



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

分子诊断与治疗杂志

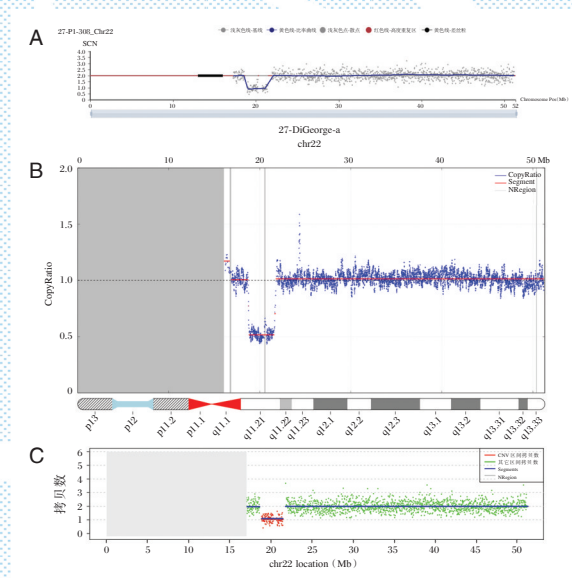
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2022年6月 第14卷 第6期 总第94期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 14 Number 6 June 2022



注:图A为试剂盒A的结果,样本的SCN为0.984;图B为试剂盒B的结果,Copy Ratio为0.524;图C为试剂盒C的结果,拷贝数为1.06。

图(918) 不同试剂盒 DiGeorge 综合征样本的检测结果

Figure(918) Results of DiGeorge syndrome by detection kits

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



韩霄



韩霄,1981年6月出生,2007年毕业于中国科学院武汉病毒研究所,获理学硕士学位;2012年进入韩国国立庆尚大学环境生命科学专业,获理学博士学位。

现任福州大学生物科学与工程学院教授,福建省生物医学工程学会理事。韩霄教授长期从事分子病毒学教学与研究,在感染性疾病多组学及细胞间通讯研究形成了一定的特色

和优势。承担及完成国家、省部级研究课题3项目,包括国家重点研发计划、福建省卫生教育联合攻关项目等。参与荣获福建省医学科技奖三等奖2项目。发表SCI论文30多篇(“Developmental Cell”,“Adv Sci”“Trends in Biotechnology”,“Int J Biol Macromol”,“Anal Chim Acta”等)。申请获批国家发明专利2项,获得中组部“高层次留学归国人员”,共青团中央“青年岗位能手”,中国农业科学院“青年英才”,福建省高层次人才,“闽江学者特聘教授”等荣誉。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2022年6月 第14卷 第6期 总第94期 Monthly Volume 14 Number 6 June 2022

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 2022年6月18日
定价 RMB 15.00元

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

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

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2022.6.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学院信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2021年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2022年6月 第14卷 第6期

目次

述评

血清淀粉样蛋白A的临床运用新进展 槐以放 年士艳 冯磊(903)

论著

多囊卵巢综合征患者血浆外泌体的差异蛋白质组学分析 王宏锋 张翠莲 谷保霞 等(907)

AMI并发心力衰竭患者BDNF、CA-125、cTnI水平变化及影响因素
..... 贾立娟 侯月柳 于芳 等(912)

染色体微缺失检测准确性评价 曲守方 李丽莉 张文新 等(916)

岩鹿乳康联合他莫昔芬治疗HDB对p53蛋白及TGF- β 1水平的影响
..... 沈玲 罗玉群 李海滨 等(920)

维持性血液透析患者红细胞分布宽度与微炎症状态及心血管不良事件相关性
..... 潘丹 邱明生 郑栓 等(924)

HPV E7蛋白、sHLA-G、STNFR在宫颈癌及癌前病变中检测价值 吴艳 赵倩 康丽宏 等(928)

EB病毒感染与胃癌临床病理特征的相关性 吴景 李晓洁 何杰(933)

FSHR、pAKT及NF- κ B在卵巢癌组织中的表达及与恶性程度的关系
..... 路晓琳 郝娜 秦杰 等(936)

969例呼吸道感染儿童中人博卡病毒的感染情况与临床特征分析
..... 欧顺婧 甘正飞 邓国珍 等(941)

2型糖尿病肾病患者血清肌酐酶-1、 β 2-微球蛋白水平及其与肾功能的关系
..... 周红军 许珊珊 杨铭(945)

尿酸水平、同型半胱氨酸水平及联合检测对原发性高血压患者冠心病发生的预测价值
..... 李怡茹 郑丹 黄蓉 等(949)

MFG-E8水平对急性胆源性胰腺炎继发胰周积液的诊断价值
..... 宋家玉 印山河 魏杰 等(953)

结核T细胞斑点试验在肺癌合并肺结核中的应用及影响因素
..... 范彦博 王安帮 夏青 等(957)

PUMA基因在急性髓系白血病患者表达水平及与预后的相关分析
..... 林樟萍 王可环 谭三阳(961)

外周血MIR-143、miR-33a水平与膀胱癌临床病理特征及化疗疗效的关系
..... 王丽丽 崔艳歆 崔华硕(966)

重症肺炎患者外周血NLRP3炎性小体表达水平的变化及临床意义
..... 刘艳辉 范永会 王建文(970)

益气通络法联合吡非尼酮治疗肺络闭阻证特发性肺纤维化患者临床研究
..... 张秀芳 王丽 陈景行(975)

TPO、IL-1及MRE11在再生障碍性贫血患儿中的检测意义 史小莺 屈明利 张栩静(979)

Elastin、LRP-1、VIP在盆腔脏器脱垂患者中的表达及检测价值	吴明秀 李秋萍 刘巍(983)
不同年龄男性患者颈动脉粥样硬化与冠脉病变的相关性分析	张明高 杨威 吕媛媛等(987)
龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1与种植体周围炎ISQ值的关系及联合诊断价值	曹宇皎 谢红梅 田虹等(992)
血清Sox2、p53、ST2水平变化与肺腺癌化疗预后转归的关系	庄大洁 李玉婷 宋忠全等(996)
血清sICAM-1联合超声检查对肝内胆胆汁淤积孕妇不良妊娠结局的预测价值	陈婷婷 陆月婷 陈月清(1000)
老年脑卒中后抑郁水平与5-HT、炎性因子和BDNF水平的关系	徐倩倩 钱旭东 孙凡等(1004)
血清EGF、sCD163及IL-6在新生儿肺炎患儿中的表达及临床价值	曹哲 常会娟 李柯等(1008)
CA15-3、CEA、CA125和COX-2联合检测在乳腺癌诊断中的价值	田平 宣小山 陈敬(1012)
2%盐酸米诺环素软膏对慢性牙周炎患者IL-17、TNF- α 、sICAM-1的影响	蔡晨雨 蔡世新 李媛媛等(1016)
单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎SAA、INF- γ 及IL-33水平变化	师玉霞 张莹莹 王妍等(1020)
AECOPD患者IL-13、FB及NT-proBNP水平与肺通气功能的相关性	李萍 朱玉芬 张繁等(1024)
米诺环素对慢性牙周炎患者IL-6、MCP-1、MMP-8及TGF- β 水平的影响	苏娟娟 王琳 朱永翠(1028)
两种通气模式治疗COPD合并II型呼吸衰竭对CRP、IL-8及IL-27的影响	吴瑶 邱晓娟 宋康等(1032)
氟米龙治疗急性结膜炎的临床疗效及TNF- α 、IL-6及IL-10水平变化	陈敏 杨兰 陈中山等(1036)
PCT、CRP和NT-ProBNP在心功能不全并肺部感染中的变化及预测价值	金妍 石志华 张可(1040)
TAMs、PRL-3和C-erbB-2与乳腺癌淋巴结转移及预后的相关性	王丽娟 林晓茹 陈云婷等(1044)
病毒性心肌炎患儿血清IL-35、miR-155和SAA的表达及临床意义	张小建 张军毅 冯嵩(1048)
血清MMP-9、COX-2、CGRP对偏头痛经导管封堵PFO预后的预测价值	马杰 廖红娟 张焱等(1052)
血清CEA、sEC、sTNFR-P55预测乳腺癌术后转归的意义	王然然 甄桂新 刘昆等(1056)
血清lncRNA GAS5水平与2型糖尿病患者心血管疾病风险的相关性	张伟 韩洁 孙茜等(1060)
氨甲环酸联合卡贝缩宫素对剖宫产术后PLT、FIB及Hb水平的影响	徐尚军 常向红 吕玲玲(1064)
结外Rosai-Dorfman病的相关临床病理特征及文献复习	张亚男 潘国庆 李睿等(1068)
盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激对PFD者RLX、TIMP-2及ET-1的影响	陈娜 梁琛 李丽霞等(1072)

综 述

在线使用联机B干粉在血液透析中的应用	叶晓燕 柯军 邹米莎等(1076)
--------------------------	-------------------

专家风采

韩霄	(封二)
----------	------

实验室巡礼

福州大学生物科学与工程学院	(封三)
---------------------	------

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 14 Number 6 June 2022

CONTENTS

COMMENTS

Advances in clinical application of serum amyloid A

HUAI Yiqi, NIAN Siyan, FENG Lei (903)

ORIGINAL ARTICLES

Differential proteomic analysis of plasma exosomes in patients with polycystic ovary syndrome

WANG Hongfeng, ZHANG Cuilian, GU Baoxia, WANG Qian, SUN Yingpu (907)

Changes and influencing factors of BDNF, CA-125, cTnI levels in patients with AMI complicated by heart failure

JIA Lijuan, HOU Yueliu, YU Fang, WANG Tao (912)

Evaluation of the accuracy of chromosomal microdeletion detection

QU Shoufang, LI Lili, ZHANG Wenxin, SUN Nan, HUANG Chuangfeng, HUANG Jie (916)

Effects of Yanlurukang tablet combined with tamoxifen in the treatment of HDB on p53 protein and TGF- β 1 levels

SHEN Ling, LUO Yuqun, LI Haibin, YANG Hui (920)

Correlation analysis of red blood cell distribution width with micro inflammatory state and cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis patients

PAN Dan, QIU Mingsheng, ZHENG Shuan, CHEN Yunzhuang (924)

Detection value of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR in cervical cancer and precancerous lesions

WU Yan, ZHAO Qian, KANG Lihong, CHANG Miao (928)

Correlation between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of gastric cancer

WU Jing, LI Xiaojie, HE Jie (933)

Expression of FSHR, pAKT and NF- κ B in ovarian cancer tissues and their relationship with the degree of malignancy

LU Xiaolin, HAO Na, QIN Jie, CHENG Yanmei (936)

Analysis of the infection and clinical characteristics of human Bocavirus in 969 children with respiratory tract infection

OU Shunjing, GAN Zhengfei, DENG Guozheng, HUANG Xiaoxue, LUO Hongzhi, ZHENG Yang, ZHA He (941)

Serum carnosinase-1 and β 2-microglobulin levels in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationship with renal function

ZHOU Hongjun, XU Shanshan, YANG Ming (945)

Predictive value of serum uric acid, homocysteine levels and combined detection on the occurrence of coronary heart disease in patients with essential hypertension

LI Yiru, ZHENG Dan, HUANG Rong, LI Ting (949)

Diagnostic value of mfg-e8 level in peripancreatic effusion secondary to acute biliary pancreatitis

SONG Jiayu, YIN Shanhe, WEI Jie, YANG Weifu (953)

Application and influencing factors of T-SPOT.TB test in lung cancer complicated with pulmonary tuberculosis

FAN Yanbo, WANG Anbang, XIA Qing, XU Lingling, WEI wei (957)

The expression level of PUMA gene in patients with acute myeloid leukemia and its correlation with prognosis

LIN Zhangping, WANG Kehuan, ZHAO Lian, WANG Xiaohua, TAN Sanyang (961)

Relationship between peripheral miR-143 and miR-33a levels and clinicopathological characteristics of bladder cancer and the efficacy of chemotherapy

WANG Lili, CUI Yanxin, CUI Huasuo (966)

Changes and clinical significance of peripheral blood NLRP3 inflammasome expression in patients with severe pneumonia

LIU Yanhui, FAN Yonghui, WANG Jianwen (970)

Clinical study of Yiqi Tongluo method combined with pirfenidone in the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with pulmonary collateral obstruction syndrome

ZHANG Xiufang, WANG Li, CHEN Jingxing (975)

Detection significance of TPO, IL-1 and MRE11 in children with aplastic anemia <i>SHI Xiaoying, QU Mingli, ZHANG Xujing</i>	(979)
Expression and detection value of Elastin, LRP-1 and VIP in patients with pelvic organ prolapse <i>WU Mingxiu, LI Qiuping, LIU Wei</i>	(983)
Correlation analysis of carotid atherosclerosis and coronary artery disease in male patients of different ages and its influencing factors <i>ZHANG Minggao, YANG Wei, LV Yuanyuan, QIN Mengyun, YANG Guozhen, HUANG Xinyao, HAN Hongyan</i>	(987)
Relationship between MUC-4, HIF-1 α , MCP-1 and peri-implantitis ISQ values in gingival sulcus fluid and their diagnostic value <i>CAO Yujiao, XIE Hongmei, TIAN Hong, LI Jiang-ning, LIU Rong, XIA Fei, YAN Yahui, WEI Libin, HAN Xue</i>	(992)
Relationship between the changes of serum Sox2, p53, ST2 levels and the prognosis of lung adenocarcinoma after chemotherapy <i>ZHUANG Dajie, LI Yuting, SONG Zhongquan, LI Xiufeng, WU Liping</i>	(996)
Predictive value of serum sICAM-1 combined with ultrasonography on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with intrahepatic cholestasis <i>CHEN Tingting, LU Yueting, CHEN Yueqing</i>	(1000)
The relationship between depression level and levels of 5-HT, inflammatory factors and BDNF in the elderly after stroke <i>XU Qianqian, QIAN Xudong, SUN Fan, LIU Heng, DOU Zhijie, GONG Jing, ZHANG Jian</i>	(1004)
Expression and clinical value of serum EGF, sCD163 and IL-6 in children with neonatal pneumonia <i>CAO Zhe, CHANG Huijuan, LI Ke, YU Yingying, YANG Zhen</i>	(1008)
Value of combined detection of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 in the diagnosis of breast cancer <i>TIAN Ping, XUAN Xiaoshan, CHEN Jing</i>	(1012)
Effects of 2% minocycline hydrochloride ointment on IL-17, TNF- α and sICAM-1 in patients with chronic periodontitis <i>CAI Chenyu, CAI Shixin, LI Yuanyuan, ZHANG Jianfen</i>	(1016)
Changes of SAA, INF- γ and IL-33 levels in children with bronchiolitis treated with adenosine monophosphate combined with budesonide <i>SHI Yuxia, ZHANG Yingying, WANG Yan, WANG Cai, GUO Zedi, CAO Huina, ZHAO Qiaoxia</i>	(1020)
The correlation between IL-13, FB and NT-proBNP levels and pulmonary ventilation function in parents with AECOPD <i>LI Ping, ZHU Yufen, ZHANG Fan, ZHOU Juanxia</i>	(1024)
Effect of minocycline on the levels of IL-6, MCP-1, MMP-8 and TGF- β in patients with chronic periodontitis <i>SU Juanjuan, WANG Lin, ZHU Yongcui</i>	(1028)
Effect of two ventilation modes on CRP, IL-8 and IL-27 in the treatment of COPD complicated with type II respiratory failure <i>WU Yao, QIU Xiaojuan, SONG Kang, WU Yuan, WANG Lina, XIN Hongjuan, GAO Ya, BAI Ling</i>	(1032)
Clinical efficacy of fluorometholone in the treatment of acute conjunctivitis and changes of TNF- α , IL-6 and IL-10 levels <i>CHEN Min, YANG Lan, CHEN Zhongshan, WU Lan, CHENG Qiong</i>	(1036)
Changes and predictive value of PCT, CRP and NT-Pro-BNP in cardiac insufficiency combined with pulmonary infection <i>JIN Yan, SHI Zhihua, ZHANG Ke</i>	(1040)
Correlation of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 with lymph node metastasis and prognosis of breast cancer <i>WANG Lijuan, LIN Xiaoru, CHEN Yunting, CHEN Luwen</i>	(1044)
Expression and clinical significance of serum IL-35, MIR-155 and SAA in children with viral myocarditis <i>ZHANG Xiaojian, ZHANG Junyi, FENG Song, LI Dan</i>	(1048)
Predictive value of serum MMP-9, COX-2, and CGRP on prognosis of transcatheter occlusion of PFO in migraine <i>MA Jie, LIAO Hongjuan, ZHANG Yan, LI Luyu, ZHANG Jieqiong, ZHAO Shuguang</i>	(1052)
The significance of serum CEA, sEC and sTNFR-p55 in predicting postoperative outcomes of breast cancer <i>WANG Ranran, ZHEN Guixin, LIU Kun, LU Yanqing, LIU Lanjie, LI Huijun, WANG Yanli</i>	(1056)
Correlation between serum lncRNA GAS5 level and cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus <i>ZHANG Wei, HAN Jie, SUN Qian, XU Jing, CAO Ning, PENG Liya</i>	(1060)
Effects of tranexamic acid combined with carbetocin on levels of PLT, FIB and Hb after cesarean section <i>XU Shangjun, CHANG Xianghong, LV Lingling</i>	(1064)
The clinicopathological characteristics and literature review of extranodal rosai-dorfman disease <i>ZHANG Yanan, PAN Guoqing, LI Rui, WANG Zhiyuan, SHI Yi, LIU Shiyue</i>	(1068)
Effect of pelvic floor muscle exercise combined with neuromuscular stimulation on RLX, TIMP-2 and ET-1 in PFD patients <i>CHEN Na, LIANG Chen, LI Lixia, HAN Wenyong</i>	(1072)

REVIEWS

Application of online use of dry bicarbonate concentrates in hemodialysis <i>YE Xiaoyan, KE Jun, ZOU Misha, LU Runchao, FU Gang, LIU Xiaohui, GONG Mingtao, MA Zhengxin</i>	(1076)
--	--------

血清淀粉样蛋白 A 的临床运用新进展

槐以啟¹ 年士艳^{1*} 冯磊²

[摘要] 血清淀粉样蛋白 A(SAA)是一种参与机体多种炎症反应的急性期蛋白,在炎症反应早期即可高度表达。SAA 参与多种临床疾病的发生与发展,最近研究发现 SAA 在指导临床疾病的诊断、动态监测疗效、预后评估等方面具有较高的研究价值。本文通过阅读相关的国内外文献,总结 SAA 与临床有关疾病的最新研究成果,以期为 SAA 在临床疾病的诊治及预后判断等方面提供理论参考。

[关键词] 血清淀粉样蛋白 A; 冠心病; 糖尿病; 类风湿关节炎

Advances in clinical application of serum amyloid A

HUAI Yiqi¹, NIAN Siyan^{1*}, FENG Lei²

(1. Department of Intensive Care Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100; 2. Department of Laboratory Medicine, the Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi, Yunnan, China, 653100)

[ABSTRACT] Serum Amyloid A (SAA) is an acute phase protein involved in various inflammatory responses in many species including human beings. It is highly expressed in the early stage of inflammatory response. SAA is involved in the occurrence and development of various clinical diseases. Recent studies have found that SAA has high research value in guiding the diagnosis of clinical diseases, dynamic monitoring of efficacy, prognosis evaluation. This review summarizes the latest research results of SAA and clinically related diseases, and provides theoretical reference for SAA in the diagnosis, treatment and prognosis of clinical diseases.

[KEY WORDS] SAA; CHD; Diabetes mellitus; RA

自 1974 年首次发现血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 以来,它逐渐作为一种新型的炎症标志物进入临床视野。在急性炎症刺激时,SAA 浓度可在 24 小时内升高 1 000 倍,显示出较高的敏感性。随着研究的不断深入,发现 SAA 参与机体的多种炎症反应,在病原性感染、冠心病、风湿免疫、肿瘤等疾病中 SSA 均有不同程度的升高,现已逐渐成为一种炎症监测与预后评价的常用指标。本文主要呈现 SAA 与非细菌性感染疾病的研究进展,以期为 SAA 更好地服务于临床提供参考。

1 SAA 与感染

SAA 是一种主要由肝脏合成的蛋白,由 103~

104 个氨基酸组成,在炎症早期 4~6 小时内血浆浓度即可达到峰值,并随着炎症的控制而逐渐回落^[1]。SAA 在细菌性和病毒性感染的早期均可升高,而传统炎症指标如 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 在病毒感染时一般不升高,当两者同时升高考虑细菌性感染,当 CRP 正常而 SAA 升高多考虑病毒性感染,两者结合对鉴别感染类型有一定的参考价值^[2]。

在病毒性炎症中,我国学者^[3]对 2019 冠状病毒病 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19) 的研究发现:COVID-19 患者 SAA、CRP 水平明显升高,淋巴细胞 (Lymphocyte, L) 计数下降,降钙素原 (Procalcitonin, PCT)、白细胞 (White blood cell,

基金项目:云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项[2018FE001(-081)];云南省医学领军人才培养专项经费资助(L-2019022)

作者单位:1. 昆明医科大学第六附属医院重症医学科,云南,玉溪 653100

2. 昆明医科大学第六附属医院检验医学科,云南,玉溪 653100

*通信作者:年士艳, E-mail: nsyenglish@126.com

WBC)计数、血小板(Platelet, PLT)均在正常范围。随着病情由轻到重,SAA、CRP逐渐升高而L逐渐降低,PLT、WBC、PCT则无明显变化,并指出COVID-19患者SAA水平在疾病早期与CT扫描结果呈正相关。与SAA持续上升的患者相比,病程中SAA持续下降的患者预后更好。康复患者CRP、SAA水平与治疗天数呈负相关,SAA对COVID-19预后具有较高的预测效率,Logistic回归显示,SAA是预测COVID-19预后的独立因素,可作为COVID-19严重程度和预后判断的生物标志物。

K.C Piotti等^[4]在丙肝患者(HCV)的研究中发现,在急性和慢性丙型肝炎中SAA均表达上调,而肝炎晚期纤维化患者的血浆SAA水平则下降。学者们发现^[5],SAA不仅可以作为HBV早期感染的炎症指标,它还是人体固有免疫的一部分,它可以结合游离的HBV从而阻止HBV进入肝脏细胞,但不能影响已经与肝脏细胞结合的HBV,从而具有抗病毒活性。

在病毒性感染时SAA也可下降,Terhi hutunen团队^[6]指出危重患儿血浆SAA/CRP、SAA水平明显下降,但具体机制仍不明确。

2 非生物致炎性疾病与SAA

SAA参与机体脂质代谢、炎性细胞的趋化及介质释放、免疫调节等病理生理过程,致使SAA在多种疾病的诊治中扮演了重要角色。

2.1 SAA与冠心病

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)的发病机制有SAA的参与^[7]。SAA进入血液可取代高密度脂蛋白(High-density Lipoprotein, HDL)的载脂蛋白A1(Apolipoprotein A1, Apo-A1),导致胆固醇代谢异常。当Apo-A1:SAA比例倒置,使HDL对卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的亲合力下降,降低肝细胞对HDL摄取,而增加巨噬细胞和中性粒细胞对HDL的亲合力使HDL减少,使CHD的发病率升高。SAA可刺激基质降解酶的表达,导致斑块不稳定而促使急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)的发生。

对于稳定性心绞痛,有学者的前瞻性研究^[8]指出,约有80%的低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)中存在SAA,尽管尚不清楚SAA/LDL复合物的病理生理学作用,但它是血管内炎症活动的直接指标,在评估稳定性心绞痛患者的预后方面,SAA/LDL复合物明显优于CRP或SAA。

在急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)的研究^[9]中发现,相对于全身循环冠脉斑块破裂部位的SAA浓度更高。对AMI患者PCI治疗并发病的报道指出,急性期血浆SAA浓度与PCI术后包括致命性心脏破裂(Cardiac Rupture, CR)在内的并发症密切相关,SAA可能是CR的有效预测指标。

一直以来HDL及Apo-A1都认为是CHD的保护因素,因为HDL与Apo-A1参与逆向转运胆固醇到肝脏代谢,有效减少肝脏以外组织胆固醇利用障碍和降低CHD的发生率。但一些最新研究发现^[10],HDL升高的人群仍然会进展成为CHD,使用胆固醇脂转运蛋白抑制剂增加HDL的水平实际上会导致较高的心血管事件发生率。单独运用HDL评价心血管疾病的保护作用具有一定的局限性,CHD患者升高的SAA与降低的Apo-A1共同减弱了抗动脉硬化作用,虽然SAA在人群中对CHD的鉴别能力很弱,但血浆SAA与CHD严重程度之间存在很强的独立联系,这种关联不受研究对象其他临床生化指标潜在的混杂因素的影响。

2.2 SAA与糖尿病

有文献证明,较高的SAA水平与糖尿病在内的多种疾病密切相关^[11]。早期的机制研究已经表明,微血管通透性增加是糖尿病的标志,有助于SAA从血清进入内皮下细胞间质而起到趋化剂的作用,SAA可以诱导白细胞募集进入炎症位点清除病原体和参与组织修复,SAA对白细胞的过度募集和激活又可引发组织和微循环的损伤。

由于2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)与慢性亚临床炎症相关,即使没有任何急性感染,初发型或伴有明显肾脏靶器官损害的T2DM患者的SAA也会显着升高,并且SAA水平和肾脏损害严重程度之间存在显著关联,主要表现在尿白蛋白排泄的严重程度^[12]。有研究^[13]首次指出在妊娠糖尿病(Gestational Diabetes Mellitus, GDM)中,SAA与颈动脉中膜厚度(Carotid Artery Intima-media Thickness, CIMT)之间呈现正相关,这表明SAA的升高可能与GDM中的亚临床动脉粥样硬化有关。我国学者^[14]首次证明了SAA的富集削弱了糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)患者HDL的抗炎能力,这就部分解释了DN患者中出现过高的心血管发病率和死亡率。

英国学者Jane McEneny等^[15]做了一项关于1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)患者

SAA 与 HDL 亚型(HDL2、HDL3)关系的研究,目的是为了探究近期血糖控制情况与 SAA-HDL 复合物之间的关系,他们根据糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin, HbA1c)(<或 $\geq 8.34\%$)对 T1DM 分组,比较结果显示血糖水平控制不佳($HbA1c \geq 8.34\%$)的 T1DM 受试者中有较高的 HDL-SAA 水平。报告指出,HbA1c 每增加 1%单位,SAA 相关的 HDL2 和 HDL3 会分别随之增加 20%和 23%。同时也指出 SAA 可促进胰岛素抵抗,强化胰岛素治疗可降低 SAA 水平,胰岛素增敏剂如曲格列酮可降低 SAA 水平,这支持了血糖控制与 SAA 具有内在联系。

2.3 SAA 与类风湿关节炎

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种进行性自身免疫性疾病,早期新生血管侵入滑膜组织,促进免疫细胞的渗透,导致关节表面组织的增生和相邻关节软骨的破坏^[16]。有关 RA 的病理生理研究^[17]指出,在 RA 滑膜组织中发现的 SAA 可促进细胞炎症因子释放,炎症因子又促进 SAA 的表达,从而形成一个恶性循环,加剧了 RA 的病理生理过程。日本学者^[18]首次提出 RA 患者软骨细胞上 SAA 高度表达,并指出 SAA 在体外、离体和体内均参与滑膜组织细胞的迁移、细胞骨架重排和血管生成。

在 RA 活动性的研究^[19]指出,RA 活动期血清 SAA 水平显著增加,且 SAA 与红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Ratio, ESR)、CRP 及活动期临床症状存在显著的正相关(ESR 和 CRP 都是疾病活动的有效指标)。与 CRP 相比 SAA 水平主要取决于致炎因子含量,因此 SAA 在反映疾病活动方面可能比 CRP 更敏感。有前瞻性研究^[20]指出,重复评估血清 SAA 水平有助于筛选持续性炎症、关节外受累以及淀粉样变性的 RA 患者,高 SAA 浓度与 RA 患者的疾病活动关节外受累的风险密切关。

2.4 SAA 与肿瘤

早在 1979 年就已经发现血浆中 SAA 水平在癌症患者中显著增加。在肿瘤患者(包括十类实体瘤,胃、结肠、胰腺、前列腺、乳腺、卵巢、睾丸、肺、内分泌和肉瘤,三类血液系统恶性肿瘤,霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤和白血病)中,虽然血浆 SAA 水平差异较大,但总体均升高,表现为急性或慢性炎症为特征的 SAA 升高,即 SAA 的升高是生物体对肿瘤相关炎症反应的一部分^[21]。

肿瘤细胞也被证实存在 SAA 的转录与翻译过程,肿瘤产生的 SAA 可以与白细胞分化抗原 11b 阳性(Cluster of Differentiation 11b+, CD11b+)、

白细胞分化抗原 15 阳性(Cluster of Differentiation 15+, CD15+)的中性粒细胞上甲酰肽受体 2(Formyl Peptide Receptor 2, FPR2)结合,促使中性粒细胞释放白介 10(IL-10)抑制局部 T 细胞免疫,从而使表达 SAA 的肿瘤细胞逃避细胞免疫。此外,SAA 与其受体 FPR2 的相互作用机制是潜在抗肿瘤药物免疫性阻断的靶点^[22]。就 SAA 与 Tumor aggressiveness 的研究指出,一方面 SAA 使肿瘤细胞对细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)糖蛋白的粘附产生抑制而促进肿瘤转移,另一方面 SAA 可能会通过刺激基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMP)的产生来分解 ECM 从而加快肿瘤的侵袭作用,SAA 还可调节血小板粘附作用并影响肿瘤细胞与血小板的粘附而转移^[23]。

在 SAA 与卵巢癌的研究中^[24],有学者首次联合检测 SAA、糖类抗原 125(Carbohydrate Antigen 125, CA-125)和人附睾蛋白 4(Human Epididymis Protein 4, HE4)诊断卵巢癌,结果 AUC 为 0.945,灵敏度为 89.2%,特异性为 97.3%。这些数据表明 SAA 可作为卵巢癌潜在的生物标志物。还有研究指出肺癌患者不仅血清 SAA 水平升高,且不同预后区组间患者血清 SAA 水平存在显著差异,提示 SAA 有助于预测肺癌的预后^[25]。

2.5 SAA 的其他方面

SAA 也参与移植排斥反应。Vietri, L 等^[26]在有关肺移植的研究中发现 SAA 可促使 CD4+T 细胞功能增强,从而加剧急性期移植排斥反应(Acute Transplant Rejection, AR),从而导致较差预后结的发生。在青光眼发病机制的探究中发现,患者 SAA 的表达升高促使淀粉样变性和细胞因子的增加致使小梁网变性、房水流出阻力增加而导致青光眼的发生,可为未来药理干预提供新的理论基础^[27]。特发性肺纤维化(Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF)是一种慢性进行性间质纤维化性肺部疾病,研究发现 IPF 患者 SAA 与用力肺活量占预计值的百分比(FVC% pred)成负相关,SAA 有望成为诊断特发性肺纤维化的生物标志物之一,或许可用于 IPF 患者病情严重程度及疗效评估^[28]。

3 展望

自 SAA 发现以来,它逐渐成为一种新的炎性标志物得到广泛运用。尽管目前对 SAA 的遗传学和生物化学有了较详尽了解,但其确切的生物学功

能仍不完全清晰。SAA在机体炎症反应、免疫调节、细胞间信息传递、脂质代谢等病理生理过程中均扮演重要角色。对于急性感染,特别是细菌和病毒感染,SAA在疾病早期阶段均显著升高。在慢性非生物致炎性疾病如糖尿病、冠心病、风湿免疫疾病、肿瘤及移植排斥反应等中均发现SAA参与了疾病的发生、发展、诊断及预后。然而,SAA来源细胞种类多,涉及疾病种类复杂,致使在临床运用中缺乏特异性,但随着检验技术不断进步,将使SAA的检测及动态监测更加便捷,从而更好发挥其在疾病诊疗和预后评估中的优势。SAA作为一种新型的炎性标志物仍有更多的运用价值等待进一步研究,使之能更好服务于临床,依然具有广阔的探索空间。

参考文献

- [1] Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(4):320-325.
- [2] 陈风华, 欧红玲, 刘晨等. SSA检测在感染性疾病中临床应用价值[J]. *西北国防医学杂志*, 2017, 38(5):291-294.
- [3] Fu J, Huang PP, Zhang S, et al. The value of serum amyloid A for predicting the severity and recovery of covid 19[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3571-3577.
- [4] Piotti KC, Yantiss RK, Chen Z, et al. Serum amyloid A immunohistochemical staining patterns in hepatitis[J]. *J Virol*, 2016, 69(6):937-942.
- [5] Cai ZH, Cai L, Jiang JY, et al. Human serum amyloid A protein inhibits hepatitis C virus entry into cells[J]. *J Virol*, 2007, 81(11):6128-6133.
- [6] Huttunen T, Teppo AM, Lupisan S, et al. Correlation between the severity of infectious diseases in children and the ratio of serum amyloid A protein and C-reactive protein[J]. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35(8):488-490.
- [7] Chang C, Pan Y, Du H, et al. Serum amyloid A1 can be a novel biomarker for evaluating the presence and severity of acute coronary syndrome[J]. *Clin Biochem*, 2020, 85(5):27-32.
- [8] Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y, et al. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 174(2):349-356.
- [9] Katayama T, Nakashima H, Takagi C, et al. Serum amyloid A protein as a predictor of cardiac rupture in acute myocardial infarction patients following primary coronary angioplasty[J]. *Circ J*, 2006, 70(5):530-535.
- [10] Wang DX, Liu H, Yan LR, et al. The relationship between serum amyloid A and apolipoprotein A-I in high-density lipoprotein isolated from patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(19):3656-3661.
- [11] Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME, et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(43):3007-3016.
- [12] Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, et al. Effects of Synbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):558-587.
- [13] Eren MA, Vural M, Cece H, et al. Association of serum amyloid A with subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12):1010-1013.
- [14] Mao JY, Sun JT, Yang K, et al. Serum amyloid A enrichment impairs the anti-inflammatory ability of HDL from diabetic nephropathy patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(10):1538-1543.
- [15] McEneny J, Daniels JA, McGowan A, et al. A Cross-Sectional Study Demonstrating Increased Serum Amyloid A Related Inflammation in High-Density Lipoproteins from Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus and How this Association Was Augmented by Poor Glycaemic Control[J]. *Diabetes Res*, 2015, 2015:351601.
- [16] Tanaka Y. Rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Regen*, 2020, (40):20.
- [17] Uda H, Ebisu R, Maeda K, et al. Discrepancy Between SAA and CRP levels Linked to the Difference of SAA/CRP ratio in Early Rheumatoid Arthritis[J]. *Mod Rheumatol*. 2021, Nov 10.
- [18] Connolly M, Veale DJ, Fearon U. Acute serum amyloid A regulates cytoskeletal rearrangement, cell matrix interactions and promotes cell migration in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(7):1296-1303.
- [19] Shen C, Sun XG, Liu N, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2):1528-1534.
- [20] Targońska Stepniak B, Majdan M. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:793-628.
- [21] Moshkovskii SA. Why do cancer cells produce serum amyloid A acute-phase protein?[J]. *Biochemistry*, 2012, 77(4):339-341.
- [22] De Santo C, Arscott R, Booth S, et al. Invariant NKT cells modulate the suppressive activity of IL-10-secreting neutrophils differentiated with serum amyloid A[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11):1039-1046.
- [23] du Plessis M, Davis T, Loos B, et al. Molecular regulation of autophagy in a pro-inflammatory tumour microenvironment: New insight into the role of serum amyloid A[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 59(6):71-83.
- [24] Li Z, Hou Y, Zhao M, et al. Serum amyloid A, a potential biomarker both in serum and tissue, correlates with ovarian cancer progression[J]. *Ovarian Res*, 2020, 13(1):67.
- [25] Cho WC, Yip TT, Cheng WW, et al. Serum amyloid A is elevated in the serum of lung cancer patients with poor prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(12):1731-1735.
- [26] Vietri L, Bargagli E, Bennett D, et al. Serum Amyloid A in lung transplantation[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2020, 37(1):2-7.
- [27] Wang WH, McNatt LG, Pang IH, et al. Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(5):1916-1923.
- [28] 袁伟伟, 惠智艳, 齐茗. 血清淀粉样蛋白A在特发性肺纤维化中的临床价值分析[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4):305-306.

多囊卵巢综合征患者血浆外泌体的差异蛋白质组学分析

王宏锋^{1,2*} 张翠莲^{3,4} 谷保霞^{3,4} 王倩^{3,4} 孙莹璞^{1*}

[摘要] **目的** 从血浆外泌体角度探索多囊卵巢综合征发病机制相关的调控蛋白。**方法** 选取2017年7月至2018年6月于河南省人民医院就诊的60例多囊卵巢综合征患者为PCOS组,选取同期于河南省人民医院健康体检的60名无PCOS女性为对照组,每组收集60例血浆标本。每组随机抽取3例血浆标本,利用超速离心法提取血浆外泌体,进行透射电镜和Western blot验证。通过Label-free定量蛋白质组学技术对血浆外泌体进行蛋白质组学分析后,对差异大于2倍的蛋白进行生物信息学分析,挑取可能具有相互作用的差异蛋白进行ELISA验证(每组随机抽取各30例)。**结果** 透射电镜结果显示,提取的血浆外泌体直径分布范围为30~150 nm,纯度比较高。Western blot结果表明,CD9与CD63条带呈现明显的富集趋势。筛选出16个PCOS相关的血浆外泌体差异蛋白,包括4个表达上调和12个表达下调的蛋白。GO富集分析显示,差异蛋白主要集中在细菌防御反应、细胞外区域、免疫球蛋白受体结合活性等。STRING蛋白质相互作用分析发现,PZP/MBL2/CHFR1/HP可能存在直接的相互作用。KEGG通路分析结果显示,差异蛋白主要富集在补体和凝血级联反应信号通路。选取PZP和MBL2进行ELISA验证,与对照组相比较,PCOS组血浆外泌体中PZP表达上调,MBL2表达下调,差异有统计学意义($P<0.05$)。ELISA结果均与蛋白质组学结果一致。**结论** 成功筛选出PCOS发病相关的差异蛋白质,PZP和MBL2有可能成为研究PCOS发病机制的新靶点。

[关键词] 多囊卵巢综合征;血浆;外泌体;蛋白质组学

Differential proteomic analysis of plasma exosomes in patients with polycystic ovary syndrome

WANG Hongfeng^{1,2*}, ZHANG Cuilian^{3,4}, GU Baoxia^{3,4}, WANG Qian^{3,4}, SUN Yingpu^{1*}

(1. Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052; 2. Pingdingshan City Family Planning Science and Technology Research Institute, Pingdingshan, Henan, China, 467002; 3. Reproductive Medicine Center, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450003; 4. Reproductive Medicine Center, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450003)

[ABSTRACT] **Objectives** To explore the related regulatory proteins in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) from the perspective of plasma exosomes. **Methods** 60 patients with PCOS who were treated in Henan Provincial People's Hospital from July 2017 to June 2018 were selected as the PCOS group, and 60 women without PCOS who underwent physical examination in Henan Provincial People's Hospital during the same period were selected as the control group. 60 plasma samples in each group were

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571407)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院生殖中心,河南,郑州 450052

2. 平顶山市计划生育科学技术研究所,河南,平顶山 467002

3. 郑州大学附属人民医院生殖中心,河南,郑州 450003

4. 河南省人民医院生殖中心,河南,郑州 450003

*通信作者:王宏锋, E-mail: Wanghf121316@163.com; 孙莹璞, E-mail: Syp2008@vip.sina.com

collected. Three plasma samples were selected randomly from each group, and plasma exosomes were extracted by ultracentrifugation, and verified by transmission electron microscopy (TEM) and Western blot analysis. After proteomic analysis of plasma exosomes by Label-free quantitative proteomics technology, bioinformatics analysis of proteins with a difference greater than 2 times were performed, and differential proteins that may have interactions were selected for ELISA verification (30 cases were selected randomly from each group). **Results** The results of TEM showed that the diameter distribution of the extracted plasma exosomes ranged from 30 nm to 150 nm, and the purity was relatively high. Western blot results indicated that CD9 and CD63 bands showed an obvious enrichment trend. A total of 16 differentially expressed proteins were screened, including 4 up-regulated and 12 down-regulated proteins. GO enrichment analysis revealed that the changed proteins were mainly concentrated in defense response to bacterium, extracellular regions, immunoglobulin receptor binding activity. STRING protein interaction analysis found that there might be a direct interaction between PZP/MBL2/CHFR1/HP. The results of KEGG pathway analysis showed that the differential proteins were mainly enriched in the complement and coagulation cascade signaling pathways. PZP and MBL2 were selected for ELISA verification. Compared with the control group, PZP in the plasma exosomes of the PCOS group was up-regulated, and MBL2 was down-regulated, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ELISA results were consistent with the proteomics data. **Conclusion** The differential expressed proteins related to the pathogenesis of PCOS were screened successfully. PZP and MBL2 may become new targets for studying the pathogenesis of PCOS.

[KEY WORDS] Polycystic ovary syndrome; Plasma; Exosome; Proteomics

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是以稀发性排卵或者无排卵、高雄激素血症或胰岛素抵抗、多囊卵巢为特征的内分泌紊乱的症候群^[1]。PCOS是引起育龄女性无排卵性不孕的最常见病因,严重影响着患者的生育状况、生命质量和远期健康^[2]。据统计,PCOS的全球发病率约为6%~10%,呈现逐年升高的趋势^[3]。PCOS病因和临床表现的高度异质性导致其临床诊断和治疗方案仍存在诸多争议^[4]。外泌体是细胞之间物质与信息交换的载体,在机体的多种病理生理学过程中均扮演着重要的角色^[5]。从血浆外泌体角度去研究PCOS相关的差异蛋白质组,未见相关报道。因此,本研究拟通过Label-free定量蛋白质组学技术对PCOS患者的血浆外泌体差异蛋白进行分析,为深入研究PCOS的发病机制提供实验数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

抽取2017年7月至2018年6月于河南省人民医院就诊的60例PCOS患者空腹血浆(PCOS组)及60名无PCOS的健康体检女性空腹血浆(对照组),每例1 mL。每组随机抽取血浆标本各3例,用于Label-free蛋白质组学实验。每组随机抽取血浆标本30例,用于ELISA验证实验。参与本实验的PCOS患者均为首次确诊病人,且未接受过药

物治疗。PCOS纳入标准:2003年欧洲人类生殖及胚胎协会和美国生殖医学学会制定的多囊卵巢综合征诊断的鹿特丹标准^[6]。PCOS排除标准:①如果泌乳素水平明显升高应排除垂体瘤;②高雄激素血症或明显的高雄激素临床表现,应排除非典型肾上腺皮质增生、柯兴氏综合征、分泌雄激素的卵巢肿瘤等。本研究经院医学伦理学委员会审核及授权,受试者均签署实验知情同意书。

1.2 主要实验仪器及试剂耗材

Optima L-100XP低温超速离心机购自美国的Beckman Coulter公司;H-7650透射电镜购自日本的Hitachi公司;EASY-nLC 1200纳升级液相色谱仪和Q-Exactive质谱仪购自美国Thermo Scientific公司。质谱级牛胰蛋白酶(批号:90059)和常用化学试剂购自美国Thermo Scientific公司;Sep-Pak脱盐柱(批号:WAT020515)购自美国Waters公司;CD9抗体(批号:sc-18869AC)、CD63抗体(批号:sc-15363)和二抗均购自于美国Santa Cruz公司;BCA蛋白定量试剂盒(批号:23225)和肽段定量试剂盒(批号:23275)、人MBL2 ELISA试剂盒(批号:EHMBL2)购自美国Thermo Scientific公司;人PZP ELISA试剂盒(批号:XY-PZP-Hu)购自上海信裕生物科技有限公司。

1.3 血浆外泌体的提取与鉴定

采用超速离心法提取和富集血浆外泌体^[7]。

利用透射电镜检测提取的血浆外泌体囊泡的形状和直径。利用 Western blot 检测血浆外泌体标本中特异性标志物蛋白 CD9 和 CD63 的表达情况。

1.4 血浆外泌体蛋白的裂解

样品与蛋白裂解液(8 M 尿素, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑肽素, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 亮抑蛋白酶肽和 1 mM PMSF)按照体积比 1:10 加入;冰水混合物中超声破碎 2 min;冰上蛋白裂解 30 min;将裂解产物 4 $^{\circ}\text{C}$, 12 000 g 离心 30 min(离心半径为 6 cm),吸取蛋白上清。

1.5 血浆外泌体蛋白的酶解、肽段纯化及定量

吸取 150 μg 血浆外泌体蛋白至酶解管,补充蛋白裂解液至 150 μL ;加入还原剂 TCEP 至终浓度 10 mM, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴反应 60 min;加入碘乙酰胺储液至终浓度 40 mM, 室温下避光反应 40 min;加入 7 倍体积的 100 mM TEAB 缓冲液;按照酶与蛋白比例为 1:50 的质量比加入质谱级牛胰蛋白酶, 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 16 h。利用 Sep-Pak 纯化色谱柱纯化酶解肽段。利用肽段定量试剂盒对纯化后的肽段进行定量。

1.6 Label-free 蛋白质组学检测

调整肽段浓度为 0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, 进行液相色谱-质谱分析。数据采集软件为 Thermo Xcalibur 4.0; 色谱柱为 C18 反相色谱柱(75 $\mu\text{m}\times 25\text{ cm}$); 色谱总分离时间为 180 min; 缓冲液 A 是 2% 乙腈, 0.1% 甲酸; 缓冲液 B 是 80% 乙腈, 0.1% 甲酸; 流动相流速为 300 nL/min; MS 扫描质荷比(m/z)范围为 350~1 300; 采集模式选择 DDA 模式; 选择母离子肽段信号中前 20 位肽段进行二级质谱分析; 一级质谱

分辨率为 70 000; 碎裂方式采用 HCD 方式; 二级质谱分辨率为 17 500; 质谱动态排除时间为 30 s。差异蛋白筛选的比率(fold change, FC)标准为: FC>2.0 或者 FC<-2.0, 且 P<0.05。

1.7 生物信息学分析和 ELISA

利用 DAVID 在线数据库对差异蛋白进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。利用 STRING 在线数据库对差异蛋白进行蛋白质相互作用分析。选取可能具有相互作用的差异蛋白进行 ELISA 验证, 实验步骤参考 ELISA 试剂盒说明书。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析; 计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述, 采用独立样本 t 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆外泌体的鉴定

透射电镜显示, 提取的血浆外泌体直径分布范围为 30~150 nm, 纯度比较高, 见图 1A。Western blot 结果表明, CD9 与 CD63 条带呈现富集趋势, 见图 1B。

2.2 血浆外泌体的差异蛋白质组学分析

筛选出 16 个 PCOS 相关的血浆外泌体差异蛋白, 包括 4 个表达上调和 12 个表达下调的蛋白。见表 1。

2.3 差异蛋白点的生物信息学分析

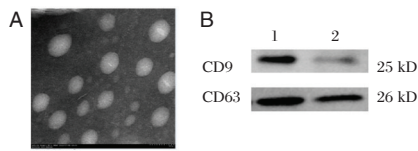
差异蛋白的 GO 富集分析显示, 如果按照参与的生物学过程聚类, 其主要集中在细菌防御反应、

表 1 PCOS 相关血浆外泌体差异蛋白质

Table 1 Differential expressed proteins of plasma exosomes related to PCOS

序号	数据库编号 ^a	蛋白名称	基因名称	FC ^b	P 值
1	G5EA03	LIM and calponin homology domains-containing protein 1	LIMCH1	3.87	0.015
2	A0A0A0MS15	Immunoglobulin heavy variable 3-49	IGHV3-49	4.13	0.036
3	P20742	Pregnancy zone protein	PZP	4.53	0.005
4	A0A0J9YXX1	Immunoglobulin heavy variable 5-10-1	IGHV5-10-1	5.34	0.029
5	Q05639	Elongation factor 1-alpha 2	EEF1A2	-2.21	0.013
6	P02775	Platelet basic protein	PPBP	-2.48	0.027
7	Q03591	Complement factor H-related protein 1	CFHR1	-2.52	0.009
8	P01743	Immunoglobulin heavy variable 1-46	IGHV1-46	-3.15	0.028
9	P01860	Immunoglobulin heavy constant gamma 3	IGHG3	-3.92	0.032
10	A0A0B4J1Y8	Immunoglobulin lambda variable 9-49	IGLV9-49	-3.96	0.021
11	O00391	Sulfhydryl oxidase 1	QSOX1	-4.62	0.016
12	P11226	Mannose binding lectin 2	MBL2	-4.79	0.009
13	Q16610	Extracellular matrix protein 1	ECM1	-5.22	0.015
14	Q49MI3	Ceramide kinase-like protein	CERKL	-6.45	0.024
15	A0A0B4J1X8	Immunoglobulin heavy variable 3-43	IGHV3-43	-9.25	0.018
16	P00738	Haptoglobin	HP	-12.28	0.022

注: a, UniProt accession number; b, PCOS 组/对照组。



注:A为电镜检测;B为Western blot检测(1为血浆外泌体蛋白,2为血浆全蛋白)。

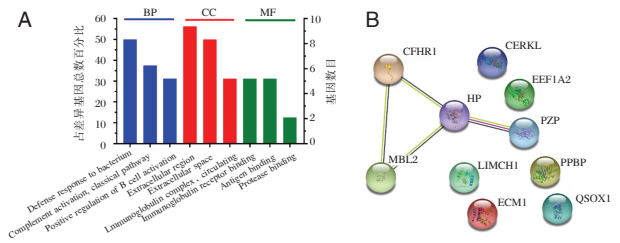
图1 血浆外泌体的鉴定

Figure 1 Identification of plasma exosomes

补体激活的经典途径、B细胞激活的正向调控等;如果按照细胞组分聚类,其主要富集在细胞外区域、细胞外空间、循环的免疫球蛋白复合体等;如果按照分子功能聚类,其主要富集在免疫球蛋白受体结合活性、抗原结合功能、蛋白酶结合活性,见图2A。对差异蛋白进行STRING蛋白质相互作用分析发现,PZP/MBL2/CHFR1/HP可能存在直接的相互作用,见图2B。KEGG通路分析结果显示,差异蛋白主要富集在补体和凝血级联反应信号通路。见图3。

2.4 ELISA 验证

选取妊娠带蛋白 (pregnancy zone protein, PZP)和甘露糖结合凝集素 2(mannose binding lectin 2, MBL2)进行ELISA验证,结果显示,PCOS组血浆外泌体中PZP蛋白浓度(370.9±123.5 ng/mL)高于对照组(128.2±29.9 ng/mL),差异有统计学意义



注:A为GO富集分析,BP(biological process,生物学过程),CC(cellular component,细胞组分),MF(molecular function,分子功能);B为差异蛋白的蛋白质相互作用分析。

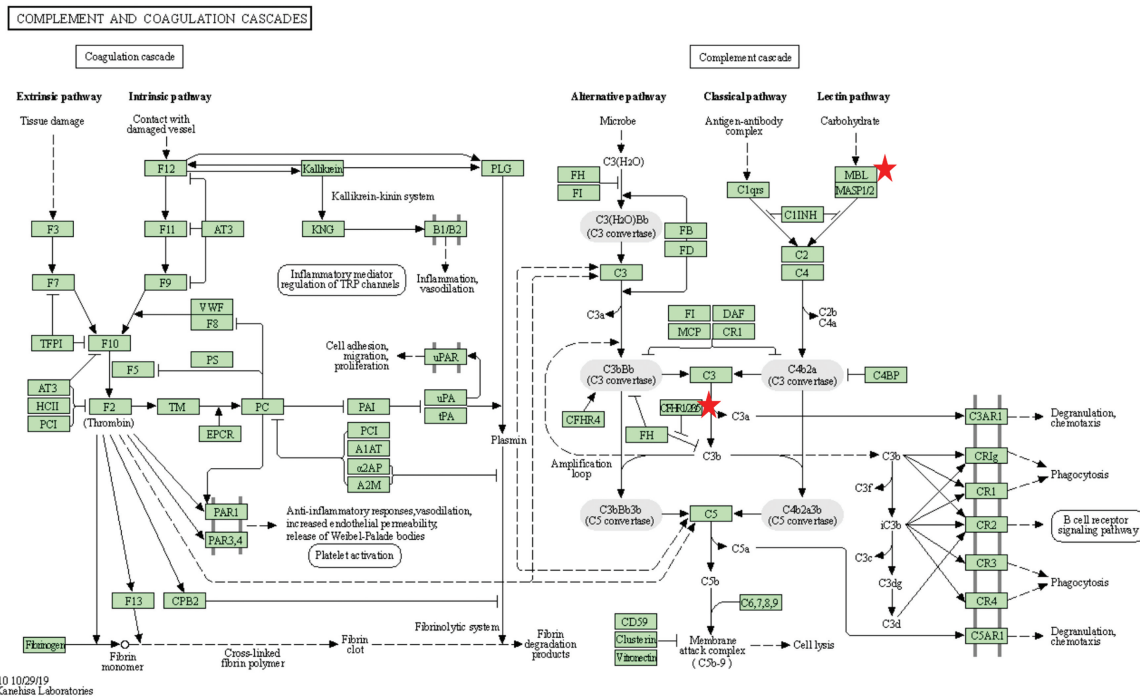
图2 PCOS血浆外泌体差异蛋白的生物信息学分析

Figure 2 Bioinformatic analysis of changed proteins in plasma exosomes of PCOS

义($P<0.05$),见图4A。PCOS组血浆外泌体中MBL2蛋白浓度(8.4±6.1 ng/mL)低于对照组(16.5±3.3 ng/mL),差异有统计学意义($P<0.05$)。见图4B。

3 讨论

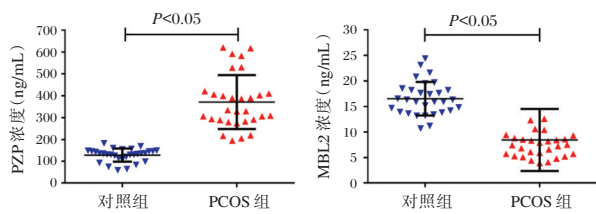
国内外学者对PCOS的蛋白质组学研究,多采用卵巢组织或者血浆作为研究标本。以卵巢组织作为研究对象可以反映PCOS的组织学变化,但是无法发现疾病早期的预警性标记物;以血浆作为研究标本,虽然采集方便、无创伤性,但是最大的缺点是血浆高丰度蛋白对低丰度蛋白的干扰较



注:参与补体和凝血级联反应信号通路的差异蛋白用红色五角星显示。

图3 PCOS血浆外泌体差异蛋白的KEGG通路分析

Figure 3 KEGG pathway analysis of changed proteins in plasma exosomes of PCOS patients



注:A为PZP蛋白的ELISA分析;B为MBL2蛋白的ELISA分析。

图4 PZP和MBL2的ELISA实验验证

Figure 4 ELISA experimental validation of PZP and MBL2

大^[8]。PCOS发病过程中伴随着大量分泌蛋白谱的变化,因此,本研究从血浆外泌体角度去探索PCOS发病机制相关的差异蛋白质组,蛋白谱相对简单,有利于筛选PCOS发病相关的功能性蛋白质。

差异蛋白的GO富集聚类分析表明,其主要参与了细菌防御反应、经典的补体激活途径、B细胞激活的正向调控等生物学过程,推测差异蛋白可能参与了机体对PCOS的免疫调控过程和代偿性应激反应^[9]。差异蛋白的细胞组分聚类分析显示,其主要富集在细胞外区域、细胞外空间、循环的免疫球蛋白复合体等,预测结果也反映了本研究所用的血浆外泌体提取方法是成功的。差异蛋白的分子功能聚类分析表明,其主要富集在免疫球蛋白受体结合活性、抗原结合功能、蛋白酶结合活性等,免疫球蛋白结合活性及抗原结合活性主要与机体的免疫调控过程相关,蛋白酶结合活性可以抑制蛋白酶对机体某些蛋白的降解,推测PCOS的发病机制可能与机体的免疫功能紊乱密切相关,与国内外的相关研究报道一致^[10]。KEGG通路分析发现差异蛋白主要富集在补体和凝血级联反应信号通路,从另一个侧面反映了机体免疫调控通路在PCOS发病过程中的重要性。

针对PCOS差异蛋白的STRING相互作用分析发现,PZP/MBL2/CHFR1/HP可能以蛋白质复合体的形式参与PCOS的发生发展。因此,后续的ELISA验证实验选取了PZP和MBL2进行蛋白表达量验证。PZP是一种免疫抑制蛋白,在胎盘和免疫细胞中均有表达。有研究报道,PZP在阿尔茨海默病人的血清中表达升高^[11],在支气管扩张患者的痰液中也表达上调^[12],另外,在炎症性肠病的血清外泌体中也检测到PZP蛋白的增高,可作为炎症性肠病诊断的标记物^[13]。本研究的蛋白质组学和ELISA实验结果,均发现PZP在PCOS的血浆外泌体中表达上调,提示PZP可能作为免疫抑制

蛋白参与了PCOS的发病过程。MBL2是一种存在于血清中的C型凝集素,主要是通过结合病原生物表面的甘露糖等糖基受体发挥调理吞噬作用,或者通过MBL途径激活补体,在机体的固有免疫应答过程中发挥重要功能^[14]。MBL2基因突变与感染性疾病、自身免疫性疾病、肾脏疾病均有一定的相关性^[15]。本研究发现,MBL2在PCOS的血浆外泌体中表达下调,与定量蛋白质组的实验结果趋势一致,推测MBL2可能通过减少MBL途径的补体激活进而抑制机体的免疫水平,促进PCOS的病理生理学进展。

综上所述,本研究通过非标记定量蛋白质组学方法筛选出与PCOS发病相关的差异蛋白质,PZP和MBL2有望成为未来研究PCOS发病机制的新靶点,但是需要针对性地设计后续的功能学实验进行深入的研究。

参考文献

- [1] Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(3):e1071-e1083.
- [2] Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2019, 3:100060.
- [3] Li R, Yu G, Yang D, et al. Prevalence and predictors of metabolic abnormalities in Chinese women with PCOS: a cross-sectional study [J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14:76.
- [4] Li Y, Chen C, Ma Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Life Sci, 2019, 228:167-175.
- [5] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478):eaau6977.
- [6] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1):41-47.
- [7] Helwa I, Cai J, Drewry MD, et al. A comparative study of serum exosome isolation using differential ultracentrifugation and three commercial reagents [J]. Plos One, 2017, 12(1):e0170628.
- [8] Khan GH, Galazis N, Docheva N, et al. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration [J]. Hum Reprod, 2015, 30(1):133-148.

AMI并发心力衰竭患者BDNF、CA-125、cTnI水平变化及影响因素

贾立娟^{1*} 侯月柳² 于芳³ 王涛⁴

[摘要] **目的** 研究急性心肌梗死(AMI)并发心力衰竭患者脑源性神经营养因子(BDNF)、糖类抗原-125(CA-125)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平变化及影响因素。**方法** 分析2019年1月至2021年1月于保定市第二中心医院治疗的128例AMI患者的临床资料,根据有无合并心力衰竭将患者分为合并组($n=42$)、未合并组($n=86$),另选取43名同期行健康体检者作为健康组。比较各组BDNF、cTnI和CA-125水平,分析影响AMI患者并发心力衰竭的相关危险因素。**结果** BDNF、cTnI以及CA-125水平:合并组>未合并组>健康组($P<0.05$)。年龄、性别、高血压、血脂、体重指数等为非影响AMI患者并发心力衰竭的单因素($P>0.05$),BDNF、cTnI以及CA-125为影响AMI患者并发心力衰竭的单因素($P<0.05$)。多因素Logistic回归模型分析结果显示,BDNF、cTnI以及CA-125为影响AMI患者并发心力衰竭的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** BDNF、CA-125、cTnI作为影响AMI患者并发心力衰竭的独立危险因素,在不同人群之间存在明显差异,临床可根据其水平变化作为判断AMI患者并发心力衰竭的参考依据之一。

[关键词] AMI并发心力衰竭;BDNF;CA-125;cTnI

Changes and influencing factors of BDNF, CA-125, cTnI levels in patients with AMI complicated by heart failure

JIA Lijuan^{1*}, HOU Yueliu², YU Fang³, WANG Tao⁴

(1. Department of Physical Examination, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 072750; 2. Department of Emergency, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 072750; 3. Rongcheng County People's Hospital, Baoding, Hebei, China, 071700; 4. Department of Internal Medicine, Fengning Manchu Autonomous County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengde, Hebei, China, 068350)

[ABSTRACT] **Objective** To study the changes and influencing factors of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), carbohydrate antigen-125 (CA-125) and cardiac troponin I (cTnI) levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) complicated by heart failure. **Methods** The clinical data of 128 patients with AMI treated in Baoding Second Central Hospital from January 2019 to January 2021 were analyzed. The patients were divided into the combined group ($n=42$) and the uncombined group ($n=86$) according to whether the patients had complicated heart failure. Another 43 patients who had physical examination at the same time period were selected as the healthy group. The levels of BDNF, cTnI and CA-125 in each group were compared, and the related risk factors affecting AMI patients complicated with heart failure were analyzed. **Results** The levels of BDNF, cTnI and CA-125: combined group > uncombined group > healthy group ($P<0.05$). Age, gender, hypertension, blood lipids, body mass index was not single factors that affected heart failure of AMI patients ($P>0.05$). BDNF, cTnI and CA-125 were single factors that affected heart failure of AMI patients ($P<0.05$). According to the results of multivariate logistic regression model

基金项目:河北省科技攻关计划项目(2019013015)

作者单位:1.保定市第二中心医院体检科,河北,保定 072750

2.保定市第二中心医院急诊科,河北,保定 072750

3.容城县人民医院,河北,保定 071700

4.河北承德丰宁满族自治县中医院内三科,河北,承德 068350

*通信作者:贾立娟, E-mail:16622916829@139.com

analysis, BDNF, cTnI and CA-125 were independent risk factors that affected heart failure of AMI patients ($P<0.05$). **Conclusion** BDNF, CA-125, and cTnI are independent risk factors that affect heart failure of AMI patients, there are significant differences between different populations. Clinically, the changes in their levels can be used as one of the references for judging AMI patients complicated with heart failure.

[KEY WORDS] AMI complicated by heart failure; BDNF; CA-125; cTnI

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 与冠状动脉闭塞导致血流中断引起心肌持久缺少血液及氧气而导致心肌出现部分坏死有关, 患者常出现强烈、长期的疼痛、发热等症状, 伴心肌酶改变以及心电图异常等, 同时还会出现心力衰竭、心律失常等严重的并发症, 致使患者出现死亡^[1]。心力衰竭是由于心脏舒张以及收缩功能出现障碍而引起的心脏循环障碍。医学上认为心力衰竭是心血管疾病发展的最终归宿, 其具有高发病率、高病死率、预后不佳的特点^[2]。当 AMI 合并心力衰竭发生时将对患者的预后和生命健康造成严重的影响。对 AMI 并发心力衰竭患者的影响因素进行充分了解, 对于患者的病情恢复及预后判断都具有重要意义。研究认为脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、糖类抗原-125 (Cancer Associated Antigen-125, CA-125)、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 水平变化与心力衰竭具有一定的联系性^[3]。本研究对 AMI 并发心力衰竭患者 BDNF、CA-125、cTnI 水平变化及影响因素进行研究, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月于保定市第二中心医院治疗的 128 例 AMI 患者的临床资料。纳入标准: ①符合《心脏病学》中关于急性心肌梗死诊断依据^[4]; ②合并心力衰竭患者符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中心力衰竭诊断标准^[5]; ③临床资料均完整。排除标准: ①合并其他恶性肿瘤者; ②因精神障碍或沟通不畅无法配合者; ③中途退出研究者; ④合并其他器官衰竭等严重患者。根据患者有无合并心力衰竭将患者分为合并组 ($n=42$)、未合并组 ($n=86$), 另选取 43 例同期行健康体检者作为健康组。三组患者基本资料进行比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。本研究经医院伦理委员会批准且患者及家属已同意并签署相关协议书。

表 1 三组资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of data between 3 groups [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	吸烟	喝酒
合并组	42	32/10	65.58±10.73	22.56±4.26	22(52.38)	26(51.90)
未合并组	86	57/29	66.13±10.35	22.96±4.25	51(59.30)	41(47.67)
健康组	43	25/18	65.86±10.56	23.89±4.96	24(55.81)	21(48.84)
<i>F</i> / χ^2 值		3.127	0.040	1.030	0.570	2.446
<i>P</i> 值		0.209	0.961	0.358	0.752	0.294

1.2 检测方法

收集所有受试者早晨空腹静脉血 5 mL, 静置 30 min, 3 000 r/min ($r=10$ cm) 离心 10 min 分离血清, 低温保存。使用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定 BDNF、cTnI 水平, 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。采用电化学发光免疫分析法检测 CA-125 水平, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 仪器选用罗氏 602 全自动电化学发光免疫分析仪, 操作严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 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; 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 采用多元 Logistic 回归分析影响 AMI 患者并发心力衰竭的独立危险因素; 研究数据均遵循正态分布原则, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 BDNF、cTnI 以及 CA-125 水平比较

各组 BDNF、cTnI 以及 CA-125 水平: 合并组 > 未合并组 > 健康组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者 BDNF、cTnI 以及 CA-125 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of BDNF, cTnI and CA-125 in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BDNF (ng/mL)	cTnI (ng/mL)	CA-125 (U/mL)
合并组	42	4.35±0.66 ^a	13.26±9.78 ^a	48.38±16.41 ^a
未合并组	86	3.54±0.52 ^{ab}	9.65±7.36 ^{ab}	35.76±15.31 ^{ab}
健康组	43	2.15±0.28	0.36±0.09	15.23±3.48
<i>F</i> 值		203.18	38.410	64.280
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与未合并组对比, ^a $P<0.05$ 。与健康相比, ^b $P<0.05$ 。

2.2 影响AMI患者并发心力衰竭的单因素

单因素分析结果显示,年龄、性别、高血压、血脂、体重指数等非影响AMI患者并发心力衰竭的单因素($P>0.05$),BDNF、cTnI以及CA-125为影响AMI患者并发心力衰竭的单因素($P<0.05$)。见表3。

表3 分析影响AMI患者并发心力衰竭的单因素
[($\bar{x}\pm s$), $n(\%)$]

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

变量	合并组 ($n=42$)	未合并组 ($n=86$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	65.58±10.73	66.13±10.35	0.279	0.781
性别			1.309	0.253
男	32(76.19)	57(66.28)		
女	10(23.81)	29(33.72)		
高血压			1.292	0.256
有	25(59.52)	42(48.84)		
无	17(40.48)	44(51.16)		
糖尿病			1.001	0.317
有	23(54.76)	39(45.35)		
无	19(45.24)	47(54.65)		
体重指数(kg/m^2)	22.56±4.26	22.96±4.25	0.500	0.618
血脂(mmol/L)	3.56±0.86	3.18±1.15	1.897	0.060
收缩压(mmHg)	127.56±20.36	125.06±21.96	0.619	0.537
舒张压(mmHg)	79.56±15.03	78.26±15.42	0.452	0.652
吸烟			0.552	0.458
有	22(42.38)	51(59.30)		
无	20(47.62)	35(49.70)		
喝酒			2.291	0.130
有	26(61.90)	41(47.67)		
无	16(38.10)	45(52.33)		
BDNF(ng/mL)	4.35±0.66	3.54±0.52	33.133	<0.001
cTnI(ng/mL)	13.26±9.78	9.65±7.36	2.331	0.021
CA-125(U/mL)	48.38±16.41	35.76±15.31	4.276	<0.001

2.3 影响AMI患者并发心力衰竭的多因素

多因素 Logistic 回归模型分析结果显示, BDNF、cTnI 以及 CA-125 为影响AMI患者并发心力衰竭的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 分析影响AMI患者并发心力衰竭的多因素

Table 4 Analysis of multiple factors affecting heart failure in patients with AMI

指标	回归系数	标准误	wald χ^2 值	OR值	95% CI	P 值
BDNF(ng/mL)	0.586	0.133	6.580	1.797	1.384~2.332	<0.05
cTnI(ng/mL)	0.618	0.253	6.593	1.855	1.130~3.046	<0.05
CA-125(U/mL)	0.685	0.312	6.269	1.984		<0.05

3 讨论

AMI属于心血管疾病,是由于冠状动脉缺血缺氧引起的心肌坏死,其能够诱导细胞外基质和心肌细胞凋亡,引起心肌损伤以及心室重构,从而导致患者并发心力衰竭^[6]。心力衰竭是AMI较为常见的并发症之一,同时也是心肌梗死致残和致死的主要原因,其可导致患者机体心排量降低,心功能减退,增加临床治疗难度;心力衰竭发病机

制较为复杂且具有高发病率,如治疗不及时,将导致患者临床症状加重,严重时危及患者生命^[7]。了解AMI患者合并心力衰竭的影响因素,对临床预防、治疗具有重大意义^[8]。cTnI是一种心肌细胞损伤的特异性标志物,可用于AMI合并心力衰竭的诊断^[9]。临床上应用cTnI于AMI及不稳定性心绞痛的诊断和预后判断中的研究报道不少^[10]。CA-125被广泛应用于癌症诊断与评估中,有研究报道称CA-125可作为心血管疾病的检测指标之一,但临床对于CA-125在心血管疾病的研究主要集中在心力衰竭和心脏手术方面,对于其在AMI后并发心力衰竭中的研究较少^[11]。有研究报道称BDNF是调节血管发育的关键细胞因子,在动脉粥样硬化血管、内皮细胞及血管平滑肌中均有表达^[12]。

有研究认为cTnI水平可用于临床诊断患者是否合并心力衰竭,其效果理想,具有较高的诊断效能^[13]。本研究结果发现,AMI并发心力衰竭患者BDNF、cTnI以及CA-125水平高于未合并心力衰竭患者、健康人群,这与既往研究结果相似^[14]。分析可能原因:BDNF属于神经营养因子家族,可参与AMI后心肌重塑,诱导缺血组织新血管形成,缓解心肌缺血的情况,还可以通过细胞内信号转导途径产生相应的下游分子,从而保护神经元,抑制细胞凋亡,改善心脏功能^[15]。CA125属于肿瘤标志物中的一种,有研究指出其在心力衰竭等非肿瘤疾病中表达亦升高,当心肌损伤发生时,多种神经内分泌和细胞因子被激活,触发炎症反应,导致CA125分泌升高^[16]。CTnI作为调节蛋白,在正常人体内含量极低,当心肌损伤后,机体细胞膜通透性有所增加,使得CTnI外流到血液中,导致CTnI水平异常升高^[17]。张海宁等^[18]认为高水平BDNF、CA125是AMI患者发生不良预后的风险因素,可作为评估AMI患者病情及预后的预测因子。汪雅婷等^[19]认为通过监测血清CA-125和BDNF水平能够有效预测老年AMI患者发生心力衰竭的风险。本文发现,BDNF、cTnI以及CA-125为影响AMI患者并发心力衰竭的单因素,进一步多因素 Logistic 回归模型分析显示,BDNF、CA-125、cTnI为影响AMI患者并发心力衰竭的独立危险因素,与上述研究结果相似。

综上所述,BDNF、CA-125、cTnI作为影响AMI患者并发心力衰竭的独立危险因素,在不同人群中表达水平存在明显差异,临床可根据其水平变化作为判断AMI患者并发心力衰竭的参考依据之一。

参考文献

- [1] 肖丹丹,张勇,陈秀红,等. AMI患者发病后血浆UCA1、CK-MB、cTnI变化及其诊断价值分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(1): 103-107.
- [2] Qureshi WT, Zhang ZM, Chang PP, et al. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(1): 1-4.
- [3] 朱志远,王海燕,王宏宝,等. 急性心肌梗死患者血清hsCRP/PAB、NT-proBNP、LVEF水平与心力衰竭发生的相关性[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(7): 392-395.
- [4] Li M, Li X, Yang L. Cardioprotective effects of garcinol following myocardial infarction in rats with isoproterenol-induced heart failure[J]. AMB Exp, 2020, 10(1): 13-19.
- [5] Siqueira C, Souza D. Reduction of mortality and predictions for acute myocardial infarction, stroke, and heart failure in Brazil until 2030[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 56-58.
- [6] Raluca T, Ruxandra SB, Gelu S, et al. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Med Ultrason, 2019, 21(1): 69-76.
- [7] 李晓渝,储岳峰,周鑫. 急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗后血清sST2、NT-proBNP浓度预测心力衰竭的价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(2): 138-143.
- [8] Dahal K, Hendrani A, Sharma S, et al. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(7): 913-920.
- [9] 孙润民,王琼英,齐苗苗,等. 急性心肌梗死后心力衰竭预测因素的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 923-926.
- [10] Silvain J, Nguyen LS, Spagnoli V, et al. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. Heart, 2018, 104(9): 13-19.
- [11] 李沅洋,张宇凡,徐月,等. 急性心肌梗死患者PCI术后心力衰竭风险预测模型建立与评估[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(10): 916-922.
- [12] Nauck MA, Mcguire DK, Pieper KS, et al. Sitagliptin does not reduce the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure following myocardial infarction in patients with diabetes: observations from TECOS [J]. Card Diabet, 2019, 18(9): 83-89.
- [13] 罗雅婷. 心肌梗死后心力衰竭的危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(4): 569-571.
- [14] Tromp J, Lim SL, Wan TT, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction[J]. Diab Care, 2019, 42(9): 18-25.
- [15] 马军,彭毅,樊光辉. 急性非ST段抬高型心肌梗死患者合并心力衰竭的危险因素分析[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(4): 234-237.
- [16] Borghi C, Omboni S, Novo S, et al. Efficacy and Safety of Zofenopril Versus Ramipril in the Treatment of Myocardial Infarction and Heart Failure: A Review of the Published and Unpublished Data of the Randomized Double-Blind SMILE-4 Study[J]. Advan Ther, 2018, 35(5): 12-18.
- [17] Wu J, Dphil M, Belder M, et al. Second Decline in Admissions With Heart Failure and Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(8): 1141-1143.
- [18] 张海宁,杨会萍,任骞,等. 血清BDNF和CA125水平对急性心肌梗死患者病情及预后的评估价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(1): 12-16.
- [19] 汪雅婷,姚杰,管世鹤,等. 糖原蛋白125联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者急性心力衰竭的预测价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2962-2966.

(上接第911页)

- [9] Goldberg BS, Ackerman ME. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection[J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98(4): 305-317.
- [10] 石玉姣,刘剑刚,谢京红. 炎症因子和免疫功能在多囊卵巢综合征中的作用机制研究[J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1582-1585.
- [11] Nijholt DA, Ijsselstijn L, van der Weiden MM, et al. Pregnancy zone protein is increased in the Alzheimer's disease brain and associates with senile plaques [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 46(1): 227-238.
- [12] Finch S, Shoemark A, Dicker AJ, et al. Pregnancy zone protein is associated with airway infection, neutrophil extracellular trap formation, and disease severity in bronchiectasis [J]. Am J Respi Crit Care, 2019, 200(8): 992-1001.
- [13] Shao J, Jin Y, Shao C, et al. Serum exosomal pregnancy zone protein as a promising biomarker in inflammatory bowel disease [J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 36.
- [14] 李萍,贾天军,张庶民,等. 甘露糖结合凝集素研究进展 [J]. 中国医学检验杂志, 2004, 5(2): 75-78+82.
- [15] Boldt AB, Messiasreason IJ, Meyer D, et al. Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose-binding lectin (MBL2) haplotypes [J]. BMC Genet, 2010, 11(1): 38.

染色体微缺失检测准确性评价

曲守方 李丽莉 张文新 孙楠 黄传峰* 黄杰*

[摘要] **目的** 使用染色体拷贝数变异检测国家参考品,评价基于高通量测序技术的染色体微缺失检测准确性。**方法** 使用不同高通量测序平台的染色体拷贝数检测试剂盒,检测国家参考品中的染色体微缺失综合征样本。先将国家参考品进行DNA片段化和接头连接等步骤构建文库,并进行文库纯化。对纯化的文库进行质量控制后,使用不同型号的基因测序仪进行检测。然后使用试剂盒的生物信息分析软件分析获得的测序数据,得到样本的染色体拷贝数的检测结果。**结果** 不同试剂盒对染色体微缺失综合征样本的结果均能检出标注的染色体拷贝数变异类型,而且试剂盒和对照方法的变异区域的交叠区域均不低于对照方法的变异区域的80%。**结论** 经评估,不同测序平台的染色体拷贝数检测试剂盒能够检出染色体微缺失的染色体拷贝数变异类型,而且检测的交叠区域均在在变异区域的规定范围内,能够满足染色体微缺失检测准确性的要求。

[关键词] 染色体拷贝数变异;染色体微缺失;染色体微重复;高通量测序技术;准确性

Evaluation of the accuracy of chromosomal microdeletion detection

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

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

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the accuracy of chromosomal microdeletion detection based on highthroughput sequencing technology by using national reference materials for chromosomal copy number variation detection. **Methods** Chromosomal copy number detection kits from different high-throughput sequencing platforms were used to detect chromosomal microdeletion syndrome samples in national reference materials. First, the national reference materials were subjected to DNA fragmentation and adapter ligation to construct the library, and the library was purified. After the quality control of the purified library, different types of gene sequencers were used for detection. Then, the obtained sequencing data was analyzed according to the biological information analysis software of the kit to obtain the detection result of the chromosome copy number of the sample. **Results** The results of different kits for chromosomal microdeletion syndrome samples can detect the marked chromosomal copy number variation types, and the overlapping area of the variation area of the kit and the control method is not less than 80% of the variation area of the control method. **Conclusion** After evaluation, the chromosomal copy number detection kits of different sequencing platforms can detect chromosomal copy number variation types of chromosomal microdeletions, and the detected overlapping regions are within the specified range of the variation region, which can meet the requirement of the accuracy of chromosomal microdeletion detection.

[KEY WORDS] Chromosome copy number variations; Chromosome deletion; Chromosome duplication; High throughput sequencing technology; Accuracy

染色体微缺失/微重复综合征是一类常见的染色体病,由一段染色体的缺失或重复所造成。研

究报道的染色体微缺失/微重复综合征达到300多种,包括天使综合征(Angelman syndrome, AS)、普

作者单位:中国食品药品检定研究院,北京100050

通信作者:黄传峰, E-mail: huangchf@nifdc.org.cn; 黄杰, E-mail: jhuang5522@126.com

拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PWS)、猫叫综合征(Cri duChat syndrome)、迪格奥尔格综合征(DiGeorge syndrome, DGS)、史密斯-马吉利综合征(Smith-Magenis syndrome)、威廉姆斯综合征(Williams-Beuren syndrome, WBS)、4号染色体短臂末端亚端粒缺失综合征(Wolf-Hirschhorn syndrome)等^[1-3]。染色体微缺失/微重复综合征由于染色体缺失片段或者重复片段较为微小,通常被产前诊断漏检,导致新生儿出生缺陷,出现先天性心脏病、泌尿生殖系统发育异常、免疫缺陷、发育迟滞和认知障碍等各种临床表型^[4-5]。产前筛查和产前诊断能够避免产生遗传缺陷患儿,从而减轻患儿的家庭负担,具有重要的临床意义。

染色体微缺失/微重复综合征的检测技术包括荧光原位杂交技术法(fluorescence in situ hybridization, FISH)、荧光定量PCR(realtime fluorescence quantitative PCR, RTFQ PCR)、多重链接探针法(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、染色体微阵列分析(chromosomal microarray, CMA)和高通量测序技术(high throughput sequencing technology)等。目前国内多家公司开发了基于高通量测序技术的染色体拷贝数变异检测试剂盒,用于检测染色体微缺失综合征。本研究评价基于高通量测序技术的染色体微缺失检测的准确性,为该类试剂盒的性能评价提供技术基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

染色体拷贝数变异检测国家参考品,批号:360024-201801,中国食品药品检定研究院提供。其中染色体微缺失样本,包括DiGeorge综合征、Prader-Willi/Angelman综合征和Williams-Beuren综合征。

1.2 主要试剂

染色体拷贝数变异检测试剂盒(可逆末端终止测序法)、高通量测序文库构建DNA纯化试剂盒(磁珠法)和测序反应通用试剂盒(测序法),购自杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司;KAPA Library Quantification Kits定量试剂盒,购自美国KAPA BIOSYSTEMS公司。

染色体非整倍体和拷贝数变异检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)和测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法),购自华大生物科技(武汉)有限公司;ExKubit dsDNA HS Assay Kit,

购自依科赛生物科技(太仓)有限公司;Qubit™ ssDNA Assay Kit,购自美国INVITROGEN公司。

染色体拷贝数变异检测试剂盒(半导体测序法)和测序反应通用试剂盒(半导体法),购自东莞博奥木华基因科技有限公司。

1.3 主要仪器

T100 Thermal Cycler基因扩增仪,购自美国BIO-RAD公司;QuantiStudio 3实时荧光定量PCR仪,购自美国应用生物系统公司;NextSeq CN500基因测序仪,购自杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司。

ABI 9700 PCR仪和Qubit荧光定量仪4.0,购自美国应用生物系统公司;BGISEQ-500基因测序仪,购自华大生物科技(武汉)有限公司。

ABI 9902基因扩增仪和ABI7500荧光定量PCR仪,购自美国应用生物系统公司;BioelectronSeq 4000基因测序仪,购自博奥木华基因科技有限公司。

1.4 方法

使用T100 Thermal Cycler基因扩增仪进行染色体微缺失DNA片段化、酶灭活、末端补平和接头连接等步骤,构建文库。使用高通量测序文库构建DNA纯化试剂盒(磁珠法)进行文库纯化。纯化后的文库用QuantStudio 3实时荧光定量PCR仪和KAPA Library Quantification Kits进行浓度测定。按照等摩尔量混样规则进行检测文库混样。使用基因测序仪(NextSeq CN500)和测序反应通用试剂盒进行(测序法)测序。

使用ABI 9700 PCR仪进行染色体微缺失DNA打断修复、接头连接和PCR扩增等步骤,获得文库。使用ExKubit dsDNA HS Assay Kit和Qubit荧光定量仪4.0对纯化的文库进行浓度测定。使用测序反应通用试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)进行环化反应。使用Qubit™ ssDNA Assay Kit和Qubit荧光定量仪4.0对DNA纳米球(DNA nanoball, DNB)产物进行浓度测定,然后将DNB产物加载到芯片。使用基因测序仪(BGISEQ-500)进行测序。

使用试剂盒的核酸内切酶将基因组DNA随机打断;使用ABI9902基因扩增仪进行接头连接和扩增富集后获得DNA文库。使用ABI7500荧光定量PCR仪和试剂盒定量标准品对文库定量,然后进行文库混合。使用BioelectronSeq 4000基因测序仪和测序反应通用试剂盒(半导体法)进行测序。

对样本DNA进行低深度全基因组测序,采用试剂盒配套的染色体拷贝数变异检测软件对获得

的测序数据进行数据分析。将各条染色体上不同窗口对应的拷贝率和全基因组范围内的检验统计值与正常样本的检验统计值比较找出变异区域,再根据变异区域的位置信息和长度判定样本拷贝数变异情况。

2 结果

对试剂盒范围内的国家参考品中染色体微缺失样本进行检测,不同测序仪平台的染色体拷贝数检测试剂盒的结果显示均检出标注的染色体拷贝数变异(Copy number variations, CNV),而且试剂盒结果和对照方法 CNV 结果的交叠区域(overlap)均

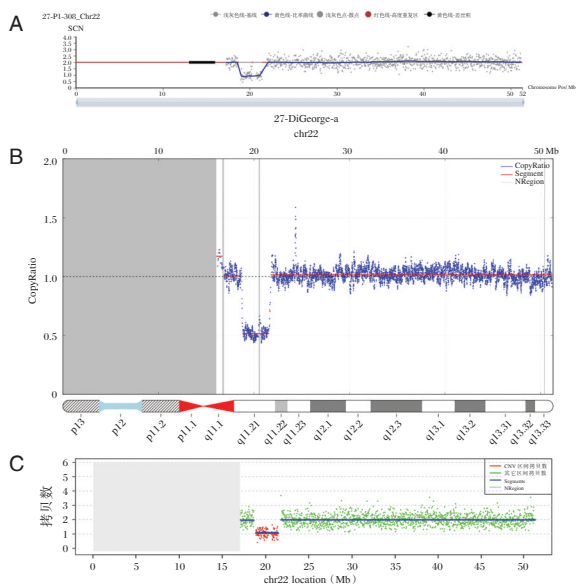
在对照方法的变异区域的 80%~100% 范围内,见表 1。国家参考品中 DiGeorge 综合征样本的结果显示不同试剂盒均能检测到 22q11.2 区域缺失,试剂盒 A 的拷贝数检测值(Sample Copy Number, SCN)是 0.984,试剂盒 B 的检测值(Copy Ratio)是 0.524,试剂盒 C 的拷贝数是 1.06,见表 1 和图 1。国家参考品中 Williams-Beuren 综合征样本的结果显示不同试剂盒均能检测到 7q11.23 区域缺失并覆盖关键基因 ELN 的位置(chr7: 73442503-73484236),试剂盒 A 的 SCN 是 1.040,试剂盒 B 的 Copy Ratio 是 0.543,试剂盒 C 的拷贝数是 0.93。见表 1 和图 2。

表 1 染色体微缺失准确性结果

Table 1 Results of accuracy for chromosome microdeletion

序号	样本类型	A 检测结果	A 交叠区域(%)	B 检测结果	B 交叠区域(%)	C 检测结果	C 交叠区域(%)
1	DiGeorge	Del(22q11.21): 18898945-21450009	94.5	del(22q11.21): 18723209-21746118	100	del(chr22): 18900000_21460000	94.6
2	Prader-Willi	del(15q11.2-q13): 22358035-28513308	96.8	del(15q11.1q13.1): 20598026-28563050	97.6	del(chr15): 22280000_28000000	88.2
3	Angelman	del(15q11.2-q13): 23672156-28513308	92.0	del(15q11.2q13.1): 23226124-28754447	100	del(chr15): 23600000_28000000	86.0
4	Williams-Beuren	del(7q11.23): 72762538-74118427	85.4	del(7q11.23): 7 2535448-74264871	92.1	del(chr7): 72720000-74100000	84.9
5	DiGeorge	del(22q11.2): 18964981-21450009	85.6	del(22q11.21): 18629058-21764954	100	del(chr22): 18900000_21400000	84.1

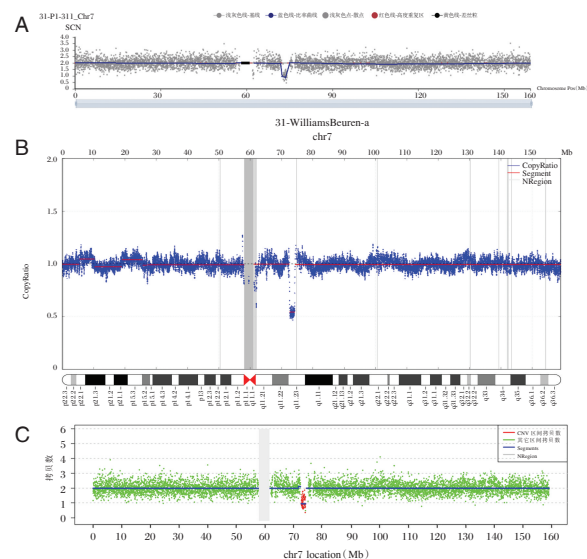
注:A 是可逆末端终止测序法的试剂盒,B 是联合探针锚定聚合测序法的试剂盒,C 是半导体测序法的试剂盒。



注:图 A 为试剂盒 A 的结果,样本的 SCN 为 0.984;图 B 为试剂盒 B 的结果, Copy Ratio 为 0.524;图 C 为试剂盒 C 的结果,拷贝数为 1.06。

图 1 不同试剂盒 DiGeorge 综合征样本的检测结果

Figure 1 Results of DiGeorge syndrome by detection kits



注:图 A 为试剂盒 A 的结果,样本的 SCN 为 1.040;图 B 为试剂盒 B 的结果, Copy Ratio 为 0.543;图 C 为试剂盒 C 的结果,拷贝数为 0.93。

图 2 不同试剂盒 Williams-Beuren 综合征样本的检测结果

Figure 2 Results of Williams-Beuren syndrome by detection kits

3 讨论

由致病性基因组拷贝数变异导致的染色体微缺失/微重复综合征是胎儿出生缺陷的重要遗传学病因。研究报道多重连接探针法和染色体微阵列分析法等技术方法可以联合应用核型分析技术提高染色体异常的检出率^[6-8]。传统核型分析虽然是染色体疾病诊断的金标准,但是具有操作复杂、对羊水细胞培养失败率高和无法检出 5 Mb 以下的拷贝数变异的局限性。而高通量测序技术具有准确性高、测序通量大、灵敏度高和检测成本低等优势,已经在临床上广泛应用于染色体拷贝数变异检测^[9-10]。

DiGeorge 综合征作为一种染色体 22q11.2 微缺失综合征,是 22q11.2 区域内 3 Mb 基因缺失引起的高异质性临床综合征。Williams-Beuren 综合征是染色体 7q11.23 区域内 1.5~1.8 Mb 基因杂合缺失引起^[11],*ELN* 基因是关键基因,位置在 chr7:73442503-73484236,与重复序列区域没有重叠,该综合征的临床解读原则为检测到 7q11.23 区域缺失并完全覆盖关键基因。普拉德-威利综合征是父源染色体 15q11.2-q13 近着丝粒区域印记基因缺陷引起的神经发育性疾病^[12]。天使综合征是母源染色体 15q11.2-q13 染色体区域的 *UBE3A* 基因表达异常或功能缺陷引起的神经发育障碍性疾病。虽然国内外不同的研究报道了染色体微缺失/微重复综合征的重要基因和核心区域,但是这些区域并不一致。为了满足临床检测的需要,不同公司设计开发的试剂盒对染色体微缺失/微重复区域的准确性检测是非常必要的。影响检测准确性的因素主要包括以下几个方面:样本有效数据量,变异区域的大小以及变异区域的位置等。开发的试剂盒对染色体微缺失/微重复的检测原理均是低深度全基因组测序,测序深度约为 0.3×。在有效数据量达到质控标准的条件下,变异区域越大,所包含的测序窗口越多,纳入统计的数据也越多,检测结果的准确性和灵敏度越高。低深度全基因组测序会导致部分基因组区域没有覆盖,而且覆盖的区域也会有所不同,导致片段的断裂点出现随机误差。另外如果变异区域处于端粒位置或高度重复区域,也会影响检测变异区域位置的准确性^[13-14]。

中国食品药品检定研究院研制的染色体拷贝数变异检测国家参考品,包括 Jacobsen 综合征、Cri duChat 综合征、DiGeorge 综合征、Prader-Willi/

Angelman 综合征、Smith-Magenis 综合征、Williams-Beuren 综合征和 Wolf-Hirschhorn 综合征等染色体微缺失微重复综合征样本。本研究使用不同测序平台的染色体拷贝数变异检测试剂盒,包括可逆末端终止测序法、联合探针锚定聚合测序法和半导体测序法,对染色体拷贝数变异国家参考品^[15]的染色体微缺失综合征样本进行检测,选取了三种试剂盒共同检测范围内的综合征样本进行准确性评价。研究结果表明三种试剂盒均能检出相应的染色体拷贝数变异的位置,而且试剂结果和对照方法结果的交叠区域均在对照方法的变异区域的 80%~100% 范围内,能够满足国家参考品准确性的要求,表明试剂盒的染色体微缺失检测的准确性较好。在评价染色体拷贝数变异检测试剂盒准确性的性能时,不仅要求试剂盒能够检测出样本的染色体拷贝数变异类型,而且检测的变异区域要准确,才能为临床检测的需要提供有力的技术支持。

参考文献

- [1] 王增阁,郭奇伟,周裕林. 染色体微缺失微重复综合征遗传检测的现状与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(6): 407-409.
- [2] 吴静,孟歌,徐千雅,等. 五例 DiGeorge 综合征患儿不同临床表型与遗传学特征分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(6): 485-491.
- [3] 林彭思远,卜秀芬,曾黎,等. 产前诊断重度胎儿生长受限的 Wolf-Hirschhorn 综合征三例[J]. 中华围产医学杂志, 2021, 24(4): 278-282.
- [4] 杨滢,朱湘玉,王景美,等. 17p13.3 微缺失/微重复与胎儿临床表型差异的遗传学分析-附五例报告[J]. 东南大学学报(医学版), 2021, 40(4): 435-441.
- [5] Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder[J]. J Intellect Disabil Res, 2017, 61(6): 568-579.
- [6] 林洋洋,娄季武,谢润桂,等. 多重连接探针扩增技术在胎儿染色体非整倍体快速检测中的临床应用[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 454-456.
- [7] 梁毅,覃运荣,卢英红,等. 多重连接探针扩增技术联合染色体核型分析在产前诊断中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(8): 929-931+980.
- [8] 陈晨,邓琼,张雯雯,等. 染色体微阵列分析在婴幼儿先天性心脏病中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(20): 1577-1582.
- [9] 蔺朋武,孟照琰,冯暄,等. 2 例 16p11.2 微缺失综合征家系的临床表型及分子遗传学分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 2021, 47(5): 81-85.

岩鹿乳康联合他莫昔芬治疗HDB对p53蛋白及TGF- β 1水平的影响

沈玲* 罗玉群 李海滨 杨辉

[摘要] **目的** 探讨岩鹿乳康片联合他莫昔芬治疗乳腺增生症(HDB)的效果及对外周血p53蛋白及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平的影响。**方法** 选取2019年10月至2020年10月青海省中医院收治的84例HDB女性患者,采用简单随机分组模式分为观察组和对照组各42例。对照组口服枸橼酸他莫昔芬片治疗,观察组在对照组的基础上加服岩鹿乳康片治疗。治疗3个月后,比较两组患者临床治疗效果以及治疗前后血清血管内皮生长因子(VEGF)、丙二醛(MDA)、外周血p53蛋白、TGF- β_1 水平差异和疼痛视觉模拟评分(VAS)变化,并记录两组患者不良反应发生情况。**结果** 观察组HDB患者的临床治疗总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组患者VEGF、MDA、p53蛋白、TGF- β_1 指标、VAS评分减少程度均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗HDB,可有效降低外周血p53蛋白及TGF- β_1 水平,提高临床治疗效果。

[关键词] 乳腺增生症;他莫昔芬;岩鹿乳康片;P53蛋白;转化生长因子- β_1

Effects of Yanlurukang tablet combined with tamoxifen in the treatment of HDB on p53 protein and TGF- β 1 levels

SHEN Ling*, LUO Yuqun, LI Haibin, YANG Hui

(Department of Breast, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining, Qinghai, China, 810000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the curative effect of Yanlurukang tablet combined with tamoxifen on hyperplastic disease of breast (HDB) and the influences on levels of peripheral blood p53 protein and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1). **Methods** A total of 84 female patients with HDB admitted to Qinghai Hospital of Traditional Chinese Medicine were enrolled between October 2019 and October 2020. According to simple random grouping method, they were divided into the observation group and the control group, 42 cases in each group. The control group was treated with oral tamoxifen citrate tablets, while the observation group was treated with Yanlurukang tablets on basis of control group. After 3 months of treatment, clinical curative effect, changes in levels of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and malondialdehyde (MDA), peripheral blood p53 protein and TGF- β_1 , and scores of visual analogue scale (VAS) before and after treatment were compared between the two groups. The occurrence of adverse reactions in both groups was recorded. **Results** The total effective rate of clinical treatment of HDB patients in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the decrease of VEGF, MDA, p53 protein, TGF- β_1 and VAS score in the observation group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). The difference in the incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Yanlurukang tablet combined with tamoxifen citrate tablet can effectively reduce the levels of peripheral blood p53 protein and

基金项目:青海省卫生和计划生育委员会科技项目(2019-WJZDX-12)

作者单位:青海省中医院乳腺科,青海,西宁 810000

*通信作者:沈玲, E-mail:qhxnsl4826@163.com

TGF- β_1 and improve clinical curative effect in HDB patients.

[KEY WORDS] HDB; Tamoxifen; Yanlurukang tablet; P53 protein; TGF- β_1

乳腺增生症(hyperplastic disease of breast, HDB)是临床常见的女性疾病,是一种乳腺组织增生及退行性变化,与患者的内分泌代谢异常密切相关^[1]。本病好发于中年妇女,一线城市职业妇女中50%~70%都有不同程度的乳腺增生^[2]。患者临床通常表现为乳房疼痛和触摸乳房有结节,疾病本身危害不大,只要注意调整生活压力,多种乳腺结节病理特征都会被逐渐缓解,仅极少部分会发展为癌前病变^[3]。目前,临床上主要采取药物治疗HDB,他莫昔芬是一种非甾体类选择性雌激素受体拮抗剂,可有效阻断因雌激素对乳腺管和其周围纤维组织增生^[4]。岩鹿乳康片主要成分为岩陀、鹿衔草、鹿角霜,具有益肾、活血、软坚散结的功效,主要用于治疗肾阳不足、气滞血瘀所致的乳腺增生^[5]。本研究旨在探讨岩鹿乳康片联合他莫昔芬治疗HDB的临床疗效以及对患者外周血P53蛋白及转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)水平的影响,以期作为HDB临床治疗的选择方案提供更多的循证支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年10月至2020年10月青海省中医院收治的84例HDB女性患者为研究对象。纳入标准:均符合《乳腺增生症诊治专家共识》中HDB的相关诊断标准^[6];患者签署知情同意书。排除标准:合并心脑血管、肝肾等重要器官功能障碍患者;合并恶性肿瘤患者;合并其他乳腺疾病患者;严重药物过敏患者;近期服用避孕药及性激素类药物;合并严重心脑血管疾病患者;在哺乳期和妊娠期以及预备妊娠女性患者;不能配合研究坚持用药患者。采用简单随机分组模式将所有纳入对象分为观察组($n=42$)和对照组($n=42$),其中观察组平均年龄(33.51 ± 5.76)岁;平均病程(4.11 ± 1.75)年;对照组平均年龄(34.55 ± 6.11)岁;平均病程(4.52 ± 1.91)年。两组患者以上基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组患者口服枸橼酸他莫昔芬片(生产厂家:扬子江药业集团有限公司,国药准字H32021472,规格:10 mg*60片)治疗,用法用量为1

片/次,2次/d;观察组在对照组的基础上加服岩鹿乳康片(生产厂家:贵州益佰女子大药厂有限责任公司,国药准字Z20060382,规格0.4 g*60片)治疗,用法用量为4片/次,3次/d,月经前15 d开始服用,月经来时停药。两组患者均连续治疗3个月经周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评定标准^[7]

治疗后临床症状消失或者明显缓解,乳房肿块消失或缩小50%以上,停药3月后复查无复发,即为显效;治疗后临床症状有所缓解,乳房肿块缩小程度 $<50\%$,即为有效;治疗后临床症状均无明显变化甚至加重,即为无效。总有效率=100%-无效率。

1.3.2 检测指标

所有纳入的患者均于治疗前后空腹采集静脉血5 mL,进行离心沉淀,将分离后的血清放入 -70°C 的冰箱中保存待检测。采用酶联免疫吸附测定法检测两组患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、p53蛋白及TGF- β_1 水平,VEGF、MDA检测试剂盒购于上海哈灵科技生物有限公司,TGF- β_1 、p53蛋白检测试剂盒购于上海瓦兰生物科技有限公司。

1.3.3 评分指标

疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS):在纸上面划一条10 cm的横线,计分为0~10分,让病人根据自我感觉疼痛的程度在横线上划一记号,“0”分表示无痛,“10”分代表难以忍受的最剧烈的疼痛,临床评定以“0~2”分为“优”,“3~5”分为“良”,“6~8”分为“可”,“ >8 ”分为“差”^[8]。

1.3.4 不良反应

观察并记录两组患者不良反应(恶心,呕吐,腹泻等)发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,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 两组HDB患者的临床疗效比较

治疗后,观察组HDB患者的临床治疗总有效率

显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组HDB患者的临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	42	18(42.86)	23(54.76)	1(2.38)	97.62
对照组	42	16(38.10)	20(47.62)	6(14.29)	85.71
χ^2 值					3.896
<i>P</i> 值					0.048

2.2 两组HDB患者的血清VEGF、MDA指标比较

治疗后,两组患者VEGF、MDA指标明显减少,且观察组患者的VEGF、MDA指标明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组HDB患者的血清VEGF、MDA指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum VEGF and MDA between two groups of HDB patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/L)		MDA(nmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	21.84±3.25	10.31±2.23 ^a	5.03±0.62	3.04±0.48 ^a
对照组	42	20.79±3.17	14.35±2.11 ^a	5.12±0.64	3.71±0.45 ^a
<i>t</i> 值		1.499	8.528	0.655	6.599
<i>P</i> 值		0.138	<0.001	0.515	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组HDB患者的p53蛋白、TGF-β1水平及VAS评分比较

治疗后,两组患者的p53蛋白、TGF-β1水平、VAS评分均明显减少,且观察组患者的P53蛋白、TGF-β1水平、VAS评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组HDB患者的不良反应发生情况比较

观察组HDB患者治疗期间出现1例恶心,对照组HDB患者治疗期间出现1例恶心、1例腹泻,两组间不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组HDB患者的P53蛋白、TGF-β1水平及VAS评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of p53 protein and TGF-β between two groups of HDB patients-β1 level and VAS score ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	P53蛋白(mmol/L)		TGF-β1(mmol/L)		VAS评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	42	69.56±7.26	42.27±4.47 ^a	58.67±6.17	32.16±5.36 ^a	5.34±1.24	1.02±0.23 ^a
对照组	42	68.47±7.28	49.85±5.12 ^a	58.59±6.19	41.96±5.23 ^a	5.26±1.48	2.74±0.38 ^a
<i>t</i> 值		0.057	7.228	0.059	8.481	0.269	0.838
<i>P</i> 值		0.955	<0.001	0.953	<0.001	0.789	<0.001

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

HDB多见于25~45岁女性,育龄女性中约40%患有HDB,且大约四分之三的女性乳房疾病为HDB^[9]。各种不健康生活状态导致患者内分泌激素代谢失衡,雌激素水平升高,从而导致乳腺组织出现过度增生,大多数情况下乳腺增生会自行缓解,若一段时间后仍不能完全消退,就会形成HDB^[10]。传统中医学认为HDB可归属为“乳癖”“乳痞”的范畴,病性属本虚标实,肝、脾、肾、冲任失调为发病之本,气滞、痰凝、血瘀为发病之标,病位在肝、脾、肾^[11]。大量研究报道证实,中西医结合治疗HDB具有独特的优势^[12-13]。他莫昔芬是非甾体类选择性雌激素受体拮抗剂,能够竞争性抑制雌激素分泌,从而维持雌激素与孕激素平衡,减弱因雌激素分泌过多造成的乳腺管和管周围纤维组织增生,但长期服药会出现一定的不良反应^[14]。岩鹿乳康片主要成分为岩陀、鹿衔草、鹿角霜,现代药理学证明其具有改善女性内分泌功能,抑制乳腺组织增生的作用^[15]。本研究以岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗HDB,结果显示其临床治疗总有效率明显优于单独使用枸橼酸他莫昔芬片,与黄遵宇等^[16]的研究结果基本一致,表明岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片能够显著改善HDB患者临床症状,提高治疗效果。

血管生成是导致乳腺增生的主要原因,而VEGF是重要的促血管生成因子;脂质过氧化作用也是引起HDB的原因,患者体内超氧化物歧化酶水平被抑制,使MDA不能完全分解,沉积在乳腺组织中,造成HDB^[17]。本研究结果发现,治疗后观察组患者的血清VEGF、MDA指标改善情况明显优于对照组,与安丽景等^[18]的研究结果基本一致。表明岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗HDB,可有效抑制乳腺管及管周围的纤维组织增生,原因可能是岩鹿乳康片中鹿衔草的主要化学成分具有抗氧化作用,且其醇提物能够抑制细胞的生长增殖。

相关研究报道显示, TGF- β 1 和 p53 蛋白是乳腺癌发生发展的重要影响因素, 能够促进乳腺癌肿瘤的侵袭、转移, 且 p53 蛋白发生突变可使 TGF- β 1 生长抑制作用转为促进疾病发展的作用^[19]。本次研究结果与王皓等^[20]的研究结果相似, 表明岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗 HDB 可有效阻止病情的进一步发生发展。可能的原因是鹿衔草、鹿角霜的主要化学成分具有抗炎、提高免疫力的作用, 改善患者体质, 从根本上控制病情发展。本研究结果表明岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗 HDB 可有效降低患者疼痛程度, 可能是岩鹿乳康片中的岩陀的主要化学成分岩白菜素发挥镇痛作用。本研究结果提示岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗 HDB 不会增加药物不良反应, 安全性良好。

综上所述, 岩鹿乳康片联合枸橼酸他莫昔芬片治疗 HDB 可有效改善患者内分泌功能, 降低雌激素水平, 抑制乳腺管及管周围纤维组织增生, 从而提高临床治疗效果, 降低患者疼痛程度, 改善患者焦虑心理状态, 提高患者睡眠质量, 且无严重不良反应发生, 值得临床进一步推广。

参考文献

- [1] 童玉春, 宋捷, 江一鸣, 等. 乳腺增生病药物治疗机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(10):211-215.
- [2] 于慧会, 朱博, 关磊, 等. 城市健康体检人群乳腺增生患病情况及影响因素的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(4):439-442.
- [3] Cen C, Chun J, Schnabel F. Management of women at increased risk for breast cancer secondary to high-risk proliferative lesions and family history of the disease [J]. Breast J, 2020, 26(8): 1543-1548.
- [4] Oka E, Sakai K, Yamagami W, et al. Atypical vessels in hysteroscopy: Usefulness in prediction of malignant diseases in patients treated with tamoxifen [J]. J Obstet Gynaecol Res. 2021, 47(4): 1510-1515.
- [5] 张青松, 霍彦平, 李茹捧. 岩鹿乳康胶囊治疗乳腺囊性增生症疗效观察[J]. 山东医药, 2015, 55(2):106.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7):759-762.
- [7] 王露. 不同方法治疗乳腺增生症的临床疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(2):121-122.
- [8] Rosas S, Paço M, Lemos C, et al. Comparison between the Visual Analog Scale and the Numerical Rating Scale in the perception of esthetics and pain [J]. Int Orthod, 2017, 15(4):543-560.
- [9] 王斐, 申朔豪, 刘丽媛, 等. 不同年龄段女性乳腺增生症临床病理特征分析[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34(3):235-239.
- [10] 陈颖, 李红. 多普勒超声对乳腺癌的分型及相关危险因素 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(2):217-218.
- [11] 谭玉培, 张董晓, 付娜, 等. 中医外治法治疗乳腺增生症的临床研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2):198-202.
- [12] 杨灶金, 黄美娟, 曾秋霞. 中西医结合治疗乳腺增生症的疗效与护理 [J]. 护理实践与研究, 2016, 13(5):133-134.
- [13] 王群, 孙世光, 乔明琦. 乳癖散结胶囊与他莫昔芬治疗乳腺增生症循证研究: 网状 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9):922-928.
- [14] Shagufta, Ahmad I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2018, 143(1):515-531.
- [15] 蔡乾荣, 张庚. 岩鹿乳康胶囊的国内临床研究进展 [J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(12):888-890.
- [16] 黄遵宇. 散瘀化痰方联合他莫昔芬治疗乳腺增生疗效观察 [J]. 陕西中医, 2015(3):267-268.
- [17] 邢海霞, 赵明燕, 郭勇. 乳腺癌患者血清性激素、IGF-1、VEGF 和组织 LOX 水平与淋巴结转移的相关性分析 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(2):56-61.
- [18] 安丽景. 岩鹿乳康胶囊联合芦笋菠萝蛋白酶治疗乳腺增生的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(12):2446-2449.
- [19] 丁明剑, 杨文华, 白杨, 等. 乳腺癌患者外周血中 TGF- β 1 和 P53 蛋白与临床特征的关系 [J]. 河北医药, 2017, 39(10):1453-1456.
- [20] 王皓. 十四味融结汤辅助治疗乳腺增生的疗效及对患者中医症候、激素水平和外周血 p53 蛋白、TGF- β 1 水平的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(4):183-187.

(上接第 919 页)

- [10] 罗颖花, 刘百灵, 黄际卫, 等. 全基因组拷贝数测序在颈项透明层增厚胎儿遗传学检查中的应用价值 [J]. 检验医学, 2021, 36(9):951-956.
- [11] Li L, Huang L, Luo Y, et al. Differing Microdeletion Sizes and Breakpoints in Chromosome 7q11.23 in Williams-Beuren Syndrome Detected by Chromosomal Microarray Analysis. Mol Syndromol, 2016, 6(6):268-275.
- [12] 陈晓红, 丰利芳, 姚辉. Prader-Willi 综合征的遗传学研究进展 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(1):77-80.
- [13] 沈晔, 尹婷婷, 袁文博, 等. 染色体微阵列分析和低深度高通量全基因组测序技术在流产遗传学诊断中的应用. 生殖医学杂志, 2021, 30(3):313-318.
- [14] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4):293-296.
- [15] 贾峥, 张文新, 李丽莉, 等. 染色体拷贝数变异国家参考品的制备及标定 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(4):256-262.

维持性血液透析患者红细胞分布宽度与微炎症状态及心血管不良事件相关性

潘丹^{1*} 邱明生² 郑栓² 陈运转³

[摘要] **目的** 探讨维持性血液透析患者红细胞分布宽度(RDW)与微炎症状态及心血管不良事件的关系。**方法** 选择2019年1月至2021年4月本院424例维持性血液透析患者,对患者追踪随访6个月,按患者是否发生心血管不良事件分为不良事件组($n=71$)和对照组($n=353$),比较两组红细胞参数及CRP水平差异,采用Logistic相关分析维持性血液透析患者发生心血管不良事件的危险因素,分析RDW与CRP的相关关系,绘制ROC曲线分析RDW及CRP对维持性血液透析患者心血管不良事件的预测价值。**结果** 不良事件组RBC、Hb、Hct、MHC低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),MCV、RDW及CRP高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),Logistic回归分析显示RDW及CRP是维持性血液透析患者发生心血管不良事件的危险因素($P<0.05$)。相关分析显示维持性血液透析患者RDW与CRP呈现正相关关系($\gamma=0.336, P<0.05$)。ROC曲线显示:RDW预测心血管不良事件的AUC值为0.762,截断值为18.6%,截断值预测心血管不良事件的敏感度为0.794,特异度为0.717,约登指数为0.501,CRP预测心血管不良事件的AUC值为0.794,截断值为12.4 mg/L,截断值预测心血管不良事件的敏感度为0.762,特异度为0.732,约登指数为0.494。**结论** RDW与维持性血液透析患者微炎症状态及心血管不良事件的发生有关,检测RDW与CRP有助于预测近期心血管不良事件的发生风险。

[关键词] 维持性血液透析; RDW; CRP; 微炎症; 心血管不良事件

Correlation analysis of red blood cell distribution width with micro inflammatory state and cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis patients

PAN Dan^{1*}, QIU Mingsheng², ZHENG Shuan², CHEN Yunzhan³

(1. Department of Nephrology, Queshan County People's Hospital, Queshan, Henan, China, 463200; 2. Department of Nephrology, Zhumadian first people's Hospital, Zhumadian, Henan, China, 463000; 3. Department of Nephrology, Zhengzhou first people's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the coreclation of distribution width of red blood cells (RDW) with micro inflammatory state and cardiovascular adverse events in patients with maintenance blood frontocephaly. **Methods** From Jan 2019 to Apr 2021, 424 patients with maintenance hemodialysis were selected and followed up for this Hospital at Queshancounty. According to whether the patients had cardiovascular adverse events, they were divided into two groups: adverse event group ($n=71$) and control group ($n=353$). levels of red blood cell parameters and CRP were compared between adverse event group and control group. The risk factors of cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis patients were analyzed by logistic regression analysis, relationship between RDW and CRP was analyzed with correlation analysis, and ROC curve were drawn to analyze the predictive value of RDW and CRP for cardiovascular adverse events in

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20191036)

作者单位:1. 确山县人民医院肾病学科,河南,确山 463200

2. 驻马店市第一人民医院肾内科,河南,驻马店 463000

3. 郑州市第一人民医院肾内科,河南,郑州 450000

*通信作者:潘丹, E-mail:741318861@qq.com

maintenance hemodialysis patients. **Results** Level of RBC, Hb, Hct, MHC were lower in adverse event group than in control group, difference was statistically significant ($P<0.05$), MCV, RDW and CRP were higher in adverse event group than in control group, difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic correlation analysis showed that RDW and CRP were independent risk factors for vascular adverse events in maintenance hemodialysis patients ($P<0.05$). Correlation analysis showed there was a positive correlation between RDW and CRP in maintenance hemodialysis patients ($\gamma=0.336$, $P<0.05$). ROC curve shows that AUC value of RDW for predicting cardiovascular adverse events is 0.762, cutoff value is 18.6%, sensitivity of the cutoff predicting cardiovascular adverse events is 0.794, the specificity is 0.717, Jordan index is 0.501, and CRP predicts cardiovascular, AUC of adverse events was 0.794, cut off was 12.4 mg/L, and sensitivity was 0.762, specificity was 0.732, and Jordan index was 0.494. **Conclusion** RDW is related to micro inflammatory symptoms and cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis patients. detectiig of RDW and CRP is helpful to predict the occurrence of cardiovascular adverse events.

[KEY WORDS] Maintenance hemodialysis; RDW; CRP; Microinflammation; Cardiovascular adverse events

维持性血液透析是终末期肾病的主要治疗方式,维持性血液透析患者常伴有不同程度的贫血和血细胞参数紊乱^[1],其发生与肾功能衰竭后促红细胞生成素减少、铁摄入不足、造血功能低下以及透析方式等多种因素有关^[2]。红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)是反应红细胞异质性的敏感指标,在多种疾病的研究中发现^[3], RDW与疾病的预后具有相关性。诸如在心血管疾病中, RDW与心功能衰竭的发生及房颤等不良心血管事件之间密切相关,心血管不良事件是维持性血液透析终末期肾病患者主要的死亡原因^[4]。维持性血液透析患者体内均存在不同程度的微炎症状态,能够引起脏器功能及造血功能的损害^[5], C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)能够反应维持性血液透析患者机体的微炎症状态^[5],与患者心血管的损害密切相关。心血管系统疾病中, CRP的水平同预后密切相关,在冠脉粥样硬化患者, CRP与粥样斑块不稳定及心肌梗死的发生有关,能够作为心肌梗死发生风险的独立预测指标^[6]。为进一步探讨 RDW与 CRP在维持性血液透析患者预后预测中的价值,本文就 RDW与 CRP及心血管不良事件发生的关系进行研究。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择本院血液净化中心 2019年1月至2021年4月 424例维持性血液透析患者,追踪随访6个月,按患者是否发生心血管不良时间分为不良事件组及对照组,其中不良事件组 71例,男 41例,女 30

例,患者平均年龄(51.6 ± 7.4)岁,对照组 353例,男 229例,女 124例,平均年龄(52.4 ± 7.9)岁,两组患者年龄、性别等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准。

入选标准:①维持性血液透析时间 ≥ 3 个月,②标本采集前1个月无输血史,③所有入组者及家属均签署知情同意书。排除标准:①合并免疫系统疾病,②合并心血管畸形或其它先天性疾病;③合并脑血管病或消化道出血等炎症并发症,预计生存期 < 6 个月,④合并原发血液系统疾病。

1.2 心血管不良事件定义^[7]

患者心血管不良事件定义:主要包括新发生需要处理的心律失常、心功能衰竭、心绞痛、心肌梗死。

1.3 指标检测

患者入选后采集空腹静脉血检测血细胞分析及 CRP,血细胞分析采用 MEK-7222K 型血细胞分析仪(日本光电工业株式会社), CRP 检测采用 7080 型全自动生化分析(日本日立株式会社)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 描述,比较采用 χ^2 检验。随访资料绘制 Kaplan-Meier 乘积限曲线。危险因素分析采用 Logistic 多因素回归。相关性分析采用 Pearson 相关检验。RDW 及 CRP 诊断效能评价采用 ROC 曲线分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良事件发生情况

424例维持性血液透析患者,在追踪随访的6个月中,发生心血管不良事件71例,发生率为16.75%。其中64例为较严重的需要处理的心律失

常和心绞痛。

2.2 两组红细胞参数及CRP水平差异

不良事件组RBC、Hb、Hct、MCH低于对照组,MCV、RDW及CRP高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者红细胞参数及CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of erythrocyte parameters and CRP levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	HCT(%)	MCH(pg)	MCV(fl)	RDW(%)	CRP(mg/L)
对照组	353	3.52 \pm 0.72	89.6 \pm 16.4	38.7 \pm 7.9	24.2 \pm 5.6	92.4 \pm 5.2	15.7 \pm 2.17	8.6 \pm 2.7
不良事件组	71	3.34 \pm 0.59	84.7 \pm 14.6	35.4 \pm 9.2	21.4 \pm 7.8	98.7 \pm 5.6	21.8 \pm 4.96	14.6 \pm 3.9
<i>t</i> 值		2.255	2.338	3.121	2.879	9.194	10.169	12.380
<i>P</i> 值		0.026	0.020	0.002	0.005	0.000	0.000	0.000

2.3 维持性血液透析心血管不良事件危险或关联因素分析

建立非条件Logistic回归模型,以本研究资料为样本,以心血管不良事件为因变量,赋值0=未发生($n=353$),1=发生($n=71$)。以前述单因素分析(表1)中 $P<0.10$ 的指标/因素为自变量。初选了RBC、Hb

等7个指标作为自变量。因自变量均为连续数值型变量,均参考两组总均值进行分段(分层),转化成两分类变量。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 α 剔除=0.10, α 入选=0.05。回归结果显示:RDW及CRP水平是维持性血液透析患者心脏不良事件的独立危险因素。见表2。

表2 维持性血液透析心血管不良事件 logistic 多因素分析

Table 2 logistic multivariate analysis of cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis

因素	赋值	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
CRP	9.18=0, \geq 9.18=1	1.154	0.313	13.601	3.172	1.717~5.858	0.000
RDW	<16.7=0, \geq 16.7=1	0.995	0.238	17.480	2.706	1.697~4.315	0.000
RBC	<3.2=0, \geq 3.2=1	0.216	0.827	2.064	0.771	0.613~0.935	0.076
Hb	<85.5=0, \geq 85.5=1	0.114	0.584	1.975	0.517	0.312~0.722	0.119
HCT	<36.0=0, \geq 36.0=1	0.327	0.515	2.376	0.812	0.384~1.240	0.226
MCH	<22.0=0, \geq 22.0=1	0.614	0.446	5.117	0.326	0.214~0.438	0.137
MCV	<9.18=0, \geq 9.18=1	0.382	0.653	4.126	0.629	0.316~0.943	0.208

2.4 维持性血液透析患者RDW与CRP的关系

对71例不良事件组患者的RDW与CRP资料进行Pearson相关分析,结果显示:维持性血液透析患者RDW与CRP水平存在正相关关系($r=0.336$, $P=0.004$)。

2.4 RDW与CRP对维持性血液透析患者心血管不良事件的预测效能

RDW预测维持性血液透析患者心血管不良事件的敏感度为0.794,特异度为0.717。见表3、图1。

CRP预测维持性血液透析患者心血管不良事件的敏感度为0.762,特异度为0.732($P<0.05$)。

表3 RDW与CRP预测CRP对维持性血液透析患者心血管不良事件的预测效能

Table 3 predictive efficacy of RDW and CRP on cardiovascular adverse events in maintenance hemodialysis patients

指标	AUC	截断值	敏感度	特异度	约登指数	<i>P</i> 值
RDW	0.762	18.6%	0.794	0.717	0.701	0.000
CRP	0.794	12.4 mg/L	0.762	0.732	0.694	0.001

3 讨论

心血管意外事件是导致维持性血液透析患者临床死亡的主要原因^[8],患者发生心血管损害的原

因较多,其中机体的微炎症状态是主要的因素之一,微炎症状态是指机体有持续的低水平的非感染性的炎性细胞因子表达,使机体处于炎症损害的状态。微炎症状态能够引起冠脉内皮的损害,不仅能够导致粥样斑块的形成,而且也是粥样斑块不稳定的原因之一,能够诱发心肌缺血的急性发作,甚至导致心血管卒中事件的发生。在终末

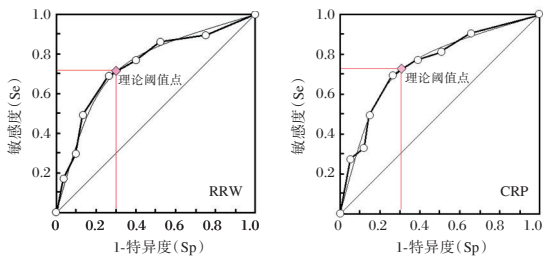


图1 RDW与CRP的ROC分析曲线

Figure 1 ROC analysis curve of RDW and CRP

期肾病维持性透析患者,心血管不良事件是导致患者死亡的主要原由之一,对心血管不良事件的预防也是改善患者预后的有效途径之一。CRP是非特异性的炎性细胞因子,属急性期反应蛋白,也是透析患者机体微炎症状态的标志性细胞因子,能够反应微炎症状态的严重程度^[9]。在缺血性心肌病的研究中,CRP的表达水平与心血管疾病的稳定性密切相关,CRP水平的增高能够引起心脏不良事件发生的概率增加^[10],其可能与炎性细胞因子的持续作用增加粥样斑块的不稳定性,破裂出血发生的风险增加,引起急性心血管不良事件的风险加大有关。而且CRP的水平对缺血性心肌病患者的预后具有良好的预测价值。RDW是反应红细胞异质性的主要参数,与骨髓造血的速率及红细胞的破坏速率有关。近年来的研究显示^[11],RDW不仅能够反应红细胞生成及破坏的关系异常,对贫血的原因进行鉴别,而且在疾病过程中能够作为机体炎症反应机体损害程度的标志物,对预后进行评估。如在心血管系统、呼吸系统疾病及严重感染中,RDW对疾病的严重程度及预后具有较好的评估价值^[12]。

在对本组的资料研究发现,在发生心血管不良事件的维持性血液透析患者,红细胞参数与对照组均存在显著的差异,贫血更为明显,Hb、HCT等均不同程度的降低,而RDW及MCV的升高,表现出红细胞参数的异常,与红细胞生成障碍等因素有关。在机体微炎症状态下,肿瘤坏死因子 α 等炎性介质增多,引起骨髓造血功能的异常,引起红细胞的成熟障碍,幼小的红细胞增多^[13]。同时炎性介质能够引起红细胞的凋亡加速,导致红细胞的形态异常,变形性减弱,导致外周循环中异形的红细胞增多。此外在维持性血液透析时衰老红细胞增多,导致血液中幼小及衰老的红细胞并存,引起红细胞形态的不均一,RDW增高^[14]。CRP是

炎症反应的标志性细胞因子,既往的研究显示其与炎症的严重程度相关,近年来的研究认为,CRP不仅能够反应炎症的程度,而且也参与炎症反映的过程,CRP能够刺激血管内皮细胞分泌白细胞介素6等炎性细胞因子,引起血管内皮的损伤,导致炎症反应的持续状态和血管功能的损害。

在进一步的分析中发现,RDW及CRP均是维持性血液透析患者心血管不良事件发生的危险因素。而且RDW与CRP之间存在正相关关系。CRP能够直接引起心血管系统的损害,以及动脉粥样斑块的不稳定,诱发ACS等心血管意外事件的发生^[15-16]。而RDW与心血管损害之间并无直接的关系,推测可能引起RDW增高的因素参与了心血管损害的过程。如微炎症状态下炎性介质对心血管的损害等、氧化应激引起骨髓造血功能抑制同时伴有的心肌损伤等,多因素叠加最终导致心血管不良事件的发生。采用ROC曲线分析发现,RDW与CRP预测心血管意外的AUC值接近,而在截断值处,其对近期心血管不良事件的预测敏感度为0.794,要略高于CRP,提示RDW及CRP对维持性血液透析患者心血管不良事件的发生具有一定的预测价值。

综上所述,维持性血液透析患者红细胞参数紊乱,其中RDW的升高程度与CRP具有相关性,而且与不良心血管事件的发生有关,检测RDW及CRP对维持性血液透析患者心血管不良事件发生风险的评价具有一定的价值。

参考文献

- [1] 蒲正川,冉玉力,廖雪娇,等.单中心维持性血液透析患者透析充分性与肾性贫血的关系[J].甘肃医药,2018,37(4):330-332.
- [2] 徐丽霞,梁馨苓,李志莲,等.血液透析患者贫血相关因素分析[J].中国血液净化,2014,13(1):5-7.
- [3] Laura A, Petrauskas, Lesley Ann, et al. Use of red cell distribution width in a population at high risk for pulmonary hypertension[J]. Respiratory Med, 2019,150(4): 131-135.
- [4] 杜发旺,李玲,吴强,等.红细胞分布宽度与老年维持性血液透析并心力衰竭患者心力衰竭程度及预后的关系[J].中华老年医学杂志,2019,38(7):792-794.
- [5] 李太华.超纯透析对维持性血液透析患者炎症因子血生化指标及预后的影响[J].内蒙古医学杂志,2019,51(3):309-310.
- [6] Zheng Tan, Li Li, Yi Ma, et al. Clinical Significance of Cys-C and hs-CRP in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2019,34(1): 17-21.

HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 在宫颈癌及癌前病变中检测价值

吴艳^{1*} 赵倩² 康丽宏³ 常淼³

[摘要] **目的** 探讨人乳头瘤病毒(HPV)E7 蛋白、可溶性白细胞 G 抗原(sHLA-G)、可溶性肿瘤坏死因子受体(STNFR) I、可溶性肿瘤坏死因子受体(STNFR) II 在宫颈癌及癌前病变中的检测价值。**方法** 选取 2018 年 11 月至 2020 年 12 月驻马店市中医院宫颈癌患者 119 例及宫颈癌前病变患者 119 例。取清晨空腹静脉血,酶联免疫吸附试验检测血清 sHLA-G、STNFR、HPVE7,比较两组 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 的表达水平及不同分期、不同分化程度患者血清 sHLA-G、STNFR、HPVE7 检测值,分析 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 水平与临床分期及分化程度相关性,并采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清对宫颈癌诊断价值。**结果** 宫颈癌组 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平高于癌前病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平与疾病分期呈正相关,HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平与疾病分化程度呈负相关($P<0.05$)。HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 联合诊断宫颈癌的 AUC 为:0.880、敏感性为 88.24%、特异性为 79.83%($P<0.05$)。**结论** HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 在宫颈癌患者中异常表达,与其病情密切相关,联合检测可作为疾病诊断一种辅助性方法。

[关键词] 人乳头瘤病毒 E7 蛋白;可溶性白细胞 G 抗原;可溶性肿瘤坏死因子受体;宫颈癌

Detection value of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR in cervical cancer and precancerous lesions

WU Yan^{1*}, ZHAO Qian², KANG Lihong³, CHANG Miao³

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian, Henan, China, 463000; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhumadian, Henan, China, 463000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of human papillomavirus (HPV) E7 protein, soluble leukocyte G antigen (sHLA-G), soluble tumor necrosis factor receptor (STNFR) I and soluble tumor necrosis factor receptor (STNFR) II in cervical cancer and detection value in precancerous lesions. **Methods** A total of 119 patients with cervical cancer and 119 patients with cervical precancerous lesions in Zhumadian Hospital of Traditional Chinese Medicine from November 2018 to December 2020 were selected. Fasting venous blood was collected, and serum sHLA-G, STNFR, and HPVE7 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The expression levels of HPVE7 protein, sHLA-G, and STNFR between the two groups were compared, and the serum sHLA-G and STNFR levels of patients with different stages and degrees of differentiation were compared. The correlation between the levels of HPVE7 protein, sHLA-G, STNFR and clinical stage and differentiation degree was analyzed, and the receiver operating characteristic curve (ROC)

基金项目:河南省科技厅基金项目(162102310140)

作者单位:1.河南省驻马店市中医院妇产科,河南,驻马店 463000

2.郑州大学第一附属医院妇科,河南,郑州 450052

3.驻马店市中医院妇产一科,河南,驻马店 463000

*通信作者:吴艳, E-mail:18015105@qq.com

was used to analyze the diagnostic value of serum for cervical cancer. **Results** The levels of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR I in the cervical cancer group were higher than those in the precancerous lesion group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the levels of HPVE7 protein, sHLA-G, and STNFR I among cervical cancer patients with different stages and degrees of differentiation ($P < 0.05$), while there was no statistical difference in the levels of STNFR II and between different stages, different degrees of differentiation, and different groups ($P > 0.05$). The levels of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR I were positively correlated with disease stage, and the levels of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR I were negatively correlated with the degree of disease differentiation. The AUC of the combination of HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR I in the diagnosis of cervical cancer was: 0.880, the sensitivity was 88.24%, and the specificity was 79.83% ($P < 0.05$). **Conclusion** HPVE7 protein, sHLA-G and STNFR I are abnormally expressed in patients with cervical cancer, which are closely related to the disease. Combined detection can be used as an auxiliary method for disease diagnosis.

[KEY WORDS] Human papillomavirus E7 protein; sHLA-G; STNFR; Cervical cancer

流行病学调查显示,宫颈癌发病率仅次于乳腺癌,位居女性恶性肿瘤第2位,每年新发病例高达50万,病死率可达33.33%^[1-2]。同时,报道指出,宫颈癌发生前伴有较长癌前病变期,此时期具有较强可逆性,有助于抑制宫颈癌进程^[3]。因此,早期发现宫颈癌及宫颈癌前病变对临床针对性治疗具有重要指导意义。病理诊断为主要临床诊断、鉴别方法,但具有创伤性。宫颈癌的发生、发展是一个多因素、多步骤的过程,研究证实,人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)是引发宫颈癌的主要病原体,且据统计,99.7%宫颈癌患者存在HPV感染^[4]。可溶性人类白细胞G抗原(soluble human leukocyte antigen G, sHLA-G)在肿瘤细胞逃逸机体免疫过程中发挥重要作用^[5]。可溶性肿瘤坏死因子受体(Soluble tumor necrosis factor receptor, STNFR)主要参与肿瘤细胞、免疫活性细胞的免疫调节过程。然而关于HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR联合对宫颈癌与宫颈癌前病变的诊断机制有待进一步商榷。本研究分析HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR水平,探讨其在宫颈癌患者中的表达及与病理特征的关联性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2018年11月至2020年12月驻马店市中医院宫颈癌患者119例设为宫颈癌组,另选取同期收治的宫颈癌前病变[宫颈上皮内瘤病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)]患者119例设为癌前病变组。其中宫颈癌组年龄平均(49.78 ± 5.11)岁;病程平均(4.83 ± 1.02)个月;体质量平均(53.98 ± 4.01)kg;FIGO分期:I期19例,II期46例,III期

48例,IV期6例;分化程度:高分化22例,中分化46例,低分化51例;癌前病变组年龄平均(50.23 ± 4.97)岁;病程平均(5.06 ± 1.05)个月;体质量平均(54.12 ± 3.75)kg。两组基本资料(年龄、病程、体质量)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 选取标准

纳入标准:①宫颈癌组符合《2017 ESMO 临床实践指南:宫颈癌的诊断、治疗和随访》^[6]中宫颈癌诊断标准,且FIGO分期为I~IV期;②两组均符合以下标准^[6]:经阴道镜检查及宫颈组织病理学检查证实为鳞状细胞癌宫颈癌或宫颈癌病变;病历资料完整;患者及家属签署知情同意书。排除标准:①合并全身感染性疾病或自身免疫功能缺陷者;②肝肾等重要脏器器质性病变者;③子宫内膜异位症、子宫肌瘤或其他子宫疾病者;④存在膀胱、直肠或性功能障碍者;⑤精神行为异常者。

1.3 方法

清晨空腹取4 mL静脉血,常温条件下静置60 min,3 000 r/min离心5 min, $r=10$ cm,分离取上清液,置于 -80°C 低温保存。采用酶标仪(BIO-RAD550型)以酶联免疫吸附试验检测sHLA-G、STNFR、HPVE7,仪器购自江苏普昀生物技术有限公司,试剂盒购自泉州市睿信生物科技有限公司。具体步骤:室温条件下放置20 min,取出板条,设置1孔空白孔,2~7孔标准品孔,于反应孔内加入稀释标准品、待测样品各50 μL 。立即加入50 μL 生物素标记抗体。盖板,轻轻振荡混匀, 37°C 温育60 min。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍干。重复此操作3次。每孔加入80 μL 亲和链

酶素-HRP,轻轻振荡混匀,37℃温育 30 min。甩去孔内液体,每孔加满洗涤液,振荡 30 s,甩去洗涤液,用吸水纸拍。重复操作 3 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μ L,轻轻振荡混匀,37℃温育 10 min,避光。取出酶标板,迅速加入 50 μ L 终止液,在 450 nm 波长处测定各孔吸光度值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析处理数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,通过 Logistic 进行多因素回归分析,采用 Spearman 进行相关性分析,采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析诊断价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 水平比较

宫颈癌组 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平高于癌前病变组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两组 STNFR II 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同分期患者相关指标比较

不同分期患者 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平比较: III~IV 期组 > II 期组 > I 期组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。STNFR II 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HPVE7 protein, sHLA-G and sTNFR levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HPVE7 蛋白 (U/L)	sHLA-G (kU/L)	STNFR I (pg/mL)	STNFR II (pg/mL)
宫颈癌组	119	44.74 \pm 10.69	184.86 \pm 39.91	2 322.99 \pm 250.32	2 495.14 \pm 366.91
癌前病变组	119	24.63 \pm 8.11	94.63 \pm 34.08	1 251.41 \pm 239.11	2 463.81 \pm 370.33
<i>t</i> 值		16.349	18.755	33.768	0.656
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.513

表 2 不同分期患者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relevant indexes of patients at different stages ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HPVE7 蛋白 (U/L)	sHLA-G (kU/L)	STNFR I (pg/mL)	STNFR II (pg/mL)
I 期组	19	30.63 \pm 7.36	144.62 \pm 29.78	1 953.43 \pm 214.22	2 491.79 \pm 359.51
II 期组	46	41.77 \pm 9.68	180.30 \pm 35.64	2 215.13 \pm 230.41	2 502.56 \pm 362.38
III~IV 期组	54	52.23 \pm 11.18	202.91 \pm 40.12	2 544.90 \pm 266.33	2 489.99 \pm 355.43
<i>F</i> 值		35.429	18.054	48.144	0.016
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.984

表 3 不同分化程度患者相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of relevant indexes of patients with different degrees of differentiation ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HPVE7 蛋白 (U/L)	sHLA-G (kU/L)	STNFR I (pg/mL)	STNFR II (pg/mL)
高分化组	22	29.51 \pm 8.11	146.51 \pm 30.67	1 965.92 \pm 212.11	2 489.68 \pm 360.40
中分化组	46	42.20 \pm 10.56	179.99 \pm 34.53	2 221.19 \pm 228.30	2 501.37 \pm 359.04
低分化组	51	53.61 \pm 11.39	205.80 \pm 40.37	2 568.83 \pm 264.07	2 491.88 \pm 356.32
<i>F</i> 值		42.365	20.898	54.466	0.015
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.986

2.3 不同分化程度患者相关指标比较

不同分化程度患者 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平比较: III~IV 期组 > II 期组 > I 期组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。STNFR II 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 相关指标与疾病分期、分化程度关联性

HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平与疾病分期存在正相关关系,HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 水平与疾病分化程度存在负相关关系 ($P < 0.05$),STNFR II 水平与疾病分期、分化程度无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 相关指标与疾病分期、分化程度关联性

Table 4 Correlation between relevant indexes and disease stage and differentiation degree

项目	疾病分期		分化程度	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HPVE7 蛋白	0.720	<0.001	-0.699	<0.001
sHLA-G	0.703	<0.001	-0.678	<0.001
STNFR I	0.681	<0.001	-0.732	<0.001
STNFR II	0.561	0.443	-0.535	0.454

2.5 HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR 对宫颈癌与宫颈癌前病变的诊断效能

HPVE7 蛋白、sHLA-G、STNFR I 联合诊断宫颈癌的 AUC 为:0.880,敏感性为 88.24%、特异性为 79.83% ($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表5 HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR对宫颈癌与宫颈癌前病变的诊断效能

Table 5 diagnostic efficacy of HPVE7 protein, sHLA-G and sTNFR in cervical cancer and cervical precancerous lesions

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感性(%)	特异性(%)	P值
HPVE7蛋白	0.728	0.666~0.783	>41.74 U/L	47.06	89.08	<0.001
sHLA-G	0.786	0.728~0.836	>145.76 kU/L	62.18	81.51	<0.001
STNFR I	0.807	0.751~0.855	>1637.28 pg/mL	75.63	71.43	<0.001
联合诊断	0.880	0.832~0.918	≤13.4	88.24	79.83	<0.001

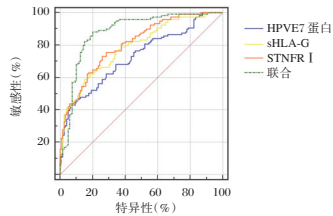


图1 HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR单一及联合诊断效能
Figure 1 single and combined diagnostic efficacy of HPVE7 protein, sHLA-G and sTNFR

3 讨论

早期宫颈癌缺乏典型性临床症状,及早发现对预后意义重大^[7-8]。HPVE7蛋白水平高表达可结合PRB蛋白,解离Rb-E2F复合物,引发Rb通路失控,反馈刺激P16INK4A、Ki67等细胞增殖相关基因的表达,导致宫颈上皮细胞的细胞周期紊乱,达到致癌的最终目的^[9-10]。通过免疫组化检测可知,HPVE7蛋白在宫颈癌患者中过度表达,与顾青等^[11]观点相似。推测HPVE7蛋白可能参与宫颈癌的发生、发展。高危HPV持续性感染,病毒DNA整合入人体细胞基因组内,解除E7表达抑制功能,进而破坏细胞周期调节机制,激活端粒酶,抑制肿瘤细胞凋亡,加快癌细胞转化,诱发宫颈癌。同时,国外相关研究显示^[12],HPVE7蛋白是宫颈上皮细胞发生癌变并持续进展的主要条件。通过Spearman相关性分析可知,HPVE7蛋白与宫颈癌患者FIGO分期存在正相关关系,与分化程度存在负相关关系。HPVE7蛋白通过调节沉默信息调节因子1相关信号通路,下调Notch-1、Hes-1蛋白,激活Notch/Dll4信号通路,参与宫颈癌微环境形成,影响肿瘤细胞生长增殖、新陈代谢、血管生成,加速宫颈癌恶化。进一步经ROC曲线证实,当HPVE7蛋白>41.74 U/L时,其诊断宫颈癌与宫颈癌前病变的特异性高达89.08%,有望成为宫颈癌早期筛查的特异性生物标志物,为临床实施针对性干预措施提供新方向。

STNFR可与肿瘤坏死因子结合,在促炎、促肿瘤效应中发挥重要调控作用^[13-14]。宫颈癌患者

STNFR I水平明显高于宫颈癌前病变患者,原因可能为STNFR I通过Fas相关死亡结构域,促进凋亡蛋白-1的细胞抑制剂活化,并通过caspase 8相互作用诱导凋亡机制,促使血管生成,破坏基质,从而产生不同程度肿瘤效应。而宫颈癌患者STNFR II水平与宫颈癌前病变患者无显著差异,可能与STNFR II活化下游信号通路作用较弱有关。田芸等^[15]报道显示,TNFR1表达水平与宫颈癌患者分化程度、临床分期密切相关,且表达水平越高,肿瘤恶性程度越高,与本研究观点相似,有力证实了宫颈癌启动及进展过程中,STNFR I具有关键作用。STNFR I竞争性结合血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α),抑制TNF-α抗肿瘤活性,从而推动肿瘤进一步发展,加重肿瘤恶性程度。通过绘制ROC曲线进一步显示,以1637.28 pg/ml为临界值,STNFR I诊断宫颈癌与宫颈癌前变敏感性可达75.63%,可见血清STNFR I是宫颈组织恶变的潜在信号,有望成为新的治疗靶点。

SHLA-G具有免疫耐受作用,在肿瘤发生、发展过程中扮演着重要角色^[16]。本研究数据表明,血清SHLA-G水平在宫颈癌患者中呈异常高表达,与刘有等^[17]研究结果基本一致。SHLA-G浓度增加,能识别、结合杀伤细胞抑制性受体,抑制树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞等细胞抗原提呈能力,激活CD95/CD95配体旁途径,导致肿瘤细胞免疫逃避,异常增殖肿瘤细胞。肿瘤细胞分泌白细胞介素10等免疫抑制性细胞因子,降低NK细胞跨内皮迁徙力度,促进肿瘤细胞SHLA-G抗原及免疫效应细胞抑制性受体表达,进而调控肿瘤抗原特异性免疫反应,影响肿瘤微环境,从而加快新血管形成,加剧肿瘤恶性程度。然而SHLA-G对宫颈癌与宫颈癌前病变的诊断敏感性仅为62.18%,故本研究采用联合诊断模式,HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR I联合诊断宫颈癌与宫颈癌前病变敏感性高达88.24%,充分说明HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR联合,有助于临床鉴别。

综上所述,HPVE7蛋白、sHLA-G、STNFR I水平上调参与宫颈癌的发生及恶性程度的发展,联合检测是宫颈组织恶变的潜在信号,有助于临床鉴别。

参考文献

- [1] Brustmann H, Igaz M, Eder C, et al. Epithelial and Tumor-associated Endothelial Expression of B7-H3 in Cervical Carcinoma: Relation With CD8+ Intraepithelial Lymphocytes, FIGO Stage, and Phosphohistone H3 (PHH3) Reactivity [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2015, 34(2): 187-195.
- [2] Huang L, Huang Z, Fan Y, et al. FOXC1 promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition in cervical carcinoma through the PI3K-AKT signal pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1297-1306.
- [3] 戴永刚,张乃馨,穆家康. HPV亚型与子宫颈癌前病变及癌变的关系研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2018, 25(6): 657-659.
- [4] 严枫枫. 灵芝胶囊对伴 HPV 感染宫颈癌患者肿瘤组织 CD105 蛋白及 miR-21 表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(3): 131-134.
- [5] 赵松岩,冯水土. 血清 sTNFR I 及 OPN 与老年宫颈癌根治术后预后的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(22): 5484-5487.
- [6] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4): 72-83.
- [7] Zhang S, Liu F, Mao X, et al. Elevation of MIR-27b by HPV16 E7 inhibits PPAR γ expression and promotes proliferation and invasion in cervical carcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1759-1766.
- [8] Luo YL, Chi PD, Zheng X, et al. Preoperative D-dimers as an independent prognostic marker in cervical carcinoma [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(11): 8903-8911.
- [9] Soto DR, Barton C, Munger K, et al. KDM6A addiction of cervical carcinoma cell lines is triggered by E7 and mediated by p21CIP1 suppression of replication stress [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(10): e1006661.
- [10] Wang HY, Park S, Kim S, et al. Use of hTERT and HPV E6/E7 mRNA RT-qPCR TaqMan assays in combination for diagnosing high-grade cervical lesions and malignant tumors [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(3): 344-351.
- [11] 顾青,赵艳. HPV E7 蛋白在宫颈疾病筛查中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(6): 762-764+767.
- [12] Agorastos T, Chatzistamatiou K, Moysiadis T, et al. Human papillomavirus E7 protein detection as a method of triage to colposcopy of HPV positive women, in comparison to genotyping and cytology. Final results of the PIPAVIR study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(3): 519-530.
- [13] Nateghi Rostami M, Seyyedjan Jasbi E, Khamesipour A, et al. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and its soluble receptor type 1 (sTNFR I) in human active and healed leishmaniasis [J]. *Parasite Immunol*, 2016, 38(4): 255-260.
- [14] 许建华. 血浆 miR-663 和 sHLA-G 在甲状腺乳头状癌中的表达水平及其诊断价值[J]. *实用肿瘤杂志*, 2019, 34(4): 332-337.
- [15] 田芸,曾健,翟光宇. TNF- α 、TNFR1、TNFR2 在不同宫颈病变组织中的表达及与临床病理特征的关系[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(7): 412-418.
- [16] Li JB, Ruan YY, Hu B, et al. Importance of the plasma soluble HLA-G levels for prognostic stratification with traditional prognosticators in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 48854-48862.
- [17] 刘有,张晓欢,苗兰英,等. HLA-G 在肿瘤组织中表达情况研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(12): 2397-2400.

(上接第 927 页)

- [7] 中国心血管病预防指南(2017)写作组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017) [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(1): 10-25.
- [8] 袁静,王聪,李恒,等. 维持性血液透析患者超滤率与心血管事件死亡的相关性[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(10): 727-731.
- [9] 林牧原,殷勋,陆志峰. 不同血液透析方案对维持性血液透析患者营养及微炎症状态的影响[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(21): 3253-3254.
- [10] 侯巍,吴军. 红细胞分布宽度(RDWC)对冠心病患者预后的影响[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(2): 80-82.
- [11] 付江泉,兰青,王迪芬,等. 红细胞分布宽度对腹腔脓毒症患者预后的评估价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(3): 230-233.
- [12] 王艳飞,赵春生,于健,等. 红细胞分布宽度与修正休克指数对非 ST 段抬高型心肌梗死预后的关系研究[J]. *河北医药*, 2019, 12(16): 2494-2496.
- [13] 王清俊,杨海波. 终末期肾病维持性血液透析患者红细胞分布宽度与近期主要心脏不良事件的相关性[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(8): 1074-1075.
- [14] 曾颖,欧阳涵,姜山,等. 红细胞分布宽度预测维持性血液透析患者预后的价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019, 35(4): 259-267.
- [15] 刘红娜,张悟棠,安健,等. 炎症因子与急性冠状动脉综合征相关性研究[J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(2): 150-153.
- [16] 王晓云,胡浩强,王珍,陈子俊,王肖志. 维持性血液透析患者血清铁蛋白与心脏射血功能及预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(12): 2003-2007.

EB病毒感染与胃癌临床病理特征的相关性

吴景 李晓洁 何杰*

[摘要] 目的 探讨EB病毒(EBV)感染与胃癌临床病理特征的相关性。方法 收集2018年6月至2019年5月安徽省肿瘤医院根治性手术切除的胃癌石蜡包埋样本127例,采用全自动原位杂交方法检测EBV编码的小RNA(EBER)的表达,分析EBER表达与临床病理特征的相关性。结果 EBER阳性13例(10.2%)。不同性别、年龄、肿块直径、肿块部位、TNM分期、淋巴结转移数之间EBER阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$),不同lauren分型EBER表达差异有统计学意义($\chi^2=6.290, P<0.05$),其中混合性阳性率最高,伴EBER表达的肿瘤间质常伴多量淋巴细胞浸润。结论 EBER原位杂交检测有助于对胃癌EBV感染的筛查,通过增加对EBV相关性胃癌(EBVaGC)临床病理特征的认识,从而为临床对该类肿瘤的诊疗提供更多的病理学依据。

[关键词] EB病毒;胃癌;EBER;原位杂交;临床病理特征

Correlation between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of gastric cancer

WU Jing, LI Xiaojie, HE Jie*

(1. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui, China, 230036; 2. Department of Pathology, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei, Anhui, China, 230031)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation of the Epstein-Barr virus (EBV) infection with the clinicopathological characteristics of gastric carcinoma. **Methods** 127 cases of gastric cancer paraffin-embedded samples were collected from June 2018 to May 2019 in Anhui Cancer Hospital after radical surgery. Fully automated in situ hybridization was used to detect the expression of EBV-encoded small RNA (EBER), and the correlations of the EBER expression with clinicopathological characteristics were analyzed. **Results** 13 cases (10.2%) were positive for EBER. There was no significant difference in EBER positive rate among different gender, age, tumor diameter, tumor location, TNM stage, and lymph node metastasis number ($P>0.05$). There was a statistically significant difference in the expression of EBER among different Lauren types ($\chi^2=6.290, P<0.05$), among which the mixed positive rate was the highest, and the tumor stroma with EBER expression had a lot of lymphocyte infiltration. **Conclusion** EBER in situ hybridization detection is beneficial to screening EBV infection in gastric cancer. By improving the understanding of the clinicopathological characteristics of EBV-associated gastric cancer (EBVaGC), more pathological evidence can be provided for the clinical diagnosis and treatment of this type of tumor.

[KEY WORDS] Epstein-Barr virus; Gastric cancer; EBER; In situ hybridization; Clinicopathological characteristics

基金项目:国家自然科学基金(81872055)

作者单位:1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)病理科,安徽,合肥 230036

2. 安徽省肿瘤医院病理科,安徽,合肥 230031

*通信作者:何杰, E-mail:hejie23@ustc.edu.cn

胃癌是常见恶性肿瘤之一,其发生与遗传、环境、饮食、生物及免疫功能等因素相关。EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)是一种人疱疹病毒,主要感染B细胞、上皮细胞,也会感染T细胞和NK细胞。EBV感染与许多肿瘤及非肿瘤性疾病关系密切,已证实与鼻咽癌、EBV感染相关的淋巴瘤、淋巴组织增生性疾病以及胃癌有关。EBV编码的小RNA(Epstein-Barr encoded RNAs, EBER)以高拷贝数存在于EBV感染的细胞核中,Tokunaga M等^[1]在1993年提出应用原位杂交检测EBER证实胃癌EBV感染。本文通过回顾性分析胃癌组织中EBER的表达情况,探索其与胃癌临床病理特征的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料

收集安徽省肿瘤医院2018年6月至2019年5月胃癌根治性手术切除样本127例,均为10%中性福尔马林缓冲液固定,石蜡包埋。男性患者93例,女性患者34例,年龄范围31至85岁,中位年龄65岁,入选的患者术前均未进行放化疗等抗肿瘤治疗。

1.2 主要试剂

EBER探针、原位杂交消化酶、蓝染检测试剂盒、红色复染液、各清洗缓冲液、脱蜡液、液体封盖膜、细胞处理液均购自美国罗氏公司。

1.3 方法

肿瘤组织石蜡包埋后3 μm厚度切片,60℃恒温箱烤片2 h, Ventana BenchMark XT全自动染色仪进行全自动原位杂交检测。检测过程:组织脱蜡后经热修复及酶消化,荧光素标记的探针与组织中特异的靶序列进行杂交,加入带生物素的二抗与链酶亲合素-碱性磷酸酶混合物结合,底物经显色后产生蓝色沉淀物。用已知阳性组织作为阳性外对照。根据2016年美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC)胃癌TNM分期标准(第八版)^[2]对所有患者进行病理分期。

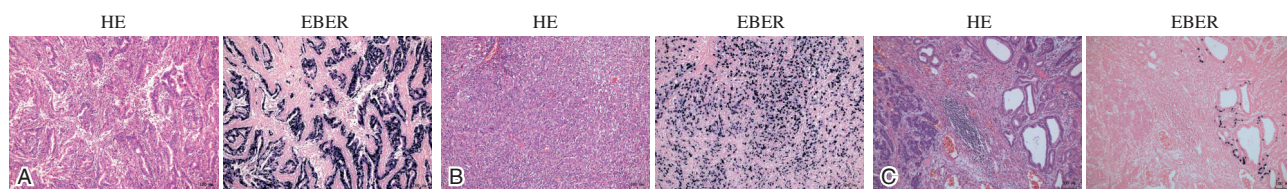
1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验及Fisher精确检验法进行组间比较。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EBER在胃癌组织中的表达

EBER定位于细胞核,表现为蓝色信号,呈弥漫性或散在的点状染色,与红色衬染的背景形成鲜明对比。127例胃癌中13例EBER阳性,阳性率10.2%。除表达于肿瘤组织区域,EBER也可见于邻近肿瘤的异型增生组织中,间质往往伴有多量淋巴细胞浸润。见图1。



注:A为腺癌组织中EBER围绕腺管呈弥漫性表达。B为EBER在弥漫型腺癌中的表达,间质可见大量淋巴细胞浸润。C为癌旁异型增生的腺体见EBER表达。

图1 EBER在胃癌中的表达(×100)

Figure 1 Expression of EBER in gastric cancer (×100)

2.2 EBER与胃癌患者临床病理特征的相关性

不同的lauren分型之间EBER阳性率存在差异($\chi^2=6.290, P<0.05$),在混合性中感染率最高。不同性别、年龄、肿块部位、肿块直径、TNM分期、淋巴结转移数之间的EBER阳性率差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3 讨论

EBV进入人体在历经急性期的细胞免疫应答

之后,于记忆性B细胞中终身潜伏。人体不同感染状态表达不同的抗原,主要有EBV核心抗体、膜蛋白及小RNA。LMP-1是其中一种潜伏期膜蛋白,临床上常用免疫组化法检测LMP-1的表达,但LMP-1多见于B细胞感染的潜伏II型,在胃癌细胞中较少表达或者不表达^[3]。而EBER是EBV在潜伏期表达最多的病毒基因,通过探针与待测转录本结合,可特异性鉴别感染EBV的细胞,阳性率高达95%,因此,作为EBV检测的金标准。

表1 EBER与胃癌患者临床病理特征的相关性 [n(%)]
Table 1 Correlation between EBER and clinicopathological features in patients with gastric cancer [n(%)]

	临床病理特征	n	EBER阳性率	χ^2 值	P值
性别	男	93	10(10.8)	0.000	1.000
	女	34	3(8.8)		
年龄	<60	33	5(15.2)	0.561	0.454
	≥60	94	8(8.5)		
肿块部位	食管胃交界处	63	5(7.9)	0.989	0.692
	胃体	30	4(13.3)		
	胃窦	34	4(11.8)		
肿块直径	<3.5 cm	32	6(18.8)	2.250	0.134
	≥3.5 cm	95	7(7.4)		
TNM分期	I~II	65	9(13.8)	1.888	0.169
	III~IV	62	4(6.5)		
淋巴结转移数	N0~N2	92	12(13.0)	1.862	0.172
	N3a~N3b	35	1(2.9)		
lauren分型	肠型	59	3(5.1)	6.290	0.032
	混合性	32	7(21.9)		
	弥漫型	34	2(5.9)		
	不确定性	2	1(50.0)		

研究报告 EBV 相关性胃癌 (EBV associated gastric carcinoma, EBVaGC) 在胃癌中的比例为 6%~12%^[4-5]。多数研究显示,相对于 EBV 阴性胃癌 (Epstein-Barr virus negative gastric carcinoma, EBVnGC), EBVaGC 患者具有独特的临床病理特征。EBVaGC 患者更年轻,更常见于男性,原发性肿块较小,肠型胃癌较多见,好发于食管胃交界处以及残胃,并具有较低临床分期和更好的整体生存率^[4, 6-7]。一项全球 4599 例患者的荟萃分析显示,EBVaGC 患者的中位生存期为 8.5 年,EBVnGC 仅有 5.3 年^[4]。本研究并未发现 EBV 感染在患者年龄、性别及肿块大小、肿块部位以及病理分期上显著的差异,可能与收集样本数目有关,扩大样本量以及样本种类,可能对结果更具有提示意义;大部分研究认为 EBVaGC 淋巴结转移率低^[8],鉴于大于 6 枚的淋巴结发生癌转移与胃癌临床预后关系密切,本文在此类型患者中仅发现 1 人感染,与文献报道也相符合。同时本研究发现 EBV 感染与 lauren 分型有关,在感染的混合性胃癌病例中,EBV 多感染管状腺癌成分。并且,在富含淋巴细胞浸润、腺管分化较差的腺癌中也易见 EBER 的表达,此类型胃癌称之为髓样癌,又叫胃淋巴上皮样癌,与 EBV 感染极为密切^[9-10]。研究报告,胃淋巴上皮样癌由于肿瘤突变负荷增加以及免疫调节分子诱导导致淋巴细胞在肿瘤间质大量富集^[11]。这里需要提出的,在癌旁可观察到异型增生的腺管合并有 EBV 感染,这是否与肿瘤

发生后免疫功能损伤有关还未可知。

在肿瘤的发生机制上,国内外研究已证实 EBV 通过表达相关病毒基因逃避机体免疫应答,诱导细胞癌变,在胃癌发生早期发挥重要作用^[8]。其根本的分子作用机制可能由于 EBVaGC 中大量的基因启动子发生甲基化,如细胞周期调控基因、凋亡基因、DNA 修复基因、细胞黏附和迁移基因及信号转导基因等^[12-13]。高通量测序发现 EBVaGC 存在高频率的 PIK3C 和 ARID1A 基因突变^[14],也表明 EBV 可能与肿瘤的发生和进展有关。并且 EBVaGC 伴随存在的高扩增的 PD-L1 可能导致肿瘤细胞的免疫逃逸^[15]。

EBVaGC 是一种在流行病学,病因学,病理类型和分子机制上具有特异性的胃癌,临床上较少见,EBER 原位杂交有助于对该疾病的诊断,从而为临床 EBVaGC 的筛查、诊断、治疗和预后判断提供可靠的病理学依据。

参考文献

- [1] Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 1993,143(5):1250-1254.
- [2] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [3] Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Fukayama M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review)[J]. *Int J Oncol*, 2015,46(4):1421-1434.
- [4] Camargo MC, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis [J]. *Gut*, 2014, 63(2):236-243.
- [5] 王久利, 凌志强. EB 病毒相关胃癌的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016,25(4):278-281.
- [6] Gullo I, Oliveira P, Athellogou M, et al. New insights into the inflamed tumor immune microenvironment of gastric cancer with lymphoid stroma: from morphology and digital analysis to gene expression[J]. *Gastric Cancer*, 2019,22(1):77-90.
- [7] Hewitt LC, Inam IZ, Saito Y, et al. Epstein-Barr virus and mismatch repair deficiency status differ between oesophageal and gastric cancer: A large multi-centre study[J]. *Eur J Cancer*, 2018,94:104-114.
- [8] 杜云, 俞霞, 季明芳. EBV 相关性胃癌中 EB 病毒基因表达研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2017,44(9):444-448.
- [9] 陈瑚, 蒋逸婷, 陈永钎, 等. 胃淋巴上皮样癌 27 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2017,33(9):1016-1018.
- [10] 陈丽蓉, 罗忠光. EB 病毒相关的胃淋巴上皮样癌的机制研究和治疗进展[J]. *国际消化病杂志*, 2019,39(1):13-16+35.
- [11] Taylor GS, Long HM, Brooks JM, et al. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015,33:787-821.

(下转第 940 页)

FSHR、pAKT 及 NF- κ B 在卵巢癌组织中的表达及与恶性程度的关系

路晓琳* 郝娜 秦杰 成艳梅

[摘要] **目的** 探讨卵泡刺激素(FSHR)、磷酸化 AKT(pAKT)及核因子- κ B(NF- κ B)在卵巢癌组织中的表达及与恶性程度的关系。**方法** 选择2015年7月至2016年10月邯郸市中心医院妇科二科卵巢癌患者89例为观察组;选择同期治疗的卵巢良性肿瘤患者68例为对照1组;选择同期非卵巢肿瘤女性51例为对照2组。采用免疫组织化学法及实时荧光PCR法检测三组FSHR、pAKT、NF- κ B表达状况,采用Pearson相关性分析软件进一步分析FSHR、pAKT、NF- κ B与卵巢恶性程度的关系。**结果** 各组FSHR、pAKT、NF- κ B蛋白阳性率比较差异有统计意义($P<0.05$)。三组FSHR、pAKT、NF- κ B mRNA水平比较:观察组>对照1组>对照2组,差异有统计意义($F=10.337, 11.591, 12.494, P<0.05$)。卵巢癌组织在不同病理下FSHR、pAKT、NF- κ B mRNA水平与组织学分类比较差异无统计意义($P>0.05$);与肿瘤分期、病理分级、淋巴结转移及病理类型比较差异有统计意义($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果表明:卵巢癌组织中FSHR、pAKT、NF- κ B水平与组织分类无相关性($P>0.05$);与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关性($P<0.05$);与病理分级呈负相关性($P<0.05$)。ROC曲线结果表明:FSHR、pAKT、NF- κ B联合检查在卵巢癌患者恶性程度中的预测灵敏度与特异度高于单一FSHR、pAKT、NF- κ B检查($P<0.05$)。**结论** FSHR、pAKT、NF- κ B在卵巢癌组织中呈高表达,且与恶性程度有关,并影响患者预后,联合检测FSHR、pAKT、NF- κ B对卵巢癌患者恶性程度评估具有重要意义。

[关键词] 卵泡刺激素;磷酸化 AKT;核因子- κ B;卵巢癌组织;恶性程度

Expression of FSHR, pAKT and NF- κ B in ovarian cancer tissues and their relationship with the degree of malignancy

LU Xiaolin*, HAO Na, QIN Jie, CHENG Yanmei

(Department of Gynecology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expressions of follicle stimulating hormone (FSHR), phosphorylated AKT (pAKT) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in ovarian cancer tissues and their relationship with the degree of malignancy. **Methods** From July 2015 to October 2016, 89 patients with ovarian cancer in the Second Department of Gynecology, Handan Central Hospital were selected as the observation group; 68 patients with benign ovarian tumors treated during the same period were selected as the control group 1; 51 women without ovarian tumors during the same period were selected for the control group 2. Immunohistochemistry and real-time PCR were used to detect the expression of FSHR, pAKT and NF- κ B in the three groups. Pearson correlation analysis software was used to further analyze the relationship between FSHR, pAKT, NF- κ B and ovarian malignancy. **Results** The positive rate of FSHR, pAKT and NF- κ B protein in each group was significantly different ($P<0.05$). Comparison of FSHR, pAKT, NF- κ B mRNA levels among the three groups: observation group > control group 1 > control group 2, the difference was statistically significant ($F=10.337, 11.591, 12.494, P<0.05$). There was no significant difference in FSHR, pAKT, NF- κ B

基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1623208056ZC)

作者单位:邯郸市中心医院妇科,河北,邯郸 056001

*通信作者:路晓琳, E-mail: sj1002@126.com

mRNA levels and histological classification in ovarian cancer tissues under different pathologies ($P>0.05$). Compared with tumor stage, pathological grade, lymph node metastasis and pathological type, there were significant differences ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was no correlation between the levels of FSHR, pAKT and NF- κ B in ovarian cancer tissue and tissue classification ($P>0.05$). There was a positive correlation with tumor stage and lymph node metastasis ($P<0.05$), and a negative correlation with pathological grade ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the combined detection of FSHR, pAKT and NF- κ B had higher sensitivity and specificity in predicting the malignancy of ovarian cancer patients than single FSHR, pAKT and NF- κ B examinations ($P<0.05$). **Conclusion** FSHR, pAKT and NF- κ B are highly expressed in ovarian cancer tissue, and are related to the degree of malignancy and affect the prognosis of patients. The combined detection of FSHR, pAKT and NF- κ B is of great significance for evaluating the degree of malignancy in ovarian cancer patients.

[KEY WORDS] FSHR; pAKT; NF- κ B; Ovarian cancer tissue; Malignancy

流行病学调查结果表明^[1]:卵巢癌发病率在女性生殖恶性肿瘤中居第二位,仅低于宫颈癌,但是其死亡率居首位。由于卵巢癌发病早期症状缺乏典型性,70%~80%患者确诊时已经是晚期,患者5年生存率徘徊在25%~30%。有研究发现^[2],细胞生物学相关因子的改变与卵巢癌的发生和发展有关,能对卵巢上皮细胞的异常分化、凋亡或增殖等生理病理过程产生影响,从而增加卵巢癌细胞核异常分裂风险。Frank K 研究表明^[3]:卵泡刺激素受体(follicle stimulating hormone, FSHR)对卵巢癌的发生及发展具有重要作用,主要体现为对卵巢癌细胞增殖与侵袭的影响。雷海研究表明^[4]:在正常卵巢上皮细胞与卵巢恶性肿瘤细胞中存在磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K/AKT)信号途径,该通路在卵巢癌细胞增殖、血管新生、转移及化疗拮抗中发挥作用。当FSHR与受体结合后,能激活PI3K/AKT信号传到途径,导致下游核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)蛋白表达。FSHR、pAKT及NF- κ B等能影响到乳腺癌、甲状腺癌或者肝癌等恶性肿瘤的发生,但是在卵巢癌中的研究不足。因此,本研究将探讨FSHR、苏氨酸蛋白激酶B(threonine protein kinase, pAKT)及NF- κ B在卵巢癌组织中的表达及与恶性程度的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年7月至2016年10月邯郸市中心医院妇二科卵巢癌患者89例为观察组,年龄平均(56.49±6.72)岁;肿瘤分期^[5]:I~II期48例,III~IV期41例;组织学分类^[6]:卵巢上皮性癌患者51例,卵巢

交界性肿瘤患者38例;病理分级^[7]:高分化癌36例,中分化癌40例,低分化癌13例;患者中,淋巴结转移23例,无淋巴结转移66例;选择同期治疗的卵巢良性肿瘤患者68例为对照1组,年龄平均(57.12±6.76)岁;疾病类型:畸胎瘤23例,卵巢平滑肌瘤30例,纤维上皮瘤15例;选择同期非卵巢肿瘤女性51例为对照2组,年龄平均(57.13±6.75)岁。所有患者及家属均知情同意。本实验经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①符合卵巢癌、卵巢良性肿瘤诊断标准^[8];②检查前均未行放疗、生物免疫治疗;③均能配合完成FSHR、pAKT、NF- κ B检查;排除标准:①精神异常、凝血功能异常者;②病情变化较快或预计生存期<6个月者。

1.2 方法

1.2.1 仪器与设备

兔抗人FSHR、pAKT、NF- κ B多克隆抗体,购自于美国Santa Cruz,货号:20185715;抗鼠FSHR、pAKT、NF- κ B二抗,购自于中国中杉公司,货号:20159251;PBS缓冲溶液,购自于美国Sigma St Louis公司;DAPI染色液,购自于中国碧云天公司;染色试剂盒,购自于北京中杉金桥生物技术公司;荧光PCR板,型号:4729692001 96孔板,购自于Roche罗氏。

1.2.2 FSHR、pAKT、NF- κ B蛋白测定

三组入院后均以手术方式完成相关标本采集,将获得的卵巢病灶组织、卵巢良性肿瘤组织及正常卵巢组织。采用PBS完成3次冲洗,DAB显色,苏木素复染(染色过程中以FSHR、pAKT、NF- κ B阳性为试剂盒阳性片,PBS一抗为阴性对照),中性树胶下封片,倒置显微镜下观察。

结果判读:采用半定量方法测定及判断。0分:阳性细胞占0%~10%;1分:阳性细胞占

10.0%~25.0%;2分:阳性细胞占25%~50.0%;3分:阳性细胞占50.0%~75.0%;4分阳性细胞>75.0%。对于得分>3分视为阳性^[9]。

1.2.3 FSHR、pAKT、NF-kB mRNA 测定

取上述制备的卵巢癌及正常卵巢组织,采用Trizol法完成总RNA的分离与提取,紫外分光光度仪完成RNA纯度的提取,并完成总RNA纯度鉴定,待上述操作完毕后完成逆转录。反应液组成如下:RNA模板14 μL、Enzymemix 2 μL、RT缓冲液4 μL,将最终液体补充到20 μL,于PCR检测仪(42℃下反应1 h,95℃下5 min)完成完成cDNA的合成,置于-20℃冰箱中,保存。设定反应体系:cDNA模板8 μL、SYBR Green min 10 μL、PCR Primer mix 2 μL。设定反应条件:95℃下预变性10 min、95℃变性15 s、60℃退火30 s、72℃下延伸30 s,进行45个循环,每个血液标本重复3次,取CT值。以β-actin作为内参,采用2^{-ΔΔCt}完成各组FSHR、pAKT、NF-kB mRNA表达量测定,引物及TaqMan探针均由TaKaRa公司合成,并经质量检测,开盖前瞬时离心,加入TE(PH8.0)稀释到浓度为10 μM-20℃储存,备用。

1.3 统计学分析

采用SPSS 24.0软件处理,计数资料采用n(%)表示,行χ²检验,所有数据均符合正态分布,计量资料采用(̄x±s)表示,行t检验,多组数据比较采用F检验,P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组FSHR、pAKT、NF-kB蛋白阳性率比较

各组FSHR、pAKT、NF-kB蛋白阳性率比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1、图1。

2.2 三组FSHR、pAKT、NF-kB mRNA水平比较

3组FSHR、pAKT、NF-kB mRNA水平比较:观察组>对照1组>对照2组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 三组FSHR、pAKT、NF-kB蛋白阳性率比较[n(%)]

Table 1 Comparison of positive rates of FSHR, pAKT and NF-KB proteins among the three groups [n(%)]

组别	n	FSHR蛋白	pAKT蛋白	NF-kB蛋白
观察组	89	45(50.56)	41(46.07)	38(42.70)
对照1组	68	5(7.35)	5(7.35)	7(10.29)
对照2组	51	3(5.88)	2(3.92)	4(7.84)
χ ² 值		7.893	8.014	6.392
P值		0.032	0.028	0.039

表2 三组FSHR、pAKT、NF-kB mRNA水平比较(̄x±s)

Table 3 Comparison of mRNA levels of FSHR, pAKT and NF-kB among the three groups (̄x±s)

组别	n	FSHR mRNA	pAKT mRNA	NF-kB mRNA
观察组	89	0.78±0.12 ^{ab}	0.84±0.18 ^{ab}	0.83±0.17 ^{ab}
对照1组	68	0.21±0.08 ^a	0.24±0.10 ^a	0.19±0.08 ^a
对照2组	51	0.20±0.07	0.23±0.08	0.16±0.07
F值		10.337	11.591	12.494
P值		0.000	0.000	0.000

注:与对照2组比较,^aP<0.05;与对照1组比较,^bP<0.05。

2.3 观察组不同病理下FSHR、pAKT、NF-kB mRNA水平比较

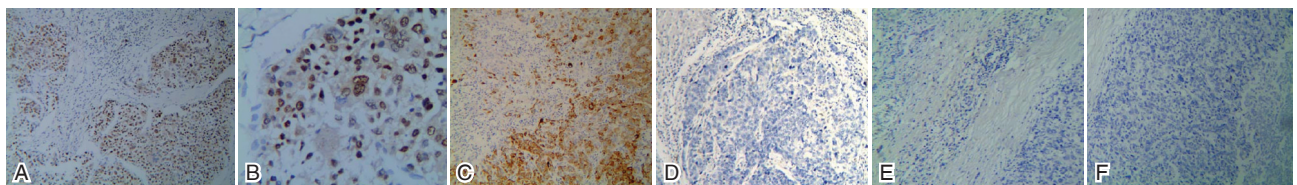
卵巢癌组织在不同病理下FSHR、pAKT、NF-kB mRNA水平与组织学分类比较差异无统计意义(P>0.05);与肿瘤分期、病理分级、淋巴结转移及病理类型比较差异有统计意义(P<0.05)。见表3。

2.4 卵巢癌组织中FSHR、pAKT、NF-kB与卵巢恶性程度的关系

Pearson相关性表明:卵巢癌组织中FSHR、pAKT、NF-kB水平与组织分类无相关性(P>0.05);与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关性(P<0.05);与病理分级呈负相关性(P<0.05)。见表4。

2.5 FSHR、pAKT、NF-kB联合检查在卵巢癌患者恶性程度中的预测效能

ROC曲线结果表明:FSHR、pAKT、NF-kB联合检查在卵巢癌患者恶性程度中的预测灵敏度与特异度高于单一FSHR、pAKT、NF-kB检查(P<0.05)。见表5、图2。



注:A、B、C为观察组FSHR、pAKT、NF-kB蛋白免疫组化结果;D、E、F为对照1组FSHR、pAKT、NF-kB蛋白免疫组化结果。

图1 观察组与对照1组免疫组化染色结果(sp, ×100)

Figure 1 Immunohistochemical staining results of observation group and control group 1 (sp, ×100)

表3 观察组不同病理下 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of mRNA levels of *FSHR*, *pAKT* and *NF-kB* in the observation group under different pathological conditions ($\bar{x} \pm s$)

病理类型	<i>n</i>	<i>FSHR</i> mRNA	<i>pAKT</i> mRNA	<i>NF-kB</i> mRNA
肿瘤分期				
I~II期	48	0.52±0.10	0.71±0.12	0.72±0.14
III~IV	41	1.08±0.15	0.99±0.21	0.96±0.19
<i>t</i> 值		8.227	7.891	6.392
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
组织学分类				
卵巢上皮性癌	51	0.77±0.11	0.83±0.17	0.80±0.16
卵巢交界性肿瘤	38	0.79±0.13	0.85±0.18	0.87±0.18
<i>t</i> 值		7.425	4.515	5.092
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
病理分级				
高分化癌	36	0.56±0.11	0.71±0.15	0.71±0.15
中分化癌	40	0.78±0.18	0.80±0.19	0.82±0.17
低分化	13	0.89±0.21	0.94±0.24	0.94±0.20
<i>F</i> 值		6.781	4.697	6.793
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
淋巴结转移				
是	23	0.91±0.22	0.89±0.26	0.92±0.29
否	66	0.67±0.16	0.72±0.21	0.78±0.21
<i>t</i> 值		6.392	9.586	7.451
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
病理类型				
浆液性		0.87±0.20	0.81±0.22	0.96±0.24
粘液性		1.49±0.23	0.97±0.29	1.21±0.32
子宫内膜样		0.57±0.12	0.64±0.15	0.71±0.19
<i>F</i> 值		9.681	6.312	8.602
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表4 卵巢癌组织中 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 与卵巢恶性程度的关系

Table 4 The relationship between *FSHR*, *pAKT*, *NF-KB* and malignant degree of ovarian cancer

相关性	肿瘤分期		组织分类		病理分级		淋巴结转移	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
<i>FSHR</i>	0.646	0.032	0.221	0.767	-0.816	0.021	0.856	0.018
<i>pAKT</i>	0.774	0.026	0.194	0.667	-0.681	0.029	0.795	0.025
<i>NF-kB</i>	0.692	0.030	0.204	0.743	-0.734	0.025	0.831	0.023

3 讨论

近年来,随着人们生活方式的改变,卵巢癌发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中居第二位,仅次于宫颈癌。由于多数卵巢癌患者发病早期临床症状缺乏典型性,导致70.0%~80.0%患者确诊时已经是晚期,增加临床诊疗难度。卵巢上皮性癌属于常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其病因尚未明确,其发病多与内分泌因素、环境因素、家族与遗传等

表5 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 联合检查在卵巢癌患者恶性程度中的预测效能

Table 5 Predictive efficacy of combined *FSHR*, *pAKT*, and *NF-kB* in the malignancy of ovarian cancer patients

检测变量	AUC	标准误差	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
<i>FSHR</i>	0.806	0.061	0.713~0.858	0.774	0.801	<0.05
<i>pAKT</i>	0.812	0.074	0.794~0.871	0.796	0.812	<0.05
<i>NF-kB</i>	0.781	0.068	0.732~0.849	0.782	0.799	<0.05
联合检查	0.894	0.083	0.845~0.932	0.905	0.887	<0.05

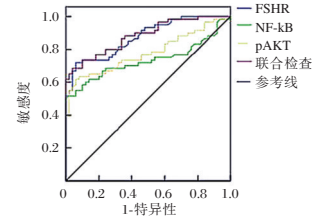


图2 ROC曲线

Figure 2 ROC curve

多因素有关^[10]。张小敏研究表明^[11]:卵巢上皮性癌好发于围绝经期与绝经后女性中,该部分女性体内雌孕激素水平较高,导致血清中促性腺激素水平较高。由此看出,高促性腺激素能参与卵巢癌的发生、发展。而妊娠期或口服避孕药女性卵巢癌发生率较低,可能与垂体促性腺激素分泌受到抑制等有关^[12-13]。本研究结果看出,*FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 蛋白在卵巢癌患者中呈高表达。

“促性腺激素假说”推测卵巢癌的发生是垂体促性腺激素对卵巢组织过渡刺激的结果^[14]。*FSHR*对卵巢恶性肿瘤的发生于发展具有重要的作用,直接体现为*FSHR*对卵巢癌细胞增殖与侵袭的影响^[15]。许明浩研究表明^[16]:*FSHR*能刺激卵巢上皮性细胞的增殖,且呈剂量-效应关系。刘玉瑰体外实验结果认为^[17],*FSHR*能通过*PKA*途径促进卵巢癌细胞的增殖转化,而*PI3K/AKT*信号在卵巢癌细胞的增殖、新生血管的生成、转移、肿瘤对放化疗的拮抗中发挥作用。Cjc A研究表明^[18]:*FSHR*通过激活*PI3K/AKT*信号转导途径上调*Survivin*从而增加*VEGF*含量,加剧卵巢癌新生血管生成与转移。而*NF-kB*属于信号传到中的中枢,属于*AKT*重要的下游分子之一,能与其抑制蛋白*I*结合,以无活性形式存在于细胞质中。*NF-kB*与多种实体瘤的基因表达有关,能为后续卵巢癌*NF-kB*作为靶向治疗提供可能。本研究中,卵巢癌组织不同病理下*FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* mRNA水平与分期、病理分级及淋巴结转移具有统计意义,从本研

究结果看出,卵巢癌组织中 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 表达,能反映疾病的恶性程度,可为临床诊疗提供参考依据。*NF-kB* 异常活化能调控各种细胞周期蛋白、凋亡相关蛋白的转录,且与肿瘤的发生、发展、细胞的增殖和凋亡等有关。为了进一步分析卵巢癌组织中 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 含量与患者恶性程度的关系,本研究中进行相关性分析,结果表明:卵巢癌组织中 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 水平与肿瘤分期、淋巴结转移呈正相关性;与病理分级呈负相关性;ROC 曲线结果表明:*FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 联合检查在卵巢癌患者恶性程度中的预测灵敏度与特异度高于单一 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 检查,从本研究结果看出, *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 与卵巢癌患者恶性程度存在强相关性。因此,卵巢癌患者诊疗过程中,应加强 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 水平联合测定,评估患者的疾病严重程度,并根据测定结果制定治疗方案。

综上所述, *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 在卵巢癌组织中呈高表达,且与恶性程度有关,并影响患者预后,联合检测 *FSHR*、*pAKT*、*NF-kB* 对卵巢癌患者恶性程度评估具有重要意义。

参考文献

- [1] 陈颖,毕芳芳,杨清. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5):5.
- [2] 韦有生,姚德生,李力,等. METTL14 在卵巢上皮性癌组织中的表达及对 A2780, SKOV3 细胞增殖,侵袭和迁移的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 46-56.
- [3] Frank K, Guoying C, Sandra C, et al. DII4 Blockade in Stromal Cells Mediates Antitumor Effects in Preclinical Models of Ovarian Cancer[J]. Cancer Res, 2020, 75(19):4086-4096.
- [4] 雷海,贾新建,罗雪. 三阴性乳腺癌患者新辅助化疗前后癌组织中微小染色体维持蛋白 7 与乳腺癌特异性基因 1 蛋白及其 mRNA 的表达水平及相互关系研究[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 408-411.
- [5] 刘英香,王丽辉,李晓惠,等. 鼻咽癌组织 COX-2, SDHB, HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 现代生物学进展, 2021, 21(10): 1921-1925.
- [6] 吴思,吴盈盈,于淼,等. STAT1 在宫颈病变组织中的表达及与 HPV16 病毒载量关系的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(7): 1178-1181.
- [7] Hall M J, Reid JE, Burbidge LA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer[J]. Cancer, 2021, 115(10): 2222-2233.
- [8] 焦秋香,陈新艳. miR-198 在卵巢癌中的表达及对卵巢癌细胞增殖作用的机制研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(12): 2103-2108+2151.
- [9] 杨珠兰,郑丽澜,陈玉芬. 非编码 RNAMALAT1 和 ANRIL 在卵巢癌患者组织中的表达情况及与临床病理的关系[J]. 中国性科学, 2021, 30(6): 49-51.
- [10] Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, et al. Anti-VEGF therapy resistance in ovarian cancer is caused by GM-CSF-induced myeloid-derived suppressor cell recruitment[J]. Br J Cancer, 2020, 122(4 B): 1-11.
- [11] 张小敏,邢莹,毛少秀. lncRNA-UCA1, lncRNA-GAS5 在卵巢癌组织中的表达及与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(22): 2424-2427.
- [12] 王春梅. Ezrin 和 MSLN 蛋白在上皮性卵巢癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系探讨[J]. 中国性科学, 2020, 29(11): 36-39.
- [13] 章琴,黄庆. 卵巢癌患者癌组织中 nm23-H1 和 N-cad 的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1705-1708.
- [14] 狄海红,冯未萍,王凤姣. COX-2, CD44V6 与卵巢癌恶性生物学指标的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(2): 203-205+209.
- [15] Humberto MD, Yu ZM, Svetlana BL, et al. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe[J]. Eur J Med Genet, 2021, 64(12): 104350.
- [16] 许明浩,周士源,周明,等. 上皮性卵巢癌组织 TBL1XR1, PPA1 的表达及其与临床病理参数和预后的关系研究[J]. 现代生物学进展, 2021, 21(10): 1988-1991+1967.
- [17] 刘玉瑰,刘皓,尚合江,等. lncRNAZEB2-AS1 在卵巢癌组织中的表达水平及临床病理特征与预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 111-115.
- [18] Cjc A, Jb B, Ma A, et al. Exploring variations in ovarian cancer survival by age and stage (ICBP SurvMark-2): A population-based study[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 234-244.
- [12] He D, Zhang YW, Zhang NN, et al. Aberrant gene promoter methylation of p16, FHIT, CRBP1, WWOX, and DLC-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas[J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 92.
- [13] Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, et al. The Role of Epigenetic Regulation in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1606.
- [14] Lee J, Hummelen P, Go C, et al. High-throughput mutation profiling identifies frequent somatic mutations in advanced gastric adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38892.
- [15] Gullo I, Carvalho J, Martins D, et al. The Transcriptomic Landscape of Gastric Cancer: Insights into Epstein-Barr Virus Infected and Microsatellite Unstable Tumors[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2079.

(上接第 935 页)

969例呼吸道感染儿童中人博卡病毒的感染情况与临床特征分析

欧顺婧^{1,2} 甘正飞^{1,2} 邓国珍^{1,2} 黄晓雪^{1,2} 罗弘志^{1,2} 郑杨^{1,2} 查何^{1,2*}

【摘要】目的 了解遵义地区儿童急性呼吸道感染中人博卡病毒(HBoV)的感染情况,为儿童呼吸道感染的临床诊疗提供参考。**方法** 收集2019年5月至7月遵义市第一人民医院急性呼吸道感染儿童鼻咽拭子标本969例,采用PCR-荧光探针法检测HBoV核酸,对PCR产物进行Sanger法测序,并收集感染患儿临床资料进行临床特征分析。**结果** 在969例鼻咽拭子标本中,共检出45例阳性标本,阳性率为4.6%。其中男性患儿多于女性,两者检出率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);阳性病例主要集中在36月以内患儿(77.7%),不同年龄段检出率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);不同年龄段阳性患儿的临床特征有所差异,其中各年龄段出现发热、扁桃体肿大、CRP增高的比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$);阳性患儿的临床诊断以社区获得性肺炎最多见(51.1%);单纯HBoV感染率为37.8%,混合感染比例高达62.2%。**结论** HBoV是2019年5至7月遵义地区儿童急性呼吸道感染的重要病原体,及时准确的检测和分析HBoV感染,对临床诊疗具有重要意义。

【关键词】 遵义;人博卡病毒;儿童;临床特征

Analysis of the infection and clinical characteristics of human Bocavirus in 969 children with respiratory tract infection

OU Shunjing^{1,2}, GAN Zhengfei^{1,2}, DENG Guozheng^{1,2}, HUANG Xiaoxue^{1,2}, LUO Hongzhi^{1,2}, ZHENG Yang^{1,2}, ZHA He^{1,2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University (the first people's hospital of Zunyi), Zunyi, Guizhou, China, 563000; 2. Scientific Research Center, the Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University (the first people's hospital of Zunyi), Zunyi, Guizhou, China, 563000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the infection situation of human Bocavirus (HBoV) in children with acute respiratory tract infection in Zunyi area, and to provide reference for clinical diagnosis and treatment of children with related respiratory tract infection. **Methods** A total of 969 nasopharyngeal swab samples from children with acute respiratory tract infection were collected from the First People's Hospital of Zunyi from May to July 2019. HBoV nucleic acid was detected by PCR-fluorescent probe method, PCR products were sequenced by Sanger method, and clinical data of infected children were collected for clinical characteristics analysis. **Results** Among the 969 nasopharyngeal swab specimens, a total of 45 positive specimens were detected, with a positive rate of 4.6%. Among them, male patients were more than female patients, with no statistical significance ($P>0.05$). The positive cases were mainly in children less than 36 months (77.7%). There was a statistically significant difference in the detection rates of different age groups ($P<0.05$). The clinical characteristics of positive children in different age groups were different, among which, the proportion of fever, tonsillar enlargement and increased CRP in different age groups was statistically significant ($P<$

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81760475);贵州省遵义市联合科技基金项目(遵市科合HZ字(2019)173号)

作者单位:1. 遵义医科大学第三附属医院(遵义市第一人民医院)检验科,贵州,遵义 563000

2. 遵义医科大学第三附属医院(遵义市第一人民医院)中心实验室,贵州,遵义 563000

* 通信作者:查何, E-mail: zhahe666@126.com

0.05). Community acquired pneumonia was the most common clinical diagnosis in positive children (51.1%). The infection rate of HBoV alone was 37.8%, and the rate of mixed infection was up to 62.2%.

Conclusion HBoV is an important pathogen of acute respiratory tract infection in children in Zunyi area from May to July 2019. Timely and accurate detection and analysis of HBoV infection is of great significance for clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Zunyi; Human bocavirus; Children; Clinical features

人博卡病毒(human bocavirus, HBoV)是一种无包膜线性单链 DNA 病毒,属于细小病毒科。HBoV 于 2005 年在急性呼吸道感染患儿鼻咽拭子中首次发现^[1],根据基因型不同,研究者将 HBoV 分为四种亚型,其中 HBoV2、HBoV3 和 HBoV4 主要在粪便中检出,HBoV1 主要在呼吸道标本中检出^[2]。有证据表明,HBoV 是引起儿童呼吸道病毒感染的主要病原体之一,常与其它病原体共同作用引起呼吸道相关症状^[3]。近年来,国内多个地区对当地呼吸道感染患儿进行 HBoV 检测,各区域 HBoV 检出率不尽相同^[4-5],而遵义地区急性呼吸道感染患儿中 HBoV 的感染情况是否与其它地区存在明显差异尚未可知。为解决以上问题,本研究探讨 HBoV 感染后的临床特征,为临床诊疗工作提供实验依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 5 月至 7 月遵义市第一人民医院具有急性呼吸道感染症状的住院患儿 969 例。阳性患儿的年龄为 1 月~156 月,中位数(四分位数)为 19 月(10,36),平均年龄为 29 月。所有患儿均符合《褚福棠实用儿科学》第八版诊断标准^[6]。收集患儿的基本信息、临床症状及相关检验结果(例如呼吸道病原体抗体九联检、肺炎支原体抗体、痰培养结果等)。纳入标准:具有急性呼吸道感染症状的住院儿童。排除标准:①住院期间未能完善呼吸道病毒抗原七联检测(Flu A、Flu B、RSV、ADV、PIV1、PIV2、PIV3);②入院时间不足 24 h。研究通过院医学伦理委员会的审核批准,获得患儿监护人的知情同意。

1.2 标本收集与处理

严格按照操作规范采集患儿的鼻咽拭子置入无菌采样管,加入灭菌生理盐水 1.5 mL 到无菌管,充分震荡摇匀,挤干棉拭子,立即离心检测。

1.3 PCR-荧光探针法检测 HBoV

1.3.1 核酸提取

严格按照核酸提取或纯化试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司,粤穗械备 20170583 号)说

明书进行操作。

1.3.2 RT-qPCR

操作均按照人博卡病毒核酸检测试剂盒(中山大学达安基因股份有限公司,生产许可证编号:粤食药监械生产许 20040999 号)说明书进行,扩增仪器为 ABI Prism 7500 实时荧光 PCR 仪(美国 ABI 公司),设置扩增程序如下:50℃ 2 min,1 个循环;95℃ 15 min,1 个循环;94℃ 15 s → 55℃ 45 s(采集荧光),共 40 个循环。

1.3.3 结果判读

若检测样品的 FAM 检测通道无扩增曲线,且该 VIC 通道有扩增曲线,可判样品为人博卡病毒阴性。若检测样品的 FAM 检测通道有扩增曲线且 Ct≤40, VIC 检测通道有或无扩增曲线,可判为阳性。

1.4 Sanger 法测序验证

将 PCR 产物进行 Sanger 法测序(深圳华大基因股份有限公司),并进行结果比对分析。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 对数据进行处理与分析;正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的采用[P50(P25, P75)]表示;计数资料采用 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,不满足条件的采用非参数检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

在 969 例急性呼吸道感染患儿鼻咽拭子中,通过 PCR-荧光探针法共检出 HBoV 阳性标本 46 例, Sanger 法测序检出 45 例,阳性率为 4.6%,其中男性 24 例,女性 21 例,两者检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.53, P > 0.05$)。

2.2 HBoV 感染的年龄分布

阳性病例主要集中在 36 月以内儿童(77.7%),尤其是 12~<24 月(40.0%)。各年龄组之间 HBoV 的检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 ≥60 月以上的儿童中的阳性检出率最高(7.9%),其次为 12~<24 月患儿(6.7%)。见表 1。

表1 HBoV感染的年龄分布

Table 1 Age distribution of HBoV infection

年龄(月)	送检例数	阳性例数	阳性检出率(%)	阳性构成比(%)
<6	146	4	2.4	8.8
6~<12	127	7	5.5	15.6
12~<24	267	18	6.7	40.0
24~<36	138	6	4.3	13.3
36~<60	202	3	1.5	6.7
≥60	89	7	7.9	15.6
χ ² 值				10.73
P值				0.038

2.3 不同年龄段患儿的临床特征及实验室检查

36月以内患儿HBoV的Ct平均值均低于36月以上患儿;75%的患儿出现发热,其中高热比例为64.7%;<6月的患儿均出现脉搏增高;6~<12月患儿均出现WBC增高;不同年龄段患儿之间,表现为发热、扁桃体肿大、CRP增高的比例体现出明显差异,比较差异有统计学意义(P<0.05)。<6月与12~<24月患儿住院时间较长,但各组之间的比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

2.4 阳性病例的临床诊断

社区获得性肺炎患儿占HBoV总阳性病例的51.1%。在23例肺炎患者中,有10例为重症肺炎。

表2 不同年龄段患儿的临床表现及实验室检查 [(x̄±s), n(%)]

Table 2 Clinical manifestations and laboratory examinations of different age children [(x̄±s), n(%)]

项目	<6月	6~<12月	12~<24月	24~<36月	36~<60月	≥60月	总计	χ ² /Z值	P值
HBoV检测Ct值	30.21±6.36	28.77±5.26	28.75±6.75	31.29±3.44	34.86±1.07	32.01±2.84		4.01	0.55
临床症状									
发热	1(25.0)	5(71.4)	17(94.4)	4(66.7)	1(33.3)	6(85.7)	34(75.0)		
低热(38℃)	0(0.0)	1(14.3)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	4(11.8)		
中热(38~39℃)	0(0.0)	1(14.3)	6(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	8(23.5)	12.62	0.01
高热(>39℃)	1(25.0)	3(42.9)	9(50.0)	4(66.7)	1(33.3)	4(57.1)	22(64.7)		
咳嗽	3(75.0)	5(71.4)	10(55.5)	4(66.7)	1(33.3)	3(42.9)	26(57.8)	2.63	0.81
喘息	0(0.0)	2(28.6)	5(27.8)	1(16.7)	1(33.3)	1(14.3)	10(22.2)	2.20	0.89
呼吸困难	1(25.0)	1(14.3)	5(27.8)	1(16.7)	0(0.0)	1(14.3)	9(20.0)	1.82	0.96
惊厥	1(25.0)	1(14.3)	2(11.1)	2(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	7(15.6)	4.01	0.40
惊跳	0(0.0)	1(14.3)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(6.7)	2.65	1.00
呕吐	1(25.0)	1(14.3)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	5(11.1)	2.05	0.87
腹泻	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.4)	3.14	1.00
腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(2.2)	14.32	0.07
体征									
脉搏增高	4(100.0)	5(71.4)	11(61.1)	4(66.7)	3(100.0)	2(28.6)	29(64.4)	8.04	0.20
呼吸频率增高	3(75.0)	4(57.1)	13(72.2)	2(33.3)	3(100.0)	4(57.1)	29(64.4)	5.19	0.45
啰音	3(75.0)	4(57.1)	13(72.2)	2(33.3)	3(100.0)	4(57.1)	26(57.8)	2.14	0.86
扁桃体肿大	0(0.0)	1(14.3)	6(33.3)	4(66.7)	0(0.0)	5(71.4)	16(35.6)	16.03	0.00
实验室检查									
WBC增高	2(50.0)	7(100.0)	12(66.7)	3(50.0)	2(66.7)	2(28.6)	28(62.2)	8.43	0.10
N(*100%)	30.48±23.00	51.73±17.33	56.94±13.23	60.95±58.75	70.93±68.2	74.37±9.64			
L(*100%)	56.58±22.59	38.44±16.20	33.86±13.23	30.62±14.03	23.63±3.63	15.89±6.96			
MON(*100%)	10.00±3.05	8.09±2.51	7.86±2.46	7.61±3.78	4.40±0.71	6.27±2.05			
ALT增高	1(25.0)	3(42.9)	7(38.9)	3(50.0)	0(0.0)	1(14.3)	15(33.3)	4.05	0.64
AST增高	1(25.0)	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(4.4)	7.16	0.22
CRP增高	0(0.0)	2(28.6)	8(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(71.4)	15(33.3)	12.14	0.03
住院时间(天)	8.75±1.09	7.14±2.95	8.28±3.13	7.83±1.07	6.66±1.25	5.71±1.75		8.79	0.12

2.5 HBoV单纯感染及混合感染情况

HBoV混合感染患儿占比高达62.2%,混合支原体感染最常见,其次为病毒。在10例混合病毒感染患儿中,最常见的为PIV3,其它依次为ADV、RSV。见表3。

表3 HBoV单纯感染及混合感染分布情况

Table 3 Distribution of HBoV simple and mixed infection

感染类型	n	构成比(%)
HBoV单纯感染	17	37.8
HBoV混合感染	4	8.9
HBoV+支原体	9	20.0
HBoV+细菌	3	6.7
HBoV+真菌	1	2.2
HBoV+病毒+支原体	5	11.1
HBoV+病毒+细菌	1	2.2
HBoV+支原体+细菌	3	6.7
HBoV+支原体+真菌	1	2.2
HBoV+细菌+真菌	1	2.2

3 讨论

急性呼吸道感染(Acute respiratory tract infection, ARI)是儿童最常见的感染性疾病。据世界卫生组织(WHO)统计,全球每年因ARI住院的儿童高达1200多万人,呼吸道感染占全球疾病总负担的6%^[7]。在我国,5岁以下儿童肺炎相关死亡占所有儿

童死亡的12.4%^[8]。然而,ARI可由多种病原体引起,不同病原体在流行的季节性、引起的临床症状等方面不尽相同,例如ADV较RSV感染后更易出现中毒性心肌炎,所以明确病原体具有重要意义。

本研究结果与中山地区^[9]相近。在45例阳性患儿中,男性多于女性,但两者差异无统计学意义。HBoV阳性患儿主要集中在36月以下,其中12~<24月所占比例最高,该结果与丁小芳^[10]等人的研究结果基本一致。在各项临床症状、体征、实验室检查中,以发热为最常见,出现咳嗽、脉搏及呼吸频率增快、肺部啰音、WBC增高的患儿超过50%,并且在不同年龄段的患儿之间,发热、扁桃体肿大、CRP增高出现的频率具有统计学差异。在所有阳性患儿中,临床诊断以社区获得性肺炎最常见,其次为扁桃体炎。本研究中,混合感染比例高达62.2%,该值高于苏州的混合感染比例^[11],低于长沙^[12],其原因可能与地区、环境、纳入对象、检测方法等相关。混合感染中以混合支原体的比例最高,这与其它研究报道的HBoV最易混合病毒感染的结果不相符,其原因可能受季节因素影响较大,因本研究所收集的标本时间为5月至同年7月,并非遵义地区RSV等其它常见病毒高发时期^[13],而肺炎支原体感染率不低^[14],其它研究多为全年阳性标本结合分析,故在该时间阶段而言,HBoV阳性患儿混合支原体感染的比例最高。

近年来,众多研究表明HBoV的感染不仅能引起急性呼吸道症状与消化道症状,还可能促进哮喘急性发作、肺纤维化,甚至参与癌症的发展。Lindner^[15]等研究报道,HBoV可诱导引起哮喘急性发作的Th2类因子和相关促炎因子;Khalfaoui^[16]等人发现,在HBoV阳性患者中部分与肺纤维化相关的细胞因子表达上调;HBoV能在结肠癌、肺癌、扁桃体癌中检测到,提示HBoV可能作为辅助因子影响肿瘤的发展^[17]。综上,临床应重视HBoV的检测。

本研究存在一定的局限性,首先收集的标本时间跨度短,可能错过HBoV感染的高峰时期,不能反映遵义地区全年整体的感染情况,各年龄阶段阳性患儿的感染特征可能存在偏差。其次,由于本研究中检测其它病毒、支原体的方法为抗原抗体反应,方法可能不如PCR方法灵敏准确;痰培养在诊断儿童细菌、真菌感染中的价值有限;以上情况可能影响HBoV混合感染的判断。

综上所述,本研究完善了HBoV在遵义地区的检出情况,分析了不同年龄段阳性患儿的临床特征,为本地区儿童急性呼吸道感染流行谱做了重要补充,对HBoV的防治提供了一定的理论依据。后续研究中将进一步收集和分析多个流行季的样本和数据,探讨HBoV的流行规律,完善HBoV定量PCR、抗体滴度等检测,结合临床症状,更加准确的判断HBoV的急性感染与转归,为临床有效的预防与治疗提供更全面的帮助。

参考文献

- [1] Allander T, Tammi M, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 12891-12896.
- [2] Guido M, Tumolo M, Verri Tiziano, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 8684-8697.
- [3] Schlaberg R, Ampofo K, Tardif K, et al. Human Bocavirus Capsid Messenger RNA Detection in Children With Pneumonia [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216: 688-696.
- [4] 蔡勇,陈德晖,刘文宽,等.广州地区急性呼吸道感染住院儿童人博卡病毒流行病学分析 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1159-1161.
- [5] 潘蕊,王维,王露,等.2019至2020年天津市住院患儿腺病毒和博卡病毒感染的流行病学特征及分子分型 [J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(4): 304-309.
- [6] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学 [M]. 8版.北京:人民卫生出版社, 2015: 1251-1262.
- [7] del Valle Mendoza Juana, Cornejo-Tapia Angela, Weigl Pablo, et al. Incidence of respiratory viruses in Peruvian children with acute respiratory infections [J]. *J Med Virol*, 2015, 87: 917-924.
- [8] Liu L, Oza S, Hogan Dan, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals [J]. *Lancet*, 2016, 388: 3027-3035.
- [9] 王丽,黄娟,莫庆仪,等.中山地区住院患儿呼吸道博卡病毒感染的临床研究 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(8): 1009-1011+1014.
- [10] 丁小芳,张兵,钟礼立,等.人博卡病毒载量与儿童急性下呼吸道感染临床特征相关性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(3): 327-330.
- [11] 何香萍,王宇清,付艳萍,等.儿童下呼吸道博卡病毒混合感染的临床分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(03): 305-308+322.
- [12] Zhou J, Peng Y, Peng X, et al. Human bocavirus and human metapneumovirus in hospitalized children with lower respiratory tract illness in Changsha, China [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12: 279-286.

2型糖尿病肾病患者血清肌肽酶-1、 β_2 -微球蛋白水平及其与肾功能的关系

周红军* 许珊珊 杨铭

[摘要] **目的** 探究2型糖尿病肾病患者血清肌肽酶-1(CN-1)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平变化及其与肾功能的关系。**方法** 选取2018年5月至2021年7月安徽省庐江县人民医院2型糖尿病肾病患者82例为糖尿病肾病组,再选取单纯2型糖尿病患者48例为糖尿病组,另选取同期健康体检者30名作为健康组。比较3组患者CN-1、 β_2 -MG、血糖指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、平均血糖波动幅度(MAGE)]、肾功能指标[血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)、尿蛋白排泄率(UAER)]水平,采用Pearson相关性分析分析患者CN-1、 β_2 -MG水平与肾功能的相关性。**结果** 三组血清CN-1、Scr、 β_2 -MG、UAER、HbA1c、MAGE水平比较:糖尿病肾病组>糖尿病组>健康组,差异有统计学意义($t=70.841, 35.324, 59.181, 365.869, 51.807, 40.803, P<0.05$);血清eGFR水平比较:健康组>糖尿病组>糖尿病肾病组,差异有统计学意义($t=25.739, P<0.05$)。2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG水平与患者Scr、UAER水平呈正相关,与eGFR水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** 2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG水平存在异常,且其血清CN-1、 β_2 -MG水平与患者肾功能存在相关性。

[关键词] 2型糖尿病;肾病;血清肌肽酶-1; β_2 -微球蛋白

Serum carnosinase-1 and β_2 -microglobulin levels in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationship with renal function

ZHOU Hongjun*, XU Shanshan, YANG Ming

(Department of Endocrinology, People's Hospital of Lujiang County, Hefei, Anhui, China, 231500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the levels of serum carnosinase-1 (CN-1) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationship with renal function. **Methods** From May 2018 to July 2021, 82 patients with type 2 diabetic nephropathy in Lujiang County People's Hospital of Anhui Province were selected as the diabetic nephropathy group, 48 patients with simple type 2 diabetes were selected as the diabetes group, and 30 healthy subjects during the same period were selected as a healthy group. The CN-1, β_2 -MG, blood glucose indexes [glycated hemoglobin (HbA1c), mean blood glucose fluctuation range (MAGE)], renal function indexes [serum creatinine (Scr), glomerular filtration rate (eGFR), urinary protein excretion rate (UAER)] level were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between CN-1, β_2 -MG levels and renal function in patients. **Results** CN-1, Scr, β_2 -MG, UAER, HbA1c, MAGE levels: diabetic nephropathy group > diabetic group > healthy group ($t=70.841, 35.324, 59.181, 365.869, 51.807, 40.803, P<0.05$). eGFR level: healthy group > diabetic group > diabetic nephropathy group ($t=25.739, P<0.05$). Serum CN-1 and β_2 -MG levels in patients with type 2 diabetic nephropathy were positively correlated with Scr and UAER levels, and negatively correlated with eGFR levels ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CN-1 and β_2 -MG levels were abnormal in patients with type 2 diabetic nephropathy, and their serum CN-1 and β_2 -MG levels were correlated with renal function.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes; Nephropathy; Serum carnosinase-1; β_2 -microglobulin

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QH381)

作者单位:安徽省庐江县人民医院内分泌科,安徽,合肥231500

*通信作者:周红军, E-mail:zhj18712022@163.com

2型糖尿病的微血管并发症之一是2型糖尿病肾病,是一种以尿白蛋白排泄过量、糖尿病肾小球病变和肾小球滤过率下降为特征的综合征。根据当前相关指南,2型糖尿病肾病的早期筛查和分期基于白蛋白尿和肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, eGFR)两项指标^[1]。传统上,白蛋白尿被认为是糖尿病引起的肾小球损伤的结果,主要由尿蛋白排泄率尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)进行评估。 β_2 -微球蛋白(β_2 -Microglobulin, β_2 -MG)是低分子量蛋白质,已被作为各种疾病中肾小管功能障碍的标志物^[2-3],但较少用于评估2型糖尿病肾病的肾功能。肌肽是一种具有多种生化特性的二肽,通过清除氧自由基的产生来保护糖尿病患者的肾脏免受肾病的侵害^[4]。血清肌肽酶-1(dipeptide carnosinase 1, CN-1)是肌肽的降解酶,其与2型糖尿病肾病患者肾功能的损害是否相关仍不清楚。本研究选取安徽省庐江县人民医院2型糖尿病肾病患者82例、单纯2型糖尿病患者48例、健康体检者30例分组研究,分析2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG水平及其与肾功能的的关系。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2018年5月至2021年7月安徽省庐江县人民医院2型糖尿病肾病患者82例为糖尿病肾病组,再选取单纯2型糖尿病患者48例为糖尿病组,另选取同期健康体检者30名作为健康组。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[5]的标准确诊为2型糖尿病,表现为口服葡萄糖耐量试验期间至少8h或餐后2h无热量摄入,空腹血糖 ≥ 126 mg/dL(7.0 mmol/L);② 3 mg/g ≤ 2 次尿白蛋白肌酐比平均值 < 30 mg/g^[6];③糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA1c) $\geq 7\%$ ^[7];④年龄 ≥ 18 岁;⑤所有入试者均知情并签署同意书。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病或血液系统疾病;②合并严重心脑血管疾病;③精神疾病或意识障碍;④贫血或低蛋白血症;⑤近三个月内改变过降糖方案或使用过影响糖代谢的药物;⑥合并肺感染、心力衰竭、肾衰竭等可能影响糖代谢的疾病。三组研究对象年龄、性别及BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),糖尿病肾病组与糖尿病组病程、空腹血糖(FPG)比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$)。见表1。本研究经安徽省庐江县人民医院医学伦理会审批并通过。

表1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)		性别		病程(年)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)
		男	女	男	女			
糖尿病肾病组	82	61.04 \pm 8.02		52	30	5.84 \pm 1.87	24.65 \pm 6.17	7.64 \pm 1.07 ^a
糖尿病组	48	62.57 \pm 8.27		21	27	6.19 \pm 2.16	23.21 \pm 7.33	7.89 \pm 1.76 ^a
健康组	30	59.25 \pm 9.54		18	12		24.82 \pm 6.85	5.29 \pm 1.38
F值		1.462		4.921		0.972	0.842	39.386
P值		0.235		0.085		0.333	0.433	0.000

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$ 。

1.2 检测方法

采集所有研究对象空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心3 min(离心半径5 cm)后取上层血清,与研究对象10 mL尿液一起保存于 -80°C 冰箱中待测。采用固相夹心法酶联免疫吸附实验使用ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定血清CN-1水平,采用全自动生化分析仪AU5800(BECKMAN COULTER公司)测定血清肌酐(serum creatinine, Scr)、 β_2 -MG、UAER水平。采用离子交换高效液相色谱分析法进行HbA1c测定。eGFR由CKD-EPI公式计算得出,CKD-EPI公式^[8]:男性:eGFR=144 \times (Scr/80)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}。女性:eGFR=144 \times (Scr/62)^{-0.329} \times (0.993)^{Age}。根据研究对象身高、体重、计算体重指数(BMI)并给予动态血糖监测(CGMS)72 h评估平均血糖波动幅度(Average blood sugar fluctuations, MAGE)。

1.3 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验;多组间比较采用单因素方差分析,指标之间的相关性采用Pearson相关分析,以相关系数r表示两资料间的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组CN-1、 β_2 -MG与血糖指标水平比较

三组CN-1、 β_2 -MG、HbA1c、MAGE水平:糖尿病肾病组 $>$ 糖尿病组 $>$ 健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 三组肾功能指标水平比较

三组eGFR水平:健康组 $>$ 糖尿病组 $>$ 糖尿病肾

表2 三组CN-1、 β_2 -MG与血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of CN-1, β_2 -MG and blood glucose index levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CN-1 ($\mu\text{g/L}$)	β_2 -MG ($\mu\text{g/mL}$)	HbA1c (%)	MAGE (mmol/L)
糖尿病肾病组	82	9.39 \pm 3.07 ^{ab}	0.59 \pm 0.22 ^{ab}	9.29 \pm 2.52 ^{ab}	4.04 \pm 1.02 ^{ab}
糖尿病组	48	6.97 \pm 2.47 ^a	0.35 \pm 0.07 ^a	8.58 \pm 2.14 ^a	3.57 \pm 1.69 ^a
健康组	30	4.33 \pm 1.24	0.26 \pm 0.04	4.56 \pm 1.03	1.74 \pm 0.47
F值		70.841	59.181	51.807	40.803
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病组比较,^b $P < 0.05$ 。

病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);UAER、Scr水平:糖尿病肾病组>糖尿病组>健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 三组肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of renal function index levels among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	UAER (mg/24 h)	eGFR [mL/(min \cdot 1.73 m ²)]
糖尿病肾病组	82	83.52 \pm 9.86 ^{ab}	36.33 \pm 8.14 ^{ab}	70.21 \pm 7.82 ^{ab}
糖尿病组	48	72.18 \pm 8.17 ^a	11.52 \pm 2.17 ^a	78.85 \pm 9.85 ^a
健康组	30	69.79 \pm 9.42	9.43 \pm 1.39	82.04 \pm 10.05
F值		35.324	365.869	25.739
P值		0.000	0.000	0.000

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG与肾功能的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG水平与患者Scr、UAER水平呈正相关,与eGFR水平呈负相关($P < 0.05$)。见表4。

表4 2型糖尿病肾病患者血清CN-1、 β_2 -MG与肾功能的相关性Table 4 Correlation of serum CN-1, β_2 -MG and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy

	CN-1		β_2 -MG	
	r值	P值	r值	P值
Scr	0.266	0.016	0.276	0.012
eGFR	-0.234	0.034	-0.237	0.032
UAER	0.267	0.015	0.253	0.022

3 讨论

2型糖尿病主要是由遗传和环境因素引起外周组织胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷引起的以慢性高血糖为特征的一组代谢性疾病。据报道,2型糖尿病的发病率和死亡率每年都在增加^[9]。长期代谢紊乱可导致多种组织和器官出现多种慢性和进行性疾病,并进一步导致功能障碍甚至衰竭。2型糖尿病肾病作为2型糖尿病的主要慢性

并发症之一,已成为导致终末期肾病的主要原因。2型糖尿病肾病复杂的发病机制导致治疗相对困难。相关研究表明,2型糖尿病肾病的发生和进展与多种因素有关,包括血流动力学障碍、糖脂代谢障碍、遗传等^[10]。2型糖尿病肾病以进行性肾损害为特征,早期对其进行诊断和治疗对2型糖尿病肾病患者的预后至关重要。

肌肽是一种广泛存在于组织中的内源性二肽,不仅具有抗氧化自由基、减少晚期糖基化终末产物、抑制生长因子的产生和抑制肾素-血管紧张素系统等作用,还能降低肾小球毛细血管基底膜增厚和肾小球硬化,被认为是糖尿病肾病的保护因子^[11]。此外,肌肽通过清除氧来保护糖尿病患者的肾脏免受肾病的侵害。糖尿病血管病变的主要原因之一是线粒体过度产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),而肌肽有助于降低ROS水平,从而抑制在晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成并减少转化生长因子- β (Ttransforming growth factor- β , GF- β)的产生,从而降低2型糖尿病患者患肾病的风险。Zhou Z等^[12]的研究表明,随着糖尿病肾病的发生和发展,血清肌肽含量逐渐降低,血清CN-1含量逐渐升高。这与本研究中糖尿病肾病组血清CN-1浓度高于单纯糖尿病组和健康组的结果相符。此外,本研究还发现,在2型糖尿病肾病发展过程中,血清CN-1浓度随着Scr、UAER水平的升高以及eGFR水平的降低而增加,即血清CN-1水平与患者肾功能存在相关性,这与Rodriguez-Niño A等^[13]的研究结果一致。然而,Zhang S等^[14]对高加索2型糖尿病肾病患者的研究得出了不同的结论,该研究表明血清CN-1在糖尿病肾病中呈下降趋势。这种差异可能是由种族差异造成的,因为决定CN-1分泌功效的肌肽酶二肽酶1(CNDP1)基因多态性在不同人群中存在差异^[15]。 β_2 -MG是一种低分子量蛋白质,由所有表达MHC 1类抗原的细胞产生。它被肾小球过滤,但随后几乎完全被近端小管的细胞重新吸收和分解代谢。因此, β_2 -MG是肾小管间质损伤的经典生物标志物^[16]。然而,目前较少针对 β_2 -MG这一肾小管间质标志物与肾损伤的密切程度展开研究。通常认为在2型糖尿病肾病病程早期 β_2 -MG排泄增加,而糖尿病患者尿样中的白蛋白排泄保持在正常范围内,这表明 β_2 -MG可能早于尿白蛋白出现,提示肾小管病变早于肾小

球病变。本研究显示 MAGE 波动范围越大, β_2 -MG 水平更高, 患者肾功能损害越严重, 这说明糖尿病患者血糖波动幅度较大、高水平 HbA1c 可引起机体氧化应激和炎症反应, 导致糖尿病肾脏损伤越严重^[17]。Jiang X 等^[18]通过稳定 MAGE 幅度、降低 HbA1c 水平, 改善了糖尿病肾病的肾损伤。由此可见, 血糖波动通过氧化应激参与早期糖尿病肾病的发生、发展, 在出现微量蛋白尿之前, 可能已经损伤肾小管, 导致肾小管重吸收功能障碍。因此, β_2 -MG 可能是早期糖尿病肾损伤的潜在敏感标志物。

综上, 2 型糖尿病肾病患者血清 CN-1、 β_2 -MG 水平存在异常, 且其肾功能与患者血清 CN-1、 β_2 -MG 水平存在相关性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 周敏, 薛文翠, 马玮龙, 等. β_2 -MG、UACR 及 Cys-C 对原发性老年高血压肾损伤的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1):115-118.
- [3] 李海燕. CysC、 α_1 -MG 及 β_2 -MG 在慢性阻塞性肺疾病患者的检测价值及与缺氧所致肾损伤的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4):516-519.
- [4] 陈璐. 血液灌流联合血液透析治疗对尿毒症患者血清 β_2 -MG、PTH 水平及预后的影响[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(2):225-228.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [6] 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3):211-216.
- [7] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3):255-304.
- [8] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9):604-612.
- [9] 王伽婷, 王紫荆, 武轶群, 等. 北京地区 115 万 2 型糖尿病患者常见共患疾病的流行情况及特点[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(12):1126-1132.
- [10] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12):2032-2045.
- [11] 夏莉, 章诗琪, 胡红琳, 等. 肌肽对糖尿病肾病的保护作用[J]. 安徽医学, 2017, 38(1):111-114.
- [12] Zhou Z, Liu XQ, Zhang SQ, et al. Correlation between serum carnosinase concentration and renal damage in diabetic nephropathy patients [J]. *Amino Acids*, 2021, 53(5):687-700.
- [13] Rodriguez-Niño A, Hauske SJ, Herold A, et al. Serum Carnosinase-1 and Albuminuria Rather than the CNDP1 Genotype Correlate with Urinary Carnosinase-1 in Diabetic and Nondiabetic Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 45(6):685-702.
- [14] Zhang S, Albrecht T, Rodriguez-Niño A, et al. Carnosinase concentration, activity, and CNDP1 genotype in patients with type 2 diabetes with and without nephropathy [J]. *Amino Acids*, 2019, 51(4):611-617.
- [15] Yahya MJ, Ismail PB, Nordin NB, et al. CNDP1, NOS3, and MnSOD Polymorphisms as Risk Factors for Diabetic Nephropathy among Type 2 Diabetic Patients in Malaysia [J]. *J Nutr Metab*, 2019, 25(8):621-635.
- [16] Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic Value of Tubulointerstitial Lesions, Urinary N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase, and Urinary β_2 -Microglobulin in Patients with Type 2 Diabetes and Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(4):593-601.
- [17] 周建华, 李晓华, 贝鹏剑, 等. 早期 2 型糖尿病肾病患者血糖波动与氧化应激及尿白蛋白肌酐比、尿 β_2 微球蛋白的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(3):129-133+145.
- [18] Jiang X, Zhang Q, Wang HB, et al. Associations of urinary, glomerular, and tubular markers with the development of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1):221-241.
- [13] Li X, Zhang W, Yao S, et al. Prevalence and clinical significance of common respiratory pathogens in the upper respiratory tract of children with community-acquired pneumonia in Zunyi, China [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55: 2437-2443.
- [14] 张志颖, 张翔, 赵云红, 等. 遵义地区 2014-2019 年儿童肺炎支原体感染现状 [J]. 中国学校卫生, 2020, 41(10):1566-1568.
- [15] Lindner J, Zehentmeier S, Franssila R, et al. CD4+ T helper cell responses against human bocavirus viral protein 2 virus-like particles in healthy adults [J]. *J Infect Dis*, 2008, 198:1677-1684.
- [16] Khalfouli S, Eichhorn V, Karagiannidis C, et al. Lung Infection by Human Bocavirus Induces the Release of Proinflammatory Mediator Cytokines In Vivo and In Vitro [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0147010.
- [17] Höpken M, Förster I, Maune S, et al. Association of the Human Bocavirus With Tonsil Squamous Cell Carcinomas [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2450.

(上接第 944 页)

血尿酸水平、同型半胱氨酸水平及联合检测对原发性高血压患者冠心病发生的预测价值

李怡茹* 郑丹 黄蓉 李婷

[摘要] **目的** 探讨血尿酸(UA)水平、同型半胱氨酸(Hcy)水平及二者联合检测对原发性高血压患者冠心病发生的预测价值。**方法** 根据冠脉造影检查结果,收集银川国龙医院2019年1月至2021年8月收治的100例合并冠心病的原发性高血压患者,另选同期本院收治的100例单纯原发性高血压患者行对照研究,分别设为冠心病高血压组和单纯高血压组。采集全部患者空腹静脉血,测定其血清UA、Hcy浓度,采用多因素Logistic回归分析其相关性,经受试者工作特征曲线(ROC)评价SUA、Hcy水平及二者联合检测对原发性高血压冠心病发生的预测价值。**结果** 冠心病高血压组患者血UA、Hcy水平均高于单纯高血压组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析,结果显示血UA、Hcy均是原发性高血压发生冠心病的独立危险因素($P<0.05$)。血Hcy、UA水平预测原发性高血压患者冠心病发生的ROC曲线下面积分别为0.697、0.591($P<0.05$),联合检测曲线下面积最大,为0.835($P<0.05$)。**结论** 原发性高血压患者冠心病发生风险与其血Hcy、UA水平密切相关,二者联合检测是较好的冠心病预测指标,且该方法简易可行,可结合临床实际需求为原发性高血压患者冠心病早期预防及诊断提供参考依据。

[关键词] 血尿酸; 血同型半胱氨酸; 原发性高血压; 冠心病

Predictive value of serum uric acid, homocysteine levels and combined detection on the occurrence of coronary heart disease in patients with essential hypertension

LI Yiru*, ZHENG Dan, HUANG Rong, LI Ting

(Department of Laboratory Medicine, Yinchuan Guolong Hospital, Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia, Yinchuan, China, 750001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum uric acid (UA) and homocysteine (Hcy) levels and their combination in the occurrence of coronary heart disease in patients with essential hypertension. **Methods** According to the results of coronary angiography, 100 cases of primary hypertension combined with coronary heart disease in Yinchuan Guolong Hospital from January 2019 to August 2021 were collected, and another 100 cases of simple primary hypertension patients in our hospital during the same period were selected as control study, which were respectively set as the coronary heart disease hypertension group and the simple hypertension group. Fasting venous blood was collected from all patients to determine their serum UA and Hcy concentrations, and the correlation was analyzed by multi-factor Logistic regression. The working characteristic curve (ROC) of subjects was used to evaluate the levels of serum UA and Hcy and the predictive value of the combination of the two tests on the occurrence of primary hypertensive coronary heart disease. **Results** The levels of serum UA and Hcy in the CHD hypertension group were higher than those in the simple hypertension group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that both blood UA and Hcy were independent risk factors for CHD in primary hypertension ($P<0.05$). The area under the ROC curve of blood Hcy and UA levels predicting the occurrence of coronary heart disease in patients with essential hypertension were 0.697 and 0.591 ($P<0.05$), and the area un-

基金项目:宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题(2019-NW-075)

作者单位:宁夏回族自治区银川市银川国龙医院检验科,宁夏,银川 750001

*通信作者:李怡茹, E-mail:fff2018320@163.com

der the combined detection curve was the largest, which was 0.835 ($P < 0.05$). **Conclusion** The risk of coronary heart disease in patients with essential hypertension is closely related to the serum Hcy and UA levels. The combined detection of the two is a good predictor of coronary heart disease, and this method is simple and feasible, which can provide a reference basis for the early prevention and diagnosis of coronary heart disease in patients with essential hypertension in combination with the practical clinical needs.

[KEY WORDS] Serum uric acid; Homocysteine; Primary hypertension; Coronary heart disease

据流行病学数据调查显示,高血压死亡患者中过半数与心血管疾病并发相关^[1]。高血压患者发生冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)几率较高,是其致残或致死的主要病因。冠心病的形成是多种因素共同作用的结果,原发性高血压可通过生物机械力异常、炎症反应等途径诱发冠心病,需及时预测并加以预防^[2-3]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸多功能损害因子,是甲硫氨酸和半胱氨酸的重要中间产物。随近年来对此方面的研究的深入与细化,已发现Hcy水平增高与冠脉疾病、颈动脉内膜厚度、脑血管等疾病有关,血Hcy与心脑血管事件的关系已成为当前本领域研究的热点^[4]。尿酸(uric acid, UA)是一种人体嘌呤代谢产物,由核酸、其他嘌呤类化合物及食物中嘌呤经酶的作用分解而来。有试验证实,人类动脉粥样硬化斑块中有较高的尿酸,可能促进动脉粥样硬化形成^[5]。既往关于血Hcy与UA预测冠心病的研究多集中在单独检测,关于二者联合检测对原发性高血压冠心病发生的预测效果尚未十分明确。本研究选取原发性高血压患者,通过多因素Logistic回归及ROC曲线分析,旨在血UA、Hcy及二者联合是否可作为原发性高血压患者冠心病发生的预测因子,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据冠脉造影检查结果,收集银川国龙医院2019年1月至2021年8月收治的100例合并冠心病的原发性高血压患者,另选同期本院收治的100例单纯原发性高血压患者行对照研究,分别设为冠心病高血压组和单纯高血压组。单纯高血压组中,男性53例,女性47例,平均(61.28±3.17)岁,平均病程(9.03±1.13)年;冠心病高血压组中,男性49例,女性51例,平均年龄(46.09±2.98)岁,平均病程(6.24±1.08)年。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:①均符合2018年修订版《中国高血压防治指南》中原发性高血压诊断标准^[6];②既往检查确诊为高血压,入

院后取卧位测量血压3次(不同时间)舒张压均 ≥ 90 mmHg,或(和)舒张压均 ≥ 140 mmHg;③冠心病高血压组患者冠状动脉造影显示1支以上冠状动脉狭窄超过70%,符合冠心病诊断标准;④均知晓本研究目的、意义并签署知情同意。排除标准:①继发性高血压患者史;②存在血液系统、免疫系统、代谢紊乱疾病者;③入院前服用B族维生素、利尿剂、阿司匹林等药物者。研究经院伦理委员会批准同意。

1.2 血清指标检测

所有受检患者签署知情同意后,由护士采集其空腹12 h肘正中静脉血3 mL,采用血型血清学多用离心机进行离心处理后取血清。使用日立7180全自动生化分析仪,采用尿酸酶-过氧化物酶法分析患者UA水平。使用微纳芯全自动干式生化分析仪,采用酶联免疫法分析患者Hcy水平。上述检测使用的同型半胱氨酸检测试剂盒(津食药监械生产许20110342号)由银川申立科贸有限公司提供,UA检测试剂盒(粤食药监械生产许20010352号)由兰州雅思特商贸有限公司提供。仪器全部参数设置及试剂有关操作均严格按照说明书进行。UA正常参考范围:男性 $< 416 \mu\text{mol/L}$ 、女性 $< 340 \mu\text{mol/L}$ 。血Hcy正常参考范围:男性5~17 $\mu\text{mol/L}$,女性3~15 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 冠状动脉造影分析

选择全部患者股动脉、经桡动脉途径经常规Judkins法行左、右冠状动脉造影,由同一组临床经验丰富的心内科医师结合计算机定量分析及目测情况判定冠状动脉狭窄程度,根据美国心脏协会制定的标准,当患者1支以上管腔内径减少超过70%(包括70%)认为其出现冠状动脉狭窄,即列入高血压冠心病组,管腔内径减少低于70%者则纳入单纯高血压组。

1.4 统计学方法

经EXCEL整理数据后经SPSS 23.0软件处理;血UA、Hcy水平等计量数资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;以多因素Logistic回归分析筛选原发性高血压患者冠心病发生的独立危险因素;经受

试者工作曲线(ROC)分析血 UA、Hcy 及二者联合的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清血 UA、Hcy 水平比较

冠心病高血压组患者血 UA、Hcy 水平均高于单纯高血压组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清血 UA、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum UA and Hcy levels between

		2 groups ($\bar{x} \pm s$)	
组别	n	Hcy	UA
单纯高血压组	100	14.42±5.08	293.03±101.34
冠心病高血压组	100	20.43±6.30	390.36±115.72
t 值		-7.426	-6.327
P 值		<0.001	<0.001

2.2 血 Hcy、UA 与原发高血压冠心病发生关系的 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血 Hcy、血 UA 是原发性高血压发生冠心病的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 血 Hcy、UA 与原发高血压冠心病发生关系的 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of the relationship between blood Hcy, UA and primary hypertension coronary heart disease

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
血 Hcy	0.059	0.316	6.285	4.627	1.742~9.335	0.002
血 UA	1.657	0.284	4.001	3.640	1.320~5.618	0.030
常数项	3.125	0.479	8.084	10.201		0.003

2.3 血 Hcy、UA 水平及联合检测对原发性高血压患者冠心病发生的预测价值

血 Hcy、UA 水平预测原发性高血压患者冠心病发生的 ROC 曲线下面积分别为 0.697、0.591, 联合检测曲线下面积最大, 为 0.835 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血 Hcy、UA 水平及联合检测对原发性高血压患者冠心病发生的预测价值

Table 3 Predictive value of serum Hcy and UA levels and combined detection for coronary heart disease in patients with essential hypertension

指标	AUC	标准误	95% CI	P 值
血 Hcy	0.697	0.037	0.624~0.769	0.000
血 UA	0.591	0.040	0.512~0.671	0.026
联合检测	0.835	0.031	0.774~0.896	0.000

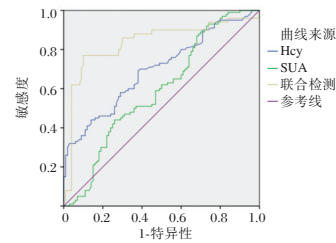


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC Curve

3 讨论

《中国高血压基层管理指南 2014 版》指出, 80% 高血压患者存在除血压升高以外的多种心血管危险因素, 并发冠心病在全部原发性高血压患者死亡构成的 40%^[7]。既往诸多文献均表明, 早期了解原发性高血压冠心病的风险因素及患病风险有助于早期干预及针对性预防, 从而节约医疗资源、费用, 降低病死率, 提高患者的生活质量^[8-9]。因此, 结合多种手段对原发性高血压患者冠心病早期预测及诊断意义重大。

Hcy 是人体中半胱氨酸和蛋氨酸代谢中的中间产物含硫氨基酸, 其浓度与机体氧化、炎症、甲基化情况息息相关, 该水平异常升高提示内皮细胞损伤及功能异常, 是冠心病和动脉粥样硬化的重要危险因素之一^[10]。Hcy 水平升高提示机体刺激后导致血管平滑肌细胞增生, 继而纤溶、凝血失衡, 进一步加大血液在血管内流动阻力, 提高血液黏稠度及血栓形成风险, 最终并发冠心病。20 世纪, McCully 首次提出动脉粥样硬化血栓与血清 Hcy 浓度之间的联系, 此后国内外多项临床与实验室研究证明, Hcy 水平变化与心血管疾病发生密切相关, 被公认为冠心病发生的独立危险因素^[11]。Esse R 等^[12]文献中也指出, Hcy 主要通过促炎症反应、氧化内激、内质网应激机制诱导动脉粥样硬化。本研究结果显示, 血清 Hcy 指标是原发性高血压患者冠心病发生的独立危险因素。但截止目前, 关于叶酸、维生素 B 族对血清 Hcy 水平影响的大规模干预尚未得出总体临床获益, 因此无法推测血清 Hcy 水平是否为原发性高血压患者冠心病的致病因子, 仅可看作其冠心病发病的危险因素标志物。

国内外诸多研究共同指出, 高尿酸症是心血管风险事件发生的独立危险因素, 尤其在冠心病合并其他疾病时, 其作为易患因素因素更为显著, 并影响冠心病及基础疾病预后效果^[13-14]。血 UA

是一种水溶性物质,在冠心病动脉粥样硬化形成的过程中,主要通过以下机制参与^[15]:①促进血小板聚集、粘附及早期血小板血栓形成。②易结晶激活血小板,在血管壁附着对血管内膜造成直接损伤。③血UA水平过高时,氧自由基含量随之提高并参与到炎症反应中,损害内皮细胞,导致过氧化低密度脂蛋白出现动脉粥样硬化。④高SUA水平与年龄、性别、胰岛素水平、基础疾病等传统心血管疾病危险因素密切相关,各因素共同作用加速动脉粥样硬化进程,肾脏对UA的清除力下降,导致血UA水平持续升高^[16]。本研究结果显示,高血UA是原发性高血压患者冠心病发生的独立危险因素,与刘卫花等^[17]研究结果一致,提示血UA水平与冠心病的发生密切相关,可作为评价冠心病发生风险的分子生物化学标志。此外,UA可通过促进糖尿病发生间接地参与到冠心病发病过程中,诱发动脉粥样硬化。

为进一步分析血清Hcy、SUA预测及二者联合检测对原发性高血压冠心病预测价值,本研究采用ROC曲线进行预测效能分析,结果发现:血Hcy在ROC曲线下面积数值相较于血UA具备明显优势。综合分析表明,二者联合曲线下面积高于二者单一检查,具有较高准确性,且实际临床上相较于传统冠心病诊断方式具备安全性高、操作简便等优势,有望为原发性高血压患者冠心病预测和诊断提供有利的参考依据。

综上所述,血Hcy、UA均是原发性高血压发生冠心病的独立危险因素,二者联合检测是良好的冠心病预测指标,且该方法简易可行,可结合临床实际需求为原发性高血压患者冠心病早期预防及诊断提供参考依据。但本研究样本量偏小,若样本量充分时,可以采取跟进研究验证本研究结果的准确性,从而进一步提升人们对原发性高血压血Hcy、UA水平的关注度。

参考文献

- [1] Heianza Y, Ma W, DiDonato JA, et al. Long-Term Changes in Gut Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Heart Disease Risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(7): 763-772.
- [2] Wu XF, Huang JY, Chiou JY, et al. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjgren's syndrome: a nationwide population-based cohort study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2209.
- [3] 张倩倩,陶琳琳,聂玉梅,等. 高血压合并冠心病的危险因素及相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(21): 3566-3569.
- [4] 闫玉敏,刘婷婷,王希柱,等. 血清IMA、Hcy和PCT水平与冠心病患者冠状动脉病变的相关性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(3): 321-324.
- [5] 盛明江,蔡丹红. 老年冠心病患者血清sd-LDL、UA、Hcy和脂蛋白a的水平变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(4): 806-808.
- [6] 王增武,王文. 中国高血压防治指南(2018年修订版)解读[J]. *中国心血管病研究*, 2019, 17(3): 193-197.
- [7] 王文. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. *中华高血压杂志*, 2015(1): 24-43.
- [8] Jing C, Steffen BT, Guan W, et al. A comparison of three ApoB methods and their associations with incident coronary heart disease risk over a 12 year follow-up period: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 12(2): 103-106.
- [9] Zhang J, Qi G, Peng L, et al. The association of neck circumference with incident congestive heart failure and coronary heart disease mortality in a community-based population with or without sleep-disordered breathing [J]. *BMC Cardio Disor*, 2018, 18(1): 108.
- [10] 舒银珍,全晖,曾志荣. Hcy、hs-CRP及LDLC联合检测对冠心病的诊断价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 105-108.
- [11] McCull KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [12] Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 867.
- [13] 杨波,高玉梅,商鲁翔,等. 老年冠心病患者尿酸与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(8): 812-814.
- [14] Gaubert M, Bardin T, Cohen-Solal A, et al. Hyperuricemia and Hypertension, Coronary Artery Disease, Kidney Disease: From Concept to Practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4066.
- [15] 胡超勇,邹华伟,高鹏芝. 急性心梗后心功能预后与尿酸及肌酸肌酶同工酶水平的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(10): 1415-1418.
- [16] 李红艳,芦良花,秦历杰,等. 老年冠心病患者中尿酸对血管内皮功能紊乱的影响[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(5): 446-449.
- [17] 刘卫花,王家艳,燕垚甸,等. 尿酸及血脂检测应用于老年冠心病合并脑梗死患者的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 3605-3608.

MFG-E8 水平对急性胆源性胰腺炎继发胰周积液的诊断价值

宋家玉^{1*} 印山河¹ 魏杰² 杨卫富¹

[摘要] **目的** 探讨血清乳脂球表皮生长因子8水平(MFG-E8)对急性胆源性胰腺炎(ABP)继发胰周液体积聚的影响。**方法** 选择南京梅山医院于2019年1月至2021年11月收治的106例ABP患者作为研究对象,其中继发胰周积液记为积液组($n=34$),无继发胰周积液记为无积液组($n=72$)。比较两组MFG-E8、炎症因子水平和急、慢性生理学健康状况(APACHE II)评分并绘制ROC曲线,分析MFG-E8对胰周积液的影响。**结果** 积液组MFG-E8水平低于无积液组($t=2.587, P<0.05$),而超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)水平及APACHE II评分高于无积液组,差异有统计学意义($t=11.333, 4.689, 8.803, 5.645, 3.129, P$ 均 <0.05);Pearson相关性分析显示,MFG-E8水平与上述炎症因子水平、APACHE II评分呈负相关(P 均 <0.05),MFG-E8对ABP继发胰周积液诊断ROC曲线下面积(AUC)为0.661,95%CI(0.556~0.765),敏感度为0.653,特异度为0.735,临界值为88.23。**结论** MFG-E8与炎症因子存在紧密关系,MFG-E8水平降低可促进ABP继发胰周积液的发生,并具有一定的继发胰周积液风险预测作用。

[关键词] MFG-E8;胆源性胰腺炎;胰周积液;炎症因子

Diagnostic value of mfg-e8 level in peripancreatic effusion secondary to acute biliary pancreatitis

SONG Jiayu^{1*}, YIN Shanhe¹, WEI Jie², YANG Weifu¹

(1. Department of General Surgery, Nanjing Meishan Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210039;

2. Department of Clinical Laboratory, Nanjing Meishan Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210039)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of serum milk fat globule epidermal growth factor 8 level (MFG-E8) on peripancreatic fluid accumulation secondary to acute biliary pancreatitis (ABP). **Methods** A total of 106 ABP patients admitted to Nanjing Meishan Hospital from January 2019 to November 2021 were selected as the study subjects, in which secondary peripancreatic effusion was scored as the effusion group ($n=34$) and no secondary peripancreatic effusion was scored as the non-effusion group ($n=34$). The MFG-E8, inflammatory factor levels, acute and chronic physiological health status (APACHE II) scores were compared between the two groups, and the ROC curve was drawn to analyze the effect of MFG-E8 on peripancreatic effusion. **Results** The MFG-E8 level in the effusion group was lower than that in the non-effusion group ($t=2.587, P<0.05$), while the levels of Hypersensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and APACHE II scores were higher than those in the non-effusion group, with significant differences ($t=11.333, 4.689, 8.803, 5.645, 3.129, P<0.05$). Pearson's correlation analysis showed that MFG-E8 level was negatively correlated with the levels of the above inflammatory factors and APACHE II score ($P<0.05$), and MFG-E8 had a sensitivity of 0.653, a specificity of 0.735, and a critical value of 88.23 with an area under the ROC curve (AUC) of 0.661, 95%CI (0.556~

基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20161256)

作者单位:1.南京梅山医院普外科,江苏,南京210039

2.南京梅山医院检验科,江苏,南京210039

*通信作者:宋家玉, E-mail:songjiayu202203@163.com

0.765) for the diagnosis of peripancreatic effusion secondary to ABP. **Conclusions** There is a close relationship between MFG-E8 and inflammatory factors. The decrease of MFG-E8 level can promote the occurrence of peripancreatic effusion secondary to ABP, and has a certain role in predicting the risk of secondary peripancreatic effusion.

[KEY WORDS] MFG-E8; Biliary pancreatitis; Peripancreatic effusion; Inflammatory factors

随着社会发展,生活节奏加快,我国居民压力越来越大,出现暴饮暴食等不规律、不健康的行为,这导致肥胖、糖尿病、胰腺炎等代谢疾病的发生风险大大增加,对人们的健康及生活带来了较大的不良影响^[1]。急性胆源性胰腺炎(acute biliary pancreatitis, ABP)指的是因胆道疾病而引起的急性胰腺炎,虽然其分级、并发症和归转等方面和其他致病因素的胰腺炎无明显差异,在发病机制及处理原则上却存在特殊性^[2]。其中胰周液体积聚是ABP患者的一种较为常见的局部并发症,胰周液体积聚发生可导致腹痛、黄疸、败血症等一系列的临床表现^[3-4]。因此,及早诊断、预防胰周液体积聚意义重大。血清乳脂球表皮生长因子8(milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8)又称乳黏素,在吞噬、清除凋亡的细胞中作主要介导作用,是凋亡细胞和巨噬细胞之间的桥联分子。有研究表明,MFG-E8参与胰腺炎的病理及生理过程,可能保护胰腺免受炎症损伤,促进胰腺组织修复^[5]。本研究探讨MFG-E8对ABP继发胰周液体积聚的影响,旨在寻找诊断、预防ABP继发胰周液体积聚的新指标。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2021年11月南京梅山医院收治的106例ABP患者作为研究对象,其中继发胰周积液记为积液组($n=34$),无继发胰周积液记为无积液组($n=72$)。纳入标准:①均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[6]中关于ABP的诊断标准,并确诊;②年龄 ≥ 18 岁,为首次接受治疗;③发病72 h内入院治疗;④积液组通过CT检查为胰周液体积聚;⑤均签署知情同意书。排除标准:①保守治疗4周以上,并且假性囊肿已形成;②有其他病因引起的胰腺炎;③慢性胰腺炎的急性发作;④存在其他因素造成的积液。两组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究已通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

患者入院前行B超及胰腺炎两项、血炎症指

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 (岁)	住院天数 (天)	BMI (kg/m ²)
积液组	34	21/13	64.73±12.46	22.71±6.54	24.12±4.37
无积液组	72	45/27	66.87±13.49	21.65±6.41	23.48±5.56
χ^2/t 值		0.005	0.781	0.790	0.590
<i>P</i> 值		0.942	0.437	0.432	0.556

标检查,结合症状体征明确诊断,入院后进一步CT增强检查了解胰腺炎症情况并对症治疗。

①予以患者禁食,抗休克处理,对患者进行补液、抑酸、抑酶等,以纠正水电解质和酸碱失衡;②对患者心脏、肝脏、肾脏、肺等重要器官功能进行严密检测,及早发现以及治疗重要器官、系统的功能障碍;③检测患者炎症因子、淀粉酶、脂肪酶等生化指标,及时了解病情,应用抗生素控制感染情况;④予以患者生长抑素、抑肽酶等胰腺分泌抑制药物或结合中药外敷等,减轻患者临床症状。患者病情缓解后逐渐开放饮食。本组研究患者经过药物治疗后,临床症状得到缓解或消失,则于同次住院或择期手术以解除胆道原因。若患者合并有梗阻化脓性胆管炎,应尽早行ERCP并引流;轻度及中度患者建议早期胆道手术解除病因,以防ABP复发;对于重度胰腺炎患者,在病情稳定后再考虑手术。

1.3 观察指标

比较两组患者年龄、性别比例、住院天数、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)等一般资料;比较两组血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、MFG-E8、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)水平,及急性生理与慢性健康(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II)评分。

各项指标及评分具体如下:所有患者入院后24 h内,清晨空腹抽取外周静脉血5 mL,3 200 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上清液,置于-80℃冷冻柜中保存,等待检测。采用酶联免疫吸附法(Enzyme Linked Immune Sorbent Assay, ELISA)检测患者血清MFG-E8、PCT、IL-6、IL-8水

平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,具体操作严格依照试剂盒说明书进行;采用全自动生化分析仪 HITACHI7600 对患者 hs-CRP 检测。

APACHE II 评分系统评分标准^[7]:包括 12 项生理指标、年龄以及慢性健康评分三个部分。12 项生理指标包括:体温、心率、呼吸频率、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分、平均动脉压、动脉血 PH 值、红细胞比容、钾离子浓度(potassium ion, K⁺)、钠离子浓度(sodium ion, Na⁺)以及动脉血氧分压,每项 0~4 分;年龄≤44 岁为 0 分,44 岁<年龄≤54 岁为 2 分,54 岁<年龄≤64 岁为 3 分,64 岁<年龄≤74 岁为 5 分,>74 岁为 6 分;慢性健康评分则为患者非手术或者择期手术后计为 2 分,急诊手术后或者不可手术为 5 分,无以上情况者为 0 分。总分为三项指标得分之和,分数越高表明预后越差。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件进行数据分析;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,比较用 χ^2 检验;Pearson 相关性分析法分析相关性,绘制 ROC 曲线分析诊断效能;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 MFG-E8、hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分比较

积液组血清 MFG-E8 水平低于无积液组,血清 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分均高于无积液组,差异有统计学意义(*P*均<0.05)。见表 2。

2.2 血清 MFG-E8 水平与 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分相关性分析

Pearson 相关性分析法分析显示,患者血清 MFG-E8 水平与 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分均呈显著负相关关系(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 两组血清 MFG-E8、hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MFG-E8 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	APACHE II (分)
积液组	34	87.27±25.12	25.91±5.52	12.83±4.06	257.83±39.14	341.63±41.69	11.10±5.02
无积液组	72	99.71±35.27	14.89±4.22	9.79±2.55	189.25±36.62	300.58±31.32	8.59±3.17
<i>t</i> 值		2.587	11.333	4.689	8.803	5.645	3.129
<i>P</i> 值		0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002

表 3 血清 MFG-E8 水平与 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 水平及 APACHE II 评分相关性

Table 3 Correlation between serum MFG-E8 levels and hs-CRP, PCT, IL-6, and IL-8 levels and APACHE II score

指标	MFG-E8	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
hs-CRP	-0.319	0.001
PCT	-0.226	0.020
IL-6	-0.350	0.000
IL-8	-0.317	0.001
APACHE II 评分	-0.209	0.032

2.3 MFG-E8 对 ABP 继发胰周液体积聚相关 ROC 曲线

绘制 MFG-E8 对 ABP 继发胰周液体积聚相关 ROC 曲线,得出 MFG-E8 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.661(95%CI: 0.556~0.765),敏感度为 0.653,特异度为 0.735,临界值为 88.23。见图 1。

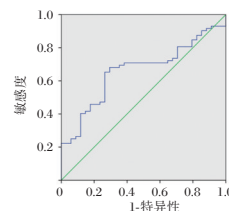


图 1 MFG-E8 对 ABP 继发胰周液体积聚相关 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of MFG-E8 on volume aggregation of peripancreatic fluid secondary to ABP

3 讨论

急性胰腺炎是临床上较为常见的急重症之一,同时也是急诊科中最为常见的急腹症之一,其病情凶险且发展快,严重威胁着患者的生命健康,其中 ABP 在急性胰腺炎中最为常见。急性胰腺炎常伴有全身或局部的并发症和器官功能障碍,胰周液体积聚是常见急性胰腺炎较常见的一种局部并发症,若急性胰周液体积聚无自行消退或没有得到及时处理,积液吸收入血,可能导致全身炎症反应,甚至引发脓毒症,或者一周积液扩散到小网膜囊内,引发胰瘘。事实上,尽管临床上对胰周积液的认知水平在不断提高,但临床上对急性积液的早期诊断仍存在困难与不足,随着 ABP 的发展,

无菌的急性积液容易演变成坏死性、感染性的积液,从而使病情往更加严重的方向发展^[8],严重影响预后。因此,及早发现并处理 ABP 继发胰周液体积聚,对患者的生命健康及预后具有重要意义。

ABP 患者由于酗酒、高脂饮食等因素下造成胰管内压增高,导致胰泡破裂,胰液往外溢出,大量的胰酶被激活并渗入进腹腔,最终导致胰腺周围存在大量积液^[9]。研究^[10]表明,PCT 的表达水平与内毒素、与炎症介质的释放相关,并与胰腺炎并发胰腺感染存在关系。IL-8 是一种可对炎症反应进行调节的趋化因子家族的细胞因子,急性胰腺炎患者胰周积液可释放大量的 IL-8^[11]。IL-6 是一种内皮细胞、巨噬细胞等产生介导急性时相反应时的主要的炎症因子,其参与 CRP 的合成,其大量释放,加进了胰腺炎的发展,而 hs-CRP 是一种由肝脏合成的急性反应蛋白,其水平迅速升高反映机体的感染严重程度^[12]。有研究认为,基于病情的发展,积液中的内毒素、淀粉酶、胰酶、胰蛋白酶激活肽以及炎症因子等物质积极参与了患者机体炎症反应,从而促使 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 等炎症因子得到释放,因而是患者血清中炎症因子浓度升高^[13-14]。本研究结果与上述结论相符,由此可见,炎症因子的血清浓度可侧面提示 ABP 继发胰周积液的情况。

本研究相关性分析显示血清 MFG-E8 水平与 hs-CRP、PCT、IL-6、IL-8 等炎症因子水平及 APACHE II 评分均呈显著的负相关,且 MFG-E8 对于 ABP 继发胰周积液 ROC 曲线显示 MFG-E8 具有良好的诊断效能。表明 MFG-E8 对 ABP 继发胰周积液患者炎症反应具有一定的抑制作用,同时对患者预后具有正面影响。MFG-E8 是一种外周糖蛋白,介导凋亡细胞的清除,并参与自身免疫和炎症性疾病的发病机制^[15],同时有研究表明,MFG-E8 在胰腺炎的病理、生理过程中,是胰腺炎患者内源性的保护介质^[16]。MFG-E8 对 Toll 样受体 4 的信号调节具有介导作用,从而降低 IL-6 等的水平,下调相关炎症因子,从而调节机体炎症反应。Bu HF 等^[16]发现,MFG-E8 对胰腺炎小鼠模型的胰腺水肿、坏死等具有一定的改善作用。

综上所述,MFG-E8 具有抑制 ABP 炎症反应,可能是机体的一种内源性保护介质,可推测 MFG-E8 的高表达可抑制 ABP 继发胰周液体积聚的发生,其血清水平对 ABP 继发胰周液体积聚具有一定的预测作用。然而本研究仍存在不足,其中本研究中纳入样本量太少,得出的数据仍存在个体差异,同时并未

对 MFG-E8 对 ABP 继发胰周液体积聚影响机制进行探讨,由此仍需扩大样本量、或通过基础试验对 MFG-E8 于 ABP 继发胰周积液的影响机制进行更深入的探讨,旨在得到更严谨的试验数据,为寻找 ABP 继发胰周积液的准确有效指标提供参考。

参考文献

- [1] 王雪梅,王培培,典凤丽,等. 饮食及运动习惯与急性胰腺炎发病相关性研究[J]. 华南预防医学, 2020,46(4):415-417.
- [2] 杨尹默,谢学海. 胆源性胰腺炎诊治现状与进展[J]. 中国实用外科杂志, 2020,40(11):1240-1242+1246.
- [3] 蔡军. 经皮穿刺置管引流术治疗重症急性胰腺炎急性胰周液体积聚的临床疗效分析[J]. 当代医学, 2017,23(3):53-54.
- [4] 沈永华,朱浩,邹晓平,等. 腔壁贴合型金属支架治疗急性胰腺炎胰周液体积聚 27 例的价值分析[J]. 中华消化杂志, 2018,38(10):678-681.
- [5] Bu HF, Subramanian S, Geng H, et al. MFG-E8 Plays an Important Role in Attenuating Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Mice[J]. Cells, 2021,25,10(4):728.
- [6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 中华消化外科杂志, 2021,20(7):730-739.
- [7] 王连红,娄卫宏,王连超,等. 急性胰腺炎伴胰周积液的 CT 表现、解剖通道及与 APACHE II 的关系[J]. 临床研究, 2020,28(1):161-162.
- [8] 李晓明,于晶,王丰艳. 重症急性胰腺炎伴明显腹腔积液腹腔穿刺引流的最佳时间窗及预后[J]. 临床与病理杂志, 2021,41(7):1535-1540.
- [9] 洪磊,项和平. 重症急性胰腺炎合并胰腺周围大量积液的不同处理[J]. 中国普通外科杂志, 2016,25(9):1313-1318.
- [10] 毕正强,冯雅建,尹成龙. 重症胰腺炎患者 Ranson 评分、APACHE II 评分、PCT 与并发胰腺感染的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(1):91-94+98.
- [11] 于方方. 血清 hs-CRP、IL-8、PCT 水平检测对急性胰腺炎的诊断分析[J]. 西藏医药, 2021,42(3):22-23.
- [12] 曹文延,杨东亮,厚胜利. PCT、IL-6、hs-CRP 对急性胰腺炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019,16(23):3441-3443.
- [13] 王洋一,陈婷. 血清 CRP、PCT、LPS 及 IL-6 对重症急性胰腺炎发生感染性胰腺坏死的预测价值分析[J]. 川北医学院学报, 2018,33(6):903-905+919.
- [14] Zhang H, Chen GY, Xiao L, et al. Ultrasonic/CT image fusion guidance facilitating percutaneous catheter drainage in treatment of acute pancreatitis complicated with infected walled-off necrosis[J]. Pancreatology, 2018,18(6):635-641.
- [15] Albus E, Sinning K, Winzer M, et al. Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) Is a Novel Anti-inflammatory Factor in Rheumatoid Arthritis in Mice and Humans[J]. J Bone Miner Res, 2016,31(3):596-605.
- [16] Bu HF, Subramanian S, Geng H, et al. MFG-E8 Plays an Important Role in Attenuating Cerulein-Induced Acute Pancreatitis in Mice[J]. Cells, 2021,10(4):728.

结核T细胞斑点试验在肺癌合并肺结核中的应用及影响因素

范彦博¹ 王安帮¹ 夏青² 徐玲玲^{1*} 韦炜³

[摘要] **目的** 探讨结核T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)在肺癌合并肺结核中的阳性率及影响因素。**方法** 收集安徽省胸科医院2014年7月至2019年6月期间收治的肺部病变患者,包括肺癌合并肺结核,肺结核及非结核患者共286例,均进行T-SPOT.TB、血清结核抗体、结核菌素试验检测,探讨三者在肺癌合并肺结核病中的诊断价值,分析年龄、性别、血常规指标对T-SPOT.TB的影响。**结果** T-SPOT.TB、血清结核抗体、结核菌素试验检测在肺癌合并肺结核组和肺结核组中的阳性率明显高于非结核组,差异有统计学意义($P<0.05$);T-SPOT.TB在肺癌合并肺结核和肺结核组中的阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);T-SPOT.TB检测结果与淋巴细胞绝对值(LYMPH#)呈显著负相关($P<0.05$)。**结论** T-SPOT.TB对肺癌合并肺结核病诊断具有较高的辅助价值,LYMPH#对其产生显著影响。

[关键词] 肺癌;肺结核;结核T细胞斑点试验

Application and influencing factors of T-SPOT.TB test in lung cancer complicated with pulmonary tuberculosis

FAN Yanbo¹, WANG Anbang¹, XIA Qing², XU Lingling^{1*}, WEI wei³

(1. Department of Oncology, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000; 2. Department of Tuberculosis, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000; 3. Ward 1, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the positive rate and influencing factors of tuberculosis T cell spot test (T-SPOT.TB) in lung cancer patients with pulmonary tuberculosis. **Methods** A total of 286 patients with pulmonary lesions, including lung cancer complicated with pulmonary tuberculosis, pulmonary tuberculosis, and non-tuberculosis patients, who were admitted to Anhui Chest Hospital from July 2014 to June 2019 were collected. Three tests—T-SPOT.TB, serum tuberculosis antibody, and tuberculin test detection—were used to explore their diagnostic value in lung cancer complicated with pulmonary tuberculosis, and to analyze the influence of age, gender and blood routine indicators on T-SPOT.TB. **Results** The positive rates of T-SPOT.TB, serum tuberculosis antibody and tuberculin test in lung cancer combined with pulmonary tuberculosis and pulmonary tuberculosis were significantly higher than those in the non-tuberculous group ($P<0.05$). There was no significant difference in the positive rate in the pulmonary tuberculosis group ($P>0.05$). The T-SPOT.TB detection result was significantly negatively correlated with the absolute value of lymphocytes (LYMPH#) ($P<0.05$). **Conclusion** T-SPOT.TB has high auxiliary value in the diagnosis of lung cancer complicated with pulmonary tuberculosis, and LYMPH# has a significant impact on it.

[KEY WORDS] Lung cancer; Tuberculosis; TB infection t-cell spot test

基金项目:国家青年科学基金(81800208)

作者单位:1.安徽省胸科医院肿瘤二科,安徽,合肥230000

2.安徽省胸科医院结核三科,安徽,合肥230000

3.安徽医科大学第一附属医院高新院区肿瘤内科一病区,安徽,合肥230000

*通信作者:徐玲玲, E-mail: xll6338@163.com

肺癌作为一种常见恶性肿瘤,对人类健康和生命安全构成重大威胁^[1]。同时结核病也是全球重要的高发呼吸道传染性疾病。肺癌和肺结核的发病因素是不相同的,肺癌患者,并发活动性肺结核病风险比一般人群高约25%^[2]。肺结核及肺癌均可出现咳嗽、闷喘及痰血等呼吸道症状及肺部干湿啰音等类似的体征,二者鉴别较困难^[3]。结核感染T细胞斑点试验(Tuberculosis infection T cell spot test, T-SPOT.TB)用于检测患者感染结核分枝杆菌,近年来在临床迅速推广,该检测方法具有简单、快速、灵敏、特异等优点,但具有一定的漏报率和误判率。关于T-SPOT.TB在肺癌合并肺结核患者中的应用及其影响因素的报道较少。本研究以肺癌合并肺结核患者、肺结核患者、非结核患者为研究对象,分别将三组患者分别进行T-SPOT.TB、血常规、结核菌素纯蛋白衍生物试验(Tuberculin purified protein derivative test, PPD)和血清结核抗体(Tuberculosis antibody.TB-Ab)检查,探讨T-SPOT.TB在肺癌合并结核病中的诊断价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年7月至2019年6月期间安徽省胸科医院包括结核科、呼吸科、肿瘤科及胸外科收治的肺部病变患者286例,男性211例,女性75例,平均年龄(64.63±10.77)岁。其中肺癌合并肺结核组51例,肺结核组119例,疑似肺结核并最终排除结核,即非结核组116例。所有患者行治疗前均签署抗痨治疗同意书和/或肿瘤化疗知情同意书。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 入组标准

肺癌合并肺结核组入组标准:①组织学确诊为肺恶性肿瘤;且①痰抗酸杆菌涂片阳性或者痰结核分枝杆菌培养阳性);②病理活检组织抗酸染色诊断为结核性病变;③影像学检查符合肺结核病表现且诊断性抗结核治疗有效^[4]。排除标准:满足以下任意一项:^[5]①经实验室检查为非结核菌感染者;②病理结果明确肿瘤或机化性炎症等肺结核疾病并未见结核病理改变者;③诊断性抗结核治疗无效,其他非抗结核手段有效者。

1.3 主要试剂及仪器

HealForce 结核分枝杆菌培养箱、T-SPOT.TB 试剂盒(英国 Oxford Immunote 公司生产);特异性

酶联免疫斑点检测仪(德国 AID 公司生产);Gibco AIM-V、淋巴细胞分离液及 Gibco RPMI 1640 细胞培养液(上海复星长征医学科学有限公司生产)。

1.3 实验操作程序

1.3.1 T-SPOT.TB 判定指标^[6]

T-SPOT.TB 实验结果判断^[6]:根据抗原 A 或 B 孔的反应判断:空白对照孔点数为 0-5 时且(抗原 A 或抗原 B 孔的斑点数)-(空白对照孔斑点数)≥6;空白对照孔斑点数为 6-10 个时且(抗原 A 或抗原 B 孔的斑点数)≥2×(空白对照孔斑点数)提示阳性;不符合上述标准且阳性质控对照孔正常时检测结果为阴性。

1.3.2 PPD 试验^[7]结果判断

采取孟都氏法,采用成都生物制品研究所提供的试剂,卡介菌纯蛋白衍生物(Purified Protein Derivative of BCG, BCG-PPD)0.1mL,前臂掌侧皮下注射,48~72 h 测量注射处硬结大小,测量硬结横径及纵径的 mm 数,平均直径<5 mm 为阴性结果,≥5 mm 为阳性,如局部出现坏死、淋巴管炎、水泡者均为强阳性反应。

1.3.3 血清结核抗体

选择胶体金法,检测结果包括:结核分枝杆菌蛋白 16 KDa 抗体(16 KDa),结核分枝杆菌蛋白 32 KDa 抗体(32 KDa),脂阿拉伯甘露聚糖抗体(LAM),阳性结果判定为:满足其中 1 条为阳性,其他为阴性。

1.3.4 NLR 和 PLR 的计算方法

入院后同时收集患者入院血常规检测结果,并应用血常规检测结果计算中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophils and lymphocytes ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(Platelets and lymphocytes ratio, PLR)。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 18.0 软件进行数据统计分析。计量数据 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。探究不同因子对 T-SPORT 的影响时,使用单因子 Logistic 回归和多因子 Logistic 回归进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床诊断结果

286 例患者中,肺癌(腺癌 14 例,鳞癌 31 例,小细胞癌 4 例,神经内分泌癌 2 例)合并肺结核组(实验室确诊分枝杆菌阳性 21 例,菌阴 30 例)51 例;肺结核组 119 例(痰涂片抗酸染色阳性 95 例,纤支镜刷片阳性 8 例,痰培养阳性 9 例,组织病理

阳性7例);非结核组116例(包括肺部感染、间质性肺炎、机化性肺炎、肺癌、尘肺等)。

2.2 三组患者的T-SPOT.TB结果

肺结核组与肺癌合并肺结核组T-SPOT.TB阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但二组T-SPOT.TB阳性率均显著高于非结核组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组T-SPOT.TB试验结果 [n(%)]

组别	n	阳性	阴性
肺癌合并肺结核组	51	39(76.5)	12(23.5)
肺结核组	119	95(79.8)	24(20.2)
非结核组	116	32(27.6)	84(72.4)
χ^2 值		74.49	
P值		<0.001	

2.3 三组患者的PPD试验结果

肺结核组与肺癌合并肺结核组PPD阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但二组PPD阳性率均显著高于非结核组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 三组PPD试验结果 [n(%)]

组别	n	阳性	阴性
肺癌合并肺结核组	51	30(58.8)	21(41.2)
肺结核组	119	74(62.2)	45(37.8)
非结核组	116	25(25.6)	91(74.4)
χ^2 值		42.91	
P值		<0.001	

2.4 三组患者的TB-Ab检测结果

肺结核组与肺癌合并肺结核组血清TB-Ab阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),二组血清TB-Ab阳性率均显著高于非结核组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同类型患者血清TB-Ab实验结果 [n(%)]

组别	n	阳性	阴性
肺癌合并肺结核组	51	27(52.9)	24(47.1)
肺结核组	119	67(56.3)	52(43.7)
非结核组	116	28(24.1)	88(75.9)
χ^2 值		27.53	
P值		<0.001	

2.5 T-SPOT.TB检测结果的单因素和多因素结果分析

单因子 Logistic 回归结果显示仅淋巴细胞绝对值(LYMPH#)对T-SPOT具有解释能力($P<$

0.05),性别、年龄、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)、血红蛋白(HGB)、血小板计数(PLT)、PLR和NLR,差异无统计学意义($P>0.05$),见图1,表4。将单因素 Logistic 回归中具有统计学意义的因素作为预测变量,使用(向前)逐步回归法进行多因子 Logistic 回归建模。结果表明,仅淋巴细胞绝对值对T-SPOT具有解释力,回归系数为-1.814, P 值为0.016,表明该因子与T-SPOT阳性存在负相关关系。见表5。

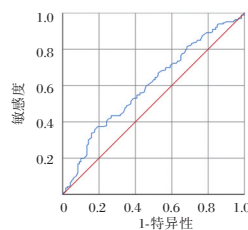


图1 LYMPH对T-SPOT阳性诊断的ROC曲线

Figure 1 LYMPH predict the working characteristic curve of T-SPOT subjects

表4 单因子 Logistic 回归

项目	B值	S.E.值	Wald值	df	Sig	Exp(B)
性别	-16.564	858.232	-0.019	1	0.985	0.000
年龄	0.054	0.046	1.170	1	0.242	1.055
WBC	-0.188	0.114	-1.646	1	0.100	0.829
LYMPH#	-1.814	0.755	-2.402	1	0.016	0.163
NEUT#	-0.148	0.127	-1.159	1	0.246	0.863
HGB	-0.006	0.020	-0.310	1	0.757	0.994
PLT	-0.006	0.004	-1.556	1	0.120	0.994
PLR	0.002	0.003	0.641	1	0.522	1.002
NLR	0.080	0.138	0.583	1	0.560	1.083

表5 多因子 Logistic 回归

项目	B	S.E.	Wald	df	Sig	Exp(B)
LYMPH#	-1.814	0.755	5.769	1	0.016	0.163
常量	3.505	1.071	10.706	1	0.001	33.277

3 讨论

目前诊断肺结核的金标准是病原学,但分枝杆菌培养周期较长,往往延误治疗时机,痰抗酸杆菌涂片检测时间短,费用低,但检出率不高,无法区分活菌或死菌系其缺点^[8]。因此,在临床诊断中病原学检查方法难以推广。目前,作为结核病的筛查方法,PDD试验临床使用最广泛,通过主动免疫反应,对比硬结大小做出判断,但无法判断结核病是否处于活动期^[9]。且由于我国广泛推广卡介苗接种,大部分人群接种过卡介疫苗,结核筛

查过程中, PPD 试验存在假阳性率, 使其在临床应用上受到严重限制。血清 TB-Ab 检验费用低, 实操便捷, 但该种检测方法易受免疫功能的影响, 免疫水平高的患者阳性率增加, 严重感染初期或合并肿瘤、自身免疫性疾病引起免疫功能下降时, 阳性率较低^[10], 以上问题的存在, 使二者在肺癌合并肺结核患者的诊断中受到严重限制。

当体内的效应 T 细胞被再次暴露的抗原刺激后, 会释放 γ 干扰素^[11]。T-SPOT.TB 通过检验释放 γ 干扰素的 T 细胞, 判断患者是否感染结核分枝杆菌。而其检测结果却不会受到患者免疫状态的影响^[12]。抗结核治疗启动后, 随着体内结核病原菌被清除, 相应的效应 T 细胞将立刻失踪, 因此, T-SPOT.TB 既可用于判断受检者是否携带结核病原菌, 也可用于判断该患者的预后情况。

肺癌与肺结核均系呼吸系统疾病, 且均有起病初期隐匿特点, 临床表现可共为慢性咳嗽, 咯血, 消瘦, 纳差等^[13], 二者不易鉴别, 合并存在的病例亦非罕见, 有研究提示年轻患者结核病与肺癌之间的关联性更高^[14]。而临床常见部分患者因体力状态下降或主观原因拒绝创伤性检查, 此时 T-SPOT.TB 可作为一项无创辅助检查协助诊疗, 周欲祥等^[15]曾进行 T-SPOT.TB 对比研究, 得出结核组和肺癌合并结核组中 T-SPOT.TB 检出阳性率均在 85% 以上, 与本研究结果相似。且不易受血常规、年龄、性别等干扰。

淋巴细胞作为免疫细胞, 在结核的免疫保护中发挥着重要的免疫调控作用。当患者受到结核病原菌感染时, 机体内的巨噬细胞马上做出反应, 迅速产生肿瘤坏死因子、白细胞介素-1, 激活淋巴细胞做出反应, 使其聚集到结核病原菌入侵部位, 逐渐形成结核性肉芽肿, 限制并清除结核病原菌。中性粒细胞可激发并诱导炎症反应, 具有较强的趋化作用与吞噬能力, 当局部发生病原体感染时, 其可以立刻穿越血管内皮细胞迁移至感染部位, 对入侵的病原体进行吞噬并清除, 而且能够对淋巴细胞活性进行调节^[16]。作为重要的凝血因子, 血小板在免疫调节中发挥重要作用^[17]。NLR、PLR 是机体重要的免疫评价指标, 能够反映炎症细胞因子的表达, 以往多种研究显示 NLR、PLR 与不同恶性肿瘤的分期及炎症疾病的预后有关^[18]。有学者研究结果显示^[19], 在肺结核患者中, T-SPOT 检测结果与淋巴细胞绝对值呈正比, 与 NLR、PLR 呈负相关。而

本研究中淋巴细胞对 T-SPOT 检测结果呈明显性负向干扰, 而 NLR、PLR 对 T-SPOT 检测结果无显著干扰。可能和肺癌患者放、化疗后引起骨髓抑制, 或临床使用重组人粒细胞刺激因子等生物因子治疗后, 中性粒细胞、淋巴细胞计数比例变化有关。因此, 对肿瘤患者疑似合并肺结核时, 如 T-SPOT.TB 检测阴性, 应分析该患者淋巴细胞绝对值可能对检测结果产生的干扰。但此研究数据较少, 需要不断增加数据量进行研究。

综上所述, T-SPOT.TB 较少受机体状态影响, 具有较高的敏感性, 适用肺癌合并肺结核患者的辅助诊断。虽然此类患者淋巴细胞等可能对其有一定负性影响, 但目前而言, 临床上肺癌疑似合并肺结核时, 对其进行 T-SPOT.TB 检查, 对患者的诊疗和预后判断带来积极作用, 值得临床应用与推广。

参考文献

- [1] 李娜, 姚丽. CTC 检测在预测肺癌复发转移及患者预后中的意义[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(5): 490-493.
- [2] 周裕祥, 廖江荣, 姜蓬. T 细胞酶联免疫斑点法在治疗肺癌合并肺结核中的临床意义[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(1): 15-16.
- [3] 王慧, 梁瑞霞. 肺结核合并肺癌与单纯肺结核患者的临床特征和免疫功能及并发症比较分析[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 2001-2003.
- [4] Jaggi V, Dalal A, Ramesh BR, et al. Coexistence of allergic rhinitis and asthma in Indian patients: The CARAS survey [J]. Lung India, 2019, 36(5): 411-416.
- [5] 夏青, 厉虹森, 侯婧, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对老年肺结核的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(16): 18-21.
- [6] 安东成, 于滨, 王琳, 等. TSPOT.TB 检测对肺结核病患者的诊断价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(1): 164-165.
- [7] Yan MA, Liu YH, Zhang ZG, et al. Interleukin 8 Gene Polymorphisms Are Not Associated with Tuberculosis Susceptibility in the Chinese Population [J]. Biomed Environm Sci Res, 2016, 29(2): 158-161.
- [8] 夏青, 厉虹森, 侯婧, 等. 结核感染 T 细胞斑点试验对老年肺结核的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 2021, 25(16): 18-21
- [9] 刘锐, 张焕, 刘会, 等. sPD-L1、TB-PPD 及 T-SPOT.TB 联合检测对菌阴肺结核诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(18): 2320-2322.
- [10] 孙宇峰, 张明新, 隋文君, 等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用[J]. 中华医学杂志, 2019(8): 599-604.

· 论 著 ·

PUMA 基因在急性髓系白血病患者表达水平及与预后相关分析

林樟萍¹ 王可环² 赵莲³ 王小花⁴ 谭三阳^{5*}

[摘要] 目的 评估急性髓系白血病(AML)患者PUMA基因表达水平,探讨PUMA基因与AML患者预后的相关性。方法 选取2015年1月至2016年6月本院收治的100例AML患者为研究对象,同时选取急性淋巴细胞白血病(ALL)患者骨髓标本100例为对照组。采用实时荧光定量PCR检测研究对象骨髓中PUMA基因表达水平。分析PUMA基因表达水平与临床疗效的相关性。Kaplan-Meier生存分析PUMA基因与AML预后的相关性。结果 AML组PUMA基因阳性率及mRNA表达量低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PUMA基因各分型阳性表达率为M2>M1>M5>M4>M6,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PUMA基因各分型mRNA表达量为M2>M1>M5>M4>M6,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PUMA基因高表达AML患者的临床疗效显著优于PUMA基因低表达AML患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。随访3年,M1、M2、M4、M5及M6各类型AML患者生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),但同一类型AML患者PUMA基因高表达的生存率高于PUMA基因低表达患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PUMA高表达的AML患者OS优于PUMA低表达的AML患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。PUMA基因高表达患者的化疗后感染、复发率低于PUMA基因低表达患者,差异具有统计学意义($P<0.05$),但髓外浸润发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 AML患者骨髓中PUMA基因低表达,与患者化疗疗效和预后存在相关性。

[关键词] 急性髓系白血病; PUMA基因; Kaplan-Meier曲线

The expression level of PUMA gene in patients with acute myeloid leukemia and Its correlation with prognosis

LIN Zhangping¹, WANG Kehuan², ZHAO Lian³, WANG Xiaohua⁴, TAN Sanyang^{5*}

(1. Department of Laboratory Medicine, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan, China, 570206; 2. Department of Laboratory Medicine, Hainan General Hospital, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China, 570311; 3. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China, 570102; 4. Department of Gynecology, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan, China, 570706; 5. Department of Laboratory Medicine, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou, Hainan, China, 570203)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the expression level of p53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) gene in patients with acute myeloid leukemia (AML), and to analyze the relationship between PUMA gene and prognosis of patients with AML. **Methods** 100 patients with AML in our hospital from June 2015 to January 2016 were selected. 100 cases of bone marrow specimens from patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were selected to the control group. The expression of PUMA gene in bone marrow was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The correlation between PUMA gene and

基金项目:海南省临床医学中心建设项目资助(琼卫医函[2021]75号)

作者单位:1. 海南省妇女儿童医学中心检验科,海南,海口 570206

2. 海南省人民医院海南医学院附属海南医院检验科,海南,海口 570311

3. 海南医学院第一附属医院检验科,海南,海口 570102

4. 海南省妇女儿童医学中心妇科,海南,海口 570706

5. 海南省海口市妇幼保健院检验科,海南,海口 570203

通信作者:谭三阳, E-mail: tsy13647540266@163.com

clinical efficacy was analyzed. The correlation between *PUMA* gene and prognosis of AML was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. **Results** Compared to the control group, the positive rate of *PUMA* gene and the expression levels of *PUMA* mRNA in the AML group were lower ($P<0.05$). The positive expression rates of *PUMA* genotypes were: M2>M1>M5>M4>M6 ($P<0.05$). The mRNA of each type of *PUMA* was: M2>M1>M5>M4>M6 ($P<0.05$). The clinical efficiency of high expression levels of *PUMA* gene was better than that of AML patients with low *PUMA* gene expression ($P<0.05$). After 3 years of follow-up, there was no significant difference in the survival rate of M1, M2, M4, M5 and M6 of AML patients ($P>0.05$), but the survival rate of patients with high *PUMA* gene expression in the same type of AML was higher than that of patients with low *PUMA* gene expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The OS of AML patients with high *PUMA* expression was better than that of AML patients with low *PUMA* expression, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The infection and recurrence rates after chemotherapy in patients with high *PUMA* gene expression were lower than those in patients with low *PUMA* gene expression, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in the incidence of extramedullary infiltration ($P>0.05$). **Conclusions** The low expression level of *PUMA* gene in the bone marrow of AML is associated with chemotherapy efficacy and prognosis.

[KEY WORDS] Acute myeloid leukemia; *PUMA*; Kaplan-Meier curve

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是血液系统常见的恶性肿瘤, 恶性程度高, 预后不良^[1]。目前, 关于 AML 的发病机制尚不明确, 多与遗传学有关。AML 临床治疗仍以规范化化疗为主, 但是临床实践发现 AML 患者的预后存在较大差异^[2]。随着近年来研究深入, AML 发生及发展可能与某些原癌基因存在较大的关联性, 其中 P53 上调凋亡调控因子 (p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA) 受到高度关注。研究表明, PUMA 属于 Bcl-2 蛋白家族, 在多种肿瘤低表达, 与诱导细胞的凋亡密切相关^[2-3]。尽管目前包括 AML 在内的多种血液系统肿瘤中已证实 *PUMA* 基因高表达, 然而 *PUMA* 基因与 AML 患者的预后是否存在相关性尚未见临床报道。本研究探讨 *PUMA* 基因与 AML 患者预后的相关性, 以期为临床靶向性治疗 AML 提供新的可能治疗靶点, 改善疗效及预后。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月海南省妇女儿童医学中心收治的 100 例急性髓系白血病患者为研究组, 其中男 68 例, 女 32 例; 年龄平均 (37.8±12.3) 岁。根据 AML 患者 *PUMA* 基因表达水平分为 2 个亚组: 低表达亚组, 共 76 例, *PUMA* 基因表达标准为 $2^{-\Delta\Delta CT} \leq 1.2$; 高表达亚组, 共 24 例, *PUMA* 基因表达标准为 $2^{-\Delta\Delta CT} > 1.2$ ^[4]。同时选取急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者骨髓标本 100 例为对照组, 男 55 例, 女 45 例; 年龄平均 (40.3±

15.4) 岁。两组病例的纳入标准: ① AML 以及 ALL 诊断依据 WHO 制定的急性白血病分类及诊断标准 (2016 年)^[4]; ② 骨髓细胞学检查、流式细胞学检验等明确诊断; ③ 全部病例均为首次就诊, 无激素使用病史; ④ 临床资料无缺失。两组病例排除标准: ① 合并心、肺、肝、肾等严重脏器功能不全; ② 合并有肝癌、胃癌、肺癌等其他组织器官恶性肿瘤; ③ 明确诊断为急性早幼粒细胞白血病 (M3); ④ 研究期内患者家属自行放弃治疗及退出研究、中途转院等临床资料不完整者。2 组人群在性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、家族肿瘤疾病史等临床因素比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。所有受试者均签署知情同意书, 本研究经过本院伦理委员会审核通过, 受试者或家属签署知情同意书。

1.2 AML 化疗方案

AML 组患者根据分型不同分为: M1 25 例, M2 37 例, M4 15 例, M5 18 例, M6 5 例。本研究所有 AML 患者化疗方案均为高三尖酯碱+阿糖胞苷 (HA) 方案, 即: HHT 2.5mg/(m²·D), 用 7 d, 静脉滴注; Ara-c 150 mg/(m²·D), 用 7 d, 静脉滴注。所有 AML 患者均治疗 3 个疗程。

1.3 试剂与仪器

红细胞裂解液、TRIzol 试剂 (广东凯普生物科技有限公司); cDNA 合成、荧光定量 PCR 试剂盒 (美国 Sigma 公司); PCR 引物 (武汉博士德生物工程有限公司); 倒置相差显微镜 (上海美谷分子); 低温高速离心机 (北京卓立汉光仪器有限公司); ABI 7900PCR 扩增仪 (南京贝登医疗股份有限公司)。

1.4 分离骨髓单个核细胞

抽取骨髓后立即放入抗凝试管中,分离白细胞,加入红细胞裂解液,吹打混匀后静置 10 min, 1 000 rpm 速度离心 5 min, 吸除上清, PBS 洗涤沉淀。

1.5 RNA 提取及 cDNA 合成

按照 cDNA 合成试剂盒说明书操作, 提取

RNA 并合成 cDNA, -20°C 保存备用。

1.6 mRNA 表达

以 GAPDH 作为内参, 进行 PCR 扩增。反应体系总体积为 20 μL , 反应条件: 95°C 预变性 15 min; 94°C 30 s, 60°C 30 s, 74°C 30 s, 共 40 个循环; 74°C 延伸 5 min, 4°C 保存。实时荧光定量 PCR 结果采用 $2^{-\Delta\text{Ct}}$ 表示。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

基因	正向引物	反向引物
<i>PUMA</i>	5'-ATAACCTACCAGCGCCGAATTCGGGACCA-3'	5'-ACCACCGACTTGTGACA-3'
<i>GAPDH</i>	5'-TATTGACATTAGTTAAT-3'	5'-TTTAGAAGACTCC CTAGAGTA-3'

1.7 疗效判断

比较 AML 组的 2 亚组患者接受 3 个化疗疗程后疗效的差异。其中本研究 AML 化疗的疗效判断标准为^[5]: ①完全缓解 (complete remission, CR): 无贫血、出血、感染或白血病细胞浸润性表现; 血红蛋白 $>90\text{ g/L}$, 白细胞正常或减少, 无未成熟细胞, 血小板 $>100 \times 10^9/\text{L}$; 原始细胞和早期细胞骨髓中的幼稚细胞 (或未成熟细胞) $<5\%$, 正常红细胞和巨核系。②部分缓解 (partial remission, PR): 临床、血液和骨髓 3 个方面中的 1 个或 2 个方面骨髓不符合 CR 标准; 骨髓原始细胞和早期幼稚细胞 $<20\%$ 。③无缓解 (no remission, NR): 临床、血液和骨髓方面未能满足 CR 骨髓中的原始细胞和早期幼稚细胞 $>20\%$, 包括无效患者。

1.8 随访

所有 AML 患者均出院后予以随访, 随访方式为血液科主治医师门诊或电话随访, 随访问隔为 2 月, 随访终点为出院后 3 年或患者死亡, 随访时间 8~36 月, 平均 (19.4 ± 10.5) 月。

1.9 统计学分析

使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的定量资料数值以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用成组 t 检验; 各分型间 *PUMA* mRNA 表达量比较采取单因素方差分析, 组间比较采取 *LSD-t* 检验。定性资料采取 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。采用 *Kaplan-Meier* 法绘制总生存期 (overall survival, OS) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *PUMA* 基因在 AML 中相对表达水平的比较

AML 患者 *PUMA* 基因阳性率低于对照组 ($P =$

0.024), AML 患者 *PUMA* 基因 mRNA 表达量低于对照组 ($P = 0.013$), 差异有统计学意义。见图 1。

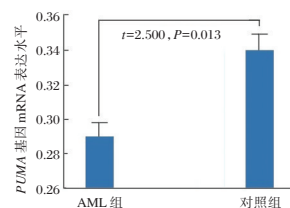


图 1 两组 *PUMA* 基因相对表达水平的比较

Figure 1 Comparison of the *PUMA* gene expression levels between 2 groups

表 2 *PUMA* 基因在 AML 各亚型中表达水平比较
[$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Comparison of the *PUMA* gene expression levels among different types [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

类型	<i>n</i>	<i>PUMA</i> 基因阳性率	<i>PUMA</i> 基因 mRNA 表达水平
M1	25	20 (80.00)	0.23 ± 0.03
M2	37	30 (81.08)	0.27 ± 0.02
M4	15	10 (66.67)	0.16 ± 0.01
M5	18	14 (77.78)	0.19 ± 0.02
M6	5	3 (60.00)	0.15 ± 0.06

2.2 *PUMA* 基因在 AML 各亚型中表达

PUMA 基因阳性表达率从高到低顺序 $\text{M2} > \text{M1} > \text{M5} > \text{M4} > \text{M6}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.042$)。 *PUMA* 基因 mRNA 表达量高低从高到低顺序为 $\text{M2} > \text{M1} > \text{M5} > \text{M4} > \text{M6}$, 差异有统计学意义 ($P = 0.038$)。见表 2。

2.3 AML 患者 2 亚组疗效比较

PUMA 基因高表达 AML 患者的临床疗效显著高于 *PUMA* 基因低表达 AML 患者, 差异具有统计学意义 ($P = 0.012$)。见表 3。

2.4 不同 *PUMA* 表达水平的 AML 患者的生存分析

Kaplan-Meier 生存分析表明, 随访 3 年 *PUMA*

表3 AML患者不同PUMA基因表达水平亚组的疗效指标比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of the effective indexes between 2 sub-groups in AML patients [n(%)]

亚组	n	完全缓解	部分缓解	无缓解
高表达亚组	24	20(83.33) ^a	2(8.33)	2(8.33)
低表达亚组	76	39(51.32)	27(35.53)	10(13.16)

注:与低表达亚组相比,^aP<0.05。

高表达的AML患者OS优于PUMA低表达的AML患者,差异有统计学意义(P=0.018)。见图2。

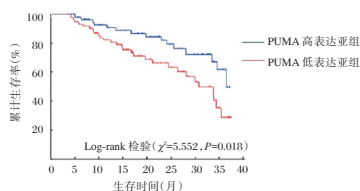


图2 不同PUMA表达水平的AML患者的生存分析

Figure 2 The curves of OS of different PUMA gene expression levels in AML patients by survival analysis

2.5 PUMA基因表达和预后的关系

M1、M2、M4、M5及M6各类型AML患者生存率比较差异无统计学意义(P=0.157),但同一类型AML患者PUMA基因高表达的生存率高于PUMA基因低表达患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表4 各类型以及同一类型PUMA基因表达水平不同的AML患者预后比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the prognosis among different types of AML and between different PUMA gene expression levels in the same type of AML [n(%)]

类型	n	总生存率	PUMA 基因高表达		PUMA 基因低表达	
			n	生存率	n	生存率
M1	25	14(56.0)	6	4(66.7) ^a	21	10(47.6)
M2	37	23(62.2)	10	8(80.0) ^a	27	15(55.6)
M4	15	8(53.3)	3	2(66.7) ^a	12	6(50.0)
M5	18	10(55.6)	4	3(75.0) ^a	14	7(50.0)
M6	5	3(60.0)	1	1(100.0) ^a	4	2(50.0)

注:与PUMA基因低表达相比,^aP<0.05。

PUMA基因高表达AML患者的生存率高于PUMA基因低表达患者,比较差异有统计学意义(P=0.016);PUMA基因高表达患者的化疗后感染(P=0.047)、化疗后复发发生率(P=0.007)低于PUMA基因低表达患者,比较差异有统计学意义;PUMA基因高表达与低表达的AML患者髓外浸润发生率比较差异无统计学意义(P=0.191)。见表5。

表5 AML患者不同PUMA基因表达水平的预后指标比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the prognosis between different PUMA gene expression levels [n(%)]

亚组	n	生存率	化疗后感染	复发	髓外浸润
高表达亚组	24	19(79.2) ^a	5(20.8) ^a	6(25.0) ^a	4(16.7)
低表达亚组	76	39(51.3)	33(44.0)	43(56.6)	23(30.3)

注:与低表达亚组相比,^aP<0.05。

3 讨论

AML的发病机制较为复杂,目前认为至少包括癌基因的激活、抑癌基因的失活、信号转导通路的调控等机制。而抑制肿瘤细胞的增殖,促进凋亡是治疗恶性肿瘤的常用方法,因此寻找一种新型治疗靶点成为目前研究的热点。最近PUMA基因作为一种新发现的促进凋亡基因受到临床研究关注。大量研究证实,人类多种肿瘤组织中存在PUMA基因表达减少,促进了肿瘤的发生发展^[5-9]。有研究表明,人胃癌细胞中PUMA基因低表达,且PUMA基因与肿瘤细胞的增殖、浸润和迁移呈负相关^[10]。Yan等学者^[11]发现,正常口腔黏膜组织PUMA基因表达阳性率高于口腔癌细胞,与口腔癌生物学行为密切联系。朱海嘉等^[12]研究表明,PUMA基因mRNA在AML患者表达量低于对照组人群。Obexer等^[13]研究提示,尽管慢性淋巴细胞白血病患者与健康对照体内PUMA表达水平无显著统计学差异,但与患者PUMA表达水平与预后存在相关性。

由于急性早幼粒细胞白血病(M3)的临床治疗措施与其他类型AML患者存在显著差异,因此M3患者应单独进行研究分析,故本研究纳入的研究对象排除M3患者。本研究结果提示PUMA基因在AML细胞生长过程中起到促进凋亡作用,显著缩短了肿瘤细胞的生存时间,抑制了肿瘤细胞恶性增殖。这一结果与既往研究是一致的^[4]。同时结果也显示,PUMA基因作为重要的抑癌基因,其基因低表达可能与AML的发生有关。进一步分析结果显示,不同AML亚型患者体内的PUMA基因阳性表达率以及基因mRNA表达量均存在较大的差异,提示不同AML亚型在相同化疗药物治疗时疗效存在差异可能与PUMA基因水平差异有关,但待于进一步研究予以证实。本研究结果提示PUMA基因可能与AML患者对化疗药物敏感性存在相关性,这也值得进一步深入研究分析。有研究表明,PUMA

基因表达水平与慢性淋巴细胞白血病多种预后因素存在相关性,在预测患者预后中发挥重要的作用^[14-15]。而本研究应用 *Kaplan-Meier* 生存分析证实,尽管 M1、M2、M4、M5 及 M6 各类型 AML 患者预后无显著差异,但是对于同一类型 AML 患者而言,*PUMA* 基因高表达的患者预后优于 *PUMA* 基因低表达患者,并且 *PUMA* 基因高表达的所有类型 AML 患者 OS 更高,这均证实 *PUMA* 基因高表达的 AML 患者中短期预后更好。

综上所述,*PUMA* 基因在 AML 患者骨髓中低表达,与患者的预后相关,*PUMA* 基因为 AML 的诊治提供新思路。但本研究仅分析单个 *PUMA* 基因,并未对其他靶基因与相关信号通路进行研究,这也将是今后需要进一步深入探索的方向。

参考文献

- [1] 赵倩,吴德龙,苏肖宇,等. MDM2 环状 RNA 在急性髓系白血病患者骨髓中的表达及临床意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(6): 473-478.
- [2] 容蓉,班奕,周肖滢,等. 急性髓细胞白血病患儿 miR-126 表达水平与预后的关系研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(1): 108-112+122.
- [3] Tack P, Bazi B, Vekemans B, et al. Investigation of (micro-) meteoritic materials at the new hard X-ray imaging PUMA beamline for heritage sciences[J]. J Synchrotron Radiat, 2019, 26(6): 2033-2039.
- [4] Huang Y, Liu N, Liu J, et al. Mutant p53 drives cancer chemotherapy resistance due to loss of function on activating transcription of PUMA[J]. Cell Cycle, 2019, 18(24): 3442-3455.
- [5] 沈悌. 血液病诊断及疗效标准(第四版)[M]. 北京: 科学出版社, 2018, 190.
- [6] Chen D, Ni HM, Wang L, et al. p53 up-regulated modulator of apoptosis induction mediates acetaminophen-induced necrosis and liver injury in mice[J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2164-2179.
- [7] 董金菊,周庆红,李菲. 宫颈癌组织中 BIM 和 PUMA 蛋白表达与临床病理特征及预后的相关性分析[J]. 西部医学, 2019, 31(9): 1380-1384.
- [8] Mahmoud AR, Ali FEM, Abd-Elhamid TH, et al. Coenzyme Q10 protects hepatocytes from ischemia reperfusion-induced apoptosis and oxidative stress via regulation of Bax/Bcl-2/PUMA and Nrf-2/FOXO-3/Sirt-1 signaling pathways[J]. Tissue Cell, 2019, 60(1): 1-13.
- [9] 张霞,关洪全. 斑蝥酸钠对结肠癌 HCT116 细胞凋亡及 PUMA 表达的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(1): 22-26.
- [10] Tan S, Xu M, Ke B, et al. IL-6-driven FasL promotes NF- κ Bp65/PUMA-mediated apoptosis in portal hypertensive gastropathy[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 748.
- [11] Yan X, Su H. YM155 down-regulates Survivin and induces P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA)-dependent in oral squamous cell carcinoma cells[J]. Med Sci Monit, 2017, 23(13): 1963-1972.
- [12] 朱海嘉,徐卫,曹鑫,等. 实时定量逆转录 PCR 检测慢性淋巴细胞白血病 PUMA 基因 mRNA 的表达及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 4(6): 843-848.
- [13] Obexer P, Hagenbuchner J, Rupp M, et al. p16INK4A sensitizes human leukemia cells to FAS- and glucocorticoid-induced apoptosis via induction of BBC3/Puma and repression of MCL1 and BCL2[J]. J Biol Chem, 2009, 284(45): 30933-30940.
- [14] Akhter R, Sanphui P, Das H, et al. The regulation of p53 up-regulated modulator of apoptosis by JNK/c-Jun pathway in β -amyloid-induced neuron death[J]. J Neurochem, 2015, 134(6): 1091-1103.
- [15] Lainey E, Wolf from A, Marie N, et al. Azacytidine and erlotinib exert synergistic effects against acute myeloid leukemia[J]. Oncogene, 2012, 10(22): 1038.
- [11] Carreras FJ, Aranda CJ, Porcel D, et al. Expression of Glucose Transporters in the Prelaminar Region of the Optic Nerve Head of the Pig as Determined by Immunolabeling and Tissue Culture[J]. Plos One, 2015, 10(6): 1008-1009.
- [12] Lu P, Chen X, Zhu LM, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, Lung[J]. 2016, 194(3): 447-458.
- [13] 周鹏,丁莹莹,林子玉,等. 结核分枝杆菌特异性蛋白片段 Rv3388 和 6 种特异抗原在结核抗体检测中的应用价值[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(10): 1404-1409.
- [14] Hwang SY, Kim JY, Lee HS, et al. Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(3): 765-765.
- [15] 周裕祥,廖江荣,姜蓬. T 细胞酶联免疫斑点法在治疗肺癌合并肺结核中的临床意义[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(1): 15-16.
- [16] 黄焱,刘丹,李为民,等. 小细胞肺癌患者中性粒细胞淋巴细胞比值与临床预后的相关因素分析[J]. 西部医学, 2016, 28(1): 109-112.
- [17] Balta S, Aparci M, Ozturk C, et al. Mean platelet volume as one part of platelet function determining inflammation[J]. Ann Saudi Med, 2016, 36(3): 234.
- [18] Wiwanikit V. Neutrophil to lymphocyte ratio in allergic rhinitis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(10): 3443.
- [19] 夏青,桂淑玉,韩蓉. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的价值及影响因素[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(20): 3469-3473.

(上接第 960 页)

外周血 MIR-143、miR-33a 水平与膀胱癌临床病理特征及化疗疗效的关系

王丽丽* 崔艳歆 崔华硕

[摘要] 目的 探讨外周血 miR-143、miR-33a 水平与膀胱癌临床病理特征及化疗疗效的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2021 年 11 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的 110 例膀胱癌患者作为膀胱癌组,术前均接受新辅助化疗,另选取同期体检健康者 50 名作为健康组,分析膀胱癌患者外周血 miR-143、miR-33a 水平与其临床病理特征及化疗疗效的关系。结果 膀胱癌组外周血 miR-143、miR-33a 表达水平低于健康组,差异有统计学意义($t=26.615, 28.662, P<0.05$)。膀胱癌患者外周血 miR-143、miR-33a 表达水平均与其 TNM 分期、淋巴结转移情况相关($t=3.175, 2.379, 3.904, 4.425, P<0.05$)。膀胱癌患者化疗疗效均与其 TNM 分期、淋巴结转移情况、miR-143 表达水平、miR-33a 表达水平相关($\chi^2=5.486, 4.334, 17.501, 8.771, P<0.05$)。多因素分析结果显示,miR-143 表达水平、miR-33a 表达水平均是膀胱癌患者化疗疗效的主要影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,外周血 miR-143、miR-33a 水平联合预测膀胱癌化疗疗效的 AUC 为 0.894,敏感度为 87.50%,特异度为 85.48% ($P<0.05$)。结论 膀胱癌患者外周血 miR-143、miR-33a 表达水平与其 TNM 分期、淋巴结转移情况及新辅助化疗疗效密切相关。

[关键词] miR-143; miR-33a; 膀胱癌; 临床病理特征; 化疗疗效

Relationship between peripheral miR-143 and mir-33a levels and clinicopathological characteristics of bladder cancer and the efficacy of chemotherapy

WANG Lili*, CUI Yanxin, CUI Huasuo

(Department of Urology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between peripheral miR-143 and mir-33a levels and clinicopathological characteristics of bladder cancer and chemotherapeutic efficacy. **Methods** A total of 110 bladder cancer patients, who were treated in Beijing Shistan Hospital, Capital Medical University, from June 2019 to November 2021, were selected as the bladder cancer group, all of whom received neoadjuvant chemotherapy preoperatively, and another 50 healthy patients who were examined during the same period were selected as the healthy group, to analyze the relationship between peripheral miR-143 and mir-33a levels and their clinicopathological characteristics and chemotherapeutic efficacy in bladder cancer patients. **Results** Peripheral miR-143 and mir-33a expression levels were lower in the bladder cancer group than in the healthy group ($t=26.615, 28.662, P<0.05$). The expression levels of miR-143 and mir-33a in the peripheral blood of bladder cancer patients were correlated with their TNM stage and lymph node metastasis status ($t=3.175, 2.379, 3.904, 4.425, P<0.05$). The efficacy of chemotherapy in bladder cancer patients was correlated with the TNM stage, lymph node metastasis status, miR-143 expression level, and mir-33a expression level ($\chi^2=5.486, 4.334, 17.501, 8.771, P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that the levels of miR-143 and miR33a were the main influencing factors for the efficacy of chemotherapy in bladder cancer patients ($P<$

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2005404)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院泌尿外科,北京 100038

*通信作者:王丽丽, E-mail: wanglili@bjsjth.cn

0.05). ROC curve analysis showed that the combination of peripheral miR-143 and miR-33a levels predicted bladder cancer chemotherapeutic efficacy with an AUC of 0.894, a sensitivity of 87.50% and a specificity of 85.48%. **Conclusion** The expression levels of peripheral miR-143 and miR-33a in bladder cancer patients were closely related to their TNM stage, lymph node metastasis status and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

[KEY WORDS] miR-143; miR-33a; Bladder cancer; Clinicopathological characteristics; Chemotherapy efficacy

近年来随着居民饮食习惯和生活方式的改变,恶性肿瘤发病率和死亡率呈上升趋势^[1]。膀胱癌是临床泌尿科中常见的恶性肿瘤之一,具有较高的复发率,根据其肿瘤侵犯程度又可分为非肌层和肌层浸润性膀胱癌,后者恶性程度更高、病情进展跟快、预后较差。临床中治疗肌层浸润性膀胱癌多采取手术治疗结合化疗的治疗方案。微小RNAs (microRNAs, miRNAs)是由21~25个核苷酸组成的非编码RNAs。报道指出膀胱癌患者体内多种miRNAs表达水平均存在异常,其肿瘤发生和发展可能存在密切联系^[2]。研究发现miR-143在肿瘤疾病中呈低表达,具有抑癌作用,可通过降低细胞外信号调节激酶5抑制肿瘤细胞的生长^[3]。另外,在卵巢癌细胞中也发现微小RNA-33a (microRNA-33a, miR-33a)的异常表达情况,其可能具有抑制肿瘤细胞增殖和迁移的作用,从而抑制肿瘤的发生发展^[4]。本研究对膀胱癌患者外周血miR-143、miR-33a表达水平与临床病理特征进行观察,并分析其与化疗疗效的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2021年11月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的110例膀胱癌患者作为膀胱癌组,纳入标准:①符合肌层浸润性膀胱癌的诊断标准,并经病理诊断确诊为原发性膀胱癌^[5];②入院前半年无外科手术史;③临床资料完整;④均未接受过放化疗。⑤患者或家属均知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②合并内分泌疾病者;④复发患者;⑤合并全身免疫性疾病者。其中膀胱癌组,男62例,女48例,年龄平均年龄(44.37±8.45)岁。另选取同期体检健康者50名作为健康组,其中男28例,女22例,年龄平均(44.86±8.89)岁。两组性别、年龄资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 化疗方案

所有膀胱癌患者均采用新辅助化疗进行治疗。方案如下:氟尿嘧啶(广东三顺制药有限公司,国药准字H44024172,500 mg/m²),表柔比星(山东新时代药业股份有限公司,国药准字H20184161,100 mg/m²)。环磷酰胺(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20084627,500 mg/m²),21天为1疗程,一共4个疗程。化疗结束后14 d对评估化疗疗效。

1.2.2 外周血miR-143和miR-33a表达水平的检测

采集空腹静脉血5 mL,6 000 r/min离心30 min,离心半径为12 cm,收集上清液用于血miR-143和miR-33a检测。采用总RNA提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)提取总RNA,反转录试剂盒(杭州海基生物技术有限公司)反转录为cDNA,进行RT-qPCR扩增。miR-143上游引物:5'-TGAGATGAAGCACTGT-3',下游引物:5'-ACATCGACTGTAGCATA-3',miR-33a上游引物:5'-GGTTAGATCTTGCTCCAGCCGTTTG-3',下游引物:5'-GTAAAGCTTGCCCTCCTGTTTCCTG-3',反应体系:10 μL SYBR Green I Master、1.0 μL引物、2 μL DNA模板、8.5 μL RNase-Free H₂O;反应条件:95℃预变性30 s、95℃变性5 s、60℃退火35 s、72℃延伸30 s,循环40次。内参基因选择U6,U6上游引物:5'-CTTCAATCAGATA GCCAGCAT-3',下游引物:5'-AGCCAGTTCGTTGTGAGATAAC-3'。

反应结束后得到各反应管Ct,2^{-ΔΔCt}法计算血miR-143和miR-33a相对表达量。

1.3 化疗疗效评估

采用实体瘤疗效评价标准(RECIST1.0)对患者的临床病理疗效进行评价^[6],分为完全缓解(Complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、病情稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD),其中化疗效果良好为CR+PR。

1.4 统计分析

使用 SPSS 24.0 对本研究中的数据进行处理, 计量资料($\bar{x} \pm s$)进行处理, 采用 *t* 检验, 计数资料用 *n*(%)表示, 采用 χ^2 检验, 以 ROC 曲线分析化疗疗效, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 miR-143、miR-33a 表达水平的比较

膀胱癌组外周血 miR-143、miR-33a 表达水平均低于健康组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组外周血 miR-143、miR-33a 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-143	miR-33a
膀胱癌组	110	0.20±0.06	8.59±2.64
健康组	50	1.04±0.32	26.85±5.43
<i>t</i> 值		26.615	28.662
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 膀胱癌患者外周血 miR-143、miR-33a 表达水平与其临床病理特征的关系

膀胱癌患者外周血 miR-143 表达水平与膀胱癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移情况相关($P < 0.05$)。膀胱癌患者外周血 mi R-33a 表达与膀胱癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移情况相关($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 膀胱癌患者化疗疗效的单因素分析结果

以 miR-143 表达水平的平均值(0.20)将膀胱癌患者进行分组, 高于平均值的为 miR-143 高表达组, 低于平均值的为 miR-143 低表达组。以 miR-33a 表达水平的平均值(8.59)将膀胱癌患者进行分组, 高于平均值的为 miR-33a 高表达组, 低于平均值的为 miR-33a 低表达组。

膀胱癌患者化疗疗效均与其 TNM 分期、淋巴结转移情况、miR-143 表达水平、miR-33a 表达水平相关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 膀胱癌患者化疗疗效的多因素分析

多因素分析结果显示, miR-143 表达水平、miR-33a 表达水平均是膀胱癌患者化疗疗效的主要影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 疗效分析

110 例膀胱癌患者经化疗后, 其中化疗效果无效 8 例, 化疗效果一般 54 例, 化疗效果良好 48 例, 化疗效果良好率为 43.64%(48/110)。ROC 曲线分

表 2 膀胱癌患者外周血 miR-143、miR-33a 表达水平与其临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 the expression of miR-143 and miR-33a in peripheral blood of patients with bladder cancer and their relationship with clinicopathological characteristics ($\bar{x} \pm s$)

项目		<i>n</i>	miR-143	miR-33a
性别	男	62	0.19±0.07	8.76±2.84
	女	48	0.21±0.06	8.43±2.46
<i>t</i> 值			1.580	0.640
<i>P</i> 值			0.117	0.523
年龄	<50	47	0.21±0.06	8.82±2.96
	≥50	63	0.19±0.07	7.93±2.39
<i>t</i> 值			1.574	1.744
<i>P</i> 值			0.118	0.084
肿瘤数量	单发	68	0.19±0.06	8.29±2.47
	多发	42	0.21±0.07	8.82±2.79
<i>t</i> 值			1.893	1.040
<i>P</i> 值			0.114	0.301
TNM 分期	T2	69	0.22±0.06	9.95±3.08
	T3~T4	41	0.18±0.07	6.28±1.87
<i>t</i> 值			3.175	3.904
<i>P</i> 值			0.002	<0.001
分化程度	低分化	56	0.19±0.06	8.32±2.83
	中分化	28	0.21±0.07	8.62±2.39
	高分化	26	0.22±0.06	8.81±2.43
<i>F</i> 值			2.326	0.339
<i>P</i> 值			0.103	0.713
淋巴结转移情况	是	49	0.19±0.06	7.39±2.08
	否	61	0.22±0.07	9.87±3.45
<i>t</i> 值			2.379	4.425
<i>P</i> 值			0.019	<0.001

表 3 膀胱癌患者化疗疗效的单因素分析结果 [*n*(%)]

Table 2 single factor analysis of chemotherapy efficacy in patients with bladder cancer [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	化疗效果良好	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	26(41.94)	0.167	0.683
	女	22(45.83)		
年龄	<50	23(48.94)	0.937	0.333
	≥50	25(39.68)		
肿瘤数量	单发	31(45.59)	0.276	0.599
	多发	17(40.48)		
TNM 分期	T2	36(52.17)	5.486	0.019
	T3~T4	12(29.27)		
分化程度	低分化	22(39.29)	0.959	0.619
	中分化	14(50.00)		
	高分化	12(46.15)		
淋巴结转移情况	是	16(32.65)	4.334	0.037
	否	32(52.46)		
miR-143 表达水平	低表达	14(24.56)	17.501	<0.001
	高表达	34(64.15)		
miR-33a 表达水平	低表达	15(28.85)	8.771	0.003
	高表达	33(56.90)		

析显示, 外周血 miR-143、miR-33a 水平联合预测膀胱癌化疗疗效的 AUC 为 0.894, 敏感度为 0.875, 特异度为 0.855。见图 1。

表4 膀胱癌患者化疗疗效的多因素分析

Table 4 multivariate analysis of chemotherapy efficacy in patients with bladder cancer

影响因素	β 值	S.E 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
TNM 分期						
T2				1.000		
T3~T4	-0.458	0.237	3.735	0.633	0.398~1.007	0.053
淋巴结转移情况						
是				1.000		
否	0.532	0.285	3.484	1.702	0.974~2.976	0.062
miR-143 表达水平						
低表达				1.000		
高表达	0.968	0.272	12.665	2.633	1.545~4.487	<0.001
miR-33a 表达水平						
低表达				1.000		
高表达	0.874	0.257	11.565	2.397	1.448~3.966	0.001

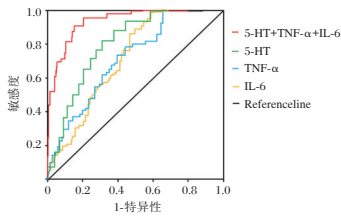


图1 膀胱癌化疗疗效预测的ROC曲线

Figure 1 ROC curve for prediction of chemotherapy efficacy in bladder cancer

3 讨论

肿瘤的发生发展过程是一个多基因表达改变的过程,正常细胞内促癌基因和抑癌基因表达处于平衡状态,而多种抑癌基因的表达下调,以及多种促癌基因的表达上调,最终会导致细胞的增殖和分裂失控,使其发展成为肿瘤细胞^[7]。miRNAs是近年来新发现的小RNA,转录后可调控基因表达及细胞的多种生物学行为,且50%以上可作用于肿瘤相关基因区域,与肿瘤发生和发展密切相关。外周血中miRNAs稳定性较高,难被RNA酶降解,因此外周血miRNAs水平可作为在肿瘤发展的评价中具有重要参考意义。有不少学者认为,miR-143、miR-33a与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡和分化等过程均可能存在密切联系^[8-9]。

miRNA的作用机制主要是通过通过与基因的信使RNA的非编码区结合,促进信使RNA的降解,导致该基因的表达下调。近年来大量研究证实,miR-143、miR-33a参与了多种恶性肿瘤进展,如LIU等人发现食管鳞癌细胞中miR-143表达水平明显降低,其可通过靶向抑制人LIM和SH3蛋白1表达,抑制食管鳞癌细胞增殖、迁移和侵袭^[10]。

miR-33a作为一种抑癌基因,研究显示其与MET-TL3基因的信使RNA结合并使其降解,从而导致甲基转移酶3基因表达下调,进而抑制肺癌细胞增殖^[11]。另外,miR-33a还可有效下调肝癌中的肿瘤干细胞比例,从而抑制肿瘤的发生发展^[12]。本研究结果说明,miR-143、miR-33a在膀胱癌中表达水平均明显下降,miR-143、miR-33a可作为抑癌基因发挥作用。进一步分析膀胱癌患者外周血miR-143、miR-33a表达水平与其临床病理特征的关系,结果发现膀胱癌患者外周血miR-143、miR-33a表达水平均与其TNM分期、淋巴结转移情况相关。分析其主要原因:①miR-143可靶向抑制MYB原癌基因2抑制膀胱癌细胞增殖、侵袭^[13];②miR-33a能够抑制cullin蛋白关联和NEDD解离1和前B细胞白血病同源盒基因3等肿瘤转移相关基因的表达,进而抑制肿瘤细胞迁移,同时还可抑制上皮-间质转化相关蛋白表达,进而抑制肿瘤的上皮-间质转化过程,进而抑制肿瘤细胞的迁移^[14-15]。

通过对影响膀胱癌患者化疗疗效的因素进行分析,结果显示膀胱癌患者化疗疗效均与其TNM分期、淋巴结转移情况相关、miR-143表达水平、miR-33a表达水平相关。多因素分析结果提示膀胱癌患者化疗疗效与其TNM分期、淋巴结转移情况、外周血miR-143、miR-33a表达水平明显相关。ROC曲线分析显示,外周血miR-143、miR-33a水平联合预测膀胱癌化疗疗效的AUC为0.894,敏感度为87.50%,特异度为85.48%。这提示通过监测化疗后膀胱癌患者的外周血miR-33a水平可作为预测其临床化疗疗效的重要参考指标。

综上,miR-143、miR-33a在膀胱癌的发生发展中均发挥了重要的作用,膀胱癌患者外周血miR-143、miR-33a水平与其患者TNM分期、淋巴结转移情况、化疗疗效均存在密切联系,这提示膀胱癌患者外周血miR-143、miR-33a水平可作为其化疗疗效评估的重要指标,并为患者的后续治疗提供重要参考依据。

参考文献

- [1] 滕勇勇,谢水仙,陈美婷,等. 2016年珠海市恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 华南预防医学, 2020, 46(4): 346-350.
- [2] 侯婷婷,李妍丽,贾岩龙. 膀胱癌相关微小RNA的研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(6): 549-552.
- [3] 李婷,王布,苑程,等. miR-143与肺癌患者血清肿瘤标志物及临床疗效和预后的相关性分析[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(7): 1276-1282.

(下转第974页)

重症肺炎患者外周血 NLRP3 炎性小体表达水平的变化及临床意义

刘艳辉^{1*} 范永会¹ 王建文²

[摘要] 目的 研究重症肺炎患者外周血 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体表达水平的变化及临床意义。方法 选择 2018 年 1 月至 2021 年 12 月期间本院收治的 72 例重症肺炎患者和 86 例普通肺炎患者, 分别作为重症肺炎组和普通肺炎组; 另取同期进行健康体检的 105 名健康志愿者作为对照组。检测外周血中 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (Caspase-1) 的 mRNA 表达水平, 血清中白介素 (IL)-1 β 、IL-18 的含量, 以及实验室指标白细胞计数 (WBC)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、降钙素原 (PCT)、动脉血 pH 值、动脉血氧分压 (PaO₂)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)。采用 28 d 的生存情况评估重症肺炎患者的预后。结果 三组间外周血中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 表达水平及血清中 IL-1 β 、IL-18 的含量比较: 重症肺炎组>普通肺炎组>对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。重症肺炎组中 NLRP3、ASC、Caspase-1 与 IL-1 β 、IL-18 呈正相关 ($P<0.05$); 重症肺炎组中 NLRP3 高表达患者的 WBC、hs-CRP、PCT、PaCO₂ 水平高于 NLRP3 低表达患者, PaO₂ 水平及 28d 累积生存率均低于 NLRP3 低表达患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。pH 值与 NLRP3 低表达患者比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 外周血 NLRP3 炎症小体高表达与重症肺炎病情加重、预后不良有关。

[关键词] 重症肺炎; NLRP3 炎症小体; IL-1 β ; IL-18; 预后

Changes and clinical significance of peripheral blood NLRP3 inflammasome expression in patients with severe pneumonia

LIU Yanhui^{1*}, FAN Yonghui¹, WANG Jianwen²

(1. General Hospital of Pingmei Shenma Medical Group, Pingdingshan, Henan, China, 467000; 2. EICU, Emergency Department, General Hospital of Pingmei Shenma Medical Group, Pingdingshan, Henan, China, 467000)]

[ABSTRACT] **Objective** To study the changes and clinical significance of Nod-like Receptor, Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) inflammasome in peripheral blood of patients with severe pneumonia. **Methods** 72 patients with severe pneumonia and 86 patients with common pneumonia treated in our hospital from January 2018 to December 2021 were selected as the severe pneumonia group and the common pneumonia group respectively. Another 105 healthy volunteers who underwent physical examination in the same period were taken as the control group. The mRNA expression levels of NLRP3, Apoptosis-associated Speck-like Protein Containing a CARD (ASC), cysteinyl aspartate specific proteinase-1 (Caspase-1) in peripheral blood and the contents of interleukin (IL)-1 β , IL-18 in serum and laboratory indicators white blood cell count (WBC), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), procalcitonin (PCT), arterial blood pH value, arterial blood oxygen partial pressure (PaO₂), and arterial blood carbon dioxide partial pressure (PaCO₂) were detected. The prognosis of patients with severe pneumonia was evaluated by 28 day survival. **Results** The comparison of mRNA expression

基金项目: 中华国际医学交流基金会 (Z-2017-24-2028-32)

作者单位: 1. 平煤神马医疗集团总医院, 河南, 平顶山 467000

2. 平煤神马医疗集团总医院急诊科 EICU, 河南, 平顶山 467000

*通信作者: 刘艳辉, E-mail: 15836906357@163.com

levels of *NLRP3*, *ASC* and *caspase-1* in peripheral blood and the contents of IL-1 β , IL-18 in serum among three groups: severe pneumonia group > common pneumonia group > control group ($P < 0.05$). *NLRP3*, *ASC*, *caspase-1* were positively correlated with IL-1 β , IL-18 in the severe pneumonia group. In severe pneumonia group, the levels of WBC, hs-CRP, PCT and PaCO₂ in patients with high expression of *NLRP3* were higher than those in patients with low expression of *NLRP3*, the level of PaO₂ and 28 day cumulative survival rate were lower than those in patients with low expression of *NLRP3* ($P < 0.05$), the pH value had no significant difference with patients with low expression of *NLRP3* ($P > 0.05$). **Conclusion** The high expression of *NLRP3* inflammasome in peripheral blood is related to the aggravation and poor prognosis of severe pneumonia.

[KEY WORDS] Severe pneumonia; *NLRP3* inflammasome; IL-1 β ; IL-18; Prognosis

重症肺炎是常见的呼吸系统危重症,由普通肺炎进展而来,病情重、救治难度大、死亡率高。在重症肺炎的病情进展过程中,炎症反应的过度激活是重要的病理生理特征,炎症反应不仅直接导致肺内病变的进展,还会引起全身炎症反应、导致全身多个脏器损害,进而加重病情、增加死亡率^[1-2]。目前,关于重症肺炎发病过程中炎症反应的调控机制尚不完全清楚,深入研究相关的分子机制有助于发现新的临床诊疗靶点、具有现实的临床意义。NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(Nod-like Receptor, Pyrin Domain Containing 3, *NLRP3*)炎症小体是调控炎症反应的重要分子,由模式识别受体 *NLRP3* 及凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated Speck-like Protein Containing a CARD, *ASC*)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(cysteinyI aspartate specific proteinase-1, *Caspase-1*)组成。*NLRP3* 炎症小体识别病原菌后发生活化,进而通过 *Caspase-1* 的生物学功能使白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-18的前体裂解为具有促炎活性的成熟体,进而介导炎症反应的级联放大激活^[3]。本研究将以 *NLRP3* 炎症小体为切入点进行重症肺炎的分析,具体研究重症肺炎患者外周血 *NLRP3* 炎症小体表达水平的变化及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年1月至2021年12月期间平煤神马医疗集团总医院收治的72例重症肺炎患者和86例普通肺炎患者,分别作为重症肺炎组和普通肺炎组,纳入标准:①符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》^[4]中重症肺炎或普通肺炎的诊断标准;②留取外周血及血清样本;③临床资料完整;④所有患者家属均知情并签署同意书。排除标准:①有肺结核、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病病史;②合并

恶性肿瘤、自身免疫性疾病或正在使用免疫制剂、激素的患者;③入院前接受过抗感染治疗。另取同期进行健康体检且取得知情同意的105名健康志愿者作为对照组。重症肺炎组中男性42例、女性30例,年龄平均(49.51 \pm 9.77)岁;普通肺炎组中男性55例、女性31例,年龄平均(48.81 \pm 9.55)岁;对照组中男性57例、女性48例,年龄平均(46.11 \pm 8.25)岁。三组间一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 外周血 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* mRNA 表达水平的检测

入院后取重症肺炎组和普通肺炎组患者的外周静脉血3~5 mL,体检时取对照组志愿者的外周静脉血3~5 mL,EDTA抗凝后采用全血RNA提取试剂盒(北京天根生化公司)提取外周静脉血中的RNA,采用cDNA第一链合成试剂盒(北京天根生化公司)将外周血中提取得到的RNA反转录为cDNA,采用荧光定量检测试剂盒(北京天根生化公司)对cDNA中的 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* 进行荧光定量PCR检测,按照试剂盒说明书配置PCR反应体系,在荧光定量PCR仪对 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1*、 β -actin 进行PCR扩增,得到反应的循环曲线及阈值(Ct),以 β -actin为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 *NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* 的mRNA表达水平。

1.3 血清 IL-1 β 、IL-18 含量的检测

入院后取重症肺炎组和普通肺炎组患者的外周静脉血3~5 mL,体检时取对照组志愿者的外周静脉血3~5 mL,静置凝血后速度3 000 r/min、半径5 cm离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物科技公司)检测IL-1 β 、IL-18的含量。

1.4 实验室指标的检测

入院后采用血常规仪(南京贝登医疗,型号:BC30S)检测白细胞计数(WBC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP),采用生化仪检测降钙素原(PCT),采用

血气分析仪(美国爱德士,型号:OPTI CCA-TS)检测 pH 值、动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。

1.5 预后的评估

根据入院后 28 d 的生存情况评估预后。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;28 d 累积生存采用 K-M 曲线表示,采用 log rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平的比较

三组外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平的多组间比较:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组间外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3	ASC	Caspase-1
重症肺炎组	72	1.35±0.27 ^{ab}	1.38±0.32 ^{ab}	1.29±0.29 ^{ab}
普通肺炎组	86	1.14±0.24 ^a	1.19±0.25 ^a	1.17±0.19 ^a
对照组	105	1.00±0.16	1.00±0.18	1.00±0.19
<i>F</i> 值		17.509	20.859	13.485
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与普通肺炎组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 对普通肺炎和重症肺炎的鉴别价值

外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 表达水平指标均能鉴别普通肺炎和重症肺炎。见表 2、图 1。

表 2 外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 平鉴别普通肺炎和重症肺炎的 ROC 曲线分析

Table 2 ROC curve analysis of NLRP3, ASC and caspase-1 levels in peripheral blood in differentiating common pneumonia from severe pneumonia

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	<i>P</i> 值
NLRP3	0.734	0.654-0.814	1.328	59.15	79.07	<0.001
ASC	0.676	0.592-0.761	1.329	56.34	70.93	<0.001
Caspase-1	0.633	0.541-0.724	1.307	50.70	79.07	0.004

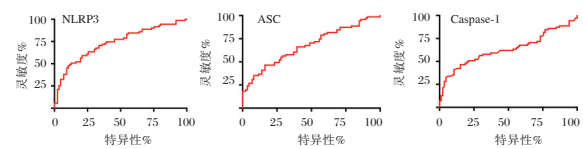


图 1 外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 平鉴别普通肺炎和重症肺炎的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of NLRP3, ASC and caspase-1 levels in peripheral blood in differentiating common pneumonia from severe pneumonia

2.3 各组血清 IL-1β、IL-18 含量的比较

三组血清 IL-1β、IL-18 的含量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 IL-1β、IL-18 含量的多组间比较:重症肺炎组>普通肺炎组>对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 三组间血清 IL-1β、IL-18 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum IL-1β, IL-18 contents among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1β (ng/mL)	IL-18 (ng/mL)
重症肺炎组	72	7.61±1.15 ^{ab}	9.59±1.03 ^{ab}
普通肺炎组	86	4.71±0.84 ^a	7.79±1.25 ^a
对照组	105	2.49±0.72	4.14±0.83

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与普通肺炎组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 重症肺炎组患者外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 与血清 IL-1β、IL-18 的相关性

经 Pearson 检验,重症肺炎组患者外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 的 mRNA 表达水平与血清 IL-1β、IL-18 的含量呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 重症肺炎组患者外周血 NLRP3、ASC、Caspase-1 与血清 IL-1β、IL-18 的相关性

Table 4 The correlation between NLRP3, ASC, caspase-1 in peripheral blood and serum IL-1β, IL-18 in patients with severe pneumonia

指标	IL-1β		IL-18	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NLRP3	0.581	<0.05	0.514	<0.05
ASC	0.337	<0.05	0.403	<0.05
Caspase-1	0.409	<0.05	0.428	<0.05

2.5 重症肺炎组中不同 NLRP3 表达水平的患者实验室指标的比较

根据重症肺炎组患者外周血 NLRP3 mRNA 表达水平的中位数将其分为低表达患者(表达水平<中位数)、高表达患者(表达水平≥中位数)。NLRP3 高表达患者的 WBC、hs-CRP、PCT、PaCO₂ 水平高于 NLRP3 低表达患者,PaO₂ 水平低于 NLRP3 低表达患者($P < 0.05$), pH 值与 NLRP3 低表达患者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表5 重症肺炎组中NLRP3高表达和低表达患者实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of laboratory indexes between patients with high and low expression of NLRP3 in severe pneumonia group ($\bar{x} \pm s$)

NLRP3	n	WBC($\times 10^9/L$)	hs-CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	PaO ₂ (mmol/L)	PaCO ₂ (mmol/L)	pH值
高表达	36	19.79±2.25	54.19±9.69	9.39±1.32	81.31±11.32	50.39±7.51	7.36±0.83
低表达	36	14.85±1.84	40.38±7.78	7.42±1.29	87.74±12.57	42.58±6.57	7.39±0.94
t值		10.198	5.206	5.851	2.269	4.696	0.144
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.026	0.000	0.886

2.6 重症肺炎组中不同NLRP3表达水平的患者28d累积生存率的比较

重症肺炎组中NLRP3高表达和低表达患者28d累积生存的K-M曲线见图2,死亡总人数13人,其中NLRP3高表达患者死亡10人、NLRP3低表达患者死亡3人。经log rank检验,重症肺炎组中NLRP3高表达患者的28d累积生存率均低于NLRP3低表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

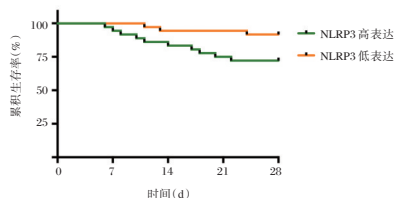


图2 重症肺炎组中不同NLRP3表达水平患者28d累积生存的K-M曲线

Figure 2 K-M curve of 28d cumulative survival of patients with different NLRP3 expression levels in severe pneumonia group

3 讨论

重症肺炎的救治难度大、预后差、死亡率高^[5-6],因此需要早期识别、尽早治疗。炎症反应的过度激活是重症肺炎发生发展过程中重要的病理生理变化之一炎症细胞因子的大量释放会损伤肺泡上皮细胞、毛细血管内皮细胞,进而影响肺泡换气功能,最终造成低氧血症的发生^[7-8]。此外,大量释放的炎症细胞因子还能进入血液循环,造成全身炎症反应激活及多脏器功能损害^[9-10]。

NLRP3炎症小体在炎症反应级联放大激活中的调控作用受到广泛关注,该小体由NLRP3、ASC及Caspase-1组成,NLRP3是一类模式识别受体、与病原菌结合后在细胞内招募ASC并使Caspase-1发生活化,活化的Caspase-1将IL-1 β 、IL-18的前体裂解为具有促炎生物学活性的成熟体,进而参与炎症反应级联放大的过程^[11-13]。肺炎支原体毒素刺激、PM2.5暴露对单核细胞、肺组织中NLRP3炎

症小体具有激活作用^[14-15];放射性肺炎、呼吸机相关性肺炎患者外周血中NLRP3炎症小体的表达增加^[16-17]。以上结果提示NLRP3在肺部感染的发生发展过程中起重要作用。本研究的观察结果显示:重症肺炎患者和普通肺炎患者外周血中NLRP3、ASC及Caspase-1的表达水平均较健康者升高,提示肺炎发病过程中NLRP3炎症小体过度激活,这与国内房有福的研究结果一致^[18];进一步比较显示重症肺炎患者外周血中NLRP3、ASC及Caspase-1的表达水平均高于普通肺炎患者,表明在普通肺炎向重症肺炎进展的过程中NLRP3炎症小体发生了进一步活化。在此基础上本研究还通过ROC曲线分析证实外周血NLRP3、ASC及Caspase-1的表达水平对普通肺炎和重症肺炎具有鉴别价值,这是本研究的创新点之一。

本实验结果显示:重症肺炎患者和普通肺炎患者的血清IL-1 β 、IL-18含量均高于健康者且重症肺炎患者的血清IL-1 β 、IL-18含量更高,且重症肺炎患者外周血中NLRP3、ASC、Caspase-1的表达水平与血清中IL-1 β 、IL-18的含量呈正相关,提示在普通肺炎向重症肺炎发展的过程中IL-1 β 、IL-18的异常释放与NLRP3炎症小体的活化有关。

为了进一步深入认识NLRP3炎症小体在重症肺炎发生发展中的作用,本研究分析了NLRP3表达水平与重症肺炎病情及预后的关系。WBC、hs-CRP、PCT等感染指标以及PaO₂、PaCO₂等血气指标用于临床评估重症肺炎的病情,本研究的分析结果提示NLRP3表达增加加重了重症肺炎感染程度及缺氧程度。同时本研究还通过28d生成的情况评估了重症肺炎患者的预后,NLRP3高表达患者的28d累积生存率较低表达患者降低,表明NLRP3表达增加使重症肺炎的预后恶化。

综上所述,重症肺炎患者外周血中NLRP3炎症小体表达增加;高表达的NLRP3炎症小体与重症肺炎病情加重、预后不良有关。

参考文献

- [1] Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, et al. Community-acquired pneumonia as an emergency condition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6):531-539.
- [2] Bahlis LF, Diogo LP, Kuchenbecker RS, et al. Clinical, epidemiological, and etiological profile of inpatients with community-acquired pneumonia in a public hospital in the interior of Brazil [J]. *J Bras Pneumol*, 2018, 44(4):261-266.
- [3] Donovan C, Liu G, Shen S, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3):925-935.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [5] 余让辉, 陈辉, 柳晓峰, 等. 基于流行病学与临床资料调查的重症肺炎患者预后影响因素研究 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2020, 38(2): 88-90+94.
- [6] Teng F, Liu X, Guo SB, et al. Community-acquired bacterial co-infection predicts severity and mortality in influenza-associated pneumonia admitted patients [J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(2):129-136.
- [7] Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, et al. Community-acquired pneumonia as an emergency condition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6):531-539.
- [8] Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, et al. C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription [J]. *Kardiologiia*, 2019, 59(2S):40-46.
- [9] 王新平. 血清肺表面活性蛋白D、可溶性髓样细胞触发受体-1 检测对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者病情判断和预后评估 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(8): 923-926.
- [10] 陈晓珊. 血清PCT、RAGE、sTREM-1 表达水平与重症肺炎患者病情严重程度及预后的关系 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1): 136-141.
- [11] van Lieshout MHP, de Vos AF, Dessing MC, et al. ASC and NLRP3 impair host defense during lethal pneumonia caused by serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* in mice [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(1):66-79.
- [12] Surabhi S, Cuypers F, Hammerschmidt S, et al. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pneumococcal Infections [J]. *Front Immunol*, 2020, 14(11): 614801.
- [13] 宋瑶, 肖臻. NLRP3 炎症体调控肺部炎症疾病的机制及其中药干预的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(9): 128-131.
- [14] 夏雯, 戴晓玥, 吴亮, 等. 社区获得性呼吸窘迫综合征(CARDS)肺炎支原体毒素促进THP-1细胞自噬并激活NLRP3炎症体 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(12): 1076-1082.
- [15] 丁世彬, 高丽云, 李玉春, 等. 慢性PM2.5暴露对C57BL/6J小鼠肺组织炎症和NLRP3炎症小体活性的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4): 444-449.
- [16] 奚蕾, 邓立春, 白冰. 血清NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体及呼出气一氧化氮评估三维适形放射治疗致放射性肺炎价值研究 [J]. *创伤与急危重病医学*, 2021, 9(6): 469-471.
- [17] 王昌明, 魏卿, 程黎, 等. NLRP3炎症小体在呼吸机相关性肺炎患者中的表达及临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1): 110-113+127.
- [18] 房有福, 李娜. 肺炎支原体肺炎NLRP3炎症小体通路的表达及意义 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2018, 20(9): 742-745,

(上接第969页)

- [4] 刘杰, 余芙蓉, 董巍楠, 等. 过表达miR-33a抑制卵巢癌细胞SKOV3增殖和侵袭 [J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(17):145-146.
- [5] Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): 40-48.
- [6] 陈莉, 汪涌, 祝广峰, 等. 2020年欧洲泌尿协会肌层浸润性膀胱癌诊断和治疗指南概要 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 25(11):1025-1029.
- [7] 杨硕, 杨清玲, 陈昌杰. 肿瘤微环境中外泌体在肿瘤发生发展中作用及机制 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(3):396-400.
- [8] 牛荣, 王转兄, 白悦, 等. miR-143-3p在胃癌组织中的表达和临床意义研究以及生信分析 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2019, 26(5):538-544.
- [9] Kang J, Kim W, Lee S, et al. TFAP2C promotes lung tumorigenesis and aggressiveness through miR-183- and miR-33a-mediated cell cycle regulation [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1585-1596.
- [10] Liu H, Zheng M, Zhao Y, et al. miR-143 inhibits migration and invasion through regulating LASP1 in human esophageal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(2): 466-476.
- [11] Du M, Zhang Y, Mao Y, et al. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4): 582-589.
- [12] Hou H, Kang Y, Li Y, et al. miR-33a expression sensitizes Lgr5+HCC-CSCs to doxorubicin via ABCA1 [J]. *Neoplasma*, 2017, 64(1):81-91.
- [13] Li M, Liu Y, Liu J, et al. Circ_0006332 promotes growth and progression of bladder cancer by modulating MYBL2 expression via miR-143 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(22): 10626-10643.
- [14] Kang M, Li Y, Zhao Y, et al. miR-33a inhibits cell proliferation and invasion by targeting CAND1 in lung cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(4): 457-466.
- [15] 蔡燕, 黄俊琪. MiR-33a抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(10): 1047-1053.

益气通络法联合吡非尼酮治疗肺络闭阻证特发性肺纤维化患者临床研究

张秀芳* 王丽 陈景行

[摘要] 目的 探究益气通络法联合吡非尼酮对特发性肺纤维化(IPF)患者氧化应激反应及血清血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-13(IL-13)水平的影响。方法 选取2018年1月至2020年2月安阳市人民医院129例IPF患者,简单随机化分3组,各43例。对照A组予以吡非尼酮治疗,对照B组予以益气通络法治疗,观察组C组予以益气通络法联合吡非尼酮治疗。对比3组临床疗效及治疗前、治疗6周后、12周后中医证候积分与生理(CRP)评分、血清Ⅲ型胶原(Ⅲ-C)、四型胶原(Ⅳ-C)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、VEGF、IL-13水平。结果 观察组临床治疗总有效率高于对照A、B组,差异有统计学意义($\chi^2=6.649, P<0.05$);治疗6周后、12周后,观察组中医证候积分、CRP评分低于对照A、B组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗6周后、12周后观察组Ⅲ-C、Ⅳ-C、MDA、VEGF、IL-13水平低于对照A、B组,SOD水平高于对照A、B组,差异有统计学意义($P<0.05$),对照A组Ⅲ-C、Ⅳ-C、MDA、VEGF、IL-13水平低于对照B组,SOD水平高于对照B组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 益气通络法联合吡非尼酮治疗IPF,可显著改善患者肺纤维化,降低氧化应激反应及血清VEGF、IL-13水平,进一步提高治疗效果。

[关键词] 特发性肺纤维化; 益气通络法; 吡非尼酮; 氧化应激; VEGF; IL-13

Clinical study of Yiqi Tongluo method combined with pirfenidone in the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with pulmonary collateral obstruction syndrome

ZHANG Xiufang*, WANG Li, CHEN Jingxing

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of Yiqi Tongluo method combined with pirfenidone on oxidative stress response and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-13 (IL-13) levels in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). **Methods** A total of 129 patients with IPF in our hospital from January 2018 to February 2020 were selected and grouped by simple randomization, with 43 cases in each group. The control group A was treated with pirfenidone, the control group B was treated with Yiqi Tongluo method, and the observation group was treated with Yiqi Tongluo method combined with pirfenidone. The clinical efficacy and TCM syndrome scores and physiology (CRP) scores, serum type Ⅲ collagen (Ⅲ-C), type Ⅳ collagen (Ⅳ-C), hyaluronic acid (HA), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), VEGF, IL-13 levels, and peripheral blood T lymphocyte subsets were compared among the three groups before treatment, 6 weeks and 12 weeks after treatment. **Results** The total effective rate of clinical treatment in the observation group was higher than that in the control groups A and B, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control groups A and B, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). After 6 weeks and 12 weeks of treatment, the TCM syndrome scores and CRP scores in the observation group were lower than those in the control groups A and B, and the differences were statistically sig-

基金项目:白求恩·医学科学研究基金(SCZ029AN)

作者单位:安阳市人民医院呼吸与危重症医学科,河南,安阳 455000

*通信作者:张秀芳, E-mail: 13937252619@163.com

nificant ($P<0.05$). After 6 weeks and 12 weeks of treatment, the levels of III-C, IV-C, MDA, VEGF and IL-13 in the observation group were lower than those in the control groups A and B, and the SOD levels were higher than those in the control groups A and B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of III-C, IV-C, MDA, VEGF, and IL-13 in control group A were lower than those in control group B, and the SOD level was higher than that in control group B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After 6 weeks and 12 weeks of treatment, the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control groups A and B, and the level of CD8⁺ was lower than those in the control groups A and B, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). CD4⁺/CD8⁺ level was higher than that in control group A, CD8⁺ level was lower than that in control group A, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo method combined with pirfenidone in the treatment of IPF can significantly improve patients with pulmonary fibrosis, reduce oxidative stress and serum VEGF and IL-13 levels, and further improve the therapeutic effect.

[KEY WORDS] Idiopathic pulmonary fibrosis; Yiqi Tongluo method; Pirfenidone; Oxidative stress; VEGF; IL-13

特发性肺纤维化 (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 又被称为隐源性致纤维化性肺炎, 是一种弥漫性间质性肺病, 据相关调查显示, 该病约占弥漫性间质性肺病的 70%^[1-3]。临床治疗 IPF 多以细胞毒类药物、糖皮质激素为主, 但此类方法仅在疾病早期及纤维化活动期具有一定效果, 总体效果并不理想, 且长期应用产生不良反应较为严重^[4-5]。吡非尼酮作为一种具有抗炎、抗氧化、抗纤维化的多效分子, 目前已逐渐应用于 IPF 治疗中, 并取得一定效果^[6]。此外, IPF 早期毛细血管增生扩张、充血, 毛细血管数量减少, 与古代医家所论“肺痹”经络壅闭、气血运行受阻病机一致, 故治疗可遵循肺痹治则“益气补肺, 活血化痰通络”^[7]。此外, 氧化应激及炎症反应参与 IPF 发生及病情进展。本研究首次联合采用益气通络法、吡非尼酮治疗 IPF, 探究其临床疗效及对患者氧化应激反应及血清血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-13 (Interleukin-13, IL-13) 水平的影响, 旨在为临床工作提供依据。结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 2 月安阳市人民医院 129 例 IPF 患者作为研究对象, 纳入标准: ①均符合《2016 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》中相关诊断标准^[8], 并经中医辨证分型为肺络闭阻证; ②近期未接受激素治疗; ③患者或其家属知情同意本研究, 并自愿签署相关文件; 排除标准: ①伴有胃食管反流者; ②伴有肺动脉高压、严

重肺部感染、肺气肿、阻塞性睡眠呼吸暂停、肺结核、肺恶性肿瘤者; ③伴有心、肝、肾等重要器官功能障碍者; ④过敏体质, 或对本研究所用药物具有使用禁忌症者; ⑤未戒断吸烟者; ⑥治疗依从性不佳, 无法配合本研究者。简单随机化分 3 组, 各 43 例。本实验经医院伦理委员会审核批准。三组临床资料 (性别、年龄、病程、病情程度、临床表现、体质量指数) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 三组临床资料对比 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data of 3 groups [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

临床资料	观察组 ($n=43$)	对照 A 组 ($n=43$)	对照 B 组 ($n=43$)	F/χ^2 值	P 值
性别				0.451	0.798
男	26(60.47)	24(55.81)	27(62.79)		
女	17(39.53)	19(44.19)	16(37.21)		
年龄(岁)	54.56±8.71	53.94±8.26	55.06±8.51	0.188	0.829
病程(年)	.58±1.29	4.37±1.07	4.72±1.14	0.974	0.380
体质量指数 (kg/m^2)	23.14±2.07	22.59±2.41	22.74±2.18	0.702	0.497
病情程度				0.786	0.853
轻度	2(4.65)	4(9.30)	3(6.98)		
中度	33(76.74)	34(79.07)	32(74.42)		
重度	8(18.60)	5(11.63)	8(18.60)		
临床表现				2.860	0.943
桶状胸	9(20.93)	8(18.60)	9(20.93)		
发绀	11(25.58)	8(18.60)	10(23.26)		
湿性啰音	9(20.93)	12(27.91)	9(20.93)		
杵状指	6(13.95)	10(23.26)	8(18.60)		
其他	8(18.60)	5(11.63)	7(16.28)		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

3 组均予以泼尼松 (天津力生制药股份有限公司, 国药准字 H12020123) 治疗, 初始剂量 0.5 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$), 连续 4 周; 第 5 周开始 0.25 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$), 连

续8周;第13周减量至0.125 mg/(kg·d),并维持治疗;在此基础上,对照A组予以吡非尼酮(北京康蒂尼药业有限公司,国药准字H20133376)治疗,200 mg/次,口服,3次/d;对照B组予以益气通络法治疗,组方:黄芪20 g、沙参20 g、威灵仙15 g、川芎10 g、百部10 g、紫菀10 g、甘草10 g,以水煎煮,1剂/d,分早晚两次服用;观察组予以益气通络法联合吡非尼酮治疗,益气通络法、吡非尼酮用法用量同对照A、B组。3组均连续治疗12周。

1.2.2 检测方法

3组均于空腹状态下抽取5 mL肘静脉血,3 000 r/min高速离心处理10 min,离心半径13.5 cm留取血清待检,以酶联免疫吸附法测定血清Ⅲ型胶原(Type III collagen, III-C)、Ⅳ型胶原(Type IV collagen, IV-C)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、VEGF、IL-13水平,试剂盒购自上海西塘公司,采用贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供Dx-FLEX型流式细胞仪测定外周血T淋巴亚群(CD4⁺、CD8⁺),严格遵循试剂盒及仪器说明书进行操作。

1.3 观察指标

①临床疗效,疗效判定标准^[9]:治愈:临床症状控制,胸部CT、肺功能检查基本正常,活动能力增强,生活可自理;有效:临床症状有所好转,胸部CT、肺功能检查可见改善,生活可基本自理;无效:未达到上述标准。总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%。②中医证候积分与生理评分,治疗前、治疗6、12周后参考《中药新药临床研究指导原则》对患者单项症状进行评分^[10],采用4级计分法,由轻到重依次分为0、1、2、3分,各项评分相加为最终中医证候;积分生理评分(CRP),满分100分,分值越低,治疗效果越良好^[11]。③治疗

前、治疗6、12周后肺纤维化指标(Ⅲ-C、Ⅳ-C)水平。④治疗前、治疗6、12周后氧化应激指标(SOD、MDA)水平。⑤治疗前、治疗6、12周后血清VEGF、IL-13水平。

1.4 统计学方法

通过SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 t 检验,两两比较用SNK- q 检验,多组间比较用单因素方差分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床疗效比较

观察组临床治疗总有效率高于对照A、B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 3组临床疗效对比 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinical efficacy of 3 groups [$n(\%)$]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率
观察组	43	6(13.95)	34(79.07)	3(6.98)	40(93.02)
对照A组	43	2(4.65)	31(72.09)	10(23.26)	33(76.74) ^a
对照B组	43	3(6.98)	28(65.12)	12(27.91)	31(72.09)
χ^2 值					6.649
P 值					0.036

注:与对照B组比较,^a $P > 0.05$ 。

2.2 各组中医证候积分、CRP评分比较

治疗6、12周后,观察组中医证候积分、CRP评分低于对照A、B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 不同时间三组血清指标比较

治疗6、12周后观察组Ⅲ-C、Ⅳ-C、MDA、VEGF、IL-13水平低于对照A、B组,SOD水平高于对照A、B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照A组Ⅲ-C、Ⅳ-C、MDA、VEGF、IL-13水平低于对照B组,SOD水平高于对照B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表3 3组中医证候积分、生理评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of TCM syndrome score and physiological score of the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中医证候积分(分)			CRP评分(分)		
		治疗前	治疗6周后	治疗12周后	治疗前	治疗6周后	治疗12周后
观察组	43	15.69±3.14	11.25±3.08	7.14±2.37	55.49±5.36	41.85±4.72	35.12±3.18
对照A组	43	16.17±3.25	13.24±3.12 ^a	9.85±2.41 ^a	57.12±5.74	44.83±5.14 ^a	39.14±3.50 ^a
对照B组	43	15.98±3.20	13.54±3.09	10.12±2.50	55.98±5.24	45.69±5.27	40.25±3.72
F 值		0.246	6.946	19.824	1.012	6.851	25.959
P 值		0.782	0.001	<0.001	0.366	0.002	<0.001

注:与对照B组比较,^a $P > 0.05$ 。

表4 3组血清指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum indexes of three groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	III-C(ng/mL)	IV-C(ng/mL)	SOD(IU/L)	MDA(nmol/L)	VEGF(pg/mL)	IL-13(pg/mL)
治疗前	观察组	43	101.47±8.97	139.27±20.15	68.12±5.67	22.31±2.45	667.12±60.25	27.14±4.25
	对照A组	43	103.62±9.14	140.31±19.87	69.17±5.24	23.14±2.29	28.92±4.96	28.92±4.96
	对照B组	43	101.98±9.05	138.27±20.29	68.94±5.52	22.87±2.36	27.89±4.57	27.89±4.57
F值			0.662	0.111	0.436	1.375	0.220	1.621
P值			0.518	0.895	0.647	0.257	0.803	0.202
治疗6周后	观察组	43	79.41±9.14 ^{ab}	99.24±10.25 ^{ab}	77.09±5.27 ^{ab}	14.87±1.94 ^{ab}	516.94±40.12 ^{ab}	13.25±1.74 ^{ab}
	对照A组	43	85.69±8.92 ^a	106.74±11.27 ^a	74.27±5.19 ^a	16.01±2.07 ^a	557.63±39.82 ^a	22.31±2.94 ^a
	对照B组	43	87.12±9.26	109.89±11.92	71.52±5.04	17.25±2.12	561.25±40.27	22.98±3.01
F值			8.720	10.320	12.490	14.573	16.212	19.915
P值			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
治疗12周后	观察组	43	69.20±7.85 ^{ab}	89.74±9.12 ^{ab}	82.17±6.20 ^{ab}	9.74±1.16 ^{ab}	441.02±30.25 ^{ab}	13.25±1.74 ^{ab}
	对照A组	43	75.27±8.02 ^a	95.68±9.41 ^a	78.12±6.31 ^a	10.86±1.25 ^a	484.96±35.12 ^a	15.69±1.79 ^a
	对照B组	43	77.25±7.92	97.29±9.50	75.04±6.08	12.15±1.30	490.12±37.29	16.12±1.81
F值			12.030	7.787	14.317	40.804	26.537	32.507
P值			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照B组比较,^aP<0.05;与对照A组比较,^bP<0.05。

3 讨论

中医学认为IPF属“肺痹”范畴,治疗应以益气补肺、活血化痰通络为主。基于此,本研究对IPF予以西药吡非尼酮治疗同时,加用益气通络法,结果显示治疗6周后、12周后,观察组中医证候积分、CRP评分低于对照A、B组,治疗总有效率高于对照A、B组,提示益气通络法联合吡非尼酮治疗IPF,可显著改善患者症状,提高治疗效果。益气通络法中以威灵仙为君药,可祛风除湿,活血除痹,舒筋脉之拘挛,又可治心膈痰水久积,尤其适用于肺络闭阻,宣降之证;黄芪味甘,性微温,补脾益肺,具有益卫固表、补气升阳、利水消肿之功效;川芎可活血祛瘀、通经止痛,与黄芪同用,可益气行血;沙参具有益气化痰、养阴润肺之功效;紫菀、百部共为佐药,可润肺止咳化痰,宣降肺气,开肺郁;甘草既可益气补中,又可调和诸药为使,全方药物以气运血,气血互用,气足血活,元气复来,全方共奏益气养阴,通络活血之功效与IPF治则不谋而合^[12]。吡非尼酮为单纯抗肺纤维化药物,目前已列入IPF治疗指南,于此基础上,联合中药益气通络法,作用机制不同,联合应用,可进一步提高治疗效果。

本研究中治疗6周后、12周后观察组VEGF、IL-13水平低于对照A、B组。VEGF表达异常对肺纤维化发生起着重要作用。IL-13由辅助性T淋巴细胞生成,具有抗炎、免疫调节作用。IL-13可激活巨噬细胞,促使VEGF表达,二者相互作用,加重机体炎

症反应,加速纤维化发展,致使患者病情加重。益气通络法中黄芪主要成分黄芪总多糖、黄芪甲苷均为提高机体免疫力有效药效学成分,可提高人体白细胞数量,促进巨噬细胞及T淋巴细胞作用;沙参、川芎等药物均具有增强机体免疫力作用^[13],因此提示益气通络法联合吡非尼酮治疗IPF,可有效控制患者炎症反应及免疫反应,改善肺部纤维化。

SOD为抗氧化酶,可反映氧自由基清除能力;MDA为过氧化反应代谢产物,可间接体现氧自由基含量,本研究中治疗6周后、12周后观察组SOD水平高于对照A、B组,MDA水平低于对照A、B组,肺泡炎症时嗜中性粒细胞及肺泡巨噬细胞聚集于呼吸道内,增加肺氧负荷,促使自由基大量释放,导致肺内抗氧化、氧化物失衡,损伤上皮细胞,导致肺纤维化发生^[14]。吡非尼酮作为一种具有广谱抗纤维化、抗炎、抗氧化作用的吡啶酮类药物;益气通络法中黄芪、沙参、川芎可有效对抗纤维化,同时还可通过清除氧自由基对抗器官纤维化,吡非尼酮、益气通络法联合应用,可增强抗纤维化作用^[15]。因此,益气通络法联合吡非尼酮可显著降低IPF患者氧化应激反应程度。

综上所述,益气通络法联合吡非尼酮治疗IPF,可显著改善患者肺纤维化,降低氧化应激反应及血清VEGF、IL-13水平,进一步提高治疗效果。但本研究样本量较小,且未进行长期随访研究,还需临床多中心、多渠道取样,延长随访时间作进一步证实。

(下转第982页)

TPO、IL-1 及 MRE11 在再生障碍性贫血患儿中的检测意义

史小莺* 屈明利 张栩静

[摘要] 目的 分析促血小板生成素(TPO)、白介素-1(IL-1)、减数分裂重组蛋白11(MRE11)在再生障碍性贫血(AA)患儿中的检测意义。方法 收集2018年3月至2021年3月西北妇女儿童医院收治的51例AA患儿(AA组),其中重型19例,轻型32例;另选取本院同期42例健康体检志愿者(对照组)。比较对照组与AA组TPO、IL-1、MRE11表达水平以及轻、重型患儿TPO、IL-1、MRE11表达水平、外周血血小板计数(PLT)、巨核细胞计数(MK);分析TPO、IL-1、MRE11与PLT、MK相关性以及三者对AA的诊断价值。结果 AA组TPO明显高于对照组,IL-1、MRE11明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重型组患儿TPO明显高于轻型组,IL-1、MRE11、PLT、MK明显低于轻型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TPO与PLT、MK为负相关($P<0.05$),IL-1、MRE11与PLT、MK为正相关($P<0.05$)。TPO+IL-1+MRE11联合检测对AA诊断的敏感度和特异度分别为89.40%、71.10%, $AUC=0.906(95\% CI: 0.834\sim 0.978)$,明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。结论 TPO在AA中明显升高,IL-1、MRE11明显降低,检测三者表达水平可为AA临床诊断、病情评估提供参考依据。

[关键词] TPO; IL-1; MRE11; 再生障碍性贫血

Detection significance of TPO, IL-1 and MRE11 in children with aplastic anemia

SHI Xiaoying*, QU Mingli, ZHANG Xujing

(Department of Blood Transfusion Branch, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an, Shanxi, China, 710000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the detection significance of thrombopoietin (TPO), interleukin-1 (IL-1), and meiotic recombinant protein 11 (MRE11) in children with aplastic anemia (AA). **Methods** 51 children with AA admitted Northwest Women's and Children's Hospital from March 2018 to March 2021 (group AA) were collected, of which 19 were severe and 32 were mild. In addition, 42 volunteers (control group) who had physical examination were selected during the same period. The expression levels of TPO, IL-1, MRE11 in the control group and the AA group, as well as the expression levels of TPO, IL-1, MRE11, peripheral blood platelet count (PLT) and megakaryocyte count (MK) in mild and severe children were compared. The correlation of TPO, IL-1, MRE11 with PLT and MK and their diagnostic value for AA were analyzed. **Results** The expression level of TPO in the AA group was significantly higher than that in the control group, while the expression levels of IL-1 and MRE11 were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). TPO in the severe group was significantly higher than that in the mild group, IL-1, MRE11, PLT, and MK were significantly lower than those in the mild group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). TPO was negatively correlated with PLT and MK ($P<0.05$), IL-1 and MRE11 were positively correlated with PLT and MK ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of the combined detection of TPO+IL-1+MRE11 in the diagnosis of AA were 89.40% and 71.10%, respectively. $AUC=0.906(95\% CI: 0.834\sim 0.978)$,

基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2018D015)

作者单位:西北妇女儿童医院输血科,陕西,西安 710000

*通信作者:史小莺, E-mail: shixiaoying1769@163.com

which was significantly higher than that of TPO, IL-1, and MRE11 alone ($P<0.05$). **Conclusion** TPO was significantly increased in AA, and IL-1 and MRE11 were significantly decreased. Detection of the expression levels of these three can provide a reference for clinical diagnosis and disease assessment of AA.

[KEY WORDS] TPO; IL-1; MRE11; Aplastic anemia

再生障碍性贫血(Aplastic anemia, AA)属于一种严重的血液疾病,是由多种原因引起机体造血机能下降的综合征,在临床中主要表现为外周血三系下降^[1]。AA 临床表现多样化且无特异性,使其早期诊断及治疗有一定的难度。寻找合适的诊断方法,提高对 AA 诊断准确性是改善患儿预后、提高治疗效果的关键。血小板计数为临床诊断 AA 的“金标准”,但检查耗时耗力使其临床价值受限制,寻找更快捷方便且诊断效能更高的诊断方法为目前临床研究热点。促血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)可反映骨髓巨核细胞增殖情况,是诊断血小板减少的重要参考指标^[2]。白介素-1(Interleukin-1, IL-1)是白介素家族中的一员,具有多种活性,以往多项体内外研究证实 IL-1 联合其他集落刺激因子可对造血细胞产生显著的影响^[3]。减数分裂重组蛋白 11(Meiotic recombinant protein 11, MRE11)是蛋白保护复合体中的重要成员,在 DNA 损伤时可维持遗传信息及染色体的稳定性^[4]。本研究通过分析 TPO、IL-1、MRE11 在 AA 患儿中的水平变化情况,了解三者与 AA 之间的关系。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 3 月至 2021 年 3 月西北妇女儿童医院收治的 51 例 AA 患儿(AA 组),其中男 33 例,女 18 例,平均年龄为(6.32±2.41)岁,重型(骨髓造血细胞成分小于 25%;血象符合以下任意两条:中性粒细胞小于 $0.5 \times 10^9/L$,血小板小于 $20 \times 10^9/L$,网织红细胞计数小于 $20 \times 10^9/L$)19 例,轻型(未达重型条件者为轻型)32 例^[5]。纳入标准:①均经临床检查、骨髓病理检查确证为 AA,符合《再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识》中相关诊断及分型标准^[5];②临床资料完整。排除标准:①存在其他心、肝、肾严重疾病;②在入院前有使用相关治疗药物者;③合并其他免疫类疾病者。另选取本院同期 42 名健康体检志愿者(对照组),身体健康,无感染性或血液性疾病,其中男 26 例,女 16 例,年龄为(6.35±2.54)岁,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,受试者监护人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 TPO、IL-1、MRE11 检测

AA 组患儿在入院后次日清晨抽取空腹静脉血液 5 mL,对照组则在体检当日清晨抽取静脉血液 5 mL,使用 3 500 r/min 离心机(半径 10 cm)离心 20 min 获得血清,使用酶联免疫法检测 TPO、IL-1、MRE11,试剂盒由苏州卡尔文生物有限公司提供。

1.2.2 血小板及巨核细胞计数

抽取患儿静脉血液 3 mL,使用肝素抗凝管抗凝,通过血细胞自动分析仪(迈瑞 XE-500)检测患儿外周血血小板计数(platelet count, PLT)情况。患儿在入院后均进行骨髓穿刺及涂片检查,选取厚薄合适的骨髓片在常规瑞氏染色后由检验科人员进行巨核细胞计数(Megakaryocyte, MK)及分类。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用 Pearson 检验分析 TPO、IL-1、MRE11 与 PLT、MK 相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 TPO、IL-1、MRE11 对 AA 预测价值,并计算曲线下面积(AUC),以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TPO、IL-1、MRE11 表达水平比较

AA 组 TPO 高于对照组,IL-1、MRE11 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 TPO、IL-1、MRE11 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum TPO, IL-1 and MRE11 expression levels in different populations ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TPO (ng/mL)	IL-1 (ng/mL)	MRE11 (U/L)
对照组	42	12.21±3.16	22.64±4.58	46.25±6.58
AA 组	51	97.56±6.54	4.40±2.49	23.66±4.11
<i>t</i> 值		77.409	24.412	20.205
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 轻、重型 AA 患儿 TPO、IL-1、MRE11、PLT、MK 表达情况比较

重型组患儿 TPO 明显高于轻型组,IL-1、

MRE11、PLT、MK 明显低于轻型组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 轻、重型AA患儿TPO、IL-1、MRE11、PLT、MK表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum TPO, IL-1, MRE11, PLT, MK expression in children with mild and severe AA ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TPO (ng/mL)	IL-1 (ng/mL)	MRE11 (U/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	MK (个/片)
轻型组	32	88.26 \pm 5.21	5.11 \pm 1.64	29.54 \pm 4.58	38.21 \pm 3.62	9.62 \pm 2.41
重型组	19	113.24 \pm 5.47	3.21 \pm 1.22	13.77 \pm 4.15	12.52 \pm 3.11	3.21 \pm 1.22
t值		16.252	4.375	12.299	25.774	10.772
P值		<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TPO、IL-1、MRE11与PLT、MK相关性分析

TPO与PLT、MK($r=-0.761, -0.695, P$ 均<0.001)为负相关, IL-1、MRE11与PLT($r=-0.699, 0.587, P$ 均<0.001)、MK($r=0.418, 0.398, P=0.038$)为正相关。

2.4 TPO、IL-1、MRE11对AA的诊断价值

依据ROC曲线可知,TPO+IL-1+MRE11联合检测对AA诊断的敏感度和特异度分别为89.40%、71.10%, AUC=0.906(95% CI:0.834~0.978),明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。见表3及图1。

表3 TPO、IL-1、MRE11对AA诊断价值

Table 3 The diagnostic value of TPO, IL-1, and MRE11 for AA

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
TPO	0.866	0.791~0.960	0.725	0.684	<0.001
IL-1	0.836	0.749~0.923	0.692	0.625	<0.001
MRE11	0.782	0.683~0.882	0.611	0.594	<0.001
TPO+IL-1+MRE11	0.906	0.834~0.978	0.894	0.711	<0.001

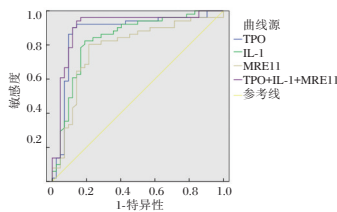


图1 TPO、IL-1、MRE11对AA诊断价值ROC曲线图
Figure 1 ROC curve of TPO, IL-1 and MRE11 for AA

3 讨论

TPO主要在肝细胞、肾近曲小管、远曲小管、骨髓基质细胞中合成。研究认为,TPO是巨核细胞以及血小板系体液的调控因子,可介导血小板生成,同时可促进巨核细胞增殖、分化^[6]。褚保凤等人^[7]研究发现,初诊AA患者TPO水平明显增高,是健康对照组水平的10倍。本研究发现,AA

组TPO水平明显高于对照组。结合上述研究分析原因,可能是由于AA患儿骨髓干细胞造血功能衰竭,对TPO摄取降低,而肝脏、肾近曲小管、骨髓基质过度合成TPO,在综合效应影响下使TPO水平显著增高。本研究进一步发现,随着患儿病情加重,其TPO水平也逐渐升高,且与PLT、MK为负相关,说明随着AA患者病情进展,骨髓增生不良,巨核细胞数量、血小板生成减少状况更明显,导致血小板表面吸附的TPO减少,进而引起血液循环中TPO浓度增加,与以往研究结果相符^[8]。

IL-1是免疫细胞、造血系统中重要的调节因子。研究发现,AA患儿中单个核细胞的IL-1生成显著减少,有部分患儿无法测出IL-1活性,且IL-1活性与中性粒细胞数之间呈明显的相关性^[9]。国外有学者对17例AA患者血液中IL-1表达情况进行分析,发现半数以上AA患者外周血单个核细胞和单核细胞所产生IL-1明显减少,且与临床严重程度和白细胞减少程度存在明显相关性^[10-11]。本研究中,AA患儿血液中IL-1表达水平明显下降,且随着病情加重其表达水平越低,提示IL-1与AA之间存在密切的联系,与上述研究结果相符。

MRE11是最早发现的结合于DNA断裂处的蛋白质分子之一,如果缺少MRE11可引起细胞DNA的断裂修复机制出现异常,其表达增加后DNA的断裂修复功能也会随之增加^[12]。以往研究通过脉冲凝胶电泳、免疫荧光法、聚合酶链式反应证实了在依托泊苷所致的U937细胞株进行DNA损伤修复过程中存在MRE11的参与^[13]。在临床中发现AA患儿的染色体中亚二倍体比例明显高于正常人,而染色体不稳定型导致DNA损伤增加,MRE11表达降低后无法及时使DNA得到修复,进一步影响到造血干细胞的增殖与分化,导致细胞凋亡^[14]。本研究发现,AA组血清中MRE11表达低于对照组,且随着病情加重其表达也明显下调,提示MRE11可能参与AA的发病,可能与MRE11可影响DNA修复,导致端粒功能不稳定,进而改变端粒长度变化有关。进一步研究发现,TPO与PLT、MK为负相关,IL-1、MRE11与PLT、MK为正相关,三者联合诊断AA敏感度和特异度高于三者单独诊断,结合以往研究结果,提示TPO、IL-1、MRE11水平变化在一定程度上可反映出AA病情严重程度,为AA临床诊断、病情评估提供重要的参考指标^[15]。

综上所述, TPO 在 AA 中明显升高, IL-1、MRE11 明显降低, 检测三者表达水平可为 AA 临床诊断、病情评估提供参考依据, 探讨三者 in AA 发病中的确切作用有望为临床治疗 AA 提供新方向。

参考文献

- [1] 张校辉, 陶朝欣, 白明明, 等. 再生障碍性贫血并发 EB 病毒相关淋巴细胞增殖性疾病的临床特征并文献复习[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(3):232-240.
- [2] 封歌, 魏红, 张卓, 等. 再生障碍性贫血的发病机制研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(7):161-163+167.
- [3] Fattizzo B, Cavallaro F, Milesi G, et al. Iron mobilization in a real life cohort of aplastic anemia patients treated with eltrombopag[J]. Am J Hematol, 2019, 94(9):31-32.
- [4] 杨碧熙, 张蕊, 张利强, 等. 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血所致的血清病单中心回顾性研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(6):436-439.
- [5] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1):5.
- [6] 赵娜, 郑华月, 乔瑞君. 重症 MPP 患儿 D-D, CRP, PAF 及血小板参数测定的临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8):1099-1102.
- [7] 褚保凤, 底建辉, 方强, 等. 血清中 MRE11, TPO, Th 17Treg, IL-17, VEGF 在儿童再生障碍性贫血免疫发病的诊断价值及治疗意义[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(10):19-23.
- [8] 刘正红, 徐之良. 微小 RNA 在再生障碍性贫血中的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(3):228-230.
- [9] Verschure PJ, Joosten LA, Loo F, et al. IL-1 has no direct role in the IGF-1 non-responsive state during experimentally induced arthritis in mouse knee joints [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 54(12):976-82.
- [10] Vossen A, Straalen K, Florencia EF, et al. Lesional Inflammatory Profile in Hidradenitis Suppurativa Is Not Solely Driven by IL-1[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140(7):178-182.
- [11] Garcia J, Mankin P, Gnanamony M, et al. Evaluation of angiogenic signaling molecules associated with reactive thrombocytosis in an iron-deficient rat model[J]. Ped Res, 2021, 2(1):1-6.
- [12] Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(10):612-632.
- [13] Roth M, Nevil G, Gill JB, et al. Evaluation of the TPO-receptor agonist Eltrombopag in the Pediatric Preclinical Testing Consortium osteosarcoma in vivo models [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15):171-175.
- [14] Zuo Y, Lu X, Wang X, et al. High-Dose Aluminum Exposure Further Alerts Immune Phenotype in Aplastic Anemia Patients [J]. Biolog Trace Element Res, 2020, 2(11):107-109.
- [15] Dong WJ, Gao WY, Cui JX, et al. microRNA-148 is involved in NF- κ B signaling pathway regulation after LPS stimulation by targeting IL-1 β in miiuy croaker [J]. Fish Shellf Immunol, 2021, 16(1):94-96.

(上接第 978 页)

参考文献

- [1] Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(3):265-275.
- [2] 陈智鸿, 白春学. 特发性肺纤维化药物治疗选择与长期管理策略[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(11):44-48.
- [3] Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history [J]. Respirology, 2016, 21(3):427-437.
- [4] 王春彬, 张爽, 张倩, 等. 两种新型抗纤维化药物治疗特发性肺纤维化的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(9):682-686.
- [5] Guiot J, Moermans C, Henket M, et al. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis [J]. Lung, 2017, 195(3):273-280.
- [6] 雷凯春, 岳红梅, 周婷婷. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化的临床疗效及不良反应[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(3):160-163.
- [7] 李莹莹, 陈炜. 基于气血理论论治特发性肺纤维化[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(2):26-28.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会. 2016 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(6):427-432.
- [9] 邵池, 黄慧. 抗纤维化药物对特发性肺纤维化患者的临床疗效分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(12):955.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:292.
- [11] 史广超, 刘鑫, 杨小静, 等. 吡非尼酮治疗特发性肺纤维化患者的临床疗效及对肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10):1838-1841.
- [12] 倪晓琴, 张海霞, 折艳涛. 自拟补气通络方联合情绪释放疗法在气虚血瘀型肺纤维化患者中的应用评价[J]. 四川中医, 2019, 37(2):89-91.
- [13] 吴峥嵘. 益气通络消癥法治疗肺间质纤维化经验[J]. 环球中医药, 2018, 11(2):286-287.
- [14] 王聪, 董春玲. 氧化应激与肺纤维化肺泡上皮凋亡的研究进展[J]. 新医学, 2018, 49(1):15-18.
- [15] 张艳霞, 史利卿, 杨效华, 等. 补气活血通络方干预肺纤维化大鼠 PI3K/AKT 信号通路研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11):905-909+917.

Elastin、LRP-1、VIP在盆腔脏器脱垂患者中的表达及检测价值

吴明秀^{1,2*} 李秋萍² 刘巍²

【摘要】目的 探讨弹性蛋白(Elastin)、低密度脂蛋白相关受体-1(LRP-1)、血管活性肠肽(VIP)在盆腔脏器脱垂(POP)患者中的表达意义。**方法** 选取南方医科大学附属东莞医院妇产科POP患者80例作为观察组,另选取同期因妇科良性病变而行子宫和双附件切除且无POP患者40例作为对照组。对比两组、不同盆腔器官脱垂定量分期法(POP-Q)分级患者阴道前壁组织中Elastin、LRP-1、VIP蛋白、胶原纤维、弹性纤维表达情况,评价Elastin、LRP-1、VIP蛋白与胶原纤维、弹性纤维、POP-Q分级相关性。**结果** 观察组阴道前壁组织中Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达强度、表达量低于对照组,差异有统计学意义($u=6.574, 3.421, 6.784, t=15.879, 6.767, 15.955, P$ 均 <0.05);观察组中胶原纤维、弹性纤维表达少于对照组,POP-Q分级4级患者Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达强度、表达量低于3级患者,差异有统计学意义($P<0.05$);Elastin、LRP-1、VIP蛋白与胶原纤维、弹性纤维呈正相关,与POP-Q分级呈负相关($P<0.05$)。**结论** Elastin、LRP-1、VIP在POP患者阴道前壁组织中呈明显低表达,与胶原纤维、弹性纤维、病情程度显著相关,增强其活性可能是防治POP的潜在疗法。

【关键词】 盆腔脏器脱垂;弹性蛋白;低密度脂蛋白相关受体-1;血管活性肠肽;盆腔器官脱垂定量分期法分级

Expression and detection value of Elastin, LRP-1 and VIP in patients with pelvic organ prolapse

WU Mingxiu^{1,2*}, LI Qiuping², LIU Wei²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan Xiegang Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

【ABSTRACT】Objective To investigate the expressions of elastin (Elastin), low-density lipoprotein-related receptor - 1 (LRP - 1) and vasoactive intestinal peptide (VIP) in patients with pelvic organ prolapse (POP). **Methods** A total of 80 patients with POP in the Department of Obstetrics and Gynecology, Dongguan Hospital Affiliated to Southern Medical University were selected as the observation group, and 40 patients without POP who underwent hysterectomy and double adnexectomy due to benign gynecological lesions during the same period were selected as the control group. The expressions of Elastin, LRP-1, VIP protein, collagen fibers and elastic fibers in the anterior vaginal wall tissue of patients with different pelvic organ prolapse quantitative staging (POP-Q) grades were compared between the two groups. The correlation between Elastin, LRP-1, VIP protein and collagen fiber, elastic fiber and POP-Q grade was evaluated. **Results** The expression intensity and expression level of Elastin, LRP-1 and VIP proteins in the anterior vaginal wall tissue in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($u=6.574, 3.421, 6.784, t=15.879, 6.767, 15.955, P<0.05$). The expression of collagen fibers and elastic

基金项目:东莞市社会科技发展(重点)项目(201950715033171)

作者单位:1. 东莞市人民医院妇产科, 广东, 东莞 523000

2. 东莞市谢岗医院妇产科, 广东, 东莞 523000

*通信作者:吴明秀, E-mail: wmx751010@126.com

fibers in the observation group was lower than that in the control group, and the expression intensity and expression of Elastin, LRP-1, and VIP proteins in patients with POP-Q grade 4 were lower than those in patients with grade 3 ($P<0.05$). Elastin, LRP-1 and VIP proteins were positively correlated with collagen fibers and elastic fibers, and negatively correlated with POP-Q grades ($P<0.05$). **Conclusion** Elastin, LRP-1 and VIP are significantly low expressed in the anterior vaginal tissue of patients with POP, and are significantly related to collagen fibers, elastic fibers, and disease severity. Enhancing their activities may be a potential therapy for the prevention and treatment of POP.

[KEY WORDS] Pelvic organ prolapse; Elastin; Low - density lipoprotein - related receptor - 1; Vasoactive intestinal peptide; Quantitative staging of pelvic organ prolapse

调查显示,40%左右的50~79岁女性会出现盆底器官脱垂(Pelvic organ prolapsed, POP),严重影响患者生活质量^[1]。既往研究证实,盆底支撑系统中结缔组织的改变是POP发生的重要步骤^[2]。弹性蛋白(Elastin)属于盆底细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)结缔组织中弹性纤维的重要组成部分,表达下降会导致可逆性塑形能力及弹性减弱,加速盆底功能障碍性疾病发生^[3]。低密度脂蛋白相关受体-1(Low density lipoprotein associated receptor-1, LRP-1)对基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)具有重要调节作用,而MMPs在结缔组织降解过程中发挥重要作用,与组织重塑密切相关^[4]。另有报道指出,组织支持系统薄弱与血管活性肠肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)表达减少有关^[5]。但关于三者在POP患者中的表达及检测价值仍有待明确。故本研究对此进行探讨,旨在为临床防治POP提供相关依据。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南方医科大学附属东莞医院妇产科2019年8月至2021年7月收治的POP患者80例作为观察组,年龄平均(56.29±4.67)岁,体质量指数平均(25.43±2.08)kg/m²,产次平均(2.16±0.38)次,其中绝经前24例,绝经后56例。另选取同期因妇科良性病变而行子宫和双附件切除且无POP患者40例作为对照组,年龄平均(55.81±4.22)岁,体质量指数平均(25.03±1.96)kg/m²,产次平均(2.20±0.32)次,其中绝经前14例,绝经后26例。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 选取标准

纳入标准:观察组均符合POP相关诊断标准^[6],且盆腔器官脱垂定量分期法(Quantitative staging of pelvic organ prolapse, POP-Q)分级≥3级;

均具备手术指征;对照组均证实无POP,均因妇科良性病变而行子宫和双附件切除;两组患者均知情,自愿签订知情同意书。排除标准:伴有生殖系统感染者;合并子宫肌瘤、恶性肿瘤、子宫内膜异位症者;存在结缔组织疾病者;合并动脉粥样硬化、动脉瘤者;伴有严重心肝肾等重要脏器严重功能异常者;参与本研究前3个月内有盆腔手术史、服用激素类药物史等。

1.3 方法

两组均经手术切除采集阴道前壁组织标本(0.5×0.5×0.1)cm,每例患者取2份标本,一份放入加有中性缓冲液的10%甲醛溶液中固定,石蜡包埋,连续切片(厚度为3 μm),免疫组化检测备用;另一份采集后将标本置入液氮中冷冻,保存于-80℃恒温冰箱内,Western blot检测备用。所有标本均先行HE染色,再行Masson染色和弹性纤维染色,观察组胶原纤维和弹性纤维表达情况。

1.3.1 免疫组化检测方法

将石蜡切片脱蜡、入水,之后将切片浸入过氧化氢-甲醇液(3%),在室温下孵育3 min,采用PBS冲洗3次,每次5 min;再将切片置入柠檬酸盐缓冲液(PH6.0, 0.01 M)中,置入微波炉内沸腾15 min,降至室温后采用PBS冲洗3次,每次5 min,滴加封闭用牛血清白蛋白工作液(5%),在室温下孵育30 min,甩干后滴加一抗、二抗及链霉素-过氧化物酶,DAB显色,HE复染,透明封片,采用PBS代替一抗作为阴性对照。结果判定^[7]:阳性细胞比例≤10%为0分,11%~25%为1分,26%~50%为2分;51%~80%为3分;>80%为4分;染色强度无着色为0分,微弱强度为1分,中等强度为2分,高强度为3分。以阳性细胞比例分数+染色强度分数作为最终结果判定依据,阴性(-):阳性细胞比例≤10%,染色强度;弱阳性(+):3分;阳性(++):4~5分;强阳性(+++):6~7分。

1.3.2 Western blot 检测方法

取约 100 g 组织块经液氮粉碎,加入细胞裂解液(800 μL),在冰上进行匀浆,裂解反应 30 min 后在 4℃条件下离心处理,离心速率为 12 000 rpm,离心时间为 15 min,离心半径为 10 cm,取上清液,采用 BCA 法检测蛋白表达含量,样品(50 μg)、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳、转膜、脱脂奶粉(5%)封闭,分别加入购自美国 Santa Cruz 公司的鼠抗人 Elastin 多克隆抗体、鼠抗人 LRP-1 多克隆抗体、鼠抗人 VIP 多克隆抗体,4℃条件下孵育过夜,采用 Tris-HCl 缓冲盐溶液(TBST)漂洗 3 次,将膜置于辣根过氧化酶的山羊抗鼠二抗摇动 1 h, TBST 漂洗 3 次, ECL 显色,暗室曝光显示条带,经 UVP 凝胶成像系统扫描成像,每个样本重复 3 次,取吸光度的平均值作为最终结果。

1.4 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,采用 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示, χ^2 检验,等级资料用 *u* 表示, Ridit 检验;Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达与胶原纤维、弹性纤维、POP-Q 分级相关性采用 Spearman 相关系数模型分析。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

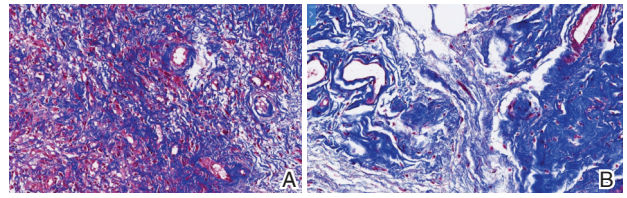
2 结果

2.1 两组 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达情况

观察组阴道前壁组织中 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达强度、表达量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组胶原纤维、弹性纤维表达情况

两组胶原纤维、弹性纤维表达情况见图 1。



注:A 为观察组弹性纤维; B 为对照组弹性纤维。

图 1 两组弹性纤维表达情况(masson, ×10)

Figure 1 expression of elastic fibers in 2 groups(masson, ×10)

2.3 Elastin、LRP-1、VIP 与胶原纤维、弹性纤维的关系

Spearman 相关性分析, Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达与胶原纤维、弹性纤维表达呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Elastin、LRP-1、VIP 与胶原纤维、弹性纤维的关系
Table 2 Relationship between Elastin, LRP-1, VIP and collagen fibers and elastic fibers

指标	胶原纤维		弹性纤维	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Elastin	0.653	<0.001	0.631	<0.001
LRP-1	0.718	<0.001	0.709	<0.001
VIP	0.756	<0.001	0.722	<0.001

2.4 研究组不同 POP-Q 分级患者 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达情况

POP-Q 分级 4 级患者 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达强度、表达量低于 3 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达量与 POP-Q 分级的相关性

Spearman 相关性分析, Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达量与 POP-Q 分级呈负相关($P < 0.001$)。见表 4。

表 1 两组 Elastin、LRP-1、VIP 蛋白表达情况比较 [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of Elastin, LRP-1 and VIP protein expressions between the two groups [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	组别	<i>n</i>	表达强度				表达量
			-	+	++	+++	
Elastin	观察组	80	30(37.50)	38(47.50)	10(12.50)	2(2.50)	0.42±0.14
	对照组	40	3(7.50)	4(10.00)	12(30.00)	21(52.50)	1.21±0.40
	<i>u</i> / <i>t</i> 值						15.879
	<i>P</i> 值						<0.001
LRP-1	观察组	80	26(32.50)	23(28.75)	20(25.00)	11(13.75)	1.10±0.36
	对照组	40	5(12.50)	7(17.50)	13(32.50)	15(37.50)	1.65±0.52
	<i>u</i> / <i>t</i> 值						6.767
	<i>P</i> 值						<0.001
VIP	观察组	80	41(51.25)	36(45.00)	3(3.75)	0(0.00)	0.38±0.12
	对照组	40	4(10.00)	6(15.00)	15(37.50)	15(37.50)	1.04±0.33
	<i>u</i> / <i>t</i> 值						15.955
	<i>P</i> 值						<0.001

表3 不同POP-Q分级患者Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达情况 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]Table 3 Expression of Elastin, LRP-1 and VIP proteins in patients with different POP-Q grades [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

指标	组别	n	表达强度				表达量
			-	+	++	+++	
Elastin	3级患者	48	13(27.08)	24(50.00)	9(18.75)	2(4.17)	0.48±0.09
	4级患者	32	17(53.13)	14(43.75)	1(3.13)	0(0.00)	0.33±0.06
	<i>u/t</i> 值			2.629			8.273
	<i>P</i> 值			0.009			<0.001
LRP-1	3级患者	48	7(14.58)	14(29.17)	16(33.33)	11(22.92)	1.27±0.13
	4级患者	32	19(59.38)	9(28.13)	4(12.50)	0(0.00)	0.85±0.11
	<i>u/t</i> 值			4.541			15.030
	<i>P</i> 值			<0.001			<0.001
VIP	3级患者	48	15(31.25)	30(62.50)	3(6.25)	0(0.00)	0.45±0.05
	4级患者	32	26(81.25)	6(18.75)	0(0.00)	0(0.00)	0.28±0.03
	<i>u/t</i> 值			3.884			17.253
	<i>P</i> 值			<0.001			<0.001

表4 Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达量与POP-Q分级的相关性

Table 4 Correlation between Elastin, LRP-1, VIP protein expression and POP-Q classification

指标	POP-Q 分级	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Elastin	-0.842	<0.001
LRP-1	-0.808	<0.001
VIP	-0.717	<0.001

3 讨论

本研究结果显示,观察组中胶原纤维、弹性纤维明显减少,表达低下、稀疏,对照组胶原纤维、弹性纤维完整、浓厚、致密,表达明显增强,与上述研究结果相符。积极探索胶原纤维、弹性纤维减少的相关机制及相关因子或蛋白在此过程中的作用具有重要意义。

Elastin属于无定形弹性体,能维持组织伸缩性和弹性,作为弹性纤维的主要组成成分,可形成弹性纤维执行功能。聂明朝等^[8]报道指出,Elastin表达异常会破坏弹性纤维的平衡,加速盆底功能障碍性疾病发生。LRP-1是低密度脂蛋白受体家族的成员之一,可与多种结构、功能各异的配体相互作用,发挥介导胞吞、维持组织结构完整性、调控平滑肌及巨噬细胞增殖迁移作用。已有研究显示,LRP-1蛋白表达量下降可能是POP发生机制之一^[9]。VIP在阴道、子宫、宫颈等组织中表达较为丰富,具有增加阴道血供、抑制子宫平滑肌活性等作用。在此基础上,本研究结果显示,观察组阴道前壁组织中Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达强度、表达量低于对照组,说明Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达下降在POP

发生过程中具有重要作用。分析原因,可能在于以下方面:Elastin表达缺失或导致其合成和重塑功能障碍,从而无法执行弹性纤维功能,促使盆底结缔组织弹性下降,并致使盆底结缔组织中弹性纤维断裂崩解,最终形成POP^[10];LRP-1则是通过内吞MMPs、调节细胞外MMPs水平等途径加速盆底结缔组织ECM蛋白代谢紊乱,降低胶原纤维含量,促进POP发生^[11];VIP在POP发生发展中的机制可能是经由调节盆底结缔组织血管平滑肌张力影响其血供情况,从而导致其局部营养状况变差,间接造成胶原纤维、弹性纤维减少而致^[12]。同时,本研究结果还显示,Elastin、LRP-1、VIP蛋白与胶原纤维、弹性纤维呈正相关,进一步佐证了Elastin、LRP-1、VIP蛋白表达下调会影响胶原纤维、弹性纤维,是POP发生的重要机制,可作为预防POP的潜在靶点。

本研究数据提示Elastin、LRP-1、VIP不仅在POP发生中扮演重要角色,还具有促进病情发展作用。推测可能是由于Elastin、LRP-1、VIP蛋白在阴道前壁组织中表达含量越少,胶原纤维、弹性纤维便会随之不断减少,导致盆底结缔组织及支持组织张力逐渐减弱直至丧失,从而在POP发展过程中起到加速作用。因此,临床可通过增强上述蛋白活性防治POP、控制病情发展,还有利于改善预后。本研究不足之处:受时间及临床实际条件限制,纳入样本量较少,可能造成数据偏倚,今后需继续收集病例,作进一步探讨和分析。

综上所述,Elastin、LRP-1、VIP在POP患者阴道前壁组织中呈明显低表达,与胶原纤维、弹性纤维、病情程度显著相关,增强其活性可能是防治POP的潜在疗法。

(下转第991页)

· 论 著 ·

不同年龄男性患者颈动脉粥样硬化与冠脉病变的相关性分析

张明高 杨威 吕媛媛 秦梦云 杨国珍 黄欣瑶 韩红彦*

[摘要] **目的** 探讨男性不同年龄患者颈动脉粥样硬化与冠脉病变的相关性分析及影响因素。**方法** 随机选取武汉科技大学附属天佑医院心血管内科2019年12月至2021年12月期间冠脉造影阳性男性患者268例,按照年龄分为老年组($n=146$)和非老年组($n=122$),观察两组间颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)的差异、冠状动脉Gensini评分的差异,并评估二者之间的相关性及其危险因素。**结果** 老年组收缩压、舒张压、IMT值、冠脉病变程度、LDL-C值明显高于非老年组,差异有统计学意义($t=1.906$ 、 1.284 、 1.245 、 1.497 、 0.943 , $P<0.05$)。老年组中随着Gensini评分增加,IMT值逐级递增,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着Gensini评分增加,吸烟、伴有高血压、糖尿病患者较非老年组明显增多;非老年组中Gensini评分与IMT比较,差异无统计学意义($t=1.215$ 、 2.194 , $P>0.05$)。Pearson相关性分析结果表明:老年组Gensini评分分级与IMT水平呈现正相关性($P<0.05$),非老年组Gensini评分分级与IMT水平无相关性($P>0.05$)。Logistic回归模型,结果显示,Gensini评分3级、LDL-C ≥ 2.6 mmol/L、高血压病程 >10 年是颈动脉粥样硬化合并冠脉病变的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 颈动脉粥样硬化与老年男性冠脉病变呈强相关性,受到的影响因素较多,加强患者颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)增厚、颈动脉粥样硬化测定能预测老年男性冠心病的发生。

[关键词] 颈动脉粥样硬化;冠心病;Gensini分级;IMT值;老年;男性

Correlation analysis of carotid atherosclerosis and coronary artery disease in male patients of different ages and its influencing factors

ZHANG Minggao, YANG Wei, LV Yuanyuan, QIN Mengyun, YANG Guozhen, HUANG Xinyao, HAN Hongyan*

(Department of Cardiology, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China, 430060)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation analysis and influencing factors of carotid atherosclerosis and coronary artery disease in male patients of different ages. **Methods** A total of 268 male patients with positive coronary angiography from December 2019 to December 2021 in the Department of Cardiovascular Medicine, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology were randomly selected and divided into an elderly group ($n=146$) and a non-elderly group ($n=122$) according to age. The difference in carotid intima-media thickness (CIMT) and coronary Gensini score between the two groups was compared, and the correlation between the two groups and their risk factors was evaluated. **Results** The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, IMT value, degree of coronary artery disease, and LDL-C value in the elderly group were significantly higher than those in the non-elderly group, and the differences were statistically significant ($t=1.906$, 1.284 , 1.245 , 1.497 , 0.943 , $P<0.05$). In the elderly group, with the increase of the Gensini score, the IMT value increased gradually, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the increase of the Gensini score, the number of patients with

基金项目:湖北省教育厅科研计划项目(B2018001)

作者单位:武汉科技大学附属天佑医院心内科,湖北,武汉430060

*通信作者:韩红彦, E-mail: hanhongyan1959@163.com

smoking, hypertension and diabetes increased significantly compared with the non-elderly group. There was no significant difference between Gensini score and IMT in the elderly group ($t=1.215, 2.194, P>0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between the Gensini score and the IMT level in the elderly group ($P<0.05$), but there was no correlation between the Gensini score and the IMT level in the non-elderly group ($P>0.05$). Logistic regression model showed that Gensini score ≥ 3 , LDL-C ≥ 2.6 mmol/L, and hypertension duration >10 years were independent risk factors for carotid atherosclerosis complicated with coronary artery disease ($P<0.05$). **Conclusion** Carotid atherosclerosis has a strong correlation with coronary artery disease in elderly men, and is affected by many factors. Strengthened carotid intima-media thickness (CIMT) thickening and carotid atherosclerosis assay can predict the occurrence of coronary artery disease in elderly men.

[KEY WORDS] Carotid atherosclerotic; CIMT; CHD; Gensini score; Elderly; Male

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种主要累及全身大中型动脉的病理状态,也是引起冠心病的主要病理基础,而颈动脉粥样硬化是全身动脉粥样硬化改变的最早表现之一^[1-3],国内外已有许多研究表明颈动脉粥样硬化斑块与冠状动脉粥样硬化病变有密切关系,但是有关男性不同年龄间颈动脉粥样硬化斑块与冠状动脉粥样硬化病变的相关性研究目前鲜见报道^[4]。本研究通过观察颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)与男性不同年龄患者冠脉病变的相关性及其影响因素,探讨其预测男性不同年龄群冠心病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)价值,达到早期预防心血管病事件目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取武汉科技大学附属天佑医院心血管内科2019年12月至2021年12月期间冠脉造影阳性男性患者268例,按照年龄分为老年组($n=146$)和非老年组($n=122$)。分为老年组(≥ 65 岁)146例,年龄(70.57 ± 11.38)岁,心率(76.91 ± 21.52)次/分, BMI (25.91 ± 10.06) kg/m², TC (3.63 ± 1.45) mmol/L, TG (3.52 ± 2.73) mmol/L, LVEF (52.27 ± 9.88)%,其中有吸烟史62例;非老年组(<65 岁)122例,年龄(49.83 ± 15.65)岁,心率(72.54 ± 16.73)次/分, BMI (27.09 ± 8.17) kg/m², TC (4.77 ± 2.38) mmol/L, TG (4.02 ± 2.51) mmol/L, LVEF (56.81 ± 10.93)%,其中有吸烟史71例。

纳入标准:①符合颈动脉粥样硬化、冠脉病变诊断标准^[5];②冠脉造影检查阳性,并能配合完成超声测定;③病情稳定,能完成相关数据的测定。④所有患者及家属均知情同意。排除标准:①心肌疾病(如肥厚型心肌病、扩张型心肌病

等)、瓣膜性心脏病;②充血性心力衰竭,射血分数(EF) $<40\%$;③肾病综合征或肾功能损害,尿素氮(blood urea nitrogen, BUN) ≥ 10.71 mmol/L或肌酐(Creatinine, Cr) ≥ 176 μ mol/L^[6];④已行冠状动脉介入治疗或行冠状动脉搭桥术者。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集

收集所有患者的资料并规范建档,询问所有患者是否伴有高血压、糖尿病、高脂血症、心血管疾病等病史,有无冠心病家庭史、吸烟史,记录所有患者年龄、心率、高血压病程、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP),测量身高、体重并计算体质指数(body mass index, BMI),检测所有患者低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)等。

1.2.2 超声检测

所有患者均在冠脉造影前1周或造影后1月内接受美国Acuson128XP10超声诊断仪检测,探头频率7.0 MHz。检查部位包括双侧颈总动脉,颈内动脉及颈外动脉及其分叉部。记录颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)及粥样硬化程度。颈动脉IMT ≥ 1.0 mm(颈动脉分叉处可 ≥ 1.2 mm)代表颈动脉壁增厚,为判定早期动脉硬化(cerebral arteriosclerosis, CAS)的标准^[7],颈动脉内膜局限性增厚突出管腔,IMT ≥ 1.3 mm为斑块形成的标准^[8-9]。采用Philips iU22彩色多普勒超声诊断仪检测所有患者心脏射血分数。

1.2.3 冠状动脉评分

对所有患者进行冠脉造影检查,详细记录每位患者冠脉病变部位、支数、狭窄程度、病变性质

类型。依据修正的冠状动脉 Gensini 评分法^[10],对每支血管病变程度进行定量评分,狭窄直径<25% 1分,≥25%~<50% 2分,≥50%~<75% 4分,≥75%~<90% 8分,≥90%~<99% 16分,99%~100%闭塞 32分。不同冠脉节段 Gensini 评分为该病变血管狭窄程度评分×该部位系数。其中,左主干×5,前降支近、中、远段分别×2.5、1.5、1。第一、二对角支×1,右冠状动脉近、中、远段及后降支、左室后支各×1。冠脉病变 Gensini 评分为各分支血管积分之和。将冠脉评分分为正常,1~80分,81~160分,为1级、2级、3级。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组资料比较采用非配对 t 检验,多组资料比较采用单因素方差分析检验;对连续型变量相关分析采取 Pearson 积矩相关,并经偏相关分析校正干扰因素;对分类变量相关分析采取单自变量 Logistic 回归, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年组与非老年组一般临床资料比较

两组患者年龄、心率、BMI、吸烟史、Gensini 评分、TC、TG、LVEF 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);老年组血压、IMT 值、冠脉病变程度、LDL-C 值明显高于非老年组,差异有统计学意义 ($P < 0.5$)。见表 1。

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

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

项目	老年组 ($n=146$)	非老年组 ($n=122$)	t/χ^2 值	P 值
收缩压 (mmHg)	162.43±25.42	152.67±27.59	1.906	0.039
舒张压 (mmHg)	96.85±23.58	93.79±21.01	1.284	0.041
LDL-C (mmol/L)	3.16±1.89	2.63±2.06	0.943	0.047
IMT (mm)	1.45±1.02	0.94±0.76	1.245	0.042
冠脉病变病程 (年)	19.2113.93	14.149.26	1.497	0.048

表 2 两组 Gensini 评分与 IMT 水平比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Comparison of Gensini score and IMT level between the two groups [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

项目	老年组 (Gensini 分级)			χ^2/F 值	P 值	非老年组 (Gensini 分级)			χ^2/F 值	P 值
	1 级	2 级	3 级			1 级	2 级	3 级		
占比	61 (41.94) ^a	52 (35.48) ^{ab}	33 (22.58) ^{abc}	8.571	0.013	63 (51.31)	25 (20.43)	34 (28.26)	7.121	0.021
Gensini 评分	0.00±0.00	68.53±12.62 ^a	123.68±35.71 ^{bc}	134.691	0.000	0.00±0.00	59.54±19.27	121.63±38.55	112.142	0.000
IMT (mm)	0.88±0.58 ^a	1.47±0.46 ^{ab}	2.01±0.69 ^{abc}	32.434	0.000	0.95±0.83	0.79±0.68	1.13±0.74	42.121	0.000

注:与非老年组比较,^a $P < 0.05$;与 1 级比较,^b $P < 0.05$;与 2 级比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 两组 Gensini 评分与 IMT 水平的比较

老年组中随着 Gensini 评分增加,IMT 值逐级递增,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且随着 Gensini 评分增加,吸烟、伴有高血压、糖尿病患者较非老年组明显增多;非老年组中 Gensini 评分与 IMT,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 两组 IMT 值与 Gensini 评分相关性分析

Pearson 相关性表明:老年组 Gensini 评分分级与 IMT 水平呈现正相关性 ($P < 0.05$),非老年组 Gensini 评分分级与 IMT 水平无相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 IMT 值与 Gensini 评分相关性分析

Table 3 Correlation analysis between the two groups of IMT values and Gensini score

Gensini 分级	老年组		非老年组	
	r 值	P 值	r 值	P 值
1 级	0.291	0.028	0.183	0.542
2 级	0.254	0.013	0.251	0.631
3 级	0.490	0.001	0.121	0.318

2.4 颈动脉粥样硬化合并冠脉病变患者的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示,年龄 > 65 岁、吸烟、Gensini 评分 3 级、LDL-C 分级、高血压病程 > 10 年与颈动脉粥样硬化合并冠脉病变的发生密切相关 ($P < 0.05$),为避免漏掉一些重要因素,将上述因素及 $P < 0.1$ 的变量进一步纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示,Gensini 评分 3 级、LDL-C ≥ 2.6 mmol/L、高血压病程 > 10 年是颈动脉粥样硬化合并冠脉病变的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 是造成心脑血管恶性事件的主要病理基础,不同部位动脉粥样硬化斑块病理变化具有同步性,其中颈动脉粥样硬化是血管病变中最常见、最重要的一种类型^[11-12]。近年来的研究显示冠状动脉与颈动脉皆为体循环系统的大中型动脉,其血管床在 AS 程度上

表4 颈动脉粥样硬化合并冠脉病变患者的 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of patients with carotid atherosclerosis complicated with coronary artery disease

项目	占比	单因素回归			多因素回归				
		OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	β 值	P 值	
Gensini 评分(级)	1	124(46.27)	1.321	0.725~3.825	0.142				
	2	77(28.73)	2.742	0.558~6.242	0.068	2.917	1.102~4.605	0.661	0.331
	3	67(25.0)	5.619	1.232~15.212	0.030	5.853	1.664~18.082	0.964	0.041
LDL-C 分级	≤1.8 mmol/L	74(27.61)	2.345	0.689~8.452	0.027	2.767	0.826~9.146	0.612	0.097
	1.8~2.6 mmol/L	85(31.72)	2.551	0.808~8.121	0.042	2.686	0.993~9.876	0.538	0.083
	≥2.6 mmol/L	109(40.67)	4.261	1.385~12.674	0.011	4.773	1.496~15.226	0.784	0.028
高血压病程(年)	≤5	49(18.28)	1.647	0.764~3.736	0.147				
	5~10	65(24.25)	2.325	0.365~25.743	0.083	2.556	0.438~27.613	0.512	0.154
	>10	83(30.97)	3.832	1.023~12.645	0.034	3.961	1.214~16.876	0.504	0.046
年龄(岁)	≤65	122(45.52)	1.226	0.327~1.622	0.687				
	>65	146(54.47)	1.643	0.764~3.564	0.039	2.468	1.462~5.872	0.341	0.545
BMI	高脂血症	87(32.46)	1.6322	0.845~3.266	0.425				
	正常	116(43.28)	1		0.442				
	超重	84(31.34)	1.385	0.551~2.849	0.057	2.535	1.539~4.711	0.362	0.646
	肥胖	68(25.37)	1.689	0.443~4.551	0.083	1.862	1.402~5.300	0.169	0.343
	糖尿病	98(36.57)	2.535	1.365~5.173	0.017	2.642	1.445~6.254	0.225	0.112
吸烟	133(49.63)	2.422	0.817~3.921	0.044	2.526	1.624~3.074	0.302	0.275	

有着密切联系^[13],CHD患者冠状动脉粥样硬化斑块与颈动脉内膜增厚及颈动脉斑块存在相互关联^[12],如何通过颈动脉超声检查结果预测CHD严重程度是近年研究的热点之一^[14]。CHD患者借助超声可以直接检测颈动脉IMT值、斑块厚度,IMT增厚是动脉早期硬化的标志^[15-16]。CAS程度可以通过IMT值来反映^[17],且已有研究证实CAS是冠状动脉粥样硬化(CAAS)有价值的预测指标^[18]。但是目前有关男性不同年龄间颈动脉粥样硬化斑块与冠状动脉粥样硬化病变的相关性研究鲜见报道。

本研究结果看出,老年组患者血压、血脂水平异常,增加冠脉病变的发生,分析原因:老年患者年龄较大时,常伴有身体机能退化,再加上患者伴有多种基础疾病等,均会增加颈动脉粥样硬化发生率,从而增加冠脉病变的发生。冠状动脉与颈动脉粥样硬化源于人体的脂质代谢异常。Meershoek AJA研究表明^[19]:颈动脉粥样硬化与冠状动脉病变程度存在相关性,通过确定二者的关系,能提供冠心病患者是否存在颈动脉异常,有助于防范脑缺血的发生。

本研究结果显示,颈动脉粥样硬化与老年男性冠脉病变存在紧密的联系。分析原因:由于冠状动脉狭窄直接影响患者的心脏泵血功能,亦影响心脏向大脑供血,且随着患者年龄的增加,持续性的脑供血不足及冠心病原有的脂质代谢异常,能引起颈动脉粥样硬化斑块的形成。谭红等研究表明^[20]:无论冠状动脉狭窄与否,颈动脉粥样斑块均为软斑块,说明斑块的类型与年龄无相关性。本研究中,

Gensini评分3级、LDL-C≥2.6 mmol/L、高血压病程>10年是颈动脉粥样硬化合并冠脉病变的独立危险因素,从本研究结果看出,颈动脉粥样硬化合并冠脉病变受到的影响因素较多,应针对上述危险因素制定干预措施,降低老年患者冠心病发生率。

综上所述,颈动脉粥样硬化与老年男性冠脉病变呈强相关性,受到的影响因素较多,加强患者颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)增厚、颈动脉粥样硬化测定能预测老年男性冠心病的发生。颈动脉超声检查简便易行,可通过颈动脉IMT值和斑块特征,初步判断CHD患者冠脉病变严重程度,对老年男性CHD高危患者的早期识别、规范诊疗具有重要指导意义。本研究存在一定局限性,如老年组与非老年组患者CAS与CAAS相关性存在明显差异,而且其相关病理机制没有深入研究探讨,期待我们团队在动物实验研究阶段取得实质性进展。

参考文献

- [1] Windecker S, Neumann FJ, Juni P, et al. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2):204-212.
- [2] Greenwood JP, Brown JM, Berry C. Alternatives in the Evaluation of Suspected Coronary Heart Disease-Reply [J]. JAMA, 2017, 317(2):212.
- [3] Wang Y, Mi SH, Yang GL. Research progress of pathogenesis of atherosclerosis[J]. China Medicine, 2017, 12(4):619-623.
- [4] 王维铁,张旭,许日昊. 冠心病患者冠状动脉病变程度与颈

- 动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 171-174.
- [5] 李明琰, 崔永生, 何文凯, 等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后规范药物治疗对颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(1): 66-69.
- [6] 郑琴, 黄波, 孙燕淑, 等. 动态动脉硬化指数与老年冠心病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(5): 470-473.
- [7] Drakopoulou M, Oikonomou G, Soulaïdopoulos S, et al. Management of patients with concomitant coronary and carotid artery disease[J]. *Exp Rev Card Ther*, 2019, 17(8): 575-583.
- [8] Yang K, Yu SQ, Lu MJ, et al. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: a meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 15: 278-285.
- [9] Albert A, Ennker J, Hegazy Y, et al. Implementation of the aortic no-touch technique to reduce stroke after off-pump coronary surgery [J]. *J Thorac Card Surg*, 2018, 156(2): 544-554.
- [10] 丁伟, 王邦宁. 非高密度脂蛋白胆固醇水平与冠心病患者冠状动脉病变 Gensini 评分的相关性研究[J]. 安徽医学, 2016, 37(2): 167-70.
- [11] Macharzina RR, Muller C, Vogt M, et al. The SAPHIRE criteria, history of myocardial infarction and diabetes predict adverse outcomes following carotid endarterectomy similar to stenting[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5): 589-598.
- [12] Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1): 115.
- [13] Waheed KB, Alzahrani FM, Sharif MN, et al. Is duplex carotid artery screening prior to CABG justified? [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2019, 24(2): 122-129.
- [14] Tzoumas A, Giannopoulos S, Texakalidis P, et al. Synchronous versus staged carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft for patients with concomitant severe coronary and carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Vase Surg*, 2020, 63: 427-438.
- [15] Wang LJ, Mohebbi J, Goodney PP, et al. The effect of clinical coronary disease severity on outcomes of carotid endarterectomy with and without combined coronary bypass [J]. *J Vase Surg*, 2020, 71(2): 546-552.
- [16] Dzierwa K, Piatek J, Paluszek P, et al. One-day, sequential carotid artery stenting followed by cardiac surgery in patients with severe carotid and cardiac disease [J]. *Vase Med*, 2019, 24(5): 431-438.
- [17] Johri AM, Behl P, Hetu MF, et al. Carotid ultrasound maximum plaque height-a sensitive imaging biomarker for the assessment of significant coronary artery disease [J]. *Echocardiography*, 2016, 33(2): 281-289.
- [18] Kai Chan JS, Abdel Shafi AM, Grafton-Clarke C, et al. Concomitant severe carotid and coronary artery diseases: a separate management or concomitant approach [J]. *J Card Surg*, 2019, 34(9): 803-813.
- [19] Meershoek AJA, de Vries EE, Veen D, et al. Meta-analysis of the outcomes of treatment of internal carotid artery near occlusion [J]. *Br J Surg*, 2019, 106(6): 665-671.
- [20] 谭红, 朱红霞. 颈动脉粥样硬化患者中血清 Lp-PLA2, CD147 的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1030-1033.

(上接第 986 页)

参考文献

- [1] Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse [J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(1): 5-14.
- [2] Collins S, Lewicky-Gaupp C. Pelvic Organ Prolapse [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2022, 51(1): 177-193.
- [3] 李秉枢, 洪莉, 程丽薇, 等. 转化生长因子- β 1/Smad3 在机械力下调盆底成纤维细胞胶原、弹性蛋白表达中的作用 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(10): 54-58.
- [4] 王道煌, 陈鹏, 颜约军, 等. 创伤性关节炎患者关节液中的 VIP、SOD、NO、CXCL12 水平变化及其意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1718-1721.
- [5] 刘凤霞, 阿卜杜热伊木江·如则, 毛吾兰·买买提依明, 等. 降钙素基因相关肽、血管活性肠肽在勃起功能障碍大鼠模型阴茎组织中表达及作用机制的研究 [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(12): 1111-1115.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 盆腔器官脱垂的中国诊治指南(草案) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 647-651.
- [7] 赵柏惠. 弹性蛋白、Fibulin-5 及类赖氨酸氧化酶 1 蛋白在盆腔脏器脱垂患者骶韧带组织中的表达及其意义 [D]. 浙江大学医学院, 2010: 1-43.
- [8] 聂明朝, 王小花, 叶文娇. 氧化应激对宫旁韧带成纤维细胞弹性蛋白及转录因子 NF-E2 相关因子 2 表达的影响 [J]. 广东医学, 2018, 39(7): 991-994.
- [9] 吴浩. MMP-9 及 LRP-1 在盆腔器官脱垂患者中的表达及其相关性 [D]. 广州: 广州医科大学, 2016: 1-55.
- [10] Zhao B, Sun Q, Fan Y, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with silencing of microRNA-138 relieves pelvic organ prolapse through the FBLN5/IL-1 β /elastin pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(2): 3045-3059.
- [11] Arai AL, Migliorini M, Au DT, et al. High-Affinity Binding of LDL Receptor-Related Protein 1 to Matrix Metalloprotease 1 Requires Protease: Inhibitor Complex Formation [J]. *Biochemistry*, 2020, 59(32): 2922-2933.
- [12] Hu JM, Cheng X, Wang L, et al. Vasoactive intestinal peptide expression in the vaginal anterior wall of patients with pelvic organ prolapse [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2013, 52(2): 233-240.

龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 与种植体周围炎 ISQ 值的关系及联合诊断价值

曹宇皎¹ 谢红梅^{2*} 田虹³ 李江宁⁴ 刘荣¹ 夏霏¹ 颜雅慧¹ 韦丽宾¹ 韩雪²

[摘要] **目的** 探讨龈沟液黏蛋白-4(MUC-4)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与种植体周围炎(PI)种植体稳定系数(ISQ)值的关系及联合诊断价值。**方法** 选取华北石油管理局总医院口腔科2018年6月至2020年6月收治的104例因牙列缺损行种植修复患者,其中PI患者70例作为观察组,种植体周围组织健康的患者34例作为对照组。对比两组临床资料、ISQ值、龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1水平,分析各指标及其联合检测与ISQ值的关系及对PI的诊断价值。**结果** 观察组龈沟液MUC-4低于对照组,HIF-1 α 、MCP-1高于对照组,ISQ值低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);龈沟液MUC-4与ISQ值呈正相关,HIF-1 α 、MCP-1与ISQ值呈负相关($P<0.05$);龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1联合诊断PI的AUC为0.900(95%CI:0.826~0.950),敏感度为85.71%,特异度为82.35%,大于各指标单独诊断($P<0.05$);以获取的截断值为界分为低水平与高水平,龈沟液MUC-4低水平患者发生PI的危险度是高水平患者的3.044倍;HIF-1 α 、MCP-1高水平患者发生PI的危险度是分别是低水平患者的2.008倍、2.400倍。**结论** 龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1与ISQ值显著相关,会显著增加PI风险,且联合检测能取得相对可靠的诊断价值。

[关键词] 种植体周围炎;种植体稳定系数;黏蛋白-4;低氧诱导因子-1 α ;单核细胞趋化蛋白-1

Relationship between MUC-4, HIF-1 α , MCP-1 and peri-implantitis ISQ values in gingival sulcus fluid and their diagnostic value

CAO Yujiao¹, XIE Hongmei^{2*}, TIAN Hong³, LI Jiangning⁴, LIU Rong¹, XIA Fei¹, YAN Yahui¹, WEI Libin¹, HAN Xue²

(1. Department of Stomatology, North China Petroleum General Hospital, Renqiu, Hebei, China, 062552; 2. Department of General Surgery, North China Petroleum General Hospital, Renqiu, Hebei, China, 062552; 3. Department of Rehabilitation, North China Petroleum General Hospital, Renqiu, Hebei, China, 062552; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, North China Petroleum General Hospital, Renqiu, Hebei, China, 062552)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between gingival crevicular fluid mucin-4 (MUC-4), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and peri-implantitis (PI) implants Relationship of stability coefficient (ISQ) values and joint diagnostic value. **Methods** 104 patients admitted to the Department of Dentistry of the General Hospital of North China Petroleum Administration for implant restoration due to tooth loss from June 2018 to June 2020 were selected, among which 70 patients with PI were used as the observation group and 34 patients with healthy peri-implant tissues were used as the control group. The clinical data, ISQ values, gingival sulcus fluid MUC-4, HIF-1 α , and MCP-1 levels were compared between the two groups, and the relationship between each indicator and ISQ

基金项目:河北省卫健委项目(20191173)

作者单位:1. 河北任丘华北石油总医院口腔科,河北,任丘 062552

2. 河北任丘华北石油总医院普外二科,河北,任丘 062552

3. 河北任丘华北石油总医院康复科,河北,任丘 062552

4. 河北任丘华北石油总医院妇产科,河北,任丘 062552

*通信作者:谢红梅, E-mail: as19787@163.com

values and the diagnostic value of PI was analyzed. **Results** The MUC-4 of gingival crevicular fluid in the observation group was lower than that in the control group, the HIF-1 α and MCP-1 in the observation group were higher than those in the control group, and the ISQ value in the observation group was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Gingival sulcus fluid MUC-4 was positively correlated with ISQ value, and HIF-1 α and MCP-1 were negatively correlated with ISQ value ($P < 0.05$). The AUC of gingival crevicular fluid MUC-4, HIF-1 α and MCP-1 for the combined diagnosis of PI was 0.900 (95% CI: 0.826-0.950), the sensitivity was 85.71%, and the specificity was 82.35%, which was greater than that of each indicator alone ($P < 0.05$). According to the cut-off value obtained, it was divided into low level and high level. The risk of PI in patients with low level of MUC-4 in gingival crevicular fluid was 3.044 times that of patients with high level. The risk of PI in patients with high levels of HIF-1 α , MCP-1 was 2.008 times and 2.400 times higher than that in patients with low levels, respectively. **Conclusions** Gingival crevicular fluid MUC-4, HIF-1 α , and MCP-1 were significantly correlated with ISQ value, which would significantly increase the risk of PI, and the combined detection could obtain relatively reliable diagnostic value.

[KEY WORDS] PI; ISQ; Mucin-4; HIF-1 α ; MCP-1

研究表明,种植体能否在复杂的口腔环境中长期行使功能,主要取决于其能否获得并维持骨结合^[1-2]。而相关调查显示,种植体周围炎(Peri implant inflammation, PI)患病率高达19.80%,会破坏种植体周围骨组织,导致种植体松动,甚至脱落,从而影响种植体治疗效益^[3]。故需及早采取可靠的诊疗、预防措施。黏蛋白-4(Mucin-4, MUC-4)是跨膜黏蛋白家族重要成员,参与炎症反应发生发展,已有报道证实其与牙周炎症有强相关性^[4]。低氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)能够激活宿主免疫反应,在牙周组织破坏、降解过程中发挥重要作用^[5]。单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)属于趋化因子,具有促炎作用,能经由诱导组织损伤、刺激骨吸收等途径参与牙周组织破坏^[6]。但关于三者与种植体稳定性关系及对PI的诊断价值仍有待明确。故本研究尝试探讨龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1与种植体稳定系数(Implant stability quotient, ISQ)值的关系及联合诊断价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取华北石油管理局总医院口腔科2018年6月至2020年6月收治的104例因牙列缺损行种植修复患者作为研究对象,其中PI患者70例作为观察组,种植体周围组织健康的患者34例作为对照组。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 选取标准

纳入标准:①均因牙列缺损接受种植修复;②参

考文献^[7]确诊PD和种植体周围组织健康;③种植体行使功能3个月及以上;④患者或家属均知情本研究,自愿签订知情同意书。排除标准:①吸烟、酗酒者;②伴有口腔癌者;③种植修复前已存在牙周炎症者;④妊娠期、哺乳期女性;⑤种植体存在咬合创伤者。

1.3 方法

于所有患者入院当日采集龈沟液样本,取样点为每个种植体的颊(唇)侧近远中各2个位点,将待取部位的小龈上菌斑、牙石仔细去除后财经无菌干棉球隔湿,吹干牙面(气枪吹10s),将纸尖轻轻插入种植体龈沟内,遇到轻微阻力即止,30s后取出,取相同长度(2mm)的滤纸条置入含有PBS缓冲液(200 μ L)的Eppendorf管内,震荡30min,在4 $^{\circ}$ C条件下进行离心处理,离心速率为10000r/min,离心时间为10min,半径为10cm,取上清液,采用赛默飞Multiskan Sky全自动酶标仪及试剂盒以酶联免疫吸附法检测龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1水平。

1.4 观察指标

收集两组临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(Body mass index, BMI)、牙列缺损原因、种植体行使时间、ISQ值等资料,其中ISQ值采用Os-stell Mentor分析仪进行测定,数值范围为1~100,数值越高,提示种植体稳定性越高^[8]。

1.5 统计学分析

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验;相关性分析采用Pearson线性相关法;诊断价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线,联合诊断实施Logistic二元回

归拟合,返回预测概率 $\text{logit}(p)$,将其作为独立检验变量。 $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、性别、BMI、牙列缺损原因、种植体行使时间差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组 ISQ 值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

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

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

资料	观察组 (n=70)	对照组 (n=34)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	42.16±6.59	41.57±5.88	0.443	0.659
性别			0.343	0.558
男	31(44.29)	13(38.24)		
女	39(55.71)	21(61.76)		
BMI(kg/m ²)	22.67±2.12	22.38±1.97	0.669	0.505
牙列缺损原因			0.391	0.696
牙周病	24(34.29)	10(29.41)		
牙体缺损	34(48.57)	18(52.94)		
外伤	12(17.14)	6(17.65)		
种植体行使时间(月)	5.83±1.26	6.04±1.50	0.748	0.456
ISQ值	81.87±4.20	85.63±5.11	3.984	<0.001

2.2 两组龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 水平比较

观察组龈沟液 MUC-4 低于对照组, HIF-1 α 、MCP-1 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of gingival sulcus fluid MUC-4,

HIF-1 α , and MCP-1 levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	MUC-4(pg/mL)	HIF-1 α (μ g/L)	MCP-1(pg/mL)
观察组	70	3.16±1.05	582.44±194.14	158.42±52.80
对照组	34	5.75±1.91	291.76±97.25	106.57±35.49
t值		8.928	8.229	5.179
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 与 ISQ 值的相关性

Pearson 相关性分析,龈沟液 MUC-4 与 ISQ 值呈正相关, HIF-1 α 、MCP-1 与 ISQ 值呈负相关($r = 0.809, -0.686, -0.720, P$ 均 < 0.001)。

2.4 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 对 PI 的诊断价值

绘制 ROC 曲线结果显示,龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 三者联合诊断 PI 的 AUC 为 0.900, 敏感度为 85.71, 特异度为 82.35, 大于各指标单独诊断($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 对 PI 的诊断价值

Table 3 gingival crevicular fluid muc-4 and HIF-1 α ,

Diagnostic value of MCP-1 in PI

指标	AUC	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	P值
MUC-4	0.816	0.728~0.885	85.71	73.53	<0.001
HIF-1 α	0.773	0.680~0.849	80.00	73.53	<0.001
MCP-1	0.813	0.724~0.882	61.43	91.18	<0.001
联合	0.900	0.826~0.950	85.71	82.35	<0.001

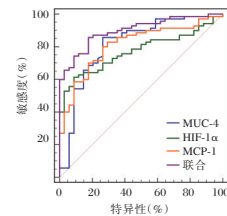


图 1 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 对 PI 的诊断价值

Figure 1 Diagnostic value of gingival sulcus fluid MUC-4, HIF-1 α , and MCP-1 for PI

2.5 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 对 PI 发生危险度的影响

以 ROC 曲线获取的截断值为界分为低水平与高水平。龈沟液 MUC-4 低水平患者发生 PI 的危险度是高水平患者的 3.044 倍; HIF-1 α 高水平患者发生 PI 的危险度是低水平患者的 2.008 倍; MCP-1 高水平患者发生 PI 的危险度是低水平患者的 2.400 倍。见表 4。

表 4 龈沟液 MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1 对 PI 发生危险度影响

Table 4 Effect of gingival sulcus fluid MUC-4, HIF-1 α , and MCP-1 on the risk of PI

指标	n	观察组 (n=70)	对照组 (n=34)	RR	95% CI	U值	P值
MUC-4							
低水平	69	60	9	3.044	1.788~5.180	3.430	<0.001
高水平	35	10	25				
HIF-1 α							
高水平	46	43	3	2.008	1.508~2.673	2.897	0.004
低水平	58	27	31				
MCP-1							
高水平	65	56	9	2.400	1.560~3.692	3.024	0.003
低水平	39	14	25				

3 讨论

MUC-4 兼具分泌型蛋白和膜结合型蛋白的双重特点,最早在气管-支气管黏液中被发现,参与多种炎症、免疫、肿瘤性疾病发病^[9]。姜丹丹等^[10]研究结果显示,与种植体周围组织健康患者相比,PI 患者龈沟液 MUC-4 水平呈显著下降状态。本研究也发现,观察组龈沟液 MUC-4 低于对照组,且其水平与

ISQ值呈正相关,可见MUC-4下调不仅参与PI发生,还会对种植体稳定性产生不利影响。分析原因,主要是由于MUC-4蛋白下调后会导致寡糖侧链形成空间障碍,抑制配体和受体之间的相互作用,对细胞-细胞、细胞-基质间的正常作用造成破坏,并与基质金属蛋白酶因子共同参与口腔炎症发生过程^[11]。本研究结果还显示,龈沟液MUC-4单独诊断PI价值良好,可作为临床诊断PI的重要辅助指标。

HIF-1 α 属于HIF-1的组成亚基之一,在细胞低氧应激反应及调节应答中具有关键作用,且对多种促炎因子具有促进作用,能够通过炎症、氧化应激等途径参与炎症性、感染性疾病^[12]。一项动物实验证实,牙周炎组织处于低氧或缺氧状态,HIF-1 α 阳性表达会加重牙周炎程度^[13]。本研究结果与上述实验结果相符,并发现其与ISQ值呈负相关。结合Afacan B等^[14]报道考虑为:在牙周炎组织的成纤维细胞中,HIF- α 会通过应激性过表达刺激纤维母细胞增殖,从而应对低氧状态;同时,低氧条件下,HIF-1 α 可经由多条信号通路加速炎症反应、诱导牙周膜细胞的凋亡和自噬性死亡,且其介导的低氧反应是炎症的重要反馈机制,参与牙周炎过程中的组织破坏。本研究还发现,龈沟液HIF-1 α 在PI诊断中表现出良好价值,能为临床早期诊断PI提供有效依据。

MCP-1属于趋化因子族群,是一种可激活多种骨细胞并加快细胞迁移的炎症细胞因子,是炎症反应过程中的重要递质。既往相关研究表明,牙周组织中的巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞均可表达和分泌MCP-1至牙龈组织及龈沟液中^[15]。王仁兰^[16]报道中指出,局部组织内MCP-1水平会随着牙周炎症进展而升高。本研究结果证实,观察组龈沟液MCP-1高于对照组,与ISQ值呈负相关,推测原因,MCP-1可在多种刺激因素下大量合成,还可在肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等致炎因子的诱导下上调表达,从而参与牙周炎症发生发展进程^[17]。同时,研究显示,巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞具有调控破骨细胞介导骨吸收的作用,MCP-1可在上述多种细胞刺激下间接参与牙周骨稳态的调控^[18]。且本研究表明,龈沟液MCP-1水平对PI具有良好诊断价值,能够提供诊断信息。

此外,本研究创新性发现,龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1联合诊断PI的AUC高达0.900,较各指标单独诊断明显提高,为临床及早诊断PI提供更客观、可检测的数据支持,从而优化单纯依靠PD及骨吸

收变化的诊断方式。以各指标最佳截断值为界进行分析,龈沟液MUC-4低水平、HIF-1 α 、MCP-1高水平会显著增加PI发生危险度,进一步佐证了龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1在PI诊治中的可能重要检测价值。本研究不足之处:病人例数较少,以及未对PI患者治疗前后龈沟液MUC-4、HIF-1 α 、MCP-1的动态变化进行监测,需作进一步分析。

参考文献

- [1] Peng K, Zhou Y, Dai Y, et al. The effect of denture restoration and dental implant restoration in the treatment of dentition defect: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3):3267-3276.
- [2] 李冠娥,张彬,范新昊.慢性牙周炎导致牙列缺损患者种植修复治疗近远期临床效果分析[J].*中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(3):298-302.
- [3] Sato R, Matsuura T, Akizuki T, et al. Influence of the bone graft materials used for guided bone regeneration on subsequent peri-implant inflammation: an experimental ligature-induced peri-implantitis model in Beagle dogs [J]. *Int J Implant Dent*, 2022, 8(1):3.
- [4] 焦鹏. MMP-7和MUC-4在慢性牙周炎中的表达及临床意义[D]. 长春:吉林大学, 2018:1-53.
- [5] 余海波. 转录因子HIF-1 α 与口腔疾病关系的研究进展[J]. *临床口腔医学杂志*, 2018, 34(2):125-127.
- [6] 颜孟雄,黄婧,杨再波.慢性牙周炎龈沟液IL-10、IL-23、MCP-1与牙周指数的相关性分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(2):255-258.
- [7] Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, et al. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations [J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(Suppl 20):S278-S285.
- [8] 石俊,关振群,王训霞.种植体黏膜与种植体乳头水平及周围软组织稳定性的关系探讨[J]. *上海口腔医学*, 2022, 31(1):75-78.
- [9] 石小哲,马宏丰,赵先兰.黏蛋白4在子宫内膜癌中的表达及临床意义[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1):65-68.
- [10] 姜丹丹,周政,沈玉凤,等.黏蛋白-4和基质金属蛋白酶-7在种植体周病中的表达及意义[J]. *华西口腔医学杂志*, 2022, 40(1):45-51.
- [11] Lundmark A, Johannsen G, Eriksson K, et al. Mucin 4 and matrix metalloproteinase 7 as novel salivary biomarkers for periodontitis [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(3):247-254.
- [12] Yong J, von Bremen J, Groeger S, et al. Hypoxia-inducible factor 1-alpha acts as a bridge factor for crosstalk between ERK1/2 and caspases in hypoxia-induced apoptosis of cementoblasts [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20):9710-9723.
- [13] 李坤阳,李玮,左春然,等.夏枯草黄酮抑制大鼠牙周炎低氧诱导因子1 α 表达的治疗机制[J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(2):151-154.

血清 Sox2、p53、ST2 水平变化与肺腺癌化疗预后转归的关系

庄大洁¹ 李玉婷¹ 宋忠全¹ 李秀凤² 吴立平^{3*}

[摘要] 目的 探究血清 Sox2、p53、ST2 水平变化与肺腺癌化疗预后转归的关系。方法 分析 2020 年 7 月至 2021 年 12 月到潍坊市人民医院进行肺腺癌化疗的 120 例患者,根据实体肿瘤的疗效评价标准,将患者分为预后良好组和预后不良组,比较两组患者的一般资料及血清 Sox2、p53、ST2 水平变化,并对血清中 Sox2、p53、ST2 水平变化与肺腺癌化疗预后转归情况进行相关性分析。结果 化疗后预后不良组患者的血清 Sox2、p53、ST2 水平明显高于化疗预后良好组患者,差异有统计学意义($t=12.382, 18.513, 11.244, P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,血清 Sox2、p53、ST2 水平变化是晚期肺腺癌化疗患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。以血清 Sox2、p53、ST2 表达水平的数据建立 ROC 分析模型,三者曲线下面积分别为 0.691、0.756、0.656,对肺腺癌患者化疗预后转归具有一定的预测价值($P<0.05$)。结论 血清 Sox2、p53、ST2 水平变化与肺腺癌的转归密切相关,临床可通过检测血清 Sox2、p53、ST2 水平变化预测肺腺癌化疗患者预后转归的情况。

[关键词] Sox2; p53; ST2; 肺腺癌; 化疗; 转归

Relationship between the changes of serum Sox2, p53, ST2 levels and the prognosis of lung adenocarcinoma after chemotherapy

ZHUANG Dajie¹, LI Yuting¹, SONG Zhongquan¹, LI Xiufeng², WU Liping^{3*}

(1. Department of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Weifang, Shandong, China, 261053;

2. Department of Respiratory Medicine, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261053;

3. Department of Respiratory Medicine, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong, China, 261000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum Sox2, p53, ST2 levels and prognosis of lung adenocarcinoma after chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was performed on 120 patients receiving lung adenocarcinoma chemotherapy in Weifang People's Hospital from July 2020 to December 2021. According to the efficacy evaluation criteria of solid tumors, patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group. The general information and changes of serum Sox2, p53 and ST2 levels of the two groups were compared, and the correlation between the changes of serum Sox2, p53 and ST2 levels and the prognosis of lung adenocarcinoma after chemotherapy was analyzed. **Results** The levels of Sox2, p53 and ST2 in patients with poor prognosis after chemotherapy were significantly higher than those in patients with good prognosis after chemotherapy, with statistical significance ($t=12.382, 18.513, 11.244, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the changes in serum Sox2, p53 and ST2 levels were the influencing factors of poor prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma treated with chemotherapy. The ROC analysis model was established based on the expression levels of serum Sox2, p53 and ST2, and the areas under the curves of the three were 0.691, 0.756 and 0.656, respectively, which had certain predictive

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH261)

作者单位:1. 潍坊医学院临床医学系, 山东, 潍坊 261053

2. 潍坊市人民医院呼吸内科, 山东, 潍坊 261000

3. 潍坊市人民医院呼吸科, 山东, 潍坊 261000

*通信作者:吴立平, E-mail: wfwlp98@hotmail.com

value for the prognosis of lung adenocarcinoma patients undergoing chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion** The changes of serum Sox2, p53 and ST2 levels are closely related to the prognosis of lung adenocarcinoma. The changes of serum Sox2, p53 and ST2 levels can be used to predict the prognosis of patients with lung adenocarcinoma after chemotherapy.

[KEY WORDS] SOX2; P53; ST2; Lung adenocarcinoma; Chemotherapy; Outcome

肺癌是我国发病率和死亡率较高的疾病^[1],其中肺腺癌是肺癌中常见的类型,其多起源于支气管粘膜上皮或大支气管粘液腺^[2]。常见症状有两侧胸壁疼痛、胸闷、胸痛、呼吸困难等,若肺腺癌出现转移则会引发对应器官的疼痛。在肺腺癌早期可通过手术切除达到治疗的目的,但由于多数肺腺癌患者确诊后,已是晚期且伴随着转移,因此肺腺癌也具有较低的治愈率和生存率^[3]。肺癌转归是由多基因调控的过程,p53抑癌基因53(tumor suppressor gene 53, p53)是较为明确的与肿瘤相关的抑癌基因^[4];Sox2干细胞转录因子(SRY-box containing gene 2)是SOX基因家族的成员,其所编码的蛋白参与了早期胚胎形成、决定性别、决定细胞命运及肿瘤发生等生物学过程,并已证实多种恶性肿瘤发生和发展。同时,致癌抑制因子2(suppression of tumorigenicity 2, ST2)是IL-33的特异性受体,而IL-33与肺癌、肝癌、头颈部鳞癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌等众多肿瘤的转归也有着密切联系^[5]。本文对血清中Sox2、p53、ST2水平变化与肺腺癌化疗预后转归的相关性进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2020年7月至2021年12月到潍坊市人民医院进行肺腺癌化疗的患者120例,纳入标准:①病理诊断为肺腺癌的患者;②初次化疗的患者;③肿瘤TNM分期明确的患者^[6]。排除标准:①临床资料不完整的患者;②合并有其他恶性肿瘤的患者。化疗后随访3个月后,根据实体肿瘤评价标准^[7],将患者分为预后良好组和预后不良组,预后效果评估标准^[7]如下:①肿瘤消除且持续1个月则判定为完全缓解;②无其他病情恶化,且肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积缩小 $\geq 50\%$,并持续时间大于等于30天则判定为部分缓解;③肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积缩小 $< 50\%$,或增大 $\leq 25\%$ 则判定为稳定;④肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积增大 $> 25\%$ 则判定为进展。将化疗后完全缓解、部分缓解和稳定的患者分为预后良好组,将

化疗后进展的患者分为预后不良组。其中预后良好组患者39例,预后不良组81例;其中预后良好组男性24例、女性15例,患者年龄平均(55.38 \pm 9.88)岁。预后不良组男性53例、女性28例,患者年龄平均(56.91 \pm 10.52)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有入试者均知情并签署同意书。本实验经伦理委员会批准。

1.2 观察指标

抽取所有患者化疗前空腹状态下的静脉血4~6 mL,以10 cm离心半径、3 000 r/min下离心15 min,取上清液于-80℃的冰箱中待测。检测技术人员严格按照ELISA检测试剂盒上的酶联免疫吸附法检测血清中的Sox2、p53、ST2、MAGEA1(黑色素瘤抗原A1)、肿瘤/睾丸抗原G抗原7(GAGE7)和PGP9.5(蛋白基因产物9.5)水平;其中Sox2(杭州凯保罗生物科技有限公司)、p53(杭州凯保罗生物科技有限公司)、ST2(北京利德曼生化股份有限公司)、MAGEA1(杭州凯保罗生物科技有限公司)、肿瘤/睾丸抗原G抗原7(杭州凯保罗生物科技有限公司)、PGP9.5(杭州凯保罗生物科技有限公司)。

化疗三个周期后观察患者的预后转归情况。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0对数据进行处理,其中计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较独立行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料及血清Sox2、p53、ST2表达水平比较

预后不良组的血清Sox2、p53、ST2表达水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 肺腺癌患者转归的多因素分析

以单因素分析中有意义的因素作为自变量,分别影响肺腺癌患者转归的变量进行多因素分析。结果显示,血清Sox2、p53、ST2表达水平高是晚期肺腺癌化疗患者预后不良的影响因素($P<0.05$)。见表2。

表1 两组患者的一般资料及血清 Sox2、p53、ST2 表达水平比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of general information and expression levels of Sox2, p53 and ST2 in serum between 2 groups [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	预后良好组(n=39)	预后不良组(n=81)	χ^2/t 值	P值
性别			0.174	0.677
男	24(61.5)	53(65.4)		
女	15(38.5)	28(34.6)		
年龄	55.38±9.88	56.91±10.52	0.761	0.448
TNM分期			0.290	0.772
Ⅱ期	15(38.5)	28(34.6)		
Ⅲ期	14(35.9)	32(39.5)		
Ⅳ期	10(25.6)	21(25.9)		
Sox2(U/mL)	8.62±1.51	15.42±3.26	12.382	0.000
p53(U/mL)	7.91±1.36	16.88±2.87	18.513	0.000
ST2(pg/mL)	352.69±88.36	655.36±156.29	11.244	0.000
MAGEA1	12.26±4.07	13.43±4.16	1.453	0.149
GAGE7	4.28±1.58	4.81±1.63	1.685	0.095
PGP9.5	1.47±0.44	1.64±0.52	1.760	0.081

表2 肺腺癌患者预后转归的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of prognosis in patients with lung adenocarcinoma

指标	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	P值
Sox2 表达	0.823	0.241	11.625	2.277(1.419~3.655)	0.001
p53 表达	0.986	0.263	14.028	2.680(1.600~4.491)	0.000
ST2 表达	0.758	0.238	10.115	2.134(1.338~3.405)	0.001

2.3 血清 Sox2、p53、ST2 表达水平对肺腺癌患者化疗预后转归的预测价值分析

以血清 Sox2、p53、ST2 表达水平的数据建立 ROC 分析模型,结果显示血清 Sox2、p53、ST2 表达水平与肺腺癌患者化疗预后转归具有一定的预测价值。见表3、图1。

表3 血清 Sox2、p53、ST2 表达水平对肺腺癌患者化疗预后转归预测的 ROC 曲线

Table 3 ROC curve of serum Sox2, p53 and ST2 expression levels in predicting prognosis of lung adenocarcinoma patients after chemotherapy

指标	AUC	灵敏度	特异度	准确度	P值
Sox2	0.691	0.791	0.754	0.788	<0.05
p53	0.756	0.812	0.798	0.806	<0.05
ST2	0.656	0.775	0.705	0.736	<0.05

3 讨论

近年来肺腺癌的发病率逐渐升高,且在确诊时多已到中晚期或已出现转移的状况,具有强侵袭性,转移速度快,高复发率的特点^[8]。辅助化疗治疗是癌症治疗中的常用手段,可有效改善

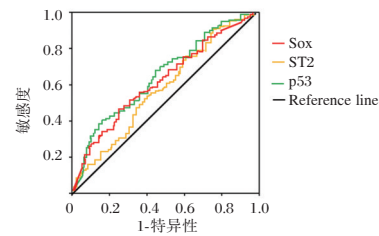


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

患者病情,杀死或抑制肿瘤的发展。因此明确肺癌的发生发展机制,并及时的作出对应的预防和治疗,对提高肺癌患者预后等有重要意义。

本研究显示血清中 Sox2、p53、ST2 表达水平高是肺腺癌患者预后转归的危险因素,同时以血清 Sox2、p53、ST2 表达水平的数据建立 ROC 分析模型,三者曲线下面积分别为 0.691、0.756、0.656,可见 Sox2、p53、ST2 表达水平对肺腺癌患者化疗预后转归具有一定的预测价值。Sox2 作为 Sox 基因家族成员,其参与着细胞的增殖、癌性转变和恶性肿瘤的发生和发展。王永芳等在研究中表明^[9], Sox2 通过多因子、多通路的网络系统调控,可控制细胞增殖和恶性转化促进肺癌的发生,并可引发肺癌细胞迁移和发展。Sox 是关键性的胚胎干细胞转录因子,其可维持干细胞的增值、更新和分化。肿瘤干细胞假说中提出,肿瘤干细胞可通过不对称分裂,产生有相同性质的肿瘤干细胞以及不同分化程度且非致瘤性的肿瘤细胞。在肺癌的发生发展中,肺癌干细胞对肿瘤的抗化疗及转归有着重要影响。而 Sox2 等胚胎干细胞自我更新的核心转录因子,与肺癌的转归及恶性转移也有着重要的关系。因此,Sox2 的表达可能与肺腺癌的化疗后的预后和转归密切相关。陈国萍等在研究中指出^[10],肺癌患者血清中的 p53、Sox2 抗体阳性检出率明显高于肺部良性病变患者,且具有良好的灵敏度和特异度。P53 基因是具有高突变率的抑癌基因,临床研究发现其在多种癌症肿瘤病灶组织中均具有明显的阳性表达特点。肺腺癌也属于非小细胞癌(non-smallcelllungcancer, non-smallcell-lungcarcinoma, NSCLC),约占肺癌总数的 80%~85%。在 NSCLC 患者的血清中 P53 基因大多有过表达或突变等现象,且 p53 普遍存在于不同时期的 NSCLC 患者体内^[11]。同时,研究显示在 p53 水平表达较高时,患者的生存时间及 1~5 年生存率低于平均水平^[12]。本研究结果显示,在肺腺癌化

疗的预后不良组患者的 p53 水平明显高于预后良好组,可见 p53 水平与肺腺癌的预后转归有着明显联系。徐思璞等^[13]也在研究中证实,通过 ELISA 法检测血清 p53 (S-p53) 基因证实了其可作为无症状、高风险的肺癌群体的常规筛查标志物。IL-33 受体 ST2 是 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)/IL-1 受体家族的一员,其包含跨膜性 ST2、可溶性 ST2(solubleST2, sST2)及变异性 ST2 三种亚型。主要表达于肥大细胞、Th2 和 ILC2 表面。以往研究中发现,IL-33 在多种肿瘤中表达异常,IL-33/ST2 信号通路参与了肿瘤的转归,其对应的信号通路也是多种致瘤信号的交汇点。本研究结果显示,ST2 水平是肺腺癌患者转归的主要影响因素。胡霞等研究表明^[14],IL-33 除通过肿瘤细胞自分泌促进肿瘤的增殖及转移外,还可以通过旁分泌的方式参与肿瘤的生长,同时 IL-33/ST2 可在作用于调节性 T 细胞、骨髓来源的抑制细胞等多种免疫细胞,调节肿瘤微环境参与肿瘤转归。其中,IL-33 可通过促进肺 ST2+Tregs 细胞的增值,从促进肺转移性肿瘤生长。同时,凌夏君等^[15-16]的研究结果显示,Th2 免疫反应参与了非小细胞肺癌形成与发展,ST2 主要表达 Th2 细胞中,ST2 是 Th2 免疫反应的“开关”,ST2 介导的 Th1/Th2 细胞因子漂移有参加肺癌发生和发展的可能。

综上所述,血清 SOX2、p53、ST2 水平变化与肺腺癌的转归密切相关,临床可通过检测血清 SOX2、p53、ST2 水平变化预测肺腺癌化疗患者的预后转归情况。

参考文献

- [1] 刘琳琳,姜春叶,陈佳燕. 肺癌高危人群癌症防治核心知识认知情况调查[J]. 华南预防医学, 2021, 47(3):315-318.
- [2] Denisenko TV, Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis. 2018, 25, 9(2):117.
- [3] Sun GZ, Zhao TW. Lung adenocarcinoma pathology stages related gene identification[J]. Math Biosci Eng, 2019, 28, 17(1):737-746.
- [4] 赖永才,罗志刚,毛炜,等. TIP30 与 p53、ki67 在肺癌中表达的相关性及意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(6):1021-1026.
- [5] 庞盼,赵凯,王博,等. 非小细胞肺癌患者中 IL-33 及其受体 ST2 对 Th1/Th2/Th17 型细胞因子的影响[J]. 现代免疫学, 2020, 40(5):379-385.
- [6] 叶波,赵珩. 第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(6):337-342.
- [7] 张百红,岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11):845-847.
- [8] 承柯伟,方晓明,吴玉英. 3 种血清指标水平与晚期肺腺癌化疗患者预后的相关性分析[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24):10-12+16.
- [9] 王永芳,张春芳,陈昊. 干细胞转录因子 SOX2 与非小细胞肺癌的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(16):2807-2810.
- [10] 陈国萍,朱晓莉,朱兴龙. 血清 Sox2 抗体、p53 抗体联合检测对肺小结节良恶性的鉴别诊断[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5):630-632.
- [11] 练敏芳. 血清 7 种肺癌自身抗体检测对非小细胞肺癌诊断和预后判断的意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(S1):35-37.
- [12] 张卫东,江刚,吴怀球,等. 细胞核相关抗原(ki67)和 p53 表达对非小细胞肺癌患者预后的意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(27):57-63.
- [13] 徐思璞,乔金平,费广鹤. 七项自身抗体在肺癌诊断中的应用[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(6):971-975.
- [14] 胡霞,单晶,孙晓滨. IL-33/ST2 途径在肿瘤发生和发展中作用的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(4):366-371.
- [15] 凌夏君,许姣,李献文,等,庄志方. ST2 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(6):726-728+734.
- [16] 古晓娟,张映华,唐欢. 不同 T 分期肺癌患者血清 Th1/Th2 平衡及 MMP-9、TIMP-1 水平变化分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9):1541-1544.
- [14] Afacan B, Keleş Yücel ZP, Paşalı Ç, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients[J]. J Periodontol, 2020, 91(11):1495-1502.
- [15] 赵诣,胡竹林,李茵. 不同牙周炎症状态下龈沟液细胞因子的变化研究[J]. 北京口腔医学, 2020, 28(3):145-148.
- [16] 王仁兰. MCP-1 和 MIP-1α 在牙龈炎和牙周炎患者体液中的表达水平及意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(10):1476-1479.
- [17] Yilmaz D, Gönüllü E, Gürsoy M, et al. Salivary and serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inhibitory factor, and fractalkine in relation to rheumatoid arthritis and periodontitis [J]. J Periodontol, 2021, 92(9):1295-1305.
- [18] Zhu N, Zheng X, Qiao W, et al. Activation of GATA-binding protein 4 regulates monocyte chemoattractant protein-1 and chemotaxis in periodontal ligament cells[J]. J Periodontal Res, 2022, 57(1):195-204.

(上接第 995 页)

血清 sICAM-1 联合超声检查对肝内胆汁淤积孕妇不良妊娠结局的预测价值

陈婷婷* 陆月婷 陈月清

[摘要] **目的** 探讨血清可溶性细胞间粘附分子(sICAM-1)联合超声检查预测肝内胆汁淤积(ICP)孕妇不良妊娠结局的价值。**方法** 选取广东医科大学附属第二医院产科2020年1月至2021年12月ICP孕妇106例,依据妊娠结局分为对照组(妊娠结局良好)与观察组(妊娠结局不良)。比较两组动脉血流动力学指标[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)以及收缩期峰值流速(S)/舒张期峰值流速(D)]、血清sICAM-1水平,分析不良妊娠结局的影响因素,采用ROC曲线分析动脉血流动力学指标、sICAM-1预测ICP孕妇不良妊娠结局的价值。**结果** 不良妊娠结局发生31例(29.25%)。观察组S/D、血清sICAM-1水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归显示,S/D升高($OR=46.413$)、sICAM-1升高($OR=1.043$)为不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,S/D、sICAM-1及联合指标的AUC分别为0.741、0.756、0.941,敏感度分别为0.903、0.547、0.827,特异度分别为0.507、0.871、0.968。**结论** 血清sICAM-1联合超声检查ICP不良妊娠结局可有效弥补超声特异度不足,提高诊断效果,具有应用价值。

[关键词] 肝内胆汁淤积;不良妊娠结局;超声;sICAM-1

Predictive value of serum sICAM-1 combined with ultrasonography on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with intrahepatic cholestasis

CHEN Tingting*, LU Yueqing, CHEN Yueqing

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the value of serum soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-1) combined with ultrasonography in predicting adverse pregnancy outcome of pregnant women with intrahepatic cholestasis (ICP). **Methods** A total of 106 pregnant women with ICP were selected from the Department of Obstetrics of the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from January 2020 to December 2021. According to pregnancy outcomes, they were divided into the control group (good pregnancy outcome) and the observation group (bad pregnancy outcome). Arterial hemodynamics and serum sICAM-1 levels were compared between the two groups, and the influencing factors of adverse pregnancy outcomes were analyzed. ROC curve was used to analyze the arterial hemodynamic parameters and the value of sICAM-1 in predicting adverse pregnancy outcome of ICP. **Results** Adverse pregnancy outcomes occurred in 31 cases (29.25%). The levels of S/D and serum sICAM-1 in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression showed that increased S/D ($OR=5.334$) and sICAM-1 ($OR=1.009$) were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of S/D, sICAM-1 and combined indicators were 0.741, 0.756 and 0.941, respectively, the sensitivities were 0.903, 0.547 and 0.827, and the specificities were 0.507, 0.871 and 0.968, respectively. **Conclusion**

基金项目:湛江市非资助科技攻关专题(2019B101)

作者单位:广东医科大学附属第二医院妇产科B超室,广东,湛江 524000

*通信作者:陈婷婷, E-mail:chentt20020@163.com

Serum sICAM-1 combined with ultrasonography to detect adverse pregnancy outcomes of ICP can effectively make up for the lack of ultrasound specificity, improve the diagnostic effect, and has application value.

[KEY WORDS] Intrahepatic cholestasis; Adverse pregnancy outcome; Ultrasound; sICAM 1

肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis pregnancy, ICP)多在妊娠中晚期并发,围产期可致胎儿窘迫、早产等并发症,是围产儿病死率增加的重要因素^[1-2]。根据孕妇状况早期判断ICP并及时给予干预,能够有效延缓并控制病情,降低围产期并发症发生率,对孕妇及胎儿预后至关重要。胎儿经脐带连接于母体,脐带动脉血流动力变化在胎儿并发症以及预后判断上具有一定价值,但是特异度一般^[3]。目前ICP发病机制尚未明晰,免疫紊乱可能是ICP发生发展过程中的重要因素^[4]。细胞间黏附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)属于免疫球蛋白超家族,是其核心成员之一,参与血管内皮活化以及免疫应答,并在其中承担着重要作用。研究显示,可溶性ICAM-1(Soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)应用于ICP诊断具有较高特异度^[5]。因此推测sICAM-1与超声检查可弥补超声检查特异度不足,提高ICP诊断效果。本研究将探讨sICAM-1联合超声检查预测ICP孕妇不良妊娠结局的价值,以期为临床诊疗提供数据支持。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取广东医科大学附属第二医院产科2020年1月至2021年12月ICP孕妇106例,依据妊娠结局划分组别,妊娠结局良好设为对照组,妊娠结局不良设为观察组。纳入标准:①参照《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)》^[6]中ICP相关标准明确诊断;②年龄20周岁以上;③单胎妊娠;④孕周在25周以上;⑤知晓本研究内容并签署同意书。排除标准:①并发高血压等症;②合并恶性肿瘤;③孕期或孕期出现严重感染;④合并内分泌疾病;⑤合并肝功能病变。本研究经广东医科大学附属第二医院伦理协会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 超声检查

设备为美国GE Voluson E8多普勒超声诊断仪。孕妇取平卧位,探头确定胎盘位置,检查胎儿

状况,包括胎盘位置及成熟度、双顶径、股骨长度、胸腹径以及羊水量,与此同时,观察胎儿脐带所在位置,对胎儿先天性畸形等状况进行排除。取胎盘与脐带连接处,调整取样容积2.5 mm,血流方向夹角调整小于60°,当稳定标准心动周期频谱出现5个后,再测量脐动脉血流参数,包括搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)以及收缩期峰值流速(systolic peak velocity, S)与舒张期峰值流速(diastolic peak velocity, D),并计算比值S/D。

1.2.2 血清sICAM-1水平测定

采集孕妇空腹静脉血5 mL于非抗凝真空采血管中,3 000 r/min,离心半径13.5 cm,离心10 min,留取上层血清,置于-80℃环境保留待测。采用酶联免疫吸附法测定sICAM-1水平,试剂盒购自上海信然生物技术有限公司,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0处理资料并行统计分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,进行描述性分析;采用多元Logistic回归分析不良妊娠结局发生的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析sICAM-1、超声参数及联合指标预测不良结局的效能。应用Graphpad prism8进行绘图分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良妊娠结局情况及两组基线资料

106例ICP孕妇中,不良妊娠结局发生31例,发生率为29.25%。发生例次41次,主要包括胎儿窘迫、流产、早产、低体重儿、新生儿窒息等,分别有7例次、3例次、10例次、13例次、8例次。两组基线资料:对照组年龄22~37岁,平均(28.58±3.44)岁,BMI 22.9~27.6 kg/m²,平均(24.82±1.37)kg/m²;观察组年龄23~36岁,平均(28.45±3.14)岁,BMI 21.7~27.8 kg/m²,平均(24.76±1.24)kg/m²。两组年龄、BMI比较差异无统计学意义($t=0.184, 0.230$; $P=0.854, 0.818$)。

2.2 两组超声参数PI、RI、S/D水平比较

两组PI、RI比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组S/D水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组超声参数PI、RI、S/D水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of ultrasound parameters PI, RI and S/D levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PI	RI	S/D
对照组	75	1.97±0.46	0.82±0.11	5.31±0.76
观察组	31	2.06±0.54	0.84±0.13	5.88±0.53
t值		0.870	0.807	3.806
P值		0.386	0.422	<0.001

2.3 两组血清sICAM-1水平比较

对照组血清sICAM-1水平为(242.56±57.94)ng/mL,观察组血清sICAM-1水平为(307.35±63.58)ng/mL。观察组血清sICAM-1水平高于对照组,差异有统计学意义($t=4.894, P<0.001$)。

2.4 影响不良妊娠结局的多因素分析

以妊娠结局为因变量,将S/D、sICAM-1作为自变量纳入多元Logistic回归模型,分析结果显示:S/D升高($OR=46.413$)、sICAM-1升高($OR=1.043$)为不良妊娠结局的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.5 S/D、sICAM-1预测不良妊娠结局的价值

将S/D、sICAM-1纳入Logistic回归模型,得到预测概率,即联合指标。AUC为0.941,敏感度为0.827,特异度为0.968,优于单一检测($P<0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

ICP是妊娠中晚期常见并发症之一,多具有皮肤瘙痒发黄、血清转氨酶轻微升高等临床表现,可引发缺氧、早产等一系列胎儿不良结局,严重时

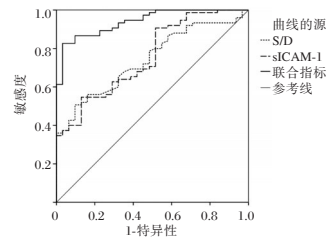


图1 S/D、sICAM-1及联合指标预测不良妊娠结局的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of S/D, sICAM-1 and combined indicators in predicting adverse pregnancy outcomes

能导致围产儿死亡^[7-8]。所以,尽早对ICP孕妇妊娠结局进行有效评估并予以监测,对胎儿围产期安全及健康发育至关重要。国内外研究报道,ICP产妇不良围产儿结局发生率相较于正常妊娠孕妇明显更高,早产率在19%以上,宫内窘迫率在22%以上,死胎率在0.5%左右,羊水污染率在27%左右^[9-10]。本研究结果与上述研究结论较为一致。因此,亟需找寻用于预测ICP孕妇妊娠结局的有效生物标志物,以改善ICP预后及围产儿预后。

超声心电图检查能够对细小肺动脉分支血流变化进行动态观察,正常情况下,胎儿正常肺动脉分支血流收缩期呈单向双峰,而后收缩早期至晚期,主要由高速窄尖峰向低速圆钝峰转变;在舒张早期,该动脉分支血流会出现短暂反向波,继而可转变成持续性正向低速血流^[11]。但是,胆汁酸升高,会使得肺循环阻力明显增加,致PI、RI、S/D发生异常改变^[12]。因此,检测肺动脉血流参数变化可以对肺循环状况作出合理判断。有研究显示,S/D可作为重要指标,用于评估宫内缺氧^[13]。另有研究发现,不良妊娠结局组ICP孕妇S/D水平较妊娠结局良好组更高,S/D升高可能与ICP孕妇出现不良妊娠结局存在关联^[14]。本研究结果与上

表2 影响不良妊娠结局的多因素Logistic回归分析结果

Table 2 Results of multivariate logistic regression analysis on adverse pregnancy outcomes

影响因素	β值	SE值	Wald χ ² 值	OR值	95% CI	P值
S/D	3.838	0.872	19.384	46.413	8.408~256.202	<0.001
sICAM-1	0.042	0.009	22.785	1.043	1.025~1.061	<0.001

表3 S/D、sICAM-1及联合指标预测不良妊娠结局的ROC分析结果

Table 3 ROC analysis results of S/D, sICAM-1 and combined indicators in predicting adverse pregnancy outcomes

指标	AUC	SE值	Cut-off	最佳界值	敏感度	特异度	95% CI	P值
S/D	0.741	0.048	5.360	0.410	0.903	0.507	0.647~0.836	<0.001
sICAM-1	0.756	0.049	301.210	0.418	0.547	0.871	0.659~0.853	<0.001
联合指标	0.941	0.021	0.782	0.794	0.827	0.968	0.899~0.982	<0.001

述研究较为一致,并且进一步分析发现,S/D升高为ICP孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素。其原因或为子宫内膜病理损伤会促使脐动脉血流动力学发生明显改变,进而导致发生不良妊娠结局的风险明显上升。

近些年研究显示,ICP发生与免疫异常密切相关^[15]。sICAM-1为可溶性因子,广泛存在于细胞外基质和细胞表面。正常生理条件下,血清sICAM-1水平极低,但是炎症刺激可促使其高表达^[16]。既往研究表明,孕产妇sICAM-1水平明显升高可增加胎膜早破、早产等不良妊娠结局风险,sICAM-1可能参与妊娠并发症发生^[17]。目前sICAM-1与ICP关系仍未明晰。本研究结果显示,sICAM-1水平升高为ICP孕妇不良妊娠结局的独立危险因素。究其缘由,sICAM-1水平升高,可辅助中性粒细胞黏附、穿越内皮细胞抵达炎症部位,加剧ICP孕妇机体炎症反应,与此同时,募集的浸润中性粒细胞又会对内皮细胞产生刺激作用,进一步合成、释放sICAM-1,产生正向促进作用,使血清sICAM-1水平在短期内发生明显上升^[18]。sICAM-1水平也可作用于胎膜间基质,致其损伤、胎膜不稳定性增加,从而诱发胎膜早破。此外,本研究还发现,S/D、sICAM-1及联合指标均有一定预测价值。当取最佳界值时,S/D、sICAM-1及联合指标的敏感度分别为0.903、0.547、0.827,特异度分别为0.507、0.871、0.968。超声检查预测特异度一般,而二者联合特异度增加,可弥补超声检查特异度不足,提高预测效果。因此,临床可测定血清sICAM-1水平,联合超声检查来提高预测ICP孕妇不良妊娠结局的准确率,从而减少不良妊娠结局发生。

综上,sICAM-1或参与ICP孕妇不良妊娠结局发生,S/D升高、sICAM-1为不良妊娠结局的独立危险因素。临床可监测sICAM-1变化,联合超声检查来评估预测ICP孕妇不良妊娠结局,尽早及时给予干预,降低不良结局发生率。

参考文献

- [1] Nielsen JH, Lykke JA. Differentiated timing of induction for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy-A historical cohort study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(2): 279-285.
- [2] 战姝妍,王立媛,姜全威. 产妇不良分娩结局发生情况及影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 232-234.
- [3] 王生兰,李洁,王福华. 胎儿血流动力学参数对胆汁淤积导致胎儿窘迫的诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(12): 1610-1612+1616.
- [4] 何妍春,胡文胜,曹芬. 血清免疫学指标与妊娠期肝内胆汁淤积症母婴结局关系的调查分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(10): 1239-1241.
- [5] 崔德慧,张丽明. TSH、FT4、IL-12及sICAM-1在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中表达水平及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 762-764.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1575-1578.
- [7] Sitaula D, Timalsina S, Sharma B, et al. Prevalence and Pregnancy Outcomes of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy [J]. J Nepal Health Res Counc, 2021, 19(2): 321-326.
- [8] 热依汗古丽·买买提,刘海燕,韩文晖,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对早产发生率的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(10): 1415-1418.
- [9] Batsry L, Zloto K, Kalter A, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(4): 881-887.
- [10] 郭东侠,刘淑娟,赵耀红,等. 不同血清TBA水平及终止妊娠时间对妊娠期肝内胆汁淤积症患者围产儿结局的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(26): 59-61.
- [11] 程佳梨,梁月月,朱玲. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇脐动脉血流参数、血清总胆汁酸、甘胆酸与新生儿肺损伤关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2138-2141.
- [12] Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations [J]. J Hepatol, 2021, 74(5): 1087-1096.
- [13] 陈江红,王娜,黄乃磊. 彩超检测胎儿大脑中动脉、脐动脉及联合胎心监护在预测胎儿宫内缺氧中的价值[J]. 军事医学, 2016, 40(11): 931-933.
- [14] 许丽丽. 血清红细胞葡萄糖6-磷酸脱氢酶联合超声检查对肝内胆汁淤积孕妇不良妊娠结局预测价值的研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(10): 95-98.
- [15] 邬瑞霞,雷蔚华,龚景进,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清总胆汁酸水平与炎症因子、Th17/Treg平衡及母婴结局的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(13): 2560-2563.
- [16] 赵俊娅,王珂,乔博,等. 心外科ICU患者术后感染血清降钙素原、PSGL-1、sICAM-1与心肌肌钙蛋白I的变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 869-873.
- [17] 于爽,王瑚. 血清sICAM-1、sVCAM-1、TNF- α 在妊娠期肝内胆汁淤积症表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(2): 381-384+封3.
- [18] 孙晓彤,郭因,曲涛,等. 凝血功能与炎症标志物在妊娠期肝内胆汁淤积症中的变化分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(8): 638-643.

老年脑卒中后抑郁水平与5-HT、炎症因子和BDNF水平的关系

徐倩倩¹ 钱旭东¹ 孙凡¹ 刘恒¹ 窦志杰¹ 龚静² 张建^{1*}

[摘要] 目的 探究老年脑卒中后患者抑郁水平与血清单胺类递质(5-HT)、炎症因子(TNF- α 、IL-6)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平的关系。方法 选取2019年3月至2021年12月承德医学院附属医院神经内科收治的老年脑卒中后患者223例为研究对象,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估患者抑郁水平,将HAMD评分 ≥ 9 分的95例患者纳入抑郁组,HAMD评分 < 9 分的128例患者纳入非抑郁组。检测所有患者血清5-HT、TNF- α 、IL-6和BDNF水平,并绘制ROC曲线分析上述因子对老年脑卒中后抑郁的诊断价值。结果 非抑郁组血清5-HT、BDNF水平均高于抑郁组,差异有统计学意义($t=3.559, 2.773, P<0.05$);非抑郁组血清TNF- α 、IL-6水平均低于抑郁组,差异有统计学意义($t=15.032, 9.976, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,5-HT ($\beta=317, OR=1.373$)、TNF- α ($\beta=0.273, OR=1.314$)、IL-6 ($\beta=0.916, OR=2.838$)是老年脑卒中后抑郁的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线显示,血清5-HT、TNF- α 和IL-6三者联合检测的AUC为0.924,敏感性、特异性分别为94.74%、86.72%,优于单一检测($P<0.05$)。结论 老年脑卒中后患者抑郁的发生可能与其血清单胺类递质分泌减少、血清炎症因子水平升高有关。

[关键词] 脑卒中; 抑郁; 单胺类递质; 脑源性神经营养因子; 炎症因子

The relationship between depression level and levels of 5-HT, inflammatory factors and BDNF in the elderly after stroke

XU Qianqian¹, QIAN Xudong¹, SUN Fan¹, LIU Heng¹, DOU Zhijie¹, GONG Jing², ZHANG Jian^{1*}

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, China, 067000; 2. Department of Internal Medicine, Longhua Hospital, Chengde, Hebei, China, 067000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between depression level and serum monoamine transmitter (5-HT), inflammatory factors (TNF- α , IL-6) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in elderly post-stroke patients. **Methods** A total of 223 elderly post-stroke patients admitted to the Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College from March 2019 to December 2021 were selected as the research objects. The Hamilton Depression Scale (HAMD) was used to evaluate the depression level of the patients, and the HAMD score was ≥ 9 points. 95 patients were included in the depression group, and 128 patients with HAMD score < 9 were included in the non-depressed group. Serum levels of 5-HT, TNF- α , IL-6 and BDNF were detected in all patients, and the ROC curves were drawn to analyze the diagnostic value of the above factors for post-stroke depression in the elderly. **Results** The serum levels of 5-HT and BDNF in the non-depressed group were higher than those in the depression group, and the difference was statistically significant ($t=3.559, 2.773, P<0.05$). The serum levels of TNF- α and IL-6 in the non-depressed group were lower than those in the depression group, the difference was statistically significant ($t=15.032, 9.976, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 5-HT ($\beta=317, OR=1.373$),

科研基金:承德市科学技术研究与发展计划项目(201904A042)

作者单位:1.承德医学院附属医院神经内科,河北,承德067000

2.隆化县医院内科,河北,承德067000

*通信作者:张建, E-mail:54459110@qq.com

TNF- α ($\beta=0.273$, $OR=1.314$), IL-6 ($\beta=0.916$, $OR=2.838$) were associated with post-stroke independent influencing factors of depression ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of the combined detection of serum 5-HT, TNF- α and IL-6 was 0.924, and the sensitivity and specificity were 94.74% and 86.72%, respectively, which were better than single detection ($P<0.05$). **Conclusion** The occurrence of depression in elderly post-stroke patients may be related to the decrease of serum monoamine transmitter secretion and the increase of serum inflammatory factor levels.

[KEY WORDS] Stroke; Depression; Monoamine transmitters; Brain-derived neurotrophic factor; Inflammatory factors

近年来,脑卒中呈现出高发病的趋势,已成为威胁老年人群生命健康和安全的重大隐患。脑卒中不仅易引起肢体偏瘫、尿失禁、吞咽障碍等躯体并发症,还伴随着各种心理和情绪障碍^[1-2]。脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是一种与卒中相关的常见精神并发症,患者在从卒中后遗症中恢复时逐渐发展为抑郁状态。鉴于PSD的病理生理学仍不清楚,并且PSD的治疗与转归与患者的生活质量密切相关,因此找到有效的生物标志物来预测卒中后抑郁症的发展非常重要。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑部单胺类神经递质,低水平5-HT可能引起脑部神经元传导功能受损从而诱发PSD^[3]。脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子(神经生长因子)的一种亚型,与机体情感变化、认知功能联系紧密。动物研究和临床研究表明,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)可能在抑郁症的发生和治疗中发挥特殊作用^[4]。本研究旨在讨论老年脑卒中后患者抑郁水平与5-HT、TNF- α 、IL-6和BDNF水平的关系,以期为临床老年PSD患者的评估与干预提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年3月至2021年12月承德医学院附属医院神经内科收治的老年脑卒中后患者223例为研究对象,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)^[5]评估患者抑郁水平,将HAMD评分 ≥ 9 分的95例患者纳入抑郁组,HAMD评分 < 9 分的128例患者纳入非抑郁组。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[6]脑卒中的诊断标准并经MRI确诊;②年龄 ≥ 60 岁;③患者及家属知情并签署同意书。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病或血液系统疾病;②患有其

他神经系统疾病,如意识障碍、帕金森等;③合并脑肿瘤或其他脑损伤;④依从性差,无法配合研究。两组年龄、性别、卒中类型等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经承德医学院附属医院医学伦理会审批并通过。

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

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

因素	抑郁组 ($n=95$)	非抑郁组 ($n=128$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)			1.390	0.166
	69.54 ± 8.63	71.14 ± 8.27		
性别			0.015	0.902
	男 52(54.74)	69(44.53)		
	女 43(45.26)	59(55.47)		
卒中类型			0.332	0.565
	出血性 46(48.42)	57(44.53)		
	缺血性 49(51.58)	71(55.47)		
病灶部位			0.728	0.467
	左半球 19(20.00)	31(24.22)		
	右半球 52(54.74)	67(52.34)		
	双侧半球 8(8.42)	13(10.16)		
	其他 16(16.84)	17(13.28)		
	脑卒中史 25(26.32)	42(32.81)	1.095	0.295
	高血压 31(32.63)	27(21.09)	3.772	0.052
	糖尿病 16(16.84)	35(27.34)	3.409	0.065

1.2 检测方法

于患者入院次日清晨采集所有患者空腹静脉血10 mL,注入含有抗凝剂的试管中混匀后于室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min,离心半径5 cm后取上层血清,保存于 -80°C 冰箱中待测。采用固相夹心法酶联免疫吸附实验使用ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定血清TNF- α 、IL-6和BDNF水平。5-HT为荧光分光光度计方法测定。

1.3 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件进行分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;多组间比较采用单因素方差分析,采用ROC曲线分析各指标诊断价

值,曲线下面积值(AUC)的比较采用非参数检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 5-HT、TNF- α 、IL-6 和 BDNF 水平比较

非抑郁组血清 5-HT、BDNF 水平均高于抑郁组,差异有统计学意义($t=3.559, 2.773, P<0.05$);非抑郁组血清 TNF- α 、IL-6 水平均低于抑郁组,差异有统计学意义($t=15.032, 9.976, P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 5-HT、TNF- α 、IL-6 和 BDNF 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of 5-HT, TNF- α , IL-6 and BDNF between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	5-HT ($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	BDNF (pg/mL)
抑郁组	95	313.33 \pm 101.24	105.21 \pm 14.82	73.52 \pm 15.76	23.22 \pm 5.05
非抑郁组	128	377.52 \pm 152.59	78.35 \pm 11.85	56.18 \pm 10.14	25.18 \pm 5.34
t 值		3.559	15.032	9.976	2.773
P 值		0.001	<0.001	<0.001	0.006

2.2 脑卒中后抑郁的多因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示,5-HT($\beta=317, OR=1.373$)、TNF- α ($\beta=0.273, OR=1.314$)、IL-6($\beta=0.916, OR=2.838$)是老年脑卒中后抑郁的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 脑卒中后抑郁的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of post-stroke depression

影响因素	β 值	S.E 值	Wald	OR 值	95% CI	P 值
5-HT	0.317	0.125	6.431	1.373	1.036~1.541	0.011
TNF- α	0.273	0.112	5.941	1.314	1.082~1.633	0.015
IL-6	0.916	0.398	5.297	2.499	2.012~3.347	0.021
BDNF	1.043	0.572	3.325	2.838	1.102~3.495	0.068

2.3 血清 5-HT、TNF- α 和 IL-6 水平对脑卒中后抑郁的诊断价值

ROC 曲线显示,血清 5-HT、TNF- α 和 IL-6 三者联合检测的 AUC 为 0.924,敏感性、特异性分别为 94.74%、86.72%,优于单一检测($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 5-HT、TNF- α 、IL-6 水平对脑卒中后抑郁的诊断价值

Table 4 The diagnostic values of serum 5-HT, TNF- α and IL-6 levels for post-stroke depression

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感性	特异性	P 值
5-HT	0.855	0.771~0.921	334.78 $\mu\text{g/L}$	0.863	0.805	<0.001
TNF- α	0.732	0.651~0.803	93.67 ng/L	0.790	0.766	<0.001
IL-6	0.754	0.693~0.844	68.15 ng/L	0.832	0.789	<0.001
5-HT+TNF- α +IL-6	0.924	0.865~0.985	334.78 $\mu\text{g/L}$ +93.67 ng/L+68.15 ng/L	0.947	0.867	<0.001

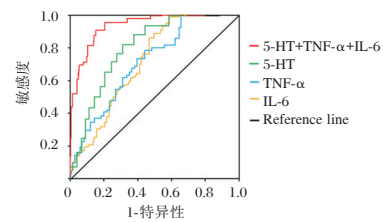


图 1 5-HT、TNF- α 、IL-6 及三项联合的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of 5-HT, TNF- α , IL-6 and their combination

3 讨论

PSD 是一种以主观抑郁、认知功能障碍和兴趣下降为特征的精神疾病。老年 PSD 的发病机制复杂,由心理、生物学和环境等多种因素引发。心理因素大多是指多数老年脑卒中患者因无法承受患病带来的种种不便,加上康复治疗的遥遥无期而滋生抑郁等负性情绪^[7]。生物学因素与神经解剖学和神经递质水平的变化有关,脑卒中导致患者脑组织的结构性损伤,从而导致情绪调节环的损害或影响 5-HT 能通路的系统调节。上述过程可导致 5-HT 处于较低水平,引起脑部神经元传导功能受损从而诱发 PSD,被认为是抗抑郁药物应用的经典理论基础之一^[8-9]。单胺类神经递质和神经细胞因子的合成、释放、摄取、降解及相关炎症细胞因子水平的异常在 PSD 的发生过程中扮演着重要的角色。抑郁障碍均与中枢神经递质 5-HT 功能障碍有关,中枢缺乏 5-HT 能引起抑郁^[10]。本研究结果中,抑郁组 5-HT 水平低于非抑郁组,提示老年 PSD 的发生与破坏了 5-HT 能神经通路,使 5-HT 的减少有关。曾宪晶等^[11]对 PSD 患者实施丹枢逍遥散联合针刺疗法,促进了患者 5-HT 的表达,抑郁程度得以减轻。无论是由血管阻塞(缺血性)还是破裂(出血性)引起的脑卒中,都会导致脑组织缺氧和葡萄糖,从而中断 ATP 的产生。ATP 耗竭导致细胞损伤并最终导致细胞死亡。从死亡或垂死细胞中释放的分子,通常称为危险相关分子模式(DAMP),被位于小胶质细胞表面的模式

识别受体识别。DAMP-TLR 结合启动 NF-KB 信号级联反应,IL-1 β 诱导其自身以及 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子、趋化因子和蛋白酶的合成,这些细胞因子以旁分泌和自分泌方式起作用,加剧脑炎症和损伤^[12]。相关研究表明,脑卒中后产生的促炎细胞因子,如 IL-1 β 、TNF- α 、TNF- α 或 IL-6 可能导致炎症过程的放大、2,3-双加氧酶的广泛激活以及血清素消耗增多^[13]。Zhang L 等^[14]在脑卒中发病 72 h 后对 48 名缺血性脑卒中患者进行了神经精神评估,同时测量了血清 IL-6,发现患者血清 IL-6 水平升高与情绪低落、兴趣丧失、体重/食欲下降和失眠有关。与本研究发现抑郁组患者的 IL-6、TNF- α 水平均高于非抑郁组,说明老年脑卒中后患者抑郁的发生与其血清炎性因子水平升高有关,与上述结论相符合。

BDNF 是神经营养因子家族的成员,在神经元和神经胶质细胞的细胞体中合成,可在中枢神经系统内发挥许多关键功能,如参与大脑中的神经元成熟、突触形成和增强突触可塑性。BDNF 还与许多精神疾病有关,包括精神分裂症、智力障碍和自闭症,以及抑郁症等情绪障碍的发展及其治疗。师佳等^[15]的动物研究揭示了 BDNF 水平降低与中风后抑郁样行为增加之间存在密切关联。Han Z 等^[16]研究了研究了 72 名缺血性卒中患者,发现 PSD 患者急性期血清 BDNF 水平显著低于非 PSD 患者。钟小路等^[17]发现血清 BDNF 水平与脑卒中量表的分数呈负相关,因此较低的血清 BDNF 水平与脑卒中严重程度的增加有关。但在本研究中未得出 BDNF 与老年 PSD 发生有关的结论,这可能与本研究样本量较少、脑卒中病程较短 BDNF 变化不显著、患者脑卒中发病阶段不同、血清 BDNF 水平采样和 PSD 评估的时间不一致有关。

综上,老年脑卒中后患者抑郁的发生率较高,其机制可能与其血清单胺类递质减少、血清炎性因子水平升高有关。

参考文献

- [1] 吴欣娟,李真,曹晶,等.住院脑卒中患者卧床常见并发症与出院后生活质量的相关性研究[J].中华护理杂志,2019,54(10):1445-1449.
- [2] 倪小佳,陈耀龙,蔡业峰.中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J].中国循证医学杂志,2020,20(8):901-912.
- [3] Borroto-Escuela DO, Ambrogini P, Chruścicka B, et al. The Role of Central Serotonin Neurons and 5-HT Heteroreceptor Complexes in the Pathophysiology of Depression: A Historical Perspective and Future Prospects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1927-1940.
- [4] Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2194-2224.
- [5] 严梦琴,肖水源,胡宓.我国一些抑郁量表的中文翻译与信效度问题[J].中国心理卫生杂志,2016,30(7):501-505.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [7] 孔维丹.脑卒中患者情绪障碍情况及其影响因素的分析[J].华南预防医学,2021,47(3):404-406+410.
- [8] Borroto-Escuela DO, Narváez M, Ambrogini P, et al. Receptor Interactions in Multiple 5-HT1A Heteroreceptor Complexes in Raphe-Hippocampal 5-HT Transmission and Their Relevance for Depression and Its Treatment[J]. Molecules, 2018, 23(6):1341-1357.
- [9] Tiger M, Varnäs K, Okubo Y, et al. The 5-HT1B receptor a potential target for antidepressant treatment[J]. Psychopharmacology (Berl), 2018, 235(5):1317-1334.
- [10] 李艳静,翟南因,万芳等.维持性血液透析患者 IL-1 β 、BDNF 及 5-HT 水平与焦虑/抑郁的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,88(12):1935-1938.
- [11] 曾宪晶,周金凤,谢根英,等.丹栀逍遥散联合针刺疗法对脑卒中后抑郁患者 BDNF、5-HT 表达的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(7):1562-1566.
- [12] Wen H, Weymann KB, Wood L, et al. Inflammatory Signaling in Post-Stroke Fatigue and Depression[J]. Eur Neurol, 2018, 80(3):138-148.
- [13] 胡佳,周伟,周志明,等.炎症指标对缺血性脑卒中卒中后抑郁的预测价值[J].南方医科大学学报,2019,39(6):665-671.
- [14] Zhang L, Xu D, Zhang T, et al. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1):148-155.
- [15] 师佳,戴丹,李洋洋,等.脑卒中后抑郁大鼠海马小胶质细胞脑源性神经营养因子及酪氨酸激酶受体 B 蛋白的表达[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(1):83-87.
- [16] Han Z, Wang Y, Qi L, et al. Differential Association of Serum BDNF With Poststroke Depression and Poststroke Anxiety[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(8):1355-1366.
- [17] 钟小路,郝巧蓉,汪应瑞,等.老年脑卒中后抑郁状况评估及其相关因素分析[J].现代预防医学,2020,47(3):474-478.

血清 EGF, sCD163 及 IL-6 在新生儿肺炎患儿中的表达及临床价值

曹哲¹ 常会娟^{2*} 李柯¹ 于映映¹ 杨祯¹

[摘要] **目的** 探究血清表皮生长因子(EGF)、可溶性血红蛋白道夫受体(sCD163)及白细胞介素-6(IL-6)在新生儿肺炎患儿中的表达及临床价值。**方法** 选取2020年1月至2021年12月期间于郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院门诊部接受治疗的新生儿肺炎患儿共计57例作为观察组,选取同期健康新生儿57例作为对照组,检测并比较两组的血清EGF, sCD163及IL-6水平。将观察组患儿按照病情严重程度分为轻症组(37例)和重症组(20例),检测并比较两组患儿的血清EGF, sCD163及IL-6水平。探讨血清EGF, sCD163及IL-6水平在新生儿肺炎患儿中的表达并进行分析。采用ROC曲线分析血清EGF, sCD163及IL-6水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值。**结果** 观察组患儿的血清EGF, sCD163及IL-6水平显著高于对照组新生儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重症组患儿的血清EGF, sCD163及IL-6水平显著高于轻症组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患儿血清EGF, sCD163及IL-6水平与肺炎患儿疾病严重程度呈正比($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示,血清EGF, sCD163及IL-6水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度均具有预测价值($P < 0.05$)。**结论** 血清EGF, sCD163及IL-6水平在健康新生儿以及新生儿肺炎患儿中有差异性,在不同病情的新生儿肺炎患儿也具有差异性,测定血清EGF, sCD163及IL-6水可作为判断新生儿有无肺炎以及肺炎病情变化的参考指标。

[关键词] 新生儿;肺炎;表皮生长因子;可溶性血红蛋白道夫受体;白细胞介素-6

Expression and clinical value of serum EGF, sCD163 and IL-6 in children with neonatal pneumonia

CAO Zhe¹, CHANG Huijuan^{2*}, LI Ke¹, YU Yingying¹, YANG Zhen¹

(1. Zhengzhou University Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital Outpatient Department, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Respiratory Medicine, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate serum epidermal growth factor (EGF), soluble hemoglobin Doffer receptor (sCD163) and the expression and clinical value of interleukin-6 (IL-6) in children with neonatal pneumonia. **Methods** A total of 57 children with neonatal pneumonia who were treated in the Outpatient Department of Henan Provincial Children's Hospital of Zhengzhou University Children's Hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the observation group. Fifty-seven healthy children who underwent physical examination in the outpatient department were used as the control group, and the serum levels of EGF, sCD163 and IL-6 were detected and compared between the two groups. The 57 children in the observation group were divided into a mild group (37 cases) and a severe group (20 cases) according to the severity of the disease, and the serum levels of EGF, sCD163 and IL-6 were detected and compared between

基金:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190901)

作者单位:1. 郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院郑州儿童医院门诊部,河南,郑州 450000

2. 郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院郑州儿童医院呼吸内科,河南,郑州 450000

*通信作者:常会娟, E-mail: changhuijuan0331@163.com

the two groups. The ROC curve was used to analyze the predictive value of serum EGF, sCD163 and IL-6 levels on the severity of disease in children with neonatal pneumonia. **Results** The serum levels of EGF, sCD163 and IL-6 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of EGF, sCD163 and IL-6 in the severe group were significantly higher than those in the mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum EGF, sCD163 and IL-6 levels were positively proportional to the severity of the disease in children with pneumonia ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that serum EGF, sCD163 and IL-6 levels had predictive value for disease severity in children with neonatal pneumonia ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum EGF, sCD163 and IL-6 are different in healthy children and children with neonatal pneumonia, and in children with neonatal pneumonia with different conditions. Determination of serum EGF, sCD163 and IL-6 levels can be used as a reference indicator for judging whether neonates have pneumonia and the change of pneumonia condition.

[KEY WORD] Neonborn; Pneumonia; Epidermal growth factor; Soluble hemoglobin scavenger receptor; Interleukin-6

新生儿肺炎(neonatal pneumonia, NP)是新生儿时期的常见病和多发病,其发病率高达36%~61%^[1]。根据报道,全世界每年约有100万~200万新生儿死于新生儿肺炎^[2]。该病发病较急,病情变化快,若不及时诊断和治疗则可能引起呼吸衰竭、心力衰竭等多系统和多器官功能障碍,甚至导致新生儿死亡,是发展中国家新生儿死亡的首要原因,在我国其死亡率占5周以下婴幼儿死亡的首位^[3-4]。临床根据病情严重程度,将新生儿肺炎分为轻症肺炎和重症肺炎,前者症状轻、无并发症、预后好;后者起病急、变化快、病情重、并发症多^[5]。NP的发病机理与遗传、职业、环境、某些细胞因子不正常表达有关。表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)能促进多种组织的表皮细胞增殖、分化和修复,对促进高血压和肺血管变的发生、发展有协同作用^[6]。可溶性CD163(Soluble hemoglobin Dph receptor; sCD163)能通过对于自身补体成分的激活参与到肺部自身免疫性复合物的沉积和损伤过程^[7]。IL-6参与患儿炎症发生及发展过程,与疾病临床结局具有相关性。因此本研究选取检测三种细胞因子的表达水平,探讨其在NP发生、发展中的作用。报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年12月期间于郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院门诊部接受治疗的新生儿肺炎患儿共计57例作为观察组,选取健康新生儿57名作为对照组,其中对照组57例,男性31例,女性26例;平均胎龄(38.67 ± 4.65)周;

观察组患儿57例,其中男性32例,女性25例;平均胎龄(37.37 ± 4.44)周;根据病情严重程度将观察组分为轻症组和重症组,其中轻症组37例,男性21例,女性16例;平均胎龄(37.57 ± 4.37)周;重症组患儿20例,其中男性11例,女性9例;平均胎龄(37.31 ± 4.24)周;两组患儿性别胎龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:①患儿经检查符合均符合《实用新生儿学》^[8]中关于新生儿肺炎的诊断标准诊疗标准;排除标准:①合并有主要器官功能不全者;②恶性肿瘤患儿;③合并精神疾病患儿;所有患儿监护人具有理解以及读写能力,并签署知情同意书,并经医院伦理委员会批准。

1.3 方法

于早晨采集所有研究对象空腹静脉血,低温离心(离心条件为3 000 r/min 离心10 min 离心半径3 cm),吸取上清液置 -20°C 冻存备用。采用酶联免疫吸附测定法测定所有研究对象血清EGF, sCD163及IL-6水平。

病情严重程度评价采用重症患儿肺炎的定义和诊断标准评价^[8]:腋温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$;除哭闹、发热等因素外,呼吸频率 ≥ 70 次/分[0];存在拒食、呼吸呻吟、间歇性呼吸暂停、发绀、鼻扇、胸壁吸气性凹陷等症状。

重症肺炎危重度评价采用儿科危重疾病评分(PCIS)评估重度肺炎组病情危重度,包括心率、呼吸、胃肠、血液(血红蛋白、红细胞比容)、血尿素氮、血肌酐、血钠、血钾、pH值、动脉血氧分压、收缩压共11个项目,分值4、6、10分,总分44~110分,得分越低表示病情越危重。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 软件,符合正态分布以及方差齐性的计量资料($\bar{x} \pm s$)表示,行独立样本 t 检验。采用 Spearman 进行分析相关性分析,采用 ROC 曲线分析血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平比较

观察组患儿血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平显著高于对照组新生儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum EGF, sCD163 and IL-6 levels between observation group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EGF(ng/L)	sCD163(mg/dL)	IL-6(pg/mL)
对照组	57	19.81±3.28	4.55±1.04	21.81±6.28
观察组	57	38.11±15.77	8.15±2.89	48.37±18.11
<i>t</i> 值		8.574	8.870	7.813
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 重症组与轻症组血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平比较

重症组患儿血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平显著高于轻症组患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 重症组与轻症组血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum EGF, sCD163 and IL-6 levels between severe and mild groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	EGF(ng/L)	sCD163(mg/dL)	IL-6(pg/mL)
重症组	20	53.81±13.28	10.55±2.04	73.81±23.28
轻症组	37	29.62±9.11	6.86±2.42	34.62±11.11
<i>t</i> 值		8.119	5.791	8.625
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 观察组病情严重程度与血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平相关性比较

采用 Spearman 相关性分析观察组病情严重程度与血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平的关系,结果显示,病情严重程度与血清 EGF($r=0.665$), sCD163($r=0.675$)及 IL-6($r=0.595$)水平量呈正相关($P < 0.05$)。

2.4 血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值分析

ROC 分析结果显示,血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值的 ROC 曲线下面积 AUC 分别为 0.943、0.914、0.985。由此可得,EGF, sCD163 及 IL-6 水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值均高,当取 cut-off 时,其敏感度分别为 0.900, 0.850, 0.900, 特异度分别为 0.919, 0.946, 1.000。见表 3、图 1。

表 3 血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平对新生儿肺炎患儿疾病严重程度的预测价值效能分析

Table 3 Predictive value efficacy analysis of serum EGF, sCD163, and IL-6 levels on disease severity in children with neonatal pneumonia

指标	AUC	约登指数	敏感度	特异度	Cut-off	95% CI	<i>P</i> 值
EGF	0.943	0.819	0.900	0.919	40.355	0.875~1.000	<0.001
sCD163	0.914	0.796	0.850	0.946	9.370	0.829~0.999	<0.001
IL6	0.985	0.900	0.900	1.000	49.075	0.961~1.000	<0.001

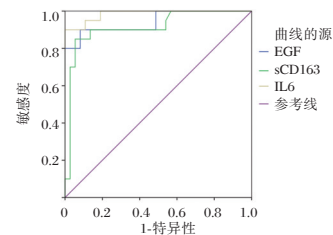


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

NP 是新生儿时期的多发病和常见病,导致新生儿肺炎的主要原因是新生儿吸入了多种病原体导致其肺部细菌感染,其中最为常见的为金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌^[9]。若对新生儿肺炎患儿不采取及时的治疗措施,则可能会加重患儿病情导致重症肺炎,严重时危及患儿生命^[10]。由于 NP 属于早诊断早治疗早痊愈的疾病,因此对于 NP 的早期诊断和鉴别就显得尤为重要。

本研究结果提示血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平与 NP 病情的关系。分析其原因,ECF 是一种由 53 个氨基酸组成,几乎存在所有体液分泌物及大多数组织中,在小儿肺组织中发现,EGF 和其受体主要位于气管和支气管上皮细胞、粘膜下腺体以及细支气管上皮细胞分散的肺泡上皮细胞中。ECF 还可促进肺上皮细胞发育及肺泡 I 型细胞分化成熟。并诱导肺泡 I 型细胞合成与分泌表面活性

性物质及其相关蛋白质^[11]。sCD163 是重要的趋化调节因子,其表达浓度的改变能影响到下游补体成分 C3 或者 C4 的激活,导致补体成分激活导致的肺部组织损伤^[12]。而 IL-6 是常见的促炎细胞因子,促进 B 细胞增殖和分化,增加炎症反应。三种的指标均能够影响到肺部炎症病灶的扩散,导致感染性病情的进展。同时用 Spearman 相关性分析病情严重程度与血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平的关系,结果显示,病情严重程度与血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平量呈正相关。提示血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平可以反应 NP 患儿的病情严重程度,这也与目前国内外的研究结论相符。

ROC 分析结果显示三项联合预测价值均高,当取 cut-off 时,其敏感度分别为 90%、85%、90%,特异度分别为 91.9%、94.6%、100%。有研究表明血管内皮细胞受到缺氧刺激时可释放 EGF,产生促进细胞增生、血管重建和平滑肌增厚等作用,从而增强了 ET 的血管收缩效应^[13]。本文结果表明, NP 重症患儿 EGF 明显高于 NP 轻症患儿高于健康新生儿。而 IL-6 是至今为止发现的生物学活性最广泛的细胞因子,可以调节免疫应答,促进 B 细胞的增殖和分化^[14-15]。IL-6 是一种具有抗炎症和促炎症双相作用的多效性细胞因子,正常的浓度 IL-6 可促进多克隆 B 细胞的增殖分化,同时诱导 T 淋巴细胞合成及表达的 IL-2 与 IL-2R,来抑制单核细胞、内皮细胞等分泌释放 TNF- α 等促炎症细胞因子,以维持机体正常的自身免疫功能,但高浓度的 IL-6,一方面可以抑制 T 淋巴细胞合成及表达 IL-2 与 IL-2R,致使相关细胞分泌释放促炎因子而加重炎症反应;另一方面能刺激 B 细胞而使其功能亢进,并通过自身免疫性的反应产生自身抗体,导致自身免疫病的发生,使周围细胞和组织出现免疫病理损伤^[16-17]。这也与本研究 NP 患儿血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平与 NP 患儿疾病严重程度呈现正相关的结论相符。

综上所述,血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水平在健康儿童以及新生儿肺炎患儿中有差异性,在不同病情的新生儿肺炎患儿也具有差异性,测定血清 EGF, sCD163 及 IL-6 水可作为判断新生儿有无肺炎以及肺炎病情变化的参考指标,对于临床诊断及指导治疗具有一定的价值。

参考文献

[1] 赵鲁新,全冰云,姜宁.肺炎患儿血清 sTREM-1, sCD163,

SP-A, LP(a)的变化及其意义[J].四川医学,2019,40(1):75-78.

- [2] 党菊会.家庭为中心的护理模式在小儿肺炎中的应用效果及对患儿肺功能的影响[J].贵州医药,2020,44(3):503-504.
- [3] 庄箭波,顾岚,马岩,等.经鼻高流量湿化氧疗对新生儿肺炎血清 CRP, PCT, IL-6 水平的影响[J].河北医药,2020,42(23):3552-3555.
- [4] 曹岚,陈文燕,贾玲,等.血清 IL-6, PCT, hs-CRP 在新生儿肺炎早期诊断中的应用价值[J].国际免疫学杂志,2021,44(5):525-529.
- [5] 李俊,陈林杰,李晓琪.新生儿呼吸机相关性肺炎发生情况及相关因素分析[J].华南预防医学,2021,47(3):390-393.
- [6] 陈玉兰,杨秀芳,陈简,等.血清 SAA, IL-6, PCT 水平检测在新生儿宫内感染性肺炎早期诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2020,17(18):2626-2629.
- [7] 高海红,徐建新,赵雨芳.血清白细胞介素-6,降钙素原及免疫球蛋白在新生儿肺炎患儿中的变化及对疾病的诊治价值[J].中国妇幼保健,2020,35(2):270-272.
- [8] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[J].北京:人民卫生出版社,2011.
- [9] 邱潇,程爱萍,李永梅,等.血清高迁移率族蛋白 1,可溶性 CD163 分子,粒细胞集落刺激因子对新生儿重症肺炎的预后评估价值[J].实用预防医学,2020,27(2):244-246.
- [10] 方旭仙,施忆玫,谢海清.肺炎新生儿和健康新生儿血清内皮素与表皮生长因子水平差异及相关性分析[J].中国妇幼保健,2021,36(9):2083-2085.
- [11] Wu P, Wang J. Changes and Significance of Serum sB7-H3 and Cytokines in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia[J]. J Coll Phys Surg Pakistan, 2020, 30(3):268-271.
- [12] 方柯南,王晶,倪婧雯.重症肺炎支原体肺炎患儿肺炎支原体 DNA 复制水平与病情的相关性[J].中国当代儿科杂志,2019,21(9):876-880.
- [13] 胡伟.布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎临床效果及对患儿各项潮气呼吸指标的影响研究[J].陕西医学杂志,2021,50(3):353-355.
- [14] 刘翠兰,冯琴,魏春艳.支气管哮喘患儿血清 IgE, IL-6, TNF- α 水平变化及其与肺炎支原体感染的相关性[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1126-1129.
- [15] Hui Feng, Fan, Bingtai, et al. Distribution and Expression of IL-17 and Related Cytokines in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia [J]. Japan J Infect Dis, 2019, 72(6):387-393.
- [16] 杨力夫,蔡晶娟,周晓玲,等.肺炎链球菌重症肺炎患儿血清超敏 C 反应蛋白, TNF- α , IL-6 以及免疫球蛋白水平研究[J].传染病信息,2019,32(4):346-347+351.
- [17] 刘珍,陈丹,魏莹亚,等.血清 IL-6, sICAM-1 在新生儿肺炎细菌性感染鉴别诊断及疗效评价中的应用[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(11):1531-1534.

CA15-3、CEA、CA125和COX-2联合检测在乳腺癌诊断中的价值

田平^{1*} 宣小山² 陈敬¹

[摘要] 目的 研究糖类抗原 15-3(CA15-3)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、环氧化酶(COX-2)联合检测在乳腺癌诊断中的价值。方法 选取2019年5月至2021年5月安徽省淮南市九龙岗东方医院集团肿瘤医院接收的53例乳腺癌患者作为乳腺癌组,另选择同期61例良性乳腺病患者为良性乳腺病组,68例健康查体者为健康组。比较三组CA15-3、CEA、CA125、COX-2水平,并探讨上述标志物联合检测在乳腺癌诊断中的价值。结果 乳腺癌组血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2水平均显著高于良性乳腺病组和健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$);良性乳腺病组血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2水平与健康组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。乳腺癌组血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2单项检测与联合检测血清阳性率均高于良性乳腺病组和健康组,且乳腺癌组中四项联合检测血清阳性率高于单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CA15-3、CEA、CA125、COX-2四项联合检测敏感度、特异度依次为92.45%、93.44%。受试者工作特征曲线(ROC)分析显示,CA15-3、CEA、CA125、COX-2四项联合检测对乳腺良恶性病变的甄别价值最高,曲线下面积(AUC)为0.929,约登指数为0.859。结论 血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2联合检测可提高乳腺癌诊断效能。

[关键词] 糖类抗原 15-3; CEA; 糖类抗原 125; 乳腺癌

Value of combined detection of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 in the diagnosis of breast cancer

TIAN Ping^{1*}, XUAN Xiaoshan², CHEN Jing¹

(1. Department of MDT Diagnosis and Treatment Center for Breast Cancer, Cancer Hospital of Jiulonggang Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, China, 232085; 2. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital of Jiulonggang Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, China, 232085)

[ABSTRACT] **Objective** To study the value of joint detection of carbohydrate antigen (CA) 15-3, carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in the diagnosis of breast cancer. **Methods** Totally 53 patients with breast cancer (breast cancer group) who were admitted to Cancer Hospital of Jiulonggang Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, 61 patients with benign breast disease (benign breast disease group), and 68 healthy individuals (healthy group) were enrolled in this study between May 2019 and May 2021. Serum CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 levels were compared among the three groups, and value of joint detection of above markers in the diagnosis of breast cancer was explored. **Results** Serum CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 levels in the breast cancer group were significantly higher than those in the benign breast disease group and the healthy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in serum CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 levels between benign breast disease group and healthy group ($P>0.05$). The positive rates of single

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(1801042235)

作者单位:1.安徽省淮南市九龙岗东方医院集团肿瘤医院乳腺癌MDT诊疗中心,安徽,淮南 232085

2.安徽省淮南市九龙岗东方医院集团肿瘤医院放疗五科,安徽,淮南 232085

*通信作者:田平, E-mail:45877978@qq.com

and combined detection of serum CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 in the breast cancer group were higher than those in the benign breast disease group and the healthy group. The seropositive rates of the four combined tests in the breast cancer group were higher than those in the single test, The differences were all statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 were 92.45% and 93.44%, respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the joint detection of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 had the highest value in discriminating benign and malignant breast lesions. The area under curve (AUC) was 0.929, and the Youden index was 0.859.

Conclusion The combined detection of serum CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 can improve the diagnostic efficiency of breast cancer.

[KEY WORDS] Carbohydrate antigen 15-3; CEA; Carbohydrate antigen 125; Breast cancer

乳腺癌是发生于乳腺上皮组织的恶性肿瘤,发病率较高。报道显示,乳腺癌死亡率为9.2%,已成为威胁女性生命健康的主要疾病之一,也是社会重点关注的公共卫生问题^[1]。因乳腺癌早期无典型临床症状,多容易被患者忽视,待发现时大部分已处于乳腺癌晚期,预后较差^[2]。因此,及早进行有效筛查并接受治疗,对改善患者预后十分重要。肿瘤标志物是临床筛查肿瘤的常用方法,其既可提示肿瘤进展,又能反映肿瘤基因活性^[3-4]。本次研究选择特异性肿瘤标志物糖类抗原 15-3 (Carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)、癌胚抗原 (Carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125 (Carbohydrate antigen 125, CA125)、环氧化酶 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 进行检测,探究其联合检测在乳腺癌诊断中的价值,以期为提高乳腺癌诊断效能提供依据,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月安徽省淮南市九龙岗东方医院集团肿瘤医院接收的 53 例乳腺癌患者为乳腺癌组,另选择同期 61 例良性乳腺病患者为良性乳腺病组,68 例健康查体者为健康组。乳腺癌组患者纳入标准:①患者符合乳腺癌恶性肿瘤诊断标准^[5],组织病理学检测确诊乳腺癌,且乳腺肿物硬、固定,同时伴有皮肤凹陷,周围腋窝淋巴结肿大,乳腺 X 线检查显示异常;②患者未接受乳腺癌相关化疗、放疗,术后病理检测确定病灶性质。排除标准:①合并有其他肿瘤者;②自身免疫性疾病、肝肾性疾病;③存在不良生活习惯(如酗酒、抽烟)者。乳腺癌组平均年龄(43.45±6.39)岁,良性乳腺病组平均年龄(42.78±8.05)岁,健康组平均年龄(41.64±7.53)岁。两组患者的一

般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,所有受试者对此次研究的内容知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 仪器设备与试剂

北京白洋医疗器械有限公司 BY-120 低速离心机;德国 GFL-1004 恒温水浴箱;瑞士罗氏 Cobas e-601 ELECSYS 电化学发光分析仪,并采用仪器配套试剂进行检测。

1.2.2 检查及阳性判断方法

所有受检者取晨起空腹静脉血 5 mL,30 min 内离心取血清,采用罗氏电化学发光分析仪检测 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 水平。诊断阳性评估标准^[6]: CA15-3 >31.3 U/mL, CEA >5 ng/mL, CA125 >35 U/mL, COX-2 界值以绘制 ROC 曲线确定。

1.3 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,组间比较行独立 t 检验,多组间比较采用 F 检验;采用受试者工作特征曲线(The receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检测以及联合检测对乳腺癌的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 表达水平比较

乳腺癌组血清 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 水平均显著高于良性乳腺病组和健康组,差异均具有统计学意义($P<0.05$);良性乳腺病组血清 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 水平与健康组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表1 三组CA15-3、CEA、CA125、COX-2表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the expression levels of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA15-3 (U/mL)	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	COX-2 (ng/mL)
乳腺癌组	53	34.67±11.20 ^{ab}	8.00±2.87 ^{ab}	38.23±12.45 ^{ab}	43.25±10.87 ^{ab}
良性乳腺病组	61	15.34±5.05	3.08±1.02	7.20±2.37	8.23±6.77
健康组	68	14.29±4.87	2.96±0.97	6.84±2.51	7.31±5.65
F值		138.187	150.841	371.616	384.374
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与乳腺癌组与良性乳腺病组比较,^aP<0.05;与乳腺癌组与健康组比较,^bP<0.05。

2.2 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检测与联合检测阳性率比较

乳腺癌组 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检

测与联合检测血清阳性率均高于良性乳腺病组和健康组,且乳腺癌组中四项联合检测血清阳性率高于单项检测,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检测与联合检测阳性率比较[n(%)]

Table 2 Comparison of the positive rates of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 single detection and combined detection [n(%)]

组别	n	CA15-3 单检	CEA 单检	CA125 单检	COX-2 单检	四项联检
乳腺癌组	53	23(43.40) ^{ab}	14(26.42) ^{ab}	16(30.19) ^{ab}	22(41.51) ^{ab}	49(92.45) ^{abc}
良性乳腺病组	61	3(4.92)	3(4.92)	3(4.92)	2(3.28)	4(6.56)
健康组	68	3(4.41)	2(2.94)	2(2.94)	0(0)	4(5.88)
χ ² 值		42.110	20.551	25.595	52.700	129.931
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与乳腺癌组与良性乳腺病组比较,^aP<0.05;与乳腺癌组与健康组比较,^bP<0.05;与四项联合检测与各单项检测比较,^cP<0.05。

2.3 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检测与联合检测乳腺癌的ROC曲线分析

CA15-3、CEA、CA125、COX-2 四项联合检测乳腺癌的敏感度、特异度最高,分别为92.45%、93.44%,约登指数为0.859,曲线下面积(Area under curve, AUC)为0.929。见表3和图1。

表3 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 单项检测与联合检测乳腺癌的价值分析

Table 3 Value of single and joint detection of CA15-3, CEA, CA125 and COX-2 in breast cancer

指标	敏感度 (%)	特异性 (%)	约登指数	AUC	95% CI	P值
CA15-3 单检	43.40	95.08	0.385	0.692	0.599~0.775	<0.001
CEA 单检	26.42	93.44	0.199	0.599	0.503~0.690	0.065
CA125 单检	30.19	95.08	0.253	0.626	0.531~0.715	0.018
COX-2 单检	41.51	91.80	0.333	0.667	0.572~0.752	0.001
四项联检	92.45	93.44	0.859	0.929	0.866~0.969	<0.001

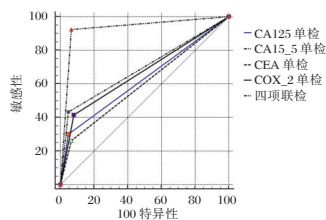


图1 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 与四项联合检测的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of CA15-3, CEA, CA125, and COX-2 single and joint detection

3 讨论

虽然女性乳腺并非维持人体生命活动的重要器官,但容易发生增生、囊肿、肿瘤等病变^[7],若未得到及时有效的治疗,会对患者生命健康造成威胁,尤其是乳腺癌。乳腺癌多见于40~60岁女性,发病率排在女性恶性肿瘤首位,尽管我国女性发病率低于欧美等高发地区,但仍表现为上升趋势^[8-9],已引起社会广泛关注。乳腺癌会随着病情的发展发生浸润和转移,侵犯周围及远处组织器官,因此需尽早开展乳腺癌筛查,避免患者病情恶化,出现淋巴转移。

CA15-3 是公认的乳腺癌特异标志物,对乳腺癌预后评估具有重要价值。本研究结果显示,乳腺癌组血清 CA15-3、CEA、CA125、COX-2 水平均显著高于良性乳腺病组和健康组。分析原因,可能是因为 CA15-3 为大分子糖蛋白,主要存在于乳腺上皮管腔内,当乳腺上皮组织发生恶性病变时 CA15-3 表达异常增加,并通过肿瘤细胞胞膜进入血液,导致其血清浓度上升。CEA 是多糖复合物,在正常乳腺上皮组织中表达极低。资料显示,乳腺癌患者血清 CEA 水平会上升,且在低分化癌中表达尤其明显^[10-11]。CA125 是高相对分子质量糖蛋白,为卵巢癌特异性肿瘤标志物,但其水平在乳

腺癌患者血清中亦较高。资料显示,约1/3乳腺癌患者血清CA125呈阳性^[12],因此其对乳腺癌诊断具有一定临床价值。COX-2是具有催化作用的一种膜结合蛋白,能够催化花生四烯酸合成前列腺E2(Prostaglandin E2, PGE2),产生一系列炎症介质,并通过瀑布式级联反应参与机体各生理及病理过程。本研究结果显示,与良性乳腺病组和健康组比较,乳腺癌组CA15-3、CEA、CA125、COX-2单项检测与联合检测血清阳性率均最高。王庆丽等^[13]研究结果提示血清CA15-3、CEA、CA125水平与乳腺癌发生存在相关性。郑玲玲等人^[14]的研究显示,乳腺癌组织中COX-2表达与新生血管的生成具有一定相关性,可促进肿瘤的发展。本研究结果与以上结论其一致。

ROC曲线分析结果显示,乳腺癌组血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2单项检测敏感性仅为43.40%、26.42%、30.19%、41.51%,均显著低于四项联合检测的92.45%,提示四项指标单独检测漏诊率较高,而联合检测可提高乳腺癌检出率。分析原因,这是因为CA15-3对于早期乳腺癌患者而言,其水平一般不会超过正常范围^[15];CEA还存在于胚层细胞分化的其他恶性肿瘤,其表达受胚胎细胞基因调控,当机体发生损伤时,CEA合成、分泌显著上升,在多种肿瘤中均呈高表达,故而一般将其与其他肿瘤标志物联合检查,以提高乳腺癌检出率^[16-17];此外,CA125还存在于卵巢癌患者、子宫内膜癌、胃肠道癌等多种恶性肿瘤中;COX-2是促淋巴管生成因子,在多种肿瘤以及炎症相关性疾病中都有表达,如痛风性关节炎、炎性结肠息肉、溃疡性结肠炎,因此单项检测的精确度收到局限。由此可见,在临床实际乳腺癌诊断中,需对患者进行全面血清检测,以提高精确度。

综上所述,血清CA15-3、CEA、CA125、COX-2联合检测检测能够显著提高乳腺癌诊断效能,可将四项联合检测作为临床乳腺癌筛查重要方法。

参考文献

- [1] 李远平, 刘勋, 祝琴. 乳腺癌组织中VWCE, MEKK3的表达水平与临床病理、预后的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(9):136-139+143.
- [2] 萍萍, 王春芳, 徐继英, 等. 上海市女性居民乳腺癌早期发现知识和行为调查[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(8): 570-574.
- [3] Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, et al. Screening for Breast Cancer in Average-Risk Women: A Guidance Statement From the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(8):547-560.
- [4] 马玉, 马雅静, 李旭哲, 等. 健康体检人群肿瘤标志物的异常状态:分子水平肿瘤早期筛查的临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(1):12-17.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [6] 刘苑欢, 魏荣兴, 邱群芳. 联合检测CA15-3、CA125、CEA对乳腺癌临床诊断价值探讨[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(4):406-408.
- [7] Bell D, Chomarat P, Broyles D, et al. In Breast Carcinoma Tissue, Immature Dendritic Cells Reside within the Tumor, Whereas Mature Dendritic Cells Are Located in Peritumoral Areas[J]. *J Exp Med*, 2019, 190(10):1417-1426.
- [8] 吴翠云, 梁爱玲, 刘勇军. miR-21与乳腺癌关系的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(14):2200-2202.
- [9] Choy A, McCulloch PG. Perioperative and postoperative tranexamic acid reduces the local wound complication rate after surgery for breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2019, 81(6):856-859.
- [10] 柴凤霞. FAM83A和CA15-3水平与不同临床分期乳腺癌相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(b22): 79-80.
- [11] 张新毅. 乳腺钼靶X射线摄片联合血清CA15-3、CEA和OPN在乳腺癌诊断中的价值[J]. 中国老年学, 2014, 34(23):6640-6641.
- [12] 刘淳, 林顺欢, 郑锐年, 等. 乳腺癌患者血清CEA、Ki67及HIF-1 α 水平与临床病理参数的相关性[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(8):960-963.
- [13] 王庆丽, 周庆, 瞿元乾. 血清肿瘤标志物CA153、CA125与CEA联合检测在诊断乳腺癌中的临床意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(4):45.
- [14] 郑玲玲, 李兴普, 徐华, 等. 乳腺癌中COX-2表达与微血管密度及微淋巴管密度的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(1):98-100.
- [15] 赵越, 阮祥燕, 张泉东, 等. 乳腺癌患者血液中PGRMC1浓度与临床相关性[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(4): 486-493.
- [16] Hansen HJ, Lafontaine G, Newman ES, et al. Solving the problem of antibody interference in commercial "sandwich"-type immunoassays of carcinoembryonic antigen [J]. *Clin Chem*, 2019, 35(1):146-151.
- [17] Kim SS, Lee Y, Shin HS, et al. Highly sensitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the quantification of carcinoembryonic antigen in the presence of an enhancer and a stabilizer [J]. *J Immunol Methods*, 2019, 471(1):18-26.

2%盐酸米诺环素软膏对慢性牙周炎患者IL-17、TNF- α 、sICAM-1的影响

蔡晨雨¹ 蔡世新^{1*} 李媛媛¹ 张建芬²

[摘要] 目的 探究2%盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗慢性牙周炎的疗效及对患者龈沟液及血清中白介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平的影响。方法 选取本院口腔内科2015年9月至2018年2月期间收治的90例慢性牙周炎患者为研究对象,以随机数字表法分为A、B两组,各45例。前者给予甲硝唑棒治疗,后者给予2%盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗,均治疗4周。观察和评估治疗后牙周改善情况,治疗前后获取龈沟液样本、血清标本,测定炎症因子IL-17、TNF- α 、sICAM-1水平,并进行近期疗效判定。结果 两组治疗后牙菌斑指数(PLI)、牙周附着水平(PAL)、牙周袋深度(PPD)及牙龈出血指数(GI)均较治疗前明显降低,且B组下降更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后龈沟液及血清中IL-17、TNF- α 、sICAM-1水平均较治疗前明显降低,且B组下降更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组、B组治疗后总有效率分别为75.56%、91.11%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 2%盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗可有效改善慢性牙周炎患者牙周状况,抑制牙周组织炎性反应,提高临床治疗疗效。

[关键词] 盐酸米诺环素软膏; 甲硝唑棒; 慢性牙周炎; 炎性反应

Effects of 2% minocycline hydrochloride ointment on IL-17, TNF- α and sICAM-1 in patients with chronic periodontitis

CAI Chenyu¹, CAI Shixin^{1*}, LI Yuanyuan¹, ZHANG Jianfen²

(1. Department of Orthodontics and Prosthodontics, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000; 2. Department of Oral Medicine, Shijiazhuang Medical College, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of 2% minocycline hydrochloride ointment combined with metronidazole stick in the treatment of chronic periodontitis and its effect on levels of interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in gingival crevicular fluid and serum of patients with chronic periodontitis. **Methods** A total of 90 patients with chronic periodontitis who were admitted to the Department of Oral Medicine of our hospital from September 2015 to February 2018 were selected as the research objects. They were randomly divided into group A and group B, 45 cases in each group. The former was treated with metronidazole stilus, and the latter was treated with 2% minocycline hydrochloride ointment combined with metronidazole stilus. Both groups were given 4 weeks of treatment. The periodontal improvement after treatment was observed and evaluated. Gingival crevicular fluid samples and serum samples were collected before and after treatment to determine the levels of inflammatory factors (IL-17, TNF- α , sICAM-1) and evaluate the short-term curative effect. **Results** After treatment, the plaque index (PLI), periodontal attachment level (PAL), periodontal pocket depth (PPD) and gingival bleeding index (GI) in the two groups were significantly decreased compared with those before

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20161713)

作者单位:1.衡水市人民医院口腔正畸修复科,河北,衡水 053000

2.石家庄医学高等专科学校口内教研,河北,石家庄 050000

*通信作者:蔡世新, E-mail:413643611@qq.com

treatment, and the decrease in group B was more obvious. There was statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-17, TNF- α , and sICAM-1 in gingival crevicular fluid and serum in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, and the decrease in group B was more obvious, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rates of group A and group B after treatment were 75.56% and 91.11%, respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ($P < 0.05$). **Conclusion** 2% minocycline hydrochloride ointment combined with metronidazole stilus can effectively improve the periodontal status of patients with chronic periodontitis, inhibit the periodontal inflammatory response and improve the clinical therapeutic effect.

[KEY WORDS] Minocycline hydrochloride ointment; Metronidazole stilus; Chronic periodontitis; Inflammatory reaction

慢性牙周炎的发病原因为牙龈炎长期向深部牙周组织扩展及厌氧菌感染,即牙龈炎为此病的主要诱因。此病多发生于中老年人群,以牙龈充血红肿、牙龈炎症及形成牙周袋等症状最为常见,部分患者可见牙齿缺失,有损牙齿美观及咀嚼功能^[1-2]。由于慢性牙周炎病程长、损伤不可逆、对患者造成的身心困扰较大,如何进行有效的早期治疗一直是临床口腔内科关注的焦点。而完全消除牙龈组织内或牙体组织内的病菌及牙龈炎症为治疗本病的重中之重^[3],为此,本研究以患者龈沟液及血清中白介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)水平为观察指标,分析2%盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗慢性牙周炎的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取本院口腔科2015年9月至2018年2月期间收治的90例慢性牙周炎患者为研究对象,以随机数字表法分为A、B组各45例,两组各项基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。入选标准:① ≥ 20 岁;②有明显牙龈充血红肿、牙龈炎症及形成牙周袋等症状;③符合《牙周病学》^[4]中相关诊断标准,牙龈有炎症,探诊出血及脓液;④临床资料完善,且知情同意本研究目的和意义;⑤本研究符合卫生部《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》相关规定,受试者均签署知情同意书。排除标准:①确诊的牙髓病与根尖周病,或有相关病史;②近3个月内曾使用过抗生素、非甾体类药物及免疫类药物;③近12个月内曾接受过牙周治疗;④合并呼吸系统疾病、溃疡性结肠炎;⑤对相关药物过敏。

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

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

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	长期吸烟
A组	45	29/16	57.55 \pm 10.19	4.96 \pm 1.02	23(51.11)
B组	45	26/19	56.71 \pm 9.37	4.75 \pm 0.86	19(42.22)
χ^2/t 值		0.412	0.407	1.056	0.714
<i>P</i> 值		0.517	0.685	0.294	0.398

1.2 治疗方法

患者均常规给予龈上洁治与龈下刮治,牙周袋根部适当给予3%过氧化氢与0.9%氯化钠注射液交叉冲洗等,并配合一定的饮食、刷牙与心理指导等。A组患者给予甲硝唑棒(国药准字H43020081,湖南中达鹭马制药有限责任公司,规格0.5g)治疗,具体方法:在牙周袋内放置甲硝唑棒2cm,2次/周。B组患者在A组的基础上另加2%盐酸米诺环素软膏(注册证号H20100244,日本Sunstar INC公司,规格0.5g)联合治疗,具体方法:使患牙干燥、隔湿后,将软膏向牙周袋底部缓慢注入,直至注满(药物向外溢出为准)。嘱患者每次用药后1h内禁食、禁漱口,1次/周。两组连续给药4周。

1.3 观察指标

①仔细观察和评估治疗前后牙周改善情况,包括全口牙菌斑指数(Plaque index, PLI)、牙周附着水平(Periodontal attachment level, PAL)、牙周袋深度(Depth of periodontal pocket, PPD)及牙龈出血指数(Gingival bleeding index, GI)。②治疗前后将3mm \times 9mm大小的消毒滤纸置入患者牙周袋中取样位点以获取龈沟液样本,抽取空腹静脉血4mL,3000r/min离心处理10min后取上层血清标本,采用酶联免疫分析法测定龈沟液及血清中IL-17、sICAM-1水平,放射免疫分析法测定TNF- α 水平。

1.4 疗效判定标准

通过PPD与GI改善情况评定^[5]。显效:GI下

降超过 50%, PPD 减少超过 2 mm, 牙龈恢复正常; 有效: GI 下降幅度介于 30% 至 50% 之间, PPD 减少 1~2 mm, 局部牙龈出血减轻; 无效: 未达上述标准。总有效率以显著、有效例数计算。

1.5 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 19.0 分析和处理数据, 计量资料采取 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 计数资料采取 $n(\%)$ 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 两组治疗前后牙周改善情况比较

两组治疗前牙周情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 PLI、PAL、PPD、GI 均明显降低, 且 B 组下降更明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组治疗前后龈沟液及血清中 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平比较

两组治疗前龈沟液及血清中 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗

后龈沟液及血清中 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平均明显降低, 且 B 组下降更明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、4。

2.3 两组治疗疗效比较

两组治疗后总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

越来越多报道证实, 炎症因子的大量释放可致使正常的牙周组织(牙骨质、牙周膜、牙龈等)受到炎症性的损坏, 进一步诱导宿主对致病菌发起免疫防御反应, 包括炎症因子的分解与炎症细胞的侵袭, 而 IL-17、TNF- α 等可加重牙周组织继发性损坏^[6-8]。临床学者指出, 牙周致病菌斑微生物及其毒性产物可进一步刺激牙周组织局部炎症因子的表达, 导致龈沟液中 IL-17、TNF- α 等水平异常升高, 随之引发破骨细胞核胶原酶被激活, 加重牙周组织损害程度^[9]。sICAM-1 为龈沟液可溶性细胞间黏附分子, 牙龈组织受到合金修复材料及材料水解所释放

表 2 两组治疗前后牙周改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	PLI		PAL(mm)		PPD(mm)		GI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	1.85±0.27	1.56±0.24 ^a	4.79±1.02	2.87±0.55 ^a	5.88±1.25	4.80±0.96 ^a	2.93±0.38	1.66±0.31 ^a
B 组	45	1.84±0.34	1.37±0.21 ^a	4.76±1.09	2.02±0.41 ^a	5.93±1.28	4.00±0.79 ^a	2.94±0.35	1.43±0.26 ^a
t 值		0.155	3.997	0.135	0.832	0.187	4.317	0.130	3.813
P 值		0.878	0.000	0.893	0.000	0.852	0.000	0.897	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后龈沟液 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 IL-17 and TNF in gingival crevicular fluid of 2 groups before and after treatment- α , Comparison of sICAM-1 levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17(μ /L)		TNF- α (μ /L)		sICAM-1(μ /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	61.05±10.97	43.36±8.34 ^a	5.49±1.19	3.33±0.34 ^a	209.33±23.20	102.63±19.76 ^a
B 组	45	62.43±12.04	38.47±7.01 ^a	5.50±1.27	3.19±0.20 ^a	212.34±21.75	93.54±15.29 ^a
t 值		0.568	3.011	0.039	0.969	0.645	2.441
P 值		0.571	0.003	2.380	0.019	0.527	0.017

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后血清中 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 IL-17 and TNF in serum of two groups before and after treatment- α , Comparison of sICAM-1 levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17(μ /L)		TNF- α (μ /L)		sICAM-1(μ /L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	45	48.50±9.97	27.36±6.34 ^a	12.79±2.89	5.32±1.41 ^a	118.33±14.80	65.54±7.79 ^a
B 组	45	48.43±10.34	23.47±5.91 ^a	11.96±2.27	3.27±0.60 ^a	117.56±13.75	57.43±6.60 ^a
t 值		0.033	3.011	1.515	8.974	0.256	5.328
P 值		0.974	0.003	0.133	0.000	0.799	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表5 两组治疗疗效比较 [n(%)]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
A组	45	18(40.00)	16(35.56)	11(24.44)	34(75.56)
B组	45	21(46.67)	20(44.44)	4(8.89)	41(91.11)
χ^2 值					3.920
P值					0.048

金属离子的刺激会导致 sICAM-1 合成及释放^[10]。血液中的 sICAM-1 可参与炎症信号传递和机体免疫调节,促使多种炎症细胞聚集,具有广泛的生物学效应,包括破坏牙周免疫^[11]。故除了抑制致病菌斑微生物感染以外,抑制炎症反应对改善慢性牙周炎患者预后也至关重要。

慢性牙周炎治疗主要处理牙周袋深处细菌,但由于牙周环境较特殊,通常局部药物浓度无法达到抑制病菌药量,而服用较大剂量抗生素则可能引起肝肾功能损害,且易产生耐药菌株等现象。张大凤等^[12]报道显示,局部用药具有速效和延效、载药量少、避免首过效应及给药方便等诸多优点,与常规口服给药治疗牙周炎可获得同等效果。本研究结果表明 2% 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗可有效改善慢性牙周炎患者牙周状况,抑制牙周组织炎症反应。这与陈丹军等^[13]、Chackartchi 等^[14]的结论类似,二者的研究均以 2% 盐酸米诺环素软膏局部用药辅助治疗牙周炎,证实可改善牙周状态及相关炎症指标水平。贺玉等^[15]认为盐酸米诺环素软膏抗菌谱广,给药后可缓慢释放并在局部较长时间形成高药物浓度,对细菌的蛋白质合成有抑制作用,可有效杀灭牙龈下的菌斑、细菌,还可通过抑制胶原酶活性达到防止牙槽骨吸收的作用,继而有效预防组织破坏,促进牙周形成新的附着组织。甲硝唑可通过抑制细菌 DNA 合成与阻断 DNA 转录而导致细菌死亡,尤其可作用于厌氧菌。国外一项体内试验证实,甲硝唑棒药棒作用下,与牙周炎相关的龈下菌群完全消退或减少,其与盐酸米诺环素软膏可发挥协同抑菌效应,继而有效抑制牙龈炎症反应^[16]。本研究最终结果显示 A 组、B 组总有效率存在较大差异,进一步证实 2% 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒可提高慢性牙周炎的临床治疗疗效。

综上,2% 盐酸米诺环素软膏联合甲硝唑棒治疗慢性牙周炎疗效确切,可有效改善患者龈沟液及血清中 IL-17、TNF- α 、sICAM-1 水平,建议作为推荐治疗方案。

参考文献

- [1] Boyer E, Martin B, Gall-David SL, et al. Periodontal pathogens and clinical parameters in chronic periodontitis [J]. Mol Oral Microbiol, 2020, 35(1):19-28.
- [2] 高云云,周淑珍,陈坚,等.局部应用盐酸米诺环素软膏辅助龈下刮治术及根面平整术对慢性牙周炎患者牙周的影响[J].中华全科医学,2018,16(4):546-548.
- [3] 张泽标,张莹,黄婉灵,等.替硝唑片联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):248-250.
- [4] 孟焕新.牙周病学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2012:32-53.
- [5] 刘永,王学侠.盐酸米诺环素联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床观察[J].中国药房,2015,26(27):3784-3786.
- [6] 刘彩云,候周文,龙明生,等.牙周基础治疗联合干黄茶乳剂对慢性牙周炎患者龈沟液白细胞介素-6、白细胞介素 10、白细胞介素 17、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J].中国卫生检验杂志,2017,27(14):2056-2059.
- [7] 常炜,葛娅娜.慢性牙周炎患者治疗前后龈沟液中 IL-23、IL-17 表达水平的变化[J].口腔医学,2016,36(6):536-538.
- [8] 陈锐,何谨.康复新液对固定正畸牙颌炎患者龈沟液 IL-1 β 、PGE2 及 sICAM-1 的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(1):78-80.
- [9] 曹直,王亚玲,赵会琴.老年慢性牙周炎合并冠心病患者龈沟液及血清 IL-8、TNF- α 、IL-10 的水平及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2016,15(17):1733-1736.
- [10] 廖荣叶,孙守萍,曹志.PCT, sICAM-1, sVCAM-1 在慢性肾小球肾炎合并细菌感染中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(5):629-633.
- [11] 王瑶,漆光畅.孟鲁司特钠用药对过敏性紫癜患儿体内血清 IL-6、IL-8 及 sICAM-1 表达的影响[J].标记免疫分析与临床,2018,25(2):171-173.
- [12] 张大凤,黄盛斌,张友婷,等.盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床疗效及安全性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(8):590-591.
- [13] 陈丹军,余烟兰.盐酸米诺环素缓释剂局部用药在老年中重度慢性牙周炎患者中的应用研究[J].中华全科医学,2015,13(11):1886-1887.
- [14] Chackartchi T, Hamzani Y, Shapira L, et al. Effect of Subgingival Mechanical Debridement and Local Delivery of Chlorhexidine Gluconate Chip or Minocycline Hydrochloride Microspheres in Patients Enrolled in Supportive Periodontal Therapy: a Retrospective Analysis [J]. Oral Health Prev Dent, 2019, 17(2):167-171.
- [15] 贺玉,张瑜.牙周消口服液联合牙周基础治疗慢性牙周炎效果及对龈沟液炎症反应的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(24):2700-2702.
- [16] Ali A, Saliem S, Abdulkareem AA, et al. Evaluation of the efficacy of lycopene gel compared with minocycline hydrochloride microspheres as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment: A randomised clinical trial - ScienceDirect [J]. J Dent Sci, 2020, 16(2):691-699.

单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎 SAA、INF- γ 及 IL-33 水平变化

师玉霞^{1*} 张莹莹¹ 王妍¹ 王彩¹ 郭泽碑¹ 曹慧娜¹ 赵巧霞²

[摘要] **目的** 分析单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎血清样淀粉蛋白 A (SAA)、干扰素- γ (INF- γ) 及白细胞介素-33 (IL-33) 水平变化。**方法** 收集郑州市第七人民医院 2016 年 1 月至 2020 年 4 月收治的 106 例毛细支气管炎患儿, 根据不同治疗方式分为观察组 (单磷酸阿糖腺苷+布地奈德) 59 例与对照组 (布地奈德) 47 例。比较两组 SAA、INF- γ 及 IL-33、炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)]、血清白三烯 E4 (LTE4)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 水平以及临床症状改善时间。**结果** 观察组治疗后 SAA、IL-33 水平明显低于对照组, INF- γ 水平明显高于对照组, TNF- α 、IL-6、IL-8 水平明显低于对照组, LTE4、MCP-1 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组发热、湿啰音、喘息、咳嗽消退时间均明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎可降低患儿 SAA、IL-33 水平, 增加 INF- γ 表达, 加速炎症症状缓解, 从而促进患者恢复。

[关键词] 单磷酸阿糖腺苷; 布地奈德; 小儿毛细支气管炎; SAA; INF- γ ; IL-33

Changes of SAA, INF- γ and IL-33 levels in children with bronchiolitis treated with adenosine monophosphate combined with budesonide

SHI Yuxia^{1*}, ZHANG Yingying¹, WANG Yan¹, WANG Cai¹, GUO Zedi¹, CAO Huina¹, ZHAO Qiaoxia²

(1. Department of Pediatrics, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000;

2. Department of CSICU, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes of serum amyloid protein A (SAA), interferon- γ (INF- γ) and interleukin-33 (IL-33) levels in the treatment of infantile bronchiolitis with arabinosine monophosphate combined with budesonide. **Methods** A total of 106 children with bronchiolitis admitted to Zhengzhou Seventh People's Hospital from January 2016 to April 2020 were collected. According to different treatment methods, they were divided into an observation group (adenosine monophosphate + budesonide) 59 cases and a control group (Budesonide) 47 cases. The SAA, INF- γ and IL-33, and inflammatory factor [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8)], leukotriene E4 (LTE4), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels and clinical symptoms improvement time were compared between the two groups. **Results** The levels of SAA and IL-33 factors in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group. The level of INF- γ was significantly higher than that in the control group. The levels of TNF- α , IL-6, and IL-8 were significantly lower than those in the control group, the levels of LTE4 and MCP-1 were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The subsidence time of fever, rales, wheezing, and cough in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Adenosine monophosphate combined with budesonide in the treatment of children with

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201602078)

作者单位:1. 郑州市第七人民医院儿科, 河南, 郑州 450000

2. 郑州市第七人民医院 CSICU, 河南, 郑州 450000

*通信作者:师玉霞, E-mail:18237101468@163.com

bronchiolitis can reduce the levels of SAA and IL-33, increase the expression of INF- γ , and accelerate the relief of inflammatory symptoms, thereby promoting the recovery of patients.

[KEY WORDS] Adenosine monophosphate; Budesonide; Bronchiolitis in children; SAA; INF- γ ; IL-33

毛细支气管炎为婴幼儿常见下呼吸道感染,病毒感染为此病的常见病因,此外与患者免疫系统失衡、不完善等因素均存在一定联系^[1]。据相关数据统计,毛细支气管炎者晚年出现哮喘机率为30%左右,对患者生活质量及生命安全均造成不良影响^[2]。血清样淀粉蛋白A (serum amyloid protein A, SAA)为急性感染时相反应蛋白,为敏感的炎性指标^[3]。干扰素- γ (interferon, INF- γ)是调节Th/Th12免疫应答平衡的重要活性物质,在抗病毒和免疫反应中有重要的作用^[4]。白细胞介素-33 (Interleukin, IL-33)是诱导TH2细胞上调的重要影响因子,可直接反映哮喘患者气道炎症反应^[5]。有研究发现SAA、INF- γ 及IL-33在小儿毛细支气管炎中发挥着重要的作用^[6]。临床中对毛细支气管炎治疗常使用扩张剂、抗生素等治疗,但效果不尽人意。单磷酸阿糖腺苷为临床中常用的抗病毒治疗药物,可减少病毒复制、翻译及转录,从而有效控制患儿体内的病毒性感染;布地奈德可改善患儿局部炎症,减轻支气管平滑肌的收缩反应^[7]。本文通过单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎,观察其治疗效果,并探讨其对SAA、INF- γ 及IL-33的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集郑州市第七人民医院2016年1月至2020年4月收治的106例毛细支气管炎患儿,根据不同治疗方式分为:59例为单磷酸阿糖腺苷+布地奈德治疗(观察组),47例为布地奈德治疗(对照组)。观察组中男32例,女27例,平均年龄为(2.25±0.85)岁,平均病程(2.54±0.87)d;对照组中男28例,女21例,平均年龄为(2.34±0.77)岁,平均病程(2.24±0.59)d。纳入标准:①首次发病者;②有急性发作性呼吸性喘息;③伴有病毒性感染性呼吸道感染征象;④符合《毛细支气管炎的诊断、治疗与预防》^[8]中相关诊断标准。排除标准:①先天性支气管畸形者;②合并肾功能不全者;③严重肺炎以及营养不良者。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,受试患儿监护人已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组:使用布地奈德(国药准字H20030987,规格:每瓶200 μ g,鲁南贝特制药有限公司)雾化吸入治疗,每次以0.5 mg布地奈德+生理氯化钠溶液(3 mL)混合,10 min/次,1次/d。观察组则在常规治疗基础上使用单磷酸阿糖腺苷(国药准字H10970334,规格:0.2g,广东隆赋药业股份有限公司)+布地奈德治疗,布地奈德雾化吸入治疗同对照组,静脉滴注单磷酸阿糖腺苷,使用葡萄糖溶液(5%)100 mL与0.1 g单磷酸阿糖腺苷融合,1次/d。两组治疗时间均为1周。

1.2.2 SAA、INF- γ 及IL-33因子水平检测

治疗前与治疗后1周,抽取患儿静脉血液5 mL,用3 000 r/min离心机离心10 min,离心半径10 cm,获取上清液,置于20℃冰箱内冷藏待检。使用酶联免疫吸附法检测SAA、INF- γ 及IL-33水平,试剂盒由赫澎(上海)生物科技有限公司提供。

1.2.3 炎性因子检测

使用酶联免疫法检测患者肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin, IL-8),试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。

1.2.4 LTE4、MCP-1检测

使用酶联免疫吸附法检测血清白三烯E4 (leukotriene, LTE4)、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemoattractant protein, MCP-1),试剂盒由赫澎生物科技有限公司提供。

1.3 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SAA、INF- γ 及IL-33因子水平比较

治疗前两组SAA、INF- γ 及IL-33因子水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均有所改善,观察组SAA、IL-33水平低于对照组,INF- γ 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 SAA、INF- γ 及IL-33因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of SAA, INF- γ and IL-33 factor levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SAA($\mu\text{g/L}$)		INF- γ (ng/L)		IL-33(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	162.23 \pm 22.65	78.59 \pm 16.58 ^a	5.65 \pm 1.32	6.95 \pm 1.23 ^a	225.26 \pm 24.85	65.11 \pm 12.33 ^a
观察组	59	160.87 \pm 22.31	61.25 \pm 16.21 ^a	5.57 \pm 1.47	8.94 \pm 1.97 ^a	223.54 \pm 24.18	49.68 \pm 12.61 ^a
t值		0.309	5.416	0.291	6.046	0.359	6.320
P值		0.757	<0.001	0.771	<0.001	0.722	<0.001

注:为同组间治疗前后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较

治疗前两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均有所改善, 观察

组 TNF- α 、IL-6、IL-8 明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 两组 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-8(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	81.26 \pm 10.64	44.14 \pm 10.62 ^a	20.19 \pm 6.24	14.21 \pm 3.18 ^a	244.34 \pm 24.84	166.21 \pm 12.36 ^a
观察组	59	81.23 \pm 10.85	32.26 \pm 10.37 ^a	20.17 \pm 6.35	9.28 \pm 3.61 ^a	241.20 \pm 24.19	126.31 \pm 12.41 ^a
t值		0.014	5.797	0.016	7.359	0.656	16.473
P值		0.988	<0.001	0.987	<0.001	0.513	<0.001

注:为同组间治疗前后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组 LTE4、MCP-1 水平比较

治疗前两组 LTE4、MCP-1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均有所改善, 观察组 LTE4、MCP-1 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组 LTE4、MCP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of LTE4 and MCP-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LTE4(pg/L)		MCP-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	122.28 \pm 12.64	77.49 \pm 8.21 ^a	114.54 \pm 10.34	91.26 \pm 8.49 ^a
观察组	59	120.66 \pm 12.71	39.26 \pm 6.14 ^a	113.69 \pm 10.67	61.32 \pm 8.24 ^a
t值		0.653	27.424	0.398	18.336
P值		0.514	<0.001	0.691	<0.001

注:为同组间治疗前后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 临床症状改善时间比较

观察组发热、湿啰音、喘息、咳嗽消退时间比对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表4 临床症状改善时间比较 [$(\bar{x} \pm s)$]

Table 4 Comparison of clinical symptoms improvement time [$(\bar{x} \pm s)$]

组别	n	发热(d)	湿啰音(d)	喘息(d)	咳嗽(d)
对照组	47	2.54 \pm 0.11	5.61 \pm 1.33	4.58 \pm 0.14	5.69 \pm 0.33
观察组	59	1.72 \pm 0.37	3.59 \pm 1.64	3.11 \pm 0.21	3.78 \pm 0.17
t值		14.673	6.838	41.224	38.530
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

毛细支气管炎发病机制和支气管哮喘相似, 由于婴幼儿抵抗能力低下, 病原菌侵袭呼吸道后会迅速在病变区域中扩散, 毛细胞支气管、肺泡均会被炎症因子侵袭。布地奈德可有效干扰花生四烯酸与白三烯合成, 能够提高内源性糖皮质激素的作用, 稳定平滑肌功能, 减少炎性介质的生成, 缓解平滑肌收缩, 因此其具有较好的抗炎效果^[9]。在临床治疗中通常建议增加抗病毒药物治疗, 单磷酸阿糖腺苷则是病毒感染治疗的常用药物, 通过抑制 DNA 聚合酶减少病毒活性, 从而降低病毒合成率^[10]。

相关研究显示, 毛细支气管炎发生与 Th1/Th2 免疫应答调节失衡、气道高反应等机制存在密切联系^[11-12]。TNF- α 、IL-6 和 IL-8 是临床中用于反映机体炎症严重程度的有效参考指标。SAA 作为急性时相反应蛋白, 对病毒感染敏感度比 C 反应蛋白更佳^[13]。有研究表明, 在机体受到病毒、细菌、创伤等因素的影响下可产生 IL-1、IL-6 等促炎细胞因子, 促进 SAA 在肝脏中合成^[14]。在本研究中, 使用单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗后患儿 SAA 及 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平均明显降低, 说明联合治疗可有效改善患儿炎症状态, 降低 SAA 的表达, 与单磷酸阿糖腺苷能通过抑制促 SAA 表达的炎症

因子产生有关,与以往文献研究结果相符^[15]。

LTE4可引起炎性细胞在气道聚集,导致气道平滑肌收缩,从而引起气道高原反应;MCP-1有激活和趋化单核细胞的能力,诱导其产生细胞因子;INF- γ 主要经Th1细胞产生,Th0也可分泌INF- γ ,同时INF- γ 也是调节Th1/Th2免疫应答平衡的重要活性物质^[16]。以往研究发现,毛细支气管炎、哮喘类患者INF- γ 水平可明显降低,导致Th1/Th2失衡,进而引发炎症反应升高以及嗜酸性粒细胞活化^[17]。在本研究中,联合治疗后患儿LTE4、MCP-1低于对照组,而INF- γ 高于对照组,分析与单磷酸阿糖腺苷通过抑制蛋白质及腺苷高半胱氨酸水解酶合成,切断甲基转移酶的反应,最终抑制了DNA病毒的复制有关。

IL-33是Th2细胞表面表达的一种重要因子,可使气道处于高反应性,引起气道生理重塑,是导致哮喘发生、发展的重要炎性因子^[18]。本研究中,治疗后患者IL-33水平均下降,且观察组下降程度更明显,提示联合用药可降低机体炎症水平,抑制气道炎症反应。本研究结果还显示,使用单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗患儿临床症状消失时间明显短于对照组,与以往研究结果相符^[19]。提示单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德两者在治疗上起到了协调作用,通过改善患者机体炎症水平,从而缓解患者临床症状,对促进患者康复有积极意义。

综上所述,单磷酸阿糖腺苷联合布地奈德治疗小儿毛细支气管炎可降低患儿SAA、IL-33水平,增加INF- γ 表达,加速炎症症状缓解,从而促进患者恢复。

参考文献

- [1] 陈文欣,张秋月,王道方,等.支气管哮喘急性发作期患儿治疗后INF- γ 、IL-1 β 及IgE变化研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(5):799-802.
- [2] 田文娟,李晓玲,扈媛媛.不同水平氯化钠溶液超声雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床研究[J].检验医学与临床,2020,17(3):315-318.
- [3] 戴景宽,丁兰,李玮玲.血清PCT、IL-6、SAA、ESR水平对老年细菌性肺炎的鉴别诊断价值[J].热带医学杂志,2022,22(1):95-98+123+145.
- [4] 朱其国,袁林,林建成,等.毛细支气管炎患儿血IL-4、IL-10、IL-17的变化及意义[J].中国妇幼健康研究,2020,31(5):649-652.
- [5] Müller C, Rosmark O, Hrman E, et al. Protein signatures of remodeled airways in transplanted lungs with Bronchiolitis Obliterans Syndrome obtained using laser capture microdissection[J]. Am J Pathol, 2021,35(2):147-148.
- [6] 姜平,赵兰玉,屠志强,等.单磷酸阿糖腺苷联合复方异丙托溴铵、布地奈德治疗毛细支气管炎患儿的疗效及对血清样淀粉蛋白A的影响[J].药物评价研究,2019,21(4):671-675.
- [7] Korppi M, Tersjrvi J, Lauhkonen E, et al. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis[J]. Acta Paediatr, 2020,109(10):56-57.
- [8] 塔依尔·居曼.毛细支气管炎的诊断、治疗和预防[J].医药前沿,2016,6(21):160-161.
- [9] 刘连凤,史军然,薛红霞,等.重组人干扰素 α 1b雾化吸入治疗儿童上呼吸道感染及预防儿童上呼吸道感染诱发毛细支气管炎效果研究[J].临床误诊误治,2019,32(5):30-35.
- [10] Machado-Carvalho L, Roca-Ferrer J, Picado C. IL-4/IFN- γ inflammatory cytokine profile induces a deficient regulation of the IL-1 β /IL-1RI/EP2/COX-2 pathway in nasal mucosa[J]. Respir Med, 2019,15(3):136-140.
- [11] 李成周,费钧,王云.重组人干扰素联合硫酸镁治疗小儿毛细支气管炎的临床效果及对肺功能、炎症因子的影响[J].检验医学与临床,2020,17(3):398-401.
- [12] Babic ZM, Zunic FZ, Pantic JM, et al. IL-33 receptor (ST2) deficiency downregulates myeloid precursors, inflammatory NK and dendritic cells in early phase of sepsis[J]. J Biomed Sci, 2018,25(1):56.
- [13] 卢云宏,于斌,陈娟.RSV毛细支气管炎患儿Eotaxin, ECP,IFN- γ ,IL-4,Treg细胞的检测及分析[J].热带医学杂志,2019,19(09):1116-1119.
- [14] Moulin D, Eberl G, Ferhat M, et al. Metabolic regulation by PPAR γ is required for IL-33-mediated activation of ILC2s in lung and adipose tissue[J]. Mucosal Immunol, 2020,22(2):12-13.
- [15] 刁敏,张冲林,赵秀侠.重组人干扰素 α -2b联合布地奈德、异丙托溴铵雾化对小儿毛细支气管炎疗效及IL-18、IL-33的影响[J].中国细胞生物学学报,2020,42(3):107-112.
- [16] 田佳梅,张云,唐燕,等.呼吸道合胞病毒感染致毛细支气管炎患儿Th1/Th2亚群的变化[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(5):425-429+435.
- [17] 门帅,于艳艳,张玉红,等.runt相关转录因子3在毛细支气管炎患儿中的表达及临床意义[J].中国当代儿科杂志,2019,21(10):56-62.
- [18] 王菲,姚臻,许佳,等.不同月龄,疾病严重程度的毛细支气管炎患儿血清IL-4、IL-8及外周血T淋巴细胞亚群的变化[J].中国现代医学杂志,2020,30(7):26-30.
- [19] 王琼瑜,黄晶晶,卓志强,等.布地奈德吸入治疗对毛细支气管炎患儿潮气呼吸肺功能的影响及意义[J].实用药物与临床,2019,22(12):1284-1287.

AECOPD 患者 IL-13、FB 及 NT-proBNP 水平与肺通气功能的相关性

李萍^{1*} 朱玉芬² 张繁² 周娟霞³

[摘要] 目的 分析慢性阻塞性肺疾病加重期(AECOPD)患者白介素-13(IL-13)、纤维蛋白原(FB)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平与肺通气功能的相关性。方法 选取2019年11月至2020年12月郑州大学第一附属医院收治的82例AECOPD患者(AECOPD组),并根据肺功能进行分级。另选择同期66名进行体检的健康者作为对照组。比较两组肺通气功能指标[最大通气量(MMV)、第1s用力呼气量(FEV1)、第1s用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC%)]及IL-13、FB、NT-proBNP水平,并分析AECOPD不同肺功能患者IL-13、FB、NT-proBNP水平及上述因子与肺通气功能指标的相关性。结果 AECOPD MMV、FEV1及FEV1/FVC%指标均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AECOPD组IL-13、FB、NT-proBNP水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。82例AECOPD患者中,肺功能分级I级17例(I组);II级22例(II组);III级30例(III组);IV级13例(IV组)。肺功能分级各组IL-13、FB、NT-proBNP水平比较:I组<II组<III组<IV组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,IL-13、FB、NT-proBNP与MMV、FEV1及FEV1/FVC均呈明显负相关性($P<0.05$)。结论 AECOPD患者血清IL-13、FB、NT-proBNP水平会出现异常升高,且与其肺通气功能密切相关,可作为AECOPD患者病情监测的辅助指标。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;白介素-13;纤维蛋白原;N末端脑钠肽前体;肺通气功能

The correlation between IL-13, FB and NT-proBNP levels and pulmonary ventilation function in patients with AECOPD

LI Ping^{1*}, ZHU Yufen², ZHANG Fan², ZHOU Juanxia³

(1. Department of Outpatient Allergy Room, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052; 2. The First Respiratory Department and One Ward of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052; 3. The Second Ward of the Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between interleukin-13 (IL-13), Fibrinogen (FB) and Plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and lung ventilation function in patients with Acute Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** 82 AECOPD patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from November 2019 to December 2020 were selected (AECOPD group), and were classified according to lung function. Another 66 healthy subjects who conducted medical examinations during the same period were selected as the control group. The pulmonary ventilation function indexes [maximum gas volume (MMV), forced expiratory volume at 1s (FEV1), forced expiratory volume at 1s/forced vital capacity (FEV1/FVC%)] and the levels of IL-13, FB and NT-proBNP were compared between the two groups, and the levels of IL-13, FB and NT-proBNP in

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20190103)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院门诊变态反应室,河南,郑州 450052

2. 郑州大学第一附属医院呼吸一科一病区,河南,郑州 450052

3. 郑州大学第一附属医院血液科二病区,河南,郑州 450052

*通信作者:李萍, E-mail:13937179922@163.com

patients with different lung functions of AECOPD and correlation between the above factors and the pulmonary ventilation function indexes were analyzed. **Results** MMV, FEV1, and FEV1/FVC% indicators of AECOPD group were lower than those of control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-13, FB and NT-proBNP in AECOPD group were higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Among 82 patients with AECOPD, 17 patients (group I) had lung function grade I; 22 patients with grade II (group II); 30 patients with grade III (group III); 13 patients with grade IV (group IV). The levels of IL-13, FB and NT-proBNP in each group of lung function were as follows: group I < group II < group III < group IV, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis showed that IL-13, FB, NT-proBNP were significant negative related with MMV, FEV1 and FEV1/FVC ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of IL-13, FB and NT-proBNP in AECOPD patients will be abnormally elevated, which is closely related to pulmonary ventilation function, and can be used as an auxiliary indicator for disease monitoring in AECOPD patients.

[KEY WORDS] Chronic obstructive pulmonary disease; Interleukin-13; Fibrinogen; N-terminal brain natriuretic peptide precursor; Pulmonary ventilation function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续性气流受限为特征的一种疾病,临床主要表现为气促、咳嗽、呼吸困难等症状^[1]。COPD加重期(Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)属于COPD病情恶化加剧时期。相关报道显示,AECOPD发生、发展会出现全身炎症反应,尤其是气道及肺部;白介素-13(Interleukin-13, IL-13)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)等多种炎性因子相互作用易导致组织受损、瘢痕组织形成气道狭窄,进而加重患者病情^[2-3]。AECOPD患者多存在血液高凝,凝血、抗凝、纤溶功能等失衡,而血液高凝时纤维蛋白原(Fibrinogen, FB)水平会发生变化。N末端脑钠肽前体(Plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是一种肽类激素,报道显示,NT-proBNP在肺部感染、肺癌、肺栓塞等疾病发生、发展中具有重要作用^[4]。本研究将观察AECOPD患者IL-13、FB、NT-proBNP水平变化情况,并分析上述因子水平与肺通气功能的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年11月至2020年12月郑州大学第一附属医院收治的82例AECOPD患者作为AECOPD组。纳入标准:①均符合AECOPD诊断标准^[5];②临床资料齐全;③伴有咳嗽、咳痰、气短或呼吸困难等症状;④未合并其他恶性疾病。排除标准:①先天性心脏病患者;②合并肺结核、肺炎等肺部疾病者;③合并原发性肿瘤、免疫性疾病者;④精

神病、孕妇等特殊人群。其中男60例,女22例,平均年龄(62.84 ± 6.65)岁;平均病程(6.79 ± 2.24)年。另选择同期66例进行体检的健康者作为对照组,肺功能检查均正常,其中男42例,女18例,平均年龄(63.28 ± 5.33)岁。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,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 IL-13、FB、NT-proBNP水平检测

抽取所有受检者清晨空腹外周静脉血5 mL。温室静置30 min,于4℃离心机(离心半径10 cm)3 000 r/min离心10 min,留取上层血清,立即送检或-80℃低温保存待检。采用酶联免疫吸附法检测IL-13、FB水平,试剂盒均购自上海活乐生物科技有限公司;采用电化学发光双抗夹心免疫法检测NT-proBNP水平,采用美国Roche公司提供的NT-proBNP试剂盒。详细步骤严格按照说明书执行。

1.2.2 肺通气功能检测

采用德国JAEGER公司生产的Master Screen肺功能检测仪器,检测指标包括最大通气量(Maximum ventilation%, MMV)、第1s用力呼气量(Forced expiratory volume in 1s, FEV1)、第1s用力呼气量/用力肺活量(FEV1/FVC%)。重复测量三次,取最高值,测定数据间相差<15%为有效。

1.2.3 肺功能分级^[6]

I级:FEV1>80%, FEV1/FVC<70%; II级:FEV1为50%~80%, FEV1/FVC<70%; III级:FEV1为30%~49%, FEV1/FVC<70%; IV级:FEV1<30%, FEV1/FVC<70%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较行 *t* 检验, 多组间采用方差分析; 使用 Pearson 相关性分析 IL-13、FB、NT-proBNP 与肺通气功能指标的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺通气功能指标比较

AECOPD 组 MMV、FEV1 及 FEV1/FVC 指标均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组肺通气功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	MMV (%)	FEV1 (%)	FEV1/FVC
AECOPD 组	82	40.17±4.92	42.63±3.77	41.64±3.11
对照组	66	96.21±9.72	103.72±16.16	89.53±9.37
<i>t</i> 值		45.492	33.155	43.435
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组 IL-13、FB、NT-proBNP 水平比较

AECOPD 组 IL-13、FB、NT-proBNP 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 IL-13、FB、NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of IL-13, FB and NT-proBNP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-13 (pg/mL)	FB (g/L)	NT-proBNP (pmol/L)
AECOPD 组	82	36.95±6.54	5.84±0.42	384.46±41.15
对照组	66	5.12±0.96	2.03±0.25	57.65±11.65
<i>t</i> 值		39.058	64.986	62.499
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 AECOPD 不同肺功能分级患者 IL-13、FB、NT-proBNP 水平比较

82 例 AECOPD 患者中, 肺功能分级 I 级 17 例 (I 组); II 级 22 例 (II 组); III 级 30 例 (III 组); IV 级 13 例 (IV 组)。各组 IL-13、FB、NT-proBNP 水平比较: I 组 < II 组 < III 组 < IV 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 各因子相关性分析

相关性分析显示, IL-13、FB、NT-proBNP 与 MMV、FEV1 及 FEV1/FVC 均呈明显负相关关系($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

目前 COPD 发病机制尚未十分明确, 但大量

表 3 AECOPD 不同肺功能分级患者 IL-13、FB、NT-proBNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of IL-13, FB, and NT-proBNP levels in patients with different lung function grades in AECOPD ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-13 (pg/mL)	FB (g/L)	NT-proBNP (pmol/L)
I 组	17	23.65±2.14	3.47±0.31	317.95±22.87
II 组	22	34.96±4.15 ^a	4.84±0.39 ^a	369.14±34.09 ^a
III 组	30	41.47±7.06 ^{ab}	6.74±1.03 ^{ab}	401.98±48.06 ^{ab}
IV 组	13	47.36±8.19 ^{abc}	8.59±1.54 ^{abc}	456.97±50.14 ^{abc}
<i>F</i> 值		49.53	97.61	31.60
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: a 与 I 组比较, b 与 II 组比较, c 与 III 组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 IL-13、FB、NT-proBNP 与肺通气功能指标相关性分析

Table 4 Correlation analysis of IL-13, FB, NT-proBNP and lung ventilation function indexes

指标	MMV		FEV1		FEV1/FVC	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
IL-13	-0.316	<0.001	-0.509	0.013	-0.475	0.004
FB	-0.492	0.008	-0.482	0.007	-0.511	0.019
NT-proBNP	-0.307	<0.001	-0.413	0.002	-0.524	0.022

研究认为, 炎症因子过度激活导致气道、肺实质、肺血管内出现慢性炎症, 进而诱发肺组织、气道等功能受损是 COPD 的主要发病机制^[7]。尤其是 AECOPD 患者, 气道炎症处于高反应阶段, 整个期间都存在大量的细胞因子、炎症介质等参与。最近研究发现, AECOPD 患者的肺组织各部位均可检测出大量的巨噬细胞、CD4⁺ 等, 这些细胞会持续损伤肺组织, 促进病情进展^[8-9]。因此, 明确各细胞因子水平与肺通气功能指标的关系对 AECOPD 的诊治具有重要意义。

IL-13 是具有多种生物学活性的一种细胞因子。杨秀娜等人^[10]研究发现, IL-13 可参与 COPD 病理发生、发展过程, 其作用机制可能是 IL-13 在与特异性受体结合后, 激活核内信号传导, 进而诱发一系列生物学作用, 导致肺容积增大, 引发气道管壁及其周边组织的炎症反应。既往研究指出, COPD 的病理特征为慢性炎症, 肺组织的慢性炎症伴随全身炎症反应, 活化的炎症细胞释放各种炎性介质, 其炎症反应与患者病情的严重程度相关^[11-12]。COPD 频繁急性发作可导致气道炎症标志物增加, 肺功能减退。FB 是一种系统性炎性标志物, 其升高与肺通气功能减退相关联。汪学耀等人^[13]研究发现, 中、重度气道阻塞患者的 FB 水平明显高于无气道阻塞者, 且心血管并发症明显增加。Rønnow 等^[14]研究则发现, 与正

常人相比,COPD稳定期患者FB水平更高,急性加重期更甚。本研究结果说明血清IL-13、FB两种细胞因子均参与了AECOPD病理发生、发展过程,在呼吸道炎症反应加重及气道结构重塑中发挥重要作用。进一步相关性分析发现,IL-13、FB与肺通气功能指标均呈负相关,与既往研究报道相符^[15]。说明IL-13、FB浓度变化与AECOPD患者气流受限程度存在紧密联系。推测IL-13、FB被大量释放后,会加重呼吸道炎症反应及气流受限程度,导致患者肺功能下降,而肺功能下降又反过来促进上述因子释放,形成恶性循环,从而加重AECOPD患者病情进展^[16]。

NT-proBNP是一种无生物活性的蛋白质,其生物学机制较为稳定。国内外相关报道发现,COPD患者长期存在的低氧血症可导致NT-proBNP水平增高;同时发生AECOPD时呼吸性酸中毒导致肺小动脉收缩,血容量增加,从而导致右心室前后负荷增加,心室功能不全,引起NT-proBNP水平增高^[17]。Giuseppe等人^[18]发现,发生炎症反应时,部分细胞因子可以使BNP的基因表达在转录、翻译水平上上调,进而导致NT-proBNP增高。本研究中,AECOPD组NT-proBNP水平明显高于对照组,尤其是肺功能分级越高患者NT-proBNP水平越高,与上述报道相符。相关性分析发现,NT-proBNP与MMV、FEV1及FEV1/FVC均呈明显负相关,提示NT-proBNP水平与AECOPD患者肺通气功能有关。推测其原因可能是NT-proBNP水平增高的同时,患者通气血流比例失调,换气功能障碍,而肺通气功能发生障碍可导致AECOPD患者缺氧状态加重,导致肺下动脉痉挛,肺动脉收缩压增高,促进NT-proBNP水平增高。

综上所述,AECOPD患者血清IL-13、FB、NT-proBNP水平会出现异常升高,且与其肺通气功能密切相关,可作为AECOPD患者病情监测的辅助指标。

参考文献

- [1] 曹婷婷,万俊,冯永海,等.老年COPD伴严重呼吸衰竭患者血清CysC,VEGF,IL-17,ACTA水平变化[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(4):533-537.
- [2] 潘海洋,卢立国,严明月,等.慢阻肺急性加重期肺功能与呼出气一氧化氮,血清维生素D,IL-13水平的相关性分析[J].临床肺科杂志,2021,26(9):1343-1347.
- [3] 何添标,黎艳聪,袁健志.AECOPD患者血清PCT、IL-6、CRP水平与肺通气功能的相关性研究[J].海南医学院学报,2019,25(6):447-449.
- [4] 杨淑霞,黄秀萍,李璐,等.NT-proBNP/BNP比值,CHE,IL-6与心力衰竭合并肺部感染患者心功能和感染指标的关系[J].成都医学院学报,2019,14(3):363-366.
- [5] 金兵.CRP,纤维蛋白原及白细胞计数水平在COPD临床诊断中的作用[J].基因组学与应用生物学,2019,38(7):3346-3351.
- [6] Aimo A, Vergaro G, Januzzi J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: influence on circulating biomarkers and outcome[J]. Eur Heart J, 2020, 41 (Supplement_2):147-149.
- [7] 许玲芬,李吉梅,娄明远.慢阻肺急性加重期患者炎症因子与肺功能的相关性分析[J].医学临床研究,2019,36(6):1153-1154.
- [8] Di S A, Teresa C, Elisa R, et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema[J]. Int J Chronic Obstr Pulmon Dis, 2018, 13(5):1691-1700.
- [9] 李冰,杨元立,王美霞,等.巨噬细胞移动抑制因子在慢性阻塞性肺疾病患者肺组织中的表达及意义[J].中华急诊医学杂志,2019,28(9):1123-1127.
- [10] 杨秀娜,杨梅,刘新会,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清IL-13、TGF- α 浓度变化及其肺功能相关性研究[J].实用预防医学,2017,24(1):3-5.
- [11] Shastri MD, Allam V, Shukla S, et al. Interleukin-13: A pivotal target against influenza-induced exacerbation of chronic lung diseases[J]. Life Sci, 2021, 20(1):254-256.
- [12] 庄琼馨,钱粉红,邓霞,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆纤维蛋白原和血清总胆红素水平的变化[J].中国医药,2019,13(7):44-46.
- [13] 汪学耀,张波,荆成宝.慢性阻塞性肺疾病急性加重期D二聚体联合纤维蛋白原检测的价值[J].血栓与止血学,2020,26(6):98-99.
- [14] Rønnow SR, Sand J, Langholm LL, et al. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: A comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort[J]. Respir Res, 2019, 20(1):1032-1034.
- [15] 武红莉,田瑞雪,叶青,等.B型脑钠肽,超敏C反应蛋白,纤维蛋白原,D-二聚体及血气分析在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺动脉高压患者中的表达[J].实用临床医药杂志,2018,22(3):31-33.
- [16] Jmbs A, Srira B, Lll A, et al. Combining biomarkers of clot resolution and alveolar basement membrane destruction predicts mortality in the ECLIPSE COPD cohort[J]. Respir Med, 2020, 173(15):1442-1444.
- [17] 刘康珍,覃智芳.慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者血清炎症因子、尿酸、NT-proBNP水平与肺功能的相关性研究[J].现代医学,2019,47(6):692-696.
- [18] Giuseppe V, Januzzi JL, Alain CS, et al. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2018, 271(32):324-330.

米诺环素对慢性牙周炎患者 IL-6、MCP-1、MMP-8 及 TGF- β 水平的影响

苏娟娟^{1*} 王琳² 朱永翠¹

[摘要] **目的** 观察米诺环素对慢性牙周炎患者 IL-6、MCP-1、MMP-8 及 TGF- β 水平的影响。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 5 月河南大学第一附属医院收治的 128 例慢性牙周炎患者, 根据不同治疗方式分为研究组 ($n=67$, 米诺环素联合牙周基础治疗) 以及对照组 ($n=61$, 牙周基础治疗)。比较两组临床疗效、骨代谢指标 [骨谷氨酸蛋白 (BGP)、I 型前胶原 N 末端前肽 (PINP)、I 型胶原蛋白 C 末端交联肽 (CTX)、降钙素原 (PCT)]、炎症因子 [IL-6、TGF- β 、MMP-8、MCP-1] 以及不良反应。**结果** 研究组总有效率为 (97.01%), 高于对照组总有效率 (86.89%), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组 BGP、PINP、CTX、TGF- β 水平均出现升高, PCT、IL-6、MCP-1、MMP-8 水平均出现降低, 研究组变化更为明显, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。研究组不良反应总发生率为 (11.94%), 高于对照组总发生率 (9.84%), 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 米诺环素联合牙周基础治疗慢性牙周炎临床疗效显著, 可有效改善患者骨代谢指标及炎症因子水平, 促进患者恢复, 且安全性较高。

[关键词] 米诺环素; 牙周基础治疗; 慢性牙周炎; 骨代谢指标; 炎症因子

Effect of minocycline on the levels of IL-6, MCP-1, MMP-8 and TGF- β in patients with chronic periodontitis

SU Juanjuan^{1*}, WANG Lin², ZHU Yongcui¹

(1. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng, Henan, China, 475000; 2. School of Stomatology, Henan University, Zhengzhou, Henan, China, 475001)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the effect of minocycline on the levels of IL-6, MCP-1, MMP-8 and TGF- β in patients with chronic periodontitis. **Methods** The clinical data of 128 patients with chronic periodontitis admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University from May 2018 to May 2020 were selected. According to the different treatment methods, they were set as the study group ($n=67$, minocycline combined with basic periodontal treatment) and the control group ($n=61$, basic periodontal treatment). The clinical efficacy and bone metabolism indexes [automatic electrochemiluminescence instrument was used to detect bone glutamate (BGP), type I procollagen propeptide (PINP), type I collagen C C-terminal cross-linked peptide (CTX), procalcitonin (PCT)], inflammatory factors [enzyme-linked immunosorbent assay [7] (ELISA) was used to detect IL-6, TGF- β , MMP-8, MCP-1 levels] and adverse reactions between the two groups were compared. **Results** The total effective rate in the study group (97.01%) was higher than that in the control group (86.89%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of BGP, PINP, CTX, TGF- β in the two groups increased, while the levels of PCT, IL-6, MCP-1, and MMP-8 decreased. The changes in the study group were more significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the study group (11.94%) was higher than that in the control group (9.84%), the difference was not

基金项目:河南省科技攻关联合共建项目(2018020319)

作者单位:1. 河南大学第一附属医院口腔科, 河南, 开封 475000

2. 河南大学口腔医学院, 河南, 郑州 475001

*通信作者: 苏娟娟, E-mail: sujuanjuan2021@126.com

statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Minocycline combined with periodontal basic therapy in the treatment of chronic periodontitis has a significant clinical effect, can effectively improve the level of bone metabolism indexes and inflammatory factors, and promote the recovery of patients, with high safety.

[KEY WORDS] Minocycline; Basic periodontal treatment; Chronic periodontitis; Bone metabolism index; Inflammatory factor

牙周炎是由牙周支持组织出现慢性炎症而形成的,据统计95%的牙周炎患者为慢性牙周炎^[1]。慢性牙周炎是由牙菌斑微生物感染引起的,主要有牙龈出血、牙周袋形成、牙松动和移位等症状^[2]。研究发现慢性牙周炎发病率会随患者年龄增长而增加,其对于患者牙齿的功能以及生活质量造成严重的影响^[3]。现阶段临床治疗牙周炎主要以牙周基础治疗为主,其主要是采用龈上洁治和龈下刮治等方法来操作去除菌斑,虽取得一定的临床效果,但有部分患者在牙周袋过深等多因素的影响下,无法彻底清除菌斑,导致疾病复发^[4]。因此临床急需寻找新的有效的治疗方法。随着对于牙周病的不断深入认知,临床发现牙周袋内放置抗生素可提高临床治疗效果,其中研究最多的为四环素类药物^[5]。本文就米诺环素对慢性牙周炎患者IL-6、MCP-1、MMP-8及TGF- β 水平的影响进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2018年5月至2020年5月河南大学第一附属医院收治的128例慢性牙周炎患者。纳入标准:①均符合慢性牙周炎的诊断标准^[6];②在本院医治且临床资料无缺失;③患者同意参与本研究并签署知情同意书;④本研究经医院伦理委员会批准。排除标准:①近半年内已接受牙周治疗者;②近一月内接受抗生素治疗者;③中途退出研究者;④对本次研究药物过敏者。根据患者自行选择治疗方式分为研究组($n=67$,米诺环素联合牙周基础治疗)以及对照组($n=61$,牙周基础治疗)。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法

对照组患者进行牙周基础治疗,包括口龈上洁治、龈下刮治术、根面平整、调整咬合等。研究组在对照组基础上联合米诺环素进行治疗。盐酸米诺环素软膏(生产厂家:新时代株式会社;批准文号:进口药品注册证号H20100244;规格:0.5 g)使用注射从牙周袋底部缓慢注入,以牙周袋口略有溢出为宜,同时叮嘱患者注药后勿立即漱口或进食。每周一次,连续不间断治疗四周。

1.3 疗效评估及观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

判定标准^[7]:治愈:患者临床症状完全消失,牙周袋深度减少2 mm以上;有效:牙周袋深度减少1~2 mm,临床症状大幅度减少;无效:牙周袋深度减少1 mm以下,临床症状无改善甚至加重。总有效率=(治愈+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 两组骨代谢指标比较

于患者治疗前及治疗4周后,使用全自动电化学发光仪检测龈沟液中骨谷氨酸蛋白(Boneglaprotein, BGP)、I型前胶原N末端前肽(type I procollagen propeptide, PINP)、I型胶原蛋白C末端交联肽(C-terminal cross linked peptide, CTX)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等骨代谢标志物水平。

1.3.3 两组炎症因子比较

分别于患者治疗前及治疗4周后,采集两组患者齿龈沟液标本,将吸潮纸尖端插入龈沟中,1 min后取出,放置于含有0.3 mL磷酸盐(phosphate buffered saline, PBS)缓冲液离心管中,溶解后离心取上层清液,通过酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测白介素-6(Inter-

表1 两组患者一般资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

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

组别	n	男/女	平均年龄(岁)	平均病程(年)	松动程度		
					轻度	中度	重度
研究组	67	34/33	33.95 \pm 6.36	3.72 \pm 2.03	20(29.85)	35(52.24)	12(17.91)
对照组	61	29/32	34.51 \pm 5.41	3.84 \pm 2.06	22(36.17)	20(32.79)	9(14.75)
t/ χ^2 值		0.131	0.534	0.332		0.629	
P值		0.717	0.594	0.741		0.730	

leukin-6, IL-6)、转化生长因子-β (Transforming Growth Factor β, TGF-β)、基质金属蛋白酶-8(matrix metalloproteinase 8, MMP-8)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)水平。试剂盒均购自上海信裕生物科技有限公司,操作方法严格按照说明书进行。

1.3.4 两组治疗后不良反应比较

包括疼痛、胃肠道反应、发热等不良反应。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计数资料以n(%)表示,采用χ²检验,计量资料采用(̄x±s)表示,采用t检验;以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效比较

研究组总有效率,高于对照组总有效率,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组临床疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy of the two groups [n(%)]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效率
研究组	67	36(53.73)	29(43.28)	2(2.99)	65(97.01)
对照组	61	25(40.98)	28(52.83)	8(13.11)	53(86.89)
χ ² 值					4.549
P值					0.033

2.2 两组治疗前后骨代谢指标比较

治疗后,两组BGP、PINP、CTX水平均出现升高,PCT水平均出现降低,其中研究组变化更为明显,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组治疗前后骨代谢指标比较 (̄x±s)

Table 3 Comparison of bone metabolism indexes before and after treatment between the two groups (̄x±s)

组别	n	BGP (ng/mL)		PINP (ng/mL)		CTX (pg/mL)		PCT (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	67	1.87±0.39	4.47±0.53 ^a	30.38±4.15	49.03±5.81 ^a	304.52±31.82	412.36±42.93 ^a	31.17±4.35	21.85±3.11 ^a
对照组	61	1.85±0.35	2.51±0.59 ^a	30.12±4.28	36.25±5.09 ^a	301.96±29.35	342.26±33.86 ^a	31.38±4.35	26.79±3.94 ^a
t值		0.304	19.799	0.966	13.180	0.472	10.189	0.273	7.908
P值		0.762	<0.001	0.336	<0.001	0.638	<0.001	0.786	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

表4 两组治疗前后炎症因子比较 (̄x±s)

Table 4 Comparison of inflammatory factors before and after treatment between the two groups (̄x±s)

组别	n	IL-6 (pg/mL)		MCP-1 (ng/L)		MMP-8 (pg/mL)		TGF-β (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	67	112.52±12.36	53.06±6.28 ^a	142.59±22.38	62.91±15.38 ^a	607.85±22.06	398.53±15.64 ^a	1.28±0.45	2.78±0.73 ^a
对照组	61	113.05±12.13	90.28±7.36 ^a	140.96±23.05	89.49±18.63 ^a	605.29±22.76	460.87±16.53 ^a	1.31±0.52	1.96±0.68 ^a
t值		0.244	30.858	0.406	8.832	0.646	21.920	0.350	14.554
P值		0.807	<0.001	0.686	<0.001	0.520	<0.001	0.727	<0.001

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

2.3 两组治疗前后炎症因子比较

治疗后,两组IL-6、MCP-1、MMP-8水平均下降,TGF-β水平升高,其中研究组变化更为明显,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组治疗后不良反应比较

研究组不良反应总发生率,高于对照组总发生率,差异无统计学意义(P>0.05),见表5。

表5 两组治疗后不良反应比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of adverse reactions after treatment between the two groups [n(%)]

组别	n	胃肠道反应	疼痛	发热	其他	总发生率
研究组	67	1(1.64)	2(3.28)	3(4.92)	2(3.28)	8(11.94)
对照组	61	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	6(9.84)
χ ² 值						0.145
P值						0.703

3 讨论

慢性牙周炎是由牙菌斑中微生物感染所引起的牙周组织感染性疾病。研究显示,慢性牙周炎患病率高,早期不易被发现,可侵犯和破坏深层牙周组织,使多个牙受累,是目前成人拔牙的首位原因^[8]。慢性牙周炎的治疗办法主要以基础治疗为主,但其会对牙周造成二次损伤,而且不良反应和复发率很高,所以治疗效果不理想。而传统口服药物治疗,其实际药物浓度能到达牙周局部的较少,疗效有限,且患者全身不良反应较多。对此有研究提出采用局部用药的方式,其不仅可使药物的浓度保持在较高的水平上,而且能减少整体用药所产生的不良反应^[9]。本研究选取米诺环素进

行研究,是因为米诺环素具有广谱抗菌、细菌耐药性少等特点。本研究结果发现,研究组临床疗效总有效率高于对照组,这与既往研究结果相一致^[10]。米诺环素可抑制细菌胶原酶产物的活性及中性粒细胞,能够抑制多种牙周可疑致病菌,是治疗牙周疾病的局部缓释剂。不少研究认为米诺环素不仅能加强临床疗效,且不会大量增加患者不良反应,安全性较高^[11]。本研究中研究组患者的不良反应发生率略高于对照组,但差异不具有统计学意义,证实了这一个观点。PCT、CTX 能动态反映骨吸收情况;PINP、BGP 是由成骨细胞分泌,其活性反映成骨细胞的活性和功能状况,可较好反映骨重建过程情况^[12]。有研究认为米诺环素治疗慢性牙周炎能够改善患者骨代谢,促进骨愈合^[13]。本研究对患者骨代谢指标进行比较,发现治疗后研究者骨代谢指标水平小于对照组,这与既往研究结果相似^[14]。在慢性牙周炎发生发展的过程中,许多细胞代谢产物与炎性因子参与了这一过程,而患者在治疗时细胞代谢产物与炎性因子水平会产生变化。IL-6 可抑制胶原降解,促使骨细胞过氧化,进而诱发牙周局部炎症的形成。TGF- β 对细胞的生长、分化和免疫功能均有重要的调节作用,参与牙周组织重建,因此治疗后水平增加^[15]。MMP-8 主要由中性粒细胞产生,可降解牙槽骨组织中胶原,促进牙槽骨的吸收与破坏^[16]。MCP-1 存在于体内多种细胞中,其水平会受到各种炎症反应影响,会在炎症发生时增加,治疗后水平下降^[17]。王冬梅等人认为盐酸米诺环素联合治疗能够改善牙周炎患者的牙周状况,降低炎性因子水平^[18]。本研究结果显示,当患者病情出现好转时炎性反应会随之下降,且治疗后研究组患者的炎性因子程度下降高于对照组水平,与上述研究结果相似。

综上所述,米诺环素联合牙周基础治疗慢性牙周炎,其临床疗效显著,可有效改善患者骨代谢指标及炎性因子水平,促进患者恢复,且安全性较高,值得临床应用推广。

参考文献

- [1] 颜孟雄,黄婧,杨再波.慢性牙周炎龈沟液 IL-10、IL-23、MCP-1 与牙周指数的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(2):255-258.
- [2] Guo Y, Xu C, Wu X, et al. Leptin regulates OPG and RANKL expression in Gingival Fibroblasts and Tissues of Chronic Periodontitis Patients [J]. Int Med Sci, 2021, 18(11):2431-2437.
- [3] 罗业姣,龚仁国,陈琦,等.盐酸米诺环素软膏联合布洛芬对慢性牙周炎患者龈沟液 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 水平及生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2019,19(20):3935-3938,3967.
- [4] 刘钦赞,庞真贞,李晔.盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗对慢性牙周炎患者龈沟液中 IL-10、TGF- β 及外周血 Th17、Treg 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2019,18(9):966-969.
- [5] Liu H J, Wang B, Wang A C, et al. Prognostic factors affecting the short-term efficacy of non-surgical treatment of chronic periodontitis: a multilevel modeling analysis [J]. Eur J Med Res, 2021, 26(1):21-29.
- [6] 濮莉莉,陈丹华,薛晶.布洛芬联合盐酸米诺环素对重度慢性牙周炎基础治疗效果及炎性因子的影响[J].中国医药导报,2020,17(12):124-127.
- [7] Pinar K Z, Cayir K G, Bahattin A, et al. Nonsurgical Periodontal Therapy Reduces Salivary and Gingival Crevicular Fluid YKL-40 and IL-6 Levels in Chronic Periodontitis [J]. Oral Health Prev Dent, 2020, 18(4):815-822.
- [8] 金煌,王淑芳,瞿新爽,等.布洛芬联合盐酸米诺环素软膏对老年牙周炎病人牙周指标及炎症应激的影响[J].实用老年医学,2019,33(1):59-61.
- [9] 冉碧红,龙晓玲,冉萌.盐酸米诺环素软膏联合布洛芬治疗老年人慢性牙周炎的疗效及对患者炎性因子的影响[J].海南医学,2021,32(7):881-884.
- [10] Wang H, Zhang W, Wang W, et al. The prevalence of fimA genotypes of Porphyromonas gingivalis in patients with chronic periodontitis: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(10):24-25.
- [11] 刘鹏程.超声洁治联合盐酸米诺环素软膏治疗慢性牙周炎的疗效及安全性分析[J].中国地方病防治杂志,2018,33(1):104-105.
- [12] 郭莉,林彤,冯颖.盐酸米诺环素联合甲硝唑或替硝唑治疗慢性牙周炎的疗效及安全性比较[J].药物评价研究,2017,40(9):1294-1296.
- [13] Zhang X N, Du R. Two Zn (II) -based Coordination Polymers: Treatment Activity on Chronic Periodontitis by Inhibiting the Relative Expression of the Porphyria gingivalis Survival Gene [J]. J Oleo Sci, 2021, 70(4):541-548.
- [14] Hyun H, Park YW, Kwon YC, et al. Relationship Between Chronic Periodontitis and Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia [J]. Intt Neurourol J, 2021, 25(1):36-41.
- [15] 劳均平.盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗慢性牙周炎的临床疗效及安全性研究[J].临床检验杂志(电子版),2017,6(4):741-742.
- [16] Sun Y, Zhao B, Li Z, et al. Beneficial Effects of Glycyrrhizin in Chronic Periodontitis Through the Inhibition of Inflammatory Response [J]. Dose-Response, 2020, 18(3):58-66.
- [17] Bail S, Ydr ZT, Bayraktar N, et al. Severe chronic periodontitis is not common in Acromegaly: Potential protective role of gingival BMP-2 [J]. Turk J Med Sci, 2021, 51(3):2-6.
- [18] 王冬梅,王永学,王习超,等.盐酸米诺环素联合牙周基础治疗对中重度牙周炎患者血清炎性细胞因子水平的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(12):1179-1182.

两种通气模式治疗 COPD 合并 II 型呼吸衰竭对 CRP、IL-8 及 IL-27 的影响

吴瑶 邱晓娟 宋康 郭媛 王丽娜 辛红娟 高雅 柏玲*

[摘要] **目的** 探讨无创呼吸机 SXX 模式、ST 模式治疗对慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并 II 型呼吸衰竭患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-8 (IL-8)、白细胞介素-27 (IL-27) 水平和呼吸力学指标的影响。**方法** 选取 2018 年 5 月至 2020 年 10 月西安交通大学第二附属医院收治的 116 例 COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者, 根据不同治疗方法分为观察组 52 例 (SXX 模式) 和对照组 64 例 (ST 模式)。比较两组临床疗效、炎症指标 (CRP、IL-8、IL-27)、呼吸力学指标 [潮气量 (VT)、呼吸频率 (f)、每分通气量 (MV)、吸气/呼吸周期时间比 (Ti/T)] 水平, 观察两组治疗安全性。**结果** 观察组治疗后总有效率 96.15% 明显高于对照组 84.38%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组 CRP、IL-8、IL-27 水平均下降, 观察组上述指标水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者 VT 增加, f 下降 ($P < 0.05$); 观察组 VT 高于对照组, f 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前后两组 MV、Ti/T 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应发生比较 (观察组: 5.77% vs 对照组: 9.38%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** SXX 模式在改善炎症指标方面优于 ST 模式, 该模式治疗 COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者有利于实现最佳通气效果。

[关键词] SXX 模式; ST 模式; COPD; II 型呼吸衰竭; CRP; IL-8; IL-27

Effect of two ventilation modes on CRP, IL-8 and IL-27 in the treatment of COPD complicated with type II respiratory failure

WU Yao, QIU Xiaojuan, SONG Kang, WU Yuan, WANG Lina, XIN Hongjuan, GAO Ya, BAI Ling*

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi, 710004)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of non-invasive ventilator SXX mode and ST mode in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with type II respiratory failure on their serum C-reactive protein (CRP), Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-27 (IL-27) levels and respiratory mechanics indicators. **Methods** 116 patients with COPD and type II respiratory failure admitted to the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from May 2018 to October 2020 were selected. According to different treatment methods, they were divided into the observation group 52 cases (SXX mode) and 64 cases in the control group (ST mode). The clinical efficacy, inflammation index (CRP, IL-8, IL-27), and respiratory mechanics index levels [tidal volume (VT), respiratory frequency (f), minute ventilation (MV), inspiratory/respiratory cycle time between the two groups Ratio (Ti/T)] were compared between the two groups, and the safety of the two groups was observed. **Results** The total effective rate of 96.15% in the observation group was significantly higher than that in the control group 84.38%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-8 and IL-27 in the two groups decreased; the levels of the above indicators in the observation group were lower than those in the control

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目 (2018D036)

作者单位: 西安交通大学第二附属医院急诊科, 陕西, 西安, 710004

*通信作者: 柏玲, E-mail: bl0187@126.com

group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment, the VT of the two groups of patients increased, and f decreased ($P<0.05$); the VT of the observation group was higher than that of the control group, and f was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with Ti/T, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Comparison of adverse reactions between the two groups (observation group: 5.77% vs control group: 9.38%), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** SXX mode is better than ST mode in improving inflammation indicators, which is beneficial to achieve the best ventilation effect in the treatment of COPD patients with type II respiratory failure.

[KEY WORDS] SXX mode; ST mode; COPD; Type II respiratory failure; CRP; IL-8; IL-27

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease aecopd, COPD)是一种具有气流受限特征的可以预防和治疗的疾病,呼吸困难是该病常见的临床症状。治疗不及时者会发展为慢性阻塞性肺疾病急性加重期,并发II型呼吸衰竭等多种并发症,严重危害患者的生命健康^[1]。采取合理的手段治疗COPD合并II型呼吸衰竭患者对提高患者生存率具有重要意义。有创机械通气治疗COPD合并II型呼吸衰竭患者的临床治疗效果并不理想,不利于患者尽快康复^[2]。近年研究中,无创机械通气治疗受到了广泛关注。有学者报道,无创机械通气治疗在改善气体交换、缓解呼吸机疲劳方面具有一定优势^[3]。但不同通气模式治疗疗效及对患者炎症指标、呼吸力学指标的影响也有所不同^[4]。本研究旨在探讨两种不同通气模式治疗COPD合并II型呼吸衰竭的疗效,对患者血清CRP、IL-8、IL-27水平变化和呼吸力学指标水平变化,并观察两种治疗方式的安全性,以期为临床选择有效的无创机械通气模式、寻求最佳治疗疗效提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月至2020年10月西安交通大学第二附属医院收治的116例COPD合并II型呼吸衰竭患者作为研究对象。纳入标准:①符合COPD的临床判定标准、II型呼吸衰竭的诊断标准^[5-6];②纳入研究前未经过相关治疗;③符合无创序贯机械通气治疗适应症。排除标准:①治疗依从性不佳者;②肺性脑病、心肌梗死等严重内科疾病者;③精神障碍者。根据患者自行选择治疗方案的差异分为观察组52例、对照组64例。观察组:男、女例数分别为35例、17例;平均年龄(65.14 ± 4.07)岁;平均病程(4.01 ± 1.13)年。对照组:男、女例数分别为42例、22例;平均年龄

(64.82 ± 4.12)岁;平均病程(4.11 ± 1.27)年。两组患者基线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,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

两组的常规治疗包括抗感染、缓解气道痉挛、雾化排痰等。两组均予以无创正压通气治疗。观察组:SXX模式。选取卧位,为患者戴好合适的面罩后连接无创呼吸机管道。患者未感不适时,予以吸氧(浓度 $<60\%$)。吸气支持压力从8 cm H₂O逐渐增加至20 cm H₂O。呼气末正压为4 cm H₂O,吸气灵敏度、呼气灵敏度设置在4~5及5~6之间。吸气压及呼吸压坡度分别设置为1、4。目标吸气时间从0.8 s开始,时间差为0.1~0.3 s,目标呼气时间2.0 s起(可根据患者呼吸情况做出具体调整以维持患者舒适度),治疗时间持续2 h。对照组:ST模式。参数设置与观察组一致,在ST模式中设置呼吸频率13次/分,与呼吸时间比为1:7.5,持续治疗20 min后,确定患者未感不适,则固定面罩,持续治疗2 h。两组均每日治疗2次,持续治疗4周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[7]

显效:临床症状明显缓解(咳嗽、气短或喘息明显减轻),痰量减少,心率、呼吸频率、动脉血气参数改善80%以上。有效:临床症状得到一定缓解,痰量减少,心率、呼吸频率、动脉血气参数改善60%~79%。无效:患者病情无改善或加重。总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 炎症指标

两组治疗前1 d及治疗结束后均抽取清晨空腹静脉血5 mL,经3 500 r/min($r=10$ cm)离心10 min、取上清后放入低温环境下待测。使用酶联免疫吸附法检测C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)、白细胞介

素-27(Interleukin-27, IL-27)水平,试剂盒均购自上海森雄科技有限公司,严格按照使用说明书进行操作。

1.3.3 呼吸力学指标

根据呼吸机[型号:Purtina-Bennet PB840型(泰科,美国)]参数计算呼吸力学指标变化情况,包括潮气量(Tidal volume, VT)、呼吸频率(fspn, f)、每分通气量(Minute ventilation, MV)、吸气/呼吸周期时间比(Ti/T)。

1.3.4 治疗安全性评价

观察两组治疗后并发症发生情况,包括:面部皮肤异常、胃胀气、口鼻干燥。

1.4 统计方法

应用SPSS 18.0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;计数资料以*n*(%)表示,行 χ^2 检验。以*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗后总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 2组临床疗效比较 [*n*(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the 2 groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
观察组	52	27(51.92)	23(44.23)	2(3.85)	50(96.15)
对照组	64	30(46.88)	24(37.50)	10(15.63)	54(84.38)
χ^2 值					4.292
<i>P</i> 值					0.038

表2 2组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)		IL-8(pg/mL)		IL-27(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	39.54±6.14	13.47±2.19*	156.36±33.41	66.74±17.45*	138.45±37.44	60.54±15.43*
对照组	64	39.38±6.01	18.74±3.85*	155.27±32.84	86.41±20.41*	137.89±37.10	78.69±19.87*
<i>t</i> 值		0.142	8.780	0.176	5.504	0.081	5.395
<i>P</i> 值		0.888	<0.001	0.860	<0.001	0.936	<0.001

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

表3 两组治疗后呼吸力学指标情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of respiratory mechanics index after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VT(mL)		f(次/min)		MV(L/min)		Ti/T(%)	
		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	52	580.45±41.12	672.23±60.12*	18.54±1.25	13.26±2.12*	7.21±1.13	7.49±1.24	30.20±1.25	30.68±1.37
对照组	64	579.10±41.15	630.58±49.58*	18.59±1.31	15.88±2.39*	7.25±1.12	7.34±1.19	30.38±1.29	31.08±1.48
<i>t</i> 值		0.176	4.090	0.209	6.173	0.191	0.663	0.760	1.496
<i>P</i> 值		0.861	<0.001	0.835	<0.001	0.849	0.509	0.449	0.137

注:与治疗前比较,**P*<0.05。

2.2 两组炎症指标比较

治疗后两组CRP、IL-8、IL-27水平均下降,观察组上述指标水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.3 两组治疗前后呼吸力学变化情况

与治疗前比较,两组患者VT增加,f下降(*P*<0.05);治疗后,观察组VT明显高于对照组,f明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);但两组治疗前后MV、Ti/T比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表3。

2.4 两组治疗安全性比较

不良反应发生比较(观察组:5.77%VS对照组:9.38%),差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

表4 两组治疗安全性比较 [*n*(%)]

Table 4 Comparison of treatment safety between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	面部皮肤异常	胃胀气	口鼻干燥	总发生率
观察组	52	2(3.85)	0(0.00)	1(1.92)	3(5.77)
对照组	64	3(4.69)	1(1.56)	2(3.13)	6(9.38)
χ^2 值					0.521
<i>P</i> 值					0.470

3 讨论

COPD合并II型呼吸衰竭患者的治疗受到国内外学者的广泛关注^[8]。无创正压通气通过面罩的形式连接呼吸机,对患者上呼吸道增加压力,达到改善肺通气的目的,该治疗方案无需有创治疗,具有较高的安全性^[9]。目前,SXX模式、ST模式治

疗疗效的比较研究较多,但治疗疗效尚未明确。本研究重点分析两种不同通气模式(SXX模式VS ST模式)临床应用疗效。

本组研究结果提示SXX模式治疗疗效更为理想,与Wong等^[10]研究报道结果相符。分析原因,可能为其呼吸同步性更优。相对于ST模式来说,SXX模式下可根据患者实际呼气时间、呼吸频率调节吸气压、呼吸压,并通过调节呼吸使患者呼吸处于长期平稳的状态。在采用SXX模式治疗后,患者肺部呼吸、吸气得到明显改善,肺部滞留的CO₂得到大量的排除,PaCO₂水平因此下降。可见SXX模式对改善COPD合并II型呼吸衰竭患者通气、提高治疗发挥了重要作用。

COPD合并II型呼吸衰竭的发病机制与气道炎症和感染、氧化应激损伤等多种因素有关,其中炎症和感染是导致患者疾病进展的关键所在^[11]。CRP是临床常用的评估机体炎症水平的关键炎症因子,IL-8、IL-27是由激活的树突状细胞及巨噬细胞释放的细胞因子,通过调节Th淋巴细胞参与气道炎症反应,既能促进Th1细胞增殖及细胞因子分泌,又能抑制Th1型免疫应答强度^[12]。本文研究中,治疗后两组CRP、IL-8、IL-27水平均下降,且观察组上述炎症指标显著低于对照组。可见SXX模式对COPD合并II型呼吸衰竭患者机体炎症水平改善效果更佳,与既往研究所得结果相符^[13]。分析原因:肺功能下降会影响患者肺脏的防疫功能,降低对病原微生物或空气微颗粒的防疫能力,引起肺部或全身炎症的持续增加,SXX模式调整了患者的呼吸比例,延长了呼吸周期,最大限度地延长了呼气时间,避免发生气体陷闭,减少呼吸肌做功,提高患者的舒适度,防止发生肺损伤,可更好地保护肺功能,抑制全身炎症指标水平^[14]。

本组研究结果显示,治疗后两组患者潮气量增加,呼吸频率下降,以观察组改善明显。分析原因:SXX模式下的参数设置更为合理,可有效规避因呼吸机送气时间的长短而引起的呼吸阻力增加。患者经SXX模式治疗后,微小吸气、呼气时间差均得到有效调整。患者呼吸频率得到改善后,也会显著增加其潮气量,患者呼吸困难症状得到缓解^[15]。本研究中,两组不良反应发生比较差异无统计学意义,可见两种通气模式均具有较高的安全性。

综上所述,两种模式应用于COPD合并II型呼吸衰竭患者的治疗中,均具有较高的安全性。SXX模式治疗疗效更佳,在改善其呼吸力学指标及炎症指标方面优于ST模式,有利于实现最佳通气效果。

参考文献

- [1] 孙彩玲,张华钊,孙淑红.血清NT-proBNP、D-二聚体、ST2水平与COPD合并呼吸衰竭患者预后的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):229-233.
- [2] 杨慧亮,李颖,巴晓彤.时间控制通气模式对COPD合并II型呼吸衰竭患者血气分析和呼吸力学指标的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(18):37-40.
- [3] 粟玲,沈瑶,杨叶梦,等.无创机械通气串联雾化吸入治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并II型呼吸衰竭的临床观察[J].老年医学与保健,2020,26(2):245-249.
- [4] 胡玲,余阔,郭华,等.双水平气道正压治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的临床疗效分析[J].国际呼吸杂志,2020,40(5):336-340.
- [5] 彭敏,蔡柏蕾.美国胸科协会和欧洲呼吸协会对慢性阻塞性肺疾病诊治指南的修订[J].中华内科杂志,2005,44(5):394-397.
- [6] 罗美群,陈斯宁,黎展华,等.慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭患者行无创通气时不同体位对通气效果的影响[J].广西医学,2019,41(19):2462-2464.
- [7] 杜维桓,纪红,杜左萍,等.无创通气治疗慢性阻塞性肺病急性加重疗效的影响因素[J].临床肺科杂志,2019,24(2):114-118.
- [8] 李萍,林桦,张爱丽,等.血清磷水平与老年慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭患者机械通气撤机结局的相关性分析[J].中华老年医学杂志,2020,39(6):613-617.
- [10] Wong E, Lee P, Ansary S, et al. Role of venous blood gases in hypercapnic respiratory failure chronic obstructive pulmonary disease patients presenting to the emergency department[J]. Intern Med J, 2019, 49(7):6-10.
- [11] Schwarz SB, Windisch W, Majorski DS, et al. Long-Term Auscultation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Renaissance of an Ideograph of Medical Care[J]. Respiration, 2021, 100(3):1-8.
- [12] 江美芳,刘茜,秦克.噻托溴铵联合无创呼吸机治疗COPD合并II型呼吸衰竭疗效及对患者血气指标和炎症因子的影响[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):132-135+141.
- [13] 王建国,李如霞,张娟.无创呼吸机对COPD合并II型呼吸衰竭的治疗效果[J].贵州医药,2020,44(9):45-46.
- [14] 李菁.无创正压通气在急性加重期慢性阻塞性肺疾病合并II型呼吸衰竭患者中的应用效果及相关症状指标研究[J].中国药物与临床,2019,19(8):1316-1318.
- [15] Choi J, Oh JY, Lee YS, et al. Bacterial and Viral Identification Rate in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Korea[J]. Yonsei med J, 2019, 60(2):98-101.

氟米龙治疗急性结膜炎的临床疗效及 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 水平变化

陈敏^{1*} 杨兰² 陈中山¹ 吴岚¹ 成琼¹

[摘要] **目的** 分析氟米龙治疗急性结膜炎的临床疗效及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)水平变化。**方法** 分析2020年1月至2021年2月泰康同济(武汉)医院和武汉爱尔眼科汉阳医院两院联合治疗的99例急性结膜炎患者的临床资料,根据不同治疗方法将其分为研究组($n=53$,左氧氟沙星滴眼液加用氟米龙滴眼液治疗)、对照组($n=46$,左氧氟沙星滴眼液治疗)。比较两组临床疗效、眼部症状变化、炎性因子TNF- α 、IL-6、IL-10水平以及不良反应。**结果** 研究组临床总有效率(94.34%)高于对照组临床总有效率(80.43%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组眼部症状评分均出现下降,其中研究组下降更为明显($P<0.05$)。治疗后,两组炎性因子TNF- α 、IL-6、IL-10水平均出现下降,其中研究组下降更为明显($P<0.05$)。研究组不良反应总发生率(13.21%)高于对照组总发生率(10.87%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎患者,可有效改善患者临床症状以及降低炎性因子水平,值得临床应用推广。

[关键词] 氟米龙滴眼液;急性结膜炎;炎性因子;眼部症状

Clinical efficacy of fluorometholone in the treatment of acute conjunctivitis and changes of TNF- α , IL-6 and IL-10 levels

CHEN Min^{1*}, YANG Lan², CHEN Zhongshan¹, WU Lan¹, CHENG Qiong¹

(1. Taikang Tongji (Wuhan) Hospital, Hubei, Wuhan, China, 430050; 2. Wuhan Aier Eye Hanyang Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430050)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical efficacy of fluorometholone in the treatment of acute conjunctivitis and the level changes of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10). **Methods** The clinical data of 99 patients with acute conjunctivitis treated jointly in Taikang Tongji (Wuhan) Hospital and Wuhan Aier Ophthalmology Hanyang Hospital from January 2020 to February 2021 were retrospectively analyzed. According to the different treatment methods, they were divided into the study group ($n=53$, Add fluorometholone eye drops treatment to the control group), the control group ($n=46$, levofloxacin eye drops treatment). The clinical efficacy, changes in eye symptoms, inflammatory factors TNF- α , IL-6, IL-10 levels, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the study group (94.34%) was higher than that in the control group (80.43%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the ocular symptom scores in both groups decreased, and the decrease in the research group was more obvious ($P<0.05$). After treatment, the inflammatory factors TNF- α , IL-6, IL-10 levels in the two groups decreased, and the decrease in the study group was even more significant ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the study group (13.21%) was higher than that in the control group (10.87%), but the difference was not statistically significant.

基金项目:湖北省卫健委科研立项项目(WJ2020M035)

作者单位:1.泰康同济(武汉)医院,湖北,武汉 430050

2.武汉爱尔眼科汉阳医院,湖北,武汉 430050

*通信作者:陈敏, E-mail:chenmin1289@163.com

cant ($P>0.05$). **Conclusion** Flumetholone eye drops in the treatment of patients with acute conjunctivitis can effectively improve the clinical symptoms and reduce the level of inflammatory factors, which is worthy of clinical application and promotion.

[KEY WORDS] Fluorometholone eye drops; Acute conjunctivitis; Inflammatory factors; Ocular symptoms

急性结膜炎常发于春秋两季,由细菌或病毒感染引起,可在患者相互接触之间进行传染。急性结膜炎临床常表现为疼痛、流泪、灼热、刺痒、异物感等症状,病人早期感到双眼发烫、烧灼、畏光、眼红、有异物感,紧接着出现眼皮红肿、眼泪多,早晨起床时眼皮常被分泌物黏住,不易睁开。虽然急性结膜炎后果不甚严重,但给患者学习生活带来较大影响^[1]。临床对于急性结膜炎治疗以及时、彻底、坚持为准则,一经确诊需立即进行治疗,全程不能中断。临床对于急性结膜炎主要以抗生素滴眼液治疗为主,其中左氧氟沙星滴眼液应用最为广泛,但临床治疗无法达到预期效果^[2]。有研究认为使用氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎临床疗效明显^[3]。本研究对氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎的临床疗效及肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白介素-10(Interleukin-6, IL-10)水平变化进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2020年1月至2021年2月泰康同济(武汉)医院和武汉爱尔眼科汉阳医院两院联合治疗的99例急性结膜炎患者的临床资料,根据不同治疗方式将其分为研究组($n=53$,左氧氟沙星滴眼液加用氟米龙滴眼液治疗)、对照组($n=46$,左氧氟沙星滴眼液治疗)。纳入标准:①经临床检查,均符合急性结膜炎临床诊断标准^[4];②所有患者的临床资料均完整;③本研究经医院伦理委员会批准且患者均同意参加本次研究,并签署相关协议书。排除标准:①存在其他眼部疾病以及炎症疾病者;②存在精神疾病无法配合本研究或依从性差者;③中途退出研究者;④对本次实验药物过敏者。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组资料比较 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

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

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	发病时间(d)	疾病类型		
					细菌性结膜炎	病毒性结膜炎	混合感染
研究组	53	35/28	35.58 \pm 10.73	4.26 \pm 1.86	26(49.06)	15(28.30)	12(22.64)
对照组	46	24/22	36.13 \pm 10.35	4.63 \pm 1.65	19(41.30)	16(34.78)	11(23.91)
t/χ^2 值		0.122	0.259	1.040		0.673	
P值		0.726	0.797	0.301		0.714	

1.2 治疗方法

对照组患者使用左氧氟沙星滴眼液进行滴眼治,左氧氟沙星(生产企业:参天堂制药株式会社;批准文号:进口药品注册批号H20150278;规格:5 mL:24.4 mg),3次/d,每次1滴/眼,连续不间断治疗7 d。研究组在对照组的基础上加用氟米龙滴眼液进行治疗,氟米龙(生产企业:参天堂制药株式会社;批准文号:进口药品注册批号H20140262;规格:5 mL),4次/d,每次1滴/眼,连续不间断治疗7 d。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

疗效判定标准^[5]:显效:无临床症状,细菌培养

呈阴性,病原学检查未检测出病原菌;有效:临床症状得到控制,细菌培养呈阴性,病原学检查未检测出病原菌;无效:临床症状未明显改善或者症状加重。总有效率=(显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.3.2 两组眼部症状变化比较

利用Gwon评分标准^[6]对患者临床症状、体征(包括分泌物增多、结膜充血、角膜浸润、角膜溃疡、角膜水肿、眼部组织坏死等)进行评估,总分为5分,分数越高症状越严重。

1.3.3 两组炎性因子比较

收集99例患者治疗前以及用药后第8天早晨空腹静脉血5 mL,3 000 r/min($r=10$ cm)离心10 min分离血清,低温保存。通过酶联免疫吸附法

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平,试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司,严格按照使用说明书进行操作检测。

1.3.4 两组患者不良反应比较

不良反应包括眼压升高、眼刺激感、眼脂等。

1.4 统计学方法

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

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of the clinical efficacy of 2 groups [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	53	29(54.72)	21(39.62)	3(5.66)	50(94.34)
对照组	46	20(43.48)	17(36.96)	9(19.57)	37(80.43)
χ^2 值					4.470
P 值					0.034

2.2 两组眼部症状变化比较

治疗前两组眼部症状比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组眼部症状评分均出现下降,其中研究组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后眼部症状变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of changes in eye symptoms between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	分泌物增多		结膜充血		角膜浸润		角膜溃疡		角膜水肿		眼部组织坏死	
		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	治疗前	治疗后
研究组	53	2.86 \pm 0.28	0.28 \pm 0.06 ^a	2.82 \pm 0.29	0.82 \pm 0.07 ^a	2.54 \pm 0.16	0.62 \pm 0.05 ^a	2.65 \pm 0.38	0.36 \pm 0.09 ^a	2.28 \pm 0.25	0.26 \pm 0.07 ^a	0.95 \pm 0.06	0.03 \pm 0.01 ^a
对照组	46	2.95 \pm 0.31	1.26 \pm 0.11 ^a	2.86 \pm 0.38	1.23 \pm 0.08 ^a	2.59 \pm 0.18	0.96 \pm 0.06 ^a	2.56 \pm 0.35	0.59 \pm 0.06 ^a	2.36 \pm 0.29	0.56 \pm 0.06 ^a	0.94 \pm 0.05	0.23 \pm 0.04 ^a
t 值		1.518	55.994	0.593	27.199	1.463	30.752	1.219	14.720	1.474	22.711	0.893	35.181
P 值		0.132	<0.001	0.555	<0.001	0.147	<0.001	0.226	<0.001	0.144	0.000	0.374	<0.001

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后炎症因子变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	TNF- α (ng/mL)		IL-6(ng/mL)		I-10(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	53	1.85 \pm 0.41	1.01 \pm 0.29 ^a	10.85 \pm 4.56	5.39 \pm 2.48 ^a	37.86 \pm 15.36	23.56 \pm 8.26 ^a
对照组	46	1.83 \pm 0.46	1.56 \pm 0.53 ^a	10.56 \pm 4.85	6.83 \pm 3.69 ^a	37.95 \pm 15.86	30.59 \pm 12.36 ^a
t 值		0.229	6.517	0.306	2.305	0.029	3.366
P 值		0.820	<0.001	0.760	0.023	0.977	0.001

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组炎症因子比较

治疗前两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,两组炎症因子均出现下降,其中研究组下降更为明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者不良反应比较

研究组总发生率高于对照组总发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应比较 [$n(\%)$]

Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients [$n(\%)$]

组别	n	眼压升高	眼刺激感	眼脂	其他	总发生率
研究组	53	1(1.89)	3(5.66)	1(1.89)	2(3.77)	7(13.21)
对照组	46	1(2.33)	2(4.35)	1(2.33)	1(2.33)	5(10.87)
χ^2 值						0.126
P 值						0.722

3 讨论

急性结膜炎又称红眼病,其属于季节性眼科常见传染病,主要是通过接触眼分泌物、与患者握手、用脏手揉眼睛等被传染,极少数患者是因为粉尘、烟、电弧、紫外光等原因导致,具有发病急、流行性、传播快等特点^[7]。临床治疗急性结膜炎主要以抗生素为主,常用的有左氧氟沙星滴眼液、林可霉素滴眼液、洛美沙星滴眼液等,对于大部分患者而言,抗生素疗效显著,但对于抗生素效果较差者,临床认为应当选择其它更为有效的治疗方

法^[8]。由于近年来广谱抗生素广泛应用、滥用,患者易产生耐药性,疗效欠佳,临床迫切寻找到合适的治疗方案。

有研究认为急性结膜炎患者采用左氧氟沙星联合氟米龙进行治疗,能有效提高疗效,减轻炎症^[9]。本研究对氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎临床疗效进行分析,发现研究组临床效率高于对照组。本研究结果显示,氟米龙不仅可以提高患者临床疗效,还能减少患者眼部症状,这与既往研究结果相似^[10]。可能是由于氟米龙滴眼液属于类固醇药物,可对局部进行有效的抗炎止痒,同时其还可加强血管收缩能力,从而抑制急性结膜炎眼部局部炎症,使症状得以明显缓解,提高治疗效果。有学者认为氟米龙属于糖皮质激素类药物,能抑制急性结膜炎患者的炎症反应,清除机体炎性因子^[11]。TNF- α 、IL-6、IL-10由多种免疫细胞产生,具有调节免疫功能、促进细胞生长、参与应激反应等生物学活性;当机体受到细菌或病毒的侵袭时,炎性水平发生变化,当细胞因子浓度增高,可引起局部炎症反应^[12]。研究认为TNF- α 、IL-6、IL-10与急性结膜炎具有密切的联系,可以将其作为临床检测急性结膜炎炎症反应的参考指标^[13]。本文研究结果显示,治疗前两组患者炎性水平比较差异无统计学意义,治疗后研究组炎性因子下降更为明显。究其原因可能是因氟米龙滴眼液可抑制患者的炎症反应,清除机体炎性因子,从而降低TNF- α 、IL-6、IL-10水平。有研究认为当药物合用时虽可以在一定程度增加临床疗效,但会增加患者用药后的不良反应^[14]。王晓莉等人认为应用氟米龙滴眼液联合眼液治疗结膜炎的临床效果优于单一给药治疗,起效时间更短,疗效更显著,且不良反应未显著增加,具有较好的临床应用价值^[15]。本研究将两组患者不良反应发生率进行对比,发现虽研究组不良反应发生率高于对照组,但差异不具有统计学意义。可能是由于氟米龙对机体产生的免疫反应较少,且半衰期较短,在人体内形成蓄积的情况较少,其在改善患者临床症状的同时,不会大量增加患者不良反应,安全性较高。

综上所述,氟米龙滴眼液治疗急性结膜炎患者,可有效改善患者临床症状以及降低炎性因子水平,值得临床应用推广。

参考文献

- [1] Santiago LA, Silva J, Azevedo O, et al. Comparative study on the efficacy of non-steroidal, steroid and non-use of anti-inflammatory in the treatment of acute epidemic conjunctivitis [J]. *Acta Cirurg Brasil*, 2020, 34(12):19-20.
- [2] 李美琳,岳丽菁,唐敏,等. 桑白皮汤加减熏蒸联合西药治疗急性结膜炎痊愈后干眼的临床观察[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(8):992-995.
- [3] Sernicola A, Gattazzo I, Staso FD, et al. Treatment of refractory conjunctivitis associated to dupilumab with topical pimecrolimus applied to the eyelid skin [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(6):31-34.
- [4] 魏华生,潘虹池,冉梅,等. FDC联合左氧氟沙星治疗复涂阳肺结核的疗效分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(9):1272-1275.
- [5] 张丹凤,张河. 0.3%玻璃酸钠眼液联合糖皮质激素治疗流行性角结膜炎的临床研究[J]. *广西医学*, 2019, 41(9):1172-1174.
- [6] Ozbek-Uzman S, Yalniz-Akkaya Z, Tabakci BN, et al. Anterior Segment Surgeries Under Topical Fresh Frozen Plasma Treatment in Ligneous Conjunctivitis [J]. *Cornea*, 2021, 40(3):73-81.
- [7] 许存庚,王锋存,梁立峰. 奥洛他定滴眼液联合鱼腥草滴眼液治疗过敏性结膜炎临床疗效及安全性分析[J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(5):441-443.
- [8] Cagini C, Mariniello M, Messina M, et al. The role of ozonized oil and a combination of tobramycin/dexamethasone eye drops in the treatment of viral conjunctivitis: a randomized clinical trial [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(12):15-20.
- [9] 李辉,吴文悦,吴栋文,等. 加替沙星比较左氧氟沙星治疗细菌性结膜炎疗效与安全性的Meta分析[J]. *眼科*, 2017, 26(3):154-158.
- [10] 王美华,贾娟,徐丽. 妥布霉素滴眼液和左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的疗效观察[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(3):363-365.
- [11] Zhang S, Hu Q, Deng Z, et al. Transmissibility of acute haemorrhagic conjunctivitis in small-scale outbreaks in Hunan Province, China [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):15-19.
- [12] 张健,杨伊琳. 应用奥洛他定滴眼液等药物联合治疗过敏性结膜炎疗效分析[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(2):238-242.
- [13] 武峰,赵秀丽,戴玉洋,等. 阿奇霉素滴眼液治疗细菌性结膜炎的临床疗效和安全性的Meta分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7):706-708+711.
- [14] 罗永旗,王力,李怡浩. 非皮质类固醇治疗基础上联合应用氟米龙眼液治疗季节性过敏性结膜炎的临床研究[J]. *贵州医药*, 2019, 43(5):767-769.
- [15] 王晓莉,蔡方荣,惠靓,等. 非皮质类固醇联合氟米龙滴眼液治疗季节性过敏性结膜炎的临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(23):2563-2566.

PCT、CRP 和 NT-ProBNP 在心功能不全并肺部感染中的变化及预测价值

金妍* 石志华 张可

[摘要] **目的** 探讨降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、氨基酸B型钠尿肽前体(NT-pro-BNP)在心功能不全并肺部感染中的变化及预测价值。**方法** 选取2018年1月至2021年4月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的43例心功能不全合并肺部感染者为研究组,另选取同期55例单纯心功能不全者为对照组。比较两组及研究组不同NYHA心功能分级患者PCT、CRP、NT-ProBNP水平;分析影响心功能不全合并肺部感染的相关因素及PCT、CRP、NT-ProBNP对心功能不全合并肺部感染的预测价值。**结果** 研究组PCT、CRP、NT-ProBNP水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PCT、CRP、NT-ProBNP水平:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄(≥ 65 岁)、心功能(Ⅳ级)及PCT、CRP、NT-ProBNP升高为影响心功能不全合并肺部感染的危险因素。ROC曲线分析示:PCT、CRP、NT-ProBNP三者联合的AUC更高,为0.907($P<0.05$)。**结论** PCT、CRP及NT-ProBNP在心功能不全合并肺部感染患者中表达均明显上调,联合检测三指标可作为预测心功能不全患者合并肺部感染的有效手段。

[关键词] CRP;心功能不全合并肺部感染;PCT;NT-ProBNP

Changes and predictive value of PCT, CRP and NT-Pro-BNP in cardiac insufficiency combined with pulmonary infection

JIN Yan*, SHI Zhihua, ZHANG Ke

(Department of Cadre General Care Unit, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes and predictive value of Procalcitonin (PCT), C-reaction protein (CRP), Amino acid B-type natriuretic peptide precursor (NT-pro-BNP) in cardiac insufficiency complicated with pulmonary infection. **Methods** A total of 43 patients with cardiac insufficiency and pulmonary infection admitted to the Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from January 2018 to April 2021 were selected as the study group, and 55 patients with simple cardiac insufficiency during the same period were selected as the control group. The levels of PCT, CRP and NT-Pro-BNP were compared between the two groups and the study group in patients with different NYHA cardiac function classes. The related factors affecting cardiac insufficiency complicated with pulmonary infection and the predictive value of PCT, CRP and NT-Pro-BNP in cardiac insufficiency complicated with pulmonary infection were analyzed. **Results** The levels of PCT, CRP and NT-Pro-BNP in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of PCT, CRP, NT-Pro-BNP: Grade II < Grade III < Grade IV, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Age (≥ 65 years old), cardiac function (grade IV) and the increase of PCT, CRP, and NT-Pro-BNP were related risk factors affecting cardiac insufficiency and pulmonary infection. ROC curve analysis results showed that the AUC of the combination of PCT, CRP, and NT-Pro-BNP was higher, which

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7202091)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院干部综合科监护室,北京 100038

*通信作者:金妍, E-mail: jinyan3097@bjstjth.cn

was 0.907 (0.846~0.969) ($P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of PCT, CRP and NT-Pro-BNP are significantly up-regulated in patients with cardiac insufficiency and pulmonary infection. The combined detection of the three indicators can be used as an effective means to predict patients with cardiac insufficiency and pulmonary infection.

[KEY WORDS] CRP; Cardiac insufficiency combined with pulmonary infection; PCT; NT-Pro-BNP

心功能不全又称为心力衰竭,是指多种疾病引起心脏舒张功能障碍,导致心排血量不能满足机体所需^[1]。据临床统计,心功能不全的发病率随着年龄的增长而上升,随着我国人口老龄化的发展,心功能不全的发病率也逐年增高^[2]。肺部感染属于心功能不全较为易见的一种合并症,是引发老年患者死亡的主要原因之一^[3]。对心功能不全合并肺部感染予以早期判断,对于临床指导治疗具有重要意义^[4]。既往临床常用于判断感染的检查为血、痰培养,但由于血、痰培养所需时间较长,致使其在临床上的指导价值受限。相关研究指出,临床生化指标具有简单快捷、准确性高等优势,可作为预测评估疾病的重要手段^[5]。本研究就降钙素原(Procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、氨基酸B型钠尿肽前体(Amino acid B-type natriuretic peptide precursor, NT-pro-BNP)在心功能不全合并肺部感染中的变化及预测价值进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年4月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的43例心功能不全合并肺部感染患者为研究组,另选取同期55例单纯心功能不全者为对照组。纳入标准:①皆满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南》中相关诊断标准^[6],并结合实验室检查、影像学检查明确诊断;②合并肺部感染者均经临床表现、X线、实验室检查等确诊;③所有患者的临床资料均完整;④本研究经医院伦理委员会批准且患者及家属均同意参加本次研究,并签署相关协议。排除标准:①合并血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤者;②精神疾病或存在相关家族史者;③存在肺部外其他严重感染者;④存在肝肾功能不全、急性心肌梗死者。两组性别、年龄、纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)分级^[7]等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组的一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of general information between the 2 groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	n	性别 (男/女)	年龄	NYHA 分级		
				Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
研究组	43	26/17	74.15±6.72	15(34.88)	18(41.86)	10(23.26)
对照组	55	32/23	71.39±7.25	22(40.00)	24(43.64)	9(16.36)
χ^2/t 值		0.052	1.931		0.776	
P值		0.819	0.057		0.678	

1.2 方法

1.2.1 检测

抽取两组入院后静脉血5 mL,离心(3 500 r/min, $r=10$ cm, 10 min)后取分离血浆。使用电化学发光法检测PCT、NT-ProBNP水平,仪器为罗氏电化学发光分析仪及其配套试剂盒;采用散射比浊法检测CRP水平,仪器为贝克曼AU5832全自动生化分析仪及其配套试剂盒;具体方法均严格按照操作说明书执行。PCT>0.5 ng/mL视为升高,CRP>5 mg/L视为升高,NT-proBNP>20 ng/L视为升高^[8]。

1.2.2 NYHA 分级

NYHA 分级标准:Ⅱ级:心脏病患者的体力活动轻度受限制;Ⅲ级:心脏病患者的体力活动明显受限制;Ⅳ级:心脏病患者无法从事体力活动,休息状态下也可出现心衰症状,活动后加重。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析影响心功能不全合并肺部感染的相关因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析PCT、CRP、NT-ProBNP对心功能不全合并肺部感染的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PCT、CRP、NT-ProBNP水平比较

研究组PCT、CRP、NT-ProBNP水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组PCT、CRP、NT-ProBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of PCT, CRP and NT-ProBNP levels between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	NT-ProBNP(ng/L)
研究组	43	0.79±0.21	50.27±12.14	45.48±8.62
对照组	55	0.28±0.09	3.72±1.22	12.73±2.17
χ^2 值		16.223	28.295	27.134
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同NYHA心功能分级患者PCT、CRP、NT-ProBNP水平比较

PCT、CRP、NT-ProBNP水平: II级<III级<IV级,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同NYHA心功能分级患者的PCT、CRP、NT-ProBNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of PCT, CRP, and NT-ProBNP levels in patients with different NYHA cardiac function classifications ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	NT-ProBNP(ng/L)
II级	15	0.68±0.09	33.46±10.97	37.55±5.14
III级	18	0.81±0.10 ^a	54.85±13.44 ^a	47.33±6.57 ^a
IV级	10	0.92±0.14 ^{ab}	67.24±15.72 ^{ab}	54.04±7.63 ^{ab}
F值		15.56	21.48	21.35
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:^a与II级对比, $P<0.05$ 。^b与III级对比, $P<0.05$ 。

2.3 影响心功能不全合并肺部感染的相关因素分析

经非条件多因素 Logistic 回归模型分析得:年龄(≥ 65 岁)、心功能(IV级)及PCT、CRP、NT-ProBNP的升高为影响心功能不全合并肺部感染的相关危险因素。见表4。

2.4 PCT、CRP、NT-ProBNP对心功能不全合并肺部感染的预测价值

ROC曲线分析结果显示,PCT、CRP、NT-ProBNP三者联合的AUC更高,为0.907($P<0.05$)。见表5及图1。

3 讨论

心功能不全是因心室发生泵血障碍,或充盈

表5 PCT、CRP、NT-ProBNP对心功能不全合并肺部感染的预测价值

Table 5 The predictive value of PCT, CRP, and NT-ProBNP for cardiac insufficiency with pulmonary infection

预测指标	最佳临界值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
PCT	25.13	0.764	0.791	0.781	0.679~0.884	0.004
CRP	25.09	0.752	0.745	0.775	0.672~0.879	0.002
NT-ProBNP	25.02	0.749	0.727	0.748	0.648~0.847	<0.001
PCT、CRP及NT-ProBNP联合	27.48	0.821	0.884	0.907	0.846~0.969	<0.001

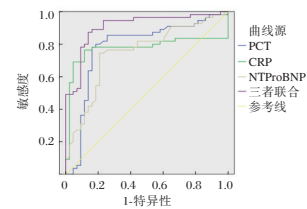


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

功能降低导致机体正常代谢所需的血量无法被满足,致使身体组织及器官血液灌注不足,继而出现体循环、肺循环的淤血^[9]。相关研究指出,由于心功能不全患者肺循环的淤血,使得肺部感染的风险提升,而肺部感染会导致机体肺循环阻力和代谢率增加,致使心肌耗氧量提升,加剧心脏负荷,导致心功能不全的进一步发展^[10-11]。为降低肺部感染的发生风险,除了开展早期诊治,寻求有效的指标进行早期预测同样具有重要意义。

Hao等^[12]研究发现,在感染状态下,PCT可在各个组织、器官大量形成并释放进入血液循环,且PCT水平和炎症严重程度呈正比。Bakos等^[13]研究表明,血清PCT半衰期较短,约为25~30h,在体内外的稳定性较佳,易于临床检测。CRP在炎症反应过程中由白细胞介素-6等细胞因子介导由肝脏产生,具有特定的病理生理作用^[14]。相关研究指出,CRP在冠心病、动脉粥样硬化、心力衰竭、糖尿病及心肌梗死等疾病患者的血循环中均有升

表4 影响心功能不全合并肺部感染的相关因素分析

Table 4 Analysis of related factors affecting cardiac insufficiency and pulmonary infection

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
年龄(≥ 65 岁 vs <65 岁)	1.802	1.066~3.047	0.002	1.637	1.005~2.667	0.034
性别(男 vs 女)	1.782	0.773~4.108	0.098			
心功能:(IV级 vs II~III级)	1.972	1.034~3.758	<0.001	2.217	1.016~4.836	<0.001
PCT升高(是 vs 否)	2.330	1.416~3.834	<0.001	2.273	1.008~5.126	<0.001
CRP升高(是 vs 否)	2.208	1.313~3.711	<0.001	2.300	1.038~5.098	<0.001
NT-ProBNP升高(是 vs 否)	2.061	1.226~3.464	<0.001	2.282	1.090~4.778	<0.001

高^[15]。NT-pro-BNP是脑利钠肽前体的裂解物之一,目前已经过循证医学证实是评估心衰的经典指标,在患者心脏搏出量不变时,心室负荷越多,其舒张末期的容积也就会越大^[16]。以往研究发现,炎性介质、内毒素对心脏有直接的毒性作用,并可介导NT-pro-BNP基因表达^[17]。本研究中,研究组PCT、CRP、NT-ProBNP水平明显高于对照组,这与既往Chen等学者^[18]研究结果相似,这可能是由于心功能不全合并肺部感染会加剧机体的炎症反应,致使PCT、CRP分泌增加,同时还可造成基础代谢率的增加,致使心脏负担加重,从而引起心肌合成NT-pro-BNP的增多以减轻心脏负荷。因此,推测可将PCT、CRP、NT-ProBNP作为判断心功能不全合并肺部感染的重要标志物。卢葵花等^[19]研究指出,肺部感染可增强肺泡分泌组织液对肺循环的阻力,致使患者心脏负荷加重,导致患者心肌损伤的进一步加剧。本研究结果显示,随着心功能分级的增加,合并肺部感染患者PCT、CRP、NT-ProBNP水平逐渐上升,提示在心功能不全合并肺部感染中,随着心脏负荷量的增加,心肌损伤严重,PCT、CRP、NT-ProBNP表达水平进一步升高。本研究通过Logistic回归分析,证实PCT、CRP、NT-ProBNP与心功能不全合并肺部感染有关。进一步ROC曲线分析发现,PCT、CRP、NT-ProBNP在肺部感染预测评估方面有较高的价值,且联合检测上述因子对心功能不全合并肺部感染评估的价值最佳,表明联合检测可提高对心功能不全合并肺部感染的预测价值。

综上所述,PCT、CRP及NT-ProBNP在心功能不全合并肺部感染患者中表达均明显上调,联合三指标检测可作为预测心功能不全患者合并肺部感染的有效手段。

参考文献

- [1] 王金凤,魏颖,王国玉,等. 降钙素原对急性心肌梗死患者心功能不全与肺部感染的鉴别诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(6): 967-969.
- [2] 洪雪娇,陈联发,王朝阳,等. 八段锦在冠心病心功能不全患者康复中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 121-124.
- [3] 徐立彦,李晨,王华,等. 慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱4项及炎症因子水平变化[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(5): 611-615.
- [4] Nikorowitsch J, Ojeda F, Lackner KJ, et al. Head-to-head comparison of the incremental value of the three established risk markers hs-troponin I, hs-C-reactive protein and NT-proBNP in secondary prevention of coronary artery disease [J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 542-448.
- [5] Jiang H, Henrik H, Jonas H, et al. Impact of underlying heart disease per se on the utility of preoperative NT-proBNP in adult cardiac surgery[J]. Plos One, 2018, 13(2): 503-506.
- [6] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [7] 杨宏斌,黄巧平. 老年心功能衰竭患者血清NT-proBNP和hs-TnT水平检测与NYHA分级的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 64-67+71.
- [8] 刘康珍,覃智芳. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者血清炎症因子、尿酸、NT-proBNP水平与肺功能的相关性研究[J]. 现代医学, 2019, 47(6): 692-696.
- [9] Guo M, Cao X, Shen B, et al. The Predictive Value of NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide for Risk of Pneumonia in Patients on Maintenance Hemodialysis[J]. Blood Purific, 2020, 49(3): 1-8.
- [10] Matusik PT, Maecka B, Lelakowski J, et al. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation [J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(4): 382-384.
- [11] 豆书梅,刘美霞,谢飞飞,等. 血清降钙素原及C反应蛋白在老年慢性心力衰竭合并肺部感染患者中的应用价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(8): 797-800.
- [12] Hao XD, Chen XN, Zhang YY, et al. Multi-level consistent changes of the ECM pathway identified in a typical keratoconus twin's family by multi-omics analysis [J]. Orph J Rare Dis, 2020, 15(1): 258-262.
- [13] Bakos Z, Chatterjee N C, Reitan C, et al. Prediction of clinical outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy-the role of NT-ProBNP and a combined response score [J]. BMC Cardio Dis, 2018, 18(1): 70-73.
- [14] 杨慧亮,李颖,巴晓彤. 急性呼吸窘迫综合征患者血清PCT、NT-proBNP水平变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4): 469-472+477.
- [15] Xu J, Xie G, Xiao Y, et al. Correction: Xu J. et al. Dynamic Analysis of Ecological Environment Quality Combined with Water Conservation Changes in National Key Ecological Function Areas in China. Sustainability 2018, 10, 1202 [J]. Sustainability, 2018, 10(11): 521-526.
- [16] Lu Y, Guo Y, Si F, et al. Predictive value of heart rate deceleration capacity on coronary artery lesion in acute phase of Kawasaki disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 327-331.
- [17] Pan W, Yang D, Yu P, et al. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions [J]. BMC Cardio Dis, 2020, 20(1): 458-461.
- [18] Chen F, Li J Q, Ou Y, et al. The impact of renal function on the prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease [J]. Cardiol J, 2018, 26(6): 535-539.
- [19] 卢葵花,黎荣,黄其志,等. 外周炎症介质在心力衰竭患者肺部感染中的改变及诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3746-3750.

TAMs、PRL-3 和 C-erbB-2 与乳腺癌淋巴结转移及预后的相关性

王丽娟¹ 林晓茹¹ 陈云婷¹ 陈露文^{2*}

[摘要] **目的** 分析肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、肝再生磷酸酶(PRL-3)及人类表皮生长因子受体2(C-erbB-2)与乳腺癌淋巴结转移及预后的相关性。**方法** 收集2017年5月至2020年5月海南省三亚市妇女儿童医院收治的115例乳腺癌患者,以其术后病理组织作为观察组,并取患者距肿瘤切缘>5cm远癌组织作为对照组;淋巴结转移者(转移组)46例,未转移者(无转移组)69例。比较不同组织、有无淋巴结转移者血TAMs、PRL-3及C-erbB-2表达情况,分析影响乳腺癌预后不良的相关因素。**结果** 观察组TAMs、PRL-3及C-erbB-2阳性表达均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。转移组TAMs、PRL-3及C-erbB-2阳性表达率明显高于无转移组,差异有统计学意义($P<0.05$)。115例患者随访12个月后生存88例,预后不良27例。预后不良组淋巴结转移者、病理分期为Ⅲ~Ⅳ期、低分化、TAMs阳性、PRL-3阳性、C-erbB-2阳性占比明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归模型分析显示,病理分期、分化程度、淋巴结转移情况、TAMs、PRL-3及C-erbB-2为影响乳腺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** TAMs、PRL-3及C-erbB-2过度表达与乳腺癌淋巴结转移可能存在一定的联系,对乳腺癌患者预后评估有参考价值。

[关键词] TAMs; PRL-3; C-erbB-2; 乳腺癌; 淋巴结转移

Correlation of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 with lymph node metastasis and prognosis of breast cancer

WANG Lijuan¹, LIN Xiaoru¹, CHEN Yunting¹, CHEN Luwen^{2*}

(1. Department of Surgery Breast Disease, Maternal and Child Care Service Center of Sanya, Sanya, Hainan, China, 572000; 2. Department of Breast Cancer, Jiangxi Ganzhou Cancer Hospital, Ganzhou, Jiangxi, China, 341000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between tumor-associated macrophages (TAMs), regenerative phosphatase-3 (PRL-3), human epidermal growth factor receptor 2 (C-erbB-2) and lymph node metastasis and prognosis of breast cancer. **Methods** A total of 115 breast cancer patients admitted to Sanya Women and Children's Hospital, Hainan Province from May 2017 to May 2020 were collected, with postoperative pathological tissue as the observation group. The patients with no cancerous tissues >0.5 cm from the tumor resection margin were taken as the control group; 46 cases of lymph node metastasis (metastasis group), 69 cases of underemployed (non-metastasis group). The expression of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 in the blood of patients with different tissues and with or without lymph node metastasis were compared, and the related factors affecting the poor prognosis of breast cancer were analyzed. **Results** The positive expression of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 in the metastatic group was significantly higher than that in the non-metastasis group, and

作者单位:1. 上海儿童医学中心三亚市妇女儿童医院(三亚市妇幼保健院)乳腺科,海南,三亚 572000

2. 江西赣州肿瘤医院乳腺科,江西,赣州 341000

*通信作者:陈露文, E-mail: sanyaruxian@163.com

the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Of the 115 patients, 88 survived after 12 months of follow-up, and 27 had poor prognosis. The proportion of lymph node metastasis, pathological stage III-IV, poorly differentiated, positive for TAMs, positive for PRL-3 and positive for C-erbB-2 in the poor prognosis group was significantly higher than that in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in genders and ages ($P > 0.05$). Logistic regression model analysis showed that pathological stage, degree of differentiation, lymph node metastasis, TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 were independent risk factors affecting the poor prognosis of breast cancer patients ($P < 0.05$).

Conclusion The overexpression of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 may be related to lymph node metastasis of breast cancer, which has reference value for the prognosis evaluation of breast cancer patients.

[KEY WORDS] TAMs; PRL-3; C-erbB-2; Breast cancer; Lymph node metastasis

乳腺癌的早期诊断及治疗对患者预后积极影响,了解影响患者预后的危险因素,采取针对性预防措施也是降低患者预后不良的重要手段。以往研究显示,肿瘤微环境的改变与乳腺癌的发生有密切的联系^[1]。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)占间质细胞的50%以上,是肿瘤微环境中的重要成份,众多研究表明TAMs与多种恶性肿瘤发生、发展、预后关系密切,多种肿瘤中均存在TAMs浸润^[2]。研究表明,肝再生磷酸酶(Regenerative Phosphatase-3, PRL-3)与肿瘤转移之间存在联系,在胃癌、直肠癌等多种恶性肿瘤中均为高表达,可促进肿瘤细胞增殖、黏附及迁移^[3]。人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor 2, C-erbB-2)属于原癌基因,是目前公认的重要肿瘤标志物^[4]。本文将通过分析TAMs、PRL-3及C-erbB-2在乳腺癌中的表达情况,了解其与患者转移、预后的关系,以期临床对乳腺癌转移、预后评估提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年5月至2020年5月海南省三亚市妇女儿童医院收治的115例乳腺癌患者术后病理组织作为观察组,均为女性,平均年龄(48.33±5.16)岁。淋巴结转移者46例,未转移者69例。纳入标准:①经术后病理检查及影像学检查诊断为乳腺癌,且符合《2020年CSCO乳腺癌诊疗指南》^[5]中的诊断标准;②临床资料完整;③签署知情同意书;④均为首次手术治疗者。排除标准:①合并其他脏器恶性肿瘤者;②入院前曾接受过放疗、新辅助化疗及肿物切除者;③合并免疫性疾病者。同时取观察组患者距肿瘤切缘>5 cm处远癌组织作为对照组。本研究经院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 TAMs、PRL-3及C-erbB-2检测方法

TAMs、PRL-3及C-erbB-2均使用免疫组化检测方法,检测试剂:TAMs为鼠抗人单克隆CD68抗体(北京中杉生物技术公司);PRL-3为一抗PRL-3兔抗人多克隆抗体(北京中杉生物技术公司);C-erbB-2为兔抗人C-erbB-2单克隆抗体(福州迈新生物技术开发有限公司),制片完成后以光学显微镜进行观察。

结果判读^[6]:TAMs:在细胞膜、细胞浆内可见棕黄色或黄褐色颗粒为阳性;PRL-3细胞质中见黄色或棕黄色颗粒为阳性;C-erbB-2以细胞膜出现棕色或细胞膜浆着棕色为阳性。在100倍镜下观察切片情况,计数时使用高倍镜(×400)。每个视野中计数100个癌细胞中阳性表达细胞数,总共计数5个视野,取平均值。

使用半定量积分法对结果进行判读^[6]。0分:无阳性细胞;1分:阳性细胞数≤25%;2分:阳性细胞数26%~50%;3分:阳性细胞数51%~75%;4分:阳性细胞数≥76%。以细胞着色程度进行评分:0分:无着色细胞;1分:细胞着色为淡黄色;2分:着色为棕黄色;3分:着色为棕褐色。根据两结果得分计算结果:积分低于3分为阴性,3分以上则为阳性。

1.2.2 随访

患者手术治疗后随访12个月,随访截止至2021年5月31日,了解患者预后情况,根据2020年CSCO乳腺癌诊疗指南^[5]分为预后不良组(高复发风险者):①腋窝淋巴结≥4个阳性,②淋巴结1~3个阳性并伴有其他复发风险,③三阴乳腺癌;预后良好组(低复发风险者):①淋巴结1~3个(LuminaA型),②Ki-67高表达(≤30%),③肿瘤≤2 cm,④年龄≤35岁。

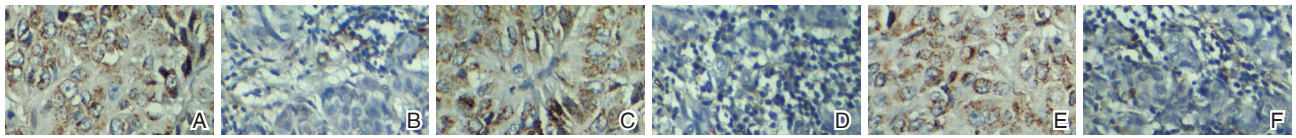
1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析影响乳腺癌患者预后生存的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 表达情况比较

观察组 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 阳性表达均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1、表1。



注:A为TAMs阳性表达;B为TAMs阴性表达;C为PRL-3阳性表达;D为PRL-3阴性表达;E为C-erbB-2阳性表达,F为C-erbB-2阴性表达。

图1 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2SP 染色图 (SP, ×400)

Figure 1 TAMs, PRL-3 and c-erbB-2sp staining diagram (SP, ×400)

表2 有无淋巴结转移者 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 表达情况比较 [n(%)]

组别	n	TAMs		PRL-3		C-erbB-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
无转移组	69	37(53.62)	32(46.38)	40(57.97)	29(42.03)	40(57.97)	29(42.03)
转移组	46	39(84.78)	7(15.22)	41(89.13)	5(10.87)	38(82.61)	8(17.39)
χ^2 值		11.956		12.868		7.677	
P值		<0.001		<0.001		0.005	

2.3 影响乳腺癌预后不良的因素分析

115例患者随访12个月后预后良好88例(预后良好组),预后不良27例(预后不良组)。预后不良组淋巴结转移者、病理分期为Ⅲ~Ⅳ期、低分化、TAMs阳性、PRL-3阳性、C-erbB-2阳性占比明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 影响乳腺癌患者预后不良危险因素分析

赋予值见表3,Logistic回归模型分析得病理分期、分化程度、淋巴结转移情况、TAMs、PRL-3及C-erbB-2为影响乳腺癌预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表4。

3 讨论

TAMs为肿瘤间质细胞的重要一员,所占比例可达50%~80%,其可通过直接或间接的方式促进肿瘤发生与进展^[7]。研究显示TAMs可促进肿瘤细胞分裂、血管生成、诱导肿瘤浸润、参与免疫抑制与逃逸,其生物学功能与肿瘤发生密切相关,可

表1 两组 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 表达情况比较 [n(%)]

Table 1 Comparison of the expression of TAMs, PRL-3 and C-erbB-2 between the two groups [n(%)]

组别	n	TAMs 阳性	PRL-3 阳性	C-erbB-2 阳性
对照组	115	13(11.30)	11(9.57)	15(13.04)
观察组	115	76(66.09)	81(70.43)	78(67.82)
χ^2 值		72.744	88.761	71.648
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 有无淋巴结转移者 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 表达情况比较

转移组 TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 阳性表达率明显高于无转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表3 影响乳腺癌预后不良的因素分析 [n(%)]

Table 3 Analysis of factors affecting the poor prognosis of breast cancer [n(%)]

病理参数	预后良好组 (n=88)	预后不良组 (n=27)	χ^2 值	P值
肿瘤直径	≥4 cm	15(55.56)	1.522	0.217
	<4 cm	51(57.95)		
年龄	≥48岁	16(59.26)	0.107	0.742
	<48岁	39(44.32)		
淋巴结转移情况	是	19(70.37)	13.560	<0.001
	否	8(29.63)		
病理分期	I~II期	9(33.33)	7.720	0.005
	III~IV期	18(66.67)		
分化程度	低分化	17(62.96)	7.752	0.005
	中-高分化	10(37.04)		
TAMs	阳性	23(68.18)	5.742	0.016
	阴性	4(17.82)		
PRL-3	阳性	25(92.59)	8.318	0.003
	阴性	2(7.41)		
C-erbB-2	阳性	24(88.89)	7.173	0.007
	阴性	3(11.11)		

促进肿瘤进展,与肿瘤预后不良存在密切联系^[8]。也有研究发现,肿瘤间质内TAMs高表达的乳腺

表4 影响乳腺癌患者预后不良危险因素分析

Table 4 Analysis of risk factors affecting the prognosis of breast cancer patients

影响因素	代表意义	赋值	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
X1	病理分期	0=I~II期;1=III~IV期	0.664	0.174	4.268	1.942	1.381~2.732	0.031
X2	分化程度	0=中-高分化;1=低分化	0.362	0.159	10.992	1.436	1.051~1.961	<0.001
X3	淋巴结转移情况	0=否;1=是	0.411	0.189	8.521	1.508	1.041~2.184	<0.001
X4	TAMs	0=阴性;1=阳性	0.462	0.136	7.152	1.587	1.215~2.072	0.001
X5	PRL-3	0=阴性;1=阳性	0.506	0.218	6.295	1.658	1.081~2.542	0.003
X6	C-erbB-2	0=阴性;1=阳性	0.358	0.127	11.263	1.430	1.115~1.834	<0.001

癌患者疾病进展快、易发生转移,预后较差,且肿瘤血管生成与 TAMs 之间关系密切,与患者微血管密度成正相关^[9]。本研究结果提示 TAMs 在乳腺癌进展过程中发挥着重要的作用,可能与 TAMs 可促进肿瘤血管生成、加速肿瘤发展有关。

PRL-3 为酪氨酸蛋白磷酸酶家族中的一员,其在肿瘤中生物活性高,在心肌细胞、骨骼肌、胰腺组织中有不同程度表达,在肺部、脑、肾等组织中低表达^[10]。以往研究显示 PRL-3 在正常胃粘膜组织中表达阴性,在胃癌组织中阳性率高,且与胃癌患者淋巴结转移情况密切相关^[11]。也有报道显示,PRL-3 可促进肿瘤相关性巨噬细胞分泌,从而诱导结肠癌细胞转移,影响患者预后情况^[12]。本研究中,PRL-3 在癌组织中高表达,淋巴结转移者表达亦高于未转移者,PRL-3 高表达为乳腺癌患者预后的相关因素,说明 PRL-3 在乳腺癌发生、转移的过程中可能发挥了一定的作用。结合以往文献分析,可能与以下几点有关:①PRL-3 可刺激血管内皮生长因子及其相关受体的过表达,诱导肿瘤生长、侵袭和转移;②PRL-3 可正向调控 PI3K 细胞通路诱导肿瘤侵袭和转移;③促使 PRL-3 信号转导途径激活,进而发挥调控肿瘤细胞活动性和侵袭性;④介导细胞外调节蛋白激酶信号传导通路的作用,可刺激肿瘤血管的生成,进一步加快肿瘤的生长和成熟,同时可诱导淋巴结转移和远处转移^[13]。

C-erbB-2 是目前公认与乳腺癌发生、发展之间有密切联系的原癌基因,对细胞生长、增殖、分化具有调控作用;其产物的过度表达往往提示肿瘤恶性程度高,预后情况不佳。目前研究发现 C-erbB-2 在乳腺癌组织中的表达程度结果差异较大,最低阳性表达为 20%,最高可达 70%,本组中 C-erbB-2 在乳腺癌组织阳性表达率为 67.82%,与大部分研究结果相符^[14]。有学者认为 C-erbB-2 表达与乳腺癌临床分期、病理类型、分化程度等存在相关性,C-erbB-2 表达情况与乳腺癌患者淋

巴结转移情况为正相关,C-erbB-2 阳性表达者出现转移、复发机率高,总生存期短^[15]。本研究中,C-erbB-2 在癌组织、有淋巴结转移者中表达明显高于癌旁组织以及无淋巴结转移者,且与患者预后存在一定联系,说明 C-erbB-2 表达与乳腺癌淋巴结转移之间密切相关,C-erbB-2 过度表达的乳腺癌具有更强的侵袭力与转移能力,此类患者预后情况也较差。

综上所述,TAMs、PRL-3 及 C-erbB-2 过度表达与乳腺癌淋巴结转移可能存在一定的联系,对乳腺癌患者预后评估有参考价值。

参考文献

- [1] 李远平,刘勋,祝琴. 乳腺癌组织中 VWCE, MEKK3 的表达水平与临床病理、预后的关系分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(9): 1260-1263+1267.
- [2] 王宇航,宋全福,吴俊强,等. ER 阳性乳腺癌中 FGFR1 蛋白的表达与 ER 及预后的关系[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(5): 345-351.
- [3] 敖冬歌,尹洪磊,赵斌. 三阴性浸润性乳腺导管癌不同年龄组腋窝淋巴结转移情况及预后分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(1): 59-62.
- [4] Yang C, Dou R, Wei C, et al. Tumor-Derived Exosomal MicroRNA-106b-5p Activates the Interaction between EMT-Cancer Cells and M2-Subtype TAMs to Facilitate Colorectal Cancer Metastasis[J]. Mol Ther, 2021, 22(1): 35-36.
- [5] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 781-797.
- [6] 安杰,曾令瑞,宋婷婷,等. 肿瘤间质比和肿瘤浸润淋巴细胞对淋巴结转移乳腺癌预后的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(3): 38-43.
- [7] 谢竞,赵晓燕,赵冰,等. C-erbB-2 蛋白表达与青年乳腺癌腋窝淋巴结转移相关性及其生物学意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(11): 1776-1779.
- [8] Dymicka-Piekarska V, Koper-Lenkiewicz OM, Zińczuk J, et al. Inflammatory cell-associated tumors. Not only macrophages (TAMs), fibroblasts (TAFs) and neutrophils (TANs)

(下转第 1051 页)

病毒性心肌炎患儿血清 IL-35、miR-155 和 SAA 的表达及临床意义

张小建* 张军毅 冯嵩 李丹

【摘要】目的 分析病毒性心肌炎(VMC)患儿血清中白介素 35(IL-35)、miR-155、血清淀粉样蛋白 A(SAA)的表达及临床意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月郑州大学第一附属医院收治的 121 例 VMC 患者,另选取本院同期 116 例健康体检儿童作为对照组。比较两组血清 IL-35、miR-155、SAA 表达水平,比较不同病情程度患者 IL-35、miR-155、SAA 及心肌损伤标志物[磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)]表达情况;分析 IL-35、miR-155、SAA 与心肌损伤标志物相关性以及三者对 VMC 的预测价值。**结果** VMC 组 miR-155、SAA 水平均明显高于对照组,IL-35 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度组 miR-155、SAA、CK-MB、cTnI 水平均明显高于轻度组,IL-35 低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。miR-155、SAA 与 CK-MB、cTnI 均为正相关,IL-35 与 CK-MB、cTnI 为负相关($P<0.05$)。IL-35+miR-155+SAA 联合检测对 VMC 预测敏感度和特异度分别为 91.30%、73.90%, $AUC=0.869(95\% CI:0.777\sim 0.951)$,明显高于三者单独预测($P<0.05$)。**结论** IL-35、miR-155、SAA 水平异常与 VMC 发生、发展可能存在联系,在临床中监测三者水平变化可为临床诊疗 VMC 提供更全面参考信息。

【关键词】 病毒性心肌炎; IL-35; miR-155; SAA

Expression and clinical significance of serum IL-35, MIR-155 and SAA in children with viral myocarditis

ZHANG Xiaojian*, ZHANG Junyi, FENG Song, LI Dan

(Ward 2, Department of Pediatrics, Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

【ABSTRACT】Objective To analyze the expression and clinical significance of serum Interleukin 35 (IL-35), miR-155, serum amyloid A (SAA) in children with viral myocarditis (VMC). **Methods** 121 patients with VMC admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to March 2018 were selected, and 116 healthy children with physical examination in this hospital during the same period were selected as a control group. The expression levels of serum IL-35, MIR-155, SAA in the two groups were compared, and IL-35, miR-155, SAA and myocardial injury markers (Phosphocreatine Kinase Isoenzyme (CK MB), Cardiac troponin I (cTnI)] expression were compared. The correlation between IL-35, miR-155, SAA and myocardial injury markers, and the predictive value of the three for VMC were analyzed. **Results** The levels of miR-155 and SAA in the VMC group were significantly higher than those in the control group, and IL-35 was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of miR-155, SAA, CK-MB, cTnI in the severe group were significantly higher than those in the mild group, and IL-35 was lower than that in the mild group. The differences were statistically significant ($P<0.05$). miR-155 and SAA were positively correlated with CK-MB and cTnI, while IL-35 was negatively correlated with CK-MB and cTnI ($P<0.05$). The combined detection of IL-35+miR-155+SAA had a sensitivity

基金项目:河南省医学教育研究项目(Wjlx2017438)

作者单位:郑州大学第一附属医院小儿内科2病区,河南,郑州 450052

*通信作者:张小建, E-mail: zdyfyek2bqzj@163.com

and specificity of 91.30% and 73.90% for VMC prediction, and AUC=0.869 (95% CI: 0.777-0.951), which was significantly higher than that of the three alone ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal levels of IL-35, miR-155, and SAA may be related to the occurrence and development of VMC. Monitoring the changes of the three levels in clinical practice can provide more comprehensive reference information for clinical diagnosis and treatment of VMC.

[KEY WORDS] Viral myocarditis; IL-35; miR-155; SAA

病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)属于感染性心肌病,大多数患者在合理治疗后效果可观,但有的患者可因心脏扩大、病情迁延不愈进展成为心肌病,严重者可出现心源性休克,影响预后^[1]。早期正确的诊断与治疗对患者预后积极影响,寻找合适的诊断方法也成为了临床研究热点。白介素35(Interleukin 35, IL-35)为Treg细胞所分泌的新型免疫抑制以及抗炎因子,通过抑制初始CD4+T细胞分化为Th17细胞,从而达到阻断炎症反应的作用^[2]。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)属于敏感的急性期反应蛋白,在正常情况下以痕量存在,机体出现炎症后可刺激SAA表达明显上调^[3]。MiRNA为近几年新发现的非编码小RNA,具有多样化生物学活性,miR-155则是其中的一员,可参与机体免疫应答调控^[4]。本研究将通过检测IL-35、miR-155、SAA在VMC的表达水平,分析三者VMC诊疗中的使用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年3月郑州大学第一附属医院收治的121例VMC患者,其中男67例,女54例,平均年龄为(6.24±1.11)岁,根据患者病情严重程度^[5]不同分为轻度(患者具有胸闷、心悸等不适,但并未迅速发展出现威胁生命的血流动力学改变以及恶性心律失常)82例,重度(患者起病急,病情进展迅速,出现泵衰竭和循环衰竭以及严重的心律失常)39例。纳入标准:①临床资料完整;②符合《小儿病毒性心肌炎诊断标准》^[6]中的诊断标准。排除标准:①存在先天性心脏病、风湿性心脏病等引起的心肌损伤;②存在代谢性疾病者;③入院前有接受抗病毒药物、免疫药物治疗者。另选取本院同期116例健康体检儿童作为对照组,入选者均无心脏疾病、心肌损伤等影响本研究疾病,其中男63例,女53例,平均年龄为(6.11±1.24)岁,入选者在一般资料上比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通

过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 IL-35、miR-155、SAA检测方法

患者在入院当天抽取静脉血液5 mL,对照组则在体检当日清晨抽取空腹静脉血液5 mL,使用3 000 r/min离心机(离心半径10 cm)离心10 min获取上清液待检。使用双抗体夹心酶联免疫法检测IL-35,试剂盒由深圳晶美生物科技有限公司提供。使用PCR检测miR-155,试剂盒为德国QIAGEN公司所提供的miRNeasy Serum试剂盒。使用全自动生化分析仪检测SAA,试剂由深圳晶美生物科技有限公司提供。

1.2.2 心肌损伤标志物检测

获取VMC组静脉血液3 mL,离心后取血清待检。使用酶联免疫吸附法检测磷酸肌酸激酶同工酶(Phosphocreatine kinase isoenzyme, CK-MB),试剂由北京北方免疫试剂研究所提供,使用电化学发光法检测心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI),试剂盒由美国Spectral Diagnostics公司所提供。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;使用Pearson检验分析IL-35、miR-155、SAA与心肌损伤标志物相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析IL-35、miR-155、SAA对病毒性心肌炎预测价值,并计算曲线下面积(AUC),以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组IL-35、miR-155、SAA表达水平比较

VMC组miR-155、SAA水平均明显高于对照组,IL-35低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同病情程度患者血清中IL-35、miR-155、SAA心肌损伤标志物表达水平比较

重度组miR-155、SAA、CK-MB、cTnI水平均明显高于轻度组,IL-35低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组 IL-35、miR-155、SAA 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of IL-35, miR-155 and SAA expression levels between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-35(ng/L)	miR-155	SAA(mg/mL)
对照组	116	381.21±20.31	1.03±0.11	10.32±3.24
VMC组	121	263.28±18.54	2.98±0.57	18.81±3.15
t 值		46.717	36.202	20.543
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同病情程度患者血清中 IL-35、miR-155、SAA 心肌损伤标志物表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the expression levels of serum IL-35, miR-155, and SAA myocardial injury markers in patients with different disease levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-35(ng/L)	miR-155	SAA(mg/mL)	CK-MB(u/L)	cTnI(μg/L)
轻度组	82	312.24±22.61	2.21±0.19	15.11±5.16	41.32±10.31	0.08±0.02
重度组	39	160.34±18.51	4.62±0.84	26.59±5.87	75.26±10.37	0.57±0.11
t 值		38.678	24.785	10.935	16.892	39.169
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 IL-35、miR-155、SAA 对 VMC 的预测价值

依据 ROC 曲线可知, IL-35+miR-155+SAA 联合检测对 VMC 预测敏感度和特异度分别为 0.913、0.739, AUC 为 0.869(95% CI: 0.777~0.951), 明显高于三者单独预测(P<0.05)。见表 3 及图 1。

表3 IL-35、miR-155、SAA 对 VMC 的预测价值

Table 3 The predictive value of IL-35, miR-155, SAA on VMC

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
IL-35	0.810	0.732~0.908	0.711	0.512	<0.001
miR-155	0.822	0.732~0.912	0.739	0.533	<0.001
SAA	0.751	0.645~0.858	0.612	0.498	<0.001
IL-35+miR-155+SAA	0.869	0.777~0.951	0.913	0.739	<0.001

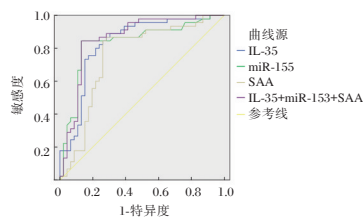


图1 IL-35、miR-155、SAA 对 VMC 的预测 ROC 曲线图

Figure 1 The predicted ROC curve of IL-35, miR-155, SAA on VMC

3 讨论

以往研究发现, IL-35 对 Th17 以及 Th1 的分化、增殖均有抑制作用, 可有效减少白细胞介素 17 以及 γ -干扰素的分泌, 同时增加抗炎细胞的数量^[7-8]。本研究发现, VMC 患者血清 IL-35 水平明显低于对照组, 且重度组患者 IL-35 也明显低于轻度组, 提示 VMC 者机体中 Treg 细胞数量不足或功能丧失, 进

2.3 IL-35、miR-155、SAA 与心肌损伤标志物相关性

miR-155 与 CK-MB、cTnI 为正相关 ($r = 0.621, 0.416, P < 0.001$); SAA 与 CK-MB、cTnI 均为正相关 ($r = 0.594, 0.685, P < 0.001$), IL-35 与 CK-MB、cTnI 为负相关 ($r = -0.0485, 0.603, P < 0.001$)。

而引起 IL-35 表达降低, 对心肌的保护作用也随之降低, 造成病毒性心肌炎患者的免疫系统活化异常, 自身免疫耐受丧失, 促进患者病情进展^[9-10]。IL-35 水平与患者 cTnI、CK-MB 之间呈负相关也表明血清 IL-35 与病毒性心肌炎的发生、发展关系密切。

研究发现, miR-155 在多种心血管疾病中表达存在异常^[10]。相关动物实验通过建立心肌梗死模型发现, miR-155 表达增加能抑制成纤维细胞增殖, 促进成纤维细胞炎症反应; 在降低 miR-155 后心肌梗死动物模型出现心脏破裂的情况明显降低^[11]。也有学者通过建立 VMC 大鼠模型, 发现 VMC 大鼠血清中 miR-155 表达明显上升, 在 miR-155 表达降低后大鼠心肌损伤、炎症反应均明显降低^[12]。本研究结果与上述研究结果相符。目前 VMC 患者血清中 miR-155 水平上升机制尚未明确, 但认为可能与微环境中某些物质激活并促进了炎症细胞因子分泌有关^[13]。另外, 本研究还发现 miR-155 的表达与 CK-MB、cTnI 呈正相关, 表明 miR-155 的表达与患者心功能损伤的严重程度有关, 其有可能成为评价心肌损伤严重程度的指标。国内学者亦报道 VMC 患儿外周血中高表达 miR-155 能够造成心肌细胞损伤及凋亡^[14]。

SAA 在国内外研究中均被证实为炎症标志物, 对预测未来心血管事件发生有独立的预测价值, 与心血管疾病存在密切的联系^[14]。VMC 发病机制尚未明确, 但在患者病情发展中病毒感染导致的心肌损伤是十分明确的一个阶段, 相关研究也证实在病毒感染时 SAA 上升程度明显大于细菌感

染, SAA对病毒感染评估有一定的参考价值^[15]。本研究结果说明SAA可反映出患者心肌损伤程度, 监测其水平变化情况对患者病情变化有一定的参考价值。绘制ROC曲线可知, 相比IL-35、miR-155、SAA单独检测, 三者联合预测VMC发生敏感度、特异度均明显提升, 提示三者联合检测在VMC诊断中有一定的使用价值, 有望成为预测VMC病情评估的临床指标。

综上所述, IL-35、miR-155、SAA水平异常与VMC发生、发展可能存在联系, 在临床中监测三者水平变化可为临床诊疗VMC提供更全面参考信息。本研究不足在于无法明确IL-35、miR-155、SAA三者的变化是VMC特有, 后续将扩大样本量进行多疾病对照分析, 进一步明确三指标与VMC关系。

参考文献

- [1] 李青华, 张晓英, 宋靖荣. 磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心功能及细胞免疫功能的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6):36-38.
- [2] Chen YQ, Chai YS, Xie K, et al. Curcumin Promotes the Expression of IL-35 by Regulating Regulatory T Cell Differentiation and Restrains Uncontrolled Inflammation and Lung Injury in Mice[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5):1-12.
- [3] 李滔, 陈慧琳, 严姝瑛, 等. 血清PCT和SAA及PA水平与脓毒症患者病情程度及病原微生物感染类型的相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(2):226-229.
- [4] 王成钢, 刘飞, 赵雪东, 等. 血清淀粉样蛋白A及肌钙蛋白I对病毒性心肌炎的诊断价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(4):449-451.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 病毒性心肌炎诊断标准(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2):75.
- [6] 贾启明, 张涛, 贺娜娜, 等. 脓毒症患者循环miR-21, miR-155变化与炎症细胞因子和心功能障碍的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4):433-436+449.
- [7] Kazakova E, Larionova I, Rakina M, et al. 94P-New marker of tumour-associated macrophages IL-35 is negatively associated with lymphatic metastasis in colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2):106-109.
- [8] Peng M, Qiang L, Xu Y, et al. IL-35 ameliorates collagen-induced arthritis by promoting TNF- α -induced apoptosis of synovial fibroblasts and stimulating M2 macrophages polarization[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2):11-16.
- [9] Li Y, Yao L, Liu S, et al. Correlation between Serum IL-35 Levels and Bone Loss in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis[J]. *Med Inflamm*, 2019, 20(3):1-6.
- [10] 王凡, 孙武, 马玉林, 等. 微小RNA-155/含有SH2结构的5肌醇磷酸酶-1与非酒精性脂肪性肝病患者发生心血管事件的相关性[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6):135-139.
- [11] Liu Z, Zhang X, Dong M, et al. Analysis of the microRNA and mRNA expression profile of Ricin Toxin - treated RAW264.7 cells reveals that miR-155-3p suppresses cell inflammation by targeting GAB2[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 347(18):31-33.
- [12] Zhu F, Li H, Liu Y, et al. miR-155 antagomir protect against DSS-induced colitis in mice through regulating Th17/Treg cell balance by Jarid2/Wnt/ β -catenin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 12(4):109-113.
- [13] 邓国清, 鲁利群, 杨欣, 等. 病毒性心肌炎患儿血清miR-133及miR-155水平的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4):21-25.
- [14] 常程, 潘一龙, 杜洪姣, 等. 血清淀粉样蛋白A水平与冠状动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(10):942-945.
- [15] 程健国, 邓学灵, 李绍媚. 血常规, CRP, SAA联合测定在儿童细菌感染早期诊断中的应用[J]. 海南医学, 2020, 31(11):1405-1408.

(上接第1047页)

- can infiltrate the tumor microenvironment. The unique role of tumor associated platelets (TAPs)[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(6):1497-1510.
- [9] 安杰, 刘伟, 刘爽, 等. TAMs/MCF-7细胞共培养体系VEGF过表达对裸鼠移植瘤Bcl-2表达的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2019, 22(1):7-10.
- [10] Yue S, Ye X, Zhou T, et al. PGRN/ TAMs-derived exosomes inhibit breast cancer cell invasion and migration and its mechanism exploration[J]. *Life Sci*, 2020, 26(4):118-120.
- [11] Smith CN, Blackburn JS. PRL-3 promotes a positive feedback loop between STAT1/2-induced gene expression and glycolysis in multiple myeloma[J]. *FEBS J*, 2021, 22(3):1-3.
- [12] Lin L, Lu L, Yuan C, et al. The dual inhibition against the activity and expression of tyrosine phosphatase PRL-3 from a rhodanine derivative[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 21(5):127-128.
- [13] Meng Y, Yang P, Ma L. Prognostic and clinical implications of c-erbB-2 expression in patients with oral cancer: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(23):575.
- [14] Cai J, Huang S, Yi Y, et al. Ultrasound microbubble-mediated CRISPR/Cas9 knockout of C-erbB-2 in HEC-1A cells[J]. *J Intern Med Res*, 2019, 47(5):119-120.
- [15] Dent P, Booth L, Poklepovic A, et al. Osimertinib-resistant NSCLC cells activate ERBB2 and YAP/TAZ and are killed by neratinib[J]. *Bioch Pharmacol*, 2021, 2(11):114-116.

血清 MMP-9、COX-2、CGRP 对偏头痛经导管封堵 PFO 预后的预测价值

马杰 廖红娟 张焱 李璐瑜 张洁琼 赵曙光*

[摘要] **目的** 探究血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、环氧合酶-2(COX-2)、降钙素基因相关肽(CGRP)对偏头痛经导管封堵卵圆孔未闭(PFO)预后的预测价值。**方法** 选取233例经导管封堵PFO偏头痛患者作为观察组,另选取健康体检者60名作为对照组。检测其MMP-9、COX-2、CGR水平。**结果** 观察组血清MMP-9、COX-2、CGRP水平均较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良患者MMP-9、COX-2、CGRP入院时与术后7d差值绝对值较预后良好患者小($P<0.05$)。偏头痛患者MMP-9、COX-2、CGRP入院时与术后7d差值绝对值间呈正相关关系($P<0.05$)。三者联合预测偏头痛经导管封堵PFO预后的AUC为0.926(95%CI:0.884~0.956),较各指标单独预测价值明显提高($P<0.05$)。**结论** 偏头痛经导管封堵PFO术后血清MMP-9、COX-2、CGRP水平明显下降,且其下降幅度与临床预后有关,动态检测其水平,有助于该病患者预后预测。

[关键词] 卵圆孔未闭;经导管封堵术;MMP-9;COX-2;CGRP;偏头痛

Predictive value of serum MMP-9, COX-2, and CGRP on prognosis of transcatheter occlusion of PFO in migraine

MA Jie, LIAO Hongjuan, ZHANG Yan, LI Luyu, ZHANG Jieqiong, ZHAO Shuguang*

(Department of Cardiac Surgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), cyclooxygenase-2 (COX-2), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on the prognosis of transcatheter occlusion of patent foramen ovale (PFO) in migraine. **Methods** Two hundred and thirty-three patients with transcatheter occlusion of PFO migraine were selected as the observation group, and another 60 healthy physical examiners were selected as the control group. Their MMP-9, COX-2 and CGR levels were detected. **Results** The serum MMP-9, COX-2, and CGRP levels were higher in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). The absolute values of the difference between MMP-9, COX-2, and CGRP at admission and 7 d after surgery were smaller in patients with poor prognosis than those in patients with good prognosis ($P<0.05$). There was a positive correlation between the absolute values of MMP-9, COX-2, and CGRP differences at admission and 7 d postoperatively in migraine patients ($P<0.05$). The AUC for the combination of the three to predict the prognosis of transcatheter occlusion of PFO in migraine was 0.926 (95% CI: 0.884 to 0.956), which was significantly higher than the predictive value of each indicator alone ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of MMP-9, COX-2, and CGRP decreased significantly after transcatheter occlusion of PFO in migraine, and the magnitude of their decrease was related to clinical prognosis. Dynamic detection of their levels could help predict the prognosis of patients with this disease.

[KEY WORDS] Unclosed foramen ovale; Transcatheter occlusion; MMP-9; COX-2; CGRP; Migraine

基金项目:河北省医学科学研究课题计划立项(20221048)

作者单位:河北医科大学第二医院心脏外科,河北,石家庄050000

*通信作者:赵曙光, E-mail:1304412870@qq.com

偏头痛是一种原发性、慢性神经血管性头痛,属于原发性脑功能障碍综合征,近年来,其发病率明显增长,且发病群体越来越年轻化^[1-3]。现阶段,临床治疗偏头痛药物较为多样,但由于该病发作频率高,且无规则,整体治疗效果并不理想^[4-5]。相关研究指出,偏头痛与卵圆孔未闭(Patent Foramen Ovale, PFO)可能存在一定联系,PFO可能是造成偏头痛发生的重要原因之一^[6],随着临床研究的不断深入,发现经导管封堵PFO可作为偏头痛治疗手段之一,但其临床效果并不统一。既往文献指出,基质金属蛋白酶-9(Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)、环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)、降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene-related Peptide, CGRP)等因子参与偏头痛发生,发展,其中MMP-9是一种参与炎症反应病理生理的细胞因子^[7],COX-2可诱导多种炎症反应,致使病理生理过程受到多重损伤^[8],CGRP具有舒张血管平滑肌功能,介导神经源性炎症^[9]。本研究观察偏头痛患者经导管封堵PFO手术前后血清MMP-9、COX-2、CGRP水平变化,分析其对患者预后的预测价值,旨在为临床诊疗提供依据。结果如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年1月至2021年12月河北医科大学第二医院233例经导管封堵PFO偏头痛患者作为观察组,另选取健康体检者60名作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核批准。

纳入标准:①均符合偏头痛相关诊断标准^[10];②健康体检者各项体检指标均正常;③自愿签署本研究知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②伴有血液系统疾病或自身免疫性疾病者;③合并重要器官功能障碍者;④伴有颅脑损伤、颈椎病、癫痫或高血压等诱发偏头痛者;⑤妊娠期、哺乳期女性。

观察组男127例,女106例,年龄平均(37.41±9.84)岁;对照组男32例,女28例,年龄平均(39.25±10.14)岁。两组年龄、性别等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

受检者(观察组入院时、术后3、7d;对照组入院时)均于清晨空腹状态下抽取5 mL肘静脉血,4 500 r/min离心处理10 min,半径为13.5 cm,分离血清,保存于-70℃冰箱内待检;以酶联免疫吸附

法检测MMP-9、COX-2、CGRP水平,操作严格遵循试剂盒(美国RD公司)说明书进行。

术后随访3个月,患者头痛完全缓解或缓解90%以上,对生活、工作无影响即可判断为预后良好,否则为预后不良。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0处理数据,计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用SNK-q检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验;相关性采用Pearson相关系数模型分析;预测价值采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清MMP-9、COX-2、CGRP水平比较

观察组血清MMP-9、COX-2、CGRP水平均较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清MMP-9、COX-2、CGRP水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of serum MMP-9, COX-2 and CGRP levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MMP-9($\mu\text{g/L}$)	COX-2(ng/mL)	CGRP(ng/L)
观察组	233	122.15±32.41	3.74±1.02	85.64±12.31
对照组	60	68.24±15.37	2.49±0.35	43.76±8.25
t 值		12.515	9.342	24.934
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同预后患者各时间点血清MMP-9、COX-2、CGRP水平及差值绝对值比较

预后不良患者入院时血清MMP-9、COX-2、CGRP水平与预后良好患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$),预后不良患者术后3、7 d血清MMP-9、COX-2、CGRP水平均较预后良好组高,入院时与术后7 d差值绝对值较预后良好组小,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 偏头痛患者MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值相关性

经Pearson相关系数模型分析可知,偏头痛患者MMP-9、COX-2、CGRP入院时与术后7 d差值绝对值间呈正相关关系($P<0.05$)。见图1。

2.4 MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值与偏头痛经导管封堵PFO预后的关系

单因素、多因素分析可知,MMP-9、COX-2、CGRP入院时与术后7 d差值绝对值与偏头痛经导管封堵PFO预后有关($P<0.05$)。见表3。

表2 不同预后患者各时间点血清MMP-9、COX-2、CGRP水平及差值绝对值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of MMP-9 and COX-2 in patients with different prognosis points ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	入院时	术后3 d	术后7 d	入院时与术后7 d差值绝对值
MMP-9($\mu\text{g/L}$)	预后不良	32	128.89 \pm 36.74	102.37 \pm 21.85	89.83 \pm 15.37	39.06 \pm 5.24
	预后良好	201	121.08 \pm 28.49	92.55 \pm 18.63	76.41 \pm 10.20	44.67 \pm 7.31
	t值		1.380	2.702	6.389	4.171
	P值		0.169	0.007	<0.001	<0.001
COX-2(ng/mL)	预后不良	32	3.79 \pm 1.04	3.27 \pm 0.54	2.82 \pm 0.49	0.97 \pm 0.25
	预后良好	201	3.73 \pm 0.98	2.98 \pm 0.39	2.54 \pm 0.32	1.19 \pm 0.16
	t值		0.319	3.687	4.231	6.613
	P值		0.750	<0.001	<0.001	<0.001
CGRP(ng/L)	预后不良	32	87.21 \pm 14.27	73.41 \pm 9.82	62.37 \pm 6.31	24.84 \pm 3.26
	预后良好	201	85.39 \pm 10.89	59.26 \pm 7.49	45.89 \pm 5.84	39.50 \pm 4.15
	t值		0.839	9.479	14.663	19.056
	P值		0.403	<0.001	<0.001	<0.001

表3 MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值与偏头痛经导管封堵PFO预后的关系

Table 3 Relationship between the absolute value of MMP-9, COX-2 and CGRP difference and the prognosis of PFO after transcatheter closure of hemispheric pain

自变量	单因素分析			多因素分析		
	OR值	95% CI	P值	OR值	95% CI	P值
MMP-9差值绝对值	0.525	0.295~0.769	<0.001	0.409	0.314~0.617	<0.001
COX-2差值绝对值	0.704	0.411~0.845	<0.001	0.521	0.523~0.794	<0.001
CGRP差值绝对值	0.431	0.216~0.661	<0.001	0.314	0.298~0.519	<0.001

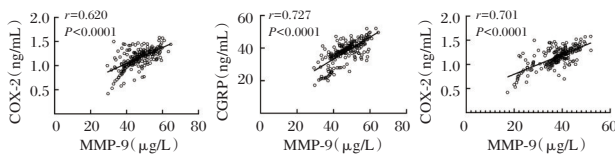


图1 偏头痛患者MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值相关性

Figure 1 Correlation between absolute values of MMP-9, COX-2 and CGRP in patients with migraine

2.5 MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值对偏头痛经导管封堵PFO预后的预测价值

以预后不良患者作为阳性样本,预后良好患者作为阴性样本,绘制ROC曲线,结果显示,MMP-9、COX-2、CGRP入院时与术后7 d差值绝对值预测偏头痛经导管封堵PFO预后的AUC分别为0.802、0.818、0.784,联合预测AUC为0.926,较各指标单独预测价值明显提高($DeLong=18.271, P<0.001$),其诊断敏感度为84.37%,特异度为86.07%。见表4,图2。

3 讨论

既往,PFO被认为是一种解剖变异,近期研究显示,PFO与隐源性卒中、偏头痛等疾病密切相关^[11-12]。随着关于PFO与偏头痛关系研究的不断深入,发现偏头痛患者可获益于经导管封堵

表4 MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值预测偏头痛经导管封堵PFO预后的预测价值

Table 4 predictive value of absolute value of MMP-9, COX-2 and CGRP difference in the prognosis of PFO after transcatheter closure of hemispheric pain

指标	AUC	95% CI	Z值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P值
MMP-9	0.802	0.745~0.851	8.739	87.50	68.16	<0.001
COX-2	0.818	0.762~0.865	6.831	59.38	93.53	<0.001
CGRP	0.784	0.726~0.835	7.564	84.37	63.18	<0.001
联合预测	0.926	0.884~0.956	18.362	84.37	86.07	<0.001

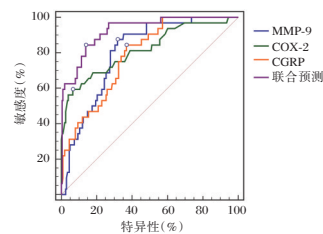


图2 MMP-9、COX-2、CGRP差值绝对值预测偏头痛经导管封堵PFO预后的预测价值

Figure 2 predictive value of absolute value of MMP-9, COX-2 and CGRP difference in the prognosis of PFO after transcatheter closure of hemispheric pain

PFO^[13]。本研究中233例偏头痛患者经导管封堵PFO后,201例患者预后良好,充分证实上述观点,说明经导管封堵PFO可作为偏头痛有效治疗手段之一。

偏头痛发病机制较为复杂,目前尚未完全明确,现阶段具有多种学说,其中三叉神经血管学说将神经、血管及递质等结合起来,可较好地解释偏头痛发病机制及临床表现,成为现阶段主流学说。偏头痛发作时,脑膜血管的三叉神经纤维受到刺激,大量释放 CGRP 等血管活性物质,血脑屏障改变,致使 MMP-9 大量分泌,同时促进神经源性炎症反应,COX-2 等炎症因子表达明显上调,其神经毒性直接导致三叉神经-血管反射被激活,从而在偏头痛发病机制中发挥至关重要作用。本研究中观察组血清 MMP-9、COX-2、CGRP 水平均较对照组高,说明 MMP-9、COX-2、CGRP 水平上调参与偏头痛发生。进一步研究显示,偏头痛患者 MMP-9、COX-2、CGRP 入院时与术后 7 d 差值绝对值间呈正相关关系。MMP-9 参与中枢神经系统损伤等多种病理生理过程,病理状态下,MMP-9 活化后脑血管的微小事件会诱导基质金属蛋白酶表达,同血-脑屏障微小损伤有关,且 MMP-9 可激活神经炎症反应链,促进偏头痛发生及发展^[14]。COX-2 是一种前列腺素合成过程中的关键限速酶,可诱导刺激多种炎症反应,正常情况下,多数组织极少分泌 COX-2,但当机体受到内外因素影响时,会引起炎症介质反应,使得 COX-2 水平异常升高,从而参与机体各种病理生理过程。相关研究指出,COX-2 水平上调参与偏头痛发生发展的具体机制可能为其参与了单核/巨噬细胞、血管内皮细胞或组织成纤维细胞等多种炎症细胞诱导表达过程^[15]。CGRP 作为一种强效内源性血管神经肽,存在于脑血管神经细胞及三叉神经节神经细胞,偏头痛发作时,三叉神经末梢释放 CGRP,增加血管通透性,刺激各种炎症介质释放、集聚,从而引起神经源性炎症,引起头痛反应,随 CGRP 释放增加,病情逐渐加剧^[16]。上述指标相互作用,共同促进偏头痛发生、发展。

本研究中预后不良患者术后 3 d、术后 7 d 血清 MMP-9、COX-2、CGRP 水平均较预后良好组高,入院时与术后 7 d 差值绝对值较预后良好组小,说明经导管封堵 PFO 治疗后,偏头痛患者病情得以改善,神经源性炎症缓解,血脑屏障改善,血管通透性下降,且 MMP-9、COX-2、CGRP 水平下降程度与预后情况有关。单因素、多因素分析可知,MMP-9、COX-2、CGRP 入院时与术后 7 d 差值绝对值与偏头痛经导管封堵 PFO 预后有关,进一

步 ROC 曲线显示,MMP-9、COX-2、CGRP 入院时与术后 7 d 差值绝对值预测患者预后 AUC 均在 0.7 以上,充分说明 MMP-9、COX-2、CGRP 入院时与术后 7 d 差值绝对值均可作为偏头痛经导管封堵 PFO 预后预测的潜在指标,且本研究中其联合预测 AUC 最大,具有良好预测效能,临床检测其水平变化,可为临床治疗方案制定及调整提供数据支持。但本研究选例存在偏倚,且未进行长期随访研究,有待临床做进一步证实。

综上所述,偏头痛经导管封堵 PFO 术后血清 MMP-9、COX-2、CGRP 水平明显下降,且其下降幅度与临床预后有关,动态检测其水平,有助于该病患者预后预测,为临床治疗提供参考依据。

参考文献

- [1] Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8):695-706.
- [2] Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10268):51-60.
- [3] 王岳宸. 普瑞巴林联合盐酸氟桂利嗪对老年偏头痛患者的疗效及血清 MMP-9、TNF- α 、LPA 水平的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(15):2602-2603.
- [4] 王利军, 宋晓杰, 姚威, 等. 天舒胶囊联合舒马普坦治疗偏头痛的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(1):70-73.
- [5] Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1) [J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(3):241-254.
- [6] 王志斌, 郭建军, 李镭, 等. 介入治疗合并卵圆孔未闭偏头痛病人的临床疗效 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(5):770-771.
- [7] 袁治玲, 苏洲, 袁燕, 等. 外周血 ET-1、MMP-9、RDW-CV 与急性脑梗死病情的关系及对预后的预测价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1):124-128.
- [8] 叶敏, 张风琴, 岳发英. 氟桂利嗪对偏头痛患者血清环氧合酶-2、溶血磷脂酸水平影响及疗效分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(4):524-527.
- [9] 陈励竞. 发作性偏头痛与慢性偏头痛病人中医证型分布及其对外周血 CGRP、SP 水平的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(23):3694-3697.
- [10] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2):65-86.
- [11] 付强, 郭彩霞, 杜丽娟, 等. 经导管封堵术治疗不明原因卒中合并卵圆孔未闭患者的临床疗效及预后 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(11):882-886.

(下转第 1059 页)

血清CEA、sEC、sTNFR-P55预测乳腺癌术后转归的意义

王然然 甄桂新 刘昆 卢艳青 刘兰杰 李会军 王艳丽*

【摘要】目的 探讨血清癌胚抗原(CEA)、可溶性E-钙黏蛋白(sEC)、可溶性肿瘤坏死因子受体P55(sTNFR-P55)在预测乳腺癌术后转归中的临床价值。**方法** 选取2017年5月至2018年7月在保定市第二中心医院接受手术的132例乳腺癌患者,根据患者复发转移情况分为复发转移组和未复发转移组,检测患者血清CEA、sEC、sTNFR-P55水平并探讨其与乳腺癌术后复发转移的关系。**结果** 随访至2020年12月31日止,共35例发生复发转移(复发转移组),97例未发生复发转移(未复发转移组)。两组CEA、sEC、sTNFR-P55水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示CEA、sEC、sTNFR-P55是乳腺癌术后复发转移的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示CEA、sEC、sTNFR-P55曲线下面积分别为0.764、0.793、0.761,敏感度、特异度分别为0.743、0.732、0.600、0.866、0.829、0.691。**结论** 血清CEA、sEC、sTNFR-P55水平与乳腺癌术后复发转移有一定关系,术后可作为乳腺癌术后复发转移的预测指标,有利于指导临床治疗。

【关键词】 乳腺癌; 癌胚抗原; 可溶性E-钙黏蛋白; 可溶性肿瘤坏死因子受体P55

The significance of serum CEA, sEC and sTNFR-p55 in predicting postoperative outcomes of breast cancer

WANG Ranran, ZHEN Guixin, LIU Kun, LU Yanqing, LIU Lanjie, LI Huijun, WANG Yanli*

(Department of Oncology, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei, China, 072750)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the clinical value of serum carcinoembryonic antigen (CEA), soluble E-cadherin (sEC) and soluble tumor necrosis factor receptor p55 (sTNFR-p55) in predicting postoperative outcomes of breast cancer. **Methods** 132 patients with breast cancer who underwent surgery in Baoding Second Central Hospital were selected between May 2017 and July 2018. According to the condition of recurrence and metastasis, the patients were divided into the recurrence and metastasis group and the non-recurrence and metastasis group. Serum levels of CEA, sEC and sTNFR-p55 were detected, and their relationship with recurrence and metastasis of breast cancer after surgery was discussed. **Results** During the follow-up until December 31, 2020, a total of 35 cases had recurrence and metastasis (recurrence and metastasis group), and 97 cases did not have recurrence and metastasis (non-recurrence and metastasis group). There were statistically significant differences in the levels of CEA, sEC and sTNFR-P55 between the two groups ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that CEA, sEC and sTNFR-p55 were independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis of breast cancer ($P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of CEA, sEC and sTNFR-P55 were 0.764, 0.793 and 0.761, respectively. The sensitivity and specificity were 0.743, 0.732 and 0.600, 0.866, 0.829 and 0.691, respectively. **Conclusion** The levels of serum CEA, sEC, and sTNFR-P55 have a certain relationship with the recurrence and metastasis of breast cancer after surgery, and can be used as a predictor of postoperative recurrence and metastasis of breast cancer after surgery, which is beneficial to guide clinical treatment.

【KEY WORDS】 Breast cancer; CEA; sEC; sTNFR-P55

基金项目:河北省医药卫生科技资助项目(20170615)

作者单位:保定市第二中心医院肿瘤科,河北,保定 072750

*通信作者:王艳丽, E-mail:13409316@qq.com

乳腺癌是乳腺上皮细胞在多种致癌因子的作用下发生增殖失控的现象,患者早期无典型症状易被忽视,确诊时一般已发展至中晚期,往往错过最佳治疗时间^[1]。乳腺癌主要治疗方式为手术,通过切除体内可产生雌激素以及刺激雌激素生成的有关组织器官达到降低雌激素生成和抑制肿瘤生长目的,但部分患者仍会发生复发转移,从而导致死亡。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)属于非特异性肿瘤标志物,临床应用广泛,在乳腺癌早期诊断、疗效评估中有一定价值。可溶性E-钙黏蛋白(soluble E-cadherin, sEC)是E-钙黏蛋白经裂解产生的可溶性片段,在肿瘤患者血清、尿液中水平明显升高,对其诊断及治疗均具有显著作用。可溶性肿瘤坏死因子受体P55((soluble tumor necrosis factor receptor-p55, sTNFR-P55)是由细胞表面的膜结合肿瘤坏死因子经蛋白激酶作用裂解而成,可促进细胞程序凋亡^[4]。本研究对血清CEA、sEC、sTNFR-P55在预测乳腺癌术后转归中的临床价值进行探讨,以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月至2018年7月在保定市第二中心医院接受手术的132例乳腺癌患者为研究对象,纳入标准:①符合乳腺癌相关诊断标准^[5]并经临床相关检查确诊;②患者年龄>18岁;③具备正常、沟通理解能力;④首次接受手术者。排除标准:①合并精神系统疾病,存在认知障碍者;②合并实质性脏器严重功能不全及其他恶性肿瘤者;③术前接受其他治疗者;④病变广泛或确认为多中心病灶者;⑤妊娠、哺乳期者;⑥炎性乳腺癌者。本研究经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

统计患者性年龄、体质指数、文化程度、发病部位、肿瘤大小、肿瘤分期、病理类型、绝经情况、手术方式等临床资料。采集研究对象空腹静脉血4 mL,离心处理后取血清,应用酶联免疫吸附法测定CEA、sEC、sTNFR-P55水平。随访方式:所有患者出院后每3个月进行一次随访,以肿瘤复发、转移作为终点事件,复发包括同侧乳房、胸壁复发或乳腺内、腋窝淋巴结等局部复发,转移包括对侧锁骨区淋巴结、骨骼、肺、肝等部位转移,并经临床相关检查确诊^[6]。随访至2020年12月31日止。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件进行分析处理,计数资料采取 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料采取 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,乳腺癌术后复发转移影响因素采用单因素、多因素Logistic回归分析,受试者工作特征(ROC)曲线分析评价血清CEA、sEC、sTNFR-P55对乳腺癌术后复发转移的预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌复发转移单因素分析

截止随访,共35例发生复发转移(复发转移组),97例未发生复发转移(未复发转移组)。两组年龄、体质指数、文化程度、发病部位、肿瘤最大直径、肿瘤分期、病理类型、绝经情况、手术方式比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组CEA、sEC、sTNFR-P55水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 乳腺癌术后复发转移多因素Logistic回归分析

Logistic回归分析,结果显示CEA、sEC、sTNFR-P55是乳腺癌术后复发转移的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清CEA、sEC、sTNFR-P55对乳腺癌术后复发转移的预测价值

血清CEA、sEC、sTNFR-P55对乳腺癌术后复发转移具有一定预测价值,CEA、sEC、sTNFR-P55曲线下面积(AUC)分别为0.764、0.793、0.761,敏感度、特异度分别为0.743、0.732、0.600、0.866、0.829、0.691。见表3、图1。

3 讨论

由于社会经济水平提高以及生活习惯改变,女性乳腺癌发病率呈逐年上升并有年轻化趋势^[7]。乳腺癌主要症状可见乳房疼痛、乳头异常、乳房肿块、乳房外形改变等。对于家族遗传倾向者、既往有乳腺导管或小叶不典型增生或小叶原位癌以及30岁前接受过胸部放疗等乳腺癌高危人群,应每年进行相关检查以预防发病或及早采取干预措施。患者即使接受手术,也无法保证彻底清除病灶,术后复发转移仍是导致其死亡的主要原因^[8],常见转移部位主要有肺及胸膜、骨骼、皮肤软组织、肝、脑等。而术后定期复查随访可确保及时、尽早发现复发、转移征兆从而进一步确诊给予处理,有利于延长患者生存和促进生活质量提高。

表1 乳腺癌复发转移单因素分析 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Univariate analysis of recurrence and metastasis of breast cancer [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素	复发转移组 (n=35)	未复发转移组 (n=97)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)			0.507	0.973
<30	0(0.00)	1(1.03)		
30~	5(14.29)	13(13.40)		
40~	13(37.14)	39(40.21)		
50~	8(22.86)	20(20.62)		
≥60	9(25.71)	24(24.74)		
体质指数(kg/m ²)	21.82±1.14	21.47±0.92	1.704	0.091
文化程度			0.712	0.700
初中及以下	8(22.86)	16(16.49)		
高中或中专	16(45.71)	49(50.52)		
大专及以上	11(31.43)	32(32.99)		
发病部位			4.611	0.064
左乳	21(60.00)	40(41.24)		
右乳	13(37.14)	56(57.73)		
双侧乳	1(2.86)	1(1.03)		
肿瘤最大直径(cm)			0.077	0.781
<2	8(22.86)	20(20.62)		
≥2	27(77.14)	77(79.38)		
肿瘤分期			1.622	0.444
I期	7(20.00)	23(23.71)		
II期	15(42.86)	49(50.52)		
III期	13(37.14)	25(25.77)		
病理类型			2.328	0.507
浸润性导管癌	27(77.14)	85(87.63)		
浸润性小叶癌	1(2.86)	1(1.03)		
混合癌	3(8.57)	5(5.15)		
其他	4(11.43)	6(6.19)		
是否绝经			0.893	0.345
是	13(37.14)	45(46.39)		
否	22(62.86)	52(53.61)		
手术方式			1.817	0.178
保乳	9(25.71)	15(15.46)		
全切	26(74.29)	82(84.54)		
CEA(ng/mL)	17.86±5.35	12.10±2.63	8.231	<0.001
sEC(ng/mL)	2342.68±272.80	2051.13±185.39	6.982	<0.001
sTNFR-P55(pg/mL)	121.39±35.41	60.61±18.04	12.931	<0.001

表2 乳腺癌术后复发转移多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of recurrence and metastasis of breast cancer after surgery

因素	β值	SE值	wald χ^2 值	OR	95% CI	P值
CEA	0.256	0.078	10.772	1.292	1.109~1.505	0.001
sEC	0.299	0.103	8.427	1.349	1.102~1.650	0.004
sTNFR-P55	0.306	0.084	13.270	1.358	1.152~1.601	<0.001

表3 血清 CEA、sEC、sTNFR-P55 对乳腺癌术后复发转移的预测价值

Table 3 The predictive value of serum CEA, sEC, and sTNFR-P55 for postoperative recurrence and metastasis of breast cancer

指标	AUC	标准误	95% CI	截断值	敏感度	特异度	P值
CEA	0.764	0.044	0.677~0.851	13.41 ng/mL	0.743	0.732	<0.001
sEC	0.793	0.046	0.704~0.882	2258.26 ng/mL	0.600	0.866	<0.001
sTNFR-P55	0.761	0.042	0.679~0.842	68.80 pg/mL	0.829	0.691	<0.001

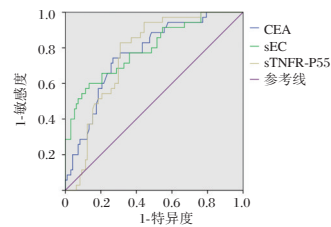


图1 血清 CEA、sEC、sTNFR-P55 预测乳腺癌术后复发转移 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of serum CEA, sEC, sTNFR-P55 for predicting postoperative recurrence and metastasis of breast cancer

随着分子检测技术不断进步,肿瘤相关生物学因子价值得以体现。CEA 为常见肿瘤标志物,最早发现于结肠癌和胎儿肠组织中,故称癌胚抗原,是一种可溶性多糖蛋白复合物,半衰期 3 d 左右。健康成人血清中 CEA 含量极低,失去极性的癌细胞分泌 CEA 进入血液和淋巴,从而导致血液中 CEA 水平升高,常见于结/直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、子宫及子宫颈癌等。徐书星^[9]、Nam 等^[10]、Yang 等^[11]的研究显示,乳腺癌患者 CEA 水平与其复发转移具有相关性。sEC 是一种钙依赖性的细胞粘附分子,主要存在于上皮细胞膜上,属于跨膜糖蛋白,可介导细胞间同质粘附,而粘附可抑制癌症转移。Na 等^[12]、Sinkevicius 等^[13]的研究显示转移性癌细胞中 sEC 水平呈异常表达,表明监测该指标对判断癌转移有一定意义。sTNFR-P55 是由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 受体在胞外段经酶切后快速释放至血液循环中,并经肾脏滤过、重吸收,在不同程度酶修饰下形成,可与 TNF- α 结合但无法介导 TNF- α 信号传导,与 TNF- α 结合后对细胞程序凋亡进程具有激活作用,可促进提高肿瘤细胞侵袭能力和转移速率。研究显示 sTNFR-P55 在肿瘤患者中一般为异常高表达,可影响患者机体免疫功能,降低机体对肿瘤细胞杀伤力,从而促使肿瘤发生、发展^[14]。另外,肿瘤细胞分泌 TNF 使单核细胞被激活可使 sTNFR-P55 水平上升。本研究显示复发转移组 CEA、sEC、sTNFR-P55 水平高于未复发转移

组,提示以上指标可辅助判断预后,与相关报道一致^[15-17],原因可能与以上指标参与肿瘤细胞代谢、增殖及转移等过程有关。多因素 Logistic 回归分析显示 CEA、sEC、sTNFR-P55 是乳腺癌术后复发转移的独立危险因素,提示以上指标与乳腺癌术后复发转移之间联系密切。另外,本研究显示,CEA、sEC、sTNFR-P55 ROC 曲线下面积均大于 0.7,提示 CEA、sEC、sTNFR-P55 在预测乳腺癌术后复发转移中具有一定价值,术后可通过监测以上指标变化评估患者病情,及时给予治疗。

综上所述,血清 CEA、sEC、sTNFR-P55 水平在乳腺癌术后复发转移患者中明显升高,为乳腺癌术后复发转移的危险因素,对以上指标进行监测有利于评估患者病情、疗效。

参考文献

- [1] Langman EL, Kuzmiak CM, Brader R, et al. Breast cancer in young women: Imaging and clinical course [J]. *Breast J*, 2021, 27(8):657-663.
- [2] Li J, Liu L, Feng Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(4):621-630.
- [3] Botnariuc I, Ilie SM, Trifanescu OG, et al. Predictive circulating markers for anthracycline chemotherap in non-metastatic breast cancer [J]. *Acta Endocrinol*, 2017, 13(2):209-214.
- [4] Westlund KN, Zhang L, Fei M, et al. Chronic inflammation and pain in a tumor necrosis factor receptor (TNFR) (p55/p75-/-) dual deficient murine model [J]. *Transl Res*, 2012, 160(1):84-94.
- [5] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) [J]. *Breast*, 2014, 23(5):489-502.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9):695-759.
- [7] Da Costa AM, Hashim D, Fregnani JHTG, et al. Overall survival and time trends in breast and cervical cancer incidence and mortality in the Regional Health District (RHD) of Barretos, São Paulo, Brazil [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1079.
- [8] Cheng S, Guo M, Liu Z, et al. Morphine promotes the angiogenesis of postoperative recurrent tumors and metastasis of dormant breast cancer cells [J]. *Pharmacology*, 2019, 104(5-6):276-286.
- [9] 徐书星,霍庆赞,张明远,等. 血清 CA153、CEA、SF、CT 及 Hcy 联合检测对乳腺癌的临床诊断价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2):190-194.
- [10] Nam SE, Lim W, Jeong J, et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean breast cancer society registry [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(3):669-678.
- [11] Yang Y, Zhang H, Zhang M, et al. Elevation of serum CEA and CA153 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6):7549-7556.
- [12] Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(11):5931-5937.
- [13] Sinkevicius KW, Bellaria KJ, Barrios J, et al. E-cadherin Loss Accelerates Tumor Progression and Metastasis in a Mouse Model of Lung Adenocarcinoma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59(2):237-245.
- [14] Edwards CK, Bendele AM, Reznikov LI, et al. Soluble human p55 and p75 tumor necrosis factor receptors reverse spontaneous arthritis in transgenic mice expressing transmembrane tumor necrosis factor alpha [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2872-2885.
- [15] 王鹏,陈园,安丽颖,等. 血清 CA153、CEA、TPS、CA125 联合检测在监测乳腺癌复发转移中的价值 [J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(5):732-734.
- [16] 张自森,巴楠,张剑,等. 胃癌 FOLFOX4 方案化疗患者预后与血清可溶性 E-钙黏蛋白表达的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(12):2773-2775.
- [17] 邱梅婷,秦松树,覃天,等. 血清细胞因子及相关受体在乳腺癌中的表达及相关性 [J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(3):335-338.

(上接第 1055 页)

- [12] 李晓东,郭云霞,梁法禹,等. 介入封堵术治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的近期疗效分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(1):170-172.
- [13] 肖家旺,王琦光,庚靖松,等. 经导管封堵卵圆孔未闭治疗偏头痛的安全性及有效性分析 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(6):303-308.
- [14] 肖胜,陈婧,汪宏良,等. 偏头痛患者血清超敏 C 反应蛋白和基质金属蛋白酶-9 水平的研究 [J]. 2022, 33(12):1496-1497.
- [15] 金海燕,廖成俊,包雪鸮,等. 清脑止痛胶囊对偏头痛大鼠核因子- κ B/诱导型一氧化氮合酶/环氧化酶 2 信号通路及痛觉敏感性的影响 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(4):825-829.
- [16] 刘秋佳,叶意红,王乾娜,等. 逆电针少阳经特定穴对偏头痛大鼠 50% 缩足阈值及血清中 CGRP、SP 含量的影响 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(4):572-575.

血清 lncRNA GAS5 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的相关性

张伟 韩洁* 孙茜 许婧 曹宁 彭丽雅

[摘要] 目的 探讨 2 型糖尿病患者血清长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录本 5 (lncRNA GAS5) 与心血管疾病 (CVD) 风险的相关性。方法 选取 2017 年 8 月至 2019 年 6 月河北中石油中心医院收治的 2 型糖尿病患者 248 例, 根据随访 2 年期间是否发生 CVD 将患者分为 CVD 组 106 例和非 CVD 组 142 例。血清 lncRNA GAS5 与一般资料及实验室指标相关性采用 Pearson 法及 Spearman 法分析; 血清 lncRNA GAS5 水平对 2 型糖尿病患者 CVD 的预测价值采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析; 影响 2 型糖尿病患者发生 CVD 的因素采用单因素及多因素 Logistic 回归分析。结果 CVD 组体质量指数 (BMI)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 高于非 CVD 组, 血清 lncRNA GAS5 低于非 CVD 组, 差异有统计学意义 ($t=4.727, 8.133, 12.360, P<0.05$)。2 型糖尿病并发 CVD 患者血清 lncRNA GAS5 与 BMI、舒张压、LDL-C、甘油三酯 (TG) 呈负相关 ($r=-0.524, -0.508, -0.496, -0.486, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 lncRNA GAS5 预测 2 型糖尿病患者 CVD 的曲线下面积 (AUC) 为 0.844 (95%CI: 0.795~0.892), 特异性为 0.82%, 敏感度为 0.75%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, BMI 是 2 型糖尿病患者发生 CVD 的独立危险因素 ($P<0.05$), lncRNA GAS5 是 2 型糖尿病患者发生 CVD 的保护因素 ($P<0.05$)。结论 血清 lncRNA GAS5 与 2 型糖尿病患者 CVD 的发生有关, 可能作为 2 型糖尿病 CVD 风险的预测指标。

[关键词] 2 型糖尿病; 心血管疾病; 长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录本 5

Correlation between serum lncRNA GAS5 level and cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHANG Wei, HAN Jie*, SUN Qian, XU Jing, CAO Ning, PENG Liya

(Department of Endocrinology, CNPC Central Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum long non-coding RNA growth arrest specific transcript 5 (lncRNA GAS5) and the risk of cardiovascular disease (CVD) in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 248 patients with type 2 diabetes admitted to Hebei PetroChina Central Hospital from August 2017 to June 2019 were selected, the patients were divided into CVD group with 106 cases and non-CVD group with 142 cases. the correlation between serum lncRNA GAS5 and general data and laboratory indicators was analyzed by Pearson method and Spearman method; the predictive value of serum lncRNA GAS5 levels for CVD in patients with type 2 diabetes was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC curve); the factors affecting the occurrence of CVD in patients with type 2 diabetes were analyzed by single factor and multivariate Logistic regression analysis. **Results** The body mass index (BMI) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of the CVD group were higher than those of the non-CVD group, and the serum lncRNA GAS5 was lower than that of the non-CVD group, the difference was statistically significant ($t=4.727, 8.133, 12.360, P<0.05$). Serum lncRNA GAS5 of patients with type 2 diabetes complicated with CVD was negatively correlated with BMI, diastolic blood pressure, LDL-C, and triglycerides (TG) ($r=-0.524, -0.508, -0.496, -0.486, P<0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC)

基金项目:廊坊市科技支撑计划项目(2019013121)

作者单位:河北中石油中心医院内分泌科,河北,廊坊065000

*通信作者:韩洁, E-mail:zhwei1985ts@163.com

of serum lncRNA GAS5 predicting CVD in patients with type 2 diabetes was 0.844 (95% CI: 0.795~0.892), the specificity was 0.82%, and the sensitivity was 0.75%. The results of multivariate Logistic regression analysis showed that BMI was an independent risk factor for CVD in patients with type 2 diabetes ($P<0.05$), and lncRNA GAS5 was a protective factor for CVD in patients with type 2 diabetes ($P<0.05$). **Conclusion** Serum lncRNA GAS5 is related to the occurrence of CVD in patients with type 2 diabetes, and may be used as a predictor of CVD risk in type 2 diabetes.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes; Cardiovascular disease; LncRNA GAS5

糖尿病患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的患病风险较非糖尿病人群增加约 2~4 倍, 且许多研究表明, 2 型糖尿病是 CVD 的危险因素^[1-2]。因此, 早期发现和预防性治疗是降低糖尿病 CVD 发生风险的关键。长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录本 5 (long non-coding RNA growth arrest specific transcript 5, lncRNA GAS5) 不仅具有抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡的作用, 还在自身免疫性疾病、内分泌性疾病等非肿瘤疾病中发挥重要功能^[3-5]。此外, lncRNA GAS5 还参与心肌成纤维细胞的增殖、分化, 与 CVD 的发生发展可能有密切联系^[6]。本研究通过对 2 型糖尿病患者进行为期两年的随访, 探究其血清 lncRNA GAS5 与 CVD 发生的相关性, 以期改善 2 型糖尿病患者预后提供依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 8 月至 2019 年 6 月河北中石油中心医院收治的 2 型糖尿病患者 248 例, 根据随访 2 年期间是否发生 CVD 将患者分为 CVD 组 106 例和非 CVD 组 142 例, 其中 CVD 组患者年龄 46~76 岁; 非 CVD 组患者年龄 45~77 岁。纳入标准: ①患者均符合《2 型糖尿病基层诊疗指南》^[7]; ②CVD 患者纳入时需接受内科医师对其进行问卷调查, 主要包括: 有缺血性心脏病、心绞痛、心肌梗死等冠状动脉疾病, 短暂性脑缺血发作、出血性脑卒中等脑血管疾病, 静息痛、间歇性跛行等周围血管性病变; 此外还需对其进行体格检查, 颈动脉、心电图及下肢超声检查等进一步确诊; ③患者依从性较好, 可配合完成实验。排除标准: ①入组时已有 CVD 者; ②1 型糖尿病或伴有其他内分泌疾病; ③有严重脏器功能不全、肿瘤、结核、感染及自身免疫性疾病; ④妊娠及哺乳期妇女。收集并整理 2 型糖尿病患者一般临床资料, 主要包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、糖尿病病

程、吸烟、收缩压、舒张压、心血管疾病家族史。患者签署书面知情同意书。研究经院临床研究伦理委员会批准, 符合伦理学标准。

1.2 研究方法

1.2.1 实验室指标测定

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)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、肌酐水平采用全自动生化分析仪检测; 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 水平采用葡萄糖氧化酶法检测 (检测仪器为全自动生化分析仪); 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c) 采用 HbA1c 分析仪检测; 肾小球滤过率估算值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) = $141 \times (\text{肌酐}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{年龄}}$, 检测步骤均严格按照仪器说明书进行。

1.2.2 血清 lncRNA GAS5 表达水平测定

采集各患者入组时空腹静脉血液样本, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径为 10 cm) 后收集上层血清, -80°C 保存。采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 法检测血清 lncRNA GAS5 表达水平。RNA 提取试剂盒提取血清总 RNA, 反转录试剂盒将其反转录为 cDNA, 内参为 GAPDH, 引物序列见表 1, 由大连宝生物工程公司合成。qRT-PCR 反应条件: 95°C 预变性 5 min; 95°C 变性 30 s, 58°C 30 s, 72°C 1 min, 45 个循环。qRT-PCR 反应体系: cDNA (50 mg/L) 2 μL , qPCR SYBR[®] Green Master Mix 10 μL , 上下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各 0.8 μL , ddH₂O 6.4 μL 。

表 1 qRT-PCR 引物序列
Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
lncRNA GAS5	CCGGGCGATTGTGAC TGAG	GATACTAGTGTGTC GAGGTG
GAPDH	GCGATCGTGATAGAC TAGGA	CGCTAGTAGCAGGAT ACGCAGC

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析;计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示;采用卡方检验;相关性采用 Pearson 法及 Spearman 法分析;血清 lncRNA GAS5 水平对 2 型糖尿病患者 CVD 的预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC)分析;影响 2 型糖尿病患者发生 CVD 的因素采用单因素及多因素 Logistic 回归分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CVD组与非CVD组一般资料及实验室指标比较

两组性别、年龄、糖尿病病程、吸烟、收缩压、舒张压、HDL-C、TG、TC、HbA1c、FPG、eGFR、心血管疾病家族史比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。CVD 组 BMI、LDL-C 高于非 CVD 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 CVD 组与非 CVD 组一般资料及实验室指标比较
[*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of general data and laboratory indicators between the CVD group and the non-CVD group
[*n*(%),($\bar{x} \pm s$)]

项目	非 CVD 组 (<i>n</i> =142)	CVD 组 (<i>n</i> =106)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性	60(42.25)	42(39.62)	0.173	0.677
年龄(岁)	65.42±10.07	65.65±9.48	0.182	0.855
BMI(kg/m ²)	23.88±2.67	25.72±3.46	4.727	0.000
糖尿病病程(年)	7.39±0.62	7.51±0.67	1.457	0.147
吸烟	42(29.58)	36(33.96)	0.541	0.462
收缩压(mmHg)	140.25±20.66	143.92±21.17	1.369	0.172
舒张压(mmHg)	79.46±12.51	82.37±10.95	1.910	0.057
LDL-C(mmol/L)	3.67±0.82	4.39±0.46	8.133	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.09±0.48	1.06±0.45	0.500	0.618
TG(mmol/L)	2.78±0.62	2.80±0.41	0.288	0.773
TC(mmol/L)	5.79±1.36	5.88±1.45	0.501	0.617
HbA1c(%)	8.23±1.64	8.30±1.72	0.326	0.745
FPG(mmol/L)	8.94±2.36	9.02±2.43	0.261	0.794
eGFR(mL/min/1.73 m ²)	110.24±22.56	114.38±23.81	1.396	0.164
心血管疾病家族史	40(28.17)	29(27.36)	0.020	0.888

2.2 CVD组与非CVD组血清lncRNA GAS5水平比较

CVD 组(1.00±0.21)血清 lncRNA GAS5 水平低于非 CVD 组(0.68±0.19),差异有统计学意义(*t*=12.360,*P*<0.05)。

2.3 2型糖尿病并发CVD患者血清lncRNA GAS5与一般资料及实验室指标相关性

Pearson 法及 Spearman 法分析结果显示,2 型糖尿病并发 CVD 患者血清 lncRNA GAS5 与 BMI、舒张压、LDL-C、TG 呈负相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 2 型糖尿病并发 CVD 患者血清 lncRNA GAS5 与一般资料及实验室指标相关性

Table 3 Correlation of serum lncRNA GAS5 with general data and laboratory indicators in patients with type 2 diabetes complicated with CVD

参数	lncRNA GAS5	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
性别	-0.302	0.096
年龄	-0.315	0.142
BMI	-0.524	0.004
糖尿病病程	-0.340	0.087
吸烟	-0.296	0.372
收缩压	-0.309	0.125
舒张压	-0.508	0.008
LDL-C	-0.496	0.009
HDL-C	-0.276	0.138
TG	-0.486	0.010
TC	-0.264	0.312
HbA1c	-0.245	0.309
FPG	-0.233	0.251
eGFR	-0.249	0.378
心血管疾病家族史	-0.273	0.194

2.4 血清 lncRNA GAS5 水平对 2 型糖尿病患者 CVD 的预测价值

以血清 lncRNA GAS5 为检验变量绘制 ROC 曲线显示,血清 lncRNA GAS5 预测 2 型糖尿病患者 CVD 的 AUC 为 0.844(95%CI: 0.795~0.892),截断值为 0.801,特异性为 0.82,敏感度为 0.75。见图 1。

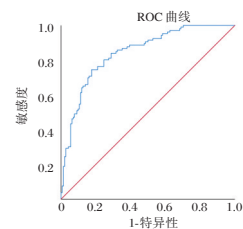


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

2.5 影响 2 型糖尿病患者发生 CVD 的单因素及多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析,结果显示,lncRNA GAS5、BMI、舒张压、LDL-C、TG 与 2 型糖尿病患者发生 CVD 有关(*P*<0.05)。以单因素 Logistic 回归分析结果中有统计学意义的 lncRNA GAS5、BMI、舒张压、LDL-C、TG 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,BMI 是 2 型糖尿病患者发生 CVD 的独立危险因素(*P*<0.05),lncRNA GAS5 是 2 型糖尿病患者发生 CVD 的保护因素(*P*<0.05)。见表 4。

3 讨论

随着目前生活水平的提高以及生活方式的转

表4 影响2型糖尿病患者发生CVD的因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of single factor affecting the occurrence of CVD in patients with type 2 diabetes

影响因素	单因素						多因素					
	β 值	S.E.值	Wald值	P值	OR值	95% CI	β 值	S.E.值	Wald值	P值	OR值	95% CI
lncRNA GAS5	-0.079	0.023	11.811	0.001	0.924	0.883~0.967	-0.110	0.042	6.836	0.009	0.896	0.825~0.973
BMI	0.854	0.281	9.227	0.002	2.348	1.354~4.073	0.782	0.324	5.820	0.016	2.185	1.158~4.123
舒张压	0.863	0.292	8.741	0.003	2.371	1.338~4.202						
LDL-C	0.800	0.319	6.285	0.012	2.225	1.191~4.158						
TG	0.786	0.322	5.954	0.015	2.194	1.167~4.124						

变,糖尿病发病率急剧升高^[8]。CVD主要包括心血管病变、脑血管病变以及周围脏器血管性病变,其不仅是糖尿病患者的重要大血管病变之一,同时也是引起糖尿病患者残疾及死亡的重要因素^[9-10]。探索预测CVD发生风险的指标对2型糖尿病患者长期预后具有重要作用。

临床显示心肌纤维化是多种心脏疾病的病理生理基础,也是心肌重构的重要特征^[11-12]。Zhu等^[13]研究显示,lncRNA GAS5可通过靶向miR-26a/b-5p调控糖尿病心肌病的心肌细胞凋亡及纤维化,提示lncRNA GAS5与心肌纤维化有重要联系。结合本研究中2型糖尿病CVD患者血清lncRNA GAS5表达降低,推测lncRNA GAS5影响CVD发生发展的可能机制之一为:病理因素导致lncRNA GAS5表达水平下降,lncRNA GAS5抑制心肌成纤维细胞增殖、分化能力降低,心肌组织损伤及心肌纤维化加重,从而导致或加速CVD疾病进展。此外,既往研究显示,动脉粥样硬化斑块形成引起的冠状动脉管腔狭窄或闭塞是造成多种CVD的重要因素,而内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化早期重要的病理特征之一^[14-15]。Diao等^[16]研究中,诱导心肌微血管内皮细胞损伤后,lncRNA GAS5水平降低,氧化应激损伤加重。由既往文献及本研究相关性结果,进一步推测lncRNA GAS5不仅能影响心肌纤维化发展,还有可能通过介导胆固醇运转、脂质聚集以及氧化应激来减轻内皮细胞损伤。而lncRNA GAS5表达水平降低则能逆转上述过程,刺激内皮细胞,导致内皮细胞功能障碍,加速动脉粥样硬化及CVD的发生发展。本研究通过ROC曲线分析,还发现了lncRNA GAS5预测CVD的最佳截断值,此截断值下的特异性为0.82%,敏感度为0.75%,预测准确度较高,但此截断值仍需大样本研究进一步优化。此外,本研究结果显示BMI是2型糖尿病患者发生CVD的独立危险因素,lncRNA GAS5是2型糖尿病

患者发生CVD的保护因素。提示临床中需密切监测2型糖尿病患者BMI及lncRNA GAS5水平的变化,以防心肌纤维化、肥胖等因素加速CVD的发生发展。

综上所述,2型糖尿病患者血清lncRNA GAS5水平降低可能与CVD风险增加有关,且对CVD的发生有重要预测作用。鉴于lncRNA GAS5是心肌细胞增殖、分化的重要调控因子,今后可能成为CVD的重要治疗靶点之一。然而本研究也有一定的局限性,本研究作为横断面研究,无法完全推断lncRNA GAS5与2型糖尿病患者发生CVD间的因果关系,有待进一步基础研究验证;此外,本研究为单中心的小样本实验,患者选取时难免存在偏倚,无法外推至其他种族人群,尚需多中心、大样本的前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] Tuttle KR, Brosius FC, Cavender MA, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in Type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(1):94-109.
- [2] 张雪莲,袁申元,万钢,等. 2926例2型糖尿病患者社区综合干预9年心血管风险的变化[J]. 中国全科医学, 2021, 24(10):1242-1248.
- [3] Liu Q, Deng Y, Li C, et al. LncRNA GAS5 suppresses CD4+ T cell activation by upregulating E4BP4 via inhibiting miR-92a-3p in systemic lupus erythematosus [J]. Immunol Lett, 2020, 227(1):41-47.
- [4] 董星明,张锦. 长链非编码RNA GAS5与冠心病相关病变的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10):1914-1919.
- [5] Luo Y, Guo J, Xu P, et al. Long non-coding RNA GAS5 maintains insulin secretion by regulating multiple miRNAs in INS-1 832/13 cells[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7(1):1-11.
- [6] 尹鲁平,张洪明,谈红,等. 血清lncRNA GAS5水平与老年冠心病PCI后支架内再狭窄的关系探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10):29-31.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9):810-818.

(下转第1067页)

氨甲环酸联合卡贝缩宫素对剖宫产术后PLT、FIB及Hb水平的影响

徐尚军^{1*} 常向红¹ 吕玲玲²

[摘要] **目的** 探讨氨甲环酸联合卡贝缩宫素对剖宫产术后预防产后出血的临床效果及对血小板计数(PLT)、血浆纤维蛋白原(FIB)及血红蛋白(Hb)值水平的影响。**方法** 选择2019年1月至2021年10月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的86例行剖宫产手术的产妇作为研究对象,随机分为研究组和对照组。对照组产妇在胎儿安全娩出后静脉注射卡贝缩宫素100 μg,研究组静脉滴注0.5 g氨甲环酸联合100 μg卡贝缩宫素。比较两组产妇的出血量,PLT、FIB及Hb水平以及不良反应的发生率。**结果** 研究组产妇术中、术后2 h以及术后24 h的出血量均显著小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后24 h,两组产妇PLT值和Hb值较术前均显著减小,FIB值较术前显著增大,研究组产妇PLT值、FIB值以及Hb值显著大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组产妇的不良反发生率间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 氨甲环酸联合卡贝缩宫素可有效减少剖宫产术后出血量,改善产妇凝血功能,且不增加不良反应的发生率。

[关键词] 氨甲环酸;卡贝缩宫素;剖宫产;产后出血

Effects of tranexamic acid combined with carbetocin on levels of PLT, FIB and Hb after cesarean section

XU Shangjun^{1*}, CHANG Xianghong¹, LV Lingling²

(1. Department of Anesthesiology, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101200; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of tranexamic acid combined with carbetocin on the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section and the change of platelet count (PLT), plasma fibrinogen (FIB) and hemoglobin (Hb) levels. **Methods** From January 2019 to October 2021, 86 parturients who underwent cesarean section in Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University of Beijing were selected as the objects, and they were randomly divided into the study group and the control group. The control group received intravenous injection of carbetocin 100 μg after the safe delivery of the fetus, and the study group received intravenous infusion of 0.5 g of tranexamic acid combined with 100 μg of carbetocin. The blood loss, PLT, FIB and Hb levels and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The bleeding volume of parturient during operation, 2 h and 24 h after operation in the study group were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). 24 hours after operation, the levels of PLT and Hb in the two groups of parturient were significantly decreased, the FIB was significantly increased. but the levels of PLT, FIB and Hb in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference were statistically significant ($P<0.05$). There were no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Tranexamic acid combined with carbetocin can effectively reduce the amount of bleeding after cesarean section and improve maternal coagulation function without increasing the incidence of adverse reactions.

[KEY WORDS] Tranexamic acid; Carbetocin; Cesarean section; Postpartum hemorrhage

基金名称:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金课题(320.6750.18528)

作者单位:1.首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院麻醉科,北京101200

2.首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院妇产科,北京101200

*通信作者:徐尚军, E-mail: xusj1980@163.com

剖宫产是目前临床上常见的分娩手段,随着手术技术的成熟和进步,瘢痕子宫再次剖宫产的人数逐渐增多,但瘢痕子宫是产后出血的重要危险因素,增大了产妇产后出血风险^[1-2]。产后出血多发生于产后2小时之内,短时间内大量出血对产妇危害极大,对其身体以及心理均会产生不良影响,且产后出血是全球孕产妇死亡的主要原因,占孕产妇死亡人数的27%,发病人数目前仍然呈现逐步上升的趋势^[3-4]。子宫收缩乏力是产后出血的常见原因,采用宫缩剂及药物进行积极治疗减少产后出血的发生是挽救生命的关键^[5]。既往临床常采用缩宫素预防产后出血,但是疗效欠佳。卡贝缩宫素是一种人工合成的长效受体激动剂,药理作用和缩宫素相似,通过增强子宫有节律收缩达到预防产后出血的效果^[6]。氨甲环酸属于抗纤溶药物,通过发挥纤维蛋白的保护作用达到止血的效果。本研究采用氨甲环酸联合卡贝缩宫素作用于剖宫产产妇,欲分析其作用效果,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择2019年1月至2021年10月于首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的行剖宫产手术的产妇作为研究对象,共纳入86例,随机分为研究组和对照组,每组43例。纳入标准:①存在剖宫产指征,拟行剖宫产;②产妇对研究中所使用的药物以及麻醉药物均无相关过敏史、无使用禁忌;③无椎管内麻醉禁忌症。排除标准:①存在妊娠期糖尿病、高血压;②合并有严重的心肺、肝肾功能障碍产妇;③存在凝血功能障碍;④对研究过程中使用的药物过敏、基础状况差对剖宫产手术耐受不佳的产妇。两组产妇的年龄、孕周、手术指征比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究已经医院伦理委员会批准,所有入试者及家属均知情并签署同意书。

1.2 研究方法

所有产妇均在腰硬联合麻醉满意后进行剖宫

产手术,娩出胎儿后,对照组:静脉注射卡贝缩宫素(加拿大辉凌制药,批准文号:注册证号H20140673,规格1 mL:100 μ g)1 mL;研究组:静脉滴注0.5 g氨甲环酸氯化钠注射液(长春天诚药业有限公司,批准文号:国药准字H20020442,规格100 mL:0.5 g)及100 μ g卡贝缩宫素。胎盘胎膜完全剥离后,采用纱布清理宫腔,确定无明显出血后逐层缝合。当产妇术后出血量 ≥ 500 mL,则立即采取其他止血方法(如子宫动脉结扎、宫腔填塞、B-Lynch缝合术甚至是全子宫切除等)进行紧急处理治疗,确保产妇的安全。

1.3 观察指标

①记录并比较两组产妇的手术时间,记录并比较术中、术后24 h的出血量。术中尽量吸净羊水后更换吸引器血袋,纱布、产褥垫进行称重,通过计算吸引器血袋出血量、纱布以及产褥垫的出血量计算出出血总量。②收集产妇术前、术后24 h的空腹静脉血,采用全自动血液分析仪(日本 Sysmex XS-500i)检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)值,血栓弹力图凝血分析仪(美国 TEG 5000)检测血小板计数(platelet count, PLT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平,并比较两组的组间差异。③记录并比较两组产妇术后并发症的发生情况,包括恶心呕吐、头痛头晕、血压升高、术后即排便等。

1.4 统计学处理

采用统计学软件SPSS 22.0进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间差异采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间差异采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇出血量的比较

两组产妇手术时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术中、术后2 h以及术后24 h,研究组产妇的出血量均小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组产妇一般资料的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	剖宫产指征				
				胎盘前置	胎盘早剥	瘢痕子宫	多胎妊娠	其他
研究组	43	35.64 \pm 6.31	37.21 \pm 1.87	7(16.28)	6(13.95)	24(55.81)	2(4.65)	4(9.30)
对照组	43	35.31 \pm 6.05	36.94 \pm 1.92	5(11.63)	3(6.98)	26(60.47)	1(2.32)	8(18.60)
t/χ^2 值		0.248	0.661	0.39	0.50	0.19	0.00	1.55
<i>P</i> 值		0.805	0.511	0.5337	0.4811	0.6620	1.0000	0.2132

表2 两组产妇出血量的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the volume of bleeding between two groups ($\bar{x} \pm s$)

	n	手术时间 (min)	出血量(mL)		
			术中	术后2h	术后24h
研究组	43	43.51±5.43	326.54±27.64	62.57±12.33	324.61±16.54
对照组	43	44.12±5.27	398.51±28.35	87.43±11.95	396.72±17.11
t值		0.529	11.919	9.494	19.87
P值		0.599	<0.001	<0.001	<0.001

表3 两组产妇PLT、FIB及Hb水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the levels of PLT, FIB and Hb between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

	n	PLT($1 \times 10^9/L$)		FIB(g/L)		Hb(g/L)	
		术前	术后24h	术前	术后24h	术前	术后24h
研究组	43	223.51±23.15	194.65±19.54 ^a	4.26±0.87	5.24±1.05 ^a	121.54±8.13	113.87±7.65 ^a
对照组	43	223.28±22.76	180.32±20.10 ^a	4.18±0.85	4.62±1.07 ^a	122.11±8.22	109.63±7.76 ^a
t值		0.047	3.359	0.431	2.712	0.323	2.552
P值		0.963	0.001	0.667	0.008	0.747	0.013

注:与组内术前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组产妇术后并发症的比较

两组产妇均未发生严重的并发症,有轻微的并发症,如恶心/呕吐,头痛头晕、术后即排便等,但两组产妇并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 两组产妇术后并发症发生率的比较 [$n(\%)$]Table 4 Comparison of the incidence of postoperative complications between the two groups [$n(\%)$]

	n	恶心/呕吐	头痛头晕	血压升高	术后即排便
研究组	43	4(9.30)	2(4.65)	4(9.30)	2(4.65)
对照组	43	3(6.98)	2(4.65)	1(2.32)	0
χ^2 值		0.00	0.26	0.85	0.51
P值		1.000	0.6086	0.3567	0.4743

3 讨论

剖宫产手术是临床常见的产科手术,产后出血是其术后常见的并发症之一。产后出血可导致产妇贫血、休克甚至是死亡,目前仍是导致我国孕产妇死亡的重要因素之一^[2]。随着二胎政策的开放以及剖宫产术的不断进步和成熟,瘢痕子宫再次妊娠行剖宫产的人数逐渐增加,预防剖宫产后出血至关重要。产后出血多发生于产后2h内,且因子宫收缩乏力出血占3/4以上,促子宫收缩药物成为第三产程治疗的首选^[7]。卡贝缩宫素是一种长效催产素受体激动剂,半衰期为40分钟,具有稳定的热稳定性和光稳定性^[8],近年来临床采用卡贝缩宫素作为产后出血的预防药物,尤其是剖宫产术后,取得了良好的临床效果^[9-11]。但对于病

2.2 两组产妇PLT、FIB及Hb水平的比较

两组产妇术前PLT值、FIB值以及Hb值间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后24h,各组PLT值和Hb值较术前均显著减小,FIB值较术前显著增大,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组产妇PLT值、FIB值以及Hb值显著大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

情凶险的产妇,卡贝缩宫素的作用时长仍不能满足持续性子宫收缩需求,常常需要联合其他药物才能取得更好的止血效果。

氨甲环酸是一种抗纤维蛋白溶解剂,通过与纤溶酶原结合来抑制纤维蛋白凝块的溶解并阻断纤溶酶(原)与纤维蛋白间的相互作用^[12]。本研究中,采用氨甲环酸联合卡贝缩宫素作用于剖宫产产妇,较单纯使用卡贝缩宫素的产妇,能有效降低产妇术中、术后2h以及术后24h的出血量。两药联用,通过氨甲环酸抑制纤维蛋白分解,同时通过卡贝缩宫素增促进子宫收缩减少伤口止血,作用效果优于单用卡贝缩宫素。本研究中,采用氨甲环酸联合卡贝缩宫素作用于剖宫产产妇,其PLT值、FIB值以及Hb值显著大于对照组,这与文献相关报道一致^[13-14]。凝血功能是影响剖宫产产妇产后出血的重要因素,妇女妊娠期血液处于高凝状态,分娩过程中,纤溶酶被激活,纤维蛋白和FIB被迅速降解,娩出胎盘后,激活纤溶系统^[15],血小板通过聚集形成血栓发挥止血作用,其水平降低则表明止血效果减弱。氨甲环酸通过抑制纤溶酶介导的纤维蛋白降解发挥止血作用,有效增加FIB水平,缩短血浆凝血酶原时间以及活化部分凝血活酶时间^[16],解除产妇凝血功能障碍,改善血液微循环、增强子宫收缩、促进胎盘剥离,从而减少出血。术后贫血也是产后出血的危险因素,氨甲环酸联合卡贝缩宫素能显著减少产妇术中出血量,减小血红蛋白的下降幅度^[17],从而间接降低了产妇的出血风险。

即氨甲环酸联合卡贝缩宫素使用,既能减少出血量,还能改善了患者的凝血功能,达到间接降低出血风险的作用,止血效果更优。本研究中,两组产妇不良反应的发生率间无显著差异,表明采用氨甲环酸联合卡贝缩宫素,安全性良好,值得临床应用和推广。

综上所述,与应用卡贝缩宫素比较,氨甲环酸联合卡贝缩宫素作用于剖宫产产妇,能有效减少产妇的出血量,改善凝血功能,降低产后出血风险,安全性良好,值得临床应用和推广。

参考文献

- [1] 作晓峰,王冉,李宛玲.剖宫产产妇术后感染患者血清TNF- α 、PCT、IL-1 β 水平的变化及其意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(4):507-510.
- [2] Shakur - Still H, Roberts I, Fawole B, et al. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Wellcome Open Res, 2018, 3(100): 100.
- [3] Andrikopoulou M, D'Alton ME. Postpartum hemorrhage: early identification challenges [J]. Semin Perinatol, 2019, 43(1): 11-17.
- [4] Gonzalez-Brown V, Schneider P. Prevention of postpartum hemorrhage [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2020, 25(5): 101129.
- [5] Ahmadzia HK, Phillips JM, Katler QS, et al. Tranexamic Acid for Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage: An Update on Management and Clinical Outcomes [J]. Obstet Gynecol Surv, 2018, 73(10): 587-594.
- [6] Higgins N, Patel SK, Toledo P. Postpartum hemorrhage revisited: new challenges and solutions [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2019, 32(3): 278-284.
- [7] Omotayo MO, Abioye AI, Kuyebi M, et al. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: A systematic review and meta-analysis [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(8): 2565-2576.
- [8] Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernandez F, et al. Cost-effectiveness of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage Resulting from Uterine Atony in Women at high-risk for bleeding in Colombia [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2018, 40(5): 242-250.
- [9] Wang PH. Postpartum hemorrhage: A value of carbetocin [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(4): 473-474.
- [10] Voon HY, Suharjono HN, Shafie AA, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(3): 332-339.
- [11] Delorme P, Kayem G, Legardeur H, et al. Carbetocin versus Oxytocin for the Prevention of Postpartum Hemorrhage in Cesarean Deliveries: A Retrospective Study of Two Consecutive Periods [J]. AJP Rep, 2020, 10(3): e241-e246.
- [12] Almutairi WM. Literature Review: Physiological Management for Preventing Postpartum Hemorrhage [J]. Healthcare (Basel), 2021, 9(6).
- [13] Ahmadzia HK, Phillips JM, Katler QS, et al. Tranexamic Acid for Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage: An Update on Management and Clinical Outcomes [J]. Obstet Gynecol Surv, 2018, 73(10): 587-594.
- [14] 王晓林,李凤梅,张国梅,等.氨甲环酸联合卡贝缩宫素对中央性前置胎盘剖宫产妇产后出血的预防效果及对血流动力学的影响[J].中国合理用药探索,2021,18(2):35-39.
- [15] Davis S, Nawab A, van Nispen C, et al. The Role of Tranexamic Acid in the Management of an Acutely Hemorrhaging Patient [J]. Hosp Pharm, 2021, 56(4): 350-358.
- [16] Dresang L, Kredit S, Vellardita L. Does tranexamic acid reduce mortality in women with postpartum hemorrhage? [J]. J Fam Pract, 2019, 68(9): E12-E13.
- [17] 万淑琼,潘春燕,尹红章,等.卡贝缩宫素对比缩宫素预防剖宫产后出血有效性及安全性的Meta-分析[J].药物评价研究,2018,41(8):1504-1511.

(上接第1063页)

- [8] Neuenschwander M, Barbaresco J, Pischke CR, et al. Intake of dietary fats and fatty acids and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies [J]. PLoS Med, 2020, 17(12): 1-17.
- [9] Napoli R, Formoso G, Piro S, et al. Management of type 2 diabetes for prevention of cardiovascular disease. An expert opinion of the Italian Diabetes Society [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(11): 1926-1936.
- [10] 陆静芬,赵金燕,陈旭,等.小而密低密度脂蛋白胆固醇和HbA1C对年龄 ≥ 65 岁2型糖尿病患者心脑血管事件发生的预测价值[J].中华检验医学杂志,2020,43(3):250-254.
- [11] Zegard A, Okafor O, de Bono J, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(1): 29-41.
- [12] 谭昭充,洪葵.心肌细胞与成纤维细胞间电耦联的研究进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(9):92-94.
- [13] Zhu C, Zhang H, Wei D, et al. Silencing lncRNA GAS5 alleviates apoptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-26a/b-5p [J]. Acta Diabetol, 2021, 6(1): 1-13.
- [14] Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque [J]. Circulation, 2020, 142(24): 2299-2311.
- [15] Yu W, Li S, Wu H, et al. Endothelial Nox4 dysfunction aggravates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress and soluble epoxide hydrolase [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 164(1): 44-57.
- [16] Diao LW, Bai L, Jiang XP, et al. Long-chain noncoding RNA GAS5 mediates oxidative stress in cardiac microvascular endothelial cells injury [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 17649-17662.

结外Rosai-Dorfman病的相关临床病理特征及文献复习

张亚男¹ 潘国庆² 李睿² 王智园² 施意³ 刘士岳^{2*}

[摘要] **目的** 观察18例结外Rosai-Dorfman病(RDD)的临床病理特征并结合文献探讨其病理诊断以提高病理医生及临床医生对此病的认识。**方法** 收集2013年8月至2019年12月昆明医科大学第一附属医院病理科18例结外Rosai-Dorfman病患者的临床资料,描述病例的显微镜下特点,并对所有病例进行CD68、S-100及CD1a蛋白免疫组化染色。**结果** RDD可以发生于人体大部分器官且均为首发部位。显微镜下可见由组织细胞和混合性炎症细胞组成交替分布的淡染带和深染带,伴有特征性的窦组织细胞(Rosai-Dorfman细胞)增生;免疫组化染色组织细胞均弥漫强阳性表达S-100、CD68,不表达CD1a。经过后期电话随访所有患者均健在且无复发。**结论** 结外RDD的发生与性别无关,所有年龄段均可发病,全身上下所有系统均可发生,病理学诊断依据其典型的显微镜下特征及免疫组织化学结果,手术切除可治愈。

[关键词] Rosai-Dorfman病; CD68蛋白; S-100蛋白

The clinicopathological characteristics and literature review of extranodal rosai-dorfman disease

ZHANG Yanan¹, PAN Guoqing², LI Rui², WANG Zhiyuan², SHI Yi³, LIU Shiyue^{2*}

(1. Department of Pathology, Longling People's Hospital, Banshan, Yunnan, China, 678300; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kummimg, Yunnan, China, 653200; 3. Department of Pathology, Baoshan People's Hospital, Banshan, Yunnan, China, 678300)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the clinicopathological features of 18 cases of extranodal RDD and explore its pathological diagnosis based on the literature, so as to improve the understanding of pathologists and clinicians. **Methods** Collected in August 2013 to December 2019, the first affiliated hospital of kunming medical university department of 18 cases of extranodal RDD patients clinical data, describe the microscopic characteristics and through immunohistochemical staining method for CD68、S-100 and CD1a immunohistochemical staining. **Results** RDD could occur in mostorgans of the human body and all of them were the first site. Microscopic examination showed alternately light and dark staining zones composed of histrocytes and mixed inflammatory cells, accompanied by characteristic proliferation of sinus histrocytes (Rosai-Dorfman cells). Immunohistochemical staining showed strong diffusely positive expression of S-100 and CD68 protein, but no expression of CD1a protein. After telephone follow-up, all patients were alive without recurrence. **Conclusions** The occurrence of extranodal RDD is independent of gender, but can occur in all ages and all systems of the body. The pathological diagnosis is based on its typical microscopic characteristics and immunohistochemical results, and surgical resection can be cured.

[KEY WORDS] Rosai-Dorfman disease; S-100 protein; CD68 protein

基金项目:国家自然科学基金项目(81660413);云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS201);云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1239)

作者单位:1. 保山市龙陵县人民医院病理科,云南,保山 678300

2. 昆明医科大学第一附属医院病理科,云南,昆明 653200

3. 保山市人民医院病理科,云南,保山 678300

*通信作者:刘士岳, E-mail: 897596941@qq.com

Rosai - Dorfman 病 (Rosai - Dorfman Disease, RDD), 又称窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病 (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, SHML), 由 Rosai 和 Dorfman 于 1969 年最先报道并描述而得名, 是一种罕见的良性组织细胞增生性疾病^[1-2]。目前临床医生及病理医生对 RDD 病认识尚不完全, 常常误诊或漏诊。根据病变累及范围, RDD 病分 3 种亚型: 淋巴结型、结外型 and 混合型 (同时累及淋巴结和结外器官), 其中以淋巴结型最多见, 其次为混合型 (占 43%), 结外型仅占 5%^[3]。结外 RDD 最常见于皮肤、其次为鼻腔、颅骨、十二指肠、软组织、乳腺等部位^[4-5]。本研究搜集了 18 例结外 RDD, 通过观察其临床病理学特征, 结合文献探讨其病理诊断和鉴别诊断, 以提高临床医生及病理医生对本病的认识, 减少漏诊的发生。

1 材料与方法

1.1 一般材料

收集 2013 年 8 月至 2019 年 12 月期间昆明医科大学第一附属医院收治的 18 例结外 RDD。纳入标准: ①经过手术或病理活检确诊为窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病 (Rosai-Dorfman 病)^[6]; ②临床资料完整无丢失。排除标准: ①合并淋巴结内 RDD; ②临床资料不完整; ③患者本人不同意; ④组织标本过小无法进行免疫组化检测。本研究经本院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 试剂/仪器

抗体 S-100 (货号 2011040585d)、CD68 (货号

2008120041d)、CD1a (货号 2004150336b)、二抗 DAKO (货号 20075976) 均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 方法

1.3.1 一般资料

收集患者的临床资料, 包括患者性别、年龄、病变部位、病灶大小、显微镜下特点、临床治疗以及复发情况等, 并进行电话随访。

1.3.2 免疫组织化学法检测

免疫组化染色法检测 CD68、S-100 及 CD1a 蛋白的表达, 将组织切成 4 μm 的切片、烤片、脱腊、柠檬酸抗原修复、自然冷却, 开盖水浴降温至锅内温度低于 37℃, 蒸馏水洗、过氧化氢 3%~3.5%、PBS 冲洗 3 次、滴加一抗孵育 1 h (温度 23℃ 以上)、二抗孵育 40 min、PBS 冲洗 3 遍、DAB 显色、苏木素复染, PBS 返蓝、透明、封片显微镜下观察。CD68、S-100 蛋白阳性定位于细胞质中, CD1a 蛋白定位于细胞质和细胞膜, 以细胞质中出现棕黄色、褐色颗粒为阳性表达, 未出现棕黄色、褐色颗粒为阴性表达。

2 结果

2.1 临床资料

18 例 RDD 患者平均年龄 (39±5.56) 岁, 10 位男性, 8 位女性, 发生部位有颅骨 (右顶叶、额叶、颞叶的颅骨)、皮肤 (腰背部、左面部、耳廓的皮肤)、鼻腔、乳腺、气管、十二指肠球部、纵膈、颌下、舌背、腹股沟、臀部, 且均为结外唯一的首发部位。所有病例均因发现肿块而就诊并行手术切除。见表 1。

表 1 18 例结外 RDD 临床病理资料

Table 1 The clinicopathologic data of 18 cases of extrajunction RDD

病例	年龄(岁)	性别	部位	肿块个数	巨检(cm)	临床诊断	临床治疗	病程	随访
1	50	女	右顶骨	1	4.4×4.0×1.6	脑膜瘤	手术切除	7月	尚存
2	14	男	右顶骨	1	3.5×3.0×3.0	脑膜瘤	手术切除	6月	尚存
3	67	女	气管壁	2	0.5×0.5×0.5	炎症	ESD 手术	2月	尚存
4	66	女	左、右鼻腔	2	2.4×1.0×1.0	息肉	手术切除	4月	尚存
5	44	女	右乳	1	2.0×1.0×1.0	右乳肿物	手术切除	5月	尚存
6	52	女	左、右鼻腔	2	2.0×2.0×1.0	息肉	手术切除	半年	尚存
7	22	女	左、右鼻腔	1	2.0×2.0×0.4	肿物(鼻咽癌)	手术切除	1月	尚存
8	34	男	右侧腰背部皮肤	1	7.0×4.5×3.0	肿物	手术切除	5月	尚存
9	33	女	右乳	1	5.0×4.0×3.0	右乳肿物	手术切除	半年	尚存
10	39	男	十二指肠球部	1	1.2×1.0×1.0	间质瘤	ESD 手术	半年	尚存
11	54	男	十二指肠球部	1	2.0×2.0×1.5	布氏腺瘤	ESD 手术	40天	尚存
12	50	男	纵膈	1	4.0×3.5×2.0	前纵膈占位	手术治疗	1个月	尚存
13	37	女	左面部皮肤	1	2.0×1.0×0.8	左面部肿物	手术治疗	5个月	尚存
14	23	女	左侧颌下	1	3.0×2.0×2.0	颈部肿物	手术治疗	9个月(6个月活检一次)	尚存
15	39	男	舌背	1	2.0×2.0×0.5	左舌部包块	手术治疗	二十天	尚存
16	43	男	左颞颅骨	3	4.5×3.5×1.5	脑膜瘤	手术治疗	一周	尚存
17	23	男	左臀部	1	4.0×4.0×1.6	肿物	手术治疗	4个月	尚存
18	58	女	左耳廓皮肤	1	1.4×1.0×1.0	包块	手术治疗	1个月	尚存

2.2 病理学检查

2.2.1 巨检

18例患者肿块最大径0.5~7.0 cm,平均直径(3.5±2.63)cm,均为实性质软的肿块,切面颜色均为灰白、灰黄色,未见明显出血、坏死。

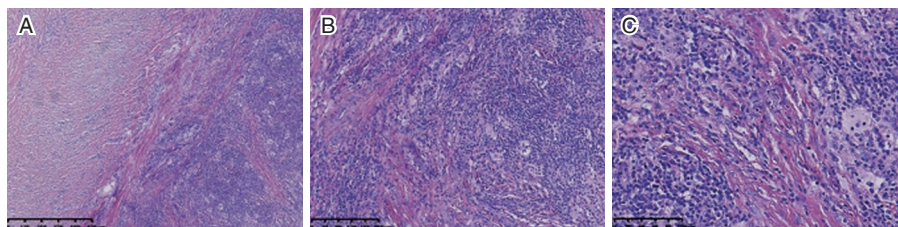
2.2.2 镜检

低倍镜下见病变由交错的淡染带和深染带组成。深染带主要由增生的淋巴细胞、散在或弥漫浸润的浆细胞组成,呈宽窄不一的条带状穿插、包绕在片状淡染带之间。淡染带为成片或呈合体样增生的

梭形及多边形组织细胞构成,增生的组织细胞体积较大,胞质丰富、透明或呈淡嗜伊红色,细胞核大、圆形或卵圆形,染色质空泡状,可见清晰核仁,核分裂罕见。淡染带中许多增生的组织细胞胞质中可见完整的淋巴细胞,并可有浆细胞、中性粒细胞和红细胞,淋巴细胞较多时常沿胞质周边分布,显示所谓淋巴细胞的伸入运动或被吞噬现象。见图1。

2.2.3 免疫组织化学

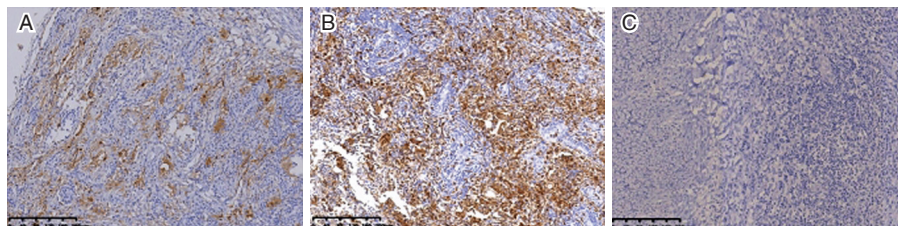
所有病例中组织细胞均表达S-100、CD68蛋白,不表达CD1a蛋白。见图2。



注:A为可见淡染带与深染带;B为深染带由淋巴细胞构成;C为组织细胞吞噬淋巴细胞。

图1 RDD的病理特征(SP,200×)

Figure 1 Pathological features of RDD(SP,200×)



注:A为Rosai-Dorfman细胞表达CD68蛋白;B为Rosai-Dorfman细胞表达S-100蛋白;C为Rosai-Dorfman细胞不表达CD1a蛋白。

图2 RDD的免疫组织化学表达情况(SP,200×)

Figure 2 Immunohistochemical expression of RDD(SP,200×)

2.3 治疗及随访

所有病例均行手术切除肿物,术后电话随访暂无复发且所有患者均尚存。

3 讨论

Rosai-Dorfman病,又称窦组织细胞增生伴巨大淋巴结病,是一种罕见的良性组织细胞增生性疾病。RDD病因尚不明确,一直被疑与人疱疹病毒6型(human herpesvirus-6, HHV-6)感染有关和免疫功能异常有关。有研究表明RDD的发病可能与MAPK/ERK信号通路的激活有关^[6]。结外RDD的发生率不足20%,常发生于皮肤、软组织、上呼吸道等部位,心脏几乎不受累及^[7]。

RDD术前误诊率极高,本研究中所有患者术

前诊断均不明确,考虑朗格汉斯细胞增生症、脑膜瘤、IgG4相关硬化性乳腺炎、纤维组织细胞瘤、淋巴瘤、慢性非特异性炎症等,引起误诊、漏诊,导致过度治疗或者治疗不足,对患者造成不可弥补的伤害。RDD确诊主要依赖病理,最具特征的表现是许多增生的组织细胞胞质中可见完整的淋巴细胞,显示所谓淋巴细胞的伸入运动或被吞噬现象,免疫组织化学显示CD68、S-100阳性表达。

回顾以往文献发现,RDD的发生与性别关系不大^[7-8],RDD可发生于各个年龄段。本研究中18例RDD患者发病年龄14岁至67岁,平均年龄(39±5.56)岁,与国外研究报道的平均年龄34岁基本一致^[3,9]。本组患者中皮肤3例,颅骨3例,乳腺2例,鼻腔3例,另外7例发生于十二指肠、纵膈、舌背

等部位。发生于皮肤,临床表现为红色或棕红色的结节或斑块,门诊误诊为急性痘疮样苔藓样糠疹者2例,误诊为感染性肉芽肿者1例,病理学上显示表皮未见明显异常,真皮内可见弥漫性的组织细胞,混杂有淋巴细胞、中性粒细胞、浆细胞的浸润。发生于皮肤的RDD几乎找不到伸入现象,这与目前国内报道基本一致^[10-12],确诊主要依靠免疫组化结果,组织细胞表达S-100、CD68蛋白。有3例发生于颅骨,发生于脑膜的RDD与硬脑膜黏连紧密,影像学及临床极易误诊为脑膜瘤、朗格汉斯细胞增生症,三者组织学极易混淆,但脑膜瘤表达EMA、PR蛋白,朗格汉斯组织细胞增生症表达CD1a蛋白,而RDD则表达CD68、S-100蛋白,确诊主要依赖免疫组织化学。2例发生于乳腺,发生于乳腺的RDD十分罕见,国内仅报道了16例^[11-14],因其临床表现及辅助检查都易诊断为乳腺肿物而被报道。本研究中2例乳腺的临床诊断也为乳腺肿物,发生于乳腺的RDD主要与IgG4相关硬化性乳腺炎相鉴别,后者除了大量的淋巴浆细胞浸润,还会出现闭塞性静脉炎、间质纤维化、IgG4+浆细胞增多、IgG4/IgG比值增高和血清IgG4水平升高等表现^[11,14],RDD不会出现这些病理表现。发生于鼻腔的有3例,临床误诊为鼻息肉2例,鼻咽癌1例。另外7例发生于十二指肠、纵膈、舌背等部位。还有文献报道RDD发生于胰腺、脾脏、肺等部位,确诊主要依据其独特的镜下特点及免疫组化检测结果^[12,14-15]。

本病的过程绝大多数为良性过程,20%的RDD患者可以自愈,70%的RDD患者病情稳定,10%的RDD患者病情会持续进展,手术切除能够有效缓解临床症状且是最有效的治愈方法也是明确诊断的手段^[13,16],已经发生全身播散的患者可以化疗、放疗治疗,但疗效甚微^[17-18]。本研究中18个病例均为手术切除标本,并经资深病理医师明确诊断。经过后期电话随访所有患者均健在且无复发。

综上所述,RDD的病理诊断主要依靠其特有的显微镜下特点及免疫组织化学检测结果,提高临床医生及病理科医生对本病的全面认识有助于减少漏诊、误诊的发生。

参考文献

- [1] Pulsoni A, Anghel G, Falcucci P, et al. Treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): Report of a case and literature review [J]. *Hematol*, 2002, 69(1):67-71.
- [2] 徐夏,邓文婷,黄成志等. 喉部 Rosai-Dorfman 病 1 例报道及文献复习 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(2):125-129.
- [3] Liu L, Liu JZ, Miao Q. Primary Pulmonary Artery Rosai-Dorfman Disease Treated With Surgical Resection [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 18(2): 234-236.
- [4] Mar W, Yu JH, Knuttinen MG, et al. Rosai-Dorfman disease: manifestations outside of the head and neck [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(4): 721.
- [5] Marous CL, Kahila M, Shinder R. Isolated extranodal Rosai-Dorfman disease of the orbit in an elderly male [J]. *Orbit*, 2021, 40(1): 79-80.
- [6] 黄海建,陈小岩,郑智勇. 多发性 Rosai-Dorfman 病七例临床病理分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(10):690-694.
- [7] 石韶峰,周金慧,魏宏权. 鼻咽及口咽 Rosai-Dorfman 病 1 例 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(05):765-767.
- [8] 杨佳,郭良,楼建林. 双侧鼻窦、前纵膈、骶骨及四肢皮下多发性 Rosai-Dorfman 病一例 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(10):789-793.
- [9] Abhilash J, Nasser JAM, Nazeer APAR, et al. Rosai-Dorfman disease with paravertebral and epidural thoracic spine involvement: A case report and literature review [J]. *Radiol case Rep*, 2020, 15(5):484-488.
- [10] Al-Khateeb THH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease of the face: a comprehensive literature review and case report [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(3):528-540.
- [11] Martinez-Ciarpaglini C, Sans C, Rojas-Ferrer N, et al. Pleomorphic cutaneous Rosai-Dorfman disease [J]. *Histopathology*, 2017, 70(4):670-672.
- [12] 张莹,陈浩,孙建方. 皮肤 Rosai-Dorfman 病的研究进展 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(2):138-140.
- [13] Alles J, Garcia MA, Martinez AM. Multiple involvement of the central nervous system in Rosai-Dorfman disease [J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 46(1):54.
- [14] Cha YJ, Yang WI, Park SH, et al. Rosai-Dorfman disease in the breast with increased IgG4 expressing plasma cells: a case report [J]. *Korean Pathol*, 2012, 46(5):489.
- [15] Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, et al. Rosai-Dorfman Disease of the Lung Overlapping with IgG4-related Disease: The Difficulty in Its Differential Diagnosis [J]. *Intern Med*, 2017, 56(8):937.
- [16] 金华,刘红刚,丁华野. 喉结外 Rosai-Dorfman 病. 临床病理观察 [J]. *诊断病理学杂志*, 2010, 17(6):439-443.
- [17] Le Guerno G, Galicier L, Uro-Coste E, et al. Successful treatment with azathioprine of relapsing Rosai-Dorfman disease of the central nervous system [J]. *Neurosurg*, 2012, 117(3):486-489.
- [18] Nieto-Benito LM, Suárez-Fernández RM, Baniandrés-Rodríguez O. Intralesional methotrexate used in cutaneous Rosai-Dorfman disease [J]. *Intern Med (Barc)*, 2020, 155(12):564-565.

盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激对 PFD 者 RLX、TIMP-2 及 ET-1 的影响

陈娜* 梁琛 李丽霞 韩文莹

[摘要] **目的** 分析盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激对初产妇产后盆底功能障碍性疾病(PFD) 松弛素(RLX)、金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)及内皮素-1(ET-1)的影响。**方法** 收集2017年5月至2020年5月衡水市第二人民医院收治的125例PFD患者,根据不同治疗方式分为联合组(盆底肌肉锻炼+神经肌肉刺激)68例、对照组(神经肌肉刺激)57例。比较两组治疗前后3个月盆底肌情况、盆腔松弛因子[RLX、转化生长因子-β3(TGF-β3)、层粘连蛋白(LN)]、TIMP-2、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、一氧化氮(NO)、ET-1、炎症因子[C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)]变化。**结果** 治疗后联合组总肌电值、I类、II类肌纤维肌电值均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后联合组RLX、TGF-β3及LN低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后联合组MMP-2水平明显低于对照组,TIMP-2高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组NO水平均上升,炎症因子、ET-1水平下降,且联合组NO水平明显高于对照组,CRP、IL-6、ET-1水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激可有效改善PFD患者盆底功能障碍,降低RLX、ET-1水平,提高TIMP-2表达,临床使用价值高。

[关键词] 盆底肌肉锻炼;神经肌肉刺激;PFD;RLX;TIMP-2;ET-1

Effect of pelvic floor muscle exercise combined with neuromuscular stimulation on RLX, TIMP-2 and ET-1 in PFD patients

CHEN Na*, LIANG Chen, LI Lixia, HAN Wenyong

(The First Department of Obstetrics, the Second People's Hospital of Hengshui City, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of pelvic floor muscle exercise + neuromuscular stimulation on relaxin (RLX), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), Endothelin-1 (ET-1) in postpartum pelvic floor dysfunction (PFD) patients. **Methods** A total of 125 PFD patients admitted to the Second People's Hospital of Hengshui City from May 2017 to May 2020 were collected, and according to different treatment methods, they were divided into a combination group (pelvic floor muscle exercise + neuromuscular stimulation) 68 cases and a control group (neuromuscular stimulation) 57 cases. The pelvic floor muscles, pelvic relaxation factor [RLX, transforming growth factor-β3 (TGF-β3), laminin (LN)], TIMP-2, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), nitric oxide (NO), ET-1, inflammatory factor levels [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] change were compared between the two groups before and after 3 months of treatment. **Results** After treatment, the total EMG, class I, and class II muscle fiber EMG values in the combined group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, RLX, TGF-β3 and LN in the combined group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The level of MMP-2 in the combination group

基金项目:河北省医学科学研究课题(20171236)

作者单位:衡水市第二人民医院产一科,河北,衡水 053000

*通信作者:陈娜, E-mail:chenna654321987@163.com

was significantly lower than that in the control group after treatment, and TIMP-2 was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the level of NO in the two groups increased, and the levels of inflammatory factors and ET-1 decreased. The levels of NO in the combined group were significantly higher than those in the control group, and the levels of CRP, IL-6, and ET-1 were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Pelvic floor muscle exercise combined with neuromuscular stimulation can effectively improve pelvic floor dysfunction of PFD in patients, reduce the levels of RLX and ET-1, and increase the expression of TIMP-2, with high clinical value.

[KEY WORDS] Pelvic floor muscle exercise; Neuromuscular stimulation therapy; PFD; RLX; TIMP-2; ET-1

盆底功能障碍性疾病 (pelvic floor dysfunction, PFD) 为常见的妇科疾病,好发于初产妇,是由盆底支持机构缺陷或功能障碍所引起的,对患者日常生活造成严重不良影响^[1]。神经肌肉刺激是临床中常用的治疗手段,可有效刺激盆底肌中受损的神经肌肉,促进其恢复弹性和强度,对改善盆腔松弛有积极意义。但此治疗方法侧重于被动收缩,盆底肌缺乏充分的肌肉锻炼,导致治疗后复发情况高,因此临床通常建议在神经肌肉刺激治疗时同时进行盆底肌肉锻炼^[2]。松弛素 (Relaxin, RLX) 由机体多种组织分泌,可促进子宫新血管生成,并有抗纤维化的作用,同时能促进阴道内胶原纤维降解,引发 PFD^[3]。金属蛋白酶组织抑制因子-2 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) 对基质金属蛋白酶-2 (Matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 具有抑制作用,两者在 PFD 发生、发展中有重要的临床意义^[4]。内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 在内细胞受损后产生,属于血管内皮细胞所分泌的缩血管物质,可导致局部血管收缩,引发组织缺血,在 PFD 患者中高表达^[5]。本文通过研究盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激治疗对 PFD 者 RLX、TIMP-2 及 ET-1 水平变化的影响,分析其临床使用价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 5 月至 2020 年 5 月衡水市第二人民医院收治的 125 例 PFD 患者。纳入标准:①均为初产妇;②符合《妇产科学》中有关 PFD 的诊断标准^[6];③排便时耻骨直肌、外括约肌无法有效控制;④盆底综合肌力为 I~III 级;⑤患者均知晓并签署知情同意书。排除标准:①有慢性咳嗽超 3 个月者;②既往存在盆腔垂脱或外伤史者;③合并存在了泌尿系统感染或畸形者。患者遵医嘱进行治疗,其中

盆底肌肉锻炼+神经肌肉刺激治疗 68 例(联合组),神经肌肉刺激治疗 57 例(对照组),联合组平均年龄为 (28.15±3.21) 岁,平均 BMI (21.12±0.51) kg/m²;对照组平均年龄 (28.26±3.14) 岁,平均 BMI (21.15±0.38) kg/m²,入选者在一般资料上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。

1.2 治疗方法

对照组:在进行神经肌肉刺激前将大、小便排空,治疗时选择半卧位,使用武汉精诚伟业医疗设备有限公司提供的盆底生物反馈仪进行治疗,仪器参数:脉宽 320~730 us,频率在 8~3 Hz,电流需在患者耐受范围内,治疗时间为 30 min,2 次/周。观察组在治疗组基础上进行盆底肌肉训练,具体方式如下:①进行肛提肌肌肉训练:指导患者主动进行收缩锻炼,在训练时需要集中注意力并保持深慢呼吸。在深吸气时依次开始收缩肛门、尿道,以能感受到底盆肌上提为宜,需坚持 3~5 s,随后开始放松,锻炼时间为 30 min。②盆骨肌肉锻炼:患者以平卧的状态伸直双腿,自然吸气收紧骨盆处的肌肉,需屏气 5 s 后放松,每次持续 5 min,3 次/d;自然弯曲两膝,左右反复摆动双腿 5 次左右,随后将双腿伸直,右手牵引右膝弯曲到胸部,左手握住右脚踝后轻轻摇晃右膝,左右退进行交替练习,时间为 10 min,3 次/d。两组均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后盆底肌情况

在治疗前、治疗 3 个月后均使用盆底生物反馈仪评估两组患者盆底肌总肌电值、I 类肌纤维肌电值、II 类肌纤维肌电值。

1.3.2 治疗前后盆腔松弛因子水平

盆腔松弛因子包括:RLX、转化生长因子-β3 (transforming growth factor-β3, TGF-β3)、层粘连蛋白 (Laminin, LN)。在患者治疗前、治疗 3 个月

后,分别采集患者非抗凝静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 10 min 后获取血清,均使用酶联免疫吸附法进行检测,RLX 试剂盒为美国 US Biological 提供,TGF-β3、LN 试剂盒由上海希美提供。

1.3.3 治疗前后 TIMP-2、MMP-2 水平变化

在患者治疗前、治疗 3 个月后,分别采集患者非抗凝静脉血 3 mL, 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 10 min 后获取血清,TIMP-2、MMP-2 均为酶联免疫吸附法进行检测,TIMP-2 试剂盒由美国 R/D 公司提供,MMP-2 试剂盒由武汉博士德公司提供。

1.3.4 治疗前后一氧化氮(nitric oxide, NO)、ET-1 及炎性因子水平变化

在患者治疗前、治疗 3 个月后,分别采集患者非抗凝静脉血 5 mL, 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 10 min 后获取血清,采用酶联免疫吸附法检测 ET-1、CRP、IL-6, ET-1 试剂为上海士锋生物科技有限公司提供,CRP、IL-6 试剂盒均由海岚派生物科技有限公司提供,使用硝酸还原酶法检测 NO,试剂为北京百奥莱博科技有限公司提供。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后盆底肌情况比较

治疗前两组盆底肌情况比较差异无统计学意义

($P > 0.05$),治疗后联合组总肌电值、I 类、II 类肌纤维肌电值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后盆腔松弛因子水平比较

治疗前两组 RLX、TGF-β3 及 LN 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后均明显降低,且联合组 RLX、TGF-β3 及 LN 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 MMP-2、TIMP-2 水平比较

治疗前 MMP-2、TIMP-2 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后联合组 MMP-2 水平明显低于对照组,TIMP-2 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 MMP-2、TIMP-2 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of MMP-2 and TIMP-2 levels before and after treatment between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	TIMP-2(μg/L)		MMP-2(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	14.26±2.44	18.52±3.84 ^a	16.22±3.45	10.62±2.14 ^a
联合组	68	14.19±2.12	29.52±3.31 ^a	16.19±3.18	4.59±2.19 ^a
<i>t</i> 值		0.171	17.200	0.050	15.492
<i>P</i> 值		0.864	<0.001	0.959	<0.001

注:与同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组治疗前后 NO、ET-1 及炎性因子水平比较

治疗前两组 NO、ET-1 及炎性因子水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后联合组 NO 水平明显高于对照组,CRP、IL-6、ET-1 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组治疗前后盆底肌情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

组别	n	总肌电值(μV)		I 类肌纤维肌电值(μV)		II 类肌纤维肌电值(μV)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	6.48±1.38	8.19±2.34 ^a	2.61±0.31	3.64±0.84 ^a	3.21±0.54	4.49±1.22 ^a
联合组	68	6.35±1.64	11.54±2.94 ^a	2.59±0.47	4.57±0.91 ^a	3.18±0.67	5.97±1.65 ^a
<i>t</i> 值		0.474	6.951	0.274	5.892	0.271	5.606
<i>P</i> 值		0.636	<0.001	0.783	<0.001	0.786	<0.001

注:与同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后盆腔松弛因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of pelvic relaxation factor levels before and after treatment between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	RLX(μg/L)		TGF-β3(ng/L)		LN(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	63.29±6.41	38.05±5.24 ^a	55.49±6.10	36.21±4.55 ^a	46.25±6.31	34.16±4.92 ^a
联合组	68	63.20±6.57	25.54±5.29 ^a	55.38±6.41	23.48±4.14 ^a	46.28±6.11	26.24±4.66 ^a
<i>t</i> 值		0.077	13.225	0.097	16.365	0.026	9.226
<i>P</i> 值		0.938	<0.001	0.922	<0.001	0.978	<0.001

注:与同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后NO、ET-1及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of levels of NO, ET-1 and inflammatory factors before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO($\mu\text{mol/L}$)		CRP(mg/L)		IL-6($\mu\text{g/L}$)		ET-1($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	57	6.48 \pm 1.38	8.19 \pm 2.34 ^a	81.62 \pm 6.74	44.26 \pm 3.81 ^a	110.84 \pm 8.48	70.16 \pm 7.41 ^a	115.26 \pm 16.54	80.64 \pm 8.19 ^a
联合组	68	6.35 \pm 1.64	11.54 \pm 2.94 ^a	81.59 \pm 6.30	32.28 \pm 3.17 ^a	109.26 \pm 8.97	51.21 \pm 6.85 ^a	113.98 \pm 16.97	51.26 \pm 7.45 ^a
t值		0.474	6.951	0.025	19.191	1.005	14.840	0.424	20.985
P值		0.636	<0.001	0.979	<0.001	0.316	<0.001	0.671	<0.001

注:与同组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

神经肌肉刺激治疗PFD时,从阴道置入电极,直接刺激盆底肌肉,使其被动收缩,改善患者神经肌肉反射,增加盆底肌肉群中I、II类肌纤维的调控能力,在一定程度上改善了患者神经肌电生理^[7]。盆底肌锻炼则是患者主动地进行肛门提肌肌肉、骨盆肌肉的锻炼,锻炼肌肉主动收缩性,对细胞新陈代谢以及盆底局部血液流动有积极影响,可有效增加盆底肌的耐力及强度,促进患者恢复。

RLX、TGF- β 1、LN均为调控盆腔松弛度的因子。RLX为黄体产生的多肽类激素,对胶原蛋白合成有抑制作用,可引起盆腔韧带、肌肉弹性及韧度降低,对子宫平滑肌收缩也具有抑制作用^[8]。有研究表明,RLX可作为子宫、盆底肌肉松弛的有效评估指标^[9]。TGF- β 1可调控胶原的分级及合成,促进基质金属蛋白酶分泌,使肌肉组织韧度及弹性降低;LN对基底膜透明细胞层中细胞间的粘附力有调控作用,可维持组织的生理完整性以及解剖完整性^[10-11]。本研究结果提示联合治疗可降低PFD患者盆腔松弛因子水平,有效提高盆底肌肉的弹性,与以往临床研究结果相符^[12]。这可能与联合治疗通过规律的肌肉锻炼改善了局部的血液循环,从而促进RLX、TGF- β 1、LN因子代谢,使其含量降低有关。

弹力蛋白、纤连蛋白、层粘蛋白以及胶原蛋白组成细胞外基质,细胞外基质在盆腔组织中有支持作用,MMP-2则可通过降低细胞外基质,调节细胞黏度来抑制细胞外基质在盆底组织中的正常功能;TIMP-2则对MMP-2活性有抑制作用^[13]。有研究显示,MMP-2与PFD发生成正相关,TIMP-2与PFD发展则为负相关^[14]。本研究中,治疗后联合组MMP-2降低,TIMP-2明显升高,提示联合治疗可提高肌张力,调节MMP-2、TIMP-2表达,从而促进平滑肌收缩,增加盆底组织的支持能力。

有研究表明,PFD的发生与发展与炎症反应有一定的联系^[15]。IL-6升高可加重机体炎症反应;CRP在机体出现炎症反应下水平会异常升高;NO、ET-1则可反映肌肉、神经元细胞的活性,参与维持正常肌力的生理过程。有研究发现,在PFD患者中NO表达下调,ET-1上调,从而引起患者肌力下降^[16-17]。本研究结果说明联合治疗抑制机体炎症反应,并有效增强肌力。原因可能与神经肌肉刺激治疗激活了组织中活性分子,从而促进组织新陈代谢,增加肌细胞数量,加速炎性物质吸收,减少有害代谢产物堆积有关。

综上所述,盆底肌肉锻炼结合神经肌肉刺激可有效改善PFD患者盆底功能障碍,降低RLX、ET-1水平,提高TIMP-2表达,临床使用价值高。

参考文献

- [1] 曹婷婷,王建六,孙秀丽.盆底功能障碍性疾病康复治疗的研究进展[J].现代妇产科进展,2019,28(6):68-71.
- [2] Ji HK, Ko IK, Jeon MJ, et al. Pelvic floor muscle function recovery using biofabricated tissue constructs with neuromuscular junctions[J]. Acta Biomater, 2020, 121(2):46-48.
- [3] 夏艳梅,杨霄,程薇,等.电刺激联合生物反馈治疗对女性盆底功能障碍性疾病的预防效果[J].川北医学院学报,2019,34(2):128-131.
- [4] 周焯霞.电刺激辅助盆底功能康复训练预防产后PFD的效果观察[J].西南国防医药,2018,28(6):545-547.
- [5] Ma XX, Liu A. Effectiveness of electrical stimulation combined with pelvic floor muscle training on postpartum urinary incontinence[J]. Medicine, 2019, 98(10):55-57.
- [6] 张惜阴.实用妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2003.
- [7] 汤康敏,明树人,刘建党,等.电针对压力性尿失禁大鼠盆底MMPs和TIMPs表达的影响[J].上海中医药大学学报,2019,33(1):87-92.
- [8] Huang X, Lan Y, Li E, et al. Diagnostic values of MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA, and CA19-9 in patients with colorectal cancer[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5):125.

(下转第1080页)

在线使用联机B干粉在血液透析中的应用

叶晓燕^{1*} 柯军¹ 邹米莎² 卢润潮² 付钢² 刘小慧² 龚明涛² 马正新²

[摘要] 透析液的质量关系着患者的透析治疗安全。碳酸氢盐浓缩物可以为细菌提供良好的生长环境,如何避免碳酸氢盐浓缩物的微生物污染一直是血液透析治疗面临的挑战之一。本文通过讨论联机B干粉的发展历史,介绍国内外上市的产品信息,分析不同种类产品的特点,旨在为临床治疗提供有价值的参考。

[关键词] 碳酸氢盐浓缩物;在线使用联机B干粉;血液透析

Application of online use of dry bicarbonate concentrates in hemodialysis

YE Xiaoyan^{1*}, KE Jun¹, ZOU Misha², LU Runchao², FU Gang², LIU Xiaohui², GONG Mingtao², MA Zhengxin²

(1. Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute/Key Laboratory of Extracorporeal Circulation Devices, State Drug Administration/ Guangzhou Biomedical Blood Purification Materials Research and Development Key Laboratory, Guangzhou, Guangdong, China, 510663; 2. Fresenius Medical Care R&D (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, China, 200233)

[ABSTRACT] The quality of dialysis fluid is essential in assuring patient safety during hemodialysis treatment. Liquid bicarbonate concentrates can provide a good growth environment for bacteria. Avoiding microbiological contamination of dialysate is a challenge for clinical. This article discusses the development history of Online dry bicarbonate concentrates, introduces the product information on the market, and analyzes the characteristics of different types of products, aiming to provide a valuable reference for clinical treatment.

[KEY WORDS] Bicarbonate concentrates; Online dry bicarbonate concentrates; Hemodialysis

1 碳酸氢盐浓缩液质量控制的难点

透析患者每周暴露于超过360 L的透析液中,其中部分污染物能够通过透析器膜进入血液,造成潜在的健康风险。分子量(MW)<1 000的小分子污染物可经反向弥散的方式穿过所有类型的透析膜入血;细菌、真菌和藻类等完整细胞不能穿透透析膜,但透析器封装问题导致的微泄漏或透析器的复用有可能造成透析膜的损坏,此时,这些细菌的衍生物,如内毒素、分泌性毒素的片段等高分子量污染物可经反向滤过入血^[1-3]。在透析刚起步的20世

纪60年代,人们还未认识到这些污染物的危害。直到20世纪70年代初,人们发现血液透析过程中患者暂时性的菌血症或热原反应与透析液中的革兰氏阴性细菌数量过多及内毒素水平过高有关^[4,9]。

透析液由透析浓缩A液,碳酸氢盐浓缩液(简称B液),及透析用水按一定比例混合制得。过去,临床使用的B液主要有两种来源:透析浓缩B干粉和透析浓缩B液。

透析浓缩B干粉的体积小,价格便宜,运输及储存方便,保质期可达2到3年,最大的缺点是临床使用不方便。技师需要将透析浓缩B干粉按照

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目:体外循环器械国家重点实验(2018ZDZ04)

作者单位:1. 广东省医疗器械质量监督检验所医用电气安全室/国家药品监督管理局体外循环器械重点实验室/广州市生物医用血液净化材料研究与开发重点实验室,广东,广州 510663

2. 费森尤斯医药研发(上海)有限公司,上海 200233

*通信作者:叶晓燕, E-mail: 107781964@qq.com

说明配制成B液,而制备和存储B液过程易受到微生物的污染。如B液储存罐中的细菌从10 CFU/mL增长到100 CFU/mL仅需两天^[10]。见图1。

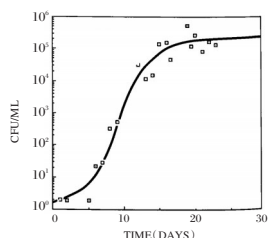


图1 透析中心手动配制B液在储存罐中的微生物污染

Figure 1 Microbial contamination in the storage tank of the manually prepared solution B in the dialysis center

透析浓缩B相较于在临床进行手工配制,工厂的生产条件更可靠,且有更完备的质控体系。工厂预制的B液污染程度低,质量较好,因此目前在我国使用更广泛。但相较于B干粉,B液更重,体积更大,一次治疗需要约6 kg的浓缩B液,仅相当于500 g的浓缩干粉。而且,B液通常需要在10℃以上保存(冬季国内北部大部区域都难以达到),且保质期通常只有1年。因此,B液的临床使用,储存和流转都极为不便。

2 联机B干粉的特点及其发展历史

在线使用联机B干粉(简称:联机B干粉),见图2。其是一种在线联机的透析浓缩B液生成装置,产品本身是干粉形式,储运更加便利且细菌污染风险更低,尤其适合于超纯透析液的制备。其几分钟内即可配合透析机持续自动生成浓缩B液,极大减少透析中心护士、技工的工作量以及B液存储的微生物污染风险。



图2 在线使用联机B干粉

Figure 2 Online dry bicarbonate concentrates

联机B干粉产品有两种典型的包装形式,袋装(典型产品德国费森尤斯医药的bibag)和筒装(典型产品如瑞典金宝公司的Bicart,德国贝朗医疗的Solcart B),袋/筒是联机B干粉的主体。根据

设计的使用时间它包含多种规格,如费森尤斯的bibag有500 g, 650 g, 以及900 g,百特的Bicart有650 g, 720 g, 1 150 g及1 250 g四种。见表1。

表1 全球主要联机B干粉品牌(据不完全统计)

Table 1 Global major brand of online dry bicarbonate concentrate (incomplete statistics)

商品名	规格(g)	上市区域			治疗时长 ^a (h)
		欧洲	北美	中国	
bibag	500	√	/	/	4.5
	650	√	√	√	6.0
	900	√	√	√	8.0
Bicart	650	/	√	√	6.0
	720	√	√	√	6.8
	1 150	√	√	√	10.0
Solcart B	1 250	√	√	√	12.4
	650	√	√	√	6.2
	760	√	√	√	7.3
	1 100	√	√	√	10.6

注:^a透析液流速:500 mL/min。

袋装的bibag(德国费森尤斯医药)最初在欧洲批准上市,而筒装的Bicart(瑞典金宝医疗)则是先进入美国后逐步拓展到国际市场。全球市场上的联机B干粉产品还有Bidry(意大利Bellco), Solcart(德国贝朗医疗), Niprocart(日本尼普洛)等。

在中国,过去联机B干粉的临床应用以进口为主。2015年后,也有不少国产联机B干粉产品被批准并推广应用,例如,山东威高的BC, BG系列于2014年6月批准上市,广东康盛的KC系列在2016年9月批准上市。

3 联机B干粉联机生成透析液的原理(以费森尤斯透析设备为例)

联机B干粉的核心部件包括容器(袋或者筒)、碳酸氢钠干粉及透析机的接口和过滤器等,联机B干粉与透析机的连接。见图3。



注:左图为联机干粉袋,右图为联机干粉筒。

图3 联机B干粉与透析机的连接

Figure 3 The connection between the online B dry powder and the dialysis machine

当联机B干粉通过接头与透析机连接后,透析用水从袋或筒的上部进入容器,与干粉充分接

触。下文以联机干粉袋为例,分析联机B干粉产品与机器连接后,袋内的碳酸氢钠干粉在袋中溶解的过程及原理。见图4。

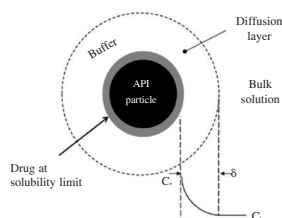


图4 溶质颗粒在溶剂中的溶解(Nernst-Brunner假说)^[11]
Figure 4 Dissolution of solute particles in solvent (Nernst-Brunner hypothesis)

理想情况下,固体颗粒在溶剂中的溶解浓度分布服从Noyes-Whitney方程^[11]:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D}{\delta} S(C_s - C_s)$$

D:溶质扩散系数

δ:扩散边界厚度

S:溶出界面积,相当于颗粒的表面积

固体表面的溶质浓度最高(饱和浓度 C_s),离开固体表面存在一个扩散层,在扩散层中溶液浓度随着离开中心的半径增大逐步降低,最后达到溶液中的最低浓度 C_b ,搅拌可以帮助溶质间的交换,溶质在溶液中的扩散速度影响达到饱和浓度所需时间。

bibag使用时,干粉堆积的整体使得粉末之间的缝隙极小,最大限度的消除了扩散层。少量的透析用水在压力作用下从上至下流经粉末层,与粉末表面直接接触从而在短时间内达到饱和浓度。饱和溶液经袋底部的过滤器过滤后进入透析机管道,透析机按比例与A液和透析用水生成对应浓度的透析液。同时,粉末也在不断的移动,填补着被消耗的空隙,保持紧密的结构,直至体积减少到不足以提供饱和溶液为止。此时,透析机能够探测到电导率的降低从而监测到该产品已用完。见图5。

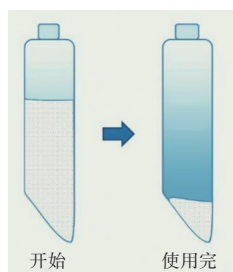


图5 联机干粉袋使用过程中粉末体积的变化
Figure 5 Changes in powder volume during the use of on-line dry powder bags

4 普通透析浓缩B液、B干粉与联机B干粉的比较

4.1 透析浓缩B液

碳酸氢盐浓缩液的微生物污染一直是临床使用中的难点。我国2014年的浓缩物专项检查中,抽检到2批B液微生物限度不合格^[12]。2015年的国家监督抽检中,有2家生产企业微生物限度不合格,合格率91%^[13]。2016年,1家企业抽检微生物限度不合格,抽检合格率97%^[14]。2017年到2020年,B液的微生物限度一直是国家监督抽检的关键项目^[15-18]。

4.2 透析浓缩B干粉

干粉形态的碳酸氢盐可以抑制微生物的繁殖与生长,在长期存储中仍能保持较低的微生物及细菌内毒素水平^[19]。因为控制风险低,B干粉产品在多次监督抽验中微生物限度合格率为100%。相较于B液通常仅有半年或1年的有效期,B干粉产品可达两到三年。

普通的B干粉(非在线使用)必须由医护人员在透析中心手动配制成B液,如果管理不当极易产生严重的污染。2008年,大连5所透析中心的B液平均菌落数在55~262 CFU/mL范围内^[20],见表2,而《血液透析及相关治疗用浓缩物》规定的范围为<100 CFU/mL^[21];2009年,一项包括129家医疗机构的血液透析室(49家三级医院,74家二级医院,5家未定级,1家一级)的调查显示,透析液细菌总数的合格率仅为73%,并且抽查到一家透析中心配液桶内壁的细菌总数超标^[22];福建省报道了41所医院透析液合格率为79%~86%^[23];2013年沈阳医学院的B液监测不合格率高达67%,经过改进后,2014年降至5%(表3)^[24];此外,在埃及的一项2005年的对比研究显示,手动配制B液的合格率仅为52%,而使用联机B干粉产品Bicart生产的B液合格率可达100%^[25]。

4.3 联机B干粉

联机干粉袋与透析机连接后便成为了一个半封闭的系统,袋内仅允许透析用水、浓缩液的进出,杜绝了大气中细菌和微粒对浓缩液的污染,细菌内毒素含量极低。2014年,天津市第三中心医院的邓祥等对比研究了手动配制B液,集中供液B液以及联机干粉bibag三种方式的透析液内毒素含量。结果显示,在规范操作的前提下,三组B浓缩液配制的透析液均符合ISO 23500-5:2019《Preparation and quality management of fluids for

表2 大连市5所医院血液透析中心透析液和透析用水、A液、B液细菌培养结果

Table 2 Bacterial culture results of dialysate and dialysis water, A solution, and B solution in hemodialysis centers of 5 hospitals in Dalian

医院编号	A液		B液		透析用水		透析液	
	标本数 (份)	平均菌落数 (CFU/mL)	标本数 (份)	平均菌落数 (CFU/mL)	标本数 (份)	平均菌落数 (CFU/mL)	标本数 (份)	平均菌落数 (CFU/mL)
1	6	0	8	98	8	0	28	51
2	8	0	6	103	6	0	31	63
3	6	0	4	55	6	0	18	23
4	4	0	6	262	4	1	14	107
5	6	0	6	92	6	0	16	32

表3 2011-2014年透析液出口、入口、A液、B液及反渗透水的不合格率

Table 3 2011-2014 unqualified rate of dialysate outlet, inlet, A solution, B solution and reverse osmosis water

监测项目	2011年			2012年			2013年			2014年		
	监测数	不合格数	不合格率 (%)	监测数	不合格数	不合格率 (%)	监测数	不合格数	不合格率 (%)	监测数	不合格数	不合格率 (%)
出口	45	22	49	214	56	26	75	20	27	63	17	11
入口	20	5	25	14	3	21	16	0	0	18	0	0
A液	12	0	0	38	0	0	9	0	0	12	0	0
B液	35	8	23	46	3	7	18	12	67	41	12	5
反渗透水	52	10	19	22	2	9	17	0	0	18	0	0

haemodialysis and related therapies - Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies》^[26]的要求,内毒素含量均小于0.5 EU/mL。其中集中供B液组与手动配制组的内毒素含量相当,分别为0.004 07~0.036 53 EU/mL及0.004 05~0.032 26 EU/mL。联机B干粉bibag的内毒素含量显著优于其他两种,约为0.004 04~0.012 05 EU/mL,达到了超纯透析液<0.03 EU/mL的要求^[27]。相比于传统的B干粉产品,联机B干粉避免了混合系统的操作不当导致的微生物超标问题,可以获得高质量的透析浓缩液,提高了透析治疗质量及安全^[28-32]。

5 总结与展望

联机B干粉借助透析机自动将干粉溶解成浓缩液,为患者提供高质量的透析治疗,帮助透析中心减少护士和技工的工作量,极大的降低管理成本,解决了临床透析中心运营的痛点和难点。便利的储运及更低的细菌污染风险,使得联机B干粉尤其适合于超纯透析液的制备,从而进一步提高透析质量及长期存活率。

超纯透析是随着医疗技术进步而发展起来的一种新型透析疗法,能减少透析液污染,利于缓解炎症反应^[24]。随着科学技术的发展,医疗器械不仅要延长患者生命,还应逐步向提高患者生活质量、生存质量、降低远期并发症方向高效发展。在临床感控要求日趋严格的今天,在封闭环境下使

用的联机B干粉将是未来碳酸氢盐浓缩物的重要发展方向,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 卡罗·博卡德. 水和透析液质量管理指南[M]. 北京:北京大学出版社, 2017:20-76.
- [2] Schindler R, Beck W, Deppisch R, et al. Short bacterial DNA fragments Detection in dialysate and induction of cytokines[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12): 3207-3214.
- [3] Hulko M, Dietrich V, Koch I, et al. Pyrogen retention: Comparison of the novel medium cut-off (MCO) membrane with other dialyser membranes[J]. Sci Rep, 2019, 9:6791.
- [4] Leonardo G. Lopes, Larissa A. Csonka, Jessica A. Souza Castellane, Disinfectants in a Hemodialysis Setting: Antifungal Activity Against Aspergillus and Fusarium Planktonic and Biofilm Cells and the Effect of Commercial Peracetic Acid Residual in Mice [J]. Front Cell Infec Microbiol, 2021, 4(11):663741.
- [5] Ibrahim M, Behairy M, El-Ashry M, et al. Cardiovascular risk of circulating endotoxin level in prevalent hemodialysis patients[J]. Egypt Heart J, 2018, 1(70):27-33.
- [6] Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):180.
- [7] Di Iorio B, Di Micco L, Bruzzese D, et al. Ultrapure dialysis water obtained with additional ultrafilter may reduce inflammation in patients on hemodialysis[J]. J Nephrol, 2017, 30(6):795-801.
- [8] Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation[M] Philadelphia: Elsevier

- er, 2018: 389-410.
- [9] Diniz Rocha VF, Cavalcanti TP, Azevedo J, et al. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* Bloodstream Infections at a Hemodialysis Center [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 104(3):848-853.
- [10] Ebben JP, Hirsch DN, Luehmann DA, et al. Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for hemodialysis[J]. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1987, 33: 269-273.
- [11] Galipeau K, Socki M, Socia A, et al. Incomplete Loading of Sodium Lauryl Sulfate and Fasted State Simulated Intestinal Fluid Micelles Within the Diffusion Layers of Dispersed Drug Particles During Dissolution[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(1): 156-169.
- [12] 国家药品监督管理局. 国家食品药品监督管理总局通报医疗器械专项监督抽验结果[EB/OL]. [2014-07-08].
- [13] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局办公厅关于印发2015年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL]. [2015-07-16].
- [14] 国家药品监督管理局. 总局办公厅关于印发2016年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL].
- [15] 国家药品监督管理局. 总局办公厅关于印发2017年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL]. [2017-05-31].
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局办公室关于印发2018年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL].
- [17] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于印发2019年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL]. [2019-05-06].
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司关于印发2020年国家医疗器械抽验产品检验方案的通知[EB/OL]. [2020-05-13].
- [19] Ledebro I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs*[J]. *Artif Organs*, 1999,23(1):37-43.
- [20] 徐丹, 张群, 梁玉红. 大连血液透析中心透析液和透析用水及环境的细菌学监测与分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2008, 7(4): 278-279.
- [21] YY0598-2015, 血液透析及相关治疗用浓缩物[S]. 国家食品药品监督管理局, 2015.
- [22] 林玲, 穆锦江, 王炜红, 等. 129家血液透析室管理状况调查与分析[J]. *中国护理管理*, 2010, 10(12): 46-47.
- [23] 战榕, 陈箐. 福建省41所医院血液透析室医院感染管理现状分析[J]. *中华医院管理杂志*, 2010, 26(5): 351-354.
- [24] 王悦妮, 李丹. 血液透析室透析液及透析用水的细菌污染状况的监测[J]. *中国农村卫生*, 2015, 4: 46-47.
- [25] El-Koraie AF, Hazzah WA, Abbass AA, et al. Bacteriological monitoring of dialysis fluid in 2 hemodialysis units in Alexandria, Egypt[J]. *Saudi Med J*, 2007, 28(8): 1234-1238.
- [26] ISO 23500-5: 2019, Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies-Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies [S]. International Organization for Standardization.
- [27] 邓祥, 李争, 袁萍. B浓缩液不同配制方法所制备的透析液所含微生物的定量研究. *中国血液净化*[J]. 2014, 13(4):340-343.
- [28] Richard A. Ward. Ultrapure Dialysate. *Seminars in Dialysis* [J]. 2004, 17(6): 489-497.
- [29] Lonnemann G. When Good Water Goes Bad: How It Happens, Clinical Consequences and Possible Solutions [J]. *Blood Purif*, 2004, 22:124-129.
- [30] Aleya A. Abbass, Ahmed F. El-Koraie, Walaa A. Hazzah, et al. Microbiological monitoring of ultrapure dialysis fluid in a hemodialysis center in Alexandria, Egypt [J]. *Alex J Med*. 2018, 54(4): 523-527.
- [31] 李太华. 超纯透析对维持性血液透析患者炎症因子血生化指标及预后的影响[J]. *内蒙古医学杂志*, 2019, 51(3): 309-310.
- [32] İbrahim Doğan, Nur Ünal Kaya, Hüseyin Kayadibi; The Effect of Ultrapure Dialysate on Clinical Outcomes and Mortality During One Year Follow-up in Patients Undergoing Hemodialysis Treatment[J]. *Turk J Nephrol*, 2020, 29(3): 205-211.

(上接第 1075 页)

- [9] 周焯霞. 电刺激辅助盆底功能康复训练预防产后 PFD 的效果观察[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(6):545-547.
- [10] Ya A, Msa A, Nk A, et al. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2), Tumor Necrosis Factor Alpha Protein (TNF- α), Heme Oxygenase-1 (HO-1) Gene Expressions during Cardiopulmonary Bypass[J]. *Gene*, 2021,22(2):106-107.
- [11] 陈姝丽, 陈晓艳, 黄起, 等. 产后盆底功能障碍的发生情况及其对阴道壁松弛度和性生活质量的影响[J]. *中国性科学*, 2018, 27(4):60-63.
- [12] 王美兰, 胡茜莹. 产后盆底功能障碍行电刺激生物反馈, 阴道锥联合盆底肌锻炼治疗的临床效果研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(3):73-76.
- [13] 李超, 李渊, 李芷茹, 等. 早期盆底肌肉训练及电刺激治疗对产后盆底康复影响的研究[J]. *中国康复*, 2019, 34(1):27-30.
- [14] 吴狄, 邓海媚, 姚睿智, 陈铭. 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.
- [15] Takino K, Kameshima M, Asai C, et al. Efficacy of neuromuscular electro stimulation on muscle strength in elderly patients with diabetes mellitus underwent cardiovascular surgery-a multicenter randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2020, 20(3): 16-18.
- [16] 邹燕齐, 张光正, 陈新明, 等. 盆底神经肌肉电刺激和悬吊训练治疗产后腹直肌分离的效果[J]. *中国康复理论与实践* 2020, 26(11):1353-1357.
- [17] 朱静, 甘会书, 黄立. 经会阴实时三维超声在探查子宫位置形态与女性盆底功能障碍性疾病相关性中的应用价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(10):100-102.

福州大学生物科学与工程学院

福州大学生物科学与工程学院位于福建省福州市福州地区大学新区学園路2号福州大学国家科技园。具备完备的教学管理体系,具备完整的分子生物学功能实验室。实验室拥有PCR扩增仪、实时荧光定量PCR扩增仪、单细胞测序建库仪,高速及高速低温离心机、生物安全柜、核酸电泳仪等分子生物实验设备。现有技术人员6名,其中高级职称2名、获博士以上学历者2名,3人具有临床基因扩增实验室上岗证,2人具有药品临床试验管理规范证书。

该实验室主要针对感染性疾病研发分子诊断标志物及生物传感检测办法,在艾滋病毒、乙肝病毒、登革热病毒等分子诊断研究与福建医科大学孟超肝胆医院(福州市传染病医院)展开深入合作,建立了快速分子诊断平台,针对易从疫区输入福建的新发病毒,进行流行病学调查。首次揭示福建登革热II型本土病例毒株属于美洲型,提出综合防控本土和输入型病毒的思路。揭示了艾滋病毒载量及耐药性突变在福建感染者中的增长趋势,为临床治疗提供了科学依据。确定了2016年我国黄热病病毒输入病例与安哥拉1971毒株的亲缘关系,为国家防控策略的制定提供了关键依据。针对福建新发病毒性疾病合并症的地域特征,参与创建了多学科综合诊治体系,提高了对危重症病人的疗效。总结福建艾滋病患者机会性感染的常见致病菌及耐药性,首次揭示合并马尔尼菲蓝状菌的潜在标志物,证实了马尔尼菲蓝状菌感染是福建艾滋病人贫血的主要因素。回顾性分析福建艾滋病的临床特征,探明低钠血症对艾滋病预后的影响,为国家艾滋病综合诊治指南的制定提供了重要依据。通过定量蛋白质组研究揭示了登革热轻、重症的诊断标志物,分析了重症累及器官症状的规律,建立对症支持治疗的方案,降低了病死率。对条件性致病菌肺炎克雷伯、创伤弧菌进行了毒力和耐药性分析,为机会性感染的综合诊治提供了思路。另外,研发了一系列抗菌性水凝胶,逐步形成传染病研究的特色。承担国家自然科学基金,国家重点研发计划子课题,福建省重点项目。研究成果参与获得福建省医学科技奖三等奖2项,获批国家发明专利2项。在国内外重要期刊发表研究论文50余篇,培养硕士研究生10名。



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。

