- [5] Wu Z, Mehrabi Na, Arora P, et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 130.
- [6] Wu Y, Huang D, Wang X, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by Platycodin D via the TLR4/MyD88/NF-κB

- pathway contributes to attenuation of lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107621.
- [7] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012版)[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2012, 5(5): 315-328.
- [8] 陈更业, 马玉龙, 郭瑞娟, 等. 噻托溴铵粉吸入剂联合罗红霉素治疗稳定期支气管扩张症患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(S2): 70-72.
- [9] Feng J, Sun L, Sun X, et al. Increasing prevalence and burden of bronchiectasis in urban Chinese adults, 2013-2017: a nationwide population-based cohort study [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 111.
- [10] MartinezGarcia M, Sibila O, Aliberti S. Bronchiectasis: A pulmonary disease with systemic consequences[J]. *Respirology*, 2022, 27(11): 923-925.
- [11] Oscullo G, GómezOlivas J, Beaupertuy T, et al. Impact and treatment of exacerbations in adults with bronchiectasis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2022, 26(7): 605-611.
- [12] 兰瑛, 徐敏, 陆一菱, 等. 乌美溴铵维兰特罗治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价/Meta分析再评价[J]. *中国药房*, 2022, 33(1): 96-103.
- [13] Yang S, Lee L, Sule N, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Fluticasone Furoate, Umeclidinium Bromide, and Vilanterol in Patients with Asthma, Using Data from a Phase III A Study (CAPTAIN) [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(7): 1-10.
- [14] Lin H, Yi J. CTRP3 regulates NF- κ B and TGF β 1/Smad3 pathways to alleviate airway inflammation and remodeling in asthmatic mice induced by OVA [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2023, 51(4): 31-39.
- [15] 赖世铿, 何淑榴, 陈子清. 糖皮质激素/长效 β 受体激动剂对支气管扩张患者NF- κ B通路的影响及临床疗效[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(10): 1764-1766.

(上接第 1951 页)

- [9] 安文慧, 何旭昶, 杨婧. 入院早期评分系统对急性胰腺炎严重程度及预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(6): 1342-1346.
- [10] 王亚丹, 王苗苗, 郭春梅, 等. 急性胰腺炎严重程度早期预测模型的构建与验证[J]. *首都医科大学学报*, 2023, 44(2): 302-310.
- [11] 成群, 吴佳妮, 孙建鹰, 等. 急性胰腺炎患者血清成纤维细胞生长因子-21水平及其对患者死亡风险的预测价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 37-41.
- [12] 袁伟红, 毛伯能, 刘芊, 等. E-Cadherin、血液淀粉酶同工酶P3亚型及胰脂肪酶对急性胰腺炎病情变化的预测价值[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(29): 72-76.
- [13] 樊冬杰, 曾彦博, 杜奕奇. 胰蛋白酶抑制剂在重症急性胰腺炎中的临床应用进展[J]. *上海医学*, 2019, 42(7): 445-448.
- [14] 吴翠翠, 张雪琦, 宋伶俐, 等. 胰腺炎患者胰蛋白酶和降钙素原测定的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(10): 2745-2746.

(上接第 1955 页)

- [8] Flatman LK, Fergusson DA, Lacroix J, et al. Association between leukoreduced red blood cell transfusions and hospital-acquired infections in critically ill children: A secondary analysis of the TRIPICU study [J]. *Vox Sang*, 2022, 117(4): 545-552.
- [9] 张续, 郑洁, 赵莉平, 等. 骨性关节炎中T细胞变化和作用的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(1): 107-112+117.
- [10] Kisuya J, Chemtai A, Raballah E, et al. The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB- HIV co-infected patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2966.
- [11] 王侠, 陆军, 胡韵, 等. 辅助性T细胞分泌的细胞因子在结核病中的作用研究进展[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(12): 1911-1916.
- [12] Dong QM, Li HY, Lei FZ, et al. Effect of Leukodepleted Blood Transfusions on the Balance of Th1/Th2 Cells in Peripheral Blood of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2018, 26(4): 999-1004.
- [13] 宋铁军, 王亚斐, 徐海丰, 等. Th17/Treg细胞及相关细胞因子水平与带状疱疹患者疼痛程度及并发后遗神经痛的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(4): 535-538.
- [14] 李笋, 孙立涛, 杨乐, 等. 去白细胞输血对降低急性白血病患者医院感染及炎症因子与免疫指标的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(9): 1333-1336.
- [15] 向健, 王俊, 黄静, 等. 2016-2018年天门市某医院输血不良反应及相关因素分析[J]. *华南预防医学*, 2019, 45(4): 346-349.

老年糖尿病性骨质疏松症患者BGP、 β -CTX、N-MID、OPG水平变化及与骨密度的关系

周永进 徐桂娟 魏爱淳* 杨波

[摘要] 目的 分析老年糖尿病性骨质疏松症患者骨钙素(BGP)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)、骨钙素N端中分子段(N-MID)、骨保护素(OPG)水平变化及与骨密度的关系。方法 选取2020年6月至2022年6月间江苏省海安市人民医院收治的184例老年II型糖尿病患者为糖尿病组,根据骨密度水平分为正常组58例,骨量减少组64例和骨质疏松组62例;另取184名健康老年人作为对照组。比较糖尿病组和对照组血糖、血脂、血钙、血磷和骨代谢指标(BGP、 β -CTX、N-MID、OPG);Pearson分析相关指标(BGP、N-MID、 β -CTX、OPG、TC和TG)与骨密度的关系。结果 糖尿病组FBG、HbA1c、TC和TG均高于对照组,骨密度低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其它指标(年龄、性别、BMI、FBG、HbA1c、SBP、DBP、钙、磷、Cr、UA、ALT、LDL-C和HDL-C)与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);糖尿病患者BGP、N-MID水平:骨质疏松组<骨量减少组<骨密度正常组, β -CTX、OPG、TC和TG水平:骨密度正常组<骨量减少组<骨质疏松组,差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病患者BGP、N-MID水平与骨密度呈正相关, β -CTX、OPG、TC和TG水平与骨密度呈负相关($P<0.05$)。结论 老年糖尿病患者BGP、 β -CTX、N-MID、OPG、TG和TC水平与骨密度关系密切,其水平变化可以用于评估骨质疏松症的发生。

[关键词] 糖尿病;骨质疏松症;骨代谢指标;骨密度

Changes of BGP, β -CTX, N-MID and OPG, and their relationship with bone mineral density in elderly patients with diabetic osteoporosis

ZHOU Yongjin, XU Guijuan, WEI Aichun*, YANG Bo

(Department of Orthopedics and Traumatology, Hai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hai'an, Jiangsu, China, 226600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes of osteocalcin (BGP), special sequence β -carboxyterminal peptide of collagen I (β -CTX), N-terminal mid-fragment (N-MID) and osteoprotegerin (OPG), and their relationship with bone mineral density (BMD) in elderly patients with diabetic osteoporosis. **Methods** A total of 184 elderly patients with type 2 diabetes admitted to the People's Hospital of Hai'an, Jiangsu Province from June 2020 to June 2022 were selected as the diabetes group, and divided into the normal group (58 cases), the osteopenia group (64 cases) and the osteoporosis group (62 cases) according to bone mineral density (BMD). Another 184 healthy elderly patients were selected as the control group. Blood glucose, blood lipid, blood calcium, blood phosphorus, bone metabolism indexes (BGP, β -CTX, N-MID, OPG) were compared among groups. The correlation between bone mineral density and related indexes was analyzed by Pearson. **Results** FBG, HbA1c, TC and TG in the diabetes group were higher than those in the control group, bone mineral density was lower than that in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in other indexes between diabetes group and control group ($P>0.05$). In the osteoporosis

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(Q2019245023)

作者单位:海安市中医院骨伤科,江苏,海安 226600

*通信作者:魏爱淳, E-mail: aichun0711@163.com

group, the levels of BGP and N-MID were the lowest, and the levels of β -CTX, OPG, TC and TG were the highest, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of BGP and N-MID were positively correlated with BMD, while the levels of β -CTX, OPG, TC and TG were negatively correlated with BMD in diabetic patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of BGP, β -CTX, N-MID, OPG, TG and TC in elderly diabetic patients are closely related to bone mineral density, and their changes can be used to evaluate the occurrence of osteoporosis.

[KEY WORDS] Diabetes mellitus; Osteoporosis; Bone metabolism index; Bone mineral density

糖尿病临床以Ⅱ型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)为主,主要表现为高血糖和代谢障碍^[1]。据报道,20%~70% T2DM患者同时合并骨量减少或骨质疏松^[2]。糖尿病性骨质疏松症患者主要特征为骨质流失、骨结构损伤和骨脆性增加,其临床多伴有疼痛、畸形和相应部位功能活动障碍等,严重影响患者生活质量^[3]。本研究将通过分析老年Ⅱ型糖尿病性骨质疏松症患者骨钙素(bone-gla-protein, BGP)、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(collagen-carboxy-terminal β -special sequence, β -CTX)、骨钙素N端中分子段(N-terminal intermediate segment, N-MID)和骨保护素(osteopontin, OPG)水平的变化及与骨密度的关系,以期为临床老年T2DM患者预防骨质疏松症提供一定的数据支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2022年6月间江苏省海安市人民医院收治的184例老年T2DM患者,参照《中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)》^[4]划分骨密度水平, $-1 < T < 1$ 为骨量正常, $-2.5 < T \leq -1$ 为骨量减少, $T \leq -2.5$ 为骨质疏松。其中正常组患者58例,骨量减少组患者64例,骨质疏松组患者62例。另取184名健康老年人作为对照组。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①T2DM患者符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[5]中的T2DM诊疗标准。②年龄超过60岁;③T2DM患者未经降糖治疗,无固醇类激素等影响骨代谢的用药史;④依从性好,临床资料完整。

排除标准:①I型糖尿病患者;②合并主要脏器功能不全者;③存在急性感染、免疫系统疾病和凝血功能障碍者;④合并钙磷代谢疾病者;⑤存在恶性肿瘤患者。

1.2 试剂与仪器

全自动生化分析仪购自上海科哲生化科技有限公司;酶联免疫吸附试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;X线骨密度仪购自徐州品源电子科技有限公司;贝克曼库尔特高效离心机购自上海国际贸易有限公司;血压测量仪购自甘肃康恩惠医疗器械有限公司。

1.3 方法

①基础资料搜集:通过调取相关资料(电子病历)采集和记录患者基本病情病况,包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)等,用血压测量仪测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP);②血液指标检测:于研究对象禁食8h后取空腹静脉血5mL,于4℃ 3 000 r/min下离心5min(离心半径为13.5cm),保留血清,用全自动生化分析仪测量空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)、肌酐(creatinine, Cr)、血尿酸(uric acid, UA)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL-C);③骨密度水平检测:由同一骨科医师采用X线骨密度仪测定所有研究对象骨密度,于检测前进行校正,为确保数据准确,根据2个部位结果判定骨密度,当结果不同时取较小值为诊断依据。④骨代谢指标检测:于清晨取空腹患者5mL静脉血于4℃ 3 000 r/min下离心5min(离心半径为13.5cm),保留血清,使用全自动生化分析仪、采用酶联免疫吸附法检测研究对象骨代谢指标BGP、N-MID、 β -CTX和OPG,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 统计学分析

采用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;计数资料采用 χ^2 检验;采用Pearson相关性分析糖尿病患者相关指标

与骨密度的关系,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组和对照组一般资料比较

T2DM 组 FBG、HbA1c、TC 和 TG 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 糖尿病组和对照组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

临床特征	对照组 (n=184)	T2DM 组 (n=184)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	71.24±4.35	71.03±3.98	0.483	0.629
性别(男/女)	111/73	108/76	0.101	0.750
BMI(kg/m ²)	20.97±1.03	21.10±1.02	1.216	0.225
FBG(mmol/L)	6.92±1.35	8.76±1.24	13.616	<0.001
HbA1c(%)	6.16±0.97	8.15±1.06	18.787	<0.001
SBP(mmHg)	146.08±6.01	145.53±5.96	0.881	0.379
DBP(mmHg)	94.02±4.76	93.37±4.83	1.300	0.194
钙(mmol/L)	2.25±0.12	2.23±0.11	1.667	0.097
磷(mmol/L)	1.22±0.10	1.21±0.09	1.008	0.314
Cr(μ mol/L)	76.94±11.22	77.01±11.03	0.060	0.952
UA(μ mol/L)	246.57±18.06	243.10±17.42	1.876	0.062
ALT(U/L)	15.34±3.23	15.29±3.15	0.150	0.881
LDL-C(mmol/L)	2.67±0.59	2.69±0.61	0.320	0.749
HDL-C(mmol/L)	1.02±0.21	0.98±0.19	1.916	0.056
TC(mmol/L)	3.59±0.52	4.18±0.57	10.373	<0.001
TG(mmol/L)	1.46±0.18	1.63±0.21	8.337	<0.001

2.2 糖尿病组和对照组骨代谢指标比较

糖尿病骨代谢正常组 FBG 和 HbA1c 值高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组糖尿病患者血液指标比较

三组糖尿病患者血液指标钙、磷、Cr、UA、HbA1c、ALT、LDL-C 和 HDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);三组糖尿病患者血液指标 TC 和 TG 比较:正常组<骨量减少组<骨质疏松组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 三组糖尿病患者血液指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood indexes in three groups of diabetic patients ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	正常组(n=58)	骨量减少组(n=64)	骨质疏松组(n=62)	F 值	P 值
钙(mmol/L)	2.21±0.13	2.25±0.14	2.23±0.12	1.433	0.241
磷(mmol/L)	1.19±0.09	1.22±0.11	1.21±0.08	1.577	0.209
Cr(μ mol/L)	75.23±12.04	78.05±11.29	77.61±10.83	1.063	0.348
UA(μ mol/L)	243.58±18.13	241.62±15.94	244.17±16.28	0.399	0.671
HbA1c(%)	8.17±1.02	8.15±1.06	8.14±1.01	0.013	0.987
ALT(U/L)	15.25±3.18	15.34±3.26	15.29±3.31	0.012	0.988
LDL-C(mmol/L)	2.69±0.57	2.71±0.63	2.67±0.58	0.071	0.931
HDL-C(mmol/L)	0.98±0.17	1.01±0.19	0.96±0.16	1.319	0.270
TC(mmol/L)	3.65±0.48	4.17±0.39 ^a	4.68±0.45 ^{ab}	82.062	<0.001
TG(mmol/L)	1.42±0.23	1.66±0.31 ^a	1.79±0.34 ^{ab}	23.589	<0.001

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与骨量减少组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 糖尿病组和对照组相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of clinical data between diabetic group and control group ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=184)	T2DM 组 (n=184)	t 值	P 值
骨密度水平	0.37±0.09	-1.49±0.08	209.526	<0.001
BGP(ng/mL)	7.85±1.16	6.77±1.13	9.406	<0.001
β -CTX(μ g/L)	0.26±0.04	0.42±0.06	30.097	<0.001
N-MID(μ g/mL)	19.19±3.15	15.51±2.71	12.013	<0.001
OPG(pmol/L)	3.43±1.17	5.69±1.23	18.059	<0.001

2.4 三组糖尿病患者骨代谢指标比较

糖尿病患者 BGP、N-MID 水平比较:骨质疏松组<骨量减少组<正常组, β -CTX 和 OPG 水平比较:正常组<骨量减少组<骨质疏松组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 三组糖尿病患者骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of bone metabolism indexes in three groups of diabetic patients ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	正常组 (n=58)	骨量减少组 (n=64)	骨质疏松组 (n=62)	统计值 /F	P 值
骨密度水平	0.36±0.12	-1.78±0.53 ^a	-2.93±0.25 ^{ab}	1347.364	<0.001
BGP(ng/mL)	7.83±1.21	6.52±1.13	6.04±1.25	35.685	<0.001
β -CTX(μ g/L)	0.27±0.06	0.42±0.13	0.56±0.11	113.585	<0.001
N-MID(μ g/mL)	19.28±3.12	15.63±2.54	11.86±1.35	139.340	<0.001
OPG(pmol/L)	3.41±1.16	5.62±1.55	7.89±1.72	133.340	<0.001

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与骨量减少组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 血液指标与患者骨密度水平的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,老年 II 型糖尿病患者 TC 和 TG 与其骨密度均呈负相关($r = -0.677, -0.396, P < 0.05$)。

2.6 骨代谢指标与患者骨密度水平的相关性

Pearson 相关性分析结果显示,老年 II 型糖尿病患者体内 BGP 和 N-MID 水平与患者骨密度水平呈正相关($r = 0.455, 0.808, P < 0.05$), β -CTX 和 OPG 水平与患

者骨密度水平呈负相关($r=-0.705, -0.722, P<0.05$)。

3 讨论

骨质疏松是老年人常见的代谢性骨病,是骨强度减弱的表现,骨折风险较高^[6]。Ⅱ型糖尿病和骨质疏松症都是常见的代谢紊乱性疾病,研究表明,Ⅱ型糖尿病患者出现骨质疏松和骨折的风险较高^[7]。流行病学调查表明,50%~66%的Ⅱ型糖尿病患者并发骨密度减少,约33%的患者并发骨质疏松症^[8]。OPG是骨代谢的重要调节因子,能够抑制破骨细胞分化,减少骨细胞凋亡,防止骨吸收,通常在骨质疏松患者体内反应性升高^[9]。BGP由成骨细胞分泌,属于非胶原蛋白,能够募集、趋化和激活破骨细胞^[10],它主要沉积在骨组织间质细胞以外,可以反映骨转换和骨形成程度^[11]。 β -CTX是Ⅰ型胶原蛋白的羧基端降解产物,也是美国骨健康联盟推荐的反映骨吸收的首选骨代谢标志物,其水平升高提示破骨细胞活性升高及骨吸收增强^[12]。骨钙素是由成熟骨细胞分泌的一种骨基质蛋白,它有1/3为N-MID,N-MID稳定性好,检测灵敏度高,能较好反映骨形成^[13]。

本研究结果显示,糖尿病组FBG、HbA1c、TC和TG均高于对照组,骨密度低于对照组,其它指标(年龄、性别、BMI、FBG、HbA1c、SBP、DBP、钙、磷、Cr、UA、ALT、LDL-C和HDL-C)与对照组比较差异无统计学意义;糖尿病患者BGP、N-MID水平比较:骨质疏松组<骨量减少组<正常组, β -CTX和OPG水平比较:正常组<骨量减少组<骨质疏松组。上述差异可能是由于BGP、N-MID、 β -CTX和OPG是骨代谢过程相关因子,TC和TG是血脂含量的指示因子,而高血脂患者血管中含大量氧化型脂蛋白,它在体外能抑制成骨细胞前体细胞系向成骨细胞的分化,降低骨钙素的表达,减少体外钙结节的形成,因此上述指标能影响患者机体骨密度水平。既往研究表明,性别、年龄、体质量和体质量指数等基础因素与骨密度存在相关关系^[14]。该研究与本研究结果有些出入,这可能是由于相关因素对老年Ⅱ型糖尿病患者发生骨质疏松的影响并不明显,且本研究纳入的病例数目不够。Pearson相关性分析结果显示,患者BGP、N-MID水平与其骨密度呈正相关, β -CTX、OPG、TC和TG水平与其骨密度呈负相关。提示BGP、N-MID水平越高, β -CTX、OPG、TC和TG水平越低,患者骨密度越高,越不容易发生骨质疏松。这可能是由于:BGP由成骨细胞分泌,而N-MID由成熟骨细胞分

泌,它们的含量反映了机体成骨细胞和成熟骨细胞的含量;而OPG和 β -CTX都能在骨细胞破坏时反应性升高;TC和TG越低,患者机体血脂含量越低,机体对成骨细胞的抑制作用越轻。

综上所述,老年糖尿病性骨质疏松症患者BGP、 β -CTX、N-MID、OPG、TG和TC水平变化与骨密度关系密切,且BGP和N-MID水平越高, β -CTX、OPG、TG和TC水平越低,老年糖尿病患者骨质疏松的发生率越低。

参考文献

- [1] 秦思,倪银星,钟健. 2型糖尿病患者并发感染与葡萄糖TIR的相关性研究[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(1): 6-12.
- [2] 岳斌,张巍,徐丽,等. 老年2型糖尿病合并骨质疏松患者骨密度变化与血清激素水平、骨代谢指标及血脂的关系[J]. 海南医学, 2023, 34(2): 185-189.
- [3] Liu X, Chen F, Liu L, et al. Prevalence of osteoporosis in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. BMC Endocrine Disorders, 2023, 23(1): 1.
- [4] 《中国老年骨质疏松症诊疗指南》工作组,中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(1): 38-61.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [6] Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 1-20.
- [7] 尹茜,张蕾,郝娜娜,等. 外周血铁蛋白及非活性基质Gla蛋白水平与2型糖尿病患者并发骨质疏松症的关系[J]. 临床误诊误治, 2023, 36(3): 59-63.
- [8] 赵丽君,谢静萍,崔玉香,等. 老年2型糖尿病合并骨质疏松症临床危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(9): 1055-1057.
- [9] 蔡玉兰,阳琰,王雪梅,等. 维生素D对糖尿病合并骨质疏松患者血清骨保护素、趋化素水平的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(11): 1561-1565.
- [10] 程岚,旷劲松,关清华. 老年2型糖尿病合并骨质疏松症患者的血清IL-34、APN表达水平与骨代谢标志物的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(8): 1361-1365.
- [11] 杨英,王庆,彭溢. 血清骨碱性磷酸酶水平与老年骨质疏松症患者骨容积的相关性[J]. 实用骨科杂志, 2023, 29(3): 219-223.
- [12] 黄文森,孙志纯,李清云,等. 绝经后女性2型糖尿病患者血清趋化素和骨代谢标志物与骨密度的相关性及其对骨质疏松症的预测价值[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(11): 1019-1024.
- [13] 王伟,马黎丽,张琼. 2型糖尿病患者血清N-MID、 β -CTX水平变化及其与骨代谢的关系[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 588-593.
- [14] 袁嘉尧,林燕平,林贤灿,等. 中老年人成分与骨密度的关系[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(15): 2394-2399.

基于 Illumina 平台 mNGS 技术在老年社区获得性肺炎肺泡灌洗液病原学诊断中的应用

李兴明* 谢秀芳 王宪刚 李云 罗进 何珍 邓魏岚 胡晓菁

[摘要] **目的** 探讨基于 Illumina 平台宏基因组二代测序(mNGS)技术在老年社区获得性肺炎(CAP)肺泡灌洗液病原学检查中的应用。**方法** 选取2022年1月至2022年6月内江第一人民医院收治的疑诊老年CAP患者200例为研究对象,比较肺泡灌洗液mNGS病原体检测与传统细菌培养鉴定法对老年CAP的诊断价值。**结果** 200例患者经病原学检查共检出阳性154例(77.00%),其中细菌感染119例(59.50%)、病毒感染59例(29.50%)、真菌感染30例(15.00%)、肺炎支原体感染11例(5.50%)、肺炎衣原体感染7例(3.50%),包含混合感染50例(25.00%);mNGS共检出阳性183例(91.5%),其中细菌感染127例(63.50%)、病毒感染96例(48.00%)、真菌感染37例(18.50%)、肺炎支原体感染29例(14.50%)、肺炎衣原体感染15例(7.50%),包含混合感染75例(37.50%);mNGS阳性检出率、混合感染检测率较传统细菌培养高,差异有统计学意义($\chi^2=15.845, 7.723, P<0.05$);mNGS检测时间较传统细菌培养鉴定短,差异有统计学意义($t=86.888, P<0.05$);以临床诊断为金标准,mNGS诊断老年CAP的灵敏度、特异度为97.31%、85.71%,传统细菌培养灵敏度、特异度为71.43%、80.64%。**结论** 基于 Illumina 平台 mNGS 对病原体具有较高的检出率,检测时间更短,检测灵敏度、特异度更好,可以为老年CAP临床诊断提供重要依据。

[关键词] 肺泡灌洗液;基因组二代测序;Illumina;社区获得性肺炎;细菌培养鉴定

Application of mNGS technology based on Illumina platform in the pathogenic diagnosis of elderly community acquired pneumonia alveolar lavage fluid

LI Xingming*, XIE Xiufang, WANG Xiangang, LI Yun, LUO Jin, HE Zhen, DENG Weilan, HU Xiaojing
(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Neijiang City, Neijiang, Sichuan, China, 641000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of Illumina-based metagenomic second-generation sequencing (mNGS) technology in the etiological examination of alveolar lavage fluid in elderly community-acquired pneumonia (CAP). **Methods** A total of 200 elderly patients whose suspected diagnosis were CAP and admitted to Neijiang First People's Hospital from January 2022 to June 2022 were selected as the research objects to compare the diagnostic value of mNGS in the pathogen detection in pulmonary alveolar lavage fluid with traditional bacterial culture identification in elderly patients with CAP. **Results** A total of 154 (77.00%) of the 200 patients were positive by etiological examination, including 119 (59.50%) bacterial infection, 59 (29.50%) viral infection, 30 (15.00%) fungal infection, 11 (5.50%) mycoplasma pneumoniae infection and 7 (3.50%) chlamydia pneumoniae infection. There were 50 cases of mixed infection (25.00%). A total of 183 cases (91.5%) were positive using mNGS, including 127 cases (63.50%) of bacterial infection, 96 cases (48.00%) of viral infection, 37 cases (18.50%) of fungal infection, 29 cases (14.50%) of mycoplasma pneumoniae infection and 15 cases (7.50%) of chlamydia pneumoniae infection. 71 cases (35.50%) were mixed infection. The positive and mixed infection detection rates of mNGS were higher than those of tradition-

基金项目:四川省医学青年创新科研课题计划(Q21050)

作者单位:内江市第一人民医院呼吸与危重症医学科,四川,内江641000

*通信作者:李兴明, E-mail:lixingming120120@163.com

al bacterial culture ($\chi^2=15.845, 7.723, P<0.05$). The detection time of mNGS was shorter than that of traditional bacterial culture ($t=86.888, P<0.05$). With the clinical diagnosis as the gold standard, the sensitivity and specificity of mNGS in the diagnosis of CAP in the aged were 97.31% and 85.71%, and the sensitivity and specificity of traditional bacterial culture were 71.43% and 80.64%. **Conclusion** Illumina-based mNGS has a higher detection rate of pathogens, shorter detection time, better detection sensitivity and specificity, and can provide important basis for clinical diagnosis of elderly CAP.

[KEY WORDS] Alveolar lavage fluid; Second generation sequencing of genome; Illumina; Community-acquired pneumonia; Bacterial culture identification

社区获得性肺炎(Community-acquired pneumonia, CAP)是指在院外感染病原体或在明确潜伏期入院48小时内发生的肺实质和肺间质的感染性炎症^[1]。老年人由于身体机能下降免疫功能衰退,又往往伴随多种基础疾病,而成为CAP的易感人群,并且随着年龄增长感染率呈上升趋势。CAP病原菌种类繁多,病原体变异程度大,对常用抗生素耐药性逐年增加,给临床治疗带来了极大的压力,老年重症CAP患者病死率高达40%^[2]。因此快速、准确找到病原体种类,给予对应的抗菌药物对提高患者生存率,缩短治疗周期,改善预后至关重要。目前临床常用的病原体检测方法是传统的细菌培养鉴定法,该方法准确性较高^[3],但检测时间长,容易错过最佳的治疗时间窗。基于Illumina平台宏基因组二代测序(Second generation sequencing of genome, mNGS)是一种基于基因组学的高通量病原学检测方法,能在短时间内对样本所有核酸片段进行检测,精准识别病原体信息,大部分检测在24小时内完成,是一种高效灵敏的微生物检测方法^[4]。本研究通过比较传统细菌培养法和基于Illumina平台mNGS对肺泡灌洗液病原体的检测结果,分析其对老年CAP临床诊断的应用价值。

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年6月内江第一人民医院收治的疑诊老年CAP患者200例为研究对象,其中男105例,女95例,平均(74±7.51)岁。纳入标准:①符合中华医学会呼吸病学分会制定的中国成人医院CAP与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)诊断标准^[5],患者出现发热、咳嗽、浓痰症状,白细胞计数 $>10\times 10^9/L$ 或 $<4\times 10^9/L$,胸部X片检查出现片状、叶状、肺泡高密度浸润性病变;②年龄 >60 岁;③以CAP为第一诊断,病程小于48小时;④生命体征平稳,意识清醒,有一定的表达

能力。排除标准:①合并严重免疫系统,血液系统疾病,恶性肿瘤,全身疾病急性期;②严重的心、肝、肾、肺部疾病;③活动性肺结核,非病原体感染导致的肺部炎症,支气管扩张;④其他原因住院患者继发性感染。研究经患者或其家属知情并签署知情同意书,本研究已获得本院伦理委员会批准。

1.2 试剂和仪器

MAPMI™超广谱病原微生物mNGS检测试剂盒(北京博奥晶典生物技术有限公司),呼吸道病原菌核酸提取试剂盒(北京博奥晶典生物技术有限公司),采用NEBNext Ultra II DNA文库制备试剂盒(新英格兰生物实验室公司)用于构建Illumina测序文库,采用Nextseq 550 DX测序仪(美国因美纳公司)用于测序。血平板、万古霉素巧克力平板、麦康凯平板(广东环凯生物科技有限公司),VITEK II-Compact细菌分析系统(法国梅里埃生物)。

1.3 方法

收集患者肺泡灌洗液3 mL,在2~8℃中保存,24 h内完成核酸提取与培养板接种。基于Illumina平台mNGS检测法采用呼吸道病原菌核酸提取试剂盒,按照说明书的方法完成患者肺泡灌洗液中核酸的提取,采用Nextseq 550 DX测序仪完成样品核酸检测,测序数据通过SNAP与NCBI nt数据库进行比对确定病原体组成。传统细菌培养鉴定将患者肺泡灌洗液接种分别接种与血平板、万古霉素巧克力平板、麦康凯平板上,置于35℃、5% CO₂环境中培养24及48 h,观察培养板菌落,筛选可能致病菌,采用VITEK II-Compact细菌分析系统进行鉴定。根据患者临床表现、胸部CT、胸部X线、生物标志物检测、病原学检查等多方面因素对患者进行临床综合诊断,并以临床综合诊断为金标准。

1.4 统计分析

采用SPSS 17.0及Medcalc15.2.2进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验,计数资料用 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验,采用Kappa检验进行

一致性分析, Kappa 值为 0.75~1 表示一致性较好, 0.4~0.75 表示一致性中等, <0.4 表示一致性不佳, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法检测病原体分布情况

基于 Illumina 平台 mNGS 法共检出 262 株病原体, 其中细菌 127 株、病毒 96 株、真菌 37 株、肺炎支原体 29 株、肺炎衣原体 15 株, 传统细菌培养鉴定共检出 169 株病原体, 其中细菌 139 株、真菌 30 株。见图 1。

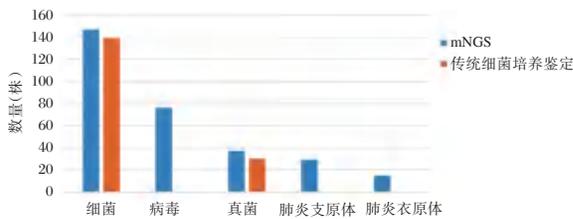


图 1 两种方法检测病原体分布情况

Figure 1 Distribution of pathogens detected by two methods

2.2 两种方法阳性检出率、混合感染检测率及检测时间比较

基于 Illumina 平台 mNGS 阳性检出率、混合感染检测率较传统细菌培养鉴定高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 检测时间较传统细菌培养鉴定短, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两种方法阳性检出率、混合感染检测率及检测时间比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of positive detection rate, mixed infection detection rate and detection time of the two methods [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	阳性检出率	混合感染	检测时间
基于 Illumina 平台 mNGS	200	183(91.50)	75(37.50)	19.45±2.36
传统细菌培养鉴定	200	154(77.00)	50(25.00)	57.41±5.71
χ^2 值		15.845	7.723	86.888
P 值		<0.001	0.007	<0.001

2.3 两种方法检测一致性比较

基于 Illumina 平台 mNGS 与传统细菌培养鉴定一致性分析显示, Kappa 值为 0.329, 检查结果一致性不佳。见表 2。

2.4 基于 Illumina 平台 mNGS、传统细菌培养鉴定与临床诊断效力比较

以临床诊断为金标准, 临床诊断老年 CAP 患者 186 例, 非老年 CAP 患者 14 例, 200 例疑诊老年 CAP 患者肺泡灌洗液基于 Illumina 平台 mNGS 法

表 2 两种方法检测病原体一致性比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of pathogen consistency between the two methods [$n(\%)$]

类别	基于 Illumina 平台 mNGS		合计	Kappa 值	P 值
	阳性	阴性			
传统细菌培养鉴定阳性	150(75.00)	4(2.00)	154(77.00)	0.329	0.031
传统细菌培养鉴定阴性	33(16.50)	13(6.50)	46(23.00)		
合计	183(91.50)	17(8.50)	200(100.00)		

检测特异度、灵敏度分别为 85.71%、97.31%, 较传统细菌培养鉴定的 80.64%、71.43% 高。见表 3。

表 3 基于 Illumina 平台 mNGS、传统细菌培养鉴定与临床诊断效力比较

Table 3 Comparison of efficacy of Illumina-based mNGS, traditional bacterial culture identification and clinical diagnosis

方法	临床诊断		特异度	灵敏度
	阳性	阴性		
基于 Illumina 平台 mNGS	阳性	181	85.71	97.31
	阴性	5		
传统细菌培养鉴定	阳性	150	80.64	71.43
	阴性	36		

3 讨论

CAP 致病病原体包括多种细菌、真菌和病毒, 其中较为常见的是肺炎链球菌、肺炎支原体等^[6]。老年人常伴有心血管疾病、慢性呼吸道疾病等, 呼吸道弹性下降, 纤毛运动减弱, 气道清除能力降低, 病原体容易聚积繁殖, 引起老年 CAP, 其带来的炎症反应和细菌毒素会诱发心肌损伤, 加重患者基础疾病^[7]。病原体变异快, 耐药性增加使老年 CAP 的治疗难度加大, 因此早期快速准确识别患者病原体种类, 有助于缩短治疗时间, 提高治疗效果, 改善老年 CAP 预后。与传统细菌培养鉴定相比, mNGS 灵敏度更高, 检测时间更短, 通过核酸序列的比对, 快速识别多种病原体, 为临床治疗提供有力依据^[8]。但 mNGS 只能对 DNA 分子进行测序并且产生相对较短的读数, 而 RNA 病毒也构成了很大一部分 CAP 病原体, 基于 Illumina 平台 mNGS 检测技术在传染性病原学检测, 尤其是罕见或新兴病原体中表现出更大的优势, 基于 Illumina 平台 mNGS 在老年 CAP 诊断的应用研究将使 CAP 的临床诊断进入分子诊断领域^[9]。

基于 Illumina 平台 mNGS 采用高通量的核酸测序,可以短时间获得大量病原序列信息,通过基因型分析和表型分析,可以快速识别病原体耐药相关靶点,以指导临床抗菌药物的使用^[10]。本研究结果显示,在 200 例老年 CAP 患者肺泡灌洗液中,基于 Illumina 平台 mNGS 检测出 226 例病原体,远超传统细菌培养。细菌感染是老年 CAP 感染中最常见的病原体,当发生严重的细菌感染时,患者会出现脓毒症,引起全身性的炎症反应和器官衰竭^[11]。因此,早期确定病原体至关重要,传统的细菌培养鉴定需要 4 天左右,检测时间长,影响治疗效果,并且细菌培养需要特定的培养环境,病原筛选范围有限,对罕见菌种检出率较低^[12]。与传统细菌培养鉴定相比,基于 Illumina 平台 mNGS 在老年 CAP 肺泡灌洗液细菌、真菌、病毒的检测灵敏度更高,检测时间更短。此外,基于 Illumina 平台 mNGS 可检测出鹦鹉热衣原体、α 疱疹病毒、米勒链球菌等非典型病原体,对急性和危重症患者的病原学诊断具有重要意义^[13]。以患者临床诊断为金标准,基于 Illumina 平台 mNGS 检测特异度及灵敏度均高于传统细菌培养鉴定。传统细菌培养鉴定病原体需要特定的培养环境,鉴定结果受主观检测目的干扰,具有一定的局限性。真菌感染通常没有典型的临床特征,病原学检测往往有遗漏的情况,但其感染危害性极大,早期识别和诊断极其重要。而病毒感染临床症状较为典型,然而病毒变异程度大,传统的病原学检测难度极大。基于 Illumina 平台 mNGS 不依赖于培养实验,在病原微生物死亡后一段时间内,DNA 仍保持活性,通过对样本中核酸的提取和检测,明确样本中全部病原体核酸信息。与传统细菌培养鉴定相比,基于 Illumina 平台 mNGS 对常见病原菌和罕见病原菌均能快速识别,准确度较高,在病原体感染早期提供致病微生物信息,无偏倚识别混合感染^[14],可以指导临床合理使用抗生素,降低经验用药带来的耐药性增加,帮助实现精准治疗,减少患者治疗成本,提高治疗有效率,与传统细菌培养鉴定相比,具有较高的灵敏度和特异度。

综上所述,基于 Illumina 平台 mNGS 可以提高老年 CAP 病原学诊断的准确,缩短检测时间,对早

期明确病原体种类合理使用抗菌药物有重要作用,可以进一步优化老年 CAP 的诊断和治疗方式,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 郭云,杜紫燕,王振,等.老年社区获得性肺炎预后评估方法[J].中华医院感染学杂志,2021,31(1):63-67.
- [2] 戈艳蕾,李立群,王红阳,等.老年重症社区获得性肺炎入住 ICU 患者血清 B 型钠尿肽、降钙素原、C 反应蛋白水平及临床意义[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2384-2385.
- [3] 李娟娟,周美静,张磊,等.荚膜多糖基因聚合酶链反应在肺炎链球菌临床诊断中的应用[J].现代预防医学,2016,43(9):1657-1660.
- [4] Liu H, Zhang Y, Yang J, et al. Application of mNGS in the Etiological Analysis of Lower Respiratory Tract Infections and the Prediction of Drug Resistance [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(1):e0250221.
- [5] 于翠香,王西艳.《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(2018 年版)》解读[J].中国医刊,2021,56(9):951-953.
- [6] Gilbert DN, Leggett JE, Wang L, et al. Enhanced Detection of Community-Acquired Pneumonia Pathogens With the BioFire® Pneumonia FilmArray® Panel [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 99(3):115246.
- [7] 钟云青,许光兰,王秀峰,等.加味陈平汤治疗老年社区获得性肺炎患者痰湿阻肺夹瘀证的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(5):168-173.
- [8] 倪月艳,施毅,苏欣.宏基因组高通量测序在肺部感染诊疗中的应用研究进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2022,21(2):142-147.
- [9] Zhao N, Cao J, Xu J, et al. Targeting RNA with Next- and Third-Generation Sequencing Improves Pathogen Identification in Clinical Samples [J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(23):e2102593.
- [10] Sun T, Wu X, Cai Y, et al. Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogenic Diagnosis and Antibiotic Management of Severe Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:661589.
- [11] 陈涔,李园园,潘频华,等.二代测序技术在重症社区获得性肺炎诊断中的意义[J].中国感染控制杂志,2020,19(4):335-340.
- [12] 韩思雨,刘建华.宏基因组二代测序在疑难感染性疾病中的临床应用价值[J].中国当代儿科杂志,2022,24(2):210-215.
- [13] Diao Z, Han D, Zhang R, et al. Metagenomics next-generation sequencing tests take the stage in the diagnosis of lower respiratory tract infections [J]. J Adv Res, 2021, 38:201-212.
- [14] 马彩霞,陈镜龙,陆泳,等.肺泡灌洗液宏基因组测序在儿童重症肺炎支原体肺炎混合感染中的诊断价值[J].临床儿科杂志,2020,38(12):891-895.

血清 PDGF-D、GDF-15 和 D-D 水平与出血性脑卒中患者脑血肿进展的关系

黄涛¹ 雷蕾¹ 彭芳¹ 陈琳¹ 黄霞¹ 夏勋² 范进^{1*}

[摘要] 目的 分析血清血小板源性生长因子-D(PDGF-D)、生长分化因子-15(GDF-15)和D-二聚体(D-D)与出血性脑卒中患者脑血肿进展的关系。方法 选取2018年12月至2023年5月西部战区总医院205例出血性脑卒中患者,根据脑血肿有无扩大情况将其分为扩大组($n=84$)和未扩大组($n=121$)。比较两组一般资料和血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平,绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标对出血性脑卒中患者为脑血肿扩大的诊断价值。采用Pearson相关性分析脑血肿扩大组血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标与格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分的相关性。结果 扩大组GCS评分、收缩压、舒张压、血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标高于未扩大组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PDGF-D、GDF-15、D-D和联合检测诊断出血性脑卒中患者脑血肿扩大的AUC分别为0.824、0.785、0.790、0.938。出血性脑卒中且脑血肿扩大患者血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标与GCS评分具有负弱相关性($P<0.05$)。结论 出血性脑卒中脑血肿扩大患者血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平明显高于脑血肿未扩大患者,血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平对于诊断出血性脑卒中患者是否出现脑血肿扩大具有重要意义。

[关键词] 出血性脑卒中;血小板源性生长因子-D;生长分化因子-15;D-二聚体;脑血肿

Relationship between levels of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D and progression of cerebral hematoma in patients with hemorrhagic stroke

HUANG Tao¹, LEI Lei¹, PENG Fang¹, CHEN Lin¹, HUANG Xia¹, XIA Xun², FAN Jin^{1*}

(1. Department of Neurology, Western Theater General Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China, 610000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship of serum platelet-derived growth factor-D (PDGF-D), growth differentiation factor-15 (GDF-15) and D-dimer (D-D) with progression of cerebral hematoma in patients with hemorrhagic stroke. **Methods** 205 patients with hemorrhagic stroke admitted to Western Theater General Hospital were selected from December 2018 to May 2023. According to the presence or absence of enlargement of cerebral hematoma, the patients were divided into the enlargement group ($n=84$) and the non-enlargement group ($n=121$). The general data and levels of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D were compared between the two groups, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D on cerebral hematoma enlargement in patients with hemorrhagic stroke. Correlation of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D with Glasgow Coma Scale (GCS) score in cerebral hematoma enlargement group was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The GCS score, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and levels of serum PDGF-D, GDF-15 and

基金项目:四川省卫生健康委员会医学科技项目(21PJ113)

作者单位:1.西部战区总医院神经内科,四川,成都610000

2.成都医学院第一附属医院神经外科,四川,成都610000

*通信作者:范进, E-mail:fanjin821029@163.com

D-D in the enlargement group were higher than those in the non-enlargement group ($P < 0.05$). The AUC values of PDGF-D, GDF-15, D-D and combined detection in the diagnosis of cerebral hematoma enlargement in patients with hemorrhagic stroke were 0.824, 0.785, 0.790 and 0.938, respectively. The levels of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D in patients with hemorrhagic stroke and cerebral hematoma enlargement were weakly negatively correlated with GCS score ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D in patients with hemorrhagic stroke and cerebral hematoma enlargement are significantly higher than those in patients without cerebral hematoma enlargement, and serum PDGF-D, GDF-15 and D-D are of great significance for diagnosing whether patients with hemorrhagic stroke have cerebral hematoma enlargement.

[KEY WORDS] Hemorrhagic stroke; Platelet-derived growth factor-D; Growth differentiation factor-15; D-dimer; Cerebral hematoma

出血性脑卒中是多发于老年人的脑出血类型,与老年人致残致死均密切相关^[1]。临床最近研究显示,出血性脑卒中患者有血肿扩大风险时可能加重出血情况,导致病情进展,并且可加重血肿扩大,形成恶性循环,同时血肿会对机体神经功能造成损伤,加重病情^[2]。约有1/3的出血性脑卒中患者会在出血性脑卒中24 h甚至6 h内出现脑血肿体积扩大,增加患者死亡风险^[3]。及时诊断出血性脑卒中患者有无脑血肿扩大有利于临床采取早期干预,降低患者死亡率,改善预后。血小板源性生长因子-D (platelet-derived growth factor-D, PDGF-D)对机体血管的生长有促进作用,也可改善机体损伤和炎症^[4]。生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种前体蛋白,存在形式为二聚体,能够参与机体抗炎过程,并且促进细胞凋亡、保护心脑血管,发挥抗肿瘤作用^[5]。D-二聚体(D-dimer, D-D)可作用于纤溶系统,促进纤溶功能,D-D高水平时提示机体处于高凝低溶状态,该状态可导致患者动脉粥样硬化风险提升,进而导致脑卒中^[6]。本研究通过观察血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平在出血性脑卒中患者中的表达水平,探究上述三种指标与脑血肿扩大的关系,取得一定结果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经伦理委员会通过,所有参与研究患者家属均知情且签署知情同意书。选取2018年12月至2023年5月西部战区总医院205例出血性脑卒中患者,根据脑血肿有无扩大情况将其分为扩大组($n=84$)和未扩大组($n=121$)。脑血肿扩大标准^[7]:脑部CT检查血肿体积较前次扩大1/3。纳入标准:

①符合出血性脑卒中诊断标准^[8],经过脑CT确诊者;②首次发病且脑CT复查前未经过手术治疗者;③临床资料完整。排除标准:①具有脑出血史者;②合并严重内外科疾病、严重感染、血液病者;③合并其他脑部损伤和疾病者;④依从性较差者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

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

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

分组	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)
		男	女		
扩大组	84	53(63.10)	31(36.90)	65.39±4.01	21.77±1.44
未扩大组	121	67(55.37)	54(44.63)	65.57±3.68	21.95±1.36
t/ χ^2 值			1.219	0.332	0.910
P值			0.270	0.740	0.364

1.2 检测方法

患者均为发病3 h内入院行脑部CT,均可进行保守治疗,复查时间为病情变化时,或患者发病1 d后病情稳定时。入院时收集患者一般资料和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score, GCS)。患者入院第2 d清晨空腹时抽取静脉血,3 000 r/min、离心半径10 cm离心15 min后留取血清,采用酶联免疫吸附法检测血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平。PDGF-D试剂盒购自上海森雄科技事业有限公司,GDF-15试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗公司,D-D试剂盒购自上海时代生物科技有限公司。

1.3 GCS评估标准^[9]

通过对睁眼、语言和肢体三个项目的评估确定患者昏迷情况,每项得分1~5分,满分15分,3~8分、9~12分、13~14分、满分分别为昏迷(重度意识障碍)、浅昏迷(中度意识障碍)、似睡非睡(轻度意识障碍)、清醒。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线评估 PDGF-D、GDF-15、D-D 诊断脑血肿扩大的效能。采用 Pearson 相关性分析 PDGF-D、GDF-15、D-D 与 GCS 评分之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组 BMI、高血压史、冠心病史、糖尿病史比

较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 扩大组 GCS 评分、收缩压、舒张压高于未扩大组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 指标比较

扩大组血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 水平均高于未扩大组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 指标诊断出血性脑卒中脑血肿扩大的 ROC 曲线分析

绘制 ROC 曲线, PDGF-D、GDF-15、D-D 和三指标联合检测出血性脑卒中脑血肿扩大的 AUC 分别为 0.824、0.785、0.790、0.938, 见表 4、图 1。

表 2 两组基线资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

分组	n	GCS 评分	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	高血压史	冠心病史	糖尿病史
扩大组	84	6.33±1.78	22.58±2.61	179.80±19.94	103.57±9.83	58(69.05)	6(7.14)	11(13.10)
未扩大组	121	5.46±1.23	22.82±2.56	170.95±17.81	98.08±9.22	86(71.07)	10(8.26)	14(11.57)
t/χ^2 值		4.140	0.883	3.331	4.080	0.097	0.087	0.108
P 值		<0.001	0.378	0.001	<0.001	0.755	0.768	0.743

表 3 两组血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

分组	n	PDGF-D(pg/mL)	GDF-15(ng/L)	D-D(mg/L)
扩大组	84	587.04±40.62	1722.94±279.05	7.34±1.23
未扩大组	121	533.21±39.87	1441.52±203.63	5.97±1.20
t 值		9.434	8.348	7.957
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 指标诊断出血性脑卒中脑血肿扩大的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of serum PDGF-D, GDF-15 and D-D in the diagnosis of hematoma enlargement in hemor-rhagic stroke

检测项目	AUC	95%置信区间	敏感度	特异度	P 值
PDGF-D	0.824	0.765-0.874	85.12	67.86	<0.001
GDF-15	0.785	0.722-0.839	85.95	57.14	<0.001
D-D	0.790	0.727-0.843	85.95	63.10	<0.001
联合检测	0.938	0.896-0.967	81.82	91.67	<0.001

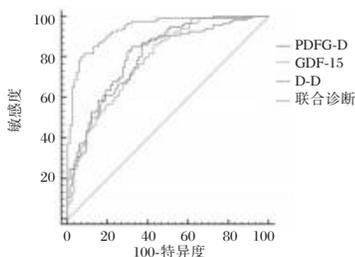


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

2.4 出血性脑卒中脑血肿扩大患者血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 指标与 GCS 评分的相关性

血清 PDGF-D、GDF-15、D-D 水平与 GCS 评分均具有负弱相关性 ($r = -0.401, -0.367, -0.397, P < 0.05$)。

3 讨论

脑卒中是致残致死风险最高的疾病, 其中接近半数均为出血性脑卒中, 主要症状为脑组织出血性损伤^[10]。脑血肿扩大是脑出血患者颅内血肿在疾病早期由于出血而不断扩大的情况, 脑血肿扩大会增加患者死亡率, 影响患者预后。寻找客观评价指标对于脑血肿情况的识别具有重要意义。

PDGF 可通过调节信号转导作用于机体神经系统, 通过促进多种细胞增殖分裂参与细胞分化, 与机体多种生理改变均密切相关^[11]。相关研究显示, PDGF-D 与脑出血的发生和疾病进展有一定联系^[12]。GDF-15 在正常机体中主要表达于胎盘, 在前列腺、肾脏和胰腺中表达水平稍低, 几乎不存在于机体其他地方, 具有组织特异性^[13]。作为分泌蛋白, GDF-15 对脏器生长分化具有一定作用, 同时其可抑制炎症介质激活, 以此缓解机体炎症。有研究显示, 脑卒中小鼠在 24 h 内出现 GDF-15 水平明显升高状态, 认为 GDF-15 参与了脑卒中的发生^[14]。GDF-15 在机体中的含量不受血细胞的影响, 其血浆和血清水平较为稳定, 检测准确且方便。纤维蛋

白被机体降解后便可产生D-D,因此D-D水平可反映纤溶系统功能状态,并预测患者凝血功能^[15]。

本研究中,脑血肿扩大组血清PDGF-D、GDF-15、D-D水平较脑血肿未扩大组更高。究其原因,出血性脑卒中会升高颅内压,加之缺血缺氧,更易出现脑水肿,PDGF-D由增生的星形胶质细胞分泌,能穿过血脑屏障,渗入外周血中,最终导致患者血清PDGF-D水平上升。另一方面,脑水肿会激活血小板、损伤内皮细胞,加重机体炎症,而PDGF-D可与自身的受体结合,共同发挥作用加重出血性脑卒中的炎症损伤程度,破坏血氧供给平衡,导致脑血肿扩大。机体在脑出血后处于应激状态,合成、分泌炎症因子,故具有减轻炎症反应作用的GDF-15显著升高。此外,脑卒中会促进机体凝血和纤溶功能,导致血脑屏障破坏,故机体脑组织特异性分泌物水平升高并进入血液循环,对纤溶系统产生影响,导致D-D水平上升。进一步ROC曲线显示,血清PDGF-D、GDF-15、D-D及以上指标联合检测对脑血肿扩大均具有良好诊断效能,其中联合检测诊断脑血肿扩大的效能最好,提示联合检测可协助临床判断出血性脑卒中患者是否具有脑血肿扩大。韩非等^[16]研究证实,PDGF-D是影响老年出血性卒中患者血肿扩大的危险因素,本研究结果与之相似。

进一步相关性分析显示,血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标与GCS评分均呈负相关性,提示血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标与出血性脑卒中患者疾病严重程度有关,可作为其血清相关因子辅助临床判断患者昏迷情况,结果进一步证实了血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标在出血性脑卒中患者的作用。

综上所述,出血性脑卒中且脑血肿扩大患者血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标均明显高于脑血肿未扩大患者,以上指标联合检测可有效诊断出血性脑卒中患者是否出现脑血肿扩大。另外,在出血性脑卒中且脑血肿扩大患者中,血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标与GCS评分具有相关性,临床可将血清PDGF-D、GDF-15、D-D指标作为出血性脑卒中患者脑血肿情况的初步筛查手段,以便于筛查高危患者,给予相关预防措施,改善患者预后。

参考文献

[1] Luo Y J, Reis C, Chen S. NLRP3 inflammasome in the pathophysiology of hemorrhagic stroke: A Review [J]. *Curr*

Neuropharmacol, 2019, 17(7):582-589.

[2] Lee EC, Ha TW, Lee DH, et al. Utility of Exosomes in Ischemic and Hemorrhagic Stroke Diagnosis and Treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15):8367.

[3] Cai B, Lin PM, Wang ZB, et al. Association between Serum Lipid and Hematoma Expansion after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Chinese Patients-ScienceDirect [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(6):104793.

[4] Cadamuro M, Brivio S, Mertens J, et al. Platelet-Derived Growth Factor-D Enables Liver Myofibroblasts to Promote Tumor Lymphangiogenesis in Cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4):700-709.

[5] Chang JY, Hong HJ, Kang SG, et al. The Role of Growth Differentiation Factor 15 in Energy Metabolism [J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(3):363-371.

[6] Xu N, Fu Y, Wang S, et al. High level of D-dimer predicts ischemic stroke in patients with infective endocarditis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):e23206.

[7] 王婷,苗重昌,张永刚. CT检查对自发性脑出血患者早期血肿扩大的评估作用分析[J]. *医学影像学杂志*, 2022, 32(9):1466-1470.

[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6):435-444.

[9] Li A, Atem FD, Venkatachalam AM, et al. Admission Glasgow Coma Scale Score as a Predictor of Outcome in Patients Without Traumatic Brain Injury [J]. *Am J Crit Care*, 2021, 30(5):350-355.

[10] 李邦林,贾汉伟,李靖,等. 缺血性脑卒中患者单个核细胞TLR3,IRF-3,IFN- γ mRNA表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2):93-97.

[11] Zhang JB, Zhang HL, Chen YK, et al. Platelet-derived growth factor-D promotes the angiogenic capacity of endothelial progenitor cells. [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1):125-132.

[12] Kim KH, Kim SH, Dai HH, et al. Growth differentiation factor 15 ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and related metabolic disorders in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6789.

[13] Wesseling M, Poel J, Jager S. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4):1488-1501.

[14] Spanopoulou A, Gkretsi V. Growth differentiation factor 15 (GDF15) in cancer cell metastasis: from the cells to the patients [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(4):451-464.

[15] Rosenberg J, Do D, Cucchiara B, et al. D-dimer and Body CT to Identify Occult Malignancy in Acute Ischemic Stroke [J]. *J stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(12):105366.

[16] 韩非,王颖竹,杨鹏,等. 血清PDGF-D表达水平与老年出血性脑卒中患者颅内血肿扩大的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(24):5179-5182.

山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效、Gastrin 及炎性因子的影响

施媛* 张仪 胡月

[摘要] **目的** 分析山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效、胃泌素(Gastrin)及炎性因子的影响。**方法** 选取2019年3月至2021年12月淮北矿工总医院收治的急性胃炎患者63例,根据药物治疗方案不同分为对照组(艾司奥美拉唑)30例和观察组(山莨菪碱+艾司奥美拉唑)33例。对比两组临床疗效、Gastrin水平变化、炎性因子[C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]及安全性。**结果** 对照组总有效率为70.00%,观察组总有效率为90.91%,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后1 d、3 d,两组Gastrin水平均显著下降,且观察组治疗后1 d、3 d Gastrin水平下降趋势大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗3 d后CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,且观察组CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组不良反应发生率为13.33%,观察组不良反应发生率为9.09,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效确切,可有效降低Gastrin水平,抑制炎性因子水平,改善患者微炎症反应,且具有一定安全性,临床使用价值较高。

[关键词] 山莨菪碱;艾司奥美拉唑;急性胃炎;Gastrin;炎性因子

Effect of anisodamine combined with esomeprazole on clinical efficacy, gastrin and inflammatory factors in patients with acute gastritis

SHI Yuan*, ZHANG Yi, HU Yue

(Department of Gastroenterology, Huaibei Miner General Hospital, Huaibei, Anhui, China, 235000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of anisodamine combined with esomeprazole on clinical efficacy, gastrin and inflammatory factors in patients with acute gastritis. **Methods** 63 patients with acute gastritis admitted to Huaibei Miners General Hospital from March 2019 to December 2021 were selected, and divided into the control group (esomeprazole) with 30 cases and the observation group (anisodamine + esomeprazole) with 33 cases according to different treatment regimens. The clinical efficacy, gastrin level changes, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)] were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the control group was 70.00%, while the total effective rate of the observation group was 90.91%. The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). Gastrin level in the two groups decreased significantly 1 day and 3 days after treatment, and the decrease trend of gastrin level in the observation group was greater than that in the control group 1 day and 3 days after treatment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were significantly decreased 3 days after treatment, and the levels of CRP, IL-6 and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1908085MH11323)

作者单位:淮北矿工总医院消化内科,安徽,淮北 235000

*通信作者:施媛, E-mail: piscesdream222@163.com

significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 13.33% in the control group and 9.09 in the observation group, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of anisodamine and esomeprazole has a definite clinical effect on patients with acute gastritis. It can effectively reduce the level of gastrin, inhibit the level of inflammatory factors, improve the patient's micro inflammatory response, and has a certain degree of safety, with high clinical value.

[KEY WORDS] Anisodamine; Esomeprazole; Acute gastritis; Gastrin; Inflammatory factor

急性胃炎属于消化内科较常见的疾病,主要是由于生物、化学、物理等多种因素所引发的急性广泛性或局限性的胃粘膜急性炎症^[1]。急性胃炎临床表现主要为腹部疼痛、食欲不振、恶心呕吐等,严重者可出现胃穿孔、休克等,对患者生命健康造成威胁。急性胃炎若未获得及时、有效的治疗,可能引起肝、肺、肾等多器官障碍级衰竭。急性胃炎主要治疗方式为药物治疗,解痉剂联合制酸剂是常用药物治疗方案,可以达到抑制胃酸产生、减轻胃粘膜损害的治疗目的^[2]。山莨菪碱是常见的解痉剂,艾司奥美拉唑是常见的制酸剂。山莨菪碱主要是从茄科植物唐古特山莨菪根里提取出的一种生物碱,具有外周抗胆碱、解除平滑肌痉挛、改善微循环等作用^[3]。艾司奥美拉唑通过特异性作用于胃粘膜壁细胞,阻断壁细胞的质子泵活性,从而对基础胃酸和刺激引起的胃酸分泌发挥抑制作用^[4]。本文旨在分析山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效、胃泌素(Gastrin)及炎性因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2021年12月淮北矿工总医院收治的急性胃炎患者63例,根据药物治疗方案分为对照组(艾司奥美拉唑)30例和观察组(山莨菪碱+艾司奥美拉唑)33例。其中对照组男17例,女13例,平均年龄(46.28 ± 5.98)岁,平均病程(5.48 ± 1.57)d,疾病类型:急性单纯性胃炎17例,急性糜烂性胃炎13例;观察组男19例,女14例,平均年龄(45.67 ± 5.63)岁,平均病程(5.91 ± 1.63)d,疾病类型:急性单纯性胃炎19例,急性糜烂性胃炎14例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①经临床确诊为急性胃炎,且符合《中国急性胃黏膜病变急诊专家共识》^[5]中相关诊断标准;②无其他严重胃肠疾病者;③临床资料无

丢失;④意识、精神正常者,可正常交流。排除标准:①对本研究药物过敏者;②合并其他自身免疫系统性疾病;③心肝肾功能不全者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

对照组:采用艾司奥美拉唑(国药准字H20174090,江苏奥赛康药业有限公司)40 mg放入0.9%氯化钠溶液100 mL中行稀释,给予患者静脉滴注,2次/d。

观察组:采用山莨菪碱+艾司奥美拉唑进行治疗,艾司奥美拉唑稀释方法同对照组一致,另使用山莨菪碱(国药准字H30021707,杭州民生药业股份有限公司)10 mg放入0.9%氯化钠溶液100 mL中行稀释,给予患者静脉滴注,2次/d。

两组均持续治疗7 d。

1.2.2 血清标本采集、离心条件

两组患者于入院时治疗前、治疗后1 d、治疗后3 d后于清晨空腹状态下抽取静脉血3 mL,及时送往实验室进行离心,离心转速为3 500 r/min,离心半径10 cm,15 min后采集上清液,放置冰箱-40℃进行冷藏。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效对比

治疗7 d后行疗效评价,显效:腹痛、食欲不振等临床症状完全消失,或经胃镜检查显示胃粘膜恢复正常;有效:腹痛、食欲不振等临床症状基本消失,或经胃镜检查显示胃粘膜炎症好转;无效:临床症状无显著变化,甚至出现恶化。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 两组Gastrin水平对比

采用磁微粒化学发光免疫分析法检测检测血清Gastrin,Gastrin试剂盒来自北京热景生物技术股份有限公司。

1.3.3 两组炎性因子水平对比

采用免疫荧光干式定量法检测C反应蛋白(C-reactive protein,CRP),应用酶联免疫吸附法检

测白介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平;CRP试剂盒来自韩国巴迪泰公司,IL-6试剂盒来自北京索莱宝科技有限公司,TNF- α 试剂盒来自艾美捷科技有限公司。

1.3.4 两组安全性对比

治疗期间观察并统计两组患者不良反应发生情况,主要包括心痛、心悸、口干等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组(90.91%)总有效率高于对照组(70.00%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	30	7(23.33)	14(46.67)	9(30.00)	21(70.00)
观察组	33	14(42.42)	16(48.48)	3(9.09)	30(90.91)
χ^2 值					4.455
P 值					0.034

2.2 两组 Gastrin 水平变化比较

治疗后1 d、3 d,两组 Gastrin 水平均显著下降,且观察组治疗后1 d、3 d Gastrin 水平下降趋势大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组炎症因子比较

两组治疗3 d后CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,且观察组CRP、IL-6、TNF- α 水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组 Gastrin 水平变化比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

Table 2 Comparison of Gastrin level changes between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

组别	n	Gastrin		
		治疗前	治疗后1 d	治疗后3 d
对照组	30	150.83 \pm 38.29	112.63 \pm 30.68 ^a	93.22 \pm 26.04 ^a
观察组	33	151.66 \pm 38.43	94.73 \pm 26.46 ^a	76.88 \pm 18.52 ^a
t 值		0.085	2.485	2.890
P 值		0.931	0.015	0.005

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组安全性比较

对照组不良反应占比13.33%,观察组不良反应占比9.09%,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4 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	心痛	心悸	口干	总发生率
对照组	30	1(3.33)	2(6.66)	1(3.33)	4(13.33)
观察组	33	0(0.00)	1(3.03)	2(6.06)	3(9.09)
χ^2 值					0.286
P 值					0.592

3 讨论

当下随着人们生活习惯、饮食习惯等的改变,急性胃炎发病率骤然上升^[6]。急性胃炎由于胃粘膜屏障受损,可能进一步导致胃溃疡与出血,影响患者生活质量,目前临床常采用制酸剂达到阻止胃酸分泌的目的。艾司奥美拉唑是临床应用最广、最早的质子泵抑制剂,其对多种原因引起的胃酸分泌具有强、持久的阻断作用^[7]。药理学研究表明,艾司奥美拉唑在酸性环境内易集中,特异性作用于胃壁细胞质子泵(H⁺, K⁺-ATP酶)位置内,转换成亚磺酰胺活性形式,经二硫键与质子泵的巯基产生不可逆结合,对H⁺, K⁺-ATP酶的活性产生阻止,阻断胃酸分泌的最后一步,使壁细胞中H⁺无法转运至胃腔中,大大降低胃液中酸含量;同

表3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(μ g/L)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
对照组	30	6.53 \pm 2.32	4.88 \pm 1.37 ^a	88.73 \pm 11.26	46.52 \pm 5.93 ^a	86.58 \pm 8.26	46.83 \pm 5.11 ^a
观察组	33	6.08 \pm 2.18	3.24 \pm 0.62 ^a	89.61 \pm 11.41	35.28 \pm 3.42 ^a	87.33 \pm 8.42	38.43 \pm 3.86 ^a
t 值		0.793	6.215	0.307	9.320	0.356	7.403
P 值		0.430	<0.001	0.759	<0.001	0.722	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

时,艾司奥美拉唑可抑制组胺、五肽胃泌素及刺激迷走神经所引发的胃酸分泌^[8]。如今临床公认制酸剂联合解痉剂治疗急性胃炎相较单一用药治疗效果更佳^[9]。山莨菪碱是一种具有外周抗M-胆碱受体作用的外周抗胆碱能药物,可相应缓解乙酰胆碱引起的平滑肌痉挛,放松胃肠道平滑肌,抑制其蠕动^[10]。近年国外有研究显示,山莨菪碱与阿托品作用类似,但副作用小于阿托品^[11]。本次研究显示,观察组总有效率高于对照组,且对照组不良反应发生率为13.33%,观察组不良反应发生率为9.09%。表明山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗急性胃炎可显著增强临床疗效,两者具有协同作用,且药效时间长,安全性高。分析原因在于:山莨菪碱易穿透血脑屏障,迅速发挥药效,对胃肠道平滑肌发挥选择性、靶向性作用。

Gastrin是一种重要的胃肠激素,主要由G细胞产生,其可促进胃肠道分泌胃酸,刺激壁细胞产生盐酸、主细胞分泌胃蛋白酶原,进而有效改善胃黏膜血液循环^[12]。马豫茜等^[13]提出,Gastrin亦可刺激壁细胞增殖。本次研究显示,观察组治疗后1 d、3 d Gastrin水平下降趋势大于对照组,间接证明艾司奥美拉唑联合山莨菪碱治疗效果优于单一用药。分析原因:艾司奥美拉唑经控制胃泌素分泌,调动胃肠动力;山莨菪碱可松弛支气管平滑肌,缓解胃肠平滑肌痉挛。另外,国内有学者提到急性胃炎发生时炎性因子在其中发挥重要作用^[14]。急性胃炎发病后,CRP、IL-6、TNF- α 等促炎因子会过度分泌,介导细胞功能损伤,导致临床症状加重,故急性胃炎治疗中注重调节炎性因子水平也至关重要^[15]。本次研究显示,两组治疗后CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,且观察组CRP、IL-6、TNF- α 水平均显著低于对照组,说明艾司奥美拉唑联合山莨菪碱通过控制促炎因子释放,改善了急性胃炎患者微炎症反应。

综上,山莨菪碱联合艾司奥美拉唑治疗对急性胃炎患者临床疗效确切,可有效降低Gastrin水平,抑制炎性因子水平,改善患者微炎症反应,且具有一定安全性,临床使用价值较高。

参考文献

[1] 曹燕飞,何若瑜,王彦斐,等.归脾汤联合艾司奥美拉唑镁

肠溶片治疗非糜烂性反流病伴情绪障碍患者的临床研究[J].浙江中医药大学学报,2021,45(10):1072-1079.

- [2] 崔伟.乌司他汀联合氢溴酸山莨菪碱治疗急性胆源性胰腺炎的临床效果观察[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(3):272-275.
- [3] 王绍伟,郭会敏,安静霞,等.山莨菪碱联合重组人脑利钠肽对急性前壁心梗患者PCI术后心功能及炎性因子的影响[J].四川医学,2021,42(11):1117-1121.
- [4] 徐艳荣,尚宏博,秦晓丽.前列腺素E1联合氢溴酸山莨菪碱治疗缺血性糖尿病足的临床效果观察[J].临床误诊误治,2021,34(8):32-37.
- [5] 于学忠,郭树彬,周荣斌,等.中国急性胃黏膜病变急诊专家共识[J].中国急救医学,2015(9):769-775.
- [6] Shimony S, Reiss Mintz H, Shvartser Beryozkin Y, et al. Necrotizing Hemorrhagic Gastritis following Acute Myeloid Leukemia Induction with Midostaurin: An Unexpected Complication[J]. Acta Haematologica, 2020, 143(1):65-68.
- [7] 朱小波,范海燕,刘金祥.山莨菪碱结合孟鲁司特治疗过敏性紫癜患儿的临床研究及复发的危险因素分析[J].实用医学杂志,2021,37(3):385-389.
- [8] Bermúdez de León M, León-Cachón RBR, Silva-Ramírez B, et al. Association study of genetic polymorphisms in proteins involved in oseltamivir transport, metabolism, and interactions with adverse reactions in Mexican patients with acute respiratory diseases[J]. The Pharmacogenomics J, 2020, 20(4):613-620.
- [9] 张鑫赫,曾子露,王雪,等.雷贝拉唑与艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌感染疗效及安全性比较[J].中国实用内科杂志,2021,41(10):885-889.
- [10] 范学科,燕李晨,陈羽婷,等.艾司奥美拉唑与泮托拉唑预防内镜下食管胃静脉曲张硬化剂或组织胶注射治疗后早期出血效果比较[J].山西医药杂志,2021,50(7):1058-1060.
- [11] Baek IH, Ha DK, Joo DS, et al. Interspecies differences on pharmacokinetics of rebamipide following oral administration to rats and dogs[J]. Biopharm Drug Dispos, 2020, 41(6):268-272.
- [12] 刘世明,任文生.生长抑素联合艾司奥美拉唑钠治疗急性上消化道出血的临床效果[J].血栓与止血学,2020,26(2):193-194.
- [13] 张涛,马苗苗,赵欣,等.艾司奥美拉唑联合铝碳酸镁对比艾司奥美拉唑治疗胃溃疡疗效与安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2022,31(1):25-33+59.
- [14] 张涛,马苗苗,赵欣,等.艾司奥美拉唑联合铝碳酸镁对比艾司奥美拉唑治疗胃溃疡疗效与安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2022,31(1):25-33+59.
- [15] 黄昊,陈忠华,罗咏萍.大剂量阿莫西林联合艾司奥美拉唑二联与常规剂量阿莫西林四联方案初治幽门螺旋杆菌感染的前瞻性对照研究[J].四川医学,2021,42(5):480-483.

阿哌沙班与低分子肝素预防骨折术后血栓效果比较

管志海¹ 黄秋兰^{2*} 王勤业¹ 徐忠良¹

[摘要] **目的** 比较使用阿哌沙班和低分子肝素预防股骨干骨折术后下肢深静脉血栓的效果。**方法** 将2020年1月至2021年12月于上海市嘉定区南翔医院骨科行手术治疗的82例股骨干骨折患者随机分为两组,根据术后预防下肢深静脉血栓不同用药进行分组,每组各41例,对照组使用低分子肝素治疗,观察组使用阿哌沙班治疗,对比两组的凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板(PLT)]、其他血生化指标[γ-谷氨酰转氨酶(GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)]、血液流变学指标[血浆黏度(PV)、全血高切黏度(WBHSV)、全血低切黏度(WBLSV)、红细胞压积(PCV)]、下肢深静脉血栓及不良反应。**结果** 治疗后两组PT、APTT、TT、FIB、PLT、GGT、AST、ALT、PV、WBHSV、WBLSV和PCV比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组下肢深静脉血栓发生率为4.88%,明显低于对照组的24.39%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组和对照组不良反应发生率分别为4.88%、9.76%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿哌沙班治疗术后下肢深静脉血栓的效果更好,安全性较高,可优先采用。

[关键词] 股骨干骨折术后;下肢深静脉血栓;阿哌沙班;低分子肝素

Comparison of efficacy in preventing postoperative thrombosis: apixaban vs low-molecular-weight heparin in fracture patients

GUAN Zhihai¹, HUANG Qiulan^{2*}, WANG Qinye¹, XU Zhongliang¹

[1. Department of Orthopaedics, Nanxiang Hospital (Nanxiang Branch of Ruijin Hospital), Jiading District, Shanghai, Shanghai, China, 201802; 2. Department of Laboratory Medicine, Nanxiang Hospital (Nanxiang Branch of Ruijin Hospital), Jiading District, Shanghai, Shanghai, China, 201802]

[ABSTRACT] **Objective** To compare the efficacy of apixaban and low molecular weight heparin in the treatment of lower limb deep vein thrombosis following femoral shaft fracture surgery. **Methods** From January 2020 to December 2021, according to applying different medication to prevent lower extremity deep vein thrombosis, orthopedic surgery treatment of 82 cases of femoral shaft fracture patients in our hospital were randomly divided into two groups, 41 cases in each group. The control group used low molecular weight heparin treatment, while the observation group used apixaban treatment. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), platelet count (PLT), γ-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), plasma viscosity (PV), whole blood high shear viscosity (WBHSV), whole blood low shear viscosity (WBLSV), packed cell volume (PCV), lower limb deep vein thrombosis, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in PT, APTT, TT, FIB, PLT, GGT, AST, ALT, PV, WBHSV, WBLSV, and PCV between two groups after treatment ($P>0.05$). The incidence rate of lower extremity deep vein thrombosis in the observation group was 4.88%, which was significantly lower than that in the control group (24.39%), with a statistically significant difference ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions

基金项目:嘉定区自然科学研究课题项目(JDKW-2020-0011)

作者单位:1.上海市嘉定区南翔医院(瑞金医院南翔分院)骨科,上海 201802

2.上海市嘉定区南翔医院(瑞金医院南翔分院)检验科,上海 201802

*通信作者:黄秋兰, E-mail:huang15821947258@126.com

in the observation group and control group was 4.88% and 9.76%, respectively, with no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Apixaban has shown superior effectiveness and higher safety in the treatment of postoperative deep venous thrombosis in the lower limbs, therefore it should be given priority.

[KEY WORDS] Femoral shaft fracture surgery; Lower extremity deep venous thrombosis; Apixaban; Low molecular weight heparin

股骨干骨折是临床常见下肢骨折类型,手术内固定是主要的治疗方法,但术后需要制动较长时间,容易发生下肢深静脉血栓,严重损害患者健康,甚至危及生命^[1]。临床统计显示,各类下肢手术后发生静脉血栓的几率高达45%~57%,而深静脉血栓的几率达18%~36%,若未得到及时有效的处理,发展至肺栓塞的几率高达33%^[2]。因此,规范化进行股骨干骨折术后抗凝治疗、预防血栓形成至关重要。为了减少血栓形成的风险,常规使用抗凝药物进行预防和治疗是必要的。低分子肝素是常用抗凝药物,经皮下注射给药,具有良好抗凝效果,但治疗较为繁琐,部分患者无法自行规范操作^[3]。阿哌沙班是新型口服抗凝药物,给药方便,剂量固定,口服后生物利用度高,可快速达到血药高峰,受影响因素少,具有较好的抗凝有效性及安全性^[4]。本研究将进一步比较使用阿哌沙班和低分子肝素预防股骨干骨折术后下肢深静脉血栓的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2020年1月至2021年12月于上海市嘉定区南翔医院骨科行手术治疗的82例股骨干骨折患者根据术后预防下肢深静脉血栓不同用药进行分组,对照组使用低分子肝素治疗,观察组使用阿哌沙班治疗,每组各41例。观察组男22例,女19例,年龄22岁~68岁,平均年龄(37.25±10.31)岁,左侧23例,右侧18例,国际内固定研究学会(Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen, AO)分型中^[5],A型18例,B型13例,C型10例;对照组男23例,女18例,年龄20岁~69岁,平均年龄(37.64±10.73)岁,左侧22例,右侧19例,骨折AO分型中,A型19例,B型14例,C型8例;两组年龄、性别、部位、骨折AO分型等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合《实用骨科学》^[6]中股骨干骨折诊断标准;②经X线、CT等检查确诊,无病理性骨折;③由高能或低

能损伤所致;④接受手术治疗,无手术禁忌;⑤术前凝血功能正常;⑥根据《2021中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南》^[7]进行术后预防下肢深静脉血栓治疗。排除标准:①术前6个月内服用过激素或其他影响骨代谢药物;②严重骨质疏松;③术前存在凝血功能异常或血液系统疾病;④合并其他部位骨折;⑤严重心脑血管疾病。本研究经医院伦理委员会审核批准,并获得所有患者知情同意。

1.2 方法

两组均行防旋型股骨近端髓内钉内固定(proximal femoral nail anti-rotation, PFNA)术,术后常规给予抗感染、消肿止痛等治疗,在麻醉消退后即可早期开展肢体康复训练。在此基础上,两组均给予抗凝药物预防下肢深静脉血栓,对照组使用低分子肝素治疗,于术后12 h开始应用低分子肝素钠(山东齐鲁制药有限公司,国药准字H20030429)皮下注射,5 000 IU/d,1次/d^[8]。观察组使用阿哌沙班治疗,口服阿哌沙班片(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20193134),2.5 mg/次,2次/d^[9]。两组均治疗至术后35 d。

1.3 观察指标

分别于术前1 d及术后7 d进行检测,①测定凝血功能指标:取外周静脉血3 mL,枸橼酸钠抗凝,1 500 g/min,以10 cm离心半径,离心15 min后分离血浆,使用日本希森美康CS-5100型全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、凝血时间(Thrombin Time, TT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB);抽取外周静脉血2 mL,EDTA抗凝,采用日本希森美康XN-2000型全自动血液分析仪测定血小板(Platelets, PLT);②测定其他血生化指标:抽取空腹外周静脉血3 mL,1 500 g/min,以10 cm离心半径,离心15 min后分离血清,使用美国雅培C-16000型全自动生化仪测定 γ -谷氨酰转肽酶

(Gamma-Glutamyl Transpeptidase, GGT)、天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate Aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(Alanine Aminotransferase, ALT);③测定血液流变学指标:抽取空腹外周静脉血 3 mL,肝素抗凝,使用赛科希德 SA-6900 型全自动血液流变测试仪测定血浆黏度(Plasma Viscosity, PV)、全血高切黏度(Whole Blood Low Shear Viscosity, WBLS)、全血低切黏度(Whole Blood Low Shear Viscosity, WBLSV)和红细胞压积(Packed Cell Volume, PCV);④随访 12 个月,统计下肢深静脉血栓发生率,观察有无皮肤瘀斑、牙龈出血、消化道出血和恶心呕吐等不良反应发生。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计学软件处理数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料用 *n* (%)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组凝血功能指标比较

治疗后两组 PT、APTT、TT、FIB 和 PLT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组其他血生化指标比较

治疗后两组 GGT、AST 和 ALT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血液流变学指标比较

治疗后两组 PV、WBHSV、WBLSV 和 PCV 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组下肢深静脉血栓及不良反应比较

观察组下肢深静脉血栓发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组皮肤瘀斑、牙龈出血、消化道出血和恶心呕吐等不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 2 例均为肌间静脉血栓,对照组 10 例中,7 例为肌间静脉血栓,3 例为腘静脉血栓。见表 4。

表 1 两组凝血功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	PT(s)		APTT(s)		TT(s)		FIB(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	11.98±2.19	12.18±2.24 ^a	28.83±3.92	31.32±5.28 ^a	16.22±2.35	17.02±2.27 ^a	2.95±0.44	3.17±0.36 ^a	223.90±20.33	201.13±19.21 ^a
对照组	41	12.01±2.21	11.82±2.18 ^a	28.91±4.09	31.65±5.61 ^a	16.48±2.16	16.75±2.04 ^a	3.03±0.43	3.24±0.42 ^a	224.72±21.17	204.75±20.68 ^a
<i>t</i> 值		0.062	0.738	0.090	0.274	0.522	0.567	0.833	0.810	0.179	0.821
<i>P</i> 值		0.951	0.463	0.928	0.785	0.603	0.573	0.408	0.420	0.859	0.414

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组其他血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	GGT(U/L)		AST(U/L)		ALT(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	21.64±4.98	23.31±4.24 ^a	21.29±6.42	25.93±5.14 ^a	18.32±5.48	20.11±5.94 ^a
对照组	41	22.19±5.46	20.98±4.03 ^a	21.67±6.89	27.72±6.10 ^a	18.80±5.17	19.75±5.45 ^a
<i>t</i> 值		0.244	1.478	0.258	1.437	0.408	0.286
<i>P</i> 值		0.808	0.143	0.797	0.155	0.684	0.776

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	PV(mPa·s)		WBHSV(mPa·s)		WBLSV(mPa·s)		PCV(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	2.54±0.28	1.31±0.24 ^a	7.29±0.42	5.13±0.34 ^a	8.21±0.39	6.03±0.42 ^a	45.43±4.59	40.12±5.48 ^a
对照组	41	2.49±0.26	1.40±0.23 ^a	7.47±0.49	5.22±0.40 ^a	8.18±0.41	6.21±0.43 ^a	45.75±4.27	40.80±5.16 ^a
<i>t</i> 值		0.838	1.734	1.786	1.098	0.340	1.918	0.327	0.579
<i>P</i> 值		0.405	0.087	0.078	0.276	0.735	0.059	0.745	0.565

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组下肢深静脉血栓及不良反应比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of lower extremity deep vein thrombosis and adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	下肢深静脉血栓	皮肤瘀斑	牙龈出血	消化道出血	恶心呕吐	不良反应发生率
观察组	41	2(4.88)	0(0.00)	1(2.44)	0(0.00)	1(2.44)	2(4.88)
对照组	41	10(24.39)	1(2.44)	2(4.88)	0(0.00)	1(2.44)	4(9.76)
χ^2 值		6.248					0.180
P值		0.012					0.672

3 讨论

股骨干骨折术后下肢深静脉血栓的风险较高,且发病率随着年龄的增长而上升,尤其是55岁以上的人群发病率最高。下肢深静脉血栓的发病主要与术后炎症反应、血流动力学改变、静脉血液瘀滞和凝血因子增加等因素有关。此外,患肢制动时间长和长时间卧床等也会导致静脉血流速度减慢,增加静脉瘀血和血栓形成的风险。轻度下肢深静脉血栓可致肢体肿胀和疼痛,而严重情况下,血栓可能脱落并随血液循环进入肺动脉,从而引发肺栓塞,直接危及生命^[10]。因此,术后早期进行抗凝治疗至关重要。

美国胸内科医师学会指南将低分子肝素作为预防和治疗下肢深静脉血栓的推荐药物。低分子肝素在抗凝治疗中被广泛应用,因其剂量稳定,经皮下注射给药,相比于其他药物,其使用过程中很少出现血小板减少,并且不会增加术后出血风险^[11]。然而,低分子肝素也存在一些缺点。首先,其给药方式并不方便,需要经皮下注射,这对于部分患者来说操作较为困难。其次,自行操作的过程中容易出现错误,因此患者可能面临给药误差的风险。此外,术后持续治疗也较为困难,因为患者需要定期注射低分子肝素,这可能会导致治疗依从性较差。这些因素反而可能增加下肢深静脉血栓的风险。因此,在选择使用低分子肝素时,需要综合考虑药物的优势和局限性,并严格遵循医嘱和操作指南以确保治疗效果最大化。

阿哌沙班是新型口服Xa因子可逆抑制剂,对Xa因子有高度选择性,可与Xa因子活性位点结合,抑制原底物与Xa因子结合,阻断体内外凝血途径,达到抗凝、抗血栓形成作用^[12]。与低分子肝素相比,阿哌沙班口服给药,剂量较为恒定,明显提高了患者的治疗依从性。其次,阿哌沙班对PLT无明显影响,用药后出血风险小,安全性高^[13]。国外研究Ⅲ期临床试验显示,5 395例患

者分别实施阿哌沙班和低分子肝素治疗静脉血栓,两者疗效相当,均能明显降低出血风险^[14]。但临床应警惕,阿哌沙班的血浆蛋白结合率高,且无法通过血液透析清除,若发生不可控大出血将直接危及生命。对于存在活动性出血、伴随严重肝肾功能障碍、存在药物过敏史等的药物,应禁用抗凝药物。

本研究结果显示,治疗后两组在凝血功能、生化指标、血液流变学指标和不良反应比较差异均无统计学意义,但观察组下肢深静脉血栓发生率明显降低。这些结果证实了阿哌沙班和低分子肝素对凝血功能影响较小的观点^[15],两者可降低血液黏稠度,发挥较好的抗凝作用。此外,这两种药物的安全性均较高,出血风险小,也不会增加隐性失血量,能维持Hb稳定。与低分子肝素相比,阿哌沙班给药简便,患者的治疗依从性较高,避免了低分子肝素给药的不便性,从而可更好地防治下肢深静脉血栓。

综上所述,阿哌沙班治疗术后下肢深静脉血栓的效果更好,安全性较高,可优先采用。

参考文献

- [1] Danford NC, Mehta S, Boddapati V, et al. Venous thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for patients undergoing operative treatment of closed femoral shaft fractures[J]. J Clin Orthop Trauma, 2022, 31: 101949.
- [2] 梁法瑞, 韦标方. 利伐沙班和低分子肝素预防老年股骨粗隆间骨折术后深静脉血栓效果比较[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(5): 565-567.
- [3] Liang J, Mei S, Qiao X, et al. A botanical medicine dragon's blood exhibited clinical antithrombosis efficacy similar to low molecular weight heparin[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(10): 1691-1701.
- [4] Ingason AB, Hreinsson JP, Lund SH, et al. Comparison of medication adherence to different oral anticoagulants: population-based cohort study[J]. BMJ Open, 2023, 13(1): e065700.

(下转第1985页)

两种华法林剂量预测模型在老年房颤患者中的验证与评价

阮富旺^{1*} 刘伟畴² 李凤珍³ 阮林婷⁴ 陈波¹ 陈小珑¹

[摘要] **目的** 验证两种基于 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因单核苷酸多态性的华法林给药模型的准确性。**方法** 收集在东莞光华医院就诊并服用华法林抗凝治疗且国际标准化比值 (INR) 达到目标范围 2.0~3.0 的 83 例年龄 ≥ 75 岁汉族老年房颤患者的临床资料, 采用 PCR-荧光探针法分析 *CYP2C9**3 和 *VKORC1*-1639A>G 位点的单核苷酸多态性, 代入模型预测华法林剂量, 比较预测剂量的准确性及与实际稳定剂量的相关性, 分析影响华法林剂量的因素。**结果** 83 例患者 *CYP2C9**1/*1 基因型频率 90.36%, *1/*3 基因型频率 9.64%; *VKORC1*-1639A/A 基因型频率 73.49%, A/G 基因型频率 26.51%。模型 1 预测剂量与实际稳定剂量的相关性 ($R^2=0.477$) 高于模型 2 ($R^2=0.385$), 预测剂量的差异有统计学意义 ($t=2.691, P<0.05$)。模型 1 预测的剂量在理想预测剂量范围内人数占比 59.03%, 高于模型 2 的 53.01%。模型 1 与实际稳定剂量的差值在 95%CI 以外的概率为 3.22%, 小于模型 2 的 7.22%。*CYP2C9* *1/*1 型患者实际稳定剂量 (3.02 ± 0.67) mg/d 高于 *1/*3 型患者的 (2.37 ± 0.48) mg/d, *VKORC1*-1639 A/A 型患者华法林实际稳定剂量 (2.72 ± 0.55) mg/d 低于 A/G 型的 (3.61 ± 0.56) mg/d, 未合用胺碘酮患者华法林稳定剂量 (3.00 ± 0.67) mg/d 高于合用胺碘酮的 (2.29 ± 0.35) mg/d, 男性患者华法林稳定剂量 (3.09 ± 0.69) mg/d 高于女性患者的 (2.68 ± 0.57) mg/d, 差异均有统计学意义 ($t=2.684, -6.462, 2.306, 2.696, P$ 均 <0.05)。是否吸烟及合用阿司匹林, 华法林实际稳定剂量的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 华法林使用剂量个体差异受 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因单核苷酸多态性和非遗传因素的影响, 模型 1 可能更适用于本地区老年房颤患者的华法林剂量预测。

[关键词] 心房颤动; 华法林; 单核苷酸多态性; *CYP2C9*; *VKORC1*

Validation and evaluation of two warfarin dose prediction models in elderly patients with atrial fibrillation

RUAN Fuwang^{1*}, LIU Weichou², LI Fengzhen³, RUAN Linting⁴, CHEN Bo¹, CHEN Xiaolong¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Dongguan Guanghua Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 2. Department of Clinical Laboratory, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 52300; 3. Department of Gastroenterology, Dongcheng Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 4. DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, China, 510665)

[ABSTRACT] **Objective** To validate the accuracy of two warfarin dosing models based on *VKORC1* and *CYP2C9* gene polymorphisms. **Methods** Clinical data was collected from 83 elderly Han patients aged ≥ 75 years old with atrial fibrillation at Dongguan Guanghua Hospital, who were treated with oral warfarin and achieved the target range of international normalized ratio (INR) 2.0~3.0. Genetic polymorphisms of *CYP2C9* *3 and *VKORC1*-1639A>G loci were analyzed using PCR-fluorescent probe. Model 1 and model 2 were employed to predict the warfarin dose. The accuracy of the predicted dose and its correlation with the actual

基金项目: 东莞市社会发展科技项目 (20211800903482)

作者单位: 1. 东莞光华医院检验科, 广东, 东莞 523000

2. 东莞市人民医院检验科, 广东, 东莞 523000

3. 东莞市东城医院消化内科, 广东, 东莞 523000

4. 广州达安基因股份有限公司, 广东, 广州 510665

*通信作者: 阮富旺, E-mail: ruanfw@qq.com

stable dose were compared, and the factors affecting the actual stable dose were analyzed. **Results** In the cohort of 83 patients, the frequency of *CYP2C9**1/*1 genotype was 90.36%, while *1/*3 genotype was 9.64%. The *VKORC1*-1639A/A genotype was present in 73.49% of the cases, and the A/G genotype was found in 26.51%. Regarding the predictive models, model 1 demonstrated a higher correlation ($R^2=0.477$) between predicted and actual stable doses compared to model 2 ($R^2=0.385$). The difference in the predicted dose was statistically significant ($t=2.691$, $P<0.05$). Model 1 accurately predicted the ideal dose range for 59.03% of the population, outperforming model 2, which achieved this for only 53.01%. The probability of the difference between model 1 and the actual stable dose lying beyond the 95% confidence interval was found to be 3.22%, which was less than 7.22% in model 2. The actual stable dose of warfarin was higher in *CYP2C9* *1/*1 patients (3.02 ± 0.67) mg/d compared to *1/*3 patients (2.37 ± 0.48) mg/d. In *VKORC1*-1639A/A patients, the stable dose (2.72 ± 0.55) mg/d was lower than that in A/G patients (3.61 ± 0.56) mg/d. Furthermore, patients without the combined use of amiodarone had a higher stable dose (3.00 ± 0.67) mg/d than those with amiodarone co-administration (2.29 ± 0.35) mg/d. Additionally, the stable dose of warfarin was also higher in male patients (3.09 ± 0.69) mg/d than in female patients (2.68 ± 0.57) mg/d. These observed differences were statistically significant ($t=2.684, -6.462, 2.306, 2.696$, $P<0.05$). However, no significant differences were observed in the actual stable dose of warfarin between smokers and non-smokers, as well as those concurrently taking aspirin ($P>0.05$). **Conclusion** Individual variation in warfarin dose is influenced by both *CYP2C9* and *VKORC1* gene polymorphisms, as well as non-genetic factors. Model 1 appears to be more suitable for predicting warfarin dose in elderly patients with atrial fibrillation in this area.

[KEY WORDS] Atrial fibrillation; Warfarin; Single nucleotide polymorphism; *CYP2C9*; *VKORC1*

华法林抗凝治疗是房颤患者预防发生脑卒中的有效措施^[1],研究表明,老年人是华法林治疗期间发生抗凝并发症的高危人群^[2-3]。已有研究证实 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因是导致华法林个体间剂量差异的重要因素,目前国内外已发表多个基于 *VKORC1* 和 *CYP2C9* 基因单核苷酸多态性构建的华法林剂量预测模型^[4-5],其中,由国际华法林药物基因组学联合会发布的华法林剂量预测模型(下称模型1)认可度较高,但该模型是否适用中国汉族人群特别是老年人群,研究结论存在一定争议^[4,6],2015年由原中国国家卫生和计划生育委员会发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》^[7]中提出了基于中国人群的华法林用药剂量计算公式(下称模型2),但该模型目前用于老年房颤患者的研究较少,且国内外众多模型中尚未见到广泛应用于老年房颤患者的华法林剂量预测模型,因此,本研究旨在对模型1及模型2进行准确性验证,评价遗传和非遗传因素对75岁及以上汉族老年非瓣膜性房颤患者华法林稳定剂量的影响,以期老年房颤患者的抗凝策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月至2022年12月在东莞光华

医院就诊的83例老年非瓣膜性房颤患者为研究对象,其中男性55例,女性28例,年龄范围75~85岁,平均年龄(78.40 ± 2.67)岁,平均身高(165.51 ± 8.03)cm,平均体质量(63.82 ± 11.23)kg,平均BSA(1.65 ± 0.15)m²,合并使用阿司匹林13例,使用胺碘酮5例,吸烟9例。

纳入标准:①汉族人群;②年龄 ≥ 75 岁;③房颤患者卒中预防风险(CHA₂DS₂-VASc)评分 ≥ 2 分;④口服华法林 ≥ 3 个月且国际标准化比值(International normalized ratio, INR)达到目标范围2.0~3.0,期间未服用可能影响华法林代谢的其它药物(胺碘酮和阿司匹林除外)。排除标准:①严重的肝肾功能障碍者;②有出血性的脑卒中史;③INR未稳定达目标范围者。收集患者一般信息和临床资料,包括:性别、年龄、身高、体质量、体表面积、吸烟、合并用药及INR结果等。本研究为回顾性研究,获得本院伦理委员会批准,豁免签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 相关定义

实际稳定剂量^[8]:记录最近3次检测的INR结果均在目标范围内时的华法林周剂量,通过计算日平均剂量即为实际稳定剂量。

理想预测剂量的患者百分数^[9]:模型预测的剂量与实际稳定剂量的差值在实际稳定剂量的 $\pm 20\%$

以内的患者百分数。

1.2.2 试剂与仪器

血液基因组 DNA 提取试剂盒购自天根生化科技(北京)有限公司; *CYP2C9**3、*VKORC1*-1639 G/A 检测试剂购自武汉友芝友医疗科技股份有限公司, SLAN-96P 实时荧光定量 PCR 仪购自上海宏石医疗科技有限公司。

1.2.3 基因分型检测

采集患者外周静脉血(EDTA 抗凝) 2 mL, 按照试剂说明书进行核酸提取, 通过聚合酶链反应扩增 *CYP2C9* 外显子和 *VKORC1* 启动子区获取基因分型。

1.2.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 符合正态分布的资料两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析。计数资料以 *n*(%)表示, 行 χ^2 检验。采用 Hardy-Weinberg 平衡定律判断基因多态性位点是否符合。采用 Bland-Altman 法分别分析与模型 1、模型 2 预测剂量与实际稳定剂量的一致性并作散点图分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因型和等位基因频率分布

经卡方检验, *CYP2C9* 和 *VKORC1* 的基因型频率分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 基因型和等位基因分布情况 [$N=83, n(\%)$]

Table 1 Gene frequency and allele distribution [$N=83, n(\%)$]

基因	位点	基因型	<i>n</i>	等位基因	等位基因频数
<i>CYP2C9</i>	*3	*1/*1	75 (90.36)	*1	158 (95.18)
		*1/*3	8 (9.64)	*3	8 (4.82)
		*3/*3	0 (0.00)	*3	0 (0.00)
		χ^2 值			0.213
		<i>P</i> 值			0.645
<i>VKORC1</i>	-1639 A>G	A/A	61 (73.49)	A	144 (86.75)
		A/G	22 (26.51)	G	22 (13.25)
		G/G	0 (0.00)	G	0 (0.00)
		χ^2 值			1.937
		<i>P</i> 值			0.164

2.2 相关性分析

模型 1 与实际稳定剂量的相关性($R^2=0.477$) 高于模型 2($R^2=0.385$), 两种预测模型预测剂量之间的差异有统计学意义($t=2.691, P < 0.05$)。

2.3 理想预测剂量的百分数比较

模型 1 和模型 2 所预测的华法林剂量处于理想预测剂量范围内的例数分别为: 49 例(59.03%), 44 例(53.01%), 模型 1 预测的华法林剂量的准确率略高于模型 2。

2.4 一致性检验

83 例患者实际稳定剂量均值为(2.96 ± 0.68) mg/d, 模型 1 和模型 2 预测的稳定剂量均值分别为(2.94 ± 0.62) mg/d, (2.76 ± 0.59) mg/d。模型 1 与实际稳定剂量的差值在 95%CI 以外的概率为 3.22% (3/83); 两种计算方法差值的绝对值最大为 1.21 mg/d。见图 1。模型 2 与实际稳定剂量的差值在 95%CI 以外的概率为 7.22% (6/83); 两种计算方法差值的绝对值最大为 1.49 mg/d。见图 2。

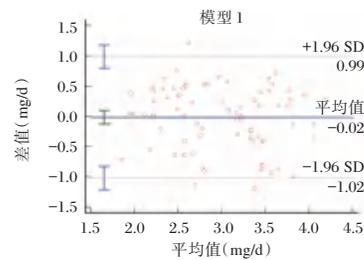


图 1 模型 1 预测剂量与实际稳定剂量的 Bland-Altman 图
Figure 1 Bland-Altman Plot of Predicted Dose vs. Actual Stable Dose for Model 1

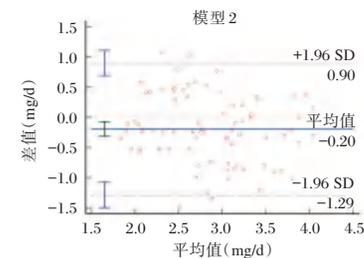


图 2 模型 2 预测剂量与实际稳定剂量的 Bland-Altman 图
Figure 2 Bland-Altman Plot of Predicted Dose vs. Actual Stable Dose for Model 2

2.5 遗传与非遗传因素对华法林剂量的影响

2.5.1 基因型别

携带 *CYP2C9* *1/*1 型、*1/*3 基因型的患者华法林实际稳定剂量分别为(3.02 ± 0.67) mg/d, (2.37 ± 0.48) mg/d, 差异有统计学意义($t=2.684, P < 0.05$); 携带 *VKORC1* A/A、A/G 基因型的患者华法林实际稳定剂量分别为(2.72 ± 0.55) mg/d, (3.61 ± 0.56) mg/d, 差异有统计学意义($t=-6.462, P < 0.05$)。

0.05)。将检出的基因型两两组合后,所需剂量最高的基因型组合为 *CYP2C9**1/*1 & *VKORC1* A/G,

所需剂量最低的基因型组合为 *CYP2C9**1/*3 & *VKORC1* A/G。见表2。

表2 实际稳定剂量与不同模型预测的剂量比较 [($\bar{x} \pm s$), mg/d]

Table 2 Comparison of actual stable dose and dose predicted by different models [($\bar{x} \pm s$), mg/d]

基因型组合	n	实际稳定剂量	模型1预测剂量	模型2预测剂量	F值	P值
<i>CYP2C9</i> *1/*1 & <i>VKORC1</i> A/A	54	2.76±0.55	2.82±0.55	2.64±0.53	1.411	0.247
<i>CYP2C9</i> *1/*1 & <i>VKORC1</i> A/G	21	3.69±0.43	3.46±0.50	3.21±0.56 ^{ab}	4.703	0.013
<i>CYP2C9</i> *1/*3 & <i>VKORC1</i> A/A	7	2.42±0.49	2.46±0.48	2.42±0.39	0.017	0.984
<i>CYP2C9</i> *1/*3 & <i>VKORC1</i> A/G	1	1.97±0.00	2.01±0.00	1.86±0.00		

注:与实际稳定剂量相比较,^a*P*<0.05;与模型1预测剂量相比较,^b*P*>0.05。

2.5.2 合并用药

未合用胺碘酮患者华法林稳定剂量(3.00±0.67) mg/d 高于合用胺碘酮的(2.29±0.35) mg/d, 差异有统计学意义(*t*=2.306, *P*<0.05);未用和合用阿司匹林患者分别为70例,13例,实际稳定剂量分别为(2.96±0.66) mg/d, (2.90±0.81) mg/d, 差异无统计学意义(*t*=0.311, *P*>0.05)。

2.5.3 其它因素

男性患者华法林稳定剂量(3.09±0.69) mg/d 高于女性患者的(2.68±0.57) mg/d, 差异均有统计学意义, 剂量差异有统计学意义(*t*=2.696, *P*<0.05);吸烟患者9例,不吸烟患者74例,实际稳定剂量分别为(3.24±0.77) mg/d, (2.92±0.66) mg/d, 剂量差异无统计学意义(*t*=1.365, *P*>0.05)。

3 讨论

华法林的传统给药方案为给予初始剂量后依据INR结果反复调整剂量,直至达到治疗所要求的抗凝效果,这种方案的缺陷在于很难快速获得理想的抗凝治疗效果,且剂量调整期间患者出血和血栓的风险性很高,以往研究表明^[10],与传统的给药方式相比较,华法林剂量预测模型可缩短达到治疗所要求INR的时间,增加达标率和降低不良反应发生。

以往研究显示,中国人群中*CYP2C9**3的分布频率约为4.5%,本研究中*CYP2C9**3的分布频率为4.82%,与报道基本一致^[11-12]。本研究显示,*CYP2C9**3基因突变者华法林需求量较野生型患者低,如忽略*VKORC1*基因的影响,携带至少一个*CYP2C9**3等位基因的患者较野生型*1/*1等位基因的患者日均稳定剂量减少21.52%,且*CYP2C9**3携带者出血风险较高^[6]。既往研究表明^[13-14],通过*VKORC1*基因单核苷酸多态性可以解释约

27.0%的华法林个体剂量差异,本研究中*VKORC1*基因型分布情况为A/A(73.49%)、A/G(26.51%),A/A型分布频率略低于以往报道^[15],未能检测到G/G型,可能与样本量不足有关,如忽略*CYP2C9*基因的影响,携带至少一个*VKORC1*-1639G等位基因的患者比不携带G等位基因的患者日均稳定剂量增加32.72%,表明携带*VKORC1*G/G或A/G基因型的患者维持目标INR需要更高的华法林剂量^[16],野生型和基因突变型患者之间的华法林剂量显著差异,进一步证实了*CYP2C9*和*VKORC1*基因单核苷酸多态性对华法林剂量个体差异的显著影响。

非遗传因素对华法林抗凝效果也同样存在显著影响,本研究中两个模型纳入相同的非遗传因素包括:人种、身高、年龄、体质量;纳入不同的因素有:模型1为合并用药(胺碘酮、酶诱导剂);模型2为是否合并有房颤、是否置换主动脉瓣膜、有无吸烟史、性别、合并用药(胺碘酮、阿司匹林)等。本研究表明,合用胺碘酮的患者比未合用胺碘酮华法林日均稳定剂量减少23.67%,其主要原因可能为胺碘酮通过抑制肝细胞色素P450酶2C9对华法林药物的代谢作用,减缓华法林在体内的代谢,清除降低,导致华法林所需剂量减少^[17]。本研究结果还显示,模型1预测的华法林稳定剂量均值与实际稳定剂量均值相接近,模型1预测剂量与实际稳定剂量的相关性、理想预测剂量的患者百分数及一致性分析均高于模型2,与高伟祺等^[6,9]研究结果一致。综上所述,模型1可能更适合本地区的汉族老年房颤患者。

参考文献

[1] Munir Pirmohamed. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old?[J]. Open Heart, 2018, (1): e000712.

- [2] 夏霄彤,傅静兰,吴婷婷,等. *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性对老年房颤患者华法林稳定剂量影响及分析[J]. 中国药师, 2021, 24(2): 297-301.
- [3] 顾朋颖,胡世莲,丁西平,等. 老年人衰弱水平与心房颤动患者抗凝治疗的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(10): 1131-1136.
- [4] 任怡荣,杨晨光,陈浩,等. 药物基因组学引导下的汉族老年人华法林稳态剂量模型研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 380-385.
- [5] Li Y, Liu W, Liu X, et al. Warfarin therapy in Chinese patients with atrial fibrillation treated with percutaneous coronary intervention: a 5 year follow-up retrospective cohort study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35: 1-8.
- [6] 高伟祺,李志宏,陈维红. 2种基于“基因检测指导个体化用药”的华法林剂量预测模型的预测能力比较[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 28(1): 22-27.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政管理局. 国家卫生计生委医政医管局关于印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》的通知: 国卫医医便函[2015]240号[EB/OL]. (2015-7-31)[2023-6-2]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201507/fca7d0216fed429cac797cdafa2ba466.shtml>
- [8] 杨海燕,李曼,潘丰慧,等. 影响中国汉族 ≥ 75 岁老年口服华法林病人IWPC预测模型准确性的相关因素[J]. 实用老年医学, 2021, 35(2): 126-131.
- [9] 李宇,冯晓俊,张蕾,等. 基于 *CYP2C9**3 和 *VKORC1*-1639G>A 基因多态性指导房颤患者华法林稳定剂量预测模型的验证与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(3): 285-289.
- [10] 李宇,王运红,冯晓俊,等. 中国人群 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因指导华法林给药与常规给药的有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 692-698.
- [11] Jia X, Li, Moo H, Kim, Kai Song, et al. Impact of *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* Polymorphisms on Optimal Warfarin Dose: Does Ethnicity Matters? [J]. *Am J Ther*, 2021, 28(4): e461-e468.
- [12] Sridharan K, Al Banna R, Malalla Z, et al. Influence of *CYP2C9*, *VKORC1*, and *CYP4F2* polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study[J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73(5): 1405-1417.
- [13] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. A network meta-analysis of *CYP2C9*, *CYP2C9* with *VKORC1* and *CYP2C9* with *VKORC1* and *CYP4F2* genotype-based warfarin dosing strategies compared to traditional[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(3): 640-648.
- [14] Xu Q, Zhang S, Wu C, et al. Genetic Associations With Stable Warfarin Dose Requirements in Han Chinese Patients[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(1): e105-e111.
- [15] 刘芑菲,卓钟灵,苏明,等. 中国汉族人群 *CYP2C9* 及 *VKORC1* 基因多态性及其对华法林用药剂量的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(1): 71-72.
- [16] 蒋伟,张苏川,杨明,等. 基于 *CYP2C9* 和 *VKORC1* 基因多态性预测老年房颤患者使用华法林的稳定剂量[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(24): 2567-2570.
- [17] 武元竹,刘俊,杨魁,等. 安徽地区汉族人群 *CYP2C9**3 和 *VKORC1*-1639G>A 基因多态性分布及对华法林稳定剂量的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(6): 652-659.

(上接第 1980 页)

- [5] 王满宜. 骨折治疗的 AO 原则[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 246
- [6] 胥少汀,葛宝丰,卢世璧. 实用骨科学[M]. 第4版修订本. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 879-966
- [7] 王乔宇,武明芬,柳鑫,等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2999-3016.
- [8] 李晓敏,杨芸,朱春香. 阿哌沙班与低分子肝素预防髌、膝关节置换术后下肢静脉血栓的效果比较[J]. 中外医疗, 2022(15): 79-82.
- [9] 叶园林,王建民. 阿哌沙班对老年股骨粗隆间骨折术后患者血液流变学指标的影响[J]. 现代医学与健康研究[J]. 2022, 6(3): 40-42
- [10] Yadav K, Yadav V, Margekar SL, et al. Iron Deficiency Anemia as a Potential Risk Factor for Unprovoked DVT in Young Patients: A Case Series[J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(2): 11-12.
- [11] Santos RP, Tovar AMF, Oliveira MR, et al. Pharmacokinetic, Hemostatic, and Anticancer Properties of a Low-Anticoagulant Bovine Heparin [J]. *TH Open*, 2022, 6(2): e114-e123.
- [12] 章维新,孔杨. 阿哌沙班对四肢创伤骨折术后血栓预防效果分析[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(8): 939-940.
- [13] 肖宇威,赵宇,肖保辉,等. 利伐沙班与低分子肝素用于复杂骨盆髌臼骨折术后下肢深静脉血栓的预防效果比较[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(7): 42-45.
- [14] 霍玉龙,朱砂. 阿司匹林、低相对分子量肝素钠、利伐沙班预防膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成研究[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 1004-1005.
- [15] 范正达,张东,卞敏凯,等. 阿哌沙班与低分子肝素预防髌/膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床效果比较[J]. 临床合理用药, 2023, 16(2): 27-30.

红细胞分布宽度、国际标准化比值、纤维蛋白原在急性非静脉曲张性上消化道出血内镜干预中评估价值

吴成甫^{1*} 张静文² 李阳²

[摘要] 目的 探讨红细胞分布宽度(RDW)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(FIB)在急性非静脉曲张性上消化道出血(ANVUGIB)内镜干预必要性中的评估价值及临床意义。方法 选取2019年1月至2021年3月南阳市第二人民医院收治的132例ANVUGIB患者进行研究。根据是否接受内镜干预分为干预组($n=105$)、非干预组($n=27$),比较两组基线资料、RDW、INR、FIB、Glasgow-Blatchford评分(GBS),Pearson分析RDW、INR、FIB与GBS评分关系,受试者工作特征曲线(ROC)及ROC下面积(AUC)分析RDW、INR、FIB及联合预测需内镜干预的价值。结果 干预组RDW、INR、GBS评分高于非干预组,差异有统计学意义($t=4.732, 4.907, 8.662$,均 $P<0.05$);干预组FIB低于非干预组,差异有统计学意义($t=7.501$,均 $P<0.05$);RDW($r=0.526, P<0.001$)、INR($r=0.548, P<0.001$)与GBS评分呈正相关,FIB与GBS评分关系呈负相关($r=-0.527, P<0.001$);RDW、INR联合FIB预测需内镜干预的AUC为0.926,RDW为0.674,INR为0.752,FIB为0.834;RDW、INR高水平者干预率高于低水平者,FIB高水平者干预率低于低水平者,差异均有统计学意义($\chi^2=11.863, 19.421, 5.920$,均 $P<0.05$)。结论 RDW、INR、FIB与ANVUGIB内镜干预必要性有关,可作为内镜干预必要性的非侵入、便捷的评估参数,为临床管理、治疗等提供参考。

[关键词] RDW; INR; FIB; ANVUGIB

Evaluation value and clinical significance of RDW, INR and FIB in the necessity of ANVUGIB endoscopic intervention

WU Chengfu^{1*}, ZHANG Jingwen², LI Yang²

(1. The Second Ward of Gastroenterology Department of Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473012; 2. Endoscopic Diagnosis and Treatment Department of Nanyang Second People's Hospital, Nanyang, Henan, China, 473012)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the evaluation value and clinical significance of red blood cell distribution width (RDW), international normalized ratio (INR), and fibrinogen (FIB) in the necessity of endoscopic intervention for non-varices upper gastrointestinal bleeding (ANVUGIB). **Methods** A retrospective study was conducted on 132 patients with ANVUGIB admitted to Nanyang Second People's Hospital from January 2019 to March 2021. According to whether they received endoscopic intervention, they were divided into the intervention group ($n=105$) and the non-intervention group ($n=27$). Baseline data, RDW, INR, FIB, and Glasgow-Blatchford score (GBS) between the two groups were compared. Pearson analysis was used to analyze the relationship between RDW, INR, FIB, and GBS scores, and the value of RDW, INR, FIB. The combined prediction of endoscopic intervention using receiver operating characteristic (ROC) curve and area under ROC (AUC) was performed. **Results** The scores of RDW, INR and GBS in the intervention group

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020692)

作者单位:1.南阳市第二人民医院消化内科二病区,河南,南阳473012

2.南阳市第二人民医院内镜诊疗科,河南,南阳473012

*通信作者:吴成甫, E-mail:nyeywcf@163.com

were significantly higher than those in the non-intervention group ($t=4.732, 4.907, 8.662, P<0.05$). FIB in the intervention group was lower than that in the non-intervention group, and the difference was statistically significant ($t=7.501, P<0.05$). RDW ($r=0.526, P<0.001$) and INR ($r=0.548, P<0.001$) were positively correlated with GBS score, while FIB was negatively correlated with GBS score ($r=-0.527, P<0.001$). The combination of RDW, INR, and FIB predicts an AUC of 0.926 requiring endoscopic intervention, RDW had an AUC of 0.674, INR had an AUC of 0.752, and FIB had an AUC of 0.834. The intervention rate of people with high levels of RDW and INR was higher than those with low levels, and the intervention rate of those with high levels of FIB were lower than those with low levels, with statistically significant differences ($\chi^2=11.863, 19.421, 5.920, P<0.05$). **Conclusion** RDW, INR, FIB are related to the necessity of ANVUGIB endoscopic intervention, and can be used as non-invasive and convenient evaluation parameters for the necessity of endoscopic intervention, and providing a reference for clinical management and treatment.

[KEY WORDS] RDW; INR; FIB; ANVUGIB

急性非静脉曲张性上消化道出血(acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding, ANVUGIB)是一种具有潜在致死风险消化科急症,患者临床表现差异较大,病情轻者具有自限性或采用药物治疗即可,而病情严重者,常需给予内镜下干预^[1]。相关指南^[2]指出,应在ANVUGIB患者中使用恰当的风险评估工具,以确定低风险(可在门诊进行管理)患者和预测内镜干预必要性,减少不必要损伤,减轻伤害。根据报道^[3],Glasgow-Blatchford评分(Glasgow-Blatchford Score, GBS)对胃镜止血、输血、中心静脉置管等院内干预具有较高预测价值,可作为评估患者院内内镜干预必要性及预后情况的有效工具。但GBS评分涉及多项临床症状体征、既往病史与血生化指标,短时间内难以收集完毕,尤其是对失血休克、晕厥等无法自主表述患者,具有一定局限性^[4]。而血常规和凝血功能是ANVUGIB常规检测项目,通过一次采血即可快速完成。其中红细胞分布宽度(Red cell volume distribution width, RDW)是血常规中反映红细胞大小变化的一个参数,并发上消化道出血时RDW水平升高^[5]。国际标准化比值(International normalized ratio, INR)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)均为凝血功能指标,出血患者INR高于未出血者,FIB低于未出血患者^[6]。可见RDW、INR、FIB均与上消化道出血有关,但在ANVUGIB内镜干预必要性中的评估价值及临床意义尚不明确,本研究对此进行探讨,为临床治疗、决策提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年3月南阳市第二人

民医院收治的132例ANVUGIB患者进行研究,根据是否接受内镜干预分为干预组($n=105$)、非干预组($n=27$)。纳入标准:符合ANVUGIB诊断标准^[7];入院前3个月无输血史;临床资料完整。排除标准:血液系统疾病者;转院者;入院后未接受治疗即死亡者;妊娠期者;合并其他严重急性疾病者;伴有感染类疾病者。本研究患者均知情同意,且获本医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 内镜干预必要性评估

采用GBS评分^[8]评估患者内镜干预必要性,包含血红蛋白、黑便、脉搏、肝脏疾病等,评分范围0~23分,评分越高,病情危险度越高,内镜干预必要性越高,于入院后评估。

1.2.2 检测方法

入院后采集患者外周静脉血5 mL,行血常规检测,记录RDW水平,采用全自动血凝仪(法国STAGO公司STA-Compact型)和原装配套试剂盒检测INR,采用分光光度法检测FIB水平,试剂盒购于北京九强生物技术公司。

1.2.3 内镜干预

给予患者禁食、抑酸、纠正血容量、胃肠减压等对症基础治疗,并给予内镜下止血治疗,根据实际情况可应用2~3枚钛夹,并给予肾上腺素(1:10 000)10 mL出血部位及周围血管残端黏膜下注射,每个点位注射2 mL,镜下观察出血部位是否存在活动性出血,同时密切观察患者病情、生命体征变化。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行数据统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,采用Pearson分析RDW、INR、FIB

与 GBS 评分关系,受试者工作特征曲线(ROC)及 ROC 下面积(AUC)分析 RDW、INR、FIB 及联合预测需内镜干预的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

干预组与非干预组年龄、性别、体质量指数、饮酒史、吸烟史、出血原因、既往史比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

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

资料	干预组 (n=105)	非干预组 (n=27)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	40.26±5.17	42.08±6.95	1.514	0.133
性别(男/女)	58/47	12/15	1.005	0.316
体质量指数(kg/m ²)	23.49±1.12	23.60±1.03	0.462	0.645
饮酒史	53(50.48)	17(62.96)	1.344	0.246
吸烟史	45(42.86)	15(55.56)	1.397	0.237
出血原因				
胃溃疡	47(44.76)	13(48.15)	2.357	0.502
上消化道癌	10(9.52)	5(18.52)		
急慢性胃炎	42(40.00)	8(29.63)		
肝硬化	6(5.71)	1(3.70)		
既往史				
糖尿病	6(5.71)	3(11.11)	0.318	0.573
高脂血症	9(8.57)	4(14.81)	0.371	0.543
高血压	3(2.86)	2(7.41)	0.291	0.590
冠心病	1(0.95)	2(7.41)	1.647	0.199

2.2 两组 RDW、INR、FIB、GBS 评分比较

干预组 RDW、INR、GBS 评分高于非干预组, FIB 低于非干预组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 RDW、INR、FIB、GBS 评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

项目	n	RDW(%)	INR	FIB(g/L)	GBS 评分(分)
干预组	105	18.56±2.31	1.57±0.28	2.15±0.42	11.03±3.59
非干预组	27	16.17±2.46	1.29±0.19	2.91±0.63	4.89±1.55
t 值		4.732	4.907	7.501	8.662
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 RDW、INR、FIB 与 GBS 评分关系

以两组 RDW、INR、FIB、GBS 评分为源数据, Pearson 分析显示, RDW ($r=0.526, P<0.001$)、INR ($r=0.548, P<0.001$)与 GBS 评分呈正相关, FIB 与 GBS 评分关系呈负相关($r=-0.527, P<0.001$)。

2.4 RDW、INR、FIB 预测需内镜干预的 ROC

阳性样本:干预组 RDW、INR、FIB;阴性样本:

非干预组 RDW、INR、FIB;ROC 分析显示, RDW、INR 联合 FIB 预测需内镜干预的 AUC 最大。见表 3、图 1。

表 3 ROC 分析结果

Table 3 Analysis results of ROC

指标	AUC	95% CI	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
RDW	0.674	0.557~0.791	>17.35%	78.10	55.56	<0.001
INR	0.752	0.667~0.837	>1.42	65.71	81.48	<0.001
FIB	0.834	0.743~0.925	<2.40 g/L	64.76	88.89	<0.001
联合	0.926	0.868~0.986		87.62	85.19	<0.001

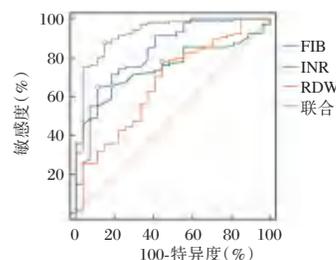


图 1 DW、INR、FIB 预测需内镜干预的 ROC

Figure 1 DW, INR, FIB Predict ROC requiring endoscopic intervention

2.5 不同 RDW、INR、FIB 水平者内镜干预率比较

以 ROC 分析获得 cut-off 值为分界,将患者分为 RDW 低水平与高水平、INR 低水平与高水平、FIB 低水平与高水平亚组,结果显示, RDW、INR 高水平者干预率高于低水平者, FIB 高水平者干预率低于低水平者($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同 RDW、INR、FIB 水平内镜干预率比较 $[n(\%)]$

Table 4 Comparison of endoscopic intervention rates at different levels of RDW, INR, and FIB $[n(\%)]$

指标	组别	n	干预	非干预	χ^2 值	P 值
RDW	高水平 >17.35%	94	82(87.23)	12(12.77)	11.863	<0.001
	低水平 ≤17.35%	38	23(60.53)	15(39.47)		
INR	高水平 >1.42	58	36(62.07)	22(37.93)	19.421	<0.001
	低水平 ≤1.42	74	69(93.24)	5(6.76)		
FIB	高水平 ≥2.40 g/L	92	68(73.91)	24(26.09)	5.920	0.015
	低水平 <2.40 g/L	40	37(92.50)	3(7.50)		

3 讨论

近年来国外多个权威组织与学会陆续制定更新 ANVUGIB 相关指南共识,以更好指导临床治疗,应对 ANVUGIB 及其带来不良预后的严峻形势,指南一致推荐,内镜干预前应先对患者进行风险分层,根据病情决定是否需要内镜干预、出院时间及采用的护理水平等^[9]。

RDW 数值的获取快速简便,其数值处于正常范围提示红细胞体积大小均匀,增大反映红细胞大小不一,机体造血功能异常,但是否有助于评估内镜干预必要性尚缺乏直接的论证^[10]。本研究显示,干预组 RDW 高于非干预组,与 GBS 评分呈正相关,提示 RDW 与 ANVUGIB 患者病情危险度和内镜干预必要性有关。孙喜斌等^[11]报道,RDW 在上消化道再出血患者中水平高于未再出血者,能预测再出血风险,而再出血高危人群是内镜干预的一个重要参考,佐证了 RDW 在内镜干预必要性中预测价值。ANVUGIB 发病后,机体因失血造成红细胞丢失,一方面红细胞产生应激性增大,以代偿丢失红细胞的功能,引起 RDW 增大;另一方面 ANVUGIB 发病后红细胞丢失降低,可刺激骨髓生成红细胞,新生成的红细胞分化、成熟过程可能不一致,导致红细胞大小不同和 RDW 增加,失血越多,失血时间越长,以上表现越明显^[12]。因此可认为 RDW 与 ANVUGIB 危险度有关,可用于评估内镜干预的必要性。

INR 是反映凝血功能的敏感指标,临床常用于评估口服抗凝药出血风险,以指导口服抗凝药的剂量^[13]。张红素等^[14]研究显示,与未发生出血事件者比较,发生出血事件患者 INR 升高,且 INR 升高是出血事件的相关危险因素。本研究显示,与未干预组比较,干预组 INR 升高,INR 与 GBS 评分呈正相关,说明 INR 越高,ANVUGIB 患者危险度较高,在病情允许时,应早期行内镜干预。当 INR>1.42 时,预测需内镜干预的 AUC 为 0.752,敏感度为 65.71%,特异度为 81.48%,能为临床 ANVUGIB 患者管理和治疗提供参考信息。

FIB 是肝脏合成的一种在外周循环中含量最高的止血蛋白,在凝血最后阶段,经凝血酶转化后形成纤维蛋白单体和不溶性纤维蛋白凝块,从而起到凝固作用^[15]。本研究显示,干预组 FIB 低于非干预组,与 GBS 评分呈负相关,且 FIB 高水平者内镜干预率低于低水平者,表明 FIB 越低,内镜干预必要性越高。FIB 作为外周循环中一种最重要的凝血蛋白,在 ANVUGIB 发病后凝血过程中扮演举足轻重的作用,FIB 越低,出血后自然凝血的可能性越低,故需内镜干预可能性越高。同时对出血量较大的 ANVUGIB 患者,FIB 消耗量增多,导致 FIB 水平降低,因此 FIB 还在一定程度上反映了出血量,出血量越高,病情危险度越高。ROC 分析

显示,FIB 预测需内镜干预的 AUC 为 0.834,高于 0.8,呈现出较高的预测价值。可见对成功复苏后,血流动力学稳定,且无严重合并症的 ANVUGIB 患者,FIB<2.40 g/L 时,建议尽快行内镜检查和止血治疗,以促进预后改善。另 RDW、INR 联合 FIB 预测需内镜干预的 AUC 最大,故建议联合检测三者,为临床提供更可靠的参考考虑是三者联合囊括了病情相关的更多机制,因此联合检测三者或可成为内镜干预必要性的一个有效预测方案。

综上,RDW、INR、FIB 与 ANVUGIB 内镜干预必要性有关,可作为内镜干预必要性的非侵入、便捷的评估参数,为临床管理、治疗等提供参考。

参考文献

- [1] Lau JY. The Value of Risk Scores to Predict Clinical Outcomes in Patients with Variceal and Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding[J]. Clin Endosc, 2021, 54(2):145-146.
- [2] Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021[J]. Endoscopy, 2021, 53(3):300-332.
- [3] 黄骥,魏应凤,汤建华,等. 3种非胃镜评分系统对 Mallory-Weiss 综合征临床干预及预后的预测[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(3):68-73.
- [4] Chang A, Ouejiraphant C, Akarapitima K, et al. Prospective Comparison of the AIMS65 Score, Glasgow-Blatchford Score, and Rockall Score for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Variceal and Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding[J]. Clin Endosc, 2021, 54(2):211-221.
- [5] 赵海燕,杨东,刘瑞霞,等. 红细胞分布宽度在乙型肝炎肝硬化失代偿及并发消化道出血中的临床价值[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(10):610-615.
- [6] 孙宝妮,王海,裴红红,等. Blatchford 评分在预测 460 例急诊上消化道出血病因中的价值研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(3):244-246.
- [7] 《中华消化外科杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 急性非静脉曲张性上消化道出血多学科防治专家共识(2019版)[J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(12):1094-1100.
- [8] Ur-Rahman A, Guan J, Khalid S, et al. Both Full Glasgow-Blatchford Score and Modified Glasgow-Blatchford Score Predict the Need for Intervention and Mortality in Patients with Acute Lower Gastrointestinal Bleeding [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(11):3020-3025.
- [9] Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group [J]. Ann Intern Med, 2019, 171(11):805-822.

血铅水平与儿童HB、MCHC及SEP的关系

麦静仪^{1*} 饶晓林¹ 林舜娜²

【摘要】 目的 研究血铅水平与儿童血红蛋白(HB)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)及皮质体感诱发电位(SEP)的关系。方法 选取2021年4月至2023年4月于广州市第十二人民医院体检及因疾病就诊的儿童1020例为研究对象,其中血铅值 $>100\ \mu\text{g/L}$ 范围选取伴有厌食、睡眠障碍、多动及注意力下降等临床症状儿童104例为症状组;不伴上述症状且血铅值 $50\sim 100\ \mu\text{g/L}$ 儿童102例为非症状组,另选取血铅值 $<50\ \mu\text{g/L}$ 的儿童101例为对照组。对比三组血铅水平在各年龄段(分为1~3岁,4~6岁,7~10岁)的分布情况;对比三组FEP、Hb、MCHC值变化;对比三组SEP测定结果;对比三组事件相关电位(ERP)检测;采用Pearson分析血铅与HB、MCHC、SEP(包括P45、N35、N60波)的相关性。结果 1~3岁儿童血铅水平比较:对照组 $>$ 非症状组 $>$ 症状组,4~6岁儿童血铅水平比较:非症状组 $>$ 症状组 $>$ 对照组,7~10岁儿童血铅水平比较:症状组 $>$ 对照组 $>$ 非症状组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。FEP值比较:症状组 $>$ 非症状组 $>$ 对照组,Hb、MCHC值比较:对照组 $>$ 非症状组 $>$ 症状组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。三组P15、P25、N20三波值比较差异无统计学意义($P>0.05$),而P45、N35、N60波值比较:症状组 $>$ 非症状组 $>$ 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。N200波幅、P300波幅值比较:对照组 $>$ 非症状组 $>$ 症状组,N200潜伏期、P300潜伏期值比较:症状组 $>$ 非症状组 $>$ 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson直线相关性分析:血铅水平与HB、MCHC呈负相关,与P45、N35、N60呈正相关($P<0.05$)。结论 HB、MCHC、SEP值与儿童体内血铅水平具有密切关系,可通过检测HB、MCHC与SEP值为临床诊疗儿童体内铅中毒提供可靠资料。

【关键词】 红细胞平均血红蛋白浓度;血铅;皮质体感诱发电位;血红蛋白

Relationship between blood lead level and HB, MCHC and SEP in children

MAI Jingyi^{1*}, RAO Xiaolin¹, LIN Shunna²

(1. Department of Pediatrics, Guangzhou 12th People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 510620;

2. Maternal and Child Health Hospital of Tianhe District, Guangzhou, Guangdong, China, 510610)

【ABSTRACT】 **Objective** To study the relationship between blood lead level and children's hemoglobin (HB), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and cortical somatosensory evoked potential. **Methods** 1020 cases of children who received medical examinations and received treatment due to diseases in Guangzhou 12th People's Hospital from April 2021 to April 2023 were selected as the research object, among which, 104 cases of children with lead of $>100\ \mu\text{g/L}$, who had clinical symptoms such as anorexia, sleep disturbance, hyperactivity and decreased attention were selected as the symptom group; 102 children without the above symptoms and whose blood lead level was $50\sim 100\ \mu\text{g/L}$ were included in the non-symptomatic group, and another 101 cases of children with a blood lead level $<50\ \mu\text{g/L}$ were selected as the control group. The distribution of blood lead levels of different ages (divided into 1~3 years, 4~6 years, 7~10 years old) in the three groups was compared; the changes of FEP, Hb and MCHC values in the three groups were compared; the SEP measurement results in the three groups were compared. The event-related potential (ERP) detection among the

基金项目:广州市卫生健康科技项目(20211A010040)

作者单位:1.广州市第十二人民医院儿科,广东,广州 510620

2.广州市天河区妇幼保健院,广东,广州 510610

*通信作者:麦静仪, E-mail: mjy20220425@126.com

three groups were compared. The correlation between blood lead and HB, MCHC, SEP (including P45, N35, N60 waves) was analyzed by Pearson. **Results** Comparison of blood lead levels in children aged 1~3: control group > non-symptomatic group > symptomatic group, comparison of blood lead levels in children aged 4~6: non-symptomatic group > symptomatic group > control group, comparison of blood lead levels in children aged 7~10: symptomatic group > control group > non-symptomatic group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparison of FEP values: symptomatic group > non-symptomatic group > control group, and comparison of Hb and MCHC values: control group > non-symptomatic group > symptomatic group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the three wave values of P15, P25 and N20 among the three groups ($P>0.05$), while the comparison of the wave values of P45, N35 and N60 in the three groups: symptomatic group > non-symptomatic group > control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparison of N200 amplitude and P300 amplitude: control group > non-symptomatic group > symptomatic group, comparison of N200 latency and P300 latency: symptomatic group > non-symptomatic group > control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). According to Pearson linear correlation analysis, blood lead level was negatively correlated with HB and MCHC, but positively correlated with P45, N35 and N60 ($P<0.05$). **Conclusion** HB, MCHC, and SEP values are closely related to blood lead levels in children, the detection of HB, MCHC and SEP values can provide reliable information for clinical diagnosis and treatment of lead poisoning in children.

[KEY WORDS] Mean erythrocyte hemoglobin concentration; Blood lead; Cortical somatosensory evoked potential; Hemoglobin

铅是一种对人体危害极大的有毒重金属,可诱发人体内各系统器官功能紊乱^[1]。有相关研究报告,儿童铅吸收率是成人的1.5~2.6倍,但排铅率却不到成人67%,因此铅易在儿童体内蓄积^[2]。有研究表明,儿童体内的血铅蓄积到一定水平时,会对神经、免疫系统进行侵袭,进而影响儿童身高、智力发育及血红蛋白(Hemoglobin, HB)、红细胞平均血红蛋白浓度(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC)的合成^[3]。HB、MCHC均是反映人体贫血方面的主要指标。有相关研究报告,铅接触能导致HB、MCHC降低。以往对于儿童铅中毒的神经、智力及心理行为主要是通过对儿童采用心理行为问卷调查、智力量表而得,但具有一定不确定性。皮质体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)是指刺激肢体末端粗大的感觉纤维,在躯体感觉上行通路不同部位记录到的电位,具有一定客观性。本文旨在研究血铅水平与儿童HB、MCHC及SEP的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2023年4月于广州市第十二人民医院体检及因疾病就诊的儿童1 020例为研究对象,其中1~3岁男183例,女161例;4~6

岁男179例,女159例;7~10岁男180例,女158例。根据血铅值 $>100\ \mu\text{g/L}$ 范围内选取伴有厌食、睡眠障碍、多动及注意力下降等临床症状儿童104例为症状组;不伴上述症状且血铅值 $50\sim 100\ \mu\text{g/L}$ 儿童102例为非症状组,另选取血铅值 $<50\ \mu\text{g/L}$ 的例101例为对照组^[4]。儿童血铅正常范围为 $0\sim 100\ \mu\text{g/L}$ ^[5]。

所有儿童监护人均自愿接受血铅检测并签署知情同意书。本研究已通过院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

所有研究对象均采取空腹静脉血2 mL置于玻璃管,加3 M HNO₃ 8 μL 在80℃的水浴中消化溶解,后置-20℃冰箱待测。采用质谱法进行检测血铅值,仪器采用Waters ACQUITY QDa质谱检测器。将30 μL 稀释后的血液标本置于钨舟上,采用复合空心阴极灯,高温下进行原子化,自吸收背景扣除,以波长283.3 nm检测血液中的血铅值。采用SYSMEX-XE 5000血细胞分析仪检测Hb、红细胞压积(packed cell volume, PCV)水平,其中MCHC值=Hb/PCV。Hb、PCV试剂盒均由中国武汉博士德生物工程有限公司提供,所有操作均按说明书进行,以上检验均由专业人员进行操作。使用美国Nicolet公司生产的Viking IV型神经电生理仪,通过刺激儿童腕部正中神经,

观察体感皮层反映来进行SEP(包括P15、P25、P45、N20、N35、N60波)检测,通过声音刺激进行P300检测。

1.3 观察指标

对比三组血铅水平在儿童各年龄段(分为1~3岁,4~6岁,7~10岁)分布情况;对比三组FEP、Hb、MCHC值变化;对比三组SEP测定结果,包括P15、P25、P45、N20、N35、N60;对比三组事件相关电位(event-related potential, ERP)检测,包括N200波幅、P300波幅、N200潜伏期、P300潜伏期;采用Pearson分析血铅与HB、MCHC、P45、N35及N60的相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用*t*检验;计数资料通过你(%)描述,并采用 χ^2 检验;采用Pearson分析血铅与HB、MCHC、P45、N35及N60的相关性,均以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血铅水平在各年龄段分布情况

1~3岁儿童血铅水平比较:对照组>非症状组>症状组,4~6岁儿童血铅水平比较:非症状组>症状组>对照组,7~10岁儿童血铅水平比较:症状组>对照组>非症状组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 三组在各年龄段分布情况比较 [*n*(%)]

Table 1 Comparison of the distribution of control group, non-symptomatic group and symptomatic group in each age groups [*n*(%)]

组别	n	1~3岁	4~6岁	7~10岁
对照组	344	132(38.37)	124(36.04)	88(25.52)
非症状组	338	98(28.99) ^a	186(55.02) ^a	54(15.97) ^a
症状组	338	107(31.65) ^{ab}	142(42.01) ^{ab}	89(26.33) ^{ab}
χ^2 值		4.831	14.468	9.975
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与非症状组比较,^b*P*<0.05。

表3 三组SEP测定结果比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ms]

Table 3 Comparison of SEP measurement results in the three groups [$(\bar{x} \pm s)$, ms]

组别	n	P15	P25	P45	N20	N35	N60
对照组	101	10.16±2.33	22.42±3.53	42.28±3.59	16.93±3.27	29.36±2.12	64.21±8.23
非症状组	102	10.68±2.31 ^a	22.68±3.45 ^a	46.48±3.42 ^a	16.61±3.14 ^a	33.61±2.91 ^a	71.96±9.10 ^a
症状组	104	10.84±2.29 ^{ab}	22.89±3.31 ^{ab}	50.12±5.85 ^{ab}	16.43±3.11 ^{ab}	38.23±3.27 ^{ab}	76.46±13.74 ^{ab}
<i>F</i> 值		2.42	0.48	79.94	0.65	253.77	34.50
<i>P</i> 值		0.091	0.617	<0.001	0.522	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与非症状组比较,^b*P*<0.05。

2.2 三组FEP、Hb、MCHC值变化比较

FEP值比较:症状组>非症状组>对照组,Hb、MCHC值比较:对照组>非症状组>症状组(*P*<0.05)。见表2。

表2 三组FEP、Hb、MCHC值变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of FEP, Hb and MCHC values in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FEP(μ mol/L)	Hb(g/L)	MCHC(g/L)
对照组	101	0.23±0.11	131.96±11.12	0.38±0.08
非症状组	102	0.38±0.19 ^a	125.27±12.22 ^a	0.26±0.06 ^a
症状组	104	0.53±0.25 ^{ab}	117.71±12.61 ^{ab}	0.24±0.04 ^{ab}
<i>F</i> 值		62.07	36.16	151.90
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与非症状组比较,^b*P*<0.05。

2.3 三组SEP测定结果比较

三组P15、P25、N20三波值比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),而P45、N35、N60波值比较:症状组>非症状组>对照组(*P*<0.05)。见表3。

2.4 三组ERP检测结果比较

N200波幅、P300波幅值比较:对照组>非症状组>症状组,N200潜伏期、P300潜伏期值比较:症状组>非症状组>对照组(*P*<0.05)。见表4。

表4 三组ERP测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of ERP measurement results in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	N200波幅(μ V)	P300波幅值(μ V)	N200潜伏期(ms)	P300潜伏期(ms)
对照组	101	19.32±4.20	17.15±6.15	180.22±20.55	307.25±48.61
非症状组	102	15.31±3.52 ^a	12.39±3.56 ^a	221.59±22.23 ^a	316.12±51.85 ^a
症状组	104	12.14±3.38 ^{ab}	8.28±2.42 ^{ab}	257.72±22.88 ^{ab}	375.03±53.24 ^{ab}
<i>F</i> 值		196.11	124.57	319.35	53.17
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与非症状组比较,^b*P*<0.05。

2.5 血铅与HB、MCHC、P45、N35及N60的相关性

经Pearson直线相关性分析:血铅水平与HB、MCHC呈负相关($t=-0.154$ 、 -0.127 ,*P*<0.05),与P45、N35、N60呈正相关($r=0.472$ 、 0.563 、 0.518 ,*P*<0.05)。

3 讨论

铅对环境的污染日趋严重,儿童因中枢神经处于发育阶段,使得铅在其体内损伤更大^[6]。相关研究表明,儿童体内含量过高的铅对其生长发育、神经行为和认知功能均有着严重影响^[7]。为此,选择科学合理的检测方法,对评估儿童体内铅值及采取对应性治疗意义重大。

对于儿童体内铅的血清水平,临床上常通过检测其体内的血清 HB、MCHC 等指标水平来进行判断^[8]。国内文献记载,儿童 HB、MCHC 值与体内血铅水平具有紧密联系,且呈负相关关系^[9]。本次研究结果显示, Hb、MCHC 值比较:对照组>非症状组>症状组,与上述文献结果相似。提示体内的 Hb 值随着血铅水平的升高而下降, Hb 值可能与血铅水平有着一定联系。推测原因可能是:在血红素合成过程中,许多参与生化反应的酶活力受到铅的抑制,其中铅对 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶活力的抑制是铅影响血红素合成的因素之一,使得铁络合成血红素过程受阻,进而使得血红素的合成量下降。相关研究报道,血液中的铅 95% 以上与红细胞结合,改变体内蛋白质特性,红细胞、MCHC 对铅中毒作用敏感度较高^[10]。临床证实铅中毒会引起机体的血液系统异常表现,如贫血等,而 MCHC 是反映人体贫血方面的主要指标,因此 MCHC 水平的改变可能提示着儿童体内的血铅水平的改变^[11]。

SEP 是指躯体感觉系统的外周神经部分在接受适当刺激后,在其特定的感觉神经传导通路上记录出的电反应,该方法可判断疾病对中枢及周围神经系统的影响程度及范围,包括晚期皮质电位和早期皮质电位^[12]。国外有研究报道,SEP 的晚期皮层电位 P45、N35 及 N60 可能对大脑固定的某些区域有着一定影响^[13]。本次研究结果显示, P45、N35、N60 波值比较:症状组>非症状组>对照组,跟上述国外研究报道一致。推测原因可能是:血铅对于大脑固定的、特殊的区域起到影响,首要区域包括脑皮质的额前区、海马区,而晚期皮层电位潜伏期的延长可能与这些区域的功能整合相关^[14]。ERP 是一种特殊的诱发电位,其反映了认知过程中大脑的神经电生理改变,其中包括 N200 及 P300,相对于 N200 而言, P300 更能准确地反映人高级脑功能的电位,而 N200 是对认知的间接反映,具有一定的客观性。因此,临床上常用 P300 来

对痴呆症、精神分裂症以及儿童智力缺陷等一系列疾病进行应用^[15]。本文研究结果显示,症状组的 N200、P300 明显高于对照组、非症状组,与张丽美等^[16]认为 ERP 值是评估体内血铅水平的指标之一研究结果相似,表明血铅水平对儿童认知功能具有一定影响。且 ERP 值随着儿童体内血铅水平的升高而上升,因此,对儿童检测 ERP 值,可为儿童体内铅中毒的预防、诊断和治疗提供一定依据。综上所述, HB、MCHC、SEP 值与儿童体内血铅水平具有密切关系,可通过检测 HB、MCHC 与 SEP 值为临床诊疗儿童体内铅中毒提供可靠资料。

参考文献

- [1] 杨颖, 郜振彦, 颜崇淮. 运用事件相关电位探讨铅暴露对儿童认知功能的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(2): 182-187.
- [2] 万欣宇, 罗辉, 黄莞莞, 等. 广州地区 2018 年~2021 年儿童血铅水平及其与红细胞参数的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(1): 98-101.
- [3] Li JW, Liu F, Wang XY, et al. Correlation of heavy metal content in peripheral blood of preschool children with iron metabolism and erythrocyte parameters [J]. Guangxi Medical Journal, 2019, 42(2): 138-140, 163.
- [4] 何丽, 鲍颖. 以红细胞计数增多为主要表现的地中海贫血误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(7): 4-7.
- [5] 饶晓林, 麦静仪, 苏光辉, 等. 儿童血铅水平测定及其对血红蛋白和脑诱发电波的影响[J]. 中国临床研究, 2020, 33(12): 1635-1638.
- [6] 董爽, 季忆婷, 王丹, 等. 学龄期注意缺陷/多动障碍儿童血铅水平及其与社会功能情况分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(2): 207-211.
- [7] 叶玲飞, 王宁玲, 王士杰. 安庆市 2015~2018 年 0~14 岁门诊儿童血铅水平及影响因素[J]. 中国学校卫生, 2021, 42(10): 1548-1551.
- [8] 杜悦新, 宋琪, 吕莉. 2016~2020 年天津市 59 203 例儿童血铅水平动态分析[J]. 工业卫生与职业病, 2022, 48(6): 498-501.
- [9] 张艳泓, 黄海龙, 徐两蒲. 微小 RNA 对 β -地中海贫血中 γ -珠蛋白基因的调控机制研究进展[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(1): 61-64.
- [10] 林丹红, 谢军花, 杨春英, 等. 23 037 例儿童和成人血铅水平及中毒率分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(13): 1641-1643.
- [11] Li JW, Liu F, Wang XY, et al. Correlation of heavy metal content in peripheral blood of preschool children with iron metabolism and erythrocyte parameters [J]. Guangxi Medical Journal, 2019, 42(2): 138-140, 163.
- [12] 柏璐, 王霞, 崔海静, 等. 经颅磁刺激治疗儿童铅中毒的临床效果及其对神经功能的影响[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(7): 856-860.

AIP、AASI及BNP与前循环AIS患者溶栓疗效及预后的关系

何卓凡¹ 梅麒² 许洁东^{3*}

[摘要] 目的 探究动脉硬化指数(AIP)、动态动脉僵硬指数(AASI)及脑钠肽(BNP)与前循环急性缺血性脑卒中(AIS)患者溶栓疗效及预后的关系。方法 选取2020年1月至2022年1月广州市番禺区沙湾人民医院收治的前循环AIS患者88例。应用NIHSS判定疗效,将患者分为有效组和无效组。比较不同疗效患者的一般资料及AIP、AASI及BNP水平,采用二元Logistic回归分析影响前循环AIS患者溶栓疗效的多因素。根据改良Rankin量表(mRS)评分将患者分为预后良好组和预后不良组,对比不同预后患者的AIP、AASI及BNP水平,采用Pearson分析AIP、AASI及BNP与mRS评分的相关性。结果 有效组57例,无效组31例。两组性别、年龄、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、入院NIHSS评分、TC、TG、LDL-C、HDL-C及Hcy比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组高血压史、发病至溶栓时间、治疗后NIHSS评分、溶栓24h收缩压变化值、溶栓24h舒张压变化值、AIP、AASI及BNP比较差异有统计学意义($P<0.05$)。经Logistic回归模型分析得知:有高血压史、发病至溶栓时间 >3.5 h、治疗后NIHSS评分 >9 分、溶栓24h收缩压变化值升高、溶栓24h舒张压变化值升高、AIP增高、AASI增高及BNP增高是影响前循环AIS患者溶栓疗效的危险因素($P<0.05$)。经随访,预后良好组71例,预后不良组17例。预后不良组AIP、AASI及BNP水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经Pearson直线相关性分析得:AIP、AASI及BNP与mRS评分呈正相关($P<0.05$)。结论 AIP、AASI及BNP对前循环AIS患者溶栓疗效及预后具有一定预测价值,建议临床加强溶栓期对三指标监控,为AIS诊疗工作提供一定帮助。

[关键词] 动脉硬化指数;动态动脉僵硬指数;脑钠肽;前循环;AIS;溶栓疗效

Relationship between the AIP, AASI and BNP with thrombolysis efficacy and prognosis in patients with anterior circulation AIS

HE Zhuofan¹, MEI Qi², XU Jiedong^{3*}

(1. Department of Neurology, Shawan People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511483; 2. Department of Neurology, He Xian Memorial Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511400; 3. Department of Emergency Medicine, Shawan People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511483)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between arterial sclerosis index (AIP), dynamic arterial stiffness index (AASI) and brain natriuretic peptide (BNP) with the therapeutic effect and prognosis of patients with anterior circulation ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 88 patients with anterior circulation AIS treated in Shawan People's Hospital of Panyu District, Guangzhou from January 2020 to January 2022 were selected. NIHSS was used to evaluate the curative effect, and the patients were divided into the effective group and the ineffective group. The general data and AIP, AASI and BNP levels of patients with different therapeutic effects were compared. Binary Logistic regression was used to analyze the multiple factors

基金项目:番禺区科技计划项目(2021-Z04-049)

作者单位:1.广州市番禺区沙湾人民医院神经内科,广东,广州 511483

2.广州市番禺区何贤纪念医院神经内科,广东,广州 511400

3.广州市番禺区沙湾人民医院急诊医学科,广东,广州 511483

*通信作者:许洁东, E-mail: mardenger@163.com

affecting the therapeutic effects of thrombolysis in patients with anterior circulation AIS. Patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group according to the modified Rankin Scale (mRS) score. AIP, AASI and BNP levels of patients with different prognosis were compared, and the correlation between AIP, AASI and BNP and mRS Score was analyzed by Pearson. **Results** NIHSS was used to judge, and there were 57 cases in the effective group and 31 cases in the invalid group. There were no significant differences in gender, age, history of diabetes, smoking, drinking, NIHSS score at admission, levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C and Hcy between the two groups ($P>0.05$); and there were significant differences in history of hypertension, time from onset to thrombolysis, NIHSS score after treatment, 24 h change in systolic blood pressure, 24 h change in diastolic blood pressure, AIP, AASI and BNP between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression model analysis shows that History of hypertension, time from onset to thrombolysis > 3.5 h, NIHSS score after treatment, >9 points, increased systolic blood pressure at 24 h after thrombolysis, increased diastolic blood pressure at 24 h after thrombolysis, increased AIP, AASI and BNP were risk factors affecting the efficacy of thrombolysis in patients with precirculation AIS ($P<0.05$). After follow-up, there were 71 cases with good prognosis and 17 cases with poor prognosis. The levels of AIP, AASI and BNP in the poor prognosis group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). AIP, AASI and BNP were positively correlated with mRS scores by Pearson linear correlation analysis ($P<0.05$). **Conclusion** AIP, AASI and BNP have certain predictive value for the therapeutic effect and prognosis of patients with anterior circulation AIS. It is suggested to strengthen clinical monitoring of the three indicators during the thrombolytic period, so as to provide certain help for the diagnosis and treatment of AIS.

[KEY WORDS] Arteriosclerosis index; Dynamic arterial stiffness index; Brain natriuretic peptide; Anterior cycle; AIS; Thrombolytic effect

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一种常见的卒中类型,占全部卒中的80%~88%,其与心脏病、癌症共同构成了人类三大主要死因^[1]。近年来,我国前循环AIS患者发病率呈上升趋势^[1]。目前,AIS患者年轻化趋势日益明显,青年卒中患者屡见不鲜,尽早诊断、尽早治疗、尽早预防AIS迫在眉睫^[1]。静脉溶栓是AIS最有效的再灌注治疗手段。虽然重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)用于发病4.5 h内AIS静脉溶栓治疗的安全性和有效性已经在国际上得到认可,但仍有溶栓后出血转化(Hemorrhagic transformation, HT)的风险。研究发现,我国前循环AIS患者在发病6 h内接受溶栓治疗的比例较低(约为40%)^[2]。积极寻找相关指标为有效的评估疗效及预后具有重要意义。近年有研究显示,血浆动脉硬化指数(Arteriosclerosis index, AIP)是反映动脉粥样硬化发生及进展的新型血脂综合指标,被广泛应用于心血管疾病中^[3]。动态动脉僵硬指数(Dynamic arterial stiffness index, AASI)由患者24 h动态血压监测计算而来,是预测心脑血管疾病预后的新型指标^[4]。脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)是由心脏分泌的循环激素,对心脑血管具有自我调节作用,可敏感反映左心室功能^[5]。

本文旨在探究AIP、AASI及BNP与前循环AIS患者溶栓疗效及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年1月广州市番禺区沙湾人民医院收治的前循环AIS患者88例,其中男54例,女34例,平均年龄(68.59 ± 10.47)岁,平均发病至溶栓时间(2.77 ± 0.85)h,既往有高血压史33例,糖尿病史28例,吸烟史44例,饮酒史41例,平均入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[6](9.45 ± 3.65)分。

纳入标准:①临床资料无丢失;②符合《中国AIS诊治指南》的相关诊断标准^[6];③符合静脉溶栓标准且于发病4.5 h内行溶栓治疗;④预计患者生存期至少有3个月;⑤意识清晰,可正常沟通者。排除标准:①存在脑出血、颅脑外伤等溶栓禁忌症;②合并有其他系统疾病或器质性病变者;③既往存在颅内手术史者。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

统计并记录患者性别、年龄、既往疾病史(如

高血压、糖尿病等)、吸烟史、饮酒史、发病至溶栓时间、入院NIHSS评分、溶栓24h收缩压变化值及溶栓24h舒张压变化值等一般资料。

1.2.2 实验室指标

所有研究对象溶栓后于清晨空腹抽取静脉血5 mL,离心(3 500 r/min, 15 min, 离心半径9 cm),抽取上清液,应用西门子 Viva-proE 型号全自动生化分析仪检测总胆固醇(Total cholesterol, TC)、三酰甘油(Triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血浆同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、AIP、AASI及BNP。其中AIP=Log(TG/HDL-C×100)^[6], AASI:对所有研究对象行24 h心电监护,记录收缩压及舒张压,经心电监护仪对所记录的血压进行读数,绘制各位患者舒张压及收缩压散点图,计算舒张压对收缩压的回归斜率;AASI=1-舒张压对收缩压的回归斜率^[6]。BNP采用赛默飞Luminoskan型号化学发光仪及配套试剂检测^[6]。

1.2.3 疗效评定

应用NIHSS^[6]进行判定,NIHSS下降4分及以上或分值降至0分为治疗有效;NIHSS下降分值小于4分或未出现变化则为治疗无效。

1.2.4 预后评估

通过电话进行3个月随访,随访时间截止2022年4月,主要终点事件为发病后3个月功能预后评分,根据改良Rankin量表(Improved Rankin scale, mRS)^[6]评分, mRS≤1分为预后良好组, mRS>1分为预后不良组。

1.3 观察指标

比较不同疗效的一般资料及AIP、AASI及BNP水平,采用二元Logistic回归分析影响前循环AIS患者溶栓疗效的多因素;对比不同预后AIP、AASI及BNP水平,采用Pearson分析AIP、AASI及BNP与mRS评分的相关性。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验,多因素采用二元Logistic回归分析;相关性采用Pearson分析;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同疗效的一般资料及AIP、AASI及BNP水平

两组性别、年龄、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、入院NIHSS评分、TC、TG、LDL-C、HDL-C及Hcy比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组高血压史、发病至溶栓时间、治疗后NIHSS评分、溶栓24h收缩压变化值、溶栓24h舒张压变化值、AIP、AASI及BNP比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 影响前循环AIS患者溶栓疗效的单因素 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$
Table 1 Single factors affecting the efficacy of thrombolysis in patients with anterior circulation AIS $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	有效组 (n=57)	无效组 (n=31)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女)	37/20	17/14	0.859	0.353
年龄(岁)	61.75±4.85	63.11±4.99	1.243	0.216
高血压史	15(26.31)	18(58.06)	8.635	0.003
糖尿病史	20(35.08)	8(25.80)	0.797	0.371
吸烟史	32(56.14)	12(38.70)	2.440	0.118
饮酒史	30(52.63)	11(35.48)	2.372	0.123
发病至溶栓时间(h)	2.18±0.57	3.86±1.05	9.750	<0.001
入院NIHSS评分(分)	8.81±2.54	8.23±2.37	1.047	0.298
治疗后NIHSS评分(分)	3.08±1.42	3.99±2.68	13.552	<0.001
溶栓24h收缩压变化值(mmHg)	21.33±5.83	29.10±6.75	5.646	<0.001
溶栓24h舒张压变化值(mmHg)	12.32±2.44	14.63±3.91	3.410	0.001
TC(mmol/L)	4.45±1.55	4.30±1.48	0.440	0.660
TG(mmol/L)	1.40±0.63	1.51±0.66	0.769	0.443
LDL-C(mmol/L)	3.02±1.86	2.76±1.59	0.658	0.512
HDL-C(mmol/L)	1.03±0.55	1.14±0.62	0.856	0.394
Hcy(μ mol/L)	13.37±4.88	14.54±5.10	1.057	0.293
AIP	2.00±0.83	2.41±0.94	2.111	0.037
AASI	0.60±0.23	0.76±0.35	2.580	0.011
BNP(ng/mL)	116.27±23.51	184.18±33.15	11.161	<0.001

2.2 影响前循环AIS患者溶栓疗效的多因素

经Logistic回归模型分析得知:有高血压史、发病至溶栓时间>3.5 h、治疗后NIHSS评分>9分、溶栓24h收缩压变化值升高、溶栓24h舒张压变化值升高、AIP增高、AASI增高及BNP增高是影响前循环AIS患者溶栓疗效的危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后AIP、AASI及BNP水平比较

经随访,预后良好组71例,预后不良组17例。预后不良组AIP、AASI及BNP水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表2 影响前循环AIS患者溶栓疗效的多因素

Table 2 Multi-factors affecting the therapeutic effect of thrombolysis in patients with anterior circulation AIS

因素	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
高血压史	无 vs 有	0.618	0.144	3.263	1.855(1.399~2.460)	0.039
发病至溶栓时间	≤3.5 h vs >3.5 h	0.567	0.213	4.177	1.762(1.612~2.676)	0.010
治疗后NIHSS评分	≤9分 vs >9分	0.979	0.354	4.986	2.662(1.330~5.327)	0.031
溶栓24 h收缩压变化值	不变或下降 vs 升高	1.868	0.659	8.029	6.475(1.780~23.562)	0.005
溶栓24 h舒张压变化值	不变或下降 vs 升高	1.024	0.443	6.804	2.784(1.168~6.634)	0.012
AIP	≤4 vs >4	2.076	0.653	9.742	7.973(2.217~28.671)	0.002
AASI	不变或下降 vs ≥升高	2.127	0.669	10.102	8.390(2.261~31.132)	0.001
BNP	<100 pg/mL vs ≥100 pg/mL	3.157	0.731	18.693	23.500(6.608~98.471)	<0.001

表3 不同预后情况AIP、AASI及BNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of AIP, AASI and BNP levels in different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AIP	AASI	BNP(ng/mL)
预后良好组	71	2.01±0.93	0.60±0.27	123.01±23.80
预后不良组	17	2.70±1.15	0.89±0.35	211.95±36.47
t值		2.680	3.747	12.374
P值		0.008	<0.001	<0.001

2.4 AIP、AASI及BNP与mRS评分的相关性

经Pearson直线相关性分析得:AIP、AASI及BNP与mRS评分呈正相关($r=0.518、0.563、0.472, P<0.05$)。

3 讨论

症状性颅内出血是rt-PA静脉溶栓治疗的严重并发症,临床对其影响因素高度重视^[7]。国外有研究通过收集877例AIS患者(777例前循环梗死、100例后循环梗死),发现后循环梗死患者发生症状性颅内出血机率明显低于前循环梗死患者^[8]。基于上述,本研究将前循环AIS患者作为研究对象,试图探讨影响其静脉溶栓疗效及预后的因素。

AIP是预测血脂代谢异常的指标,可准确评估动脉粥样硬化病情,且对于预测转归具有一定意义,其与低密度脂蛋白(LDL)颗粒大小呈负相关,AIP越高,发生动脉粥样硬化风险越大。有研究显示,当AIP接近0的时候,LDL颗粒直径为25.5 nm;同一研究将AIP>0视为异常,发现AIP与脑卒中有很强的关联性,其中AIP异常者发生脑卒中的危险性是AIP正常者的24.01倍^[9]。有研究根据上述研究推断AIP与脑卒中及其部分危险因素密切相关,其值大小可以影响脑卒中发生^[10]。因AIP可能与再灌注后血管损伤及血管通透性有关,本次研究猜想AIP与前循环AIS患者溶栓疗效及预

后具有一定关系。结果显示,经Logistic回归模型分析,AIP增高是影响前循环AIS患者溶栓疗效的危险因素;经Pearson直线相关性分析,AIP与mRS评分呈正相关。提示在临床实践中应加强对AIP的监控,AIP对AIS患者治疗效果及预后具有重要意义。AASI是通过24 h动态血压来反映动脉硬化程度的一项指标,动脉硬化程度越严重,AASI越接近1^[11]。国外有研究认为,AASI与高血压患者心脏、肾脏等靶器官损害及冠心病等心血管疾病有关系,其可预测心血管死亡事件^[12]。本次研究经Pearson直线相关性分析得:AASI与mRS评分呈正相关,提示AASI与前循环AIS患者预后有一定关系,与李珊珊等^[13]观点相似。进一步研究显示,AASI增高是影响前循环AIS患者溶栓疗效的危险因素,说明AASI可能可作为评估AIS溶栓治疗后出血转化的危险因素,可预防出血转化的发生。

BNP由中枢神经系统与外周组织所分泌,发生缺血缺氧刺激可引起下丘脑、延髓等BNP含量较丰富的部位分泌BNP,使其含量增多^[14]。既往有相关研究报道,AIS人群中,包含卒中亚人群,其急性期BNP水平对不良预后情况具有一定预测价值^[15]。本次研究发现,BNP增高是影响前循环AIS患者溶栓疗效的危险因素,且Pearson直线相关性分析显示BNP与mRS评分呈正相关,说明BNP增高对患者治疗效果不佳、预后不良具有一定预测价值。

综上所述,AIP、AASI及BNP对前循环AIS患者溶栓疗效及预后具有一定预测价值,建议临床加强溶栓期对三指标监控,为AIS诊疗工作提供一定帮助。

参考文献

[1] 梁国聪,陈军,林力峰,等.血清和肽素水平对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的预测价值[J].广西医科大学学报,2021,38(11):2163-2167.

- [2] 李婷婷,吕留强,赵立.老年慢性心力衰竭患者BNP、Hcy、血脂水平变化与心功能及预后的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(9):1050-1053.
- [3] Jahan R, Saver JL, Schwamm LH, et al. Association Between Time to Treatment With Endovascular Reperfusion Therapy and Outcomes in Patients With Acute Ischemic Stroke Treated in Clinical Practice[J]. JAMA, 2019, 322(3):252-263.
- [4] 许鑫格,孙林林,武百强,等.溶栓前血钾与急性缺血性卒中患者溶栓后出血转化及短期预后的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(3):44-48.
- [5] 江希,汪汉,王春斌.急性心肌梗死患者血浆BNP、CRP及血沉变化与病情及预后关系[J].川北医学院学报,2022,37(12):1563-1565.
- [6] 杨晓丽,邵祥忠,黄晓勇.血清Lp-PLA2、pro-BNP、NSE及CRP水平与行急诊静脉溶栓治疗脑梗死患者预后关系[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):157-161.
- [7] 王建红,杨树,郭富强.一个任重道远的话题:基层医院对急性缺血性卒中诊治指南的实践[J].中国卒中杂志,2018,13(6):586-590.
- [8] Krajičková D, Krajina A, Herzig R, et al. Acute Recanalization of Large Vessel Occlusion in the Anterior Circulation Stroke: Is Mechanical Thrombectomy Alone Better in Patients over 80 Years of Age? Findings from a Retrospective Observational Study[J]. J Clin Med, 2021, 10(18):4266.
- [9] 吴黎黎,王君兰.缺血性脑卒中梗死患者血浆脑钠肽miR-29b水平与患者短期预后的关系[J].河北医学,2021,27(4):598-604.
- [10] 宋虹,汤楚中,何清.AMI患者PCI术前后血清H-FABP、BNP、hsCRP、hscTnT水平变化及其与预后的关系[J].心血管康复医学杂志,2021,30(2):147-151.
- [11] 魏曼曼,周婧婧,鞠卫萍,等.H型高血压与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化及预后的关系[J].中华高血压杂志,2022,30(12):1199-1204.
- [12] Huang K, Ji Z, Wu Y, et al. Safety and efficacy of glibenclamide combined with rtPA in acute cerebral ischemia with occlusion/stenosis of anterior circulation (SE - GRACE): study protocol for a randomized controlled trial[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1):239.
- [13] 李珊珊,胡慈恒,高可佳,等.动态动脉僵硬指数与老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(3):273-276.
- [14] 马新,鲜晓莉,柴树红.红细胞分布宽度与血小板比值、D-二聚体与纤维蛋白原比值评估急性缺血性脑卒中短期预后的临床价值[J].重庆医学,2022,51(23):3997-4003.
- [15] 刘建魁,王本孝,王俊珺.急性前循环脑梗死rt-PA静脉溶栓患者TIBI分级和血管再通、神经功能及短期预后的关系[J].中国医药导报,2021,18(5):76-79.

(上接第1989页)

- [10] Miszczyk M, Jabłońska I, Magrowski Ł, et al. The association between RDW and survival of patients with squamous cell carcinoma of the tongue. Simple, cheap and convenient[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2020, 25(4):494-499.
- [11] 孙喜斌,张玉虹,左路广,等.血清IL-6与红细胞分布宽度联合检测对上消化道再出血的预测价值[J].山东医药,2020,60(19):50-53.
- [12] 李海深,宗慧丽.上消化道出血患者红细胞分布宽度、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化脂质的变化及其临床意义[J].临床与病理杂志,2020,40(4):863-867.
- [13] Tan LP, Ye YB, Zhu Y, et al. International normalized ratio on admission predicts the 90-day mortality of critically ill patients undergoing endarterectomy[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1):323-331.
- [14] 张红素,冯梅.5项指标对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的影响[J].检验医学与临床,2020,17(17):2558-2560.
- [15] Kaido T, Yoda M, Kamijo T, et al. Heterozygous variant fibrinogen γ A289V (Kanazawa III) was confirmed as hypodysfibrinogenemia by plasma and recombinant fibrinogens[J]. Int J Lab Hematol, 2020, 42(2):190-197.

(上接第1993页)

- [13] 徐志邦,官志扬,叶健翔,等.广东惠州地区46例血红蛋白J-Bangkok的分子诊断及血液学特征分析[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):489-492.
- [14] Wang XY, Li JW, Meng XJ, et al. Effects of lead, manganese and cadmium exposure on growth, development and neurocognitive function of children[J]. Chinese Journal of Child Health, 2019, 28(11):1193-1196.
- [15] 张乔柔,曹云,田英,等.学龄期儿童重金属暴露水平与其体格发育相关指标的关联性研究[J].环境与职业医学,2022,39(2):127-132,140.韩丽娜,文晓蓉,高赞,等.超声造影在糖尿病创面治疗中的临床应用[J].四川大学学报(医学版),2023,54(1):171-175.
- [16] 张丽美,龚建华,李丽,等.罗湖区儿童血铅水平的变化及其与日常行为习惯的关系[J].海南医学,2021,32(18):2378-2381.

脊髓小脑共济失调Ⅲ型 *atxn3* 基因变异检测国家参考品的研制

高飞¹ 兰华林² 黄杰¹ 胡泽斌^{1*} 周海卫^{1*}

[摘要] 目的 研制脊髓小脑共济失调Ⅲ型 *atxn3* 基因变异检测国家参考品。方法 通过对脊髓小脑共济失调Ⅲ型 *atxn3* 基因变异外周血进行EB病毒(EBV)转染、细胞扩繁培养,完成永生生化细胞的建系工作。提取 *atxn3* 基因的脱氧核糖核酸(DNA)并稀释浓度至 50 ng/ μ L 后分装,经 5 个协作标定单位采用实时荧光定量 PCR 法(FQ-PCR)、PCR-毛细管电泳法对国家参考品的阳性符合率、阴性符合率、最低检出限、冻融稳定性和均匀性指标进行检测。结果 成功研制包含 4 个阳性样本和 6 个阴性样本的脊髓小脑共济失调Ⅲ型 *atxn3* 基因变异检测国家参考品。全部阳性样本及 4 种野生型样本的碱基排列与样本的 CAG 重复数一致且核酸质量合格,5 家协作标定实验室的实验结果与参考品标示值一致。该参考品阳性符合率为 100%、阴性符合率为 100%、最低检出限阳性结果均检出、最低检出限阴性结果均未检出、冻融稳定性相关系数为 0.999 9、均一性相关系数为 1.000 0。结论 脊髓小脑共济失调Ⅲ型 *atxn3* 基因变异检测国家参考品的全部性能指标均符合规定,适用于 *atxn3* 基因变异体外诊断试剂盒的性能评价及质量控制。

[关键词] 脊髓小脑共济失调Ⅲ型; *atxn3* 基因变异; 国家参考品

Development of a national reference material for detecting *atxn3* gene mutations in spinocerebellar ataxia type III

GAO Fei¹, LAN Hualin², HUANG Jie¹, HU Zebin^{1*}, ZHOU Haiwei^{1*}

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. Chongqing Centre for Medical Devices Control, Chongqing, China, 400714)

[ABSTRACT] **Objective** To develop a national reference material for detecting *atxn3* gene mutations in spinocerebellar ataxia type III. **Methods** The establishment of immortalized cells was completed by transfecting peripheral blood with Epstein-Barr virus (EBV) and cell proliferation culture on the variant of the spinal cerebellar ataxia type III *atxn3* gene. Deoxyribonucleic acid (DNA) of the *atxn3* gene was extracted and diluted the concentration into 50 ng/ μ L for packaging. Through 5 collaborative calibration units, real-time fluorescence quantitative PCR (FQ-PCR) and PCR capillary electrophoresis were used to detect the positive, negative, minimum detection limit, freeze-thaw stability, and uniformity indicators of national reference materials. **Results** Successfully developed a national reference material for detecting spinal cerebellar ataxia type III *atxn3* gene mutations, including 4 positive and 6 negative samples. Base arrangement of all positive samples and the four wild-type samples was consistent with the CAG repeat number of the samples and the nucleic acid quality was qualified. The experimental results of 5 collaborative calibration laboratories were consistent with the labeled values of the reference materials. The positive coincidence rate of the reference material was 100%, the negative coincidence rate was 100%, the minimum detection limit positive results were all detected, the

基金项目:中国食品药品检定研究院学科带头人培养基金(2021X1)

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院,北京 100050

2. 重庆医疗器械质量检验中心,重庆 400714

通信作者:胡泽斌, E-mail: 945352226@qq.com; 周海卫, E-mail: haiwei111@126.com

注:高飞和兰华林同为第一作者

minimum detection limit negative results were not detected, and the correlation coefficients of freeze-thaw stability was 0.999 9 and the correlation coefficients of uniformity results was 1.000 0. **Conclusion** All performance indicators of the national reference material for detecting *atxn3* gene mutations in spinocerebellar ataxia type III meet the requirements, and are suitable for the performance evaluation and quality control of the in vitro diagnostic kit for *atxn3* gene mutations.

[KEY WORDS] Spinocerebellar ataxia type III; *atxn3* gene mutations; National reference material

脊髓小脑共济失调Ⅲ型(Spinocerebellar ataxia type 3, SCA3)属于常染色体显性遗传病,临床也称为马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease, MJD)^[1],患者临床表现为共济失调、逐步丧失行走能力且并发严重的吞咽困难。该病主要的致病基因为 *atxn3* 基因,该基因位于常染色体14q32.12,全长48 240 bp,包含11个外显子,*atxn3* 基因上的CAG重复序列位于其10号外显子内^[2]。*atxn3* 基因编码AT3(ataxin3)蛋白,AT3蛋白是可以普遍表达的一种去泛化酶,其通过蛋白降解途径直接参与调控泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)。此外,该蛋白还可作用于转录调控因子,在转录调控的过程中发挥重要作用。SCA3在世界许多地区是最常见的脊髓小脑性共济失调病。在我国,该病占全部脊髓小脑性共济失调患者的48%~73%^[3]。SCA3在不同人群中发病率差异较大,平均在5.0/10万人^[4]。CAG三核苷酸重复拷贝数在代间传递过程中扩增会出现子代发病年龄提前和病情加重的现象^[5]。同时,由于SCA3存在高度临床异质性,患儿出生后SCA3表型的严重程度无法准确估量。目前唯一有效确诊SCA3患者的途径就是进行基因筛查。国家参考品的研制可对国内SCA3疾病的基因检测试剂盒进行方法学评价,以确保其各项性能指标的准确、为临床诊断提供更为有力的依据。

1 材料与方法

1.1 材料

核酸提取采用凯杰企业管理(上海)有限公司的DNA纯化/提取试剂盒(QIAamp DNA Mini Kit);实验用荧光定量PCR仪的型号为ABI7500、PCR-毛细管电泳仪型号分别为ABI3500、ABI3500xl和ABI3730XL,均由美国Thermo Fisher Scientific Inc公司生产;实验用PCR仪型号为BIO-RAD C1000,由美国伯乐生命医学产品(上海)有限公司生产。脊髓小脑共济失调Ⅲ型参考品研制所需的细胞系包含的基因型别:4个异常型

(CAG重复45~87)及4个野生型(正常人的样本,CAG重复12~44),均购自中南大学医学遗传学重点实验室;2个非人源的阴性参考品所需原料为采集非人源病原体感染的细胞;本次参考品协作标定实验所使用的试剂盒购自:深圳泰乐德医疗有限公司、厦门百欧迅生物科技有限公司、北京阅微基因技术股份有限公司、广州达瑞生物科技有限公司和中南大学遗传学实验室。

1.2 方法

1.2.1 原料的制备

采用含有柠檬酸钠的单次采血管收集50 mL的新鲜外周血样本,冷链(2℃~8℃)运输至无菌实验室。使用聚蔗糖-泛影葡胺(Ficoll-hypaque, F-H)密度梯度离心法分离出外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC),然后加入EB病毒及细胞培养液,进行细胞的永生化转化培养,在细胞浓度达到 2×10^5 个/mL时,进行核酸提取,同时分别采用荧光定量PCR仪测定核酸浓度、分光光度仪测定核酸质量。

1.2.2 国家参考品的原料验证

分别使用荧光定量仪和分光光度仪对国家参考品所包含的4份突变样本、4份野生型样本及2份非人源型样本进行核酸浓度和质量的检测,然后使用基因分析仪对样本进行*atxn3*基因检测。

1.2.3 国家参考品的制备

将参考品盘包含的10份样本基因组DNA的浓度稀释至50 ng/ μ L,无菌操作分装于灭菌冻存管内,每管分装0.5 mL,分装后的参考品放置于-80℃超低温冰箱保存。

1.2.4 国家参考品的协作标定

通过报名的方式筛选了5家生产*atxn3*基因检测产品的企业和相关科研机构对制备完成的国家参考品样本进行实验。5家单位的检测方法包括:实时荧光定量PCR法(fluorescent quantitative real-time PCR, FQ-PCR)、PCR-毛细管电泳法等。验证的性能指标包含:①阳性符合率:检测各自试剂盒检测性能指标内的*atxn3*基因不同型别的4个阳

性参考品,符合率100%为达标;②阴性符合率:检测各自试剂盒检测性能指标内的6份阴性样本(4个野生型阴性参考品及2个非人源样本),符合率100%为达标;③最低检出限:在各自试剂盒规定的最低检出限的浓度范围内检测全部10个样本,其中阳性样本均应检出,阴性样本均应不检出。

1.2.5 国家参考品的稳定性与均匀性验证

国家参考品需进行冻融稳定性的验证。将1套国家参考品反复冻融3次后,采用深圳泰乐德医疗有限公司提供的 *atxn3* 基因 CAG 重复检测试剂盒(荧光 PCR 毛细管电泳法)进行冻融稳定性的检测,线性相关系数应 >0.990 0。同时,随机抽取3套国家参考品,采用深圳泰乐德医疗有限公司提供的 *atxn3* 基因 CAG 重复检测试剂盒(荧光 PCR 毛细管电泳法)进行均匀性检测验证,线性相关系数应 >0.990 0。

2 结果

2.1 国家参考品原料验证结果

全部阳性样本及4种野生型样本的碱基排列与样本的 CAG 重复数一致且核酸质量合格。检测的结果见图1、表1、2。

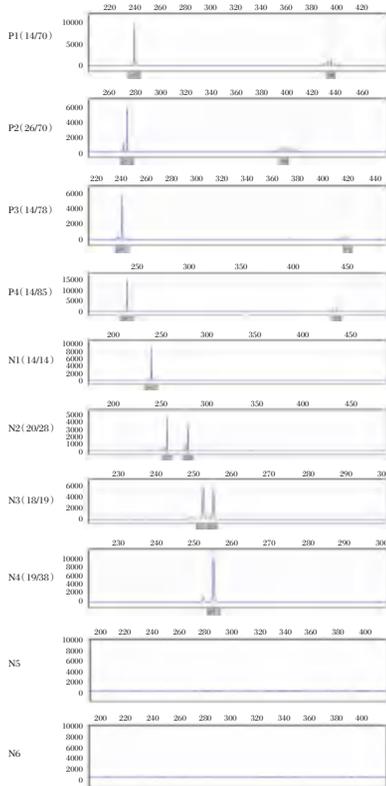


图1 参考品毛细管电泳结果

Figure 1 Reference sample capillary electrophoresis results

表1 *atxn3* 基因浓度及核酸质量

Table 1 *atxn3* gene concentration and nucleic acid quality

参考品编号	CAG 重复数	浓度 (ng/μL)	体积 (μL)	总量 (μg)	260/280	260/230
N1	14±1/14±1	50	40	2	2.08	2.01
N2	20±1/27±1	50	40	2	2.02	1.98
N3	18±1/19±1	50	40	2	1.91	2.09
N4	19±1/37±1	50	40	2	1.96	2.06
N5	-	50	40	2	2.06	2.11
N6	-	50	40	2	2.04	2.02
P1	14±1/69±1	50	40	2	2.00	2.14
P2	26±1/70±1	50	40	2	2.04	2.10
P3	14±1/77±1	50	40	2	2.06	1.99
P4	14±1/83±1	50	40	2	1.98	2.02

注:“-”号代表无具体数字。

表2 *atxn3* 基因分析结果

Table 2 Results of *atxn3* gene analysis

参考品编号	CAG 标示重复数	型别结果	与参考品信息是否一致
P1	14 ± 1/69 ± 1	突变型	一致
P2	26 ± 1/70 ± 1	突变型	一致
P3	14 ± 1/77 ± 1	突变型	一致
P4	14 ± 1/83 ± 1	突变型	一致
N1	14 ± 1 /14 ± 1	野生型	一致
N2	20 ± 1/28 ± 1	野生型	一致
N3	18 ± 1/19 ± 1	野生型	一致
N4	19 ± 1/38 ± 1	野生型	一致
N5	-	-	一致
N6	-	-	一致

注:“-”号代表无具体数字及型别。

2.2 不同单位对参考品的协作标定结果

5家 *atxn3* 基因检测试剂盒生产及科研单位各自采用自行生产的试剂盒对国家参考品进行了协作标定的实验,结果表明参考品的实验结果符合规定。见表3。

表3 5家单位对参考品盘验证结果

Table 3 Verification results of 5 units on reference plate

检测项目	A	B	C	D	E
阳性符合率	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
阴性符合率	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
最低检出限	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10

注:5家单位分别用字母“A、B、C、D、E”代表。阳性符合率包含4个样本、阴性符合率包含6个样本、最低检出限包含10个样本。

2.3 参考品的稳定性和均匀性验证结果

稳定性实验结果显示,三次冻融的线性相关系数为0.999 9,说明反复冻融对参考品的稳定性没有影响。均匀性实验结果显示,3套国家参考品均匀性线性相关系数为1.000 0,均匀性符合规定。验证结果见图2、3、表4。

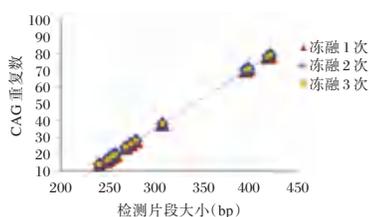


图2 3次冻融稳定性检测结果
Figure 2 Three freeze-thaw stability test results

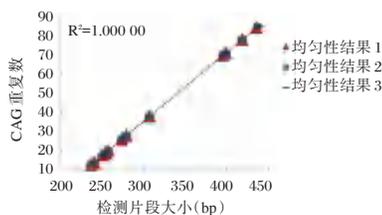


图3 3次均匀性检测结果
Figure 3 Three uniformity testing results

表4 参考品盘3次冻融和均一性检测结果

Table 4 3 freeze-thaw test results of reference plate

参考品 编号	参考品标示值		与标示值是否一致	
	重复数	基因分型	三次冻融 结果	三次均匀性 结果
P1	14±1 / 69±1	突变型	一致	一致
P2	26±1 / 70±1	突变型	一致	一致
P3	14±1 / 77±1	突变型	一致	一致
P4	14±1 / 83±1	突变型	一致	一致
N1	14±1 / 14±1	野生型	一致	一致
N2	20±1 / 28±1	野生型	一致	一致
N3	18±1 / 19±1	野生型	一致	一致
N4	19±1 / 38±1	野生型	一致	一致
N5	-	-	一致	一致
N6	-	-	一致	一致

注：“-”号代表无具体数字及型别。

3 讨论

欧洲分子基因诊断质量联盟分别于2010年和2019年出台了《脊髓小脑共济失调分子遗传学检测最佳实践指南》和《常染色体隐性小脑共济失调分类指导原则》。指南建议开展此类疾病基因检测的临床实验室和试剂盒研发机构均应建立适合自己实验室的参考品(盘),从而保证各单位在进行 *atxn3* 基因检测时能准确地判读型别。目前,该疾病在我国以成人发病居多^[6],发病类型除进展性脑病和自主神经病等典型表现外,还包括阿尔兹海默病和帕金森综合征等多种临床表型,导致临床诊断困难。国内外多篇论文都已报道 *SCA3* 的致病基因和相关基因检测方法,且 *atxn3* 基因的 CAG 重复长度与该疾病的相关性已经明确^[7]。因此,参考品的研制既可评价基因检测试剂盒的性

能指标^[8],又可提升临床诊断的准确率。

本研究通过5家单位的试验平台对国家参考品进行协作标定。各单位均选择了PCR与毛细管电泳仪相结合的标准方法,但平台有所区别,其中,A、B、C单位选择采用ABI7500荧光定量PCR仪结合ABI3500毛细管电泳仪的方法、D单位选择采用Veriti PCR仪结合3730XL毛细管电泳仪的方法、E单位选择采用BIO-RAD C1000PCR仪结合ABI3500x1毛细管电泳仪的方法,上述单位均采用各自研发的试剂盒对国家参考品包含的10个 *atxn3* 基因突变型和野生型样本的CAG重复数和最低检测限进行检测,结果均一致,说明采用不同平台及不同试剂盒检测国家参考品的结果具有一致性。目前国内外普遍采用PCR结合毛细管电泳的方法检测 *atxn3* 基因的CAG重复长度,基于毛细管电泳仪分析的基因检测方法为目前国内外公认的简便可靠的三核苷酸CAG重复突变检测方法^[9],基于该方法的协作标定试验可为国家参考品的适用性提供可靠的技术支撑。

本次研制的国家参考品来源于永生化细胞系提取的DNA,该样本储存及运输温度均为-20℃,因此需考察样本的冻融稳定性,均匀性考察采取随机原则。实验室使用PCR结合毛细管电泳法并采用研发试剂盒对参考品进行了三次冻融及三套均匀性样本的检测,结果表明反复冻融后CAG重复数结果均一致且与参考品的标示值一致,均匀性样本的检测结果也与参考品的标示值一致,说明国家参考品反复冻融及随机检测的结果均可满足实验要求。同时,国家参考品的同类型产品如 *tcf4* 基因^[10]和 *fmr1* 基因^[11]检测国家参考品已销售两年,用户反馈结果均与参考品的标示值一致。

目前,国内外临床检测 *atxn3* 基因的核酸检测技术主要包括毛细管电泳^[12]、多重PCR和DNA片段分析等方法。在 *atxn3* 基因检测中,无论突变型和野生型,尚无可供使用的参考品。国家参考品对于试剂盒的质量控制尤为重要^[13],其对试剂盒性能评价、企业出厂检验及产品上市后的监督抽验均是有效的工具^[14-15]。

参考文献

[1] Bettencourt C, Raposo M, Ros R, et al. Transcript diversity of Machado-Joseph disease gene (ATXN3) is not directly determined by SNPs in exonic or flanking intronic regions [J]. J Mol Neurosci, 2013, 49(3): 539-543.

(下转第2007页)

CK10、p16 蛋白在早期宫颈癌组织中的表达及其与预后的关系

侯颖 徐福强 李艳梅 刘青*

【摘要】 目的 分析CK10、p16蛋白在早期宫颈癌组织中的表达及其与预后关系,以期能为后期临床治疗提供指导。方法 选取首都医科大学附属北京佑安医院2015年1月至2017年1月采集的宫颈石蜡标本共200例,其中正常宫颈组织50例(A组),低级宫颈鳞状上皮内病变50例(B组),高级宫颈鳞状上皮50例(C组),早期宫颈癌50例(D组)。采用免疫组化方法检测并比较各组CK10、p16蛋白的阳性表达,分析CK10、p16蛋白表达对早期宫颈癌患者临床特征及预后的影响。结果 CK10蛋白在A、B、C、D组的阳性率分别为80.00%、66.00%、34.00%和22.00%,在早期宫颈癌中的阳性表达率最低,其次是宫颈病变,且随着病情的加重而降低。p16蛋白在A、B、C、D组的阳性率分别为10.00%、36.00%、64.00%和90.00%,在早期宫颈癌中阳性率最高,其次为宫颈病变,且随着病情的加重而增高;肿瘤中高分化、无淋巴结转移、浅层浸润间质的早期宫颈癌患者CK10蛋白阳性率较高差异有统计学意义($Z=5.279, 4.781, 5.383, P<0.05$);肿瘤低分化、有淋巴结转移的早期宫颈癌患者p16蛋白阳性率较高($Z=4.236, 5.078, P<0.05$);随访5年内,CK10蛋白阴性表达患者2例因肿瘤复发死亡,阳性表达无一例死亡;p16蛋白阴性表达患者无一例死亡,阳性表达2例因肿瘤复发或转移死亡。CK10蛋白阳性表达及p16蛋白阴性表达患者的预后较佳。结论 CK10、p16的表达水平与宫颈病变程度呈负相关或正相关,肿瘤中高分化、无淋巴结转移、浅层浸润间质的早期宫颈癌患者CK10蛋白阳性率较高,预后较佳;肿瘤低分化、有淋巴结转移的早期宫颈癌患者p16蛋白阳性率较高,预后较差。

【关键词】 宫颈癌; CK10蛋白; p16蛋白; 蛋白表达; 免疫组化

Expression of CK10 and p16 proteins in early cervical cancer tissue and their relationship with prognosis

HOU Ying, XU Fuqiang, LI Yanmei, LIU Qing*

(Department of Gynecology, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100069)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the expression of CK10 and p16 proteins in early cervical cancer tissues and their relationship with prognosis, in order to provide guidance for later clinical treatment. **Methods** A total of 200 cervical paraffin specimens were collected from Beijing You'an Hospital affiliated with Capital Medical University from January 2015 to January 2017. Among them, 50 were normal cervical tissue (Group A), 50 were low-grade cervical squamous intraepithelial lesions (Group B), 50 were high-grade cervical squamous epithelium (Group C), and 50 were early cervical cancer (Group D). Immunohistochemical methods were used to detect and compare the positive expression of CK10 and p16 proteins in each group, and analyze the influence of CK10 and p16 protein expression on the clinical characteristics and prognosis of patients with early cervical cancer. **Results** The positive rates of CK10 protein in groups A, B, C and D were 80.00%, 66.00%, 34.00% and 22.00%, respectively. The positive expression rate was the lowest in early cervical cancer, followed by cervical lesions, which decreased as the condition worsened. The positive rates of p16 protein in groups A, B, C and D were 10.00%, 36.00%, 64.00% and 90.00%, respectively. The positive

基金项目:中国中医科学院科研创新项目(C12021A02102)

作者单位:首都医科大学附属北京佑安医院妇科,北京 100069

*通信作者:刘青, E-mail: xiaochu34@163.com

rate was the highest in early cervical cancer, followed by cervical lesions, which increased with the severity of the disease. The positive rate of CK10 protein in early cervical cancer patients with well-differentiated tumors, no lymph node metastasis, and superficial infiltrating stroma is higher ($Z=5.279, 4.781, 5.383, P<0.05$). The positive rate of p16 protein is higher in early cervical cancer patients with poorly differentiated tumors and lymph node metastasis ($Z=4.236, 5.078, P<0.05$). Within 5 years of follow-up, 2 patients with negative expression of CK10 protein died due to tumor recurrence, while no patient with positive expression died. No patients with negative expression of p16 protein died, while 2 patients with positive expression died due to tumor recurrence or metastasis. Patients with positive CK10 protein expression and negative p16 protein expression have a better prognosis. **Conclusion** The expression levels of CK10 and p16 are negatively correlated or positively correlated with the degree of cervical lesions. Early cervical cancer patients with highly differentiated tumors, no lymph node metastasis, and superficial infiltrating stroma have a higher positive rate of CK10 protein and a better prognosis. Early cervical cancer patients with poorly differentiated tumors and lymph node metastasis have a higher positive rate of p16 protein and a poorer prognosis.

[KEY WORDS] Cervical cancer; CK10 protein; p16 protein; Protein expression; Immunohistochemistry

世界范围内宫颈癌为女性死亡率前五的疾病,近年来我国宫颈癌患者的发病人群逐渐趋于年轻化,且发病率逐年升高^[1]。既往研究中发现宫颈癌的发生与HPV感染、过早性生活、多个性伴侣等均有密切相关性,且宫颈癌的发生需要经过宫颈病变逐级递增的过程^[2]。但是目前临床中已有的检测和筛查对于宫颈病变的使用仅限于细胞学和病毒层面,检测的深度和范围均不够,对于患者的预后预测准确性不足^[3-4]。因此有学者提出^[5],寻找既能够预测宫颈病变进展趋势,也能够预测宫颈癌患者预后的分子标记物,对于临床诊治宫颈疾病有重要意义。细胞角蛋白(Cytokeratin, CK)是细胞骨架中的一种中间丝蛋白,在应激状态、上皮细胞向恶性肿瘤转化、细胞凋亡耐受等方面发挥着重要作用^[6]。既往研究指出,p16基因作为细胞周期中的重要基因,是可抑制细胞分裂的抑癌基因,其在多种肿瘤的发生中均有一定的作用^[7]。因此本文分析了CK10、p16蛋白在早期宫颈组织中的表达及其与预后关系,以期能为后期临床治疗提供指导。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取首都医科大学附属北京佑安医院2015年1月至2017年1月采集的宫颈石蜡标本共200例,其中正常宫颈组织50例(来源于健康者)(A组),低级宫颈鳞状上皮内病变50例(B组),高级宫颈鳞状上皮50例(C组),早期宫颈癌50例(D组)。200例患者平均年龄为(43.29±4.43)岁。平均肿瘤

直径(2.56±0.73)cm。纳入标准:①初发宫颈癌的患者;②年龄≥18周岁的患者;③入组前未行任何放疗化疗或药物治疗的患者;④术后顺利完成5年随访的患者;⑤各项临床资料和随访资料均完整的患者。排除标准:①存在子宫先天畸形、宫颈癌病史的患者;②合并其他部位恶性肿瘤的患者;③年龄>70周岁的患者;④因其他非本研究疾病因素死亡的患者。研究经院伦理委员会批准同意,患者均知情同意。

1.2 主要仪器及试剂

①仪器:半自动免疫组化仪(BenchMark XT;中国罗氏);HM325切片机(美国THERMO Fisher);光学显微镜(日本Olympus);DML2000基因杂交信号扩大仪(德国DIGENE);电热恒温水温箱(中国新苗医疗);振荡器(中国风沙渡);②试剂:鼠抗人CK10及p16单克隆抗体(北京中杉金桥生物有限公司);脱蜡清洗液、苏木素染色液、二氨基联苯胺显色剂、柠檬酸钠清洗缓冲液、细胞前处理清洗缓冲液、封盖清洗缓冲液(美国罗氏);Biosharp RIPA裂解液(北京兰杰柯科技有限公司)。

1.3 免疫组织化学染色法

各组蜡块标本均二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,微波修复抗原,加蒸馏水冲洗,加鼠抗人CK10单克隆抗体或鼠抗人p16单克隆抗体、存活蛋白单克隆抗体,置于4℃的环境内孵育12h,使用磷酸盐缓冲液进行3次冲洗,5min/次,加50μL二抗(羊抗鼠抗体),置于25℃的环境内孵育0.5h,使用磷酸盐缓冲液进行3次冲洗,滴加二氨基联苯胺显色剂,显色5min,使用自来水冲洗,并使用磷酸盐缓

冲液进行3次冲洗,2 min/次。使用苏木素复染2 min,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,使用中性树脂封片,置于BX41高倍镜下观察并拍摄。已知免疫组化染色阳性一抗作阳性对照,以磷酸盐缓冲液作为阴性对照,判定CK10及p16蛋白情况。

1.4 CK10及p16蛋白阳性判定

结果均由两位医师采用双盲法判定,随机选取5个高倍镜视野,每个视野计数200个细胞,阳性细胞表现为黄色/棕黄色颗粒,观察CK10及p16阳性细胞所占细胞总数的百分比。阴性为<25%、>25%为阳性^[8]。

1.5 临床特征

对CK10及p16蛋白阳性表达患者的临床特征进行比较,包括年龄、肿瘤直径、病理类型、宫颈癌分期、分化程度、淋巴结转移、浸润间质深度、脉管癌栓。

1.6 预后

分别随访CK10、p16蛋白阳性和阴性患者术后5年的生存情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验。等级比较为秩和检验,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,采用Log-rank检验生存情况。以P<0.05为差异统计学有意义。

2 结果

2.1 CK10蛋白的表达

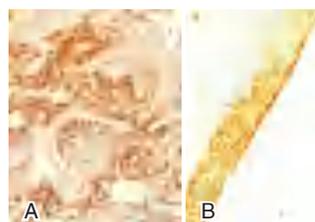
CK10阳性表达定位于细胞质,为黄色/棕黄色颗粒。见图1。CK10蛋白在A、B、C、D组的阳性率分别为80.00%、66.00%、34.00%和22.00%,在早期宫颈癌中的阳性表达率最低,其次是宫颈病变,且随着病情的加重而降低。见表1。

表1 各组CK10蛋白的表达 [n(%)]
Table 1 Expression of CK10 protein in each group [n(%)]

组别	n	阴性	阳性
A组	50	10(20.00)	40(80.00)
B组	50	17(34.00)	33(66.00)
C组	50	33(66.00)	17(34.00)
D组	50	39(78.00)	11(22.00)
Z值		13.367	
P值		0.002	

2.2 p16蛋白的表达

p16阳性蛋白表达定位于细胞核和细胞质,呈棕黄色颗粒状沉积。见图2。p16蛋白在A、B、C、D组的阳性率分别为10.00%、36.00%、64.00%和

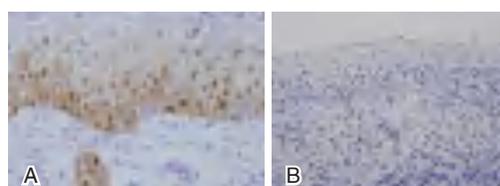


注:图A为阳性;图B为阴性。

图1 CK10蛋白的表达(免疫荧光法,×100)

Figure 1 Expression of CK10 protein (Immunofluorescence, × 100)

90.00%,在早期宫颈癌中阳性率最高,其次为宫颈病变,且随着病情的加重而增高。见表2。



注:图A为阳性;图B为阴性。

图2 p16蛋白表达(免疫荧光法,×400)

Figure 2 p16 Protein Expression (Immunofluorescence, × 400)

表2 p16蛋白表达 [n(%)]

Table 2 p16 protein expression [n(%)]

组别	n	阴性	阳性
A组	50	45(90.00)	5(10.00)
B组	50	32(64.00)	18(36.00)
C组	50	18(36.00)	32(64.00)
D组	50	5(10.00)	45(90.00)
Z值		17.842	
P值		<0.001	

2.3 CK10表达与早期宫颈癌的临床特征

A组中CK10阳性表达40例,其中肿瘤中高分化、无淋巴结转移、浅层浸润间质的早期宫颈癌患者CK10蛋白阳性率较高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 p16表达与早期宫颈癌的临床特征

肿瘤低分化、有淋巴结转移的早期宫颈癌患者p16蛋白阳性率较高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 预后情况比较

随访5年内,2例CK10蛋白阴性表达患者因肿瘤复发死亡,阳性表达无一例死亡;5例p16蛋白阴性表达患者无一例死亡,2例p16蛋白阳性表达患者因肿瘤复发或转移死亡。CK10蛋白阳性及p16蛋白阴性表达患者的预后较佳。见表5、图3。

表3 CK10表达与早期宫颈癌的临床特征 [n(%)]

Table 3 CK10 expression and clinical characteristics of early cervical cancer [n(%)]

临床特征		CK10 阳性(n=40)	Z 值	P 值
年龄(岁)	≥45	22(55.00)	3.297	0.064
	<40	18(45.00)		
肿瘤直径(cm)	≥3	26(65.00)	3.154	0.078
	<3	14(35.00)		
病理类型	鳞癌	34(85.00)	3.231	0.071
	腺癌	3(7.50)		
	腺鳞癌	3(7.50)		
宫颈癌分期	I 期	31(77.50)	3.437	0.056
	II 期	9(22.50)		
分化程度	中高分化	37(92.50)	5.279	0.037
	低分化	3(7.50)		
淋巴结转移	有	6(15.00)	4.781	0.041
	无	34(85.00)		
浸润间质深度	浅层	27(67.50)	5.383	0.036
	深层	13(32.50)		
脉管癌栓	有	21(52.50)	3.198	0.073
	无	19(47.50)		

表4 p16表达与早期宫颈癌的临床特征 [n(%)]

Table 4 p16 expression and clinical characteristics of early cervical cancer [n(%)]

临床特征		p16 阳性(n=45)	Z 值	P 值
年龄(岁)	≥45	25(55.56)	3.081	0.090
	<40	20(44.44)		
肿瘤直径(cm)	≥3	29(64.44)	3.271	0.066
	<3	16(35.56)		
病理类型	鳞癌	19(42.22)	3.188	0.072
	腺癌	14(31.11)		
	腺鳞癌	12(26.67)		
宫颈癌分期	I 期	24(53.33)	3.397	0.059
	II 期	21(46.67)		
分化程度	中高分化	13(28.89)	4.236	0.046
	低分化	32(71.11)		
淋巴结转移	有	29(64.44)	5.078	0.039
	无	16(35.56)		
浸润间质深度	浅层	25(55.56)	3.209	0.072
	深层	20(44.44)		
脉管癌栓	有	23(51.11)	3.102	0.080
	无	22(48.89)		

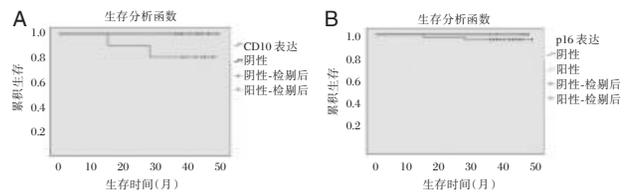
表5 预后情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of prognosis [n(%)]

指标	n	1年	2年	3年
CK10	阴性	10(100.00)	9(90.00)	8(80.00)
	阳性	40(100.00)	40(100.00)	40(100.00)
p16	阴性	5(100.00)	5(100.00)	5(100.00)
	阳性	45(100.00)	43(95.56)	43(95.56)

3 讨论

既往研究中已指出^[9],正常的宫颈组织进展为宫颈癌需要8~12年的时间。因此应注意做好早期



注:图A为CK10;图B为p16。

图3 CK10、p16表达与早期宫颈癌患者的生存关系

Figure 3 The relationship between CK10, p16 expression and the survival of patients with early cervical cancer

筛查,并对确诊患者及时实施针对性治疗,以提高临床治愈率、改善预后。但部分患者的肿瘤分期较早,经根治性手术及放化疗治疗后,其预后仍较差。因此,临床中需要寻找可提示疾病预后的生物学标志物及免疫抑制检查点,以便改善预后^[10-11]。

正常宫颈组织内CK蛋白的表达具有一定的选择性,且其在正常宫颈组织转向癌前病变或浸润性肿瘤时会有一定的规律性变化,因此可作为评估和预测宫颈病变的标志物。本文结果显示提示CK10表达缺失可能是表皮细胞转化为恶性的标志之一,猜测可能是由于HPV感染转化为宫颈癌的过程中,PI3激酶信号抑制,上皮组织发育受损,因此CK10水平降低。

p16为细胞周期的调控蛋白,既往研究中也指出p16蛋白在膀胱癌、肺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生、进展过程中均有作用^[12]。本文结果显示,p16蛋白在早期宫颈癌中阳性率最高,其次为宫颈病变,且随着病情的加重而增高。p16蛋白能与细胞周期依赖性激酶结合,调节细胞周期,抑制恶性细胞的增殖和分化,预防恶性肿瘤的发生。当p16基因失活时,其蛋白表达活性降低,因此细胞周期紊乱,细胞癌变率升高。既往研究中发现^[13],p16蛋白在宫颈鳞状上皮癌前病变、宫颈癌组织、宫颈柱状上皮癌前病变中均有广泛表达,因此p16蛋白对宫颈癌前病变的诊断具有一定的作用。研究早期宫颈癌患者CK10、p16蛋白阳性表达的预后,发现CK10蛋白阳性及p16蛋白的阴性的患者预后较佳,提示监测CK10和p16的阳性表达可预测早期宫颈癌患者的预后。既往研究中指出p16蛋白表达与宫颈癌患者的年龄相关,年龄越大,p16蛋白阳性表达率越高^[14],本研究未进行相关分析,进一步的结果还有待今后予以分析研究。综上所述,CK10、p16的表达水平与宫颈病变程度相关,肿瘤中高分化、无淋巴结转移、浅层浸润间

质的早期宫颈癌患者CK10蛋白阳性率较高,预后较佳;肿瘤低分化、有淋巴结转移的早期宫颈癌患者p16蛋白阳性率较高,预后较差。

参考文献

- [1] 雷佳,田永凤,闫中义,等. 子宫内膜癌研究进展[J]. 河南大学学报(医学版), 2018, 37(2):153-156.
- [2] 仁真志玛,陈丽,聂莲,等. 甘孜地区宫颈癌筛查情况及妇女对宫颈癌和HPV相关知识认知程度调查[J]. 河北医学, 2019, 25(4):687-691.
- [3] Shengdi D, Xiaohong H, Junmei Z, et al. ADH7, miR-3065 and LINC01133 are associated with cervical cancer progression in different age groups [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3):2326-2338.
- [4] Chandimali N, Hu-Nan S, Park YH, et al. BRM270 Suppresses Cervical Cancer Stem Cell Characteristics and Progression by Inhibiting SOX2 [J]. *In Vivo*, 2020, 34(3):1085-1094.
- [5] Fu K, Ling Z, Rui L, et al. MiR-125 inhibited cervical cancer progression by regulating VEGF and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):115.
- [6] 黄晓洁,杨俊波. 血清细胞角蛋白19片段抗原21-1、鳞状细胞癌抗原对宫颈癌合并肺转移患者治疗后生存的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(22):5121-5124.
- [7] 何旻,谢南子,陈观美,等. p16和Ki67在宫颈癌癌前病变及宫颈癌中表达及其与HPV感染的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4):763-766.
- [8] 郑金锋,马淑芳,耿明,等. p16和p15及PCNA在子宫颈瘤组织中的表达及临床病理意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(4):291-293.
- [9] Yang J, Xu Z, Xiaoxiao Y, et al. MicroRNA-612 inhibits cervical cancer progression by targeting NOB1 [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):3149-3156.
- [10] Junling G, Haiying F, Jing D, et al. LncRNA HAND2-AS1 represses cervical cancer progression by interaction with transcription factor E2F4 at the promoter of C16orf74 [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11):6015-6027.
- [11] Hongning C, Lin Y, Nian L, et al. IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING - TBK1 - NF - kB pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123(3):109790.
- [12] Mingzhe L, Jiong Y, Kaiyu L, et al. p16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6-HuR-IL1A axis [J]. *J Cancer*, 2020, 11(6):1457-1467.
- [13] 胡春艳,朱根海,邢艾文,等. HPV和P16蛋白对HSIL患者诊断价值及预后疗效分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(10):775-778+783.
- [14] Wenyan H, Shuaiyu Z, Yanbo W, et al. Relevance research between the expression of p16^{INK4a}, Notch1, and hTERT genes: The development of HPV16-positive cervical cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5):e23207.

(上接第2002页)

- [2] Bettencourt C, Rytten M, Forabosco P, et al. Insights From cerebellar Transcriptomic Analysis into the pathogenesis of Ataxia [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7):831-839.
- [3] Tang B, Liu C, Shen L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds [J]. *Arch Neurol*, 2000, 57:540-544.
- [4] Wan N, Chen Z, Wan L, et al. Genetic etiology of a Chinese ataxia cohort: Expanding the mutational spectrum of hereditary ataxias [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 89:120-127.
- [5] Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxia: Mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(5):727-733.
- [6] Mendonca N, Franca MC Jr, Goncalves AF, et al. Clinical Features of Machado-Joseph Disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1049:255-273.
- [7] Leotti VB, de Vries JJ, Oliveira CM, et al. CAG repeat size influences the progression rate of spinocerebellar ataxia type 3 [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(1):66-73.
- [8] 付岳,高旭年,黄杰,体外诊断试剂质量评价与标准物质溯源[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(2):73-77+87.
- [9] 王晓工,杜皓萍,郝莹,等. 基于毛细管电泳片段分析的MJD/SCA3基因诊断[J]. 中日友好医院学报, 2007, 21(1):32-36.
- [10] 高飞,贾峥,黄杰,等. Fuchs角膜内皮营养不良 tcf4 基因变异检测国家参考品的研制 [J]. 中国医药生物技术, 2022, 17(6):542-545.
- [11] 高飞,胡泽斌,黄杰,等. 脆性 X 综合征国家参考品的研制 [J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(3):269-272.
- [12] 吴建元,陈博,胡汉宁,等. 体外诊断试剂临床试验样本管理的问题及对策 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1):123-126.
- [13] 孙杨,杨日,贾邹赛. 体外诊断试剂载脂蛋白 A1 风险评估中的问题和建议 [J]. 医疗装备, 2016, 29(7):44-45.
- [14] 李海宁,母瑞红,任海萍,等. 体外诊断试剂监管现状分析及思考. 中国医疗器械杂志, 2011, 35(1):68-70.
- [15] Paulino R, Nóbrega C. Autophagy in Spinocerebellar Ataxia Type 3: From Pathogenesis to Therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):7405.

AMS、BUN及 β -HB在糖尿病酮症酸中毒诊断及病情评估中的作用

张建丽^{1*} 李丽花² 朱丽丽²

[摘要] **目的** 分析血淀粉酶(AMS)、血尿素氮(BUN)及 β -羟丁酸(β -HB)在糖尿病酮症酸中毒(DKA)诊断及病情评估中的作用。**方法** 选取2020年1月至2022年6月太原市第八人民医院收治的DKA患者205例(DKA组)、无DKA的糖尿病患者100例(无DKA组),选取同期进行健康体检者80名为对照组。比较三组研究对象一般资料以及AMS、BUN、 β -HB水平;比较DKA患者不同病情程度AMS、BUN、 β -HB水平;采用Logistic回归分析影响DKA发生的危险因素;绘制ROC曲线分析AMS、BUN、 β -HB单独及联合诊断DKA的价值。**结果** 三组年龄、性别、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$);AMS水平:DKA组>无DKA组>对照组,BUN水平:DKA组>无DKA组>对照组, β -HB水平:DKA组>无DKA组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);AMS水平:重度>中度>轻度,BUN水平:重度>中度>轻度, β -HB水平:重度>中度>轻度,差异均有统计学意义($P<0.05$);经Logistic回归分析,AMS >220 U/L、BUN >7.1 mmol/L、 β -HB >0.263 mmol/L均是DKA发生的危险因素($P<0.05$);AMS、BUN、 β -HB三者联合诊断DKA的AUC为0.821,高于AMS、BUN、 β -HB单独检测($P<0.05$)。**结论** DKA患者AMS、BUN、 β -HB升高,三指标与患者病情严重程度有关,有望成为诊断DKA的标志物,为临床诊治DKA提供重要参考信息。

[关键词] 血淀粉酶;血尿素氮; β -羟丁酸;糖尿病酮症酸中毒

The role of blood amylase, BUN and β -HB in the diagnosis and evaluation of diabetic ketoacidosis

ZHANG Jianli^{1*}, LI Lihua², ZHU Lili²

(1. Department of Emergency Internal Medicine, Taiyuan Eighth People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030300; 2. Department of Endocrinology, Taiyuan Eighth People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China, 030300)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of blood amylase (AMS), blood urea nitrogen (BUN) and β -hydroxybutyric acid (β -HB) on the diagnosis and evaluation of diabetic ketoacidosis (DKA). **Methods** 205 cases of DKA patients (DKA group) and 100 cases of diabetic patients without DKA (non-DKA group) admitted to our hospital from January 2020 to June 2022 were selected, and 80 cases of healthy people who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The general information and the levels of AMS, BUN and β -HB of the three groups of research subjects were compared; the levels of AMS, BUN and β -HB were compared in different degrees of DKA patients. The risk factors affecting the occurrence of DKA were analyzed by logistic regression. The ROC curves were drawn to analyze the value of AMS, BUN, β -HB alone and in combination in diagnosing DKA. **Results** There was no significant difference in age, sex and BMI among the three groups ($P>0.05$). The AMS level: DKA group > no DKA group > control group, the BUN level: DKA group > no DKA group > control group, the β -HB level: DKA group > no DKA group > control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). AMS level:

基金项目:山西省基础研究计划项目(202103021224373)

作者单位:1. 太原市第八人民医院急诊内科,山西,太原 030300

2. 太原市第八人民医院内分泌科,山西,太原 030300

*通信作者:张建丽, E-mail: dh611621@163.com

severe > moderate > mild, BUN level: severe > moderate > mild, β -HB level: severe > moderate > mild, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). According to logistic regression analysis, AMS > 220 U/L, BUN > 7.1 mmol/L, β -HB > 0.263 mmol/L were all risk factors for DKA, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AUC of AMS, BUN and β -HB for the combined diagnosis of DKA was 0.821, which was higher than AMS, BUN, β -HB were detected separately. **Conclusion** The increase of AMS, BUN and β -HB in DKA patients is related to the severity of the disease, and it is expected to become a marker for the diagnosis of DKA, providing important reference information for the clinical diagnosis and treatment of DKA.

[KEY WORDS] AMS; BUN; β -HB; DKA

糖尿病酮症酸中毒(Diabetic ketoacidosis, DKA)是糖尿病的一种急性并发症,其发病机制为体内胰岛素极度缺乏,同时伴随升糖激素不当升高导致的以高血糖、高血酮或尿酮阳性、酸中毒为主要表现的代谢综合紊乱症。该疾病早期多有口干、多饮、多尿等症状,随着疾病发展会出现精神萎靡、反胃、呕吐、嗜睡等症状,如不及时进行干预,在一定程度上会增加患者脑水肿、神经损害甚至死亡风险,因此早期诊断并评估患者病情程度至关重要^[1]。目前,临床常根据患者临床表现、血糖值、动脉血pH值以及血浆有效渗透压等对DKA进行诊断及病情评估,但检测项目较为繁琐,因此研究更简便的方法具有积极意义^[2]。血淀粉酶(Amylase, AMS)是一种消化酶,可将淀粉分解形成葡萄糖,为人体提供能量,但是否与DKA有关尚未明确^[3]。血尿氮素(Blood urea nitrogen, BUN)可反映肾功能变化,当患有慢性肾脏病时,BUN可降低胰岛素敏感性,使胰岛素抵抗加重^[4]。 β -羟丁酸(β -hydroxybutyric acid, β -HB)是酮体的主要成分,发生DKA时 β -HB可升高^[5]。本文旨在研究AMS、BUN、 β -HB在DKA诊断及病情评估中的作用,现报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年6月太原市第八人民医院收治的DKA患者205例(DKA组)、无DKA的糖尿病患者100例(无DKA组)。其中DKA组男113例,女92例;平均年龄(57.42 \pm 7.38)岁;平均BMI(23.46 \pm 1.72)kg/m²;平均病程(7.35 \pm 2.14)年;合并疾病:高脂血症37例,心脏病6例,高血压12例,感染39例;病情程度^[6]:轻度88例,中度80例,重度37例。无DKA组男56例,女44例;平均年龄(56.72 \pm 6.56);平均BMI(23.89 \pm 1.90)kg/m²;平均病程(6.93 \pm 2.01)年;合并疾病:高脂血症16例,心脏病3例,高血压8例,感染15例。选

取同期进行健康体检者80名为对照组,其中男45例,女35例;年龄45~64岁,平均年龄(55.98 \pm 8.43)岁;BMI 20~26 kg/m²,平均BMI(23.41 \pm 0.69)kg/m²。三组研究对象一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①DKA组、无DKA组患者诊断均符合《中国2型糖尿病防治指南(2013版)》^[7];DKA组患者均符合《中国高血糖危象诊断与治疗指南》^[8]中的诊断标准。②临床资料无缺乏;③无精神、语言障碍。排除标准:①巨淀粉酶血症者;②患有恶性肿瘤者;③肝肾功能不全者;④慢性胰腺炎患者。

1.2 方法

AMS、 β -HB检测:抽取三组研究对象空腹静脉血5 mL,使用血型血清学离心机HT12MM,以3 000 r/min的转速、离心半径为8 cm进行离心10 min处理,提取血清。采用酶联免疫吸附法检测AMS(试剂盒由上海信帆生物科技有限公司提供),采用血清 β -羟丁酸酶法检测 β -HB(试剂盒由RANDOX公司提供)。

BUN检测:采用迈瑞BS200生化仪对BUN进行检测。

1.3 观察指标

对比三组研究对象一般资料以及AMS、BUN、 β -HB水平;比较DKA患者不同病情程度AMS、BUN、 β -HB水平;采用Logistic回归分析影响DKA发生的危险因素;绘制ROC曲线分析AMS、BUN、 β -HB单独及联合诊断DKA的价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较使用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;多因素分析采用logistic回归;绘制ROC曲线并计算曲线下面积;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料、各指标比较

三组年龄、性别、BMI、合并疾病比较,差异无统计学意义($P>0.05$); AMS水平:DKA组>无DKA组>对照组, BUN水平:DKA组>无DKA组>

对照组, β -HB水平:DKA组>无DKA组>对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 DKA患者不同病情程度各指标水平比较

AMS水平:重度>中度>轻度, BUN水平:重度>中度>轻度, β -HB水平:重度>中度>轻度, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 三组一般资料与AMS、BUN、 β -HB水平对比 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

资料	DKA组($n=205$)	无DKA组($n=100$)	对照组($n=80$)	$F/\chi^2/t$ 值	P 值
年龄(岁)	57.42 \pm 7.38	56.72 \pm 6.56	55.98 \pm 8.43	1.14	0.319
性别(男/女)	113/92	56/44	45/35	0.74	0.541
BMI(kg/m^2)	23.56 \pm 1.72	23.89 \pm 1.90	23.74 \pm 1.88	1.18	0.309
病程(年)	7.35 \pm 2.14	6.93 \pm 2.01		0.02	0.984
合并疾病					
高脂血症	37(18.05)	16(16.00)		0.20	0.657
心脏病	6(2.93)	3(3.00)		0.01	0.971
高血压	12(5.85)	8(8.00)		0.50	0.477
感染	39(19.02)	15(15.00)		0.75	0.387
AMS(U/L)	235.62 \pm 28.56	215.48 \pm 22.74 ^a	175.14 \pm 23.67 ^{ab}	154.07	<0.001
BUN(mmol/L)	9.25 \pm 1.92	7.37 \pm 1.85 ^a	5.33 \pm 1.74 ^{ab}	133.44	<0.001
β -HB(mmol/L)	0.55 \pm 0.21	0.36 \pm 0.14	0.19 \pm 0.07	135.67	<0.001

注:与DKA组相比,^a $P<0.05$ 。与无DKA组相比,^b $P<0.05$ 。

表2 DKA患者不同病情程度的AMS、BUN、 β -HB水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

程度	n	AMS(U/L)	BUN(mmol/L)	β -HB(mmol/L)
轻度	88	228.39 \pm 8.23	8.83 \pm 1.72	0.49 \pm 0.24
中度	80	236.73 \pm 15.84 ^a	9.34 \pm 2.12 ^a	0.56 \pm 0.29 ^a
重度	37	250.41 \pm 18.59 ^{ab}	10.05 \pm 3.1 ^{ab}	0.67 \pm 0.42 ^{ab}
F 值		33.86	4.16	4.81
P 值		<0.001	0.017	0.009

注:与轻度相比,^a $P<0.05$ 。与中度相比,^b $P<0.05$ 。

表3 影响DKA发生的多因素Logistic回归分析

指标	赋值	β 值	SE 值	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
AMS	0=0~220 U/L; 1=>220 U/L	0.646	0.169	14.612	1.908	1.035~3.517	<0.001
BUN	0=3.2~7.1 mmol/L ; 1=<3.2 mmol/L 或 >7.1 mmol/L	1.218	0.349	12.172	3.379	3.156~3.618	<0.001
β -HB	0=0.031~0.263 mmol/L ; 1=<0.031 mmol/L 或 >0.263 mmol/L	0.422	0.126	11.193	1.524	1.258~1.847	<0.001

表4 AMS、BUN、 β -HB在DKA患者中的诊断价值

预测因子	敏感度	特异度	ROC曲线下面积	95% CI	P 值
AMS	0.821	0.761	0.359	0.248~0.470	<0.001
BUN	0.845	0.773	0.337	0.234~0.440	<0.001
β -HB	0.792	0.804	0.321	0.227~0.414	<0.001
三者联合	0.964	0.971	0.821	0.745~0.897	<0.001

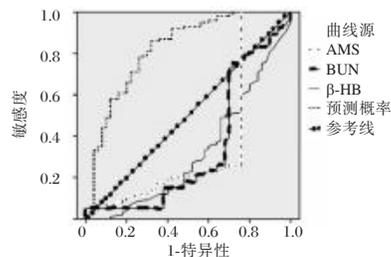


图1 各指标诊断DKA价值

Figure 1 Diagnostic value of various indicators for DKA

3 讨论

DKA 是内科急性病症中常见且最严重的糖尿病急性并发症,其主要发生在停用或减少使用胰岛素剂量的 I 型糖尿病患者中以及发生肺炎、皮肤感染、胰腺炎等感染的 II 型糖尿病患者中,此外处于心衰、烧伤、外伤、手术等应激状态下的 II 型糖尿病患者也会发生 DKA,少数妊娠期糖尿病患者也会发生^[9]。过往有学者回顾性分析患有 DKA 的特殊人群,发现年轻、超重/肥胖的 T2DM 患者、有长期大量饮用含糖或碳酸饮料的不良饮食习惯、有糖尿病家族史等,均会导致发生 DKA^[10]。

AMS 主要存在于人体胰腺中,在生理状态下,AMS 在外周血中含量微小,在发生急性胰腺炎时 AMS 水平明显升高。高艳霞等^[11]报道,AMS 升高的 DKA 患者会伴有肾脏损伤及酸中毒,需要收入 ICU 监护病房的可能性增加,病情更加严重,本研究观点与之相似。因此,临床工作中,不能简单认为,AMS 升高即发生胰腺炎。当糖尿病患者发生 DKA 时,AMS 水平迅速升高,有报道称,在发病的第一个小时内,高达 40%~75% 的 DKA 患者出现 AMS 水平升高的现象,甚至 AMS 值会超过正常值的 3 倍^[12]。本研究经 Logistic 回归分析发现,AMS>220 U/L 是 DKA 发生的危险因素,其不仅能为 DKA 的诊断提供依据,还有助于评估 DKA 患者病情的严重程度。DKA 发生时的高渗透压、低灌注会使血液粘稠度增加,阻碍胰腺血液循环,导致胰腺腺泡渗透到血循环的 AMS 增多;再者,DKA 患者的胰岛素分泌不足,脂肪组织大量分解,形成脂肪酸,脂肪酸进入内环境使游离脂肪酸浓度升高,血清甘油三酯升高,造成卵磷脂以及脂肪酸在胰腺腺泡周围聚集,破坏胰腺组织,导致 AMS 增多。

有研究发现^[13],发生 DKA 时,患者血 BUN 水平普遍呈轻中度增高,一般为肾前性,主要原因考虑为机体脱水、酸中毒、代谢障碍等导致肾脏血流发生改变,肾功能出现暂时性异常。本次研究发现,在 DKA 患者中,血 BUN 水平可评估病情进展。笔者认为原因在于:DKA 患者肾脏功能已趋于失代偿,受到刺激时,肾功能迅速恶化,肾脏排泄代谢产物及酸碱平衡调节功能显著下降,长时间的酸碱失衡及水电解质代谢障碍没有得到及时

纠正,使机体陷入严重脱水甚至休克状态,肾组织缺血、坏死,导致血清 BUN 水平升高^[14]。

血酮是诊断 DKA 的重要参考指标,现阶段临床常采用尿酮体检测血酮,其灵敏度高、检测简便,但假阳性率高,会增加后续不必要的检查^[15]。 β -HB 是酮体的一部分,采集外周血检测标本获取容易,兼具敏感性和特异性。发生 DKA 时,胰高血糖素等升糖激素作用增强,胰岛素作用减弱,使脂肪组织分解为游离脂肪酸进入血液,在肝脏氧化分解代谢后,产生包括 β -HB 在内的多种代谢产物,导致 β -HB 水平升高,造成酮血症、代谢性酸中毒^[16]。本研究经 Logistic 回归分析发现, β -HB>0.263 mmol/L 是 DKA 发生的危险因素,其可用于 DKA 的诊断以及评估。正常人体所产生的 β -HB 会被机体迅速利用,且在血液中含量较低,但是 DKA 患者的胰岛素含量较少,集体脂肪的分解能力较强,进而导致患者体内的 β -HB 的成份增加。

综上所述,DKA 患者 AMS、BUN、 β -HB 升高,三指标与病情严重程度有关,有望成为诊断 DKA 的标志物,为临床诊治 DKA 提供重要参考信息。

参考文献

- [1] 王萍.全面急诊护理在糖尿病酮症酸中毒患者中的应用价值分析[J].保健医学研究与实践,2022,19(S02):253-255.
- [2] 曾小华,刘柏京,李芹,等.血清 SAA、HBP 联合检测对糖尿病酮症酸中毒合并感染的诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2020,27(11):1947-1950.
- [3] 李艳艳,贾爱华.血清淀粉酶,肌酸激酶联合血清炎症因子对 2 型糖尿病酮症酸中毒继发感染的诊断价值[J].贵阳医学院学报,2021,46(12):1468-1472.
- [4] 包志伟,鲁雪莲,程新芹.舒尼替尼联合吉西他滨治疗晚期非小细胞肺癌合并肾转移患者的 Cr、BUN、PRO 水平影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(2):153-156.
- [5] Zhang L, Dong D, Gao J, et al. β -HB inhibits the apoptosis of high glucose-treated astrocytes via activation of CREB/BDNF axis[J]. Brain Inj, 2021, 35(10):1201-1209.
- [6] 赵永玲,郑超,杨晓荣.肌酸激酶评估糖尿病酮症酸中毒患者临床结局的价值[J].实用临床医药杂志,2020,24(21):73-75+85.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(8):893-942.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国高血糖危象诊断与治疗指南[J].中华糖尿病杂志,2013,5(8):449-461.

(下转第 2015 页)

血 HDL-C、D-D、UA、WBC 在脑出血合并消化道出血中的变化及相关性分析

李玉洁¹ 刘群^{1*} 齐馨馨²

[摘要] 目的 探究血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、D-二聚体(D-D)、尿酸(UA)、白细胞计数(WBC)在脑出血合并消化道出血中的变化及分析相关性。方法 选取2021年1月至2022年1月在武汉市普仁医院收治脑出血患者152例临床资料进行分析,分为单纯脑出血组109例,脑出血合并消化道出血组43例,另选取同期健康体检者66名为对照组。比较各组 HDL-C、D-D、UA、WBC 水平,并分析四项指标间的相关性。结果 脑出血合并消化道出血组患者 WBC、UA、D-D 水平>单纯脑出血组>对照组 ($F=50.373、24.884、170.753, P<0.05$), HDL-C 水平<单纯脑出血组<对照组,差异存在统计学意义 ($F=10.944, P<0.05$)。斯皮尔曼等级相关分析显示, HDL-C、WBC、UA、D-D 间存在相关 ($r=0.440、-0.477、0.618、-0.329、0.422、-0.342, P<0.05$)。结论 脑出血合并消化道出血患者血 HDL-C 低表达, D-D、UA、WBC 水平高表达,且血 HDL-C、D-D、UA、WBC 存在相关性。

[关键词] 脑出血; 消化道出血; HDL-C; D-D; UA; WBC

Changes and correlation analysis of blood HDL-C, D-D, UA, and WBC in cerebral hemorrhage combined with gastrointestinal bleeding

LI Yujie¹, LIU Qun^{1*}, QI Xinxin²

(1. Department of Gastroenterology, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430064; 2. Critical Care Medicine Department, Wuhan Puren Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430081)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes and analyze the correlation of blood high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), D-dimer (D-D), uric acid (UA) and white blood cell count (WBC) in cerebral hemorrhage combined with gastrointestinal bleeding. **Methods** The clinical data of 152 patients with cerebral hemorrhage admitted to Wuhan Puren Hospital from January 2021 to January 2022 were selected for retrospective analysis and divided into 109 cases in the group of simple cerebral hemorrhage, 43 cases in the group of cerebral hemorrhage combined with gastrointestinal bleeding, and another 66 cases in the same period of healthy physical examination were selected as the control group. The levels of HDL-C, D-D, UA and WBC in each group were compared, and the correlation between the four indicators was analyzed. **Results** Patients in the cerebral hemorrhage combined with gastrointestinal hemorrhage group had WBC, UA, and D-D levels > cerebral hemorrhage alone > control group, while HDL-C levels < cerebral hemorrhage alone < control group ($F=50.373, 24.884, 170.753, P<0.05$), with statistically significant differences ($F=10.944, P<0.05$). Spearman's rank correlation analysis showed that there was a correlation between HDL-C, WBC, UA and D-D ($r=0.440, -0.477, 0.618, -0.329, 0.422, -0.342, P<0.05$). **Conclusion** Patients with cerebral hemorrhage

基金项目:武汉市卫生健康委员会医学科学研究项目(WZ20C25)

作者单位:1. 武汉科技大学附属天佑医院消化内科,湖北,武汉 430064

2. 武汉市普仁医院重症医学科,湖北,武汉 430081

*通信作者:刘群, E-mail:lqun7724@163.com

combined with gastrointestinal bleeding had low expression of blood HDL-C and high expression of D-D, UA and WBC levels, and there was a correlation between blood HDL-C, D-D, UA and WBC.

[KEY WORDS] Cerebral hemorrhage; Gastrointestinal bleeding; HDL-C; D-D; UA; WBC

脑出血是一种非外伤性的脑实质内血管破裂出血,其病因复杂,一般认为与脑血管病变相关,死亡率较高^[1]。临床研究表明,消化道出血是严重脑出血患者的常见并发症和重要死因^[2]。由于脑出血并发消化道出血难以预防,且疾病进展迅速,因此,使用有效的指标进行快速评估病情程度和采取适当的治疗措施对改善患者的预后非常重要。最近研究表明,出血事件的发生与血脂异常相关密切,低血脂会增加脑和消化道出血的风险,而高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是常见的血脂指标,且具有抗动脉粥样硬化的效用^[3]。D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤维蛋白的特异性降解小片段,其水平的变化可准确反映凝血-纤维蛋白溶解系统的微小变化^[4]。当体内发生炎症时,机体白细胞计数(white blood cell, WBC)会明显上升,且由于脑出血患者脑组织缺氧和缺血,体内的白细胞会在血管壁积聚,同时释放出各种生物活性物质,增加组织损伤,可用于检测病情与评估预后^[5]。而关于尿酸(uric acid, UA)水平和脑血管疾病各方面的临床研究越来越多,但研究结果仍有争议^[6]。本研究探讨血 HDL-C、D-D、UA、WBC 在脑出血合并消化道出血中的变化及分析相关性。结果如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年1月在武汉市普仁医院收治的脑出血患者152例临床资料进行分析。纳入标准:①符合《中国脑出血诊治指南》^[7]中诊断标准;②发病后24h内入院者;③临床资料完整者;④年龄不低于18岁者;⑤所有患者家属均签署知情同意书。排除标准:①重要脏器功能严重不全者;②凝血功能异常者;③蛛网膜下腔出血或脑外伤者;④严重感染性疾病、出血性疾病者;⑤近期服用过血脂调节类药物者;⑥认知障碍不能配合本研究。根据患者是否合并消化道出血将患者分为单纯脑出血组109例,脑出血合并消化道出血组43例,另选取同期本院健康体检者66名为对照组,对照组健康者无脑血管病史,且近期均未进食高嘌呤

食物,未服用过调节血脂类药物。其中单纯脑出血组男性69例、女性40例,年龄45~75岁,平均年龄(62.45±5.87)岁;脑出血合并消化道出血组中男性28例、女性15例,年龄45~76岁,平均年龄(63.57±6.25)岁;对照组中男性41名、女性25名,年龄46~75岁,平均年龄(62.87±5.66)岁;各组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。本项研究方案已取得院伦理委员会审批。

1.2 方法

抽取所有入组对象5 mL外周肘静脉血,高速离心分层留取血浆和血清(3 000 r/min,离心10 min,离心半径10 cm),分离血清,送至检验科。通过日立全自动生化分析仪检测高密度胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA),试剂盒购自迈克生物股份有限公司,希森美康凝血分析仪检测D-二聚体,试剂盒购自希森美康医用电子有限公司,迈克血细胞分析仪检测其血白细胞计数(WBC)水平,试剂盒购自迈克生物股份有限公司。

1.3 统计学处理

应用SPSS25.0进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,多组间比较行单因素方差分析 F 检验,两组间比较行独立样本 t 检验,采用Spearman相关系数进行相关分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 HDL-C、D-D、UA、WBC 水平比较

三组WBC、UA、HDL-C、D-D水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。三组患者WBC、UA、D-D水平比较:脑出血合并消化道出血组>单纯脑出血组>对照组, HDL-C水平比较:脑出血合并消化道出血组<单纯脑出血组<对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 HDL-C、D-D、UA、WBC 相关性

斯皮尔曼等级相关分析显示, HDL-C 与 WBC、UA、D-D 呈负相关($P<0.05$), WBC 与 UA、D-D 呈正相关($P<0.05$), UA 与 D-D 呈正相关($P<0.05$)。见表2。

表1 三组 HDL-C、D-D、UA、WBC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of HDL-C, D-D, UA, and WBC levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	WBC($\times 10^9/L$)	UA($\mu\text{mol/L}$)	HDL-C(mmol/L)	D-D(mg/L)
脑出血合并消化道出血组	43	12.06 \pm 3.4 ^{ab}	354.30 \pm 70.47 ^{ab}	1.17 \pm 0.28 ^{ab}	1.60 \pm 0.47 ^{ab}
单纯脑出血组	109	9.58 \pm 2.18 ^a	320.65 \pm 49.64 ^a	1.25 \pm 0.27 ^a	1.02 \pm 0.26 ^a
对照组	66	7.46 \pm 1.23	275.78 \pm 63.76	1.41 \pm 0.3	0.53 \pm 0.19
F 值		50.373	24.884	10.944	170.753
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与单纯脑出血组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 HDL-C、D-D、UA、WBC 相关性

Table 2 HDL-C, D-D, UA, and WBC correlation

斯皮尔曼等级相关系数	WBC	UA	HDL-C	D-D
WBC	r 值	0.440 ^a	-0.447 ^a	0.618 ^a
	P 值		<0.001	<0.001
UA	r 值	0.440 ^a	-0.329 ^a	0.422 ^a
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001
HDLC	r 值	-0.447 ^a	-0.329 ^a	-0.342 ^a
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001
DD	r 值	0.618 ^a	0.422 ^a	-0.342 ^a
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a为存在显著性相关。

3 讨论

近年来,随着临床深入研究发现,血脂异常(HDL-C)也参与了各种出血事件的发生,其机制为脂类参与血管壁的形成^[8]。消化道出血的应激状态与机体自身消耗和利用增加、各种细胞抑制作用和氧化供能有关,脂质代谢也参与其中。当体内脂质代谢异常时,动脉血管内皮受损,血小板在该处聚集,促进动脉中层与内膜细胞增殖形成粥样斑块,导致管腔狭窄,致使正常血流受阻,进而导致胃肠道出血,而消化道出血也会致使肝脏血液灌注受影响,进一步影响 HDL-C 的水平^[9-10]。脑出血致使血管内皮细胞损伤、血管脆性明显增加,引起凝血和纤溶系统异常,进而导致 D-D 水平升高,使血肿进一步扩大,其在临床判断脑出血病情与预后中具有重要价值^[10]。研究表明,消化道出血者体内存在某些抗原-抗体复合物,导致血管壁受损,降低纤维蛋白溶解抑制物水平,增加纤维蛋白溶解激活剂的水平,导致消化道的纤维蛋白溶解活性增加,D-D 水平异常升高^[10]。且消化道出血患者的血小板和内皮细胞都会发生病理变化,引起蛋白质代谢异常、血液动力学异常、纤维蛋白溶解活性增强等一系列变化,导致机体凝血功能异常,D-D 水平升高^[11]。WBC 是白细胞计

数,是反映患者免疫系统状况的指标。脑出血后血肿的压力致使脑组织发生水肿,颅内压升高,致使下丘脑-垂体-肾上腺轴的内分泌发生改变,皮质醇激素升高,进而致使 WBC 水平升高^[12]。且相关研究表明^[13],消化道出血后外周血 WBC 水平增加,一方面是机体的应激反应导致;另一方面是消化道出血后局部脑组织的炎症反应也会使 WBC 水平增加,反之,WBC 水平增加也对机体起到一定的保护作用。相关研究显示,由于 UA 是高血压发生的独立危险因素,而高血压与脑出血的发生密切相关,因此 UA 与脑出血的发生和发展密切相关^[14]。且研究显示,UA 是核酸代谢的最终产物,其中 25% 从胃肠道排泄,在消化道出血的情况下,随着血容量的减少和肾脏血流的减少,UA 会上升^[15]。

本研究显示,HDL-C、WBC、UA、D-D 间存在相关。分析原因在于以下几点^[12,16]:WBC 水平升高代表机体存在强烈的应激反应,进而致使 D-D 水平升高;且 WBC 水平升高会诱发中性粒细胞吞噬引发自身解体,进而促进溶酶体酶类物质释放,溶解周围组织细胞,进而增多细胞内核酸分解,致使 UA 水平升高;而 UA 水平升高可对内皮细胞抗增殖作用进行诱导,促进产生一氧化氮,进而引发内皮功能发生障碍,致使脑动脉粥样硬化

发生与恶化,进而导致血脂水平异常;且UA水平升高超过参考范围可促发炎症反应,致使WBC水平升高。

综上所述,脑出血合并消化道出血患者血HDL-C低表达,D-D、UA、WBC水平高表达,且血HDL-C、D-D、UA、WBC存在相关性。

参考文献

- [1] Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. [J]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2021, 29: 141.
- [2] 陈晴晴,孙金菊,周雪姣.急性脑出血继发院内消化道出血的影响因素分析[J].中国卒中杂志, 2021, 16(10):1029-1033.
- [3] 吴祖飞,陈诗,刘叶红,等.血清CRP/白蛋白、HCY/HDL-C与冠状动脉病变程度的相关性分析[J].解放军医学杂志, 2021, 46(7):678-686.
- [4] 张丽侠,马涛,李荣利.血液中NSE、D-D、Hcy在脑出血病情评估中的价值研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(10):1318-1321.
- [5] 孙彦杰,刘娜,李欣,等.血清尿酸水平与急性脑出血患者神经功能缺损程度的相关性研究[J].现代中西医结合杂志, 2021, 30(31):3468-3471.
- [6] Wang Y. Predicting new silent cerebral infarction after intracerebral hemorrhage using serum white blood cell count. [J]. Caspian J Intern Med, 2021, 12(1):97-102.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志, 2019, 52(12):994-1005.
- [8] 兰婷,张文思,张京芬.血脂与脑出血患者的血肿增大和转归[J].国际脑血管病杂志, 2022, 30(11):849-853.
- [9] 高境蔚,李罗红,欧艳,等.肝硬化患者上消化道出血与血脂水平相关性分析[J].标记免疫分析与临床, 2020, 27(2):200-205.
- [10] 吴鲲鹏,韦程,何同. D-二聚体联合血栓弹力图对急性脑出血患者出血量及死亡风险的评估[J].分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11):1461-1465.
- [11] 贾倩,张玉虹,左路广,等.上消化道出血患者RDW、D-二聚体与出血量、病情程度的关系及联合检测的临床指导价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3):378-382+386.
- [12] 梁翠丹,罗且宁,王巍潼,等.收缩压、血糖、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数对高血压性脑出血预测价值[J].安徽医药, 2023, 27(2):271-276.
- [13] 王卉,马刺芳,常宇飞,等.卡络磺钠联合法莫替丁治疗急性上消化道出血的临床效果及对患者凝血功能的影响[J].广西医学, 2020, 42(21):2777-2780+2799.
- [14] 覃凡,李宗平,陈旭,等.高血压脑出血患者血糖波动对微创碎吸术后血清同型半胱氨酸、尿酸水平的影响[J].西部医学, 2022, 34(7):1065-1068.
- [15] 姚民武,许芷君,陈金福.芙蓉粉外敷治疗上消化道出血后痛风急性发作临床观察[J].现代中西医结合杂志, 2021, 30(32):3555-3558+3569.
- [16] 宋娟,邢寅,黄慧,等.上海市崇明地区中老年人群血白细胞计数与血尿酸水平相关性研究[J].内科理论与实践, 2021, 16(6):413-417.

(上接第2011页)

- [9] 赵东波,黄樱,何扬,等.血清CRP/Alb比值诊断糖尿病酮症酸中毒合并感染的价值[J].中华医院感染学杂志, 2021, 31(14):2095-2098.
- [10] 尹乐,单琨,魏瑶,等.血清IL-6和TNF- α 水平对糖尿病酮症酸中毒合并感染的诊断价值[J].热带医学杂志, 2021, 21(11):1445-1448.
- [11] 高艳霞,王亚男,袁丁,等.血淀粉酶升高在糖尿病酮症酸中毒病情评估中的作用[J].中华急诊医学杂志, 2020, 29(5):707-710.
- [12] 刘鲁豫,刘爱霞,王露露,等.胰岛素泵治疗对糖尿病酮症酸中毒并发高脂血症性胰腺炎患者血淀粉酶恢复正常时间的影响[J].临床和实验医学杂志, 2020, 19(23):2529-2532.
- [13] Pang XinXin, Shi Xiujie, Zhang YaGe, et al. Clinical effect of Tongluo Digui Decoction on type 2 diabetic nephropathy patients in stage IV[J]. Chinese Journal of General Medicine, 2020, 23(30):3846-3850.
- [14] 张展,管蓉,薛晓霞,等.新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系[J].分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12):2047-2050+2055.
- [15] 荀泽丽,王旭艳,李佳,等.胰岛素联合补钾对小儿糖尿病酮症酸中毒疗效及对1,5-AG、 β -HB影响[J].现代生物医学进展, 2020, 20(22):4262-4265.
- [16] 荀泽丽,王旭艳,李佳,等.胰岛素联合补钾对小儿糖尿病酮症酸中毒疗效及对1,5-AG、 β -HB影响[J].现代生物医学进展, 2020, 20(22):4262-4265.

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

孙利平* 许忠林 朱权 杨涛

【摘要】 目的 探讨老年慢性心力衰竭(CHF)患者氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌钙蛋白I、超敏C反应蛋白(hs-CRP)对于心衰病情严重程度的判断价值。方法 选取安徽省阜南县人民医院2020年11月到2022年12月收治的老年CHF患者156例作为研究对象,根据纽约心脏病协会(NYHA)分级将患者分为轻度心衰组81例(NYHA分级为Ⅱ级)、重度心衰组75例(NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级);对比两组的左房内径(LA)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)、二尖瓣舒张晚期血流峰值/二尖瓣舒张早期血流峰值(E/A);采用pearson法分析NT-proBNP、肌钙蛋白I、hs-CRP与LVEF的关系,绘制受试者工作曲线(ROC)分析NT-proBNP、肌钙蛋白I、hs-CRP判断心衰病情程度的价值。结果 轻度心衰组的NT-proBNP、肌钙蛋白I、hs-CRP低于重度心衰组,而LVEF、E/A高于重度心衰组,差异均有统计学意义($t=-13.416$ 、 -11.836 、 -6.130 、 9.922 、 11.098 , $P<0.05$);老年CHF患者LVEF与NT-proBNP、肌钙蛋白I、hs-CRP均呈显著的负相关关系($r=0.721$ 、 -0.560 、 -0.614 , $P<0.05$);NT-proBNP、hs-CRP、肌钙蛋白I判断老年CHF患者心衰病情均具有较高价值($AUC>0.7$),NT-proBNP判断老年CHF患者心衰病情灵敏度为0.840、特异度为0.951、准确度为89.74%、ROC曲线下面积AUC值为0.925;hs-CRP判断老年CHF患者心衰病情灵敏度为0.747、特异度为0.778、准确度为76.28%、ROC曲线下面积AUC值为0.884;肌钙蛋白I的判断老年CHF患者心衰病情灵敏度为0.693、特异度为0.715、准确度为70.40%、ROC曲线下面积AUC值为0.775。结论 NT-proBNP、hs-CRP、肌钙蛋白I随着老年CHF患者心衰程度的加重而升高,二者对于判断老年CHF病情具有一定的参考价值。

【关键词】 老年;慢性心力衰竭;氨基末端脑钠肽前体;肌钙蛋白I;超敏C反应蛋白;心功能

Changes and significance of N-terminal pro brain natriuretic peptide, Troponin I and hypersensitive C-reactive protein in elderly patients with chronic heart failure

SUN Liping*, XU Zhonglin, ZHU Quan, YANG Tao

(Department of Cardiovascular Medicine, Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236300)

【ABSTRACT】 Objective To explore the value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin I and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) in judging the severity of heart failure in elderly patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** 156 elderly patients with CHF admitted to Funan County People's Hospital from November 2020 to December 2022 were selected as the study subjects. According to the classification of the New York Heart Association (NYHA), the patients were divided into 81 patients with mild heart failure (NYHA grade II) and 75 patients with severe heart failure (NYHA grade III to IV); The left atrial diameter (LA), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), and peak value of late diastolic mitral flow/peak value of early diastolic mitral flow (E/A) were compared between the two groups; Linear correlation analysis was used to analyze the relationship between NT-proBNP, troponin I and LVEF, and subject working curve (ROC) was drawn to analyze the value of NT-proBNP, troponin I and hs-CRP in judging the severity of heart failure. **Results** In the mild heart failure group, LA, NT-proBNP, troponin I and hs-CRP were lower than those in the severe heart failure group,

基金项目:安徽省卫生计生委科研项目(2016QK08)

作者单位:安徽省阜阳市阜南县人民医院心血管内科,安徽,阜阳236300

*通信作者:孙利平, E-mail:slp18725583918@163.com

while LVEF and E/A were higher than those in the severe heart failure group, and the differences were statistically significant ($t=-13.416, -11.836, -6.130, 9.922$ and 11.098 , respectively, $P<0.05$). In elderly CHF patients, LVEF showed a significant negative correlation with NT-proBNP, troponin I and hs-CRP ($r=0.721, -0.560$ and -0.614 , respectively, $P<0.05$). NT-proBNP, hs-CRP and troponin I were all highly valuable in assessing the severity of heart failure in elderly CHF patients (AUC>0.7). NT-proBNP had a sensitivity of 0.840, specificity of 0.951, accuracy of 89.74%, and an AUC value of 0.925 in determining the severity of heart failure in elderly CHF patients. hs-CRP had a sensitivity of 0.747, specificity of 0.778, accuracy of 76.28%, and an AUC value of 0.884. Troponin I had a sensitivity of 0.693, specificity of 0.715, accuracy of 70.40%, and an AUC value of 0.775 in determining the severity of heart failure in elderly CHF patients.

Conclusion NT-proBNP, hs-CRP and troponin I increase with the severity of heart failure in elderly CHF patients, and they have certain reference value for judging the condition of elderly CHF.

[KEY WORDS] Old age; Chronic heart failure; Amino-terminal brain natriuretic peptide precursor; Troponin I; hypersensitive C-reactive protein; Cardiac function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)在老年患者中发病率较高,随其不断进展常导致患者出现多脏器功能的衰竭,严重威胁老年患者的生命安全^[1]。在不同病理性因素导致的病情进展过程中,早期对老年 CHF 病情进行评估,对指导老年 CHF 的诊疗及改善预后具有重要意义。氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是钠尿肽前体物质,主要由心肌细胞分泌,在心肌细胞损伤或者心肌细胞顺应性下降的过程中,NT-proBNP 的表达浓度可明显上升^[2];肌钙蛋白 I 是存在于心肌组织的特异性蛋白,当患者出现急性心肌梗死、心肌炎等症状时会导致肌钙蛋白 I 明显升高,最终诱导心肌细胞收缩代偿功能的下降^[3]。超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)是心血管事件最强有力的预测因子之一,高水平 hs-CRP 与心脏重构、心肌纤维化等有关,并被证明是心衰患者不良预后的预测因子。为了揭示 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 的表达与老年 CHF 患者病情的关系,从而为老年 CHF 患者病情的早期评估并指导临床治疗提供参考,本研究探讨 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 的表达及其与老年 CHF 患者病情程度的关系。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽省阜南县人民医院 2020 年 11 月到 2022 年 12 月收治老年 CHF 患者 156 例作为研究组对象,均根据患者临床症状、心电图、胸片、心脏彩超等辅助检查并结合纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级^[4]将患者分为轻度心衰组 81 例(NYHA 分级为 II 级)、重度

心衰组 75 例(NYHA 分级为 III~IV 级)。纳入标准:①CHF 患者的诊断标准参考中华医学会制定的标准^[5];②NYHA 分级:II 级~IV 级;③CHF 病史>6 个月;④本研究患者均签署知情同意书,并获得医学伦理委员会的同意。排除标准:①慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化患者;②心包炎、心肌病;③结缔组织疾病;④甲状腺功能疾病;⑤恶性肿瘤。轻度心衰组,男 48 例、女 33 例,年龄 60~84 岁,平均(70.60±7.40)岁。重度心衰组,男 47 例、女 28 例,年龄 60~81 岁,平均(69.00±8.60)岁。

1.2 方法

对比两组的左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、二尖瓣舒张晚期血流峰值/二尖瓣舒张早期血流峰值(Late diastolic peak blood flow of mitral valve/early diastolic peak blood flow of mitral valve, E/A)。采用超声心动检查仪器(德国西门子公司,型号:S-2000),仪器探头设置为 3.5~5.0 MHz,检测左房内径(Left atrial diameter, LA)、左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、LVEF、E/A。

采用外周静脉血 3~5 mL, EDTA 作抗凝剂, 1 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm)后获取血浆,采用贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 化学发光免疫分析仪进行 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 的检测, EasyBlot ECL 化学发光显色试剂盒购自赛默飞公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件统计分析,两组中计量指标采用($\bar{x}\pm s$)表示;组间比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;绘制 ROC 曲线并求取相关诊断价值指标;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 CHF 患者的一般资料比较

轻度心衰组和重度心衰组患者的年龄、BMI、性别、饮酒、吸烟、糖尿病情况差异无统计学意义 ($P>0.05$), 轻度心衰组合并高血压的患病率低于重度心衰组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 CHF 患者的一般资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

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

一般资料	轻度心衰组 (n=81)	重度心衰组 (n=75)	t/χ^2 值	P值
年龄(岁)	63.60±7.40	65.00±8.60	-1.092	0.276
BMI(kg/m ²)	23.40±2.20	23.20±2.60	0.520	0.604
性别			0.190	0.663
男	48(59.26)	47(62.67)		
女	33(40.74)	28(37.33)		
饮酒			1.261	0.261
是	26(32.1)	18(24)		
否	55(67.9)	57(76)		
吸烟			1.469	0.225
是	29(35.8)	34(45.33)		
否	52(64.2)	41(54.67)		
糖尿病			3.047	0.081
是	11(13.58)	4(5.33)		
否	70(86.42)	71(94.67)		
高血压			5.662	0.017
是	16(19.75)	39(52.00)		
否	65(80.25)	36(48.00)		

2.2 两组 CHF 患者的心肌损伤及心功能相关指标比较

轻度心衰组的 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 低于重度心衰组, 而 LVEF、E/A 高于重度心衰组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 老年 CHF 患者的 LVEF 与 NT-proBNP、hs-CRP、肌钙蛋白 I 的相关性

老年 CHF 患者 LVEF 与 NT-proBNP ($r=-0.721$)、肌钙蛋白 I ($r=-0.560$)、hs-CRP ($r=-0.614$) 均呈显著的负相关关系 ($P<0.05$)。

2.4 NT-proBNP、hs-CRP、肌钙蛋白 I 判断老年 CHF 患者心衰病情的价值

NT-proBNP、hs-CRP、肌钙蛋白 I 判断老年

CHF 患者心衰病情均具有较高价值 ($AUC>0.7$), 且 NT-proBNP 的灵敏度、特异度、准确度、AUC 均高于 hs-CRP、肌钙蛋白 I。见表 3、图 1。

表 3 ROC 曲线分析结果

Table 3 Analysis results of ROC curve

指标	临界值	AUC 值	灵敏度	特异度	准确度 (%)
NT-proBNP (ng/L)	1977.2	0.925	0.840	0.951	89.74
hs-CRP (mg/L)	38.61	0.844	0.747	0.778	76.28
肌钙蛋白 I ($\mu\text{g/L}$)	0.94	0.775	0.693	0.715	70.40

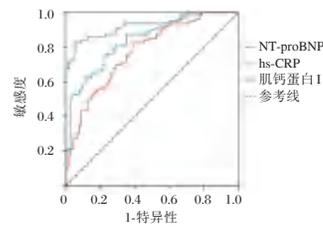


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

临床上多种病理性因素导致的心肌纤维收缩代偿能力下降, 均可能促使老年 CHF 的发生, 而随着老年 CHF 的进展最终常导致多脏器功能的衰竭^[6]。相比于年轻 CHF 患者, 老年 CHF 具有下列几个方面的临床特征^[7]: ①老年 CHF 患者的病情发展较快, 疾病早期可无特异性临床表现; ②老年 CHF 患者整体临床预后较差, 致残率较高, 老年 CHF 患者远期总体生存时间较短, 3 年内的再次入院率较高。张艳芬等^[8]研究发现心脏超声评估心脏射血分数, 在老年 CHF 的病情评估过程中发挥着重要作用, 但心脏超声评估老年 CHF 患者心脏射血分数的滞后性较为明显, 其对老年 CHF 病情进展并无明确的预测价值。钠尿肽能够在老年 CHF 发生发展过程中发挥预测和诊断作用, 但钠尿肽与老年 CHF 患者病情的相关关系尚不十分明确^[9]。本研究通过对老年 CHF 患者血浆中 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 的水平进行分析, 不仅能够揭示老年 CHF 患者的病情状态, 还能够为老年 CHF

表 2 两组 CHF 患者的心肌损伤及心功能指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of myocardial injury and cardiac function indexes between the two groups of CHF patients $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	NT-proBNP (ng/L)	肌钙蛋白 I ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)	LVEF (%)	E/A
轻度心衰组	81	1586.60±381.00	0.78±0.32	12.71±2.52	38.26±7.18	0.85±0.08
重度心衰组	75	2564.00±522.70	1.12±0.30	15.49±2.33	28.04±5.50	0.67±0.12
t 值		-13.416	-11.836	-6.130	9.922	11.098
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

病情进展的原因提供参考。

NT-proBNP 不仅能够翻译心肌细胞损伤过程,同时在心脏储备功能下降的过程中,NT-proBNP 的表达浓度同样可明显上升。肌钙蛋白 I 对急性心肌梗死、心力衰竭等疾病的诊断、治疗和预后具有重要的临床意义,是心肌组织损伤、坏死的标志物,能反映心肌损伤的程度和范围^[10]。hs-CRP 是由人体肝脏合成的一种全身性炎症反应的非特异性的蛋白质,炎症反应的激活与慢性心力衰竭的病理生理有关。

本研究发现重症组心力衰竭患者,其高血压合并率明显高于轻度组,表明合并有高血压的患者,其重症 CHF 发生的风险相对较高。这主要由于动脉血压的上升,能够增加心肌细胞收缩的前负荷,导致心肌细胞长期消耗,导致心肌细胞储备功能的下降。而本研究重点探讨了血浆 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 水平的变化,发现在重症组 CHF 患者血浆 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 水平明显高于轻度组,LEVF、E/A 水平明显低于轻度组,表明 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 水平及心功能水平与老年 CHF 进展密切相关。CHF 患者 NT-proBNP 上升的原因,可能与患者心房细胞内线粒体活性的下降,导致心肌细胞凋亡增加,最终促进了细胞内 NT-proBNP 的释放有关^[11-12];而肌钙蛋白 I 的上升,可能与心肌细胞供养相对不足,导致心肌细胞氧化应激性损伤,加速肌钙蛋白 I 的分泌有关。有其他研究者也发现,在老年 CHF 患者中,血浆肌钙蛋白 I 的表达浓度可上升 3-4 倍,特别是在急性心力衰竭、急性心肌梗死病史的群体中,肌钙蛋白 I 的上升更为显著^[13]。有研究提示慢性心力衰竭患者血清 hs-CRP 表达水平与炎症程度、炎症发展过程、心功能分级关系密切,随着心功能下降,其表达水平升高^[14]。

本研究结果还发现,NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 与 LEVF 具有显著的负性相关关系,表明 NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 的表达改变能够影响到心脏射血能力,这可能主要与心肌细胞等长收缩功能的异常有关。本研究诊断学 ROC 曲线分析结果发现,NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 单独诊断老年 CHF 病情均具有可靠的价值,且 NT-proBNP 具有更高的诊断效能,AUC、灵敏度、特异度、准确度分别为 0.925、84.00%、95.06%和 89.74%。

综上所述,NT-proBNP、肌钙蛋白 I、hs-CRP 随着老年 CHF 患者心衰程度的加重而升高,二者对于判断老年 CHF 病情具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] Suh S, Seo GH, Jung CH, et al. Response: Increased Risk of Hospitalization for Heart Failure with Newly Prescribed Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Pioglitazone Using the Korean Health Insurance Claims Database [J]. *Diabetes Metab*, 2015, 39(4): 350-354.
- [2] 许海侠, 祁彬, 江荣炎, 等. N 末端 B 型钠尿肽前体对急性心力衰竭患者病死率的预测价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(4): 383-386.
- [3] 温伟, 文力, 安稳, 等. 和肽素联合肌钙蛋白 I 评估老年急性心肌梗死患者预后的价值[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(2): 135-138.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018(10): 760-789.
- [6] Nakajima K, Nakata T, Matsuo S, et al. Creation of mortality risk charts using 123 I meta-iodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratio in patients with heart failure: 2- and 5-year risk models [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(10): 1138-1145.
- [7] White JR, Chang CH, So-Armah KA, et al. Depression and Human Immunodeficiency Virus Infection Are Risk Factors for Incident Heart Failure Among Veterans [J]. *Circulation*, 2015, 132(17): 1630-1638.
- [8] 张艳芬. 心脏超声在慢性心力衰竭患者诊断及心脏功能评价中的作用[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(4): 171-173.
- [9] 邓承慧, 钟麟, 王慧清, 等. 老年血液透析合并心力衰竭患者血清嗜铬粒蛋白 A 与 B 型钠尿肽和心功能分级的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(2): 160-163.
- [10] 庄建云. 血清高密度脂蛋白和肌钙蛋白 I 在老年慢性心力衰竭中的临床价值探讨[J]. *心血管病防治知识: 学术版*, 2021, 11(19): 21-23.
- [11] 李艳萍, 黄蕾, 金哲秀, 等. 老年慢性心力衰竭贫血患者血清肿瘤坏死因子- α 、B 型钠尿肽及细胞黏附因子-1 水平及与心室重构的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18): 4526-4528.
- [12] 王涛, 孔洪. 血浆 B 型钠尿肽和肌钙蛋白 I 在老年急性失代偿性心力衰竭患者中的临床价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(9): 910-914.
- [13] 曹倩, 钱磊, 韩磊, 等. N 端 B 型钠尿肽原和肌钙蛋白 I 联合检测在不同分级慢性心力衰竭诊断中的临床价值[J]. *广东医学*, 2020, 41(18): 1896-1899.
- [14] 黄善臣, 张青. D-D、hs-CRP、BNP 联合检测在心力衰竭患者诊断中的价值分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(24): 3717-3719.

双参数MRI联合血清PSA水平与前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的关系

张梅* 马娟 马海婷 左晨

[摘要] **目的** 分析双参数MRI(bpMRI)联合血清PSA水平与前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的关系。**方法** 分析2019年6月至2021年9月新疆医科大学附属中医医院收治的84例前列腺癌患者的临床资料,根据患者的预后情况,将患者分为预后良好组($n=68$)和预后不良组($n=16$)。比较两组患者的临床资料、术前的bpMRI参数(ADC、Ktrans、Kep)及血清PSA水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析术前的bpMRI参数及血清PSA水平预测前列腺癌根治术预后的价值。**结果** 预后良好组患者ADC值及血清PSA水平明显高于预后不良组,Ktrans、Kep值显著低于预后不良组,差异具有统计学意义($t=4.054, 2.780; t=8.117, 8.038; P<0.05$)。经ROC曲线分析结果显示,术前bpMRI参数(ADC、Ktrans、Kep)及血清PSA水平预测前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的曲线下面积分别为0.829(95%CI:0.743~0.914)、0.931(95%CI:0.813~0.980)、0.896(95%CI:0.785~0.983)、0.689(95%CI:0.551~0.828);联合预测曲线下面积为0.969(95%CI:0.918~1.000),灵敏度达0.938,特异度达0.971,高于单一检测($P<0.05$)。**结论** 双参数MRI联合血清PSA水平预测前列腺癌患者腹腔镜根治术预后具有较高的价值,可为临床前列腺癌患者腹腔镜根治术的预后评估提供参考。

[关键词] 双参数MRI; 前列腺特异性抗原; 前列腺癌; 腹腔镜根治术

Relationship between two-parameter MRI combined with serum PSA level and prognosis of patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy

ZHANG Mei*, MA Juan, MA Haiting, ZUO Chen

(Department of Medical Imaging, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between two-parameter MRI (bpMRI) combined with serum PSA level and the prognosis of patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy. **Methods** The clinical data of 84 patients with prostate cancer admitted to the Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Xinjiang Medical University from June 2019 to September 2021 were retrospectively analyzed. According to the analysis of the ROC curve, the areas under the curve of preoperative bpMRI parameters (ADC, Ktrans, Kep) and serum PSA level for predicting the prognosis of patients with prostate cancer after laparoscopic radical surgery are 0.829 (95% CI=0.743~0.914), 0.931 (95% CI=0.813~0.980) and 0.896 (0.896), respectively. The area under the joint prediction curve is 0.969 (95% CI=0.918~1.000), the sensitivity is 0.938 and the specificity is 0.971. **Results** The ADC value and serum PSA level in patients with good prognosis were significantly higher than those in patients with poor prognosis, while the values of Ktrans and Kep were significantly lower than those in patients with poor prognosis, with statistical significance ($t=4.054, 2.780; t=8.117, 8.038; P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve for predicting the prognosis of patients with prostate cancer by preoperative bpMRI parameters (ADC, Ktrans, Kep) and serum PSA level were 0.829, 0.931, 0.896 and 0.689, respectively, and the area under the joint

基金项目:新疆医科大学附属中医医院院级课题(ZYY202108)

作者单位:新疆医科大学附属中医医院医学影像科,新疆,乌鲁木齐 830000

*通信作者:张梅, E-mail: zmxjzy@163.com

prediction curve was 0.969, with a sensitivity of 0.938 and a specificity of 0.971, which is higher than that of a single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Two-parameter MRI combined with serum PSA level has high value in predicting the prognosis of laparoscopic radical prostatectomy, which can provide reference for the prognosis evaluation of laparoscopic radical prostatectomy.

[KEY WORDS] Biparametric MRI; Prostate specific antigen; Prostate cancer; Laparoscopic radical operation

前列腺癌(prostatic carcinoma, prostatic cancer, PCa)是泌尿外科常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤,是由前列腺上皮细胞恶性增生所致,临床主要表现为排尿异常、尿潴留、盆腔不适、勃起功能障碍等症状^[1]。有报道表示^[2],前列腺癌的死亡率仅次于肺部肿瘤,且其发病率随着年龄的增长呈上升趋势,严重影响着男性患者的生命健康。腹腔镜根治术是目前临床的常见术式,具有创伤小、术后恢复时间短、术后并发症少等优势;随着腹腔镜技术的发展,前列腺根治术在治疗前列腺肿瘤中也取得了很大的进步^[3]。但对于早期行根治术治疗的前列腺癌患者术后转移及复发等预后不良情况的发生率还处于较高水平。对前列腺癌患者根治术预后进行预测,并采取干预措施对改善患者的预后具有重要意义。前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)是前列腺癌术前诊断的肿瘤标志物,有报道表示^[4],PSA在原发性前列腺癌中过表达,且与患者的不良预后密切相关,是前列腺癌根治术后生化复发的独立危险因素。随着近年影像学技术的改进与发展,CT及MRI也在临床前列腺癌的动态监测、肿瘤分期及治疗后评估等方面取得了较大的进展。其中,由T2加权成像(T2 weighted image, T2WI)及扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)组合的双参数MRI(biparametric MRI, bpMRI)对于前列腺癌的诊断和预后评估具有较好的评估效能^[5]。本研究拟探究双参数MRI(bpMRI)联合血清PSA水平与前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2019年6月至2021年9月新疆医科大学附属中医医院收治的84例前列腺癌患者的临床资料。纳入标准:①符合前列腺癌诊断标准^[6],经过病理检查确诊为前列腺癌的患者;②均于本院行腹腔镜根治术的患者;③相关指标、临床病例资料及随访资料完整的患者;④研究经院伦理委员会

批准,患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①合并有前列腺增生、前列腺炎的患者;②无法耐受bpMRI检查的患者;③合并有其他恶性肿瘤、血液系统、免疫系统疾病的患者。对患者进行为期12个月的随访(随访截止至2022年9月),根据随访期间患者的预后情况对患者进行分组,其中病情较稳定无恶化及复发的患者归为预后良好组($n=68$);出现转移、复发及死亡的患者归为不良预后组($n=16$)。其中,平均年龄(64.29 ± 10.12)岁;平均BMI(21.09 ± 1.53) kg/m^2 ;肿瘤直径: $<5\text{ mm}$ 41例, $\geq 5\text{ mm}$ 27例。不良预后组患者平均年龄(67.05 ± 9.86)岁;平均BMI(20.68 ± 1.33) kg/m^2 。肿瘤直径: $<5\text{ mm}$ 7例, $\geq 5\text{ mm}$ 9例。两组患者的年龄、BMI等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

通过病例调查及随访的形式,收集患者的一般资料、bpMRI参数(表观扩散系数、容量转移常数、速率常数)及血清PSA水平。

1.3 指标

1.3.1 双参数MRI分析

bpMRI检查采用德国Siemens Verio 3.0 T超导扫描仪进行检查,检查前嘱咐患者饮水,使膀胱处于中度充盈状态。采用相控阵体线圈,扫描中心位于耻骨联合上方约2 cm处。扫描参数设定按照PI-RADS推荐标准。扫描序列包括前列腺轴位、冠状位及矢状位T2WI,轴位DWI。轴位、冠状位及矢状位T2WI:采用快速自旋回波序列,TR为3 600 ms,TE 107 ms,视野为330~410 mm,矩阵为320×70, NEX=1次;DWI序列:采用单次激励平面回波序列,b值为100 s/mm^2 及1 500 s/mm^2 ,TR为3 800 ms,TE 59 ms,视野为330~410 mm,矩阵为150×80, NEX=1次。结束MRI常规扫描后,进行动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)扫描,注射0.2 mmol/kg钆喷酸葡甲胺盐后,再静脉注射20 mL 0.9%氯化钠注射液,注射前平扫8期,范围包含前列腺和精囊,共扫描96期。

利用工作站通过设备自带软件包直界进行图像处理,手动选择最大中心区域进行测量,将前列腺整体当作感兴趣区(ROI),所有图像分别经两名副主任以上的影像科医师采用双盲法在 T2WI、DWI 序列中勾画层面所有病灶区为感兴趣区,并进行独立测量并计算出表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值、容量转移常数(Ktrans)、速率常数(Kep),结果取两位医师测量值的平均值。

1.3.2 血清指标检测

所有患者在禁食 8~12 h 后,于次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,在 2 h 内于 4℃ 条件下使用 4 000 r/min (离心半径 5 cm),离心 10 min,取上清液在 -20℃ 的条件下保存待测。采用酶联免疫吸附法对患者的血清 PSA 水平进行检测,检测操作严格按照试剂说明书的操作标准执行(上海江莱生物科技有限公司)。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 21.0 对数据进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,行 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析双参数 MRI 联合血清 PSA 水平对前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者的 bpMRI 参数及血清 PSA 水平比较

预后良好组患者 ADC 值及血清 PSA 水平明显高于预后不良组,Ktrans、Kep 值显著低于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同预后患者的 bpMRI 参数及血清 PSA 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of bpMRI parameters and serum PSA levels in patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MRI 参数			PSA (ng/mL)
		ADC/ ($10^{-3}\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	Ktrans/ (min^{-1})	Kep/ (min^{-1})	
预后良好组	68	0.92±0.26	0.28±0.08	0.67±0.14	51.63±8.66
预后不良组	16	0.65±0.11	0.48±0.12	1.01±0.23	45.02±8.09
<i>t</i> 值		4.054	8.117	8.038	2.780
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.007

2.2 双参数 MRI 联合血清 PSA 水平对前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的预测价值

以 bpMRI 参数 (ADC、Ktrans、Kep) 及血清

PSA 水平为检验变量,并以预后是否良好为状态变量绘制 ROC 曲线。ROC 曲线分析结果显示,术前 bpMRI 参数 (ADC、Ktrans、Kep) 及血清 PSA 水平预测前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的曲线下面积分别为 0.829、0.931、0.896、0.689;联合预测曲线下面积为 0.969,灵敏度达 0.938,特异度达 0.971,优于单一检测($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 双参数 MRI 联合血清 PSA 水平对前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的预测价值

Table 2 Predictive value of dual-parameter MRI combined with serum PSA level for prognosis of patients undergoing laparoscopic radical prostatectomy

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值	
bpMRI 参数	ADC	0.821	0.731~0.911	1.000	0.676	<0.001
	Ktrans	0.923	0.815~1.000	0.875	0.985	<0.001
	Kep	0.887	0.800~0.974	0.750	0.971	<0.001
PSA	0.667	0.552~0.810	0.938	0.412	0.038	
联合预测	0.998	0.993~1.000	0.938	0.971	<0.001	

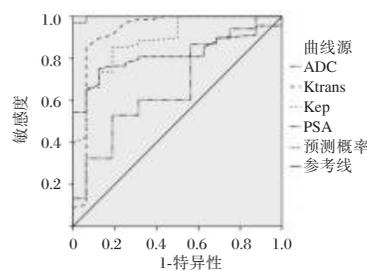


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

虽然采用腹腔镜根治术进行早期前列腺癌的病灶切除,可有效提高患者的生存率,但术后仍存在转移和复发的风险,从而影响患者预后^[7]。目前临床关于前列腺癌的预后评估的手段仍较为匮乏,Gleason 评分是前列腺癌疾病进展的重要预测指标,但其无法对患者的预后进行预测。PSA 水平与前列腺体积、患者年龄等多种因素相关,仅采用术前血清 PSA 水平还无法识别所有发生复发风险的患者^[8],所以前列腺癌预后的预测指标探究仍是目前临床研究的热点。目前研究表明^[9],bpMRI 使用 mpMRI 中的 T2WI 和带有 ADC 图的 DWI 序列可对前列腺癌进行有效的无创评估。因此,对双参数 MRI (bpMRI) 联合血清 PSA 水平与前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的关系进行探究十分必要。

bpMRI 参数主要包括 T2WI 与 DWI, ADC 可以量化观察活体组织中的水分子扩散速度,通过 ADC 值等测量结果可反映组织或病变的性质,从而可较好的对肿瘤的分化及浸润程度进行评估^[10]。Ktrans、Kep 等定量参数则可较好的反映组织血流、毛细血管通透性情况,从而有利于评估肿瘤血管生理学特性^[11]。PSA 则是前列腺癌的重要监测指标。本研究结果显示,预后良好组患者 ADC 值及血清 PSA 水平明显高于预后不良组, Ktrans、Kep 值显著低于预后不良组。ADC 值是前列腺癌诊断与分级中的重要参考指标^[12],水分子在前列腺中扩散受限的程度可表示患者前列腺肿瘤细胞生长侵袭情况。当肿瘤侵袭性越强时肿瘤的分化程度越低,新生血管密度增加,组织结构也更加复杂,ADC 值也越低^[13]。当肿瘤微血管密度增加时可导致肿瘤病变组织通透性提高,从而表现为 Ktrans、Kep 值得异常升高, Ktrans 值、Kep 值可作为血管渗透性参数,可较为准确的反映新生血管的数量及通透性情况,从而对肿瘤的良好恶性进行判断^[14]。PSA 是前列腺细胞分泌特异性物质,PSA 在机体状态正常情况下含量较低^[15],临床相关研究也已证实前列腺癌和良性前列腺增生患者的血清 PSA 水平明显高于健康人群,且其对于前列腺癌复发及死亡等不良预后判断具有较高的参考价值^[16]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,术前 bpMRI 参数 (ADC、Ktrans、Kep) 及血清 PSA 水平预测前列腺癌患者腹腔镜根治术预后的曲线下面积分别为 0.829、0.931、0.896、0.689,联合预测曲线下面积可达 0.969。可见 bpMRI 参数联合血清 PSA 水平对行腹腔镜根治术的前列腺癌患者预后具有较高的预测价值。血清 PSA 水平虽已作为前列腺癌的常用评估指标应用于临床,但其是器官特异性指标,对肿瘤的特异度较低;MRI 因其对软组织有高分辨力等优势,被公认为是前列腺最重要的检查方式。本研究考虑将双参数 MRI 联合血清 PSA 水平对前列腺癌患者腹腔镜根治术预后预测,具有较为广阔的应用前景。

综上所述,双参数 MRI 联合血清 PSA 水平预测前列腺癌患者腹腔镜根治术预后具有较高的价值,可为临床前列腺癌患者腹腔镜根治术的预后评估提供参考。

参考文献

- [1] 吴狄,邓海媚,姚睿智,等.前列腺癌中 CD147、MMP-2 mRNA 表达与临床分期、病理学分级的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):824-827.
- [2] Jin W, Fei X, Wang X, et al. Detection and Prognosis of Prostate Cancer Using Blood-Based Biomarkers [J]. Mediators Inflamm, 2020, 4, 2020:8730608.
- [3] 李永伟,孙伍柒,雷永刚,等.头侧站位三孔法经腹膜外途径腹腔镜根治性前列腺切除术的临床应用与初步体会[J].现代肿瘤医学,2022,30(19):3547-3551.
- [4] 李鑫钊,刘大闯,梁清,等. PLR、NLR 及相关指标在腹腔镜前列腺癌根治术后生化复发价值分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2021,42(6):465-469.
- [5] Jambor I, Boström PJ, Taimen P, et al. Novel biparametric MRI and targeted biopsy improves risk stratification in men with a clinical suspicion of prostate cancer (IMPROD Trial) [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(4):1089-1095.
- [6] 高旭.中国前列腺癌早期诊断专家共识[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(8):561-564.
- [7] 王建强,吴大鹏,杨志尚,等.机器人辅助前列腺癌根治术和传统腹腔镜前列腺癌根治术两种手术方式的疗效比较[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(11):830-833+851.
- [8] 季金涛,康波,苏燕胜.前列腺特异性膜抗原在前列腺癌组织中的表达与临床病理特征的关系及预后价值[J].临床外科杂志,2022,30(2):130-133.
- [9] 一诺,王雅菁,王鹏,等.磁共振表观扩散系数鉴别前列腺癌预后相关风险分层的应用研究[J].磁共振成像,2022,13(12):104-110.
- [10] Scialpi M, Proserpi E, D'Andrea A, et al. Biparametric versus Multiparametric MRI with Non-endorectal Coil at 3T in the Detection and Localization of Prostate Cancer [J]. Anticancer Res, 2017, 37(3):1263-1271.
- [11] 潘美宇.动态增强磁共振成像参数判断前列腺癌患者预后的价值研究[J].大医生,2022,7(23):106-109.
- [12] 黄晓辉,胡明哲,蔡庆虎,等. IVIM-DWI 联合波谱分析及血清 PSA 术前预测前列腺癌微血管侵犯价值研究[J].浙江创伤外科,2023,28(1):7-10.
- [13] 张涵,毛宁,谢海柱,等.病变周围区域与病变内部区域的 MRI 影像组学特征对临床显著性前列腺癌的诊断价值[J].滨州医学院学报,2021,44(1):57-60+68.
- [14] 陈博,郑文慧. DCE-MRI 联合 DWI 对前列腺癌的诊断价值分析[J].中国医药科学,2022,12(24):152-155.
- [15] 赵旭伟,刘红耀,马丁,等.术前中性粒细胞绝对值/淋巴细胞比值联合血清瘦素、睾酮对前列腺癌根治术后生化复发的评估价值[J].现代生物医学进展,2022,22(23):4572-4575+4564.
- [16] 赖飞,黄朝友,钱友良,等.血清 hK2、AMACR 联合 PSA 检测对前列腺癌诊断及预后判断的临床价值[J].现代肿瘤医学,2022,30(16):3008-3012.

整合生物信息学分析 *AURKA* 基因在宫颈癌中的表达及临床意义

王秋^{1,2} 李晓峰² 夏勇² 熊丹^{1,3*}

【摘要】 **目的** 筛选宫颈癌组织中差异表达的基因,分析其与宫颈癌预后间的关系,得出其作为宫颈癌预后评估新标志物的可能性。**方法** 从GEO数据库获取宫颈癌和正常宫颈组织的转录组测序结果的数据。通过在线GEO2R工具分析得到宫颈癌和正常宫颈组织中的差异表达基因。用“仙桃学术”进行GO和KEGG分析。基于String网站和Cytoscape软件构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络并筛选出枢纽基因。通过Kaplan-Meier和Cox单因素回归分析枢纽基因对患者总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)的影响及与其临床特征的关联。通过在线数据库GEPIA database, the Human Protein Atlas和临床样本进行枢纽基因表达的验证。采用受试者工作特征(ROC)曲线来评估枢纽基因表达水平对区分宫颈癌组织和正常宫颈组织的可行性。**结果** 在公共数据集中得到79个差异表达基因,有30个基因表达上调,49个基因表达下调。富集分析显示,*AURKA*基因主要参与“细胞周期”、“孕酮介导的卵细胞成熟”和“铂耐药性”等通路。蛋白质相互作用网络及枢纽基因生存分析得出*AURKA*基因的高表达与宫颈癌患者总生存期及无复发生存期较短显著相关($P<0.05$)。通过数据库及临床样本进一步验证得出*AURKA*基因的mRNA和蛋白在宫颈癌中表达显著上调且无种族人群差异。ROC结果显示曲线下面积(AUC)为0.999,表明*AURKA*基因表达水平对宫颈癌具有较高的预测价值。**结论** 宫颈癌组织中*AURKA* mRNA和蛋白表达上调,则宫颈癌患者的总生存期和无复发生存期均缩短,*AURKA*基因具有作为宫颈癌预后评估标志物及靶点的潜在可能。

【关键词】 宫颈癌; *AURKA* 基因; 标志物

Analysis of the expression and clinical significance of *AURKA* in cervical carcinoma based on integrated bioinformatics

WANG Qiu^{1,2}, LI Xiaofeng², XIA Yong², XIONG Dan^{1,3*}

(1. Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, China, 515041; 2. Department of Laboratory Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518035; 3. Department of Medical Laboratory, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518000)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the relationship between the expression of *AURKA* in cervical carcinoma tissues and the prognosis of cervical carcinoma and find out the potential of new cervical carcinoma marker for prognosis assessment. **Methods** The transcriptome sequencing data of cervical carcinoma and normal cervical tissues were obtained from the GEO database. Differentially expressed genes in cervical carcinoma and normal cervical tissues were analyzed by GEO2R online. GO and KEGG analysis were performed by “Xiantao Academic”. Construct protein-protein interaction (PPI) network and screen out Hub genes based on String website and Cytoscape software. The effects of hub genes on overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) and their association with their clinical characteristics were analyzed by Kaplan-Meier and Cox univariate regression. Validation of hub gene expression was performed through the online database GEPIA database,

作者单位:1. 汕头大学医学院, 广东, 汕头 515041

2. 北京大学深圳医院检验科, 广东, 深圳 518035

3. 深圳罗湖区人民医院医学检验科, 广东, 深圳 518000

*通信作者:熊丹, E-mail: sunny543@126.com

the Human Protein Atlas and clinical samples. The receiver operating characteristic (ROC) curves were used to assess the feasibility of hub gene expression levels to distinguish cervical carcinoma tissues and normal cervical tissues. **Results** Among the 79 differentially expressed genes in the public datasets, 30 genes were upregulated and 49 genes were downregulated. Enrichment analysis revealed that the *AURKA* gene was mainly involved in pathways such as “cell cycle”, “progesterone-mediated egg maturation” and “platinum resistance”. Protein interaction network and hub gene survival analysis showed that high expression of *AURKA* gene was significantly associated with shorter overall survival and recurrence-free survival of cervical carcinoma patients ($P<0.05$). Further validation by database and clinical samples showed that the mRNA and protein expression of *AURKA* gene were significantly upregulated in cervical carcinoma and there was no ethnic population difference. The ROC result showed the area under the curve (AUC) was 0.999, indicating that the *AURKA* gene expression level has a high predictive value for cervical carcinoma. **Conclusion** The expression of *AURKA* mRNA and protein is upregulated in cervical carcinoma tissues, which can shorten the overall survival rate and disease-free survival of patients with cervical carcinoma. *AURKA* gene may be a prognostic marker for cervical carcinoma.

[KEY WORDS] Cervical carcinoma; *AURKA* gene; Marker

宫颈癌是全球范围内最常见的女性恶性肿瘤之一,死亡率在女性恶性肿瘤中居第二位^[1-2]。85%的宫颈癌死亡发生在中低收入人群国家^[3]。目前,宫颈癌的筛查、手术、放化疗等治疗方法已经取得一定的成效,但是对晚期和复发性宫颈癌的临床治疗效果还远远不够,患者的预后较差^[4]。因此,迫切需要更好的宫颈癌治疗靶点和检测标志物来提高患者的生存期。

当前,在预防癌症方面有许多公共数据库可供研究。重新分析与宫颈癌相关的基因表达谱对于其发病机制和分子机理非常重要。许多研究已探讨了宫颈癌的致病基因及预后^[5],如研究发现 *INHBA* ($TGF-\beta$ 超家族的成员之一)在宫颈癌中高度表达,并与宫颈癌的不良预后相关。同时, *INHBA* 也与免疫细胞浸润相关^[6]。Xue 等^[7]研究发现 *MCM2* 可能与宫颈癌的发生和发展有关,并进一步验证了 *MCM2* 的敲除可以抑制宫颈癌细胞的增殖。然而,基因之间以各种方式相互作用,肿瘤基因组复杂多变,现行的研究结果远不足以揭示宫颈癌的发病机制及预后预测。因此,需要从不同角度进行研究和分析,本研究拟使用生物信息学方法通过多组学分析寻找宫颈癌的新型预后生物标志物。

本研究确定了 GSE9750、GSE46857 和 GSE52903 数据库中的差异表达基因 (Differentially Expressed Genes, DEGs),对这些差异表达基因进行了 GO、KEGG 和蛋白互作网络等多种方法分析并得出枢纽基因。进一步对枢纽基因的临床意义(包括表达和生存分析)进行分析,为进一步了解这些枢纽基因在宫颈癌的发展和转移中的作用提供新的方向,同时加深对宫颈癌发生发展的分子机

制的认识,为宫颈癌的治疗提供新的潜在靶点。

1 材料和方法

1.1 材料来源

GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)用于下载微阵列数据集。分别下载 GSE9750、GSE46857 和 GSE52903 数据集进行分析。研究过程见图 1。*AURKA* 基因免疫组化用的抗体来源于 Abcam(货号:ab52973)。

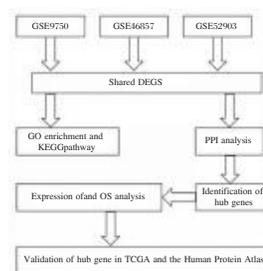


图 1 研究路线图

Figure 1 The study procedure

1.2 基因富集和功能分析

使用在线程序仙桃学术 (<https://www.xiantao.love/>)对基因功能进行注释(GO分析)和KEGG通路进行富集分析。

1.3 差异表达基因(DEGs)的选择

使用 GEO2R 工具 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)得到DEGs,并设置 \log_2 fold changel ≥ 1 和 $P<0.05$ 为临界值。

1.4 PPI网络和模块分析

筛选得到上调和下调的DEGs,使用String数据库 (<http://string-db.org>)进行分析,设置临界值大于 0.4。使用 Cytoscape v3.9.0 插件从 $P<0.01$ 中

选择 PPI 网络 (<https://cytoscape.org/>) 的显著模块, 并由 MCODE 插件进一步分析。

1.5 生存分析

通过使用 Kaplan-Meier plotter (KM plotter, <http://www.kmplot.com>) 对枢纽基因进行总生存期和无复发生存期分析。

1.6 宫颈癌枢纽基因表达的验证

GEPIA 数据库是基于 TCGA 创建的数据库, 在该数据库上进行枢纽基因 mRNA 表达验证。枢纽基因基因的蛋白表达在人类蛋白图谱 (<http://www.proteinatlas.org/>) 中进行验证。

1.7 免疫组化

标本经 10% 中性福尔马林固定、常规脱水、浸蜡、石蜡包埋, 4 μm 厚连续切片, 免疫组织化学染色使用罗氏 Bench-Mark ULTRA 全自动免疫组织化学染色机进行染色, 一抗 AURKA 试剂购自 Abcam 公司 (ab52973)。

1.8 统计学方法

采用 R 4.2.2 版本软件 (美国 Math-Soft 公司) 进行统计和绘图。研究连续变量通过 t 检验进行分析比较。生存分析采用 Kaplan-Meier 统计学方法进行。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

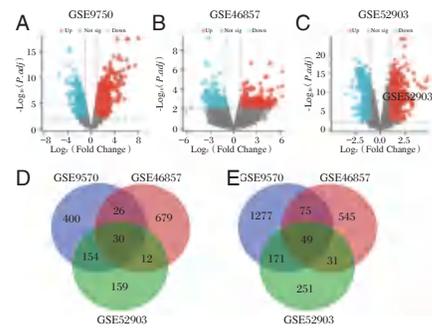
2 结果

2.1 差异表达基因 (DEGs) 的筛选和分析

使用火山图显示 DEGs, 红色点代表上调的 DEGs, 蓝色点代表下调的 DEGs。见图 2A~2C。在 GSE9750、GSE46857 和 GSE52903 中分别鉴定出上调基因 610, 747, 355 个, 下调基因 1 572, 700, 502 个。利用维恩图共鉴定出 30 个共同上调的 DEGs 和 49 个共同下调的 DEGs。见图 2D~2E。

2.2 GO 和 KEGG 富集分析

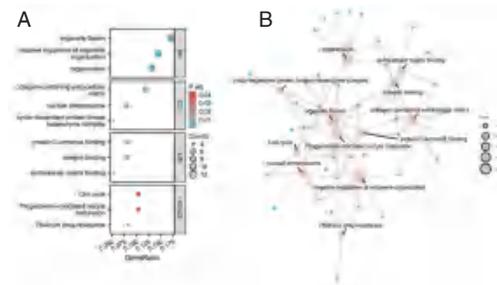
对图 2 鉴定出来的 30 个上调的 DEGs 和 49 个下调的 DEGs 进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析: “生物过程”前三位为“细胞器裂变”、“细胞器组织的负调控”、“再生”; “细胞组分”前三位为“含胶原蛋白的细胞外基质”、“核染色体”、“细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物”; “分子功能”前三位为“蛋白质 C 端结合”、“整合素结合”、“细胞外基质结合”。KEGG 分析 DEGs 富集的通路主要为“细胞周期”、“孕酮介导的卵细胞成熟”和“铂耐药性”。GO 分析和 KEGG 分析结果显示采用气泡图。见图 3A。或采用网络图。见图 3B。



注: 火山图分别展示 GSE9750 (A)、GSE46857 (B) 和 GSE52903 (C) 的差异表达基因; 维恩图分别展示数据集中上调的 DEGs (D) 和下调的 DEGs (E)。

图 2 不同数据集中的差异表达基因

Figure 2 Differentially expressed genes in the different datasets



注: 生物过程 (Biological process, BP); 细胞组分 (Cellular Component, CC); 分子功能 (Molecular Function, MF); GO, Gene Ontology; KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes。

图 3 差异表达基因的 GO 和 KEGG 分析的结果

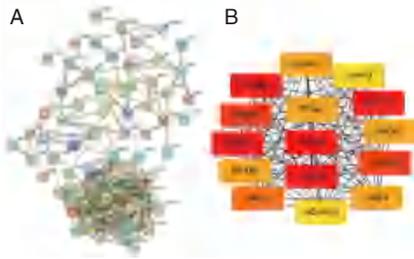
Figure 3 Results of the GO and KEGG analyses of the differentially expressed genes

2.3 蛋白质相互作用网络及枢纽基因生存分析

构建蛋白质相互作用网络。见图 4A。从 PPI 网络中识别出得分最高的前 15 个基因。见图 4B。通过 KM plotter 分析出 15 个枢纽基因在宫颈癌总生存期 (OS) 和无复发生存期 (RFS) 中的作用, 在 OS 分析中包含了 304 例宫颈癌患者, 发现 AURKA 基因的高表达与宫颈癌患者总生存期较短显著相关。见图 5A。RFS 分析中包含了 174 例宫颈癌患者, 发现 AURKA 基因的高表达与宫颈癌患者无复发生存期较短显著相关。见图 5B。

2.4 枢纽基因在宫颈癌中表达的验证及临床应用价值分析

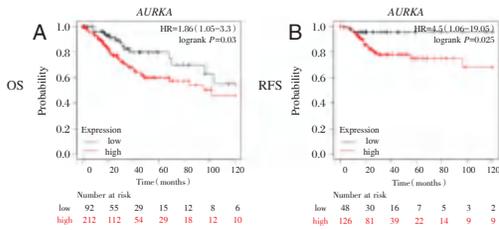
AURKA 基因在宫颈癌组织中上调。见图 6A。在不同种族人群中的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 6B。但在人类蛋白图谱中, AURKA 基因在宫颈癌组织的蛋白表达水平显著高



注:A从STRING数据库获得的PPI网络;B通过cytoHubba分析的子模块网络,显示了得分最高的前15个基因。

图4 差异表达基因的PPI网络和模块分析

Figure 4 PPI network and module analysis of DEGs



注:A采用KM plotter分析AURKA的表达水平与宫颈癌患者OS的相关性;B采用KM plotter分析AURKA的表达水平与宫颈癌患者RFS的相关性。HR:危险比。

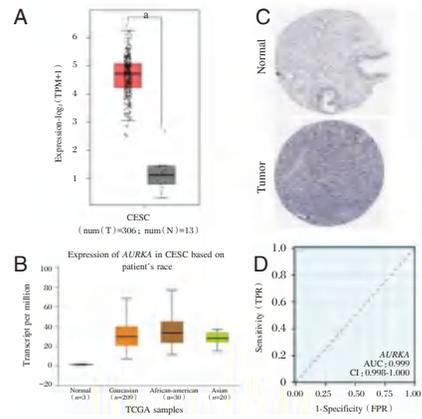
图5 枢纽基因的OS及RFS的相关性分析

Figure 5 The correlation analysis between hub genes and OS or RFS of cervical carcinoma patients

于正常宫颈组织图。见图6C。采用受试者工作特征(ROC)曲线来评估AURKA基因表达水平对区分宫颈癌组织和正常宫颈组织的预测价值。见图6D。ROC曲线下面积(AUC)为0.999。收集10对临床样本进行AURKA基因在宫颈癌及癌旁组织中表达的免疫组化验证,结果显示,AURKA基因在宫颈癌组织中表达增高。见图7A~7B。差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图7C。不同分化程度癌组织表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图7D-7F。

3 讨论

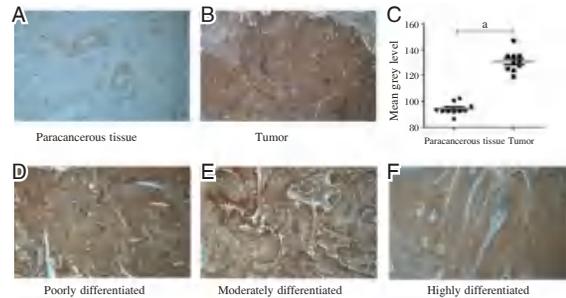
宫颈癌是起源于子宫颈的恶性肿瘤,是女性生殖系统中最广泛的恶性肿瘤^[8-9]。宫颈癌的发生发展过程与多种遗传和环境因素相关^[10]。为了识别潜在的生物标志物,仍需要进行大量详细的研究,包括治疗方案、途径、机制和预后。本研究中,分析了来自三个GEO数据集(GSE9750、GSE46857和GSE52903)的差异表达基因,得到30个基因表达上调,49个基因表达下调,对差异基因进行GO和KEGG通路研究发现差异表达基因主要与“细胞周期”、“孕酮介导的卵细胞成熟”和“铂耐药性”信号



注:A为AURKA基因在宫颈癌组织与正常组织中的表达分析(数据来源于GEPID);B为AURKA基因在不同种族人群中的表达(数据来源于TCGA);C为AURKA基因在正常宫颈组织和宫颈癌组织中的蛋白表达分析(分析来源于the Human Protein Atlas);D为宫颈癌中AURKA基因的ROC曲线分析。a表示 $P < 0.05$ 。

图6 AURKA基因在宫颈癌中表达的验证

Figure 6 Validation of the expression of the AURKA genes in cervical carcinoma



注:A~C免疫组化分析AURKA基因在宫颈癌旁组织(A)及癌组织中(B)的表达,癌组织 $N=10$,癌旁组织 $N=10$;D-F免疫组化分析AURKA基因不同分化程度宫颈癌中的表达。 $P < 0.001$,差异有统计学意义。

图7 AURKA基因在宫颈癌组织中的表达

Figure 7 The expression of the AURKA genes in cervical carcinoma tissues

通路有关。此外,通过分子相互作用的分析,进一步筛选出前15个枢纽基因并进行了预后生存分析,发现了AURKA基因的高表达与宫颈癌患者总生存期较短显著相关。同样,RFS分析发现AURKA基因的高表达与宫颈癌患者无复发生存期较短相关。对AURKA基因的表达进行验证发现其在宫颈癌组织中mRNA和蛋白的表达均上调,但无种族人群差异。最后,通过ROC曲线分析进一步表明AURKA基因在宫颈癌中具有较好的预测价值。

AURKA是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞有丝分裂中起着重要的调节作用^[11]。AURKA在许多恶性肿瘤中高表达,是中心体复制、成熟和分离的

关键^[12]。这与本研究 GO 和 KEGG 分析得到的结果吻合。研究表明, *AURKA* 在大多数人类癌症中升高与肺癌、肝癌和结直肠癌患者的不良预后密切相关^[13-15]。 *AURKA* 作为一种致癌基因, 影响许多肿瘤的生物过程, 如增殖、基因组的不稳定性、侵袭和转移^[16]。 Liu 等^[17]研究发现, *AURKA* 抑制剂可通过与 *AURKA* 结合诱导 G2/M 期阻滞和线粒体诱导结肠癌细胞内源性凋亡。 Shao 等^[18]报道了子宫颈癌患者组织中 *AURKA* 的表达明显增加。进一步研究表明, *hsa_circ_0075341* 通过隔离 miR-149-5p 和上调 *AURKA* 的表达来增强宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力。 Van Horn 等^[19]研究发现, CDK1 的激活启动了 *AURKA* 所参与的有丝分裂的激活^[19]。此外, 被激活的 *AURKA* 和 PLK1 进一步在作用于 CDK1, 促进有丝分裂, 并参与有丝分裂中的纺锤体形成和中心粒分裂。近期, Wang 等^[20]综合多个 GEO 数据集分析发现 CDK1 和 PRC1 与良好的生存期相关, 而 *AURKA* 与较差的生存期相关。本研究综合 GSE9750、GSE46857 和 GSE52903 数据集分析, 发现 *AURKA* 在宫颈癌中表达显著增高, 进一步研究发现 *AURKA* 与宫颈癌的总生存期及无复发生存期密切相关, TCGA 数据库和临床样本进一步验证了 *AURKA* 在宫颈癌的高表达, 且无种族人群差异。重要的是 ROC 曲线分析亦显示 *AURKA* 在宫颈癌中具有较好的预测价值。

综上所述, *AURKA* 可能作为宫颈癌检测和靶向治疗的一个新靶点。

参考文献

- [1] 朱含笑, 叶飘飘, 陈旭, 等. 人乳头瘤病毒亚型在子宫颈疾病中的分布及风险研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(11): 1261-1264.
- [2] Lin S, Gao K, Gu S, You L, et al. Worldwide trends in cervical carcinoma incidence and mortality, with predictions for the next 15 years[J]. *Carcinoma*, 2021, 127(21): 4030-4039.
- [3] 周晖, 王东雁, 罗铭, 等. 《FIGO 2018 妇癌报告》-子宫颈癌指南解读[M]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 538-544.
- [4] Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, et al. Cervical carcinoma Immunotherapy: Facts and Hopes[J]. *Clin carcinoma Res*, 2021, 27(18): 4953-4973.
- [5] Ward ZJ, Grover S, Scott AM, et al. The role and contribution of treatment and imaging modalities in global cervical carcinoma management: survival estimates from a simulation-based analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): 1089-1098.
- [6] Zhao K, Yi Y, Ma Z, et al. INHBA is a Prognostic Biomarker and Correlated With Immune Cell Infiltration in Cervical carcinoma[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 705512.
- [7] Xue H, Sun Z, Wu W, et al. Identification of Hub Genes as Potential Prognostic Biomarkers in Cervical carcinoma Using Comprehensive Bioinformatics Analysis and Validation Studies[J]. *Carcinoma Manag Res*, 2021, 13: 117-131.
- [8] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
- [9] 赵爽, 陈号, 赵方辉. 全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(22): 1666-1676.
- [10] Feng Y, Wang Z, Yang N, et al. Identification of Biomarkers for Cervical carcinoma Radiotherapy Resistance Based on RNA Sequencing Data [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 724172.
- [11] Du R, Huang C, Liu K, et al. Targeting AURKA in carcinoma: molecular mechanisms and opportunities for carcinoma therapy[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 15.
- [12] Wellard SR, Zhang Y, Shults C, et al. Overlapping roles for PLK1 and Aurora A during meiotic centrosome biogenesis in mouse spermatocytes [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(12): e54106.
- [13] Woo JK, Kang JH, Shin D, et al. Daurinol Enhances the Efficacy of Radiotherapy in Lung carcinoma via Suppression of Aurora Kinase A/B Expression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(7): 1693-704.
- [14] Jin X, Wang J, Zou S, et al. Cinobufagin Triggers Defects in Spindle Formation and Cap-Dependent Translation in Liver carcinoma Cells by Inhibiting the AURKA-mTOR-eIF4E Axis [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 651-678.
- [15] Shan B, Zhao R, Zhou J, et al. AURKA Increase the Chemosenitivity of Colon carcinoma Cells to Oxaliplatin by Inhibiting the TP53-Mediated DNA Damage Response Genes [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8916729.
- [16] Marima R, Hull R, Penny C, et al. Mitotic syndicates Aurora Kinase B (AURKB) and mitotic arrest deficient 2 like 2 (MAD2L2) in cohorts of DNA damage response (DDR) and tumorigenesis [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2021, 787: 108376.
- [17] Liu X, Zhang Y, Wu S, et al. Palmatine induces G2/M phase arrest and mitochondrial-associated pathway apoptosis in colon carcinoma cells by targeting AURKA [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113933.
- [18] Shao S, Wang C, Wang S, et al. *Hsa_circ_0075341* is up-regulated and exerts oncogenic properties by sponging miR-149-5p in cervical carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109582.
- [19] Van Horn RD, Chu S, Fan L, et al. Cdk1 activity is required for mitotic activation of aurora A during G2/M transition of human cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(28): 21849-57.
- [20] Wang D, Liu Y, Cheng S, et al. Identification of Novel Genes and Associated Drugs in Cervical carcinoma by Bioinformatics Methods[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e934799.

舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童螨过敏性鼻炎疗效及对血清IL-33、sST₂、ILC2水平的影响

曹文慧* 高英英 黄亦男

[摘要] **目的** 分析舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童螨过敏性鼻炎疗效及对白细胞介素-33(IL-33)、可溶性生长刺激表达基因2(sST₂)、II型固有免疫细胞(ILC2)水平的影响。**方法** 选取2019年2月至2021年8月南通市海门区人民医院儿童螨过敏性鼻炎的患者180例,根据治疗方法不同将其分为观察组和对照组,每组各90例。对照组给予对症治疗,观察组给予舌下含服粉尘螨滴剂。对比两组临床疗效,对比两组的症状积分、用药评分和视觉模拟量表(VAS)评分,对比两组治疗前后Eso计数及IL-33、sST₂、ILC2的水平。**结果** 观察组的临床疗效为97.80%高于对照组的90.00%,差异有统计学意义($\chi^2=4.745, P<0.05$);观察组治疗后的症状积分、用药评分和VAS评分均显著低于对照组,差异有统计学意义($t=3.239, 18.436, 3.787, P<0.05$);观察组治疗后Eso计数及IL-33、sST₂、ILC2水平均低于对照组,差异有统计学意义($t=2.911, 1.999, 2.536, 2.554, P<0.05$)。**结论** 舌下含服粉尘螨滴剂来治疗儿童螨过敏性鼻炎具有一定的疗效,并且在一定程度上改善了血清IL-33、sST₂、ILC2指标表达水平。

[关键词] 粉尘螨滴剂;过敏性鼻炎;白细胞介素-33;可溶性生长刺激表达基因2;II型固有免疫细胞

Effect of sublingual dust mite drops in the treatment of mite allergic rhinitis in children and its effect on serum IL-33, sST₂ and ILC2 levels

CAO WenHui*, GAO Yingying, HUANG Yinan

(Department of Otolaryngology, Haimen District People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226112)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the therapeutic effect of sublingual mite drops in the treatment of allergic rhinitis of mite in children and the effects on the levels of interleukin-33 (IL-33), soluble growth stimulus-expressed gene 2 (sST₂) and type II innate immune cells (ILC2). **Methods** A total of 180 children with mite allergic rhinitis in Nantong Haimen District People's Hospital from February 2019 to August 2021 were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 90 cases in each group. The control group was given symptomatic treatment, and the observation group was given sublingual dust mite drops. The clinical efficacy, symptom scores, medication scores and visual analog scale (VAS) scores of the two groups were compared. The levels of Eso count, IL-33, sST₂ and ILC2 before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The clinical effect in the observation group was 97.80% higher than that in the control group (90.00%), with a statistically significant difference ($\chi^2=4.745, P<0.05$). After treatment, the symptom score, medication score and VAS score in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($t=3.239, 18.436, 3.787, P<0.05$). After treatment, the Eso count, IL-33, sST₂ and ILC2 levels in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($t=2.911, 1.999, 2.536, 2.554, P<0.05$). **Conclusion** The sublingual administration of dust mite drops has a certain therapeutic effect on children with mite allergic rhinitis, and to some extent improves the expression

作者单位:江苏省南通市海门区人民医院耳鼻咽喉科,江苏,南通226112

*通信作者:曹文慧, E-mail: cwh761221@163.com

levels of serum IL-33, sST2 and ILC2 indicators.

[KEY WORDS] Dust mite drops; Allergic rhinitis; Interleukin - 33; Soluble growth - stimulating expression gene 2; Type II innate immune cells

过敏性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种鼻部的变态反应性疾病,属于全球性临床常见的过敏性疾病,人体接触到过敏原后,由免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的鼻黏膜慢性非传染性炎症疾病^[1]。患者常表现出的典型症状包括突然或反复发作的鼻塞、鼻痒、打喷嚏等,甚至有些患者还会出现嗅觉失常、咳嗽、喘息等症状^[2]。AR还具有发病率高、发作反复且难以根治的特点,并且儿童的发病率呈现出逐年升高的趋势,对患儿的成长发育以及学习、日常生活质量等均会造成一定程度的影响^[3]。AR较为常见的过敏原为粉尘螨过敏,目前主要的治疗方法主要是避免接触、使用药物治疗以及特异性免疫治疗(Specific immune therapy, SIT)^[4]。其中SIT具有两种方式:皮下注射和舌下含服,皮下注射对于儿童患者来讲实施不便,存在严重不良反应的风险,故而限制了其在临床上的应用。因此,舌下含服是目前儿童患者的最佳选择。基于此,本文以舌下含服粉尘螨滴剂治疗儿童螨过敏性鼻炎为研究,探讨其临床疗效以及对白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)、可溶性生长刺激表达基因2(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)、II型固有免疫细胞(type2 innate lymphoid cells, ILC2)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2019年2月至2021年8月南通市海门区人民医院收治的180例儿童螨过敏性鼻炎的患者,根据治疗方法不同分为观察组和对照组,各90例。观察组男63例,女27例,年龄3~14岁,平均年龄(8.75±1.56)岁;对照组男57例,女33例,年龄4~14岁,平均年龄(7.34±1.11)岁,两组性别、年龄等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)》中AR的诊断标准^[5]且经临床综合诊断^[6]确诊为螨过敏性鼻炎患儿;患儿监护人对本研究知情,且同意参与,签署知情同意书;临床资料完整的患者。排除标准:具有心、肝、肾等重要脏器功能异常的患者;对使用药物过敏的患者;

合并精神疾病的患者;依从性差的患者。本研究获得南通市海门区人民医院的伦理委员会同意。

1.2 研究方法

对照组给予常规对症治疗,使用糠酸莫米松鼻喷雾剂(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20113481),每侧各喷2喷(每喷为50 μg),一日一次;观察组给予舌下含服粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技有限公司,国药准字S20060012)进行脱敏治疗,均使用粉尘螨滴剂1~4号,滴于舌下含1 min后吞服,每日一次,且在每日固定时间服用,最好在早饭前服用常用量分为递增量和维持量,递增量为1号、2号、3号,维持量为4号、5号。治疗开始的1~3周使用递增疗法,其中第1周使用1号滴剂含服1滴;第2周使用2号滴剂含服1滴;第3周使用3号滴剂含服1滴;第4周开始使用4号滴剂含服3滴。病情严重时可口服氯雷他定片(河南九势制药股份有限公司,国药准字H20050009),体重>30公斤,一日一次,一次一片(10 mg),体重<30公斤一日一次,一次半片(5 mg),症状缓解后即停药。两组均需要治疗18个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

依据《变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案》中的评定标准^[7]来进行临床疗效有效率的计算,从喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒4个方面来计算改善率,≥66%为显效,65%~26%为有效,≤25%为无效,总有效率=显效+有效。

1.3.2 症状积分、用药评分和VAS评分

①症状积分^[8]:按照严重程度积分,以喷嚏、流涕、鼻塞、鼻痒这4种症状来积分,每种症状3分,越严重数越大,总分12分。②用药评分^[9]:不使用药物积0分,使用氯雷他定等相关药物积1分,局部使用糖皮质激素积2分,口服使用糖皮质激素积3分,将所有用药积分相加则为最终得分。③VAS评分^[8]:用0~10的标尺,根据患者自己的症状,来进行评估,0为无症状,数字越大则症状越严重,最为严重时为10。

1.3.3 Eso计数及IL-33、sST2、ILC2表达水平

Eso计数是让患者常规采集无名指端血液,使

用五分类血细胞全自动分析技术仪检测嗜酸性粒细胞。采用酶联免疫吸附试验进行 IL-33、sST₂、ILC2 的检测。所有患儿均需清晨采取空腹静脉血 6 mL, 进行 3 000 r/min 离心 10 min (半径为 10 cm), 取上清液, 采用长春汇力生物科技有限公司提供的检测试剂, 严格按照试剂所配套操作说明, 由专业的技术人员来进行操作。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 版本软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组患儿临床疗效总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 临床疗效对比 [*n*(%)]
Table 1 Comparison of clinical efficacy [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	90	75(83.33)	13(14.44)	2(2.22)	97.80
对照组	90	52(57.78)	29(32.22)	9(10.00)	90.00
χ^2 值					4.745
<i>P</i> 值					0.029

2.2 两组症状积分、用药评分和 VAS 评分比较

治疗前, 两组症状积分、用药积分以及 VAS 评分比较差异均无统计学意义 (*P*>0.05); 治疗后, 两

组患者上述指标均低于治疗前, 且观察组上述评分低于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 Eso 计数及 IL-33、sST₂、ILC2 表达水平比较

治疗前, 两组 Eso 计数及血清 IL-33、sST₂、ILC2 指标比较差异均无统计学意义 (*P*>0.05); 治疗后, 两组患者上述指标均低于治疗前, 且观察组上述指标低于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

3 讨论

AR 是耳鼻喉科最为常见的疾病之一, 其发作主要是由于接触到了变应原, 例如螨虫、柳絮、花粉等, 而非特异性因素也可以导致 AR, 如灰尘、刺鼻的气味、烟雾等。有相关研究表明^[9], 检测部分儿童对 19 种过敏原的总体阳性率可高达 62.8%。据相关研究的保守统计^[10], AR 患者已超过 5 亿人, 严重的影响到了人们的身心以及健康问题。虽然 AR 本身不是十分严重的疾病, 但其与耳鼻相关方面的症状表现会使患者的生活质量下降, 会影响到患者的睡眠质量, 使人的心情变得焦虑, 严重者甚至会导致心理障碍等方面的问题。目前, 逐渐变得规范的治疗措施可以较好地控制 AR 的各种症状, 但该领域的医疗工作者以及研究人员, 仍十分注重更加高效的 AR 防治措施的相关研究^[11]。舌下特异性免疫治疗就是其中一种, 基于此, 本次研究是为探讨舌下含服粉尘螨滴剂对螨过敏性鼻炎患儿的治疗疗效, 以及血清 IL-33、sST₂、ILC2 水平对其的影响。

表 2 症状积分、用药评分和 VAS 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of symptom score, medication score and VAS score ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	症状积分		用药评分		VAS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	6.74±1.51	1.66±0.81 ^a	2.49±0.38	0.32±0.15 ^a	5.47±1.45	2.91±0.61 ^a
对照组	90	6.71±1.11	2.11±1.04 ^a	2.52±0.33	0.87±0.24 ^a	5.75±1.46	3.23±0.52 ^a
<i>t</i> 值		0.152	3.239	0.566	18.436	1.291	3.787
<i>P</i> 值		0.880	0.001	0.573	<0.001	0.198	0.0002

注: 与治疗前比较, ^a*P*<0.05。

表 3 Eso 计数及 IL-33、sST₂、ILC2 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Eso count and expression levels of IL-33, sST₂ and ILC2 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Eso 计数		IL-33 (ng/L)		sST ₂ (pg/mL)		ILC2 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90	10.97±3.55	4.01±1.62 ^a	6.92±0.48	3.52±0.89 ^a	22.94±6.43	14.36±2.65 ^a	6.77±1.95	1.59±0.92 ^a
对照组	90	10.95±3.47	4.76±1.83 ^a	6.71±1.33	3.76±0.71 ^a	22.69±6.82	15.44±3.05 ^a	6.84±1.85	1.92±0.81 ^a
<i>t</i> 值		0.038	2.911	1.409	1.999	0.253	2.536	0.247	2.554
<i>P</i> 值		0.969	0.004	0.161	0.047	0.801	0.012	0.805	0.012

注: 与治疗前比较, ^a*P*<0.05。

舌下特异性免疫治疗可以促进嗜酸性粒细胞的凋亡,抑制了嗜酸性粒细胞的生长,炎症反应就可以减轻,从而临床症状会得到相应的缓解,表明嗜酸性粒细胞可以体现AR的严重程度。有相关研究表明^[12],舌下特异性免疫治疗对AR具有一定的安全性及有效性,其操作简便、安全的优点十分适用于儿童,且治疗过程中不会出现严重的药物过敏、休克及鼻塞、鼻痒、疼痛等不良反应。此次研究表明,观察组的临床疗效更好,总有效率高达97.80%,而对照组为90.00%,明显低于观察组,表明粉尘螨滴剂对于AR患儿具有一定临床疗效,对于患儿用药的不良症状反应以及痛觉都只有较为轻微的影响,使用舌下含服粉尘螨滴剂比常规的对症用药效果更好,与刘飞等^[13]研究结果一致。据本研究结果显示,症状积分、用药积分以及VAS评分治疗后观察组得分明显低于治疗前,说明粉尘螨滴剂舌下SIT可有效改善螨致敏AR患儿的症状。与杨娟等^[14]研究结果一致。

IL-33主要在上皮细胞、肥大细胞等细胞核内表达,是IL-1家族中的新成员,其可激活炎症细胞,从而会产生炎症因子,在细胞受到损伤时,ATP会发出信号通路,可以快速释放出IL-33,并且会在炎症刺激和免疫反应时指标水平升高^[15]。细胞轴失衡是AR发病的免疫学机制,目前有研究证实嗜酸性粒细胞以及其他一些因素会导致细胞轴失衡。sST₂主要存在于血清中,是IL-33的特异性受体中的一种模型,其是通过竞争结合的方式与IL-33一起,如此可抑制IL-33发挥生物活性,阻止AR的发生。ILC2是一个重要的固有淋巴细胞亚群,其连接固有免疫和获得性免疫,参与了炎症反应,是整个2型免疫炎症反应的总启动因子^[16]。本次研究结果还表明,与对照组相比,治疗后观察组Eso计数及相关指标的表达水平较低,表明舌下含服粉尘螨滴剂具有一定的效果,可以使相关指标水平降下来。舌下特异性免疫治疗的关键是诱导外周T细胞耐受,建立外周T细胞的耐受,调节嗜碱性粒细胞的活化值,可以降低IgE介导的组胺释放出来,从而达到治疗的目的。与王晓强等^[17]研究结果一致。

综上所述,舌下含服粉尘螨滴剂对AR患儿具有一定的临床疗效,其更加安全便捷,使用过后,可降低血清IL-33、sST₂、ILC2指标水平,表明可以进行推广使用。

参考文献

- [1] 田慧琴,周晓俐,胡幼芳. 3~15岁儿童变应性鼻炎舌下免疫治疗的短期疗效[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(2): 226-229.
- [2] 林红艳,尚红坤,潘利平. 变应性鼻炎T淋巴细胞亚群、IFN- γ 及IgE水平与VitD的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1407-1410.
- [3] 唐力行,王蓬鹏,张薇,等. 儿童螨过敏性鼻炎的免疫治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(6): 476-480.
- [4] 王日相,吴爱祥,沈毅. 舌下含服免疫治疗对变应性鼻炎患儿的临床疗效[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(8): 981-985.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(1): 6-24.
- [6] 于静森,孙劲旅,尹佳,等. 户尘螨皮试液诊断户尘螨过敏的临床价值[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 41-47.
- [7] 顾之燕,董震. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3): 166-167.
- [8] 刘艾竹,王学艳,尹金淑,等. 不同评分在蒿属花粉变应性鼻炎预后评估中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(3): 408-410.
- [9] 武勇进,王鹏,刘智献,等. 标准化粉尘螨滴剂舌下免疫治疗变应性鼻炎患儿的疗效及TGF- β 和IL-13 mRNA表达水平的变化[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(4): 256-259.
- [10] Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, et al. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: An observational prospective study in primary care [J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(8): 881-888.
- [11] 贾媛媛,吴华杰,罗建峰,等. 陕西地区4 622例儿童变态反应性疾病过敏原分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 832-838.
- [12] 朱丹琛,冯彦,王斌全. 血清维生素D和IL-33/ST2水平与变应性鼻炎关系的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(9): 898-900.
- [13] 丁先碧,徐小玲,汪刚. 2017-2020年云阳县变应性鼻炎病例常见吸入性变应原特征分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(8): 1053-1055.
- [14] 黄秋菊,魏欣,林霞,等. 粉尘螨舌下免疫治疗对海南地区变应性鼻炎患者特异性IgG4表达水平的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(2): 135-139.
- [15] 刘飞,李烁,梁俊毅,等. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗螨过敏性变应性鼻炎患儿不同疗程的疗效[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(12): 1603-1606.
- [16] 杨娟,江洪,向奕琳,等. 舌下特异性免疫治疗对变应性鼻炎患者的疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(1): 53-56.
- [17] 刘果,刘锋. IL-33/ST2信号通路在变应性鼻炎中的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(6): 565-568.

厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗对剖宫产术后患者 GAS、MLT 及 VIP 水平的影响

王海锋^{1*} 孟怡¹ 刘青²

[摘要] 目的 分析厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗对剖宫产术后患者 GAS、MLT 及 VIP 水平的影响。方法 选取2018年3月至2019年6月于秦皇岛市第二医院行剖宫产术且无用药禁忌症的产妇180例,根据治疗方式不同分成A组(厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗)60例、B组(厚朴排气合剂治疗)60例及C组(卡孕栓治疗)60例,对比三组术后恢复时间、住院时间及产后24 h出血量、体征评分、血清 GAS、MLT 及 VIP 水平及并发症发生情况。结果 术后肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间、住院时间、产后24 h出血量:C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。三组术后1 d体征评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),体征评分术后2 d、术后3 d:C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。VIP术后1 d、术后3 d水平:A组<B组<C组,GAS、MLT术后1 d、术后3 d水平:C组<B组<A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组并发症发生占比低于B组、C组,但三组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗可促进剖宫产术后患者胃肠功能恢复,改善产妇临床症状和体征,其作用机制可能与升高患者血清 GAS 和 MTL 水平、抑制 VIP 水平有关。

[关键词] 厚朴排气合剂;剖宫产;卡孕栓;胃泌素;胃动素;血管活性肠肽素

Effect of Houpu exhaust mixture combined with Kamei suppository on GAS, MLT and VIP levels of patients after cesarean section

WANG Haifeng^{1*}, MENG Yi¹, LIU Qing²

(1. Department of Obstetrics, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600; 2. Department of Nephrology, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Houpu exhaust mixture combined with Kamei suppository on GAS, MLT and VIP levels of patients after cesarean section. **Methods** 180 cases of parturient who underwent cesarean section in the Second Hospital of Qinhuangdao City from March 2018 to June 2019 and had no drug contraindications were selected, and according to different treatment methods, they were divided into group A (Houpu exhaust mixture combined with card pregnancy suppository treatment) of 60 cases, group B (Houpu Paiqi mixture treatment) of 60 cases and group C (carprogesterone suppository treatment) of 60 cases, the postoperative recovery time, hospitalization time, postpartum 24 h bleeding volume, sign score, serum GAS, MLT and VIP level, and the incidence of complications were compared among the three groups. **Results** The postoperative bowel sound recovery time, first exhaust time, first defecation time, hospital stay, postpartum blood loss 24 h: group C <group B <group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the three groups in the score of physical signs 1 day after surgery ($P>0.05$), and the score of physical signs 2 and 3 days after

基金项目:秦皇岛市卫健委科研项目(201902A107)

作者单位:1.秦皇岛市第二医院产科,河北,秦皇岛 066600

2.秦皇岛市第二医院肾内科,河北,秦皇岛 066600

*通信作者:王海锋, E-mail:19316050171@163.com

surgery: group C < group B < group A, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). VIP level 1 d and 3 d after surgery: group A < group B < group C; GAS and MLT levels 1 d and 3 d after surgery: group C < group B < group A, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of complications in group A was lower than that in group B and group C, but there was no statistical significance among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Houpu exhaust mixture combined with Carprost suppository treatment can promote the recovery of gastrointestinal function of patients and improve clinical symptoms and signs of parturient after cesarean section, its mechanism of action may be related to the increase of serum GAS and MTL levels, and the inhibition of VIP levels.

[KEY WORDS] Houpu exhaust mixture; Cesarean section; Carprogesterone suppository; Gastrin; Motilin; Vasoactive enteropeptide

剖宫产术是指切开腹壁、子宫,通过手术取出胎儿的方式。相关研究报道显示,目前我国剖宫产率在30%~40%,超过了世界卫生组织建议的剖腹生产率<15%^[1]。剖宫产手术因疼痛应激反应等影响,易致产妇胃肠功能出现暂时性麻痹状态,出现腹胀等症状,严重者甚至发生肠梗阻^[2]。产妇提早恢复胃肠功能可促进其进食,同时促进切口愈合,降低术后并发症率。因此,如何促进剖宫产患者术后胃肠功能恢复是现临床上探讨重点^[3]。厚朴排气合剂具有行气消胀、宽中除满功效,对治疗妇科术后早期肠麻痹疗效显著。有研究报道,对于剖宫产患者术后仅单一用药无法快速使其胃肠功能恢复,因此建议联合其他药物进行治疗^[4]。卡孕栓可使胃肠道平滑肌收缩,加快术后胃肠功能恢复。有研究指出,血清胃泌素(Gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MLT)及血管活性肠肽素(vasoactive intestinal peptide, VIP)均可作为判断胃肠功能恢复的重要指标^[5]。对此,本文旨在分析厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗对剖宫产术后患者GAS、MLT及VIP水平变化影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月至2019年6月于秦皇岛市第二医院行剖宫产术的产妇180例,根据治疗方式不同分成A组(厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗)60例、B组(厚朴排气合剂治疗)60例及C组(卡孕栓治疗)60例,其中A组平均年龄(27.78 ± 7.64)岁,平均孕周(39.57 ± 1.41)周,平均体重(65.97 ± 9.54)kg; B组平均年龄(28.02 ± 7.45)岁,平均孕周(39.41 ± 1.54)周,平均体重(65.97 ± 9.54)kg; C组平均年龄(27.84 ± 7.54)岁,平均孕周(39.74 ± 1.67)周,

平均体重(65.38 ± 9.69)kg。三组产妇一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。患者对研究知情同意。

纳入标准:①定期孕检,建档记录,超声提示未单活胎;②符合子宫下段剖宫产术指征;③无用药禁忌症;排除标准:①心理障碍或精神疾病者,表达能力异常;②合并严重的妇科疾病;③合并影响胃肠动力的消化系统疾病者;④肝、肾功能不全及有心脏疾病等。

1.2 方法

A组:采取厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗,即在胎儿娩出后舌下含服卡孕栓(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H10800007)1mg,术后6h、10h共两次分别口服厚朴排气合剂(瑞阳制药有限公司,国药准字Z20050563)50mL。

B组:采取厚朴排气合剂治疗,在产妇术后6h、10h共两次分别口服厚朴排气合剂50mL。

C组:采取卡孕栓治疗,在胎儿娩出后舌下含服卡孕栓1mg。三组均治疗3d。

1.3 观察指标

1.3.1 三组术后恢复时间、住院时间及产后24h出血量对比

观察并记录术后肠鸣音恢复时间、首次术后排气、排便时间、住院时间及产后24h出血量。术后肠鸣音恢复时间通过术后6h开始每2h医生听诊1次,直到闻及首次肠鸣音。产后24h出血量采用称重法(提前对纱布、敷料、卫生巾等称重,用后再称重,二者相减后得到重量换算成毫升数,血液比重1.05)。

1.3.2 三组体征评分对比

对比两组术后第1天、第2天及第三天的体征

评分^[6]。体征评分:腹痛:无腹痛为0分;轻度疼痛,但不影响睡眠为1分;中度疼痛,已经影响睡眠,且需要一般止痛药才可缓解为2分;重度疼痛,一般止痛药不能缓解,需中枢性镇痛药才可缓解为3分。腹胀:术后在肛门排气前,患者无腹胀感为0分;轻微腹胀为1分;患者腹部膨隆,主诉切口胀痛,但能忍受为2分;患者腹部膨隆,切口胀痛,烦躁不安为3分。恶心呕吐:无恶心呕吐为0分;轻微恶心,腹部不适但无呕吐为1分;呕吐明显,但无胃内容物呕出为2分;重度呕吐,有胃内容物呕出,需药物控制为3分。

1.3.3 三组血清 GAS、MLT 及 VIP 水平对比

所有研究对象于术后第1、3 d空腹状态抽取静脉血5 mL,及时送往离心(3 000 r/min,离心半径10 cm,15 min),采集上清液,统一保存在冰箱-80℃冷藏,待检测血清 GAS、MLT 及 VIP 水平。采用放射免疫法检测 GAS、MLT 及 VIP 水平。试剂盒由江西艾博因生物科技有限公司提供,严格按照试剂盒说明书使用。GAS 正常值:50~150 pg/mL, GAS>150 pg/mL 说明可能出现慢性胃炎、胃溃疡等疾病, GAS<50 pg/mL 说明可能出现内分泌功能问题;MLT 正常值:210~442 pg/mL, MLT>442 pg/mL 说明可能出现恶性肿瘤, MLT>210 pg/mL 说明胃肠功能障碍;VIP 正常值:20~53 pg/mL, VIP 水平过高过低均可说明出现胃肠道疾病^[7]。

1.3.4 三组并发症发生情况对比

并发症包括腹痛、腹胀、恶心呕吐、面色潮红等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用 *t* 检验,多组比较采用方差检验;计数数据采用 *n*(%)表示,并采用 χ^2 检验;均以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组恢复时间比较

术后肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间、住院时间、产后24 h出血量:C组<B组<A组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 三组体征评分变化比较

三组术后1 d体征评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),体征评分术后2 d、术后3 d:C组<B组<A组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表2 三组体征评分变化比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 2 Comparison of changes in physical sign scores among the three groups $[(\bar{x} \pm s), \text{points}]$

组别	<i>n</i>	体征评分		
		术后1 d	术后2 d	术后3 d
A组	60	5.54±0.51	3.25±0.69 ^c	1.72±0.66 ^c
B组	60	5.63±0.56	4.45±1.53 ^{bc}	2.83±1.42 ^{bc}
C组	60	5.65±0.62	5.51±1.12 ^{abc}	3.38±1.08 ^{abc}
<i>F</i> 值		1.57	58.15	36.65
<i>P</i> 值		0.210	<0.001	<0.001

注:与A组比较,^a*P*<0.05;与B组比较,^b*P*<0.05,同组间不同时间点比较,^c*P*<0.05。

2.3 三组血清 GAS、MLT 及 VIP 水平比较

VIP 术后1 d、术后3 d水平:A组<B组<C组, GAS、MLT 术后1 d、术后3 d水平:C组<B组<A组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

2.4 三组并发症发生情况比较

A组并发症发生占比低于B组、C组,但三组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

3 讨论

剖宫产术后由于受到手术刺激及麻醉药物的影响等,致使产妇胃肠功能恢复受到影响,肠蠕动减慢。如果不及时处理,易影响伤口愈合及机体恢复,甚至可致麻痹性肠梗阻等并发症。因此,如

表1 三组恢复时间对比 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of recovery time among the three groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	术后肠鸣音恢复时间(d)	首次排气时间(d)	首次排便时间(d)	住院时间(d)	产后24 h出血量(mL)
A组	60	8.39±3.62	16.37±3.33	30.36±7.25	4.56±0.42	265.37±32.33
B组	60	14.71±3.23 ^a	20.75±4.19 ^a	34.34±8.62 ^a	5.41±1.03 ^a	342.75±43.19 ^a
C组	60	15.75±4.62 ^{ab}	24.14±5.36 ^{ab}	38.45±9.53 ^{ab}	6.83±1.55 ^{ab}	387.94±45.19 ^{ab}
<i>F</i> 值		64.87	48.66	13.80	4.98	142.95
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.007	<0.001

注:与A组比较,^a*P*<0.05;与B组比较,^b*P*<0.05。

表3 三组血清 GAS、MLT 及 VIP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum GAS, MLT, and VIP levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GAS (pg/mL)		MLT (pg/mL)		VIP (pg/mL)	
		术后 1 d	术后 3 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 1 d	术后 3 d
A 组	60	95.37±10.85	116.58±14.72 ^c	302.72±25.25	346.52±30.07 ^c	26.72±4.25	22.52±3.07 ^c
B 组	60	95.43±10.65 ^a	108.23±13.21 ^{ac}	302.14±25.12 ^a	325.36±28.55 ^{ac}	27.14±4.12 ^a	24.36±4.55 ^{ac}
C 组	60	96.04±10.38 ^{ab}	103.28±12.42 ^{abc}	302.72±24.88 ^{ab}	313.03±26.24 ^{abc}	27.09±4.38 ^{ab}	27.28±5.42 ^{abc}
F 值		0.07	15.15	0.01	21.82	0.18	17.78
P 值		0.929	<0.001	0.989	<0.001	0.837	<0.001

注:与 A 组比较,^aP<0.05;与 B 组比较,^bP<0.05;同组间不同时间点比较,^cP<0.05。

表4 三组并发症发生率对比 [n(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of complications among the three groups [n(%)]

组别	n	腹痛	腹胀	恶心呕吐	面色潮红	并发症总发生率
A 组	60	0(0.00)	1(1.61)	1(1.61)	1(1.61)	3(5.00)
B 组	60	1(1.69)	2(3.38)	2(3.38)	1(1.69)	6(10.00)
C 组	60	2(3.33)	1(1.67)	4(6.67)	1(1.67)	8(13.33)
χ^2 值						2.468
P 值						0.291

何使剖宫产术后尽早恢复胃肠功能,成了产科临床讨论焦点^[8]。

中医将剖宫产术后胃肠功能障碍归为中医学肠结、肠痹等疾病范畴,认为其病因病机与腹部术后瘀血内阻,湿热瘀滞等因素密切联系。其病机关键在“滞”,而“六腑以通为用”,因此应治以“通”法^[9]。相关研究表明,厚朴排气合剂可促进剖宫产术后患者胃肠蠕动,具有消除腹胀等作用^[10]。本研究结果显示,术后肠鸣音恢复时间、首次排气时间、首次排便时间、住院时间及产后 24 h 出血量: C 组>B 组>A 组。究其原因,厚朴排气合剂组方为厚朴、木香、大黄和枳实,方中厚朴为可治疗胃肠气滞;大黄可通便泄热,对便秘、腹胀疗效显著;枳实可除胀消滞;木香善通大肠之气,通畅肠道气机,可止痛行气^[11]。上述药材协同作用,具有行气消胀、除满宽中作用。卡孕栓有增加子宫收缩频率及收缩幅度、增强子宫肌层收缩力作用,抑制胃酸分泌,保护胃黏膜,促进胆汁分泌^[12]。因此,厚朴排气合剂联合卡孕栓达到了相辅相成的作用,促进了剖宫产术后产妇胃肠功能恢复。

临床认为术后胃肠功能恢复情况与胃肠激素的水平相关,如血清 GAS、MLT 及 VIP 等^[13]。GAS 是人体内重要的一种胃肠道激素,可作为消化功能疾病的诊断指标之一,其可刺激消化液分泌帮助胃内食物的消化。MLT 是消化道激素之一,其

由 Mo 细胞分泌,可促进和影响胃肠运动及胃肠道对水电解质的运输。手术刺激下可使小肠分泌 VIP,促使循环 VIP 明显增加,VIP 不仅可抑制胃的运动,且可降低胃紧张性^[14]。本次研究结果显示,VIP 术后 1 d、术后 3 d 水平比较:C 组>B 组>A 组,而 GAS、MLT 术后 1 d、术后 3 d 水平比较:A 组>B 组>C 组。提示厚朴排气合剂联合卡孕栓促进了剖宫产术后产妇 GAS、MTL 分泌,抑制了 VIP 生成,进而加快剖宫产术后产妇胃肠功能的恢复。分析原因在于:厚朴排气合剂对消化系统有着广泛的影响,表现为抗腹泻、抗溃疡作用,并能刺激味觉,反射性地引起唾液、胃液分泌,加快胃肠蠕动,进而增加 GAS、MLT 水平,抑制 VIP 生成,缓解实验性胃肠动力障碍,降低胃内残留率,促进小肠推进率。本次研究通过对比三组的并发症发生情况,发现厚朴排气合剂联合卡孕栓应用于剖宫产术安全性较高,且用药方法简单易行。

综上所述,厚朴排气合剂联合卡孕栓治疗可促进剖宫产术后患者胃肠功能恢复,改善产妇临床症状和体征,其作用机制可能与升高患者血清 GAS 和 MTL 水平、抑制 VIP 水平有关。

参考文献

- [1] 廖慧萍. 催产素联合卡孕栓对剖宫产宫缩乏力性出血的预防效果及对血压的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(20): 94-96+99.
- [2] 袁惠, 郝亚宁. 酪酸梭菌肠球菌三联活菌片联合雷贝拉唑三联疗法对老年功能性便秘患者肠道菌群及 NO、AChE、5-HT、GAS 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(19): 55-58+66.
- [3] Zhang J, Hu Z, Zhang Q, et al. Water-based drilling fluid for ultra-long horizontal intervals in Changqing oil and gas field[J]. Petrol Sci Technol, 2023, 41(7): 783-801.
- [4] 韩香妮, 屈婉红. 缩宫素联合卡孕栓预防子宫收缩乏力引起产后出血的临床疗效及不良反应观察[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1762-1763. (下转第 2040 页)

细菌对肿瘤免疫治疗的辅助作用

王儒帅¹ 王育民^{2*}

[摘要] 免疫治疗依赖于人类免疫系统,同时人类共生微生物是免疫系统的重要组成部分,在免疫治疗中承担重要作用。近年来,研究者发现细菌与肿瘤免疫治疗效果的预测和预后具有密切相关性。本文就细菌对肿瘤免疫治疗相关的研究展开综述,为提高检验水平和肿瘤免疫治疗效果提供理论依据。

[关键词] 细菌;肿瘤免疫治疗;生物标志物;联合治疗

The adjuvant effect of bacteria on tumor immunotherapy

WANG Rushuai¹, WANG Yumin^{2*}

(1. Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010010; 2. Laboratory Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China, 010010)

[ABSTRACT] Immunotherapy relies on the human immune system, while human commensal microorganisms are an important part of the immune system and assume an important role in immunotherapy. In recent years, researchers have found a close correlation between bacteria and the prediction and prognosis of tumor immunotherapy effects. In this paper, we review the studies related to bacteria on tumor immunotherapy to provide a theoretical basis for improving the level of testing and the effectiveness of tumor immunotherapy.

[KEY WORDS] viruses; tumor immunotherapy; biomarkers; combination therapy

肿瘤治疗的研究热点之一是免疫疗法,特别是免疫检查点抑制(Immune checkpoint inhibition, ICI)作为一种以程序性死亡受体1(Programmed death-1, PD-1)和程序性死亡受体配体1(Programmed death ligand 1, PD-L1)为代表的治疗实体瘤的经典免疫治疗方法,其临床试验结果表明,免疫疗法明显比传统化疗更有效^[1]。然而,随着ICI治疗的广泛应用,一些患者的免疫效果低于预期^[2]。Zhao等^[3]的研究表明,免疫系统在免疫治疗中起着决定性的作用,人体细菌作为免疫系统的重要组成部分,也可能在免疫治疗方面发挥补充作用。本文综述的内容集中于三个领域:新的预测性生物标志物、ICI与益生菌的联合治疗以及降低抗生素对肿瘤免疫疗法的影响。试图总结细菌

在肿瘤免疫治疗中的辅助作用,找到提高肿瘤免疫治疗有效性或改善肿瘤患者预后的方法。

1 预测性生物标志物

免疫疗法的显著疗效与生物标志物在治疗过程中的准确预测有必然联系,因此寻找并完善预测疗效的生物标志物是帮助患者获得最佳治疗的优先事项,而细菌有潜力成为新一代预测性生物标志物。研究表明,预测肿瘤疗效的标志物多与肿瘤细胞及其代谢产物相关,而现有的肿瘤免疫治疗标志物,如PD-L1/PD-1靶点、错配修复缺陷基因和肿瘤突变负荷,这些生物标志物存在种类少且反应滞后等问题^[4-5]。随着对免疫治疗和免疫系统的深入研究,特别是在抗癌治疗的背景下,研究

作者单位:1. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科,内蒙古,呼和浩特 010010

2. 内蒙古医科大学附属医院检验中心,内蒙古,呼和浩特 010010

*通信作者:王育民, E-mail: 807026232@qq.com

人员逐渐发现细菌与对各种疾病治疗的反应之间可能存在相互作用,例如,产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、粪大肠杆菌(*E. faecalis*)、嗜粘蛋白-阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)和分叉双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)的表达与不同地区和种族的黑色素瘤、肠道肿瘤和非小细胞肺癌患者的预后呈正相关,而毛霉菌(*Mucor*)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)低表达时患者具有更好的ICI疗效^[6-8]。结合相关文献整理出图1供参考。有证据表明菌群的变化可以预测治疗效果,Derosa等^[9]研究表明判断接受ICI治疗患者的预后时,菌群数量的变化可能比PD-1/PD-L1轴更敏感。但肠道菌群是复杂多样的,与复杂的体内环境相比,单个菌株的定量变化很难在复杂的人体中产生大的影响^[10]。因此,扩大细菌研究的范围是检验方向未来需要重点考虑的内容。在此基础上,进一步完善细菌之间产生反应的具体机制将更有利于了解免疫系统的变化。此外,临床试验的不可重复性不能被临床前实验所取代,在实验室验证菌群变化后,可以与经典肿瘤标志物进行对照试验并进行统计学分析。程思远等^[11]研究结果同样表明人类细菌的变化可作为新型生物标志物,这些研究将为ICI治疗的预后判断提供指导。

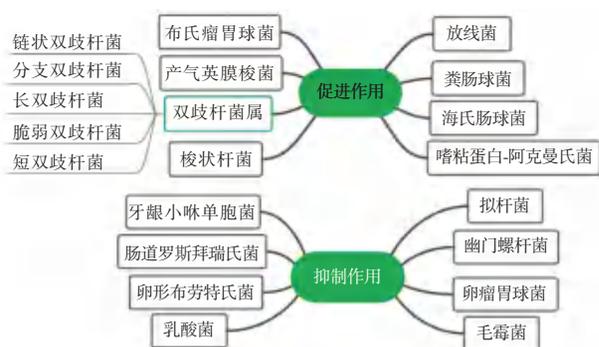


图1 促进或抑制ICI治疗临床反应的主要共生现象的总结图

Figure 1 Summary of the main symbiotic phenomena that promote or inhibit clinical responses to ICI treatment

2 ICI联合益生菌治疗

目前ICI治疗的局限性主要是存在免疫耐受和免疫逃逸等情况。研究表明,ICI与细菌中的益生菌联合治疗可提高患者抗肿瘤效果。Doroshov

等^[12]研究发现,在使用常规免疫疗法两年后,肿瘤细胞免疫逃逸的几率显著增加,但这种情况也可逆转,Narayan等^[13]研究证明微生物的调节作用可改善免疫治疗反应和减少免疫逃逸。类似的研究表明,肠道中的细菌是肿瘤微环境的一部分,参与维持肠道稳态和肿瘤免疫反应,甚至可能调节黑色素瘤患者接受PD-1治疗时出现的免疫耐受,并减少免疫激动剂抗体(immune agonist antibodies, IAAs)诱导的免疫毒性^[13-16]。另外,亦有研究表明接受ICI治疗的肿瘤患者使用抗生素会降低治疗效果,例如肾细胞癌和非小细胞肺癌^[17]。此类观点提供了丰富的证据,证明一些与人体共生的细菌在免疫系统中承担了重要的作用,还可能对免疫疗法有积极影响。亦有不同观点认为,免疫疗法无效者通常是以低丰富度的微生物环境为特征,而非单一菌种不足导致免疫耐受。若患者自服微生物制剂也可能导致免疫微环境紊乱,也有体外实验发现额外摄入益生菌会导致小鼠的抗肿瘤能力受损^[18]。另有研究表明,为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者补充益生菌对ICI治疗无显著影响^[2]。这些观点的矛盾也证明了关于细菌影响肿瘤免疫治疗的研究还需要进一步研究论证,尤其是免疫疗法联合益生菌治疗肿瘤的效果需要进一步分析。目前的研究表明,肿瘤免疫疗法与化疗、放疗和抗血管生成治疗的联合用药可显著改善治疗状态并提高生存率^[12, 15, 19]。综上所述,免疫疗法和益生菌的联合治疗可能对改善患者预后有很大帮助。

3 减少抗生素对肿瘤免疫治疗的影响

免疫受损的肿瘤患者容易发生感染,使用抗生素治疗会出现肿瘤免疫治疗疗效下降,目前研究发现细菌可能对减少抗生素影响肿瘤免疫治疗有一定帮助。研究表明,在感染未得到控制之前如果进行抗肿瘤治疗可能会导致身体衰弱、发热和增加ICI治疗的其它不必要风险,因此导致肿瘤免疫治疗可能失效^[14, 20]。人体免疫系统在控制机会感染时,可能会导致免疫细胞的耗竭,同时对免疫疗法产生负面影响,而一些导致人类慢性感染的微生物会增加宿主PD-1和PD-L1的表达,并增加肿瘤细胞免疫逃逸的可能性^[20-22]。在临床上通常用抗生素控制感染,Wang等^[23]研究表明,如果用普通抗生素控制感染,就会导致腹泻和免疫治

疗失败,这可能与抗生素破坏肠道菌群稳态有关。因此,减轻使用抗生素造成的副作用可能会对免疫疗法产生积极影响。一些研究表明,益生菌可能具有补充抗生素的潜力,由于益生菌本身定殖在肠道中维持肠道稳态,二者共生的前提是维持肠道健康的内部环境^[2,24-25]。但也有研究表明,使用益生菌与减少抗生素引起的副作用无关,这可能与补充的益生菌种类和抗生素造成原菌群被破坏程度都有关系,其具体原因仍有待进一步研究^[26-28]。相关试验数据的小样本量可能是引发争议的主要问题,对这些实验结果的 Meta 分析有助于预测益生菌在感染状态下对免疫治疗结果的直接影响。部分在非肿瘤患者中的研究表明,益生菌被证明对抗生素损伤的肠道微生物群具有恢复作用,但基于人类优势菌群的相似性,可以科学地假设它们在肿瘤免疫治疗中具有相同的作用,即可减少抗生素治疗的破坏性影响^[8,18,29]。然而,有必要在肿瘤免疫治疗患者中进行相关试验进一步验证这一科学假设。

4 总结与展望

尽管在国内外报道中,细菌在肿瘤免疫治疗过程中表现出理论优势,但完善相关实验数据并验证临床可行性是未来的主要研究方向。随着实验技术和多组学研究的发展,结果表明通过干预菌群影响肿瘤免疫治疗是可行的。但目前研究的难点在于将患者体内的细菌有效提取并细化分类,为新型生物标志物的精准性提供依据;另外,益生菌对肿瘤免疫治疗的影响需要进一步验证。除了扩大研究样本数量,还需要完善对调控免疫反应机制的研究。对现有数据进行 Meta 分析,这可能会消除相关研究争议,但存在影响因素多、样本量少的二次研究的局限性。

综上所述,研究人体细菌并调节菌群密度,这可能成为癌症免疫治疗的重要组成部分,肠道菌群研究也将成为精准医疗的下一个前沿领域。

参考文献

- [1] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE - 042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum - based chemotherapy (Chemo) as first - line therapy for patients (Pts) with PD - L1 - positive locally advanced/metastatic NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: i38-i38.
- [2] Takada K, Buti S, Bersanelli M, et al. Antibiotic-dependent effect of probiotics in patients with non-small cell lung cancer treated with PD - 1 checkpoint blockade [J]. *Eur J Cancer*, 2022, 172: 199-208.
- [3] Zhao M, Jiang G, Zhou H, et al. Gut microbiota: a potential target for improved cancer therapy [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149: 541-552.
- [4] Kim SI, Cassella CR, Byrne KT. Tumor Burden and Immunotherapy: Impact on Immune Infiltration and Therapeutic Outcomes [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 629722-629722.
- [5] Bocanegra A, Blanco E, Fernandez-Hinojal G, et al. PD-L1 in Systemic Immunity: Unraveling Its Contribution to PD-1/PD-L1 Blockade Immunotherapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5918.
- [6] Najafi S, Majidpoor J, Mortezaee K. The impact of microbiota on PD-1/PD-L1 inhibitor therapy outcomes: A focus on solid tumors [J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121138-121138.
- [7] Guo S, Li L, Xu B, et al. A Simple and Novel Fecal Biomarker for Colorectal Cancer: Ratio of *Fusobacterium Nucleatum* Probiotics Populations, Based on Their Antagonistic Effect [J]. *Clin Chem*, 2018, 64(9): 1327-1337.
- [8] Ting NL, Lau HC, Yu J. Cancer pharmacomicrobiomics: targeting microbiota to optimise cancer therapy outcomes [J]. *Gut*, 2022, 71: 1412-1425.
- [9] Derosa L, Routy B, Thomas AM, et al. Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2022, 28: 315-324.
- [10] Nomura M. Association of the gut microbiome with cancer immunotherapy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2023, 28: 347-353.
- [11] 程思远, 韩子翰, 郭晓欢, 等. 肠道菌群与肿瘤免疫治疗疗效及不良反应关系的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2022, 36(6): 520-525.
- [12] Doroshow DB, Sanmamed MF, Hastings K, et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 4592-4602.
- [13] Narayan VM. Altering the microbiome for immunotherapy-resistant urological tumors—An intriguing but still early concept [J]. *Cancer*, 2022, 128: 20-21.
- [14] Wan L, Wu C, Wu Q, et al. Impact of probiotics use on clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors therapy in cancer patients [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(2): 1841-1849.
- [15] Yu J, Yin Y, Yu Y, et al. Effect of concomitant antibiotics use on patient outcomes and adverse effects in patients treated with ICIs [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45: 386-394.
- [16] Blake SJ, James J, Ryan FJ, et al. The immunotoxicity, but not anti-tumor efficacy, of anti-CD40 and anti-CD137 immunotherapies is dependent on the gut microbiota. *Cell reports* [J]. *Medicine*, 2021, 2: 100464-100464.

- [17] Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in HCC - Mechanisms, diagnosis and therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72: 230-238.
- [18] Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response [J]. *Science*, 2021, 374: 1632.
- [19] Peng Z, Xu Y. Durable clinical response to immunotherapy in EGFR - mutated lung adenocarcinoma with squamous cell carcinoma transformation and high expression of PD-L1 after resistance development: A case report [J]. *Curr Probl Cancer Case Rep*, 2022, 8: 100199.
- [20] Liu Z, Liu T, Zhang X, et al. Opportunistic infections complicating immunotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11: 1689-1694.
- [21] Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer [J]. *DNA repair*, 2019, 83: 102673-102673.
- [22] Kabbani TA, Pallav K, Dowd SE, et al. Prospective randomized controlled study on the effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and amoxicillin-clavulanate or the combination on the gut microbiota of healthy volunteers [J]. *Gut microbes*, 2017, 8: 17-32.
- [23] Wang Y, Ma R, Liu F, et al. Modulation of Gut Microbiota: A Novel Paradigm of Enhancing the Efficacy of Programmed Death-1 and Programmed Death Ligand-1 Blockade Therapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 374-374.
- [24] Shi J, Wang K, Xiong Z, et al. Impact of inflammation and immunotherapy in renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20: 1.
- [25] Cárdenas PA, Garcés D, Prado-Vivar B, et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 as complementary treatment of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiome [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39: 1365-1372.
- [26] Kaku N, Matsumoto N, Sasaki D, et al. Effect of probiotics on gut microbiome in patients with administration of surgical antibiotic prophylaxis: A randomized controlled study [J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26: 795-801.
- [27] Chen L, Xu W, Lee A, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open label, randomized clinical trial [J]. *EBioMedicine*, 2018, 35: 87-96.
- [28] MacPherson CW, Mathieu O, Tremblay J, et al. Gut Bacterial Microbiota and its Resistome Rapidly Recover to Basal State Levels after Short-term Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment in Healthy Adults [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11192-14.
- [29] De Wolfe TJ, Eggers S, Barker AK, et al. Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection [J]. *PloS One*, 2018, 13: e0204253-e0204253.

(上接第 2036 页)

- [5] 赵丹, 安杰, 刘倩, 等. lncRNA RPAIN 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及对滋养细胞增殖和侵袭的影响 [J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(12): 34-39.
- [6] 葛静静, 王帮平, 蔡大棒. GAS、胃蛋白酶原在萎缩性胃炎中的表达及其与幽门螺杆菌感染相关性分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11): 1989-1992.
- [7] 任建丽, 刘建, 庞泰斌, 等. 厚朴排气合剂对宫颈癌手术后消化道功能恢复的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(10): 1576-1580.
- [8] Liu MBP, emailprotected, Emailprotected E, et al. Novel Shale Permeability Model Considering the Internal Dependencies of Effective Stress, Gas Sorption, and Flow-Regime Effects [J]. *Energy And Fuels*, 2023, 37(8): 5777-5791.
- [9] 施铁英, 冯丽. 厚朴排气合剂对老年 2 型糖尿病胃轻瘫患者胃肠激素、胃动力和氧化应激的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(8): 7-11.
- [10] 李魏, 俞兴群, 高志凌, 等. 厚朴排气合剂治疗脓毒症急性胃肠损伤患者的临床研究 [J]. *中国医药导报*, 2022, 19(7): 141-144.
- [11] Abreu LM, Cabrera D, Llanes-Estrada FJ, et al. Charm diffusion in a pion gas implementing unitarity, chiral and heavy quark symmetries [J]. *Ann Phys*, 2020, 326(10): 2737-2772.
- [12] 于胜男, 黄巧玲, 辛春兰, 等. 枳术汤辅助治疗对剖宫产术后产妇肠动力恢复和血清胃泌素、泌乳素的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(4): 453-456.
- [13] 沈学庆, 于桂龙, 赵燕. 右美托咪定联合地佐辛对急性肠梗阻患者术后痛觉过敏及胃肠功能恢复的影响 [J]. *转化医学杂志*, 2023, 12(1): 44-47+63.
- [14] 郑淑敏, 张红, 孙春亭, 等. 超声低中频电导治疗仪治疗与厚朴排气合剂对剖宫产术后胃肠道功能的影响 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(16): 2463-2467.

北京市第二康复医院(北京市羊坊店医院)

北京市第二康复医院(北京市羊坊店医院)位于北京市海淀区羊坊店街道双贝子坟路1号,紧邻北京市会城门公园及北京西站,是国家医疗保险定点二级康复专科医院。医院有着悠久的历史,可上溯到二十世纪初期的1911年,当时被称为平津铁路管理局医院。新中国成立后更名为北京铁路管理局医院。2004年6月整体移交到海淀区卫生局,现隶属于北京市海淀区卫生健康委员会。

医院建筑面积20 050余平方米,编制床位200张,目前主要开设康复医学科、内科、外科、中医康复科、妇科、口腔科、眼科、耳鼻喉科等十三个临床科室以及医学检验科、超声科、心电图室、脑电图室、放射科等十个医技科室。

医院与北京世纪坛医院、航天中心医院、北京大学肿瘤医院、北京大学口腔医院等多家医院建立了医联体协作网络。与北京市海淀区的甘家口社区卫生服务中心、香山社区卫生服务中心、温泉镇社区卫生服务中心等三十家单位建立了康复协作关系。

2022年8月12日,医院获批变更为二级康复专科医院,增名北京市第二康复医院医院。2022年9月,被批准为北京市基本医疗保险康复专科定点医疗机构。医院现有康复病床141张,康复科医生团队25人,其中博士3人、硕士15人;主任医师5人、副主任医师3人、主治医师10人;康复治疗师团队43人,其中硕士3人;中级康复治疗师3人、康复治疗师20人;护理团队42人,其中副主任护师1人,主管护师9人,护师19人。医院配置了各种先进的康复设备,包括美国CSMI HUMAC NORM多关节等速评估及训练仪、美国AlterGM320反重力跑台、美国QAL全系列关节CPM、德国菲兹曼contrex康复踏车、美国BBM平衡测试及训练系统、德国POWER-SLING多点多轴悬吊训练系统、丹麦MagproR30经颅磁刺激治疗仪、瑞士EMS Swiss DolorClas冲击波治疗仪、瑞士SCHILLER AT104心肺功能评估及训练系统、荷兰Enraf全系列物理治疗仪以及情景互动、步态分析等各种康复评定及治疗设备。康复医学科为医院的重点发展科室,科室现聘有10余位国家级、市级康复专家,引进康复相关人才100余人。康复医学科将现代康复、传统康复理念有机融合,为患者提供全方位的康复医疗服务。康复医学科目前开展了骨折术后及骨折延迟愈合康复、关节置换术后康复、运动损伤康复、神经及儿童康复等项目。中医康复发挥祖国传统医学优势,运用了传统中药结合针灸、艾灸、拔罐、推拿、小针刀、中药药浴、中药熏蒸等传统治疗方式。

康复医学科学科带头人李剑锋,医学博士,主任医师,北京市海淀区“骨干人才”,中国康复医学社区康复工作委员会常委等多个学术委员会委员及理事。擅长肩袖损伤、骨科术后康复、脊髓损伤及神经损伤临床康复。主持参与国家自然科学基金项目2项,其他各级课题多项,2022年获得并主持海淀区属卫生健康系统高层次人才发展计划项目。参编《重症康复指南》中国康复医学会康复医学指南丛书;译著《小儿骨科手术学》等3部,并先后发表SCI论文2篇、核心期刊论文30余篇。



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。

