



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

# 分子诊断与治疗杂志

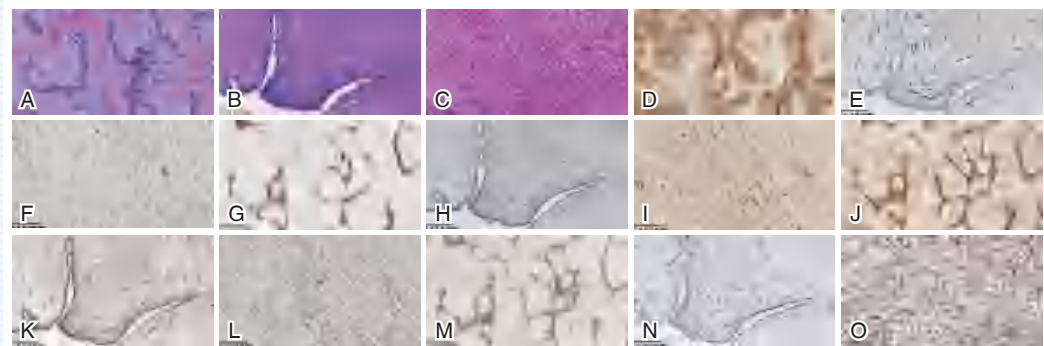
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年1月 第15卷 第1期 总第101期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 1 January 2023



注:A为良性叶状肿瘤的HE; B为交界性叶状肿瘤的HE; C为恶性叶状肿瘤的HE; D为良性叶状肿瘤的CD34; E为交界性叶状肿瘤的CD34; F为恶性叶状肿瘤的CD34; G为良性叶状肿瘤的CD117; H为交界性叶状肿瘤的CD117; I为恶性叶状肿瘤的CD117; J为良性叶状肿瘤的BCL-2; K为交界性叶状肿瘤的BCL-2; L为恶性叶状肿瘤的BCL-2; M为良性叶状肿瘤的Ki67; N为交界性叶状肿瘤的Ki67; O为恶性叶状肿瘤的Ki67。A~C:HE, ×100; D~O:SP, ×100。

图(7) CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化在良性、交界性、恶性叶状肿瘤中表达情况

Figure(7) The immunohistochemistry expression of CD34, CD117, BCL-2, Ki67 in benign, borderline and malignant phyllodes tumors

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



## 丁俊军



丁俊军,1980年3月出生。2009年毕业于北京生命科学研究所,理学博士学位。2009年9月赴美国西奈山医学院(Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, U.S.A.)进行博士后研究工作。

教授,博士生导师。现任中山大学中山医学院教授。为2016年度国家海外高层次人才计划青年项目入选者,获广东省“珠江人才计划”第六批引进创新创业团

队带头人等荣誉称号。担任广东省医学遗传学会青年副主委。

丁俊军教授长期从事干细胞领域科研工作,具体研究主要聚焦在胚胎干细胞、体细胞重编程以及早期胚胎发育的表观遗传学调控机制等热门生物学领域。承担及完成国家、省部级研究课题9项。获国家发明专利1项。发表SCI论著30余篇(8篇IF>20,20篇IF>10);其中以通讯或一作(含共同)发表论著14篇(5篇IF>20,8篇IF>10),包括Nature、Cell Stem Cell(两篇)、Cell Research(两篇)、Genom Biology等。培养正教授1名,副教授1名,博士后5名,博士研究生13名,硕士研究生11名。其中,1人获聘广州医科大学正教授,1人获聘四川大学副教授,多人获得国家奖学金,2人论文获评中山大学优秀毕业论文,多人获国家自然科学基金资助。

# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 1 月 第 15 卷 第 1 期 总第 101 期 Monthly Volume 15 Number 1 January 2023

主管 中山大学  
主办 《中国家庭医生》杂志社有限公司  
承办 广州达安基因股份有限公司

总编辑 张翼鹏  
顾问 申子瑜  
主编 李明  
编辑部主任 刘悦  
编辑部 《分子诊断与治疗杂志》编辑部  
编辑 李晓兰 李彩珍 莫源浩  
出版 《中国家庭医生》杂志社有限公司

地址 广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)  
电话 (020) 32290789-206, 32290789-201  
电子邮箱 jmdt@vip.163.com

刊号 ISSN 1674-6929  
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283  
发行单位 广东省报刊发行局  
发行范围 国内外公开发售  
广告发布登记通知书 440100190057  
印刷 天意有福科技股份有限公司  
出版日期 2023 年 1 月 18 日  
定价 RMB 15.00 元

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

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

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

**Printing** TianYi Yofus Technology Co., Ltd.  
**Publish Date** 2023.1.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 [www.istic.ac.cn](http://www.istic.ac.cn)

2022年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年1月 第15卷 第1期

## 目次

### 述评

单细胞基因测序在肿瘤研究中的应用 ..... 香香 董辉 王利新(1)

### 论著

CD34、CD117、BCL-2 和 Ki67 免疫组化联合在乳腺叶状肿瘤诊断及预后判断中的应用  
..... 吕威 彭海艳 郭玉娟 等(5)

Lac、PLT 及凝血功能检测在重症创伤患者 TIC、预后中的预测作用  
..... 陈少川 童华生 钱晶(9)

儿童社区获得性肺炎病例病原谱分析 ..... 黄小燕 东建亭 曾宪鏊(14)

特发性矮小患儿血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 变化及与重组人生长激素治疗效果的相关性  
..... 牛文忠 吴琼 陈朴 等(18)

血清 VEGF、bFGF 与阶梯式降压配合引流术治疗慢性硬膜下血肿患者脑组织恢复相关性  
..... 曹子轩 王冬杰 祁晓花(22)

T2DM 合并 SCH 患者肾功能变化研究 ..... 白威峰 张珍(26)

血清 PCT 及 NGAL 评估 F4.8PCNL 术对肾结石患者肾功能的影响  
..... 安丰 郭景阳 路璐 等(30)

老年脑梗死患者 VEGF、IL-33 及 hs-CRP 水平与预后的关系 ..... 李嘉辉 吴昱斌 王祈骅 (34)

血清 ADP、MA 与非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的相关性  
..... 耿万杰 杨庆 谢红梅 等(39)

不同表型 COPD 患者 HRCT 参数与 T 淋巴细胞亚群水平、肺功能参数的相关性  
..... 郑一 刘继伟 于喜红 等(43)

血清 GMP-140、sCD40L 表达与重症肺炎预后的相关性 ..... 陈燕雄 庄晓虹 林映碧 等(48)

外周血 PLR 和 NLR 与 III、IV 期胃癌患者化疗后预后相关性 ..... 杨宁 张伟 钱峰 等(52)

SAT-TB、Xpert-MTB/RIF 对复治肺结核患者快速诊断的应用价值  
..... 李天义 肖海浩 汤春梅 等(56)

*LncRNA CASC7/miR-21/Wnt2b* 轴介导糖尿病肾病小鼠肾纤维化的机制研究  
..... 连欢 魏小宝 张娟(60)

血清 NLR、TK1 与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性 ..... 杜炜玮 陈伟霞 马纯政(65)

终末期心力衰竭患者药物治疗后 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平变化  
..... 林仕钦 卓剑 李伟(69)

上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素分析 ..... 付德强 陈一帆 张恒 等(73)

血清 PCT、hs-CRP、BNP 与 COPD 合并呼吸衰竭患者病情急性发作及预后的相关性  
..... 李睿 曾雪梅 万碧莲 等(77)

瑞舒伐他汀辅助治疗2型糖尿病患者应用价值分析 ..... 任保仙 闫晓玲 杜晓洋(81)

玻璃体腔雷珠单抗、曲安奈德注射治疗对湿性老年黄斑变性患者内皮抑素及房水SDF1- $\alpha$ 、LIF水平的影响 ..... 张云 王倩 陶锐等(85)

血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50及NSE在结肠息肉及结肠癌鉴别诊断中的价值 ..... 刘娟 台卫平 赵书博等(90)

血清miR-126、miR-381在脓毒症患者中的表达水平及预测价值 ..... 林涛 何顶秀 巫金(94)

IL-6、PCT及补体水平与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值 ..... 郭旭伟 张利果 冯毅(99)

胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染的效果 ..... 韩文彪 宋涛 刘艳等(103)

微柱凝胶卡式法检测新生儿ABO溶血三项的临床应用 ..... 孙月娥 何烁晴 吴永美(107)

复方斑蝥胶囊联合化疗NSCLC的效果及对Cyfra21-1、 $\beta$ 2-MG、RDW和预后的影响 ..... 夏丽丽 陆友国 张波等(111)

早期康复训练对脑梗死患者SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路介导氧化应激及细胞凋亡的影响 ..... 谢永权 郭书玲 谢桂芬(115)

全膝关节置换术对晚期KOA患者IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1水平的影响 ..... 刘立军 甘经岳 卢立军(120)

四肢骨折患儿外周血FIB、FDP、D-二聚体水平与DVT发生的关系 ..... 任飞 刘锋卫 李刚(124)

CYC联合波生坦治疗结缔组织病相关肺间质病疗效及对血清KL-6、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1水平的影响 ..... 罗寰 陈苗苗 赵悦等(128)

FURS与PCNL治疗肾结石疗效比较 ..... 薛向东 余沁楠 张会清等(132)

多发性骨髓瘤患者FISH检测结果与Durie-Salmon分期和R-ISS分期的相关性 ..... 廖彩翔 黎国伟 何维清(136)

血清淀粉酶及肝损伤相关指标在急性胰腺炎病情评估中的应用 ..... 张丽娇 黎晓琴 刘红等(141)

不同通量血液透析治疗对慢性肾功能衰竭患者甲状旁腺激素、碱性磷酸酶及钙磷代谢的影响 ..... 刘晓霞 李仪静 易选维等(145)

PCT、CHE及CRP与急性有机磷中毒患者呼吸衰竭的关系 ..... 张清学 胡自廷 张蕊蕊(149)

硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液治疗AHF的临床疗效 ..... 吴玉珍 康孟杰 邢文珂(153)

GFR联合血清Cys C、 $\beta$ 2-MG对不同程度肾积水患者的诊断价值 ..... 朱黎 丁龙辉 施维凤 (157)

呼吸道念珠菌定植与儿童细菌性VAP及SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平的关系 ..... 郭嫦梅 王琳 王叶娟(161)

联合检测ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P和Anti-sm在SLE伴肾损害患者中的诊断价值 ..... 王立鼎 唐晓磊 秦嫚(165)

老年高血压患者血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况的相关性 ..... 赵会颖 翟晓君 李岚等(169)

循环促红细胞生成素对DN患者肾功能快速下降风险的预测价值 ..... 廖春燕 谭振宇 黄洁等(173)

## 综 述

病毒宏基因组在医学上的应用与未来展望 ..... 梁志坤 李可胜 蒋析文(177)

## 专家风采

丁俊军 ..... (封二)

## 实验室巡礼

中山大学中山医学院丁俊军实验室 ..... (封三)

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 1 January 2022

---

## CONTENTS

### COMMENTS

- Application of single-cell sequencing in cancer research  
*XIANG Xiang, DONG Hui, WANG Lixin* ..... (1)

### ORIGINAL ARTICLES

- Application of CD34, CD117, BCL-2 and Ki67 combined immunohistochemistry in the diagnosis and prognosis of breast phyllodes tumors  
*LV Wei, PENG Haiyan, GUO Yujuan, WAN Zhibin, WU Kunhe* ..... (5)
- The predictive effects of Lac, PLT and coagulation function detection in TIC and prognosis in patients with severe trauma  
*CHEN Shaochuan, TONG Huasheng, QIAN Jing* ..... (9)
- Pathogen spectrum surveillance of children with community acquired pneumonia  
*HUANG Xiaoyan, DONG Jianting, ZENG Xianqiao* ..... (14)
- Changes of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 in children with idiopathic short stature and their correlation with the therapeutic effect of recombinant human growth hormone  
*NIU Wenzhong, WU Qiong, CHEN Pu, LI Zhengyi, ZHANG Guichun, ZHAO Lili, DING Xianchun* ..... (18)
- Correlation between serum VEGF, bFGF and brain tissue recovery in patients with chronic subdural hematoma treated by stepwise decompression and drainage  
*CAO Zixuan, WANG Dongjie, QI Xiaohua* ..... (22)
- Changes of renal function in patients with T2DM complicated with SCH  
*BAI Weifeng, ZHANG Zhen* ..... (26)
- Effect of serum PCT and NGAL on renal function in patients with nephrolithiasis after F4.8PCNL surgery  
*AN Feng, GUO Jingyang, LU Lu, SHI Xiaoqiang, CUI Zhenyu, SUO Yong* ..... (30)
- Relationship between the levels of VEGF, IL-33 and hs-CRP and prognosis in elderly patients with cerebral infarction  
*LI Jiahui, WU Xianbin, WANG Qihua* ..... (34)
- Correlation of serum ADP, MA and prognosis in patients with acute ischemic stroke without large vessel occlusion  
*GENG Wanjie, YANG Qing, XIE Hongmei, ZHANG Dandan* ..... (39)
- Correlation of HRCT parameters with levels of T lymphocyte subsets and pulmonary function parameters in patients with different phenotypes of COPD  
*ZHENG Yi, LIU Jiwei, YU Xihong, HE Yanfei, WANG Jianjun, YANG Rui* ..... (43)
- Correlation between the expression of serum GMP-140 and sCD40L and the prognosis of severe pneumonia  
*CHEN Yanxiong, ZHUANG Xiaohong, LIN Yingbi, ZHAO Xianwu* ..... (48)
- Correlation between PLR and NLR in peripheral blood and prognosis of patients with stage III and IV gastric cancer after chemotherapy  
*YANG Ning, ZHANG Wei, QIAN Feng, WANG Jiusheng, HU Kejun* ..... (52)
- Application of SAT-TB and Xpert-MTB/RIF in the rapid diagnosis of retreated pulmonary tuberculosis patients  
*LI Tianyi, XIAO Haihao, TANG Chunmei, SU Wenjie, CHEN Jiahua* ..... (56)
- Mechanism of *LncRNA CASC7/miR-21/Wnt2b* axis mediating renal fibrosis in diabetic nephropathy mice  
*LIAN Huan, WEI Xiaobao, ZHANG Juan* ..... (60)
- Correlation between the levels of serum NLR, TK1 and prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction  
*DU Weiwei, CHEN Weixia, MA Chunzheng* ..... (65)
- Changes of ICAM-1, NGAL and NT-proBNP levels in patients with end-stage heart failure after drug treatment  
*LIN Shiqin, ZHUO Jian, LI Wei* ..... (69)
- Analysis of risk factors analysis for infection after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi  
*FU Deqiang, CHEN Yifan, ZHANG Heng, ZHENG Weicheng* ..... (73)

Correlation of serum PCT, hs-CRP, BNP with acute exacerbation and prognosis of COPD patients with respiratory failure	
<i>LI Rui, ZENG Xuemei, WAN Bilian, LIU Min, ZHAO Zeyu</i> .....	(77)
Analysis of the value of rosuvastatin in adjuvant therapy for patients with type 2 diabetes mellitus	
<i>REN Baoxian, YAN Xiaoling, DU Xiaoyang</i> .....	(81)
Effects of intravitreal ranibizumab and triamcinolone acetonide injection on the levels of endostatin, aqueous humor SDF1- $\alpha$ and LIF in patients with wet age-related macular degeneration	
<i>ZHANG Yun, WANG Qian, TAO Rui, XU Huidi, LU Qing, CHEN Xiaoxia, LIU Xiuduo, ZHAO Jie</i> .....	(85)
Value of serum CYFRA21-1, CA72-4, CA50 and NSE in the differential diagnosis of colon polyps and colon cancer	
<i>LIU Juan, TAI Weiping, ZHAO Shubo, WANG Yaqing</i> .....	(90)
Expression levels and predictive value of serum <i>miR-126</i> and <i>miR-381</i> in patients with sepsis	
<i>LIN Tao, HE Dingxiu, WU Jin</i> .....	(94)
Correlation between IL-6, PCT and complement levels and severity of <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia in children and their predictive value for prognosis	
<i>GUO Xuwei, ZHANG Liguo, FENG Yi</i> .....	(99)
Effect of thymopentin combined with dapaglizin in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with pulmonary infection	
<i>HAN Wenbiao, SONG Tao, LIU Yan, HAN Yanni</i> .....	(103)
Clinical application of micro-column gel cassette method in the detection of three items of neonatal ABO hemolysis	
<i>SUN Yue, HE Shuoqing, WU Yongmei</i> .....	(107)
Efficacy of Fufang Banthari Capsule combined with chemotherapy in NSCLC and its influence on Cyfra21-1, $\beta$ 2-MG, RDW and prognosis	
<i>XIA Lili, LU Youguo, ZHANG Bo, ZHU Yang</i> .....	(111)
Effect of early rehabilitation training on oxidative stress and apoptosis mediated by <i>SIRT1/PGC-1<math>\alpha</math></i> pathway in patients with cerebral infarction	
<i>XIE Yongquan, GUO Shuling, XIE Guifen</i> .....	(115)
Effects of total knee arthroplasty on the levels of IL-1 $\beta$ , SOD and TGF- $\beta$ 1 in patients with advanced KOA	
<i>LIU Lijun, GAN Jingyue, LU Lijun</i> .....	(120)
Relationship between peripheral blood FIB, FDP, D-dimer levels and occurrence of DVT in children with limb fractures	
<i>REN Fei, LIU Fengwei, LI Gang</i> .....	(124)
Efficacy of CYC combined with bosentan in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease and the effect on serum KL-6, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 levels	
<i>LUO Huan, CHEN Miaomiao, ZHAO Yue, REN Zhanfen, YANG Jinliang</i> .....	(128)
Furs versus PCNL in the treatment of kidney stones	
<i>XUE Xiangdong, YU Qinnan, ZHANG Huiqing, ZHU Feng</i> .....	(132)
Correlation analysis of FISH results with Durie-Salmon staging and R-ISS staging in patients with multiple myeloma	
<i>LIAO Caixiang, LI Guowei, HE Weiqing</i> .....	(136)
Application of serum amylase and liver injury-related indicators in the evaluation of disease severity of acute pancreatitis	
<i>ZHANG Lijiao, LI Xiaoqin, LIU Hong, WANG Rui</i> .....	(141)
Effects of different fluxes of hemodialysis on parathyroid hormone, alkaline phosphatase and calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic renal failure	
<i>LIU Xiaoxia, LI Yijing, YI Xuanwei, LUO Lin</i> .....	(145)
Relationship between PCT, CHE and CRP and respiratory failure in patients with acute organophosphorus poisoning	
<i>ZHANG Qingxue, HU Ziting, ZHANG Ruirui</i> .....	(149)
Clinical observation of isosorbide nitrate combined with tanshinone injection in the treatment of AHF	
<i>WU Yuzhen, KANG Mengjie, XING Wenke</i> .....	(153)
Diagnostic value of GFR combined with serum Cys C and $\beta$ 2-MG in patients with different degrees of hydronephrosis	
<i>ZHU Li, DING Longhui, SHI Weifeng</i> .....	(157)
Relationship between <i>Candida</i> colonization in respiratory tract with bacterial VAP and levels of SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 in children	
<i>GUO Changmei, WANG Lin, WANG Yejuan</i> .....	(161)
Diagnostic value of combined detection of AnuA, anti-ds-DNA, anti-P and anti-sm in SLE patients with renal impairment	
<i>WANG Lidong, TANG Xiaolei, QIN Man</i> .....	(165)
Correlation of blood pressure level with insomnia, depression and anxiety in elderly hypertensive patients	
<i>ZHAO Huiying, ZHAI Xiaojun, LI Lan, YANG Meng, ZHANG Wenliang</i> .....	(169)
Predictive value of circulating erythropoietin on the risk of rapid decline in renal function in patients with DN	
<i>LIAO Chunyan, TAN Zhenyu, HUANG Jie, LI Li</i> .....	(173)

## REVIEWS

Application and future prospect of viral metagenomics in medicine	
<i>LIANG Zhikun, LI Kesheng, JIANG Xiwen</i> .....	(177)



# 单细胞基因测序在肿瘤研究中的应用

香香<sup>1</sup> 董辉<sup>2</sup> 王利新<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 单细胞测序是一种以单个细胞为单位,通过对单细胞遗传物质扩增、标记、建库和测序,最后对整个疾病进行系统的探索。恶性肿瘤是由体细胞突变产生、以不受控制的增殖和侵袭为特点的一种疾病。单细胞测序可以全方位分析单个细胞的遗传信息,探索肿瘤的发生发展过程,使肿瘤基础和临床应用转化研究达到了传统测序方法难以实现的极高精确度和灵敏度。本文综述了单细胞测序在肿瘤微环境、免疫浸润与治疗、肿瘤分型、肿瘤细胞异质性、肿瘤细胞演化与诊疗和肿瘤转移机制及循环肿瘤细胞的探索研究中的应用。

**[关键词]** 单细胞测序;肿瘤异质性;肿瘤微环境;肿瘤免疫;精准治疗;循环肿瘤细胞

## Application of single-cell sequencing in cancer research

XIANG Xiang<sup>1</sup>, DONG Hui<sup>2</sup>, WANG Lixin<sup>3\*</sup>

(1. School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, China, 750004; 2. Institute of Medical Science, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, China, 750004; 3. Medical Experimental Center, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, China, 750004)

**[ABSTRACT]** Single-cell sequencing is a systematic exploration of the whole disease through amplification, labeling, database construction and sequencing of single-cell genetic material in a single cell unit. Malignant tumor is a disease characterized by uncontrolled proliferation and invasion resulting from somatic mutations. Single-cell sequencing can comprehensively analyze the genetic information of a single cell and explore the occurrence and development process of tumors, so that the translational research of basic and clinical applications of tumors can achieve a high precision and sensitivity that is difficult to be achieved by traditional sequencing methods. This article reviews the application of single-cell sequencing in the exploration of tumor microenvironment, immune infiltration and treatment, tumor typing, tumor cell heterogeneity, tumor cell evolution, diagnosis and treatment, tumor metastasis mechanism and circulating tumor cells.

**[KEY WORDS]** Single-cell sequencing; Tumor heterogeneity; Tumor microenvironment; Tumor immunity; Precision therapy; Circulating tumor cell

随着分子生物学技术快速发展,人们对肿瘤的发生机制以及细胞凋亡的了解与日俱增,也研究出了一些针对肿瘤分子靶向性的治疗药物,但其治疗效果并不理想。主要原因是对肿瘤的起始、进展及转移的机制只是一知半解,对于很多潜

在的治疗性靶点的研究始终有所欠缺。传统的测序方法只能揭示聚集的混合细胞的特征,单细胞测序从一定程度上解决了传统测序固有的缺陷,包括单细胞基因组测序、转录组测序及表观遗传组测序,单细胞基因组测序可用来分析单细胞水

基金项目:宁夏回族自治区重点研发计划(2021BEG03065);宁夏医科大学总医院医学青年骨干人才培养工程(2021年度)

作者单位:1. 宁夏医科大学临床医学院,宁夏,银川 750004

2. 宁夏医科大学总医院医学科学研究院,宁夏,银川 750004

3. 宁夏医科大学总医院医学实验中心,宁夏,银川 750004

\*通信作者:王利新, E-mail: 13895630916@nyfy.com.cn

平的点突变和拷贝数变异,用于揭示细胞群体差异、细胞进化关系等,可最真实的获得单克隆癌细胞的具体突变来源及精准的突变频率,单细胞转录组测序可对单细胞中 mRNA 进行基因表达定量、功能富集、代谢通路等分析,可以解决传统转录组测序技术在各研究领域中的样品量极低或细胞异质性的问题,表观遗传组测序可从单细胞水平获得全基因组范围内的甲基化水平数据,对于表观遗传学的时空特异性研究具有重要意义。本文将综述单细胞测序在肿瘤异质性、发病机制和治疗中的应用。

## 1 单细胞测序在肿瘤异质性的应用

肿瘤细胞会出现不同于正常细胞的代谢变化,并形成不同的谱系,导致肿瘤内异质性。单细胞测序在单个细胞层面进行高分辨率的分析,揭示单个细胞的状态和功能,准确的区分每个肿瘤组织中不同的细胞亚群。Dai 等<sup>[1]</sup>对大肠癌肿瘤的 2 824 个细胞进行单细胞转录组测序分析,将其分为 5 个不同的亚簇,发现不同亚簇对大肠癌肿瘤的相关性不同,其中三个簇参与细胞的外周工作,包括能量传递、细胞外基质生成等;其他两个簇中的基因更多地参与免疫过程。Yehuda 等<sup>[2]</sup>对小鼠胰腺进行了从侵袭前阶段到肿瘤形成过程中的单细胞转录组测序,鉴定了起源于腺泡细胞的 acinar cells,对化生腺泡细胞异质性的进一步分析定义了 6 种腺泡化生细胞类型和状态。乳腺癌(Breast cancer, BC)的组织学和分子分类正在被用于临床治疗。Yao 等<sup>[3]</sup>基于 28 种免疫细胞类型的富集分数,对单细胞转录组测序数据进行聚类分析,确定了 3 个 BC 亚型:BC- imh、BC- imm 和 BC- iml,发现 BC 中免疫反应强的肿瘤比免疫反应弱的肿瘤有更好的临床疗效,三阴性乳腺癌和人表皮生长因子受体 2 阳性的 BC 免疫原性更强,而激素受体阳性的免疫原性更低。单细胞测序技术的应用对肿瘤进行了更细致的临床分型以及发现了在肿瘤发展过程中起关键作用的细胞亚群,极大推动了肿瘤的分型。

## 2 单细胞测序在肿瘤免疫浸润的应用

免疫治疗使肿瘤治疗发生革命性改变,并使肿瘤免疫焕发出新活力。然而,肿瘤微环境的高度异质性和可变性阻碍了对肿瘤内免疫细胞的准确分离。随着单细胞测序的最新进展,使得系统

地分析肿瘤微环境成为可能,并为解析肿瘤浸润免疫细胞的功能多样性提供机会。Dinh 等<sup>[4]</sup>对食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)的微环境细胞进行单细胞转录组测序分析,发现 ESCC 基质细胞类型的异质性,确定了具有预后价值和潜在生物学意义的肿瘤特异性 CST1+肌成纤维细胞亚群。Nathan 等<sup>[5]</sup>通过单细胞转录组测序绘制了 31 例异柠檬酸脱氢酶(Isocitrate Dehydrogenase, IDH)野生型和 IDH 突变型胶质瘤患者的肿瘤浸润 T 细胞的基因表达和克隆图谱,并发现 CD161 和其他 NK 细胞受体是免疫治疗的靶点。Zheng 等<sup>[6]</sup>在 6 例肝细胞癌患者的外周血、肿瘤和邻近正常组织中分离的 5 063 个单个 T 细胞中进行了单细胞转录组测序,鉴定了 11 个 T 细胞亚群,亚群有自己的发育轨迹,如耗竭型 CD8+T 细胞和 Treg 细胞的优先富集和克隆扩增。Guo 等<sup>[7]</sup>通过单细胞转录组测序分析了来自 3 例左右两侧大肠癌患者的 27 927 个单个人类大肠癌细胞,结果发现了一个潜在的新的 RBP4+NTS+癌细胞亚群,该亚群集中在左侧大肠癌,而左侧大肠癌的 Treg 细胞水平较高,可能对免疫治疗有更高的反应性,并且发现 M2 样巨噬细胞诱导的抗体依赖性细胞吞噬和毒性在左侧大肠癌中更为明显,与大肠癌的良好预后相关。肿瘤浸润免疫细胞对肿瘤细胞的调控和治疗发挥了关键的作用,进一步了解它在肿瘤组织中的作用机制能为肿瘤治疗提供十分重要的参考和帮助,而单细胞测序可以更细致的描述肿瘤免疫浸润。

## 3 单细胞测序在肿瘤免疫治疗的应用

免疫治疗的研发管线主要集中在组织水平的分子特征,对免疫治疗药物靶向的细胞和途径等机制缺乏透彻的了解,因此限制了临床试验的成功率。如果获得了免疫治疗前后靶细胞和作用途径的详细图谱,无疑可以大大促进免疫疗法的研究进展。Kwon 等<sup>[8]</sup>采用全外显子组测序联合单细胞转录组测序强调了单用彭布罗利珠单抗治疗的 MSI-H 胃癌的反应异质性,显示不同的 T 细胞受体与彭布罗利珠单抗的 PFS 延长有关,yPD-1+CD8+T 细胞的增加与持久的临床益处相关。Foltz 等<sup>[9]</sup>通过单细胞转录组测序发现对复发/难治性惰性非霍奇金淋巴瘤患者皮下注射 N-803 和利妥昔单抗可诱导外周血 NK 细胞和 CD8 T 细胞持续增

殖、扩张和激活,并且可以改变NK细胞分子程序。Telli等<sup>[10]</sup>通过单细胞转录组测序发现Tavo单抗治疗CD8+t细胞浸润增强的患者中表现为CXCR3-GS的富集,并表现出临床疗效,提示这种治疗方法可以增强抗原呈递并招募CD8 T细胞,这是抗肿瘤疗效所必需的。总之,运用单细胞测序系统化地将细胞对比情况展示出来,可以获取肿瘤细胞的组合方式和基因数据,这些数据将为医生的诊断提供依据,为治疗肿瘤提供新思路,有针对性地开展治疗,判断患者接受治疗后的病情发展程度及预后情况。

#### 4 单细胞测序研究肿瘤微环境的应用

在当前肿瘤研究中,肿瘤免疫微环境已成为重要的研究关注点。传统测序方法不能有效识别和描述肿瘤微环境中逐个免疫细胞的种类及其所处状态,可能掩盖了许多关键的信息。通过单细胞转录组测序,Kfoury等<sup>[11]</sup>分析骨转移性前列腺肿瘤来定义微环境的不同特征,结果发现趋化因子CCL20和CCR6受体在髓样细胞中显著过度表达。Chen等<sup>[12]</sup>通过单细胞转录组测序分析13例前列腺肿瘤中的36 424个细胞,确定了疾病侵袭性的上皮细胞,观察到了与微转移相关的KLK3表达,并验证了癌细胞改变T细胞转录组的能力,还发现了内皮细胞亚群在去势耐药前列腺癌中富集,并促进癌细胞侵袭。Chen等<sup>[13]</sup>通过单细胞转录组测序分析膀胱癌肿瘤样本和肿瘤旁样本,在微环境中识别出19种不同的细胞类型,发现肿瘤细胞下调MHC-II分子以及单核细胞在肿瘤区域经历M2极化并分化。Bartoschek等<sup>[14]</sup>通过单细胞转录组测序分析乳腺癌基因工程小鼠模型中768个间充质细胞,定义了三个不同的CAF亚群,CAF亚类的空间分离归因于不同的来源,包括血管周围生态位、乳腺脂肪垫和转化的上皮细胞。肿瘤微环境中的细胞成分已经成为肿瘤进展、治疗反应的关键调节剂,单细胞测序可以鉴定实体瘤内细胞的异质性,从而使实体瘤的临床诊治和转归预测变得更加准确。

#### 5 单细胞测序在肿瘤精准治疗的作用

人类的疾病,大部分并不是基因组发生了改变,而是细胞发生了变化。单细胞测序能够对每一个细胞进行精准测量。Rao等<sup>[15]</sup>对原发性小肠

神经内分泌肿瘤与匹配的肝转移之间的细胞进行了单细胞转录组测序,分析显示,肝转移中的神经内分泌上皮细胞分化较低,SSTR2表达相对较少,主要VEGF受体的血管表达增高,这表明转移的血管系统准备扩张,容易受到血管生成抑制剂的治疗。Blombery等<sup>[16]</sup>研究了89例慢性淋巴细胞白血病患者在长期持续的venetoclax治疗期间髓室是否出现临床和分子异常,单细胞基因组测序显示BAX与DNMT3A或ASXL1共发生克隆突变,同一患者的CLL细胞中同时发生BCL2突变和髓室中BAX突变,表明对venetoclax治疗有谱系特异性适应。总之,单细胞测序可以对个体化进行精准的诊疗,从而对患者的用药指导提供帮助。

#### 6 单细胞测序在循环肿瘤细胞的应用

作为肿瘤进展的重要指标,对实体瘤患者外周血进行循环肿瘤细胞(Circulating tumor cell, CTC)单细胞测序分析有助于了解肿瘤的发生、发展。Zhao等<sup>[17]</sup>通过单细胞甲基化组测序对CTC甲基组的综合分析,发现了一种独特的“CTC DNA甲基化特征”,分析表明,上皮基因的启动子甲基化是稳定的上皮-间充质转化过程的标志,有助于成为临床诊断的无创甲基化生物标志物。Malih等<sup>[18]</sup>对有或没有侵袭性变异前列腺癌(Aggressive variant prostate cancer, AVPC)的患者在开始化疗前进行CTC单细胞基因组测序,评估了CTC基因组学与临床特征、无进展生存期和总生存期之间的关系,结果表明,CTC的基因组不稳定性是晚期前列腺癌侵袭性的一个标志,并支持单CTC测序作为非侵入性表征肿瘤异质性的一个有力工具。CTCs是液体活检的主要靶点,是肿瘤预后的重要生物标志物,通常与不良临床结果有直接关系,也是研究肿瘤细胞转移机制的最适模型。

#### 7 单细胞测序解释肿瘤转移和复发的分子机制

肿瘤转移和复发是肿瘤疾病最特殊的方式,往往导致临床治疗手段束手无策,Wang等<sup>[19]</sup>通过单细胞转录组测序分析13例低、高复发风险和复发性膀胱癌患者的肿瘤,结果发现,在膀胱癌复发期间,肿瘤干细胞亚群丰富,EZH2表达升高,从而使细胞侵袭性和干细胞转录程序失活。Carstens等<sup>[20]</sup>通过单细胞转录组测序发现Snail和Twist的

联合基因抑制导致胰腺导管腺癌上皮稳定和肝转移增加,证明了上皮细胞的稳定导致癌细胞的集体迁移。利用单细胞测序鉴定肿瘤转移过程中的分子机制具有重要的研究价值,能够识别侵袭转移肿瘤细胞特有的基因突变,找出肿瘤发生转移的关键因子,为相关诊断生物标记物及靶向治疗药物的开发提供理论依据。

## 8 总结与展望

单细胞测序的发展改变了肿瘤研究的方法及角度,解决了一系列广泛的问题,能够在单个细胞水平研究肿瘤的内部异质性、剖析肿瘤微环境及追溯肿瘤细胞源性,揭示肿瘤细胞转移和复发的机制。然而,单细胞测序作为一项新兴技术,仍存在较多的局限,如扩增偏倚、等位基因脱扣、假阳性率及高额成本等,但随着SCS技术不断改进,成本降低及在单细胞水平上对异质性细胞群体进行的研究,学者们今后可更准确、快速地识别肿瘤相关突变基因及克隆构型,揭示发病及克隆演变机制,为肿瘤的诊断与治疗提供指导。

## 参考文献

- [1] Dai W, Zhou F, Tang D, et al. Single-cell transcriptional profiling reveals the heterogeneity in colorectal cancer [J]. *Medicine*, 2019, 98(34): e16916.
- [2] Schlesinger Y, Yosefov-Levi O, Kolodkin-Gal D, et al. Single-cell transcriptomes of pancreatic preinvasive lesions and cancer reveal acinar metaplastic cells' heterogeneity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4516.
- [3] Yao J, Li S, Wang X. Identification of Breast Cancer Immune Subtypes by Analyzing Bulk Tumor and Single Cell Transcriptomes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 781848.
- [4] Dinh H Q, Pan F, Wang G, et al. Integrated single-cell transcriptome analysis reveals heterogeneity of esophageal squamous cell carcinoma microenvironment [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7335.
- [5] Mathewson ND, Ashenberg O, Tirosh I, et al. Inhibitory CD161 receptor identified in glioma-infiltrating T cells by single-cell analysis [J]. *Cell*, 2021, 184(5): 1281-98.e26.
- [6] Zheng C, Zheng L, Yoo J K, et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing [J]. *Cell*, 2017, 169(7): 1342-56.e16.
- [7] Guo W, Zhang C, Wang X, et al. Resolving the difference between left-sided and right-sided colorectal cancer by single-cell sequencing [J]. *Jci Insight*, 2022, 7(1): e152616.
- [8] Kwon M, An M, Klempner SJ, et al. Determinants of Response and Intrinsic Resistance to PD-1 Blockade in Microsatellite Instability - High Gastric Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2168-2185.
- [9] Foltz JA, Hess BT, Bachanova V, et al. Phase I Trial of N-803, an IL15 Receptor Agonist, with Rituximab in Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(12): 3339-3350.
- [10] Telli ML, Nagata H, Wapnir I, et al. Intratumoral Plasmid IL12 Expands CD8(+) T Cells and Induces a CXCR3 Gene Signature in Triple-negative Breast Tumors that Sensitizes Patients to Anti-PD-1 Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(9): 2481-2493.
- [11] Kfoury Y, Baryawno N, Severe N, et al. Human prostate cancer bone metastases have an actionable immunosuppressive microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(11): 1464-78.e8.
- [12] Chen S, Zhu G, Yang Y, et al. Single-cell analysis reveals transcriptomic remodellings in distinct cell types that contribute to human prostate cancer progression [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(1): 87-98.
- [13] Chen Z, Zhou L, Liu L, et al. Single-cell RNA sequencing highlights the role of inflammatory cancer-associated fibroblasts in bladder urothelial carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5077.
- [14] Bartoschek M, Oskolkov N, Bocci M, et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5150.
- [15] Rao M, Oh K, Moffitt R, et al. Comparative single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) reveals liver metastasis-specific targets in a patient with small intestinal neuroendocrine cancer [J]. *Csh Mol Case Stud*, 2020, 6(2): a004978.
- [16] Blombery P, Lew TE, Dengler MA, et al. Clonal hematopoiesis, myeloid disorders and BAX-mutated myelopoiesis in patients receiving venetoclax for CLL [J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1198-1207.
- [17] Zhao L, Wu X, Zheng J, et al. DNA methylome profiling of circulating tumor cells in lung cancer at single base-pair resolution [J]. *Oncogene*, 2021, 40(10): 1884-1895.
- [18] Malihi PD, Graf RP, Rodriguez A, et al. Single-Cell Circulating Tumor Cell Analysis Reveals Genomic Instability as a Distinctive Feature of Aggressive Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15): 4143-4153.
- [19] Wang H, Mei Y, Luo C, et al. Single-Cell Analyses Reveal Mechanisms of Cancer Stem Cell Maintenance and Epithelial-Mesenchymal Transition in Recurrent Bladder Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(22): 6265-6278.
- [20] Carstens JL, Yang S, Correa De Sampaio P, et al. Stabilized epithelial phenotype of cancer cells in primary tumors leads to increased colonization of liver metastasis in pancreatic cancer [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(2): 108990.

# CD34、CD117、BCL-2 和 Ki67 免疫组化联合在乳腺叶状肿瘤诊断及预后判断中的应用

吕威 彭海艳 郭玉娟 万志彬 吴坤河\*

**【摘要】** 目的 分析并讨论 CD34、CD117、BCL-2、Ki67 免疫组化联合应用在乳腺叶状肿瘤诊断及预后判断中的价值。方法 回顾广东省妇幼保健院病理科 2018 年 10 月至 2021 年 10 月诊断的乳腺叶状肿瘤标本 50 份,依据《乳腺肿瘤(WHO 肿瘤分类系列第五版)》中关于乳腺良性、交界性和恶性叶状肿瘤的组织学特征的最新诊断标准将叶状肿瘤分为良性( $n=26$ )、交界性( $n=16$ )和恶性( $n=8$ ),加做免疫组化 CD34、CD117、BCL-2、Ki67,并对患者进行随访,分析上述免疫组化表达情况及其与预后的相关性。结果 在乳腺良性、交界性、恶性叶状肿瘤间质细胞中,CD34 弥漫表达的阳性率分别为 73.08%、6.25%、0.00%,部分表达的阳性率分别为 26.92%、87.50%、12.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=55.951, P<0.001$ );CD117 弥漫表达的阳性率分别为 0.00%、0.00%、12.50%,部分表达的阳性率分别为 0.00%、50.00%、62.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=26.022, P<0.001$ );BCL2 弥漫表达的阳性率分别为 88.46%、25.00%、37.50%,部分表达的阳性率分别为 11.54%、75.00%、37.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=29.044, P<0.001$ );Ki67  $\geq 30\%$ 且 $<60\%$ 的阳性率分别为 0.00%、75.00%、12.50%,Ki67  $\geq 60\%$ 的阳性率分别为 0.00%、0.00%、87.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=73.853, P<0.001$ )。良性叶状肿瘤的复发率为 0.00%(0/26),交界性叶状肿瘤的复发率为 6.25%(1/16),恶性叶状肿瘤的复发率为 12.50%(1/8)。Pearson 相关性分析结果显示:叶状肿瘤中 Ki-67 的表达与复发率呈正相关( $r=0.871, P=0.032$ ),CD34、BCL2 的表达与复发率均呈负相关( $r=-1.000, P<0.001$ ;  $r=-1.000, P<0.001$ ),CD117 的表达与复发率不相关( $r=0.723, P=0.482$ )。结论 CD34、CD117、BCL-2、Ki67 免疫组化联合应用在乳腺叶状肿瘤诊断及预后判断中具有一定的价值,尤其对于微创手术标本或穿刺标本,可以指导临床诊治。

**【关键词】** 乳腺叶状肿瘤;免疫组化;CD34;CD117;BCL-2;Ki67

## Application of CD34, CD117, BCL-2 and Ki67 combined immunohistochemistry in the diagnosis and prognosis of breast phyllodes tumors

LV Wei, PENG Haiyan, GUO Yujuan, WAN Zhibin, WU Kunhe\*

(Department of Pathology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 511400)

**【ABSTRACT】** **Objective** To evaluate the value of CD34, CD117, BCL-2, Ki67 combined immunohistochemistry in the diagnosis and prognosis of breast phyllodes tumor. **Methods** 50 cases of breast phyllodes tumor specimens diagnosed by the Department of Pathology of Guangdong Women and Children Hospital from October 2018 to October 2021 were retrospectively analyzed. According to the latest diagnostic criteria for the histological features of benign, borderline and malignant breast phyllodes tumors in Breast Tumors (WHO classification of tumors series, 5th ed), the phyllodes tumors were classified into benign ( $n=26$ ), borderline ( $n=16$ ) and malignant ( $n=8$ ). The levels of CD34, CD117, BCL-2, and Ki67 were detected by Immunohistochemistry. The patients were followed up to analyze the above-mentioned immunohistochemical expression and its correlation with prognosis. **Results** In benign, borderline and malignant phyllodes tumor stro-

基金项目:广东省中医药局科研项目(20221048)

作者单位:广东省妇幼保健院病理科,广东,广州 511400

\*通信作者:吴坤河, E-mail: wkhdoc@163.com

mal cells, the diffuse expression positive rates of CD34 were 73.08%, 6.25% and 0.00%, and the partial expression positive rates were 26.92%, 87.50% and 12.50%. There were statistically significant differences ( $\chi^2=55.951, P<0.001$ ). The diffuse expression positive rates of CD117 were 0.00%, 0.00% and 12.50%, and the partial expression positive rates were 0.00%, 50.00% and 62.50%. There were statistically significant differences ( $\chi^2=26.022, P<0.001$ ). The diffuse expression positive rates of BCL2 were 88.46%, 25.00% and 37.50%, and the partial expression positive rates were 11.54%, 75.00% and 37.50%. There were statistically significant differences ( $\chi^2=29.044, P<0.001$ ). The  $\geq 30\%$  and  $<60\%$  positive rates of Ki67 were 0.00%, 75.00% and 12.50%, and the  $\geq 60\%$  positive rates were 0.00%, 0.00% and 87.50%. There were statistically significant differences ( $\chi^2=73.853, P<0.001$ ). The recurrence rate of benign phyllodes tumor was 0.00% (0/26), borderline was 6.25% (1/16), and malignant was 12.50% (1/8). Pearson correlation analysis showed that the expression of Ki67 was positively correlated with recurrence rate in phyllodes tumors ( $r=0.871, P=0.032$ ), the expression of CD34 and BCL2 were negatively correlated with recurrence rate ( $r=-1.000, P<0.001$ ), and the expression of CD117 was not correlated with recurrence rate ( $r=0.723, P=0.482$ ). **Conclusion** CD34, CD117, BCL-2, Ki67 combined immunohistochemistry has certain value in the diagnosis and prognosis of breast phyllodes tumors, especially for minimally invasive specimens or puncture specimens, which can guide clinical diagnosis and treatment.

**[KEY WORDS]** Breast phyllodes tumor; Immunohistochemistry; CD34; CD117; BCL-2; Ki67

乳腺叶状肿瘤是一种纤维上皮性肿瘤,呈双相分化,比较罕见,约占乳腺所有原发性肿瘤的1%,在乳腺纤维上皮性肿瘤中占比约为2%~3%<sup>[1]</sup>。世界卫生组织(world health organization, WHO)根据间质细胞异型性、核分裂象数量、间质细胞密度、是否有间质过度生长、肿瘤边界、是否存在恶性异源性成分等组织学特征,将叶状肿瘤划分成良性、交界性、恶性<sup>[2]</sup>。目前,三个级别的叶状肿瘤的病理诊断主要依据上述组织学特征,具有一定的主观性,尤其对于微创手术标本或穿刺标本而言,病理医生无法观察到病变全貌,诊断分级的挑战性非常大。而良性、交界性、恶性叶状肿瘤的复发率差异明显,且恶性叶状肿瘤可能会出现转移<sup>[3-4]</sup>,病理诊断的准确性直接影响患者的手术方式及预后。因此,在组织学基础上,筛选出一些经济实用的免疫标记物协助判断叶状肿瘤的性质尤其重要。本研究通过观察免疫组化CD34、CD117、BCL-2、Ki67在不同级别叶状肿瘤中的表达情况,分析并讨论CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化联合应用在乳腺叶状肿瘤诊断及预后判断中的价值。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾广东省妇幼保健院病理科2018年10月至2021年10月诊断的乳腺叶状肿瘤标本50份,包括微创手术标本、肿物切除标本及乳腺单纯性切除标本,患者年龄20~63岁,平均年龄(41.46±

11.51)岁,肿瘤大小1~25 cm,平均大小(6.21±6.13) cm。所有病例均为乳腺原发性肿瘤。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 肿瘤评估

调阅广东省妇幼保健院病理科2018年10月至2021年10月诊断的乳腺叶状肿瘤病理切片,由两位高年资病理医师共同阅片,依据《乳腺肿瘤(WHO肿瘤分类系列第五版)》中关于乳腺良性、交界性和恶性叶状肿瘤的组织学特征的最新诊断标准<sup>[2]</sup>将叶状肿瘤分为良性( $n=26$ )、交界性( $n=16$ )和恶性( $n=8$ )。见表1。

#### 1.2.2 免疫组化

免疫组织化学染色采用SP法,抗体CD34、CD117、BCL-2、Ki67均购自福州迈新生物公司,均配备相应的阳性对照、阴性对照。光学显微镜下显示肿瘤细胞核或细胞质中出现棕褐色或棕黄色颗粒为阳性,反之为阴性。目前对乳腺叶状肿瘤分级而言,尚无明确的免疫组化评估标准<sup>[5]</sup>,故根据相关文献报道<sup>[6-7]</sup>,本研究对CD34、CD117、BCL-2均采用阳性细胞比例进行分组:弥漫阳性( $\geq 50\%$ )、部分阳性( $<50\%$ )、阴性( $<1\%$ ),对Ki67采用热点区阳性细胞比例进行分组: $\geq 60\%$ 、 $\geq 30\%$ 且 $<60\%$ 、 $<30\%$ 。

### 1.3 随访

对患者均进行为期8个月的随访,以观察疾病复发率,采取电话随访或病例查询的方式,直至随访期结束。

表1 良性、交界性和恶性叶状肿瘤的组织学特征

Table 1 Histological features of benign, borderline and malignant phyllodes tumors

组织学特征	良性叶状肿瘤	交界性叶状肿瘤	恶性叶状肿瘤 <sup>a</sup>
肿瘤边界	清楚	清楚,局灶可浸润性	浸润性
间质细胞丰富程度	常轻度丰富,可不均匀或弥漫性分布	常中度丰富,可不均匀或弥漫性分布	常显著丰富,弥漫性分布
间质异型性	轻度或无	轻度或中度	显著
核分裂活性	常少;<2.5/mm <sup>2</sup> (<5/10 HPF)	常较多见:2.5~5/mm <sup>2</sup> (5~9/10 HPF)	常丰富:≥5/mm <sup>2</sup> (≥10/10 HPF)
间质过度生长	无	无或非常局限	常有
恶性异源性成分	无	无	可以有
相对于所有乳腺肿瘤分布	不常见	罕见	罕见
占叶状肿瘤的相对比例	60%~75%	15%~26%	8%~20%

注:HPF:高倍镜视野;<sup>a</sup>:虽然这些特征通常可同时观察到,但它们并不总是同时存在。存在恶性异源性成分即可归入恶性叶状肿瘤,而不需要结合其他组织学标准。

### 1.4 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0统计软件进行处理。以( $\bar{x} \pm s$ )形式表示计量资料;以n(%)表示计数资料,采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关性分析进行CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化表达与叶状肿瘤复发率的相关性分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

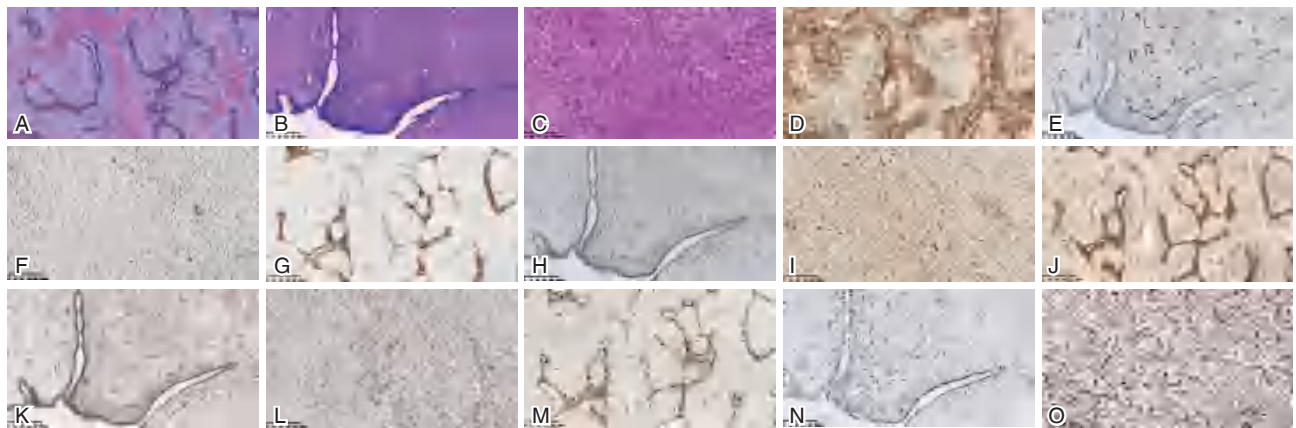
### 2.1 CD34、CD117、BCL-2、Ki67 免疫组化在良性、交界性、恶性叶状肿瘤中表达情况

在乳腺良性、交界性、恶性叶状肿瘤间质细胞中,CD34弥漫表达的阳性率分别为73.08%、6.25%、0.00%,部分表达的阳性率分别为26.92%、87.50%、12.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=55.951, P<0.001$ );CD117弥漫表达的阳性率分别为0.00%、

0.00%、12.50%,部分表达的阳性率分别为0.00%、50.00%、62.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=26.022, P<0.001$ );BCL2弥漫表达的阳性率分别为88.46%、25.00%、37.50%,部分表达的阳性率分别为11.54%、75.00%、37.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=29.044, P<0.001$ );Ki67≥30%且<60%的阳性率分别为0.00%、75.00%、12.50%,Ki67≥60%的阳性率分别为0.00%、0.00%、87.50%,差异有统计学意义( $\chi^2=73.853, P<0.001$ )。见图1、表2。

### 2.2 良性、交界性、恶性叶状肿瘤患者复发率

随访资料显示,良性叶状肿瘤的复发率为0.00%(0/26),交界性叶状肿瘤的复发率为6.25%(1/16),恶性叶状肿瘤的复发率为12.50%(1/8),良性、交界性、恶性叶状肿瘤的复发率逐渐增加。见表3。



注:A为良性叶状肿瘤的HE;B为交界性叶状肿瘤的HE;C为恶性叶状肿瘤的HE;D为良性叶状肿瘤的CD34;E为交界性叶状肿瘤的CD34;F为恶性叶状肿瘤的CD34;G为良性叶状肿瘤的CD117;H为交界性叶状肿瘤的CD117;I为恶性叶状肿瘤的CD117;J为良性叶状肿瘤的BCL-2;K为交界性叶状肿瘤的BCL-2;L为恶性叶状肿瘤的BCL-2;M为良性叶状肿瘤的Ki67;N为交界性叶状肿瘤的Ki67;O为恶性叶状肿瘤的Ki67。A~C: HE, ×100;D~O: SP, ×100。

图1 CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化在良性、交界性、恶性叶状肿瘤中表达情况

Figure 1 The immunohistochemistry expression of CD34, CD117, BCL-2, Ki67 in benign, borderline and malignant phyllodes tumors

表2 CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化在良性、交界性、恶性叶状肿瘤中表达情况 [n(%)]

Table 2 The immunohistochemistry expression of CD34, CD117, BCL-2, Ki67 in benign, borderline and malignant phyllodes tumors [n(%)]

免疫组化表达情况	良性叶状肿瘤 (n=26)	交界性叶状肿瘤 (n=16)	恶性叶状肿瘤 (n=8)	$\chi^2$ 值	P值
CD34 弥漫+ ( $\geq 50\%$ )	19 (73.08)	1 (6.25)	0 (0.00)	55.951	<0.001
部分+ (<50%)	7 (26.92)	14 (87.50)	1 (12.50)		
- (<1%)	0 (0.00)	1 (6.25)	7 (87.50)		
CD117 弥漫+ ( $\geq 50\%$ )	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (12.50)	26.022	<0.001
部分+ (<50%)	0 (0.00)	8 (50.00)	5 (62.50)		
- (<1%)	26 (100.00)	8 (50.00)	2 (25.00)		
BCL2 弥漫+ ( $\geq 50\%$ )	23 (88.46)	4 (25.00)	3 (37.50)	29.044	<0.001
部分+ (<50%)	3 (11.54)	12 (75.00)	3 (37.50)		
- (<1%)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (25.00)		
Ki67 <30%+	26 (100.00)	4 (25.00)	0 (0.00)	73.853	<0.001
$\geq 30\%$ 且 <60%+	0 (0.00)	12 (75.00)	1 (12.50)		
$\geq 60\%$ +	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (87.50)		

表3 良性、交界性、恶性叶状肿瘤患者复发率 [n(%)]

Table 3 Recurrence rate of benign, borderline and malignant phyllodes tumors [n(%)]

分组	n	复发例数(复发率)
良性	26	0(0.00)
交界性	16	1(6.25)
恶性	8	1(12.50)

### 2.3 CD34、CD117、BCL-2、Ki67免疫组化表达与叶状肿瘤复发率的相关性分析

Pearson相关性分析显示:叶状肿瘤中Ki-67的表达与复发率呈正相关( $r=0.871, P=0.032$ ), CD34、BCL2的表达与复发率均呈负相关( $r=-1.000, P<0.001$ ;  $r=-1.000, P<0.001$ ), CD117的表达与复发率不相关( $r=0.723, P=0.482$ )。

## 3 讨论

随着女性需求提高及肿瘤患者年轻化<sup>[8]</sup>,乳腺微创手术标本和穿刺标本愈发常见。就叶状肿瘤而言,在组织破碎的情况下,进行病理分级难度非常大,而病理分级的准确性直接影响患者的手术方式及预后。因此,在组织学基础上,筛选出一些经济实用的免疫标记物协助判断叶状肿瘤的性质迫在眉睫。

CD34在梭形细胞及其肿瘤中均有表达。有文献报道<sup>[9]</sup>,与CD34阳性的孤立性纤维性肿瘤相比,CD34阴性者表现出更显著的核异型性及转移潜能,

提示CD34表达缺失可能预示着疾病进展,是肿瘤去分化的标志。本研究结果显示,随着叶状肿瘤分级增加,CD34表达下降,这与既往研究结果相符<sup>[10]</sup>。

CD117对细胞增殖分化至关重要,其异常表达见于胃肠间质瘤、黑色素瘤、急性髓系白血病、乳腺癌等<sup>[11-12]</sup>,可能与其基因突变致细胞过度增殖有关。有文献报道<sup>[10]</sup>,随着叶状肿瘤分级增加,CD117表达上升。本研究结果与其结论相似。

BCL2与抑制细胞凋亡相关,研究显示<sup>[13]</sup>,RNA可调控BCL2基因进而影响宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌等肿瘤的生物行为。但是关于BCL2与乳腺叶状肿瘤的研究较少,本研究与Moore等<sup>[14]</sup>研究结论类似:BCL-2免疫表达在恶性叶状肿瘤低于在良性和交界性叶状肿瘤。

Ki67是重要的细胞增殖标志物,有文献报道<sup>[15]</sup>,它还能预测肿瘤复发,特别在恶性叶状肿瘤中。Shubham等<sup>[16]</sup>的研究显示,Ki67免疫表达与叶状肿瘤分级相关,尽管其表达在各级叶状肿瘤中存在一定重叠。本研究结果与其结论相似。

本研究进一步将不同级别叶状肿瘤的复发率分别与CD34、CD117、BCL-2、Ki67的免疫表达进行相关性分析,其中,Ki-67的表达与叶状肿瘤复发率呈正相关,即Ki67指数越高,叶状肿瘤复发可能性越大,与张珊珊等<sup>[4]</sup>的研究结果相似。CD34、BCL2则相反,两者表达越低,叶状肿瘤复发可能性越大。而CD117的表达与叶状肿瘤复发率不相关,与Jahangir等<sup>[17]</sup>的研究结果相似。可见,对于Ki67指数高,CD34、BCL2表达低的叶状肿瘤患者,临床要更警惕其肿瘤复发。

由于激素、炎症、组织固定程度等因素存在,免疫组化在使用时存在一定局限性,且上述免疫组化在不同级别叶状肿瘤中的表达存在一定重叠,故单一测定某种免疫指标,可能无法很好地反映病变性质,需要联合应用一组免疫组化,同时结合肿瘤形态学、影像学、临床病史等综合分析得出结论。

综上,随着乳腺微创手术标本和穿刺标本的日益增加,叶状肿瘤的病理分级难度越来越大,而免疫组化CD34、CD117、BCL-2、Ki67联合应用可以在形态学基础上辅助判断叶状肿瘤性质,且CD34、BCL-2、Ki67的免疫表达可能与肿瘤复发存在相关性,联合应用上述免疫组化可能为叶状肿瘤的病理分级提供一些客观指标,从而更好地指导临床诊治。

(下转第13页)



· 论 著 ·

# Lac、PLT及凝血功能检测在重症创伤患者TIC预后中的预测作用

陈少川<sup>1,2</sup> 童华生<sup>1\*</sup> 钱晶<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析乳酸(Lac)、血小板计数(PLT)及凝血功能检测在重症创伤患者创伤性凝血病(TIC)预后中的预测作用。方法 选取2020年1月10日至2022年9月30日惠阳三和医院收治的重症创伤患者150例,按照排除标准,最终筛选118例重症创伤患者,依据TIC诊断标准[ATC值包括APTT或PT延长50%,国际化标准比率(INR)≥1.5,PT比值(患者PT/平均实验室PT)>1.5或者纤维蛋白原<1 g/L]分为对照组80例(重症创伤不并发TIC患者)和研究组38例(重症创伤并发TIC患者)。对比重症创伤患者有无TIC发生人群及不同预后Lac、PLT及凝血功能(PT、APTT、TT、FIB、D-D),采用多元Logistic回归分析重症创伤患者TIC发生的多因素及影响重症创伤患者预后不良的危险因素。结果 观察组Lac、PT、APTT、TT及D-D水平均显著高于对照组,且PLT、FIB水平低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。以患者有无发生TIC设为因变量,Lac、PLT及凝血功能设为自变量,经多元Logistic回归分析显示,Lac、PLT及D-D水平升高是重症创伤患者发生TIC的危险因素( $P<0.05$ )。预后良好组91例,预后不良组27例,两组APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、体温<35度、血红蛋白、血肌酐、Lac、PLT、凝血功能水平比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。多元Logistic回归分析结果显示,APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、Lac、PLT、凝血功能水平是影响重症创伤患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 Lac、PLT及D-D水平异常可影响重症创伤患者TIC发生,且Lac、PLT、凝血功能水平是影响重症创伤患者预后的独立危险因素,通过检测上述指标有利于预后评估。

**[关键词]** Lac; PLT; 凝血功能; 重症创伤; TIC

## The predictive effects of Lac, PLT and coagulation function detection in TIC and prognosis in patients with severe trauma

CHEN Shaochuan<sup>1,2</sup>, TONG Huasheng<sup>1\*</sup>, QIAN Jing<sup>1</sup>

(1.The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515; 2. Huiyang Sanhe Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516211)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive effects of Lactic acid (Lac), Platelet count (PLT) and coagulation function detection in Trauma induced coagulopathy (TIC) and prognosis in patients with severe trauma. **Methods** A total of 150 patients with severe trauma admitted to Huiyang Sanhe Hospital from January 10, 2020 to September 30, 2022 were selected. According to the exclusion criteria, 118 patients with severe trauma were finally screened, and according to the diagnostic criteria [ATC values include APTT or PT elongation of 50%; Internationalization standard ratio (INR) ≥1.5; PT ratio (patient PT/ average lab PT) >1.5 or fibrinogen <1 g/L], they were divided into the control group with 80 cases (patients with severe trauma without TIC complications) and the study group with 38 cases (patients with severe trauma complications TIC). The presence of TIC in patients with severe trauma and different prognosis Lac, PLT and coagulation function (PT, APTT, TT, FIB, D-D) were compared, and Multiple Logistic regression was used to ana-

基金项目:国家自然科学基金(81671896);军事医学创新工程专项(18CXZ032)

作者单位:1.南方医科大学第一临床医学院,广东,广州 510515

2.惠阳三和医院,广东,惠州 516211

\*通信作者:童华生, E-mail: fimmuths@163.com

lyze the multiple factors of TIC occurrence in patients with severe trauma and the risk factors affecting the poor prognosis in patients with severe trauma. **Results** Lac, PT, APTT, TT and D-D levels in observation group were significantly higher than those in control group, and PLT and FIB levels in observation group were lower than those in control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The presence or absence of TIC was set as the dependent variable, and Lac, PLT and coagulation function were set as the independent variables. Multiple Logistic regression analysis showed that increased Lac, PLT and D-D levels were risk factors for TIC in patients with severe trauma ( $P<0.05$ ). There were 91 cases in good prognosis group and 27 cases in bad prognosis group. There were significant differences in APACHE II score, GCS score, ISS score, body temperature  $<35$  degrees, hemoglobin, serum creatinine, Lac, PLT and coagulation function between the two groups ( $P<0.05$ ). Multiple Logistic regression analysis showed that APACHE II score, GCS score, ISS score, Lac, PLT and coagulation function level were independent risk factors affecting the prognosis of patients with severe trauma ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Abnormal levels of Lac, PLT and D-D can affect the occurrence of TIC in patients with severe trauma, and Lac, PLT and coagulation function are independent risk factors affecting the prognosis of patients with severe trauma, the detection of these indicators is beneficial for prognosis assessment.

[KEY WORDS] Lac; PLT; Blood coagulation function; Severe trauma; TIC

重症创伤是指只受伤部位的脏器或骨骼对患者生命造成威胁,如开放性气胸、脏器大出血、严重颅脑损伤、脊髓损伤等一系列疾病均可统称为重症创伤,具有高死亡率、高致残率的特点<sup>[1]</sup>。既往临床主要通过急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 评价患者病情、预后情况,其分值越高,代表病情越严重、预后越不乐观,但是该评分主观意识高,结论存在一定偏倚<sup>[2]</sup>。经临床进一步实践发现,重症创伤患者多合并创伤性凝血病(Trauma induced coagulopathy, TIC),主要表现为凝血功能混乱。基于上述,多位学者认为凝血功能是导致器官功能障碍的直接因素,相关凝血因子可通过激活相应的炎症介质和促炎症介质发生,在重症创伤患者 TIC、预后中具有一定地位,但统一研究也表明凝血功能指标不能清楚反应发病机制,具有局限性<sup>[3]</sup>。然而近年接连有学者表明血乳酸(Lactic acid, Lac)可能参与重症肺炎的发病过程,其是糖代谢中间产物,对机体氧合功能起到调节效能<sup>[4]</sup>。本文旨在分析 Lac、血小板计数(Platelet count, PLT)及凝血功能检测在重症创伤患者 TIC、预后中的预测作用,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月 10 日至 2022 年 9 月 30 日惠阳三和医院收治的重症创伤患者 150 例,按照排除标准:年龄小于 18 岁,ISS 评分小于 16 分,重要数据缺失,如 APTT、PT、INR、FIB、CRP 等;最终筛选 118 例重症创伤患者,其中女 45 例,男 73 例,年龄 23~63 岁,平均年龄(46.29±5.63)岁,受伤到入院时间 18

min~3.5 h,平均受伤到入院时间(2.17±0.54)h,创伤原因:车祸 62 例,坠落伤 31 例,压砸伤 16 例,其他原因 9 例。118 例重症创伤患者依据 TIC 诊断标准 [ATC 值包括 APTT 或 PT 延长 50%,国际化标准比率(Internationalization standard ratio, INR)≥1.5, PT 比值(患者 PT/平均实验室 PT)>1.5 或者纤维蛋白原 <1 g/L]<sup>[5]</sup>分为对照组 80 例(重症创伤不并发 TIC 患者)和研究组 38 例(重症创伤并发 TIC 患者),其中对照组男 47 例,女 33 例,年龄 23~62 岁,平均年龄(45.77±5.26)岁;观察组男 26 例,女 12 例,年龄 22~63 岁,平均年龄(46.71±5.43)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①观察组 TIC 诊断标准符合 2014 年急救与重症监护杂志中 Lee 等发表文章创伤性凝血病第 1 部分:病理生理学和诊断<sup>[5]</sup>;②近期或为未长期使用抗凝、抗血小板药物及免疫抑制剂等;③临床资料齐全。排除标准:①免疫系统异常者;②凝血功能障碍者;③伴有精神、心理疾病,无法正常沟通者。

### 1.2 方法

所有研究对象在患者入院时采用 EDTA 抗凝采血管采集患者静脉血 10 mL,于 3 000 r/m, 4℃条件下离心 20 min,吸取血浆分装于 0.5 mL 的 EP 管,标好日期和序号后置于-80℃的冰箱保存。采用全自动凝血分析仪(希森美康公司 CS-5100)检测凝血功能水平,包括凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thrombin time, APTT)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)、纤维蛋白原浓度(Fibrinogen concentra-

tion, FIB)及D-二聚体(D-Dimer, D-D);采用比色法检测血清Lac水平;应用迈瑞全自动血细胞分析仪检测PLT。

### 1.3 观察指标

对比对照组和观察组Lac、PLT及凝血功能(PT、APTT、TT、FIB、D-D);采用多元Logistic回归分析重症创伤患者TIC发生的多因素;患者出院后,采用电话、上门等方式进行3个月随访,随访时间截止2022年12月,根据随访期间情况分析患者随访情况,分为预后良好组(无死亡、出院后生活质量优良)、预后不良组(死亡,出院后生活质量差);对比不同预后情况的临床资料,主要包括性别、年龄、APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、体温 $<35$ 度、血红蛋白、血肌酐、Lac、PLT、凝血功能

水平;采用多元Logistic回归分析影响重症创伤患者预后不良的危险因素。

### 1.4 统计学分析

数据分析采用SPSS 23.0软件处理;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析影响重症创伤患者预后不良的危险因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Lac、PLT及凝血功能

观察组Lac、PT、APTT、TT及D-D水平均显著高于对照组,且PLT、FIB水平低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组Lac、PLT及凝血功能( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Lac, PLT and blood coagulation function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Lac(mmol/L)	PLT( $\times 10^9/L$ )	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(ng/mL)
对照组	80	1.63 $\pm$ 1.05	199.49 $\pm$ 20.21	12.37 $\pm$ 3.61	35.27 $\pm$ 8.62	16.38 $\pm$ 2.71	3.94 $\pm$ 1.88	121.17 $\pm$ 13.64
观察组	38	3.29 $\pm$ 2.18	182.21 $\pm$ 16.09	18.82 $\pm$ 5.14	70.02 $\pm$ 11.46	22.94 $\pm$ 4.06	2.61 $\pm$ 1.05	198.25 $\pm$ 15.71
<i>t</i> 值		5.596	4.617	7.870	18.339	10.395	4.064	27.296
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.2 分析影响重症创伤患者发生TIC的多因素

以患者有无发生TIC设为因变量,Lac、PLT及凝血功能设为自变量,经多元Logistic回归分析显示,Lac、PLT及D-D水平升高是重症创伤患者发生TIC的危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 影响重症创伤患者发生TIC的多因素

Table 2 Multiple factors affecting the occurrence of TIC in patients with severe trauma

因素	回归系数	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI)值	<i>P</i> 值
Lac	0.096	0.040	5.929	1.101(1.019~1.190)	0.015	
PLT	0.051	0.021	5.553	1.052(1.009~1.097)	0.018	
D-D	0.005	0.002	8.525	1.005(1.002~1.008)	0.004	

### 2.3 不同预后临床资料

预后良好组91例,预后不良组27例,两组性别、年龄比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。两组APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、体温 $<35$ 度、血红蛋白、血肌酐、Lac、PLT、凝血功能水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 影响重症创伤患者预后相关因素分析

多元Logistic回归分析结果显示,APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、Lac、PLT、凝血功能水平是影响重症创伤患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表4。

表3 不同预后情况临床资料比较 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

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

因素	预后良好组 ( <i>n</i> =91)	预后不良组 ( <i>n</i> =27)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	55/36	18/9	0.342	0.558
年龄(岁)	46.88 $\pm$ 10.92	43.07 $\pm$ 10.63	1.601	0.112
APACHE II评分(分)	12.94 $\pm$ 4.27	20.07 $\pm$ 5.49	7.116	$<0.001$
GCS评分(分)	12.13 $\pm$ 4.53	5.11 $\pm$ 2.41	7.718	$<0.001$
ISS评分(分)	29.87 $\pm$ 4.26	36.54 $\pm$ 6.72	6.186	$<0.001$
体温 $<35$ 度( <i>n</i> )	5(5.00)	8(29.62)	12.372	$<0.001$
血红蛋白(g/L)	10.88 $\pm$ 4.04	7.53 $\pm$ 3.41	3.911	$<0.001$
血肌酐( $\mu$ mol/L)	73.22 $\pm$ 11.24	91.08 $\pm$ 14.36	6.785	$<0.001$
Lac(mmol/L)	1.50 $\pm$ 0.25	4.40 $\pm$ 1.42	18.706	$<0.001$
PLT( $\times 10^9/L$ )	196.58 $\pm$ 16.38	184.95 $\pm$ 11.29	3.449	$<0.001$
PT(s)	11.55 $\pm$ 4.84	24.21 $\pm$ 6.27	11.120	$<0.001$
WBC( $\times 10^9/L$ )	17.75 $\pm$ 6.94	15.53 $\pm$ 7.54	1.430	0.155
APTT(s)	52.42 $\pm$ 3.28	73.24 $\pm$ 7.12	21.399	$<0.001$
TT(s)	17.71 $\pm$ 1.05	24.18 $\pm$ 3.69	14.935	$<0.001$
FIB(g/L)	3.71 $\pm$ 1.94	2.01 $\pm$ 0.32	4.521	$<0.001$
D-D(ng/mL)	132.32 $\pm$ 7.24	203.27 $\pm$ 9.33	41.733	$<0.001$

## 3 讨论

关于TIC的病理生理和发病机制,与传统观念不同,现在认为TIC是多种因素共同作用的结果,其中涉及损伤严重程度、失血、凝血、凝血底物消耗、纤溶、低温度、低钙血症、酸中毒及机体对创伤及后续

表4 影响重症创伤患者预后相关因素分析

Table 4 Analysis of factors related to prognosis of patients with severe trauma

因素	$\beta$ 值	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
APACHE II 评分( $\leq 15$ 分=0, $>15$ 分=1)	2.578	0.698	5.743	2.139(1.207~6.625)	0.017
GCS 评分( $>10$ 分=0, $\leq 10$ 分=1)	0.152	0.073	4.385	1.164(1.008~1.343)	0.036
ISS 评分( $\leq 30$ 分=0, $>30$ 分=1)	0.092	0.040	5.199	1.096(1.013~1.185)	0.023
Lac(0.5~1.7 mmol/L=0, $>1.7$ mmol/L 分=1)	1.606	0.735	4.770	4.982(1.179~21.043)	0.029
PLT(实测值)	0.133	0.053	6.363	1.142(1.030~1.267)	0.012
PT(实测值)	0.005	0.002	5.380	1.005(1.001~1.008)	0.020
APTT(实测值)	0.674	0.265	6.147	2.016(1.152~3.487)	$<0.001$
TT(实测值)	0.827	0.354	7.135	2.341(1.107~4.911)	0.019
FIB(实测值)	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169~3.495)	0.021
D-D(实测值)	0.754	0.341	6.269	2.134(1.037~4.251)	$<0.001$

治疗的反应<sup>[6]</sup>。然而正是由于重症创伤患者TIC复杂、多变的发病机制,且临床特征缺乏特异性,导致很难完全了解影响重症创伤患者TIC的危险因素,对临床治疗、改善预后造成障碍。TIC病理生理机制主要为组织损伤和休克协同激发内皮细胞、免疫系统、血小板和凝血系统的活化,而致命的三联症(凝血病、低温和酸中毒)则加重了这些活化<sup>[7]</sup>。研究认为上述症状的出现仅可表明TIC的发生,被临床视为重症创伤患者入院时的动态症状监测,而不能评估静态症状。同一研究也证实凝血与抗凝血功能障碍是引发TIC发生的核心因素<sup>[8]</sup>。TIC发展早期,低凝状态是出血,而后期TIC特点是高凝状态,其与静脉血栓栓塞及多器官衰竭有一定相关性,会直接或间接损伤内皮细胞及血小板,通过两种途径进行,其一诱导组织因子激活外源性凝血系统,其二使凝血功能合成能力下降,且阻碍凝血级联反应中间产物的功能<sup>[9]</sup>。当前临床凝血指标主要以凝血功能四项(PT、APTT、TT、FIB)为主,其次包括PLT、D-D。PT主要反应外源性凝血是否正常,APTT延长则代表内源性凝血因子处于异常状态,TT是检测凝血、抗凝及纤维蛋白溶解系统功能,FIB主要由肝脏合成,体内FIB水平上升,说明血液此时可能正处于高凝状态,D-D本身是纤维蛋白降解产物,具有反应纤维蛋白溶解功能的作用,其水平升高代表体内存在高凝状态和继发性纤维蛋白亢进,临床可用其评估人体血栓相关疾病<sup>[10]</sup>。针对多数TIC患者而言PLT基本维持在参考范围内,但整体水平处于下降,笔者推断是因为血小板和内皮细胞相互作用。另外,休克和酸中毒是TIC发生的直接因素,针对此临床着重在于检测氧代谢指标、组织灌注等方面<sup>[11]</sup>。然而Lac是体内糖代谢的中间产物,对氧代谢、组织灌注评估具有重要意义,且处于特定病理情况下,会引起组织缺氧,引发Lac上升,

从而导致乳酸中毒<sup>[12]</sup>。国外有文献报道通过检测Lac水平可提示潜在疾病的严重程度<sup>[13]</sup>。本次研究显示,观察组Lac、PT、APTT、TT及D-D水平均显著高于对照组,且PLT、FIB水平低于对照组,但经多元Logistic回归分析显示,Lac、PLT及D-D水平升高是重症创伤患者发生TIC的危险因素,原因可能是常见凝血功能四项仅能判断出血风险,对于纤维活性、血栓强度难以作出准确判断;而D-D水平升高与重症创伤应激导致的消耗性低凝血状态存在联系,而患者肝脏会提高相应的凝血成分输出。另一方面,研究显示在重症创伤患者中Lac水平升高,与创伤患者预后具有一定联系<sup>[14]</sup>。多个研究提示血小板聚集抑制率升高与TIC预后显著相关,甚至是预测TIC死亡率的最早期和最敏感指标之一;且提出可能的机制分为两方面,一方面机体对促凝因子起到平衡调节;另一方面高活性水平的血小板首先被凝血过程使用,将活性较低的血小板留在循环中。早期触发的凝血系统功能混乱也可能对重症创伤患者预后产生影响<sup>[15]</sup>。有研究报道D-D水平越上升,其死亡概率越大,且提出D-D水平可评估重症创伤患者预后情况<sup>[16]</sup>。本次研究显示多元Logistic回归分析结果显示,APACHE II评分、GCS评分、ISS评分、Lac、PLT、凝血功能水平是影响重症创伤患者预后的独立危险因素,说明通过监测上述指标对于治疗方案提供多种思路,且有利于改善患者预后。

综上所述,Lac、PLT及D-D水平异常可影响重症创伤患者TIC发生,且Lac、PLT、凝血功能水平是影响重症创伤患者预后的独立危险因素,通过检测上述指标有利于预后评估。

#### 参考文献

- [1] Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, et al. Fluid resuscitation in multiple trauma patients [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24:202-208.

- [2] 张丰, 倪海滨, 吕汪涓, 等. 血红蛋白在评估创伤性脑损伤患者预后中的临床意义[J]. 浙江医学, 2021, 43(5):534-536.
- [3] 王刚. 早期凝血功能检测对中重型颅脑损伤患者损伤程度及预后判断的临床价值[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2019, 32(1):38-41.
- [4] 刘青云. 多发骨折创伤患者凝血功能及血小板参数检测对预防血栓相关并发症的意义[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(2):286-287.
- [5] Lee P, Linda M. Traumatic coagulopathy-Part 1: Pathophysiology and diagnosis[J]. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2014, 24(1):63-74.
- [6] 李俊, 刘朝杰, 李宁秀, 等. 生命质量评价量表SF-36中国量化标准研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2001, 32(1):36-38, 47.
- [7] 张晓燕, 朱晶, 王瑞兰, 等. 急诊重症创伤患者发生创伤性凝血病的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(7):553-557.
- [8] Brohi K. Trauma induced coagulopathy [J]. JR Army Med Corps, 2009, 155:320-322.
- [9] 王建锋, 张琼. 血栓弹力图仪在危重症创伤出血患者凝血功能监测的应用[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5):800-801.
- [10] 邓淑萍, 邱红, 王斌, 等. 重症创伤患者早期死亡危险因素分析[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(10):771-774, 780.
- [11] Rani P, Panda NB, Hazarika A, et al. Incidence and Outcome in Patients with Isolated Traumatic Brain Injury in a Level I Trauma Care Center in India[J]. Asian J Neurosurg, 2019, 14(4):1175-1180.
- [12] Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature[J]. Ann Surg, 2011, 254:10-19.
- [13] 余倩, 江利冰, 高建波. APACHE II评分和TRISS评分预测ICU创伤患者预后的Meta分析[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(1):59-63.
- [14] Marc M. Challenges to improving patient outcome following massive transfusion in severe trauma[J]. Expert review of hematology, 2020, 13(4):323-330.
- [15] 赵丽娜, 朱华栋, 李毅. 基于MIMIC-III数据库的血小板计数相关的列线图对重症患者预后的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(1):78-84.
- [16] Thaddeus JP, Katherine C, William A, et al. Venoarterial Extracorporeal Life Support Utilization in a Pediatric Trauma Patient Following a Severe Dog Mauling [J]. Pediatric emergency care, 2020, 36(2):E99-E101.

(上接第8页)

## 参考文献

- [1] Lissidini G, Mule A, Santoro A, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review [J]. Pathologica, 2022, 114(2):111-120.
- [2] WHO Classification of Tumors Editorial Board. Breast tumors (WHO classification of tumors series, 5th ed) [M]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019: 172-176.
- [3] Noordman PCW, Klioueva NM, Weimann MN, et al. Phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 57 cases [J]. Breast Cancer Res Tr, 2020, 181(2):361-367.
- [4] 张珊珊, 祁晓莉, 秦云, 等. Ki-67, CD34,  $\alpha$ -SMA, Desmin在乳腺叶状肿瘤患者中的表达及其与预后的相关性[J]. 医学综述, 2020, 26(14):2855-2865.
- [5] Zhang L, Yang C, Pfeifer JD, et al. Histopathologic, immunophenotypic, and proteomics characteristics of low-grade phyllodes tumor and fibroadenoma: more similarities than differences[J]. NPJ Breast Cancer, 2020, 6:27.
- [6] Li JJX, Tse GM. Core needle biopsy diagnosis of fibroepithelial lesions of the breast: a diagnostic challenge [J]. Pathology, 2020, 52(6):627-634.
- [7] Jara-Lazaro AR, Akhilesh M, Thike AA, et al. Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms[J]. Histopathology, 2010, 57(2):220-232.
- [8] Efaled B, Ebang GA, Tahiri L, et al. Phyllodes tumors of the breast: clinicopathological analysis of 106 cases from a single institution[J]. Breast Dis, 2018, 37(3):139-145.
- [9] Dermawan JK, Rubin BP, Kilpatrick SE, et al. CD34-negative solitary fibrous tumor a clinicopathologic study of 25 cases and comparison with their CD34-positive counterparts [J]. AM J Surg Pathol, 2021, 45(12):1616-1625.
- [10] 刘宇琼, 张敏, 黄会粉, 等. CD34, CD10, CD117在乳腺叶状肿瘤病理诊断中的作用[J]. 肿瘤基础与临床, 2018, 31(6):535-537.
- [11] Radu A, Bejenaru C, Tolea I, et al. Immunohistochemical study of CD117 in various cutaneous melanocytic lesions [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1):78.
- [12] El-Meligui YM, Abd Elrhman HE, Salahuddin A, et al. Correlation Study on HLA-DR and CD 117 (c-Kit) Expressions: Its Prognosis and Treatment Response in Acute Myeloid Leukemia Patients [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2021, 14:381-393.
- [13] 秦少杰, 刘清媛, 唐振宁, 等. miR-509-3p靶向BCL2基因调控乳腺癌细胞增殖、侵袭、迁移及凋亡的分子机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23):5769-5774.
- [14] Moore T, Lee AH. Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast[J]. Histopathology, 2001, 38(1):62-67.
- [15] Mohd Ali NA, Nasaruddin AF, Mohamed SS, et al. Ki67 and P53 Expression in Relation to Clinicopathological Features in Phyllodes Tumour of the Breast [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(9):2653-2659.
- [16] Shubham S, Ahuja A, Bhardwaj M, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67, p53, and CD10 in phyllodes tumor and their correlation with its histological grade [J]. J Lab Physicians, 2019, 11(4):330-334.
- [17] Jahangir S, Loya A, Mushtaq S, et al. CD117/c-KIT Expression in Phyllodes Tumor of the Breast and Its Correlation With Morphology and Clinical Outcome [J]. Cureus, 2021, 13(5):14914.

## 儿童社区获得性肺炎病例病原谱分析

黄小燕<sup>1\*</sup> 东建亭<sup>2</sup> 曾宪鳌<sup>3</sup>

**【摘要】目的** 分析珠海市金湾区2018至2019年儿童社区获得性肺炎病例的病原体谱结果,总结病原流行病学特征,为新发病例的诊治提供依据。**方法** 回顾性分析2018年12月至2019年11月在珠海市金湾区住院,符合儿童社区获得性肺炎诊断的805例患儿咽拭子标本,通过多重PCR和Luminex液相芯片杂交进行13种呼吸道病原体的核酸检测,对结果按照患儿年龄进行分组统计分析,各分组年龄区间为0~6月龄、6~12月龄、1~3周岁、3~7周岁、7周岁以上。**结果** 580例患儿咽拭子的病原体核酸检测为阳性;235例患儿检出两或以上病原体核酸阳性;检出率最高的前3种病原体分别是肺炎链球菌(SP)、呼吸道合胞病毒(RSV)和肺炎支原体(MP)。RSV在1岁以下低龄患儿中常见;ADV和MP在1岁以上患儿中检出率更高;其他病原体在各年龄组分布比较平均。大多数季节特异的病原体如SP、HRV、MC、ADV、RSV检出高峰在春季(1~3月份)和冬季(10~12月),但也有少部分如Hi和MP有独立的流行规律,在非检出高峰时段流行。**结论** 在临床诊断和治疗中,应注意病原体流行的季节性变化、不同年龄组常见病原体的差异以及多种病原体的感染。

**【关键词】** 多重PCR;液相芯片杂交技术;儿童社区获得性肺炎;病原体;儿童

### Pathogen spectrum surveillance of children with community acquired pneumonia

HUANG Xiaoyan<sup>1\*</sup>, DONG Jianting<sup>2</sup>, ZENG Xianqiao<sup>3</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Department of Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital (Zhuhai Jinwan Central Hospital), Zhuhai, Guangdong, China, 519041; 2. Department of Pediatrics, Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital (Zhuhai Jinwan Central Hospital), Zhuhai, Guangdong, China, 519041; 3. Guangzhou Daan Clinical Laboratory Center, Yunkang Group, Guangzhou, Guangdong, China, 510670)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the pathogen spectrum results of community-acquired pneumonia cases among children in Jinwan District, Zhuhai City from 2018 to 2019, and summarize the epidemiological characteristics of the pathogens, to provide a basis for the diagnosis and treatment of new cases. **Methods** Throat swabs of 805 children hospitalized in Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital (Zhuhai Jinwan Central Hospital) from December 2018 to November 2019 were collected, all of whom were diagnosed community acquired pneumonia according to their clinical symptoms. The nucleic acid of 13 respiratory tract pathogens was detected by multiplex PCR and liquid chip technology. The results were analyzed statistically according to the age groups of 0~6 months, 6~12 months, 1~3 years, 3~7 years and >7 years. **Results** 580 throat swabs were detected positive, while 235 were detected two or more pathogens-positive. Among the 13 pathogens, the 3 most common pathogenic etiologies were streptococcus pneumoniae (SP) respiratory syncytial virus (RSV) and mycoplasma pneumonia (MP). RSV was popular in children younger than 1 years old while ADV and MP were detected more frequently in children elder than 1 year. And the other 10 pathogens are more evenly distributed across all age groups. Detection peaks of most season-specific pathogen such as SP, HRV, MC, ADV, and RSV are at spring (January-March) and winter (October-December), but Hi and

作者单位:1. 广东省人民医院珠海医院(珠海市金湾中心医院)检验科,广东,珠海 519041

2. 广东省人民医院珠海医院(珠海市金湾中心医院)儿科,广东,珠海 519041

3. 广州达安临床检验中心,广东,广州 510670

\*通信作者:黄小燕, E-mail: 948992847@qq.com

MP have independent epidemiological pattern, which are prevalent during non-detection peak hours. **Conclusion** In clinical diagnosis and treatment, attention should be paid to the seasonal variation of pathogen prevalence, the difference of common pathogens among age groups and the infection of multiple pathogens.

**[KEY WORDS]** Multiplex PCR; Liquid chip technology; Community acquired pneumonia; Pathogens; Children

儿童社区获得性肺炎(Community Acquired Pneumonia, CAP)是我国5岁以下儿童的主要致死疾病,该病大部分缺乏特征性的临床症状,需要借助病原学方法才能确诊;但传统的病原体分离培养和免疫学方法存在很多缺陷,难以及时准确地发现病原体<sup>[1-2]</sup>。本研究回顾性分析了805例于2018年12月到2019年11月在广东省人民医院珠海医院(珠海市金湾中心医院)就诊,符合儿童社区获得性肺炎诊断且其呼吸道标本采用多重PCR和Luminex液相芯片杂交技术进行了13种常见呼吸道病原体核酸检测的患儿的数据。通过对不同季节和年龄组的病原体谱分析,总结流行病规律,希望借此帮助临床医生形成更准确的临床诊断,使患儿获得更好的治疗。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2018年12月至2019年11月在广东省人民医院珠海医院(珠海市金湾中心医院)就诊,符合儿童CAP诊断并进行了13种常见呼吸道病原体核酸检测的805例患儿的资料。其中,男性475例,女性330例;0~6月龄患儿85例(10.56%),6~12月龄患儿162例(20.12%),1~3周岁患儿267例(33.17%),3~7周岁患儿226例(28.07%),7周岁以上患儿65例(8.07%),中位数年龄为2岁。诊断标准依据《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)》和《儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)》<sup>[2]</sup>。

## 1.2 方法

### 1.2.1 标本采集

患儿咽拭子置于样品保存管中,冷藏(2~8℃)保存,并在2小时内冷藏运输实验室进行检测。

### 1.2.2 实验室检测

由广州达安临床检验中心实验室完成,试剂盒覆盖的病原体包括7种DNA病原:AdV、hBoV、MP、Hi、BP、MC、SP和6种RNA病毒:RSV、hMPV、FluA、FluB、PIV和HRV。采用启动液相芯片检测仪(美国Luminex公司,型号:Mag-Pix50)检测。

### 1.3 数据分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用t检验,计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,采用Fisher确切概率法检验,对各年龄组的儿童住院肺炎病例的病原谱进行分析和比较。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病原学检测结果

在805例儿童CAP患儿中,病原体核酸阳性的患儿为580例(72.05%),检出两种或以上病原体核酸阳性的患儿为235例(29.19%)。在检测覆盖的13种病原体中,检出率最高的3种病原体分别是肺炎链球菌(SP)242例(30.06%)、呼吸道合胞病毒(RSV)118例(14.66%)和肺炎支原体(MP)101例(12.55%);而混合感染率排名前5的病原体分别是SP(18.88%)、RSV(8.49%)、MC(8.32%)、Hi(7.33%)和MP(5.96%)。见表1。

表1 805例患儿下呼吸道感染标本病原体感染率结果 [n(%)]

Table 1 Infection rates of pathogens in 805 children with lower respiratory tract infections [n(%)]

多重感染	BP	HRV	hBoV	SP	MP	PIV	RSV	MC	FluA	FluB	Hi	hMPV	AdV
1种病原体	2(0.25)	25(3.11)	2(0.25)	90(11.18)	53(6.58)	22(2.73)	46(5.71)	13(1.61)	13(1.61)	7(0.87)	21(2.61)	10(1.24)	41(5.09)
两种病原体	0(0.00)	21(2.61)	6(0.75)	112(13.91)	37(4.6)	19(2.36)	48(5.96)	40(4.97)	16(1.99)	5(0.62)	37(4.6)	9(1.12)	12(1.49)
3种病原体	2(0.25)	8(0.99)	2(0.25)	39(4.84)	10(1.24)	6(0.75)	23(2.86)	26(3.23)	2(0.25)	6(0.75)	20(2.48)	4(0.5)	8(0.99)
≥4种病原体	0(0.00)	1(0.12)	0(0.00)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	1(0.12)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.25)	0(0.00)	0(0.00)
合计	4(0.5)	55(6.83)	10(1.24)	242(30.06)	101(12.55)	48(5.96)	118(14.66)	80(9.94)	31(3.85)	18(2.24)	80(9.94)	23(2.86)	61(7.58)
混合感染率	2(0.25)	30(3.73)	8(0.99)	152(18.88)	48(5.96)	26(3.23)	72(8.94)	67(8.32)	18(2.24)	11(1.37)	59(7.33)	13(1.61)	20(2.48)

注:混合感染率=某种病原体检出阳性数中检出2种及以上其他病原体的例数/病原体检出阳性总数×100%。

## 2.2 不同年龄组的病原体检出情况

在0~6月龄、6~12月龄和1~3周岁的患儿中,检出率最高的是RSV,检出率分别达到30.59%、22.22%和17.6%;而3周岁以上患儿中RSV检出率大幅下降,不足10%,总体呈现低年龄感染的特点。SP在3~7周岁组检出率最高,达到31.42%,在除0~6月龄组外的其他年龄组的患儿中检出率达到20%以上;然而在0~6月龄仅检出10例

(11.76%),检出率明显低于其他年龄组。在>7周岁组检出率最高的是MP,阳性患儿占比29.23%;它与SP的感染特点接近,即随着年龄增加检出率上升。另外要特别注意的是,Adv在大于3岁的两个年龄组(3~7周岁组和>7周岁组)检出率均超过10%,而在低龄组的检出率较低,感染规律与MP类似。13种呼吸道病原体在各年龄组中的检出率见表2。

表2 不同年龄组下呼吸道感染患儿的病原体检测结果 [n(%)]

Table 2 Pathogen detection results of children with lower respiratory tract infection in different age groups [n(%)]

项目	0~6月(n=85)	6~12月(n=162)	1~3周岁(n=267)	3~7周岁(n=226)	>7周岁(n=65)	合计	$\chi^2$ 值	P值
BP	2(2.35)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.88)	0(0.00)	4(0.50)	9.08	0.06
HRV	4(4.71)	14(8.64)	22(8.24)	13(5.75)	2(3.08)	55(6.83)	4.12	0.39
hBoV	0(0.00)	5(3.09)	4(1.50)	1(0.44)	0(0.00)	10(1.24)	7.70	0.10
SP	10(11.76)	46(28.40)	100(37.45)	71(31.42)	15(23.08)	242(30.06)	22.39	<0.01 <sup>a</sup>
MP	7(8.24)	6(3.70)	29(10.86)	40(17.70)	19(29.23)	101(12.55)	35.63	<0.01 <sup>a</sup>
PIV	8(9.41)	16(9.88)	16(5.99)	8(3.54)	0(0.00)	48(5.96)	12.72	0.01 <sup>a</sup>
RSV	26(30.59)	36(22.22)	47(17.60)	8(3.54)	1(1.54)	118(14.66)	57.78	<0.01 <sup>a</sup>
MC	8(9.41)	22(13.58)	31(11.61)	19(8.41)	0(0.00)	80(9.94)	11.03	0.03 <sup>a</sup>
FluA	1(1.18)	5(3.09)	12(4.49)	10(4.42)	3(4.62)	31(3.85)	2.50	0.65
FluB	0(0.00)	1(0.62)	4(1.50)	9(3.98)	4(6.15)	18(2.24)	12.27	0.02 <sup>a</sup>
Hi	14(16.47)	16(9.88)	29(10.86)	17(7.52)	4(6.15)	80(9.94)	6.82	0.15
hMPV	4(4.71)	8(4.94)	5(1.87)	6(2.65)	0(0.00)	23(2.86)	6.45	0.17
Adv	1(1.18)	1(0.62)	15(5.62)	34(15.04)	10(15.38)	61(7.58)	41.29	<0.01 <sup>a</sup>

注:理论值小于5的格子数过多,采用Fisher确切概率法;<sup>a</sup>P<0.05,表示病原体检出率存在组间差异。

## 2.3 各病原体检出率的季节变化

在13种病原体中,呈明显季节变化的病原体有SP、HRV、MP、RSV、MC、HI和ADV。SP的检出率在2月份和11月份有两个明显的检出高峰,检出率均大于40%;在7~9月份则维持在较低水平,形成波谷。HRV检出高峰在10月份,检出率接近20%。与其类似的是MP、MC、ADV和MP在7~10月也维持较高检出率,达到20%以上;MC检出高峰期则是10~11月份;Adv的检出率从1月份开始缓慢上升,在11月份达到峰值,接近20%。与MP、MC和ADV相反,RSV的检出高峰在1~3月份;随后一直维持在较低的检出水平。Hi的检出率亦呈现明显的季节性,5月份达到高峰,之后缓慢下降,在8月份之后维持一个较低的水平。另外的6种病原体BP、hBoV、PIV、FluA、FluB和hMPV无明显的季节变化规律。13种病原体详细的季节变化规律见图1。

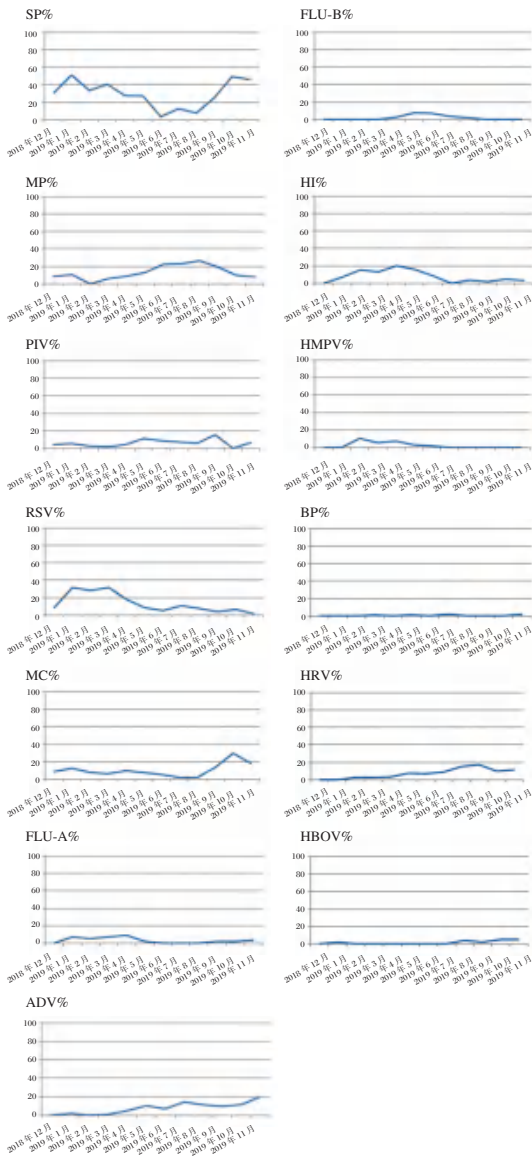
## 3 讨论

CAP是我国儿童的常见病,其致病病原体多样。在临床上,通过临床症状和影像学资料往往难以判别致病病原体,需要依靠病原学方法进行

病原体的确诊。在805例纳入研究的患儿中,病原体核酸阳性的患儿为580例(72.05%),检出两种或以上病原体核酸阳性的患儿为235例(29.19%)。混合感染(两种或以上病原体)对低龄儿童有更高的偏好性<sup>[2]</sup>;与单一病原体相比,在临床上往往预示更严重的临床症状和更差的预后。本研究中混合感染前5位的致病微生物中的SP、MP、MC和Hi皆为疾病条件致病微生物。该类微生物通常定植于健康人群的呼吸道粘膜中,在原发感染出现或机体免疫力下降之后引起继发性感染。依赖传统检测手段对原发感染病原体进行检测,往往会导致对此类微生物漏诊而延误病情<sup>[3-6]</sup>。

本研究通过对各年龄组的患儿的病原体谱进行分析,发现随着年龄组的生长,FluB、MP、MC、Adv和SP均呈现检出率逐步升高的趋势;而RSV、PIV的检出率则呈现比较明显的下降趋势。对缺乏病原学检测手段的基层医院或边远地区的儿科临床医生,可参考上述病原体年龄组间差异结果。在选择经验性的治疗组合前,根据不同年龄段儿童的病原体谱特征,合理用药,提高临床诊断过程的效率。





注:横坐标代表病原体检出的月份,纵坐标代表病原体检出的比率。

图1 805例患儿标本中13种呼吸道病原体检出率的季节分布特点

Figure 1 Theseasonal distribution of 13 respiratory pathogens in 805 children

本研究亦表明 SP、MP、HRV、RSV、Adv、MC 和 Hi7 种病原体的检出率呈明显季节变化规律; RSV 检出高峰出现在3月份; SP 的检出率在2月份和11月份有两个明显的检出高峰; Hi 检出率在5月份达到高峰; MP 在7~10月也维持较高检出率; HRV、MC 和 ADV 的检出高峰期均是10~12月份。大部分病原体的发病规律与孙志豪等人2017~2018年在东莞地区的研究结果类似,提示珠三角地区邻近区域相近年份的监测结果,可为区域内的疾病流行病学情况提供借鉴<sup>[7-9]</sup>。

综上所述,基于液相芯片法的流式PCR技术检测通量更大,与传统培养或免疫学方法相比,具有更高的检出率,可大规模运用于CAP监测项目,使患者获益<sup>[10-13]</sup>。但该检测技术对实验室和人员场地要求较高,在基层医院不能开展,这限制了该技术的运用;同时,检测结果的特异性不如传统的病原学分离培养方法。本研究结果提示,临床医生在临床诊疗活动中应注意病原体混合感染对患者疾病影响,病原体流行的季节变化,年龄组常见病原体差异等流行病学规律;从而更快地锁定感染病原体,合理选择药物,使患儿获得更好的治疗。

### 参考文献

- [1] 隋竑,王大燕,舒跃龙. 呼吸道病毒多病原检测技术研究进展[J]. 病毒学报, 2013, 29(2): 238-244.
- [2] 中华人民共和国国家健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 编辑委员会中华儿科杂志. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013修订)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 745-752.
- [4] 宁桂军, 王旭霞, 刘世文, 等. 2015-2016年甘肃省白银市5岁以下儿童社区获得性肺炎疾病负担回顾性调查[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(1): 18-21+12.
- [5] 董泽丰, 郑田利, 范雪佳, 等. 2011-2013年成都地区发热呼吸道症候群住院患儿鼻病毒流行病学特征[J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42(1): 177-181.
- [6] 胡云鸽, 刘泉波. 儿童百日咳247例临床特点及重症百日咳危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 684-689.
- [7] 陈翊, 连广琬, 张莹莹, 等. 2012至2013年广州地区儿童社区获得性肺炎病原学分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014(6): 521-525.
- [8] 刘慧, 肖新才, 陆剑云, 等. 2009-2012年广州市社区获得性肺炎流行特征和病原学研究[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(12): 1089-1094.
- [9] 孙志豪, 张荣华, 钟超珍. 东莞市2017-2018年儿童下呼吸道感染病例监测结果[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(4): 329-337.
- [10] Kuriakose T, Hilt DA, Jackwood MW. Detection of avian influenza viruses and differentiation of H5, H7, N1, and N2 subtypes using a multiplex microsphere assay[J]. Avian Dis, 2012, 56(1): 90-96.
- [11] Wu W, Tang YW. Emerging molecular assays for detection and characterization of respiratory viruses[J]. Clin Lab Med, 2009, 29(4): 673-693.
- [12] 袁翊, 陈文碧, 刘靳波, 等. 儿童下呼吸道临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 552-557.
- [13] 黎俊宏, 姚萍, 李琼, 等. 多重PCR液相芯片技术在腹泻病原体检测中的应用[J]. 现代预防医学, 2017, 44(18): 3390-3394.

# 特发性矮小症患儿血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 变化及与重组人生长激素治疗效果的相关性

牛文忠\* 吴琼 陈朴 李正一 张贵春 赵丽丽 丁显春

**[摘要]** **目的** 分析特发性矮小症(ISS)患儿血清骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)变化及与重组人生长激素(rhGH)的相关性。**方法** 选取南阳市中心医院2019年6月至2021年3月间97例ISS患儿为ISS组,纳入同期来院体检的100名健康体检儿童资料为健康对照组,比较两组受试者一般临床资料及血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平,分析血清BAP、IGF-1及IGFBP-3对ISS的诊断价值。ISS组患儿入院后均给予rhGH治疗,治疗12个月后,根据治疗效果将ISS组患儿分为显效组、有效组和无效组,比较三组患儿血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平。**结果** ISS组和健康对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),ISS组身高、体重、BAI、BAD均显著低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平均显著低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC分析显示,血清BAP、IGF-1及IGFBP-3单独及联合诊断小儿ISS的AUC分别为0.928、0.968、0.921、0.973,敏感度为97.0%、87.0%、82.0%、87.7%,特异度为91.8%、94.8%、93.8%、95.2%,联合诊断价值更高。rhGH治疗12个月后,血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平:显效组>有效组>无效组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** ISS患儿血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平均显著偏低,三者可作为ISS临床诊断和rhGH治疗的疗效评估指标。

**[关键词]** 特发性矮小症;骨特异性碱性磷酸酶;胰岛素样生长因子1;胰岛素样生长因子结合蛋白3

## Changes of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 in children with idiopathic short stature and their correlation with the therapeutic effect of recombinant human growth hormone

NIU Wenzhong\*, WU Qiong, CHEN Pu, LI Zhengyi, ZHANG Guichun, ZHAO Lili, DING Xianchun

(Department of Pediatric Nephrology/Endocrinology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes of serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) in children with idiopathic short stature (ISS) and their correlation with the therapeutic effect of recombinant human growth hormone (rhGH). **Methods** 97 children with ISS in Nanyang Central Hospital between June 2019 and March 2021 were selected as the ISS group, and 100 healthy children who received physical examination during the same period were included as the healthy group. The general clinical data and the levels of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 were compared between the two groups of subjects, and the diagnostic value of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 on ISS was analyzed. The children in the ISS group were all given rhGH treatment after admission. After 12 months of treatment, the children in the ISS group were divided into the markedly effective group, the effective group and the ineffective group according to the treatment effect, and the levels of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3. **Results** There was no statistical difference in gender and age between the two

基金项目:河南省科技发展计划项目(182102310312)

作者单位:南阳市中心医院儿童肾病/内分泌科,河南,南阳 473000

\*通信作者:牛文忠, E-mail: niuwenzhong@126.com

groups ( $P>0.05$ ). The height, weight, BAI and BAD in the ISS group were significantly lower or lighter than those in the healthy group ( $P<0.05$ ). Serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 levels were significantly lower than those in the healthy group ( $P<0.05$ ). ROC analysis showed that the AUCs of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 alone and in combination for the diagnosis of ISS in children were 0.928, 0.968, 0.921, 0.973, the sensitivities were 97.0%, 87.0%, 82.0%, 87.7%, and the specificities were 91.8%, 94.8%, 93.8%, 95.2%, the combined diagnosis value is higher. After 12 months of rhGH treatment, the levels of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 of children in the markedly effective group were significantly higher than those in the effective group and the ineffective group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Serum levels of BAP, IGF-1 and IGFBP-3 in children with ISS were significantly lower, and the three can be used as indicators for clinical diagnosis of ISS and efficacy evaluation of rhGH treatment.

**[KEY WORDS]** Idiopathic short stature; Bone-specific alkaline phosphatase; Insulin-like growth factor 1; Insulin-like growth factor-binding protein 3

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是指生长激素水平正常,且不伴有潜在病理状态的身材矮小类疾病,发病率约为3%,占儿童矮小症的60%~80%,是导致儿童身材矮小的主要原因之一<sup>[1]</sup>。ISS发病机制尚不明确,目前研究认为其与遗传、激素分泌异常、染色体异常等有关,其中生长激素水平低或机体对生长激素不敏感占主要原因<sup>[2]</sup>。身材矮小不仅严重影响儿童正常生长发育和身心健康,还可能对升学、就业、人际交往等诸多方面造成不良影响,因而尽早发现并采取积极有效的治疗十分必要。骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BAP)主要由活跃的成骨细胞释放,其水平升高表示骨代谢增加<sup>[3]</sup>。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein3, IGFBP-3)与营养、骨代谢密切相关,且随年龄增长和身体发育而增高<sup>[4]</sup>。BAP、IGF-1及IGFBP-3均与儿童生长发育密切相关,然目前其对ISS的预测价值仍有待进一步研究。重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)具有调节内分泌、促进骨骼发育的作用,是临床上治疗ISS主要药物<sup>[5]</sup>。本研究拟分析ISS患儿血清BAP、IGF-1及IGFBP-3变化及与重组人生长激素治疗效果的关系,以期为临床诊断、药物剂量选择、疗效评估等提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取南阳市中心医院2019年6月至2021年3月间97例ISS患儿为ISS组。纳入标准:①符合《矮身材儿童诊治指南》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准;②出生时身高、体重、生长激素分泌均正常;③年龄 $\geq$

6岁;④现阶段身高低于同龄同性别、同种族儿童标准身高的2个或以上标准差;⑤外周生长激素激发试验的峰值 $>10 \mu\text{g/L}$ 。排除标准:①合并严重器质性疾病、代谢性疾病患者;②日常饮食不规律,骨骼发育异常;③先天畸形、宫内发育迟缓、染色体检查异常;④合并严重精神性疾病、认知障碍患者。⑤颅外损伤、围产期损伤、脑肿瘤、脑浸润性病变、遗传等原因引起的发育异常。纳入同期来院体检的100名健康体检儿童为健康对照组,所有健康体检儿童体重、身高、生长发育正常、无严重器质性疾病、肿瘤疾病。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者监护人已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

入院后收集两组受试者性别、年龄、体重、身高等,身高、体重均由资深医师测量,同一患者连测量3次,取平均值;采用X线片检测儿童骨龄指数(bone age index, BAI),计算骨龄年龄差(bone age difference, BAD)。

#### 1.2.2 血清指标检测

采集受试者空腹肘静脉血5 mL,肝素抗凝,4℃,3 500 r/m离心10 min,离心半径10 cm,采用酶联免疫吸附测定法检测血清BAP、IGF-1水平,采用化学发光法检测IGFBP-3水平。

#### 1.2.3 治疗方法

所有患儿均给予常规营养指导,包括合理饮食、补充钙质、微量元素、维生素等基础治疗,在此基础上加以注射用重组人生长激素(赛增)治疗(长春金赛药业股份有限公司,国药准字:S10980101,规格:4.5万IU/1.7 mg/1.0 mL/瓶),0.15 IU/kg/d,睡前30 min皮下注射,共治疗12个月。

### 1.3 观察指标

①比较 ISS 组和健康对照组儿童一般临床资料;②比较 ISS 组和健康对照组儿童血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平。③分析血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 诊断小儿 ISS 的价值。④分析血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 rhGH 治疗效果的关系。疗效评估参照《常见疾病的诊断与疗效判定(标准)》<sup>[7]</sup>。

### 1.4 统计学方法

数据分析用 SPSS 20.00 统计软件处理,计量

资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行 *t* 检验,多组间比较行方差分析;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;诊断价值采用受试者工作曲线(ROC 曲线)分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),ISS 组身高、体重、BAI、BAD 均显著低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

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

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

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BAI	BAD(yr)
		男	女					
ISS 组	97	56(57.73)	41(42.27)	8.57±2.21	122.57±7.42	23.43±5.33	0.78±0.11	-2.11±0.53
健康对照组	100	52(52.00)	48(48.00)	9.02±2.33	143.73±8.22	28.61±6.15	0.96±0.17	-0.11±0.02
$\chi^2$ 值		1.390		1.390	18.948	6.309	8.794	37.711
<i>P</i> 值		0.166		0.166	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较

ISS 组血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平均显著低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BAP(U/L)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3( $\mu$ g/mL)
ISS 组	97	122.57±26.37	254.37±31.37	4.22±1.02
健康对照组	100	178.48±28.53	344.66±36.45	6.57±1.34
<i>t</i> 值		14.273	18.610	13.820
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 诊断小儿 ISS 的价值分析

ROC 分析显示,血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 单独及联合诊断小儿 ISS 的敏感度为 0.790、0.870、0.820、0.877,特异度为 0.918、0.948、0.938、0.952,联合诊断价值更高,见表 3、图 1。

表 3 血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 诊断小儿 ISS 的价值分析  
Table 3 Value of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 in diagnosing ISS in children

指标	Cut-off 值	敏感度	特异度	约登指数	AUC	95% CI
BAP	152.60	0.790	0.918	0.708	0.928	0.894~0.961
IGF-1	298.02	0.870	0.948	0.818	0.968	0.948~0.988
IGFBP-3	5.56	0.820	0.938	0.758	0.921	0.883~0.960
联合诊断		0.877	0.952		0.973	0.926~0.970

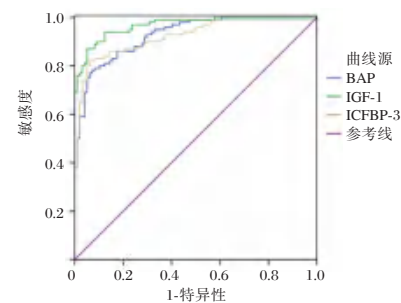


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curves

### 2.4 血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 rhGH 治疗效果的关系分析

97 例 ISS 患儿经 rhGH 治疗 12 个月后,经疗效评定显效 52 例,有效 32 例,无效 14 例。血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平:显效组>有效组>无效组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 血清 BAP、IGF-1 及 IGFBP-3 水平与 rhGH 治疗效果的关系分析 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Relationship between levels of serum BAP, IGF-1 and IGFBP-3 and therapeutic effect of rhGH ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BAP(U/L)	IGF-1(ng/mL)	IGFBP-3( $\mu$ g/mL)
显效组	51	171.65±12.57	341.57±22.73	6.31±1.26
有效组	32	148.42±13.49 <sup>a</sup>	292.66±19.87 <sup>a</sup>	5.68±1.12 <sup>a</sup>
无效组	14	126.57±10.36 <sup>ab</sup>	251.53±16.42 <sup>ab</sup>	4.88±1.02 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		151.669	99.617	8.804
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与显效组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与有效组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

生长激素帮助人体增强对微量元素吸收,是机体生长发育所必须的激素。研究发现,生长激素缺乏或机体对生长激素的敏感性不足是引起ISS的主要原因<sup>[8]</sup>。rhGH是一种外源性生长激素,与内源性生长激素的作用相似,可用于治疗生长激素缺乏的相关病症<sup>[9]</sup>。本研究针对ISS机体相关生长激素表达情况及与治疗效果关系展开而分析。

生长迟缓是ISS患儿主要临床症状,具体表现为与同龄儿童相比其身高、成长速度降低。本研究纳入97例ISS患儿及同期来源体检的健康儿童,两组儿童性别比例、年龄比较差异均无统计学意义,但ISS组患儿的身高、体重、BAI、BAD均显著低于健康儿童,提示ISS患儿骨骼增长异常。对比两组血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平发现,ISS组血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平均显著低于健康对照组,提示ISS患儿骨骼发育异常可能与生长激素水平降低有关。

BAP由成骨细胞分泌,可通过促进成骨生成加快机体骨骼发育,临床上将BAP作为骨形成的敏感性、标志性指标<sup>[10]</sup>。研究发现,BAP作为成骨细胞表面特征性指标,其水平升高则表示成骨细胞活性增强<sup>[11]</sup>。ISS患儿生长迟缓主要表现为骨骼生长、发育异常,胰岛素样生长因子可介导生长激素发挥生长调节作用<sup>[12]</sup>。IGF-1和IGFBP-3均属于胰岛素样生长因子,IGF-1是人体重要的生长促进因子,生长激素可在IGF-1的介导下促进软骨细胞有丝分裂,加快骨骼增长速度,同时IGF-1水平升高也可对生长激素分泌起到反馈调节作用<sup>[13]</sup>。IGFBP-3是IGF-1最强的结合蛋白,也是IGF-1的主要载体,可与血液中游离的IGF-1结合,提高IGF-1的利用效率,当血液中IGFBP-3水平降低,游离的IGF-1水平就会升高,IGF-1对生长激素的分泌抑制加强<sup>[14]</sup>。以上研究表明IGF-1、IGFBP-3均可通过调节生长激素的分泌影响机体发育。本研究将BAP、IGF-1、IGFBP-3纳入ROC曲线分析发现,三者单独及联合诊断小儿ISS的AUC分别为0.928、0.968、0.921、0.973,敏感度为97.0%、87.0%、82.0%、87.7%,特异度为91.8%、94.8%、93.8%、95.2%,联合诊断价值更高。提示BAP、IGF-1、IGFBP-3均可能参与ISS发生发展过程,可作为临床疾病诊断辅助行指标,也可作为药物治疗的潜在靶点。梁小红等<sup>[15]</sup>研究发现,ISS患儿

血清IGF-1水平比正常儿童低,且IGF-1水平与患儿身高、体质量呈正相关。马勇等<sup>[16]</sup>研究显示,ISS患儿血清IGF-1和IGFBP-3水平较低,随着治疗后症状好转,血清IGF-1和IGFBP-3水平升高,且升高水平与疗效呈正相关,以上研究与本研究结论相同。

为探究血清BAP、IGF-1、IGFBP-3水平对ISS患儿临床治疗的指导作用,本研究还比较分析了不同疗效患儿的血清BAP、IGF-1、IGFBP-3水平,结果显示,随着临床疗效提高,患儿血清BAP、IGF-1、IGFBP-3水平逐渐升高,提示经过治疗,ISS患儿骨骼发育迟缓和生长激素缺乏现象得到改善。故而,本研究认为,临床上可通过监测治疗期间ISS患儿血清BAP、IGF-1、IGFBP-3水平调节rhGH用药。

综上所述,ISS患儿血清BAP、IGF-1及IGFBP-3水平均显著偏低,三者可作为ISS临床诊断和rhGH治疗的疗效评估指标。

### 参考文献

- [1] Alsafadi D, Ezzat A, Altamimi F, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Disease Prevalence Among Patients With Idiopathic Short Stature in Saudi Arabia: Protocol for a Multi-center Cross-sectional Study[J]. JMIR Res Protoc, 2021, 10(8):e28619.
- [2] 郭艳艳,蒋成霞,姚兰,等.不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿身高、体重以及血清IGF-1和IGFBP-3表达的影响[J].解放军医药杂志,2020,32(3):44-47.
- [3] 黄占克,刘怡闻,李维丽,等.赖氨酸磷酸钙颗粒联合重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的临床研究[J].现代药物与临床,2021,36(6):1203-1206.
- [4] 王晶晶,林彬,郑金炉,等.注射用重组人生长激素给药剂量与矮小症患者临床疗效的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2020,28(10):1257-1259.
- [5] 张蕾,刘丽君,李金英,等.重组人生长激素联合来曲唑治疗青春期特发性矮小症男性患儿的疗效观察[J].中国儿童保健杂志,2021,29(7):802-805.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.矮身材儿童诊治指南[J].中华儿科杂志,2008,46(6):428-430.
- [7] 吴敏,吴少楨.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:141-142.
- [8] Weinberg A, Dror N, Motin K, et al. The Effect of Growth Hormone Treatment on Physical Performance Indices in Children With Idiopathic Short Stature [J]. Pediatr Exerc Sci, 2021, 33(2):70-73.
- [9] Ke X, Liang H, Miao H, et al. Clinical Characteristics of Short-Stature Patients With an NPR2 Mutation and the Therapeutic Response to rhGH[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(2):431-441.

(下转第25页)

# 血清 VEGF、bFGF 与阶梯式降压配合引流术治疗慢性硬膜下血肿患者脑组织恢复相关性

曹子轩<sup>1\*</sup> 王冬杰<sup>2</sup> 祁晓花<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)与阶梯式降压配合引流术治疗慢性硬膜下血肿患者脑组织恢复相关性。**方法** 选取2020年1月至2021年12月于廊坊市人民医院神经外科住院就诊的104例慢性硬膜下血肿患者作为研究对象。所有患者应用阶梯式降压配合引流术治疗,分别于术前1 d、术后24 h、术后7 d检测其血清 VEGF、bFGF,测量各时间点初发血肿最宽径、最长径以及脑组织与颅骨内板距离。分析血清 VEGF、bFGF 与患者术后脑组织恢复的相关性。**结果** 与术前1 d比,术后24 h及术后7 d患者血清 VEGF、bFGF 水平均降低,不同时间点血清 VEGF、bFGF 水平比较,差异有统计学意义( $F=551.173, 220.390, P<0.05$ );术后24 h及术后7 d患者初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均减小,不同时间点初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙比较,差异有统计学意义( $F=821.742, 1\ 666.733, 880.132, P<0.05$ );术后7 d时血清 VEGF、bFGF 与初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均呈正相关( $P<0.05$ )。**结论** 慢性硬膜下血肿患者阶梯式降压配合引流术治疗效果良好,血清 VEGF、bFGF 与脑组织的恢复呈正相关。

**[关键词]** 血管内皮生长因子;碱性成纤维细胞生长因子;阶梯式降压配合引流术;慢性硬膜下血肿;脑组织恢复

## Correlation between serum VEGF, bFGF and brain tissue recovery in patients with chronic subdural hematoma treated by stepwise decompression and drainage

CAO Zixuan<sup>1\*</sup>, WANG Dongjie<sup>2</sup>, QI Xiaohua<sup>3</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Hebei Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000; 2. Langfang Health Vocational College, Langfang, Hebei, China, 065000; 3. Fourth People's Hospital of Langfang, Imaging Department, Langfang, Hebei, China, 065000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between serum vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and brain tissue recovery in patients with chronic subdural hematoma treated by stepwise decompression combined with drainage. **Methods** From January 2020 to December 2021, 104 patients with chronic subdural hematoma who were hospitalized at the Department of Neurosurgery of Langfang People's Hospital were selected as the research subjects. All patients treated with stepwise hypotension combined with drainage. Serum VEGF and bFGF were detected at 1 day before operation, 1 day and 7 days after operation. The distance between the brain tissue and the inner plate of the skull, the correlation between serum VEGF, bFGF and postoperative brain tissue recovery of patients was analyzed. **Results** Compared with the 1 day before operation, the serum VEGF and bFGF levels of patients at 1 day and 7 days after operation were all lower, and the serum VEGF and bFGF levels at different time points were

基金项目:廊坊市科学技术局项目(2018013119)

作者单位:1. 河北省廊坊市人民医院神经外科,河北,廊坊 065000

2. 河北省廊坊卫生职业学院,河北,廊坊 065000

3. 河北省廊坊市第四人民医院影像科,河北,廊坊 065000

\*通信作者:曹子轩, E-mail: czx04050809@163.com

significantly different ( $F=551.173, 220.390, P<0.05$ ). The widest diameter of the initial hematoma, the longest diameter of the initial hematoma, and the gap between the brain tissue and the inner plate of the skull were all reduced at 1 day and 7 days after operation. There are statistically significant differences in the widest diameter of the initial hematoma, the longest diameter of the initial hematoma, and the gap between the brain tissue and the inner plate of the skull at different time points ( $F=821.742, 1666.733, 880.132, P<0.05$ ). At 7 days after operation, serum VEGF and bFGF were positively correlated with the widest diameter of the initial hematoma, the longest diameter of the initial hematoma, and the gap between the brain tissue and the inner plate of the skull ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The effect of step-wise blood pressure reduction combined with drainage in patients with chronic subdural hematoma is good, and serum VEGF, bFGF are positively correlated with the recovery of brain tissue.

**[KEY WORDS]** Vascular endothelial growth factor; Basic fibroblast growth factor; Stepped blood pressure with drainage; Chronic subdural hematoma; Brain tissue recovery

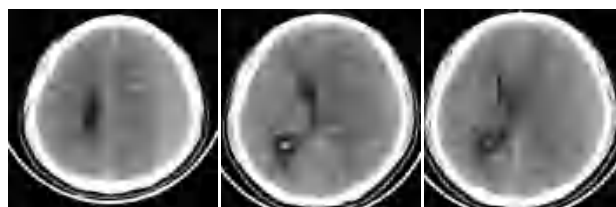
慢性硬膜下血肿是指在外伤后3个星期内,在硬膜和蛛网膜之间形成的带有包膜的血肿,该病常见于中老年人,且随着年龄的增加,其发病率随之增高<sup>[1]</sup>。外科手术是目前临床慢性硬膜下血肿的主要治疗手段,其主要手术方法为慢性硬膜下血肿钻孔引流术,虽能够提高患者生存率,但术后复发率较高,而术后复发是影响术后预后不良的重要因素<sup>[2]</sup>。脑内血肿占位及急剧的脑膨胀会引起脑疝,尤其是基底节区内的脑出血,其脑组织受到压迫的时间愈长,其脑组织功能恢复的机率越低。阶梯式降压即分阶段进行减低颅内压处理,能够避免迟发性血肿、脑膨出等并发症的发生。但阶梯式降压为手术过程中实施的操作,难以确保脑组织恢复情况。有研究显示,血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor A, VEGF)与脑组织坏死、脑部组织循环障碍相关,在诊断脑部疾病,如急性脑梗死方面具有较高诊断价值<sup>[3]</sup>。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)能减轻腹内高压后血脑屏障损害,减轻脑水肿以及促使颅内压下降<sup>[4]</sup>。本研究将分析血清VEGF、bFGF与阶梯式降压配合引流术治疗慢性硬膜下血肿患者脑组织恢复相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年12月于廊坊市人民医院神经外科进行住院就诊的104例慢性硬膜下血肿患者作为研究对象。纳入标准:①受伤的3周内存在颅内高压、脑受压症状等临床症状;②无脑部外伤史;③符合《临床神经外科学》<sup>[5]</sup>中慢性硬膜下血肿的相关诊断,并经颅脑CT检查所证实(图1);④2个

月内没有出现急性、慢性感染性疾病,未服用任何影响凝血、纤溶的药物;⑤均采用阶梯式降压配合引流术治疗;⑥患者或家属知情同意本次研究。排除标准:①术后颅内积气超过40 mL者;②硬膜下血肿厚度<3 mm者;③有严重的心、肝、肾损害;④继发肿瘤或相关血液所致的慢性硬膜下血肿。其中男86例,女18例;平均年龄(67.70±4.32)岁;平均颅骨最长径(156.72±6.32)mm;平均颅骨最短径(130.70±4.14)mm;平均初发血肿最宽径(17.40±1.35)mm;平均初发血肿最长径(115.5±1.75)mm。本研究经院医学伦理委员会批准通过。



注:术前可见左额颞顶弧形稍高密度影,邻近脑实质、脑沟及左侧脑室受压,中线向右移位。

图1 术前颅脑CT检查

Figure 1 Preoperative craniocerebral CT examination

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方法

所有患者都接受常规的监护,包括水电解质、酸碱平衡和营养支持。经头部CT定位血肿穿刺点,局麻后在颅骨上开一个3 cm小洞,将硬脑膜表面暴露出来,实现初步减压,电凝止血,用“十”形硬脑膜将陈旧的不凝固的血液抽出来,实现进一步减压,并将一根引流管插在血肿腔中,清理残余血,并用生理盐水反复冲洗,直到液体清澈,切口闭合后,关闭三通阀与无菌袋,封闭式引流。

### 1.2.2 血清指标检查方法

分别于术前1 d、术后24 h、术后7 d抽取患者空腹血5 mL,采用低温高速离心机以3 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),取上清液。采用全自动酶标仪(仪器厂家:深圳市爱康生物科技有限公司,试剂盒: biorbyt公司)以酶联免疫吸附法检测血清VEGF、bFGF水平,严格按试剂盒说明书操作。

### 1.2.3 脑组织CT检查

分别于术前1 d、术后24 h、术后7 d采用CT技术观察并测量初发血肿最宽径、初发血肿最长径以及脑组织与颅骨内板间隙。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;采用Pearson相关性分析血清VEGF、bFGF与患者术后脑组织恢复的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同时间点血清VEGF、bFGF比较

与术前1 d比,术后24 h及术后7 d患者血清VEGF、bFGF水平均降低,不同时间点血清VEGF、bFGF水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 不同时间点血清VEGF、bFGF比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	$n$	血清VEGF(pg/mL)	血清bFGF(pg/mL)
术前1 d	104	325.42±75.31	32.73±6.12
术后24 h	104	176.54±31.57 <sup>a</sup>	27.06±4.21 <sup>a</sup>
术后7 d	104	102.95±24.56 <sup>ab</sup>	18.22±4.53 <sup>ab</sup>
$F$ 值		551.173	220.390
$P$ 值		0.000	0.000

注:与术前1 d,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术后24 h比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同时间点脑组织恢复情况比较

与术前1 d比,术后24 h及术后7 d患者初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均减小,不同时间点初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 术后7 d时血清VEGF、bFGF与脑组织恢复情况的相关性分析

术后7 d时血清VEGF、bFGF与初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 不同时间点脑组织恢复情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of brain tissue recovery at different time points ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	$n$	初发血肿最宽径(mm)	初发血肿最长径(mm)	脑组织与颅骨内板间隙(mm)
术前1 d	104	17.40±1.35	95.53±10.75	21.12±1.04
术后24 h	104	11.42±1.21 <sup>a</sup>	70.26±10.32 <sup>a</sup>	15.49±1.01 <sup>a</sup>
术后7 d	104	4.25±1.31 <sup>ab</sup>	26.18±2.92 <sup>ab</sup>	8.77±0.52 <sup>ab</sup>
$F$ 值		821.742	1666.733	880.132
$P$ 值		0.000	0.000	0.000

注:与术前1 d,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术后24 h比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 术后7 d时血清VEGF、bFGF与脑组织恢复情况的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum VEGF, bFGF and brain tissue recovery at 7 days after operation

指标	初发血肿最宽径		初发血肿最长径		脑组织与颅骨内板距离	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
血清VEGF	0.206	0.036	0.197	0.045	0.199	0.042
血清bFGF	0.248	0.011	0.224	0.022	0.294	0.002

## 3 讨论

慢性硬膜下血肿约占颅内血肿的10%,属于临床常见颅脑损伤疾病,也是神经外科常见疾病。其发病机制目前尚无定论,大部分学者认为,血肿的形成与损害和压力有关,如桥静脉、皮质血管和蛛网膜微粒的损伤;同时还与血肿液增多、血肿包膜毛细血管渗漏、脑萎缩等因素有关<sup>[6]</sup>。慢性硬膜下血肿以老年人居多,其主要症状与脑梗死、老年性痴呆、血管性神经性头痛等相似,在临床症状出现之前数星期可能有轻微或中等程度的头部创伤史,但也有一些患者无外伤史或无明显的颅内高压,未能引起临床医师足够重视。慢性硬膜下血肿多见于大脑表面,但由于对脑组织压迫时间较长,术后复位比较困难<sup>[7]</sup>。引流术是目前治疗慢性硬膜下血肿的主要方法,对大脑组织造成的伤害较低,治愈率高,但仍然存在着各种各样的并发症,其并发症可加重脑组织受损,严重可危及生命安全<sup>[8]</sup>。

VEGF是一种血管修复因子,在缺血性脑血管疾病中能够起到一定的保护作用,可以增加脑细胞的供氧和血液供应,保护神经元,进而促进神经和血管的再生<sup>[9]</sup>。bFGF能够直接从细胞外分泌或自身分泌,对血管内皮细胞产生影响,从而促进成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和神经细胞的生长<sup>[10]</sup>。赵汉清等<sup>[11]</sup>研究显示,bFGF和VEGF可以通过对脑缺血后脑组织的直接治疗,修复受损的神经



元,提高其生存能力,同时也可以诱导缺血区内的新生血管生成,改善缺血区的血流量,减轻脑水肿,间接促进神经功能的恢复。本研究结果显示,与术前1 d比,术后24 h及术后7 d患者血清VEGF、bFGF水平均降低,不同时间点血清VEGF、bFGF水平比较,差异有统计学意义,与夏士涛等<sup>[12]</sup>的动物研究相似。刘文田等<sup>[13]</sup>研究指出,VEGF与脑组织损害相关,其水平升高可作为EV71型手足口病脑组织损害的独立影响因子。本研究还显示,术后24 h及术后7 d患者初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均减小,不同时间点初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙比较,差异有统计学意义。原因推测为与抑制硬膜VEGF、bFGF表达相关。术后7 d时血清VEGF、bFGF与初发血肿最宽径、初发血肿最长径、脑组织与颅骨内板间隙均呈正相关。即术后血清VEGF、bFGF水平越高,脑组织恢复越差。分析其原因,可能是由于阶梯式降压配合引流术后血肿体积缩小、血肿形成的占位作用减弱,使脑缺血和缺氧条件逐步改善,进而降低bFGF含量,从而导致血清bFGF水平逐次下降<sup>[14]</sup>。bFGF和VEGF可以直接作用于受损的脑组织,修复受损的神经元,提高其生存能力,同时也可以诱导缺血区内的新生血管生成,改善缺血区的血流量,减轻脑水肿,间接促进神经功能的恢复<sup>[11]</sup>。

综上所述,慢性硬膜下血肿患者阶梯式降压配合引流术治疗后,脑组织恢复情况仍欠佳,考虑为与术后血清VEGF、bFGF水平降低相关,术后早期监测其血清VEGF、bFGF水平,对于脑组织的恢复具有重要意义。

## 参考文献

[1] 赵开胜,折盼,米思荣,等.阿托伐他汀联合钻孔引流术治疗

慢性硬膜下血肿的疗效及对血清NSE、VEGF及HPA的研究[J].立体定向和功能神经外科杂志,2020,33(2):83-86.

- [2] 关北漩,李国峰,邓光策,等.颞肌贴附术在慢性硬膜下血肿钻孔引流术中的应用研究[J].中国现代药物应用,2020,14(13):47-48.
- [3] 马明娟,王素娟,刘晓梅.血清VEGF、hs-CRP、MMP在急性脑梗死中的诊断价值及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):905-908+912.
- [4] 陈鹏,张清涛,周玮,等.碱性成纤维细胞生长因子降低腹内高压大鼠颅内压的作用[J].中华创伤杂志,2020,36(5):455-462.
- [5] 吴承远.临床神经外科学[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [6] 朱道平,卢智,李奕秋,等.改良锥孔穿刺引流治疗慢性硬膜下血肿的疗效观察[J].中国现代药物应用,2022,16(1):30-32.
- [7] 张明森.慢性硬膜下血肿的诊治策略[J].中国医药指南,2012,10(28):117-118.
- [8] 宗海亮,许洪升,何晓光,等.慢性硬膜下血肿钻孔术并发症的临床研究[J].中国继续医学教育,2021,13(7):150-153.
- [9] Petrov A, Ivanov A, Dryagina N, et al. Angiogenic Factors in Chronic Subdural Hematoma Development[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 14, 12(11):2787.
- [10] Bounajem MT, Campbell RA, Denorme F, et al. Paradigms in chronic subdural hematoma pathophysiology: Current treatments and new directions [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2021, 91(6):e134-e141.
- [11] 赵汉清,冯鹏超,张霞,等.乙癸愈风汤结合针灸治疗缺血性脑卒中恢复期肝肾阴虚证疗效观察[J].吉林中医药,2022,42(1):111-115.
- [12] 夏士涛,王培宇,张开创,等.海风藤醇提取物对慢性硬膜下血肿大鼠血管新生的作用及对VEGF、bFGF表达的影响[J].中医药导报,2021,27(12):5-9.
- [13] 刘文田,唐芳华,刘玉花,等.血清VEGF、TNF- $\alpha$ 、CRP、SAA诊断手足口病合并脑炎的价值分析[J].西南国防医药,2021,31(6):465-469.
- [14] 李涛.血清bFGF与慢性硬膜下血肿钻孔引流术后患者双侧脑组织恢复的相关性[J].中国医学工程,2021,29(12):21-25.

(上接第21页)

- [10] 郝苗,毛志刚,罗开宏.血清骨特异性碱性磷酸酶、同型半胱氨酸、护骨素变化对多发性骨髓瘤患者的临床应用价值[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):32-36.
- [11] 王瑞,杨谛.成骨细胞调节破骨细胞功能的机制及途径研究进展[J].山东医药,2020,60(36):112-115.
- [12] 余蓉蓉,张小燕.矮小症患者血清维生素D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1的相关性[J].中国现代医学杂志,2022,32(9):78-83.
- [13] 符艺影,邢东文,王华,等.特发性矮小儿童血清IGF-1和IGFBP-3水平与生长体格的关系[J].临床和实验医学杂

志,2020,19(16):1692-1697.

- [14] 邓演超,李全双,沈红艳,等.不同年龄健康儿童作为对照对IGF-1、IGFBP-3诊断GHD的准确度影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(16):2021-2024.
- [15] 梁小红,谭迪,简杨涓.特发性矮小症患者血清25(OH)D、IGF-1水平与体质量的相关性[J].海南医学,2020,31(7):841-844.
- [16] 马勇,王继锋,张微.左甲状腺素片及生长激素治疗特发性矮小儿童疗效及对血清IGF-1和IGFBP-3水平影响[J].河北医学,2020,26(3):374-379.

## T2DM合并SCH患者肾功能变化研究

白威峰\* 张珍<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 探讨单纯2型糖尿病(T2DM)及T2DM合并亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者肾功能指标之间的差异。方法 选取2020年1月至2022年7月安徽省蚌埠市第一人民医院收治的88例T2DM合并SCH患者作为观察组,将同期128例T2DM患者(甲状腺功能正常)作为对照组。比较两组病人的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、血 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -Mg)、尿 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -Mg)、尿微量白蛋白(mALb)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(Cys C)水平。结果 与对照组相比,观察组TSH、TGAb、TPOAb水平明显升高,FT4水平明显降低,差异有统计学意义( $Z=-12.479$ 、 $-0.404$ 、 $-2.220$ 、 $-2.674$ ,  $P<0.05$ );与对照组相比,观察组血 $\beta_2$ -Mg、尿 $\beta_2$ -Mg、尿mALb、BUN、Cys C水平明显升高,差异有统计学意义( $Z=-3.069$ 、 $-2.459$ 、 $-3.561$ 、 $-2.218$ 、 $-2.669$ ,  $P<0.05$ );Spearman秩相关分析结果显示:TSH与血 $\beta_2$ -Mg、尿 $\beta_2$ -Mg、尿mALb、Cys C呈正相关( $r_s=0.279$ 、 $0.186$ 、 $0.210$ 、 $0.254$ ,  $P<0.05$ )。结论 SCH对于T2DM患者的肾功能有较大影响,因此T2DM患者入院应进行甲状腺激素水平筛查,以便尽早诊断和干预SCH,以减缓糖尿病肾脏疾病的发生和发展。

**[关键词]** 亚临床甲状腺功能减退症; 2型糖尿病; 甲状腺激素; 肾功能

### Changes of renal function in patients with T2DM complicated with SCH

BAI Weifeng<sup>1\*</sup>, ZHANG Zhen<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Bengbu First People's Hospital, Bengbu, Anhui, China, 233000;

2. Department of Clinical Laboratory, Bengbu First People's Hospital, Bengbu, Anhui, China, 233000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the difference of renal function between type 2 diabetes (T2DM) and T2DM with subclinical hypothyroidism (SCH). **Methods** 88 patients with T2DM complicated with SCH admitted from July 2020 to January 2022 were selected as the observation group. 128 patients with T2DM (normal thyroid function) in the same period were selected as the control group. The levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), blood  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -Mg), urine  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -Mg), urinary microalbumin (mALb), urea nitrogen (BUN), cystatin C (Cys C) were compared between two groups. **Results** Compared with the control group, the levels of TSH, TGAb, and TPOAb in the observation group were significantly increased, and the level of FT4 was significantly decreased, with statistically significant differences ( $Z=-12.479$ 、 $-0.404$ 、 $-2.220$ 、 $-2.674$ ,  $P<0.05$ ). Compared with the control group, the levels of blood  $\beta_2$ -Mg, urine  $\beta_2$ -Mg, urine mALb, BUN, and Cys C in the observation group were significantly increased, and the differences were statistically significant ( $Z=-3.069$ 、 $-2.459$ 、 $-3.561$ 、 $-2.218$ 、 $-2.669$ ,  $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that TSH was positively correlated with blood  $\beta_2$ -Mg, urine  $\beta_2$ -Mg, urine mALb and Cys C ( $r_s=0.279$ 、 $0.186$ 、 $0.210$ 、 $0.254$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** SCH has a great impact

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2020015QH101)

作者单位:1.安徽省蚌埠市第一人民医院核医学科,安徽,蚌埠 233000

2.安徽省蚌埠市第一人民医院检验科,安徽,蚌埠 233000

\*通信作者:白威峰, E-mail:bwf15855790639@126.com

on the renal function of T2DM patients. Therefore, patients with T2DM should be screened for thyroid hormone levels in order to diagnose and intervene SCH as early as possible, and slow down the occurrence and development of diabetes kidney disease.

[KEY WORDS] Subclinical hypothyroidism (SCH); Type 2 diabetes; Thyroid hormone; Renal function

2型糖尿病(diabetes mellitus, T2DM)易诱发糖尿病肾病、血管神经病变、视网膜病变等并发症,严重危害患者的身体健康,T2DM发病人数近年来呈明显上升趋势。有研究表明,糖尿病与甲状腺疾病关系密切,两者同属于内分泌疾病且拥有相同的免疫学基础,糖尿病患者的甲状腺疾病发生率和甲状腺抗体阳性率显著高于非糖尿病患者<sup>[1]</sup>。亚临床甲状腺减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是T2DM患者最常见的甲状腺疾病<sup>[2]</sup>,甲状腺激素水平可影响患者的糖脂代谢,进一步加快糖尿病并发症的发展进程<sup>[3]</sup>。但2型糖尿病患者是否入院即进行甲状腺功能检测存在争议。本研究主要探讨单独T2DM及T2DM合并SCH患者肾功能指标的差异,为T2DM患者是否需要及时行甲状腺功能检测提供数据支持,为临床及时采取干预措施提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年7月安徽省蚌埠市第一人民医院收治的88例T2DM合并SCH患者作为观察组,其中男31例,女57例,年龄29~81岁,平均(60.43±12.57)岁,糖尿病病程0.04~33年,平均(9.92±7.90)年;将同期128例T2DM(甲状腺功能正常)作为对照组,其中男50例,女78例,年龄32~82岁,平均(58.26±10.97)岁,糖尿病病程0.04~33年,平均(8.72±6.49)年。两组人群的病程、年龄、性别等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 纳入标准与排除标准

纳入标准:①T2DM的诊断依据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[4]</sup>;②SCH诊断标准依据2017版中国甲状腺疾病诊治指南<sup>[5]</sup>,即血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) $>4.5 \mu\text{IU/mL}$ ,游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)以及游离甲状腺素(free thyroxine,

FT4)水平在正常范围的患者。排除标准:①1型糖尿病患者;②严重的肝肾功能严重不全患者;③妊娠、哺乳期;④自身免疫系统疾病;⑤既往有甲状腺疾病史或甲状腺疾病家族史者。

### 1.3 检测方法

采集患者入院24 h内空腹静脉血3 mL, 3 500 r/min,离心半径17 cm,离心5 min,分离血清,上机检测其甲状腺相关指标[FT3、FT4、TSH、TGAb、TPOAb及肾功能相关指标(BUN、CysC、血 $\beta$ 2-Mg)];留取患者新鲜中段尿10 mL,检测其尿 $\beta$ 2-Mg及尿mALb。其中FT3、FT4、TSH、TGAb、TPOAb、 $\beta$ 2-Mg、尿mALb均采用化学发光法进行检测,仪器为深圳新产业全自动化学发光仪MAGLUMI X8,试剂盒由新产业公司配套提供;BUN、CysC均采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪AU5800仪器检测,试剂来自上海九强生物科技有限公司。

### 1.4 各指标正常参考值

以下项目参考范围均来自试剂公司提供:FT3: 2.0~4.2 pg/mL; FT4: 8.9~17.2 pg/mL; TSH: 0.3~4.5  $\mu\text{IU/mL}$ ; TGAb: 0~95 IU/mL; TPOAb: 0~30 IU/mL; 血 $\beta$ 2-Mg: 0.9~2.5  $\mu\text{g/mL}$ ; 尿 $\beta$ 2-Mg: 0.01~0.19  $\mu\text{g/mL}$ ; 尿微量白蛋白: 0~10  $\mu\text{g/mL}$ ; CysC: 0~1.03 mg/L。以下参考范围均来自卫生行业标准(WS/T 404.5)<sup>[6]</sup>: BUN: 1.7~8.3 mmol/L。

### 1.5 统计学处理

使用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料用四分位数间距[ $M(P25, P75)$ ]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;相关性分析采用Spearman秩相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组甲状腺激素及抗体水平比较

与对照组比较,观察组TSH、TGAb、TPOAb水平升高,而FT4水平降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组甲状腺激素及抗体水平比较 [M(P25, P75)]

Table 1 Comparison of thyroid hormone and antibody levels between the two groups [M(P25, P75)]

	TSH	FT3	FT4	TGAB	TPO
观察组	5.77(5.013, 7.17)	2.90(2.74, 3.17)	11.76(10.86, 13.00)	20.25(10.10, 110.61)	2.37(1.17, 19.11)
对照组	2.14(1.54, 2.76)	2.92(2.68, 3.19)	12.47(11.51, 13.42)	11.03(6.35, 18.40)	2.02(1.15, 3.05)
Z值	-12.479	-0.404	-2.674	-4.649	-2.220
P值	0.000	0.686	0.007	0.000	0.026

## 2.2 两组肾功能水平比较

与对照组比较,观察组血 $\beta$ 2-Mg、尿 $\beta$ 2-Mg、尿mALb、BUN、Cys C水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

## 2.3 甲状腺激素及抗体与肾功能指标的相关性分析

Spearman秩相关分析结果显示:TSH与血 $\beta$ 2-Mg、尿 $\beta$ 2-Mg、尿mALb、CysC呈正相关( $P < 0.05$ );FT3、FT4、TGAb、TPOAb与血 $\beta$ 2-Mg、尿 $\beta$ 2-Mg、尿mALb、CysC均无相关性( $P > 0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

T2DM是多病因导致的以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病<sup>[7]</sup>,患病率高达10.4%,其发病率亦呈逐年上升的趋势。T2DM最为常见的并发症是糖尿病肾病,它是导致终末期肾病的主要原因<sup>[8]</sup>。同属于内分泌疾病的糖尿病和甲状腺疾病拥有相同的免疫学基础,糖尿病患者罹患甲状腺疾病的风险较非糖尿病患者高2~3倍。大约14.1%的糖尿病患者合并SCH<sup>[9]</sup>,而SCH会降低胰岛素敏感性,加快了糖尿病并发症的发展进程<sup>[3]</sup>。

表2 两组肾功能水平比较 [M(P25, P75)]

Table 2 Comparison of renal function between the two groups [M(P25, P75)]

	血 $\beta$ 2-Mg	尿 $\beta$ 2-Mg	尿mALB	BUN	CysC
观察组	1.67(1.30, 2.21)	0.13(0.05, 0.39)	13.19(4.55, 35.32)	5.78(4.76, 7.27)	0.97(0.80, 1.31)
对照组	1.46(1.26, 1.73)	0.09(0.06, 0.15)	7.68(4.24, 12.55)	5.32(4.41, 6.33)	0.89(0.76, 1.01)
Z值	-3.069	-2.459	-3.561	-2.218	-2.669
P值	0.002	0.014	0.000	0.027	0.008

表3 甲状腺激素及抗体与肾功能指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of thyroid hormone and antibody with renal function indexes

指标	血 $\beta$ 2-Mg		尿 $\beta$ 2-Mg		mALB		BUN		CysC	
	$r_s$ 值	P值	$r_s$ 值	P值	$r_s$ 值	P值	$r_s$ 值	P值	$r_s$ 值	P值
TSH	0.279	0.000	0.186	0.006	0.210	0.002	0.115	0.09	0.254	0.000
FT3	-0.024	0.724	-0.007	0.921	-0.049	0.470	-0.044	0.523	-0.023	0.734
FT4	0.108	0.115	-0.067	0.329	0.021	0.755	0.002	0.972	-0.035	0.610
TGAb	0.071	0.300	0.047	0.490	0.054	0.430	-0.058	0.393	-0.008	0.912
TPOAb	0.050	0.468	0.102	0.136	0.063	0.356	-0.004	0.957	-0.036	0.595

SCH的临床症状比较隐匿,故容易引起漏诊或误诊。本研究T2DM合并SCH患者中女性为57例,占总SCH的比例为64.77%(57/88),这与国内研究<sup>[10]</sup>一致。因此对于T2DM患者尤其是女性患者尽早行甲状腺功能检测,对SCH的早发现、早诊断及适时采取临床干预有较大的临床意义。

本研究发现,观察组FT4水平显著低于对照组,提示FT4的变化会影响SCH的疾病发展过程,这与陈晓蕾等<sup>[11]</sup>研究结果一致。本研究结果亦显示,SCH组TGAb、TPOAb水平显著高于对照组,提示甲状腺抗体水平可能与T2DM患者

的肾功能损害有关,这与李珍梅等<sup>[12]</sup>研究结果一致。分析可能机制为,SCH与自身免疫机制异常密切相关,免疫系统的激活是肾脏疾病发生的重要因素,甲状腺自身抗体及抗原可继发并加重肾脏疾病<sup>[13]</sup>。因此对于入院患者检测甲状腺激素及抗体,对于SCH的及时发现以及后续尽早干预治疗以减缓T2DM肾脏损害有重要的临床意义。

$\beta$ 2-MG作为小分子蛋白,主要经肾小球过滤并在近端肾小管被重吸收分解,仅有少部分通过尿液排出;正常人体内 $\beta$ 2-MG含量较低,其是反映

肾小球或肾小管早期损伤的敏感指标。当肾脏早期损伤时,血清及尿 $\beta$ 2-MG水平会明显升高<sup>[14]</sup>。CysC主要存在于人体的有核细胞中,其分子质量较小,可完全地经肾小球滤过,且不受性别、年龄、饮食、内分泌等影响<sup>[15]</sup>,可真实反映出肾小球滤过情况,是较好的早期肾功能评估生物标志物,评估价值优于血尿素氮及肌酐<sup>[16]</sup>。尿mAlb绝大部分不能自由透过滤过膜,当尿液中出现mAlb则表明肾小球滤过膜或肾小管重吸收功能受损,mAlb亦是早期肾损伤的敏感指标。本研究结果显示,T2DM合并SCH患者的尿mAlb、血 $\beta$ 2-Mg、尿 $\beta$ 2-Mg、BUN、CysC水平均显著高于对照组,揭示SCH与肾功能损害密切相关。这与彭静<sup>[17]</sup>、沈艳等<sup>[18]</sup>研究结果一致。其相关机制可能为:①高水平的TSH可导致血脂异常、血流动力学异常及内皮功能损伤,并导致机体自由基清除系统平衡紊乱,引起肾脏损伤;②SCH可能会兴奋交感神经释放更多的儿茶酚胺,使得肾脏血流量减少,最终导致eGFR及肌酐清除率减少约1/3<sup>[19]</sup>。Zhou等<sup>[20]</sup>报道了TSH每增加1 mIU/L,糖尿病肾病的患病风险增加1.09倍。因此对于T2DM新入院患者要尽早检测甲状腺功能,对于SCH的及时检出及后续对症治疗、减缓T2DM并发症具有重要临床价值。

进一步Spearman秩相关分析研究结果显示,TSH与血 $\beta$ 2-Mg、尿 $\beta$ 2-Mg、尿mAlb、CysC等肾功能指标关系密切,提示SCH在T2DM患者肾脏疾病的发生及发展中起着重要的作用,这与韦艳鸿<sup>[21]</sup>观点一致。

综上所述,SCH对于T2DM患者的肾功能有较大影响,因此T2DM患者入院应及时进行甲状腺功能检测,如发现合并SCH者应尽早进行干预治疗,以减缓糖尿病肾脏疾病的发生发展,改善患者生活质量。

## 参考文献

- [1] 郭红丽. 2型糖尿病合并甲状腺功能异常的临床特征研究[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(1): 15-16.
- [2] Ozair M, Noor S, Raghav A, et al. Prevalence of thyroid disorders in North Indian Type 2 diabetic subjects: A cross sectional study[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(3): 301-304.
- [3] 张洁菁, 霍燕珊, 韦婷. T2DM伴亚甲减患者糖脂代谢及血尿酸水平分析[J]. 临床医学工程, 2021, 28(4): 455-456.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33: 167-180.
- [6] WS/T 404.5-2015, 临床常用生化检验项目参考区间第5部分: 血清尿素、肌酐[S].
- [7] 姜莹莹. 2018年美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究协会关于2型糖尿病高血糖管理的共识[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(2): 163.
- [8] KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2 Suppl 2): S12-S154.
- [9] Yadav A, Yadav GAM, Narsingrao KK, et al. Prevalence of thyroid disorders among patients with diabetes in rural South India[J]. Diabetes Metab Syndr, 2021, 15(3): 885-889.
- [10] 徐小群, 钟兴, 杜益君, 等. 初诊2型糖尿病患者在不同甲状腺功能状态下的临床特点分析[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(6): 675-677.
- [11] 陈晓蕾, 田林玉, 张建伟, 等. 2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退的临床特征[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 923-927.
- [12] 李珍梅, 钟义春, 陈晓正, 等. 2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病微血管并发症的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(13): 2370-2371+2372.
- [13] Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2007, 24(12): 1336-1344.
- [14] ZhanG Y, Zhang B, Wang D, et al. Evaluation of novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in asphyxiated full-term newborns: a case-control study [J]. Med Princ Pract, 2020, 29(3): 285-291.
- [15] 姜冉冉, 谢万均, 江文, 等. 胱抑素C和Urea、Hcy联合检测在2型糖尿病肾损伤早期诊断中的临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(14): 43-45.
- [16] 张婷婷, 姚建荣, 胥华猛, 等. 血清Cys-C、 $\beta$ 2-MG联合Ccr检测对2型糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1547-1550.
- [17] 彭静. 甲状腺功能与2型糖尿病眼底病变及肾脏病变的相关性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [18] 沈艳, 闫海洋, 徐殿琴, 等. 2型糖尿病患者发生肾功能异常与其甲状腺功能的关系研究[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(7): 644-648.
- [19] Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate [J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1): 164-178.
- [20] Zhou JB, Li HB, Zhu XR, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of chronic kidney disease in T2D subjects: A case-control and dose-response analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(15): e6519.
- [21] 韦艳鸿. 2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退对患者肾功能病变的影响[D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.

# 血清 PCT 及 NGAL 评估 F4.8 PCNL 术对肾结石患者肾功能的影响

安丰<sup>1</sup> 郭景阳<sup>2</sup> 路璐<sup>1\*</sup> 师晓强<sup>1</sup> 崔振宇<sup>1</sup> 索勇<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨血清降钙素原(PCT)及中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)评估 F4.8 经皮肾镜术(F4.8 PCNL)对肾结石患者肾功能的影响。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月河北大学附属医院收治的肾结石患者 84 例做为研究对象,并根据术后早期(术后 48 h 内)是否发生肾功能下降分为观察组(肾功能下降,  $n=37$ )和对照组(肾功能未下降,  $n=47$ )。比较两组患者术前血清 PCT 及 NGAL 水平,采用 Spearman 相关性分析分析血清 PCT 及 NGAL 对 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的独立影响因素,并采用 ROC 曲线评估血清 PCT 及 NGAL 预测 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降。**结果** 观察组术前肾小球滤过率明显低于对照组, PCT 及 NGAL 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=8.598, 5.318, 7.762, P<0.05$ );经 Spearman 相关性分析显示,术前 PCT 及 NGAL 与 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降呈正相关( $P<0.05$ );Logistic 多因素回归分析结果显示,术前 PCT 及 NGAL 均为 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的独立影响因素( $P<0.05$ ),且 ROC 曲线显示,术前 PCT、NGAL 以及联合检测预测 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的曲线下面积(AUC)分别为 0.716、0.692、0.743、0.753、0.897。**结论** 术前 PCT 及 NGAL 水平评估 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降均具有较高的临床价值,且联合检测可以为临床预测 F4.8 PCNL 术对肾结石患者肾功能的影响提供参考依据。

**[关键词]** 血清降钙素原;中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; F4.8 PCNL; 肾功能

## Effect of serum PCT and NGAL on renal function in patients with nephrolithiasis after F4.8 PCNL surgery

AN Feng<sup>1</sup>, GUO Jingyang<sup>2</sup>, LU Lu<sup>1\*</sup>, SHI Xiaoqiang<sup>1</sup>, CUI Zhenyu<sup>1</sup>, SUO Yong<sup>1</sup>

(1. Department of Urology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China, 071000;

2. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China, 071000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of serum procalcitonin (PCT) and neutrophil gelatinase associated apolipoprotein (NGAL) on renal function in patients with renal calculi after F4.8 percutaneous nephroscopy (F4.8 PCNL). **Methods** 84 patients with renal calculi from January 2019 to December 2021 were selected as the study objects, and divided into the observation group (renal function decreased,  $n=37$ ) and the control group (renal function not decreased,  $n=47$ ) according to whether there was renal function decline in the early postoperative period (within 48 hours after operation). The levels of serum PCT and NGAL were compared between the two groups before operation. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PCT and NGAL and the decline of renal function in patients with F4.8 PCNL renal calculi. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL, and the ROC curve was used to evaluate serum PCT and NGAL to predict renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL. **Results** The

基金项目:保定市科技计划项目(18ZF184)

作者单位:1. 河北大学附属医院泌尿外科,河北,保定 071000

2. 河北大学附属医院麻醉科,河北,保定 071000

\*通信作者:路璐, E-mail: lulu1365@126.com

glomerular filtration rate in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the levels of PCT and NGAL were higher than those in the control group ( $t=8.598, 5.318, 7.762, P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that PCT and NGAL before operation were positively correlated with the decline of renal function in patients with renal calculi after F4.8 PCNL ( $P<0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that PCT and NGAL before operation were independent influencing factors of renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL ( $P<0.05$ ), and the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of PCT, NGAL and joint detection predicting renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL were 0.716, 0.692, 0.743, 0.753 and 0.897 respectively. **Conclusion** Preoperative PCT and NGAL levels have a high clinical value in evaluating the renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL, and the combined detection can provide a reference for clinical prediction of the impact of F4.8 PCNL on renal function in patients with renal calculi.

[**KEY WORDS**] Procalcitonin; Neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein; F4.8 PCNL; Renal function

肾结石是常见的泌尿系统疾病,男性患者的占比较多,主要表现为腰腹部绞痛、烦躁不安、血尿等。目前经皮肾镜碎石术(Percutaneous Nephrolithotomy, PCNL)已经作为肾结石患者进行治疗的常用手术方法,随着手术技术的发展,肾结石患者的治疗方法越来越多,如超微创经皮肾镜碎石术(ultra-mini PCNL, UMP)、微创经皮肾镜(minimally invasive percutaneous nephrolithotomy, mPCNL)、超微通道经皮肾镜碎石清石术(super-miniPCNL, SMP)等。据有关研究表明,可视穿刺系统穿刺精确且安全可靠,被称为“带眼穿刺”,通过F4.8的鞘联合可视系统形成F4.8肾镜,能够减低手术对患者造成的损伤,避免输尿管损伤,是安全可靠的手术方案<sup>[1]</sup>。肾功能下降是肾结石患者进行手术后最常见发生的症状,会导致患者恢复缓慢,甚至影响患者性功能,降低患者术后生活质量<sup>[2]</sup>。故本研究通过探讨血清降钙素原(procalcitonin, PCT);中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein, NGAL)评估F4.8 PCNL术对肾结石患者肾功能的影响,以寻求能够预测F4.8 PCNL术对患者肾功能影响的参考指标。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取河北大学附属医院泌尿外科2019年1月至2021年12月收治的行F4.8可视穿刺神经肾镜(F4.8 PCNL)术的84例肾结石患者作为研究对象,并根据术后是否出现肾功能下降分为观察组( $n=37$ )和对照组( $n=47$ )。观察组男19例,女18

例,平均年龄( $46.71\pm 7.14$ )岁;对照组男27例,女20例,平均年龄( $47.39\pm 6.94$ )岁,两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。

纳入标准:①符合关于肾结石的相关诊断标准<sup>[3]</sup>;②通过B超、CT等影像学检查确诊;③ $\geq 20$ 岁;④临床资料完整;⑤患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①非首次进行肾结石手术;②合并尿路感染;③合并精神类疾病,无法配合研究;④尿道、输尿管畸形。本研究医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 手术方法

患者全麻后取截石位进行治疗,在膀胱经镜下于患侧输尿管内逆行插入F6输尿管导管到达肾盂,导尿后使患者改俯卧位,将其腹部肾区垫高,使其腰部略凸,使肋间隙增宽,结合术前影像学检查所提示的结石情况选择理想的穿刺点。B超定位引导穿刺点及方向,并连接可视化穿刺系统进行穿刺,直视下将穿刺针调整至正确的位置后退出针芯,通过F4.8的鞘连接可视系统的三通道组件,组装成F4.8肾镜,通过工作通道置入200  $\mu\text{m}$ 钬激光光纤,连接钬激光,使用激光进行碎石。结束后将导丝留置双J管和肾造瘘管,术后留置双腔导尿管。

### 1.3 血清学指标检测<sup>[4-5]</sup>

于术前取患者空腹静脉血5 mL,在3 500 r/min,离心半径8 cm的条件下离心10 min,分离出上层血清后采用双抗体夹心酶免疫吸附法检测PCT、NGAL,检测的仪器为多功能酶标仪(生产公司:美国博腾公司,型号:ELX-800型),试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

#### 1.4 观察指标

①肾功能下降诊断标准<sup>[6]</sup>:根据血肌酐水平估算肾小球滤过率,男性肾小球滤过率=1.23×(140-年龄)×体重/血肌酐,女性肾小球滤过率=1.04×(140-年龄)×体重/血肌酐,肾小球滤过率<60 mL/min(1.73 m<sup>2</sup>)为肾功能下降;②比较观察组和对照组的血清 PCT、NGAL 水平;③分析影响 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的独立危险因素,并判断血清 PCT、NGAL 对 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的预测价值。

#### 1.5 统计学方法

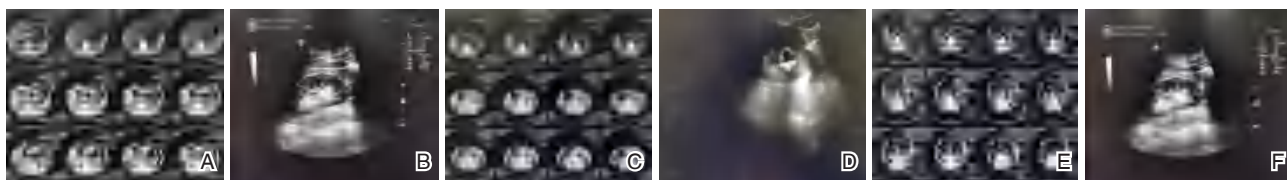
采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料

以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验进行分析;采用多元 Logistic 回归分析影响 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的独立危险因素,并采用 ROC 曲线判断血清 PCT、NGAL 对 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降的预测价值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肾结石的 B 超、CT 检查影像图

肾结石患者的 B 超以及 CT 影像学检查结果见图 1。



注:A为右肾输尿管结石CT图像;B为右肾输尿管结石B超图像;C为左肾下盏结石CT图像;D为左肾下盏结石B超图像;E为左侧无积水肾结石CT图像;F为左侧无积水肾B超图像。

图1 肾结石患者影像图

Figure 1 Imaging of patients with renal calculi

### 2.2 两组术前血清 PCT 及 NGAL 水平比较

观察组术前的肾小球滤过率低于对照组,血清 PCT 及 NGAL 水平均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组术前肾小球滤过率、血清 PCT 及 NGAL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of preoperative serum PCT and NGAL levels between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	观察组 ( <i>n</i> =47)	对照组 ( <i>n</i> =37)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
肾小球滤过率(mL/min)	78.36±12.33	99.97±10.18	8.598	<0.001
PCT(ng/mL)	17.84±2.03	13.88±1.57	5.318	<0.001
NGAL(μg/L)	4.71±0.64	3.58±0.69	7.762	<0.001

### 2.3 血清 PCT 及 NGAL 水平与 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的关系

经 Spearman 相关性分析,结果显示,血清 PCT 及 NGAL 水平与 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降呈正相关(*r*=0.568, 0.637, *P*<0.05)。

### 2.4 影响 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的多因素 Logistic 回归分析

以 F4.8 PCNL 术肾结石患者是否肾功能下降作为因变量(否=0,是=1),以血清 PCT 及 NGAL 水

平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。Logistic 回归分析结果显示,血清 PCT 及 NGAL 水平为肾肿瘤椎旁神经阻滞镇痛效果的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 影响 F4.8PCNL 术肾结石患者肾功能下降的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of renal injury in patients with nephrolithiasis undergoing F4.8PCNL surgery

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
PCT(ng/mL)	1.133	0.512	4.897	3.105	1.138~8.470	0.027
NGAL(μg/L)	1.531	0.584	6.873	4.623	1.472~14.522	0.009

### 2.5 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的列线图预测模型构建与验证

采用随机分层抽样法将 84 例患者分为训练集和验证集各 41 例。基于上述危险因素,以训练集为基础构建了列线图预测模型。见图 2。然后,利用验证集数据绘制校准曲线,结果显示 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的预测值与实际值基本一致。见图 3。分别在训练集和验证集中绘制了该列线图预测模型的 ROC 曲线,结果显示 F4.8 PCNL 术肾结石患者肾功能下降的预测模型在训



练集中的曲线下面积为 0.963 (95% CI: 0.924~0.994), 在验证集中的曲线下面积为 0.916 (95% CI: 0.894~0.967)。见图 4。

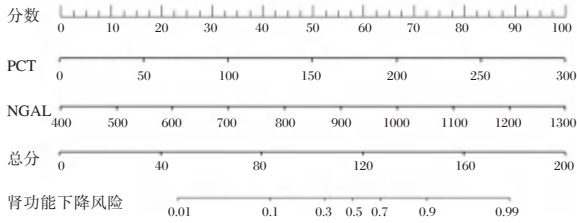


图2 F4.8PCNL术肾结石患者肾功能下降的列线图预测模型

Figure 2 Calibration curve of nomogram prediction model validation set for renal function decline in patients with renal calculus after F4.8 PCNL

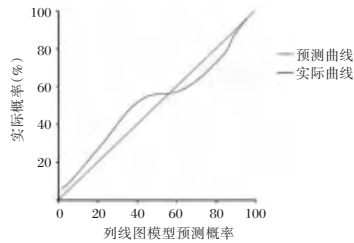


图3 F4.8PCNL术肾结石患者肾功能下降的列线图预测模型验证集校准曲线

Figure 3 Histogram prediction of renal function decline in patients with renal calculi after F4.8 PCNL

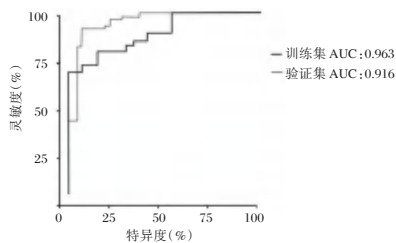


图4 F4.8PCNL术肾结石患者肾功能下降的列线图预测模型验证集与训练集ROC曲线

Figure 4 The ROC curve of the model validation set and training set for predicting the decline of renal function in patients with renal stones after F4.8 PCNL

### 3 讨论

随着各种碎石设备以及微创技术的发展,微创手术,具有创口小,有利于术后的恢复等优点<sup>[7]</sup>。其中PCNL对泌尿系统结石的碎石效果较好,尤其是对于>2 cm的肾结石的碎石效果较佳,但是PCNL是在B超的引导下进行手术操作的,术中风险较大,不能对穿刺部位实时监测,穿刺以及通道扩张的过程具有一定的盲目性<sup>[8]</sup>。根据有关研究<sup>[9]</sup>报道F4.8可视化穿刺系统通过应用超微摄像头,与PCNL术结合进行治疗,可视下进行穿刺操作,并实时监控其过程,降低PCNL过程中出现的出血以及脏器损伤等并发症。

肾脏在排泄机体内代谢废物同时,具有维持机体电解质稳定以及酸碱平衡的功能,其功能下降可导致代谢紊乱,无法排除代谢废物,且水分无法转变为尿液,引起机体水肿,且出现贫血、免疫力下降等问题<sup>[10]</sup>。由于手术方法在穿刺以及建立通道的过程中,对脏器都有一定的损伤,其中肾功能下降就是其可能造成的损伤之一,影响患者术后的生活质量;若能够早预测,早干预,在保护患者肾脏功能同时提高其术后生活质量<sup>[11]</sup>。PCT作为降钙素的前体,在正常人群中的表达水平较低,其水平可在细菌感染后的3-6h迅速升高,炎症反应也是肾功能出现异常的原因之一,而PCT作为炎症因子,可以反应患者机体的炎症反应水平<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,血清PCT及NGAL在F4.8 PCNL术后肾功能下降的患者中的表达水平较高,且与术后是否出现肾功能下降呈正相关,与杨瑞权等<sup>[13]</sup>、史海军等<sup>[14]</sup>研究结果基本一致。NGAL是一种急性期反应蛋白,当肾功能发生异常时,肾小管的上皮细胞内的NGAL表达水平会快速上升,促进肾小管间质浸润的中性粒细胞凋亡并减少肾组织的炎性损伤,使得肾小球的超滤液量降低,诱导肾小球的滤过率下降<sup>[15]</sup>。

基于上述危险因素构建了F4.8 PCNL术后肾结石患者肾功能下降的列线图预测模型。结果发现所构建的列线图预测模型,在其训练集中的ROC曲线下面积为0.963、在验证集中的ROC曲线下面积为0.916,具有较高的预测价值。此外,本研究采用ROC曲线对血清PCT、NGAL以及联合检测预测F4.8 PCNL术后肾结石患者肾功能下降的价值进行评估,结果发现,血清PCT、NGAL以及联合检测预测F4.8 PCNL术后肾结石患者肾功能下降的ROC曲线下面积分别为0.743、0.753、0.897,可见血清PCT、NGAL对于F4.8 PCNL术后肾结石患者肾功能下降均具有一定的预测价值,且两者联合检测的预测价值最高,可能是由于三者联合诊断能够避免一些单独指标检测所具有的漏洞。

(下转第38页)

# 老年脑梗死患者 VEGF、IL-33 及 hs-CRP 水平与预后的关系

李嘉辉<sup>1\*</sup> 吴显斌<sup>2</sup> 王祈骅<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 探析老年脑梗死(CI)患者血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素33(IL-33)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平及其与预后的关系。**方法** 选择2018年1月至2020年1月于广东医科大学附属第一医院神经内科就诊的老年CI患者112例为CI组,根据改良Rankin(mRS)评分分为预后良好组( $n=78$ )和预后不良组( $n=34$ ),另按同期、年龄匹配原则选择在本院体检且体检结果正常的健康者40名作为对照组。对比三组血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平差异,采用Pearson法分析各指标与mRS评分之间的关系,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估VEGF、IL-33、hs-CRP对老年CI不良预后的预测价值,同时采用Logistic回归分析影响老年CI预后的危险因素。**结果** 三组血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平比较:预后不良组>预后良好组>对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson相关性分析结果表明,血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平与mRS评分呈负相关( $P$ 均 $<0.001$ )。ROC曲线显示,VEGF、IL-33、hs-CRP联合预测老年CI不良预后的效能更高,其曲线下面积(AUC)为0.817,灵敏度、特异度分别为94.12%、69.23%。Logistic多因素分析显示,年龄 $\geq 70$ 岁、高脂血症史、入院时NIHSS评分 $\geq 5$ 分及VEGF、IL-33、hs-CRP过度表达是影响老年CI不良预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平与老年CI患者不良预后密切相关,其表达对老年CI预后具有良好的预测价值。

**[关键词]** 老年;脑梗死;血管内皮生长因子;白细胞介素-33;超敏C反应蛋白

## Relationship between the levels of VEGF, IL-33 and hs-CRP and prognosis in elderly patients with cerebral infarction

LI Jiahui<sup>1\*</sup>, WU Xianbin<sup>2</sup>, WANG Qihua<sup>3</sup>

(1. Institute of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Key Laboratory of Aging-related Heart and Brain Diseases, Zhanjiang, Guangdong, China, 524000; 2. Department of Encephalopathy, Yulin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yulin, Guangxi, China, 537000; 3. Department of Internal Medicine, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong, China, 528000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 33 (IL-33) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in elderly patients with cerebral infarction (CI), and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 112 elderly patients with CI treated in the Department of Neurology of the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were selected between January 2018 and January 2020. According to the modified Rankin (mRS) score, they were divided into a good prognosis group ( $n=78$ ) and a poor prognosis group ( $n=34$ ). Meanwhile, 40 healthy individuals of matched age were selected as the control group. The levels of serum VEGF, IL-33 and hs-CRP were compared among the three groups. Pearson correlation analysis between the above-mentioned indicators and mRS scores were per-

基金项目:广东省自然科学基金面上项目(2018A1515011536)

作者单位:1. 广东医科大学附属第一医院神经病学研究所,广东省衰老相关心脑血管疾病重点实验室,广东,湛江 524000

2. 玉林市中医院脑病科,广西,玉林 537000

3. 佛山市第一人民医院内科,广东,佛山 528000

\*通信作者:李嘉辉, E-mail:lijiahui940808@163.com

formed. The receiver operating characteristics (ROC) curve was plotted to evaluate the prognostic value of VEGF, IL-33 and hs-CRP in elderly patients with CI. Logistic analysis was performed to screen the risk factors affecting the prognosis of elderly patients with CI. **Results** Comparison of serum levels of VEGF, IL-33 and hs-CRP among the three groups, the poor prognosis group > the good prognosis group > the control group ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum VEGF, IL-33 and hs-CRP were negatively correlated with mRS scores ( $P < 0.001$ ). The ROC curve showed that the combination of VEGF, IL-33 and hs-CRP was more effective in predicting the poor prognosis of elderly patients with CI. The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were 0.817, 94.12% and 69.23%, respectively. Multivariate logistic analysis showed that age  $\geq 70$ , history of hyperlipidemia, NIHSS score  $\geq 5$  at admission, and overexpression of VEGF, IL-33 and hs-CRP were independent risk factors for poor prognosis of elderly patients with CI ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum VEGF, IL-33 and hs-CRP are closely related to the prognosis of elderly patients with CI, which indicates a high prognostic value of these indicators in elderly patients with CI.

**[KEY WORDS]** Elderly; Cerebral infarction; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-33; High-sensitivity C-reactive protein

脑梗死(cerebral infarction, CI)是卒中常见类型,约占全部脑卒中的69.6%~70.8%,其中老年患者是现阶段国内卒中负担的主要来源<sup>[1]</sup>。既往认为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是引起CI最为重要的原因之一,而近年的研究认为炎症导致巨噬细胞、血管内皮细胞以及平滑肌细胞结构异常和功能紊乱是促进AS的重要病理生理学机制<sup>[2]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最新发现的强效血管形成因子,可促内皮细胞增殖、分化和迁移,促进血管生成<sup>[3]</sup>。白细胞介素33(interleukin 33, IL-33)是一种新型细胞因子,可诱导2型T辅助细胞(Thelper cells, Th2)免疫反应,促进动AS斑块进展<sup>[4]</sup>。超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是非特异性炎症指标,可参与AS,推动急性脑梗死(Acute Cerebral Infarction, ACI)<sup>[5]</sup>。炎症指标与CI是近年来研究的热点,但研究结论不尽一致。本研究选择112例老年CI患者为研究对象,探讨血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平与预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2018年1月至2020年1月广东医科大学附属第一医院神经内科收治的老年CI患者112例为CI组,男66例,女46例;年龄59~82(70.35 $\pm$ 5.61)岁;体重指数(Body Mass Index, BMI)20~28.5(24.25 $\pm$ 2.01)kg/m<sup>2</sup>。纳入标准:①年龄50~85岁;②首次发病,符合CI诊断要求<sup>[6]</sup>;③在症状发生后72h内完善影像学检查,证实为CI。排除标准:①心力衰

竭;②肝、肾功能严重障碍;③严重感染及慢性炎症性疾病;④正在服用炎症抑制药、免疫抑制剂或激素者。另按同期、年龄匹配原则选择在本院体检的健康者40名作为对照组,男23名,女17名;年龄55~80(69.12 $\pm$ 5.53)岁;BMI 20~28(24.12 $\pm$ 1.82)kg/m<sup>2</sup>。本研究经院伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清VEGF、IL-33、hs-CRP检测

取CI组入院次日清晨和对照组体检当天静脉血4 mL,采用酶联免疫吸附法测定血清VEGF(参考范围41.5~91.1 pg/mL)<sup>[7]</sup>、IL-33(参考范围26.1~42.5 ng/L)<sup>[8]</sup>、hs-CRP(参考范围0.5~10 mg/L)<sup>[9]</sup>水平,试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司,所有操作均由专业检测人员严格按照说明书进行。

#### 1.2.2 神经功能缺损及预后的评估

CI组患者于入院当天行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[10]</sup>评分,评分范围0~42分,分值越高,神经功能缺损越严重。电话随访患者发病后90天预后,预后评估采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)<sup>[11]</sup>,评分范围0~6分。本研究将mRS $\leq 2$ 分设为预后良好组,mRS $> 2$ 分设为预后不良组。

#### 1.2.3 临床资料收集

包括年龄、性别、BMI、合并疾病。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件处理数据,采用

( $\bar{x} \pm s$ )描述计量资料,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;采用  $n(\%)$ 描述计数资料,采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 VEGF、IL-33、hs-CRP 对 CI 患者不良预后预测价值;采用 Logistic 回归分析影响 CI 预后的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 水平

三组血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 水平比较:预后不良组 > 预后良好组 > 对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum levels of VEGF, IL-33 and hs-CRP among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	IL-33(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
预后不良组	34	136.50±12.63 <sup>ab</sup>	45.05±7.18 <sup>ab</sup>	17.71±3.40 <sup>ab</sup>
预后良好组	78	119.65±10.88 <sup>a</sup>	39.36±5.10 <sup>a</sup>	12.30±2.13 <sup>a</sup>
对照组	40	85.56±5.31	25.24±4.21	7.58±1.20
<i>F</i> 值		250.404	138.459	178.548
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与预后良好组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 与 CI 患者预后的关系

相关性分析结果表明,血清 VEGF ( $r = -0.571$ )、IL-33 ( $r = -0.453$ )、hs-CRP ( $r = -0.369$ ) 水平与 mRS 评分呈负相关( $P$  均  $< 0.001$ )。

### 2.3 血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 诊断 CI 患者不良预后的 ROC 曲线分析

VEGF、IL-33、hs-CRP 联合预测老年 CI 不良预后的 ROC 曲线下面积(AUC)0.817(0.733~0.884),均高于 VEGF、IL-33、hs-CRP 单独检测( $P < 0.05$ )。见图 1、表 2。

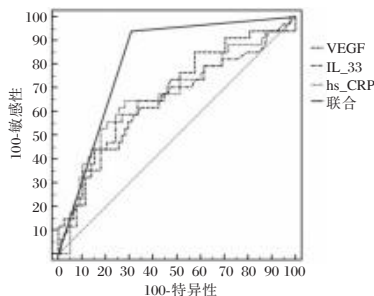


图 1 预测价值

Figure 1 Predictive value

表 2 ROC 曲线评估血清 VEGF、IL-33、hs-CRP 水平对 CI 不良预后的诊断价值

Table 2 The diagnostic value of serum VEGF, IL-33 and hs-CRP levels for poor prognosis of CI assessed by ROC curve

指标	AUC	95% CI	敏感性 (%)	特异性 (%)	Cut-off	Youden
VEGF( $\mu\text{g/L}$ )	0.670	0.575~0.756	44.12	84.62	>135.45	0.287
IL-33(ng/L)	0.649	0.553~0.736	58.82	73.08	>41.59	0.319
hs-CRP(mg/L)	0.672	0.577~0.758	64.71	71.79	>13.83	0.365
联合检测	0.817	0.733~0.884	94.12	69.23		0.634

### 2.4 影响 CI 患者预后的单因素

预后不良组年龄  $\geq 70$  岁、高脂血症史、糖尿病史、入院时 NIHSS 评分  $\geq 5$  分及 VEGF、IL-33、hs-CRP 过度表达所占比例明显高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 CI 患者预后的单因素 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Single factors affecting the prognosis of patients with CI [ $n(\%)$ ]

单因素	预后不良组 ( $n=34$ )	预后良好组 ( $n=78$ )	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别(例)	男	20(58.82)	0.541	0.462
	女	14(41.18)		
年龄(岁)	$\geq 70$	23(67.65)	4.919	0.027
	$< 70$	11(32.35)		
BMI( $\text{kg/m}^2$ )	$\geq 23$	19(55.88)	0.032	0.859
	20~22.9	15(44.12)		
高脂血症史	是	13(38.24)	5.326	0.021
	否	21(61.76)		
糖尿病史	是	22(64.71)	4.753	0.029
	否	12(35.29)		
高血压	是	16(47.06)	0.520	0.470
	否	18(52.94)		
冠心病史	是	10(29.41)	0.630	0.428
	否	24(70.59)		
入院时 NIHSS 评分(分)	$\geq 5$	21(61.76)	6.438	0.011
	$< 5$	13(38.24)		
VEGF 过度表达	是	25(73.53)	10.812	0.001
	否	9(26.47)		
IL-33 过度表达	是	18(52.94)	4.369	0.037
	否	16(47.06)		
Hs-CRP 过度表达	是	20(58.82)	7.813	0.005
	否	14(41.18)		

### 2.5 影响 CI 预后的多因素分析

以预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),将表 3 中  $P < 0.05$  的单因素纳入 Logistic 回归方程,结果显示,年龄  $\geq 70$  岁、高脂血症史、入院时 NIHSS 评分  $\geq 5$  分及 VEGF、IL-33、hs-CRP 过度表达是影响老年 CI 患者不良预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表4 影响老年CI患者预后的Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis affecting the prognosis of elderly patients with CI

相关因素	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P值
年龄 $\geq 70$ 岁	$\geq 70$ 岁=1, <70岁=0	1.295	0.428	9.155	3.651(1.578~8.448)	0.003
高脂血症史	是=1, 否=0	0.990	0.477	4.308	2.691(1.057~6.855)	0.039
糖尿病史	是=1, 否=0	0.264	0.357	0.547	1.302(0.647~2.621)	0.460
入院时NIHSS评分	$\geq 5$ 分=1, <5分=0	1.328	0.560	5.624	3.773(1.259~11.309)	0.018
VEGF过度表达	是=1, 否=0	0.759	0.268	8.021	2.136(1.263~3.612)	0.005
IL-33过度表达	是=1, 否=0	0.698	0.274	6.489	2.010(1.175~3.439)	0.011
Hs-CRP过度表达	是=1, 否=0	1.208	0.525	5.294	3.347(1.196~9.365)	0.022

### 3 讨论

目前,CI的诊断主要依靠影像学检查,但影像学检查不仅费用较高而且耗时较长,尤其患者影像表现不典型时会贻误病情。临床致力于寻找对CI的诊断及预后预测较理想的血清标志物,以期为CI的防治提供新思路。

VEGF、IL-33、hs-CRP是反映机体的炎症指标,当机体受到损伤、刺激后,三者血清中表达迅速升高,目前关于三者与AS及对CI预后的关联尚无定论。VEGF是一种分泌多肽,具有促进血管内皮细胞增殖、促进新生血管形成及侧支循环开放等作用。国内外学者在临床试验中观察到脑缺血后VEGF及其受体的表达上调,推测VEGF可能与CI患者预后相关<sup>[12]</sup>。本研究发现,预后不良组血清VEGF水平明显高于预后良好组和对照组,与张柳英等<sup>[13]</sup>研究结果吻合,提示VEGF可能参与老年CI进展。IL-33由多种细胞和组织表达,目前已被证实与一些中枢神经系统疾病相关<sup>[14]</sup>,但在CI中的生物功能尚不明确。本研究中,与预后良好组相比,预后不良组血清IL-33水平明显升高,与Yang等<sup>[15]</sup>研究相似,提示血清IL-33水平升高可能与CI预后不良有关。hs-CRP由肝脏合成,是敏感性和特异性均较高的炎症标志物,其在CI、高血压、糖尿病、代谢综合征、肿瘤等疾病的诊断与治疗中发挥着重要作用。本研究中,预后不良组血清hs-CRP水平显著高于预后良好组和对照组,与孙原等<sup>[16]</sup>的研究结果一致,说明血清hs-CRP高表达与CI患者不良预后有关。本研究还发现,血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平与mRS评分呈负相关,证实了老年CI患者血清VEGF、IL-33、hs-CRP表达状态与不良预后关系密切。另外,本研究ROC曲线结果显示,血清VEGF、IL-33、hs-CRP单独及联合检测均对老年CI患者不良预后具有一

定预测价值,但联合检测预测效能更好。推测VEGF、IL-33、hs-CRP可能参与CI的病理生理过程,可能是影响CI预后的相关危险因素。

本研究结果显示除血清VEGF、IL-33、hs-CRP过度表达外,年龄、高脂血症史、入院时NIHSS评分均是影响CI患者不良预后的危险因素。老年患者随着年龄增长,血管发生退行性病变,易导致脂质沉积血管内膜发生AS,促进CI并增加不良预后风险<sup>[17]</sup>。另外,本研究发现,高脂血症史与老年CI患者不良预后相关。当血液中胆固醇含量增高时,动脉易形成斑块,导致管腔狭窄,使血液循环受阻,且总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL-C)越高,AS越严重,患者不良预后发生的风险越高<sup>[18]</sup>。NIHSS评分能最大程度反应CI后患者的神经功能状况,入院时NIHSS评分 $\geq 5$ 分的患者,多伴有偏身肢体力量降低、中枢性面神经、构音不清、意识不清等临床表现,故而预后不良的风险更高。

综上所述,血清VEGF、IL-33、hs-CRP水平与老年CI患者预后密切相关,可作为预测老年CI患者不良预后的敏感指标。针对上述危险因素,应尽早采取针对性干预,以改善患者预后,提高其生存质量。

### 参考文献

- [1] 张祥钦,姜永军. 缺血性卒中炎症免疫反应机制及炎症免疫调节的研究现状[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(10): 946-948.
- [2] Takeda H, Yamaguchi T, Yano H, et al. Microglial metabolic disturbances and neuroinflammation in cerebral infarction[J]. J Pharmacol Sci, 2021, 145(1): 130-139.
- [3] 马明娟,王素娟,刘晓梅. 血清VEGF、hs-CRP、MMP在急性脑梗死中的诊断价值及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 905-908+912.
- [4] Altara R, Ghali R, Mallat Z, et al. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/sST2 axis[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(12): 1578-1594.

- [5] Teng L, Meng R. Long Non-Coding RNA MALAT1 Promotes Acute Cerebral Infarction Through miRNAs-Mediated hs-CRP Regulation[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3):494-504.
- [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] 徐榛敏, 刘雪梅, 曾子修, 等. 清热活血组方对急性脑梗死后患者 miRNA/VEGF 表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5):2321-2326.
- [8] 刘晶瑶, 邢英琦. 急性脑梗死患者外周血白介素-33水平的变化及其临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(1):59-60.
- [9] 车思璇, 梁宇彬, 常鑫, 等. 氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性脑梗死后患者神经功能及血清 hs-CRP 的影响[J]. *重庆医学*, 2018, 47(17):2349-2352.
- [10] Eskioglu E, Huchmandzadeh MM, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes [J]. *Stroke*, 2018, 49(12):3057-3059.
- [11] Isaksson E, Wester P, Laska AC, et al. Validation of the Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(5):493-499.
- [12] Ishrat T, Soliman S, Eldahshan W, et al. Silencing VEGF-B Diminishes the Neuroprotective Effect of Candesartan Treatment After Experimental Focal Cerebral Ischemia[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(10):1869-1878.
- [13] 张柳英, 姜桂生, 赵鑫, 等. 急性脑梗死患者血清音猬因子、血管内皮生长因子水平变化及其与预后的关系[J]. *山东医药*, 2018, 58(29):4-7.
- [14] 高雪明, 李明才, 王亚清, 等. IL-33 及其在中枢神经系统疾病中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(10):1901-1905.
- [15] Yang Y, Liu H, Zhang H, Ye Q, et al. ST2/IL-33-Dependent Microglial Response Limits Acute Ischemic Brain Injury [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(18):4692-4704.
- [16] 孙原, 崔凡凡, 李冬梅, 等. 急性脑梗死患者 ox-LDL、hs-CRP、Hcy、FIB 表达水平及其与颈动脉狭窄的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(2):250-254.
- [17] 袁萌, 刘露露, 董红霖. 常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(3):258-261.
- [18] Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: Pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(2):102-104.

(上接第 33 页)

综上所述,血清 PCT、NGAL 对 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能下降均具有较高的预测价值,且联合检测的预测价值最高,可以在临床上为预测患者 F4.8 PCNL 术后肾结石患者肾功能提供参考依据。

## 参考文献

- [1] 马海, 李杨, 顾生强, 等. F<sub>4.8</sub>可视化穿刺系统在经皮肾镜碎石术中的应用:附 58 例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2019, 19(9):826-829.
- [2] 杨营利. PCNL 术对复杂性肾结石患者术后康复及结石残余率的影响[J]. *实用临床医学*, 2021, 22(6):33-35.
- [3] 周晓清, 张丽, 陶立蓉. 荆州市体检人群泌尿系统结石检出情况及其影响因素分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(2):186-189+194.
- [4] 王瑞娟, 杨艳, 景建闯, 等. NLR、PCT、PGE2 预测全麻腹部术后肺部感染的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5):824-827.
- [5] 杨姗, 李红, 庄惠君, 等. 血清肌酐和肾小球滤过率与代谢综合征患病率相关性的横断面研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(10):1670-1674.
- [6] 吴霖, 郑戈, 陶婷. ACE 基因多态性与老年人肾功能下降的相关性研究[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(2):204-208.
- [7] Hong Y, Ye H, Yang B, et al. Ultrasound-Guided Minimally Invasive Percutaneous Nephrolithotomy is Effective in the Management of Pediatric Upper Ureteral and Renal Stones [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(10):1078-1082.
- [8] Su B, Song H, Yang Z, et al. Ultrasound-guided renal access and balloon dilation for PCNL in the prone position: results of a multicenter prospective observational study [J]. *World J Urol*, 2022, 40(9):2339-2345.
- [9] Cui Z, Gao Y, Yang W, et al. Therapeutic effects of visual standard channel combined with F4.8 visual puncture super-mini percutaneous nephrolithotomy on multiple renal calculi [J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1):110-114.
- [10] 陈博, 陈涌泉, 张森, 等. 全段甲状旁腺激素预测慢性肾脏病肾功能损伤和肾性贫血的价值[J]. *安徽医学*, 2022, 43(9):1058-1061.
- [11] 陈俊武. 电子输尿管软镜手术治疗肾结石的效果及对碎石成功率影响分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(7):85-87.
- [12] 张炜, 罗鹏程, 王玲, 等. 肾肿瘤根治术后感染影响因素及血清学指标的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(19):2978-2982.
- [13] 杨瑞权, 张柏文, 杨宇航. 全身性感染急性肾损伤患者 C 反应蛋白和降钙素原动态变化的临床研究[J]. *中国处方药*, 2022, 20(5):169-171.
- [14] 史军海. 血清 Cys-C  $\beta$ 2-MG NGAL 及 NT-proBNP 联合预测妊娠期高血压疾病患者肾功能损伤的价值[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(15):2765-2768.
- [15] 吴秋杰, 张靖华, 刘金瑞, 等. NGAL、铁调素及 CysC 水平在造影剂肾病早期诊断中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7):1192-1195.

# 血清 ADP、MA 与非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的相关性

耿万杰\* 杨庆 谢红梅 张丹丹

**[摘要]** **目的** 探讨血清二磷酸腺苷(ADP)、血栓弹力图中的最大振幅(MA)与非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的相关性。**方法** 选取2019年1月至2022年5月在太和县人民医院神经内科进行就诊的缺血性脑卒中患者100例作为研究对象。100例患者以随机数字法分为观察组和对照组各50例,对照组50例接受阿司匹林治疗,观察组50例接受替罗非班治疗。依据两组预后情况(mRS评分)分为预后良好组和预后不良组,分析血清ADP、MA与非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的关系。**结果** 治疗3个月后,观察组血清ADP、MA均高于对照组,差异有统计学意义( $t=2.830, 7.844, P<0.05$ );预后良好组血清ADP、MA高于预后不良组,差异有统计学意义( $t=3.313, 2.287, P<0.05$ ),MRS评分低于预后不良组,差异有统计学意义( $t=19.685, P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,血清ADP与mRS评分呈负相关( $r=-0.272, P=0.006$ ),与MA呈负相关( $r=-0.203, P=0.043$ );Logistic回归分析显示,血清ADP、MA降低,MRS评分升高是非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的独立影响因素( $P<0.05$ );ROC曲线图显示,血清ADP的预测价值最高,AUC为0.725,敏感度为73.9%,特异度为64.5%。**结论** 非大血管闭塞急性缺血性脑卒中中应用替罗非班治疗的效果显著,血清ADP、MA是非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后不良的独立危险因素,其中MA对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良具有较高预测价值。

**[关键词]** 血清ADP; MA; 非大血管闭塞; 急性缺血性; 脑卒中; 替罗非班

## Correlation of serum ADP, MA and prognosis in patients with acute ischemic stroke without large vessel occlusion

GENG Wanjie\*, YANG Qing, XIE Hongmei, ZHANG Dandan

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between serum ADP and MA and the prognosis of patients with acute ischemic stroke without large vessel occlusion. **Methods** From January 2019 to May 2022, 100 patients with ischemic stroke who were treated in the Department of Neurology, Taihe County People's Hospital were selected as the research objects. 100 patients were randomly divided into observation group and control group, 50 cases in each group, 50 cases in control group received aspirin treatment, and 50 cases in observation group received tirofiban treatment. According to the prognosis (mRS score), the two groups were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. The relationship between serum ADP and MA and the prognosis of patients with acute ischemic stroke without large vessel occlusion was analyzed. **Results** After 3 months of treatment, serum ADP and MA in the observation group were higher than those in the control group ( $t=2.830, 7.844, P<0.05$ ); The serum ADP and MA in the good prognosis group were higher than those in the poor prognosis group ( $t=3.313, 2.287, P<0.05$ ), and the MRS score was lower than that in the poor prognosis group ( $t=19.685, P<0.05$ ); Pearson correlation analysis showed that serum ADP was negatively correlated with mRS score ( $r=-0.272, P=0.006$ ), and negatively correlated with MA ( $r=-0.203, P=$

基金项目:阜阳市科技局项目(FK202081080)

作者单位:安徽省太和县人民医院神经内科,安徽,太和 236600

\*通信作者:耿万杰, E-mail: gwj13705671927@163.com

0.043); Logistic regression analysis showed that the decrease of serum ADP and MA and the increase of MRS score were independent influencing factors of poor prognosis of acute ischemic stroke without large vessel occlusion ( $P < 0.05$ ). The ROC curve showed that serum ADP had the highest predictive value, with an AUC of 0.725, a sensitivity of 73.9%, and a specificity of 64.5%. **Conclusion** The effect of tirofiban in the treatment of acute ischemic stroke with non-large vessel occlusion is significant, and serum ADP and MA are related to the prognosis. Among them, MA has a high predictive value for the poor prognosis of acute ischemic stroke with non-large vessel occlusion.

**[KEY WORDS]** Serum ADP; MA; Non-large vessel occlusion; Acute ischemia; Stroke; Tirofiban

急性缺血性脑卒中具有发病率高、致残率高以及病死率高的特点,有研究显示该病在全部脑卒中占 87.0%,早期静脉溶栓是急性缺血性脑卒中最为有效的治疗方法<sup>[1]</sup>。有文献显示,发病时间低于 4.5 h 的患者应行静脉溶栓治疗,如存在大血管闭塞则采用桥接机械取栓治疗<sup>[2]</sup>。传统的抗血小板药物疗效缓慢,且部分患者对常规抗血小板药物有一定的抗性。近年来,血小板 GP IIIb/ I a 受体的抑制剂逐渐引起人们重视,其中,替罗非班是一种起效快,半衰期短的静脉途径给药的抗血小板活化药物,对血小板的聚集和激活有特异作用,其治疗效果高达 96%<sup>[3]</sup>。虽然大部分患者溶栓治疗后症状均有显著改善,但其预后差异较大。因此,寻找一种可以预测非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的指标对于指导临床治疗具有十分重要的意义。血栓弹力图中的最大振幅(maximum amplitude, MA)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)均属于血小板功能指标,能够反应血小板功能。借此,本研究旨在探讨血清 ADP、MA 与非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 5 月在太和县人民医院神经内科进行就诊的缺血性脑卒中患者 100 例作为研究对象。纳入标准:①符合相关指南<sup>[4]</sup>中急性缺血性脑卒中的诊断标准,并经 CT 或 MRI 等影像学检查证实;②临床资料完整,治疗依从性高;③接受随访;④无药物禁忌症;⑤患者及家属知情且同意本次研究,并签署知情同意书。排除标准:①恶性肿瘤;②精神障碍、意识障碍;③严重脏器功能不全;④近 6 个月内出现脑外伤;⑤凝血异常所致的脑梗死;⑥近 3 个月内服用过影响凝血功能的药物如抗凝剂、溶栓等。本研究经医院伦理委员会同意批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 收集资料

收集患者一般资料,包括性别、年龄、病程、高血压史、糖尿病史、冠心病史、病程、神经功能缺损评分<sup>[5]</sup>(national institute of health stroke scale, NIHSS)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)抑制率、血栓弹力图指标[反应时间(reaction time, R)、凝固时间(K)、最大切角( $\alpha$ 角)、最大振幅(MA)、纤维蛋白原功能(Angle)]、凝血综合指数(CI)。

#### 1.2.2 治疗方法

观察组患者接受替罗非班(生产厂家:鲁南恒康制药有限公司,批准文号:国药准字 H20090328,规格:12.5 mg)治疗,起始 30 min 的静脉微泵速度为 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ,此后持续 47.5 h,速度为 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在连续的静脉微泵 48 h 后停止使用替罗非班注射液,停用 4 h 后,应用 100 mg/日的阿司匹林桥接,持续治疗 3 个月。

对照组接受拜阿司匹林治疗(生产厂家:Bayert HealthCare Manufacturing sr1.,批准文号:国药准字 H20171021,规格:100 mg/片),每日 1 片,持续治疗 3 个月。

#### 1.2.3 检测方法

治疗 3 个月后,抽取患者清晨空腹静脉血 3 mL,置于 1:9 枸橼酸钠抗凝管中离心 10 min,离心机速度为 3 000 r/min,半径 15 cm,取上层血清冷藏备用。采用血栓弹力仪(美国 Haemoscope 公司,型号:TEG5000)自动扫描血栓弹力图,包括 R、K、 $\alpha$ 角、MA、Angle、CI、ADP。

#### 1.3 预后随访及分组

治疗 3 个月后,采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)<sup>[6]</sup>评估患者预后情况,预后良好:mRS $\leq$ 2 分,预后不良:mRS $>$ 3 分。100 例患者中 mRS $\leq$ 2 分 69 例, mRS $>$ 3 分 31 例,根据 mRS 评分分为预后良好组和预后不良组。



## 1.4 统计学方法

应用 SPSS 15.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验,计数资料以 (%) 表示,采用  $\chi^2$  检验,用 Logistic 回归模型分析非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的独立影响因素,应用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清 ADP、MA 对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者血清 ADP、MA 比较

治疗 3 个月后,观察组血清 ADP、MA 均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者血栓弹力图相关指标与 ADP 比较  $(\bar{x} \pm s)$   
Table 1 Comparison of thromboelastography-related indexes and ADP in the two groups of patients  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	MA(mm)	ADP(%)
观察组	50	68.73±5.06	37.16±3.24
对照组	50	65.64±5.83	31.56±3.87
<i>t</i> 值		2.830	7.844
<i>P</i> 值		0.005	0.000

### 2.2 非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的单因素分析

两组年龄、性别、病程、高血压史、糖尿病史、冠心病史、NIHSS 评分、R、K、Angle、CI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),预后良好组血清 ADP、MA 高于预后不良组( $P < 0.05$ ),MRS 评分低于预后不良组( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 血清 ADP、MA 与 mRS 评分的相关性

Pearson 相关性分析显示,血清 ADP 与 mRS 评分呈负相关( $r = -0.272, P = 0.006$ ),与 MA 呈负相关( $r = -0.203, P = 0.043$ )。

### 2.4 非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的多因素分析

以 1 个月的预后作为因变量,以血清 ADP、MA、MRS 评分为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 ADP、MA 降低, MRS 评分升高是非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 血清 ADP、MA 对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后的预测效能

ROC 曲线图分析显示,血清 ADP、MA 均对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者的预后有一定

表 2 非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的单因素分析  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Univariate analysis of poor prognosis in acute ischemic stroke without large vessel occlusion  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	预后良好组 ( <i>n</i> =69)	预后不良组 ( <i>n</i> =31)	$t/\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	65.55±5.33	67.42±6.87	1.479	0.142
性别				
男	38(55.07)	20(32.78)	2.372	0.123
女	31(44.93)	11(67.22)		
病程(年)	4.32±1.17	4.76±2.01	1.376	0.171
高血压史	35(50.72)	15(48.38)	0.046	0.828
糖尿病史	20(28.98)	12(38.70)	0.929	0.335
冠心病史	26(37.68)	17(54.83)	1.232	0.267
NIHSS 评分(分)	5.50±1.41	5.62±1.30	0.403	0.687
R(min)	8.72±2.34	9.35±2.28	1.254	0.212
K(min)	2.26±0.70	2.17±0.55	0.632	0.528
Angle(°)	65.64±6.97	68.22±5.71	1.805	0.074
ADP(%)	32.09±4.86	35.39±3.97	3.313	0.001
CI	1.57±0.45	1.63±0.59	0.558	0.577
MA(mm)	67.50±5.63	64.70±5.73	2.287	0.024
MRS(分)	1.55±0.49	3.67±0.58	19.685	0.000

表 3 非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of poor prognosis in acute ischemic stroke without large vessel occlusion

因素	$\beta$ 值	<i>S·E</i> 值	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
ADP	0.491	0.178	7.608	1.633	1.152~2.316	0.005
MA	0.768	0.354	4.706	2.155	1.077~4.313	0.030
MRS 评分	0.689	0.287	5.763	1.991	1.134~3.495	0.016

预测价值,血清 ADP 的曲线下面积(AUC)为 0.725,敏感度为 0.739,特异度为 0.645; MA 的 AUC 为 0.631,敏感度为 0.652,特异度为 0.548,其中,血清 ADP 的预测价值最高。见图 1。

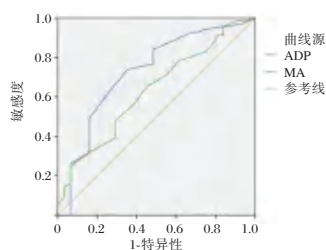


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

缺血性脑卒中是脑供血不足、缺血坏死而引起的神经功能缺损综合征,该病的终身残疾的发病率高达 1/3,不但影响患者的生活自理能力,同时也会对家庭和社会造成一定负担<sup>[7]</sup>。非大血管

闭塞急性缺血性脑卒中患者早期症状较轻,不易引起重视而延误病情,因此,大部分患者在确诊时病情已超过溶栓时间窗。替罗非班是当今最有效的抗血小板药物,具有很好的抗血小板聚集和交联的作用,目前已被广泛应用于急性冠心病等心血管疾病的治疗中<sup>[2]</sup>。替罗非班虽疗效显著,但也有文献报道,急性缺血性卒中患者经治疗后的致残率为62.4%~78.3%,病死率为10.0%~15.0%<sup>[8]</sup>。因此,对急性缺血性中风患者的预后进行精准的评估,并及时调整治疗方案是提高其预后的关键。

本研究结果提示替罗非班具有显著的抗血小板聚集效果。替罗非班可有效地阻断血小板聚集的最后通路,达到迅速抗血小板聚集效果。血栓弹力图是一种新型凝血功能测定方法,它可以实时监测凝血、血小板聚集、纤溶等过程,在指导非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者的诊断中,可以准确地掌握患者的凝血反应、血小板功能、凝血因子活性及纤溶过程等方面的信息<sup>[9]</sup>。应用血栓弹力图观察有助于医生更好的掌握患者的血液凝固状态,且这种方法不会受到肝素等药物的干扰,在正常检查中不易察觉的凝血功能也有较大的作用<sup>[10]</sup>。也有研究显示,通过抑制ADP诱导血小板聚集,发挥抗血小板作用<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,预后良好组血清ADP、MA高于预后不良组,MRS评分低于预后不良组,进一步分析显示,血清ADP、MA降低,MRS评分升高是非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良的独立影响因素,与相关研究结果相似<sup>[12-13]</sup>。MA代表血凝块的最大硬度,MA水平增加,表示血小板聚集能力的增强,发生血栓风险升高,反之,则表示血小板功能减弱<sup>[14]</sup>。ADP能够评估二磷酸腺苷通道的血小板抑制率,对药物治疗方案的选择有一定的指导作用。ADP抑制率可用于评价抗血小板药物,如替罗非班、阿司匹林等在急性缺血性卒中中的疗效。Pearson相关性分析显示,血清ADP、MA与mRS评分呈负相关。阙文君等<sup>[15]</sup>研究显示,血清ADP与格拉斯哥昏迷量表评分呈负相关,ADP抑制率越高,格拉斯哥昏迷量表评分越低,患者预后越差;王松等<sup>[16]</sup>研究也显示,MA与格拉斯哥昏迷量表评分呈负相关;本研究结果均与这些文献结果一致。非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者高凝状态时有明显的血栓倾向,评估血清ADP、MA有助于判断患者预后情况,临床上可根据该参数调整治疗方案,以

提高患者的预后。ROC曲线图分析也显示了,血清ADP、MA均对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者的预后有一定预测价值,其AUC分别为0.725、0.631,敏感度分别为73.9%、65.2%,特异度分别为64.5%、54.8%,其中,血清ADP的预测价值最高。因此,临床上应用替罗非班治疗非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者可以通过检测血清ADP、MA,有助于评估预后情况。

综上所述,非大血管闭塞急性缺血性脑卒中应用替罗非班治疗的效果显著,血清ADP、MA是非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者预后不良的独立影响因素,其中MA对非大血管闭塞急性缺血性脑卒中预后不良具有较高预测价值。

## 参考文献

- [1] 袁大华,杜朴,王玉凯.血清PTX-3、CTRP9、MIF水平与缺血性脑卒中患者神经功能及短期预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):935-939.
- [2] 刘强,王永利,王征宇,等.动静脉联合灌注替罗非班在非大血管闭塞急性缺血性脑卒中患者中的应用[J].介入放射学杂志,2019,28(12):1131-1135.
- [3] 陈燕雄,赵贤武.早期使用替罗非班和氯吡格雷对STEMI患者炎症因子及预后的影响[J].心血管病防治知识,2021,11(34):13-16.
- [4] 吴川杰,宋海庆.《2018 ASA/AHA急性缺血性脑卒中患者早期管理指南》更新解读[J].中国全科医学,2018,21(14):1639-1644.
- [5] 杨斌,石秋艳,屈征,等.阿加曲班和替罗非班治疗急性缺血性脑卒中的有效性和安全性对比[J].中国老年学杂志,2021,41(11):2261-2263.
- [6] 王凯,魏秀娥,荣良群,等.伴脑微出血的急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素分析[J].中华神经医学杂志,2018,17(11):1104-1110.
- [7] 李红霞,孟凡梅,董爱芹.脑卒中患者康复运动现状及影响因素分析[J].华南预防医学,2021,47(3):374-377.
- [8] Dewdney B, Tmllope A, Moxon L, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018,27(3):522-530.
- [9] 许晶晶,姜琳,宋莹,等.以血栓弹力图定义的阿司匹林及氯吡格雷双药抵抗对经皮冠状动脉介入治疗远期预后的评估价值[J].中国循环杂志,2019,34(12):1164-1169.
- [10] 陈勇,冷辉林,曾瀛. TEG指导下应用阿司匹林、氯吡格雷双抗治疗老年急性缺血性脑卒中的价值[J].中国老年学杂志,2022,42(9):2094-2096.
- [11] 张超,黄秋兰,王利,等.大动脉粥样硬化型脑梗死患者卒中风险分层量表评分与血小板抑制率的相关性分析[J].血栓与止血学,2020,26(3):368-371.

# 不同表型 COPD 患者 HRCT 参数与 T 淋巴细胞亚群水平、肺功能参数的相关性

郑一 刘继伟 于喜红 何燕斐 王建军 杨瑞\*

**[摘要]** 目的 分析不同表型慢性阻塞性肺病(COPD)患者高分辨率CT(HRCT)参数与T淋巴细胞亚群水平、肺功能参数的相关性。方法 选取2021年5月至2022年4月河南省胸科医院收治的120例COPD患者,将其分为COPD A、E、M型。比较不同表型患者临床症状[COPD评估测试(CAT)、呼吸困难程度量表(mMRC)、6 min步行试验(6MWT)]、肺功能参数[第1秒用力呼气容积(FEV1)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比率(FEV1/FVC)]、T淋巴细胞亚群水平(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)和HRCT参数[-950 HU以下低衰减区在吸气相上的百分比(LAA%-950in)、-856~-950 HU范围内呼气相与吸气相衰减区占全肺容积百分比的差值(RVC-856~-950)、呼气相与吸气相的平均肺密度比值(MLD ex/in)],分析HRCT参数与上述指标的相关性。结果 120例COPD患者表型分型A型66例,E型31例,M型23例。CAT、mMRC评分及LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in:A型<E型<M型,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。6MWD、FEV1、FEV1%、FEV1/FVC:A型>E型>M型,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平:A型>E型>M型,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。不同表型COPD患者LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in与CAT、mMRC评分呈正相关,与6MWD、FEV1、FEV1%、FEV1/FVC、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平呈负相关( $P<0.05$ )。结论 HRCT、肺功能参数及T淋巴细胞亚群水平在不同表型COPD患者中差异明显,在患者病情严重程度评估方面具有一定指导意义。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病;高分辨率CT;肺功能;T淋巴细胞亚群

## Correlation of HRCT parameters with levels of T lymphocyte subsets and pulmonary function parameters in patients with different phenotypes of COPD

ZHENG Yi, LIU Jiwei, YU Xihong, HE Yanfei, WANG Jianjun, YANG Rui\*

(Department of Imaging, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation between high resolution CT (HRCT) parameters, T lymphocyte subsets levels and pulmonary function parameters in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** 120 patients with COPD treated in Henan Provincial Chest Hospital from May 2021 to April 2022 were selected and divided into COPD types A, E and M. The clinical symptoms [COPD assessment test (CAT), modified medical research council dyspnea scale (mMRC), 6 min walking test (6MWT)], pulmonary function parameters [forced expiratory volume in 1st second (FEV1), percentage of forced expiratory volume in 1 second to predicted value (FEV1%), ratio of forced expiratory volume in 1st second to forced vital capacity (FEV1/FVC)], T lymphocyte subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) and HRCT parameters [percentage of low attenuation range under -950 HU in inspiratory phase (LAA%-950in), difference of percentage of attenuation range in total lung volume in expiratory phase and inspiratory phase under the range of -856~-950HU (RVC-856~-950), ratio of average lung density in expiratory phase and inspiratory phase]

基金项目:河南省医学科技攻关计划(LHGJ20200237)

作者单位:河南省胸科医院影像科,河南,郑州 450000

\*通信作者:杨瑞, E-mail: dr\_zhengyi@163.com

ry phase (MLD ex/in)] were compared among patients with different phenotypes, and the correlation between HRCT parameters and the above indicators was analyzed. **Results** Among 120 patients with COPD, there were 66 cases of type A, 31 cases of type E, and 23 cases of type M. CAT score, mMRC score and LAA%-950in, RVC-856~-950 and MLD ex/in were shown as type A<type E<type M ( $P<0.05$ ). 6MWD, FEV1, FEV1% and FEV1/FVC were manifested as type A > type E > type M ( $P<0.05$ ). The peripheral blood CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> showed type A > type E > type M ( $P<0.05$ ). LAA%-950in, RVC-856~-950 and MLD ex/in were positively correlated with scores of CAT and mMRC in patients with different phenotypes of COPD, and were negatively correlated with 6MWD, FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ( $P<0.05$ ). **Conclusion** HRCT, pulmonary function parameters and T lymphocyte subsets are significantly different in patients with different phenotypes of COPD and have certain guiding significance in the assessment of the severity of the disease.

**[KEY WORDS]** Chronic obstructive pulmonary disease; High resolution CT; Pulmonary function; T lymphocyte subsets

肺功能检测是目前判断慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 气流受限重复性较好的客观指标, 对 COPD 的临床诊断、预后评估等均有指导意义<sup>[1]</sup>。但肺功能检测仅能反映肺的整体情况, 无法实现对肺气肿、气道病变等症状的评估, 且部分病情严重患者无法行肺功能检测<sup>[2]</sup>。高分辨率 CT (high resolution CT, HRCT) 可对 COPD 患者小气道病变和管壁增厚情况做出直接评估, 真实反映其肺组织病理解剖变化, 可对 COPD 肺气肿及气道病变所致的气体陷闭进行定量分析, 利于病理诊断及疾病严重程度评估<sup>[3]</sup>, 还可根据影像学表征对 COPD 进行分型处理<sup>[4]</sup>, 便于后续个体化治疗方案的制定。本研究旨在分析 HRCT 参数与不同表型 COPD 患者肺功能参数、T 淋巴细胞亚群水平及病情严重程度的关系, 汇报如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2022 年 4 月河南省胸科医院收治的 120 例 COPD 患者的临床资料。男 98 例, 女 22 例; 年龄 30~60 岁, 平均 (52.31±7.26) 岁。纳入标准: ①符合稳定期 COPD 诊断标准者<sup>[5]</sup>; ②均接受 HRCT、肺功能、T 淋巴细胞水平等检查; ③临床资料完整者。排除标准: ①合并慢性肺源性心脏病、慢性心功能不全等严重并发症者; ②合并肺结核、支气管扩张等其他原发性呼吸系统疾病者; ③无法耐受肺功能检查者; ④合并自身免疫性疾病、恶性肿瘤、精神疾病或意识障碍者; ⑤相关检查禁忌症者。根据 COPD 的 HRCT 影像学表现将其分为 A、E、M 型<sup>[6]</sup>。本研究经院医学伦理

委员会批准通过, 受试者已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 HRCT 检查

嘱患者仰卧, 采用 Siemens SOMATOM Definition AS+128 层螺旋 CT 机, 各行 1 次吸气相和呼气相扫描, 参数: 管电压 120 kV, 管电流 50 mAs, 视野 300 mm, 准直器 128×0.6 mm, 螺距 1.1, 旋转时间 0.5 s, 层厚、层间距 1 mm。在双侧上中下肺野中, 记录低衰减区百分比 (ratio of low attenuation areas, LAA%), 计算肺气肿分值。COPD 表型分型: A 型: 肺气肿分级 ≤1 级, 不考虑是否伴有支气管管壁增厚; E 型: 肺气肿分级 ≥2 级, 不伴支气管管壁增厚; M 型: 肺气肿分级 ≥2 级, 支伴气管管壁增厚<sup>[6]</sup>。CT 图像采用 3D Slicer 软件行定量分析, 计算 -950HU 以下低衰减区在吸气相上的百分比 (percentage of low attenuation range under -950 HU in inspiratory phase, LAA%-950in)、-856~-950HU 范围内呼气相与吸气相衰减区占全肺容积百分比的差值 (difference of percentage of attenuation range in total lung volume in expiratory phase and inspiratory phase under the range of -856~-950HU, RVC-856~-950)、呼气相与吸气相的平均肺密度比值 (ratio of average lung density in expiratory phase and inspiratory phase, MLD ex/in)。

#### 1.2.2 观察指标

①临床症状评估: COPD 评估测试 (COPD assessment test, CAT)<sup>[7]</sup>: 该量表涵盖咳痰、咳嗽、胸闷等 8 个条目, 各计 0~5 分, 总分 40 分, 评分越高表示 COPD 相应症状越严重。②呼吸困难程度量表 (modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC)<sup>[8]</sup>: 该量表计 0~4 分, 评分越高表示

呼吸困难程度越重。6 min 步行试验(6 min walking test, 6MWT)<sup>[9]</sup>, 记录6 min 步行试验距离(6 min walking test distance, 6MWD)。③肺功能检查: 采用MSA99 肺功能检测仪检测第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1st second, FEV1)、第1秒用力呼气容积占预计值百分比(percentage of forced expiratory volume in 1st second in predicted value, FEV1%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比率(rate of forced expiratory volume in 1st second and forced vital capacity, FEV1/FVC)。④外周血T淋巴细胞亚群水平检测: 采用流式细胞仪检测CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>这三个参数, 结果以阳性百分率表示。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。计数资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 符合正态分布的数据采用 *t* 检验或 *F* 检验, 不符合则采用非参数检验; 相关性采用 Pearson 相关分析, 以  $P < 0.05$  提示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 120 例患者 COPD 表型分型

120 例 COPD 表型分型 A 型 66 例 (55.0%), E 型 31 例 (25.83%), M 型 23 例 (19.17%)。

### 2.2 不同表型 COPD 患者临床症状严重程度比较

CAT、mMRC 评分: A 型 < E 型 < M 型, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。6MWD: 型 > E 型 > M 型, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同表型 COPD 患者 CAT、mMRC 评分及 6MWD 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of CAT score, mMRC score and 6MWD in patients with different phenotypes of COPD ( $\bar{x} \pm s$ )

表型	<i>n</i>	CAT(分)	mMRC(分)	6MWD(m)
A 型	66	14.94±3.27	1.18±0.23	481.82±91.16
E 型	31	17.83±3.62 <sup>a</sup>	2.21±0.42 <sup>a</sup>	402.41±86.43 <sup>a</sup>
M 型	23	21.46±4.31 <sup>a</sup>	3.03±0.56 <sup>a</sup>	341.31±68.26 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		29.642	244.702	25.610
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 A 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 E 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同表型 COPD 患者肺功能参数比较

FEV1、FEV1%、FEV1/FVC: A 型 > E 型 > M 型, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 不同表型 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平: A 型 > E 型 > M 型, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 不同表型 COPD 患者 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of FEV1, FEV1%, and FEV1/FVC in patients with different phenotypes of COPD ( $\bar{x} \pm s$ )

表型	<i>n</i>	FEV1(L)	FEV1%(%)	FEV1/FVC
A 型	66	1.54±0.29	62.75±12.11	62.07±12.36
E 型	31	1.17±0.23 <sup>a</sup>	45.83±9.15 <sup>a</sup>	50.42±9.88 <sup>a</sup>
M 型	23	0.81±0.16 <sup>ab</sup>	29.14±6.13 <sup>ab</sup>	35.82±7.15 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		75.617	94.659	51.447
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 A 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 E 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 不同表型 COPD 患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of peripheral blood T lymphocyte subsets levels in patients with different phenotypes of COPD ( $\bar{x} \pm s$ )

表型	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
A 型	66	69.36±8.21	2.12±0.41
E 型	31	65.37±4.10 <sup>a</sup>	1.85±0.31 <sup>a</sup>
M 型	23	62.60±3.79 <sup>ab</sup>	1.67±0.28 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		10.067	15.052
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与 A 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 E 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 不同表型 COPD 患者 HRCT 参数比较

LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in: A 型 < E 型 < M 型, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 不同表型 COPD 患者 LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of LAA%-950in, RVC-856~-950, and MLD ex/in in patients with different phenotypes of COPD ( $\bar{x} \pm s$ )

表型	<i>n</i>	LAA%-950in(%)	RVC-856~-950(%)	MLD ex/in
A 型	66	18.33±3.60	-14.32±2.56	0.88±0.05
E 型	31	30.04±5.91 <sup>a</sup>	-6.58±1.12 <sup>a</sup>	0.92±0.08 <sup>a</sup>
M 型	23	39.16±7.79 <sup>ab</sup>	-1.32±0.26 <sup>ab</sup>	0.97±0.11 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		150.923	418.046	13.928
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

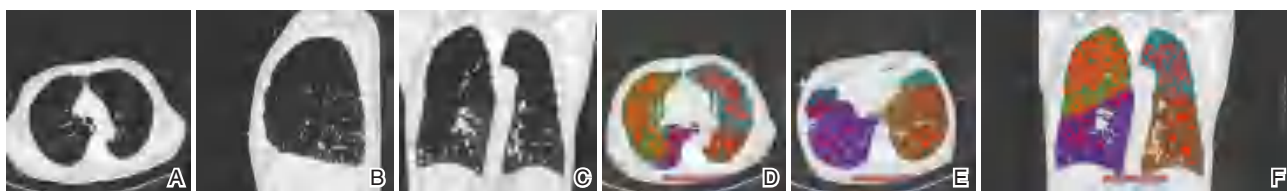
注: 与 A 型比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 E 型比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.6 典型病例分析

患者男, 58 岁, 5 年无诱因胸闷、气喘、伴咳嗽白黏痰; CT 平扫提示: 两肺透光度增强, 以两上肺为著; 支气管血管束稀疏、紊乱, 细支气管壁广泛增厚, 部分管腔节段显示; HRCT 检查显示细支气管壁增厚, LAA% 约 37.2%, 影像表型分型为 M 型。见图 1。

### 2.7 不同表型 COPD 患者 HRCT 参数与临床症状严重程度、T 淋巴细胞水平和肺功能参数的相关性分析

不同表型 COPD 患者 LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in 与 CAT、mMRC 评分呈正相关, 与 6MWD、FEV1、FEV1%、FEV1/FVC、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 5。



注:图 A~图 C 为患者肺部 CT 平扫横断位、矢状位、冠状位影像图;图 D~图 F 为患者肺气肿定量处理示意图。

图 1 典型病例 CT 平扫及 HRCT 检查影像学资料分析

Figure 1 Analysis of imaging data of CT plain scan and HRCT examination of a typical case

表 5 不同表型 COPD 患者 HRCT 参数与临床症状、T 淋巴细胞水平和肺功能参数的相关性分析

Table 5 Correlation of HRCT parameters with clinical symptoms, T lymphocyte subsets and pulmonary function parameters in patients with different phenotypes of COPD

HRCT 参数	统计值	临床症状			肺功能参数			T 淋巴细胞亚群水平	
		CAT	mMRC	6MWD	FEV1	FEV1%	FEV1/FVC	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
LAA%-950in	r 值	0.461	0.569	-0.464	-0.667	-0.635	-0.559	-0.289	-0.301
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.041	0.035
RVC-856~-950	r 值	0.495	0.554	-0.550	-0.684	-0.678	-0.380	-0.380	-0.472
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.012	<0.001
MLD ex/in	r 值	0.303	0.421	-0.400	-0.549	-0.465	-0.452	-0.452	-0.516
	P 值	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

HRCT 所反映的肺气肿严重程度与病理学上肺实质的破坏程度相关,各国学者主要采用定量肺密度法、像素指数法及局部感兴趣区域(region of interest, ROI)法进行 HRCT 肺气肿评价<sup>[10]</sup>。本研究通过像素指数法将 120 例 COPD 患者分为 A 型、E 型及 M 型,分析其与肺功能参数、HRCT 参数等指标的相关性。

本研究中三种类型 COPD 患者 CAT、mMRC 评分比较:A 型<E 型<M 型,三组 6MWD、FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 比较:A 型>E 型>M 型,差异均有统计学意义。说明 COPD 患者 3 种表型中,A 型患者的呼吸困难程度最轻,肺功能最好;E 型患者的呼吸困难程度次之;M 型患者的呼吸困难程度最重。这是由于,E 型及 M 型患者合并肺气肿及气管管壁增厚样改变,其肺回缩能力较 A 型患者明显降低,故呼吸困难程度加重<sup>[11]</sup>。T 淋巴细胞是机体异质性细胞的总称,辅助性 T 细胞及抑制性 T 细胞可调节信号通路的激活及细胞因子的分泌,以维持机体免疫动态平衡。多项临床试验表明,COPD 患者存在不同程度的 T 淋巴细胞亚群功能紊乱<sup>[12]</sup>。本研究中三组患者的外周血 CD3<sup>+</sup>水平比较:A 型>E 型>M 型,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较:A 型<E 型<M 型,差异均有统计学意义。CD4<sup>+</sup>细胞可产生

细胞因子,协助辅助性 T 淋巴细胞调节机体免疫功能,CD8<sup>+</sup>具有消除病原体的作用。COPD 患者由于存在长期气道炎症,影响 CD4<sup>+</sup>的表达,大量 CD8<sup>+</sup>T 细胞向气道内募集激活多种炎性介质,进一步破坏肺部结构,故外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平降低<sup>[13]</sup>。而 CD3<sup>+</sup>T 细胞的减少代表总 T 细胞减少,主要由 CD4<sup>+</sup>T 降低引起。上述结果均提示,外周血 T 淋巴细胞亚群水平在 HRCT 表型的临床诊断中具有一定指导意义。

进一步研究显示,三组 LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in 比较:A 型<E 型<M 型,差异均有统计学意义,提示上述 HRCT 参数在评估 COPD 病情严重程度方面具有一定指导意义。CT 低衰减区代表肺气肿区域,可通过 LAA%对 COPD 进行定量评估。-950HU 是目前广泛采用的 CT 阈值设定,LAA%-950in 则可反映肺气肿严重程度。除肺气肿外,气道病变对 COPD 患者气流受限亦有重要影响<sup>[14]</sup>。吸气相上正常肺密度为-856HU,呼气相上肺密度小于-856HU 则显示空气排空不充分,RVC-856~-950 反映低衰减区呼气与吸气末时相对容积改变,排除了肺气肿因素,可较好地反映气道阻塞情况<sup>[15]</sup>。气体陷闭程度越重,MLD ex/in 则将越接近 1,从而可反映气体陷闭程度<sup>[16]</sup>。Pearson 相关性分析发现本组 120 例患者的 LAA%-950in、RVC-856~-950、MLD ex/in 值与 CAT、mMRC

评分呈正相关,与6MWD、FEV1、FEV1%、FEV1/FVC、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平呈负相关。王强等<sup>[17]</sup>发现,COPD患者平均支气管腔内径(LD mean)与FEV1、肺功能FEV1占预计值的百分比(FEV1% pred)、FVC呈正相关,与总肺体积(TLV)、总肺气肿体积(TEV)呈负相关。宋永娜等<sup>[18]</sup>将87例COPD患者按照病情严重程度分为A、B、C、D组,其中A组病症最轻,其余几组依次加重,Pearson分析显示C组及D组患者的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平与FEV1% pred水平密切相关,这为本研究提供理论支持。

综上所述,HRCT、肺功能参数及T淋巴细胞亚群水平在不同表型COPD患者中差异明显,在患者病情严重程度评估方面具有一定指导意义。

### 参考文献

- [1] 刘金良,庞军,李晓冬,等.慢性阻塞性肺疾病患者胸部定量CT参数与肺功能检测指标相关性分析[J].临床肺科杂志,2020,25(12):1831-1835.
- [2] 安嘉颖,虞欣欣,沈北兰,等.中国肺功能检查临床应用与质量控制规范化培训考核认证方案概述[J].中国实用内科杂志,2021,41(9):821-824.
- [3] Ruaro B, Baratella E, Confalonieri P, et al. High-Resolution Computed Tomography and Lung Ultrasound in Patients with Systemic Sclerosis: Which One to Choose? [J]. Diagnostics (Basel), 2021,11(12):2293.
- [4] Kong X, Zhang J, Lin J, et al. Pulmonary findings on high-resolution computed tomography in Takayasu arteritis [J]. Rheumatology (Oxford), 2021,60(12):5659-5667.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [6] 陈红波,陈丽萍,金永明,等.COPD不同HRCT表型患者血清中性粒细胞弹性蛋白酶、总抗氧化能力比较[J].昆明医科大学学报,2020,41(12):108-111.
- [7] 李盛,陈锋,李建斌,等.慢性阻塞性肺疾病患者医院感染临床特征与CAT评分的评估[J].中华医院感染学杂志,2016,26(9):1952-1954.
- [8] Richards JB. Calculated decisions: mMRC (Modified Medical Research Council) Dyspnea Scale [J]. Emerg Med Pract, 2017,19(Suppl 10):1-2.
- [9] 何彦侠,薛兵.6MWT与COPD患者肺功能的相关性及对患者预后的预测价值[J].西南国防医药,2019,29(1):27-30.
- [10] Tanabe N, Hirai T. Recent advances in airway imaging using micro-computed tomography and computed tomography for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Korean J Intern Med, 2021,36(6):1294-1304.
- [11] 王强,罗勇.不同HRCT表型慢性阻塞性肺疾病患者呼吸功能和HRCT定量指标的对比研究[J].中国现代医学杂志,2020,30(13):62-66.
- [12] 郝月琴,王欣,李猛,等.慢性阻塞性肺疾病患者T细胞亚群变化及CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T细胞与C反应蛋白相关性探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):75-77.
- [13] 宋永娜,郭林青,陈秋生,等.外周血细胞因子及T淋巴细胞水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J].新乡医学院学报,2021,38(4):332-336.
- [14] Lu Z, Van Eeckhoutte HP, Liu G, et al. Necroptosis Signaling Promotes Inflammation, Airway Remodeling, and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021,204(6):667-681.
- [15] 张志平,王耀东,叶珣.AECOPD患者胸部高分辨率CT检查图像肺血管参数变化及其与肺功能、短期预后的关系[J].山东医药,2020,60(30):69-72.
- [16] Hua Q, Chen G, Yang Y, et al. Quantitative Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk Prediction of Acute Exacerbation by High-Resolution Computed Tomography [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022; 6015766.
- [17] 王强,罗勇,李君.慢性阻塞性肺疾病患者胸部高分辨率计算机断层成像肺气肿定量指标、气道壁定量指标与肺功能的相关性研究[J].上海医学,2020,43(12):734-739.
- [18] 宋永娜,郭林青,陈秋生,等.外周血细胞因子及T淋巴细胞水平与慢性阻塞性肺疾病严重程度的相关性[J].新乡医学院学报,2021,38(4):332-336.

(上接第42页)

- [12] 闫保娟,陈羽佳,张静,等.血栓弹力图参数与急性缺血性脑卒中患者预后的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(8):884-887.
- [13] 韩飞,印建荣.急性冠状动脉综合征患者ANGPTL3、FGF21、ADP与冠状动脉病变程度的相关性以及对短期预后的预测作用研究[J].心血管病防治知识,2021,11(25):19-22.
- [14] 虞亚菲,张海平,居来提·艾尼瓦尔,等.血栓弹力图联合D-二聚体在肺部手术后下肢深静脉血栓形成的预测价值[J].中国血管外科杂志(电子版),2021,13(1):38-41.
- [15] 阙文君,谢宇颀,余泽波,等.血栓弹力图血小板功能对脑出血进展及预后的评估价值[J].解放军医学杂志,2021,46(7):687-691.
- [16] 王松,苏菲,李士雪,等.血小板/淋巴细胞比值联合血栓弹力图MA值预测急性颅脑损伤预后的价值[J].临床神经外科杂志,2021,18(2):191-195.

## 血清GMP-140、sCD40L表达与重症肺炎预后的相关性

陈燕雄<sup>1\*</sup> 庄晓虹<sup>1</sup> 林映碧<sup>2</sup> 赵贤武<sup>3</sup>

**【摘要】**目的 探究重症肺炎患者氧化应激和可溶性CD40配体(sCD40L)、血小板 $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白140(GMP-140)表达及与预后关系。**方法** 选取2016年7月至2018年3月汕头市潮阳区大峰医院呼吸科收治的84例肺炎患者为研究对象,依据症状严重程度分为重症肺炎组、非重症肺炎组,选取同期健康体检者50名为对照组。检测受试者sCD40L、GMP-140水平,采用二元Logistic回归分析肺炎严重程度影响因素,采用受试者工作曲线(ROC)分析sCD40L、GMP-140水平对预后的预测价值。**结果** sCD40L、GMP-140水平:重症肺炎组>非重症肺炎组>健康对照组,存活组患者sCD40L、GMP-140表达水平均低于死亡组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。sCD40L、GMP-140是肺炎病情影响因素,sCD40L、GMP-140预测肺炎患者死亡曲线下面积(AUC)为0.837、0.771。**结论** sCD40L、GMP-140在重症肺炎患者体内存在异常高表达,是重症肺炎患者的影响因素,对临床预测肺炎患者预后有一定应用价值。

**【关键词】** 肺炎;严重程度;氧化应激和可溶性CD40配体;血小板 $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白140;预后

### Correlation between the expression of serum GMP-140 and sCD40L and the prognosis of severe pneumonia

CHEN Yanxiong<sup>1\*</sup>, ZHUANG Xiaohong<sup>1</sup>, LIN Yingbi<sup>2</sup>, ZHAO Xianwu<sup>3</sup>

(1. Department of Emergency, Dafeng Hospital, Chaoyang District, Shantou, Guangdong, China, 515100;  
2. Department of Critical Care Medicine, Dafeng Hospital, Chaoyang District, Shantou, Guangdong, China, 515100; 3. Department of EICU, Shantou Central Hospital, Guangdong, China, 515100)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore oxidative stress, soluble CD40 ligand (sCD40L) and platelets in patients with severe pneumonia  $\alpha$ - The expression of granule membrane glycoprotein 140 (GMP-140) and its relationship with prognosis. **Methods** 84 patients with pneumonia admitted to the Respiratory Department of Dafeng Hospital, Chaoyang District, and Shantou City from July 2016 to March 2018 were selected as the study subjects. They were divided into the severe pneumonia group (40 cases) and the non-severe pneumonia group (44 cases) according to the severity of symptoms, and 50 health examinees in the same period were selected as the control group. According to the survival and death of patients with pneumonia during treatment and within one month after treatment, they were divided into the survival group of 71 cases and the death group of 13 cases. The levels of sCD40L and GMP-140 in the subjects were detected, and the influencing factors of pneumonia severity were analyzed by binary Logistic regression. The predictive value of sCD40L and GMP-140 levels on prognosis was analyzed by receiver operating curve (ROC). **Results** The levels of sCD40L and GMP-140 in the severe pneumonia group were higher than those in the non-severe pneumonia group. The levels of sCD40L and GMP-140 in the survival group were lower than those in the death group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). sCD40L and GMP-140 are the influencing factors of pneumonia. The levels of sCD40L and

基金项目:汕头市科技计划医疗卫生项目(190403105260671)

作者单位:1. 汕头市潮阳区大峰医院急诊科,广东,汕头 515100

2. 汕头市潮阳区大峰医院重症医学科,广东,汕头 515100

3. 汕头市中心医院EICU科,广东,汕头 515000

\*通信作者:陈燕雄, E-mail:chenyanxiong515100@126.com



GMP-140 predict the area under the death curve (AUG) of pneumonia patients to be 0.837 and 0.771.

**Conclusion** The abnormally high expression of sCD40L and GMP-140 in patients with severe pneumonia is an influencing factor for patients with severe pneumonia, and it has certain application value in predicting the prognosis of patients with pneumonia.

**[KEY WORDS]** Pneumonia; Severity; Oxidative stress and soluble CD40 ligand; Platelet  $\alpha$ -granular membrane glycoprotein 140; Prognosis

重症肺炎是呼吸科疾病中最危急的情形,具有进展速度快、死亡率高、预后差等特点<sup>[1-2]</sup>。我国重症肺炎患病死亡率为45%,且患者5年存活率仅为42.8%,多数重症肺炎患者存在较为严重的肺部炎症与全身性炎症,且可能伴随低血氧症与急性呼吸衰竭<sup>[3-4]</sup>。氧化应激和可溶性CD40配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)主要由活化血小板分泌,能够参与机体促炎反应与促凝反应,已被证实与脑卒中发生、发展有一定联系<sup>[5]</sup>。血小板 $\alpha$ -颗粒膜糖蛋白140 (granule membrane protein 140, GMP-140)是血小板活化的常用指标<sup>[6]</sup>。本研究探讨sCD40L、GMP-140水平在重症肺炎患者体内的表达及意义,旨在探讨重症肺炎的发病机制,以期为临床诊治重症肺炎患者提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 基本资料

选取2016年7月至2018年3月汕头市潮阳区大峰医院呼吸科收治的84例肺炎患者为研究对象。根据《内科学》第7版<sup>[7]</sup>中对肺炎严重程度的定义,将患者分为重症肺炎组(有创机械通气,感染性休克需行血管收缩剂治疗,40例),男23例,女17例,年龄52~76岁,平均年龄(64.13±6.12)岁;非重症肺炎组(44例),男26例,女18例,年龄50~75岁,平均年龄(63.25±6.57)岁;同时选取同期健康体检者50名作为对照组,男29名,女21名,年龄51~74岁,平均年龄(62.53±5.86)岁。根据肺炎患者治疗期间及治疗后1个月内生存和死亡情况,分为生存组71例,死亡组13例。三组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①除对照组外,均符合下述肺炎诊断标准,入院明确诊断为肺炎;②临床资料完整;③患者或其家属了解研究内容,知晓利弊,已签署知情同意书。排除标准:①合并脑卒中等其他导致凝血异常的疾病;②合并肺部栓塞、恶性肿瘤者;③存在其他感染性疾病;④近一个月内有抗凝

药物或糖皮质激素使用史;⑤孕妇及哺乳期患者。本研究已获本院伦理委员会批准。

### 1.2 主要试剂和仪器

低温高速离心机、-80℃超低温冰箱(美国Thermo Scientific公司),FACS Calibur流式细胞仪(美国BD公司),淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品科技有限公司),超净工作台(AlphaClean 1300,力康生物科技有限公司)。

### 1.3 研究方法

#### 1.3.1 样本采集与保存

受试者入组后1d(健康者于体检当日)清晨空腹状态下取静脉血5 mL,置于无菌真空取样管中,静置30 min,室温3 000 rpm/min,离心15 min(离心半径10 cm),吸取上清液分别装入EP管中,置于-80℃冰箱中保存备用。

#### 1.3.2 一般资料的收集

收集受试者性别、年龄、体重指数、不良生活习惯、病程等一般资料。

#### 1.3.3 肺炎诊断标准

以《肺炎诊断》<sup>[8]</sup>为导向拟定诊断标准:①最近存在新发咳嗽、咳痰,或原上气道病变加剧;②发热;③肺部症状及湿罗音;④白细胞计数在异常;⑤X片结果显示片状或斑片状阴影,部分存在间质性改变、胸腔积液。排除肺结核、肺肿瘤、肺水肿疾病,合并上述1~4中任一项与第5项,可确诊肺炎。重症肺炎诊断标准参照第七版《内科学》<sup>[7]</sup>中定义,主要标准:①需行有创机械通气;②存在感染性休克需行血管收缩剂干预。次要标准:①呼吸频率超过30次/min;②氧合指数小于250;③存在多肺叶浸润;④体温小于36℃;⑤白细胞小于 $4\times 10^9/L$ ;⑥血小板小于 $10\times 10^9/L$ ;⑦低血压需要强力液体复苏;⑧意识障碍或定向障碍。符合一项主要标准或3项次要标准可确诊为重症肺炎。

#### 1.3.4 检测方法

取血液标本采用酶联免疫吸附法测sCD40L、

GMP-140水平。sCD40L试剂盒购自奥地利 Bender MedSystems 公司, GMP-140 试剂盒购自上海太阳生物技术公司。

#### 1.4 统计方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述, 用  $t$  检验; 多组比较用单因素 ANOVA 方差分析, 两两比较采用 LSD- $t$  检验; 计数资料采用  $n(\%)$  表示, 行  $\chi^2$  检验, 重症肺炎影响因素用二元 Logistic 回归分析。受试者工作曲线

(ROC)分析 sCD40L、GMP-140 水平对预后的预测价值, 以  $P < 0.05$  无差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组一般资料比较

三组患者性别、年龄、体质指数以及吸烟、饮酒情况比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 重症肺炎组、非重症肺炎组病程比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

项目	重症肺炎组( $n=40$ )	非重症肺炎组( $n=44$ )	正常对照组( $n=50$ )	$t/F/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(男/女, 例)	26/14	25/19	29/21	0.679	0.712
平均年龄(岁)	63.51 $\pm$ 5.87	64.53 $\pm$ 5.86	62.53 $\pm$ 5.86	1.363	0.260
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.18 $\pm$ 4.88	22.32 $\pm$ 4.92	23.06 $\pm$ 5.06	0.491	0.613
吸烟情况(是/否, 例)	25/15	23/21	26/24	1.222	0.543
饮酒情况(是/否, 例)	23/17	20/24	27/23	1.318	0.517
平均病程(d)	11.52 $\pm$ 3.82	12.54 $\pm$ 4.33		1.140	0.258

### 2.2 三组外周血中 sCD40L、GMP-140 比较

sCD40L、GMP-140 水平: 重症肺炎组 > 非重症肺炎组 > 健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 三组外周血中 sCD40L、GMP-140 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of sCD40L and GMP-140 levels in peripheral blood of three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	sCD40L	GMP-140
重症肺炎组	40	0.38 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	0.23 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>
非重症肺炎组	44	0.32 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>
对照组	50	0.27 $\pm$ 0.09	0.14 $\pm$ 0.06
$F$ 值		15.077	8.480
$P$ 值		0.000	0.000

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与非重症肺炎组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 影响重症肺炎的 Logistic 回归分析

以发生重症肺炎为因变量, sCD40L、GMP-140 水平为自变量, 二元 logistic 回归显示 sCD40L、GMP-140 升高是重症肺炎危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响重症肺炎的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic Regression Analysis of Severe Pneumonia

项目	$\beta$ 值	SE 值	wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
sCD40L	0.455	0.110	17.101	1.576	1.026~1.955	0.000
GMP-140	0.305	0.111	2.365	1.357	0.912~1.955	0.126

### 2.4 两组患者外周血中 sCD40L、GMP-140 比较

死亡组患者 sCD40L、GMP-140 水平高于生存组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组外周血中 sCD40L、GMP-140 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of sCD40L and GMP-140 levels in peripheral blood between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	sCD40L	GMP-140
死亡组	13	0.45 $\pm$ 0.78	0.29 $\pm$ 0.90
生存组	71	0.33 $\pm$ 0.92	0.19 $\pm$ 0.10
$t$ 值		4.395	3.288
$P$ 值		0.000	0.001

### 2.5 sCD40L、GMP-140 水平预测肺炎患者死亡的 ROC 曲线分析

sCD40L、GMP-140 预测肺炎患者死亡曲线下面积(AUC)为 0.837、0.771。见图 1、表 5。

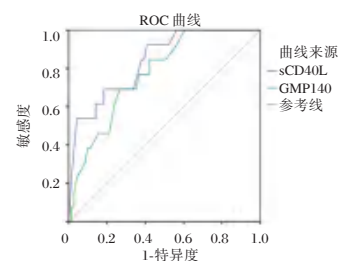


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

肺炎是一种持续而普遍的疾病, 每 1 000 个人中约有 10 个人存在肺炎疾病, 肺炎患者病死率约为 1%~5%, 截止目前, 肺炎治疗仍未出现明显好转<sup>[9]</sup>。肺炎的严重程度由免疫抵抗和组织弹性两个过程决定<sup>[10]</sup>。免疫抵抗作用方式为杀死或清除

表5 sCD40L、GMP-140水平预测肺炎患者死亡的ROC曲线下面积

Table 5 Area under the ROC curve predicted by sCD40L and GMP-140 levels for death of patients with pneumonia

检验结果变量	AUC	SE值	约登指数	cut-off值	敏感度	特异度	95% CI	P值
sCD40L	0.837	0.056	0.515	0.345	0.923	0.592	0.727~0.947	0.000
GMP-140	0.771	0.061	0.424	0.265	0.692	0.732	0.651~0.892	0.002

引起感染的病原微生物;组织弹性指宿主承受、忍受或耐受特定微生物侵袭的压力途径。重症肺炎是以周围循环衰竭为主要表症的细菌性肺炎,具有多肺叶浸润、起病急、病死率高、预后差等特点,对患者身体健康危害较大<sup>[11]</sup>。

sCD40L是肿瘤坏死因子相关激活蛋白的活性形式,主要来源于血小板及T淋巴细胞<sup>[12]</sup>。sCD40L有促炎与抗凝作用,在过往研究中被认为是心血管疾病发生的潜在生物学指标<sup>[13-14]</sup>。GMP-140在血小板与血栓形成、止血中发挥了关键作用,是血小板活化释放的特异性标志之一,可介导白细胞与活化的血小板和内皮细胞之间的黏附,参与血栓形成和炎症反应,反映机体血小板活化程度与血栓形成倾向。

本研究发现,重症肺炎组、非重症肺炎组患者体内sCD40L、GMP-140水平高于健康对照组,提示sCD40L、GMP-140可能与肺炎发生有关。进一步分析发现,重症肺炎组患者体内sCD40L、GMP-140水平高于非重症肺炎组,这说明sCD40L、GMP-140除了参与肺炎的发生外,或与肺炎发展也有一定联系,这与何蓉等<sup>[15]</sup>研究支原体肺炎患者血清sCD40L水平以及周期等<sup>[16]</sup>研究肺炎患儿一氧化氮与GMP-140水平时所得结论一致。这可能是因为肺炎患者在细菌、病毒影响下容易出现动脉痉挛、微循环障碍等能够导致血小板处于高度活化的症状,此时,血清中可检测到大量sCD40L、GMP-140<sup>[17]</sup>。此外,通过Logistic回归分析显示,sCD40L、GMP-140均是重症肺炎的独立危险因素,同时,通过ROC曲线分析可知,sCD40L、GMP-140预测肺炎患者死亡AUC分别为0.837、0.771,说明sCD40L、GMP-140与肺炎病情及预后存在紧密联系,在预测、评估肺炎患者病情、预后方面有一定临床应用价值。这与梁振明、刘文涛等<sup>[17-18]</sup>研究支原体肺炎患儿血清补体、免疫球蛋白含量与炎症反应的相关性时表达的观点类似。虽目前关于sCD40L、GMP-140影响肺炎预后的具体机理尚未研究透彻,但笔者推测可能原因为,当肺炎病情加重时,由病毒、细菌及微生物引发的炎症及氧化

应激反应更严重,此时机体微血管内皮损伤更严重,血小板聚集效应更明显,脏器负担更严重,更易造成预后不良。

综上所述,sCD40L、GMP-140在重症肺炎患者体内存在异常高表达,是重症肺炎患者的影响因素,对临床预测肺炎患者预后有一定应用价值。

### 参考文献

- [1] Lenz H, Norby GO, Dahl V, et al. Five-year mortality in patients treated for severe community-acquired pneumonia—a retrospective study [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4):418-426.
- [2] Xu L, Zhu Y, Ren L, et al. Characterization of the Nasopharyngeal Viral Microbiome from Children with Community-Acquired Pneumonia but Negative for Luminex xTAG Respiratory Viral Panel Assay Detection [J]. J Med Virol, 2017, 89(12):2098-2107.
- [3] 李寒, 华毛, 冯喜英, 等. 哮喘-COPD重叠综合征患者外周血CD4+、CD8+T细胞表达水平与肺功能的相关性[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(23):1828-1831.
- [4] 梅海霞, 唐玉珍, 杨辉, 等. 老年重症肺炎患者的临床特征、病原菌分布以及影响患者死亡的危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3):352-354.
- [5] 韩旭东, 梁志刚, 阎志慧, 等. 血清miR-103、sCD40L对急性缺血性脑卒中治疗效果及预后评估的价值[J]. 山东医药, 2022, 62(10):25-29.
- [6] 张琦, 刘汉臣, 王杰斌. 脑梗死急性期患者血清PAI-1、ICAM-1和GMP-140的水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4):585-588.
- [7] 陆再英, 钟南山. 内科学. 第7版[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [8] 李燕明, 王玉霞, 孙铁英. 正确的诊断是规范治疗的前提——《肺炎诊断》标准解读[J]. 中国卫生标准管理, 2012, 2(12):56-58.
- [9] 周嘉祥, 贾建侠, 赵秀莉, 等. 某三级甲等综合性医院外科术后肺炎流行病学调查[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(5):451-456.
- [10] 谢小兵, 高云, 刘凯, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对呼吸机相关性肺炎病情严重程度及预后的评估价值[J]. 河北医学, 2020, 26(1):8-13.
- [11] 王鹏, 宋秋鸣. 预测重症肺炎患者发生鲍曼不动杆菌多重耐药的风险列线图模型建立[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(4):399-404.

(下转第55页)

## 外周血 PLR 和 NLR 与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后相关性

杨宁<sup>1</sup> 张伟<sup>1</sup> 钱峰<sup>1</sup> 汪久生<sup>1</sup> 胡可俊<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探究外周血血小板与淋巴细胞比值(PLR)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后相关性。**方法** 分析2018年1月到2022年6月庐江县人民医院收治的101例Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者,收集患者的相关资料,并随访3个月,根据实体肿瘤评价标准将观察组患者分为预后良好组( $n=85$ ),和预后不良组( $n=16$ ),比较两组患者的外周血 PLR 和 NLR 水平,以 spearman 相关分析分析外周血 PLR 和 NLR 与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后相关性;并应用 ROC 曲线分析外周血 PLR 和 NLR 对于Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后的预测价值。**结果** 预后不良组患者的外周血 PLR 和 NLR 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义( $t=2.233, 2.122, P<0.05$ );spearman 相关分析显示,外周血 PLR 和 NLR 水平与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后具有一定的相关性( $r=-0.634, -0.594, P<0.05$ );ROC 曲线分析结果显示,PLR、NLR 及联合预测Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者预后的曲线下面积分别为 0.657、0.662、0.750,灵敏度分别为 0.625、0.563、0.688,特异度分别为 0.753、0.741、0.824。**结论** 外周血 PLR 和 NLR 与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后呈负相关关系,PLR 和 NLR 对于Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者的预后具有一定的预测价值。

**[关键词]** PLR; NLR; 晚期胃癌; 化疗; 预后

### Correlation between PLR and NLR in peripheral blood and prognosis of patients with stage III and IV gastric cancer after chemotherapy

YANG Ning<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>1</sup>, QIAN Feng<sup>1</sup>, WANG Jiusheng<sup>1</sup>, HU Kejun<sup>2\*</sup>

(1. Department of Oncology, Lujiang County People's Hospital of Anhui Province, Lujiang, Anhui, China, 231500; 2. Department of General Surgery, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 238000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the correlation between PLR and NLR in peripheral blood and the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancer after chemotherapy. **Methods** A total of 101 patients with stage III and IV gastric cancers admitted to Lujiang People's Hospital from January 2018 to June 2022 were retrospectively analyzed. The relevant data of the patients were collected and followed up for 3 months. According to the evaluation criteria of solid tumors, the patients in the observation group were divided into the good prognosis group ( $n=85$ ) and the poor prognosis group ( $n=16$ ). The levels of peripheral blood PLR and NLR were compared between the two groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between peripheral blood PLR and NLR and the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancers after chemotherapy. The ROC curve was used to analyze the prognostic value of peripheral blood PLR and NLR in patients with stage III and IV gastric cancers after chemotherapy. **Results** The levels of PLR and NLR in peripheral blood of patients with poor prognosis were significantly higher than those of patients with good prognosis ( $t=2.233, 2.122, P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that PLR and NLR levels in peripheral blood

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ202a025)

作者单位:1. 安徽省庐江县人民医院肿瘤科,安徽,庐江 231500

2. 安徽医科大学附属巢湖医院普外科(二病区),安徽,合肥 238000

\*通信作者:胡可俊, E-mail: hukejun210@163.com

were correlated with the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancer after chemotherapy ( $r=-0.634, -0.594, P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve of PLR, NLR and combination in predicting the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancer were 0.657, 0.662 and 0.750, the sensitivity was 0.625, 0.563 and 0.688, and the specificity was 0.753, 0.741 and 0.824, respectively.

**Conclusion** PLR and NLR in peripheral blood are negatively correlated with the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancers after chemotherapy. PLR and NLR have certain predictive value for the prognosis of patients with stage III and IV gastric cancers.

**[KEY WORDS]** PLR; NLR; Advanced gastric cancer; Chemotherapy; The prognosis

胃癌是其发于胃黏膜上皮的消化系统肿瘤,在我国具有较高的发病率和死亡率。由于早期胃癌的临床症状不明显,许多患者在确诊时已是中晚期且存在远处转移,中晚期胃癌的患者主要进行以化疗为主的综合治疗,但化疗后患者的往往预后较差<sup>[1]</sup>。中晚期胃癌化疗预后的预测指标可为化疗方案提供一定的理论支持,尽早展开对症防治,改善患者预后。癌症常与炎症反应息息相关,炎症相关的生物过程对于癌症的进展具有一定影响<sup>[2]</sup>。血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为代表性的炎症反应标志物,报道表示<sup>[3-4]</sup>PLR和NLR不仅对实体肿瘤的手术治疗的短期疗效和预后进行预测,还可对胃癌化疗的化疗反应具有一定的评估价值。本研究拟探究PLR和NLR与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

分析2018年1月到2022年6月庐江县人民医院收治的101例Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者,纳入标准:①经临床诊断为胃癌,根据国际抗癌联盟和美国癌症联合会发布的分期标准<sup>[5]</sup>,临床分期为Ⅲ、Ⅳ期的患者;②经评估无法行根治性手术切除的患者;③无化疗禁忌症的患者;④临床相关资料完整的患者。排除标准:①伴有心力衰竭、免疫系统,血液系统疾病的患者;②预计生存期<6个月的患者。剔除标准:①随访期间病例脱落。采用实体肿瘤评价标准<sup>[6]</sup>,将患者分为预后良好组和预后不良组。预后良好组患者85例,男性65例,女性20例;年龄35~80岁,平均年龄(66.18±8.89)岁;BMI为21~25 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(23.58±1.36)kg/m<sup>2</sup>,Ⅲ期31例,Ⅳ期54例;预后不良组患者16例,男性12例,女性4例,年龄49~87岁,平均年龄(70.33±6.84)岁;BMI为20~24 kg/m<sup>2</sup>,平均BMI(22.03±

1.04)kg/m<sup>2</sup>,Ⅲ期3例,Ⅳ期13例。两组患者的性别、年龄、临床分期等相关资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究符合《赫尔辛基宣言》,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 化疗方法

采用奥沙利铂联合替吉奥/卡培他滨行姑息性化疗治疗。方法如下:化疗周期第1天静脉注射130 mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20133365),后口服40 mg/m<sup>2</sup>,每天2次,共14 d替吉奥(齐鲁制药有限公司生产,国药准字H20100150或1.0 g/m<sup>2</sup>每日2次,治疗14 d卡培他滨(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20133365)治疗。

#### 1.2.2 检测方法

收集受试者健康体检及患者化疗前的外周血,通过血常规仪检测中性粒细胞(Neutrophils, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)含量及血小板计数(platelet count, PLT)含量,通过PLT/LYM及NEU/LYM计算获得PLR、NLR值。

### 1.3 评估标准

在化疗3个月后进行随访,根据实体肿瘤评价标准(Recist)<sup>[6]</sup>对患者化疗后3个月的近期预后进行评价,其中病灶消失且持续时间大于1个月则判定为完全缓解;病灶缩小>50%且维持时间大于1个月则判定为部分缓解;病灶缩小25%~50%则判定为疾病稳定;病灶缩小<25%或出现新病灶则判定为疾病进展。将完全缓解和部分缓解的患者归为预后良好组,将疾病稳定和疾病进展的患者归为预后不良组。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。采用Spearman分析PLR、NLR与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后相关

性,并绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析PLR、NLR和联合预测对胃癌化疗预后的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的外周血PLR和NLR水平比较

预后良好组患者的外周血PLR和NLR水平明显高于预后不良组患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者的外周血PLR和NLR水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PLR	NLR
预后良好组	85	144.56±26.21	2.51±0.65
预后不良组	16	160.42±25.26	2.88±0.58
t值		2.233	2.122
P值		0.029	0.036

### 2.2 患者外周血PLR和NLR水平与化疗预后的关系

患者的外周血PLR和NLR水平与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后呈负相关关系( $r=-0.634$ 、 $-0.594$ , $P<0.05$ )。

### 2.3 外周血PLR、NLR及联合预测Ⅲ、Ⅳ期胃癌化疗预后的价值

建立ROC分析模型,结果显示外周血PLR、NLR及两者联合预测Ⅲ、Ⅳ期胃癌化疗预后的曲线下面积分别为0.657、0.662、0.750。见表2、图1。

表2 外周血PLR、NLR及联合预测Ⅲ、Ⅳ期胃癌化疗预后的价值

Table 2 The value of PLR, NLR and their combination in predicting the prognosis of stage III and IV gastric cancer after chemotherapy

指标	截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
PLR	160.14	0.657	0.512-0.802	0.625	0.753	0.047
NLR	2.990	0.662	0.512-0.812	0.563	0.741	0.041
联合预测		0.750	0.610-0.890	0.688	0.824	0.002

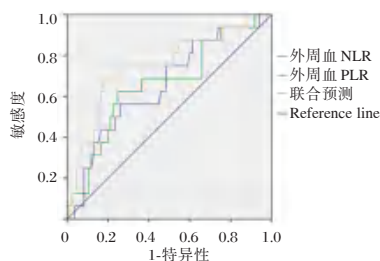


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

## 3 讨论

随着人们饮食结构的变化,胃癌的发病率也逐渐升高,目前胃癌已成为全球发病率第4的恶性肿瘤,且我国胃癌死亡率居恶性肿瘤的第2位,严重影响着人们的生命健康安全<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>,恶性肿瘤的局部微环境会导致人体发生炎症反应,炎症因子进入人体血液系统后,外周血中的炎症指标也会发生改变,从而促使肿瘤细胞发生增殖和迁移,影响患者的预后,且PLR和NLR都和胃癌的发展及预后关系密切。其中,化疗是通过全身性化疗杀死血液中的癌细胞、减少肿瘤病灶积,延长患者生存期的一种治疗方式<sup>[9]</sup>,但对于中晚期胃癌患者的化疗预后进行预测,本研究对Ⅲ、Ⅳ期胃癌与PLR、NLR的关系进行进一步探究。

本研究结果显示,预后良好组患者的外周血PLR和NLR水平明显高于预后不良组患者,且Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者的外周血PLR和NLR与患者化疗的短期预后呈负相关关系。血小板、中性粒细胞和淋巴细胞常在肿瘤的发展起着重要作用,淋巴细胞在肿瘤中发挥着肿瘤免疫作用,其主要协同Th1细胞和T细胞对肿瘤进行抑制。而血小板则对肿瘤微环境具有一定的调节作用,其不仅可以释放多种生长因子促进肿瘤血管生成,使上皮细胞转化成间叶细胞;还可以促进肿瘤细胞的存活及外渗,促进肿瘤细胞的转移和化疗耐药。中性粒细胞则在肿瘤微环境下,可释放血小板源性生长因子、表皮生长因子、颗粒蛋白等促进肿瘤的生长,且其可通过抑制免疫活性细胞、改变细胞外基质等对肿瘤微环境进行重塑,从而加速肿瘤的侵袭。因此当外周血PLR和NLR水平升高时,患者的预后较差,且刘彦潭等<sup>[10]</sup>也在研究中表示高NLR或高PLR的一线化疗患者的无进展生存时间更差。

本研究通过患者外周血PLR、NLR对Ⅲ、Ⅳ期胃癌化疗患者的预后进行预测效能分析,结果显示,外周血PLR、NLR对化疗预后的曲线下面积分别为0.657、0.662,两者联合预测的面积为0.750,外周血PLR、NLR及联合预测Ⅲ、Ⅳ期胃癌化疗患者的预后均具有一定价值。有报道表示<sup>[11]</sup>,肿瘤细胞的释放的炎症因子会导致患者体内血小板出现异常升高的情况,且由于肿瘤细胞侵袭淋巴

结,人体的免疫系统受到干扰,会导致肿瘤组织中的中性粒细胞大幅度增加,从而促进肿瘤的生长和转移。刘建清等<sup>[12]</sup>还在研究中表明 PLR、NLR 水平可反应肿瘤的浸润深度,且外周血的 NLR 水平越高,肿瘤的转移性和侵袭性也越强,肿瘤的活性及负荷也越大。袁木发等<sup>[13]</sup>报道表示胃癌患者的 NLR 水平与肿瘤转移、肿瘤直径及临床分析是正相关关系。而是否存在淋巴结转移和机体的免疫状态常与胃癌的进展相关,存在淋巴结转移的患者常出现预后不良的情况<sup>[14]</sup>。汪斌等<sup>[15]</sup>研究表明,出现淋巴结转移患者的 PLR、NLR 水平均高于未转移组,并通过患者外周血 PLR、NLR 等建立 PCA-决策树模型,验证得 PCA-决策树模型对于患者的预后具有一定的预测价值。

综上所述,外周血 PLR 和 NLR 与Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者化疗后预后具有明显的相关性,PLR 和 NLR 对于Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者的预后具有一定的预测价值。外周血 PLR 和 NLR 是通过临床血常规所得的数据,具有经济、便捷等检测优势,将其用于中晚期胃癌患者的化疗预后的评估也具有一定的优势。

## 参考文献

- [1] 申娟娟,沈蕾,马硕,等.血清 hsa\_circ\_0000437 对胃癌辅助诊断及预后判断的意义[J].中华检验医学杂志,2022,45(5):509-515.
- [2] Hou J, Karin M, Sun B. Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age?[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5):261-279.
- [3] Han D, Zhang J, Zhao J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of chemoradiotherapy - related esophageal fistula in esophageal cancer patients [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18):1163.
- [4] Nomellini RS, Carrijo Chiovato AF, Abdulmassih FBF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count as prognostic factors in ovarian malignancies[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(6):1226-1230.
- [5] Rice TW, Gress DM, Patil DT, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(4):304-317.
- [6] 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.
- [7] 郭佳念,徐扬志,谢婷婷,等.外周血 miR-183、miR-27b-3p 联合智能染色胃镜早期诊断胃癌的价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(9):1453-1456.
- [8] 范东,葛萍萍,吴琼,等.外周血 NLR 和 PLR 在胃癌中的研究进展[J].肿瘤学杂志,2022,28(4):291-297.
- [9] 吕京,许桂峰,陈洪杰,等.乳腺癌化疗患者抑郁发生情况及其影响因素分析[J].华南预防医学,2020,46(6):706-708.
- [10] 刘彦潭,杨晨,李小茵,等外周血 NLR-PLR 组合参数对于晚期胃癌一线化疗疗效的影响[J].现代消化及介入诊疗,2017,22(5):628-630+634.
- [11] 夏挺松,刘兵团,王芳军,等.术前外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值与血小板和淋巴细胞比值评估胃癌患者淋巴结转移的价值[J].中华消化杂志,2017,37(11):765-767.
- [12] 刘建清,骆华春,沈志勇,等. PLR 和 NLR 与Ⅲ期非小细胞肺癌临床特征及同步放疗联合免疫治疗疗效及预后的相关性[J].实用癌症杂志,2022,37(5):763-768.
- [13] 袁木发,王捷鹏,费素娟.外周血 NLR、PLR、MLR 和 CEA 对胃癌的诊断价值[J].江苏医药,2022,48(1):40-44.
- [14] 白斌,徐健,马立业,等.老年早期胃癌淋巴结转移规律及其预后[J].中国老年学杂志,2022,42(6):1352-1354.
- [15] 汪斌,林萍.组织胃泌素、环氧化酶 2 及外周血淋巴细胞检测水平的主成分分析-决策树模型对胃癌术后淋巴结转移及预后的诊断价值[J].中国老年学杂志,2020,40(7):1421-1424.
- [12] 潘阿莉,方无杰,洪亮,等.血清 sCD40L、PTX3 及 GFAP 在急性脑梗死患者中的变化及对病情、预后的评估作用[J].解放军医药杂志,2022,34(5):111-114.
- [13] 陆晓萍,孙飞,袁哲锋.肺炎支原体肺炎患儿免疫功能的临床分析[J].中国现代医生,2014,52(31):15-17.
- [14] Pujol C, Varo CN, Rodríguez MM, et al. Role of sCD40L in the prediction of super-response to cardiac resynchronization therapy[J]. An Sist Sanit Navar, 2021, 44(2):205-214.
- [15] 何蓉,严伟,唐雪晓,等.支原体肺炎患儿血清 TNF- $\alpha$ 、sCD40L、IL-1 $\beta$ 、IL-2 水平与心律失常的关系[J].热带医学杂志,2019,19(10):1241-1244.
- [16] 周期,侯敢,黄迪南.肺炎患儿一氧化氮与 GMP-140 水平变化及其临床意义[J].海南大学学报(自然科学版),2002,20(2):158-160.
- [17] 梁振明,辜德明,陈运旺,等.支原体肺炎患儿血清补体,免疫球蛋白含量与炎症应激反应的相关性[J].疑难病杂志,2019,18(4):6.
- [18] 刘文涛,于静,张立春.肺炎支原体肺炎合并心律失常患儿血清 ES、sCD40L、CXCL8 水平与炎症因子及心肌酶谱指标的相关性[J].中国卫生工程学,2021,20(5):843-846.

(上接第 51 页)

# SAT-TB、Xpert-MTB/RIF对复治肺结核患者快速诊断的应用价值

李天义 肖海浩\* 汤春梅 苏雯婕 陈家华

**[摘要]** **目的** 探讨分枝杆菌RNA恒温扩增实时检测技术(SAT-TB)、Xpert-结核分枝杆菌/利福平耐药检测(Xpert-MTB/RIF)对复治肺结核患者快速诊断的应用价值。**方法** 选取2019年1月至2019年12月在广州市胸科医院疑似复治肺结核患者319例,收集痰或支气管肺泡灌洗液标本,分别采用涂片找抗酸杆菌、分枝杆菌培养法、SAT-TB法及Xpert-MTB/RIF法检测,统计分析各检测方法对复治肺结核诊断的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值及阴性预测值。**结果** 319例患者中最终确诊92例复治肺结核患者,其他非活动性肺结核患者227例;以临床最终诊断为标准评估各指标诊断价值,在复治肺结核患者的诊断灵敏度上,Xpert-MTB/RIF法最高,涂片法最低,差异有统计学意义( $\chi^2=26.302, P<0.05$ );特异度以SAT-TB法最高,差异有统计学意义( $\chi^2=33.675, P<0.05$ );诊断准确率方面SAT-TB法与Xpert-MTB/RIF法差异无统计学意义( $\chi^2=0.960, P=0.327$ ),但均显著高于涂片法与分枝杆菌培养法,差异有统计学意义( $\chi^2=22.756, P<0.05$ );阳性预测值以SAT-TB法最高,差异有统计学意义( $\chi^2=23.435, P<0.05$ );阴性预测值方面Xpert-MTB/RIF法与分枝杆菌培养法差异无统计学意义( $\chi^2=3.159, P=0.076$ ),但显著高于另外2种检测方法,差异有统计学意义( $\chi^2=19.499, P<0.05$ )。**结论** SAT-TB法对复治肺结核患者具有极高的特异度与准确率,且阳性预测价值高,临床可减少误诊,Xpert-MTB/RIF法具有高灵敏度,临床联合应用可避免漏诊误诊。

**[关键词]** 复治;肺结核;诊断;SAT;分枝杆菌

## Application of SAT-TB and Xpert-MTB/RIF in the rapid diagnosis of retreated pulmonary tuberculosis patients

LI Tianyi, XIAO Haihao\*, TANG Chunmei, SU Wenjie, CHEN Jiahua

(The Third District of Internal Medicine, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou, Guangdong, China, 510095)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of SAT-TB and Xpert-MTB/RIF in the rapid diagnosis of retreated pulmonary tuberculosis patients. **Methods** 319 patients with suspected retreated pulmonary tuberculosis from January 2019 to December 2019 in Guangzhou Chest Hospital were selected. Sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples were collected and detected by smear for acid fast bacteria, mycobacterium culture, SAT-TB and Xpert MTB/RIF respectively. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of each detection method for the diagnosis of retreated pulmonary tuberculosis were analyzed. **Results** Among the 319 patients, 92 patients with retreated pulmonary tuberculosis were finally diagnosed, and 227 patients with other inactive pulmonary tuberculosis. The diagnostic value of each index was evaluated according to the final clinical diagnosis. In terms of the diagnostic sensitivity of retreated pulmonary tuberculosis patients, the Xpert MTB/RIF method was the highest and smear method was

基金项目:广州市中医药和中西医结合科技项目(2022A010038);广州市医学重点学科(2021-2023);广州市高水平临床重点专科(穗卫函[2019]1555号)

作者单位:广州市胸科医院内三科,广东,广州510095

\*通信作者:肖海浩, E-mail: xiaohaihao804@163.com



the lowest. The difference was statistically significant ( $\chi^2=26.302, P<0.05$ ). In terms of specificity, the SAT-TB method was the highest, the difference was statistically significant ( $\chi^2=33.675, P<0.05$ ). In terms of diagnostic accuracy, the SAT-TB method was equivalent to the Xpert MTB/RIF method, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.960, P=0.327$ ), but both were significantly higher than the smear method and the TB culture method, the difference was statistically significant ( $\chi^2=22.756, P<0.05$ ). The positive predictive value was the highest with the SAT-TB method, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=23.435, P<0.05$ ). In terms of negative predictive value, the Xpert MTB/RIF method was equivalent to the TB culture method, the difference was not statistically significant ( $\chi^2=3.159, P=0.076$ ), but it was significantly higher than the other two detection methods, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=19.499, P<0.05$ ).

**Conclusion** The SAT-TB method has high specificity and accuracy for retreated pulmonary tuberculosis patients, and has a high positive predictive value, which can reduce misdiagnosis clinically. The Xpert MTB/RIF method has high sensitivity, and the combined clinical application can avoid misdiagnosis.

**[KEY WORDS]** Retreatment; Pulmonary tuberculosis; Diagnosis; SAT; Mycobacteria

复治肺结核患者因其病菌长期活动,具有高传染性,因此复治肺结核早期诊疗至关重要。但复治肺结核临床症状无特异性,与多数非活动性肺结核表现接近,依靠临床血清检测、影像学检测等方法难以判断,既往临床诊断复治肺结核仍需依靠涂片找抗酸杆菌、分枝杆菌培养法等传统的病原学检测方法,但这两种方法均具有一定缺陷,涂片法因仅能检出抗酸杆菌而无法分辨是肺结核还是非结核分支杆菌(nontuberculous mycobacteria, NTM),而分枝杆菌培养法周期长不利于临床治疗<sup>[1-2]</sup>;近年来逐步应用的两种分子生物学检测方法 Xpert-结核分枝杆菌/利福平耐药检测(Xpert-Mycobacterium tuberculosis/rifampicin, Xpert-MTB/RIF)与分枝杆菌 RNA 恒温扩增实时检测技术(simultaneous amplification and testing-tuberculosis, SAT-TB)在初治肺结核诊断中广泛应用,具有检测速度快、诊断效能高的特点<sup>[3-4]</sup>。且 SAT-TB 可区分活菌与死菌,对复治肺结核患者诊断具有较高可行性<sup>[5-6]</sup>。本研究对疑似复治肺结核患者开展上述检测方法,以探讨这两种方法在复治肺结核快速诊断的可行性及应用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在广州市胸科医院疑似复治肺结核入院的患者共 319 例,年龄 19~81 岁,男性 238 例,女性 81 例。有咳嗽、咳痰、咯血、发热或气促、胸痛等临床表现;纳入标准:①胸部影像学提示有肺结核影像改变;②有肺结核病史,完成初治肺结核治疗方案或不规则抗结

核治疗 1 个月以上。排除标准:合并肿瘤、严重肝肾疾病及免疫类疾病,剔除未开展涂片法检测或分枝杆菌培养患者。最终复治的诊断标准参考《WS288-2017 肺结核诊断》<sup>[7]</sup>,其他非活动性肺结核的肺部疾病诊断参考《实用内科学》<sup>[8]</sup>。患者签署知情同意书,本研究经院伦理委员会批准后开展。

### 1.2 试剂与仪器

涂片找抗酸杆菌法染色液由本院自制;分枝杆菌培养法使用 BACTEC MGIT960 系统,购自 Becton Dickinson 公司;Xpert-MTB/RIF 检测试剂及仪器购自美国赛沛公司,规格 10 人份/盒,批号 1000192354;SAT-TB 检测试剂及仪器购自美国应用公司,规格 20 人份/盒,批号 20190101;5810R 离心机购自德国 EPPENDORF 公司。

### 1.3 方法

①涂片找抗酸杆菌法:用消毒好的镊子选取患者标本中血脓样或干酪样部分 0.1 mL 置于干净玻片上方,并涂抹均匀形成痰膜,室温干燥成型,按 2006 年中国防痨协会发布的《结核病诊断实验室检验规程》<sup>[9]</sup>的操作步骤,对成品涂片进行涂片染色和镜检;②分枝杆菌培养法:选取患者标本 3 mL 放入离心管内,进行去污处理,然后按 3 861 r/min 离心 20 min,离心半径 18 cm,去除上清,加 PBS 中和至 PH6.8,然后按 BACTEC MGIT960 系统操作说明进行检测;③Xpert-MTB/RIF 法:按检测试剂、仪器操作说明开展检测;④SAT-TB 法:取患者标本 2 mL 放入离心管内,去污处理后以 3 861 r/min、离心半径 18 cm 进行离心 15 min,去除上清后加入 PBS 中和,然后加入裂解液重悬,

然后根据检测试剂、PCR扩增仪说明进行检测。统计各检测方法的诊断价值,其中灵敏度=[真阳性/(真阳性+假阴性)]×100%,特异度=[真阴性/(真阴性+假阳性)]×100%,准确度=[(真阳性+真阴性)/总数]×100%,阳性预测值=[真阳性/(真阳性+假阳性)]×100%,阴性预测值=[真阴性/(真阴性+假阴性)]×100%。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析;计

数资料以(%)表示,采用pearson卡方检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者诊断结果

319例患者中最终确诊92例复治肺结核患者,其他非活动性肺结核患者227例,其中包括NTM35例,肺部感染61例,曲霉菌肺病55例,支扩并感染76例。见表1。

表1 患者诊断结果

Table 1 Patient diagnosis results

确诊疾病	n	SAT-TB		涂片		Xpert-MTB/RIF		分枝杆菌培养	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
复治肺结核	92	72	20	64	28	88	4	82 <sup>a</sup>	10
NTM	35	0	35	17	18	1	34	35 <sup>b</sup>	0
肺部感染	61	0	61	0	61	1	60	0	61
曲霉菌肺病	55	1	54	1	54	6	49	0	55
支扩并感染	76	2	74	0	76	5	71	0	76
合计	319	75	244	82	237	101	218	117	202

注:<sup>a</sup>表示结核分枝杆菌阳性,<sup>b</sup>表示非结核分枝杆菌阳性。

### 2.2 各检测方法诊断价值比较

以临床最终诊断为标准评估各指标诊断价值,在复治肺结核患者的诊断灵敏度上,Xpert-MTB/RIF法最高,涂片法最低,差异有统计学意义( $\chi^2=26.302, P<0.05$ );特异度以SAT-TB法最高,差异有统计学意义( $\chi^2=33.675, P<0.05$ );诊断准确率方面SAT-TB法与Xpert-MTB/RIF法差异无统计学意义( $\chi^2=0.960, P=0.327$ ),但均显著高于涂片法与分枝杆菌培养法,差异有统计学意义( $\chi^2=22.756, P<0.05$ );阳性预测值方面以SAT-TB法最高,差异有统计学意义( $\chi^2=23.435, P<0.05$ );阴性预测值方面Xpert-MTB/RIF法与分枝杆菌培养法差异无统计学意义( $\chi^2=3.159, P=0.076$ ),但显著高于SAT-TB法与涂片法,差异有统计学意义( $\chi^2=19.499, P<0.05$ )。见表2。

表2 各检测方法诊断价值比较

Table 2 Comparison of diagnostic value of various detection methods

检测方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
SAT-TB法	78.26	98.68	92.79	96.00	91.80
Xpert-MTB/RIF法	95.65	94.27	94.67	87.13	98.17
涂片法	69.57	92.07	85.58	78.05	88.19
分枝杆菌培养法	89.13	84.58	85.89	70.09	95.05

## 3 讨论

初治肺结核患者在治愈转归后,其肺部仍存在死菌,胸部影像学保留一定的结核特点。患者再发生相应临床表征后,很难依靠影像学判定原病灶是否有结核活动。加上复治肺结核患者临床表征与非活动性肺结核类似,使得临床诊断困难。目前临床诊断复治肺结核的金标准依旧是病原学检测。本研究采用的涂片找抗酸杆菌法以及分枝杆菌培养法属于传统检测方法。涂片法操作简单、经济性高,但具有灵敏度低、阳性检出率低的缺陷,而且常规的涂片法无法区分标本的活菌与死菌<sup>[10]</sup>。本研究中涂片法的复治肺结核检测灵敏度最低,且对NTM的诊断中,阳性与阴性占比相当,无法区分MTB与NTM,与国内其他研究结论相似<sup>[11-12]</sup>;分枝杆菌培养法灵敏度较高,其作为肺结核诊断的金标准,具有高诊断价值。采用分枝杆菌培养法在92例复治肺结核中检出82例阳性,且完全检出35例NTM患者,这得益于其对菌种的定性分析能力。另一方面,分枝杆菌培养法还能对本进行菌种耐药性分析,这对治疗过程中指导临床用药具有很大帮助<sup>[13]</sup>。但培养法具有检测周期长的缺陷,本研究中分枝杆菌培养法平均阳性检出时间在10d左右,无法满足复治肺结核患者早期诊断

需求,对临床快速诊治无太大意义。

Xpert-MTB/RIF法依靠全自动实时荧光PCR技术,使其能在短时间内检出MTB,符合肺结核快速诊断的需求。而且其具备高灵敏度,是近年来广泛应用在肺结核早期诊断的检测方法,尤其对于初次肺结核具有很高的诊断价值,这在国内外研究中已有体现<sup>[14-15]</sup>。本研究中虽然Xpert-MTB/RIF法的灵敏度与阴性预测值均为最高,具备较好检测价值,但是仍然具有无法区分MTB死菌和活菌的缺陷<sup>[16-17]</sup>。且Xpert-MTB/RIF法的阳性预测值显著低于SAT-TB,其在复治肺结核的诊断中相对容易出现误诊。本研究中227例非活动性肺结核患者中,有13例Xpert-MTB/RIF阳性,不过检测结果均是浓度低或极低,其中11例为SAT-TB阴性,考虑这些非活动性患者肺部病灶仍存在部分死菌,另外2例呈SAT-TB阳性,可能存在标本污染等原因。因此,对于复治肺结核患者若采用Xpert-MTB/RIF法检测,虽然具有较高的灵敏度,但仍然要注意临床误诊,尤其需注意检测结果为浓度低或极低的情况。

SAT-TB是另一种可快速诊断肺结核的生物学检测方法,其检测所需时间与Xpert-MTB/RIF法相当,主要是把MTB的特异性16srRNA作为检测靶标,依靠PCR扩增技术快速检测MTB的存在,而且由于作为靶标的16srRNA会随着MTB死亡后迅速降解,因此检出的靶标被认为存在于MTB活菌中,使得SAT-TB能够识别MTB活菌与死菌,非常有利于复治肺结核的确诊<sup>[18-19]</sup>。本研究中SAT-TB对复治肺结核诊断特异度及阳性预测值均为最高,可见其对复治肺结核具备很高的诊断价值,尤其在临床误诊方面具有较高优势。不过在复治肺结核确诊灵敏度不高,仍存在一定比例的假阴性。考虑在SAT-TB检测过程中标本内菌量少导致。在标本的制作、存放过程中,尤其是灌洗液标本放置时间更长,操作者若未及时检测标本,可能导致标本中RNA降解,菌量不足无法被检出,导致MTB检出率降低。因此临床应用SAT-TB诊断复治肺结核时需注意该不足之处,不过也不排除在本研究开展过程中因样本量、标本污染等其他原因没有获得更佳的研究结果。但不可否认的是,SAT-TB具备的快速诊断特点以及对MTB活菌的识别,是复治肺结核患者确诊阳性的有效检测方法,能快速帮助临床给出诊疗方案,而且在治疗过程中确定患者治疗效果具有重要指导作用<sup>[20-21]</sup>。

综上所述,SAT-TB与Xpert-MTB/RIF对复治肺结核均具有较高的诊断价值,两者临床联合应用可进一步避免临床漏诊。

## 参考文献

- [1] 蒋泓宇,胡朝辉,邹硕平,等. MGIT320液体快速培养与罗氏培养在检测结核分枝杆菌及耐药性中的比较[J]. 现代实用医学, 2017, 29(4): 530-532.
- [2] 杨虹,苏琪. 金胺“O”-罗丹明(B)法与萘尼法在抗酸杆菌涂片镜检中的比较[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(2): 106-107.
- [3] 宋翌琰,唐娜,徐俊驰,等. Xpert-结核分枝杆菌及利福平耐药检测弱阳性结果对耐多药肺结核的诊断价值及其产生原因分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(11): 1569-1573.
- [4] 刘宁,付洪义,孙金昊,等. 结核分枝杆菌RNA恒温扩增实时检测法诊断活动性肺结核分析[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(9): 789-792.
- [5] 刘爱凤,马小华,裴异,等. GeneXpert MTB/RIF对结核病的诊断价值及复治患者群体特征分析[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(3): 375-378+383.
- [6] Yan L, Tang S, Yang Y, et al. A Large Cohort Study on the Clinical Value of Simultaneous Amplification and Testing for the Diagnosis of Pulmonary tuberculosis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(4): e2597.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 肺结核诊断: WS 288-2017(代替 WS 288-2008) [S/OL][J]. (2017-11-09) [2021-01-22]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9491/201712/a452586fd-21d4018b0ebc00b89c06254.shtml>.
- [8] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 15版. 北京:人民卫生出版社, 2017: 1223-1290.
- [9] 中国防痨协会基础专业委员会. 结核病诊断实验室检验规程[M]. 北京:中国教育文化出版社, 2006, 3-96.
- [10] 王艳,房宏霞,郑开巧,等. 2018-2020年深圳市龙华区某综合医院呼吸科加强住院患者结核病病原学检查的效果分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(4): 368-374.
- [11] 阳红梅,苏丹虹,管婧. 5种结核分枝杆菌检测方法的临床应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 440-442+445.
- [12] 刘彬彬,龚道方,陈振华,等. 三种实验室诊断技术对结核分枝杆菌复合群检出率及检测费用的比较研究[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(2): 143-148.
- [13] 周洪经,吴敏,郭明日,等. 2018-2019年天津地区非结核分枝杆菌菌种分布及耐药性观察[J]. 山东医药, 2021, 61(9): 77-79.
- [14] 虞忻,宋华峰,冯彦军,等. Gene Xpert-MTB/RIF检测法在结核病诊断中的意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 985-988.
- [15] Joshi B, Lestari T, Graham SM, et al. The implementation of Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis in Nepal: A mixed-methods analysis [J]. PLoS ONE, 2018, 13(8): e0201731.
- [16] 熊梦园,方芳,李一荣. Xpert MTB/RIF检测技术对肺结核的诊断价值[J]. 海南医学, 2020, 31(5): 554-558.

(下转第64页)

# LncRNA CASC7/miR-21/Wnt2b 轴介导糖尿病肾病小鼠肾纤维化的机制研究

连欢\* 魏小宝 张娟

**[摘要]** **目的** 探究 miR-21 靶向调控肾纤维化的发生发展机制,为临床糖尿病肾病(DN)的治疗提供新的思路。**方法** 24 只 C57BLKS/J-Leprdb/db 小鼠随机分为实验 1 组、实验 2 组与对照组,每组 8 只。实验 1 组进行单侧肾切除术,术后 2 月,实验 1 组和实验 2 组小鼠采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ)的方法建立糖尿病肾病动物模型。HE 染色法观察肾组织病理学改变,Masson 染色法观察肾组织纤维化状况,qRT-PCR 法检测各组肾组织中 LncRNA CASC7、miR-21、Wnt2b、SMAD7 表达水平,western blot 法检测 Wnt2b 和 SMAD7 的蛋白表达水平,荧光素酶报告系统鉴定 LncRNA CASC7 和 miR-21 靶向关系。Pearson 相关性分析肾组织中 LncRNA CASC7 和 miR-21 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化之间的关系。**结果** 染色试验中观察到实验 1 组与实验 2 组小鼠肾小球肥大,系膜细胞及系膜基质增生,肾小管上皮细胞空泡变性。肾组织存在炎性细胞浸润、肾小管萎缩与间质纤维化。肾组织纤维化评分:实验 1 组(2.87±0.66)分>实验 2 组(2.17±0.62)分>对照组(0.57±0.14)分,差异有统计学意义( $P>0.05$ );LncRNA CASC7、miR-21、Wnt2b、SMAD7 表达水平:实验 1 组>实验 2 组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组相比,实验 1 组和实验 2 组 Wnt2b 和 SMAD7 蛋白表达均升高,且实验 1 组高于实验 2 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );荧光素酶报告表明 LncRNA CASC7 可与 miR-21 靶向结合。Pearson 相关性分析结果显示,肾组织中 LncRNA CASC7 和 miR-21 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化呈正相关( $r=0.412、0.371$ , $P$  均 $<0.05$ )。**结论** LncRNA CASC7 可通过调控下游 miR-21 改变 Wnt2b、SMAD7 的表达,从而参与调控 Wnt2b、SMAD 通路,并介导 DN 肾纤维化的发展。

**[关键词]** 糖尿病肾病;肾纤维化;LncRNA CASC7;miR-21;Wnt2b

## Mechanism of LncRNA CASC7/miR-21/Wnt2b axis mediating renal fibrosis in diabetic nephropathy mice

LIAN Huan\*, WEI Xiaobao, ZHANG Juan

(Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the mechanism of miR-21 targeting to regulate the occurrence and development of renal fibrosis, and to provide new ideas for clinical treatment of diabetic nephropathy (DN). **Methods** Twenty-four C57BLKS/J-Leprdb/db mice were randomly divided into experimental group 1, experimental group 2 and the control group, with 8 mice in each group. The experimental group 1 underwent unilateral nephrectomy, and 2 months after the operation, the mice in the experimental group 1 and the experimental group 2 were injected with streptozotocin (STZ) intraperitoneally to establish an animal model of diabetic nephropathy. HE staining was used to observe pathological changes of renal tissue, and Masson staining was used to observe renal fibrosis. qRT-PCR method was used to detect the expression levels of LncRNA CASC7, miR-21, Wnt2b and SMAD7 in the kidney tissue of each group. Western blot analysis was used to detect the protein expression levels of Wnt2b and SMAD7. Identification of the targeting relationship between

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(一般面上)(2020CFB634)

作者单位:武汉大学中南医院肾内科,湖北,武汉 430071

\*通信作者:连欢, E-mail:lhher@126.com

*LncRNA CASC7* and *miR-21* by a luciferase reporter system was performed. Pearson correlation analysis was used to evaluate the relationship between the expression levels of *LncRNA CASC7* and *miR-21* in renal tissue and renal fibrosis in diabetic nephropathy. **Results** In the staining test, glomerular hypertrophy, mesangial cells and mesangial matrix hyperplasia, and vacuolar degeneration of renal tubular epithelial cells were observed in mice of group 1 and group 2. Inflammatory cell infiltration, tubular atrophy and interstitial fibrosis were found in the kidney. Kidney tissue fibrosis score: experimental group 1 ( $2.87 \pm 0.66$ ) > experimental group 2 ( $2.17 \pm 0.62$ ) > control group ( $0.57 \pm 0.14$ ) ( $P < 0.05$ ). The expression levels of *LncRNA CASC7*, *miR-21*, *Wnt2b*, and *SMAD7*: experimental group 1 > experimental group 2 > control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the protein expressions of *Wnt2b* and *SMAD7* in the experimental group 1 and the experimental group 2 were increased, and the experimental group 1 was higher than the experimental group 2, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). A luciferase reporter indicated that *LncRNA CASC7* could target *miR-21*. The results of Pearson correlation analysis showed that the expression levels of *LncRNA CASC7* and *miR-21* in kidney tissue were positively correlated with renal fibrosis in diabetic nephropathy ( $r = 0.412, 0.371, P < 0.05$ ). **Conclusion** *LncRNA CASC7* can change the expression of *Wnt2b* and *SMAD7* by regulating downstream *miR-21*, thereby participating in the regulation of *Wnt2b* and *SMAD* pathways, and mediating the development of renal fibrosis in DN.

[KEY WORDS] Diabetic nephropathy; Renal fibrosis; *LncRNA CASC7*; *miR-21*; *Wnt2b*

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见最严重的并发症之一, 其结局为终末期肾病, 最终需要通过肾移植治疗。DN 进展与肾小管间质区域纤维化程度密切相关, 被认为是 DN 难以逆转无药可治的重要原因<sup>[1]</sup>。肾成纤维细胞和肾小管上皮细胞介导成纤维细胞转分化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 在肾纤维化中发挥重要作用, 抑制上皮细胞转分化可延缓 DM 肾脏纤维化及高糖诱导的肾小管上皮细胞纤维化<sup>[2]</sup>。因此, 研究肾小管间质通过 EMT 纤维化的分子机制, 可为 DN 的治疗提供依据。转化生长因子- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 是公认的致纤维化因子, 可诱导 EMT 的发生, 其中 *Wnt/ $\beta$ -catenin*、*SMAD7* 通路的激活在高糖诱导肾小管上皮细胞纤维化过程中存在诱导 EMT 作用<sup>[3]</sup>, 但具体作用机制尚未完全阐明。*miR-21* 靶向调控 *Wnt2b* 和 *SMAD7*, 已有研究证明 *miR-21/SMAD7* 分子海绵吸附可影响肾纤维化<sup>[4]</sup>。本团队结合前期 *miR-21* 调控肾纤维化作用, 对 *LncRNA* 与 *miR-21* 相互作用进行分析, 通过 hits clip 技术发现 *LncRNA CASC7* 与 *miR-21* 存在结合位点。基于此, 本研究以糖尿病肾病的非编码 RNA 调控机制为切入点, 探究 *LncRNA CASC7* 对下游 *miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 的影响, 揭示高糖条件下肾纤维化的发生发展机制, 为临床 DN 的治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

C57BLKS/J-Leprdb/db 小鼠购自南京大学动物研究所。*LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; *Wnt2b*、*SMAD7* 一抗购自北京 MDL 公司。Masson 染色套装购自中国 Servicebio 公司。

### 1.2 实验动物与分组

24 只 C57BLKS/J-Leprdb/db 小鼠饲养于武汉大学实验动物中心 SPF 动物房层流架 SPF 环境中, 保持 12 h 昼夜交替光照, 室温 ( $22 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 ( $55 \pm 5$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 保持隔音、空气层流过滤, 灭菌水和饲料供动物自由食用。24 只小鼠随机分为 3 组, 对照组 ( $n=8$ ): 普通饮食; 实验 1 组 ( $n=8$ ): 高糖、高脂、高胆固醇饮食喂养 8 周; 实验 2 组 ( $n=8$ ): 高糖、高脂、高胆固醇饮食喂养 8 周。本实验由武汉大学中南医院动物实验伦理委员会批准 (编号: WP20220292)。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 糖尿病肾病小鼠模型的建立

实验 1 组进行单侧肾切除术。术后 2 个月, 实验 1 组和实验 2 组小鼠采用腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 的方法建立糖尿病肾病动物模型, 按总重量比 (30 mg/kg) 算出每只小鼠所需的 STZ 量, 按 1% 的浓度加入 4 $^{\circ}\text{C}$  预冷的柠檬酸缓冲液中, 分批次快

速腹腔注射 STZ。注射完毕后,禁食 4 h 不禁水。4 h 后继续给予实验组小鼠高糖、高脂、高胆固醇饮食。对照组小鼠继续喂标准饲料。均保证饮水充足。分别于 3 d、1 周、2 周采血测 FBG,采血前不禁水,禁食 12 h 后经小鼠尾静脉采集后立即用血糖仪测量血糖,连续两次 FBG>7.0 mmol/L 的小鼠则认为造模成功。

### 1.3.2 HE 及 Masson 染色观察肾组织病理学改变与肾组织纤维化状况

3 组小鼠肾组织用 4% 多聚甲醛固定 48 h 后。常规行脱水、透明、浸蜡、包埋后。切成 5  $\mu\text{m}$  厚度石蜡切片,随后行贴片、脱蜡、水化、HE 染色及 Masson 染色和封片等步骤,在生物显微镜下阅片并拍照观察各组小鼠肾组织病理学改变与肾组织纤维化状况。结果判读<sup>[5]</sup>:每个切片选择 5 个区域,在任何区域计算间质纤维化病变的面积,并对纤维化程度进行评分:0 为完全无纤维化,1 为纤维化区域<25%,2 为纤维化区域 25%~50%,3 为纤维化区域>50%。

### 1.3.3 qRT-PCR 法检测各组肾组织中 *LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 表达水平

用 TRIzol 试剂提取各组大鼠肾脏组织中的总 RNA,用反转录试剂盒将总 RNA 反转录为 cDNA 文库,进行 qRT-PCR 检测。反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$  预变性 3 min,95 $^{\circ}\text{C}$  20 s,55 $^{\circ}\text{C}$  20 s,72 $^{\circ}\text{C}$  20 s,共 45 个循环。引物序列见表 1。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (*GAPDH*) 为内参,计算各组小鼠肾组织中 *LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 的相对表达量。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	序列(5'-3')
<i>CASC7</i>	F: AGAGTCCCGTGTGCCTAATAA
	R: ACTTTCGTGACAACATCAGC
<i>miR-21</i>	F: ACGTTGTGTAGCTTATCAGACTG
	R: AATGTTGTTCTCCACACTCTC
<i>Wnt2b</i>	F: AAACCCTGAAGAGCCCAAGCAATG
	R: AGAAAG-AGTGAAAGGAGACAGCAGTG
<i>SMAD7</i>	F: CGCGACGAAGAGAGTCTCGG
	R: GCTGGGGCTGCTCGCATAAG
<i>GAPDH</i>	F: ACTAGCGCTCACTGTTCTCTC
	R: CATGCCCCACTTGATTTTGG
<i>U6</i>	F: CGCTTCACGAATTTGCGTGTGCAT
	R: CTTCGGCAGCACATATACTAAAAT

### 1.3.4 Western blot 法检测 *Wnt2b* 和 *SMAD7* 的蛋白表达水平

配制电泳缓冲液与转膜缓冲液后,在转印夹板中依次放入海绵、滤纸、凝胶、PVDF 膜、滤纸、海

绵。将转膜槽放入 4 $^{\circ}\text{C}$  冰箱,转膜 120 min。转膜结束后取出 PVDF 膜,直接进行封闭。一抗孵育:用 5% BSA 的 TBS/T 稀释一抗(一抗有 *Wnt2b*、*SMAD7*),4 $^{\circ}\text{C}$  孵育过夜;漂洗后用 TBST 稀释 HRP 标记的二抗(1:1 000),室温孵育 1 小时;显影:将显色液均匀滴在 PVDF 膜上,确保显色液覆盖整张膜,在暗室内显影后拍照。

### 1.3.5 荧光素酶活性检测

报告质粒与 miRNA 共转染 24 h 后,用 PBS 轻柔洗两遍,加入 100 mL 新鲜配置的裂解液,摇床上裂解细胞 15 min;将细胞裂解液收集于 EP 管,4 $^{\circ}\text{C}$  12 000 rpm 离心(离心半径 15 cm)10 min,取 20 ml 上清于另一新 EP 管中备用,PCR 扩增含 *miR-21* 结合位点的 *CASC7* 的 3'UTR 序列,分别构建 *CASC7* 野生型质粒和突变型质粒。双荧光素酶报告基因检测分析仪检测荧光素酶活性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS Statistics 21 统计学软件进行分析。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用单因素方差分析。采用 Pearson 相关性分析肾组织中 *LncRNA CASC7* 和 *miR-21* 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化之间的关系,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 各组小鼠肾组织的病理学表现与纤维化程度

HE 染色中观察到实验 1 组与实验 2 组小鼠肾小球肥大,系膜细胞及系膜基质增生,肾小管上皮细胞空泡变性。对照组大鼠肾小球、肾小管及系膜基质未见明显病理变化。见图 1。



图 1 各组小鼠肾组织 HE 染色结果 (HE,  $\times 200$ )

Figure 1 HE staining results of kidney tissues of mice in each group (HE,  $\times 200$ )

Masson 染色中观察到实验 1 组与实验 2 组小鼠肾组织存在炎性细胞浸润、肾小管萎缩,肾小球、小管及间质出现大量蓝色胶原纤维与间质纤维化。肾组织纤维化评分:实验 1 组( $2.87 \pm 0.66$  分) $>$ 实验 2 组( $2.17 \pm 0.62$  分) $>$ 对照组( $0.57 \pm 0.14$  分)( $P < 0.05$ )。见图 2。

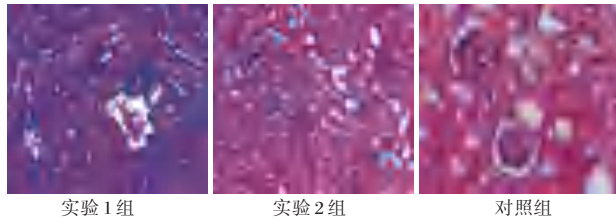


图2 各组小鼠肾组织Masson染色结果(Masson, ×400)

Figure 2 Results of Masson staining of mouse kidney tissue in each group (Masson, ×400)

## 2.2 各组肾组织中 *LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 表达水平

*LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 表达水平: 实验1组>实验2组>对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 各组肾组织中 *LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the expression levels of *LncRNA CASC7*, *miR-21*, *Wnt2b* and *SMAD7* in renal tissue of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	<i>LncRNA CASC7</i>	<i>miR-21</i>	<i>Wnt2b</i>	<i>SMAD7</i>
实验1组	8	0.32±0.10 <sup>ab</sup>	1.86±0.47 <sup>ab</sup>	1.48±0.26 <sup>ab</sup>	0.89±0.15 <sup>ab</sup>
实验2组	8	0.24±0.07 <sup>a</sup>	1.42±0.41 <sup>a</sup>	1.22±0.32 <sup>a</sup>	0.69±0.13 <sup>a</sup>
对照组	8	0.15±0.04	0.64±0.37	0.35±0.04	0.21±0.04
<i>F</i> 值		10.521	17.421	48.984	71.493
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与实验2组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.3 *Wnt2b* 和 *SMAD7* 的蛋白表达水平

与对照组相比, 实验1组和实验2组 *Wnt2b* 和 *SMAD7* 蛋白表达均升高, 且实验1组高于实验2组( $P<0.05$ )。见图3。

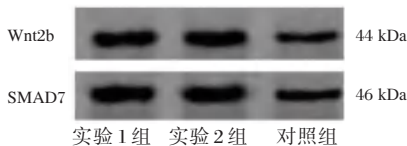


图3 各组 *Wnt2b* 和 *SMAD7* 的蛋白表达情况

Figure 3 Protein expression of *Wnt2b* and *SMAD7* in each group

## 2.4 *LncRNA CASC7* 与 *miR-21* 的靶向关系验证

*miR-21* 可降低 *LncRNA CASC7* 的荧光素酶活性( $P<0.05$ ), 而对 *LncRNA CASC7-MUT* 的荧光素酶无显著影响( $P>0.05$ ), 表明 *LncRNA CASC7* 可与 *miR-21* 靶向结合。见表3。

## 2.5 肾组织中 *LncRNA CASC7* 和 *miR-21* 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化的相关性

Pearson 相关性分析结果显示, 肾组织中

表3 各组荧光素酶活性检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 The detection results of luciferase activity in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	<i>CASC7-WT</i>	<i>CASC7-MUT</i>
实验1组	8	0.37±0.06 <sup>ab</sup>	0.96±0.11
实验2组	8	0.45±0.09 <sup>a</sup>	0.98±0.09
对照组	8	1.04±0.07	1.02±0.06
<i>F</i> 值		193.590	1.445
<i>P</i> 值		<0.001	0.258

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与实验2组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ 。

*LncRNA CASC7* 和 *miR-21* 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化呈正相关( $r=0.412$ 、 $0.371$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。

## 3 讨论

*miRNA* 在与其目标基因 3' 非编码区域结合后, 通过诱导 mRNA 退化和(或)抑制 mRNA 蛋白质合成, 负调控目标基因的表达。越来越多的证据表明, *miRNA* 的调节不力可能与 DN 的发病机制和发展有关<sup>[6]</sup>。本研究着重探讨了 *LncRNA CASC7/miR-21/Wnt2b* 轴对 DN 进展的调控, 旨在丰富 DN 发病分子机制的理论, 为临床 DN 疾病的诊治提供更多潜在的生物学标志物。

本研究中采用 db/db 小鼠构建 DN 模型, 该基因缺陷小鼠与人类 DN 表现出相似的特征, 出现肾组织炎性浸润、肾小管萎缩与间质纤维化等, 8 周龄的 db/db 小鼠经高糖脂喂养可发展至 DN 的早期阶段<sup>[7]</sup>。实验首先证实了 *LncRNA CASC7*、*miR-21*、*Wnt2b*、*SMAD7* 表达水平在 DN 模型小鼠中表达上升, 表明 *LncRNA CASC7*、*miR-21* 可能与 DN 的发生发展密切相关。长期高血糖水平可诱发细胞炎症与纤维化, 而炎症反应和纤维化是肾炎的主要病理表型, 是导致肾功能障碍的重要因素<sup>[8]</sup>。因此本研究中肾组织纤维化评分由高到低依次为实验1组、实验2组、对照组, 说明随着糖尿病肾病进展, 肾纤维化程度可能会逐渐加重。陈桐等<sup>[9]</sup>的研究表明, 随着 DN 分级的进展, 患者 24 h 尿蛋白量逐渐增多, 血清 *LncRNA GAS5* 与 *miR-21* 的表达也上调。

为了验证 *LncRNA CASC7* 调控的下游靶分子, 随后研究中验证了 *LncRNA CASC7* 与 *miR-21* 的非编码区域存在靶向结合位点, 荧光素酶报告表明 *LncRNA CASC7* 可与 *miR-21* 靶向结合。同时通过 western blot 检测与 Pearson 相关性分析发现与对照组相比, 实验1组和实验2组 *Wnt2b* 和 *SMAD7*

蛋白表达均升高,且实验1组高于实验2组,Pearson相关性分析结果显示,肾组织中 *LncRNA CASC7* 和 *miR-21* 的表达水平与糖尿病肾病肾纤维化呈正相关。本项目于前期研究中发现,*miR-21* 在糖尿病肾病患者及糖尿病肾病纤维化动物模型的肾小管间质区高表达;TGF- $\beta$ 1可上调 *miR-21* 表达,后者进一步诱导细胞外基质、促纤维化基因的表达;*miR-21* 靶向调控 *WNT2B* 和 *SMAD7*,已证明 *miR-21/SMAD7* 分子海绵吸附可影响肾 EMT 及纤维化进程。慢性肾衰竭研究中 Chen 等<sup>[10]</sup> *LncRNA LINC00667* 下调可通过 *miR-19b-3p/CTGF* 信号通路促进肾小管上皮细胞的增殖并改善肾纤维化。Zhou 等<sup>[11]</sup> 确定丹皮酚通过 *LncRNA HOTAIR/miR-124/Notch1* 轴调控细胞迁移及 EMT,进而影响肾间质纤维化。在 DN 中,*LncRNA-MALAT1* 通过分子海绵作用结合 *miR-145*,调节高糖诱导的 EMT 和纤维化<sup>[12]</sup>。*LncRNA CASC7* 通过分子海绵机制,结合 *miR-21*,进而调控 *Wnt/ $\beta$ -catenin*、*Smad* 通路参与 EMT 的发生。向珈谊等<sup>[13]</sup> 的研究中,糖尿病大鼠肾组织中 *miR-21* 表达水平显著升高、TGF- $\beta$ 1 和 FN 蛋白表达增多;高糖培养的大鼠肾小管上皮细胞中抑制 *miR-21* 可降低 FN 蛋白表达减缓纤维化的发展。这些结果均证实 *miR-21* 参与 DN 肾纤维化的发生发展,而抑制 *miR-21* 可延缓肾脏纤维化。

综合上述,*LncRNA CASC7* 可通过调控下游 *miR-21* 改变 *Wnt2b*、*SMAD7* 的表达,从而参与调控 *Wnt2b*、*SMAD* 通路,并介导 DN 肾纤维化的发展,为临床 DN 的治疗提供新的思路。

## 参考文献

- [1] 敖雅慧,曹文富. 糖尿病肾病肾纤维化发病机制及治疗研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2022,38(2):326-331.
- [2] 孙晓婷,邹春林. 上皮间质转化在糖尿病肾病肾间质纤维化中的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016,24(7):655-661.
- [3] Wang M, Chen DQ, Chen L, et al. Novel inhibitors of the cellular RAS components, Poricoic acids, target Smad3 phosphorylation and Wnt/B-catenin pathway against renal fibrosis [J]. Br J Pharmacol, 2018, 175(10):1384-1395.
- [4] Fan Y, Zhao X, Ma J, et al. LncRNA GAS5 Competitively Combined With miR - 21 Regulates PTEN and Influences EMT of Peritoneal Mesothelial Cells via Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. Front Physiol [J]. 2021, 12:654951.
- [5] 钟建,赵宁博,刘朝业,等. 益肾活血方通过 miR-126/VEGF-Notch 信号通路改善肾纤维化[J]. 中华危重病急救医学, 2018,30(10):991-995.
- [6] 张秀云,侯凤英,刘美,等. 糖尿病肾病患者外周血 LncRNA PACER 表达与炎症反应及肾功能进展的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7):1229-1232.
- [7] Shibusawa R, Yamada E, Okada S, et al. Dapagliflozin rescues endoplasmic Reticulumstress - mediated cell death [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):9887.
- [8] Yao H, Zhang N, Zhang W, et al. Discovery of a coumarin derivative as Nrf2activator mitigating oxidative stress and fibrosis in mesangial cells under high glucose [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020,30(20):127490.
- [9] 陈桐,范秋灵,崔靖彬,等. 糖尿病和糖尿病肾病患者血清 LncRNA GAS5/miR-21 的诊断效能[J]. 中华肾脏病杂志, 2017,33(12):906-913.
- [10] Chen W, Zhou ZQ, Ren YQ, et al. Effects of long non-coding RNA LINC00667 on renal tubular epithelial cell proliferation, apoptosis and renal fibrosis via the miR - 19b - 3p/ LINC00667/CTGF signaling pathway in chronic renal failure [J]. Cell Signal, 2019, 54:102-114.
- [11] Zhou H, Qiu ZZ, Yu ZH, et al. Paeonol reverses promoting effect of the HOTAIR/miR-124/Notch1 axis on renal interstitial fibrosis in a rat model [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 14351-14363.
- [12] Liu B, Qiang L, Wang GD, et al. LncRNA MALATI facilitates high glucose induced endothelial to mesenchymal transition and fibrosis via targeting miR-145/ZEB2 axis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23:3478-3486.
- [13] 向珈谊,张会芳,梁露群,等. miR-21 通过下调 PPAR- $\alpha$  参与脂质代谢紊乱并促进糖尿病大鼠肾组织及肾小管上皮细胞纤维化病变[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(10): 1858-1867.
- [17] 吕纯芳,吴健虹,卢留珠,等. 国产实时荧光定量 PCR 试剂与 GeneXpert MTB/RIF 检测结核分枝杆菌的对比分析[J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(1):60-65.
- [18] 潘育文,肖海浩,汤春梅,等. 不同病原学检测方法对肺结核复治确诊的价值分析[J]. 现代医院, 2021, 21(6):975-978.
- [19] 王静,刘立宾,岳永宁,等. TB-SAT 检测支气管肺泡灌洗液诊断肺结核的价值研究[J]. 预防医学, 2018, 30(4): 429-431.
- [20] 许蕴怡,蔡杏珊,谭耀驹,等. SAT 技术检测结核杆菌 rRNA 对肺结核的快速诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2):297-300.
- [21] 陈廷宪,黄祖军,陈勇毅. 支气管肺泡灌洗液结核杆菌检测联合 T-SPOT.TB 试验诊断菌阴肺结核的价值研究[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(9):5-7.

(上接第 59 页)



# 血清 NLR、TK1 与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性

杜炜玮 陈伟霞 马纯政\*

**【摘要】** **目的** 分析血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、胸苷激酶1(TK1)与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性。**方法** 收集2019年6月至2021年6月河南省中医院肿瘤内科收治的118例晚期胃癌患者作为研究对象。入院当天,检测患者血清NLR、TK1水平,所有患者接受化疗放疗配合健脾扶正汤治疗,随访1年,记录患者存活情况,将存活患者纳入预后良好组,病死患者纳入预后不良组。比较两组一般资料及血清NLR、TK1水平,分析血清NLR、TK1水平与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性,评估血清NLR、TK1水平对晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的预测价值。**结果** 118例晚期胃癌患者经随访发现,预后不良患者30例,占25.42%,预后良好患者88例,占74.57%;预后不良组血清NLR、TK1水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $t=6.824、11.624, P<0.05$ );Logistic回归分析结果显示,血清NLR、TK1水平过量表达均是胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后不良的独立危险因素( $OR>1, P<0.05$ );绘制ROC曲线图显示,血清NLR+TK1预测胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的AUC为0.838,敏感度为0.933,特异度为0.977。**结论** 血清NLR、TK1水平升高与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后不良有关,临床可通过检测血清NLR、TK1水平预测患者预后情况。

**【关键词】** 晚期胃癌;健脾扶正汤;血清中性粒细胞与淋巴细胞比值;胸苷激酶1

## Correlation between the levels of serum NLR, TK1 and prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction

DU Weiwei, CHEN Weixia, MA Chunzheng\*

[The Second Tumor Area, Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou, Henan, China, 450002]

**【ABSTRACT】** **Objective** To analyze the correlation between serum neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), thymidine kinase 1 (TK1) and prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction. **Methods** A total of 118 patients with advanced gastric cancer who were admitted to the Department of Oncology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2019 to June 2021 were collected as research subjects. On the day of admission, the serum NLR and TK1 levels of the patients were detected. All patients received chemotherapy and radiotherapy combined with Jianpi Fuzheng decoction. The patients were followed up for 1 year, and the survival of the patients was recorded. The surviving patients were included in the good prognosis group, and the dead patients were included in the poor prognosis group. The general data and serum NLR and TK1 levels of the two groups were compared, the correlation between serum NLR and TK1 levels and the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction was analyzed, and the prediction of serum NLR and TK1 levels on the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction was evaluated. **Results** Among 118 patients with advanced gastric cancer, 30 patients with poor prognosis accounted for 25.42%, and 88 patients with good prognosis accounted for 74.57%. The levels of serum NLR and TK1 in the poor prognosis

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2019JDZX025)

作者单位:河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)肿瘤二区,河南,郑州450002

\*通信作者:马纯政, E-mail: mchzh666@126.com

group were higher than those in the good prognosis group ( $t=6.824, 11.624, P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that overexpression of serum NLR and TK1 levels were independent risk factors for poor prognosis in patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction ( $OR>1, P<0.05$ ). The ROC curve plot showed that the AUC of serum NLR + TK1 in predicting the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction was 0.838, the sensitivity was 0.933, and the specificity was 0.977. **Conclusion** The increase of serum NLR and TK1 levels is related to the poor prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction. Clinically, serum NLR and TK1 levels can be used to predict the prognosis of patients.

[**KEY WORDS**] Advanced gastric cancer; Jianpi Fuzheng Decoction; Serum neutrophil to lymphocyte ratio; Thymidine kinase 1

在我国,胃癌是第2大恶性肿瘤,发病率、复发率以及死亡率均高,据估计,2015年我国新增胃癌670 000多人,占全球胃癌新发病总数的41%<sup>[1]</sup>。化疗是胃癌常见的治疗手段,能杀灭癌细胞并能抑制肿瘤的生长,同时会对正常细胞造成有一定的损伤,特别是对造血细胞和胃粘膜细胞有很大的杀伤作用,还导致造血功能障碍、免疫功能低下、胃肠功能紊乱等不良反应<sup>[2]</sup>。近年来,随着中国传统医学的不断深入,越来越多将中药应用到晚期胃癌的治疗中。根据中医的理论,晚期胃癌患者在接受放、化疗后,机体的免疫力会下降、出现脾胃气虚、厌食、腹部胀痛等症状<sup>[3]</sup>。中药治疗对提高晚期胃癌患者的免疫功能和改善生活质量有一定作用,并且副作用小。健脾扶正汤具有燥湿和中、益气健脾的功效,对调节机体免疫力、改善胃肠功能有较好的作用。借此,本研究通过探讨血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、胸苷激酶1(Thymidinekinase1, TK1)与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性,从而为晚期胃癌患者的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2019年6月至2021年6月河南省中医院肿瘤内科收治的118例晚期胃癌患者作为研究对象。纳入标准:①符合晚期胃癌诊疗规范(2018年版)<sup>[4]</sup>中的晚期胃癌诊断标准,并根据影像学和胃组织病理学诊断为晚期胃癌,临床分期为Ⅳ期;②Karnofsky功能状态评分<sup>[5]</sup>>60分,预期存活时间为3个月以上;③肝脏和肾脏功能均无异常;④首诊,治疗依从性良好,能定期接受随访;⑤患者及家属知情同意本研究。排除标准:①有其它恶性肿瘤的患者;②有其它消化系统疾病的患者;

③有神经病变的患者;④有凝血障碍的患者;⑤入院前接受手术、放化疗及其他化疗的患者。本研究经医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

患者给予化放疗等治疗基础上联合健脾扶正汤治疗,组方:黄芪30g,党参15g,白术15g,茯苓15g,枳壳15g,陈皮10g,法半夏15g,薏苡仁30g,竹茹20g,石斛15g,女贞子20g,甘草6g。水煎服,早晚各服用1次,持续治疗1个疗程,21d为1疗程。

#### 1.2.2 资料收集方法

采用医院自制晚期胃癌基本信息问卷调查患者基本资料,包括性别、年龄、高血压史、糖尿病史、冠心病史、原发肿瘤分期[T分期(T<sub>1</sub>期~T<sub>2</sub>期、T<sub>3</sub>期~T<sub>4</sub>期)]、病灶部位(贲门癌、胃体癌)、病理分化程度(低、中、高分化)、病理分型(肠型、弥漫性、混合型)、肿瘤直径(≥3cm、<3cm)。

#### 1.2.3 实验室指标检测方法

入院当天,取患者清晨空腹血5mL,使用低温高速离心机以3 000 r/min的速度离心10 min(离心半径10cm),取上层血清,置于冰箱冷藏备用,采用血液系统分析仪器(生产厂家:杭州精密仪器公司,型号:sysmex/XN1000型)检测中性粒细胞、淋巴细胞,计算NLR。采用全自动生化分析仪(生产厂家:日本日立,型号:7600型)及配套试剂盒,应用化学发光法检测血清TK1。

#### 1.2.4 随访及分组方法

经治疗后电话随访1年,记录患者生存情况,将随访期间将存活患者纳入预后良好组,病死患者纳入预后不良组。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。采用

$n(\%)$ 表述计数资料,采用 $\chi^2$ 检验;采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表述计量资料,独立样本 $t$ 检验,采用Logistics回归分析血清NLR、TK1水平对胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后不良的独立危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NLR、TK1水平预测胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的预测效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访情况

118例晚期胃癌患者经随访发现,预后不良患者30例,占25.42%,预后良好患者88例,占74.57%。

### 2.2 不同预后情况胃癌晚期患者基线资料及实验室指标比较

预后不良组血清NLR、TK1水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 不同预后情况胃癌晚期患者基线资料及实验室指标比较 [ $n(\%), (\bar{x}\pm s)$ ]

项目	预后不良组 ( $n=30$ )	预后良好组 ( $n=88$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				
男	16(53.33)	48(54.54)	0.013	0.908
女	14(46.67)	40(45.46)		
年龄[岁]	53.98 $\pm$ 4.63	55.53 $\pm$ 4.82	1.536	0.127
有高血压史	15(50.00)	47(53.40)	0.104	0.746
有糖尿病史	10(33.33)	25(28.40)	0.260	0.610
有冠心病史	7(23.33)	12(13.63)	0.922	0.336
T分期				
T1~T2	13(43.33)	25(28.40)	2.282	0.130
T3~T4	17(56.67)	63(71.60)		
病灶部位				
贲门癌	13(43.33)	42(47.72)	1.945	0.163
胃体癌	17(56.67)	46(52.28)		
病理分化程度				
高分化	6(20.01)	15(16.83)	2.560	0.278
中分化	5(16.66)	28(31.81)		
低分化	19(63.33)	45(51.36)		
病理分型				
肠型	24(80.00)	66(75.00)	0.344	0.841
弥漫性	3(10.00)	12(12.00)		
混合型	3(10.00)	10(13.00)		
肿瘤直径				
$\geq 3$ cm	20(66.67)	45(51.13)	2.181	0.139
$< 3$ cm	10(33.33)	43(48.87)		
入院时血清NLR	2.72 $\pm$ 0.67	1.89 $\pm$ 0.54	6.824	0.000
入院时血清TK1(pmol/mL)	105.84 $\pm$ 10.08	83.51 $\pm$ 8.73	11.624	0.000

### 2.3 血清NLR、TK1水平对胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的影响 Logistic 回归分析

将血清NLR、TK1作为协变量,将胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后情况作为因变量(1=预后不良,0=预后良好),行Logistic回归分析,结果显示,血清NLR、TK1水平过量表达均是胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后不良的独立危险因素( $OR>1, P<0.05$ )。见表2。

表2 血清NLR、TK1水平对胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的影响 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	$S\cdot E$ 值	Wals值	OR值	95% CI	$P$ 值
入院时血清NLR	2.653	0.832	10.180	14.197	2.782~72.439	0.001
入院时血清TK1(pmol/mL)	0.271	0.063	18.486	1.312	1.159~1.484	0.000

### 2.4 血清NLR、TK1水平预测胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的效能分析

将晚期胃癌患者血清NLR、TK1水平分别作为检验变量,生存情况作为状态变量(2=死亡,0=生存),绘制ROC曲线,结果显示,血清NLR+TK1预测胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的AUC为0.838,敏感度为0.933,特异度为0.977。见表3、图1。

表3 血清NLR、TK1水平预测胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后的效能分析

Table 3 Efficacy analysis of serum NLR and TK1 levels in predicting the prognosis of patients with advanced gastric cancer treated with Jianpi Fuzheng Decoction

因素	AUC	最佳截断值	敏感度	特异度	95% CI	$P$ 值
入院时血清NLR	0.838	2.015	0.867	0.705	0.763~0.912	0.000
入院时血清TK1(pmol/mL)	0.952	95.765	0.833	0.955	0.911~0.993	0.000
血清NLR+TK1	0.977		0.933	0.977	0.949~1.000	0.000

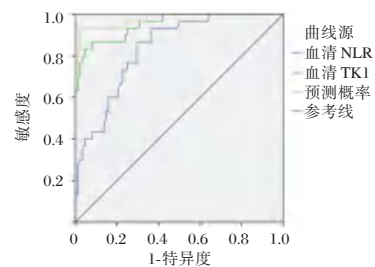


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curves

### 3 讨论

胃癌是世界范围内的恶性肿瘤之一,全球每年新增确诊病例约95万例,死亡病例约72万例,对人体健康和生命构成重大威胁<sup>[6]</sup>。晚期胃癌患者预后相对较差,免疫功能低下,在接受放、化疗的过程中,通常会出现免疫失调情况,因此,增强机体免疫力,是提高化疗效果和预后的关键。经中医临床实践,健脾扶正汤对提高晚期胃癌患者的免疫力及生存质量有一定作用<sup>[7]</sup>。健脾扶正汤虽有一定效果,但仍有预后不良事件发生。故此,寻找些可靠、经济、易检测的检测指标对晚期胃癌的临床治疗尤为重要。

血清NLR水平基于机体中性粒细胞记忆淋巴细胞数量,反映机体免疫应答情况,与肿瘤、感染、自身免疫疾病等相关<sup>[8]</sup>。相关文献报道,炎症因子对肿瘤细胞增殖、近器官侵犯、远处转移、抑制细胞免疫、凋亡等具有重要促进作用<sup>[9]</sup>。嗜中性粒细胞能分泌多种促肿瘤生长因子,如:血管内皮生长因子、金属基质蛋白9等,并能使其它炎症细胞聚集,进而促进肿瘤组织的发生和发展<sup>[10]</sup>。淋巴细胞是一种重要的肿瘤抑制因子,在检测肿瘤细胞学中起重要作用,恶性肿瘤患者会出现免疫失调,主要表现为淋巴细胞亚群发生改变<sup>[11]</sup>。既往研究显示,通过Janus激酶(JAK)和转录活化因子3(STAT3)信号途径,促使胃癌中的嗜酸性粒细胞发生活化,使其表达高水平的细胞程序性死亡-配体1(PD-L1),抑制T淋巴细胞的免疫应答,从而在机体内促进胃癌的生长与发展<sup>[12]</sup>。NLR升高是术前胃癌预后不良潜在指标,还是转移性晚期胃癌生存较差的客观指标之一,与本研究结果相一致<sup>[13]</sup>。TK1能促进细胞的分裂和增殖,TK1在血清中的表达与肿瘤细胞的增殖有较大的相关性。徐绮华等<sup>[14]</sup>研究显示,胃癌患者组织中TK1阳性表达占比显著高于胃良性病变组织。周恕敏等<sup>[15]</sup>通过分析TK1在胃癌和正常组织中的表达水平,结果显示,TK1在胃癌中的表达比正常的组织要高。

本研究探讨了血清NLR、TK1与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后的相关性,发现仍有25.42%患者预后不良。进一步分析发现,预后不良组血清NLR、TK1水平均高于预后良好组,血清NLR、TK1水平过量表达均是胃癌晚期患者健脾扶正汤治疗预后不良的独立危险因素。绘制ROC曲线图显示,血清NLR+TK1预测胃癌晚期患者健脾扶正汤

治疗预后的AUC为0.838,敏感度为0.933,特异度为0.977,均高于单独检测,提示血清NLR、TK1在诊断晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后中具有较高的诊断效能。血清NLR、TK1水平越低,晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后越好,病死率越低。

综上所述,血清NLR、TK1水平升高与晚期胃癌患者健脾扶正汤治疗预后不良有关,临床可通过检测血清NLR、TK1水平预测患者预后情况,对辅助诊断等具有重要的意义。

### 参考文献

- [1] 王童博,周红,张晓杰,等.新辅助治疗胃癌病理完全缓解的影响因素及预后分析[J].中国医学科学院学报,2021,43(4):571-578.
- [2] 曹玮,潘玉真,朱颖,等.小柴胡汤加味联合情志干预治疗胃癌临床研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(6):173-176.
- [3] 施灵恩.健脾扶正汤对晚期胃癌患者治疗效果及生活质量的影响[J].中国社区医师,2019,35(6):104-105.
- [4] 胃癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [5] 伍旭明,章煌杰,许亚萍,等.健脾消癌方联合mFOLFOX6化疗对胃癌患者增效减毒及肿瘤标志物的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(6):1435-1438.
- [6] 杜记涛,曹建,赵稳,等.血清miR-135、miR-601、CA72-4及CA19-9的表达水平与胃癌诊断的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(1):111-114.
- [7] 谢晓琴.《肿瘤病中医证治丛书:胃癌中医证治》出版:胃癌患者健脾扶正汤治疗的有效性以及对患者不良反应发生与QOL评分的影响[J].介入放射学杂志,2021,30(5):539.
- [8] 崔佳丽,刘秀珍,任晋峰,等.邯郸地区EB病毒感染儿童外周血PLR、NLR水平与EB病毒载量相关性研究[J].华南预防医学,2021,47(8):1096-1098.
- [9] 卢文超,陈妍,刘茜茜,等.中性粒细胞-淋巴细胞比与晚期胃癌预后的关系[J].右江民族医学院学报,2020,42(6):735-741.
- [10] 张强,徐亮.术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对胃肠间质瘤预后的Meta分析[J].中国免疫学杂志,2019,35(1):84-87.
- [11] 刘抒玉,张征宇.扶正散结合剂联合化疗对胃癌患者中医证候、肿瘤标志物及免疫功能的影响[J].河北中医,2020,42(3):402-406.
- [12] 胡月,程岚卿,王弦,等.化生性乳腺癌免疫微环境中中性粒细胞浸润和PD-L1表达及临床病理意义[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(9):1026-1031.
- [13] 李美,赵峰,俞婷.中性粒细胞/淋巴细胞比率与转移性胃癌患者预后的关系[J].天津医药,2020,48(11):1079-1082.
- [14] 徐绮华,林秀强,胡斌.胸苷激酶1在胃癌诊断及预后评估中的意义[J].广东医科大学学报,2021,39(3):340-343.
- [15] 周恕敏,罗悦琼,徐岩鹰.胃充盈超声造影联合血清胸苷激酶-1用于老年胃癌术前分期诊断的应用价值[J].中国医学装备,2021,18(9):79-83.

# 终末期心力衰竭患者药物治疗后 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平变化

林仕钦\* 卓剑 李伟

**[摘要]** **目的** 研究心脉隆注射液联合环磷腺苷葡胺治疗终末期心力衰竭患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)及血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平变化情况。**方法** 收集 2019 年 2 月至 2020 年 12 月海南省万宁市人民医院收治的 208 例终末期心力衰竭患者的临床资料。根据不同治疗方案分为单一组( $n=102$  例,环磷腺苷葡胺)与联合组( $n=106$  例,心脉隆注射液联合环磷腺苷葡胺)。比较两组临床疗效、心功能指标[左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室射血分数(LVEF)、ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP]及不良反应发生率。**结果** 联合组治疗后总有效率为 94.34%,显著高于单一组的 76.47%,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组 LVEDD、LVESD 及 ICAM-1、NGAL、NT-proBNP 均较治疗前下降,LVEF 均较治疗前上升,且联合组 LVEDD、LVESD 及 ICAM-1、NGAL、NT-proBNP 均低于单一组,LVEF 高于单一组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。联合组不良反应总发生率为 11.32%,单一组不良反应总发生率为 9.80%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 心脉隆注射液联合环磷腺苷葡胺治疗终末期心力衰竭患者的疗效确切,可有效改善患者心功能,且具有较高的安全性。

**[关键词]** 心脉隆注射液;环磷腺苷葡胺;终末期心力衰竭;心功能指标

## Changes of ICAM-1, NGAL and NT-proBNP levels in patients with end-stage heart failure after drug treatment

LIN Shiqin\*, ZHUO Jian, LI Wei

(Department of Emergency ICU, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan, China, 571500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the changes in neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients with end-stage heart failure treated with Xinmailong injection combined with meglumine adenosine cyclophosphate. **Methods** The clinical data of 208 patients with end-stage heart failure admitted to Wanning People's Hospital of Hainan Province from February 2019 to December 2020 were collected. According to different treatment plans, they were divided into a single group ( $n=102$  cases, meglumine adenosine cyclophosphate) and a combined group ( $n=106$  cases, Xinmailong injection combined with meglumine adenosine cyclophosphate). The clinical efficacy and cardiac function indexes [Left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), and left ventricular ejection fraction (LVEF), ICAM-1, NGAL and NT-proBNP] and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group after treatment was 94.34%, which was significantly higher than that of the single group (76.47%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, LVEDD, LVESD, ICAM-1, NGAL, and NT-proBNP in both groups decreased compared with those before treatment, and LVEF increased compared with those before treatment, and the LVEDD,

基金项目:海南省科技计划项目(2019wnkj23)

作者单位:海南省万宁市人民医院急诊 ICU,海南,万宁 571500

\*通信作者:林仕钦, E-mail:ling08985525@163.com

LVESD, ICAM-1, NGAL and NT-proBNP in the combined group were lower than those before treatment. In the single group, the LVEF was higher than that in the single group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the combined group was 11.32%, and that in the single group was 9.80%, the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Xinmailong injection combined with meglumine adenosine cyclophosphate has a definite curative effect in the treatment of patients with end-stage heart failure, can effectively improve the heart function of patients with high safety.

**[KEY WORDS]** Xinmailong injection; Meglumine adenosine cyclophosphate; End-stage heart failure; Heart function index

心衰可分为前心衰、前临床心衰、临床心衰及难治性终末期四个阶段,以难治性终末期死亡率最高<sup>[1-2]</sup>。心脉隆注射液属于一种中药制剂,是临床辅助治疗心衰的常用药物,可有效改善患者心功能、临床症状<sup>[3]</sup>。环磷腺苷葡胺属于非洋地黄类强心剂,具有改善心脏泵血功能、增强心肌收缩的作用。在评估心衰患者疗效、预后效果方面,临床多采用中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、细胞间黏附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及血浆N末端脑钠肽前体(plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)等心功能指标,上述因子水平表达异常时可诱发或加重心肌炎症,导致心肌细胞损伤,故通过检测上述因子水平可有效评估心衰患者预后效果<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨上述两种药物联合治疗终末期心力衰竭患者疗效,分析其心功能指标 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平变化情况。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2019 年 2 月至 2020 年 12 月海南省万宁市人民医院收治的 208 例终末期心力衰竭患者的临床资料。纳入标准:①均符合终末期心力衰竭的相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床病例资料齐全;③无恶性肿瘤疾病;④血糖、尿常规正常;⑤受试者或家属已签署知情同意书。排除标准:①对本研究使

用药物过敏者;②合并凝血功能障碍者;③合并自身免疫学疾病者;④合并心、肝、肾疾病者。

遵循医嘱,根据不同治疗方案将 208 例患者分为单一组( $n=102$ 例)与联合组( $n=106$ 例),两组基础资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

单一组给予环磷腺苷葡胺(瑞阳制药有限公司,国药准字 H20052316)静脉注射治疗,单次注射 180 mg,1 次/d。联合组在对照组基础上联合心脉隆注射液(云南腾药制药股份有限公司,国药准字 Z20060443,规格 2 mL:100 mg),50 mL 生理盐水+5 mg/kg 此药微泵注入(25 mL/1 h)2 次/d。两组疗程均为 10 d。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 临床疗效

疗效评估<sup>[6]</sup>:显效为胸闷、气短、肺部湿啰音、下肢水肿等临床症状、体征完全消失或症状积分减少 $\geq 70\%$ ,心功能提升 2 级;有效为症状、体征明显好转,症候积分减少 $\geq 30\%$ ,心功能提升 1 级;无效为症状、体征无改变或加重,症候积分减少 $< 30$ 分。总有效率= $[(\text{显效}+\text{有效})/\text{总例数}]\times 100\%$ 。

#### 1.3.2 心功能指标

检测指标包括左心室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(Left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室射血分数(Left ventricular ejection

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

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

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	平均病程(年)	心功能分级		原发病		
					Ⅲ	Ⅳ	冠心病	高血压	心肌病
联合组	106	56/50	62.72±3.71	3.01±1.11	62(58.49)	44(41.51)	44(41.51)	32(30.19)	30(28.30)
单一组	102	58/44	61.89±3.69	2.68±0.92	62(60.78)	40(39.22)	46(45.10)	32(31.37)	24(23.53)
$\chi^2/t$ 值		0.341	1.617	1.617	0.114		0.634		
P值		0.559	0.107	0.107	0.736		0.728		

fraction, LVEF)、ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP。检测方法:①采用彩色多普勒超声仪在治疗前后分别检测 LVEDD、LVESD 及 LVEF。所有数据均由同一医师测量。②于治疗前后清晨空腹抽取两组患者 5 mL 外周静脉血,于 4℃离心机进行离心,离心半径 10 cm,3 000 r/min 10 min 后留取上层血清,立即送检或-20℃低温保存待检。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平,试剂盒均购自上海森雄科技实业有限公司,详细步骤严格按照说明书执行。

### 1.3.3 不良反应

记录并观察治疗过程中患者不良反应情况,如恶心呕吐、白细胞上升、皮肤瘙痒等。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较行  $t$  检验;计数资料采用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

联合组总有效率为 94.34%,单一组为 76.47%,明显低于联合组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 两组治疗前后 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较

治疗后,两组 LVEDD、LVESD 均较治疗前下降,LVEF 均较治疗前上升,且联合组 LVEDD、

表 2 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
联合组	106	82(77.36)	18(16.98)	6(5.66)	100(94.34)
单一组	102	62(60.78)	16(15.69)	24(23.53)	78(76.47)
$\chi^2$ 值					13.447
$P$ 值					<0.001

LVESD 均低于单一组,LVEF 高于单一组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 两组治疗前后 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平比较

治疗后,两组 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 均较治疗前减低,以联合组下降更为明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 5 两组不良反应发生情况 [ $n(\%)$ ]

Table 5 The occurrence of adverse reactions in the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	恶心呕吐	心悸	白细胞上升	皮肤瘙痒	合计
联合组	106	4(3.77)	2(1.89)	0(0.00)	6(5.66)	12(11.32)
单一组	102	2(1.96)	2(1.96)	2(1.96)	4(3.92)	10(9.80)
$\chi^2$ 值						0.126
$P$ 值						0.722

### 2.4 两组不良反应发生情况比较

联合组不良反应总发生率为 11.32%,单一组不良反应总发生率为 9.80%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。两组不良反应均经减慢滴速、止痒等对症处理后均缓解或好转,后续用药未再发生。

表 3 两组治疗前后 LVEDD、LVESD 及 LVEF 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of LVEDD, LVESD and LVEF between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		LVEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	106	61.92±4.76	49.87±2.41 <sup>a</sup>	50.52±4.71	40.26±2.19 <sup>a</sup>	44.81±1.76	52.19±3.09 <sup>a</sup>
单一组	102	61.53±4.98	55.69±3.47 <sup>a</sup>	49.68±4.52	45.71±3.11 <sup>a</sup>	45.09±2.19	48.63±2.78 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.577	14.094	1.311	14.657	1.018	8.724
$P$ 值		0.564	<0.001	0.191	<0.001	0.310	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后 ICAM-1、NGAL 及 NT-proBNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of ICAM-1, NGAL and NT-proBNP levels between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	ICAM-1( $\mu\text{g/L}$ )		NGA( $\mu\text{g/L}$ )		NT-proBNP(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	106	153.01±20.44	50.46±13.41 <sup>a</sup>	167.22±41.34	61.47±15.01 <sup>a</sup>	4071.56±121.41	1626.78±109.03 <sup>a</sup>
单一组	102	155.13±23.69	89.21±15.52 <sup>a</sup>	166.81±39.11	97.31±19.85 <sup>a</sup>	4041.51±120.41	2523.78±100.13 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.692	19.290	0.073	14.723	1.792	61.733
$P$ 值		0.490	<0.001	0.942	<0.001	0.075	0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

心力衰竭是一种多发性的心血管疾病,近年来其发病率呈逐渐上升趋势<sup>[7]</sup>。部分心力衰竭患者若无法及时治疗或治疗效果不佳,易导致病情加重,演变成难治性终末期心力衰竭,使其生命受到威胁<sup>[8]</sup>。最近研究显示,心室重塑是心力衰竭的基本发病机制,可导致患者心肌损伤加剧、心功能受损,慢性心力衰竭患者常伴有神经内分泌的过度激活,进而加速心室重塑,使得病情恶化<sup>[9]</sup>。Bhinder等<sup>[10]</sup>认为,改善心肌能量代谢是提高心功能,保护心肌细胞,缓解病情恶化的关键。

环磷腺苷葡胺是加强心肌收缩力的环磷腺苷衍生物,可有效扩张血管,减少心肌耗氧量,从而使得患者心肌功能恢复<sup>[11]</sup>。本研究发现,采用环磷腺苷葡胺治疗后,两组LVEDD、LVESD、LVEF及ICAM-1、NGAL、NT-proBNP均较治疗前有所改善。LVEDD、LVESD、LVEF是监测患者心功能的有效指标,左心室整体收缩功能下降时,LVEDD、LVESD会呈上升趋势、LVEF则下降<sup>[12]</sup>。ICAM-1是细胞表面跨膜糖蛋白抗原,主要分布于淋巴、上皮、血管内皮及白细胞表面。Salah等<sup>[13]</sup>发现,心肌组织ICAM-1水平在发生心力衰竭时会明显上升,可诱发、加重心肌炎症,损伤心肌细胞,进而诱发或加重心力衰竭。NGAL属于新型脂质运载蛋白,其可作为监测肾脏损伤的早期有效指标。相关研究发现,NGAL与NT-proBNP存在一定相关性,二者间可能存在某种促进心衰的共同因素<sup>[14]</sup>。NT-proBNP则是一种天然生物多肽,由心肌细胞合成,主要储存于心房细胞,是检测心功能、诊断心力衰竭的特异性标志物<sup>[15]</sup>。从本研究中可以看出,环磷腺苷葡胺可优化心肌细胞代谢,充盈血流灌注,改善心功能,从而缓解心室结构重塑。但最近文献指出,在治疗心衰中,单纯西医治疗无法阻止心衰进展及病死率,在环磷腺苷葡胺基础上加用中医药治疗可提高疗效,有效控制疾病进展<sup>[16]</sup>。

心脉隆注射液是临床上抗心力衰竭的辅助药物,可改善气阳两虚,通阳利水、益气活血,增加心肌收缩力,抑制心肌损伤。药理学报道表明,心脉隆注射液还可纠正神经内分泌紊乱,抗心律失常<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,联合组临床疗效显著优于单一组,与既往报道相符<sup>[18]</sup>,表明联合环磷腺苷

葡胺、心脉隆注射液治疗心衰可提高临床治疗效果。且两组不良反应比较差异无统计学意义,具有一定安全性。赵洋等<sup>[19]</sup>文献指出,联合环磷腺苷葡胺、心脉隆注射液治疗与单独环磷腺苷葡胺治疗不良反应发生率虽无差异,但单独治疗的不良反应发生率略高于联合治疗,与本研究报告不符。推测可能病例纳入情况、患者自身差异等有关。

综上所述,心脉隆注射液联合环磷腺苷葡胺治疗终末期心力衰竭患者的疗效确切,可有效改善患者心功能,且具有较高的安全性。

### 参考文献

- [1] 张志亮,张鑫,高卫芳,等.大株红景天注射液治疗冠心病合并心力衰竭疗效及对患者血清HCY、Gal-3、NT-proBNP水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(5):73-77.
- [2] Kohl M, Thomas K, Kirsch W, et al. 1242: Fluid Resuscitation for Sepsis-Induced Hypoperfusion in Heart Failure or End-Stage Renal Disease[J]. Crit Care Med, 2021, 49(18):456-457.
- [3] 苏蕊雅.心脉隆联合比索洛尔对冠心病心力衰竭患者血清TGF- $\beta$ 及ICAM-1表达的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(7):99-103.
- [4] Val FRD, Cheon O, Menser T, et al. Bariatric Surgery in End Stage Heart Failure - Feasibility in Successful Attainment of a Target Body Mass Index [J]. J Card Fail, 2020, 26(11):944-947.
- [5] 张义全,雷芳,陈亮.心脉隆注射液联合芪苈强心胶囊对老年慢性心力衰竭患者血清BNP、NF- $\kappa$ B及胱抑素C水平的影响[J].西部中医药,2018,31(2):1-5.
- [6] Szczurek W, Gasior M, Skrzypek M, et al. Biomarkers associated with poor prognosis in patients with end-stage heart failure[J]. Eur Heart J, 2020, 41(Supplement\_2):174-176.
- [7] Tseng C, Huibers M, Gaykema LH, et al. Soluble ST2 in end-stage heart failure, before and after support with a left ventricular assist device [J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(7 Suppl):e12886.
- [8] 刘玉萍.依那普利联合坎地沙坦治疗陈旧性心肌梗死的临床效果[J].保健医学研究与实践,2017,14(2):48-50.
- [9] Aliyev A, Ersoy O, Gultekin B, et al. HLA Sensitization in End-Stage Heart Failure Patients Supported By Extracorporeal Membrane Oxygenation [J]. Transplantation, 2018, 102(10):S63.
- [10] Bhinder J, Patibandla S, Gupta CA, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and End-Stage Renal Disease Patients on Dialysis: A Literature Review [J]. Cardiol Rev, 2020, 1607(105):460375.
- [11] 杨昆,孙磊,董莉,等.心脉隆注射液对肺心病并发难治性心力衰竭患者和肽素的影响[J].河北医药,2019,41(5):759-761.

(下转第76页)



# 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素分析

付德强 陈一帆 张恒 郑伟成\*

**[摘要]** 目的 探讨上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素。方法 选择2018年1月至2022年1月安徽省蒙城县第一人民医院收治的350例上尿路结石进行输尿管镜碎石术患者进行研究,根据术后感染发生情况分为感染组80例,未感染组270例。收集临床资料,分析术后感染发生的危险因素。结果 本研究350例患者均手术成功,手术时间为18~52 min,平均(34.14±9.94)min,术后随访发现80例发生术后感染;单因素分析,两组患者性别、高血压史、结石发病情况、结石梗阻类型、置管后残留结石、上尿路结石史比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.191, 1.867, 0.546, 2.698, 0.802, 1.769, P>0.05$ );两组年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.365, 23.338, 37.125, 20.192, 57.607, 23.777, 11.266, 9.503, P<0.05$ );多因素非条件 Logistic 回归结果分析显示,年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用均是术后感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 上尿路结石术后发生感染是在年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用多种危险因素共同作用下发生的,应根据危险因素及时治疗,延缓疾病的进展。

**[关键词]** 上尿路结石;输尿管镜碎石术;术后;感染;危险因素

## Analysis of risk factors analysis for infection after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi

FU Deqiang, CHEN Yifan, ZHANG Heng, ZHENG Weicheng\*

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the risk factors of infection after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi. **Methods** 350 patients with upper urinary calculi treated in The First People's Hospital of Mengcheng County, Anhui Province from January 2018 to January 2022 were selected for the study. According to the occurrence of postoperative infection, they were divided into the infection group ( $n=80$ ) and the non-infection group ( $n=270$ ). Clinical data were collected to analyze the risk factors of postoperative infection. **Results** In this study, all 350 patients were successfully operated, and the operation time was 18~52 min, with an average of (34.14±9.94) min. Postoperative follow-up found that 80 cases had postoperative infection. Univariate analysis showed that there were no significant differences between the two groups in terms of gender, history of hypertension, incidence of stones, type of stone obstruction, residual stones after catheterization, and history of upper urinary tract stones ( $\chi^2=0.191, 1.867, 0.546, 2.698, 0.802, 1.769, P>0.05$ ). There were statistically significant differences in age, stone diameter, diabetes history, preoperative infection, catheter indwelling time, operation time, blood loss, and antibiotic use between the two groups ( $\chi^2=4.365, 23.338, 37.125, 20.192, 57.607, 23.777, 11.266, 9.503, P<0.05$ ). Multivariate unconditional Logistic regression analysis showed that age, stone diameter, history of diabetes, preoperative infection, catheter indwelling time, op-

基金项目:安徽自然科学基金(1608085MH214)

作者单位:安徽省蒙城县第一人民医院泌尿外科,安徽,亳州 233500

\*通信作者:郑伟成, E-mail: 18726717926@163.com

eration time, blood loss and antibiotic use were independent risk factors for postoperative infection ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Postoperative infection of upper urinary calculi occurs under the combined action of age, stone diameter, and history of diabetes, preoperative infection, catheter indwelling time, operation time, blood loss and antibiotic use. Timely treatment should be conducted according to the risk factors to delay the progression of the disease.

**[KEY WORDS]** Upper urinary calculus; Ureteroscopic lithotripsy; Postoperative; Infection; Risk factors for

尿路结石中80%为上尿路结石,主要表现为血尿、疼痛,若得不到及时治疗则会引发尿路局部损伤、结石性尿路梗阻,引发肾积水,造成肾功能继发性损害,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。输尿管镜碎石术是目前治疗尿路结石的常用方法,是输尿管镜由尿道经膀胱进入输尿管内,具有操作简便,安全无创的特点,大大减轻了病人的痛苦,被广泛用于尿结石的治疗中<sup>[3-4]</sup>。但有研究显示,由于人体输尿管生理结构较为特殊,易受外界刺激,导致患者出现不同程度泌尿系统感染<sup>[5]</sup>。国外研究显示,输尿管镜碎石术后感染严重时可导致感染性休克,威胁患者生命<sup>[6]</sup>。因此,本研究旨在分析上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2018年1月至2022年1月安徽省蒙城县第一人民医院收治的350例上尿路结石进行输尿管镜碎石术患者进行研究。其中男204例,女146例,平均(50.98±16.67)岁,体质指数(23.01±2.74)kg/m<sup>2</sup>;根据感染情况分为感染组80例,未感染组270例。所有患者对本次研究内容完全知情,且均签署知情同意书,研究已获得院伦理委员会批准实施。

**诊断标准:**参照《泌尿系结石诊疗指南解读》<sup>[7]</sup>:①腹部平扫CT证实结石;②肾盂造影证实。

**纳入标准:**①符合上述诊断标准;②临床资料完整;③血流动力学稳定。排除标准:①重症有生命危险患者;②患有意识障碍、精神障碍者;③合并心力衰竭患者;④术前严重感染者;⑤血糖控制不稳者;⑥依从性较差者;⑦手术不耐受者。

### 1.2 方法

采用自制调查问卷收集患者一般情况及临床资料,包括性别、高血压史、结石发病情况、结石梗阻类型、年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用(术后

静脉注射)、置管后残留结石。所有操作均由一名经验丰富的医师完成。

### 1.3 观察指标

收集分析患者临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理;计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示, $\chi^2$  检验,采用 Logistic 回归模型进行危险因素的多元分析; $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术后结果

本次研究350例患者均手术成功,手术时间为18~52 min,平均(34.14±9.94)min,术后随访发现80例发生术后感染。

### 2.2 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染单因素分析

单因素分析,两组患者性别、高血压史、结石发病情况、结石梗阻类型、置管后残留结石、上尿路结石史比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.3 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素 Logistic 分析

将以上单因素有统计学意义的变量作为自变量,以上尿路结石患者输尿管镜碎石术后发生感染为因变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析,上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染相关危险因素及赋值情况见表2。结果分析显示,年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用均是术后感染的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

表1 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染单因素分析  
[n(%)]

Table 1 Univariate analysis of infection after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi [n(%)]

因素		感染组 (n=80)	未感染组 (n=270)	$\chi^2$ 值	P值
年龄	≥50岁	58(72.50)	161(59.63)	4.365	0.037
	<50岁	22(27.50)	109(40.37)		
性别	男	49(61.25)	158(58.52)	0.191	0.662
	女	31(38.75)	112(41.48)		
结石直径 (mm)	<5	25(31.25)	167(61.85)	23.338	0.000
	≥5	55(68.75)	103(38.15)		
糖尿病史	有	43(53.75)	52(19.26)	37.125	0.000
	无	37(46.25)	218(80.74)		
术前感染	有	36(45.00)	54(20.00)	20.192	0.000
	无	44(55.00)	216(80.00)		
导管留置时间 (d)	<10	26(32.50)	210(77.78)	57.607	0.000
	≥10	54(67.50)	60(22.22)		
高血压史	有	33(41.25)	89(32.96)	1.867	0.172
	无	47(58.75)	181(67.04)		
手术时间(min)	<30	39(48.75)	208(77.04)	23.777	0.000
	≥30	41(51.25)	62(22.96)		
出血量(mL)	≥15	49(61.25)	108(40.00)	11.266	0.001
	<15	31(38.75)	162(60.00)		
抗生素使用	<2种	51(63.75)	217(80.37)	9.503	0.002
	≥2种	29(36.25)	53(19.63)		
结石发病情况	单侧	33(41.25)	124(45.93)	0.546	0.460
	双侧	47(58.75)	146(54.07)		
结石梗阻类型	急性	43(53.75)	117(43.33)	2.698	0.100
	慢性	37(46.25)	153(56.67)		
置管后残留结石	有	7(8.75)	16(5.93)	0.802	0.371
	无	73(91.25)	254(94.07)		
上尿路结石史	有	35(43.75)	96(35.56)	1.769	0.183
	无	45(56.25)	174(64.44)		

表2 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染相关危险因素及赋值情况

Table 2 Infection related risk factors and their values after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi

自变量	赋值
年龄	≥50岁=1, <50岁=2
性别	男=1, 女=2
结石直径	<5 mm=1, ≥5 mm=2
糖尿病史	有=1, 无=0
术前感染	有=1, 无=0
导管留置时间	<10d=1, ≥10d=2
高血压史	有=1, 无=0
手术时间	<30min=1, ≥30min=2
出血量	≥15 mL=2, <15 mL=1
抗生素使用	<2种=1, ≥2种=2
结石发病情况	单侧=1, 双侧=2
结石梗阻类型	急性=1, 慢性=2
置管后残留结石	有=1, 无=0
上尿路结石史	有=1, 无=0

### 3 讨论

上尿路结石是因为尿液中缺乏抑制结晶体形

表3 上尿路结石患者输尿管镜碎石术后感染的危险因素  
Logistic分析

Table 3 Logistic analysis of risk factors for infection after ureteroscopic lithotripsy in patients with upper urinary calculi

因素	$\beta$ 值	S.E.值	wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
年龄	2.562	0.805	4.524	5.414	3.520~23.674	0.004
结石直径	1.585	1.175	3.365	1.356	0.952~6.334	0.012
糖尿病史	2.639	1.085	4.085	3.421	2.058~7.567	0.005
术前感染	3.004	0.996	2.148	1.089	0.997~4.568	0.001
导管留置时间	4.528	1.143	2.964	1.791	1.112~6.482	0.000
手术时间	2.518	0.956	3.481	2.547	1.981~4.968	0.007
出血量	3.458	1.054	4.952	3.526	2.056~6.008	0.001
抗生素使用	2.897	1.121	4.741	1.525	1.110~3.456	0.005

成的物质, 结石晶体的盐类呈超饱和状态而形成, 随着结石体积的增大患者可出现肾区钝痛、血尿等症, 严重影响患者的生活质量<sup>[8-9]</sup>。有研究表明, 尿路结石的发生与饮食结构的改变有关。动物蛋白和精制糖的增加和纤维素的减少可促进上尿结石的形成<sup>[10]</sup>。近年来腔内技术的迅猛发展, 输尿管镜取石术效果不断改善, 具有较高的安全性, 已成为治疗尿路结石的重要手段<sup>[11]</sup>。输尿管镜碎石术是利用人体天然的泌尿系统腔道, 不在身体上做任何切口, 且具有高偏转性, 避免了反复多次治疗及碎石效果的不确定性等问题, 在治疗尿路感染中有一定的疗效<sup>[12]</sup>。但据文献显示, 输尿管镜碎石术治疗上尿路结石后易发生感染, 若不及时治疗则会发生感染性休克等并发症, 严重威胁患者生命<sup>[13]</sup>。

本研究中350例患者均手术成功, 随访后发现80例发生术后感染。有研究显示, 尿源性感染是由于上尿路长时间梗阻导致泌尿系统内压升高, 且手术操作导致细菌进入血液循环, 激活机体内多种细胞因子, 诱发全身炎症反应, 从而导致术后感染的发生<sup>[14]</sup>。本研究多因素非条件Logistic回归分析显示, 上尿路结石术后感染的独立危险因素较多。分析其原因可能是因为年龄大的患者身体机能下降, 且合并多种基础病, 增加术后感染的风险; 尿路结石手术时长随结石体积增大而延长, 而大结石在形成中包裹少量病原菌, 碎石后进入尿路, 导致感染的发生; 糖尿病患者由于代谢障碍, 黏膜防御功能下降, 同时高浓度血糖利于大肠杆菌病原菌增殖, 导致抗感染能力下降, 从而增加院内感染的风险, 国外研究也显示, 糖尿病患者尿路残留糖分, 利于细菌的滋生, 同时可引发膀胱排空障碍, 增多膀胱残余尿, 增加尿道感染<sup>[15]</sup>。出血量多会带走大量热能, 使患者处于低温状态, 增加术后感染的发生率;

而术前感染患者天然防护屏障被破坏,机体抵抗能力差,增加泌尿系统感染发生率;抗生素使用不合理,会导致耐药菌株的产生,破坏机体内环境,导致抵抗力下降,从而增加感染风险。在临床治疗上尿路结石时应针对以上危险因素给予高度重视并及早干预,以减少术后感染的发生。

综上所述,上尿路结石术后发生感染是在年龄、结石直径、糖尿病史、术前感染、导管留置时间、手术时间、出血量、抗生素使用多种危险因素共同作用下发生的,应根据危险因素及时治疗,延缓疾病的进展。

### 参考文献

- [1] 刘津念,郑剑,殷永健,等.标准通道经皮肾镜取石术联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗上尿路结石的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2019,16(1):164-167.
- [2] 兰海河,夏勇,邵林海,等.输尿管软镜钬激光碎石术联合微通道经皮肾镜取石术对上尿路结石患者的治疗效果分析[J].中国药物与临床,2021,21(16):2809-2811.
- [3] 王磊,罗子靖,张爱民,等.输尿管硬镜碎石术、后腹腔镜输尿管切开取石术、微创经皮肾镜取石术治疗输尿管上段结石的疗效及安全性分析[J].临床和实验医学杂志,2021,20(4):401-404.
- [4] 刘金,罗功唐,刘元鹏.输尿管硬镜联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性输尿管上段结石的临床效果[J].国际泌尿系统杂志,2021,41(2):305-308.
- [5] 罗靖,龙家才,李昕,等.输尿管软镜碎石术治疗上尿路结石的疗效及安全性分析[J].现代泌尿外科杂志,2021,26(11):959-961.
- [6] Streltsova OS, Vlasov VV, Grebenkin EV, et al. Controlled Fragmentation of Urinary Stones as a Method of Preventing Inflammatory Infections in the Treatment of Urolithiasis (Experience in Successful Clinical Use)[J]. Sovrem Tekhnologii Med, 2021, 13(3):55-61.
- [7] 陈兴发.泌尿系结石诊疗指南解读[J].现代泌尿外科杂志,2010,15(6):408-410.
- [8] 葛长龙,刘毅,刘闯.标准通道经皮肾镜取石术联合输尿管软镜钬激光碎石术对上尿路结石患者的结石清除率,肾功能指标及血流动力学的影响[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(5):4.
- [9] 华志雄,王建峰,毕建斌.输尿管软镜碎石术和输尿管硬镜联合NTrap阻石网篮碎石术治疗输尿管上段结石疗效分析[J].国际外科学杂志,2020,47(9):599-604.
- [10] Cai T, Cocci A, Coccarelli F, et al. Infectious Complications After Laser Vaporization of Urinary Stones During Retrograde Intrarenal Surgery Are Not Associated with Spreading of Bacteria into Irrigation Fluid but with Previous Use of Fluoroquinolones[J]. Eur Urol Focus, 2021, 7(1):190-197.
- [11] 郭良芳.国产钬激光结合输尿管硬镜与气压弹道碎石术治疗输尿管结石的临床效果比较[J].实用医院临床杂志,2018,15(1):183-185.
- [12] 詹相诚,刘鼎,张海民,等.输尿管硬镜碎石术后留置输尿管支架管致尿源性感染发生的多因素回顾性分析[J].同济大学学报(医学版),2021,42(3):349-353.
- [13] 杨超,姚俊,张双洋.上尿路结石患者行输尿管软镜钬激光碎石术后院内感染发生的相关因素分析[J].河北医学,2019,25(5):816-820.
- [14] 李明川,李青,罗勇,等.输尿管镜碎石术后并发重症感染的临床诊治策略分析[J].中国医药,2021,16(6):890-893.
- [15] Prywer J, Torzewska A. Publisher Correction: Aggregation of poorly crystalline and amorphous components of infectious urinary stones is mediated by bacterial lipopolysaccharide[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):1516.

(上接第72页)

- [12] Bakos Z, Chatterjee NC, 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 Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):70.
- [13] Salah K, Stienen S, Pinto YM, et al. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction[J]. Heart, 2019, 105(15):1-8.
- [14] Karason K, Bobbio E, Polte C, et al. Effect of growth hormone treatment on circulating levels of NT-proBNP in patients with ischemic heart failure[J]. Growth Horm IGF Res, 2020, 55(2):101359.
- [15] Gaborit FS, Kistorp C, T Kümler, et al. Diagnostic utility of MR-proANP and NT-proBNP in elderly outpatients with a high risk of heart failure: the Copenhagen heart failure risk study[J]. Biomarkers, 2020, 25(12):1-12.
- [16] Barman HA, Durmaz E, Atici A, et al. The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction[J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2019, 24(6):847-849.
- [17] Kassner A, Oezpeker C, Gummert J, et al. Mechanical circulatory support does not reduce advanced myocardial fibrosis in patients with end-stage heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 70(2):1.
- [18] Joseph MS, Maryse P, Bhave NM. Management of heart failure in patients with end-stage kidney disease on maintenance dialysis: a practical guide[J]. Rev Cardiovasc Med, 2020, 21(1):31-39.
- [19] 赵洋,李艳,王智刚,等.心脉隆注射液联合环磷腺苷葡胺治疗慢性心力衰竭的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(22):3315-3318.

# 血清 PCT、hs-CRP、BNP 与 COPD 合并呼吸衰竭患者病情急性发作及预后的相关性

李睿<sup>1</sup> 曾雪梅<sup>2\*</sup> 万碧莲<sup>1</sup> 刘敏<sup>1</sup> 赵泽宇<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 分析血清降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、脑钠肽(BNP)与慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并呼吸衰竭患者病情急性发作以及预后的相关性。**方法** 选取2020年3月至2022年4月四川省康复医院内二科收治的98例COPD合并呼吸衰竭患者作为研究对象,并记录患者出院6个月内急性发作再入院情况,根据患者是否急性发作再入院将患者分为急性发作组( $n=27$ )和未急性发作组( $n=71$ ),分析2组患者出院时的血清PCT、hs-CRP、BNP水平;再根据患者30d内的预后情况分为预后不良组( $n=28$ )和预后良好组( $n=70$ ),比较2组入院时的血清PCT、hs-CRP以及BNP水平,并采用受试者工作曲线(ROC曲线)评估血清PCT、hs-CRP以及BNP水平对患者预后不良的诊断价值。**结果** 急性发作组与未急性发作组出院时的血清PCT、hs-CRP、BNP水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。预后不良组和预后良好组的入院时血清PCT、hs-CRP和BNP水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经ROC曲线分析发现患者入院时的血清PCT、hs-CRP以及BNP水平对预后不良均有较高的预测值( $AUC=0.819$ 、 $0.799$ 、 $0.822$ ,  $P<0.05$ ),且3项联合检测的预测价值最高( $AUC=0.907$ ,  $P<0.05$ )。**结论** 患者是否急性发作入院与其血清PCT、hs-CRP、BNP水平相关,且血清PCT、hs-CRP、BNP水平对COPD合并呼吸衰竭患者预后预测价值较高,联合检测上述各项指标水平可有效预测COPD合并呼吸衰竭患者预后。

**[关键词]** 降钙素原;超敏C反应蛋白;脑钠肽;慢性阻塞性肺疾病;呼吸衰竭

## Correlation of serum PCT, hs-CRP, BNP with acute exacerbation and prognosis of COPD patients with respiratory failure

LI Rui<sup>1</sup>, ZENG Xuemei<sup>2\*</sup>, WAN Bilian<sup>1</sup>, LIU Min<sup>1</sup>, ZHAO Zeyu<sup>1</sup>

[1. The Second Department of Internal Medicine, Sichuan Bayi Rehabilitation Center (Sichuan Rehabilitation Hospital), Chengdu, Sichuan, China, 611135; 2. Department of Respiratory Medicine, Chengdu Chengfei Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 611135]

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation of serum procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), brain natriuretic peptide (BNP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with respiratory failure (referred to as respiratory failure) of acute onset of disease and prognosis. **Methods** From March 2020 to April 2022, 98 patients with COPD complicated with respiratory failure who were admitted to the Second Department of Internal Medicine of Sichuan Provincial Rehabilitation Hospital were selected as the research objects, and the patients were divided into acute attack groups according to whether the patients were admitted to the hospital for acute attacks ( $n=27$ ) and the non-acute attack group ( $n=71$ ), the serum PCT, hs-CRP, BNP levels of the patients in the two groups were analyzed; then they were divided into the poor prognosis group according to the prognosis of the patients within 30 days ( $n=28$ ) and the survival group (good prognosis group) ( $n=70$ ), the serum PCT, hs-CRP and BNP levels of the two groups

基金项目:四川省卫生健康委基金项目(19PJ255)

作者单位:1.四川省八一康复中心(四川省康复医院)内二科,四川,成都611135

2.成都市成飞医院呼吸科,四川,成都611135

\*通信作者:曾雪梅, E-mail:411580354@qq.com

were compared, and the receiver operating curve (ROC curve) was used to evaluate the diagnostic value of the serum PCT, hs-CRP and BNP levels for poor prognosis in patients. **Results** There were significant differences in serum PCT, hs-CRP and BNP levels between the acute attack group and the non-acute attack group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in serum PCT, hs-CRP and BNP levels between the poor prognosis group and the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the serum PCT, hs-CRP and BNP levels at admission had high predictive value for poor prognosis (AUC=0.819, 0.799, 0.822,  $P < 0.05$ ), and the predictive value of the three combined detection was the highest (AUC=0.907,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Patients admission to hospital with acute exacerbation is related to serum PCT, hs-CRP and BNP levels, and serum PCT, hs-CRP and BNP levels have high prognostic value in patients with COPD complicated with respiratory failure, and the combined detection of the above three indicators can effectively predict the prognosis in COPD patients with respiratory failure.

[**KEY WORDS**] Procalcitonin; High-sensitivity C-reactive protein; Brain natriuretic peptide; Chronic obstructive pulmonary disease; Respiratory failure

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为临床上常见的呼吸系统疾病之一,感染等因素可诱发急性发作,可导致患者的心肺功能不断地恶化、失代偿,最终产生呼吸衰竭<sup>[1]</sup>。COPD稳定期合并呼吸衰竭患者,一旦出现病情急性发作的情况,极易诱发致死性的并发症,危及患者的生命健康<sup>[2]</sup>。同时,合并呼吸衰竭是COPD中较为严重的情况,增大致残以及病死风险,严重地影响患者预后<sup>[3]</sup>。因此,及时地评估患者病情进展,判断预后对COPD合并呼吸衰竭的诊疗是十分必要的。临床多认为COPD的发生多与机体炎性因子介导的炎症反应有关,而降钙素原(Procalcitonin, PCT)和超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)则是常用于评估机体炎症的重要程度的指标<sup>[4]</sup>。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)能够作为观测肺功能的指标,当肺部出现损伤时,血浆BNP的表达水平会异常增高<sup>[5]</sup>。因此本研究检测患者入院时的血清PCT、hs-CRP、BNP水平,分析其与COPD合并呼吸衰竭患者急性发作及预后的相关性,旨在为评估该类患者急性发作的可能性以及预后提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取四川省康复医院内二科于2020年3月至2022年4月收治的98例COPD合并呼吸衰竭患者作为研究对象进行分析,并记录患者出院6个月内急性发作再入院情况,根据患者是否急性发作再入院将患者分为急性发作入院组( $n=27$ )和未急性发作入院组( $n=71$ )。急性发作入院组年龄平均

(65.41±4.72)岁,男16例,女11例;未急性发作入院组年龄平均(66.43±4.80)岁,男30例,女41例。两组的年龄和性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。再根据患者30d内的预后情况分为预后不良组( $n=28$ )和预后良好组( $n=70$ )。预后不良组年龄平均(69.79±4.93)岁,男15例,女13例;预后良好组年龄平均(68.58±5.01)岁,男31例,女39例。两组的年龄和性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①年龄>39岁;②符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》制定的COPD相关诊断标准<sup>[6]</sup>;③合并II型呼吸衰竭,即静息状态下,动脉血PaO<sub>2</sub><60 mmHg,和(或)PaCO<sub>2</sub>>50 mmHg<sup>[7]</sup>;④临床资料完整。排除标准:①合并心、肾功能不全;②发生急性脑卒中、近期创伤以及急性心肌梗死患者;③临床资料以及影像资料有缺失者;④合并传染性疾病或(和)精神疾病者。本研究已获得四川省康复医院伦理委员会批准。患者或其家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 PCT、hs-CRP、BNP水平检测<sup>[8-9]</sup>

于患者清晨空腹采集其肘静脉血4 mL,采用0.109 mol/L的枸橼酸抗凝,离心速度为3 500 r/min,离心时间为10 min,离心半径为8 cm,取上清液装于EP管,并保存于-80℃的低温冰箱内待检。使用化学发光法检测PCT、BNP水平,仪器为迈瑞全自动化学发光分析仪(型号:CL-6000i,厂家:迈瑞公司),试剂盒为仪器配套的。采用免疫比浊透射法检测超敏hs-CRP水平,仪器为迈瑞全自动化学分析仪(型号:BS-850,厂家:迈瑞公司),试剂盒为仪器配套的。

### 1.2.2 预后判定方法<sup>[10]</sup>

根据患者入院治疗至30 d内这段时间是否发生呼吸衰竭难以纠正、心绞痛、心源性猝死、心力衰竭、心肌梗死、多脏器功能障碍以及死亡等不良事件,若发生则患者预后结果为预后不良,反之则为预后良好。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验。采用ROC曲线分析明确PCT、hs-CRP、BNP水平对COPD合并呼吸衰竭患者预后的预测效能,并计算ROC曲线下面积(AUC)、截断值以及其对应的灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 急性发作组与未急性发作组首次发作后出院时的血清PCT、hs-CRP、BNP水平比较

急性发作组的血清PCT、hs-CRP、BNP水平均高于未急性发作组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 急性发作组与未急性发作组血清PCT、hs-CRP、BNP水平 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP(mg/L)	BNP(pg/mL)
急性发作组	27	15.10 $\pm$ 3.64	5.88 $\pm$ 2.16	507.45 $\pm$ 33.66
未急性发作组	71	10.71 $\pm$ 2.67	4.87 $\pm$ 1.79	450.61 $\pm$ 14.47
<i>t</i> 值		6.550	2.354	11.727
<i>P</i> 值		<0.001	0.021	<0.001

### 2.2 预后不良组和预后良好组入院时血清PCT、hs-CRP以及BNP水平比较

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

表2 预后不良组与预后良好组血清PCT、hs-CRP以及BNP水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	PCT( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP(mg/L)	BNP(pg/mL)
预后不良组	28	13.67 $\pm$ 3.41	6.71 $\pm$ 0.62	537.90 $\pm$ 80.14
预后良好组	70	11.22 $\pm$ 3.08	4.52 $\pm$ 0.74	437.62 $\pm$ 81.92
<i>t</i> 值		3.450	13.827	5.508
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 血清PCT、hs-CRP以及BNP水平对COPD合并呼吸衰竭患者预后不良的诊断价值的分析

绘制血清PCT、hs-CRP以及BNP水平诊断COPD合并呼吸衰竭的ROC曲线,ROC曲线分析显示,血清PCT、hs-CRP、BNP以及三者联合诊断对应的AUC分别为0.819、0.799、0.822、0.907,其对应的约登指数分别为0.536、0.777、0.181、0.823。联合检测的价值高于PCT、hs-CRP以及BNP单独对COPD合并呼吸衰竭患者预后不良的诊断价值。见表3、图1。

表3 血清PCT、hs-CRP、BNP水平以及联合检测对评估COPD合并呼吸衰竭患者预后不良的诊断价值

Table 3 Serum PCT, hs-CRP, BNP levels and the diagnostic value of combined detection in assessing poor prognosis in patients with COPD complicated with respiratory failure

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
PCT( $\mu\text{g/L}$ )	13.08	0.536	0.804	0.832	0.819	0.740~0.829
hs-CRP(mg/L)	9.51	0.777	0.875	0.901	0.799	0.612~0.817
BNP(pg/ml)	410.97	0.181	0.585	0.596	0.822	0.792~0.894
联合检测		0.823	0.900	0.923	0.907	0.813~1.000

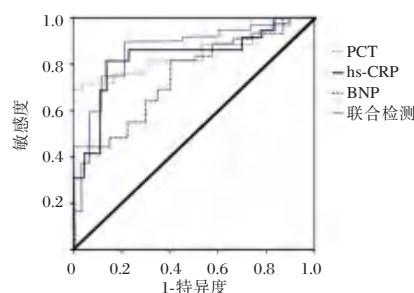


图1 ROC曲线

Figure 1 The ROC curve

## 3 讨论

COPD常发生于老年群体,合并呼吸衰竭是其较为危重的并发症,患者常常伴随有不同程度的供氧失衡、内皮细胞受损、炎症反应以及微循环障碍等病理状态;若未及时治疗,可诱发其他器官功能衰竭<sup>[11]</sup>。COPD病程长,病情反复,患者一旦因急性发作入院,其插管率、死亡率以及患者的治疗费用将大幅度增加,加重患者的经济负担和心理负担<sup>[12]</sup>。因此正确评估病情与否对是否存在急性发作的风险以及提早预测患者的预后成为了国内相关领域研究的热点。因此,本研究就血清PCT、hs-CRP、BNP水平是否与病情急性发作关系及以上三个血清学指标对于COPD合并呼吸衰竭患者

的预后预测价值展开分析,为 COPD 合并呼吸衰竭的诊疗提供新靶点。

本研究结果显示,COPD 合并呼吸衰竭患者出院后 6 个月内急性发作再入院率为 27.55%,与张伟等<sup>[2]</sup>研究报道的 27.83%相似,表明 COPD 合并呼吸衰竭患者反复急性发作入院的发生率较高。COPD 合并呼吸衰竭患者急性发作时,经常伴有呼吸道感染,炎性水平迅速升高,使得与炎性反应相关的血清学指标 PCT、hs-CRP 水平上升。并且在患者急性发作时,心室压力负荷增加或者容积扩张,能够机械性地刺激到心肌细胞使得 BNP 的分泌增加。本研究结果显示,急性发作组的血清 PCT、hs-CRP、BNP 水平均高于未急性发作组,与张伟等<sup>[2]</sup>的研究结果一致。98 例 COPD 合并呼吸衰竭的患者入院后至 30d 的预后不良率为 28.57%,与孙彩玲等<sup>[13]</sup>报道的 27.68%一致。本研究结果显示预后不良组的 PCT、hs-CRP 水平均高于预后良好组,其原因可能为 COPD 合并呼吸衰竭患者往往存在着严重的感染、组织损伤以及低氧等应激状态,使得机体内大量的炎性因子合成、分泌,又反过来加剧炎症反应,从而使得 PCT、hs-CRP 水平升高<sup>[14]</sup>,引起预后不良。Confalonieri 等<sup>[15]</sup>提出正常水平的 BNP 能够有效地抑制成纤维细胞、系膜细胞以及血管平滑肌细胞的增生,其表达增高会刺激血管扩张,从而起到降低局部循环阻力的作用。本研究结果显示,预后不良组的 BNP 水平高于预后良好组,可能原因为 BNP 水平较高者不能够有效地抑制交感神经,起到减轻循环负荷的作用,使得血栓形成的风险升高,从而影响预后结局<sup>[16]</sup>。此外,血清 PCT、hs-CRP、BNP 水平联合预测 COPD 合并呼吸衰竭患者预后不良的效能更高,可能是由于随着 PCT、hs-CRP、BNP 水平的上升,患者的病情普遍更加严重,大大地增加了临床治疗的难度,因此预后不良的预测效能提升。

综上所述,血清 PCT、hs-CRP、BNP 水平与 COPD 合并呼吸衰竭患者是否急性发作具有一定的相关性,且联合检测的预测价值较高,临床上应积极监测患者入院血清 PCT、hs-CRP、BNP 水平,尽早评估患者的预后情况,为临床诊疗提供理论依据。

## 参考文献

- [1] 张春龙,王齐兵,邹振武,等.动脉血乳酸清除率与老年 COPD 合并呼吸衰竭患者预后的相关性[J].国际呼吸杂志,2017,37(9):667-670.
- [2] 张伟,何正琼,吴希.老年 COPD 合并呼吸衰竭患者血清 hs-CRP、GGT、CysC 水平与病情急性发作的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):81-84+97.
- [3] Cortegiani A, Longhini F, Carlucci A, et al. High-flow nasal therapy versus noninvasive ventilation in COPD patients with mild-to-moderate hypercapnic acute respiratory failure: study protocol for a noninferiority randomized clinical trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):450-457.
- [4] 郭太平,孟凡亮. COPD 急性加重期不同临床表型相关性分析[J].重庆医学,2019,48(6):976-979.
- [5] 胡建粤,曹海辉.复方异丙托溴铵雾化吸入治疗对 COPD 合并 II 型呼吸衰竭患者 BNP 水平的影响[J].黑龙江医药,2020,33(6):1300-1302.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205.
- [7] 徐安平.大剂量氨溴索对老年慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者 C 反应蛋白、氧化应激反应、血气分析及呼吸功能的影响[J].实用临床医药杂志,2018,22(3):23-27.
- [8] 张丹,李华,杜晓丽,等.腹腔镜卵巢囊肿剔除术后盆腔感染的病原菌特点及 hs-CRP、PCT、NLR 水平[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(5):832-835.
- [9] 吕晓,张宏英,毛雅云,等. BNP、HCAR 及 D-D 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并 II 型呼吸衰竭中的变化及与病情、预后的相关性[J].临床误诊误治,2021,34(6):86-91.
- [10] 曹轶,贾振宇. COPD 合并 II 型呼吸衰竭预后的影响因素及血清 UA、cTnT、NT-proBNP 水平预测其预后的价值研究[J].中国医药导报,2022,19(4):95-98.
- [11] Echevarria C, Steer J, Bourke SC. Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation: DECAF and NEWS score[J]. *Thorax*, 2019, 74(10):1136-1141.
- [12] McKinstry S, Singer J, Baarsma JP, et al. Nasal high-flow therapy compared with non-invasive ventilation in COPD patients with chronic respiratory failure: A randomized controlled crossover trial[J]. *Respirology*, 2019, 24(11):1081-1087.
- [13] 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.
- [14] 张高峰.早期无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的效果分析[J].实用临床医药杂志,2020,24(2):19-21.
- [15] Confalonieri M, DI Meo N, Damiani G, et al. An adalimumab-induced late-onset immune reconstitution inflammatory syndrome treated with adalimumab[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, 153(1):129-130.
- [16] Fawzy A, Putcha N, Paulin LM, et al. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPI-ROMICS and COPD-Gene cohorts[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1):20.



## 瑞舒伐他汀辅助治疗2型糖尿病患者应用价值分析

任保仙\* 闫晓玲 杜晓洋

**[摘要]** **目的** 探讨瑞舒伐他汀联合常规降糖方案对2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血糖控制效果及脂联素(APN)、视黄醇结合蛋白4(RBP-4)血清表达的影响。**方法** 选取2019年6月至2021年6月濮阳市安阳地区医院T2DM患者98例,依据随机数字表法分为研究组与对照组,各49例。对照组采取常规降糖方案(二甲双胍、阿卡波糖),研究组在对照组基础上加用瑞舒伐他汀。统计和比较两组治疗前后血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛素抵抗[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰岛素(FINS)]、血脂指标[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)]、APN及RBP-4血清表达水平、血管内皮功能[一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)]和不良反应的差别。**结果** 治疗后研究组HbA1c、FPG、2 hPG 低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.589, 4.833, 5.777, P<0.05$ );治疗后研究组HOMA-IR、FINS 低于对照组,差异有统计学意义( $t=5.450, 4.898, P<0.05$ );治疗后研究组LDL-C、TC、TG 水平低于对照组,HDL-C 水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=2.821, 3.108, 4.582, 3.919, P<0.05$ );治疗后研究组APN 水平高于对照组,RBP-4 水平低于对照组,差异有统计学意义( $t=4.919, 3.732, P<0.05$ );治疗后研究组ET-1 水平低于对照组,NO 水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=3.026, 4.392, P<0.05$ );研究组不良反应发生率(12.24%)与对照组(8.16%)间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 瑞舒伐他汀联合常规降糖方案(二甲双胍、阿卡波糖)治疗T2DM患者,可调节血清APN、RBP-4水平,改善血脂指标与血管内皮功能,减轻胰岛素抵抗,提高血糖控制效果,且安全性高。

**[关键词]** 瑞舒伐他汀;二甲双胍;阿卡波糖;2型糖尿病;血糖控制;脂联素;视黄醇结合蛋白4

### Analysis of the value of rosuvastatin in adjuvant therapy for patients with type 2 diabetes mellitus

REN Baoxian\*, YAN Xiaoling, DU Xiaoyang

(Department of Endocrinology, Anyang District Hospital, Puyang, Henan, China, 455000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of rosuvastatin combined with conventional hypoglycemic regimen on blood glucose control, adiponectin (APN) and retinol binding protein 4 (RBP-4) serum levels in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 98 patients with T2DM in Anyang District Hospital from June 2019 to June 2021 were selected and divided into a study group and a control group according to the random number table method, with 49 cases in each group. The control group was treated with a conventional hypoglycemic regimen (metformin, acarbose), and rosuvastatin was added to the research group. The blood glucose indicators [fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycated hemoglobin (HbA1c)], insulin resistance [insulin resistance index (HOMA-IR), fasting insulin (FINS)], blood lipid indicators [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), triglycerides (TG)], APN and RBP-4 serum expression levels, vascular endothelial function [nitrogen oxide (NO), endothelin-1 (ET-1)] before and after treatment, and adverse reactions in both groups were compared. **Results** HbA1c, FPG, and 2 hPG in the study group were lower than those in the control

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201808269)

作者单位:濮阳市安阳地区医院内分泌科,河南,安阳455000

\*通信作者:任保仙, E-mail: xiaozhu7882@163.com

group after treatment ( $t=7.589, 4.833, 5.777, P<0.05$ ). HOMA-IR and FINS in the study group were lower than those in the control group after treatment ( $t=5.450, 4.898, P<0.05$ ). The levels of LDL-C, TC, and TG in the study group were lower than those in the control group after treatment, and the levels of HDL-C were higher than those in the control group ( $t=2.821, 3.108, 4.582, 3.919, P<0.05$ ). The APN level in the study group was higher than that in the control group after treatment, and the RBP-4 level was lower than that in the control group ( $t=4.919, 3.732, P<0.05$ ). The level of ET-1 in the study group was lower than that in the control group after treatment, and the level of NO was higher than that in the control group ( $t=3.026, 4.392, P<0.05$ ). There was no significant difference between the incidence of adverse reactions in the study group (12.24%) and the control group (8.16%) ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Rosuvastatin combined with conventional hypoglycemic regimen (metformin, acarbose) in patients with T2DM can regulate the levels of serum APN and RBP-4, improve blood lipid indicators and vascular endothelial function, reduce insulin resistance, and improve blood glucose control.

**[KEY WORDS]** Rosuvastatin; Metformin; Acarbose; Type 2 diabetes; Blood glucose control; Adiponectin; Retinol binding protein 4

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)为常见内分泌疾病,其显著病理生理学特征为胰岛素抵抗、胰岛 $\beta$ 细胞功能缺陷<sup>[1]</sup>。研究证实,长期高血糖可累及心、脑、肾等重要脏器,导致各器官功能障碍<sup>[2]</sup>。阿卡波糖、二甲双胍是临床常用降糖药,阿卡波糖可抑制肝糖原生成,二甲双胍可增加外周细胞对葡萄糖吸收,两者分别从分子水平及细胞水平发挥降糖效果,且联合应用协同增效<sup>[3]</sup>。瑞舒伐他汀为新型他汀类药物,研究表明,其可改善T2DM患者血脂水平,减轻炎症反应与胰岛素抵抗,保护血管内皮细胞功能,预防脑血管并发症<sup>[4]</sup>。另外,研究证实,脂肪细胞产生的炎症因子视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP-4)、脂联素(adiponectin, APN)参与T2DM胰岛素抵抗发生<sup>[5]</sup>。本研究联合瑞舒伐他汀及阿卡波糖、二甲双胍治疗T2DM,从血糖控制、胰岛素抵抗、血清APN与RBP-4水平等方面探讨疗效。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6月濮阳市安阳地区医院T2DM患者98例,依据随机数字表法分为研究组与对照组,各49例。两组性别、年龄、体质量指数、病程、空腹血糖(FPG)、高血压、高血脂症、冠心病等资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过。

纳入标准:①均符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[6]</sup>中相关诊断标准:空腹血糖

表1 两组一般资料比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

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

资料	对照组( $n=49$ )	研究组( $n=49$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	28/21	26/23	0.165	0.685
年龄(岁)	54.83 $\pm$ 8.61	56.04 $\pm$ 9.18	0.673	0.503
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.79 $\pm$ 1.52	24.91 $\pm$ 1.62	0.378	0.706
病程(年)	9.45 $\pm$ 2.92	9.71 $\pm$ 3.05	0.431	0.667
抽烟(例)	8(16.33)	7(14.29)	0.079	0.779
FPG(mmol/L)	9.98 $\pm$ 1.21	9.79 $\pm$ 1.12	0.807	0.422
高血压(例)	6(12.24)	5(10.20)	0.102	0.749
高血脂症(例)	15(30.61)	13(26.53)	0.200	0.655
冠心病(例)	4(8.16)	3(6.12)	0.000	1.000

(FPG)7.0~11.1 mmol/L,或餐后2 h血糖(2 hPG)11.1~22.2 mmol/L,或糖化血红蛋白7%~10%;②无糖尿病急性并发症(低血糖、高渗性昏迷、酮症酸中毒等);③无慢性消耗性疾病;④患者及家属知情并签署知情承诺书。排除标准:①肝肾功能不全;②3个月内服用激素、非甾体类抗炎药及他汀类药物;③感染性疾病及自身免疫性疾病;④恶性肿瘤;⑤妊娠期或哺乳期女性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 对照组

采取常规降糖方案(二甲双胍、阿卡波糖)治疗,二甲双胍(江苏苏中药业集团股份有限公司,国药准字H32021625)0.5 g/次,3次/d;阿卡波糖(拜耳医药保健有限公司,国药准字H19990205)50/次,饭前嚼服,3次/d。

#### 1.2.2 研究组

在对照组基础上加用瑞舒伐他汀[阿斯利康药业(中国)有限公司,国药准字J20170008],10 mg/次,口服,1次/d。两组均持续治疗3个月。

### 1.2.3 检测方法

血糖指标[空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、2h餐后血糖(2 h plasma glucose, 2 hPG)]、血脂指标[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)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)]以日立7600生化仪测定;糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)以高压液相层析法测定;空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)以化学发光法测定;空腹抽取外周静脉血5 mL,离心(半径8 cm, 3 500 r/min, 9 min),取血清,APN、RBP-4、一氧化氮(nitrogen oxide, NO)以酶联免疫吸附法测定,内皮素-1(endothelin-1, ET-1)以放射免疫法测定,试剂盒均由上海天呈科技有限公司提供。

### 1.3 观察指标

①治疗前后血糖指标(HbA1c、FPG、2 hPG)。②治疗前后胰岛素抵抗[胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、FINS]。③治疗前后血脂指标(LDL-C、HDL-C、TC、TG)。④治疗前后血清APN及RBP-4水平。⑤治疗前后血管内皮功能(ET-1、NO)。⑥不良反应(呕吐恶心、腹胀腹痛、头晕头痛、皮疹)。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计分析软件,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血糖指标比较

治疗后两组HbA1c、FPG、2 hPG低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组血糖指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

时间	组别	$n$	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗前	研究组	49	9.79±1.12	13.46±2.13	9.09±0.83
	对照组	49	9.98±1.21	13.11±1.99	9.40±0.78
	$t$ 值		0.807	0.841	1.906
	$P$ 值		0.422	0.403	0.060
治疗后	研究组	49	6.04±0.79 <sup>a</sup>	8.80±1.08 <sup>a</sup>	7.07±0.78 <sup>a</sup>
	对照组	49	7.33±0.89 <sup>a</sup>	9.93±1.23 <sup>a</sup>	8.01±0.83 <sup>a</sup>
	$t$ 值		7.589	4.833	5.777
	$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组胰岛素抵抗比较

治疗后两组HOMA-IR、FINS低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组胰岛素抵抗比较 $(\bar{x} \pm s)$

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

组别	$n$	HOMA-IR		FINS(IU)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	49	5.98±0.91	4.93±0.71 <sup>a</sup>	11.89±2.23	8.07±0.98 <sup>a</sup>
对照组	49	6.09±0.77	5.69±0.67 <sup>a</sup>	12.18±2.15	9.08±1.06 <sup>a</sup>
	$t$ 值	0.646	5.450	0.655	4.898
	$P$ 值	0.520	<0.001	0.514	<0.001

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组血脂指标比较

治疗后研究组LDL-C、TC、TG水平低于治疗前与对照组,HDL-C水平高于治疗前与对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组血脂指标比较 $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L

Table 4 Comparison of lipid indicators between the two groups $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L

时间	组别	$n$	LDL-C	HDL-C	TC	TG
治疗前	研究组	49	3.41±0.87	0.98±0.82	5.44±1.20	2.61±1.11
	对照组	49	3.37±0.91	1.01±0.79	5.35±1.17	2.58±1.06
	$t$ 值		0.222	0.184	0.376	0.137
	$P$ 值		0.825	0.851	0.708	0.892
治疗后	研究组	49	2.58±1.13 <sup>a</sup>	1.69±0.76 <sup>a</sup>	4.01±0.97 <sup>a</sup>	1.39±0.78 <sup>a</sup>
	对照组	49	3.21±1.08	1.20±0.80	4.97±1.10	2.10±1.00
	$t$ 值		2.821	3.108	4.582	3.919
	$P$ 值		0.006	0.003	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组APN、RBP-4、ET-1、NO水平比较

治疗后两组APN、NO水平高于治疗前,且研究组高于对照组,ET-1、RBP-4水平低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组APN、RBP-4、ET-1、NO比较 $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L

Table 5 Comparison of APN, RBP-4, ET-1 and NO between the two groups $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L

时间	组别	$n$	APN(mg/L)	RBP-4(mg/L)	ET-1( $\mu$ g/L)	NO( $\mu$ mol/L)
治疗前	研究组	49	3.57±1.13	30.13±6.40	96.04±21.64	23.77±4.60
	对照组	49	3.63±1.09	29.34±5.97	94.13±20.56	24.15±5.03
	$t$ 值		0.268	0.632	0.448	0.390
	$P$ 值		0.790	0.529	0.655	0.697
治疗后	研究组	49	6.96±1.81 <sup>a</sup>	23.87±4.34 <sup>a</sup>	73.10±18.81 <sup>a</sup>	33.34±5.10 <sup>a</sup>
	对照组	49	5.22±1.69 <sup>a</sup>	27.02±4.01 <sup>a</sup>	83.79±16.06 <sup>a</sup>	28.56±5.66 <sup>a</sup>
	$t$ 值		4.919	3.732	3.026	4.392
	$P$ 值		<0.001	<0.001	0.003	<0.001

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.5 不良反应

研究组不良反应发生率(12.24%)与对照组(8.16%)间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

表6 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	呕吐恶心	腹胀腹痛	头晕头痛	皮疹	总发生率
研究组	49	3(6.12)	2(4.08)	0(0.00)	1(2.04)	6(12.24)
对照组	49	1(2.04)	2(4.08)	1(2.04)	0(0.00)	4(8.16)
$\chi^2$ 值						0.445
P值						0.505

## 3 讨论

二甲双胍可增加肠道对糖类物质的无氧酵解,抑制肝糖原异生,增加外周葡萄糖利用,改善胰岛素抵抗,发挥降糖效果<sup>[7]</sup>。阿卡波糖可竞争性抑制葡萄糖苷水解酶,进而抑制多糖、多聚糖分解,并减少小肠刷状缘对葡萄糖吸收,降低FPG、2hPG<sup>[8]</sup>。研究证实,二甲双胍、阿卡波糖联合可协同增效,利于血糖控制<sup>[9]</sup>。

近年来,多项研究证实,严格血糖控制仅可降低T2DM患者小血管并发症发生率,而无法有效降低大血管事件风险<sup>[10]</sup>。瑞舒伐他汀是他汀类调脂药家族新成员,临床试验表明,其较其他他汀类药物具有更强的调脂效果及相似的安全性<sup>[11]</sup>。同时,瑞舒伐他汀具有抗炎作用<sup>[12]</sup>。本研究联合瑞舒伐他汀及阿卡波糖、二甲双胍治疗T2DM,结果显示,治疗后研究组LDL-C、TC、TG、ET-1水平低于对照组,HDL-C、NO水平高于对照组。提示瑞舒伐他汀具有良好的血脂调节作用,并可改善血管内皮功能。推测瑞舒伐他汀提高T2DM患者血管内皮功能的机制主要与改善血脂代谢及抗炎机制有关。本研究中,治疗后研究组HbA1c、FPG、2hPG、HOMA-IR、FINS低于对照组。表明瑞舒伐他汀联合二甲双胍、阿卡波糖可提高血糖控制效果,改善胰岛素抵抗。血管内皮障碍是胰岛素抵抗的结果,同时也是导致胰岛素抵抗的重要因素。研究指出,胰岛素在内皮细胞的信号传导是胰岛素从血液到脂肪、骨骼肌等胰岛素敏感组织的关键,任何环节缺陷均可导致胰岛素生物效应及糖耐量降低,使胰岛素抵抗进一步加重<sup>[13]</sup>。同时,研究证实,血管内皮可通过限制脂质在 $\beta$ 细胞聚集、刺激转化生长因子活性、保持足够血液供应

等调节胰岛素分泌<sup>[14]</sup>。故推测瑞舒伐他汀通过改善血管内皮功能,减轻胰岛素抵抗,提高降糖药物的降糖效果。

APN由脂肪细胞产生的蛋白质因子,具有抗炎、降糖、抗动脉粥样硬化等作用,可通过激活蛋白激酶促进肝脏与骨骼肌利用葡萄糖,并可通过激活磷酸酰基辅酶A羧化酶,调节糖代谢与脂肪酸氧化,改善胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。RBP-4是脂肪源性因子,由肝脏和脂肪细胞分泌,可通过诱导磷酸烯醇、丙酮酸激酶基因表达,增加肝糖输出,并限制肌肉糖摄取,促进胰岛素抵抗发生发展<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组APN水平高于对照组,RBP-4水平低于对照组。表明瑞舒伐他汀联合二甲双胍、阿卡波糖可调节血清SFRP5、BMP-7表达,可能为其改善胰岛素水平、提高降糖效果的重要机制之一。本研究还发现,两组不良反应发生率无显著差异,提示联合治疗安全性高。

综上可知,瑞舒伐他汀联合常规降糖方案(二甲双胍、阿卡波糖)治疗T2DM患者,可调节血清APN、RBP-4水平,改善血脂指标与血管内皮功能,减轻胰岛素抵抗,提高血糖控制效果,且安全性高。

## 参考文献

- [1] Fang F, Zhan YF, Zhuo YY, et al. Brain atrophy in middle-aged subjects with Type 2 diabetes mellitus, with and without microvascular complications [J]. J Diabetes, 2018, 10(8): 625-632.
- [2] Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ Open, 2016, 6(2): e009417.
- [3] 张爱萍, 柯亨记, 余开儒. 阿卡波糖联合二甲双胍对2型糖尿病合并冠心病患者的疗效及预后分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(6): 911-915.
- [4] 郑凌飞, 韩雅玲, 杨永健, 等. 瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并肾功能不全及血压控制不良者冠脉介入治疗对比剂致急性肾损害的预防作用[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(1): 85-89.
- [5] 张海龙, 李向. 吡格列酮联合二甲双胍对2型糖尿病合并血脂紊乱患者血清APN和RBP-4水平的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(4): 304-306.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [7] 高倩, 刘小兰. 吡格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(10): 1148-1153.

(下转第89页)

# 玻璃体腔雷珠单抗、曲安奈德注射治疗对湿性老年黄斑变性患者内皮抑素及房水 SDF1- $\alpha$ 、LIF 水平的影响

张云 王倩 陶锐 徐惠娣 陆庆 陈孝霞 刘修铎 赵婕\*

**[摘要]** **目的** 探讨玻璃体腔雷珠单抗、曲安奈德注射治疗对湿性老年黄斑变性(AMD)患者内皮抑素(ES)及房水基质细胞衍生因子 1- $\alpha$ (SDF1- $\alpha$ )、人白血病抑制因子(LIF)水平的影响。**方法** 选取2016年1月至2021年12月上海市杨浦区市东医院收治的湿性AMD患者133例作为研究对象,根据治疗方式不同将患者分为对照组64例和观察组69例,对照组给予玻璃体腔注射曲安奈德治疗,观察组给予玻璃体腔注射雷珠单抗治疗。对比两组临床疗效、视力及眼压改善情况(BCVA、CFT、眼压)、炎症因子(ES、SDF1- $\alpha$ 、LIF)、视功能损害眼病患者生存质量量表(SQOL-DVI)及不良反应发生情况。**结果** 观察组(94.20%)总有效率高于对照组(81.25%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗后BCVA高于对照组,CFT、眼压均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平均有所下降,且观察组治疗后ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组SQOL-DVI各项评分均升高,且观察组治疗后明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 玻璃体腔雷珠单抗与曲安奈德注射治疗湿性AMD疗效相比较,前者可更有效改善眼压及视力情况,调节ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平,更值得临床进一步推广应用。

**[关键词]** 湿性老年黄斑变性;玻璃体腔雷珠单抗;曲安奈德;SDF1- $\alpha$ ;LIF

## Effects of intravitreal ranibizumab and triamcinolone acetonide injection on the levels of endostatin, aqueous humor SDF1- $\alpha$ and LIF in patients with wet age-related macular degeneration

ZHANG Yun, WANG Qian, TAO Rui, XU Huidi, LU Qing, CHEN Xiaoxia, LIU Xiuduo, ZHAO Jie\*

(Department of Ophthalmology, Shidong Hospital Affiliated to University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai, China, 200090)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of intravitreal ranibizumab and triamcinolone acetonide injection on the levels of endostatin (ES), Stromal Cell Derived Factor 1- $\alpha$  (SDF1- $\alpha$ ) and Leukemia Inhibitory Factor (LIF) in patients with wet age-related macular degeneration (AMD). **Methods** 133 wet AMD patients admitted to our hospital from January 2016 to December 2021 were selected as the research subjects, and according to different treatment methods, the patients were divided into the control group of 64 cases and the observation group of 69 cases, the control group was given intravitreal injection of triamcinolone acetonide, and the observation group were given intravitreal injection of ranibizumab. The clinical efficacy, improvement of visual acuity and intraocular pressure (BCVA, CFT, Intraocular pressure), inflammatory factors (ES, SDF1- $\alpha$ , LIF), the Scale of Life Quality for Diseases with Visual Impairment (SQOL-DVI) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the observation group (94.20%) was higher than that in the control group (81.25%) ( $P<0.05$ ). After treatment, BCVA in the observation group was high-

基金项目:上海市卫生健康委员会青年课题项目(20204Y0021)

作者单位:上海理工大学附属市东医院眼科,上海 200090

\*通信作者:赵婕, E-mail: 15261379693@163.com

er than that in the control group, CFT and IOP were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of ES, SDF1- $\alpha$  and LIF in 2 groups were decreased, and the levels of ES, SDF1- $\alpha$  and LIF in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of SQOL-DVI in both groups were increased, and the scores in the observation group was significantly higher than those in the control group after treatment, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with intravitreal ranibizumab and triamcinolone injection in the treatment of wet AMD, the former can improve IOP and visual acuity more effectively, and regulate the levels of ES, SDF1- $\alpha$  and LIF, which is worthy of further clinical application.

**[KEY WORDS]** Wet age-related macular degeneration; Intravitreal ranibizumab; Triamcinolone acetate; SDF1- $\alpha$ ; LIF

老年黄斑变性(Age-related macular degeneration, AMD)又称为年龄相关性黄斑变性,主要是由于视网膜色素上皮细胞对视细胞外节盘膜吞噬消化能力下降,使未被完全消化的盘膜残余小体滞留于基底部细胞原浆中,并向细胞外排出,沉积于Bruch膜,形成玻璃膜疣<sup>[1-2]</sup>。AMD临床表现为视力下降、视物变形、眼前黑影飘动和中心暗点等临床症状,一般分为干性和湿性两种,其中湿性AMD约占15%~20%,且年龄越大发病率越高<sup>[3-4]</sup>。AMD主要病理改变是黄斑区视网膜色素上皮增殖、萎缩、脱离,严重时会出现视网膜下的脉络膜新生血管膜,进而造成血管膜破裂、出血及形成瘢痕<sup>[5-6]</sup>。目前AMD常用的治疗方法包括手术治疗、激光治疗、抗氧化剂治疗、抗血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)治疗以及光动力疗法<sup>[7]</sup>。曲安奈德是一种人工合成的含氟长效肾上腺皮质激素,目前临床已广泛用于治疗黄斑水肿和巩膜炎等,但大量研究表明,长期使用曲安奈德容易引发糖尿病、消化道溃疡等综合症状<sup>[8]</sup>。雷珠单抗是第二代抗VEGF药物,分子量小,穿透视网膜能力更佳,生物利用率更高,近年来有研究报道,玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性AMD,能有效缓解临床症状<sup>[9]</sup>。本文主要探讨玻璃体腔雷珠单抗、曲安奈德注射治疗对湿性AMD患者内皮抑素(ES)、房水基质细胞衍生因子1- $\alpha$ (SDF1- $\alpha$ )及人白血病抑制因子(LIF)水平的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年1月至2021年12月上海市杨浦区市东医院收治的湿性AMD患者133例作为研

究对象,根据治疗方式不同将所有患者分为对照组(玻璃体腔注射曲安奈德)64例和观察组(玻璃体腔注射雷珠单抗)69例。其中对照组女31例,男33例,年龄48~70岁,平均年龄(66.64 $\pm$ 6.12)岁;病程0.5~3年,平均病程(1.56 $\pm$ 0.24)年;临床分期<sup>[10]</sup>:早期21例,中期25例,晚期18例。观察组女34例,男35例,年龄50~72岁,平均年龄(65.08 $\pm$ 6.29)岁;病程0.6~3年,平均病程(1.44 $\pm$ 0.19)年;临床分期:早期23例,中期27例,晚期19例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①临床资料完整;②药物耐受性较好者;③符合《英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南》中AMD诊断标准<sup>[11]</sup>;④患者或家属同意参加本研究;排除标准:①有严重造血系统疾病和传染病者;②合并心、肺、肝、肾等其他脏器并发症者;③合并恶性肿瘤和全身感染者;④存在认知功能障碍和心理问题者。本研究获得医学伦理委员会同意批准。

### 1.2 方法

两组均给予抗生素治疗,消除身体炎症,3d后再行眼部治疗,患者取平卧位,常规消毒,局部浸润麻醉双眼。对照组给予玻璃体腔注射曲安奈德(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020825,规格:1 mL:10 mg)治疗,0.5 mg/次,1次/月,连续治疗3个月。观察组给予玻璃体腔注射雷珠单抗(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字SJ20170003,规格:1 mL:10 mg)治疗,0.5 mg/次,1次/月,连续治疗3个月。治疗期间每月监测患者视力变化情况。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

显效为眼压升高,视网膜水肿出血等临床症

状减轻程度 $\geq 50\%$ ;有效为眼压升高,视网膜水肿出血等症状减轻程度在 $10\% \sim 50\%$ ;无效为眼压升高,视网膜水肿出血等临床症状减轻程度 $< 10\%$ <sup>[12]</sup>。总疗效=[(显效+有效)例数÷总例数] $\times 100\%$ ,总有效率数值越高,则临床疗效越好。

### 1.3.2 两组眼压及视力改善情况对比

包括最佳矫正视力(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)、黄斑中心凹视网膜厚度(Macular Foveal Retinal Thickness, CFT)和眼压。采用国际标准对数视力表<sup>[13]</sup>对BCVA进行检测,采用光学相干断层扫描法(Optical Coherence Tomography, OCT)对CFT进行检测(其中光学相干断层扫描仪来自德国海德堡 Heidelberg Spectralis OCT),采用芬兰爱凯回弹式 TA01i 眼压计测量眼压。

### 1.3.3 两组炎症因子对比

分别取两组患者治疗前后的清晨空腹肘静脉血 5 mL,置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,获得上层血清,置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱内冷冻待测。采用酶联免疫检测法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)对ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平进行检测(使用来自上海邦景实业有限公司的市售试剂盒,严格按照试剂盒说明书进行操作)。

### 1.3.4 两组生存质量改善情况对比

采用视功能损害眼病患者生存质量量表(The Scale of Life Quality for Diseases with Visual Impairment, SQOL-DVI)<sup>[13]</sup>进行评价,包括光感、远视力、调节能力、日常生活能力等4方面,满分采取百分制,分数越高则各方面能力越高。

### 1.3.5 两组不良反应发生情况对比

通过玻璃体腔注射药物治疗,术后患者可能会因为眼内感染而发生眼内炎、视力模糊、眼睛胀痛、眼底出血、玻璃体出血、一过性眼压升高等情况。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组(94.20%)总有效率高高于对照组(81.25%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
对照组	64	33(51.56)	19(19.69)	12(18.75)	52(81.25)
观察组	69	44(63.77)	21(30.43)	4(5.78)	65(94.20)
$\chi^2$ 值					5.264
$P$ 值					0.022

### 2.2 两组眼压及视力改善情况比较

治疗后,两组BCVA明显上升,CFT、眼压均有所下降,且观察组治疗后BCVA高于对照组,CFT、眼压均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组炎症因子比较

治疗后,两组ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平均有所下降,且观察组治疗后ES、SDF1- $\alpha$ 和LIF水平均明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组生存质量改善情况比较

治疗后,两组SQOL-DVI各项评分均升高,且观察组治疗后明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组不良反应发生情况比较

两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

表2 两组眼压及视力改善情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of improvement of IOP and visual acuity between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	BCVA		CFT( $\mu\text{m}$ )		眼压(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	0.14 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>	305.62 $\pm$ 43.09	287.32 $\pm$ 40.56 <sup>a</sup>	20.15 $\pm$ 2.18	17.68 $\pm$ 2.13 <sup>a</sup>
观察组	69	0.15 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	306.08 $\pm$ 42.98	268.07 $\pm$ 33.16 <sup>a</sup>	19.89 $\pm$ 2.33	15.24 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.456	7.169	0.055	2.675	0.593	5.953
$P$ 值		0.148	<0.001	0.956	0.009	0.554	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of inflammatory factors between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ES (ng/L)		SDF1- $\alpha$ (ng/L)		LIF (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	64	19.07 $\pm$ 4.03	15.94 $\pm$ 3.21 <sup>a</sup>	59.25 $\pm$ 9.13	32.16 $\pm$ 7.44 <sup>a</sup>	13.40 $\pm$ 3.61	9.65 $\pm$ 2.34 <sup>a</sup>
观察组	69	18.63 $\pm$ 4.85	9.38 $\pm$ 2.74 <sup>a</sup>	58.77 $\pm$ 8.89	28.52 $\pm$ 6.43 <sup>a</sup>	12.96 $\pm$ 3.37	6.28 $\pm$ 1.76 <sup>a</sup>
t值		0.508	11.316	0.274	2.695	0.649	8.379
P值		0.613	<0.001	0.785	0.008	0.518	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组生存质量比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , 分]Table 4 Comparison of quality of life between the two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ , score]

组别	n	光感		远视力		调节能力		日常生活能力	
		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	64	46.04 $\pm$ 13.05	66.04 $\pm$ 17.05 <sup>a</sup>	37.88 $\pm$ 13.23	54.88 $\pm$ 16.23 <sup>a</sup>	48.43 $\pm$ 13.46	61.74 $\pm$ 18.21 <sup>a</sup>	32.67 $\pm$ 13.42	47.08 $\pm$ 16.65 <sup>a</sup>
观察组	69	48.56 $\pm$ 14.12	80.56 $\pm$ 16.12 <sup>a</sup>	39.19 $\pm$ 14.27	69.19 $\pm$ 17.27 <sup>a</sup>	50.29 $\pm$ 14.51	79.90 $\pm$ 19.71 <sup>a</sup>	34.18 $\pm$ 14.36	68.54 $\pm$ 23.46 <sup>a</sup>
t值		0.954	4.505	0.490	4.396	0.684	4.927	0.559	5.431
P值		0.342	<0.001	0.625	<0.001	0.495	<0.001	0.577	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表5 两组不良反应发生情况比较 [n(%)]

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

组别	n	眼内炎	视力模糊	眼睛胀痛	眼底出血	玻璃体出血	一过性眼压升高	总发生率
对照组	64	2(3.13)	4(6.25)	1(1.56)	2(3.13)	1(1.56)	0(0.00)	10(15.63)
观察组	69	1(1.45)	2(2.90)	3(4.35)	1(1.45)	0(0.00)	1(1.45)	8(11.59)
$\chi^2$ 值								0.461
P值								0.497

### 3 讨论

湿性 AMD 在一定条件下会生成脉络膜新生血管,它可以突破 Bruch 膜,进入视网膜色素上皮,成为新生血管膜,新生血管结构与毛细血管相似,可引起渗出、出血、瘢痕形成等一系列病变,严重损害视功能。曲安奈德具有长效抗炎、抗过敏、抗休克和免疫抑制的药理作用,可抑制体内外成纤维细胞生长因子诱导的视网膜内皮细胞增殖,从而抑制新生血管生长。但也有研究表明,长期应用曲安奈德易造成电解质紊乱,并发局部皮肤的萎缩、多毛、感染及血管扩张<sup>[14]</sup>。脉络膜新生血管(CNV)产生是渗出型老年 AMD 的主要病理改变。VEGF 与 CNV 的发生发展密切相关,且 VEGF 在 AMD 疾病进程中扮演着重要角色。近年来,抗 VEGF 疗法取得一定突破,被临床广泛应用于 AMD。雷珠单抗是一种新型抗 VEGF 药物,其作用机制是通过拮抗眼内新生血管形成、降低血管通透性、促进视网膜内渗液吸收,从而改善黄斑水肿、变性,进而改善患者视力。

本次研究发现,治疗后观察组临床总有效率

高于对照组,且眼压及视力改善情况优于对照组。提示采用玻璃体腔注射雷珠单抗相较于曲安奈德临床疗效更好,能有效降低眼内压,这主要是因为曲安奈德通过抑制新生血管渗出,促使黄斑区盘状脱离复位,发挥改善视力的作用,但无法生成视网膜新生血管,因此治疗效果具有局限性;而雷珠单抗作为抗 VEGF 单克隆抗体,其分子量小,可高度突破视网膜,加强药物生物利用度,发挥出最佳治疗效果。另一方面,国内有研究表明,湿性 AMD 引起视力障碍的原因主要是黄斑部视网膜下异常新生血管的生长,可引起视网膜出血、水肿及视网膜组织损伤,最终导致瘢痕形成,从而导致视力丧失<sup>[15]</sup>。眼部或系统性慢性炎症在湿性 AMD 发病机制中起着重要作用,有研究显示在 AMD 患者眼分泌物或外周血中促炎介质水平上升,而炎症介质极有可能参与黄斑损伤及修复等病理发展过程。治疗后,两组 ES、SDF1- $\alpha$  和 LIF 水平均有所下降,且观察组治疗后 ES、SDF1- $\alpha$  和 LIF 水平均明显低于对照组。提示玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 AMD 能有效改善炎症因子水平,主要是因为雷珠单抗通过与 VEGF 紧密结合,



能有效阻碍 VEGF 在血管内皮的生理作用,加速新生血管萎缩,控制新血管生成,避免光感受器和视网膜色素上皮产生损伤,减少视黄斑区血管微渗漏。间接证明了玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性 AMD 相较于曲安奈德是一种更为优越的治疗方式,更有利于视力快速恢复。

综上所述,玻璃体腔雷珠单抗与曲安奈德注射治疗湿性 AMD 疗效相比较,前者可更有效改善眼压及视力情况,调节 ES、SDF1- $\alpha$  和 LIF 水平,更值得临床进一步推广应用。

### 参考文献

- [1] de Koning -Backus APM, Buitendijk GHS, Kiefte -de Jong JC, et al. Intake of Vegetables, Fruit, and Fish is Beneficial for Age-Related Macular Degeneration[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 198: 70-79.
- [2] 闫淑,邵玲,杜敏,等. 湿性年龄相关性黄斑变性玻璃体注射雷珠单抗治疗一年后视力的影响因素[J]. *眼科*, 2019, 28(6): 433-437.
- [3] 黄玉婷,李晓洁,郑香悦,等. 湿性年龄相关性黄斑变性患者抗血管内皮生长因子治疗敏感性的影响因素:基于房水细胞因子分析[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(3): 240-243.
- [4] 岳春艳,刘云,丁巧娟,等. 抗 VEGF 药物治疗湿性老年性黄斑变性的效果及对房水和血清 IL-8、LIF、SDF1- $\alpha$ 、VEGF 水平的影响[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(4): 40-45.
- [5] Bezci AF, Kadayifcilar S, Ozgul RK, et al. Complement Factor I Gene Polymorphism in a Turkish Age-Related Macular Degeneration Population[J]. *Ophthalmologica*, 2020, 243(3): 187-194.
- [6] 杜淑芳. 抗血管内皮生长因子联合光动力治疗伴有视网膜色素上皮脱离的湿性老年性黄斑变性的一年疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(16): 2751-2752.
- [7] 王茜,赵晓霞,吴娟,等. 雷珠单抗康柏西普玻璃体注射联合 AGV 治疗新生血管性青光眼的效果及对房水 VEGF IL-6 水平的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(5): 789-794.
- [8] 夏多胜,李辰,陈小梅,等. 曲安奈德球后注射治疗 Purtscher 病的疗效及对视力和房水炎症因子、一氧化氮、内皮素-1 的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(12): 1086-1091.
- [9] 原铭贞,周慧颖,陈有信. 光学相干断层扫描血管成像对玻璃体腔注射雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性的随访观察[J]. *中国医学科学院学报*, 2019, 41(3): 359-366.
- [10] 王艳丽,徐志蓉,王青枝,等. 玻璃体腔注射雷珠单抗联合光动力疗法治疗湿性年龄相关性黄斑变性的疗效及对房水中 VEGF、IL-1 $\beta$  水平的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(16): 2097-2100.
- [11] 汪枫桦,孙晓东. 规范和优化临床诊疗实践,提高老年性黄斑变性治疗水平:英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南解读[J]. *中华眼底病杂志*, 2012, 28(5): 436-440.
- [12] 牟佳,周思睿,刘依琳,等. 年龄相关性黄斑变性临床诊疗思路:浅析诊疗指南[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(8): 1123-1127+1131.
- [13] 于强,李绍珍,陈和年,等. 视功能损害眼病患者生存质量量表的研究[J]. *中华眼科杂志*, 1997, 33(4): 307-310.
- [14] Nordestgaard LT, Tybjaerg -Hansen A, Frikke -Schmidt R, et al. Elevated Apolipoprotein A1 and HDL Cholesterol Associated with Age-related Macular Degeneration: 2 Population Cohorts[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): 2749-2758.
- [15] 耿超,廖荣丰,刘伦,等. 雷珠单抗克隆抗体治疗湿性年龄相关性黄斑变性的临床疗效分析[J]. *临床眼科杂志*, 2019, 27(5): 421-424.
- [8] 李晓蕾,陈明卫. 甘精胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖治疗磺脲类治疗失效的 2 型糖尿病患者血糖控制效果的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(4): 344-347.
- [9] 郑晓敏,刘翠平. 阿卡波糖与二甲双胍对 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响对比[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2017, 26(1): 56-58.
- [10] Terra SG, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5): 721-728.
- [11] 任瑞华,王钧,雷建华,等. 瑞舒伐他汀联合双环醇片通过抗纤维化机制治疗非酒精性脂肪性肝炎的研究[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(4): 411-415.
- [12] 周亚莉,袁少飞,刘紫燕. 瑞舒伐他汀钙片对早发冠心病急性心肌梗死患者炎症反应及心功能的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(5): 18-21.
- [13] Shahrad T, Muhammad A, Hassan M, et al. Intervention using vitamin D for elevated urinary albumin in type 2 diabetes mellitus (IDEAL-2 Study): Study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 230.
- [14] 蓝丹纯,孙健,陈婧,等. 电针对自发性胰岛素抵抗模型大鼠血管内皮 p38MAPK 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(9): 3691-3694.
- [15] 刘效荣,张旋,徐萌,等. 初诊 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血清 CTRP12 表达及其机制研究[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(7): 1048-1050.
- [16] Payam F, Abolghassem D, Mohammad RE, et al. Effect of Omega-3 Supplementation on Lipocalin 2 and Retinol-Binding Protein 4 in Type 2 Diabetic Patients[J]. *Iran J Public Health*, 2016, 45(2): 179-185.

(上接第 84 页)

# 血清 CYFRA21-1、CA72-4、CA50 及 NSE 在结肠息肉及结肠癌鉴别诊断中的价值

刘娟<sup>1\*</sup> 台卫平<sup>2</sup> 赵书博<sup>1</sup> 王亚晴<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 分析血清细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、糖类抗原 72-4(CA72-4)、糖类抗原 50 (CA50)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)在结肠息肉及结肠癌鉴别诊断中的应用价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的 115 例行结肠镜检查且发现病变的患者,其中经结肠镜病理检查确诊为结肠癌 22 例(结肠癌组),结肠息肉 93 例(结肠息肉组)。比较两组血清 CYFRA21-1、CA72-4、CA50 及 NSE 水平差异,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估上述血清指标对结肠癌的诊断价值,使用 Kappa 一致性检验评估上述血清指标联合检测在鉴别结肠息肉及结肠癌中的应用价值。**结果** 结肠癌组血清 CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE 水平均显著高于结肠息肉组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示,血清 CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE 均对结肠癌具有较诊断价值( $AUC=0.938, 0.837, 0.898, 0.802, P<0.05$ )。将 CYFRA21-1 $>4.60$  ng/mL、CA72-4 $>6.66$  U/mL、CA50 $>13.00$  U/mL、NSE $>16.80$  ng/mL 作为鉴别结肠癌的标准,结合单一指标诊断的敏感度及特异度,将其串联或并联诊断,Kappa 一致性检验显示,CA72-4 与 CA50 串联同时与 NSE、CYFRA21-1 并联的诊断价值最高。**结论** CA72-4、CA50、NSE、CYFRA21-1 可能与结肠癌的发生机制有关,检测上述指标可辅助临床鉴别结肠息肉与结肠癌。

**[关键词]** 结肠癌; 结肠息肉; CYFRA21-1; CA72-4; CA50; NSE

## Value of serum CYFRA21-1, CA72-4, CA50 and NSE in the differential diagnosis of colon polyps and colon cancer

LIU Juan<sup>1\*</sup>, TAI Weiping<sup>2</sup>, ZHAO Shubo<sup>1</sup>, WANG Yaqing<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Department of Education, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the application value of serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4), carbohydrate antigen 50 (CA50) and neuron-specific enolase (NSE) in the differential diagnosis of colon polyps and colon cancer. **Methods** 115 patients who underwent colonoscopy and were found with lesions in Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University were selected between January 2020 and March 2022, including 22 cases of colon cancer (colon cancer group) and 93 cases of colon polyps (colon polyp group) by colonoscopy pathological examination. The differences in serum CYFRA21-1, CA72-4, CA50 and NSE levels between the two groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of the above serum indicators on colon cancer, and the Kappa consistency test was adopted to evaluate the application value of combined detection of the above serum indicators in the identification of colon polyps and colon cancer. **Results** Serum levels of CYFRA21-1, CA72-4, CA50 and NSE in the colon cancer group were significantly higher than those in the colon

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7202017)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科,北京 100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院教育处,北京 100038

\*通信作者:刘娟, E-mail:liujuan2625@bjsjth.cn

polyp group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that serum CYFRA21-1, CA72-4, CA50, and NSE had high diagnostic value on colon cancer (AUC=0.938, 0.837, 0.898, 0.802,  $P<0.05$ ). The series or parallel diagnosis was performed by taking CYFRA21-1>4.60 ng/mL, CA72-4>6.66 U/mL, CA50>13.00 U/mL, and NSE>16.80 ng/mL as the criteria for the identification of colon cancer and combining with the sensitivity and specificity of single indicator diagnosis, and Kappa consistency test revealed that the diagnostic value of CA72-4 and CA50 in series and parallel with NSE and CYFRA21-1 was the highest. **Conclusion** CA72-4, CA50, NSE, and CYFRA21-1 may be related to the pathogenesis of colon cancer, and the detection of the above indicators can assist in the clinical differentiation of colon polyps and colon cancer.

[KEY WORDS] Colon cancer; Colon polyps; CYFRA21-1; CA72-4; CA50; NSE

结肠癌为临床常见消化道恶性肿瘤,既往主要在欧美等发达国家高发,随着我国经济的大幅发展和大众生活习惯的改变,结肠癌在我国发病率也显著升高<sup>[1]</sup>。研究发现<sup>[2]</sup>,腺瘤性息肉可能是结肠癌发生的基础病变,结肠息肉可经数十年进展为早期浸润癌,故分析其可能的作用机制、积极鉴别结肠息肉及结肠癌有其必要性。糖类抗原72-4(carbohydrate antigen 72-4, CA72-4)、糖类抗原50(carbohydrate antigen 50, CA50)为目前临床常用的血清肿瘤标志物,参与胃癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的发生发展,可用于恶性肿瘤的筛查<sup>[3]</sup>。上皮细胞癌变时,细胞角蛋白大量降解,细胞角蛋白19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)在血液中含量升高,当前主要用于非小细胞肺癌的诊断及预后观察<sup>[4]</sup>。近年有学者发现<sup>[5]</sup>,CYFRA21-1还可辅助临床诊断结直肠癌。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)在神经元、周围神经组织等分布,在脑神经损伤时可被释放进入血液,故既往常用于评估脑损伤。近年研究显示<sup>[6]</sup>,血清NSE还可用于评估肠神经系统发育异常或病理性改变,辅助临床鉴别肠道疾病。本研究就上述4种血清学指标对结肠息肉及结肠癌的鉴别价值展开分析,以期为结肠癌可能的发生机制提供新方向,协助临床诊疗。现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年3月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的115例行结肠镜检查且发现病变的患者,其中经结肠镜病理检查确诊为结肠癌22例(结肠癌组),结肠息肉93例(结肠息肉组)。纳入标准:存在腹痛、便血等肠道症状,于本院行无痛结肠镜检查发现结肠病变;成人;结

肠镜检查等资料完整。排除标准:炎症性肠病;息肉病家族史或结肠癌家族史;凝血功能不佳或存在严重出血倾向;合并心功能衰竭等严重内科疾病;合并其他恶性肿瘤。结肠癌组男性15例,女性7例;年龄39~78(52.09±10.11)岁;吸烟史11例,饮酒史9例;体质指数18~25(22.14±1.96)kg/m<sup>2</sup>。结肠息肉组男性61例,女性32例;年龄32~72(50.22±8.79)岁;吸烟史52例,饮酒史39例;体质指数18~25(22.45±1.91)kg/m<sup>2</sup>。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

#### 1.2.1 血清学指标检测

由于本院无痛结肠镜检查为预约制,血液样本采集均在无痛结肠镜检查前3个月内完成,采集患者上午空腹外周静脉血4~5 mL,以3 500 r/min离心10 min(离心半径8 cm)获得血清标本,保存于-20℃冰箱内,采用化学发光法检测血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE水平,CYFRA21-1、NSE试剂盒购自德国罗氏公司,CA72-4、CA50试剂盒购自德国西门子公司。

#### 1.2.2 无痛结肠镜检查

检查前3 d勿食芝麻、瓜子、火龙果等细小籽类坚果或水果,勿食木耳、蘑菇等粗纤维,勿食西瓜、西红柿等红色食物;检查前1 d进食粥、面条等低渣半流食,勿食蔬菜、水果等多渣食物,勿饮牛奶、黑芝麻糊等不易消化饮品;检查当日禁食禁水,检查前1晚服用3袋导泻剂聚乙二醇电解质散(每袋用1 000 mL温水冲泡,250 mL/次,分多次饮用,1袋在1 h内饮完),检查前4~6 h再次服用1袋导泻剂,待排出淡黄色清水样便,提示结直肠内无粪便残留,肠道准备良好;患者取左侧卧位,双膝屈曲,身体蜷缩,由麻醉医生行全身麻醉,使用

电子结肠镜(日本奥林巴斯,型号:CF-HQ290I、CF-Q260AI),以单人进镜操作法检查,进镜至回盲部为插镜成功,退镜时逐一观察肠黏膜,退镜观察时间不短于6 min(取活检时间不计入其内);退镜期间发现病变时,记录病变位置、形态、大小,并取活检置于中性福尔马林中保存,送病理科行病理组织学检查。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0统计软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE对结肠癌的诊断价值,Kappa一致性检验评估其联合诊断价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE水平比较

结肠癌组血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE水平均显著高于结肠息肉组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1 (ng/mL)	CA72-4 (U/mL)	CA50 (U/mL)	NSE (ng/mL)
结肠癌组	22	6.06±0.98	6.77±1.30	14.71±2.92	18.95±3.45
结肠息肉组	93	3.83±1.04	5.14±0.97	9.89±2.06	14.91±3.14
<i>t</i> 值		9.105	6.613	9.041	5.329
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE对结肠癌的诊断价值分析

ROC曲线分析显示,血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE均对结肠癌具有较高诊断价值(AUC=0.938、0.837、0.898、0.802,  $P < 0.05$ )。见表2、图1。

表2 血清CYFRA21-1、CA72-4、CA50、NSE对结肠癌的诊断价值分析

指标	cut-off值	敏感度	特异度	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
CYFRA21-1	4.60 ng/mL	0.955	0.774	0.938	0.890~0.986	<0.001
CA72-4	6.66 U/mL	0.636	0.957	0.837	0.734~0.940	<0.001
CA50	13.00 U/mL	0.727	0.925	0.898	0.812~0.984	<0.001
NSE		0.773	0.742	0.802	0.700~0.904	<0.001

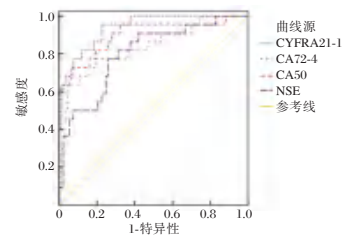


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

### 2.3 血清指标联合检测在鉴别结肠息肉及结肠癌中的应用价值分析

根据ROC曲线分析结果,将CYFRA21-1>4.60 ng/mL、CA72-4>6.66 U/mL、CA50>13.00 U/mL、NSE>16.80 ng/mL作为鉴别结肠癌的标准,结合单一指标诊断的敏感度及特异度,将其串联或并联诊断,Kappa一致性检验显示,CA72-4与CA50串联同时与NSE、CYFRA21-1并联的诊断价值最高(Kappa系数=0.652)。见表3。

表3 血清指标联合检测在鉴别结肠息肉及结肠癌中的应用价值分析

Table 3 Analysis of application value of combined detection of serum indicators in differentiating colonic polyps and colon cancer

诊断方法	敏感度	特异度	准确率	Kappa系数
CA72-4串CA50	0.773	0.903	0.878	0.632
CA72-4串CA50并NSE	0.727	0.925	0.887	0.641
CA72-4串CA50并NSE并CYFRA21-1	0.650	0.957	0.897	0.652

注:CA72-4串CA50:CYFRA21-1>4.60 ng/mL且CA50>13.00 U/mL判断为结肠癌;CA72-4串CA50并NSE:CA72-4>6.66 U/mL且CA50>13.00 U/mL,或NSE>16.80 ng/mL判断为结肠癌;CA72-4串CA50并NSE并CYFRA21-1:CA72-4>6.66 U/mL且CA50>13.00 U/mL,或NSE>16.80 ng/mL,或CYFRA21-1>4.60 ng/mL判断为结肠癌。

## 3 讨论

结肠镜作为诊断结肠癌及结肠息肉最直观的检查手段,镜下能清晰观察病灶,并采集活检,但当病灶位于结肠袋口侧或病灶过小时,镜下可出现漏诊与误诊<sup>[7]</sup>。近年临床常利用血清肿瘤标志物辅助筛查恶性肿瘤。CA72-4主要在人腺癌组织、胃癌及结肠癌中呈高表达,可用于恶性肿瘤的筛查与鉴别<sup>[8]</sup>。CA50是一种广谱肿瘤标志物,细胞恶变激活糖基化酶,引起细胞表面糖基结构改变,使CA50释放进入血液,在胃癌、结肠癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中高表达<sup>[9]</sup>。本研究中,结肠癌组血清CA72-4、CA50水平显著高于结肠息肉组,

ROC 曲线分析也显示,血清 CA72-4、CA50 均对结肠癌具有较高诊断价值,提示二者作为肿瘤标志物可辅助临床鉴别结肠癌与结肠息肉。柯莉华等<sup>[10]</sup>、吴宇辰等<sup>[11]</sup>分别发现,血清 CA72-4、CA50 对结肠癌具有较高诊断价值,与本文结论一致。

CYFRA21-1 作为主要的细胞骨架构成成分,正常情况下存在于上皮细胞胞浆,细胞恶变时随着细胞结构受损而大量释放进入血液,现已成为肺癌筛查及预后预测的重要标志物<sup>[12]</sup>。翁绳和等<sup>[13]</sup>将血清 CYFRA21-1 与影像学检查联合应用,实现了对肺鳞癌和小细胞癌的鉴别诊断,佐证其作为血清学指标的重要诊断价值。近年,汤红等<sup>[14]</sup>发现,血清 CYFRA21-1 不仅在结直肠癌患者中高表达,还能辅助预测患者腹腔镜根治术后复发转移。本研究结果也发现,结肠癌组血清 CYFRA21-1 水平显著高于结肠息肉组,ROC 曲线分析显示 CYFRA21-1 在诊断结肠癌中具有良好应用价值,可能与结肠息肉发生恶变后,结肠上皮细胞结构被破坏,引起 CYFRA21-1 释放进入血液,导致其血清含量显著升高有关<sup>[15]</sup>。

NSE 为糖酵解时烯醇化酶同工酶,主要存在于人神经组织成熟神经元及神经起源的细胞中,在先天性巨结肠等肠神经系统发育不良疾病中呈高表达<sup>[16]</sup>。周微琳等<sup>[17]</sup>发现,血清 NSE 与癌胚抗原等多种肿瘤标志物的变化一致,在胃肠道恶性肿瘤中高表达,但其具体作用机制尚未明确。邹永妮等<sup>[18]</sup>临床研究也发现,血清 NSE 在结肠癌患者中高表达,且其表达水平与术后复发转移有关。本研究中,结肠癌组血清 NSE 水平显著高于结肠息肉组,血清 NSE 对结肠癌也具有较高诊断价值,可能与 NSE 参与肠神经系统调节,结肠息肉向结肠癌转化过程中,肠神经系统随之变化,引起 NSE 表达升高有关<sup>[19]</sup>。然而,目前 NSE 与胃肠道恶性肿瘤关联性的报道较少,其作用机制的分子生物学研究鲜少,其通过何种途径或信号通路影响胃肠道细胞恶变,还需后续研究的进一步论证。本研究进一步分析上述血清指标的联合诊断价值,发现 CA72-4 与 CA50 串联同时与 NSE、CYFRA21-1 并联的诊断价值最高,提示单一血清指标鉴别的灵敏度及特异度有限,存在漏诊及误诊,联合多项指标可提高诊断精准度,在筛查结肠癌中应用价值更高。

综上所述,血清 CA72-4、CA50、NSE、CYFRA21-1 联合检测有望成为鉴别结肠息肉与结肠

癌的无创手段,对筛查结肠癌工作具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Zhao J, Zhu J, Sun R, et al. Primary tumor resection improves prognosis of unresectable carcinomas of the transverse colon including flexures with liver metastasis: a preliminary population-based analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):503-520.
- [2] Schulz K, Nagy ZT, Kamp S, et al. Modular reorganization of signaling networks during the development of colon adenoma and carcinoma[J]. J Phys Chem B, 2021, 125(7):1716-1726.
- [3] 杨剑,万成乐,金雷. CA72-4, CA19-9, CA125, CA50 医学参考值范围及其对胃癌早期诊断价值的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(7):1150-1153.
- [4] Yang YC, Liu MH, Yang SM, et al. Bimodal multiplexed detection of tumor markers in non-small cell lung cancer with polymer dot-based immunoassay [J]. ACS Sens, 2021, 6(11):4255-4264.
- [5] 武永红,尚小琳. 几种恶性肿瘤患者血清中 AKAP4 水平的初步分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4):560-562.
- [6] 谢坤霞,冯娜,冯孝强. AMPK $\alpha$ 1 抑制  $\beta$ -catenin/TCF-4 信号阻碍巨结肠乳鼠肠神经嵴衍生细胞迁移和线粒体裂解[J]. 解剖科学进展, 2021, 27(6):713-717+722.
- [7] Chen Y, Tu J, Zhou S, et al. Poorer prognosis for neuroendocrine carcinoma than signet ring cell cancer of the colon and rectum (CRC-NEC): a propensity score matching analysis of patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database [J]. Int J Colorectal Dis, 2021, 36(4):745-756.
- [8] 冯胜春,陈燕萍,邵丽佳,等. 血清颗粒体蛋白检测在胃癌早期筛查中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(8):981-984.
- [9] 王巧瑜,温凌,潘洁,等. 粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化联合血清 CEA, CA50 检测对结肠癌的诊断价值分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(12):899-903.
- [10] 柯莉华,陈黎洪,周利民. 结肠癌患者血清微小 RNA-183、微小 RNA-141、肝细胞生长因子水平检测在临床诊断中的价值及预后[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(11):1355-1358.
- [11] 吴宇辰,王胜,周云,等. CRP、SAA、CEA、CA242、CA50 联合检测对结肠癌的诊断价值[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(12):1813-1816+1821.
- [12] 张婷,向波,林勇平. 肿瘤标志物联合检测在肺癌辅助诊断中的预测价值[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(6):786-791.
- [13] 翁绳和,徐雪,孙伟繁,等. PET 联合血清肿瘤标志物对肺鳞癌与小细胞癌的鉴别价值[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(1):52-56.
- [14] 汤红,雷秀兵,柴秀丽. 腹腔镜结直肠癌根治术患者血清 CYFRA21-1、CA724 水平变化与复发转移的关系[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(5):709-712.
- [15] Møller T, James JP, Holmstrøm K, et al. Co-Detection of miR-21 and TNF- $\alpha$  mRNA in budding cancer cells in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8):1907-1920.

(下转第 98 页)

## 血清 *miR-126*、*miR-381* 在脓毒症患者中的表达水平及预测价值

林涛\* 何顶秀 巫金

**[摘要]** **目的** 通过检测微小RNA 126(*miR-126*)、微小RNA 381(*miR-381*) 在脓毒症患者血清中的表达,评估二者对脓毒症的预测价值。**方法** 选取2019年6月至2021年12月189例德阳市人民医院已确诊收治的脓毒症患者,按照严重程度分为79例脓毒症组、65例严重脓毒症组和45例脓毒性休克组,并选取180名健康者作为对照组;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126*、*miR-381* 表达水平对脓毒症的预测价值;Logistic回归分析影响脓毒症发生的影响因素。**结果** 与对照组相比,脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、乳酸(Lac)、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)水平依次显著增加,差异有统计学意义( $F=203.191, 655.528, 565.808, 468.356, 497.532, 97.385, 62.398, P<0.05$ );*miR-126*、*miR-381* 表达水平在脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组中均显著低于对照组,并随着病情严重程度的增加而显著降低,差异有统计学意义( $F=41.349, 40.802, P<0.05$ );多因素分析发现,PCT、CRP、Lac、WBC、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126* 和 *miR-381* 均是影响脓毒症发生危险因素( $P<0.05$ );*miR-126*、*miR-381* 联合预测脓毒症发生的AUC显著高于TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126* 单独预测,差异有统计学意义( $Z=1.985, P=0.047; Z=2.121, P=0.034; Z=2.218, P=0.027$ )。**结论** 脓毒症患者血清中*miR-126*、*miR-381* 表达显著降低,二者联合对脓毒症发生具有一定的预测价值。

**[关键词]** 脓毒症;微小RNA-126;微小RNA-381

### Expression levels and predictive value of serum *miR-126* and *miR-381* in patients with sepsis

LIN Tao\*, HE Dingxiu, WU Jin

(Emergency Department of People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan, China, 618000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To detect the expression of microRNA-126 (*miR-126*) and microRNA-381 (*miR-381*) in serum of patients with sepsis, to evaluate the predictive value of the two in sepsis. **Methods** A total of 189 patients with sepsis admitted to People's Hospital of Deyang from June 2019 to December 2021 were selected. According to the severity, they were divided into 79 cases of sepsis group, 65 cases of severe sepsis group and 45 cases of septic shock group, 180 healthy people were selected as the control group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum TNF- $\alpha$ , IL-6, *miR-126* and *miR-381* expression levels for sepsis; Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of sepsis. **Results** Compared with the control group, white blood cell count (WBC), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), lactic acid (Lac), and high mobility in the sepsis group, severe sepsis group, and septic shock group Group protein B1 (HMGB1), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) levels increased significantly in turn, and the differences were statistically significant ( $F=203.191, 655.528, 565.808, 468.356, 497.532, 97.385, 62.398, P<0.05$ ). The expression levels of *miR-126* and *miR-381*

基金项目:四川省科技计划项目(2019YFS0443)

作者单位:德阳市人民医院急诊科,四川,德阳618000

\*通信作者:林涛, E-mail:ltao8000@163.com

in the sepsis group, severe sepsis group and septic shock group were significantly lower than those in the control group, and decreased with the severity of the disease, and the difference was statistically significant ( $F=41.349$ ,  $40.802$ ,  $P<0.05$ ). Multivariate analysis found that PCT, CRP, Lac, WBC, HMGB1, TNF- $\alpha$ , IL-6, *miR-126* and *miR-381* were all risk factors for sepsis ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of *miR-126* and *miR-381* combined to predict the occurrence of sepsis was significantly higher than that of TNF- $\alpha$ , IL-6, *miR-126* alone, and the difference was statistically significant ( $Z=1.985$ ,  $P=0.047$ ;  $Z=2.121$ ,  $P=0.034$ ;  $Z=2.218$ ,  $P=0.027$ ). **Conclusion** The expressions of *miR-126* and *miR-381* in the serum of patients with sepsis were significantly decreased, and the combination of the two has a certain predictive value for the occurrence of sepsis.

[KEY WORDS] Sepsis; MicroRNA-126; MicroRNA-381

脓毒症是ICU的主要死亡原因之一,其特点是可导致大量炎症介质的释放、刺激免疫细胞活化、损坏机体微循环系统和引发内皮功能障碍,致使器官衰竭<sup>[1]</sup>。脓毒症患者多存在应激性溃疡、急性肺损伤、休克等多种并发症,而掌握其发病机制有助于早期诊断和治疗<sup>[2]</sup>。有研究表明,微小RNA(MicroRNA, miRNA)对改善内皮细胞损伤和炎症反应有重要作用<sup>[3]</sup>。微小RNA-126(MicroRNA-126, *miR-126*)可有效保护血管生成和完整。研究发现,*miR-126*在脓毒症中表达下调,但关于其在脓毒症中的研究多局限于动物研究<sup>[3]</sup>,而关于其在脓毒症临床中的研究还甚少。微小RNA-381(MicroRNA-381, *miR-381*)是一种肿瘤相关基因<sup>[4]</sup>。脓毒症患者血清*miR-381*低表达,增强其表达可抑制脓毒症大鼠炎症及心功能障碍<sup>[5]</sup>。近年来有研究表明,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是脓毒症产生致死效应的重要原因,而*miR-126*与*miR-381*可起到下调HMGB1表达的作用<sup>[6]</sup>。为探究脓毒症患者血清*miR-126*、*miR-381*表达及其临床预测价值,本研究通过检测两者在脓毒症患者血清中的表达,探讨其对脓毒症的临床预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2019年6月至2021年12月189例德阳市人民医院已确诊收治的脓毒症患者作为观察组,年龄为(49.28 $\pm$ 11.54)岁,男性99例,女性90

例;按照疾病严重程度分为:79例脓毒症组、65例严重脓毒症组和45例脓毒性休克组;选取180名健康者作为对照组,年龄为(49.25 $\pm$ 9.54)岁,男性94名,女性86名。纳入标准:根据Sepsis3.0对脓毒症患者诊断:序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA) $\geq 2$ 、收缩压 $\leq 100$  mmHg、呼吸频率 $\geq 22$ 次/min<sup>[7]</sup>,临床资料完整;排除标准:患心、肺、肾功能障碍者或其它免疫系统疾病;入组前已接受过免疫抑制治疗;患者依从性差。本研究通过伦理委员会批准,经受试者和家属知情并签署同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 样品采集及保存

患者入院次日空腹抽取静脉血4 mL,对照组健康体检血液4 mL。样本均进行4 000 r/min、10 min离心取上清至-80 $^{\circ}$ C冰箱待测。

#### 1.2.2 qRT-PCR法检测血清样本中*miR-126*、*miR-381*表达水平

使用RNA提取试剂盒(北京天根生化有限公司)提取出各组样本血清中总RNA后反转录成cDNA。以此为模板,采用qRT-PCR检测(日本Takara公司)样本中*miR-126*、*miR-381*的表达水平。通过2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>分析*miR-126*、*miR-381*的表达。引物序列见表1。

#### 1.2.3 信息收集

收集患者白细胞计数(white blood cell count, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸(Lactic acid, Lac)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、

表1 实时荧光定量PCR引物

Table 1 Real time fluorescent quantitative PCR primers

Primer name	Forward primer sequence(5'-3')	Reverse primer sequence(5'-3')
<i>miR-126</i>	ACACTCCAGCTGGGCATTACTTTTGGTAC	ACACTCCAGCTGGGACTGCAGTGAAGGCACTT
<i>miR-381</i>	GGAGCCTATACAAGGGCAAGC	ACGAGCGATACAAGGGCAAGC
U6	ATTGGAACGATACAGAGAAGATT	GGAACGCTTCACGAATTG

白介素-6(Interleukin-6, IL-6)的详细信息;SOFA评分和急性生理与慢性健康评分系统(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHEII)<sup>[6]</sup>由主治医师评定。对照组详细信息由体检中心获取。

#### 1.2.4 ELISA法检测血清HMGB1水平

根据ELISA试剂盒(批号:1531958038,规格:96T,上海将来实业股份有限公司)说明书检测所有受试对象血清中HMGB1水平。

#### 1.3 统计学分析

使用SPSS 16.0软件进行统计分析;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组样本间使用单因素方差分析比较,进一步两两比较进行SNK-q检验;计数资料以例表示,两样本之间采用卡方检验进行比较;Pearson相关性分析miR-126和miR-381及二者与各

临床指标的相关性;受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、miR-126、miR-381表达水平对脓毒症的预测价值;Logistic回归分析影响脓毒症发生的影响因素;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般资料比较

脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组的WBC、PCT、CRP、Lac、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6与对照组相比依次显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组SOFA评分、APACHEII评分依次显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 各组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of general data of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组(n=180)	脓毒症组(n=79)	严重脓毒症组(n=65)	脓毒性休克组(n=45)	F/ $\chi^2$ 值	P值
性别(男/女)	94/86	41/38	35/30	23/22	0.093	0.993
年龄(岁)	49.25±9.54	49.22±12.45	48.96±11.32	49.86±10.28	0.065	0.978
WBC( $\times 10^9/L$ )	9.46±2.36	10.80±2.10 <sup>a</sup>	14.96±2.31 <sup>ab</sup>	17.38±2.02 <sup>abc</sup>	203.191	<0.001
PCT( $\mu g/L$ )	0.30±0.09	6.32±1.90 <sup>a</sup>	9.32±3.07 <sup>ab</sup>	13.75±4.10 <sup>abc</sup>	655.528	<0.001
CRP(mg/L)	7.11±2.43	19.80±3.52 <sup>a</sup>	25.85±6.80 <sup>ab</sup>	34.96±8.44 <sup>abc</sup>	565.808	<0.001
Lac(mmol/L)	1.59±0.71	2.02±0.57 <sup>a</sup>	4.35±0.68 <sup>ab</sup>	6.22±1.60 <sup>abc</sup>	468.356	<0.001
HMGB1(pg/mL)	10.09±2.30	20.60±6.72 <sup>a</sup>	35.67±8.76 <sup>ab</sup>	43.85±10.69 <sup>abc</sup>	497.532	<0.001
SOFA评分(分)		3.93±0.86	5.83±1.01 <sup>b</sup>	7.22±1.15 <sup>bc</sup>	170.214	<0.001
APACHEII评分(分)		18.04±4.20	25.01±7.23 <sup>b</sup>	32.45±8.69 <sup>bc</sup>	70.320	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	17.26±4.64	20.22±5.32 <sup>a</sup>	25.18±6.22 <sup>ab</sup>	31.96±8.03 <sup>abc</sup>	97.385	<0.001
IL-6(pg/mL)	25.22±6.39	28.18±8.39 <sup>a</sup>	35.13±10.69 <sup>ab</sup>	43.55±13.35 <sup>abc</sup>	62.398	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与严重脓毒症组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 miR-126、miR-381在各血清样本中的表达

miR-126、miR-381的表达水平在脓毒症组、严重脓毒症组、脓毒性休克组中均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );随着病情严重程度的增加,二者的表达水平显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.3 脓症患者血清中miR-126、miR-381表达与临床指标的相关性

miR-126、miR-381表达与WBC、PCT、CRP、Lac、HMGB1、SOFA评分、APACHEII评分、TNF- $\alpha$ 、IL-6呈负相关( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.4 脓症患者血清中miR-126、miR-381表达相关性分析

脓症患者血清中miR-126与miR-381表达呈正相关( $r = 0.342, P < 0.001$ )。见图1。

表3 miR-126、miR-381在不同程度脓症患者血清中的表达( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Expression of miR-126 and miR-381 in serum of patients with different degrees of sepsis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miR-126	miR-381
对照组	180	1.00±0.18	1.01±0.16
脓毒症组	79	0.88±0.26 <sup>a</sup>	0.90±0.25 <sup>a</sup>
严重脓毒症组	65	0.77±0.24 <sup>ab</sup>	0.79±0.24 <sup>ab</sup>
脓毒性休克组	45	0.66±0.18 <sup>abc</sup>	0.68±0.22 <sup>abc</sup>
F值		41.349	40.802
P值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与脓毒症组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与严重脓毒症组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 Logistic回归分析影响脓毒症发生的因素

多因素分析发现,PCT、CRP、Lac、WBC、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、miR-126和miR-381均是影响脓毒症发生危险因素( $P < 0.05$ )。见表5。



表4 *miR-126*、*miR-381* 与临床指标的相关性  
Table 4 Correlations between *miR-126*, *miR-381* and clinical indicators

指标	<i>miR-126</i>		<i>miR-381</i>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
WBC	-0.501	<0.001	-0.448	<0.001
PCT	-0.445	<0.001	-0.444	<0.001
CRP	-0.375	<0.001	-0.378	<0.001
Lac	-0.578	<0.001	-0.645	<0.001
HMGB1	-0.585	<0.001	-0.512	<0.001
SOFA 评分	-0.412	<0.001	-0.352	<0.001
APACHEII 评分	-0.387	<0.001	-0.340	<0.001
TNF- $\alpha$	-0.453	<0.001	-0.536	<0.001
IL-6	-0.601	<0.001	-0.412	<0.001

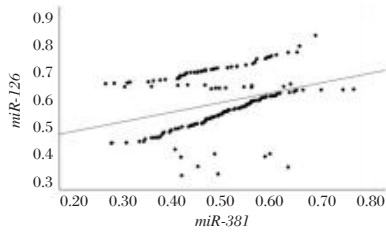


图1 相关性分析

Figure 1 Correlation analysis

表5 Logistic 回归分析影响脓毒症发生的因素  
Table 5 Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of sepsis

因素	$\beta$ 值	<i>S.E.</i> 值	wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI
PCT( $\mu$ g/L)	0.355	0.143	6.158	1.426	1.077~1.887
CRP(mg/L)	0.469	0.162	8.373	1.598	1.163~2.195
Lac(mmol/L)	0.702	0.173	16.471	2.018	1.438~2.832
WBC( $\times 10^9$ /L)	0.695	0.166	17.511	2.003	1.447~2.773
HMGB1(pg/mL)	0.822	0.185	19.720	2.274	1.582~3.268
<i>miR-126</i> 表达	0.894	0.140	40.819	2.446	1.859~3.218
<i>miR-381</i> 表达	0.704	0.155	20.634	2.022	1.492~2.740
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	0.625	0.168	13.858	1.869	1.345~2.598
IL-6(pg/mL)	0.561	0.145	14.986	1.753	1.319~2.329

### 2.6 TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126*、*miR-381* 预测脓毒症发生的 ROC 特征曲线

*miR-126*、*miR-381* 二者联合预测脓毒症发生的 AUC 显著高于 TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126* 单独预测 ( $Z=1.985$ ,  $P=0.047$ ;  $Z=2.121$ ,  $P=0.034$ ;  $Z=2.218$ ,  $P=0.027$ )。见表 6、图 2。

### 3 讨论

脓毒症是由病毒、细菌等引起的全身性炎症反应,可导致器官功能性障碍<sup>[2]</sup>。有研究证明,脓毒症患者内皮细胞的增殖能力显著降低<sup>[9]</sup>。近几年脓毒症的发病率和死亡率均有所增加<sup>[10]</sup>,因此,需要迫切寻找可用于诊断、评估病情进展的生物

表6 TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126*、*miR-381* 预测脓毒症发生的诊断价值

Table 6 Diagnostic value of TNF- $\alpha$ , IL-6, *miR-126* and *miR-381* in predicting the occurrence of sepsis

项目	AUC(95%CI)	截断值	敏感度 (%)	特异性 (%)
TNF- $\alpha$	0.723(0.683~0.783)	21.042 pg/mL	0.817	0.677
IL-6	0.718(0.696~0.759)	32.026 pg/mL	0.872	0.603
<i>miR-126</i>	0.719(0.667~0.771)	0.913	0.722	0.656
<i>miR-381</i>	0.735(0.684~0.786)	0.825	0.870	0.556
二者联合	0.796(0.751~0.842)		0.717	0.757

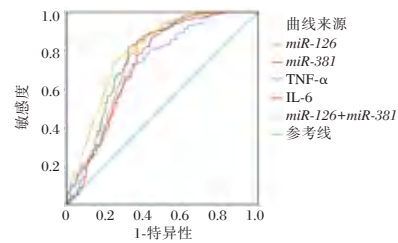


图2 ROC 特征曲线

Figure 2 ROC characteristic curves

标志物。因此,本研究通过检查脓毒症患者血清 *miR-126*、*miR-381* 表达情况,探讨其对脓毒症的预测价值。

大量研究已证实机体的免疫调节机制可被 miRNAs 的异常表达所干扰,且多种已被作为脓毒症预后、诊断的生物标志物<sup>[11-12]</sup>。*miR-126* 能够通过下调 HMGB1 翻译后水平的表达达到抑制内皮细胞炎症和氧自由基的产生的目的<sup>[12]</sup>。内皮细胞中 *miR-126* 不仅可以预防微血管功能障碍还能使脓毒症患者预后情况得到改善<sup>[13]</sup>,其过表达可能治疗脓毒症的一种新的有效策略<sup>[14]</sup>。本研究结果表明 *miR-126* 表达降低与脓毒症的发生及进展密切相关,其水平降低可能通过促使炎症因子大量分泌,致使病情加重。有学者发现脓毒症患者血浆中的 *miR-126* 表达水平与患者疾病严重程度和预后正相关<sup>[15]</sup>,该结果与本研究结果相异,可能是由于地区偏见,以及样本量的差异造成的,除此之外受试对象年龄、是否患有其他疾病也会导致结果的差异性。

最近有研究表明,*miR-381* 的过表达可以通过抑制 IKK $\beta$ -NF- $\kappa$ B 途径的炎症反应来抑制脊髓损伤大鼠炎症损伤的加重<sup>[16]</sup>。HMGB1 可促进脓毒症的发生发展,Liu 等研究发现 *miR-381* 可以通过下调 HMGB1 减少多发性肌炎的炎症<sup>[17]</sup>。本研究结果表明 *miR-381* 可能通过下调 HMGB1 的表达参与脓毒症的发生机制,并且与病情程度相关。

除此之外, *miR-126*、*miR-381* 均与 WBC、PCT、CRP、Lac、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平、SOFA 评分和 APACHEII 评分成负相关。该结果进一步表明, 二者可能通过调控炎症因子的分泌来调控炎症反应, 从而参与脓毒症的进展。本研究还发现, *miR-126*、*miR-381* 存在正相关性, 表明二者可能通过协同作用共同参与脓毒症的发生。

多因素分析发现, CT、CRP、Lac、WBC、HMGB1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126* 和 *miR-381* 均是影响脓毒症发生危险因素。这表明 *miR-126*、*miR-381* 可作为临床监测指标用以跟踪病情发展状况。ROC 结果发现, *miR-126*、*miR-381* 联合预测脓毒症发生的 AUC 高于 TNF- $\alpha$ 、IL-6、*miR-126* 单独预测。该结果表明 *miR-126*、*miR-381* 有作为脓毒症新的生物标志物的潜能。临床可通过检测二者水平来评估脓毒症进程, 帮助临床医生及时作出相应的诊疗策略, 以达到改善患者预后的目的。

综上所述, 本研究发现 *miR-126* 和 *miR-381* 表达水平在脓症患者血清中显著降低, 二者联合对脓毒症发生具有一定的预测价值。本研究为脓毒症的早期预测和病情监测提供了新的方向, 由于目前受试人员预后相关资料不全, 因此未进行预后情况分析, 但在后续研究中将以此为重点进行深入探究。

## 参考文献

- [1] Armstrong BA, Betzold rd, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies [J]. Surg Clin North Am, 2017, 97 (6) : 1339-1379.
- [2] Novosad SA, Sapiano MRP, Grigg C, et al. Vital signs: epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention [J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(33):864-869.
- [3] 徐洁欢, 向琳, 李耀军, 等. miRNA-381 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2020, 27(21):22-25.
- [4] Chen C, Zhang L, Huang H, et al. Serum miR-126-3p level is down-regulated in sepsis patients [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5): 2605-2612.
- [5] Liu J, Yang Y, Lu R, et al. MicroRNA-381-3p signatures as a diagnostic marker in patients with sepsis and modulates sepsis-steered cardiac damage and inflammation by binding HMGB1 [J]. Bioengineered, 2021, 12(2):11936-11946.
- [6] Liu J, Wei E, Wei J, et al. miR-126-HMGB1-HIF-1 Axis Regulates Endothelial Cell Inflammation during Exposure to Hypoxia-Acidosis [J]. Dis Markers, 2021, 2021(1):4933194-4933204.
- [7] 宋麦芬, 张羽, 郭玉红, 等. Sepsis3.0 对 ICU 脓毒症患者诊断及预后评估的验证 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24(1):6-9.
- [8] 李晓如, 李志军, 王东强, 等. APACHE II APACHE III 评分及 PSI 评分评估老年重症肺炎预后的对比研究 [J]. 中国急救医学, 2015, 35(11):1013-1016.
- [9] Patschan SA, Patschan D, Temme J, et al. Endothelial progenitor cells (EPC) in sepsis with acute renal dysfunction (ARD) [J]. Crit Care, 2011, 15(2):R94-103.
- [10] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. BMJ, 2016, 353(1):i1585-i1604.
- [11] Wu X, Yang J, Yu L, et al. Plasma miRNA-223 correlates with risk, inflammatory markers as well as prognosis in sepsis patients [J]. Medicine, 2018, 97(27):11352-11357.
- [12] Tang ST, Wang F, Shao M, et al. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic condition by targeting HMGB1 [J]. Vascul Pharmacol, 2017, 88(1):48-55.
- [13] Zhou Y, Li P, Goodwin AJ, et al. Exosomes from Endothelial Progenitor Cells Improve the Outcome of a Murine Model of Sepsis [J]. Mol Ther, 2018, 26(5):1375-1384.
- [14] Wang HF, Wang YQ, Dou L, et al. Influences of up-regulation of miR-126 on septic inflammation and prognosis through AKT/Rac1 signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5): 2132-2138.
- [15] Lin R, Hu H, Li L, et al. The potential of microRNA-126 in predicting disease risk, mortality of sepsis, and its correlation with inflammation and sepsis severity [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(9): e23408-23413.
- [16] Chen WC, Luo J, Cao XQ, et al. Overexpression of miR-381-3p promotes the recovery of spinal cord injury [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(17):5429-5437.
- [17] Liu Y, Gao Y, Yang J, et al. MicroRNA-381 reduces inflammation and infiltration of macrophages in polymyositis via downregulating HMGB1 [J]. Int J Oncol, 2018, 53(3):1332-1342.

(上接第 93 页)

- [16] 于虹, 都吉雅. 后天性巨结肠临床病理观察及分析 [J]. 诊断病理学杂志, 2019, 26(8):493-495+封3.
- [17] 周微琳, 周海洋. 血清神经元特异性烯醇化酶在胃肠道恶性肿瘤中的诊断价值和临床意义 [J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(6):675-678.
- [18] 邹永妮, 杨健, 马运峰. 血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、神经元特异性烯醇化酶在结肠癌中的表达情况及与预后的关系 [J]. 癌症进展, 2021, 19(21):2189-2191+2228.
- [19] Luo H, Shen K, Sun H, et al. Clinical significance of serum neuron-specific enolase in gastric adenocarcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(16):e19829.

## IL-6、PCT 及补体水平与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性及对预后的预测价值

郭旭伟\* 张利果 冯毅

**[摘要]** **目的** 探讨 IL-6、PCT 及补体水平与肺炎支原体肺炎(MPP)患儿病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月河南科技大学第一附属医院就诊的 72 例 MPP 患儿,按照疾病严重程度分为普通 MPP 组( $n=39$ )和重症 MPP 组( $n=33$ )。另选取同期于本院健康体检并取正常结果的健康儿童 72 名作为对照组。全部 MPP 患儿根据治疗 1 个疗程后的效果分为预后良好组( $n=58$ )和预后不良组( $n=14$ )。比较普通 MPP 组、重症 MPP 组以及对照组患儿的 IL-6、PCT 及补体(C3、C4)水平,比较预后良好组和预后不良组的 IL-6、PCT 及 C3、C4 水平,采用多因素 Logistic 回归分析 MPP 患儿预后不良的独立影响因素,并分析 IL-6、PCT 及 C3、C4 水平单独和联合检测预测 MPP 患儿预后的价值。**结果** 各组 IL-6、PCT、C3、C4 水平比较:重症 MPP 组>普通 MPP 组>对照组,差异有统计学意义( $F=594.700、163.863、415.438、70.751, P<0.05$ )。Spearman 相关性分析显示,IL-6、PCT、C3、C4 与 MPP 患儿的病情严重程度呈正比( $r=0.741、0.645、0.691、0.677, P$  均 $<0.05$ )。预后不良组的 IL-6、PCT、C3、C4 显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $t=27.991、8.155、11.101、6.264, P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-6、PCT、C3 及 C4 均为 MPP 患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ),IL-6、PCT、C3 及 C4 联合检测预测 MPP 患儿预后的曲线下面积为 0.901、灵敏度为 87.72%、特异度为 90.18%,均高于 IL-6、PCT 及 C3、C4 单独检测。**结论** IL-6、PCT、C3、C4 与 MPP 患儿病情轻重呈正相关,IL-6、PCT 及 C3、C4 联合检测对 MPP 患儿的预后评估具有一定的临床应用价值。

**[关键词]** 肺炎支原体肺炎; 白细胞介素-6; 降钙素原; 补体水平

### Correlation between IL - 6, PCT and complement levels and severity of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children and their predictive value for prognosis

GUO Xuwei\*, ZHANG Liguang, FENG Yi

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China, 471000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between the levels of IL-6, PCT and complement and the severity of the disease in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia (MPP) and their predictive value for prognosis. **Methods** A total of 72 children with MPP who visited the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2019 to December 2021 were selected and divided into the ordinary MPP group ( $n=39$ ) and the severe MPP group ( $n=33$ ) according to the severity of the disease. Another 72 healthy children who received normal physical check-up in our hospital during the same period were selected as the control group. All MPP children were divided into a good prognosis group ( $n=58$ ) and a poor prognosis group ( $n=14$ ) according to the effect of one course of treatment. The levels of IL-6, PCT and complement (C3, C4) of children in the normal MPP group, the severe MPP group and the control group were compared, and the levels of IL-6, PCT, C3 and C4 in the good prognosis group and the poor prognosis

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200587)

作者单位:河南科技大学第一附属医院儿科,河南,洛阳 471000

通信作者:郭旭伟, E-mail: gxwyfy@163.com

group were compared. Factor Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of poor prognosis in children with MPP, and the value of IL-6, PCT, C3, C4 levels alone and combined detection in predicting the prognosis of children with MPP was analyzed. **Results** Comparison of IL-6, PCT, C3, and C4 levels in each group: severe MPP group > common MPP group > control group ( $F=594.700, 163.863, 415.438, 70.751, P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that IL-6, PCT, C3, C4 were proportional to the severity of MPP in children ( $r=0.741, 0.645, 0.691, 0.677, P<0.05$ ). The levels of IL-6, PCT, C3, and C4 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ( $t=27.991, 8.155, 11.101, 6.264, P<0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that IL-6, PCT, C3 and C4 were all independent risk factors for poor prognosis in children with MPP ( $P<0.05$ ). The combined detection of IL-6, PCT, C3 and C4 predicted the prognosis of children with MPP. The area under the curve was 0.901, the sensitivity was 87.72%, and the specificity was 90.18%, which were higher than those of IL-6, PCT and C3, C4 detection alone. **Conclusion** IL-6, PCT, C3 and C4 are positively correlated with the severity of the disease in children with MPP. The combined detection of IL-6, PCT and C3 and C4 has certain clinical application value in the prognosis evaluation of children with MPP.

[KEY WORDS] Mycoplasma pneumoniae pneumonia; Interleukin-6; Procalcitonin; Complement level

肺炎支原体肺炎 (mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是由肺炎支原体 (mycoplasma pneumoniae, MP) 感染引起的急性肺部炎症, 学龄期儿童及青年多见, 婴幼儿亦不少见。据有关研究<sup>[1]</sup>报道, MPP 常见的临床表现有咳嗽、发热、喘息、发绀、鼻塞、气促等症状, 早期表现缺乏特异性, 致使该病的早期误诊率较高, 影响患儿的早期诊疗, 因此, 早期诊断以及有效治疗是改善患儿预后的关键。目前, 临床上诊断支原体肺炎主要依靠支原体培养及支原体抗体测定, 但由于技术原因及早期敏感性限制, 常常会延长患儿疾病诊断的时间<sup>[2]</sup>。IL-6 以及 PCT 作为常见的反映炎症程度的重要指标, 当机体出现感染时, 其水平会显著提高, 且随着病情的进展而增加。补体作为机体免疫应答的主要活性物质, 能够参与 MP 感染后的局部损伤过程, 通过免疫球蛋白激活补体, 使其消除病原体并维持机体内环境的稳定。目前已有研究显示 MPP 患儿的补体水平异常升高与患儿机体的炎症应激反应的过度激活有关<sup>[3]</sup>。本研究探讨 IL-6、PCT、补体水平与 MPP 患儿的病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值, 以期对临床上 MPP 的早期诊断以及预后评估提高参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月河南科技大学第一附属医院就诊的 72 例 MPP 患儿, 最终分为普通 MPP 组 ( $n=39$ ) 和重症 MPP 组 ( $n=33$ )。纳入标准: ①符合诸福棠实用儿科学中 MPP 的诊断标

准<sup>[4]</sup>; ②病程 $\leq 14$  d; ③患儿监护人自愿参加本实验者。排除标准: ①合并血液系统疾病、神经系统疾病以及自身免疫性疾病者; ②入组前 1 个月内使用过免疫抑制剂或糖皮质激素类药物者; ③合并哮喘者。本研究经河南科技大学第一附属医院伦理委员会审批通过。将满足以下条件任意一条的患儿纳入重症 MPP 组: ①明显气促或发绀; ②胸部影像学显示多肺叶受累或受累面积 $\geq 2/3$  肺; ③伴有胸腔积液或者肺外并发症发生; ④动脉血氧饱和度 $\leq 0.92$ 。另选取同期于本院健康查体并取得正常结果的健康儿童 72 名作为对照组。重症 MPP 组中, 男 20 例, 女 13 例; 平均年龄 ( $4.76 \pm 2.19$ ) 岁; 体重平均 ( $22.49 \pm 1.27$ ) kg。普通 MPP 组中, 男 30 例, 女 9 例; 年龄平均 ( $4.74 \pm 2.21$ ) 岁; 体重平均 ( $22.67 \pm 1.29$ ) kg。对照组中, 男 40 名, 女 32 名; 年龄平均 ( $4.71 \pm 2.22$ ) 岁; 体重平均 ( $22.70 \pm 1.36$ ) kg。三组患儿的性别、年龄、体重等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

依据相关的标准<sup>[5]</sup>评估 MPP 患儿治疗 1 个疗程后的情况, 预后良好组 ( $n=58$ ) 纳入评价为有效和显效的患儿, 预后不良组 ( $n=14$ ) 纳入评价为无效的患儿。预后良好组中, 男 28 例, 女 30 例, 平均年龄 ( $4.78 \pm 2.17$ ) 岁; 预后不良组中, 男 7 例, 女 7 例, 平均年龄 ( $4.80 \pm 2.22$ ) 岁。各组患儿的性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

MPP 患儿入院后均给予静脉注射阿奇霉素 (国药准字: H20173261, 海南普利制药股份有限

公司,规格:0.5 g)进行治疗,1次/d,每次10 mg/kg,疗程为1~2周,同时予退热、止咳、营养支持及维持水电解质平衡等治疗,根据病症给予雾化吸入布地奈德混悬液(国药准字:H20203063,正大天晴药业集团股份有限公司,规格:2 mL:1 mg)或口服布洛芬混悬液(国药准字:H19991011,上海强生制药有限公司,规格:100 mL:2 g)治疗。

### 1.2.2 血清IL-6、PCT以及补体C3、C4检验<sup>[6]</sup>

研究组患儿于入院次日清晨采集外肘静脉血,健康体检儿童保持空腹来源体检首先采集静脉血,以3 500 r/min,半径8 cm的条件离心5 min,分离血清后置于-20℃条件下保存。采用电化学发光法检测IL-6水平,试剂盒由德国罗氏公司提供;使用电化学发光法检测PCT,试剂盒由德国罗氏公司提供;使用散射比浊法检测补体C3、C4水平,试剂盒由德国西门子医学诊断产品有限公司提供。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验进行分析,计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行分析;采用Spearman分析IL-6、PCT、C3、C4与MPP患儿病情严重程度的相关性;采用多因素Logistic回归分析MPP患儿预后不良的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析IL-6、PCT、C3、C4对MPP患儿预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组IL-6、PCT、C3、C4水平比较

各组IL-6、PCT、C3、C4水平比较:重症MPP组>普通MPP组>对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 各组IL-6、PCT、C3、C4水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of IL-6, PCT, C3 and C4 levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6(pg/mL)	PCT(ng/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
对照组	72	5.47±2.13	0.13±0.03	1.17±0.08	0.36±0.10
普通MPP组	39	22.34±5.71 <sup>a</sup>	0.31±0.09 <sup>a</sup>	1.68±0.12 <sup>a</sup>	0.42±0.11 <sup>a</sup>
重症MPP组	33	46.22±9.60 <sup>ab</sup>	0.47±0.16 <sup>ab</sup>	2.01±0.25 <sup>ab</sup>	0.67±0.18 <sup>ab</sup>
F值		594.700	163.863	415.438	70.751
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与普通MPP组比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 IL-6、PCT、C3、C4水平与MPP患儿病情严重程度的相关性

经Spearman相关性分析,结果显示,IL-6、PCT、

C3、C4表达水平与MPP患儿的病情严重程度呈正相关( $r=0.741、0.645、0.691、0.677, P$ 均 $< 0.05$ )。

### 2.3 预后良好组及预后不良组IL-6、PCT、C3、C4水平比较

预后良好组患儿的IL-6、PCT、C3、C4水平均显著低于预后不良组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 预后良好组及预后不良组IL-6、PCT、C3、C4水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of IL-6, PCT, C3, C4 levels between good prognosis group and poor prognosis group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6(pg/mL)	PCT(ng/L)	C3(g/L)	C4(g/L)
预后良好组	58	24.66±4.78	0.35±0.07	1.72±0.15	0.49±0.11
预后不良组	14	69.01±7.23	0.52±0.09	2.29±0.27	0.72±0.19
t值		27.991	7.702	10.724	6.003
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 影响MPP患儿预后不良的多因素Logistic回归分析

以MPP患儿预后结果作为因变量(不良=0,良好=1),以IL-6、PCT、C3、C4作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,IL-6、PCT、C3、C4为MPP患儿预后不良的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 影响MPP患儿预后不良的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in children with MPP

指标	$\beta$ 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
IL-6(pg/mL)	0.723	0.364	3.945	2.061	1.010~4.206	0.047
PCT(ng/L)	0.794	0.312	6.476	2.212	1.200~4.078	0.011
C3(g/L)	1.01	0.409	6.098	2.746	1.232~6.120	0.014
C4(g/L)	0.973	0.336	8.386	2.646	1.369~5.112	0.004

### 2.5 IL-6、PCT、C3、C4水平单独和联合检测预测MPP患儿预后的价值

ROC曲线分析显示,IL-6、PCT、C3、C4联合预测的价值高于四者单独检测对MPP患儿预后不良的预测价值。见表4、图1。

表4 IL-6、PCT、C3、C4对MPP患儿预后不良的预测价值

Table 4 Predictive value of IL-6, PCT, C3, and C4 for poor prognosis in children with MPP

指标	临界值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI
IL-6(pg/mL)	44.37	0.622	82.03	80.19	0.843	0.799~0.886
PCT(ng/L)	0.36	0.529	76.99	75.94	0.789	0.743~0.857
C3(g/L)	1.46	0.611	79.97	81.17	0.810	0.781~0.824
C4(g/L)	0.39	0.565	80.11	76.34	0.795	0.760~0.839
联合检测		0.779	87.72	90.18	0.901	0.884~0.962

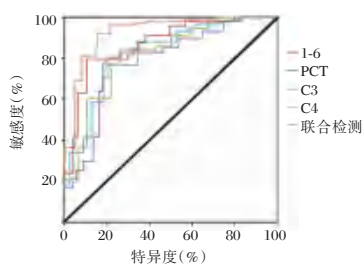


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

MPP是临床上十分常见的呼吸道疾病,儿童因其各项机体功能尚未发育成熟,抵抗力较低下,是MPP的高危人群<sup>[7]</sup>。因此对MPP的早期诊断以及判断预后是十分重要的。

IL-6是活化的T细胞分泌的重要免疫调节因子,能够作为重要非特异性炎症因子参与MPP的发病,在正常人的外周血清中的水平很低。PCT作为诊断感染类疾病的敏感性指标,在健康人群中的含量较低,在机体的细胞因子以及细菌毒素的作用下,则各组织器官均能够分泌出PCT,使得机体内PCT的水平提升<sup>[8]</sup>。而补体C3、C4作为重要的免疫活性物质,其血清水平会在机体出现急性炎症反应时出现明显提高的现象<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,IL-6、PCT、C3、C4水平在不同人群中的表达水平为:对照组<普通MPP组<重症MPP组,且均与MPP患儿的病情严重程度呈正相关;IL-6、PCT、C3、C4水平在预后良好组中的表达水平低于预后不良组,均为MPP患儿预后不良的独立危险因素。提示MPP患儿体内IL-6、PCT、C3、C4水平异常升高,且IL-6、PCT、C3、C4水平越高则MPP的病情严重程度越重。考虑可能由于MPP使得患儿机体损伤,并在MP的刺激下,大量合成IL-6、PCT,促进T淋巴细胞的分泌,进而增加外周血清IL-6的水平,增强机体的炎症反应,刺激甲状腺C细胞大量产生PCT,提高血清中PCT的水平<sup>[10-11]</sup>。在炎症反应的刺激下出现补体激活现象,使得血清中补体C3、C4水平明显升高,而补体能够引起宿主抗原结构的改变,从而形成自身抗体,进一步的激活补体以及免疫细胞,使得补体水平异常升高<sup>[12]</sup>。

此外,本研究采用ROC曲线对IL-6、PCT、C3、C4预测MPP患儿预后不良的价值进行评估,结果发现,IL-6、PCT、C3、C4预测MPP患儿预后不良的ROC曲线下面积分别为0.843、0.789、0.810、

0.795,可见IL-6、PCT、C3、C4对于MPP患儿预后不良均具有一定的预测价值,且三者联合检测的预测价值最高。项天河等<sup>[13-14]</sup>研究表明IL-6、PCT、补体C3、C4均对MPP患儿的预后具有一定的预测价值,与本研究结果一致,但对于四者联合检测的诊断价值尚缺少研究,故本研究对IL-6、PCT、C3、C4四者联合检测预测MPP患儿预后不良的价值进行评估,结果发现,其预测MPP患儿预后不良的ROC曲线的AUC为0.901,高于四者单独检测的预测价值。

综上所述,IL-6、PCT、C3、C4与MPP患儿的病情严重程度呈正相关,且IL-6、PCT、C3、C4四者联合检测对MPP患儿预后不良具有较高的预测价值,可以为临床预测MPP患儿的预后结局提供参考。

### 参考文献

- [1] 王秋菊,牛会晓,张晓丽,等. 2018-2021年许昌市急性呼吸道感染住院儿童病例支原体检出情况及其特征分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(6): 763-765.
- [2] 陈志毅,刘英. 微生物培养检测技术快速检测肺炎支原体感染的诊断价值[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(6): 1025-1027.
- [3] 郭靖,刘亚楠,郝明明,等. 哮喘患儿合并肺炎支原体感染免疫状态及Th1/Th2平衡的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1412-1416.
- [4] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]第八版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1280-1282.
- [5] 李学勤,付迎新. NLR和PLR与肺炎支原体肺炎患儿病情严重程度的相关性以及对预后的预测价值[J]. 安徽医学, 2020, 41(7): 813-815.
- [6] 王艳姣,张锡友,纪芳. HD联合HP对尿毒症患者IL-6、TNF- $\alpha$ 、PCT水平及临床疗效分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4): 660-663.
- [7] Jin X, Zhu Y, Zhang Y, et al. Assessment of levels of D-dimer and interferon- $\gamma$  in pediatric patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia and its clinical implication [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5025-5030.
- [8] 纵雪峰,种丽芳,刘道路,等. PCT、CRP在肺炎支原体肺炎患儿中的表达及与MP-IgM抗体的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(7): 964-967+973.
- [9] 余楚烈,黄红宇,犹登霞. MPP患儿血清免疫球蛋白补体及MP-DNA的变化和意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(21): 4005-4007.
- [10] 马建党,潘晨,吴亚斌. 浅谈血清PCT、CRP水平检测小儿支原体肺炎的临床诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(8): 32-33.
- [11] 王芳. 学龄前支原体肺炎患儿病情严重程度与白介素-4、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平相关性分析[J]. 中国医学工程, 2022, 30(3): 32-35. (下转第106页)

# 胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染的效果

韩文彪<sup>1\*</sup> 宋涛<sup>2</sup> 刘艳<sup>1</sup> 韩艳妮<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染的效果及对核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)及氧合指数的影响。**方法** 选择2020年1月至2022年1月在甘肃省庆阳市人民医院接受治疗的105例2型糖尿病合并肺部感染患者,采用随机数表法分为试验组( $n=53$ )和对照组( $n=52$ )。对照组给达格列净治疗,试验组加用胸腺五肽治疗。比较两组临床疗效、NF- $\kappa$ B、MIF、氧合指数、动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)水平变化情况、临床症状改善情况及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,两组总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2=4.901, P<0.05$ );治疗后,试验组和对照组NF- $\kappa$ B水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,MIF水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.123, 4.329, P<0.05$ );治疗后,试验组和对照组氧合指数水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,PaO<sub>2</sub>水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $t=6.259, 10.569, P<0.05$ );治疗后,试验组临床症状改善时间均显著低于对照组,差异有统计学意义( $t=6.925, 6.578, 7.049, 7.066, P<0.05$ );两组不良反应主要为低血糖、胸闷及头痛头晕,差异无统计学意义( $\chi^2=0.102, P>0.05$ )。**结论** 在2型糖尿病合并肺部感染中胸腺五肽联合达格列净有一定的治疗效果,可能与其可改善NF- $\kappa$ B、MIF及氧合指数有关。

**[关键词]** 胸腺五肽;达格列净;2型糖尿病;肺部感染;核因子- $\kappa$ B;巨噬细胞移动抑制因子;氧合指数

## Effect of thymopentin combined with dapaglizn in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with pulmonary infection

HAN Wenbiao<sup>1\*</sup>, SONG Tao<sup>2</sup>, LIU Yan<sup>1</sup>, HAN Yanni<sup>1</sup>

(1. Department of endocrinology, Qingyang People's Hospital, Qingyang, Gansu, China, 745000; 2. Department of Pharmacy, Qingyang People's Hospital, Qingyang, Gansu, China, 745000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of thymus pentapeptide combined with dapaglizn in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with pulmonary infection and its effect on nuclear factor - $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), inhibitory factor of macrophage mobility (MIF) and oxygenation index. **Methods** 105 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with pulmonary infection treated in our hospital from January 2020 to January 2022 were selected and divided into the experimental group ( $n=53$ ) and the control group ( $n=52$ ) by random number table method. The control group was treated with dapaglizn, and the experimental group was treated with thymus pentapeptide. The clinical efficacy, changes of NF- $\kappa$ B, MIF, oxygenation index, arterial oxygen partial pressure (PaO<sub>2</sub>), and improvement of clinical symptoms and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate between the two groups was significantly different ( $\chi^2=4.901, P<0.05$ ). After treatment, the level of NF- $\kappa$ B in experimental

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(2019894)

作者单位:1. 庆阳市人民医院内分泌科,甘肃,庆阳 745000

2. 庆阳市人民医院药剂科,甘肃,庆阳 745000

\*通信作者:韩文彪, E-mail: Hanwenbiao123@163.com

group and control group increased with time, and the level of MIF in experimental group decreased with time, and the level of MIF in the experimental group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ( $t=7.123, 4.329, P<0.05$ ). After treatment, oxygenation index levels of both the experimental group and the control group increased over time, and the experimental group was higher than the control group, while PaO<sub>2</sub> levels decreased over time, and the experimental group was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ( $t=6.259, 10.569, P<0.05$ ). After treatment, the improvement time of clinical symptoms in the experimental group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $t=6.925, 6.578, 7.049, 7.066, P<0.05$ ). The main adverse reactions between the two groups were hypoglycemia, chest tightness, headache and dizziness, and there was no significant difference ( $\chi^2=0.102, P>0.05$ ). **Conclusion** In type 2 diabetes patients with pulmonary infection, thymus pentapeptide combined with dapaglizin has a certain therapeutic effect, which may be related to the improvement of NF- $\kappa$ B, MIF and oxygenation index.

**[KEY WORDS]** Thymus pentapeptide; Dapaglizin; Type 2 diabetes mellitus; Lung infection; Nuclear factor- $\kappa$ B; Inhibitory factor of macrophage mobility; Oxygenation index

2型糖尿病是糖尿病的一种类型,是由于肥胖、活动过少等导致的,病程长,患者需终身服药控制血糖,近年来其发病率呈上升趋势,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。目前糖尿病患者主要治疗方式为控制血糖及抗感染等,导致患者肺部感染的发病率较高,近年来有研究显示,肺部感染在糖尿病中占比约为29.5%,且2型糖尿病合并肺部感染时可导致患者血糖进一步升高,加重其肺部感染程度<sup>[3]</sup>。达格列净是目前治疗糖尿病的常用药物,可抑制肾脏近端小管对糖的吸收,使多余的糖从尿中排出,从而发挥降糖的目的<sup>[4]</sup>。胸腺五肽是一种免疫调节药物,能诱导T细胞分化,增强巨噬细胞的吞噬功能及红细胞免疫功能,近年来被用于治疗多种疾病的肺部感染,但其在糖尿病肺部感染中的效果不明确<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染的效果,并分析其对NF- $\kappa$ B、MIF及氧合指数的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年1月至2022年1月在甘肃省庆阳市人民医院接受治疗的105例2型糖尿病合并肺部感染患者。采用随机数表法分为2组,试验组53例,其中男33例,女20例,年龄平均(55.56 $\pm$ 3.25)岁,2型糖尿病病程平均(3.25 $\pm$ 0.54)年;对照组52例,其中男28例,女24例,年龄平均(55.47 $\pm$ 3.21)岁,2型糖尿病病程平均(3.30 $\pm$ 0.58)年。两组基线资料差异无统计学意义,具有比较性。

参照《成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共

识》<sup>[6]</sup>:伴有不同程度咳嗽、咳痰;原有呼吸系统疾病加重;发热;胸部影像检查确诊。

纳入标准:①符合上述诊断标准;②临床病史、症状、实验室指标及影像学检查确诊;③心脑等器官无明显障碍;④患者知情同意,研究已获得本院伦理委员会批准实施。排除标准:①近期接受过正规免疫调节剂治疗;②沟通障碍者;③肝脏血管畸形、血管瘤等疾者;④无法言语交流者;⑤依从性较差者;⑥伴有心功能不全者。

### 1.2 方法

对照组给予达格列净(规格:5 mg;生产厂家:AstraZeneca Pharmaceuticals LP;国药准字H20170205)10 mg/次,早餐前口服,1 d 1次。试验组加用胸腺五肽(规格:10 mg;1 mg;生产厂家:成都地奥九泓制药厂;国药准字:H20052086)10 mg肌肉注射,1 d 1次。

### 1.3 观察指标

采集空腹静脉血5 mL,采用酶联免疫分析法检测血清NF- $\kappa$ B、MIF水平;观察记录氧合指数、血氧指标、临床症状改善情况及不良反应发生情况。

疗效评定标准<sup>[6]</sup>:显效:症状消失,微生物清除,影像检查阴影吸收大于80%;有效:症状消失,实验室指标好转,影像检查阴影吸收50%~79%;无效:无明显改善或加重。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 24.0软件包进行数据处理;符合正态分布计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较使用独立样本 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。



## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

治疗后,两组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
试验组	53	26(49.06)	23(43.40)	4(7.55)	49(92.45)
对照组	52	18(34.62)	22(42.31)	12(23.08)	40(76.92)
$\chi^2$ 值					4.901
<i>P</i> 值					0.027

### 2.2 两组NF- $\kappa$ B、MIF检查情况比较

治疗后,试验组和对照组NF- $\kappa$ B水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,MIF水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组NF- $\kappa$ B、MIF检查情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of NF- $\kappa$ B and MIF between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	NF- $\kappa$ B (ng/mL)		MIF ( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53	3.08 $\pm$ 0.56	4.26 $\pm$ 0.41	23.02 $\pm$ 4.35	16.34 $\pm$ 3.95
对照组	52	3.11 $\pm$ 0.49	3.69 $\pm$ 0.41	22.87 $\pm$ 4.40	19.46 $\pm$ 3.41
<i>t</i> 值		0.292	7.123	0.176	4.329
<i>P</i> 值		0.771	0.000	0.861	0.000

### 2.3 两组氧合指数、血氧指标检查情况比较

治疗后,试验组和对照组氧合指数水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,PaO<sub>2</sub>水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组氧合指数、血氧指标检查情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of oxygenation index and blood oxygen index between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	氧合指数		PaO <sub>2</sub> (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	53	254.78 $\pm$ 19.35	425.04 $\pm$ 30.26	63.10 $\pm$ 8.45	43.35 $\pm$ 3.94
对照组	52	256.18 $\pm$ 20.16	388.13 $\pm$ 30.16	63.21 $\pm$ 8.65	51.56 $\pm$ 4.02
<i>t</i> 值		0.363	6.259	0.066	10.569
<i>P</i> 值		0.717	0.000	0.948	0.000

### 2.4 两组临床症状改善情况比较

治疗后,试验组临床症状改善时间均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组临床症状改善情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of clinical symptom improvement between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	咳嗽咳痰好转时间 (d)	肺部啰音消失时间 (d)	肺部影像学病灶吸收时间(d)	体温恢复时间 (d)
试验组	53	5.15 $\pm$ 1.02	4.69 $\pm$ 1.38	5.12 $\pm$ 1.19	3.01 $\pm$ 1.02
对照组	52	6.75 $\pm$ 1.33	6.52 $\pm$ 1.47	6.87 $\pm$ 1.35	4.53 $\pm$ 1.18
<i>t</i> 值		6.925	6.578	7.049	7.066
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.5 两组药物并发症比较

两组不良反应主要为低血糖、胸闷及头痛头晕,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

表5 两组药物并发症比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	<i>n</i>	低血糖	胸闷	头痛头晕	总发生率
试验组	53	2	1	2	5(9.43)
对照组	52	3	0	1	4(7.69)
$\chi^2$ 值					0.102
<i>P</i> 值					0.749

## 3 讨论

2型糖尿病是危害较大的代谢性疾病,是导致患者残疾、死亡的重要原因,近年来有研究显示,2型糖尿病可导致患者内分泌异常、代谢紊乱,随着病程的进展可出现免疫力下降,增加感染等并发症,其中以肺部感染为主要发生部位<sup>[7-8]</sup>。有研究显示,糖尿病合并肺部感染以细胞和真菌感染为主,是由于血糖水平升高导致的,而高糖状态下有利于病原微生物生长、繁殖<sup>[9]</sup>。相关研究显示<sup>[10]</sup>,2型糖尿病合并肺部感染的发病机制包括:①高血糖使血浆渗透压升高,肺部清除病原微生物的能力下降,引发肺部感染;②糖尿病患者免疫能力下降,对细菌的杀灭能力下降,引发呼吸道的感染。由于2型糖尿病合并肺部感染病情的复杂性,还可导致患者肺组织的毛细血管壁肥厚,通气功能下降,治疗难度大,因此治疗时多以控制血糖和控制感染为主<sup>[11]</sup>。

达格列净是一种口服降糖药,能抑制葡萄糖重吸收,增加葡萄糖在尿液中的排泄,降低肾糖阈,从而降低血液循环中的葡萄糖水平,达到降低血糖的作用<sup>[12-13]</sup>。胸腺五肽是一种免疫生物反应调节剂,可诱导T细胞亚群的分化,提高机体干扰素合成水平和机体免疫力,增强人体巨噬细胞的吞噬功能<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,胸腺五肽联合达

格列净治疗后患者总有效率高于单独给予达格列净治疗者,且治疗期间低血糖、胸闷及头痛头晕等并发症发生情况无明显差异,结果提示,胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染效果明显,可提高临床治疗效果,且不会增加药物不良反应的发生。分析其原因可能是因为胸腺五肽能提高机体免疫力,增加抗感染能力,与达格列净联合治疗控制患者血糖水平,提高临床总有效率。

NF- $\kappa$ B 参与识别病原体,能激活胞内信号转导途径,增强杀菌作用;MIF 是一种具有氧化还原酶功能的物质,具有炎性介质功能,能促进巨噬细胞的活化,抑制巨噬细胞的凋亡,被证实与机体多种感染相关<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染后患者NF- $\kappa$ B 水平高于对照组,MIF 水平低于对照组,结果提示,2型糖尿病合并肺部感染的发生可导致机体炎症水平的显著提高,而胸腺五肽联合达格列净的使用可降低患者体内炎症水平。分析其原因可能是因为胸腺五肽能增加干扰素的产生,促进T细胞分化成熟,增强红细胞免疫功能,提高自然杀伤细胞的活力及白介素-2的产生,通过降低体内炎症因子的释放改善患者NF- $\kappa$ B、MIF水平。本研究还显示,胸腺五肽联合达格列净治疗后患者氧合指数高于对照组,PaO<sub>2</sub>水平及临床症状改善时间低于对照组,结果提示,胸腺五肽联合达格列净治疗2型糖尿病合并肺部感染效果明显,可改善患者氧合指数、血氧水平,降低临床症状改善情况。

综上所述,在2型糖尿病合并肺部感染中胸腺五肽联合达格列净有一定的治疗效果,可能与其可改善NF- $\kappa$ B、MIF及氧合指数有关。

## 参考文献

- [1] 刘林,王薇,张婷婷,等.达格列净对2型糖尿病患者血、尿电解质及尿酸影响的病例观察[J].中国糖尿病杂志,2020,28(5):345-349.
- [2] 张楠.不同侧卧护理对重症肺炎伴糖尿病患者呼吸频率和氧合指数的影响[J].护士进修杂志,2019,34(2):119-121.
- [3] Morres ID, Touloudi E, Hatzigeorgiadis A, et al. Daily Life Physical Activity, Quality of Life and Symptoms of Depression and Anxiety in Adult Patients with Type 2 Diabetes: A Preliminary Study[J]. Psychology, 2021, 12(8):10.
- [4] 梁宇,焦秀敏,张星光,等.达格列净对超重2型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(21):2655-2660+2668.
- [5] 刘芳芳,刘自双,陈珊珊,等.胸腺五肽联合头孢哌酮钠舒巴坦钠对老年糖尿病并肺部感染的疗效及血清C反应蛋白和白细胞介素-6水平的影响[J].中国临床保健杂志,2019,22(5):601-604.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(4):322-339.
- [7] 杨艳玲,汤云昭,倪长霖.达格列净联合二甲双胍与吡格列酮治疗2型糖尿病的临床观察[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(8):611-614.
- [8] Mehnaaz S, Arifuddin, Kota K, et al. effect of age and gender on cognitive function as assessed by p300 potentials a b a c[J]. Int J Diabetes Mellit, 2019, 3(1):19-24.
- [9] 朱燕,卢曙芳,斯浣菲,等.糖尿病并发肺部感染患者的临床研究[J].中国预防医学杂志,2020,21(10):1107-1111.
- [10] 屠俊标,程世豪,纪思成.胃癌合并2型糖尿病患者术后肺部感染对机体巨噬细胞移动抑制因子、基质金属蛋白酶9及凝血功能的影响[J].癌症进展,2021,19(8):802-805.
- [11] 虞晓燕,杨伟刚,孟健.胸腺五肽辅助抗菌药物治疗老年2型糖尿病合并肺部感染效果分析[J].检验医学与临床,2021,18(10):1465-1467.
- [12] 沈珂珂,李华,吉金荣,等.达格列净片联合肝脾肾同治法对2型糖尿病患者的临床疗效[J].世界中西医结合杂志,2019,14(10):1456-1459+1463.
- [13] Yh A, Cc B, Td C, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(3):236-242.
- [14] 廖大忠,唐倩,刘成凤,等.清肺化浊汤联合胸腺五肽治疗恶性肿瘤合并肺部感染效果及对淋巴细胞亚群水平的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(1):181-183.
- [15] 何本阳,谢银芳.参芪活血汤联合 $\alpha$ -硫辛酸治疗2型糖尿病下肢血管病变对患者下肢血管血流量及NF- $\kappa$ B、VEGF的影响[J].四川中医,2021,39(4):129-133.

(上接第102页)

- [12] 李解军.肺炎支原体肺炎患儿血清补体C3、C4、免疫球蛋白白水平检测的临床意义[J].微量元素与健康研究,2021,38(5):25-27.
- [13] 项天河.白细胞介素-6和超敏C反应蛋白水平在支原体肺炎严重程度和预后评估中的意义[J].中国当代医药,

2022,29(14):150-153.

- [14] 刘艳.肺炎支原体肺炎合并哮喘患儿血清VCAM-1、CD5L、补体C3和C4表达及其预后[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(10):77-79.

# 微柱凝胶卡式法检测新生儿 ABO 溶血三项的临床应用

孙月娥\* 何烁晴 吴永美

**[摘要]** 目的 探讨微柱凝胶卡式法检测新生儿 ABO 溶血三项的临床应用。方法 选取 2018 年 1 月至 2022 年 1 月合肥市第八人民医院的疑似患有新生儿溶血病(HDN)102 例作为研究对象。采用微柱凝胶卡式法对新生儿进行 ABO、Rh 血型鉴定及新生儿溶血三项(包括直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、放散试验)。其中放散试验同时采用热放散、酸放散试验。分析 HDN 血型分布,比较两种放散试验在新生儿 ABO 溶血病中的阳性率及凝集强度。**结果** 102 例新生儿经检测最终 84 例确诊为 HDN,阳性率达 82.35%;其中 ABO HDN 阳性率达 72.97%(54/74),Rh HDN 阳性率达 10.00%(1/10);74 例 ABO 血型不合中,A 型 HDN 阳性率达高于 B 型,但差异无统计学意义( $\chi^2=1.592, P>0.05$ );10 例 Rh 血型不合中,三者 HDN 阳性率差异无统计学意义( $\chi^2=0.741, P>0.05$ )。新生儿 ABO 溶血病诊断中,热放散试验检出阳性 57 例,检出率为 44.53%(57/128);酸放散试验检出阳性 78 例,检出率为 60.93%(78/128)。酸放散试验在溶血病中的阳性检出率高于热放散试验,差异有统计学意义( $\chi^2=6.911, P<0.05$ )。热放散试验联合酸放散试验检出阳性 80 例,检出率为 62.50%(80/128),联合诊断新生儿 ABO 溶血病的阳性检出率高于单一热放散试验,差异有统计学意义( $\chi^2=8.306, P<0.05$ )。热放散试验检测新生儿 ABO 溶血病的凝集强度相对集中在+~++,占比 68.42%(39/57),酸放散试验凝集强度相对集中在++~+++ ,占比 69.23%(54/78)。**结论** 热放散试验联合酸放散试验可提高新生儿 ABO 溶血病阳性检出率,在 HDN 的早期诊断中起积极作用。

**[关键词]** 微柱凝胶卡式法;热放散试验;酸放散试验;新生儿溶血病;血型鉴定

## Clinical application of micro-column gel cassette method in the detection of three items of neonatal ABO hemolysis

SUN Yuee\*, HE Shuoqing, WU Yongmei

(Department of Blood Transfusion, the Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 238000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical application of micro-column gel cassette method in the detection of three items of neonatal ABO hemolysis. **Methods** A total of 102 cases of suspected hemolytic disease of the newborn (HDN) admitted to the Eighth People's Hospital of Hefei City from January 2018 to January 2022 were selected as the research subjects. Three items of ABO, Rh blood group identification and neonatal hemolysis (including direct anti-human globulin test, free antibody test, and emission test) were performed on the neonates by the micro-column gel cassette method. Among them, the heat dissipation test and the acid emission test are used simultaneously in the emission test. The distribution of HDN blood group was analyzed, and the positive rate and agglutination strength of the two emission tests in neonatal ABO hemolytic disease were compared. **Results** 84 of the 102 neonates were finally diagnosed as HDN, with a positive rate of 82.35%. The positive rate of ABO HDN was 72.97%(54/74), and the positive rate of Rh HDN was 10.00%(1/10). Among the 74 cases of ABO blood group incompatibility, the positive rate of type A HDN was higher than that of type B, but the difference was not statistically significant ( $\chi^2=1.592, P>0.05$ ). There was no significant

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b091)

作者单位:合肥市第八人民医院输血科,安徽,合肥 238000

\*通信作者:孙月娥, E-mail: sunyuee12345@163.com

difference in the positive rate of HDN among the 10 cases of Rh blood group incompatibility ( $\chi^2=0.741$ ,  $P>0.05$ ). In the diagnosis of neonatal ABO hemolytic disease, 57 cases were positive by heat emission test, and the detection rate was 44.53% (57/128); 78 cases were positive by acid emission test, and the detection rate was 60.93% (78/128). The positive detection rate of acid emission test in hemolytic disease was higher than that of heat emission test, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.911$ ,  $P<0.05$ ). There were 80 positive cases detected by heat emission test combined with acid emission test, and the detection rate was 62.50% (80/128). ( $\chi^2=8.306$ ,  $P<0.05$ ). The agglutination intensity of neonatal ABO hemolytic disease detected by heat emission test was relatively concentrated in +~++, accounting for 68.42% (39/57), and the agglutination intensity of acid emission test was relatively concentrated in ++ ~ +++, accounting for 69.23 % (54/78). **Conclusion** Heat emission test combined with acid emission test can improve the positive detection rate of ABO hemolytic disease in neonates and play a positive role in the early diagnosis of HDN.

[KEY WORDS] Micro-column gel cassette method; Heat emission test; Acid emission test; Hemolytic disease of the newborn; Blood typing

新生儿溶血病(Hemolytic disease of newborn, HDN)是由母体血型 and 胎儿血型之间的异常相互作用引起的胎儿或新生儿的免疫性溶血病<sup>[1]</sup>。胎儿红细胞进入母体循环,导致母体产生相应的IgG抗体,通过胎盘作用于胎儿红细胞,导致不同程度的溶血<sup>[2]</sup>。临床表现包括胎儿水肿、新生儿黄疸、贫血、早产或早死、肝脾肿大等后遗症<sup>[3]</sup>。我国最常见的原因是母婴ABO血型不合,HDN的发病率正不断升高,国外Rh血型不合的发病率偏高<sup>[4-5]</sup>。因此,早期检测HDN有助于临床医生对疑似病例进行正确筛查并予以及时治疗,提高新生儿生存质量具有重要的临床意义。HDN主要通过血清学检测结果进行判定,即新生儿ABO及Rh血型鉴定及溶血三项试验<sup>[6]</sup>。溶血三项包括直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、放散试验,当出现不同时阳性时以放散试验阳性为HDN诊断标准。本研究选取本院疑似HDN新生儿102例作为研究对象,探讨采用微柱凝胶卡式法在放散试验中联合热放散及酸放散试验对新生儿ABO溶血病进行检测,旨在分析联合检测在新生儿ABO溶血病的应用效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月至2022年1月合肥市第八人民医院的疑似患有HDN 102例作为研究对象。其中男49例,女53例;出生时间平均(6.14±2.03)d。纳入标准:①新生儿在出生7d内均出现黄疸、贫血、血红蛋白降低、高胆红素血症等临床症状;②溶血三项检测中至少有一项结果呈阳性。排除标准:①患有乙型肝炎病毒等继发性疾病;②新生

儿家属拒绝参加本研究。本研究经医院伦理委员会审核并批准,所有新生儿监护人均知情本研究并签署同意书。

### 1.2 检测方法

#### 1.2.1 试剂与仪器

标准抗A、B血清试剂(厂家:上海血液生物医药有限公司)、标准A、B、O红细胞(厂家:上海血液生物医药有限公司)、ABO正反定型及Rh血型定型试剂卡(厂家:深圳爱康试剂有限公司)、多特异性抗人球蛋白试剂、单特异性抗-IgG、单特异性抗-C3(厂家:深圳市爱康试剂有限公司)、微柱凝胶检测卡、试剂、37℃免疫微柱孵育器(厂家:深圳市爱康试剂有限公司、江苏力博医药生物技术股份有限公司、长春博研科学仪器有限责任公司)、低速离心机(厂家:深圳爱康生物科技有限公司)、恒温水温箱(厂家:上海医用恒温设备厂)。

#### 1.2.2 血型检测方法

采集所有新生儿2~3 mL EDTA-K2抗凝全血,3 000 r/min离心10 min,离心半径为6 cm,分离血清和压积红细胞。

#### 1.2.3 微柱凝胶卡式法

1.2.3.1 直接抗人球蛋白试验 采集静脉血,3 000 r/min离心10 min,离心半径为6 cm,后分离红细胞,用生理盐水彻底洗涤数次后,制成0.5%红细胞悬液,加入微柱凝胶孔50  $\mu$ L,2 000 r/min条件下离心5 min后观察结果并进行判断,如果红细胞聚集在凝胶带的上部或中部位置,则可认为是阳性。

1.2.3.2 游离抗体试验 在微柱凝胶卡上显示的相应位置加入50  $\mu$ L A、B、O红细胞和50  $\mu$ L新生儿血清,将上述标本在37℃下孵育约15 min,2 000 r/min

min条件下离心10 min后观察结果并进行判断,阳性结果的判断与直接抗人球蛋白试验相同。

1.2.3.3 放散细胞准备 取标本3 000 r/min条件下离心10 min,获取血浆层转至另一试管备用;采用生理盐水洗涤剩余的2 mL压积红细胞,3 000 r/min条件下离心5 min,完成3次洗涤,分别在2支试管中添加1 mL洗涤的压积红细胞,待行热放散和酸放散试验。

1.2.3.4 热放散试验 将1 mL洗涤的压积红细胞与等体积生理盐水进行混合,并将其在56℃水浴条件下振动约10 min,以2 000 r/min条件下离心5 min,离心半径为6 cm,取上清液进行检测。

1.2.3.5 酸放散试验 将1 mL洗涤的压积红细胞与等体积溶液I进行混合后上下颠倒试管4次,以3 000 r/min条件下离心1 min,离心半径为6 cm,将上清液转移至另一试管。在放散液中加入溶液II,待至放散液变为蓝色(即放散液由酸性变为中性)后进行检测。见图1。



图1 ABO溶血三项试验

Figure 1 Three trials of ABO hemolysis

### 1.3 结果判断

#### 1.3.1 试验结果判定<sup>[7]</sup>

①阳性:通过离心试剂卡表现出红细胞留置于微柱上层或分布在凝胶柱体中。②阴性:通过离心试剂卡表现为微柱底部沉淀红细胞。

#### 1.3.2 HDN判断标准<sup>[8]</sup>

溶血三项试验均为阳性即可确诊;如果出现不同时阳性时以放散试验阳性为诊断标准。

#### 1.4 观察指标

分析HDN血型分布,参照《输血治疗学》<sup>[9]</sup>的标准对新生儿血型进行鉴定。比较两种放散试验在新生儿ABO溶血病中的阳性率及凝集强度。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HDN血型分布

102例新生儿经检测最终84例确诊为HDN,阳性率达82.35%;其中ABO HDN阳性率达72.97%(54/74),Rh HDN阳性率达10.00%(1/10);74例ABO血型不合中,A型HDN阳性率达高于B型,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );10例Rh血型不合中,Rh(D)HDN阳性率达16.66%(1/6),而Rh(E)3例、Rh(C)1例,HDN均为阴性,三者HDN阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 HDN血型分布 [ $n(\%)$ ]

Table 1 HDN blood group distribution [ $n(\%)$ ]

项目	$n$	HDN阳性率	$\chi^2$ 值	$P$ 值
ABO血型分布	A	25(80.64)	1.592	0.207
	B	43		
Rh血型分布	Rh(D)	6	1(16.66)	0.741
	Rh(E)	3	0(0.00)	
	Rh(C)	1	0(0.00)	

### 2.2 两种放散试验在新生儿ABO溶血病中的阳性率比较

新生儿ABO溶血病诊断中,热放散试验检出阳性57例,检出率为44.53%(57/128);酸放散试验检出阳性78例,检出率为60.93%(78/128)。酸放散试验在溶血病中的阳性检出率高于热放散试验,差异有统计学意义( $\chi^2=6.911, P < 0.05$ )。热放散试验联合酸放散试验检出阳性80例,检出率为62.50%(80/128);单一热放散试验的阳性检出率为44.53%,单一酸放散试验的阳性检出率为92.85%,联合诊断新生儿ABO溶血病的阳性检出率高于单一热放散试验,差异有统计学意义( $\chi^2=8.306, P < 0.05$ );联合检测与单一酸放散试验比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.006, P=0.797$ )。见表2。

### 2.3 两种放散试验凝集强度分析

热放散试验检测新生儿ABO溶血病的凝集强度相对集中在+~+++,占比68.42%(39/57),酸放散试验凝集强度相对集中在++~+++ ,占比69.23(54/78)。见表3。

表2 两种放散试验在新生儿ABO溶血病中的阳性率比较

Table 2 Comparison of the positive rate of two kinds of emission tests in neonatal ABO hemolytic disease

检测方法及其结果	阳性例数	阳性检出率
热放散阳性试验、酸放散阴性试验	2	2.38
热放散阴性试验、酸放散阳性试验	23	27.38
热放散阳性试验、酸放散阳性试验	55	65.47
热放散阴性试验、酸放散阴性试验、直接抗人球蛋白试验+游离抗体试验阳性	4	4.76
合计	84	100.00

表3 两种放散试验凝集强度分析 [n(%)]

Table 3 Comparison of agglutination strength of two emission tests [n(%)]

凝集强度	热放散试验(n=57)	酸放散试验(n=78)
W <sup>+</sup>	3(5.26)	2(2.56)
1 <sup>+</sup>	22(38.59)	17(21.79)
2 <sup>+</sup>	17(29.82)	29(37.17)
3 <sup>+</sup>	13(22.80)	25(32.05)
4 <sup>+</sup>	2(3.50)	5(6.41)

注:W<sup>+</sup>为弱阳性。

### 3 讨论

ABO HDN 可致新生儿贫血、高胆红素血症等临床症状,尽管 ABO HDN 的临床后果不如 Rh HDN 严重,但发生率远远高于后者,如果不及时治疗,病情严重者也引起核黄疸,对新生儿造成不良影响<sup>[10-11]</sup>。本研究对疑似患有 HDN 新生儿均做了 ABO 及 Rh 血型鉴定,结果显示,ABO HDN 阳性率达 72.97%(54/74),Rh HDN 阳性率达 10.00%(1/10),ABO、Rh 血型分布与 HDN 阳性率差异无统计学意义。与郭莹莹等<sup>[12]</sup>的研究一致。

HDN 的发病与母体内 IgG 抗体种类和胎儿红细胞表面抗原关系密切,仅有 IgG 抗体能经过胎盘进入胎儿体内循环,导致溶血发生。由于胎儿红细胞上的 A 位点(抗原决定簇)比 B 位点多,因此 A 型 HDN 发病率普遍高于 B 型。本研究也发现 A 型 HDN 阳性率达 80.64%(25/31)高于 B 型 67.44%(29/43),但差异无统计学意义,与薛松等<sup>[13]</sup>的研究类似。溶血三项包括直接抗人球蛋白、游离抗体及放散试验,能对新生儿血清中是否含有红细胞抗体或红细胞是否已致敏进行准确判定。微柱凝胶卡式法作为一种新的免疫学检测技术,是凝胶柱过滤、抗原抗体反应及离心三种技术的结合,其省略了洗涤步骤,减少了技术误差,有效避免抗人球蛋白抗体被中和而出现假阴性,且所需血清量少,反应灵敏度高,尤其适用于新生儿血清学检

测<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,新生儿 ABO 溶血病诊断中,热放散试验检出阳性 57 例,检出率为 44.53%(57/128);酸放散试验检出阳性 78 例,检出率为 60.93%(78/128)。酸放散试验在溶血病中的阳性检出率高于热放散试验,差异有统计学意义。热放散试验联合酸放散试验检出阳性 80 例,检出率为 62.50%(80/128),联合诊断新生儿 ABO 溶血病的阳性检出率高于单一热放散试验,差异有统计学意义。提示酸放散试验在新生儿 ABO 溶血病的阳性检出率更高,采用两种放散试验联合检测可有效提高阳性检出率,在诊断新生儿 ABO 溶血病中具有重要的临床价值。热放散试验在操作过程中要求对红细胞上清液进行一边振摇、一边水浴加热处理,放散抗体数量较少时易出现假阴现象,漏诊率较高,且受试验者操作水平影响,主观影响因素较大。相比之下,酸放散试验通过 PH 变化,分解红细胞表层的抗体,大大减少了操作者对检测结果的影响,且操作时间短,临床吻合度高。同时本研究结果显示,热放散试验检测新生儿 ABO 溶血病的凝集强度相对集中在+~++,占比 68.42%(39/57),酸放散试验凝集强度相对集中在+++~++++,占比 69.23%(54/78)。提示两种放散试验可互补,联合检测能够弥补单一放散试验检测的漏诊问题,有助于临床医师更好地鉴别新生儿 ABO 溶血病。

综上,ABO 血型不合的 HDN 发生率显著高于 Rh 血型不合,热放散试验联合酸放散试验能够弥补单一放散试验检测的漏诊问题,从而提高新生儿 ABO 溶血病阳性检出率,在 HDN 的早期诊断中起积极作用。

### 参考文献

- [1] 黄美源,羊玲,王惠芳.海南省 839 例新生儿溶血病例严重程度及相关因素研究[J].华南预防医学,2021,47(10):1331-1333+1337.
- [2] 杨璇,陈富臻,洪强.501 例新生儿溶血病筛查结果分析[J].中国实验血液学杂志,2019,27(1):192-196.
- [3] Bel Hadj I, Boukhris R, Khalsi F, et al. ABO hemolytic disease of newborn: Does newborn's blood group a risk factor? [J]. Tunisie Med, 2019, 97(3), 455-460.
- [4] Andersen LH, Jacob EK, McThenia SS, et al. Hemolytic disease and reticulocytopenia of the newborn attributable to maternal immunoglobulin G anti-M reacting optimally at cold temperatures[J]. Transfusion, 2021, 61(3):974-978.
- [5] 陆琼,金沙,刘曦,等.对 HDFN 发病预判因素的研究[J].中国输血杂志,2016,29(9):938-940. (下转第 119 页)

· 论 著 ·

## 复方斑蝥胶囊联合化疗NSCLC的效果及对Cyfra21-1、 $\beta$ 2-MG、RDW和预后的影响

夏丽丽<sup>1\*</sup> 陆友国<sup>1</sup> 张波<sup>2</sup> 朱洋<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究复方斑蝥胶囊联合化疗非小细胞肺癌(NSCLC)的效果及对细胞角蛋白19片段(Cyfra21-1)、 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)、红细胞分布宽度(RDW)和预后的影响。方法 选取2018年12月至2021年12月于淮南市新华医院肿瘤科进行治疗的NSCLC患者88例,按照治疗方法的不同分为观察组( $n=44$ )和对照组( $n=44$ )。对照组患者均给予吉西他滨与顺铂(GP)进行化疗,观察组在此基础上给予口服复方斑蝥胶囊治疗。比较两组患者的治疗效果、Cyfra21-1、 $\beta$ 2-MG、RDW以及预后情况。采用卡普兰-米耶尔生存曲线分析了不同治疗方法对3年内生存率的影响。结果 观察组治疗的有效率以及疾病控制率均高于对照组( $\chi^2=4.555, 6.465, P<0.05$ )。治疗后观察组Cyfra21-1、 $\beta$ 2-MG、RDW低于对照组,差异有统计学意义( $t=5.182, 8.153, 3.136, P<0.05$ )。观察组的胃肠道反应以及骨髓抑制发生率明显低于对照组( $\chi^2=4.555, 5.066, P<0.05$ )。观察组在各时间段的存活率均优于对照组患者( $\chi^2=6.026, 4.555, 4.141, 4.470, P<0.05$ )。结论 复方斑蝥胶囊联合化疗NSCLC的临床疗效显著,能够有效地降低Cyfra21-1、 $\beta$ 2-MG、RDW,提高患者的远期临床疗效,安全性高,具有较好的临床价值。

**[关键词]** 复方斑蝥胶囊;非小细胞肺癌;细胞角蛋白19片段; $\beta$ 2-微球蛋白;红细胞分布宽度

### Efficacy of Fufang Banthari Capsule combined with chemotherapy in NSCLC and its influence on Cyfra21-1, $\beta$ 2-MG, RDW and prognosis

XIA Lili<sup>1\*</sup>, LU Youguo<sup>1</sup>, ZHANG Bo<sup>2</sup>, ZHU Yang<sup>1</sup>

(1. Department of Medical Oncology, Xinhua Hospital, Huainan, Anhui, China, 232052; 2. Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Huainan, Anhui, China, 232052)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effect of Compound Banthari Capsule combined with chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effects on cytokeratin 19 fragment (Cyfra21-1),  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG), red blood cell distribution width (RDW) and prognostic impact. **Methods** A total of 88 patients with NSCLC who were treated in the Oncology Department of Huainan Xinhua Hospital from December 2018 to December 2021 were selected and divided into the observation group ( $n=44$ ) and the control group ( $n=44$ ) according to different treatment methods. Both groups were given gemcitabine and cisplatin (GP) for chemotherapy, the control group was given oral placebo on this basis, and the observation group was given oral Compound Banthari Capsules on this basis. The treatment effect, Cyfra21-1,  $\beta$ 2-MG, RDW and prognosis of the two groups of patients were compared. The Kaplan-Miyeer survival curve was used to analyze the effect of different treatment methods on the 3-year survival rate. **Results** The effective rate and disease control rate in the observation group were higher than those in the control group ( $\chi^2=4.555, 6.465, P<0.05$ ). After treatment, Cyfra21-1,  $\beta$ 2-MG and RDW were lower than those in the control group ( $t=5.182, 8.153, 3.136, P<0.05$ ). The incidences of gastrointestinal reaction and bone marrow suppression in the observation group were significantly

基金项目:安徽省重点研究和开发项目(1804h08020267)

作者单位:1. 安徽省淮南市新华医院肿瘤内科,安徽,淮南232052

2. 安徽省淮南市新华医院肾脏内科,安徽,淮南232052

\*通信作者:夏丽丽, E-mail:xiatian66880928@126.com

lower than those in the control group ( $\chi^2=4.555, 5.066, P<0.05$ ). The survival rate of the observation group was better than that of the control group in each time ( $\chi^2=6.026, 4.555, 4.141, 4.470, P<0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of Fufang Banthari Capsule combined with chemotherapy for NSCLC is significant, it can effectively reduce Cyfra21-1,  $\beta_2$ -MG, RDW, and improve the long-term clinical efficacy of patients. It is safe and has good clinical value.

**[KEY WORDS]** Compound Banthari Capsule; Non-small cell lung cancer; Cytokeratin 19 fragment;  $\beta_2$ -microglobulin; Red blood cell distribution width

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~85%,其远期生存率较低,临床主要表现为胸痛、低热咳嗽且痰中带血<sup>[1]</sup>。NSCLC的发病较为隐匿,早期较难诊断,一般患者确诊时处于中晚期,错过手术治疗的佳时期,需要采取化疗为主的治疗方法,该治疗方法能够在一定程度上改善患者的临床症状,但由于治疗过程中需要患者长期用药,极易导致患者出现不耐受,且一般的化疗药物均具有较强的毒副作用,使得临床治疗效果不理想以及患者治疗后的生存率较低。目前已有研究<sup>[2]</sup>证明,复方斑蝥胶囊联合化疗治疗NSCLC疗效显著,能够有效改善由于化疗引起的免疫力降低,减轻炎症反应并减少药物的毒副作用,且复方斑蝥胶囊能够明显改善患者的远期存活率。因此,本研究对NSCLC患者采用复方斑蝥胶囊与化疗方案相结合的治疗方法,观察其临床疗效,并探索其对细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragment, Cyfra 21-1)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)和预后的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年12月至2021年12月于淮南市新华医院肿瘤科进行治疗的NSCLC患者88例,按照治疗方法的不同分为观察组( $n=44$ )和对照组( $n=44$ ),两组患者的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。纳入标准:①符合NSCLC的相关诊断标注<sup>[3]</sup>;②年龄 $\geq 52$ 岁;预计生存期 $\geq 5$ 个月;③患者及其家属均知情同意。排除标准:①对本研究涉及的药物过敏;②合并精神类疾病;③治疗依从性较低。本研究经淮南市新华医院伦理委员会审批通过。

### 1.2 治疗方法

对照组患者与观察组患者均给予化疗治疗:

表1 两组患者的一般资料比较 [ $(\bar{x}\pm s), n(\%)$ ]

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

分组	观察组( $n=44$ )	对照组( $n=44$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值	
年龄(岁)	62.34 $\pm$ 3.41	63.16 $\pm$ 3.03	1.192	0.236	
性别	男	25(56.82)	28(63.64)	0.427	0.514
	女	19(43.18)	16(36.36)		
身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.41 $\pm$ 1.36	21.89 $\pm$ 1.44	1.741	0.085	
病程(年)	4.27 $\pm$ 1.26	4.31 $\pm$ 1.27	0.148	0.882	

化疗第1、8天,给予注射用盐酸吉他西滨(厂商:山东罗欣药业股份有限公司,规格:0.2 g)1 000 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注30 min,以21天作为1个周期;化疗的第1~3天给予注射用顺铂(厂商:江苏豪森,规格:30 mg)75 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注1 h,以21天作为1个周期。观察组患者在化疗基础上给予复方斑蝥胶囊(厂商:贵州百益制药,批号:H20183933)进行治疗,3粒/次,2次/天,以21天作为1个疗程。两组患者均治疗3个疗程。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组治疗效果比较

按照实体瘤疗效评价标准对治疗效果进行评估<sup>[4-5]</sup>。缓解:治疗后,肿块的缩小程度 $\geq 50\%$ ,且持续额时间 $\geq 4$ 周;稳定:肿瘤缩小程度 $< 50\%$ ,且扩大程度 $\leq 25\%$ ;疾病恶化:治疗后肿块的扩大程度 $\geq 25\%$ ,或出现新的病灶。治疗有效=缓解,疾病控制=缓解+稳定。

#### 1.3.2 Cyfra21-1、 $\beta_2$ -MG、RDW检测方法

抽取受试者清晨空腹静脉血5 mL,于室温下静置,待血液凝固后以4 000 r/min,离心半径8 cm的条件离心5 min,采用电化学发光全自动免疫分析仪(厂商:深圳新产业,型号:MAGLUMI X8)以及配套试剂检测血清Cyfra21-1及 $\beta_2$ -MG,采用血细胞分析仪(厂商:帝迈生物,型号:D7-CRP型)检测RDW。

#### 1.3.3 比较两组毒副作用发生情况

①胃肠道反应:出现腹部不适、恶心、呕吐以及腹痛等情况为有胃肠道反应<sup>[6]</sup>。②骨髓抑制:白细胞减少( $< 4.0 \times 10^9/L$ ),中性粒细胞减少( $< 2.0 \times 10^9/L$ )



L), 贫血(血红蛋白浓度:女性<110 g/L,男性<120 g/L)以及血小板减少(PLT<100×10<sup>9</sup>/L)<sup>[7]</sup>。③肾功能抑制诊断标准:根据血肌酐水平估算肾小球滤过率,男性肾小球滤过率=1.23×(140-年龄)×体重/血肌酐,女性肾小球滤过率=1.04×(140-年龄)×体重/血肌酐,肾小球滤过率<60 mL/min(1.73 m<sup>2</sup>)为肾功能抑制<sup>[8]</sup>。④比较两组患者0.5年、1年、2年、3年的生存率。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件对所得数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的治疗效果比较

观察组的治疗有效率以及疾病控制率均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

### 2.2 两组治疗前后 Cyfra21-1、β2-MG、RDW 比较

治疗后两组患者的 Cyfra21-1、β2-MG、RDW 较治疗前均明显下降,且观察组的 Cyfra21-1、β2-MG、RDW 明显低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

### 2.3 两组患者毒副反应情况比较

两组患者的肾功能损害情况比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),观察组患者的胃肠道反应以及骨髓抑制发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

表2 两组治疗效果比较 [*n*(%)]

Table 2 Comparison of treatment effects between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	缓解	稳定	病情恶化	治疗有效	疾病控制
观察组	44	28(63.64)	8(18.18)	8(18.18)	28(63.64)	36(81.82)
对照组	44	18(40.91)	7(15.91)	19(43.18)	18(40.91)	25(56.82)
$\chi^2$ 值			6.722		4.555	6.465
<i>P</i> 值			0.035		0.033	0.011

### 2.4 两组患者远期临床疗效对比

观察组患者的0.5年有效存活率为77.27%,1年有效存活率为59.09%,2年有效存活率为31.82%,3年有效存活率为29.55%;观察组患者在各时间段的存活率均优于对照组(*P*<0.05)。见表5、图1。

## 3 讨论

肺癌又分为小细胞肺癌和 NSCLC,其中大多数的患者被确诊为患有 NSCLC<sup>[9]</sup>。近年来,有研究表示 NSCLC 的发生与基因的异常甲基化具有一定的关系。复方斑蝥胶囊是一种由斑蝥、黄芪、人参等药物制成的中药制剂,能够增强 NSCLC 患者的免疫功能,并且提高临床疗效,是临床上用于治疗 NSCLC 的常见药物。

NSCLC 在中医学中属于肺积、肺岩等范畴,认为其为人体正气虚损以及脏腑阴阳失调导致的,而复方斑蝥胶囊中的斑蝥能够破血消癥,攻毒蚀疮,黄芪以及人参能够健脾、补元气,刺五加具有活血通络、益气补肾的功效等,此中药制剂中的诸药合用能够发挥其活血化瘀以及攻毒蚀疮的功效,且临床药理学的研究表明,复方斑蝥胶囊能够

表3 两组治疗前后 Cyfra21-1、β2-MG、RDW 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of Cyfra21-1, β2-MG, RDW between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Cyfra21-1 (ng/L)		β2-MG (mg/L)		RDW (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	44	17.31±1.45	9.06±1.26 <sup>a</sup>	3.44±0.54	1.75±0.32 <sup>a</sup>	17.22±4.23	13.96±2.61 <sup>a</sup>
对照组	44	17.34±1.41	10.43±1.22 <sup>a</sup>	3.29±0.62	2.49±0.51 <sup>a</sup>	18.19±4.17	15.78±2.83 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.098	5.182	1.210	8.153	1.083	3.136
<i>P</i> 值		0.922	<0.001	0.230	<0.001	0.282	0.002

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>*P*<0.05。

表4 两组毒副作用反应情况比较 [*n*(%)]

Table 4 Comparison of toxic and side effects between the two groups [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	胃肠道反应		骨髓抑制		肾功能损害	
		有	无	有	无	有	无
观察组	44	16(36.36)	28(63.64)	6(13.64)	38(86.36)	1(2.27)	43(97.73)
对照组	44	26(59.09)	18(40.91)	15(34.09)	29(65.91)	3(6.82)	41(93.18)
$\chi^2$ 值			4.555		5.066		0.262
<i>P</i> 值			0.033		0.024		0.609

表5 两组患者远期临床疗效比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of long-term clinical efficacy between the two groups of patients [n(%)]

组别	n	6个月		12个月		24个月		36个月	
		存活	死亡	存活	死亡	存活	死亡	存活	死亡
观察组	44	34(77.27)	10(22.73)	26(59.09)	18(40.91)	14(31.82)	30(68.18)	13(29.55)	31(70.45)
对照组	44	23(52.27)	21(47.73)	16(36.36)	28(63.64)	6(13.64)	38(86.36)	5(11.36)	39(88.64)
$\chi^2$ 值		6.026		4.555		4.141		4.470	
P值		0.014		0.033		0.042		0.035	

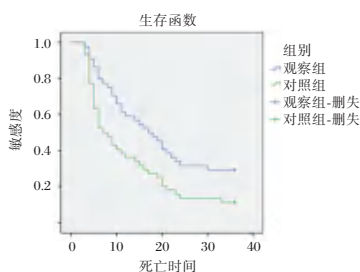


图1 Kaplan-meier生存曲线

Figure 1 Kaplan-meier survival curves

有效地抑制肺癌细胞DNA、RNA的合成,发挥其升高白细胞数、抗病毒以及抗炎的作用,且骨髓抑制效应较少<sup>[10-11]</sup>。本研究结果表明,两组患者治疗后的临床症状均得到改善,使用复方斑蝥胶囊进行治疗的患者的临床治疗效果优于对照组,患者的胃肠道反应以及骨髓抑制的发生率均明显小于对照组,观察组的远期临床疗效明显优于对照组,提示复方斑蝥胶囊具有较佳的临床疗效,且能够减少毒副作用,提高患者的远期临床疗效安全性高。

Cyfra21-1作为常见的肿瘤标志物,大量分布于上皮细胞上。由于肺癌细胞凋亡时会激活蛋白酶,促进细胞角蛋白的降解,并释放入血,引起Cyfra21-1含量的上升,因此Cyfra21-1在正常人群中的含量较低,但在腺癌以及鳞癌患者的血清中含量极高<sup>[12]</sup>。汪塞兵等<sup>[13]</sup>研究结果显示,Cyfra21-1在NSCLC患者中的表达水平明显升高,且与NSCLC的临床分期呈正相关,因此能够作为NSCLC病情监测的辅助指标。本研究中治疗后观察组患者的Cyfra21-1显著低于对照组,可能与复方斑蝥胶囊中的半枝莲、黄芪以及刺五加除了具有较强的抗肿瘤作用以外,还能够增强机体的免疫力,且莪术能够改善机体微循环,促进机体免疫功能的恢复,使得机体的免疫功能加强,上调抑癌基因的表达,从而降低肿瘤细胞的活性,降低Cyfra21-1的含量。

有研究表明,NSCLC的病情与慢性炎症反应具有一定的关系,而 $\beta 2$ -MG、RDW作为常见的反

映机体炎症状态的参考指标,对NSCLC具有较好的诊断价值,且能够对其预后结局的评估提供参考依据<sup>[14]</sup>。其中, $\beta 2$ -MG是由机体的淋巴细胞产生的,在正常情况下血液中的 $\beta 2$ -MG含量是相对稳定的,但由于恶性肿瘤合成增加以及正常细胞被破坏使其在血清中的含量升高<sup>[15]</sup>。而RDW能够代表红细胞体积的异质性,恶性肿瘤患者由于其机体长期存在慢性炎症反应,使得RDW明显升高。本研究结果显示,观察组患者治疗后的 $\beta 2$ -MG、RDW显著下降,提示复方斑蝥胶囊能够抑制NSCLC患者的炎症反应,从而提高治疗的临床疗效。

综上所述,复方斑蝥胶囊联合化疗治疗方案对NSCLC的临床疗效较佳,能够有效地改善患者的临床症状,降低患者的血清肿瘤标志物水平,抑制机体炎症反应,减少毒副作用,且具有良好的远期临床疗效,值得临床推广。

## 参考文献

- [1] 桑梓,刘晓会,黄晓宇,等.非小细胞肺癌中ALK、KRAS蛋白表达及其临床意义[J].实用癌症杂志,2022,37(8):1246-1249.
- [2] 方圆圆.复方斑蝥胶囊联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效及对患者免疫功能、化疗不良反应的影响[J].浙江中医杂志,2022,57(7):488-489.
- [3] 陈炎,陈亚蓓,陶荣芳.《CSCO原发性肺癌诊疗指南2016》非小细胞肺癌治疗内容介绍[J].中国实用内科杂志,2017,37(S1):35-37.
- [4] 周红军,许珊珊,杨铭.2型糖尿病肾病患者血清肌酐酶-1、 $\beta 2$ -微球蛋白水平及其与肾功能的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):945-948.
- [5] 杨芳,王雅,梁丽红,等.CEA、AFP及CYFRA21-1在NSCLC中的表达及与病理特征和预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(4):577-580.
- [6] 张丽.槟木香散贴敷神阙穴联合蒙脱石散防治阿奇霉素致胃肠道反应临床研究[J].新中医,2020,52(2):152-154.
- [7] 郭玲,罗雪梅.硫唑嘌呤治疗炎症性肠病的疗效及骨髓抑制相关不良反应分析研究[J].中南药学,2021,19(1):137-142.
- [8] 吴霖,郑戈,陶婷.ACE基因多态性与老年人肾功能下降的相关性研究[J].诊断学理论与实践,2019,18(2):204-208.

(下转第119页)

· 论 著 ·

## 早期康复训练对脑梗死患者 *SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路介导氧化应激及细胞凋亡的影响

谢永权<sup>1\*</sup> 郭书玲<sup>1</sup> 谢桂芬<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 研究早期康复训练对脑梗死患者沉默信息调节因子1(*SIRT1*)/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (*PGC-1 $\alpha$* )通路介导氧化应激及细胞凋亡的影响。**方法** 选择2020年1月至2021年6月期间遵化市人民医院接受保守治疗的急性脑梗死患者,分析病史资料并根据康复训练起始时间分为进行早期康复训练的研究组、进行常规康复训练的对照组。干预前及干预后4周,进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和改良 Barthel 指数(MBI)评价,检测血清 NSE、S100B、MDA、SOD、Bcl-2、Caspase-3 含量及外周血 *SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$*  的 mRNA 表达水平,随访起病后1年内脑梗死累积复发情况。**结果** 两组干预后的 NIHSS 评分、血清 NSE、S100B、MDA、Caspase-3 含量降低,MBI 评分、血清 SOD 及 Bcl-2 含量、外周血 *SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$*  的 mRNA 表达水平增加,以研究组更显著,两组间干预后比较的差异有统计学意义( $t=5.927, 5.005, 14.834, 10.068, 8.696, 14.075, 5.843, 10.570, 9.607, 7.223, P<0.05$ )。**结论** 早期康复训练促进急性脑梗死患者神经功能恢复的作用与促进 *SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  通路激活、抑制氧化应激及细胞凋亡有关。

**[关键词]** 急性脑梗死;早期康复训练;氧化应激;细胞凋亡;*SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  通路

### Effect of early rehabilitation training on oxidative stress and apoptosis mediated by *SIRT1/PGC-1 $\alpha$* pathway in patients with cerebral infarction

XIE Yongquan<sup>1\*</sup>, GUO Shuling<sup>1</sup>, XIE Guifen<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 064200; 2. Department of Gynecology, Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 064200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effect of early rehabilitation training on oxidative stress and apoptosis mediated by *SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  pathway in patients with cerebral infarction. **Methods** The patients with acute cerebral infarction who received conservative treatment in Zunhua People's Hospital from January 2020 to June 2021 were selected. The medical history was reviewed and the patients were divided into two groups according to the starting time of rehabilitation training: the study group for early rehabilitation training and the control group for routine rehabilitation training. Before and 4 weeks after intervention, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) and modified Barthel index (MBI) were evaluated, the contents of NSE, S100B, MDA, SOD, Bcl-2, caspase-3 in serum and the mRNA expression of *SIRT1* and *PGC-1 $\alpha$*  in peripheral blood were detected. The cumulative recurrence of cerebral infarction within 1 year after onset was followed up. **Results** After intervention, NIHSS score, serum NSE, S100B, MDA, caspase-3 content decreased, MBI score, serum SOD and Bcl-2 content, peripheral blood *SIRT1*, *PGC-1 $\alpha$*  mRNA expression level significantly increased in the two groups, especially in the study group, and the difference between the two groups after intervention was statistically significant ( $t=5.927, 5.005, 14.834, 10.068, 8.696, 14.075, 5.843, 10.570,$

基金项目:河北省卫生厅科研项目(20181416)

作者单位:1. 遵化市人民医院神经内科,河北,唐山 064200

2. 遵化市妇幼保健院妇科学,河北,唐山 064200

\*通信作者:谢永权, E-mail: guoshuling2022@163.com

9.607, 7.223,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The role of early rehabilitation training in promoting the recovery of neurological function in patients with acute cerebral infarction is related to the promotion of *SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  pathway activation, inhibition of oxidative stress and apoptosis.

**[KEY WORDS]** Acute cerebral infarction; Early rehabilitation training; Oxidative stress; Apoptosis; *SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  pathway

急性脑梗死是神经内科学的常见疾病,脑血管闭塞引起供血区域脑组织发生急性缺血缺氧损害是该病的主要病理生理特征,尽管通过溶栓或介入等治疗手段及时开通梗死的血管能够减轻脑组织的缺血缺氧损害,但脑梗死患者仍不可避免会遗留不同程度的神经功能缺损,对日常生活造成不利影响<sup>[1-2]</sup>。随着近些年脑梗死综合治疗手段的进步,发病后早期进行康复训练有助于促进神经功能恢复,与之相关的分子生物学机制可能是早期康复训练促进神经元再生、抑制缺血后氧化应激及细胞凋亡的继发性损害<sup>[3]</sup>。一项动物实验结果显示:康复训练通过激活沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, *SIRT1*)/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , *PGC-1 $\alpha$* )通路发挥抑制氧化应激及细胞凋亡的作用,进而促进脑缺血大鼠神经功能恢复<sup>[4]</sup>。为了深入认识早期康复训练用于脑梗死的相关分子生物学机制,本研究具体分析了早期康复训练对脑梗死患者 *SIRT1/PGC-1 $\alpha$*  通路介导氧化应激及细胞凋亡的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2020年1月至2021年6月期间遵化市人民医院收治的急性脑梗死患者作为研究对象,纳入标准:①符合急性脑梗死的诊断<sup>[5]</sup>;②发病后48 h内入院;③首次发病;④入院后接受抗血小板、降脂、清除自由基、改善循环等保守治疗;⑤住院期间进行康复训练。排除标准:①既往有脑卒中、脑外伤、脑肿瘤、脊髓损伤等中枢神经系统病史;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病。共纳入124例患者,包括男性68例、女性54例,年龄(63.19 $\pm$ 8.69)岁。本研究在获得医院伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

### 1.2 分组方法

分析入组患者的病史资料,根据康复训练起始时间不同分为研究组和对照组。研究组进行早

期康复训练,共54例,其中男性29例、女性25例,年龄(62.21 $\pm$ 9.12)岁,合并高血压31例、糖尿病20例、冠心病16例。对照组进行常规康复训练,共70例,其中男性39例、女性29例,年龄(63.88 $\pm$ 9.23)岁,合并高血压34例、糖尿病27例、冠心病18例。两组间性别、年龄、高血压率、糖尿病率、冠心病率的比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.3 干预方法

两组患者均参照指南进行抗血小板、降脂、清除自由基、改善循环等保守治疗。观察组在脑梗死开始治疗后24 h内且在无生命危险、病情稳定时进行康复训练,对照组在开始治疗后3~5 d且病情稳定时进行康复训练。训练内容如下:①关节运动:在床上进行关节被动运动,运动顺序由大关节到小关节、由健侧到患侧,运动幅度由小到大,每天2次、每次15 min;②翻身训练和按摩:每2 h进行1次翻身,翻身后摆放肢体在功能位;对患者上下肢进行有节奏的按摩;③系统功能训练:待患者神经功能逐步恢复后,先在床边进行肢体和躯干的运动功能训练,然后进行上下楼及步行训练、协调和平衡训练、日常生活动作训练等。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 临床量表评分

干预前和干预后28 d时,参照指南<sup>[5]</sup>分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)和改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI)对病情进行评价。

#### 1.4.2 血清指标

干预前和干预后28 d时,分别采集两组患者的外周静脉血5 mL,静置10 min凝血后温度4 $^{\circ}$ C、转速3 000 r/min、离心半径10 cm离心10 min,分离上测过血清后采用酶联免疫吸附试剂盒(上海西唐生物科技有限公司)检测NSE、S100B、MDA、SOD、Bcl-2、Caspase-3的含量。

#### 1.4.3 外周血指标

入院时及起病后2周时,分别采集两组患者的外周静脉血5 mL,采用全血RNA分离试剂盒提取

外周血的RNA,采用cDNA的第一链合成试剂盒将外周血RNA反转录为cDNA,采用荧光定量检测试剂盒对cDNA中的*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 进行荧光定量PCR检测。反应体系为:cDNA 1  $\mu$ L、0.6  $\mu$ mol/L因特异性的上下游引物各0.4  $\mu$ L、PCR反应混合液10  $\mu$ L,去离子水补足至20  $\mu$ L。将反应体系放入荧光定量PCR仪,按照如下程序完成反应:95 $^{\circ}$ C预变性3 min,95 $^{\circ}$ C 15 s、特异性退火温度25 s、72 $^{\circ}$ C 30 s,共进行40个循环,得到PCR反应的循环阈值(Ct),以 $\beta$ -actin为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 的mRNA相对表达水平。

#### 1.4.4 预后随访

急性脑梗死发病后进行1年随访,随访方式包括门诊复诊、电话回访,随访内容为脑梗死复发情况。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0版本软件进行统计学处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本*t*检验;脑梗死的累积复发率采用K-M曲线描述、两组间比较采用log rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者干预前后NIHSS评分、MBI评分的比较

与干预前比较,两组干预后NIHSS评分降低、MBI评分升高,以研究组更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者干预前后NIHSS评分、MBI评分的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of NIHSS score and MBI score between 2 groups of patients before and after intervention ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NIHSS 评分		MBI 评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	54	22.31 $\pm$ 4.23	12.48 $\pm$ 2.42	38.12 $\pm$ 6.23	56.34 $\pm$ 8.12
对照组	70	23.01 $\pm$ 4.67	15.12 $\pm$ 2.62	37.71 $\pm$ 5.92	49.12 $\pm$ 7.74
<i>t</i> 值		0.835	5.927	0.365	5.055
<i>P</i> 值		0.405	0.000	0.716	0.000

### 2.2 两组患者干预前后血清神经标志物的比较

与干预前比较,两组干预后的血清NSE、S100B水平降低,以研究组更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组患者干预前后血清氧化应激标志物的比较

与干预前比较,两组干预后的血清MDA水平降低、SOD水平升高,以研究组更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 两组患者干预前后血清NSE、S100B水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of serum NSE, S100B levels between two groups of patients before and after intervention ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NSE( $\mu$ g/L)		S100B( $\mu$ g/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	54	18.12 $\pm$ 2.85	8.09 $\pm$ 1.77	0.37 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.03
对照组	70	18.91 $\pm$ 2.91	13.22 $\pm$ 2.01	0.35 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.04
<i>t</i> 值		1.512	14.834	1.840	10.068
<i>P</i> 值		0.133	0.000	0.068	0.000

表3 两组患者干预前后血清MDA、SOD水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of serum MDA, SOD levels between two groups of patients before and after intervention ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MDA( $\mu$ mol/L)		SOD(U/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	54	4.12 $\pm$ 0.85	2.09 $\pm$ 0.46	84.95 $\pm$ 12.75	177.24 $\pm$ 19.45
对照组	70	4.26 $\pm$ 0.77	2.86 $\pm$ 0.51	88.12 $\pm$ 13.57	130.24 $\pm$ 17.62
<i>t</i> 值		0.959	8.696	1.324	14.075
<i>P</i> 值		0.339	0.000	0.188	0.000

### 2.4 两患者干预前后血清凋亡标志物的比较

与干预前比较,两组干预后的血清Bcl-2水平升高、Caspase-3水平降低,以研究组更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患者干预前后血清Bcl-2、Caspase-3水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum Bcl-2, Caspase-3 levels between two groups of patients before and after intervention ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Bcl-2(ng/mL)		Caspase-3(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	54	16.69 $\pm$ 3.23	27.12 $\pm$ 5.23	17.61 $\pm$ 3.23	10.32 $\pm$ 1.57
对照组	70	17.22 $\pm$ 3.52	22.32 $\pm$ 3.95	18.02 $\pm$ 3.52	13.74 $\pm$ 1.93
<i>t</i> 值		0.835	5.843	0.655	10.570
<i>P</i> 值		0.405	0.000	0.514	0.000

### 2.5 两组患者干预前后外周血*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 表达的比较

与干预前比较,两组干预后的外周血*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 表达水平升高降低,以研究组更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组患者干预前后外周血*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 表达的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of the expressions of *SIRT1* and *PGC-1 $\alpha$*  in peripheral blood between two groups of patients before and after intervention ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	<i>SIRT1</i>		<i>PGC-1<math>\alpha</math></i>	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	54	1.04 $\pm$ 0.18	1.71 $\pm$ 0.26	1.03 $\pm$ 0.19	1.55 $\pm$ 0.24
对照组	70	1.00 $\pm$ 0.16	1.33 $\pm$ 0.18	1.00 $\pm$ 0.17	1.29 $\pm$ 0.16
<i>t</i> 值		1.307	9.607	0.926	7.223
<i>P</i> 值		0.194	0.000	0.357	0.000

## 2.6 两组患者起病1年内累积复发率的比较

随访两组患者起病后1年内脑梗死的累积复发情况,观察组患者的脑梗死累积复发率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见图1。

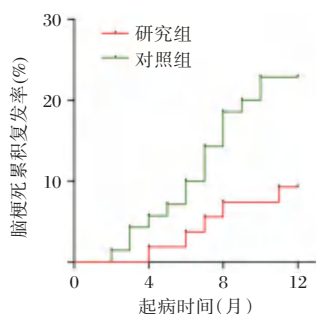


图1 两组患者起病1年内累积复发率的比较

Figure 1 Comparison of the cumulative recurrence rate between two groups of patients within one year of onset

## 3 讨论

近年来介入和溶栓治疗手段以及抗血小板、降脂、清除自由基等药物进步显著,急性脑梗死患者能够及时实现缺血脑组织的血流灌注、减轻缺血缺氧致神经功能损害,同时也减轻高脂毒性、氧化应激等继发性因素导致的神经功能损害,但患者仍不可避免会遗留不同程度的神经功能缺损<sup>[6]</sup>。脑梗死发病后尽早开展康复训练有助于促进神经功能重建、降低疾病致残率。

符晓艳等研究分析了脑梗死患者神经功能恢复的影响因素,结果显示康复训练的开始时间影响神经功能的恢复程度<sup>[7]</sup>。国内外学者对脑梗死患者进行早期康复训练,研究结果证实早期康复训练后的神经功能恢复效果优于常规训练<sup>[8-10]</sup>。本研究也对急性脑梗死患者开展康复训练,通过比较早期和常规康复训练后神经能量表的分值可知:早期康复训练后急性脑梗死患者的神经功能恢复情况优于常规康复训练,与既往其他学者报道的结果相似<sup>[9-10]</sup>。

近年来临床学者开始关注急性脑梗死发病的分子生物学机制及早期康复训练发挥神经功能改善作用的分子生物学机制。*SIRT1*是介导去乙酰化作用的催化酶,*PGC-1 $\alpha$* 是其下游作用的靶点之一,*SIRT1*与*PGC-1 $\alpha$* 形成复合体后调控下游基因表达并产生抑制氧化应激及细胞凋亡的生物学作用<sup>[10-11]</sup>。已有动物实验证实康复训练对脑缺血大鼠局部缺血脑组织中*SIRT1*及*PGC-1 $\alpha$* 的表达具

有促进作用<sup>[4]</sup>,提示*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路可能参与了康复训练改善缺血缺氧所致神经功能损害的过程。本研究对急性脑梗死患者外周血中*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 的表达进行了检测,接受早期和常规康复训练后患者外周血中*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 的表达均增加,与动物实验中康复训练增加缺血脑组织中*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 表达的结果吻合<sup>[4]</sup>。进一步进行组间比较,早期康复训练后患者外周血中*SIRT1*、*PGC-1 $\alpha$* 的表达水平高于常规康复训练后,提示早期康复训练改善急性脑梗死患者神经功能的作用与激活*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路有关。

*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路介导抗氧化应激及抗凋亡作用,为了进一步认识早期康复训练对急性脑梗死患者*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路的激活作用,本研究对该通路下游的氧化应激及细胞凋亡进行了检测。MDA和SOD是反映氧化应激的标志物,前者是氧化应激产物、后者发挥抗氧化作用<sup>[12-13]</sup>;Bcl-2和Caspase-3是反映细胞凋亡的标志物,前者发挥抑制凋亡的作用、后者直接参与细胞凋亡的过程<sup>[14-15]</sup>。本研究对血清中上述指标的检测和分析结果显示:接受早期和常规康复训练后患者血清中MDA和Caspase-3水平降低、SOD和Bcl-2水平增加,提示康复训练抑制氧化应激及细胞凋亡;进一步进行组间比较,早期康复训练后患者的血清MDA和Caspase-3水平低于常规康复训练、SOD和Bcl-2水平高于常规康复训练,提示早期康复训练改善急性脑梗死患者神经功能的作用与抑制氧化应激及细胞凋亡有关,这也符合其激活*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路的作用。

综上所述,早期康复训练促进急性脑梗死患者神经功能恢复的作用与促进*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路激活、抑制氧化应激及细胞凋亡有关。

## 参考文献

- [1] Liu Y, Hong Z, Li Y, et al. Effect of intravenous thrombolysis combined with mechanical thrombectomy on neurological function and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4):2376-2382.
- [2] Moussaddy A, Demchuk AM, Hill MD. Thrombolytic therapies for ischemic stroke: Triumphs and future challenges[J]. Neuropharmacology, 2018, 134(Pt B):272-279.
- [3] 戴贤勇,王燕,陈玮.早期康复训练对急性脑梗死偏瘫患者的治疗效果及机制探讨[J].重庆医学,2017,46(21):2940-2942+2944.
- [4] 姚晓雯,唐巍,李梦醒,等.基于*SIRT1/PGC-1 $\alpha$* 通路探讨电针联合丰富康复训练对脑缺血大鼠氧化应激的影响

- [J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(2):47-53.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [6] Dong Q, Dong Y, Liu L, et al. The Chinese Stroke Association scientific statement: intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2017, 2(3):147-159.
- [7] 符晓艳, 王羚入, 董茂谕, 等. 脑梗死偏瘫患者主动运动依从性及其影响因素的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8):827-831.
- [8] Lin RC, Chiang SL, Heitkemper MM, et al. Effectiveness of Early Rehabilitation Combined With Virtual Reality Training on Muscle Strength, Mood State, and Functional Status in Patients With Acute Stroke: A Randomized Controlled Trial [J]. *Worldviews Evid Based Nurs*, 2020, 17(2):158-167.
- [9] 黄裕桂, 李范强, 黄日荷, 等. 早期康复训练在促进急性脑梗死偏瘫患者肌力、神经功能恢复及改善患者生存质量中的作用[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(7):23-24.
- [10] Gao J, Qian T, Wang W, et al. CTRP3 Activates the AMPK/SIRT1-PGC-1 $\alpha$  Pathway to Protect Mitochondrial Biogenesis and Functions in Cerebral Ischemic Stroke [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(12):3045-3058.
- [11] Xie W, Zhu T, Zhou P, et al. Notoginseng Leaf Triterpenes Ameliorates OGD/R-Induced Neuronal Injury via SIRT1/2/3-Foxo3a-MnSOD/PGC-1 $\alpha$  Signaling Pathways Mediated by the NAMPT-NAD Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 23(2020):7308386.
- [12] Wang A, Zhang X, Li S, et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(8):1082-1090.
- [13] Ghonimi NAM, Mahdy ME, Abdel Salam OA. Total Antioxidant Capacity Predicts Outcome in Acute Ischemic Stroke Subtypes in Egyptian Patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1911-1917.
- [14] Shen L, Gan Q, Yang Y, et al. Mitophagy in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injury [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 8(13):687246.
- [15] van Horn N, Kniep H, Leischner H, et al. Predictors of poor clinical outcome despite complete reperfusion in acute ischemic stroke patients [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(1):14-18.

(上接第 110 页)

- [6] 宋建, 杨婷, 周小芳, 等. 新生儿体内 IgG 型血型抗体效价与新生儿溶血病严重程度的相关性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(2):547-551.
- [7] 刘达庄. 免疫血液学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002:224-225.
- [8] 余忠清, 梁涛, 胡丽华. 新生儿溶血病临床研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5(12):3554-3556.
- [9] 陈小伍, 于新发, 田兆嵩, 等. 输血治疗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2012:36-50.
- [10] 卞玉凤, 楚芙蓉, 苏乌德, 等. 母婴 ABO 合并 Rh-ccdee/ccDEe 血型不合 HDN 实验诊断与鉴别诊断的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(7):1059-1063.
- [11] Karanam A, Bandiya P. Hemolytic Disease of Newborn: Beyond Rh-D and ABO Incompatibility [J]. *Indian Pediatr*, 2021, 58(8):794-795.
- [12] 郭莹莹, 霍姿含, 王震, 等. 1350 例新生儿溶血三项试验的血清学检测分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(9):1357-1359+1363.
- [13] 薛松, 徐诗雅, 孙会丽. 血清学指标及溶血三项试验对新生儿溶血病早期诊断的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2):312-316.
- [14] 张爽, 马怡然, 郝一文. A 亚型鉴定与临床输血 [J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(4):378-381.

(上接第 114 页)

- [9] 吴晓峰. 复方斑蝥胶囊治疗非小细胞肺癌临床观察 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(24):62-63.
- [10] 迟旭, 刘丽姣, 王野, 等. 复方斑蝥胶囊联合 GP 化疗治疗晚期非小细胞肺癌的效果 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(5):97-100+112.
- [11] 严孟元, 叶佐荣. 复方斑蝥胶囊辅助化疗治疗老年晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(10):112-114.
- [12] 安文婷, 陈杰, 钟飞扬, 等. 血清癌胚抗原和 CYFRA21-1 水平与非小细胞肺癌预后相关性的 Meta 分析 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(1):81-87.
- [13] 汪赛兵, 周美文, 张宜武. 血清 CYFRA21-1、HE4 水平与非小细胞肺癌患者病理特征和预后的相关性 [J]. *西部医学*, 2022, 34(7):1073-1077.
- [14] 胡加海, 陈荃. 中晚期 NSCLC 患者血清 D-D、RDW 和  $\beta_2$ -MG 水平变化及其对预后的预测价值分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(8):1221-1226.
- [15] Teranishi S, Kobayashi N, Katakura S, et al. Class A CpG oligodeoxynucleotide inhibits IFN- $\gamma$ -induced signaling and apoptosis in lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4):983-992.

# 全膝关节置换术对晚期 KOA 患者 IL-1 $\beta$ 、SOD 及 TGF- $\beta$ 1 水平的影响

刘立军<sup>1\*</sup> 甘经岳<sup>2</sup> 卢立军<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析膝关节置换术对晚期膝关节骨性关节炎(KOA)患者白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、超氧化物歧化酶(SOD)、转移生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平的影响。**方法** 选取2018年3月至2021年3月于大连市友谊医院进行KOA治疗的154例患者,根据治疗方法将其分为对照组(75例,常规治疗)和研究组(79例,全膝关节置换术)。观察两组治疗后3个月的治疗优良率;随访治疗前、治疗后3个月的疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分、膝关节评分(HSS)和膝关节活动度;治疗前、治疗后3个月的血清中IL-1 $\beta$ 、SOD、TGF- $\beta$ 1以及并发症。**结果** 研究组治疗总有效率为92.40%,高于对照组的49.33%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组VAS评分低于对照组,膝关节活动度以及HSS评分高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组血清SOD、TGF- $\beta$ 1高于对照组,血清IL-1 $\beta$ 低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组并发症发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 全膝关节置换术能改善晚期KOA患者膝功能及活动度,促进骨损伤修复,减轻疼痛症状及炎症反应,具有较好的安全性。

**【关键词】** 全膝关节置换术;晚期膝关节骨性关节炎;IL-1 $\beta$ ;SOD;TGF- $\beta$ 1

## Effects of total knee arthroplasty on the levels of IL-1 $\beta$ , SOD and TGF- $\beta$ 1 in patients with advanced KOA

LIU Lijun<sup>1\*</sup>, GAN Jingyue<sup>2</sup>, LU Lijun<sup>2</sup>

(1. Department of Traumatology, Dalian Friendship Hospital, Dalian, Liaoning, China, 116000; 2. Department of Joint and Sports Medicine, Dalian Friendship Hospital, Dalian, Liaoning, China, 116000)

**【ABSTRACT】 Objective** To analyze the effects of total knee arthroplasty on interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), superoxide dismutase (SOD) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) levels in patients with advanced knee osteoarthritis (KOA). **Methods** 154 patients who underwent KOA treatment in Dalian Friendship Hospital from March 2018 to March 2021 were selected, and they were divided into the control group (75 cases, conventional treatment) and the study group (79 cases, total knee arthroplasty) according to the treatment method. The excellent and good rates of the two groups were observed 3 months after treatment; the visual analogue scale (VAS) score, knee joint score (HSS) and knee joint range of motion were followed up before and 3 months after treatment. Before and after treatment 3-month, the levels of serum IL-1 $\beta$ , SOD, TGF- $\beta$ 1 were compared. **Results** The total effective rate in the study group was 92.40%, which was higher than that of the control group (49.33%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The VAS score in the study group was lower than that in the control group, and the range of motion of the knee joint and HSS score were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum SOD and TGF- $\beta$ 1 in the study group were higher than those in the control group, and the serum IL-1 $\beta$  was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Total knee arthroplasty can improve knee function and range of motion in patients with advanced KOA, promote bone

基金项目:大连市医学科学研究计划项目(1711028)

作者单位:1.大连市友谊医院创伤骨科,辽宁,大连 116000

2.大连市友谊医院关节与运动医学科,辽宁,大连 116000

\*通信作者:刘立军, E-mail:liulijun202207@163.com



damage repair, relieve pain symptoms and inflammatory responses, and has good safety.

[KEY WORDS] Total knee arthroplasty; Advanced knee osteoarthritis; IL-1 $\beta$ ; SOD; TGF- $\beta$ 1

膝关节骨性关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是临床较为常见的慢性骨关节疾病,其病理改变以膝关节软骨变性和继发性骨质增生为主<sup>[1]</sup>。KOA早期临床症状并不突出,若不及时治疗,随着病情进展晚期可出现膝关机疼痛、活动性障碍等症状,严重还可导致关节骨性增粗、畸形甚至肌肉萎缩。既往多采用保守药物进行治疗,虽能改善疾病症状,但对于晚期KOA病情较为严重者效果并不理想<sup>[2]</sup>。据相关研究显示,膝关节置换术能有效改善KOA患者疼痛、炎症反应等症状<sup>[3]</sup>。目前,对于全膝关节置换术治疗膝关节炎的有效性多以膝关节功能性评分为评价指标,骨性关节炎的有效性多以膝关节功能性评分为评价指标,可涉及到生物学、分子生物学和其他酶等复杂机制相互作用<sup>[4]</sup>。本研究采用全膝关节置换术治疗对晚期膝关节骨性关节炎,探讨其对患者膝关节白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)及转移生长因子- $\beta$ 1(Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年3月至2021年3月于大连市友谊医院进行KOA治疗的154例患者。纳入标准:(1)符合膝关节骨性关节炎诊断标准<sup>[5]</sup>:①年龄大于40岁的中老年患者;②在最近1个月内膝关节会反复疼痛;③早上有少于30分钟的晨僵;④在X片下显示有囊性变、关节之间的缝隙变小、软骨下骨硬化、形成关节缘骨赘;⑤在活动时骨头会发出摩擦音;⑥关节液粘稠、清亮。(2)治疗1个月内无服用激素、免疫制剂等药物;(3)符合临床手术指征;(4)患者及家属知情自愿参加并签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)临床资料不全者;(3)肝肾功能异常者;(4)合并代谢性病、严重骨质疏松和创伤。

根据医嘱中的治疗方法将其分为对照组(75例,常规治疗)和研究组(79例,全膝关节置换术治疗),对照组男28例,女47例,年龄45~74岁,平均年龄为(58.47 $\pm$ 5.15)岁;病程1~14年,平均病程为(7.52 $\pm$ 1.58)年;病变部位:左膝36例,右膝29例,

双膝10例。研究组男30例,女49例,年龄46~73岁,平均年龄为(57.29 $\pm$ 5.24)岁;病程1~15年,平均病程为(8.06 $\pm$ 1.64)年;病变部位:左膝37例,右膝31例,双膝11例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

对照组患者给予塞来昔布胶囊(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20203297,规格:0.2g)口服,0.2g/次,1次/d;予以布洛芬缓释胶囊(华北制药股份有限公司,国药准字H20193365,0.3g),口服0.3g/次,2次/d,连续治疗1个月。

研究组患者接受全膝关节置换术治疗<sup>[6]</sup>。患者取仰卧位,行联合阻滞麻醉后消毒铺巾,将止血带绑于大腿上端,取患者膝正中切口并做长15cm左右切口,依次切开皮肤和浅层深筋膜,经髌骨内侧切开关节囊并暴露关节腔,手术清除髌上囊、滑膜、磨损半月板、脂肪垫、交叉韧带。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组治疗后3个月患者的治疗效果优良率比较

根据KOA疗效标准<sup>[7]</sup>:经治疗后总分 $\geq 90$ 分为优;经治疗后总分在75~89分为良;经治疗后总分在60~74分为较差;经治疗后总分 $<60$ 分为差。

#### 1.3.2 两组治疗前、治疗后3个月的疼痛视觉比较

模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)评分、膝关节评分(Hospital for special surgery, HSS)和膝关节活动度。VAS评分<sup>[8]</sup>:分值0~10分,得分越高则疼痛越剧烈;膝关节活动度采用关节角度尺对关节角度进行测量。

#### 1.3.3 两组IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1水平比较

于治疗前、治疗后3个月抽取患者清晨空腹外周静脉血5.0mL常温静置10min后,置于离心机以离心半径为8cm,3500r/min分离血清10min,保存于-60 $^{\circ}$ C冰箱待测,采用比色法检测治疗前、治疗后3个月血清中IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1,所有步骤均严格参考操作说明书进行。

#### 1.3.4 两组治疗后3个月并发症比较

包括:伤口感染、下肢静脉栓塞、疼痛。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件包进行统计处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗效果优良率比较

治疗后1年研究组治疗总有效率为92.40%,明显高于对照组的49.33%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组治疗效果优良率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of excellent and good rate of treatment effect between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	优	良	较差	差	总有效率
对照组	75	20(26.67)	17(22.66)	23(30.67)	15(20.00)	37(49.33)
研究组	79	52(65.82)	21(26.58)	3(3.80)	3(3.80)	73(92.40)
$\chi^2$ 值						34.974
$P$ 值						0.000

### 2.2 两组VAS评分、HSS评分以及膝关节活动度比较

治疗前,两组VAS评分、HSS评分以及膝关节活动度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组VAS评分与治疗前相比均降低,膝关节活动度以及HSS评分与治疗前相比均升高,且研究组VAS评分低于对照组,膝关节活动度以及HSS评分高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组VAS评分、HSS评分以及膝关节活动度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of VAS score, HSS score and knee range of motion between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	HSS评分(分)		VAS评分(分)		膝关节活动度( $^{\circ}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	25.89 $\pm$ 5.87	71.35 $\pm$ 6.32 <sup>a</sup>	7.35 $\pm$ 1.28	3.98 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>	22.35 $\pm$ 6.46	28.57 $\pm$ 6.74 <sup>a</sup>
研究组	79	26.24 $\pm$ 5.47	79.85 $\pm$ 6.67 <sup>ab</sup>	7.64 $\pm$ 1.25	2.07 $\pm$ 0.44 <sup>ab</sup>	22.57 $\pm$ 6.34	35.36 $\pm$ 6.27 <sup>ab</sup>
$t$ 值		0.383	8.109	1.422	24.212	0.213	6.476
$P$ 值		0.702	0.000	0.157	0.000	0.831	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组血清IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum IL-1 $\beta$ , SOD and TGF- $\beta$ 1 between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-1 $\beta$ (ng/mL)		SOD(nU/mL)		TGF- $\beta$ 1(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	36.45 $\pm$ 8.07	24.83 $\pm$ 6.23 <sup>a</sup>	5.59 $\pm$ 0.67	11.84 $\pm$ 1.08 <sup>a</sup>	7.38 $\pm$ 1.02	12.74 $\pm$ 2.65 <sup>a</sup>
研究组	79	36.57 $\pm$ 7.82	16.54 $\pm$ 6.21 <sup>ab</sup>	5.48 $\pm$ 0.74	17.36 $\pm$ 1.35 <sup>ab</sup>	7.55 $\pm$ 1.87	16.04 $\pm$ 2.42 <sup>ab</sup>
$t$ 值		0.094	8.267	0.965	27.927	0.695	8.076
$P$ 值		0.926	0.000	0.336	0.000	0.488	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组血清IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1比较

治疗前,两组血清IL-1 $\beta$ 、SOD及TGF- $\beta$ 1比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血清SOD、TGF- $\beta$ 1与治疗前相比均升高,血清IL-1 $\beta$ 与治疗前相比均降低,且研究组血清SOD、TGF- $\beta$ 1高于对照组,血清IL-1 $\beta$ 低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组并发症发生率比较

两组并发症发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

表4 两组并发症发生率比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	伤口感染	下肢静脉栓塞	疼痛	总发生率
对照组	75	1(1.33)	2(2.67)	4(5.33)	7(9.33)
研究组	79	5(6.33)	3(3.80)	2(2.53)	10(12.66)
$\chi^2$ 值					0.433
$P$ 值					0.510

## 3 讨论

KOA是中老年人较为常见的慢性进行性关节疾病,目前该病因及发病机制尚未明确,临床认为该病与年龄、肥胖、损伤等因素均有关<sup>[7-8]</sup>。膝关节软骨变薄、断裂、磨损甚至消失以及周围骨性关节炎面磨损等均为KOA的主要病理改变,患者可表现为膝关节局部疼痛、稳定性降低等症状,严重可导致膝关节内外翻畸形,其中膝关节内翻占据多数,从

而增加膝关节内翻负荷,使内侧关节面磨损变薄甚至消失,进一步加重膝关节疼痛和不稳定性,影响患者的正常生活及工作<sup>[9]</sup>。目前临床对于治疗 KOA 一般使用药物及早期功能训练等保守治疗,但对于晚期膝关节骨性关节炎疗效并不突出。因此,对于治疗晚期或病情较重的患者常主张手术治疗。

近年来,随着外科学技术及医疗器械的不断发展,治疗 KOA 的术式由关节清理术、截骨术等逐渐向全膝关节置换术过渡。全膝关节置换术常被用于治疗创伤性关节炎、膝关节内外翻畸形以及膝关节不稳定等疾病治疗,均取得不错的效果<sup>[10]</sup>。Clement 等<sup>[11]</sup>研究证实,全膝关节置换术能有效改善患者膝关节功能、矫正关节内外翻畸形,增强关节稳定性,改善患者疼痛症状,且手术优良率高达 90% 以上,给晚期严重膝关节疾病患者提供了治愈的可能性。本研究将全膝关节置换术应用于晚期 KOA 治疗中,利用生物型人膝关节假体帮助患者恢复膝关节工功能,提高其膝功能活动性及稳定性,同时能对膝关节周围组织进行有效清除,进而改善患者疼痛症状。本研究结果显示,观察组 HSS 评分以及膝关节活动度评分均高于对照组, VAS 评分低于对照组,且手术优良率为 92.40%,说明全膝关节置换术能有效改善晚期 KOA 患者膝功能功能及活动度,减轻疼痛症状,具有较好的治疗效果,与上述研究基本一致。

魏增永等<sup>[12]</sup>研究发现,细胞因子对于关节软骨代谢具有重要调节作用,其中 SOD 为人体重要的自由清除剂,是检测机体血氧自由基水平的常用指标,其数值的高低能间接反映机体细胞受自由基攻击的严重程度。IL-1 $\beta$  能诱导软骨细胞和滑膜细胞的自分泌,促进软骨及滑膜组织蛋白金属酶、辅助 B 细胞生长、诱导内皮细胞粘附因子的表达,还能帮助滑膜细胞的软骨合成并释放前列腺素 E<sub>2</sub> 和胶原酶, SOD 与 IL-1 $\beta$  联合具有较强的抗炎作用。邓紫婷等<sup>[13]</sup>通过实验发现, KOA 关节软骨对 TGF- $\beta$ 1 的敏感度比正常软骨高的多, TGF- $\beta$ 1 可促进骨质增生,在关节软骨的修复过程中占有重要位置。本结果显示,研究组血清 SOD 高于对照组,血清 IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 1 低于对照组,表明全膝关节置换术能促进骨损伤修复,缓解关节炎发展趋势,与上述研究相似。另一方面,观察组与对照组相比并未出现明显并发症,提示经全膝关节置换术后不会增加并发症的发生,具有较好的安全性。

综上所述,全膝关节置换术能改善晚期 KOA 患者膝功能及活动度,促进骨损伤修复,减轻疼痛症状及炎症反应,具有较好的安全性。

## 参考文献

- [1] 宋敬锋,柴宏伟,孙晓新,等. 关节镜清理术联合药物注射对膝骨关节炎患者疼痛症状、膝关节功能和细胞因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(4):57-60.
- [2] 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.
- [3] 郑斌,王文晔,谢孝枫. 人工全膝关节置换术对重度膝关节骨性关节炎患者关节功能及炎性因子的影响[J]. 国际外科学杂志, 2019, 46(12):845-850.
- [4] Demir B, Özkul B, Saygılı MS, et al. Deformity correction with total knee arthroplasty for severe knee osteoarthritis accompanying extra-articular femoral deformity: the results are promising[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2018, 26(11):3444-3451.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6):416-419.
- [6] 贾健. 全膝关节置换术治疗晚期类风湿关节炎的疗效和对患者生存质量的影响评价[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(13):2248-2250.
- [7] 邹占亿,窦思东,鄢行辉. 温针灸阳陵泉联合等速肌力训练膝骨性关节炎患者的疗效与对视觉模拟评分法和 Lysholm 膝关节评分的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(9):2292-2295+2299.
- [8] 江桥,徐驰,付君,等. 膝骨关节炎患者全膝关节置换术后 HSS 评分最小临床重要差异的研究[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(12):1188-1192.
- [9] 葛洪,袁强,王秋云,等. 膝关节骨关节炎患者应用麝香乌龙丸对其血清白细胞介素 1, 转化生长因子  $\beta$ 1, 基质金属蛋白酶 3 以及基质金属蛋白酶抑制剂 1 表达的影响[J]. 中国综合临床, 2020, 36(4):328-332.
- [10] Ushio T, Mizu-Uchi H, Okazaki K, et al. Medial soft tissue contracture does not always exist in varus osteoarthritis knees in total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(5):1642-1650.
- [11] Clement ND, Howard TA, Imelman RJ, et al. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for patients with patellofemoral osteoarthritis: equal function and satisfaction but higher revision rate for partial arthroplasty at a minimum eight years' follow-up[J]. Bone Joint J, 2019, 10(1):41-46.
- [12] 魏增永,王波,罗建成,等. 全膝关节置换术在膝关节骨性关节炎治疗中的应用效果及对血清 SOD, NO, TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(23):4516-1519.
- [13] 邓紫婷,周国庆,李荣亨. 复元胶囊对大鼠膝关节骨性关节炎软骨组织 TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(3):272-274+389.

# 四肢骨折患儿外周血 FIB、FDP、D-二聚体水平与 DVT 发生的关系

任飞<sup>1\*</sup> 刘锋卫<sup>2</sup> 李刚<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 探索四肢骨折患儿外周血纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)水平与下肢深静脉血栓(DVT)发生的关系。方法 选取的118例四肢骨折患儿均在2018年1月至2020年6月期间河南省洛阳正骨医院收治,根据患儿是否出现下肢深静脉血栓(DVT),分为两组,即88例未发生组(未发生DVT者)、30例发生组(发生DVT者),均进行D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、纤维蛋白原降解产物(FDP)检测,经二元Logistic回归分析影响患儿发生DVT的危险因素,并对比两组FDP、FIB、D-D水平,用Pearson法分析各项实验室指标与DVT的相关性,同时经ROC曲线分析FDP、FIB、D-D预测价值。结果 经二元Logistic回归分析,FDP>5 mg/L( $OR=8.092$ , 95%  $CI$  2.570~25.484)、FIB>4 g/L( $OR=6.012$ , 95%  $CI$  1.895~19.071)、D-D>0.5 mg/L( $OR=9.870$ , 95%  $CI$  3.110~31.324)是影响患者发生DVT的独立危险因素( $P<0.05$ )。发生组FDP、FIB、D-D水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.218, 6.570, 5.500, P<0.05$ )。经Pearson法分析,患者发生DVT与FDP、FIB、D-D呈正相关性( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,FDP预测DVT发生率的AUC值为0.748;FIB的AUC值为0.785;D-D的AUC值为0.629,三项联合筛查预测的AUC为0.960。结论 FIB、FDP、D-二聚体水平与四肢骨折患儿发生DVT存在一定相关性,三项联合监测可作为DVT预测重要指标。

**[关键词]** 四肢骨折; FIB; FDP; D-二聚体; DVT发生

## Relationship between peripheral blood FIB, FDP, D-dimer levels and occurrence of DVT in children with limb fractures

REN Fei<sup>1\*</sup>, LIU Fengwei<sup>2</sup>, LI Gang<sup>3</sup>

(1. Department of Pediatric Orthopedics and Traumatology, Luoyang Orthopedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471082; 2. Department of Limb Function Reconstruction, Henan Orthopedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471082; 3. Orthopedic Department, Henan Orthopedic Hospital, Luoyang, Henan, China, 471082)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the levels of FIB, FDP, D-dimer (DD) in peripheral blood of children with limb fracture and their relationship with the occurrence of DVT. **Methods** 118 children with limb fractures admitted between January 2018 and June 2020 were selected retrospectively. They were divided into two groups, including 88 cases without DVT, 30 cases with DVT. All were tested for D-dimer (DD), fibrinogen (FIB), and fibrinogen degradation products (FDP). The binary logistic regression analysis was used to analyze the factors that led to DVT. The Pearson method was used to analyze the correlation between various laboratory indicators and the incidence of DVT, and the predictive value of FDP, FIB, and DD was analyzed by ROC curve. **Results** Binary Logistic regression analysis showed that FDP>5 mg/L ( $OR=8.092$ , 95%  $CI$  2.570-25.484), FIB>4 g/L ( $OR=6.012$ , 95%  $CI$  1.895-19.071), D-D>0.5 mg/L ( $OR=9.870$ , 95%  $CI$  3.110-31.324) are independent risk factors ( $P<0.05$ ) for patients with DVT. The levels of FDP, FIB, and D-D in the occurrence group were significantly higher than those in the control group ( $t=5.218, 6.570, 5.500, P<0.05$ ). Pearson analysis showed that the occurrence of DVT in patients was positively correlated with FDP, FIB, and D-D ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC value of FDP for predicting DVT incidence was 0.748; the AUC value of FIB was 0.785; the AUC value of D-D was 0.629, and the AUC value of the three combined screening was 0.960. **Conclusion** FIB, FDP, and D-dimer levels are related to the occurrence of DVT in children with limb fractures, and the three combined monitoring can be used as an important index for predicting DVT.

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018032662)

作者单位:1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)小儿骨伤科,河南,洛阳471082

2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)肢体功能重建科,河南,洛阳471082

3. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)矫形科,河南,洛阳471082

\*通信作者:任飞, E-mail: rryuwfs@163.com

3.110-31.324) was an independent risk factor for DVT ( $P<0.05$ ). The levels of FDP, FIB and D-D in the occurrence group were higher than those in the control group ( $t=5.218, 6.570, 5.500, P<0.05$ ). According to Pearson's analysis, the incidence of DVT was negatively correlated with the levels of FDP and FIB, and positively correlated with the level of D-D ( $P<0.05$ ). At the same time, ROC curve analysis showed that the AUC value of FDP predicting DVT incidence was 0.748; The AUC value of FIB is 0.785; The AUC value of D-D is 0.629, and the AUC predicted by the three combined screening is 0.960. **Conclusion** The levels of FIB, FDP and D-dimer are related to the occurrence of DVT in children with limb fractures. The combined monitoring of the three can be used as an important indicator for DVT prediction

[KEY WORDS] Limb fracture; FIB; FDP; D-dimer; DVT occurrence

下肢深静脉血栓(Deep vein thrombosis, DVT) 可因手术创伤或骨折引起血管壁损伤,从而导致血液处于高凝状态而形成,属于骨折常见并发症,一旦发生DVT,不仅影响骨折预后,还可诱发肺栓塞,威胁患儿生命安全<sup>[1]</sup>。为了降低病残率,需尽早发现、治疗,由于早期症状不具有特异性,且隐匿性强,容易出现误诊和漏诊,故需探索有效的预测诊断指标<sup>[2]</sup>。纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)是凝血途径中重要环节,可因机体受到硬肿、肿瘤、严重感染、缺氧等因素影响,导致纤溶酶活性增加,引起继发性纤维蛋白溶解功能亢进,在预测DVT发生率中具有一定作用性;D-二聚体(D-dimer, D-D)是纤溶酶水解交联纤维蛋白原,属于一种降解产物,当机体存在血栓,会出现明显增高趋势<sup>[3]</sup>;纤维蛋白原降解产物(Fibrin/Fibrinogen Degradation Products, FDP)属于纤溶酶降解纤维蛋白原、非交联纤维蛋白、交联纤维蛋白的总称,有学者发现FDP降解后碎片继续交联,可形成D-D<sup>[4]</sup>。而D-D是FDP主要成分之一,二者存在一定相关性,联合筛查具有一定预测价值,但目前临床相关报道较少。本文分析了FDP、FIB、D-D与DVT发生率相关性以及预测价值。如下文报道。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

分析河南省洛阳正骨医院118例四肢骨折患儿基本资料。患儿年龄2~14岁,平均(8.68±3.24)岁;性别:男性68例,女性50例;致伤原因:低能量致伤76例(砸伤16例,车祸20例,高处坠落伤40例),高能量致伤42例(摔伤20例,扭伤22例);创伤部位:股骨60例,胫骨58例。此次试验在2018年1月至2020年6月期间开展。根据下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)<sup>[5]</sup>以及临床症状评估,分为两组,即发生组(发生DVT;

$n=30$ ),未发生组(未发生DVT; $n=88$ )。

纳入标准:①符合骨科学分会创伤骨科学组、中华医学会共同拟定的《中国开放性骨折诊断与治疗指南(2019版)》<sup>[6]</sup>中关于四肢骨折临床诊断标准;②经CT、X线检查,属于单部位受损;③既往无DVT病史。排除标准:①合并先天性颅脑损伤、胸腹腔脏器受损、脊髓受损者;②既往血管手术史者;③既往有肺栓塞者。本研究经院医学伦理委员会批准通过,患儿监护人已签署知情同意书。

### 1.2 方法

检测方式:抽取受检者5 mL肘静脉血,血清分离,离心10 min,3 000 r/min速度,离心半径10 cm。使用全自动凝血分析仪(由法国Stago公司提供STA-RE-VOLVTION型号)检测FDP、FIB、D-D,试剂盒由同公司提供,采用胶乳增强免疫散射比浊法测定FDP、D-D、FOB,具体方法按照说明书进行。阳性判定标准:D-D>0.5 mg/L, FDP>5 mg/L, FIB>4 g/L。

### 1.3 观察指标

①根据患儿是否发生DVT分为两组,经单因素对比各项一般资料,包括年龄、致伤原因、性别、创伤部位、基础疾病、烟酒不良嗜好、FDP、FIB、D-D,对有差异数据,经二元Logistic回归分析;②对比两组具体FDP、FIB、D-D值;③经Pearson法分析,发生DVT与FDP、FIB、D-D相关性;④用ROC曲线分析,FDP、FIB、D-D及三项联合预测价值。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。多因素采用二元Logistic回归分析,运用Pearson法分析FDP、FIB、D-D的相关性。采用ROC曲线分析FDP、FIB、D-D及三项联合的预测价值,曲线下面积(area under curve, AUC)>0.9准确性较高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组 FDP、FIB、D-D 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [ $n(\%)$ ]

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

指标	分类	发生组 ( $n=30$ )	未发生组 ( $n=88$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄	$\geq 7$ 岁	16(53.33)	46(52.27)	0.010	0.920
	$< 7$ 岁	14(46.67)	42(47.73)		
性别	男性	18(60.00)	50(56.82)	0.093	0.761
	女性	12(40.00)	38(43.18)		
致伤原因	低能量致伤	20(66.67)	56(63.64)	0.090	0.765
	高能量致伤	10(33.33)	32(36.36)		
创伤部位	股骨	15(50.00)	45(51.14)	0.012	0.914
	胫骨	15(50.00)	43(48.86)		
FDP	$> 5$ mg/L	21(70.00)	18(20.45)	24.820	$< 0.001$
	$\leq 5$ mg/L	9(30.00)	70(79.55)		
FIB	$> 4$ g/L	20(66.67)	23(26.14)	15.868	$< 0.001$
	$\leq 4$ g/L	10(33.33)	65(73.86)		
D-D	$> 0.5$ mg/L	23(76.67)	20(22.73)	28.104	$< 0.001$
	$\leq 0.5$ mg/L	7(23.33)	68(77.27)		

### 2.2 二元 Logistic 回归分析

以“是否发生 DVT”为因变量(赋值:0=未发生 DVT, 1=发生 DVT), 以“FDP(0= $\leq 5$  mg/L; 1= $> 5$  mg/L)、FIB(0= $\leq 4$  g/L; 1= $> 4$  g/L)、D-D(0= $\leq 0.5$  mg/L; 1= $> 0.5$  mg/L)”为自变量, 纳入二元 Logistic 回归分析, 结果显示, FDP $> 5$  mg/L、FIB $> 4$  g/L、D-D $> 0.5$  mg/L 是影响患儿发生 DVT 的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 分析影响患儿发生 DVT 的危险因素

Table 2 Analysis of risk factors affecting DVT in children

指标	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald 值	自由度	OR 值	95% CI	$P$ 值
FDP	2.091	0.585	12.764	1	8.092	2.570~25.484	0.000
FIB	1.794	0.589	9.275	1	6.012	1.895~19.071	0.002
D-D	2.290	0.589	15.097	1	9.870	3.110~31.324	0.000

### 2.3 两组实验室指标比较

发生组 FDP、FIB、D-D 水平高于未发生组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 相关性分析

经 Pearson 法分析, 患儿发生 DVT 与 FDP、FIB、D-D 呈正相关性( $r=0.374, 0.430, 0.195, P<0.05$ )。

### 2.5 各项指标预测价值分析

ROC 曲线分析显示, 三项联合筛查预测的 AUC 为 0.960。见表 4。

表 3 两组实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	FDP(mg/L)	FIB(g/L)	D-D(mg/L)
发生组	30	7.24 $\pm$ 3.65	6.19 $\pm$ 2.54	2.18 $\pm$ 1.89
未发生组	88	4.23 $\pm$ 2.34	3.84 $\pm$ 1.29	0.95 $\pm$ 0.55
$t$ 值		5.218	6.570	5.500
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

表 4 各项指标预测价值分析

Table 4 analyzes the predictive value of each index

检验结果 变量	AUC	标准 错误	95% CI	约登 指数	敏感性	特异性	临界值
FDP	0.748	0.059	0.632~0.864	0.489	0.50	0.98	7.85
FIB	0.785	0.058	0.670~0.900	0.587	0.67	0.92	5.25
D-D	0.629	0.076	0.481~0.777	0.467	0.47	0.95	2.10
三项联合 筛查	0.960	0.019	0.923~0.997	0.820	0.90	0.99	17.98

依据 AUC 及标准误, 采用 Z 检验 AUC 差异。三项联合与 FDP 的 AUC 比较:  $Z$  值= $(0.960 - 0.748) / (0.019 * 0.019 + 0.059 * 0.059)^{0.5} = 3.420$ ,  $P$  值= $[1 - \text{NORMSDIST}(3.420)] * 2 < 0.001$ ; 三项联合与 FIB 的 AUC 比较:  $Z$  值= $2.867$ ,  $P$  值= $0.004$ ; 三项联合与 D-D 的 AUC 比较:  $Z$  值= $4.225$ ,  $P < 0.001$ 。ROC 预测曲线见图 1。

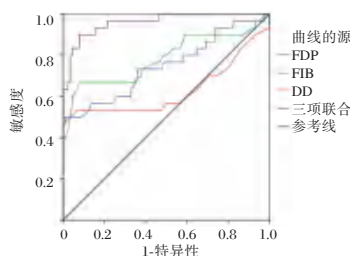


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

患儿骨折后, 不仅容易损伤内皮细胞, 还可通过激活内源、外源凝血途径, 导致纤溶系统和凝血系统紊乱, 从而易形成 DVT、肺栓塞等并发症。即便通过手术, 恢复机体正常血流, 但术后长时间卧床和活动受限, 可加重静脉血液淤滞程度, 从而增加 DVT 发生率。若未及时处理, 可增加致残率, 故需尽早发现、诊断、治疗<sup>[7]</sup>。目前诊断 DVT 常运用静脉血管造影, 虽准确率较高, 但费用昂贵, 且属于有创性操作, 不利于患儿使用, 故学者开始广泛推广实验室检查<sup>[8]</sup>。FDP、FIB、D-D 均属于纤维蛋白产物, 对机体纤溶亢进、高凝状态具有较好提示作用。

经二元 Logistic 回归分析, FDP、FIB、D-D 水平值是导致患儿发生 DVT 的独立风险因素。林旺等<sup>[9]</sup>在一文中佐证了本次结果。作用机制如下: D-D 抗原特异性较强, 属于一种特异性的纤溶过程标志物, 当体内凝血酶生成过多, 便可出现继发性纤溶, 增高的 D-D 水平值, 故已成为血栓性疾病、弥漫性血管疾病的重要监测指标之一<sup>[10]</sup>。FDP 能够反映是否存在纤溶系统亢进和血栓形成, 本次结果中, 发生组 FDP>5 mg/L 高于未发生组, 说明当机体合并 DVT 后, 阳性率可明显上升<sup>[11]</sup>。FIB 是凝血途径的一个重要环节, 属于血液凝固因子之一, 当机体受损后, 可结合血小板膜上受体, 促使血栓形成, 增加全血黏度, 引起继发性纤溶蛋白溶解功能亢进<sup>[12]</sup>。而 DVT 组 FDP、FIB、D-D 水平高于未发生组, 从而说明发生 DVT 后, 可出现明显纤溶指标改变。是因髓腔内骨髓等成分进入血液后, 容易激活纤溶系统, 导致 DD、FDP、FIB 水平升高。经 Pearson 法分析, 患儿发生 DVT 与 FDP、FIB、D-D 呈正相关性, 进一步证明, FDP、FIB、D-D 是反映机体出现继发性纤溶的敏感指标, 有助于判断当前纤溶系统和凝血系统的活动状态, 确定机体有无血栓形成<sup>[13]</sup>。田丰等<sup>[14]</sup>在研究中进一步验证了本次结果。此外, 经 ROC 曲线分析, FDP 预测 DVT 发生率的 AUC 值为 0.748; FIB 的 AUC 值为 0.785; D-D 的 AUC 值为 0.629, 说明 FDP、FIB、D-D 均具有一定预测价值。FDP 虽能够反映原发性和继发性纤溶状态, 但方磊<sup>[15]</sup>发现 DVT 发生与静脉淤血程度、激活内外凝血机制、血管壁受损情况有关, 而 FDP 对内外凝血状态预测价值较差, 故不推荐单一筛查, 需选择联合, 本次三项联合筛查预判的 AUC 为 0.960, 说明联合预测创伤后 DVT 发生率具有重要意义<sup>[16]</sup>。

综上所述, FDP、FIB、D-D 水平能够动态监测骨折患儿体内高凝状态和纤溶状态, 联合筛查能够准确预测 DVT 发生率, 敏感性较高, 便于临床早期诊断、发现、治疗, 避免骨折相关并发症发生。

## 参考文献

- [1] 蔡金玉, 钟海燕, 杨璐丹, 等. 不同部位创伤骨折病人 D-二聚体、纤维蛋白原水平的临床意义分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(1): 57-60.
- [2] 高振巢, 王明鑫, 陈秋, 等. 下肢骨折术后 Fib、D-二聚体检测的意义及其在术后深静脉血栓形成中的预测价值[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(12): 26-29.
- [3] 沈薇, 周景艺, 顾怡, 等. 血栓相关凝血标志物在诊断深静脉血栓患者中的应用[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(6): 905-908.
- [4] Li J, Ren XZ, Zhu X, et al. Clinical Predictive Factors of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in Relative High-Risk Patients after Neurosurgery: A Retrospective Study [J]. Dis Markers, 2020, 2020: 5820749.
- [5] 侯玉芬, 刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(5): 520-521.
- [6] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专业委员会, 等. 中国开放性骨折诊断与治疗指南(2019版)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2019, 21(11): 921-928.
- [7] 薛远亮, 徐宏浩, 吕浩, 等. 早期监测纤维蛋白原、FDP 在四肢骨折患儿血清中的表达及其临床意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 412-414.
- [8] 徐亮, 刘凤英, 丁倩. Caprini 评分、D-二聚体、纤维蛋白原水平在骨折后下肢深静脉血栓病人中的变化及其临床意义[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(4): 62-64.
- [9] 林旺, 张栋, 王盈盈, 等. 髋部以下创伤患者术前下肢深静脉血栓形成的影响因素分析[J]. 山东医药, 2017, 57(32): 53-55.
- [10] Qu SW, Cong YX, Wang PF, et al. Deep Vein Thrombosis in the Uninjured Lower Extremity: A Retrospective Study of 1454 Patients With Lower Extremity Fractures [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021: 1076029620986862.
- [11] 李世飞, 祝孟海, 姚琦. D-二聚体及纤维蛋白原对老年髋部骨折患者围术期深静脉血栓形成的诊断价值[J]. 北京医学, 2017, 39(2): 143-145+149.
- [12] Fu Y, Liu Y, Jin Y, et al. Value of Coagulation and Fibrinolysis Biomarker in Lung Cancer Patients with Thromboembolism [J]. Zhongguo fei ai za zhi, 2018, 21(8): 583-587.
- [13] 丁萌, 张青云, 景阳, 等. D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(16): 1885-1888.
- [14] 田丰, 杨家赵, 徐玮, 等. 创伤性四肢骨折患者血清 FIB、FDP、D-D 和 TAT 水平与血栓形成的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1535-1538+1543.
- [15] 方磊. 凝血指标和 D-二聚体及 FDP 水平检测对骨折病人的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(2): 115-117.
- [16] 伍正根, 徐伟, 王自鸿, 等. 老年髋部骨折围术期深静脉血栓形成的发生规律及血浆 D-二聚体、纤维蛋白原的诊断价值[J]. 实用老年医学, 2019, 33(8): 783-787.

# CYC联合波生坦治疗结缔组织病相关肺间质病疗效及对血清KL-6、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1水平的影响

罗寰\* 陈苗苗 赵悦 任占芬 杨金良

**[摘要]** **目的** 探究环磷酰胺(CYC)联合波生坦治疗结缔组织病相关肺间质病(CTD-ILD)疗效及对血清涎液化糖链抗原-6(KL-6)、基质金属蛋白酶组抑制因子(TIMP-1)、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平的影响。**方法** 选择2019年5月至2021年5月河北北方医学院附属医院诊治的96例CTD-ILD患者为研究对象,随机分为两组,其中对照组( $n=46$ )应用常规治疗,观察组( $n=50$ )应用环磷酰胺联合波生坦治疗。比较两组总有效率、6分钟步行试验(6MWT)、高分辨率CT(HRCT)评分、肺功能指标:肺总量(TLC)、用力肺活量(FVC)、肺一氧化碳弥散量( $D_{LCO}$ )变化情况及血清相关指标:KL-6、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1水平变化。**结果** 治疗后,观察组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,两组6分钟步行试验(6MWT)、高分辨率CT(HRCT)评分均低于治疗前,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组FVC、TLC、 $D_{LCO}$ 均明显高于治疗前,观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组血清KL-6、TIMP-1、TGF- $\beta$ 1显著低于治疗前,观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 环磷酰胺联合波生坦治疗CTD-ILD临床疗效满意且能显著降低患者的血清指标。

**[关键词]** 环磷酰胺;波生坦;结缔组织病;肺间质病

## Efficacy of CYC combined with bosentan in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease and the effect on serum KL-6, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 levels

LUO Huan\*, CHEN Miaomiao, ZHAO Yue, REN Zhanfen, YANG Jinliang

(Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy of cyclophosphamide (CYC) combined with bosentan in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD), and the influence on serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6), tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) and transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) levels. **Methods** A total of 96 patients with CTD-ILD who were diagnosed and treated in the Affiliated Hospital of Hebei Northern Medical College from May 2019 to May 2021 were selected as the research subjects, and randomly assigned to two groups. Patients in the control group ( $n=46$ ) were given conventional treatment, and those in the observation group ( $n=50$ ) were treated with CYC combined with bosentan. The total effective rate, 6-minute walk test (6MWT), high-resolution CT (HRCT) score, pulmonary function indicators [total lung capacity (TLC), forced vital capacity (FVC) and diffusing lung capacity for carbon monoxide ( $D_{LCO}$ )], and serum KL-6, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 levels were compared between the groups. **Results** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, 6MWT scores and HRCT scores in the two groups decreased, and the observation group had lower scores than the control group. The differences were sta-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20200513)

作者单位:河北北方学院附属第一医院风湿免疫科,河北,张家口 075000

\*通信作者:罗寰, E-mail:115127303901@163.com



tistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, FVC, TLC and  $D_{LCO}$  in the two groups were increased, and these indicators in the observation group were higher than those in the control group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, serum KL-6, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 levels in the two groups were decreased, and the levels in the observation group were significantly lower than those in the control group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CYC combined with bosentan is effective in the treatment of CTD-ILD, which can significantly reduce serum indicators.

**[KEY WORDS]** Cyclophosphamide; Bosentan; Connective tissue disease; Interstitial lung disease

结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)是指自身免疫系统异常而导致体内组织器官发生损伤的疾病,属于风湿性疾病<sup>[1]</sup>。由于肺间质中血管和胶原蛋白纤维都较为丰富,导致CTD患者极易出现肺间质病变(Interstitial lung disease, ILD)<sup>[2]</sup>,原因在于患者自身免疫异常会使体内的炎性因子大幅度提高,从而肺间质中会沉积大量胞外基质成分及间质细胞,对肺泡和毛细血管都造成极大损害,因此肺间质组织在不停的修复和损害中重塑肺部结构,最终导致肺部发生纤维化<sup>[3]</sup>。随着治疗技术的发展,研究者对CTD-ILD发病机制的认知有了极大的突破,但针对CTD-ILD的特效疗法仍在探索中<sup>[4]</sup>。目前,对于CTD-ILD的治疗主要单独采用糖皮质激素、抗生素等,但是大多疗效不佳且易增加患者发生不良反应的概率。近年来,已有研究表明环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)治疗CTD-ILD可以有效改善患者肺功能及呼吸功能<sup>[5]</sup>,但是其单独作用的疗效不佳,而波生坦有利于降低肺血管阻力,改善患者的血清学指标<sup>[6]</sup>。本研究将CYC联合波生坦治疗用于CTD-ILD的治疗,具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年5月至2021年5月河北北方医学院附属医院诊治的96例CTD-ILD患者为研究对象,随机分为对照组与观察组,其中,对照组男20例,女26例;年龄22~80( $50.82\pm 11.75$ )岁;CTD病程0.6~13.2( $4.67\pm 1.43$ )年。观察组男24例,女26例;年龄23~78( $49.76\pm 12.04$ )岁;CTD病程0.8~12.6( $4.32\pm 1.27$ )年。两组患者的一般资料均衡可比( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①符合CTD-ILD的诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄区间在20~80岁。排除标准:①先天性心脏

病者;②对本研究治疗药物过敏者;③合并严重肺部疾病者;④全身性感染性疾病者;⑤中途退出者。

### 1.3 方法

两组均进行西药基础治疗,注射CYC 15 mg/kg+静脉滴注NaCl注射液 250 mL,每周注射一次;观察组患者在此基础上增加口服波生坦片(加拿大Patheon Inc公司,批准文号125 mg, H20170013),62.5 mg/次,2次/日,随服用时间增加至推荐维持剂量的125 mg/次,2次/日。两组患者均连续治疗1个月。

### 1.4 观察指标

分别于治疗前、治疗1个月后采集以下指标:①6分钟步行试验(6 minute walking test, 6MWT)评分与高分辨率CT(High resolution CT, HRCT)评分,其中6MWT评分<sup>[8]</sup>参照美国胸科科学会推出的6MWT应用指南进行评分,HRCT评分<sup>[9]</sup>采用国际通用的扫描积分法对患者的肺部影像进行评分,分数越低患者疗效越好;②采用英国BTL科技有限公司BTL-08SPIRO肺功能仪检测患者肺总量(Total Lung Capacity, TLC)、用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)、肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of the Lung,  $DL_{CO}$ );③采用ELISA试剂盒(K9658,上海科艾博生物有限公司)检测血清中涎液化糖链抗原-6(kerbs von den lungen-6, KL-6)、基质金属蛋白酶组抑制因子(Tissueinhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)、转化生长因子 $\beta$ 1(Transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta$ 1)。

### 1.5 疗效判定标准

参照文献<sup>[10]</sup>进行评定疗效,其中症状积分减少 $>95\%$ ,HRCT检查显示肺部异常影像消失为显效;症状积分减少 $>70\%$ ,HRCT检查显示肺部异常影像基本消失为有效;临床症状完全无改善甚至加重,HRCT检查显示肺部依然存在大部分异常影像为无效,总有效率=(1-无效数/例数) $\times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。计量资料数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验;计数资料数据以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  和秩和检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组总有效率比较

对照组和观察组总有效率分别为 67.39% 和 96.00%, 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组总有效率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of the total effective rate between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
对照组	46	3(6.52)	28(60.87)	15(32.61)	31(67.39)
观察组	50	17(34.00)	31(62.00)	2(4.00)	48(96.00)
$U/\chi^2$ 值			4.394		13.456
$P$ 值			0.000		<0.001

### 2.2 两组 6MWT、HRCT 评分

治疗后, 两组患者的 6MWT、HRCT 评分均低于治疗前, 观察组的 6MWT、HRCT 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组 TLC、FVC、DLCO 对比

治疗后, 两组患者的 TLC、FVC、DLCO 与治疗前相比显著提高, 且观察组与对照组相比患者的 TLC、FVC、DLCO 显著提高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 TLC、FVC、DLCO 对比 [ $(\bar{x} \pm s), \%$ ]

Table 3 Comparison of TLC, FVC and DLCO between the two groups [ $(\bar{x} \pm s), \%$ ]

组别	$n$	TLC		FVC		DLCO	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	61.02±5.14	66.35±4.37 <sup>a</sup>	63.51±3.47	74.95±4.96 <sup>a</sup>	36.15±2.76	42.52±3.08 <sup>a</sup>
观察组	46	61.86±4.21	69.91±2.78 <sup>a</sup>	62.75±3.58	81.24±6.23 <sup>a</sup>	35.91±3.23	48.14±3.67 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.857	4.662	1.034	5.357	0.383	7.956
$P$ 值		0.394	< 0.001	0.304	< 0.001	0.703	< 0.001

注: 与对照组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清中 KL-6、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 因子的水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Changes in serum KL-6, TGF- $\beta$ 1 and TIMP-1 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	KL-6(U/mL)		TGF- $\beta$ 1(pg/mL)		TIMP-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	1717.76±183.35	349.25±36.48 <sup>a</sup>	174.21±23.75	158.97±18.15 <sup>a</sup>	88.14±20.52	79.48±12.64 <sup>a</sup>
观察组	46	1720.69±185.64	323.21±37.04 <sup>a</sup>	179.26±21.74	146.92±14.24 <sup>a</sup>	85.27±14.24	68.27±16.32 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.076	3.397	1.064	3.543	0.779	4.012
$P$ 值		0.940	0.001	0.290	< 0.001	0.438	< 0.001

注: 与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组 6MWT、HRCT 评分 [ $(\bar{x} \pm s),$ 分]

Table 2 6MWT scores and HRCT scores of the two groups [ $(\bar{x} \pm s),$  point]

组别	$n$	6MWT 评分		HRCT 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	315.46±25.34	16.27±3.18 <sup>a</sup>	2.87±0.15	1.94±0.16 <sup>a</sup>
观察组	46	316.86±24.71	25.91±5.48 <sup>a</sup>	2.91±0.18	0.32±0.13 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.268	10.319	1.158	53.297
$P$ 值		0.789	<0.001	0.250	<0.001

注: 与同组治疗前相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组血清中 KL-6、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 因子的水平变化

治疗后, 两组患者体内血清中的 KL-6、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 显著降低, 且对照组与对照组相比血清中的 KL-6、TGF- $\beta$ 1、TIMP-1 降低更明显, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 结果

CTD 是一种常见的组织疾病, 在女性中的发病率高于男性, 且对患者的大部分脏器都有影响<sup>[11]</sup>。由于肺部结缔组织较为丰富, 因此 ILD 是 CTD 常见的并发症, 其致病机理主要是 CTD 患者肺部炎症因子增加, 逐渐引起肺间质纤维化, 因此需要及时控制肺间质病变。CTD-ILD 是风湿科常见疾病, 也是近几年大部分学者的研究重点, 目前大部分治疗 CTD-ILD 的方法是主要应用糖皮质激素或者抗生素, 但是长期使用激素、抗生素等药物可能会促进患者肺部感染, 甚至会影响患者的呼吸功能, 导致呼吸衰竭, 大大增加患者生命危

险<sup>[12]</sup>。以往研究中显示,CYC在治疗CTD-ILD中已经有一定应用,但是大部分都是单独使用,疗效不佳,因此本研究在使用CYC的基础上联用波生坦,结果如下。

波生坦是一种内皮素-1受体拮抗剂,而内皮素-1主要由肺泡上皮细胞生成,直接影响肺成纤维细胞的增殖,因此波生坦可通过抑制患者体内的内皮素受体直接降低肺血管阻力<sup>[13]</sup>。CYC是治疗CTD患者的一类免疫抑制剂,能有效降低患者体内炎症因子,非特异性清除患者体内对抗原敏感的淋巴细胞,阻止其进一步转化成免疫母细胞。本研究结果显示,经过1个月治疗后,观察组的总有效率显著高于对照组;治疗后两组患者肺功能指标:FVC、TLC、DL<sub>co</sub>与治疗前比较均有明显改善,且观察组均明显优于对照组。究其原因:波生坦通过抑制内皮素受体而减轻患者肺间质血管的损伤,且可通过减少肺部胶原沉积使肺间质纤维化程度减轻<sup>[14]</sup>。加之CYC对患者体内B淋巴细胞和T淋巴细胞的作用,抑制体液免疫及细胞免疫<sup>[15]</sup>,因此两种药物结合抑制患者体内细胞免疫效果更佳,疗效更显著。

相关研究结果表明,肺泡上皮细胞及支气管上皮细胞分泌KL-6直接进入肺泡与血液,因此KL-6可以作为判断治疗CTD患者疗效的相关指标之一<sup>[16]</sup>。TIMP-1的表达在肺纤维化的过程中呈上升趋势且维持在较高水平,肺纤维化的发生发展与TIMP-1的表达动态变化一致<sup>[17]</sup>,因此TIMP-1变化可反映肺纤维化程度。TGF- $\beta$ 1是一类可以有效促进细胞外基质合成和沉淀的促进剂,因此其含量过高说明患者肺部沉淀严重且成纤维细胞数量增加。本研究结果显示,治疗后两组KL-6水平低于治疗前,且观察组低于对照组。2021年陈旭艳等<sup>[18]</sup>的研究结果显示患者使用CYC后其体内KL-6水平显著降低,与本研究结果一致。另外,治疗后,两组血清中TIMP-1、TGF- $\beta$ 1显著低于治疗前,且观察组低于对照组,表明将CYC和波生坦联合治疗CTD-ILD患者可有效改善血清相关指标。究其原因:在CTD-ILD患者体内由于炎症因子增加从而导致血液中TGF- $\beta$ 1、TIMP-1含量水平增加,因此极易造成肺部纤维化,而波生坦可以拮抗内皮素受体,从而阻止患者体内TGF- $\beta$ 1的合成,降低TGF- $\beta$ 1含量。有研究显示TIMP-1含量与TGF- $\beta$ 1含量变化成正相关,

因此TGF- $\beta$ 1含量下降进一步导致TIMP-1含量降低,患者的肺部纤维化得到抑制,有利于缓解患者的肺功能及呼吸功能<sup>[19]</sup>。

综上所述,采用CYC联合波生坦治疗CTD-ILD能够显著提高临床疗效,降低患者血清中的相关水平指标,且安全可靠。但由于本研究治疗时间较短,导致结果可能存在一定局限性,后续将通过延长治疗时间对结果作进一步研究以增加可信度。

## 参考文献

- [1] 谢海琴,罗海愉,王琳瑶,等.超声胸膜线异常在结缔组织病相关肺间质疾病中的诊断价值[J].中国超声医学杂志,2021,37(10):1113-1115.
- [2] 朱文,李叶卉,汪悦.基于“极热伤络”理论的结缔组织病相关肺间质病变的分期证治探讨[J].时珍国医国药,2022,33(4):1025-1026.
- [3] 苏菁,杨雅婷,贾聚娟,等.激素联合环磷酰胺治疗结缔组织病相关性间质性肺疾病的疗效及其影响因素分析[J].中国药房,2021,32(12):1501-1505.
- [4] Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs)[J]. Ann Rheum Dis, 2021,80(2):143-150.
- [5] 焦蕤,高粹,孙忻,等.肺功能对肺间质病预后评估的临床意义及研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(11):966-970.
- [6] 郭冬梅,张红卫,罗绮雯.结缔组织病相关间质性肺炎患者血清KL-6与LDH水平变化及其临床意义[J].重庆医学,2020,49(22):3733-3738.
- [7] Geiser T, Guler S. Diagnostische Abklärung bei Verdacht auf interstitielle Pneumopathie [Diagnosis of ILD][J]. Ther Umsch, 2016,73(1):7-10.
- [8] Macchiavelli A, Giffone A, Ferrarello F, et al. Reliability of the six-minute walk test in individuals with stroke: systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2021,42(1):81-87.
- [9] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidencebased guidelines for diagnosis and management[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,183(6):788-824.
- [10] 中国医师协会风湿免疫科医师分会风湿病相关肺血管/间质病学组,国家风湿病数据中心.2018中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共识[J].中华内科杂志,2018,37(8):558-565.
- [11] 王璐,曹友德.血清KL-6在结缔组织病相关间质性肺病诊断中的应用[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(3):127-130.

## FURS 与 PCNL 治疗肾结石疗效比较

薛向东 余沁楠 张会清 朱峰\*

**[摘要]** **目的** 研究软性输尿管镜下钬激光碎石术(FURS)与经皮肾镜钬激光碎石术(PCNL)对直径 $\geq 2$  cm肾结石患者术后结石清除率及可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、肾损伤分子-1(KIM-1)水平的影响。**方法** 选择新乡医学院第一附属医院泌尿外科2020年5月至2022年5月收治的肾结石患者85例,根据其手术方式将其分为FURS组( $n=45$ )和PCNL组( $n=40$ ),其中FURS组采用软性输尿管镜下钬激光碎石术(FURS)治疗,而PCNL组则采用经皮肾镜钬激光碎石术(PCNL)治疗。观察两组患者手术时间、下床活动时间、术中失血量、血红蛋白下降值、住院时间、结石清除率和并发症发生情况,统计术前和术后血清sVCAM-1、血沉(ESR)和尿液KIM-1含量,记录术前及术后疼痛视觉模拟量表(VAS)、威斯康辛生活质量问卷(WISQOL)评分。**结果** FURS组手术时间明显高于PCNL组,差异有统计学意义( $t=7.438$ ,  $P<0.05$ );但其下床活动时间、术中失血量、血红蛋白下降值、住院时间均显著低于PCNL组,差异有统计学意义( $t=17.262, 17.583, 29.295, 7.571$ ,  $P<0.05$ )。FURS组术后结石清除率高于PCNL组,术后并发症发生率均低于PCNL组,差异有统计学意义( $\chi^2=3.995, 6.177$ ,  $P<0.05$ ),而抗生素使用情况相当,差异无统计学意义( $\chi^2=2.394$ ,  $P>0.05$ )。FURS组术后血清sVCAM-1含量、尿液KIM-1含量、VAS评分低于PCNL组,差异有统计学意义( $t=15.727, 4.490, 4.561$ ,  $P<0.05$ );FURS组术后ESR、WISQOL评分高于PCNL组,差异有统计学意义( $t=3.250, 2.016$ ,  $P<0.05$ )。**结论** 采用FURS治疗直径 $\geq 2$  cm肾结石效果较好,且能缩短术后康复时间,同时对血清sVCAM-1、ESR和尿液KIM-1影响较小,有助于术后生活质量的改善。

**[关键词]** 直径 $\geq 2$  cm肾结石;软性输尿管镜钬激光碎石术;经皮肾镜钬激光碎石术;结石清除率;sVCAM-1;KIM-1

### Furs versus PCNL in the treatment of kidney stones

XUE Xiangdong, YU Qinnan, ZHANG Huiqing, ZHU Feng\*

(Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan, China, 453000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effect of flexible ureteroscopic holmium laser lithotripsy (FURS) and percutaneous nephroscopic holmium laser lithotripsy (PCNL) on postoperative stone clearance and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with kidney stones with a diameter of  $\geq 2$  cm, the effect of kidney injury molecule-1 (KIM-1) levels. **Methods** A total of 85 patients with kidney stones admitted to the Urology Department of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from May 2020 to May 2022 were selected and divided into the FURS group ( $n=45$ ) and the PCNL group ( $n=40$ ) according to their surgical methods. The FURS group was treated with flexible ureteroscopic holmium laser lithotripsy (FURS), while the PCNL group was treated with percutaneous nephroscopic holmium laser lithotripsy (PCNL). The operation time, time of getting out of bed, intraoperative blood loss, hemoglobin drop, hospitalization time, stone clearance rate and complications were observed in the two groups of patients, and the preoperative and postoperative serum sVCAM-1, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and Urine KIM-1 content, preoperative and postoperative pain Visual Analog Scale (VAS) and Wisconsin Quality of Life Questionnaire (WISQOL) scores were recorded. **Results** The operation time in the FURS group was significantly longer

基金项目:新乡医学院第一附属医院青年基金项目(QN-2017-B006)

作者单位:新乡医学院第一附属医院泌尿外科,河南,卫辉453000

\*通信作者:朱峰, E-mail: zfdmb@163.com

than that in the PCNL group, and the difference was statistically significant ( $t=7.438$ ,  $P<0.05$ ). However, their time to bed activity, intraoperative blood loss, hemoglobin drop values, and hospital stay were significantly lower than those in the PCNL group, with statistically significant differences ( $t=17.262$ ,  $17.583$ ,  $29.295$ ,  $7.571$ ,  $P<0.05$ ). The stone clearance rate in the FUL group was higher than that in the PCNL group, and the incidence of postoperative complications was lower than that in the PCNL group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=3.995$ ,  $6.177$ ,  $P<0.05$ ), but the use of antibiotics was similar, and the difference was not statistically significant ( $\chi^2=2.394$ ,  $P>0.05$ ). The postoperative serum sVCAM-1 content, urine KIM-1 content and VAS score in the FURL group were lower than those in the PCNL group, and the differences were statistically significant ( $t=15.727$ ,  $4.490$ ,  $4.561$ ,  $P<0.05$ ). The postoperative ESR, WISQOL scores in the FURL group were higher than those in the PCNL group, and the difference was statistically significant ( $t=3.250$ ,  $2.016$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The effect of FURS in the treatment of kidney stones with a diameter  $\geq 2$  cm is better, and it can shorten the postoperative recovery time. At the same time, it has little effect on serum sVCAM-1, ESR and urine KIM-1, which helps to improve the quality of life after surgery.

**[KEY WORDS]** Kidney stones  $\geq 2$  cm in diameter; Flexible ureteroscopic holmium laser lithotripsy; Percutaneous nephroscopic holmium laser lithotripsy; Stone clearance rate; Soluble vascular cell adhesion molecule-1; Kidney injury molecule-1

经皮肾镜钬激光碎石术(percutaneous nephrolithotomy, PCNL)作为大直径肾结石主要治疗方案,但对于异位结石治疗穿刺通道选择略显困难,且术后易出现各种严重并发症。软性输尿管镜下钬激光碎石术(flexible ureteroscopy, FURS)作为近年兴起的一种腔镜技术,使用的软性输尿管镜末端兼具主动和被动弯曲功能,能方便进入各个肾盏,检查整个肾集合系统,同时还可避免PCNL造成的大面积创伤<sup>[1-2]</sup>。可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)在淋巴细胞粘附到炎症内皮过程中发挥重要作用;红细胞沉降速度(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是反映红细胞聚集性的常用指标,还可以用于监测早期感染。肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)在缺血及毒性肾损伤后的近曲小管上皮细胞表达显著升高,且不受尿液理化性质改变的影响。因此,本研究对直径 $\geq 2$  cm肾结石选用FURS和PCNL治疗患者进行对比分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择新乡医学院第一附属医院2020年5月至2022年5月收治的肾结石患者85例,根据其手术方式将其分为FURS组( $n=45$ )和PCNL组( $n=40$ )。FURS组男性28例、女性17例;年龄平均( $42.11\pm 5.36$ )岁;肾结石直径平均( $2.74\pm 0.21$ )cm;肾结石类型:肾盂结石5例、下盏结石9例、中盏结

石14例、上盏结石17例;肾结石部位:左侧25例、右侧20例。PCNL组男性24例、女性16例;年龄平均( $42.48\pm 5.19$ )岁;肾结石直径平均( $2.69\pm 0.25$ )cm;肾结石类型:肾盂结石3例、下盏结石8例、中盏结石12例、上盏结石16例;肾结石部位:左侧22例、右侧18例。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准:①术前常规行泌尿系影像学检查(B超、平片、CT、磁共振尿路成像)等确诊为肾结石,且结石直径 $\geq 2$  cm;②均为单侧肾患有结石患者,术前血尿素氮、血肌酐含量正常;③手术和麻醉耐受力均良好,术前检查无重要脏器(心、肺、肝等)功能障碍;④入组患者均已签署手术知情同意书,自愿选择该手术方式进行治疗;⑤临床病历及随访资料完整。

排除标准:①术前辅助检查肾结石直径 $< 2.0$  cm;②术前出现高热、实验室检查已出现重度尿路感染;③未顺利完成研究使用术式,手术期间因多种因素导致需实施二次手术;④因多种原因导致无法正常实施手术麻醉;⑤合并肾盂畸形、尿路狭窄、肾盂输尿管连接部位狭窄等;⑥有精神病史、患肾手术史、恶性肿瘤等;⑦血糖、血压控制不佳;⑧严重髌、膝关节畸形,截石位困难。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 输尿管软镜碎石术

术前2周左右对患侧进行常规输尿管镜,完成D-J管置入术。截石位手术、全身麻醉,并于术前取出患侧留置D-J管,再将美国库克公司生产输尿管

管软镜输送鞘(男性 14 Fr, 45 cm; 女性 14 Fr, 35 cm)至肾盂,使用输尿管软镜探查结石位置、大小、数目等,并将斑马导丝拔除,由电子输尿管软镜置入软激光光纤(230  $\mu\text{m}$ )直视碎石,再用套石篮抓取较大结石,保证结石最大残存直接 $<3\text{ mm}$ ,术后放置D-J管、留置导尿。

### 1.2.2 经皮肾镜软激光碎石术

手术仪器:9.8F 输尿管硬镜(功率:30 w)、8.5 F 输尿管硬镜(功率:10 w)、200  $\mu\text{m}$  软镜光纤。手术方案:硬膜外麻醉、膀胱截石位手术,扩张尿道后置入输尿管硬镜至患侧肾盂再置入斑马导丝,退出硬镜后插入鞘管,置入软镜导至肾盂,确定结石位置、大小、形态等,选择连续脉冲碎石,再通过取石网篮将碎石取出,并留置导尿管和J管。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 围术期指标

观察手术时间、下床活动时间、术中失血量、血红蛋白下降值、住院时间,术后3月统计结石清除率(超声下无结石残留或结石残留直径 $<2\text{ mm}$ );同时记录使用抗生素、术后并发症[漏尿 $<12\text{ h}$ 、发热(体温 $>38^\circ\text{C}$ )]。

#### 1.3.2 生化指标

手术前后取外周血 3 mL,离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径 10 cm),使用酶联免疫吸附试验检测血清 sVCAM-1 含量,使用魏氏(Westergren)试管测定法测定 ESR。两组患者分别与术前和术后分别取尿液 5 mL,使用酶联免疫吸附试验检测黏液中 KIM-1 含量。

#### 1.3.3 量表评分

手术前后采用疼痛视觉模拟量表(Visual Ana-

logue Scale, VAS)<sup>[3]</sup>、威斯康辛生活质量问卷(Wisconsin quality of life, WISQOL)<sup>[4]</sup>对患者疼痛及生活质量进行评价。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较采用  $t$  检验;计数资料  $n(\%)$ ,行  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者手术围术期指标比较

#### 2.1.1 两组患者手术临床指标比较

FURL 组手术时间明显高于 PCNL 组,下床活动时间、术中失血量、血红蛋白下降值、住院时间均显著低于 PCNL 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

#### 2.1.2 两组患者手术结石清除、抗生素使用及并发症发生情况比较

FURL 组术后结石清除率高于 PCNL 组,术后并发症发生率均低于 PCNL 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而抗生素使用情况相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

#### 2.2 两组术前和术后血清及尿液生化指标含量比较

FURL 组术后血清 sVCAM-1 和尿液 KIM-1 含量低于 PCNL 组,术后血清 ESR 含量高于 PCNL 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

#### 2.3 两组患者手术前后 VAS 评分、WISQOL 评分比较

FURL 组术后 VAS 评分低于 PCNL 组,术后 WISQOL 评分高于 PCNL 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者手术临床指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of surgical clinical indicators between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	手术时间(min)	下床活动时间(h)	术中失血量(mL)	血红蛋白下降值(g/L)	住院时间(d)
FURL 组	45	98.07 $\pm$ 12.55	7.35 $\pm$ 2.28	10.84 $\pm$ 1.76	3.35 $\pm$ 0.82	5.59 $\pm$ 1.30
PCNL 组	40	68.32 $\pm$ 22.36	15.66 $\pm$ 2.14	82.55 $\pm$ 25.74	14.02 $\pm$ 2.17	7.84 $\pm$ 1.44
$t$ 值		7.438	17.262	17.583	29.295	7.571
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组患者手术结石清除、抗生素使用及并发症发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Surgical stone removal, antibiotic use, and complications were compared between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	结石清除率	使用抗生素	术后并发症发生率		
				漏尿 $<12\text{ h}$	发热	总发生
FURL 组	45	41(91.11)	3(6.67)	0(0.00)	4(8.89)	4(8.89)
PCNL 组	40	30(75.00)	7(17.50)	3(7.50)	9(22.50)	12(30.00)
$\chi^2$ 值		3.995	2.394			6.177
$P$ 值		0.046	0.122			0.013

表3 两组术前和术后血清及尿液生化指标含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum and urine biochemical indexes between the two groups before and after surgery ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sVCAM-1 (ng/mL)		ESR (mm/h)		KIM-1 (ng/mL)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
FURL组	45	208.84±35.44	612.53±57.19 <sup>a</sup>	16.12±1.42	8.11±0.65 <sup>a</sup>	72.15±13.55	90.82±18.84 <sup>a</sup>
PCNL组	40	207.12±34.79	821.57±65.36 <sup>a</sup>	16.37±1.18	7.62±0.74 <sup>a</sup>	73.02±14.00	112.32±25.16 <sup>a</sup>
t值		0.225	15.727	0.876	3.250	0.291	4.490
P值		0.822	0.000	0.383	0.002	0.772	0.000

注:与同组术前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组患者手术前后VAS评分、WISQOL评分比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , 分]

Table 4 Comparison of VAS scores and WISQOL scores between the two groups before and after surgery [ $(\bar{x} \pm s)$ , points]

组别	n	VAS评分		WISQOL评分	
		术前	术后	术前	术后
FURL组	45	5.41±1.75	2.34±0.88 <sup>a</sup>	104.55±14.21	126.21±9.94 <sup>a</sup>
PCNL组	40	5.34±1.80	3.29±1.04 <sup>a</sup>	105.09±13.34	121.82±10.11 <sup>a</sup>
t值		0.182	4.561	0.213	2.016
P值		0.856	0.000	0.832	0.047

注:与同组术前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

### 3 讨论

PCNL是直径≥2 cm肾结石首选治疗方案,但术后仍伴有较多严重并发症,且对既往存在已实施开放手术或二次手术患者,再次使用PCNL会严重损害其肾脏组织<sup>[5-6]</sup>。FURL因其具备镜体纤细、柔软等优势在肾结石治疗中应用也较广,但一般不单独用于处理直径≥2 cm肾结石,随着医学科学技术发展及经验累积,FURL在2 cm~3 cm肾结石治疗中优势不断凸显<sup>[7-8]</sup>。

本研究对比分析FURL、PCNL对直径≥2 cm肾结石治疗效果,发现FURL操作方式虽然耗时较长,但能缩短患者术中失血量、减少术后血红蛋白下降,进而缩短术后下床及住院时间,与刘军等<sup>[9]</sup>研究的结果一致。FURL能进入输尿管硬镜无法触及的部位,同时避免在PCNL操作中需建立的皮肾通道,减少手术对周围组织器官造成创伤;较硬镜操作而言,软镜对患者输尿管壁损伤更小,在一定程度上促进患者术后恢复<sup>[10-11]</sup>。FURL组术后若未出现并发症,则次日可拔除尿管,而PCNL组则因术中需要建立穿刺通道,术后需绝对卧床,避免运动造成的肾脏活动性出血,说明FURL更利于患者术后恢复。同时,本研究还发现FURL组结石清除率相对较高,且并发症的发生率相对较低,这可能是因为FURL技术镜体灵活,对肾结石和复杂结石清除效果较好,同时手术创伤更小、并发症发生率相对较低<sup>[12-13]</sup>。

为进一步探讨FURL和PCNL对直径≥2 cm肾结石治疗,本研究还选择部分生化指标进行分析。sVCAM-1其主要反应机体创伤情况,而ESR则主要反映血纤维蛋白原和免疫球蛋白的聚集与红细胞下降速率的关联,经FURL治疗后患者血清sVCAM-1含量上升、ESR减少,说明该手术方案对机体创伤小,同时也说明该手术感染发生风险相对较低<sup>[14]</sup>。KIM-1在尿液中含量能有效反应患者肾脏损伤情况,而FURL治疗后患者尿液中KIM-1含量较少,说明其对患者肾功能损伤较小<sup>[15]</sup>。本研究还对患者感受进行对比分析,即:患者自测量表研究结果显示使用FURL治疗后患者VAS评分相对较低,而WISQOL评分较高,说明患者对该术式的接受度相对较高。

综上所述,采用FURL治疗直径≥2 cm肾结石效果较好,且能缩短术后康复时间,同时对血清sVCAM-1、ESR和尿液KIM-1影响较小,有助于术后生活质量的改善。

### 参考文献

- [1] 徐晓健,张俊,陈宗薪,等.微通道经皮肾镜联合输尿管软镜与输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂肾结石疗效及对肾功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(3):313-317.
- [2] 席俊华,张艳斌,吴畏,等.同期与分期单通道经皮肾镜取石术联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石的对比研究[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(1):72-75.
- [3] 孙婷,马杰,李静,等.不同人群疼痛评估常用测量工具的研究进展[J].现代临床护理,2016,15(4):72-75.
- [4] 茅亦馨.威斯康星州结石生活质量量表的汉化及应用研究[D].杭州:浙江大学,2020.
- [5] 兰海河,夏勇,邵林海,等.输尿管软镜钬激光碎石术联合微通道经皮肾镜取石术对上尿路结石患者的治疗效果分析[J].中国药物与临床,2021,21(16):2809-2811.
- [6] 乔建国.输尿管软镜下钬激光碎石术与经皮肾镜取石术治疗肾结石患者的效果比较[J].中国药物与临床,2020,20(11):1848-1849.
- [7] 罗靖,龙家才,李昕,等.输尿管软镜碎石术与微通道经皮肾镜碎石术治疗2~3cm上尿路结石的有效性和安全性[J].现代泌尿外科杂志,2022,27(3):242-245. (下转第140页)

# 多发性骨髓瘤患者 FISH 检测结果与 Durie-Salmon 分期和 R-ISS 分期的相关性

廖彩翔<sup>1\*</sup> 黎国伟<sup>1</sup> 何维清<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨多发性骨髓瘤(MM)患者荧光原位杂交(FISH)检测结果与 Durie-Salmon 分期(DS)和国际分期系统(R-ISS)的关系。**方法** 选取惠州市中心人民医院2020年1月至2021年1月收治的MM患者80例为研究对象,利用FISH技术检测患者CKS1B(1q21)、p53、RB1、IGH基因表达情况,分析FISH检测结果与DS分期和R-ISS分期的关系。单因素及Cox回归分析MM患者预后的独立危险因素。**结果** DS分期和R-ISS分期越高,FISH检测结果阳性发生率越高,不同DS分期、R-ISS分期分别与FISH检测结果比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。单因素显示,治疗方案、1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排与患者预后转归比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Cox回归分析显示,1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排为MM患者预后结局的独立影响因素( $P<0.05$ ),其中,1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排阳性者1年生存率均低于阴性者。**结论** FISH检测结果阳性发生率越高,DS分期和R-ISS分期则越高,且1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排为MM患者预后结局的独立影响因素。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 荧光原位杂交; Durie-Salmon 分期; R-ISS 分期; 相关性

## Correlation analysis of FISH results with Durie-Salmon staging and R-ISS staging in patients with multiple myeloma

LIAO Caixiang<sup>1\*</sup>, LI Guowei<sup>1</sup>, HE Weiqing<sup>2</sup>

(1. Department of Hematology, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516000;

2. Department of Oncology, Huiyang Sanhe Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between the results of fluorescence in situ hybridization (FISH) and Durie-Salmon staging (DS) and International Staging System (R-ISS) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 80 patients with MM who were admitted to Huizhou Central People's Hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the research subjects. The gene expression of CKS1B (1q21), p53, RB1 and IGH was detected by FISH technology, and the correlation between FISH detection results and DS was analyzed. The relationship between staging and R-ISS staging. Univariate and Cox regression analysis of independent risk factors for the prognosis of MM patients. **Results** The higher the DS stage and the R-ISS stage, the higher the positive incidence rate of FISH test results. The differences among different DS stages, R-ISS stages and FISH test results were statistically significant ( $P<0.05$ ). Single factor showed that there were statistically significant differences in treatment regimen, 1q21 amplification, p53 deletion, RB1 deletion, and IGH rearrangement with the prognosis of patients ( $P<0.05$ ). Cox regression analysis showed that 1q21 amplification, p53 deletion, RB1 deletion, and IGH rearrangement were independent prognostic factors for MM patients ( $P<0.05$ ). Among them, the 1-year survival rate of patients with positive 1q21 amplification, p53 deletion, RB1 deletion and IGH rearrangement was lower than

基金项目:惠州市科技计划项目(2021WC0106356)

作者单位:1. 惠州市中心人民医院血液内科,广东,惠州 516000

2. 惠阳三和医院肿瘤内科,广东,惠州 516200

\*通信作者:廖彩翔, E-mail: LCAIXIANG159761@163.com



that of negative patients. **Conclusion** The higher the incidence of positive FISH test results, the higher the DS stage and the R-ISS stage. and 1q21 amplification, p53 deletion, RB1 deletion, and IGH rearrangement were independent prognostic factors of MM patients.

**[KEY WORDS]** Multiple myeloma; Fluorescence in situ hybridization; Durie-Salmon staging; R-ISS staging; Correlation

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是常见的浆细胞恶性肿瘤,其主要由于骨髓瘤细胞通过异常克隆免疫球蛋白增殖,并侵犯肋骨、胸腰椎等引起溶骨性病变,出现骨骼疼痛、病理性骨质损伤、贫血、肾功能损害、高钙血症等临床症状<sup>[1]</sup>。MM患者临床症状及预后具有较高的异质性,目前国内外学者均认为其病情进展和预后存在细胞分子遗传学异常,如:t(4;14),t(14;16),del(17/17p)和1q扩增等均被认为与MM不良预后有关<sup>[2-3]</sup>。荧光原位杂交检测(Fluorescence in situ hybridization, FISH)技术是目前应用广泛的细胞遗传学异常检测方法,其具有较高的敏感性,可进一步提高染色体核型异常的检出率,该技术目前主要检测MM的1q21扩增、P53缺失、IGH重排、RB1缺失等<sup>[4]</sup>。随着新型靶向药物的不断出现,越来越多的MM患者从中获益,但是否可通过影响细胞遗传学来改善患者预后尚未得知。为了进一步了解MM的临床特征及其发展预后,本研究将通过分析MM患者不同基因的异常率,以及其差异情况与临床分期、预后转归的关系,为临床病情评估及制定个体化治疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取惠州市中心人民医院2020年1月至2021年1月收治的MM患者80例为研究对象。纳入标准:①符合2020年中国MM诊治指南中的诊断标准<sup>[5]</sup>;②为首次诊断,无治疗史;③愿意配合化疗、检查及随访。排除标准:①合并心、肺、肝重要器官功能障碍;②未接受规范治疗者;③伴有其他恶性肿瘤;④合并全身感染性疾病。本研究已经得到医学伦理委员会批准,纳入患者均知情并同意。所有患者中,男性48例,女性32例;年龄平均(68.15±5.78)岁;Durie-Salmon(DS)分期<sup>[6]</sup>: I期9例,II期45例,III期26例;修订的国际分期体系(Revised-International Staging System, R-ISS)<sup>[7]</sup>: I期20例,II期28例,III期32例;疾病分型:IgA

型16例,IgD型8例,IgG型35例,不分泌型2例,双克隆型6例,轻链型13例。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 FISH检测

①标本收集:收集MM患者新鲜骨髓液8~20 mL,常规分离得到的骨髓瘤细胞,4℃冰箱保存待检。②探针检测位点:细胞周期蛋白依赖性激酶调节亚基1(CDC28 protein kinase regulatory subunit 1B, CKS1B)、p53、RB1、免疫球蛋白重链基因(immunoglobulin heavy chain, IGH)分别定位于1q21、17p13、13q14、14q32。③FISH检测步骤:取出悬液标本,予新鲜固定液固定,吸取20 μL混悬液,使用Mark笔标记杂交区域。置入37℃预热的2×SSC中烤片30 min,取出后分别放入70%、85%、100%乙醇中进行梯度脱水2 min,常温下风干玻片,62℃烤片2 h。取出FISH探针,于78℃水浴变性,加于杂交区,封片胶封片,放入杂交仪,37℃冰箱中杂交过夜。杂交过的玻片分别在46℃下置于2×SSC中洗涤2 min,室温下于70%乙醇中脱水晾干,吸取复染液5 uL滴于玻片杂交区域内,行复染20 min,后在OLYMPUS BX51荧光显微镜下观察荧光信号。④结果判读<sup>[2]</sup>:荧光显微镜下,每例至少计数200个细胞,异常信号细胞数阈值=平均值+3×标准差,大于阈值为阳性,小于阈值为阴性。1q21探针在正常细胞核中为2个红色信号,>2个为1q21扩增。17p13探针在正常细胞核中为2个绿色信号,<2个为p53缺失。13q14探针在正常细胞核中为2个绿色信号,<2个为RB1缺失。14q32探针在正常细胞核中为2个黄色信号,出现以下情况时为IGH重排:1个黄色信号、1个红色信号和1个绿色信号,或2个红色信号和2个绿色信号。

### 1.3 预后分析

患者随访时间截止到2022年1月30日,随访方式为门诊复查及电话。统计1年内总生存时间(Overall Survival, OS),即从确诊开始至末次随访或死亡时间。

### 1.4 统计方法

采用 SPSS 21.0 软件进行资料处理和图表绘制。计数资料以率  $n(\%)$  表示, 差异采用  $\chi^2$  检验。OS 分析采用 Kaplan-Meier 法, 单因素采用 Log-rank 检验组间差异, 多因素分析采用 Cox 风险模型来评估 FISH 检测结果与 OS 之间的关系, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FISH 检测结果与不同临床分期的关系

DS 分期和 R-ISS 分期越高, FISH 检测结果阳性发生率越高, 不同 DS 分期、R-ISS 分期分别与 FISH 检测结果比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1、2。

表 1 FISH 检测结果与 DS 分期的关系 [ $n(\%)$ ]

Table 1 The relationship between FISH test results and DS staging [ $n(\%)$ ]

分期	n	1q21 扩增		p53 缺失		RB1 缺失		IGH 重排	
		阳性(n=44)	阴性(n=36)	阳性(n=8)	阴性(n=72)	阳性(n=30)	阴性(n=50)	阳性(n=29)	阴性(n=51)
DS 分期									
I 期	9	3(33.33)	6(66.67)	3(33.33)	6(66.67)	4(44.44)	5(55.56)	3(33.33)	6(66.67)
II 期	45	19(42.22)	26(57.78)	2(4.44)	43(95.56)	11(24.44)	34(75.56)	11(24.44)	34(75.56)
III 期	26	22(84.62)	4(15.33)	3(11.54)	23(88.46)	15(57.69)	11(42.31)	15(57.69)	11(42.31)
$\chi^2$ 值		13.889		7.056		7.981		7.920	
P 值		0.001		0.029		0.018		0.019	

表 2 FISH 检测结果与不同临床分期的关系 [ $n(\%)$ ]

Table 2 The relationship between FISH test results and different clinical stages 值 [ $n(\%)$ ]

分期	n	1q21 扩增		p53 缺失		RB1 缺失		IGH 重排	
		阳性(n=44)	阴性(n=36)	阳性(n=8)	阴性(n=72)	阳性(n=30)	阴性(n=50)	阳性(n=29)	阴性(n=51)
R-ISS 分期									
I 期	20	4(20.00)	16(80.00)	1(5.00)	19(95.00)	5(25.00)	15(75.00)	3(15.00)	17(85.00)
II 期	28	17(60.71)	11(39.29)	0(0.00)	28(100.00)	7(25.00)	21(75.00)	7(25.00)	21(75.00)
III 期	32	23(71.88)	9(28.13)	7(21.88)	25(78.12)	18(56.25)	14(43.75)	19(59.38)	13(40.63)
$\chi^2$ 值		13.950		8.681		8.000		12.847	
P 值		0.001		0.013		0.018		0.002	

### 2.2 影响 MM 患者预后转归的单因素分析

本研究 MM 患者的 1 年存活 73 例, 生存率为 91.25%(73/80)。结果显示: 治疗方案、1q21 扩增、p53 缺失、RB1 缺失、IGH 重排与患者预后转归比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 影响 MM 患者预后的 Cox 回归分析

将 MM 患者预后情况设为因变量并赋值 (0=死亡, 1=生存), 将单因素差异存在统计学意义的指标设为自变量并赋值 (治疗方案: 0=以硼替佐米为主, 1=其他化疗; FISH 检测结果: 0=阳性, 1=阴性)。Cox 回归分析结果显示, 1q21 扩增、p53 缺失、RB1 缺失、IGH 重排为 MM 患者预后结局的独立影响因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。其中, 1q21 扩增、p53 缺失、RB1 缺失、IGH 重排阳性者 1 年生存率均低于阴性者, 见图 1。

表 3 影响 MM 患者预后转归的单因素分析 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Univariate analysis for the prognosis of MM patients [ $n(\%)$ ]

变量	分类	总例数	1 年生存例数 (%)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄	< 65	45	43(95.56)	1.315	0.252
	$\geq 65$	35	30(85.71)		
性别	男	48	43(89.58)	0.059	0.809
	女	32	30(93.75)		
DS 分期	I 期	9	8(88.89)	2.541	0.281
	II 期	45	43(95.56)		
	III 期	26	22(84.62)		
R-ISS 分期	I 期	20	19(95.00)	1.006	0.604
	II 期	28	26(92.86)		
	III 期	32	28(87.50)		
治疗方案	以硼替佐米为主	47	46(93.62)	4.409	0.036
	其他化疗	33	27(72.73)		
1q21 扩增	阳性	44	37(84.09)	4.442	0.035
	阴性	36	36(100.00)		
p53 缺失	阳性	34	4(50.00)	18.943	< 0.001
	阴性	46	69(95.83)		
RB1 缺失	阳性	30	24(80.00)	5.521	0.019
	阴性	50	49(98.00)		
IGH 重排	阳性	29	23(79.31)	5.946	0.015
	阴性	51	50(98.04)		

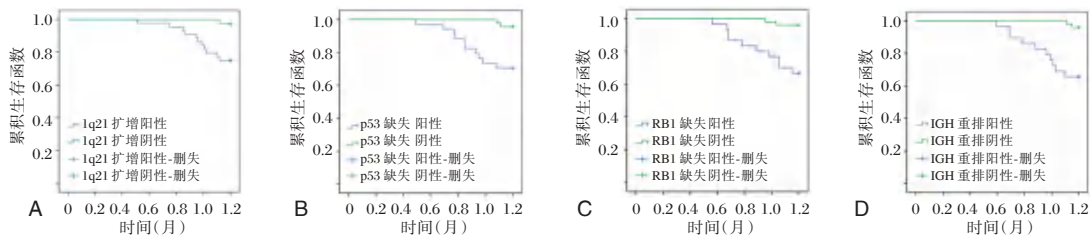
## 3 讨论

MM 是一种多步骤、多阶段、多基因参与的异

表4 影响MM患者预后的Cox回归分析

Table 4 Cox regression analysis for the prognosis of MM patients

变量	β值	标准误	Wald χ <sup>2</sup> 值	HR值	95% CI	P值
治疗方案	0.550	0.337	2.663	1.733	0.895~3.355	0.102
1q21 扩增	0.357	0.128	7.778	1.429	1.112~1.836	0.005
p53 缺失	0.476	0.148	10.344	1.609	1.204~2.151	0.001
RB1 缺失	0.557	0.153	13.253	1.745	1.293~2.355	0.000
IGH 重排	0.534	0.138	14.973	1.705	1.301~2.235	0.000



注:A, 1q21 扩增; B, p53 缺失; C, RB1 缺失; D, IGH 重排。

图1 不同FISH检测结果MM患者的生存曲线

Figure 1 Survival curve of MM patients with different FISH detection results

异常值纳入,较DS分期而言,其预测危险分层较为全面<sup>[8]</sup>。然而,CKS1B、p53、RB1、IGH等细胞学基因异常作为重要的预后指标,并没有明确列入DS分期和R-ISS分期体系中,故两者存在的相关性值得进一步探讨。

本研究发现,DS分期和R-ISS分期越高,CKS1B、p53、RB1、IGH的阳性发生率则越高,FISH检测结果阳性发生率依次为Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期。可见,随着疾病进展,遗传学基因阳性率升高,推测可能与疾病发展相关。考虑主要原因可能是:遗传学异常与各分层体系中的检测指标有关。肾功能是DS分期中的重要检测指标,而血肌酐是反映肾脏损害的敏感指标,MM患者急/慢性肾功能不全的主要原因是尿液中大量克隆性M蛋白异常增多堵塞肾小管所导致<sup>[9]</sup>。R-ISS分期均将LDH和β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)作为分期标准之一,在MM患者中,高水平的LDH提示高肿瘤负荷,而β2-MG在临床上对于早期肾脏损害、病毒感染、自身免疫性疾病活动情况等具有一定的评估价值<sup>[10]</sup>。相关文献报道,MM患者的血肌酐、LDH、β2-MG水平均与遗传学异常危险度存在正相关性<sup>[11]</sup>。因此,遗传学异常危险度越高时,上述指标水平则越高,导致患者病情发展严重。

化疗效果是否理想,被认为是较好预后的关键,经分析发现,治疗方案、FISH检测结果均是MM患

质性疾病,临床常对患者进行危险分期,以便指导后续分层治疗及预后评估<sup>[7]</sup>。DS分期和R-ISS分期是目前常用的MM分层体系,其中,DS分期主要是对标准剂量化疗后的血钙、血红蛋白、肾功能、溶骨病变数量等指标监测进行临床结果的预测<sup>[6]</sup>;R-ISS分期则在ALB和β2-MG两个简单生化指标及基础上,将伴有t(4;14)、t(14;16)、del(17p)或乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)

者预后转归的相关因素,其中,1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排为MM患者预后结局的独立影响因素。遗传学异常主要包括染色体数目与结构异常改变,多累及1号、13号、14号及17号染色体等。1q21基因扩增是1号染色体最常见的遗传学异常,Walker等<sup>[12]</sup>研究发现,1q21扩增可能与MM患者耐药有关,其主要是通过核因子-κB、Wnt信号通路、细胞周期调节和组蛋白修饰等影响恶性浆细胞增殖及疾病进展。P53基因位于17号染色体,Thakurta等<sup>[13]</sup>P53缺失癌细胞分数阈值设定为≥0.55,在949例MM患者的Meta分析结果中显示,CCF≥0.55者预后更差。13号染色体异常在FISH检测区域主要为RB1位点缺失,研究表明<sup>[14]</sup>,具有RB1缺失的MM患者对化疗方案缓解率低,其总生存期也明显缩短。IGH基因重排通常涉及14号染色体,路瑾等<sup>[15]</sup>指出,IGH重排提示MM预后不良,表示IGH阳性的患者对化疗抵抗,复发迅速,中位生存期短。

综上所述,FISH检测结果阳性发生率越高,DS分期和R-ISS分期则越高,FISH检测阴性者的治疗有效率大于FISH检测阳性者,且1q21扩增、p53缺失、RB1缺失、IGH重排为MM患者预后结局的独立影响因素。可见生物遗传学的内在本质是MM疾病进展、治疗效果和预后转归的主要因素,而对MM患者准确的遗传学分层对该病的评估意义重大。

## 参考文献

- [1] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1):17046.
- [2] 马贵如. Fish 检测多发性骨髓瘤染色体异常及预后分析 [D]. 石家庄市,河北医科大学, 2017:11.
- [3] 翟冰,邹丹丹,闫建军,等. 荧光原位杂交检测 117 例多发性骨髓瘤细胞遗传学异常及预后分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016,24(1):127-130.
- [4] 钟明星,何程明,黄继薇,等. CD138 免疫磁珠细胞分选的 FISH 技术在多发性骨髓瘤诊断中的应用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2019,38(7):3243-3247.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2020(5):341-346.
- [6] 张恩帆,杨励,蔡真. 多发性骨髓瘤预后评估:现状、挑战与思考 [J]. *中华内科杂志*, 2020,59(7):493-495.
- [7] 杨云. 探究 ISS 分期与 FISH 对多发性骨髓瘤临床治疗的效果及预后意义 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2019,40(2):144-147.
- [8] 樊慧守,刘佳慧,毛雪涵,等. 修订的国际分期系统 (R-ISS) 对初诊多发性骨髓瘤患者预后评估价值及局限性 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019,46(20):1074-1079.
- [9] 张晓娇,朱太岗,张飞虎,等. 不同 Ig 类型多发性骨髓瘤患者血脂测定及与预后的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022,14(3):405-408.
- [10] 徐声鸣,沙辉,吕龙龙,等. 多发性骨髓瘤患者血清 lncRNA HOTAIR 表达量与血清  $\beta_2$  微球蛋白及预后的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2018,22(2):191-196.
- [11] 刘睿. 39 例多发性骨髓瘤患者临床分析及其与 FISH 检测结果的相关性研究 [D]. 兰州市,兰州大学, 2018:22-25.
- [12] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value [J]. *Blood*, 2010, 116(15):e56.
- [13] Thakurta, Anjan, Ortiz, et al. High subclonal fraction of 17p deletion is associated with poor prognosis in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019,133(11):1217-1221.
- [14] 刘延方,白俊俊,王树娟,等. 伴 13q14 缺失的初诊多发性骨髓瘤患者的临床特征和治疗反应 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019,54(1):110-114.
- [15] 路瑾,黄晓军. 高危多发性骨髓瘤之一-伴(4;14)易位多发性骨髓瘤 [J]. *中国实用内科杂志*, 2016,36(2):105-108.

(上接第 131 页)

- [12] 姚静慧,潘新,杨光辉,等. 积雪草治疗结缔组织病相关肺疾病的临床及基础研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2020,54(10):96-100.
- [13] 赵颖,谷新顺,李薇薇,等. 他达拉非对结缔组织病相关肺动脉高压临床疗效观察 [J]. *心肺血管病杂志*, 2020,39(5):554-558.
- [14] 李爽,陈宏. 结缔组织病相关性间质性肺病的特征及治疗 [J]. *临床肺科杂志*, 2020,25(9):1427-1431.
- [15] 郭迪森,张榕. 结缔组织病相关肺动脉高压免疫代谢机制的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2022,26(3):205-209.
- [16] Almeldin A, Ahmed H, Bayoumi AI, et al. Role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in Assessing Hypersensitivity Pneumonitis [J]. *Tuberc Respir Dis*, 2021,84(3):200-208.
- [17] 李圣青,张艰,黎志东,等. 小鼠肺纤维化模型中基质金属蛋白酶-9 及其抑制剂表达水平的变化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2004,20(6):723-726.
- [18] 陈旭艳,王青青,伊雪,等. TNF- $\alpha$  拮抗剂对激素联合环磷酰胺治疗类风湿关节炎合并间质性肺病疗效的影响 [J]. *河北医学*, 2021,27(5):723-727.
- [19] 邢楠舒,张榕. 生物制剂及小分子靶向药物治疗 CTD-ILD [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020,14(5):495-499.

(上接第 135 页)

- [8] 梁镇锋,黄荏钊,张增强,等. 输尿管软镜钬激光碎石术与微创经皮肾镜碎石术治疗 2~3 cm 肾结石的疗效比较 [J]. *河北医学*, 2020,26(11):1854-1858.
- [9] 刘军,何炜,项立波,等. 直径 2~3 cm 肾结石患者经输尿管软镜钬激光碎石术与经皮肾镜取石术的临床效果比较 [J]. *广西医科大学学报*, 2020,37(3):501-506.
- [10] 李升平,陈如,马锋,等. 单通道微创经皮肾镜钬激光碎石术联合输尿管软镜钬激光碎石术治疗复杂性肾结石的临床价值研究 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2020,9(5):321-323.
- [11] 王鹏,冷国雄,权良明. 输尿管软镜钬激光碎石术与部分无管化经皮肾镜钬激光碎石术对上尿路结石促进患者术后康复的效果对比 [J]. *河北医学*, 2020,26(12):2008-2012.
- [12] 唐启胜,王磊,李瑞晓,等. 腹腔镜肾盂成形联合改良经皮肾镜碎石术治疗肾盂输尿管连接部梗阻合并肾下盏结石疗效分析 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020,25(9):789-792.
- [13] 李天,江先汉,谢清灵,等. URSL、FURS 和 MPCNL 治疗输尿管上段嵌顿性结石的疗效和安全性的比较 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020,30(3):74-80.
- [14] 朱磊,张茨,王雷. 单孔后腹腔镜输尿管切开取石术对输尿管上段结石患者术后结石清除率及血清 sVCAM-1、ESR 水平的影响 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018,33(2):117-120.
- [15] 何晓一,刘彦君,庞晓宁,等. 尿液 NGAL、Kim-1 及 CTGF 水平与糖尿病早期肾损伤的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021,36(3):76-79.

# 血清淀粉酶及肝损伤相关指标在急性胰腺炎病情评估中的应用

张丽娇\* 黎晓琴 刘红 王蕊

**[摘要]** **目的** 探究血清淀粉酶及肝损伤相关指标在急性胰腺炎(AP)病情评估中的应用价值。**方法** 选择2020年3月至2022年4月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的AP患者112例,根据病情状况分为轻症AP(MAP)组( $n=62$ )、中度重症AP(MSAP)组( $n=36$ )、重症AP(SAP)组( $n=14$ ),入院时均检测血清淀粉酶、肝损伤相关指标[白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TBil)]水平,分析各指标评估SAP的效能。**结果** 三组血清淀粉酶水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),ALB:MAP组>MASP组>SAP组,ALT、AST、TBil:MAP组<MASP组<SAP组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清淀粉酶与病情严重程度、ALB、ALT、AST、TBil无相关性( $P>0.05$ );ALB水平与病情严重程度负相关( $r=-0.446, P<0.05$ );ALT、AST、TBil水平与病情严重程度正相关( $r=0.757, 0.588, 0.584, P<0.05$ );肝损伤指标联合预测SAP的ROC曲线下面积为0.970(95% CI:0.919~0.993),敏感度、特异度均为92.86%,预测效能较单项指标提高。**结论** 血清淀粉酶与AP病情严重程度无关,ALB、ALT、AST、TBil水平均与AP病情严重程度相关,可用于预测SAP。

**[关键词]** 血清淀粉酶;肝损伤;急性胰腺炎;病情评估

## Application of serum amylase and liver injury-related indicators in the evaluation of disease severity of acute pancreatitis

ZHANG Lijiao\*, LI Xiaoqin, LIU Hong, WANG Rui

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application value of serum amylase and liver injury-related indicators in the disease severity evaluation of acute pancreatitis (AP). **Methods** A total of 112 patients with AP admitted to Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from March 2020 to April 2022 were selected and divided into the MAP group ( $n=62$ ), the MSAP group ( $n=36$ ) and the SAP group ( $n=14$ ) according to the disease severity status. The levels of serum amylase and liver injury-related indicators [albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBil)] were detected at admission, and the efficiency of each indicator on evaluating SAP was analyzed. **Results** There was no statistical significance in serum amylase level among the three groups ( $P>0.05$ ). The ALB level was shown as MAP group>MASP group>SAP group, while the levels of ALT, AST and TBil were manifested as MAP group<MASP group<SAP group ( $P<0.05$ ). There was no correlation between serum amylase and disease severity, ALB, ALT, AST, and TBil ( $P>0.05$ ). ALB level was negatively correlated with disease severity ( $r=-0.446, P<0.05$ ), and the levels of ALT, AST and TBil were positively correlated with the disease severity ( $r=0.757, 0.588, 0.584, P<0.05$ ). The area under the ROC curve, sensitivity, and specificity of combination of

基金项目:北京市科技计划项目(Z201100001718115)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院消化内科,北京 100038

\*通信作者:张丽娇, E-mail:zhanglijiao3253@bjsjth.cn

liver injury indicators in predicting SAP were 0.970 (95%CI: 0.919-0.993), 92.86% and 92.86%, and its predictive efficiency was higher than that of each indicator alone. **Conclusion** Serum amylase is not related to the disease severity of AP, and the levels of ALB, ALT, AST and TBil are all correlated with the disease severity of AP, which can be used to predict the SAP.

[KEY WORDS] Serum amylase; Liver injury; Acute pancreatitis; Disease severity evaluation

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是消化系统常见危重疾病,具有起病急、进展快、病情复杂、死亡率高等特点<sup>[1-2]</sup>。AP根据病情严重性可分为轻症 AP(mild AP, MAP)、中度重症 AP(moderately severe AP, MSAP)及重症 AP(severe AP, SAP),其中 SAP 者病情凶险,机体多存在持续的器官衰竭,可继发感染,病死率高<sup>[3]</sup>。AP 预后与病情严重程度密切相关,尽早进行有效病情评估并采取积极治疗是挽救患者生命、改善预后的关键<sup>[4]</sup>。目前检测血清淀粉酶水平是 AP 临床诊断的重要检查手段,由此可初步判断病情,但无法对病情严重性及预后作出有效评价<sup>[5]</sup>。临床报道<sup>[6-7]</sup>指出,AP 发病常累及肝脏引起肝功能损伤,损伤概率可达 60%,肝损伤相关指标血清白蛋白(albumin, ALB)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)或可用于 AP 病情评估中,但目前报道较少,仍需临床研究验证。本研究分析血清淀粉酶及肝损伤相关指标在 AP 病情评估中的应用价值,以期 AP 临床病情严重程度评估提供数据支持,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 3 月至 2022 年 4 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的 112 例 AP 患者,观察患者器官功能衰竭情况,根据病情严重程度<sup>[8]</sup>分为 MAP 组( $n=62$ )、MSAP 组( $n=36$ )、SAP 组( $n=14$ )。纳入标准:参照《中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)》<sup>[9]</sup>诊断标准确诊为 AP;初次发病;年龄>18 岁;发病至入院时间<12 h;入院前未接受相关治疗;患者或家属知情同意。排除标准:合并其他胰腺疾病;伴有严重心脑血管疾病、脓毒症等可能成为主要死因的疾病;合并恶性肿瘤;有肝脏疾病史;近 3 个月内有大型手术史、抗凝药物或其他可能影响肝脏功能的药物应用史;凝血功能异常;合并自身免疫性疾病、传染性疾病;有精神疾病史或存在认知障碍。

本研究经医院伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

采用调查表收集患者临床资料,内容包括性别、年龄、身高、体重、AP 病因、合并症情况,根据身高、体重计算体质量指数(Body Mass Index, BMI)。

#### 1.2.2 指标检测

所有患者入院后立即采集外周静脉血标本 6 mL,经 3 000 r/min 离心处理 10 min( $r=10$  cm),分离采集血清进行即刻检验。通过美国雅培 i2000 全自动生化分析仪及配套试剂检测血清淀粉酶水平,通过罗氏电化学发光全自动免疫分析仪及配套试剂检测肝功能指标 ALT(速率法)、AS(速率法)、TBil(重氮法),各项指标均严格按照检测仪器、试剂盒说明的操作规程进行检测。

### 1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 处理各项所得研究数据,通过 $(\bar{x} \pm s)$ 形式描述计量资料,多组间统计学检验方法为单因素方差分析,进一步两两组间分析统计学检验方法为 SNK-q 检验;通过 $n(\%)$ 形式描述计数资料,统计学检验方法为 $\chi^2$ 检验;相关性分析方法选择 Pearson 相关性分析,各指标对 SAP 的评估价值分析通过绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,计算诊断敏感度和特异度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组临床资料比较

三组患者性别分布、年龄、体质量指数、AP 病因及合并症的临床资料经检验差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

### 2.2 三组血清淀粉酶及肝损伤相关指标比较

三组患者血清淀粉酶水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),肝损伤相关指标中,ALB 水平比较:MAP 组>MASP 组>SAP 组,ALT、AST、TBil 水平比较:MAP 组<MASP 组<SAP 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

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

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

组别	n	性别(例)		年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	AP病因(例)		合并症(例)		
		男	女			胆源性	非胆源性	高血压	糖尿病	慢性支气管炎
MAP组	62	36(58.06)	26(41.94)	52.87±8.11	23.26±3.11	39(62.90)	23(37.10)	21(33.87)	19(30.65)	3(4.84)
MASP组	36	20(55.56)	16(44.44)	52.92±8.27	23.43±3.06	23(63.89)	13(36.11)	14(38.89)	11(30.56)	3(8.33)
SAP组	14	9(64.29)	5(35.71)	53.02±7.86	23.18±2.71	8(57.14)	6(42.86)	6(42.86)	4(28.57)	1(7.14)
$\chi^2/t$ 值		0.316		0.003	0.068	0.205		0.516	0.024	0.496
P值		0.854		0.997	0.934	0.902		0.772	0.987	0.780

表2 三组血清淀粉酶及肝损伤相关指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum amylase and liver injury-related indicators among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	血清淀粉酶(U/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil( $\mu$ mol/L)
MAP组	62	743.52±205.28	41.01±5.62	49.98±9.22	54.70±15.05	19.18±5.80
MASP组	36	786.54±233.59	37.54±6.03 <sup>a</sup>	82.77±11.56 <sup>a</sup>	69.23±20.33 <sup>a</sup>	22.79±6.66 <sup>a</sup>
SAP组	14	804.46±169.82	31.37±5.50 <sup>ab</sup>	109.99±31.74 <sup>ab</sup>	84.15±15.23 <sup>ab</sup>	26.61±4.84 <sup>ab</sup>
F值		2.054	17.136	124.941	20.767	12.418
P值		0.133	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

### 2.3 血清淀粉酶与肝损伤相关指标间的相关性及与AP病情严重程度的相关性

相关性分析显示,血清淀粉酶与病情严重程度、ALB、ALT、AST、TBil均无相关性( $P > 0.05$ );ALB水平与病情严重程度呈负相关( $r = -0.446, P < 0.05$ ),ALT、AST、TBil水平与病情严重程度均呈正相关( $r = 0.757, 0.588, 0.584, P < 0.05$ )。

### 2.4 肝损伤相关指标预测SAP的ROC曲线分析

绘制ROC曲线结果显示,ALB、ALT、AST、TBil评估SAP患者的单一敏感度偏低或特异性偏低,而肝损伤指标联合评估SAP患者的敏感度和特异度均为92.86%,联合诊断效能较单项指标诊断效能提高。见表3、图1。

表3 肝功能损伤相关指标预测SAP的ROC曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of liver function injury-related indicators on predicting SAP

指标	AUC	SE值	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
ALB	0.851	0.051	0.772~0.911	33.30	71.43	87.76
ALT	0.924	0.038	0.859~0.966	92.81	78.57	93.88
AST	0.849	0.040	0.769~0.910	83.19	100.00	67.35
TBil	0.784	0.061	0.697~0.856	24.18	85.71	74.49
肝损伤 指标联合	0.970	0.018	0.919~0.993		92.86	92.86

## 3 讨论

AP以急性发作的持续性上腹部剧烈疼痛为典型临床症状,临床可通过典型临床症状、血清淀粉酶和(或)脂肪酶浓度异常升高情况、影像学检查

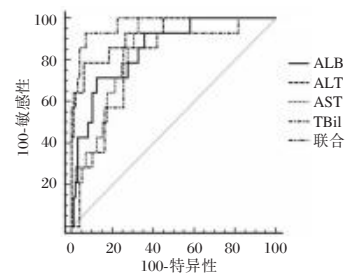


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

对AP进行早期诊断,尽早给予有效干预改善患者预后<sup>[9]</sup>。AP完整诊断包括AP诊断、分类诊断、病因诊断及并发症诊断,其中分类诊断即将AP根据病情分为MAP、MSAP、SAP,不同病情严重程度的患者病程和预后各不相同,及时、准确的疾病诊断和病情评估对治疗管理策略的制定具有重要意义<sup>[10]</sup>。但目前针对AP诊断和病情评估主要依赖于影像学检查,但受限于其检查时间较长、检测费用较高的不足,故寻找简单有效的血清学指标评估AP病情成为临床研究重点之一<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,入院时的血清淀粉酶水平在MAP组、MASP组、SAP组间无明显差异,证实血清淀粉酶水平并不能反映AP病情严重程度,与既往研究<sup>[12]</sup>结果一致。AP发生后机体胰腺导管被破坏、胰液通道受阻,会出现局部胰体外渗物,当胰体外渗物进入全身血液循环后可引起血清淀粉酶浓度增加,故血清淀粉酶可作为诊断AP的基本依据之一<sup>[13]</sup>。但AP患者血清淀粉酶水平升高

的同时,胰腺组织广泛坏死或高脂血症等其他因素可能使淀粉酶生成减少,这意味着血清淀粉酶水平仅在AP发病早期(12 h)内升高,随后逐渐降低,并不能用于判断病情严重程度<sup>[14]</sup>。近年报道<sup>[15]</sup>指出,发生AP后,肝脏是最易受累的器官,肝损伤情况与AP病情及患者最终死亡有明显相关性,提示临床或可通过评估肝损伤情况进行AP病情评估。ALB、ALT、AST、TBil均是目前临床应用于反映肝损伤的血清学指标。本研究中,ALB水平在MAP组、MASP组、SAP组中依次降低,ALT、AST、TBil水平则依次升高,表明随着AP病情加重,患者肝损伤情况加重,ALB、ALT、AST、TBil水平均出现异常变化。目前临床认为AP导致肝损伤的机制可能是:一方面胰腺水肿堵塞胆道,导致胆管的内压升高后发生扩张,压迫门静脉分支,使肝脏来自门静脉的血供减少,造成肝脏的缺血缺氧损伤;另一方面可能是AP发病早期,胰腺及其周围组织出现消化作用后处于急性炎症反应综合期,会产生大量胰酶及炎症因子,并可能通过胰腺与肝脏紧密的解剖学连接而延伸至肝脏,或可通过血液循环直接进入肝脏,加重肝细胞损伤<sup>[16-17]</sup>。本研究相关性分析中,血清淀粉酶与病情严重程度及肝损伤相关指标均无相关性,而ALB水平与病情严重程度负相关,ALT、AST、TBil水平与病情严重程度正相关,提示AP患者病情严重程度与血清淀粉酶水平无关而与肝损伤程度密切相关,考虑原因可能是在AP发生、发展中,血清淀粉酶受多种因素影响在发病早期升高后会逐渐降低,而AP使肝脏受累出现缺血缺氧损伤、炎症损伤等均反映病情持续恶化,肝功能损伤指标会随之持续变化。本研究ROC曲线结果显示,肝损伤相关指标单项评估SAP的效能有限,联合评估SAP则具有较高效能,提示单项指标对SAP评估具有一定价值,但其包含信息较少,而联合评估可提高效能,更有利于早期识别SAP。

综上所述,血清淀粉酶与AP病情严重程度无关,肝损伤相关指标则与AP病情严重程度存在相关性,可预测AP患者以指导临床诊疗。

## 参考文献

- [1] Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(7):1941-1950.
- [2] 刘丽娜,郭瑞芳,梁永纲,等. MLCK、E-cadherin、 $\beta$ -catenin 水平预测高脂血症急性胰腺炎严重程度及预后[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5):848-851+856.
- [3] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396(10252):726-734.
- [4] Pian G, Li H, Piao Y. Clinical Significance of Inflammation Markers in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2021, 50(2):201-205.
- [5] Yarkaç A, Kose A, Bozkurt BS, et al. The value of hematological parameters in acute pancreatitis [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2019, 25(5):453-460.
- [6] Li X, Cao Y, Liu Z, et al. The Relationship between Liver Injury and Serum Levels of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Patients with Acute Pancreatitis [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(3):287-289.
- [7] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62(1):102-111.
- [8] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, 19(5):321-331.
- [9] 范海云,陈基明,陈亮亮,等. 基于胰腺周围脂肪间隙CT影像学组学预测早期急性胰腺炎进展的价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(6):683-689.
- [10] Paul J. Recent Advances in Diagnosis and Severity Assessment of Acute Pancreatitis [J]. *Prague Med Rep*, 2020, 121(2):65-86.
- [11] Ünal Çetin E, Kamiş F, Çetin AU, et al. Serum chitotriosidase and YKL-40 in acute pancreatitis: Reliability as prognostic marker for disease severity and correlation with inflammatory markers [J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(6):3038-3046.
- [12] Martínez-Segundo U, Pinto-Angulo VM, García-Álvarez J, et al. Usefulness of serum amylase and lipase as predictors of the severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Cir Cir*, 2020, 88(4):428-434.
- [13] 王珍珍,海涛. 血清CRP、淀粉酶联合脂肪酶检测在急性胰腺炎诊断和预后评估中的应用价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(9):1432-1435.
- [14] 李瑞,张海蓉. 生物学标志物对急性胰腺炎严重程度预测的研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(2):155-158.
- [15] Formanchuk T, Pokidko M, Formanchuk A, et al. Association of clinical and early routine laboratory findings with severity of acute pancreatitis [J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(2):351-356.
- [16] Ivashchuk SI, Sydorshchuk LP. The parameters of liver functional state as a risk factor of edematous pancreatitis development providing of genetic determination of il-4 production [J]. *Wiad Lek*. 2019, 72(4):639-644.
- [17] 刘玉兰,王洋. 重症急性胰腺炎致肝损伤的诊断和治疗 [J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(5):292-294.



# 不同通量血液透析治疗对慢性肾功能衰竭患者甲状旁腺激素、碱性磷酸酶及钙磷代谢的影响

刘晓霞 李仪静 易选维 罗琳\*

**[摘要]** 目的 探讨不同通量血液透析治疗对慢性肾功能衰竭(CRF)患者甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶(ALP)及钙磷代谢(CPM)的影响。方法 选取2020年5月至2021年10月于重庆市大足区人民医院行血液透析(HD)治疗的CRF患者122例,根据血液透析方法不同分为对照组58例和观察组64例,对照组采用常规低通量血液透析方案进行治疗,观察组采用高通量血液透析方案进行治疗。对比两组血清PTH水平、ALP蛋白表达量、血钙水平、血磷水平和并发症发生状况。结果 治疗后,两组血清PTH水平均有所降低,两组ALP蛋白表达量均有所升高,且观察组血清PTH水平明显低于对照组,ALP蛋白表达量明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组血钙、血磷水平相比治疗前均有所升高,且观察组血钙、血磷水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组治疗后并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 相比较低通量HD,高通量HD治疗CRF患者的临床疗效更显著,可有效改善患者肾脏功能,排除体内毒素,提高患者生活质量,降低并发症发生率。

**[关键词]** 血液透析;慢性肾功能衰竭;甲状旁腺激素;碱性磷酸酶

## Effects of different fluxes of hemodialysis on parathyroid hormone, alkaline phosphatase and calcium and phosphorus metabolism in patients with chronic renal failure

LIU Xiaoxia, LI Yijing, YI Xuanwei, LUO Lin\*

(Department of Hemodialysis, the People's Hospital of Dazu, Chongqing, China, 402360)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of different flux hemodialysis treatment on parathyroid hormone (PTH), Alkaline Phosphatase (ALP) and calcium-phosphorus metabolism (CPM) in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods** 122 CRF patients who underwent hemodialysis in Dazu District People's Hospital of Chongqing from May 2020 to October 2021 were selected, and according to different hemodialysis methods, they were divided into control group of 58 cases and observation group of 64 cases, the control group was treated with conventional low-flux hemodialysis scheme, and the patients in the observation group were treated with the high-flux hemodialysis scheme. The serum PTH level, ALP protein expression, blood calcium level, blood phosphorus level and complications were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum PTH level in the two groups decreased, and the expression of ALP protein in the two groups increased. The serum PTH level in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the expression of ALP protein was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of blood calcium and blood phosphorus in the two groups were higher than those before treatment, and the levels of blood calcium and blood phosphorus in the observation group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). The total incidence of complications in the observation group

基金项目:重庆市大足区科技发展项目(DZKJ,2018ACC1018)

作者单位:重庆市大足区人民医院血透室,重庆402360

\*通信作者:罗琳, E-mail:13618278903@163.com

was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Compared with low-flux HD, high-flux HD is more effective in the treatment of CRF patients. It can effectively improve the renal function of patients, eliminate toxins in the body, improve the quality of life of patients, and reduce the incidence of complications.

[KEY WORDS] Hemodialysis; Chronic renal failure; Parathyroid hormone; Alkaline phosphatase

慢性肾功能衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)是指各种原、继发性慢性肾脏病进展引起肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)下降和肾功能损害,出现以代谢产物潴留、水、电解质和酸碱平衡紊乱为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>。该病常见治疗方法包括透析疗法和肾移植,肾移植是目前治疗CRF最有效的方法,但供肾来源有限且费用昂贵,大部分家庭都无法负担<sup>[2]</sup>。而血液透析(Hemodialysis, HD)通过半透膜除去血液中的废物,是一种安全、简单、应用广泛的血液净化方法,临床常用来替代肾脏移植治疗慢性CRF<sup>[3]</sup>。甲状旁腺激素(Parathyroid Hormone, PTH)的主要功能是调节脊椎动物体内钙和磷的代谢,促使血钙水平升高,血磷水平下降<sup>[4]</sup>。碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)广泛分布于人体肝脏、骨骼、肠、肾和胎盘等组织,并经肝脏向胆外排出<sup>[5]</sup>。有研究表明,钙磷代谢(Calcium-Phosphorus Metabolism, CPM)紊乱会引起矿物质和骨代谢异常,还会导致终末期肾病患者心血管事件发生率和病死率大幅上升,故临床需要改进治疗方法,积极维护患者生命健康<sup>[6]</sup>。本文主要探讨不同通量血液透析治疗对CRF患者的影响,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年5月至2021年10月于重庆市大足区人民医院行血液透析治疗的CRF患者122例,根据血液透析方法不同分为对照组58例和观察组64例,对照组采用常规低通量血液透析方案进行治疗,观察组采用高通量血液透析方案进行治疗。其中对照组女25例(占43.10%),男33例(占56.90%),年龄25~70岁,平均年龄( $50.35 \pm 4.23$ )岁,病程0.5~3.0年,平均病程( $1.78 \pm 0.24$ )年;观察组女29例(占45.31%),男35例(占54.69%),年龄26~71岁,平均年龄( $50.29 \pm 4.17$ )岁,病程0.5~3.0年,平均病程( $1.76 \pm 0.32$ )年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

纳入标准:①临床相关资料完整,耐受性较好者;②参照《慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南》中CRF诊断标准<sup>[7]</sup>;③患者及家属知情同意并签署《知情同意书》;排除标准:①合并严重血液系统疾病和传染病者;②合并心、肺、肝、肾等其他脏器并发症者;③存在认知功能障碍和心理问题者;④有恶性肿瘤和全身严重感染者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

所有患者均给予铁剂、促红细胞生成素、钙剂磷结合剂等降磷补钙和纠正贫血等基础治疗。

对照组给予常规低通量血液透析治疗,采用日本尼普洛SUREFLUX-170M透析器(表面积 $1.7 \text{ m}^2$ ,超滤系数 $13.0 \text{ mL} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,血液容量 $108 \text{ mL}$ ,最大跨膜压 $500 \text{ mmHg}$ ),以碳酸氢盐为透析液,透析液流量为 $500 \text{ mL/min}$ ,透析前一次性经静脉端注射常规抗凝,肝素首剂 $37.5 \sim 62.5 \text{ U/kg}$ ,追加 $625 \sim 1250 \text{ U/h}$ ,低分子肝素钙是 $60 \sim 80 \text{ IU/kg}$ 计算,根据患者实际体重计算;每周透析3次,每次治疗时间为 $4 \text{ h}$ ,每次治疗脱水量控制在 $2000 \sim 4000 \text{ mL}$ 之间,血流量水平控制在 $200 \sim 280 \text{ mL/min}$ 之间, $4 \text{ w}$ 为一个疗程,连续治疗3个疗程。

观察组给予高通量血液透析方案进行治疗,严格执行无菌操作的相关标准,选择自体动静脉内瘘作为透析治疗的通路,采用日本尼普洛FB-190U透析器(表面积 $1.9 \text{ m}^2$ ,超滤系数 $70.0 \text{ mL} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,血液容量 $113 \text{ mL}$ ,最大跨膜压 $500 \text{ mmHg}$ ),透析前一次性经静脉端注射常规抗凝,肝素首剂 $37.5 \sim 62.5 \text{ U/kg}$ ,追加 $625 \sim 1250 \text{ U/h}$ ,低分子肝素钙是 $60 \sim 80 \text{ IU/kg}$ 计算,根据患者实际体重计算;以碳酸氢盐为透析液,透析液流量为 $500 \text{ mL/min}$ ,每周透析3次,每次治疗时间为 $4 \text{ h}$ ,每次治疗脱水量控制在 $2000 \sim 4000 \text{ mL}$ 之间,血流量水平控制在 $200 \sim 280 \text{ mL/min}$ , $4 \text{ w}$ 为一个疗程,连续治疗3个疗程。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组血清PTH、CPM各指标水平对比

分别取两组患者透析前后的空腹静脉血 $5 \text{ mL}$

置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以3 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),获得血清,置于-20℃冰箱内冷冻待测。采用免疫化学荧光法对血清PTH水平进行检测,采用西门子ADVIA2400全自动生化分析仪对患者血钙和血磷水平进行检测。

### 1.3.2 两组ALP蛋白表达量对比

分别取两组患者透析前后的空腹静脉血5 mL置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以3 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),获得血清,置于-20℃冰箱内冷冻待测。采用酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)对ALP水平进行检测(试剂盒购自中元公司,按照说明书要求严格进行操作)。

### 1.3.3 两组并发症发生状况对比

主要包括高钾血症、心血管疾病、低血压及失衡综合征等现象,并计算总发生率。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方 $\chi^2$ 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清PTH水平、ALP蛋白表达量比较

治疗前,两组血清PTH水平、ALP蛋白表达量比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血清PTH水平均有所降低,两组ALP蛋白表达量均有所升高,且观察组血清PTH水平明显低于对照组,ALP蛋白表达量明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清PTH水平、ALP蛋白表达量比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum PTH levels and ALP protein expression between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	PTH(ng/L)		ALP(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	579.69±50.38	419.48±20.12 <sup>a</sup>	65.69±20.38	82.48±27.12 <sup>a</sup>
观察组	64	587.16±51.04	325.81±19.53 <sup>a</sup>	66.16±21.04	105.81±29.64 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.758	24.320	0.117	4.228
$P$ 值		0.450	<0.001	0.907	<0.001

注:同组间治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组CPM各指标水平比较

治疗前,两组血钙、血磷水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血钙、血磷水平

相比治疗前均有所升高,且观察组血钙、血磷水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组血钙、血磷水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum calcium and phosphorus levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	血钙(mmol/L)		血磷(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	1.62±0.68	2.45±1.12 <sup>a</sup>	2.82±1.24	1.53±0.64 <sup>a</sup>
观察组	64	1.57±0.55	3.11±1.23 <sup>a</sup>	2.65±1.22	1.96±0.40 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.416	2.888	0.711	4.148
$P$ 值		0.678	0.005	0.478	<0.001

注:同组间治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组并发症发生情况比较

观察组治疗后并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组并发症发生情况比较 $[n(\%)]$

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

组别	n	高钾血症	心血管疾病	失衡综合征	低血压	总发生率
对照组	58	8(13.79)	9(15.52)	6(10.34)	2(3.45)	25(43.10)
观察组	64	3(4.69)	4(6.25)	2(3.13)	7(10.94)	16(25.00)
$\chi^2$ 值						4.469
$P$ 值						0.035

## 3 讨论

CRF具有进行性、不可逆性等特点,其发病率逐年升高,容易引发心血管疾病,造成死亡<sup>[8]</sup>。近年来,HD在CRF的治疗中取得了良好的应用,高通透析有取代低通透析的趋势,故本研究对其进行深入研究,观察高、低通量HD对患者的影响。

PTH是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素,其主要功能是使破骨细胞活性和数目增加,抑制肾小管对磷的吸收,促进肠钙、磷的吸收,具有升高血钙、降低血磷和酸化血液等作用<sup>[9]</sup>。PTH对肾脏排磷的调节作用较对钙重吸收的调节更明显,它能刺激肾小管上皮细胞产生环腺苷酸(cAMP),增加钙重吸收,抑制磷重吸收,因此PTH增加时可引发高血钙与低血磷,有效维持血钙水平机制<sup>[10]</sup>。有研究表明,过高的PTH在体内蓄积会对机体产生毒性作用;控制和稳定体内的PTH水平,维持体内CPM的平衡,可改善患者生活质量,提高预后水平,因此对PTH水平的临床

检测有重要的指导意义<sup>[11]</sup>。ALP能催化核酸分子脱掉5'磷酸基团,从而使DNA或RNA片段的5'-P末端转换成5'-OH末端<sup>[12]</sup>。

本次研究将低通量HD治疗方法和高通量HD治疗方法对CRF患者PTH、ALP及CPM的影响进行了对比分析,结果显示,治疗后,两组血清PTH水平均有所降低,两组ALP蛋白表达量均有所升高,且观察组血清PTH水平明显低于对照组,ALP蛋白表达量明显高于对照组;观察组血钙、血磷水平高于对照组,且并发症总发生率低于对照组,该结果与上述结论观点一致。提示采取高通量HD的临床效果相较于低通量HD更好,原因可能为透析液总钙离子浓度相对较平稳,能有效增强骨细胞活性,从而释放骨钙;同时,联合使用维生素D以及磷结合剂,能够改善机体血磷、血钙水平,进而优化骨代谢相关指标,且减少并发症发生。CPM是钙和磷在食物中被机体所摄取,然后在体内进行合成和分解,以及最后被排出的全部过程<sup>[13]</sup>。国内有专家提出,HD目前在我国临床上是最普遍的肾脏代替治疗方法,CRF患者常存在CPM紊乱现象,由于HD对血磷、免疫反应性甲状旁腺激素的清除作用弱,导致在HD中CPM紊乱就会更加显著,使得钙和磷在局部和循环中的浓度超过磷酸盐的溶解度乘积,进而引起心血管系统功能受损,大动脉、冠状动脉发生钙化<sup>[14]</sup>。国内有专家提出,目前临床治疗终末期肾病患者主要采用维持性HD治疗方法,以延长患者生存时间,但传统HD治疗中使用的透析器通透量低、膜孔径小,只能有效清除部分小分子有毒物质,很难清除大分子毒素物质,容易导致血液中大分子毒素累积,增加并发症发生风险;而高通量HD具有较高的超滤系数,可促使机体血流量增加,对PTH等中大分子溶质也有一定的清除作用,能有效避免毒素蓄积,降低HD并发症发生风险<sup>[15]</sup>。有研究表明,高通量HD能更好地改善CRF患者CPM紊乱这一现象<sup>[16]</sup>。

综上所述,相比较低通量HD,高通量HD治疗CRF患者的临床疗效更显著,可有效改善患者肾脏功能,排除体内毒素,提高患者生活质量,降低并发症发生率,值得临床推广和应用。

## 参考文献

[1] Oweis AO, Al-Qarqaz F, Bodoor K, et al. Elevated interleu-

kin 31 serum levels in hemodialysis patients are associated with uremic pruritus[J]. *Cytokine*, 2021, 138:1553-69.

- [2] Saito A, Suzuki I, Chung TG, et al. Separation of an inhibitor of erythropoiesis in "middle molecules" from hemodialysate from patients with chronic renal failure[J]. *Clin Chem*, 1986, 32(10):1938-1941.
- [3] 徐可,刘敏,郭利芹,等. Kt/V、CRP/ALB、UA与腹膜透析钙磷代谢紊乱关系及预测颈动脉硬化价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6):1006-1009+1014.
- [4] Kishore BK, Gejyo F, Arakawa M. Altered glycosylation and sialylation of serum proteins and lipid bound sialic acids in chronic renal failure[J]. *Postgrad Med J*, 1983, 59(695):551-555.
- [5] Saar-Kovrov V, Zidek W, Orth-Alampour S, et al. Reduction of protein-bound uraemic toxins in plasma of chronic renal failure patients: A systematic review[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3):499-526.
- [6] Kovarik JJ, Morisawa N, Wild J, et al. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 232(1):e13629.
- [7] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. *河北中医*, 2016, 38(2):313-317.
- [8] 张艳,王凤梅,张蕾. 探讨慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子-23水平变化及其与左心室肥厚的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(8):589-590.
- [9] 谭红金,葛亮,刘娜利,等. 血液透析联合低频率血液灌流治疗慢性肾脏病患者矿物质及骨代谢异常[J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(1):81-84.
- [10] 龚豪,黄丽,张庆红,等. 高通量血液透析和血液透析滤过对慢性肾功能衰竭患者临床疗效、肾功能及毒素清除率的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(8):62-65.
- [11] 黄程,黄卫民,邵云侠,等. 血液灌流联合血液透析疗法对肾衰竭伴钙磷代谢异常患者血清PTH水平变化及临床效果研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(3):245-247.
- [12] 何舒宁,郝丽,张森. 慢性肾脏病患者骨密度与骨代谢生化指标的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(12):1755-1759.
- [13] 庄伟,赵娜. 高通量血液透析与血液滤过治疗对肾功能衰竭患者临床疗效的对比研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(17):1830-1832.
- [14] 刘慧敏,李长红,刘欣媛,等. 骨特异性碱性磷酸酶在慢性肾脏病患者中的水平及与钙磷代谢的相关性分析[J]. *广东化工*, 2021, 48(4):109-110.
- [15] 刘智美,王娅敏,李文巧,等. 血液透析联合HP治疗对慢性肾衰竭患者的临床疗效及对炎症因子和钙磷代谢的影响[J]. *西部医学*, 2021, 33(9):1364-1368.
- [16] 陆宜莲,刘萌萌,皇甫珍慧,等. 高通量血液透析治疗对慢性肾功能衰竭患者钙磷代谢及近期预后的影响[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(6):64-68.

# PCT、CHE 及 CRP 与急性有机磷中毒患者呼吸衰竭的关系

张清学\* 胡自廷 张蕊蕊

**[摘要]** **目的** 分析降钙素原(PCT)、血清胆碱酯酶(CHE)及C-反应蛋白(CRP)与急性有机磷中毒(AOPP)患者呼吸衰竭的关系。**方法** 选取太和县人民医院2018年7月至2022年4月收治的AOPP患者102例,根据有无呼吸衰竭发生分为无呼衰组33例(无呼吸衰竭)和呼衰组69例(呼吸衰竭)。分析两组入院即刻、治疗后1 d、治疗后3 d PCT、CHE及CRP水平,对比不同中毒程度AOPP的PCT、CHE及CRP水平及呼吸衰竭发生率。**结果** 两组在入院即刻、治疗后1 d、治疗后3 d PCT水平呈上升,且呼衰组在各时间段PCT均高于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组在入院即刻、治疗后1 d、治疗后3 d CHE水平呈上升,且呼衰组在各时间段CHE均低于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组在入院即刻、治疗后1 d、治疗后3 d CRP水平呈上升,且呼衰组各时间段CRP水平高于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。轻度中毒AOPP患者32例,中度中毒AOPP患者14例,重度中毒AOPP患者56例。AOPP患者PCT、CHE及CRP水平及呼吸衰竭发生率:重度>轻度>中度,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** PCT、CHE及CRP与急性有机磷中毒患者呼吸衰竭存在密切联系,对其后续治疗和预后有一定指导意义。

**[关键词]** PCT; CHE; CRP; 急性有机磷中毒; 呼吸衰竭

## Relationship between PCT, CHE and CRP and respiratory failure in patients with acute organophosphorus poisoning

ZHANG Qingxue\*, HU Ziting, ZHANG Ruirui

(Department of Emergency Medicine, Taihe County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between procalcitonin (PCT), serum cholinesterase (CHE) and C-reactive protein (CRP) and respiratory failure in patients with acute organophosphorus poisoning (AOPP). **Methods** 102 patients with AOPP who were admitted to our hospital from July 2018 to April 2022 were selected, and according to the occurrence of failure, they were divided into the non-respiratory failure group of 33 cases (without respiratory failure) and the respiratory failure group of 69 cases (respiratory failure). The levels of PCT, CHE and CRP in different time periods of the two groups were analyzed, and the levels of PCT, CHE and CRP of AOPP with different degrees of poisoning and the incidence of respiratory failure were compared. **Results** The levels of PCT in the two groups after admission, 1 d after treatment, and 3 d after treatment increased immediately, and the PCT in the respiratory failure group was higher than that in the non-respiratory failure group at each time period ( $P<0.05$ ). The levels of CHE in the two groups after admission, 1 d after treatment, and 3 d after treatment increased immediately, and the CHE in the respiratory failure group was lower than that in the non-respiratory failure group at each time period ( $P<0.05$ ). The CRP levels in the two groups increased immediately after admission, 1 day after treatment and 3 days after treatment, and the CRP levels in the respiratory failure group were higher than those in the non-respiratory failure group at all time points, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There were 32 patients with mild poisoning AOPP, 14 patients with moderate poisoning AOPP, and 56 patients with severe poisoning AOPP. The levels of PCT, CHE and

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1808085MH251)

作者单位:太和县人民医院急诊医学科,安徽,阜阳 236600

\*通信作者:张清学, E-mail: Zqx197421092@163.com

CRP and the incidence of respiratory failure in AOPP patients were severe > mild > moderate, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** PCT, CHE and CRP are closely related to respiratory failure in patients with acute organophosphorus poisoning, which have certain guiding significance for their follow-up treatment and prognosis.

[KEY WORDS] PCT; CHE; CRP; Acute organophosphate poisoning; Respiratory failure

我国作为农业大国,农药使用率较高,其中有有机磷农药是目前使用最广、品种最多的一种农药<sup>[1]</sup>。近年来急性有机磷中毒(Acute organophosphorus poisoning, AOPP)发生率逐年递增,据流行病学统计,AOPP占中毒总人数73%,死亡率约22.3%,每年造成25~37万人死亡<sup>[2]</sup>。AOPP主要临床表现为头痛、头晕、言语不清等,严重者可损害心脏功能及出现呼吸衰竭。其中呼吸衰竭是AOPP死亡的主要原因,故及时诊断AOPP是否出现呼吸衰竭对该病治疗和预后具有重要意义。AOPP可影响乙酰胆碱酯酶,使血清胆碱酯酶(Serum cholinesterase, CHE)老化,造成乙酰胆碱在体内过量蓄积,从而出现中毒现象,故CHE是目前临床主要评估AOPP的实验室指标<sup>[3]</sup>。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是一种蛋白质,当机体发生严重感染及多脏器功能衰竭,PCT水平可出现升高。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,重症颅脑损伤中存在应激性白细胞上升、中枢性高热等现象,临床中常用CRP评估其是否存在急性呼吸衰竭<sup>[4]</sup>。本文旨在分析PCT、CHE及CRP与急性有机磷中毒患者呼吸衰竭的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取太和县人民医院2018年7月至2022年4月收治AOPP患者102例,根据有无呼吸衰竭发生分为无呼衰组33例(无呼吸衰竭)和呼衰组69例(呼吸衰竭)<sup>[5]</sup>。无呼衰组男17例,女16例,年龄26~74岁,平均年龄(65.18±6.29)岁;呼衰组男38

例,女31例,年龄26~75岁,平均年龄(66.24±6.38)岁。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

纳入标准:①符合AOPP诊断标准<sup>[6]</sup>;②均出现胆碱能神经兴奋症状和体征;③既往无糖尿病、胆道、胰腺及腮腺疾病史;④临床资料完整。排除标准:①存在血液系统或免疫系统疾病者;②合并其它药物中毒者,如鼠药、除草剂等;③认知功能缺乏,无法正常交流者;④合并其他肿瘤者。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

首先给予反复洗胃,氯磷定或碘解磷定治疗,阿托品、长托宁应用,并于0.5~1 h迅速达阿托品化,同时给予导泻治疗,密切观察患者呼吸状态,监测血气分析,若符合呼吸衰竭诊断标准患者立即行经口气管插管,呼吸机辅助呼吸,缓解其呼吸困难,并采用预防感染、营养支持、脱水等处理。

#### 1.2.2 PCT、CHE及CRP检测

研究对象分别于入院即刻、治疗后1 d、治疗后3 d抽取静脉血5 mL,应用离心机离心15 min(转速3 000 r/min,离心半径10 cm),采集上清液,放置冰箱冷藏,待检测PCT、CHE及CRP。PCT水平检测:采用PCT试剂盒(厂家为上海钰博生物科技有限公司),运用酶联免疫吸附法进行检测。ChE水平检测:采用ChE试剂盒(厂家为北京华宇亿康生物工程技术有限公司),运用速率法进行检测。CRP水平检测:采用CRP试剂盒(厂家为上海科艾博生物公司),运用免疫比浊法进行检测。均按说明书严格进行操作。

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

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

组别	n	性别		年龄(岁)	有机磷种类					
		男	女		乐果	敌敌畏	异硫磷	幸硫磷	氧乐果	其他
无呼衰组	33	17(51.51)	16(48.49)	65.18±6.29	2(6.06)	15(45.45)	1(3.03)	1(3.03)	6(18.18)	8(24.24)
呼衰组	69	38(55.07)	31(44.93)	66.24±6.38	7(14.14)	32(46.38)	2(2.90)	2(2.90)	13(18.84)	13(18.84)
t/ $\chi^2$ 值		0.113		0.788	0.462	0.007	0.001	0.001	0.006	0.398
P值		0.735		0.423	0.496	0.930	0.970	0.970	0.936	0.527

### 1.3 观察指标

①对比两组不同时间段 PCT、CHE 及 CRP 水平。②对比不同中毒程度 AOPP 的 PCT、CHE 及 CRP 水平及呼吸衰竭发生率:参考文献<sup>[7]</sup>;轻度中毒:以非特异性症状和轻度毒蕈碱样症状为主,具有头晕、恶心呕吐、无力、精神萎靡等症状,瞳孔缩小或不缩小;中度中毒:具有毒蕈碱样症状和烟碱样症状;重度中毒:具有轻中度中毒症状,且存在中枢神经系统和呼吸循环衰竭现象。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,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,并采用  $\chi^2$  检验;并采用多元 Logistic 回归分析 PCT、CHE 及 CRP 与 AOPP 呼吸衰竭的关系,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组不同时间段 PCT 水平比较

两组在入院即刻、治疗后 1 d、治疗后 3 d PCT 水平呈上升,且呼衰组在各时间段 PCT 均高于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组不同时间段 PCT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)  
Table 2 Comparison of PCT levels between the two groups at different time periods ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	<i>n</i>	入院即刻	治疗后 1 d	治疗后 3 d
无呼衰组	33	53.26±3.83	62.07±4.69 <sup>a</sup>	65.76±5.42 <sup>ab</sup>
呼衰组	69	71.58±7.02	86.25±10.53 <sup>a</sup>	94.05±12.74 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		14.003	12.582	12.213
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组入院即刻比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗后 1 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组不同时间段 CHE 水平比较

两组在入院即刻、治疗后 1 d、治疗后 3 d CHE 水平呈上升,且呼衰组在各时间段 CHE 均低于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组不同时间段 CHE 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)  
Table 3 Comparison of CHE levels between the two groups at different time periods ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)

组别	<i>n</i>	入院即刻	治疗后 1 d	治疗后 3 d
无呼衰组	33	964.73±5.86	1602.52±102.71 <sup>a</sup>	2862.57±305.86 <sup>ab</sup>
呼衰组	69	273.05±30.74	378.46±59.25 <sup>a</sup>	803.47±100.58 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		127.833	118.098	50.704
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组入院即刻比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗后 1 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组不同时间段 CRP 水平比较

两组在入院即刻、治疗后 1 d、治疗后 3 d CRP 水平呈上升,且呼衰组各时间段 CRP 水平高于无呼衰组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组不同时间段 CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)  
Table 4 Comparison of CRP levels between the two groups at different time periods ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	<i>n</i>	入院即刻	治疗后 1 d	治疗后 3 d
无呼衰组	33	0.43±0.11	0.55±0.13	0.59±0.18
呼衰组	69	0.75±0.18	1.42±0.53 <sup>a</sup>	2.68±0.99 <sup>ab</sup>
<i>t</i> 值		9.393	9.274	12.002
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组入院即刻比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗后 1 d 比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 不同中毒程度 AOPP 的 PCT、CHE 及 CRP 水平及呼吸衰竭发生率

轻度中毒 AOPP 患者 32 例,中度中毒 AOPP 患者 14 例,重度中毒 AOPP 患者 56 例。AOPP 患者 PCT、CHE 及 CRP 水平及呼吸衰竭发生率:重度>轻度>中度,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 不同中毒程度 AOPP 的 PCT、CHE 及 CRP 水平及呼吸衰竭发生率比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , *n*(%)]

Table 5 Comparison of PCT, CHE and CRP levels and incidence of respiratory failure in AOPP with different poisoning degrees [ $(\bar{x} \pm s)$ , *n*(%)]

中毒程度	<i>n</i>	PCT(ng/L)	CHE(U/L)	CRP(mg/L)	呼吸衰竭发生率(%)
轻度	56	31.40±20.25	308.44±53.76	0.40±0.26	7(10.14)
中度	32	68.29±23.47 <sup>a</sup>	504.10±62.74 <sup>a</sup>	0.91±0.35 <sup>a</sup>	8(11.59) <sup>a</sup>
重度	14	196.63±28.17 <sup>ab</sup>	1233.76±137.44 <sup>ab</sup>	1.03±0.49 <sup>ab</sup>	54(78.26) <sup>ab</sup>
<i>F</i> / $\chi^2$ 值		303.36	901.74	35.76	44.636
<i>P</i> 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

呼吸衰竭作为引发 AOPP 抢救失败的主要原因,其作用机制在于有机磷农药通过抑制体内的 CHE 活性,使其失去分解乙酰胆碱能力,引起体内生理效应部位的乙酰胆碱大量蓄积,使胆碱能神经先兴奋后衰竭<sup>[8]</sup>。

CHE 是一种水解酶,它的作用是水解乙酰胆碱,乙酰胆碱是胆碱能神经末梢释放的一种神经介质,当神经末梢受刺激引起兴奋时,释放乙酰胆碱,与胆碱能受体结合,发挥神经-肌肉的兴奋传递作用,之后乙酰胆碱即被胆碱酯酶水解而失去作用<sup>[9]</sup>。因此,有部分研究认为 CHE 是目前临床已知有机磷中度严重程度的诊断标准,原因在于有

机磷农药进入体内后,血液中真、假CHE可以高亲和力与其结合,将其代谢,阻止游离农药进入目标部位(脑、肌肉等)产生毒性作用,故CHE可屏蔽血液中的有机磷农药<sup>[10]</sup>。但亦有部分学者认为CHE不能完全反映中毒程度,在治疗过程中不能体现临床疗效是否改善<sup>[11]</sup>。本次研究显示两组在入院即刻、治疗后1d、治疗后3dCHE水平呈上升,且呼衰组在各时间段CHE均低于无呼衰组,说明CHE水平变化与呼吸衰竭发生具有一定联系,CHE下降可导致呼吸衰竭发生;而未呼衰组CHE水平高于呼衰组的原因在于其中毒程度较浅,CHE活性易快速得到恢复。PCT由蛋白质组成,主要由甲状腺C细胞分泌,在人体内其浓度较低,但当严重细菌、真菌、寄生虫感染及脓毒症和多脏器功能衰竭时其浓度升高<sup>[12]</sup>。在临床中PCT对于诊断和监测细菌炎症性疾病感染具有一定价值,其可反映全身炎症反应的活跃程度,同时其水平可随着感染严重程度而发生一定改变<sup>[13]</sup>。曾有研究表明PCT对感染监测具有高灵敏性和特异性,对于AOPP呼吸衰竭预测亦具有重要意义。CRP是一种环状五聚体蛋白,其中白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)是CRP合成的主要刺激因子,CRP在mRNA水平时还受到白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、皮质激素等影响<sup>[14]</sup>。CRP与补体Clq及FcTR的相互作用使其表现出很多生物活性,包括宿主对感染的防御反应、对炎症反应的吞噬作用和调节作用等,同时CRP为非特异性免疫应答成分,在增强吞噬细胞的吞噬功能及激活补体方面,可有效清除凋亡、坏死的组织,对机体天然免疫过程具有重要作用<sup>[15]</sup>。因此,诸多学者基于此结论认为CRP可监测不同炎症状态,且对炎症治疗效果有重要价值<sup>[16]</sup>。近年来,有学者发现CRP值越高,机体炎症反应越重,并发症越多<sup>[17]</sup>。AOPP患者超早期并未合并感染,但由于洗胃、误吸等操作可造成吸入性肺炎,同时AOPP患者的呼吸衰竭需要进行气管插管,呼吸机辅助等处理,易增加感染率。本次研究显示两组在入院即刻、治疗后1d、治疗后3dPCT水平呈上升,且呼衰组在各时间段PCT均高于无呼衰组,两组在入院即刻、治疗后1d、治疗后3dCRP水平呈上升,且呼衰组各时间段CRP水平高于无呼衰组,说明入院即刻检测急性有机磷中毒患者血清PCT、CRP水平能及时诊断出呼吸衰竭,PCT、CRP与AOPP呼吸衰竭具有一定联系。

综上,PCT、CHE及CRP与急性有机磷中毒患

者呼吸衰竭存在密切联系,对其后续治疗和预后有一定指导意义。

## 参考文献

- [1] 王琳,张昊.急性有机磷农药中毒致呼吸衰竭患者的临床急诊救治研究[J].山西医药杂志,2020,49(21):2935-2937.
- [2] 陈红纲,杨蓉佳,李佩鸿,等.外周血NRL联合降钙素原检测对急性百草枯中毒患者早期预后评估的价值[J].中国急救医学,2018,38(9):790-794.
- [3] 冶秀花.TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-18在心肌梗死合并急性呼吸衰竭患者血清中的表达及意义[J].河北医药,2019,41(21):3305-3308.
- [4] 阿选德.慢性阻塞性肺疾病伴慢性呼吸衰竭病人血浆NO、HCY、bFGF水平的变化研究[J].内蒙古医科大学学报,2019,41(1):71-73+77.
- [5] 连晓峰,夏永华,许志强,等.呼吸衰竭患者不同预后评分的比较[J].中国医学创新,2014,11(12):4-6+7.
- [6] 石汉文,宫玉,崔晓磊.急性有机磷中毒治疗的研究进展[J].中华急诊医学杂志,2011,20(11):1125-1127.
- [7] 李锋,薛华,翟梅.急性有机磷农药中毒血清KL-6、TGF- $\beta$ 水平与呼吸衰竭及预后的相关性[J].解放军医药杂志,2022,34(4):43-46.
- [8] 柯伟光,陈振荣,潘有军,等.血液灌流联合阿托品治疗有机磷中毒呼吸衰竭疗效及对患者肾功能、中性粒细胞/淋巴细胞比值的影响[J].临床肾脏病杂志,2020,20(8):675-679.
- [9] Afeyan N, Langer R. Developing a Coronavirus Vaccine: A ChE Race[J]. Chem Eng Prog, 2020,116(7):4-5.
- [10] 王蕊,李秋云,刘宁.miR-21-5p在急性有机磷农药中毒患者血清中的表达意义及与CK-MB、AMS水平的相关性分析[J].毒理学杂志,2021,35(1):40-43+50.
- [11] 田应海,陈秋霞,邓小莹,等.急性有机磷中毒患者预后影响因素分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(1):58-60.
- [12] 刘京鹤,常宇飞,王建愉,等.COPD合并呼吸衰竭患者血清胆碱酯酶、前白蛋白水平及与预后的关系[J].医学研究杂志,2019,48(8):158-161.
- [13] 马丽,王学莉.长托宁、血必净联合血液灌流对急性重度有机磷中毒患者血清炎症因子及心肌酶的影响[J].海南医学院学报,2019,25(4):297-301.
- [14] Gao EX, Zhang C, Wang JP. Effects of budesonide combined with noninvasive ventilation on PCT, sTREM-1, chest lung compliance, humoral immune function and quality of life in patients with AECOPD complicated with type II respiration[J]. Open Medicine, 2019,14(1):271-278.
- [15] 张娜,许铁.炎症指标(NC、NLR)及APACHE II评分与急性有机磷中毒严重程度的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2019,14(3):218-221.
- [16] 张雷.早期不同呼吸支持模式对有机磷中毒合并呼吸衰竭病人心肺功能和炎症因子水平的影响[J].内蒙古医科大学学报,2020,42(6):614-616+620.
- [17] 崔文华,韩翡,宋林超,等.P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>(2)对急性有机磷中毒患者预后的预测价值研究[J].临床急诊杂志,2021,22(10):663-666.



## 硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液治疗 AHF 的临床疗效

吴玉珍\* 康孟杰 邢文珂

**【摘要】目的** 分析硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液治疗急性心力衰竭(AHF)的临床疗效。**方法** 选取2018年1月至2021年8月于首都医科大学附属北京世纪坛医院治疗的138例AHF患者,根据治疗药物的不同分为研究组( $n=73$ ,硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液)和对照组( $n=65$ ,硝酸异山梨酯)。对比两组血流动力学、心功能、炎性介质以及不良反应。**结果** 治疗后两组患者CVP、PVR、MPAP均出现下降,其中以研究组变化更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组患者LVEDD、LVESD均出现下降,而LVEF出现上升,其中以研究组变化更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP水平均出现下降,其中以研究组变化更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组不良反应发生率为19.18%,稍高于对照组的12.31%,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 硝酸异山梨酯联合丹参酮可有效改善AHF患者血流动力学、心功能、炎性因子,且安全性较高,临床可考虑将其推广应用。

**【关键词】** 硝酸异山梨酯;丹参酮注射液;急性心力衰竭;血流动力学;心功能

### Clinical observation of isosorbide nitrate combined with tanshinone injection in the treatment of AHF

WU Yuzhen\*, KANG Mengjie, XING Wenke

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

**【ABSTRACT】Objective** To analyze the clinical efficacy of isosorbide nitrate combined with tanshinone injection in the treatment of acute heart failure (AHF). **Methods** 138 patients with AHF treated in Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2018 to August 2021 were selected, and according to different treatment drugs, they were divided into the study group ( $n=73$ , isosorbide nitrate combined with tanshinone injection) and the control group ( $n=65$ , isosorbide nitrate). Hemodynamics, cardiac function, inflammatory mediators, and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the CVP, PVR and MPAP in the two groups decreased, and the change was more obvious in the study group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, LVEDD and LVESD decreased in the two groups, while LVEF increased, and the change was more obvious in the study group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP in the two groups were decreased, and the changes in the study group were more obvious, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the study group was 19.18%, slightly higher than 12.31% in the control group, but there was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Isosorbide nitrate combined with tanshinone can effectively improve hemodynamics, cardiac function, and inflammatory factors in patients with AHF, and has high safety. It can be considered for clinical application.

**【KEY WORDS】** Isosorbide nitrate; Tanshinone injection; Acute heart failure; Hemodynamics; Cardiac function

基金项目:北京市自然科学基金(7162025)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊门诊,北京 100038

\*通信作者:吴玉珍, E-mail: wuyuzhen@bjsjth.cn

急性心力衰竭(Acute heart failure, AHF)属于心脑血管疾病,受急性心脏负荷加重与心肌损害的影响,AHF能够导致急性肺循环压力升高、心排量骤降、周围循环阻力增加,造成肺循环充血而引起急性肺水肿与肺淤血,并可以伴发器官、组织灌注不足与心源性休克综合征<sup>[1]</sup>。医学上认为,AHF也是众多心血管疾病发展的最终归宿,具有高发病率、高病死率、预后不佳的特点,据统计其发病率正在不断上升<sup>[2]</sup>。早期临床使用 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素II受体拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂治疗心力衰竭取得了一定的效果,但仍有部分患者效果不佳<sup>[3]</sup>。单硝酸异山梨酯缓释片、丹参酮注射液是治疗心脑血管疾病常用药物<sup>[4]</sup>。对此,本研究对硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液治疗对AHF患者的影响进行研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年8月于首都医科大学附属北京世纪坛医院治疗的138例AHF患者,根据治疗药物的不同分为研究组( $n=73$ ,硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液)和对照组( $n=65$ ,硝酸异山梨酯)。其中研究组男39例,女性34例;年龄43~78岁,平均年龄( $63.94\pm 4.56$ )岁。美国纽约心脏病学会心功能分级标准(New York Heart Association, NYHA)<sup>[5]</sup>分级:II级26例、III级30例、IV级17例。对照组男36例,女29例;年龄45~80岁,平均年龄( $64.18\pm 4.36$ )岁;NYHA分级:II级22例、III级28例、IV级15例。纳入指标:符合AHF诊断标准<sup>[6]</sup>;在本院治疗且临床资料完整者;无手术相关禁忌症。排除标准:对本次治疗药物过敏者;合并其他恶性肿瘤或其他脏器衰竭者;有精神障碍,无法配合治疗的患者。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

两组患者入院后均给予常规治疗,包括卧床休息、戒烟酒、纠正电解质紊乱、控制感染等,同时给予吸氧、 $\beta$ -受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂等常规药物治疗。

对照组口服单硝酸异山梨酯(生产厂家:鲁南贝特制药有限公司;批准文号:国药准字H20052095;规格:20 mg)进行治疗。用法:40 mg/次,1次/d。研究组在对照组基础上联合丹参酮注射液(生产厂家:

上海上药第一生化药业有限公司;批准文号:国药准字H31022558;规格:2 mL:10 mg)进行治疗。用法:取60 mg丹参酮注射液与250 mL 0.9氯化钠注射液混合稀释静脉滴注,1次/d。两组均连续治疗2周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血流动力学

两组患者均在治疗前及治疗2周后经右颈内静脉置入漂浮导管及压力传感器、鞘管等,使用床旁监护仪监测患者血流动力学指标,包括中心静脉压(Central venous pressure, CVP)、肺循环阻力(Pulmonary circulation resistance, PVR)、平均肺动脉压(Mean pulmonary arterial pressure, MPAP)。

#### 1.3.2 心功能

两组患者均在治疗前及治疗2周后采用超声经颅多普勒血流分析仪(深圳市德力凯电子有限公司)检测患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end systolic dimension, LVESD)。

#### 1.3.3 炎症因子

两组患者均在治疗前及治疗2周后收集所有参与研究者早晨空腹静脉血5 mL,静置30 min后,使用离心机(离心半径10.0 cm)3 000 r/min分离血清,10 min后取出低温保存。使用酶联免疫吸附法(Enzyme Linked Immune Sorbent Assay, ELISA)检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(highsensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。试剂盒购自上海研域有限公司,严格按照使用说明书进行操作检测。

#### 1.3.4 不良反应

比较两组患者治疗期间头晕、心悸、皮疹等不良反应的发生情况。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )描述,两组间比较采用 $t$ 检验;计数资料采用通过 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血流动力学比较

治疗前两组CVP、PVR、MPAP比较差异无统

计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者CVP、PVR、MPAP均出现下降,其中以研究组变化更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

## 2.2 两组心功能指标比较

治疗前两组LVEDD、LVESD、LVEF比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者LVEDD、LVESD均出现下降,而LVEF出现上升,其中以研究组变化更为明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

## 2.3 两组炎症因子比较

治疗前两组TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP水平均出现下降,其中以研究组变化更为明显,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

## 2.4 两组不良反应比较

研究组不良反应发生率为19.18%,稍高于对照组的12.31%,但两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表4。

表1 两组治疗前后血流动力学比较( $\bar{x}\pm s$ )

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

组别	n	CVP(mmHg)		PVR(dyne·s·cm <sup>-5</sup> )		MPAP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	73	13.72±2.06	8.49±1.68 <sup>a</sup>	220.36±22.95	170.62±19.52 <sup>a</sup>	35.12±2.48	23.14±2.14 <sup>a</sup>
对照组	65	14.02±1.87	10.68±1.57 <sup>a</sup>	219.58±23.14	191.06±18.42 <sup>a</sup>	34.93±2.67	25.98±2.46 <sup>a</sup>
t值		0.892	7.882	0.199	6.305	0.433	7.253
P值		0.374	0.000	0.843	0.000	0.666	0.000

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组治疗前后心功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

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

组别	n	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	73	31.51±3.04	38.16±2.98 <sup>a</sup>	63.95±3.58	55.35±2.41 <sup>a</sup>	51.04±3.07	42.65±2.51 <sup>a</sup>
对照组	65	30.94±2.84	35.17±2.67 <sup>a</sup>	64.24±3.76	59.16±3.04 <sup>a</sup>	50.86±3.58	45.68±2.84 <sup>a</sup>
t值		1.134	6.177	0.464	8.200	0.318	6.653
P值		0.259	0.000	0.644	0.000	0.751	0.000

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表3 两组治疗前后炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

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

组别	n	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)		IL-6(ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	73	69.15±5.41	33.65±4.58 <sup>a</sup>	31.15±2.56	17.59±3.25 <sup>a</sup>	14.05±4.26	3.54±1.12 <sup>a</sup>
对照组	65	68.95±5.38	50.31±3.96 <sup>a</sup>	30.95±2.91	24.68±3.57 <sup>a</sup>	13.98±4.29	5.49±1.31 <sup>a</sup>
t值		0.217	22.722	0.430	12.212	0.096	9.426
P值		0.828	0.000	0.668	0.000	0.924	0.000

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

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

组别	n	头晕	心悸	皮疹	其他	总发生率
研究组	73	5(6.85)	3(4.11)	4(5.48)	2(2.74)	14(19.18)
对照组	65	2(3.08)	1(1.54)	3(4.62)	2(3.08)	8(12.31)
$\chi^2$ 值						1.211
P值						0.271

## 3 讨论

AHF是一种临床综合征,临床表现为疲劳乏

力、呼吸困难、急性肺水肿、咯痰或咯血等症状<sup>[6]</sup>。目前,醛固酮受体拮抗剂、 $\beta$ -受体阻滞剂等药物已用于心力衰竭治疗,临床研究表明上述药物可降低死亡率、改善预后,但仍有部分患者存在治疗后临床症状没有明显改善,甚至恶化<sup>[6]</sup>。

单硝酸异山梨酯缓释片属长效硝酸酯类药物,是一种血管扩张剂,其作用机制是通过亚硝基团直接扩张血管,放松动静脉平滑肌,扩张外周静脉,减少血液回流心脏,从而减低右心房压力、减低心室前负荷及室壁张力,并最终增加心输出量,

从而达到临床治疗的效果<sup>[7]</sup>。现代药理研究表明,丹参酮是丹参的主要脂溶性成分之一,其活性作用可以加速体内的新陈代谢和各种生化反应<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组血流动力学下降更为明显,与既往研究结果相似<sup>[9]</sup>。分析原因为:单硝酸异山梨酯是一种温和的动脉扩张剂和强大的静脉扩张剂,它能有效地降低心室充盈压力,减少心肌耗氧量和心室壁应力,并通过抑制血小板聚集,降低血液粘度,改善患者血流动力学<sup>[10]</sup>。丹参酮具有钙通道阻滞剂样作用,如改善冠状动脉血液循环、抗心律失常、减少心肌梗塞面积、抗急性缺血缺氧、抗血栓形成和改善平滑肌状态<sup>[11]</sup>。故单硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液联合使用能更好地提高 AHF 患者血流动力学改善程度<sup>[12]</sup>。另一方面,本组数据分析得:治疗后研究组患者心功能改善更为明显,与既往文献报道<sup>[13]</sup>类似,提示单硝酸异山梨酯与丹参酮注射液两者联合使用在改善 AHF 患者心功能上优势更佳。究其原因:单硝酸异山梨酯可通过扩张肺血管来缓解肺部充血,改善肺毛细血管压力,进一步扩张外周小动脉,降低全身阻力,纠正心力衰竭的状态,改善心功能<sup>[14]</sup>。而丹参酮具有扩张冠状动脉及其分支的功能,可改善心肌的供血,进而改善心功能<sup>[15]</sup>。炎症介质水平的高低与心力衰竭的发生、病情进展具有密切联系,TNF- $\alpha$  是一种促炎因子,能促进炎症细胞的活化和聚集。IL-6、hs-CRP 可有效促进心肌细胞表达粘附,其水平升高可加重心肌细胞损伤<sup>[16]</sup>。本研究患者经硝酸异山梨酯联合丹参酮治疗后,研究组 TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP 水平下降最为明显,说明硝酸异山梨酯联合丹参酮治疗可有效地促进细胞因子水平的改善和减少炎症反应。同时本研究针对药物安全性进一步分析得:单硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液与单硝酸异山梨酯单用治疗 AHF 患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示单硝酸异山梨酯联合丹参酮注射液治疗 AHF 具有一定安全性。

综上所述,硝酸异山梨酯联合丹参酮可有效改善 AHF 患者血流动力学、心功能、炎症因子,且安全性较高,临床可考虑将其推广应用。

#### 参考文献

- [1] 秦林燕,陈森.单硝酸异山梨酯注射液联合舒血宁治疗急性心肌梗死合并急性左心衰疗效分析[J].临床和实验医学杂志,2019,18(1):31-36.
- [2] Krittayaphong R, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Sacubitril-Valsartan Compared with Enalapril Treatment in Patients with Acute Decompensated Heart Failure in Thailand [J]. Clin Drug Investig, 2021, 41(10):907-915.
- [3] 尚少红,吕芳.丹参酮注射液联合无创正压通气治疗急性左心衰竭的疗效及对心功能和炎症反应的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1453-1457.
- [4] 刘花利,高翔.单硝酸异山梨酯注射液联合舒血宁治疗急性心肌梗死(AMI)合并急性左心衰患者的效果[J].贵州医药,2021,45(11):1714-1715.
- [5] 陈林.《2016年欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断与治疗指南》射血分数降低型心力衰竭非外科植入装置治疗部分关于心脏再同步治疗的指南解读[J].福建医药杂志,2017,38(S1):26-31.
- [6] 曾胜煌,何长国,王越,等.葛根素注射液联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗慢性充血性心力衰竭患者的疗效及对血浆血浆肾素活性和醛固酮的影响[J].世界中医药,2019,14(7):1809-1812.
- [7] Liu L, Lei H, Hu J, et al. Direct Oral Anticoagulants Combined with Antiplatelet Therapy in the Treatment of Coronary Heart Disease: An Updated Meta-analysis [J]. Drugs, 2021, 81(17):1-14.
- [8] Kobayashi S, Myoren T, Kajii T, et al. Addition of  $\alpha$ 1-Blocker to Milrinone Treatment Improves Cardiac Function in Patients with Acute Heart Failure and Rapid Atrial Fibrillation [J]. Cardiology, 2019, 142(4):1-8.
- [9] Jna B, Pl C, Gba B, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction [J]. Am J Med, 2020, 133(3):370-380.
- [10] 杨俐,黄珍伦,刘勤,等.丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭患者的疗效[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(1):43-45.
- [11] Lian B, Zeng R, Chen Y, et al. Sodium Tanshinone II A sulfonate for acute myocardial infarction: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41(1):26-35.
- [12] 何涛,邓学军,何小君,等.丹参酮 II A 磺酸钠联合瑞舒伐他汀治疗慢性心力衰竭的效果及其对血流动力学和心室重构的影响[J].现代医学,2019,47(5):561-565.
- [13] Blumer V, Greene SJ, Sun J, et al. Haemoconcentration during treatment of acute heart failure with cardiorenal syndrome: from the CARRESS-HF trial [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):662-668.
- [14] Qu W, X Li, Yu Z. The curative effect of carvedilol combined with conventional therapy in treatment of chronic heart failure [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(3):1427-1430.
- [15] 唐雪梅,徐岩鹰,万成涛.丹参酮 II A 磺酸钠注射液联合美托洛尔对老年高血压合并心力衰竭患者的疗效[J].心血管康复医学杂志,2021,30(6):699-703.
- [16] 崔振川,周松,狄宁宁,等.卡维地洛联合丹参酮 II A 磺酸钠对慢性心力衰竭患者心室重构及能量代谢的影响[J].临床内科杂志,2020,37(1):32-35.

## GFR联合血清Cys C、 $\beta_2$ -MG对不同程度肾积水患者的诊断价值

朱黎\* 丁龙辉 施维凤

**[摘要]** 目的 探究肾小球滤过率(GFR)联合血清胱抑素C(Cys C)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)对不同程度肾积水患者的诊断价值。方法 选取2020年1月至2020年11月珠海市中西医结合医院泌尿外科收治的肾积水患者118例为研究对象,根据Arger分级标准分为轻度肾积水组( $n=48$ )、中度肾积水组( $n=37$ )与重度肾积水组( $n=33$ )。采用 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA肾动态显像、ELISA法与全自动生化检测仪检测并对比三组患者GFR、血清Cys C、 $\beta_2$ -MG水平,并绘制ROC曲线分析上述指标单一及联合检测对肾积水患者的诊断价值。结果 三组GFR水平:轻度肾积水组>中度肾积水组>重度肾积水组,Cys C、 $\beta_2$ -MG水平:重度肾积水组>中度肾积水组>轻度肾积水组,差异均具有统计学意义( $F=8.377, 13.301, 354.459, P<0.05$ )。Pearson相关性分析结果显示,血清Cys C、 $\beta_2$ -MG水平与GFR呈负相关( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,GFR、Cys C、 $\beta_2$ -MG三者联合检测时,对肾积水的AUC为0.904,敏感性、特异性分别为91.7%、89.6%,优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 在常规检测GFR的基础上联合检测Cys C、 $\beta_2$ -MG可提高不同程度肾积水诊断的敏感性与准确性,可为肾积水的临床诊疗提供参考依据。

**[关键词]** 肾积水;肾功能;肾小球滤过率;血清胱抑素C; $\beta_2$ 微球蛋白

### Diagnostic value of GFR combined with serum Cys C and $\beta_2$ -MG in patients with different degrees of hydronephrosis

ZHU Li\*, DING Longhui, SHI Weifeng

(Department of Urology, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zhuhai, Guangdong, China, 519020)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the diagnostic value of glomerular filtration rate (GFR) combined with serum cystatin C (Cys C) and  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG) in patients with different degrees of hydronephrosis. **Methods** From January 2020 to November 2020, 118 patients with hydronephrosis who were admitted to the Department of Urology, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital were selected as the research objects. According to the Arger classification, they were divided into the mild hydronephrosis group ( $n=48$ ), the moderate hydronephrosis group ( $n=37$ ) and the severe hydronephrosis group ( $n=33$ ).  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA renal dynamic imaging, ELISA method and automatic biochemical detector were used to detect and compare the levels of GFR, serum Cys C and  $\beta_2$ -MG in three groups of patients and draw ROC curve to analyze the effects of single and combined detection of the above indicators on hydronephrosis diagnostic value. **Results** The results showed that GFR level: mild hydronephrosis group > moderate hydronephrosis group > severe hydronephrosis group; Cys C and  $\beta_2$ -MG levels: severe hydronephrosis group > moderate hydronephrosis group > mild hydronephrosis. In the hydronephrosis group, the difference was statistically significant ( $F=8.377, 13.301, 354.459, P<0.05$ ). The results of Pearson correlation analysis showed that serum Cys C

基金项目:珠海市医学科研项目(ZH3310200031PJL)

作者单位:珠海市中西医结合医院泌尿外科,广东,珠海519020

\*通信作者:朱黎, E-mail:zhulidoctor@126.com

and  $\beta_2$ -MG levels were negatively correlated with GFR ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that when GFR, Cys C, and  $\beta_2$ -MG were combined to detect the three, the AUC for hydronephrosis was 0.904, and the sensitivity and specificity were 91.7% and 89.6%, respectively, which were better than single detection ( $P<0.05$ ).

**Conclusion** Combined detection of CysC and  $\beta_2$ -MG on the basis of routine detection of GFR can improve the sensitivity and accuracy of the diagnosis of different degrees of hydronephrosis and can provide a reference for the clinical diagnosis and treatment of hydronephrosis.

**[KEY WORDS]** Hydronephrosis; Renal function; Glomerular filtration rate; Serum cystatin C;  $\beta_2$  microglobulin

肾积水是泌尿系结石、肿瘤、输尿管狭窄等疾病的常见并发症,因肾盂或输尿管梗阻导致肾内压力升高并超过肾小球滤过压,使肾盂肾盏扩张积水,导致肾功能出现不同程度的受损。研究表明,肾功能受损情况与梗阻时间及肾积水严重程度密切相关,且肾积水易并发感染,进一步加重肾损伤<sup>[1]</sup>。因此,寻找高敏感度与特异度的实验室指标以尽早发现肾功能异常,准确预判疾病程度及预后,为临床开展诊疗工作及术式选择提供依据。目前,临床上肾功能的检测方法较多,反映肾功能的实验室指标应用也较多,如尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)等,但上述指标往往在肾脏早期损害时变化并不明显,且易受蛋白摄入量、体内代谢水平、个体肌肉量等多种因素的影响,灵敏度及特异度均不高<sup>[2]</sup>。有研究报道,血清胱抑素C(Cys C)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)能反映肾积水程度及肾损伤情况,可作为灵敏度更高的理想内源性标志物<sup>[3-4]</sup>。因此,本研究旨在探究GFR联合血清Cys C、 $\beta_2$ -MG对不同程度肾积水患者的诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2020年11月珠海市中西医结合医院泌尿外科收治的肾积水患者118例为研究对象,根据Arger分级标准分为轻度肾积水组

( $n=48$ )、中度肾积水组( $n=37$ )与重度肾积水组( $n=33$ )。纳入标准:①经本院泌尿系超声、CT、排泄造影等影像学检查确诊为单侧肾积水。Arger分级标准<sup>[5]</sup>:轻度肾积水:肾盂肾盏轻度扩张;中度肾积水:肾盂肾盏明显扩张,肾皮质无变薄;重度肾积水:肾盂肾盏重度扩张,伴肾皮质变薄 $<5$  mm。

②患者知情并签署同意书。排除标准:①尿路感染或泌尿系统畸形;②患有神经系统疾病,如意识障碍、帕金森等,无法配合研究;③心肺功能异常。三组性别、年龄、积水部位等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经珠海市中西医结合医院医学伦理会审批并通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 GFR 检测方法

采用<sup>99m</sup>Tc-DTPA肾动态显像进行检测,嘱咐患者检测前半小时饮水500 mL,排空膀胱后开始检测。患者取仰卧位,将后位探头紧贴于患者双肩及膀胱部位,弹丸式注射放射性核素示踪药物<sup>99m</sup>Tc-DTPA(北京原子高科科技发展有限公司)约111MBq,启动采集程序动态采集20 min,采用ROI技术勾画双肾轮廓后进行图像处理,采用GATES公式计算得出GFR值。

#### 1.2.2 血清Cys C、 $\beta_2$ -MG 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

表1 三组一般资料比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n(\%)$ ]

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

组别	n	年龄(岁)	性别		积水部位		尿氮素(BUN) (mmol/L)	血清肌酐(Cr) (mol/L)
			男	女	左肾	右肾		
轻度肾积水组	48	48.52±5.64	28(58.33)	20(41.67)	22(45.83)	26(54.17)	6.23±1.67	29.85±13.49
中度肾积水组	37	49.36±4.85	24(64.86)	13(35.14)	19(51.35)	18(48.65)	6.48±2.04	30.94±9.23
重度肾积水组	33	47.74±4.93	16(48.48)	17(51.51)	20(60.61)	13(39.39)	7.14±2.15	33.78±10.11
$F/\chi^2/Z$ 值		0.847		1.933		1.712	2.221	1.192
P值		0.431		0.380		0.425	0.113	0.307

10 cm) 后取上层血清,保存于 $-20^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用cobas6000c501全自动蛋白分析仪(罗氏公司)检测所有患者血清 $\beta_2\text{-MG}$ 水平。采用免疫荧光层分析法使用ELISA试剂盒(上海劲马实验设备有限公司)测定血清Cys C水平。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS Statistics 24.0统计学软件进行分析。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;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验。采用Pearson相关性分析血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与GFR的相关性,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 三组GFR、血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平比较

三组GFR水平:轻度肾积水组>中度肾积水组>重度肾积水组;Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平:重度肾积水组>中度肾积水组>轻度肾积水组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 三组GFR、血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of GFR, serum Cys C,  $\beta_2\text{-MG}$  levels among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	GFR ( $\text{mL}/\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2$ )	Cys C ( $\text{mg}/\text{L}$ )	$\beta_2\text{-MG}$ ( $\text{mg}/\text{L}$ )
轻度肾积水组	48	$77.92\pm 19.89^{\text{ab}}$	$0.94\pm 0.33^{\text{ab}}$	$2.83\pm 0.26^{\text{ab}}$
中度肾积水组	37	$72.65\pm 21.31^{\text{a}}$	$1.17\pm 0.38^{\text{a}}$	$3.56\pm 0.34^{\text{a}}$
重度肾积水组	33	$59.64\pm 18.32$	$1.37\pm 0.42$	$4.79\pm 0.39$
<i>F</i> 值		8.377	13.301	354.459
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度肾积水组比较, $^{\text{a}}P<0.05$ ,与中度肾积水组比较, $^{\text{b}}P<0.05$ 。

### 2.2 三组血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与GFR的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与GFR呈负相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 三组血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与GFR的相关性分析  
Table 3 Correlation analysis of serum Cys C,  $\beta_2\text{-MG}$  levels and GFR in three groups

组别	Cys C		$\beta_2\text{-MG}$	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
轻度肾积水组	-0.812	0.034	-0.905	0.024
中度肾积水组	-0.877	0.024	-0.764	0.015
重度肾积水组	-0.794	0.014	-0.845	0.008

### 2.3 GFR联合血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 对肾积水患者的诊断价值

ROC曲线显示,GFR、Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 三者联合检测时,对肾积水的AUC为0.904,敏感性、特异性分别为91.7%、89.6%,优于单一检测( $P<0.05$ )。见表4、图1。

表4 GFR联合血清Cys C、 $\beta_2\text{-MG}$ 对肾积水患者的诊断价值

Table 4 The diagnostic value of GFR combined with serum Cys C and  $\beta_2\text{-MG}$  in patients with hydronephrosis

指标	AUC	95% CI	OR值	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
Cys C	0.852	(0.675~0.912)	5.935	0.854	0.833	<0.001
GFR	0.885	(0.749~0.937)	4.114	0.875	0.854	<0.001
$\beta_2\text{-MG}$	0.726	(0.681~0.895)	3.967	0.792	0.813	<0.001
GFR+Cys C+ $\beta_2\text{-MG}$	0.904	(0.845~0.956)	7.542	0.917	0.896	<0.001

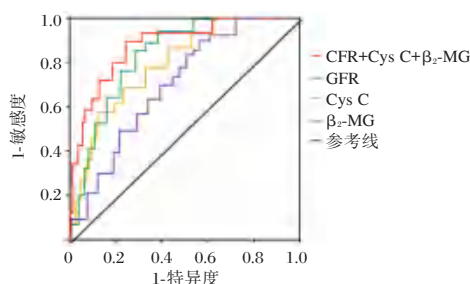


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

## 3 讨论

目前常用的肾损伤实验室指标包括尿液常规检查、肾功能测定与贫血指标的检测。血清BUN和Scr水平的测定是目前检测肾功能恶化的重要指标,当严重的双侧肾积水时,尿流经过肾小管缓慢,就有大量的尿素被再吸收,但是Scr一般不吸收,这就导致BUN与Scr之比超过正常的10:1,当肾脏实质破坏严重影响肾功能时,血肌酐与内生肌酐清除率均将上升。但Scr水平的升高通常较慢,且易受性别、蛋白质摄入、肌肉代谢等因素的影响,不能及时对早期肾积水进行诊断,影响肾损伤的评估<sup>[6]</sup>。因此有必要寻找其他更敏感的血清标志物来评估肾积水程度。

GFR是反映肾小球滤过功能的客观指标,被用作评估肾功能的主要依据,对肾脏疾病的诊断、严重程度、发展和预后的评估以及治疗方案的选择具有重要意义。但在绝大多数情况下,GFR是使用血清肌酐估算的,它受年龄、性别、肌肉质量、

身体成分、严重慢性疾病和许多其他因素的影响,这通常会导致对患者的错误分类或可能使患者面临做出不适当临床决定的风险<sup>[7-8]</sup>。<sup>99m</sup>Tc-DTPA是目前检测肾小球滤过率的金标准,本实验中以<sup>99m</sup>Tc-DTPA检测GFR,实验结果显示GFR水平:轻度肾积水组>中度肾积水组>重度肾积水组,这是由于肾积水是指由梗阻引起的扩张的盆腔和肾盏内的尿液滞留,引起静水压升高,导致肾小球压力升高和肾皮质萎缩,最终使GFR降低<sup>[9]</sup>。

Cys C是一种13-kDa半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白,分布于血液、脑脊液等多种体液中,由所有有核细胞以稳定的速率产生,并由肾脏自由过滤,在近端小管中几乎完全重吸收和分解代谢,并且没有明显的尿排泄<sup>[10]</sup>。 $\beta_2$ -MG合成及释放量相当恒定,以低浓度存在于健康人的血浆中,并且可以自由过滤正常肾小球,然后几乎完全被近端小管细胞重吸收和分解代谢<sup>[11]</sup>。本研究Pearson相关性分析结果显示,血清Cys C、 $\beta_2$ -MG水平与GFR呈负相关。ROC曲线显示,GFR、Cys C、 $\beta_2$ -MG三者联合检测时,对肾积水的AUC为0.904,敏感性、特异性分别为91.7%、89.6%,优于单一检测。说明GFR联合CysC、 $\beta_2$ -MG检测可提高不同程度肾积水诊断的敏感性与准确性,能够更准确地反映出肾积水程度,为临床尽早展开治疗以减少肾功能损伤提供依据。研究表明,血清 $\beta_2$ -MG的升高可反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷增加,液中排出 $\beta_2$ -MG增高,则提示肾小管损害或肾功能减退<sup>[12]</sup>。敬鹏等<sup>[13]</sup>的研究中指出,肾积水患儿血清Cys C、 $\beta_2$ -MG水平均高于健康体检儿童,且与病情严重程度呈正相关。田发奎等<sup>[14]</sup>采用<sup>99m</sup>Tc-DTPA肾动态显像与双血浆法检测不同程度肾积水患者的GFR与Cys C,结果显示血清Cys C与肾积水程度呈正相关,且在区分轻中度肾积水中表现出较高的敏感度、特异度。一项研究指出,在IgA肾病患者的血清中可以观察到Cys-C水平的显著增加,并且与肾损伤的严重程度相关,有助于IgA肾病预后的判断<sup>[15]</sup>。

综上,在常规检测GFR的基础上联合检测CysC、 $\beta_2$ -MG可提高不同程度肾积水诊断的敏感性与准确性,可为肾积水的临床诊疗提供参考依据,降低患者肾损伤程度。

## 参考文献

- [1] Tafuri A, Odorizzi K, Di Filippo G, et al. Acute kidney injury strongly influences renal function after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: A single-centre experience[J]. Arch Ital Urol Androl, 2021, 93(1):9-14.
- [2] Ciin MN, Proungvitaya T, Limpiboon T, et al. Serum Cystatin C as a Potential Marker for Glomerular Filtration Rate in Patients with Cholangiocarcinoma [J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2020, 14(3):157-166.
- [3] 秦乡音,韩星敏. <sup>99m</sup>Tc-DTPA肾动态显像联合血清CysC检测在小儿肾积水肾功能检测中的应用[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(15):134-136.
- [4] 张瑞峰,马建刚,刘晓晓. KIM-1、Cys C及 $\beta_2$ -MG的检测对OSAHS患者早期肾功能损伤的评估及临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(3):174-179.
- [5] 曹海根,王金锐. 实用腹部超声诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:267.
- [6] 刘健男,刘亚东,杨可来,等. 血清学标志物在肾积水诊断及判断预后中的意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2018, 33(5):393-397.
- [7] [李浩源,孙叶丽,周萍. 肾小球滤过率评估公式的优缺点及适用性[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(11):1494-1498.
- [8] 龙芳敏,吕梁,宋巍,等. 影像法评估肾小球滤过率的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(11):141-146.
- [9] 杨吉刚,王巍. 核医学肾脏显像对儿童肾积水患者分肾功能的评估价值[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(4):307-311.
- [10] 雷蕾,李良平,张虎. 血清胱抑素C联合尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对肝硬化腹水继发性肾损伤的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(1):101-105.
- [11] Zhang L, Sun J, Zhang M, et al. The significance of combined detection of CysC, urinary mAlb and  $\beta_2$ -MG in diagnosis of the early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8):1982-1985.
- [12] 毕德成,李争,苏耀华. 血清 $\beta_2$ -MG、Hcy、NGAL、Cys C联合检测在诊断糖尿病肾病患者中的价值[J]. 中华保健医学杂志, 2019, 21(4):313-316.
- [13] 敬鹏,邹家琼. 小儿先天性肾积水患儿血清CysC、 $\beta_2$ -MG、 $\alpha_1$ -MG含量的临床价值分析[J]. 当代医学, 2018, 24(14):111-113.
- [14] 田发奎. <sup>99m</sup>Tc-DTPA肾动态显像与血清CysC检测在评价肾积水患者肾功能中的应用价值分析[J]. 青海医药杂志, 2019, 49(2):53-55.
- [15] Shen X, Cheng J, Yu G, et al. Urine  $\beta_2$ -Microglobulin and Retinol-Binding Protein and Renal Disease Progression in IgA Nephropathy [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8(6):792-798.



· 论 著 ·

# 呼吸道念珠菌定植与儿童细菌性 VAP 及 SIL-2R、IL-18、sTREM-1 水平的关系

郭嫦梅<sup>1\*</sup> 王琳<sup>2</sup> 王叶娟<sup>3</sup>

**[摘要]** **目的** 分析呼吸道念珠菌定植与儿童细菌性呼吸机相关性肺炎(VAP)及可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)、白细胞介素-18(IL-18)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平的关系。**方法** 选择保定市竞秀区妇幼保健院2020年6月至2022年6月期间80例VAP患儿作为研究对象,根据有无呼吸道念珠菌定植分为定植组、未定植组,比较两组患儿血清 $\beta$ -葡聚糖水平、肺部感染程度(CPIS)评分、常规实验室指标及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平,采用Pearson相关性分析血清 $\beta$ -葡聚糖水平与CPIS评分常规实验室指标及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1的相关性。**结果** 植组血清 $\beta$ -葡聚糖水平、CPIS评分及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平分别为(78.63±7.17)ng/L、(7.01±1.65)分、(476.79±73.42)kU/L、(327.43±50.85)pg/mL、(146.79±31.72)ng/mL,高于未定植组的(61.09±4.22)ng/L、(4.85±1.24)分、(331.06±66.15)kU/L、(262.19±48.27)pg/mL、(102.64±27.68)ng/L,定植组白蛋白水平(25.75±3.28)g/L,低于未定植组的(28.92±2.73),差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,血清 $\beta$ -葡聚糖与CPIS、血肌酐、白细胞计数及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平均呈正相关( $r=0.630, 0.759, 0.707, 0.748, 0.730, 0.702, P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 呼吸道念珠菌定植可加重儿童细菌性VAP病情,且与血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1表达上调有关。

**[关键词]** 念珠菌;细菌性呼吸机相关性肺炎;儿童;可溶性白细胞介素-2受体;白细胞介素-18;可溶性髓系细胞触发受体-1

## Relationship between Candida colonization in respiratory tract with bacterial VAP and levels of SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 in children

GUO Changmei<sup>1\*</sup>, WANG Lin<sup>2</sup>, WANG Yejuan<sup>3</sup>

(1. Department of Nosocomial Infection, Baoding Jingxiu District Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology Baoding Jingxiu District Maternity and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000; 3. Department of Clinical Laboratory, Baoding Jingxiu District Maternal and Child Health Hospital, Baoding, Hebei, China, 071000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between respiratory tract Candida colonization with bacterial ventilator-associated pneumonia (VAP) in children and levels of soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R), interleukin-18 (IL-18) and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1). **Methods** 80 children with VAP from June 2020 to June 2022 in Jingxiu District Maternal and Child Health Hospital of Baoding City were selected as the research subjects. According to the presence or absence of Candida colonization in the respiratory tract, the children were divided into the colonization group and the non-colonization group. Serum  $\beta$ -glucan level, clinical pulmonary infection score (CPIS) and levels of serum SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of serum  $\beta$ -glucan level with CPIS score, routine laboratory indicators and serum SIL-2R, IL-18 and

基金项目:2022年保定市第二批自筹经费项目(2241ZF291)

作者单位:1. 保定市竞秀区妇幼保健院院感科, 河北, 保定 071000

2. 保定市竞秀区妇幼保健院妇产科, 河北, 保定 071000

3. 保定市竞秀区妇幼保健院检验科, 河北, 保定 071000

\*通信作者:郭嫦梅, E-mail: guochangmei2022@163.com

sTREM-1. **Results** Serum  $\beta$ -glucan level, CPIS score and levels of serum SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 with (78.63 $\pm$ 7.17) ng/L, (7.01 $\pm$ 1.65) points, (476.79 $\pm$ 73.42) kU/L, (327.43 $\pm$ 50.85) pg/mL and (146.79 $\pm$ 31.72) ng/mL in the colonization group were higher than those (61.09 $\pm$ 4.22) ng/L, (4.85 $\pm$ 1.24) points, (331.06 $\pm$ 66.15) kU/L, (262.19 $\pm$ 48.27) pg/mL and (102.64 $\pm$ 27.68) ng/L in the non-colonization group ( $P<0.05$ ) while the albumin with (25.75 $\pm$ 3.28) g/L was lower than (28.92 $\pm$ 2.73) g/L in the non-colonization group ( $P<0.05$ ). *Pearson* correlation analysis showed that serum  $\beta$ -glucan was positively correlated with CPIS, serum creatinine, white blood cell count, and serum SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 ( $r=0.630, 0.759, 0.707, 0.748, 0.730, 0.702, P<0.05$ ). **Conclusion** Respiratory tract *Candida* colonization can aggravate the bacterial VAP in children, and it is related to the up-regulations of expressions of serum SIL-2R, IL-18 and sTREM-1.

**[KEY WORDS]** *Candida*; Bacterial ventilator-associated pneumonia; Children; Soluble interleukin-2 receptor; Interleukin-18; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

机械通气是儿科重症监护病房(Pediatric Intensive Care unit, PICU)常用的治疗方法,随着呼吸机在基层医院普及,其带来的临床问题也得到越来越多的关注<sup>[1]</sup>。儿童气道管理相对困难,故PICU呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)发生率较高<sup>[2]</sup>。VAP指机械通气48 h后发生的肺部感染,是医院获得性肺炎中的常见类型,不仅易导致患儿脱机困难,还可能危及患儿生命<sup>[3]</sup>。病原体的复杂性是导致VAP治疗难度增加的主要原因,研究发现,机械通气患儿呼吸道常有细菌和真菌定植,且细菌与真菌之间存在相互作用,共同影响VAP的病理机制与预后<sup>[4]</sup>。念珠菌是一种常见的条件性致病真菌,既往研究发现念珠菌的定植可影响机体对细菌感染的免疫应答过程<sup>[5]</sup>,但念珠菌对细菌性VAP的影响相关报道较少。可溶性白细胞介素-2受体(soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)均为感染相关细胞因子,本研究旨在探讨呼吸道念珠菌定植与儿童细菌性VAP及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1的关系,详述如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选择保定市竞秀区妇幼保健院2020年6月至2022年6月期间80例细菌性VAP患儿作为研究对象。细菌性VAP诊断标准<sup>[6]</sup>:机械通气时间48 h以上出现肺炎症状,X线片可见胸部新发或进展性病灶,细菌培养阳性,同时满足以下3项中的至少2项:①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ ,且持续2 h以上;②气管、支气管可见脓性分泌物;③白细胞计数 $>$

$10\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4\times 10^9/\text{L}$ ,排除肺栓塞、肺水肿等疾病后即可确诊。纳入标准:年龄 $<12$ 岁;机械通气时间 $>48$  h;病情及生命体征相对稳定;患儿监护人对本研究知情同意。排除标准:治疗期间病情急剧恶化者;临床资料不完整者。根据有无呼吸道念珠菌定植分为定植组、未定植组。呼吸道念珠菌定植诊断标准<sup>[7]</sup>:呼吸道分泌物念珠菌培养结果为阳性。定植组36例,男20例,女16例;年龄1~11岁,平均(6.07 $\pm$ 1.24)岁;机械通气时间5~10 d,平均(7.22 $\pm$ 1.19)d;原发疾病颅内感染21例,脑损伤8例,外伤4例,先天性心脏病3例。未定植组44例,男23例,女21例;年龄1~12岁;平均(6.12 $\pm$ 1.39)岁;机械通气时间4~11 d,平均(7.05 $\pm$ 1.24)d;原发疾病颅内感染24例,脑损伤9例,外伤7例,先天性心脏病4例。两组患儿性别、年龄、机械通气时间、原发疾病差异比较均无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究在医院伦理委员会批准下开展。

### 1.2 方法

①生化指标:采集患儿空腹外周静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,离心半径为13.5 cm,留取上清液。采用OLYMPUS 2700生化分析仪检测血清 $\beta$ -葡聚糖、血肌酐、谷丙转氨酶、白细胞计数、白蛋白,酶联免疫吸附法测定血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平。②肺部感染程度(clinical pulmonary infection score, CPIS)评分<sup>[8]</sup>:分别对X线片浸润影、白细胞计数、氧合交换指数、体温、气管分泌物进行计分,总分为12分,分值越高提示肺部感染程度越严重。

### 1.3 观察指标

比较定植组、未定植组患儿血清 $\beta$ -葡聚糖水平、CPIS评分,常规实验室指标(血肌酐、谷丙转氨酶、白细胞计数、白蛋白)及血清SIL-2R、IL-18、

sTREM-1水平,采用Pearson相关性分析血清 $\beta$ -葡聚糖水平与CPIS评分、常规实验室指标及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1的相关性。

#### 1.4 统计学处理

使用SPSS 22.0进行数据分析,计量数据符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 加以描述,两组比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较;采用Pearson进行相关性分析。均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿血清 $\beta$ -葡聚糖、CPIS评分比较

定植组血清 $\beta$ -葡聚糖水平、CPIS评分均高于未定植组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患儿血清 $\beta$ -葡聚糖、CPIS评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum  $\beta$ -glucan and CPIS score between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	$\beta$ -葡聚糖(ng/L)	CPIS评分(分)
定植组	36	78.63 $\pm$ 7.17	7.01 $\pm$ 1.65
未定植组	44	61.09 $\pm$ 4.22	4.85 $\pm$ 1.24
$t$ 值		13.610	6.682
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.2 两组患儿常规实验室指标比较

定植组血肌酐、谷丙转氨酶、白细胞总数均高于未定植组,白蛋白低于未感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组患儿常规实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of routine laboratory indicators between two groups of children ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	血肌酐( $\mu$ mol/L)	谷丙转氨酶(U/L)	白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	白蛋白(g/L)
定植组	36	174.79 $\pm$ 33.15	88.62 $\pm$ 15.68	18.06 $\pm$ 4.19	25.75 $\pm$ 3.28
未定植组	44	152.16 $\pm$ 27.42	70.79 $\pm$ 14.60	14.13 $\pm$ 3.76	28.92 $\pm$ 2.73
$t$ 值		3.343	5.256	4.417	4.719
$P$ 值		0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 两组患儿血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平比较

定植组血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平均高于未定植组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 $\beta$ -葡聚糖与CPIS评分、常规实验室指标及SIL-2R、IL-18、sTREM-1相关性分析

Pearson相关性分析显示,血清 $\beta$ -葡聚糖与CPIS评分、血肌酐、白细胞计数及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表4。

表3 两组患儿血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum SIL-2R, IL-18 and sTREM-1 levels between two groups of children ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	SIL-2R(kU/L)	IL-18(pg/mL)	sTREM-1(ng/mL)
定植组	36	476.79 $\pm$ 73.42	327.43 $\pm$ 50.85	146.79 $\pm$ 31.72
未定植组	44	331.06 $\pm$ 66.15	262.19 $\pm$ 48.27	102.64 $\pm$ 27.68
$t$ 值		9.329	5.871	6.646
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

表4  $\beta$ -葡聚糖与CPIS评分、常规实验室指标及SIL-2R、IL-18、sTREM-1相关性分析

Table 4 Correlation between  $\beta$ -glucan and CPIS score, routine laboratory indicators, SIL-2R, IL-18 and sTREM-1

指标	$\beta$ -葡聚糖	
	$r$ 值	$P$ 值
CPIS评分	0.630	0.003
血肌酐	0.759	<0.001
白细胞计数	0.707	<0.001
谷丙转氨酶	0.221	0.058
白蛋白	-0.174	0.062
SIL-2R	0.748	<0.001
IL-18	0.730	<0.001
sTREM-1	0.702	<0.001

## 3 讨论

气管插管机械通气是儿童重症监护室的常用治疗手段,随着呼吸机的广泛应用,医院获得性肺炎的发生率也逐渐提高<sup>[9]</sup>。VAP主要发生于气管插管机械通气48h后,其病原菌复杂,以耐药菌感染为主。患儿体内通常同时存在细菌与真菌定植,真菌定植与细菌性VAP之间的作用已成为临床研究热点<sup>[10]</sup>。

念珠菌是一种常见的深部感染真菌,重症基础病患者感染后可造成肺部侵袭性感染,侵犯肺部、支气管,甚至播散到周身其他部位<sup>[11]</sup>。数据显示,机械通气患者呼吸道念珠菌定植率超过50%,PICU患儿本身免疫力较差,气道管理困难,加之呼吸道自然防御机制在侵入性操作后进一步受损,随着机械通气时间延长,微生物更容易下行定植在呼吸道<sup>[12]</sup>。念珠菌定植于呼吸道后,可与其他致病菌相互影响,直接或间接参与细菌性感染的病情发展。 $\beta$ -葡聚糖是念珠菌细胞壁的构成成分,当念珠菌进入深部组织后,经体内吞噬细胞吞噬、消化, $\beta$ -葡聚糖从细胞壁中释放进入血液,因此可在血液中检测到其水平升高。既往研究证实,念珠菌感染患者血清 $\beta$ -葡聚糖水平显著高于其他细菌感染,故通过检测血清 $\beta$ -葡聚糖水平可评估

患儿念珠菌感染程度<sup>[13]</sup>。本研究结果亦显示,呼吸道念珠菌定植的VAP患儿血清 $\beta$ -葡聚糖水平高于无呼吸道念珠菌定植的患儿。CPIS评分系统从多个角度评估VAP患儿病情,可作为肺部感染程度评估指标。本研究显示,定植组患儿CPIS评分高于未定植组,提示呼吸道念珠菌定植的细菌性VAP患儿肺部感染程度较无呼吸道念珠菌定植的患儿更为严重。进一步比较患儿临床数据发现,定植组血肌酐、谷丙转氨酶、白细胞总数均高于未定植组,白蛋白低于未感染组,证实存在呼吸道念珠菌定植的细菌性VAP患儿机体肾脏功能状态、营养状态更差。

SIL-2R是具有免疫抑制作用的复合性粘蛋白,可与T淋巴细胞周围的白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)结合,降低内分泌效应,可反映细胞免疫活动程度<sup>[14]</sup>。SIL-2R在正常人血清中含量较低,其异常升高可作为诸多疾病的诊断、病情鉴别及预后评估标准。IL-18是单核巨噬细胞产生的具有多重生物学效应的细胞因子,具有促进T淋巴细胞分化的作用。研究显示,呼吸道感染患者血清IL-18水平异常升高,提示其可能与呼吸道感染疾病的发生发展有关<sup>[15]</sup>。sTREM-1属于炎症相关免疫球蛋白家族成员,研究发现细菌性肺部感染患者肺泡灌洗液及血清中sTREM-1高于正常水平。临床采用纤维支气管镜获取标本进行微生物培养的方法进行VAP诊断,虽然准确率较高,但缺乏时效性,不适用于作为病情评估方法,因此临床需要寻找更加简便、可靠的指标<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,定植组血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平均高于未定植组,提示血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平上调可能与呼吸道念珠菌定植有一定关联。进一步Pearson相关性分析显示,血清 $\beta$ -葡聚糖与CPIS评分、血肌酐、白细胞计数及血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1水平均呈正相关,证实念珠菌感染程度与VAP患者病情程度、器官受损程度及SIL-2R、IL-18、sTREM-1均存在相关性。基于上述结果,呼吸道念珠菌定植可能与SIL-2R、IL-18、sTREM-1等细胞因子表达上调有关。

综上所述,儿童细菌性VAP合并呼吸道念珠菌定植可进一步加重病情、肺部感染严重程度及脏器功能损伤,且与血清SIL-2R、IL-18、sTREM-1的表达上调有关,未来可进一步扩大样本,进一步深入研究,探讨念珠菌定植与IL-2R、IL-18、sTREM-1表达的关系,以明确其机制。

## 参考文献

- [1] 彭纯颖,陆国平. 儿童呼吸机相关性肺炎的下呼吸道微生态研究进展[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(1): 220-223.
- [2] 万有仓,潘秀娟. PICU患儿发生呼吸机相关性肺炎的影响因素[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1): 36-39+44.
- [3] 娄永崢,吴军华,邱海燕. 小儿呼吸机相关性肺炎中鲍曼不动杆菌的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 4(31): 482-486.
- [4] 卜春红,滑立伟,付强,等. ICU呼吸机相关性肺炎病原菌分布情况及多重耐药菌感染的危险因素调查研究[J]. 河北医学, 2022, 28(7): 72-76.
- [5] 罗璇,侯红艳,章波,等. 95例COVID-19患者合并细菌及真菌感染的临床分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(1): 1-5.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- [7] Albert M, Williamson D, Muscedere J, et al. Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study)[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(9): 1313-1322.
- [8] 何荣香,俞丹,何英,等. CPIS评分联合CURB-65评分系统在医院获得性肺炎评价中的作用及价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(2): 300-304.
- [9] 王宁,杨佳佳,王丹丹,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重合并呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及血清指标水平变化[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 265-268.
- [10] 贾向红,刘亚博,周志敏. 呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布及血清降钙素原和白细胞介素-6水平对其预后的预测价值[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(12): 1155-1159.
- [11] Nseir AS, Gaudet AA. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Ventilator-Associated Pneumonia [J]. Chest, 2021, 160(2): 393-395.
- [12] 肖光文,张国雄,罗晓东,等. ICU患者呼吸机相关肺部念珠菌感染的物种分布,药敏及患者死亡危险因素的分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2019, 35(7): 613-619.
- [13] Sposato K A. Non-ventilator health care-associated pneumonia (NV-HAP): The infection preventionist's role in identifying NV-HAP[J]. Am J Infect Control, 2020, 48(5): 3-6.
- [14] Mccue MK, Palmer GA. Use of Chlorhexidine to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in a Long-term Care Setting: A Retrospective Medical Record Review [J]. J Nurs Care Qual, 2019, 34(3): 263-268.
- [15] Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia [J]. J Infect Dis, 2019, 15(10): 1536-1544.
- [16] 刘海文,彭春红,林洁如,等. 贵州汉族慢性阻塞性肺疾病患者Toll样受体1基因多态性与肺念珠菌感染及定植的相关性[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(4): 384-390.

# 联合检测 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 在 SLE 伴肾损害患者中的诊断价值

王立鼎<sup>1</sup> 唐晓磊<sup>2\*</sup> 秦嫚<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 探究抗核小体(ANuA)、抗双链DNA(Anti-ds-DNA)、抗核糖体P蛋白(anti-P)和抗Sm抗体(Anti-sm)联合检测在系统性红斑狼疮(SLE)伴肾损害患者中的诊断价值。方法 选取2019年1月至2022年4月黄山市人民医院收治的SLE患者163例为研究对象,根据患者是否合并肾损害分为SLE组( $n=55$ )与SLE伴肾损害组( $n=108$ )。收集两组患者血清进行ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P和Anti-sm检测,比较两组上述抗体单一及联合检测的阳性率,并绘制ROC曲线分析上述抗体指标对SLE伴肾损害的诊断价值。结果 SLE组Anti-ds-DNA、Anti-sm抗体单一及联合检测阳性率均高于SLE伴肾损害组,差异均具有统计学意义( $\chi^2=18.360、10.513、8.010, P<0.05$ );SLE组ANuA、anti-P检测阳性率均低于SLE伴肾损害组,差异均具有统计学意义( $\chi^2=7.094、4.281, P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,ANuA( $\beta=2.284, OR=9.816$ )、Anti-ds-DNA( $\beta=0.749, OR=2.115$ )、anti-P( $\beta=1.386, OR=3.999$ )和Anti-sm( $\beta=0.475, OR=1.608$ )是SLE伴肾损害的独立影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P和Anti-sm四者联合检测时,预测SLE伴肾损害的AUC为0.911,敏感性、特异性分别为89.0%、92.6%,优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P和Anti-sm都与SLE伴肾损害有关,联合检测ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P和Anti-sm对于提高SLE伴肾损害的诊断准确性具有重要价值。

**[关键词]** 抗核小体抗体;抗双链DNA;抗核糖体P蛋白抗体;抗Sm抗体;系统性红斑狼疮;肾损害

## Diagnostic value of combined detection of AnuA, anti-ds-DNA, anti-P and anti-sm in SLE patients with renal impairment

WANG Liding<sup>1</sup>, TANG Xiaolei<sup>2\*</sup>, QIN Man<sup>3</sup>

(1. Laboratory of Hematology, Huangshan People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000; 2. Medical Translational Center, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, China, 241000; 3. Department of Clinical Laboratory, Anhui Second People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the combined detection of anti-nucleosome antibody (ANuA), anti-doublestranded DNA antibody (anti-ds-DNA), anti-ribonucleoprotein antibody (anti-P) and anti-Smith antibody (anti-sm) in systemic erythema. To evaluate the expression and diagnostic value of systemic lupus erythematosus (SLE) patients with renal impairment. **Methods** A total of 163 SLE patients who were admitted to Huangshan People's Hospital from January 2019 to April 2022 were selected as the research objects, and they were divided into the SLE group ( $n=55$ ) and the SLE with renal impairment group ( $n=108$ ) according to whether the patients were complicated with renal damage. The sera of the two groups of patients were collected for AnuA, anti-ds-DNA, anti-P and anti-sm detection, the positive rates of single and combined detection of

基金项目:安徽省卫健委自然科学基金重点项目(AHWJ2021a015)

作者单位:1.黄山市人民医院血液病实验室,安徽,黄山245000

2.皖南医学院第二附属医院医学转化中心,安徽,芜湖241000

3.安徽省第二人民医院检验科,安徽,合肥230000

\*通信作者:唐晓磊, E-mail:278471655@qq.com

the above antibodies in the two groups were compared, and the ROC curve was drawn to analyze the effect of the above antibody indicators on SLE with renal damage. **Results** The positive rates of single and combined anti-ds-DNA and anti-sm antibodies in the SLE group were higher than those in the SLE group with renal damage, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=18.360, 10.513, 8.010, P<0.05$ ). The positive rates of ANuA and anti-P in the SLE group were lower than those in the SLE group with renal damage, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=7.094, 4.281, P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that ANuA ( $\beta=2.284, OR=9.816$ ), anti-ds-DNA ( $\beta=0.749, OR=2.115$ ), anti-P ( $\beta=1.386, OR=3.999$ ) and anti-sm ( $\beta=0.475, OR=1.608$ ) was an independent influencing factor of SLE with renal damage ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that when anti-nucleosome, anti-double-stranded DNA, anti-histone and anti-sm antibodies were detected in combination, the AUC for predicting SLE with renal damage was 0.911, and the sensitivity and specificity were 89.0% and 92.6%, which better than single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ANuA, anti-ds-DNA, anti-P and anti-sm are all related to SLE with renal damage. Combined detection of ANuA, anti-ds-DNA, anti-P and anti-sm can improve the diagnosis accuracy of SLE with renal damage.

**[KEY WORDS]** Anti-nucleosome antibody; Anti-double-stranded DNA; Anti-ribosomal P protein antibody; Anti-Sm antibody; Systemic lupus erythematosus; Kidney damage

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性炎症性自身免疫性疾病, 多见于女性, 发病高峰期为 15 至 40 岁。SLE 的临床表现复杂, 可对皮肤、关节、肾脏和中枢神经系统造成损害肾脏损伤最为严重, 若不及时治疗会导致肾衰竭, 增加患者病死风险<sup>[1]</sup>。因此, 寻找肾损害预测指标对 SLE 肾损害的早期诊断及判断患者病情活动度意义重大。SLE 的特点是存在多种自身抗体, 自身抗体直接或通过免疫复合物形成介导不同器官的炎症和损伤, 与疾病进展、活动性和临床表现密切相关。有研究表明, 抗核糖体 P 蛋白 (anti-ribonucleoprotein antibody, anti-P) 可导致肾小球基底膜破坏, 与肾功能损伤密切相关<sup>[2]</sup>。抗双链 DNA 抗体 (anti-doublestranded DNA antibody, Anti-ds-DNA)、抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibody, ANuA) 与 SLE 疾病活动度密切相关, 参与疾病的发生与发展。鉴于上述指标与 SLE 肾功能损害及疾病进展的关系, 提示它们可应用于 SLE 伴肾损害患者的早期诊断<sup>[3]</sup>。因此, 本研究将 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 联合检测, 旨在探究其在 SLE 伴肾损害患者中的诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 4 月黄山市人民医院收治的 SLE 患者 163 例为研究对象, 根据患者是否合并肾损害分为 SLE 组 ( $n=55$ ) 与 SLE 伴肾损

害组 ( $n=108$ )。纳入标准: ①符合《系统性红斑狼疮诊断及治疗指南》<sup>[4]</sup>中 SLE 的诊断标准并确诊; ②肾损害诊断标准<sup>[5]</sup>: 持续性蛋白尿 ( $>0.5$  g/d 或  $>+$ ), 出现血尿或管型尿; ③患者知情并签署同意书。排除标准: ①合并类风湿性关节炎等其他免疫系统疾病; ②患有神经系统疾病, 如意识障碍、帕金森等, 无法配合研究; ③近一个月内服用过免疫抑制药物或糖皮质激素; ④肝功能障碍。SLE 组男 19 例, 女 36 例; 年龄 17~80 岁, 平均年龄 ( $49.93\pm 14.73$ ) 岁。SLE 伴肾损害组男 32 例, 女 76 例; 年龄 19~86 岁, 平均年龄 ( $50.89\pm 14.12$ ) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经黄山市人民医院医学伦理会审批并通过 (伦理批号: 2022-C-012)。

### 1.2 抗体检查方法

于研究对象入院次日清晨采集空腹肘正中静脉血 5 mL, 注入不含抗凝剂的分离胶试管中混匀后于室温静置 30 min, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10cm), 保存于 4℃冰箱中待测。Anti-sm 采用欧蒙印迹法进行检测, ANuA 采用 ELISA 法检测, Anti-P 采用欧蒙印记法进行检测, Anti-ds-DNA 采用间接免疫荧光法 (IIF) 检测, 试剂盒由德国欧蒙医学诊断实验有限公司提供, 严格按试剂盒进行操作。

### 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  $\chi^2$  检验。采用多因素 Logistic 回归分析 SLE 伴肾损害的独立影响因素,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 4 种抗体单一及联合检测阳性率比较

SLE 组 Anti-ds-DNA、Anti-sm 抗体单一及联合检测阳性率均高于 SLE 伴肾损害组,差异均具有

统计学意义 ( $\chi^2=18.360、10.513、8.010, P < 0.05$ ); SLE 组 ANuA、anti-P 检测阳性率均低于 SLE 伴肾损害组,差异均有统计学意义 ( $\chi^2=7.094、4.281, P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 SLE 伴肾损害的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析显示, ANuA ( $\beta=2.284, OR=9.816$ )、Anti-ds-DNA ( $\beta=0.749, OR=2.115$ )、anti-P ( $\beta=1.386, OR=3.999$ ) 和 Anti-sm ( $\beta=0.475, OR=1.608$ ) 是 SLE 伴肾损害的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组 4 种抗体单一及联合检测阳性率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of the positive rates of single and combined detection of the four antibodies in the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	<i>n</i>	ANuA	Anti-ds-DNA	Anti-P	Anti-sm	ANuA+Anti-ds-DNA+Anti-P+Anti-sm
SLE 组	55	28(50.91)	30(54.55)	23(41.82)	19(34.55)	10(18.18)
SLE 伴肾损害组	108	32(29.63)	23(21.30)	28(25.93)	14(12.96)	5(4.63)
$\chi^2$ 值		7.094	18.360	4.281	10.513	8.010
<i>P</i> 值		0.008	<0.001	0.039	0.001	0.005

表 2 SLE 伴肾损害的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic Regression Analysis of SLE with Kidney Damage

影响因素	$\beta$ 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
ANuA	2.284	1.023	4.985	9.816	8.131~11.539	0.026
Anti-ds-DNA	0.749	0.231	10.513	2.115	1.487~4.326	<0.001
Anti-P	1.386	0.558	6.170	3.999	2.165~4.682	0.013
Anti-sm	0.475	0.191	6.185	1.608	1.214~1.881	0.013

### 2.3 四种抗体单一及联合检测对 SLE 伴肾损害患者的诊断价值

ROC 曲线显示, ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 四者联合检测时,预测 SLE 伴肾损害的 AUC 为 0.911,敏感性、特异性分别为 89.0%、92.6%,优于单一检测 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

表 3 四种抗体单一及联合检测对 SLE 伴肾损害患者的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of single and combined detection of four antibodies in patients with SLE with renal impairment

指标	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
ANuA	0.752	0.682~0.903	0.767	0.768	<0.001
Anti-ds-DNA	0.883	0.751~0.934	0.836	0.853	<0.001
Anti-P	0.791	0.669~0.867	0.753	0.832	<0.001
Anti-sm	0.864	0.795~0.925	0.795	0.818	<0.001
ANuA+Anti-ds-DNA+Anti-P+Anti-sm	0.911	0.876~0.949	0.890	0.926	<0.001

## 3 讨论

既往研究表明<sup>[6]</sup>,约 50% 的 SLE 患者出现

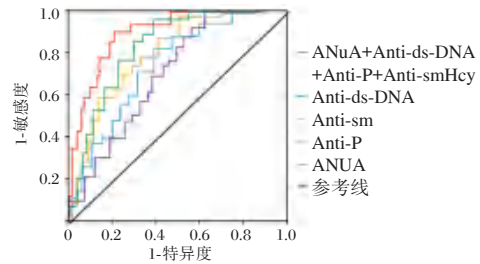


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

肾损害,组织病理学研究证实 100% 的 SLE 患者出现不同程度的肾脏病理改变。目前,临床可通过尿液中蛋白质增多、血尿酸水平升高及血红蛋白和补体水平降低等指标的变化反映 SLE 肾损害程度<sup>[7]</sup>。

免疫复合物被广泛认为在 SLE 伴肾损害进展中起重要作用。SLE 患者血清中产生 ANuA 等多种自身抗体,是 SLE 患者免疫系统紊乱的表现。然而,ANuA 还存在于一些结缔组织疾病患者的血清中<sup>[8]</sup>。因此,缺乏特异性的 ANuA 检测可作为 SLE 伴肾损害诊断的筛查工具,但不能作为最终诊断指标。文献报道<sup>[9]</sup>,SLE 患者血清中存在 anti-SM、AnuA、anti-SSA、anti-dsDNA 等自身抗体,其中 anti-SM 和 anti-dsDNA 在 SLE 中伴肾损害具有较高的特异性,但也存在灵敏度低等不足之处。因此,本研究将 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 抗体 4 种抗体联合检测,以提高 SLE 伴

肾损害诊断的敏感性和特异性,减少误诊漏诊的发生。本研究结果显示,SLE组 Anti-ds-DNA、Anti-sm 抗体单一及联合检测阳性率均高于 SLE 伴肾损害组,SLE 组 ANuA、anti-P 检测阳性率均低于 SLE 伴肾损害组。ROC 曲线显示,Anti-ds-DNA 的 AUC 仅次于两者联合检测。这可能是由于 anti-dsDNA 的反应点位于 DNA 脱氧核糖磷酸骨架上,可有效结合肾小球基底膜微血管结构上的原位 DNA 分子,形成抗原抗体复合物,通过补体活化途径激活炎症系统,导致肾组织损伤,进而诱导肾小球免疫负荷物不断沉积并致使肾功能不断受损<sup>[10]</sup>。此外,anti-dsDNA 还可进入肾小球膜细胞,引起肾小球细胞增殖,促进细胞融合和蛋白尿形成,不断损害肾功能。近年来,随着医学研究的深入了解到 DNA 不是导致狼疮性肾炎的唯一抗原,通过其他细胞内蛋白(如核糖体 P 蛋白)或通过抗层粘连蛋白抗体与肾小球系膜内层粘连蛋白的直接结合也可能导致肾组织在肾损伤中。国内研究表明<sup>[11]</sup>,anti-dsDNA 水平与临床表现、疾病严重程度和疾病活动度之间存在相关性,表明在评估患者状况和预后方面具有潜在作用。肾损害通常发生在疾病的活动期,而 anti-dsDNA 不仅发挥重要的致病作用,还是 LN 的危险因素<sup>[12]</sup>。Wang 等<sup>[13]</sup>报道进一步表明 anti-P 与 LN 的发生密切相关,也可能与 LN 的病理类型有一定的相关性。anti-SM 也是 SLE 疾病活动的主要指标,既往研究表明<sup>[14]</sup>,与无 anti-SM 的 SLE 患者相比,anti-SM 阳性的 SLE 患者肾损害的发生率更高,尤其是 anti-dsDNA 也呈阳性的患者。Yuan 等<sup>[15]</sup>在一项回顾性研究中发现,重度 LN 患者的 anti-SM 阳性率显著增加,表明 anti-SM 与 LN 及其病理病变有关,并且较高的 anti-SM 阳性率 Sm 抗体滴度与更严重的病理损伤相关。本研究结果显示,Anti-P、anti-Sm、anti-dsDNA 和 ANuA 对 SLE 伴肾损害的诊断具有相当的特异性和敏感性,4 种抗体联合检测后,诊断 SLE 伴肾损害的敏感性和准确性得到显著提高,这与王琦等<sup>[16]</sup>的研究部分相符。这说明入院时检测外周血 Anti-P、anti-Sm、anti-dsDNA 和 ANuA 对预测 SLE 患者是否伴有肾损害有一定价值。

综上,ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 都与 SLE 伴肾损害有关,联合检测 ANuA、Anti-ds-DNA、anti-P 和 Anti-sm 对于提高 SLE 伴肾损害的诊断准确性具有重要价值。

## 参考文献

- [1] 邹红云,晁亚妮,白文栋,等.系统性红斑狼疮患者抗核抗体的表达及临床表现分析[J].成都医学院学报,2021,16(5):591-594+598.
- [2] 张文兰,白力,胡同平.抗 IgG、IgM、IgA 型心磷脂抗体和抗  $\beta 2$  糖蛋白 1 抗体在系统性红斑狼疮患者中的意义[J].免疫学杂志,2017,33(1):59-62.
- [3] 刘怡,谭静雅,卿红梅,等.系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞亚群和亲环素 A 的表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):885-888+892.
- [4] 中华医学会风湿病学分会,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J].中华内科杂志,2020,59(3):172-185.
- [5] 赵义,王晓东,刘润荣,等.系统性红斑狼疮患者尿  $\alpha 1$ -微球蛋白、尿  $\beta 2$ -微球蛋白和尿微量白蛋白的测定及对早期肾损害的评价[J].中国实用内科杂志,2003,23(4):250-251.
- [6] Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision[J]. Nephron, 2021, 145(1):1-13.
- [7] 张宗玮,丁国华,王惠明.血清前白蛋白水平与系统性红斑狼疮活动及狼疮性肾损害的相关性[J].实用医学杂志,2018,34(18):3032-3035+3040.
- [8] Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management[J]. Rheumatology (Oxford), 2017,56(1):3-13.
- [9] Carreira PL, Isenberg DA. Recent developments in biologic therapies for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology (Oxford), 2019,58(3):382-387.
- [10] 杨丽红,张世国,毕其华,等. ANA、抗 ENA 抗体联合抗 ds-DNA 抗体在自身免疫性疾病中的诊断价值[J].检验医学与临床,2020,17(19):2877-2879.
- [11] 王艳萍,邹麟,郭婷,等.抗核糖体 P 蛋白、抗 Smith、抗 dsDNA、抗核小体及抗组蛋白抗体对系统性红斑狼疮的临床价值探讨[J].现代免疫学,2021,41(5):353-360+379.
- [12] 吴奇俊,张东梅,翟志芳,等.狼疮性肾炎不同病理分型的疾病活动性及终末期肾病的危险因素分析[J].第三军医大学学报,2020,42(23):2336-2340.
- [13] Wang Y, Luo P, Guo T, et al. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(20):e20192.
- [14] 王许娜,边菁,尹光辉,等.联合检测抗核小体、抗双链 DNA、抗组蛋白和抗 Sm 抗体在系统性红斑狼疮诊断中的临床意义[J].中国现代医学杂志,2015,25(14):59-62.
- [15] Yuan F, Wei F, Wang J, You Y. Clinical aspects and risk factors of lupus nephritis: a retrospective study of 156 adult patients[J]. J Int Med Res, 2019, 47(10):5070-5081.
- [16] 王琦,王宪灵,王缚鲲,等.自身抗体联合检测与狼疮肾炎严重度的相关性分析[J].国际免疫学杂志,2019,42(5):460-463.



# 老年高血压患者血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况的相关性

赵会颖<sup>1\*</sup> 翟晓君<sup>2</sup> 李岚<sup>3</sup> 杨萌<sup>4</sup> 张文亮<sup>5</sup>

**【摘要】**目的 探讨老年高血压患者血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况的相关性。方法 选取2018年12月至2021年12月石家庄市第一医院收治的老年高血压患者200例,其中血压控制不达标高血压患者67例为A组,血压控制达标高血压患者133例为B组,并以同期老年健康查体志愿者30名为对照组。收集三组匹兹堡睡眠质量指数量表评分(PSQI)、睡眠时间、焦虑自评量表评分(SAS)、抑郁自评量表评分(SDS)、血压水平、血压控制达标率等。比较不同血压控制达标情况患者的PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分,分析患者PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分与血压水平的关系,并分析患者PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分对其血压控制达标率的影响。结果 A组和B组的收缩压、舒张压、PSQI评分、SAS评分、SDS评分均高于对照组而睡眠时间短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且A组收缩压、舒张压、PSQI评分、SAS评分、SDS评分均高于B组,睡眠时间短于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson线性相关分析结果显示,老年高血压患者收缩压、舒张压与其PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分均相关(均 $P<0.05$ )。Logistics回归模型分析结果显示,PSQI评分、SAS评分、SDS评分均为老年高血压患者血压控制达标情况的危险因素,而睡眠时间为其血压控制达标情况的保护因素(均 $P<0.05$ )。结论 老年高血压患者血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况均相关,且其失眠、抑郁及焦虑状况可影响患者血压控制水平。

**【关键词】** 老年;高血压;血压水平;失眠;抑郁;焦虑

## Correlation of blood pressure level with insomnia, depression and anxiety in elderly hypertensive patients

ZHAO Huiying<sup>1\*</sup>, ZHAI Xiaojun<sup>2</sup>, LI Lan<sup>3</sup>, YANG Meng<sup>4</sup>, ZHANG Wenliang<sup>5</sup>

(1. Department of Gerontology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050010; 2. No.5 Department of Geriatrics, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050010; 3. Department of Respiratory Internal Medicine, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050010; 4. Department of International Medicine, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050010; 5. Second Department of Geriatrics, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050010)

**【ABSTRACT】** Objective To investigate the relationship between blood pressure level with insomnia, depression and anxiety in elderly hypertensive patients. Methods 200 elderly hypertensive patients admitted to Shijiazhuang First Hospital from December 2018 to December 2021 were selected, among which 67 patients with hypertension whose blood pressure control was not up to standard were group A, 133 patients with hypertension whose blood pressure control was up to standard were group B. And 30 elderly health volunteers had physical exam in the same period were taken as the control group. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI),

基金项目:河北省科技厅项目(182777184)

作者单位:1. 河北省石家庄市人民医院老年科,河北,石家庄 050010

2. 河北省石家庄市人民医院老年医学五科,河北,石家庄 050010

3. 河北省石家庄市人民医院呼吸内三科,河北,石家庄 050010

4. 河北省石家庄市人民医院国际医疗部河北,石家庄 050010

5. 河北省石家庄市人民医院老年医学二科,河北,石家庄 050010

\*通信作者:赵会颖, E-mail: zhy86909685@163.com

sleep time, Self-Rating Anxiety Scale (SAS), Self-Rating Depression Scale (SDS), blood pressure level, and blood pressure control compliance rate after 1 month of treatment of the three groups were collected. The PSQI score, sleep time, SAS score, and SDS score of the 3 groups were compared, the relationship between PSQI score, sleep time, SAS score, SDS score with ambulatory blood pressure level were analyzed, and the effects of PSQI score, sleep time, SAS score, and SDS score on the blood pressure control status were analyzed. **Results** The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, PSQI score, SAS score, SDS score in group A and group B were higher than those in the control group, while sleep time in group A and group B were shorter than that in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, PSQI score, SAS score and SDS score in group A were higher than those in group B, and the sleep time was shorter than that in group B, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Pearson linear correlation analysis showed that systolic blood pressure and diastolic blood pressure in elderly hypertensive patients were correlated with PSQI score, sleep time, SAS score and SDS score ( $P<0.05$ ). Logistic regression model analysis showed that PSQI score, SAS score and SDS score were the risk factors for the compliance of blood pressure control in elderly hypertensive patients, while sleep time was the protective factor for the compliance of blood pressure control ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The blood pressure level of elderly hypertensive patients is related to their insomnia, depression and anxiety, and their insomnia, depression and anxiety can affect the blood pressure control level of patients.

**[KEY WORDS]** Elderly; Hypertension; Blood pressure level; Insomnia; Depression; Anxiety

高血压在临床常见,其在老年人群中发病时,由于患者基础疾病较多且血压波动常较大,治疗难度大,患者血压控制情况不理想<sup>[1]</sup>。探讨可能影响高血压患者血压控制水平的影响因素,有助于其血压控制策略的改进和优化。高血压患者由于其头痛头晕等症状可严重降低患者睡眠质量,导致失眠的发生,而失眠又可影响情绪状况和血压水平<sup>[2-3]</sup>。因此,失眠、抑郁及焦虑状况可能为老年高血压患者血压控制水平的重要影响因素,相关干预可能为改善老年高血压患者血压控制水平的有效策略,但目前相关研究甚少。本项目分析老年高血压患者的血压控制水平、失眠、抑郁、焦虑状况,并分析其血压水平与其失眠、抑郁及焦虑状况的相关性及失眠、抑郁及焦虑状况等对患者血压控制状况的影响,旨在为老年高血压患者的血压控制策略优化提供参考依据,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

通过便利抽样法选取2018年12月至2021年12月石家庄市第一医院收治的老年高血压患者200例的临床资料,其中血压控制不达标高血压患者67例为A组,血压控制达标高血压患者133例为B组,并以同期健康查体志愿者30名为对照组。A组性别为男37例,女30例,平均年龄(70.11±7.56)岁,平均病程(12.75±2.87)年,平均心率为(89.43±9.87)次/min。B组性别为男75例,女

58例,平均年龄(69.88±8.13)岁,平均病程(12.03±2.66)年,平均心率为(87.16±10.75)次/min。对照组男17名,女13名,平均年龄(68.75±7.98)岁,平均心率为(83.94±11.79)次/min。A组、B组和对照组的性别比、年龄、心率等基本资料比较差异均无统计意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**纳入标准:**A组和B组均符合《中国老年高血压管理指南2019》<sup>[4]</sup>中高血压诊断标准;对照组为体检健康志愿入组研究者;可独立进行基本阅读,可正常沟通交流;年龄≥60岁,性别不限;检查完善且临床资料齐全;自愿入组,知情同意。**排除标准:**入院前经降压措施控制血压在正常高值范围者;既往有严重精神疾病者;存在脑卒中、心肌梗死或严重肝肾疾病者;既往有严重失眠、抑郁症、焦虑症病史者。本研究研究通过河北省石家庄市人民伦理委员会的伦理学审核(批准文号:No.2018-00069)。

### 1.2 研究方法

收集三组性别、年龄、心率、睡眠时间等临床资料,收集A组和B组高血压病程资料。

A组和B组入院时、对照组入组当天均由同一经培训合格人员以匹兹堡睡眠质量指数量表评分(PSQI)<sup>[5]</sup>、焦虑自评量表评分(SAS)<sup>[6]</sup>、抑郁自评量表评分(SDS)<sup>[6]</sup>进行患者睡眠质量、焦虑、抑郁等情况。

A组和B组入院时、对照组入组当天均行血压水平检测2次取平均值,记录患者的收缩压和舒张压水平。

A组和B组患者均根据《中国老年高血压管理指南2019》<sup>[4]</sup>进行血压控制治疗,确定患者疗1个月的血压控制达标率(至少2周内服用1种降压药物,且经2次血压测量的平均值低于140/90 mmHg)<sup>[7]</sup>。

采用Pearson线性相关法分析患者PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分与动态血压监测数据的关系。

比较三组患者的基本资料、PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分等,采用Logistics回归模型分析PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分对血压控制情况的影响。

### 1.3 统计学方法

数据的统计学分析采用SPSS 21.0软件。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验。计量资料呈正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组比较采用 $t$ 检验,多组比较采用单因素方差分析并通过 $q$ 检验进行进一步的

两两比较。采用Pearson线性相关法进行线性分析。采用Logistics回归模型进行老年高血压患者血压控制情况的影响因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者临床资料比较

A组和B组的收缩压、舒张压、PSQI评分、SAS评分、SDS评分均高于对照组而睡眠时间短于对照组(A组: $q=40.498, 17.367, 27.590, 29.050, 26.230, 8.783$ ,均 $P<0.05$ ;B组: $q=26.034, 6.780, 16.689, 19.343, 16.905, 4.535$ ,均 $P<0.05$ );且A组收缩压、舒张压、PSQI评分、SAS评分、SDS评分均高于B组,睡眠时间短于B组,差异有统计学意义( $q=24.261, 16.319, 17.941, 16.500, 15.655, 6.762$ , $P<0.05$ )。见表1。

表1 三组患者临床资料比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x}\pm s)$ ]

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

临床资料	未达标( $n=67$ )	达标( $n=133$ )	对照组( $n=30$ )	$\chi^2/F/t$ 值	$P$ 值
男性 [ $n(\%)$ ]	37(55.22)	75(56.39)	17(56.67)	1.482	0.477
年龄(岁)	70.11 $\pm$ 7.56	69.88 $\pm$ 8.13	68.75 $\pm$ 7.98	0.319	0.727
病程(年)	12.75 $\pm$ 2.87	12.03 $\pm$ 2.66	-	1.759	0.080
心率(次/min)	89.43 $\pm$ 9.87	87.16 $\pm$ 10.75	83.94 $\pm$ 11.79	2.838	0.061
收缩压(mmHg)	152.43 $\pm$ 6.84 <sup>a</sup>	133.78 $\pm$ 6.56 <sup>ab</sup>	106.78 $\pm$ 10.48	420.963	<0.001
舒张压(mmHg)	92.89 $\pm$ 6.37 <sup>a</sup>	81.74 $\pm$ 6.64 <sup>ab</sup>	75.49 $\pm$ 5.71	97.837	<0.001
PSQI评分(分)	15.32 $\pm$ 3.08 <sup>a</sup>	10.85 $\pm$ 2.12 <sup>ab</sup>	5.24 $\pm$ 1.12	199.575	<0.001
睡眠时间(h)	5.06 $\pm$ 1.25 <sup>a</sup>	6.11 $\pm$ 1.57 <sup>ab</sup>	7.06 $\pm$ 1.43	21.716	<0.001
SAS评分(分)	63.49 $\pm$ 11.42 <sup>a</sup>	47.86 $\pm$ 8.18 <sup>ab</sup>	23.14 $\pm$ 4.95	214.451	<0.001
SDS评分(分)	65.77 $\pm$ 12.59 <sup>a</sup>	49.79 $\pm$ 8.73 <sup>ab</sup>	26.51 $\pm$ 4.37	176.455	<0.001

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

### 2.2 老年高血压患者血压水平与其睡眠、抑郁及焦虑状况的关系分析

Pearson线性相关分析结果显示,老年高血压患者收缩压、舒张压等血压水平与PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分均呈正相关( $P<0.05$ )。见表2。

表2 老年高血压患者血压水平与其睡眠、抑郁及焦虑状况的关系

Table 2 The relationship between the blood pressure level with sleep, depression and anxiety in elderly hypertensive patients

动态血压监测结果	PSQI评分(分)		睡眠时间(h)		SAS评分(分)		SDS评分(分)	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
收缩压(mmHg)	0.695	0.009	0.662	0.014	0.655	0.014	0.626	0.027
舒张压(mmHg)	0.773	0.006	0.684	0.011	0.787	0.005	0.653	0.015

### 2.3 老年高血压患者血压控制达标情况的影响因素分析

Logistics回归模型分析结果显示,PSQI评分、SAS评分、SDS评分均为老年高血压患者血压控制达标情况的危险因素,而睡眠时间为其血压控制达标情况的保护因素(均 $P<0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

高血压人群中有很大一部分为老年人群,而老年人群常伴有多种基础疾病,加之其身体机能减退等因素的影响,其治疗困难,患者血压控制状况不太理想,可能引发呼吸系统疾病、精神系统疾病、心血管疾病等多种相关疾病的发生而威胁患者健康状况<sup>[7]</sup>。高血压可引发患者头晕头痛等症,患者常可存在焦虑、抑郁等情绪障碍问题,加

表3 老年高血压患者血压控制达标情况的影响因素

Table 3 Influencing factors of blood pressure control status in elderly hypertensive patients

变量	赋值	B 值	SE 值	WALD 值	OR 值	95% CI	P 值
PSQI 评分(分)	≥15.32 分=1, <15.32 分=0	3.968	0.872	20.707	52.879	9.572~292.107	<0.001
睡眠时间(h)	≥4.06h=1, <4.06h=0	-1.525	0.321	22.570	0.218	0.116~0.408	<0.001
SAS 评分(分)	≥63.49 分=1, <63.49 分=0	1.651	0.506	10.646	5.212	1.933~14.052	<0.001
SDS 评分(分)	≥65.77 分=1, <65.77 分=0	1.379	0.313	19.411	3.971	2.150~7.334	<0.001

之血压调节药物应用等因素,可导致患者睡眠状况欠佳,老年高血压患者常伴有失眠症状,其中以睡眠期短常见<sup>[8-9]</sup>。失眠是常见的睡眠障碍,失眠可对患者的代谢状况、免疫功能、内分泌等造成明显影响,且可影响血压的昼夜节律,增加高血压疾病的发生,亦可影响患者情绪状况<sup>[10]</sup>。因此,确定失眠及抑郁、焦虑状况对老年高血压患者血压水平的影响,可为通过睡眠管理和心理管理途径改善老年高血压血压控制水平提供参考依据,但目前相关研究仍较少。

目临床老年高血压患者的血压控制达标状况并不理想,本研究中,患者的血压控制达标率为66.5%(133/200),与党建辉等<sup>[11]</sup>研究中的62.50%常规血压控制达标率以及刘莉莉<sup>[12]</sup>研究中的61.82%常规血压控制达标率差异不大,均有超过30%的患者血压控制不达标,改善老年患者血压控制水平问题有待解决。本研究中老年高血压患者睡眠时间偏短且睡眠质量较差,其中血压控制未达标患者的睡眠时间平均甚至平均仅为5.06小时,患者SAS评分和SDS评分均较高,提示患者的睡眠时间短,失眠状况严重,睡眠质量欠佳,焦虑和抑郁等不良情况更加明显,而血压控制未达标患者的PSQI评分、SAS评分和SDS评分亦远高于血压控制达标患者,提示患者的睡眠障碍、焦虑、抑郁状况可能影响患者血压水平。进一步的研究分析表明,患者的PSQI评分、睡眠时间、SAS评分、SDS评分与收缩压、舒张压等血压指标均存在一定的线性相关关系,且PSQI评分、SAS评分、SDS评分是其血压控制达标状况的危险因素,而睡眠时间是其血压控制达标状况的保护因素。由此可见,患者睡眠和情绪状况均可影响其血压水平,而睡眠和心理干预途径辅助干预可能有助于改善老年高血压患者血压控制效果。因此,老年高血压患者情绪和睡眠状况与其血压水平和血压控制效果均有密切相关,积极进行心理调节和采取措施改善患者睡眠状况可作为老年高血压患者的有效辅助治疗途径。

综上所述,老年高血压患者的血压控制状况欠佳且失眠发生率较高,而其失眠、抑郁及焦虑状况均可影响患者血压控制水平,睡眠、心理相关干预可能为老年高血压有效辅助治疗方法。

### 参考文献

- [1] Rapp SR, Gaussoin SA, Sachs BC, et al. Effects of intensive versus standard blood pressure control on domain-specific cognitive function: a substudy of the SPRINT randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(11):899-907.
- [2] Kario K, Yamasaki K, Yagi K, et al. Effect of suvorexant on nighttime blood pressure in hypertensive patients with insomnia: The SUPER-1 study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(7):896-903.
- [3] 潘若愚,张丽军,陶淑慧,等.中青年科技工作者高血压与失眠、焦虑抑郁现状分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(3):308-312.
- [4] 中国老年医学学会高血压分会,国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟.中国老年高血压管理指南2019[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(2):111-135.
- [5] 黄慧卿,许文萍,叶敏宏,等.中青年高血压伴失眠症患者的心因性分析及心理和运动干预研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(12):1458-1461.
- [6] 王静怡,李建国,李梦光,等.抑郁和焦虑与高血压患者血压控制水平的关系[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2021, 24(2):171-174.
- [7] 周丽娜,邵彩霞,王素芳.老年高血压患者药学服务干预对血压控制及治疗依从性的影响[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(1):87-89+92.
- [8] Arslan G, Ceyhan Ö, Mollaoğlu M. The influence of foot and back massage on blood pressure and sleep quality in females with essential hypertension: a randomized controlled study[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(7):627-637.
- [9] 崔世伟,吴云,赵兴胜.呼和浩特市赛罕区正常高值血压人群睡眠时间与高血压发生关系的前瞻性研究[J]. *内蒙古医学杂志*, 2019, 51(10):1153-1157.
- [10] 胡惠玲,谢亿强,陈飞鹏.睡眠质量与中青年原发性高血压发病的横断面研究[J]. *广州医科大学学报*, 2019, 47(1):80-83.
- [11] 党建辉,黄琴,林小玲,等.动机性访谈对高龄高血压患者自我管理能力及血压控制效果的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(14):2240-2244.
- [12] 刘莉莉.门诊老年原发高血压合并糖尿病应用缬沙坦联合氨氯地平对不良反应的影响分析[J]. *糖尿病新世界*, 2021, 24(11):47-50.

# 循环促红细胞生成素对 DN 患者肾功能快速下降风险的预测价值

廖春燕<sup>1</sup> 谭振宇<sup>2</sup> 黄洁<sup>1</sup> 李丽<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨循环促红细胞生成素对糖尿病肾病(DN)患者肾功能快速下降风险的预测价值。**方法** 选取2018年1月至2020年9月于广东省深圳市宝安区人民医院就诊的176例DN患者的临床资料。收集患者入院时促红细胞生成素水平;根据患者肾功能是否快速下降分为下降组(45例)和未下降组(131例)。分析促红细胞生成素水平预测DN患者肾功能快速下降风险的价值。**结果** 下降组血红蛋白、铁蛋白、循环促红细胞生成素、CRP与未下降组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );logistic回归分析显示血红蛋白( $OR=2.388$ )、铁蛋白( $OR=0.836$ )、循环促红细胞生成素( $OR=3.431$ )、CRP( $OR=0.008$ )是DN患者肾功能快速下降的影响因素( $P<0.05$ ),ROC曲线分析显示循环促红细胞生成素预测DN患者肾功能快速下降的曲线下面积为0.823,Delong法比较显示循环促红细胞生成素AUC高于血红蛋白、铁蛋白、CRP。**结论** 循环促红细胞生成素与DN患者肾功能快速下降,可用于DN患者肾功能快速下降的预测,血红蛋白、铁蛋白、CRP也为DN患者肾功能快速下降的影响因素。

**[关键词]** 循环促红细胞生成素;糖尿病肾病;肾功能;预测价值

## Predictive value of circulating erythropoietin on the risk of rapid decline in renal function in patients with DN

LIAO Chunyan<sup>1</sup>, TAN Zhenyu<sup>2</sup>, HUANG Jie<sup>1</sup>, LI Li<sup>1\*</sup>

(1. Department of Endocrinology, People's Hospital of Bao'an District, Shenzhen, Guangdong Province, Shenzhen, Guangdong, China, 518101; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Baoan District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518101)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the predictive value of circulating erythropoietin on the risk of rapid decline in renal function in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** The clinical data of 176 DN patients who were treated in Shenzhen Baoan District People's Hospital from January 2018 to September 2020 were retrospectively selected. The erythropoietin levels of the patients upon admission were collected; according to whether the renal function of the patients decreased rapidly, they were divided into a decreased group (45 cases) and a non-decreased group (131 cases). The value of erythropoietin level in predicting the risk of rapid decline in renal function in patients with DN was analyzed. **Results** The decreased group showed significant differences in hemoglobin, ferritin, circulating erythropoietin, and CRP compared with the non-decreased group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that hemoglobin ( $OR=2.388$ ) and ferritin ( $OR=0.836$ ), circulating erythropoietin ( $OR=3.431$ ), and CRP ( $OR=0.008$ ) are the influencing factors of the rapid decline of renal function in DN patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve of circulating erythropoietin predicting rapid decline in renal function in patients with DN was 0.823. Comparison by Delong method showed that the AUC of circulating erythropoietin was higher than that of hemoglobin, ferritin and CRP. **Conclusion** Circulating erythropoietin and the rapid decline of renal function in patients with DN can be used to predict the rapid decline of renal function in patients with DN. Hemoglobin, ferritin, and

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(C2018053)

作者单位:1.广东省深圳市宝安区人民医院内分泌内科,广东,深圳 518101

2.广东省深圳市宝安区人民医院心血管内科,广东,深圳 518101

\*通信作者:李丽, E-mail: lilidewenjian@163.com

CRP are also influencing factors for the rapid decline of renal function in DN patients.

[KEY WORDS] Circulating erythropoietin; Diabetic nephropathy; Renal function; Predictive value

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病微血管并发症之一, DN 进行性快速肾功能下降是糖尿病患者的重要死亡原因<sup>[1-2]</sup>。但目前对导致此类患者进行性快速肾功能下降的因素知之甚少, 蛋白尿是 DN 最早的临床表现, 是预测 DN 进展的标志物; 肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)是肾功能标志物, GFR 的恶化既往被认为与大量蛋白尿同时发生<sup>[3]</sup>。然而, 最近的研究表明, GFR 加速下降先于 2 型糖尿病患者出现蛋白尿<sup>[4]</sup>。有研究指出贫血与 DN 患者 GFR 加速下降有关, 还与患者 DN 死亡发生有关<sup>[5-6]</sup>, 在 Wang 等<sup>[7]</sup>的研究中还指出贫血是 DN 进展的危险因素, 证实贫血参与了 DN 患者 GFR 加速下降的发生发展过程中。虽然导致 DN 患者贫血的因素多样, 但多项研究证实促红细胞生成素缺乏是导致糖尿病贫血的主要原因之一, 另外一项荟萃分析<sup>[8]</sup>还指出红细胞生成素与 DN、肾移植患者的生存率低有关, 证实促红细胞生成素参与了 DN、肾移植患者预后过程, 但其是否可用于 DN 患者肾功能快速下降风险的预测仍有待确定。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

经医院伦理委员批准后选取 2018 年 1 月至 2020 年 9 月于广东省深圳市宝安区人民医院就诊的 176 例 DN 患者的临床资料。收集患者入院时促红细胞生成素水平; 根据患者肾功能是否快速下降分为下降组(45 例)和未下降组(131 例)。

纳入标准: ①符合 DN 诊断标准<sup>[9]</sup>, 且年龄段为 18~75 岁; ②患者入院时未进行血液透析治疗; ③临床资料完整。④所有入试者均知情同意。排除标准: ①合并血液系统疾病, 如溶血性贫血者; ②铁利用障碍者; ③合并严重心、肝等功能不全者; ④血清白蛋白水平<30 g/L; ④高血压肾病及肾脏原发性疾病的患者。剔除标准: 临床资料不完整, 失访病例以及数据不合理病例。

### 1.2 方法

循环促红细胞生成素测量: 抽取所有受试者晨起空腹肘静脉血 5 mL, 抗凝后在 4℃条件下通过美国强生 Ortho BioVue 离心机以 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10.5 cm, 分离得到血浆后置

于-75℃冰箱中, 待测。采用南京贝登医疗股份有限公司的迈瑞 BS-280 全自动生化分析仪使用酶联免疫吸附法测量促红细胞生成素。酶联免疫吸附法步骤: 在微量板上吸附取待测液, 在微量板上吸附组蛋白体, 加上清夜使抗组蛋白抗体与核小体上的组蛋白结合, 加辣过氧化物酶标记的抗 DNA 抗体使之与核小体上的 DNA 结合, 加酶的底物, 测光吸收值。试剂盒购于 Chemicon 公司, 操作方法严格按照说明书执行。

### 1.3 资料收集

收集患者入院时临床资料, 包括年龄、性别、BMI、家族史、既往史等。②临床资料, 实验室检查资料及循环促红细胞生成素水平。③记录患者用药情况。④收集患者肾功能快速下降情况, 测量患者 eGFR 水平, 患者 GFR 下降>14.9%/年为肾功能快速下降<sup>[10]</sup>。

质量控制: 所有数据收集及整理均由两名专职人员共同完成, 在整理及数据过程中剔除不合理数据。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析, 符合正态分布的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位)表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 *n*(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验, 等级资料使用秩和检验; 多因素采用 logistic 回归方程分析; 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

下降组的血红蛋白、铁蛋白、循环促红细胞生成素、CRP 与未下降组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其余资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 DN 患者肾功能快速下降的预测因素分析

logistic 回归分析显示血红蛋白( $OR=2.388$ )、铁蛋白( $OR=0.836$ )、循环促红细胞生成素( $OR=3.431$ )、CRP( $OR=0.008$ )是 DN 患者肾功能快速下降的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 循环促红细胞生成素预测 DN 患者肾功能快速下降的效能分析

ROC 曲线分析显示循环促红细胞生成素预测

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

因素	下降组(n=45)	未下降组(n=131)	Z/t/ $\chi^2$ 值	P值	
年龄(岁)	64.72±7.86	66.75±8.87	1.445	0.152	
性别(男)	27(60.00)	70(53.43)	0.584	0.445	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.43±3.71	26.40±2.52	0.163	0.109	
吸烟史(n)	41(91.11)	125(95.42)	1.160	0.281	
饮酒史(n)	37(82.22)	114(87.02)	0.633	0.426	
收缩压(mmHg)	141.32±10.22	138.75±12.54	1.370	0.174	
合并基础疾病(n)	高血压	17(37.78)	46(35.44)	0.103	0.748
	高脂血症	6(13.33)	22(16.79)	0.300	0.584
	冠心病	12(26.67)	31(23.66)	0.164	0.686
血红蛋白(g/dL)	11.52±1.33	12.34±1.21	3.649	0.001	
转铁蛋白饱和度(%)	25.9(20.2~32.1)	19.7(10.9~29.1)	0.919	0.361	
铁蛋白(ng/dL)	36.32±5.44	32.47±6.11	3.965	<0.001	
尿白蛋白肌酐比值(mg/g)	74(20~359)	47(14~276)	0.519	0.605	
泌尿-肝脏脂肪酸结合蛋白(mg/g)	5.6(2.5~15.7)	4.4(2.1~11.8)	1.805	0.075	
成纤维生长因子(pg/mL)	34(27~49)	33(27~42)	1.778	0.079	
25羟维生素D(ng/mL)	9(5~13)	7(5~14)	1.265	0.220	
eGFR(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	49(40~63)	56(40~71)	1.438	0.154	
LDL(mg/dL)	98(79~116)	95(78~117)	0.875	0.384	
循环促红细胞生成素(IU/L)	14.40±1.24	16.22±1.07	3.786	<0.001	
CRP(mg/dL)	0.22±0.04	0.18±0.04	5.787	<0.001	
用药	ACEI/ARB(n)	28(62.22)	74(56.49)	0.452	0.501
	他汀类药物(n)	19(42.22)	48(36.64)	0.443	0.506
	胰岛素(n)	24(53.33)	68(51.91)	0.027	0.869

表2 多因素 Logistic 分析结果

Table 2 Multivariate Logistic analysis results

相关指标	$\beta$ 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
血红蛋白	0.871	0.230	14.271	2.388	1.520~3.752	0.000
铁蛋白	-0.179	0.052	11.738	0.836	0.755~0.926	0.001
循环促红细胞生成素	1.233	0.240	26.386	3.431	2.143~5.491	0.000
CRP	-21.771	7.420	8.608	0.008	0.000~0.001	0.003
常数	-17.896	5.015	12.735			

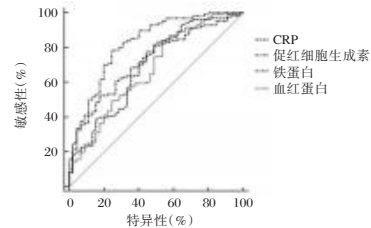


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

DN患者肾功能快速下降的曲线下面积为0.823, Delong法比较显示循环促红细胞生成素AUC面积高于血红蛋白、铁蛋白、CRP。见表3、图1。

表3 循环促红细胞生成素预测DN患者肾功能快速下降的效能

Table 3 The efficacy of circulating erythropoietin in predicting the rapid decline of renal function in patients with DN

变量	AUC	S.E值	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI
CRP	0.691	0.048	81.68	51.11	0.617~0.759
循环促红细胞生成素	0.823	0.038	78.63	75.56	0.758~0.876
铁蛋白	0.723	0.042	52.67	82.22	0.651~0.788
血红蛋白	0.675	0.048	83.97	46.67	0.601~0.744

### 3 讨论

DN是一种常见的糖尿病微血管并发症, DN患者肾功能快速下降致终末期肾病(ESRD)居ESRD病因的首位<sup>[11]</sup>。虽越来越多的证据表明肾

脏损伤、氧化应激和凋亡信号均参与了DN肾功能快速下降的发病机制中,但治疗过程中仍有部分DN患者肾功能快速下降,表明还存在其他未知因素参与了DN患者肾功能快速下降的过程中。最近有研究揭示了促红细胞生成素在肾脏发育和肾脏疾病状态中的生理作用<sup>[12]</sup>,在Fishbane等<sup>[13]</sup>的研究中还发现促红细胞生成素与慢性肾病进展之间的关系,证实促红细胞生成素参与了肾脏功能维持过程中。但其是否参与了DN患者肾功能快速下降过程中,目前临床鲜有研究。为此,本研究回顾性纳入176例DN患者,收集DN患者促红细胞生成素水平,并分析其与DN患者肾功能快速下降关系及其预测DN患者肾功能快速下降风险的价值。

在本研究中收集分析了DN患者循环促红细胞生成素水平,结果显示在DN肾功能快速下降患者中循环促红细胞生成素呈低水平,且与DN患者肾

功能快速下降具显著相关性,ROC 曲线分析显示其可用于 DN 患者肾功能快速下降风险的预测。分析认为:循环促红细胞生成素降低可导致 DN 患者贫血, DN 患者合并贫血后可形成肾缺血/再灌注损伤,加速患者肾功能损伤。同时循环促红细胞生成素具有多效作用,在许多肾缺血/再灌注损伤模型中,促红细胞生成素被证明具有保护作用,能改善肾功能和减少炎症,抑制细胞凋亡和结构损伤。促红细胞生成素与相应受体结合形成复合物,可诱导红系祖细胞增殖并防止其凋亡。免疫沉淀研究表明,促红细胞生成素能够形成异聚受体复合物(EPOR 2- $\beta$ CR2)与  $\beta$  共同受体( $\beta$ CR)并在限制局部炎症和组织损伤方面发挥内源性作用<sup>[14]</sup>。促红细胞生成素与 EPOR 2- $\beta$ CR 2 复合物的结合导致 janus 激活激酶 2(JAK2) 23 的磷酸化,进而激活信号转导和转录激活剂 5 和磷脂酰肌醇 3-激酶/AKT (PI3K/AKT),从而发挥诱导细胞再生、抑制细胞凋亡和抑制炎症的作用。PI3K/AKT 通路的激活还能够通过增加内皮一氧化氮合酶(eNOS)活性来增加肾区域血流量。因此当 DN 患者促红细胞生成素生成减少时,可导致 DN 患者肾功能下降加速。在 Santos 等<sup>[15]</sup>的研究中也发现低循环促红细胞生成素水平,尤其是低于正常下限(23.7 IU/L)水平,可预测 eGFR 快速下降。在 Atkinson 等<sup>[16]</sup>的研究中也发现,使用重组人红细胞生成素治疗促红细胞生成素降低的 DN 患者能减弱肾缺血/再灌注,在 Shah 等<sup>[17]</sup>的研究中还发现重组人红细胞生成素治疗还可缓解 DN 患者肾纤维化,证实促红细胞生成素参与了与 DN 患者肾功能快速下降过程,可用于 DN 患者肾功能快速下降风险的预测。

综上所述,循环促红细胞生成素与 DN 患者肾功能快速下降,可用于 DN 患者肾功能快速下降的预测,同时血红蛋白、铁蛋白、CRP 也为 DN 患者肾功能快速下降的影响因素,在治疗过程中除关注患者循环促红细胞生成素水平外,还应关注患者血红蛋白、铁蛋白、CRP 水平。

### 参考文献

- [1] 陈道强,吴玲,龚源. HbA1c、MA1b 联合 Cys-C 检测在糖尿病肾病诊断、病情评估中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9): 1507-1510.
- [2] 宁婕,吴艳平,李玉凤. 我国糖尿病肾脏疾病社区管理现状与探索[J]. 中国全科医学, 2019, 22(4): 402-406.
- [3] Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1753-1760.
- [4] Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Author Correction: Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease[J]. Nat Med, 2020, 26(8): 1308.
- [5] Ito K, Yokota S, Watanabe M, et al. Anemia in Diabetic Patients Reflects Severe Tubulointerstitial Injury and Aids in Clinically Predicting a Diagnosis of Diabetic Nephropathy [J]. Intern Med, 2021, 60(9): 1349-1357.
- [6] Jiang S, Fang J, Yu T, et al. Novel Model Predicts Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes [J]. Am J Nephrol, 2020, 51(2): 130-138.
- [7] Wang J, Xin X, Luo W, et al. Anemia and Diabetic Kidney Disease Had Joint Effect on Diabetic Retinopathy Among Patients With Type 2 Diabetes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(14): 25.
- [8] Zhang L, Xue S, Hou J, et al. Endothelin receptor antagonists for the treatment of diabetic nephropathy: A meta-analysis and systematic review [J]. World J Diabetes, 2020, 11(11): 553-566.
- [9] Bajaj S, Makkar BM, Abichandani VK, et al. Management of anemia in patients with diabetic kidney disease: A consensus statement [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(2): 268-281.
- [10] Frodsham SG, Yu Z, Lyons AM, et al. The Familiality of Rapid Renal Decline in Diabetes [J]. Diabetes, 2019, 68(2): 420-429.
- [11] Krolewski AS, Skupien J, Rossing P, et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes [J]. Kidney Int, 2017, 91(6): 1300-1311.
- [12] Ingrassiotta Y, Sultana J, Formica D, et al. Direct healthcare costs of chronic kidney disease management in Italy: What cost-savings can be achieved with higher biosimilar uptake and more appropriate use of erythropoiesis-stimulating agents? [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2021, 30(1): 65-77.
- [13] Fishbane S, Singh B, Kumbhat S, et al. Intravenous Epoetin Alfa-epbx versus Epoetin Alfa for Treatment of Anemia in End-Stage Kidney Disease [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(8): 1204-1214.
- [14] Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1037-1048.
- [15] Santos E, Dias R, Lima J, et al. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2020, 13: 231-237.
- [16] Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(2): 227-238.
- [17] Shah HH, Fishbane S. Biosimilar Erythropoiesis-Stimulating Agents in Chronic Kidney Disease [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(4): 267-271.



# 病毒宏基因组在医学上的应用与未来展望

梁志坤 李可胜 蒋析文\*

**[摘要]** 新型冠状病毒的爆发,给人类安全健康带来了巨大的威胁。在过去的经验中,发现和鉴定新病毒以及确定新病毒与疾病的关系是预防、诊断和治疗新发病毒性传染病的首要任务。在过去十几年来中,随着高通量测序技术的迅速发展,病毒宏基因组的理论以及技术已被证明在公共卫生,临床病原学诊断等方面发挥着重要的作用。此前,人们对病毒的认识被限制于病毒感染人体而引起疾病,但是近些年随着人类基因组和微生物组研究表明,病毒与人体之间存在更广泛的相互作用,部分病毒对人体无害,甚至是有益的。本文主要针对近些年来对病毒宏基因组的兴起与发展,研究的策略以及在医学上的一些应用前景进行综述,并提出病毒宏基因组的一些未来展望。

**[关键词]** 高通量测序;病毒宏基因组;医学应用

## Application and future prospect of viral metagenomics in medicine

LIANG Zhikun, LI Kesheng, JIANG Xiwen\*

(Research Center of Medical and Pharmaceutical Bioengineering, Ministry of Health, National and Regional Joint Engineering Laboratory for Clinical Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Province Nucleic Acid Molecular Diagnostics Engineering Technology Research Center, Guangdong Provincial Clinical Medical Molecular Diagnostics Engineering Technology Center, DAAN Gene Co., Ltd., Guangzhou, Guangdong, 510665)

**[ABSTRACT]** The outbreak of the 2019-Novel Coronavirus (2019-nCov) has posed a huge threat to human safety and health. In the past, the discovery and identification of new viruses and their relationship with disease have been the primary tasks in the prevention, diagnosis, and treatment of emerging virulent infectious diseases. In the past decade, with the rapid development of high-throughput sequencing technology, the theory and technology of viral metagenomics have been proved to play an important role in public health, clinical etiological diagnosis. Previously, people's understanding of viruses was limited to viruses infecting the human body and causing diseases. However, in recent years, as research on the human genome and microbiome has shown that there is a wider interaction between viruses and the human body, some viruses are harmless to the human body or even beneficial. This article focuses on the rise and development of viral metagenomics in recent years, research strategies and some application prospects in medicine, and puts forward some prospects of viral metagenomics.

**[KEY WORDS]** High-throughput sequencing; Viral metagenomics; Medical applications

感染性疾病仍是危害人类健康和全球公共卫生安全的重要问题,而感染性疾病有许多来源于病毒。根据以往的经验来看,发现和鉴定新病毒以及确定新病毒与疾病的关系是预防、诊断和治疗新发

病毒性传染病的首要任务。传统意义上有很多用于发现新病毒的方法,如病毒分离、核酸检验、血清学试验等,但是这些方法有较大的局限性。21世纪以来,随着测序技术快速发展,尤其是下一代测序

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFE0200400);广东省重点领域研发计划项目(2022B1111020003);广州市科技重点研发计划(202206080014)

作者单位:卫生部医药生物工程技术研究中心,临床医学分子诊断国家地方联合工程实验室,广东省核酸分子诊断工程技术研究中心,广东省临床医学分子诊断工程技术中心,广州达安基因股份有限公司,广东,广州,510665

\*通信作者:蒋析文, E-mail:jiangxiwen@daangene.com

技术(Next-generation sequencing technology, NGS)的广泛应用和新兴学科宏基因组学(Metagenomics)的出现为探索未知病毒提供了技术支持和理论依据。此外,但是近些年随着人类基因组和微生物组深入研究表明,病毒与人体之间存在更广泛的相互作用,并且有希望应用在临床治疗上。本文主要就近些年来对病毒宏基因组的兴起与发展,研究的策略以及在医学上的一些应用前景进行综述,并提出病毒宏基因组的一些未来展望。

## 1 病毒宏基因组的发展由来

宏基因组学于20世纪90年首次由Schmidt等<sup>[1]</sup>提出,最初是应用于海洋微生物的研究。直到2003年,Breitbart M才首次将病毒宏基因组应用于人粪便中病毒信息研究,结果发现了大量的新的基因型病毒,并揭示存在人体中的新病毒与人类疾病可能的关系<sup>[2]</sup>。病毒宏基因组直接以环境中所有病毒的遗传物质为研究对象,能够快速准确的鉴定出环境中所有的病毒组成,在病毒发现、病毒溯源、微生物预警等研究方面具有重要作用。截至2018年,已知来自25个病毒家族约263种病毒可以感染人类,但是,这只占到所有可能感染人类病毒的不到0.1%,还存在大约167万种病毒尚未被发现,而在这167万种病毒中被估计大概有63.1万至82.7万种病毒有可能感染人类<sup>[3]</sup>,这说明对病毒的研究具有非常广阔的前景和现实意义。此后,一个国际研究团队,通过广泛地研究脊椎动物,包括鱼类、两栖动物和爬行动物,发现了超过200种以前不为人知的病毒,而且某些病毒能够导致包括流感和出血热等在内的疾病<sup>[4]</sup>,进一步证明了许多未知的病毒可能感染人类。

## 2 宏基因组的研究策略

### 2.1 靶向 mNGS 分析

靶向 mNGS 指的是靶向富集样本中特定类型的微生物,通过增加序列数据中病原体读取的数量和比例来提高对目标微生物的检测灵敏度的一项技术。目前,靶向富集主要有几种思路:①设计特定的引物来靶向扩增;这种靶向扩增可以是特定区域,例如16s/18s<sup>[5-7]</sup>;也可能是横跨整个基因组的,例如完整病毒扩增<sup>[8-9]</sup>。②设计捕获探针富集<sup>[10]</sup>,即通过捕获探针富集对文库进行杂交。这些技术被证明在研究环境中提高了宏基因组检测

的灵敏度,特别是对于病毒。比如,Deng等<sup>[11]</sup>设计的带有靶向引物富集(MSSPE)的宏基因组测序,该方法相比于普通 mNGS 可富集目标 RNA 病毒序列含量约10倍,同时保留对其他病原体的宏基因组敏感性。Hayden等<sup>[12]</sup>提出了一种计算方法(CATCH),可实现完整病毒基因组探针的设计,高效用于病毒检测、序列捕获,有助于实现更敏感和更经济有效的宏基因组捕获测序。

### 2.2 非靶向 mNGS 分析

非靶向 mNGS 放弃使用特异性引物或探针,针对环境样本中全部 DNA 和/或 RNA 进行测序。临床样本的非靶向 mNGS 可能是综合诊断感染最有希望的方法。原则上,几乎所有的病原体,包括病毒、细菌、真菌和寄生虫,都可以在一次检测中识别。但是这种策略的一个局限性就是其灵敏度严重依赖于背景水平,这种情况尤其在组织样本中特别明显,因为不同于无细胞体液,组织的样本增加了人类宿主背景,导致微生物读长的数量和比例减少,从而降低了对 mNGS 的敏感性<sup>[13]</sup>。此外,从一些复杂的样本如呼吸道分泌物、粪便等中鉴定或者诊断与疾病相关的微生物也比较困难<sup>[14]</sup>。目前,非靶向 mNGS 已经有不少在临床实验室成功诊断感染的案例,包括脑膜炎或脑炎、脓毒症和肺炎等<sup>[15]</sup>,这些案例可以对实际临床试验提供宝贵的参考价值。

## 3 病毒宏基因组在医学上的应用

### 3.1 在临床病原检出中的应用

目前,临床上尚有一些病因不明的急性或慢性感染性疾病,给特异性诊疗带来了巨大困难。相对于传统的病原诊断方法,病毒宏基因组技术自发展以来,在临床病原的鉴定上发挥了极大的优势。目前,已经有大量的研究将病毒宏基因组学应用于临床并成功地进行病原体检测<sup>[16-21]</sup>。比如近些年,有许多病毒展现出具有感染神经系统的潜力,临床多表现为脑炎,研究人员通过宏基因组技术成功地鉴定出了这些病毒,其中包括埃博拉,寨卡,基孔肯雅,浓核,卡什谷,西尼罗和玻瓦桑病毒等<sup>[16-19,22-23]</sup>。宏基因组因其测序具有无偏倚性、高覆盖和高效性的特点,使得与其他检测技术如多重 PCR、检测芯片等相比,其在某些样本中病毒感染的诊断有更高的检出率,且能发现被遗漏未检出的病毒<sup>[20-21]</sup>,说明了病毒宏基因组在临床上

病原的鉴定具有很大的优势。

### 3.2 在公共卫生领域的应用

病毒宏基因组还在公共安全卫生方面发挥着重要作用。历史上,利用宏基因组测序技术研究人员已经成功鉴定多起由病毒引起的流行病,比如由埃博拉病毒引起的乌干达出血热<sup>[24]</sup>,H1N1型流感病毒引起的猪流感<sup>[25]</sup>、寨卡病毒感染疫情<sup>[26]</sup>和H7N9流感病毒疫情<sup>[27]</sup>等。此外,通过追踪溯源发现许多病毒很可能来源于动物,表现出病毒向人类快速扩张的迹象。比如在2019年新冠爆发初期,Wu等<sup>[28]</sup>利用宏基因组技术,从新冠肺炎病人的支气管肺泡灌洗液中检测出了病原体,并通过的与之前的SARS病毒比较,最终确定了这是一种全新的冠状病毒SARS-CoV2,为全世界迅速展开疫情防控、开发诊断试剂和疫苗提供不可或缺的基础。因此,加大病毒宏基因组在全球的广泛应用将有助于我们更加了解病原感染信息,提供预防措施信息和防控疫情。

### 3.3 在临床治疗上的应用

以往大多数的病毒宏基因组研究都集中在有害病原的检测当中,但是人体中还存在着一种感染细菌的病毒-噬菌体。噬菌体约100年前被发现,人们对噬菌体的研究极大的改变了生命科学的基础认知和相关研究<sup>[29]</sup>。近些年的研究表明噬菌体在人体健康中也可能发挥着重要的作用。例如,在某些疾病如炎症性肠炎以及多种类型糖尿病患者肠道内,其噬菌体的含量和种类都有明显的差异,揭示肠道噬菌体组和一些疾病可能产生关联<sup>[30-32]</sup>。更令人兴奋的是,研究人员发现对小鼠通过粪便病毒体的移植可以减少II型糖尿病和肥胖症状<sup>[33]</sup>。相信通过宏基因组技术,未来可以非常清楚噬菌体在其环境中的作用,并且可以通过移植噬菌体来获得对某些疾病的治疗。此外,利用噬菌体可以特异感染并杀死细菌的特性,在临床上可用噬菌体来控制、治疗超级耐药菌的感染,并且已经有了相关成功的案例<sup>[34]</sup>,这将有助于人类进入后抗生素时代<sup>[35]</sup>。目前对于噬菌体的鉴定非常依赖于公共数据库中收录的噬菌体信息,但是据统计,在2020年之前公共数据库噬菌体的数量还不超过1万株,而据报道一个人的肠道里面就有 $10^{15-16}$ 个,所以对噬菌体的认识还远远的缺乏。而通过宏基因组技术可以从复杂的样本中获得噬菌体的基因组序列,并针对特定病原菌构建更多

有效的专一噬菌体数据库,为临床上噬菌体的应用提供支持。例如,最近研究人员就通过宏基因组技术构建起迄今最大的人类肠道噬菌体基因组数据库(GPD)<sup>[36]</sup>,获得约14.2万个人肠道噬菌体,大大地丰富了噬菌体的数据库。

## 4 病毒宏基因组局限性

宏基因组学作为一项新的技术,在许多临床实验中被证明是病原检测的有效工具,特别是在病毒学当中得到了很好的应用。但是,目前病毒宏基因组还存在着一些局限性:①病毒宏基因组在样本处理的时候由于过滤可能会损失一些病毒粒子,为后续分析增加难度;②病毒宏基因组的基因组比真核和原核基因组小,更容易受测序偏好的影响,有可能在实验过程引入外源核酸污染;③宏基因组的样本在取样过程中,病毒的完整性和覆盖度,容易受到随机引物和扩增结果的影响;④病毒宏基因组数据库信息缺乏,大量的病毒序列无法匹配到数据库;⑤病毒宏基因组需要处理海量的测序数据,并且仍然缺乏一些统一标准的生物信息处理工具。

## 5 未来与展望

在过去十几年,病毒宏基因组被证明在公共卫生和传染病防控方面发挥着重要的作用。目前,我国的宏基因组技术在临床的应用也正在完善规范的管理以及相关技术标准的制定,并且随着测序成本持续降低,测序规模更大,该技术在医学上的应用将越来越广泛。此外,随着研究的深入,未来将会产生了大量的测序数据,这些数据将不限于单一的宏基因组数据,而是将宏基因组学与宏转录组学、宏蛋白组学等技术结合起来在多组学研究的层面上探索环境微生物的多样性以及与人类健康的关系。

## 参考文献

- [1] Schmidt TM, DeLong EF, Pace NR. Analysis of a marine picoplankton community by 16S rRNA gene cloning and sequencing[J]. J Bacteriol, 1991, 173(14):4371-4378.
- [2] Breitbart M, Hewson I, Felts B, et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces[J]. J Bacteriol, 2003, 185(20):6220-6223.
- [3] Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, et al. The Global Virome Project[J]. Science, 2018, 359(6378):872-874.

- [4] Shi M, Lin XD, Chen X, et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses[J]. *Nature*, 556(7700):197-202.
- [5] Rampini SK, Bloemberg GV, Keller PM, et al. Broad-range 16S rRNA gene polymerase chain reaction for diagnosis of culture-negative bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(12):1245-1251.
- [6] Salipante SJ, Sengupta DJ, Rosenthal C, et al. Rapid 16S rRNA next-generation sequencing of polymicrobial clinical samples for diagnosis of complex bacterial infections [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e65226.
- [7] Wagner K, Springer B, Pires VP, et al. Molecular detection of fungal pathogens in clinical specimens by 18S rDNA high-throughput screening in comparison to ITS PCR and culture [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6964.
- [8] Quick J, Loman NJ, Duraffour S, et al. Real-time, portable genome sequencing for Ebola surveillance[J]. *Nature*, 2016, 530(7589):228-232.
- [9] Quick J, Grubaugh ND, Pullan ST, et al. Multiplex PCR method for MinION and Illumina sequencing of Zika and other virus genomes directly from clinical samples [J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(6):1261-1276.
- [10] García-García G, Baux D, Faugère V, et al. Assessment of the latest NGS enrichment capture methods in clinical context [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:20948.
- [11] Deng X, Achari A, Federman S, et al. Metagenomic sequencing with spiked primer enrichment for viral diagnostics and genomic surveillance[J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(3):443-454.
- [12] Metsky HC, Siddle KJ, Gladden-Young A, et al. Capturing sequence diversity in metagenomes with comprehensive and scalable probe design[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(2):160-168.
- [13] Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4):663-674.
- [14] Pallen MJ. Diagnostic metagenomics: potential applications to bacterial, viral and parasitic infections [J]. *Parasitology*, 2014, 141(14):1856-1862.
- [15] Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(6):341-355.
- [16] Phan TG, Messacar K, Dominguez SR, et al. A new densovirus in cerebrospinal fluid from a case of anti-NMDA-receptor encephalitis[J]. *Arch Virol*, 2016, 161(11):3231-325.
- [17] Wilson MR, Suan D, Duggins A, et al. A novel cause of chronic viral meningoencephalitis: Cache Valley virus [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1):105-114.
- [18] Wilson MR, Zimmermann LL, Crawford ED, et al. Acute West Nile Virus Meningoencephalitis Diagnosed Via Metagenomic Deep Sequencing of Cerebrospinal Fluid in a Renal Transplant Patient[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(3):803-808.
- [19] Saha S, Ramesh A, Kalantar K, et al. Unbiased Metagenomic Sequencing for Pediatric Meningitis in Bangladesh Reveals Neuroinvasive Chikungunya Virus Outbreak and Other Unrecognized Pathogens[J]. *mBio*, 2019, 10(6):e02877-19.
- [20] Schlaberg R, Queen K, Simmon K, et al. Viral Pathogen Detection by Metagenomics and Pan-Viral Group Polymerase Chain Reaction in Children With Pneumonia Lacking Identifiable Etiology [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(9):1407-1415.
- [21] Graf EH, Simmon KE, Tardif KD, et al. Unbiased Detection of Respiratory Viruses by Use of RNA Sequencing-Based Metagenomics: a Systematic Comparison to a Commercial PCR Panel[J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(4):1000-1007.
- [22] Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report[J]. *Lancet*, 2016, 388(10043):498-503.
- [23] Sardi SI, Somasekar S, Naccache SN, et al. Coinfections of Zika and Chikungunya Viruses in Bahia, Brazil, Identified by Metagenomic Next-Generation Sequencing [J]. *J Clin Microbiol*, 2016, 54(9):2348-2353.
- [24] Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, et al. Newly discovered ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda[J]. *PLoS Pathog*, 2008, 4(11):e1000212.
- [25] Greninger AL, Chen EC, Sittler T, et al. A metagenomic analysis of pandemic influenza A (2009 H1N1) infection in patients from North America[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):e13381.
- [26] Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly[J]. *N Engl J Med*, 2016, 74(10):951-958.
- [27] Yu X, Jin T, Cui Y, et al. Influenza H7N9 and H9N2 viruses: coexistence in poultry linked to human H7N9 infection and genome characteristics[J]. *J Virol*, 2014, 88(6):3423-31.
- [28] Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):265-269.
- [29] Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(12):777-86.
- [30] Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease[J]. *Cell*, 2015, 160(3):447-460.
- [31] Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2019, 68(7):1169-1179.
- [32] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418):55-60.
- [33] Rasmussen TS, Mentzel CMJ, Kot W, et al. Faecal virome transplantation decreases symptoms of type 2 diabetes and obesity in a murine model[J]. *Gut*, 2020, 69(12):2122-2130.
- [34] Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus [J]. *Nat Med*, 2019, 25(5):730-733.
- [35] Gordillo Altamirano FL, Barr JJ. Phage Therapy in the Postantibiotic Era[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(2):e00066-18.
- [36] Camarillo-Guerrero LF, Almeida A, Rangel-Pineros G, et al. Massive expansion of human gut bacteriophage diversity [J]. *Cell*, 2021, 184(4):1098-1109.e9.

## 中山大学中山医学院丁俊军实验室

中山大学中山医学院丁俊军实验室位于广州市中山二路74号中山大学广州校区北校园。2009年6月丁俊军教授在北京生命科学研究所以完成博士阶段的学习后,赴美国西奈山医学院进行博士后研究。2015年底,丁俊军教授回国后选择中山大学中山医学院,建立起了自己的研究团队,开展独立的科研课题研究。现有技术人员7名,其中高级职称2名、副高级职称2名、博士后3名,获博士以上学历者7名。实验室拥有 Roche 实时荧光定量 PCR 系统、Thermo 超微量分光光度计、全自动化学发光图像分析系统、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,设备总值约300余万元。

该实验室聚焦于干细胞命运的表观遗传调控,深入研究干细胞命运转变中包括组蛋白修饰、染色质结构、蛋白相分离等复杂分子机制之间的关系,开发新的研究技术和算法,深入、细致地阐释干细胞命运调控、生命发生发展的机理。除了上述基础研究,丁俊军团队还利用来源于乳腺癌病人的诱导多能性干细胞建立肿瘤疾病模型,利用干细胞分化的过程模拟人体发育过程中癌症的发生发展,在全过程中寻找早期靶点,对不同发展阶段进行相关药物筛选,具有十分重要的临床转化应用价值。现承担国家自然科学基金、广东省引进创新创业团队、广东省自然科学基金重点项目、国家重点研发计划等多项课题研究。获国家发明专利1项。近年共发表SCI论著30余篇(8篇IF>20,20篇IF>10);其中以通讯或一作(含共同)发表论著14篇(5篇IF>20,8篇IF>10),包括Nature、Cell Stem Cell(两篇)、Cell Research(两篇)等。培养博士研究生13名,硕士研究生11名,其中获得博士学位3名,获得硕士学位3名,1人获得国家奖学金,2人论文获评中山大学优秀毕业论文。

团队带头人丁俊军长期从事干细胞领域科研工作,具体研究主要聚焦在胚胎干细胞、体细胞重编程以及早期胚胎发育的表观遗传学调控机制等热门生物医学领域。



## 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。

