



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

分子诊断与治疗杂志

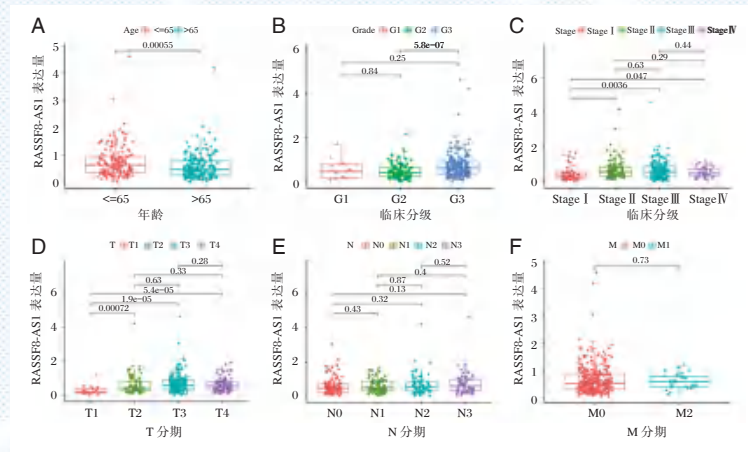
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年6月 第15卷 第6期 总第106期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 6 June 2023



注: A~F 分别为年龄、临床分级、临床分期、T 分期、N 分期、M 分期与 *RASSF8-AS1* 表达量相关性分析。

图(1057) *RASSF8-AS1* 表达量与肺癌患者临床病理特征相关性分析

Figure(1057) Correlation analysis between *RASSF8-AS1* expression and clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma patients

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



邓荣界



邓荣界,昭通市中医医院检验科主任,主任检验师。全国中西医结合学会检验医学专业委员会委员;云南省医学会检验学分会微生物学组委员;云南省中西医结合学会检验分会副主任委员;云南省抗癌协会第二届肿瘤标志专业委员会副主任委员;云南省医师协会检验医师分会委员;云南省医师协会输血科医师分会第一届委员、常委;昭通市医学会检验医学专业委员会主任委员;昭通市临床检验质量控制中心副主任。在国家级、省级以上核心期刊发表论文十余篇。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 6 月 第 15 卷 第 6 期 总第 106 期 Monthly Volume 15 Number 6 June 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 6 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2023.6.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路15号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年6月 第15卷 第6期

目次

述评

基因检测技术在乳腺癌中的辅助治疗应用 赵国强 张彤 刘雅楠 等(909)

论著

支气管肺泡灌洗液应用涂片抗酸染色 T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测对菌阴肺结核的诊断价值 彭远远 包训迪 徐东芳(913)

血清 miR-29c、miR-17 与老年急性脑梗死后血管性认知障碍的相关性 吕康 孔伟丽 付广(918)

宫颈机能不全患者血清炎症指标及羊水微生物检测分析 张艳慧 柏瑞娟 王琳琳 等(922)

hs-CRP、IL-6、Glu 评估 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值 陈元义 孙博 林晶 等(926)

肌球蛋白重链在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达 李芳 龙登虹 邓斯元 等(930)

HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 联合检测在重症肺炎合并心肌损伤患者中的应用 高歌 王松 郭琳红(934)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 HIF-1 α 、IGF-1 及 HGF 的表达与意义 胡佩瑞 张亚倩 阎妍(939)

血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 在冠心病患者中的表达水平及临床意义 李家英 蔡艳 杨慰 等(943)

一例异位脑膜瘤报道并文献复习 王芳 王海庆 刘娜 等(947)

瑞马唑仑联合舒芬太尼对胸腔镜下肺癌手术患者血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平的影响 刘磊 钟巍 周俊辉(951)

血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 值与子痫前期的关系及结合 PI、MAP 检测对子痫前期的预测价值 孙红梅 何花 詹学婷 等(955)

hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 预测主动脉瓣狭窄患者瓣膜置换术后发生不良事件的可行性 刘旭 栗振坤 柳瑞 等(960)

糖尿病周围神经病变与病程、2 h CP、Cys-C、UACR 的相关性 刘艳 郑红军 章国平等(964)

高危型人乳头瘤病毒分型检测及 LEEP 术联合在宫颈病变诊治中的应用 麦冰芳 符爱珍 李仁何 等(968)

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对不同冠脉病变程度的心力衰竭患者心功能的评价 杜继冉 焦梅 齐永升(972)

MPV、NLR、PTX-3 联合检测在判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义 黎灵萍 李浩 赵庆珠 等(977)

血清 IL-32 γ 、SOST 及 H2S 与老年慢性心力衰竭患者骨质疏松的关系 钟义 王军 黄小零(981)

AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值 邵思论 翟玥 赵贺(985)

活血止痛汤对胫骨平台骨折患者术后 DVT 形成、凝血指标及关节功能的影响
 时坤 孟凡军 冯哲(990)

鼻内镜下鼻中隔矫正对 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者血清 ECP、TlgE、IL-6 水平的影
 王宏新 石宝玉 安娜(994)

冠心病合并糖尿病患者外周血 FoxO6、NF- κ B 的相关性及其与 PCI 术后支架内再狭窄的关系
 郑武 赵千文 黎德葵(998)

血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 对心力衰竭预后的预测价值 王楚 刘美霞 张莉 等(1003)

Hcy、ApoB/ApoA1 与 UACR 与糖尿病肾病患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系
 韩士彬 郭东亮 韦梦慈(1007)

团体正念认知治疗对轻中度抑郁症患者 TC 及 Hcy 的影响 童韦玮 许华山 吴莉(1012)

胸腔镜下肺叶切除术对 NSCLC 患者临床效果及 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平的影
 王维 邵敬 吕玉淳 等(1016)

联合检测血常规、D-二聚体及降钙素原与新生儿败血症继发坏死性小肠结肠炎的关系
 王娟 马进 田庆(1021)

血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL 联合检测在原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值
 赵沛 赵黎 苑玉聪(1025)

12 例内淋巴囊肿瘤的临床病理分析暨文献复习 杨曼 李睿 潘国庆 等(1030)

DPMAS 序贯 PE 治疗脓毒症所致肝衰竭患者疗效及对凝血功能、肝功能和炎症因子水平的影
 杨斌 韩小勇 黄伟 等(1034)

血必净联合乌司他丁对脓毒症患者降钙素原、CRP、D-D 及 AST 的影
 徐阳 马天骄 李金花(1038)

cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP 与老年 CHF 患者心功能分级的关系及临床意义
 徐慧敏 李丹丹 刘玉茹 等(1042)

MSCT 联合 CA153、NSE、CEA 诊断原发性肺癌的价值分析 杨慧 刘继伟 于喜红 等(1047)

双向骨搬运联合对合端植骨内固定治疗胫骨骨折效果及对 PDGF、bFGF 及 TGF- β 水平的影
 徐辉 丁燕华 李美 等(1051)

增强子 RNA RASSF8-ASI 在胃癌中的临床意义与分子机制 马甜甜 朱翠雯 李东旭 等(1055)

血清 Klotho 水平与氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性分析
 王海滨 石新慧 刘英丽(1060)

OA 合并 OP 患者 IL-1、IL-6、IL-1 β 的表达及临床意义 王强 陈俊 缪逸鸣 等(1064)

颅脑损伤外泌体 *microRNA* 差异表达分析 张露 尹丽明 付文金 等(1068)

血清 CRP、和肽素、PCT 在重症肺炎合并脓毒血症患者的表达及联合检测的临床意义
 高冬艳 荆婵 曲瑞杰 等(1073)

惠州市大规模育龄人群 α -和 β -地中海贫血分子流行病学调查 贺海林 陈剑虹 官志扬 等(1077)

支气管镜检查及肺泡灌洗液 NGS 对 HIV 阳性肺结核的诊断价值
 刘士甫 张鑫 余丽君 等(1082)

绝经后女性脑梗死后疲劳与性激素、Cys-C、CRP 水平的相关性 杨朝霞 汤晶晶 姜文菊(1086)

综 述

miR-19b-1 在结直肠癌中的研究进展 梁琳君 崔勇(1091)

专家风采

邓荣界 (封二)

实验室巡礼

昭通市中医医院检验科 (封三)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 6 June 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Application of gene detection for adjuvant therapy in breast cancer
ZHAO Guoqiang, ZHANG Tong, LIU Yanan, WEI Fengxiang (909)

ORIGINAL ARTICLES

- Diagnostic value of combined detection of T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF in bronchoalveolar lavage fluid for bacteriologically negative pulmonary tuberculosis
PENG Yuanyuan, BAO Xundi, XU Dongfang (913)
- Correlation of serum miR-29c, miR-17 with vascular cognitive impairment in elderly patients with acute cerebral infarction
LV Kang, KONG Weili, FU Guang (918)
- Analysis of serum inflammatory markers and amniotic fluid microbial detection in patients with cervical incompetence
ZHANG Yanhui, BAI Ruijuan, WANG Linlin, LIU Qunying (922)
- The value of hs-CRP, IL-6 and Glu in evaluating the prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fracture
CHEN Yuanyi, SUN Bo, LIN Jing, HONG Li (926)
- Expression of myosin heavy chain in medial rectus muscle of patients with intermittent exotropia at different ages
LI Fang, LONG Denghong, DENG Siyuan, WU Tingfei (930)
- Application of combined detection of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP in patients with severe pneumonia and myocardial injury
GAO Ge, WANG Song, GUO Linhong (934)
- Expression and significance of HIF-1 α , IGF-1, and HGF in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome
HU Peirui, ZHANG Yaqian, YAN Yan, CHEN Xi (939)
- Expression levels and clinical significance of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP in patients with coronary heart disease
LI Jiaying, CAI Yan, YANG Wei, HUANG Yanli, WANG Guiyan, DONG Zhe, YU Sisi, ZHANG Xiaodan (943)
- A case report of extracranial meningioma and literature review
WANG Fang, WANG Haiqing, LIU Na, JIANG Shan, BAI Yang, GUO Peimin, CAO Liqun (947)
- Effect of Remazolam combined with Sufentanil on serum levels of IL-6, PGE2 and SP-A in patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery
LIU Lei, ZHONG Wei, ZHOU Junhui (951)
- Relationship between serum sFit-1, PLGF, sFit-1/PLGF and preeclampsia, and the predictive value of combined PI and MAP detection in pregnant women with preeclampsia
SUN Hongmei, HE Hua, ZHAN Xueting, YAO Dongqin (955)
- Feasibility of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT in predicting adverse events after valve replacement in patients with aortic valve stenosis
LIU Xu, LI Zhenkun, LIU Rui, YANG Lei (960)
- Correlation between diabetic peripheral neuropathy and course of disease, 2 h CP, Cys-C, UACR
LIU Yan, ZHENG Hongjun, ZHANG Guoping, HOU Juanjuan (964)
- Application of high-risk human papillomavirus typing and LEEP in the diagnosis and treatment of cervical lesions
MAI Bingfang, FU Aizhen, LI Renhe, LIU Fangfang, KE Hongfei, ZHONG Siting (968)
- Evaluation of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 level on cardiac function in heart failure patients with different degrees of coronary artery disease
DU Jiran, JIAO Mei, QI Yongsheng (972)
- Clinical significance of combined detection of MPV, NLR and PTX-3 in judging the condition and prognosis of patients with acute pancreatitis
LI Lingping, LI Hao, ZHAO Qingzhu, SU Cuizhen (977)
- Relationship between serum IL-32 γ , SOST and H2S level and osteoporosis in elderly patients with chronic heart failure
ZHONG Yi, WANG Jun, HUANG Xiaoling (981)

Predictive value of AFP , CA199 and CEA in peritoneal metastasis of gastric cancer <i>SHAO Silun , ZHAI Yue , ZHAO He</i>	(985)
Effect of Huoxue Zhitong Decoction on postoperative DVT formation , coagulation indexes and joint function in patients with tibial plateau fractures <i>SHI Kun , MENG Fanjun , FENG Zhe</i>	(990)
Effect of nasal septum correction under nasal endoscope on serum ECP , TlgE and IL-6 levels in patients with OSAHS and chronic rhinosinusitis <i>WANG Hongxin , SHI Baoyu , AN Na</i>	(994)
Correlation of peripheral blood FoxO6 and NF-κB in patients with coronary artery disease combined with diabetes mellitus and their relationship with in-stent restenosis after PCI <i>ZHENG Wu , ZHAO Qianwen , LI Dekui</i>	(998)
Prognostic value of serum GDF-15 , NGAL and HDL-C in patients with heart failure <i>WANG Chu , LIU Meixi , ZHANG Li , XIE Feifei</i>	(1003)
Association of Hcy , ApoB / ApoA1 and UACR with atherosclerosis and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy <i>HAN Shibin , GUO Dongliang , WEI Mengci</i>	(1007)
Effects of group mindfulness-based cognitive therapy on TC and Hcy in patients with mild-to-moderate depression <i>TONG Weiwei , XU Huashan , WU Li</i>	(1012)
Effects of thoracoscopic lobectomy on clinical outcomes , TPA , SCC and CYFRA21-1 levels in patients with NSCLC <i>WANG Wei , SHAO Jing , LV Yuchun , YANG Fang</i>	(1016)
Relationship between combined detection of blood routine , D-dimer and procalcitonin and necrotizing enterocolitis secondary to neonatal sepsis <i>WANG Juan , MA Jin , TIAN Qing</i>	(1021)
Value of serum β2-MG , Cys-C and NGAL combined detection in early diagnosis of acute kidney injury caused by primary nephrotic syndrome <i>ZHAO Pei , ZHAO Li , YUAN Yucong</i>	(1025)
Clinicopathological analysis of 12 cases of endolymphatic Sac tumors and literature review <i>YANG Man , LI Rui , PAN Guoqing , WANG Haohua , ZHANG Yanan , LIU Shiyue</i>	(1030)
Efficacy of DPMAS following PE in the treatment of patients with sepsis-induced liver failure and its effects on coagulation function , liver function and inflammatory factors <i>YANG Bin , HAN Xiaoyong , HUANG Wei , DENG Liyan , ZHANG Dechun</i>	(1034)
Effects of Xuebijing combined with ulinastatin on procalcitonin , CRP , D-D , and AST in patients with sepsis <i>XU Yang , MA Tianjiao , LI Jinhua</i>	(1038)
Relationship and clinical significance of cTnl , CKMB , Myo , UA , BNP and cardiac function grade in elderly patients with CHF <i>XU Huimin , LI Dandan , LIU Yuru , LI Yanming</i>	(1042)
Value of MSCT combined with CA153 , NSE , and CEA in the diagnosis of primary lung cancer <i>YANG Hui , LIU Jiwei , YU Xihong , YANG Rui</i>	(1047)
Effect of bidirectional bone displacement combined with bone grafting and internal fixation on the levels of PDGF , bFGF and TGF-β for tibial fractures <i>XU Hui , DING Yanhua , LI Mei , ZHANG Chong</i>	(1051)
Clinical significance and molecular mechanism of enhancer RNA <i>RASSF8-AS1</i> in gastric adenocarcinoma <i>MA Tiantian , ZHU Cuiven , LI Dongxu , ZHANG Xiaoyang , YU Mingxia</i>	(1055)
Correlation analysis of serum Klotho level , oxidative stress indicators and renal function in patients with diabetic nephropathy <i>WANG Haibin , SHI Xinhui , LIU Yingli</i>	(1060)
Expression and clinical significance of IL-1 , IL-6 and IL-1β in patients with osteoarthritis and osteoporosis <i>WANG Qiang , CHEN Jun , MIAO Yiming , JIANG Xiaowei , SHEN Yingchao , JIANG Wentao</i>	(1064)
Differential expression analysis of microRNA in exosomes after traumatic brain injury <i>ZHANG Lu , YIN Liming , FU Wenjin , CHEN Ganhai</i>	(1068)
Expression and clinical significance of serum CRP , copeptin and PCT in patients with severe pneumonia complicated with sepsis <i>GAO Dongyan , JING Chan , QU Ruijie , YOU Hangbiao</i>	(1073)
Epidemiological Study of α- and β-Thalassemia for Large-Scale Couples of Childbearing Ages in Huizhou City <i>HE Hailin , CHEN Jianhong , GUAN Zhiyang , ZHONG Zeyan , ZHONG Guoxing , CHEN Dina , LIU Yanhui</i>	(1077)
Diagnostic performance of bronchoscopy and next-generation sequencing of alveolar lavage fluid in patients with HIV positive tuberculosis <i>LIU Shifu , ZHANG Xin , SHE Lijun , DAI Erhei , ZHAO Lei , WANG Haibin , WANG Lijing</i>	(1082)
Correlation between post-stroke fatigue and sex hormones , Cys-C , CRP in postmenopausal women <i>YANG Chaoxia , TANG Jingjing , JIANG Wenju</i>	(1086)

REVIEWS

The advance of miR-19b-1 in colorectal cancer <i>LIANG Linjun , CUI Yong</i>	(1091)
---	---------

基因检测技术在乳腺癌中的辅助治疗应用

赵国强¹ 张彤¹ 刘雅楠¹ 魏凤香^{1,2*}

【摘要】 乳腺癌是美国及全世界女性最常被诊断出的癌症,也是构成全世界女性癌症死亡的主要诱发因素,严重的影响了广大女性的身心健康。同时乳腺癌是一种高度异质性的疾病。其发病率呈逐年上升趋势,在女性恶性肿瘤中死亡率最高。即使临床分期和病理分级相同的患者,对治疗的反应和术后复发的风险也不同。虽然我国乳腺癌预后已逐步改善,但与发达国家高达89%的5年生存率相比仍有一定差距。近年来,随着乳腺癌分子测序数据的不断丰富,基因检测技术对早期乳腺癌的预后判断和指导治疗具有重要的参考价值。本文就基因检测在乳腺癌综合治疗中的应用现状及最新进展进行综述,以期促进乳腺癌的临床精准治疗。

【关键词】 乳腺癌; 基因检测; 预后; 精准治疗

Application of gene detection for adjuvant therapy in breast cancer

ZHAO Guoqiang¹, ZHANG Tong¹, LIU Yanan¹, WEI Fengxiang^{1,2*}

(1. Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154003; 2. Shenzhen Longgang Maternal and Child Health Hospital Central Laboratory, Shenzhen, Guangdong, China, 518174)

【ABSTRACT】 Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women in the world, and also constitutes the main cause of cancer deaths in women around the world, which seriously affects the physical and mental health of women. At the same time, breast cancer is a highly heterogeneous disease. Its incidence is increasing year by year and the mortality rate is the highest among female malignant tumors. Even patients with the same clinical stage and pathologic grade have different responses to treatment and risk of postoperative recurrence. Although the prognosis of breast cancer in China has been gradually improved, there is still a certain gap compared with the 5-year survival rate of 89% in developed countries. In recent years, with the continuous enrichment of molecular sequencing data of breast cancer, gene detection technology has an important reference value for the prognosis and treatment of early breast cancer. This article reviews the application status and latest progress of gene testing in the comprehensive treatment of breast cancer, in order to promote the clinical precision treatment of breast cancer.

【KEY WORDS】 Breast cancer; Genetic testing; Prognosis; Precision medicine

乳腺癌是一种异质性疾病,从基因表达的评估中可以看出其多样性,因此,精确的个体化治疗是改善乳腺癌预后的必经之路^[1]。随着基因组学的发展,基因检测逐渐进入临床实践,从而使乳腺癌的精确化和个体化成为可能,有效地避免了乳腺癌治疗不足或过度用药,进一步改善了乳腺癌

的预后^[2]。根据 St.Gallen 国际乳腺癌会议共识^[3],至少可以获得5种商业基因表达谱,包括21基因检测(商品名:Oncotype DX,简称“21基因检测”)、玛普润(MammaPrint)70基因检测、EndoPredict(商品名,简称“EP”)、芯片预测分析(Prediction Analysis of Microarray 50, PAM50)和乳腺癌复发指数

基金项目:深圳市科技创新计划基础研究(JCYJ20190808102405474)

作者单位:1. 佳木斯大学,黑龙江,佳木斯 154003

2. 深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室,广东,深圳 518174

*通信作者:魏凤香, E-mail:haowei727499@163.com

(Breast cancer recurrence index, BCI), 其中 21 基因检测和玛普润 70 基因检测已根据国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指南推荐其对化疗的预测和预后价值,而另外 3 种基因表达谱到目前为止只能提供预后价值。本文主要回顾了 5 种多基因检测方法的发展,并为这 5 种方法的临床有效性和实用性评估提供了证据。

1 21 基因检测(Oncotype DX)

21 基因检测(Oncotype DX)作为美国最流行的基因检测方法之一,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[4-5]提出对激素受体(Hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性和淋巴结(Lymph node, LN)阴性早期乳腺癌的辅助治疗决策进行 21 基因检测(Oncotype DX),并且是得到最多验证的预后检测措施。它运用高通量、实时逆转录聚合酶链反应(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)技术检测乳腺癌肿瘤组织中的六组共 21 个基因(16 个肿瘤相关基因和 5 个参考基因)的表达水平计算复发评分(recurrence score, RS)^[6]。复发评分结果已被证明可以预测在辅助环境下腔内肿瘤在激素治疗的基础上加用化疗的可能性^[6-7]。

美国乳腺和肠道外壳辅助治疗研究组(American Breast and Intestinal Envelope Adjuvant Therapy Study Group, NSABP) B14 和 B20 临床试验相继通过 2008 年国家癌症综合网络指南^[8-9]推荐的 NSABP B14 和 B20 临床试验验证了其临床有效性和实用性。首先在 NSABP B-14^[8]研讨中,对 2 892 例雌激素受体阳性、腋窝淋巴结阴性患者进行了安慰剂和他莫昔芬分组医治,通过随访最后发现给予他莫昔芬可以获得更大的益处。并证明了复发评分(recurrence score, RS)越高,10 年转移危险就会越高。随后的 NSABP B-20 研讨中^[10],发现随机接受他莫昔芬或他莫昔芬加辅助化疗(包括甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶加或不加环磷酰胺)的淋巴结阴性队列中 RS 高达 26 到 100 的患者,10 年无复发生存率分别为 62%、95%。化疗与高 RS 之间存在统计学意义上的交互作用($P=0.01$),表明高 RS

不仅预示着较高的远期复发率,而且也预示着化疗的益处,但中复发风险患者化疗价值不清楚。后续前瞻性试验分配个体化治疗方案(Trial Assigning Individualized Options for Treatment, TAILORX)实验对中危型患者(将原本 18~31 的中危评分标准设定为 11~25 分)进行研讨,发现辅佐内分泌治疗和化学内分泌治疗对激素受体阳性、HER2 阴性、腋窝淋巴结阴性、复发评分中等的乳腺癌女性具有相似的疗效,尽管在一些 50 岁或更年轻的女性中发现了一些化疗的益处^[11-12]。因此,21 基因检测技术已经成为预后评估和治疗指南的基本组成部分,特别是有助于决定化疗的益处。

2 玛普润(MammaPrint)70 基因检测

2002 年,荷兰癌症研究所和美国 Rosetta 公司开发的第一个基因测试 *Mammaprint* 被证明是临床有效的^[13-16]。基于 2016 年欧洲癌症研究和治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)MINDACT(Microarray In Node-negative Disease May Avoid ChemoTherapy)临床试验的研究结果,2017 年度由美国临床肿瘤学会推荐^[17]。

从 98 例原发乳腺癌中提取了 70 个基因标记,其中 34 例患者在 5 年内发生远处转移,44 例患者在 5 年后继续无病。根据转移组和非转移组之间 2.5 倍的差异,筛选的基因是可用的。通过计算患者的 70 个基因表达水平和平均预后良好表达谱之间的相关系数来对患者进行分类。如果相关系数超过 0.4,患者被归类为预后良好;如果相关系数不相关,患者被归类为预后不良^[15]。

欧洲癌症研究和治疗组织 MINDACT 试验研究显示,仅接受内分泌治疗的女性在 5 年内获得了极好的结果,这些女性的肿瘤被归类为临床高风险(根据临床病理标准),但被发现具有低风险的 70 基因特征(MINDACT 试验的关键目标群体)。在这些患者中,5 年无远处转移生存率为 94.7% (95%CI 为 92.5%~96.2%)^[18]。

随着近 9 年的更成熟的随访,70 基因签名显示出完整的能力,在具有高临床风险的女性中,识别亚群即低基因组风险的患者,仅接受内分泌治疗时,无远处转移的存活率极高。对于这些女性来说,在内分泌治疗中加入化疗的益处仍然很小,而且结节阳性也不会增加。

3 EndoPredict(商品名,简称“EP”)

EndoPredict(EP)的基因组评分考虑了8个功能基因和3个参考基因^[19],其中增殖基因和雌激素受体1(Estrogen Receptor 1, *ESR1*)分化相关基因的表达水平不仅可以预测近期复发,还可以预测晚期复发^[20]。EP评分(范围:0~15)将乳腺癌危险分为低危组(EP<5)和高危组(EP>5)。EPclin是EP评分和两个临床因素(淋巴结状态和肿瘤大小)的组合,其预测能力超过单独的EP评分^[21]。研究表明,与经典的病理参数相比,EP可以识别更多的低风险患者,并有助于减少低风险ER阳性、HER2阴性乳腺癌患者的化疗^[22-26]。

4 芯片预测分析(Prediction Analysis of Microarray 50, PAM50)

PAM50最初被设计用于简单地识别乳腺癌的分子亚型,它反映了重要的生物学信息,如激素和HER2信号通路、增殖和基本表型的标记^[27]。后来,它被开发用于评估复发风险,并于2013年获得美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。PAM50包含50个功能基因和8个靶基因,并计算复发风险(Calculated result of the risk of recurrence, ROR)^[28]。根据不同的因素,将其分为4种类型:ROR合并亚型、ROR合并亚型与增殖、ROR合并亚型与肿瘤大小、ROR合并亚型与增殖并肿瘤大小^[29]。

利用基因芯片和定量逆转录聚合酶链式反应从189个样本样本中提取的数据,建立了一个50基因亚型预测因子。来自761名患者(没有系统治疗)的测试集被评估了预后,133名患者被评估了对紫杉烷和蒽环类药物方案的病理完全应答(Pathological complete response, PCR)的预测。作为离散实体的固有亚型具有预后意义($P=2.26 \times 10^{-12}$),并且在纳入标准参数(雌激素受体状态、组织学分级、肿瘤大小和淋巴结状态)的多变量分析中仍具有显著意义。利用固有亚型和临床信息建立了非阴性乳腺癌的预后模型。联合模型(亚型和肿瘤大小)的C指数估计比临床病理模型或单独的亚型模型都有显著的改善^[30]。

基于PAM50基因集的固有亚型和风险预测因子在病理分期、组织学分级和标准临床分子标记方面增加了显著的预后和预测价值。可以使用存

档的乳腺组织进行RT-PCR分析,这将对回顾研究和前瞻性临床试验有用^[31]。

5 乳腺癌复发指数(Breast cancer recurrence index, BCI)

BCI是两基因比值 *HOXB13:IL17BR(HI)* 和五基因分子分级指数的组合,范围从0到10^[32]。两个模型被用来计算BCI,包括BCI模型-立方(BCI-C)和线性(BCI-L),根据研究结果前者优于后者^[33]。在BCI-L模型中,BCI将早期雌激素受体阳性和淋巴结阴性的乳腺癌患者分为三个风险组:低风险组(得分<5.0825)、中等风险组(得分>5.0825但<6.5025)和高风险组(得分>6.5025)^[33]。

延长辅助内分泌治疗的持续时间降低了激素受体阳性的早期乳腺癌患者的复发风险,因此进行了aTTom试验,以评估其预测扩大内分泌治疗的益处能力。在研究中,BCI高的患者从延长的三苯氧胺治疗中获得了显著的好处,绝对风险降低了10.2%,而低BCI的患者从延长的内分泌治疗中没有明显的好处。表明BCI预测了延长内分泌治疗的优先益处,并确定了完成10年辅助内分泌治疗后结果有所改善的患者^[34]。

随着精准医学的发展,基因检测在临床决策中发挥着重要作用。只有一个基因不能简单地决定预后,因此需要多个基因来解决这个问题。总的来说,这项技术旨在识别分子亚型,评估预后,预测治疗结果,并做出临床决策。

几乎所有的基因测试都有相同的开发程序,并经历了相关基因的选择、临床有效性和实用性的分析以及上市批准。它们的技术和原理是相同的,它们的实用性必须通过大量的临床试验来验证,临床应用必须得到专业指南的推荐。

在美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版更新版中,首次强调了乳腺癌多基因检测的重要性^[35]。推荐了上述5种多基因检测技术,并推荐21基因检测癌基因作为I类证据,证实了多基因检测分析在提供乳腺癌预后信息和指导治疗方面的重要性^[35]。

6 小结与展望

综上所述,在过去的二十年中,乳腺癌的基因表达谱已成为早期乳腺癌治疗的重要工具。该方法为乳腺癌的生物学机制、分类、复发转移的潜在

风险提供了重要信息,也为乳腺癌的辅助化疗提供了有益的线索。随着精准医学的发展,基因检测技术在乳腺癌临床决策中将发挥重要作用。

参考文献

- [1] Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*, 2017,389:1134-1150.
- [2] Valencia Om, Samuel Se, Viscusi Rk et al. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review [J]. *JAMA Surg*, 2017,152:589-594.
- [3] Curigliano G, Burstein HJ, Pwiner E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:1181.
- [4] Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3. 2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019,17(2):118-126.
- [5] Gradishar William J, Moran Meena S, Abraham Jame, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20: 691-722.
- [6] Paik Soonmyung, Shak Steven, Tang Gong, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004,351:2817-2826.
- [7] Paik Soonmyung, Tang Gong, Shak Steven, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3726-3734.
- [8] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004,351:2817-2826.
- [9] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24:3726-3734.
- [10] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2020,6(3):367-374.
- [11] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018,379(2):111-121.
- [12] Sparano Joseph A, Gray Robert J, Ravdin Peter M, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 380(25):2395-2405.
- [13] Van't veer Lj, Dai H, Van De Vijver Mj, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [J]. *Nature*, 2002,415:530-536.
- [14] Van De Vijver Mj, He Yd, Van't Veer Lj, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002,347:1999-2009.
- [15] Brandão M, Pondé N, Piccart-Gebhart M. MammaPrint™: a comprehensive review [J]. *Future Oncol*, 2019,15:207-224.
- [16] Beumer I, Witteveen A, Delahaye L, et al. Equivalence of Mamma Print array types in clinical trials and diagnostics [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016,156:279-287.
- [17] Cardoso F, Van't v Eer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016,375:717-729.
- [18] Beumer I, Witteveen A, Delahaye L, et al. Equivalence of MammaPrint array types in clinical trials and diagnostics [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016,156:279-287.
- [19] denkert C, Kronenwett R, Schlake W et al. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay [J]. *Virchows Arch*, 2012,460:251-259.
- [20] Dubsky P, Brase Jc, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109:2959-2964.
- [21] Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. [J]. *Ann Oncol*, 2013,24:640-647.
- [22] Müller Berit Maria, Keil Elke, Lehmann Annika, et al. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions [J]. *PLoS One*, 2013,8:e68252.
- [23] Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109: 2959-2964.
- [24] Blank PR, Filipits M, Dubsky P, et al. Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients [J]. *Pharmacoeconomics*, 2013,33(2):179-190.
- [25] Penault - Llorca Frédérique, Kwiatkowski Fabrice, Arnaud Antoine et al. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk luminal breast cancer patients: A prospective multi-center trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict® (EpClin) use (UCBG 2-14) [J]. *Breast*, 2020, 49: 132-140.
- [26] Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, et al. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1 [J]. *PLoS ONE*, 2017,12(9):e0183917.

· 论 著 ·

支气管肺泡灌洗液应用涂片抗酸染色 T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测对菌阴肺结核的诊断价值

彭远远* 包训迪 徐东芳

[摘要] **目的** 探究支气管肺泡灌洗液应用涂片抗酸染色、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpert MTB/RIF)联合检测对菌阴肺结核的诊断价值。**方法** 分析 2021 年 1 月至 12 月期间安徽省胸科医院 102 例疑似菌阴肺结核患者的住院资料及临床标本(支气管肺泡灌洗液)检测结果。使用涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 分别进行检测,以培养出病原菌为金标准,比较 3 组检测方式单一及联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,分析这 3 组检测方式单一及联合检测对菌阴肺结核的诊断价值。**结果** 根据最终诊断,67 例菌阴肺结核患者纳入菌阴肺结核组,其余 35 例患者纳入非菌阴肺结核组。菌阴肺结核组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的肺泡灌洗液检出率分别为 11.94%、50.75%、55.22%。非菌阴肺结核组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的肺泡灌洗液检出率分别为 28.57%、42.86%、48.57%。T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的检出率均高于涂片抗酸染色,差异均具有统计学意义($\chi^2=23.443, 28.138, P<0.05$)。以培养出病原菌为金标准,涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF 与三种方法联合诊断菌阴肺结核的灵敏度分别为 29.86%、58.71%、71.64%、82.09%,特异度分别为 85.71%、91.43%、88.57%、100.00%,阳性预测值分别为 80.00%、92.86%、96.00%、100.00%,阴性预测值分别为 38.69%、53.33%、62.00%、74.47%。涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF 三种方法联合检测的灵敏度高于三者单独检测。**结论** 支气管肺泡灌洗液应用涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测对菌阴肺结核患者诊疗具有重要价值,可较快分析结果,有效提高菌阴肺结核的诊断准确率。

[关键词] 菌阴肺结核;涂片抗酸染色;结核感染 T 细胞斑点试验;结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术

Diagnostic value of combined detection of T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF in bronchoalveolar lavage fluid for bacteriologically negative pulmonary tuberculosis

PENG Yuanyuan*, BAO Xundi, XU Dongfang

(Department of Clinical Laboratory, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) combined with smear acid-fast staining, T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF in the diagnosis of bacilli-negative pulmonary tuberculosis. **Methods** The hospitalization data and clinical specimen (bronchoalveolar lavage fluid) test results of 102 suspected bacterium-negative pulmonary tuberculosis patients in Anhui Chest Hospital from January to December 2021 were analyzed. Smear acid fast staining, T-SPOT.TB, and GeneXpert MTB/RIF were used for detection. The cultured method for pathogenic bacteria was used as the gold standard. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of three groups of single and combined detection methods were compared. The diagnostic value of these three groups of single and combined de-

基金项目:安徽省胸科医院(省结核病防治研究所)科研计划项目(2020kj017)

作者单位:安徽省胸科医院检验科,安徽,合肥 230000

*通信作者:彭远远, E-mail: 18256910856@163.com

tection methods for bacterial negative pulmonary tuberculosis was analyzed. **Results** According to the final diagnosis, 67 patients with bacterial-negative pulmonary tuberculosis were included in the bacterial-negative pulmonary tuberculosis group, and the remaining 35 patients were included in the non-bacterial-negative pulmonary tuberculosis group. The detection rates of acid-fast staining, T-SPOT.TB, GeneXpertMTB/RIF in alveolar lavage fluid were 11.94%, 50.75% and 55.22% respectively in the smear negative pulmonary tuberculosis group. The detection rates of acid-fast staining, T-SPOT.TB and GeneXpertMTB/RIF in alveolar lavage fluid of the non-bacterial negative pulmonary tuberculosis group were 28.57%, 42.86% and 48.57% respectively. The detection rates of T-SPOT.TB and GeneXpertMTB/RIF were higher than those of smear acid-fast staining, and the difference was statistically significant ($\chi^2=23.443, 28.138, P<0.05$). Using the cultivation of pathogenic bacteria as the gold standard, the sensitivity of smear acid-fast staining, T-SPOT.TB, GeneXpert MTB/RIF combined with the three methods in the diagnosis of bacilli-negative pulmonary tuberculosis was 29.86%, 58.71%, 71.64%, 82.09%, and the specificity was 85.71%, 91.43%, 88.57%, and 100.00%, respectively. The positive predictive values were 80.00%, 92.86%, 96.00%, and 100.00%, respectively. The negative predictive values were 38.69%, 53.33%, 62.00%, and 74.47%, respectively. The sensitivity of the combined detection of smear acid fast staining, T-SPOT.TB, and GeneXpert MTB/RIF is higher than that of the individual detection of the three methods. **Conclusion** The application of smear acid-fast staining, T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF combined detection in bronchoalveolar lavage fluid is of great value in the diagnosis and treatment of bacterial negative pulmonary tuberculosis, which can quickly analyze the results and effectively improve the diagnostic accuracy of bacterial negative pulmonary tuberculosis.

[KEY WORDS] Bacterial negative pulmonary tuberculosis; Acid fast staining of smear; T-SPOT.TB; GeneXpert MTB/RIF

结核病是由兼性细胞内致病菌结核分枝杆菌感染引起的常见慢性疾病,对公众健康构成严重危害。根据世界卫生组织的调查和评估,全世界每年约有2 000万结核病新发病例,世界上近1/3的人口处于潜伏感染状态^[1]。3次痰涂片且痰培养均呈阴性则可诊断为菌阴肺结核,其属于非活动性肺结核。但目前痰涂片抗酸染色法仍存在要求样品中的细菌含量高、阳性率低、敏感性和特异性不高等不足,导致误诊、漏诊等情况时有发生,使得结核病的控制难度加大^[2]。因此,提高菌阴肺结核的阳性诊断率,以控制结核病进展具有重要意义。涂片抗酸染色法是临床确诊结核病的常用方法,结核感染T细胞斑点试验(T-cell spot of tuberculosis assay, T-SPOT.TB)、结核分枝杆菌/利福平耐药实时荧光定量核酸扩增检测技术(GeneXpert MTB/RIF)是近年来结核分子检测的新型工具。越来越多的证据表明^[3-4], T-SPOT.TB与GeneXpert MTB/RIF可以有效诊断结核分枝杆菌感染,并且具有相对较高的敏感性和特异性。但关于涂片抗酸染色T-SPOT.TB与GeneXpert MTB/RIF联合诊断菌阴肺结核相关报道较少。本研究主要探究涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF联合检

测在菌阴肺结核中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

分析2021年1月至12月期间安徽省胸科医院102例疑似菌阴肺结核患者的住院资料及临床标本(支气管肺泡灌洗液)检测结果。纳入标准:①疑似肺结核是指患者有结核相关症状(发热、乏力、胸痛、咳嗽、盗汗、体重减轻、咳痰)和符合活动性肺结核的异常肺部影像学证据(肺浸润、纤维结节病变和空洞性病变)^[5]。菌阴肺结核诊断符合中华人民共和国卫生行业标准《肺结核诊断WS288-2017》^[6]中的诊断标准,时痰、夜间痰、晨痰3次痰涂片且痰培养均呈阴性,抗结核治疗有效,不符合此诊断标准的患者则纳入非菌阴肺结核组;②年龄18~70岁;③病历及检测报告完整,并接受涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF检测。排除标准:①无法采集标本或采集量不足以进行检测;②标本培养结果判定为污染;③陈旧性肺结核或近期应用过抗结核药物;④合并肿瘤或自身免疫性疾病。所有患者均签署知情同意。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 检验方法

1.2.1 涂片抗酸染色

取干净容器收集清晨支气管镜检灌洗液,离心浓缩,组织标本经无菌研磨后取组织匀浆涂片,经紫外线照射 30 min 后采用萘-尼法染色,载玻片干燥后油镜下(100×)观察结果^[7]。

1.2.2 T-SPOT.TB

采集患者外周静脉血样本 5 mL 置于肝素锂抗凝管中,4 h 内分离外周单个核细胞以制备细胞悬液。采用结核感染 T 细胞检测试剂盒(英国 Oxford Immunotec Ltd. 公司)进行如下操作:将细胞悬液接种到 T-SPOT 上。TB 平板并分别与早期分泌抗原靶 6(early secretory antigenic target 6, ESAT-6)、培养滤液蛋白 10(culture filtrate protein-10, CFP10),阳性对照或阴性对照孵育。然后将 100 μL 细胞悬液加入相应的微孔培养板中,5% CO₂,37℃培养过夜。然后用磷酸盐缓冲溶液洗涤微孔四次,将 50 μL 二抗溶液加入每个孔中,1~2℃孵育 8 小时。最后加入 50 μL 显色剂,避光下处理板 7~12 min。完成后计算斑点数,一个斑点代表一个可以分泌特异性细胞因子的 T 细胞。最终判定结果符合以下标准^[8]:在两种情况下结果判定为阳性:①阳性对照表现正常,若阴性对照组中的斑点数<6,且 CFP-10 或 ESAT-6 孔中的斑点数-阴性对照中的斑点数≥6 个。②若阴性对照组的斑点计数为 6~10,且 CFP-10 或 ESAT-6 斑点数≥2×阴性对照组斑点数。若斑点数不符合上述标准,则结果为阴性。

1.2.3 GeneXpert MTB/RIF

该操作严格按照 GeneXpert MTB/RIF 系统(美国 Cepheid 公司)的操作说明进行。将 6 mL 支气管镜检灌洗液与治疗溶液以 1:2 的比例充分混合。消化和处理 15~20 min 后,用取样枪吸入 2 mL 反应混合物,然后缓慢放入反应盒中。然后将箱子放入检测模块进行后续反应:(I)样品自动清洗过滤,(II)超声裂解后,形成 DNA 片段并纯化,(III)DNA 与 PCR 试剂反应,(IV)半巢式实时荧光定量核酸扩增检测。系统可自动判读待测样本是

否检出结核分枝杆菌复合群及利福平的耐药情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS Statistics 23.0 统计学软件进行分析。不符合正态分布的计量资料,采用中位值(上四分位数、下四分位数)表示,组间差异采用 Mann-Whitney U 检验;符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间采用 *t* 检验;计数资料以 *n*(%) 表示,采用 χ^2 检验,以检出率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值描述各检测方法的诊断效能。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

根据最终诊断,67 例菌阴肺结核患者纳入菌阴肺结核组,其余 35 例患者纳入非菌阴肺结核组。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 两组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌检出情况

菌阴肺结核组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的肺泡灌洗液检出率分别为 11.94%、50.75%、55.22%。非菌阴肺结核组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的肺泡灌洗液检出率分别为 28.57%、42.86%、48.57%。T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的检出率均高于涂片抗酸染色,差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 结核分枝杆菌检出情况(%)

Table 2 Acid fast staining, T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF detection of Mycobacterium tuberculosis in two groups of smears (%)

方法	菌阴肺结核组 (<i>n</i> =67)	非菌阴肺结核组 (<i>n</i> =35)
涂片抗酸染色	11.94(8/67)	28.57(10/35)
T-SPOT.TB	50.75(34/67)	42.86(15/35)
GeneXpert MTB/RIF	55.22(37/67)	48.57(17/35)
χ^2 值	31.825	3.095
<i>P</i> 值	<0.001	0.213

表 1 两组患者一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of general data of two groups of patients [$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	PCT[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
菌阴肺结核组	67	36/31	41.00(28.10, 51.50)	22.81±3.75	0.05(0.05, 0.06)
非菌阴肺结核组	35	17/18	42.00(24.75, 50.35)	23.11±3.62	0.05(0.05, 0.07)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值		0.245	0.382	0.388	1.920
<i>P</i> 值		0.621	0.701	0.699	0.053

2.3 涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 对菌阴肺结核的诊断性能

以临床最终诊断结果为金标准涂片抗酸染

色、T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF 三种方法联合检测的灵敏度高于三者单独检测 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 对菌阴肺结核的诊断性能

Table 3 The diagnostic performance of smear acid-fast staining, T-SPOT.TB and GeneXpert MTB/RIF for bacterial negative pulmonary tuberculosis

方法		菌阴肺结核组(n=67)	非菌阴肺结核组(n=35)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)																												
涂片抗酸染色	阳性	20	5	29.85	85.71	80.00	38.96																												
	阴性	47	30					T-SPOT.TB	阳性	39	3	58.21	91.43	92.86	53.33	阴性	28	32	GeneXpert MTB/RIF	阳性	48	2	71.64	88.57	96.00	62.00	阴性	19	31	涂片抗酸染色+T-SPOT.TB+GeneXpert MTB/RIF	阳性	55	0	82.09	100.00
T-SPOT.TB	阳性	39	3	58.21	91.43	92.86	53.33																												
	阴性	28	32					GeneXpert MTB/RIF	阳性	48	2	71.64	88.57	96.00	62.00	阴性	19	31	涂片抗酸染色+T-SPOT.TB+GeneXpert MTB/RIF	阳性	55	0	82.09	100.00	100.00	74.47	阴性	12	35						
GeneXpert MTB/RIF	阳性	48	2	71.64	88.57	96.00	62.00																												
	阴性	19	31					涂片抗酸染色+T-SPOT.TB+GeneXpert MTB/RIF	阳性	55	0	82.09	100.00	100.00	74.47	阴性	12	35																	
涂片抗酸染色+T-SPOT.TB+GeneXpert MTB/RIF	阳性	55	0	82.09	100.00	100.00	74.47																												
	阴性	12	35																																

3 讨论

结核分枝杆菌可通过呼吸道、消化道、血液接触等途径传播至各种组织和器官,被认为是结核病发生的关键感染源^[9]。全世界每年约有 1 200 万人死于结核病,其中近 2 000 万新发病例,我国仍是全球结核病高负担国家中的一员。目前,由于老年患者、免疫损害患者的增多和结核分枝杆菌耐药性的增加,结核病特征往往被并发症等症状所掩盖,导致临床检查出现误诊、漏诊或治疗延迟,传播几率大大增加^[10]。因此,尽早预防、快速准确地诊断和治疗是控制结核病进展的重要措施。

涂片显微镜检查和培养通常用作实验室检测结核分枝杆菌的常规方法。涂片抗酸染色的基本原理是通过 Ziehl-Neelsen 染色(ZNS)识别涂片中的抗酸杆菌,其具有检测速度快、易于普及等优点,但它要求样品中的细菌含量高,导致灵敏度低。本研究结果提示涂片抗酸染色不适用于菌阴肺结核支气管肺泡灌洗液的单独诊断,这与刘桂治等^[11]的研究结果相符。这可能是因为支气管肺泡灌洗液中的细菌含量不高,导致低杆菌负荷病例无法检出。T-SPOT.TB 是基于受分枝杆菌特异性抗原刺激的结核分枝杆菌特异性 T 细胞中分泌的 IFN- γ ,并联合酶联免疫斑点技术检测是否感染结核的免疫学方法。其不受患者排菌状态、排菌数量的影响,灵敏度高;且不与环境分枝杆菌、卡介苗发生交叉反应。本研究中,T-SPOT.TB 的检测灵敏度为 58.71%,与 Sun 等^[12]报道相比灵敏度略低,造成这种差异的原因可能是地区、研究样本

总数的不同。Gene Xpert MTB/RIF 是一种由世界卫生组织推荐临床检测结核病的半巢式实时荧光 PCR 检测方法。其具有较高的灵敏度和特异度,操作简单,耗时短(仅需 2 h),检测过程安全,自动化,且不易受外界因素干扰,临床上已广泛应用于痰与灌洗液标本的检测。本研究结果显示, Gene Xpert MTB/RIF 的诊断菌阴肺结核的敏感度为 71.64%,特异度为 88.57%。Zhang 等^[13]的研究表明, GeneXpert 方法在单一方法中表现出最高的特异性和敏感度,分别为 99.08%和 96.95%,并建议联合检测可进一步提高敏感性。赵丽等^[14]也采用涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 对疑似肺结核患者进行诊断,结果发现 Gene Xpert MTB/RIF 的准确率(89.9%)、特异度(100.0%)和阳性预测值(100.0%)最高, T-SPOT.TB 或 Gene Xpert MTB/RIF 检测的灵敏度显著高于涂片法,这与本研究的结论一致。另有研究表明^[15],采用 T-SPOT.TB 或 Gene Xpert MTB/RIF 联合涂片法均可显著提高结核病诊断的灵敏度。T-SPOT.TB 和 Gene Xpert MTB/RIF 还具有快速检测的特性,可大大缩短检测时间。

综上,支气管肺泡灌洗液应用涂片抗酸染色、T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测对菌阴肺结核患者诊疗具有重要价值,可较快分析结果,有效提高菌阴肺结核的诊断准确率,预期可协助临床抗病原微生物治疗方案的制定,遏制结核感染性疾病的传播。既往研究指出,受试者的免疫状态可能会影响 T-SPOT.TB、GeneXpertMTB/RIF 的检测结果。本研究的局限性在于本研究未

考虑 T 细胞活性、营养状况、其他并发症以及吸烟和饮酒等与患者免疫状态相关的因素,可能使结果产生一定的偏倚。

参考文献

- [1] Bagcchi S. WHO's Global Tuberculosis Report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1):e20.
- [2] 张海霞,张觅,腾晓燕,等. GeneXpert 法与涂片抗酸染色法检测结核分枝杆菌的比较研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(1):129-132.
- [3] 胡婧,周静,吴雯晶,等. 结核病诊断 T-SPOT.TB、GeneXpert MTB/RIF 技术应用价值研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(12):1454-1458+1474.
- [4] 范彦博,王安帮,夏青,等. 结核 T 细胞斑点试验在肺癌合并肺结核中的应用及影响因素[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(6):957-960+965.
- [5] 中华医学会,中华医学会呼吸病学分会感染学组. 肺结核基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8):709-717.
- [6] 中华人民共和国卫生行业标准. 肺结核诊断 WS288-2017 [J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7):642-652.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会,中华医学会检验医学分会临床微生物学组,中华医学会微生物学和免疫学分会临床微生物学组. 综合医院结核分枝杆菌感染实验室检查共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45(4):343-353.
- [8] 夏青,桂淑玉,韩蓓. 结核感染 T 细胞斑点试验在结核病诊断中的价值及影响因素[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(20):3469-3473.
- [9] 许娟,闫涛涛,侯静涛,等. 西安市结核病患者耐药情况及耐药菌株基因突现状[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(12):1464-1469.
- [10] Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report - not so good news and turning the tide back to End TB [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 124 Suppl 1: S26-S29.
- [11] 刘桂治,周旋,林茂锐,等. 肺泡灌洗液和痰液涂片抗酸染色半定量与 GeneXpert MTB/RIF 半定量分析临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(21):2637-2640.
- [12] Sun Y, Yao X, Ni Y, et al. Diagnostic Efficacy of T-SPOT.TB for Active Tuberculosis in Adult: A Retrospective Study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15(7):7077-7093.
- [13] Zhang H, Li H, Tan M, et al. GeneXpert MTB/RIF combined with conventional methods for tuberculosis in Shanghai Regional Medical Center: a retrospective diagnostic study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(10):575.
- [14] 赵丽,胡黎梅,袁育林,等. 涂片抗酸染色 T-SPOT.TB 与 GeneXpert MTB/RIF 联合检测在结核病诊断中的应用价值分析[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(10):928-932.
- [15] 罗倩,刘泽远,刘(王亭),等. 抗酸染色、Xpert MTB/RIF 与 T-SPOT.TB 联合检测在结核病诊断中的应用价值[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2022, 43(5):774-780.
- (上接第 912 页)
- [27] Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay [J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8:54.
- [28] Parker Js, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27:1160-1167.
- [29] Martin Miguel, Brase Jan C, Ruiz Amparo, et al. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156: 81-89.
- [30] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1160-1167.
- [31] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22): 2783-2790.
- [32] Mathieu MC, Mazouni C, Kesty NC, et al. Breast Cancer Index predicts pathological complete response and eligibility for breast conserving surgery in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23: 2046-2052.
- [33] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 1067-1076.
- [34] Noordhoek I, t Reuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 311-319.
- [35] Zeng Cheng, Zhang Jian. A narrative review of five multigenetic assays in breast cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11: 897-907.

血清 miR-29c、miR-17 与老年急性脑梗死后血管性认知障碍的相关性

吕康^{1*} 孔伟丽² 付广³

[摘要] 目的 探讨血清 miR-29c、miR-17 与老年急性脑梗死后血管性认知障碍(VCI)的相关性。方法 选取2021年1月至2022年6月收治的老年急性脑梗死患者126例,均予以MoCA认知量表及Hachinski缺血指数量表评估,并根据VCI评估结果将患者分为VCI组($n=87$)和非VCI组($n=39$)。采用实时荧光定量聚合链式反应(qRT-PCR)法检测比较两组血清miR-29c、miR-17水平,分析血清miR-29c、miR-17水平对老年急性脑梗死后VCI的影响,并分析老年急性脑梗死患者血清miR-29c、miR-17水平与其MoCA评分和Hachinski评分的关系。绘制ROC曲线分析血清miR-29c、miR-17水平联合检测的老年急性脑梗死后VCI评估价值。结果 VCI组血清miR-29c、年龄、饮酒率和既往脑梗死合并率均高于非VCI组($t/\chi^2=6.435, 6.134, 4.171, 4.469, P<0.05$);血清miR-17水平则低于非VCI组($t=4.328, P<0.001$)。Logistics回归分析显示,血清miR-29c、miR-17水平均为老年急性脑梗后VCI的影响因素($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,老年急性脑梗死患者血清miR-29c、miR-17水平与其MoCA评分和Hachinski评分均密切相关($r=-0.859, 0.904, 0.893, -0.866, P<0.05$)。ROC曲线分析显示,血清miR-29c、miR-17水平对老年急性脑梗死后VCI均具有显著的预测价值,其中两者联合检测的老年急性脑梗死后VCI预测效能更高($P<0.05$)。结论 老年急性脑梗死患者血清miR-29c表达上调和miR-17表达下调与其VCI的发生和严重程度均相关,两者联合检测可用于老年急性脑梗死后VCI早期评估。

[关键词] 血清; miR-29c; miR-17; 老年; 急性脑梗死; 血管性认知障碍

Correlation of serum miR - 29c, miR - 17 with vascular cognitive impairment in elderly patients with acute cerebral infarction

LV Kang^{1*}, KONG Weili², FU Guang³

(1. Department of Neurology, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou, Hebei, China, 073000; 2. Department of Geriatrics, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou, Hebei, China, 073000; 3. Clinical Laboratory, Dingzhou Prison Hospital, Dingzhou, Hebei, China, 073000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum miR-29c, miR-17 with vascular cognitive impairment (VCI) after acute cerebral infarction in the elderly. **Methods** 126 elderly patients with acute cerebral infarction admitted from January 2021 to June 2022 were evaluated with MoCA cognitive scale and Hachinski ischemic index scale, and the patients were divided into the VCI group ($n=87$) and the non-VCI group ($n=39$) according to the VCI evaluation results. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was applied to detect and compare the serum levels of miR-29c and miR-17 in the two groups. The effect of serum levels of miR-29c and miR-17 on VCI in elderly patients with acute cerebral infarction were analyzed. The relationship between serum levels of miR-29c and miR-17 with MoCA score and Hachinski score in the elderly patients with acute cerebral infarction were analyzed. The ROC curve was drawn

基金项目:河北省卫生厅科研计划项目(213872)

作者单位:1. 定州市人民医院神经内三科,河北,定州 073000

2. 定州市人民医院老年病科,河北,定州 073000

3. 定州监狱医院检验科,河北,定州 073000

*通信作者:吕康, E-mail:610109017@qq.com

to analyze the value of the combined detection of serum miR-29c and miR-17 levels for evaluating VCI after acute cerebral infarction in the elderly patients. **Results** Serum miR-29c, age, drinking rate, and combined rate of previous cerebral infarction in the VCI group were higher than those in the non-VCI group ($t/\chi^2=6.435, 6.134, 4.171, 4.469, P<0.05$); while the serum miR-17 level was lower in the non-VCI group ($t=4.328, P<0.001$). The serum miR-17 level in the VCI group was lower than that in the non-VCI group ($t=4.328, P<0.001$). Logistic regression analysis result showed that the levels of serum miR-29c and miR-17 were the influencing factors of VCI after acute cerebral infarction in the elderly patients ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum miR-29c and miR-17 in elderly patients with acute cerebral infarction were closely related to their MoCA score and Hachinski score ($r=-0.859, 0.904, 0.893, -0.866, P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the serum levels of miR-29c and miR-17 had significant predictive value for VCI after acute cerebral infarction in the elderly patients, with the combined detection capacity of the two was more effective in predicting VCI after acute cerebral infarction in the elderly patients ($P<0.05$). **Conclusion** The up-regulation of miR-29c expression and down-regulation of miR-17 expression in serum of elderly patients with acute cerebral infarction are related to the occurrence and severity of VCI, and the combined detection of the two can be used for the early evaluation of VCI in elderly patients with acute cerebral infarction.

[KEY WORDS] Serum; miR-29c; miR-17; Elderly; Acute cerebral infarction; Vascular cognitive impairment

急性脑梗死为临床常见的急性危重病,具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点,是国内成年人尤其是老年人群致残和死亡的重要原因^[1]。血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)是脑血管内供血不足和认知功能衰退疾病,是急性脑梗死后常见的严重并发症,患者认知功能障碍病情不一,且部分患者的认知功能损害并未达到影响日常生活的程度,VCI是可预防且通过干预进行延迟甚至逆转的^[2]。因此,早期进行急性脑梗死后VCI的判断和及时干预有助于指导老年急性脑梗死后VCI的有效防治。微小RNA参与多种临床疾病的发生发展,其中的miR-29c、miR-17均被证实在脑缺血神经损伤中具有重要作用,因而可能参与脑缺血患者认知功能障碍的形成和发展^[3-4]。为进一步明确miR-29c、miR-17与急性脑梗死后VCI的关系,本研究分析了126例老年急性脑梗死患者的血清miR-29c、miR-17水平,确定其对患者VCI发生状况的影响及两者联合检测的老年急性脑梗死后VCI预测效能,旨在为急性脑梗死后VCI防治提供实验室依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年6月收治的老年急性脑梗死患者126例为研究对象,根据VCI评估结果将患者分为VCI组($n=87$)和非VCI组($n=39$)。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指

南2018》的诊断标准^[5],经头颅CT或MRI检查;②VCI组符合《2016中国血管性认知障碍诊疗指南》诊断标准^[6],蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment MOCA, MoCA)评分^[7]<26分且Hachinski缺血指数量表(Hachinski Ischemia Index Scale, HIS)评分^[8]>7分;③发病14d内进行研究指标检查;④60岁~80岁;⑤在患者病情平稳和意识清晰情况下进行量表评价;⑥检查完善其资料齐全。排除标准:①存在明显视听障碍或语言障碍者;②合并颅内占位病变、帕金森病、老年痴呆等可能影响认知功能疾病者;③合并严重心脏或肝肾疾病者;④合并严重脑外伤者;⑤合并一氧化碳中毒者;⑥合并酒依赖者;⑦合并严重精神疾病者。本研究所有患者家属均签署知情同意书。并经伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料

收集比较两组的性别、年龄、吸烟、饮酒、既往脑梗死病史、梗死部位等基本资料。

1.2.2 量表评估

MoCA量表:包括注意与集中、执行功能、记忆等11个项目,总分为30分,其中 ≥ 26 分为认知功能正常。HIS量表:包括急性起病、阶梯性恶化、波动性病程等13个项目,每个项目分是1分或2分与否(0分)两个选项,总分分值范围0~18分,小于4分为变性病性痴呆 Alzheimer等,4~7分为混合性痴呆,大于7分为血管性痴呆。

1.2.3 实验室方法

采用实时荧光定量聚合链式反应(Real-time fluorescence quantitative polymerization chain reaction, qRT-PCR)法检测两组血清 miR-29c、miR-17 水平,两组发病 14 d 内均取空腹静脉血 3 mL,以 5 000 r/min 转速、3 cm 半径离心 10 min 分离血清并在 -20℃ 冰箱冷藏待测。取待检测血清样本 0.1 mL,经 Trizol 试剂盒常规进行 RNA 提取,逆转录形成 cDNA,采用定量 PCR 仪进行 miR-29c、miR-17 扩增,以 U6 为内参。引物序列如下:miR-29c 上游引物 5'-CCAGCGTGTAGCACCATT-3',下游引物 5'-AGCAGGGTCCGAGGTATTC-3';miR-17 上游引物 5'-GCAGGAAAAAGAGAACATCACC-3',下游引物 5'-TGGCTTCCCGAGGCAG-3';U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物 5'-AACGCTTACGAATTTGCGT-3'。采用 10 μL 反应体系,包括 5 μL 的 Script SYBR Green Mix、0.5 μL 的 10 μmol/L 上游引物、0.5 μL 的 10 μmol/L 下游引物、1 μL 的 50 ng/μL cDNA 及 3.0 μL 的双蒸水。反应条件为 95℃ 预变性 30 s、95℃ 变性 10 s、60℃ 退火 35 s、72℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行 miR-29c、miR-17 相对表达量分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21 软件进行数据统计分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;计量资料均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 t 检验。采用 Logistics 回归模型分析血清 miR-29c、miR-17 水平对老年急性脑梗死后 VCI 的影响;采用 Pearson 相关法进行线性相关分析;采用 ROC 曲线分析血清 miR-29c、miR-17 水平联合检测的老年急性脑梗死后 VCI 评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料和血清 miR-29c、miR-17 水平比较

VCI 组血清 miR-29c、年龄、饮酒率和既往脑梗死合并率均高于非 VCI 组,差异有统计学意义

($P < 0.05$);血清 miR-17 水平则低于非 VCI 组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 两组基本资料和血清 miR-29c、miR-17 水平比较
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of basic data and serum miR-29c and miR-17 levels between the two groups [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

指标	VCI 组 ($n=87$)	非 VCI 组 ($n=39$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.201	0.654
男	45(51.72)	18(46.15)		
女	42(48.28)	20(51.28)		
年龄(岁)	69.24±4.56	64.37±2.89	6.134	<0.001
吸烟	28(32.18)	13(33.33)	0.016	0.899
饮酒	39(44.83)	10(25.64)	4.171	0.041
既往脑梗死病史	32(36.78)	7(17.95)	4.469	0.035
梗死部位			0.052	0.820
皮质下	51(58.62)	25(64.10)		
混合	26(29.89)	14(35.90)		
miR-29c($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	4.38±1.05	3.21±0.64	6.435	<0.001
miR-17($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	2.67±0.68	3.29±0.87	4.328	<0.001

2.2 老年急性脑梗后 VCI 的影响因素分析

采用 Logistics 回归模型进行分析,非 VCI 赋值 1, VCI 赋值 2, 纳入表 1 差异有统计学意义变量进行分析,结果显示,血清 miR-29c、miR-17 水平均为老年急性脑梗后 VCI 的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 老年急性脑梗死患者血清 miR-29c、miR-17 水平与其 VCI 病情的关系

Pearson 相关分析显示,老年急性脑梗死患者血清 miR-29c 与其 MoCA 评分呈负相关($r = -0.859$, $P < 0.05$),与其 Hachinski 评分则呈正相关($r = 0.904$, $P < 0.05$)。患者血清 miR-17 水平与其 MoCA 评分呈正相关($r = 0.893$, $P < 0.05$),与其 Hachinski 评分则呈负相关($r = -0.866$, $P < 0.05$)。

2.4 血清 miR-29c、miR-17 水平对老年急性脑梗死后 VCI 的预测效能

ROC 曲线分析显示,血清 miR-29c、miR-17 水平对老年急性脑梗死后 VCI 均具有显著的预测价值,其中两者联合检测的老年急性脑梗死后 VCI 预测效能更高。见表 3 和图 1。

表 2 老年急性脑梗后 VCI 的影响因素分析

Table 2 Analysis of influencing factors of VCI after acute cerebral infarction in the elderly

自变量	赋值	β 值	SE 值	WALD	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	<64.37=0, ≥64.37=1	0.126	0.231	0.298	1.134	0.721~1.784	0.291
吸烟	无=0, 有=1	0.238	0.256	0.864	1.269	0.768~2.095	0.176
既往脑梗死病史	无=0, 有=1	0.113	0.217	0.271	1.120	0.732~1.713	0.302
miR-29c	<3.21=0, ≥3.21=1	1.379	0.298	21.356	3.971	2.214~7.121	<0.001
miR-17	<3.29=0, ≥3.29=1	-1.137	0.327	12.099	0.321	0.169~0.609	0.001

表3 血清 miR-29c、miR-17 水平对老年急性脑梗死后 VCI 的预测效能

Table 3 The predictive capacity of serum miR-29c and miR-17 levels on VCI after acute cerebral infarction in the elderly

血清指标	AUC(95% CI)	标准误	敏感度	特异度	P 值
miR-29c	0.841(0.772-0.909)	0.035	0.851	0.667	<0.001
miR-17	0.709(0.608-0.810)	0.052	0.724	0.590	<0.001
miR-29c+miR-17	0.861(0.793-0.929)	0.035	0.897	0.692	<0.001

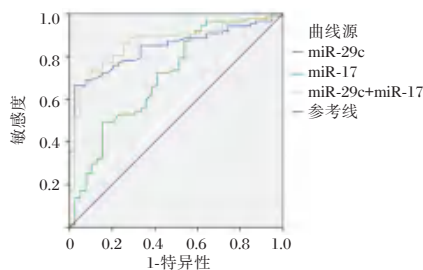


图1 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve

3 讨论

急性脑梗死是多年来临床上非常重视的脑血管疾病,但多数研究关注的是其造成的躯体功能障碍恢复以及死亡率的降低方面,关于其相关认知功能障碍未予以足够的重视,导致患者认知情感方面恢复不理想^[9]。VCI 是脑血管病引发的认知损害,患者出现执行功能损害为主的神经心理学改变,其早起症状较为轻微可不明显影响患者生活,容易被忽视,部分患者可进一步发展为痴呆,且可能增加患者的住院率和死亡率^[10-11]。对急性脑梗死后 VCI 需予以重视。本研究的 126 例老年急性脑梗死患者中,约 70% 的患者均存在不同程度的 VCI,老年急性脑梗死后 VCI 发生率较高,可严重危害患者身心健康,因此对老年急性脑梗死后 VCI 进行防治具有重要意义。

VCI 的发生涉及多个病理生理过程及其相关因子。微小 RNA 是含 22~24 个核苷酸的内源性保守非编码 RNA,通过与靶基因特异性结合影响关键蛋白的合成从而调控细胞的增殖、分化、凋亡等,从而参与脑血管病等多种疾病过程^[12]。miR-29c 是在神经系统高度表达的微小 RNA,参与脑损伤等多种神经系统疾病发生发展,与 VCI、阿尔茨海默病均具有一定的关系^[3,13]。因此,miR-29c 亦可能参与 VCI 发生发展,可能用于老年急性脑梗死后 VCI 早期评估,为探讨这一推论,本研究结果提示血清 miR-29c 可能参与老年急性脑梗死及其

VCI 过程,进一步 Logistics 回归模型证实了血清 miR-29c 是老年急性脑梗死后 VCI 发生的危险因素,而 ROC 曲线确定了血清 miR-29c 在老年急性脑梗死后 VCI 早期预测价值较高,可能作为老年急性脑梗死后 VCI 早期预测参考指标。

miR-17 是重要的生物学因子,可促进细胞增殖、减少细胞凋亡、诱导血管生成,且参与机体免疫代谢过程^[14]。其中的 miR-17-92 簇可在生理和病理条件下进行神经发生调控和促进血管生成,从而进行神经血管的修复^[15]。因此,miR-17 在 VCI 和血管性痴呆中均具有重要作用,其水平的降低与 VCI 和血管性痴呆发生发展密切相关。本研究中亦检测了老年急性脑梗死患者的血清 miR-17 水平呈现高表达,其原因可能是急性脑梗死患者出现血管狭窄闭塞神经细胞凋亡,而 miR-17 通过进行神经血管修复途径促进患者恢复。相对于无 VCI 发生的患者,老年急性脑梗死后 VCI 患者具有更低水平的血清 miR-17,提示血清 miR-17 降低可能与患者 VCI 发生密切相关,进一步的 Logistics 回归模型证实了血清 miR-17 水平是老年急性脑梗死后 VCI 的保护因素,而 ROC 曲线分析确定了其在老年急性脑梗死后 VCI 早期预测中具有一定的价值,可能作为老年急性脑梗死后 VCI 早期预测参考指标,且血清 miR-29c、miR-17 水平联合检测的老年急性脑梗死后 VCI 早期预测效能更佳。本研结果发现老年急性脑梗死患者血清 miR-29c、miR-17 水平与其 MoCA 评分和 Hachinski 评分均密切相关,因此,血清 miR-29c、miR-17 水平的联合检测可能用于老年急性脑梗死后 VCI 早期判断和病情评估,指导老年急性脑梗死后 VCI 的有效防治。

综上所述,miR-29c 在老年急性脑梗死患者的表达上调而其 miR-17 表达下调,miR-29c、miR-17 与老年急性脑梗死后 VCI 的发生风险和严重程度密切相关,两者联合检测可早期进行老年急性脑梗死后 VCI 发生风险和病情评估,指导其早期有效干预。

参考文献

- [1] 廖永凤,温玉媚,邓艳丽,等.急性脑梗死后认知功能障碍特征及影响因素分析[J].华南预防医学,2021,47(8):1024-1026.
- [2] Markus HS, Erik de Leeuw F. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1):4-14.

宫颈机能不全患者血清炎症指标及羊水微生物检测分析

张艳慧¹ 柏瑞娟² 王琳琳¹ 刘群英^{1*}

[摘要] **目的** 研究宫颈口扩张、羊膜囊膨出至阴道的宫颈机能不全患者羊水微生物及外周血炎症指标情况。**方法** 收集青岛大学附属山东省妇幼保健院2017年1月至2022年12月因宫颈口扩张、羊膜囊膨出的单胎孕妇38例(实验组),行紧急宫颈环扎之前抽取羊水行细菌病原体培养、羊水葡萄糖检测;同孕周健康孕妇44名(正常组),抽取外周血,比较两组外周血清中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、白细胞、中性粒细胞比及中性粒细胞百分比,绘制受试者工作特征曲线(ROC),根据曲线下面积(AUC)评价各项炎症指标的敏感度和特异度。**结果** 宫颈机能不全组患者与正常组相比,中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)[(5.7±3.1) vs (3.9±1.1)],中性粒细胞比例[(78.2±6.3)% vs (71.5±9.7)%]、白细胞[(10.0±2.5)×10⁹/L vs (8.8±1.7)×10⁹/L]、中性粒细胞[(7.6±2.7)×10⁹/L vs (6.4±1.4)×10⁹/L]明显增高,差异有统计学意义($t=3.48, 3.71, 2.47, 2.50, P<0.05$)。NLR、中性粒细胞百分比、白细胞、中性粒细胞的AUC分别为0.709(95%CI:0.595~0.823)、0.769(95%CI:0.663~0.874)、0.634(95%CI:0.509~0.759)、0.645(95%CI:0.521~0.770)。与其他血清学指标相比,NLR、中性粒细胞百分比敏感度、特异度较高。紧急宫颈环扎患者羊水病原体培养为阴性。羊水葡萄糖平均值1.85 mmol/L,3例患者羊水葡萄糖值低于参考值上限0.889 mmol/L。**结论** 宫颈口扩张、羊膜囊膨出情况下的宫颈机能不全患者与正常孕妇相比,外周血炎症指标升高。

[关键词] 宫颈机能不全; NLR; 中性粒细胞比例; 羊水病原体; 葡萄糖

Analysis of serum inflammatory markers and amniotic fluid microbial detection in patients with cervical incompetence

ZHANG Yanhui¹, BAI Ruijuan², WANG Linlin¹, LIU Qunying^{1*}

(1. Shandong Province Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Qingdao University, Obstetrical Department, Shandong Province, JiNan, Shandong, China, 250014; 2. Shandong Province Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Qingdao University, Department of Clinical Laboratory, Shandong Province, JiNan, Shandong, China, 250014)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of infection indices in patients with amniotic sac exposure undergoing cervical incompetence. **Methods** We analyzed the clinical of pregnant women in Shandong Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to December 2022. The women were divided into emergency cervical cerclage patients with amniotic sac exposure (38 cases) and the control group (44 cases). The clinical data between the two groups were analyzed and compared. The operating characteristic curve was drew to analyze the value of these markers in the second trimester of pregnancy according to the area under the curve (AUC). **Results** Compared with the normal group, the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR)[(5.7±3.1) vs (3.9±1.1)], neutrophil ratio[(78.2±6.3)% vs (71.5±9.7)%], white blood cells [(10.0±2.5)×10⁹/L vs (8.8±1.7)×10⁹/L], neutrophils [(7.6±2.7)×10⁹/L vs (6.4±1.4)×10⁹/L] significantly increased, the difference was statistically significant ($t=3.48, 3.71, 2.47, 2.50, P<0.05$). The AUCs of NLR, percentage of neutrophils, white

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202005021464)

作者单位:1. 青岛大学附属山东省妇幼保健院产科, 山东, 济南 250014

2. 青岛大学附属山东省妇幼保健院检验科, 山东, 济南 250014

*通信作者:刘群英, E-mail:15705321631@163.com

blood cells, and neutrophils were 0.709 (95% CI: 0.595~0.823), 0.769 (95% CI: 0.663~0.874), and 0.634 (95% CI: 0.509~0.759), respectively, 0.645 (95% CI: 0.521~0.770). Compared with other serological indicators, NLR and neutrophil percentage have higher sensitivity and specificity. The results of amniotic fluid pathogen culture in patients with emergency cervical cerclage were negative. The average amniotic fluid glucose value was 1.85 mmol/L, and the amniotic fluid glucose value in 3 patients was lower than the upper limit of the reference value of 0.889 mmol/L. **Conclusion** Compared with the normal pregnant women, the index of peripheral blood infection was higher in patients with amniotic sac exposure who undergoing emergency cervical cerclage.

[KEY WORDS] Cervical incompetence; NLR; Neutrophil ratio; Amniotic fluid pathogen; Glucose

宫颈机能不全是指由于宫颈解剖结构或功能异常,出现宫颈缩短,羊膜囊膨出,导致围产期发病率增加,包括胎儿丢失、早产、新生儿肺炎、脑瘫等不良围产结局。宫颈外口扩张,羊膜囊膨出宫颈外口或阴道的宫颈机能不全患者,总体延长孕周短,胎膜早破、绒毛膜羊膜炎发生率高、新生儿预后差,考虑与羊膜腔内感染相关^[1]。Eun等^[2]报道了羊膜腔内感染患者羊水检测未发现异常,而血液培养链球菌阳性,考虑羊膜腔感染与血液传播相关。Lee等^[3]报道妊娠晚期母体血清中性粒/淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)可作为预测胎盘炎症的指标。本研究比较宫颈机能不全行紧急宫颈环扎术患者与正常妊娠孕妇外周血清中性粒/淋巴细胞比值、中性粒细胞比例、白细胞、中性粒细胞及羊水产原体之间的差异,旨在寻找宫颈机能不全患者中可预测羊膜腔感染的指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集青岛大学附属山东省妇幼保健院2017年1月-2022年12月宫颈口扩张、羊膜囊外露孕妇38例,孕周相同的健康孕妇44名,纳入标准:妊娠中期超声提示宫颈口扩张,羊膜囊突出至宫颈外口或阴道者。排除标准:①胎膜早破;②规律宫缩;③阴道流血;④感染(体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$,腹部压痛,分泌物异味);④伴有严重的妊娠合并症,如慢性高血压疾病、心脏疾病、甲状腺疾病、自身免疫系统

疾病等。纳入本研究的孕妇均充分知情并签署知情同意书。本研究经院伦理委员会批准同意。

1.2 实验指标

收集临床资料:孕妇年龄、超声确诊孕周,羊水中病原体培养及葡萄糖水平,两组孕妇外周血清炎症指标(白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞百分比、NLR)检测结果。绘制受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC),计算各指标曲线下面积(Area under the curve, AUC)。

1.3 方法

采用半导体激光核酸荧光染色流式细胞术比较两组孕妇血清炎症指标(白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞百分比、NLR)水平;采用细菌培养方法检测羊膜囊外露行紧急宫颈环扎术患者羊水产原体及采用己糖激酶法检测羊水葡萄糖水平。

1.4 统计学方法

数据使用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料服从正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),根据曲线下面积(AUC)检测血清炎症指标敏感度、特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇外周血炎症指标水平比较

两组孕妇年龄、确诊孕周之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。紧急宫颈环扎术患者外周血白细胞、中性粒细胞数、中性粒细胞百分比、NLR显著高于正常孕妇组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组孕妇外周血炎症指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of peripheral blood inflammation index levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕周	白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞比例(%)	NLR
正常组	44	30.2 \pm 3.0	24+6(23+3~25+5)	8.8 \pm 1.7	6.4 \pm 1.4	71.5 \pm 9.7	3.9 \pm 1.1
实验组	38	31.3 \pm 3.6	24+1(21+4~28+2)	10.0 \pm 2.5	7.6 \pm 2.7	78.2 \pm 6.3	5.7 \pm 3.1
t 值		1.50	1.65	2.47	2.50	3.71	3.48
P 值		0.14	0.11	0.02	0.01	<0.001	<0.001

2.2 受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析

绘制 ROC 曲线,根据曲线下面积确定外周血

清炎症指标的截断值、敏感度和特异度。结果见表2、图1。

表2 不同血清炎症指标对宫颈机能不全的预测价值

Table 2 The predictive value of different serum inflammatory indicators on cervical incompetence

	AUC 95% CI	截断值	敏感度	特异度	P 值
白细胞($\times 10^9/L$)	0.634(0.509-0.759)	10.800	0.395	0.932	0.038
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	0.645(0.521-0.770)	8.365	0.395	0.965	0.025
中性粒细胞比例(%)	0.769(0.663-0.874)	75.550	0.711	0.970	0.000
NLR	0.709(0.595-0.823)	4.025	0.711	0.965	0.001

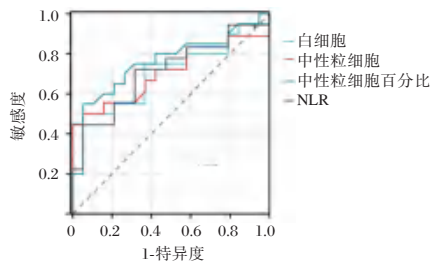


图1 紧急宫颈环扎术患者血炎症指标 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of leukocyte count in patients with emergency cervical cerclage

2.3 两组孕妇羊水炎症指标情况

两组孕妇的羊水细菌培养结果均为阴性,羊膜囊外露行紧急宫颈环扎术患者羊水葡萄糖平均值 1.85 mmol/L,仅 3 例(3/38)患者羊水葡萄糖值低于参考值上限 0.889 mmol/L。见表3。

表3 两组孕妇羊水炎症指标情况

Table 3 Inflammatory indicators of amniotic fluid in two groups of pregnant women

	羊水细菌阳性例数	羊水葡萄糖值<0.889 mmol/L 例数
正常组	0/44	0/38
实验组	0/44	3/38

3 讨论

正常宫颈有括约功能和屏障功能。括约功能指宫颈肌肉和纤维结缔组织对宫口的收紧作用;而屏障功能指宫颈管粘液栓内含有抵抗感染的蛋白物质,可阻止微生物进入宫腔。羊膜囊突出于宫颈外口或阴道可使潜在的感染风险明显增加,胎膜破裂发生率超过 50%^[4],对羊膜内感染患者使用抗生素可提高治疗成功率^[5]。因此寻找宫颈机能不全患者羊膜腔感染的检测指标,并对有感染者积极抗炎可增加紧急宫颈环扎术的成功率。

羊水病原体培养,结合胎盘、胎膜组织病理学检查是诊断亚临床绒毛膜羊膜炎的依据^[4],缺点是有创性和滞后性。本研究羊水病原体培养均为阴性,提示羊水检测病原体的敏感度并不高,有一定的临床局限性,可以采用其他更加敏感可靠的指标进行检查以明确感染与宫颈机能不全的关系。Maul 等^[6]提出羊水葡萄糖 ≤ 0.78 mg/dL 可作为宫内感染的预测指标。本研究发现羊水葡萄糖平均值 1.85 mmol/L,仅 7.9% 的患者羊水葡萄糖值 < 参考值上限 0.889 mmol/L,与上述研究不一致,原因可能如下:①紧急宫颈环扎患者羊水减量之前静滴盐酸利托君抑制宫缩治疗,可能影响羊水葡萄糖的含量;②研究样本量小;③可能与检测灵敏度提高或所用试剂盒、检测环境等不同有关。

目前国内外研究主要集中于通过血清指标判断宫内感染的可能。研究较多的如母体血清学感染相关标志物 C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、IL-6 (Interleukin-6)、IL-8(Interleukin-8)、铁蛋白等用于预测早产,创伤小,适用范围广,但缺点为敏感度和特异度低。Ponti 等^[7]研究 COVID-19 中母体血清指标,发现外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞计数、CRP 等与炎症具有相关性,且中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)敏感度、特异度较高。NLR 可反映机体炎症及免疫状态,敏感性较高,已广泛用于感染性疾病、肿瘤预后的评价^[8-9]。已有大量研究表明,妊娠期 NLR 升高,是预测早产、子痫前期等不良妊娠结局的敏感指标^[10]。但 NLR 与胎盘炎症的关系目前鲜有报道。

本研究分析比较紧急宫颈环扎术组与正常妊娠组 NLR、白细胞等几种血清炎症指标水平,以寻找反映羊膜腔感染的敏感指标。结果发现紧急宫颈环扎术患者 NLR、白细胞、中性粒细胞、中性粒细胞百分比显著高于正常妊娠组,对每项指标绘

制受试者工作特征曲线,发现NLR和中性粒细胞比例敏感度、特异度较高。然而中性粒细胞比例、NLR是否能成为预测宫腔感染的血清学指标,以及中性粒细胞比例、NLR与不良母胎结局(如胎膜早破、流产、早产、新生儿肺炎等)的相关性,应该进行更加深入的研究,也是本研究下一步的研究方向。

综上,宫颈机能不全羊膜囊外露阴道需要行紧急宫颈环扎的患者感染风险明显升高,围术期的抗感染治疗至关重要。这对于抗生素的选择使用、增加紧急宫颈环扎术的成功率,减少母儿风险,有一定的指导作用。

参考文献

- [1] Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A, et al. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(11):1444-1457.
- [2] Jung EJ, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Cervical insufficiency, amniotic fluid sludge, intra-amniotic infection, and maternal bacteremia: the need for a point-of-care test to assess inflammation and bacteria in amniotic fluid[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(24):4775-4781.
- [3] Lee S, Shin J, Kim JS, et al. Targeting TBK1 Attenuates LPS-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating of mTORC1 Pathways in Trophoblasts[J]. *Front Immuno*, 2021, 12:743700.
- [4] Černohorská P, Vitásková H, Kokrdová Z, et al. Cervical cerclage - history and contemporary use[J]. *Ceska Gynekol*, 2019, 84(1):55-60.
- [5] Wierzchowska-Opoka M, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B, et al. Emergency Cervical Cerclage[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6):1270.
- [6] Maul H, Kunze M, Berger R. Aktuelles Vorgehen bei frühem vorzeitigem Blasensprung: neue Definitionen? Ist die CRP-Bestimmung sinnvoll? Sind Alternativen in Sicht?[J]. *Gynakologe*, 2021, 54(3):186-194.
- [7] Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020, 57(6):389-399.
- [8] Kienes I, Johnston EL, Bitto NJ, et al. Bacterial subversion of NLR-mediated immune responses[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:930882.
- [9] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. *BMC Med*, 2020, 20(1):360.
- [10] Vakili S, Torabinaid P, Tabrizi R, et al. The Association of Inflammatory Biomarker of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Spontaneous Preterm Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:6668381.
- [3] 赵维纳,孙文强,贺梦菲,等. 血浆外泌体 miR-29c 在血管性认知障碍患者中的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(8):1668-1670.
- [4] 李军,李星,牛犇. 血管性痴呆患者血清 miR-17 和 VEGF 表达及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(2):345-348.
- [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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,脑卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指导规范[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(1):3-6.
- [7] 蒙迪,黄微. 盐酸多奈哌齐联合高压氧治疗血管性认知障碍患者疗效及对 MMSE 及 MoCA 评分的影响研究[J]. *中国农村卫生*, 2021, 13(4):26+22.
- [8] 许可,安晓雷,李晓宾,等. 急性脑梗死患者发生血管性认知障碍的相关因素及预测模型构建[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(6):1-5.
- [9] 崔蕾,张婧晨,李晓芳,等. MG、25(OH)D3 及 CXCL16 对高血压脑梗死合并认知功能障碍的评估价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7):1167-1170.
- [10] Ferro DA, van den Brink H, Exalto LG, et al. Clinical relevance of acute cerebral microinfarcts in vascular cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2019, 92(14):e1558-e1566.
- [11] Zhou J, He J, Wang W. Application of 3D-ASL in hemodynamic analysis and prognosis evaluation of vascular cognitive impairment[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(11):7960-7968.
- [12] Hu XL, Su Q, Meng DL, et al. Circular RNA expression alteration and bioinformatics analysis in patients with acute cerebral infarction injury[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):11490-11505.
- [13] 刘辰庚,郝婷,杨婷婷,等. 血浆外泌体 microRNA-29c 在阿尔茨海默病早期诊断价值的初步研究[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(5):761-764.
- [14] Pan WL, Chopp M, Fan B, et al. Ablation of the microRNA-17-92 cluster in neural stem cells diminishes adult hippocampal neurogenesis and cognitive function[J]. *FASEB J*, 2019, 33(4):5257-5267.
- [15] 马雪寒,陈丽霞. 脑梗死后 miR-17-92 簇修复神经血管单元的研究进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(2):130-133.

(上接第 921 页)

hs-CRP、IL-6、Glu 评估 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值

陈元义^{1*} 孙博² 林晶¹ 洪梨³

[摘要] **目的** 探究 hs-CRP、IL-6、Glu 评估 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值。**方法** 分析 2019 年 3 月至 2022 年 3 月海口市第四人民医院收治的 102 例股骨粗隆间骨折患者,根据 PFNA 术后的预后情况将患者分为预后良好组和预后不良组,收集患者的相关资料,分析影响患者的预后因素,对比两组患者的 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平,并绘制 ROC 曲线分析 hs-CRP、IL-6、Glu 评估患者预后的价值。**结果** 单因素分析结果显示,年龄、术前 ASA 分级、骨折分型是影响 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的因素 ($P<0.05$)。多因素分析结果显示,年龄、术前 ASA 分级、骨折分型是行 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折患者预后的影响因素 ($P<0.05$)。预后不良组患者的血清 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平明显高于预后良好组,差异具有统计学意义 ($t=4.160, 3.349, 4.939; P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,hs-CRP、IL-6、Glu 水平评估 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的曲线下面积分别为 0.741、0.725、0.778,其中 Glu 单独预测价值最高,三者联合预测的曲线下面积为 0.790。**结论** 年龄、ASA 分级、骨折分型均是 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的影响因素,hs-CRP、IL-6、Glu 评估患者预后具有较高的价值。

[关键词] 炎症因子; 血糖; 股骨粗隆间骨折

The value of hs-CRP, IL-6 and Glu in evaluating the prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fracture

CHEN Yuanyi^{1*}, SUN Bo², LIN Jing¹, HONG Li³

(1. Orthopedics, the Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou, Hainan, China, 57112; 2. Department of Spine Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical university, Haikou, Hainan, China, 570102; 3. Department of Surgery, the Fourth People's Hospital of Haikou, Haikou, Hainan, China, 571126)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of hs-CRP, IL-6 and Glu in the treatment of postoperative prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fractures. **Methods** A retrospective analysis was performed for 102 patients with intertrochanteric fracture admitted to the Fourth People's Hospital of Haikou from March 2019 to March 2022, and the patients were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group according to the prognosis after PFNA surgery, relevant data of patients were collected, the prognostic factors affecting patients were analyzed, the levels of hs-CRP, IL-6 and Glu in the two groups were compared, and the ROC curves were drawn to analyze the value of hs-CRP, IL-6 and Glu to assess the prognosis of patients. **Results** The results of univariate analysis showed that age, preoperative ASA grade, and fracture classification were the factors affecting the prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fractures ($P<0.05$). The results of multivariate analysis showed that age, preoperative ASA grade, and fracture classification were the prognostic factors of patients with intertrochanteric fractures treated with PFNA ($P<0.05$). The serum levels of hs-CRP, IL-6 and Glu in the poor prognosis group were significantly higher than

基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(19A200104)

作者单位:1. 海口市第四人民医院骨外科,海南,海口 571126

2. 海南医学院第一附属医院脊柱外科,海南,海口 570102

3. 海口市第四人民医院外科,海南,海口 571126

*通信作者:陈元义, E-mail:chenyuanyi1024@163.com

those in the good prognosis group ($t=4.160, 3.349, 4.939; P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the prognostic areas under the curve for hs-CRP, IL-6 and Glu level evaluation of PFNA in the treatment of intertrochanteric fracture of the femur were 0.741, 0.725 and 0.778, respectively, among which Glu alone had the highest predictive value, and the area under the curve predicted by the three was 0.790. **Conclusion** Age, ASA grade, and fracture classification were all influencing factors in the prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fractures, and hs-CRP, IL-6, and Glu have high value in evaluating the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Inflammatory factors; Blood sugar; Intertrochanteric fracture of the femur

股骨粗隆骨折临床骨科是一种常见的骨折类型,临床主要表现为腹股沟中点附近压痛、髋部疼痛等症状,约占体内所有骨折的4.0%^[1]。除了坠落、交通事故、暴力打击等导致股骨粗隆骨折的常见原因,股骨粗隆骨折常伴有骨质疏松症,也常见于中老年人^[2]。股骨近端防旋髓内钉(proximal femoral nail anti-rotation, PFNA)是治疗股骨粗隆骨折常用的手术方法^[3],可有效地复位骨折部位,帮助患者恢复日常生活功能。但由于手术创伤,同时部分老年患者机体恢复能力差等原因,患者术后会出现机体代谢紊乱及应激反应等情况,导致患者预后不佳^[4]。因此,及时对患者手术预后进行早期预测,并给出处理措施,对改善手术不良预后,提高股骨粗隆骨折患者术后的生活质量具有重要意义。髋关节功能评分和 Zuckerman 髋部骨折日常生活功能恢复量表等对股骨粗隆骨折患者髋关节功能预测具有一价值,但存在一定的滞后性;X线、CT等影像学检查,有放射性损害等影响,也具有一定的局限性^[5]。应激反应主要表现为炎症反应等情况,而机体代谢紊乱的常见变化为血糖水平上升,且血清指标获取便利。本研究探究超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、葡萄糖含量(glucose, Glu)评估PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年3月至2022年3月海口市第四人民医院收治的102例股骨粗隆间骨折患者,纳入标准:①年龄大于等于18岁的患者;②经临床确诊为股骨粗隆间骨折的患者^[6];③可耐受PFNA手术治疗的患者。排除标准:①有严重感染、糖尿病、免疫性疾病或恶性肿瘤的患者;②近两个月有手术史的患者;③病理性骨折,有伴骨代谢疾病的患者。在患者术后进行随访,并在术后12个月对患者进行Harris髋关节功能评分(Harris Hip Score,

HHS)^[7](包含疼痛、功能、体征表现、查体结果等模块,总分为100分),其中将Harris评分 ≥ 80 分的患者归为预后良好组($n=68$),将Harris评分 < 80 分的患者归为预后不良组($n=34$)。

1.2 PFNA手术方法

所有患者均采用PFNA手术治疗。入院后完成相关检查及术前相关指标评估后进行手术,行硬膜外麻醉,然后在大转子顶部近端5~8 cm处切开皮肤与肌肉组织,充分暴露手术区,在大转子顶端偏外侧和股骨髓腔曲线延伸部交汇点处插入髓腔导针,借助扩髓器扩髓后沿导针处置入PFNA主钉,将螺旋刀片置于股骨颈中部至股骨头软骨下5 mm的位置,在C型臂透视下调整主钉深度与角度,并检查手术处置情况。然后清理术区并缝合切口。所有患者在术后均给予常规抗凝、抗感染治疗,并定期随访。

1.3 资料收集

通过病例调查的方式,收集患者的性别、年龄、骨折原因(交通事故、跌伤)、体质指数(Body mass index, BMI)、受伤至手术时间、术前ASA分级、骨折分型(Evans分型)、术后并发症发生情况等。

1.4 检验方法

于手术后24 h,采集患者外周静脉血5 mL,在10 min, 3 000 r/min(离心半径为15 cm)离心后,取上清液进行检测。采用免疫比浊法测定hs-CRP水平,采用酶联免疫吸附测定检测IL-6水平,以氧化酶法检测Glu水平。检测均采用全自动生化分析仪(深圳迈瑞公司)及配套试剂盒检验,并严格参照试剂盒操作规范进行试验。

1.5 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 χ^2 检验。并绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清hs-CRP、IL-6及Glu水平对PFNA治疗股骨粗隆间骨折患者患者预后的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折患者预后的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、ASA 分级、骨折分型均是影响 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的因素($P<0.05$)。见表1。

表1 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折患者预后的单因素分析
[$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	预后良好组 ($n=68$)	预后不良组 ($n=34$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.320	0.572
男	28(41.2)	16(47.1)		
女	40(58.8)	18(52.9)		
年龄	64.02±7.23	68.91±5.65	3.449	<0.001
BMI(kg/m^2)	22.86±1.26	23.28±1.31	1.566	0.120
骨折原因			1.432	0.231
交通事故	14(20.6)	6(17.6)		
跌伤	54(79.4)	28(82.4)		
受伤至手术时间(h)	30.44±3.12	31.65±3.37	1.778	0.078
术前ASA分			7.089	0.008
≤II级	39(57.4)	10(29.4)		
>II级	29(42.6)	24(70.6)		
骨折分型			7.147	0.008
≤II型	37(54.4)	9(26.5)		
III型~IV型	31(45.6)	25(73.5)		
术后并发症			0.706	0.401
有	32(47.1)	19(55.9)		
无	36(52.9)	15(44.1)		

2.2 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的多因素分析

将单因素分析中有统计学差异的项目纳入多因素分析,结果显示,年龄、术前 ASA 分级、骨折分型均是行 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表2。

表2 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的多因素分析
Table 2 Multivariate analysis of prognosis of PFNA in the treatment of intertrochanteric fracture of the femur

变量	β 值	S.E值	Wald值	OR(95% CI)	P 值
年龄	1.275	0.465	7.518	3.57(90.364~2.186)	0.006
术前ASA分级	1.588	0.505	9.889	4.894(0.598~2.5777)	<0.001
骨折分型	0.752	0.228	10.878	2.121(0.305~1.199)	<0.001

2.3 不同预后患者的手术后的 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平对比

预后不良组患者的血清 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平明显高于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同预后患者的手术后的 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of hs-CRP, IL-6 and Glu levels after surgery in different prognostic patients ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	Glu (mmol/L)
预后良好组	68	7.34±1.60	87.88±8.82	4.90±0.91
预后不良组	34	8.82±1.87	94.87±7.91	6.16±1.67
t 值		4.16	3.349	4.939
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平对患者预后的预测价值

以 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平为检验变量,以患者是否预后良好为状态变量,绘制受试者工作曲线,结果显示, hs-CRP、IL-6、Glu 单独预测 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后的曲线下面积分别为 0.741、0.725、0.778,其中 Glu 单独预测价值最高,而三者联合预测的曲线下面积为 0.790,灵敏度为 0.824,特异度为 0.706。见表4、图1。

表4 血清 hs-CRP、IL-6 及 Glu 水平对患者预后的预测价值
Table 4 Predictive value of serum hs-CRP, IL-6 and Glu levels in patient outcomes

项目	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P 值
hs-CRP	0.741	0.633~0.850	0.676	0.765	<0.001
IL-6	0.725	0.621~0.828	0.618	0.750	<0.001
Glu	0.778	0.666~0.889	0.559	0.971	<0.001
联合预测	0.790	0.693~0.898	0.824	0.706	<0.001

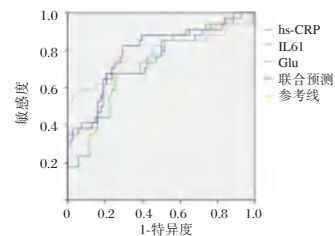


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

手术是临床治疗股骨粗隆骨折的首选手段,但患者由于年龄、骨折及手术创伤等原因产生的一系列因素,导致了患者术后恢复缓慢,髋关节功能无法恢复至受伤前的状态^[8],1年内死亡率高达7%~17%^[9]。对患者进行早期预测并进行早期干预,对于股骨粗隆骨折患者的治疗及预后至关重要。本研究对行 PFNA 治疗股骨粗隆间骨折术后预后影响因素进行分析,并观察患者术后的血清 hs-CRP、IL-6 及

Glu水平,分析其对患者预后的预测价值,为股骨粗隆骨折患者的预后预测提供参考。

本研究分析影响PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的因素,结果显示,年龄、术前ASA分级、骨折分型均是行PFNA治疗股骨粗隆间骨折患者预后不良的影响因素。老年患者的大多伴有高血压、心脑血管疾病、下肢静脉栓塞等多种基础疾病,年龄较大的患者更是有骨质疏松等情况,由于骨质疏松,患者的体积骨密度较低,手术中使用的固定螺钉稳定性下降,术后出现并发症、螺钉穿出及松动的概率也相对较高,因此年龄较高的患者往往预后较差^[10]。ASA分级是在手术麻醉前通过病人体质状况和对手术危险性进行分类的标准,I~II的患者麻醉和手术耐受力良好,麻醉过程会较为平稳;III~IV级麻醉存在危险,麻醉前需要进行充分准备,针对麻醉期间的并发症要采取有效措施^[11-12]。ASA分级对患者的身体状况及器官的代偿功能进行了一个分级,手术耐受力较低,手术过程中患者受损害程度较大,因此患者预后也较差。股骨粗隆间骨折Evans分型是根据骨折的严重程度及移位程度的分型标准,代表着患者病情轻重情况,Evans分型越高,则患者的骨折情况越严重,手术治疗的难度越大,术后恢复也越困难^[13-14]。同时,本研究通过对比不同预后情况的患者的血清指标,结果显示。预后不良组患者的血清hs-CRP、IL-6及Glu水平明显高于预后良好组。并以hs-CRP、IL-6及Glu水平为检验变量,以患者是否预后良好为状态变量,绘制受试者工作曲线,结果显示,hs-CRP、IL-6、Glu单独预测PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的曲线下面积分别为0.741、0.725、0.778,其中Glu单独预测价值最高,而三者联合预测的曲线下面积为0.790。hs-CRP及IL-6均为敏感度较高的炎性标志物,当机体出现组织损伤、接受手术治疗或者发生炎症时,hs-CRP及IL-6反应均较为迅速,当患者手术治疗后,可能会出现过度炎症反应的情况,过度炎症反应不仅不利于患者的术后恢复,还可能导致患者术后出现免疫及多器官衰竭的情况,并发生感染等一系列并发症^[15-16]。血糖监测是血常规监测中的常见项目,Glu水平升高可反应机体的患者应激反应及术后代谢紊乱的情况,目前Glu在临床中被用于判断创伤患者的病情严重程度及预后^[17]。因此,患者术后的血清hs-CRP、IL-6对患者的预后具有一定预测效能。血清hs-CRP、IL-6及Glu指标获取较易,

且检测便捷,将三者联合检测可为PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的预测提供参考。

综上所述,年龄、ASA分级、骨折分型是影响PFNA治疗股骨粗隆间骨折术后预后的危险因素,hs-CRP、IL-6、Glu评估患者预后具有较高的应用价值。但本研究为单中心研究,且研究时间较短,研究样本量较少,对于患者的年龄未进行进一步的亚组分析,研究可能存在一定的偏倚,未来还需多中心,更大样本量的前瞻性研究进行进一步验证。

参考文献

- [1] Li H, Wang B, Chen C. Acupuncture around the greater tuberosity of the femur combined with acupuncture at Xuehai acupoint alleviates the postoperative pain of elderly patients with intertrochanteric fracture [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 15;13(7):8372-8378.
- [2] 崔阳,薛辉,李星瑶,等.老年髋部骨折术后FIB、ALP及微循环指标表达意义[J].*分子诊断与治疗杂志*,2022,14(3):447-450.
- [3] 于晨,江龙海,蔡大卫,等.PFNA与InterTAN髓内钉治疗老年股骨转子间骨折疗效的Meta分析[J].*中国骨伤*,2019,32(2):120-129.
- [4] 胡春祥,黄建国,黄永红,等.八珍汤联合股骨近端防旋髓内钉内固定对老年股骨粗隆间骨折患者髋关节功能及骨代谢的影响[J].*中国老年学杂志*,2023,43(2):310-313.
- [5] 许若虹,苏建华,付安,等.AL P和r-GGT及hs-CRP对中老年股骨粗隆骨折术后预后的评估价值研究[J].*当代医学*,2020,26(35):4-6+8.
- [6] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].第3版.北京:人民军医出版社,2005:127-130.
- [7] 黄小燕,蔡足利.中西医结合治疗早期股骨头坏死临床疗效及髋关节Harris评分分析[J].*中医临床研究*,2020,12(19):64-67.
- [8] 郭尔斐,田振峰,宋亮亮,等.快速康复理念对老年股骨粗隆间骨折围手术期感染等并发症的防治[J].*医学动物防制*,2020,36(1):22-25.
- [9] 涂文萍.快速康护护理联合紫金丹外敷对老年股骨粗隆间骨折患者术后康复的研究[J].*现代诊断与治疗*,2022,33(7):1072-1074.
- [10] 蒋臻,郑明军,赵小波,等.不稳定股骨粗隆间骨折PFNA-II术后效果的影响因素分析[J].*中华全科医学*,2021,19(12):2016-2019+2101.
- [11] 闫江涛,李纯,冯凯,等.影响老年股骨粗隆间骨折患者术后髋关节功能评分的相关因素探讨[J].*中国临床保健杂志*,2021,24(5):667-670.
- [12] 李少青.老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者内固定术后早期恢复影响因素[J].*牡丹江医学院学报*,2018,39(5):41-42+138.

肌球蛋白重链在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达

李芳* 龙登虹 邓斯元 吴挺飞

[摘要] **目的** 观察肌球蛋白重链(MyHC)在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达。**方法** 选取2020年9月至2022年9月于海南省眼科医院行斜视矫正手术的102例间歇性外斜视患者为研究对象。根据患者年龄分为儿童组(0~6岁)($n=36$)、少年组(7~17岁)($n=35$)、青年组(18~40岁)($n=31$)。于斜视矫正手术中取患者内直肌标本进行研究,采用免疫组化染色、Western blot法和BCA法观察肌球蛋白、肌动蛋白、肌球蛋白重链13(MYH 13)、肌球蛋白重链1(MYH 1)在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达,采用Spearman相关分析三者表达水平与年龄的相关性。**结果** MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平:儿童组>少年组>青年组,差异均具有统计学意义($F=217.743, 6.087, 36.871, P<0.05$);3组MYH 1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Spearman性相关分析结果显示,MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平与年龄呈负相关($r=-0.361, -0.479, -0.262, P$ 均 <0.05)。**结论** 低龄间歇性外斜视患者内直肌中MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平相对较高,且与患者年龄呈负相关。

[关键词] 肌球蛋白重链;肌动蛋白;间歇性外斜视;眼外肌;年龄

Expression of myosin heavy chain in medial rectus muscle of patients with intermittent exotropia at different ages

LI Fang*, LONG Denghong, DENG Siyuan, WU Tingfei

(Department of Ophthalmology, Hainan Eye Hospital, Haikou, Hainan, China, 570311)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the expression of myosin heavy chain (MyHC) in the medial rectus muscle of patients with intermittent exotropia at different ages. **Methods** 102 patients with intermittent exotropia who underwent strabismus correction surgery in Hainan Eye Hospital from September 2020 to September 2022 were selected as the study subjects. The patients were divided into the children group (0-6 years old) ($n=36$), the juvenile group (7-17 years old) ($n=35$) and the youth group (18-40 years old) ($n=31$) according to their age. The medial rectus muscle samples were taken from patients during strabismus correction surgery, and immunohistochemical staining, Western blot and BCA methods were used to observe myosin, actin, myosin heavy chain 13 (MYH 13), myosin heavy chain Chain 1 (MYH 1) was expressed in the medial rectus muscle of patients with intermittent exotropia of different ages, and the correlation between the three expression levels and age was analyzed by Spearman correlation. **Results** MYH 13, myosin and actin expression levels: children group > juvenile group > youth group, the difference was statistically significant ($F=217.743, 6.087, 36.871, P<0.05$). There was no statistically significant difference in MYH1 levels among the three groups ($P>0.05$). The results of Spearman's correlation analysis showed that the expression levels of MYH 13, myosin, and actin were negatively correlated with age ($r=-0.361, -0.479, -0.262, P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of MYH 13, myosin and actin in the medial rectus of young patients with intermittent exotropia are relatively high, and they are negatively correlated with the age of the patients.

[KEY WORDS] Myosin heavy chain; Actin; Intermittent exotropia; Extraocular muscles; Age

基金项目:海南省自然科学基金项目(820QN415);海南省卫生健康行业科研项目(20A200162)

作者单位:海南省眼科医院眼科,海南,海口 570311

*通信作者:李芳, E-mail: zcbg2023@126.com

斜视是发育正常儿童中最常见的眼部问题之一。斜视的患病率因地区而异,从日本的0.06%到中国的5.65%不等^[1-3],大约48%~92%的外斜视患者患有间歇性外斜视。间歇性外斜视患者虽具有正常眼位和双眼感觉功能,但当疲倦、注意力不集中或注视远处时,眼睛会出现发散性偏差,且伴有立体视力丧失,长此以往将导致视觉混乱或视力丧失。目前间歇性外斜视的病因尚不清楚,但许多因素,包括神经机械因素、融合不足、高调节收敛比、屈光不正和遗传因素等^[4]。近年来随着对眼外肌研究的不断深入,发现间歇性外斜视患者眼外肌伴随着病理形态改变与肌力变化。肌球蛋白、肌动蛋白是肌原纤维中负责运动功能的收缩蛋白质,且骨骼肌的收缩特性在很大程度上取决于肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)亚型的组成^[5]。本研究通过观察肌球蛋白重链13(myosin heavy chain 13, MYH13)、肌球蛋白重链1(myosin heavy chain 1, MYH1)、肌球蛋白、肌动蛋白在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达,旨在从组织学的角度探究间歇性外斜视患者年龄与MyHC的关系,为手术时机的选择提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年9月至2022年9月于海南省眼科医院行斜视矫正手术的102例间歇性外斜视患者为研究对象。纳入标准:①基本型间歇性外斜视符合《美国眼科临床指南(2017年版)》^[6]中的相关标准;②双眼球运动正常,择期于本院行斜视矫正手术;③患者或监护人知情并签署同意书。排除标准:①恒定性外斜视;②合并其他类型的斜视;③有其他眼部疾病及全身系统性疾病;④有眼部外伤史或手术史。根据患者年龄分为儿童组(0~6岁)($n=36$)、少年组(7~17岁)($n=35$)、青年组(18~40岁)($n=31$)。儿童组男17例,女19例,平均年龄(4.36 ± 1.25)岁,平均斜视度(36.57 ± 4.86) $^{\Delta}$;少年组男20例,女15例,平均年龄(33.19 ± 2.13)岁,平均斜视度(37.31 ± 5.11) $^{\Delta}$;青年组男15例,女16例,平均年龄(25.34 ± 3.46)岁,平均斜视度(38.60 ± 5.23) $^{\Delta}$ 。3组患者性别、斜视度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。该研究已获得海南省眼科医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 内直肌的提取与保存

所有患者均接受完整的眼科检查,所有手术均由同一位眼科医生进行。在斜视矫正手术过程中收取患者(3.0~5.0)mm缩短的内直肌为标本,取一半标本用于免疫组化实验,置于4%多聚甲醛固定液中,石蜡包埋。其余组织样品在液氮中快速冷冻,然后在-80℃环境下保存。

1.2.2 主要仪器与试剂

仪器:RM2245型石蜡切片机(德国LEICA公司);免疫组织化学笔(福州迈新生物技术开发有限公司);BX40光学显微镜(日本Olympus公司);电热恒温培养箱(青岛博科生物技术有限公司);电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司);ABI PRISM 7000 RT-PCR System(美国ABI公司)。

试剂:鼠抗人肌动蛋白单克隆抗体(北京中山生物技术有限公司)、鼠抗人骨骼肌肌球蛋白单克隆抗体(北京中衫金桥生物技术有限公司);免疫组化鼠/兔MaxVision™试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司);兔抗GAPDH单克隆抗体(美国BD公司);羊抗兔IgG或羊抗小鼠多抗(北京博奥森生物技术有限公司);PBS液(Sigma-Aldrich公司);HRP标记的山羊抗小鼠和山羊抗兔的二抗(北京博奥森生物技术有限公司)。

1.2.3 检测方法

采用免疫组化染色和Western blot法观察肌动蛋白和肌球蛋白在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达,取各组石蜡包埋完成的一半标本,沿肌肉纵轴层切出厚度约为4 μm的切片后脱蜡水化,将切片在3%过氧化氢去离子水中孵育10 min后用PBS液冲洗,然后将切片置入稀释的一抗中室温下孵育1 h,并在应用二抗之前用PBS洗涤。二氨基联苯胺显色;自来水冲洗,苏木素轻度复染,自来水冲洗返蓝;梯度乙醇脱水干燥、二甲苯透明、中性树脂胶封片,并于光镜下观察免疫组化染色结果。使用荧光显微镜观察并拍照,Image-Pro Plus 6.0分析图像,取平均光密度值。

Western blot实验步骤:将另外一半标本组织匀浆、裂解后经煮沸法将蛋白变性,样本行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳。转膜后取出硝酸纤维膜用封闭液封闭,4℃过夜。次日加入兔抗人肌球蛋白及肌动蛋白多抗,室温孵育1 h,用TBST缓冲液洗去未结合的抗体,加入辣根过氧化物酶

标记的羊抗兔 IgG 或羊抗小鼠多抗, 室温孵育 1 h, 加入增强性化学发光显色剂显色, 压片、曝光。获得的曝光图片予以扫描保存, 其图片中的条带按照灰度值 Image J 软件进行分析。

采用 BCA 法测定 MYH 13、MYH 1 蛋白水平。提取总蛋白, 取蛋白于 10% 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上进行电泳, 将目的蛋白转移至聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜上, 加山羊抗 MYH13、MYH 1, 兔抗 GAPDH, 分别加入辣根过氧化物酶标记的兔抗山羊、鼠抗兔二抗, ECL 染色, 胶片曝光, 显影, 定影, 计算 MYH13、MYH 1 蛋白表达水平。

实时定量荧光 RT-PCR: 取 1 μg 总 RNA 用于逆转录 cDNA, 得到产物用于下一步的实时定量 RT-PCR 反应。使用 MyHC 亚型特异性引物和 SYBR 绿色 PCR 核心试剂, 反应体积为 24 μL , 带有序列检测系统。GAPDH 表达量作为内参。将相对转录本丰度归一化为 GAPDH 的量, 并通过 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法分析基因表达结果。MyHC 13 上游引物序列: 5' 3'GAAGCTCCTGAACCTCCATCG, 下游引物序列: 5' 3'GGTCACCAGCTTCTCGTCTC。

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, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析肌球蛋白重链表达水平与年龄的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者 MyHC、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平比较

MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平: 儿童组 > 少年组 > 青年组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组 MYH 1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1 与图 1、2。

表 1 3 组患者 MyHC、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of MyHC, myosin and actin expression levels in three groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MYH 13	MYH 1	肌球蛋白	肌动蛋白
儿童组	36	0.16 \pm 0.03	17.64 \pm 0.93	39.63 \pm 10.57	86.75 \pm 21.48
少年组	35	0.13 \pm 0.02	18.37 \pm 1.42	35.92 \pm 10.33	66.87 \pm 19.42
青年组	31	0.05 \pm 0.01	19.04 \pm 2.35	31.16 \pm 8.54	45.56 \pm 17.31
F 值		217.743	6.194	6.087	36.871
P 值		<0.001	<0.001	0.003	<0.001

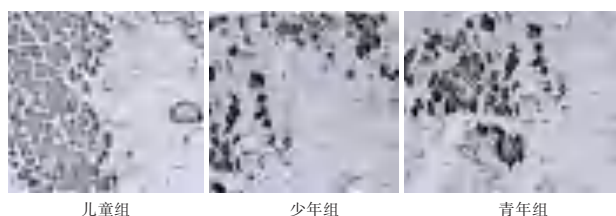


图 1 3 组肌动蛋白于肌细胞细胞质中的表达情况 (DAB, $\times 200$)

Figure 1 Expression of actin in the cytoplasm of muscle cells in three groups (DAB, $\times 200$)

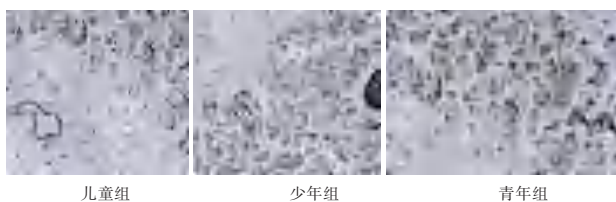


图 2 3 组肌球蛋白于肌细胞细胞质中的表达情况 (DAB, $\times 200$)

Figure 2 Expression of myosin in the cytoplasm of muscle cells in three groups (DAB, $\times 200$)

2.2 MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平与年龄的相关性

Spearman 性相关分析结果显示, MYH 13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平与年龄呈负相关 ($r = -0.361$ 、 -0.479 、 -0.262 , P 均 < 0.05)。

3 讨论

间歇性外斜视是临床最常见的外斜视类型。该病发病早, 由于融合功能的减退, 患者会逐渐丧失双眼视功能并有发展为恒定性斜视的可能。此外, 随着年龄增长, 间歇性外斜视对患者及其父母生活质量的负面影响将逐渐增大, 患者的日常生活及社会活动因此不同程度受限, 进而导致一系列社会心理问题。如果不及时治疗, 这种早发性视觉发育障碍的负面影响可能会持续到成年期。该病病因尚未明确, 近年来有部分学者就间歇性外斜视患者眼外肌的组织学进行研究, 发现眼外肌的超微结构出现了不同程度的异常^[7-8]。内直肌虽属于眼外肌的组成部分, 但尚未见关于间歇性外斜视患者内直肌的组织学研究。

内直肌等眼外肌是比较特殊的横纹肌, 形态功能等特性不同于人体其他骨骼肌, 内直肌通常需高速收缩并持续处于活动状态, 还须调节收缩力的程度, 以精确协调双眼的运动状态, 保证视力

清晰,因此具有较强的收缩性和抗疲劳性^[9]。肌球蛋白是各类肌细胞中含量最多的结构蛋白和收缩蛋白,是构成肌肉肌原纤维粗肌丝的基本组成蛋白,是横纹肌细胞中表达最丰富的蛋白^[10]。肌动蛋白结构及功能相对简单,分子单体上有与肌球蛋白头相结合的位点。MYH13是人类17号染色体快速/发育MYH基因簇的重要成员之一,也是祖先骨骼肌与心肌肌球蛋白分化后在快速/发育簇中出现的第1个特异性肌球蛋白,具有物种间高度保守性,对眼外肌收缩特性有重要调控作用^[11]。MYH13异构体在眼外肌中表达较丰富,在眼球运动中有较重要的作用。有研究发现^[12],斜视眼外肌中一些基因表达变化与肌纤维形态、数量等相关,MYH13在眼外肌中表达,在眼外肌高速扫描收缩中发挥重要作用。何一旻等^[13]的研究发现,MYH13在小鼠眼外肌中同样特异性高表达,且敲除MYH13后可导致小鼠眼外肌的超微结构异常。本研究采用免疫组化染色和Western blot法观察肌球蛋白、肌动蛋白、MYH13、MYH1在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达,结果提示低龄间歇性外斜视患者内直肌中MYH13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平相对较高,与姚静艳等^[10]的研究结果部分相符。杨英等^[14]发现,共同性外斜视患者眼外肌MYH13mRNA与蛋白水平均低表达,MYH13高表达患者内直肌肌纤维平均横截面积较大、肌纤维含量较高,有利于术后斜视度数矫正和双眼视觉功能恢复。本研究Spearman性相关分析结果显示,MYH13、肌球蛋白、肌动蛋白表达水平与年龄呈负相关。因此建议低龄患者尽早进行矫正手术。刘育榕等^[15]指出,小于9岁的间歇性外斜视患者进行于斜视矫正术后双眼视功能改善情况更优,复发率更低。

综上,低龄间歇性外斜视患者内直肌中肌球蛋白重链表达水平相对较高,内直肌中肌球蛋白重链表达水平与年龄呈负相关。

参考文献

- [1] Wang Y, Zhao A, Zhang X, et al. Prevalence of strabismus among preschool children in eastern China and comparison at a 5-year interval: a population-based cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10):e055112.
- [2] Morimoto T, Kanda H, Hirota M, et al. Insufficient accommodation during binocular near viewing in eyes with intermittent exotropia [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2020, 64(1):77-85.
- [3] 王亚丹,付娟,闫佳敏. 郑州地区儿童青少年眼病流行病学现状调查[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(7):885-888.
- [4] 杨新治,赵艳辉. 间歇性外斜视的病因与治疗研究进展[J]. *中国处方药*, 2018, 16(7):30-31.
- [5] Hoh JFY. Myosin heavy chains in extraocular muscle fibres: Distribution, regulation and function [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(2):e13535.
- [6] 刘艳,赵晨. 新版美国眼科临床指南(PPP)对间歇性外斜视诊治的指导及解读[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 19(1):6-8.
- [7] 李威,侯文文,李影,等. 共同性外斜视患儿眼外肌中IGF-1、AnxA1表达及与病理特征的关系[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(3):107-111.
- [8] Al-Falki Y, Al-Shraim M, Alsabaani NA, et al. Ultrastructural changes of extraocular muscles in strabismus patients [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2019, 43(4-5):145-153.
- [9] Schiaffino S. Muscle fiber type diversity revealed by anti-myosin heavy chain antibodies [J]. *FEBS J*, 2018, 285(20):3688-3694.
- [10] 姚静艳,任航,刘高勤,等. 肌球蛋白和肌动蛋白在不同年龄间歇性外斜视患者内直肌中的表达[J]. *江苏医药*, 2015, 41(24):3012-3013+2930.
- [11] 罗琪,周炼红,易贝茜,等. 共同性斜视眼外肌的病理变化及肝细胞生长因子表达研究[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(10):621-624+630.
- [12] 田亮,邓大明,申焯焯. 共同性内斜视患者眼外肌中肌球蛋白重链表达的研究[J]. *眼科新进展*, 2011, 31(6):508-510.
- [13] 何一旻,顾鸣敏. Myh13敲除小鼠表型的初步分析[J]. *实验动物与比较医学*, 2019, 39(3):193-200.
- [14] 杨英,王伟,马芳芳. 共同性外斜视眼外肌MYH13水平与病理形态学及预后的关系研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(3):470-474.
- [15] 刘育榕,赵林,李添天,等. 不同手术年龄间歇性外斜视术后双眼视功能的临床观察[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2):325-327.
- [13] 付海洋. 影响老年股骨粗隆间骨折患者术后髋关节功能的危险因素分析[J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(2):224-225.
- [14] 武志刚,滕涛,刘高甬,等. 320排CT三维重建对不同分型股骨粗隆间骨折的临床指导价值观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(11):156-158+173.
- [15] 尚林强. 136例老年股骨粗隆间骨折患者血清TNF- α 、IL-6及IL-10的表达及临床意义[J]. *创伤外科杂志*, 2019, 21(4):311-313.
- [16] 马冰心,刘金山,金红光,等. 股骨粗隆间骨折固定术后感染危险因素及对TGF- β /BMPs信号通路和骨代谢指标影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(23):3581-3585.
- [17] 耿满奎,李红艳,冯蒙,等. D-D及血糖水平变化在髋股骨粗隆骨折患者围术期的临床意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(31):111-112.

(上接第929页)

HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP联合检测在重症肺炎合并心肌损伤患者中的应用

高歌¹ 王松^{2*} 郭琳红¹

[摘要] 目的 探讨 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、降钙素原(PCT)、血小板(PLT)、N端脑钠肽前体(NT-proBNP)联合检测在重症肺炎合并心肌损伤患者中的应用。方法 选取2018年6月至2022年6月阜阳市肿瘤医院重症医学科重症肺炎患者92例作为研究对象,按照重症肺炎患者的病情严重程度分为危重组($n=43$)和非危重组($n=49$),并按照患者是否发生心肌损伤分为心肌损伤组(发生心肌损伤, $n=29$)和对照组(未发生心肌损伤, $n=63$)。比较危重组和非危重组的HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平。心肌损伤组和对照组的一般资料以及HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平。采用Pearson相关性分析血清HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平与重症肺炎患者并发心肌损伤的相关性,采用多因素Logistic回归分析重症肺炎患者并发心肌损伤的影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血清HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平对重症肺炎患者并发心肌损伤的预测价值。结果 危重组的HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平明显高于非危重组,差异具有统计学意义($t=16.605$ 、 21.305 、 2.259 、 34.320 , $P<0.05$)。心肌损伤组患有低钾血症的患者数、呼吸衰竭的例数、HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=7.101$ 、 4.046 , $t=4.993$ 、 15.316 、 2.263 、 24.172 , $P<0.05$)。Pearson相关性分析显示,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP均与重症肺炎患者并发心肌损伤呈正相关($P<0.05$)。多因素回归分析显示,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP是重症肺炎患者并发心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP单独以及联合检测诊断重症肺炎患者并发心肌损伤的曲线下面积(AUC)分别为0.793、0.807、0.836、0.842、0.907。结论 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP联合检测对重症肺炎患者是否合并心肌损伤具有较高的诊断价值,可为临床诊断提供参考依据。

[关键词] α -羟丁酸脱氢酶;降钙素原;血小板;N端脑钠肽前体;重症肺炎;心肌损伤

Application of combined detection of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP in patients with severe pneumonia and myocardial injury

GAO Ge¹, WANG Song^{2*}, GUO Linhong¹

(1. Department of Intensive Care Medicine, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000; 2. Department of Medical Oncology, Fuyang Cancer Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of combined detection of α -hydroxybutyrate deoxygenase (HBDH), procalcitonin (PCT), platelets (PLT), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with severe pneumonia complicated with myocardial injury. **Methods** Ninety-two patients with severe pneumonia in the Department of Intensive Care Medicine of Fuyang Cancer Hospital from June 2018 to June 2022 were selected as the research objects. According to the severity of severe pneumonia patients, they were divided into the critical group ($n=43$) and the non-critical group ($n=49$), and divided into the myo-

基金项目:中华国际医学交流基金会先声临床科研专项基金项目(z-2014-06-2201)

作者单位:1. 阜阳市肿瘤医院重症医学科,安徽,阜阳 236000

2. 阜阳市肿瘤医院肿瘤内科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:王松, E-mail:13966800501@163.com

cardial injury group according to whether the patients had myocardial injury (myocardial injury, $n=29$) and the control group (no myocardial injury, $n=63$). The levels of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP in critical and non-critical groups were compared. General data and levels of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP were obtained in the myocardial injury group and the control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum HBDH, PCT, PLT, NT-pro-BNP levels and myocardial injury in patients with severe pneumonia. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of myocardial injury in patients with severe pneumonia. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP levels in patients with severe pneumonia complicated with myocardial injury. **Results** The levels of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP in the critical group were significantly higher than those in the non-critical group, and the differences were statistically significant ($t=16.605, 21.305, 2.259, 34.320, P<0.05$). The number of patients with hypokalemia, respiratory failure cases, HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=7.101, 4.046, t=4.993, 15.316, 2.263, 24.172, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP were all positively correlated with myocardial injury in severe pneumonia patients ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP were independent risk factors for myocardial injury in severe pneumonia patients ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under curve (AUC) of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP alone and combined in the diagnosis of myocardial injury in severe pneumonia patients were 0.793, 0.807, 0.836, 0.842 and 0.907, respectively. **Conclusion** The combined detection of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP has high diagnostic value in the diagnosis of myocardial injury in patients with severe pneumonia, and can provide reference for clinical diagnosis.

[KEY WORDS] HBDH; PLT; PCT NT-pro-BNP; Severe pneumonia; Myocardial injury

重症肺炎作为临床上常见的疾病之一,该病的病情进展较快,在治疗不及时的情况下,患者可能出现急性呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征以及心力衰竭等急性且危险的并发症,不利于患者预后^[1-2]。其中,心肌损伤是重症肺炎最常见的并发症,大约有50%-70%的重症肺炎患者会并发不同病情程度的心肌损伤^[3]。故找到能够准确灵敏预测重症肺炎患者并发心肌损伤的生物指标是临床较为关注的领域。羟丁酸脱氢酶(Hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)是由心肌、肾以及红细胞产生的,在心肌梗死以及心力衰竭患者中常呈现过度表达的现象。降钙素原(procalcitonin, PCT)是常见的感染性指标,在机体被感染时,容易受到刺激大量合成和释放,对重症肺炎的发展以及预后均具有重要作用。血小板(platelets, PLT)是常见的凝血功能指标,其计数能够直接反映机体血小板的释放进程以及血小板水平的失调情况。N端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)是临床中监测心功能的重要指标,对于患者心肌损伤的情况具有重要的参考价值。因此本文探究HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP在重症肺炎患者中的表达

及其与心肌损伤的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月至2022年6月阜阳市肿瘤医院重症医学科重症肺炎患者92例作为研究对象。按照重症肺炎患者的病情严重程度^[4]分为危重组[急性生理学与慢性健康状况评分系统II(acute physiology and chronic health evaluation scoring system II, APACHE II)评分 >12 分, $n=43$]和非危重组(APACHE II评分 <12 分, $n=49$)。纳入标准:①符合《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[5]关于重症肺炎的相关诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③患者及家属对本研究基本了解,并签署同意书。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②合并恶性肿瘤;③合并精神类疾病。危重组男26例,女17例;平均(52.37 \pm 2.36)岁。非危重组男28例,女21例;平均(51.39 \pm 2.61)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。按照患者是否发生心肌损伤将重症肺炎患者分为心肌损伤组(发生心肌损伤, $n=29$)和对照组(未发生心肌损伤, $n=63$)。本研究经阜阳市肿瘤医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料搜集

通过问卷调查以及患者病例信息收集患者性别、年龄、有无合并高血压、冠心病、糖尿病、高血脂、有无患有低氧血症、低蛋白血症、低钠血症、低钾血症、呼吸衰竭以及肺炎感染类型等资料。

1.2.2 血清学指标检测

所有研究对象于清晨空腹状态下抽取静脉血 5 mL,分为两份,一份于 3 000 r/min,离心半径 10 cm,离心 10 min,将样本置于 -80°C 的条件保存。采用全自动化学发光免疫分析仪检测 PCT、NT-pro-BNP、HBDH 水平。一份置于 EDTA 抗凝管中,采用全自动模块式血液体液分析仪检测 PLT^[6-8]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采

用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析分析 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 与重症肺炎并发心肌损伤的相关性;采用多因素 Logistic 回归模型分析影响重症肺炎并发心肌损伤的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 对重症肺炎并发心肌损伤的诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 危重组和非危重组的 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平比较

危重组的 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平均高于非危重组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP levels between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	<i>n</i>	HBDH(U/L)	PCT(ng/mL)	PLT($\times 10^9/L$)	NT-pro-BNP(pg/mL)
危重组	43	268.43 \pm 24.06	3.44 \pm 0.96	320.74 \pm 70.09	5803.31 \pm 460.17
非危重组	49	191.34 \pm 20.47	0.49 \pm 0.13	289.71 \pm 61.67	2289.32 \pm 514.68
<i>t</i> 值		16.605	21.305	2.259	34.320
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.026	<0.001

2.2 两组 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平比较

心肌损伤组和对照组的性别、年龄、患有高血压、冠心病、糖尿病、高血脂、低氧血症、低蛋白血症、低钠血症的例数以及肺炎感染类型比较差异无统计学意义($P>0.05$)。心肌损伤组患有低钾血症的患者数、呼吸衰竭的例数、HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平与重症肺炎患者并发心肌损伤的相关性分析

经 Pearson 相关性分析结果显示,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平均与重症肺炎患者并发心肌损伤呈正相关($r=0.649$ 、 0.667 、 0.687 、 0.705 , $P<0.05$)。

2.4 影响重症肺炎患者并发心肌损伤的多因素 Logistic 回归分析

以重症肺炎患者是否并发心肌损伤(否=0,是=1)作为因变量,以合并低钾血症(无=0,有=1)、呼吸衰竭(无=0,有=1)、HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 为重症肺炎患者并发心肌损伤的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 水平对重症肺炎患者并发心肌损伤的预测价值

绘制 ROC 曲线显示,血清 HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP 联合检测预测重症肺炎患者并发心肌损伤的 AUC 值高于单独检测($P<0.05$)。见表 4、图 1。

3 讨论

重症肺炎作为一种发病较为凶险且病情进展快的疾病,心力衰竭是重症肺炎患者死亡的主要原因之一,其中心肌损伤是发生心力衰竭的基础,故而早期预测重症肺炎患者发生心肌损伤的可能性,能够及时对患者进行治疗,减少患者病情发展至心力衰竭的风险,对改善重症肺炎患者病情以及预后具有积极意义^[9]。

HBDH 存在于人体的各组织内,在心肌中的含量最高,是一种反映乳酸脱氢酶同工酶以及活

表2 心肌损伤组和对照组的一般资料以及HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 General data and comparison of HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP levels between observation group and control group [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

	心肌损伤组 (n=29)	对照组 (n=63)	t/ χ^2 值	P值
性别			0.018	0.894
男	12	27		
女	17	36		
年龄(岁)	54.37±6.36	51.15±6.41	1.547	0.125
高血压			0.012	0.914
有	10	21		
无	19	42		
冠心病			0.035	0.851
有	10	23		
无	19	40		
糖尿病			0.851	0.356
有	8	12		
无	21	51		
高血脂			0.062	0.804
有	3	4		
无	26	59		
低氧血症			2.835	0.092
有	8	7		
无	21	56		
低蛋白血症			2.482	0.115
有	5	3		
无	24	60		
低钠血症			3.064	0.080
有	8	8		
无	21	55		
低钾血症			7.101	0.008
有	12	10		
无	17	53		
呼吸衰竭			4.046	0.044
有	6	3		
无	23	60		
肺炎感染类型			0.116	0.990
细菌性	13	29		
病毒性	10	21		
支原体	5	10		
其他	1	3		
HBDH(U/L)	277.25±70.09	204.41±62.59	4.993	<0.001
PCT(μg/L)	3.46±1.07	1.14±0.38	15.316	<0.001
PLT(×10 ⁹ /L)	324.13±59.34	295.05±56.29	2.263	0.026
NT-pro-BNP(pg/mL)	5814.72±507.08	3064.95±506.89	24.172	<0.001

表3 影响重症肺炎并发心肌损伤的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of multiple factors affecting severe pneumonia complicated with myocardial injury

指标	β值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
低钾血症	0.411	0.238	2.982	1.508	0.946~2.405	0.084
呼吸衰竭	0.378	0.204	3.433	1.459	0.978~2.177	0.064
HBDH	1.679	0.699	5.770	5.360	1.362~21.095	0.016
PCT	0.463	0.218	4.511	1.589	1.036~2.436	0.034
PLT	1.077	0.421	6.544	2.936	1.286~6.700	0.011
NT-pro-BNP	0.79	0.349	5.124	2.203	1.112~4.367	0.024

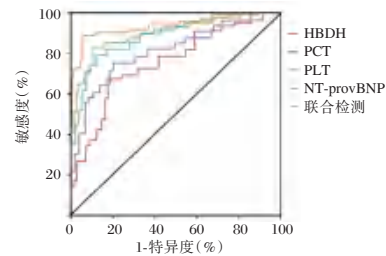


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

性的指标,其表达水平与患者的心肌受损程度呈正相关,且过度表达的持续时间较长^[10]。PCT作为降钙素前体物质之一,具有较高的稳定性,但当机体发生感染时,其水平在感染的2-3h后呈过度表达,较为灵敏^[11]。PLT计数能够反映机体内PLT的生成以及破坏的平衡情况,能够作为患者凝血功能是否正常的衡量指标。NT-pro-BNP作为脑利钠肽前体的裂解物之一,是评估心衰的经典指标。本研究结果显示,危重组的HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平均高于非危重组,心肌损伤组的HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平均明显高于对照组,且HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平均与重症肺炎患者并发心肌损伤呈正相关,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP为重症肺炎患者并发心肌损伤的独立危险因素。其中HBDH作为心肌酶的一种,当心肌细胞受损时,细胞膜的通透性会增

表4 血清HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP水平对重症肺炎患者并发心肌损伤的预测价值

Table 4 Predictive value of serum HBDH, PCT, PLT and NT-pro-BNP levels in patients with severe pneumonia complicated with myocardial injury

指标	临界值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P值
HBDH(U/L)	207.33	0.525	86.6	65.9	0.793	0.657~0.843	<0.05
PCT(ng/ml)	3.09	0.521	79.3	72.8	0.807	0.749~0.871	<0.05
PLT(×10 ⁹ /L)	301.30	0.599	87.3	72.6	0.836	0.761~0.879	<0.05
NT-pro-BNP(pg/mL)	5629.67	0.662	90.4	75.8	0.842	0.788~0.890	<0.05
联合检测		0.862	92.5	93.7	0.907	0.869~0.958	<0.05

加,促进HBDH释放进入血液,使得HBDH在血清中过度表达。PCT在健康人体内表达极低,一般不易被检出,当机体发生创伤以及细胞感染时,机体内的甲状腺C细胞以及机体组织的单核细胞、巨噬细胞会合成并分泌PCT,使得患者血清的PCT呈过度表达,而PCT表达水平的大幅升高也意味着致病微生物正在不断地产生毒素破坏机体的结构以及组织,因而PCT水平与重症肺炎患者并发心肌损伤呈正相关^[12]。张春玲等^[13]研究显示,PCT与重症肺炎患者的病情程度呈正相关,且能够作为重症肺炎患者预后的预测指标,与本研究结果一致。重症肺炎的患者体内的炎症介质、低氧、病原微生物以及毒素等会损伤患者的血管内皮,导致机体内的PLT活化并且聚集,产生高凝状态,此时机体会释放递质促使血管收缩,使得肺动脉处于高压状态。与此同时,PLT的过度表达使得补体被激活,促进花生四烯酸代谢产物以及5-羟色胺的释放,使得中性粒细胞不断地聚集,产生毒性递质,损伤肺泡毛细血管,增强机体的凝血功能,导致心肌损伤^[14]。NT-pro-BNP是评价心功能早期损害的标志物,与心功能分级呈正相关^[15]。重症肺炎患者的炎性介质、内毒素等含量的上升对心脏具有直接的毒性作用。同时重症肺炎患者的通气以及换气功能降低,心肌细胞会由于机体缺氧而受损,导致患者的新功能下降,NT-pro-BNP水平明显升高^[16]。

本研究采用ROC曲线对HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP预测重症肺炎患者并发心肌损伤的价值进行评估,结果发现,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP联合检测预测重症肺炎患者并发心肌损伤的AUC为0.907,高于四者单独检测的预测价值。

综上所述,HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP与重症肺炎的病情以及并发心肌损伤密切相关,且HBDH、PCT、PLT、NT-pro-BNP联合检测对重症肺炎患者并发心肌损伤的预测价值较高,可为临床预测重症肺炎患者并发心肌损伤提供参考依据。

参考文献

[1] Honne K, Bando M, Mieno MN, et al. Bronchiectasis is as

crucial as interstitial lung disease in the severe pneumonia that occurs during treatment with biologic DMARDs in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in a single facility [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(8): 1341-1346.

- [2] Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(22): 2070-2079.
- [3] Li B, Li Z, Cheng W, et al. Application of sputum suction by fiberoptic bronchoscope in patients with severe pneumonia and its effect on inflammatory factors [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 8409-8414.
- [4] 徐诚之,刘云,殷菲.床旁超声对重症肺炎患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(22): 38-42.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2): 97-107.
- [6] 陈建淑,姚亚丽,陈凤梅,等.基于NT-proBNP的灰值区射血分数中间值心力衰竭的研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(8): 769-772.
- [7] 韩慧珊,张成,汪利宗. PCT、CRP、EOS、NLR对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的病情评估及预后预测[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3): 516-520.
- [8] 杨兰,姜小平,黄蓓芳,等.病毒性心肌炎外周血微小RNA-19b和白细胞介素-37水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(14): 2154-2158.
- [9] 谢辉,冯俊,黄秋杰,等.乌司他丁联合参麦注射液治疗对重症肺炎患者心肌损伤保护及肺功能的影响[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(10): 1260-1264.
- [10] 杨兰,姜小平,黄蓓芳,等.病毒性心肌炎外周血微小RNA-19b和白细胞介素-37水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(14): 2154-2158.
- [11] 何梅梅,朱义朗,尚晓娟,等.炎症标志物与新型冠状病毒肺炎患者病情程度关系[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(3): 247-249+253.
- [12] 谢中界,杨晓莉.重症肺炎患儿血清PCT、hs-CRP、CER水平与心肌损害发生率的关系探讨[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(2): 252-257.
- [13] 张春玲,杨远见,刘畅,等.血清降钙素原、肝素结合蛋白、白细胞介素-6联合序贯器官衰竭评分对重症肺炎患者预后评估的意义[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(2): 168-172.
- [14] 孔娟,李蕾,姜树志,等.凝血功能检测指标对重症肺炎患者预后的预测价值[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(10): 1498-1501.
- [15] Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(1): 263-276.
- [16] 马为,高梦琦,荆翠翠,等. NT-pro-BNP、cTnI及PCT在心力衰竭合并重症肺炎患者中的表达及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5): 777-780.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者HIF-1 α 、IGF-1及HGF的表达与意义

胡佩瑞^{1*} 张亚倩¹ 阎妍¹ 陈玺²

[摘要] **目的** 分析阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及细胞生长因子(HGF)的表达与意义。**方法** 选择2020年4月至2022年7月间郑州大学第一附属医院接诊的106例OSAHS患者作为OSAHS组,另选103名健康志愿者作为健康组,对比两组及不同认知功能、不同严重程度OSAHS患者的HIF-1 α 、IGF-1、HGF水平,并分析病情严重程度、认知功能障碍与HIF-1 α 、IGF-1、HGF表达的相关性。**结果** OSAHS组HIF-1 α 、HGF水平高于健康组,IGF-1水平低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);认知功能障碍组HIF-1 α 、HGF水平高于认知功能正常组,IGF-1水平低于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同严重程度OSAHS患者的HIF-1 α 、HGF水平呈现轻度<中度<重度,IGF-1水平则呈现轻度>中度>重度,差异有统计学意义($P<0.05$);经Spearman分析可知,HIF-1 α 、HGF表达与病情严重程度、认知功能障碍呈正相关,IGF-1表达与病情严重程度、认知功能障碍呈负相关性($P<0.05$)。**结论** HIF-1 α 、IGF-1、HGF在OSAHS患者体内呈现异常表达,其水平变化与OSAHS的病情发展及认知功能障碍有一定相关性,行三指标检测对OSAHS患者的后期治疗有较高临床价值。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;缺氧诱导因子-1 α ;胰岛素样生长因子-1;肝细胞生长因子

Expression and significance of HIF-1 α , IGF-1, and HGF in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

HU Peirui^{1*}, ZHANG Yaqian¹, YAN Yan¹, CHEN Xi²

(1. Department of Nose Clinic, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450000; 2. Department of Pharmacy, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cell growth factor (HGF) in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** 106 OSAHS patients admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2020 to July 2022 were selected as the OSAHS group, and another 103 healthy volunteers were selected as the healthy group, the levels of HIF-1 α , IGF-1, and HGF in the two groups and patients with different cognitive functions and different severities of OSAHS were compared, and the correlation between the severity of the disease, cognitive dysfunction and the expression of HIF-1 α , IGF-1, and HGF was analyzed. **Results** The levels of HIF-1 α and HGF in the OSAHS group were higher than those in the healthy group, and the IGF-1 level in the OSAHS group was lower than that in the healthy group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The levels of HIF-1 α and HGF in the cognitive impairment group were higher than those in the normal cognitive function group, and the IGF-1 level in the cognitive impairment group

基金项目:河南省自然科学基金项目(1923040410203);河北省自然科学基金(H2019208339)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院鼻科门诊,河南,郑州 450000

2. 河北科技大学药理学系,河北,石家庄 050000

*通信作者:胡佩瑞, E-mail: 15038195605@163.com

was lower than that in the normal cognitive function group, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). The levels of HIF-1 α and HGF in OSAHS patients with different severity levels were mild < moderate < severe, and the level of IGF-1 was mild > moderate > severe, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). According to Spearman analysis, the expressions of HIF-1 α and HGF were positively correlated with the severity of the disease and cognitive dysfunction, and the expression of IGF-1 was negatively correlated with the severity of the disease and cognitive dysfunction ($P < 0.05$). **Conclusion** HIF-1 α , IGF-1, and HGF are abnormally expressed in OSAHS patients, and their level changes are related to the progression of OSAHS and cognitive dysfunction, and three-indicator detection has high clinical value in the late treatment of OSAHS patients.

[KEY WORDS] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Insulin-like growth factor-1; Hepatocyte growth factor

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS)是一类常见的慢性呼吸系统疾病^[1]。OSAHS具体病因尚未明确,但有学者认为与患者上气道结构、扩张肌张力的改变及呼吸中枢功能障碍有一定关联,同时肥胖、烟酒等也可成为 OSAHS 发生的诱因^[2-3]。OSAHS 的主要临床症状为睡眠时反复性呼吸暂停、打鼾、夜尿频繁等,该类患者在白天会出现嗜睡等症状,严重时可在睡眠期间发生猝死。据研究显示,OSAHS 患者因机体反复性缺氧,可能导致神经系统损伤进而出现认知功能障碍^[4-5]。胰岛素样生长因子-1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1) 是一类新型神经营养因子,对神经系统的正常运行有一定积极影响。缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia Inducible Factor 1 α , HIF-1 α)、肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)等因子也是近些年来临床关注的重点^[6]。为进一步掌握 OSAHS 发生发展的机制,本文将通过分析 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 在 OSAHS 患者中的表达及其与认知功能的关系,探讨三指标的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 4 月至 2022 年 7 月间郑州大学第一附属医院接诊的 106 例 OSAHS 患者作为 OSAHS 组,另选 103 名健康志愿者作为健康组。OSAHS 组男 76 例(占 71.70%),女 30 例(占 28.30%),年龄 31~52 岁,平均年龄(41.58 \pm 3.77)岁;体重指数:19~24 kg/m²,平均体重指数(22.73 \pm 1.50)kg/m²;病程:3 个月~2 年,平均病程(1.07 \pm 0.42)年;健康组男 71 名(占 68.93%),女 32 名(占 31.07%),年龄 30~51 岁,平均年龄(41.03 \pm 3.46)岁;体重指数:19~25 kg/m²,平均体重指数(22.39 \pm 1.51)kg/m²。两组资料比较差异无统计学意义($P >$

0.05),可比性高。本研究已通过院医学伦理委员会批准,受试者已签署知情同意书。

OSAHS 组纳入标准:①符合 OSAHS 诊断指南相关诊断标准^[7];②无痴呆家族史患者;③非妊娠期女性;④无精神类疾病患者;排除标准:①既往有高血压、糖尿病史者;②既往有长期吸烟史者;③近 1 周内呼吸道感染者或服用镇静类药物者;④长期酗酒或酒精依赖者。

1.2 方法

采用多导睡眠图检测仪[继圣(上海)医疗器械有限公司,国械注准 20142210138],连续 7 h 监测所有研究对象夜间睡眠情况,详细记录受检者心电图、血氧、体位等指标情况,并计算呼吸紊乱指数(Apnea Hypopnea Index, AHI),嘱受检者检测前 2 h 禁烟、酒、咖啡等刺激性食物。收集受检者静脉血 5 mL,经离心(3 200 r/min,离心半径 12 cm, 15 min)处理后放置冷冻柜冷藏 30 min,并采用酶联免疫吸附试验检测血清中 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 水平,试剂盒均由维世尔生物科技有限公司提供,严格按照说明书进行检测。

1.3 观察指标

①对比 OSAHS 组、健康组者 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 水平。②对比不同认知功能 OSAHS 患者的 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 水平:采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[8]评估患者认知功能,其包含多个认知领域如记忆力、注意力、视空间能力、定向力等,总表 30 分,在 10 min 内完成检测,最终得分在 26 分及以上则表示认知功能正常,并根据 MoCA 评分将 OSAHS 患者分成认知功能障碍组(MoCA < 26 分, $n = 34$)、认知功能正常组(MoCA \geq 26 分, $n = 72$)。③分析不同严重程度 OSAHS 患者的 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 水平:对 OSAHS 患者病情程度进行分组,分为轻度

OSAHS 组 ($5 < \text{AHI} \leq 20$, $n=32$)、中度 OSAHS 组 ($20 < \text{AHI} \leq 40$, $n=46$)、重度 OSAHS 组 ($\text{AHI} > 40$, $n=28$)^[9]。④分析病情严重程度、认知功能障碍与 HIF-1a、IGF-1、HGF 表达的相关性。

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, 多组间用 F 检验, 进一步比较采用 $SKN-q$ 检验; 采用 Spearman 分析病情严重程度、认知功能障碍与 HIF-1a、IGF-1、HGF 表达的相关性; 均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平比较

OSAHS 组 HIF-1a、HGF 水平高于健康组, IGF-1 水平低于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of levels of HIF-1a, IGF-1, and HGF between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HIF-1a($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	HGF(pg/mL)
OSAHS 组	106	45.78 \pm 2.42	112.83 \pm 10.83	817.63 \pm 60.98
健康组	103	16.88 \pm 1.37	172.76 \pm 16.30	476.32 \pm 31.54
t 值		105.832	31.390	50.604
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同认知功能 OSAHS 患者 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平比较

认知功能障碍组 HIF-1a、HGF 水平高于认知功能正常组, IGF-1 水平低于认知功能正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同认知功能 OSAHS 患者 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of HIF-1a, IGF-1, and HGF levels in OSAHS patients with different cognitive functions ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HIF-1a($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	HGF(pg/mL)
认知功能障碍组	34	59.16 \pm 4.10	104.25 \pm 10.29	832.43 \pm 59.03
认知功能正常组	72	39.46 \pm 2.81	116.88 \pm 12.52	810.64 \pm 44.37
t 值		28.909	5.119	2.116
P 值		<0.001	<0.001	0.037

2.3 不同严重程度 OSAHS 患者 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平

不同严重程度 OSAHS 患者的 HIF-1a、HGF 水平呈现轻度 < 中度 < 重度, IGF-1 水平则呈现轻度 > 中度 > 重度, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 OSAHS 患者 HIF-1a、IGF-1、HGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of HIF-1a, IGF-1, and HGF in patients with OSAHS of different severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HIF-1a($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	HGF(pg/mL)
轻度 OSAHS 组	32	37.76 \pm 2.17	129.24 \pm 14.67	788.57 \pm 39.81
中度 OSAHS 组	46	46.13 \pm 3.29 ^a	108.43 \pm 12.33 ^a	818.44 \pm 54.70 ^a
重度 OSAHS 组	28	54.37 \pm 4.63 ^{ab}	101.30 \pm 9.82 ^{ab}	849.51 \pm 76.19 ^{ab}
F 值		175.51	42.28	8.40
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度 OSAHS 组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度 OSAHS 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 病情严重程度、认知功能障碍与 HIF-1a、IGF-1、HGF 表达的相关性

经 Spearman 分析可知 HIF-1a、HGF 表达与病情严重程度、认知功能障碍呈正相关, IGF-1 表达与病情严重程度、认知功能障碍呈负相关性 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 病情严重程度、认知功能障碍与 HIF-1a、IGF-1、HGF 表达的相关性

Table 4 Correlation between severity of illness, cognitive impairment and expression of HIF-1a, IGF-1 and HGF

组别	HIF-1a		IGF-1		HGF	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
病情严重程度	0.632	<0.001	-0.619	0.001	0.536	0.014
认知功能障碍	0.586	0.011	-0.642	<0.001	0.601	0.003

3 讨论

据报道显示, 目前我国成人 OSAHS 的发病率达 13%, 且近年来呈现逐年上升趋势^[10]。OSAHS 患者易因间歇性低氧引发机体的氧化应激反应, 造成多系统受累。随着 OSAHS 发展可能出现心脑血管、内分泌、神经、呼吸等系统性并发症, 同时病情严重程度、阻塞情况是 OSAHS 治疗方案选择的参考性指标^[11]。

OSAHS 患者的病情发展与多种生长因子、诱导因子的表达有一定关联^[12]。HIF-1 是一类广泛存在于人体内的诱导因子, 其合成蛋白在正常生理状态下极易被降解, 当机体处于低氧状态时 HIF-1 则会稳定表达, 而 HIF-1a 是 HIF-1 发挥生物活性的关键。HGF 是一类可溶性细胞因子, 具有细胞再生能力, 可促进多细胞增殖及迁移。IGF-1 的生物学作用较为广泛, 对机体合成代谢有一定的促进作用, 是机体重要的活性蛋白多肽物质^[13]。本文对上述因子展开研究发现, OSAHS 组 HIF-1a、HGF

水平高于健康组,其 IGF-1 水平低于健康组,与郭立新等^[14]所得研究一致。分析发现:OSAHS 患者因反复性低氧为 HIF-1 α 的表达提供了环境,同时机体损伤后会刺激间质细胞分泌 HGF 致使 HIF-1 α 、HGF 呈现高水平表达;而 OSAHS 患者的 IGF-1 水平下降与慢波睡眠减少有关,该观点也曾在任茂等^[15]研究中得到证实。进一步分析得出,认知功能障碍组 HIF-1 α 、HGF 水平高于认知功能正常组,其 IGF-1 水平低于认知功能正常组;不同严重程度 OSAHS 患者的 HIF-1 α 、HGF 水平呈现轻度<中度<重度,IGF-1 水平则呈现轻度>中度>重度,与王义围等^[16]的研究总结基本吻合。推测其原因为,当 OSAHS 处于低氧状态时,因供氧不足导致神经细胞损伤,同时也会导致吡哆羟化酶活性丧失,致使 HIF-1 α 与抑制蛋白结合失败,使其转移至细胞核内发挥出转录激活的功能,调节机体细胞对低氧环境的适应性,且随着机体功能的进一步损伤,HIF-1 α 会随之升高;但冯军军等^[17]表示当机体长期处于低氧状态,转录激活功能升高会对 HIF-1 α 的表达产生负反馈,进而导致 HIF-1 α 表达下降;随着机体各系统的损伤,刺激间质细胞分泌 HGF,HGF 通过调控转录促进肺部细胞的增殖及形态发生,参与神经细胞及肺功能的修复;OSAHS 因特发性睡眠增多与睡眠段化刺激机体产生大量活性氧,诱导神经细胞的凋亡,从而导致认知功能障碍发生,在此过程中因神经细胞受损导致慢波睡眠期间细胞 IGF-1 分泌减少,随着 OSAHS 病情的发展,进一步削弱了 IGF-1 对机体神经营养、保护的效果。此外,经 Spearman 分析可知,HIF-1 α 、HGF 表达与病情严重程度、认知功能障碍呈正相关,IGF-1 表达与病情严重程度、认知功能障碍呈负相关性,与张强等^[18]结果一致。间接说明 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 可作为评估 OSAHS 病情发展及认知损伤重要辅助指标,还可以为 OSAHS 的治疗提供新的研究方向。

综上所述,OSAHS 患者 HIF-1 α 、IGF-1、HGF 在水平表现异常,三指标水平与 OSAHS 的病情发展及认知功能障碍有一定相关性,通过检测三者水平可评估 OSAHS 患者病情,有较高的临床价值。

参考文献

- [1] 段圣洁,方红星,刘军革,等. 不同时机应用 NCPAP 联合经胃管微创注入 PS 治疗新生儿呼吸窘迫综合征的效果观察[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(5): 35-38.
- [2] Yang L, Zhou Y, Zhong J, et al. Analysis of behavioral problems in children with sleep-disordered breathing and decreased REM sleep[J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2021, 147(2): 117-183.
- [3] Huber FL, Furian M, Kohler M, et al. Health Preference Measures in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome Undergoing Continuous Positive Airway Pressure Therapy: Data from a Randomized Trial[J]. Respiration, 2021, 100(4): 1-11.
- [4] 张菊红,林娜娜,蔡振西,等. 鼻腔扩容手术对伴有鼻阻塞的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者临床效果及生活质量的影响[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(12): 1343-1346.
- [5] 柳芳美,凡国华,徐金静,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(15): 45-49.
- [6] 代春玲,马艳莉,熊和良. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清胰岛素样生长因子-1 和同型半胱氨酸水平与嗜睡的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(9): 934-937.
- [7] 何权瀛,陈宝元. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 7-8.
- [8] 王盼,张熙,周波,等. 蒙特利尔认知评估量表的验证性因素分析[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(2): 101-103.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8): 594-597.
- [10] 阳韬,周莹,刘洋,等. 模拟医学教学在呼吸科临床实习带教中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(1): 47-49.
- [11] 李艳华,袁开芬,曹丽娇,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并慢性阻塞性肺疾病患者的心肺功能、缺氧程度及炎症因子变化的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(9): 629-635.
- [12] 邝晶洁,李亚勇,邓思蕾,等. 信息-动机-行为技巧对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续气道正压通气治疗依从性的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(4): 479-487.
- [13] 徐雪云,王宇清,何燕玉,等. 不同 BMI 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿临床表现及睡眠结构比较[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 844-848.
- [14] 张瑞,赵芳,郭立新,等. 2 型糖尿病患者血清缺氧诱导因子 1 α 与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(3): 195-199.
- [15] 任茂,谢云,王天轶,等. 胸腺法新联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗重症肺炎合并呼吸衰竭的效果[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(8): 25-30.
- [16] 黄占强,王义围,丁华杰,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者餐后低血压的发生率及影响因素分析[J]. 河北医学, 2022, 28(7): 1194-1199.
- [17] 张伟,常远,冯军军,等. NPPV 对舒张型心功能不全合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的脑钠肽水平及左心室功能变化的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(7): 31-36.
- [18] 韩勇,张强. UPPP 治疗 OSAHS 效果及对 ET-1、HIF-1 α 、IL-18 和咽喉反流症状的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(2): 282-285+290.

血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 在冠心病患者中的表达水平及临床意义

李家英 蔡艳 杨慰 黄燕莉 王归雁 董哲 余思思 张晓丹*

[摘要] **目的** 探讨血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 在冠心病患者中的表达及其意义。**方法** 选取上海市第七人民医院 2019 年 10 月至 2022 年 2 月收治的 113 例冠心病患者, 68 名健康者作为健康组。比较两组、不同疾病类型、不同病变支数及不同病变程度冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平; 分析血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 与 Gensini 积分的相关性, 绘制 ROC 曲线分析 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 对冠心病的预测价值。**结果** 冠心病组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均明显高于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同疾病类型冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较: 心肌梗死组 > 不稳定型心绞痛组 > 稳定型心绞痛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同病变支数、病变程度冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较: 单支病变组 < 双支病变组 < 多支病变组, 轻度组 < 中度组 < 重度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 与 Gensini 积分均呈正相关 ($P < 0.05$)。ROC 结果显示, TNF- α 、IL-6、hs-CRP 单项检测曲线下面积 (AUC) 分别为 0.751、0.799、0.822, 低于三者联合预测 (TNF- α +IL-6+hs-CRP) 值 0.832。**结论** 血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 在冠心病患者中异常增高, 且上述指标可反映冠心病患者病变类型、程度及累积范围, 可作为临床评估冠心病的辅助指标。

[关键词] 冠心病; 超敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6

Expression levels and clinical significance of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP in patients with coronary heart disease

LI Jiaying, CAI Yan, YANG Wei, HUANG Yanli, WANG Guiyan, DONG Zhe, YU Sisi, ZHANG Xiaodan*

(Department of Traditional Medicine Demonstration Center, Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai, China, 200137)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and significance of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 113 patients with coronary heart disease admitted to Shanghai Seventh People's Hospital from October 2019 to February 2022 were selected as the study group. Another 68 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The serum TNF- α , IL-6, hs-CRP levels in patients with coronary heart disease between two groups, different disease types, number of lesion branches and lesion degree were compared. The correlation between serum TNF- α , IL-6, hs-CRP and Gensini score was analyzed. The ROC curve was drawn to analyze the predictive value of TNF- α , IL-6, hs-CRP on coronary heart disease. **Results** The levels of TNF- α , IL-6 and hs-

基金项目:上海市科学技术委员会“扬帆计划”(20YF1437000);上海中医药大学“杏林百人”计划(上中医人字[2020]23号);

浦东新区“国家中医药发展综合改革试验区”建设项目(PDZY-2021-1011)

作者单位:上海中医药大学附属第七人民医院传统医学示范中心,上海 200137

*通信作者:张晓丹, E-mail: shanhuxiaohai@163.com

CRP in the coronary heart disease group were significantly higher than those in the healthy group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP levels in patients with different types of coronary heart disease: myocardial infarction group > unstable angina group > stable angina group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparison of serum TNF- α , IL-6, and hs-CRP levels in patients with coronary heart disease with different lesion numbers: single-vessel lesion group < double-vessel lesion group < multi-vessel lesion group ($P < 0.05$). Comparison of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP levels in patients with coronary heart disease of different lesions: mild group < moderate group < severe group ($P < 0.05$). Serum TNF- α , IL-6, hs-CRP were positively correlated with Gensini score ($P < 0.05$). The ROC results showed that the area under the curve (AUC) of TNF- α , IL-6, and hs-CRP were 0.751, 0.799, and 0.822, respectively, which were lower than the joint prediction of the three (TNF- α + IL-6 + hs-CRP) value of 0.832. **Conclusion** Serum TNF- α , IL-6, and hs-CRP are abnormally elevated in patients with coronary heart disease, and the above indicators can reflect the type, degree and accumulation range of lesions in patients with coronary heart disease, and can be used as auxiliary indicators for clinical evaluation of coronary heart disease.

[KEY WORDS] Coronary heart disease; hs-CRP; TNF- α ; IL-6

冠心病主要由冠状动脉粥样硬化性狭窄或阻塞、心肌供血不足所致^[1]。据相关临床资料显示,约81%心源性猝死的主要原因是冠心病^[2]。冠状动脉造影是目前临床诊断冠心病的“金标准”,可直观、有效评估冠状动脉形态,但该检查的有创性及昂贵的费用导致其临床应用受到局限性,无法成为常规检查。研究指出,冠心病属于一种慢性炎症性疾病,在血管内皮细胞接触到损伤物质时,炎性细胞会发生浸润^[3]。超敏C反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是一种炎症标志物,其表达可反映机体炎症情况。研究表明,hs-CRP可加速动脉粥样硬化形成,是导致其发生的重要因素之一^[4]。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)均是斑块内炎症反应的重要炎症介质,可引发血管壁损伤,还可诱导肝脏产生CRP,加速冠心病进程^[5]。但目前有关上述因子在冠心病患者中的意义尚未十分明确。本研究将通过分析冠心病患者的资料,探讨血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP在冠心病患者中的表达及其意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上海市第七人民医院2019年10月至2022年2月收治的113例冠心病患者。纳入标准:①均符合冠心病相关诊断标准^[6];②年龄18~80岁,且近期无相关药物治疗史;③病例资料齐全;④患者自愿参与本研究,且签署同意书。排除标准:①存在颅内出血、颅内肿瘤等;②存在全身严重感染疾病史;③合

并活动性出血、严重创伤者;④伴精神疾病、晚期恶性肿瘤者。将113例冠心病患者纳入冠心病组,其中男72例,女41例,年龄平均(58.16 \pm 7.12)岁;既往史:高血压43例,糖尿病33例;冠心病类型:心肌梗死42例,不稳定型心绞痛38例,稳定型心绞痛33例。另同期选取在本院进行健康体检的68名健康者作为健康组,男45名,女23名,年龄平均(57.63 \pm 6.58)岁。两组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。

1.2 方法

1.2.1 血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平检测

采集两组受检者晨起空腹静脉血5 mL(冠心病组于入院次日清晨抽取,健康组于体检当日抽取),置于未加抗凝剂的离心管中,以4 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm,随后分离上层血清,采用EP管进行分装,随后置于-80 $^{\circ}$ C低温保存备用。TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平均采用酶联免疫吸附法检测,检测仪器:芬兰雷勃公司提供的全自动酶联仪;试剂盒均购自上海酶联实业有限公司。

1.2.2 冠脉造影检查

采用西门子数字减影血管造影X线机, Jukins法行冠脉造影,充分暴露患者冠状动脉血管,并评估病变支数。根据冠脉造影结果分为单支病变组36例,双支病变组45例,多支病变组32例。人工智能计算Gensini积分,并根据Gensini积分^[7]分为轻度病变(0分<Gensini积分 \leq 40分,轻度组)34例,中度病变(41分<Gensini积分 \leq 80分,中度组)47例,重度病变(Gensini积分 $>$ 80分,重度组)32例。

1.3 统计方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 组间比较用 *t* 检验, 多组比较用方差检验, 进一步两两比较用 SNK-Q 检验; 相关性分析用双变量相关性分析; 绘制 ROC 曲线分析 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 对冠心病的预测价值; 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较

冠心病组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均明显高于健康组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(ng/L)
健康组	68	0.48 \pm 0.14	4.43 \pm 0.52	5.67 \pm 1.41
冠心病组	113	1.84 \pm 3.34	15.73 \pm 5.08	15.48 \pm 10.19
<i>t</i> 值		3.352	18.265	7.885
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同疾病类型冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较

不同疾病类型冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较: 心肌梗死组 > 不稳定型心绞痛组 > 稳定型心绞痛组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同疾病类型冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP level in patients with coronary heart disease of different disease types ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(ng/L)
心肌梗死组	42	2.89 \pm 0.35	20.19 \pm 4.14	19.63 \pm 3.42
不稳定型心绞痛组	38	1.63 \pm 0.21 ^a	15.82 \pm 2.47 ^a	16.02 \pm 2.27 ^a
稳定型心绞痛组	33	0.75 \pm 0.23 ^{ab}	9.96 \pm 1.01 ^{ab}	9.61 \pm 1.29 ^{ab}
<i>F</i> 值		1013.01	443.34	410.83
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与心肌梗死组比较, ^a $P < 0.05$; 与不稳定型心绞痛组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同病变支数冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较

不同病变支数冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较: 单支病变组 < 双支病变组 < 多支病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同病变支数冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP level in patients with coronary heart disease with different number of lesions ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(ng/L)
单支病变组	36	0.78 \pm 0.19	10.22 \pm 1.12	10.87 \pm 1.13
双支病变组	45	1.69 \pm 0.32 ^a	14.36 \pm 1.58 ^a	15.96 \pm 2.68 ^a
多支病变组	32	3.24 \pm 0.33 ^{ab}	23.87 \pm 4.85 ^{ab}	19.99 \pm 3.31 ^{ab}
<i>F</i> 值		626.57	205.42	112.01
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与单支病变组比较, ^a $P < 0.05$; 与双支病变组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 不同病变程度冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较

不同病变程度冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较: 轻度组 < 中度组 < 重度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同病变程度冠心病患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum TNF- α , IL-6, hs-CRP level in patients with coronary heart disease of different degrees ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(ng/L)
轻度组	34	0.77 \pm 0.25	8.36 \pm 1.96	9.63 \pm 2.42
中度组	47	1.65 \pm 0.37 ^a	13.96 \pm 2.85 ^a	13.85 \pm 2.33 ^a
重度组	32	3.25 \pm 0.42 ^{ab}	26.16 \pm 5.19 ^{ab}	24.08 \pm 4.81 ^{ab}
<i>F</i> 值		427.90	231.15	176.10
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.5 血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 与 Gensini 积分的相关性

血清 TNF- α ($r = 0.582$)、IL-6 ($r = 0.647$)、hs-CRP ($r = 0.663$) 与 Gensini 积分均呈正相关 ($P < 0.05$)。

2.6 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 对冠心病的预测价值

ROC 结果显示, TNF- α 、IL-6、hs-CRP 单项检测曲线下面积 (AUC) 分别为 0.751、0.799、0.822, 均明显低于三者联合预测的 0.832 ($P < 0.05$)。见表 5 及图 1。

表 5 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 对冠心病的预测价值

Table 5 TNF- α , The predictive value of IL-6 and hs-CRP in coronary heart disease

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	<i>P</i> 值
TNF- α	0.717	0.809	0.751	0.677~0.824	<0.001
IL-6	0.796	0.765	0.799	0.729~0.869	<0.001
hs-CRP	0.814	0.853	0.822	0.754~0.891	<0.001
三者联合	0.846	0.883	0.832	0.767~0.896	<0.001

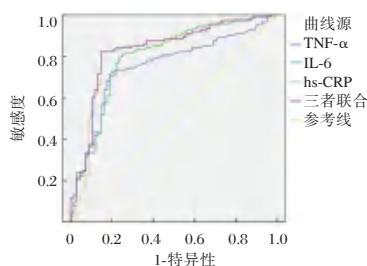


图1 ROC曲线图
Figure 1 ROC curve

3 讨论

冠心病是临床上较为常见的一种心血管疾病,多好发于老年人群体,目前其发病率仍处于快速增长趋势^[8]。临床上以心绞痛为主要症状,若缺血进一步严重可造成心肌梗死。最近研究指出,冠心病具有起病急、发展快、病死率高等特点,动脉粥样硬化是冠心病主要的病理基础,而炎症反应是动脉粥样硬化进展的重要因素之一^[9]。

TNF- α 是由单核巨噬细胞产生的一种细胞因子,其生物学活性较为复杂,包括免疫调节、诱发炎症反应等^[10]。既往已有研究证实,TNF- α 表达在动脉粥样硬化过程中会明显增高,可促进有神经毒性物质的释放,加重缺血性损伤;亦可促进缩血管物质生成,促使血栓形成^[11]。IL-6是由单核巨噬细胞、淋巴细胞产生的炎症因子,其可通过诱导血小板源生长因子促进血管平滑肌增殖。同时IL-6还可诱导肝脏产生急性期蛋白,如CRP和血浆纤维蛋白原,促进血栓形成;亦可增强白细胞和心肌细胞黏附作用,导致心肌细胞损伤加重^[12]。hs-CRP则是由肝脏合成的一种急性时相反应蛋白,其水平增高可间接反映内皮细胞损伤,在慢性炎症过程中可促进IL-6、TNF- α 分泌,其促炎症效应进一步促进了巨噬细胞表达的细胞因子活化,间接影响血栓形成。已有研究证实,hs-CRP水平增高是导致心血管疾病的直接因素,同时亦是心血管疾病的独立危险因素^[13]。本研究结果显示,与健康组相比,冠心病组TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平明显增高,且心肌梗死、不稳定型心绞痛患者上述因子水平变化更为显著,与既往研究结果报道相符^[14]。提示血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP可反映冠心病病变情况。究其原因可能与冠心病发生与血管平滑肌异常增殖、炎症反应有关。进一步观察发现,随冠心病病变支数增加、病情程度加重,患

者TNF- α 、IL-6、hs-CRP水平随之增高。且相关性分析发现,上述因子与Gensini积分具有一定相关性。说明冠心病患者TNF- α 、IL-6、hs-CRP可作为评估冠状动脉病变程度有效指标,局部或全身的炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展中起着重要的作用。考虑其原因可能为:TNF- α 、IL-6、hs-CRP等因子可作用于血管内皮细胞,导致血管损伤和血栓形成;亦可促进心肌细胞凋亡引起心脏功能损害,促进平滑肌细胞增生、游走和内皮细胞活化,导致动脉粥样硬化形成。而冠状动脉粥样硬化可刺激单核巨噬细胞系统和血管内皮细胞持续产生TNF- α 、IL-6、hs-CRP等因子,通过直接启动炎症反应或刺激其他炎症介质的释放触发级联反应,导致患者血清细胞因子水平显著升高,故冠状动脉粥样硬化与上述因子之间存在一定的相关性^[15]。本研究进一步绘制ROC曲线分析发现,TNF- α 、IL-6、hs-CRP可有效预测冠心病发生,指标且上述因子联合检测AUC更高,说明联合TNF- α 、IL-6、hs-CRP可有效提高冠心病的预测价值。

综上所述,血清TNF- α 、IL-6、hs-CRP在冠心病患者中异常增高,且上述指标可反映冠心病患者病变类型、程度及累积范围,可作为临床评估冠心病的辅助指标。

参考文献

- [1] 黄乐,林德智,倪卫,等.冠心病患者血清RBP4、hs-CRP、IL-6水平检测的临床意义[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(6):691-693.
- [2] 蒋守涛,吴永刚,王锐,等.焦虑抑郁障碍老年冠心病患者血清CA153、TNF- α 表达水平的影响及临床意义[J].临床和实验医学杂志,2021,20(17):1831-1834.
- [3] Grira N, Lahidheb D, Lamine O, et al. The Association of IL-6, TNF α and CRP Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in a Tunisian Population: A Case - Control study[J]. Biochem Genet, 2021, 86(5):323-326.
- [4] 林智海,王正东,吴梓嘉,等.冠心病心绞痛患者倍他乐克联合阿司匹林治疗的有效性及对患者血清hs-CRP、sCD40L、IL-6水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(3):259-262.
- [5] 相莲,高娟,颜晖,等.急性冠脉综合征患者血清hs-CRP、sST2、IL-6的表达及其意义[J].医学临床研究,2021,38(6):938-940.
- [6] 沈迎,张奇,沈卫峰.美国和欧洲稳定性冠心病诊治指南解读[J].中华心血管病杂志,2014,42(1):70-72.

一例异位脑膜瘤报道并文献复习

王芳¹ 王海庆² 刘娜¹ 蒋珊³ 白杨¹ 郭培民¹ 曹丽群^{1*}

[摘要] **目的** 探讨1例异位脑膜瘤(EM)的临床病理特征、免疫表型、鉴别诊断及临床预后。**方法** 对1例EM病例进行光学显微镜下组织学观察,采用EnVision法染色观察EM免疫表型并进行鉴别诊断。**结果** EM组织学与颅内脑膜瘤组织学结构相似,肿瘤包膜完整,本例EM镜下特点为过度型脑膜瘤:脑膜皮细胞型+砂粒体型,肿瘤细胞呈实性片状、巢团状分布,巢团间有纤维性分隔,肿瘤细胞大小一致,细胞胞界不清,染色质弱嗜酸性、细腻,核呈圆形或卵圆形,核仁不清。漩涡状结构易见,可见砂粒体。免疫表型示 Vimentin(+)、EMA弱(+)、PR(+)、S-100(-)、GFAP(-)、CD34(-)、Bcl-2(-)、CD99(-)、STAT6(-)、SOX10(-)、CgA(-)、Syn(-)及 Ki-67 阳性率 3%~5%。**结论** EM作为罕见病例,组织学特点与颅内脑膜瘤组织学特征相似,需结合组织学特征及免疫组化特点进行明确诊断。

[关键词] 异位脑膜瘤;组织学特点;免疫表型;鉴别诊断

A case report of extracranial meningioma and literature review

WANG Fang¹, WANG Haiqing², LIU Na¹, JIANG Shan³, BAI Yang¹, GUO Peimin¹, CAO Liqun^{1*}

(1. Department of Pathology, Qilu Hospital Of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253000; 2. Department of Vascular Surgery, Qilu Hospital Of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253000; 3. Department of MRI, Qilu Hospital Of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou, Shandong, China, 253000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinicopathological features, immunophenotype, differential diagnosis and clinical prognosis in one case of extracranial meningioma (EM). **Methods** One case of E-M was observed histologically under microscope, and the EM immunophenotype was observed by EnVision staining for differential diagnosis. **Results** The histological structure of EM is similar to that of intracranial meningioma. The tumor capsule is completed, this case is characterized by transitional meningioma: meningo-thelial type and psammomatous type. The tumor cells are distributed in solid flakes and nests, with fibrous separation between nests. The tumor cells have the same size, unclear cell boundary, weak eosinophilic chromatin, fine chromatin, round or oval nucleus and unclear nucleolus. Vortex structure is easy to see, and sand particles can be seen. Immunophenotype shows that Vimentin+, EMA+(weak), PR+, S-100-, GFAP-, CD34-, Bcl-2-, CD99-, STAT6-, SOX10-, CgA-, Syn-, the positive rate of Ki-67 was 3%~5%. **Conclusion** As a rare case, the histological characteristics of EM are similar to those of intra cranial meningioma, which should be clearly diagnosed in combination with histological and immunohistochemical characteristics.

[KEY WORDS] Extracranial meningioma; Histological characteristics; Immunophenotype; Differential diagnosis

作者单位:1. 山东大学齐鲁医院德州医院病理科,山东,德州 253000

2. 山东大学齐鲁医院德州医院血管外科,山东,德州 253000

3. 山东大学齐鲁医院德州医院磁共振室,山东,德州 253000

*通信作者:曹丽群, E-mail:461940072@qq.com

异位脑膜瘤也称为颅外脑膜瘤(EM, extracranial meningioma),是发生于中枢神经系统外的具有颅内脑膜瘤组织学特征的罕见肿瘤,EM是指正常情况下在没有脑膜组织覆盖的部位发生的具有脑膜瘤形态结构的肿瘤,1904年由Winkler首次描述^[1]。该肿瘤男女比例约1:1.2。好发于头皮、前额和脊柱旁,该肿瘤起源尚不明确,最常见的假说认为其可能来源于异位的或是迁徙的蛛网膜细胞^[2-3]。最近有部分学者认为,EM与原发于中枢神经系统的脑膜瘤存在不同的组织学起源,认为其可能来自神经周细胞,发挥多能间充质细胞功能,免疫组化表型与脑膜瘤相似^[4-5]。

脑脊膜是包在脑和脊髓外面的结缔组织膜,共3层,由外向内分别是硬脑膜、蛛网膜和软脑膜。蛛网膜是由薄层纤细的结缔组织构成,蛛网膜内、外表面均被覆单层扁平上皮。脑膜瘤(Meningioma)由脑膜皮细胞(蛛网膜细胞)构成的肿瘤,发生于硬脑膜内表面^[6]。The 2016 World Health Organization classification of tumour of central nervous system(WHO)根据复发和侵袭性,将脑膜瘤分为WHO I、II、III级。WHO I级的组织学亚型分为脑膜皮细胞型脑膜瘤、纤维型脑膜瘤、过度型脑膜瘤、砂粒体型脑膜瘤、血管瘤型脑膜瘤、微囊型脑膜瘤、分泌型脑膜瘤、富于淋巴浆细胞型脑膜瘤、化生型脑膜瘤;WHO II级组织学亚型分为:非典型脑膜瘤、透明细胞型脑膜瘤、脊索样型脑膜瘤;WHO III级组织学亚型分为:横纹肌样型脑膜瘤、乳头状脑膜瘤、间变型脑膜瘤以及其他形态学亚型。根据2016版WHO分类,当经典型脑膜瘤结构显示:细胞密度增加,核浆比增加,核仁明显,细胞出现异型性,出现坏死灶或地图样坏死,血管丰富,核分裂 ≥ 4 个/10 HPF,即被诊断为非典型脑膜瘤(WHO II级)。当肿瘤细胞出现明显核仁、核分裂、坏死,侵犯周围脑组织,即被诊断为脑膜瘤WHO III级。脑膜瘤的免疫组化表现为上皮及间叶标记特点,常表达Vimentin、EMA和孕激素受体(PR)^[7]。本文报道一例发生于颈部的EM,旨在探讨其组织学特征、免疫表型及鉴别诊断。

1 材料和方法

1.1 临床资料

患者,男,36岁,平素身体健康,精神良好,无

家族病史及传染病史。于无意间触及左侧颈部包块,大小约5×5×5 cm,质地较韧,与周边组织边界清晰,无游离感,无触痛。颈部超声提示:左颈部低回声结节;MRI检查示:C4-C6水平左侧肌间隙内可见类椭圆形长T1长T2信号,边界清晰,信号尚均匀,增强扫描病灶呈明显均匀强化,结构清晰,周围组织未见明显受侵征象。追问病史及结合影像学检查患者无脑脊膜瘤病史。见图1A。

1.2 方法

标本以10%的中性福尔马林固定,石蜡包埋,常规切片,分别进行HE染色及免疫组织化学染色。免疫组织化学染色采用罗氏全自动免疫组织化学染色仪进行染色。所用一抗Vimentin、EMA、PR、S-100、GFAP、CD34、Bcl-2、CD99、STAT6、SOX10、CgA、Syn及Ki-67均为迈新公司产品。

2 结果

2.1 病理检查

2.1.1 大体观察

结节样肿物一个,灰红色,体积4×2×1 cm,切面灰白、灰红色,质脆,质地粗糙,包膜完整。

2.1.2 镜下观察

本例EM组织学特点为过度型脑膜瘤:脑膜皮细胞型+砂粒体型,脑膜皮细胞型主要位于肿瘤周边与砂粒体型相互移行,肿瘤细胞呈实性巢团状分布,巢团间有纤细的纤维间隔分隔,肿瘤细胞大小较一致,细胞胞界不清,染色质弱嗜酸性、染色质细腻,核呈圆形或卵圆形,核仁不清,罕见核分裂像。砂粒体型大部分位于肿瘤中央,形成典型的同心圆状漩涡结构,细胞分化好,漩涡多围绕中心血管排列,结构易见,具有典型的砂粒体。见图1B~C。

2.1.3 免疫组化结果

Vimentin阳性定位于细胞质;PR、Ki-67阳性定位于细胞核;EMA阳性定位于细胞质及细胞膜。见表1、图1D~F。

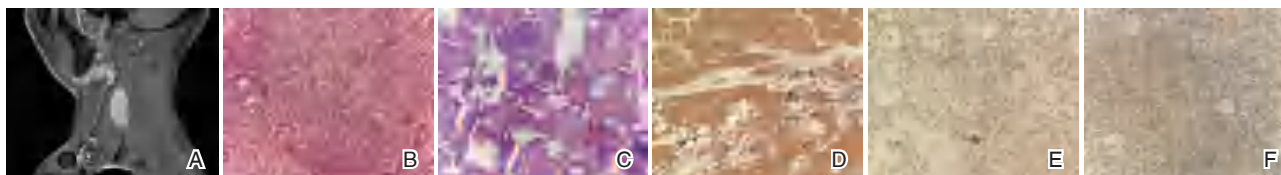
2.2 随访

术后随访16个月,患者身体完全康复,精神良好,无术后不适症状,肿瘤无复发、转移,并将继续对患者进行随访。

表1 异位脑膜瘤临床资料及免疫组化结果

Table 1 The clinical datas and immunohistochemical results of EM

性别	年龄	部位	肿瘤大小	免疫组化结果阳性	免疫组化结果阴性
男	36岁	左颈部乳突肌间	4×2×1 cm	Vimentin、EMA、PR、Ki-67 阳性率 3%	S-100、GFAP、CD34、Bcl-2、CD99、STAT6、SOX10、CgA、Syn



注:A为EM在MRI增强扫描病灶呈明显均匀强化,周围组织受压,结构清晰;B为脑膜皮细胞型(HE,×400);C为砂粒体型(HE,×400);D为Vimentin示肿瘤细胞胞质弥漫阳性(IHC,×200);E为PR示肿瘤细胞胞核弥漫阳性(IHC,×200);F为EMA示肿瘤细胞胞质及胞膜弱阳性(IHC,×400)。

图1 EM的影像学特征、组织学特点及免疫组织表型

Figure 1 Imaging features, histological features and immunophenotypes of EM

3 讨论

异位脑膜瘤的诊断要素:①发生在没有蛛网膜细胞的解剖学部位;②肿瘤细胞具有典型的脑膜瘤组织学形态,对于鉴别困难的病例,免疫组化进行鉴别诊断;③不包括脑室内及松果体区的脑膜瘤;④无相关的颅内或椎管内脑背膜瘤病史^[8-9]。典型的EM具有典型的颅内脑膜瘤特征,通过显微镜下观察及免疫组化可以明确诊断。在诊断中,首先排除颅内脑膜瘤颅外转移才能诊断原发性的EM。

本例EM是典型的过度型脑膜瘤,诊断并不困难,但在实际工作中当EM的镜下特征不典型时应与相关疾病进行鉴别,如需与神经鞘瘤、神经束膜瘤、孤立性纤维性肿瘤及副节瘤等相鉴别。

神经鞘瘤是最常见外周神经良性肿瘤,几乎可以在全身任何部位发生,年龄多在20~50岁发生,男女之间发生率无差别。该肿瘤多孤立存在,界限清楚,有包膜,切面多灰白,质实^[10]。镜下有典型的两种形态,一种是富于细胞的Antoni A区,该区域由梭形细胞构成,细胞胞界不清,排列成栅栏状或漩涡状等;另一种是细胞稀疏的Antoni B区,细胞成梭形或卵圆形,疏松的排列在水肿和黏液样基质中。免疫组化显示,S-100和SOX10在神经鞘瘤呈弥漫阳性^[11]。本例EM镜下呈典型的上皮细胞样形态与神经鞘瘤的梭形细胞形成明显的对比,并且本例EM的肿瘤成分中的

砂粒体有提示作用。免疫组化对两者起到明确的鉴别作用。

神经束膜瘤是一种显示神经束膜细胞分化的梭形细胞肿瘤,罕见,多见于女性。主要发生在深部软组织,边界清晰,无包膜包被。镜下显示肿瘤细胞呈细长梭形,排列成束或漩涡状,有的可见车辐状结构。常见广泛的黏液样变^[12-13]。免疫组化显示,与正常的神经束膜相同,瘤细胞EMA呈阳性,S-100阴性。本例EM镜下呈上皮细胞样及砂粒体型,不同于神经束膜瘤的梭形细胞形态。

孤立性纤维性肿瘤广泛存在于身体各部位,属于中间性肿瘤,发病年龄24~78岁,男女无差别。大体上,肿块呈圆形或卵圆形,边界清晰,部分病例有假包膜被覆,肿物切面灰白色,质韧,有弹性,可有黏液样变性。组织学形态由分化良好的梭形细胞形成,散布在细长的胶原纤维束之间。免疫组化显示,瘤细胞表达CD34、Bcl-2、CD99和STAT6。遗传学显示12q重排,形成NAB2-STAT6融合基因^[14]。本病常呈良性经过,极少数复发。与EM进行鉴别诊断,免疫组化即可将两者进行鉴别。

副节瘤一般无临床症状,约1%副节瘤可分泌儿茶酚胺或儿茶酚胺合成酶从而产生嗜铬细胞瘤样的临床症状。光镜下,肿瘤血管较丰富,窦样血管或厚薄不一的血管纤维间隔之间为肿瘤细胞巢,细胞巢不规则,界限不甚清楚,细胞巢主要由大小一致的圆形或卵圆形的主细胞构成,核染色质细腻,胞浆嗜酸性、颗粒状或空泡状;巢的周边绕以

嗜碱性的梭形基底细胞,但很难在光镜下分辨清楚,免疫组化有提示作用。免疫组化显示,肿瘤内的主细胞 CgA、Syn 阳性,基底细胞 S-100 阳性^[15]。

综上所述,结合肿瘤的大体形态,好发部位,组织学特征及免疫表型将 EM 与神经鞘瘤、神经束膜瘤、孤立性纤维性肿瘤及副节瘤等肿瘤能够明确鉴别。

参考文献

- [1] 高英兰,薛霜,等. 异位脑膜瘤 151 例回顾性分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(8):916-918.
- [2] Zhang YI, Chen XP, et al. Ectopic meningioma in the bilateral nasal olfactory cleft: a case report and literature review[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(4):1743-1746.
- [3] 黎继昕,杨绮华,等. 原发性纵膈非典型脑膜瘤一例分析并文献回顾[J]. 岭南现代临床外科, 2019, 19(2):214-218.
- [4] 倪浩,郭凌川,等. 异位脑膜瘤 4 例临床病理分析. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(5):592-594.
- [5] Konopinski J, Prieto VG, et al. Isolated ectopic cutaneous atypical meningioma of the scalp: another mimicker of primary adnexal tumor[J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(7):546-547.
- [6] 高英茂,宋天宝,等. 组织学与胚胎学[M]. 人民卫生出版社, 2005:139-140.
- [7] Louis DN, Perry A, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumour of central nervous system [M]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):807-815.
- [8] 陈娇,张曦,等. 纵膈原发性异位脑膜瘤一例报告[J]. 中华肺部疾病杂志, 2020, 13(3):417-418.
- [9] Sakai K, Kasahara I, et al. Multiple Primary Pulmonary Meningiomas[J]. *Kyobu Geka*, 2019, 72(9):677-680.
- [10] 李玉洁,吴海波,等. 椎管内富于细胞性神经鞘瘤 30 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(9):1055-1059.
- [11] 董荣芳,丁宜,等. 富于细胞性神经鞘瘤 30 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(9):1060-1064.
- [12] 李清扬,王雷,等. 硬化性神经束膜瘤 3 例临床及组织病理分析[J]. 实验皮肤学杂志, 2019, 12(3):148-150.
- [13] 蒋雪兵,孙萌,等. 混杂性神经鞘瘤/神经束膜瘤 35 例临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(9):688-693.
- [14] 王坚,朱雄增. 软组织肿瘤病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:318-330.
- [15] 刘彤华. 诊断病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:989-990.
- [7] Ooi D, Ong SM, Ming HE, et al. Detection of ADTRP in circulation and its role as a novel biomarker for coronary artery disease[J]. *PLoS ONE*, 2020, 15(8):237-239.
- [8] Kruchinkina E, Suslova TE, Kzhyshkowska JG, et al. Association macrophage subpopulation with cardiac biomarkers in patients with acute decompensated ischemic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 28(2):354-355.
- [9] 袁奇. 老年冠心病外周血清中 miR-192-5p 及 TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. 实用老年医学, 2020, 34(6):573-575.
- [10] Kosmas N, Katsimardos A, Kountouri A, et al. Differential prognostic value of resistin for cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease according to the presence of metabolic syndrome[J]. *Eur Heart J*, 2021, 38(6):617-619.
- [11] 代菁,解红,姚峰,等. NT-proBNP、BNP 及 hs-CRP 在老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者血浆中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(6):1134-1137.
- [12] Rafiei A, Ahmadi R, Kazemian S, et al. Serum levels of IL-37 and correlation with inflammatory cytokines and clinical outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *J Invest Med*, 2022, 27(9):394-406.
- [13] 李韶华,吴才胜,龙平,等. 血清 C 反应蛋白和白细胞介素-6 与降钙素原对老年冠心病合并肺部感染的预测价值及对预后的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(3):388-391.
- [14] 董茜,韩晓涛,陈永福,等. 不同类型冠心病患者血清 Hcy、TBIL、hs-CRP、尿酸的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9):1669-1672.
- [15] 黄显元,游荔. 2 型糖尿病合并冠心病病人血清超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、高迁移率蛋白 B1 水平变化及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(1):48-50.

(上接第 946 页)

瑞马唑仑联合舒芬太尼对胸腔镜下肺癌手术患者血清IL-6、PGE2、SP-A水平的影响

刘磊 钟巍 周俊辉*

[摘要] **目的** 探讨瑞马唑仑联合舒芬太尼对胸腔镜下肺癌手术患者血清白细胞介素-6(IL-6)、前列腺素E2(PGE2)、肺表面活性物质(SP-A)水平的影响。**方法** 选取2021年1月至2022年7月于河南省胸科医院行胸腔镜手术的肺癌患者90例作为研究对象,按照乱数表法将患者分为观察组和对照组,各45例。对照组予舒芬太尼麻醉,观察组予舒芬太尼联合瑞马唑仑麻醉。比较两组患者麻醉效果、手术前、术后2、12、24 h的血清IL-6、PGE2、SP-A水平,以及术后12、24、48 h的视觉模拟评分法(VAS)、Ramsay镇静评分和不良反应发生情况。**结果** 观察组麻醉优良率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.444, P<0.05$)。观察组的自主呼吸恢复时间、呼叫睁眼时间以及拔管时间均显著低于对照组,差异具有统计学意义($t=5.029, 4.331, 3.007, P<0.05$)。术后2 h、12 h以及24 h,观察组的血清IL-6、PGE2、SP-A水平的水平均低于同期对照组,差异均具有统计学意义($t=8.794, 8.593, 8.874, 5.490, 10.661, 12.148, 18.631, 11.497, 8.300, P<0.05$)。术后2h、12h,观察组的VAS评分均低于对照组,且Ramsay镇静评分高于对照组,差异具有统计学意义($t=6.546, 3.377, 6.621, 3.376, P<0.05$)。观察组的不良反应发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.050, P<0.05$)。**结论** 瑞马唑仑联合舒芬太尼作为胸腔镜肺癌手术患者的麻醉方法,能够提高患者的麻醉效果,有利于患者术后恢复。

[关键词] 瑞马唑仑;舒芬太尼;胸腔镜手术;肺癌;白细胞介素-6;前列腺素E2;肺表面活性物质

Effect of Remazolam combined with Sufentanil on serum levels of IL-6, PGE2 and SP-A in patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery

LIU Lei, ZHONG Wei, ZHOU Junhui*

(Department of Anesthesiology, Henan Chest Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of Remazolam combined with Sufentanil on serum levels of interleukin-6 (IL-6), prostaglandin E2 (PGE2) and pulmonary surfactant (SP-A) in patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery. **Methods** A total of 90 patients with lung cancer who underwent thoracoscopic surgery in Henan Chest Hospital from January 2021 to July 2022 were selected as the research objects. According to the random number table method, the patients were divided into the observation group and the control group, with 45 cases in each group. The control group was given Sufentanil anesthesia, and the observation group was given Sufentanil combined with Remazolam anesthesia. Anesthesia effect, serum levels of IL-6, PGE2 and SP-A before surgery, 2, 12 and 24 h after surgery, visual analog scale (VAS), Ramsay sedation score and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The rate of good and good anesthesia in the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.444, P<0.05$). The recovery time of spontaneous respiration, call eye-opening time and extubation time in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($t=5.029, 4.331, 3.007, P<0.05$). The serum levels of IL-6, PGE2 and SP-A in the

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建立项目(LHGJ20200220)

作者单位:河南省胸科医院麻醉科,河南,郑州450000

*通信作者:周俊辉, E-mail:zhoujunhui1985@126.com

observation group were lower than those in the control group at 2 h, 12 h and 24 h after surgery, and the differences were statistically significant ($t=8.794, 8.593, 8.874, 5.490, 10.661, 12.148, 18.631, 11.497, 8.300$, respectively). ($P<0.05$). At 2h and 12h after surgery, the VAS score in the observational group was lower than that in the control group, and Ramsay sedation score was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=6.546, 3.377, 6.621, 3.376, P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.050, P<0.05$). **Conclusion** Remazolam combined with sufentanil, as an anesthetic method for patients undergoing thoracoscopic lung cancer surgery, can improve the anesthetic effect of patients and facilitate postoperative recovery.

[KEY WORDS] Remazolam; Sufentanil; Thoracoscopic surgery; Lung cancer; IL-6; PGE2; SP-A

胸腔镜手术是肺癌患者常用的治疗方法,该手术方法创伤小且恢复快。但由于该类手术需要在术中进行组织切除、分离等操作,需要在全身麻醉的环境下进行^[1]。因此,选择合适的麻醉药物,保证术中麻醉效果是肺癌患者的胸腔镜手术能够顺利完成的前提。舒芬太尼作为临床上常用的阿片类镇痛剂,具有相对较小的不良反应,但该麻醉药物的使用常复合辅助药物以降低舒芬太尼的用量^[2]。瑞马唑仑作为一种新型苯二氮䓬类药物,该药物用于麻醉起效快且半衰期短,患者恢复较快,持续输注能够无蓄积且不依赖器官代谢,对患者的器官伤害较弱,具有较高的安全性^[3]。目前临床上尚缺乏瑞马唑仑联合舒芬太尼应用于胸腔镜患者的报道^[4]。故本研究探讨瑞马唑仑联合舒芬太尼对胸腔镜下肺癌手术患者血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)、肺表面活性蛋白 A(surfactant protein A, SP-A)水平的影响,以期对胸腔镜手术的麻醉方式的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 7 月于河南省胸科医院行胸腔镜手术的肺癌患者 90 例作为研究对象。纳入标准:①符合原发性肺癌的相关诊断标准^[5];②完成胸腔镜手术;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级为 II~III 级^[6];④患者均签署知情同意书。排除标准:①具有胸科或肺部手术史;②合并其他部位恶性肿瘤;③对本研究使用药物过敏;④术前接受放疗以及免疫抑制药物治疗患者。按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组,各 45 例。观察组男 30 例,女 15 例;平均年龄(63.37 ± 3.36)岁;美国麻醉医师协会分级:II 级 31 例,III 级 14 例。

对照组男 33 例,女 12 例;平均年龄(64.39 ± 3.71)岁;ASA 分级:II 级 30 例,III 级 15 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

两组患者均需术前 12 h 禁食。进入手术室后,为患者建立静脉通路并监测患者的各项指标,确保两组患者的麻醉深度相同。本研究使用的舒芬太尼由宜昌人福药业有限责任公司生产,国药准字为 H20054256,甲苯磺酸瑞马唑仑由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字为 H20190034。对照组采用 2~4 mg 咪达唑仑+3~4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼+0.2 mg/kg 依托咪酯+(0.15~0.20)mg/kg 顺阿曲库铵进行配制用于麻醉,配制完成后,采用静脉滴注的方式给药。气管插管并进行机械通气后,采用丙泊酚 4~8 mg/(kg·h)+瑞芬太尼(0.1~0.3) $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ +100 mL+舒芬太尼(2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$)+0.9% 氯化钠注射液复合静脉滴注的方案进行麻醉维持。观察组在对照组的基础上,于静脉滴注舒芬太尼时联合瑞马唑仑,以 12 mg/(kg·h)的速度给药进行麻醉诱导,麻醉维持以(1.0~2.0)mg/(kg·h)的速度给药进行。术中间隔追加顺阿曲库铵。采用镇痛泵以及止痛药进行术后镇痛。

1.3 观察指标

1.3.1 麻醉效果

患者肌松效果良好,切皮时无明显痛感,手术顺利即为麻醉效果优;患者有轻微不适但未影响手术进行即为麻醉效果良;患者严重不适且伴随有大声喊叫,呻吟等,需补充镇静药物的情况即为麻醉效果差。麻醉总优良率=(优+良)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.3.2 血清学指标

于术前、术后 2、12、24 h 抽取空腹静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 的速度,离心半径 6.5 cm 的条件

离心 15 min, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、PGE2、SP-A 水平, 试剂盒均购自上海心语生物科技有限公司。

1.3.3 量表评分

采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 量表^[8] 评估患者术后 2、12、24 h 的疼痛情况。满分为 10 分, 疼痛程度与评分正相关。采用 Ramsay 镇静评分^[9] 评估患者术后 2、12、24 h 的镇静效果, 满分 6 分, 镇静效果以分值呈正相关。

1.3.4 不良反应

记录 2 组患者是否出现术后嗜睡、呼吸抑制、恶心呕吐以及低氧血症等不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析; 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组麻醉效果比较

观察组的麻醉效果优良率为 97.78% 与对照组的 82.22% 相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组麻醉效果比较 [$n(\%)$]

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

组别	<i>n</i>	优	良	差	总优良率
观察组	45	33(73.33)	11(24.44)	1(2.22)	44(97.78)
对照组	45	24(53.33)	13(28.89)	8(17.78)	37(82.22)
χ^2 值					4.444
<i>P</i> 值					0.035

表 3 不同时间点的血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平的水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

Table 3 Comparison of serum IL-6, PGE2 and SP-A levels at different time points [$(\bar{x} \pm s)$, ng/L]

指标	组别	<i>n</i>	手术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6	观察组	45	3.82±0.87	14.39±2.64	17.47±3.19	32.33±5.21	553.7643	<0.001
	对照组	45	3.84±0.91	19.56±2.93	21.25±3.34	16.79±2.04	453.908	<0.001
	<i>t</i> 值		0.107	8.794	5.490	18.631		
	<i>P</i> 值		0.915	<0.001	<0.001	<0.001		
	PGE2	观察组	45	108.39±11.23	165.34±16.79	198.32±15.48	225.39±19.01	700.654
对照组		45	109.78±12.77	198.71±19.92	233.01±15.39	272.47±19.83	1085.635	<0.001
<i>t</i> 值			0.548	8.593	10.661	11.497		
<i>P</i> 值			0.585	<0.001	<0.001	<0.001		
SP-A		观察组	45	10.23±1.84	12.03±1.26	14.09±1.49	15.89±3.41	2.718
	对照组	45	10.89±1.69	15.09±1.94	18.42±1.87	22.68±4.30	207.078	<0.001
	<i>t</i> 值		1.772	8.874	12.148	8.300		
	<i>P</i> 值		0.080	<0.001	<0.001	<0.001		

2.2 两组自主呼吸恢复时间、呼叫睁眼时间以及拔管时间比较

观察组的自主呼吸恢复时间、呼叫睁眼时间以及拔管时间明显小于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组自主呼吸恢复时间、呼叫睁眼时间以及拔管时间比较 [$(\bar{x} \pm s)$, min]

Table 2 Comparison of spontaneous respiration recovery time, call eye opening time and extubation time between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, min]

组别	<i>n</i>	自主呼吸恢复时间	呼叫睁眼时间	拔管时间
观察组	45	4.20±1.01	9.41±2.14	11.87±2.48
对照组	45	5.37±1.19	11.68±2.79	13.80±3.52
<i>t</i> 值		5.029	4.331	3.007
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同时间点的血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平的水平比较

不同时间点的血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平的水平比较为: 手术前 < 术后 2 h < 术后 12 h < 术后 24 h, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。手术前, 两组的血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组手术后 2、12、24 h 的血清 IL-6、PGE2、SP-A 水平均低于同期对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 术后 2、12、24h 的 VAS 评分、Ramsay 镇静评分比较

术后 2、12 h, 对照组的 VAS 评分均高于于观察组, 且 Ramsay 镇静评分低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应情况比较

观察组的不良反应发生率为 4.44% 与对照组

表4 术后2 h、12 h、24 h的VAS评分、Ramsay镇静评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$ Table 4 Comparison of VAS score and Ramsay sedation score at 2 h, 12 h and 24 h after surgery $[(\bar{x} \pm s), \text{score}]$

指标	组别	n	术后2 h	术后12 h	术后24 h	F值	P值
VAS评分	观察组	45	3.03±0.20	4.17±0.96	3.41±0.68	31.942	<0.001
	对照组	45	3.39±0.31	4.89±1.06	3.54±0.33	69.349	<0.001
	t值		6.546	3.377	1.154		
	P值		<0.001	0.001	0.252		
Ramsay镇静评分	观察组	45	2.64±0.47	2.06±0.79	2.33±0.32	12.003	<0.001
	对照组	45	1.88±0.61	1.64±0.46	2.08±0.78	5.496	0.005
	t值		6.621	3.082	1.989		
	P值		<0.001	0.003	0.050		

的17.78%相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组不良反应情况比较 $[n(\%)]$ Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	恶心呕吐	头昏	呼吸抑制	总发生率
观察组	45	2(4.44)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.44)
对照组	45	3(6.67)	3(6.67)	2(4.44)	8(17.78)
χ^2 值					4.050
P值					0.044

3 讨论

胸腔镜手术具有伤口小、危害小、恢复快等优势,同时能够减少术后并发症的发生以及死亡率^[10]。麻醉方式的选择决定手术质量的好坏,目前临床上进行胸腔镜手术常用的麻醉方案为丙泊酚或咪达唑仑联合舒芬太尼,但两者各有特点^[11]。目前,寻求具有更佳镇静镇痛效果的麻醉药物是迫切需要突破的问题。瑞马唑仑作为一种新型超短效镇静药物,能够通过非特异性组织酶快速水解,在安全性以及有效性上均具有优势。目前,瑞马唑仑联合舒芬太尼在临床上已应用于无痛肠胃镜检查、上消化道内镜、纤维支气管镜等检查中,但临床上尚未对瑞马唑仑联合舒芬太尼应用于胸腔镜肺癌手术患者的应用效果进行报道^[12]。

本研究结果显示,观察组的麻醉效果优良率明显高于对照组,观察组的自主呼吸恢复时间、呼叫睁眼时间以及拔管时间明显小于对照组;且术后2 h、12 h,观察组的VAS评分均低于对照组,且Ramsay镇静评分高于对照组;观察组不良反应发生率明显低于对照组。提示瑞马唑仑联合舒芬太尼的麻醉镇痛以及镇静效果较舒芬太尼单独使用时佳,且加快患者的术后恢复速度。考虑可能因为瑞马唑仑作为 γ -氨基丁酸A型受体激动剂,

具有较高的安全性,对人体的循环系统以及呼吸系统等影响较小。同时,瑞马唑仑能够通过 γ -氨基丁酸受体作用以降低神经元的兴奋,同时还能够提高组织氧化酶的活性,抑制脂质过氧化反应,保护神经细胞,促进患者的恢复^[13]。

此外,不同时间点的血清IL-6、PGE2、SP-A水平的水平比较为:手术前<术后2 h<术后12 h<术后24 h,且观察组手术后2、12、24 h的血清IL-6、PGE2、SP-A水平均低于同期对照组。考虑原因为:胸腔镜手术过程中,外部刺激如疼痛、创伤等因素促进前列腺素内氧化酶还原酶的活性的提高,使得机体发生炎症级联反应,炎症因子表达过量,从而提高IL-6的水平。而瑞马唑仑能够减轻炎症反应,抑制炎症介质的释放进而减少IL-6的水平^[14]。且瑞马唑仑的镇痛效果主要是通过麻醉神经以阻断神经递质传递起到作用的,因此使用瑞马唑仑进行麻醉能够减少PGE2等疼痛介质对外周神经末梢的刺激。患者围术期的镇痛效果与其术后的炎症反应密切相关,瑞马唑仑通过提升术后的镇痛效果,抑制术中出现的炎症反应从而减轻患者的肺部损伤^[15]。同时,瑞马唑仑与丙泊酚相比,对呼吸的抑制较轻,呼吸循环抑制轻微,对肺部的损伤较小,因而使用瑞马唑仑进行麻醉后,SP-A的表达水平较低^[16]。

综上所述,瑞马唑仑联合舒芬太尼应用于胸腔镜肺癌患者手术的麻醉能够提高麻醉效果,增强镇痛镇静效果,降低IL-6、PGE2、SP-A水平,并且具有较高安全性。

参考文献

- [1] AG, Zhang Y, Chen N, et al. Opioid-free anesthesia compared to opioid anesthesia for lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A randomized controlled study[J]. PLoS One, 2021, 16(9):e0257279.

血清 sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF 值与子痫前期的关系及结合 PI、MAP 检测对子痫前期的预测价值

孙红梅 何花 詹学婷 姚栋琴*

[摘要] **目的** 分析血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、胎盘生长因子(PLGF)、sFlt-1/PLGF 比值与子痫前期(PE)的关系及结合子宫动脉搏动指数(PI)、平均动脉压(MAP)对子痫前期的预测效果。**方法** 选取2021年1月至2022年12月宣城市人民医院收治的301例孕妇的临床资料,根据是否可能发展为PE及PE严重程度不同将孕妇分为A组(正常妊娠孕妇, $n=272$)、B组(PE不伴严重症状孕妇, $n=12$)及C组(重度PE孕妇, $n=17$),比较三组在孕早、中、晚三个阶段的sFlt-1、PLGF、PI、MAP及sFlt-1/PLGF值,采用Logistic回归分析各阶段MAP、sFlt-1/PLGF及PI与PE之间的关系,采用ROC曲线评估MAP、sFlt-1/PLGF及PI对孕妇PE的预测价值。**结果** 孕早、中、晚三个阶段sFlt-1中位数倍数(MoM值)比较:C组>B组>A组,孕早、中、晚三个阶段PLGF比较:A组>B组>C组,孕中、晚期PI比较:C组>B组>A组,孕晚期MAP比较:C组>B组>A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。孕早期的sFlt-1/PLGF比值、孕中期的sFlt-1/PLGF及PI、孕晚期的MAP、sFlt-1/PLGF及PI是影响PE发生的独立危险因素($P<0.05$)。孕晚期MAP、sFlt-1/PLGF、PI及三者联合诊断PE的AUC分别为0.678、0.771、0.711和0.906。**结论** MAP及PI、sFlt-1/PLGF比值与PE的发生密切相关,三者指标联合检测在预测孕早、中、晚期PE发病中具有较高的应用价值。

[关键词] sFlt-1; PLGF; 子痫前期; PI

Relationship between serum sFlt-1, PLGF, sFlt-1/PLGF and preeclampsia, and the predictive value of combined PI and MAP detection in pregnant women with preeclampsia

SUN Hongmei, HE Hua, ZHAN Xueting, YAO Dongqin*

(Xuancheng People's Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1), placental growth factor (PLGF) levels, sFlt-1/PLGF ratio and preeclampsia (PE), and the predictive effect of the combination of uterine artery beating index (PI) and mean arterial pressure (MAP) on preeclampsia in pregnant women. **Methods** Clinical data of pregnant women admitted to Xuancheng People's Hospital from January 2021 to December 2022 were selected, and the pregnant women were divided into group A (normal pregnant women, $n=272$), group B (pregnant women without severe symptoms of PE, $n=12$) and group C (pregnant women with severe PE, $n=17$) according to the possibility of developing PE and the severity of PE, the sFlt-1, PLGF, PI, MAP and sFlt-1/PLGF in the three groups of pregnant women in the early, middle and late stages of pregnancy were compared, Logistic regression was used to analyze the relationship between MAP, sFlt-1/PLGF and PI and PE at each stage, and the ROC curve was used to evaluate the predictive value of MAP, sFlt-1/PLGF and PI on PE in pregnant women. **Results** Comparison of sFlt-1 median multiples (MoM value) in the early, middle and late stages of pregnancy: group C > group B > group A, comparison of PLGF in the three stages of early pregnancy, middle and late pregnancy: group A > group B >

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(2020085MH10219)

作者单位:宣城市人民医院,安徽,宣城 242000

*通信作者:姚栋琴, E-mail: 15305639510@163.com

group C. The comparison of PI in the middle and late pregnancy: group C > group B > group A, the comparison of MAP in the third trimester: group C > group B > group A, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sFlt-1/PLGF ratio in the first trimester, sFlt-1/PLGF and PI in the second trimester, MAP, sFlt-1/PLGF and PI in the third trimester were independent risk factors for PE ($P < 0.05$). The AUCs of MAP, sFlt-1/PLGF, PI and their combined diagnosis of PE in the third trimester of pregnancy were 0.678, 0.771, 0.711 and 0.906, respectively. **Conclusion** MAP, PI and sFlt-1/PLGF ratio are closely related to the occurrence of PE, and the combined detection of the three indicators has high application value in predicting the incidence of PE in early, middle and late pregnancy.

[KEY WORDS] sFlt-1; PLGF; Preeclampsia; PI

子痫前期(Pre-eclampsia, PE)是妊娠期高血压疾病中较为严重的类型,是造成孕产妇死亡的重要原因之一^[1]。目前,临床主要通过监测血压、平均动脉压(Mean artery pressure, MAP)等指标并依据其水平变化来判断PE患者病情严重程度,或通过彩色多普勒超声检查子宫动脉搏动指数(Plusatility index, PI)观察患者血流情况^[2-3]。除临床病史和体征外,血清学指标、MAP和子宫动脉血流谱对于PE的临床预测均具有一定价值^[4]。李晶等学者^[5]认为,相关有害因子进入母体血液循环和子宫螺旋动脉重铸障碍与PE的发生、发展存在一定联系。其中胎盘生长因子(Placenta growth factor, PLGF)已逐渐发展为PE筛查的辅助诊断指标。近年来,多项研究表明,PE患者血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)水平显著升高,对患者血管内皮细胞功能造成严重影响。相关补体系统过度激活,介导血管生成因子异常表达在PE的发展过程中发挥主要作用^[6-7]。近年来,关于孕早期血清sFlt-1、PLGF及sFlt-1/PLGF比值与PE的相关性研究诸多,但sFlt-1/PLGF结合PI、MAP检测对孕妇产前期的预测价值分析仍存在较大探讨空间。

因此,本研究在以往研究的基础上,分析sFlt-1、PLGF、sFlt-1/PLGF比值与孕早、中、晚期PE的关系,并进一步研究sFlt-1/PLGF结合PI、MAP检测对孕妇产前期的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年12月宣城市人民医院收治的301例孕妇临床资料,根据是否可能发展为PE及PE严重程度不同将孕妇分为A组(正常妊娠的孕妇, $n=272$)、B组(PE不伴严重症状的

孕妇, $n=12$)及C组(重度PE孕妇, $n=17$)。其中A组平均年龄(31.58 ± 3.59)岁;体重指数(Body mass index, BMI)平均BMI(23.55 ± 3.14) kg/m^2 ;B组平均年龄(32.07 ± 3.60)岁;BMI平均(22.36 ± 3.28) kg/m^2 ;C组平均年龄(31.54 ± 3.63)岁;BMI,平均(23.38 ± 3.09) kg/m^2 。三组年龄、BMI、孕次等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①符合《妇产科学》^[8]中子痫前期相关诊断;②均为单胎妊娠孕妇;③>18周岁。排除标准:有严重基础疾病,不宜妊娠孕妇。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

由专业人员收集所有受检者的基本临床资料,包括BMI、孕产次、孕周及孕妇年龄、合并症。

1.2.2 血清sFlt-1、PLGF检测

所有研究对象均于孕11~13周(孕早期),孕16~24周(孕中期),孕28~36周(孕晚期)检测静脉血sFlt-1、PLGF水平,于清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,并置于不含有抗凝剂的试管中静置(冰上),在低温离心机上以3 500 r/min,离心10 min,离心半径:8 cm,收集上清液并置于-80℃冰箱中保存备用,通过电化学发光免疫分析法检测sFlt-1和PLGF水平,试剂盒均购自上海康朗生物科技有限公司,规格:48T/96T,并计算sFlt-1/PLGF。

1.2.3 子宫动脉血流阻力检测

在相应孕周同时行产科三维超声检查,采用彩色多普勒超声仪(深圳蓝韵医学影像有限公司,粤械注准20212060842)测定PI,将探头频率设置在2.5~5.0 MHz。受检者需采取平卧位,适度膀胱充盈,探头从患者盆壁与子宫下段两侧肌层之间准确寻找出髂内动脉,随后沿远端分支处找出子宫动脉主干,获取连续3个心动周期以上的频谱图

形后,仪器自动计算出PI。以两侧PI的平均值作为衡量子宫动脉血流阻力大小的指标。

1.2.4 MAP检测

检测前,受检者需静坐休息5 min,双臂同时记录血压情况,间隔5分钟内再次测量血压,取平均值,MAP=(收缩压+2×舒张压)/3。

1.3 统计学方法

使用SPSS 18.0统计软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用t检验;多组间sFlt-1、PLGF、PI、MAP的MoM值采用单因素方差分析,计数资料用n(%)表示,并用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析MAP、sFlt-1/PLGF及PI与PE之间的关系,采用ROC曲线评估MAP、sFlt-1/PLGF及PI对孕妇PE的预测价值,均以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕早、中、晚三个阶段的sFlt-1、PLGF、PI、MAP指标比较

孕早、中、晚三个阶段sFlt-1(MoM值)比较:C组>B组>A组,孕早、中、晚三个阶段PLGF比较:A组>B组>C组,孕中、晚期PI比较:C组>B组>A组,孕晚期MAP比较:C组>B组>A组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 影响PE发生的单因素分析

发生PE组与未发生PE组患者年龄、BMI、合并症、PE病史比较差异无统计学意义(P>0.05)。发生PE组与未发生PE组不同孕期的MAP、sFlt-1/PLGF及PI比较差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表1 三组孕早、中、晚三个阶段的sFlt-1、PLGF、PI、MAP的MoM值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the MoM values of sFlt-1, PLGF, PI and MAP in the three groups at the early, middle and late stages of pregnancy ($\bar{x} \pm s$)

组别 n	sFlt-1			PLGF			PI			MAP		
	孕早期	孕中期	孕晚期	孕早期	孕中期	孕晚期	孕早期	孕中期	孕晚期	孕早期	孕中期	孕晚期
A组 272	1.23±0.27	1.18±0.25	1.07±0.24	1.76±0.38	1.65±0.51	1.55±0.41	1.01±0.38	1.03±0.38	1.18±0.24	1.01±0.26	1.08±0.37	1.11±0.29
B组 12	1.42±0.47	1.34±0.37	1.19±0.35	1.48±0.26	1.18±0.35	1.13±0.28 ^a	1.03±0.41	1.08±0.45	1.36±0.32 ^a	1.11±0.41	1.14±0.43	1.35±0.36
C组 17	1.89±0.56	1.85±0.45	1.47±0.40 ^b	1.07±0.19	1.03±0.28	0.91±0.15 ^a	1.29±0.51	1.42±0.57	1.68±0.41 ^a	1.12±0.39	1.27±0.38	1.91±0.85 ^b
F值	39.62	50.51	20.36	30.49	16.95	26.24	2.41	7.82	32.69	1.94	2.18	44.43
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.091	0.001	<0.001	0.145	0.115	<0.001

注:与孕早期比较,^aP<0.05;与孕中期相比,^bP<0.05。

表2 影响PE发生的单因素分析[($\bar{x} \pm s$),n(%)]

Table 2 Single factor analysis of PE occurrence [($\bar{x} \pm s$),n(%)]

因素	发生PE组 (n=29)	未发生PE组 (n=272)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	31.76±3.42	31.58±3.59	t=0.258	0.797
BMI(kg/m ²)	22.96±3.61	23.55±3.14	0.948	0.344
合并结缔组织病	2(6.90)	16(5.88)	0.048	0.827
合并2型糖尿病	5(17.24)	44(16.18)	0.022	0.883
合并肾病	3(10.34)	16(5.88)	0.882	0.348
PE病史	1(3.45)	11(4.04)	0.024	0.876
sFlt-1/PLGF				
孕早期	5.12±1.13	2.35±0.77	17.495	<0.001
孕中期	4.81±0.96	1.85±0.51	26.701	<0.001
孕晚期	3.98±1.34	1.43±0.47	21.508	<0.001
PI				
孕早期	1.18±0.31	1.01±0.38	2.327	0.021
孕中期	1.28±0.47	1.03±0.38	3.287	0.001
孕晚期	1.55±0.58	1.18±0.24	6.547	<0.001
MAP(mmHg)				
孕早期	1.12±0.29	1.01±0.26	2.141	0.033
孕中期	1.22±0.24	1.08±0.37	1.992	0.047
孕晚期	1.68±0.21	1.11±0.29	10.294	<0.001

2.3 影响PE发生的多因素分析

以是否发生PE为因变量,以MAP、sFlt-1/PLGF及PI(均为连续变量)为自变量进行Logistic回归分析,结果显示,孕早期的sFlt-1/PLGF比值、孕中期的sFlt-1/PLGF及PI、孕晚期的MAP、sFlt-1/PLGF及PI是影响PE发生的独立危险因素(P<0.05)。见表3。

2.4 MAP、sFlt-1/PLGF及PI联合检测对孕妇PE的预测价值分析

孕晚期MAP、sFlt-1/PLGF、PI及三者联合诊断PE的AUC分别为0.678、0.771、0.711和0.906。见表4、图1。

3 讨论

sFlt-1是一种血管内皮生长因子的抑制性受体,具有抗血管生成的生理作用^[9]。肖喜荣等^[10]研究表明,PE患者胎盘组织及外周血PIGF表达水平

表3 影响PE发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multi-factor logistic regression analysis of PE occurrence

阶段	因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95% CI)值	P 值
孕早期	MAP	0.261	0.138	1.974	1.298(0.991~1.701)	0.135
	sFlt-1/PLGF	1.167	0.038	5.159	3.212(2.982~3.461)	0.028
	PI	0.265	0.188	2.043	1.303(0.902~1.884)	0.107
孕中期	MAP	0.382	0.229	2.111	1.465(0.935~2.295)	0.095
	sFlt-1/PLGF	1.215	0.035	6.294	3.370(3.147~3.610)	0.018
	PI	0.459	0.385	5.112	1.582(0.744~3.366)	0.028
孕晚期	MAP	0.439	0.328	5.401	1.551(0.816~2.950)	0.030
	sFlt-1/PLGF	0.765	0.623	9.491	2.149(0.634~7.287)	0.006
	PI	0.565	0.476	6.251	1.759(0.692~4.473)	0.020

注:赋值,MAP(0=70~105 mmhg,1=<705 mmhg,>105 mmhg);sFlt-1/PLGF(实测值);PI(0=2.08~0.43,1=>2.08,<0.43)。

表4 MAP、sFlt-1/PLGF 及 PI 联合检测对孕妇 PE 的预测价值

Table 4 The predictive value of combined detection of MAP, sFlt-1/PLGF and PI for pregnant women's PE

指标	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P 值
MAP	0.651	0.691	0.678	0.574~0.782	<0.001
sFlt-1/PLGF	0.751	0.821	0.771	0.669~0.872	<0.001
PI	0.693	0.746	0.711	0.595~0.828	<0.001
三者联合	0.805	0.921	0.906	0.820~0.992	<0.001

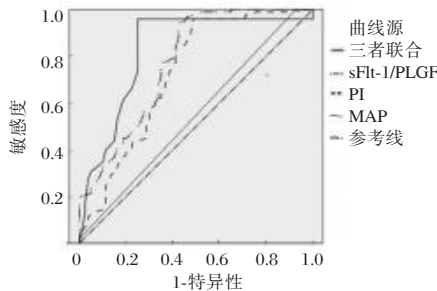


图1 ROC 曲线图分析

Figure 1 ROC curve analysis

的降低和 sFlt-1 表达水平的增高与子痫前期病情轻重程度密切关联。本次研究结果显示,孕早、中、晚三个阶段 sFlt-1 水平比较:C 组>B 组>A 组, PLGF 水平比较:A 组>B 组>C 组,与姚丽波等^[11]研究基本相符,说明 sFlt-1 和 PIGF 表达水平失衡与 PE 的发生、发展密切相关。

子宫动脉血流能直接反映孕子宫胎盘循环阻抗,而 MAP 变化情况主要与细小动脉的痉挛性收缩程度有关,PE 患者在临床症状发生之前往往有较高的收缩压和平均动脉压。本次结果显示,孕中、晚期 PI 比较:C 组>B 组>A 组,孕晚期 MAP 水平比较:C 组>B 组>A 组。由于滋养层细胞侵袭子宫螺旋动脉而导致动脉重铸,被重铸后的滋养细胞逐渐取代血管内皮因子,引起管腔扩张,PI

下降。而 PE 孕妇由于滋养层细胞侵袭较弱,对螺旋小动脉侵蚀程度较低,影响子宫螺旋动脉重铸,使得动脉管壁基层仍具有弹性,造成 PI 值升高,而滋养层细胞的侵袭一般在 24 周前完成,因此 PI 值在孕中、晚期出现较大变化^[12-13]。而 PE 患者由于细小动脉长时间处于痉挛状态,易导致血管外阻力增高,使得舒张压显著上升,MAP 增加。本研究在影响 PE 发生的危险因素分析中发现,孕早期的 sFlt-1/PLGF 比值、孕中期的 sFlt-1/PLGF 及 PI、孕晚期的 MAP、sFlt-1/PLGF 及 PI 是影响 PE 发生的独立危险因素,与范明林等^[14]研究结果一致。分析原因在于:随着孕周的增加,PE 患者血管内皮功能损伤逐渐加重,血清 PLGF 下降更为显著。同时,sFlt-1 可有效调节受体 flt-1、flk-1 和促血管生成因子的相互作用,对 PLGF 起到拮抗作用,当孕妇血清 sFlt-1 水平升高时易导致 PLGF 减少,造成不同程度的血管内皮功能障碍和紊乱,故 sFlt-1/PLGF 比值在早期变化较为明显。而 MAP 的变化在孕晚期较为显著,这可能与 PE 的病理基础有关,在重铸障碍发生后,PE 患者血管内皮损伤加重,引起血管阻力增加,导致动脉玻璃样变,出现 MAP 升高^[15]。除此之外,本研究发现在孕晚期对上述各种指标进行检测能更好的检测 PE 的发生。研究结果显示,孕晚期 MAP、sFlt-1/PLGF、PI 三者联合诊断的灵敏度及特异度均明显高于单独检测,说明三者指标联合检测可有效增加 PE 的检出率,判断孕妇发生 PE 的风险。

综上所述,MAP 及 PI、sFlt-1/PLGF 比值与 PE 的发生密切相关,三者指标联合检测在预测孕早、中、晚期 PE 发病中具有较高的应用价值。

参考文献

- [1] 张秀芝,张文宁. 孕中期孕妇血清 sFlt-1 PLGF 水平及比值变化对子痫前期的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(23): 5389-5391.
- [2] 胡小娜,郭敏,熊杰,等. 孕中期血清 PLGF、sFlt-1、sEng、sCD40L 与子痫前期及胎儿不良结局的关系研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1): 53-56.
- [3] Fabrizio CD, Thilaganathan B, Giorgione V. Re: ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis[J]. Ultras Obstetr Gynecol, 2021, 58(4): 642-643.
- [4] Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(5): 275-289.
- [5] 李晶,范卓然,张俊农,等. 早产型子痫前期及慢性高血压并发子痫前期患者的临床特征及 TyG 指数对比研究[J]. 天津医药, 2023, 51(2): 190-193.
- [6] 刘庆,李蓓,周雪飞. 子痫前期孕妇血清 VEGF、CRP、STOX1、sFlt-1 水平变化及妊娠结局分析[J]. 海南医学, 2021, 32(11): 1418-1421.
- [7] Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(12): 782-786.
- [8] 《中华妇产科杂志临床指南荟萃(2015版)》一书出版[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(7): 534-534.
- [9] Nanjo S, Minami S, Mizoguchi M, et al. Levels of serum circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and / or fetal growth restriction[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(12): 1805-1814.
- [10] 肖喜荣,李笑天. sFlt-1/PLGF 预测子痫前期的临床局限性和实践探索方向[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 515-519.
- [11] 姚丽波,朱春江,张逢春,等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清胎盘生长因子、可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 水平变化及与妊娠结局的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(18): 1960-1964.
- [12] 谭毅,周正银,农乐关,等. NLR、sFlt-1/PLGF 对妊娠高血压疾病严重程度及妊娠不良结局的影响研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 332-337.
- [13] Siddiqui MM, Banayan JM, Hofer JE. Pre-eclampsia through the eyes of the obstetrician and anesthesiologist [J]. Int J Obstet Anesth, 2019, 40: 140-148.
- [14] 范明林,韦惠,陈丽萍,等. 孕中期血清 sFlt-1/PLGF 联合高危因素在预测子痫前期发生中的应用价值[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(3): 91-94.
- [15] 张文婷,徐晓英,卢蓉. 血清 sFlt-1 和 PIGF 联合检测对妊娠期急性脂肪肝病情严重程度和疾病预后的评估价值[J]. 肝脏, 2022, 27(8): 915-919.
- (上接第 954 页)
- [2] Vlaenderen DV, Hans G, Saldien V, et al. Pupillary reflex dilation and pain index evaluation during general anesthesia using sufentanil: a double-blind randomized controlled trial [J]. Pain Manag, 2022, 12(8): 931-941.
- [3] 乔迎帅,冯爱敏,张震,等. 联合舒芬太尼时瑞马唑仑抑制气管插管心血管反应的半数有效剂量[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(10): 1034-1037.
- [4] 邵菁菁. 瑞马唑仑联合舒芬太尼在行胸腔镜手术患者中的麻醉效果[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(24): 2817-2820.
- [5] 王永丽,杨帆,刘文亚. 能谱 CT 多参数定量分析预测原发性肺癌病理类型[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(6): 899-903.
- [6] 唐季春,简金山,王海浪,等. 胸椎旁神经阻滞联合舒芬太尼多模式镇痛对胸腔镜肺癌根治术患者术后镇痛及安全性分析[J]. 中外医学研究, 2023, 21(1): 27-32.
- [7] 涂尚贵,罗添桂,林国樑,等. 右美托咪定复合依托咪酯对乳腺癌根治术后疼痛情况及苏醒质量的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 187-190.
- [8] 张保军,王凯,房蓝天,等. 两种多模式镇痛方案在全膝关节置换术中应用效果的比较[J]. 郑州大学学报(医学版), 2023(1): 103-107.
- [9] 狄恒丹,陈璐,王芳,等. 镇静优化方案在颅脑损伤患者床旁经皮扩张气管切开术中的应用[J]. 护理学报, 2021, 28(21): 75-78.
- [10] 张亚东,辛楠,田海涛. 支气管肺泡灌洗治疗的麻醉管理进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(9): 984-987.
- [11] Elsayed HH, Moharram AA. Tailored anaesthesia for thoracoscopic surgery promoting enhanced recovery: The state of the art[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2021, 40(2): 100846.
- [12] 郁永政,赵峰,李希明. 瑞马唑仑联合舒芬太尼在门诊老年患者无痛胃镜检查中的应用效果[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(10): 81-84.
- [13] 王姝玮,李懿,费敏,等. 不同麻醉镇痛方式对单孔胸腔镜辅助肺手术患者术后急性疼痛影响的临床分析[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(5): 723-727.
- [14] 何穆涵,董淑欣,刘洋等. 瑞马唑仑对蛛网膜下腔出血大鼠神经保护作用研究[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(5): 4-6.
- [15] 郑欣婷. 甲苯磺酸瑞马唑仑用于老年人结肠镜检查镇静镇痛的效果观察[J]. 北方药学, 2021, 18(2): 35-36.
- [16] 何龙,云蔓,吴薇薇,等. 血清 PGE2、HMGB1 和 CGRP 在慢性牙周炎患者中的表达及预测效能[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1242-1245.

hs-cTnI、NT-proBNP及PCT预测主动脉瓣狭窄患者瓣膜置换术后发生不良事件的可行性

刘旭 栗振坤* 柳瑞 杨磊

[摘要] **目的** 分析高敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)、氨基酸末端B型脑钠肽前体(NT-proBNP)及降钙素原(PCT)预测主动脉瓣狭窄(AS)患者瓣膜置换术后发生不良事件的可行性。**方法** 选取2020年7月至2022年1月聊城市人民医院收治的AS患者99例为研究组,另选取同时期本院体检中心健康体检者93名为对照组。对比正常人群与主动脉瓣狭窄患者hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平;对比不同狭窄程度AS患者hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平;比较有无不良事件发生患者的临床资料,采用多元Logistic回归分析影响AS患者术后不良事件发生的相关因素。**结果** 研究组hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AS患者hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平:重度狭窄>中度狭窄>轻度狭窄,差异有统计学意义($P<0.05$)。经随访后发现,不良事件组30例,无不良事件组69例。两组性别、年龄、既往病史、吸烟、体质指数、收缩压及舒张压比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组狭窄程度、hs-cTnI、NT-proBNP及PCT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,狭窄程度、hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平是影响AS患者术后不良事件发生的危险因素($P<0.05$)。**结论** hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平与AS发生、病情程度具有密切联系,通过检测上述水平预测AS患者瓣膜置换术后发生不良事件具有一定可行性,可为临床治疗方案提供参考价值。

[关键词] hs-cTnI; NT-proBNP; PCT; 主动脉瓣狭窄; 瓣膜置换术; 不良事件

Feasibility of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT in predicting adverse events after valve replacement in patients with aortic valve stenosis

LIU Xu, LI Zhenkun*, LIU Rui, YANG Lei

(Department of Heart Surgery, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong, China, 252000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the feasibility of hypersensitive troponin I (hs-cTnI), amino acid terminal B-type brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and procalcitonin (PCT) in predicting adverse events after valve replacement in patients with aortic valve stenosis (AS). **Methods** 99 cases of AS patients admitted to our hospital from July 2020 to January 2022 were selected as the study group, another 93 cases of healthy patients who underwent physical examination in the physical examination center of our hospital during the same period were selected as the control group. The hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels were compared between the normal population and patients with aortic stenosis; the hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels were compared in AS patients with different degrees of stenosis; the clinical data of adverse events were compared, and multivariate Logistic Regression analysis of multiple factors affecting postoperative adverse events in AS patients was preformed. **Results** The levels of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT in the study group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT in AS patients were severe stenosis > moderate stenosis > mild stenosis ($P<0.05$). After follow-up. There were 30 cases in the adverse event group and 69 cases in the no adverse event

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2020WS42135)

作者单位:聊城市人民医院心外科,山东,聊城 252000

*通信作者:栗振坤, E-mail: Lizhenkun2565@163.com

group. There were no significant differences in gender, age, past medical history, smoking, body mass index, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in the degree of stenosis, hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels between the two groups ($P<0.05$). The results of multiple Logistic regression analysis showed that the degree of stenosis, hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels were multiple factors affecting the occurrence of postoperative adverse events in AS patients ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT are closely related to the occurrence and severity of AS, and is feasible to predict the occurrence of adverse events in patients with AS after valve replacement by detecting the above levels, which provides reference value for clinical treatment plans.

[KEY WORDS] Hs-cTnI; NT-proBNP; PCT; Aortic stenosis; Valve replacement; Adverse events

主动脉瓣狭窄(Aortic valve stenosis, AS)属于心脏瓣膜疾病,国内常见于风湿性心脏病患者中。AS病情发展缓慢且长期无明显症状,若未及时诊断及治疗,会出现心力衰竭、心绞痛等症状。临床中常采用瓣膜置换术对AS患者进行治疗,该术式是一种以人工瓣膜替换原有病变或异常心脏瓣膜的手术,在一定程度上可改善左室血流通畅性,获得良好的治疗效果。但随着临床实践,有研究指出AS患者行瓣膜置换术后会延缓心功能恢复,且术后近、中期会由于左室肥厚引发新的心功能障碍,从而继发心衰、房颤等心源性不良事件^[1]。因此,评估AS患者瓣膜置换术后不良事件的发生具有重要意义。目前临床若仅通过临床症状、瓣口面积、射血分数等宏观指标对术后不良事件进行预测是不够的。心源性不良事件是引起AS预后不良的重要原因,且术前心室细胞损伤程度与术后心功能恢复具有联系,故本文猜想通过检测心肌标志物可以预测AS患者术后不良事件的发生^[2]。血清高敏肌钙蛋白I(Hypersensitive troponin I, hs-cTnI)是心肌酶相关指标,较心肌蛋白敏感性、特异性更高;氨基酸末端B型脑钠肽前体(Amino acid terminal B-type brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)则是诊断心力衰竭、评估心衰患者预后的重要指标。同时炎症因子也是AS患者术后不良事件发生的主要诱因之一^[3]。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是公认的炎症标志物。本文旨在分析hs-cTnI、NT-proBNP及PCT预测AS患者瓣膜置换术后发生不良事件的可行性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年1月聊城市人民医院收治的AS患者99例为研究组,其中男56例,女43例,平均年龄(68.27 ± 5.83)岁,AS分类:风湿性病

变53例,退行性病变26例,主动脉瓣二瓣畸形20例,发病至入院时间2~8h,平均发病至入院时间(4.51 ± 1.02)h,依据主动脉瓣面积大小及诊断标准^[4]评判不同狭窄程度:轻度狭窄26例,中度狭窄21例,重度狭窄52例。另选取同时期本院体检中心健康体检者93名为对照组,既往无心脏疾病史,其中男53名,女40名,平均年龄(65.21 ± 5.77)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签收知情同意书。

纳入标准:①AS患者符合美国心脏协会/美国心脏病学会(American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC)瓣膜病指南(2014年版本)中相关诊断标准^[4];②AS患者均行瓣膜置换术;③临床资料齐全。排除标准:①伴有精神、心理疾病,无法正常沟通者;②术前诊断合并重度二尖瓣反流病变者;③手术不耐受者。

1.2 方法

1.2.1 hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平检测

对照组于体检当日、研究组于术前、术后6h采集外周肘静脉血5mL,行离心(转速3500r/min, 15min,离心半径10cm),取血清,放置 -80°C 冰箱保存待测。采用化学发光微粒子免疫检测法测定hs-cTnI,试剂盒购自湖北中保龙医药有限公司;应用FIA8000系列免疫定量分析仪检测NT-proBNP,仪器购自基蛋生物科技股份有限公司,试剂盒购自上海聚慕医疗器械有限公司;采用电化学发光法检测PCT,试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司。

1.2.2 不良事件发生

研究组患者出院后通过上门、邮件、电话等方式进行6个月随访,随访截止时间至2022年7月,根据《中药新药临床研究指导原则》^[5]内相关不良事件评估标准,根据患者有无出现心肌梗死、心力衰竭、卒中、新发房颤、再次入院及全因死亡等,分

为不良事件组及无不良事件组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用 t 检验;多组间采用方差分析(F 检验);计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析影响 AS 患者术后不良事件发生的多因素;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平比较

研究组 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	hs-cTnI (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	PCT (ng/mL)
对照组	93	17.93±3.12	715.68±15.24	0.11±0.02
研究组	99	40.28±5.37	1203.88±21.88	0.34±0.06
t 值		34.970	178.330	35.172
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AS 患者不同狭窄程度 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平比较

AS 患者 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平:重度狭窄>中度狭窄>轻度狭窄,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 AS 患者不同狭窄程度 hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of hs-cTnI, NT-proBNP and PCT levels in patients with different stenosis degrees $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	hs-cTnI (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	PCT (ng/mL)
轻度狭窄	26	26.34±6.02	889.74±16.38	0.18±0.04
中度狭窄	21	33.84±6.53 ^a	973.38±17.62 ^a	0.31±0.12 ^a
重度狭窄	52	49.85±7.28 ^{ab}	1454.03±22.97 ^{ab}	0.43±0.15 ^{ab}
F 值		114.96	8358.96	35.97
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度狭窄比较,^a $P < 0.05$;与中度狭窄比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 AS 患者术后有无不良事件临床资料比较

经随访后发现,不良事件组 30 例,无不良事件组 69 例;两组性别、年龄、既往病史、吸烟、体质量指数、收缩压及舒张压比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组狭窄程度、hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平比较差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 AS 患者术后有无不良事件临床资料比较

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

Table 3 Comparison of clinical data of AS patients with or without adverse events after operation $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

因素	不良事件组 ($n=30$)	无不良事件组 ($n=69$)	χ^2 / F 值	P 值
性别				
男	17(56.67)	39(56.52)	0.002	0.989
女	13(43.33)	30(43.48)		
年龄(岁)	67.72±5.59	68.50±5.83	0.619	0.537
糖尿病	8(26.66)	12(17.39)	1.115	0.290
高血压	10(33.33)	16(23.18)	1.111	0.291
冠心病	6(20.00)	11(15.94)	0.242	0.622
吸烟	21(70.00)	55(79.10)	1.105	0.293
体质量指数 (kg/m^2)	23.62±3.09	24.11±3.24	0.701	0.484
狭窄程度				
轻度	3(10.00)	23(33.33)		
中度	9(30.00)	12(17.39)	6.359	0.041
重度	18(40.00)	34(49.28)		
收缩压(mmHg)	129.05±10.52	125.51±10.24	1.567	0.120
舒张压(mmHg)	93.66±7.38	91.52±7.06	1.367	0.174
hs-cTnI(pg/mL)	55.59±7.62	33.62±6.74	14.321	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	1645.54±20.94	1011.85±18.27	151.650	<0.001
PCT(ng/mL)	0.47±0.18	0.28±0.13	5.920	<0.001

2.4 影响 AS 患者术后不良事件发生多因素分析

多元 Logistic 回归分析结果显示,狭窄程度、hs-cTnI、NT-proBNP 及 PCT 水平是影响 AS 患者术后不良事件发生的多因素(均 $P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

在 AS 代偿性重构过程中会伴随缺血缺氧、炎症因素、纤维化增生及压力负荷的增大等情况发生,导致心肌细胞变形、损伤甚至衰亡,导致血清肌钙蛋白水平上升^[6-7]。但是由于传统肌钙蛋白灵敏度、特异度较低,目前鲜有研究能完全证明肌钙蛋白对 AS 患者术后预后的作用^[8]。有研究提出,hs-cTnI 是比肌钙蛋白精确度更高的心脏标志物,其诊断效能心力衰竭、心房纤颤等疾病中得到了证实^[9]。本次研究显示,研究组 hs-cTnI 水平高于对照组,且随着 AS 患者狭窄程度越高 hs-cTnI 水平越高,与以往研究相似^[10],说明 hs-cTnI 水平可监测 AS 患者病情程度。临床已知瓣膜置换术能合理控制 AS 患者心室间质重塑,且可实现术后恢复期心肌组织纤维化良性逆转,对于术后心功能恢复程度、心血管不良事件的发生产生直接影响^[11]。本次研究经多元 Logistic 回归分析结果显示,hs-cTnI 为影响

表4 影响AS患者术后不良事件发生多因素分析

Table 4 Analysis of multiple factors affecting the occurrence of postoperative adverse events in patients with AS

因素	β 值	SE	Wald χ^2 值	P值	OR(95% CI)值
狭窄程度(0=轻度狭窄,1=中、重度狭窄)	2.051	0.648	5.792	0.014	7.775(2.183~27.690)
hs-cTnI(0=<40 ng/mL,1= \geq 40 ng/mL)	0.163	0.081	4.411	0.032	1.177(1.004~1.379)
NT-proBNP(0=0-400 pg/mL,1= \geq 400 pg/mL)	0.101	0.043	5.161	0.025	1.106(1.016~1.203)
PCT(0=<0.5 ng/mL,1= \geq 0.5 ng/mL)	1.622	0.748	4.741	0.026	5.063(1.168~21.934)

AS患者术后不良事件发生的多因素,说明hs-cTnI可通过反映术前心肌组织纤维化程度,协助判断AS患者术后有无不良事件的发生。NT-proBNP是测定心功能主要指标,在临床中常用来鉴别、诊断心力衰竭。李秋忆^[12]研究中提到,NT-proBNP对于多种瓣膜性心脏病预后情况具有评估价值,且可以帮助危险分层;不同亚型瓣膜性心脏病均因NT-proBNP水平上升而死亡,其中与AS关联最大。本次研究多元Logistic回归分析结果显示,NT-proBNP是影响AS患者术后不良事件发生的多因素,间接证实以往研究观点^[12]。推测原因是:AS发生后,心肌细胞会受到损伤,对于心室收缩功能会产生一定影响,从而改变心室压力负荷、容量负荷,促进NT-proBNP分泌。另外,主动脉瓣膜钙化是引发AS发生的主要诱因,其中促炎性细胞释放是导致瓣膜钙化的始动因素。曾有学者发现,在狭窄主动脉瓣组织中多种炎性介质水平增加,表明炎症反应参与了AC发展过程^[13]。PCT作为重要的炎症标志物之一,近年来有研究提出PCT与急性心肌梗死中炎症反应联系密切,水平呈上升趋势发展^[14]。本次研究结果显示,研究组PCT水平均显著高于对照组,AS患者重度狭窄PCT水平高于轻度、中度狭窄,说明PCT水平上升与AS发病、病情程度具有相关性。进一步多元Logistic回归分析结果显示,PCT水平是影响AS患者术后不良事件发生的多因素,说明PCT水平检测对于AS患者术后不良事件的评估具有重要价值。

综上所述,hs-cTnI、NT-proBNP及PCT水平与AS发生、病情程度具有密切联系,通过检测上述水平来预测AS患者瓣膜置换术后发生不良事件具有一定可行性,可为临床治疗方案提供参考价值。

参考文献

[1] 李顺君,孙昌瑞,牟勇,等.高敏肌钙蛋白I,IL-6及IL-8检测对主动脉瓣狭窄患者瓣膜置换术后预后的预测价值

[J].临床和实验医学杂志,2019,18(8):829-832.

- [2] 任永凤,王洲,李健,等.重度主动脉瓣狭窄病人左心室舒张功能及生物标志物水平对预测肺动脉高压的价值[J].蚌埠医学院学报,2021,46(2):244-247.
- [3] 廖慧,何睿颖,邹艳.急性心肌梗死伴心衰患者血清H-FABP,cTn I,NT-proBNP的表达对预后的预测价值[J].贵阳医学院学报,2022,47(4):477-481.
- [4] 李晓,张海澄.2014年美国心脏协会/美国心脏病学会《成人瓣膜性心脏病患者管理指南及执行摘要》解读[J].中国循环杂志,2014,29(9):667-669.
- [5] 梁茂新,高天舒.《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(5):330-331+342.
- [6] 邵思思,洪万紫,莫元曦,等.氨基末端脑钠肽前体在重度风湿性主动脉瓣置换术后患者中的预后价值[J].岭南心血管病杂志,2022,28(4):307-311.
- [7] 尹然,庞敏,吕楠.超声心肌活动指数结合血清NT-proBNP,cTnI水平对ACS患者PCI术后并发心力衰竭的预测分析[J].医学影像学杂志,2022,32(4):596-602.
- [8] 赵汉如,侯丽芳,周单,等.心电图联合血清氨基末端脑钠肽前体对急性心肌梗死患者择期经皮冠状动脉介入治疗后近期发生主要不良心血管事件的预测价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(4):32-37+44.
- [9] 刘静,邹花一阳,孔祥清.脂蛋白(a)水平与主动脉瓣狭窄及冠状动脉疾病发生风险的相关性研究[J].实用老年医学,2019,33(10):971-974.
- [10] 蔡秋妍,陈璟.慢性肺源性心脏病急性加重期患者血浆PCT,NT-ProBNP水平的变化及临床意义[J].医学临床研究,2020,37(5):724-726.
- [11] 张清.sST2,NT-proBNP,hs-cTnI水平评估心力衰竭预后及转归的临床价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2501-2504.
- [12] 韩瑞梅,郑宏超,丁跃有,等.ACS患者炎症因子和心肌标志物水平及相关性分析[J].心血管康复医学杂志,2021,30(1):6-10.
- [13] 陈兰兰,石俊松,李林,等.重组人尿激酶原对心肌梗死患者hs-cTn I和NT-proBNP水平的影响[J].河北医药,2022,44(18):2797-2800.
- [14] Lee W, Choi W, Kang SH, et al. Long-term Prognosis of Mild to Moderate Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease[J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(6):e47.

糖尿病周围神经病变与病程、2 h CP、Cys-C、UACR 的相关性

刘艳¹ 郑红军² 章国平³ 侯娟娟^{2*}

[摘要] 目的 探讨胱抑素 C(Cys-C)、餐后 2 小时 C 肽(2 h CP)、尿微量白蛋白/尿肌酐(UACR)、病程与 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)的相关性。方法 根据双下肢肌电图及足部定量感觉检查结果,选取庆阳市人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 1 月的 DPN 患者 100 例作为观察组、2 型糖尿病非周围神经病变(NDPN)患者 73 例作为对照组,收集患者的实验室数据及临床指标,分析 Cys-C、2 h CP、UACR、病程等指标与 DPN 之间的相关性。结果 DPN 组空腹胰岛素(FINS)、尿免疫球蛋白 G、尿肌酐、病程、Cys-C、UACR 均显著高于 NDPN 组,差异有统计学意义($t=-2.728, -3.826, -2.114, -2.632, -2.850, -2.717, P<0.05$); 2 h CP 水平显著低于 NDPN 组,差异有统计学意义($t=2.696, P<0.05$);Logistic 回归显示,糖尿病病程、2 h CP、Cys-C 与 DPN 具有相关性,差异有统计学意义($OR=1.863, 0.729, 3.799, P<0.05$); ROC 曲线显示,病程、Cys-C、2 h CP、糖化血红蛋白(HbA1c)四项联合的诊断性能较好,其次是 Cys-C。结论 Cys-C、2 h CP、UACR、病程与 DPN 相关,可能是疾病发作的危险性因素,临床需对此引起高度重视。

[关键词] 2 型糖尿病周围神经病变; 胱抑素 C; 餐后 2 小时 C 肽; 尿微量白蛋白/尿肌酐

Correlation between diabetic peripheral neuropathy and course of disease, 2 h CP, Cys-C, UACR

LIU Yan¹, ZHENG Hongjun², ZHANG Guoping³, HOU Juanjuan^{2*}

(1. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Qingyang City, Qingyang, Gansu, China, 745000; 2. Department of Clinical Laboratory Medicine, the People's Hospital of Qingyang City, Qingyang, Gansu, China, 745000; 3. Department of Clinical Laboratory Medicine, the Hospital of Maternity and Child-care Gansu Province, Lanzhou, Gansu, China, 730050)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between cystatin C(Cys-C), 2 hours postprandial C peptide(2 h CP), urinary microalbumin/urinary creatinine(UACR), disease duration and type 2 diabetic peripheral neuropathy(DPN). **Methods** According to the results of lower limb electromyography and foot quantitative sensory examination, 100 DPN patients(observation group) and 73 patients(control group) with type 2 diabetes and non-peripheral neuropathy(NDPN) were selected from the People's Hospital of Qingyang City from January 2021 to January 2022. Laboratory data and clinical indicators of patients were collected. The correlation between DPN and Cys-C, 2 h CP, UACR, disease course and other indicators was analyzed. **Results** Fasting insulin(FINS), urinary immunoglobulin G, urinary creatinine, disease course, Cys-C and UACR in the DPN group were significantly higher than those in the NDPN group, and the difference was statistical significance($t=-2.728, -3.826, -2.114, -2.632, -2.850, -2.717, P<0.05$). The levels of 2 h CP were significantly lower than those of the NDPN group, and the difference was statistical significance($t=2.696, P<0.05$). Logistic regression showed that the duration of diabetes, 2 h CP and Cys-C were correlated with DPN,

基金项目:甘肃省陇原青年创新人才项目(2021LQGR05)

作者单位:1. 庆阳市人民医院内分泌科,甘肃,庆阳 745000

2. 庆阳市人民医院检验科,甘肃,庆阳 745000

3. 甘肃省妇幼保健院(甘肃省中心医院)临床检验中心,甘肃,兰州 730050

*通信作者:侯娟娟, E-mail:997336471@qq.com

and the difference was statistical significance ($OR=1.863, 0.729, 3.799, P<0.05$). The ROC curve showed that the combination of disease course, Cys-C, 2h CP, and HbA1c had better diagnostic performance, followed by Cys-C. **Conclusions** Cys-C, 2 h CP, UACR, and course of disease are related to DPN, which may be risk factors of disease onset and clinical attention should be paid to them.

[KEY WORDS] Type 2 diabetic peripheral neuropathy; Cys-C; C peptide 2 hours after meal; UACR

2型糖尿病是以胰岛素抵抗为特征的一类代谢性疾病,长期的高糖毒性导致各种慢性并发症发生,糖尿病周围神经病变(Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN)是2型糖尿病常见的慢性微血管并发症之一,严重影响患者的生活质量^[1]。DPN与多种因素有关,如果疾病得不到有效控制,会加速糖尿病的进展,导致多种并发症,严重情况下会直接危及生命安全^[2-3]。临床研究结果显示^[4],随着糖尿病发病率的不断增加,糖尿病容易并发DPN,增加并发症的发生率(感染、坏疽以及足部溃疡等)。但目前DPN的发病机制和病因尚不十分清楚,一般认为与氧化应激、血液流变学异常以及高血糖等密切相关,而尿微量白蛋白/尿肌酐(Urinary microalbumin/urinary creatinine, UACR)水平作为DPN的有效反应指标,对疾病评估具有重要意义,可以有效降低疾病相关风险因素发生率^[5]。研究显示,DPN的患病率随着糖尿病病程的延长而增加^[6];糖尿病周围神经病变患者餐后2小时C肽水平较低^[7];血清Cys-C在2型糖尿病周围神经病变患者中高表达^[8]。本文主要对DPN患者病程、餐后2小时C肽、Cys-C、UACR的相关性进行分析,阐明早期DPN发生可能的原因,更好地管理全身代谢,控制血糖水平,减少DPN发生,延缓DPN进展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据双下肢肌电图及足部定量感觉检查结果,选取庆阳市人民医院内分泌科2021年1月至2022年1月的DPN患者100例作为观察组、2型糖尿病非周围神经病变(NDPN)患者73例作为对照组t,平均年龄分别为(59.28±10.90)岁、(54.88±11.74)岁。纳入标准:①入选的173例患者均确诊为2型糖尿病,100例患者均符合DPN诊断标准^[9-10];②自愿签署入组同意书;③临床资料完整;④患者及家属知情且均自愿配合。排除标准:①智力、意识、语言障碍者;②严重肝、肾、骨髓等脏器病变者;③恶性肿瘤疾病;④依从性差;⑤凝血功能异常者;⑥中途退出研究;⑦重大疾病史、

过敏史;⑧自身免疫性、血液疾病;⑨酒精及药物依赖者;⑩精神疾病者。本研究经院伦理委员会批准同意。

1.2 血液学指标的采集与检测

无菌采集各组患者的清晨空腹及餐后2小时静脉血5 mL,用日本AU2700全自动生化分析仪测定空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl aminotransferase, γ -GGT)、肌酐(Creatinine, Cr)、胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)、糖化血红蛋白A1c(Hemoglobin A1c, HbA1c)、尿微量白蛋白、尿肌酐、尿免疫球蛋白G、UACR;美国Abbott Architect i2000SR免疫检测分析系统测定空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、餐后2小时C肽、促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)。

1.3 统计学分析

使用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料结果采用 $(\bar{x}\pm s)$,组间比较采用 t 检验。采用Logistic回归分析相关性。ROC曲线分析其灵敏度、特异度、Youden指数等。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

DPN组与NDPN组,两组体重指数(BMI)、吸烟史、高血压病史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TG、FBG、LDL-C、Cr、ALT、AST、TSH比较差异无统计学意义($P>0.05$);年龄、尿微量白蛋白、尿肌酐比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 DPN组与NDPN组临床指标比较

DPN组餐后2小时C肽水平显著低于NDPN组,差异有统计学意义($P<0.05$);FINS、尿免疫球蛋白G、尿肌酐、病程、Cys-C、UACR显著高于NDPN组,差异

表1 DPN组与NDPN组一般资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$
Table 1 Comparison of general data between DPN group and NDPN group $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

一般资料	DPN组 (n=100)	NDPN组 (n=73)	t/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	59.28±10.90	54.88±11.74	-2.364	0.018
BMI(kg/M ²)	23.33±2.98	23.88±2.82	-1.211	0.227
吸烟史			0.468	0.494
无	56(56.00)	36(50.70)		
有	44(44.00)	35(49.30)		
高血压病史			1.113	0.291
无	51(51.00)	42(59.15)		
有	49(49.00)	29(40.85)		
SBP(mmHg)	125.94±18.79	123.03±16.69	1.045	0.297
DBP(mmHg)	78.46±10.99	79.31±10.19	-0.514	0.608
TG(mmol/L)	2.01±0.76	2.21±0.62	0.833	0.405
FBG(mmol/L)	9.29±4.50	8.51±3.65	-1.297	0.194
LDL-C(mmol/L)	2.47±0.77	2.43±0.57	-0.166	0.868
尿微量白蛋白(mg/L)	231.84±128.77	79.16±20.20	-2.114	0.035
尿肌酐(mmmol/L)	7.50±4.48	9.28±5.13	2.255	0.024
Cr(μ mol/L)	61.17±24.68	58.16±19.21	-0.406	0.685
ALT(U/L)	27.92±10.52	34.07±15.23	0.598	0.550
AST(U/L)	25.66±7.78	27.19±8.67	0.511	0.609
TSH(uIU/L)	4.72±1.02	2.67±0.07	-0.158	0.874

表2 DPN组与NDPN组临床指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of clinical indexes between DPN group and NDPN group $(\bar{x} \pm s)$

临床指标	n	FINS (uU/mL)	餐后2h C肽 (ng/mL)	尿免疫球蛋白G (mg/L)	尿肌酐 (mmol/L)	病程 (年)	Cys-C (mg/L)	UACR (mg/g)	HbA1c (%)
DPN组	100	22.91±8.52	2.55±0.50	29.71±8.22	231.84±68.77	12.12±5.07	1.13±0.58	237.76±68.90	9.90±2.60
NDPN组	73	14.85±7.30	3.79±0.70	11.03±3.08	79.16±20.20	7.85±3.46	0.92±0.23	100.85±47.87	9.45±2.29
t值		-2.728	2.696	-3.826	-2.114	-2.632	-2.850	-2.717	-1.245
P值		0.006	0.007	0.000	0.035	0.020	0.003	0.007	0.213

表3 DPN相关危险因素的Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of DPN-related risk factors

变量	β 值	SE值	Wald	OR值	95% CI	P值
病程(年)	-0.316	0.291	4.583	1.863	1.054~3.293	0.032
餐后2h C肽 (ng/mL)	8.153	0.125	6.415	0.729	0.571~0.931	0.011
Cys-C(mg/L)	0.477	1.894	4.071	3.799	2.071~5.478	0.002
HbA1c(%)	-0.712	0.122	2.109	1.193	0.940~1.515	0.146
BMI(kg/M ²)	-0.085	0.401	3.149	0.490	0.223~1.007	0.227
GGT(U/L)	-0.556	0.060	2.043	0.918	0.817~1.032	0.153
CHOL(mmol/L)	-1.238	0.899	0.383	0.573	0.098~3.340	0.536
TG(mmol/L)	0.622	0.893	1.921	0.290	0.050~1.670	0.166

6~10年病程的2型糖尿病患者有一半合并DPN,其DPN的患病率高达75%;病程小于1年的患者DPN患病率较低,约为8.94%。本研究中,DPN组糖尿病的病程显著高于NDPN组,同时经Logistic回归分析显示病程与DPN有显著相关性。因此,除了对长病程糖尿病患者定期筛查DPN外,对新诊断的2型糖尿病患者进行筛查也是必要的,以便

有统计学意义($P<0.05$);DPN组HbA1c高于NDPN组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 DPN相关危险因素分析

糖尿病病程、餐后2小时C肽、Cys-C是DPN的相关危险因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 病程、餐后2小时C肽、Cys-C、HbA1c及四项联合的预测效能

ROC曲线分析结果显示,糖尿病病程、餐后2小时C肽、Cys-C、HbA1c四项联合的Youden指数最高,AUC最大,预测效能最好,其次为Cys-C。见表4、图1。

3 讨论

2型糖尿病周围神经病变起病较为隐匿,病情进展缓慢,以运动神经及肢体感觉障碍为主要特征,是糖尿病患者致残、病死的主要原因^[11]。DPN的患病率随着糖尿病病程的延长而增加,是发生DPN的一个不可控制的危险因素。研究显示^[6,12],

表4 病程、餐后2小时C肽、Cys-C、HbA1c及四项联合的预测效能

Table 4 Course of disease, 2 hours postprandial C peptide, Cys-C, HbA1c and the predictive efficacy of the four combinations

指标	灵敏度	特异度	Youden 指数	AUC	95% CI	P值
病程(年)	0.810	0.507	0.317	0.672	0.569~0.776	0.003
餐后2h C肽 (ng/mL)	0.517	0.761	0.278	0.642	0.531~0.752	0.014
Cys-C(mg/L)	0.758	0.529	0.287	0.710	0.609~0.811	0.005
HbA1c(%)	0.340	0.806	0.146	0.544	0.431~0.657	0.241
四项联合	0.912	0.644	0.557	0.820	0.737~0.903	0.001

提供早期诊断和有效的治疗,延缓疾病的进展。

研究表明,血清C肽缺乏在DPN的发生发展中起着一定的作用,血清C肽可延缓和减少神经病变,促进神经纤维的再生,恢复神经元的结构和功能^[13]。当DPN发生时,空腹血清C肽变化不大,主要表现为餐后2小时C肽下降。本研究中,DPN组餐后2小时C肽水平显著低于NDPN组,餐后2

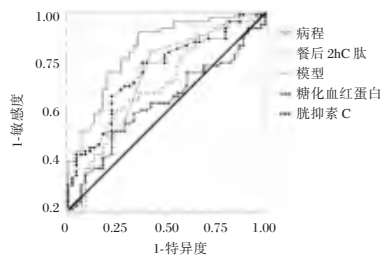


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

小时C肽水平低是糖尿病周围神经病变的独立危险因素。分析其原因因为C肽能够结合特异性受体,提高一氧化氮酶以及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,促使NO的生成,可舒张血管,有助于改善微循环以及神经元活性,提高细胞对氨基酸核糖的利用率,可降低血糖水平,减少高血糖导致的血管硬化和周围神经病变的发生^[14]。DPN患者的糖尿病病程越长,血糖控制越差,体内C肽水平下降越明显。建议2型糖尿病患者长期血糖控制达标,延缓血清C肽的下降,维持血液循环中C肽水平,延缓DPN的发生。

血清Cys-C在2型糖尿病周围神经病变患者中高表达,其可对释放血管内因子产生刺激,从而引发微血管基膜增厚,导致神经组织内的血流变少,进而引发缺血甚至坏死,最后导致周围神经病变^[8]。因此,血清Cys-C水平可被用于糖尿病周围神经病变程度的反应和预测,同时也可作为一项监测指标,用于周围神经病变发生、发展的判断^[15]。本研究中,DPN组Cys-C水平显著高于NDPN组,同时Cys-C与DPN有显著相关性,并对DPN的发生有一定的预测效能。

UACR反应肾血管内皮受损以及肾动脉硬化的程度,是糖尿病肾病早期的敏感指标,同时也是全身广泛微血管病变的标志,研究表明,其可能与糖尿病患者糖化血红蛋白、空腹血糖等密切相关,UACR越高,糖代谢异常越重,周围神经病变发生风险增加^[5, 16]。本研究中,虽然回归分析显示UACR与DPN无相关性,但DPN组UACR显著高于NDPN组,可能与样本量较少有一定关系。因此,临床应对此引起重视。

DPN是多因素共同作用的结果,包括免疫因素、代谢因素、血管损伤及细胞因子异常等,本研究发现,糖尿病病程、餐后2小时C肽、Cys-C与DPN具有相关性,同时病程、Cys-C、餐后2小时C肽、HbA1c

四项联合对DPN的预测性能较好。综上所述,糖尿病病程、餐后2小时C肽、Cys-C、HbA1c、UACR与DPN密切相关。因此,临床应加强对2型糖尿病患者餐后2小时C肽、Cys-C、HbA1c、UACR、病程的监测,为患者实施针对性治疗措施,以延缓2型糖尿病患者继发性DPN的进展,改善治疗及预后。

参考文献

- [1] 李长岭,张东铭,王崇贤,等. 2型糖尿病周围神经病变相关因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018,10(4):274-277.
- [2] 郁静嘉,李学毓,李佳霖,等. 2型糖尿病患者内脏脂肪面积与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022,38(3):195-200.
- [3] 陈妍鹏,仝真真,冯建梅,等. 眼前段生物测量值与2型糖尿病患者视网膜病变程度的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(21):8-13.
- [4] 犹梅,刘玉双,杨萍,等. 累积代谢因素暴露值与2型糖尿病患者下肢血管病变进展的相关性[J]. 陆军军医大学学报, 2022,44(5):469-475.
- [5] 张雷,杨世展,李承宽. 2型糖尿病患者周围神经病变相关危险因素分析[J]. 新乡医学院学报, 2016,33(9):792-794.
- [6] 钟敏,赵少贞. 糖尿病病程与合并周围神经病变患者眼表的关系[J]. 天津医科大学学报, 2020,26(6):549-552+556.
- [7] 唐祝奇,崔世维,朱晓晖,等. 空腹和餐后2hC肽在评估2型糖尿病胰岛 β 细胞功能中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(12):3251-3252.
- [8] 李新亮. 血清胰抑素C与2型糖尿病周围神经病变的相关性探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(14):1779-1782.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上). 中国实用内科杂志, 2021,41(8):668-695.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下). 中国实用内科杂志, 2021,41(9):757-784.
- [11] 周海平,周君,杨涛,等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021,13(2):187-190.
- [12] 邓雅婷,李竞. C反应蛋白与2型糖尿病病程早期症状性周围神经病变的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2017,34(1):40-43.
- [13] 汤步阳,黄莹芝,胡恒贵,等. CP、Hcy及25(OH)D3在糖尿病周围神经病变中的变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021,13(5):816-819.
- [14] 邹晨晨,郑苏,王晨彤,等. 糖尿病肾病合并糖尿病周围神经病变患者血清C肽水平及其与肾功能、神经传导速度的相关性[J]. 广西医学, 2023,45(2):138-141.
- [15] 刘甜甜,鲁智敏,曹迪,等. 同型半胱氨酸、胰抑素C与糖尿病周围神经病变发病的相关性分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2021,31(3):340-344.
- [16] 沈娟,严士敏,赵秀丽,等. 2型糖尿病周围神经病变与肾小球滤过率的关系[J]. 医学研究杂志, 2020,49(2):32-36.

高危型人乳头瘤病毒分型检测及 LEEP 术联合在宫颈病变诊治中的应用

麦冰芳 符爱珍* 李仁何 刘芳芳 柯虹斐 钟思婷

[摘要] **目的** 探究高危型人乳头瘤病毒(HPV)分型检测及 LEEP 术联合在宫颈病变诊治中的应用价值。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月广东医科大学附属第二医院妇科的宫颈病变患者 200 例为研究对象。所有患者均进行组织病理学检测、高危型 HPV 分型检测及宫颈环形电切术(LEEP),比较组织病理学检测、高危型 HPV 分型检测及 LEEP 术后病理结果之间的差异。**结果** 高危型 HPV 分型检测:200 例患者中 HPV 阴性 58 例,阳性 142 例,阳性检出率为 71.0% (142/200)。其中高危 HPV 感染 108 例,混合型 HPV 感染 34 例。病理学检查结果:宫颈炎 13 例,CIN I 44 例,CIN II 65 例,CIN III 78 例,HPV 阳性病例中 CIN 检出率为 95.1% (135/142),HPV 阴性病例中 CIN 检出率为 89.66% (52/58)。组织病理学检查检出率明显高于高危型 HPV 检出率,差异有统计学意义($\chi^2=34.676, P<0.001$)。LEEP 术后病理检查:200 例患者中宫颈炎 13 例,CIN I 44 例,CIN II 65 例,CIN III 78 例,CIN 检出率为 93.5% (187/200)。病理学检查结果:宫颈炎 11 例,CIN I 43 例,CIN II 67 例,CIN III 79 例,CIN 检出率为 94.5% (189/200)。组织病理学检查与 LEEP 术后病理检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.177, P=0.674$)。高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估的灵敏度为 96.84%,特异度为 76.19%,高于 HPV 分型或者 LEEP 术后的单独检测,其性能表现更优。**结论** 高危型 HPV 分型检测及 LEEP 术对宫颈疾病患者病变评估具有积极意义,二者联合实施可提高宫颈病变类型的诊断准确率。

[关键词] 人乳头瘤病毒;宫颈环形电切术;宫颈病变;宫颈癌

Application of high-risk human papillomavirus typing and LEEP in the diagnosis and treatment of cervical lesions

MAI Bingfang, FU Aizhen*, LI Renhe, LIU Fangfang, KE Hongfei, ZHONG Siting

(Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of high-risk human papillomavirus (HPV) typing detection and LEEP in the diagnosis and treatment of cervical lesions. **Methods** From January 2021 to December 2022, 200 patients with cervical lesions in the Department of Gynecology of the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University were selected as the study subjects. All patients were examined for histopathology, high-risk HPV typing and LEEP. The differences between histopathology, high-risk HPV typing and pathological results after LEEP were compared. **Results** HPV typing of high-risk type: 58 cases were negative and 142 cases were positive in 200 patients, the positive detection rate was 71.0% (142/200). Among them, 108 cases were high-risk HPV infection and 34 cases were mixed HPV infection. Pathological examination results: There were 13 cases of cervicitis, 44 cases of CIN I, 65 cases of CIN II, 78 cases of CIN III. The detection rate of CIN in HPV-positive cases was 95.1% (135/142), and the detection rate of CIN in HPV-negative cases was 89.66% (52/58). The detection rate of histopathological examination was significantly higher

基金项目:湛江市科技计划项目(2018B01180)

作者单位:广东医科大学附属第二医院妇科,广东,湛江 524000

*通信作者:符爱珍, E-mail:faizhen1@126.com

than that of high-risk HPV, and the difference was statistically significant ($\chi^2=34.676$, $P<0.001$). Pathological examination after LEEP: Of the 200 patients, there were 13 cases of cervicitis, 44 cases of CIN I, 65 cases of CIN II, and 78 cases of CIN III. The detection rate of CIN was 93.5% (187/200). Pathological examination results: 11 cases of cervicitis, 43 cases of CIN I, 67 cases of CIN II, 79 cases of CIN III. The detection rate of CIN was 94.5% (189/200). There was no statistically significant difference between histopathological examination and pathological detection rate after LEEP ($\chi^2=0.177$, $P=0.674$). The sensitivity and specificity of high-risk HPV typing combined with LEEP postoperative pathological examination for the evaluation of cervical lesions were 96.84% and 76.19%, which was higher than HPV typing or LEEP postoperative independent examination, and its performance was better. **Conclusion** The detection of high-risk HPV typing and LEEP are of positive significance in the evaluation of cervical lesions in patients with cervical diseases, and their combined implementation can improve the diagnostic accuracy of cervical lesions.

[KEY WORDS] HPV; Circular electrosection of cervix; Cervical lesions; Cervical carcinoma

宫颈癌是影响全球女性生殖道的最常见恶性肿瘤之一,且大多数宫颈癌病例发生在发展中国家。中国是世界上人口最多的国家,每年占全球宫颈癌新发病例的14%,且呈逐年升高趋势。宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌的前兆,根据异型增生的程度,CINs分为三类,即CIN I(轻度),CIN II(中度)和CIN III(重度),未经治疗的CIN会显著增加浸润性宫颈癌的风险^[1]。且有研究证实^[2-3],人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)长期持续感染是导致宫颈病变、宫颈癌的主要病原体,宫颈病变、宫颈癌中HPV亚型的分布与CIN、宫颈癌的病理类型、病变等级和分期密切相关。因此,准确、规范化的宫颈病变检测与治疗被认为是预防宫颈癌的有效方法。宫颈环形电切术(Loop electrosurgical excisional procedure, LEEP)作为一种微创手术,近年来在治疗CIN方面得到了广泛应用,其通常在局部麻醉下短时间内进行,门诊并发症较少,且LEEP术后切下的病理组织标本可进行病理学检查,有助于提高宫颈病变诊断的准确程度^[4-5]。基于此,本研究旨在探究高危型HPV分型检测及LEEP术联合在宫颈病变诊治中的应用价值,为临床宫颈病变类型的诊断提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2022年12月广东医科大学附属第二医院妇科的宫颈病变患者200例为研究对象。纳入标准:①符合《预防宫颈癌:WHO宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》^[6]中宫颈病变相关诊断标准,并经高危型HPV、组织病理学检

查确诊;②子宫颈完整,符合LEEP手术指征^[7];③患者均知情同意并签署书面文件;④非孕妇和非哺乳期妇女。排除标准:①急性生殖道炎症或宫颈管病变;②在LEEP后接受辅助治疗或其他治疗的患者;③过去一年接受过宫颈物理治疗和手术的患者;④复发性单纯疱疹伤病患者;⑤患有严重心脏、肝脏、肾脏、血液系统和自身免疫性疾病的患者。患者平均年龄(45.21±8.06)岁;平均体重指数为(24.37±3.54)kg/m²。本实验经广东医科大学附属第二医院伦理委员会论证通过。

1.2 方法

1.2.1 样本采集方法

在患者首次就诊后1周内取宫颈细胞样本进行检测,彻底清除患者阴道分泌物后,用取样刷插入宫颈管,于宫颈口部位逆时针方向旋转5~8圈,停留10 s后收集宫颈细胞样本,将采集器刷头掰断后置入装有保存液的标本瓶中,立即送至医院病理科。

1.2.2 组织病理学检查方法

借助阴道镜采集患者宫颈上皮组织,取完后立即送至医院病理科。按TBS系统分类方法进行宫颈病变诊断^[7]:包括意义不明的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)、鳞状上皮内低度病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)、不排除高度鳞状上皮内的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells: cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)和鳞状上皮内高度病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)。CIN I对应LSIL, CIN II~III对应HSIL。

1.2.3 高危型HPV分型检测方法

使用HPV分型检测试剂盒(凯普生物科技有

限公司)进行检测。该试剂盒可识别13种高风险类型(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59和68),严格按试剂盒说明书操作。一种以上类型的阳性结果则判定为混合型感染。

1.2.4 LEEP方法

患者取膀胱截石位,常规消毒后将绝缘窥器插入阴道以充分暴露子宫宫颈。之后应用Lugo碘涂片以观察并标记宫颈病变的边界,选定切除区域。选用合适型号的环型电极刀,在宫颈表面12点位置垂直切入,将电极刀旋转1周做锥形切除,对于病变范围较大者可在宫颈基底和周边进行补刀切除,切除创面采用电凝球止血。标记好标本的先后顺序,用4%中性福尔马林固定并嵌入石蜡中进行病理检查。FFPE块按照以下程序切片:4 μm切片用于组织病理学诊断。用70%的酒精清洁切片机,并用每个纸巾块更换刀片以避免污染。将组织载玻片储存在-20℃的冰箱中。

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,用t检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者高危型 HPV 分型检测与组织病理学检查结果分析

高危型 HPV 分型检测:200例患者中 HPV 阴性58例,阳性142例,阳性检出率为71.0%(142/200)。其中高危 HPV 感染108例,混合型 HPV 感染34例,前4种 HPV 亚型分别为16、18、58、52、33。病理学检查结果:宫颈炎13例,CIN I 44例,CIN II 65例,CIN III 78例,HPV 阳性病例中 CIN 检出率为95.1%(135/142),HPV 阴性病例中 CIN 检出率为89.66%(52/58)。组织病理学检查检出率明显高于高危型 HPV 检出率,差异有统计学意义($\chi^2=34.676, P < 0.001$)。见表1。

2.2 患者 LEEP 术后病理与组织病理学检查结果分析

LEEP 术后病理检查:200例患者中宫颈炎13例,CIN I 44例,CIN II 65例,CIN III 78例,CIN 检出率为93.5%(187/200)。病理学检查结果:宫颈炎11例,CIN I 43例,CIN II 67例,CIN III 79例,CIN 检出率为94.5%(189/200)。组织病理学

表1 患者高危型 HPV 分型检测与组织病理学检查结果分析 [n(%)]

Table 1 Analysis of the results of high-risk HPV typing and histopathological examination in patients [n(%)]

HPV 感染	n	病理学检查			
		宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III
无 HPV 感染	58	6(10.34)	21(36.21)	14(24.14)	17(29.31)
高危 HPV 感染	108	4(3.70)	15(13.89)	42(38.89)	47(43.52)
混合型 HPV 感染	34	3(8.82)	8(23.53)	9(26.47)	14(41.18)
χ^2 值				16.475	
P 值				0.011	

检查与 LEEP 术后病理检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.177, P=0.674$)。见表2。

表2 患者 LEEP 术后病理与组织病理学检查结果分析 [n(%)]

Table 2 Analysis of pathological and histopathological examination results of patients after LEEP operation [n(%)]

LEEP 术后病理结果	n	病理学检查			
		宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III
宫颈炎	11	6(54.55)	4(36.36)	1(9.09)	0
CIN I	43	4(9.30)	18(41.86)	14(0.36)	7(16.28)
CIN II	67	2(2.99)	17(25.37)	26(38.81)	22(32.84)
CIN III	79	1(1.27)	5(6.33)	24(30.38)	49(62.03)
χ^2 值				86.251	
P 值				<0.001	

2.4 高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估价值分析

高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估的灵敏度为96.84%,特异度为76.19%,高于 HPV 分型或者 LEEP 术后的单独检测,其性能表现更优。见表3、4与图1。

表3 高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估结果 [n(%)]

Table 3 Analysis of the evaluation value of high-risk HPV typing combined with LEEP postoperative pathological examination on cervical lesions [n(%)]

诊断方法	真阳例数	假阳例数	真阴例数	假阴例数
高危型 HPV 分型检测	101(50.50)	41(20.50)	46(23.00)	12(6.00)
LEEP 术后病理诊断	148(74.00)	15(7.50)	28(14.00)	9(4.50)
联合诊断	153(76.50)	10(5.00)	32(16.00)	5(2.50)
χ^2 值			45.368	
P 值			<0.001	

3 讨论

CIN 及宫颈癌近些年的发生率呈逐年上升趋势,在2018年全球报告的57万例宫颈癌新发患者中,超过31万例死亡^[8]。HPV 是一类小 DNA 病

表4 高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估价值分析

Table 4 Analysis of the evaluation value of high-risk HPV typing combined with LEEP postoperative pathological examination on cervical lesions

诊断方法	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
高危型 HPV 分型检测	0.894	0.529	0.735	0.665	0.793
LEEP 术后病理诊断	0.943	0.651	0.880	0.908	0.757
联合诊断	0.968	0.762	0.925	0.939	0.865

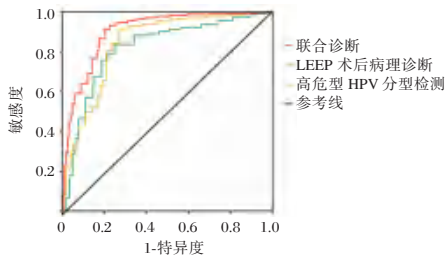


图1 高危型 HPV 分型联合 LEEP 术后病理检查对宫颈病变评估的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of high-risk HPV typing combined with LEEP postoperative pathological examination for evaluation of cervical lesions

毒,对粘膜表面或表皮鳞状上皮具有嗜性,在肛门生殖器区域和上呼吸道引起良性疣和恶性癌。迄今为止,已经确定了200多种类型的HPV。根据致癌潜力,HPV类型分为与恶性癌发展密切相关的高危HPV型和主要引起良性疣的低危HPV型。CIN是宫颈癌的一种浸润前形式,持续性HPV感染可能会显著增加CIN进展为宫颈癌的风险。既往文献报道^[9-10],高危HPV型与CIN、宫颈癌的发生发展高度相关,可通过破坏Th1/Th2平衡促进宫颈病变。因此,宫颈癌成为世界上唯一病因明确的妇科恶性肿瘤。通常CIN发展为宫颈癌需要数年甚至数十年的时间,因此,对CIN进行准确筛查诊断并防止其恶化是近年来妇科医生的努力方向。

高危型 HPV 分型检测是从分子生物学层面对宫颈病变进行筛查的手段,本研究通过分型检测发现,200例患者中 HPV 阴性 58 例,阳性 142 例,阳性检出率为 71.0%,前 4 种 HPV 感染亚型分别为 16、18、58、52、33。HPV 阳性病例中 CIN 检出率(95.1%) 高于 HPV 阴性病例中 CIN 检出率(89.66%)。Zhang 等^[11]的一项荟萃分析表明,HPV16、HPV52 和 HPV58 感染是中国 CIN 的前三种类型,检测到的亚型差异可能与研究开展地区

以及 CINI 和 CINII 的综合分析有关。本研究中组织病理学检查检出率高于高危型 HPV 检出率,提示临床工作中应多次检测并尽可能联合其他检测方法提高诊断准确性,并告知高危 HPV 感染人群应做好监测,定期筛查,及时接种 HPV 疫苗,有效预防 CIN 及宫颈癌。

LEEP 术是近年来治疗 CIN 的常用方法,LEEP 手术具有对微创、操作简单、出血量少、诊断与治疗相结合、保留患者生育器官完整性等优点^[12-13]。且 LEEP 术后切下的组织细胞形态无改变,切缘碳化度低,可以保留完整、连续的标本进行病理学检查,大大降低了宫颈癌前病变、宫颈癌漏诊的可能性^[14]。因此本研究结果中组织病理学检查与 LEEP 术后病理检出率比较,差异无统计学意义。但仅依靠 LEEP 术发生过度治疗的可能性非常大,相关学者经过研究表明,仅通过宫颈细胞学评估 LEEP 术的可行性发生过度诊断的几率非常高,可达到 46.6%。因此本研究将高危型 HPV 分型检测与 LEEP 术后病理检查联合评估宫颈病变,灵敏度为 96.84%,特异度为 76.19%,高于 HPV 分型或者 LEEP 术后的单独检测,说明高危型 HPV 分型检测及 LEEP 检查手段能够有效提高宫颈病变的筛查敏感度,从而提高筛查的正确率,降低漏诊率,这与王璇等^[15]、李鹏等^[16]的研究结果部分相符。

综上,高危型 HPV 分型检测及 LEEP 术对宫颈疾病患者病变评估具有积极意义,二者联合实施可提高宫颈病变类型的诊断准确率,可为临床医生评估宫颈疾病患者病变提供依据。然而,本研究仍然存在样本量较少、患者特征细节不足等局限性,后续需要进一步的大规模研究来证实本研究结果。

参考文献

[1] 严蓉蓉,袁江静,王玉东.2020年美国癌症协会普通风险人群的子宫颈癌筛查建议解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(12):1177-1183.
 [2] Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10830-10836.
 [3] 许艳茹,林景涛,周正维,等.CT、NG 与 HPV 感染的关系及与宫颈病变发生的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2215-2218.
 [4] 李春梅,林琳. LEEP 手术在子宫颈/阴道病变中的治疗价值新探[J].实用妇产科杂志,2021,37(12):898-900.

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对不同冠脉病变程度的心力衰竭患者心功能的评价

杜继冉 焦梅 齐永升*

【摘要】 **目的** 探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平对不同冠脉病变程度的心力衰竭患者心功能的评价价值。**方法** 选取阜南中医院 2020 年 3 月至 2022 年 3 月收治的 196 例心力衰竭患者作为研究对象,按照冠脉病变程度将患者分为轻度组(Gensini 评分<30分, $n=52$)、中度组($30 \leq$ Gensini 评分 ≤ 60 分, $n=95$)和重度组(Gensini 评分 >60 分 $n=49$),每组再以纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级分为良好组(Ⅱ级)和不良组(Ⅲ~Ⅳ级)。比较各组一般资料以及 Lp-PLA2 水平,采用 Spearman 相关性分析 Lp-PLA2 与不同冠脉病变程度心力衰竭患者的心功能的相关性。采用二分类 Logistic 回归分析不同冠脉病变严重程度心功能不良的独立影响因素,采用受试者工作曲线(ROC)分析不同冠脉病变程度心力衰竭患者 Lp-PLA2 与心功能的关系。**结果** 性别、家族史、吸烟史、NYHA 心功能分级Ⅲ~Ⅳ级比例和血清 Lp-PLA2 水平比为:轻度组<中度组<重度组,差异具有统计学意义($\chi^2=110.101$ 、 7.300 、 20.481 、 14.631 , $F=256.042$, $P<0.05$)。轻度组的良好组和不良组的 Lp-PLA2 水平比较,差异无统计学意义($t=1.850$, $P>0.05$)。中度组和重度组的不良组的 Lp-PLA2 水平均明显高于良好组,差异具有统计学意义($t=11.974$ 、 4.335 , $P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,中度和重度冠脉病变心力衰竭患者的 Lp-PLA2 水平与患者的心功能不良呈正相关($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示,Lp-PLA2 是中度和重度冠脉病变患者心功能不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线显示,Lp-PLA2 预测中度冠脉病变患者和重度冠脉病变患者的心功能不良的曲线下面积(AUC)为 0.977、0.871。**结论** Lp-PLA2 对中度和重度冠脉病变患者的心功能不良有一定的预测价值。

【关键词】 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2; 冠脉病变程度; 心力衰竭; 心功能

Evaluation of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 level on cardiac function in heart failure patients with different degrees of coronary artery disease

DU Jiran, JIAO Mei, QI Yongsheng*

(Department of Internal Medicine, Funan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Funan, Anhui, China, 236300)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the evaluation value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels on cardiac function in patients with heart failure with different degrees of coronary artery disease. **Methods** A total of 196 patients with heart failure admitted to Funan Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2020 to March 2022 were selected as the research objects. According to the degree of coronary artery lesions, the patients were divided into the mild group (Gensini score <30 , $n=52$) and the moderate group ($30 \leq$ Gensini score ≤ 60 , $n=95$) and the severe group (Gensini score >60 $n=49$). Each group was further divided into the good group (grade II) and the poor group (grade III~IV) according to the New York College of Cardiology (NYHA) cardiac function scale. General data and Lp-PLA2 levels of each group were compared, and Spearman correlation was used to analyze the correlation between Lp-PLA2 and cardiac function in patients with heart failure with different degrees of coronary artery lesions. Binary Logistic re-

基金项目:安徽省医学会急诊临床研究项目(ky2018009)

作者单位:阜南中医院内二科,安徽,阜南 236300

*通信作者:齐永升, E-mail: qiyongsheng010@163.com

gression was used to analyze the independent influencing factors of cardiac dysfunction with different severity of coronary artery disease, and the receiver operating curve (ROC) was used to analyze the relationship between Lp-PLA2 and cardiac function in patients with heart failure with different severity of coronary artery disease.

Results Gender, family history, smoking history, NYHA heart function grade III~IV ratio and serum Lp-PLA2 ratio were mild group <moderate group <severe group, the differences were statistically significant ($\chi^2=110.101, 7.300, 20.481, 14.631, F=256.042, P<0.05$). There was no significant difference in Lp-PLA2 levels between the good and the poor groups in the mild group ($t=1.850, P>0.05$). The levels of Lp-PLA2 in the moderate and severe groups were significantly higher than those in the good group, with statistical significance ($t=11.974, 4.335, P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that Lp-PLA2 levels were positively correlated with cardiac dysfunction in patients with moderate and severe coronary artery disease ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that Lp-PLA2 was an independent risk factor for cardiac dysfunction in patients with moderate and severe coronary artery disease ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under curve (AUC) of Lp-PLA2 in predicting cardiac dysfunction in patients with moderate and severe coronary artery disease were 0.977 and 0.871. **Conclusion** Lp-PLA2 has a certain value in predicting cardiac dysfunction in patients with moderate and severe coronary artery disease.

[KEY WORDS] Lp-PLA2; Degree of coronary artery disease; Heart failure; Cardiac function

冠心病作为循环系统常见的疾病,主要是由于冠状动脉粥样硬化斑块形成引起的,随着患者心肌长期缺血、梗死,导致其心肌纤维性重构,损伤心室充盈以及射血的功能,心排出量与机体组织代谢需求不匹配,最终引发心力衰竭^[1]。心力衰竭作为各种心脏病引起心室收缩舒张功能出现障碍的一种临床综合征,高发病率和病死率是其特点。该类患者病程较长,且随着病程的延长,机体的耐受力以及免疫力逐渐下降。目前临床上常用纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级评价心功能,但其缺乏特异性,具有一定的局限性^[2]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)又被称为血小板活化因子乙酰水解酶,主要是由成熟的淋巴细胞以及巨噬细胞合成以及分泌的。炎性介质能够调节Lp-PLA2的表达,因此Lp-PLA2具有促炎症和促动脉粥样硬化的作用,与患者的心功能密切相关^[3]。本研究旨在探究Lp-PLA2与心力衰竭患者冠脉病变严重程度的关系及其对心功能的预测价值,以期为临床工作提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取阜南中医院2020年3月至2022年3月收治的196例心力衰竭患者作为研究对象,其中男47例,女31例,平均年龄(71.56±10.79)岁。纳入标准:①符合心力衰竭的相关诊断标准^[4];②冠状动脉造影检查发现冠脉病变者;③NYHA心功能

分级为II~IV级^[5];④临床资料完整。排除标准:①冠脉扩张或痉挛、狭窄度超过50%;②肝肾功能不全;③合并精神类疾病;④合并血液性、代谢性疾病;⑤合并急性感染性疾病。将研究对象按照Gensini评分^[6]将患者按照冠脉病变程度分为轻度组(Gensini评分<30分, $n=52$)、中度组(30分≤Gensini评分≤60分, $n=95$)和重度组(Gensini评分>60分 $n=49$),每组再以纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级分为良好组(II级)和不良组(III~IV级)^[5]。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

入院后收集患者的基本资料如性别、年龄、体质指数、Gensini评分、NYHA心功能分级、既往史。

1.2.2 血清学指标

采集患者清晨空腹静脉血3 mL,以3 500 r/min的速度,半径8 cm离心10 min,采用酶动力学法检测血清Lp-PLA2水平,试剂盒由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供^[7]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二分类Logistic回归模型分析影响不同冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析血清Lp-PLA2对不同冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的诊断价值;以 $P<$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同冠脉病变程度的一般资料和Lp-PLA2水平比较

年龄、体质指数、病程、高血压病例数、糖尿病病例数、高血脂病例数在三组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);性别、家族史、吸烟史、NYHA心功能分级Ⅲ~Ⅳ级比例和血清Lp-PLA2水平比为:轻度组<中度组<重度组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同病变严重程度的各亚组的一般资料和Lp-PLA2水平比较

中度组和重度组中的良好组的血清Lp-PLA2水平均明显低于不良组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清Lp-PLA2与不同冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的相关性分析

Spearman相关性分析结果显示,中度和重度冠脉病变心力衰竭患者的血清Lp-PLA2与心功能不良的呈正相关($r=0.673、0.699,P<0.05$)。

2.4 影响不同冠脉病变程度心力衰竭患者心功能的二分类Logistic因素分析

将NYHA心功能分级设为因变量Y(Ⅱ级=0,Ⅲ~Ⅳ级=1),选取中度组和重度组Lp-PLA2作为自变

表2 不同病变严重程度的各亚组的Lp-PLA2水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 General data and comparison of Lp-PLA2 levels among subgroups with different lesion severity ($\bar{x}\pm s$)

组别	良好组(n=27)	不良组(n=25)	t值	P值
轻度组	5.33±0.56	5.62±0.57	1.850	0.070
中度组	6.24±0.59	7.91±0.65	11.974	<0.001
重度组	8.23±0.67	9.21±0.63	4.335	<0.001

量进行二分类Logistic回归分析。Logistic回归分析结果显示,Lp-PLA2是中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的独立危险因素。见表3。

表3 影响不同冠脉病变程度心力衰竭患者心功能的二分类Logistic因素分析

Table 3 Binary Logistic analysis of cardiac function in patients with heart failure with different degrees of coronary artery disease

指标	β值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
Lp-PLA2	1.777	0.307	33.530	5.913	3.240-10.790	<0.001
常数	-12.494	2.277	30.118	0.000		<0.001

2.5 血清Lp-PLA2水平对中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的预测价值

分别绘制血清Lp-PLA2水平对中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的ROC曲线,ROC曲线显示,血清Lp-PLA2水平预测中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的AUC为0.977、0.871,见表4、图1,2。

表1 不同冠脉病变程度的一般资料和Lp-PLA2水平比较[n(%),($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 General data of different degrees of coronary artery lesions and comparison of Lp-PLA2 levels [n(%),($\bar{x}\pm s$)]

		轻度组(n=52)	中度组(n=95)	重度组(n=49)	F/χ ² 值	P值
性别	男	23(44.23)	62(65.26)	36(73.47)	110.101	0.006
	女	29(55.77)	33(34.74)	13(26.53)		
年龄(岁)		56.37±16.07	58.39±14.71	60.09±15.11	0.762	0.468
体质指数(kg/m ²)		25.74±4.33	25.02±4.39	24.67±3.98	0.844	0.432
病程(年)		3.11±0.66	3.18±0.62	3.29±0.70	0.981	0.377
高血压	有	28(53.85)	52(54.74)	27(55.10)	0.018	0.991
	无	24(46.15)	43(45.26)	22(44.90)		
糖尿病	有	10(19.23)	30(31.58)	19(38.78)	4.771	0.092
	无	42(80.77)	65(68.42)	30(61.22)		
高血脂	有	31(59.62)	42(44.21)	29(59.18)	4.531	0.104
	无	21(40.38)	53(55.79)	20(40.82)		
家族史	有	6(11.54)	30(31.58)	12(24.49)	7.300	0.026
	无	46(88.46)	65(68.42)	37(75.51)		
吸烟	有	17(32.69)	52(54.74)	38(77.55)	20.481	<0.001
	无	35(67.31)	43(45.26)	11(22.45)		
NYHA心功能分级	Ⅱ级	27(51.92)	30(31.58)	8(16.33)	14.631	0.001
	Ⅲ~Ⅳ级	25(48.08)	65(68.42)	41(83.67)		
Lp-PLA2(μg/L)		5.47±0.54	7.38±0.69 ^a	9.01±1.12 ^{ab}	256.042	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P<0.05$;与中度组相比,^b $P<0.05$ 。

表4 血清Lp-PLA2水平对中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的预测价值

Table 4 Predictive value of serum Lp-PLA2 levels in patients with heart failure with moderate and severe coronary lesions

	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
中度	7.10	0.905	0.938	0.967	0.977	0.951-1.000	<0.05
重度	8.73	0.621	0.821	0.800	0.871	0.761-0.980	<0.05

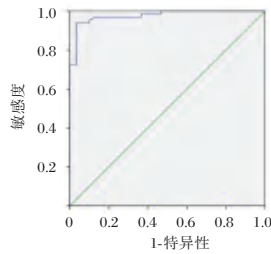


图1 血清Lp-PLA2水平预测中度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum Lp-PLA2 level predicting cardiac dysfunction in patients with heart failure with moderate coronary artery disease

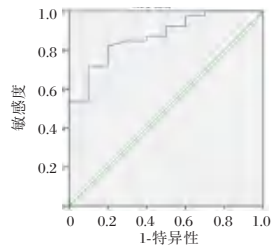


图2 血清Lp-PLA2水平预测重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of serum Lp-PLA2 level predicting cardiac dysfunction in patients with severe coronary artery disease

3 讨论

冠状动脉粥样硬化主要是脂质聚集形成粥样斑块形成的冠状动脉关闭增厚并且变硬导致的冠脉失去弹性且管腔缩小,进而导致冠心病的发生^[8]。冠脉病变发展至一定程度患者会发生心力衰竭,而心力衰竭作为各种心脏疾病的终末阶段,是心血管疾病相关患者的再入院率以及死亡率居高不下的主要原因之一^[9]。心力衰竭患者容易预后不良的主要原因是由于患者的心脏机械、电生理等功能以及血流动力学均处于异常的状态,极易发生不良心血管事件^[10]。因此不同冠脉病变严重程度心力衰竭患者的心功能仍是临床医师关注

的重点,及时准确的预测冠脉病变的心力衰竭患者的心功能能够帮助临床及时调整治疗方案并干预,有利于患者的预后。

Lp-PLA2作为一种血小板活化因子乙酰水解酶,能够使得细胞膜表面甘油磷脂二位酰基脂键和脂肪蛋白水解形成溶血磷脂酶和非酯化脂肪酸^[11]。本研究结果提示Lp-PLA2水平与冠脉病变程度呈正相关,与万清平^[12]的研究成果一致。由于冠状动脉粥样硬化的主要原因是炎症反应和血脂的异常变化,而Lp-PLA2是一种反应动脉粥样硬化的炎症反应标志物,与血液中的动脉粥样斑块的炎症程度呈正比^[13]。同时心血管系统疾病患者的血管功能的稳定性与患者机体炎症反应的状态密切相关,机体的炎症水平与血栓的形成密切相关,当机体处于较高的应激炎症水平时,机体中的血管内皮细胞相关的组织因子会被活化,激活纤溶系统以加强机体的凝血功能^[14]。因此冠脉病变程度越严重的患者的Lp-PLA2水平越高。Lp-PLA2是由血管内膜的巨噬细胞、T细胞以及肥大细胞分泌形成的,在心血管病变的患者中过度表达^[15]。本研究结果提示中度以及重度冠脉病变心力衰竭患者的血清Lp-PLA2水平与心功能密切相关。考虑原因如下:其一,Lp-PLA2能够水解血小板活化因子等致炎因子,具有促进炎症反应的作用。其二,Lp-PLA2能够水解氧化低密度脂蛋白,生成溶血卵磷脂、氧化游离脂肪酸等,刺激黏附因子以及细胞因子的生成,诱导并且活化炎症细胞进一步的加重炎症反应^[16]。而炎症反应的加重会降低血管系统的稳定性,导致凝血功能异常,损伤内皮细胞,使得交感神经兴奋导致机体内儿茶酚胺、内皮素等物质高表达,损伤心肌细胞,使得患者心衰时心脏功能收缩舒张功能异常,导致心功能不良^[17]。

此外,本研究采用ROC曲线分别对Lp-PLA2预测中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的价值进行评估,结果发现,血清Lp-PLA2水平预测中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的AUC为0.867、0.889。

综上所述,血清Lp-PLA2水平与心力衰竭患者冠状动脉病变严重程度以及中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者的心功能密切相关,且血清Lp-PLA2水平预测中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良的预测价值较高,可为临床预测中度和重度冠脉病变程度心力衰竭患者心功能不良提供参考依据。

参考文献

- [1] 陈莹,郑辉,何玉. 合并冠心病的老年射血分数保留心力衰竭患者营养状态与预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2023,26(3):335-342.
- [2] 赵金艳,崔少楠,曹月娟. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年高血压慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021,23(12):1268-1271.
- [3] 信彩凤,张强,杨丽红,等. 脂蛋白相关磷脂酶A2水平和动态动脉僵硬指数对原发性高血压患者左心功能的预测价值[J]. 中国全科医学, 2021,24(29):3684-3691.
- [4] 王华,梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018,46(10):760-789.
- [5] 丁梦影,种莹. 慢性心力衰竭不同心功能分级患者hs-cTnT与心肌纤维化指标变化[J]. 川北医学院学报, 2023,38(2):245-248.
- [6] 张柳明,房明瑞,刘颖颖,等. 血清hs-cTnT和Hcy及维生素B12在冠心病冠脉病变严重程度评估中的作用[J]. 医药论坛杂志, 2022,43(23):98-101.
- [7] 胡占斌,曹丹丹,李豪威. miR-126、Lp-PLA2和TNF- α 在急性脑梗死中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(7):1233-1236+1241.
- [8] Katta N, Loethen T, Lavie CJ, et al. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021,46(3):100655.
- [9] Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, et al. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020,25(1):53-65.
- [10] Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, et al. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020,20(1):512.
- [11] Lv SL, Zeng ZF, Gan WQ, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021,42(12):2016-2032.
- [12] 万清平. 血清KLF2、Lp-PLA2水平与冠心病病情程度及慢血流的关系分析[J]. 中国处方药, 2022,20(9):176-178.
- [13] Pantazi D, Tellis C, Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A (Lp-PLA) in atherosclerotic cardiovascular disease: An update[J]. *Biofactors*, 2022,48(6):1257-1270.
- [14] 夏玲,黄治霞,刘东,等. 慢性心力衰竭患者实验室指标与心功能水平相关性研究[J]. 华南预防医学, 2020,46(4):447-449.
- [15] 牛圣. 血清IL-33、KLF2、LP-PLA2对冠心病主要不良心血管事件的预测价值[J]. 内蒙古医学杂志, 2022,54(1):1-4.
- [16] 郭继强,丁兴龙,徐金格. Lp-PLA2、hs-CRP与急性脑梗死及动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(17):4149-4151.
- [17] 陈泽芳,尹建国,李国达,等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶A2与慢性心力衰竭病人左心功能的相关性研究[J]. 安徽医药, 2021,25(4):697-701.
- (上接第971页)
- [5] Abdulaziz AMA, You X, Liu L, et al. Management of high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin after LEEP conization: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021,100(20):e26030-26041.
- [6] 胡尚英,赵雪莲,张勇,等. 《预防宫颈癌:WHO宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J]. 中华医学杂志, 2021,101(34):2653-2657.
- [7] 李春梅,林琳. LEEP手术在子宫颈/阴道病变中的治疗价值新探[J]. 实用妇产科杂志, 2021,37(12):898-900.
- [8] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [9] 沈丽,薛平莉,朱燕娜. HPV感染及其基因型与宫颈病变患者病灶微环境Th1/Th2平衡及疾病进展的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(16):2510-2514.
- [10] Lu Y, Li P, Luo G, et al. Cancer attributable to human papillomavirus infection in China: Burden and trends[J]. *Cancer*, 2020,126(16):3719-3732.
- [11] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020,302(6):1329-1337.
- [12] 周建英. 阴道镜联合LEEP术治疗宫颈癌前病变的临床效果探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020,27(S1):121+123.
- [13] 魏宝丽,王海平. 宫颈LEEP锥切术在宫颈上皮内瘤变诊治中的临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018,19(3):261-262.
- [14] 毛卫波,曹淑艳,朱忆凌,等. 宫颈管内膜刮取术和LEEP术后病理检查诊断宫颈病变的准确性[J]. 中国妇幼保健, 2021,36(21):4943-4945.
- [15] 王璇,田俊杰. 液基薄层细胞学、高危型HPV、阴道镜下宫颈活检及LEEP术联合对宫颈上皮内瘤变诊治的应用效果观察[J]. 中外女性健康研究, 2019(21):52-53.
- [16] 李鹏,吕建召. 阴道镜、HPV检测联合LEEP术对宫颈高级别病变的临床诊疗价值研究[J]. 世界复合医学, 2020,6(6):48-50.

MPV、NLR、PTX-3联合检测在判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义

黎灵萍^{1*} 李浩² 赵庆珠³ 苏翠珍⁴

[摘要] 目的 探究平均血小板体积(MPV)、中性粒淋巴细胞比值(NLR)、穿透素3(PTX-3)联合检测在判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义。方法 分析2020年6月至2022年6月三亚市中医院收治的148例急性胰腺炎患者,根据入院时患者的病情严重程度将患者分为轻度组($n=67$)、中度组($n=61$)、重度组($n=20$)。采用Spearman分析抗MPV、NLR、PTX-3水平与急性胰腺炎患者病情严重程度的相关性;并对比不同预后的患者的MPV、NLR、PTX-3水平,通过绘制ROC曲线,分析MPV、NLR、PTX-3水平对急性胰腺炎患者的预测价值。结果 三组不同病情程度患者的MPV、NLR、PTX-3水平:轻度组<中度组<重度组,差异具有统计学意义($F=24.087, 17.647, 29.192; P<0.05$)。经Pearson相关分析显示,MPV、NLR、PTX-3水平与急性胰腺炎患者病情严重程度呈正相关关系($r=0.616, 0.538, 0.745, P$ 均 <0.05)。预后不良组患者的血清MPV、NLR、PTX-3水平明显高于预后良好组,差异具有统计学意义($t=3.364, 3.729, 4.841; P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清MPV、NLR、PTX-3水平预测急性胰腺炎患者预后的曲线下面积为0.845、0.861、0.887,联合预测的曲线下面积达到0.950,灵敏度为1.00,特异度为0.763,优于单一检测($P<0.05$)。结论 MPV、NLR、PTX-3水平与急性胰腺炎患者病情严重程度具有明显的相关性,且对三者均对患者的预后均具有一定的预测效能,联合预测价值更高,可为患者的病情程度及预后提供参考。

[关键词] 平均血小板体积;中性粒淋巴细胞比值;穿透素3;急性胰腺炎

Clinical significance of combined detection of MPV, NLR and PTX-3 in judging the condition and prognosis of patients with acute pancreatitis

LI Lingping^{1*}, LI Hao², ZHAO Qingzhu³, SU Cuizhen⁴

(1. Department of Laboratory Section, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya, Hainan, China, 572000; 2. Department of Laboratory Section, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, China, 570102; 3. Department of Laboratory Section, HaiKou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan, China, 570208; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan, China, 572000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical significance of combined detection of mean platelet volume (MPV), neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and penetrating factor 3 (PTX-3) in judging the condition and prognosis of patients with acute pancreatitis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 148 patients with acute pancreatitis admitted to Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2020 to June 2022, and the patients were divided into the mild group ($n=67$), the moderate group ($n=61$), and the severe group ($n=20$) according to the severity of their condition at the time of admission. Spearman was used to

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200040)

作者单位:1. 三亚市中医院检验科,海南,三亚 572000

2. 海南医学院第一附属医院检验科,海南,海口 570102

3. 中南大学湘雅医学院附属海口医院检验科,海南,海口 570208

4. 三亚市人民医院妇产科,海南,三亚 572000

*通信作者:黎灵萍, E-mail: liliping_66@126.com

analyze the correlation between anti-MPV, NLR and ptx-3 levels and the severity of acute pancreatitis. The levels of MPV, NLR and ptx-3 in patients with different prognosis were compared, and the predictive value of MPV, NLR and ptx-3 levels on acute pancreatitis was analyzed by plotting ROC curves. **Results** The levels of MPV, NLR and PTX-3 in three groups of patients with different degrees of illness: mild group <moderate group <severe group, with statistical significance ($F=24.087, 17.647, 29.192; P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of MPV, NLR and PTX-3 were positively correlated with the severity of acute pancreatitis ($r=0.616, 0.538$ and $0.745, P<0.05$). The levels of serum MPV, NLR and PTX-3 in patients with poor prognosis were significantly higher than those in patients with good prognosis ($t=3.364, 3.729$ and $4.841; P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve of serum MPV, NLR and PTX-3 levels for predicting the prognosis of patients with acute pancreatitis were 0.845, 0.861 and 0.887, and the area under the curve of joint prediction reached 0.951. **Conclusion** The levels of MPV, NLR, and PTX-3 are significantly correlated with the severity of patients with acute pancreatitis, and all three have certain predictive effects on the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Mean platelet volume; Neutrophil lymphocyte ratio; Penetrin 3; Acute pancreatitis

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种病因复杂的急腹症,其具有起病急、临床表现复杂、病程进展快、病情危重、病死率高等特点^[1]。因此,诊治过程中对病情严重程度及预后进行判断评估尤为重要。急性生理学与慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation score, APACHE II)、Ranson 评分等评分系统涉及指标较多,所需时间较长,不利于疾病早期诊断及治疗^[2]。目前在临床上用于对 AP 病情严重程度及预后的评估,尚未有统一的评估标准。AP 发病本质为身体组织的炎性反应,近年的诸多报道表示^[3],中性粒细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)等炎性因子与 AP 的病情急预后具有一定的关联。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)现作为血小板功能和活化的指标已在各种促炎临床状态中受到关注,国内亦有 MPV 对急性胰腺炎病情评估的报道^[4]。同时,穿透素 3(pentraxin-3, PTX-3)是一种急性期蛋白,其具有病原体识别、补体激活等多种功能,与机体异物清除和抗感染免疫相关。且近年研究发现^[5],其在机体发生炎症或感染等状态下有出现异常表达。本研究则探究 MPV、NLR、PTX-3 联合检测在判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析 2020 年 6 月至 2022 年 6 月三亚市中医院收治的 148 例急性胰腺炎患者的临床资料,纳入标准:①符合《中国急性胰腺炎诊治指南》^[6]中的急性

胰腺炎诊断标准的患者;②年龄大于等于 18 的患者;③首次发病的患者;④无研究所需相关资料缺失的患者。排除标准:①慢性胰腺炎急性发作患者。②伴有全身血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤等的患者。③由于病毒或细菌性感染导致急性胰腺炎的患者。根据《中国急性胰腺炎诊治指南》^[6]中患者病情程度的分类将患者分为轻度组(出现急性胰腺炎相关临床表现和生化指标变化;不伴有器官功能衰竭及局部或全身并发症,可在 1~2 周内恢复)、中度组(出现急性胰腺炎相关临床表现和生化指标变化;伴有一过性的器官衰竭,48 h 内可以恢复;或伴有局部或全身并发症)及重度组[出现急性胰腺炎相关临床表现和生化指标变化;伴有持续(>48 h)的器官功能衰竭]。其中,轻度组患者 67 例,男 30 例,女 37 例,平均年龄(49.79±10.43)岁;中度组患者 61 例,男 32 例,女 29 例,平均年龄(51.19±12.56)岁;重度组患者 20 例,男 9 例,女 11 例,平均年龄(50.88±11.24)岁。

收集患者的随访资料,根据患者 28 d 是否死亡,分为预后良好组与和预后不良组。预后良好组患者 139 例,男 68 例,女 71 例,平均年龄(50.45±11.85)岁;预后不良组患者 9 例,男 3 例,女 6 例,平均年龄(51.44±10.69)岁。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。所有家属均已签署同意书。本研究已经医院伦理委员会批准同意。

1.2 化验指标

采集入院次日患者空腹状态下的外周静脉血 5 mL,以离心半径为 15 cm,3 000 r/min,离心 10 min,取上清液,采用全自动血液分析仪(日本希斯美康)

测定 MPV、中性粒细胞数、淋巴细胞数,并计算 NLR;并使用全自动电化学发光分析仪(德国 Cobasd)采用酶联免疫吸附法检测血清 PTX-3。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验和 F 检验。采用 Pearson 相关分析血清 MPV、NLR、PTX-3 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度的相关性,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 MPV、NLR、PTX-3 对 HBV 急性胰腺炎患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度的急性胰腺炎患者血清 MPV、NLR、PTX-3 水平比较

三组不同病情程度患者的 MPV、NLR、PTX-3 水平:轻度组 < 中度组 < 重度组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病情严重程度的急性胰腺炎患者血清 MPV、NLR、PTX-3 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum levels of MPV, NLR and ptx-3 in patients with acute pancreatitis of different severity $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	MPV(fL)	NLR	PTX-3(ng/L)
轻度组	67	10.33±2.27	6.42±1.77	8.80±2.56
中度组	61	12.14±2.61 ^a	7.52±2.25 ^a	11.33±3.25 ^a
重度组	20	14.32±1.99 ^{ab}	9.42±2.01 ^{ab}	13.89±2.17 ^{ab}
<i>F</i> 值		24.087	17.858	29.192
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 血清 MPV、NLR、PTX-3 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度的相关性

经 Pearson 相关分析显示,MPV、NLR、PTX-3 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度呈正相关关系($r=0.616、0.538、0.745, P$ 均 < 0.05)。

2.3 不同预后的急性胰腺炎患者血清 MPV、NLR、PTX-3 水平比较

预后不良组患者的血清 MPV、NLR、PTX-3 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 MPV、NLR、PTX-3 水平对急性胰腺炎患者预后的预测价值

以 MPV、NLR、PTX-3 为检验变量,以患者预后情况为状态变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,血清

表 2 不同预后的急性胰腺炎患者血清 MPV、NLR、PTX-3 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum levels of MPV, NLR and ptx-3 in patients with acute pancreatitis with different prognosis $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	MPV(fL)	NLR	PTX-3(ng/L)
预后良好组	139	11.45±2.46	7.13±1.95	10.07±2.26
预后不良组	9	14.24±1.30	9.59±1.24	13.76±1.24
<i>t</i> 值		3.364	3.729	4.841
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

MPV、NLR、PTX-3 水平三者联合对急性胰腺炎患者预后具有较高的预测效能($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 MPV、NLR、PTX-3 水平对急性胰腺炎患者预后的预测价值

Table 3 Predictive value of serum MPV, NLR, PTX-3 levels in patients with acute pancreatitis

组别	AUC	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
MPV	0.845	0.747~0.943	0.875	0.770	<0.001
NLR	0.861	0.758~0.964	1.00	0.597	<0.001
PTX-3	0.887	0.813~0.961	1.00	0.791	<0.001
联合预测	0.950	0.890~1.000	1.00	0.763	<0.001

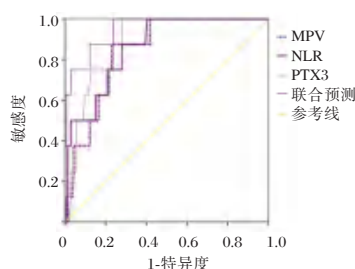


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

急性胰腺炎是一种严重的胰腺炎症,近年来 AP 的发病率正在逐年增加^[7]。且 AP 的临床表现差异较大,轻度 AP 患者不伴有器官功能衰竭及并发症,中度 AP 患者则有短暂性器官衰竭,及并发症,而重度 AP 以持续性多器官衰竭为特征,且重度 AP 患者发生感染性坏死的风险增加^[8]。急性胰腺炎的总死亡率为 5%~10%,重度 AP 患者的死亡率可达 36%~50%^[9]。对 AP 患者的病情程度进行识别,可为临床对采取合适的治疗措施提供依据。

本研究结果显示 MPV、NLR、PTX-3 水平与急性胰腺炎患者病情严重程度呈正相关关系,可见血清 MPV、NLR、PTX-3 水平可随着患者病情的加重而升高。NLR 是临床常见的炎症因子,其是反

映中性粒细胞数和低淋巴细胞数共同作用的指标。急性胰腺炎发生后患者机体会出现严重的炎症反应,机体会分泌大量的炎症因子,因此随着患者病情的加重,机体炎症反应越发加剧,NLR水平越高^[10]。陈梦婷等^[11]也在研究中表示,NLR及CRP等因子在急性胰腺炎患者的病情进展及评估中,有着重要作用。PTX-3是一种非特异性炎症因子,PTX-3是长穿透素家族的一员,穿透素家族是免疫应答和炎症急性期反应的模式识别蛋白,在机体的免疫系统中扮演着重要的角色,其在机体出现感染及炎症状态后,会迅速升高。急性胰腺炎患者临床常伴有血栓形成和出血性疾病,早有研究^[12]表明MPV的增加与血栓形成的风险之间存在相关性,且由于急性胰腺炎患者出现微循环障碍,导致身体内出现血小板聚集、破坏的现象,血小板含量降低,骨髓中的巨核细胞出现增生,导致了患者外周血中的MPV水平升高^[13]。平均血小板体积(MPV)是全血细胞计数分析中测量平均血小板大小的参数,也是临床评估血小板活性的指标,在急性胰腺炎发生后,血小板可通过调节血小板活化因子、血小板微粒等因素放大炎症反应^[14-15],导致机体的组织及器官损伤,因此MPV水平越高,患者的病情越重。同时,本研究对比不同预后患者的血清MPV、NLR、PTX-3水平,显示预后不良组患者的血清MPV、NLR、PTX-3水平明显高于预后良好组。由于目前临床尚未有对急性胰腺炎病情严重程度急预后的快速评估的指标,因此在目前的临床研究中,一直在试图确定有效的生化标志物,以准确预测急性胰腺炎的严重程度及预后。本研究通过绘制ROC曲线,得到三者联合对急性胰腺炎患者预后具有较高的预测效能。MPV、NLR均为血常规检测项目,血常规检测是一种非常简便且便宜监测,几乎可以在所有医疗机构中进行,PTX-3检测也较为便捷^[16-17]。因此,采用血清MPV、NLR、PTX-3水平对患者的预后的评估具有较高的应用价值。但本研究样本量较小,且为单中心研究,具有一定的局限性,最佳截断值及预测指标还有赖于多中心、大样本的前瞻性研究进一步探索。

综上所述,MPV、NLR、PTX-3水平与急性胰腺炎患者病情严重程度具有明显的相关性,MPV、NLR、PTX-3水平对急性胰腺炎患者的预后均具有一定的预测效能,联合预测患者的预后价值更高,可为患者的病情程度及预后提供参考。

参考文献

- [1] 刘丽娜,郭瑞芳,梁永纲,等. MLCK、E-cadherin、 β -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.
- [2] 樊洁,李冬. 血清LXA4、Card9、PTX-3水平在重症急性胰腺炎患者中的变化及对并发MODS预测价值[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(9): 1184-1187+1237.
- [3] 宁莹,沙粒. RTR、NLR和BISAP评分判断急性胰腺炎患者病情和预后的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(17): 2528-2532.
- [4] 邓中波,叶淳娟,徐玉龙. 血清血小板平均体积CRP纤维蛋白原与急性胰腺炎患者病情程度和预后转归的关系分析[J]. 河北医学, 2022, 28(4): 670-675.
- [5] 白翎,王宏宇,许卫利,等. PTX-3、SIL-2R血清水平变化与重症急性胰腺炎患者APACHE II评分的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(4): 639-641.
- [6] 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年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2706-2711.
- [7] 李备,林俊,翟惠敏. 1068例急性胰腺炎患者病例特征及并发症发生影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(4): 503-505.
- [8] 姚敦卫,余贤恩,覃敏珍,等. 血清甘油三酯、胆固醇对急性胰腺炎病情进展的评价作用[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(15): 2533-2535.
- [9] 吴雪芬,周建仪,曾奕云,等. 黄龙汤对重症急性胰腺炎患者急性胃肠损伤的疗效研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 263-266.
- [10] 陈梦婷,余清萍,李雨,等. 血清PCT、NLR及CRP水平与急性胰腺炎严重程度的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(12): 1849-1853.
- [11] Bao Y, Ge W. Correlation between serum levels of PTX-3, SIL-2R, inflammatory markers, and APACHE II scores in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(43): e31252.
- [12] Lei JJ, Zhou L, Liu Q, et al. Can mean platelet volume play a role in evaluating the severity of acute pancreatitis [J]? *World J Gastroenterol*, 2017, 7, 23(13): 2404-2413.
- [13] 王林,周锋,闫昌盛,等. 平均血小板体积、红细胞分布宽度与急性胰腺炎相关性的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1579-1583.
- [14] 王东奇. PCT、DD和MPV检测在重度急性胰腺炎早期诊断和疗效监测中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(22): 108-110.
- [15] 徐霞,黄象维,赖媚媚. 降钙素原、C-反应蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值在评估急性胰腺炎严重程度和预后中的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(24): 3032-3035+3042.
- [16] 黄剑,幸春节. 急性胰腺炎患者血浆穿透素水平表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1180-1182.
- [17] 刘妮,史光华,崔雯,等. RDW、MPV、AMY及LPS在急性胰腺炎诊断及病情判断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(4): 489-492.

· 论 著 ·

血清 IL-32 γ 、SOST 及 H₂S 与老年慢性心力衰竭患者骨质疏松的关系

钟义^{1*} 王军² 黄小零¹

[摘要] 目的 探讨血清白细胞介素(IL)-32 γ 、骨硬化蛋白(SOST)及血清硫化氢(H₂S)与老年慢性心力衰竭(CHF)患者骨质疏松(OP)的关系。方法 选取2019年1月至2022年12月收治的老年CHF患者122例,根据OP情况分为OP组($n=66$)和非OP组($n=56$)。比较两组一般资料和血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平,采用logistic回归模型分析老年CHF患者合并OP的影响因素。绘制受试者操作特征(ROC)曲线分析血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平对老年CHF患者合并OP的预测效能。结果 OP组血清IL-32 γ 和H₂S水平均低于非OP组($t=5.446, 4.254$, 均 $P<0.05$),而其女性占比、年龄、吸烟史占比、慢性心力衰竭病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇及血清SOST水平则高于非OP组($\chi^2/t=5.611, 6.169, 5.855, 5.283, 4.576, 5.805, 5.380$, 均 $P<0.05$)。logistic回归分析结果显示,血清IL-32 γ 和H₂S水平是老年CHF患者合并OP的独立保护因素,而年龄、吸烟史、慢性心力衰竭病程及血清SOST水平则是老年CHF患者合并OP的独立危险因素(均 $P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清IL-32 γ 、SOST联合H₂S水平对老年CHF患者合并OP预测价值较高,曲线下面积为0.849(95%CI:0.776~0.921)。结论 血清IL-32 γ 、SOST及H₂S均与老年CHF患者骨质疏松密切相关,三者联合检测可作为老年CHF患者合并OP早期预测指标。

[关键词] 白细胞介素-32 γ 、骨硬化蛋白、硫化氢;慢性心力衰竭;骨质疏松

Relationship between serum IL-32 γ , SOST and H₂S level and osteoporosis in elderly patients with chronic heart failure

ZHONG Yi^{1*}, WANG Jun², HUANG Xiaoling¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Lingao County People's Hospital, Lingao, Hainan, China, 571800; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570102)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum interleukin (IL) - 32 γ , sclerostin (SOST) and hydrogen sulfide (H₂S) level and osteoporosis in elderly patients with chronic heart failure. **Methods** 122 elderly patients with CHF admitted from January 2019 to December 2022 were divided into the OP group ($n=66$) and the non-OP group ($n=56$) according to OP status. The general data and serum IL-32 γ , SOST and H₂S levels between the two groups were compared. The influencing factors of OP in elderly CHF patients were analyzed by logistic regression model. The ROC curve was drawn to analyze value of serum IL-32 γ , SOST and H₂S levels predicting the OP in elderly CHF patients. **Results** Serum IL-32 γ and H₂S levels in the OP group were lower than those in the non-OP group ($t=5.446, 4.254, P<0.05$), while the proportion of women, age, smoking history rate, chronic heart failure course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, total cholesterol and serum SOST level in the OP group were higher than those in the non-OP group ($\chi^2/t=5.611, 6.169, 5.855, 5.283, 4.576, 5.805, 5.380, P<0.05$). The results of logistic regression analysis showed that se-

基金项目:海南省重点研发计划任务(ZDYF2019179)

作者单位:1. 临高县人民医院心血管内科,海南,临高571800

2. 海南医学院第一附属医院心血管内科,海南,海口570102

*通信作者:钟义, E-mail: a18976832415@163.com

rum IL-32 γ and H₂S level were independent protective factors of OP in elderly CHF patients, while age, smoking history, chronic heart failure course and serum SOST level were independent risk factors of OP in elderly CHF patients ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that serum IL-32 γ , SOST combined with H₂S levels had a higher predictive value for OP in elderly CHF patients, and the area under the curve was 0.849 (95% CI: 0.776~0.921). **Conclusion** Serum IL-32 γ , SOST and H₂S levels are closely related to osteoporosis in elderly CHF patients, and the combined detection of the above three factors may be used as early predictor of OP in elderly CHF patients.

[KEY WORDS] Interleukin-32 γ ; Sclerostin; Hydrogen sulfide; Chronic heart failure; Osteoporosis

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)为各种心血管疾病进展形成,在老年心血管疾病患者中常见,老年CHF的临床治疗效果不佳,患者住院率和死亡率均较高,预后情况较差^[1]。骨质疏松(Osteoporosis, OP)为老年人群多见慢性代谢性疾病,可导致脆性骨折而导致老年人残疾失能的发生,且近年来研究表明,其与CHF密切关联,CHF可增加OP发生风险,而OP并发症可加剧CHF病情恶化^[2]。对老年慢性心力衰竭患者骨质疏松的防治对其改善其病情及预后均具有重要意义。白细胞介素(IL, Interleukin)-32 γ 、骨硬化蛋白(Sclerostin, SOST)及血清硫化氢(Hydrogen sulfide, H₂S)均被证实与骨代谢及骨质疏松密切相关^[3-5]。因此,三者可能与老年慢性心力衰竭患者骨质疏松密切相关,但目前相关研究甚少。本研究检测老年慢性心力衰竭患者的血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平,分析其与骨质疏松的关系及对骨质疏松的早期评估效能,旨在为老年慢性心力衰竭患者骨质疏松的防治提供实验室参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年12月收治的老年CHF患者125例。纳入标准:①符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中慢性心力衰竭诊断标准^[6],病程 ≥ 6 个月;②纽约心功能分级^[7]为II~IV级;③年龄 ≥ 60 岁;④对研究知情同意,自愿入组。排除标准:①合并急性冠脉综合征或3个月内经冠状动脉介入手术治疗患者;②合并慢性肾病或风湿性疾病患者;③合并佝偻病、成骨不全、骨骼畸形或运动障碍性疾病患者;④合并甲状腺疾病、糖尿病等内分泌疾病者;⑤合并血液系统疾病或恶性肿瘤患者;⑥1年内有激素、抗肿瘤药物、钙剂使用史的患者;⑦合并其他可能影响骨代谢疾病患者。患

者均符合纳入标准,1例患者因合并1型糖尿病排除,1例患者因合并急性冠脉综合征排除,1例患者因3个月内经冠状动脉介入手术治疗排除,最终纳入老年CHF患者122例。本实验经过医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

①患者均采用美国HOLOGIC Discovery(发现者)双能X线骨密度仪进行腰椎和股骨近端最低T值测定,确定OP(最低T值 < -2.5)^[8]合并情况。根据OP合并情况,将入组的老年CHF患者122例分为OP组($n=66$)和非OP组($n=56$)。②收集两组患者的一般资料,包括性别、年龄、身体质量指数、吸烟、饮酒、慢性心力衰竭病程等。③两组患者入组次日采用三诺安稳血糖仪进行空腹血糖水平的检测。同期取两组患者空腹静脉血5 mL,将获取的血液标本以5 000 r/min、3 cm半径离心10 min后,分离血清血浆及冷藏待测处理,批量检测血脂水平和血清糖化血红蛋白、IL-32 γ 、SOST及H₂S水平。采用博科BK-400全自动生化分析仪检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)等血脂指标水平;采用化学发光法(采用德国罗氏pas6000型全自动电化学发光系统)检测血清糖化血红蛋白水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA,采用瑞士Tecan Infinite[®] 200 Pro多功能酶标仪)检测血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平,由同一检验人员按照相关酶联免疫试剂盒(购自北京晶美公司)说明书进行操作,经酶标仪在波长450 nm处读取吸光度值,根据标准曲线计算血清样本中IL-32 γ 、SOST及H₂S水平。

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,行卡方检验。计量资料均符合正态分布并以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。采用logistic回归模型分析老年CHF患者合并OP的影响因

素。采用ROC曲线分析血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平对老年CHF患者合并OP的预测效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OP组和非OP组临床资料比较

OP组和非OP组的饮酒率、身体质量指数及血浆LDL-c、HDL-c、TG水平比较差异均无统计学意义(P>0.05)。OP组血清IL-32 γ 和H₂S水平均显著低于非OP组,差异有统计学意义(均P<0.001),而其女性占比、年龄、吸烟史占比、慢性心力衰竭病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇及血清SOST水平则显著高于非OP组,差异有统计学意义(均P<0.05)。见表1。

表1 OP组和非OP组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]
Table 1 Comparison of clinical data between OP group and non-OP group [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

临床资料	OP组 (n=66)	非OP组 (n=56)	χ^2/t 值	P值
女性	37(56.07)	19(33.93)	5.976	0.015
吸烟	28(42.42)	11(19.64)	7.230	0.007
饮酒	14(21.21)	10(17.86)	0.216	0.642
年龄(岁)	71.34 \pm 6.88	68.87 \pm 4.79	2.261	0.026
身体质量指数(kg/m ²)	22.06 \pm 3.25	21.87 \pm 4.72	0.262	0.794
病程(月)	25.73 \pm 6.61	19.32 \pm 5.57	5.732	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	6.83 \pm 1.57	5.52 \pm 1.16	5.161	<0.001
糖化血红蛋白(%)	7.32 \pm 1.87	6.53 \pm 2.05	2.225	0.028
LDL-c(mmol/L)	2.25 \pm 0.47	2.31 \pm 0.62	0.607	0.545
HDL-c(mmol/L)	1.08 \pm 0.23	1.03 \pm 0.28	1.083	0.281
TG(mmol/L)	1.32 \pm 0.22	1.29 \pm 0.15	0.864	0.389
TC(mmol/L)	3.96 \pm 0.66	3.37 \pm 0.45	5.664	<0.001
IL-32 γ (ng/mL)	68.62 \pm 12.52	84.37 \pm 19.49	5.387	<0.001
SOST(pg/mL)	198.74 \pm 42.65	162.38 \pm 31.82	5.257	<0.001
H ₂ S(pg/mL)	34.87 \pm 8.98	42.16 \pm 10.25	4.187	<0.001

2.2 老年CHF患者合并OP的影响因素分析

对表1差异有统计学意义指标进行赋值,并纳入进一步logistic回归分析中,结果显示,血清IL-32 γ

和H₂S水平是老年CHF患者合并OP的独立保护因素,而年龄、吸烟史、慢性心力衰竭病程及血清SOST水平则是老年CHF患者合并OP的独立危险因素(均P<0.05)。见表2。

2.3 血清IL-32 γ 、SOST、H₂S水平的老年CHF患者合并OP预测效能分析

ROC曲线分析结果显示,血清IL-32 γ 、SOST联合H₂S水平对老年CHF患者合并OP预测价值较高,曲线下面积为0.851(95%CI:0.781~0.921)。见表3、图1。

表3 血清IL-32 γ 、SOST、H₂S水平的老年CHF患者合并OP预测效能分析

Table 3 Analysis of predictive efficacy of serum IL-32 γ 、SOST and H₂S levels for OP in elderly CHF

因子	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	P值
SOST	0.755(0.669~0.842)	0.697	0.786	<0.001
IL-32 γ	0.777(0.692~0.861)	0.667	0.804	<0.001
H ₂ S	0.703(0.609~0.796)	0.667	0.732	<0.001
SOST+IL-32 γ +H ₂ S	0.849(0.776~0.921)	0.909	0.714	<0.001

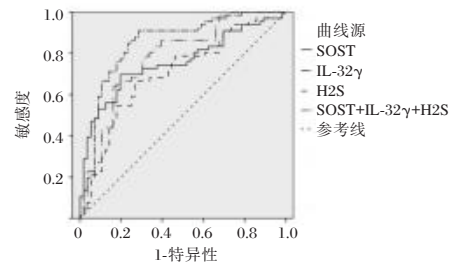


图1 血清IL-32 γ 、SOST、H₂S水平预测老年CHF患者合并OP的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum IL-32 γ 、SOST and H₂S levels predicting OP in elderly CHF patients

3 讨论

CHF是由多种原因引发的心脏结构、功能上的改变,可导致患者的心室充盈及射血功能的降

表2 老年CHF患者合并OP的影响因素分析

Table 2 Analysis of influencing factors of OP in elderly CHF patients

自变量	赋值	β 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
性别	男=0,女=1	0.322	0.259	1.546	1.380	0.831~2.292	0.107
吸烟	否=0,是=1	1.541	0.439	12.322	4.669	1.975~11.039	<0.001
年龄(岁)	<71.34=0,≥71.34=1	0.916	0.423	4.689	2.499	1.091~5.726	0.015
病程(月)	<25.73=0,≥25.73=1	1.242	0.388	10.247	3.463	1.619~7.407	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	<6.83=0,≥6.83=1	0.405	0.302	1.798	1.499	0.830~2.710	0.090
糖化血红蛋白(%)	<7.32=0,≥7.32=1	0.349	0.256	1.859	1.418	0.858~2.341	0.087
TC(mmol/L)	<3.96=0,≥3.96=1	0.508	0.336	2.286	1.662	0.860~3.211	0.066
IL-32 γ (ng/mL)	<68.62=1,≥68.62=0	-1.382	0.433	10.187	0.251	0.107~0.587	<0.001
SOST(pg/mL)	<198.74=0,≥198.74=1	1.649	0.429	14.775	5.202	2.244~12.059	<0.001
H ₂ S(pg/mL)	<34.87=1,≥34.87=0	-1.526	0.462	10.910	0.217	0.088~0.538	<0.001

低,患者主要表现为体液潴留、呼吸困难、乏力等^[9]。近年来慢性代谢性疾病和心血管疾病的发生不断增加,CHF的发生也呈现逐年攀升趋势,已成为全球心血管疾病死亡的主要原因,是有点解决的重要公共健康问题。骨质疏松也是目前临床常见问题,在中老年人群中发病率较高^[10]。既往研究认为,CHF与骨质疏松是相互独立的两种疾病,而近年来的诸多相关研究进行CHF与骨质疏松进行分析,发现两者具有较多的共同危险因素,且相互之间可相互影响^[11]。骨密度的降低是冠心病发生的独立危险因素且可增加动脉粥样硬化、冠心病心绞痛及患者死亡情况的发生,患者更同一出现左室舒张功能不全和左心室重塑情况,最终引发CHF的发生^[12]。而CHF的发生亦可增加OP发生风险,CHF人群患者交感神经-儿茶酚胺系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能亢进,较之非CHF人群具有更高的OP发生率,且其更易发生骨折,尤其是股骨颈、粗隆间骨折的风险增加了6倍^[13]。而OP的发生可增加心血管疾病晚期死亡率^[14]。而本研究中,受到年龄、吸烟史、慢性心力衰竭病程等独立危险因素的影响,超过一半的老年CHF患者发生了OP,可能增加其病情恶化甚至死亡等不良预后风险,因此,早期评估老年CHF患者OP发生风险,并指导其OP有效防治,可能有益于患者病情和预后情况的改善。

CHF患者骨质疏松的发生机制复杂,涉及多个病理生理过程及相关因子,其中SOST在成年人骨细胞中特异性表达,是调控成骨细胞功能的重要基因,可提升破骨细胞活力,促进骨盐代谢以及骨转化情况,具有骨形成负向调节作用,其高水平提示机体骨代谢异常状况,且其在骨质疏松患者中的水平较之无骨质疏松患者有明显的升高,其应用可辅助判断骨质疏松的发生^[15]。本研究的老年CHF患者中,合并OP患者的血清SOST水平显著高于非OP患者,血清SOST水平是老年CHF患者发生OP的独立危险因素,且其具有一定的老年CHF患者OP发生风险预测价值,可作为老年CHF患者发生OP风险的早期评估参考指标。

IL-32 γ 为IL-32亚型中最具活性的一种,IL-32 γ 在骨组织中的局部升高与炎症性骨病相关,且其在严重骨质疏松患者中的水平有明显的降低,是骨质疏松相关骨折的独立危险因素^[16]。本研究中,合并OP的老年CHF患者具有更低水平的血清IL-32 γ ,且血清IL-32 γ 是老年CHF患者发生

OP的独立保护因素之一,且具有一定的老年CHF患者OP发生风险早期评估效能,可用于老年CHF患者OP的早期评估干预指导。

H₂S是继一氧化碳和一氧化氮存在于体内的第3种内源性气体分子,在心血管系统、及神经肌肉系统中均广泛分布并参与其生理和疾病病理过程。H₂S在骨代谢及骨质疏松中发挥着重要作用,是骨骼系统的保护因子,可通过参与细胞内骨代谢和抑制氧化应激而发挥成骨细胞保护功能,而外源性H₂S的应用可对骨系统发挥正面作用,通过抑制离体骨细胞的氧化应激保护成骨细胞和预防骨质疏松的发生^[17]。且本研究中通过ROC曲线分析发现,血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平联合应用在老年CHF患者OP发生中的早期评估效能最佳,在提高敏感度的同时,其特异度无明显的降低,血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平可用于老年CHF患者OP发生风险早期评估和干预指导,为老年CHF患者OP的防治及减轻其不良影响提供实验室参考依据,且降低SOST水平及提高IL-32 γ 及H₂S水平药物的研发应用亦可能为老年CHF患者OP的防治提供有效方案。

综上所述,老年CHF患者血清IL-32 γ 及H₂S水平的降低及其血清SOST水平的升高可能提示其OP发生风险,血清IL-32 γ 、SOST及H₂S水平联合检测的老年CHF患者合并OP早期预测效能良好,可作为指导老年CHF患者合并OP早期评估干预的实验室参考指标。

参考文献

- [1] Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(18):2307-2319.
- [2] 马腾,陈德强,王卫国. 骨质疏松症与慢性心力衰竭的关系[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(8):1154-1158+1173.
- [3] Kwon OC, Kim S, Hong S, et al. Role of IL-32 Gamma on Bone Metabolism in Autoimmune Arthritis[J]. Immune Netw, 2018, 18(3):e20.
- [4] Shan Y, Wang L, Li G, et al. Methylation of bone SOST impairs SP7, RUNX2, and ER α transactivation in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(4):369-374.
- [5] Gambari L, Barone M, Amore E, et al. Glucoraphanin Increases Intracellular Hydrogen Sulfide (H₂S) Levels and Stimulates Osteogenic Differentiation in Human Mesenchymal Stromal Cell[J]. Nutrients, 2022, 14(3):435.

AFP、CA199及CEA在胃癌腹膜转移中的预测价值

邵思论^{1*} 翟玥² 赵贺³

[摘要] 目的 分析甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原199(CA199)及癌胚抗原(CEA)在胃癌(GC)腹膜转移中的预测价值。方法 选取2019年8月至2022年5月于首都医科大学附属北京世纪坛医院接受治疗的GC患者97例作为观察组,将观察组分成分无腹膜转移组($n=86$)和有腹膜转移组($n=11$),另选取同期在本院进行常规体检的健康人群89名为对照组,检测两组血清中AFP、CA199及CEA水平,并对其检测结果进行分析对比,评估AFP、CA199及CEA水平与GC临床特征之间的关系,评估AFP、CA199及CEA指标对于GC腹膜转移的预测效能,并使用Logistic回归分析GC腹膜转移患者预后的独立危险因素。结果 有腹膜转移组CA199、CEA水平均高于无腹膜转移组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组AFP、CA199及CEA阳性检出率高于对照组,且CA199、CEA比较差异具有统计学意义($P<0.05$);有腹膜转移组AFP、CA199及CEA阳性检出率高于对照组,且CA199、CEA比较差异具有统计学意义($P<0.05$);GC组织中AFP、CA199阳性表达均与患者年龄相关($P<0.05$);而GC组织中CEA与患者性别和年龄均相关($P<0.05$)。AFP、CA199联合CEA指标对于GC腹膜转移的准确度、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均高于AFP、CA199及CEA单一预测($P<0.05$);但AFP、CA199联合CEA指标预测效能与CA199联合CEA指标预测效能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。采用多因素Logistic回归分析结果显示,CA199和CEA阳性为影响GC腹膜转移患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 AFP、CA199及CEA联合检测能有效提高GC腹膜转移的预测效能,且CA199、CEA可作为评估GC腹膜转移患者预后的有效参考依据,值得临床推广应用。

[关键词] 胃癌;腹膜转移;AFP;CA199;CEA

Predictive value of AFP, CA199 and CEA in peritoneal metastasis of gastric cancer

SHAO Silun^{1*}, ZHAI Yue², ZHAO He³

(1. Department of Laboratory Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Cancer Nutrition and Metabolic Disease Center, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 3. Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of alpha fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) in peritoneal metastasis of gastric carcinoma (GC). **Methods** 97 patients with GC treated in Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from August 2019 to May 2022 were selected as the observation group, another 89 healthy people who underwent routine physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group, the serum AFP, CA199 and CEA levels of the two groups were detected; the observation group was divided into two groups ($n=86$) without peritoneal metastasis and ($n=11$) with peritoneal metastasis, and the levels of AFP, CA199 and CEA in the serum of the two groups were detected, and the detection results were analyzed

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7204251)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院医学检验科,北京100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院肿瘤营养与代谢病中心,北京100038

3.首都医科大学附属北京世纪坛医院胃肠肿瘤外科,北京100038

*通信作者:邵思论, E-mail:shaosilun8800@bjsjth.cn

and compared, and the relationship between the levels of AFP, CA199 and CEA and clinical characteristics of GC was evaluated, the predictive efficacy of AFP, CA199 and CEA for GC peritoneal metastasis was evaluated, and Logistic regression was used to analyze the independent risk factors for prognosis of GC peritoneal metastasis. **Results** The levels of CA199 and CEA in the peritoneal metastasis group were higher than those in the non-peritoneal metastasis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive detection rates of AFP, CA199 and CEA in the observation group were higher than those in the control group, and the differences in CA199 and CEA were statistically significant ($P<0.05$). The positive detection rates of AFP, CA199 and CEA in the peritoneal metastasis group were higher than those in the control group, and the differences in CA199 and CEA were statistically significant ($P<0.05$). The positive expressions of AFP and CA199 in GC tissues were correlated with the age of patients ($P<0.05$); while CEA in GC tissues was correlated with gender and age ($P<0.05$). The accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of AFP, CA199 combined with CEA indicators for GC peritoneal metastasis were higher than those of AFP, CA199 and CEA single prediction ($P<0.05$); but there was no significant difference between the predictive efficiency of AFP, CA199 combined with CEA indicators and CA199 combined with CEA indicators ($P>0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CA199 and CEA positivity were independent risk factors for prognosis and survival of patients with GC peritoneal metastasis ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of AFP, CA199 and CEA can effectively improve the prediction performance of GC peritoneal metastasis, and CA199 and CEA can be used as an effective reference for evaluating the prognosis of patients with GC peritoneal metastasis, which is worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Gastric cancer; Peritoneal metastasis; AFP; CA199; CEA

目前临床发现的胃癌(Gastric Carcinoma, GC)有关肿瘤标记物较多,如CEA、CA153、AFP、CA50、CA125、CA199等,且多在GC患者中呈高水平表达,尤其是在腹膜转移中,其升高更加明显,但其特异性和灵敏度在GC腹膜转移诊断中均不高,需要进一步筛选出高特异性标记物,提高临床诊断效率^[1-2]。甲胎蛋白(Alpha Fetoprotein, AFP)与肝癌及多种肿瘤的发生发展密切相关。糖类抗原199(Carbohydrate Antigen199, CA199)于1965年在原发性肝癌患者的血清中被发现,能与抗胎儿血清起反应^[3]。而近年来在其他肿瘤疾病中也发现了AFP水平的升高^[4]。癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)是正常胚胎组织所产生,当细胞癌变时,此类抗原表达可明显增多,其升高常见于胰腺癌、GC等,但CEA不是恶性肿瘤的特异性标志,在诊断上只有辅助价值。此外,研发现究CEA、AFP、CA199等肿瘤标记物在消化道恶性肿瘤的诊断及预后判定中具有重要价值^[5]。为提高GC腹膜转移的临床诊断率,本文主要对AFP、CA199及CEA在GC腹膜转移中的预测价值进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年8月至2022年5月于首都医科大

学附属北京世纪坛医院接受治疗的GC患者97例作为观察组,其中男64例,女33例,平均年龄(50.39 ± 5.17)岁;平均病程(5.48 ± 1.06)年;无腹膜转移86例,有腹膜转移11例。纳入标准:①临床资料完整;②符合“胃癌腹膜转移的诊治策略”中GC诊断标准^[6];③患者或家属同意参加本研究;④本研究获得医学伦理委员会同意批准。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。另外选取同期在本院进行常规体检的健康人群89名为对照组,其中男52名,女37名,平均年龄(51.85 ± 5.53)岁。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有入组患者采集第2日清晨空腹肘静脉血3.5 mL,对照组研究对象采集空腹状态下静脉血3.5 mL,均进行离心处理(转速为3 500 r/m,离心时间10 min,离心半径8 cm),获得上层血清。采用化学发光法对AFP、CA199及CEA水平进行检测(试剂盒购自美国雅培医疗器械有限公司);各肿瘤标记物阳性标准为:血清AFP浓度 >8.78 ng/mL,血清CA199 >37.00 U/mL,血清CEA浓度 >5.00 ng/mL^[7]。

1.3 观察指标

①检测无腹膜转移组和有腹膜转移组患者血清中 AFP、CA199 及 CEA 水平变化,并对其检测结果进行分析对比。②对比无腹膜转移组和有腹膜转移组 AFP、CA199 及 CEA 阳性检出率,评估 AFP、CA199 及 CEA 水平与 GC 临床特征之间的关系。③评估 AFP、CA199 及 CEA 指标对于 GC 腹膜转移的预测效能:包括准确度、灵敏度、特异度、阴阳性预测值五项内容,准确度=(真阳性人数+真阴性人数)÷(真阳性人数+假阳性人数+假阴性人数+真阴性人数),灵敏度=[真阳性人数÷(真阳性人数+假阴性人数)]×100%,特异度=[真阴性人数÷(真阴性人数+假阳性人数)]×100%。阳性预测值=真阳性数÷(真阳性数+假阳性数)]×100%,阴性预测值=[真阴性数÷(真阴性数+假阴性数)]×100%^[8]。④使用 Logistic 回归分析 GC 腹膜转移患者预后的独立危险因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 *t* 检验;计数资料以 *n*(%) 进行描述,行 χ^2 检验;使用 Logistic 回归分析 GC 腹膜转移患者预后的独立危险因素;均以 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 无腹膜转移组和有腹膜转移组 AFP、CA199 及 CEA 水平比较

有腹膜转移组和无腹膜转移组 AFP 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);有腹膜转移组 CA199、CEA 水平均高于无腹膜转移组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 无腹膜转移组和有腹膜转移组 AFP、CA199 及 CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of AFPCA199 and CEA levels between non-peritoneal metastasis group and peritoneal metastasis group ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标记物	<i>n</i>	AFP(ng/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)
无腹膜转移组	86	9.14±0.81	1.53±0.04	4.93±1.13
有腹膜转移组	11	8.90±0.96	57.82±13.10	33.37±6.04
<i>t</i> 值		1.882	42.320	45.584
<i>P</i> 值		0.061	<0.001	<0.001

2.2 AFP、CA199 及 CEA 水平与 GC 临床特征之间的关系

观察组 CA199、CEA 比较差异具有统计学意

义(*P*<0.05);有腹膜转移组 AFP、CA199 及 CEA 阳性检出率均高于对照组,且 CA199、CEA 比较差异具有统计学意义(*P*<0.05);GC 组织中 AFP、CA199 阳性表达均与患者年龄相关(*P*<0.05);而 GC 组织中 CEA 与患者性别和年龄均相关(*P*<0.05)。见表 2~4。

表 2 观察组和对照组 AFP、CA199 及 CEA 阳性检出率比较 [*n*(%)]

Table 2 Comparison of positive detection rates of AFPCA199 and CEA between observation group and control group [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	AFP 阳性检出率	CA199 阳性检出率	CEA 阳性检出率
对照组	89	4(4.49)	4(4.49)	5(5.62)
观察组	97	9(9.28)	15(15.46)	17(17.53)
χ^2 值		1.634	6.090	6.311
<i>P</i> 值		0.201	0.014	0.012

表 3 有腹膜转移组和无腹膜转移组 AFP、CA199 及 CEA 阳性检出率比较 [*n*(%)]

Table 3 Comparison of positive detection rates of AFPCA199 and CEA between peritoneal metastasis group and non-peritoneal metastasis group [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	AFP 阳性检出率	CA199 阳性检出率	CEA 阳性检出率
无腹膜转移组	86	7(8.14)	9(10.47)	10(11.63)
有腹膜转移组	11	2(18.18)	6(54.55)	7(63.64)
χ^2 值		1.168	14.496	18.250
<i>P</i> 值		0.280	<0.001	<0.001

2.3 预测效能

AFP、CA199 联合 CEA 指标对于 GC 腹膜转移的准确度(92.46%)、灵敏度(92.58%)和特异度(88.15%)、阳性预测值(90.47%)、阴性预测值(92.59%)均高于 AFP、CA199 及 CEA 单一预测(*P*<0.05);但 AFP、CA199 联合 CEA 指标预测效能与 CA199 联合 CEA 指标预测效能比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 5。

2.4 Logistic 回归分析

经单因素分析得知,血清 AFP 阳性对 GC 腹膜转移的预测无参考价值;而血清 CA199、CEA 阳性对 GC 腹膜转移的预测有参考价值(*P*<0.05)。以血清 CA199、CEA、AFP 为自变量,以 GC 无腹膜转移=0,GC 腹膜转移=1 为因变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,CA199 和 CEA 阳性为影响 GC 腹膜转移患者预后生存的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 6~7。

表4 AFP、CA199及CEA水平与GC临床特征的关系 [n(%)]

Table 4 Relationship between AFP, CA199 and CEA levels and clinical characteristics of GC [n(%)]

临床特征	AFP		χ^2 值	P值	CA199		χ^2 值	P值	CEA		χ^2 值	P值	
	阳性 (n=9)	阴性 (n=88)			阳性 (n=15)	阴性 (n=82)			阳性 (n=17)	阴性 (n=80)			
性别	男性(n=64)	6(66.677)	58(65.91)	0.002	0.964	10(66.67)	54(65.85)	0.004	0.951	15(88.24)	49(61.25)	4.549	0.033
	女性(n=33)	3(33.33)	30(34.09)			5(33.33)	28(34.15)			2(11.76)	31(38.75)		
年龄(岁)	>60岁(n=36)	7(77.78)	29(32.95)	7.029	0.008	10(66.67)	26(31.70)	6.640	0.010	11(64.71)	25(31.25)	6.724	0.010
	≤60岁(n=61)	2(22.22)	59(67.05)			5(33.33)	56(68.29)			6(35.29)	55(68.75)		
肿瘤部位	胃窦(n=69)	7(77.78)	62(70.45)	1.156	0.561	9(60.00)	60(73.17)	2.157	0.340	10(58.82)	59(73.75)	3.943	0.139
	胃体(n=18)	2(22.22)	16(18.18)			3(20.00)	15(18.29)			3(17.65)	15(18.75)		
	贲门(n=10)	0(0.00)	10(11.36)			3(20.00)	7(8.54)			4(23.53)	6(7.50)		

表5 AFP、CA199及CEA预测效能比较

Table 5 Comparison of prediction efficiency between AFP, CA199 and CEA

肿瘤标志物	准确度 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性检测率 (%)	阴性检出率 (%)
AFP	50.42	52.36	49.88	53.46	54.73
CA199	72.46	77.49	74.24	76.92	78.81
CEA	81.25	78.90	80.37	84.16	82.37
AFP、CA199联合 CEA	92.46	92.58	88.15	90.47	92.59
CA199联合 CEA	91.47	92.44	87.32	90.01	91.54

表6 GC腹膜转移患者预后的单因素分析 [n(%)]

Table 6 Single factor analysis of prognosis of patients with peritoneal metastasis of GC [n(%)]

肿瘤标志物	表达水平 (ng/mL)	例数	生存时间 (月)	χ^2 值	P值
AFP	>8.78	21(21.65)	12	3.176	0.075
	≤8.78	76(78.35)	20		
CA199	>37.00	15(15.46)	18	13.512	<0.001
	≤37.00	82(84.54)	22		
CEA	>5.00	16(16.49)	18	12.333	<0.001
	≤5.00	81(83.51)	22		

表7 GC腹膜转移患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 7 Multivariate Logistic Regression Analysis of Prognosis of Patients with GC Peritoneal Metastasis

因素	回归系数	SE	Wald χ^2 值	OR(95% CI)	P值
CA199	0.487	0.245	11.265	1.627(1.007~2.631)	0.016
CEA	0.353	0.236	13.257	1.423(0.896~2.260)	0.021

3 讨论

GC是起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,由于饮食结构改变和工作压力的增大,其发病年龄逐渐呈现年轻化,且因其早期无明显表现症状,所以国内GC的早期诊断率仍然较低。以往研究表明,GC的预后与胃癌的病理分期、组织类型、生物学行为以及治疗措施均有关联,提高GC的早期诊

断率有利于提高患者预后^[9]。

AFP为原发性肝癌较为明显敏感的肿瘤标志物,但其在胃癌、胰腺癌、睾丸癌等恶性肿瘤中也可见明显升高现象^[10]。CA199属于糖蛋白的一种,其存在部位多以胃、肠、胰腺等上皮层为主,是直肠癌、胰腺癌等疾病的常见标志物,其在胃癌中的水平也显著高于正常机体。CEA是1965年由Gold、Freedman首先从结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原,是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,也是一种广谱肿瘤标志物,存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面,是细胞膜的结构蛋白,在恶性肿瘤的鉴别诊断、病情监测、疗效评价等方面具有重要临床价值。有研究表明,这些肿瘤标志物对恶性肿瘤的特异度均不高,单一检测没有什么临床意义,需要联合检测才能提升其预测价值^[11]。本次研究中,AFP、CA199联合CEA指标对于GC腹膜转移的准确度、灵敏度和特异度均高于三者单一预测,但AFP、CA199联合CEA指标预测效能与CA199联合CEA指标预测效能比较无明显差异,与以往研究观点相一致^[12]。本次研究中,GC患者AFP、CA199及CEA阳性检出率高于健康人群,结果与以往文献相符合^[13]。推测其原因是,肿瘤进展侵犯腹膜,破坏腹膜上皮细胞结构,进而使腹膜上皮细胞中的CEA进入血液;同时,当癌细胞变性坏死时,细胞内膜结构受损破裂,CEA可出现在胞质的基质内。而胃癌在发生过程中,其癌细胞可能出现肝样分化,诱导AFP的表达。俞善春等^[14]曾推测GC患者AFP高水平表达与癌灶转移至肝脏后周围肝细胞分化有关,但该观点并未得到广泛证实,需进一步分析。而CA199作为胃肠相关抗原,在胃肠道发生病变后由病变细胞产生,再经胸导管进入血液中,使得血清中CA199浓度增加。进一步研究结

果显示,有膜转移组 CA199、CEA 水平均高于无腹膜转移组。多因素 Logistic 回归分析结果显示, CA199 和 CEA 阳性对 GC 腹膜转移回归系数分别为 0.487、0.353, OR 分别为 1.627、1.423, 而回归系数、OR 均是表示自变量与因变量相关性的数值, 两个因子的 OR 均超过 1 则表示 CA199 和 CEA 与 GC 腹膜转移的关系密切, 说明 CA199 和 CEA 阳性为影响 GC 腹膜转移患者预后生存的危险因素, 与沙宗美等^[15]研究结论一致。

综上, AFP、CA199 及 CEA 联合检测能有效提高 GC 腹膜转移的准确度、灵敏度和特异度, 且 CA199、CEA 可作为评判 GC 腹膜转移预后的有效参考依据, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 雷彩琴,原丽莉. 胃癌早期诊断相关血清肿瘤标志物的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(10):87-91.
- [2] 彭忠,郑成军,江培,等. 血清肿瘤标志物癌胚抗原和糖类抗原在胃癌腹膜转移中的诊断价值[J]. 西部医学, 2019, 31(5):782-785.
- [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] 李剑峰,丁才智,周化敏. 血清 CEA、CYFRA21-1、CTC 及 PNI 在胃癌腹膜转移患者中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(24):3611-3614.
- [5] 阴丽慧. CEA、AFP、CA199、CA242、CA724 对胃癌诊断及预后的评估价值[J]. 河北医药, 2020, 42(9):1348-1350+1354.
- [6] 梁品,胡祥. 胃癌腹膜转移的诊治策略[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(5):500-503.
- [7] 王梅,孟华,刘晓颖. AFP、CEA、CA199、CA724 联合检测在消化道恶性肿瘤中的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(6):546-548.
- [8] Guo J, Xu A, Sun X, et al. Combined Surgery and Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage vs Surgery Alone for Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer: The SEIPLUS Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Surg, 2019, 154(7): 610-616.
- [9] Guo J, Chen Y, Liu Z, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Digital Rectal Examination in Gastric Cancer Patients with Peritoneal Metastasis[J]. J Cancer, 2019, 10(6): 1489-1495.
- [10] 韩梅,马明杰,连俊,等. 血清 AFP、CEA、CA199、CA125、HE4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2022, 44(1):76-78+82.
- [11] 王慧鸽,程玲,赖娟,等. 血清 AFP、CEA、CA199 和 CA125 联合检测在宫颈癌诊断中的价值[J]. 医学综述, 2020, 26(1):169-173.
- [12] 刘芳林,朱红梅,路影. CA125、CA199、AFP 及 CEA 在子痫前期高风险患者不同时期表达特征及应用价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(20):2175-2178.
- [13] Zhu BY, Yuan SQ, Nie RC, et al. Prognostic Factors and Recurrence Patterns in T4 Gastric Cancer Patients after Curative Resection[J]. J Cancer, 10(5):1181-1188.
- [14] 杨凤,俞善春,张宏侠,等. 血清 CA199 及 CEA 联合检测在 IV 期胃癌化疗疗效评估中的临床价值[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(9):1031-1034.
- [15] 沙宗美,鲍扬漪. D-二聚体和肿瘤标记物在胃癌中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(10):1380-1383.

(上接第 984 页)

- [6] 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076-1095.
- [7] 万超. CHF 患者血清 UA、D-D、和肽素、HGF 与 NYHA 心功能分级和心血管事件的关系[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(5):799-802.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5):413-443.
- [9] 张芝,赵云华,徐彩云,等. BNP、MYO、CK-MB 和 cTnI2 与慢性心力衰竭患者心功能及发生 MACE 的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11):1836-1840.
- [10] 曹中萍,王芳,李贞,等. 郑州市≥60 岁人群骨质疏松现状及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(10):1278-1281.
- [11] Katano S, Yano T, Tsukada T, et al. Clinical Risk Factors and Prognostic Impact of Osteoporosis in Patients With Chronic Heart Failure[J]. Circ J, 2020, 84(12):2224-2234.
- [12] 朱志玲,林岫芳. 骨密度与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. 心血管病防治知识, 2021, 11(6):43-46.
- [13] 林岳武,林小芬,邱艳. 老年人慢性心力衰竭与骨质疏松的相关性研究[J]. 吉林医学, 2020, 41(4):948-950.
- [14] 梁影影,李秀华,王国玉,等. 血清 OPG、RANKL 在心力衰竭与骨质疏松症中临床意义[J]. 实用医学研究, 2021, 3(6): 65-67.
- [15] 孟伟,赵霞,李澄云,等. 双能 CT 定量参数联合血清骨硬化蛋白、同型半胱氨酸水平对绝经后女性骨质疏松的诊断价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(9):1138-1142.
- [16] 赵鑫,徐斌,肖涛,等. 血清 IL-32 γ 水平与严重骨质疏松症患者骨密度的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12):1784-1787.
- [17] 郝彦明,王洪震,何大伟,等. 血清 H2S 水平与骨密度的相关性初步研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(2):182-184.

活血止痛汤对胫骨平台骨折患者术后DVT形成、凝血指标及关节功能的影响

时坤^{1*} 孟凡军¹ 冯哲²

[摘要] **目的** 分析活血止痛汤对胫骨平台骨折患者术后下肢静脉血栓(DVT)形成、凝血指标及关节功能的影响。**方法** 选取2019年6月至2022年6月于山东省临沂市兰陵县人民医院进行胫骨平台骨折治疗的105例患者资料进行分析,根据治疗方法将其分为对照组(52例,常规治疗)和观察组(53例,常规治疗+活血止痛汤),观察两组治疗前、治疗4周后的凝血功能[凝血酶原时间(PT),活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)]水平、比较两组治疗前、治疗4周后视觉模拟疼痛量表(VAS)评分、美国特种外科医院(HSS)评分、下肢深静脉血栓形成率及不良反应。**结果** 治疗后,观察组PT、APTT水平高于对照组,FIB、D-D水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组VAS评分和中医症候积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组HSS评分、屈曲角度和活动范围均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组下肢静脉血栓发生率为1.89%,低于对照组的13.46%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 活血止痛汤可改善胫骨平台骨折术后患者膝关节功能和关节活性度,缓解疼痛和中医症候积分症状,还能有效预防下肢深静脉血栓,具有较高的安全性。

[关键词] 活血止痛汤;胫骨平台骨折;下肢深静脉血栓;凝血指标;关节功能

Effect of Huoxue Zhitong Decoction on postoperative DVT formation, coagulation indexes and joint function in patients with tibial plateau fractures

SHI Kun^{1*}, MENG Fanjun¹, FENG Zhe²

(1. Department of the Orthopaedic Trauma, People's Hospital of Lanling County, Linyi, Shandong, China, 277799; 2. Department of the Orthopaedic, the First Affiliated Hospital of Shandong Medical College, Linyi, Shandong, China, 276002)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Huoxue Zhitong Decoction on the formation of lower extremity venous thrombosis (DVT), coagulation indexes and joint function in patients with tibial plateau fracture after operation. **Methods** Data of 105 patients treated for tibial plateau fracture in Lanling County People's Hospital of Linyi City, Shandong Province from June 2019 to June 2022 were selected and analyzed. According to treatment methods, they were divided into the control group (52 cases, conventional treatment) and the observation group (53 cases, conventional treatment + Huoxue Zhitong decoction). The blood coagulation function [prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D)] levels, the visual analogue scale (VAS) score, Hospital for Special Surgery (HSS) score, lower extremity deep vein thrombosis rate and adverse reactions were compared between the two groups before and after 4 weeks of treatment. **Results** After treatment, the levels of PT and APTT in the observation group were higher than those in the control group, while the levels of FIB and D-D in the observation group were lower than

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS0553)

作者单位:1. 山东省临沂市兰陵县人民医院创伤骨科,山东,临沂277799

2. 山东医专第一附属医院骨科,山东,临沂276002

*通信作者:时坤, E-mail:shiguangshinian21@163.com

those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The VAS score and TCM symptom score in the observation group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The HSS score, flexion angle and range of motion in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of lower limb venous thrombosis in the observation group was 1.89%, lower than 13.46% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Huoxue Zhitong Decoction can improve knee joint function and joint activity in patients with tibial plateau fracture, relieve pain and TCM symptoms, and can effectively prevent deep vein thrombosis of lower extremities, with high safety.

[KEY WORDS] Huoxuezhitongtang; Tibial plateau fracture; DVT; Coagulation Index; Joint function

胫骨平台骨折是一种关节内骨折,属于高能量损伤,当骨折发生时,可导致膝关节肿胀和疼痛、运动障碍和关节内出血,未能及时进行复位治疗可导致严重创伤性退行性关节炎。此病症残疾率较高,并会对患者进行日常活动的的能力产生一定影响^[1]。目前临床对于治疗该疾病的方式以手术为主,但由于术后患者创伤较大,疼痛未得到有效控制,后续关节功能恢复较慢,预后水平较低,因此,需探求更为有效的术后康复手段^[2]。中医认为瘀血是由于血液运行不畅而阻滞于脉中,或溢于脉外,凝聚于某一局部而形成的病理产物,使用中药剂方中的活血止痛汤具有活血化瘀、消肿止痛的效果,可以改善患者身体机能,对于促进患者术后恢复具有积极作用^[3]。本研究针对胫骨平台骨折术后气虚血瘀证患者采用活血止痛汤口服,观察对患者术后下肢静脉血栓(Deepveinthrombosis, DVT)、凝血指标及关节功能的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年6月至2022年6月于山东省临沂市兰陵县人民医院进行胫骨平台骨折治疗的105例患者资料进行分析。纳入标准:①经影像学检查确诊为胫骨平台骨折者;②对中药汤剂能耐受者;③存在手术指征者;④入院前未接受其他抗凝药物治疗者。排除标准:①严重精神疾病患者;②全身性感染疾病者;③临床资料不全者;④肝肾功能不全者。

根据治疗方法将患者分为对照组(52例,常规治疗)和观察组(53例,常规治疗+活血止痛汤),其中对照组男29例,女23例,平均年龄为26~58(41.88±4.78)岁;交通事故21例,坠落伤14例,摔伤17例;Schatzker分型^[4]Ⅲ型28例,Ⅳ型14例,Ⅴ型10例。研究组男30例,女23例,平均年龄为26~

59(42.14±4.81)岁;交通事故22例,坠落伤14例,摔伤17例;Schatzker分型Ⅲ型29例,Ⅳ型14例,Ⅴ型10例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医骨折诊断标准

参照《骨折诊治临床指南》^[5]:存在明确的外伤史,出现膝关节肿胀、疼痛、活动障碍压痛等症状或体征,经X线片一般可明确胫骨平台骨折诊断、骨折类型及移位情况,必要时可给与CT或三维CT重建以协助诊疗。

1.2.2 中医证候诊断标准

参照《中医诊断学》^[6]:明确的暴力外伤史,面色淡白或晦滞并伴身倦乏力,少气懒言,痛处刺痛拒按、痛处不移,舌质淡黯或有紫斑,脉沉涩。

1.3 方法

对照组骨折患者术后采用抬高患肢消肿及口服去痛片对症治疗。

观察组在对照组的的治疗基础上采用口服活血止痛汤,组方:当归15g、川芎、苏木、红花、土鳖虫、赤芍、元胡、伸筋草分别10g,生地12g,陈皮6g。1剂/d,加水煎煮至200mL,于餐后半小时服用,持续治疗4周。

1.4 观察指标

1.4.1 两组凝血功能对比

治疗前、治疗4周后分别采取早晨空腹静脉血5mL,使用离心机3000r/min分离血清,离心半径10cm,10min后取出后采用迈瑞全自动凝血分析仪检测血凝血功能中的凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(Activated partial thrombin time, APTT)、纤维蛋白原(Fibrinogen concentration, FIB)、D-二聚体(D-dimer, D-D)水平。

1.4.2 两组疼痛程度、中医症候积分对比

采用视觉模拟疼痛量表(Visual analog pain scale, VAS)^[7]对两组患者治疗前和治疗4周后的疼痛程度进行评估,分数越低疼痛越轻。采用中医症候积分^[8]评价疼痛压痛、肿胀、异常活动、发热等,以半定量计分法为准,即按照症状轻重计分,分值越高则症状越严重。

1.4.3 两组膝关节功能对比

采用美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)^[8]评分对治疗前、治疗4周后的膝关节功能进行评分,分数越高膝关节功能越好,使用量角器测量两组患者的膝屈曲角度、伸直角度和活动范围。

1.4.4 两组不良反应对比

观察两组患者下肢深静脉血栓形成率及不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计处理,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能指标

观察组PT、APTT水平高于对照组,FIB、D-D水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 凝血功能指标($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Coagulation Function Indexes ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)		D-D(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	13.28±0.63	15.98±0.23 ^a	25.17±1.24	28.97±1.54 ^a	4.08±1.03	3.64±0.47 ^a	1.24±0.33	0.83±0.11 ^a
观察组	53	13.41±0.53	17.61±0.29 ^a	25.25±1.37	36.74±2.07 ^a	4.11±1.02	3.29±0.42 ^a	1.25±0.31	0.31±0.09 ^a
t 值		1.145	31.872	0.314	21.789	0.150	4.025	0.160	26.534
χ^2 值		0.255	0.000	0.755	0.000	0.881	0.000	0.873	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 VAS和中医症候积分

观察组VAS和中医症候积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 VAS和中医症候积分($\bar{x} \pm s$)

Table 2 VAS and TCM symptom score ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VAS评分(分)		中医症候积分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	6.98±1.14	4.22±0.57 ^a	16.78±1.54	11.23±1.36 ^a
观察组	53	6.95±1.17	3.46±0.51 ^a	16.56±1.48	6.32±1.24 ^a
t 值		0.133	7.203	0.746	19.338
P 值		0.894	0.000	0.457	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 膝关节功能和膝关节活动度

两组伸直角度比较差异无统计学意义($P >$

0.05);观察组HSS评分、屈曲角度和活动范围均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 下肢深静脉血栓及不良反应

观察组下肢静脉血栓发生率为1.89%,低于对照组的13.46%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

3 讨论

胫骨平台骨折是一种相对常见的膝关节骨折,其中大多数是由胫骨上端的直接或间接暴力引起的,力传递到膝关节,导致膝关节内翻或外翻。目前,胫骨平台骨折的临床治疗大多以手术为主据相关文献显示,虽然手术治疗可以促进胫骨平台骨折的重建和复位,但由于局部血液循环

表3 膝关节功能和膝关节活动度($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Knee joint function and range of motion ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HSS评分(分)		屈曲角度(°)		伸直角度(°)		活动范围(°)	
		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	52	28.74±6.87	58.43±8.45 ^a	75.22±8.62	101.87±9.33 ^a	11.08±6.43	3.06±0.96 ^a	64.38±8.33	98.85±9.74 ^a
观察组	53	28.94±6.57	68.46±8.63 ^a	74.89±8.36	115.96±10.25 ^a	10.83±6.47	3.89±0.84 ^a	63.97±8.67	112.47±10.65 ^a
t 值		0.152	6.016	0.199	7.362	0.199	4.717	0.247	6.835
P 值		0.879	0.000	0.843	0.000	0.843	0.000	0.805	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 下肢深静脉血栓及不良反应 [n(%)]

Table 4 Lower limb deep vein thrombosis and adverse reactions [n(%)]

组别	n	下肢深静脉血栓	不良反应			总发生率
			胃肠道反应	头晕	皮疹	
对照组	52	7(13.46)	1(1.92)	2(3.85)	2(3.85)	5(9.62)
观察组	53	1(1.89)	3(5.66)	1(1.89)	3(5.66)	7(13.21)
χ^2 值		4.996				0.335
P值		0.025				0.563

受阻,组织灌注不足,易发生静脉血栓形成,预后恢复相对缓慢。因此,有必要探索更有效的治疗方法,以改善术后血栓形成、微循环和骨代谢,促进患者早期愈合^[9]。

西医认为,在骨折患者中尽早恢复损伤部位的供血是重点内容,若出现下肢深静脉血栓形成,可影响关节功能的愈合速度和效果^[10],经药理学研究发现,当归能够增强血液循环,改善血管内皮的功能,进一步调节下肢供血状态,改善骨折预后情况;川芎能够增强免疫及炎性细胞的聚集,修复损伤组织,还能改善患者疼痛症状;苏木可松弛内皮血管环,改善血液循环,同时能够减轻患者惊厥现象,具有助眠的疗效,也能与川芎一起增强镇痛作用^[11]。

据传统中医认为,胫骨平台骨折属于中医学中的“伤骨”范畴,受伤骨骼的愈合需要经历清除血瘀、再生和骨整合的过程,未能溶解血瘀会影响骨折愈合,因此伤骨治疗的关键在于活血化瘀止痛^[12-13]。而现代中医认为,骨折会损伤机体气血,导致血脉离经妄行,形成血瘀,致机体气滞血瘀,脉络阻滞、气滞则痛,从而得出骨折与气血密切相关^[14-15]。本研究结果显示,活血止痛汤治疗能够改善凝血功能指标,进一步预防下肢深静脉血栓的形成,其原因可能与当归与赤芍具有补血和血、调经通络、清热凉血、活血散瘀的功效有关。此外,经研究发现,活血止痛汤能够改善胫骨平台骨折关节功能和膝关节活动度,对于疼痛症状减轻效果更为显著,分析缘由为土鳖虫具有破血逐瘀功效,续筋接骨后川芎、苏木、红花、生地、元胡等均具有活血行气、祛风止痛、活血祛瘀、消肿定痛、活血通经、散瘀止痛、凉血养阴、止痛消肿、理气活血、祛瘀止痛等诸多功效,能一定程度缓解疼痛和中医症候积分症状,提升关节功能和膝关节活动度。进一步研究结果得出,服用活血止痛汤后,患者并未出现严重的不良反应,且药方中的伸筋草与陈皮存在祛风散寒、除湿消肿、行气健脾、燥湿化痰的作用,与上述

诸药合用,可达到活血化瘀止痛的目的。

综上所述,活血止痛汤可改善胫骨平台骨折术后患者膝关节功能和关节活性度,缓解疼痛和中医症候积分症状,还能有效预防下肢深静脉血栓,具有较高的安全性。

参考文献

- [1] 李江龙. 膝关节镜辅助下复位植骨内固定术对胫骨平台压缩骨折患者术后膝关节功能及生活质量的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(1):88-90.
- [2] 黄兵, 刘兰兰, 钟凯, 等. 粘连松解法合中药外敷治疗胫骨平台骨折术后膝关节僵硬疗效及对关节功能, 生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22):2480-2483.
- [3] 贾宏伟, 王沐. 低分子肝素钠联合活血通脉汤对膝关节置换术后患者临床效果及静脉血栓形成、凝血功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(8):24-39.
- [4] 陈慧敏, 贾洪峰, 吕凌焰, 等. 右美托咪定联合氟比洛芬酯超前镇痛对老年髋关节置换术后炎症应激及凝血功能和下肢DVT的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(3):436-439.
- [5] 佚名. 《骨折诊治临床指南》已出版[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(7):807.
- [6] 薛晓琳, 王天芳, 赵燕, 等. 案例式教学法中医诊断学问诊教学中的实践[J]. 中医教育, 2010, 29(2):43-46.
- [7] 李军, 达朝明. 椎体成形术治疗老年骨质疏松性脊柱骨折的近期疗效及对VAS评分的影响[J]. 中国全科医学, 2019, 22(S2):113-115.
- [8] 刘二龙, 宋楹. 3D打印技术在全膝关节置换术中的应用及对患者膝关节活动度, HSS评分, 下肢力线的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(11):1485-1488.
- [9] 何江城, 徐华丽, 唐瑾, 等. 川芎消肿止痛膏联合活血止痛汤加减治疗骨折肿痛(气滞血瘀证)的有效性及其安全性评价[J]. 中国中医急症, 2022, 31(6):1037-1040.
- [10] 王志猛, 路遥, 王谦, 等. 复杂胫骨平台骨折术后多次静脉应用氨甲环酸的有效性及其安全性[J]. 骨科, 2019, 10(5):428-433.
- [11] 齐欣, 徐永清, 夏燊, 等. 最小化内固定结合Ilizarov技术在胫骨平台骨折术后膝关节内翻畸形中的应用[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(2):114-119.
- [12] 洪如伟, 梁鹿章, 洪艺秦, 等. 关节腔内注射玻璃酸钠对胫骨平台骨折术后膝关节炎症及功能影响[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(3):273-276.
- [13] 张铮, 王学超, 万超, 等. 后外侧反弧形双肌间隙入路与倒L形入路对老年胫骨平台后外侧骨折解剖复位及术后效果的比较[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(7):843-846.
- [14] 杨振武, 李木清, 毛滔, 等. 手法复位小夹板固定联合活血止痛汤治疗桡骨远端骨折临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(1):115-117.
- [15] 陈新, 廖鹏飞, 石强, 等. 益气活血止痛汤联合高频重复经颅磁刺激对老年带状疱疹后遗神经痛患者疼痛, 睡眠质量及近远期疗效的影响[J]. 中国全科医学, 2021, 24(17):2174-2178+2191.

鼻内镜下鼻中隔矫正对 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者血清 ECP、TIgE、IL-6 水平的影响

王宏新 石宝玉* 安娜

[摘要] **目的** 分析鼻内镜下鼻中隔矫正对 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、总免疫球蛋白(TIgE)、白介素(IL-6)水平的影响。**方法** 选取2018年9月至2022年7月首都医科大学附属北京朝阳医院收治的 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者122例,根据手术方案不同分为对照组(鼻窦开放术)59例和观察组(鼻内镜下鼻中隔矫正)63例。对比两组临床效果、鼻内镜检查量化评估评分法(Lund-Kennedy)评分、ECP、TIgE水平、炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6]及并发症发生情况。**结果** 观察组临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组Lund-kennedy各项目评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组ECP、TIgE水平下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后均未发生血肿、脓肿、鼻中隔穿孔等并发症。**结论** OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者实施鼻内镜下鼻中隔矫正临床效果理想,可降低血清ECP、TIgE、IL-6水平,改善机体变态反应和抑制炎症反应,值得临床推广。

[关键词] 鼻内镜下鼻中隔矫正;鼻窦开放术;OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者;ECP; TIgE; IL-6

Effect of nasal septum correction under nasal endoscope on serum ECP, TIgE and IL-6 levels in patients with OSAHS and chronic rhinosinusitis

WANG Hongxin, SHI Baoyu*, AN Na

[Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University (Jingxi Branch), Beijing, China, 100043]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of nasal septum correction under nasal endoscope on serum eosinophil cationic protein (ECP), total immunoglobulin (TIgE) and interleukin (IL-6) levels in patients with OSAHS and chronic rhinosinusitis. **Methods** A total of 122 patients with OSAHS complicated with chronic rhinosinusitis admitted to Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University from September 2018 to July 2022 were selected, and divided into 59 patients in the control group (sinus opening surgery) and 63 patients in the observation group (nasal septum correction under nasal endoscope) according to different surgical procedures. The clinical effects, Lund-Kennedy score, ECP, TIgE levels, inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6] and complications were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The scores of Lund-Kennedy items in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The decline rate of ECP and TIgE levels in the observation group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(720320189)

作者单位:首都医科大学附属北京朝阳医院(京西院区)耳鼻咽喉头颈外科,北京 100043

*通信作者:石宝玉, E-mail: abbaice@163.com

statistically significant ($P < 0.05$). There were no postoperative complications such as hematoma, abscess, and nasal septum perforation in the two groups. **Conclusion** Nasal septum correction under nasal endoscope has the ideal clinical effect in patients with OSAHS complicated with chronic rhinosinusitis, which can reduce serum ECP, TlgE and IL-6 levels, improve body allergy and inhibit inflammatory response, and is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Endoscopic nasal septum correction; Open sinus surgery; OSAHS patients with chronic rhinosinusitis; ECP; TlgE; IL-6

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠时由于多种原因所导致上气道反复塌陷而引起呼吸暂停,进而造成间歇性缺氧、高碳酸血症及睡眠结构紊乱等一系列病理生理改变^[1]。OSAHS典型临床特征为睡眠打鼾、呼吸暂停及白天嗜睡等。OSAHS引发病因主要为气道塌陷、鼻腔阻塞,若患者长期伴慢性鼻-鼻窦炎,易加重呼吸暂停、打鼾等症状,严重影响患者生活质量。OSAHS伴慢性鼻-鼻窦炎主要治疗手段为手术治疗,既往临床针对 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎往往采用传统开放术、内镜手术及分期手术进行治疗,但上述手术术后易发生粘连,导致换药操作受到影响,且易引发窦口引流不畅、愈合不良等不良反应,严重者会再次复发鼻窦炎^[2]。研究发现鼻内镜下鼻中隔矫正术手术视野更加广阔,可调整鼻中隔偏曲异常解剖,进一步改善鼻腔通气、鼻窦引流^[3]。本研究将分析鼻内镜下鼻中隔矫正对 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者血清嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(Eosinophil cationic protein, ECP)、总免疫球蛋白(Total immunoglobulin, TlgE)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平的影响,现将研究结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年9月至2022年7月首都医科大学附属北京朝阳医院收治的 OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者122例,根据手术方案不同分为对照组(鼻窦开放术)59例和观察组(鼻内镜下鼻中隔矫正)63例。其中对照组男33例,女26例,年龄21~68岁,平均年龄(53.28±5.49)岁,病程2~6年,平均年龄(4.82±1.25)岁,慢性鼻-鼻窦炎分期^[4]: I期15例, II期23例, III期21例;观察组男35例,女28例,年龄21~69岁,平均年龄(53.28±5.49)岁,病程2~7年,平均年龄(5.34±1.32)岁,慢性鼻-鼻窦炎分

期: I期18例, II期24例, III期21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。所有受试者已签署知情同意书,且本研究经院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准:①慢性鼻-鼻窦炎标准符合《慢性鼻-鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[5]中相关诊断标准;②经多导睡眠监测且确诊为 OSAHS^[6];③既往无手术史。排除标准:①临床资料缺乏;②不具备手术指征者;③伴有其他并发症者;④意识模糊者,无法正常交流。

1.2 方法

对照组:采用鼻窦开放术,分离中鼻道粘膜,切除中鼻道息肉,暴露并切除钩突。切除筛泡,清理筛房里面病变。依次开放并探查额窦、上颌窦及蝶窦。清洗术腔,清除骨片及残留病变。

观察组:采用鼻内镜下鼻中隔矫正术,切口记号在患者左侧鼻中隔黏膜与皮肤交界处,L型切口,大小约1 mm,将黏膜剥开。从鼻顶部向下将鼻中隔黏膜与隔软骨切开,并将右侧黏膜骨剥离,切除剥离后的鼻中软骨,采用咬骨钳针对性咬除已偏离的鼻中隔骨性部分,复位鼻中隔黏膜,观察矫正结果,切口缝合,填塞鼻腔,手术结束。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床效果对比

治疗后3个月行疗效判定,显效:患者临床症状如鼻塞、头痛等完全消失,经鼻窦CT检查无脓性渗出物,窦口开放理想,窦腔黏膜基本上皮化;有效:临床症状基本消失,但鼻窦内带有少许脓性渗出物,窦口开放尚可,鼻窦黏膜存在部分水肿、肥厚、少许肉芽组织形成;无效:上述标准均未达到,且窦腔黏膜水肿、充血及组织增生等。总有效率=显效率+有效率^[7]。

1.3.2 两组Lund-kennedy评分对比

治疗前、后分别评估鼻内镜检查量化评估评分法(Lund-Kennedy)评分,主要包含5个方面,即

息肉、水肿、瘢痕、结痂及鼻漏,各项分值0~2分,分值越低则说明患者症状越轻^[8]。

1.3.3 两组 ECP、TIgE 水平对比

治疗前、后分别抽取患者静脉血 3 mL,应用离心机离心,转速 3 500 r/min, 15 min,离心半径 9 cm,分离血清,应用酶联免疫吸附法检测血清 ECP(试剂盒购自南京万木春生物科技有限公司,WM-YX11762)、TIgE(试剂盒购自深圳海思安生物技术有限公司,HAS-46394)水平。

1.3.4 两组炎症因子水平对比

采血、离心条件同 1.3.3,使用美国 BeckmanArray 360 全自动蛋白测定仪采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 水平。TNF- α 试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司,EK-M27765;IL-1 β 试剂盒购自南京莱富赛生物科技有限公司,EK0502;IL-6 试剂盒购自南京莱富赛生物科技有限公司,EK1217。

1.3.5 两组并发症发生对比

并发症主要包含血肿、脓肿、鼻中隔穿孔。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量

资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床效果比较

对照组总有效率为 69.49%,观察组总有效率为 92.06%,观察组临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床效果比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
对照组	59	19(32.20)	22(37.29)	18(30.51)	41(69.49)
观察组	63	36(57.14)	22(34.92)	5(7.94)	58(92.06)
χ^2 值					10.146
P 值					0.001

2.2 两组 Lund-kennedy 评分比较

治疗后两组息肉、水肿、瘢痕、结痂及鼻漏评分均下降,且观察组 Lund-kennedy 各项目评分均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

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

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

组别	n	息肉		水肿		瘢痕		结痂		鼻漏	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59	1.86 \pm 0.97	1.12 \pm 0.62 ^a	1.76 \pm 0.89	1.02 \pm 0.58 ^a	1.46 \pm 0.63	0.92 \pm 0.36 ^a	1.68 \pm 0.88	0.94 \pm 0.31 ^a	1.55 \pm 0.75	0.88 \pm 0.21 ^a
观察组	63	1.89 \pm 0.98	0.69 \pm 0.31 ^a	1.71 \pm 0.86	0.56 \pm 0.17 ^a	1.52 \pm 0.65	0.43 \pm 0.14 ^a	1.75 \pm 0.93	0.43 \pm 0.13 ^a	1.58 \pm 0.76	0.43 \pm 0.15 ^a
t 值		0.169	4.891	0.315	6.026	0.517	10.026	0.426	11.983	0.219	13.685
P 值		0.865	<0.001	0.752	<0.001	0.606	<0.001	0.670	<0.001	0.826	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组 ECP、TIgE 水平比较

两组治疗后 ECP、TIgE 水平均显著下降,且观察组 ECP、TIgE 水平下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 ECP、TIgE 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of ECP and TIgE levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ECP(ng/L)		TIgE(kU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59	7.32 \pm 2.46	5.66 \pm 1.52 ^a	85.26 \pm 9.52	68.33 \pm 5.37 ^a
观察组	63	7.84 \pm 2.59	4.07 \pm 1.13 ^a	86.33 \pm 9.71	53.25 \pm 3.54 ^a
t 值		1.135	6.584	0.614	18.423
P 值		0.258	<0.001	0.540	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组炎症因子比较

两组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平均下降,且观察组 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 并发症

两组患者术后均未发生血肿、脓肿、鼻中隔穿孔等并发症。

3 讨论

多数 OSAHS 合并慢性鼻-鼻窦炎患者常伴有鼻中隔偏曲,易影响鼻腔生理功能,引发病理性变化,故针对 OSAHS 合并慢性鼻-鼻窦炎患者纠正鼻中隔正常生理解剖关系极为重要。鼻窦开放术

表4 两组治疗前后TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/mL)		IL-1 β (pg/mL)		IL-6(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	59	3.92 \pm 1.25	2.64 \pm 0.86 ^a	53.74 \pm 8.62	36.24 \pm 5.43 ^a	15.39 \pm 4.58	9.84 \pm 2.63 ^a
观察组	63	3.61 \pm 1.18	1.15 \pm 0.58 ^a	54.23 \pm 8.78	26.88 \pm 3.71 ^a	14.76 \pm 4.39	5.26 \pm 1.43 ^a
t值		1.409	11.283	0.310	11.178	0.775	12.052
P值		0.161	<0.001	0.756	<0.001	0.439	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

是治疗慢性鼻-鼻窦炎患者的常用治疗方案,其对于鼻腔损伤较小,可彻底清除患者病变组织,对正常黏膜、组织具有良好的保护作用,利于恢复鼻腔功能;同时该术操作仅需将鼻窦窦口打开,有助于鼻窦通畅引流;但该术缺点也在于只开放鼻窦开口,切除过程较为困难。鼻内镜下鼻中隔矫正为微创手术,仅在鼻中隔黏膜前端存在很小切口,损伤较小,且通过内镜下可以观察鼻中隔偏曲位置及鼻腔内情况;该术在保证鼻外形和功能的前提下,可尽可能去除偏曲部分,且充分暴露术野,做到保护鼻腔其他组织,从而及时止血。曲双燕学者^[9]曾指出,使用鼻内镜下鼻中隔矫正术可明显改善慢性鼻-鼻窦炎合并鼻中隔偏曲患者术后临床症状,提高治疗效果。本次研究显示,观察组临床总有效率高于对照组,且观察组 Lund-kennedy 各项目评分均显著低于对照组,说明鼻内镜下鼻中隔矫正术与鼻窦开放术相比较,前者临床效果更为理想,可有效改善患者临床症状。国外研究报道显示,慢性鼻-鼻窦炎持续发展过程中变态反应发挥重要作用;据统计,约45%慢性鼻-鼻窦炎患者伴有变态反应,对治疗效果起着良好作用^[10]。

OSAHS 合并慢性鼻-鼻窦炎属于炎性疾病,患者体内多种炎性因子出现显著上升,促发疾病发生发展。因此,如何缓解变态反应,改善炎性因子是治疗 OSAHS 合并慢性鼻-鼻窦炎的重要关键。临床公认 ECP、TIgE 是判定机体变态反应的重要指标^[11]。其中 ECP 是变态反应过程中嗜酸性粒细胞被各种途径激活后释放的一种毒性蛋白,属于嗜酸性粒细胞的特异性指标;既往文献指出人体中 ECP 水平极低,若突然出现上升,极易侵犯支气管黏膜,诱导炎症反应^[12]。TIgE 则可反映某些变应原刺激情况,正常机体中 TIgE 表达少,但若某些变应原刺激下机体免疫球蛋白 E 产生过多,可造成 TIgE 水平上升^[13]。TNF- α 是常见炎症因子,可介导多种炎性因子产生,若 TNF- α 水平上升,可激

发淋巴细胞分泌 IL-6、IL-8 等因子,加重炎症反应。

IL-6 是一种功能比较广泛的、多效性的细胞因子,与 TNF- α 或其他炎性因子形成炎症介质网络,对细胞组织具有损伤。IL-1 β 可介导炎症反应,促进炎症反应,起着促进肿瘤发生、侵袭等作用^[14]。本次研究显示,两组治疗后 ECP、TIgE、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平均显著下降,且观察组 ECP、TIgE、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 水平下降幅度大于对照组,与李东波学者研究结果相似^[15],说明 OSAHS 合并慢性鼻-鼻窦炎使用鼻内镜下鼻中隔矫正术更能改善变态反应,且抗炎效果更为显著。

综上所述,OSAHS 伴慢性鼻-鼻窦炎患者实施鼻内镜下鼻中隔矫正临床效果理想,可降低血清 ECP、TIgE、IL-6 水平,改善机体变态反应和抑制炎症反应,值得临床推广。

参考文献

- [1] 卿丽芝,谢展飞,黄俊杰,等. rh-bFGF 溶液对慢性鼻-鼻窦炎鼻内镜术后患者血清 TIgE、ECP、炎性因子和 VEGF、EGF 水平的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(18): 2385-2388.
- [2] 顾小霞,汪旭. 鼻窦内窥镜手术对慢性鼻-鼻窦炎患者的效果及患者体内 TIgE、ECP、Hs-CRP 的变化研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2022, 19(1): 285-288.
- [3] 张雄. 慢性鼻窦炎患者血清 ECP、TIgE、TGF- β 1 水平变化及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(8): 999-1002.
- [4] 林尚泽,龚正鹏,王贵发,等. 对慢性鼻窦炎鼻息肉临床分期及内窥镜鼻窦手术疗效评定标准的建议[J]. 贵州医药, 2002, 26(2): 190.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100.
- [6] 林剑,林瑞杰,蔡晓红,等. 多导睡眠监测在 OSAHS 及鼾症患儿中的应用[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(7): 929-930.
- [7] 陶源,陆兴,曾沛英. 初次与再次手术鼻-鼻窦炎鼻息肉患者的生存质量调查[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(3): 251-255.

(下转第 1002 页)

冠心病合并糖尿病患者外周血 FoxO6、NF- κ B 的相关性及其与 PCI 术后支架内再狭窄的关系

郑武^{1*} 赵千文¹ 黎德葵²

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CHD)合并糖尿病(DM)患者术前外周血叉头框转录因子 O 亚族 6 (FoxO6)、核因子- κ B (NF- κ B) 对于经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(ISR)的预测价值。**方法** 选取琼中黎族苗族自治县人民医院心内科 2020 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 78 例 CHD 合并 DM 患者,均行 PCI 治疗,所有患者术后随访 6 个月,根据期间是否发生 ISR 分为 ISR 组和正常组,检测外周血 FoxO6、NF- κ B 水平,分析二者相关性,并分析二者对于 ISR 的预测价值。**结果** CHD 合并 DM 患者不同 DM 病情程度 FoxO6、NF- κ B 水平比较差异有统计学意义($t=18.811$ 、 10.501 , $P<0.05$),不同 CHD 病情程度 FoxO6、NF- κ B 水平比较差异有统计学意义($F=7.102$ 、 7.870 , $P<0.05$),且随着 CHD 及 DM 病情程度加重, FoxO6、NF- κ B 水平也随之升高。相关性分析结果显示, CHD 合并 DM 患者外周血 FoxO6、NF- κ B 存在正相关性($r=P<0.05$)。ISR 组与正常组患者比较,冠脉病变严重程度、冠脉狭窄程度、DM 严重程度、外周血 FoxO6、NF- κ B 水平比较差异有统计学意义($t=7.941$ 、 5.038 、 9.180 、 6.328 、 5.038 , $P<0.05$),两组患者性别、年龄、CHD 病程、DM 病程、支架直径、支架个数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,冠脉病变严重程度、冠脉狭窄程度、DM 严重程度、外周血 FoxO6、NF- κ B 为 PCI 术后 ISR 的危险因素。ROC 结果显示, FoxO6、NF- κ B 二者联合预测 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后 ISR 的灵敏度 0.902、特异度 0.929、AUC 分别为 898(95%CI 0.860~0.935),大于单一检测($P<0.05$)。**结论** CHD 合并 DM 患者随着病情程度价值外周血 FoxO6、NF- κ B 随之升高,并对于预测 PCI 术后 ISR 具有显著价值。

[关键词] 冠心病; 糖尿病; 叉头框转录因子 O 亚族 6; 核因子- κ B; 经皮冠状动脉介入治疗; 支架内再狭窄

Correlation of peripheral blood FoxO6 and NF- κ B in patients with coronary artery disease combined with diabetes mellitus and their relationship with in-stent restenosis after PCI

ZHENG Wu^{1*}, ZHAO Qianwen¹, LI Dekui²

(Department of Emergency Department, Qiongzong People's Hospital, Qiongzong, Hainan, China, 572900)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the predictive value of pre-procedural peripheral blood fork-head box transcription factor O subgroup 6 (FoxO6) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) for in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD) combined with diabetes mellitus (DM). **Methods** 78 patients with CHD combined with DM admitted to the Department of Cardiology of Qiongzong Li and Miao Autonomous County People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected and treated with PCI. All patients were followed up for 6 months after the procedure and divided into the ISR group and the normal group according to whether ISR occurred during the period, and the levels of FoxO6 and NF- κ B in peripheral blood were measured to analyze the correlation between them and their predictive value for ISR. **Results** There were statistically significant differences in the levels of FoxO6 and NF-

作者单位: 1. 琼中黎族苗族自治县人民医院急诊科, 海南, 琼中 572900

2. 琼中黎族苗族自治县人民医院心内科, 海南, 琼中 572900

*通信作者: 郑武, E-mail: zhengwu0807@163.com

κ B in CHD patients with DM in different DM conditions ($t=18.811, 10.501, P<0.05$), and there were statistically significant differences in the levels of FoxO6 and NF- κ B in different degrees of CHD ($F=7.102, 7.870, P<0.05$), and with the aggravation of CHD and DM, the levels of FoxO6 and NF- κ B also increased. Correlation analysis showed that there was a positive correlation between peripheral blood FoxO6 and NF- κ B in patients with CHD combined with DM ($r=P<0.05$). there were statistically significant differences in the severity of coronary lesions, degree of coronary stenosis, severity of DM, and peripheral blood FoxO6 and NF- κ B levels in the ISR group compared with patients in the normal group ($t=7.941, 5.038, 9.180, 6.328, 5.038, P<0.05$), and there was no statistically significant difference in the comparison of gender, age, duration of CHD disease, duration of DM disease, stent diameter, and number of stents between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that the severity of coronary lesion, degree of coronary stenosis, DM severity, peripheral blood FoxO6, and NF- κ B were risk factors for ISR after PCI. The ROC results showed that the combination of FoxO6 and NF- κ B had a sensitivity of 0.902, specificity of 0.929, and AUC of 898 (95% CI 0.860-0.935), respectively, which was greater than that of the single test ($P<0.05$) in predicting ISR after PCI in patients with CHD combined with DM. **Conclusion** Peripheral blood FoxO6 and NF- κ B are subsequently elevated with the degree of disease value in patients with CHD combined with DM and have significant value for predicting ISR after PCI.

[KEY WORDS] Coronary artery disease; Diabetes mellitus; Forkhead box transcription factor O sub-family 6; Nuclear factor- κ B; Percutaneous coronary intervention; In-stent restenosis

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗 CHD 的有效手段,但受患者个体、适应症、病情复杂程度等的影响,仍有部分患者在 PCI 术后出现支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。研究已证实^[1],糖尿病(diabetes mellitus, DM)为 CHD 发生发展的独立风险因素之一,DM 患者较正常人群发生 CHD 的几率明显升高。另有研究表明^[2],CHD 合并 DM 患者 PCI 术后发生 ISR 的可能性较未合并 DM 患者显著增加。因此,为了及时了解 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后发生 ISR 的相关因素,并对此做好预测,对于制定有效防治措施及改善患者预后具有重要意义。叉头框转录因子 O 亚族 6(forkhead transcription factor O6, FoxO6)不仅参与了糖尿病病理发生发展过程,在冠心病心肌纤维化等过程中也发挥重要作用^[3]。核因子- κ B(nuclear factor-Kappa B, NF- κ B)为炎症反应网络调节的核心因子,在介导冠脉粥样硬化的发生发展中存在过度激活和高表达^[4]。目前,对于 FoxO6、NF- κ B 在 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后是否发生 ISR 的评估中的应用报道尚不多见,因本研究对二者在其中检测价值进行了探讨,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取琼中黎族苗族自治县人民医院心内科 2020 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 78 例 CHD 合并

DM 患者,纳入标准:①均符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》^[5]和《中国糖尿病防控专家共识》^[6]中 CHD 与 DM 的诊断标准;②入院后实施 PCI 治疗,符合 PCI 相关手术指征^[5];③自愿参与本研究并签署知情同意书;④均为首次发病,ISR 为单处病变,为 PCI 术后 10 个月。排除标准:①严重肝肾功能不全、呼吸系统疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤患者;②合并严重心律失常、心脏瓣膜病等其他心脏疾病者;③既往存在心脏手术史者;④神智异常、精神疾病等无法正常交流者。本研究符合《赫尔辛基宣言》,通过医院伦理委员会批准(2020(科研)第(3)号)。

1.2 方法

1.2.1 冠脉狭窄程度 Gensini 评分^[7]

采用 Gensini 评分系统对患者每只冠脉血管病变狭窄程度进行评估,无任何狭窄记为 0 分,狭窄 <25% 为 1 分,26%~50% 为 2 分,51%~75% 为 4 分,76%~90% 为 8 分,91%~99% 为 16 分,100% 为 32 分。以不同节段冠脉得分乘以相应系数:小分支病变 0.5 分,右冠状动脉病变 1.0 分,左回旋支中、远段病变 1.0 分,左前降支远段病变 1.0 分,左前降支中段病变 1.5 分,回旋支或左前降支近段病变 2.5 分,左主干病变 5 分。冠脉狭窄程度为各病变积分总和。

1.2.2 冠脉病变严重程度评分

依照 SYNTAX 积分^[8]评估冠脉病变严重程度,其中:0~22 分,轻度;23~32 分,中度;>32 分为重度。

1.2.3 DM病情程度

依照《中国糖尿病防控专家共识》^[6]及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平评估DM病情严重程度,并分为:HbA1c \leq 8%为轻度,>8%为重度。

1.2.4 ISR诊断标准^[9]

患者出院后随访10个月,复查冠状动脉造影,冠状动脉造影证实支架植入段和支架远、近段各5 mm节段内管腔直径狭窄 \geq 50%即为发生ISR。所有患者根据期间是否发生ISR分为ISR组和正常组,比较两组患者临床资料。

1.2.5 外周血FoxO6、NF- κ B检测

所有患者入院后收集5 mL外周静脉血,采用实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)检测FoxO6表达,FoxO6引物序列:上游:5'-GAAGAGCTCACG-GAACG-3';下游:5'-TTCAGCATGAACT-3'。以GAPDH为内参,引物序列:上游:5'-CGTCTTCAC-CACCATGCAGA-3';下游:5'-CGCCCATCACGC-CACAGTTT-3'。反应条件:94 $^{\circ}$ C预变性2 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 1 min,共40个循环,72 $^{\circ}$ C延伸10 min。采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算FoxO6基因相对表达量。采用western blot及十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳检测FoxO6蛋白表达,以GAPDH为内参,采用凝胶成像系统观察结果。

应用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测NF- κ B水平,试剂盒购自上海博研生化试剂有限公司。

1.3 统计学分析

数据采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较行t检验,多组间比较行单因素方差分析;Logistic回归分析CHD合并DM患者PCI术后发生ISR的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析FoxO6、NF- κ B对于PCI术后发生ISR的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同冠脉病变严重程度患者外周血FoxO6、NF- κ B水平比较

CHD合并DM患者不同CHD病情程度FoxO6、NF- κ B水平比较差异有统计学意义(P<0.05),且随着CHD病情程度加重,FoxO6、NF- κ B

水平也随之升高。见表1。

表1 不同冠脉病变严重程度患者外周血FoxO6、NF- κ B水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of peripheral blood FoxO6 and NF- κ B levels in patients with different severity of coronary lesions ($\bar{x} \pm s$)

病情程度	n	FoxO6	NF- κ B(U/L)
轻度	42	0.17 \pm 0.04	2.73 \pm 0.44
中度	21	0.41 \pm 0.07 ^a	3.55 \pm 0.52 ^a
重度	15	0.56 \pm 0.09 ^{ab}	4.73 \pm 0.50 ^{ab}
F值		7.102	7.870
P值		0.000	0.000

注:与轻度组比较,^aP<0.05;与中度组比较,^bP<0.05。

2.2 不同DM病情程度患者外周血FoxO6、NF- κ B水平比较

CHD合并DM患者不同DM病情程度FoxO6、NF- κ B水平比较差异有统计学意义(P<0.05),且随着CHD病情程度加重,FoxO6、NF- κ B水平也随之升高。见表2。

表2 不同DM病情程度患者外周血FoxO6、NF- κ B水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood FoxO6 and NF- κ B levels in patients with different degrees of DM disease ($\bar{x} \pm s$)

病情程度	n	FoxO6	NF- κ B(U/L)
轻度	46	0.22 \pm 0.05	3.16 \pm 0.45
重度	32	0.52 \pm 0.08	4.42 \pm 0.61
t值		18.811	10.501
P值		0.000	0.000

2.3 CHD合并DM患者外周血FoxO6、NF- κ B相关性分析

相关性分析结果显示,CHD合并DM患者外周血FoxO6、NF- κ B存在正相关性($r=0.455$, $P=0.000$)。

2.4 PCI术后6个月是否发生ISR患者临床资料比较

ISR组与正常组患者比较,冠脉病变严重程度、冠脉狭窄程度、DM严重程度、外周血FoxO6、NF- κ B水平比较差异有统计学意义(P<0.05),两组患者性别、年龄、CHD病程、DM病程、支架直径、支架个数比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

2.5 CHD合并DM患者PCI术后发生ISR的危险因素分析

Logistic回归分析结果显示,冠脉病变严重程度、冠脉狭窄程度、DM严重程度、外周血FoxO6、NF- κ B为PCI术后ISR的危险因素。见表4。

表3 PCI术后6个月是否发生ISR患者临床资料比较
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 Comparison of clinical data of patients with or without ISR at 6 months after PCI [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

资料		ISR组 (n=17)	正常组 (n=61)	t/ χ^2 值	P值
性别	男	9(52.94)	35(57.38)	0.106	0.744
	女	8(47.06)	26(42.62)		
年龄(岁)		60.38±5.26	59.63±4.81	0.557	0.579
CHD病程(年)		8.11±0.83	7.85±0.92	1.051	0.296
DM病程(年)		10.32±0.90	10.12±1.04	0.720	0.473
冠脉病变严重程度	轻度	5(29.41)	37(60.66)	7.941	0.019
	中度	5(29.41)	16(26.23)		
	重度	7(41.18)	8(13.11)		
DM严重程度	轻度	6(35.29)	40(65.57)	5.038	0.025
	重度	11(64.71)	21(34.43)		
冠脉狭窄程度	轻度	5(29.41)	40(65.57)	9.180	0.010
	中度	6(35.29)	15(24.59)		
	重度	6(35.29)	5(9.84)		
支架直径(mm)		3.05±0.51	2.92±0.52	0.915	0.363
支架个数(个)		2.01±0.35	1.95±0.33	0.654	0.515
FoxO6		0.39±0.10	0.55±0.09	6.328	0.000
NF-κB(U/L)		3.78±0.49	4.49±0.52	5.038	0.000

表4 CHD合并DM患者PCI术后发生ISR的危险因素分析
Table 4 Analysis of risk factors for ISR after PCI in patients with CHD combined with DM

变量	β值	SE	Wlad	χ^2	OR	95% CI	P值
冠脉病变严重程度	1.432	0.440	10.467	4.193	2.136~8.224	0.000	
冠脉狭窄程度	0.328	0.173	4.285	1.781	1.031~2.382	0.027	
DM严重程度	1.661	0.268	25.155	2.610	1.130~5.972	0.000	
FoxO6	0.895	0.344	6.759	2.448	1.247~4.809	0.009	
NF-κB	1.242	0.264	27.124	3.461	2.063~5.807	0.00	

2.6 FoxO6、NF-κB 对于 PCI 术后发生 ISR 预测的 ROC 曲线分析

ROC 结果显示, FoxO6 预测 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后 ISR 的灵敏度 0.810、特异度 0.776、AUC 分别为 0.769, NF-κB 预测 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后 ISR 的灵敏度 0.797、特异度 0.817、AUC 分别为 0.785; 二者联合预测 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后 ISR 的灵敏度 0.902、特异度 0.929、AUC 分别为 0.898, 优于单一检测($P < 0.05$)。见图 3。

3 讨论

PCI 以恢复快、创伤小、血管再通率高等优点成为临床治疗 CHD 的优先选择方案, 然而 PCI 术后 ISR 的发生严重影响了患者的预后, 降低了患者的生活质量及生存率^[10]。研究显示^[11], CHD 合并 DM 患者的死亡风险现在增加, PCI 术后预后也较

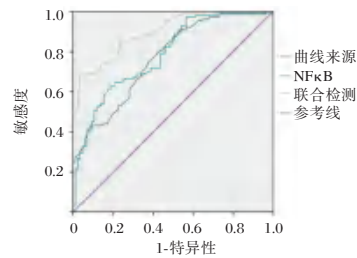


图3 FoxO6、NF-κB 对于 PCI 术后发生 ISR 预测的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of FoxO6 and NF-κB for the prediction of ISR occurring after PCI

未合并 DM 患者更差。因此, 探索可靠有效的指标预测 CHD 合并 DM 患者 PCI 术后 ISR, 对于改善患者预后具有重要意义。

本研究结果提示, FoxO6、NF-κB 与 CHD 合并 DM 患者病情进展存在关联。FoxO6 为 FoxO 家族的一员, FoxO 家族参与了机体多种生理病理过程。研究表明^[12], FoxO6 与糖尿病存在密切关系, 不仅参与了 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞增殖、胰岛素抵抗等过程, 在糖尿病神经病变、糖尿病心血管病变等中也扮演重要角色。FoxO6 具有调节细胞生长、凋亡、DNA 转录活化或抑制、炎症等生命过程, 并参与调控脂质、葡萄糖代谢、氧化还原反应及氧化应激反应等过程。而炎症、代谢异常、氧化应激及缺氧缺血等等均为冠心病、糖尿病的风险因素, 研究证实^[13-14], FoxO 家族成员中的 FoxO3a、FoxO6 等家族成员参与了动脉粥样硬化的炎症反应过程, 但其具体分子作用机制尚不清楚。因此, FoxO6 可能对于冠心病及糖尿病的发生发展存在影响。AS 以血管壁炎症反应为主要特征, 炎症反应的多种信号传导通路均需要 NF-κB 参与, 活化的 NF-κB 可放大炎症信号, 加剧炎症因子过度表达和炎症反应, 从而促进 AS 形成和发展^[15]。另外, 在高脂血症、高血压、糖尿病等冠心病危险因素中均伴有 NF-κB 的活化和相关靶基因过表达。研究显示^[16], 在冠心病合并糖尿病患者中, NF-κB 及其相关因子水平显著增加, 这与本研究结果相类似。

本研究中, 相关性分析结果显示, CHD 合并 DM 患者外周血 FoxO6、NF-κB 存在正相关性。推测其可能原因为, FoxO6、NF-κB 均可通过调节、方法炎症反应, 二者均在 CHD 合并 DM 患者病情发展中作为促炎调节信号因子, 其表达水平存在一致性, 但二者具体关联信号通路仍需进一步探

究。在夏敏等^[11]研究中, Foxo6介导了血管内皮细胞胰岛素抵抗过程, 其机制与 FoxO6可激活NF- κ B有关。本研究提示除了冠脉病变严重程度、冠脉狭窄程度、DM严重程度等常规风险因素外, FoxO6、NF- κ B也是导致CHD合并DM患者PCI术后发生ISR的危险因素。ROC结果提示, 外周血FoxO6、NF- κ B对于预测CHD合并DM患者PCI术后ISR具有显著价值。

综上所述, CHD合并DM患者随着病情程度价值外周血FoxO6、NF- κ B随之升高, 且二者之间存在正相关性; FoxO6、NF- κ B均为CHD合并DM患者PCI术后ISR的独立危险因素, 并对于预测PCI术后ISR具有显著价值。

参考文献

- [1] 黄志龙, 都渝, 赵君. GLP-1激动剂联合替格瑞洛对2型糖尿病合并冠心病患者血清YKL-40及PPAR γ 的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(5): 559-563.
- [2] 蔡晓林, 涂忠宇, 倪荣, 等. 影响冠心病患者PCI术后支架内再狭窄的独立危险因素及干预对策分析[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(1): 129-131.
- [3] Bang E, Kim DH, Chung HY. Protease-activated receptor 2 induces ROS-mediated inflammation through Akt-mediated NF- κ B and FoxO6 modulation during skin photoaging [J]. Redox Biol, 2021, 44(1): 102022.
- [4] 王亚丽, 王伟, 谭蛟. 冠心病患者血清NLRP3炎症小体、NF- κ B的表达及其与Gensini评分的关系[J]. 临床医学, 2021, 41(7): 1-4.
- [5] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [6] 《中国糖尿病防控专家共识》专家组. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 12-12.
- [7] Zbek C, Baran I, Tütüncü A, et al. Modest correlation between serum neopterin levels and Gensini scores in a cohort of patients undergoing coronary angiography [J]. Ir J Med Sci, 2014, 183(2): 1133-1135.
- [8] 王用, 刘秀玲, 史云桃, 等. SYNTAX积分评价急性冠脉综合征患者危险分层及短期预后的效能[J]. 医学临床研究, 2018, 5(9): 1706-1708.
- [9] 李斌, 徐绍鹏. CT冠状动脉造影诊断支架内再狭窄的价值和局限[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(1): 3.
- [10] 李安琪, 刘江华. 糖尿病大血管病变的诊断及早期治疗进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(4): 363-368.
- [11] Chen M, Ma F, Su B, et al. Treatment effect of metformin combined with atorvastatin in reducing in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in coronary artery disease patients with type 2 diabetic patients [J]. Medicine, 2022, 101(41): e31107.
- [12] 夏敏, 涂以思, 熊小伟, 等. Foxo6在高糖高脂应激诱导血管内皮细胞胰岛素抵抗中的表达及与NF- κ B通路的相互作用[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 552-561.
- [13] Shi L, Zhang Y, Zhang J, et al. MiR-339 is a potential biomarker of coronary heart disease to aggravate oxidative stress through Nrf2/FOXO3 targeting Sirt2. [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 2596-2609.
- [14] Desai S, Pansare P, Sainani S, et al. Foxo6- A Novel Target for Parkinson's Disease [J]. Biomed Pharma J, 2020, 13(1): 367-381.
- [15] 陈曼丽, 宫蕊, 齐莉莉, 等. 丹红注射液联合麝香保心丸治疗冠心病心绞痛疗效及对患者NF- κ B、GMP-140的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 321-323.
- [16] 符标, 张耿, 占达良. 不同剂量瑞舒伐他汀对老年冠心病合并糖尿病患者脂代谢与NF- κ B活性的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(6): 110-113.
- [8] 薛尤, 陈敏, 张文. 丛集性头痛误诊为慢性鼻窦炎15例临床分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(4): 13-16.
- [9] 屈双燕. 鼻内镜下同期行鼻中隔矫正术与常规鼻窦开放术治疗慢性鼻-鼻窦炎的疗效比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(9): 963-965.
- [10] Delarestaghi, Mojtaba Maleki, Rajaeih, et al. Evaluation of the effect of endoscopic partial middle-turbinectomy surgery on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps[J]. Rhinology, 2020, 58(3): 208-212.
- [11] 魏鑫鑫, 许欢, 闫一敏, 等. HMGB1、EOS、IL-23与慢性鼻窦炎病变范围关系及诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10): 1644-1647.
- [12] HSU, DAVID, KIM, et al. Expression of Iron-Regulatory Hormone Hecpudin and Iron Transporters Ferroportin and ZIP8 in Patients With and Without Chronic Rhinosinusitis [J]. Otolaryngol head neck surg, 2020, 163(6): 1270-1273.
- [13] Lourijen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. Rhinology, 2020, 58(3): 213-217.
- [14] 王明香, 张绍芳, 陈薇, 等. 鼻内窥镜微创手术治疗鼻窦炎的疗效及对血清ECP HMGB1 IL-1 β IL-21水平的影响[J]. 河北医学, 2021, 27(9): 1548-1553.
- [15] 李东波, 韩锦华, 高伟. 低剂量克拉霉素联合鼻内镜下鼻中隔矫正术及鼻窦开放术对慢性鼻-鼻窦炎患者治疗效果及ECP TlgE水平的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(6): 881-886.

(上接第997页)

血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭预后的预测价值

王楚¹ 刘美霞^{2*} 张莉³ 谢飞飞⁴

【摘要】目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(NGAL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)对心力衰竭预后的预测价值。**方法** 选取2019年7月至2021年8月于河北省人民医院心血管内科就诊并住院的109例患者作为研究对象,按照患者是否发生主要不良心血管事件(MACE)将患者分为MACE组($n=28$)和非MACE组($n=81$)。比较两组患者的一般资料以及血清GDF-15、NGAL、HDL-C水平。采用多因素Logistic回归分析心力衰竭预后的独立影响因素。并采用受试者工作(ROC)曲线检测血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭预后的预测价值。**结果** NMACE组的美国纽约心脏病协会(NYHA)分级为Ⅲ-Ⅳ级的病例数、稳定性冠心病发病率、血清NT-proBNP、GDF-15、NGAL水平均明显低于MACE组,且HDL-C水平明显高于MACE组,差异具有统计学意义($\chi^2=9.352, 12.042, t=5.297, 3.158, 21.618, 11.176, P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级、血清NT-proBNP、GDF-15、NGAL、HDL-C水平均为影响心力衰竭患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线结果显示,血清GDF-15、NGAL、HDL-C单独检测以及三者联合检测预测心力衰竭患者预后的曲线下面积(AUC)为0.876、0.834、0.843、0.910。**结论** 血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭预后不良具有一定的预测价值,且三者联合检测对心力衰竭患者预后不良的预测具有更高的价值,可以为临床评估心力衰竭患者预后不良提供参考。

【关键词】 血清生长分化因子-15;中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白;高密度脂蛋白胆固醇;心力衰竭

Prognostic value of serum GDF-15, NGAL and HDL-C in patients with heart failure

WANG Chu¹, LIU Meixi^{2*}, ZHANG Li³, XIE Feifei⁴

(1. Emergency Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 2. The Fourth Department of Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051; 3. Department of Cardiology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051; 4. Department of Cardiology, Xingtai People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050051)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the prognostic value of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), neutrophil gelatinase related lipoprotein (NGAL) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with heart failure. **Methods** 109 patients who were hospitalized in the Cardiovascular Department of Hebei People's Hospital from July 2019 to August 2021 were selected as the study subjects. The patients were divided into the MACE group ($n=28$) and the NMACE group ($n=81$) according to whether they had major adverse cardiovascular events (MACE). The general data and serum levels of GDF-15, NGAL and HDL-C were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent

基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20190025)

作者单位:1. 河北北方学院附属第一医院急诊科,河北,张家口 075000

2. 河北省人民医院心血管内四科,河北,石家庄 050051

3. 河北省人民医院心血管内四科,河北,石家庄 050051

4. 邢台市人民医院心脏内五科,河北,邢台 054000

*通信作者:刘美霞, E-mail: lmx630529@163.com

factors influencing the prognosis of heart failure. The predictive value of serum GDF-15, NGAL, HDL-C on the prognosis of heart failure was detected by the ROC curve. **Results** The number of cases classified as III~IV by NYHA in the NMACE group, the incidence rate of stable coronary heart disease, the levels of NT proBNP, GDF-15, NGAL in serum were significantly lower than those in the MACE group, and the level of HDL-C was significantly higher than that in the MACE group ($\chi^2=9.352, 12.042, t=5.297, 3.158, 21.618, 11.176, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NYHA grade III~IV, serum NT proBNP, GDF-15, NGAL, HDL-C were independent factors affecting the prognosis of patients with heart failure ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum GDF-15, NGAL, HDL-C alone and jointly to predict the prognosis of patients with heart failure was 0.876, 0.834, 0.843, 0.910. **Conclusion** Serum GDF-15, NGAL and HDL-C have a certain predictive value for poor prognosis of heart failure, and their combined detection has a higher predictive value for poor prognosis of heart failure patients, which can provide a reference for clinical evaluation of poor prognosis of heart failure patients.

[KEY WORDS] GDF-15; NGAL; HDL-C; Heart failure

心力衰竭是由于患者的心脏的结构以及功能出现异常导致患者的心室充盈以及射血能力降低,作为许多器质性心脏病患者的最终转归。据有关研究报告,2018年内由于心血管疾病而死亡的患者人数占据居民死亡人数的40%以上,位居第一^[1]。目前的最新统计结果显示我国有1205万25岁以上的心衰患者,每年有297万患者,且随着我国老龄化进程,该类疾病的人数越来越多,心衰的发病率以及病死率也在逐步攀升^[2]。因此及时地对心力衰竭的患者的预后进行评估,积极调整其治疗方案,对心衰患者的生存率具有积极的意义。而心衰早期的症状以及体征缺乏特异性,需要较为敏感的指标加以诊断。生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一种 factor- β 超家族的抗炎细胞因子,能够反映患者心力衰竭的各个病理过程。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)最初使用肾脏疾病的指标,近年来,其在心血管疾病的部分领域均有尝试性应用^[3]。高密度脂蛋白胆固醇(High density liprotein cholesterol, HDL-C)是将胆固醇从肝外组织转运到肝脏进行代谢的之类蛋白,与心血管疾病的发展密切相关。故本研究通过探讨血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 对心力衰竭预后的预测价值,以期为早期预测心力衰竭患者的预后提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年7月至2021年8月于河北省人民医院心血管内科就诊并住院的109例患者作为研究对象,按照患者是否发生主要不良心血管事件(MACE)将患者分为MACE组($n=28$)和NMACE

组($n=81$)。纳入标准:①符合心力衰竭的相关诊断标准^[4];②左心室射血分数 $<40\%$;③左心室肥大;④年龄 ≥ 18 岁;⑤临床资料完整。排除标准:①合并精神类疾病;②合并严重肝、肾功能不全;③无法在随访期间保持联系;④合并自身免疫性疾病。所有患者均自愿参与研究并签署知情同意书。随访时间共1年,采用电话随访的方式收集患者信息。

1.2 血清学指标检测

于患者入院次日清晨抽取患者5 mL 静脉血,以离心速度3 500 r/min,离心半径10 cm,离心10 min后收集血清,采用酶联免疫荧光法检测患者血清心肌肌钙蛋白(cardiac troponin I, cTnI)和血浆氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)、GDF-15、NGAL水平,试剂盒均由生物梅里埃法国股份有限公司提供,采用全自动生化分析仪以直接法检测患者的HDL-C水平^[5-6]。

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 χ^2 检验进行分析;采用多因素Logistic回归分析心力衰竭患者预后不良的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭患者预后不良的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的一般资料以及血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 水平比较

两组性别、年龄、体质量指数、饮酒史、吸烟史、高血压发病率和高血脂发病率比较差异均无

统计学意义($P>0.05$)。NMACE组的NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级的病例数、稳定性冠心病发病率、血清NT-proBNP、GDF-15、NGAL水平均明显低于MACE组,且HDL-C水平明显高于MACE组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料以及血清GDF-15、NGAL、HDL-C水平比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of general data and serum levels of GDF-15, NGAL and HDL-C between the two groups [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	NMACE组 ($n=81$)	MACE组 ($n=28$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	45(55.56)	16(57.14)	0.021	0.884
女	36(44.44)	12(42.86)		
年龄(岁)	65.47±8.01	67.98±8.05	1.428	0.156
体质指数(kg/m ²)	23.37±2.33	22.40±2.74	1.813	0.073
NYHA分级				
Ⅱ级	38(46.91)	4(14.29)	9.352	0.002
Ⅲ~Ⅳ级	43(53.09)	24(85.71)		
饮酒史	17(20.99)	6(21.43)	0.002	0.961
吸烟史	20(24.69)	7(25.00)	0.001	0.974
稳定性冠心病	20(24.69)	17(60.71)	21	0.001
高血压	61(75.31)	24(85.71)	17	0.252
高血脂	14(17.28)	8(28.57)	1.646	0.200
NT-proBNP(pg/mL)	266.49±80.00	369.71±111.13	5.297	<0.001
cTnI(μg/L)	11.47±3.69	12.62±3.94	1.397	0.165
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.12	1.02±0.20	3.158	0.002
GDF-15(pg/mL)	301.23±36.49	501.04±55.67	21.618	<0.001
NGAL(ng/mL)	155.98±49.37	291.60±70.15	11.176	<0.001

2.2 影响心力衰竭患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以心力衰竭患者是否预后不良作为因变量(未发生MACE=0,发生MACE=1),以NYHA分级(Ⅱ级=0,Ⅲ~Ⅳ级=1)、稳定性冠心病(无=0,有=1)、血清NT-proBNP、GDF-15、NGAL、HDL-C水平作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,NYHA分级为Ⅲ~Ⅳ级、血清NT-proBNP、GDF-15、NGAL、HDL-C均为心力衰竭患者预后不良的独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭患者预后不良的预测价值

ROC曲线结果显示,血清GDF-15、NGAL、HDL-C联合检测预测心力衰竭患者高于单一检测($P<0.05$)。见表3、图1。

3 讨论

心力衰竭是指一种由于心肌病、血流动力学

表2 影响心力衰竭患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of multiple factors influencing poor prognosis of patients with heart failure

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P 值
NYHA 分级	0.361	0.167	4.673	1.435	1.034~1.990	0.031
稳定性冠心病	0.043	0.036	1.427	1.037	0.973~1.120	0.232
NT-proBNP	0.356	0.164	4.712	1.428	1.035~1.969	0.030
GDF-15	0.541	0.204	7.033	1.718	1.152~2.562	0.008
NGAL	0.719	0.253	8.076	2.052	1.250~3.370	0.004
HDL-C	-1.233	0.406	9.223	0.291	0.131~0.646	0.001

表3 血清GDF-15、NGAL、HDL-C对心力衰竭患者预后不良的预测价值

Table 3 Predictive value of serum GDF-15, NGAL and HDL-C for poor prognosis of patients with heart failure

指标	临界值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
HDL-C(mmol/L)	1.03	0.577	82.24	75.49	0.876	0.817~0.922
GDF-15(pg/mL)	496.33	0.549	79.65	75.22	0.834	0.794~0.873
NGAL(ng/mL)	283.74	0.555	78.77	76.71	0.843	0.801~0.897
联合检测		0.736	83.61	89.95	0.910	0.849~0.953

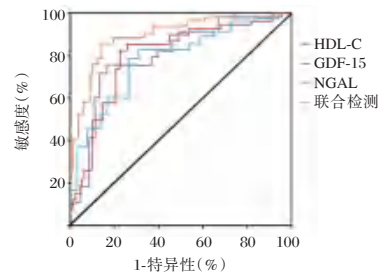


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

负荷加重导致的心肌损伤,从而改变患者的心肌功能以及结构,减弱患者的心室泵血充盈的功能,最终使得患者发生心力衰竭。这种疾病作为心血管疾病的终末期疾病,会对心脏造成损伤,这种损伤是不可逆转的,还会随着疾病的加重而加重。汤文文等^[7]研究表明急性心力衰竭入院的患者人数是每年急诊内科就诊疾病的前五名,因此,每年由于心力衰竭入院的人数较多。但由于心力衰竭缺乏早期诊断特征,患者确诊时多为中晚期,故本研究通过探讨能够早期预测患者的预后的指标,及早地制定相关的治疗方案,旨在提高患者的生活质量。

GDF-15作为一种应激反应的蛋白,只在特定的组织中表达,正常的机体状态下,其在其他的组织中的表达都较为微量,但是一旦患者出现缺血、心脏高压负荷以及心力衰竭等情况,GDF-15水平

会明显增加^[8]。本研究结果显示, NMACE 组的 GDF-15 水平低于 MACE 组, 段洪强等^[9]的研究结果显示, GDF-15 水平随着心功能损伤增加而增加, 与心功能存在一定的相关性, 与本研究结果一致。GDF-15 具有抑制细胞凋亡的作用, 能够修复由于心功能受损引起的细胞凋亡, 因此当患者的心脏受到损伤时, 即患者发生心力衰竭时, GDF-15 的表达水平明显增高。NGAL 可能参与了多种心血管疾病的病理机制, 且其水平与冠状动脉病变的严重程度有关^[10]。

NGAL 作为一种新型反应患者急性肾小管损伤的指标, 能够较现有指标更早的诊断急性肾损伤, 且局限性较小。NGAL 主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞、脂肪细胞, 主要参与机体的氧化应激、炎症反应、免疫反应、细胞分化以及凋亡等多项生理功能。当脂肪在患者的冠状动脉的内壁堆积时, 会导致患者的冠状动脉内形成斑块, 造成堵塞, 使得患者的心脏血供下降并引发心肌缺血^[11]。随着患者病情的发展, 斑块可能破裂并形成血栓, 最后容易导致患者出现心脏严重缺血的现象发生。本研究结果显示, NMACE 组的 NGAL 水平均低于 MACE 组。NGAL 均为心力衰竭患者预后不良的独立影响因素。外周血的 NGAL 能够通过 NF- κ B、PI3K/AKT 等信号通路诱导患者的内质网应激反应, 使得患者的心肌细胞损伤以及凋亡, 导致心衰患者心脏功能的下降; 同时 NGAL 的过表达还会使得患者的机体产生大量的中性粒细胞趋化以及吞噬细胞自噬作用, 使得患者的病情加重。赵东等^[12]研究表明, 血清 NGAL 能够作为心衰患者心功能评价指标。

HDL-C 作为肝脏细胞合成的抗动脉粥样硬化的类脂蛋白, 能够代谢胆固醇^[13]。有研究表明^[14], 入院即刻 HDL-C 能够作为心衰急性加重患者预后预测指标。本研究结果显示, NMACE 组的 HDL-C 水平高于 MACE 组。HDL-C 均为心力衰竭患者预后不良的独立影响因素。由于 HDL-C 水平下降时, 患者的性激素、皮质激素以及细胞膜的功能均下降, 从而导致患者出现免疫功能的下降, 加快患者心脏衰竭的进展, 使得患者的预后结果不良^[15]。NMACE 组的 NT-proBNP 水平均低于 MACE 组, 且 NT-proBNP 为心力衰竭患者预后不良的独立影响因素。当患者的血容量出现超负荷以及心室压力出现增大的情况时, 机体会将患者体内的 B 型

利钠肽裂解为 NT-proBNP, 以调解血压和血容量, 因此心力衰竭患者的 NT-proBNP 水平表达高与患者的预后不良具有一定关系。

此外, 本研究结果发现, 血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 预测心力衰竭患者预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.876、0.834、0.843, 可见血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 对心力衰竭患者预后不良均具有一定的预测价值。此外本研究对血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 联合检测对心力衰竭患者预后不良的预测价值进行评估, 结果发现, 其预测心力衰竭患者预后不良的 ROC 曲线的 AUC 为 0.910, 高于三者单独检测的预测价值。各个指标均对心力衰竭患者预后不良具有预测价值, 但由于综合检测评估能够提高预测的灵敏度和特异度, 且补充其余指标所遗漏的内容, 因而具有较高的预测价值。

综上所述, 血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 与心力衰竭患者预后不良的发生具有一定的关系, 且血清 GDF-15、NGAL、HDL-C 联合检测预测心力衰竭患者预后不良具有较高的预测价值, 可以为临床预测心力衰竭患者预后不良的风险提供参考。

参考文献

- [1] 夏晶晶, 胡辽平, 浦越, 等. 估测的血浆容量状态对心力衰竭患者临床结局的预测价值[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(11): 895-903.
- [2] Wang H, Chai K, Du M, et al. Prevalence and Incidence of Heart Failure Among Urban Patients in China: A National Population - Based Analysis [J]. Circ Heart Fail, 2021, 14(10): e008406.
- [3] 熊政, 张阳扬, 李群星, 等. 中性粒细胞相关脂质运载蛋白、中性粒细胞相关脂质运载蛋白/基质金属蛋白酶-9 复合物在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2): 142-144.
- [4] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(4): 196-225.
- [5] 张涵亮, 高健雄, 徐红岩, 等. 丹参多酚酸盐联合磷酸肌酸钠对老年冠心病心力衰竭患者 tPA、PAI-1、GDF-15 及 NGAL 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(11): 2247-2249.
- [6] 李倩. 老年多病患者并发急性心肌梗死经 PCI 治疗后 MACE 发生情况及其危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(22): 5423-5426.
- [7] 汤文文, 李婵, 姚竹音, 等. 2019—2021 年郑州市急诊内科就诊病例特征分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(7): 878-881.

(下转第 1011 页)

Hcy、ApoB/ApoA1 与 UACR 与糖尿病肾病患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系

韩士彬 郭东亮* 韦梦慈

【摘要】目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、载脂蛋白B/载脂蛋白A1(ApoB/ApoA1)与尿白蛋白/肌酐比值(UACR)与糖尿病肾病(DKD)患者动脉粥样硬化(AS)及心血管事件(MACE)的关系。**方法** 选取2018年2月至2021年6月收治于阜阳市临泉县人民医院的114例DKD患者作为DKD组,另选取同期60例单纯2型糖尿病作为对照组,分析两组Hcy、ApoB/ApoA1、UACR、AS相关指标[纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体、颈动脉内膜中层厚度(IMT)]变化差异;采用Pearson分析DKD患者与疾病相关指标的关系。114例DKD患者随访1年后,按随访期间是否发生MACE分为MACE组和非MACE组;收集所有患者临床资料,分别采用单因素及Logistic回归分析影响DKD患者发生MACE的独立预测因素,并进一步采用ROC曲线分析Hcy、ApoB/ApoA1、UACR单独及联合对DKD患者发生MACE的诊断价值。**结果** DKD组Hcy、ApoB/ApoA1、UACR、FIB、D-二聚体、IMT水平均高于对照组,差异有统计学意义($t=5.423、9.375、7.011、10.630、18.363、7.867, P<0.05$);Pearson相关性分析显示,DKD患者的FIB、D-二聚体、IMT均与Hcy、ApoB/ApoA1、UACR呈正相关关系($P<0.05$)。MACE组与非MACE组病程、HAbc、Hcy、ApoB/ApoA1、UACR水平差异均有统计学意义($t=3.502、12.424、7.165、4.233、5.372, P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,HAbc、Hcy、ApoB/ApoA1、UACR是影响DKD患者发生MACE的独立预测因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,Hcy、ApoB/ApoA1、UACR联合检测DKD患者发生MACE的曲线下的面积最大,为0.796($P<0.05$)。**结论** 血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR可以反映DKD患者AS情况,并有望成为评估DKD患者发生MACE的预测指标。

【关键词】 糖尿病肾病;动脉粥样硬化;心血管事件;同型半胱氨酸;载脂蛋白B/载脂蛋白A1;尿白蛋白/肌酐比值

Association of Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR with atherosclerosis and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy

HAN Shibin, GUO Dongliang*, WEI Mengci

(Department of Endocrinology, Linquan County People's Hospital, Fuyang City, Anhui Province, 236400, China)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy), apolipoprotein B / apolipoprotein A1 (ApoB/ApoA1), urinary albumin / creatinine ratio (UACR) and atherosclerosis (AS) and cardiovascular events (MACE) in patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 114 patients with DKD admitted to Linquan County People's Hospital of Fuyang City from February 2018 to June 2021 were selected as the DKD group, and 60 patients with simple type 2 diabetes during the same period were selected as the control group. The changes of Hcy, ApoB / ApoA1, UACR and AS related indicators [fibrinogen (FIB), D-dimer and carotid intima-media thickness (IMT)] were analyzed. Pearson was used to analyze the relationship between DKD patients and disease-related indicators. After 1 year of follow-up, 114 DKD patients were divided into MACE group and non-MACE group according to whether MACE occurred during follow-up. The clinical data of all patients were collected, and the independent predictors of MACE in patients

基金项目:阜阳市卫健委青年项目(FY2021-108)

作者单位:安徽省阜阳市临泉县人民医院内分泌科,阜阳,安徽 236400

*通信作者:郭东亮, E-mail: k13966826737@163.com

with DKD were analyzed by univariate and logistic regression, respectively. The diagnostic value of Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR alone and in combination for MACE in patients with DKD was further analyzed by ROC curve. **Results** The levels of Hcy, ApoB / ApoA1, UACR, FIB, D-dimer and IMT in the DKD group were higher than those in the control group ($t=5.423, 9.375, 7.011, 10.630, 18.363, 7.867, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that FIB, D-dimer and IMT were positively correlated with Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR in DKD patients ($P<0.05$). There were significant differences in the course of disease, HAbc, Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR levels between the MACE group and the non-MACE group ($t=3.502, 12.424, 7.165, 4.233, 5.372, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that HAbc, Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR were independent predictors of MACE in DKD patients ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area under the curve of Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR combined detection of MACE in DKD patients was the largest, which was 0.796 ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Hcy, ApoB / ApoA1 and UACR can reflect AS in DKD patients, and are expected to be predictors of MACE in DKD patients.

[KEY WORDS] DKD; AS; MACE; Hcy; ApoB/ApoA1; UACR

糖尿病是临床常见的慢性疾病,而糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是其常见并发症,发生率达10%~30%^[1]。DKD亦是终末期肾病的主要影响因素。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是糖尿病患者常见的大动脉并发症,因其产生的心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Event, MACE)直接或间接导致了2型糖尿病患者死亡。已有研究证实^[2]DKD是影响AS疾病严重程度的危险因素,此类患者发生AS的几率也高于其他肾脏疾病。但由于DKD患者合并AS起病隐匿,临床也缺乏敏感检测方法,因此大部分患者通常在病情严重时或发生MACE时才被发现。鉴于此,寻找能有效评估DKD患者伴发AS情况,并预测未来发生MACE的敏感指标对于早期诊断、及时救治、改善预后有着重要的临床意义。DKD导致心血管疾病发生机制主要与炎症反应、脂质代谢异常、糖代谢紊乱、血管内皮损伤等相关^[3]。诸多研究显示^[4-5],同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是AS、高血压、脑出血等心血管疾病的危险因素,Hcy可在一定程度预测2型糖尿病患者发生DKD^[6]。近年来关于载脂蛋白与心血管疾病的研究也日益增多,ApoB/ApoA1可以更好地预测冠心病的发生^[7]。另外有研究表明2型糖尿病患者的尿白蛋白/肌酐比值(urine albumin creatine ratio, UACR)与AS相关^[8]。然而,在早期DKD患者中,Hcy、ApoB/ApoA1、UACR水平波动与AS、MACE的关系尚不明确。本研究就以上关系展开讨论。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年2月至2021年6月收治于阜阳市

临泉县人民医院114例DKD患者作为DKD组。纳入标准:①符合DKD的相关诊断标准^[9];②均接受并配合本研究所需的指标检测。排除标准:①预估肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$;②合并恶性肿瘤、克罗恩病、肝炎;③突发急性感染;④近1个月内有外科手术史;⑤近3个月内服用激素或免疫抑制剂。另选取同期60例单纯2型糖尿病作为对照组进行研究。114例DKD患者随访1年后,按随访期间是否发生MACE分为MACE组和非MACE组。所有患者均知情并同意本研究,本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 指标检测

收集DKD组和对照组实验室指标,包括血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR、AS相关指标[纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体、颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)]。采集患者空腹静脉血3~5 mL,经离心机离心10 min(转速为4 000 r/min,离心半径为10 cm)后获取血清待检。采用酶循环法(仪器:全自动生化分析仪,型号:日立7600-020)检测Hcy;采用免疫比浊法检测ApoB、ApoA1水平并计算ApoB/ApoA1比值;采用免疫比浊法测定尿白蛋白,肌氨酸氧化酶法检测肌酐浓度,计算两者比值获取UACR。采用全自动凝血分析仪(法国斯塔高STA compact max)检测FIB、D-二聚体;用磁珠法检测FIB含量,用免疫比浊法检测D-二聚体水平。采用颈动脉彩色多普勒超声(迈瑞超声DC-80)检测患者AS,IMT正常值范围为0.1~0.5 mm。

收集114例DKD患者临床资料及实验室指标。临床资料包括年龄、性别、病程、吸烟。实验室指标包括:糖化血红蛋白(HAbc)、总胆固

醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、Hcy、ApoB/ApoA1、UACR。采用全自动生化分析仪(日立7600-020),用酶试剂法检测TC、TG,用免疫比浊法监测HDL、LDL水平。

1.3 随访

对114例DKD患者自首次入院随访至2022年6月。根据相关诊断标准^[10]将MACE定义为心肌梗死、短暂性脑缺血发作、不稳定型心绞痛、脑卒中、急性心力衰竭事件引起的住院、冠状和下肢动脉血管介入治疗、死亡。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表

示,组间采用独立样本 t 检验。相关性分析采用Pearson法,多因素分析采用Logistic回归分析。绘制ROC曲线分析并计算相关诊断指标。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关指标比较

DKD组Hcy、ApoB/ApoA1、UACR、FIB、D-二聚体、IMT水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 DKD患者的血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR与AS指标的关系

Pearson相关性分析显示,DKD患者的FIB、D-二聚体、IMT均与Hcy、ApoB/ApoA1、UACR呈正相关关系($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组相关指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of disease related indicators between 2 groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	Hcy($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ApoB/ApoA1	UACR($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	FIB(g/L)	D-二聚体(mg/L)	IMT(mm)
DKD组	114	23.92 \pm 1.24	0.90 \pm 0.20	15.80 \pm 4.14	5.68 \pm 0.46	1.46 \pm 0.22	1.26 \pm 0.23
对照组	60	16.49 \pm 5.03	0.65 \pm 0.16	11.10 \pm 3.04	4.87 \pm 0.51	0.87 \pm 0.16	1.01 \pm 0.12
t 值		14.965	8.371	7.757	10.630	18.363	7.867
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 DKD患者的血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR与AS指标的关系

Table 2 Relationship between serum Hcy, ApoB / ApoA1, UACR and AS in DKD patients

指标	FIB		D-二聚体		IMT	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Hcy	0.359	0.000	0.283	0.000	0.469	0.000
ApoB/ApoA1	0.472	0.000	0.356	0.000	0.473	0.000
UACR	0.421	0.000	0.398	0.000	0.427	0.000

2.3 影响DKD患者发生MACE的单因素分析

114例DKD患者随访1年后,按随访期间是否发生MACE分为MACE组($n=20$)和非MACE组($n=94$);两组病程、HAbc、Hcy、ApoB/ApoA1、UACR水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 影响DKD患者发生MACE的Logistic回归分析

Logistic回归分析结果显示,HAbc、Hcy、ApoB/ApoA1、UACR是影响DKD患者发生MACE的独立预测因素($P < 0.05$)。见表4。

2.5 血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR单独及联合对DKD患者发生MACE的ROC曲线分析

通过绘制ROC曲线得出,血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR单独检测预测高血压患者并发冠心

表3 影响DKD患者发生MACE的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

项目	MACE组($n=20$)	非MACE组($n=94$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	52.16 \pm 5.03	53.28 \pm 6.47	0.727	0.468
性别				
男	7(35.00)	50(53.19)	2.183	0.139
女	13(65.00)	44(46.81)		
病程(年)	5.75 \pm 1.34	4.98 \pm 0.77	3.502	<0.001
吸烟				
是	5(25.00)	42(44.68)	2.636	0.104
否	15(75.00)	52(55.32)		
HAbc(%)	8.49 \pm 0.57	7.21 \pm 0.38	12.424	<0.001
TC(mmol/L)	4.57 \pm 1.24	4.16 \pm 2.04	0.863	0.389
TG(mmol/L)	1.88 \pm 0.63	1.70 \pm 0.81	0.934	0.352
HDL(mmol/L)	0.89 \pm 0.35	0.81 \pm 0.24	1.240	0.217
LDL(mmol/L)	3.60 \pm 1.17	3.42 \pm 1.46	0.516	0.606
Hcy($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	24.56 \pm 1.10	23.25 \pm 1.23	7.165	<0.001
ApoB/ApoA1	0.97 \pm 0.16	0.81 \pm 0.22	4.233	<0.001
UACR($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	18.26 \pm 4.86	13.37 \pm 3.41	5.372	<0.001

病的曲线下面积分别为0.652、0.674、0.681($P < 0.05$)。三者联合检测的曲线下面积最大,为0.796($P < 0.05$)。见表5、图1。

表4 影响DKD患者发生MACE的Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of MACE in DKD patients

影响因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
HAbc	连续变量	0.596	0.257	5.378	1.814	1.097~3.003	0.020
Hcy	连续变量	0.434	0.189	5.273	1.543	1.066~2.235	0.022
ApoB/ApoA1	连续变量	0.447	0.216	4.283	1.563	1.024~2.388	0.039
UACR	连续变量	0.556	0.227	5.999	1.743	1.118~2.721	0.014

表5 血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR单独及联合对DKD患者发生MACE的ROC曲线分析

Table 5 ROC curve analysis of serum Hcy, ApoB / ApoA1, UACR alone and in combination for MACE in DKD patients

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	准确度	P值
Hcy	0.652	23.16 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	0.601~0.736	0.650	0.563	0.578	<0.001
ApoB/ApoA1	0.674	0.823	0.618~0.771	0.700	0.595	0.614	<0.001
UACR	0.681	15.42 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	0.632~0.792	0.700	0.627	0.640	<0.001
三项联合检测	0.796		0.725~0.813	0.800	0.744	0.754	<0.001

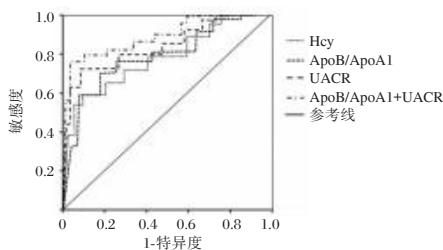


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

尽管目前UACR已成为筛查DKD的常见指标,但随着研究的深入发现该指标与DKD伴发的疾病,如AS并不平行。DKD的发病机制复杂,通常由多种因素共同造成,而微量白蛋白尿通常用来反映肾小球的损伤程度。因此,需联合能反映其他机制的指标来更敏感地反映DKD的预后情况。近年来血清Hcy、ApoB/ApoA1、UACR已成为反映DKD的重要标志物,本研究也发现,DKD组Hcy、ApoB/ApoA1、UACR、FIB、D-二聚体、IMT水平均高于对照组,进一步采用Pearman相关性分析显示,DKD患者的FIB、D-二聚体、IMT均与Hcy、ApoB/ApoA1、UACR呈正相关关系,可见Hcy、ApoB/ApoA1、UACR可以无创地反映早期DKD,且有望成为评估DKD伴发AS的重要指标。

DKD是造成心血管疾病的高危因素,除了糖尿病本身带来的糖代谢异常、脂质代谢紊乱以及糖基化产物等原因有关以外,还与机体炎症反应密切相关。炎症因子能刺激纤维化因子的释放,引起血管内皮细胞损伤,使细胞外基质分泌增多,胶原大量分泌造成血管硬化^[11]。刘松年等^[12]的研

究显示,Hcy与2型糖尿病合并冠心病患者发生心律失常密切相关,血清Hcy的水平表达与此类患者发生心律失常的风险有一定的预测价值。值得关注的是,目前对于Hcy与DKD患者发生MACE的研究报道较少。经本研究发现,Hcy与AS呈正相关,同时是影响DKD患者发生MACE的独立预测因素,说明对DKD患者进行Hcy检测,在一定程度上预测患者是否伴发AS,以及对其未来MACE的患病风险有评估作用。载脂蛋白是脂蛋白颗粒的重要组成部分,且有研究发现载脂蛋白水平与AS进展有关。ApoB以单独分子形式存在于LDL、极低密度脂蛋白、中间密脂蛋白中,ApoA1是HDL的重要载脂蛋白。ApoB能使LDL进入动脉内膜下层,加快炎症反应速度、促进LDL氧化以及AS斑块形成,其高水平表达与AS的发生有密切联系。ApoA1能抑制抗氧化、炎症反应等,进而发挥抗AS作用。ApoB、ApoA1能不受降脂类药物的影响,更稳定地反馈机体脂质代谢情况。有研究表明,ApoB/ApoA1是冠心病的危险因素,且与患者冠脉病变程度及预后有密切联系^[13]。本研究结果提示ApoB/ApoA1能用于评估DKD患者AS、MACE患病风险的评估。

微量蛋白尿是临床用于诊断、评估DKD预后情况的重要标志物,UACR以更高的敏感性和便捷性在临床得到广泛应用^[14]。既往有研究田伊茗^[15]首次报道了UACR可作为DKD的早期诊断标准。经本研究发现,UACR与AS呈正相关,亦是影响DKD患者发生MACE的独立预测因素,这提示我们UACR不仅能用于DKD的早期诊断,也能通过检测UACR实现尽早识别DKD患者是否伴发AS、MACE。本

研究经过 ROC 曲线分析显示, Hcy、ApoB/ApoA1、UACR 联合检测的曲线下面积最大, 为 0.796。这一结果提示, Hcy 在 $23.16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、ApoB/ApoA1 在 0.823、UACR 在 $15.42 \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 时, 对 DKD 患者发生 MACE 的预测也有一定的预测价值。

综上所述, 血清 Hcy、ApoB/ApoA1、UACR 可以反映 DKD 患者 AS 情况, 并有望成为评估 DKD 患者发生 MACE 的预测指标。本研究不足之处在于为单中心研究, 样本量较少, 且缺少上述指标的动态观察, 结果可能存在一定局限性。因此日后需与多中心进行合作, 增加样本量, 对本研究涉及的指标进行动态观察, 对本研究结论加以论证。

参考文献

- [1] Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, et al. Diabetic Kidney Disease[J]. Prim Care, 2020, 47(4): 645-659.
- [2] Tomita I, Kume S, Sugahara S, et al. SGLT2 Inhibition Mediates Protection from Diabetic Kidney Disease by Promoting Ketone Body-Induced mTORC1 Inhibition[J]. Cell Metab, 2020, 32(3): 404-419.e6.
- [3] 张玉花, 赵良存. 血清炎症因子水平与糖尿病肾病疾病进展相关性研究[J]. 华南预防医学, 2021, 47(9): 1228-1230.
- [4] 张灵, 袁小飞, 李琦, 等. 血清 Hcy、MTHFR 基因多态性与血液病患者并发冠心病的相关性[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 305-309.
- [5] 王凝瑶, 薛伟书. 血清同型半胱氨酸与老年脑出血并发抑郁患者认知功能的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(1): 63-65.
- [6] 宋全全, 冯珊珊, 张英辉, 等. 血同型半胱氨酸与老年 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. 科学技术与工程, 2022, 22(16): 6442-6447.
- [7] 苏广胜, 付茜, 庞文跃. 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值与青年冠心病患者冠状动脉病变严重程度的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(7): 663-667.
- [8] 杨卉. 住院老年 2 型糖尿病患者尿白蛋白/肌酐比值与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1645-1647.
- [9] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(4): 510-533.
- [10] Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards) [J]. J Nucl Cardiol, 2015, 22(5): 1041-1144.
- [11] 秦合伟, 牛雨晴, 宋雪梅, 等. 血管软化丸抑制血管炎症反应防治动脉粥样硬化的分子机制[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1901-1907.
- [12] 刘松年, 伍星, 荆凌华. HCY 与 2 型糖尿病合并冠心病患者心率变异性及心律失常的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 678-682.
- [13] 王晓旭, 徐丹. apoB/apoA1 比值与冠心病患者冠脉病变及预后相关性的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(8): 1041-1046.
- [14] Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics [J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(10): 1700-1711.
- [15] 田伊茗, 陆强, 尹福在, 等. 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与尿白蛋白/肌酐比值的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(10): 1061-1064.

(上接第 1006 页)

- [8] Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2223-2229.
- [9] 段洪强, 闫鹏, 祁娜. 血清 GDF-15、sST2 与慢性心力衰竭患者心功能的相关性分析及对预后的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 453-456.
- [10] 刘远友, 曾金财, 揭海, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在冠心病疾病评估及诊断中的作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(1): 61-64.
- [11] 潘杭雨, 刘丹, 郎吉萍, 等. 高密度脂蛋白在动脉粥样硬化免疫反应中的作用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(6): 609-615.
- [12] 赵冬, 赵绮旋, 于森, 等. 血清 NGAL 水平在慢性心力衰竭患者心功能评价和主要心血管不良事件预测中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(3): 374-378.
- [13] 何婧瑜, 赵芯晨, 翟文亮, 等. 中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对老年高血压合并心力衰竭患者的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(1): 4-7.
- [14] 孙学敏, 董博, 张艳艳, 等. 入院即刻 HDL-C、NT-proBNP、hs-cTnT 对 CHF 急性加重患者预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 891-894.
- [15] 王莹, 吴少敏, 马贵洲, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与绝经后女性冠心病患者急性心力衰竭的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(10): 899-904.

团体正念认知治疗对轻中度抑郁症患者TC及Hcy的影响

童韦玮^{1,2} 许华山^{1*} 吴莉³

[摘要] **目的** 探究团体正念认知治疗对轻中度抑郁症患者总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸(Hcy)的影响。**方法** 选择2018年1月至2022年5月淮南市第四人民医院收治的160例轻中度抑郁症患者为研究对象,使用简单随机法分为对照组及观察组各80例,对照组予以常规药物治疗,观察组在对照组治疗方案基础上予以团体正念认知治疗。比较两组患者治疗前、治疗1个月后、治疗2个月后抑郁状况[汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)]、心理弹性[心理弹性简化量表(CD-RISC10)],比较两组患者治疗前及治疗2个月后应对方式[特质应对方式问卷评定量表(TCSQ)]、认知状况[简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)]、血清指标(TC、Hcy)差异。**结果** 治疗1个月、2个月,两组患者HAMD-17评分均较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组CD-RISC10评分均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗2个月后,两组患者积极应对、MMSE、MoCA评分均较治疗前上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者消极应对评分、TC、Hcy均较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 药物联合团体正念认知治疗对轻中度抑郁症患者的效果优于单纯药物治疗,联合治疗对缓解抑郁状况、增强心理弹性、改善认知状况、改变患者应对方式、改善血清指标的效果更显著。

[关键词] 团体正念认知治疗; 抑郁症; TC; Hcy

Effects of group mindfulness-based cognitive therapy on TC and Hcy in patients with mild-to-moderate depression

TONG Weiwei^{1,2}, XU Huashan^{1*}, WU Li³

(1. School of Mental Health, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233030; 2. Department of Psychiatry, Huainan Fourth People's Hospital, Huainan, Anhui, China, 232000; 3. Department of Psychiatry, Psychiatric Hospital of Guangzhou Municipal Civil Affairs Bureau, Guangzhou, Guangdong, China, 510430)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of group mindfulness-based cognitive therapy on total cholesterol (TC) and homocysteine (Hcy) in patients with mild-to-moderate depression. **Methods** 160 patients with mild-to-moderate depression admitted to Huainan fourth People's Hospital from January 2018 to May 2022 were selected as the study subjects, and they were divided into the control group and the observation group by the simple randomization, with 80 cases in each group. The control group was treated with conventional drugs, and the observation group was given group mindfulness-based cognitive therapy on the basis of the treatment regimen in the control group. Depression status [Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17)] and psychological resilience [10-item Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC10)] before treatment, after 1 month of treatment and after 2 months of treatment and coping styles [Trait Coping Style Questionnaire (TC-SQ)], cognitive status [Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (Mo-

基金项目:淮南市医疗卫生专项基金(2017A0597)

作者单位:1. 蚌埠医学院精神卫生学院,安徽,蚌埠 233030

2. 淮南市第四人民医院精神心理科,安徽,淮南 232000

3. 广州市民政局精神病院精神科,广东,广州 510430

*通信作者:许华山, E-mail: huashan985@163.com

CA)] and serum indicators (TC, Hcy) before treatment and after 2 months of treatment were compared between the two groups of patients. **Results** After 1 month and 2 months of treatment, the score of HAMD-17 scale of the two groups was decreased compared with that before treatment, and the score in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The CD-RISC10 score was increased in both groups, and the score was higher in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). The scores of positive coping, MMSE scale and MoCA scale in the two groups of patients were enhanced after 2 months of treatment compared with those before treatment, and the scores in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The score of negative coping and levels of TC and Hcy in both groups were reduced compared with before treatment, and the score and levels in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Medication combined with group mindfulness-based cognitive therapy has a better effect on patients with mild-to-moderate depression than that of medication therapy alone, and the combined therapy has a significant effect on relieving depression status, enhancing psychological resilience, improving cognitive status, changing coping styles and improving serum indicators.

[KEY WORDS] Group mindfulness-based cognitive therapy; Depression; TC; Hcy

抑郁症具有复发率较高、病程较长等特点^[1],若不能及时予以有效治疗,可能影响患者社会生活、工作能力,损伤其认知能力、降低生存质量,甚至导致患者发生自杀等行为,威胁生命安全。药物治疗一方面起效较慢,另一方面,考虑部分患者可能会因长期服药增加患者病耻感等负面情绪,影响治疗效果,而非药物治疗方式能减轻患者因用药产生的不良情绪。因此通过对非药物治疗方式进行深入了解后,尝试药物联合团体正念治疗的方式,以帮助患者改善病情。本次研究旨在探究药物联合团体正念认知治疗对轻中度抑郁症患者的改善状况,并观察其对患者总胆固醇(Total

Cholesterol, TC)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2022年5月淮南市第四人民医院收治的160例轻中度抑郁症患者为研究对象,使用简单随机法分为对照组及观察组各80例,对照组予以常规药物治疗,观察组在对照组治疗方案基础上予以团体正念认知治疗。两组患者一般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。

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

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	病程 (年)	受教育时间 (年)	抑郁症程度	
		男	女				轻度抑郁	中度抑郁
观察组	80	34(42.50)	46(57.50)	39.57±3.71	3.46±0.54	10.51±2.66	51(63.75)	29(36.25)
对照组	80	31(38.75)	49(61.25)	38.94±4.06	3.59±0.67	10.38±2.91	54(67.50)	26(32.50)
χ^2 值		0.233		1.025	1.351	0.295	0.249	
P值		0.629		0.307	0.179	0.768	0.618	

1.1.1 纳入标准

①经相关检查及评估后,符合《ICD-10精神与行为障碍分类》^[2]中轻、中度抑郁症相关诊断标准者;②认知、理解能力正常者;③知情且同意者。

1.1.2 排除标准

①本次治疗中相关药物过敏者;②身体疾病引起抑郁症者;③伴有其他心理、精神疾病者;④伴有重要器官功能障碍或不全者;⑤1个月内服用相关药物者;⑥伴有自杀倾向者。

1.2 方法

对照组患者予以艾司西酞普兰起始以5 mg/次,1次/d的频率进行服用,3 d后增加至10 mg/次,1次/d;并于14 d内依据患者反应调整剂量,最大剂量应 ≤ 20 mg/d。观察组则在对照组的治疗方案基础上予以团体正念认知治疗,参照郝苗等^[3]研究制定治疗方案。两组患者治疗均持续2个月。

1.3 评估方法

1.3.1 抑郁状况评估

治疗前、治疗1个月后、治疗2个月后,依据汉

密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale-17, HAMD-17)^[4]对患者抑郁状况进行记录,分数范围为0~52分,得分越高表示抑郁越严重。

1.3.2 心理弹性评估

治疗前、治疗1个月后、治疗2个月后,依据心理弹性简化量表(10-item Connor-Davidson Resilience Scale, CD-RISC10)^[5]对患者心理弹性进行评估,分数范围为10~40分,得分越高表示心理弹性越好。

1.3.3 应对方式评估

治疗前及治疗2个月后,依据特质应对方式问卷评定量表(trait coping style questionnaire, TCSQ)^[6]对患者应对方式进行评估,分为积极应对和消极应对,分数范围均为10~50分,得分越高表示相应频率越高。

1.3.4 认知状况评估

治疗前及治疗2个月后:①依据简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)^[7]对患者进行检测,分数范围为0~30分。②依据蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)^[8]对患者认知状况进行比较,分数范围为0~30分。两者均得分越高表示认知状况越好。

1.3.5 血清指标检验

治疗前及治疗2个月后,收集患者空腹血清,使用日本日立公司生产的7000全自动生化分析仪检测TG、Hcy水平,试剂盒分别采购自中生生物技术有限公司、北京利德曼生化股份有限公司,正常范围分别为2.84~5.60 mmol/L、0~15 μmol/L^[9]。

1.4 统计方法

采用SPSS 19.0统计软件处理所得数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,同组不同时比较行配对样本 t 检验,多组间比较采用重复测量方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,两两比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组抑郁状况比较

治疗1个月、治疗2个月后,两组患者HAMD-17量表评分均较治疗前下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组心理弹性状况比较

治疗1个月后、治疗2个月后,两组患者

表2 两组HAMD-17量表比较 [$(\bar{x} \pm s)$,分]

Table 2 Comparison of HAMD-17 scale between the two groups [$(\bar{x} \pm s)$, points]

组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后	F 值	P 值
观察组	80	20.94±1.46	16.51±1.13 ^a	11.57±1.26 ^{ab}	1055.426	0.000
对照组	80	20.81±1.33	18.92±0.99 ^a	13.51±1.18 ^{ab}	831.895	0.000
t 值		0.589	14.348	10.052		
P 值		0.557	0.000	0.000		

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗1个月后比较,^b $P < 0.05$ 。

CD-RISC10量表评分均较治疗前上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组CD-RISC10量表比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CD-RISC10 scale between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后	F 值	P 值
观察组	80	18.57±2.43	29.94±2.56 ^a	37.29±2.37 ^{ab}	1181.136	0.000
对照组	80	18.91±2.57	25.26±2.08 ^a	31.49±1.97 ^{ab}	641.071	0.000
t 值		0.860	12.690	16.833		
P 值		0.391	0.000	0.000		

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗1个月后比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组应对方式比较

治疗2个月后,两组患者积极应对均较治疗前上升,且观察组高于对照组;消极应对维度评分均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组TCSQ量表比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of TCSQ scale between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗2个月后	t 值	P 值
积极应对	观察组	80	21.57±2.42	38.46±1.27	-82.026	0.000
	对照组	80	21.94±2.33	31.52±1.46	-45.217	0.000
	t 值		0.985	32.078		
P 值		0.326	0.000			
消极应对	观察组	80	35.27±3.51	27.54±2.12	24.561	0.000
	对照组	80	35.44±3.46	30.59±1.23	18.499	0.000
	t 值		0.309	11.130		
P 值		0.758	0.000			

2.4 两组认知状况比较

治疗2个月后,两组患者MMSE量表、MoCA量表评分均较治疗前上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

2.5 两组血清指标比较

治疗2个月后,两组患者TC、Hcy较治疗前均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

表5 两组认知状况比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of cognitive status between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗2个月后	t值	P值
MMSE量表	观察组	80	22.28±1.36	27.07±1.03	-35.852	0.000
	对照组	80	22.59±1.44	25.19±0.92	-45.217	0.000
	t值		1.400	12.176		
P值			0.164	0.000		
MoCA量表	观察组	80	20.53±2.06	26.72±1.46	-19.708	0.000
	对照组	80	20.38±1.95	24.18±1.01	-22.965	0.000
	t值		0.473	12.797		
P值			0.637	0.000		

表6 两组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of serum indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	n	治疗前	治疗2个月后	t值	P值
TC(mmol/L)	观察组	80	6.26±0.92	5.42±0.26	12.734	0.000
	对照组	80	6.33±0.96	5.79±0.33	7.488	0.000
	t值		1.400	7.877		
P值			0.164	0.000		
Hcy(μ mol/L)	观察组	80	30.86±5.90	15.19±4.03	28.229	0.000
	对照组	80	30.59±5.84	18.32±4.59	21.044	0.000
	t值		0.473	4.583		
P值			0.637	0.000		

3 讨论

抑郁症是临床常见心理疾病,伴随近年来工作及生活压力不断加重,抑郁症群体不断扩张,已成为威胁我国居民精神健康的重要因素。目前临床多通过药物治疗抑郁症,但预后较差,且具有一定局限性。因此寻找可帮助患者改善病情的非药物治疗方式已成为临床医护人员的重点研究方向,本研究尝试以团体正念认知配合药物治疗抑郁症患者。

本次研究对两组患者 HAMD-17 评分进行记录和评估,发现观察组 HAMD-17 评分降低较对照组更明显,推测与团体正念认识治疗对患者心理状况的改善有关。本研究通过结合以对自身躯体、情绪的关注为特点的正念疗法,与帮助患者察觉认知错误并予以认知替代为主要治疗内容的认知疗法,二者相互作用实现对自身全面的观察及重铸,有利于降低 HAMD-17 评分。刘娜等^[10]指出,团体认知行为治疗可帮助患者缓解病情,本研究结果与之存在一定相似之处。本次研究中,观察组 CD-RISC10 量表评分高于对照组,推测原因:通过对观察组进行团体正念治疗,要求患者进行组内沟通,联合家属予以患者鼓励,使患者获得较

大的社会支持度,因此心理弹性水平升高。李芸等^[11]指出,正念认知治疗有助于心理弹性提升,本研究结果佐证了这一观点。

本研究发现观察组应对能力高于对照组,其根本原因与正念认知疗法对患者思维的改变有关。认知疗法的关键是消除错误的认知,通过帮助患者构建新的、正确的、积极的思维模式,并以此指导患者进行正确行为^[12]。陈明霞等^[13]在研究中发现,药物联合正念治疗可帮助抑郁症患者改善抑郁状态,与本研究结果一致。本研究中观察组认知水平较对照组更高,推测原因可能在于:通过冥想的形式帮助患者汲取生灵万物中正面能量,激发患者自我思考的能力,增强患者认知能力;在冥想过程中亦可能发生现实与信念的矛盾,通过协调矛盾可帮助患者建立新的、合理的认识体系,消除陈旧且错误的认知,进一步提高认识水平^[14]。Shih 等^[15]研究证实,团体正念认知治疗能有效调节患者认知。本研究结果显示,观察组患者血清 TC、Hcy 水平更低,说明药物联合团体正念认知对上述指标的调节效果更佳。有研究认为,Hcy 水平与抑郁症患者的认知功能存在显著联系^[16],推测药物联合团体正念认知治疗对患者血清 TC、Hcy 水平、认知功能的影响存在某些联系。

综上所述,药物联合团体正念认知治疗与单纯药物治疗相比,对轻中度抑郁症患者抑郁状况、心理弹性、行为模式、认识水平的改善效果更显著,且对血清指标的调节效果更好,具有临床使用价值。

参考文献

- [1] 高松寅,朱青青,井荣,等. CK、LDH 和 CRP 在抑郁症患者中的表达及与病情的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1204-1207.
- [2] ICD-10 精神与行为障碍分类/范肖东等译,北京: 卫生出版社, 1993: 97-99.
- [3] 郝苗,谭明英,吴婧,等. 团体正念认知疗法对化疗期间乳腺癌患者抑郁焦虑及生活质量的影响[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(4): 485-489.
- [4] Lin HS, Lin CH. Early improvement in HAMD-17 and HAMD-6 scores predicts ultimate response and remission for depressed patients treated with fluoxetine or ECT[J]. J Affect Disord, 2019, 245: 91-97.
- [5] Dong Y, Li H. The relationship between social support and depressive symptoms among the college students of Liaoning, China: a moderated mediated analysis [J]. Psychol Health Med, 2020, 25(3): 368-378.

(下转第 1020 页)

胸腔镜下肺叶切除术对 NSCLC 患者临床效果及 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平的影响

王维^{1*} 邵敬² 吕玉淳³ 杨芳⁴

[摘要] **目的** 探究胸腔镜下肺叶切除术对非小细胞肺癌(NSCLC)患者临床效果及组织多肽抗原(TPA)、鳞癌相关抗原(SCC)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)水平的影响。**方法** 选取2020年1月至2022年6月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的96例NSCLC患者,根据治疗方式不同分为传统组42例(传统开放性肺叶切除术)和胸腔镜组54例(胸腔镜下肺叶切除术)。对比两组手术一般情况、1年后肿瘤控制效果、肺功能相关指标、肿瘤标志物及并发症。**结果** 胸腔镜组术中出血量少于传统组,胸腔引流时间及住院时间明显短于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胸腔镜组手术3个月后疾病控制率(DCR)高于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胸腔镜组第1秒用力呼气容积(FEV1)、FEV1/用力肺活量(FVC)比值、最大通气量(MVV)及最大呼气流量(PEF)均高于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与术前相比,两组TPA、SCC、CYFRA21-1水平均有所下降,且术后3个月胸腔镜组TPA、SCC、CYFRA21-1水平低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。胸腔镜组并发症总发生率低于传统组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胸腔镜下肺叶切除治疗NSCLC患者效果显著,可有效改善患者肺功能,降低TPA、SCC、CYFRA21-1水平,相比传统开放性手术其术后并发症风险低,短期预后更好。

[关键词] 非小细胞肺癌;胸腔镜下肺叶切除;TPA;SCC;CYFRA21-1

Effects of thoracoscopic lobectomy on clinical outcomes, TPA, SCC and CYFRA21-1 levels in patients with NSCLC

WANG Wei^{1*}, SHAO Jing², LV Yuchun³, YANG Fang⁴

(1. Department of Special Medical, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Department of Ultrasound, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 3. Department of Plastic Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 4. Department of Daytime Ward, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of thoracoscopic lobectomy on clinical efficacy, tissue polypeptide antigen (TPA), squamous cell carcinoma (SCC) and cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1) levels in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 96 patients with NSCLC admitted to Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2020 to June 2022 were selected, and according to different treatment methods, they were divided into the traditional group of 42 cases (traditional open lobectomy) and the thoracoscopic group of 54 patients (thoracoscopic lobectomy). The general situation, tumor control effect 1 year later, lung function related indexes, tumor markers and complications were compared between the two groups. **Results** The amount of intraoperative blood loss in the thoraco-

基金项目:北京市自然科学基金项目(20180101)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院特需医疗部,北京 100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院超声科,北京 100038

3.首都医科大学附属北京世纪坛医院整形美容科,北京 100038

4.首都医科大学附属北京世纪坛医院日间病房,北京 100038

*通信作者:王维, E-mail: wangwei2638@bjsjth.cn

scopic group was less than that in the traditional group, and the time of thoracic drainage and hospital stay in the thoracoscopic group were significantly shorter than that in the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The Disease control rate (DCR) 3 months after thoracoscopic surgery in the thoracoscopic group was higher than that in the traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Forced Expiratory Volume in one second, FEV1, Forced expiratory volume in one second, FEV1, Forced Vital Capacity (FVC) ratio, Maximum Minute Ventilation (MVV) and Maximum expiratory flow (PEF) in the thoracoscopic group were all higher than those in the traditional group, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with pre-operation, TPA, SCC and CYFRA21-1 levels in the two groups were decreased, and the levels of TPA, SCC and CYFRA21-1 in the thoracoscopic group were lower than those in the traditional group 3 months after surgery, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total complication rate of thoracoscopic group was lower than that of traditional group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

Conclusion Thoracoscopic lobectomy has a significant effect on patients with NSCLC, which can effectively improve lung function and reduce the levels of TPA, SCC and CYFRA21-1. Compared with traditional open surgery, it has a lower risk of postoperative complications and a better short-term prognosis.

[KEY WORDS] Non-small cell lung cancer; Thoracoscopic lobectomy; TPA; SCC; CYFRA21-1

胸腔镜下肺叶切除术是在胸腔镜直视下切除包含病变的整个肺叶,包括胸腔镜下解剖性肺叶切除术和纵膈淋巴结清扫术,其作为早期非小细胞肺癌(Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC)的金标准手术方式,可有效兼顾肿瘤根治效果及最大限度保留健康组织^[1]。有研究数据显示,手术后,Ⅰ期患者5年生存率约70%,Ⅱ期5年生存率约50%,Ⅲ期5年生存率15%~30%,为了提高生存率,需要提高临床诊断准确率^[2]。组织多肽抗原(Tissue Polypeptide Antigen, TPA)于正常组织中含量甚微,能被细胞角蛋白8、18和19的抗体识别,早期发现于多发性肿瘤^[3]。鳞癌相关抗原(Squamous Cell Carcinoma, SCC)是一种用于临床诊断鳞状上皮细胞癌的肿瘤标志物,其对宫颈、肺、食管和头颈部鳞癌诊断、疗效监测及复发监测以及评价预后有重大意义^[4]。细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 Fragment Antigen, CYFRA21-1)是NSCLC的首选肿瘤标志物,可用于NSCLC疗效监测,其浓度持续升高提示疾病进展,血清CYFRA21-1的检测对肺癌患者临床分期有一定参考价值^[5]。本文主要探究胸腔镜下肺叶切除治疗对NSCLC患者临床效果TPA、SCC、CYFRA21-1水平的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年6月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的96例NSCLC患者,根据治疗方式不同分为传统组42例(传统开放性肺

叶切除术)和胸腔镜组54例(胸腔镜下肺叶切除术)。其中传统组男26例,女16例,平均年龄(62.88 ± 4.67)岁;肿瘤类型:鳞癌22例,腺癌16例,大细胞癌4例;有淋巴结转移24例,无淋巴结转移18例;胸腔镜组男34例,女20例,平均年龄(63.29 ± 5.47)岁;肿瘤类型:鳞癌27例,腺癌18例,大细胞癌9例;有淋巴结转移33例,无淋巴结转移21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。

纳入标准:①临床病理资料完整,耐受性较好者;②均经影像学、细胞学、组织病理活检确诊为NSCLC;③符合2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读诊断标准^[6];④患者及家属知情且签字同意者;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;⑤已接收疾病相关治疗者。

1.2 方法

传统组行传统开放性肺叶切除术,患者取健侧卧位,第5/6肋间隙外侧作13~20 cm切口,行常规肺叶切除术,同期行淋巴结清扫,手术完成后置入负压管引流,逐层关闭创口,术后常规抗感染处理^[7]。

胸腔镜组行胸腔镜下肺叶切除术,患者取健侧卧位,四孔法全胸腔镜下行肺叶切除,胸腔镜直视下,解除肺裂、胸腔粘连,游离肺叶,解剖肺动静脉,分割器切割、闭合、缝扎血管,确保支气管完全闭合,切除病灶所在肺叶,行淋巴结清扫,冲洗全胸腔,置入负压管引流,逐层关闭创口,术后予常规抗感染处理^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 两组1年后肿瘤控制效果对比

根据实体瘤疗效标准^[9],包括完全缓解(Complete remission, CR)、部分缓解(部分缓解, PR)、稳定(stable, SD)及疾病进展(Disease progression, PD)。疾病控制率(Disease control rate, DCR)=[(CR+PR+SD)例数/总例数]×100.0%,疾病控制率数值越高,则肿瘤控制效果越好。

1.3.2 两组肺功能相关指标对比

分别于患者手术前和手术3个月后使用肺功能检测仪(日本福田产业株式会社)对两组患者肺功能进行检查,包括第1秒用力呼气容积(Forced Expiratory Volume in one second, FEV1)、FEV1/用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)比值、最大通气量(Maximum Minute Ventilation, MVV)及最大呼气流量(Maximum expiratory flow, PEF)等相关指标变化,各项指标分别测量3次,取平均值作为最后结果。肺功能指标越高,说明肺功能术后损伤更小^[9]。

1.3.3 两组肿瘤标志物对比

分别于患者手术前和手术3个月后采集患者清晨空腹静脉血3 mL,进行离心处理(转速为3 000 r/min,离心半径10 min,离心半径10 cm),获得上层血清,采用ELISA测定TPA、SCC和CY-FRA21-1水平,试剂盒购自美国Roche公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.4 两组并发症发生情况对比

并发症包括切口感染、胸腔积液、肺部感染、皮下气肿等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0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 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术一般情况比较

两组手术时间、淋巴结清扫总数、纵膈淋巴结清扫数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);胸腔镜组术中出血量少于传统组,胸腔引流时间及住院时间明显短于传统组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组肿瘤控制效果比较

胸腔镜组手术3个月后DCR高于传统组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组肿瘤控制效果比较 [$n(\%)$]

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR
传统组	42	20(47.62)	8(19.05)	4(9.52)	10(23.81)	32(76.19)
胸腔镜组	54	32(59.26)	15(27.78)	5(9.26)	2(3.70)	52(96.30)
χ^2 值						8.731
P 值						0.003

2.3 两组肺功能相关指标比较

与术前相比,两组FEV1、FEV1/FVC、MVV、PEF均明显降低,但胸腔镜组FEV1、FEV1/FVC、MVV、PEF均高于传统组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 两组手术一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the general situation between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	手术时间(min)	术中出血量(mL)	淋巴结清扫总数(个)	纵膈淋巴结清扫数(个)	胸腔引流时间(d)	住院时间(d)
传统组	42	148.79±31.68	315.76±30.81	11.76±2.70	8.23±2.66	2.12±0.77	14.75±3.25
胸腔镜组	54	152.48±32.75	162.58±20.54	11.36±2.36	7.72±2.45	1.70±0.57	11.32±2.90
t 值		0.555	29.160	0.773	0.974	3.071	5.252
P 值		0.579	<0.001	0.441	0.332	0.002	<0.001

表3 两组肺功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	FEV1(L)		FEV1/FVC(%)		MVV(L/m)		PEF(L/s)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
传统组	42	1.95±0.37	1.46±0.21 ^a	68.60±12.32	57.32±3.40 ^a	72.82±6.35	60.22±4.41 ^a	2.64±0.50	2.11±0.14 ^a
胸腔镜组	54	1.94±0.35	1.69±0.14 ^a	68.64±12.27	61.50±2.72 ^a	72.74±6.44	66.12±5.15 ^a	2.66±0.52	2.32±0.23 ^a
t 值		0.135	6.423	0.015	6.693	0.060	5.923	0.190	5.210
P 值		0.892	<0.001	0.987	<0.001	0.951	<0.001	0.849	<0.001

注:与同组间术前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组肿瘤标志物比较

与术前相比,两组 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平均有所下降,且术后3个月胸腔镜组 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平低于传统组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组并发症发生情况比较

胸腔镜组并发症总发生率低于传统组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of tumor markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TPA (ng/mL)		SCC (ng/mL)		CYFRA21-1 (ng/mL)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
传统组	42	27.99±1.70	7.88±0.68 ^a	23.10±1.80	6.08±1.02 ^a	15.48±0.73	3.37±0.36 ^a
胸腔镜组	54	27.87±1.54	3.76±0.72 ^a	22.98±1.72	4.14±0.99 ^a	15.54±0.68	2.43±0.38 ^a
t值		0.361	28.492	0.332	9.399	0.415	12.301
P值		0.718	<0.001	0.740	<0.001	0.678	<0.001

注:与同组间术前比较,^a $P < 0.05$ 。

表5 两组并发症比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	切口感染	胸腔积液	肺部感染	皮下气肿	总发生率
传统组	42	3(7.14)	6(14.29)	3(7.14)	2(4.76)	14(33.33)
胸腔镜组	54	0(0.00)	3(5.56)	2(3.70)	1(1.85)	6(11.11)
χ^2 值						7.073
P值						0.007

3 讨论

临床上常用的肿瘤标志物有蛋白质、糖类、酶类和激素类,主要用于高危人群筛查、肿瘤诊断、疗效和复发评估、预后判断等。TPA是一种包含细胞角蛋白8、18和19的组织相关抗原,80%~100%的肿瘤患者血清 TPA 水平与肿瘤发展进程密切相关;动态观察 TPA 水平变化,可以检测肿瘤复发情况及疗效;若手术后持续下降的 TPA 水平急剧升高,则预示肿瘤复发或转移;若治疗过程中 TPA 持续升高,则提示预后不良^[10]。有研究报道,SCC对 NSCLC 敏感性较高,且肺鳞状上皮细胞癌患者的血清 SCC 浓度会升高;依据临床病期不同,SCC 浓度增高程度也不同,是肺鳞状上皮细胞癌的首选标志物^[11]。近年国内外研究显示,SCC 与鳞状细胞癌的侵袭、转移、复发和预后有关,是反映鳞状细胞癌生物学特性的重要肿瘤标志物^[12]。CYFRA21-1 是癌细胞分化过程中产生的细胞角质蛋白19(CK19)片段,CK19 是上皮细胞中间丝的特征性蛋白组分,在多种正常上皮组织中存在,当上皮细胞转变为肿瘤时,角蛋白结构不变但含量增加,由于肿瘤细胞的坏死和溶解,CK19 的可溶性片段 CYFRA211 可释放进入血液,引起水平升

高^[13]。有研究表明,CYFRA21-1 主要分布于肺、乳腺、子宫等富含上皮细胞的组织或器官,用于 NSCLC 的鉴别诊断和预后评估^[13]。

本次研究中,与术前相比,两组 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平均有所下降,且术后3个月胸腔镜组 TPA、SCC、CYFRA21-1 水平低于传统组,与上述研究观点相似,提示胸腔镜下肺叶切除术治疗 NSCLC 患者能有效控制疾病,降低机体特异性反应,预后较好。推测其原因:TPA 在循环血液中的半衰期为7d,因此肿瘤切除后3~4周能降至正常水平,间接证明胸腔镜组术式治疗效果较传统组要更具优势。另一方面,国外有研究指出,I~II期肺癌患者行肺段切除术与肺叶切除术在术中出血量、胸腔引流中无明显差异^[14]。而本次研究显示胸腔镜组术中出血量少于传统组,胸腔引流时间及住院时间明显短于传统组,与传统开放性肺叶切除术相比,胸腔镜下肺叶切除术术中出血量少、并发症少,临床疗效更明确,患者可更早进行放疗。近年有国内研究显示,肺组织切除范围大小可直接影响 FEV1、FVC%水平,但胸腔镜下肺叶切除可更好保留 FEV1、FVC%功能^[15]。本次研究结果显示,与术前相比,两组 FEV1、FEV1/FVC、MVV、PEF 均明显降低,FEV1、FEV1/FVC、MVV、PEF 均高于传统组,说明两组术后均对肺功能有一定损伤,但胸腔镜术后肺功能损伤更小,分析原因在于胸腔镜下肺叶切除充分保留胸廓完整性与呼吸功能,且手术切口小,术中对气道及肺组织压迫小,有利于肺功能恢复。

综上所述,胸腔镜下肺叶切除治疗 NSCLC 患者效果显著,可有效改善肺功能,降低 TPA、SCC、

CYFRA21-1水平,相比传统开放性手术其术后并发症风险低,短期预后更好。

参考文献

- [1] LIU, ZIJIA, QIU, TIAN, PEI, LIJIAN, et al. Two-Week Multimodal Prehabilitation Program Improves Perioperative Functional Capability in Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial [J]. *Anesthesia and Analgesia: Journal of the International Anesthesia Research Society*, 2020, 131(3):840-849.
- [2] 鄯丽民,吕占赞,郭永强. 胸腔镜肺叶切除术不同手术方式对非小细胞肺癌患者近期疼痛因子和远期生存率的影响[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(21):3633-3635.
- [3] Yang CY, Yang JC, Yang PC. Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71:117-136.
- [4] 朱晓明,魏立,务森. 胸腔镜和开放性肺叶切除对高龄非小细胞肺癌患者术后应激反应和呼吸功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(2):237-240.
- [5] 陆舜,纪文翔,虞永峰. 2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J]. *中国医师进修杂志*, 2015, 38(5):318-320.
- [6] 杨正平,杨震林. 电视胸腔镜辅助下肺叶切除术对老年非小细胞肺癌患者心功能、呼吸功能的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(8):28-31.
- [7] 曹小庆,刘志东,于大平,等. 胸腔镜和开胸肺叶切除术对非小细胞肺癌患者免疫因子、炎症因子表达水平影响的研究[J]. *中国医刊*, 2020, 55(12):1358-1361.
- [8] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):85-90.
- [9] Omchai Rattananont, Charat Wongwaipijarn, Natsukrit Nawaratthara. A Comparison of Operative Outcomes between Single-Port and Multi-Port Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) in Pulmonary Lobectomy [J]. *J Med Assoc Thailand*, 2020, 103(10):1011-1016.
- [10] Video-assisted thoracoscopic lobectomy: which patients require postoperative physiotherapy? [J]. *Physiotherapy*, 2020, 106(1):87-93.
- [11] 秦营. 胸腔镜肺叶与亚肺叶切除术对高龄早期非小细胞肺癌患者创伤指标、免疫指标及治疗效果的影响[J]. *现代医学*, 2020, 48(4):496-499.
- [12] 张自超,刘青,潘茂杰. 胸腔镜肺叶切除术治疗非小细胞肺癌的临床效果及对血清炎症因子、生活质量的影响[J]. *癌症进展*, 2019, 17(10):1191-1194.
- [13] Saeki, Noboru, Sugimoto, Yuki, Mori, Yoko, et al. Paravertebral block catheter breakage by electrocautery during thoracic surgery [J]. *J anesth*, 2017, 31(3):463-466.
- [14] 彭康宁,张有为. 电视胸腔镜肺叶切除术联合化疗对老年非小细胞肺癌患者的疗效及对TGF- β 1、HIF-1 α 的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2019, 39(7):477-480.
- [15] Gao XJ, Sun JJ, Xiang M. Positive psychological intervention for anxiety, depression and coping in subjects addicted to online games [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(14):3287-3293.
- [16] Zhang SH, Wang YL, Zhang CX, et al. Effect of Interactive Dynamic Scalp Acupuncture on Post-Stroke Cognitive Function, Depression, and Anxiety: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(2):106-115.
- [17] Classon E, van den Hurk W, Lyth J, et al. Montreal Cognitive Assessment: Normative Data for Cognitively Healthy Swedish 80- to 94-Year-Olds [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(3):1335-1344.
- [18] 路钊,贺静,陈英,等. 精神分裂症患者氯氮平血药浓度与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(10):602-606.
- [19] 刘娜,李霞,史琰琛,等. 团体认知行为治疗应用于老年抑郁症初探[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2017, 37(1):30-33.
- [20] 李芸,陈娟. 正念减压训练对PIVAS护士知觉压力、不良情绪、心理弹性及职业倦怠感的影响[J]. *护理实践与研究*, 2021, 18(18):2806-2809.
- [21] Douglas S, Stott J, Spector A, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for depression in people with dementia: A qualitative study on participant, carer and facilitator experiences [J]. *Dementia (London)*, 2022, 21(2):457-476.
- [22] 陈明霞,郑亚琦,冷伟. 正念疗法联合个体化药物治疗对老年抑郁症患者焦虑抑郁状态、日常生活能力和社会功能的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(2):63-66.
- [23] Jiang SS, Liu XH, Han N, et al. Effects of group mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive behavioural therapy on symptomatic generalized anxiety disorder: a randomized controlled noninferiority trial [J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1):481.
- [24] Shih VWY, Chan WC, Tai OK, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Late-Life Depression: a Randomised Controlled Trial [J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2021, 31(2):27-35.
- [25] 焦秀娟,王章元,徐东. 血清Hcy及胰岛素抵抗对抑郁症患者认知水平的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(2):275-278.

(上接第1015页)

· 论 著 ·

联合检测血常规、D-二聚体及降钙素原与新生儿败血症继发坏死性小肠结肠炎的关系

王娟* 马进 田庆

[摘要] **目的** 探讨血常规、D-二聚体(D-D)及降钙素原(PCT)与新生儿败血症继发坏死性小肠结肠炎(NEC)的关系。**方法** 选择2019年8月至2022年9月皖北煤电集团总医院收治的100例新生儿败血症患儿,根据是否继发NEC分为NEC组($n=12$)和非NEC组($n=88$)。收集两组患儿及孕母围生期的临床资料及检测血常规[白细胞计数(WBC)、平均血小板体积(MPV)、红细胞分布宽度(RDW)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(NEUT)]、D-D及PCT水平,多因素Logistic回归分析新生儿败血症继发NEC的独立危险因素,ROC曲线分析血常规、D-D及PCT对新生儿败血症继发NEC的预测价值。**结果** NEC组和非NEC组患儿的胎龄、喂养方式、脐静脉置管、WBC、MPV、D-D及PCT等比较,差异有统计学意义($t=7.979, 5.114, 5.634, 5.357, 4.951, \chi^2=7.181, 13.145, 4.495, P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,胎龄、喂养方式、MPV、WBC、D-D及PCT均是新生儿败血症继发NEC的独立有关($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,MPV、WBC、D-D、PCT及四者联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.685、0.821、0.784、0.703、0.906,优于单一检测($P<0.05$)。**结论** MPV、WBC、D-D及PCT水平均与新生儿败血症继发NEC有关,联合检测对新生儿败血症继发NEC有良好的预测价值。

[关键词] 白细胞计数;平均血小板体积;D-二聚体;降钙素原;坏死性小肠结肠炎

Relationship between combined detection of blood routine, D-dimer and procalcitonin and necrotizing enterocolitis secondary to neonatal sepsis

WANG Juan*, MA Jin, TIAN Qing

(Department of Pediatrics, Wanbei Coal Power Group General Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between blood count, D-dimer (D-D) and Procalcitonin (PCT) and neonatal sepsis secondary to necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** One hundred cases of neonatal sepsis admitted to the General Hospital of Wanbei Coal and Electric Group from August 2019 to September 2022 were retrospectively included and divided into the NEC group ($n=12$) and the non-NEC group ($n=88$) according to whether they had secondary NEC. Clinical data and blood tests [white blood cell count (WBC), mean platelet volume (MPV), red blood cell distribution width (RDW), platelet count (PLT), neutrophil count (NEUT)], D-D and PCT levels were collected during the perinatal period of the children and pregnant mothers in both groups. Multi-factor logistic regression analysis of independent risk factors for neonatal sepsis secondary to NEC, and ROC curve analysis of the predictive value of routine blood, D-D and PCT for neonatal sepsis secondary to NEC. **Results** Comparison of gestational age, feeding method, umbilical vein placement, WBC, MPV, D-D and PCT between children in the NEC and non-NEC groups showed statistically significant differences ($t=7.979, 5.114, 5.634, 5.357, 4.951, \chi^2=7.181, 13.145, 4.495, P<0.05$). Multifactorial logistic regression analysis showed that gestational age, feeding pattern, MPV, WBC, D-D and PCT were all independently associated with neonatal sepsis secondary to NEC ($P<0.05$). The ROC curve analysis

基金项目:蚌埠医学院自然科学重点科研项目(BYKY2019247ZD)

作者单位:安徽省宿州市皖北煤电集团总医院儿科,安徽,宿州 234000

*通信作者:王娟, E-mail: anmywangjuan@163.com

showed that the area under the curve (AUC) of MPV, WBC, D-D, PCT and the combined assay of the four was 0.685, 0.821, 0.784, 0.703 and 0.906, respectively, which was better than that of the single assay ($P < 0.05$). **Conclusion** MPV, WBC, D-D and PCT levels were all associated with neonatal sepsis secondary to NEC, and the combined test had better predictive value for neonatal sepsis secondary to NEC.

[KEY WORDS] White blood cell; Mean platelet volume; D-D; PCT; NEC

新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)是多种因素引发的新生儿并发症,能导致肠道受损或坏死,严重影响新生儿的生存质量。有研究报道^[1]NEC的病死率约为20%左右,然而NEC早期临床症状不典型。因此,探索理想的生物学指标在NEC新生儿的诊断及预后起着关键作用。近年来,血清学指标因其具有操作简单、敏感度高等优势在临床诊疗中发挥着重要作用。血常规是临床上常用的炎症诊断指标;D-二聚体(D-dimer, D-D)是交联纤维蛋白的降解产物,可反映肠道炎症情况^[2];降钙素原(Procalcitonin, PCT)是临床诊断及预后评估常用的血清指标,其在细菌感染2~3 h内异常增加,可作为全身炎症反应的可靠指标^[3]。本研究旨在探讨联合血常规、D-D及PCT水平检测与新生儿败血症继发坏死性小肠结肠炎的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年8月至2022年9月皖北煤电集团总医院收治的100例新生儿败血症患儿,并按是否继发NEC分为NEC组($n=12$)和非NEC组($n=88$)。纳入标准:①新生儿败血症结合血培养检测及临床特征,符合《新生儿败血症诊疗方案》^[4]中相关诊断标准;②NEC符合《实用新生儿学》^[5]相关标准;③入院时接受血常规、D-D及PCT检测;④临床资料完整。排除标准:①除败血症外引起的NEC;②合并血液系统疾病;③合并肠旋转不良、先天性巨结肠等先天性消化道畸形者;④临床资料欠缺。本研究已获得所有受试者监护人知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

查阅病历资料获取患儿及孕母围生期的临床资料与实验室指标,患儿资料:胎龄、性别、出生体重、出生方式、喂养方式、脐静脉置管等;孕母围生期资料:年龄、是否合并妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产前使用激素等;实验室指标:白细胞计

数(White blood cell, WBC)、平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)、红细胞分布宽度(Red Cell volume Distribution Width, RDW)、血小板计数(Platelet, PLT)、中性粒细胞计数(Neutrophil, NEUT)、D-D及PCT。

1.2.2 实验室检测

新生儿败血症患儿于入院第一天在无菌条件下采集静脉血标本2 mL注入血培养瓶,使用梅里埃BacT/ALERT 3D120全自动血培养仪培养。采用希森美康XN-2800全自动血球仪检测血常规指标,包括WBC、MPV、RDW、PLT、NEUT;采用CS 5100全自动血凝分析仪及配套试剂以免疫比浊法检测血清D-D水平;采用万泰全自动免疫荧光酶标仪及配套试剂以酶联荧光分析法检测血清PCT水平。以上检测工作均由本院专业检验人员严格按照说明书进行并记录检测结果。

1.3 相关定义

妊娠期高血压疾病、妊娠糖尿病等疾病符合《实用妇产科学》^[6]第4版中的相关诊断标准。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件分析处理数据,计数资料以 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间比较行 t 检验。多因素Logistic回归分析影响新生儿败血症继发NEC的独立危险因素;采用受试者工作曲线(ROC)分析血常规、D-D及PCT对新生儿败血症继发NEC的预测价值。 $P < 0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

NEC组和非NEC组患儿的胎龄、喂养方式、脐静脉置管、WBC、MPV、D-D及PCT等比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 新生儿败血症继发NEC的多因素Logistic回归分析

以新生儿败血症患儿中是否继发NEC为因变

表1 两组临床资料比较 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	NEC组 (n=12)	非NEC组 (n=88)	χ^2/t 值	P值
胎龄(周)	29.07±0.99	35.53±2.77	7.979	<0.001
性别			0.022	0.882
男	6(50.00)	46(52.27)		
女	6(50.00)	42(47.73)		
出生体重(kg)	1.77±0.51	1.83±0.57	0.346	0.730
出生方式			0.030	0.862
剖宫产	5(41.67)	39(44.32)		
顺产	7(58.33)	49(55.68)		
喂养方式			13.145	<0.001
配方奶喂养	10(83.33)	23(26.14)		
应用益生菌及其他方式	2(16.67)	65(73.86)		
脐静脉置管			4.495	0.041
有	7(58.33)	22(25.00)		
无	5(41.67)	66(75.00)		
孕母围生期资料				
年龄	25.17±1.33	25.94±1.58	1.610	0.111
妊娠期高血压疾病			0.199	0.655
有	6(50.00)	38(43.18)		
无	6(50.00)	50(56.82)		
妊娠糖尿病			0.630	0.428
有	8(66.67)	48(54.55)		
无	4(33.33)	40(45.45)		
产前使用激素			0.379	0.538
有	7(58.33)	43(48.86)		
无	5(41.67)	45(51.14)		
WBC($\times 10^9/L$)	9.51±2.16	5.83±2.36	5.114	<0.001
MPV(fl)	11.38±2.11	7.35±2.35	5.634	<0.001
RDW(%)	15.13±2.84	15.06±2.46	0.091	0.927
PLT($\times 10^9/L$)	205.67±23.57	189.85±32.17	1.641	0.104
NEUT($\times 10^9/L$)	3.46±0.87	3.82±0.67	1.683	0.096
D-D(ng/mL)	523.51±33.42	465.25±35.58	5.357	<0.001
PCT(ng/mL)	2.96±0.29	2.45±0.34	4.951	<0.001

量,将胎龄、喂养方式、脐静脉置管、WBC、MPV、D-D及PCT为自变量纳入Logistic回归模型。多因素Logistic回归分析显示,胎龄、喂养方式、WBC、MPV、D-D及PCT均是新生儿败血症继发NEC的独立有关($P<0.05$)。见表2。

表2 新生儿败血症继发NEC的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multifactorial logistic regression analysis of neonatal sepsis secondary to NEC

因素	赋值说明	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
胎龄(周)	连续变量	0.637	0.307	4.305	1.891	1.036~3.452	0.038
喂养方式	应用益生菌及其他方式=0,配方奶喂养=1	0.684	0.265	6.662	1.595	1.179~3.330	0.010
脐静脉置管	无=0,有=1	0.595	0.336	3.136	1.813	1.066~3.504	0.077
WBC($\times 10^9/L$)	连续变量	0.709	0.284	6.232	2.032	1.164~3.547	0.013
MPV(fl)	连续变量	0.748	0.236	10.046	2.113	1.330~3.357	0.002
DD(mg/L)	连续变量	0.767	0.248	9.565	2.153	1.323~3.501	0.002
PCT(ng/mL)	连续变量	0.742	0.221	11.273	2.100	1.362~3.238	0.001

2.3 WBC、MPV、D-D及PCT对新生儿败血症继发NEC的预测价值

ROC曲线显示,WBC、MPV、D-D及PCT及四者联合检测曲线下面积为0.685、0.821、0.784、0.703、0.906,其中联合检测的预测价值高于单一检测指标,敏感度0.917、特异度0.932。见表3、图1。

表3 WBC、MPV、D-D及PCT对新生儿败血症继发NEC的预测价值

Table 3 Predictive value of WBC, MPV, D-D and PCT in neonatal sepsis secondary to NEC

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
WBC($\times 10^9/L$)	1.45	0.685	0.509~0.855	0.583	0.784	<0.001
MPV(fl)	5.36	0.821	0.752~0.946	0.833	0.898	<0.001
DD(mg/L)	0.91	0.784	0.695~0.903	0.750	0.841	<0.001
PCT(ng/mL)	0.26	0.703	0.567~0.897	0.667	0.818	<0.001
联合检测		0.906	0.867~0.983	0.917	0.932	<0.001

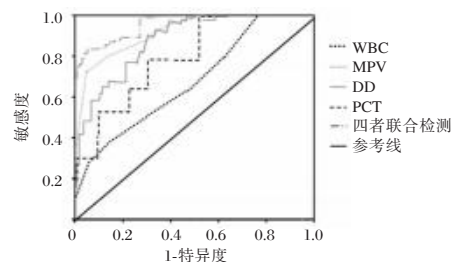


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

3 讨论

近年来,随着医学水平的完善及快速发展,新生儿存活率逐渐升高,同时NEC的发病率也在不断呈上升趋势,成为了新生儿主要的死亡原因之一^[7]。研究表明^[8]败血症是NEC发病的独立危险因素,而早期NEC临床症状不典型,以往主要按照患儿的临床表现及影像学进行诊断,欠缺连续性,不利于治疗方案的制定、改善。因此,寻找有效、可靠的早期肠道病变诊断的评估指标,成为新生

儿败血症继发 NEC 临床诊断面临的挑战之一。

本研究探讨了新生儿败血症继发 NEC 的相关影响因素,多因素 Logistic 回归分析提示 NEC 的发生是由多种因素共同诱发的结果,故了解新生儿败血症继发 NEC 的相关因素,对早期制定对应措施以降低或防止 NEC 的发生及发展均有积极意义。胎龄越小的新生儿其肠道结构、功能发育较胎龄越大者更不成熟,抵抗病原菌的能力更弱,加之感染败血症后易导致机体内炎症因子上升,使肠道菌群失调,导致 NEC 的发病风险更高,与既往研究^[9]相符。本研究中配方奶喂养的患儿继发 NEC 的情况显著高于应用益生菌及其他方式喂养的患儿,与刘欣等^[10]研究一致,可能因配方奶最缺乏免疫因子、生长发育因子、溶菌酶及乳铁蛋白等这些活性物质,抗感染、免疫调节及抗氧化的能力较弱,故更易继发 NEC。

血常规是临床上常用的血液指标已在临床检测广泛应用,本研究中 NEC 组的 WBC、MPV 均高于非 NEC 组,提示血常规中的 WBC、MPV 异常表达可能与 NEC 的发生有关。白细胞是人体中重要的防御细胞,也是最早了解提示感染的指标之一,当机体处于急性感染期时白细胞会异常上升,可能因当发生 NEC 时白细胞会从血管内渗出,并且在细胞因子作用下募集至炎症组织,导致白细胞计数升高^[11]。MPV 是炎症过程驱动的血小板活化的直接指标,而本研究中 MPV 与新生儿败血症继发 NEC 的密切相关,与蔡娜等^[12]研究报道一致,可能因感染、缺氧、缺血等情况下会激活大量的血小板活化因子,使血小板凝聚成微血栓,造成肠系膜动脉缺血坏死,而在循环中血小板数量的降低可反馈激活巨核细胞,进一步引出更大体积的血小板,从而产生大量的血栓素,致密颗粒和炎症因子被释放,易产生血栓,且以上过程形成恶性循环,增加肠道损伤的程度,进而诱发 NEC^[13]。D-D 是交联纤维蛋白的降解产物,其水平高低可反映肠道炎症情况、凝血状态以及纤维溶解等情况,NEC 发生时血液往往为高凝状态,血小板异常且体积变小,导致增加活化,进一步释放大量炎症因子,最终导致肠黏膜缺血坏死^[14]。姜立军等^[15]研究也表示 D-D 水平可作为明确 NEC 发生及发展的可靠指标,而本研究中 NEC 组中的 D-D 水平异常升高,提示可作为早期诊断新生儿败血症继发 NEC 的有效指标,与以上描述相符。本研究中 NEC 组的 PCT 水平异常高表达,

与新生儿败血症继发 NEC 的密切相关,提示其可能是早期诊断新生儿败血症继发 NEC 的指标。PCT 属无激素活性糖蛋白,正常情况下其表达极低,如机体受到细菌感染后,在 4 h 其浓度会提高,并在 6~8 h 内达到高峰,对细菌感染具有特异性^[16]。因此,如患儿的 PCT 水平持续上升,可能提示着 NEC 的发生,有助于 NEC 的早期鉴别。此外,本研究结果提示 WBC、MPV、D-D 及 PCT 可作为新生儿败血症继发 NEC 的早期诊断指标,且结果显示联合检测可提高预测新生儿败血症继发 NEC 的敏感度和特异度。

综上,新生儿败血症继发 NEC 与胎龄、喂养方式、WBC、MPV、D-D 及 PCT 等密切相关,且 WBC、MPV、D-D 及 PCT 可作为临床诊断新生儿败血症继发 NEC 的有效、可靠指标,而联合检测更有助于对新生儿败血症继发 NEC 作出更准确地评判,对于降低或预防 NEC 具有重要的临床指导意义。

参考文献

- [1] Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future [J]. *Neonatology*, 2020, 117(2): 240-244.
- [2] Tang Y, Li W, Baskota M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(1): 121-135.
- [3] 钱玉萍,刘光辉,赵钰玮,等.血小板/淋巴细胞比值联合血清降钙素原及淀粉样蛋白 A 检测在新生儿坏死性小肠结肠炎中的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(21): 2561-2564+2568.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会儿科杂志》编辑委员会.新生儿败血症诊疗方案 [J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897-899.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学 [M]. 第 4 版.北京:人民卫生出版社, 2011: 477-482.
- [6] 徐丛剑,华克勤实用妇产科学 [M]. 4 版.北京:人民卫生出版社, 2018.
- [7] 杨静,刘瑛,杨立. 78 例新生儿坏死性小肠结肠炎临床特征分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(2): 309-311+316.
- [8] Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6): 374-379.
- [9] Gao GZ, Zhou JR, Wang HQ, et al. Effects of valerate on intestinal barrier function in cultured Caco-2 epithelial cell monolayers [J]. *Mol Biol Rep*, 2022 49(3): 1817-1825.

(下转第 1029 页)

· 论 著 ·

血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL 联合检测在原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值

赵沛¹ 赵黎^{2*} 苑玉聪¹

[摘要] 目的 探讨血清 β 2 微球蛋白(β 2-MG)、胱抑素 C(CysC)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合检测在原发性肾病综合征(PNS)所致急性肾损伤(AKI)早期诊断价值。方法 选取2019年6月至2022年6月衡水市人民医院肾内科收治的196例PNS患者作为研究对象,按照入院72 h是否发生急性AKI将患者分为发生组($n=63$)和未发生组($n=133$)。比较两组患者的血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL水平,采用单因素分析PNS所致AKI的影响因素。采用多因素Logistic回归分析PNS所致AKI的独立影响因素,并采用受试者工作特征曲线(ROC)分析联合检测血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL对PNS所致AKI的诊断效能。结果 发生组的血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL水平均明显高于未发生组,差异有统计学意义($t=32.066$ 、 14.636 、 20.474 , $P<0.05$)。单因素分析结果显示,感染、抗生素药物、激素类药物以及免疫抑制剂为PNS所致AKI的影响因素($\chi^2=11.589$ 、 5.737 、 26.606 、 38.775 , $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,感染、激素类药物、血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL均为PNS所致AKI的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL单独以及联合检测早期诊断PNS所致AKI的曲线下面积(AUC)分别0.809、0.795、0.756、0.912。结论 血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL均于PNS所致AKI的发生密切相关,联合检测在PNS所致AKI早期诊断价值,可为临床诊断提供参考数据。

[关键词] 血清 β 2微球蛋白;胱抑素C;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;原发性肾病综合征;急性肾损伤

Value of serum β 2-MG, Cys-C and NGAL combined detection in early diagnosis of acute kidney injury caused by primary nephrotic syndrome

ZHAO Pei¹, ZHAO Li^{2*}, YUAN Yucong¹

(1. Department of Nephrology, Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000; 2. Hengshui People's Hospital, Hengshui, Hebei, China, 053000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the combined detection value of serum β 2 microglobulin (β 2-mg), cystatin C (CysC) and neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL) in the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) caused by primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** A total of 196 patients with PNS admitted to the Department of Nephrology of Hengshui People's Hospital from June 2019 to June 2022 were selected as the research objects. According to the occurrence of AKI, the patients were divided into the occurrence group ($n=63$) and the non-occurrence group ($n=133$). Serum levels of β 2-MG, Cys-C and NGAL were compared between the two groups, and the influencing factors of PNS-induced AKI were analyzed by univariate analysis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of PNS-induced AKI, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划(20181583)

作者单位:1. 衡水市人民医院肾内科,河北,衡水 053000

2. 衡水市人民医院感控处,河北,衡水 053000

*通信作者:赵黎, E-mail:1213875037@qq.com

efficacy of combined serum beta2-mg, Cys-C and NGAL on PNS-induced AKI. **Results** The levels of serum beta2-MG, Cys-C and NGAL in the occurrence group were significantly higher than those in the non-occurrence group, with statistical significance ($t=32.066, 14.636, 20.474, P<0.05$). Univariate analysis showed that infection, antibiotic drugs, hormone drugs and immunosuppressants were the influencing factors of PNS-induced AKI ($\chi^2=11.589, 5.737, 26.606, 38.775, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that infection, hormone drugs, serum beta2-MG, Cys-C and NGAL were independent risk factors for PNS-induced AKI ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum beta2-MG, Cys-C and NGAL alone and combined in the early diagnosis of PNS-induced AKI were 0.809, 0.795, 0.756 and 0.912, respectively. **Conclusion** Serum beta2-MG, Cys-C and NGAL are closely related to the occurrence of PNS-induced AKI. Combined detection is valuable in the early diagnosis of PNS-induced AKI, and can provide reference data for clinical diagnosis.

[KEY WORDS] beta2-MG; Cys-C; NGAL; PNS; AKI

原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)作为临床上常见的肾小球疾病之一,其临床表现为出现大量蛋白尿,并伴随着低蛋白血症、水肿以及高脂血症等。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为 PNS 的并发症之一,会进一步加重患者的病情,患者会出现无诱因的无尿、少尿以及肾功能急剧恶化等临床表现,使得患者的肾功能在短时间内出现快速下降的现象^[1-2]。目前临床上用于诊断 PNS 所致 AKI 的方法主要为检测血肌酐水平或肾活检等方法,其中,血肌酐检测诊断 PNS 所致 AKI 具有滞后性,不能够及时确诊,而肾活检为有创检查^[3]。因此,寻找无创、特异性高并且能够早期诊断 PNS 所致的 AKI 的血清学指标是目前临床着重研究的。beta2-微球蛋白(beta2-microglobulin, beta2-MG)和胱抑素 C(cystatin c, Cys-C)作为两种存在于体内,不易受干扰并且能够反映病人肾脏早期损伤的指标,两个指标均与 AKI 的发生密切相关^[4]。而血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)作为肾小管上皮细胞分泌的微小蛋白,能够作为较公认的早期诊断 AKI 的生物标志物^[5]。但临床上缺乏关于上述 3 个指标联合检测诊断 PNS 所致 AKI 的报道。故本研究通过探讨血清 beta2-MG、Cys-C、NGAL 联合检测在原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值,以期为早期诊断 PNS 所致 AKI 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月衡水市人民医院肾内科收治的 196 例 PNS 患者作为研究对象。

纳入标准:①符合 PNS 的相关诊断标准^[6],如:蛋白尿 ≥ 3 g/d,血浆白蛋白 < 30 g/L;②年龄 ≥ 18 岁;③临床资料完整。排除标准:①合并精神类疾病;②凝血功能障碍者;③合并遗传性疾病、感染性疾病;④合并相关药物引起的继发性肾病综合征。入院 72 h 按照 AKI 的相关诊断标准^[7]将研究对象分为发生组和未发生组。患者知情并签署同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

通过问卷调查以及患者病例信息收集患者性别、年龄、体质量指数、病理类型、有无感染、有无浮肿、以及有无服用抗生素、抗凝剂、利尿剂、激素、免疫抑制剂等药物、有无出现肾间质纤维化、有无出现系膜增生、有无出现肾小球硬化、有无出现肾小管上皮细胞浊肿、有无出现肾小管上皮细胞刷状缘脱落等资料。

1.2.3 血清学指标检测

采集受试者空腹 12 h 后的清晨静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,离心半径为 12 cm,分离得到血清。采用免疫比浊法测定血清 beta2-MG、Cys-C 水平,采用酶联免疫吸附法检测血清 NGAL 水平,试剂盒均购自上海依科赛生物制品有限公司^[8-9]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用单因素以及多因素 Logistic 回归模型分析影响 PNS 所致 AKI 的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)以及曲线下面积(AUC)分析血

清β2-MG、Cys-C、NGAL对PNS所致AKI的诊断价值;以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清β2-MG、Cys-C、NGAL水平比较

发生组的血清β2-MG、Cys-C、NGAL水平明显高于未发生组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清β2-MG、Cys-C、NGAL水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β2-MG(mg/L)	Cys-C(mg/L)	NGAL(ng/mL)
发生组	63	10.82±3.09	2.39±0.71	325.48±88.39
未发生组	133	1.38±0.98	1.46±0.13	156.63±24.57
t值		32.066	14.636	20.474
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响PNS所致AKI的单因素分析

单因素分析结果显示,性别、年龄、体质量指数、病理类型、浮肿、有无服用抗凝剂、利尿剂、免疫抑制剂以及是否发生肾间质纤维化、系膜增生、肾小球硬化、肾小管上皮细胞浊肿与PNS所致AKI无关(P>0.05),感染、服用抗生素、服用激素以及存在肾小管上皮细胞刷状缘脱落的病理现象与PNS所致AKI有关(P<0.05)。见表2。

2.3 影响PNS所致AKI的多因素Logistic回归分析

以AKI有无发生(无=0,有=1)作为因变量,以血清β2-MG、Cys-C、NGAL、有无感染(无=0,有=1)、服用抗生素(未服用=0,服用=1)、服用激素(未服用=0,服用=1)以及存在肾小管上皮细胞刷状缘脱落(未出现=0,出现=1)作为自变量进行多因素Logistic回归分析。Logistic回归分

表2 影响PNS所致AKI的单因素分析[n(%),($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Single factor analysis of influences on PNS-induced AKI [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

因素		发生组(n=63)	未发生组(n=133)	t/χ ² 值	P值
性别	男	45(71.43)	82(61.65)	1.791	0.181
	女	18(28.57)	51(38.35)		
年龄(岁)		41.45±10.31	40.89±12.33	0.312	0.755
体质量指数(kg/m ²)		23.87±3.73	22.89±3.48	1.799	0.074
病理类型	系膜增生性肾小球肾炎	40(63.49)	55(41.35)	8.669	0.070
	膜性肾病	15(23.81)	46(34.59)		
	轻微病变	6(9.52)	19(14.29)		
	局灶阶段硬化性肾小球肾炎	1(1.59)	5(3.76)		
	毛细血管内增生性肾炎	0(0.00)	3(2.26)		
感染	IgM肾病	1(1.59)	5(3.76)	11.589	<0.001
	有	25(39.68)	23(17.29)		
浮肿	无	38(60.32)	110(82.71)	7.497	0.058
	轻度	8(12.70)	36(27.07)		
	中度	11(17.46)	30(22.56)		
	重度	20(31.75)	27(20.30)		
药物	抗生素	4(6.35)	0(0.00)	5.737	0.017
	无	59(93.65)	133(100.00)		
抗凝剂	有	26(41.27)	38(28.57)	3.135	0.077
	无	37(58.73)	95(71.43)		
利尿剂	有	44(69.84)	77(57.89)	2.583	0.108
	无	19(30.16)	56(42.11)		
激素	有	26(41.27)	13(9.77)	26.606	<0.001
	无	37(58.73)	120(90.23)		
免疫抑制剂	有	18(28.57)	27(20.30)	1.653	0.199
	无	45(71.43)	106(79.70)		
肾脏病理	肾间质纤维化	61(96.83)	128(96.24)	0.043	0.837
	无	2(3.17)	5(3.76)		
系膜增生	有	59(93.65)	130(97.74)	1.061	0.303
	无	4(6.35)	3(2.26)		
肾小球硬化	有	31(49.21)	54(40.60)	1.289	0.256
	无	32(50.79)	79(59.40)		
肾小管上皮细胞浊肿	有	59(93.65)	121(90.98)	0.408	0.523
	无	4(6.35)	12(9.02)		
肾小管上皮细胞刷状缘脱落	有	45(71.43)	33(24.81)	38.775	<0.001
	无	18(28.57)	100(75.18)		

析结果显示,血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL、感染、服用激素为影响PNS所致AKI的独立危险因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 影响PNS所致AKI的多因素Logistic回归分析

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P值
$\beta 2$ -MG	1.319	0.432	9.322	3.740	1.604~8.721	0.002
Cys-C	2.677	1.329	4.057	14.541	1.075~196.732	0.044
NGAL	1.008	0.363	7.711	2.740	1.345~5.582	0.005
感染	0.439	0.19	5.339	1.551	1.069~2.251	0.021
抗生素	0.897	0.529	2.875	2.452	0.869~6.916	0.090
激素	0.949	0.340	7.791	2.583	1.327~5.030	0.005
肾小管上皮细胞刷状缘脱落	0.853	0.801	1.134	2.347	0.488~11.279	0.287

2.4 血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL对PNS所致AKI的诊断价值

ROC曲线显示,血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL以及联合诊断PNS所致AKI对应的AUC值高于单一检测($P < 0.05$)。见表4、图1。

表4 血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL对PNS所致AKI的诊断价值

指标	临界值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI
$\beta 2$ -MG(mg/L)	2.16	0.603	69.8	90.5	0.809	0.755~0.865
Cys-C(mg/L)	1.23	0.563	86.5	69.8	0.795	0.740~0.829
NGAL(ng/mL)	332.37	0.401	76.3	63.8	0.756	0.707~0.795
联合检测		0.824	89.7	92.7	0.911	0.873~0.976

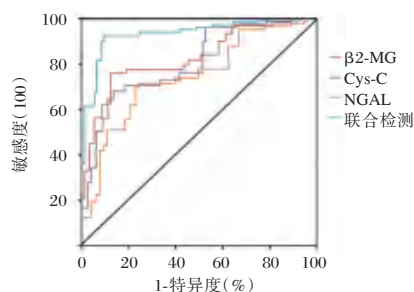


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

AKI作为PNS常见的并发症,发生率高达44.9%,一旦患者并发AKI,不仅会增加患者的住院时长、医疗费用以及死亡风险,还可能延缓PNS恢复的时间,同时加重患者的经济负担并延缓患

者病情恢复。此外,有研究表明^[10],AKI为PNS发展成慢性肾脏病的独立危险因素。PNS所致的AKI的病因较为复杂,AKI可能发生在PNS的任一阶段,且AKI发展至一定程度会危及患者的生命。而肾脏强大的代偿能力使得早期发生AKI的患者往往无明显临床症状,因此,寻找有效且准确地生物学指标早期诊断PNS所致AKI具有十分重要的临床意义。

血清 $\beta 2$ -MG作为一种小分子的球蛋白,主要分布在间质细胞、内皮细胞表面,在正常的生理状态下恒定分布于血液系统中,降解于肾小管重吸收的过程中,具有较为稳定的表达水平。万菁等^[11]研究表明,血清 $\beta 2$ -MG为PNS的独立危险因素。血清Cys-C是一种常见的肾小球滤过率的评价指标,作为小分子量的内源性胱氨酸蛋白酶抑制剂,广泛分布于及以内,且其水平能够不受炎症、年龄、肝脏疾病、性别以及血脂的影响,较为稳定。血清NGAL作为常见的肾病指标,在肾脏损伤的早期,其在血浆中的表达水平会快速上升,且其一般在发生肾损伤2小时左右能够检测出明显变化,较为灵敏^[12]。本研究结果提示血清 $\beta 2$ -MG、Cys-C、NGAL与PNS所致AKI的发生密切相关。血清 $\beta 2$ -MG在血液中以一种相对稳定速度的速度合成,能够单独存在于体内,且其由肾小球滤过后大部分会被近曲小管重吸收,因此,正常生理状态下血清中的 $\beta 2$ -MG表达很低。当PNS患者并发AKI时,患者的肾小球滤过率下降,损伤肾小管的重吸收功能,使得肾小管的重吸收功能下降,随之 $\beta 2$ -MG含量上升^[13]。血清Cys-C在健康生理状态下能够通过肾小球滤过以及肾小管重吸收,同时能够完全分解,避免出现其进入血液循环的情形。当肾脏损伤时,肾小球的滤过率显著降低,导致Cys-C无法被完全吸收并且分解,使其最终进入机体血液循环,在血液中的表达水平显著提高^[14]。血清NGAL是一种应激蛋白分子,在某种刺激因素下,会刺激大量细胞合成和分泌产生,因此,在患者并发AKI后肾脏组织的NGAL表达水平会显著升高,并释放进尿液以及血液中,导致血清NGAL水平的升高^[15]。

此外,本研究结果显示,感染、服用激素为影响PNS所致AKI的独立危险因素。首先,感染作为PNS常发生的现象,由于该类患者的肾脏大多处于水肿、缺血的状态,当机体发生感染时,可以通过免疫炎症反应、氧化应激损伤等过程加重肾

脏损伤的程度,促使PNS并发AKI^[16]。其次,大量激素类药物容易导致机体免疫功能紊乱,使得患者产生激素耐药以及激素耐药等不良反应,从而促使患者发生感染,使得肾小管上皮细胞肿胀、变形以及坏死,最终发展为AKI^[17]。

本研究采用ROC曲线对血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL诊断PNS所致AKI的价值进行评估,结果发现,血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL联合检测诊断PNS所致AKI的价值进行评估,其诊断PNS所致AKI的ROC曲线的AUC为0.912,高于三者单独检测的预测价值。

综上所述,血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL与PNS所致AKI的发生具有一定的关系,且血清 β 2-MG、Cys-C、NGAL联合检测对PNS所致AKI具有较高的诊断价值,可以为临床诊断PNS所致AKI提供参考。

参考文献

- [1] Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2):294-309.
- [2] 张沛,何旭,姚俊等. 加味升降散治疗气滞血瘀型儿童原发性肾病综合征合并急性肾损伤的临床疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(9):5640-5644.
- [3] 张丽娟,薛晓霞,邓正定. 肾损伤分子-1与胱抑素C对老年原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(4):495-497+506.
- [4] 饶艳,姚梅琪,江大为等. 脑卒中后发生急性肾损伤风险预测模型的构建及验证[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(23):2885-2891.
- [5] 陈美颖,陈木欣,王明欣等. 重症急性胰腺炎患者并发急性肾损伤危险因素Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(30):3834-3842.
- [6] 张建华. 益肾汤治疗肾病综合征的临床分析——评《原发性肾病综合征》[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12):60.
- [7] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):c179-84.
- [8] 陈曦,张娜,胡广梅. CysC、 β 2-MG、IL-1 β 、IL-18对高血压患者早期肾损伤的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(4):594-597+601.
- [9] 陈瑶. 血清uMtCK、AHSG及NGAL与胃癌患者病理参数及临床预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(5):720-723+727.
- [10] 周燕琳,杜晓刚. 成人原发肾病综合征并发急性肾损伤危险因素分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(4):436-443.
- [11] 万菁,陈红,奚经巧,等. 血清miR-30a-5p作为原发性肾病综合征新分子标志物的研究[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(8):998-999+1015.
- [12] 张驰,谢晓慧,郑芳芳等. 血清Fetuin-A、NGAL对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(1):1-6.
- [13] 张凤美,刘树业. 胱抑素C、 β 2-微球蛋白联合检测在肝硬化继发性肾损伤患者中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(9):1346-1348.
- [14] 陈春,邵思思,项协隆,等. 血清胱抑素C联合尿微量蛋白/尿肌酐对肾病综合征患者早期肾损伤的诊断价值分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(24):2951-2954.
- [15] Wang W, Li Z, Chen Y, et al. Prediction Value of Serum NGAL in the Diagnosis and Prognosis of Experimental Acute and Chronic Kidney Injuries[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):981.
- [16] Park BD, Faubel S. Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome[J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(4):835-849.
- [17] Parente Filho SLA, Gomes PEAC, Forte GA, et al. Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware[J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2020, 40(1):26-31.

(上接第1024页)

- [10] Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia[J]. *Clin Perinatol*, 2019, 46(1):101-117.
- [11] 余志武,梁椅夏,黄莉,等. 腺病毒肺炎白细胞、C反应蛋白及降钙素原的对比分析[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(5):670-672.
- [12] 蔡娜,陈志强,陶敏,等. 血常规、C-反应蛋白和血培养对晚发型败血症早产儿继发新生儿坏死性小肠结肠炎的预测价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(8):591-596.
- [13] 陈璞,张迪,王晓颖等. 血小板参数与极低出生体重儿严重并发症和住院时长的相关性[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(2):87-94.
- [14] 刘慧慧,宋磊,文刚,等. D-二聚体与初发性及复发性NEC的相关性研究[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(11):1436-1438.
- [15] 姜立军,杨莉,宋丹丹. D-二聚体、DAO对早期发现新生儿坏死性小肠结肠炎的价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(8):1182-1186.
- [16] Mwesigye P, Rizwan F, Alassaf N, et al. The Role and Validity of Diagnostic Biomarkers in Late-Onset Neonatal Sepsis[J]. *Cureus*, 2021, 13(8):e17065.

12例内淋巴囊肿瘤的临床病理分析暨文献复习

杨曼¹ 李睿² 潘国庆² 王浩骅³ 张亚男⁴ 刘士岳^{2*}

[摘要] **目的** 观察12例内淋巴囊肿瘤(ELST)的临床病理学特征,并结合文献探讨其病理诊断与鉴别诊断,以提高病理医生及临床医生对此病的认识。**方法** 收集2013年8月至2022年2月昆明医科大学第一附属医院病理科12例内淋巴囊肿瘤患者的临床资料,描述病例的显微镜下特点、免疫表型及预后,并复习相关文献。**结果** 12例ELST中男性7例,女性5例,年龄21~58岁。12例患者肿块最大径2.5 cm,平均直径(1.9±0.33)cm。临床上多表现为渐进性听力下降、耳鸣、眩晕等。影像学显示颞骨岩部中后部软组织肿物,边界不清、密度稍高并可出现骨质破坏。镜下肿瘤细胞主要排列呈乳头-囊样结构,乳头轴心为血管丰富的纤维间质,可见大小不一的腺腔样结构,被覆单层柱状上皮,细胞温和,胞质较丰富,核圆形或卵圆形,可见核仁,无明显核分裂象。12例ELST中CK、VIM均呈阳性表达,KI-67指数1%~2%,2例有CD56强弱不等的表达,3例EMA仅表现为局灶细胞膜腔缘阳性。12例GFAP、Olig-1、PR、S-100、Syn、TTF-1、TG、CD10均呈阴性表达。12例患者均进行肿瘤切除术且完整切除,电话随访至今,所有患者均尚存,有1例有复发。**结论** ELST的发生与性别无关,所有年龄段均可发病,病理学诊断依据其典型的显微镜下特征,结合免疫组织化学检测结果及影像学资料可明确诊断,手术完整切除可治愈。

[关键词] 内淋巴囊肿瘤; KI-67; CK

Clinicopathological analysis of 12 cases of endolymphatic Sac tumors and literature review

YANG Man¹, LI Rui², PAN Guoqing², WANG Haohua³, ZHANG Yanan⁴, LIU Shiyue^{2*}

(1. Department of Pathology, Fuyuan People's Hospital, Qujing, Yunnan, China, 655500; 2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kummimg, Yunnan, China, 653200; 3. Department of Vascular Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kummimg, Yunnan, China, 653200; 4. Department of Pathology, Longling People's Hospital, Baoshan, Yunnan, China, 678300)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinicopathological features of 12 cases of endolymph sac tumor (ELST), and to explore its pathological diagnosis and differential diagnosis based on the literature, in order to improve the understanding of pathologists and clinicians. **Methods** The clinical data of 12 patients with endolymphatic sac tumor in the Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from August 2013 to February 2022 were collected. The microscopic characteristics, immunophenotypes and prognosis of the cases were described, and relevant literatures were reviewed. **Results** Among the 12 ELST patients, 7 were male and 5 were female, aged 21-58 years. The maximum diameter and average diameter of 12 patients were 2.5 cm and (1.9 ± 0.33 cm). Clinical manifestations are progressive hearing loss, tinnitus, vertigo. Imaging studies showed a soft tissue mass in the middle and posterior part of the petropetros of the temporal bone, with ill-defined boundary, slightly higher density and possible bone destruction. Under the microscope, the tumor cells are mainly arranged in a papillary-cystic structure, the axis of the papilla is a fibrous stroma with

基金项目:国家自然科学基金项目(81660413);云南省教育厅科学研究基金项目(2018JS201);云南省教育厅科学研究基金项目(2019J1239)

作者单位:1.曲靖市富源县人民医院病理科,云南,曲靖 655500

2.昆明医科大学第一附属医院病理科,云南,昆明 653200

3.昆明医科大学第一附属医院血管外科,云南,昆明 653200

4.保山市龙陵县人民医院病理科,云南,保山 678300

*通信作者:刘士岳, E-mail: 897596941@qq.com

rich blood vessels, and glandular cavity-like structures of various sizes can be seen, covered with a single layer of columnar epithelium, the cells are mild, the cytoplasm is rich, and the nucleus is round Shaped or oval, with visible nucleoli and no obvious mitotic figures. 12 cases of ELST showed positive expression of CK and VIM, ki-67 index 1%~2%, 2 cases showed different expression of CD56, 3 cases of EMA only showed positive expression of focal membrane margin. GFAP, OLig-1, PR, S-100, Syn, TTF-1, TG and CD10 were all negative in 12 cases. All 12 patients underwent tumor resection and complete resection. Up to now, all patients are still alive, and 1 patient has recurrence. **Conclusion** The occurrence of ELST is not related to gender, and it can occur in all ages. The pathological diagnosis is based on its typical microscopic features, combined with immunohistochemical test results and imaging data. The diagnosis can be confirmed, and complete surgical resection can be cured.

[KEY WORDS] Endolymphatic sac tumor; KI-67; CK

内淋巴囊肿瘤 (endolymphatic sac tumor, ELST) 是来源于内淋巴囊上皮的一种低度恶性肿瘤, 又称 Heffner 肿瘤^[1]。部分病例可伴发于 von Hippel Lindau 综合征 (VHL 病又称希林病), 少数病例可单独发生^[2]。ELST 生物学行为处于良、恶性肿瘤之间, 肿瘤生长缓慢, 呈侵袭性生长, 可广泛侵犯岩骨, 可局部复发, 但不发生转移, 故又称内淋巴囊低度恶性腺癌。因肿瘤镜下呈乳头状生长, ELST 也称侵袭性内淋巴囊乳头状瘤^[3-4]。因 ELST 较为少见, 病理医生对其形态学认识不足容易误诊, 由于临床表现缺乏特异性, 临床医师也较容易漏诊, 文献中仅以个案报道为主^[5]。本文共收集 12 例 ELST, 通过观察其临床病理特征, 结合文献探讨其病理诊断和鉴别诊断方法。

1 材料与方法

1.1 一般材料

收集 2013 年 8 月至 2022 年 2 月期间昆明医科大学第一附属医院收治的 12 例内淋巴囊肿瘤患者。纳入标准: ①诊断为内淋巴囊肿瘤 (由两位高级职称病理医师复阅切片, 查阅患者影像学、辅助检查等资料, 且病理诊断镜下形态支持内淋巴囊肿瘤, 免疫组化结果表达 CK, 即证实为内淋巴囊肿瘤)^[3]; ②临床资料完整无丢失。③通过医院伦理审查且患者均签署知情同意书。排除标准: ①临床资料不完整; ②患者本人不同意; ③组织标本过小无法进行免疫组化检测。

1.2 试剂/仪器

抗体 Ki-67、CK、VIM、CD56 等抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 方法

1.3.1 一般资料

收集患者的临床资料, 包括患者性别、年龄、

病灶大小、显微镜下特点、临床治疗以及复发情况等, 并进行电话随访。

1.3.2 免疫组织化学法检测

免疫组化染色法检测 Ki-67 蛋白、CK 等的表达, 将组织切成 4 μm 的切片、烤片、脱腊、柠檬酸抗原修复、自然冷却, 开盖水浴降温至锅内温度低于 37℃, 蒸馏水洗、过氧化氢 3%~3.5%、PBS 冲洗 3 次、滴加一抗孵育 1 h (温度 23℃ 以上)、二抗孵育 40 min、PBS 冲洗 3 遍、DAB 显色、苏木素复染, PBS 返蓝、透明、封片显微镜下观察。用 PBS 液代替一抗作阴性对照, 阳性结果为细胞膜、细胞质或细胞核有棕黄色颗粒附着。

2 结果

2.1 临床资料

12 例 ELST 中男性 7 例, 女性 5 例, 年龄 21~58 岁, 平均年龄 (34±4.56) 岁, 所有病例行手术切除, 11 例无复发, 仅有 1 例患者因肿瘤组织过大, 切除 1 年后复发, 且再次手术效果不佳, 后续治疗方案暂时未定。见表 1。

表 1 12 例 ELST 的临床资料

病例	肿瘤大小 (cm)	部位	性别	临床治疗	随访	复发
1	0.6×0.7×0.9	左侧桥小脑角	女	手术	尚存	未复发
2	1.1×0.9×0.9	右侧桥小脑	女	手术	尚存	未复发
3	1.5×1.4×1.3	耳部	男	手术	尚存	未复发
4	2.5×1.6×1.6	右侧小脑角	男	手术	尚存	复发, 带瘤生存
5	2.0×1.2×1.2	左侧小脑角	男	手术	尚存	未复发
6	2.4×1.3×1.2	右侧 CPA	女	手术	尚存	未复发
7	1.8×1.5×1.4	鼻咽	男	手术	尚存	未复发
8	0.7×0.7×0.6	右侧小脑角	男	手术	尚存	未复发
9	1.2×1.1×0.9	面部	男	手术	尚存	未复发
10	1.5×0.9×0.5	右侧小脑角	女	手术	尚存	未复发
11	1.3×1.0×0.7	面部	男	手术	尚存	未复发
12	0.8×0.7×0.5	面部	女	手术	尚存	未复发

2.2 病理学检查

2.2.1 巨检

12例患者肿块最大径2.5 cm,平均直径(1.9±0.33) cm,均为实性质软的肿块,切面颜色均为灰白、灰黄色,未见明显出血、坏死。

2.2.2 镜检

镜下粗短的乳头状结构,被覆单层柱状上皮,细胞温和,胞质较丰富,核圆形或卵圆形,位于细胞中部以上、远离细胞基底部,可见核仁,无明显核分裂象,乳头轴心为血管丰富的纤维间质,可见大小不一的腺腔样结构,被覆单层立方上皮或柱状上皮,胞质透亮或嗜伊红,腺腔内为均质红染的胶冻样物质,细胞及间质中可见含铁血黄素沉积,局灶纤维间质似黏液样变和玻璃样变,未见肿瘤性坏死。见图1。



注:A为可见大小不一的腺腔样结构;B为被覆单层立方上皮;C为细胞温和,无明显核分裂。

图1 ELST的病理特征(SP, ×200)

Figure 1 Pathological features of ELST (SP, ×200)

2.2.3 免疫组织化学

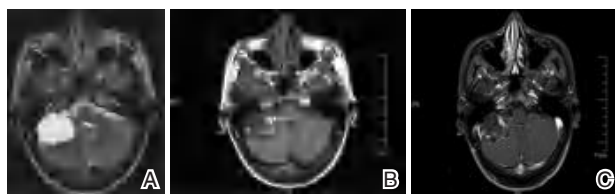
12例ELST中CK、VIM均呈阳性表达, KI-67指数1%~2%, 2例有CD56强弱不等的表达, 3例EMA仅表现为局灶细胞膜腔缘阳性。12例GFAP、Olig-1、PR、S-100、Syn、TTF-1、TG、CD10均呈阴性表达。见图2。

2.3 影像学检查

影像学显示颞骨岩部软组织肿块向周围呈侵袭性生长。扫描见不均匀强化,肿瘤内部可见出血。见图3。

2.4 治疗及随访

所有病例均行手术切除肿物,术后电话随访所有患者均尚存,目前有复发病例1例。



注:A为MRI轴位T2WI右侧颞骨乳突区、右侧桥小脑脚区高信号肿块,其内见低信号分隔;B为MRI轴位T1WI病灶以低信号为主,其内见片状高信号出血(箭头);C为MRI增强T1WI示病灶强化不均匀,内见明显强化分隔。

图3 ELST的影像学表现

Figure 3 Imaging findings of ELST

3 讨论

内淋巴囊肿瘤是一种好发于成年人的低度恶性腺癌。Hassard等^[2]从病理形态学上明确该肿物来源于内淋巴囊。Li等^[4]提出内淋巴囊肿瘤的概念,现已被广泛应用。ELST的发病原因不明,近年研究发现ELST与VHL综合征有关^[3]。约有20%左右的病例伴发VHL综合征^[4-5]。本组12个病例均为单独发生的肿瘤,其他部位未发现肿瘤,未达到VHL病的诊断标准。由于VHL综合征相关肿瘤的发生具有年龄差异,故临床诊断VHL综合征相对滞后,部分患者在疾病早期易漏诊。因此,对ELST患者进行VHL基因筛查具有重要意义,检测阳性者应尽早预防和治疗。

内淋巴囊肿瘤好发于成年人,无性别差异。本组病例所有患者均为成人,且男女比例没有明显差距,与既往研究一致^[6]。肿瘤早期位于内淋巴囊内,生长速度缓慢,组织学形态为良性,后期可破坏大部分岩骨,浸润中耳,并延伸至颅后窝进入小脑脑桥脚,甚至累及颅神经,向侧方进入中耳,向上进入颅中窝,向前沿着岩骨嵴进入海绵窦和蝶窦,向后进入脑桥小脑角。临床症状与肿瘤大小及侵犯部位有关,典型症状为无明显诱因的渐进性听力下降、耳鸣、耳聋、眩晕、休息不可缓解,伴头痛、头昏、持续时间不固定及脑神经受累等,与梅尼埃病



注:A为肿瘤细胞表达CK;B为肿瘤细胞表达EMA;C为肿瘤细胞表达VIM;D为肿瘤细胞表达CD56;E为肿瘤细胞表达KI-67。

图2 ELST的免疫组织化学表达情况(SP, ×200)

Figure 2 Immunohistochemical expression of ELST (SP, ×200)

症状相似部分患者出现面神经麻痹。本组 12 例患者进行听力检查,其中 10 例表现为渐进性听力下降,2 例患侧全聋。CT 扫描可见肿瘤内针状或网状骨结构和溶骨性破坏。根据肿瘤扩展范围对其进行了影像学分级:1 级,肿瘤位于颞骨、中耳和(或)外耳道;2 级,肿瘤扩展至颅后窝;3 级,肿瘤扩展到颅中窝;4 级,肿瘤扩展至斜坡和(或)蝶骨翼^[7],本组病例 10 例为 1 级,1 例为 2 级,1 例扩展到颅中窝为 3 级,因肿瘤过大,未实现肿块完整切除,随访中该患者复发。没有完整切除的肿块可以复发,本研究与既往文献报道一致^[8-9]。

文献报道免疫组化标记 CKpan、CK7、CK19、CD56、EMA、vimentin 均阳性,GFAP、S-100、CgA、Syn、NSE 呈不同程度阳性,Ki-67 增殖指数较低,TG、TTF-1 均阴性^[10]。本组病例免疫表型与文献报道大致相似,12 例 ELST 中 CK、VIM 均呈阳性表达,Ki-67 指数 1%~2%,2 例有 CD56 强弱不等的表达,3 例 EMA 仅表现为局灶细胞膜腔缘阳性。12 例 GFAP、Olig-1、PR、S-100、Syn、TTF-1、TG、CD10 均呈阴性表达。

ELST 的治疗目前主张手术切除,几乎不发生转移,因肿瘤发生部位隐匿、肿瘤发生部位解剖结构复杂,难以完整切除,并且肿瘤富含血管,术中容易出血,可以选择分期姑息性肿瘤切除,减轻患者临床症状^[11-12]。手术切除不净者易复发。对于不手术的患者也可带瘤生存,目前文献报道最长带瘤生存时间为 58 年^[13]。对于肿瘤体积较大或者侵入小脑角累及脑神经,无法完整切除的患者可以放射治疗或者药物化疗。因 ELST 与 VHL 肿瘤抑制因子有关,推荐 ELST 患者进行 VHL 基因检测同时排查其他系统疾病^[14-16]。

尽管内淋巴囊肿组织形态表现温和,生长缓慢,但仍可侵袭破坏周围组织导致听力减退或丧失,需注意与其他具有相似乳头状结构的肿瘤相鉴别。只有充分了解内淋巴囊肿根据其病理形态及免疫组化结果并结合临床病史及影像学表现,方可诊断 ELST。提高临床医生及病理科医生对本病的全面认识有助于减少漏诊、误诊的发生。

参考文献

[1] Heffner DK. Low-grade adenocarcinoma of probable endolymphatic sac origin: a clinicopathologic study of 20 cases

[J]. *Cancer*, 1989,64(11):2292-2302.

- [2] Hassard AD, Boudreau SF, Cron CC. Adenoma of the endolymphatic sac[J]. *J Otolaryngol*, 1984, 13(4): 213-216.
- [3] 陈军,朱培培,刘惠敏,等.复发性内淋巴囊肿 1 例报道[J]. *诊断病理学杂志*, 2018,25(6): 454-455.
- [4] Liu L, Liu JZ, Miao Q. Primary Pulmonary Artery Rosai-Dorfman Disease Treated With Surgical Resection [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2020, 18(2): 234-236.
- [5] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene [J]. *Science*, 1993, 260(5112):1317-1320.
- [6] 温丽君,史晓兰,周莉等.内淋巴囊肿复发病例 1 例报道[J]. *诊断病理学杂志*, 2020,27(12):916-917.
- [7] Bambakidis NC, Megerian CA, Ratcheson RA. Differential grading of endolymphatic sac tumor extension by virtue of von Hippel-Lindau disease status [J]. *Otol Neurotol*, 2004, 25: 773-781.
- [8] Sahin AS, Solmaz AE. Von Hippel-Lindau Disease: the importance of retinal hemangioblastomas in diagnosis [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2017,47(3):180-183.
- [9] Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017,6(5):234-239.
- [10] Lee KJ, Kirsch CF, Lai C, et al. Endolymphatic sac tumor presenting with Ménière's disease [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010,142(6):915-926.
- [11] 张明山,张宏伟,夏雷,等.内淋巴囊肿二例. *中华神经外科杂志*, 2012,28(6):631-634.
- [12] 杜江,王军梅,崔云,等.桥脑小脑角区内淋巴囊肿五例临床病理分析及鉴别诊断. *中华病理学杂志*, 2011,40(9):590-594.
- [13] Bae SH, Kim SS, Kwak SH, et al. Clinical features and treatment of endolymphatic sac tumor [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020,140(6): 433-437.
- [14] Du J, Wang J, Cui Y, et al. Clinicopathologic study of endolymphatic sac tumor (ELST) and differential diagnosis of papillary tumors located at the cerebellopontine angle [J]. *Neuropathology*, 2015,35(5):410-420.
- [15] Rao Q, Zhou J, Wang JD, et al. Endolymphatic sac tumor with von Hippel-Lindau disease: report of a case with analysis of von Hippel-Lindau gene and review [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2010,14(5):361-364.
- [16] Thompson LDR, Magliocca KR, Andreasen S, et al. CAIX and pax-8 Commonly Immunoreactive in endolymphatic sac tumors: a clinicopathologic study of 26 cases with differential considerations for metastatic renal cell carcinoma in von hippel-lindau patients [J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(3): 355-363.

DPMAS 序贯 PE 治疗脓毒症所致肝衰竭患者疗效及对凝血功能、肝功能和炎症因子水平的影响

杨斌¹ 韩小勇² 黄伟¹ 邓利艳¹ 张德春^{1*}

[摘要] 目的 分析双重血浆分子吸附系统(DPMAS)序贯血浆置换(PE)治疗脓毒症所致肝衰竭患者疗效。方法 选取2020年2月至2022年10月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院收治的60例脓毒症所致肝衰竭患者,根据不同治疗方法分为对照组[基本治疗+连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH), $n=30$]和观察组(对照组基础上+DPMAS+PE, $n=30$)。比较两组肝功能[总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)和胆碱酯酶(CHE)],凝血功能[凝血酶原活动度(PTA)及血小板聚集功能(PAG)],炎症因子[C反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)]及28 d内死亡率,并采用logistics回归分析脓毒症所致肝衰竭患者28 d死亡的危险因素。结果 治疗后,两组TBIL和ALT均较治疗前降低,且观察组低于对照组,两组ALB和CHE均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组PTA和PAG均较治疗前升高,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组CRP和IL-6均较治疗前降低,且观察组显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组死亡率为6.67%(2/30),对照组死亡率为16.67%(5/30),两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。logistics回归分析结果显示,肝衰竭分期、APACHE II评分、肝功能异常均为影响患者死亡独立危险因素($P<0.05$)。结论 DPMAS联合PE治疗可明显改善脓毒症所致肝衰竭患者肝脏功能,促进凝血功能恢复,消除炎症因子,是治疗脓毒症所致肝衰竭的有效手段。

[关键词] 双重血浆分子吸附;血浆置换;脓毒症;肝衰竭;肝功能

Efficacy of DPMAS following PE in the treatment of patients with sepsis-induced liver failure and its effects on coagulation function, liver function and inflammatory factors

YANG Bin¹, HAN Xiaoyong², HUANG Wei¹, DENG Liyan¹, ZHANG Dechun^{1*}

(1. Department of Critical Care Medicine, People's Hospital Affiliated to Chongqing Three Gorges Medical College, Wanzhou, Chongqing, China, 404000; 2. Department of Gastroenterology, People's Hospital Affiliated to Chongqing Three Gorges Medical College, Wanzhou, Chongqing, China, 404000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the efficacy of double plasma molecular adsorption system (DPMAS) following plasma exchange (PE) in the treatment of patients with sepsis-induced liver failure. **Methods** 60 patients with sepsis-induced liver failure were divided into the control group [basic treatment + continuous veno-venous hemofiltration (CVVH)] and the observation group (DPMAS+PE on the basis of control group). The liver function [total bilirubin (TBIL), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), cholinesterase (CHE)], coagulation function [prothrombin activity (PTA) and platelet aggregation (PAG)] and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)] and mortality rate within 28 days were compared between the two groups, and logistics regression analysis was used to analyze the risk factors of 28-day mortality in patients with sepsis-induced liver failure. **Results** After treatment, the TBIL, ALT, CRP and IL-6 in the

基金项目:重庆市万州区科技计划基金项目(wzstc-2020013)

作者单位:1.重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院重症医学科,重庆,万州 404000

2.重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院消化内科,重庆,万州 404000

*通信作者:张德春, E-mail:851762487@qq.com

two groups were reduced compared with those before treatment while the levels of ALB, CHE, PTA and PAG were enhanced compared with those before treatment, and there were statistically significant differences in TBIL, ALT, ALB, CHE, PTA, PAG and CRP in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in 28-day mortality rate between the two groups ($P > 0.05$). Logistics regression analysis showed that liver failure staging, APACHE II score, and abnormal liver function were the influencing factors of 28-day mortality in patients with sepsis-induced liver failure ($P < 0.05$). **Conclusion** DPMAS combined with PE can significantly improve the liver function, promote the recovery of coagulation indicators, and relieve the inflammatory factors, which is an effective means for the treatment of sepsis-induced liver failure.

[KEY WORDS] DPMAS; Plasma exchange; Sepsis; Liver failure; Liver function

脓毒症所致肝衰竭是一种发病率低但死亡率高的危重症,生理和病理变化主要包括凝血因子合成减少、肝糖异生减少、骨髓造血抑制、血乳酸代谢降低、体内高分解代谢状态和血液中氨清除减少等,治疗主要以保肝为主,采用人工肝支持,暂时清除有毒物质和维持内部环境稳定^[1-2]。连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)是该疾病常用临床治疗方法,其通过吸附去除有毒物质进行净化,但对相对分子质量较大的炎症介质净化效果有限^[3]。血浆置换(Plasma exchange, PE)是目前应用最多人工肝支持治疗方式,成功率高,但对血浆需求量较高^[4]。双重血浆分子吸附系统(Dual Plasma Molecular Adsorption System, DPMAS)不仅能吸附胆红素,还能彻底清除体内炎症介质,同时减轻血浆供给需求^[5]。本研究采用DPMAS联合PE治疗脓毒症所致肝衰竭患者,观察其临床疗效,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年10月重庆三峡医药高等专科学校附属人民医院收治的脓毒症所致肝衰竭患者60例。纳入标准:①符合脓毒症^[6]和肝衰竭^[7]诊断标准;②患者家属知情同意。排除标准:①存在活动性出血及弥散性血管内凝血者;②自身免疫缺陷患者;③合并有其他严重器官疾病者;④具有肝移植历史者;⑤不能耐受本研究过程者。根据治疗方式不同分为对照组和观察组,经倾向性匹配评分法(卡钳值为0.02)排除性别、年龄、病程、肝衰竭分期、急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分及终末期肝病模型评分等混杂因素影响,按1:1比例匹配最终获得两组各30例患者,匹配后两组基线资料均衡可比。见表1。

本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

对照组:接受抗病毒药物、营养支持、酸碱平衡、维持电解质和保肝降酶退黄等基本治疗。CVVH:建立血管通路,采用EQUAsmart连续性血液滤过机,选取xevonta聚砜膜滤过器,持续治疗,采用碳酸氢盐置换,25 mL 5%葡糖碳酸钙+2.7 mL 25%硫酸镁以16 mL/h速度持续静脉泵入,参数根据患者情况灵活设置,滤过时间8~12 h,所有患者均使用低分子肝素抗凝。观察组在上述基础上进行DPMAS联合PE治疗:置换液采用新鲜冷冻血浆,每次血浆置换量约2 500 mL,血浆分离速率为20~25 mL/min;床侧双血浆吸附采用阴离子交换树脂吸附柱和中性大孔树脂吸附柱,患者每天接受1次治疗,间隔3~5天,总治疗期为28 d。

1.3 观察指标

1.3.1 指标测定

在治疗前后,采取患者空腹状态下静脉血5 mL,取血清,采用BK400全自动生化分析仪检测患者肝功能主要指标,包括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、谷丙转氨酶(Alanine transaminase, ALT)、白蛋白(Albumin, ALB)和胆碱酯酶(Cholinesterase, CHE)水平;采用RAC-120全自动凝血分析仪测定凝血功能主要指标,包括凝血酶原活动度(Prothrombin activity, PTA)及血小板聚集功能(platelet aggregation, PAG);采用酶联免疫吸附法检测患者主要炎症因子,包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平。

1.3.2 28 d死亡率及死亡危险因素

记录两组患者28 d内死亡率,采用logistics回归分析脓毒症所致肝衰竭患者28 d死亡危险因素。

表1 两组临床资料对比 [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

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

组别	n	性别		年龄	病程	肝衰竭分期			APACHE II 评分 (分)	终末期肝病模型评分 (分)
		男	女			早期	中期	晚期		
观察组	30	18(60.00)	12(40.00)	60.89±6.25	2.12±0.68	10(33.33)	17(56.67)	3(10.00)	15.69±3.52	22.31±2.20
对照组	30	15(50.00)	15(50.00)	60.05±5.14	2.15±0.75	10(33.33)	15(50.00)	5(16.67)	16.12±3.68	22.28±2.35
t/χ²值		0.606		0.569	0.162	0.625			0.537	0.051
P值		0.436		0.572	0.872	0.731			0.593	0.959

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验; 使用 n(%) 来进行描述计数资料, 采用 χ² 检验, 等级资料采用秩和检验, 采用 Logistics 回归分析脓毒症所致肝衰竭患者 28 d 死亡危险因素, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝功能主要指标比较

治疗后, 两组 TBIL 和 ALT 均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 两组 ALB 和 CHE 均较治疗前升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

表2 两组肝功能主要指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	TBIL(μmol/L)		ALT(U/L)		ALB(g/L)		CHE(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	387.25±35.21	221.36±20.29 ^a	235.21±25.45	122.12±24.05 ^a	27.54±7.12	36.12±6.85 ^a	2357.12±58.64	3988.54±45.48 ^a
对照组	30	390.32±34.17	254.32±24.37 ^a	231.54±24.69	154.08±22.18 ^a	26.18±7.25	31.25±6.58 ^a	2348.54±60.81	3948.63±35.54 ^a
t值		0.343	5.693	0.567	5.351	0.733	2.808	0.556	3.787
P值		0.733	<0.001	0.573	<0.001	0.466	0.007	0.580	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^aP<0.05。

2.2 两组凝血功能主要指标比较

治疗后, 两组 PTA 和 PAG 均较治疗前升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表3 两组凝血功能主要指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	PTA(%)		PAG(1 min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	25.25±5.25	34.52±5.12 ^a	29.36±10.14	38.25±6.21 ^a
对照组	30	25.10±5.44	30.21±5.05 ^a	30.54±11.20	34.65±6.39 ^a
t值		0.109	3.283	0.428	2.213
P值		0.914	0.002	0.670	0.031

注: 与同组治疗前比较, ^aP<0.05。

2.3 两组炎症因子主要指标水平比较

治疗后, 两组 CRP 和 IL-6 均较治疗前降低, 且观察组显著低于对照组, 差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 4。

2.4 脓毒症所致肝衰竭患者 28 d 死亡的危险因素 logistics 回归分析

观察组死亡率为 6.67% (2/30), 对照组死亡率

表4 两组炎症因子主要指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of main indicators of inflammatory factors between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	32.59±5.23	12.58±3.52 ^a	38.92±5.45	10.65±3.25 ^a
对照组	30	33.32±5.20	18.64±3.64 ^a	39.30±5.31	14.28±3.14 ^a
t值		0.542	6.555	0.274	4.400
P值		0.590	<0.001	0.785	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^aP<0.05。

为 16.67% (5/30), 两组间比较差异无统计学意义 (P>0.05)。logistics 回归分析结果显示, 肝衰竭分期、APACHE II 评分、肝功能异常均为影响患者死亡独立危险因素 (P<0.05)。见表 5。

表5 影响患者 28 d 死亡的危险因素 logistics 回归分析

Table 5 Logistics regression analysis of risk factors affecting 28-day mortality of patients

指标	β值	SE值	Wald χ²值	OR(95% CI)	P值
肝衰竭分期	0.557	0.248	4.820	1.764(1.063~2.923)	0.028
APACHE II 评分	0.468	0.227	4.465	1.582(1.033~2.419)	0.036
肝功能异常	0.568	0.312	3.845	1.712(1.005~2.814)	0.032

3 讨论

急性肝衰竭是脓毒症常见并发症之一,目前治疗主要采取血液透析、CVVH、PE、DPMAS和特异性胆红素吸附等非生物型人工肝方式保护肝脏为主^[8]。CVVH主要过滤患者体内炎症介质,以抑制炎症反应发展,然而其具有一定局限性,无法有效去除中、大分子炎症介质,因此整体治疗效果并不理想^[9]。PE是一个体外循环过程,通过血浆分离和等效的新鲜冷冻血浆置换有效去除内源性毒素以及大分子物质。但PE不能有效去除水溶性毒素,此外由于用血安全及血液资源缺乏等因素,单纯PE模式已不能满足患者需求^[10]。DPMAS是近年来使用的一种新型人工肝技术,是采用中性大孔树脂吸附和离子交换树脂相结合的方法进行治疗,其可以选择性地吸附胆红素和胆汁酸,还可以有效地去除体内有害物质,同时保留自身血浆,可避免消耗大量外部血浆,降低输血和疾病传播风险,并减轻其他器官衰竭^[11]。

血清TBIL、ALT、ALB、CHE、PTA和PAG等,这些指标均为反映肝脏功能、判断病情和预后的重要指标,ALB水平降低表明肝脏病理损伤严重;PTA和PAG是诊断肝功能衰竭重要参数,其值与肝功能不全程度成反比关系^[12]。炎症介质可以引起体内炎症反应,并参与肝细胞损伤过程,CRP和IL-6是典型促炎因子^[13]。本研究结果这表明DPMAS联合PE可以促进患者肝功能恢复,改善凝血指标,有效清除机体促炎因子。分析原因,DPMAS为胆红素吸附法和血液灌注装置相结合,其增强了对有毒物质的清除能力,降低了对肝脏的损伤;且在治疗过程中不会与血细胞直接接触,减少了对血细胞的损伤和血液过滤过程中血浆中有益物质的损耗;此外,DPMAS具有更强的吸附作用,能够与大分子毒素及炎症介质等物质紧密结合,降低机体炎症反应,为肝细胞再生以及肝功能恢复提供一个相对稳定的内环境,利于凝血功能改善^[14]。

张瑞芬等人^[15]研究表明年龄、APACHE II评分、肝功能指标等诸多因素对脓症患者预后具有预测价值。本研究结果显示,年龄、肝衰竭分期、APACHE II评分、肝功能异常均为影响患者死亡独立危险因素。因此,动态监测脓症患者肝功能变化有助于及时了解患者病情进展,对预后评估具有参考意义。同时,在脓毒症的治疗中建立肝脏保护

计划,也是降低患者死亡率的关键。

综上所述,DPMAS联合PE治疗可明显改善脓毒症所致肝衰竭患者肝脏功能,促进凝血功能恢复,消除炎症因子,是治疗脓毒症所致肝衰竭的有效手段。

参考文献

- [1] Tae SK, Dae HC. Liver Dysfunction in Sepsis [J]. Korean J gastroent, 2020, 75(4):182-187.
- [2] 陈丽芬,姚朝光,蓝婧,等. 双重血浆分子吸附系统联合血液滤过治疗慢加急性肝衰竭的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(7):830-832.
- [3] 梁文生,吴伟,王敏. CVVH联合HA330血液灌流对创伤脓毒症急性肾损伤患者血清HMGB1、hs-CRP、PCT水平及28d死亡的影响[J]. 中国血液净化, 2022, 21(5):326-330.
- [4] 黎春宇,明全. 双重血浆分子吸附系统联合血浆置换治疗HBV感染相关慢加急性肝衰竭的疗效[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(10):1211-1215.
- [5] 张静,尹芳,罗贯虹,等. 血浆置换序贯双重血浆分子吸附治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效及短期生存分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1):85-88.
- [6] 中华医学会重症医学分会,严静. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 27(6):557-581.
- [7] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6):401-410.
- [8] Lisman T, Arefaine B, Adelmeyer J, et al. Global hemostatic status in patients with acute-on-chronic liver failure and patients with sepsis without underlying liver disease [J]. J Hepatol, 2020, 73(20):496-497.
- [9] 王丽晖,吴广礼,黄旭东,等. CVVH联合HP治疗重症急性胰腺炎并发多器官功能障碍综合征的临床效果[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9):53-57.
- [10] 李静,刘俊铎,王允彦,等. 血浆置换联合双重血浆分子吸附系统序贯治疗终末期肝病肝功能衰竭的临床观察[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(3):325-330.
- [11] 沈扬林,谭可平,游忠岚,等. 血浆置换序贯双重血浆分子吸附系统治疗慢加急性乙型肝炎肝衰竭患者疗效研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3):387-390.
- [12] 秦浩,王洋,魏金刚,等. 半量血浆置换联合双重血浆分子吸附系统对慢加急性肝衰竭患者炎症反应、免疫功能及肝功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5):485-489.
- [13] 李新婷,姚瑶,邓家玉,等. 双重血浆分子吸附系统联合半量血浆置换治疗肝衰竭的短期疗效分析[J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(2):155-159.
- [14] 张强,宫健,程俊杰,等. 血浆透析滤过与双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭患者的效果及对肝功能、炎症细胞因子和凝血功能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(1):101-105.
- [15] 张瑞芬,张文凯. 肝功能指标对脓症患者预后预测价值研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(3):325-329.

血必净联合乌司他丁对脓毒症患者降钙素原、CRP、D-D及AST的影响

徐阳^{1*} 马天骄¹ 李金花²

[摘要] **目的** 探讨血必净联合乌司他丁对脓毒症患者降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的影响。**方法** 选取2020年7月至2022年3月102例于保定市第二中心医院接受治疗的脓毒症患者作为研究对象,用随机数字表法分为对照组与观察组,各51例;对照组予以乌司他丁治疗,观察组在对照组的基础上联合使用血必净治疗,均治疗1周。比较两组治疗前、治疗1周后PCT、CRP、D-D、AST水平、中医症候量表(TCM)评分和急性生理与慢性健康(APACHE II)评分变化,以及治疗有效率和不良反应发生情况。**结果** 两组患者治疗前PCT、CRP、D-D、AST水平差异均无统计学意义($t=0.422, 0.368, 0.702, 0.356, P>0.05$);治疗后,两组患者PCT、CRP、D-D、AST水平均降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($t=17.585, 2.332, 7.909, 3.005; P<0.05$)。两组治疗前TCM评分与APACHE II评分差异无统计学意义($t=0.200, 0.332, P>0.05$);治疗后,两组患者的两项评分均降低,且观察组评分低于对照组,差异具有统计学意义($t=5.542, 7.451; P<0.05$)。观察组临床有效率为92.16%显著高于对照组总有效率68.63%,差异具有统计学意义($\chi^2=8.956, P<0.05$)。观察组不良反应发生率为15.69%,对照组为31.37%,差异无统计学意义($\chi^2=1.499, P>0.05$)。**结论** 血必净联合乌司他丁治疗脓毒症患者,可有效改善患者凝血功能、降低炎症因子水平、保护肝功能,提高临床疗效且安全性好。

[关键词] 血必净注射液;乌司他丁;联合用药;脓毒症

Effects of Xuebijing combined with ulinastatin on procalcitonin, CRP, D-D, and AST in patients with sepsis

XU Yang^{1*}, MA Tianjiao¹, LI Jinhua²

(1. Emergency Department, the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 072750; 2. Department of Anesthesiology, Handan People's Hospital, Handan, Hebei, China, 056000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of Xuebijing combined with ulinastatin on procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), D dimer (D-D), and aspartate aminotransferase (AST) in patients with sepsis. **Methods** A total of 102 patients with sepsis who were treated in the Second Central Hospital of Baoding from July 2020 to March 2022 were selected as the study subjects, and the data were analyzed by a random number table method with tailing from the control group to the observation group, with 51 cases each; The control group was treated with ulinastatin, and the observation group was treated with Xuebijing on a control basis, all for 1 weeks. PCT, CRP, D-D, AST levels, Traditional Chinese Medicine syndrome (TCM) scores and acute physiology and chronic health (APACHE II) score changes, as well as treatment response rates and occurrence of adverse effects were compared between the two groups before and after 1 weeks of treatment. **Results** There were no significant differences in the levels of PCT, CRP, D-D or AST between the two groups before

基金项目:保定市科技计划项目(2141ZF031)

作者单位:1.河北省保定市第二中心医院急诊科,河北,保定072750

2.河北省邯郸市人民医院麻醉科,河北,邯郸056000

*通信作者:徐阳, E-mail: xuyang123456789xx@126.com

treatment ($t=0.422, 0.368, 0.702, 0.356, P>0.05$). After treatment, the levels of PCT, CRP, D-D, AST were decreased in both groups, and were much lower in the observation group compared with those in the control group, with statistically significant differences ($t=17.585, 2.332, 7.909, 3.005; P<0.05$). There was no significant difference between pretreatment TCM scores and APACHE II scores between the two groups ($t=0.200, 0.332, P>0.05$). After treatment, both scores of the patients in the observation group were reduced compared with those in the control group, with statistically significant differences ($t=5.542, 7.451; P<0.05$). The clinical response rate of 92.16% in the observation group was significantly higher than the overall response rate of 68.63% in the control group, which was statistically significant ($\chi^2=8.956, P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 15.69% in the observation group and 31.37% in the control group, with no significant difference ($\chi^2=1.499, P>0.05$). **Conclusion** Xuebijing combined with ulinastatin in patients with sepsis can effectively improve patients' coagulation function, reduce the levels of inflammatory factors, protect liver function, and improve clinical efficacy and safety.

[KEY WORDS] Xuebijing injection; Ulinastatin; Comedications; Sepsis

脓毒症是由病原微生物侵入机体而引起的全身炎症反应,引起危及生命的器官功能受损,其发病机制较为复杂,病变表象也复杂多样,具有较高病死率。脓毒症的识别与管理方面尽管在临床上以取得了一定的效果,但脓毒症的发病率与死亡率仍然很高,同时该疾病的药物治疗效果并不尽人意^[1]。传统医学的辩证论治及其整体观与脓毒症的病理变化特征相对契合,将中医药应用于脓毒症的治疗中,或可增加疗效、降低不良反应的发生。有相关报道表明,中医药治疗细菌感染性疾病,可通过增强机体免疫力、减轻肠源性毒素等减少器官损伤以阻断脓毒症病程的进展^[2]。乌司他丁是一种库氏类型的丝氨酸蛋白酶抑制剂,可有效拮抗炎症反应,用于脓毒症治疗可有效改善感染症状^[3]。血必净注射液是一种中药,自2004年以来,它已被批准用于治疗中国的脓毒症,并被广泛用作脓毒症或感染性休克的附加治疗,副作用很少^[4]。本研究对102例脓毒症患者进行其凝血、炎症因子、肝功能等相关指标进行检测,探讨血必净联合乌司他丁对脓毒症患者的治疗效果。报道如下:

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年7月至2022年3月102例于保定市第二中心医院接受治疗的脓毒症患者作为研究对象,用随机数字表法分为对照组与观察组,各51例。纳入标准:①均符合《2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》^[5]中脓毒症的相关诊断标准,并确诊为脓毒症;②年龄 ≥ 18 岁;③确诊为脓毒症且病后48 h内就诊于本院或者住院期间新发

脓毒症患者;④患者或家属已签署知情同意书。排除标准:①对本研究中所使用药物存在禁忌症患者;②存在严重心、肾等功能受损患者;③伴严重精神疾病或认知功能障碍患者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤存在急腹症、活动性出血且无法止血等患者。对照组:男28例,女23例,平均年龄(56.44 ± 6.84)岁,病因为肺部感染16例、泌尿系统感染15例、血源性感染8例、急性胰腺炎12例;观察组:男30例,女21例,平均年龄(57.42 ± 6.21)岁,病因为肺部感染18例、泌尿系统感染13例、血源性感染6例、急性胰腺炎14例;两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准同意。

1.2 治疗方法

均给予两组患者常规治疗,包括血液净化、吸氧、补液、营养支持等对症治疗措施。对照组予以乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990133,5万单位),将30万单位的乌司他丁注射液加入100 mL的生理盐水中,静脉滴注,2次/d。观察组在对照组的基础上联合使用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字Z20040033,10 mL)治疗,50 mL的血必净注射液加入100 mL生理盐水中,静脉滴注,2次/d。两组均治疗1周。

1.3 观察指标

比较两组治疗前、治疗1周后降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、D二聚体(D-dimer, D-D)及天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平、中医症候量表(traditional chinese medicine, TCM)评

分和急性生理与慢性健康(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II)评分变化,以及治疗有效率和不良反应发生情况。①疗效标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中关于疾病疗效标准进行评估。临床控制:患者症状、阳性体征等基本消失,症候积分改善率 $\geq 95\%$;显效:患者症状、阳性体征等有明显的改善,70% \geq 症候积分改善率 $>95\%$;有效:患者症状、阳性体征等有好转,30% \geq 症候积分率 $>70\%$;无效:患者症状、阳性体征均无明显的改善,症候积分改善率 $<30\%$ 。②TCM评分^[7]:证候包括发热、喘息、腹胀、黄疸等维度,分为无、轻、中、重4级,分别为0~3分,总分为0~12分,分数越高表明中医症状越严重。③APACHE II评分^[8]:评估患者的预后情况,主要由急性生理学评分(每项0~4分)、年龄评分(每项0~6)以及慢性健康评分(每项2~5)三个部分组成,总分15~30分,分数越高表明,预后越差。

实验室指标检测:分别于治疗前、治疗后采集患者空腹静脉血8 mL,以3 500 r/min速率离心(半径为10 cm)离心10 min(离心机购自海世嘉生物科技有限公司,型号:L-500),取血清低温保存待测。采用全自动生化仪(日本日立,7600型)检测炎症指标:PCT、CRP水平与肝功能指标:AST;采用酶联免疫吸附法检测凝血功能指标:D-D水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0进行数据统计分析。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,比较用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后PCT、CRP、D-D、AST水平变化比较

两组患者治疗前PCT、CRP、D-D、AST水平差

异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者PCT、CRP、D-D、AST水平均降低,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后TCM评分与APACHE II评分比较

两组治疗前TCM评分与APACHE II评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的两项评分均降低,且观察组评分低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后TCM评分与APACHE II评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of TCM scores before and after treatment with APACHE II scores between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	TCM评分(分)		APACHE II评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	20.12 \pm 5.26	10.66 \pm 2.41 ^a	17.84 \pm 4.62	8.53 \pm 2.67 ^a
对照组	51	19.89 \pm 6.31	13.75 \pm 3.17 ^a	18.14 \pm 4.51	11.69 \pm 1.43 ^a
t值		0.200	5.542	0.332	7.451
P值		0.842	0.000	0.741	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组临床疗效比较

观察组临床有效率为92.16%显著高于对照组总有效率68.63%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

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

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效率
观察组	51	8(15.69)	18(35.29)	21(41.18)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	51	2(3.92)	8(15.69)	25(49.02)	16(31.37)	35(68.63)
χ^2 值						8.956
P值						0.003

2.4 两组不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率为15.69%,对照组为31.37%,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表1 两组治疗前后PCT、CRP、D-D、AST水平变化比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of the changes in PCT, CRP, D-D, and AST levels before and after treatment in the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)		D-D(mg/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	22.64 \pm 6.74	12.43 \pm 3.55 ^a	181.24 \pm 76.58	78.57 \pm 29.06 ^a	18.69 \pm 3.67	10.54 \pm 2.13 ^a	323.36 \pm 187.43	121.36 \pm 54.69 ^a
对照组	51	23.17 \pm 5.93	17.68 \pm 3.44 ^a	175.64 \pm 77.21	92.34 \pm 30.55 ^a	18.21 \pm 3.22	14.66 \pm 3.05 ^a	310.52 \pm 176.27	156.37 \pm 62.70 ^a
t值		0.422	17.585	0.368	2.332	0.702	7.909	0.356	3.005
P值		0.674	0.000	0.714	0.022	0.484	0.000	0.722	0.003

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

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

组别	n	恶心呕吐	反流	腹胀	腹泻	皮疹	阵发性心房颤动	总发生率
观察组	51	3(5.88)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	1(1.96)	8(15.69)
对照组	51	4(7.84)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)	1(3.92)	13(25.49)
χ^2 值								1.499
P值								0.221

3 讨论

脓毒症被定义为“由宿主对感染的功能障碍反应引起的威胁生命的器官功能障碍”，虽然脓毒症的治疗在过去几年中发展迅速，但临床治疗中的脓毒症发病率和死亡率仍在攀升^[9]。脓毒症的发病机制非常复杂，并且仍然很大程度上未知，因此脓毒症的治疗是有限的，乌司他丁是一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂，具有强大的免疫调节作用，广泛用于临床实践，与脓毒症的预后改善有关^[10-11]，但单一用药效果不理想。血必净注射液具有清热解毒、活血化瘀的作用，与抗生素配合使用，可存进临床疗效、预防内源性炎症介质引起的症状，改善脓症患者预后^[12]。肝脏具有清除内毒素与细菌的作用，同时还可产生对人体免疫具有作用的炎症因子与介质，目前对脓毒症治疗技术不断进步，但患者的病死率仍居高不下。因此本研究采用血必净联合乌司他丁治疗脓症患者，比较单一用药与联合用药的效果，对患者凝血功能、降低炎症因子水平、保护肝功能等指标进行检测与比较，为临床治疗提供参考。

PCT是一种炎症反应的标志物，是一种分泌于甲状腺C细胞的无激素活性前肽物质，在机体正常的情况下，PCT水平较低，但在感染的情况下，各个组织与器官大量释放PCT进入血液循环^[13]。有研究表明，PCT是一种次级炎症因子，其本身不能直接启动脓毒症反应，但对脓毒症病理过程具有加大作用，患者PCT水平与脓毒症的发生、发展与预后存在密切关系^[14]。CRP合成于肝脏，也是全身炎症反应的标志物，机体被细菌感染后，患者CRP水平则明显升高。D-D是一项凝血功能指标，D-D水平异常升高，提示患者凝血功能存在障碍，对疾病严重程度评估具有一定的意义。AST在心肌中含量最为丰富，其次为肝脏，其水平变化的测定，有助于了解心肌、肝脏等器官的

损伤程度。本研究结果显示，血必净联合乌司他丁治疗脓毒症其对PCT、CRP、D-D、AST水平的调节作用、中医症候、预后等均显著优于单一使用乌司他丁治疗，且两组治疗期间不良反应发生情况均无明显差异，结果与研究^[15]结果一致。

乌司他丁作用机制较为复杂，涉及的生物学效应有多种，其与丝氨酸蛋白酶结合，炎症因子活性，保护细胞与组织，从根本上控制细胞损伤，同时清除氧自由基、改善免疫功能的同时保护肝功能。传统医学中，脓毒症可归纳为“伤寒”、“外感热病”范畴，其治疗原则主要为清热解毒、活血化瘀、扶正固本等。血必净由红花、赤芍、当归、川芎、丹参组成，化瘀解毒的作用，用于温热类的疾病，可以改善患者的发热、喘促、心悸、烦躁等症状。血必净组方中，主要活性成分为阿魏酸、红花黄色素A、芍药苷等。现代药理学研究表明，红花、赤芍可预防血小板的聚集以改善凝血功能障碍；丹参可有效改善微循环，具有抗氧化、抗炎、抗菌的作用，调节患者免疫功能；川芎中有效成分有川芎嗪与阿魏酸，清除自由基、拮抗内毒素同时减轻细胞损伤；当归可抑制内毒素引发的炎症发硬，还可抑制血小板聚集和清除氧自由基。因此，乌司他丁与血必净联合治疗脓毒症，对凝血功能、降低炎症因子水平、保护肝功能具有良好的调节作用。

综上所述，血必净联合乌司他丁治疗脓症患者，可有效改善患者凝血功能、降低炎症因子水平、保护肝功能，提高临床疗效且安全性好，在临床治疗脓毒症中具有良好的推广价值。

参考文献

- [1] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):407.
- [2] 郭宇豪, 春柳, 王佳佳, 等. 中医药治疗脓毒症并发症的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11):6589-6592.

(下转第1046页)

cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP与老年CHF患者心功能分级的关系及临床意义

徐慧敏^{1*} 李丹丹² 刘玉茹¹ 李彦明³

【摘要】目的 分析血清肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CKMB)、肌红蛋白(Myo)、尿酸(UA)、脑钠肽(BNP)水平变化与老年慢性心力衰竭(CHF)患者心功能分级的关系及临床意义。方法 选取2019年1月至2022年4月河南大学淮河医院收治的103例老年CHF患者作为心力衰竭组,根据老年CHF患者心功能分级将其分为Ⅱ级组($n=28$)、Ⅲ级组($n=44$)和Ⅳ级组($n=31$),选取同期在本院接受体检的100名健康体检者作为健康对照组,比较两组及不同心功能分级老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平及健康对照组、不同心功能分级老年CHF患者平均室壁应力(MWS)、左心室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF),采用Pearson相关分析血清因子与老年CHF患者血清因子与心功能分级和心功能指标的相关性。**结果** 心力衰竭组血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同心功能分级老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平呈升高趋势,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。健康对照组及不同心功能分级老年CHF患者MWS、LVMI呈升高趋势,LVEF呈降低趋势,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平与心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系($P<0.05$),与LVEF呈显著负相关关系($P<0.05$)。**结论** 老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平升高,其与患者心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系,与LVEF呈显著负相关关系,血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平有助于老年CHF的早期诊断及临床治疗方案的制定与选择。

【关键词】 慢性心力衰竭;肌钙蛋白I;肌酸激酶同工酶;肌红蛋白;尿酸;脑钠肽

Relationship and clinical significance of cTnI, CKMB, Myo, UA, BNP and cardiac function grade in elderly patients with CHF

XU Huimin^{1*}, LI Dandan², LIU Yuru¹, LI Yanming³

(1. Department of Geriatric Medicine, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan, China, 450001;

2. Department of Endocrinology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan, China, 450001; 3. De-

partment of Cardiovascular Medicine, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan, China, 450001)

【ABSTRACT】 Objective To analyze the relationship between serum troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CKMB), myoglobin (Myo), uric acid (UA), brain natriuretic peptide (BNP) levels and cardiac function grade in elderly patients with chronic heart failure (CHF) and its clinical significance. **Methods** A total of 103 elderly CHF patients admitted to Huaihe Hospital of Henan University from January 2019 to April 2022 were selected as the heart failure group. According to the cardiac function classification of elderly CHF patients, they were divided into the Grade II group ($n=28$), the Grade III group ($n=44$) and the Grade IV group

基金项目:河南省科技攻关项目(212102310789)

作者单位:1. 河南大学淮河医院老年医学科,河南,开封 450001

2. 河南大学淮河医院内分泌科,河南,开封 450001

3. 河南大学淮河医院心血管内科,河南,开封 450001

*通信作者:徐慧敏, E-mail: xuhuimin2004@163.com

($n=31$). 100 healthy subjects who received physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy control group. The serum levels of cTnI, CKMB, Myo, UA and BNP in the two groups and in the elderly CHF patients with different cardiac function grades were compared with the healthy control group and the mean ventricular wall stress (MWS), left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the elderly CHF patients with different cardiac function grades. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum factors and serum factors of elderly CHF patients with cardiac function grades and cardiac function indexes. **Results** The serum levels of cTnI, CKMB, Myo, UA and BNP in the heart failure group were higher than those in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum cTnI, CKMB, Myo, UA, and BNP levels in elderly CHF patients with different cardiac function grades tended to increase, and the differences between groups were statistically significant ($P<0.05$). In the healthy control group and elderly CHF patients with different cardiac function grades, MWS and LVMI showed an increasing trend, and LVEF showed a decreasing trend, and the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum levels of cTnI, CKMB, Myo, UA and BNP were significantly positively correlated with cardiac function grade, MWS and LVMI in elderly patients with CHF ($P<0.05$), and there was a significant negative correlation with LVEF ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of cTnI, CKMB, Myo, UA and BNP in elderly CHF patients were increased, which were significantly positively correlated with cardiac function grade, MWS and LVMI, and negatively correlated with LVEF. Therefore, the levels of serum cTnI, CKMB, Myo, UA and BNP are helpful for the early diagnosis of CHF in the aged and the formulation and selection of clinical treatment plans.

[KEY WORDS] Chronic heart failure; Troponin I; CKMB; Myoglobin; Uric acid; BNP

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心脏疾病发展的终末阶段, CHF发生后其相关体征和症状出现较晚,不能有效反映心力衰竭的生理病理过程^[1]。血清指标具有检测方便的优点,肌钙蛋白I(cardiac troponinI, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB, CKMB)、肌红蛋白(myohemoglobin, Myo)是心功能损伤的标志物,心肌受损可引起其在血清中的水平升高,尿酸(uric acid, UA)可促进机体炎症反应、氧化应激反应的发生,脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是患者心功能受损后产生的代偿物质,用于稳定患者心血管系统^[2-3],上述指标在不同年龄患者心力衰竭患者中水平存在明显差异,而目前关于上述指标与老年CHF的发生和发展的关系尚未完全明确。本研究通过分析不同心功能分级老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平变化情况、临床意义及其与患者心功能分级的关系,为老年CHF患者病情早期诊断提供参考和依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年4月河南大学淮河医院收治的103例老年CHF患者作为心力衰竭组,选取同期在本院接受体检的100名健康体检

者作为健康对照组。心力衰竭组体质量指数(body mass index, BMI)平均(20.52 ± 0.48) kg/m^2 ;男56例,女47例;年龄平均(66.32 ± 2.47)岁。观察组BMI平均(20.65 ± 0.57) kg/m^2 ;男52名,女48名;年龄平均(65.97 ± 2.98)岁。两组BMI、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。根据老年CHF患者美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[4]将心力衰竭组分为Ⅱ级组($n=28$)、Ⅲ级组($n=44$)和Ⅳ级组($n=31$),本研究获本院医学伦理委员会审核批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 纳入及排除、剔除标准

纳入标准:慢性心力衰竭诊断标准符合《现代心血管病学》^[5]中的相关标准者;NYHA^[6]心功能分级Ⅱ~Ⅳ级者;年龄60岁及以上者;非急性心力衰竭者。排除标准:合并其他心血管疾病者;严重肝肾功能疾病、循环系统疾病者;严重感染性疾病者;严重免疫系统疾病者。剔除标准:临床资料不完整者。

1.3 观察指标

1.3.1 血清因子水平

患者入院后,抽取5 mL清晨空腹状态静脉血离心($3\ 500\ \text{r}/\text{min}$, 10 min, 离心半径为15 cm)收集

血清,后-20℃保存,一周内进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 cTnI、CKMB、Myo、BNP 水平,试剂盒由上海纪宁生物科技有限公司提供(试剂批号均为 20999),仪器为 AQT90 型丹麦雷度快速免疫分析仪;采用血糖尿酸仪(杭州联晟生物科技有限公司,UM-101)检测患者血清 UA 水平。

1.3.2 健康对照组及不同心功能分级老年 CHF 患者心功能指标

采用美国 ATL 公司生产的 HDI 2300 心脏彩色超声多普勒检测仪检测健康对照组及不同心功能分级老年 CHF 患者平均室壁应力(mean wall stress, MWS)、左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.3 老年 CHF 患者血清因子与心功能分级心功能指标的相关性

采用 Pearson 相关分析法分析血清 cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP 与心功能分级及 MWS、

LVMI、LVEF 的相关性。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料经 K-S 法检验符合正态分布,采用($\bar{x} \pm s$)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,多组间比较采用重复测量方差分析;血清因子与心功能分级和心功能指标的相关性采用 Pearson 相关分析进行。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清因子水平比较

心力衰竭组血清 cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同心功能分级老年 CHF 患者血清因子水平比较

不同心功能分级老年 CHF 患者血清 cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP 水平呈升高趋势,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	cTnI($\mu\text{g/L}$)	CKMB(U/L)	Myo(ng/mL)	UA($\mu\text{mol/L}$)	BNP($\mu\text{g/L}$)
健康对照组	100	0.08±0.02	5.83±0.73	53.48±4.38	257.73±43.82	39.95±5.04
心力衰竭组	103	5.29±0.94	16.03±1.46	144.93±18.48	399.92±69.70	507.93±55.49
<i>t</i> 值		55.409	62.667	48.186	17.342	83.994
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同心功能分级患者血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum factor levels in patients with different cardiac function grades ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	cTnI($\mu\text{g/L}$)	CKMB(U/L)	Myo(ng/mL)	UA($\mu\text{mol/L}$)	BNP($\mu\text{g/L}$)
Ⅱ级组	28	4.30±0.47	12.66±1.27	120.94±15.83	325.96±47.03	322.98±41.62
Ⅲ级组	44	5.26±0.56 ^a	15.97±1.31 ^a	146.75±17.33 ^a	396.41±51.74 ^a	491.09±54.30 ^a
Ⅳ级组	31	6.23±0.71 ^{ab}	19.16±1.44 ^{ab}	164.02±19.63 ^{ab}	471.71±58.50 ^{ab}	698.89±77.85 ^{ab}
<i>F</i> 值		79.362	173.172	229.259	4315.362	38692.519
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与Ⅱ级组相比,^a $P < 0.05$;与Ⅲ级组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 健康对照组及不同心功能分级老年 CHF 患者心功能指标比较

健康对照组及不同心功能分级老年 CHF 患者 MWS、LVMI 呈升高趋势,LVEF 呈降低趋势,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 老年 CHF 患者血清因子与心功能分级及心功能指标的相关性

Pearson 相关分析结果显示,老年 CHF 患者血

清 cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP 水平与心功能分级及 MWS、LVMI 呈显著正相关关系($P < 0.05$),与 LVEF 呈显著负相关关系($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

评估患者心功能和心室重构情况对于老年 CHF 患者的临床治疗具有重要的指导意义。彩色超声多普勒可通过检查心脏血流动力学改变,评

表3 不同心功能分级老年CHF患者心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of cardiac function indexes in elderly CHF patients with different cardiac function grades ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MWS(kPa)	LVMI(g/m ²)	LVEF(%)
II级组	28	34.75±1.01 ^c	115.04±8.84 ^c	49.37±3.98 ^c
III级组	44	40.73±1.54 ^{ac}	139.70±9.03 ^{ac}	40.39±3.64 ^{ac}
IV级组	31	48.79±1.88 ^{abc}	165.73±9.79 ^{abc}	36.29±3.02 ^{abc}
健康对照组	100	19.04±1.38	81.52±8.47	64.83±4.73
F值		4475.527	920.467	571.166
P值		0.000	0.000	0.000

注:与II级组相比,^aP<0.05;与III级组相比,^bP<0.05;与健康对照组相比,^cP<0.05。

表4 血清因子与心功能分级及心功能指标的相关性

Table 4 Correlation between serum factors and cardiac function grades and cardiac function indexes

指标	cTnI		CKMB		Myo		UA		BNP	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
心功能分级	0.673	<0.05	0.785	<0.05	0.596	<0.05	0.674	<0.05	0.578	<0.05
MWS	0.842	<0.05	0.836	<0.05	0.648	<0.05	0.784	<0.05	0.631	<0.05
LVMI	0.663	<0.05	0.694	<0.05	0.775	<0.05	0.694	<0.05	0.607	<0.05
LVEF	-0.604	<0.05	-0.733	<0.05	-0.805	<0.05	-0.759	<0.05	-0.822	<0.05

起心肌坏死,而CHF的发生可引起患者交感神经兴奋性增强,导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活,引起患者心肌受损,以上因素均可导致患者血清cTnI、CKMB、Myo水平升高^[7]。MWS、LVMI是评估患者心室重构情况的重要指标,而LVEF可有效反映患者左室射血功能。本研究结果显示,血清cTnI、CKMB、Myo水平与心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系,与LVEF呈显著负相关关系,这与临床相关研究^[8]结果接近,进一步说明血清cTnI、CKMB、Myo水平有助于评估老年CHF患者心肌受损情况,可用于指导患者临床治疗及治疗效果的评估。

国外研究^[9]发现,UA水平升高是多种心血管疾病的危险因素。老年CHF患者由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常激活,可对肾小管分泌功能产生严重影响,导致UA排泄量降低^[10]。而UA水平升高可促进氧自由基的合成,与一氧化氮反应引起一氧化氮水平降低,对血管内皮功能产生影响,同时还可促进炎症因子合成增加,加重心肌炎症损伤,促进心室重构的发生^[11-12]。本研究结果显示,血清UA水平与心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系,与LVEF呈显著负相关关系,进一步说明UA水平升高与老年CHF患者疾病的发生和发展密切相关,UA可用于患者病情严重程度的评估,有利于临床治疗方案的制定和选择。

估患者心功能和心室重构情况,结果具有准确、客观的优点。但老年CHF的发生除了血流动力学改变之外,还与神经内分泌机制有关,且彩色超声多普勒不能反映这一病理改变,使得其检查结果不全面^[6]。随着医学诊断技术的发展,使得血清学检测评价心室重构和心功能成为可能。

cTnI、CKMB、Myo是评估心肌损伤最重要的三项指标,老年CHF患者心脏前负荷过重可引起舒张末期充盈压过大,心肌纤维被动拉长易位,同时患者左室肥厚引起心内膜下心肌灌注减少,引

老年CHF患者心脏负荷增加可引起患者心肌代偿能力降低,而BNP主要由心肌细胞在心脏负荷增加、心肌代偿能力降低时合成,具有利尿功能,可有效降低心脏负荷,同时可促进血管扩张,调节机体心血管系统稳定,以维持心脏的代偿状态^[13-14],相关研究^[15]结果显示,CHF患者血清BNP水平越高,患者心肌损伤的范围越大,心功能越低。本研究结果显示,血清BNP水平与心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系,与LVEF呈显著负相关关系,说明随着老年CHF患者心肌受损严重程度升高,患者血清BNP水平升高。

综上,老年CHF患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平升高,其与患者心功能分级及MWS、LVMI呈显著正相关关系,与LVEF呈显著负相关关系,临床可通过检测患者血清cTnI、CKMB、Myo、UA、BNP水平对CHF的发生和病情严重程度进行预测,这有助于治疗方案的制定和选择,同时可用于临床疗效的评估,对于控制患者病情具有重要意义。

参考文献

[1] Brugts JJ, Radhoe SP, Aydin D, et al. Clinical update of the latest evidence for cardiomems pulmonary artery pressure monitoring in patients with chronic heart failure: a promising system for remote heart failure care [J]. Sensors (Basel), 2021, 21(7): 2335-2335.

- [2] 陆洋, 颜永进, 顾顺忠, 等. 急性心肌梗死及心力衰竭患者 NT-proBNP、Myo 和 cTnT 的水平变化及诊断价值[J]. 河北医药, 2019, 41(2): 223-225.
- [3] 闫玉敏, 肖四海, 常绍菊, 等. 急性心力衰竭患者血清 miRNA-21、MYO、CK-MB 与心功能和预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3170-3174.
- [4] 刘睿, 邢玉. UA、TBIL 以及 BNP 水平与慢性心衰病情进展及临床疗效之间关联的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(5): 710-713.
- [5] 钱学贤. 现代心血管病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 76-79.
- [6] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 aha/acc/hfsa guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. Circulation, 2022, 145(18): 895-1032.
- [7] Kobayashi S, Wakeyama T, Ono S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study to evaluate the efficacy and safety of dantrolene on ventricular arrhythmia as well as mortality and morbidity in patients with chronic heart failure (sho-in trial): rationale and design [J]. J Cardiol, 2020, 75(4): 454-461.
- [8] 唐榕, 刘剑刚, 熊双, 等. 射血分数保留的心力衰竭模型建立及心脏结构特征的超声学评价[J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(12): 1081-1087.
- [9] Lelonek M, Grabowski M, Kasprzak JD, et al. An expert opinion of the heart failure association of the polish cardiac society on the 2021 european society of cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: heart failure guidelines from a national perspective [J]. Kardiol Pol, 2022, 80(2): 239-246.
- [10] 秦小霞, 武艳, 张丽, 等. GPBB、cTnI、CK、CKMB 在急性心肌梗死伴糖尿病早期诊断中的临床应用价值[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(4): 425-428.
- [11] 王琴, 江希, 郭良敏, 等. 充血性心力衰竭患者血清 cTnT、MYO、CK-MB、NT-proBNP 水平及其临床意义[J]. 西部医学, 2020, 32(12): 1794-1798.
- [12] 张清. sST2、NT-proBNP、hs-cTnI 水平评估心力衰竭预后及转归的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2501-2504.
- [13] 尹然, 庞敏, 吕楠. 超声心肌活动指数结合血清 NT-proBNP、cTnI 水平对 ACS 患者 PCI 术后并发心力衰竭的预测分析[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(4): 596-602.
- [14] 胡正义, 汪领, 郭琪, 等. 重症心力衰竭患者血清生长分化因子-15 与 N-末端 B 型脑钠肽前体表达及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(6): 560-563.
- [15] 李杰, 张施明, 杨淑莲. 抗氧化应激对慢性心力衰竭患者 CysC 及 Pro-BNP 的影响及相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(1): 31-36.

(上接第 1041 页)

- [3] 肖京, 董照刚, 左方田, 等. 乌司他丁对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用及机制[J]. 循证医学, 2022, 22(2): 98-104.
- [4] Li C, Wang P, Li M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113301.
- [5] 高戈, 冯喆, 常志刚, 等. 2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 501-505.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 204-207.
- [7] 张浩, 胡佩佩, 王智兰, 等. 清肝凉血解毒汤治疗脓毒症肝损伤临床观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(12): 2151-2154.
- [8] 王小娟, 陆士奇, 徐进步, 等. 血小板与淋巴细胞比值在重症患者合并急性肾损伤中的临床应用价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(8): 763-766.
- [9] Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5376.
- [10] Lv B, Jiang XM, Wang DW, et al. Protective Effects and Mechanisms of Action of Ulinastatin against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(27): 3332-3340.
- [11] Chen L, Jin S, Yang M, et al. Integrated Single Cell and Bulk RNA-Seq Analysis Revealed Immunomodulatory Effects of Ulinastatin in Sepsis: A Multicenter Cohort Study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 882774.
- [12] 李帅, 鹿兴, 徐磊. 血必净注射液治疗 ICU 脓毒症患者的临床观察[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3656-3660.
- [13] 胡小勇, 夏洪韬. SAA、PCT 及淋巴细胞计数在脓毒症预后评估中的作用分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1515-1518.
- [14] 余志武, 梁椅夏, 黄莉, 等. 腺病毒肺炎白细胞、C 反应蛋白及降钙素原的对比分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(5): 670-672.
- [15] 李海勇, 王海燕, 刘丽静, 等. 血必净注射液联合乌司他丁治疗创伤性脓毒症临床效果及对炎症因子、肝功能影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(7): 24-28.

MSCT联合CA153、NSE、CEA诊断原发性肺癌的价值分析

杨慧 刘继伟 于喜红 杨瑞*

[摘要] **目的** 分析MSCT与癌抗原153(CA153)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、癌胚抗原(CEA)联合诊断原发性肺癌的效果。**方法** 选择2021年8月至2022年9月期间于河南省胸科医院诊治的146例原发性肺癌患者纳入肺癌组,同期选择96例良性肺病患者作为良性组,另选68名健康体检志愿者纳入健康组,所有研究对象均进行血清CA153、NSE、CEA及MSCT影像检查,对比三组研究对象、不同病理分期原发性肺癌患者的CA153、NSE、CEA水平,并分析原发性肺癌MSCT影像检查结果及各检查诊断价值。**结果** 三组CA153、NSE、CEA水平呈现:肺癌组>良性组>健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同分期CA153、NSE、CEA水平比较:Ⅲ~Ⅳ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异有统计学意义($P<0.05$);经CA153、NSE、CEA检测分别得出83例、79例、81例阳性患者及63例、67例、65例阴性患者;经MSCT检查得74例阳性患者,72例阴性患者;CA153+NSE+CEA+MSCT联合检查的诊断效能显著高于单项检查。**结论** 原发性肺癌CA153、NSE、CEA水平存在异常表现,可能参与肺癌发生、进展过程,上述指标结合MSCT影像学表现可为临床诊断原发性肺癌提高可靠资料。

[关键词] 原发性肺癌; MSCT影像学表现; CA153; NSE; CEA

Value of MSCT combined with CA153, NSE, and CEA in the diagnosis of primary lung cancer

YANG Hui, LIU Jiwei, YU Xihong, YANG Rui*

(Department of Medical Imaging, Henan Provincial Chest Hospital. The Affiliated Chest Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450052)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the efficacy of MSCT combined with cancer antigen 153 (CA153), neuron specific enolase (NSE), and carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis of primary lung cancer. **Methods** 146 patients with primary lung cancer diagnosed and treated in Henan Thoracic Hospital from August 2021 to September 2022 were selected for inclusion in the lung cancer group, another 68 healthy volunteers were selected as the healthy group, all research subjects underwent CA153, NSE, CEA, and MSCT imaging examinations, and the CA153, NSE, and CEA levels of primary lung cancer patients with different pathological stages were compared among the three groups, and the primary lung cancer MSCT image examination results and the diagnostic value of each examination were analyzed. **Results** The levels of CA153, NSE, and CEA in the three groups were lung cancer group >benign group >healthy group, the difference is statistically significant ($P<0.05$). The levels of CA153, NSE, and CEA in different stages: Stage Ⅲ~Ⅳ >Stage Ⅱ >Stage Ⅰ, the difference is statistically significant ($P<0.05$). 83, 89, 81 positive patients and 63, 67, 65 negative patients were detected by CA153, NSE, and CEA, respectively. There were 74 positive patients and 72 negative patients by MSCT; the diagnostic efficiency of CA153+NSE+CEA+MSCT combined examination was significant-

基金项目:河南省科技攻关计划项目(20200523101251)

作者单位:河南省胸科医院·郑州大学附属胸科医院医学影像科,河南,郑州 450052

*通信作者:杨瑞, E-mail: yangruizz@163.com

ly higher than single examination. **Conclusion** Abnormal levels of CA153, NSE, and CEA in primary lung cancer may be involved in the occurrence and progression of lung cancer. The above indicators combined with MSCT imaging findings can provide reliable data for clinical diagnosis of primary lung cancer.

[KEY WORDS] Primary lung cancer; MSCT imaging findings; CA153; NSE; CEA

原发性肺癌是一类好发于支气管黏膜上皮的恶性疾病,具有较强的转移性、侵袭性,严重影响患者生存^[1-2]。而原发性肺癌因早期症状无特异性,极易与其他肺部疾病混淆,耽误最佳诊疗时间,影响后期治疗效果^[3]。病理活检是目前肺癌常用的诊断方法,但其具有一定侵犯性及创伤性,导致部分患者对该项检测有较高的排斥性。因此,临床学者在保障原发性肺癌精准诊断的同时,也要进一步提高其实用性^[4]。近些年来,肿瘤标记物的检测逐渐发展成临床诊疗、评估的热点,但综合多数研究显示,单项肿瘤标记物的应用受多方面因素的影响,导致其检测结果易出现误差。癌抗原 153(Carcin Antigen 153, CA153)、神经元特异性烯醇化酶(Neuron Specific Enolase, NSE)、癌胚抗原(Carcino-embryonic Antigen, CEA)等均是肿瘤类疾病的常用测评指标^[5]。高德宏^[6]学者也提出影像学检测可有效辅助临床进行诊疗。对此,本研究将对原发性肺癌进行 MSCT 影像检查与 CA153、NSE、CEA 检测,并分析其联合诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 8 月至 2022 年 9 月期间于河南省胸科医院诊治的 146 例原发性肺癌患者纳入肺癌组,选择同期 96 例良性肺病患者作为良性组,另选 68 名健康体检志愿者纳入健康组。肺癌组男 146 例,女 52 例,平均年龄(48.53±2.42)岁;病理分期:Ⅰ期 47 例,Ⅱ期 62 例,Ⅲ~Ⅳ期 37 例;病理类型:腺癌 81 例,鳞癌 56 例,腺鳞癌 9 例。良性组男 71 例,女 25 例,平均年龄(47.92±2.46)岁,疾病类型:肺炎 24 例、肺结核 32 例、肺气肿 18 例、支气管炎 22 例;健康组男 51 名,女 17 名,平均年龄(48.01±2.74)岁。三组基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

肺癌组纳入标准:①符合《中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南》中原发性肺癌诊断指标^[7];②未合并其他肺部疾病患者;③既往无胸腔、腹腔外科手术史患者;三组排除标准:①合并凝血功能障

碍者;②出现严重精神异常者;③未签署知情同意书者;④合并严重脏器功能异常者。

1.2 方法

病理活检:肺癌组均于 CT 引导下定位穿刺取活体组织进行病理检查。

CA153、NSE、CEA 检测:采集受检者空腹静脉血 5 mL,离心 3 500 r/min, 15 min,离心半径 10 cm,分离血清,检测血清中 CA153、NSE、CEA 水平,试剂盒均由上海数康生物科技有限公司提供,试验均严格按照操作说明进行。阳性:CEA>3.4 ng/mL^[8];CA153>25 μ/mL^[9];NSE>12.5 ng/mL^[10]。

MSCT 检查:应用飞利浦 64 排 CT 对患者进行扫描。扫描时采用仰卧位姿势,并在扫描前对患者呼吸进行训练,先常规平扫,再行双期增强扫描。扫描范围自肺尖到膈肌下缘。扫描管电压参数范围 80 kV~120 kV,管电流 100 mAs~300 mAs,转速 0.5 s/r,FOV 350 mm。探测器准直宽度 64×0.625 mm,层厚及层距分别为 3 mm,原始数据按层厚及层间距 1mm 重建图像。增强扫描:注射非离子型对比剂碘海醇(350 mgI/ml),经右侧肘前静脉,以 4.5~5.0 mL/s 流率,1.5 mL/kg 注射剂量,于注射后 1 min 开始双期增强扫描。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验,多组间采用 F 检验,进一步两两对比采用 SNK-Q 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同人群 CA153、NSE、CEA 水平比较

三组 CA153、NSE、CEA 水平呈现:肺癌组>良性组>健康组,差异有统计学意义($P<0.05$);不同分期 CA153、NSE、CEA 水平比较:Ⅲ~Ⅳ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、2。

2.2 CA153、NSE、CEA 检测对原发型肺癌患者的诊断结果分析

经 CA153、NSE、CEA 检测分别得出 83 例、

表1 三组CA153、NSE、CEA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the CA153, NSE, and CEA levels of patients among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CA153(μ/mL)	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)
肺癌组	146	37.39±10.84	27.58±10.33	19.64±5.27
良性组	96	24.41±4.88 ^a	11.56±1.67 ^a	3.36±1.38 ^a
健康组	68	2.59±0.42 ^{ab}	2.73±0.81 ^{ab}	0.68±0.16 ^{ab}
F值		448.50	321.19	861.33
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与肺癌组比,^aP<0.05;与良性组比,^bP<0.05。

表2 不同分期CA153、NSE、CEA水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparing the levels of CA153, NSE, and CEA in patients with different stages ($\bar{x} \pm s$)

分期	n	CA153(μ/mL)	NSE(ng/mL)	CEA(ng/mL)
I期	47	31.65±9.25	18.15±2.17	16.85±3.50
II期	62	37.51±5.23 ^a	31.06±4.77 ^a	20.04±3.21 ^a
III~IV期	37	44.48±4.29 ^{ab}	33.73±3.41 ^{ab}	22.51±2.77 ^{ab}
F值		38.90	222.79	33.78
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与I期比,^aP<0.05;与II期比,^bP<0.05。

79例、81例阳性患者及63例、67例、65例阴性患者。见表3。

表3 CA153、NSE、CEA检测对原发型肺癌患者的诊断结果 [n(%)]

Table 2 The diagnostic results of CA153, NSE and CEA in patients with primary lung cancer [n(%)]

检测项目		病理活检		合计
		阳性	阴性	
CA153检测	阳性	69(84.15)	14(21.88)	83
	阴性	13(15.85)	50(78.12)	63
NSE检测	阳性	73(89.02)	6(9.38)	79
	阴性	9(10.98)	58(90.62)	67
CEA检测	阳性	68(82.93)	13(20.31)	81
	阴性	14(17.07)	51(79.69)	65
合计		82	64	146

2.3 MSCT检查对原发性肺癌患者的诊断结果及其影像学表现分析

2.3.1 MSCT检查对原发性肺癌患者的诊断结果
经MSCT检查得出有74例阳性患者,72例阴性患者。见表4。

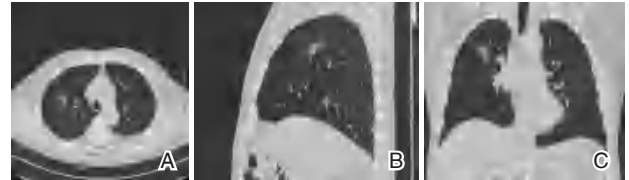
2.3.2 典型病例分析

癌灶呈现类圆形包块且无序生长,其边缘出现膨胀,远端有“腊肠样”尾巴,出现血管包埋、“分叶”征、结构“集中”征、“毛刺”征、胸膜“凹陷”征,呈现明显不均匀强化,肿块内部结构可见CT值变化,早期增强CT值为55HU,延迟期增强CT值为72HU。见图1。

表4 MSCT检查对原发性肺癌患者的诊断结果 [n(%)]

Table 4 Diagnostic results of MSCT in patients with primary lung cancer [n(%)]

检测项目		病理活检		合计
		阳性	阴性	
MSCT检查	阳性	67(81.70)	7(10.94)	74
	阴性	15(18.30)	57(89.06)	72
合计		82	64	146



注:右肺上叶尖后段类圆形混合密度磨玻璃结节(图A),最大径31.98mm,有效直径32.97mm(图B),实性部分明显强化,结节距离胸膜距离:13.66mm(图C),结节内有无支气管及空泡。

图1 肺癌CT检查图

Figure 1 CT examination of lung cancer

2.4 CA153、NSE、CEA、MSCT影像检查的诊断价值分析

CA153+NSE+CEA+MSCT联合检查的诊断效能显著高于单项CA153检测、NSE检测、CEA检测、MSCT检查。见表5。

表5 CA153、NSE、CEA、MSCT对原发性肺癌患者的诊断效能

Table 5 Diagnostic efficacy of CA153, NSE, CEA and MSCT in patients with primary lung cancer

检测项目	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确性 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
CA153检测	84.15	78.12	81.51	83.13	79.37
NSE检测	89.02	90.62	89.73	92.41	86.57
CEA检测	82.93	79.69	81.51	83.95	78.46
MSCT检查	81.70	89.06	84.93	90.54	79.17
CA153+NSE+CEA+MSCT联合检查	94.49	93.87	92.87	96.80	91.37

3 讨论

据研究显示,大量肺癌患者确诊时病情已发展至III期或IV期^[11]。手术治疗难以彻底清除晚期肺癌患者的病灶,放疗、化疗、药物治疗等也难以保障晚期肺癌患者的生命,导致其后期生存时间较短。原发性肺癌癌灶并未破坏基底膜,且未发生侵蚀转移,故对原发性肺癌进行精准诊断、行早期治疗、预防癌灶转移病情恶化是保障患者生命安全的关键。

据报道,多层螺旋CT影像学表现结合相关肿瘤标志物检测对于磨玻璃结节肺癌的诊断效果显著^[12]。CEA是一类特殊的多糖蛋白复合物,人体正常生理状态下的成人血清内CEA<3.4 ng/mL,当机体组织发生癌变,血清CEA水平会随之出现异常改变;CA153是肿瘤细胞产生的特异性糖蛋白抗原,主要由上皮细胞分泌而成,正常情况下机体内CA153<25 μ/mL;NSE是目前临床常用的诊断肺癌的指标之一,有报道显示结合NSE检测可提升肺腺癌与肺鳞癌的鉴别效果^[13]。本文收集资料,对比不同人群CA153、NSE、CEA标志物水平,发现不同人群中CA153、NSE、CEA水平存在差异,以肺癌组三者水平最高,健康组三者水平最低,Ⅲ~Ⅳ期高于Ⅱ期、Ⅰ期者,进一步经CA153、NSE、CEA检测分别检出86例、79例、81例阳性患者及63例、67例、65例阴性患者,间接证实CA153、NSE、CEA检测均对原发性肺癌有一定诊断价值,与严孝岭^[14]学者所得研究类似。分析原因为,原发性肺癌患者的癌细胞可以一定程度上分泌出CEA,穿透癌细胞膜后逐渐进入血液,致使血清中CEA水平直线上升;肺癌细胞会导致机体黏蛋白发生改变,造成糖链结构缩短,将膜外表位暴露,被机体免疫系统识别,形成CA153,同时黏蛋白会扩散至血液中,故血清CA153也随之升高;NSE作为参与糖酵解途径的烯醇酶之一,可用于肺癌的检测,NSE于神经内分泌组织起源有关的肿瘤中过表达,当人体的正常细胞转变为恶性细胞时,新陈代谢的加快将导致细胞表面表达的糖原增加,从而导致其在血清中水平上升^[15]。

MSCT对肿瘤诊断的实用价值较高,其无明显的创伤性,分辨率高,在临床使用率高。MSCT检查可显示出肺癌常见的特征性影像学表现,如“分叶”征、胸膜“凹陷”征等。通过分析上述影像学表现,可鉴别病灶性质,例如原位癌及微浸润癌内影像学表现以磨玻璃成分居多,密度淡,与正常肺组织间缺少过渡。进一步深入分析可知,CA153+NSE+CEA+MSCT联合检查的诊断效能显著高于单项检查。单项检测分析发现,CA153特异度不高,慢性炎症及老年人群体内也可发现CA153的显著升高;CEA也受吸烟、妊娠等多种因素的干扰;单项NSE检测在试剂盒、检测环境等因素的影响下也会出现一定误差,干扰其诊断结果。而在

MSCT检查的精准辅助下,进行多种肿瘤标志物的联合检测,有效降低了其他因素的影响,进一步提高了诊断价值。

综上所述,MSCT影像检查联合CA153、NSE、CEA检测对原发性肺癌患者有较高的诊断价值,可进一步改进后应用于临床。

参考文献

- [1] 周红,高亚洲.肺癌患者MSCT影像学征象与血清肿瘤因子相关性及其诊断价值分析[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(5):65-67.
- [2] Wu F, Wang L, Zhou C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1):40-46.
- [3] 任东旭,杨锦怡,夏阳.全程护理干预在胸腔镜下肺癌手术患者护理中的应用效果[J].保健医学研究与实践,2022,19(5):132-135.
- [4] 董子瑜,汪超,施险峰.肺癌患者血清CA724、Cyfra21-1及ProGRP水平与临床病理特征及预后的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1493-1497.
- [5] 李倩倩,王志刚,刘剑辉, et al. 多层螺旋CT多征象联合肿瘤标志物检测对于磨玻璃结节肺癌的诊断价值研究[J].中国医学装备,2022,19(8):19.
- [6] 盛翠云,陈斌,高德宏,等.孤立性肺结节患者血清CEA、NSE、Cyfra21-1水平与结节直径的关系及联合高分辨率CT的诊断价值研究[J].现代生物医学进展,2021,21(14):2708-2712.
- [7] 李东航,姚颀,耿庆.中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018版)更新解读[J].临床外科杂志,2019,27(1):36-39.
- [8] 李真真,耿云平,尤国庆,等.CT联合血清肿瘤标志物对早期肺癌的诊断价值[J].癌症进展,2022,20(3):286-289.
- [9] 王绍凯.能谱CT最佳单能图像与肿瘤标志物联合检测在周围型肺癌患者临床诊断中的应用[J].中国医学物理学杂志,2022,39(7):870-874.
- [10] 倪鑫鑫,刘艳,周洁,等.三种肿瘤标志物检验在肺癌诊断中的效果观察[J].中国肿瘤临床与康复,2022,29(6):696-699.
- [11] Jain D, Roy-Chowdhuri S. Advances in cytology of lung cancer[J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38(5):109-115.
- [12] 李倩倩,王志刚,刘剑辉,等.多层螺旋CT多征象联合肿瘤标志物检测对于磨玻璃结节肺癌的诊断价值研究[J].中国医学装备,2022,19(8):37-42.
- [13] 孙璇,毛亚菲,任昱豪.能谱CT成像联合血清SCC、NSE、CEA、proGRP、CYFRA21-1对肺腺癌与肺鳞癌的鉴别诊断价值[J].实用癌症杂志,2022,37(8):1305-1308.
- [14] 严孝岭,刘国瑞,李晓军,等.血清七种自身抗体与传统肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值分析[J].东南大学学报(医学版),2022,41(4):41.
- [15] 陈素芳,王炳南,王素娥,等.MSCT多期增强征象联合CA199、CA242、NSE对48例肺癌患者诊断效能研究[J].中国CT和MRI杂志,2022,20(4):3.

双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗胫骨骨折效果及对PDGF、bFGF及TGF- β 水平的影响

徐辉 丁燕华 李美 张冲*

[摘要] **目的** 探讨双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗胫骨骨折效果及对PDGF、bFGF及TGF- β 水平的影响。**方法** 选取2018年3月至2022年3月期间南通市海门区人民医院收治的开放性胫骨骨折伴大段骨缺损的患者102例为研究对象,所有患者均接受手术治疗,按照患者不同治疗意愿分为实验组(lizard技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗, $n=52$)和对照组(lizard技术双向骨搬移治疗, $n=50$)。对比两组治疗后骨愈合情况及下肢功能,对比两组治疗前后C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及转化生长因子- β (TGF- β),对比两组治疗后并发症发生情况。**结果** 实验组骨愈合、下肢功能优良率分别为98.07%、96.15%,高于对照组的78.00%、76.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。实验组治疗后CRP、TNF- α 及IL-6水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。实验组治疗后PDGF、bFGF、TGF- β 水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,实验组并发症总人数占比低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用lizard技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗开放性胫骨骨折伴大段骨缺损患者,能提高临床治疗效果,改善炎症因子、PDGF、bFGF及TGF- β 水平,降低并发症的发生率,具有临床推广价值。

[关键词] 胫骨骨折伴大段骨缺损; lizard技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定

Effect of bidirectional bone displacement combined with bone grafting and internal fixation on the levels of PDGF, bFGF and TGF- β for tibial fractures

XU Hui, DING Yanhua, LI Mei, ZHANG Chong*

(Department of Orthopedics, Haimen District People's Hospital, Nantong, Jiangsu, China, 226100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of bidirectional bone displacement combined with bone grafting and internal fixation on the levels of PDGF, bFGF and TGF- β for tibial fractures. **Methods** 102 patients with open tibial fractures and large bone defects admitted to Haimen District People's Hospital of Nantong City from March 2018 to March 2022 were selected as the research objects, all patients received surgical treatment, and according to the different treatment wishes of patients, they were divided into the experimental group (lizard technology two-way bone transfer combined with internal fixation of occlusal bone graft, $n=52$) and the control group (lizard technology two-way bone transfer therapy, $n=50$). Bone healing and lower limb function after treatment were compared between the two groups, C-reactive protein (CRP), Tumor Necrosis Factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), platelet-derived growth factor (PDGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) and transforming growth factor- β (TGF- β) before and after treatment were compared between the two groups, the incidence of complications after treatment was compared between the two groups. **Results** The excellent and good rates of bone healing and lower limb function in the experimental group were 98.07% and 96.15%, respectively, higher than those in the control group (78.00% and 76.00%), with statistically significant differences ($P<0.05$). After treat-

基金项目:南通市科技计划项目(MSZ21111)

作者单位:南通市海门区人民医院骨科,江苏,南通 226100

*通信作者:张冲, E-mail: jshmxhw@163.com

ment, the levels of CRP, TNF- α and IL-6 in the experimental group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of PDGF, bFGF, and TGF- β in the experimental group were higher than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the proportion of total complications in the experimental group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The use of lizarov technique for bidirectional bone transfer combined with bone graft internal fixation in the treatment of open tibial fracture with large segmental bone defect can improve the clinical therapeutic effect, improve the levels of inflammatory factors, PDGF, bFGF and TGF- β , and reduce the incidence of complications, and has clinical promotion value.

[KEY WORDS] Tibial fracture with large bone defect; Lizarov technique bidirectional bone transfer combined with internal fixation of occlusal bone graft

胫骨骨折属于外科常见的骨折疾患之一,发病原因与交通事故、高空坠落、重物碾压等因素影响有关^[1]。骨缺损是胫骨骨折常见且较为严重的合并症,两者合并多伴有伤口感染、肢体畸形、肿胀等临床症状,且该疾病致残率较高,对患者的日常生活及工作造成了巨大的影响^[2]。临床针对胫骨骨折伴大段骨缺损主要治疗方法为手术治疗,其中 lizarov 技术双向骨搬移是临床常用的手术方法,其具有强大的骨骼可塑性及再生性,能帮助骨骼缺损部位再生。但有研究报道,该手术方法易造成钉道感染及对合端不愈合,影响患者的骨折康复及功能锻炼^[3]。有文献报道,对合端植骨内固定治疗能帮助骨折端愈合,缩短外固定时间,减少并发症的发生率^[4]。为此,本文探讨采用双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗胫骨骨折效果及对 PDGF、bFGF 及 TGF- β 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2022 年 3 月期间南通市海门区人民医院收治的开放性胫骨骨折伴大段骨缺损的患者 102 例为研究对象,所有患者均接受手术治疗,按照患者不同治疗意愿分为实验组(lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗, $n=52$)和对照组(lizarov 技术双向骨搬移治疗, $n=50$)。其中实验组男性 29 例,女性 23 例;平均年龄(36.76 ± 6.61)岁;骨缺损类型:创伤性 27 例,感染性 25 例。对照组,男性 28 例,女性 22 例;平均年龄(37.01 ± 7.19)岁;骨缺损类型:创伤性 26 例,感染性 24 例。两组患者相关实验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。

纳入标准:①实验资料完整;②符合《开放性胫骨骨折》的诊断标准^[5];③符合《骨缺损》的相关

诊断标准^[6];④符合骨折手术标准者;⑤患者及家属知情并签字同意者;排除标准:①不能全程参与研究项目者;②不能完成相关影像学检查者。

1.2 方法

①对照组采用 lizarov 技术双向骨搬移治疗^[3]:首先对患肢进行外固支架安装(胫骨缺损采用 Orthofix 单笔外固定延长架);待安装完成后开始截骨,截骨完成 1 周后对患肢进行牵引,待对合端接触完成后,继续使用加压外固定。②实验组在对照组的基础上增加对合端植骨内固定治疗^[4]:患者对合端接触完成后,拆除外固定架清洁消毒钉道,消毒完成后使用石膏固定观察 10 天,确认无感染迹象后可进行对合端切开,彻底清除硬化骨和断面,同时使用自体髂骨进行骨移植,移植完成后使用微创锁定钢板内固定。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗后骨愈合情况及下肢功能

骨愈合标准^[7]:优:局部无压痛、叩击痛、异常活动、骨折线已消失。良:局部无压痛、叩击痛、异常活动、骨折线接近消失。可:局部轻压痛、轻叩击痛、无异常活动、骨折线接近消失。差:局部压痛、叩击痛、异常活动、可见骨折线。下肢功能评价标准:优:活动范围 $>100\%$,有强肌肉收缩,有关节活动。良:活动范围 $100\%\sim 50\%$ 之间,有强肌肉收缩,轻微关节活动。可:活动范围 $100\%\sim 50\%$ 之间,有强肌肉收缩,无关节活动。差:活动范围 $<50\%$,有强肌肉收缩,无关节活动。

1.3.2 治疗前后 C 反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)炎性因子水平

于清晨空腹下采集两组患者肘静脉血 2 mL,置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以 3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 10 min 后获取上层血清,

采用放射免疫法(来自江西特康科技有限公司配套仪器)对血清炎症因子水平进行检测。

1.3.3 治疗前后血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)水平

骨穿刺取得患者骨组织标本后,采用酶联免疫吸附法(使用来自上海生物科技有限公司配套试剂盒)对PDGF、bFGF及TGF- β 水平进行检测。

1.3.4 治疗后并发症发生情况

并发症包括对合端不愈合、创面感染、静脉栓塞、关节痉挛。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两两间数据使用 t 检验;计数数据以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;所有数据均用 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组骨愈合情况及下肢功能比较

实验组骨愈合、下肢功能优良率分别为98.07%、96.15%,高于对照组78.00%、76.00%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组炎症因子比较

两组治疗后CRP、TNF- α 及IL-6水平较治疗前下降,且实验组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组PDGF、bFGF及TGF- β 水平比较

两组治疗后PDGF、bFGF、TGF- β 水平均上升,且实验组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组并发症比较

治疗后,实验组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4。

表1 两组治疗后骨愈合情况及下肢功能比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of bone healing and lower limb function after treatment between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	骨愈合情况					下肢功能				
		优	良	可	差	优良率	优	良	可	差	优良率
实验组	52	30(57.69)	21(40.38)	1(1.92)	0(0.00)	51(98.07)	30(57.69)	20(38.46)	2(3.84)	0(0.00)	50(96.15)
对照组	50	23(46.00)	16(32.00)	7(14.00)	4(8.00)	39(78.00) ^a	24(48.00)	14(28.00)	8(16.00)	4(8.00)	38(76.00) ^a
χ^2 值						9.898					11.172
P 值						0.002					0.001

注:与实验组比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组治疗前后炎症因子水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	CRP(mg/L)		TNF- α (pg/mL)		IL-6(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	52	80.17 \pm 11.23	69.29 \pm 8.85 ^a	88.12 \pm 0.25	69.26 \pm 0.35 ^a	79.12 \pm 0.25	51.26 \pm 3.23 ^a
对照组	50	80.01 \pm 11.21	75.25 \pm 10.26 ^a	88.15 \pm 0.33	73.26 \pm 2.24 ^a	79.19 \pm 0.48	60.26 \pm 1.24 ^a
t 值		0.071	3.145	0.518	12.718	0.928	18.436
P 值		0.942	0.002	0.605	<0.001	0.355	<0.001

注:本组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后PDGF、bFGF及TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of PDGF, bFGF and TGF- β levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PDGF(mg/L)		bFGF(mg/L)		TGF- β (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	52	199.11 \pm 19.89	240.43 \pm 20.15 ^a	3.66 \pm 1.03	4.79 \pm 1.98 ^a	0.13 \pm 0.02	0.18 \pm 0.06 ^a
对照组	50	199.16 \pm 19.98	210.98 \pm 22.58 ^a	3.68 \pm 1.09	4.01 \pm 1.24 ^a	0.13 \pm 0.02	0.14 \pm 0.01 ^a
t 值		0.012	6.956	0.095	2.373	0.000	4.651
P 值		0.989	<0.001	0.924	0.019	1.000	<0.001

注:本组间治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组并发症发生情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the occurrence of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	对合端不愈合	创面感染	静脉栓塞	关节痉挛	总发生率
实验组	52	1(1.92)	1(1.92)	0(0.00)	1(1.92)	3(5.76)
对照组	50	5(10.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)	12(24.00)
χ^2 值						6.754
P值						0.009

3 讨论

胫骨骨折致残率较高,且严重损伤了患者的肢体功能,对患者生活质量及安全产生了巨大的危害。所以合理有效的治疗方案对提高临床疗效,改善患者生活质量,减少并发症发生率具有重要的临床意义^[8-9]。

lizarov 技术双向骨搬移虽在改善胫骨骨折骨缺损方面效果较好,但因需要长期佩戴外固定架,易造成对合端接触后骨不愈合,导致钉道感染的风险增加^[10]。而对合端植骨内固定治疗缩短了外固定支架佩戴时间,将其换成内固定后,能减少钉道感染的风险^[11]。本研究结果显示,实验组骨愈合、下肢功能优良率分别为 98.07%、96.15%,高于对照组 78.00%、76.00%,表明 lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗开放性胫骨骨折伴大段骨缺损患者疗效较好。分析原因:lizarov 技术双向骨搬移具有激活骨骼再生、促进缺损部位再生的优点,而对合端植骨内固定治疗能促进对合端骨愈合,两者提高了临床治疗效果。炎症因子水平可有效反映炎症和多种感染性疾病的进展,其水平越高表明炎症及感染程度越重。而外科手术后,由于机体创面破坏,易造成感染的发生,故炎症因子测定在外科手术中是临床医师首选的实验室检查项目^[12]。国外 Higgin 等^[13]研究发现,lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗在改善炎症因子水平方面效果较好,能降低感染的发生。本文研究结果显示,实验组治疗后 CRP、TNF- α 及 IL-6 水平低于对照组,表明 lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗能改善骨折术后患者的炎症因子水平。分析原因:对合端植骨内固定治疗主要采用了内固定架,故创面组织暴露更少,避免了细菌、病毒的侵袭,从而降低了感染的发生。bFGF 能刺激细胞的 DNA 合成增强,促进细胞的分裂与增殖;PDGF 则能通过调节巨噬细胞凋亡,促进平滑肌细

胞增殖,从而促进血管新生;TGF- β 对细胞增殖、分化以及细胞外基质合成起重要调节作用^[14]。本研究显示,治疗后实验组 PDGF、bFGF 及 TGF- β 水平高于对照组,表明 lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗能改善 PDGF、bFGF 及 TGF- β 水平。分析原因:lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗能清除骨断面及硬化骨并进行植骨,促进血管和细胞增殖因子生成,加快了骨缺损部位的生长,据此分析两者联合治疗从而增强了细胞的增殖能力^[15]。研究结果显示,治疗后实验组并发症总人数占比低于对照组,结果与 Higgin RP 等人研究结果相一致,说明 lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗能降低并发症的发生。

综上所述,采用 lizarov 技术双向骨搬移联合对合端植骨内固定治疗开放性胫骨骨折伴大段骨缺损患者,能提高治疗效果,改善炎症因子、PDGF、bFGF 及 TGF- β 水平,降低并发症的发生率,具有临床推广价值。

参考文献

- [1] Tian R, Zheng F, Zhao W, et al. Prevalence and influencing factors of nonunion in patients with tibial fracture: systematic review and meta-analysis [J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1):377.
- [2] Rudran B, Little C, et al. Tibial Plateau Fracture: Anatomy, Diagnosis and Management [J]. Br J Hosp Med (Lond), 2020, 81(10):1-9.
- [3] Milgrom C, Zloczower E, et al. Medial tibial stress fracture diagnosis and treatment guidelines [J]. J Sci Med Sport, 2021, 24(6):526-530.
- [4] Li X, Xu X. Joint Preservation for Posttraumatic Ankle Arthritis After Tibial Plafond Fracture [J]. Foot Ankle Clin, 2022, 27(1):73-90.
- [5] 许毅博,杨立锋,马腾,等. 髓内钉及钢板治疗开放性胫骨骨折患者临床特点及成本效果分析[J]. 中国骨伤, 2022, 35(6):512-520.
- [6] 中国医师协会骨科医师分会显微修复工作委员会,中国康复医学会修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组. 胫骨骨缺损循证临床诊疗指南(2016年版)[J]. 中华显微外科杂志, 2016, 39(6):521-523.
- [7] 吴冬冬,万能,杨卫玺. 混合抗生素骨水泥填充技术对糖尿病足患者创面愈合情况、足背动脉血流动力学及下肢功能的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(6):652-655.
- [8] 姚亮,陈虹,张世东,等. Schatzker V、VI型胫骨平台骨折多轴锁定钢板内固定术前注射氨甲环酸对术后失血及血清炎症因子水平的影响[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(4):328-330.

(下转第 1059 页)

增强子RNA *RASSF8-AS1* 在胃腺癌中的临床意义与分子机制

马甜甜 朱翠雯 李东旭 张晓洋 喻明霞*

[摘要] **目的** 探究增强子RNA *RASSF8-AS1* 在胃腺癌(STAD)中的表达和关键靶基因预测,分析 *RASSF8-AS1* 与临床病理特征、预后的关系,探索 *RASSF8-AS1* 在 STAD 发生发展中的作用机制。**方法** 在 UCSC Xena 数据库中下载 33 类肿瘤的表达数据、生存数据和临床数据。采用 Kaplan-Meier 生存分析和相关性分析确定关键 eRNA 及其调控基因为 eRNA-靶基因对。使用 R 语言 ggboxplot 命令分析 *RASSF8-AS1* 表达与患者临床病理的相关性,利用 GO 和 KEGG 富集分析探索 *RASSF8-AS1* 在 STAD 中参与的信号途径。使用逆转录聚合酶链式反应(RT-qPCR)验证 *RASSF8-AS1* 在正常和胃腺癌细胞系中的表达量。**结果** *RASSF8-AS1* 的表达水平与患者的年龄、临床分级、临床分期显著相关($\chi^2=4.356$ 、 4.166 、 6.452 , P 均 <0.05)。RT-qPCR 结果表明,与正常细胞相比,胃癌细胞中 *RASSF8-AS1* 和 *RASSF8* 的表达水平显著降低,差异有统计学意义($HR=0.044$, $95\%CI$: $0.032-0.056$, $P<0.05$)。*RASSF8-AS1* 高表达组患者的总体生存率显著低于低表达组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。GO 分析结果表明,*RASSF8-AS1* 参与了细胞外基质组织构建、细胞黏附、化学突触传递的调节、胶原代谢等多种生物过程。KEGG 通路分析中,间质发展、细胞外基质组织、膜电位的调节等信号途径被富集。**结论** *RASSF8-AS1* 是胃癌中与生存相关的关键 eRNA,可能成为胃癌患者早期诊断的潜在生物标志物和潜在的治疗靶点。

[关键词] 胃腺癌; *RASSF8-AS1*; eRNA; 预后

Clinical significance and molecular mechanism of enhancer RNA *RASSF8-AS1* in gastric adenocarcinoma

MA Tiantian, ZHU Cuiwen, LI Dongxu, ZHANG Xiaoyang, YU Mingxia*

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

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and key target gene prediction of enhancer RNA *RASSF8-AS1* in stomach adenocarcinoma (STAD), and to analyze the relationship between *RASSF8-AS1* and clinicopathological features and prognosis, and to explore the mechanism of *RASSF8-AS1* in the occurrence and development of STAD. **Methods** Expression data, survival data, and clinical data for 33 tumor types in the UCSC Xena database were download. Kaplan-Meier survival analysis and correlation analysis were used to identify key eRNAs and their regulatory genes as eRNA-target gene pairs. The ggboxplot command of R language was used to analyze the correlation between *RASSF8-AS1* expression and patient clinicopathology, and GO and KEGG enrichment analysis were used to explore the signaling pathways involved in *RASSF8-AS1* in STAD. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used for validation of *RASSF8-AS1* expression

基金项目:国家自然科学基金(81472033、30901308);湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2019M203);武汉市应用基础研究(2017060201010171);湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0028);湖北省卫生和计划生育委员会青年人才项目(WJ2015Q021);武汉大学中南医院科技创新培育基金(cxpy2018031、cxpy20160054);武汉大学大学生创新项目(MS2017045、S2018301747)

作者单位:武汉大学中南医院检验科,湖北,武汉 430071

*通信作者:喻明霞, E-mail: dewrosy520@163.com

in normal and gastric adenocarcinoma cell lines. **Results** The expression level of *RASSF8* was significantly correlated with the patient's age, clinical grade, and clinical stage ($\chi^2=4.356, 4.166, 6.452, P<0.05$). The results of RT-qPCR showed that compared with normal cells, the expression levels of *RASSF8-AS1* and *RASSF8* in gastric cancer cells were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($HR=0.044, 95\% CI: 0.032\sim 0.056, P<0.05$). The overall survival rate of patients in the high expression group of *RASSF8-AS1* was significantly lower than that of the patients in the low expression group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). GO analysis showed that *RASSF8-AS1* was involved in various biological processes such as extracellular matrix organization, cell adhesion, regulation of chemical synaptic transmission, and collagen metabolism. In the KEGG pathway analysis, signaling pathways such as interstitial development, extracellular matrix organization, and regulation of membrane potential were enriched. **Conclusion** *RASSF8-AS1* is a key eRNA related to survival in gastric cancer, which may become a potential biomarker for early diagnosis and a potential therapeutic target in gastric cancer patients.

[KEY WORDS] STAD; *RASSF8-AS1*; eRNA; Prognosis

胃癌(gastric cancer, GC)在全球癌症发病率中排名第五,在癌症相关死亡率中排名第三。在全球范围内,每年有超过70万人死于该病^[1]。胃癌的发生归因于各种因素,包括幽门螺杆菌感染、生活方式因素(如酒精、吸烟)和遗传风险因素等^[2]。在所有胃癌病例中,胃腺癌(stomach adenocarcinoma, STAD)是最常见的亚型,STAD是一种典型的异质性恶性疾病,具有多种亚型和临床表现^[3]。虽然胃癌患者采用了手术联合化疗的多学科治疗方法,但预后仍不理想,总生存期(overall survival, OS)不足12个月^[4]。因此,识别有效的生物标志物对胃癌的早期诊断、治疗及预后至关重要,针对每个患者量身定制治疗方案的精准医疗将提高临床疗效。

增强子是一种远端调控DNA,通过与靶基因启动子相互作用来增强靶基因的转录^[5]。最近发现增强子也转录非编码RNA,称为增强子RNA(enhancer RNA, eRNA)。eRNA是从转录增强子区域由RNApolIII转录的顺式作用元件,属于lncRNA的一种^[6]。人类细胞中已经发现了数以万计的eRNAs,其中许多被证明在介导靶基因激活的转录回路中起着重要作用^[7]。越来越多的研究表明eRNA在癌症早期诊断、治疗与预后预测中的可行性与有效性。Zhang等人^[8]发现eRNA *ID2-AS1*与膀胱癌的预后和免疫治疗相关。Zhu等人^[9]发现eRNA *ELOVL2-AS1*在三阴性乳腺癌中表达下调,*ELOVL2-AS1*的迁移抑制作用可能是通过调控纤毛或*ELOVL2*的关键靶基因介导的。本研究探索了胃癌患者生存相关的eRNA及其靶基因,发现*RASSF8-AS1*与胃癌的临床病理特征、患者总生存期等显著相关,可能作为胃癌早期诊断、治疗的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 数据的下载与处理

在UCSC Xena数据库(<https://xena.ucsc.edu/>)中下载33类肿瘤的表达数据、生存数据和临床数据。将患者的临床信息和基因表达数据进行匹配,删除信息不全的数据。对基因表达数据进行归一化处理,获得了特异性增强子转录的eRNAs列表。

1.2 eRNA生存分析筛选及与靶基因相关性分析筛选

将表达数据中胃癌相关的eRNA表达量与生存数据合并,获得eRNA表达矩阵与生存信息合并的表格,筛选出目标基因*RASSF8-AS1*。根据*RASSF8-AS1*的表达量的中位数,将胃癌患者分为高、低表达两组,利用Kaplan-Meier法比较两组之间生存的差异。同时进行相关性分析过滤,获得*RASSF8-AS1*的靶基因*RASSF8*。

1.3 RT-qPCR法测定*RASSF8-AS1*和*RASSF8*水平

使用TRIzol试剂从人胃粘膜上皮细胞GES-1和胃癌细胞AGS中提取总RNA,将RNA反转录为cDNA。每组设置三个平行副本使用SYBR Green实时PCR试剂盒进行实时荧光定量PCR(qRT-PCR)。qPCR引物序列如下:*RASSF8-AS1*正向引物5'-CAAAGGGTGACACACCAGGA-3',反向引物5'-TGGTGATCAACACAACTGGA-3';*RASSF8*正向引物5'-AAGTATGGGTGGATG-GAGTTCAG-3',反向引物5'-ATGAGGTGCTA-AGTGTCTTTCAG-3';内参*GAPDH*正向引物5'-TGACTTCAACAGCGACACCCA-3'和反向5'-CACCTGTTGCTGTAGCCAAA-3'。

1.4 RASSF8-AS1 表达与临床病理特征的联系与共表达分析

利用 R 语言 ggboxplot 命令分析 RASSF8-AS1 与胃癌患者年龄、性别、临床分期、TNM 分期等临床特征的关系, 同时进行共表达分析, 评估 RASSF8-AS1 与 RASSF8 之间的相关性。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析

对 RASSF8-AS1 及其靶基因 RASSF8 进行 GO 和 KEGG 分析, 确定 RASSF8-AS1 在胃癌发生发展中参与的信号通路。

1.6 统计学方法

使用 R4.0.2 软件和 Graphpad Prism 8.064 软件进行统计学分析。计数资料以 n(%) 表示; 将患者的年龄、性别、TNM 分期等临床指标进行量化赋值。生存分析采用 KM 法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选目的 eRNA

提取表达数据中胃癌相关的 eRNA 表达量, 通过生存分析筛选 (P<0.05) 和相关性筛选 (相关系数>0.4, P<0.05), 共鉴定出 28 对 eRNA-靶基因, 部分 eRNA-靶基因见表 1。根据与生存相关的显著性排序且除去已有研究的 eRNA 基因后选定 RASSF8-AS1 为目的基因进一步分析。

表 1 部分生存相关的 eRNAs 及其靶基因

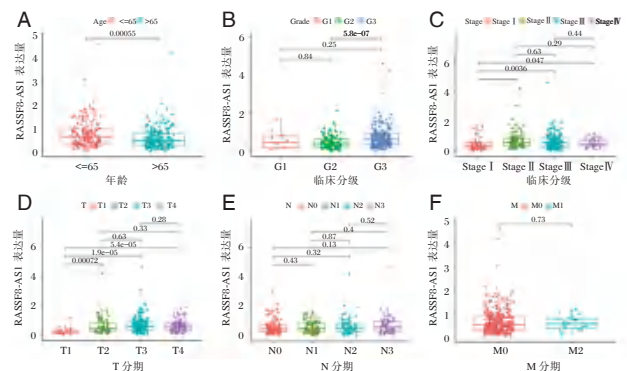
Table 1 Survival-associated eRNAs and their predicted target

eRNA	KM	靶基因	相关系数	corPval
EMX2OS	0.002	EMX2	0.762	0.000
AL021937.3	0.002	SLC5A4	0.454	0.000
HAGLR	0.002	HOXD1	0.759	0.000
RASSF8-AS1	0.003	RASSF8	0.882	0.000
CASC16	0.005	TOX3	0.490	0.000
NR2F1-AS1	0.005	NR2F1	0.855	0.000
ILDR2	0.010	ILDR2	1.000	0.000
VLDLR-AS1	0.013	VLDLR	0.774	0.000
OTX2-AS1	0.016	OTX2	0.505	0.000
ZFH4-AS1	0.017	ZFH4	0.783	0.000
LINC02381	0.018	HOXC4	0.653	0.000
AL445426.1	0.025	WNT2B	0.605	0.000
SERPINB9P1	0.029	SERPINB9	0.436	0.000
HSD11B1-AS1	0.029	GOS2	0.430	0.000
AC002451.1	0.036	PDK4	0.663	0.000

2.2 RASSF8-AS1 表达水平与临床病理特征的关系

RASSF8-AS1 的表达水平与胃癌患者的年龄、临床分级、临床分期、肿瘤大小显著相关, 见图 1。

其中, 年龄≤65 岁的患者中 RASSF8-AS1 的表达水平显著高于年龄>65 岁的患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.356, P<0.05$), 见图 1A; G3 期患者 RASSF8-AS1 的表达量显著高于 G2 期患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.166, P<0.05$), 见图 1B; 临床 I 期患者 RASSF8-AS1 的表达量与 II 期、III 期、IV 期患者比较显著减少, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.452, P<0.05$), 见图 1C; T1 期患者 RASSF8-AS1 的表达水平显著低于 T2 期、T3 期、T4 期患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.466, P<0.05$), 见图 1D。RASSF8-AS1 在不同的 N 分期患者、M 分期患者中的表达量差异并不明显, 见图 1E 和 1F。



注: A~F 分别为年龄、临床分级、临床分期、T 分期、N 分期、M 分期与 RASSF8-AS1 表达量相关性分析。

图 1 RASSF8-AS1 表达量与肺腺癌患者临床病理特征相关性分析

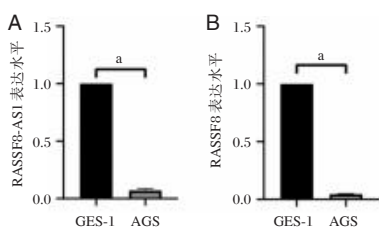
Figure 1 Correlation analysis between RASSF8-AS1 expression and clinicopathological characteristics of lung adenocarcinoma patients

2.3 RT-qPCR 法测定 RASSF8-AS1 和 RASSF8 水平

采用逆转录聚合酶链式反应 (Real Time Quantitative PCR, RT-qPCR) 检测人正常胃粘膜上皮细胞 GES-1 和胃癌细胞 AGS 中 RASSF8-AS1 和 RASSF8 的表达水平。与正常细胞相比, 胃癌细胞中 RASSF8-AS1 和 RASSF8 的表达水平显著降低, 差异有统计学意义 ($HR=0.044, 95\%CI: 0.032\sim 0.056, P<0.05$)。见图 2。

2.4 RASSF8-AS1 在胃癌中的预后价值及共表达分析

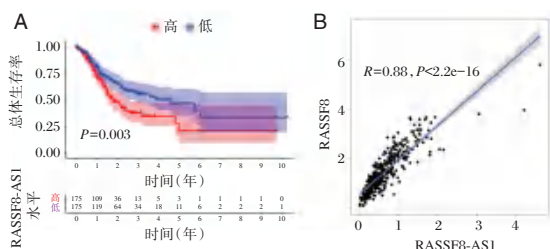
利用 Kaplan-Meier 法分析高低表达组总体生存率的差异, 高表达 RASSF8-AS1 的患者总体生存率低于低表达组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) 见图 3A。RASSF8-AS1 与其靶基因 RASSF8 的相关系数为 0.88 ($R=0.88, P<0.05$)。见图 3B。



注: a 表示 *RASSF8-ASI* (A)、*RASSF8* (B) 在 GES-1 细胞中的表达水平显著高于 AGS 细胞中的表达水平, $P < 0.01$ 。

图2 RT-qPCR 法测定 *RASSF8-ASI* 和 *RASSF8* 水平

Figure 2 *RASSF8-ASI* and *RASSF8* levels were determined by RT-qPCR



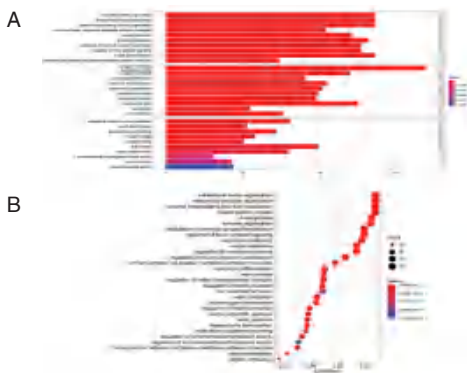
注: A. *RASSF8-ASI* 的表达与 STAD 患者预后的关系; B. *RASSF8-ASI* 与 *RASSF8* 的相关性。

图3 *RASSF8-ASI* 在胃癌中的预后价值及共表达分析

Figure 3 Prognostic value and co-expression analysis of *RASSF8-ASI* in stomach adenocarcinoma

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

通过 GO 和 KEGG 富集分析进一步了解 *RASSF8-ASI* 在胃癌发生发展过程中参与的信号通路, GO 结果表明, *RASSF8-ASI* 参与了多种生物过程, 包括细胞外基质组织、细胞黏附、化学突触传递的调节、胶原代谢等。KEGG 通路分析中, 间质发展、细胞外基质组织、膜电位的调节等信号途径被富集。见图 4。



注: A 条形图显示 GO 分析的结果; B 气泡图显示 KEGG 富集的途径。

图4 功能富集分析

Figure 4 Functional enrichment analysis

3 讨论

胃癌是全球第五大常见癌症, 通常在内镜活检后进行组织学诊断, 并使用 CT、内镜超声、PET 和腹腔镜进行分期^[10]。早期胃癌的主要治疗方法是内镜切除, 非早期可手术的胃癌采用手术治疗, 晚期胃癌的治疗主要采用化疗, 中位生存期小于 1 年。由于胃癌往往处于诊断的晚期, 其死亡率很高, 使其成为癌症相关死亡的第三大常见原因^[11-12]。近年来, 越来越多的证据表明, eRNA 的失调与癌症的发生发展密切相关, 如 eRNA *TBX5-ASI* 可能是肺腺癌独立预后较差的生物标志物候选基因, 并与靶基因 *TBX5* 呈正相关^[13]。本研究探索了与胃癌预后相关的 eRNA, 发现 *RASSF8-ASI* 与胃癌的临床病理特征、患者的总体生存期等显著相关, 可能作为潜在的治疗靶点。

本研究利用 PreSTIGE 算法与 Kaplan-Meier 生存分析和相关性分析筛选出增强子 *RASSF8-ASI*。通过 RT-qPCR 检测发现与胃正常黏膜上皮细胞相比, *RASSF8-ASI* 和 *RASSF8* 在胃癌细胞中表达水平明显下调。此外, *RASSF8-ASI* 与胃癌患者的年龄、临床分级、临床分期、肿瘤大小显著相关。因此, *RASSF8-ASI* 的表达水平可能作为区分临床 I 期患者、T1 期患者的潜在标志物。Kaplan-Meier 生存分析显示, *RASSF8-ASI* 表达上调与总体生存率较差显著相关, *RASSF8-ASI* 表达增多可作为预后不良的生物标志物。

反义 RNA 分子是一种独特的 DNA 转录物, 由 19~23 个核苷酸组成, 与 mRNA 互补。反义 RNA 在基因复制、转录和翻译等多个层面调控基因表达中起着至关重要的作用。多项研究表明, 反义 RNA 的异常表达可以作为癌症诊断的指标。例如 Iorio 等^[14]发现 15 种 miRNAs 的表达水平在正常组织和癌组织之间存在显著差异。反义 RNA 还可以作为癌症促进基因, 如 *miR-21*、*miR-155*、*miR-17-20* 和癌症抑制基因, 如 *miR-15*、*miR-16*、*miR-143*^[15]。*RASSF8-ASI* 是 *RASSF8* 的反义 RNA, 共表达分析显示, *RASSF8-ASI* 与 *RASSF8* 显示出明显的正相关性。Ras 相关结构域家族 (RASSF) 的成员参与多种关键活动, 如细胞增殖、微管稳定性、凋亡、启动子甲基化和囊泡运输。*RASSF8* 被认为是肺癌和宫颈癌中潜在的肿瘤抑制因子, 本研究发现 *RASSF8-ASI* 在胃癌中表达下调, 可能影响 *RASSF8* 的表达, 进一步对胃癌的发生发展产生重要作用。

通过基因富集分析,探究 *RASSF8-AS1* 影响胃癌发生发展的机制。GO 结果表明, *RASSF8-AS1* 参与了多种生物过程,包括细胞外基质组织、细胞黏附、化学突触传递的调节、胶原代谢等。细胞与细胞的相互作用和细胞粘附是癌症进展的关键介质,促进了癌症的特征,包括免疫逃避和转移性扩散。肿瘤微环境中许多细胞粘附分子发生改变,糖基化发生显著改变。细胞粘附分子的这些变化改变了肿瘤细胞与其他细胞和细胞外基质蛋白相互作用的能力^[16]。此外,KEGG 通路分析中,间质发展、细胞外基质组织、膜电位的调节等信号途径被富集。这些生物过程及信号通路是调节细胞骨架、间隙连接和连接子复合物、基底外侧膜和肌动蛋白细胞骨架以及细胞外泌体的重要通路,这表明 *RASSF8-AS1* 影响肿瘤细胞的侵袭性生长^[17]。

综上所述,本研究证明了 *RASSF8-AS1* 是胃癌中关键的生存相关的 eRNA,并且与胃癌的发生发展及预后密切相关,可能成为胃癌患者早期诊断的潜在生物标志物和潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] Zavros Y, Merchant JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(7):451-467.
- [2] Waldum HL, Fossmark R. Types of gastric carcinomas [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):4109.
- [3] Kushima R. The updated WHO classification of digestive system tumours-gastric adenocarcinoma and dysplasia [J]. *Pathologie*, 2022, 43(1):8-15.
- [4] Huang Q, Cheng Y, Chen L, et al. Low risk of lymph node metastasis in 495 early gastric cardiac carcinomas: A multi-center clinicopathologic study of 2101 radical gastrectomies for early gastric carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(10):1599-1607.
- [5] Andersson R, Sandelin A. Determinants of enhancer and promoter activities of regulatory elements [J]. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(2):71-87.
- [6] Ye R, Cao C, Xue Y. Enhancer RNA: Biogenesis, function, and regulation [J]. *Essays Biochem*, 2020, 64(6):883-894.
- [7] Wan L, Li W, Meng Y, et al. Inflammatory immune-associated eRNA: Mechanisms, functions and therapeutic prospects [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:849451.
- [8] Zhang L, Ding D, Liu J, et al. Identification of prognostic and immunotherapy-related eRNA ID2-AS1 in bladder cancer [J]. *Medicine*, 2022, 101(26):e29759.
- [9] Zhu M, Zhang J, Li G, et al. ELOVL2-AS1 inhibits migration of triple negative breast cancer [J]. *Peer J*, 2022, 10:e13264.
- [10] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.
- [11] Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):264-279.
- [12] 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.
- [13] Cheng L, Han T, Chen B, et al. TBX5-AS1, an enhancer RNA, is a potential novel prognostic biomarker for lung adenocarcinoma [J]. *BMC cancer*, 2021, 21(1):794.
- [14] Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7065-7070.
- [15] Zhang L, Zhao Z, Feng Z, et al. RNA interference-mediated silencing of stat5 induces apoptosis and growth suppression of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Neoplasma*, 2012, 59(3):302-309.
- [16] Läubli H, Borsig L. Altered cell adhesion and glycosylation promote cancer immune suppression and metastasis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:21-20.
- [17] Pandey R, Zhou M, Chen Y, et al. Molecular pathways associated with kallikrein 6 overexpression in colorectal cancer [J]. *Genes*, 2021, 12:5.

(上接第 1054 页)

- [9] Vendevre T, Gayet LÉ. Percutaneous treatment of tibial plateau fractures [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2021, 107(1S):102753.
- [10] Higgin RP, Palmer J, Qureshi AA, et al. Patient reported outcomes after definitive open tibial fracture management [J]. *Injury*, 2022, 53(11):3838-3842.
- [11] Zelle BA, Dang KH, Ornell SS. High-energy tibial pilon fractures: an instructional review [J]. *Int Orthop*, 2019, 43(8):1939-1950.
- [12] Hessmann MH, Buhl M, et al. Suprapatellar nailing of fractures of the tibia [J]. *Oper Orthop Traumatol*, 2020, 32(5):440-454.
- [13] Higgin RP, Palmer J, et al. Patient reported outcomes after definitive open tibial fracture management [J]. *Injury*, 2022, 53(11):3838-3842.
- [14] Crabtree RM, Bergin PF, et al. Bicondylar tibial plateau fracture dislocations with an intact anterolateral cortical rim: A surgical technique [J]. *Injury*, 2023, 54(3):1004-1010.
- [15] Bowers K, Weinhandl JT, et al. A review of equine tibial fractures [J]. *Equine Vet J*, 2023, 55(2):171-181.

血清 Klotho 水平与氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性分析

王海滨* 石新慧 刘英丽

[摘要] 目的 探讨血清 Klotho 水平与氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性。方法 2019年1月至2022年12月收治的2型糖尿病患者98例根据肾功能指标 eGFR 分为糖尿病组(90 mL/min<eGFR ≤120 mL/min, n=29)、轻度组(60 mL/min<eGFR ≤90 mL/min, n=27)、中度组(30 mL/min<eGFR ≤60 mL/min, n=23)和重度组(eGFR 0~30 mL/min, n=19)。检测比较四组血清 Klotho 水平、血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)等氧化应激指标及血尿素氮(BUN)、胱抑素-C(Cys-C)、肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量(24 h UA)等肾功能指标水平。分析血清 Klotho 水平与氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能及肾功能指标水平的关系。**结果** 四组血清 Klotho 和 SOD 水平比较,均糖尿病组>轻度组>中度组>重度组($F=74.541, 116.716, P$ 均<0.001);而四组血清 MDA、AOPP、BUN、Cys-C、Scr 及 24 h UA 水平比较,均糖尿病组<轻度组<中度组<重度组($F=79.038, 66.805, 55.605, 73.394, 330.605, 225.509, P$ 均<0.001)。血清 Klotho、SOD、MDA、AOPP 水平与糖尿病肾病病情严重程度相关($r=-0.834, -0.898, 0.871, 0.875, P$ 均<0.001)。血清 Klotho、SOD、MDA、AOPP 水平与血清 BUN、Cys-C、Scr 及 24 h UA 水平亦均相关(Klotho: $r=-0.679, -0.697, -0.718, -0.764, P$ 均<0.001; SOD: $r=-0.752, -0.746, -0.807, -0.817, P$ 均<0.001; MDA: $r=0.691, 0.760, 0.755, 0.788, P$ 均<0.001; AOPP: $r=0.717, 0.713, 0.804, 0.755, P$ 均<0.001)。**结论** 血清 Klotho 水平与氧化应激指标均与糖尿病肾病病情进展及肾功能相关,有望成为早期评估糖尿病肾病病情严重程度参考指标。

[关键词] Klotho; 氧化应激; 糖尿病肾病; 肾功能; 病情进展; 相关性

Correlation analysis of serum Klotho level, oxidative stress indicators and renal function in patients with diabetic nephropathy

WANG Haibin*, SHI Xinhui, LIU Yingli

(Clinical Laboratory, PLA General Hospital Fourth Medical Center, Beijing, China, 100048)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum Klotho level and oxidative stress indicators and renal function in patients with diabetes nephropathy. **Methods** 98 patients with type 2 diabetes admitted from January 2019 to December 2022 were divided into the diabetes group (90 mL/min < eGFR ≤ 120 mL/min, n=29), the mild group (60 mL/min < eGFR ≤ 90 mL/min, n=27), the moderate group (30 mL/min < eGFR ≤ 60 mL/min, n=23) and the severe group (eGFR 0-30 mL/min, n=19) according to the renal function index of the patients. The serum Klotho levels, serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP) and other oxidative stress indicators, as well as the levels of blood urea nitrogen (BUN), cystatin C (Cys-C), serum creatinine (Scr), 24-hour urine protein quantification (24 h UA) and other renal function indicators among the four groups were measured and compared. The relationship between serum Klotho level and oxidative stress indicators and renal function and renal function indicators in patients with diabetes nephropathy were analyzed. **Results** The comparing of serum Klotho and SOD levels in the four groups showed that diabetes group > mild group > moderate group > severe group ($F=$

作者单位:解放军总医院第四医学中心检验科,北京 100048

*通信作者:王海滨, E-mail: 1197131586@qq.com

74.541, 116.716, $P < 0.001$). Compared with the levels of serum MDA, AOPP, BUN, Cys-C, Scr and 24 h UA in the four groups, the diabetes group < mild group < moderate group < severe group ($F = 79.0386, 66.8056, 55.6056, 73.3946, 330.6056, 225.509, P < 0.001$). Serum Klotho, SOD, MDA and AOPP levels were closely correlated with the severity of diabetes nephropathy ($r = -0.834, -0.898, 0.871, 0.875, P < 0.001$). Serum Klotho, SOD, MDA and AOPP levels were closely correlated with the serum BUN, Cys-C, Scr levels and 24h UA (Klotho: $r = -0.679, -0.697, -0.718, -0.764, P < 0.001$; SOD: $r = -0.752, -0.746, -0.807, -0.817, P < 0.001$; MDA: $r = 0.691, 0.760, 0.755, 0.788, P < 0.001$; AOPP: $r = 0.717, 0.713, 0.804, 0.755, P < 0.001$).

Conclusion Serum Klotho level and oxidative stress indicators are related to the progress of diabetes nephropathy and renal function, and are expected to become reference indicators for early assessment of the severity of diabetes nephropathy.

[KEY WORDS] Klotho; Oxidative stress; Diabetes nephropathy; Renal function; Disease progression; Correlation

糖尿病肾病为糖尿病主要并发症之一,其患者的肾小球及肾小管间质细胞及细胞外代谢紊乱而引发肾损伤,是导致糖尿病患者死亡的重要原因^[1]。既往采取的蛋白尿、血肌酐等肾功能评价指标在糖尿病肾病评估中均具有一定的局限性,越来越多的患者需进行肾穿刺活检^[2]。因此,探寻更合理有效的糖尿病肾病标志物十分必要。Klotho蛋白具有抗氧化应激作用,而氧化应激在糖尿病肾病发生发展中扮演着重要角色^[3]。因此,血清Klotho水平与氧化应激指标均可能与糖尿病肾病相关,而本研究观察糖尿病肾病不同病情患者血清Klotho和氧化应激指标水平,并分析其与肾功能及病情进展的相关性,可为糖尿病肾病防治方案优化提供实验室参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2022年12月收治的2型糖尿病患者100例。纳入标准:①符合中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中2型糖尿病诊断标准^[4];②均为成年患者;③空腹血糖水平 ≥ 7 mmol/L,餐后2h血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L;④资料完整可获得。排除标准:①合并既往肾脏外伤或手术史者;②合并肾病综合征或急慢性肾炎等基础性肾脏疾病者;③合并严重心脏、肝脏或肺功能障碍者;④合并其他糖尿病并发症者;⑤伴有自身免疫性疾病者;⑥合并肺炎等炎症性疾病者。其中1例患者因合并糖尿病视网膜病变排除,1例患者因合并肺炎排除,共纳入2型糖尿病患者98例为研究对象。研究经本院伦理委员会审核批准免除伦理审核和豁免知情同意书。

1.2 研究方法

①收集患者性别、年龄、体重、身高、糖尿病病程等基本资料和入院后初次检测的血肌酐(Serum creatinine, Scr)水平,根据Cockcroft-Gault公式计算肾小球滤过率估算值(Estimated glomerular filtration rate, eGFR)。根据患者肾功能指标eGFR分为糖尿病组($90 \text{ mL/min} < \text{eGFR} \leq 120 \text{ mL/min}$, $n = 29$)、轻度组($60 \text{ mL/min} < \text{eGFR} \leq 90 \text{ mL/min}$, $n = 27$)、中度组($30 \text{ mL/min} < \text{eGFR} \leq 60 \text{ mL/min}$, $n = 23$)和重度组($\text{eGFR} 0 \sim 30 \text{ mL/min}$, $n = 19$)^[5]。②对四组患者入院后初次血清样本进行Klotho水平、血清超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、晚期氧化蛋白产物(Advanced oxidation protein products, AOPP)等氧化应激指标及血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、胱抑素-C(Cystatin C, Cys-C)、Scr、24 h尿蛋白定量(24-hour urine protein quantification, 24 h UA)等肾功能指标水平进行检测。均取空腹静脉血5 mL,经5 000 r/min转速、3 cm离心半径、4℃离心10 min后,分离血清血浆并分装于1 mL EP管置于-20℃冰箱冷藏,行批量检测。血清Klotho及氧化应激指标水平检测均采用酶联免疫吸附试验法,BUN和Scr检测采用采用定量酶学比色法,Cys-C水平检测采用乳胶增强免疫透射比浊法,检测采用贝克曼AU5811全自动生化分析仪,其中BUN、Scr、UA、Cys-C相关试剂盒购置美康百泰科技有限公司,其余试剂均购自北京华宇亿康生物工程技术有限公司。收集患者24 h全部尿液置于2~8℃冰箱冷藏并行批量检测。③根据四组患者实验室指标检测结果,进行血清Klotho水平和氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性、血

清 Klotho 水平和氧化应激指标与肾功能指标水平的关系分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验。计量资料均符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用方差分析并通过 SNK- q 检验进行进一步的两两比较。血清 Klotho 水平和氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性分析采用 Spearman 相关法。血清 Klotho 水平和氧化应激指标与肾功能指标水平的关系分析采用 Pearson 线性相关法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组一般资料、血清 Klotho 水平、氧化应激指标及肾功能指标水平比较

四组的性别、年龄、身体质量指数(Body mass index, BMI)、糖尿病病程等基本资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。四组血清 Klotho 和 SOD 水平比较,均糖尿病组 $>$ 轻度组 $>$ 中度组 $>$ 重度组,差异有统计学意义(P 均 <0.001);而四组血清 MDA、AOPP、BUN、Cys-C、Scr 及 24 h UA 水平比

较,均糖尿病组 $<$ 轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组,差异有统计学意义(P 均 <0.001)。见表 1。

2.2 血清 Klotho 和氧化应激指标与糖尿病肾病患者肾功能的相关性分析

Spearman 相关分析结果显示,血清 Klotho 和 SOD 水平与糖尿病肾病病情严重程度均呈负相关(r 值 $=-0.834, -0.898, P$ 均 <0.001),而血清 MDA、AOPP 水平与糖尿病肾病病情严重程度均呈正相关(r 值 $=0.871, 0.875, P$ 均 <0.001)。

2.3 血清 Klotho 和氧化应激指标与肾功能指标水平的关系分析

Pearson 线性相关分析结果显示,血清 Klotho 和 SOD 水平与血清 BUN、Cys-C、Scr 及 24 h UA 水平均呈负相关(P 均 <0.001),而血清 MDA、AOPP 水平与血清 BUN、Cys-C、Scr 及 24 h UA 水平均呈正相关(P 均 <0.001)。见表 2。

3 讨论

糖尿病肾病以糖尿病患者微血管病变基础上发展形成的并发症,可导致终末期肾病的发生^[6]。本研究中,2 型糖尿病患者有较大部分存在不同程度的肾功能降低,若无及时有效控制,可能进一步

表 1 四组一般资料、血清 Klotho 水平、氧化应激指标及肾功能指标水平比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of general data, serum Klotho level, oxidative stress index and renal function index of the four groups [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

指标	重度组($n=19$)	中度组($n=23$)	轻度组($n=27$)	糖尿病组($n=29$)	χ^2/F 值	P 值
男性	8(42.11)	11(47.83)	12(44.44)	15(51.72)	0.520	0.915
年龄(岁)	59.48 \pm 12.16	56.28 \pm 8.43	58.94 \pm 10.17	58.15 \pm 9.62	0.431	0.731
BMI(kg/m ²)	25.88 \pm 3.74	25.21 \pm 4.06	25.49 \pm 4.28	25.62 \pm 3.94	0.102	0.959
糖尿病病程(年)	6.25 \pm 1.33	6.37 \pm 1.15	5.96 \pm 0.87	6.18 \pm 1.92	0.380	0.768
Klotho(pg/mL)	372.85 \pm 66.13 ^{abc}	463.74 \pm 87.24 ^{ab}	603.79 \pm 107.92 ^a	786.28 \pm 126.71	74.541	<0.001
SOD(IU/mL)	22.35 \pm 3.11 ^{abc}	27.18 \pm 3.62 ^{ab}	35.24 \pm 4.85 ^a	42.98 \pm 4.33	116.716	<0.001
MDA(nmol/mL)	9.12 \pm 1.24 ^{abc}	7.93 \pm 1.55 ^{ab}	6.35 \pm 1.13 ^a	4.11 \pm 0.89	79.038	<0.001
AOPP(μ g/mL)	75.84 \pm 9.76 ^{abc}	63.59 \pm 8.33 ^{ab}	55.87 \pm 6.42 ^a	43.29 \pm 8.15	66.805	<0.001
BUN(μ mol/L)	491.48 \pm 96.12 ^{abc}	429.02 \pm 82.85 ^{ab}	347.34 \pm 50.64 ^a	252.22 \pm 43.47	55.605	<0.001
Cys-C(mg/L)	1.87 \pm 0.33 ^{abc}	1.63 \pm 0.29 ^{ab}	1.25 \pm 0.24 ^a	0.82 \pm 0.21	73.394	<0.001
Scr(mmol/L)	605.73 \pm 108.92 ^{abc}	328.42 \pm 86.13 ^{ab}	105.77 \pm 17.44 ^a	61.54 \pm 15.65	330.605	<0.001
24 h UA(g)	1.18 \pm 0.24 ^{abc}	0.85 \pm 0.22 ^{ab}	0.42 \pm 0.10 ^a	0.06 \pm 0.01	225.509	<0.001

注:与糖尿病组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$ 。

表 2 血清 Klotho 和氧化应激指标与肾功能指标水平的关系

Table 2 Relationship between serum Klotho and oxidative stress index level with renal function index level

指标	Klotho(pg/mL)		SOD(IU/mL)		MDA(nmol/mL)		AOPP(μ g/mL)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN(μ mol/L)	-0.679	<0.001	-0.752	<0.001	0.691	<0.001	0.717	<0.001
Cys-C(mg/L)	-0.697	<0.001	-0.746	<0.001	0.760	<0.001	0.713	<0.001
Scr(mmol/L)	-0.718	<0.001	-0.807	<0.001	0.755	<0.001	0.804	<0.001
24 h UA(g)	-0.764	<0.001	-0.817	<0.001	0.788	<0.001	0.755	<0.001

发展为终末期肾病。因此,加强2型糖尿病患者糖尿病肾病的防治十分必要,而选取可靠生物标志物进行2型糖尿病肾病患者肾功能病情评估,可为其糖尿病肾病的预防及有效治疗提供有效指导,为目前急需解决的重要问题。

目前关于糖尿病肾病的发病机制尚不明确,近年来的研究认为机体氧化应激和肾血管内皮损伤是糖尿病肾病发生和发展的重要因素^[7-8]。氧化应激指的是机体在受到有害刺激的情况下,活性氧、脂质过氧化物等高活性分子生成且超过氧化物的清除能力,体内氧化系统及抗氧化系统失衡而导致细胞损伤,其中SOD可体现机体抗氧化情况而MDA、AOPP则可体现体内氧化负荷情况^[9-10]。而本研究中,糖尿病肾病患者较之单纯2型糖尿病患者均存在不同程度的血清SOD水平降低,且随着糖尿病肾病病情的加重,患者的血清SOD水平降低更明显;而其血清MDA、AOPP水平则较之单纯2型糖尿病患者存在不同程度的升高且病情更严重患者具有更高水平的血清MDA、AOPP水平,Spearman相关分析结果显示,血清SOD、MDA、AOPP等氧化应激相关指标水平与糖尿病肾病病情均密切相关,可能用于其病情进展评估。而本研究通过Pearson线性相关法进行糖尿病肾病患者血清SOD、MDA、AOPP等氧化应激相关指标水平与血清BUN、Cys-C、Scr及24hUA等肾功能指标水平的关系分析,结果证实了患者氧化应激指标与肾功能密切相关,因此,糖尿病肾病患者氧化应激指标水平可在一定程度上体现患者当前肾功能状况,且可体现其病情进展风险状况,可能用于指导糖尿病肾病的有效防治。

Klotho是与氧化应激密切相关指标,在肾远端肾管上皮细胞中表达,且其在慢性肾脏疾病、急性肾损伤等肾脏疾病中亦发挥着巨大的作用,是肾脏的一个保护因子^[11-12]。在糖尿病肾病中,Klotho亦是一个重要保护因子,如王岚等^[13]的研究发现,糖尿病肾病小鼠中,肾脏病理改变较重小鼠的Klotho mRNA表达呈现显著的减少,肾元颗粒可通过显著增加Klotho mRNA的蛋白表达而改善糖尿病肾病小鼠的肾功能。刘凌云等^[14]的研究亦发现糖尿病肾病患者存在Klotho异常低表达,且其Klotho表达量可客观反映机体的氧化应激程度。而阎红伶^[15]的研究中,早期糖尿病肾脏疾病患者的血浆可溶性 α -Klotho水平明显高于2型糖尿病

患者及健康人群,但其尿液可溶性 α -Klotho水平较之2型糖尿病无明显的升高,提示早期糖尿病肾脏疾病发生时Klotho蛋白可能存在代偿性的升高, α -Klotho可作为早期糖尿病肾脏疾病诊断的生物标志物。本研究中,糖尿病肾病患者均存在不同程度的血清Klotho水平升高,且其升高趋势与抗氧化指标及病情严重程度一致,Spearman相关分析则证实了其在患者病情进展评估中的应用价值,Pearson线性相关分析结果则表明血清Klotho水平与血清BUN、Cys-C、Scr及24hUA等肾功能指标水平关系密切,血清Klotho水平在糖尿病肾病当前肾功能损伤严重程度及其肾脏疾病进展评估中均具有较大价值,而与氧化应激指标结合可能更全面准确评估糖尿病肾病的病情进展及肾功能情况,可能更有效地指导糖尿病肾病防治和改善患者预后,但这需进一步研究进行探讨。

综上,血清Klotho与氧化应激指标均可能参与糖尿病肾病发生发展,可用于其病情进展及患者肾功能情况评估和指导糖尿病肾病的有效防治。

参考文献

- [1] 石杰,高艳均,王倩. 2型糖尿病患者糖尿病肾病患病率及其危险因素分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(2): 228-231.
- [2] 鲁勤波,高艳青. 糖尿病肾病患者血清抗衰老蛋白Klotho表达变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 85-87.
- [3] 毕芳芳,史敏,苏明权,等. Klotho在缺血性脑卒中患者血清中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1796-1798+1803.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 后插2-后插42.
- [5] 郭平凡,王家驹. 基于血清cystatin c、crea的CKD-EPI公式及相关标志物在慢性肾病中的临床应用评价[J]. 中国卫生产业, 2014(24): 131-132.
- [6] Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(11): 743-754.
- [7] Neelofar K, Arif Z, Arafat MY, et al. A study on correlation between oxidative stress parameters and inflammatory markers in type 2 diabetic patients with kidney dysfunction in north Indian population[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 4892-4902.
- [8] 张建平,蒋志远. 羟苯磺酸钙联合沙格列汀治疗早期糖尿病肾病的效果及对氧化应激指标的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(5): 880-884.

OA合并OP患者IL-1、IL-6、IL-1 β 的表达及临床意义

王强 陈俊* 缪逸鸣 蒋晓伟 沈影超 江文涛

【摘要】目的 探讨白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)及白介素-1 β (IL-1 β)在骨性关节炎(OA)合并骨质疏松(OP)患者中的表达及临床意义。**方法** 选取2020年10月至2022年11月常熟市中医院收治的122例OA合并OP患者纳入研究组,另选择同期本院98名健康体检者作为健康组。比较两组IL-1、IL-6、IL-1 β 水平及骨密度, Pearson相关性分析IL-1、IL-6及IL-1 β 与骨密度的关系性,绘制ROC曲线分析IL-1、IL-6、IL-1 β 联合检测对OA合并OP的预测价值。**结果** 研究组IL-1、IL-6及IL-1 β 水平均显著高于健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。研究组腰椎、股骨颈的骨密度均低于健康组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson结果显示,IL-1、IL-6及IL-1 β 与患者骨密度均呈显著负相关关系($P<0.05$)。ROC结果显示,IL-1、IL-6、IL-1 β 单项检测曲线下面积(AUC)分别为0.831、0.879、0.800,低于三者联合预测(IL-1+IL-6+IL-1 β)0.890($P<0.05$)。**结论** IL-1、IL-6、IL-1 β 在OA合并OP患者中呈异常高表达,且与其骨密度具有一定相关性,可作为预测OA合并OP的辅助指标。

【关键词】 骨性关节炎;骨质疏松;白介素-1;白介素-6;白介素-1 β

Expression and clinical significance of IL-1, IL-6 and IL-1 β in patients with osteoarthritis and osteoporosis

WANG Qiang, CHEN Jun*, MIAO Yiming, JIANG Xiaowei, SHEN Yingchao, JIANG Wentao

[Department of Orthopedics, Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine (Changshu New District Hospital), Changshu, Jiangsu, China, 215500]

【ABSTRACT】 Objective To explore the expression of interleukin 1 (IL 1), interleukin 6 (IL 6) and interleukin 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) and clinical significance of osteoarthritis (OA) in patients with osteoporosis (OP). **Methods** From October 2020 to November 2022, 122 patients with OA and OP admitted to Changshu Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected to be included in the study group, and another 98 healthy examinees in the same period were selected as the health group. The levels of IL-1, IL-6, IL-1 β and bone mineral density were compared between the two groups, the relationship between IL-1, IL-6 and IL-1 β and bone mineral density was analyzed by Pearson correlation, and the ROC curve was drawn to analyze the -6. The predictive value of combined detection of IL-1 β on OA combined with OP was evaluated. **Results** The levels of IL-1, IL-6 and IL-1 β in the study group were significantly higher than those in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck in the study group was lower than that in the healthy group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson's results showed that IL-1, IL-6 and IL-1 β were significantly negatively correlated with bone mineral density ($P<0.05$). The ROC results show that the area under the curve (AUC) of IL-1, IL-6, and IL-1 β were 0.831, 0.879, and 0.800, respectively, which were lower than the combined prediction of the three (IL-1+IL-6+IL-1 β) 0.890 ($P<0.05$). **Conclusion** IL-1, IL-6, and IL-1 β are abnormally highly expressed in patients with OA combined with OP, and have a certain correlation with bone mineral density, which can be used as auxiliary indicators for predicting OA combined with OP.

【KEY WORDS】 Osteoarthritis; Osteoporosis; Interleukin-1; Interleukin-6; Interleukin-1 β

基金项目:苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目(LCZX201923)

作者单位:常熟市中医院(常熟市新区医院)骨科,江苏,常熟 215500

*通信作者:陈俊, E-mail:wjunchen@126.com

骨性关节炎 (Osteoarthritis, OA)、骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 均属于退行性疾病, 多好发于中老年人, 且与人体衰老存在密切联系^[1]。其中 OP 是以低骨密度、骨组织微结构破坏为特征的全身性骨骼疾病, 可导致骨脆性、骨折风险增加。OA 则是由遗传、代谢、生化等因素与炎症相互作用诱发的关节软骨损伤^[2]。OA 与 OP 均为主要的公共卫生问题, 对中老年人整体健康、生活质量造成严重影响。细胞因子是参与 OA 合并 OP 的重要因素之一, 它们通过促进分解代谢和参与关节破坏, 最大程度上干扰关节自身及周围组织的代谢^[3-4]。白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 及白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 是较为常见的细胞因子, 已有研究证实, OA 患者软骨与滑膜中 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 水平均会增高, 是导致软骨细胞凋亡的刺激因子^[5]。但目前有关 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 与 OA 合并 OP 关系的报道鲜为少见。鉴于此, 本研究将通过分析 OA 合并 OP 患者资料, 探讨 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 在 OA 合并 OP 患者中的表达及临床意义, 以期对 OA 合并 OP 病情动态监测与防治提供可靠的细胞因子指标。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月至 2022 年 11 月常熟市中医院收治的 122 例 OA 合并 OP 患者的临床资料。纳入标准: ①患者均患有骨质减少或 OP 合并有症状的膝关节 OA, 均符合膝关节 OA、OP 相关诊断标准^[6]; ②年龄 >18 岁, 静息痛病史 1 年以上; ③具备完整临床资料; ④均存在膝关节感觉异常、运动异常, 低骨密度检测结果显示 $T \leq -2.5SD$ 。排除标准: ①近 1 个月内存在激素类药物注射史; ②存在全身或膝关节严重感染疾病史; ③恶性肿瘤、自身免疫学疾病者; ④近 1 周内存在非甾体类药物、局部封闭治疗者。将 122 例 OA 合并 OP 患者纳入研究组, 其中男 69 例, 女 53 例, 年龄平均 (63.69 \pm 9.46) 岁; OA 合并 OP 病程平均 (2.11 \pm 0.12) 年。另选择同期 98 名健康体检者作为健康组, 男 52 例, 女 46 例, 年龄平均 (64.25 \pm 10.97) 岁。两组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 骨密度检测

采用 DXA 骨密度仪在受试者股骨颈与 L1-4 腰椎处测量低骨密度, 受试者取仰卧位。对于左髌和腰椎, 研究中允许的最大百分比变异系数分别为 2.5% 和 1.8%^[7]。在预测试中满足该目标的技术人员可以进行 DXA 扫描。

1.2.2 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 检测

清晨抽取所有受检者空腹静脉血 5 mL, 置于未加抗凝剂的离心管中, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 10 cm, 随后分离上层血清, 采用 EP 管进行分装, 置于 -80 $^{\circ}$ C 低温保存备用。IL-1、IL-6 及 IL-1 β 水平均采用酶联免疫吸附法检测, 检测仪器: 芬兰雷勃公司提供的全自动酶联仪, 试剂盒均购自上海酶联实业有限公司, 具体步骤严格按说明书执行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。相关性使用 Pearson 相关性分析; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 IL-1、IL-6、IL-1 β 联合检测对 OA 合并 OP 的预测价值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 水平变化情况比较

研究组 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 水平均显著高于健康组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of IL-1, IL-6 and IL-1 β levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-1 (μ g/mL)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
研究组	122	23.94 \pm 3.06	34.89 \pm 4.86	21.30 \pm 3.06
健康组	98	8.01 \pm 1.25	4.19 \pm 0.42	7.93 \pm 1.75
<i>t</i> 值		48.378	62.319	38.483
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组骨密度比较

研究组腰椎、股骨颈的骨密度均低于健康组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 IL-1、IL-6 及 IL-1 β 与骨密度的相关性

相关性分析结果显示, IL-1、IL-6 及 IL-1 β 与患者骨密度均呈显著负相关关系 ($P < 0.05$)。见表 3。

表2 两组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of bone mineral density between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨密度(g/cm ²)	
		腰椎	股骨颈
研究组	122	0.65±0.03	0.53±0.02
健康组	98	0.86±0.12	0.79±0.11
t值		2.661	19.692
P值		0.008	<0.001

表3 IL-1、IL-6及IL-1 β 与骨密度的相关性Table 3 Correlation of IL-1, IL-6 and IL-1 β with bone mineral density

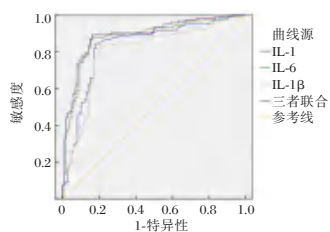
组别	r值	P值
IL-1	-0.607	<0.001
IL-6	-0.663	<0.001
IL-1 β	-0.715	<0.001

2.4 IL-1、IL-6、IL-1 β 联合检测对OA合并OP的预测价值

ROC结果显示, IL-1、IL-6、IL-1 β 单项检测曲线下面积(AUC)分别为0.831、0.879、0.800,均明显低于三者联合预测(IL-1+IL-6+IL-1 β)的0.890 ($P<0.05$)。见表4及图1。

表4 IL-1、IL-6、IL-1 β 联合检测对OA合并OP的预测价值Table 4 The predictive value of IL-1, IL-6 and IL-1 β combined detection in OA with OP

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95% CI	P值
IL-1	0.844	0.816	0.831	0.773~0.888	<0.001
IL-6	0.869	0.847	0.879	0.830~0.927	<0.001
IL-1 β	0.828	0.796	0.800	0.739~0.862	<0.001
三者联合	0.893	0.866	0.890	0.845~0.935	<0.001

图1 IL-1、IL-6、IL-1 β 联合预测OA合并OP ROC曲线图Figure 1 ROC curve of IL-1, IL-6 and IL-1 β combined to predict OA with OP

3 讨论

OA、OP是临床常见病、多发病,发病率会随年龄增加而逐渐上升,OA合并OP会导致患者关节疼痛、关节僵直畸形及关节功能受限,同时还可能

伴腰膝酸软、四肢无力等症状^[8]。OP是OA发生的危险因素,亦可影响OA进展,OA则可加重OP。据相关临床数据调查显示,我国OA合并OP发病率高达30%左右^[9]。OA属于非炎症性关节炎,但是免疫系统多种成分均参与到OA炎症活化的病变过程中。骨代谢异常会导致机体出现低度氧化应激,导致免疫系统低度活化,而免疫系统低度活化应激可使机体处于系统性微炎症状态,从而诱发OP^[10-11]。炎症在OA合并OP病程中的参与作用与调节机制较为复杂,涉及机体免疫机制、炎症细胞因子等,上述因素相互作用、相互影响,各作用平衡可维持正常关节软骨与软骨下骨代谢,若失衡则会诱发关节软骨、软骨下骨代谢异常^[12-13]。

IL-1是免疫系统重要组成部分,可促进软骨与滑膜组织中基质金属蛋白酶的表达,进而刺激滑膜细胞参数中性蛋白酶、胶原酶等,诱发滑膜炎性病变^[14]。同时,IL-1可刺激骨吸收、成骨细胞样细胞增殖,导致关节骨、软骨下骨增生性变化^[15-16]。IL-1 β 是IL-1基因编码的亚型之一,作为IL-1的主要活化形式,IL-1 β 是一种特异性的敏感炎症指标^[17]。IL-1 β 可由纤维母细胞、软骨细胞产生,能促进细胞浸润引起炎症和组织损伤。Candar等^[18]指出,IL-1 β 在介导OA患者骨和软骨破坏以及加重其损害方面具有重要作用,可诱导滑膜细胞增殖,降解软骨,同时又刺激IL-1 β 的合成,引起恶性循环。IL-6是相对分子量为22~27 KD的分泌糖蛋白,其可增加滑膜组织的炎症反应,导致软骨通透性增加,加重局部组织炎性细胞浸润与炎性水肿,促进破骨组织中破骨样细胞的形成,引起软骨的吸收降解破坏,导致成纤维细胞增生^[19]。本研究发现,与健康组相比,OA合并OP患者IL-1、IL-6、IL-1 β 水平更高。究其原因可能是,OA、OP均与免疫有关,上述炎性细胞因子高水平表达,刺激破骨细胞增殖及分化,同时提高成骨细胞活性,增加了破骨作用,进一步加重OA、OP。本研究还发现,IL-1、IL-6、IL-1 β 与腰椎、股骨颈骨密度均呈负相关。说明在发生、发展过程中,在OA合并OP患者中IL-1、IL-6、IL-1 β 水平增高导致成骨细胞、破骨细胞生成减弱。究其原因,可能与OP的低转换性骨代谢有关,是诱发患者骨质密度降低的重要原因^[20]。进一步ROC曲线分析发现,IL-1、IL-6、IL-1 β 检测对OA合并OP具有较高的预测价值,且上述因子联合检测AUC更高,对OA合并OP的高危人

群筛查作用具有重要的临床参考价值。

综上所述,IL-1、IL-6、IL-1 β 在OA合并OP患者中呈异常高表达,且与其骨密度具有一定相关性,可作为预测OA合并OP的辅助指标。

参考文献

- [1] 罗辑,刘爽.热敏灸对膝骨性关节炎患者疼痛及TNF- α 、IL-1表达的影响[J].针灸临床杂志,2020,36(6):55-58.
- [2] Kim H, Lee MK, Kim HR. Difference in megakaryocyte expression of GATA-1, IL-6, and IL-8 associated with maintenance of platelet counts in patients with plasma cell neoplasm with dysmegakaryopoiesis [J]. *Exper Hemat*, 2019, 19(4): 1-10.
- [3] 冯帅华,肖文仲,王国峰,等.健步汤对去势大鼠骨质疏松症模型骨密度及血清TNF- α 、IL-6、IL-1表达的影响[J].中医药导报,2021,27(4):23-2630.
- [4] 赵士好,杨少坤,许效坤.关节镜微创骨折术联合腓骨截骨对内翻性膝关节炎性关节疗效及血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J].中国骨与关节损伤杂志,2019,34(12):1299-1301.
- [5] 刘立华,孙伟,高福强,等.美国风湿病协会/美国髌/膝关节医师协会《风湿免疫性疾病关节置换围手术期抗风湿类药物管理指南》解读[J].中华医学杂志,2018,98(19):1522-1524.
- [6] Montjoye L, Choteau M, Herman A, et al. IL-6 and IL-1 β expression is increased in autologous serum skin test of patients with chronic spontaneous urticaria [J]. *Allergy*, 2019, 50(1):137-148.
- [7] 刘建华,赵海勇,温芳,等.炎性细胞因子在膝骨关节炎中的表达及与高敏C反应蛋白和红细胞沉降率的相关性[J].天津医药,2020,48(1):55-58.
- [8] 毛洪刚,朱艳丽,刘岩,等.膝骨性关节炎者TLR-4、IL-1 β 的表达变化及临床意义[J].中国医药导报,2020,17(3):82-85.
- [9] 赵文江,马臻,娜丽.布鲁菌骨关节病患者外周血TNF- α 、IL-6、IL-17的变化及意义[J].新疆医科大学学报,2021,44(9):1011-1014.
- [10] 尹伟,杨斌辉,张波,等.骨质疏松症合并膝骨性关节炎患者骨密度及血清骨代谢指标、炎症因子水平研究[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(8):1121-1124.
- [11] 高柳冰,杨荣志,高艳华,等.RA患者血清中TNF- α 、IL-6、miR-155、PA及TGF- β 1水平及临床意义[J].热带医学杂志,2020,20(12):1585-1588.
- [12] 李治锋,朱卓然,龚泰芳.加味阳和汤联合塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎临床疗效及对患者血清TNF- α 、IL-1 β 的影响[J].四川中医,2019,37(2):158-161.
- [13] 颜廷鑫,王诗军,姜俊杰,等.IL-1与骨质疏松研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(3):460-464.
- [14] 于杰,左坦坦,张振,等.肿瘤坏死因子- α 刺激基因-6抑制白细胞介素-1 β 诱导的软骨细胞退变及机制研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(2):112-115.
- [15] 姚志城,莫志生,徐培青,等.推拿、中药外敷结合功能锻炼对膝骨性关节炎患者股四头肌表面肌电信号及关节液P物质、IL-1 β 的影响[J].浙江中医药大学学报,2019,43(1):79-82.
- [16] Popova V, Geneva-Popova M, Kraev K, et al. Assessment of TNF- α expression in unstable atherosclerotic plaques, serum IL-6 and TNF- α levels in patients with acute coronary syndrome and rheumatoid arthritis [J]. *Rheumat Internat*, 2022, 71(2): 172-179.
- [17] 栾仲秋,李秋红,王继坤,等.类风湿性关节炎患者IL-1 β 、IL-6、IL-17、IL-23和IL-33炎性相关因子变化的临床意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(3):64-65.
- [18] Candar T, Asena L, Alkayid H, et al. Galectin-3, IL-1A, IL-6, and EGF Levels in Corneal Epithelium of Patients With Recurrent Corneal Erosion Syndrome [J]. *Cornea*, 2020, 34(11):1045-1047.
- [19] Kocyigit I, Taheri S, Eroglu E, et al. Systemic Succinate, Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha, and IL-1 β Gene Expression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with and without Hypertension [J]. *CardioRenal Med*, 2019, 9(6):1-12.
- [20] 王碧薇,孙辉,陈曦,等.IL-6、IL-6R及MCL-1在多发骨髓瘤患者中的表达及临床意义[J].中国实验血液学杂志,2020,28(2):553-557.

(上接第1063页)

- [9] 李西胜,马世兴,王勤超.高通量与低通量血液透析治疗糖尿病肾病的效果及对患者血GSH-Px、MDA、SOD水平的影响[J].海南医学,2022,33(19):2467-2470.
- [10] 徐丽婷.AOPP在糖尿病肾病小管间质纤维化中的作用及其机制研究[D].广东:南方医科大学,2020.
- [11] Batlahally S, Franklin A, Damianos A, et al. Soluble Klotho, a biomarker and therapeutic strategy to reduce bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12368.
- [12] Navarro-González JF, Sánchez-Niño MD, Donate-Correa J, et al. Effects of Pentoxifylline on Soluble Klotho Concentrations and Renal Tubular Cell Expression in Diabetic Kidney Disease[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1817-1820.
- [13] 王岚,朱国双,王小琴.基于Klotho调控的TGF- β 1/Egr1信号通路探讨肾元颗粒对db/db糖尿病肾病小鼠肾脏保护作用[J].中华中医药杂志,2021,36(8):5033-5036.
- [14] 刘凌云,郭进玲,葛渊.糖尿病肾病患者血清SFRP5、Klotho表达量与氧化应激、脂肪细胞因子分泌的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(22):3070-3072+3076.
- [15] 阎红伶.可溶性 α -Klotho在早期糖尿病肾脏疾病中的变化及临床意义[D].石家庄:河北医科大学,2021.

颅脑损伤外泌体 *microRNA* 差异表达分析

张露¹ 尹丽明¹ 付文金¹ 陈甘海^{2*}

[摘要] **目的** 通过高通量测序技术检测颅脑损伤(TBI)患者外泌体 *microRNA* (*miRNA*) 的表达变化及探讨其临床意义。**方法** 收集2020年1月至2022年12月期间东莞市厚街医院急诊科的颅脑损伤患者15例为颅脑损伤组,选择13例同期妇科、五官科和骨科的志愿者为对照组,提取外泌体,用透射电镜鉴定外泌体的形态、纳米流式检测仪分析外泌体粒径及 Western blot 检测标志蛋白鉴定外泌体。每组选择3例进行 *miRNA* 测序,筛选差异表达的基因,对靶基因进行 GO 分析和 KEGG 分析。在脑脊液和血清样本中用实时荧光定量 PCR 方法进行验证。**结果** 成功从脑脊液中提取外泌体,透射电镜下观察到呈椭圆形双层膜结构的小囊泡;对照组和 TBI 组的平均直径分别为 73.12 nm 和 75.38 nm,浓度分别为 4.64×10^9 particles/ml 和 1.49×10^{11} particles/mL; Western blot 检测出脑脊液中外泌体标记蛋白 TGS101 和 CD9。测序结果显示共8个差异表达的 *miRNA*,其中2个表达上调,6个表达下调。验证结果表明颅脑损伤患者脑脊液外泌体 *miR-29a-3P* 表达上调2.33倍,差异有统计学意义($t=3.603, P<0.05$), *miR-31-5P* 表达上调2.05倍,差异有统计学意义($t=2.273, P<0.05$), *miR-199a-5P* 表达下调0.32倍,差异无统计学意义($t=0.09, P>0.05$);血清外泌体中 *miR-29a-3P* 表达上调1.95倍,差异有统计学意义($t=2.11, P<0.05$), *miR-31-5P* 表达上调2.01倍,差异有统计学意义($t=2.309, P<0.05$), *miR-199a-5P* 表达下调0.34倍,差异有统计学意义($t=2.825, P<0.05$)。**结论** 外泌体中 *miR-29a-3P* 和 *miR-31-5P* 有潜力作为辅助诊断 TBI 的生物标志物。

[关键词] 颅脑外伤;外泌体; *microRNA* 测序

Differential expression analysis of *microRNA* in exosomes after traumatic brain injury

ZHANG Lu¹, YIN Liming¹, FU Wenjin¹, CHEN Ganhai^{2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Houjie Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000; 2. Department of Critical Care Medicine, Houjie Hospital, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To detect the expression changes of exosomal *microRNA* (*miRNA*) in patients with traumatic brain injury (TBI) by high-throughput sequencing technology and to explore its clinical significance. **Methods** Fifteen patients with traumatic brain injury in the emergency department of Dongguan Houjie Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the traumatic injury group, and thirteen volunteers from gynecology, ophthalmology and orthopedics were selected as the control group during the same period. Exosomes were extracted to identify the morphology of exosomes by transmission electron microscopy, analyze the particle size of exosomes by nano-flow detector and identify exosomes by Western blot detection of marker proteins. Three patients were selected for *miRNA* sequencing in each group. Further RNA was extracted, *miRNA* sequencing and analysis were performed, differentially expressed genes were screened, and GO analysis and KEGG analysis were performed on their target genes. Validation was performed using real-time PCR methods in cerebrospinal fluid and serum samples. **Results** Exosomes were successfully extracted from the cerebrospinal fluid. Small vesicles with an oval bilayer membrane structure were observed under a transmission electron microscopy. The average diameters of the control group and the TBI group were 73.12 nm and

基因项目:广东省东莞市社会科技发展重点项目(202050715023190)

作者单位:1. 东莞市厚街医院检验科, 广东, 东莞 523000

2. 东莞市厚街医院重症医学科, 广东, 东莞 523000

*通信作者:陈甘海, E-mail: cgh636@163.com

75.38 nm, and the concentrations were 4.64×10^9 particles/mL and 1.49×10^{11} particles/mL, respectively. Western blot detected exosome marker proteins TGS101 and CD9 in cerebrospinal fluid. The sequencing results showed a total of 8 differentially expressed miRNAs, of which 2 were up-regulated and 6 were down-regulated. The verification results showed that the expression of miR-29a-3P in cerebrospinal fluid exosomes was upregulated by 2.33 times, the difference was statistically significant ($t=3.603, P<0.05$), miR-31-5P expression by 2.05 times, the difference was statistically significant ($t=2.273, P<0.05$), and miR-199a-5P expression by 0.32 times, and the difference was not statistically significant ($t=0.099, P>0.05$). The expression of miR-29a-3P in serum was upregulated by 1.95 times, the difference was statistically significant ($t=2.11, P<0.05$), miR-31-5P expression by 2.01 times, the difference was statistically significant ($t=2.309, P<0.05$), and miR-199a-5P expression by 0.34 times, the difference was statistically significant ($t=2.825, P<0.05$). **Conclusion** miR-29a-3P and miR-31-5P in exosomes have potential as biomarkers for auxiliary diagnosis of TBI.

[KEY WORDS] Traumatic brain injury; Exosomes; MicroRNA sequencing

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)不仅引起中枢神经系统的损伤,还可引发多种严重并发症,具有高致死率,高致残率,预后差的特点^[1]。因此,准确判断TBI的严重程度,对于确定其预后和评估治疗中承担的风险至关重要。目前,普遍采用格拉斯昏迷指数(Grass Coma Index, GCS)评估患者严重程度,然而神经症状可能会在整个TBI过程中持续存在,从而降低了GCS的准确性。影像学CT、MR尽管应用广泛,但亦存在明显异质性,即影像学结果相似,但临床预后差异较大。而临床指南中关于TBI诊断可使用的生物标志物有限。外泌体作为新型生物标志物,其内容物丰富、分布广泛,具有灵敏度和特异性高,半衰期长,且易于检测等特点,其为当下研究的热点^[2]。研究表明外泌体miRNA在不同的细胞与组织间传递信号,广泛参与调控多种神经系统疾病^[3-4]。基于此,本研究通过分析TBI患者脑脊液和血清中的外泌体miRNA的表达为TBI的辅助诊断提供可参考的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 TBI患者与对照组的脑脊液样本与血清样本的收集

根据研究对象的病例资料,选择2020年1月至2022年12月于东莞市厚街医院急诊科接收颅脑损伤患者共15例(10例为重型,5例为轻型),为TBI组,其中9例男性,6例女性,所有患者均按照格拉斯哥昏迷指数评分(Galsgow Coma Scale, GCS)量表进行评估。收集TBI患者入院48h内的样本,其中腰椎穿刺获得脑脊液样本,静脉采血获得血液样本。纳入标准:TBI组受试者年龄18~60岁,经头颅CT确诊符合TBI的诊断标准^[5],其

中GCS评分9~15分为轻型,GCS评分 ≤ 8 分为重型。3分及以下多提示脑死亡及预后极差,未收集到这部分病人样本;排除标准:入院后14天内死亡、颅脑CT正常、既往有脑出血脑梗死的病史、出血障碍、妊娠期或哺乳期妇女及临床资料不完整的病人。另选择同期妇科、五官科和骨科的13例志愿者为对照组,其中5例男性,8例女性,年龄18~60岁。所有参与该研究的患者均已告知研究目的,并签署知情同意书。研究已通过院伦理委员会伦理审查(2020厚医伦审第006号)。

1.2 方法

1.2.1 外泌体的提取与纯化

分别收集TBI患者20~25 mL脑脊液样本与4 mL血液样本,对照组收集4~5 mL脑脊液样本和4 mL血液样本,经 $2\ 000\times g$,离心半径为8.6 cm,离心20 min,去除细胞碎片,分装后冻存到 -70°C 冰箱备用。脑脊液与血清标本于 4°C , $3\ 000\times g$,离心半径为8.6 cm离心20 min,取上清,按说明书(上海翌圣生物,41208ES30和41206ES30)提取脑脊液和血清外泌体。将纯化后的外泌体于 -80°C 保存备用。

1.2.2 外泌体的鉴定

1.2.2.1 透射电镜鉴定外泌体的形态 吸取样品滴加于铜网上沉淀1 min,滤纸吸去浮液,在滴加10 μL 磷钨酸于铜网上沉淀1 min,滤纸吸去浮液,室温干燥3 min后置于透射电镜成像。

1.2.2.2 纳米流式检测仪分析外泌体粒径 吸取样品30 μL 于NanoFCM仪器中检测粒径和浓度。

1.2.2.3 Western blot检测外泌体标志蛋白肿瘤易感基因101蛋白(TGS101)、跨膜糖蛋白(CD9、CD81)和非外泌体表达蛋白钙联蛋白(Calnexin)的表达 BCA法测定总蛋白使不同组间蛋白上样

量保持一致,在 SDS-PAGE 凝胶上分离并转移至 PVDF 膜上、孵育特异性一抗(均为 1:1 000)4℃ 过夜和二抗(1:5 000)室温 1 h(抗体均来自 abcam 公司)后于化学发光成像仪(BioRad)显色。

1.2.3 外泌体 miRNA 测序

分别选 3 例 sTBI 和对照组的患者脑脊液外泌体送华大基因公司进行 miRNA 测序。用负二项分布原理 DEseq2 方法分析差异表达基因。

1.2.4 外泌体 RNA 提取

按试剂盒说明书(北京天根生物科技,DP419)提取外泌体总 RNA。

1.2.5 荧光定量 PCR 检测差异表达的 miRNA

用 miRNA 的特异性逆转录引物制备 cDNA 模板,使用 ABI QuantStudio 5 实时荧光定量仪进行 qPCR 扩增,反应条件按说明书推荐的程序进行扩增;引物与扩增试剂盒均购自广州锐博生物科技有限公司。采用 $miRNA2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算差异基因的相对表达量。

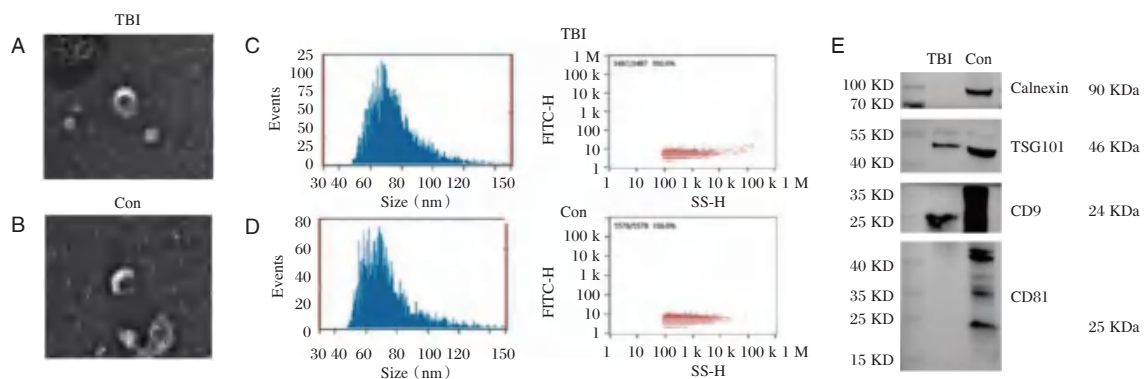
1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理和分析。用 Graph Pad Prism5 作图。符合正态分布的计量资料的组间比较采用 t 检验,呈非正太分布的计量资料采用非参数 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液中外泌体的鉴定

透射电镜下外泌体呈完整闭合性的膜性小囊泡,见图 1A~1B;TBI 组和对照组的平均直径分别为 75.38 nm 和 73.12 nm,浓度分别为 1.49×10^{11} particle/mL 和 4.64×10^9 particle/mL,见图 1C~1D。两组均检测出脑脊液中外泌体标记蛋白 TGS101 和 CD9,未检出 CD81 和 Calnexin(外泌体不表达该蛋白),对照组同时检测出 CD81 和 Calnexin,未检出 TGS101 和 CD9,见图 1E。



注:A和B为TBI组和对照组透射电镜下外泌体的形态;C和D组分别为TBI组和对照组的外泌体粒径体积分布;E为蛋白质印迹法检测外泌体标志蛋白。

图1 TBI组和对照组脑脊液外泌体的鉴定

Figure 1 Identification of cerebrospinal fluid exosomes in TBI and control groups

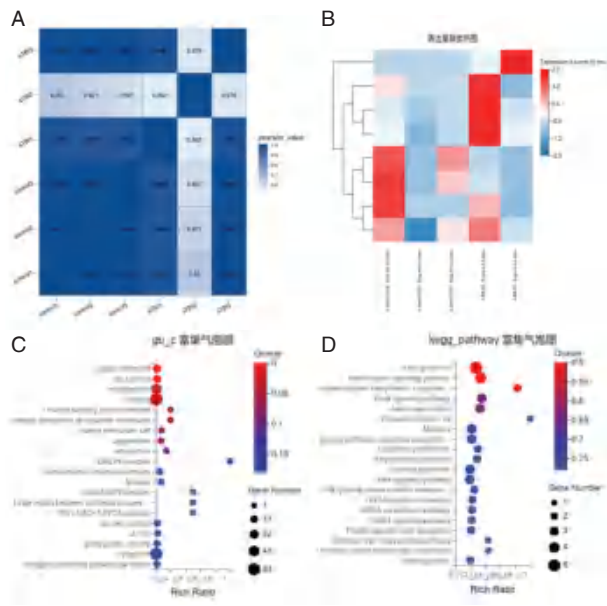
2.2 外泌体 miRNA 差异表达分析

选择 3 例重型颅脑外伤患者(severe traumatic brain injury, sTBI)和 3 例对照组的外泌体进行 miRNA 测序。样本相关性分析结果显示 sTBI2 样本呈现离群状态。见图 2A。排除该样本的聚类分析结果。见图 2B。负二项分布原理 DEseq2 方法分析差异表达结果显示,脑脊液外泌体中共 8 个 miRNA 差异表达,其中 2 个表达上调包括 miR-29a-3P、miR-31-5P,6 个表达下调包括 miR-199a-5P、miR-10a-5P miR-219a-2-3P、novel-hsa-miR181-3p、novel-hsa-miR235-3 p 和 novel-hsa-miR293-5p。见表 1。对 8 个差异表达 miRNA 的

靶基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,GO 结果显示差异 miRNAs 靶向的 mRNAs 主要富集在核染色质,细胞连接、核浆中等相关通路上,而 KEGG 数据库以轴突导向通路、神经营养信号通路、粘多糖生物合成-乙酰肝素通路等为主。见图 2C~2D。

2.3 脑脊液与血清中验证差异表达的 miRNA

TBI 组($n=15$ 例)中脑脊液外泌体中的 miR-29a-3P 为对照组($n=12$ 例)的 2.33 倍,差异有统计学意义($t=3.603, P < 0.05$),与测序结果一致。见图 3A。miR-31-5P 为对照组的 2.05 倍,差异有统计学意义($t=2.273, P < 0.05$),与测序结果一致。见图 3B。



注:A为6个样本的相关性分析(control1-3为对照组,sTBI1-3为重型颅脑损伤组);B为5个样本的聚类分析;C和D为8个靶基因mRNAs进行GO分析和KIGG富集分析,颜色代表P值(Q value)大小,颜色越红P值越小;圆点代表富集基因数目,圆点越大数目越多。

图2 脑脊液外泌体 miRNA 的测序结果

Figure 2 Results of cerebrospinal fluid exosome miRNA sequencing

miR-199a-5P 为对照组的 0.32 倍,差异无统计学意义 ($t=0.099, P>0.05$),与测序结果不一致。见图 3C。

TBI组($n=11$ 例)中血清外泌体中的 *miR-29a-3P* 为对照组($n=13$ 例)的 1.95 倍,差异有统计学意义 ($t=2.110, P<0.05$)。见图 3D。*miR-31-5P* 为对照组的 2.01 倍,差异有统计学意义 ($t=2.309, P<0.05$)。见图 3E。*miR-199a-5P* 为对照组的 0.34 倍,差异有统计学意义 ($t=2.825, P<0.05$)。见图 3F。

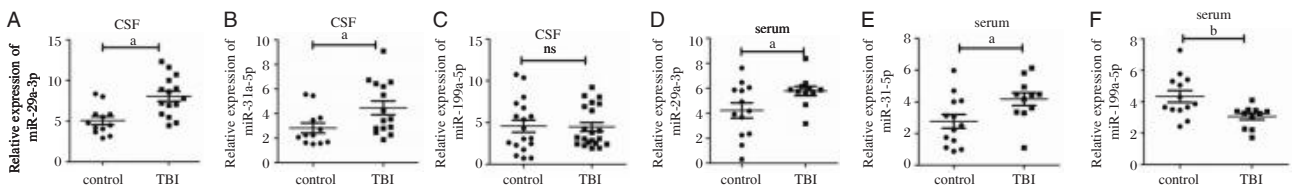
3 讨论

颅脑损伤的严重程度往往取决于继发性损伤,即指初级损伤后伴随各种病理生理反应如脑水肿、颅内压升高、血脑屏障破坏等神经功能紊乱等导致神经元死亡^[1,6]。因此,准确判断颅脑损伤的严重程度,对于确定其预后和评估治疗中承担的风险至关重要。然而,现临床针对 TBI 诊断方法的均存在不足,由于患者入院 24 小时内需给予镇静剂类药物,干扰 GCS 测量,无法对损伤做出准确的反应。CT 扫描存在的灵敏度不够及辐射等不良反应,MRI 不能用于由金属碎片导致患者损伤^[7-9]。外泌体是一种新型生物标志物,在循环液体中有较好的稳定性,其脂质结构使其具有透过生物屏障的能力,例如血脑屏障,这就促使外泌体在神经系统疾病的诊断、治疗^[10-11]即基因和药物输送方面的研究越来越多。因此,本篇通过测序技术筛选可辅助诊断 TBI 生物标志物,用于评估疾

表 1 脑脊液外泌体差异表达的 miRNA

Table 1 Differentially expressed miRNAs in cerebrospinal fluid exosomes

基因 ID	类型	control 组平均读取到基因数量	sTBI 组平均读取到基因数量	sTBI/control 的差异表达倍数	Q 值(sTBI/control)	P 值(sTBI/control)
<i>hsa-miR-31-5p</i>	miRNA	5.90	520.15	6.46	0.02	3.54×10^{-4}
<i>hsa-miR-29a-3p</i>	miRNA	2.27	36.19	3.99	0.03	4.80×10^{-4}
<i>hsa-miR-10a-5p</i>	miRNA	327.66	8.47	-5.27	2.34×10^{-4}	5.00×10^{-7}
<i>hsa-miR-219a-2-3p</i>	miRNA	148.38	3.88	-5.26	9.72×10^{-4}	4.05×10^{-6}
<i>hsa-miR-199a-5p</i>	miRNA	114.81	6.68	-4.1	7.89×10^{-3}	4.93×10^{-5}
<i>novel-hsa-miR181-3p</i>	miRNA	37.63	0.55	-6.1	0.01	1.82×10^{-4}
<i>novel-hsa-miR235-3p</i>	miRNA	208.93	0.28	-9.54	8.21×10^{-3}	6.84×10^{-5}
<i>novel-hsa-miR293-5p</i>	miRNA	91.65	0.25	-8.54	0.01	1.57×10^{-4}



注:A、B和C分别为脑脊液中 *miR-29a-3P*、*miR-31-5p* 和 *miR-199a-5p* 的相对表达水平;D、E和F分别为血清中 *miR-31-5p*、*miR-29a-3P* 和 *miR-199a-5p* 的相对表达水平;^a $P<0.05$;^b $P<0.01$;ns表示差异无统计学意义。

图3 TBI组和对照组脑脊液和血清外泌体差异表达的 miRNA

Figure 3 Differentially expressed miRNAs in cerebrospinal fluid and serum exosomes in the TBI and control groups

病严重程度。由于脑脊液相较于其他体液更准确地反映 TBI 引起的大脑改变^[12-13], 研究报道与血清相比, TBI 后脑脊液中 IL-6 水平等炎症标志物与脑组织损伤的神经生化标志物 S100B 表达更早出现且明显高, 这提示脑脊液样本对于 TBI 的辅助诊断可能有更大的价值, 因此本研究选择收集脑脊液样本, 进行外泌体 *miRNA* 测序。脑脊液样本难以获取, 主要是部分颅脑损伤患者存在脑脊液检验禁忌症、取样操作难度大等原因。因此, 除了脑脊液样本, 同时收集了血清样本进行验证, 通过比较测序结果是否与脑脊液和血清验证结果的一致获得有意义的生物标志物。

对照组脑脊液外泌体浓度低, 故将三个脑脊液标本混匀后按一个样本处理, 针对外泌体的鉴定中出现了非特异性蛋白 Calnexin 的干扰, 而特异性蛋白较少, 未检出 TGS101 和 CD9, 但其电镜分析与粒径分析均实可从脑脊液中提取到外泌体。从粒径分析结果可见, 颅脑损伤后脑脊液中外泌体释放明显增加。根据测序结果及验证结果可见, 脑脊液和血清外泌体的 *miR-29a-3P* 和 *miR-31-5P* 均与测序结果一致, 表达上调约 2 倍, 且差异有统计学意义, 有潜力作为辅助诊断 TBI 的生物标志物。虽脑脊液和血清外泌体中 *miR-199a-5P* 与测序结果变化一致, 表达下调约为 0.3 倍, 但差异无统计学意义。其可能的原因是验证样本中的颅脑损伤患者包括了轻型和重型患者, 且样本量少, 使得结果差异倍数较小, 组内样本变异较大。有研究构建了 TBI 动物模型^[14], 通过注射 *miR-29a-5p* 和 *miR-29a-3p* 模拟物, 发现 *miR-29a-5p* 和 *miR-29a-3p* 通过抑制 NLRP3 表达和激活, 对 TBI 诱导的内皮细胞通透性增加和血脑屏障功能障碍发挥保护作用, 而本篇结果发现 TBI 后的外泌体中 *miR-29a-3p* 上调, 可能原因是 *miR-29a-3p* 存在应激性表达上调。Siqi Wang 等^[15] 构建小鼠创伤性脑损伤后 *lncRNA* 相关竞争性内源性 RNA 调控网络, 发现 TBI 小鼠大脑皮层组织中 *mmu-miR-31-5p* 表达下调, 与本篇结果相反, 推测 *miR-31-5p* 可能存在种属差异。未见文献报道过 *miR-199a-5P* 与 TBI 的相关研究。

综上, 外泌体中 *miR-29a-3P* 和 *miR-31-5P* 有潜力作为辅助诊断 TBI 的生物标志物。但本文尚需扩大样本量, 进一步证实该结果并深入探讨 *miR-29a-3P* 和 *miR-31-5P* 可能作用与下游 *mRNA* 可能发挥作用的机制。

参考文献

- [1] Maria Antonietta Panaro, Tarek Benameur, Chiara Porro. Extracellular Vesicles miRNA Cargo for Microglia Polarization in Traumatic Brain Injury[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6):901.
- [2] Zhang Y, Bi J, Huang J, Tang Y, et al. Exosome: A Review of Its Classification, Isolation Techniques, Storage, Diagnostic and Targeted Therapy Applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 22(15):6917-6934.
- [3] Yin Z, Han Z, Hu T, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83:270-282.
- [4] Wang J, Wang J, Li X, et al. Med. Cell-Derived Exosomes as Therapeutic Strategies and Exosome-Derived microRNAs as Biomarkers for Traumatic Brain Injury [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(11):3223.
- [5] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005:27-32.
- [6] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2):213-238.
- [7] 赵婧, 杨帆. 多层螺旋计算机断层扫描在颅脑损伤患者中的应用价值[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2022, 12:52-55.
- [8] 刘素萍. 增强 CT 扫描中碘对比剂相关不良反应影响因素及护理对策[J]. *黑龙江医学*, 2022, 13:1643-1645.
- [9] Manek R, Moghieb A, Yang Z, et al. Protein Biomarkers and Neuroproteomics Characterization of Microvesicles/Exosomes from Human Cerebrospinal Fluid Following Traumatic Brain Injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(7):6112-6128.
- [10] Guedes VA, Devoto C, Lefte J, et al. Extracellular Vesicle Proteins and MicroRNAs as Biomarkers for Traumatic Brain Injury[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:663.
- [11] Abedi M, Hajinejad M, Atabi F, et al. Exosome Derived from Human Neural Stem Cells Improves Motor Activity and Neurogenesis in a Traumatic Brain Injury Model[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:6409346.
- [12] Kumar RG, Diamond ML, Boles JA, et al. Acute CSF interleukin-6 trajectories after TBI: Associations with neuroinflammation, polytrauma, and outcome[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45:253-262.
- [13] Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al. Early CSF and Serum S100B Concentrations for Outcome Prediction in Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 145:79-83.
- [14] Zhang A, Lu Y, Yuan L, et al. miR-29a-5p Alleviates Traumatic Brain Injury- (TBI-) Induced Permeability Disruption via Regulating NLRP3 Pathway [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021:9556513.
- [15] Wang S, Sun Y, Hu S, et al. Construction of a lncRNA-associated competing endogenous RNA regulatory network after traumatic brain injury in mouse [J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1):1-12.

血清CRP、和肽素、PCT在重症肺炎合并脓毒血症患者的表达及联合检测的临床意义

高冬艳* 荆婵 曲瑞杰 佑航标

[摘要] 目的 分析血清C-反应蛋白(CRP)、和肽素、降钙素原(PCT)在重症肺炎合并脓毒血症患者的表达及联合检测的临床意义。方法 选取2020年7月至2022年5月河南省人民医院重症监护室(ICU)收治的重症肺炎患者163例,根据有无合并脓毒血症分为对照组(未合并脓毒血症, $n=95$)和观察组(合并脓毒血症, $n=68$)。观察组根据脓毒症病情严重程度分为脓毒症组22例,严重脓毒症组26例,脓毒性休克组20例。对比两组、观察组不同病情程度、不同预后情况者血清CRP、和肽素及PCT水平,采用Pearson相关分析血清CRP、和肽素、PCT水平及APACHE-II的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析CRP、和肽素及PCT单一及三者联合检测对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的预测价值。结果 观察组CRP、和肽素及PCT水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CRP、和肽素及PCT水平:脓毒症组<严重脓毒症组<脓毒性休克组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组CRP、和肽素、PCT水平均高于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,血清CRP、和肽素、PCT水平与APACHE-II评分表达呈正相关($r=0.598, 0.522, 0.612, P<0.05$)。依据ROC曲线可知,CRP、和肽素联合PCT检测重症肺炎合并脓毒血症患者预后的敏感度、特异度分别为0.926、0.856, $AUC=0.979$ (95% $CI: 0.869\sim 0.989$),明显高于三指标单独检测($P<0.05$)。结论 CRP、和肽素、PCT水平对于重症肺炎合并脓毒血症患者病情监测、预后评估具有重要指导意义,且三者联合检测更全面、客观反映重症肺炎合并脓毒血症患者预后情况,提高死亡风险预测水平。

[关键词] C-反应蛋白; 和肽素; 降钙素原; 重症肺炎合并脓毒血症

Expression and clinical significance of serum CRP, copeptin and PCT in patients with severe pneumonia complicated with sepsis

GAO Dongyan*, JING Chan, QU Ruijie, YOU Hangbiao

[Department of Infectious Diseases, Henan Provincial Key Medicine Laboratory of Nursing, Henan Provincial People's Hospital (Zhengzhou University People's Hospital), Zhengzhou, Henan, China, 450003]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression of C-reactive protein (CRP), copeptin and Procalcitonin (PCT) in patients with severe pneumonia complicated with sepsis and the clinical significance of combined detection. **Methods** 163 patients with severe pneumonia admitted to the intensive care unit (ICU) in our hospital from July 2020 to May 2022 were selected, and according to whether they had sepsis, the patients were divided into the control group (no sepsis, $n=95$) and the observation group (sepsis, $n=68$). According to the severity of sepsis, the observation group was divided into the sepsis group (22 cases), the severe sepsis group (26 cases) and the septic shock group (20 cases). According to the severity of sepsis (the Respiratory Disease Society of the Chinese Medical Association). The serum levels of CRP, copeptin and PCT were compared between the two groups, different severity of disease and prognosis, and Pearson correlation was used to analyze the correlation of the serum levels of CRP, copeptin and PCT and APACHE-II; Receiver operating characteris-

基金项目:河南省科技攻关项目(20190234102613)

作者单位:河南省人民医院(郑州大学人民医院)感染性疾病科,河南省护理医学重点实验室,河南,郑州 450000

*通信作者:高冬艳, E-mail: 13938483976@163.com

tic curve (ROC) was drawn to analyze the prognostic value of CRP, copeptin and PCT alone or combined in patients with severe pneumonia complicated with sepsis. **Results** The levels of CRP, copeptin and PCT in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CRP, copeptin and PCT: sepsis group <severe sepsis group <septic shock group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of CRP, copeptin and PCT in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CRP, copeptin and PCT levels were positively correlated with APACHE- II score expression ($r=0.598, 0.522, 0.612, P < 0.05$). According to ROC curve, the sensitivity and specificity of CRP, copeptin combined with PCT in detecting the prognosis of patients with severe pneumonia complicated with sepsis were 0.926 and 0.856, respectively; AUC=0.979 (95% CI: 0.869-0.989), which was significantly higher than that of CRP, copeptin and PCT alone detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CRP, copeptin and PCT have important guiding significance for the condition monitoring and prognosis assessment of patients with severe pneumonia complicated with sepsis, and the combined detection of the three indicators can comprehensively and objectively reflect the prognosis of patients with severe pneumonia complicated with sepsis, and improving the level of mortality risk prediction.

[KEY WORDS] C-reactive protein; Copeptin; Procalcitonin; Severe pneumonia combined sepsis

重症肺炎是一种肺组织炎症性疾病,如肺炎患者出现低氧血症或急性呼吸衰竭需要通气支持,或出现低血压、休克等循环衰竭表现和其他器官功能障碍,可认定是重症肺炎。重症肺炎死亡率高达30%~50%,其可出现严重的并发症,加重医疗经济负担^[1]。重症肺炎发病人群主体为老年人,其机体基础差,且免疫能力低下,病情发展更加迅速,易诱发脓毒症、严重脓毒症等并发症,对患者预后造成严重威胁。因此,早期诊断且评估重症肺炎合并脓毒症病情发展、预后情况,对治疗方案格外重要。既往临床往往应用病原微生物、炎症介质对重症肺炎进行诊断、病情评估,但重症肺炎发生时,机体反应差,常规实验室感染诊断指标敏感性、特异性差,难以准确评判病情程度^[2]。降钙素原(Procalcitonin, PCT)被公认是诊断细菌性感染的重要指标^[3]。C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是传统的非特异性炎症标志物,机体受到感染或损伤时,CRP水平出现上升。和肽素(copeptin)是一种新型血清标志物,与多种危重疾病严重程度和预后具有重要关系^[4-5]。本文旨在分析血清CRP、和肽素及PCT联合检测在重症肺炎合并脓毒症患者病情监测、预后评估中的应用价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年5月河南省人民医院重症监护室(Intensive care unit, ICU)收治的重

症肺炎患者163例,根据有无合并脓毒血症分为对照组(未合并脓毒血症, $n=95$)和观察组(合并脓毒血症, $n=68$)。其中对照组男63例,女32例,平均年龄(55.84 ± 6.27)岁,观察组男49例,女19例,平均年龄(56.26 ± 6.36)岁。另观察组根据脓毒症病情严重程度^[6]分为脓毒血症组22例,严重脓毒血症组26例,脓毒性休克组20例,其中脓毒血症组男15例,女7例,平均年龄(55.93 ± 6.33)岁,严重脓毒血症组男19例,女7例,平均年龄(56.12 ± 6.34)岁,脓毒性休克组男15例,女5例,平均年龄(56.24 ± 6.36)岁。各组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

纳入标准:①重症肺炎合并脓毒血症诊断参考三版国际脓毒症诊断标准诊断效能分析^[6]中的诊断标准,即主要标准:需要气管插管行机械通气治疗,脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗,次要标准:吸频率 $\geq 30/\text{min}$,氧合指数 $\leq 250 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$),多肺叶浸润等,符合上述1项主要标准或 ≥ 3 项次要标准者可诊断为重症肺炎;②临床资料齐全。排除标准:①免疫系统功能缺陷;②合并恶性肿瘤者;③有心、肝、肾功能不全者。

1.2 方法

所有患者入院当日抽取外周静脉血3 mL,及时送往实验室,使用离心机进行离心,转速为3 500 r/min,离心时间15 min,离心直径为10 cm,采集上清液,采用电化学发光法检测PCT水平,采

用罗氏全自动化学发光仪 E601 及其配套试剂;采用速率散射比浊法检测 CRP,采用芬兰 Orion Diagnostica 公司的 Quick Read CRP 分析仪及其配套试剂;采用酶联免疫吸附法检测和肽素,试剂盒来自美国 Phoenix 公司。

1.3 观察指标

对比对照组与观察组及脓毒血症不同病情程度的血清 CRP、和肽素及 PCT 水平;通过电话、上门等方式进行 6 个月随访,分析重症肺炎合并脓毒血症患者预后情况,分为预后良好组(病情好转、未再次入院等)、预后不良组(病情恶化、再次入院或死亡),本次研究预后良好组 57 例,预后不良组 11 例;对比不同预后情况的血清 CRP、和肽素、PCT 水平。采用 Pearson 相关分析血清 CRP、和肽素、PCT 水平及急性生理和慢性健康评分(Acute physiological and chronic health scores, APACHE - II)的相关性,APACHE - II 包括急性生理评分、年龄、慢性健康评分,总分 71 分,分值越高代表器官功能障碍越严重^[7]。分析 CRP、和肽素及 PCT 单一及三者联合检测对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的预测价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;多组间采用 F 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 CRP、和肽素、PCT 水平及 APACHE - II 的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 CRP、和肽素及 PCT 单一及三者联合检测对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的预测价值,并计算曲线下面积(AUC),均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组 CRP、和肽素及 PCT 水平比较

观察组 CRP、和肽素及 PCT 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情程度 CRP、和肽素及 PCT 水平比较

CRP、和肽素及 PCT 水平:脓毒血症组 < 严重脓毒血症组 < 脓毒性休克组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后 CRP、和肽素及 PCT 水平比较

经随访发现,预后良好组 57 例,预后不良组 11 例。预后不良组 CRP、和肽素、PCT 水平均高于预后良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组 CRP、和肽素及 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	和肽素 (pmol/mL)	PCT (μ g/L)
对照组	95	53.27 \pm 3.83	10.61 \pm 2.61	0.26 \pm 0.05
观察组	68	99.54 \pm 6.82	23.54 \pm 4.18	3.93 \pm 1.01
<i>t</i> 值		55.126	24.270	35.399
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同病情程度 CRP、和肽素及 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CRP, copeptin and PCT levels in different disease degrees ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	和肽素 (pmol/mL)	PCT (μ g/L)
脓毒血症组	22	91.53 \pm 5.88	20.73 \pm 3.64	3.08 \pm 0.78
严重脓毒血症组	26	100.25 \pm 6.91 ^a	22.92 \pm 4.57 ^a	3.92 \pm 1.12 ^a
脓毒性休克组	20	107.42 \pm 7.63 ^{ab}	27.43 \pm 5.96 ^{ab}	4.87 \pm 1.95 ^{ab}
<i>F</i> 值		28.64	10.71	9.37
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与脓毒血症组比较,^a $P < 0.05$;与严重脓毒血症组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 不同预后 CRP、和肽素及 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CRP, copeptin and PCT levels in different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	和肽素 (pmol/mL)	PCT (μ g/L)
预后良好组	57	86.18 \pm 4.19	20.98 \pm 3.42	3.68 \pm 0.67
预后不良组	11	168.76 \pm 10.83	36.80 \pm 6.96	5.22 \pm 2.68
<i>t</i> 值		43.873	11.561	3.858
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 相关性分析

Pearson 相关分析结果显示:血清 CRP、和肽素、PCT 水平与 APACHE - II 评分表达呈正相关($r_{\text{CRP}}=0.598$ 、 $r_{\text{和肽素}}=0.522$ 、 $r_{\text{PCT}}=0.612$, $P < 0.05$)。

2.5 CRP、和肽素及 PCT 对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的预测价值

依据 ROC 曲线可知,CRP、和肽素联合 PCT 检测重症肺炎合并脓毒血症患者预后的敏感度、特异度分别为 0.926、0.856, AUC=0.979(95% CI: 0.869~0.989),明显高于单独检测($P < 0.05$)。见表 4 及图 1。

3 讨论

近年来,有研究指出 PCT 在全身性炎症反应中诊断价值高,其水平变化与感染程度、病情预后具有密切联系^[8-9]。目前临床认为 PCT 是严重细菌性炎症和真菌感染的特异性指标,被认为是评估细菌感染性疾病严重程度的有效指标^[10]。CRP 是在机体感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的

表4 CRP、和肽素及PCT对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的预测价值

Table 4 The predictive value of CRP, copeptin and PCT on the prognosis of patients with severe pneumonia complicated with sepsis

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CRP	0.786	0.602-0.971	0.636	0.596	0.026
和肽素	0.783	0.595-0.971	0.614	0.572	0.029
PCT	0.848	0.725-0.971	0.725	0.684	0.013
CRP、和肽素联合PCT	0.979	0.869-0.989	0.926	0.856	<0.001

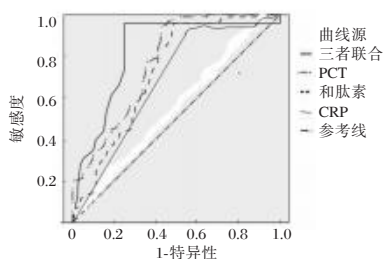


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

蛋白质-急性蛋白,其通过激活补体和加强吞噬细胞的吞噬,而起调理作用,清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞。范爱红等^[11]指出,CRP是白介素-6介导肝脏合成的一种急性时相非特异性蛋白,是急性严重反应的重要标记物,半衰期为1天,在临床中可作为判断严重感染及创伤损害危重程度和预后的评价指标。血清和肽素是一种稳定糖肽,可用于衡量精氨酸加压水平^[12]。国外有研究报道,和肽素在心血管疾病、脓毒血症、肺部感染等疾病诊断、预后中具有积极意义,与抗利尿激素比较,和肽素在体内更稳定,且检测方法更加迅速、简单^[13-14]。近年国内亦有研究表明在诸多感染疾病患者体内,血清和肽素水平随着感染程度的加重而上升,尤其在肺部感染者体内血清和肽素出现显著升高,发病1天升至最高点^[15]。本次研究显示,脓毒血症组CRP、和肽素及PCT水平高于对照组;CRP、和肽素及PCT水平:脓毒血症组<严重脓毒血症组<脓毒性休克组;预后不良组CRP、和肽素、PCT水平均高于预后良好组;说明CRP、和肽素、PCT水平可评估重症肺炎合并脓毒血症患者病情严重程度,均可作为脓毒血症严重程度和评估预后的重要指标。APACHE-II评分是国际公认评估疾病程度的有效工具,其评分高低与病情严重程度呈正比,且对预后评估有一定价值,但该评分操作复杂、涉及方面繁琐,在临床实

施中具有一定局限性。本次研究通过采用Pearson相关分析血清CRP、和肽素、PCT水平及APACHE-II的相关性,发现CRP、和肽素、PCT水平与APACHE-II呈正相关。APACHE-II是评估疾病严重程度、预后的重要指标,而CRP、和肽素、PCT水平与APACHE-II具有相关性,CRP、和肽素、PCT对判断脓毒血症严重程度、预后情况具有重要作用。进一步ROC曲线可知,CRP、和肽素联合PCT检测重症肺炎合并脓毒血症患者预后的敏感度、特异度高于三者单一检测,说明三者联合检测更能全面、准确反应重症肺炎合并脓毒血症患者预后情况。

综上所述,CRP、和肽素、PCT水平对于重症肺炎合并脓毒血症患者病情监测、预后评估具有重要指导意义,且三者联合检测更能全面、客观反映重症肺炎合并脓毒血症患者预后情况,提高预后不良风险预测水平。

参考文献

- [1] 肖庆,喻东,闫登峰,等.降钙素原、D-二聚体和脑钠肽在老年医院获得性肺炎诊断、病情判断及预后评估中的应用分析[J].传染病信息,2021,34(5):459-462,472.
- [2] 刘倩,唐惠星,崔雅璇,等.Cys-c、SAA及CRP水平与慢性心力衰竭并发肺部感染的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1507-1510.
- [3] 符征高,陈钰,梁勇,等.重症肺炎患者血清Fn、Copeptin及sTREM-1水平变化及临床意义[J].现代检验医学杂志,2021,36(4):111-115.
- [4] 鲍利改,董谦.慢性心力衰竭合并肺部感染患者MIP-2、MMP-9、D-D、miR-21表达及与病原菌类型、心肌功能的关联性研究[J].临床误诊误治,2022,35(3):78-83.
- [5] 张欢欢,薛茜,李海燕.血清CRP联合PCT检测在老年肺部感染诊断和治疗预后评估中的应用[J].海南医学,2022,33(8):972-976.
- [6] 唐昊,刘冬,张画羽,等.三版国际脓毒症诊断标准诊断效能分析[J].解放军医学杂志,2016,41(4):295-300.
- [7] 金旭,张立晶,顾权,等.不同评分者急性生理和慢性健康评分的差异及其原因分析[J].现代生物医学进展,2012,12(3):532-536.
- [8] 刘晓晖,高洪亮,白雪.肺部超声检查联合PCT、CRP检测在重症肺炎并发ARDS患者中的应用价值[J].医学临床研究,2022,39(5):701-704.
- [9] 李坚,薛燕,韩卫红,等.重症肺炎患者血清NF-κB和CD64及相关炎症因子表达水平及临床意义[J].热带医学杂志,2022,22(7):948-952.
- [10] 贾明雅,郑喜胜,董照刚,等.TEG结合PCT sTREM-1对重症肺炎合并脓毒血症患者预后的评估价值[J].安徽医学,2021,42(1):54-58.

惠州市大规模育龄人群 α -和 β -地中海贫血分子流行病学调查

贺海林^{1,2} 陈剑虹² 官志扬^{1,2} 钟泽艳² 钟国兴² 陈迪娜² 刘彦慧^{1,3*}

[摘要] **目的** 调查广东省惠州市育龄人群中 α -和 β -地中海贫血的携带率、突变基因构成比,为本地区地贫防控提供决策数据。**方法** 2017年1月至2021年12月,共139 859对育龄夫妇(279 718例)参加了地贫初筛,对其中40 876例可疑地贫样本,经由惠州市第一妇幼保健院医学遗传与产前诊断科采用跨越断裂点的聚合酶链式反应技术(Gap-PCR)和反向点杂交技术(RDB)行 α -和 β -地贫基因检测。所有数据经由开源统计软件Jamovi(v.2.2.5)统计。**结果** 279 718例育龄夫妇初筛阳性40 876例,初筛阳性率14.61%;40 876例初筛阳性受检者中29 209例(10.44%)确诊为地贫,其中 α -地贫19 315例(6.91%)、 β -地贫8 454例(3.02%)、 α + β -复合型地贫1 440例(0.51%);惠州市 α -和 β -地贫常见基因突变谱总体特征为,少数基因占据基因突变类型的绝大部分,即呈严重的偏态分布。惠州市 α -地贫突变谱与本省其他高发地区相似, β -地贫突变谱则呈现本地化特征。**结论** 惠州市为 α -和 β -地贫高发区,本研究为惠州市首次在大规模育龄人群中开展的地贫分子流行病学调查,对强化该地区地贫防控具有重要意义。

[关键词] 地中海贫血;分子基因谱;惠州市;流行病学

Epidemiological Study of α - and β -Thalassemia for Large-Scale Couples of Childbearing Ages in Huizhou City

HE Hailin^{1,2}, CHEN Jianhong², GUAN Zhiyang^{1,2}, ZHONG Zeyan², ZHONG Guoxing², CHEN Dina², LIU Yanhui^{1,3*}

(1. Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China, 523808; 2. Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital, Huizhou, Guangdong, China, 516100; 3. Department of Prenatal Diagnosis Center, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate a α - and β -thalassemia (α - and β -thal) gene frequencies and gene mutation spectrum for couples of child bearing ages in Huizhou Region, Guangdong Province. **Methods** A total of 279,718 cases participated in screening program, and 40,876 suspected cases of thalassemia were analyzed by Gap-PCR, RDB in Department of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis, Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital from January 2017 to December 2021. All data were analyzed with the open-source statistical software Jamovi v.2.2.5. **Results** Among the 22,401 subjects, 40,876 suspected cases of thalassemia and their partners had found, the positive screening rate was 14.61%. Among the 40 876 subjects with suspected thalassemia, 29,209 (10.44%) subjects were diagnosed with thalassemia, including 19,315 (6.91%) subjects with α -thalassemia(α -thal), 8,454 (3.02%) subjects with β -thalassemia(β -thal), and 1,440 (0.51%) subjects co-inheritance of α - and β -thalassemia(α + β -thal). Huizhou City α - and β - The general feature of the common gene mutation spectrum of thalassemia is that a few genes account for

基金项目:惠州市科技计划(医疗卫生)项目(2021WC0106208)

作者单位:1. 广东医科大学,广东,东莞523808

2. 惠州市第一妇幼保健院医学遗传与产前诊断科,广东,惠州516100

3. 东莞市妇幼保健院产前诊断中心,广东,东莞523000

*通信作者:刘彦慧, E-mail:liuliang71215@163.com

the vast majority of gene mutation types, that is, they are seriously skewed. The frequencies of α -thal common mutations in Huizhou could have the same pattern with other regions of Guangdong province, while for β -thal genotypes, different regions had different frequent mutation spectrums. **Conclusions** There was a high prevalence of α - and β -thal in Huizhou City. This study is the first comprehensive molecular epidemiological survey of thalassemia in Huizhou, and will be of great significance to strengthen the prevention and control of thalassemia in this region.

[KEY WORDS] Thalassemia; Molecular Spectrum; Huizhou City; Epidemiology

地中海贫血(以下简称地贫),是一组常染色体隐性遗传病,全球地贫基因携带率约为1%~5%^[1]。广东为地贫高发地区,流行病学调查获得的数据,可用于评估和预测育龄人群中的地贫高风险人数,并为进一步制定地贫防控策略提供依据^[2]。近年来,有不少地市级别的大样本地贫分子流行病学调查的相关报道^[3-8],但鲜见惠州市同等质量的相关研究^[9-13]。本研究拟在大样本育龄人群中对惠州市地中海贫血分子流行病学进行一次全面调查,以获取本地区详实、准确的常见地贫基因突变谱资料,探讨惠州市地贫基因突变谱特征,为该地区地贫防控策略提供可靠数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2017年1月至2021年12月标本,地域涉及惠城区、惠阳区、惠东县、博罗县、龙门县(两区三县)送检地贫基因检测的外周静脉血样本共40 876例进行分析,调查对象年龄分布18~45岁,至少一方为惠州户籍人口。本研究获得惠州市第一妇幼保健院伦理委员会批准,所有受检者均已签署知情同意书。

1.2 标本采集

受检者进行血常规或血红蛋白电泳时抽取静脉血2 mL,枸橼酸钠或EDTA-K₂抗凝,4~8℃冷藏保存、送检。

1.3 调查方法

1.3.1 地中海贫血筛查方法

采用全自动血细胞分析仪检测红细胞参数:红细胞平均体积(Mean Corpuscular Volume, MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH)。初筛血液学阳性标准为:MCV<82.0 fL或(和)MCH<27.0 pg。采用全自动毛细管电泳仪检测血红蛋白A(Hemoglobin A, HbA)、血红蛋白A₂(HbA₂)、血红蛋白F(HbF)及异

常血红蛋白。血红蛋白电泳分别以HbA₂<2.5%或(和)出现异常血红蛋白带(HbH、Hb Bart's)判定为 α 地贫表型阳性,HbA₂>3.5%或(和)出现异常血红蛋白带(HbE、HbF>5%)判定为 β -地贫表型阳性。样本血液学或血红蛋白电泳任一结果为阳性,即判定为地贫初筛阳性。

夫妇双方有任一方被判定为地贫初筛阳性,则该对夫妇两人样本均需进一步行地贫基因检测。

1.3.2 地中海贫血诊断

1.3.2.1 外周血基因提取 外周血样本用Lab-Aid 820全自动核酸提取仪(厦门致善生物科技股份有限公司)提取,提取方法按仪器配套提取试剂盒操作说明书进行。

1.3.2.2 地贫基因检测 采用裂隙聚合酶链反应(gap polymerase chain reaction, Gap-PCR)和反向斑点杂交法(PCR-reverse dot blot, PCR-RDB)方法诊断中国人常见的7种 α -地贫基因,包括—^{SEA}/、--^{THAI}/、- $\alpha^{3.7}$ /、- $\alpha^{4.2}$ /、 $\alpha^{CS}\alpha$ /、 $\alpha^{QS}\alpha$ /和 $\alpha^{WS}\alpha$,以及17种 β -地贫突变基因,检测方法按试剂盒操作说明书进行。

1.3.2.3 检测质量控制 每次检测均同时进行空白对照和阳性对照。

1.4 数据分析

研究数据的统计和图表分析采用开源统计软件Jamovi v.2.2.5 (<https://www.jamovi.org>)和Microsoft Excel 2016软件完成。

2 结果

2.1 地贫检出结果

共计139 859对育龄夫妇(279 718例)参加地贫初筛,经初筛检出地贫可疑阳性40 876例,初筛阳性率14.61%。40 876例初筛阳性受检者中29 209例基因确诊为地贫,地贫基因总体携带率为10.44%。其中 α -地贫19 315例(6.91%),--^{SEA}/ $\alpha\alpha$ 为惠州最常见的 α -地贫基因类型; β -地贫8

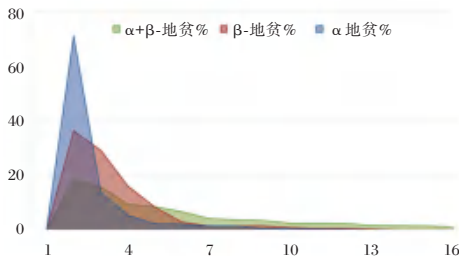
454例(3.02%), $\beta^{CD41-42}/\beta^N$ 为惠州最常见的 β -地贫基因类型; $\alpha+\beta$ -复合型地贫1440例(0.51%), $--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42}/\beta^N$ 为惠州最常见的 $\alpha+\beta$ -复合型地贫基因类型。惠州市 α -和 β -地贫基因谱前15

种地贫基因频率及占比详情见表1。惠州市 α -和 β -地贫常见基因突变谱总体特征为,少数基因占据基因突变类型的绝大部分,即呈严重的偏态分布。见图1。

表1 广东省惠州市 α -地贫、 β -地贫及 $\alpha+\beta$ -复合型常见地贫基因突变谱Top15占比与累积比

Table 1 Separately and Cumulative frequency as a top-Fifteen list of molecular spectrum of persons with α -thal, β -thal and $\alpha+\beta$ -thal in Huizhou City, Guangdong Province

序号	α -地贫	n (%)	累积比 (%)	β -地贫	n (%)	累积比 (%)	$\alpha+\beta$ -地贫	n (%)	累积比 (%)
1	$--^{SEA}/\alpha\alpha$	13 571 (70.26)	70.26	$\beta^{CD41-42}/\beta^N$	3 067 (36.28)	36.28	$--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42}/\beta^N$	266 (18.47)	18.47
2	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	2 781 (14.40)	84.66	$\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	2 424 (28.67)	64.95	$--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	226 (15.69)	34.16
3	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	1 055 (5.46)	90.12	β^{29}/β^N	1 377 (16.29)	81.24	$--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{29}/\beta^N$	131 (9.10)	43.26
4	$\alpha^{CS}/\alpha\alpha$	482 (2.50)	92.62	β^{CD17}/β^N	716 (8.47)	89.71	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42}/\beta^N$	125 (8.68)	51.94
5	$\alpha^{WS}/\alpha\alpha$	434 (2.25)	94.86	β^E/β^N	247 (2.92)	92.63	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	96 (6.67)	58.61
6	$\alpha^{OS}/\alpha\alpha$	291 (1.51)	96.37	$\beta^{CD27-28}/\beta^N$	140 (1.66)	94.29	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha\beta^{29}/\beta^N$	63 (4.38)	62.98
7	$-\alpha^{3.7}/--^{SEA}$	285 (1.48)	97.84	$\beta^{CD71-72}/\beta^N$	135 (1.60)	95.88	$--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^{CD17}/\beta^N$	57 (3.96)	66.94
8	$-\alpha^{4.2}/--^{SEA}$	90 (0.47)	98.31	$\beta^{CD14-15}/\beta^N$	127 (1.50)	97.39	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42}/\beta^N$	54 (3.75)	70.69
9	$\alpha^{WS}/\alpha/--^{SEA}$	64 (0.33)	98.64	β^{29}/β^N	79 (0.93)	98.32	$\alpha^{WS}/\alpha\alpha\beta^{CD41-42}/\beta^N$	42 (2.92)	73.61
10	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$	54 (0.28)	98.92	β^{CD43}/β^N	49 (0.58)	98.90	$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha\beta^{CD17}/\beta^N$	37 (2.57)	76.18
11	$-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}$	37 (0.19)	99.11	$\beta^{IVS-I-1}/\beta^N$	48 (0.57)	99.47	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	32 (2.22)	78.40
12	$\alpha^{CS}/\alpha/-\alpha^{3.7}$	25 (0.13)	99.24	β^{Cap}/β^N	27 (0.32)	99.79	$\alpha^{WS}/\alpha\alpha\beta^{IVS-II-654}/\beta^N$	24 (1.67)	80.07
13	$--^{THAI}/\alpha\alpha$	24 (0.12)	99.37	β^{Im}/β^N	6 (0.07)	99.86	$--^{SEA}/\alpha\alpha\beta^E/\beta^N$	21 (1.46)	81.53
14	$\alpha^{WS}/\alpha/-\alpha^{3.7}$	23 (0.12)	99.49	β^{28}/β^{28}	3 (0.04)	99.89	$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha\beta^{29}/\beta^N$	20 (1.39)	82.91
15	$\alpha^{CS}/\alpha/--^{SEA}$	17 (0.09)	99.57	$\beta^{IVS-I-5}/\beta^N$	3 (0.04)	99.93	$\alpha^{WS}/\alpha\alpha\beta^{29}/\beta^N$	16 (1.11)	84.03



注: x轴为地贫基因类别数, y轴为各类地贫基因占地贫基因总体的百分比,折线下面积为各类地贫基因占地贫基因总体的累积百分比。

图1 广东省惠州市 α -地贫、 β -地贫及 $\alpha+\beta$ -复合型地贫基因突变基因谱Top15占比与累积比

Figure 1 Separately and Cumulative frequency as a top-Fifteen list of molecular spectrum of persons with α -, β - and $\alpha+\beta$ -thal in Huizhou City, Guangdong Province

2.3 惠州市与广东省其他地贫高发地区常见基因突变类型基因谱比较

经对比发现,惠州地区与其他地贫高发地区 α -地贫基因谱数据相似, β -地贫基因谱数据各异。见表2。惠州市 α -地贫常见基因突变构成百分比,从总体构成及各自占比上均呈现出一致性特征。惠州市 β -地贫常见基因突变构成百分比,从总体构成及各自占比上均呈现出各自的区域性特征。见图2~3。

3 讨论

本研究显示,惠州市育龄人群地贫携带率较既往研究的广东省平均水平为高^[1],这或与育龄人群在政策支持下,得以广泛筛查并逐级转诊,基因检测得以有效施行有关。

惠州市 α -和 β -地贫常见基因突变谱特征:少数基因占据基因突变类型的绝大部分,呈严重偏态分布,这与国外已有研究结果相合^[21]。与省内其他八个地贫高发地区数据相似。该特征决定了当前地贫防控工作的主要内容仍以这些少数、但占比高的地贫基因突变类型为主。

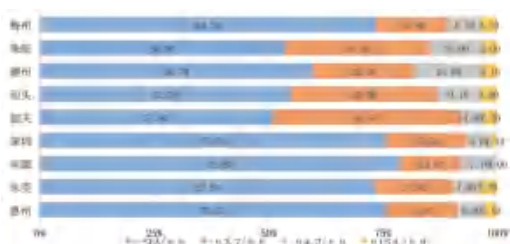
本次研究还发现:在包括惠州在内的省内九个地贫高发地区, α -地贫基因突变谱在构成及占比上呈一致性特征,而 β -地贫基因突变谱则各具特点。这一特点既由 α -和 β -地贫基因突变谱的内生特征决定,也与当下“移民”潮相关。多数 β -地贫基因突变属于点突变^[22],已知 β -地贫基因突变类型逾200余种^[23];广东省为“移民”大省,地贫基因突变谱上述特征的成因可能由于: α -地贫自身常见突变基因数较少,突变谱偏态分布程度更高,外省移民流入带来的稀释及混杂效应不足以改变现有 α -地贫基因突变谱特征;与 α -地贫基因突变

表2 惠州地区与广东省其他地贫高发地区 α-和 β-地贫常见基因突变类型基因谱对比

Table 2 Compare with separately frequency of molecular spectrum of α- and β-thal with Huizhou and eight other regions in Guangdong province

基因型	基因型占比 (%)									
	惠州	东莞 ^[3]	河源 ^[14]	深圳 ^[15]	韶关 ^[16]	汕头 ^[17]	潮州 ^[17]	珠海 ^[18-19]	梅州 ^[20]	
α-地贫	-- ^{SEA} /αα	70.30	65.80	78.80	75.70	51.40	52.70	58.70	50.00	64.30
	-α ³⁷ /αα	14.40	15.40	13.50	17.50	41.90	30.90	22.00	29.70	13.90
	-α ⁴³ /αα	5.50	4.90	7.70	5.60	4.80	9.10	14.80	10.90	6.20
	α ^{CS} /αα	2.50	3.70		1.10	2.90	3.60	3.10	2.90	3.10
	α ^{WS} /αα	2.20	3.40							2.00
	α ^{QS} /αα	1.50	2.20				3.60	1.40	1.40	0.70
β-地贫	β ^{CD41-42} /β ^N	36.30	41.70	47.90	41.30	47.30	20.00	34.20	41.00	32.00
	β ^{IVS-II-654} /β ^N	28.70	27.50	33.90	27.50	16.40	46.70	36.80	17.00	40.20
	β ⁻²⁶ /β ^N	16.30	9.20	5.60	13.80	12.70	13.30	13.20	17.40	10.40
	β ^{CD17} /β ^N	8.50	12.30	2.80	8.80	1.80	13.30	5.30	9.00	8.30
	β ^E /β ^N	2.90	1.20			1.80		7.90		0.50
	β ^{CD27-28} /β ^N	1.70	0.40			3.60				2.30
	β ^{CD71-72} /β ^N	1.60	0.30	7.00						0.40

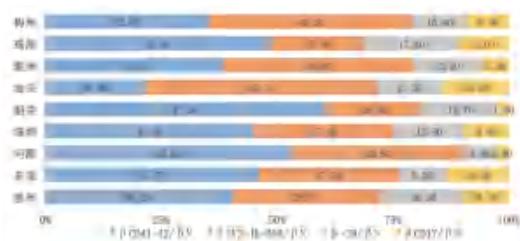
注：“-”限于当时检测范围、数据收集等原因，文献未统计对应数据。



注：x轴为 α-地贫基因占地贫基因总体的累积百分比，y轴为各地贫高发地区，各条带为常见 α-地贫基因占同类地贫基因总体的百分比。

图2 惠州地区与广东省其他八个地贫高发地区 α-地贫常见基因突变构成百分比堆积条形图

Figure 2 100% Stacked Column chart of compare with separately frequency of molecular spectrum of α-thal with Huizhou and other eight regions in Guangdong province



注：x轴为 β-地贫基因占地贫基因总体的累积百分比，y轴为各地贫高发地区，各条带为常见 β-地贫基因占同类地贫基因总体的百分比。

图3 惠州地区与广东省其他八个地贫高发地区 β-地贫常见基因突变构成百分比堆积条形图

Figure 3 100% Stacked Column chart of compare with separately frequency of molecular spectrum of β-thal with Huizhou and other eight regions in Guangdong province

谱不同，β-地贫基因的常见突变基因点较多，叠加外省移民流入省内各地区的人群差异，使外省移民引发对当地 β-地贫基因谱的稀释及混杂效应各异，长期影响下形成了省内各地贫高发地区 β-地贫基因突变谱各自的特征，并可能随移民规模与持续时间的存在而持续存在^[24]。

上述区域 α-地贫基因谱相对“稳定”的特征提示：相当长的时间内，以 α-地贫基因东南亚型(αα/--^{SEA})为病理基础的巴氏(Bart's)水肿胎及中重型血红蛋白 H 病(Hb H 病)胎儿的早期识别与防控仍是广东省 α-地贫同型夫妇遗传咨询和产前诊断工作的主要内容。β-地贫基因分布上的“多样性”特征亦提示：未来 β-地贫同型夫妇的遗传咨询和产前诊断工作将面对更为复杂的 β-地贫基因突变及其组合。

综上所述，惠州市育龄人群中 α-和 β-地贫总体携带率仍较高，α-地贫突变谱与本省其他高发地区相似，β-地贫突变谱则呈现本地化特征，且同时存在一定比例的 α+β-复合型地贫，临床进行遗传咨询和产前诊断时应警惕^[25]。作为首次在惠州市育龄人群中开展的大规模地贫分子流行病学调查研究，对强化该地区地贫防控具有重要意义。

参考文献

[1] Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia [J]. Lancet, 2018, 391(10116):155-167.
 [2] Xu XM. The prevalence and spectrum of α- and β-thalassaemia in Guangdong Province: implications for the future

- health burden and population screening [J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(5):517-522.
- [3] Peng Q, Zhang Z, Li S, et al. Molecular epidemiological and hematological profile of thalassemia in the Dongguan Region of Guangdong Province, Southern China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(2):e23596.
- [4] He S, Qin Q, Yi S, et al. Prevalence and genetic analysis of α - and β -thalassemia in Baise region, a multi-ethnic region in southern China [J]. *Gene*, 2017, 619:71-75.
- [5] Wu H, Huang Q, Yu Z, et al. Molecular analysis of alpha and beta-thalassemia in Meizhou region and comparison of gene mutation spectrum with different regions of southern China [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(12):e24105.
- [6] He S, Li J, Li DM, et al. Molecular characterization of α - and β -Thalassemia in the Yulin region of Southern China [J]. *Gene*, 2018, 655:61-64.
- [7] Zhu Y, Shen N, Wang X, et al. Alpha and beta-Thalassemia mutations in Hubei area of China [J]. *BMC Med Genet*, 2020, 21(1):6.
- [8] Zhuang J, Jiang Y, Wang Y, et al. Molecular analysis of α -thalassemia and β -thalassemia in Quanzhou region Southeast China [J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(5):278-282.
- [9] 余相, 林玉甜, 陈江涛. 广东惠州市城镇人群 α 、 β 地中海贫血流行病学调查及突变类型分析[J]. *当代医学*, 2013, 19(17):160-161.
- [10] 钟泽艳, 陈剑虹, 贺海林, 等. 广东省惠州地区基于医院水平的地中海贫血基因突变谱分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2015, 23(6):371-375.
- [11] 李旭艳, 刘露, 曾宏, 等. 惠州地区地中海贫血基因突变类型分析[J]. *健康必读旬刊*, 2012, 11(5):19-20.
- [12] 余小燕, 朱晓洁, 许芳仪, 等. 广东省惠州地区620例地中海贫血基因检测分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(8):910-911, 920.
- [13] 朱晓洁, 王鑫, 刘丽洁, 等. 惠州地区客家人群罕见地中海贫血基因突变分析及产前诊断[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(21):4987-4990.
- [14] 刘平, 刘天明. 河源地区地中海贫血筛查及基因分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(7):38-40.
- [15] Li Z, Li F, Li M, et al. The prevalence and spectrum of thalassemia in Shenzhen, Guangdong Province, People's Republic of China [J]. *Hemoglobin*, 2006, 30(1):9-14.
- [16] 陈亚军, 贾世奇, 陈培院, 等. 广东韶关市城镇人群 α 和 β 地中海贫血的分子流行病学调查[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2005, 2(1):40-45.
- [17] Zheng X, Lin M, Yang H, et al. Molecular Epidemiological Characterization and Health Burden of Thalassemias in the Chaoshan Region, People's Republic of China [J]. *Hemoglobin*, 2016, 40(2):138-42.
- [18] 周玉球, 李莉艳, 肖鸽飞, 等. 珠海市户籍人群中 α -地中海贫血的分子流行病学调查[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2002, 19(4):358-360.
- [19] 王小金, 肖鸽飞, 郭晓莉, 等. 广东省珠海市户籍人群中 β -地中海贫血的分子流行病学调查[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2003, 11(5):10-11, 38.
- [20] Zhao P, Weng R, Wu H. Molecular Spectrum of α - and β -Thalassemia Mutations in a Large Ethnic Hakka Population in Southern China [J]. *Hemoglobin*, 2018, 42(2):117-121.
- [21] Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem [J]. *Bull World Health Organ*, 2001, 79(8):704-712.
- [22] Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813):373-383.
- [23] Yatim NFM, Rahim MA, Menon K, et al. Molecular characterization of α - and β -thalassaemia among Malay patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5):8835-8845.
- [24] Li B, Zhang X zhuang, Yin A hua, et al. High prevalence of thalassemia in migrant populations in Guangdong Province, China [J]. *BMC Public Health*, 2014, 14:905.
- [25] Huang H, Chen M, Chen L, et al. Prenatal diagnosis of thalassemia in 695 pedigrees from southeastern China: a 10-year follow-up study [J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(10):e23982.

(上接第 1076 页)

- [11] 范爱红, 代育中. 降钙素原及C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6动态监测对小儿重症肺炎病情评估及并发呼吸窘迫综合征的预测价值[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(9):1600-1605.
- [12] 章汀, 缪英英, 赵蓓, 等. 肺炎支原体肺炎急性期感染患儿血清和肽素心肌素的检测水平及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(22):5186-5189.
- [13] Yugeesh R. Lankadeva, Yugeesh R. Lankadeva, Yugeesh R. Lankadeva, et al. Emerging benefits and drawbacks of α 2-adrenoceptor agonists in the management of sepsis and critical illness [J]. *Bri J pharmacol*, 2021, 178(6):1407-1425.
- [14] Ahmed, Nasim Greenberg, Patricia Shin, et al. Pulmonary Complications and Sepsis Following Severe Acute Subdural Hematoma in Patients Who Underwent Craniotomy versus Craniectomy: A Propensity Score Matched Analysis [J]. *J neurol surg, Part A. Centr Eur neurosurg*, 2020, 81(A4):297-301.
- [15] 郝佳佳, 陈汉青, 丘惠嫦. 老年冠心病患者血清Lp-a、Hcy和肽素水平变化及临床意义[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(10):1253-1256.

支气管镜检查及肺泡灌洗液 NGS 对 HIV 阳性肺结核的诊断价值

刘士甫¹ 张鑫¹ 余丽君¹ 戴二黑² 赵磊¹ 王海宾^{1*} 王立静³

[摘要] **目的** 评价支气管镜检查及肺泡灌洗液二代基因测序对 HIV 阳性肺结核的诊断价值。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2022 年 1 月石家庄市第五医院的 30 例 HIV 阳性临床疑似肺结核或具有肺结核相关体征/症状且行支气管镜检查者的病例资料(其中 24 例送检肺泡灌洗液 NGS)。分析其支气管镜下表现;利用 ROC 曲线评价肺泡灌洗液 NGS 及 Xpert 对 HIV 阳性肺结核的诊断价值;利用 ROC 曲线评价痰液、支气管镜及支气管镜联合痰液对 HIV 阳性肺结核的诊断价值。**结果** 支气管镜检查结果:淋巴结瘘 3 例,新生物 10 例,瘢痕、狭窄 3 例,支气管炎症改变 9 例,未见异常 5 例;BALF NGS 和 Xpert 诊断 HIV 阳性肺结核敏感度分别为 71%、47%,特异度均为 100%,ROC 曲线下的面积值为 0.85、0.74;痰液、支气管镜、痰液联合支气管镜诊断 HIV 阳性肺结核的敏感度分别为 41%、68%、86%,特异度分别为 88%、100%、88%,ROC 曲线下的面积值为 0.64、0.84、0.87。**结论** 支气管镜检查及肺泡灌洗液二代基因测序是诊断 HIV 阳性肺结核的重要工具。

[关键词] 支气管镜;肺泡灌洗液;二代基因测序;HIV 阳性肺结核;诊断价值

Diagnostic performance of bronchoscopy and next-generation sequencing of alveolar lavage fluid in patients with HIV positive tuberculosis

LIU Shifu¹, ZHANG Xin¹, SHE Lijun¹, DAI Erhei², ZHAO Lei¹, WANG Haibin^{1*}, WANG Lijing³

(1. Department of Tuberculosis, Shijiazhuang Fifth Hospital; The clinical training base for the prevention and treatment of multidrug-resistant tuberculosis; Shijiazhuang, Hebei, China, 050000; 2. Department of Laboratory Medicine, Shijiazhuang, China, 050000; 3. Department of AIDS, The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

[ABSTRACT] **Objectives** To evaluate the diagnostic performance of bronchoscopy and next-generation gene sequencing of alveolar lavage fluid in patients with HIV positive tuberculosis. **Methods** The case data of 30 HIV-positive patients with suspected pulmonary tuberculosis or those with tuberculosis-related signs/symptoms who underwent bronchoscopy from January 2019 to January 2022 in Shijiazhuang Fifth Hospital were collected (24 of them were sent for bronchoalveolar lavage fluid NGS). Analyzed their bronchoscopic performance; ROC curves were used to evaluate the diagnostic value of alveolar lavage fluid NGS and Xpert for HIV positive tuberculosis; ROC curves were used to evaluate the diagnostic value of sputum, combined bronchoscopy and combined bronchoscopy for HIV positive tuberculosis. **Results** Bronchoscopy results: lymph node fistula 3 cases, new organism 10 cases, scar and stenosis 3 cases, bronchial inflammatory changes 9 cases, no abnormalities 5 cases; The sensitivity of BALF NGS and Xpert in diagnosing HIV positive pulmonary tuberculosis was 71%, 47%, the specificity was both 100%, and the area under the ROC curve values

基金项目:河北省科技成果重点推广计划(20220204)

作者单位:1.石家庄市第五医院结核科,耐药药结核病防治临床培训基地,河北,石家庄 050000

2.石家庄市第五医院检验科,河北,石家庄 050000

3.石家庄市第五医院艾滋病科,河北,石家庄 050000

*通信作者:王海宾, E-mail: whbwt@126.com

were 0.85, 0.74; The pooled sensitivity and specificity of sputum and combined modality bronchoscopy for the diagnosis of HIV positive TB were 41%, 68%, and 86%, respectively, and the values of the area under the ROC curve were 0.64, 0.84, and 0.87, respectively. **Conclusions** Bronchoscopy and Next-generation gene sequencing of alveolar lavage fluid are important tools in the diagnosis of HIV positive tuberculosis.

[**KEY WORDS**] Bronchoscopy; Alveolar lavage fluid; Next generation sequencing; HIV positive tuberculosis; Diagnostic value

2019年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)全球结核报告显示2018年全球艾滋病病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)阳性人群中约有25.1万人死于结核病,中国估计有1.8万例新发HIV相关结核^[1-2]。HIV阳性肺结核病人呈逐年递增,对人类健康造成严重危害^[3]。

HIV破坏人体免疫系统,导致被感染者更易感染结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB),且感染MTB后临床症状不典型,痰菌常为阴性,影像学表现无特异性,从而导致诊断困难,延误病情,甚至危及生命^[4]。支气管镜检查是一种比较安全的操作,针对各种呼吸道疾病可通过镜下观察气管、支气管、粘膜等情况,同时进行肺泡灌洗、粘膜刷检、活检等多种方法进行取材送检,该技术可明显提高肺部感染性疾病诊断率,但目前就支气管镜检查对HIV阳性肺结核患者的诊治情况研究报道较少。

二代基因测序(Next generation sequencing, NGS)技术是利用鸟枪测序原理对标本中已经存在的所有脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)和核糖核酸(Ribonucleic acid, RNA)信息进行收集进而分析整个微生物组及患者标本中的人类基因组和转录组得到致病微生物的信息^[5]。NGS可以作为排除包括结核在内的广泛潜在感染的重要工具。肺泡灌洗液NGS检查在呼吸道疾病诊断中有较高的敏感性和特异性,广泛应用于临床。但在HIV阳性肺结核的诊断检查中尚未见研究报道。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2019年1月至2022年1月本院的30例HIV阳性临床疑似肺结核或具有肺结核相关体征/症状的患者为研究对象,最终确诊肺结核22例,排除肺结核8例(肺部真菌感染、巨细胞病毒感染、肺部肿瘤、肺炎)。所有患者均行支气管镜检查,送检肺泡灌洗液(Bronchoalveolar lavage fluid BALF)

常规检查,其中24例患者送检BALF NGS。其临床表现主要为低热、咳嗽、食欲差、乏力,且肺部检查显示有浸润性或血行播散病灶。其中男性病人29例,女性病人1例,平均年龄(39.1±12.9)岁。纳入标准:研究对象均为HIV确证实验阳性,且入院时临床疑似肺结核或具有肺结核相关体征/症状。肺结核诊断标准参照(WS288-2017)^[6]。排除标准:合并心脏病、脑血管病等不能耐受气管镜检查者;标本送检项目不符合要求者;不能除外非结核杆菌感染者。本研究已获得院伦理委员会审批(编号:2021015),且均经研究对象知情同意。

1.2 方法

1.2.1 实验方法

所有研究对象均使用日本Olympus公司BF-260型电子支气管镜进行检查,检查过程中均针对肺部病变部位进行肺泡灌洗,常规收集BALF30 mL。BALF送检抗酸染色、快速结核菌培养、Xpert,其中24例患者送检NGS(第2管, BALF15mL);均送检痰涂片抗酸染色、痰结核菌培养、痰Xpert以及胸部CT平扫等,诊断不明者行肺穿刺活检、淋巴结穿刺等其他检查。分析其支气管镜下表现;利用ROC曲线评价痰、支气管镜(包括镜下直视、BALF化验、活检病理)、痰联合支气管镜对HIV阳性肺结核的诊断价值;利用ROC曲线评价BALF NGS与Xpert检测HIV阳性肺结核的诊断价值。检验、检查具体操作方法如下:Xpert检测:转移1 mL痰液至试管中,再加2 mL标本处理液,涡旋振荡后室温静置15 min,取处理后液体2 mL加入反应盒,放于检测模块自动检测,进行核酸提取、PCR扩增和结果的检测,2 h后从电脑上读取MTB检测结果;抗酸染色:依据《中国结核病防治规划痰涂片镜检标准化操作及质量保证手册》^[7]的标准程序行油镜镜检;快速结核菌培养:采用比例法,在罗氏固体培养基培养,于4周后查看菌落生长情况;NGS:标本采集到无菌管中,立即于-80℃液氮冻存,然后冷链运输至华大医学检验

有限公司天津实验室进行检测。标本均在 BGISEQ — 500 平台(武汉华大智造科技有限公司)上行二代测序。测序所得病原序列和病原数据库进行比对得到最终结果。以检测到结核分枝杆菌复合群唯一匹配序列为阳性,未检测到唯一匹配序列为阴性。胸部 CT:采用日本飞利浦 64 排 128 层螺旋 CT 进行扫描。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 进行数据处理;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 进行表示;计数资料以 $n(\%)$ 表示;诊断试验的评价采用 ROC 曲线;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 支气管镜检查结果

淋巴结瘰 3 例,新生物 10 例,瘢痕、狭窄 3 例,支气管炎性改变 9 例,未见异常 5 例,见表 1。22 例 HIV 阳性肺结核中发现 5 例支气管结核,占肺结核患者的 22.73%。其中 1 例于 2019 年 8 月 9 日第 1 次行支气管镜下表现支气管淋巴结瘰,2021 年 3 月 22 日第 2 次行气管镜支气管淋巴结瘰加

重,给予镜下注药及冷冻治疗,见图 A、图 B、图 C。其他支气管结核镜下表现可为支气管狭窄伴痰栓、支气管结核瘢痕闭锁、支气管新生物,见图 D、E、F、表 1。

表 1 30 例研究对象支气管镜下表现 $[n(\%)]$

Table 1 Bronchoscopic findings in 30 study subjects

镜下表现	肺结核	其他
淋巴结瘰	3(13.64)	0(0.00)
瘢痕、狭窄	2(9.10)	1(12.50)
支气管炎性改变	5(22.73)	4(50.00)
新生物	7(31.82)	3(37.50)
未见异常	5(22.73)	0(0.00)

注:n 支气管镜下各型表现例数;%是指 n 占该列患者总例数的比率。

2.2 BALF NGS 结果

以临床诊断为金标准,在平行送检 Xpert 与 NGS 的 24 例标本中,17 例诊断为 HIV 阳性活动性肺结核,7 例排除活动性肺结核,见表 2。BALF NGS 和 Xpert 诊断 HIV 阳性肺结核的敏感度分别为 71%、47%,特异度均为 100%,ROC 曲线下的面积值为 0.85、0.74。见图 2、表 2。

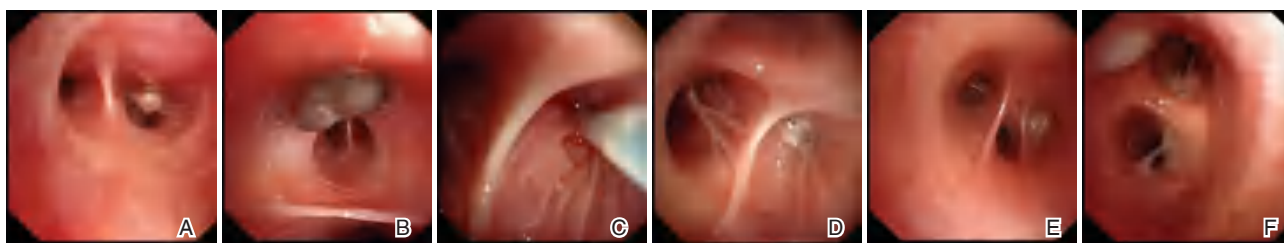


图 1 HIV 阳性肺结核支气管镜下表现
注:A 为初次支气管淋巴结瘰; B 为支气管淋巴结瘰加重; C 为支气管镜下冷冻治疗; D 为支气管狭窄伴痰栓; E 为支气管结核瘢痕闭锁; F 为支气管新生物。

图 1 HIV 阳性肺结核支气管镜下表现

Figure 1 Bronchoscopic findings in HIV positive tuberculosis

表 2 BALF NGS 与 BALF Xpert 检测结果

Table 2 BALF NGS versus BALF Xpert assay results

临床诊断	阳性(例)	阴性(例)	合计	
NGS	阳性(例)	12	0	12
	阴性(例)	5	7	12
Xpert	阳性(例)	8	0	8
	阴性(例)	9	7	16

2.3 支气管镜对 HIV 阳性肺结核诊断结果

临床诊断为金标准,痰液、支气管镜、痰液联合支气管镜对 HIV 阳性肺结核诊断的结果,见表 3。痰液、支气管镜、痰液联合支气管镜对 HIV 阳性肺结核诊断的敏感度分别为 41%、68%、86%,

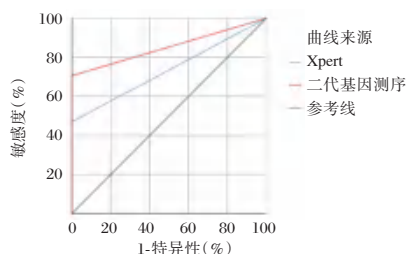


图 2 NGS 与 Xpert 诊断 HIV 阳性肺结核的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of NGS versus xpert for the diagnosis of HIV positive tuberculosis

特异度分别为 88%、100%、88%,ROC 曲线下的面积值为 0.64、0.84、0.87,见图 3、表 3。

表3 三种诊断方法与临床诊断结果比较

Table 3 Comparison of three diagnostic methods and clinical diagnostic results

临床诊断	痰液		支气管镜		痰液联合支气管镜		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	9	13	15	7	19	3	22
阴性	1	7	0	8	1	7	8
合计	10	20	15	15	20	10	30

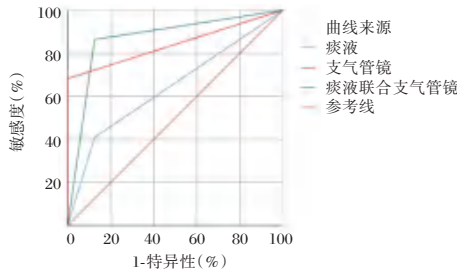


图3 痰液、支气管镜、痰液联合支气管镜诊断 HIV 阳性肺结核的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves for the diagnosis of HIV positive tuberculosis by sputum, bronchoscope, and combined sputum and bronchoscope

3 讨论

HIV 合并 MTB 的双重感染导致患者的临床表现不典型,诊断与治疗难度较大^[8]。对于肺结核的诊断,推荐进行连续 3 次的痰涂片和培养。HIV 感染的晚期或免疫高度抑制以及非空洞性病变时,痰菌阴性肺结核较多见^[9],所以临床仅依靠痰标本确诊 HIV 阳性肺结核非常困难。

本试验中大多数患者支气管镜下异常,淋巴结痂、瘢痕狭窄、肉芽等表现对肺结核的诊断具有重要意义。HIV 阳性肺结核患者中支气管结核占 22.73%(5/22),与文献中单纯肺结核合并支气管结核发生率大致相同^[10]。可见在 HIV 阳性肺结核中支气管结核并不少见,由于支气管结核临床表现无特异性,以及影像学检查的局限性,支气管镜在支气管结核诊治中显得尤为重要,它不仅可以直接观察病灶,而且还能用多种方法对病灶取材,同时可镜下注药及冷冻治疗。

WHO 推荐 Xpert 用作 HIV 感染者结核病分子诊断的主要检测技术^[11]。本研究中 ROC 曲线显示 NGS 的诊断价值优于 Xpert。而周晔的文献提出 NGS 能够较为快速地检测多类标本中的结核菌,且敏感度及特异度与 Xpert 相当,可以作为确诊试验用于活动性结核病的早期辅助诊断^[12]。

NGS 技术是一种不使用任何引物或探针进行特异扩增,对 BALF 中的核酸直接进行高通量测序,它将 MTB 检测周期缩短至 32~36 小时^[13]。可检测 10 000~20 000 种病原微生物,故 NGS 可以检测新病原体。当临床表现不典型时会遗漏一些未考虑到的病原体,此时 NGS 可以做出有力补充,降低漏诊率^[14-15]。还可通过 NGS 技术早期诊断非结核分枝杆菌感染,从而对非结核分枝杆菌肺炎进行有效的诊断和鉴别诊断^[16]。有文献表明 NGS 检测对肺组织标本敏感度最高,其次为 BALF,但在痰标本中与传统培养相比差异没有统计学意义^[14]。综上所述,BALF NGS 技术具有检测效能高,检测时间短,同时覆盖结核分枝杆菌及其他多种病原微生物的特点,对于 HIV 阳性肺结核的诊断较其它诊断方法更有前景。

本研究显示支气管镜检查(包括 BALF 送检细菌学、分子生物学及活检病理)诊断 HIV 阳性肺结核的敏感度、特异度明显高于痰标本方法,诊断效能显著提高。文献报道对临床表现和影像学怀疑肺结核而痰菌阴性的患者支气管镜综合技术诊断肺结核的灵敏度、特异度分别为 91.01%、97.46%,具有良好的临床价值,可作为常规检查加以推广^[17]。而本研究显示支气管镜检查是明确诊断 HIV 阳性肺结核的有力工具,与痰标本联合送检可显著提升 HIV 感染者肺结核的诊断率。因此对于诊断不明确、进展较快、抗普通菌治疗效果差、病变吸收欠佳但不能除外肺结核的 HIV 阳性患者,在送检痰标本的同时应尽早行支气管镜检查,并采样送检相关病原学及病理,有助于临床的准确诊断或病原学诊断。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [2] 罗一婷,翁榕星,周芳,等. 2019WHO 全球结核报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子志, 2020, 5(1): 47-50.
- [3] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [M]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [4] 邓国防,周泐. 浅谈 HIV 感染并发结核患者的诊治问题[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2017, 6(1): 16-20.
- [5] 劳晓洁,胡蝶飞,徐贤丽,等. 基因测序技术在感染性疾病诊断中的应用[J]. 中华传染病杂志, 2019, 37(11): 700-704.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 WS288-2017[S]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 642-652.

(下转第 1090 页)

绝经后女性脑梗死后疲劳与性激素、Cys-C、CRP水平的相关性

杨朝霞^{1*} 汤晶晶¹ 姜文菊²

[摘要] **目的** 分析绝经后女性脑梗死后疲劳(PSF)与性激素、Cys-C、CRP水平的相关性。**方法** 选取2020年5月至2022年9月期间北京世纪坛医院神经科收治的134例绝经后女性脑梗死患者的临床资料,将其中56例PSF患者作为PSF组,78例非PSF患者作为非PSF组,并同期选取134名行体检的健康绝经后女性为对照组,比较三组女性的血清性激素[E₂、FSH、LH、PRL、P、T]、Cys-C、CRP水平,并分析性激素、Cys-C、CRP水平与PSF严重程度[FSS评分]的相关性、对绝经后女性PSF的预测价值以及绝经后女性PSF发生的独立危险因素。**结果** PSF组、非PSF组女性的血清E₂、FSH、LH、PRL、P、T水平均低于对照组,而Cys-C、CRP水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);PSF组血清E₂、T水平低于非PSF组,Cys-C、CRP水平高于非PSF组,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman相关分析显示,血清E₂、T水平与FSS评分呈负相关,血清Cys-C、CRP水平与FSS评分呈正相关($P<0.05$);ROC曲线结果显示,血清E₂、T、Cys-C、CRP水平预测绝经后女性PSF发生的AUC分别为0.829、0.795、0.788、0.852;Logistic回归分析显示,血清E₂≤74.52 pmol/L、T≤0.815 nmol/L、Cys-C≥1.715 mg/L、CRP≥10.74 mg/L是绝经后女性PSF发生的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 绝经后女性PSF与血清性激素E₂、T、Cys-C、CRP水平有密切的相关性,血清E₂、T、Cys-C、CRP水平变化是PSF发生的独立危险因素,对PSF临床预测有一定的价值。

[关键词] 脑梗死后疲劳;绝经后女性;性激素;Cys-C;CRP

Correlation between post-stroke fatigue and sex hormones, Cys-C, CRP in postmenopausal women

YANG Chaoxia^{1*}, TANG Jingjing¹, JIANG Wenju²

[1. Department of Neurology Division 1 (Stroke Center), Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038; 2. Department of Neurocritical Care Unit (Stroke Center), Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038]

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between post-stroke fatigue (PSF) and sex hormones, Cys-C, CRP in postmenopausal women. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 134 postmenopausal women with cerebral infarction admitted to the Neurology Department of Beijing Shijitan Hospital between May 2020 and September 2022, including 56 cases with PSF in the PSF group and 78 cases without PSF in the non-PSF group. A total of 134 healthy postmenopausal women undergoing physical examination during the same period were enrolled as the control group. The levels of serum sex hormones [E₂, FSH, LH, PRL, P, T], Cys-C and CRP in the three groups were compared. The correlation between sex hormones, Cys-C, CRP levels and the severity of PSF [Fatigue Severity Scale (FSS)] was analyzed by Spearman correlation coefficient. The predictive value of sex hormones, Cys-C and CRP for PSF

基金项目:北京市自然科学基金(2020-C13)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院神经内科一病区(卒中中心),北京100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院神经重症监护病房(卒中中心),北京100038

*通信作者:杨朝霞, E-mail: yangzhaoxia2765@bjsjth.cn

was analyzed by the ROC curves. The independent risk factors of PSF were analyzed by Logistic multivariate regression analysis. **Results** The levels of serum E_2 , FSH, LH, PRL, P and T in the PSF group and the non-PSF group were lower than those in the control group, while levels of Cys-C and CRP were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum E_2 and T in the PSF group were lower than those in the non-PSF group, while levels of Cys-C and CRP were higher than those in the non-PSF group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that levels of serum E_2 and T were negatively correlated with FSS score, while levels of serum Cys-C and CRP were positively correlated with it ($P<0.05$). The results of ROC curves analysis showed that the AUC of serum E_2 , T, Cys-C and CRP for predicting PSF were 0.829, 0.795, 0.788, 0.852 respectively. Logistic regression analysis showed that serum $E_2 \leq 74.52$ pmol/L, T ≤ 0.815 nmol/L, Cys-C ≥ 1.715 mg/L and CRP ≥ 10.74 mg/L were independent risk factors of PSF in postmenopausal women ($P<0.05$). **Conclusion** There is a close correlation between PSF and serum sex hormones E_2 , T, Cys-C, and CRP levels in postmenopausal women. Changes in serum E_2 , T, Cys-C, and CRP levels are independent risk factors for the occurrence of PSF, and have certain implications for the clinical prediction of PSF.

[KEY WORDS] Post-stroke fatigue; Postmenopausal woman; Sex hormone; Cys-C; CRP

脑梗死(Cerebral infarction, CI)是临床上常见的一类脑损伤疾病,包括脑血栓、腔隙性梗死和脑栓塞,约占脑血管疾病的60%~80%。CI不仅是成人获得性残疾的主要原因,也是痴呆的第二大原因,还是第三大最常见的死亡原因,每年发病率为0.2%~0.6%且其中20%死亡发生在首次发病后1个月^[1]。CI不仅具有急性进展、快速恶化和突然发病的特点,还常引起多种并发症,其中CI后患者出现的系列体感衰弱乏力、精神萎靡、睡眠作息差等持续性疲劳病症称为脑梗死后疲劳(Post-stroke fatigue, PSF)^[1-2]。约45%的CI后患者存在PSF, PSF发病后不仅对患者自身精气活力、注意力、主观积极性等有明显影响,还对患者自身的病情恢复、认知能力及身体活动等严重影响^[2-3]。目前,有关PSF的发病机制尚不明确,临床医学多通过溶栓循证进行治疗。随着血清生物标志物在临床疾病诊断及预测中被逐渐应用,探索与PSF相关的血清物质及水平或可为PSF的预防及诊治提供一定基础^[1]。研究发现,PSF在高龄、女性或绝经后女性群体中更为常见^[4],且CI与血清性激素、胱抑素C(Cystatin C, Cys-C)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等物质水平有明显相关性^[5]。因此,本研究对绝经后女性PSF与血清性激素、Cys-C、CRP水平的相关性进行了分析,以期为临床绝经后女性PSF的预防与诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取北京世纪坛医院神经科2020年5月至

2022年9月收治的134例绝经后女性CI患者为研究对象。纳入标准:①符合绝经后女性CI最新诊治标准^[6];②绝经时间1年以上;③年龄46~77岁;④首次发病且病程不超过3d;⑤临床资料完整。排除标准:①合并心、肺、肾等重要脏器相关疾病;②合并其他类型脑类相关疾病;③合并自身免疫缺陷病、急性或慢性感染病、肿瘤、精神系统疾病等;④合并内分泌或其他妇科类疾病;⑤非CI导致的疲劳类疾病;⑥既往存在CI类相关病史;⑦近1个月内服用过降脂类、激素类或抗凝类药物。将绝经后女性CI患者中的78例非PSF患者作为非PSF组,56例PSF患者作为PSF组,其中非PSF组患者年龄平均(66.74±2.48)岁,体质指数(Body mass index, BMI)为(24.85±1.06)kg/m²;PSF组患者年龄、平均(67.03±2.61)岁, BMI为(24.91±1.04)kg/m²;选取同期134名行体检的健康绝经后女性为对照组,年龄平均(66.18±3.17)岁, BMI为(25.09±1.11)kg/m²。三组女性间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,所有受试者或家属签署了知情同意书。

1.2 方法

采集所有受试者清晨空腹静脉血4.5 mL,离心分离后取血清样本,采用化学发光免疫分析法LKB-1250 lumimeter仪,雌二醇检测试剂盒(国食药监械2012第2401663号),促卵泡生成素检测试剂盒(国食药监械2012第2401668号),促黄体生成素测定试剂盒(国食药监械2010第2401653号),催乳素检测试剂盒(津食药监械2011第2400013号),孕酮检测试剂盒(国食药监械2012

第2401661号), 睾酮检测试剂盒(国食药监械2012第2401666号)对血清性激素[雌二醇(Estradiol, E₂)、促卵泡生成素(Follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、催乳素(Prolactin, PRL)、孕酮(Progesterone, P)、睾酮(Testosterone, T)]水平进行检测, 采用酶联免疫吸附法(胱抑素C测定试剂盒:浙食药监械2012第2400076号, C反应蛋白测定试剂盒:京械注准20152400214)对血清Cys-C、CRP水平进行检测, 之后对PSF组、非PSF组及对照组等三组女性之间的血清性激素、Cys-C、CRP水平进行统计分析。其中绝经后女性CI患者的疲劳程度参考疲劳严重程度量表评分(Fatigue severity scale, FSS)^[7]进行评估, 评分越高提示疲劳程度越严重。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较行*t*检验, 多组间比较行*F*检验。通过Spearman相关系数分析血清性激素、Cys-C、CRP水平与绝经后女性PSF的相关性, 通过受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析血清性激素、Cys-C、CRP水平对绝经后女性PSF的预测价值, 通过Logistic回归分析影响绝经后女性PSF发生的危险因素。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组女性血清性激素、Cys-C、CRP水平比较

PSF组与非PSF组女性的血清性激素E₂、

FSH、LH、PRL、P、T水平均明显低于对照组, 而Cys-C、CRP水平均高于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05), 且PSF组血清E₂、T水平明显低于非PSF组, Cys-C、CRP水平明显高于非PSF组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 血清性激素、Cys-C、CRP水平与绝经后女性PSF的相关性分析

Spearman相关分析显示, 绝经后女性PSF患者血清性激素E₂(*r*=-0.667)、T(*r*=-0.585)水平与疲劳程度FSS评分呈负相关性(*P*<0.05), 血清Cys-C(*r*=0.602)、CRP(*r*=0.644)水平与疲劳程度FSS评分呈正相关性(*P*<0.05)。

2.3 血清性激素、Cys-C、CRP水平对绝经后女性PSF的预测价值

ROC曲线分析结果显示, 血清性激素E₂、T水平预测绝经后女性PSF发生的曲线下面积(Area under curve, AUC)分别为0.829、0.795, 截断值为74.52 pmol/L、0.815 nmol/L; 血清Cys-C、CRP水平预测绝经后女性PSF发生的AUC分别为0.788、0.852, 截断值为1.715 mg/L、10.74 mg/L。见表2、图1。

2.4 血清性激素、Cys-C、CRP水平与绝经后女性PSF发生的多因素分析

以绝经后女性是否发生PSF为因变量, 血清性激素E₂、T、Cys-C、CRP水平等因素为自变量, 进行Logistic多因素回归分析, 结果显示, 血清E₂≤74.52 pmol/L、T≤0.815 nmol/L、Cys-C≥1.715 mg/L、CRP≥10.74 mg/L是绝经后女性PSF发生的独立危险因素(*P*<0.05)。见表3。

表1 三组女性血清性激素、Cys-C、CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum sex hormone, Cys-C and CRP levels among three groups of women ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E ₂ (pmol/L)	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	PRL(μg/L)	P(nmol/L)	T(nmol/L)	Cys-C(mg/L)	CRP(mg/L)
PSF组	56	61.24±9.17 ^{ab}	48.67±6.22 ^{ab}	40.83±5.21 ^{ab}	10.04±3.21 ^{ab}	1.74±0.15 ^{ab}	0.72±0.08 ^{ab}	2.34±0.97 ^{ab}	13.06±3.07 ^{ab}
非PSF组	78	75.43±10.08 ^a	48.92±6.14 ^a	41.91±5.84 ^a	9.39±3.15 ^a	1.76±0.13 ^a	0.87±0.14 ^a	1.37±0.42 ^a	9.67±2.45 ^a
对照组	134	98.75±9.16	62.13±8.75	50.67±4.23	11.14±2.08	1.95±0.10	1.17±0.24	0.71±0.15	3.56±1.31
<i>F</i> 值		358.565	103.463	117.165	11.136	90.731	132.844	206.952	457.112
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 同对照组比较, ^a*P*<0.05; 同非PSF组比较, ^b*P*<0.05。

表2 血清性激素、Cys-C、CRP水平对绝经后女性PSF的预测价值

Table 2 Predictive value of serum sex hormone, Cys-C and CRP levels on PSF in postmenopausal women

指标	AUC	截断值	SE值	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
E ₂	0.829	74.52 pmol/L	0.034	0.762-0.895	0.612	0.912	<0.001
T	0.795	0.815 nmol/L	0.039	0.719-0.872	0.662	0.883	<0.001
Cys-C	0.788	1.715 mg/L	0.045	0.700-0.877	0.741	0.800	<0.001
CRP	0.852	10.74 mg/L	0.034	0.786-0.919	0.730	0.859	<0.001

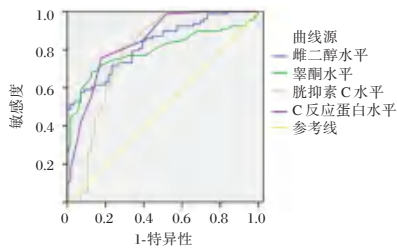


图1 血清性激素水平与Cys-C、CRP水平预测绝经后女性PSF发生的ROC曲线

Figure 1 ROC Curve of Serum Sex Hormone Level, Cys-C, CRP Level to Predict the Occurrence of PSF in Postmenopausal Women

表3 血清性激素、Cys-C、CRP水平与绝经后女性PSF发生的多因素分析

Table 3 Multifactor analysis of serum sex hormones, Cys-C, CRP levels and the occurrence of PSF in postmenopausal women

危险因素	β 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
E ₂	-1.279	0.427	8.972	0.278	0.121~0.643	0.003
T	-0.756	0.320	5.581	0.470	0.251~0.879	0.019
Cys-C	0.981	0.395	6.168	2.667	1.230~5.785	0.013
CRP	1.314	0.536	6.010	3.721	1.301~10.639	0.015

3 讨论

PSF是CI患者最常见的症状之一,PSF病因复杂且潜在机制尚未阐明。研究发现,PSF不仅与焦虑、抑郁症状、睡眠质量差和活动受限等潜在可变因素有关,还与不良神经预后、低生活质量、不良康复计划和死亡率增加等相关^[8]。目前在PSF研究中,大部分工作都依赖于血清生物标志物,本研究也同样通过血清性激素、Cys-C、CRP水平检测对绝经后女性PSF进行了相关研究。

本文研究结果发现,PSF患者的血清性激素E₂、T水平明显降低,而Cys-C、CRP水平明显升高,且FSH、LH及其他性激素水平相比健康女性也有所降低,说明绝经后女性CI后疲劳与非疲劳患者间的血清E₂、T、Cys-C、CRP水平有很大不同。分析原因,可能是内分泌性激素通过HPA和神经递质系统对PSF产生影响,下丘脑分泌垂体促性腺激素FSH、LH等可促进性激素的分泌,性激素同时又对下丘脑有调节作用,女性绝经后FSH、LH等水平下降可对E₂和E₂的前体物质T产生影响,此外还与性激素分泌有关的神经信号传导通路及神经递质调节障碍相关,PSF干扰神经信号通路及神经递质,致使性激素水平如E₂与T等出现较大变化^[9-11]。FSS评分

在衡量PSF严重程度应用广泛^[12]。本文研究也发现,PSF患者FSS评分与E₂、T呈负相关,而与Cys-C、CRP呈正相关,其相关系数分别为-0.667、-0.585、0.602、0.644,E₂和CRP与PSF的相关程度比Cys-C和T高,E₂和CRP水平或可更好用于PSF相关预测。宋征宇等^[13]在PSF相关研究中也发现,CRP水平与病情程度或恢复相关评分呈正相关性,其系数为0.664或0.610,这与本结果基本一致。进一步ROC曲线分析及Logistic回归分析也表明,血清E₂、T、Cys-C及CRP是绝经后女性PSF发生的独立危险性因素,且对PSF发生预测有一定价值,这些表明血清性激素E₂、T、Cys-C及CRP很可能与PSF相关。Sohrabji等^[14]研究也表明,E₂与T水平变化可能导致绝经后女性CI发生且女性绝经后的CI风险及预后不良通常归因于E₂水平降低。但Hu等^[15]研究结果却并不支持血清性激素E₂与T水平在绝经后女性CI风险中的作用,其原因有待进一步探究。进一步分析还发现,反映肾损伤或功能异常的Cys-C和反映组织损伤的CRP因子很可能通过组织损伤促炎性反应及其介导的多巴胺能系统或KYN途径等对PSF产生影响,炎性因子Cys-C、CRP等引起低多巴胺能活性或KYN途径激活进而致使PSF发生,此外Cys-C、CRP还可能与HPA和神经递质系统等相关对PSF产生影响^[9,10]。有研究也发现性激素可降低血清Cys-C、CRP水平,以减轻炎症反应进而影响CI状况^[16],Liu等^[17]研究也表明PSF与炎症及CRP因子明显相关。

综上所述,绝经后女性PSF与血清性激素、Cys-C、CRP水平有明显的相关性,且血清E₂、T、Cys-C、CRP水平是PSF发生的独立危险性因素,对PSF临床预测有一定的价值。

参考文献

- [1] Li MT, Luo CH, Xu PJ, et al. Study on circulating lncRNA expression profile in patients with cerebral infarction [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 3042105.
- [2] Goh HT, Stewart JC. Poststroke fatigue is related to motor and cognitive performance: a secondary analysis [J]. J Neurol Phys Ther, 2019, 43(4):233-239.
- [3] 刘玲玲,秦莉花,李子滢,等.绝经后脑梗死患者临床特征、危险因素与治疗的回顾性研究[J].辽宁中医杂志,2022,49(6):99-102.
- [4] Zhang S, Cheng S, Zhang Z, et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-

- analysis[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(4):1463-1471.
- [5] 王丽丽,周克贵,赵迎春,等.血清尿酸和C反应蛋白与老年女性脑梗死后疲劳发生的相关性分析[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4):553-556.
- [6] 中华中医药学会脑病分会,广东省中医药学会脑病专业委员会,广东省中西医结合学会卒中专业委员会. *中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)*[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8):901-912.
- [7] Taskiran OO, Batur EB, Yuksel S, et al. Validity and reliability of fatigue severity scale in stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26(2):122-127.
- [8] Rahamatali M, Bont ND, Valet M, et al. Post-stroke fatigue: how it relates to motor fatigability and other modifiable factors in people with chronic stroke [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(1):181-189.
- [9] Doncker WD, Dantzer R, Ormstad H, et al. Mechanisms of poststroke fatigue[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(3):287-293.
- [10] Becker K, Kohlen R, Lee R, et al. Poststroke fatigue: hints to a biological mechanism [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(3):618-621.
- [11] Fuss J, Claro L, Ising M, et al. Does sex hormone treatment reverse the sex-dependent stress regulation? A longitudinal study on hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in transgender individuals [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 104:228-237.
- [12] Lenaert B, van Kampen N, van Heugten C, et al. Real-time measurement of post-stroke fatigue in daily life and its relationship with the retrospective fatigue severity scale [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2022, 32(6):992-1006.
- [13] 宋征宇,刘星亮,高琳,等.缺血性脑卒中后疲劳患者血清白介素-1 β 、C反应蛋白水平变化及与预后的相关性分析[J]. *中国医刊*, 2020, 55(7):737-740.
- [14] Sohrabji F, Okoreeh A, Panta A. Sex hormones and stroke: beyond estrogens[J]. *Horm Behav*, 2019, 111:87-95.
- [15] Hu J, Lin JH, Jiménez MC, et al. Plasma estradiol and testosterone levels and ischemic stroke in postmenopausal women [J]. *Stroke*, 2020, 51(4):1297-1300.
- [16] 刘承灵,刘伟民,上官亚菲,等.绝经后脑梗死患者雌激素水平与超敏C反应蛋白和胱抑素C及血同型半胱氨酸的相关性[J]. *西部医学*, 2020, 32(6):849-853.
- [17] Liu X, Wang B, Wang X, et al. Elevated plasma high-sensitivity C-reactive protein at admission predicts the occurrence of post-stroke fatigue at 6 months after ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(10):2022-2030.

(上接第1085页)

- [7] 夏辉,赵冰,宋媛媛,等.全国结核病实验室网络痰涂片镜检室间质量保证结果分析[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(4):21-26.
- [8] 陆霓虹,刘洪璐,吕正焯,等. HIV并肺结核患者与单纯肺结核患者临床特征的比较分析[J]. *中国医药报*, 2020, 17(2):97-100.
- [9] 沈银忠,卢洪洲. HIV合并结核分枝杆菌感染诊治专家共识[J]. *中华临床感染病杂志*, 2017, 10(2):81-90.
- [10] 彭平,陈沐,许俐娟,等.气管镜在肺结核诊治中的临床价值[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(6):73-75.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学学组.成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(8):573-590.
- [12] 周晔,艾静文,崔鹏,等.二代测序技术对活动性结核病患者的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(2):153-156.
- [13] Jin WT, Pan J, Miao Q, et al. Diagnostic accuracy of metagenomic next-generation sequencing for active tuberculosis in clinical practice at a tertiary general hospital [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17):1065-1074.
- [14] 张奕杰.应用宏基因组二代测序技术诊断结核病4例并文献复习[J]. *河北医学*, 2021, 27(8):1377-1382.
- [15] 张梦瑶,任建发,陈亚南,等.脑脊液宏基因组二代测序技术及其在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(27):86-90.
- [16] 王马艳,刘华,王小军,等.通过二代基因测序技术诊断非结核分枝杆菌肺炎1例并文献复习[J]. *安徽医学*, 2020, 41(5):610-611.
- [17] 魏树全,钟维农,谭锦文,等.支气管镜检查在疑诊肺结核痰菌阴性患者中的诊断价值[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(1):6-10.

miR-19b-1 在结直肠癌中的研究进展

梁琳君 崔勇*

【摘要】 结直肠癌是一种发病率高、死亡率高的恶性消化道肿瘤。早期筛查及早期诊断有助于提高结直肠癌患者的远期预后。微小RNA参与多种恶性肿瘤的发生、发展过程,在结直肠癌中具有特异性表达谱、结构稳定且易于检测的特点,有望成为肿瘤筛查和早期诊断的分子标记物。miR-19b-1靶向多基因、多通路参与结直肠癌的疾病过程,并与结直肠癌的临床病理特征、患者预后密切相关,是结直肠癌潜在的肿瘤标记物。因此,本文就miR-19-1在结直肠癌发生发展中的作用及其临床研究进展进行系统综述。

【关键词】 结直肠癌; 微小RNA; miR-19b-1

The advance of miR-19b-1 in colorectal cancer

LIANG Linjun, CUI Yong*

(Department of Oncology, Shenzhen Qianhai Shekou Free Trade Zone Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 515100)

【ABSTRACT】 Colorectal cancer is a malignant gastrointestinal tumor with high morbidity and mortality. Early screening and early diagnosis can improve the long-term prognosis of patients with colorectal cancer. MicroRNAs are involved in the regulation of tumorigenesis and development. They have specific expression profiles, stable structures, and easy detection in a variety of malignant tumors including colorectal cancer. Previous studies have found that miR-19b-1 targets multiple genes and multiple pathways to participate in the disease process of colorectal cancer, and is related to the clinicopathological features and prognosis of colorectal cancer. Thus, miR-19b-1 is considered to be a potential tumor marker for colorectal cancer. This article reviews the role of miR-19b-1 in the development of colorectal cancer and its clinical research progress.

【KEY WORDS】 Colorectal cancer; MicroRNA; MiR-19b-1

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是严重危害人类生命健康的常见恶性肿瘤之一,在我国呈高发病率及高死亡率^[1]。早期CRC患者的5年生存率高达90%,而晚期CRC患者仅为14%^[2]。因此,寻找可靠的早期诊断指标、加强对患者的危险分层管理及疗效监测,将有助于改善CRC患者的远期预后。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类单链的非编码小RNA分子,长度约22个核苷酸。miRNA属于基因表达的转录后调控因子,可特异性识别

靶基因的mRNA,使其降解或抑制其翻译功能,进而调控基因表达。miRNA在胚胎发育、细胞分化和增殖、免疫调节等各种生命活动过程中起着至关重要的调控作用,也因此成为生命科研领域的研究热点。此外,大量研究证实miRNA在肿瘤的发生、发展过程中具有重要作用,有望成为特异性肿瘤标记物及治疗靶点^[3]。其中,miR-19b-1是miR-17-92基因簇中重要的致癌miRNA。现有的研究结果显示,miR-19b-1通过多种机制调控CRC等恶性肿瘤的发生和进展,与患者的临床病理特

基金项目:深圳市南山区技术研发项目(2020137)

作者单位:深圳市前海蛇口自贸区医院肿瘤科,广东,深圳 515100

*通信作者:崔勇, E-mail: ot98@sina.com

征、预后密切相关。本文综述了 miR-19b-1 在 CRC 发展中的作用及其临床研究现状, 以期为后续更加深入地探索 miR-19b-1 在 CRC 中的功能及应用提供参考。

1 miR-19b-1 在结直肠癌的基础研究

1.1 miR-19b-1 与 CRC 的细胞增殖

持续增殖和无限复制是肿瘤最基本的特征^[4]。Humphreys 等^[5]在组蛋白去乙酰化酶抑制剂影响 miR-17-92 基因簇表达的研究中, 首次报道了 miR-19b-1 对 CRC 细胞 HT29 和 HCT116 的增殖具有促进作用。随后, 陈秀琴等通过生物信息学方法预测细胞因子信号转导抑制因子 3 (Suppressor Of Cytokine Signaling 3, *SOCS3*) 为 miR-19b-1 的靶基因, 并在 CRC 细胞 HT-29 中验证了高表达 miR-19b-1 可促进细胞增殖; 相反, 降低 miR-19b-1 表达时处于增殖期的细胞比例下降。进一步的机制研究发现 miR-19b-1 负调控 *SOCS3* 的表达, 可促进信号传导及转录激活蛋白 3 磷酸化 (Signal transducer and activator of transcription, *STAT3*) 及细胞周期蛋白 D1 (*Cyclin D1*) 表达, 并通过 *STAT3*/*Cyclin D1* 信号通路促进结肠癌细胞 HT29 的增殖活力^[6]。该研究验证了 miR-19b-1 在 CRC 中促进肿瘤生长, 并进一步揭示了 *SOCS3* 是 miR-19b-1 调控 CRC 细胞增殖的下游靶基因。miR-19b-1 高表达对结肠癌细胞系 SW48 和 RKO 的增殖同样具有促进作用^[7]。该研究通过 miRTarBase 数据库分析出 *SMAD4*、*PRKACB*、*ATM*、*CREB3L2* 和 *EGLN3* 等候选靶基因, 其中 *SMAD4* 是抑制 miR-19b-1 后表达改变最显著的基因。分析及验证 miR-19b-1 与 *SMAD4* 的结合位点后, 研究者进一步通过敲除基因验证了 miR-19b-1 通过 *SMAD4* 促进 CRC 细胞增殖。此外, CRC 细胞中的原癌基因 *MYC* 高表达可驱动 miR-19a 和 miR-19b-1 的表达, 导致亚精胺的积累和 FOXO3a 蛋白的乙酰化, 并进一步降解促凋亡蛋白 Bim 而减少 CRC 细胞凋亡, 有利于 CRC 细胞存活^[8]。

1.2 miR-19b-1 与 CRC 的侵袭和转移

侵袭和转移是肿瘤进展的关键环节^[4]。Jiang 等^[7]的研究中 miR-19b-1 对细胞的侵袭和转移没有显著的差异。部分学者则认为 miR-19b-1 抑制 CRC 的侵袭、转移过程。酰基辅酶 A (Acyl-CoA) 是一个参与脂肪酸代谢的辅酶家族, 既往研究已

证实该辅酶家族在 CRC 异常脂质代谢和肿瘤进展中的作用^[9]。当酰基辅酶 a 合成酶/硬脂酰辅酶 a 去饱和酶 (acyl-CoA synthetase / Stearoyl-CoA desaturase, ACSL/SCD) 异常时, 可通过参与上皮-间充质转化过程诱导 CRC 迁移和侵袭^[10]。Cruz-Gil 等研究进一步发现 miR-19b-1 是 ACSL/SCD 轴主要的调控因子之一, 通过靶向 ACSL/SCD 轴参与细胞周期、P53 信号通路、RNA 转录等生物学过程, 从而抑制 CRC 迁移、侵袭^[11]。此外, 该研究还验证了 miR-19b-1 靶向 ACSL/SCD 轴可以抑制甘油三酯的合成, 逆转 CRC 中的脂代谢异常激活状态。

病理性血管新生不仅为肿瘤生长提供营养, 也是肿瘤转移的重要基础。miRNA 可作用于 VEGF、WNT2 等多种信号通路, 从而促进或抑制肿瘤血管生成^[12-14]。miR-17-92 基因簇被认为可调控内皮细胞的血管生成活性而影响肿瘤血管生成^[15]。Yin 等^[16]进一步研究发现 miR-19b-1 靶向作用于成纤维生长因子受体 2 (fibroblast growth factor receptor 2, *FGFR2*) 的 mRNA 转录, 调控细胞周期蛋白 D1 表达, 阻断血管内皮细胞从 S 期到 G2/M 期的进程而抑制血管生成。

肿瘤学家 Robert A. Weinberg 在最新的研究中总结了 14 种癌症标志, 包括无限增殖、血管新生、免疫逃逸、开启表型可塑性、表观遗传重编程等^[3]。大量 miRNA 在肿瘤领域的研究证明, miRNA 几乎参与了这当中所有癌症标志的调节^[17]。上述研究显示 miR-19b-1 参与了 CRC 持续增殖、侵袭和转移、异常能量代谢等恶性生物学行为的调控, 其在肿瘤的发生、免疫逃逸等的作用则暂无报道。考虑到 miR-19b-1 可调控多种靶基因和多种信号通路, 也因此参与 CRC 不同的疾病过程。这或许是 miR-19b-1 在不同研究中展现促癌和抑癌两种相悖功能的原因。此外, 肿瘤的疾病过程受众多因素的调控, 相悖的肿瘤调控作用或许提示 miR-19b-1 与其他 miRNA、其他因素存在信号联动。总而言之, 目前 miR-19b-1 对 CRC 恶性生物学行为的调控尚未完全明确, 有待更多的研究以继续完善。

2 miR-19b-1 检测在 CRC 的临床应用研究

2.1 miR-19b-1 检测与 CRC 的早期诊断

血清 miRNA 因特异性表达谱、化学性质稳

定,具有成为肿瘤早期诊断生物标志物的潜力。多项临床研究结果显示 miR-19b-1 在结直肠癌的表达显著高于正常组织,是表达上调最显著的基因之一。miR-19b-1 的表达量与 CRC 患者的肿瘤大小、分期、复发呈正相关,与患者预后呈负相关^[7, 18-22]。Marta 等^[23]通过比较 297 例健康志愿者、结肠腺瘤和 CRC 的血浆 miRNA 表达谱,筛选出包括 miRNA-19a 和 miRNA-19b 在内的 6 个差异表达 miRNA,建立了可鉴别 CRC 的疾病预测模型。该模型灵敏度为 0.85,特异度为 0.90,阳性预测值为 0.94,阴性预测值为 0.76,展现了良好的诊断效能,具有应用于 CRC 早期筛查的潜力。该研究使用多个 miRNA 组合,相比于单一 miRNA,可提高疾病模型的诊断效能。但该研究使用的是血浆样本,血清中的 miRNA 表达及临床意义暂不明确;并且,该研究基于回顾性数据构建疾病模型,缺乏模型训练。因此,研究者在另一项研究收集了 264 例粪便隐血试验阳性患者的血清检测上述差异 miRNA,并应用上述包含 6 个 miRNA 的疾病模型对研究对象进行预测、随访及比对^[24]。血便是结直肠的最常见、最重要的临床症状之一,该研究也因此纳入了粪便隐血试验结果,用于对疾病模型进行优化。研究结果发现,基于血清 miRNA 的疾病模型对 CRC 具有良好的预测效能,ROC 曲线下面积为 0.88。粪便隐血试验阳性虽然在 CRC 中检出率高,但便血作为 CRC 患者的首发症状仅为 4%~58%,与肿瘤的位置密切相关且往往出现在 CRC 中晚期,不利于患者的早期诊治^[25-26]。该研究显示,miRNA 结合粪便隐血试验的疾病模型比单用粪便隐血试验具有更好的诊断效能,展现了血清 miRNA 对现有的临床检测具有补充作用,可作为联合应用的具体方案,为血清 miRNA 的临床应用提供了新思路。

2.2 miR-19b-1 检测与 CRC 的病情监测

CRC 肝转移发生率高,约 50% 的患者在结直肠癌治疗过程中发生肝转移,是影响治疗方案的选择与生存预期的主要因素之一^[27]。通过对肝正常组织、CRC 肝转移前的样本及 CRC 肝转移瘤样本的比对,发现 miR-19b-1 在肝转移样本中表达增加,是肿瘤术后复发和总生存率的不良预后标志^[19]。相似地,另一项研究中也检测到 miR-19b-1 在 CRC 患者的血清和外泌体中显著上调,并且与肝转移呈正相关^[20]。但这两项临床研究仅探讨了

miR-19b-1 与肝转移这一临床症状的相关性,miR-19b-1 是否对 CRC 的肝转移具有直接或间接的调控作用及其具体机制需要进一步的验证。

耐药是改善肿瘤患者远期预后的主要障碍之一。探讨 CRC 耐药机制、利用分子标志物预测 CRC 患者的治疗反应,对 CRC 的临床管理具有一定的指导意义。研究者首先观察到 miR-19b-1 在 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药的 CRC 细胞中表达上调,其潜在的机制为 miR-19b-1 表达升高并靶向细胞周期相关的基因,例如富脯氨酸和谷氨酰胺的剪接因子(splicing factor proline and glutamine rich, *SFPQ*)、MYB 原癌基因样 2(MYB proto-oncogene like 2, *MYBL2*)等^[28]。虽然该研究为 CRC 的 5-FU 耐药机制提供了新的见解,但 miR-19b-1 对细胞周期的具体作用机制尚不明确。在直肠癌的研究中,miRNA-19b-1 的表达量可预测患者对 5-FU 为基础的新辅助治疗响应,或能为患者的危险分层和治疗方案的选择提供参考^[18]。此外,抑制 miR-19b-1 可增加 CRC 细胞 sw480 对奥沙利铂敏感性,提示 miR-19b-1 参与了 CRC 的奥沙利铂耐药^[29]。李熙等^[30]在临床研究中观察到 miR-19b 高表达的 CRC 患者对奥沙利铂治疗的敏感性降低。Tao 等的研究则进一步揭示了 *SMAD4* 是 miR-19b-1 调控 CRC 增殖及奥沙利铂耐药的靶基因^[7]。

上述研究提示 miR-19b-1 与 CRC 的早期诊断、疾病进展、治疗响应与患者预后密切相关。大部分临床研究均显示 miR-19b-1 是 CRC 疾病进展与不良预后的标志,但 Cruz-Gil 等研究则认为 miR-19b-1 靶向 ACSL/SCD 轴抑制 CRC 迁移、侵袭。两者间的矛盾同样提示 miR-19b-1 或与其他因素共同参与 CRC 的迁移、侵袭等恶性生物学行为的调控,其具体机制有待进一步阐明。

3 总结与展望

大量研究结果显示 miR-19b-1 参与 CRC 的细胞增殖、侵袭转移和肿瘤耐药等疾病过程,更具体的调控机制有待更深入的探讨。临床研究显示 miRNA-19b-1 与临床患者的肿瘤分期、肝转移等临床病理特征密切相关,是 CRC 患者的独立预后因子。在未来,miR-19b-1 有望为早期筛查、早期诊断的无创性生物标志物,在治疗过程中指导患者的危险分层及辅助治疗方案的选择。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Nation Canc Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Goding SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(3): 145-164.
- [3] Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions [J]. *Canc Disc*, 2022, 12(1): 31-46.
- [4] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [5] Humphreys KJ, Cobiac L, Le L RK, et al. Histone deacetylase inhibition in colorectal cancer cells reveals competing roles for members of the oncogenic miR-17-92 cluster [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(6): 459-474.
- [6] 程秀琴, 张迎娣, 张红杰. miRNA-19b 对结肠癌细胞增殖活性的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2015, (10): 1568-1576.
- [7] Jiang T, Ye L, Han Z, et al. miR-19b-3p promotes colon cancer proliferation and oxaliplatin-based chemoresistance by targeting SMAD4: validation by bioinformatics and experimental analyses [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 1-14.
- [8] Guo Y, Ye Q, Deng P, et al. Spermine synthase and MYC cooperate to maintain colorectal cancer cell survival by repressing Bim expression [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1-16.
- [9] Piccinin E, Cariello M, Moschetta. Lipid metabolism in colon cancer: Role of Liver X Receptor (LXR) and Stearoyl-CoA Desaturase 1 (SCD1) [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 78(SI): 1-12.
- [10] Sánchez-maetínez R, Cruz-gil S, Gómez De CM, et al. A link between lipid metabolism and epithelial-mesenchymal transition provides a target for colon cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36): 38719-38736.
- [11] Cruz-gil S, Sanchez-martinez R, Gomez De C M, et al. Targeting the lipid metabolic axis ACSL/SCD in colorectal cancer progression by therapeutic miRNAs: miR-19b-1 role [J]. *J Lipid Res*, 2018, 59(1): 14-24.
- [12] Guo Y, Guo Y, Chen C, et al. Circ3823 contributes to growth, metastasis and angiogenesis of colorectal cancer: involvement of miR-30c-5p/TCF7 axis [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 1-21.
- [13] Unterleuthner D, Neuhold P, Schwarz K, et al. Cancer-associated fibroblast-derived WNT2 increases tumor angiogenesis in colon cancer [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(2): 159-177.
- [14] Yang W, Yang Y, Wan S, et al. Exploring the Mechanism of the miRNA-145/Paxillin Axis in Cell Metabolism During VEGF-A-Induced Corneal Angiogenesis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(10): 1-10.
- [15] Fiedler J, Thum T. New Insights Into miR-17-92 Cluster Regulation and Angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(1): 9-11.
- [16] Yin R, Bao W, Xing Y, et al. MiR-19b-1 inhibits angiogenesis by blocking cell cycle progression of endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(2): 771-776.
- [17] He B, Zhao Z, Cai Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer [J]. *Internat J Biolog Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [18] Rubio J, Cristobal I, Santos A, et al. Low MicroRNA-19b Expression Shows a Promising Clinical Impact in Locally Advanced Rectal Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1-13.
- [19] Kahlert C, Klupp F, Brand K, et al. Invasion front-specific expression and prognostic significance of microRNA in colorectal liver metastases [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(10): 1799-1807.
- [20] Matsumura T, Sugumachi K, Iinuma H, et al. Exosomal miRNA in serum is a novel biomarker of recurrence in human colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 275-281.
- [21] Zekri AR, Youssef AS, Lotfy MM, et al. Circulating Serum miRNAs as Diagnostic Markers for Colorectal Cancer [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): 1-14.
- [22] Alves Dos Santos K, Clemente Dos Santos I C, Santos Silva C, et al. Circulating Exosomal miRNAs as Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Colorectal Cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 1-14.
- [23] Herreros-Villanueva M, Duran-Sanchon S, Martin AC, et al. Plasma MicroRNA Signature Validation for Early Detection of Colorectal Cancer [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(1): 1-9.
- [24] Marcuello M, Duran-Sanchon S, Moreno L, et al. Analysis of A 6-Mirna Signature in Serum from Colorectal Cancer Screening Participants as Non-Invasive Biomarkers for Advanced Adenoma and Colorectal Cancer Detection [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10).
- [25] 林晓东, 余少平, 吴光耀. 结直肠癌临床表现对及时诊断的影响 [J]. *中国实用医药*, 2017, 12(2): 79-81.
- [26] Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 84: 69-80.
- [27] Wu X-A, Shi Y, Du S-D. Surgical treatment of colorectal liver metastasis [J]. *World Chin J Digestol*, 2021, 29(3): 110-115.
- [28] Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, et al. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(8): 883-895.
- [29] Gu YY, Yu J, Zhang JF, et al. Suppressing the secretion of exosomal miR-19b by gw4869 could regulate oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(1): 39-45.
- [30] 李熙, 李梦声, 路新玉. miR-19b 在结肠癌中的表达及与奥沙利铂化疗耐药的关系 [J]. *饮食保健*, 2021, (51): 74-76.

昭通市中医医院检验科

昭通市中医医院始建于1981年,是三级甲等中医医院、云南中医药大学附属医院、省级中医药文化宣传教育基地、国家级中医住院医师规范化培训基地,同时也是国家标准化心脏康复中心、昭通市危重孕产妇救治中心、职业病检查诊断中心以及健康体检、护理、药事、中药饮片、针灸、推拿、皮肤病质控中心。医院现有团结路总院、南顺城分院、团结路分院、望海门诊4个院区,其中总院占地约46亩,业务用房面积7万余平方米。编制床位1200张,开设临床科室42个、医技科室11个,配备有128排双源CT、伽马刀、骨科天玑手术机器人、3.0T核磁共振、医用血管造影X射线机等先进的医疗设备。

医院现有职工1550余人,其中正高职55人、副高职98人、硕导6人、硕士研究生113人、云南省名中医2人、昭通名医6人、市直名医9人。有国家级重点专科2个、省级重点专科3个、省级中医特色专科4个、省级重点学科1个、省级区域中医诊疗中心2个、省级临床医学中心分中心3个。建立全国名老中医工作室7个,省级名中医工作室3个,昭通“凤凰计划”专家工作站8个,省内外专家工作站7个,市级名中医工作室15个。近年来获市级科技成果奖90余项、省级科研立项24项、国家专利10余项;举办国家级继教项目8项、省级40项、市级20项。开展中医医疗技术12类98项、中医护理项目65项,同时开展急危重症、疑难病症的高新诊疗技术。

实验室建科于1981年,历经40余年的发展,检验科发展成业务能力领先、检测设备先进的二级生物安全实验室,现有人员48人,其中正高1人、副高3人、中职21人、初职23人。目前拥有业务用房600平米,下设生化室、免疫室、艾滋病初筛实验室、微生物实验室、临床基因扩增实验室(PCR室)、临床检验室、血库7个专业组。开展检验项目300余项,实验室建设共计投入3000万余元。

检验科先后引进罗氏e801化学发光仪、罗氏c701生化仪、贝克曼DXI800化学发光仪、贝克曼AU5800生化分析仪、贝克曼Igmimage800特定蛋白仪、强生5600干化学分析仪、强生vision血型仪、希森美康CS5100血凝仪,希森美康HISCL5000化学发光分析仪、希森美康XN-1000血液分析仪、梅里埃VITEK2全自动细菌鉴仪、GeneXpert(赛沛)艾滋病毒载量检测仪、实时荧光定量PCR仪Q5等世界一流的进口设备。具有化学发光仪安图AN2000、爱威AVE-562全自动大便分析仪、朗迈全自动尿液分析工作站、实时荧光定量PCR仪AGS4800、全自动核酸提取仪Stream SP96等国内领先品牌的设备。使得实验室工作自动化程度更高,检验结果更精准。

检验科在全市率先开展甲状腺功能测定、性激素测定、肿瘤标志物测定、心肌三联、艾滋病毒载量测定、HBV-DNA定量检测、HCV-RNA定量检测、流感病毒核酸定量检测、新冠病毒核酸检测等新项目,同时检验科从2015年开始承担了昭通市艾滋病患者的病毒载量检测的工作。



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。

