



ISSN 1674-6929

CN 44-1656/R

邮发代号: 46-283

# 分子诊断与治疗杂志

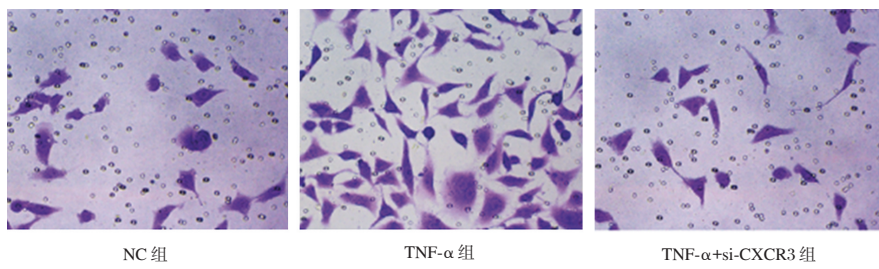
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2024年2月 第16卷 第2期 总第114期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 16 Number 2 February 2024



图(329) TransWell 实验检测各组细胞侵袭水平(结晶紫, 200×)

Figure(329) The cell invasion level of each group was detected by Transwell assay (crystal violet, 200×)

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



9 771674 692242

02>



# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2024 年 2 月 第 16 卷 第 2 期 总第 114 期 Monthly Volume 16 Number 2 February 2024

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

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

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

刊号 ISSN 1674-6929  
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283  
发行单位 广东省报刊发行局  
发行范围 国内外公开发售  
广告发布登记通知书 440100190057  
印刷 天意有福科技股份有限公司  
出版日期 2024 年 2 月 18 日  
定价 RMB 15.00 元

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

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

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

**Printing** TianYi Yofus Technology Co., Ltd.  
**Publish Date** 2024.2.18  
**Price** RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

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

2023年9月

证书编号：2022-G556-1223  
有效期至：2024年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2024年2月 第16卷 第2期

## 目次

### 述评

tRNA 衍生片段(tRF)在肿瘤侵袭转移中的机制及研究进展····· 刘颖军 陈文慧 赵建夫(199)

### 论著

一步法在泌尿生殖系统感染病原体核酸检测中的临床应用评价  
····· 黄国妮 颜申姬 程静 等(203)

自建微流控-芯片法检测布鲁氏菌的性能验证及评价····· 董占柱 陈昊 孙欣 等(207)

丙戊酸钠辅助治疗小儿癫痫临床疗效及血清NSE、Hcy与T细胞17水平变化分析  
····· 柳敏 程颖 景素敬 等(212)

KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因联合检测在结直肠癌中的表达  
····· 杜劲 齐妍 曾妍 等(216)

高压氧辅助抗蛇毒血清对早期蝮蛇咬伤中毒患者患肢肿胀情况、心肌酶谱、炎症因子水平改变的影响  
····· 代洪媛 李声凤 兰秀君 等(220)

非心源性脑梗死患者miR-124、miR-210表达与颈动脉狭窄的关系  
····· 曹秋菊 张利娟 李圆圆(225)

急性心肌梗死血清miRNA-21变化及其与细胞凋亡因子的相关性····· 许振业 孙杰 程国杰(229)

PAI-1和FV基因多态性与静脉血栓的临床意义····· 陈晨 刘艳枚 曾汶烯 等(234)

血清SOST、ALP水平及TyG指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的预测价值  
····· 崔丽 史光彩 苏超 等(239)

sFlt-1、PLGF及PAPP-A在子痫前期临床诊断及预后判断中的应用  
····· 宋凤丽 马丽丽 贺笑茜(243)

血清YKL-40、IL-33、copeptin水平与急性心肌梗死患者预后的关系  
····· 冯建双 王庆胜 谭强 等(247)

外周血T淋巴细胞、IL-4及趋化因子CXCL13在神经梅毒患者中的检测意义  
····· 彭超 林阳 何俐(251)

吗替麦考酚酯联合泼尼松对IgA肾病患者尿β2-MG、U-mAlb及α1-MG水平的影响  
····· 郭永力 刘维萍 穆永芳 等(255)

术前IL-17A、CAR联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测价值  
····· 金晓莉 沈启云 冯玉静 等(260)

cTCD、cTTE、cTEE对卵圆孔未闭右向左分流的诊断价值····· 韩淑杰 郑玉江 苏芳慧(264)

循环肿瘤细胞与乳腺癌临床特征及疗效评估的相关性····· 华建峰 刘瑶 蒋润馨 等(269)

外周血CTC、PD-L1及S100A6BP水平对胃癌患者诊断及预后价值····· 徐毅 唐岩 李冬扬(273)

前因素对不同检测原理的25羟维生素D检测结果的影响····· 李敏 孙江漫 孟祥兆 等(278)

术前血清IL-17A、SUA及修正衰弱指数与妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的关系  
····· 马永旺 袁蕾 时建林(282)

血清 miR-31、IL-22 联合检测在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值	李莹莹 姚晓利 郑瑞利 等(286)
腹腔镜下病灶切除术联合 GnRH-a 对子宫内膜异位症患者生殖激素水平及 Th1/Th2 细胞平衡的影响	叶永生 徐燕 王远航 等(291)
血清 TLR4 和 PTEN 与特发性膜性肾病患者临床病理特征及预后的相关性	钟娇影 刘慧 陈秀娟 等(295)
慢性心力衰竭患者肾素、血管紧张素 II 及 BNP 变化及其与心功能的关系	张盛 李佳 刘金成 等(300)
老年 2 型糖尿病患者血尿酸、UACR、UmAlb 与糖尿病肾病分期的相关性	于志明 陈学高 郭东亮(304)
FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 与急性缺血性脑卒中患者病情及溶栓治疗短期预后的相关性	孟丽霞 郝海涛 申红梅(308)
河流弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立	任珊珊 麻婷婷 许四宏(313)
NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA 联合检测对不同病原菌血流感染的诊断价值	李艳红 李珍宇 梁世炫 等(317)
血清 FGF21、Sfrp5、miRNA-21 对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的预测价值	彭红建 田香勤 贾国立(321)
TNF- $\alpha$ 通过 CXCL10/CXCR3 信号通路促进结肠癌细胞上皮间质化的相关分子机制	李艳萌 徐德龙 夏向峰 等(326)
溶骨性骨代谢标志物血 I 型 CTP、miR-107 及 TRACP-5b 检测在肺癌骨转移中的诊断价值	康翠伟 闫利鹏 刘宁 等(331)
血清 HE4、ROMA 值联合 CA724 检测在 CA125 阴性卵巢癌中的诊断价值	李晓红 赵美素 李国福(335)
术前纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间与髋关节置换术后输血的关系	张盛楠 许家瑞 陈春霞 等(339)
多发性子宫肌瘤患者血清 ANGPTL2、VASH1 的表达及临床意义	方芳 张茜 陈培芳 等(343)
超脉冲二氧化碳点阵激光治疗对凹陷性痤疮瘢痕 TGF- $\beta$ 、EGF 及 bFGF 水平变化的影响	王海霞 丰世科 刘旺 等(348)
腹腔镜子宫肌瘤剔除联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤患者性功能、复发率及 FSH、E2 与 LH 水平的影响	王文君 刘艳 杨梦霞 等(352)
血常规、CRP 与新生儿呼吸窘迫综合征病情严重程度及预后的关系	蔡静静 朱信欣 李楠(356)
miRNA-223、miRNA-21 及 miRNA-27a 与冠心病冠脉病变的关系	马永 高辉 王明岗 等(361)
吉非替尼联合调强放疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌效果及对血清 miR-224、miR-195 表达作用	刘新菊 贺春语 刘冬梅 等(365)
盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗对良性前列腺增生患者临床疗效、控尿功能及炎性因子的影响	杨淑媛 王印 马兰 等(370)
MCUS 联合 CYFRA21-1、TAP 及 SCCA 检测在食管癌术前分期诊断中的应用	刘洁 李泽宇 高倩 等(374)
新生儿病理性黄疸血清总胆红素、AST、ALT、ALB 水平与蓝光治疗效果的关系	王海云 裴俊明 赵杰 等(379)
沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对 H 型高血压患者血压、sdLDL-C 水平及血浆 Hcy 的影响	张田玲 孙晓琳 孙彩丽(383)
血清 chemerin、瘦素及 apoC III 水平对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值	付翠芳 国晓 孙宇婷 等(387)

## 综 述

肺结核预后血清学指标研究进展	秦坤 李莉 邓婷婷 等(391)
----------------	------------------

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 16 Number 2 February 2024

## CONTENTS

### COMMENTS

- Mechanism and research progress of tRNA-derived fragment (tRF) in tumor invasion and metastasis  
*LIU Yingjun, CHEN Wenhui, ZHAO Jianfu* ..... (199)

### ORIGINAL ARTICLES

- Application and evaluation of the one-step nucleic acid detection method in urogenital pathogen infection  
*HUANG Guoni, YAN Shenji, CHENG Jing, XIE Runping* ..... (203)
- Performance verification and evaluation of self-built microfluidic chip for Brucella detection  
*DONG Zhanzhu, CHEN Hao, SUN Xin, BAO Chunxi, LI Yingzhi, NIU Yiqing, LI Xiang, HAO Mingyuan, DU Yandan* ..... (207)
- Analysis of the clinical effects and changes in serum NSE, Hcy and T cell 17 levels during the adjuvant treatment of epilepsy in children with sodium valproate  
*LIU Min, CHENG Ying, JING Sujing, JIANG Hong, HAO Weihong* ..... (212)
- Combined detection of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, and NTRK1 gene expression in colorectal cancer  
*DU Jin, QI Yan, ZENG Yan, QIU Jin, WANG Jilin, ZHUANG Sihui, HUANG Zhenghua* ..... (216)
- Effects of hyperbaric oxygen-assisted antivenin on the swelling of affected limbs, changes of myocardial enzyme spectrum and inflammatory factors in patients with early belly viper bite poisoning  
*DAI Hongyuan, LI Shengfeng, LAN Xiujun, WANG Haibin, CHE Shijian* ..... (220)
- Relationship between miR-124, miR-210 and carotid stenosis in patients with non-cardiogenic cerebral infarction  
*CAO Qiuju, ZHANG Lijuan, LI Yuanyuan* ..... (225)
- Changes of serum miRNA-21 and its correlation with apoptosis factors in acute myocardial infarction  
*XU Zhenye, SUN Jie, CHENG Guojie* ..... (229)
- Clinical significance of PAI-1 and FV gene polymorphisms and venous thrombosis  
*CHEN Chen, LIU Yanmei, ZENG Wenxi, CHENG Bin, ZHOU Meifang, YIN Weiguo* ..... (234)
- Predictive value of serum SOST, ALP and TyG index on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients  
*CUI Li, SHI Guangcai, SU Chao, WANG Gang, SHI Baoyan* ..... (239)
- Application of sFit-1, PLGF and PAPP-A in clinical diagnosis and prognosis of preeclampsia  
*SONG Fengli, MA Lili, HE Xiaoqian* ..... (243)
- Relationship between serum YKL-40, IL-33, copeptin levels and prognosis of patients with acute myocardial infarction  
*FENG Jianshuang, WANG Qingsheng, TAN Qiang, BI Xile* ..... (247)
- The significance of detecting peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and chemokine CXCL13 in patients with neurosyphilis  
*PENG Chao, LIN Yang, HE Li* ..... (251)
- Effect of mycophenolate mofetil combined with prednisone on urinary  $\beta$ 2-MG, U-mAlb and  $\alpha$ 1-MG levels in patients with IgA nephropathy  
*GUO Yongli, LIU Weiping, MU Yongfang, ZHANG Yanfen, LIU Hairong, GUAN Renping, ZHANG Longye, SHAO Xue* ..... (255)
- Predictive value of preoperative IL-17A and CAR combined detection for delirium in elderly patients after general anesthesia  
*JIN Xiaoli, SHEN QiYun, FENG Yujing, ZHAO Jingwen* ..... (260)
- Diagnostic value of cTCD, cTTE and cTEE in right-to-left shunt of patent foramen ovale  
*HAN Shujie, ZHENG Yujiang, SU Fanghui* ..... (264)
- Relationship between circulating tumor cells in breast cancer and clinical features as well as their application in monitoring treatment efficacy  
*HUA Jianfeng, LIU Yao, JIANG Liuxin, DING Dushan, XU Mo, YE Fang, CHEN Xueran* ..... (269)
- Study on the value of peripheral blood CTC, PD-L1 and S100A6BP in diagnosis and prognosis of patients with gastric cancer  
*XU Yi, TANG Yan, LI Dongyang* ..... (273)
- The influence of previous factors on the detection results of 25-hydroxyvitamin D with different detection principles  
*LI Min, SUN Jiangman, MENG Xiangzhao, SHAO Yan, YU Hongyuan* ..... (278)
- Relationship between preoperative serum levels of IL-17A, SUA and modified frailties index and postoperative delirium in patients with gynecological tumors after laparoscopy  
*MA Yongwang, YUAN Lei, SHI Jianlin* ..... (282)
- Value of combined detection of serum miR-31 and IL-22 in diagnosis and prognosis assessment of viral myocarditis in children  
*LI Yingying, YAO Xiaoli, ZHENG Ruili, HE Kun* ..... (286)

Effects of laparoscopic focus resection combined with GnRH-a on reproductive hormone levels and Th1/Th2 cell balance in patients with endometriosis	
<i>YE Yongsheng, XU Yan, WANG Yuanhang, XU Xiaojing, SUN Junhua, NI Ming</i> .....	(291)
Correlation between serum TLR4 and PTEN and clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy	
<i>ZHONG Jiaoying, LIU Hui, CHEN Xiujuan, SU Baoyin, ZHU Zhaomin, LIU Jie</i> .....	(295)
Changes of renin, angiotensin II and BNP and its relationship with cardiac function in patients with chronic heart failure	
<i>ZHANG Sheng, LI Jia, LIU Jincheng, ZHANG Yingbao, GE Chengtao, CHE Wuqiang</i> .....	(300)
Correlation between blood uric acid, urinary protein creatinine ratio, urinary microalbumin level and diabetic nephropathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus	
<i>YU Zhiming, CHEN Xuegao, GUO Dongliang</i> .....	(304)
Correlation between FGF23, ANGPTL4, apelin-13 and disease condition and short-term prognosis of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke	
<i>MENG Lixia, XI Haitao, SHEN Hongmei</i> .....	(308)
Establishment of national reference material for <i>Vibrio fluvialis</i> nucleic acid detection reagent	
<i>REN Shanshan, Ma Tingting, XU Sihong</i> .....	(313)
Diagnostic value of joint detection of NLR, PCT, IL-6, CRP and SAA in bloodstream infections caused by different pathogenic bacteria	
<i>LI Yanhong, LI Zhenyu, LIANG Shixuan, YIN Aishun, YANG Ying</i> .....	(317)
The predictive value of serum FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 for in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease	
<i>PENG Hongjian, TIAN Xiangqin, JIA Guoli</i> .....	(321)
Molecule mechanisms of TNF- $\alpha$ promoting the epithelial mesenchymal transformation of colon cancer cells through the CXCL10/CXCR3 signaling pathway	
<i>LI Yanmeng, XU Delong, XIA Xiangfeng, WU Xicai, LI Yuanyuan, LV Jie</i> .....	(326)
The diagnostic value of osteolytic bone metabolism markers I CTP, <i>miR-107</i> and TRACP-5b detection in lung cancer bone metastasis	
<i>KANG Cuiwei, YAN Lipeng, LIU Ning, JIA Xiangbo</i> .....	(331)
Diagnostic value of serum HE4, ROMA value combined with CA724 detection in CA125-negative ovarian cancer	
<i>LI Xiaohong, ZHAO Meisu, LI Guofu</i> .....	(335)
Relationship between preoperative fibrinogen, hemoglobin, and prothrombin time and postoperative blood transfusion in hip replacement surgery	
<i>ZHANG Shengnan, XU Jiarui, CHEN Chunxia, QIN Li</i> .....	(339)
The expression and clinical significance of serum ANGPTL2 and VASH1 in patients with multiple uterine fibroids	
<i>FANGH Fang, ZHANG Qian, CHEN Peifang, LI Caihong, DUAN Xiaoyun</i> .....	(343)
Effects of ultra-pulse carbon dioxide fractional laser treatment on TGF- $\beta$ , EGF and bFGF levels changes in female depressed acne scars	
<i>WANG Haixia, FENG Shike, LIU Wang, HE Hongyi</i> .....	(348)
The effect of laparoscopic myomectomy combined with uterine artery ascending branch occlusion on sexual function, recurrence, and FSH, E2, and LH levels in patients with uterine fibroids	
<i>WANG Wenjun, LIU Yan, YANG Mengxia, GUO Hongjun</i> .....	(352)
Relationship between blood routine examination, CRP and the severity and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome	
<i>CAI Jingjing, ZHU Xinxin, LI Nan</i> .....	(356)
Relationship between <i>miRNA-223</i> , <i>miRNA-21</i> and <i>miRNA-27a</i> and coronary artery lesions in coronary heart disease	
<i>MA Yong, GAO Hui, WANG Minggang, ZHAO Bin</i> .....	(361)
Gefitinib combined with intensity-modulated radiotherapy in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and its effect on the expression of serum miR-224 and miR-195	
<i>LIU Xinju, HE Chunyu, LIU Dongmei, QIU Rongliang</i> .....	(365)
Effects of terazosin hydrochloride combined with finasteride tablets on clinical efficacy, urinary control function and inflammatory factors in patients with benign prostatic hyperplasia	
<i>YANG Shuyuan, WANG Yin, MA Lan, YU Meilin, LIAO Xianhua</i> .....	(370)
Application of MCUS combined with CYFRA21-1, TAP and SCCA in preoperative staging diagnosis of esophageal cancer	
<i>LIU Jie, LI Zeyu, GAO Qian, JIA Lulu</i> .....	(374)
The relationship between serum total bilirubin, AST, ALT, ALB levels and the efficacy of blue light therapy in neonatal pathological jaundice	
<i>WANG Haiyun, CHANG Junming, ZHAO Jie, ZHU Ping, YANG Liu, ZHANG Weiye, XUE Yan, GAO Hang, GONG Hui, WANG Yingyuan</i> .....	(379)
Effects of Shakubactril valsartan sodium tablets combined with folic acid on blood pressure, sdLDL-C levels, and plasma Hcy in patients with H-type hypertension	
<i>ZHANG Tianling, SUN Xiaolin, SUN Caili</i> .....	(383)
The Predictive Value of Serum chemerin, Leptin and apoC III Levels for Adverse Pregnancy Outcome in Patients with Gestational Diabetes Mellitus	
<i>FU Cuifang, GUO Xiao, SUN Yuting, NING Chao, BAI Xiaowei</i> .....	(387)

## REVIEWS

Research progress on prognostic serological indicators of pulmonary tuberculosis	
<i>QIN Kun, LI Li, DENG Tingting, LIU Min</i> .....	(391)

# tRNA 衍生片段(tRF)在肿瘤侵袭转移中的机制及研究进展

刘颖军<sup>1</sup> 陈文慧<sup>2</sup> 赵建夫<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 转运RNA(tRNA)衍生片段(tRF)又被称为 tRNA 衍生的小RNA(tsRNAs),是一类新兴的调节性非编码RNA,是在特定条件下特异性切割前tRNA或成熟tRNA而形成的。目前已发现tRF在肿瘤等多种疾病发展进程中具有独特的生物学功能,包括具有miRNA样作用及结合RNA结合蛋白(RBP)调节基因表达、蛋白质翻译、表观遗传学调控、调节细胞周期等。近年来多项研究表明tRF在乳腺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、肺癌、前列腺癌、白血病等多种肿瘤中异常表达并参与其发展进程。本文总结了它们的分类、生物发生、作用机制以及在肿瘤侵袭和转移中的生物意义,为肿瘤的新型诊断标记和治疗靶点的发现提供新思路。

**[关键词]** 转运RNA(tRNA); tRNA衍生片段(tRF); 肿瘤; 侵袭转移

## Mechanism and research progress of tRNA-derived fragment (tRF) in tumor invasion and metastasis

LIU Yingjun<sup>1</sup>, CHEN Wenhui<sup>2</sup>, ZHAO Jianfu<sup>2\*</sup>

[The First Affiliated Hospital of Jinan University (Guangzhou Overseas Chinese Hospital), Department of Oncology, Guangzhou, Guangdong, China, 510632]

**[ABSTRACT]** Transfer RNA-derived fragments (tRFs), also known as tRNA-derived small RNAs (tsRNAs), are a class of emerging regulatory non-coding RNAs. They are formed through specific cleavage of pre-tRNA or mature tRNA under certain conditions. TRFs have been found to have various unique biological functions in the development of tumors and other diseases. These functions include miRNA-like activities, regulation of gene expression by RNA-binding proteins (RBPs), protein translation, epigenetic regulation, and regulation of the cell cycle. In recent years, multiple studies have shown that tRFs are abnormally expressed and involved in the development of various tumors. These tumors include breast cancer, gastric cancer, colorectal cancer, liver cancer, lung cancer, prostate cancer, and leukemia. This article aims to summarize their classification, biogenesis, mechanisms of action, and biological significance of tRFs in tumor invasion and metastasis. By providing new insights, it may contribute to the discovery of novel diagnostic markers and therapeutic targets for tumors.

**[KEY WORDS]** Transfer RNA; tRNA-derived fragments; Tumor; Invasion and metastasis

恶性肿瘤的侵袭转移涉及多个生物学过程:癌细胞可以通过单个细胞或集体迁移进入淋巴管或血流,并定植于远处器官<sup>[1]</sup>。因此如果能早期进行患者的恶性肿瘤侵袭转移的风险评估,并据此提早进行预防干预,将会提高患者的生存率。随着高通量RNA测序技术和生物信息学的发展,人们发现小型非编码RNA(Small non-coding RNAs,

sncRNAs)作为生物标记物在肿瘤的诊断和治疗上具有潜在价值<sup>[1-2]</sup>。而tRNA衍生片段(tRNA-derived fragments, tRF)作为一种新兴调节性sncRNAs,其生物学功能逐渐受到关注。在过去,tRF被认为是转运RNA(transfer RNA, tRNA)降解过程中产生的随机副产物,但随着对sncRNAs的深入研究及高通量技术的发展,tRF被发现其通过特定的

基金项目:广州市科技计划项目资助(202102010083)

作者单位:暨南大学附属第一医院(广州华侨医院)肿瘤科,广东,广州510632

\*通信作者:赵建夫, E-mail:594357558@qq.com



生物学功能及表达模式参与肿瘤、神经系统疾病、代谢性疾病、免疫性疾病等疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。现对 tRF 的生物功能及其分子机制展开综述。

## 1 tRNA 衍生片段

### 1.1 tRF 的生物产生、分类

根据 tRNA 对前 tRNA 或成熟 tRNA 不同的切割位点,主要分为两大类。

#### 1.1.1 tRNA 衍生的应激诱导 RNA (tRNA-Derived Stress-Induced RNA or tRNA halves, tiRNA)

tiRNA 是在应激条件下主要由血管生成素 (Angiogenin, ANG) 在细胞质特异性切割成熟 tRNA 的反密码子环形成的 tRNA 片段,长度约为 30~50 nt,分为 tiRNA-5 和 tiRNA-3<sup>[4]</sup>。近年来还发现了一种性激素依赖性 tRNA 衍生 RNA (Sex Hormone-dependent TRNA-derived RNAs, SHOT-RNAs) 在性激素受体阳性的乳腺癌和前列腺癌中特异性过表达促进恶性细胞增殖<sup>[5]</sup>。

#### 1.1.2 tRNA 衍生小 RNA 片段 (tRNA-derived small fragments, tRFs)

tRFs 为前 tRNA 或成熟 RNA 在细胞质或细胞核裂解形成的 tRNA 片段,长度约为 14~30 nt<sup>[4]</sup>。目前已发现的 tRFs 主要分为五大类:tRF-1、tRF-2、tRF-3、tRF-5 和 i-tRF<sup>[5]</sup>。tRF-1 是由 RNase Z 核酸内切酶或其细胞质同系物 ELAC2 对前 tRNA 末端的 3' 尾序列进行切割形成,其末端终止于多聚-U,因此也被称为 3'U-tRF<sup>[5]</sup>。tRF-2 是近年来在乳腺癌细胞中缺氧诱导 tRNA 的反密码子环中分解产生的一种 tRF 亚型,它来源于 tRNA<sup>Glu</sup>、tRNA<sup>Asp</sup>、tRNA<sup>Gly</sup> 和 tRNA<sup>Tyr</sup>,因此不具备 5' 端和 3' 端<sup>[6]</sup>。tRF-3 是由 ANG、Dicer 或 RNase A 超家族成员切割成熟 tRNA TΨC 环形成,多包含成熟 tRNA 3' 端所具有的 CCA 尾序列,分为 tRF-3a、tRF-3b<sup>[4]</sup>。tRF-5 主要由 Dicer 酶依赖的方式裂解成熟 tRNA 的 D 环或 D 环和反密码子环之间的茎形成,部分由 ANG 核酸内切酶形成<sup>[7]</sup>,可分为 tRF-5a、tRF-5b 和 tRF-5c<sup>[4]</sup>。i-tRF 来自于成熟 tRNA 的内部结构,其命名方式取决于 tRNA 的 5' 末端起始的位置,可分为 D-tRF、A-tRF、V-tRF<sup>[4]</sup>。

### 1.2 tRF 的生物功能

#### 1.2.1 miRNA 样作用

研究发现 tRFs 长度多小于 30 nt,与 miRNA 相似,由此推测其可能具有与 miRNA 一样的性质:

tRFs 可以通过参与形成 RNA 诱导沉默复合物 (RNA Induced Silencing Complex, RISC),并直接结合靶向信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 的非编码区来诱导基因沉默<sup>[8-10]</sup>。tRF-5s 直接与 Ago 1 (Argonaute1) 结合靶向并切割内源性转录子影响 mRNA 的稳定性<sup>[10]</sup>。此外,Deng 等<sup>[11]</sup>发现 tRF5-GluCTC 一方面通过与 Ago4 蛋白结合形成 RISC 诱导基因沉默的典型 miRNA 途径来调节基因表达,另一方面与 Ago1 结合通过载脂蛋白 E 受体 2 (Apolipoprotein E receptor 2, APOER2) 的 3' UTR 靶点相互作用这一非典型方式引导 tRF5-GluCTC 进行基因调节。在 B 细胞淋巴瘤中低表达的 tRNA-3s (CU1276) 可作为 miRNA 片段靶向抑制 *RPA1* 表达,抑制细胞增殖并调节对 DNA 损伤的分子反应。综上,tRF 可通过与不同的 Ago 蛋白结合,以典型或非典型的 miRNA 途径调节<sup>[12-13]</sup>基因表达在肿瘤进展中发挥重要作用。此外,tRF-3s 具有特殊的碱基表达使 tRF 与靶基因 mRNA 的碱基配对减少从而加强基因沉默<sup>[14]</sup>。但 tRF 不一定是通过与 mRNA 靶点特异性结合调节基因表达。细菌 tRF-Ile-tRF-5X 从大肠杆菌外膜囊泡释放后可转移至结直肠癌细胞中,与人类宿主 miRNA 和/或 tRF 竞争结合 *MAP3K4* mRNA 3'UTR 基因表达下调<sup>[15]</sup>。

#### 1.2.2 结合 RNA 结合蛋白

tRF 可通过竞争性结合 RNA 结合蛋白 (RNA-Binding Protein, RBP) 来调节基因表达。缺氧诱导乳腺癌细胞产生的 tRF-2 通过竞争性结合 RBP Y-box 结合蛋白 1 (Y-box binding protein, YBX1) 的 3'-UTR 以抑制癌细胞中多种致癌转录物的稳定性,下调致癌基因表达来抑制肿瘤增殖转移<sup>[6]</sup>。在甲状腺乳头状癌细胞中 tiRNA-Gly 直接结合 RBP 重组人 RNA 结合基序蛋白 17 (Recombinant Human RNA Binding Motif Protein 17, RBM17) 的 UHM 结构域,通过 RBM17 介导的选择性剪接使 RBM17 从细胞质转移到细胞核并激活 *MAP4K4* 致癌<sup>[16]</sup>。

#### 1.2.3 蛋白质翻译

多项研究发现 tRF 具有促进或抑制翻译的作用。一些具有特殊的碱基结构的 tRF 可抑制蛋白质翻译,包括 mTOG、Ψ 以及 G-四链体结构<sup>[17-18]</sup>。tRF 还可通过多种方式与核糖体作用来调节翻译。Gebetsberger 等<sup>[10,18]</sup>发现应激条件下嗜盐太古菌中产生的 Val-tRF 不仅能够与小核糖体亚基结合使 mRNA 从起始复合物中移位,还可以抑制肽键的形

成协同抑制蛋白质翻译。ANG 诱导产生的 5'tiRNAs 可代替 mRNA 与翻译起始因子 eIF4A/F/G 结合以抑制翻译并诱导应激颗粒的组装<sup>[18]</sup>。根据 Kim 等<sup>[19]</sup>的研究, 3'tsRNA-Leu-CAG 与核糖体蛋白 S28mRNA 的编码区和 3'非翻译区结合, 改变其次级结构并促进翻译过程, 同时维持人类核糖体的生物发生。

#### 1.2.4 表观遗传调控

目前发现部分 tRF 通过 Piwi- piRNA 通路在生殖细胞和干细胞发育中介导表观遗传学调控<sup>[20]</sup>。在猪性腺和肾脏细胞中发现 5'tRFWal (CAC)、5'tRFgly (GCC) 可与 Piwi4 蛋白结合, 同时对人类癌细胞分离的 PIWIL4/RNA 复合物进行免疫沉淀分析亦发现这两种 5'tRF 分子最普遍, 因此这两种分子有可能作为 piRNA 与 Piwi4 蛋白结合参与调节表观遗传调控并可能对癌细胞的增殖转移发挥作用<sup>[10]</sup>。

#### 1.2.5 调节细胞周期

tRF 可通过调节细胞周期影响疾病进展。在胃癌组织中 tRF-33-P4R8YP9LON4VDP 显著低表达, 它通过在 G0/G1 期阻断细胞周期来抑制胃癌细胞增殖转移并诱导凋亡<sup>[21]</sup>。一些 tRF 可通过形成 Caspase 表型以调节凋亡小体的形成。由炎性细胞因子介导产生的 tRF-21 在胰腺导管腺癌通过 SRSF5/tRF-21/hnRNP L/caspase 9 / mH2A1 调节轴促进胰腺导管腺癌细胞恶性表型形成以介导侵袭转移<sup>[22]</sup>。

## 2 tRF 与肿瘤的侵袭转移

随着对 tRF 研究的深入, tRF 被发现在肿瘤发生发展的各个环节中异常表达并通过各种机制调节肿瘤进展, 其在其发挥的作用不容小觑。

### 2.1 乳腺癌

tRF 以多种机制在乳腺癌侵袭转移中发挥作用, 包括 miRNA 样作用或与 RBP 结合等。tRF 可作为 miRNA 直接与 mRNA 靶点结合来调控乳腺癌进展。Mo 等<sup>[23]</sup>发现 tRF-17-79mp9pp 在 BC 的侵袭转移过程中低表达, 它作为 miRNA 与血小板反应蛋白 (thrombospondin1, THBS1) 3'UTR 结合并通过 THBS1/TGF- $\beta$ 1/smads3 信号通路来抑制肿瘤进展。tRF 与 RBP 结合参与 BC 的侵袭转移。在乳腺癌组织过表达的 5'-tRF-Gly<sup>GCC</sup> 直接与脂肪和肥胖相关蛋白结合并增加脂肪和肥胖相关基因 (*Fat mass and obesity-associated, FTO*) 去甲基化酶

的活性, 减少 eIF4G1 甲基化, 抑制细胞自噬, 促进乳腺癌细胞增殖转移<sup>[24]</sup>。肿瘤抑制因子 RUNX1 可能通过抑制 ts-112 的上调以防止乳腺上皮细胞过度增殖来发挥抑癌作用<sup>[25]</sup>。近期一项研究利用单细胞 RNA 测序技术鉴定出与乳腺癌肝脑转移中肿瘤内异质性和免疫抑制微环境相关的基因和信号通路并发现 tRFs 可能在乳腺癌对 PD-1/L1mi 免疫耐药机制中发挥作用, 但确切的机制还有待进一步探索<sup>[26]</sup>。综上, tRF 可通过调控基因表达、蛋白质翻译等途径调节乳腺癌进展。

### 2.2 结直肠癌

目前 tRF 对结直肠癌恶性侵袭转移的研究主要集中在 miRNA 样作用调控基因表达<sup>[12, 27-28]</sup>。Huang 等<sup>[29]</sup>发现了一个来自 tRNA<sup>Leu</sup> 和 pre-miRNA 在结直肠癌中低表达的片段 tRF/miR-1280, 其通过与 JAG2 3'UTR 直接结合抑制 Notch/Gata 和 miR-200b 信号通路抑制结直肠癌增殖转移。缺氧可能是影响结直肠癌细胞增殖迁移的一个关键因素。缺氧诱导 ANG 产生的 5'tiRNA-His-GTG 在结直肠癌组织中表达上调, 与 Ago1 和 Ago3 结合靶向 LATS2 抑制 Hippo 信号通路, 促进促增殖和抗凋亡相关基因的表达<sup>[28]</sup>。tRF 还可通过调节细胞周期来参与调控结直肠癌进展。Lu 等<sup>[30]</sup>发现在结直肠癌组织中过表达的 tRF-3022b 与半乳糖结合蛋白 1 (galectin 1, LGALS1) 和巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 结合, 其下调能够阻断结直肠癌细胞的 G2/M 期, 促进细胞凋亡。综上, tRF 可在基因调控、细胞周期、缺氧等方面调控结直肠癌侵袭转移。

### 2.3 胃癌

tRF 主要在胃癌侵袭转移中以 miRNA 样片段与 Ago 结合形成 RISC 复合物介导基因沉默<sup>[11, 31-32]</sup>。在胃癌淋巴结转移患者中过表达的 tRF-3017A 通过与 Ago2 特异性结合形成 RISC 复合物来下调抑癌基因 *NELL2* 表达, 促进胃癌淋巴结转移<sup>[33]</sup>。tRF 也可通过调节细胞周期来影响胃癌进展。Shen 等<sup>[21]</sup>发现在胃癌组织中低表达的 tRF33-P4R8YP9LON4VDP 通过在 G0/G1 期阻断细胞周期, 抑制癌细胞增殖转移并诱导凋亡<sup>[21]</sup>。

### 2.4 肺癌

近年关于肺癌的研究越来越多。在肺腺癌细胞中高表达的 tsRNA-5001a 与肿瘤抑癌基因 *GADD45G* 结合, 促进癌细胞增殖<sup>[34]</sup>。在非小细胞

肺癌细胞中过表达的 AS-tDR-007333 通过与内源性热休克蛋白  $\beta$ -1 (Heat Shock Protein  $\beta$ -1, HSPB1) 特异性结合, 激活 *MED29* 促进其恶性增殖<sup>[35]</sup>。该 tRF 分子还可通过刺激 ELK4 的表达来增强 *MED29* 启动子的活性并增强其转录, 协同促进恶性增殖<sup>[35]</sup>。

## 2.5 其他肿瘤

tRF 也在其他肿瘤如前列腺癌、甲状腺癌、肝细胞癌、胆囊癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌等中的恶性侵袭中发挥作用。但相关研究较少, 可能与它们的发生率低有关, 但对 tRF 在它们的发生、侵袭中的作用不容忽视。

## 3 总结与展望

恶性肿瘤的侵袭转移在临床上是一大难题, 尽早地发现肿瘤细胞的恶性行为并进行干预可极大地提高患者的生存率。tRF 作为一种非侵入性的生物标志物, 在临床检验具有方便快捷、无创安全的优势。通过检测患者体液中的 tRF 表达以动态检测患者肿瘤进展、治疗效果, 可及时调整治疗方案、减轻患者经济负担、提高患者依从性。尽管目前对 tRF 在恶性肿瘤进展的具体机制研究仍较少, 但现有的研究已经为 tRFs 在癌症进展中的生物功能提供了宝贵的见解。期待有更多的研究发现在癌症进展过程中 tRF 的生物学作用, 为肿瘤的早期诊断及肿瘤提供新方向。

## 参考文献

- [1] Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis [J]. *Cell*, 2023, 186(8):1564-1579.
- [2] Zhang Z, Zhang J, Diao L, et al. Small non-coding RNAs in human cancer: function, clinical utility, and characterization [J]. *Oncogene*, 2021, 40(9):1570-1577.
- [3] Yuan Y, Li J, He Z, et al. tRNA-derived fragments as New Hallmarks of Aging and Age-related Diseases [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(5):1304-1322.
- [4] Xie Y, Yao L, Yu X, et al. Action mechanisms and research methods of tRNA-derived small RNAs [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):109.
- [5] Weng Q, Wang Y, Xie Y, et al. Extracellular vesicles-associated tRNA-derived fragments (tRFs): biogenesis, biological functions, and their role as potential biomarkers in human diseases [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(5):679-695.
- [6] Goodarzi H, Liu X, Nguyen H C, et al. Endogenous tRNA-Derived Fragments Suppress Breast Cancer Progression via YBX1 Displacement [J]. *Cell*, 2015, 161(4):790-802.
- [7] Chen Q, Zhang X, Shi J, et al. Origins and evolving functionalities of tRNA-derived small RNAs [J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(10):790-804.
- [8] Zou L, Yang Y, Zhou B, et al. tRF-3013b inhibits gallbladder cancer proliferation by targeting TPRG1L [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1):99.
- [9] Liu D, Wu C, Wang J, et al. Transfer RNA-derived fragment 5' tRF-Gly promotes the development of hepatocellular carcinoma by direct targeting of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(10):3476-3488.
- [10] Gu X, Zhang Y, Qin X, et al. Transfer RNA-derived small RNA: an emerging small non-coding RNA with key roles in cancer [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1):35.
- [11] Choi E J, Ren J, Zhang K, et al. The Importance of AGO 1 and 4 in Post-Transcriptional Gene Regulatory Function of tRF5-GluCTC, an Respiratory Syncytial Virus-Induced tRNA-Derived RNA Fragment [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22).
- [12] Luan N, Chen Y, Li Q, et al. TRF-20-MONK5Y93 suppresses the metastasis of colon cancer cells by impairing the epithelial-to-mesenchymal transition through targeting Claudin-1 [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(1):124-142.
- [13] Sui S, Wang Z, Cui X, et al. The biological behavior of tRNA-derived fragment tRF-Leu-AAG in pancreatic cancer cells [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4):10617-10628.
- [14] Su Z, Monshaugen I, Wilson B, et al. TRMT6/61A-dependent base methylation of tRNA-derived fragments regulates gene-silencing activity and the unfolded protein response in bladder cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):2165.
- [15] Diallo I, Ho J, Lambert M, et al. A tRNA-derived fragment present in E. coli OMVs regulates host cell gene expression and proliferation [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(9):e1010827.
- [16] Han L, Lai H, Yang Y, et al. A 5'-tRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):222.
- [17] Guzzi N, Muthukumar S, Ciesla M, et al. Pseudouridine-modified tRNA fragments repress aberrant protein synthesis and predict leukaemic progression in myelodysplastic syndrome [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(3):299-306.
- [18] Yang M, Mo Y, Ren D, et al. Transfer RNA-derived small RNAs in tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):32.
- [19] Kim H K, Xu J, Chu K, et al. A tRNA-Derived Small RNA Regulates Ribosomal Protein S28 Protein Levels after Translation Initiation in Humans and Mice [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(12):3816-3824.e4.
- [20] Park J, Ahn S H, Shin M G, et al. tRNA-Derived Small RNAs: Novel Epigenetic Regulators [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10).

# 一步法在泌尿生殖系统感染病原体核酸检测中的临床应用评价

黄国妮\* 颜申姬 程静 谢闰萍

**[摘要]** **目的** 探讨一步法用于泌尿生殖系统感染病原体核酸检测的可行性,为一步法实现广泛的临床应用提供实验基础。**方法** 采集2021年3月至2021年8月期间到深圳市宝安区人民医院就诊的200例泌尿生殖道感染患者分泌物,分别用一步法和传统煮沸法进行核酸提取,比较两种提取方法的结果一致性、灵敏度、抗干扰能力和重复性。**结果** 一步法与煮沸法的提取阳性率一致性 Kappa 值为0.949,一致性较高;对选取的阳性样本两种提取方法最高可检测出1:100 000的稀释浓度;抗干扰实验干扰偏移均在10%以内;重复性实验显示两种提取方法的 CV 值均在5%以内。**结论** 两种提取方法比较差异无统计学意义,一步法操作简单快速,降低污染风险,具有非常好的临床应用价值。

**[关键词]** 一步法;泌尿生殖道感染;聚合酶链式反应;核酸提取

## Application and evaluation of the one-step nucleic acid detection method in urogenital pathogen infection

HUANG Guoni\*, YAN Shenji, CHENG Jing, XIE Runping

(Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Baoan Hospital of Shenzhen, Southern Medical University, Shenzhen, Guangdong, China, 518108)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the feasibility of the one-step nucleic acid extraction method for pathogens in urogenital infections and provide an experimental basis for its wide clinical application. **Methods** Secretion specimens were collected from 200 patients with urogenital infection at the People's Hospital of Shenzhen Baoan District from March to August 2021. Nucleic acid was extracted using both the one-step method and the conventional boiling method to compare the consistency, sensitivity, anti-interference ability and repeatability of the two extraction methods. **Results** The results showed that the positive consistency between the one-step method and the boiling method had a kappa value of 0.949, indicating good consistency between the two methods. Both extraction methods were able to detect a dilution concentration of up to 1:100 000 for the selected positive samples. The interference offsets of the two extraction methods were within 10%. Repeatability experiments demonstrated that the coefficient of variation (CV) values for both extraction methods were within 5%. **Conclusion** There was no significant difference between the two extraction methods. The one-step method is simple and quick to operate, reducing the risk of laboratory contamination and has great clinical application value.

**[KEY WORDS]** One-step method; Urogenital tract infection; PCR; Nucleic acid extraction

泌尿生殖系统感染包括生殖道、泌尿道和性传播的流行性传染病,已成为公共卫生系统中最常见的传染病之一<sup>[1-2]</sup>。感染病原体常见的包括沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, CT)、解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)、淋病奈瑟菌

(*Neisseria gonorrhoea*, NG)、人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)、单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)和阴道毛滴虫等<sup>[3]</sup>。可引起多种泌尿生殖系统疾病,超过99%的宫颈癌和超过90%的肛门癌是由HPV阳性引起的<sup>[4]</sup>。CT和NG

基金项目:深圳市宝安区人民医院院内青年基金(202205)

作者单位:南方医科大学附属深圳宝安人民医院检验科,广东,深圳 518108

\*通信作者:黄国妮, E-mail: 313867629@qq.com

都可能会引起输卵管损伤,不仅可能引起盆腔炎和女性不孕,还会增加异位妊娠和流产、早产的风险<sup>[5]</sup>。新生儿如果从阳性的母体中感染 HSV,可能会累及中枢神经系统并造成严重后果<sup>[6]</sup>。随着分子诊断技术的发展,近年来分子诊断产品实现了大规模的生产和应用。聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)兼具特异性强和灵敏度高等优点,逐渐成为泌尿生殖系统感染疾病诊断的主要检测手段之一,尤其适用于感染的早期诊断和无症状感染者的检测<sup>[7]</sup>。

PCR 包括三个主要步骤:核酸提取纯化、核酸扩增和核酸检测。核酸提取是最基础的步骤之一,并且是许多分子诊断实验的先决条件,提取的核酸的质量和完整性将直接影响后续实验检测的结果<sup>[8]</sup>。传统的煮沸法是目前临床上应用较为广泛的提取方法,但是需要经过反复离心和加热等繁琐步骤,同时加热的过程中极易产生气溶胶,导致样品间污染产生假阳性结果<sup>[9]</sup>。近年来一步法提取试剂在市场上逐渐得到应用推广,通过释放剂和少量样品直接反应即可获得适用于扩增的核酸成分,在速度、经济和效率等方面均具有巨大的优势<sup>[10]</sup>。作为一种较新颖的提取方法,目前关于一步法用于泌尿生殖系统感染临床样本检测的研究相对较少,本研究将探讨其用于泌尿生殖系统感染病原体核酸检测的可行性,为一步法实现广泛的临床应用提供实验基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 3 月至 2021 年 8 月期间到深圳市宝安区人民医院门诊就诊的 200 例泌尿生殖道感染患者作为本次研究对象,其中男性 95 例,女性 105 例,年龄在 20~66 岁之间。纳入标准:所有患者根据临床表现均被确诊为泌尿生殖系统感染;首次就诊;对本研究知情同意。排除标准:纳入患者就诊前 2 周有抗生素使用史;严重器质性功能障碍者;合并其他阴道疾病者;认知功能障碍者;拒绝参与本研究者。采集样本包括宫颈分泌物和尿道分泌物,所有采集过程均按无菌操作进行。

### 1.2 主要试剂和仪器

#### 1.2.1 试剂

一步法样本释放剂由湖南圣湘生物科技有限公司购入,煮沸法核酸提取试剂和病原体基因检测试剂均由中山大学达安基因股份有限公司提供。

#### 1.2.2 仪器

实时荧光定量 PCR 分析仪(Cobas z480,德国 Roche)、高速冷冻离心机(Centrifuge 5430R,德国 Eppendorf)、Bioer 恒温金属浴。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 病原体阳性率统计

本院 2021 年 1 月至 2021 年 3 月泌尿生殖系统感染患者的病原体感染情况。见表 1。

表 1 1 225 例泌尿生殖系统感染患者荧光定量 PCR 检测结果 (n, %)

Table 1 Test results of PCR in 1 225 patients with urogenital infection (n, %)

检测项目	阳性例数	阳性率
沙眼衣原体	193	7.91
解脲支原体	783	32.14
淋病奈瑟菌	44	1.81
单纯疱疹病毒	27	1.11
低危型人乳头瘤病毒	18	0.74
高危型人乳头瘤病毒	160	6.57
合计	1 225	50.29

#### 1.3.2 核酸提取

在采集到的样本中加入 1 mL 生理盐水,充分振荡混匀样本。①一步法:吸取 200  $\mu$ L 样本至 0.5 mL 离心管中,12 000 r/min、离心半径 6 cm 离心 5 min 后去上清,加入 50  $\mu$ L 核酸释放剂充分振荡混匀后静置 10 min,获得一步法核酸模板待测。②煮沸法:吸取 200  $\mu$ L 样本至 0.5 mL 离心管中,12 000 r/min、离心半径 6 cm 离心 5 min 后去上清,加入 50  $\mu$ L DNA 提取液充分振荡混匀,放入 100 $^{\circ}$ C 恒温仪中处理 10 min,12 000 r/min、离心半径 6 cm 离心 5 min 后获得煮沸法模板待测。

#### 1.3.3 一致性实验

按照试剂盒说明书的操作要求,分别将上述经处理的核酸模板和 PCR 反应液混匀,按设定的程序上机扩增,对扩增后的结果按说明书要求进行判读。比较两种提取方法所得阳性检出率的一致性。

#### 1.3.4 灵敏度实验

分别选取三种检测项目中的阳性样本进行  $10^{-1}$ ~ $10^{-4}$  的梯度稀释,获得不同浓度的阳性样本分别使用一步法和煮沸法进行核酸提取后进行 PCR 扩增,各样本均重复测量 3 次,比较两种提取方法的提取灵敏度。

#### 1.3.5 抗干扰性实验

留取健康人血性分泌物样本(外观红褐色或

红色,通过病原体核酸检测结果均为阴性)10例,振荡混匀后备用;健康人黏性分泌物样本(外观浑浊或胶冻状,通过病原体核酸检测结果均为阴性)10例,振荡混匀后备用。选取三种检测项目中阳性样本各一例,每例均分为3管为一组,每组分别加入生理盐水、血性样本和黏性样本进行10倍稀释。分别使用一步法和煮沸法对以上3组样本进行核酸提取和扩增,各样本均重复测量3次。运用公式:干扰偏移%=(干扰值-对照值)/对照值×100%作为干扰实验的判断标准。

### 1.3.6 精密度实验

分别选取三种检测项目中高浓度及低浓度阳性样本各两例,由同一检测人员分别使用一步法和煮沸法平行重复做5次核酸提取,连续进行5天,进行PCR扩增后记录相应阳性结果的Ct值,计算变异系数CV值,比较两组提取方法的提取重复性。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,图表使用GraphPad Prism 8.0软件绘制。计数资料以n(%)表示。一致性实验结果分析使用kappa检验,Kappa值≥0.75时一致性良好,0.4≤Kappa<0.75时一致性一般,Kappa<0.4则表示两者一致性差。

## 2 结果

### 2.1 两种提取方法的一致性比对

200例泌尿生殖道感染患者样本用两种提取方法提取扩增后结果见表2,一步法和煮沸法对CT、UU和高危HPV的阳性率分别为9.5%、39.5%、7.5%和10.5%、38.5%、8.0%,有5例样本出现结果不符,对阳性率一致性进行Kappa检验,Kappa值为0.949,一致性良好。

表2 两种提取方法的检测结果比较 [n(%)]

提取方法	CT(n=200)		UU(n=200)		高危HPV(n=200)	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
一步法	19(9.5)	181(90.5)	79(39.5)	121(60.5)	15(2.5)	185(92.5)
煮沸法	21(10.5)	179(89.5)	77(38.5)	123(61.5)	16(8.0)	184(92.0)

### 2.2 两种提取方法的灵敏度比对

在1:10<sup>3</sup>的稀释浓度范围内,两种提取方法均可以检测出相应的阳性结果;对选取的高危HPV阳性样本两种提取方法可检测出最高1:10<sup>5</sup>的稀释浓度。见图1。

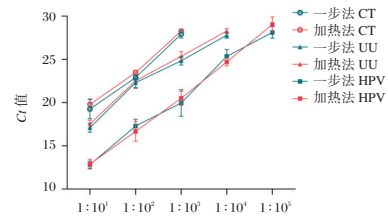


图1 两种提取方法的提取灵敏度比较

Figure 1 Comparison of sensitivity between the two extraction methods

### 2.3 两种提取方法的抗干扰能力比对

两种提取方法的干扰偏移均在10%以内。见表3。

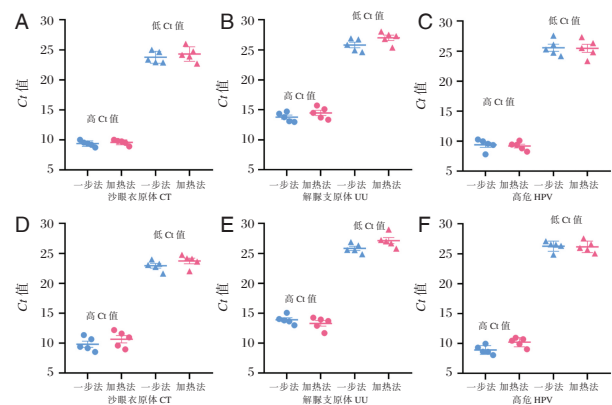
表3 两种提取方法的抗干扰结果比较

Table 3 Comparison of anti-interference ability between the two extraction methods

检测项目	对照值	血红蛋白(5.0 g/L)		黏液		
		干扰值	差值	干扰值	差值	
CT	一步法	20.8	19.61	1.19	18.88	1.92
	煮沸法	20.42	19.58	0.84	19.96	0.46
UU	一步法	12.91	11.81	1.10	11.65	1.26
	煮沸法	21.16	22.48	-1.32	21.23	-0.07
高危HPV	一步法	20.07	18.56	1.51	19.98	0.09
	煮沸法	12.43	11.30	1.13	11.88	0.55

### 2.4 两种提取方法的精密度比对

两种提取方法的批内和批间精密度结果见图2。结果显示一步法的批内精密度在2.17%~4.86%之间,批间精密度在2.70%~4.77%之间;煮沸法的批内精密度3.94%~4.35%之间,批间精密度在3.50%~4.91%之间,两种提取方法的CV值均在5%以内。



注:图A、B、C示两种提取方法的的批内精密度结果;图D、E、F示两种提取方法的的批间精密度结果。

图2 两种提取方法的精密度结果

Figure 2 Comparison of repeatability between the two extraction methods

### 3 讨论

PCR包括三个主要步骤:核酸提取纯化、扩增和检测。目前临床上有多种用于核酸提取的方法:柱式法,操作复杂需要重复离心且采用特殊滤膜成本较高等原因,虽提取纯度较高但在临床上难以推广应用。磁珠法,以磁珠吸附的方式进行核酸提取,自动化核酸提取仪的生产和应用实现了临床上大批量样本的操作要求,目前市面上自动化核酸提取仪提取时间为18~45分钟,提取较费时,同时对仪器设备的要求较高限制了其在基层医院的推广和应用。煮沸法是目前临床上应用比例较高的提取方法,需要重复离心加热等繁琐步骤,加热的过程中极易产生气溶胶,导致样品间污染。一步法将待测样本和样本释放剂混合均匀,反应时间仅需10分钟左右无需加热,与传统煮沸法相比具有更快速、操作更简单的方法学优势<sup>[11]</sup>。本研究通过一步法与传统煮沸法在泌尿生殖系统感染病原体核酸检测中的一致性、灵敏度、抗干扰能力和重复性进行了对比,验证一步法用于泌尿生殖系统病原体核酸检测的可行性。

一致性实验结果显示200例样本中仅出现了有5例不符样本,对这5例不符样本进行测序结果显示,2例一步法阳性煮沸法阴性测序结果2例样本均为阳性,这两例样本均为弱阳性样本(Ct值37.5~38.73),表明一步法具有更优异的提取效率;3例煮沸法阳性一步法阴性测序结果为2例阴性、1例阳性,推测煮沸法导致此2例假阳性结果的可能原因是煮沸法加热离心的步骤易出现气溶胶污染导致假阳性结果。总体而言,两种提取方法的kappa检验结果具有较高的一致性。

临床样本中干扰PCR检测结果的因素主要有胆红素、血红蛋白、免疫球蛋白、肝素等。在分泌物中常见的干扰样本类型为血性分泌物和黏性分泌物;血性分泌物中含有的血红蛋白和黏液标本中含有的黏蛋白和多糖等成分均会抑制DNA聚合酶的活性,对PCR结果造成影响<sup>[12-13]</sup>。本实验中两种提取方法均对血性分泌物和黏性分泌物具有一定的抗干扰能力。

灵敏度实验和重复性实验结果显示这两种提取方法比较无显著性差异。一步法的提取过程只需要简单的操作步骤即可获得与传统煮沸法相同甚至灵敏度更高的实验结果,节省了相应的仪器

耗材和时间成本,更重要的是可以节约检验时间使患者和临床更快速获得检验报告减少等待时间,具有极大的临床应用价值。

目前关于一步法的临床应用研究国内外亦有相应的文献报道,张运洪等<sup>[14]</sup>通过实验结果认为一步法缺少核酸提取的过程,对弱阳性的新型冠状病毒容易出现漏检的风险,不适用于新型冠状病毒核酸检测。表明一步提取法具有其方法学优势的同时亦有其方法学缺陷,应用于临床不同的检测项目前需要先对其适用性进行方法学评价,本研究认为一步法在泌尿生殖系统病原体感染核酸检测项目中具有非常好的临床应用能力。

### 参考文献

- [1] Behzadi P, Behzadi E, Pawlak-Adamska EA. Urinary tract infections (UTIs) or genital tract infections (GTIs)? It's the diagnostics that count [J]. GMS Hyg Infect Control, 2019, 14:Doc14.
- [2] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4):1-187.
- [3] Caruso G, Giammanco A, VIRRUSO R, et al. Current and Future Trends in the Laboratory Diagnosis of Sexually Transmitted Infections [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(3):1038.
- [4] Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2014, 12(6):451-464.
- [5] Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, et al. Sexually transmitted diseases and infertility [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(1):1-9.
- [6] Cole S. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment [J]. Nurs Clin North Am, 2020, 55(3):337-345.
- [7] 胡凯. 实时荧光定量PCR法在检测泌尿生殖道感染病原体中的应用 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(2):38-39.
- [8] Paul R, Ostermann E, Wei Q. Advances in point-of-care nucleic acid extraction technologies for rapid diagnosis of human and plant diseases [J]. Biosens Bioelectron, 2020, 169:112592.
- [9] 马贞丽, 田玉玲, 戴芳, 等. 探讨磁珠法与煮沸法对乙型肝炎病毒基因分型检出率及其与HBV DNA定量的关系 [J]. 中国社区医师, 2021, 37(27):119-120.
- [10] 龚淑琪, 李克远, 徐江霞. 新型一步法HBV荧光定量PCR检测试剂性能评价 [C]. //江西省医学检验第十六次学术交流会议暨王棠海教授百岁华诞学术研讨会论文集, 2013:258-263.
- [11] Paul R, Ostermann E, Wei Q. Advances in point-of-care nucleic acid extraction technologies for rapid diagnosis of human and plant diseases [J]. Biosens Bioelectron, 2020, 169:112592.

# 自建微流控-芯片法检测布鲁氏菌的性能验证及评价

董占柱<sup>1</sup> 陈昊<sup>2</sup> 孙欣<sup>3</sup> 包春喜<sup>1</sup> 李英智<sup>1</sup> 牛艺卿<sup>4</sup> 李翔<sup>5</sup> 郝明媛<sup>6</sup> 杜彦丹<sup>1\*</sup>

**【摘要】**目的 采用自建微流控-芯片法检测系统对本实验室于2021年5月至2022年8月期间收集保存的布鲁氏菌阳性菌株、阳性血清、阴性血清进行检测,验证自建系统检测布鲁氏菌核酸的主要性能是否满足相关标准。**方法** 依据CNAS-GL039:2019《分子诊断检验程序性能验证指南》、《实验室自建分子诊断项目基本要求专家共识》、《布鲁菌病诊疗专家共识》相关要求,对自建微流控-芯片法检测系统的符合率、重复性、检出限、交叉反应、抗干扰能力、敏感性、特异性进行验证及评价。**结果** 自建检测系统与经血培养鉴定为布鲁氏菌阳性菌株、体检者阴性标本检测结果的阳性符合率为100%,阴性符合率为100%,总符合率为100%; $1.50 \times 10^6$  CFU/mL、500 CFU/mL布鲁氏菌阳性标本重复性检出率均为100%;检出限浓度(1000 copies/mL)企业参考品20次重复检测结果均为阳性;七种交叉反应病原体标本检测中,布鲁氏菌核酸结果均为阴性;在混有干扰物质的弱阳性布鲁氏菌标本检测中,布鲁氏菌核酸结果均为阳性;在布鲁氏菌感染检测中的敏感性和特异性分别为89.88%、95.74%。**结论** 微流控-芯片法检测系统的符合率、重复性、检出限、抗干扰能力、交叉反应、敏感性、特异性性能指标均符合相关标准及检测要求,可用于临床检测工作。

**【关键词】** 布鲁氏菌;微流控-芯片;性能验证

## Performance verification and evaluation of self - built microfluidic chip for Brucella detection

DONG Zhanzhu<sup>1</sup>, CHEN Hao<sup>2</sup>, SUN Xin<sup>3</sup>, BAO Chunxi<sup>1</sup>, LI Yingzhi<sup>1</sup>, NIU Yiqing<sup>4</sup>, LI Xiang<sup>5</sup>, HAO Mingyuan<sup>6</sup>, DU Yandan<sup>1\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi, Inner Mongolia, China, 022150; 2. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi, Inner Mongolia, China, 022150; 3. Department of Cardiology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi, Inner Mongolia, China, 022150; 4. Department of Nuclear Medicine, Inner Mongolia Forestry General Hospital, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, Yakeshi, Inner Mongolia, China, 022150; 5. Department of Clinical Laboratory, The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia University for Nationalities, The First people's Hospital of Horqin district, Tongliao City, Inner Mongolia, China, 028000; 6. Department of Clinical Laboratory, Hulunbuir Infectious Disease Hospital, Zhalantun, Inner Mongolia, China, 162650)

**【ABSTRACT】 Objective** To detect positive strains, and positive/negative serum samples of Brucella

基金项目:内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201609)

作者单位:1. 内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古林业总医院检验科,内蒙古,牙克石 022150

2. 内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古林业总医院眼科,内蒙古,牙克石 022150

3. 内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古林业总医院心内科,内蒙古,牙克石 022150

4. 内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古林业总医院核医学科,内蒙古,牙克石 022150

5. 内蒙古民族大学第二临床医学院,内蒙古通辽市科尔沁区第一人民医院检验科,内蒙古,通辽 028000

6. 呼伦贝尔市传染病医院检验科,内蒙古,扎兰屯 162650

\*通信作者:杜彦丹, E-mail: duyandan1111@163.com



collected and stored in our laboratory from May 2021 to August 2022, to verify whether the self-built system met the standards for detecting *Brucella* nucleic acid. **Methods** The self-built microfluidic chip detection system was evaluated and verified for its coincidence rate, repeatability, detection-limit, cross-reaction, anti-interference ability, sensitivity, and specificity. This evaluation was conducted according to the CNAS-GL039:2019, Expert Consensus on Basic Requirements of Laboratory Self-Built Molecular Diagnostic Projects and Expert Consensus on Brucellosis Diagnosis and Treatment. **Results** The self-built microfluidic chip detection system showed a 100% coincidence rate for detecting positive *Brucella* strains, and negative samples from physical examiners when compare to blood culture. The repeatability of detecting positive *Brucella* samples with  $1.50 \times 10^8$  CFU/mL and 500 CFU/mL was 100%. The detection-limit concentration (1 000 copies/mL) of the enterprise reference material was successfully detected in all 20 repeated tests. No *Brucella* nucleic acids were detected in the detection of seven cross-reaction pathogens. However, *Brucella* nucleic acids were detected in the detection of weakly positive *Brucella* samples mixed with interfering substances. The sensitivity and specificity of detecting *Brucella* were 89.88% and 95.74%, respectively. **Conclusion** The self-built microfluidic chip detection system demonstrated a high coincidence rate, repeatability, detection-limit, and anti-interference ability, lack of cross-reaction, and satisfactory sensitivity and specificity. Therefore, this system can be applied for clinical detection.

**[KEY WORDS]** *Brucella*; Microfluidic chip; Performance verification

布鲁氏菌病(*Brucellosis*, (简称布病))是由细胞内寄生的布鲁氏菌(*Brucella*, (简称布氏菌))引起的一种人兽共患传染性疾病<sup>[1]</sup>。人感染布氏菌后,临床表现以发热、关节疼痛、乏力为主;动物感染布氏菌主要表现为流产、生殖器官病变和死胎<sup>[2-3]</sup>。目前布氏菌的主要检测方法包括血细菌分离培养鉴定(简称血培养)、血清学和分子生物学方法。血培养是布病诊断的“金标准”,但耗时长,检出率低,且存在一定的实验室获得性感染的风险<sup>[4-6]</sup>。虎红平板凝集试验(Rose-Bengal Plate Agglutination Test, RBPT)和血清试管凝集试验(Standard Tube Agglutination Test, SAT)是诊断布病的重要检测方法,但其受诸多干扰因素影响特异性不高、敏感性差,存在较大程度的假阳性概率<sup>[7-8]</sup>。荧光探针 RT-PCR 存在着假阴性率较高的缺陷<sup>[9]</sup>。而微流控-芯片法(Microfluidic chip, MC)具有快速、高灵敏、高通量、低消耗,特异性好等特点<sup>[10]</sup>,可弥补现有检测技术短板,该技术的临床应用将对布鲁氏菌病的诊治起到关键指导作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

阳性标本为内蒙古林业总医院检验科收集的经 BACTEC FX 血培养仪鉴定为布氏菌阳性菌株,阴性标本为本院收集的无布氏菌疫苗接种史、RBPT 阴性及血培养布氏菌阴性健康体检者血清。用于敏感性及特异性验证的 136 例血清标本收集于 2021 年 5 月至 2022 年 8 月就诊于内蒙古林

业总医院、呼伦贝尔市人民医院、呼伦贝尔市传染病医院,长期生活于牧区且有发热、关节疼痛、乏力等临床症状患者。所有标本均冻存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱。研究对象均签署临床研究知情同意书。本文已通过内蒙林业总医院伦理审查委员会审查。

### 1.2 仪器与试剂

核酸提取、扩增与芯片杂交采用北京博晖核酸芯片检测仪(BHF-VI),BACTEC FX 全自动细菌培养系统购自碧迪公司。布氏菌微流控-芯片检测试剂为本实验室自主构建并委托北京博晖集成为检测芯片试剂盒,企业参考品购自北京睿博兴科。

### 1.3 方法

自建部分内容详见李翔、董占柱等<sup>[10]</sup>发表的《微流控芯片技术在布鲁氏菌检测中的应用》。本文参照 CNAS-GL039:2019《分子诊断检验程序性能验证指南》<sup>[11]</sup>、《实验室自建分子诊断项目基本要求专家共识》<sup>[12]</sup>、《布鲁菌病诊疗专家共识》<sup>[13]</sup>相关要求仅对自建微流控-芯片法检测布鲁氏菌的性能部分进行探讨。用于验证的临床标本及企业参考品等均按照自建试剂盒步骤进行操作:①将前期处理好的标本,手动使用移液器取 100  $\mu\text{L}$  加入微流控-芯片加样孔,关闭仪器舱门。②运行检测程序:布氏菌 DNA 核酸提取、PCR 扩增、反向斑点杂交、CCD 扫描分析实验结果、结果判定。

#### 1.3.1 符合率验证

选取本院微生物室 $-80^{\circ}\text{C}$ 冻存的布氏菌血培养阳性菌株 20 例进行复苏、传代,挑取单个克隆菌落,使用 PBS 稀释液制成 0.5 MCF 菌悬液,取 100  $\mu\text{L}$

菌悬液以阴性血清为基质梯度稀释至约  $1.50 \times 10^3$  CFU/mL 作为待验证的阳性标本;选取本院收集的健康体检者血清 20 例为待验证的阴性标本,每例标本重复检测 3 次,与“金标准”血培养进行比较,计算检测结果阳性符合率、阴性符合率和总符合率;评价标准:总符合率  $>90\%$ 。

### 1.3.2 重复性验证

选取浓度分别是  $1.50 \times 10^8$  CFU/mL、500 CFU/mL 的布氏菌阳性标本。每天检测 1 个分析批,每分析标本检测 1 次,连续检测 20 天,两名检测人员应用两台核酸芯片检测仪、两个批次试剂交叉检测方式进行;评价标准:布氏菌阳性标本检出率  $>90\%$ 。

### 1.3.3 检出限验证

将包含自建试剂所检测布氏菌核酸序列的企业参考品(浓度  $1.00 \times 10^5$  copies/mL)用无 RNA 酶的 DEPC 水梯度稀释 100 倍至自建试剂盒检出限浓度 1 000 copies/mL,批内重复检测 20 次;评价标准:布氏菌企业参考品阳性检出率  $\geq 95\%$ 。

### 1.3.4 交叉反应验证

选取与布氏菌血清有交叉凝集现象的菌株及病原体:EB 病毒核酸(浓度  $1.00 \times 10^6$  copies/mL),人巨细胞病毒核酸(浓度  $1.00 \times 10^5$  copies/mL);肺炎链球菌标准菌株、大肠杆菌标准菌株、金黄色葡萄球菌标准菌株、肺炎克雷伯菌标准菌株、快长分枝杆菌标准菌株用 PBS 稀释液制成 0.5MCF 菌悬液,取 100  $\mu$ L 菌悬液以阴性血清为基质梯度稀释至  $1.50 \times 10^5$  CFU/mL,以此浓度为待验证的标本,各标本批内重复检测 3 次;评价标准:布氏菌检测结果应为阴性。

### 1.3.5 抗干扰能力验证

结合血液标本常见内源性干扰物质及临床用药干扰情况,制成混有 30% 血液、0.9 mg/mL 黏蛋白、0.3 mg/mL 多西环素、3 mg/mL 链霉素、1.2 mg/mL 复方新诺明、2.25 mg/mL 环丙沙星、6 mg/mL 头孢曲松、4.5 mg/L 妥布霉素、15 mg/L 庆大霉素、30 mg/L 利福平干扰物质的弱阳性(浓度 500 CFU/mL)布氏菌悬液,对照组加入等量体积的生理盐水。各标本分析批内重复检测 3 次,评价标准:弱阳性布氏菌标本检测结果仍为弱阳性。

### 1.3.6 临床敏感性 & 特异性验证

用微流控-芯片法对 136 例血液标本进行检测,每例标本重复检测 3 批次,结合临床诊断及已有文献报道数据,分析微流控-芯片法的敏感性验

证及特异性可接受度。

### 1.4 统计学处理

采用 Excel 2019 和 jamovi 2.3.21 进行数据处理,计数资料采用  $n(\%)$  表示。

## 2 结果

### 2.1 符合率验证

20 例阳性标本中微流控-芯片法 3 次重复检测结果均阳性,20 例阴性标本 3 次重复检测均阴性。阳性符合率 100%,阴性符合 100%,总符合率 100%,满足评价标准,验证通过。见表 1。

表 1 符合率实验结果

Table 1 Coincidence rate test results

微流控-芯片	血培养		合计
	阳性	阴性	
阳性	60	0	60
阴性	0	60	60
合计	60	60	120

注:阳性符合率  $=60/(60+0) \times 100\% = 100\%$ ; 阴性符合率  $=60/(60+0) \times 100\% = 100\%$ ; 总符合率  $=(60+60)/(60+0+0+60) \times 100\% = 100\%$

### 2.2 重复性验证

高、低浓度两例阳性标本 20 批次重复检测结果均阳性,检出率 100%,满足评价标准,验证通过。

### 2.3 检出限验证

1 000 copies/mL 企业参考品 20 次重复检测结果均阳性,检出率 100%,满足评价标准,验证通过。

### 2.4 交叉反应验证

用于交叉反应验证的各病原体 3 次重复检测结果布氏菌核酸均阴性,与布氏菌无交反应,满足评价标准,验证通过。见表 2。

### 2.5 抗干扰能力验证

混有相应浓度干扰物质的布氏菌弱阳性标本 3 次重复检测结果均阳性,满足评价标准,验证通过。见表 3。

### 2.6 敏感性 & 特异性验证

结合患者临床表现及实验室检查(SAT 滴度  $\geq 1:100^{++}$ ),136 例血清标本中临床诊断为布病 89 例;SAT 滴度  $<1:100^{++}$ ,不排除布病 47 例。89 例诊断为布病的标本微流控-芯片法 3 次重复检测结果检出 80 例布氏菌核酸阳性,9 例阴性。47 例 SAT 滴度  $<1:100^{++}$  的标本微流控-芯片法 3 次重复检测共检出布氏菌核酸阳性 2 例,阴性 45 例。检测敏感性与特异性分别为 89.88% 和 95.74%,能够满足辅助临床诊断的需求。

表2 交叉反应实验结果

Table 2 Cross-reaction test results

交叉反应病原体	重复试验1				重复试验2				重复试验3			
	BC	SP	GB	BS	BC	SP	GB	BS	BC	SP	GB	BS
EB病毒	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
人巨细胞病毒	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
肺炎链球菌	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
大肠杆菌	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
金黄色葡萄球菌	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
肺炎克雷伯菌	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
快长分枝杆菌	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-

注:BC代表“空白对照探针”;SP代表“显色质控探针”;GB代表“内参质控探针”;BS代表“布氏菌检测探针”。

表3 抗干扰实验结果

Table 3 Anti-interference ability test results

干扰物质	重复试验1				重复试验2				重复试验3			
	BC	SP	GB	BS	BC	SP	GB	BS	BC	SP	GB	BS
血液(30%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
黏蛋白(0.9 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
多西环素(0.3 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
链霉素(3 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
复方新诺明(1.2 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
环丙沙星(2.25 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
头孢曲松(6 mg/mL)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
妥布霉素(4.5 mg/L)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
庆大霉素(15 mg/L)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
利福平(30 mg/L)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
生理盐水	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

### 3 讨论

由于感染布氏菌1~2周左右机体开始产生抗体或者抗体处于低水平,布病血清学方法在窗口期检测的阳性率不高<sup>[14]</sup>,不能区分慢性和急性布病患者,而微流控-芯片核酸检测在布病早期的诊断中受窗口期影响较小,机体感染布氏菌初期即可进行核酸检测,对于布病的及时检出、及时治疗及疫情防控具有重要意义。47例SAT滴度<1:100\*\*标本微流控-芯片法3次重复检测中第1次检出1例阳性;第2、3次重复检测结果一致均检出2例阳性且涵盖第1次的阳性标本结果,标本中布氏菌载量处于检出限浓度附近或是标本检测前离心不彻底可能是导致该结果出现的主要原因,SAT阴性标本中微流控-芯片法能够检出布氏菌DNA,表明其敏感性优于SAT,这与Elena Navarro等<sup>[15]</sup>人报道的分子检测技术在布氏菌感染诊断中的敏感性高于SAT较为一致。血培养适合于布氏菌病的分离和鉴定,但该方法的敏感性较低,依赖于布氏菌的种类、疾病的阶段、培养基的类型等<sup>[16]</sup>。荧光探针RT-PCR经过多年的发展已被用于

布病原体检测和临床辅助诊断中,但用于诊断布病的商业核酸扩增检测产品仍然有限<sup>[17]</sup>,而且已发表的评估商业和自制分子检测不同性能的比较研究仍然很少。

综上所述,本实验室自建微流控-芯片法在布氏菌感染检测中的符合率、重复性、检出限、抗干扰能力、交叉反应指标均满足指南及专家共识要求,敏感性 & 特异性与于艳妮等<sup>[18]</sup>人报道的分子检测技术在布氏菌感染诊断中的敏感性和特异性分别为95.7%和92.2%接近,推荐用于临床标本的检测。

### 参考文献

- [1] 区子昌,李东,阮炳威,等.江门市1例成人布鲁菌病病例报道并文献复习[J].热带医学杂志,2021,21(12):1626-1629.
- [2] Navarro-Martinez A, Navarro E, Castano MJ, et al. Rapid Diagnosis of Human Brucellosis by Quantitative Real-Time PCR: a Case Report of Brucellar Spondylitis [J]. J Clin Microb, 2008, 46(1):385-387.
- [3] Queipo-Ortuño MI, Colmenero JD, Bravo MJ, et al. Usefulness of a quantitative real-time PCR assay using serum samples to discriminate between inactive, serologically positive and active human brucellosis [J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(12):1128-1134.
- [4] Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, et al. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis [J]. Clin Lab, 2003, 49(11-12):577-589.
- [5] 梅力,王英超,程汝佳,等.1种布鲁氏菌微滴式数字PCR检测方法的建立[J].畜牧兽医学报,2021,52(6):1753-1759.
- [6] 巫秀红,刘庆斌,张永红,等.布鲁氏菌荧光定量PCR检测方法的建立[J].北京农学院学报,2021,36(3):78-82.
- [7] Kilic B. Brucella melitensis and Brucella abortus genotyping via real-time PCR targeting 21 variable genome loci [J]. J Microbiol Methods, 2021, 180(1).

- [8] 李红叶. 布鲁氏菌病实验室检测方法研究进展[J]. 兵团医学, 2013, 38(4): 46-48.
- [9] Tian GZ, Piao DR, Zhao HY, et al. Application of real-time fluorescence quantitative PCR to detect DNA of *Brucella* [J]. *Dis Surveill*, 2019, 34(5): 451-454.
- [10] 李翔, 董占柱, 陈昊, 等. 微流控芯片技术在布鲁氏菌检测中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 731-735.
- [11] 中国合格评定国家认可委员会. 分子诊断检验程序性能验证指南(CNAS-GL039:2019), 2018.
- [12] 中国医师协会检验医师分会分子诊断专家委员会. 实验室自建分子诊断项目基本要求专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(12): 897-900.
- [13] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 布鲁菌病诊疗专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2017, 35(12): 705-710.
- [14] Hasanjani Roushan MR, Marashi SMA, Moulana Z. Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Active and Relapsed Cases of Human Brucellosis [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(6): 1272-1276.
- [15] Navarro E, Segura JC, Castaño MJ, et al. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(9): 1266-1273.
- [16] Hekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, et al. Comparison of PCR, Wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients [J]. *Pak J Biol Sci*, 2013, 16(22): 1589-1592.
- [17] Álvarez-Ojeda MG, Saldaña-Fuentes C, Ballesteros-Elizondo MR, et al. Comparison of the tests polymerase chain reaction, serology, and blood culture with respect to sensitivity and specificity for detection of *Brucella* spp in human samples [J]. *Gac Med Mex*, 2015, 151(5): 620-627.
- [18] 于艳妮, 袁晓明, 宋宇. 布鲁氏菌感染实验室诊断研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(10): 1231-1234.

(上接第202页)

- [21] Shen Y, Yu X, Ruan Y, et al. Global profile of tRNA-derived small RNAs in gastric cancer patient plasma and identification of tRF-33-P4R8YP9LON4VDP as a new tumor suppressor [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1570-1579.
- [22] Pan L, Huang X, Liu ZX, et al. Inflammatory cytokine-regulated tRNA-derived fragment tRF-21 suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma progression [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22).
- [23] Mo D, He F, Zheng J, et al. tRNA-Derived Fragment tRF-17-79MP9PP Attenuates Cell Invasion and Migration via THBS1/TGF- $\beta$ 1/Smad3 Axis in Breast Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 656078.
- [24] Chen F, Song C, Meng F, et al. 5'-tRF-GlyGCC promotes breast cancer metastasis by increasing fat mass and obesity-associated protein demethylase activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 226: 397-409.
- [25] Farina NH, Scalia S, Adams CE, et al. Identification of tRNA-derived small RNA (tsRNA) responsive to the tumor suppressor, RUNX1, in breast cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5318-5327.
- [26] Zou Y, Ye F, Kong Y, et al. The Single-Cell Landscape of Intratumoral Heterogeneity and The Immunosuppressive Microenvironment in Liver and Brain Metastases of Breast Cancer [J]. *Advanced Science*, 2022, 10(5).
- [27] Han Y, Peng Y, Liu S, et al. tRF3008A suppresses the progression and metastasis of colorectal cancer by destabilizing FOXK1 in an AGO-dependent manner [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 32.
- [28] Tao EW, Wang HL, Cheng WY, et al. A specific tRNA half, 5'-tRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 $\alpha$ /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 67.
- [29] Huang B, Yang H, Cheng X, et al. tRF/miR-1280 Suppresses Stem Cell-like Cells and Metastasis in Colorectal Cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3194-3206.
- [30] Lu S, Wei X, Tao L, et al. A novel tRNA-derived fragment tRF-3022b modulates cell apoptosis and M2 macrophage polarization via binding to cytokines in colorectal cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 176.
- [31] Xu W, Zheng J, Wang X, et al. tRF-Val-CAC-016 modulates the transduction of CACNA1d-mediated MAPK signaling pathways to suppress the proliferation of gastric carcinoma [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 68.
- [32] Wang H, Huang W, Fan X, et al. The tRNA-Derived Fragment tRF-24-V29K9UV3IU Functions as a miRNA-like RNA to Prevent Gastric Cancer Progression by Inhibiting GPR78 Expression [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 8777697.
- [33] Tong L, Zhang W, Qu B, et al. The tRNA-Derived Fragment-3017A Promotes Metastasis by Inhibiting NELL2 in Human Gastric Cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 570916.
- [34] Hu F, Niu Y, Mao X, et al. tsRNA-5001a promotes proliferation of lung adenocarcinoma cells and is associated with post-operative recurrence in lung adenocarcinoma patients [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(10): 3957-3972.
- [35] Yang W, Gao K, Qian Y, et al. A novel tRNA-derived fragment AS-tDR-007333 promotes the malignancy of NSCLC via the HSPB1/MED29 and ELK4/MED29 axes [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 53.

# 丙戊酸钠辅助治疗小儿癫痫临床疗效及血清NSE、Hcy与T细胞17水平变化分析

柳敏<sup>1</sup> 程颖<sup>1</sup> 景素敬<sup>1</sup> 姜红<sup>2</sup> 郝伟红<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析丙戊酸钠辅助治疗小儿癫痫临床疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy)及T细胞17水平(Th17)变化的影响。方法 选取2020年1月至2023年3月邯郸市第二医院收治的小儿癫痫患儿152例,根据治疗方案不同分为对照组73例(托吡酯)和观察组79例(丙戊酸钠+托吡酯)。比较两组总有效率、炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-2(IL-2)、Hcy]、脑源性神经营养因子(BDNF)、NSE、Th17水平及不良反应。结果 观察组总有效率为91.81%,对照组总有效率为75.29%,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗后TNF- $\alpha$ 、IL-2、NSE、Hcy、Th17水平均下降,且观察组TNF- $\alpha$ 、IL-2、NSE、Hcy、Th17水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗后BDNF水平均上升,且观察组BDNF水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组及观察组不良反应总发生率分别为9.59%、5.04%,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 丙戊酸钠辅助托吡酯治疗小儿癫痫临床疗效较为理想,可有效减轻炎症反应,显著降低NSE、Th17水平。

**[关键词]** 丙戊酸钠; 小儿癫痫; 神经元特异性烯醇化酶; 同型半胱氨酸; T细胞17水平

## Analysis of the clinical effects and changes in serum NSE, Hcy and T cell 17 levels during the adjuvant treatment of epilepsy in children with sodium valproate

LIU Min<sup>1</sup>, CHENG Ying<sup>1</sup>, JING Sujing<sup>1</sup>, JIANG Hong<sup>2</sup>, HAO Weihong<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pediatrics, the Second Hospital of Handan City, Handan, Hebei, China, 056000; 2. Pediatrics Department of Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China, 056000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the clinical effect of sodium valproate in the adjuvant treatment of children with epilepsy, as well as its impact on the changes in serum neuron specific enolase (NSE), homocysteine (Hcy) and T cell 17 level (Th17). **Methods** A total of 152 children with epilepsy were admitted to Handan Second Hospital from January 2020 to March 2023. They were selected for the study and divided into two groups based on their treatment regimens: a control group of 73 cases (treated with topiramate) and an observation group of 79 cases (treated with sodium valproate + topiramate). The study compared the overall efficacy rate, levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-2 (IL-2), Hcy], brain-derived neurotrophic factor (BDNF), NSE, Th17 levels and adverse reactions between the two groups. **Results** The total curative effect rate of the control group was 75.29%, while the observation group had a higher rate of 91.81%. This difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, both groups showed a decrease in the levels of TNF- $\alpha$ , IL-2, NSE, Hcy and Th17. The observation group had lower levels of these markers compared to the control group, and this difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of BDNF increased in both groups after treatment, with the observation group having a higher level than the control group. This difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reac-

基金项目:河北中医药管理局科研计划项目(2023469)

作者单位:1. 邯郸市第二医院儿科,河北,邯郸 056000

2. 邯郸市中心医院儿科,河北,邯郸 056000

\*通信作者:郝伟红, E-mail: 437238904@qq.com

tions in the control group was 9.59%, while the observation group had a lower rate of 5.04%. However, this difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of sodium valproate assisted topiramate in the treatment of children with epilepsy is excellent. This combination effectively reduces inflammation and significantly lowers the levels of NSE and Th17.

**[KEY WORDS]** Sodium valproate; Epilepsy in children; NSE; Hcy; Th17

小儿癫痫是一种慢性脑功能障碍性疾病,主要表现为反复癫痫发作,包含意识、运动、感觉异常及自主神经功能障碍等。据统计,我国癫痫年发病率大约为35/10万人,其中60%患者起源于小儿时期,对患儿成长、身心健康造成严重影响<sup>[1]</sup>。目前临床无法根治癫痫,以抗癫痫药物为主要治疗手段,通过阻断神经元过度放电或抑制异常放电扩散,达到控制癫痫抽搐发作的目的。丙戊酸钠是一种常用的抗癫痫药,其对多种方法引起的惊厥均有不同程度的对抗作用<sup>[2]</sup>。托吡酯作为一种由氨基磺酸酯取代单糖的新型抗癫痫药物,可以抑制癫痫发作,即神经细胞持续去极化导致的反复电位发放<sup>[3]</sup>。国外报道显示,丙戊酸钠辅助托吡酯治疗小儿癫痫可提高临床疗效,但针对其具体机制未进行阐述<sup>[4]</sup>。本文旨在分析丙戊酸钠辅助治疗小儿癫痫临床疗效,及对血清神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase, NSE)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及T细胞17水平(T help 17 cells, Th17)变化的影响。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年3月邯郸市第二医院收治的小儿癫痫患儿152例,根据治疗方案不同分为对照组73例(托吡酯)和观察组79例(丙戊酸钠+托吡酯)。纳入标准:①小儿癫痫诊断标准符合《小儿癫痫的诊断》中相关标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整;③癫痫发作次数 $\geq 2$ 次;④研究前短期内未使用抗癫痫药物;排除标准:①对本研究药物过敏者;②合并其他重大脏器功能障碍;③具有心理、精神疾病。其中对照组男38例,女35例,平均年龄( $4.68\pm 1.37$ )岁,平均病程( $1.88\pm 0.65$ )年,部分性发作49例,复杂部分性发作19例,复杂部分性发作继全身性发作5例;观察组男41例,女38例,平均年龄( $4.93\pm 1.48$ )岁,平均病程( $2.03\pm 0.71$ )年,部分性发作52例,复杂部分性发作20例,复杂部分性发作继全身性发作7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,受试患儿监护人已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

①对照组:给予服用托吡酯(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20213269),初始剂量0.5~1.0 mg/(kg·d),分2次服用,服用1周;然后间隔1周加量至4~8 mg/(kg·d),分2次服用。疗程为3个月。②观察组:给予服用丙戊酸钠(湖南迪诺制药股份有限公司,国药准字H20093861)+托吡酯,丙戊酸钠初始剂量10~15 mg/(kg·d),分3次服用,服用1周;然后间隔1周加量至20~40 mg/(kg·d),分3次服用。托吡酯用法用量同对照组,疗程为3个月。

#### 1.2.2 标本采集

全部患儿于入院1 d、治疗3个月后分别抽取静脉血3 mL,静置半小时,进行离心(3 500 r/min, 10 min,离心半径8 cm),采取血清,零下80℃保存等待检测。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

依据《临床诊疗指南·小儿内科分册》<sup>[6]</sup>进行疗效判定,显效:癫痫发作频率至少降低75%及以上,临床症状消失;有效:癫痫发作频率降低50%~74%;无效:癫痫发作频率降低未达到50%。总疗效=显效率+有效率。

#### 1.3.2 两组炎性因子对比

采用酶联免疫吸附试验法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-2(Interleukin-2, IL-2)及Hcy。TNF- $\alpha$ 试剂盒来自上海烜雅生物科技有限公司,IL-2试剂盒来自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,Hcy水平试剂盒来自上海酶研生物科技有限公司。

#### 1.3.3 两组BDNF、NSE水平对比

采用酶联吸附法检测脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、NSE水平。BDNF、NSE试剂盒均来自上海酶研生物科技有限公司。

### 1.3.4 两组不良反应对比

治疗过程中,观察患儿用药不良反应情况,包括嗜睡、呕吐、体重下降等。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行分析,符合计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

观察组总疗效率高于一对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	总疗效率
对照组	73	19(26.03)	34(46.57)	20(27.40)	53(72.60)
观察组	79	38(48.10)	34(43.04)	7(8.86)	72(91.14)
$\chi^2$ 值					11.016
$P$ 值					<0.001

### 2.2 两组炎症因子比较

两组治疗后观察组TNF- $\alpha$ 、IL-2、Hcy水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组BDNF、NSE水平比较

两组治疗后观察组BDNF水平高于对照组;观察组NSE水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组Th17水平比较

两组治疗后Th17水平较治疗前均下降,且观察组Th17水平下降程度更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 两组不良反应比较

两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

表2 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )		IL-2( $\mu\text{g/L}$ )		Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	4.86 $\pm$ 1.63	2.71 $\pm$ 1.12 <sup>a</sup>	8.62 $\pm$ 2.73	5.83 $\pm$ 2.08 <sup>a</sup>	22.31 $\pm$ 6.84	18.66 $\pm$ 4.69 <sup>a</sup>
观察组	79	4.56 $\pm$ 1.59	1.33 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	9.11 $\pm$ 2.85	4.33 $\pm$ 1.37 <sup>a</sup>	21.87 $\pm$ 6.72	11.88 $\pm$ 3.58 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.148	9.863	1.080	5.288	0.399	10.063
$P$ 值		0.252	<0.001	0.281	<0.001	0.689	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组BDNF、NSE水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of BDNF and NSE levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	BDNF( $\mu\text{g/L}$ )		NSE( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	6.11 $\pm$ 1.86	7.84 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup>	26.34 $\pm$ 6.11	14.68 $\pm$ 4.28 <sup>a</sup>
观察组	79	6.54 $\pm$ 1.99	9.86 $\pm$ 3.74 <sup>a</sup>	25.78 $\pm$ 5.96	9.60 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.373	3.940	0.571	8.006
$P$ 值		0.171	<0.001	0.568	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 两组Th17水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of Th17 levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	Th17( $\%$ )	
		治疗前	治疗后
对照组	73	3.76 $\pm$ 1.62	2.89 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup>
观察组	79	3.29 $\pm$ 1.54	1.76 $\pm$ 0.76 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.833	7.549
$P$ 值		0.068	<0.001

表5 两组不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	嗜睡	呕吐	体重下降	总发生率
对照组	73	2(2.74)	3(4.11)	2(2.74)	7(9.59)
观察组	79	2(2.52)	1(1.26)	1(1.26)	4(5.04)
$\chi^2$ 值					1.157
$P$ 值					0.281

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

小儿癫痫作为常见的儿童神经系统疾病,不利于儿童发育成长,临床针对该疾病重视程度较高,对于该病研究也颇多<sup>[7]</sup>。目前认为小儿癫痫的发病机制与炎症反应、免疫功能、神经因子水平异常有一定联系。

国外研究报道显示,小儿癫痫患者体内TNF- $\alpha$ 、IL-2异常分泌,反映其体内存在炎症反应。TNF- $\alpha$ 、IL-2是常见的炎症因子,TNF- $\alpha$ 具备各种生物学功能,对于机体免疫功能发挥调节功效,IL-2及其受

体可使神经元内游离钙离子水平上升,继而控制神经兴奋性<sup>[8]</sup>。近年来的流行病学研究表明,大概10%~40%的癫痫患者Hcy水平较正常人高<sup>[9]</sup>。动物研究提示,向小鼠注射Hcy可使癫痫发作次数增加<sup>[10]</sup>。因此,临床认为Hcy水平上升可能与癫痫发生具有联系。有学者提出Hcy可诱导癫痫发作的原因在于Hcy可过度激活N-甲基-D-天门冬氨酸受体和I型谷氨酸代谢型受体,加快神经兴奋性损伤<sup>[11]</sup>。丙戊酸钠做为常见的抗癫痫药物,可激活谷氨酸脱氢酶活性,同时可促进大脑合成 $\gamma$ -氨基丁酸,亦能保护 $\gamma$ -氨基丁酸不被琥珀酸脱氢酶(或转氨酶)分解,继而维护细胞膜的稳定。然而小儿癫痫仅应用丙戊酸钠进行治疗,在脑神经保护具有一定局限性<sup>[12]</sup>。近年临床常应用丙戊酸钠辅助托吡酯治疗癫痫患者。托吡酯是一种由氨基磺酸酯取代单糖的新型抗癫痫药物,可阻遏电压门控钠离子、钙离子通道及 $\gamma$ -氨基丁酸能和谷氨酸能神经元作用,对癫痫具有强大的抑制作用<sup>[13]</sup>。本次研究显示,治疗后观察组总疗效更高,且TNF- $\alpha$ 、IL-2及Hcy水平下降更为明显,与既往研究结果相似<sup>[14]</sup>。

BDNF在癫痫发生发展中起着一定作用,癫痫发作时血清BDNF水平降低,使儿童出现持续的兴奋状态。NSE是神经元损伤后的特异性标志物,机体为癫痫状态时,由于不同程度的神经细胞损伤,可大量释放NSE到脑脊液中。近年来,动物实验和临床研究均证实,癫痫发作后,血清NSE和脑脊液NSE水平升高,提示脑损伤的存在<sup>[15]</sup>。国外研究显示,小儿癫痫存在T细胞亚群失调<sup>[16]</sup>。Th17细胞是具有分泌功能的T细胞的一个亚群,在机体的免疫防御反应中产生。成熟的Th17细胞可分泌IL-17A、IL-6等细胞因子,在自身免疫性疾病、感染等疾病中发挥一定作用<sup>[16]</sup>。

综上所述,丙戊酸钠辅助托吡酯治疗小儿癫痫临床疗效较为理想,可有效减轻炎症反应,显著降低NSE、Th17水平。

## 参考文献

[1] 邢鑫,石会,孙淑贤,等.循十二经之井穴针刺治疗癫痫的

效果及对血清学指标的影响[J].临床误诊误治,2023,36(4):110-114.

- [2] 王麟奇,张倩影,李玮桓,等.丙戊酸钠对比左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性的Meta分析[J].药物流行病学杂志,2023,32(3):305-312.
- [3] 齐晓宇,苏莎莎.用药科普干预在长期服用拉莫三嗪癫痫患者中的应用[J].保健医学研究与实践,2023,20(1):58-60.
- [4] Ko A, Kwon HE, Kim HD. Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy[J]. Biomed J, 2022,45(1):19-26.
- [5] 杨盈.动态脑电图与剥夺睡眠脑电图在小儿癫痫的诊断比较[J].海南医学院学报,2016,22(1):99-101,104.
- [6] 周大蕴.中西医结合治疗小儿内科疾病与单一西药治疗效果对比分析[J].国外医学(医学地理分册),2017,38(2):184-186.
- [7] 余剑桥,周俊,付海琴. CYFRA21? 1、LDH联合NSE检测辅助诊断肺癌及与TNM分期的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1619-1622.
- [8] 吴海威,张娜.左乙拉西坦联合丙戊酸钠治疗癫痫的效果及对脑损伤标志物和炎性因子的影响[J].河北医药,2021,43(10):1535-1537+1541.
- [9] 张金来,曹月荣,于洁,等.益生菌辅助治疗儿童难治性癫痫的临床效果及对肠道微生物、炎性因子的影响[J].临床误诊误治,2022,35(7):43-46.
- [10] 许珺,王利平,吕先鹤,等.生酮饮食疗法联合醋酸艾司利卡西平治疗药物难治性癫痫的效果观察[J].保健医学研究与实践,2022,19(2):18-22.
- [11] 陈婧,任敏,彭显,等.靶向CD47的免疫治疗对口腔-肠道菌群影响的实验初探[J].四川大学学报(医学版),2022,53(2):256-262.
- [12] 赵利,李海燕.miR-142-5p对癫痫发作后神经元损伤的作用机制[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):968-973.
- [13] 吴洪坤,王淇泓,刘畅,等.“人机法料环”在临床检验诊断学学术型研究生的科研能力中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2023,22(1):26-29.
- [14] 王文豪,刘性强.成年创伤性脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶水平特点及其意义[J].转化医学杂志,2022,11(1):1-4.
- [15] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options[J]. Pharmacol Rev, 2020,72(3):606-638.
- [16] Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy [J]. Seizure, 2020,77:15-28.

(上接第206页)

- [12] 沈克峰,杨默,江千里.血液和骨髓标本中常见PCR反应抑制物的探究与分析[J].中国实验血液学杂志,2011,22(3):842-846.
- [13] 王克迪,徐东江,苏建荣.血性宫颈脱落细胞标本对人乳头瘤病毒DNA检测结果的影响[J].国际检验医学杂志,

2020,41(3):5.

- [14] 张运洪,秦维超,游凤霞,等.4种核酸提取方法对3种新型冠状病毒核酸检测试剂检测性能的比较与分析[J].检验医学与临床,2020,17(19):4.



# *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因联合检测在结直肠癌中的表达

杜劲<sup>1\*</sup> 齐妍<sup>1</sup> 曾妍<sup>2</sup> 邱瑾<sup>3</sup> 王吉林<sup>1</sup> 庄斯慧<sup>1</sup> 黄政华<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探究 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变与结直肠癌(CRC)患者临床病理特征存在的关系,并探讨联合检测对CRC患者预后的预测价值。方法 选取湛江中心人民医院病理科收治的CRC患者200例为研究对象,收集其CRC手术切除或穿刺活检标本提取DNA,采用人类癌症多基因突变联合检测试剂盒检测 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变状态,分析其与CRC患者临床病理特征的关系,分析 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变状态单一检测及联合检测对CRC复发的预测价值;采用Kaplan-Meier生存曲线和Log-rank法比较两组患者的生存率,Cox回归综合生存分析影响患者预后的危险因素。结果 *KRAS*、*BRAF* 基因突变与pTNM分期有关( $\chi^2=6.714, 5.451, P<0.05$ );*KRAS*与*BRAF*基因突变存在相关性( $r=-0.157, P=0.027$ ),*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*与*NTRK1*单一基因检测与多基因联合检测对预测CRC复发均具有一定价值,其中*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*与*NTRK1*基因联合检测对CRC复发情况的诊断准确性最高(AUC=0.797),但*KRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*与*NTRK1*联合检测灵敏度最高(0.861),*PIK3CA*单一检测特异度最高(0.969),*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1*基因未突变的CRC患者第3、5年的总生存率与无瘤生存率均高于基因突变患者,Cox回归综合生存分析结果显示年龄>60岁,*KRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1*基因突变为影响CRC患者总生存时间的独立预测因子( $P<0.05$ )。结论 CRC患者*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1*基因突变无明显相关性,但各基因单一或联合检测对CRC复发情况具有一定价值,可作为患者预后评估的重要指标。

**[关键词]** 结直肠癌;临床病理特征;分子标志物;联合检测

## Combined detection of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* gene expression in colorectal cancer

DU Jin<sup>1\*</sup>, QI Yan<sup>1</sup>, ZENG Yan<sup>2</sup>, QIU Jin<sup>3</sup>, WANG Jilin<sup>1</sup>, ZHUANG Sihui<sup>1</sup>, HUANG Zhenghua<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang, Guangdong, China, 524037;  
2. Zhanjiang Central People's Hospital, Precision Medicine Laboratory, Zhanjiang, Guangdong, China, 524037;  
3. Clinical Laboratory of Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang, Guangdong, China, 524037)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* genes and clinicopathological characteristics in patients with colorectal cancer (CRC), and to explore the prognostic value of combined detection in CRC patients. **Methods** A total of 200 CRC patients were selected as research subjects, and the clinical data were collected. DNA was extracted from CRC surgical resection or puncture biopsy specimens, and the mutation status of the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* genes was detected using a human cancer multi-gene mutation combined detection kit. The relationship between the mutation status and pathological features of CRC patients was analyzed. The patients were divided into groups based on whether they had recurrent CRC during follow-up, and the diagnostic

基金项目:湛江市科技计划(210916094540591)

作者单位:1. 湛江中心人民医院病理科, 广东, 湛江 524037

2. 湛江中心人民医院精准医学检验实验室, 广东, 湛江 524037

3. 湛江中心人民医院检验科, 广东, 湛江 524037

\*通信作者:杜劲, E-mail:dujin1466577818@163.com

value of single or combined detection of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* gene mutation status for CRC recurrence was analyzed. Additionally, Kaplan-Meier survival curve and log-rank method were used to compare the survival rates of the two groups. Cox regression analysis was conducted to comprehensively analyze the risk factors affecting the prognosis of patients. **Results** *KRAS* and *BRAF* gene mutations were found to be associated with pTNM staging ( $\chi^2=6.714, 5.451, P<0.05$ ), and there was a correlation between *KRAS* and *BRAF* gene mutations ( $r=-0.157, P=0.027$ ), while no correlation was observed between other gene mutations ( $P>0.05$ ). Single gene detection of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* and combined multi-gene detection were found to have certain value in predicting CRC recurrence. The combined detection of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* genes showed the highest diagnostic accuracy for CRC recurrence (AUC=0.797), but the combined detection of *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* had the highest sensitivity (0.861). *PIK3CA* had the highest specificity (0.969). The overall survival rate and disease-free survival rate at 3 and 5 years in CRC patients without *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* gene mutations were higher than those in CRC patients with gene mutations. Cox regression analysis showed that age over 60, mutations in *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* genes were independent predictors of overall survival in CRC patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* and *NTRK1* gene mutations in CRC patients do not have a significant correlation. However, the detection of each gene, either individually or in combination, holds value in predicting CRC recurrence, making it an important indicator for evaluating the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Colorectal cancer; Clinicopathological features; Molecular markers; Joint detection

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是临床最常见的消化道恶性肿瘤,相关数据显示,中国的结直肠癌发病率处于较高的水平,在所有的癌症中发病率位居第五,且呈逐年上涨的趋势<sup>[1]</sup>。近年来,CRC的潜在基因改变被大量发现,精准预测患者预后,不仅有利于制定医疗方案,同时也有利于提高患者生存情况和生活质量<sup>[2-3]</sup>。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单克隆抗体的发明使临床CRC治疗迈入个体化靶向精准治疗的时代,但是在临床治疗中,仅有少部分CRC患者对抗EGFR靶向药物敏感<sup>[4-5]</sup>。*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK*为CRC患者抗EGFR治疗疗效的有效预测分子。其在CRC患者中均具有不同程度的突变比例。对*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK*等基因突变状况的检测对于提高CRC患者治疗效果及预测其预后具有重要作用。本研究主要探究*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1*基因突变与CRC患者临床病理特征存在的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取CRC患者200例作为研究对象,收集所选取研究对象的临床资料。并收集其CRC手术切除或穿刺活检标本提取DNA。纳入标准:①所有患者均通过病理证实为CRC;②术前均未接受放、

化疗及免疫治疗;③均接受根治性切除手术;④患者对本次研究知情同意。排除标准:①有明显的系统性炎症或感染;②存在血液系统疾病、高热;③合并肠穿孔、肠梗阻或其它恶性疾病。本研究符合伦理委员会批准。

### 1.2 检测方法

收集所选取CRC患者手术切除或穿刺活检标本提取DNA,采用人类癌症多基因突变联合检测试剂盒检测*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1*基因突变状态,严格按照试剂盒操作说明书进行,主要步骤为文库构建→杂交捕获→上机测序,以检测结果为准。

### 1.3 临床资料收集及随访

收集所选取CRC研究对象的临床资料包括年龄、性别、肿瘤TNM分期、组织学分类、分化程度等临床病例资料。所有患者均在门诊执行常规随访:第一年每3~6个月随访一次,接下来每6个月随访一次,通过影像学检查了解肿瘤复发情况,并最终通过病理学检测确诊。总生存时间为由首次确诊日期到死亡日期或存活的患者至末次随访日期。无瘤生存时间为由手术日期到疾病复发日期或无复发的患者至末次随访日期。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验。*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、

*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变间的相关性采用 Spearman 等级相关分析。绘制 ROC 曲线分析相关指标单一检测及联合检测的诊断价值,同时采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 法比较两组患者的生存率,Cox 回归综合生存分析影响患者预后的危险因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 突变基因分别在不同 CRC 患者临床病理特征中的比较

*KRAS*、*BRAF* 基因突变率与 pTNM 分期有关 ( $P < 0.05$ ),*NRAS*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变与患者的性别、年龄、CRC 组织学分级、淋巴结转移、pTNM 分期比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变与 CRC 患者临床病理特征的关系 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Relationship between *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NTRK1* gene mutations and clinical pathological characteristics of CRC patients [ $n(\%)$ ]

临床病理特征		<i>n</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>BRAF</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>NTRK1</i>
性别	男	121	57(47.10)	16(13.20)	13(10.70)	19(15.70)	7(5.80)
	女	79	44(55.70)	8(10.10)	6(7.60)	8(10.10)	7(8.90)
$\chi^2$ 值			0.773	0.588	0.948	0.732	0.771
<i>P</i> 值			0.559	0.781	0.843	0.891	0.992
年龄	>70岁	59	28(47.50)	9(15.30)	7(11.90)	7(11.90)	7(11.90)
	60~70岁	63	37(58.70)	6(9.50)	7(11.10)	8(12.70)	5(7.90)
	<60岁	78	36(46.20)	9(11.50)	5(6.40)	12(15.40)	2(2.60)
$\chi^2$ 值			0.059	0.561	0.843	0.781	0.774
<i>P</i> 值			0.781	0.446	0.251	0.594	0.545
组织学分级	低分化	11	5(45.50)	0(0.00)	2(18.20)	0(0.00)	0(0.00)
	高/中分化	189	96(50.80)	24(12.70)	17(9.00)	27(14.30)	14(7.00)
$\chi^2$ 值			0.323	1.423	0.985	0.991	0.656
<i>P</i> 值			0.571	0.095	0.551	0.434	0.762
淋巴结转移	有	86	43(50.00)	10(11.60)	7(8.10)	11(12.80)	6(7.00)
	无	112	57(50.90)	13(11.60)	11(9.80)	16(14.30)	8(7.10)
$\chi^2$ 值			0.071	0.004	0.663	0.687	0.329
<i>P</i> 值			0.843	0.661	0.349	0.558	0.893
pTNM分期	I	42	15(35.70)	5(11.90)	8(19.00)	7(16.70)	1(2.40)
	II	67	30(44.80)	6(9.00)	8(11.90)	8(11.90)	5(7.50)
	III	70	44(62.90)	9(12.90)	2(2.90)	10(14.30)	7(10.00)
	IV	21	12(57.10)	4(19.00)	1(4.80)	2(9.50)	1(4.80)
$\chi^2$ 值			6.714	0.688	5.451	0.059	0.561
<i>P</i> 值			0.032	0.429	0.042	0.942	0.457

表 2 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变的相关性

Table 2 Correlation of Mutations in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, and *NTRK1* Genes

基因类型	<i>KRAS</i>		<i>NRAS</i>		<i>BRAF</i>		<i>PIK3CA</i>		<i>NTRK1</i>	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
<i>KRAS</i>	-	-	-0.034	0.628	-0.157	0.027	0.098	0.165	0.115	0.105
<i>NRAS</i>	0.034	0.628	-	-	-0.015	0.836	-0.011	0.879	0.019	0.786
<i>BRAF</i>	-0.157	0.027	-0.015	0.836	-	-	0.022	0.760	-0.022	0.757
<i>PIK3CA</i>	0.098	0.165	-0.011	0.879	0.022	0.760	-	-	-0.051	0.473
<i>NTRK1</i>	0.115	0.105	0.019	0.786	-0.022	0.757	0.051	0.473	-	-

### 2.2 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因突变的相关性

200 例 CRC 患者 *KRAS* 与 *BRAF* 基因突变存在负相关性 ( $r = -0.157, P = 0.027$ ), 其余基因间突变均无相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 基因检测对 CRC 复发情况的预测价值

*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA*、*NTRK1* 单一基因检测与多基因联合检测对 CRC 复发情况均具有一定价值,但多基因联合检测价值更高,其中 *KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*PIK3CA* 与 *NTRK1* 基因联合检测对 CRC 复发情况的诊断准确性最高 ( $AUC = 0.797$ ), 但 *KRAS*、*BRAF*、*PIK3CA* 与 *NTRK1* 联合检测灵敏度最高 (0.861), *PIK3CA* 单一检测特异度

最高(0.969)。

#### 2.4 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因突变与 CRC 患者预后间的关系

KRAS 突变患者第 3 年和第 5 年总生存率及无瘤生存率最高,总生存率中其次为 NRAS 基因突变患者;无瘤生存率中 PIK3CA 基因突变者最高。见表 3。

表 3 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因突变与 CRC 患者预后间的关系

Table 3 Relationship between KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, NTRK1 gene mutations and prognosis in CRC patients

突变基因	总生存率(%)		无瘤生存率(%)	
	第3年	第5年	第3年	第5年
KRAS	80.20	57.40	60.40	57.40
NRAS	70.80	54.20	58.30	53.80
BRAF	53.20	31.60	36.80	31.60
PIK3CA	51.90	22.20	74.60	72.80
NTRK1	50.00	35.70	35.70	35.70

#### 2.5 CRC 患者总生存时间的危险因素分析

单因素分析结果显示,年龄>60岁,KRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因突变为影响 CRC 患者总生存时间的危险因素( $P<0.05$ )。多因素分析结果显示,年龄>60岁,KRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因突变为影响 CRC 患者总生存时间的独立预测因子( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 单因素和多因素 Cox 回归综合生存分析

Table 4 Comprehensive survival analysis of univariate and multivariate Cox regression

危险因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄(以 <60 岁为参照)						
>70 岁	4.882	2.519~9.462	<0.001	4.928	2.522~9.632	<0.001
60~70 岁	2.8	1.399~5.600	0.004	2.447	1.210~4.951	0.013
KRAS 突变	1.771	1.088~2.883	0.021	1.839	1.071~3.156	0.027
BRAF 突变	2.908	1.587~5.330	0.001	4.322	2.236~8.357	<0.001
PIK3CA 突变	4.342	2.586~7.291	<0.001	5.874	3.364~10.257	<0.001
NTRK1 突变	3.158	1.565~6.370	0.001	3.406	1.595~7.272	0.002

### 3 讨论

目前个体化精准治疗在 CRC 治疗中备受重视。其中基因检测指导下的靶向药物联合治疗是 CRC 治疗的热门方向之一<sup>[6-7]</sup>。该方法采用不同的靶向药物阻断 CRC 调控通路的不同位点,在临床试验过程中获得了很好的疗效<sup>[8-9]</sup>。KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 等基因是现阶段 CRC 预后

预测较热门的分子标志物。KRAS 与 NRAS 均为 EGFR 下游信号转导通路的重要调控基因。当 KRAS 与 NRAS 发生突变时将激活 RAS 蛋白,进而激活 MAPK 下游信号因子,使抗 EGFR 治疗疗效降低或丧失。大约有 60% 的转移性 CRC 患者携带对抗 EGFR 单克隆抗体耐药的 KRAS 或 NRAS 突变,这严重影响患者的治疗效果,使预后不良<sup>[10-11]</sup>。而 BRAF 为 KRAS 下游分子,同样参与 MAPK 信号通路的调控,在 CRC 的突变率为 10%~25%,是早期及晚期复发性非高度微卫星不稳定肿瘤的强力不良预后指标<sup>[12]</sup>。PIK3CA 属于 PI3K-Akt 信号通路,是关键的原癌基因,当 PIK3CA 突变会引起 PI3K 酶处于持续激活状态,增强细胞内信号的传导,导致整个通路的紊乱,促进结直肠癌干细胞的存活和增殖,导致细胞抵抗化疗药物。

确定 CRC 患者各突变基因与临床特征的关系,有助于针对不同患者制定个体化精准治疗方案,提高患者治疗效果。本研究中,KRAS、BRAF 基因突变与 pTNM 分期有关,与患者的性别、年龄、CRC 组织学分级、淋巴结转移、血清 CEA 及 CA199 水平无明显相关,NRAS、PIK3CA、NTRK1 基因突变与患者的性别、年龄、CRC 组织学分级、淋巴结转移、pTNM 分期、血清 CEA 及 CA199 水平等均无明显相关。同时本研究对各基因突变的相关性进行研究,结果显示 KRAS 与 BRAF 基因突变存在一定的相关性,其余基因间突变均无相关性。该结果表明,KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 等基因的突变相互独立,虽有部分患者基因检测结果存在两个或多个基因突变,但各基因间突变存在各自独立的致病机制并不存在关联。本研究结果显示 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 单一基因检测与多基因联合检测对 CRC 复发情况均具有一定价值,但多基因联合检测价值更高,其中 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因联合检测对 CRC 复发情况的诊断准确性最高,但 KRAS、BRAF、PIK3CA 与 NTRK1 联合检测灵敏度最高,PIK3CA 单一检测特异度最高,各院可根据具体需求对 CRC 患者进行基因检测。

综上所述,CRC 患者 KRAS、NRAS、BRAF、PIK3CA、NTRK1 基因突变无明显相关性,但各基因单一或联合检测对 CRC 复发情况具有一定价值,且各基因突变患者的生存时间减少,可作为患者预后评估的重要指标。

(下转第 224 页)

# 高压氧辅助抗蛇毒血清对早期蝮蛇咬伤中毒患者患肢肿胀情况、心肌酶谱、炎症因子水平改变的影响

代洪媛<sup>1</sup> 李声凤<sup>2</sup> 兰秀君<sup>2</sup> 王海滨<sup>1</sup> 车仕箭<sup>3</sup>

**【摘要】**目的 探究高压氧辅助抗蛇毒血清对早期蝮蛇咬伤中毒患者肿胀情况、心肌酶谱、炎症因子水平改变的影响。方法 选取2021年5月至2023年1月在资阳市第一人民医院急诊治疗的早期蝮蛇咬伤中毒患者83例为研究对象,按随机数字表法分为观察组( $n=41$ )和对照组( $n=42$ ),对照组给予抗蛇毒血清治疗,观察组在此基础上给予高压氧辅助治疗,观察两组临床疗效、肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间,比较两组治疗前后患肢肿胀情况、视觉模拟评分法(VAS)评分、心肌酶谱[血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶MB(CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)]、炎症因子[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)]变化情况。结果 治疗前,两组的患肢肿胀情况、VAS评分、CK、CK-MB、cTnI、CRP、IL-6及PCT水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,观察组总有效率(97.56%)高于对照组(83.33%),差异有统计学意义( $\chi^2=4.822, P<0.05$ );观察组肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $t=7.058, 7.618, 11.170, P<0.05$ );观察组肢体周径小于对照组, VAS评分均低于对照组,差异有统计学意义( $t=14.397, 6.791, P<0.05$ );观察组血清CK、CK-MB及cTnI水平均低于对照组,差异有统计学意义( $t=16.524, 4.734, 5.740, P<0.05$ );观察组血清CRP、IL-6及PCT水平均低于对照组,差异有统计学意义( $t=4.945, 4.999, 6.591, P<0.05$ )。结论 高压氧辅助抗蛇毒血清可缓解早期蝮蛇咬伤中毒患者患肢肿胀情况,降低心肌损伤,抑制炎症反应,有效提高临床疗效。

**【关键词】** 蝮蛇咬伤; 高压氧; 抗蛇毒血清; 心肌酶谱; 炎症因子

## Effects of hyperbaric oxygen-assisted antivenin on the swelling of affected limbs, changes of myocardial enzyme spectrum and inflammatory factors in patients with early belly viper bite poisoning

DAI Hongyuan<sup>1\*</sup>, LI Shengfeng<sup>2</sup>, LAN Xiujun<sup>2</sup>, WANG Haibin<sup>1</sup>, CHE Shijian<sup>3</sup>

(1. Department of Neurology; 2. Department of Nephrology, Ziyang First People's Hospital, Ziyang, Sichuan, China, 641300; 3. Department of Emergency Medicine, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China, 643000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To explore the effects of hyperbaric oxygen-assisted antivenin on swelling of affected limbs, changes of myocardial enzymes and inflammatory factors in patients with early belly snake bite poisoning. **Methods** A total of 83 patients with early belly snake bite poisoning undergoing emergency treatment at Ziyang First People's Hospital were enrolled as the research subjects between May 2021 and January 2023. They were divided into two groups: an observation group ( $n=41$ ) and a control group ( $n=42$ ) using the random number table method. The control group received treatment with antivenin, while the observation group received additional treatment with hyperbaric oxygen. The clinical effectiveness, time for swelling and pain to disappear, and length of hospitalization were observed in both groups. The changes in swelling of af-

作者单位:1. 资阳市第一人民医院神经内科,四川,资阳 641300

2. 资阳市第一人民医院肾病内科,四川,资阳 641300

3. 自贡市第四人民医院急诊医学科,四川,自贡 643000

通信作者:代洪媛, E-mail: haihy85@126.com

affected limbs, scores on the visual analogue scale (VAS), myocardial enzymes [creatinine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI)] and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT)] before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in swelling of affected limbs, VAS score, CK, CK-MB, cTnI, CRP, IL-6 or PCT between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the overall response rate of the observation group was higher than that of the control group (97.56% vs 83.33%,  $\chi^2=4.822$ ,  $P<0.05$ ). The disappearance time of swelling and pain, as well as the hospitalization time were shorter in the observation group compared to the control group ( $t=7.058$ ,  $7.618$ ,  $11.170$ ,  $P<0.05$ ). The circumference of limbs in the observation group was shorter than that in the control group, and the VAS score was lower than that in the control group ( $t=14.397$ ,  $6.791$ ,  $P<0.05$ ). The levels of serum CK, CK-MB and cTnI in the observation group were lower than those in the control group ( $t=16.524$ ,  $4.734$ ,  $5.740$ ,  $P<0.05$ ), and the levels of CRP, IL-6 and PCT were also lower than those in the control group ( $t=4.945$ ,  $4.999$ ,  $6.591$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** Hyperbaric oxygen-assisted antivenin can alleviate swelling of affected limbs, reduce myocardial injury, inhibit the inflammatory response and effectively improve the clinical curative effect in patients with early belly snake bite poisoning.

**[KEY WORDS]** Belly snake bite; Hyperbaric oxygen; Antivenin; Myocardial enzyme; Inflammatory factor

蝮蛇咬伤是一种常见的毒蛇咬伤,属于急性全身性中毒性疾病,其毒液含有多种神经毒素和凝血酶,会迅速引起局部肿胀、疼痛、出血、休克等症状,严重时可能导致死亡<sup>[1-2]</sup>。早期蝮蛇咬伤是指在咬伤后24小时内进行治疗的情况,这个时间段内进行及时的治疗可以有效减轻患者的症状和并发症<sup>[3-4]</sup>。临床上多采用抗蛇毒血清治疗蝮蛇咬伤,可明显降低病死率,提高临床疗效,但对伤残率改善效果不太明显<sup>[5]</sup>。高压氧可提高血液含氧量,改善局部微循环,同时可促进血管收缩,降低血管通透性,改善患处水肿程度,进而减少肢体肿胀程度,促进患处恢复,有效降低伤残率<sup>[6]</sup>。本研究探究高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对早期蝮蛇咬伤中毒患者肿胀、疼痛情况、心肌酶谱及炎症因子改变的影响观察。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年1月在资阳市第一人民医院急诊治疗的早期蝮蛇咬伤中毒患者83例为研究对象,纳入标准:①符合《内科学》<sup>[7]</sup>中蝮蛇咬伤相关诊断标准;②咬伤<24h;③患者及其家属已签署知情同意书。排除标准:①入院前已接受过其他方案治疗者;②出现多脏器功能衰竭者或出现全身感染者;③对本研究所使用药物过敏者;④妊娠期妇女;⑤过敏体质者或免疫功能障碍者。使用随机数表法随机分为观察组( $n=41$ )和对照组( $n=42$ ),两组基线资料差异无统计学意义( $P>$

0.05),见表1。本研究经医院伦理学会批准。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	咬伤部位(例)		咬伤至入院时间(h)
		男	女		上肢	下肢	
观察组	41	23	18	43.26±5.24	6	35	5.87±0.71
对照组	42	22	20	42.69±5.17	5	37	5.82±0.69
$\chi^2/t$ 值		0.116		0.499	0.134		0.325
P值		0.734		0.619	0.714		0.746

### 1.2 方法

两组患者均给予基础清创处理、西药抗感染及破伤风抗毒素基础治疗,及时补液、补充能量,纠正酸碱平衡。对照组给予抗蝮蛇毒血清(上海赛伦生物技术股份有限公司,国药准字S10820180,规格:10 mL:6 000 U)治疗,将6 000 U药剂加入250 mL浓度为0.9%的氯化钠溶液中混合均匀后静脉滴注,注射前须进行过敏试验,确认为阴性方可进行静脉滴注,阳性者按照脱敏疗法处理。观察组在此基础上给予高压氧辅助治疗,患者于多人空气加压高压舱内使用面罩吸氧,吸氧30 min,间歇5 min,2组为一次高压氧治疗,1次/d,连续治疗3 d。

### 1.3 观察指标

(1)临床疗效:按照《2018年中国蛇伤救治专家共识》<sup>[8]</sup>制定疗效判断标准,其中临床症状完全消失,肢体功能完全恢复,伤口愈合者判断为显效,临床症状基本消失,肢体功能有所恢复,伤口基本愈合者判断为有效,临床症状或肢体功能无改善判

断为无效。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数 $\times 100\%$ ;(2)记录两组肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间;(3)患肢肿胀情况及视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)评分:分别于治疗前及治疗3 d后用卷尺测量患者患肢肿胀最明显处周径,同时测量健肢相同部位周径,比较两侧治疗前后的周径差即为患肢肿胀程度,周径差越大,肿胀越严重;分别于治疗前和治疗后3 d后采用VAS评分评估疼痛情况,总分0~10分,分值越高,疼痛越明显;(4)心肌酶谱:分别于治疗前和治疗3 d后取患者肘前静脉取血3 mL,置于肝素抗凝管后行3 000 r/min离心处理30 min,取上层血清分成两份 $-75^{\circ}$ 低温冷藏,取其中一份采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产试剂盒严格按照使用流程测定肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、肌酸激酶同工酶MB(Creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(Cardiac troponin, cTnI)水平;(5)炎症因子:取上述另一份血清采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产试剂盒严格按照使用流程测定C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及降钙素原(Procalcitonin, PCT)水平。

#### 1.4 统计学方法

统计学软件为SPSS 20.0,计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两样本 $t$ 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效对比

治疗后,观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
观察组	41	23(56.10)	17(41.46)	1(2.44)	40(97.56)
对照组	42	16(38.10)	19(45.24)	7(16.67)	35(83.33)
$\chi^2$ 值					4.822
$P$ 值					0.028

### 2.2 两组肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间对比

治疗后,观察组肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组肿胀消失时间、疼痛消失时间及住院时间对比  
( $\bar{x} \pm s, d$ )

Table 3 Comparison on disappearance time of swelling and pain, and hospitalization time between the two groups  
( $\bar{x} \pm s, d$ )

组别	$n$	肿胀消失时间	疼痛消失时间	住院时间
观察组	41	3.41 $\pm$ 0.54	4.36 $\pm$ 0.59	5.29 $\pm$ 0.76
对照组	42	4.32 $\pm$ 0.63	5.39 $\pm$ 0.64	7.43 $\pm$ 0.97
$t$ 值		7.058	7.618	11.170
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 两组患肢肿胀情况及VAS评分对比

治疗前两组的患肢肿胀程度、VAS评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,观察组患肢肿胀情况和VAS评分改善情况均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组患肢肿胀情况、局部创伤评分及VAS评分对比  
( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on swelling of affected limbs, scores of local trauma and VAS between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	两侧肢体周径差(cm)		VAS评分(分)	
		治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	41	53.52 $\pm$ 6.06	14.73 $\pm$ 1.89 <sup>a</sup>	5.26 $\pm$ 0.77	2.13 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>
对照组	42	53.27 $\pm$ 6.15	23.67 $\pm$ 3.51 <sup>a</sup>	5.23 $\pm$ 0.74	2.66 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.187	14.397	0.181	6.791
$P$ 值		0.853	<0.001	0.857	<0.001

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组心肌酶谱因子水平对比

治疗前,两组血清CK、CK-MB及cTnI水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血清CK、CK-MB及cTnI水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

### 2.5 两组炎症因子水平对比

治疗前,两组血清CRP、IL-6及PCT水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血清CRP、IL-6及PCT水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表6。

## 3 讨论

我国毒蛇种类繁多,其中剧毒类存在眼镜蛇、蝮蛇、竹叶青、蝻蛇等10余种,在我国以蝮蛇最为常见,毒性较大,具有病死率高、致残率高的特点,严重威胁着患者的生命健康<sup>[9]</sup>。蝮蛇一般咬伤部位为四肢,毒素可迅速通过毒牙沿创口迅速进入血液循环,继而分布至全身,血液和肌肉毒素可易导致肢体肿胀或皮下瘀斑,引发机体广泛出血及

表5 两组心肌酶谱因子水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of myocardial enzymes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CK(U/L)		CK-MB(U/L)		cTnI(ng/mL)	
		治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	41	1096.31±127.26	234.67±39.52 <sup>a</sup>	26.31±3.85	13.19±1.86 <sup>a</sup>	0.37±0.06	0.09±0.01 <sup>a</sup>
对照组	42	1084.14±132.43	426.53±63.26 <sup>a</sup>	25.93±3.92	15.27±2.13 <sup>a</sup>	0.35±0.05	0.11±0.02 <sup>a</sup>
t值		0.427	16.524	0.445	4.734	1.651	5.740
P值		0.671	<0.001	0.657	<0.001	0.103	<0.001

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

表6 两组炎症因子水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 6 Comparison of inflammatory factors between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/mL)		PCT( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后	治疗前	治疗3 d后
观察组	41	12.31±1.55	4.82±0.67 <sup>a</sup>	9.67±1.46	4.27±0.64 <sup>a</sup>	1.71±0.29	0.33±0.05 <sup>a</sup>
对照组	42	12.53±1.57	5.64±0.83 <sup>a</sup>	9.33±1.51	5.03±0.74 <sup>a</sup>	1.76±0.33	0.41±0.06 <sup>a</sup>
t值		0.642	4.945	1.043	4.999	0.733	6.591
P值		0.523	<0.001	0.300	<0.001	0.466	<0.001

注:与同组治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

局部组织坏死,未及时处理不仅会导致肢体感染或局部坏死,严重时可能引发器官衰竭、肢体残障甚至死亡<sup>[10-11]</sup>。因此在蝮蛇咬伤后需及时给予急救处理。

常规急救措施为应用抗蝮蛇毒血清,其中含有抗蝮蛇毒抗体,可与蛇毒结合产生复合物,破坏蛇毒活性,进而削弱蛇毒对人体器官进一步损伤,可促进机体恢复,缩短患者住院时间<sup>[12]</sup>。急救效果较为显著,虽挽救了患者的生命,但毒素对机体的损伤却无法恢复,故需联用其他辅助手段以促进患者早日康复,恢复肢体活动。本研究选用高压氧辅助治疗,高压氧可增加血氧含量,改善病变部位的供氧,增加机体抗氧化能力,减少局部组织损伤,同时还能改善微循环,抑制炎症物质的释放,减轻机体炎症反应,加快组织自我修复进程<sup>[13]</sup>。贺东坡等<sup>[14]</sup>发现,高压氧辅助抗蛇毒血清可改善五步蛇中毒的大鼠肾功能及凝血指标,促进恢复,且越早进行干预疗效越好。本研究结果表明高压氧辅助抗蛇毒血清可加快早期蝮蛇咬伤中毒患者临床症状消失,促进机体恢复,高压氧可迅速提高组织细胞含氧量,修复受损的细胞,加速血肿消失,达到促进患者恢复的效果,与江从兵等<sup>[15]</sup>研究一致。

蝮蛇毒中的毒性蛋白和多肽混合物对所有器官都具有损伤作用,蝮蛇咬伤时,其毒液随血液循环分布至全身,心脏毒素累积到一定程度时,可使心脏细胞损伤甚至坏死失去功能。血清CK、

CK-MB及cTnI水平可反映心肌细胞受损程度,是临床常用心肌受损指标<sup>[16]</sup>。刘斌等<sup>[17]</sup>发现高压氧辅助治疗可明显改善一氧化碳中毒患者心肌酶谱,修复受损的心肌细胞。本研究结果表明高压氧辅助抗蛇毒血清可缓解早期蝮蛇咬伤中毒患者心肌损伤,高压氧情况下,可增加患者体内供氧情况,增加血氧含量,改善心肌细胞和心肌组织供氧情况,促进细胞自我修复,达到改善心肌功能的效果,与王昭强等<sup>[18]</sup>研究一致。

蝮蛇咬伤后,毒素经淋巴管吸收后激活机体内免疫系统,引起肢体肿痛,CRP、IL-6及PCT是炎症介质,可反映机体炎症程度,同时也会诱导炎症反应进一步加剧,损伤机体<sup>[19]</sup>。本研究结果表明高压氧辅助抗蛇毒血清可改善炎症状态,促进患者机体炎症消失,高压氧可抑制炎症介质释放,减少炎症因子渗出,促进局部微炎症的消失,从而减少炎症浸润的面积,改善血肿情况,促进患者恢复,与张明明等<sup>[20]</sup>研究一致。

综上所述,高压氧辅助抗蛇毒血清可缓解早期蝮蛇咬伤中毒患者患肢肿胀情况,改善患者心肌酶谱,抑制炎症反应,有效提高临床疗效。

## 参考文献

- [1] Khimmaktong W, Nuanyaem N, Lorthong N, et al. Histopathological changes in the liver, heart and kidneys following malayan pit viper (Calloselasma rhodostoma) envenoming and the neutralising effects of hemato polyvalent snake antivenom [J]. Toxins (Basel), 2022, 14(9):601.



- [2] 杨中波,张丰. 抗蝮蛇毒血清联用低分子肝素钠治疗重症蝮蛇咬伤40例[J]. 安徽医药, 2022,26(8):1679-1682.
- [3] 冷巧云,陈利方,陈细细,等. 清毒百炎消外敷对蝮蛇咬伤患肢肿痛及血液指标的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022,29(5):595-599.
- [4] 杨春梅,龚旭初. “蝮蛇解毒汤”对蝮蛇咬伤患者血清CK、CK-MB、cTnI水平的影响[J]. 江苏中医药, 2019,51(6):45-47.
- [5] 许贤君,欧阳礼平,庞晓娜. 季德胜蛇药联合冰片霜外敷辅助治疗蝮蛇咬伤的效果[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021,16(10):1175-1177+1201.
- [6] Lindenmann J, Smolle C, Kamolz LP, et al. Survey of molecular mechanisms of hyperbaric oxygen in tissue repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(21):11754.
- [7] 钟南山,陆再英. 内科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:954-955.
- [8] 中国蛇伤救治专家共识专家组. 2018年中国蛇伤救治专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2018,27(12):1315-1322.
- [9] 毛文丽,王万春,董德刚,等. 蝮蛇咬伤后患者血清心肌酶谱的变化及717解毒合剂的干预作用研究[J]. 时珍国医国药, 2019,30(10):2429-2430.
- [10] 李国强,韩宁林,曹承楼,等. 中医外治法辅助治疗蝮蛇咬伤肢体的临床观察[J]. 中国中医急症, 2020,29(11):2002-2004.
- [11] 汪松,骆付丽,华维,等. 虎杖膏外敷治疗成人蝮蛇咬伤肢体肿胀的疗效分析[J]. 广东医学, 2021,42(12):1529-1531.
- [12] 陈士昌,李东伟,刘双,等. 抗蝮蛇毒血清治疗丹东地区蝮蛇咬伤疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2019,47(11):1252-1253.
- [13] Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021,57(9):864.
- [14] 贺东坡,谢智慧,喻安永,等. 高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇毒中毒大鼠肾保护作用研究[J]. 重庆医学, 2018,47(14):1862-1865+1869.
- [15] 江从兵,曹灵红. 高压氧辅助治疗蝮蛇咬伤的临床研究[J]. 川北医学院学报, 2016,31(6):874-876.
- [16] 魏丹,金晶,柳梅,等. 血清miR-21-3p表达对脓毒症心肌损伤的早期诊断价值[J]. 中南医学科学杂志, 2021,49(6):648-651.
- [17] 刘斌,王霞,徐瑾媛,等. 高压氧联合前列地尔对急性一氧化碳中毒心肌损伤的临床研究[J]. 中国急救医学, 2019,39(1):38-42.
- [18] 王昭强,张玉玲,张玉静. 高压氧辅助治疗对鳃鱼腐败气体中毒肺损伤CT表现及心肌酶谱的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2021,28(1):106-108.
- [19] 李忠志,徐桂琴,袁以洋,等. 刺血拔罐联合蛇伤冲剂治疗蝮蛇咬伤临床观察[J]. 安徽中医药大学学报, 2019,38(3):51-54.
- [20] 张明明,张璞琪,李文涛,等. 高压氧联合亚低温对急性一氧化碳中毒迟发型脑病患者炎症因子、免疫功能及预后的影响[J]. 重庆医学, 2022,51(19):3279-3283.

(上接第219页)

## 参考文献

- [1] 张晓峰,冯景,季飞燕,等. 结直肠癌术后辅助化疗患者肠内营养不耐受影响因素及小野寺预后营养指数预测价值分析[J]. 陕西医学杂志, 2022,51(9):1114-1117+1121.
- [2] Sawicki T, Ruzkowska M, Danielewicz A, et al. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis [J]. *Cancers*, 2021,13(9):2025.
- [3] Song MY, Chan AT, Sun J, et al. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020,158(2):322-340.
- [4] Zhang L, Zhang J, Wang Y, et al. Potential prognostic factors for predicting the chemotherapeutic outcomes and prognosis of patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019,33(8):e22958.
- [5] Tieng FYF, Abu N, Nasir SN, et al. Liquid Biopsy - Based Colorectal Cancer Screening via Surface Markers of Circulating Tumor Cells [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021,11(11):2136.
- [6] Song MY, Andrew T, Sun CJ, et al. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020,158(2):322-340.
- [7] García-Aranda M, Redondo M. Targeting Receptor Kinases in Colorectal Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(4):433.
- [8] Vitello PP, Cardone C, Martini G, et al. Receptor tyrosine kinase-dependent PI3K activation is an escape mechanism to vertical suppression of the EGFR/RAS/MAPK pathway in KRAS-mutated human colorectal cancer cell lines [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019,38(1):41.
- [9] Georgiou A, Stewart A, Cunningham D, et al. Inactivation of NF1 Promotes Resistance to EGFR Inhibition in KRAS/NRAS/BRAFV600 - Wild-Type Colorectal Cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2020,18(6):835-846.
- [10] Fanelli GN, Dal Pozzo CA, Depetris I, et al. The heterogeneous clinical and pathological landscapes of metastatic BRAF-mutated colorectal cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2020,20:30.
- [11] Söylemez Z, Arıkan ES, Solak M, et al. Investigation of the expression levels of CPEB4, APC, TRIP13, EIF2S3, EIF4A1, IFN $\gamma$ , PIK3CA and CTNBN1 genes in different stage colorectal tumors [J]. *Turk J Med Sci*, 2021,51(2):661-674.
- [12] Wang Q, Shi YL, Zhou K, et al. PIK3CA mutations confer resistance to first-line chemotherapy in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(7):739.

# 非心源性脑梗死患者 *miR-124*、*miR-210* 表达与颈动脉狭窄的关系

曹秋菊 张利娟\* 李圆圆

**[摘要]** 目的 探讨非心源性脑梗死患者 *miR-124*、*miR-210* 表达与颈动脉狭窄的关系。方法 选取2021年1月至2022年12月成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院收治的124例非心源性脑梗死患者,根据是否存在颈动脉狭窄分为狭窄组( $n=64$ )和无狭窄组( $n=60$ ),检测比较两组血清 *miR-124*、*miR-210*、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)表达水平;并根据颈动脉狭窄程度分级将狭窄组分为轻、中、重度狭窄组,比较不同狭窄程度间血清 *miR-124*、*miR-210*、hs-CRP、Hcy水平差异,并分析血清 *miR-124*、*miR-210* 与hs-CRP、Hcy及狭窄程度的相关性。**结果** 狭窄组血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平均低于无狭窄组,hs-CRP、Hcy水平高于无狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。重度狭窄组患者的血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平均低于轻度和中度狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );hs-CRP、Hcy水平:重度狭窄组>中度狭窄组>轻度狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。*miR-124*、*miR-210* 与hs-CRP、Hcy水平、颈动脉狭窄程度均呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** *miR-124*、*miR-210* 可能参与颈动脉狭窄的形成,其表达水平检测或可作为评估非心源性脑梗死颈动脉狭窄程度的辅助性指标。

**[关键词]** 非心源性脑梗死; *miR-124*; *miR-210*; 颈动脉狭窄

## Relationship between *miR-124*, *miR-210* and carotid stenosis in patients with non-cardiogenic cerebral infarction

CAO Qiuju, ZHANG Lijuan\*, LI Yuanyuan

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College. 416th Hospital of Nuclear Industry, Chengdu, Sichuan, China, 610000

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between *miR-124*, *miR-210* and carotid stenosis in patients with non-cardiogenic cerebral infarction. **Methods** A total of 124 patients with non-cardiogenic cerebral infarction were admitted to the Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College 416th Hospital of Nuclear Industry were enrolled between January 2021 and December 2022. They were divided into two groups based on the presence or absence of carotid stenosis: the stenosis group ( $n=64$ ) and the non-stenosis group ( $n=60$ ). The levels of serum *miR-124*, *miR-210*, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) were measured and compared between the two groups. Furthermore, within the stenosis group, the patients were further divided into mild, moderate, and severe stenosis groups based on the severity of carotid stenosis. Differences in the levels of serum *miR-124*, *miR-210*, hs-CRP and Hcy among patients with different degrees of stenosis severity were compared. Additionally, the correlation between serum *miR-124*, *miR-210*, hs-CRP, Hcy, and the severity of stenosis was analyzed. **Results** The levels of serum *miR-124* and *miR-210* expression in the stenosis group were lower compared to in the non-stenosis group. Additionally, the levels of hs-CRP and Hcy were higher in the stenosis group compared to the non-stenosis group ( $P<0.05$ ). Furthermore, the levels of serum *miR-124* and *miR-210* expression were lower in the severe stenosis

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(普及应用项目)立项项目(20PJ228)

作者单位:成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院神经内科,四川,成都 610000

\*通信作者:张利娟, E-mail: 827059064@qq.com

group compared to the mild and moderate stenosis groups ( $P<0.05$ ). The highest levels of hs-CRP and Hcy were observed in the highest in severe stenosis group, followed by the moderate stenosis group and the mild stenosis group ( $P<0.05$ ). Lastly, the levels of serum *miR-124* and *miR-210* expression were found to be negatively correlated with hs-CRP, Hcy levels and the severity of carotid stenosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The *miR-124* and *miR-210* may be involved in the development of carotid stenosis. These miRNAs can serve as additional indicators to assess the severity of carotid stenosis in non-cardiogenic cerebral infarction.

**[KEY WORDS]** Non-cardiogenic cerebral infarction; *MiR-124*; *MiR-210*; Carotid stenosis

脑梗死是脑部血液供应障碍、血管闭塞致局部脑组织缺血缺氧而引起的一种神经功能缺失表现,也称缺血性脑卒中。脑梗死在临床多表现为突发性的昏倒、意识丧失,语言智力障碍等<sup>[1]</sup>。根据脑梗死发病原因可分为心源性和非心源性,心源性往往自身具有心血管疾病,临床常予以预防手段;而非心源性患者因无明显诱因易被忽视,常以急性脑梗死为主,对患者的生命威胁更大。颈动脉粥样硬化斑块脱落是非心源性脑梗死的常见原因,颈动脉狭窄程度也与脑梗死病变程度密切相关,且颈动脉狭窄的患者脑梗死复发率也较高<sup>[2]</sup>,故认为对非心源性脑梗死患者颈动脉狭窄情况进行评估对其临床诊疗具有重要意义。微小RNA (*microRNA*, *miRNA*)是一类由20~25个核苷酸组成的小分子单链RNA,其在细胞内具有多种重要的调节作用<sup>[3]</sup>。*miR-124*, *miR-210*具有调控血管生成、介导细胞氧化应激的作用,在血管类疾病和代谢性疾病中具有重要地位<sup>[4-5]</sup>。本研究将探讨非心源性脑梗死患者 *miR-124*, *miR-210* 表达与颈动脉狭窄的关系,以期为临床诊疗补充循证依据,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究获取院方伦理委员会通过,选取2021年1月至2022年12月成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院收治的124例非心源性脑梗死患者作为观察对象,根据是否存在颈动脉狭窄分为狭窄组( $n=64$ )和无狭窄组( $n=60$ )。纳入标准:①符合非心源性脑梗死标准<sup>[6]</sup>,且经MRI影像学确诊;②狭窄组患者均经颈动脉超声确诊存在斑块或有内膜增厚<sup>[7]</sup>;③患者家属对研究内容了解并同意入组。排除标准:①合并心血管疾病;②合并恶性肿瘤;③精神疾病或意识障碍;④临床资料缺失者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 *miR-124*, *miR-210* 表达水平检测

均于入院时抽取患者静脉血3 mL,采用Ficol-Ihypzue 细胞分离液(美国 phannacia 公司)分离出外周血单个核细胞。采用Trizol试剂(上海双达生物技术有限公司)抽提单核细胞中总RNA,计算RNA的浓度和纯度。按TaqMan® MicroRNA Reverse Transcription kit 逆转录试剂盒说明书(北京伊塔生物科技有限公司)以RNA为模板进行逆转录获得cDNA并置于4℃保存。实时荧光定量法进行血清 *miR-124*, *miR-210* 相对表达量测定,以U6为内参,2<sup>-ΔΔCT</sup>法表示表达水平,反应体系为20 μL。*miR-124* 反应条件为:95℃ 15 s, 60℃ 60 s, 85℃ 15 s, 60℃ 15 s, 设置40个循环。*miR-210* 反应条件为:95℃ 15 min, 94℃ 20 s, 60℃ 34 s, 设置40个循环。引物序列:U6:上游引物序列:5'-TGCGGGTGCTCCGCTT-3',下游引物序列:5'-CAGTGCAGGGTCCGA-3';*miR-124*:上游引物序列:5'-GATACTCATAAGGCAC GCGG-3';下游引物序列:5'-GTG-CAGGGTCCGAG GT-3'。*miR-210*:上游引物序列:5'-CGTGTGAGAGCGGCTGAAA-3';下游引物序列:5'-TATGGTTGTTCTTCTCGTCTCCTTCTC-3'。

#### 1.2.2 血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)检测

抽取患者空腹静脉血3 mL,分离血清(3 500 r/min, 10 min, 离心半径8 cm),提取上清液,采用ELISA法检测Hcy、hs-CRP水平(试剂盒:上海酶研生物科技有限公司)。

#### 1.2.3 颈动脉狭窄程度分级<sup>[7]</sup>

轻度狭窄为<30%;中度狭窄为30%~70%(包含30%);重度狭窄为70%及以上。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行处理并分析,计量资料经检验后满足正态分布以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两

组间行  $t$  检验,多组间用方差分析;计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关性分析相关指标,采用 Spearman 相关性分析不同狭窄程度与血清 *miR-124*、*miR-210* 的相关性,以  $P<0.05$  时为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组一般资料(年龄、性别、BMI、基础疾病、家族遗传史、吸烟史、饮酒史)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

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

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

临床特征	狭窄组( $n=64$ )	无狭窄组( $n=60$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	59.65±3.69	58.91±2.54	1.292	0.199
性别			1.983	0.159
男	48(75.00)	38(63.33)		
女	16(25.00)	22(36.67)		
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	21.96±2.19	22.25±1.37	0.877	0.382
高血压			3.154	0.076
有	47(73.44)	35(58.33)		
无	17(26.56)	25(41.67)		
糖尿病			0.517	0.472
有	30(46.88)	32(53.33)		
无	34(53.12)	28(46.67)		
高血脂			3.191	0.074
有	38(59.38)	26(43.33)		
无	26(40.62)	34(56.67)		
家族遗传史			3.215	0.073
有	22(34.38)	12(20.00)		
无	42(65.62)	48(80.00)		
吸烟史			2.492	0.114
有	42(65.62)	31(51.67)		
无	22(34.38)	29(48.33)		
饮酒史			0.595	0.440
有	34(53.12)	36(60.00)		
无	30(46.88)	24(40.00)		

### 2.2 两组血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平比较

狭窄组血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平均低于无狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平比较  $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison on expression levels of serum *miR-124* and *miR-210* between the two groups  $(\bar{x}\pm s)$

组别	$n$	<i>miR-124</i>	<i>miR-210</i>
狭窄组	64	1.65±0.48	1.53±0.28
无狭窄组	60	3.24±0.96	1.87±0.34
$t$ 值		11.775	6.094
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.3 两组血清 hs-CRP、Hcy 水平比较

狭窄组血清 hs-CRP、Hcy 水平高于无狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 两组血清 hs-CRP、Hcy 水平比较  $[(\bar{x}\pm s), \text{mg}/\text{L}]$

Table 3 Comparison of serum hs-CRP and Hcy levels between the two groups  $[(\bar{x}\pm s), \text{mg}/\text{L}]$

组别	$n$	hs-CRP	Hcy
狭窄组	64	19.17±3.92	4.17±1.83
无狭窄组	60	14.12±1.36	1.47±0.32
$t$ 值		9.457	11.265
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.4 不同颈动脉狭窄程度患者血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平比较

重度狭窄组患者的血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平均低于轻度和中度狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 不同颈动脉狭窄程度患者血清 *miR-124*、*miR-210* 表达水平比较  $(\bar{x}\pm s)$

Table 4 Comparison on expression levels of serum *miR-124* and *miR-210* in patients with different severity of carotid stenosis  $(\bar{x}\pm s)$

组别	$n$	<i>miR-124</i>	<i>miR-210</i>
轻度狭窄组	18	1.88±0.54	1.62±0.32
中度狭窄组	32	1.67±0.41 <sup>a</sup>	1.59±0.26 <sup>a</sup>
重度狭窄组	14	1.32±0.39 <sup>ab</sup>	1.29±0.29 <sup>ab</sup>
$F$ 值		6.251	5.164
$P$ 值		0.003	<0.001

注:与轻度狭窄组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度狭窄组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 不同颈动脉狭窄程度患者血清 hs-CRP、Hcy 水平比较

hs-CRP、Hcy 水平:重度狭窄组>中度狭窄组>轻度狭窄组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 不同颈动脉狭窄程度患者血清 hs-CRP、Hcy 水平比较  $[(\bar{x}\pm s), \text{mg}/\text{L}]$

Table 5 Comparison of serum hs-CRP and Hcy levels in patients with different severity of carotid stenosis  $[(\bar{x}\pm s), \text{mg}/\text{L}]$

组别	$n$	hs-CRP	Hcy
轻度狭窄组	18	14.65±1.79	2.24±1.03
中度狭窄组	32	18.63±2.52 <sup>a</sup>	4.36±1.24 <sup>a</sup>
重度狭窄组	14	26.23±2.32 <sup>ab</sup>	6.23±1.12 <sup>ab</sup>
$F$ 值		135.045	46.242
$P$ 值		<0.001	<0.001

注:与轻度狭窄组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度狭窄组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.6 血清指标间及与颈动脉狭窄程度的相关性

hs-CRP、Hcy 水平与颈动脉狭窄程度均呈正

相关( $P<0.05$ ), *miR-124*、*miR-210* 与 hs-CRP、Hcy 水平、颈动脉狭窄程度均呈负相关( $P<0.05$ )。见表6。

表6 血清指标间及与颈动脉狭窄程度相关性  
Table 6 Correlation among serum indexes and their correlation with carotid stenosis

指标	hs-CRP(mg/L)		Hcy(mg/L)		颈动脉狭窄程度	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
miR-124	-0.370	0.003	-0.257	0.040	-0.348	<0.001
miR-210	-0.267	0.017	-0.331	0.008	-0.465	<0.001
颈动脉狭窄程度	0.464	0.001	0.789	<0.001		

### 3 讨论

颈动脉粥样硬化斑块脱落是非心源性脑梗死常见病因,颈动脉狭窄程度与病变程度及复发风险有关,故对颈动脉狭窄程度进行评估具有重要意义。

既往有研究显示<sup>[8]</sup>,在由颈内动脉狭窄导致的急性冠状动脉综合征(ACS)或缺血性脑卒中中,*miRs*是潜在的重要诊断和预后生物标志物。本研究结果显示,狭窄组患者血清*miR-124*、*miR-210*表达水平均低于无狭窄组,说明*miR-124*与*miR-210*可能与颈动脉狭窄发生有关。分析其原因可能是,*miR-124*可有效增加抗凋亡蛋白(Bcl-2、Bcl-x1)表达,促进M2表型小胶质细胞/巨噬细胞生成,具有减轻神经炎症反应、抑制神经元凋亡、减少缺血性脑损伤的作用,在神经血管重塑中具有重要地位<sup>[9]</sup>,当其水平降低,说明脑缺血症状严重,可能与狭窄形成有关。既往也有研究<sup>[10]</sup>提出,*miR-124*是真核生物中保守的非编码RNA,是调控基因表达的关键途径,在中枢神经功能调节和脑发育中具有重要地位。*miR-210*是一种缺氧激活因子,可在缺氧环境中促进新生血管生成,改善机体缺血缺氧状态。一项动物实验<sup>[11]</sup>表明,*miR-210*可促进脑缺血后血管新生,与脑梗死的疾病进展有关。在颈动脉狭窄形成初期,脑供血处于微缺氧状态,此时*miR-210*水平仍处于较高水平状态,但出现严重脑出血时,血管堵塞严重,此时机体呈现低氧状态,*miR-210*受低氧诱导因子的诱导转录,水平降低,促进颈动脉狭窄发展。本研究结果与既往研究部分相似<sup>[12-14]</sup>。

炎症反应和氧化应激是动脉粥样硬化斑块形成的病理基础。本研究结果显示,狭窄组hs-CRP、Hcy水平高于非狭窄组。分析其原因是,hs-CRP

是机体炎症反应标志物,可激活多种补体系统,合成和释放炎症介质,生成氧化自由基分子,损害血管内皮细胞,促进动脉粥样硬化斑块的形成,形成动脉狭窄。Hcy属于氨基酸的一种,正常情况下在机体内浓度水平较低,而当Hcy代谢异常时,可引起机体糖脂代谢紊乱,导致机体脂质物堆积,促进动脉粥样硬化斑块形成;Hcy还可促进低密度脂蛋白进行自我氧化,形成氧化修饰低密度脂蛋白,被巨噬细胞摄取转变为泡沫细胞而损害血管内皮细胞功能<sup>[15]</sup>,进一步加速动脉粥样硬化,形成颈动脉狭窄。既往亦多有研究证实hs-CRP、Hcy水平增高与脑梗死患者颈动脉狭窄的关系<sup>[16-17]</sup>。进一步研究说明*miR-124*、*miR-210*可能通过调控hs-CRP、Hcy促进颈动脉狭窄形成,提示血清*miR-124*、*miR-210*表达水平可成为评估颈动脉狭窄的辅助性指标,为临床诊疗提供指导。

综上所述,*miR-124*、*miR-210*可能参与颈动脉狭窄的形成,其表达水平检测或可作为评估非心源性脑梗死颈动脉狭窄程度的辅助性指标。

### 参考文献

- [1] Sun Z, Xu Q, Gao G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction [J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10):1324-1327.
- [2] 邵建伟,胡赞赞,倪通天,等.急性脑梗死患者神经功能缺损与颈动脉粥样硬化斑块关系的临床研究[J].内科理论与实践,2021,16(1):32-36.
- [3] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5):1836-1852.
- [4] Szczerba E, Zajkowska A, Bochowicz A, et al. Downregulated expression of microRNAs associated with cardiac hypertrophy and fibrosis in physiological pregnancy and the association with echocardiographically-evaluated myocardial function [J]. Biomed Rep, 2020, 13(5):41.
- [5] Zhang H, Laux A, Stenmark KR, et al. Mechanisms Contributing to the Dysregulation of miRNA-124 in Pulmonary Hypertension [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):3852.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组.颈动脉狭窄诊治指南[J].中国血管外科杂志(电子版),2017,9(3):169-175.
- [8] Gacoń J, Badacz R, Stepień E, et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(2):362-369.

# 急性心肌梗死血清 *miRNA-21* 变化及其与细胞凋亡因子的相关性

许振业 孙杰 程国杰\*

**[摘要]** 目的 分析急性心肌梗死(AMI)患者血清微小RNA-21(*miRNA-21*)变化及其与细胞凋亡因子[半胱氨酸天冬酶-3(Caspase-3)、可溶性肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体(sTRAIL)、可溶性凋亡相关因子(sFas)]的相关性。方法 选取北京市大兴区人民医院2020年4月至2022年4月112例AMI患者作为研究组,根据冠脉病变程度分为单支组( $n=30$ )、双支组( $n=48$ )及三支组( $n=34$ ),选取同期健康体检者70名作为对照组。采用实时荧光定量聚合链式反应技术检测血清*miRNA-21*水平,酶联免疫吸附法检测血清Caspase-3、sTRAIL及sFas水平。比较所有受试者血清*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平,采用Pearson系数分析*miRNA-21*与Caspase-3、sTRAIL及sFas的相关性,采用ROC曲线分析血清*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas对AMI的诊断价值,采用Spearman系数分析*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas与冠脉病变程度的相关性。结果 研究组血清*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,AMI患者血清*miRNA-21*均与Caspase-3、sTRAIL、sFas呈正相关( $P<0.05$ );由ROC曲线可知,血清*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas联合诊断AMI的AUC为0.940,高于四者单独诊断的0.788、0.749、0.775、0.756( $P<0.05$ );三组血清*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平相比:三支组>双支组>单支组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman相关性分析显示,*miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL及sFas均与冠脉病变程度呈正相关( $P<0.05$ )。结论 *miRNA-21*与细胞凋亡因子在AMI患者血清中呈高表达,且均与冠脉病变程度相关,有望成为诊断AMI的参考指标。

**[关键词]** 急性心肌梗死;微小RNA-21;细胞凋亡因子;冠脉病变程度

## Changes of serum *miRNA-21* and its correlation with apoptosis factors in acute myocardial infarction

XU Zhenye, SUN Jie, CHENG Guojie\*

(Department of Cardiology, Daxing District People's Hospital, Beijing, China, 102600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the changes of serum microRNA-21 (*miRNA-21*) and its correlation with apoptosis factors [cysteine proteinase-3 (caspase-3), soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (sTRAIL), soluble apoptosis-related factor (sFas)] in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 112 patients with AMI at Daxing District People's Hospital, Beijing, were enrolled as the study group between April 2020 and April 2022. Based on the severity of their coronary lesions, they were divided into three groups: single-vessel group ( $n=30$ ), double-vessel group ( $n=48$ ) and three-vessel group ( $n=34$ ). A total of 70 healthy individuals during the same period were enrolled as the control group. The levels of serum *miRNA-21* were measured using real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The levels of serum caspase-3, sTRAIL and sFas were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum *miRNA-21*, caspase-3, sTRAIL and sFas were compared among all partici-

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(2020-3-7122)

作者单位:北京市大兴区人民医院心内科,北京,102600

\*通信作者:程国杰, E-mail: chgj79@163.com

pants. The correlation between *miRNA-21* and caspase-3, sTRAIL, and sFas was analyzed using Pearson coefficient. The diagnostic value of serum *miRNA-21*, caspase-3, sTRAIL and sFas for AMI was determined using ROC curves, and their correlation with the severity of coronary lesions was analyzed using the Spearman coefficient. **Results** The levels of serum *miRNA-21*, caspase-3, sTRAIL and sFas in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum *miRNA-21* was positively correlated with caspase-3, sTRAIL and sFas ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the AUC of *miRNA-21* combined with Caspase-3, sTRAIL and sFas in the diagnosis of AMI was 0.940, which was greater than that of a single indicator (0.788, 0.749, 0.775, 0.756,  $P<0.05$ ). The levels of serum *miRNA-21*, caspase-3, sTRAIL and sFas were the highest in the three-vessel group, followed by the double-vessel group and the single-vessel group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that *miRNA-21*, caspase-3, sTRAIL and sFas were positively correlated with the severity of coronary lesions ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expressions of serum *miRNA-21* and apoptosis factors are up regulated in patients with AMI. These expression levels are correlated with the severity of coronary lesions and are expected to serve as reference indicators for diagnosing AMI.

**[KEY WORDS]** AMI; *miRNA-21*; Apoptosis factor; Severity of coronary lesion

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 主要是冠状动脉堵塞及供血不足所致的心肌坏死, 严重者易发生心律失常、心力衰竭及心源性休克等心血管事件, 增加死亡风险<sup>[1-2]</sup>。探寻可靠、准确的临床指标对 AMI 早期诊断、治疗及预后评估尤为重要。临床研究发现, 微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 在心肌病、心力衰竭及心肌梗死等心脏疾病的发生发展中起着重要作用<sup>[3]</sup>。国内报道认为, *miRNA-21* 在 AMI 患者血清中呈高表达, 可能成为 AMI 早期诊断的潜在标志物<sup>[4]</sup>。AMI 发生过程中缺氧缺血不仅会引起氧化应激损伤, 还会激活细胞凋亡<sup>[5]</sup>。半胱氨酸天冬酶-3 (cysteine proteinase-3, Caspase-3)、可溶性肿瘤坏死因子相关性凋亡诱导配体 (soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, sTRAIL)、可溶性凋亡相关因子 (soluble apoptosis-related factor, sFas) 是细胞凋亡过程中的重要因子, Caspase-3 属于细胞凋亡执行因子<sup>[6]</sup>; sTRAIL 具有凋亡诱导功能, 可提高 Caspase 的促凋亡活性<sup>[7]</sup>; sFas 能影响 Caspase 介导的级联放大反应, 促进细胞凋亡<sup>[8]</sup>。本研究通过检测 AMI 患者血清 *miRNA-21*、Caspase-3、sTRAIL 及 sFas 水平, 分析四者相关性以及对 AMI 的诊断价值, 旨在为临床诊断 AMI 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取北京市大兴区人民医院 2020 年 4 月至 2022 年 4 月 112 例 AMI 患者作为研究组。纳入标准: ①满足《急性心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[9]</sup>中

AMI 标准; ②首次确诊; ③年龄不低于 18 岁; ④患者家属签署知情同意书; ⑤发病至入院时间 $\leq 12$  h; ⑥既往无心脏手术史。排除标准: ①肝、脑、肾等脏器损伤者; ②妊娠或哺乳期; ③其他心脏疾病, 如心肌炎、心脏瓣膜病及心肌病等; ④认知功能及凝血功能障碍者; ⑤近期接受其他相关治疗者; ⑥感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫缺陷者。选取同期健康体检者 70 名作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 *miRNA-21* 及细胞凋亡因子水平检测

对照组于体检当日、研究组于入院当日采集空腹静脉血 5 mL, 以 3 500 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm) 后取血清样本待测。采用 Trizol 试剂盒对血清进行总 RNA 提取, 验证完整性后进行反转录, 采用实时荧光定量聚合链式反应检测血清 *miRNA-21*。内参选择 *U6*, *miRNA-21* 上游引物序列: 5'-TTTCTTGCCGTTCTGTAAGTG-3', 下游引物序列: 5'-TGGATATGGATGGTCAGATGAA-3', 反应条件: 95℃预变性 3 min, 95℃变性 35 s, 60℃退火 1 min, 72℃延伸 30 s, 连续循环 40 次, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 *miRNA-21* 表达水平。采用 Caspase-3 酶联免疫吸附法试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 检测血清 Caspase-3 水平, 采用 sTRAIL 酶联免疫吸附法试剂盒 (上海晶抗生物工程有限公司) 检测血清 sTRAIL 水平, 采用 sFas 酶联免疫吸附法试剂盒 (上海康朗生物科技有限公司) 检测血清 sFas 水平。

#### 1.2.2 冠脉病变程度评估

研究组患者行双侧冠状动脉造影检测, 病变

血管定义为:造影结果显示,左冠状动脉回旋支(LCX)、前降支(LAD)、左主干(LM)、右冠状动脉(RCA),任一节段阻塞程度 $\geq 50\%$ 。根据冠脉病变程度分为单支组( $n=30$ )、双支组( $n=48$ )及三支组( $n=34$ )。病变血管及冠脉病变程度均参考《急性心肌梗死诊断和治疗指南》<sup>[9]</sup>诊断。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,三组间比较行单因素方差分析,两组间比较行 $t$ 检验;采用Pearson系数分析miRNA-21与Caspase-3、sTRAIL及sFas的相关性;采用ROC曲线分析血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas对AMI的诊断价值;采用Spearman系数分析相关性。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、体重指数、吸烟史、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇、糖尿病史、高血压史比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

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

指标	研究组 ( $n=112$ )	对照组 ( $n=70$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	56.87 $\pm$ 8.46	57.73 $\pm$ 9.11	0.648	0.518
性别			0.0475	0.491
男	63(56.25)	43(61.43)		
女	49(43.75)	27(38.57)		
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	22.93 $\pm$ 1.54	22.67 $\pm$ 1.69	1.067	0.287
吸烟史	36(32.14)	24(34.29)	0.090	0.765
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.61 $\pm$ 0.51	2.48 $\pm$ 0.57	1.598	0.112
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.19 $\pm$ 0.22	1.24 $\pm$ 0.25	1.415	0.159
甘油三酯(mmol/L)	1.50 $\pm$ 0.29	1.43 $\pm$ 0.21	1.752	0.082
总胆固醇(mmol/L)	4.07 $\pm$ 0.76	3.89 $\pm$ 0.69	1.610	0.109
糖尿病史	12(10.71)	5(7.14)	0.649	0.421
高血压史	21(18.75)	16(22.86)	0.449	0.503

### 2.2 两组血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平比较

研究组血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 血清miRNA-21水平与细胞凋亡因子的相关性

Pearson相关性分析显示,血清miRNA-21均与

表2 两组血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	miRNA-21	Caspase-3 (pg/mL)	sTRAIL (pg/mL)	sFas (pg/mL)
研究组	112	0.79 $\pm$ 0.18	30.52 $\pm$ 7.38	765.47 $\pm$ 160.69	352.14 $\pm$ 75.06
对照组	70	0.37 $\pm$ 0.09	16.85 $\pm$ 4.12	376.45 $\pm$ 52.36	153.85 $\pm$ 43.79
$t$ 值		18.143	14.170	24.456	20.059
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Caspase-3 ( $r=0.639$ )、sTRAIL ( $r=0.751$ )、sFas ( $r=0.728$ )呈正相关( $P < 0.05$ )。

### 2.4 血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平对AMI的诊断价值

由ROC曲线可知,血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas联合诊断AMI的AUC为0.940,高于四者单独诊断( $P < 0.05$ )。见表3、图1。

表3 血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平对AMI的诊断价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	$P$ 值
miRNA-21	0.788	0.721~0.845	0.47	78.57	65.71	<0.001
Caspase-3	0.749	0.680~0.810	26.91 pg/mL	52.68	92.86	<0.001
sTRAIL	0.775	0.707~0.833	491.03 pg/mL	60.71	84.29	<0.001
sFas	0.756	0.687~0.817	258.72 pg/mL	73.21	65.71	<0.001
四者联合	0.940	0.895~0.970		84.82	92.86	<0.001

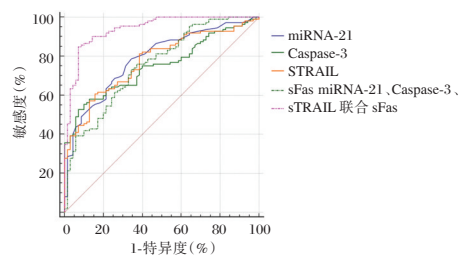


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

### 2.5 AMI不同冠脉病变程度患者血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平比较

三组血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平相比:三支组>双支组>单支,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.6 血清miRNA-21及与细胞凋亡因子与冠脉病变程度的相关性

Spearman相关性分析显示,miRNA-21 ( $r=0.645$ )、Caspase-3 ( $r=0.691$ )、sTRAIL ( $r=0.768$ )及sFas均与冠脉病变程度呈正相关( $P < 0.05$ )。



表4 AMI不同冠脉病变程度患者血清miRNA-21及细胞凋亡因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum miRNA-21 and apoptosis factors in AMI patients with different severity of coronary lesions ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	miRNA-21	Caspase-3 (pg/mL)	sTRAIL (pg/mL)	sFas (pg/mL)
三支组	34	0.92±0.15 <sup>ab</sup>	37.61±5.24 <sup>ab</sup>	967.46±131.06 <sup>ab</sup>	439.49±51.34 <sup>ab</sup>
双支组	48	0.80±0.12 <sup>a</sup>	30.99±6.83 <sup>a</sup>	798.85±152.77 <sup>a</sup>	360.52±68.25 <sup>a</sup>
单支组	30	0.63±0.11	21.73±4.02	483.14±81.36	239.73±57.29
F值		41.480	61.687	112.541	87.217
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单支组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与双支组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05。

### 3 讨论

随着饮食结构变化及生活方式转变,我国AMI患病人数不断增加,且出现年轻化趋势<sup>[10]</sup>。AMI具有起病急骤、进展迅速、预后不良率较高等特点,以心律失常、胸痛及循环功能损伤等表现为主,属于严重的冠心病<sup>[11]</sup>。及早诊断AMI有利于提高治疗效果、促进患者转归。心电图是诊断AMI的常用手段,具有良好的诊断效果,但其存在一定的漏诊及误诊,可能是电极传导阻滞、心肌受损范围、部位及严重程度等因素所致<sup>[12]</sup>。冠脉造影是诊断AMI的有效方法,但其属于有创检查,且检测费用高,在常规筛查、病情监测等方面存在局限<sup>[13]</sup>。因此,探寻无创、准确、适用于普检及监测的血清学指标对AMI诊断及预后改善具有重要的价值。

miRNA是广泛存在于真核细胞内的非编码RNA,可以调控细胞生长、分化、增殖和代谢过程,并能通过配对靶基因mRNA,诱导沉默复合体,从而调控mRNA翻译过程<sup>[14]</sup>。研究发现,miRNA-21与心肌纤维化和心肌肥厚的发生存在联系,有望成为心脏疾病的潜在标记物<sup>[15]</sup>。国内报道也显示,miRNA-21在心脏负荷明显增加时会出现表达上调,miRNA-21过表达对纤维化基因程序有激活作用,可加快心肌细胞纤维化过程<sup>[16]</sup>。临床研究发现,miRNA-21在冠心病患者外周血中呈高表达,且表达水平与冠状动脉病变程度呈正相关<sup>[17]</sup>。AMI发生后,机体缺氧缺血不仅会促进氧自由基释放,引起氧化应激反应,还会激活细胞凋亡过程<sup>[18]</sup>。在细胞凋亡过程中,Caspase-3、sTRAIL及sFas发挥着重要作用,Caspase-3是细胞凋亡程序的执行分子,sTRAIL及sFas均属于肿瘤坏死因子

超家族的成员。

本研究结果提示miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas与AMI发生有关。分析原因:miRNA-21能影响冠状动脉粥样硬化过程,对炎症因子释放及炎症反应具有调控作用,可影响斑块稳定性,加重病情进展;Caspase-3能通过促进DNA双链断裂过程,影响心肌细胞凋亡,促进AMI发生<sup>[19]</sup>;sTRAIL可通过结合膜受体增强Caspase活性,从而诱导心肌细胞凋亡,加重AMI病情进展;Fas抗原表达水平增加导致的冠状动脉血管平滑肌细胞凋亡是引起不稳定斑块破裂的主要因素<sup>[20]</sup>,而血清sFas水平能反映Fas抗原表达水平,其可逃避Fas/FasL激活的细胞凋亡,引起细胞增殖及凋亡平衡被破坏,从而导致动脉粥样硬化,引起AMI。进一步的相关性分析提示miRNA-21与细胞凋亡因子水平关系密切,推测miRNA-21对AMI的作用机制可能与细胞凋亡过程有关。ROC曲线分析发现提示临床应密切监测血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平变化,及早诊断AMI。本研究结果说明血清miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas水平与AMI患者冠脉病变程度相关。进一步的相关性分析发现,miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas均与冠脉病变程度呈正相关,也证明miRNA-21、Caspase-3、sTRAIL及sFas能用于评估冠脉病变程度。

综上所述,miRNA-21与细胞凋亡因子在AMI患者血清中呈高表达,且均与冠脉病变程度相关,有望成为诊断AMI的参考指标。

### 参考文献

- [1] Sato K, Takahashi J, Hao K, et al. Temporal trends in the prevalence and outcomes of geriatric patients with acute myocardial infarction in Japan-A report from the Miyagi AMI Registry Study[J]. J Cardiol, 2020, 75(5):465-472.
- [2] De Luca L, D'Errigo P, Rosato S, et al. Impact of myocardial revascularization on long-term outcomes in a nationwide cohort of first acute myocardial infarction survivors [J]. Eur Heart J Suppl, 2022, 24(Suppl C):C225-C232.
- [3] Hao L, Wang J, Bi SJ, et al. Upregulation of Long Noncoding RNA FGD5-AS1 Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via MicroRNA-106a-5p and MicroRNA-106b-5p [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 78(1):e45-e54.
- [4] 闫菊英, 李烁烁. 法舒地尔联合重组人脑利钠肽对急性心肌梗死患者PCI术后心功能及细胞凋亡因子的影响[J]. 医学临床研究, 2021, 38(1):94-97.

- [5] 杨捍卫,唐忠志,郝谦.循环miRNA-21与肌钙蛋白T联合检测对急性心肌梗死早期诊断的应用价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3182-3186.
- [6] Li Y, Yu H, Zhao L, et al. Effects of carbon nanotube-mediated Caspase3 gene silencing on cardiomyocyte apoptosis and cardiac function during early acute myocardial infarction [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(42):21599-21604.
- [7] Wu C, You M, Nguyen D, et al. Enhancing the Effect of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand Signaling and Arginine Deprivation in Melanoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7628.
- [8] 陈运起,郑伟民.老年冠状动脉不同病变程度患者治疗后斑块稳定性的临床分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(11):1209-1211.
- [9] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.
- [10] Mefford MT, Li BH, Qian L, et al. Sex-Specific Trends in Acute Myocardial Infarction Within an Integrated Healthcare Network, 2000 Through 2014 [J]. *Circulation*, 2020, 141(7):509-519.
- [11] Yoshioka G, Tanaka A, Nishihira K, et al. Prognostic Impact of Serum Albumin for Developing Heart Failure Remotely after Acute Myocardial Infarction [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2637.
- [12] 王宏伟,李令娟,刘冬,等.Lp-PLA2、F-ABP、PLR对急性心肌梗死患者院内主要不良心脏事件的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2022,22(4):4798-4804.
- [13] Krinochkin DV, Bessonov IS, Iaroslavskaja EI, et al. Assessment of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Angiol Sosud Khir*, 2021, 27(1):39-47.
- [14] Park JR, Ahn JH, Jung MH, et al. Serum microRNA-185 Levels and Myocardial Injury in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Intern Med*, 2022, 61(2):151-158.
- [15] 周丽华,杨威,吉中蛟.老年慢性心力衰竭患者血清MR-ProADM、miRNA-21水平变化与预后的关系研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(23):2904-2907+2910.
- [16] 许亚平,郭志坤,贾丹丹,等.大鼠急性心肌梗死区域miRNA-29和miRNA-21的动态变化与心功能的关系[J].解剖学研究,2021,43(2):118-122.
- [17] 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.
- [18] 倪卫兵,蔡娟,葛芳清.miR-122在急性心肌梗死大鼠中的表达及其作用机制[J].海南医学院学报,2020,26(10):749-753+759.
- [19] 孙华,肖开永,刘利君.瑞舒伐他汀对急性心肌梗死大鼠血清CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6及组织中caspase-3基因表达的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(4):492-495.
- [20] 胡艳清,马建群,孙子雯,等.血清sFas和sLOX-1与急性冠状动脉综合征发生及发展的相关性研究[J].重庆医学,2017,46(35):4971-4973.

(上接第228页)

- [9] Sun M, Hou X, Ren G, et al. Dynamic changes in miR-124 levels in patients with acute cerebral infarction [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(7):649-653.
- [10] 王适达,王海虹,张立娜.颈动脉超声联合CT和血清miR-124、miR-155对颈动脉狭窄患者继发性脑梗的风险预测价值[J].影像科学与光化学,2021,39(2):246-250.
- [11] Zhang H, Wu J, Wu J, et al. Exosome-mediated targeted delivery of miR-210 for angiogenic therapy after cerebral ischemia in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):29.
- [12] 谢尊椿,刘彬,周美鸿,等.急性缺血性脑卒中患者血浆miR-124表达变化及其意义[J].实用医学杂志,2019,35(3):343-345.
- [13] 刘丽娇,杨秀丽,徐祥辉,等.血清miR-124 miR-145检测对急性缺血性脑卒中的诊断价值[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(4):330-334.
- [14] 血清miR-221、miR-210、miR-21-5p与老年急性脑梗死颈动脉粥样硬化斑块性质相关性及对预后预测价值分析[J].临床军医杂志,2022,50(12):1313-1316.
- [15] 夏辉,祁占宁,王飒,等.急性脑梗死患者血浆Hcy、血管内皮功能和血流动力学的改变及意义[J].中南医学科学杂志,2019,47(3):311-314.
- [16] 李燕,谢小莉,刘波,等.急性脑梗死患者超敏C反应蛋白及同型半胱氨酸分析[J].宁夏医科大学学报,2018,40(11):1343-1345.
- [17] 罗永睿,刘冰月.老年前循环脑梗死患者血浆脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸、缺血修饰白蛋白水平与颈内动脉狭窄的关系[J].实用医院临床杂志,2022,19(3):54-58.

## PAI-1 和 FV 基因多态性与静脉血栓的临床意义

陈晨<sup>1</sup> 刘艳枚<sup>1</sup> 曾汶烯<sup>2</sup> 成彬<sup>1</sup> 周美芳<sup>1</sup> 尹卫国<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 一种新技术检测静脉血栓相关基因纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和凝血因子V(FV)基因多态性,分析清远地区人群基因频率分布情况,指导静脉血栓临床药物治疗。**方法** 提取2020年4月至2021年8月在清远市人民医院行静脉血栓基因检测的2281例患者DNA,应用数字荧光分子杂交法检测PAI-1和FV基因多态性,并进行Sanger测序加以验证,大数据分析清远市人民医院就诊患者基因型分布频率,评估男、女性和心、脑血管疾病、肿瘤患者PAI-1和FV基因是否突变与发生静脉血栓的风险,指导抗血栓药物使用。**结果** 数字荧光分子杂交与Sanger测序结果完全符合(100%);大数据发现本地区人群PAI-1基因呈多态性分布(19.33%、50.33%、30.34%),而FV基因型突变极少,多为野生纯合型(99.91%);PAI-1和FV基因型频率和等位基因频率在男、女性和心、脑血管疾病、肿瘤患者人群中差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );PAI-1基因多态性与疾病进程无明显相关性。**结论** PAI-1基因检测对静脉血栓药物应用极具临床意义,可实现精准化个体治疗,但PAI-1基因多态性与其他疾病和性别无关。

**[关键词]** PAI-1; 静脉血栓; 基因型; 数字荧光分子杂交

### Clinical significance of PAI-1 and FV gene polymorphisms and venous thrombosis

CHEN Chen<sup>1</sup>, LIU Yanmei<sup>1</sup>, ZENG Wenxi<sup>2</sup>, CHENG Bin<sup>1</sup>, ZHOU Meifang<sup>1</sup>, YIN Weiguo<sup>1\*</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Center for Molecular Diagnostics, Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong, China, 511518; 2. Department of Laboratory Medicine, Qingcheng District People's Hospital of Qingyuan City, Qingyuan, Guangdong, China, 511500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To develop a new technology for detecting the gene polymorphism and expression levels of venous thrombosis-related gene plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and coagulation factor V (FV) loci, and to analyze the distribution of gene frequencied in the Qingyuan area and provide guidance for the clinical drug treatment of venous thrombosis. **Methods** DNA was extracted from 2281 patients who underwent venous thrombosis gene testing at Qingyuan People's Hospital from April 2020 to August 2021. Digital fluorescence molecular hybridization was used to detect the polymorphisms of venous thrombosis-related genes PAI-1 and FV. Sanger sequencing was performed for verification. Big data analysis was conducted at our hospital to determine the frequency of genotype distribution in the patient population. This analysis also assessed the risk of venous thrombosis in males, females, and patients with heart, cerebrovascular disease and cancer, with or without venous thrombosis genotype mutation. The findings of this analysis will guide the selection of antithrombotic drug types and concentrations. **Results** The results of digital fluorescence molecular hybridization and Sanger sequencing were completely consistent (100%). The big data analysis revealed that the PAI-1 gene in the population of this region exhibited polymorphism with frequencies of 19.33%, 50.33%, 30.34%. However, the FV genotype mutation was rare, with the majority being wild homozygous (99.91%). The genotype frequency and allele frequency of PAI-1 and FV loci differed between males and females, but these differences were not statistically significant in patients with heart, cerebrovascular diseases

基金项目:广州医科大学附属清远医院院内基金(20190214)

作者单位:1. 广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院),检验医学部分子诊断中心,广东,清远 511518

2. 清远市清城区人民医院检验科,广东,清远 511500

\*通信作者:尹卫国, E-mail:hyinweiguo@hotmail.com

and tumors ( $P>0.05$ ). Furthermore, there was no significant correlation found between *PAI-1* gene polymorphism and disease progression. **Conclusion** The detection of *PAI-1* is of great clinical significance for the application of drugs for venous thrombosis. By assessing the genotype of venous thrombosis, patients can be evaluated for the high and low risk of drug use, enabling precise individual treatment. Importantly, its polymorphism is not associated with other diseases and gender.

[KEY WORDS] *PAI-1*; Venous thrombosis; Genotype; Digital Fluorescent Molecular Hybridization

静脉血栓由于血液非正常于深静脉内凝结而产生,血栓脱落沿血流移动造成血栓栓塞,可导致脑卒中、冠心病等严重并发症<sup>[1]</sup>。静脉血栓的遗传危险因素包括纤溶酶原激活物抑制剂-1(Active Plasminogen Activator Inhibitor-1, *PAI-1*)和凝血因子V(Factor V, *FV*)。*PAI-1*可灭活组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA),调节机体纤溶系统活性,*PAI-1*基因启动子区-675位5G向4G突变,导致*PAI-1*含量或活性增加从而降低纤溶活性<sup>[2-3]</sup>。*FV* Leiden点突变时凝血因子V分子构象发生改变,导致活化蛋白质C(activated protein C, APC)灭活凝血因子的速率降低,产生APC抗凝活性抵抗现象(activated protein C resistance, APCR),促凝与抗凝系统失衡,血栓形成<sup>[4-5]</sup>。本研究采用数字荧光分子杂交(Fluorescence in situ hybridization, FISH)这一新兴的分子细胞遗传学技术,它是用已知的标记单链核酸为探针,与待检材料中未知的单链核酸进行异性结合,形成可被检测的杂交双链核酸,从而在染色体上定位靶基因。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年4月至2021年8月就诊于清远市人民医院的住院患者2281例,平均年龄( $62.38\pm 15.15$ )岁,男性1425例,女性856例。纳入标准:因临床需要或个人要求进行静脉血栓相关基因检测患者的标本数据;排除标准:因标本状态不佳、实验操作错误等原因检测失败患者的标本数据。本研究已通过豁免知情同意申请。本研究已获得院伦理委员会批准(伦理审查批件号为IRB-2022-012)。

### 1.2 标本要求

EDTA抗凝静脉血2~3 mL,4℃低温保存,保存时间不宜超过24 h。

### 1.3 试剂和仪器

测序反应通用试剂(25 μL/支,京大械备20150009号)和核酸纯化试剂(10 mL/瓶,京大械备20150010号)由北京华夏时代基因科技发展有

限公司提供,微量荧光检测仪(Fluotec 48E)由西安天隆科技有限公司提供,sanger测序仪(ABI 3730xl DNA Analyzer)由美国ABI提供。

## 1.4 方法

### 1.4.1 实验操作步骤

取150 μL EDTA抗凝静脉全血加到分装有1.2 mL  $1\times\text{NH}_4\text{Cl}$ 预处理液的EP管中,上下颠倒10次,室温静置5 min以裂解红细胞,液体颜色变为澄清红色为准。室温离心(3000 rpm, 5 min, 离心半径8 cm),弃上清,EP管底沉淀加入1 mL  $1\times\text{NH}_4\text{Cl}$ 预处理液以重悬白细胞,再次离心弃上清,沉淀加入50 μL核酸纯化试剂,反复吹打混匀后室温静置30 min,待检测。

### 1.4.2 符合率分析

采用数字荧光分子杂交法检测5个临床样本(s1-s5)*PAI-1*和*FV*基因型,采用“金标准”Sanger测序法进行符合率的性能验证(先加盲再揭盲)。

### 1.4.3 *PAI-1*和*FV*基因多态性分析

分析2281位患者*PAI-1*和*FV*基因型分布及等位基因频率,了解男、女性和心、脑血管疾病、肿瘤患者基因多态性差异;收集心、脑血管疾病和肿瘤患者基线资料,比较三组*PAI-1* 5G5G和5G4G/4G4G基因型患者的临床血液指标差异。

## 1.5 统计学分析

采用统计学软件Grandpad处理数据。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两两比较 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 符合率比较

数字荧光分子杂交法与Sanger测序结果完全一致,符合率达100%。见表1。

### 2.2 静脉血栓相关基因*PAI-1*和*FV*基因多态性

*PAI-1*基因型分布符合遗传平衡定律;*FV*基因极少突变,等位基因突变频率仅为0.04%,多为野生纯合型,*FV*基因型分布不符合遗传平衡定律( $P<0.0001$ )。见表2。

表1 方法符合率结果

Table 1 Method compliance results

标本位点	PAI-1		FV	
	数字荧光分子杂交	Sanger测序	数字荧光分子杂交	Sanger测序
S1	4G5G	4G5G	GG	GG
S2	5G5G	5G5G	GG	GG
S3	4G4G	4G4G	GG	GG
S4	4G5G	4G5G	GG	GG
S5	5G5G	5G5G	GG	GG

表2 PAI-1和FV基因在人群中的总体分布 [n(%)]

Table 2 The overall distribution of PAI-1 and FV gene in the population [n(%)]

基因型	实际频数 (n=2 281)	理论频数	等位基因	频数 (n=4 562)
<i>PAI-1</i>				
5G/5G	441(19.33)	452(19.82)	5G	2 030(44.50)
4G/5G	1 148(50.33)	1 126(49.36)	4G	2 532(55.50)
4G/4G	692(30.34)	703(30.82)		
$\chi^2$ 值	0.435			
P值	>0.05			
<i>FV</i>				
GG	2 279(99.91)	2 279(91.56)	G	4 560(99.96)
GA	2(0.09)	205(8.24)	A	2(0.04)
AA	0(0.00)	5(0.20)		
$\chi^2$ 值	195.400			
P值	<0.0001			

### 2.3 男女性静脉血栓相关基因 PAI-1 和 FV 基因多态性

男、女性组 PAI-1 和 FV 基因型分布和等位基

因频率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3、表4。

表4 FV基因在男女性组分布 [n(%)]

Table 4 Distribution of FV gene in male and female groups

FV	n	基因型频率			等位基因频率	
		GG	GA	AA	G	A
男性组	1 425	1 424(99.93)	1(0.07)	0(0)	2 849(99.96)	1(0.04)
女性组	856	855(99.88)	1(0.12)	0(0)	1 711(99.94)	1(0.06)
$\chi^2$ 值		0.133			0.133	
P值		>0.05			>0.05	

### 2.4 不同疾病患者静脉血栓相关基因 PAI-1 和 FV 基因多态性表达差异

心血管疾病组、脑血管疾病组、肿瘤组和对照组这4类患者 PAI-1 和 FV 基因型分布和等位基因频率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5、表6。

表6 FV基因在不同疾病中的多态性分布 [n(%)]

Table 6 Polymorphism distribution of FV gene in different diseases [n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		GG	GA	A	G	A
心血管疾病组	297	296(99.66)	1(0.34)	0(0.00)	593(99.83)	1(0.17)
脑血管疾病组	451	450(99.78)	1(0.22)	0(0.00)	901(99.89)	1(0.11)
肿瘤组	78	78(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	156(100.00)	0(0.00)
对照组	643	643(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	1 286(100.00)	0(0.00)
$\chi^2$ 值		2.105			2.103	
P值		>0.05			>0.05	

表3 PAI-1基因在男女性组分布 [n(%)]

Table 3 Distribution of PAI-1 gene in male and female groups [n(%)]

PAI-1	n	基因型频率			等位基因频率	
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G	4G
男性组	1 425	276(19.37)	716(50.24)	433(30.39)	1 268(44.49)	1 582(55.51)
女性组	856	165(19.27)	432(50.47)	259(30.26)	762(44.51)	950(55.49)
$\chi^2$ 值		0.011			0.000	
P值		>0.05			>0.05	

表5 PAI-1基因在不同疾病中的多态性分布 [n(%)]

Table 5 Polymorphism distribution of PAI-1 gene in different diseases [n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		5G/5G	4G/5G	4G/4G	5G	4G
心血管疾病组	297	51(17.17)	161(54.21)	85(28.62)	263(44.28)	331(55.72)
脑血管疾病组	451	98(21.73)	229(50.78)	124(27.49)	425(47.12)	477(52.88)
肿瘤组	78	9(11.54)	43(55.13)	26(33.33)	61(39.10)	95(60.90)
对照组	643	113(17.57)	324(50.39)	206(32.04)	550(42.77)	736(57.23)
$\chi^2$ 值		8.311			5.826	
P值		>0.05			>0.05	

### 2.5 临床基线资料分析

心血管疾病组、脑血管疾病组和肿瘤组的年龄、吸烟史、高血压史、冠心病史、血红蛋白、血小板、随机血糖、纤维蛋白原、凝血酶时间、D二聚体、甘油三酯、低密度脂蛋白比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表7。

### 2.6 PAI-1 基因与临床资料相关性

心血管疾病组、脑血管疾病组和肿瘤组 PAI-1 5G5G 和 5G4G/4G4G 基因型患者的多项临床血液指

标表达比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表8。

## 3 讨论

药物基因检测可预测患者对于不同药物的疗效和不良反应的程度,对临床用药起到一定的指导作用<sup>[6]</sup>。本研究采用微量荧光检测仪检测临床标本静脉血栓 PAI-1 和 FV 基因,同时将临床标本加盲再揭盲进行 Sanger 测序法验证,发现两种检测方法结果完全符合。

表7 心、脑血管和肿瘤疾病的临床资料比较  $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

Table 7 Comparison of Clinical Data of Cardiovascular, Cerebrovascular and Tumor Diseases  $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

临床资料	心血管疾病组	脑血管疾病组	肿瘤组	$\chi^2/F$ 值	P值
年龄(岁)	67.52±13.39	61.55±14.87	63.05±14.51	15.750	<0.05
男	183(61.62)	307(68.10)	51(65.38)	3.180	>0.05
女	114(38.38)	144(31.90)	27(34.62)		
吸烟史	130(43.77)	151(33.48)	17(21.74)	15.840	<0.05
高血压史	111(37.37)	291(64.52)	32(41.03)	57.520	<0.05
冠心病史	34(11.45)	23(5.10)	3(3.84)	12.210	<0.05
饮酒史	26(8.75)	52(11.53)	5(6.41)	2.788	>0.05
血液疾病史	22(7.41)	27(5.99)	9(11.54)	3.245	>0.05
血红蛋白(g/L)	119.70±28.39	110.10±29.25	106.00±28.32	12.200	<0.05
血小板( $10^9/L$ )	238.00±91.52	256.20±131.80	226.00±106.30	3.550	<0.05
随机血糖(mmol/L)	6.83±3.43	7.60±5.22	6.00±1.77	5.212	<0.05
凝血酶原时间(秒)	14.35±7.81	13.79±5.27	13.69±4.30	0.814	>0.05
活化部分凝血活酶时间(秒)	31.63±15.18	29.93±8.16	29.01±4.51	2.816	>0.05
纤维蛋白原(g/L)	3.83±2.19	4.75±1.82	4.03±1.73	20.470	<0.05
凝血酶时间(秒)	19.44±15.69	17.41±5.19	17.15±1.74	3.845	<0.05
D二聚体(mg/L)	4.35±11.15	6.85±11.12	6.81±10.31	4.214	<0.05
胆固醇(mmol/L)	3.99±1.15	3.84±1.10	4.12±1.00	2.189	>0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.52±1.06	1.42±0.99	2.39±7.86	3.295	<0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.58±1.13	2.38±0.93	3.02±3.00	5.780	<0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.06±0.37	1.16±1.26	1.03±0.33	0.989	>0.05

表8 三组 PAI-1 5G5G 和 5G4G/4G4G 基因型患者的临床血液指标比较  $(\bar{x}\pm s)$

Table 8 Comparison of clinical blood indexes in three groups of patients with PAI-1 5G5G and 5G4G/4G4G genotypes  $(\bar{x}\pm s)$

指标	心血管疾病组				脑血管疾病组				肿瘤组			
	5G5G	5G4G/4G4G	t值	P值	5G5G	5G4G/4G4G	t值	P值	5G5G	5G4G/4G4G	t值	P值
血红蛋白(g/L)	122.50±26.47	119.40±28.60	0.709	>0.05	107.70±29.90	110.80±29.07	0.920	>0.05	103.70±32.90	106.70±27.97	0.296	>0.05
血小板( $10^9/L$ )	257.70±87.32	234.20±92.07	1.669	>0.05	246.80±119.40	258.90±135.10	0.804	>0.05	236.10±150.20	225.10±101.30	0.288	>0.05
随机血糖(mmol/L)	7.54±4.06	6.67±3.27	1.484	>0.05	7.09±2.28	7.73±5.75	0.971	>0.05	6.34±1.57	5.97±1.81	0.582	>0.05
凝血酶原时间(秒)	15.61±13.91	14.08±5.81	1.258	>0.05	13.63±2.15	13.83±5.85	0.322	>0.05	13.08±0.66	13.78±4.61	0.457	>0.05
活化部分凝血活酶时间(秒)	32.81±19.84	31.35±14.06	0.617	>0.05	30.77±10.76	29.69±7.28	1.146	>0.05	27.06±3.36	29.24±4.63	1.363	>0.05
纤维蛋白原(g/L)	4.19±2.39	3.76±2.15	1.254	>0.05	4.77±1.86	4.75±1.82	0.077	>0.05	3.84±1.23	4.08±1.80	0.392	>0.05
凝血酶时间(秒)	19.46±10.21	19.43±16.66	0.010	>0.05	17.90±8.78	17.28±3.64	1.043	>0.05	17.03±1.13	17.17±1.83	0.214	>0.05
D二聚体(mg/L)	5.60±17.00	4.07±9.64	0.825	>0.05	7.24±11.81	6.74±10.94	0.365	>0.05	4.44±3.86	7.16±10.93	0.599	>0.05
胆固醇(mmol/L)	3.84±1.44	4.03±1.08	1.981	>0.05	3.70±1.11	3.87±1.09	1.047	>0.05	3.53±1.13	4.19±0.97	1.745	>0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.60±1.47	1.50±0.96	0.565	>0.05	1.25±0.56	1.47±1.07	1.491	>0.05	1.59±1.04	2.53±8.47	0.312	>0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.68±1.67	2.57±0.99	0.611	>0.05	2.30±0.96	2.40±0.92	0.748	>0.05	2.07±1.24	3.15±3.19	0.942	>0.05
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.06±0.58	1.07±0.31	0.130	>0.05	1.07±0.36	1.18±1.41	0.586	>0.05	0.87±0.40	1.06±0.32	1.511	>0.05

PAI-1 抑制活性纤溶酶的产生而促进血栓形成,在心脑血管疾病和肿瘤进展中起着关键作用<sup>[7-8]</sup>,PAI-1 不仅影响血浆纤溶和凝血系统平衡,而且在实体肿瘤侵袭、浸润和转移中发挥重要作用。*PAI-1* 基因多态性与阿尔茨海默病、代谢综合征及癌症风险有一定关联<sup>[9-10]</sup>,*PAI-1* 基因的过度表达可导致血栓风险增高,4G5G/4G4G 等位基因携带者 PAI-1 表达水平较高<sup>[11]</sup>,4G5G、4G4G 发生静脉血栓的风险分别是 5G5G 型(正常纤溶型)的 4.85、6.35 倍。本研究发现说明 *PAI-1* 基因多态性与性别及疾病类型并无明显相关性,*PAI-1* 基因多态性可能是静脉血栓的遗传风险因素。

FV Leiden 突变是静脉血栓常见的遗传危险因素<sup>[12]</sup>,而 FV Leiden 突变因种族群体而异,部分人群中少见 FV Leiden 突变<sup>[13]</sup>。本研究结果说明本地区 *FV* 基因检测缺乏一定的临床药物指导意义,考虑弃除 *FV* 基因临床检测项目,不再将其纳入临床常规检测。这和已有研究符合,*FV* 基因突变在亚洲地区极为罕见<sup>[14]</sup>。

分析本研究结果进一步分析 *PAI-1* 基因与临床资料相关性时,发现心、脑血管疾病组和肿瘤组 *PAI-1* 5G5G 和 5G4G/4G4G 基因型患者的各项临床指标的表达差异均无统计学意义。由此说明 *PAI-1* 基因多态性与心、脑血管和肿瘤组患者疾病进程并无明显相关性,推测 *PAI-1* 基因多态性可能是静脉血栓发生发展的独立危险因素<sup>[15]</sup>,检测 *PAI-1* 基因可能有助于静脉血栓的初级预防。

此次研究仍存在一定局限性:①临床疾病种类有待丰富和更加细化;②各组别样本量相对不足;③介于本研究仅对存在静脉血栓高危风险并有给药需求的患者方可申请本检测项目,故而正常对照组以未有基础疾病人群数据进行分析。

综上所述,本实验室荧光原位杂交技术可替代 Sanger 测序以检测静脉血栓 *PAI-1* 和 *FV* 基因多态性,结果可信并为临床治疗提供准确依据。*PAI-1* 基因多态性可能是静脉血栓发生发展的独立危险因素,有助于静脉血栓的初级预防、治疗和预后。药物基因检测可以协助临床医生在药品选择、剂量控制及联合用药等方面早日实现个体化用药的精准医疗。

## 参考文献

[1] Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective[J]. J Cardiol, 2022, 79(1):79-89.

- [2] Bruno MEC, Mukherjee S, Stromberg AJ, et al. Visceral fat-specific regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in aged septic mice [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(1): 706-719.
- [3] Agersnap I, Nissen PH, Hvas AM. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review [J]. Semin Thromb Hemost, 2022, 48(5): 607-624.
- [4] Eppenberger D, Nilius H, Anagnostelis B, et al. Current Knowledge on Factor V Leiden Mutation as a Risk Factor for Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022,9: 883986.
- [5] Takhviji V, Zibara K, Maleki A, et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism [J]. Thromb J, 2021, 19(1): 74.
- [6] Peña-Martín MC, García-Bercoval B, Sánchez-Martín A, et al. Ten Years of Experience Support Pharmacogenetic Testing to Guide Individualized Drug Therapy [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(1): 160.
- [7] Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. A Serpin With a Finger in Many PAIs: PAI-1's Central Function in Thromboinflammation and Cardiovascular Disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 653655.
- [8] Wang J, Peng Y, Guo H, et al. PAI-1 Polymorphisms Have Significant Associations With Cancer Risk, Especially Feminine Cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211037813.
- [9] Zhang Xin, Gao Bai, Xu Bing. Association between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G polymorphism and risk of Alzheimer's disease, metabolic syndrome, and female infertility: A meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(50): e23660-e23660.
- [10] Wang J, Peng Y, Guo H, et al. PAI-1 Polymorphisms Have Significant Associations With Cancer Risk, Especially Feminine Cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211037813-15330338211037813.
- [11] Bayram B, Owen AR, Dudakovic A, et al. Elevated Expression of Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1/SERPINE1) is Independent from rs1799889 Genotypes in Arthrofibrosis [J]. Meta gene, 2021, 28.
- [12] Morrow M, Lynch-Smith D. Factor V Leiden: Development of VTE in Surgery and Trauma Patients: A Systematic Review [J]. Dimens Crit Care Nurs, 2022, 41(4): 190-199.
- [13] Dassoler FJ, Mاتيollo C, Bratti LOS, et al. Prevalence of Factor V Leiden in a healthy population in Santa Catarina, Southern Brazil [J]. Int J Lab Hematol, 2021, 43(2): e72-e75.
- [14] Padda J, Khalid K, Mohan A, et al. Factor V Leiden G1691A and Prothrombin Gene G20210A Mutations on Pregnancy Outcome [J]. Cureus, 2021, 13(8): e17185.
- [15] Kumar Sunil, et al. Genotype Variations and Association between PAI-1 Promoter Region (4G/5G and-844G/A) and Susceptibility to Acute Myocardial Infarction and Chronic Stable Angina[J]. Cardiol Res Pract, 2021, 2021: 5551031.

# 血清 SOST、ALP 水平及 TyG 指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的预测价值

崔丽\* 史光彩 苏超 王刚 石保艳

**[摘要]** 目的 探讨血清骨硬化蛋白(SOST)、碱性磷酸酶(ALP)水平及三酰甘油葡萄糖(TyG)指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的预测价值。方法 选取2021年12月至2023年2月于合肥市妇幼保健院就诊的110例维持性血液透析患者作为研究对象,按照患者冠状动脉钙化积分将患者分为无钙化组( $n=43$ )和钙化组( $n=67$ )。对比两组的血清SOST、ALP水平及TyG指数差异,分析患者冠状动脉钙化的独立影响因素及对冠状动脉钙化的预测价值及相关性。结果 钙化组的SOST、ALP水平、TyG指数高于无钙化组( $t=7.438, 4.012, 4.279, P<0.05$ )。Spearman分析显示,血清SOST、ALP水平及TyG指数与维持性血液透析患者冠状动脉钙化发生呈正相关( $r=0.584, 0.356, 0.351, P<0.001$ )。Logistic分析显示,血清SOST、ALP水平及TyG指数、年龄、糖尿病是维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,血清SOST、ALP水平及TyG指数联合预测维持性血液透析患者冠状动脉钙化的效能更高,其曲线下面积(AUC)为0.922。结论 血清SOST、ALP水平及TyG指数与维持性血液透析患者冠状动脉钙化密切相关,其表达对维持性血液透析患者冠状动脉钙化具有良好的预测价值。

**[关键词]** 血清骨硬化蛋白;碱性磷酸酶;三酰甘油葡萄糖指数;维持性血液透析;冠状动脉钙化

## Predictive value of serum SOST, ALP and TyG index on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients

CUI Li\*, SHI Guangcai, SU Chao, WANG Gang, SHI Baoyan

(Department of Nephrology, Maternal and Child Health Hospital of Hefei, Hefei, China, 230011)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of serum levels of osteosclerosis protein (SOST), alkaline phosphatase (ALP) and triglyceride glucose (TyG) on coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. **Methods** A total of 110 maintenance hemodialysis patients admitted to our hospital from December 2021 to February 2023 were selected as the study subjects. They were divided into two groups: one group without calcification ( $n=43$ ) and one group with calcification ( $n=67$ ), based on their coronary artery calcification scores. The differences in serum SOST, ALP and TyG index between the two groups were compared to analyze the independent factors that influence patients with coronary artery calcification as well as the predictive value and correlation of coronary artery calcification. **Results** The levels of SOST, ALP and TyG index in the calcification group were higher than those in the non-calcification group ( $t=7.438, 4.012, 4.279, P<0.05$ ). Spearman analysis showed a positive correlation between serum SOST, ALP and TyG index and coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients ( $r=0.584, 0.356, 0.351, P<0.001$ ). Logistic analysis revealed that serum SOST and ALP levels, TyG index, age and diabetes mellitus were independent risk factors for poor coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve demonstrated that the combination of serum SOST, ALP and TyG index was more effective in predicting coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients, with an area under the curve (AUC) of 0.922. **Conclusion** Serum levels of SOST, ALP and TyG index are closely associat-

基金项目:安徽省妇幼保健院院级科研项目(zd2022-1-3)

作者单位:合肥市妇幼保健院肾内科,安徽,合肥 230011

\*通信作者:崔丽, E-mail:clsm168168@126.com



ed with coronary artery calcification in patients undergoing maintenance hemodialysis. Furthermore, their expression demonstrates a reliable predictive value for coronary artery calcification in these patients.

[KEY WORDS] SOST; ALP; TyG; Maintenance hemodialysis; Coronary artery calcification

维持性血液透析是终末期肾脏疾病的主要替代治疗手段,对延长患者生命以及提高患者的生存质量具有积极意义<sup>[1]</sup>。冠状动脉钙化会加大患者并发充血性心力衰竭、心肌肥厚以及心肌梗死的风险。血清骨硬化蛋白(Sclerostin, SOST)作为骨代谢调控因子之一,广泛存在于动脉粥样硬化斑块中,在动脉粥样硬化以及冠脉钙化中可能起介导作用<sup>[2]</sup>。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一组能够降解蛋白质以及核酸中磷酸盐的同工酶,在人体肝脏、骨骼、肠等组织广泛分布<sup>[3-4]</sup>。三酰甘油葡萄糖(triglyceride glucose, TyG)乘积指数作为一种新型的胰岛素抵抗代替标志物,与糖尿病、高血压以及血脂异常有关,会增加动脉粥样硬化的风险,从而促进形成冠脉钙化<sup>[5]</sup>。故本研究通过分析血清 SOST、ALP 水平及 TyG 指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的关系,探讨其对血液透析患者冠状动脉硬化发生风险的预测价值,旨在为临床防治冠脉钙化提供新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年12月至2023年2月于合肥市妇幼保健院就诊的110例维持性血液透析患者作为研究对象。男59例,女51例;年龄平均(57.34±10.13)岁;透析龄平均(4.86±1.66)年。纳入标准:①透析时间>6个月,2~3次/周,4 h/次;②临床资料完整;③年龄≥18岁。排除标准:①冠状动脉搭桥术或冠脉支架植入术后者;②患有恶性肿瘤、严重感染、自身免疫性疾病者;③肝功能严重障碍者;④严重营养不良者;⑤精神类疾病者;⑤近1个月发生急性心血管事件。所有患者均行64排螺旋CT检查,由本院两位副主任医师职称以上放射科医生根据冠状动脉钙化积分将患者分为钙化组(冠状动脉钙化积分≥10分, n=67)和无钙化组(冠状动脉钙化积分<10分, n=43)<sup>[6]</sup>。本研究经本院伦理委员会审批通过,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

收集患者临床资料,包括性别、年龄、透析龄、并

发症(含高血压、糖尿病)、长期抽烟、体质质量指数。

#### 1.2.2 血清学指标收集

收集患者的空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度,12 cm的半径离心10 min,分离血清。采用日本东芝生产的TBA-2000FR生化分析仪检测检测总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、碱性磷酸酶、肌酐、尿素氮、同型半胱氨酸,计算患者尿素清除指数KT/V。采用MAGLUMI 4000全自动化学发光免疫分析仪检测25羟基维生素D;采用安图AutoLumoA2000Plus全自动化学发光测定仪检测甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)。SOST采用酶联免疫吸附法检测,操作以试剂盒说明书为准,试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。

#### 1.2.3 TyG乘积指数

TyG指数<sup>[7]</sup>的计算公式如下:TyG指数= $\ln$  [TG(mg/dl)×FBG(mg/mL)/2]。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。采用( $\bar{x} \pm s$ )描述计量资料,行 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,组间比较行 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Spearman法;多因分析采用Logistic回归;采用ROC曲线评估血清SOST、ALP水平及TyG指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清SOST、ALP水平及TyG指数比较

钙化组的血清SOST、ALP水平及TyG指数与维持性血液透析患者冠状动脉钙化的关系大于无钙化组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 血清SOST、ALP水平及TyG指数与维持性血液透析患者冠状动脉钙化的关系

相关性分析结果表明,血清SOST( $r=0.584$ )、ALP( $r=0.356$ )水平及TyG指数( $r=0.351$ )水平与维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良呈正相关( $P$ 均 $< 0.001$ )。

表1 两组的血清SOST、ALP水平及TyG指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum SOST and ALP levels and TyG index between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SOST(ng/L)	ALP(U/L)	TyG 指数
钙化组	67	39.57±9.29	115.01±22.07	8.60±0.47
无钙化组	43	26.65±8.22	97.94±21.30	8.24±0.36
t 值		7.438	4.012	4.279
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 影响维持性血液透析患者冠状动脉钙化的单因素分析

年龄、透析龄、糖尿病、长期抽烟、血肌酐、同型半胱氨酸、25羟维生素D、PTH及KT/V为影响维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良的因素( $P<0.05$ )。见表2。

表2 影响维持性血液透析患者冠状动脉钙化的单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Single-factor analysis of coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

单因素	钙化组 (n=67)	无钙化组 (n=43)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别				
男	29(43.28)	25(58.14)	2.313	0.128
女	38(56.72)	18(41.86)		
年龄(岁)	66.87±9.72	51.22±6.31	9.360	
透析龄(年)	5.21±1.37	4.64±1.29	2.178	0.032
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.25±2.06	21.69±2.01	1.103	0.272
糖尿病				
有	25(32.89)	7(16.28)	5.618	0.018
无	42(67.11)	36(83.72)		
高血压				
有	20(29.85)	12(27.91)	0.048	0.827
无	47(70.15)	31(72.09)		
长期抽烟				
有	42(62.69)	35(81.40)	4.365	0.037
无	25(37.31)	8(18.60)		
TC(mmol/L)	4.40±1.02	4.24±0.95	0.824	0.412
TG(mmol/L)	2.09±0.70	1.89±0.66	1.495	0.138
LDL-C(mmol/L)	2.12±0.63	2.23±0.59	0.916	0.362
HDL-C(mmol/L)	1.07±0.44	1.13±0.57	0.621	0.536
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	1033.25±101.03	980.94±122.44	2.437	0.016
同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )	17.86±2.75	19.74±3.17	3.294	0.001
25羟维生素D( $\mu\text{g/L}$ )	17.94±3.98	20.48±4.72	3.035	0.003
PTH( $\mu\text{g/L}$ )	307.53±40.66	289.47±14.97	2.790	0.006
KT/V	1.43±0.34	1.59±0.42	2.194	0.030

### 2.4 影响维持性血液透析患者冠状动脉钙化的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生冠状动脉钙化为因变量(发生=1,未发生=0),结果显示,血清SOST、ALP水平及TyG指数、年龄、糖尿病是维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.5 血清SOST、ALP水平及TyG指数诊断维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良的ROC曲线分析

血清SOST、ALP水平及TyG指数三者联合检

表3 影响维持性血液透析患者冠状动脉钙化的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of multiple factors influencing coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients

相关因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95% CI)值	P 值
SOST		0.253	0.059	18.388	1.288(1.147~1.446)	<0.001
ALP		0.065	0.018	13.040	1.067(1.030~1.105)	<0.001
TyG 指数		1.993	0.895	4.959	7.338(1.270~42.402)	0.026
年龄		0.081	0.032	6.407	1.084(1.018~1.155)	0.011
透析龄		0.11	0.13	0.716	1.116(0.865~1.440)	0.398
糖尿病	有=1, 无=0	1.996	0.854	5.463	7.360(1.380~39.246)	0.019
长期抽烟	有=1, 无=0	0.07	0.13	0.290	1.073(0.831~1.384)	0.590
血肌酐		0.003	0.092	0.001	0.997(0.833~1.194)	0.975
同型半胱氨酸		-0.142	0.075	3.585	1.153(0.995~1.335)	0.058
25羟维生素D		-0.263	0.172	2.338	1.301(0.929~1.822)	0.126
PTH		0.475	0.244	3.790	1.608(0.997~2.594)	0.052
KT/V		-0.382	0.265	2.078	0.682(0.406~1.147)	0.1494

测预测曲线下面积(AUC)为0.922,均高于血清SOST、ALP水平及TyG指数单独检测( $P<0.05$ )。表4、图1。

表4 ROC曲线评估血清SOST、ALP水平及TyG指数对维持性血液透析患者冠状动脉钙化的诊断价值

Table 4 ROC curve evaluated the diagnostic value of serum SOST, ALP and TyG index in coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
SOST(ng/L)	33.295	0.598	0.761	0.837	0.852	0.782~0.922
ALP(U/L)	104.32	0.467	0.746	0.721	0.724	0.642~0.824
TyG 指数	8.255	0.449	0.821	0.628	0.7760	0.669~0.850
联合检测		0.759	0.953	0.806	0.922	0.872~0.972

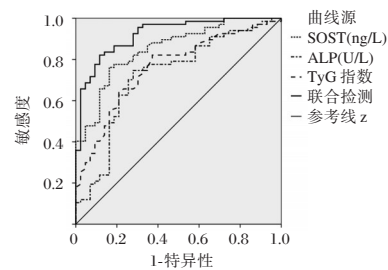


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve analysis

## 3 讨论

慢性肾脏病作为临床上常见的慢性病症,发病率以及死亡率较高,而维持性血液透析作为该类患者替代治疗的主要方式,随着其治疗时间的延长,会引起患者出现钙磷代谢紊乱以及心血管疾病,影

响患者长期生活质量,更有甚者会危及其生命<sup>[8]</sup>。作为维持性血液透析患者发生心血管疾病的独立危险因素之一,冠状动脉钙化是指血管系统中以磷酸钙复合物的形式出现的矿物质沉积<sup>[9-10]</sup>。冠脉血管发生钙化的作用机制主要有钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进等。本研究通过寻找新型标志物,及早对维持性血液透析患者进行干预,以降低冠脉钙化的发生率,改善患者预后。

血清 SOST 是近几年发现的能够阻断 Wnt 经典通路并且参与骨-血管轴的一种新型的调节因子,其与冠脉钙化以及心血管的死亡具有一定的关联性<sup>[11]</sup>。郭文利等<sup>[12]</sup>的研究表明 SOST 对维持性血液透析患者并发冠状动脉钙化具有较高的诊断价值。ALP 作为反映成骨细胞活性以及骨形成的指标,能够通过解磷酸化作用水解含磷酸的化合物,消除焦磷酸盐对钙沉积的抑制作用,使得羟磷灰石晶体沉积过度,导致血管的钙化<sup>[13]</sup>。TyG 指数是一种新的胰岛素抵抗代替标志物,其与冠状动脉病变以及心血管疾病密切相关。TyG 指数影响冠脉钙化的机制可能与胰岛素抵抗有关,当机体发生胰岛素抵抗,会促进各种炎性细胞因子的分泌,同时通过内膜细胞水平扰乱胰岛素的作用促进冠脉钙化。其次,胰岛素抵抗还能够通过氧化应激作用,加速巨噬细胞、内皮细胞以及血管平滑肌细胞的凋亡,使得血管形成钙化斑块,加速钙化。本研究结果显示三者联合检测对维持性血液透析患者冠状动脉钙化具有良好的预测价值。

Logistic 分析显示,血清 SOST、ALP 水平及 TyG 指数、年龄、糖尿病、血磷是维持性血液透析患者冠状动脉钙化不良的独立危险因素。血清 SOST 作为由骨细胞通过 SOST 基因表达产生的分泌型糖蛋白,能够通过 Wnt 以及  $\beta$ -Catenin 信号通路参与骨代谢以及冠脉钙化的过程<sup>[14]</sup>。赵俊丽等<sup>[15]</sup>的研究表明,血清 SOST 水平过度表达时维持性血液透析患者冠脉钙化的独立危险因素,与本研究结果一致。ALP 可能通过脱磷酸作用使得钙化抑制因子骨桥蛋白失活从而促进冠脉钙化的过程,郭静等<sup>[16]</sup>的研究表明,血清 ALP 水平过度表达是维持性血液透析患者冠状动脉钙化的独立预测因子。高血糖能够通过氧化应激、晚期糖基化终产物以及内皮功能障碍等机制增加活性氧,从而诱导细胞表型从血管平滑肌向骨细胞转移,导致冠脉钙化。

综上,血清 SOST、ALP 水平及 TyG 指数与维持性血液透析患者冠状动脉钙化密切相关,可作为预测维持性血液透析患者冠状动脉钙化的敏感指标。针对上述危险因素,应尽早采取针对性干预,以改善患者的预后及生活质量。本研究尚存一定的不足,纳入样本量较少研究结果与总体情况可能存在一定偏差,仍需进一步扩大样本量进行研究。

## 参考文献

- [1] Claudel SE, Miles LA, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review[J]. *Semin Dial*, 2021,34(2):103-115.
- [2] 申世华,杨静,王伟乐,等.血清锌- $\alpha$ 2-糖蛋白、骨硬化蛋白、胎球蛋白 A 水平与维持性血液透析患者冠状动脉钙化的关系及其诊断价值研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(2):320-324.
- [3] Wu X, Tang Z, Wu K, et al. Strontium-calcium phosphate hybrid cement with enhanced osteogenic and angiogenic properties for vascularised bone regeneration [J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(30):5982-5997.
- [4] 任宴梅,邓晓敏,王晓静,等. CD137、ALP 及血栓前状态分子对冠心病患者 PCI 后预后预测价值[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(5):68-72.
- [5] 高霞,胡延晋,姚志,等.三酰甘油葡萄糖指数与新诊断的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变程度的相关性[J]. *首都医科大学学报*, 2023, 44(3):381-386.
- [6] 汤素华,许伟海,连芬,等.冠状动脉钙化积分、血压变异性与维持性血液透析患者心血管事件的关系[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(5):433-435.
- [7] 李新玉,王雪荣,袁亮,等.三酰甘油葡萄糖乘积指数对维持性血液透析患者腹主动脉钙化的评估价值[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(1):17-21.
- [8] 陈桢,高丽萍,苏红.血清锌- $\alpha$ 2-糖蛋白在维持性血液透析患者冠状动脉钙化诊断中的价值[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(10):1208-1212.
- [9] Yeo S, Moon JI, Shin J, et al. Impacts of Coronary Artery Calcification on Intradialytic Blood Pressure Patterns in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis[J]. *Chonnam Med J*, 2020, 56(1):27-35.
- [10] 仇思傲,杨家慧,王蓓.维持性血液透析患者营养状况及影响因素研究[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(1):81-83.
- [11] 陆万里,张坡,周宇,等.血清骨硬化蛋白及 Dickkopf-1 蛋白表达与特发性股骨头坏死进展的相关性[J]. *西部医学*, 2022, 34(8):1152-1156.
- [12] 郭文利,熊琳,吴蔚桦,等.维持性血液透析患者冠状动脉钙化相关血清学标志物的筛选及其相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4):336-342.
- [13] 洪英,朱钰钰,王德光. C-反应蛋白/白蛋白比值、碱性磷酸酶/白蛋白比值与慢性肾脏病 3~5 期患者冠状动脉钙化的相关性研究[J]. *中国血液净化*, 2023, 22(2):95-99.

# sFlt-1、PLGF及PAPP-A在子痫前期临床诊断及预后判断中的应用

宋凤丽\* 马丽丽 贺笑茜

**[摘要]** 目的 研究可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、胎盘生长因子(PLGF)及妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)在子痫前期临床诊断及预后判断中的应用效果。方法 选取2021年6月至2023年1月北京市大兴区人民医院收治的子痫前期孕妇151例为观察组,另选取同期进行孕检且结果正常的149名孕妇为对照组。比较两组孕妇sFlt-1、PLGF、PAPP-A水平;根据子痫前期严重程度不同将孕妇分为子痫前期轻度组和子痫前期重度组,比较子痫前期不同严重程度孕妇的sFlt-1、PLGF、PAPP-A水平;对比观察组患者不同妊娠结局一般资料、血清sFlt-1、PLGF、PAPP-A变化;进一步纳入多因素二元回归Logistic回归方程,分析影响子痫前期预后的危险因素。结果 观察组血清PLGF与PAPP-A水平均低于对照组,sFlt-1水平高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );子痫前期轻度组95例、子痫前期重度组56例,子痫前期重度组PLGF与PAPP-A水平低于子痫前期轻度组,sFlt-1高于子痫前期轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );正常妊娠组117例,不良妊娠组34例,两组糖尿病史、高血压史、sFlt-1、PLGF、PAPP-A比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),两组年龄、BMI、孕周比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );Logistic结果显示,有糖尿病史、有高血压史、sFlt-1水平升高、PAPP-A水平降低、PLGF水平降低是影响子痫前期患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。结论 子痫前期孕妇血清sFlt-1、PLGF、PAPP-A表达呈异常状态,三指标可用于子痫前期的早期诊断。

**[关键词]** 可溶性血管内皮生长因子受体-1; 胎盘生长因子; 妊娠相关血浆蛋白-A; 子痫前期

## Application of sFlt - 1, PLGF and PAPP - A in clinical diagnosis and prognosis of preeclampsia

SONG Fengli\*, MA Lili, HE Xiaoqian

(Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Daxing People's Hospital, Beijing, China, 102600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the application effect of soluble FMS - like tyrosine kinase 1 (sFlt - 1), placental growth factor (PLGF) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) in the clinical diagnosis and prognosis of preeclampsia. **Methods** A total of 151 pregnant women with preeclampsia admitted to Beijing Daxing District People's Hospital from June 2021 to January 2023 were selected as the observation group, and 149 pregnant women who underwent pregnancy examination and had normal results during the same period were selected as the control group. The levels of sFlt-1, PLGF and PAPP-A were compared between the two groups; according to the severity of pre eclampsia, pregnant women were divided into the mild pre eclampsia group and the severe pre eclampsia group, and the levels of sFlt-1, PLGF and PAPP-A of pregnant women with different severity of preeclampsia were compared. The general data of different pregnancy outcomes, the changes of serum sFlt-1, PLGF and PAPP-A were compared in the observation group. Multivariate binary logistic regression equation was included to analyze the risk factors that affects the prognosis of pre-eclampsia. **Results** Serum PLGF and PAPP-A levels in the observation group were lower than those in the control group, and sFlt-1 levels were higher than those in the control group, with statistical significance ( $P<$

基金项目:北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(BHTPP2022011)

作者单位:北京市大兴区人民医院妇产科,北京 102600

\*通信作者:宋凤丽, E-mail: sflshellshell@163.com

0.05)。There were 95 cases in the mild pre eclampsia group and 56 cases in the severe eclampsia group, the PLGF and PAPP-A levels in the severe pre eclampsia group were lower than those in the mild pre eclampsia group, and sFlt-1 levels in the severe pre eclampsia group were higher than those in the mild pre eclampsia group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There were 117 cases in the normal pregnancy group and 34 cases in the adverse pregnancy group, and there were statistically significant differences in the history of diabetes, hypertension, sFlt-1, PLGF and PAPP-A between the two groups ( $P<0.05$ ), while there were no statistically significant differences in age, BMI and gestational age between the two groups ( $P>0.05$ ). Logistic results showed that the history of diabetes, history of hypertension, increase of sFlt-1 level, decrease of PAPP-A level and decrease of PLGF level were risk factors affecting the prognosis of preeclampsia patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of sFlt-1, PLGF and PAPP-A in the serum of pregnant women with preeclampsia is abnormal. These three markers can be used for the early diagnosis of preeclampsia.

**[KEY WORDS]** sFlt-1; PLGF; PAPP-A; Preeclampsia

子痫前期作为妊娠期高血压疾病之一,以蛋白尿、高血压、抽搐及昏迷为临床特征,可影响孕妇机体各器官系统,发病率约占全部妊娠的4%<sup>[1]</sup>。该疾病可造成孕妇出现心衰、肾、肝功能衰竭、脑出血、失明等并发症,同时影响胎儿生长、发育,严重危害孕妇、胎儿生命安全<sup>[2]</sup>。因此,在子痫前期患者中进行病情程度评估,可有效改善其妊娠结局。目前,临床常采取血压高低、尿蛋白水平变化来评估子痫前期患者病情严重程度,同时综合临床表现、影像学等检查进行鉴别诊断。因上述诊断方式操作较为繁琐,且需在临床症状出现后方可确诊,导致无法早期进行预防干预。既往研究发现,胎盘生长因子(Placenta growth factor, PLGF)、妊娠相关血浆蛋白-A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)等对子痫前期的预测具备良好的检出性能,临床常用于诊断子痫前期<sup>[3]</sup>。相关研究报道,子痫前期患者机体血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(Soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)水平高于健康人群,其可能参与了子痫前期患者发生发展<sup>[4]</sup>。本文旨在探究sFlt-1、PLGF及PAPP-A在子痫前期临床诊断及预后判断中的应用效果,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年6月至2023年1月北京市大兴区人民医院收治的子痫前期孕妇151例为观察组,另选取同期进行孕检且结果正常的149名孕妇为对照组。其中观察组平均年龄( $29.12\pm 3.08$ )岁,平均孕周( $34.27\pm 3.63$ )周,平均孕次( $2.14\pm 0.81$ )次;对照组平均年龄( $28.92\pm 3.21$ )岁,平均孕周( $34.30\pm 3.59$ )周,平均孕次( $2.09\pm 0.74$ )次。两组一般资料

对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,患者或家属已签署知情同意书。

子痫前期纳入标准:①符合临床子痫前期相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②临床资料完整者;③可进行有效沟通者;④均为单胎妊娠者;排除标准:①有、高血压史;②并有重要脏器功能障碍者;③肝、肾功能不全者;④有胎盘粘连史者;⑤患有精神障碍,无法进行交流者。

### 1.2 方法

抽取两组孕妇晨起空腹静脉血5 mL,静置30 min,离心(3 000 r/min,离心半径10 min),取上清置于 $-20^{\circ}\text{C}$ 环境待检。采纳电化学发光免疫分析法检测sFlt-1、PLGF水平,试剂由上海研生有限公司提供;采取酶联免疫吸附法测定血清PAPP-A水平,试剂由上海研生有限公司提供。

### 1.3 观察指标

对比对照组、观察组两组血清sFlt-1、PLGF及PAPP-A水平;根据子痫前期不同严重程度<sup>[6]</sup>(子痫前期轻度组:妊娠20周后出现收缩压 $\geq 140$  mmHg或舒张压 $\geq 90$  mmHg,伴有尿蛋白 $\geq 0.3$  g/24 h;子痫前期重度组:妊娠20周后出现收缩压 $\geq 160$  mmHg或舒张压 $\geq 110$  mmHg、血小板减少、肝肾功能损害、肺水肿、视觉障碍等)进行分组,对比子痫前期不同严重程度孕妇血清sFlt-1、PLGF及PAPP-A水平;对比观察组患者不同妊娠结局<sup>[7]</sup>,妊娠结局分为正常妊娠:母体和胎儿均健康;不良妊娠:发生死亡、早产儿、新生儿窒息、胎膜早破或肺水肿等情况,收集不同妊娠结局患者临床资料(年龄、孕前BMI、孕周、糖尿病、高血压史、血清sFlt-1、PLGF及PAPP-A水平);分析影响子痫前期预后的

危险因素。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据, 计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  描述, 两两间使用  $t$  检验; 计数数据采用  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 运用二元回归 Logistic 分析影响子痫前期预后的危险因素; 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 水平

观察组血清 PLGF 与 PAPP-A 水平均低于对照组, sFlt-1 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum sFlt-1, PLGF and PAPP-A between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	sFlt-1 (pg/mL)	PLGF (U/mL)	PAPP-A (mIU/L)
对照组	149	2754.09±674.77	96.75±16.06	1.74±0.26
观察组	151	5498.25±988.65	59.32±9.02	0.54±0.19
<i>t</i> 值		28.043	24.931	45.685
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 子痫前期不同程度孕妇 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 水平

子痫前期轻度组 95 例、子痫前期重度组 56 例, 子痫前期重度组 PLGF 与 PAPP-A 水平低于子痫轻度组, sFlt-1 高于子痫前期轻度组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 子痫前期不同程度孕妇 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of sFlt-1, PLGF and PAPP-A levels in pregnant women with different degrees of preeclampsia ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	sFlt-1 (pg/mL)	PLGF (U/mL)	PAPP-A (mIU/L)
子痫前期轻度组	95	346.33±985.74	51.11±7.04	0.63±0.24
子痫前期重度组	56	755.97±975.61	73.25±11.39	0.38±0.15
<i>t</i> 值		2.476	14.771	7.023
<i>P</i> 值		0.014	<0.001	<0.001

### 2.3 不同妊娠结局一般资料、血清 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 水平

正常妊娠组 117 例, 不良妊娠组 34 例, 两组糖尿病史、高血压史、sFlt-1、PLGF、PAPP-A 比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组年龄、孕前 BMI、孕周比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同妊娠结局一般资料、血清 sFlt-1、PLGF 及 PAPP-A 水平

Table 3 General information of different pregnancy outcomes, serum sFlt-1, PLGF and PAPP-A levels

因素	正常妊娠组 ( <i>n</i> =117)	不良妊娠组 ( <i>n</i> =34)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄 (<30/≥30 岁)	44/73	13/21	0.004	0.946
孕前 BMI (≥24/ <24 kg/m <sup>2</sup> )	48/69	15/19	0.104	0.747
孕周 (≥28/<28 周)	43/74	16/18	1.175	0.278
糖尿病史 (有/无)	52/65	22/12	4.323	0.037
高血压史 (有/无)	70/47	27/7	4.397	0.035
sFlt-1	5367.79±995.73	5947.17±997.65	2.985	0.003
PLGF	62.33±11.26	48.97±7.18	6.534	<0.001
PAPP-A	0.61±0.21	0.29±0.18	8.062	<0.001

### 2.4 Logistic 回归分析影响子痫前期患者妊娠结局的危险因素

将表 1 有差异指标纳入二元回归 Logistic 中, 结果显示有糖尿病史、有高血压史、sFlt-1 水平升高、PLGF 水平降低、PAPP-A 水平降低均为影响子痫前期预后的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 Logistic 分析影响子痫前期预后的危险因素

Table 4 Logistic analysis of risk factors affecting the prognosis of preeclampsia

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR (95% CI) 值	<i>P</i> 值
有糖尿病家族史	0.539	0.153	5.827	1.714 (1.270~2.313)	0.008
有高血压史	0.676	0.188	5.384	1.965 (1.360~2.841)	0.012
sFlt-1	0.084	0.092	6.573	1.087 (0.908~1.302)	<0.001
PLGF	0.097	0.102	6.178	1.101 (0.892~1.345)	<0.001
PAPP-A	0.183	0.273	4.257	1.201 (0.703~2.050)	<0.001

## 3 讨论

子痫前期是指孕妇在妊娠 20 周以后出现高血压和蛋白尿, 并可伴有眼花、头痛、上腹不适、恶心、呕吐等症状<sup>[8]</sup>。现临床对于子痫前期的确切病理基础尚未完全了解, 较多学者认为其发病机制与血管内皮细胞功能障碍、炎症、免疫系统异常及血液凝固有联系, 临床已证实其可影响孕妇妊娠结局<sup>[9]</sup>。因此, 临床上早期诊断及分析影响子痫前期患者妊娠结局的因素具有重要意义。临床已证实 sFlt-1、PLGF 与 PAPP-A 水平的变化与胎儿的正常生长发育密切相关, 上述血清的异常水平可能与妊娠并发症有关<sup>[10]</sup>。本研究结果表明 sFlt-1、PLGF 与 PAPP-A 可能参与了子痫前期的发生发展。究其原因, sFlt-1 是一种由胎盘产生的蛋白质, 其作用是通过结合并中和 VEGF 和 PLGF, 从

而调控上述两种生长因子的生物学效应;其升高会致血管炎症反应及病理改变,进而致孕妇出现水肿、血管紧张及其他与子痫前期相关的症状<sup>[11]</sup>。PLGF属胎盘相关的生长因子,其水平受到胎盘血流状态的影响,其在通透性和血管生成方面均发挥作用,而子痫前期孕妇往往存在胎盘的血流异常和血管问题,而PLGF水平变化正好反映这些问题;其水平的降低可导致内皮滋养细胞、浸润能力分别得到增殖、减弱,进而使得胎盘缺氧、缺血,出现子痫前期<sup>[12]</sup>。既往文献显示,PAPP-A水平变化程度在子痫前期等高危妊娠诊断中具有较高的预测价值<sup>[13]</sup>。PAPP-A主要由胎盘产生,在胎儿生长、发育中发挥作用,当孕妇胎盘功能出现异常,可能会导致异常的血管生成和增加血管通透性,这可能会迅速且敏感地在血清中形成低表达水平,从而造成子痫前期的发生<sup>[14]</sup>。

本次研究结果显示:有糖尿病史、有高血压史、sFlt-1水平升高、PLGF水平降低、PAPP-A水平降低是影响子痫前期预后的危险因素。表明血清sFlt-1、PAPP-A、PLGF与子痫前期孕妇预后不良紧密联系。究其原因,有血糖、高血压史等因素常加重患者机体代谢负担,增加机体炎症因子,而炎症因子可在妊娠期间引发免疫和炎症反应,进而使得血管功能和胎盘发育得到影响,最终诱发子痫;而血清PLGF、sFlt-1、PAPP-A水平在患者体内呈异常表达,易引起机体内分泌紊乱,致机体炎症反应,造成不良妊娠结局的发生<sup>[15]</sup>。

综上所述,子痫前期孕妇血清sFlt-1、PLGF、PAPP-A表达呈异常状态,三指标可用于子痫前期的早期诊断,临床可通过检测上述血清水平来评估子痫前期孕妇的预后情况。

## 参考文献

- [1] Zhang F, Gu M, Chen P, et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio [J]. *Placenta*, 2022, 124:48-54.
- [2] 杨隽,蔡贞玉,盛威,等.子痫前期患者孕早期PAPP-A、PIGF及25(OH)D3水平与疾病相关性研究[J].*分子诊断与治疗杂志*,2021,13(4):663-666.
- [3] Wang N, Shi D, Li N, et al. Clinical value of serum VEGF and sFlt-1 in pernicious placenta previa [J]. *Annals of medicine*, 2021, 53(1):2041-2049.
- [4] 王勉,韩道旭,李春晓.血清sFlt-1、PLGF水平及比值变化对伴发子痫前期的风险评估及模型构建[J].*新疆医科大学学报*,2023,46(5):637-642.
- [5] 《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.
- [6] 孔祥玲,吴维光,初巍巍.妊娠期高血压疾病患者外周血凋亡相关因子浓度变化研究[J].*临床误诊误治*,2014(11):102-104.
- [7] 李晶晶,吕淑敏.子痫前期患者血浆 $\beta$ -HCG,PLGF,E<sub>2</sub>水平变化及临床意义[J].*保健医学研究与实践*,2023,20(2):29-32.
- [8] 杨洋,陈宥艺,宋姗姗,等.miR-152通过HLA-G/KIR2DL4通路对dNK分泌LIF和GM-CSF的影响[J].*热带医学杂志*,2022,22(5):625-629.
- [9] 谢彬,李傲霜,万红芳,等.外周血LOX-1、PAPP-A联合超声检查子宫动脉PI对子痫前期的预测价值[J].*临床误诊误治*,2021,34(3):96-100.
- [10] 陈佳,曲冬颖,韩悦.子痫前期患者血清PAPP-A、 $\beta$ -hCG、CysC水平及临床价值[J].*保健医学研究与实践*,2022,19(2):66-69.
- [11] 赵珂,朱小红,刘丹丹.HDP患者H2S、PLGF联合Lp-PLA2测定对子痫前期的预测价值[J].*分子诊断与治疗杂志*,2022,14(1):120-123.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 史娜娜,周芳芳.PP13、PIGF、sFlt-1联合检测诊断及预测早期子痫前期价值[J].*中国计划生育学杂志*,2020,28(5):734-738.
- [14] 司江涛,崔文军,安乾,等.血清BSP、SOST及Ca<sup>2+</sup>水平与维持性血液透析患者腹主动脉钙化的关系[J].*分子诊断与治疗杂志*,2020,12(11):1548-1551.
- [15] 赵俊丽,张婷,闵丹燕,等.维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白与冠脉钙化及心血管事件的关系[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*,2020,29(3):208-214.
- [16] 郭静,曾鸣,张浩,等.血清碱性磷酸酶水平预测维持性血液透析患者冠状动脉钙化[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2021,41(10):1457-1462.

(上接第242页)

# 血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平与急性心肌梗死患者预后的关系

冯建双\* 王庆胜 谭强 毕希乐

**【摘要】** 目的 探讨血清甲壳质酶蛋白(YKL)-40、白介素-33(IL-33)、和肽素(copeptin)水平与急性心肌梗死患者预后的关系。方法 选择2020年9月至2021年3月秦皇岛市第一医院心内科的重症监护室(CCU)收治的200例急性心肌梗死患者作为研究对象,按照是否发生心血管不良事件将患者分为预后良好组和预后不良组。对比两组的血清YKL-40、IL-33、copeptin水平差异,采用Spearman相关性分析分析血清YKL-40、IL-33、copeptin水平与急性心肌梗死患者预后的关系,采用多因素Logistic回归分析急性心肌梗死患者预后不良的独立影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估血清YKL-40、IL-33、copeptin水平对急性心肌梗死患者预后不良的预测价值。结果 预后良好组的血清YKL-40、IL-33、copeptin水平均低于预后不良组,差异具有统计学意义( $t=7.788, 5.415, 4.534, P<0.05$ )。Spearman相关分析结果表明,血清YKL-40、IL-33、copeptin水平与心肌梗死患者预后不良发生呈正相关( $r=0.450, 0.340, 0.274, P$ 均 $<0.001$ )。Logistic多因素回归分析显示,年龄、高血压、YKL-40、IL-33、Copeptin过度表达是急性心肌梗死患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,血清YKL-40、IL-33、copeptin联合预测急性心肌梗死不良预后的效能更高,其曲线下面积(AUC)为0.872,灵敏度、特异度分别为79.0%、81.9%。结论 血清YKL-40、IL-33、copeptin水平与急性心肌梗死患者预后不良密切相关,其表达对急性心肌梗死预后具有良好的预测价值。

**【关键词】** 血清甲壳质酶蛋白-40;白介素-33;和肽素;急性心肌梗死

## Relationship between serum YKL-40, IL-33, copeptin levels and prognosis of patients with acute myocardial infarction

FENG Jianshuang\*, WANG Qingsheng, TAN Qiang, BI Xile

(Department of Cardiovascular Medicine, Ward 4, CCU, The First Hospital of Qinhuangdao, Haigang District, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum chitinase protein (YKL-40), interleukin-33 (IL-33), and copeptin and the prognosis of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 200 patients with acute myocardial infarction admitted to the Intensive Care Unit (CCU) of the Cardiology Department at the First Hospital of Qinhuangdao City from September 2020 to March 2021 were selected as the study subjects. They were divided into two groups based on their prognosis: a good prognosis group and a poor prognosis group, depending on whether they experienced cardiovascular adverse events. The serum levels of YKL-40, IL-33 and copeptin between the two groups was measured and compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the relationship between serum YKL-40, IL-33 and copeptin levels and the prognosis of patients with acute myocardial infarction. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of poor prognosis in patients with acute myocardial infarction, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the predictive value of serum YKL-40, IL-33 and copeptin levels for poor prognosis in patients with acute myocardial infarction. **Results** The serum levels of YKL-40, IL-33 and copeptin in the group with a good

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202004A126)

作者单位:秦皇岛市第一医院心血管内科四病区、CCU,河北,秦皇岛066000

\*通信作者:冯建双, E-mail: fraye19881024@163.com



prognosis were lower than those in the group with a poor prognosis group, and the differences were statistically significant ( $t=7.788, 5.415, 4.534, P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed a positive correlation between serum YKL-40, IL-33 and copeptin levels and poor prognosis in patients with myocardial infarction ( $r=0.450, 0.340, 0.274, P<0.001$ ). Logistic multivariate regression analysis revealed that age, hypertension, YKL-40, IL-33 and copeptin overexpression were independent risk factors for poor prognosis in patients with acute myocardial infarction ( $P<0.05$ ). The ROC curve demonstrated that the combined effect of serum YKL-40, IL-33 and copeptin was more effective in predicting the adverse prognosis of acute myocardial infarction. The area under the curve (AUC) for serum YKL-40, IL-33 and copeptin was 0.872 with a sensitivity of 79.0% and specificity of 81.9%. **Conclusion** Serum levels of YKL-40, IL-33 and copeptin are closely associated with the poor prognosis of patients with acute myocardial infarction. Their expressions have a significant predictive value for the prognosis of acute myocardial infarction.

**[KEY WORDS]** Serum chitinase protein-40; Interleukin-33; Copeptin; Acute myocardial infarction

急性心肌梗死作为心血管疾病中的危重症,同时具有发病率较高以及病死率较高的特点,有20%的患者在出院后1年内的随访调查中出现心血管事件<sup>[1]</sup>。同时,经皮冠状动脉介入术作为急性心肌梗死患者的常用治疗手段,治疗后能恢复患者的血液供应,但由于其极易出现缺血再灌注损伤,诱发心血管主要不良事件例如心力衰竭、心律失常等事件的发生,影响该类患者的预后。甲壳质酶蛋白-40(chitin enzyme protein-40, YKL-40)参与了细胞外基质的重建,能够在动脉粥样硬化斑块中检测到,是一种急慢性炎症的重要标记物<sup>[2]</sup>。白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)作为IL-1细胞因子家族成员之一,其羧基末端与其受体结合,能够发挥生物学效应,使得机体在受到创伤、炎症以及感染时,向免疫系统发出信号<sup>[3]</sup>。血清和肽素(C-terminal portion of pro-vasopressin, Copeptin)的水平与急性心肌梗死的面积以及心肌功能变化有关,提示Copeptin可能与急性心肌梗死患者发生心血管不良事件有关<sup>[4-5]</sup>。本研究将探讨血清YKL-40、IL-33、copeptin水平与急性心肌梗死患者预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年9月至2021年3月秦皇岛市第一医院CCU收治的200例急性心肌梗死患者作为研究对象。男135例,女65例;BMI平均( $27.71\pm 3.37$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;年龄平均( $58.92\pm 7.89$ )岁。纳入标准:符合急性心肌梗死的相关诊断标准<sup>[6]</sup>;均签署知情同意书;临床资料完整。排除标准:合并严重的肝、脑、肾等功能性疾病者;合并严重的心源性休克者;合并精神类疾病者。出院后对本研究所有纳入的患者定期进行

随访,主要进行门诊随访,对于距离较远或行动不便的患者采用电话随访。所有患者在出院3周内进行1次随访,后每3个月进行1次随访。按照随访期间是否发生心血管不良事件将患者分为预后良好组和预后不良组。心血管不良事件是由心血管基本引起的全因死亡、需要再次入院性血运重建、严重的心力衰竭的原因导致再次入院和再次发生非致死性心肌梗死。本研究经院伦理委员会审批通过,受试者或家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

由2名心内科医生通过医院病案管理系统收集急性心肌梗死患者的以下临床资料,包括性别、年龄、BMI、合并冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中、血脂异常、慢性肾功能不全、长期抽烟(抽烟次数 $\geq 1$ 支/d)、入院至就诊时间、心功能分级等,准确录入并核对相关研究数据、建立数据库。核对后所有数据由一名临床经验丰富的心内科主任医师进行质控和校审。

#### 1.2.2 血清学指标收集

患者于入院时采集其空腹肘静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度离心10 min,离心半径为15 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清YKL-40、IL-33、copeptin水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程公司<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。采用( $\bar{x}\pm s$ )描述计量资料,行 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Spearman法;采用单因素和Logistic多因素回归分析影响急性心肌梗死患者预后不良的影响因素;绘制受试

者工作特征曲线评估血清 YKL-40、IL-33、copeptin 对急性心肌梗死患者预后预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平比较

预后不良组血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平大于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum YKL-40, IL-33 and copeptin levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	YKL-40(ng/L)	IL-33(ng/L)	Copeptin(pg/mL)
预后不良组	62	106.33±20.03	411.26±42.85	73.69±14.61
预后良好组	138	88.95±11.37	378.99±37.12	65.34±10.71
t 值		7.788	5.415	4.534
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平与急性心肌梗死患者预后的关系

相关性分析结果表明,血清 YKL-40( $r=0.450$ )、IL-33( $r=0.340$ )、copeptin( $r=0.274$ )水平与急性心肌梗死患者预后不良呈正相关( $P$ 均 $<0.001$ )。

### 2.3 影响急性心肌梗死患者预后的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、高血压、脑卒中、入院至就诊时间 $\geq 6$  h 为影响急性心肌梗死患者预后不良的因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 影响急性心肌梗死患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),结果显示,年龄、高血压、YKL-40、IL-33、Copeptin 过度表达是急性心肌梗死患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 血清 YKL-40、IL-33、copeptin 诊断急性心肌梗死患者预后不良的 ROC 曲线分析

血清 YKL-40、IL-33、copeptin 联合诊断急性心肌梗死患者预后不良价值均高于血清 YKL-40、IL-33、copeptin 单独检测( $P < 0.05$ )。见表 4、图 1。

## 3 讨论

急性心肌梗死的病理基础主要是冠状动脉粥样硬化,此病理基础会引起动脉痉挛、出血随后形成血栓,影响冠状动脉的供血,最终导致心肌缺血缺氧<sup>[9]</sup>。目前针对急性心肌梗死患者采取的治疗方法多为溶栓和经皮冠状动脉介入术,但患者出

表 2 影响急性心肌梗死患者预后的单因素 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Single factors influencing prognosis of patients with acute myocardial infarction [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

单因素	预后不良组 (n=62)	预后良好组 (n=138)	t/ $\chi^2$ 值	P 值	
性别	男	41(66.13)	94(68.12)	0.077	0.781
	女	21(33.87)	44(31.88)		
年龄		67.51±5.33	55.06±4.39	17.327	<0.001
BMI		28.87±6.23	27.19±6.11	1.788	0.075
冠心病	有	30(48.39)	59(42.75)	0.550	0.458
	无	32(51.61)	79(57.25)		
高血压	有	48(77.42)	85(61.59)	4.809	0.028
	无	14(22.58)	53(38.41)		
糖尿病	有	17(27.42)	34(24.64)	0.174	0.676
	无	45(72.58)	104(75.36)		
脑卒中	有	23(37.10)	21(15.22)	11.934	0.001
	无	39(62.90)	117(84.78)		
血脂异常	有	19(30.65)	43(31.16)	0.005	0.942
	无	43(69.35)	95(68.84)		
慢性肾功能不全	有	12(19.35)	18(13.04)	1.337	0.248
	无	50(80.65)	120(86.96)		
长期抽烟	有	21(33.87)	51(36.96)	0.177	0.674
	无	41(66.13)	87(63.04)		
入院至就诊时间	<6 h	41(66.13)	113(81.88)	5.996	0.014
	$\geq 6$ h	21(33.87)	25(18.12)		
心功能分级	I、II 级	30(48.39)	83(60.14)	2.406	0.121
	III、IV 级	32(51.61)	55(39.86)		

表 3 影响急性心肌梗死患者预后的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of influence on prognosis of patients with acute myocardial infarction

相关因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI) 值	P 值
年龄	-	0.574	0.218	6.933	1.775(1.158-2.722)	0.008
高血压	是=1, 否=0	0.218	0.078	7.811	1.246(1.067-1.449)	0.005
脑卒中	是=1, 否=0	0.245	0.917	0.071	1.278(0.212-7.708)	0.789
入院至就诊时间	$\geq 6$ h=1, <6 h=0	0.672	0.831	0.654	1.958(0.384-9.982)	0.419
YKL-40		0.051	0.025	4.161	1.052(1.002-1.052)	0.041
IL-33		0.020	0.010	4.373	1.020(1.000-1.040)	0.046
Copeptin		0.075	0.033	5.165	1.078(1.010-1.150)	0.023

表 4 血清 YKL-40、IL-33、copeptin 对急性心肌梗死患者预后不良的诊断价值

Table 4 Evaluate the diagnostic value of serum YKL-40, IL-33 and copeptin for poor prognosis in patients with acute myocardial infarction

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95% CI
YKL-40(ng/L)	103.725	0.567	0.661	0.906	0.781	0.699~0.863
IL-33(ng/L)	422.14	0.355	0.435	0.920	0.712	0.634~0.791
Copeptin(pg/mL)	69.535	0.312	0.645	0.667	0.671	0.584~0.758
联合检测		0.609	0.790	0.819	0.872	0.816~0.929

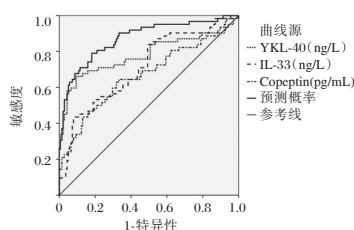


图1 预测价值

Figure 1 Predictive value

院后易发生血栓脱落、缺血再灌注损伤,增加心血管不良事件风险,极易导致患者死亡<sup>[10-11]</sup>。因此及早发现或预测心血管不良事件,及早进行干预,是改善患者预后的关键。

本研究结果与李轶等<sup>[12]</sup>的研究表明血清 YKL-40 水平随着急性心肌梗死患者的冠脉狭窄程度评分升高而升高,表明 YKL-40 参与了急性心肌梗死的病理生理过程,且该研究显示,血清 YKL-40 在预测 1 年内发生心血管主要不良事件的 AUC 为 0.774,与本研究的 0.781 相近。IL-33 作为一种促炎细胞因子,能够通过与其受体 ST2 结合激活有丝分裂原活化蛋白激酶以及核转录因子- $\kappa$ b,并诱导 Th2 细胞因子释放,从而增强细胞的炎症反应<sup>[13]</sup>。当机体内炎症反应增高时,使得 IL-33/ST2 通路被激活,IL-33 在血清呈过度表达,因此临床可以通过检测 IL-33 的水平对急性心肌梗死患者的预后进行预测并干预。陈湾湾等<sup>[14]</sup>的研究表明,早期血清 copeptin 水平与急性心肌梗死患者的临床预后显著相关,且其预测急性心肌梗死患者发生早期心血管主要不良事件的 AUC 为 0.765,说明其预测价值较高,与本研究结果相似。

此外,多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、高血压、YKL-40、IL-33、Copeptin 过度表达是急性心肌梗死患者预后不良的独立危险因素。可能由于血清 YKL-4 是由于巨噬细胞和中性粒细胞分泌的高度保守蛋白受到刺激后释放出来的蛋白,能够反应心肌梗死的炎症以及严重程度。由于心肌梗死后患者出现心肌缺血,导致机体发生炎症反应,使得心肌组织进一步损伤后,释放出了更多的炎症介质,导致机体预后不良。由于 IL-33 的升高会影响心肌细胞的凋亡,导致心室重塑以及细胞分泌受到影响。李鹏等<sup>[15]</sup>的研究表明 IL-33 的过度表达时急性心肌梗死患者预后不良的风险因子,与本研究结果一致。血清 copeptin 作为多种急性疾病潜在的预后生物标志物,属于一种神经内

分泌技术,能够在一定程度上反映血流动力学以及心脏功能的异常。

综上所述,血清 YKL-40、IL-33、copeptin 水平与急性心肌梗死患者预后密切相关,可作为预测急性心肌梗死患者不良预后的敏感指标。针对上述危险因素,应尽早采取针对性干预,以改善患者的预后及生活质量。

## 参考文献

- [1] Kapur NK, Thayer KL, Zweck E. Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction [J]. Method Debak Cardio J, 2020, 16(1): 16-21.
- [2] 靳四海. 血清 miR-124、miR-182、甲壳质酶蛋白-40 在急性脑梗死患者中的表达意义及与预后的相关性[J]. 河南医学研究, 2021, 30(16): 3040-3042.
- [3] Chen Z, Luo J, Li J, et al. Interleukin-33 Promotes Serotonin Release from Enterochromaffin Cells for Intestinal Homeostasis [J]. Immunity, 2021, 54(1): 151-163+e6.
- [4] 白雪珂, 王思铭, 王艳萍, 等. 血清和肽素对急性心肌梗死患者预后风险评估的应用价值[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2023, 23(1): 5150-5155.
- [5] 吴淑彬, 王文志, 吴聪. 慢性心力衰竭心功能分级与血清和肽素及脑钠肽的相关性分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(7): 742-745.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2019(10): 766-783.
- [7] 李建涛, 杨旭光, 郭树领. 血清 YKL-40、IL-33 及 MPV/PC 与冠心病 PCI 术后患者预后的相关分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1133-1136+1140.
- [8] 詹真皇, 周明君, 李重阳, 等. 慢性心力衰竭患者血清 BNP、Copeptin 水平与短期不良终点事件的关系[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(10): 1447-1450.
- [9] 毛柳青, 叶欣, 任岚, 等. 急性心肌梗死患者流行特征及诱发因素分析[J]. 华南预防医学, 2023, 49(1): 108-111.
- [10] 李冰, 丁水印, 李新春, 等. 急性心肌梗死患者 PCI 术后血浆 vaspin、periostin 及 Lp-PLA<sub>2</sub> 水平对不良心血管事件的预测价值[J]. 广东医学, 2023, 44(4): 494-498.
- [11] 李幸, 赵倩, 马依彤, 等. STEMI 患者 PCI 术后发生院内主要不良心血管事件的预测模型构建[J]. 心脏杂志, 2023, 35(5): 557-562.
- [11] 李轶, 计高荣. 血清 YKL-40、CCL18 和 hs-cTnT 预测急性心肌梗死患者心血管不良事件的临床价值[J]. 临床荟萃, 2020, 35(3): 211-215.
- [13] Yu LW, Hsiao EY. IL-33 Changes Our "Gut Feelings" about Serotonin [J]. Immunity, 2021, 54(1): 9-11.
- [14] 陈湾湾, 姚朱华, 李卫华, 等. 血清和肽素在急性心肌梗死预后评估中的应用价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(24): 5485-5488.
- [15] 李鹏, 程建新. 血清转化生长因子- $\beta$ 、白细胞介素-33 与急性心肌梗死患者介入治疗预后的相关性[J]. 河南医学研究, 2022, 31(21): 3895-3899.

# 外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 在神经梅毒患者中的检测意义

彭超<sup>1</sup> 林阳<sup>2</sup> 何俐<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析外周血 T 淋巴细胞、白介素-4(IL-4)及趋化因子 CXC 配体 13(CXCL13)水平检测在神经梅毒患者中的临床意义。**方法** 选取 2020 年 9 月至 2023 年 1 月四川大学华西医院收治的 188 例梅毒患者作为研究对象,其中包括 62 例血清固定患者(血清固定组)及 126 例神经梅毒患者(神经梅毒组)(包括无症状型 31 例,早期 58 例,晚期 37 例)。另选取同时期于本院门诊和体检就诊的正常健康者(对照组)80 名。比较不同人群、梅毒不同病情程度患者外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 联合检测对早期神经梅毒识别的诊断价值。**结果** CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值:神经梅毒组<血清固定组<对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。IL-4、CXCL13 水平:神经梅毒组>血清固定组>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值:晚期组<早期组<无症状组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。IL-4、CXCL13 水平:晚期组>早期组>无症状组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 分析显示,外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 联合检查灵敏度为 89.68%,特异度为 91.11%, $AUC=0.862(95\% CI:0.806-0.933)$ ,均高于三指标单一检查( $P<0.05$ )。**结论** 外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平变化与神经梅毒患者病情密切联系,三者联合检测对神经梅毒的早期识别诊断具有更好的灵敏度、特异度,在神经梅毒病情进展评估及临床指导上具有更好的应用价值。

**[关键词]** 外周血 T 淋巴细胞; IL-4; 趋化因子 CXCL13; 神经梅毒

## The significance of detecting peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and chemokine CXCL13 in patients with neurosyphilis

PENG Chao<sup>1</sup>, LIN Yang<sup>2</sup>, HE Li<sup>3\*</sup>

(1. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University/Chengdu Shangjinnanfu Hospital, Chengdu, China, 610041; 2. Department of Neurology, Shangjin Nanfu Hospital, Chengdu, China, 611730; 3. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China, 610041)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the clinical significance of peripheral blood T lymphocyte, interleukin-4 (IL-4) and chemokine CXC ligand 13 (CXCL13) levels in patients with neurosyphilis. **Methods** One hundred and eighty-eight patients with syphilis were admitted to West China Hospital of Sichuan University from September 2020 to January 2023. The study included 62 patients who were serofixed (serofixed group) and 126 patients with neurosyphilis (neurosyphilis group), which consisted of 31 cases of asymptomatic type, 58 cases of early stage and 37 cases of late stage. Additionally, 80 normal healthy individuals (control group) who received outpatient and physical examinations at our hospital during the same period were selected. The levels of peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and chemical factor CXCL13 were compared among different groups of people and patients with different degrees of syphilis. The Receiver operating characteristic (ROC)

基金项目:四川省科技重点研究项目(23ZDYF1235)

作者单位:1. 四川大学华西医院/成都上锦南府医院神经内科,四川,成都 610041

2. 成都上锦南府医院神经内科,四川,成都 611730

3. 四川大学华西医院神经内科,四川,成都 610041

\*通信作者:何俐, E-mail: heli2023neww@163.com

curve was used to analyze the diagnostic value of the combined detection of peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and chemokine CXCL13 in the identification of early neurosyphilis. **Results** CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> values: neurosyphilis group <serofixation group <control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). IL-4 and CXCL13 levels: neurosyphilis group >serum-fixed group >control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> values: late group <early group <asymptomatic group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). IL-4 and CXCL13 levels: late group >early group >asymptomatic group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The ROC analysis showed that the combined detection of peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and CXCL13 had a sensitivity and specificity of 89.68%, 91.11%, with an AUC of 0.862 (95% CI: 0.806-0.933). This was higher than the single examination of peripheral blood T lymphocytes, IL-4 and chemokine CXCL13, as well as higher than the three-indicator single test ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The changes in T lymphocytes, IL-4 and CXCL13 levels in peripheral blood are closely related to the progression of neurosyphilis in patients. The combined detection of these three factors has better sensitivity and specificity for early identification and diagnosis of neurosyphilis. It has greater application value in assessing the prognosis of neurosyphilis and providing clinical guidance.

**[KEY WORDS]** Peripheral blood T lymphocytes; IL-4; Chemokine CXCL13; Neurosyphilis

梅毒是一种常见的慢性、系统性、全身性传染性疾病,主要由梅毒螺旋体(*Treponema pallidum*, TP)引起,主要传播途径为性传播,间接接触途径为传染、输血、哺乳及胎盘等<sup>[1]</sup>。相关临床实践资料显示,有部分梅毒患者经临床统一规范治疗后症状可得到显著改善,但实验室检测血清学指标仍旧为持续阳性,进而发展成为血清固定;有部分患者由于TP侵犯中枢神经系统而发展成为神经梅毒<sup>[2-3]</sup>。目前,梅毒进展为血清固定及神经梅毒的具体机制尚不明确,且缺乏根治治疗手段,给临床诊疗带来了挑战<sup>[4]</sup>。梅毒的发病和病情进展与细胞免疫异常密切联系,但具体机制和相关指标尚未完全明确<sup>[5]</sup>。T淋巴细胞是人体免疫系统中的重要成分,对于抵抗感染和疾病恢复具有关键作用;而白介素-4(Interleukin-4, IL-4)是一种由T淋巴细胞分泌的细胞因子,在免疫反应和炎症过程中发挥重要作用。趋化因子CXC配体13(Chemokine CXC ligand 13, CXCL13)是一种小分子蛋白质,可以吸引白细胞迁移到炎症部位。研究表明,CXCL13在神经梅毒患者的脑脊液中表达水平升高,可能参与了神经梅毒的发病和进展<sup>[5]</sup>。本研究旨在分析外周血T淋巴细胞、IL-4及CXCL13水平检测在神经梅毒患者中的临床意义,具体报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年9月至2023年1月四川大学华西医院收治的188例梅毒患者作为研究对象,其中包

括62例血清固定患者(血清固定组)及126例神经梅毒患者(神经梅毒组)。神经梅毒组根据TP侵犯部位和症状<sup>[6]</sup>分为无症状31例,早期(主要损害脑脊膜及血管)58例及晚期(主要损害脑和脊髓实质)37例。另选取同时期于本院门诊和体检就诊的正常健康者(对照组)80名。血清固定组男36例,女26例,平均年龄(41.57±5.04)岁,平均病程(5.71±1.43)年;神经梅毒组男72例,女54例,平均年龄(42.21±1.66)岁,平均病程(5.93±1.51)年。对照组男46例,女34例,平均年龄(42.31±5.22)岁。三组在性别、年龄上比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者及其家属已签署知情同意书。

纳入标准:①梅毒患者符合《2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南》<sup>[6]</sup>中梅毒及神经梅毒诊断标准;②全部研究对象18岁以上者;③全部研究对象临床资料齐全。排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并其他传染病或结缔组织疾病者;③合并其他性病者;④妊娠、孕妇者。

### 1.2 方法

对照组于就诊当日,梅毒患者于入院次日晨起抽取静脉血3 mL,注入红色抗凝管中,及时送往实验室,其中1.5 mL进行离心(3 000 r/min, 10 min,离心半径8 cm),采取上清液;另1.5 mL无需进行离心,均放置4℃冰箱以待检测。采用流式细胞仪DxP Athena(杭州敬润科技有限公司)检测T淋巴细胞亚群(抗凝全血);采用酶联免疫吸附法检测IL-4、CXCL13水平(血清)。IL-4、

CXCL13 试剂盒均来自杭州联科生物技术股份有限公司。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组间比较采用独立  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差 ( $F$  检验); 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验; 绘制 ROC 曲线分析外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 联合检测对早期神经梅毒识别的诊断价值; 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同人群外周 T 淋巴细胞亚群水平

CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值: 神经梅毒组 < 血清固定组 < 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同人群外周 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets in different populations ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	80	41.28±4.04	35.87±4.51	22.67±2.04	1.62±0.24
血清固定组	62	42.11±4.15	32.18±4.22 <sup>a</sup>	23.01±2.17	1.40±0.12 <sup>a</sup>
神经梅毒组	126	42.61±4.22	30.03±4.08 <sup>ab</sup>	23.22±2.20	1.29±0.15 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		2.51	46.34	1.61	66.17
<i>P</i> 值		0.083	<0.001	0.203	<0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与血清固定组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同人群 IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平

IL-4、CXCL13 水平: 神经梅毒组 > 血清固定组 > 对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同人群 IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of IL-4 and CXCL13 levels in different populations ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-4 (ng/L)	CXCL13 (pg/mL)
对照组	80	38.54±5.87	35.87±4.51
血清固定组	62	127.64±6.22 <sup>a</sup>	132.08±5.14 <sup>a</sup>
神经梅毒组	126	144.31±6.81 <sup>ab</sup>	152.21±5.47 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		7387.97	13180.37
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与血清固定组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 5 外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 单一、联合对神经梅毒早期识别的诊断价值

Table 5 Diagnostic value of peripheral blood T lymphocytes, IL-4, and chemokine CXCL13 single and combined for early recognition of neurosyphilis

类别	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI	最佳截断值	<i>P</i> 值
T 淋巴细胞	76.62	77.85	0.583	0.540~0.785	1.26	<0.001
IL-4	74.00	75.91	0.542	0.528~0.769	0.37	<0.001
CXCL13	71.46	73.34	0.521	0.508~0.741	49.29	<0.001
三者联合	89.68	91.11	0.862	0.806~0.933		<0.001

### 2.3 神经梅毒组不同 TP 侵犯部位和症状的外周 T 淋巴细胞亚群水平

CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值: 晚期组 < 早期组 < 无症状组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 神经梅毒组不同 TP 侵犯部位和症状的外周 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of peripheral T lymphocyte subsets in different TP invasion sites and symptoms in neurosyphilis group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
无症状组	31	42.58±4.11	31.36±4.17	23.58±2.14	1.62±1.19
早期组	58	42.34±4.23	30.42±4.03 <sup>a</sup>	23.11±2.11	1.29±1.01 <sup>a</sup>
晚期组	37	43.06±4.33	28.30±4.08 <sup>ab</sup>	23.09±2.20	1.01±0.77 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		0.33	5.24	0.58	3.16
<i>P</i> 值		0.721	0.007	0.561	0.046

注: 与无症状组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与早期组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 神经梅毒组不同 TP 侵犯部位和症状的 IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平

IL-4、CXCL13 水平: 晚期组 > 早期组 > 无症状组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 神经梅毒组不同 TP 侵犯部位和症状的 IL-4 及趋化因子 CXCL13 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of IL-4 and CXCL13 levels in different TP invasion sites and symptoms in neurosyphilis group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-4 (ng/L)	CXCL13 (pg/mL)
无症状组	31	121.58±6.47	132.67±5.13
早期组	58	139.82±6.73 <sup>a</sup>	148.02±5.26 <sup>a</sup>
晚期组	37	170.39±6.81 <sup>ab</sup>	175.15±5.47 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		472.96	577.29
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与无症状组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与早期组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 单一、联合检测对神经梅毒早期识别的诊断价值

ROC 显示, 外周血 T 淋巴细胞、IL-4 及趋化因子 CXCL13 检查灵敏度为 89.68%, 特异度为 91.11%,  $AUC = 0.862$ , 均高于三指标单一检查 ( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

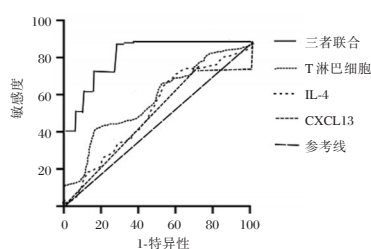


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

据临床实践病例显示,早期神经梅毒患者症状隐蔽,且症状与神经受累部位密切相关<sup>[7]</sup>。然而,影像学检查在此类病例时缺乏特异性<sup>[8]</sup>。有数据显示,梅毒患者若不及时予以规范统一治疗,有将近1/3患者可进展为晚期神经梅毒,对患者心脑血管系统均有严重影响,最终可导致患者死亡<sup>[9-10]</sup>。

本研究结果显示:血清固定组及神经梅毒组外周血T淋巴细胞中CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值显著低于对照组,且神经梅毒组更低。CD4<sup>+</sup>T细胞代表辅助性T细胞分化抗原,若CD4<sup>+</sup>T细胞减少,可能导致辅助性T细胞的免疫应答减弱,影响抗梅毒螺旋体的免疫反应;CD8<sup>+</sup>T细胞代表抑制性T细胞分化抗原,若CD8<sup>+</sup>T细胞减少,可能反映抑制性T细胞的免疫应答减弱,导致炎症反应的持续或加剧,故CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞水平的表达与机体免疫功能有着直接联系<sup>[11]</sup>。Brandt和Hedrich的研究表明<sup>[12]</sup>,梅毒血清固定患者较健康人群的CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降,本组研究结果与其一致。另一方面,在神经梅毒患者中,早期和晚期患者CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值较无症状者均显著下降,晚期下降程度更大,提示T淋巴细胞亚群与神经梅毒病情进展密切联系。Logo等<sup>[13]</sup>学者研究发现,神经梅毒患者与普通梅毒患者均出现了Th1/Th2免疫漂移的现象,并且梅毒患者的血清IL-4含量明显增高。本数据分析提示IL-4对于神经梅毒早期诊断有重要价值。分析原因为:IL-4是炎症因子之一,主要为Th2细胞产生,能对细胞免疫功能进行抑制,对Th2细胞具有促使分化定向的作用,因而IL-4的异常往往提示机体免疫功能的异常,而随着神经梅毒分期的进展,免疫应答过程中Th1优势变化逐渐转变为Th2优势变化,免疫水平处于不断降低过程,从而导致IL-4水平逐渐上升<sup>[14-15]</sup>。CXCL13是CXC趋化因子家族的成员,

主要由次级淋巴组织、淋巴结和树突细胞分泌,可反映中枢神经系统感染后的免疫反应。既往临床多研究脑脊液中CXCL13在神经梅毒中的临床意义。本组研究结果提示外周血CXCL13表达异常对神经梅毒的早期诊断及病情评估也有着重要意义。经ROC曲线进一步分析证实得:外周血T淋巴细胞、IL-4及趋化因子CXCL13联合检测在神经梅毒早期识别诊断中的应用价值更高,这一发现为神经梅毒的早期诊断提供了新的方向,有助于提高诊断准确性和及时性,从而改善患者的治疗和预后。

综上所述,外周血T淋巴细胞、IL-4及趋化因子CXCL13水平变化与神经梅毒患者病情密切联系,三者联合检测度对神经梅毒的早期识别诊断具有更好的灵敏度、特异度,在神经梅毒病情进展评估及临床指导上具有更好的应用价值。

### 参考文献

- [1] French P. Syphilis. *BMJ*, 2007, 334(7585): 143-147.
- [2] 李双会,霍枚玫,王娅茹,等.洛匹那韦治疗对梅毒并HIV感染者免疫功能、CK-MB及LDH的影响[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(12): 2094-2097.
- [3] Marra CM. Alternatives to the Cerebrospinal Fluid Venereal Disease Research Laboratory Test for Neurosyphilis Diagnosis [J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 48(8): 54-57.
- [4] Ropper AH. *N Engl J Med*, 2019, 3; 381(14): 1358-1363.
- [5] Dongdong Li, Xiyue Huang, Mingqiao Shi, et al. Diagnostic role of CXCL13 and CSF serology in patients with neurosyphilis. *Sex Transm Infect*, 2021 Jan 12: sextrans-2020-054778.
- [6] 樊尚荣,梁丽芬. 2015年美国疾病预防控制中心传播疾病诊断和治疗指南(续)--梅毒的诊断和治疗指南[J]. 中国全科医学, 2015, 17(27): 3260-3264.
- [7] Tucker JD, Chen X-S, Peeling RW. Syphilis and social upheaval in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1658-61.
- [8] Choi EK, Kim YD, Jeong H, et al. Imaging Characteristics of Brain SPECT, PET, and MRI in Neurosyphilis. *Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 55(1): 48-51.
- [9] Thomas Bettuzzi, Aurélie Jourdes, Olivier Robineau et al. Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(10): 1441-1447.
- [10] 张心悦,尤聪,赵乐然,等. 头孢曲松治疗神经梅毒的系统性评价和Meta分析. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(8): 487-492.
- [11] Yan Y, Wang J, Qu B, Zhang Y, et al. CXCL13 and Th1/Th2 cytokines in the serum and cerebrospinal fluid of neurosyphilis patients. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8850.

(下转第259页)

# 吗替麦考酚酯联合泼尼松对IgA肾病患者尿 $\beta$ 2-MG、U-mAlb及 $\alpha$ 1-MG水平的影响

郭永力<sup>1</sup> 刘维萍<sup>1\*</sup> 穆永芳<sup>2</sup> 张彦芬<sup>1</sup> 刘海荣<sup>1</sup> 管仁莘<sup>1</sup> 张隆业<sup>1</sup> 邵雪<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 观察吗替麦考酚酯联合泼尼松治疗免疫球蛋白A(IgA)肾病对患者尿 $\beta$ 2微球蛋白( $\beta$ 2-MG)、尿微量白蛋白(U-mAlb)及尿液 $\alpha$ 1微球蛋白( $\alpha$ 1-MG)水平的影响。**方法** 选取秦皇岛市第一医院肾内科2019年1月至2022年1月收治的89例IgA肾病患者为研究对象,采用信封随机法分为泼尼松组( $n=43$ )和联合组( $n=46$ )。泼尼松组给予常规治疗联合小剂量泼尼松治疗,联合组在泼尼松组基础上联合吗替麦考酚酯治疗。比较两组尿 $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、N-乙酰- $\beta$ -D氨基葡萄糖苷酶(NAG)及尿细胞蛋白的水平,检测两组肾功能、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、转化生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )、血尿酸、血红蛋白的差异,统计两组疗效。**结果** 治疗后,两组尿液 $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、NAG下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组尿NPHS1蛋白、Podocin蛋白下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组VEGF、TGF- $\beta$ 1、TGF- $\alpha$ 下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组Scr、BUN、24hU-TP、eGFR下降,且联合组24hU-TP、eGFR下降后水平低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 吗替麦考酚酯联合小剂量泼尼松治疗IgA肾病可保护患者足细胞,减轻肾损伤,提高疗效。

**[关键词]** 吗替麦考酚酯;泼尼松;IgA肾病;足细胞;肾损伤

## Effect of mycophenolate mofetil combined with prednisone on urinary $\beta$ 2-MG, U-mAlb and $\alpha$ 1-MG levels in patients with IgA nephropathy

GUO Yongli<sup>1</sup>, LIU Weiping<sup>1\*</sup>, MU Yongfang<sup>2</sup>, ZHANG Yanfen<sup>1</sup>, LIU Hairong<sup>1</sup>, GUAN Renping<sup>1</sup>, ZHANG Longye<sup>1</sup>, SHAO Xue<sup>1</sup>

(1. Department of Nephrology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Department of Emergency Medicine, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To observe the effects of mycophenolate mofetil combined with prednisone on urinary  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG), urinary microalbumin (U-mAlb) and urinary  $\alpha$ 1-microglobulin ( $\alpha$ 1-MG) levels in patients with IgA nephropathy. **Methods** Eighty-nine patients with IgA nephropathy were admitted to the Department of Nephrology at the First Hospital of Qinhuangdao City from January 2019 to January 2022. They were selected as the study participants, and divided into two groups using the envelope random method: the prednisone group ( $n=43$ ) and the combination group ( $n=46$ ). The prednisone group received conventional treatment along with low-dose prednisone, while the combination group received mycophenolate in addition to prednisone. The levels of urinary  $\beta$ 2-MG, U-mAlb,  $\alpha$ 1-MG, n-acetyl- $\beta$ -D glucosaminidase (NAG) and urinary podocytin were compared between the two groups. The differences in renal function, vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), transforming

基金项目:河北省重点研发计划科技支撑项目(202101A042)

作者单位:1.秦皇岛市第一医院肾脏内科,河北,秦皇岛 066000

2.秦皇岛市第一医院急诊内科,河北,秦皇岛 066000

\*通信作者:刘维萍, E-mail:iuwp1971@163.com



growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), blood uric acid and hemoglobin between the two groups were also measured. The therapeutic effects of the two groups were analyzed. **Results** After treatment, the levels of urine  $\beta$ 2-MG, U-mAlb,  $\alpha$ 1-MG, NAG, urinary nephropathy protein (NPHS1) protein, Podocin protein, VEGF, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\alpha$ , renal function decreased in both groups. The levels of serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) in the combination group were lower than those in the prednisone group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the combined group was higher than that of prednisone group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The combination of mortemycophenol ester and low-dose prednisone in the treatment of IgA nephropathy can protect renal cells, reduce kidney injury and enhance the effectiveness of treatment.

**[KEY WORDS]** Mortemycophenol ester; Prednisone; IgA nephropathy; Podocyte; Kidney injury

免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 肾病属于肾小球疾病,是由于免疫球蛋白 A 沉积在肾小球中引起的炎症及损伤,该疾病若不及时干预会导致肾小球功能减退,甚至导致肾衰竭的发生<sup>[1]</sup>。在患病期间患者通常伴随蛋白尿、血尿及高血压症状,因此患者尿液中蛋白质分子含量会增多。既往有研究表明,IgA 肾病可能会影响患者的尿  $\beta$ 2 微球蛋白 (Urinary  $\beta$ 2-Microglobulin,  $\beta$ 2-MG)、尿微量白蛋白 (Urinary Microalbumin, U-mAlb) 和  $\alpha$ 1 微球蛋白 (Alpha-1 Microglobulin,  $\alpha$ 1-MG),检测尿液中的蛋白质水平,可对疾病进展程度及治疗效果进行有效评估<sup>[2]</sup>。临床上常选用小剂量的糖皮质激素对免疫系统进行干扰来减缓肾脏病变,但长期应用糖皮质激素会带来不同程度的毒副作用和耐药性,因此临床上亟需寻找疗效更好、安全性更高的治疗方案<sup>[3]</sup>。吗替麦考酚酯是一种免疫抑制剂,该药物通过抑制免疫系统的活性,减轻炎症反应和自身免疫攻击,从而减缓 IgA 肾病的病情进展<sup>[4]</sup>。上述两种药物具有协同作用,联合应用可能产生较好的临床效果,因此本研究将观察吗替麦考酚酯联合小剂量泼尼松治疗 IgA 肾病对患者  $\beta$ 2-MG、U-mAlb 及  $\alpha$ 1-MG 水平的影响。报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取秦皇岛市第一医院肾内科 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 89 例 IgA 肾病患者为对象,采用信封随机法分为两组。泼尼松组 ( $n=43$ ) 给予常规治疗联合小剂量泼尼松治疗,男性 24 例,女性 19 例;年龄平均 ( $53.12 \pm 12.75$ ) 岁;病程平均 ( $3.12 \pm 0.74$ ) 年;Lee 氏病理分级: I 级 14 例、II 级 21 例、III 级 8 例。联合组 ( $n=46$ ) 在泼尼松组基础上联合吗替麦考酚酯治疗,男性 25 例,女 21 例;年龄平

均 ( $54.36 \pm 11.78$ ) 岁;病程平均 ( $3.20 \pm 0.68$ ) 年;Lee 氏病理分级: I 级 13 例、II 级 23 例、III 级 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。

纳入标准:① IgA 肾病符合《原发性 IgA 肾病诊治循证指南》<sup>[5]</sup> 中标准,并经肾穿刺确诊;② 年龄  $\geq 18$  岁,  $\leq 75$  岁,均为首次确诊;③ 不存在焦虑、抑郁等不良情绪;④ 慢性肾脏疾病 (Chronic kidney disease, CKD) 1-2 期 [肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, eGFR)  $\geq 30$  mL/(min  $\cdot$  1.73 m<sup>2</sup>)];⑤ 高血压患者血压控制在 125~130/75~80 mmHg 之间,血钾 3.5~5.5 mmol/L;⑥ 24 小时尿蛋白定量 (24-hour urinary protein quantification, 24 hU-TP) 1.0~2.5 g;⑦ 患者或其家属签署同意书,经院伦理委员会批准后进行 [伦理批号: 20190125]。

排除标准:① 合并代谢系统疾病;② 合并精神异常;③ 对吗替麦考酚酯或泼尼松成分过敏;④ 由系统性红斑狼疮、银屑病肾损害、过敏性紫癜等引发的继发性 IgA 肾病;⑤ 24 周内免疫抑制剂治疗史;⑥ 伴有恶性肿瘤;⑦ 哺乳、妊娠期。

### 1.2 方法

泼尼松组给予常规治疗联合小剂量泼尼松治疗:给予患者泼尼松龙片 (泼尼松龙片,天津信谊津津药业有限公司生产,国药准字 H31020605,规格: 5 mg/片,生产批号: 192012, 192034, 192050),口服, 0.5 mg/kg, 每日 1 次。联合组在泼尼松组基础上联合吗替麦考酚酯治疗:给予患者吗替麦考酚酯片 (吗替麦考酚酯片,杭州中美华东制药有限公司生产,国药准字 H20080002,规格: 0.25 mg/片,生产批号: 20180132, 20180028, 20190712) 口服 0.5 g, 每日 2 次。两组均治疗 6 个月。

### 1.3 检测方法

尿液  $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase,

NAG)、尿肾病蛋白(Nephrosis 1, NPHS1)、肾小球足细胞裂隙膜蛋白(Podocin, Nephrin-like protein, Podocin)检测:取患者晨起中段尿 30 mL,采用酶联免疫法检测  $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG、NPHS1、Podocin 水平,采用免疫透射比浊法测得尿液 U-mAlb 水平,采用对硝基苯酚比色法检测尿液 NAG 水平。

取患者空腹 12 h 外周静脉血 5 mL,进行离心(离心半径 15 cm,转速 3 600 r/min,时间 13 min)分离血清,采用全自动生化分析仪(生产企业:南京普朗医用设备公司,型号:PUZS-300)检测血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen, BUN)水平。采用酶联免疫法检测血清血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、转化生长因子- $\beta$ 1(Transforming Growth Factor-beta 1, TGF- $\beta$ 1)、转化生长因子- $\alpha$ (Transforming Growth Factor-alpha, TGF- $\alpha$ )水平。采用高效液相色谱法检测血尿酸、血红蛋白水平,试剂盒购自 Beckman Coulter 公司。使用 Roche Cobas 系列的 Roche Cobas c501 化学发光免疫分析仪检测肾小球滤过率(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)水平。

收集患者 24 h 尿液,采用全自动生化分析仪(生产企业:南京普朗医用设备公司,型号:PUZS-300)检测 24 h 尿蛋白定量(24-hour Urinary Protein Quantification, 24hU-TP)水平。

#### 1.4 疗效标准

参考《原发性肾小球疾病分型与治疗诊断标准专题座谈会纪要》<sup>[6]</sup>评估,临床缓解:24hU-TP $\leq$ 0.3 g,肾功能正常;显效:24hU-TP降低至少 50%,GFR 升高或无变化;有效:24hU-TP 下降至少 25%,但不足 50%,GFR 升高或无变化;无效:未满足上述 3 个标准。

#### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。计量资

料的正态性,用( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用  $t$  检验比较,计数资料应用  $n(\%)$  描述,采用  $\chi^2$  检验比较,以  $P < 0.05$  表示有差异统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组尿液  $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、NAG 比较  
治疗后,两组尿液  $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、NAG 下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组尿足细胞蛋白比较

治疗后,两组尿 NPHS1 蛋白、Podocin 蛋白下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组尿足细胞蛋白比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	NPHS1 蛋白(pg/mL)		Podocin 蛋白(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
泼尼松组	43	132.02 $\pm$ 18.89	98.71 $\pm$ 15.73 <sup>a</sup>	1.57 $\pm$ 0.25	1.07 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>
联合组	46	129.87 $\pm$ 22.06	83.69 $\pm$ 12.45 <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 0.28	0.84 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.492	5.012	0.532	5.272
$P$ 值		0.624	0.000	0.596	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 两组 VEGF、TGF- $\beta$ 1、TGF- $\alpha$  比较

治疗后,两组 VEGF、TGF- $\beta$ 1、TGF- $\alpha$  下降,且联合组低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组 Scr、BUN、24hU-TP、eGFR、血尿酸、血红蛋白比较

治疗后,两组 Scr、BUN、24hU-TP、eGFR 下降,且联合组 24hU-TP、eGFR 下降后水平低于泼尼松组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );但 Scr、BUN 下降后水平与泼尼松组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组治疗前后血尿酸、血红蛋白比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组尿液  $\beta$ 2-MG、U-mAlb、 $\alpha$ 1-MG、NAG 比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of urine  $\beta$ 2-MG, U-mAlb,  $\alpha$ 1-MG and NAG between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	$\beta$ 2-MG(mg/L)		U-mAlb(mg/L)		$\alpha$ 1-MG(mg/L)		NAG(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
泼尼松组	43	1.32 $\pm$ 0.36	1.01 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	169.63 $\pm$ 21.58	145.21 $\pm$ 16.98 <sup>a</sup>	59.41 $\pm$ 10.45	46.68 $\pm$ 8.56 <sup>a</sup>	81.02 $\pm$ 21.69	68.58 $\pm$ 14.45 <sup>a</sup>
联合组	46	1.29 $\pm$ 0.41	0.75 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	172.04 $\pm$ 23.56	121.01 $\pm$ 15.32 <sup>a</sup>	61.03 $\pm$ 11.74	32.02 $\pm$ 6.77 <sup>a</sup>	78.96 $\pm$ 25.56	60.22 $\pm$ 12.61 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.366	5.574	0.502	7.067	0.686	8.991	0.409	2.913
$P$ 值		0.715	0.000	0.617	0.000	0.495	0.000	0.684	0.005

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组 VEGF、TGF-β1、TGF-α 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of VEGF, TGF-β1 and TGF-α between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF(ng/mL)		TGF-β1(ng/L)		TGF-α(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
泼尼松组	43	165.36±28.95	125.56±21.04 <sup>a</sup>	156.96±24.78	89.96±18.42 <sup>a</sup>	112.25±26.96	67.85±18.95 <sup>a</sup>
联合组	46	170.11±26.36	102.42±16.97 <sup>a</sup>	152.03±26.33	67.74±15.23 <sup>a</sup>	116.07±25.84	42.32±14.42 <sup>a</sup>
t 值		0.810	5.728	0.908	6.218	0.682	7.181
P 值		0.420	0.000	0.366	0.000	0.497	0.000

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组 Scr、BUN、24hU-TP、eGFR、尿酸、血红蛋白比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of Scr, BUN, 24hU-TP, eGFR, blood uric acid and hemoglobin between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Scr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		24hU-TP(g)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
泼尼松组	43	98.85±13.69	82.56±10.17 <sup>a</sup>	7.25±1.02	6.02±0.74 <sup>a</sup>	1.87±0.36	0.92±0.24 <sup>a</sup>
联合组	46	95.98±14.63	78.85±11.03 <sup>a</sup>	7.31±0.96	5.89±0.61 <sup>a</sup>	1.91±0.34	0.53±0.19 <sup>a</sup>
t 值		0.954	1.646	0.286	0.907	0.539	8.528
P 值		0.343	0.103	0.776	0.367	0.591	0.000

组别	n	eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )]		尿酸(μmol/L)		血红蛋白(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
泼尼松组	43	65.52±14.14	76.89±15.78 <sup>a</sup>	398.52±102.14	405.52±110.47	134.14±12.25	135.25±16.89
联合组	46	63.28±15.59	85.56±17.41 <sup>a</sup>	411.12±95.53	415.69±95.65	133.85±15.46	137.14±15.98
t 值		0.708	2.456	0.601	0.465	0.098	0.294
P 值		0.481	0.016	0.549	0.643	0.922	0.589

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

### 2.5 两组疗效比较

联合组总有效率为 91.30%(42/46),明显高于泼尼松组的 74.42%(32/43),差异有统计学意义(P<0.05)。见表 5。

表5 两组疗效比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of curative effects between 2 groups

组别	n	[n(%)]				总有效率
		临床缓解	显效	有效	无效	
泼尼松组	43	5(11.63)	15(34.88)	12(27.91)	11(25.58)	32(74.42)
联合组	46	11(23.91)	22(47.82)	9(19.57)	4(8.70)	42(91.30)
χ <sup>2</sup> 值						4.522
P 值						0.033

### 3 讨论

IgA 肾病是以 IgA 及 IgA 为主体的免疫复合物沉积在肾小球系膜上的炎症疾病,是全球范围内发病率最高的原发性肾小球肾炎,也是导致肾衰竭的主要影响因素<sup>[7-9]</sup>。

本研究结果显示,在治疗后,两组患者的尿液中 β2-MG、U-mAlb、α1-MG、NAG 的水平都出现下降,且联合组的下降程度明显高于泼尼松组。分析原因为,在 IgA 肾病中,炎症反应是导致肾小球损伤和肾小管损伤的主要影响因素,吗替麦考酚

酯可以通过抑制炎症反应及减轻免疫系统的过度激活,进而降低肾小球 IgA 沉积和炎症反应,对肾小球及肾小管功能进行修复,进而促进 β2-MG、U-mAlb、α1-MG 和 NAG 水平的下降<sup>[10-12]</sup>。本研究在治疗后,两组患者的尿液中 NPHS1 蛋白和 Podocin 蛋白的含量都出现下降,且联合组的下降程度明显高于泼尼松组。分析原因为,IgA 肾病患者免疫系统出现异常,进而肾小球滤过屏障上的足细胞脚突和间质中的足细胞数量减少,导致细胞受损,而吗替麦考酚酯可通过抑制 T 细胞对免疫系统进行调节,进而降低肾小球滤过膜的炎症反应和损害程度,最终使尿液 NPHS1、Podocin 蛋白含量降低<sup>[13-14]</sup>。

本研究进一步结果显示,在治疗后,两组患者的 VEGF、TGF-β1 和 TGF-α 的水平都下降,且联合组的下降程度明显高于泼尼松组。分析原因为,IgA 肾病发生和进展过程中,免疫系统的异常反应会导致多种细胞因子和信号通路的异常激活,包括 VEGF、TGF-β1 和 TGF-α 等,吗替麦考酚酯可以通过抑制免疫系统中 T 细胞活性,降低免疫细胞的刺激,进而减少 VEGF、TGF-β1 和 TGF-α 等细胞因子的产生和释放。郭永力等<sup>[15]</sup>的研究中,试验

组治疗后的总有效率为97.50%,且试验组治疗后血清组织重建因子、肾功能和免疫球蛋白水平均得到改善。这充分说明了联合小剂量糖皮质激素对IgA肾病具有较好的临床疗效。本研究结果中,治疗后,联合组24hU-TP、eGFR下降后水平低于泼尼松组,同时联合组总有效率明显高于泼尼松组。分析其原因为,吗替麦考酚酯可通过免疫抑制作用对免疫功能进行调节,通过抑制炎症因子释放降低肾小球滤过膜的炎症反应,还可通过抑制VEGF等血管生成因子的合成及释放,降低肾小球滤过膜的通透性和抑制血管生成,从多方面缓解肾脏损伤和炎症反应<sup>[16]</sup>。同时在布海霞等<sup>[17]</sup>的一项研究中,在常规治疗基础上加用吗替麦考酚酯后,患者尿蛋白定量等指标明显下降且复发率更低,这再次说明吗替麦考酚酯在改肾功能方面效果加显著。

综上所述,吗替麦考酚酯联合小剂量泼尼松治疗IgA肾病可保护患者足细胞,减轻肾损伤,提高疗效。

## 参考文献

- [1] Rajasekaran A, Julian BA, Rizk DV. IgA Nephropathy: An Interesting Autoimmune Kidney Disease [J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(2): 176-194.
- [2] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA Nephropathy: Core Curriculum 2021 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(3): 429-441.
- [3] 何学慧,傅桐,王秀丽,等. 儿童原发性肾病综合征激素敏感型与特应性疾病的关系[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(5): 521-527.
- [4] 申小娜. 他克莫司与吗替麦考酚酯联合小剂量泼尼松治疗IgA肾病的效果[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(7): 1152-1154.
- [5] 王芳,丁洁. 原发性IgA肾病诊治循证指南(2016)解读[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(9): 652-653.
- [6] 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131-134.
- [7] Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R. The mucosal immune system and IgA nephropathy [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 657-668.
- [8] 于柏松,刘冰. 原发性IgA肾病的治疗进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2985-2991.
- [9] 黄夺,曹辉,董加宝. 成人原发性肾病综合征患者尿NGAL,  $\alpha$ 1-MG水平与疾病预后的关系探讨[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2021, 55(3): 263-266.
- [10] 阳海平,池欢,李秋. 儿童激素耐药型肾病综合征治疗进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36(17): 1290-1295.
- [11] 蒋欣宇,王宇,张晓凤,等. 吗替麦考酚酯联合激素治疗隐源性膜性肾小球肾炎的效果和安全性的meta分析[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(12): 70-74.
- [12] 张志斌,温庆辉,张锡波. 高血压肾病早期血清Cys C,  $\beta$ 2-MG和尿NAG, RBP水平检测及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(23): 3024-3027.
- [13] 林卡帅,邱月,董兰. 长链非编码RNA CRNDE通过调控NPHS1的表达促进糖尿病肾病足细胞损伤[J]. *新医学*, 2021, 52(6): 415-420.
- [14] 张娟,胡秀川. 吗替麦考酚酯泼尼松及丹参注射液治疗儿童紫癜性肾炎的疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(5): 836-839.
- [15] 郭永力,李涛,穆永芳,等. 吗替麦考酚酯联合小剂量糖皮质激素治疗免疫球蛋白A肾病患者的可行性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(2): 191-195.
- [16] 彭霞,徐家云. 肾康宁胶囊联合吗替麦考酚酯治疗慢性肾小球肾炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(11): 2342-2345.
- [17] 布海霞,郭利芹,徐可. 吗替麦考酚酯或来氟米特联合雷公藤多苷治疗难治性肾病综合征临床分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(2): 228-232.
- [12] Brandt D, Hedrich CM. TCR $\alpha\beta$ +CD3+CD4-CD8- (double negative) T cells in autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(4): 422-430.
- [13] Lago EG, Vaccari A, Fiori RM. Clinical features and follow-up of congenital syphilis [J]. *Sexually transmitted diseases*, 2013, 40(2): 85-94.
- [14] 白春峰,陈冠峰,朱洲,等. 神经梅毒患者外周血T淋巴细胞亚群水平检测及临床意义[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(10): 720-724.
- [15] 梁丽贞,王俊,张艳,等. 神经梅毒患者外周血和脑脊液Th1/Th2型细胞因子及CXCL13的临床价值[J]. *中华临床感染病杂志*, 2018, 11(2): 102-107.

(上接第254页)

# 术前 IL-17A、CAR 联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测价值

金晓莉\* 沈启云 冯玉静 赵静文

**[摘要]** **目的** 分析术前白介素-17A(IL-17A),C-反应蛋白/白蛋白比值(CAR)联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测价值。**方法** 分析2022年7月至2023年6月于北京市通州妇幼保健院接受全麻手术的老年患者283例作为研究对象,并依据术后谵妄发生情况将其分为谵妄组( $n=74$ )与非谵妄组( $n=209$ )。收集两组患者的一般资料、术前实验室指标,进行单因素、多因素 Logistic 回归分析,分析老年患者全麻术后谵妄的影响因素。并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析术前 IL-17A、CAR 联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测效能。**结果** 老年全麻术后发生谵妄与未发生谵妄患者年龄、复苏时间、术中出血量、ASA 分级、有无饮酒史、ASA 分级、有无使用镇静药、血清白蛋白、Hb、IL-17A、CRP 及 CAP 水平比较差异具有统计学意义( $\chi^2/t=2.134, 3.535, 6.608, 8.944, 4.679, 11.097, 5.786, 2.086, 6.409, 17.066, 13.946, P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、术中出血量、有无使用镇静剂、血清白蛋白、IL-17A、CRP、CAP 水平为老年患者全麻术后是否发生谵妄的影响因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线结果显示,IL-17A、CAP、联合预测曲线下面积(AUC)分别为 0.871、0.959、0.984( $P<0.05$ ),敏感度分别为 0.716、0.932、0.959,特异性分别为 0.837、0.880、0.943。**结论** 术前 IL-17A 与 CAP 水平影响老年患者全麻术后谵妄的发生,单项及联合检测均对老年患者全麻术后谵妄具有良好的预测效能。

**[关键词]** 白介素-17A; C-反应蛋白/白蛋白比值; 老年患者; 全麻术后谵妄

## Predictive value of preoperative IL - 17A and CAR combined detection for delirium in elderly patients after general anesthesia

JIN Xiaoli\*, SHEN QiYun, FENG Yujing, ZHAO Jingwen

(Department of Anesthesiology, Tongzhou Maternal and Child Health Hospital, Beijing, China, 101100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive value of preoperative interleukin-17A (IL-17A) and C-reactive protein / albumin ratio (CAR) for postoperative delirium in elderly patients under general anesthesia. **Methods** A total of 283 elderly patients who underwent general anesthesia surgery at Beijing Tongzhou Maternal and Child Health Hospital from July 2022 to June 2023 were retrospectively analyzed. They were divided into two groups based on the occurrence of postoperative delirium: the delirium group ( $n=74$ ) and the non-delirium group ( $n=209$ ). The general data and preoperative laboratory indexes of both groups were collected. Univariate and multivariate logistic regression analysis were conducted to analyze the factors influencing delirium in elderly patients after general anesthesia. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive efficacy of preoperative IL-17A and CAR combined detection for delirium after general anesthesia in elderly patients. **Results** There were significant differences in age, resuscitation time, intraoperative blood loss, ASA grade, alcohol history, sedative drug use, serum albumin, Hb, IL-17A, CRP and CAP levels between the elderly patients with delirium after general anesthesia and those without delirium ( $\chi^2/t=2.134, 3.535, 6.608, 8.944, 4.679, 11.097, 5.786, 2.086, 6.409, 17.066, 13.946, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that age, intraoperative blood loss, sedative use or

基金项目:北京市通州区科技计划(KJ2020CX011)

作者单位:北京市通州区妇幼保健院麻醉科,北京 101100

\*通信作者:金晓莉, E-mail: jxl668556@163.com

not, serum albumin, IL-17A, CRP and CAP levels were the influencing factors for delirium after general anesthesia in elderly patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve results showed that IL-17A, CAP and AUC were 0.871, 0.959 and 0.984 ( $P<0.05$ ). The sensitivity was 0.716, 0.932 and 0.959, and the specificity was 0.837, 0.880 and 0.943, respectively. **Conclusion** Preoperative levels of IL-17A and CAP affect the occurrence of delirium in elderly patients after general anesthesia. Both single and combined detection show good predictive efficacy for delirium in elderly patients after general anesthesia.

[KEY WORDS] IL-17A; CAR; Elderly patients; Delirium after surgery under general anesthesia

谵妄是重症监护室(intensive care unit, ICU)中常见的由多种因素导致的术后意识障碍,其发生率为35%~80%,临床表现主要为意识障碍、没有目的、行为无章、注意力无法集中等,其起病急、病情明显,可能会延长患者机械通气与住院时间,甚至增加院内死亡的风险<sup>[1]</sup>。而老年患者对于全麻手术的承受能力更为低下,对于老年患者的全麻手术管理更为严格<sup>[2]</sup>。目前对谵妄的评估工具有许多,如ICU意识模糊评估法(confusion assessment method for the intensive care unit, CAM-ICU),虽对谵妄具有较高的特异性和灵敏性,但其仅在发作后诊断,尽管医院依据评估结果及时治疗,但由于其耗时性质,诊断仍会延迟<sup>[3]</sup>。有研究表明,炎症与术后谵妄密切相关,其中白介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)是由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)产生的促炎因子,已有研究表明该因子在某些神经中枢系统疾病起到关键性作用;C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)是临床常用的炎症相关指标<sup>[4-5]</sup>。但两者对于老年患者全麻术后谵妄的预测效能尚待探讨,因此本研究拟探讨术前IL-17A、CAR联合检测对老年患者全麻术后谵妄的预测价值,旨在为临床预测术后谵妄发生风险提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

分析2022年7月至2023年6月于北京市通州区妇幼保健院接受全麻手术的老年患者283例作为研究对象。纳入标准:①年龄 $\geq 60$ 岁;②全麻手术耐受,均接受全麻手术并顺利完成手术;③麻醉分级按照美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)制定的分级标准<sup>[6]</sup>Ⅱ级~Ⅲ级;④患者临床资料完整;⑤签署知情同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤患者;②存在原发性的精神、神经系统疾病患者;③认知功能异常、痴呆或视听障碍等无法配合研究调查患者;④存在急性脑血

管疾病患者。本研究已通过本院伦理委员会通过。

### 1.2 老年患者全麻术后谵妄判定标准<sup>[7]</sup>

于术后3 d对患者进行CAM-ICU评估,其内容包括:①患者意识状态发生急性改变,病情波动反复;②注意力无法集中;③思维混乱;④意识水平发生变化。患者存在①、②,并存在③或者④其中1条,则为可视为术后谵妄。依据术后谵妄发生情况将其分为谵妄组( $n=74$ )与非谵妄组( $n=209$ )。

### 1.3 一般资料调查

一般资料调查采用自制的一般资料调查问卷对患者进行调查。

### 1.4 术前实验室指标检测

于患者术前1 d收集空腹静脉血6 mL,静脉血低速医用离心机(长沙英泰仪器有限公司,型号:TD4A)3 000 r/min离心5 min,离心半径为15 cm;取上层血清4℃保存,48 h内检测。采用使用自动生化分析仪(美国雅培, Aeroset)检测血清白蛋白与C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平,计算CAP,  $CAP=CRP(\text{mg/L})/\text{白蛋白}(\text{g/L})$ 。采用酶联免疫吸附试验测定IL-17A,试剂盒均购自上海酶联科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。采用采用血细胞分析仪(日本希森美康,型号XS-800i)检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。

### 1.5 统计学方法

本研究使用SPSS 21.0软件进行数据统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,用 $\chi^2$ 检验;多因素分析用Logistic回归分析;绘制ROC曲线验证预测效能;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响老年患者全麻术后谵妄单因素分析

老年全麻术后发生谵妄与未发生谵妄患者年龄、复苏时间、术中出血量、有无饮酒史、ASA分级、有无使用镇静药、血清白蛋白、Hb、IL-17A、

CRP 及 CAP 水平比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表1 影响老年患者全麻术后谵妄单因素分析 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]  
Table 1 single factor analysis of delirium in elderly patients after general anesthesia [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

项目	谵妄组 ( $n=74$ )	非谵妄组 ( $n=209$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别				
男	33(44.59)	97(46.41)	0.073	0.787
女	41(55.41)	112(53.59)		
年龄(岁)	71.52±4.33	69.84±6.26	2.134	0.034
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.68±1.69	23.01±1.57	1.523	0.129
手术时间(h)	2.12±0.87	2.23±0.51	1.304	0.194
复苏时间(min)	51.63±13.52	45.64±12.16	3.535	0.001
术中出血量(mL)	263.10±34.16	233.71±32.42	6.608	0.000
高血压史				
有	47(63.51)	108(51.67)	3.092	0.079
无	27(36.49)	101(48.33)		
糖尿病史				
有	43(58.11)	105(50.24)	1.356	0.244
无	31(41.89)	104(49.76)		
脑卒中史				
有	36(48.65)	95(45.45)	0.224	0.626
无	38(51.35)	114(54.55)		
肾功能不全史				
有	33(44.59)	92(44.02)	0.007	0.932
无	41(55.41)	117(55.98)		
房颤史				
有	29(39.18)	88(42.11)	0.192	0.662
无	45(60.81)	121(57.89)		
饮酒史				
有	50(67.57)	99(47.37)	8.944	0.003
无	24(32.43)	110(52.63)		
吸烟史				
有	38(51.35)	104(49.76)	0.055	0.814
无	36(48.65)	105(50.24)		
ASA 分级				
Ⅱ级	25(33.78)	101(48.33)	4.679	0.031
Ⅲ级	49(66.22)	108(51.67)		
使用镇痛药				
有	39(52.70)	102(48.80)	0.332	0.564
无	35(47.30)	107(51.20)		
使用镇静药				
有	23(31.08)	112(53.59)	11.097	0.001
无	51(68.92)	97(46.41)		
血清白蛋白(g/L)	32.85±3.61	35.97±4.11	5.786	0.000
Hb(g/L)	111.57±26.49	121.52±37.87	2.086	0.038
IL-17A(pg/mL)	4.82±1.18	3.97±0.90	6.409	0.000
CRP(mg/L)	74.39±3.61	62.28±5.71	17.066	0.000
CAP	2.29±0.31	1.76±0.27	13.946	0.000

## 2.2 影响老年患者全麻术后谵妄多因素分析

以老年患者全麻术后是否发生谵妄因变量,以单因素分析中差异具有统计学意义的影响因素作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、术中出血量、ASA 分级、有无使用镇静剂、血清白蛋白、IL-17A、CRP、CAP 水平为老年患者全麻术后是否发生谵妄的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 IL-17A、CAP 对老年全麻术后谵妄预测 ROC 曲线

绘制 ROC 曲线,结果显示 IL-17A、CAP 均对老年全麻术后谵妄具有良好的预测效能 ( $P < 0.05$ ),两项指标联合诊断效能更佳。见表 3、图 1。

表2 影响老年患者全麻术后谵妄多因素 Logistic 回归分析  
Table 2 multivariate logistic regression analysis of delirium in elderly patients after general anesthesia

因素	$\beta$ 值	$S.E$ 值	Wals 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
年龄(连续变量)	0.976	0.488	4.000	2.654	1.020~6.907	0.046
复苏时间(连续变量)	0.559	0.428	1.706	1.749	1.163~2.629	0.192
术中出血量(连续变量)	0.657	0.301	4.764	1.517	1.069~3.480	0.029
饮酒史(无=1,有=2)	0.238	0.208	1.309	1.268	0.844~1.907	0.253
ASA 分级(Ⅱ级=1,Ⅲ级=2)	0.681	0.302	5.085	1.976	1.093~3.571	0.024
使用镇静药(无=1,有=2)	-1.161	0.414	7.864	0.139	0.705~0.705	0.005
血清白蛋白(连续变量)	-1.471	0.676	4.735	0.230	0.061~0.864	0.030
Hb(连续变量)	-0.564	0.469	1.446	0.569	0.227~1.427	0.229
IL-17A(连续变量)	1.121	0.327	11.752	3.068	1.616~5.824	0.001
CRP(连续变量)	0.597	0.301	3.934	1.817	1.007~3.277	0.047
CAP(连续变量)	1.767	0.367	23.181	5.853	2.851~12.017	0.000
常量	4.525	1.776	6.492	92.296		0.011

表3 IL-17A、CAP 对老年全麻术后谵妄预测 ROC 曲线结果  
Table 3 ROC curve results of IL-17A and cap for predicting delirium after general anesthesia in elderly patients

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	$P$ 值
IL-17A	0.871	0.023	0.716	0.837	0.631~0.775	0.000
CAP	0.959	0.011	0.932	0.880	0.885~0.948	0.000
联合诊断	0.984	0.006	0.959	0.943	0.912~0.964	0.000

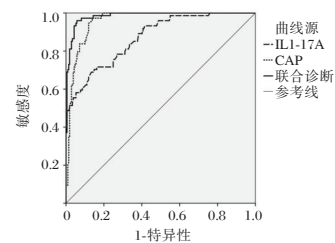


图1 IL-17A、CAP 对老年全麻术后谵妄预测 ROC 曲线图  
Figure 1 ROC curve of IL-17A and cap for predicting delirium after general anesthesia in elderly patients

## 3 讨论

谵妄是一种伴有意识水平改变、注意力障碍或者思维紊乱的,急性、波动性较大的精神疾病。随着年龄的增长,老年患者大脑储备功能随之下降,老年人群谵妄的发病率较高,而老年患者发生谵妄,导致其认知下降、延长住院时间、增加再住院率甚至增加死亡率,对患者及其家庭造成巨大的负担<sup>[8]</sup>。既往研究表明,30%~40%的谵妄是可预防的<sup>[9]</sup>,及早识别谵妄与采取有效的干预措施,或可逆转老年患者谵妄结局,改善患者预后。

年龄、术中出血量、ASA 分级、有无使用镇静剂为老年患者全麻术后是否发生谵妄的影响因素。年龄已被部分研究证实是发生谵妄的独立危险因素,原因可是随着年龄的增长,患者大脑脂质功能、脑内胆碱能神经退化,脑内神经元、神经递质减少,血管弹性减低等,在手术过程中极易造成脑组织缺氧,从而引发谵妄<sup>[10]</sup>;同时术中出血量过大同样会造成大脑缺氧,引起应激反应,诱发神经炎症,从而导致谵妄的发生。相关研究表明<sup>[11]</sup>,SAS 分级为术后谵妄的影响因素,与本研究结果一致。ASA 分级为患者手术风险的评估,其风险越高表明手术风险越大,而 ASA 分级高患者即为谵妄易感人群,身体状况差导致患者更易发生谵妄。全麻术后是否使用镇静药物影响患者谵妄发生情况,结果与研究<sup>[12]</sup>中表明使用镇静剂为 ICU 患者发生谵妄独立影响因素的结果一致。使用镇静剂可减轻患者术后痛苦,降低患者交感神经的兴奋性,以缓解患者焦虑不安等情绪,减轻患者应激反应,改善患者预后,可一定程度上降低谵妄的发生<sup>[13-14]</sup>。因此对于行全麻手术的老年患者,ASA 分级较高患者,手术管理应更为严格,术中严格依据要求操作,采取创伤小、时间短的手术方案,以减少患者术中出血、减少机体应激反应;术后多学科护理,常规纠正低血氧症、维持水电解质平衡、保持血氧饱和度等,可依据实际情况使用合适的镇静剂,降低谵妄的发生率。

IL-17A 是 IL-17 家族成员之一,主要由辅助性 T 细胞 17 (Thelper cell 17, Th17) 细胞产生,IL-17A 具有强大的致炎症作用<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>使用抗 IL-17A 作用于老年大鼠的氧化应激和神经炎症,可缓解老年大鼠的认知障碍。手术过程中损伤组织外周免疫系统被激活,炎症介质释放,炎症因子 IL-17 可破坏人类脑源性初级微血管内皮细胞屏障的完整性,而作为 IL-17 成员之一的 IL-17A 作为炎症因子的信号放大器,激活胶质细胞,引起神经退行性病变,导致认知改变等。CRP 是人体全身炎症反应的标志物,高水平的 CRP 增加血脑屏障的通透性,并进入神经系统,导致神经炎症的产生,损伤神经细胞,可导致谵妄的发生<sup>[17]</sup>。而白蛋白是血浆中的抗氧化剂,机体发生应激、炎症、毛细血管渗漏等情况下其水平会出现下降状态,而低水平的白蛋白导致氧自由基过度产生,产生内源性神经毒素,影响神经递质进行信息传递,从而引起认知障碍和谵妄<sup>[18]</sup>。本研究中发生谵妄患者 CAP

升高,侧面表明 CRP 水平的升高,而血清中白蛋白水平降低,因此高水平的 CAP 反应谵妄的发生、持续时间及其严重程度。

综上所述,术前 IL-17A 与 CAP 水平影响老年患者全麻术后谵妄的发生,两项指标的检查检测均对老年患者全麻术后谵妄具有良好的预测效能,联合检测 IL-17A 与 CAP 在老年全麻患者术后发生谵妄的预测中具有较高的价值。

## 参考文献

- [1] 李平,黎朝政,王璐艳.广州市重症监护室青年重症患者术后谵妄状况调查[J].华南预防医学,2019,45(6):577-578+581.
- [2] 陈新勇,薛泽辉.右美托咪定预防老年患者全麻术后谵妄的临床观察[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(9):73-75.
- [3] Bhattacharyya A, Sheikhalishahi S, Torbic H, et al. Delirium prediction in the ICU: designing a screening tool for preventive interventions[J]. JAMIA Open, 2022,5(2):ooac048.
- [4] 肖亚芹,纪木火,杨建军,等.术前血清白介素-17A 与老年膝关节置换术后谵妄的相关性[J].医学研究生学报,2022,35(8):847-851.
- [5] 赵小燕,张伟,王晋平,等.术前修正衰弱指数联合 C 反应蛋白/白蛋白比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年结直肠癌患者术后谵妄发生风险的评估价值[J].现代生物医学进展,2022,22(19):3735-3739.
- [6] Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification[J]. Indian J Anaesth, 2011,55(2):111-115.
- [7] Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, et al. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage[J]. J Am Geriatr Soc, 2008,56(5):823-830.
- [8] 王新玲,王微. ICU 老年病人谵妄早期识别及护理干预研究进展[J].全科护理,2023,21(22):3102-3106.
- [9] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet[J]. 2014,383(9920):911-22.
- [10] 吴晓彬,邱灿金,刘孝国,等.脊柱手术患者术后谵妄的危险因素分析[J].临床麻醉学杂志,2022,38(9):920-925.
- [11] 吴志山,黄润,梁丽萍,等. ICU 老年患者术后谵妄发生的特征及影响因素分析[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(12):1580-1586+1579.
- [12] Tiwari AM, Zirpe KG, Khan AZ, et al. Incidence, Subtypes, Risk factors, and Outcome of Delirium: A Prospective Observational Study from Indian Intensive Care Unit[J]. Indian J Crit Care Med, 2023,27(2):111-118.
- [13] 陈莹,吕梅叶,徐金华.程序化镇静护理在 ICU 机械通气患者中的临床应用效果[J].武警后勤学院学报(医学版),2021,30(9):118-119+122.



# cTCD、cTTE、cTEE 对卵圆孔未闭右向左分流的诊断价值

韩淑杰<sup>1\*</sup> 郑玉江<sup>2</sup> 苏芳慧<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 分析研究经颅多普勒超声声学造影(cTCD)、经胸超声心动图声学造影(cTTE)、经食管超声心动图声学造影(cTEE)对卵圆孔未闭(PFO)右向左分流(RLS)的诊断价值。**方法** 选取2020年1月至2022年12月安阳市人民医院收治的216例疑似PFO-RLS患者作为研究对象,所有患者均接受cTCD、cTTE、cTEE检查,以经食管超声心动图检查(TEE)作为诊断的“金标准”,分析cTCD、cTTE、cTEE对PFO-RLS的诊断效能。**结果** TEE检查PFO-RLS的阳性率为94.44%(204/216);以TEE的诊断结果作为“金标准”,cTCD诊断的敏感性和特异性分别为89.71%、66.67%;cTTE诊断的敏感性和特异性分别为95.59%、75.00%;cTEE诊断的敏感性和特异性分别为99.02%、83.33%。cTEE诊断的敏感性与准确性高于cTCD,差异有统计学意义( $\chi^2=5.181, 4.995, P<0.05$ );cTEE诊断的敏感性与准确性高于cTTE,差异有统计学意义( $\chi^2=4.578, 4.514, P<0.05$ );cTTE诊断的敏感性与准确性高于cTCD,差异有统计学意义( $\chi^2=16.633, 16.301, P<0.05$ )。**结论** cTCD、cTTE、cTEE均可诊断PFO-RLS,cTEE的诊断价值最高。

**[关键词]** 卵圆孔未闭;右向左分流;经颅多普勒超声声学造影;经胸超声心动图声学造影;经食管超声心动图声学造影

## Diagnostic value of cTCD, cTTE and cTEE in right-to-left shunt of patent foramen ovale

HAN Shujie<sup>1\*</sup>, ZHENG Yujiang<sup>1</sup>, SU Fanghui<sup>2</sup>

(1. Department of Ultrasound Medicine, Anyang People's Hospital of Henan, Anyang, Henan, China, 455000; 2. Department of Neurophysiology, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the diagnostic value of contrast transcranial Doppler ultrasonography (cTCD), contrast transthoracic echocardiography (cTTE) and contrast transesophageal echocardiography (cTEE) in right-to-left shunt (RLS) of patent foramina ovale (PFO). **Methods** A total of 216 suspected PFO-RLS patients were admitted to Anyang City People's Hospital from January 2020 to December 2022 and were selected as the subobjects of this study. All patients underwent cTCD, cTTE and cTEE examinations, with transesophageal echocardiography (TEE) being used as the “gold standard” for diagnosis. The diagnostic efficiency of cTCD, cTTE and cTEE for PFO-RLS was analyzed. **Results** The positive rate of PFO-RLS detected by TEE was 94.44% (204/216). Using TEE as the “gold standard”, the sensitivity and specificity of cTCD diagnosis were 89.71% and 66.67%, respectively. The sensitivity and specificity of cTTE diagnosis were 95.59% and 75.00%, respectively. The sensitivity and specificity of cTEE diagnosis were 99.02% and 83.33%, respectively. The diagnostic sensitivity and accuracy of cTEE were higher than those of cTCD, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=5.181, 4.995, P<0.05$ ). The diagnostic sensitivity and accuracy of cTEE were also higher than that of cTTE, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=4.578, 4.514, P<0.05$ ). Additionally, the diagnostic sensitivity and accuracy of cTTE were higher than those of

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191270)

作者单位:1. 河南省安阳市人民医院超声医学科,河南,安阳 455000

2. 河南省安阳市人民医院神经电生理室,河南,安阳 455000

\*通信作者:韩淑杰, E-mail:hsj0967@163.com

cTCD, and the differences were statistically significant ( $\chi^2=16.633, 16.301, P<0.05$ ). **Conclusion** cTCD, cTTE and cTEE candiagnose PFO-RLS, but cTEE offers the highest diagnostic value.

**[KEY WORDS]** Patent foramen ovale; Right-to-left shunt; cTCD; cTTE; cTEE

卵圆孔未闭(Patent foramen ovale, PFO)是一种解剖结构变异的先天性心脏异常疾病,正常情况下PFO的分流量较低,对两心房间分流以及心脏血流动力学改变的影响较小<sup>[1]</sup>。PFO贴合不紧密是导致右向左分流(Right-to-left shunt, RLS)发生的主要原因,来自右心或静脉系统的栓子可以通过PFO-RLS进入体循环,引起体循环的动脉栓塞,进而增加不明原因脑卒中的发病风险<sup>[2]</sup>。因此,早期诊断PFO-RLS对明确病因及指导临床治疗具有积极意义。经食管超声心动图检查(Transesophageal echocardiography, TEE)能够清楚显示房间隔的解剖解剖,是目前诊断PFO的金标准,但TEE属于有创操作,且需要进行表面麻醉,因此在诊断时存在一定的局限性<sup>[3]</sup>。经颅多普勒超声声学造影(contrast transcranial Doppler ultrasonography, cTCD)、经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE)及经食管超声心动图声学造影(contrast transesophageal echocardiography, cTEE)同样被应用于PFO-RLS的诊断,其主要是利用微气泡与和血液间的巨大声阻抗差,在强烈反射作用下,通过超声影像中显示出微泡影像,判断血流的分流方向以及进行半定量分析<sup>[4]</sup>。本研究以TEE为PFO-RLS诊断的金标准,比较cTCD、cTTE、cTEE对PFO-RLS的诊断价值,为临床早期诊断与预后评估提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月安阳市人民医院收治的216例疑似PFO-RLS患者作为研究对象,其中男性124例,女性92例;年龄14~71岁,平均年龄(42.63±8.24)岁。纳入标准:①存在头痛、头晕、胸闷及晕厥等相关症状;②临床资料基本完整;③身体基本素质能够接受TEE、cTCD、cTTE、cTEE检查。排除标准:①近期存在心脏疾病手术史者;②对造影剂存在过敏反应者;③合并存在认知功能障碍者;④合并存在严重感染性疾病者;⑤妊娠期及哺乳期女性。本研究已通过医院伦理委员会审查批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

### 1.2 仪器与检查方法

TEE检查选用Philips公司iE33彩色多普超声诊断仪,S7-3t探头,探头频率设置为3~7 MHz;cTTE、cTEE检查选用Philips公司iE33彩色多普勒超声诊断仪,S5-1探头。cTCD的探头频率设置为2 MHz,cTEE的探头频率设置为7 MHz,cTTE的探头频率设置为3 MHz。

#### 1.2.1 TEE和cTEE检测

TEE:患者术前8 h禁食、禁饮,检查时取左侧卧位并屈曲双下肢,采用30 mg奥布卡因凝胶进行表面麻醉。将超声探头插入食管中段,通过多角度观察房间隔卵圆孔部位,判断卵圆瓣对合完整程度,是否有分流信号及是否有卵圆窝继发隔和原发隔未融合的裂隙;观察左心耳是否出现血栓,是否有过隔血流及升主动脉有无斑块。cTEE:将造影剂注入患者的右肘静脉,观察3~5个心动周期内,左心是否存在微泡显影,以及显影时间;观察右心微泡显影情况。

#### 1.2.2 cTCD检测

患者取左侧卧位,接连心电图。制备振荡生理盐水声学造影剂,准备2个10 mL注射器与1个三通固定装置,用1个注射器抽取8 mL 0.9%氯化钠溶液、1 mL空气及1 mL患者自身血液,通过三通装置连通另外1个注射器,反复推注30次左右,保证氯化钠溶液、空气、血液充分混合。分别在静息条件及Valsalva动作下,将造影剂注入患者的右肘静脉。Valsalva动作下憋气5 s后放开。观察颅内是否出现微栓子信号(microembolic signals, MES);观察3~5个心动周期内,左心室四腔心切面的微泡显影情况。

#### 1.2.3 cTTE检测

患者取左侧卧位,在静息条件下,将造影剂注入患者的左肘静脉。观察3~5个心动周期内,左心是否存在微泡显影,以及显影时间;观察右心微泡显影情况。Valsalva动作下,让患者吹压力计40 mmHg,憋气5 s后放开,观察3~5个心动周期内,左心是否存在微泡显影,以及显影时间。

### 1.3 图像分析

根据《卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共

识》<sup>[5]</sup>,在3~5个心动周期内,左心存在微泡显影或大脑中动脉存在MES,表示cTCD检测阳性;右心微气泡充盈后的3~5个心动周期内,左心存在微泡显影,表示cTTE、cTEE检测阳性;cTCD检测RLS分级:0级,未发现MES,无RLS;1级,1~20个MES(单侧1~10),少量RLS;2级,>20个MES,中量RLS;3级,MES信号呈帘状或淋浴型,大量RLS。cTTE、cTEE检测RLS分级:0级,左心腔内未发现微泡显影,无RLS;1级,左心腔内发现<10个微泡/帧,少量RLS;2级,左心腔内发现10~30个微泡/帧,中量RLS;3级,左心腔内发现>30个微泡/帧,或左心腔内显影浑浊,几乎充满微气泡,大量RLS。左心腔微泡的显影时间在3~5个心动周期内,RLS多来自于PFO,超过5个心动周期考虑来自肺动静脉畸形通道。

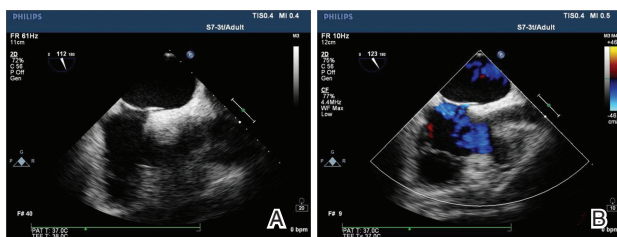
#### 1.4 统计学方法

以SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本t检验;计数资料用n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TEE诊断结果与影像

TEE诊断PFO-RLS为204例,阳性率为94.44%,其余12例中,肺动静脉瘘6例,小房间隔缺损6例。TEE诊断PFO-RLS影像见图1。



注:A为TEE显示继发隔与卵圆瓣直接存在间隙;B为TEE显示存在过隔血流。

图1 男,49岁,诊断为PFO-RLS

Figure 1 Male, 49 years old, PFO-RLS was diagnosed

### 2.2 cTCD、cTTE、cTEE的诊断结果

以TEE的诊断结果为“金标准”,cTCD、cTTE、cTEE诊断的敏感性和特异性见表1。cTCD、cTTE、cTEE诊断PFO-RLS影像见图2~4。

### 2.3 cTCD、cTTE、cTEE的诊断效能比较

cTCD诊断与cTTE、cTEE诊断的敏感性、准确性相比较,差异均有统计学意义(P<0.05);cTTE诊

表1 cTCD、cTTE、cTEE的诊断结果 [n(%)]

Table 1 Diagnostic results of cTCD, cTTE and cTEE

cTCD	金标准		合计
	+	-	
+	183(89.71)	4(33.33)	-
-	21(10.29)	8(66.67)	-
合计	204	12	216

cTTE	金标准		合计
	+	-	
+	195(95.59)	3(25.00)	-
-	9(4.41)	9(75.00)	-
合计	204	12	216

cTEE	金标准		合计
	+	-	
+	202(99.02)	2(16.67)	-
-	2(0.98)	10(83.33)	-
合计	204	12	216

断与cTEE诊断的敏感性、准确性相比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 cTCD、cTTE、cTEE的诊断效能比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of diagnostic efficiency of cTCD,

cTTE and cTEE [n(%)]

诊断	敏感性(n=204)	特异性(n=12)	准确性(n=216)
cTCD	183(89.71)	8(66.67)	191(88.43)
cTTE	195(95.59)	9(75.00)	204(94.44)
$\chi^2$ 值	5.181	0.000	4.995
P值	0.023	1.000	0.025

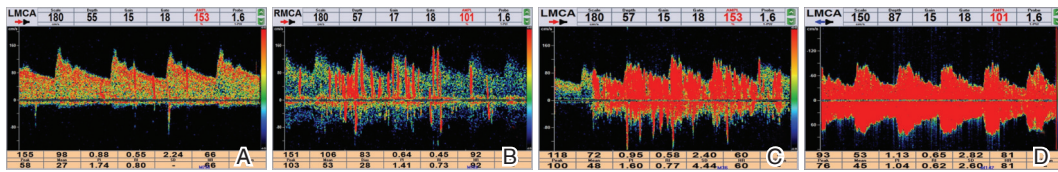
诊断	敏感性(n=204)	特异性(n=12)	准确性(n=216)
cTCD	183(89.71)	8(66.67)	191(88.43)
cTEE	202(99.02)	10(83.33)	212(98.15)
$\chi^2$ 值	16.633	0.222	16.301
P值	<0.001	0.640	<0.001

诊断	敏感性(n=204)	特异性(n=12)	准确性(n=216)
cTTE	195(95.59)	9(75.00)	204(94.44)
cTEE	202(99.02)	10(83.33)	212(98.15)
$\chi^2$ 值	4.578	0.000	4.154
P值	0.032	1.000	0.042

## 3 讨论

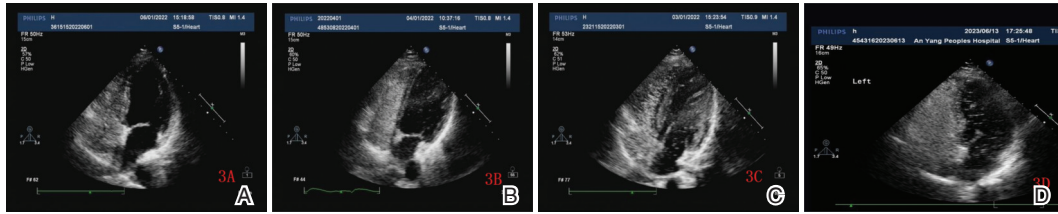
PFO的发生率约为25%,多见于成年人群体。当出现心房增大、左右心房压力变化及房间隔膨隆等解剖结构异常时,容易诱发心房水平的分流,分流的方向由左右心房之间的压力差决定,其中主要表现为RLS<sup>[6]</sup>。相关研究表明,PFO与隐源性脑卒中的发生密切相关,而且可能会引发原发性脑功能障碍综合征,导致出现原发性、慢性神经血管性头痛<sup>[7]</sup>。PFO源性反常栓塞是隐源性脑卒中及不良事件发生的主要原因,而且PFO大小、分流量与卒中复发及治疗方式密切相关,目



注:A表示I级(少量);B表示II级(中量);2C表示III级(大量);D表示IV级(雨帘状)。

图2 cTCD量化分流等级

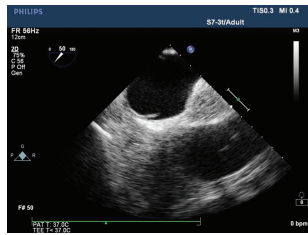
Figure 2 cTCD quantified shunt grade



注:A表示0级;B表示I级;C表示II级;D表示III级。

图3 cTTE量化分流等级

Figure 3 cTTE quantified shunt grade



注:图示为cTEE显示少量造影剂从右心房穿过卵圆孔进入左心房。

图4 cTEE检查图

Figure 4 cTEE check diagram

前临床上对PFO的治疗方式包括药物治疗与介入封堵手术治疗,其中接受PFO介入封堵治疗的复发短暂性脑缺血发作、复发脑梗死以及死亡等不良事件的发生率远低于药物治疗<sup>[8]</sup>。PFO介入封堵治疗的核心关键是对PFO的准确筛查及对RLS的定性诊断与定量分析,超声技术对PFO-RLS具有较好的诊查效果,能够评估PFO的形态、大小以及RLS的严重程度,在PFO-RLS的诊治过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。因此,及时有效的诊断,对于PFO-RLS的诊断与治疗具有积极意义。

cTCD是间接诊断PFO-RLS的影像学方法,通过静脉注射右心声学造影剂后,能够观察大脑中动脉血流频谱的信号变化进行诊断,而且能够根据微气泡信号对PFO-RLS的分流量进行分级评估<sup>[10]</sup>。cTTE通过静脉注射造影剂,能够充分观察心内结构与显示心腔内右向左分流微泡,并且能够判断血流来源,鉴别心内RLS与肺循环RLS,对PFO-RLS具有较好的诊断价值,是观察微量低速

房水平RLS的有效方法<sup>[11]</sup>。人体肺毛细血管直径为6~9 μm,而造影剂中微泡直径>10 μm。正常情况下,cTCD与cTTE的声学造影微泡无法通过肺循环进入左心内,当心脏内外存在PFO等异常通道时,右心声学造影剂能够通过其分流至左心内,显影时间在3~5个心动周期说明RLS来源于PFO<sup>[12]</sup>。王寒梅等<sup>[13]</sup>研究指出,cTTE对PFO-RLS的效果优于cTCD,原因是cTTE的检查过程中微气泡行进距离较近破坏较少,可以直接从肘静脉到达心脏,且cTTE可以实时观察微泡的动态移动,更有利于检测;而cTCD检查中微气泡行进距离需要经过左心室、主动脉以及颈动脉再到达颅内,微泡在行进过程中容易分散到全身各处,被检测到的微泡量相对减少。张燕婷等<sup>[14]</sup>研究表明,cTTE对RLS检测的效果优于cTCD,这是因为cTCD主要通过检测大脑中动脉的血流频谱有无MES来判断RLS情况,无法直接观察心脏结构,难以判断RLS的分流来源,而且可能会出现微气泡没有进入脑动脉而出现RLS假阴性的可能性。本研究结果显示,cTTE对PFO-RLS诊断的敏感性与准确性均优于cTCD,与上述研究一致。

cTEE可以更加精确地显示房间隔的解剖结构,准确鉴别PFO与小房间隔缺损与清楚地显示RLS,对于房水平分流及肺内分流等不同来源的RLS具有较好的鉴别效果,而且cTEE能够直接观察左心房内造影剂微泡的路径来源<sup>[15]</sup>。马杰等<sup>[16]</sup>研究指出,cTEE能够减少胸骨与肋骨的阻挡,扩

大显示心内结构的空间,有利于观察 PFO 的形态结构特征,对微泡监测具有更高的敏感性,而 cTTE 会受到肥胖、肺气过多等因素的限制,进而导致检出率降低。彭源等<sup>[17]</sup>研究表明,cTTE 检测的准确性降低可能与受检者右心房压力降低、右心房内造影剂充盈不足、对房间隔位置误判及造影剂未能充分廓清等原因相关,而 cTEE 可以直接观察从右心房通过 PFO 进入左心房的微泡,能够直接判断 RLS 的来源。本研究结果显示,cTEE 对 PFO-RLS 诊断的敏感性与准确性均优于 cTCD、cTTE,提示 cTEE 对 PFO-RLS 的诊断价值最高。

综上所述,cTCD、cTTE、cTEE 均可诊断 PFO-RLS,其中 cTEE 的诊断价值最高。本研究仅分析了 PFO-RLS 的诊断结果,没有探讨 cTCD、cTTE、cTEE 对 PFO-RLS 分级的诊断效能,未来仍需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Alakbarzade V, Ketepe-Arachi T, Karsan N, et al. Patent foramen ovale[J]. *Pract Neurol*, 2020,20(3):225-233.
- [2] Scavasin VC, Chamma JF, Bazan R, et al. Comparison of right-to-left shunt characteristics in cryptogenic embolic ischemic stroke and non-cardioembolic ischemic stroke [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021,79(10):859-863.
- [3] Xiao L, Yan YH, Ding YF, et al. Evaluation of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in patent foramen ovale-related cryptogenic stroke: Research based on imaging[J]. *World J Clin Cases*, 2022,10(1):143-154.
- [4] 冯坤,邓芸,王慧娟,等. 超声技术在卵圆孔未闭右向左分流检测中的应用进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2019,35(7):590-594.
- [5] 张玉顺,朱鲜阳,孔祥清,等. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017,32(3):209-214.
- [6] Takaya Y, Nakayama R, Akagi T, et al. Importance of saline contrast transthoracic echocardiography for evaluating large right-to-left shunt in patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022,38(3):515-520.
- [7] 马杰,廖红娟,张焱,等. 血清 MMP-9、COX-2、CGRP 对偏头痛经导管封堵 PFO 预后的预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022,14(6):1052-1055+1059.
- [8] 康雪,李海洋,孙阳阳,等. 卵圆孔未闭合并隐源性卒中介入封堵与药物的疗效对比[J]. *第三军医大学学报*, 2021,43(22):2468-2473.
- [9] Lan Q, Wu F, Ye X, et al. Intracardiac vs. transesophageal echocardiography for guiding transcatheter closure of interatrial communications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023,10:1082663.
- [10] Cho H, Kim T, Song IU, et al. The Prevalence of Microembolic Signals in Transcranial Doppler Sonography With Bubble Test in Acute Ischemic Stroke [J]. *J Ultrasound Med*, 2022,41(2):439-446.
- [11] Zhu Y, Zhang J, Huang B, et al. Impact of Patent Foramen Ovale Anatomic Features on Right-to-Left Shunt in Patients with Cryptogenic Stroke[J]. *Ultras Med Biol*, 2021,47(5):1289-1298.
- [12] 赵秋霞,刘蓉,周军,等. 通过同步试验比较经胸超声心动图造影与经颅多普勒超声声学造影对卵圆孔未闭的诊断价值[J]. *中国循环杂志*, 2020,35(12):1202-1206.
- [13] 王寒梅,邢丽敏,赵德霞,等. 不同检查方法对 PFO 的诊断价值探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2022,38(9):961-964.
- [14] 张燕婷,熊华花,邹霞,等. cTTE 联合 cTCD 同步评估房水平或肺动静脉来源右向左分流的临床价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2023,39(5):511-514.
- [15] 李萍,朱永胜,罗秀霞,等. 经食管右心声学造影评价右向左分流与隐源性脑卒中相关性的研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2023,39(3):274-277.
- [16] 马杰,廖红娟,张焱,等. cTTE、cTEE 分别联合 cTCD 在卵圆孔未闭诊断及介入封堵术中的应用比较[J]. *中国现代医学杂志*, 2022,32(7):13-17.
- [17] 彭源,刘曼薇,方凌云,等. 经食管与经胸超声心动图造影诊断卵圆孔未闭及右向左分流[J]. *中国医学影像技术*, 2021,37(12):1775-1778.
- [14] 舒开丽,燕朋波,曹文理,等. 早期目标导向型镇静策略对术后机械通气患者的临床效果观察[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2023,29(1):34-37.
- [15] 任占芬,郑学军,罗寰,等. IL-17A、sICAM-1 及 sE-选择素与 RA 患者疾病活动度及疗效的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021,13(7):1098-1101+1105.
- [16] Yu X, Xie Y. Effect of dexmedetomidine combined with etomidate on IL-17A and S-100 $\beta$  expression levels in rats with postoperative cognitive dysfunction [J]. *Exp Ther Med*, 2020,20(6):275.
- [17] Knaak C, Vorderwülbecke G, Spies C, et al. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta Anaesthesiol Scand* [J]. 2019,63(10):1282-1289.
- [18] 李淑恩,郑伟城,林显仙,等. 脑梗死急性期低白蛋白血症与卒中后认知障碍相关性研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020,46(2):75-79.

(上接第 263 页)

## 循环肿瘤细胞与乳腺癌临床特征及疗效评估的相关性

华建峰<sup>1</sup> 刘瑶<sup>1</sup> 蒋浏馨<sup>1</sup> 丁渡山<sup>1</sup> 徐陌<sup>1</sup> 叶芳<sup>1\*</sup> 陈学冉<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 本研究旨在分析循环肿瘤细胞(CTCs)与乳腺癌患者临床特征的关系,并探讨其在乳腺癌疗效监测中的价值。方法 选取2021年6月到2022年11月之间在中国科学院合肥肿瘤医院就诊的39例女性乳腺癌患者和30例乳腺良性疾病患者,应用阴性富集和免疫荧光原位杂交技术(imFISH)检测患者外周血中CTCs的数量,分析CTCs与临床特征的相关性以及治疗前后CTCs计数的差异。结果 乳腺癌患者治疗前后CTCs阳性率分别为87.2%和84.6%,乳腺良性疾病患者均未检出CTCs。TNM分期Ⅲ~Ⅳ期患者CTCs阳性率明显高于Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义( $\chi^2=4.848$ ,  $P=0.047$ );发生淋巴结转移的患者CTCs阳性率明显高于未发生淋巴结转移的患者,差异有统计学意义( $\chi^2=10.469$ ,  $P=0.007$ )。39例患者在治疗后,有4例出现病情进展,30例疾病稳定,5例部分缓解。疾病进展的患者治疗前后的CTCs数目差异无统计学意义( $P>0.05$ );疾病稳定和部分缓解的患者治疗后的CTCs数目与治疗前相比明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 阴性富集和免疫荧光原位杂交法的CTCs检出率较高,CTCs检测有助于评估乳腺癌患者的病情,并且对于乳腺癌的疗效监测具有较好的应用价值。

**[关键词]** 循环肿瘤细胞;乳腺癌;阴性富集;免疫荧光原位杂交

### Relationship between circulating tumor cells in breast cancer and clinical features as well as their application in monitoring treatment efficacy

HUA Jianfeng<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>1</sup>, JIANG Liuxin<sup>1</sup>, DING Dushan<sup>1</sup>, XU Mo<sup>1</sup>, YE Fang<sup>1\*</sup>, CHEN Xueran<sup>2\*</sup>

(1. Medical Pathology Center, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, China, 230031; 2. Institute of Health and Medical Technology, Hefei Institute of Physical Sciences, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui, China, 230031)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between circulating tumor cells (CTCs) and the clinical features of breast cancer patients and explore their value in monitoring the efficacy of breast cancer treatment. **Methods** A total of 39 female breast cancer patients and 30 patients with benign breast diseases who attended Hefei Cancer Hospital of the Chinese Academy of Sciences between June 2021 and November 2022 were selected. The number of CTCs in the peripheral blood of patients was detected using negative enrichment and immunofluorescence in situ hybridization (imFISH). The correlation between CTCs and clinical features as well as the difference in CTC count before and after treatment were analyzed. **Results** The positive rates of CTCs in breast cancer patients before and after treatment were 87.2% and 84.6%, respectively. CTCs were not detected in patients with benign breast diseases. The positive rate of CTCs in TNM stage Ⅲ~Ⅳ patients was significantly higher than that in patients with stage Ⅰ~Ⅱ, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.848$ ,  $P=0.047$ ). The positive rate of CTCs in patients with lymph node metastasis was significantly higher than that in patients without lymph node metastasis, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=10.469$ ,  $P=0.007$ ). After treatment, 4 of the 39 patients showed disease progression, 30 had stable disease, and 5 had partial remission. There was no significant difference in the number of CTCs before and after treat-

基金项目:国家自然科学基金(82172663)

作者单位:1. 中国科学院合肥肿瘤医院医学病理中心,安徽,合肥230031

2. 中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所,安徽,合肥230031

\*通信作者:叶芳, E-mail: yefangbeta@cmt.ac.cn; 陈学冉, E-mail: xueranchen@cmt.ac.cn

ment in patients with disease progression ( $P>0.05$ ). However, the number of CTCs after treatment in patients with stable and partial remission was significantly lower than before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The detection rate of CTCs using the negative enrichment and immunofluorescence in situ hybridization method is high. CTC detection is helpful in evaluating the condition of breast cancer patients and has good application value for monitoring the efficacy of breast cancer.

[KEY WORDS] CTCs; Breast cancer; Negative enrichment; imFISH

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤,同时位居女性癌症死亡率的第二位<sup>[1]</sup>。我国,女性乳腺癌的发病率排名第一,还有逐年上升趋势。现阶段临床主要通过乳房切除手术治疗乳腺癌,但患者术后发生复发转移的风险仍然较高。据报道,接受根治性肿瘤切除的患者中,有相当一部分仍然保留临床上无法检测到的微转移或微小残留病变,这些微小病灶中的肿瘤细胞可能进入血液循环,成为后来转移或复发的来源<sup>[2]</sup>。在这种情况下,通常需要将手术切除与放化疗等辅助手段联合。对于乳腺癌患者,手术及辅助治疗的主要目的是控制疾病,缓解症状,延长生存时间。因此,疗效监测具有重要意义,目前临床疗效主要通过影像方法进行评价。循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是指从肿瘤病灶脱落,在血液中循环,并在渗出后进入远端器官的肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。虽然只有少数逃逸到循环系统的肿瘤细胞可以存活并导致器官转移,但CTCs仍然是一个有潜力的生物标志物,有助于癌症的早期诊断、治疗效果的监测以及预后的评估<sup>[4]</sup>。本研究还分析了CTCs与临床病理特征的相关性以及治疗前后CTCs计数的变化,以评估乳腺癌患者的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究选择2021年6月到2022年11月之间在中国科学院合肥肿瘤医院接受治疗的39例女性乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,患者平均年龄( $52.13\pm 7.89$ )岁。另选取同一时间段本院收治的30名女性乳腺良性疾病患者作为对照组,其中乳房结节2例,乳腺囊肿3例,乳腺腺病24例,乳腺炎1例,患者平均年龄( $45.33\pm 8.08$ )岁。纳入标准:①经病理确诊为乳腺癌;②临床资料完整;③无意识、沟通障碍。排除标准:①有其他部位恶性肿瘤病史;②合并血液系统疾病;③哺乳期。本研究属于回顾性研究,经院伦理委员会批准免除伦理审

查,豁免签署知情同意书。

### 1.2 试剂与仪器

荧光原位杂交样品处理试剂盒(YYZH01,江苏莱尔);7号/8号染色体着丝粒探针(CSP001,江苏莱尔);低速离心机(DT5-2B,北京时代北利);垂直混合仪(HS-3,宁波新芝);原位杂交仪(TDH-500,杭州奥盛);荧光显微镜(ECLIPSE Ni,日本Nikon)。

### 1.3 CTCs检测方法

#### 1.3.1 CTCs阴性富集

样本以1 900 rpm(离心半径15 cm)离心5 min后先用红细胞裂解液去除红细胞,再用CD45免疫磁珠去除白细胞,最后涂片干燥备用。阴性富集法通过逐步去除血液中的血细胞保留所有异常细胞实现最大效率的对CTCs富集纯化。

#### 1.3.2 imFISH检测

样本过夜晾干,经过固定、洗涤、脱水处理后,孵育荧光原位杂交探针,运行杂交程序;再通过CD45抗体的免疫荧光染色,过滤掉血源性细胞的干扰;最后使用DAPI染液对细胞核进行染色,从而完成对CTCs的特异性染色鉴定。

#### 1.3.3 CTCs的判定标准<sup>[5]</sup>

7号或8号染色体着丝粒探针任一荧光原位杂交信号点 $\geq 3$ 个,同时白细胞表面抗原CD45染色阴性,计为一个CTC。乳腺癌患者外周血中CTCs $\geq 2/3.2$  mL判定为阳性。

### 1.4 治疗方案

治疗方案包括外科手术、放射治疗、化学治疗、免疫治疗、靶向治疗。治疗原则均依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)》<sup>[6]</sup>。治疗效果通过影像学检查评估,并分为部分缓解(Partial response, PR)、病变稳定(Stable disease, SD)、病变进展(Progressive disease, PD)。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0和Origin pro-2019软件进行数据分析。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料用

$n(\%)$ 表示,CTCs阳性率与临床病理特征的组间比较采用 Fisher 确切概率检验,治疗前后 CTCs 计数比较采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CTCs 计数与检出率

本研究中 39 例乳腺癌患者在治疗前后均接受了 CTCs 检测。治疗前共有 34 例乳腺癌患者 CTCs 检测为阳性,检出范围:2~7 个细胞,阳性率为 87.2% (34/39);接受治疗后,共有 33 例乳腺癌患者 CTCs 检测为阳性,检出范围:2~6 个细胞,阳性率为 84.6% (33/39);对照组均未检出 CTCs (0/30),见图 1。乳腺癌患者 CTCs 检出率明显高于乳腺良性疾病患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

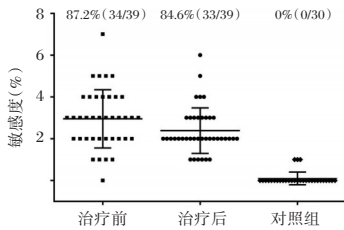


图 1 乳腺癌患者和对照组 CTCs 检出数目分布图

Figure 1 Distribution of the number of CTCs detected in breast cancer patients and control group

### 2.2 不同临床病理特征患者 CTCs 阳性率比较

TNM 分期 III~IV 期患者 CTCs 阳性率明显高于 I~II 期患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );发生淋巴结转移的患者 CTCs 阳性率明显高于未发生淋巴结转移的患者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在不同年龄、肿瘤直径、远端转移情况、雌激素受体 (ER) 状态、孕激素受体 (PR) 状态、人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 状态、Ki67 表达以及分子亚型中的 CTCs 阳性率差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 CTCs 数量变化与治疗效果的关系

39 例乳腺癌患者在接受治疗后,有 4 例患者出现疾病进展 (PD);30 例患者疾病稳定 (SD);5 例患者部分缓解 (PR),见图 2。不同治疗效果下的 CTCs 检出率无明显差异 ( $P > 0.05$ )。在疾病进展的 4 例患者中,2 例 CTCs 数目无变化,2 例 CTCs 数目增加;病情稳定的 30 例患者中,9 例 CTCs 数目无变化,5 例 CTCs 数目增加,16 例 CTCs 数目减少;疾病部分缓解的 5 名患者中,2 例 CTCs 数目无变化,3 例 CTCs 数目减少,见图 3。疾病进展的患

表 1 不同临床病理特征患者 CTCs 阳性率比较 [ $n(\%)$ ]  
Table 1 Comparison of CTC positivity rates in patients with different clinicopathological features [ $n(\%)$ ]

临床特征	n	CTCs		$\chi^2$ 值	P 值
		阳性例 (%)	阴性例 (%)		
年龄	≤50	15 (83.3)	3 (16.7)	0.442	0.647
	>50	21 (90.5)	2 (9.5)		
肿瘤直径	≤2 cm	13 (86.7)	2 (13.3)	0.006	1.000
	>2 cm	24 (87.5)	3 (12.5)		
TNM 分期	I~II	14 (71.4)	4 (28.6)	4.848	0.047
	III~IV	25 (96.0)	1 (4.0)		
淋巴结转移	有	29 (96.7)	1 (3.3)	10.469	0.007
	无	9 (55.6)	4 (44.4)		
远端转移	有	10 (100.0)	0 (0.0)	1.978	0.302
	无	29 (82.8)	5 (17.2)		
ER 状态	阳性	30 (86.7)	4 (13.3)	0.031	1.000
	阴性	9 (88.9)	1 (11.1)		
PR 状态	阳性	27 (88.9)	3 (11.1)	0.229	0.634
	阴性	12 (83.3)	2 (16.7)		
HER-2 状态	阳性	11 (90.9)	1 (9.1)	0.191	1.000
	阴性	28 (85.7)	4 (14.3)		
Ki67 表达	高	34 (88.2)	4 (11.8)	0.264	0.517
	低	5 (80.0)	1 (20.0)		
分子亚型	Luminal A	5 (80.0)	1 (20.0)	0.464	1.000
	Luminal B	17 (88.2)	2 (11.8)		
HER-2 阳性	三阴性	11 (90.0)	1 (9.1)		
		6 (83.3)	1 (16.7)		

者治疗前后的 CTCs 数目差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );疾病稳定和部分缓解的患者治疗后的 CTCs 数目与治疗前相比显著降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

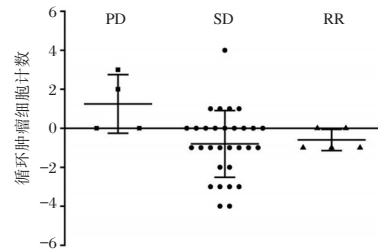


图 2 CTCs 数量变化与治疗效果的关系

Figure 2 The relationship between the change in the number of CTCs and the treatment effect

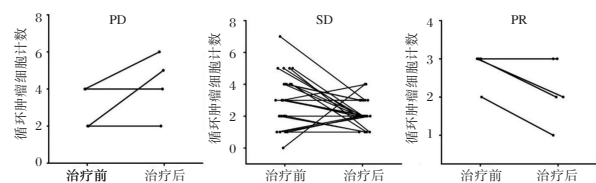


图 3 CTCs 在治疗前与治疗后的检出数目之间的变化分析

Figure 3 Analysis of the change in the number of CTCs detected before and after treatment



表2 CTCs计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of CTC counts ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前 CTCs 计数	治疗后 CTCs 计数	t值	P值
PD	4	3.00±1.15	4.25±1.71	-1.667	0.194
SD+PR	35	2.94±1.43	2.17±0.79	2.867	0.007

### 3 讨论

从癌症患者血液中检测循环肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA 的技术被称作液体活检<sup>[7]</sup>。与侵入式组织活检相比,CTCs 检测具有创伤小、样本易获取、可提供动态监测信息的优点<sup>[8]</sup>。近年来,关于 CTCs 在乳腺癌的辅助诊断、预后评估、复发监测、耐药性研究等方面的作用已有很多相关研究报告<sup>[9-10]</sup>。本研究通过阴性富集和免疫荧光原位杂交检测了乳腺癌患者外周血中的 CTCs 阳性率。87.2%(34/39)的患者 CTCs 检测为阳性,在随机选取的 30 例乳腺良性疾病患者中并未发现假阳性的 CTCs 结果,CTCs 检测具有较高的特异度。与使用抗上皮细胞粘附分子(Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)结合免疫磁珠的阳性富集法相比,本研究采用的 CD45 磁珠抗体阴性富集法通过去除白细胞使 CTCs 富集纯化,具有鉴定 CTCs 分子亚型的能力,但是也存在样本处理步骤多,细胞易丢失的缺点。CTC 检测技术的开展应用,使得对恶性肿瘤患者早期、全面的分析成为可能,将提高在肿瘤早期预防、早期诊断、分子分型及个体化用药、预后预测的水平<sup>[11-12]</sup>。

本研究进一步分析了乳腺癌患者 CTCs 阳性率与临床病理特征的相关性。结果表明不同 TNM 分期下的 CTCs 阳性率存在显著差异,处于高分期的乳腺癌患者 CTCs 阳性率明显高于低分期患者。根据第八版 AJCC 癌症分期手册<sup>[13]</sup>, I ~ II 期乳腺癌直径小,仅有个别分型涉及同侧腋窝淋巴结转移,因此难以在血液中检测到 CTCs;而发生淋巴结转移的乳腺癌患者具有更高的 CTCs 阳性率,这正是 CTCs 在血液和淋巴管系统循环的结果。然而,本研究并未发现有远端转移的乳腺癌患者与无远端转移的患者 CTCs 阳性率存在明显差异,这可能与本次研究选取的样本数量较少有一定相关性。治疗前后 CTCs 计数的变化为疗效监测和预后评估提供了有价值的参考。本研究根据临床影像学检查结果将患者分为进展、稳定、好转三种状态,其中进展提示治疗效果不佳,稳定和

好转提示治疗有效。我们比较分析了各组患者在治疗前后 CTCs 计数的变化情况与治疗效果的一致性。本研究发现治疗有效的患者 CTCs 计数下降,但是治疗效果不佳的患者 CTCs 数目差异无统计学意义,这可能是疾病进展组患者数量较少所致。总体而言,CTCs 是有潜力的疗效监测的动态观察指标。CTCs 结合现有临床诊疗标准制定完善的辅助诊断、治疗监测、复发转移监测、预后判断的机制,及时调整治疗和复查方案,可提前发现或预测转移,以期尽早治疗,获得更好的临床结局。

综上所述,通过阴性富集和免疫荧光原位杂交技术检测 CTCs 对乳腺癌患者病情评估和疗效监测具有一定价值。本研究尚存在单中心、样本量相对较少的局限性,后续会通过增加样本量和延长随访时间对乳腺癌的预后进行更深入的研究和长期的跟进。

### 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1):7-33.
- [2] Xing Y, Qin F, Zhai Y, et al. Association of Clinical Features of Colorectal Cancer with Circulating Tumor Cells and Systemic Inflammatory Markers [J]. Dis Markers, 2022; 5105599.
- [3] Klein CA. Cancer. The metastasis cascade [J]. Science, 2008, 321(5897):1785-1787.
- [4] Xie N, Hu Z, Tian C, et al. In Vivo Detection of CTC and CTC Plakoglobin Status Helps Predict Prognosis in Patients with Metastatic Breast Cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2020, 6(4):2435-2442.
- [5] 王建,吕旭,吴周姜丽,等.外周血循环肿瘤细胞与乳腺癌临床病理特征关系的研究[J].中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3):242-245.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J].中国癌症杂志, 2019, 29(8):609-680.
- [7] Hasanau T, Pisarev E, Kisil O, et al. Detection of TERT Promoter Mutations as a Prognostic Biomarker in Gliomas: Methodology, Prospects, and Advances [J]. Biomedicines, 2022, 10(3):728-754.
- [8] Xu Y, Zhang Q, Xu Z, et al. Association of circulating tumor cell-white blood cell clusters with survival outcomes in patients with colorectal cancer after curative intent surgery [J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):503-511.
- [9] Diamantopoulou Z, Castro-Giner F, Schwab FD, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep [J]. Nature, 2022, 607(7917):156-162.

· 论 著 ·

# 外周血 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平对胃癌患者诊断及预后价值

徐毅\* 唐岩 李冬扬

**[摘要]** **目的** 探讨外周血循环肿瘤细胞(CTC)、程序性死亡因子配体-1(PD-L1)、及钙周期素结合蛋白(S100A6BP)水平对胃癌患者诊断及预后价值研究。**方法** 选取2020年5月至2022年5月南阳市第一人民医院收治的182例胃癌患者为观察组,根据预后情况分为预后良好组(124例)及预后不良组(58例),选取同期90名健康志愿者作为对照组。比较所有受试者外周血CTC、PD-L1、S100A6BP水平,评估CTC、PD-L1、S100A6BP单独及联合检测在胃癌患者诊断及预后中的应用价值。**结果** 观察组外周血CTC、PD-L1及S100A6BP水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CTC、PD-L1及S100A6BP三者联合检测对胃癌患者诊断灵敏度、特异度均较单一检测高( $P<0.05$ );预后良好者肿瘤直径、CTC、PD-L1、S100A6BP、TNM(Ⅲ~Ⅳ)、中高分化、淋巴结转移、浸润深度(T3-T4)均较预后不良组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNM(Ⅰ~Ⅱ)、低度分化、浸润深度(T1-T2)水平较预后不良组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤直径、TNM分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、CTC、PD-L1、S100A6BP是影响胃癌预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,CTC、PD-L1、S100A6BP单一及联合检测预测胃癌患者预后AUC分别为0.808、0.845、0.874、0.955( $P<0.05$ )。**结论** CTC、PD-L1、S100A6BP在胃癌患者外周血中呈高表达,与患者病理特征及预后有密切关系,三者联合检测对胃癌患者诊断及预后具有较高的预测价值。

**[关键词]** 胃癌; CTC; PD-L1; S100A6BP

## Study on the value of peripheral blood CTC, PD-L1 and S100A6BP in diagnosis and prognosis of patients with gastric cancer

XU Yi\*, TANG Yan, LI Dongyang

(The Second Ward of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan, China, 473010)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the diagnostic and prognostic value of peripheral blood circulating tumor cells (CTC), programmed death factor ligand-1 (PD-L1), and calcyclin binding protein (S100A6BP) levels in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 182 patients with gastric cancer were admitted to Nanyang First People's Hospital from May 2020 to May 2022 and were selected as the observation group. Based on their prognosis, they were divided into two groups: the good prognosis group (124 cases) and the poor prognosis group (58 cases). Additionally, 90 healthy volunteers were chosen as the control group during the same period. The levels of CTC, PD-L1 and S100A6BP in the peripheral blood of all subjects were compared, and the diagnosis and prognosis value of CTC, PD-L1 and S100A6BP alone and combination were evaluated for patients with gastric cancer patients. **Results** The levels of CTC, PD-L1 and S100A6BP in the peripheral blood of the observation group were higher than those of the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). The sensitivity and specificity of CTC, PD-L1 and S100A6BP in diagnosing gastric cancer

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20200902)

作者单位:河南省南阳市第一人民医院胃肠外科二病区,河南,南阳473010

\*通信作者:徐毅, E-mail: dyp2016web@163.com

was higher than that of single detection ( $P<0.05$ ). In the good prognosis group, the tumor diameter, CTC, PD-L1, S100A6BP, TNM (Ⅲ~Ⅳ), middle and high differentiation, lymph node metastasis, and depth of invasion (T3-T4) were all significantly lower than those in the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). Conversely, the levels of TNM (Ⅰ~Ⅱ), low differentiation and depth of invasion (T1-T2) were significantly higher in the good prognosis group, compared to the poor prognosis group ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that tumor diameter, TNM stage, degree of differentiation, depth of invasion, lymph node metastasis, CTC, PD-L1 and S100A6BP were independent risk factors for poor prognosis of gastric cancer ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis demonstrated that the prognostic AUC of CTC, PD-L1 and S100A6BP single and combined detection was 0.808, 0.845, 0.874 and 0.955, respectively ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CTC, PD-L1 and S100A6BP are highly expressed in the peripheral blood of patients with gastric cancer. This expression is closely related to the pathological characteristics and prognosis of these patients. The combined detection of CTC, PD-L1 and S100A6BP has a high predictive value for diagnosing and determining the prognosis of patients with gastric cancer.

**[KEY WORDS]** Gastric cancer; CTC; PD-L1; S100A6BP

胃癌是原发于胃黏膜上皮细胞的常见消化系统恶性肿瘤,流行病学调查显示,2020年胃癌发病率及死亡率高居全球癌症第5位及第4位,中国胃癌发病率及死亡率高于全球平均水平<sup>[1]</sup>。胃癌早期临床症状不具有典型性,大部分患者确诊是已经处于中晚期,往往出现深度浸润、淋巴管转移、腹腔种植等远处转移,错过最佳治疗时间而导致患者预后不良<sup>[2]</sup>,胃癌早期诊断及治疗对提高患者生存率至关重要。目前临床以胃镜活检作为临床诊断胃癌的金标准,但该方法具有创伤性,部分患者耐受性较低,更方便、准确的辅助诊断方法是国内外关注的持续关注重点。循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC),是由肿瘤病灶脱落进入血液循环的肿瘤细胞,是引起肿瘤复发及转移的重要因素。程序性死亡因子配体-1(Programmed deathligand-1, PD-L1)是下调患者免疫功能的关键分子,在肿瘤免疫逃逸机制中发挥重要作用。钙周期素结合蛋白(calcyclin binding protein, S100A6BP)是一种多配体蛋白,通过与不同因子相互参与细胞骨架重组、增殖、分化以及蛋白质泛素化等过程<sup>[3]</sup>。本研究探讨外周血 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平在胃癌患者诊断及预后预测中的应用价值,具体报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院在2020年5月至2022年5月收治的182例胃癌患者为观察组,其中男98例,女94例,年龄平均(48.34±4.97)岁。根据

TNM胃癌肿瘤分期<sup>[4]</sup>:Ⅰ期38例,Ⅱ期41例,Ⅲ期77例,Ⅳ期26例;根据组织学分化程度<sup>[5]</sup>:低分化98例,中高分化84例。选取同期90名健康志愿者作为对照组,其中男47例,女43例,年龄平均(47.78±4.35)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:①符合《胃癌规范化诊疗指南》中胃癌相关诊断标准<sup>[6]</sup>,经组织病理学、影像学、生物标志物检测等综合临床诊断确诊为胃癌患者;②未接受手术、放化疗、免疫治疗等其他相关抗癌治疗;③首次确诊为胃癌,无合并其他癌症;④临床资料完整,患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并严重的心脑血管疾病,重要器官功能障碍;②自身免疫性疾病、严重的感染性疾病、多发肿瘤;③术中或术后淋巴结组织样本检测提示阳性或证实存在远处转移;④精神障碍、认知功能异常者。本研究经本院伦理委员会审批通过。

### 1.2 方法

PD-L1、S100A6BP检测方法:采用酶联免疫吸附法检测。两组受试者清晨空腹采集外周静脉血5 mL,以离心半径10 cm,转速3 500 r/min,离心10 min后取上清液。PD-L1试剂盒购自赛默飞世尔科技公司,货号:BMS2327;S100A6BP试剂盒购自美国Novus公司,货号:NBP2-74962。

CTC检测方法:两组受试者清晨采集外周静脉血5 mL,加入样本密度分离液(可荣生物有限公司,货号:KMQ0141)以离心半径15 cm,转速1 500 r/min,离心15 min,取单核细胞层,并采用微流控

芯片分离技术富集肿瘤细胞,将富集所得细胞涂片在载玻片上,加入CD45白细胞探针、CK上皮型RNA探针及DAPI细胞核染液进行免疫荧光染色,采用荧光显微镜进行观察。CTC阳性标准<sup>[7]</sup>:免疫荧光检测DAPI染色明亮,出现核偏位、巨大核仁或异常核分裂,核质比>0.8,CK(+)、CD45(-),则判读为CTC。统计CTC阳性率并根据五点取样法对荧光显微镜视野下CTC进行计数。

对胃癌患者进行为期1年随访调查,根据实体瘤疗效评价标准<sup>[8]</sup>分为预后良好组(疾病缓解,病情稳定,无复发、转移或死亡)及预后不良组(疾病进展,死亡)

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0对数据进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组比较用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验,多因素使用Logistic回归分析,并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血CTC、PD-L1及S100A6BP水平及三者联合检测在胃癌患者预后预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组CTC、PD-L1及S100A6BP水平比较

观察组CTC、PD-L1及S100A6BP水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组CTC、PD-L1及S100A6BP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Comparison of CTC, PD-L1 and S100A6BP levels between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	CTC(个/mL)	PD-L1(pg/mL)	S100A6BP(pg/mL)
观察组	182	1.96±0.23	243.61±41.27	209.54±45.23
对照组	90	0.51±0.02	102.45±21.74	134.26±31.54
$t$ 值		59.642	30.410	14.172
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 CTC、PD-L1及S100A6BP水平对胃癌患者的诊断效能分析

CTC、PD-L1及S100A6BP三者联合检测灵敏度为94.35%,特异度为95.79%,均较单一检测高( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 影响胃癌患者预后单因素分析

182例胃癌患者中,预后良好者124例,预后不良者58例。预后良好者肿瘤直径、TNM(Ⅲ~Ⅳ)、中高分化、淋巴结转移、浸润深度(T3-T4)、CTC、

表2 CTC、PD-L1及S100A6BP水平对胃癌患者的诊断效能分析

Table 2 Diagnostic efficacy analysis of CTC, PD-L1 and S100A6BP levels in patients with gastric cancer

项目	真阳性	假阴性	真阴性	假阳性	灵敏度(%)	特异度(%)
CTC	147	20	98	7	88.02	93.33
PD-L1	152	21	94	5	87.86	94.95
S100A6BP	149	19	96	8	88.69	92.31
联合检测	167	10	91	4	94.35	95.79

PD-L1及S100A6BP水平均较预后不良组低,TNM(Ⅰ~Ⅱ)、低度分化、浸润深度(T1-T2)水平较预后不良组高( $P<0.05$ )。见表3。

表3 影响胃癌患者预后单因素分析[( $\bar{x}\pm s$ ), $n(\%)$ ]

Table 3 Analysis of single factors affecting prognosis of patients with gastric cancer [( $\bar{x}\pm s$ ), $n(\%)$ ]

项目	预后良好 ( $n=124$ )	预后不良 ( $n=58$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				
男	60(48.39)	27(46.55)	0.053	0.817
女	64(51.61)	31(53.45)		
年龄(岁)	47.54±4.02	48.08±4.15	0.835	0.404
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.29±2.97	23.45±2.38	0.359	0.719
吸烟史	67(54.03)	30(51.72)	0.085	0.771
饮酒史	73(58.87)	26(44.83)	0.221	0.638
肿瘤直径(cm)	2.84±0.31	4.32±0.43	26.397	<0.001
TNM分期				
Ⅰ~Ⅱ	86(69.35)	12(20.69)	37.658	<0.001
Ⅲ~Ⅳ	38(30.64)	46(79.31)		
分化程度				
低度分化	85(68.55)	15(25.86)	29.086	<0.001
中高分化	39(31.45)	43(74.14)		
浸润深度				
T1-T2	96(77.42)	21(36.21)	29.233	<0.001
T3-T4	28(22.58)	37(63.79)		
淋巴结转移	19(15.32)	44(75.86)	63.989	<0.001
CTC(个/mL)	1.26±0.11	3.45±0.35	70.416	<0.001
PD-L1(pg/mL)	185.36±26.12	368.14±27.64	43.178	<0.001
S100A6BP(pg/mL)	168.26±25.46	297.81±22.54	33.141	<0.001

### 2.4 影响胃癌患者预后Logistic多因素分析

多因素Logistic回归分析显示,肿瘤直径、TNM分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、CTC、PD-L1、S100A6BP是影响胃癌预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

### 2.5 CTC、PD-L1及S100A6BP水平单一及联合检测对胃癌患者预后预测效能

CTC、PD-L1及S100A6BP联合检测特异度、灵敏度较单一检测高,CTC、PD-L1、S100A6BP单一及联合检测AUC分别为0.808、0.845、0.874、0.955( $P<0.05$ )。见表5、图1。

表4 影响胃癌患者预后 Logistic 多因素分析

Table 4 Logistic analysis of multiple factors affecting prognosis of patients with gastric cancer

组别	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
肿瘤直径	连续变量	0.712	0.315	5.109	2.038	1.329~0.095	0.024
TNM 分期	I~II=0, III~IV=1	0.826	0.315	6.876	2.284	1.443~0.209	0.008
分化程度	低度分化=0, 中高分化=1	1.059	0.352	9.051	2.883	1.749~0.369	0.002
浸润深度	T1~T2=0, T3~T4=1	1.226	0.326	14.143	3.408	1.865~0.587	<0.001
淋巴结转移	否=0, 是=1	1.305	0.364	12.853	3.688	2.018~0.591	<0.001
CTC	连续变量	1.136	0.321	12.524	3.114	1.765~0.506	0.004
PD-L1	连续变量	1.201	0.347	11.979	3.323	1.881~0.521	<0.001
S100A6BP	连续变量	0.943	0.267	12.474	2.568	1.466~0.419	<0.001

表5 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平单一及联合检测对胃癌患者预后预测效能

Table 5 Prognostic efficacy of single and combined detection of CTC, PD-L1 and S100A6BP in patients with gastric cancer

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P 值
CTC	3.345	0.808	0.731~0.885	0.692	0.911	0.803	0.039
PD-L1	348.04	0.845	0.786~0.905	0.727	0.843	0.878	0.030
S100A6BP	269.895	0.874	0.820~0.928	0.751	0.895	0.907	0.027
联合检测		0.955	0.926~0.984	0.824	0.927	0.931	0.015

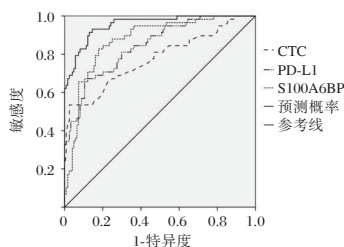


图1 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平单一及联合检测对胃癌患者预后预测效能

Figure 1 Predictive efficacy of single and combined detection of CTC, PD-L1 and S100A6BP in patients with gastric cancer

### 3 讨论

胃癌是由多种因素引起常见消化系统恶性肿瘤,家族史、不良的生活习惯、幽门螺杆菌、EB病毒感染等均会增加胃癌的发生率。目前临床治疗胃癌的主要方法包括手术切除、辅助化疗、免疫治疗、靶向治疗等,但临床上胃癌的死亡率高、预后较差。对胃癌早期的识别及诊断、分析影响其预后的因素、提高患者生存情况一直是临床探索研究的重要内容<sup>[9]</sup>。液体活检代表了一种新兴肿瘤监测方法,通过检测微小残留量来获得肿瘤分子信息,包括 CTC、循环肿瘤 DNA、外泌体、非编码 RNA、蛋白质及细胞因子等,对疾病进行识别和诊断,识别治疗靶点、评估肿瘤耐药性、预测治疗

反应,在肿瘤早期诊断、用药指导与耐药机制探索、治疗效果的实时监测,预后预测及风险分级中发挥了巨大的价值<sup>[10]</sup>。

外周血是液体活检广泛应用的生物体液样本,本研究结果显示,胃癌患者外周血 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平均较健康受试者高。正常胃粘膜上皮细胞排列紧密、移动性较差,极少出现外周血的远处转移,且由于免疫系统的攻击、高剪切应激及氧化应激,CTC 难以在脉管系统中生存<sup>[11]</sup>。胃癌患者细胞形态和迁移能力改变,发生上皮间质转化,通过侵袭转移进入血液循环,成为 CTC,肿瘤微循环环境中转化生长因子  $\beta$  表达量增加,诱导凝血功能增强,使 CTC 周围形成血小板微凝块,从而保护 CTC 免受脉管系统中的高剪切应力,使胃癌患者微循环中 CTC 含量增加。因此胃癌患者外周血 CTC 水平升高,与 Kang 等研究结论相符<sup>[12]</sup>。PD-L1 是肿瘤免疫逃逸机制中的关键因子,在肿瘤的发生和发展中起重要作用。PD-L1 通过下调转录因子 BATF 表达,抑制效用 T 细胞分化,并造成 T 细胞胞质磷酸化,抑制 T 细胞功能。PD-L1 与 T 细胞上的受体程序性死亡因子-1 (PD-1) 相互作用,抑制 T 细胞功能及肿瘤浸润相关淋巴细胞的增值和活化,抑制机体免疫应答。胃癌细胞过表达 PD-L1,并且由于免疫逃逸机制不会被 T 细胞清除,导致外周血 PD-L1 水平升高。与马晓玲等研究结果相符<sup>[13]</sup>。S100A6BP 是 S100A6 蛋白家族的成员之一,最初是从埃利希腹水肿瘤细胞中分离出来。S100A6BP 参与细胞分化,应激反应以及细胞骨架动力学,S100A6BP 在胃癌的发生和发展中研究较少,但其主要功能与细胞增殖及肿瘤发生有关<sup>[14]</sup>。S100A6BP 表达上调受肿瘤坏死因子、胃泌素等细胞因子影响,胃癌患者机体处于炎症及应激状态下促进 S100A6BP 表达增加。与

孟猛等研究结果相符<sup>[15]</sup>。因此胃癌患者外周血 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平呈高表达状态,对胃癌的诊断具有重要意义。CTC、PD-L1 及 S100A6BP 在癌细胞的迁移和侵袭中发挥关键作用,与胃癌的远处迁移和病情发展相关。胃癌中 S100A6BP 的过表达与肿瘤较大、浸润更深有关,是肿瘤化疗疗效的预测生物标志物<sup>[16]</sup>。可以反应胃癌的严重程度,与胃癌预后不良有关。PD-1/PD-L1 信号通路可以调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭,是主要的免疫检查点之一。PD-L1 表达升高预示着治疗预后不佳,而通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,下调 PD-L1 水平可以增强 T 细胞介导的免疫应答系统,抑制癌细胞的增殖、迁移、侵袭,改善胃癌患者预后<sup>[17]</sup>。CTC 作为转移性生长的标志物,是胃癌迁移和复发的关键因素。CTC 上皮间质转化过程可以激活 Akt 和 PI3k 信号通路,抑制细胞凋亡,促进肿瘤的侵袭和转移。因此外周血 CTC 水平升高是胃癌转移的重要预测因素。

综上所述,外周血 CTC、PD-L1 及 S100A6BP 水平在胃癌的发生、发展的起到关键作用,通过对 CTC、PD-L1、S100A6BP 的监测可以对胃癌的诊断、个体化治疗及预后判断和风险评估具有重要意义。

### 参考文献

[1] 蒋进勋,张世杰,王震. 外泌体在胃癌诊疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(4):201-205.  
[2] 杨媛,王岚. 血管内皮生长因子在胃癌诊疗中的研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11):2018-2022.  
[3] 梁振宇,万启明,彭炜惟,等. 非小细胞肺癌免疫治疗外周血生物标志物研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(5):308-314.

[4] Kumagai K, Sano T. Revised points and disputed matters in the eighth edition of the TNM staging system for gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(7):1024-1027.  
[5] 寸红丽,李华秀,张大福,等. 双能 CT 影像组学在诊断不同分化程度胃癌中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(9):669-672+687.  
[6] 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8):29-36.  
[7] 杜日昌,李宇芳,杨莎莎,等. 胃癌患者循环肿瘤细胞 HER2 的动态检测及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(07):1266-1270.  
[8] 彭慧,冯峰. 食管癌影像组学研究[J]. 放射学实践, 2021, 36(6):706-711.  
[9] 董洁,冯晓青,霍宏,等. 北京地区胃癌高危人群早发现早诊治认知情况调查及影响因素[J]. 华南预防医学, 2022, 48(6):674-678.  
[10] Ma X, Ou K, Liu X, et al. Application progress of liquid biopsy in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:969866.  
[11] 李欣,赵久达,林明哲,等. 老年胃癌患者循环肿瘤细胞与临床病理特征及化疗疗效的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3):553-557.  
[12] Kang HM, Kim GH, Jeon HK, et al. Circulating tumor cells detected by lab-on-a-disc: Role in early diagnosis of gastric cancer[J]. PLoS One, 2017 Jun 29, 12(6):e0180251.  
[13] 马晓玲,高燕,白菊芳. miR-4500 靶向 STAT3 调节免疫抑制基因 PD-L1 及对胃癌细胞生物学行为的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4):733-738.  
[14] Leśniak W, Filipek A. S100A6 Protein-Expression and Function in Norm and Pathology[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2):1341.  
[15] 孟猛,王宏,尹艳. 胃癌患者的血清 S100A6BP 水平和临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(12):1091-1095.  
[16] Qi M, Yi X, Yue B, et al. S100A6 inhibits MDM2 to suppress breast cancer growth and enhance sensitivity to chemotherapy[J]. Breast Cancer Res, 2023, 25(1):55.  
[17] 张越,韩宇. PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗一线治疗晚期胃癌疗效相关生物标志物的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(19):1021-1026.

(上接第 272 页)

[10] Hong X, Roh W, Sullivan RJ, et al. The Lipogenic Regulator SREBP2 Induces Transferrin in Circulating Melanoma Cells and Suppresses Ferroptosis [J]. Cancer Discov, 2021, 11(3):678-695.  
[11] 连婧,郝彦凤,马海霞,等. 循环肿瘤细胞/细胞群与乳腺癌患者临床病理特征的相关性及预后分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(21):3629-3631.

[12] 李敏,豆小文,刘丹,等. imFISH 循环肿瘤细胞检测结果与恶性肿瘤患者临床特征及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(13):1541-1545+1551.  
[13] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.

## 前因素对不同检测原理的25羟维生素D检测结果的影响

李敏 孙江漫 孟祥兆 邵燕 于洪远\*

**[摘要]** **目的** 探讨分析前因素对不同检测原理的25羟维生素D[25(OH)D]检测结果的影响。**方法** 收集北京航天总医院2022年1月住院患者血清和血浆标本作为研究对象,采用免疫电化学发光法和液相色谱串联质谱法分别进行25(OH)D的检测,分析离心温度为室温和4℃、抗凝管和促凝管、采集后立即离心和常温储存8 h后离心、离心后常温和2~8℃储存8 h这4种因素对两种方法检测结果的影响。**结果** 使用免疫法检测25(OH)D,室温离心组、使用促凝管采血组、采集后常温放置8 h组的25(OH)D总量高于4℃离心组、抗凝管组、即刻离心组,差异有统计学意义( $t=-7.398, 2.852, 3.506, P<0.05$ ),离心后常温储存组的25(OH)D总量高于2~8℃储存组,差异无统计学意义( $t=1.883, P>0.05$ )。使用质谱法检测25(OH)D,室温离心组、使用促凝管采血组、采集后常温放置8 h组、离心后常温储存组的25(OH)D总量高于4℃离心组、抗凝管组、即刻离心组、2~8℃储存组,差异均无统计学意义( $t=-1.918, 1.995, -1.499, -0.399, P>0.05$ )。**结论** 前因素对两种不同检测原理的25(OH)D检测结果的影响有差异,日常检测中应积极采取有效措施避免分析前因素对检测结果准确性的影响。

**[关键词]** 25羟维生素D;液相色谱串联质谱法;免疫电化学发光法;影响因素

### The influence of previous factors on the detection results of 25-hydroxyvitamin D with different detection principles

LI Min, SUN Jiangman, MENG Xiangzhao, SHAO Yan, YU Hongyuan\*

(Clinical Laboratory, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing, China, 100076)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the impact of pre-analytical factors on the results of 25-hydroxyvitamin D detection using different detection. **Methods** The serum and plasma samples from inpatients at Beijing Aerospace General Hospital were collected as research objects. Immunoassay and liquid chromatography tandem mass spectrometry were used to detect 25-hydroxyvitamin D respectively. The effects of four factors on the detection results of the two methods were analyzed: the centrifugation temperature was room temperature and 4℃, anticoagulant tube and procoagulant tube, centrifugation immediately after collection and after storage at room temperature for 8 hours, storage at room temperature and 2~8℃ for 8 hours after centrifugation. **Results** The immunoassay method was used to detect 25(OH)D levels. The results showed that the room temperature centrifugation group, blood collection group with procoagulant tube and the group where blood was left at room temperature for 8 hours had higher levels compared to the 4℃ centrifugation group, 8 anticoagulant tube group, and immediate centrifugation group. These differences were statistically significant ( $t=-7.398, 2.852, 3.506, P<0.05$ ). Additionally, the results of the group stored at room temperature were higher than those stored at 2~8℃, but this difference was not statistically significant ( $t=1.883, P>0.05$ ). Mass spectrometry was used to detect 25(OH)D levels. Similar to the immunoassay results, the levels in the room temperature centrifugation group, blood collection group with with a procoagulant tube, group where blood was left at room temperature for 8 hours, and the storage group at room temperature after centrifugation were

作者单位:北京航天总医院检验科,北京 100076

\*通信作者:于洪远, E-mail: jyk711@sina.com

higher than those in the 4°C centrifugation group, anticoagulant tube group, immediate centrifugation group, and storage group at 2~8°C. However, there were no significant differences found ( $t=-1.918, -1.995, -1.499, -0.399, P>0.05$ ). **Conclusion** The influence of pre-factors on the 25-hydroxyvitamin D test results of two different test principles varies. It is important to implement effective measures to prevent pre-factors from affecting the accuracy of test results during daily testing.

[KEY WORDS] [25(OH)D]; Liquid chromatography tandem mass spectrometry; Immunoassay

维生素D是一种类固醇激素,25(OH)D是机体维生素D的主要储存形式,由于25(OH)D半衰期长,不受血钙和甲状旁腺素水平的影响,被公认为是客观评价维生素D营养状况的最佳指标<sup>[1]</sup>。最新研究显示,除了对骨骼的影响,维生素D缺乏或缺失与许多疾病的风险增加有关,包括癌症、心血管疾病、糖尿病、传染性疾病和自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>。随着人们对维生素D重要性的认识加深,维生素D的检测量也与日俱增。目前25(OH)D的检测方法主要分为两种:免疫法和液相色谱串联质谱法,不同的方法学间由于检测原理和系统的差异,实际检测过程中可靠性存在明显差异<sup>[3]</sup>,国内已有较多关于两种方法检测结果一致性的报道<sup>[4-5]</sup>。对于同一检测系统,由于样本的前处理方式不同,也会导致检测结果的差异,但这些差异经常被忽视。本文研究前因素对免疫法和质谱法检测25(OH)D的影响,旨在最大限度地保证标本质量,提高检测结果的可靠性。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

电化学发光全自动免疫分析仪 Cobas e601 (罗氏诊断产品有限公司)、TQD 串联 ACQUITY UPLC 液相色谱质谱联用仪(沃特世科技有限公司)、L-128 型氮吹仪(博纳艾杰尔科技有限公司)、移液器(艾本德中国有限公司)、高速冷冻离心机(艾本德中国有限公司)、A10 超纯水机(密理博中国有限公司)。

### 1.2 试剂

25(OH)D 试剂盒(货号:05894913190)、校准品(货号:05894921190)及质控品(货号:05618860190)均来自罗氏诊断产品有限公司;25(OH)D<sub>2</sub>(货号:DLM-9114-C)、25(OH)D<sub>3</sub>(货号:DLM-9116-C)的同位素内标购自CIL公司,标准品(货号:H-073、H-083)购自Sigma公司;甲醇(货号:A456-4)、甲酸(货号:A117-50)、正己烷(货号:H302-4)购自美国 ThermoFisher 公司。

### 1.3 标本

收集北京航天总医院2022年1月份住院患者血清和血浆标本作为研究对象,纳入标准:①无慢性肝、肾、心等严重疾病;②近期无感染性疾病史;③近期无发热史。所有标本均无溶血、乳糜和黄疸。本研究经院伦理委员会审批后进行,所有研究对象对检测均知情同意。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 标本分组

所有标本按照不同离心温度、不同采血管类型、采集后不同离心时间间隔、离心后不同储存温度分为4组,每组的标本量为40例。常规标本的处理步骤为研究对象空腹采集EDTA-K<sub>2</sub>抗凝血2管,每管采血量2 mL。标本送达实验室后立即离心,离心温度为4°C,离心半径21 cm,3 000 r/min 离心10 min,选择上层血浆进行检测。离心后标本储存温度为2~8°C。标本处理完成后分别采用免疫法和质谱法检测25(OH)D总量。

1.4.1.1 不同离心温度 两支标本的离心温度分别为室温(18~27°C)和4°C,其它均按常规标本的步骤处理。

1.4.1.2 不同采血管类型 纳入该组的研究对象分别空腹采集EDTA-K<sub>2</sub>抗凝血和促凝血各1管,采集后均按常规标本的步骤处理。

1.4.1.3 采集后不同离心时间间隔 两支标本采集后的离心间隔分别为立即离心和常温放置8 h后离心,其它均按常规标本的步骤处理。

1.4.1.4 离心后不同储存温度 两支标本离心后储存温度分别为常温 and 2~8°C,其它均按常规标本的步骤处理。

#### 1.4.2 免疫电化学发光法

按照实验室标准操作规程,对仪器进行校准并测量试剂盒配套质控品,质控合格后对标本进行检测。

#### 1.4.3 液相色谱串联质谱法

取200 μL待测标本转移至对应的1.5 mL离心管,加20 μL混合内标溶液,涡旋混匀;往上述离心



管中加入 200  $\mu\text{L}$  甲醇,振荡混匀;蛋白质沉淀后加入 800  $\mu\text{L}$  正己烷,涡旋混匀 10 min;4 $^{\circ}\text{C}$ 、离心半径 8 cm、13 000 r/min 的条件下离心 10 min;吸取 600  $\mu\text{L}$  上清液于新的离心管中,氮气吹干;加入 100  $\mu\text{L}$  75% 甲醇复溶,4 $^{\circ}\text{C}$ 、离心半径 8 cm、13 000 r/min 的条件下离心 5 min,取 80  $\mu\text{L}$  上清液上机检测,总 25(OH)D 的含量为 25(OH)D<sub>2</sub> 和 25(OH)D<sub>3</sub> 的总和。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量数据采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用配对  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 四种因素对免疫法检测结果的影响

室温离心组的 25(OH)D 总量高于 4 $^{\circ}\text{C}$  离心组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。使用促凝管采血管的 25(OH)D 总量高于抗凝管组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。采集后常温放置 8 h 组的 25(OH)D 总量高于即刻离心组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。离心后常温储存组的 25(OH)D 总量高于 2~8 $^{\circ}\text{C}$  储存组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 四种因素对免疫法检测结果的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 The influence of four factors on the results of immunoassay detection ( $\bar{x}\pm s$ )

影响因素	组别	25(OH)D 总量 (nmol/L)	$t$ 值	$P$ 值
离心温度	室温	29.69 $\pm$ 4.92	2.852	0.007
	4 $^{\circ}\text{C}$	28.69 $\pm$ 14.43		
采血管类型	抗凝管	28.88 $\pm$ 15.11	-7.398	<0.05
	促凝管	31.78 $\pm$ 15.99		
采集后离心时间	即刻	28.49 $\pm$ 15.24	3.506	0.001
	常温 8 h 后	29.74 $\pm$ 15.64		
离心后储存温度	常温	28.03 $\pm$ 14.58	1.883	0.072
	2~8 $^{\circ}\text{C}$	27.35 $\pm$ 14.60		

### 2.2 四种因素对质谱法检测结果的影响

室温离心组的 25(OH)D 总量高于 4 $^{\circ}\text{C}$  离心组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。使用促凝管采血管的 25(OH)D 总量高于抗凝管组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。采集后常温放置 8 h 组的 25(OH)D 总量高于即刻离心组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。离心后常温储存组的 25(OH)D 总量高于 2~8 $^{\circ}\text{C}$  储存组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 四种因素对质谱法检测结果的影响( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 The influence of four factors on the detection results of mass spectrometry ( $\bar{x}\pm s$ )

影响因素	组别	25(OH)D 总量 (nmol/L)	$t$ 值	$P$ 值
离心温度	室温	32.60 $\pm$ 15.96	1.995	0.052
	4 $^{\circ}\text{C}$	31.10 $\pm$ 14.46		
采血管类型	抗凝管	31.40 $\pm$ 14.92	-1.918	0.062
	促凝管	32.82 $\pm$ 15.31		
采集后离心时间	即刻	30.52 $\pm$ 15.26	-1.499	0.144
	常温 8 h 后	31.77 $\pm$ 15.71		
离心后储存温度	常温	31.69 $\pm$ 14.94	-0.399	0.693
	2~8 $^{\circ}\text{C}$	31.35 $\pm$ 16.39		

### 2.3 两种方法的比对

免疫法与质谱法检测 25(OH)D 结果的平均偏差为 -3.0 nmol/L (-7.48%)。以免疫法的测定结果为 X 轴,质谱法的测定结果为 Y 轴,对两种方法采用 Passing-Bablok 回归分析,见图 1。线性回归方程为  $Y=0.082+1.133X$ ,斜率的 95%CI 为 1.025~1.250,截距的 95%CI 为 -2.337~2.829,相关系数  $r=0.880$ 。

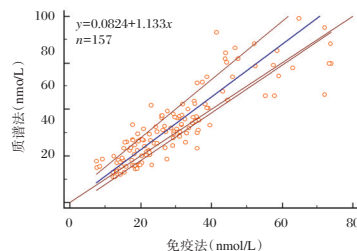


图 1 检测 25(OH)D 的 Passing-Bablok 回归图

Figure 1 Passing-Bablok regression plot of 25(OH)D detected

## 3 讨论

影响实验室检测结果准确性的因素主要有人员、仪器、试剂、方法、标本质量等方面<sup>[6]</sup>。分析前的各个环节涉及较多,有报道称可以通过强化分析前的规范化来控制对检测结果的影响<sup>[7]</sup>,但目前看来实施难度较大。研究表明,临床反馈不满意的检测结果约 70%~80% 的报告可溯源至样本分析前的阶段<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示,使用免疫法检测 25(OH)D,室温离心组、使用促凝管采血管组、采集后常温放置 8 h 组的 25(OH)D 总量高于 4 $^{\circ}\text{C}$  离心组、抗凝管组、即刻离心组,差异有统计学意义。分析原因认为,处理标本时使用常温离心机,随着转速的增加,离心温度逐渐升高,可能会导致细胞发生破

坏;全血样本常温放置 8 h 后,细胞也易发生破坏,产生肉眼不可见的溶血,释放内源性干扰物质,影响检测结果。既往研究显示<sup>[9]</sup>,使用西门子检测系统对 25(OH)D 进行免疫测定时,使用 VACUETTE 品牌的促凝管采血组结果显著高于无添加管组。本研究中采用罗氏检测系统和 BD 公司的采血管,使用促凝管采血组的 25(OH)D 总量显著高于 EDTA 抗凝管采血组,分析原因可能是由于促凝管中的凝胶和凝块激活剂增加了磁性颗粒标记的抗体和发光剂之间的非特异性交叉反应,导致化学发光值增加。

使用质谱法检测 25(OH)D,室温离心组、使用促凝管采血组、采集后常温放置 8 h 组、离心后常温储存组的结果高于 4℃离心组、抗凝管组、即刻离心组、2~8℃储存组,差异均无统计学意义。样本前处理是质谱法检测的重要环节之一,常见的方法有蛋白沉淀法、液液萃取法、固相萃取法<sup>[10]</sup>。本研究中样本前处理包括两步,首先是加入甲醇进行蛋白沉降,其次是使用正己烷液液萃取。经过两步处理后,充分去除血液标本中蛋白等杂质的干扰,减少基质效应。赵蓓蓓等<sup>[11]</sup>研究结果显示,检测 25(OH)D 时,质谱法与免疫法相比,受基质和内源性待测物的影响较小,可靠性更好。李思燃等<sup>[12]</sup>研究也表明 25(OH)D 只有在维生素 D 受体释放时才能准确测定,质谱法可通过沉淀蛋白等前处理方法处理此问题,从而达到准确测量的目的。

本研究结果与禹松林等<sup>[13-14]</sup>的报道结果相一致,提示免疫法与质谱法的比较中存在比例系统误差<sup>[15]</sup>。

目前,免疫法和质谱法是国内外检测 25(OH)D 的主要方法。免疫法的检测原理是抗原抗体反应,抗体特异性低、其他代谢物干扰、不能区分 25(OH)D<sub>2</sub> 和 25(OH)D<sub>3</sub> 是免疫法面临的最大挑战。液相色谱串联质谱法结合了色谱对物质的高分离能力和质谱对物质结构和质量的分析能力,有较高的灵敏度和特异性,能同时测定 25(OH)D<sub>2</sub> 和 25(OH)D<sub>3</sub>,更全面地反映体内 25(OH)D 的状况。本研究结果表明,质谱法抗干扰能力强,不同的分析前因素对质谱法检测结果的影响无统计学意义。但质谱法存在仪器价格昂贵、人员专业要求

高等缺点,在临床推广难度大。目前检验科常规检测中免疫法仍占较大比例,使用免疫法检测时应加强对分析前因素的重视,积极与临床科室沟通,提高分析前样本的质量,以更好地为患者提供精准的检测结果。

## 参考文献

- [1] 郭丽华. 全自动免疫分析系统与液相色谱串联质谱系统检测 25-羟基维生素 D 的一致性评价[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14(2): 153-156.
- [2] 张民杰,程昱璇,桑培培,等. 25-羟基维生素 D 不同临床检测方法的评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(10): 1800-1804.
- [3] 李水军. 维生素 D 代谢及 25-羟基维生素 D 测定方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 3028-3030.
- [4] 龚美亮,王科宇,陈瑞,等. 免疫分析系统与液相色谱-串联质谱检测 25-羟基维生素 D 的一致性评价[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(7): 621-626.
- [5] 潘晓芳,黄燕虹,黄浩然,等. 液相色谱-串联质谱法测定 25-羟基维生素 D[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 1010-1014.
- [6] 孙俊艳,何成涛,刘海波,等. 分析前因素对血液乙肝表面抗原检测的影响[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(6): 470-471+480.
- [7] 谢月娜. “自上而下”法评定血站实验室 ALT 的测量不确定度[J]. 继续医学教育, 2018, 32(4): 127-128.
- [8] 王微,王蕾. 分析前因素对临床生化检测结果的影响[J]. 检验医学, 2021, 36(4): 357-361.
- [9] Yu S, Cheng X, Fang H, et al. 25OHD analogues and vacuum blood collection tubes dramatically affect the accuracy of automated immunoassay[J]. Scientific Reports, 2015, 5(1): 1-10.
- [10] 中国医师协会检验医师分会临床质谱检验医学专业委员会. 液相色谱串联质谱临床检测方法的开发与验证[J]. 检验医学, 2019, 34(3): 189-196.
- [11] 赵蓓蓓,程雅婷,董衡,等. 25 羟基维生素 D 检测方法的可靠性分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(12): 957-960.
- [12] 李思燃,付志成,张惠迪,等. 液相色谱-串联质谱法和酶联免疫法检测人血清中 25-羟基维生素 D 的一致性评价[J]. 卫生研究, 2020, 49(3): 447-452+457.
- [13] 龚美亮,李晓霞,陈瑞,等. 免疫分析系统与液相色谱串联质谱检测 25-羟基维生素 D 的一致性评价[J]. 中国医学装备, 2021, 18(5): 30-33.
- [14] 禹松林,方慧玲,程歆琦,等. 五种自动化免疫学方法和液相色谱串联质谱方法测定 25 羟基维生素 D 的比较[J]. 中华检验医学杂志, 2015(7): 475-479.
- [15] Pum J. A practical guide to validation and verification of analytical methods in the clinical laboratory[J]. Adv Clin Chem, 2019, 90: 215-281.

# 术前血清 IL-17A、SUA 及修正衰弱指数与妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的关系

马永旺\* 袁蕾 时建林

**[摘要]** **目的** 探讨术前血清白细胞介素 17(IL-17A)、血清尿酸(SUA)及修正衰弱指数与妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的关系。**方法** 选取2021年5月至2023年5月石家庄市妇幼保健院择期全麻下行腹腔镜妇科肿瘤切除术患者148例为研究对象,根据患者术后谵妄情况分为术后谵妄组(POD, 45例),及非术后谵妄组(NPOD, 103例),比较两组术前血清IL-17A、SUA及修正衰弱指数,分析其对POD的预测效能。**结果** POD组年龄、苏醒时间、IL-17A、SUA、修正衰弱指数水平较NPOD组高,清蛋白水平较NPOD低,差异有统计学意义( $t=9.411, 19.818, 6.264, 6.218, 28.617, 9.470, P<0.05$ ); Logistic多因素回归分析,年龄、苏醒时间、IL-17A、SUA、修正衰弱指数为术后谵妄的危险因素,清蛋白为术后谵妄的保护因素( $P<0.05$ ); ROC曲线结果显示,IL-17A、SUA、修正衰弱指数三者单独及联合检测预测妇科肿瘤患者腹腔镜POD的曲线下面积(AUC)分别为0.845、0.835、0.876、0.933,三者联合预测优于单一预测( $P<0.05$ )。**结论** POD患者IL-17A、SUA、修正衰弱指数水平均升高,且IL-17A、SUA、修正衰弱指数均为POD的相关危险因素,三者联合检测对妇科肿瘤患者腹腔镜POD具有较高的预测价值。

**[关键词]** 白细胞介素 17; 血清尿酸; 修正衰弱指数; 术后谵妄

## Relationship between preoperative serum levels of IL-17A, SUA and modified frailties index and postoperative delirium in patients with gynecological tumors after laparoscopy

MA Yongwang\*, YUAN Lei, SHI Jianlin

Department of Anesthesiology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang, China, 050006

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between preoperative serum levels of IL-17A, SUA and modified frailties index and postoperative delirium in patients with gynecological tumors after laparoscopy. **Methods** A total of 148 patients who underwent laparoscopic gynecological tumor resection under elective general anesthesia at the Sixth People's Hospital of Shijiazhuang from May 2021 to May 2023 were selected for this study. The patients were divided into two groups based on postoperative delirium: the postoperative delirium group (POD, 45 cases), and the non-postoperative delirium group (NPOD, 103 cases). The preoperative serum levels of IL-17A, SUA and the modified frailty index were compared between the two groups to analyze their predictive efficacy for POD. **Results** The levels of age, recovery time, IL-17A, SUA and modified frailty index in the POD group were higher than those in the NPOD group. The difference was statistically significant ( $t=9.411, 19.818, 6.264, 6.218, 28.617, 9.470, P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that age, recovery time, IL-17A, SUA and modified frailty index were risk factors for postoperative delirium, and albumin was a protective factor for postoperative delirium ( $P<0.05$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of laparoscopic POD in patients with gynecological tumors predicted by IL-17A, SUA, and modified frailty index alone and in combination were 0.845, 0.835, 0.876, and 0.933. The combined prediction is better than the single prediction. **Conclusion** The levels of IL-17A,

基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20201353)

作者单位:石家庄市妇幼保健院麻醉科,河北,石家庄050006

\*通信作者:马永旺, E-mail: jinwu1234562023@163.com

SUA, and the modified frailty index were all increased in POD patients. IL-17A, SUA, and the modified frailty index were identified as risk factors for POD. The combined detection of these three factors showed a high predictive value for laparoscopic POD in patients with gynecological cancer.

[KEY WORDS] IL-17; SUA; Correction for frailty index; Postoperative delirium

术后谵妄(Postoperative delirium, POD)是一种急性认知功能障碍疾病,是中枢神经系统严重的术后并发症。POD患者伴随注意力下降认知功能障碍,睡眠-觉醒周期障碍,意识状态随时间波动性反复或急性下降的水平改变,导致患者大脑功能失调及长期的认知能力下降,严重影响患者术后转归,延长患者住院时间,增加患者医疗费用,甚至造成患者永久性的脑损伤、自主能力丧失、死亡率升高<sup>[1]</sup>。POD临床发生率为15%~23%,高风险手术及老年人群体甚至达到50%~60%<sup>[2]</sup>。POD通常是可逆的,及早发现并治疗潜在病因可以有效减轻脑神经损伤,减少并发症,改善患者预后。白细胞介素17(Interleukin-17, IL-17)是由T辅助细胞特异性分泌的促炎因子,参与多种肿瘤的发生并在中枢神经系统疾病中起重要作用,血清尿酸(Serum uric acid, SUA)与多种血管疾病有关,高尿酸血症会引起脑缺血进而引起认知功能障碍<sup>[3]</sup>。衰弱是由于疾病损伤或多系统器官退行性变化引起生理功能下降,应激状态可能引起患者脑功能障碍引发谵妄。本研究探讨术前血清IL-17A、SUA及修正衰弱指数与妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年5月石家庄市妇幼保健院择期全麻下行腹腔镜妇科肿瘤切除术患者148例为研究对象,年龄平均(42.37±3.61)岁,病程平均(3.16±0.86)年,其中卵巢癌53例、子宫内膜癌26例、宫颈癌62例、其他7例。纳入标准:①符合《临床肿瘤妇科学》中妇科肿瘤相关诊断标准<sup>[4]</sup>,经影像学、病理学、实验室指标检测等明确诊断为妇科肿瘤,择期进行行全麻腹腔镜手术;②美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级<sup>[5]</sup>为I~III级;③近3个月内无脑外科手术史;④沟通能力正常,意识清醒,无认知功能障碍,无精神疾病史;⑤患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①合并严重的心脑血管疾病,

重要器官功能障碍;②合并其他恶性肿瘤、血液系统急病、感染性疾病、免疫系统疾病;③近1个月内接受抗菌、抗感染治疗;④酗酒,镇静、镇痛药物滥用者。本研究经本院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 麻醉方法

患者入室后常规面罩吸氧开放静脉通道,监测患者生命体征。静脉注射丙泊酚1~2.0 mg/kg、咪达唑仑0.05 mg/kg、舒芬太尼0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵0.15 mg/kg,进行麻醉诱导。患者肌肉松弛后进行双腔支气管插管后机械通气(潮气量6~8 mL/kg,呼吸频率10~14次/分,呼吸比1:2)。术中维持麻醉以丙泊酚4~6 mg/(kg·h)、瑞芬太尼0.3~0.6 μg/(kg·min)持续泵注。麻醉师根据患者生命体征及临床经验调整药物使用。维持Narcotrend指数为40~60。术后给予胃复安10.0 mg预防呕吐,按需给予阿托品与新斯的明行肌松的拮抗处理,患者清醒后拔管,送回病房。

#### 1.2.2 分组方法

术后1~3 d采用意识模糊评估量表(the confusion assessment method, CAM)、3D-CAM谵妄量表(Chinese Version of 3-minute Diagnostic Confusion Assessment Method, 3D-CAM)评估患者术后谵妄情况<sup>[6]</sup>。诊断标准<sup>[7]</sup>:①意识状态的急性发作和病情波动;②注意力不集中;③思维无序;④意识清晰度改变。符合①和②条目,且符合③或④其中一条及以上,则诊断为术后谵妄(Postoperative delirium, POD),不符合以上条件则为非术后谵妄(Non-postoperative delirium, NPOD),本研究148例患者中诊断为POD 45例,NPOD 103例。

#### 1.2.3 血清指标检测

术前患者清晨空腹采集静脉血5 mL,以转速3 500 r/min,离心半径10 cm,离心10 min,取上清。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-17A(Interleukin17A, IL-17A)水平,试剂盒购自深圳赛尔玛生物技术有限公司。采用日立7 600-110型全自动生化测定仪测定血清尿酸(Serum uric acid, SUA)。

1.2.4 修正衰弱指数采用修正衰弱指数量表(Modifi frailty index, mFI)及巴氏指数量表(Barthel, BI)综合评估<sup>[8]</sup>

mFI包括:①非独立功能或活动状态、②糖尿病史等11个项目, BI评分≤60分则判断为mFI项目①阳性, mFI阳性项目总数/总项目数, 为mFI量表评分。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0对数据进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 进行t检验, 计数资料用n(%)表示, 进行 $\chi^2$ 检验, 多因素使用Logistic回归分析分析影响患者术后谵妄的独立影响因素, 并采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血IL-17A、SUA及修正衰弱指数对妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的诊断效能,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄单因素分析

POD组年龄、苏醒时间、IL-17A、SUA、修正衰弱指数水平较NPOD高, 清蛋白水平较NPOD高低( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 影响妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄单因素分析  
[( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

Table 1 Analysis of single factors affecting delirium in gynecological tumor patients after laparoscopic surgery  
[( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

项目	POD组 (n=45)	NPOD组 (n=103)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	45.64±3.55	40.12±3.16	9.411	<0.001
病程(年)	3.21±1.23	3.12±1.26	0.403	0.688
ASA分级				
I	15(33.33)	28(27.18)		
II	24(53.33)	57(55.34)	1.087	0.581
III	6(13.33)	20(19.42)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.19±2.38	22.38±2.43	0.440	0.660
手术时间(min)	122.36±25.12	128.42±24.74	1.364	0.174
术中出血量(mL)	79.76±8.19	80.12±7.68	0.257	0.798
苏醒时间(min)	11.26±2.41	5.67±1.03	19.818	<0.001
肿瘤分化程度				
低度分化	21(46.67)	50(48.54)		
中高度分化	24(53.33)	53(51.46)	0.183	0.669
血红蛋白(g/L)	132.03±26.12	135.41±24.13	0.071	0.9441
清蛋白(g/L)	31.27±2.77	35.84±2.67	9.470	<0.001
LMR	4.21±1.05	3.98±1.10	1.186	0.237
IL-17A(pg/mL)	15.32±2.34	12.84±2.16	6.264	<0.001
SUA(μmol/L)	386.75±75.74	308.41±68.12	6.218	<0.001
修正衰弱指数(分)	0.26±0.03	0.14±0.02	28.617	<0.001

### 2.2 影响妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄多因素分析

以术后谵妄为因变量, 以单因素分析具有统计学意义的因素为自变量行Logistic多因素回归分析, 年龄、苏醒时间、IL-17A、SUA、修正衰弱指数为术后谵妄的危险因素, 清蛋白为术后谵妄的保护因素( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 影响妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄多因素分析  
Table 2 Analysis of multiple factors affecting delirium after laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors

组别	β值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
年龄	0.862	0.341	6.390	2.368	1.214~4.620	0.011
苏醒时间	0.958	0.326	8.636	2.606	1.376~4.938	0.003
清蛋白	-0.634	0.241	6.921	0.530	0.331~0.851	0.008
IL-17A	0.846	0.348	5.910	2.330	1.178~4.609	0.015
SUA	1.023	0.367	7.770	2.782	1.355~5.710	0.005
修正衰弱指数	1.135	0.410	7.663	3.111	1.393~6.949	0.006

### 2.3 IL-17A、SUA及修正衰弱指数对妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的预测效能

ROC曲线结果显示, IL-17A、SUA及修正衰弱指数对妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄具有良好的预测效能, 三者单独及联合预测AUC分别为0.845、0.835、0.876、0.933( $P < 0.05$ )。见表3、图1。

表3 IL-17A、SUA及修正衰弱指数对妇科肿瘤患者腹腔镜术后谵妄的预测效能

Table 3 Efficacy of IL-17A, SUA and modified frailties index in predicting delirium after laparoscopic surgery in patients with gynecological tumors

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P值
IL-17A	14.64	0.821	0.710~0.869	0.609	0.845	0.764	<0.001
SUA	318.62	0.848	0.700~0.879	0.724	0.889	0.835	<0.001
修正衰弱指数	0.235	0.876	0.839~0.912	0.745	0.812	0.933	<0.001
联合预测		0.933	0.864~0.975	0.878	0.922	0.956	<0.001

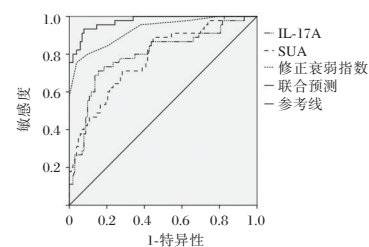


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

腹腔镜因其微创化及良好的应用效果在妇科肿瘤的治疗中发挥越来越重要的作用, 但因患者人群及疾病过程的复杂性, 以及手术操作、药物、

疼痛、麻醉、代谢、原发神经系统疾病等多种因素,影响了POD的发生及发展<sup>[9]</sup>。POD致病因素及发展过程尚不明确,部分学者研究指出,POD的发病机制可能与氧化应激、血脑屏障损伤及中枢神经系统炎症有关。手术会导致无菌创伤,细胞损伤等相关分子模式的内源性因素,多种促炎介质释放增加,引起创伤性脑损伤及认知功能障碍<sup>[10]</sup>。术中吸入性麻醉剂和阿片类药物被认为是POD的危险因素,吸入异氟烷麻醉会增加血脑屏障通透性增加POD发生率<sup>[11]</sup>。POD的通常发生在术后7 d内,多数患者集中在术后1~3 d。POD患者出现急剧的认知功能下降,然而仅部分患者在短时间内恢复到正常的认知水平,大部分患者出现了长期的认知功能下降及损伤<sup>[12]</sup>。因此提高对POD筛查的警惕性及积极性,早期识别并及时干预对改善患者预后,提高患者生存质量具有重要作用。

本研究结果显示IL-17A与神经炎症及认知功能有密切的关系,妇科肿瘤患者机体长期处于炎症及应激状态,脑膜 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-17A抑制兴奋性突触谷氨酸能活性,造成神经突触可塑性损伤,影响患者短期记忆及认知功能<sup>[13]</sup>。IL-17A可以诱导小胶质细胞活化,上调小胶质细胞中TNF- $\alpha$ 和IL-6的表达,诱发全身性炎症及神经炎症。小胶质细胞激活已被证实在神经退行性疾病和认知障碍中起关键作用。活化的小胶质细胞破坏了中间神经元及诱导多能干细胞的代谢,引起代谢功能障碍导致神经元功能受损<sup>[14]</sup>。因此妇科肿瘤患者血清IL-17A水平升高诱发神经炎症引起神经代谢功能障碍从而导致患者认知功能障碍,引起POD,与肖亚芹等研究相符<sup>[15]</sup>。大量研究阐明了SUA在神经系统中的作用,SUA通过激活下丘脑中的NF- $\kappa$ B通路引起海马体炎症,并且直接穿过血脑屏障诱导炎症及促炎因子表达,最终导致认知障碍。SUA具有强大的促氧化作用,SUA水平升高引起机体氧化与抗氧化平衡失调,加剧机体氧化应激反应,从而增强神经元中微管稳定蛋白tau蛋白诱导的神经退行性变化<sup>[16]</sup>。高SUA被认为与缺血性卒中和出血性卒中的风险增加有关,血清尿酸/血清肌酐比值增加可导致血管内皮细胞衰老和凋亡,增加血管损伤的风险,SUA的血管效应会增加血脑屏障损伤风险,并通过诱导神经炎症及促氧化作用造成认知障碍及神经退行性变化,血清SUA水平升高会增加POD风险<sup>[17]</sup>。

综上所述,IL-17A、SUA、修正衰弱指数在POD患者中水平升高,三者联合检测对妇科肿瘤患者腹腔镜POD具有较高的预测价值,可为此类患者POD早期诊断及治疗提供参考和依据。本研究尚存在一定局限性,因不同类型的妇科肿瘤发生率不同,纳入病例数相差较大,仍缺乏对不同类型肿瘤POD发生情况的统计及相关指标的比较。

## 参考文献

- [1] 李平,黎朝政,王璐艳.广州市重症监护室青年重症患者术后谵妄状况调查[J].华南预防医学,2019,45(6):577-578+581.
- [2] 左都坤,吴卓熙,龙宗泓,等.基于机器学习算法构建心脏手术患者术后早期谵妄风险预测模型[J].陆军军医大学学报,2023,45(8):753-758.
- [3] 张伟丽,娄景盛,宋玉祥,等.生物标志物在老年患者术后谵妄诊疗中的应用综述[J].解放军医学院学报,2023,44(2):197-200.
- [4] 张玉泉,王华.临床肿瘤妇科学[M].北京:科学出版社,2015:12-26.
- [5] Shivali S, Thiagarajan P. A practical guide to the American Society of Anesthesiologists - physical status classification (ASA-PS)[J]. Indian J Anaesth, 2022,66(4):299-300.
- [6] 叶磊,张爱琴,荣芸,等.老年髋部骨折患者术后谵妄风险预测模型的系统评价[J].护理学报,2023,30(7):48-52.
- [7] 康猛,韩永正,郭向阳.术后谵妄评估和预测的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2023,39(1):93-97.
- [8] 赵伟,张玥,韩亚娟,等.结直肠癌老年患者术后谵妄与术前修正衰弱指数评分的关系[J].中华麻醉学杂志,2022,42(12):1437-1440.
- [9] 王玉茜,张亚文,黄培盈,等.腹腔镜手术老年患者术前痛阈与术后谵妄的相关性[J].临床麻醉学杂志,2022,38(6):665-668.
- [10] Xiao MZ, Liu CX, Zhou LG, et al. Postoperative delirium, neuroinflammation, and influencing factors of postoperative delirium: A review [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(8):e32991.
- [11] Wei W, Zhang A, Liu L, et al. Effects of subanaesthetic S-ketamine on postoperative delirium and cognitive function in elderly patients undergoing non-cardiac thoracic surgery: a protocol for a randomised, double-blinded, placebo-controlled and positive-controlled, non-inferiority trial (SKED trial)[J]. BMJ Open, 2022, 12(8):e061535.
- [12] Viderman D, Nabidollayeva F, Aubakirova M, et al. Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction after General and Regional Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12(10):3549.

# 血清 miR-31、IL-22 联合检测在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值

李莹莹\* 姚晓利 郑瑞利 何坤

**[摘要]** 目的 研究血清微小RNA-31(miR-31)、白细胞介素-22(IL-22)在儿童病毒性心肌炎(VMC)诊断及预后评估中的价值。方法 选取2017年1月至2022年1月河南省儿童医院心血管内科收治的病毒性心肌炎患儿作为研究对象,将其命名为VMC组( $n=106$ ),另选同期在本院进行体检的健康儿童为对照组( $n=70$ )。比较两组血清miR-31、IL-22、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)及心电图参数[QRS间期、PR间期]与超声心动图参数[左室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVFS)];在治疗结束后对VMC患儿随访1年,以随访期间发生恢复迁延、扩张性心肌病、遗留心律失常及患儿死亡等事件为预后不良,根据多因素Logistic回归分析VMC患儿预后不良的影响因素,并绘制ROC曲线分析血清miR-31、IL-22水平对VMC患儿诊断及预后不良评估的价值。结果 VMC组的血清miR-31、IL-22、CK-MB、cTnT水平及QRS间期、PR间期均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),LVEF、LVFS均低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,miR-31水平高表达、IL-22水平升高、CK-MB水平升高、cTnT水平升高、QRS间期延长、PR间期延长、LVEF降低及LVFS降低均是VMC患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,血清miR-31、IL-22水平二者联合检测诊断VMC的曲线下面积(AUC)为0.990,优于单一检测( $P<0.05$ );血清miR-31、IL-22水平二者联合检测评估VMC患儿预后不良的曲线下面积(AUC)为0.919,优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 miR-31、IL-22在病毒性心肌炎患儿血清中高表达,可能成为儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估的辅助诊断指标。

**[关键词]** 病毒性心肌炎;儿童;微小RNA-31;白细胞介素-22

## Value of combined detection of serum miR - 31 and IL - 22 in diagnosis and prognosis assessment of viral myocarditis in children

LI Yingying\*, YAO Xiaoli, ZHENG Ruili, HE Kun

(Department of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the value of serum microRNA-31 (miR-31) and interleukin-22 (IL-22) in the diagnosis and prognosis of viral myocarditis in children. **Methods** Children with viral myocarditis (VMC) who were admitted to the Cardiovascular Department of Henan Children's Hospital from January 2017 to January 2022 were selected as the study subjects and referred to as the VMC group ( $n=106$ ). Healthy children who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group ( $n=70$ ). Serum levels of miR-31, IL-22, creatine kinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin T (cTnT), ECG parameters [QRS interval, PR interval] and echocardiographic parameters [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular short axis shortening rate (LVFS)] were compared between the two groups. Patients with VMC were followed up for 1 year after the completion of treatment. Poor prognosis events such as delayed recovery, dilated cardiomyopathy, residual arrhythmia and child death were considered during the follow-up period. The influencing factors of poor prognosis in children with VMC were analyzed us-

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建立项项目(LHGJ20200647)

作者单位:郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院心血管内科,河南,郑州450000

\*通信作者:李莹莹, E-mail: fly85138513@163.com

ing multivariate logistic regression. The ROC curve was drawn to analyze the value of serum miR-31 and IL-22 levels in diagnosis and poor prognosis assessment of children with VMC. **Results** Serum levels of miR-31, IL-22, CK-MB, cTnT, QRS interval and PR interval in the VMC group were higher than those in the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). LVEF and LVFS were lower than the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that high expression of miR-31, elevated IL-22, elevated CK-MB, elevated cTnT, prolonged QRS interval, prolonged PR interval, decreased LVEF and decreased LVFS were independent risk factors for poor prognosis in children with VMC ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the combined detection of serum miR-31 and IL-22 levels was 0.990, which was better than that of single detection ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of the combined detection of serum miR-31 and IL-22 was 0.919, which was better than that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** miR-31 and IL-22 are highly expressed in the serum of children with viral myocarditis. This finding suggests that they could serve as auxiliary diagnostic indicator for the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis in children.

[KEY WORDS] Viral myocarditis; Children; MicroRNA-31; Interleukin-22

病毒性心肌炎(Viral myocarditis, VMC)是由流感病毒、柯萨奇病毒及腺病毒等病毒感染引起心肌组织炎症反应,导致心肌细胞代谢功能异常,进而引起心律失常、心源性休克及心力衰竭等严重后果<sup>[1]</sup>。目前临床上对于VMC诊断的金标准为心肌活检,但心肌活检存在技术难度高、创伤大等问题,不能在临床上广泛应用,而心肌生物标记物检测则因为操作方便而备受临床关注<sup>[2]</sup>。微小RNA-31(microRNA-31, miR-31)是一种非编码链RNA分子,通过与靶基因mRNA结合,能够调控基因转录后的表达水平,进而调控细胞增殖、分化与凋亡,且在免疫反应和炎症反应等进程中具有重要作用<sup>[3]</sup>。白细胞介素-22(Interleukin-22, IL-22)是由免疫细胞分泌的一种细胞因子,能够调节炎症反应、维持稳态、免疫反应及组织修复等,在心肌炎、动脉粥样硬化及心肌梗死等多种心血管疾病的发生发展过程中具有重要作用<sup>[4]</sup>。本研究通过分析血清miR-31、IL-22联合检测在儿童VMC诊断及预后评估中的价值,为临床诊治提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2022年1月河南省儿童医院心血管内科收治的106例VMC患儿,将其命名为VMC组,平均年龄( $6.34\pm 1.46$ )岁;男性59例,女性47例。纳入标准:①均符合病毒性心肌炎的相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄 $\leq 14$ 岁;③临床资料基本完整。病例排除标准:①合并存在先天性心脏病或其它类型心肌炎者;②合并存在遗传代谢性疾

病者;③合并存在严重感染性疾病者;④近期存在心脏疾病手术史者;⑤近期存在使用免疫抑制剂、干扰素及血液制品治疗者。另选70名同期在本院体检的健康儿童作为对照组,平均年龄( $6.68\pm 1.54$ )岁;男性40例,女性30例。本研究已获取医院伦理委员会审查批准,所有参加研究儿童的监护人均签署知情同意书。

### 1.2 心电图与超声心动图检测

采用多导联心电图分析系统对两组进行心电图检测,记录心室除极时间,即QRS间期;记录P波终点至QRS波群起点的时间间隔,即PR间期。

采用彩色多普勒超声诊断仪对两组进行超声心动图检测,参数设置:频率4 MHz,帧频60/s。记录左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)与左心室短轴缩短率(Left ventricular fractional shortening, LVFS)。

### 1.3 血清指标检测

于清晨下采集两组的静脉血5 mL,在5 000 r/min( $4^{\circ}\text{C}$ ,半径10 cm)下进行离心15 min后,将上层血清置入 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待检。①miR-31检测:以荧光定量聚合酶链式反应法检测血清miR-31的表达水平。以Trizo试剂盒(赛默飞世尔科技(中国)有限公司)提取血清的总RNA,以反转录试剂盒(上海沪震生物科技有限公司)进行反转录合成cDNA,相关反应条件如下: $90^{\circ}\text{C}$ 变性30 s; $60^{\circ}\text{C}$ 退火40 s; $70^{\circ}\text{C}$ 延伸60 s,共30个循环。引物序列如下:F:5'-CAGGCACGCTGCGGACAGCCA-3';R:5'-TGGTGCAGTGCAGCCGAGGT-3'。根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算miR-31的相对表达量。②IL-22与肌酸激



酶同工酶检测:以酶联免疫吸附法检测血清 IL-22 与肌酸激酶同工酶 (Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)水平,按照试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司)说明书进行检测操作;③心肌肌钙蛋白 I 检测:以免疫化学发光法检测血清心肌肌钙蛋白 T (Cardiac troponin T, cTnT)水平,按照试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)说明书进行检测操作。

### 1.4 调查方法

在治疗结束后以门诊定期复查或电话联系等方法对 VMC 患儿进行随访,每3个月随访1次,时长为1年。以随访期间发生恢复迁延、扩张性心肌病、遗留心律失常及患儿死亡等事件为预后不良,随访截止时间为2023年1月或患儿出现死亡,结果显示,预后良好的患儿为78例,预后不良的患儿为28例。收集可能对 VMC 患儿预后存在影响的因素,包括年龄、性别、血清 miR-31、IL-22、CK-MB、cTnT 水平及 QRS 间期、PR 间期、LVEF 与 LVFS 等相关信息。

### 1.5 统计学方法

以 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-31、IL-22 水平对 VMC 患儿诊断及预后不良评估的价值,以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清指标与心电图、超声心动图参数比较

VMC 组的血清 miR-31、IL-22、CK-MB、cTnT 水平及 QRS 间期、PR 间期均高于对照组,LVEF、LVFS 均低于对照组差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表1。

表1 两组血清指标与心电图、超声心动图参数比较  $(\bar{x} \pm s)$

检测指标	VMC组(n=106)	对照组(n=70)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
miR-31	1.51±0.34	1.02±0.11	11.652	<0.001
IL-22(pg/mL)	36.48±6.87	22.36±3.74	15.719	<0.001
CK-MB(U/L)	56.43±13.26	20.74±3.67	21.952	<0.001
cTnT(ng/L)	18.69±3.24	2.73±0.46	40.903	<0.001
QRS间期(ms)	127.94±16.28	91.28±8.13	17.447	<0.001
PR间期(ms)	226.47±33.66	147.93±15.49	18.273	<0.001
LVEF(%)	47.86±7.51	60.14±7.89	10.405	<0.001
LVFS(%)	23.14±2.36	37.46±4.58	27.207	<0.001

### 2.2 血清 miR-31、IL-22 对 VMC 诊断的预测价值

ROC 曲线显示,血清 miR-31、IL-22 水平二者联合检测对 VMC 诊断高于单一检测(*P* < 0.05)。见表2、图1。

表2 血清 miR-31、IL-22 对 VMC 诊断的预测价值

Table 2 Predictive value of serum miR-31 and IL-22 in diagnosis of VMC

检测指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
miR-31	1.125	0.914	0.868-0.960	0.877	0.814	<0.001
IL-22	25.760	0.961	0.934-0.988	0.934	0.829	<0.001
联合检测		0.990	0.971-0.999	0.981	0.971	<0.001

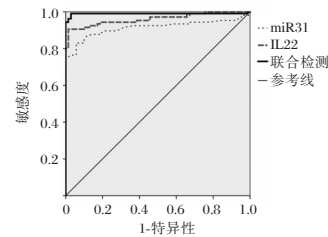


图1 血清 miR-31、IL-22 水平对 VMC 诊断的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis of serum miR-31 and IL-22 levels for VMC diagnosis

### 2.3 VMC 患儿预后单因素分析

对影响 VMC 患儿预后不良的因素进行分析,miR-31、IL-22、CK-MB、cTnT、QRS 间期、PR 间期、LVEF 及 LVFS 均是 VMC 患儿预后不良的影响因素,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表3。

表3 VMC 患儿预后单因素分析 [*n*(%),  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 3 Univariate analysis of prognosis in children with VMC [*n*(%),  $(\bar{x} \pm s)$ ]

因素	预后良好组(n=78)	预后不良组(n=28)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别				
男	43(47.44)	16(57.14)	0.034	0.854
女	35(52.56)	12(42.86)		
年龄(岁)	6.38±1.36	6.23±1.31	0.505	0.614
miR-31	1.39±0.36	1.84±0.41	5.467	<0.001
IL-22(pg/mL)	33.72±6.38	44.17±7.53	7.082	<0.001
CK-MB(U/L)	52.86±12.79	66.38±15.42	4.539	<0.001
cTnT(ng/L)	16.74±3.19	24.12±4.47	9.392	<0.001
QRS间期(ms)	124.46±15.87	137.63±16.61	3.693	<0.001
PR间期(ms)	221.64±29.22	239.93±33.63	2.729	0.008
LVEF(%)	49.72±8.11	42.68±7.49	4.018	<0.001
LVFS(%)	24.64±2.46	18.96±2.23	10.732	<0.001

### 2.4 VMC 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

以 VMC 患儿是否出现预后不良为因变量,将收集的基本资料为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示,miR-31 水平高表达、IL-22 水平升高、CK-MB 水平升高、cTnT 水平升高、QRS 间期延

长、PR 间期延长、LVEF 降低及 LVFS 降低均是 VMC 患儿预后不良的独立危险因素。见表 4。

表 4 VMC 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in children with VMC

因素	$\beta$ 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
miR-31	0.626	0.213	8.638	1.870	1.232~2.839	0.003
IL-22(pg/mL)	0.786	0.267	8.666	2.195	1.300~3.704	0.003
CK-MB(U/L)	0.774	0.291	7.705	2.168	1.226~3.836	0.008
cTnT(ng/L)	0.824	0.263	9.816	2.280	1.361~3.817	0.002
QRS 间期(ms)	0.682	0.221	9.523	1.978	1.283~3.050	0.002
PR 间期(ms)	0.739	0.248	8.879	2.094	1.288~3.404	0.003
LVEF(%)	0.637	0.236	7.285	1.891	1.191~3.003	0.007
LVFS(%)	0.648	0.244	7.053	1.912	1.185~3.084	0.008

### 2.5 血清 miR-31、IL-22 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值

ROC 曲线显示,血清 miR-31、IL-22 水平联合的预测价值高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表 5、图 2。

表 5 血清 miR-31、IL-22 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值

Table 5 Predictive value of serum miR-31 and IL-22 levels for poor prognosis in children with VMC

检测指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	P 值
miR-31	1.595	0.790	0.693~0.888	0.731	0.714	<0.001
IL-22	39.160	0.853	0.764~0.942	0.756	0.750	<0.001
联合检测		0.919	0.863~0.976	0.872	0.786	<0.001

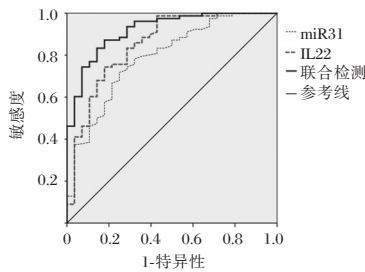


图 2 血清 miR-31、IL-22 水平对 VMC 患儿预后不良的 ROC 曲线分析

Figure 2 ROC curve analysis of serum miR-31 and IL-22 levels on poor prognosis in children with VMC

### 3 讨论

VMC 具有多种表现形式,在急性期病毒被清除后,患者仅表现为疲劳和呼吸短促等非特异性症状,但病毒感染持续存在可能会引起自身免疫介导的持续性炎症反应,严重的情况下会发生暴发性心肌炎,导致病情迅速进展,具有较高的死亡

率<sup>[6]</sup>。宋微等<sup>[7]</sup>研究认为,VMC 与病毒直接损伤心肌组织、机体自身的免疫反应、遗传因素和氧化应激反应作用等因素相关,机体在受到病毒感染后,能够激活炎症信号通路清除病毒,但同时会促进大量炎症因子分泌,放大炎症反应,进而造成心肌组织损害。Xia K 等<sup>[8]</sup>研究指出,VMC 在儿童的发病率呈上升趋势,心肌细胞的慢性炎症可引起心肌细胞生长抑制、肥大、凋亡和心肌纤维化,从而引起扩张性心肌病和心力衰竭,如果诊断和治疗不及时,会严重影响 VMC 患儿的预后。因此,寻找有效的 VMC 诊断标志物

对患儿的临床治疗和预后具有积极意义。microRNA 是一种长约 20~25 个核苷酸的单链 RNA 分子,能够调节靶基因的表达参与调控心肌细胞凋亡与炎症反应、调节宿主免疫机制以及影响病毒感染过程等多种方式影响 VMC 的进展,在 VMC 生理病理的发展过程中具有重要作用<sup>[9]</sup>。miR-31 是 microRNA 家族成员,Climent M 等<sup>[10]</sup>研究表明,miR-31 参与调节机体的氧化应激反应,促使心肌细胞凋亡。陈策等<sup>[11]</sup>研究指出,miR-31 能够调节炎症反应参与 VMC 的发病机制,其表达水平与 VMC 的病情密切相关,而且 miR-31 通过参与调节免疫细胞,影响调节性 T 细胞的分泌,进而影响 VMC 的病理过程。本研究结果提示 miR-31 可以作为诊断 VMC 的指标。IL-22 是一种重要的促炎介质,具有调节免疫应答、抗微生物感染以及促进组织修复等多种作用,与心肌细胞的炎症反应相关<sup>[12]</sup>。吉思等<sup>[13]</sup>研究表明,IL-22 与心脏炎症和心肌细胞凋亡密切相关,进而参与 VMC 的发生发展过程。王芳娟等<sup>[14]</sup>研究指出,VMC 的发生与病毒引起的免疫反应异常都和心肌细胞损伤相关,而 IL-22 参与病毒对机体 VMC 的直接损伤,导致病情发生发展。本研究结果提示 IL-22 可以作为诊断 VMC 的指标。

本研究采用多因素 Logistic 回归分析了对 VMC 患儿预后不良的相关影响因素,结果显示,miR-31 水平高表达、IL-22 水平升高、CK-MB 水平升高、cTnT 水平升高、QRS 间期延长、PR 间期延长、LVEF 降低及 LVFS 降低均是 VMC 患儿预后不良的独立危险因素,了解相关危险因素对减少 VMC 患儿预后不良情况发生具有积极意义。毛柳青等<sup>[15]</sup>研究认为,CK-MB 水平升高与心肌细胞受损密切相关。丁佩芳等<sup>[16]</sup>研究指出,cTnT 是

心肌细胞的标志物之一,当心肌细胞受损后,游离的cTnT进入血液循环,从而表现为血清cTnT水平上升。卢志强等<sup>[17]</sup>研究表明,VMC导致了传导系统与心室肌除极的延缓以及室内传导阻滞,导致QRS间期与PR间期延长,而且心肌损伤会影响心肌纵向运动下降,导致LVEF与LVFS降低。本研究进一步验证血清miR-31、IL-22水平对VMC患儿诊断及预后不良评估的预测价值,ROC曲线分析表明,各单一指标均可对VMC患儿诊断及预后不良进行预测,提示血清miR-31、IL-22水平可作为VMC患儿诊断及预后不良的诊断指标,且联合检测的敏感度和特异度更高。

综上所述,miR-31、IL-22在病毒性心肌炎患儿血清中呈高表达,可能成为儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估的辅助预测指标。

## 参考文献

- [1] 李珊珊,王如兴. 接头蛋白 Sorbs 家族在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020,30(5):455-460.
- [2] 李涛,黄宗宣,张娣,等. 血清SAA及PTX-3和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022,32(18):2860-2864.
- [3] Kolenda T, Paszkowska A, Braska A, et al. Host gene and its guest: short story about relation of long - noncoding MIR31HG transcript and microRNA miR-31 [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2023,28(1):114-134.
- [4] Che Y, Su Z, Xia L. Effects of IL-22 on cardiovascular diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2020,81:106277.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会心血管学组心肌炎协作组,中华儿科杂志编辑委员会,等. 儿童心肌炎诊断建议(2018年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019,57(2):87-89.
- [6] Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, et al. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020,34(6):1591-1601.
- [7] 宋微,鲁永菊,蔡永芳,等. 老年病毒性心肌炎患者外周血NLRP3-ASC-Caspase-1-IL-18/IL-1 $\beta$ -TGF- $\beta$  信号通路的变化及意义[J]. 中国老年学杂志, 2023,43(9):2067-2070.
- [8] Xia K, Zhang Y, Sun D. miR-217 and miR-543 downregulation mitigates inflammatory response and myocardial injury in children with viral myocarditis by regulating the SIRT1/AMPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2020,45(2):634-646.
- [9] 胡杰,朱杨洋,袁琼,等. 非编码RNA与病毒性心肌炎[J]. 生物工程学报, 2021,37(9):3101-3107.
- [10] Climent M, Viggiani G, Chen YW, et al. MicroRNA and ROS Crosstalk in Cardiac and Pulmonary Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020,21(12):4370.
- [11] 陈策,彭建军,赵博,等. 病毒性心肌炎患者外周血miR-31与Th22细胞水平的相关性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2022,17(7):814-817+822.
- [12] Liu D, Qiao C, Luo H. MicroRNA-1278 ameliorates the inflammation of cardiomyocytes during myocardial ischemia by targeting both IL-22 and CXCL14 [J]. Life Sci, 2021,269:118817.
- [13] 吉思,陈林,陈其敬,等. 白细胞介素-22在高血压小鼠血管重构中的作用及其机制研究[J]. 免疫学杂志, 2022,38(8):693-698.
- [14] 王芳娟,龙雪蛟,胡巨龙. 鸢尾素 irisin 对病毒性心肌炎小鼠的免疫调节作用[J]. 免疫学杂志, 2021,37(8):652-658.
- [15] 毛柳青,叶欣,任岚,等. 急性心肌梗死患者流行特征及诱发因素分析[J]. 华南预防医学, 2023,49(1):108-111.
- [16] 丁佩芳,张钰婕,万标. 心电图复极参数结合hs-CRP、MYO、cTnT检测对老年急性心肌梗死的早期诊断效果[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023,15(5):880-883.
- [17] 卢志强,黄克钧,王珂,等. 急性病毒性心肌炎的临床特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(22):3423-3426.

(上接第285页)

- [13] Ribeiro M, Brigas HC, Temido-Ferreira M, et al. Meningeal  $\gamma\delta$  T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory [J]. Sci Immunol, 2019,4(40):eaay5199.
- [14] Park GH, Noh H, Shao Z, et al. Activated microglia cause metabolic disruptions in developmental cortical interneurons that persist in interneurons from individuals with schizophrenia [J]. Nat Neurosci, 2020,23(11):1352-1364.
- [15] 肖亚芹,纪木火,杨建军,等. 术前血清白介素-17A与老年膝关节置换术后谵妄的相关性[J]. 医学研究生学报, 2022,35(8):847-851.
- [16] Yu L, Wen G, Zhu S, et al. Abnormal phosphorylation of tau protein and neuroinflammation induced by laparotomy in an animal model of postoperative delirium [J]. Exp Brain Res, 2021,239(3):867-880.
- [17] 杨树前,张志艳,张丽,等. D-二聚体、尿酸联合补体C3、C4水平对老年抑郁症患者认知损害的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022,14(11):1926-1929.

# 腹腔镜下病灶切除术联合 GnRH-a 对子宫内膜异位症患者生殖激素水平及 Th1/Th2 细胞平衡的影响

叶永生\* 徐燕 王远航 徐小晶 孙君华 倪鸣

**[摘要]** **目的** 探究腹腔镜下病灶切除术联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)对子宫内膜异位症患者生殖激素水平及辅助性T细胞1(Th1)与辅助性T细胞2(Th2)的比值(Th1/Th2)细胞平衡的影响。**方法** 选取2020年8月至2022年8月南阳市中心医院妇科的子宫内膜异位症患者148例,根据治疗方案分为观察组和对照组,各74例。两组均采用腹腔镜下病灶切除术,观察组联合GnRH-a治疗,对照组采用米非司酮片治疗,治疗6个月,比较两组患者的临床疗效、生殖激素水平、Th1/Th2细胞平衡及不良反应。**结果** 观察组的临床疗效为93.24%高于对照组临床疗效78.38%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.715, P<0.05$ )。两组患者用药后血清卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平较术前均降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.941, 7.858, 13.353, P<0.05$ )。两组患者用药后的血清 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、IFN- $\gamma$ /白细胞介素-4(IL-4)及白细胞介素-2(IL-2)、IL-2/白细胞介素-10(IL-10)水平较术前均升高,且观察组IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4及IL-2、IL-2/IL-10水平平均比对照组高,差异有统计学意义( $t=14.283, 14.283, 11.745, 45.061, P<0.05$ );IL-4、IL-10水平较术前均降低,且观察组IL-4、IL-10水平比对照组低,差异有统计学意义( $t=12.495, 15.085, P<0.05$ )。**结论** 腹腔镜下病灶切除术联合GnRH-a治疗子宫内膜异位症患者,可提高临床疗效,改善患者生殖激素水平和免疫功能。

**[关键词]** 腹腔镜下病灶切除术;子宫内膜异位症;促性腺激素释放激素激动剂

## Effects of laparoscopic focus resection combined with GnRH-a on reproductive hormone levels and Th1/Th2 cell balance in patients with endometriosis

YE Yongsheng\*, XU Yan, WANG Yuanhang, XU Xiaojing, SUN Junhua, NI Ming

(Department of Gynecology, Nanyang Central Hospital of Henan Province, Nanyang, Henan, China, 473000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of laparoscopic resection combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) on reproductive hormone levels and the ratio of helper T cell 1 (Th1) to helper T cell 2 (Th2) cell balance in patients with endometriosis. **Methods** A total of 148 patients with endometriosis from the gynecology department of Nanyang Central Hospital from August 2020 to August 2022 were selected as study subjects. They were divided into two groups: an observation group and a control group based on the treatment plan, with 74 cases in each group. Both groups underwent endoscopic focal resection. The observation group received treatment with GnRH-a, while the control group was treated with mifepristone tablets for 6 months. The clinical efficacy, reproductive hormone levels, Th1/Th2 cell balance and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical effect of the observation group was 93.24% higher than that of the control group (78.38%). The difference was statistically significant ( $\chi^2=6.715, P<0.05$ ). After treatment, the levels of serum follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E<sub>2</sub>) decreased in both groups. The observation group had lower levels than the control group, and the difference was statistically significant ( $t=7.941, 7.858, 13.353; P<0.05$ ). The levels of se-

基金项目:河南科技厅重点项目(20210506)

作者单位:河南省南阳市中心医院妇三科,河南,南阳473000

\*通信作者:叶永生, E-mail:15131797699@163.com

rum interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), IFN- $\gamma$ /interleukin-4 (IL-4), interleukin-2 (IL-2) and IL-2/interleukin-10 (IL-10) increased in both groups after treatment. The levels of IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ /IL-4, IL-2, IL-2/IL-10 in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=14.283, 14.283, 11.745, 45.061, P<0.05$ ). The levels of IL-4 and IL-10 in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=12.495, 15.085, P<0.05$ ). **Conclusion** Laparoscopic focal resection combined with GnRH-a in the treatment of endometriosis patients can improve clinical efficacy, reproductive hormone levels and immune function.

**[KEY WORDS]** Laparoscopic focal resection; EMs; GnRH-a

子宫内膜异位症 (Endometriosis, EMs) 是临床上常见的具有转移、复发等恶性行为倾向的良性浸润性妇科疾病, 是于生育年龄的女性中常见的雌激素依赖性疾病, 其是引起女性慢性盆腔痛及不孕的重要原因, 其主要表现为痛经、月经不调、慢性盆腔痛、肛门坠痛、性交痛等, 这些对女性的日常生活以及工作等均产生了严重影响<sup>[1-2]</sup>。近年来 EMs 发病率呈显著上升趋势, 总体发病率为 15%~20%, 且有 40% 的患者有不孕的现象<sup>[3]</sup>。EMs 和激素分泌有关, 激素分泌的减少使子宫内膜逐渐萎缩, 还会自然脱落。促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a) 可以降低性激素水平, 使用 GnRH-a 治疗可以对卵巢功能进行一定的抑制, 抑制卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 以及黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 分泌, 从而异位内膜细胞退化, 阻止子宫内膜异位症的发生发展, 达到缩小病灶、防止和延缓复发的目的, 进一步提高临床治疗效果<sup>[4]</sup>。Th1/Th2 比例失调, 例如 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-10 等相关细胞因子显示出了异常表达, 这可能是进一步增殖、出血、破坏 EMs 原位病灶以及远处侵袭病灶的重要原因。如今, 微创技术不断发展, 腹腔镜手术凭借其创伤小、并发症少、安全、有效, 且腹部切口隐匿, 其术后恢复快, 在改善患者妊娠结局上亦有一定的效果等, 这些方面的优点使其具有较好的临床应用价值, 变成临床治疗 EMs 首选的手术方案<sup>[5]</sup>。本研究将进一步探究子宫内膜异位症患者的生殖激素水平及 Th1/Th2 细胞平衡在腹腔镜下病灶切除术联合 GnRH-a 治疗后的效果, 报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 8 月至 2022 年 8 月南阳市中心医院妇科收治的子宫内膜异位症患者 148 例作为本

次研究的对象, 根据治疗方案的不同分为观察组和对照组, 各 74 例。观察组平均年龄 ( $32.41\pm 1.56$ ) 岁; 平均病程 ( $2.24\pm 0.46$ ) 年; 月经状况: 36 例正常, 38 例异常。对照组平均年龄 ( $33.02\pm 1.50$ ) 岁; 病程平均 ( $2.26\pm 0.45$ ) 年; 月经状况: 34 例正常, 40 例异常。两组患者一般资料差异比较均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究经过南阳市中心医院伦理委员会同意。

纳入标准: ①临床资料完整; ②参与研究的患者均符合《子宫内膜异位症临床诊断和治疗》中的诊断标准<sup>[6]</sup>; ③患者或家属均签署了知情同意书。排除标准: ①具有凝血功能障碍的患者; ②对本研究使用的药物过敏的患者; ③患有精神功能障碍的患者; ④妊娠期或哺乳期的妇女。

### 1.2 研究方法

两组患者均采用腹腔镜下病灶切除术来治疗: 患者于月经 4~7 d 后进行手术治疗, 采用标准 3 孔法, 均由同一组妇科术者, 取患者膀胱截石位, 于全身麻醉下完成手术, 建立二氧化碳气腹, 腹腔压力控制 11.00 mmHg, 术中需尽量完全清除病灶, 提前做好相关预防措施。观察组术后采用 GnRH-a 类药物注射用醋酸曲普瑞林 (Beaufour Ipsen Pharma, 批准文号: H20030577) 治疗, 于术后月经来潮前 5 d 进行肌内注射, 给予 3.75 mg/次, 每月一次, 连续进行 6 个月的治疗, 且期间注意避孕; 对照组术后采用米非司酮片 (上海新华制药有限公司, 国药准字 H10950202) 治疗, 给予 25 mg/次口服, 每天 1 次, 连续进行 6 个月的治疗。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

据相关文献表明疗效评价标准<sup>[7]</sup>为: 显效: 临床症状基本消失, 妇科检查体征无阳性且 B 超复查显示盆腔无包块; 有效: 临床症状有所好转, 妇科检查体征无明显阳性且 B 超复查显示盆腔包块明显变小; 无效: 临床症状无明显改善, 妇科检查体征且 B

超复查显示盆腔包块无变化,病情较之前加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.3.2 两组生殖激素水平以及 Th1/Th2 细胞平衡对比

两组患者均于手术前、用药结束后清晨空腹进行离心取血清,采取静脉血 5 mL,以 3 500 r/min (离心半径为 10 cm) 进行 5 min 离心,保存放置于 -20℃ 冰箱内,采用放射免疫法检测 FSH、LH、E<sub>2</sub> 的生殖激素水平;采用酶联免疫法检测 Th1 细胞因子水平: IFN- $\gamma$ 、IL-2, 以及 Th2 细胞因子水平: IL-4、IL-10, 计算 Th1/Th2 细胞平衡: IFN- $\gamma$ /IL-4、IL-2/IL-10。

### 1.3.3 两组不良反应对比

记录两组相关的不良反应,包括阴道干涩、阴道出血、胃部不适、潮热等情况。

### 1.4 统计学方法

使用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理分析。计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较用  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的临床疗效比较

观察组临床疗效总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组生殖激素水平比较

术前,两组患者的血清 FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平比较,

表 1 临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of clinical efficacy [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
观察组	74	43(58.11)	26(35.14)	5(6.76)	69(93.24)
对照组	74	23(31.08)	35(47.30)	16(21.62)	58(78.38)
$\chi^2$ 值					6.715
$P$ 值					0.010

差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。用药后,观察组均低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组患者的 Th1/Th2 细胞因子水平比较

术前,两组患者的血清 Th1/Th2 细胞因子水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。用药后,观察组 IL-2、IL-2/IL-10 及 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4 水平高于对照组,IL-4、IL-10 水平低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

### 2.4 两组不良反应比较

用药期间,观察组出现阴道干涩 3 例,阴道出血 2 例,胃部不适 2 例,潮热 4 例;对照组出现阴道出血、阴道干涩各 3 例,胃部不适 2 例,潮热 5 例;上述不良反应均随着用药结束而逐渐消失,未影响后续治疗。观察组与对照组不良反应发生率分别为 14.86%、17.57%,差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.199, P = 0.656$ )。

## 3 讨论

EMs 是女性中常见的一种疾病,且伴随着生活节奏的加快、工作压力的增加,使得其发病率逐年上升。而且 EMs 的患者还常常会伴随着不孕的问

表 2 生殖激素水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of reproductive hormone levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	FSH(U/L)		LH(U/L)		E <sub>2</sub> (ng/L)	
		术前	用药后	术前	用药后	术前	用药后
观察组	74	5.52±1.36	2.45±1.05 <sup>a</sup>	6.88±1.67	2.65±0.88 <sup>a</sup>	195.98±38.64	95.97±23.66 <sup>a</sup>
对照组	74	5.48±1.41	3.95±1.24 <sup>a</sup>	6.72±1.55	3.98±1.16 <sup>a</sup>	188.92±46.26	155.38±30.12 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.176	7.941	0.604	7.858	1.008	13.353
$P$ 值		0.861	<0.001	0.547	<0.001	0.315	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 Th1 细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of Th1 cytokine levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IFN- $\gamma$ (ng/mL)		IL-4(ng/mL)		IFN- $\gamma$ /IL-4	
		术前	用药后	术前	用药后	术前	用药后
观察组	74	320.07±28.76	432.38±31.17 <sup>a</sup>	9.29±0.97	6.41±0.57 <sup>a</sup>	35.38±3.87	70.52±7.31 <sup>a</sup>
对照组	74	318.03±28.97	360.41±30.12 <sup>a</sup>	9.24±0.93	7.71±0.69 <sup>a</sup>	35.98±3.77	47.52±5.21 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.430	14.283	0.320	12.495	0.955	22.041
$P$ 值		0.668	<0.001	0.749	<0.001	0.341	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表4 Th2 细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Comparison of Th2 cytokine levels ( $\bar{x} \pm s$ )

		IL-2(ng/mL)		IL-10(ng/mL)		IL-2 /IL-10	
		术前	用药后	术前	用药后	术前	用药后
观察组	74	4.78±0.76	7.71±0.57 <sup>a</sup>	3.45±0.71	1.29±0.33 <sup>a</sup>	1.44±0.41	6.63±0.54 <sup>a</sup>
对照组	74	4.93±0.69	6.38±0.79 <sup>a</sup>	3.42±0.73	2.37±0.52 <sup>a</sup>	1.49±0.39	2.88±0.47 <sup>a</sup>
t 值		1.257	11.745	0.253	15.085	0.760	45.061
P 值		0.211	<0.001	0.800	<0.001	0.448	<0.001

注:与同组术前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

题,为患者造成一系列生理与心理的双重不良影响,如果不对其积极治疗,只会使病情愈来愈重,甚至会严重影响到家庭幸福以及社会公共健康<sup>[8]</sup>。EMs的发病机制尚不清楚,但目前临床上治疗EMs主要首选腹腔镜手术联合药物,可以缓解疼痛、减少复发、改善受孕,使用这种治疗方法可有效提高EMs临床治疗效果<sup>[9-10]</sup>。因此,需要找到更加适合有效的药物来联合治疗EMs。

本次研究所使用的米非司酮属于一种孕激素受体拮抗药,子宫内膜孕酮受体亲和力强,该药与糖皮质激素受体以及孕酮受体有机结合,可以起到抵抗内膜增殖和排卵异常等作用,大大提高了子宫对前列腺素的敏感性,并且还可以扩张与软化子宫颈,对于子宫内膜癌、EMs、子宫肌瘤等均具有治疗作用<sup>[11]</sup>。而注射用醋酸曲普瑞林是对卵巢功能具有一定的影响的促性腺激素释放激素的类似物,是化学合成的十肽,其具有明显降低雌激素水平的效果,起到药物暂时去势作用,使异位的内膜显著退化,出现暂时性绝经,使手术残留的病灶萎缩,坏死,从而达到预防复发的作用,将其用在本次研究中增强了观察组患者的治疗效果<sup>[12-13]</sup>。

GnRH-a是具有较高亲和力,与人体中天然GnRH结构相似的一种激动剂,其与垂体GnRH受体相结合,可以预防病灶的发生发展。临床上目前生殖激素水平测定是主要用来预测卵巢储备功能的方法,卵巢功能退化则雌激素分泌水平下降,从而丧失垂体负反馈作用,形成了假绝经状态,残留内异病灶萎缩,从而达到了治疗的目的。正常情况下Th1和Th2会相互制约、维持平衡,一旦失去平衡,则会出现Th1或Th2型优势反应,引发异常免疫应答,从而变成病理状态。EMS患者Th1/Th2平衡状态破坏,Th2因子表达增强,Th1因子表达受抑制,Th1/Th2细胞失衡在EMS的发病机制

中可能具有重要作用。Th1细胞亚群生成、分泌的增加是由于GnRH-a通过调节机体免疫能力,以此来促进体内Th1/Th2细胞平衡,机体对病灶细胞的杀伤清除能力也会提高,增强了临床疗效。

本研究结果表明使用GnRH-a联合腹腔镜手术治疗EMs比常规使用米非司酮片来治疗效果更好。本研究结果与杨卓加等<sup>[14]</sup>研究结果一致。本研究调查表明用药后观察组药物性卵巢去势以及Th1优势趋势较于对照组更为显著,与祝洁等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。另外,在不良反应方面,两组均只存在轻微的不良反应,表明两组方法临床应用的安全性较高。

综上所述,治疗EMs的患者,腹腔镜手术联合GnRH-a来进行治疗具有较好的临床效果,可以恢复Th1/Th2细胞平衡,降低患者的生殖激素水平,不良反应轻微,在临床上具有较高的安全性,增强了治疗效果,改善了患者病情,具有一定的临床参考价值,可进一步的进行推广。

#### 参考文献

- [1] 赵庆,唐萍,李爽.腹腔镜术后辅助地屈孕酮治疗子宫内膜异位症对血清E-cadherin、CA125、HE4的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(5):759-763.
- [2] 周建星,白茹,红霞,等.铁死亡与子宫内膜异位症发生发展研究进展[J].陕西医学杂志,2023,52(8):1102-1105.
- [3] Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries[J]. Fertil Steril, 2019, 112(4 Suppl1):e137-e152.
- [4] 徐小敏,江秀秀,林俊.腹腔镜保守手术联合GnRH-a对子宫内膜异位症患者卵巢功能及妊娠率影响研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(7):786-789.
- [5] 高威,余晨,左伟,等.经脐单部位腹腔镜手术联合术后早期肠内营养在先天性十二指肠梗阻快速康复中的应用效果[J].天津医药,2023,51(5):530-534.

(下转第299页)

# 血清TLR4和PTEN与特发性膜性肾病患者临床病理特征及预后的相关性

钟娇影 刘慧 陈秀娟 苏宝印 朱昭明 刘杰\*

**[摘要]** **目的** 探究血清Toll样受体4(TLR4)、第10号染色体缺失性磷酸酶和张力蛋白同源物基因(PTEN)与特发性膜性肾病(IMN)患者临床病理特征及预后的相关性。**方法** 选取2019年1月至2022年1月在河北以岭医院就诊治疗的IMN患者224例为IMN组,同时根据其预后结果将其分为预后良好组174例、预后不良组50例;另选取同期在本院体检健康者100名作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测研究对象血清TLR4、PTEN水平;采用pearson分析IMN患者血清TLR4水平和PTEN水平相关性;多因素Logistic回归分析IMN患者预后不良的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清TLR4和PTEN在评估IMN患者预后中的价值。**结果** IMN组血清TLR4、PTEN水平较对照组均显著升高,差异有统计学意义( $t=12.918, 13.249, P<0.05$ );预后不良组血清TLR4、PTEN水平较预后良好组均显著升高,差异有统计学意义( $t=11.608, 12.965, P<0.05$ );IMN患者血清TLR4与PTEN水平呈正相关;TLR4、PTEN、IgG、合并高血压均为IMN患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );血清TLR4、PTEN水平预测IMN患者预后是否不良的曲线下面积(AUC)分别为0.878、0.868,两者联合预测的AUC为0.941,高于两者单独预测( $\chi^2=1.874, 2.065, P<0.05$ ),且特异度为0.89,灵敏度为0.88。**结论** 血清TLR4、PTEN水平与IMN患者分期、肾小球硬化,二者对IMN预后具有一定的预测价值。

**[关键词]** Toll样受体4;第10号染色体缺失性磷酸酶和张力蛋白同源物基因;特发性膜性肾病

## Correlation between serum TLR4 and PTEN and clinicopathologic characteristics and prognosis in patients with idiopathic membranous nephropathy

ZHONG Jiaoying, LIU Hui, CHEN Xiujuan, SU Baoyin, ZHU Zhaomin, LIU Jie\*

(Department of Nephrology, Hebei Ealing Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China, 050000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the correlation between serum Toll-like receptor 4 (TLR4), phosphatase and tensin homologue-deleted chromosome ten gene (PTEN) and the clinicopathologic characteristics and prognosis of patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 224 IMN patients were treated at Hebei Yiling Hospital from January 2019 to January 2022. These patients were divided into two groups based on their prognosis: 174 patients in the good prognosis group and 50 patients in the poor prognosis group. Additionally, 100 healthy individuals from our hospital were included as the control group. The levels of serum TLR4 and PTEN in the subjects were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson correlation analysis was used to examine the relationship between serum TLR4 levels and PTEN levels in IMN patients. Multivariate logistic regression was employed to identify the factors influencing poor prognosis in IMN patients. Furthermore, the potential of serum TLR4 and PTEN as prognosis markers for IMN patients was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The levels of serum TLR4 and PTEN in the IMN group were higher than those in the control group, and the differences

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2021190)

作者单位:河北以岭医院肾病科,河北,石家庄050000

\*通信作者:刘杰, E-mail:liujieqq2244@163.com



were statistically significant ( $t=12.918, 13.249, P<0.05$ ). Similarly, the serum levels of TLR4 and PTEN in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ( $t=11.608, 12.965, P<0.05$ ). There was a positive correlation between serum TLR4 and PTEN levels in IMN patients. High levels of TLR4, PTEN, IgG and hypertension were identified as independent risk factors for poor prognosis in IMN patients ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) for serum TLR4 and PTEN levels in predicting poor prognosis in IMN patients were 0.878 and 0.868, respectively. When combined, the AUC increased to 0.941, which was significantly higher than the AUC predicted by the two alone ( $z=1.874$  and  $2.065, P<0.05$ ). The specificity was 0.89, and the sensitivity was 0.88. **Conclusion** Serum levels of TLR4 and PTEN are closely associated with the staging of patients with IMN, as well as with glomerulosclerosis. These factors also have a certain predictive value for the prognosis of IMN.

[KEY WORDS] TLR4; Phosphatase and tensin homologue-deleted chromosome ten gene; IMN

膜性肾病(membranous nephropathy, MN)是一种影响肾小球毛细血管壁的疾病,约占成人肾病综合征病例的20%<sup>[1]</sup>。特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)约占MN的80%,其主要临床特征是不同程度的蛋白尿,是肾衰竭的主要原因之一,会给患者及家庭带来极大身心伤害和经济负担<sup>[2-3]</sup>。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是脂多糖的经典病原体识别受体,在先天性免疫系统中起关键作用,且已有研究报告TLR4通过激活免疫炎症反应,在肾病中发挥作用<sup>[4-5]</sup>。第10号染色体缺失性磷酸酶和张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue-deleted chromosome ten gene, PTEN)是一种肿瘤抑制因子,近年来有研究显示,肾损伤患者中的PTEN水平受到动态调节,PTEN可能在肾脏疾病中起重要作用<sup>[6-7]</sup>。目前关于TLR4和PTEN在IMN中的研究报道还较为鲜见,对于两者在IMN中的作用机制还有待进一步探索。本研究将分析其与IMN患者临床病理特征及预后的关系,为IMN的预后评估提供一定参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取于2019年1月至2022年1月在河北以岭医院就诊治疗的IMN患者224例为IMN组研究对象,男144例、女80例,平均年龄( $54.38\pm 5.72$ )岁;另选取同期在本院体检健康者100名作为对照组研究对象,男54例、女46例,平均年龄( $53.85\pm 5.69$ )岁。

纳入标准:①所有患者均经肾组织活检确诊<sup>[8]</sup>;②就诊前无激素和免疫抑制剂服用史;③临床资料完整;④患者及家属知情且同意。排除标准:①恶性肿瘤、感染性疾病、免疫系统疾病、血液

系统疾病以及代谢性疾病患者;②患有其它肾小球疾病者;③随访时间不足12个月者;④妊娠期和哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样本收集

采集IMN患者确诊当日和对照组体检当日清晨空腹静脉血3 mL,离心机(德国Sigma公司,型号:SIGMA 8KS)常温条件下5 000 r/min离心8 min,离心半径10 cm,取上清液,-80℃冰箱超低温保存备用。

#### 1.2.2 酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清TLR4、PTEN水平

根据人TLR4 ELISA试剂盒(上海名劲生物,货号:B1468)、人PTEN ELISA试剂盒(上海钦诚生物,货号:QC6296-A)说明书配制TLR4、PTEN标准品溶液,解冻血清样本,多功能酶标仪(上海闪谱,型号:SuPerMax 3000FA型)测定TLR4、PTEN标准品溶液及血清样本在450 nm处的吸光度。

#### 1.2.3 IMN患者临床指标测定及收集

收集IMN患者肾组织穿刺活检病理资料,包括IMN分期<sup>[9]</sup>、肾小球硬化、肾小管间质损害情况。采用全自动生化分析仪(南京普朗医疗,型号:PUZS-600A)测定患者24 h尿蛋白、总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、免疫球蛋白G(IgG)生化指标。

#### 1.2.4 随访及预后评估

对IMN患者进行为期12个月的随访调查,随访截止至2023年1月,评估患者预后情况<sup>[10]</sup>,分为完全缓解:24 h尿蛋白 $<0.3$  g,血清白蛋白 $>25$  g/L,肾小球滤过率下降 $<15\%$ ,且血肌酐水平正常;部分缓解:24 h尿蛋白定量 $<3.5$  g,肾小球滤过率下

降<15%,且血肌酐水平基本正常;未缓解:不符合完全缓解和部分缓解标准者。根据随访结果将IMN患者分为预后良好组174例和预后不良组50例,预后良好组指完全缓解和部分缓解患者,预后不良组指未缓解患者。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0对数据进行统计分析。计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料满足正态分布和方差齐性以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验;采用pearson分析IMN患者血清TLR4水平和PTEN水平相关性;采用多因素Logistic回归分析IMN患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清TLR4和PTEN在评估IMN患者预后中的价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对照组与IMN组血清TLR4、PTEN水平比较

与对照组相比较,IMN组血清TLR4、PTEN水平均显著升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清TLR4、PTEN水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum TLR4 and PTEN levels between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TLR4( $\mu\text{g/mL}$ )	PTEN( $\text{ng/mL}$ )
对照组	100	9.63 $\pm$ 3.25	1.82 $\pm$ 0.47
IMN组	224	15.82 $\pm$ 4.27	2.91 $\pm$ 0.76
t值		12.918	13.249
P值		0.000	0.000

### 2.2 不同预后IMN患者血清TLR4、PTEN水平比较

与预后良好组相比较,预后不良组血清TLR4、PTEN水平均显著升高(P<0.05)。见表2。

表2 不同预后IMN患者组血清TLR4、PTEN水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of serum TLR4 and PTEN levels in IMN patients with different prognosis ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TLR4( $\mu\text{g/mL}$ )	PTEN( $\text{ng/mL}$ )
预后良好组	174	14.71 $\pm$ 2.56	2.76 $\pm$ 0.27
预后不良组	50	19.68 $\pm$ 3.02	3.41 $\pm$ 0.43
t值		11.608	12.965
P值		0.000	0.000

### 2.3 不同预后IMN患者临床病理特征比较

与预后良好组相比较,预后不良组血肌酐、IgG水平均显著上调,IMN分期中III期和IV期概率显著提高,I期和II期概率显著降低,肾小球硬化、肾小管间质损害概率及高血压、糖尿病患者比

例显著提高(P<0.05);两组间的性别、年龄、体质指数、是否有吸烟史、24h尿蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 不同预后IMN患者临床病理特征比较[n(%),( $\bar{x}\pm s$ )]

Table 3 Comparison of clinicopathological characteristics of patients with different prognosis of IMN [n(%),( $\bar{x}\pm s$ )]

临床特征	预后良好组(n=174)	预后不良组(n=50)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别			0.002	0.962
男	112(64.37)	32(64.00)		
女	62(35.63)	18(36.00)		
年龄(岁)	54.27 $\pm$ 3.18	54.75 $\pm$ 3.22	0.938	0.349
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.86 $\pm$ 3.79	24.98 $\pm$ 3.85	0.197	0.844
吸烟史			0.061	0.805
是	94(54.02)	28(56.00)		
否	80(45.98)	22(44.00)		
24h尿蛋白(g/24h)	4.49 $\pm$ 1.12	4.85 $\pm$ 1.41	1.885	0.061
总胆固醇(mmol/L)	6.92 $\pm$ 1.54	7.04 $\pm$ 1.68	0.476	0.635
甘油三酯(mmol/L)	2.17 $\pm$ 0.41	2.29 $\pm$ 0.45	1.784	0.076
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	80.73 $\pm$ 18.44	96.56 $\pm$ 21.85	5.126	0.000
IgG(g/L)	4.86 $\pm$ 0.85	6.94 $\pm$ 1.43	12.871	0.000
IMN分期(III、IV期 vs I、II期)			23.560	0.000
I期	50(28.74)	8(16.00)		
II期	88(50.57)	24(48.00)		
III期	36(20.69)	12(24.00)		
IV期	0(0.00)	6(12.00)		
肾小球硬化			8.849	0.003
是	70(40.23)	32(64.00)		
否	104(59.78)	18(36.00)		
肾小管间质损害			8.426	0.004
是	136(78.16)	48(96.00)		
否	38(21.84)	2(4.00)		
糖尿病			4.585	0.032
是	78(44.83)	31(62.00)		
否	96(55.17)	19(38.00)		
高血压			4.151	0.042
是	76(43.68)	30(60.00)		
否	98(56.32)	20(40.00)		

### 2.4 IMN患者血清TLR4与PTEN水平相关性分析

pearson相关分析结果显示,IMN患者血清TLR4与PTEN水平呈正相关(r=0.504, P<0.05)。

### 2.5 多因素Logistic回归分析IMN患者预后不良的影响因素

多因素Logistic回归分析结果显示,TLR4、PTEN、IgG、合并高血压均为IMN患者预后不良的独立危险因素(P<0.05)。见表4、5。

### 2.6 血清TLR4、PTEN水平在预测IMN患者不良预后中的价值

以血清TLR4、PTEN水平为检验变量,以IMN患者预后是否不良为状态变量(是=1,否=0)绘制

表4 多因素 Logistic 回归分析因变量和自变量赋值

Table 4 Assignment of Dependent and Independent Variables in Multifactor Logistic Regression Analysis

自变量	变量说明	赋值情况
IMN 患者预后是否不良	分类变量	是=1, 否=0
TLR4	连续变量	
PTEN	连续变量	
血肌酐	连续变量	
IgG	连续变量	
IMN 分期	分类变量	I~II期=0, III~IV期=1
肾小球是否硬化	分类变量	是=1, 否=0
肾小管间质是否损害	分类变量	是=1, 否=0
是否合并高血压	分类变量	是=1, 否=0
是否合并糖尿病	分类变量	是=1, 否=0

表5 多因素 Logistic 回归分析 IMN 患者预后不良的影响因素

Table 4 Multifactorial logistic regression analysis of factors influencing poor prognosis in IMN patients

影响因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
TLR4	0.817	0.312	6.852	2.263	1.228~4.171	0.009
PTEN	0.830	0.276	9.050	2.294	1.336~3.940	0.003
血肌酐	0.437	0.293	2.224	1.548	0.872~2.749	0.136
IgG	0.914	0.247	13.690	2.494	1.537~4.047	0.000
IMN 分期	0.436	0.315	1.919	1.547	0.834~2.868	0.166
肾小球硬化	0.552	0.442	1.557	1.736	0.730~4.128	0.212
肾小管间质损害	0.506	0.374	1.832	1.695	0.797~3.453	0.176
高血压	0.711	0.242	8.632	2.036	1.267~3.272	0.003
糖尿病	0.486	0.519	0.877	1.626	0.588~4.497	0.349

ROC 曲线。结果显示血清 TLR4、PTEN 联合预测 IMN 患者预后是否不良的 AUC 为 0.941, 高于两者单独预测 ( $P < 0.05$ )。见表 6、图 1。

表6 TLR4、PTEN 水平对 IMN 患者预后不良的预测效能分析

Table 6 Analysis of the predictive efficacy of TLR4 and PTEN levels on poor prognosis in IMN patients

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P值
TLR4	0.878	0.821~0.935	17.38 $\mu\text{g/mL}$	0.78	0.83	0.602	0.000
PTEN	0.868	0.807~0.929	3.04 $\text{ng/mL}$	0.84	0.79	0.627	0.000
联合	0.941	0.908~0.975		0.88	0.89	0.771	0.000

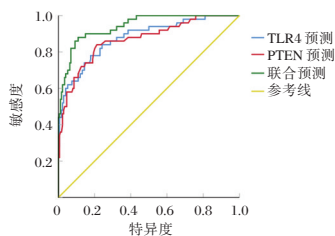


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

### 3 讨论

目前认为 IMN 是由靶向足细胞的 IgG 引起的, IgG 与抗原结合和补体活化形成的膜攻击复合物, 是认识膜性肾病发病机制的主要依据<sup>[1-2]</sup>。本研究结果与高玉伟等<sup>[11]</sup>研究结果相似。

TLR4 介导的先天性免疫应答具有双重功能, 当 TLR4 过度激活或其负调节系统受阻时, TLR4 可诱发内毒性休克, 自身免疫性疾病, 甚至细胞因子风暴, 免疫系统攻击宿主<sup>[12]</sup>。研究显示, TLR4 通过影响足细胞凋亡对膜性肾病进展的影响, 且 TLR4 参与急性和慢性肾脏疾病的发病机制, 如急性肾损伤、肾纤维化和糖尿病肾脏病<sup>[13]</sup>。在 MN 患者肾组织中, TLR4 的表达显著上调, 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 通过提高 TLR4 表达水平促进足细胞凋亡<sup>[5]</sup>。本研究发现, IMN 组血清 TLR4 水平较对照组显著升高, 与 Jin 等<sup>[5]</sup>在 MN 患者中的研究结果相似, TLR4 可能通过促进足细胞凋亡促进 IMN 进展<sup>[1]</sup>。

PTEN 蛋白磷酸酶可去磷酸化多种底物, 在细胞功能中发挥多种作用, 包括抑制细胞粘附和迁移以及维持基因组完整性<sup>[14]</sup>。研究显示, PTEN 可通过不同信号途径影响肾脏纤维化进程。miR-21 通过靶向 PTEN, 激活成纤维细胞, 促进肾纤维化, PTEN 通过诱导上皮-间充质转化驱动糖尿病肾病<sup>[15]</sup>。本研究发现, IMN 组血清 PTEN 水平较对照组显著升高, 与 Wu 等<sup>[16]</sup>研究结果一致。另外, 本研究结果显示预后不良组血清 TLR4 和 PTEN 水平升高, 且 TLR4 和 PTEN 为 IMN 患者预后不良的独立危险因素, 提示 TLR4 和 PTEN 水平过高的 IMN 患者病情更为严重, 其预后不良的概率较大。进一步研究发现, IMN 患者血清 TLR4 水平与 PTEN 水平呈正相关, 推测 TLR4 与 PTEN 共同参与 IMN 的发生发展, PTEN 通过与 TLR4 相互作用激活, 进而通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶依赖性信号转导诱导足细胞凋亡, 进而驱动 IMN 的发生, 二者可能是 IMN 的潜在调控因子<sup>[2, 17]</sup>。TLR4、PTEN 联合预测 IMN 患者预后是否不良的 AUC 为 0.941, 高于两者单独预测, 且特异度为 89.08%, 灵敏度为 88.00%, 提示 TLR4 与 PTEN 联合在预测 IMN 患者预后中具有重要价值。

IMN 患者血清 TLR4、PTEN 水平较对照组显著升高, 且预后不良患者 TLR4、PTEN 水平显著高

于预后良好患者,IMN患者预后与其临床病理特征具有一定相关性,且TLR4、PTEN在预测IMN患者预后中具有一定价值。本研究样本数量有限,可扩大样本对此进行进一步验证。

## 参考文献

- [1] Ronco P, Plaisier E, Debiec H. Advances in Membranous Nephropathy[J]. J Clin Med, 2021, 10(4):607-624.
- [2] Ronco P, Debiec H. Molecular Pathogenesis of Membranous Nephropathy[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15(1):287-313.
- [3] Wu L, Lai J, Ling Y, et al. A Review of the Current Practice of Diagnosis and Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy in China [J]. Med Sci Monit, 2021, 27(1): e930097-e930106.
- [4] 华燕,武金文,刘欣.血清TLR2、TLR4水平与2型糖尿病肾病患者肾功能及炎症状态的关系分析[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(9):1204-1207.
- [5] Jin LW, Pan M, Ye HY, et al. Down-regulation of the long non-coding RNA XIST ameliorates podocyte apoptosis in membranous nephropathy via the miR-217-TLR4 pathway [J]. Exp Physiol, 2019, 104(2):220-230.
- [6] Qian X, Li X, Shi Z, et al. PTEN Suppresses Glycolysis by Dephosphorylating and Inhibiting Autophosphorylated PGK1 [J]. Mol Cell, 2019, 76(3):516-527.e7.
- [7] Li Y, Hu Q, Li C, et al. PTEN-induced partial epithelial-mesenchymal transition drives diabetic kidney disease [J]. J Clin Invest, 2019, 129(3):1129-1151.
- [8] 于澈,王荣.特发性膜性肾病诊疗指南解读[J].临床内科杂志,2015,32(8):575-576.
- [9] 孙帅刚,盛晓笑,张文惠,等.免疫球蛋白G4合并其他不同免疫球蛋白G亚型沉积的特发性膜性肾病患者的临床病理及短期预后分析[J].中国全科医学,2023,26(21):2632-2638.
- [10] 林倩,朱义芳,刘婷莉,等.特发性膜性肾病患者血清增殖诱导配体水平与临床病理指标及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(9):1115-1119.
- [11] 高玉伟,杨洪娟,胡秀红,等.特发性膜性肾病临床病理特征、预后及其影响因素分析[J].临床军医杂志,2021,49(6):673-675.
- [12] Zhang K, Huang Q, Deng S, et al. Mechanisms of TLR4-Mediated Autophagy and Nitroxidative Stress [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11(1):766590-766600.
- [13] Wang Y, Zhu X, Yuan S, et al. TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Induces GSDMD-Related Pyroptosis in Tubular Cells in Diabetic Kidney Disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10(1):603-611.
- [14] Liu A, Zhu Y, Chen W, et al. PTEN Dual Lipid- and Protein-Phosphatase Function in Tumor Progression [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15):3666-3685.
- [15] Zhao S, Li W, Yu W, et al. Exosomal miR-21 from tubular cells contributes to renal fibrosis by activating fibroblasts via targeting PTEN in obstructed kidneys [J]. Theranostics, 2021, 11(18):8660-8673.
- [16] Wu L, Zhang X, Luo L, et al. Altered expression of serum miR-106a, miR-19b, miR-17, and PTEN in patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(4):e23737-e23744.
- [17] Yao Y, Sun F, Lei M. miR-25 inhibits sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis by targeting PTEN [J]. Biosci Rep, 2018, 38(2):1-19.

(上接第294页)

- [6] 王燕,李明清,贾罗琦.来曲唑联合地屈孕酮治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者性激素和CA125水平的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(24):4699-4702.
- [7] 谭细凤,李怀芳,王玉凤,等.地屈孕酮联合来曲唑治疗对子宫内膜异位症患者性激素、炎症因子、CA125及VEGF的影响[J].基础医学与临床,2019,39(3):392-395.
- [8] 郭会平,聂小华,龚欢,等.郑州地区辅助生殖技术助孕夫妇不孕不育特征及移植结局影响因素研究[J].华南预防医学,2023,49(2):205-207+212.
- [9] 张安能,杨慧健,孙宏超. E-cadherin、CA199及HE4在子宫内膜异位症患者血清中的表达及与自身抗体的相关性[J].中国医药导刊,2021,23(9):647-652.
- [10] 任英俊,王晓倩.地屈孕酮片联合心理干预对子宫内膜异位症痛经患者的效果[J].国际精神病学杂志,2022,49(3):495-497+501.
- [11] 李清雪,张贺玲.米非司酮联合STAT3抑制剂AG490对子宫内膜异位症细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(4):313-317.
- [12] 孙悦,郭宁子,梁成罡,等.醋酸曲普瑞林缓释注射剂中杂质的检测分析[J].药物分析杂志,2019,39(10):1870-1881.
- [13] 杨婷,梁希,郭婷婷,等.醋酸曲普瑞林联合膳食干预对特发性中枢性早熟女童代谢及卵巢功能的影响[J].中国现代医学杂志,2023,33(11):81-86.
- [14] 杨卓加,刘会芳.补肾化痰方治疗子宫内膜异位症的疗效及对患者血清性激素、体液免疫因子及MMP-9、VEGF、CA125、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].中药材,2022,45(8):1993-1996.
- [15] 祝洁,薛晓鸥,贺稚平,等.基于p38 MAPK通路探讨乌丹丸对子宫内膜异位症寒凝血瘀证巨噬细胞极化的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(24):105-113.

# 慢性心力衰竭患者肾素、血管紧张素Ⅱ及BNP变化及其与心功能的关系

张盛<sup>1</sup> 李佳<sup>1</sup> 刘金成<sup>1</sup> 张应宝<sup>1</sup> 葛成涛<sup>1</sup> 车武强<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者肾素(REN)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)及脑钠肽(BNP)变化及其与心功能的关系。方法 选取2019年2月至2023年2月金寨县人民医院收治的84例CHF患者的临床资料(CHF组),另取同期在本院进行体检的66名健康人作为健康对照组。分析两组REN、AngⅡ及BNP水平;以及不同心功能分级患者REN、AngⅡ、BNP水平及心功能指标;采用Pearson相关性分析法分析REN、AngⅡ及BNP与心功能指标的相关性;采用ROC曲线评估NE、AngⅡ及BNP水平对CHF的预测价值。结果 CHF组REN、AngⅡ及BNP水平显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。不同心功能分级CHF患者REN、AngⅡ、BNP水平比较:NYHAⅡ级组<NYHAⅢ级组<NYHAⅣ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。不同心功能分级CHF患者左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)比较:NYHAⅡ级组<NYHAⅢ级组<NYHAⅣ级组,左室射血分数(LVEF)比较:NYHAⅡ级组>NYHAⅢ级组>NYHAⅣ级组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。经相关分析表明,REN、AngⅡ、BNP与LVEDD、LVESD呈正相关,与LVEF呈负相关关系,且REN、AngⅡ、BNP与心功能分级均呈正相关( $P<0.05$ )。ROC结果显示,REN、AngⅡ及BNP三者联合(REN+AngⅡ+BNP)诊断为0.901,明显高于单独诊断( $P<0.05$ )。结论 CHF患者REN、AngⅡ及BNP水平均异常增高,且三个指标与患者心功能分级呈显著相关性,上述因子有望成为临床诊断CHF及评估患者心功能分级的可靠指标。

**[关键词]** 慢性心力衰竭;肾素;血管紧张素Ⅱ;脑利钠肽;心功能

## Changes of renin, angiotensin II and BNP and its relationship with cardiac function in patients with chronic heart failure

ZHANG Sheng<sup>1</sup>, LI Jia<sup>1</sup>, LIU Jincheng<sup>1</sup>, ZHANG Yingbao<sup>1</sup>, GE Chengtao<sup>1</sup>, CHE Wuqiang<sup>2\*</sup>

(1. Department of Cardiology, Jinzhai County People's Hospital, Lu'an, Anhui, China, 237300; 2. Department of Cardiology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, 100029)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes of renin (REN), angiotensin (Ang II) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with chronic heart failure (CHF) and its relationship with cardiac function. **Methods** The clinical data of 84 patients with CHF admitted to Jinzhai County People's Hospital from February 2019 to February 2023 were selected (CHF group), another 66 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy control group. We analyzed the levels of REN, Ang II and BNP in the two groups; and the levels of REN, Ang II, BNP and cardiac function of patients with different cardiac function grades were analyzed by variance; the correlations of REN, Ang II and BNP with cardiac function indexes were analyzed by Pearson correlation analysis; and ROC curve was used to evaluate the predictive value of REN, Ang II and BNP levels for CHF. **Results** The levels of REN, Ang II and BNP in CHF group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparison of the levels of REN, Ang II and BNP in CHF patients with dif-

基金项目:北京市自然科学基金项目(720210723)

作者单位:1.金寨县人民医院心血管内科,安徽,六安 237300

2.中日友好医院心脏科,北京 100029

\*通信作者:车武强, E-mail: chemokel@163.com

ferent cardiac function grades: NYHA II group <NYHA III group <NYHA IV group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Comparison of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) in CHF patients with different cardiac function grades: NYHA II group <NYHA III group <NYHA IV group; Comparison of left ventricular ejection fraction (LVEF): NYHA II group >NYHA III group >NYHA IV group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The correlation analysis showed that REN, Ang II and BNP were positively correlated with LVEDD and LVESD, but were negatively correlated with LVEF, and REN, Ang II and BNP were positively correlated with cardiac function grading ( $P<0.05$ ). ROC results showed that the AUC of REN Ang II and BNP. The AUC of REN+Ang II +BNP was 0.901, which was significantly higher than that of single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of REN, Ang II and BNP in CHF patients were abnormally increased, and the three indexes were significantly correlated with cardiac function grading, these factors are expected to become reliable indicators for clinical diagnosis of CHF and evaluation of cardiac function classification.

**[KEY WORDS]** CHF; REN; Ang II; BNP; Cardiac function

慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)是由各类基础心脏病逐渐演变至终末阶段的临床综合征,患者持续存在心力衰竭状态<sup>[1]</sup>。患者多伴有肺水肿、肺淤血等,常易导致肺部感染,CHF是导致老年人死亡的最常见病因之一<sup>[2]</sup>。据相关调查研究显示,我国CHF发病率随年龄增加而迅速,患者总体预后较差,1年病死率可高达50%<sup>[3]</sup>。故寻找有效血清指标评估CHF患者病情具有重要作用。肾素(Renin, REN)是肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system, RAS)起始与限速的蛋白酶,血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)则是RAS系统最主要的效应分子<sup>[4]</sup>。RAS在CHF发生、发展中可通过其负反馈机制调节血压、维持体液平衡等。随着病情进展,CHF常伴有RAS的长期过度激活,使心脏负荷过重,导致心功能恶化。脑利钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)是一种神经内分泌激素,主要分泌于心肌细胞,近年来研究指出,BNP在CHF诊断、病情评估及治疗的监测中具有重要意义<sup>[5]</sup>。故本研究就CHF患者REN、Ang II及BNP变化及其与心功能的关系进行了探讨,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年2月至2023年2月金寨县人民医院收治的84例CHF患者的临床资料。纳入标准:①均符合中华医学会心血管病学分会颁布的CHF相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②心功能NYHA分级II~IV级;③临床资料完整,无缺损或丢失。排除标准:①急性心功能不全;②近期参加过其他临床试验者;③伴各脏器免疫缺陷性疾病;④电解质紊乱;⑤合

并源性休克、严重心律失常、二度II型以上的房室传导阻滞。将84例CHF患者纳入CHF组,其中男性52例,女性32例,平均年龄( $59.13\pm 4.01$ )岁;心功能分级<sup>[7]</sup>:II级42例,III级29例,IV级13例。另取同期在本院进行体检的健康人66名作为健康对照组,其中男40名,女性26名,平均年龄( $60.33\pm 5.25$ )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 血清REN、Ang II及BNP水平检测

所有受检者正常饮食,每天碳水化合物保持不低于250g。采血前禁食12h,于次日清晨空腹抽取5mL静脉血,室温静置30min,于4℃离心机行3000r/min离心10min,离心半径10cm,随后留取上层血清,低温保存。采用化学发光免疫分析法检测血清BNP,试剂盒由美国罗氏公司提供。采用酶联免疫吸附法检测REN、Ang II,试剂盒购自上海金穗生物科技有限公司。具体操作严格按照说明书执行。

#### 1.2.2 心功能指标检测

使用二维超声行床旁检查,取胸骨旁左心室长轴切面,检测指标包括左室舒张末期内径(Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、室间隔厚度(Interventricular septum, IVS)及左室后壁厚度(Left ventricular posterior wall, LVPW);经心尖四腔切面,采用二维双平面面积长度测定法,测定左心室收缩末期内径(Left ventricular end-systolic diameter, LVESD);计算射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析研究数据, 计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述, 两组比较采用 *t* 检验, 多组比较采用方差分析; 相关性采用 *Pearson* 相关性分析法, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 REN、Ang II 及 BNP 水平对 CHF 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 REN、Ang II 及 BNP 水平比较

CHF 组 REN、Ang II 及 BNP 水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 RNE、Ang II 及 BNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of RNE, Ang II, and BNP levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	RNE( $\mu\text{g/L}$ )	Ang II (ng/L)	BNP(pg/mL)
对照组	66	31.54 $\pm$ 3.11	35.74 $\pm$ 4.52	87.74 $\pm$ 19.81
CHF 组	84	64.68 $\pm$ 7.58	55.15 $\pm$ 5.04	603.54 $\pm$ 49.07
<i>t</i> 值		33.406	24.600	80.360
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 不同心功能分级 CHF 患者 REN、Ang II、BNP 水平比较

不同心功能分级 CHF 患者 REN、Ang II、BNP 水平比较: NYHA II 级组 < NYHA III 级组 < NYHA IV 级组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同心功能分级 CHF 患者 REN、Ang II、BNP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of REN, Ang II, and BNP levels in CHF patients with different concentric functional grades ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	REN( $\mu\text{g/L}$ )	Ang II (ng/L)	BNP(pg/mL)
NYHA II 级组	42	59.54 $\pm$ 4.05	48.44 $\pm$ 1.63	500.74 $\pm$ 47.12
NYHA III 级组	29	66.01 $\pm$ 6.09 <sup>a</sup>	59.43 $\pm$ 2.65 <sup>a</sup>	663.75 $\pm$ 52.84 <sup>a</sup>
NYHA IV 级组	13	78.32 $\pm$ 9.42 <sup>ab</sup>	67.23 $\pm$ 5.84 <sup>ab</sup>	801.35 $\pm$ 66.43 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		52.23	244.72	192.81
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 NYHA II 级组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 NYHA III 级组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同心功能分级 CHF 患者心功能指标比较

不同心功能分级 CHF 患者 LVEDD、LVESD 比较: NYHA II 级组 < NYHA III 级组 < NYHA IV 级组; LVEF 比较: NYHA II 级组 > NYHA III 级组 > NYHA IV 级组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 各指标相关性分析

经相关分析表明, REN、Ang II、BNP 与 LVEDD、LVESD 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 且

表 3 不同心功能分级 CHF 患者心功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of cardiac function indicators in CHF patients with different concentric functional grades ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
NYHA II 级组	42	51.32 $\pm$ 3.98	42.32 $\pm$ 2.84	46.45 $\pm$ 2.32
NYHA III 级组	29	60.09 $\pm$ 5.54 <sup>a</sup>	50.84 $\pm$ 3.69 <sup>a</sup>	40.63 $\pm$ 2.75 <sup>a</sup>
NYHA IV 级组	13	72.33 $\pm$ 8.36 <sup>ab</sup>	61.28 $\pm$ 5.36 <sup>ab</sup>	31.11 $\pm$ 3.96 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		80.34	148.65	158.41
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 NYHA II 级组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 NYHA III 级组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

REN、Ang II、BNP 与心功能分级均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 各指标相关性分析

Table 4 Correlation analysis of various indicators

项目	LVEDD		LVESD		LVEF	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
RNE	0.576	<0.001	0.606	<0.001	-0.753	<0.001
Ang II	0.674	<0.001	0.715	<0.001	-0.771	<0.001
BNP	0.605	<0.001	0.758	<0.001	-0.823	<0.001

### 2.5 REN、Ang II 及 BNP 水平对 CHF 的预测价值

ROC 结果显示, REN、Ang II 及 BNP 三者联合 (REN+Ang II+BNP) 诊断为 0.901, 明显高于单独诊断 ( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

表 5 REN、Ang II 及 BNP 水平对 CHF 的预测价值

Table 5 Predictive value of REN, Ang II and BNP levels for CHF

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
RNE	0.863	0.799~0.927	0.735	0.791	<0.001
Ang II	0.806	0.726~0.885	0.692	0.722	<0.001
BNP	0.854	0.786~0.921	0.722	0.756	<0.001
三者联合	0.901	0.829~0.943	0.886	0.908	<0.001

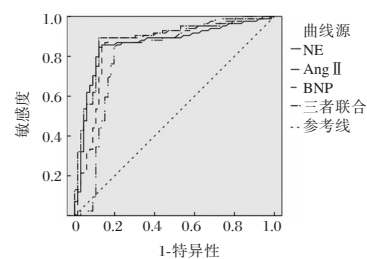


图 1 REN、Ang II 及 BNP 水平预测 CHF 的 ROC 曲线图  
Figure 1 Roc of REN Ang II, and BNP levels for predicting CHF

## 3 讨论

CHF 是一种以呼吸困难、液体潴留为主要表现的复杂临床综合征, 它是由于原发性心肌损害 (如冠心病、心肌病、心肌炎、心肌代谢障碍性疾

病)、心脏负荷过重所引起的。由于心室肥厚和后负荷增加,CHF可引起心室充盈或射血能力受损,造成心脑肾等重要脏器血流灌注不足,最终导致患者死亡。研究指出,CHF是多种心血管疾病的终末期阶段,易对患者的生活质量造成严重影响,且病死率高<sup>[8]</sup>。CHF早期多无特异性征兆,早期诊治、监测病情至关重要。

目前有关CHF的病理机制报道较多,已有研究证实其与心室重构机制、神经内分泌紊乱机制等有关,且现已明确神经内分泌长期激活所致的心肌重塑是充血性心力衰竭的根本原因<sup>[9-10]</sup>。RAS系统是由REN、ACE等组成,最后经Ang发挥作用。Ang II是目前已知最强有力的缩血管物质之一,可直接作用于血管平滑肌AT1受体,收缩周围血管,增加心脏后负荷<sup>[11]</sup>。Ang II还可直接作用于心肌细胞核或结合染色体,促进蛋白合成,致使心肌细胞生长,出现心肌肥厚。REN是催化RAS第一限速步骤的关键限速酶,而RAS持续过度激活则会导致心脏负荷增加及体液潴留,形成恶性循环,最终加重心衰。本研究与既往研究结果报道相符<sup>[12]</sup>。此外,本研究结果表明REN、Ang II可能参与了CHF发生发展的病理生理过程,且与患者病情进展密切相关。

BNP主要由心室心肌细胞合成和分泌,为心脏利钠肽的一种,可抑制血管紧张素分泌,利钠、利尿,舒张血管平滑肌,扩张血管。心室存在负荷过重或心肌缺血时BNP分泌增多,从而引起BNP生理活性的表达增强。干志红等<sup>[13]</sup>研究发现,在心力衰竭时BNP水平会显著上升,这是由于心力衰竭的发生影响心室负荷,进而导致BNP水平发生改变,BNP会以脉冲方式释放进入血液。本研究结果显示,血液中BNP浓度增加程度不仅与CHF有关,与CHF患者心功能严重程度亦存在紧密联系,心功能越差,BNP水平越高,结果与王春等<sup>[14]</sup>研究报道结果相符。但国外相关报道中,CHF患者BNP水平略高于本研究,且统计学分析显示与本研究数据存在差异<sup>[15]</sup>。这可能与地区差异、样本量等因素有关。进一步通过ROC分析发现,将REN、Ang II及BNP联合用于判断CHF的AUC>0.9,明显高于单独诊断,表明三者联合可提高诊断敏感性、特异性。

综上所述,CHF患者REN、Ang II及BNP水平均异常增高,且三个指标与患者心功能分级呈显著相关性,上述因子有望成为临床诊断CHF及评估患者心功能分级的有效指标。

## 参考文献

- [1] 李婷婷,吕留强,赵立.老年慢性心力衰竭患者BNP、Hcy、血脂水平变化与心功能及预后的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(9):1050-1053.
- [2] Li M, Zheng C, Kawada T, et al. Intracerebroventricular infusion of donepezil prevents cardiac remodeling and improves the prognosis of chronic heart failure rats [J]. J Physiol Sci, 2020, 70(1): 11-19.
- [3] Tavakkolifard M, Vousooghi N, Mahboubi S, et al. Evaluation of the relationship between the gene expression level of orexin-1 receptor in the rat blood and prefrontal cortex, novelty-seeking, and proneness to methamphetamine dependence: A candidate biomarker [J]. Peptides, 2020, 131(10): 1703-1706.
- [4] 王宇,于慧卿,李永新,等.加味益气升降汤对慢性心力衰竭患者心功能及肾素-血管紧张素-醛固酮系统影响的研究[J].世界中西医结合杂志,2020,15(3):567-570.
- [5] 占文明,闫旭.肾素-血管紧张素系统抑制剂对收缩期心力衰竭并中重度肾功能损害的老年患者远期预后的影响[J].中国药物与临床,2021,21(24):3989-3992.
- [6] 陈炜.急性心力衰竭的诊断和治疗指南解读:2012年更新版ESC急性心力衰竭诊断和治疗[J].中华危重病急救医学,2013,25(11):698-702.
- [7] Beilmann LI, Hagstrm J, Kaprio T, et al. The Relationship between the Tissue Expression of TLR2, TLR4, TLR5, and TLR7 and Systemic Inflammatory Responses in Colorectal Cancer Patients [J]. Oncology, 2021, 99(12): 790-801.
- [8] 董强.肾素-血管紧张素系统抑制对经皮冠状动脉介入治疗成功的晚期急性ST段抬高型心肌梗死的影响[J].中国药物与临床,2020,20(18):2994-2997.
- [9] 殷艳蓉,朱萧玲,常盼,等.外周血miR-223和血清BNP水平在慢性心力衰竭患者中的诊断价值[J].现代生物医学进展,2019,19(22):4344-4347.
- [10] Khan H, Rudd A, Gamble DT, et al. Renin-Angiotensin and Endothelin Systems in Patients Post-Takotsubo Cardiomyopathy [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(14): 259-262.
- [11] 郭智星,高传玉.慢性心力衰竭药物治疗研究进展[J].中国心血管病研究,2022,20(12):1129-1134.
- [12] 刘镇,丁辉.血清NE、Ang II、ALD和慢性心力衰竭并发肺部感染患者心脏功能的相关性研究[J].贵州医药,2019,43(9):1352-1355.
- [13] 干志红,郭勇,靳元英,等.老年慢性心功能不全患者血清BNP、Ang II和PRA表达水平及其临床意义[J].老年医学与保健,2020,26(4):655-658.
- [14] 王春,吴惠宁,杨威,等.BNP、cTnI及超声心功能参数与慢性心力衰竭心功能分级的关系研究[J].解放军医药杂志,2022,34(6):44-47.
- [15] Ikeda S, Iguchi M, Ogawa H, et al. The relationship between diastolic blood pressure and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF registry [J]. Eur Heart J, 2020, 41(Supplement\_2): 1578-1581.



# 老年2型糖尿病患者血尿酸、UACR、UmAlb与糖尿病肾病分期的相关性

于志明\* 陈学高 郭东亮

**[摘要]** **目的** 探讨老年2型糖尿病患者血尿酸、尿蛋白肌酐比值(UACR)、尿微量白蛋白(UmAlb)水平与糖尿病肾病(DKD)的相关性。**方法** 选取2020年1月至2023年1月临泉县人民医院内分泌科收治的140例老年2型糖尿病患者为观察组,另选取同期常规体检的80名健康志愿者为对照组,根据患者肾小球滤过率(eGFR)将其分为非糖尿病肾病(NDKD)42例、DKD早期39例、DKD中期34例、DKD晚期25例。比较所有受试者血尿酸、UACR、UmAlb水平,分析各项指标与DKD分期的相关性及对DKD的诊断价值。**结果** 观察组血尿酸、UACR、UmAlb水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=4.641, 25.656, 38.833, P<0.05$ );组内血尿酸、UACR、UmAlb水平表现为DKD晚期>DKD中期>DKD早期,差异有统计学意义( $F=4.887, 538.570, 684.184, P<0.05$ );Spearman分析结果显示,血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期均呈正相关( $P<0.001$ );DKD患者空腹血糖、平均动脉压(MAP)、甘油三酯(TG)、血尿酸、UACR、UmAlb均高于NDKD患者,病程较NDKD患者长,差异有统计学意义( $t=3.866, 14.824, 7.718, 5.022, 33.588, 53.438, 9.364, P<0.05$ )。Logistic多因素回归分析显示,空腹血糖、MAP、TG、血尿酸、UACR、UmAlb是T2DM患者发生DKD的独立影响因素( $P<0.05$ );血尿酸、UmAlb、UACR水平三项指标联合检测优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** 血尿酸、UACR、UmAlb水平与DKD分期呈正相关,且三者联合检测对DKD具有较高诊断效能。

**[关键词]** 血尿酸; UACR; UmAlb; DKD; 2型糖尿病

## Correlation between blood uric acid, urinary protein creatinine ratio, urinary microalbumin level and diabetic nephropathy in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

YU Zhiming\*, CHEN Xuegao, GUO Dongliang

(Department of Endocrinology, Linquan County People's Hospital, Linquan, Anhui, China, 236400)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the correlation between serum uric acid, urinary protein creatinine ratio (UACR) and urinary microalbumin (UmAlb) levels and diabetic nephropathy (DKD) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 140 elderly patients with type 2 diabetes admitted to the Endocrinology Department of Linquan County People's Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the observation group. 80 healthy volunteers who underwent routine physical examinations during the same period were chosen as the control group. The observation group was further divided into subgroups based on the patients' glomerular filtration rate (eGFR): 42 cases of non-diabetic nephropathy (NDKD), 39 cases of early DKD, 34 cases of middle DKD and 25 cases of late DKD. In addition, 60 healthy volunteers were selected as an additional control group. The levels of uric acid, UACR and UmAlb in the blood of all subjects were compared, and the correlation between these levels and the stage of DKD, as well as the diagnostic efficacy of DKD were analyzed. **Results** The levels of uric acid, UACR and UmAlb in the observation group were higher than those in the control group ( $t=4.641, 25.656, 38.833, P<0.05$ ). The levels of uric acid, UACR and UmAlb in the blood were higher in late DKD, followed by middle DKD, and

基金项目:阜阳市卫生健康委科研立项课题(FY2021-183)

作者单位:安徽省临泉县人民医院内分泌科,安徽,临泉 236400

\*通信作者:于志明, E-mail: yuzhiming568@163.com

early DKD ( $F=4.887, 538.570, 684.184, P<0.05$ ). Spearman analysis showed a positive correlation between blood uric acid, UACR, UmAlb levels, and DKD stage ( $P<0.001$ ). Fasting blood glucose, mean arterial pressure (MAP), triglyceride (TG), blood uric acid, UACR and UmAlb were all higher in DKD patients compared to NDKD patients, the duration of the disease was longer in DKD patients. The difference was statistically significant ( $t=3.866, 14.824, 7.718, 5.022, 33.588, 53.438, 9.364, P<0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that fasting blood glucose, MAP, TG, blood uric acid, UACR and UmAlb were independent influencing factors for DKD in T2DM patients ( $P<0.05$ ). The AUC of serum uric acid and the combined detection was superior to the single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum uric acid, UACR and UmAlb levels are positively correlated with the stage of DKD. The combined detection of these three factors has high diagnostic efficacy for DKD.

**[KEY WORDS]** Blood uric acid; UACR; UmAlb; DKD; Type 2 diabetes

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者常见的并发症之一,老年2型糖尿病患者往往病程较长,加之机体代谢能力下降,多种器官退行性病变,更易引起脂质代谢紊乱、肾微血管病变等,增加了患DKD风险。DKD早期临床表现较为隐匿、不易诊断,患者经临床确诊后往往已经出现了肾脏不可逆的器质性病理损伤,包括尿毒症、大量蛋白尿等,只能通过血液透析治疗维持生命,严重影响患者生活质量,最终出现肾衰竭甚至引起死亡<sup>[1]</sup>。临床上通常根据患者肾小球滤过率(estimated Glomerular filtration rate, eGFR)及尿白蛋白排泄率(Urinary albumin ejection rate, UAER)辅助诊断DKD,但由于老年2型糖尿病患者可能合并高血脂、高血压、高尿酸血症、动脉粥样硬化等疾病,也会导致患者出现肾功能损伤、蛋白尿等,因而患者eGFR与UAER并非平行相关,eGFR水平降低的DKD患者UAER可能处于正常范围<sup>[2]</sup>。相关研究表明,血尿酸升高会导致血管内皮细胞损伤,导致肾微血管病变,增加患者DKD风险<sup>[3]</sup>。因此,检测与DKD形成相关的生物标志物对DKD早期诊断、及时治疗至关重要。本研究旨在探究老年2型糖尿病患者血尿酸、尿蛋白肌酐比值(Urine albumin to creatinine ratio, UACR)、尿微量白蛋白(Urinary microalbumin, UmAlb)水平与DKD的相关性,为疾病早期检测及诊断提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2023年1月临泉县人民医院内分泌科收治的140例老年2型糖尿病患者为研究对象,纳入为观察组,另选取同期常规体检的

60名健康志愿者为对照组。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[4]</sup>中2型糖尿病相关诊断标准,经临床诊断为老年2型糖尿病患者;②年龄>60岁;③无精神疾病、无认知功能障碍,沟通能力正常;④临床资料完整,对研究内容、研究目的知情并自愿签署知情同意书。排除标准:①合并其他原因引起的基础性肾脏疾病,既往肾脏外伤或肾脏手术史;②合并心、肝、肺重要器官严重的功能障碍;③合并免疫系统疾病、感染性疾病、血液疾病、恶性肿瘤;④合并严重糖尿病急性并发症,如代谢紊乱、酮症酸中毒、乳酸酸性中毒、血糖高渗状态等。观察组男72例,女68例,年龄平均(71.21±5.12)岁;对照组男29名,女31名,年龄平均(72.16±6.24)岁,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核批准。

### 1.2 方法

①所有受试者采集清晨空腹静脉血5 mL及中段尿液10 mL,血液样本经离心处理后(3 500 r/min离心10 min,离心半径8 cm)取血清,尿液样本经离心处理后(1 500 r/min离心10 min,离心半径8 cm)取上清液,采用西门子Atellica CH930全自动生化分析仪检测血尿酸、UmAlb、尿蛋白、尿肌酐并计算UACR。②根据患者eGFR<sup>[4]</sup>将观察组分为非糖尿病肾病(NDKD)42例,即eGFR>90 mL/min;DKD早期39例,即60 mL/min<eGFR≤90 mL/min;DKD中期34例,即30 mL/min<eGFR≤60 mL/min;DKD晚期25例,即eGFR≤30 mL/min。③收集老年2型糖尿病患者临床资料,包括年龄、性别、体质指数、空腹血糖、病程、平均动脉压(MAP)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,进行  $t$  检验,计数资料用  $n(\%)$  表示,进行  $\chi^2$  检验,血尿酸、UACR、Um Alb 与 DKD 相关性分析采用 Spearman 相关法,使用二元 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DKD 的独立影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血尿酸、UACR、Um Alb 对 DKD 的诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血尿酸、UACR、UmAlb 水平比较

观察组血尿酸、UACR、UmAlb 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 血尿酸、UACR、UmAlb 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	UACR(mg/g)	UmAlb(mg/L)
对照组	80	306.74 $\pm$ 38.51	14.38 $\pm$ 2.43	16.46 $\pm$ 3.22
观察组	140	365.12 $\pm$ 42.03	52.41 $\pm$ 5.20	118.32 $\pm$ 20.18
<i>t</i> 值		9.160	59.262	44.583
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 T2DM 患者发生/不发生 DKD 的单因素分析

DKD 患者空腹血糖、MAP、TG、血尿酸、UACR、UmAlb 均高于 NDKD 患者,病程长于 NDKD 患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 T2DM 患者发生/不发生 DKD 单因素分析 [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

指标	DKD( <i>n</i> =98)	NDKD( <i>n</i> =42)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	70.56 $\pm$ 4.68	71.64 $\pm$ 4.77		
性别(例)			0.136	0.712
男	50(51.02)	20(47.62)		
女	48(48.98)	22(52.38)		
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	25.81 $\pm$ 4.04	25.24 $\pm$ 3.86	0.775	0.440
空腹血糖(mmol/L)	8.76 $\pm$ 0.83	8.12 $\pm$ 1.04	3.866	<0.001
病程(年)	8.43 $\pm$ 0.78	7.15 $\pm$ 0.64	9.364	<0.001
MAP(mmHg)	118.04 $\pm$ 10.26	91.12 $\pm$ 8.79	14.824	<0.001
TC(mmol/L)	4.32 $\pm$ 1.12	3.67 $\pm$ 0.85	0.722	0.472
TG(mmol/L)	2.35 $\pm$ 0.67	1.44 $\pm$ 0.56	7.718	<0.001
血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	395.46 $\pm$ 42.05	356.70 $\pm$ 41.36	5.022	<0.001
UACR(mg/g)	70.14 $\pm$ 10.24	16.25 $\pm$ 2.58	33.588	<0.001
UmAlb(mg/L)	86.05 $\pm$ 8.68	12.47 $\pm$ 3.06	53.438	<0.001

### 2.3 影响 DKD 的多因素分析

以发生 DKD 为因变量,以单因素分析差异有统计学意义的指标为自变量行 Logistic 多因素回归分析,结果显示空腹血糖、病程、MAP、TG、血尿

酸、UACR、UmAlb 均是 T2DM 患者发生 DKD 的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 DKD 的多因素分析

组别	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
空腹血糖	0.747	0.256	8.514	2.111	1.278~3.486	0.003
病程	0.802	0.267	9.022	2.229	1.321~3.763	0.002
MAP	0.642	0.287	6.542	1.900	1.083~3.335	0.010
TG	0.756	0.304	6.184	2.130	1.174~3.864	0.013
血尿酸	0.843	0.294	8.222	2.323	1.306~4.134	0.004
UACR	0.895	0.271	10.907	2.447	1.439~4.163	<0.001
UmAlb	1.037	0.302	11.791	2.821	1.561~5.098	<0.001

### 2.4 不同程度糖尿病肾病患者血尿酸、UACR、UmAlb 水平比较

血尿酸、UACR、UmAlb 水平表现为 DKD 晚期 >DKD 中期 >DKD 早期 >NDKD, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 不同程度糖尿病肾病患者血尿酸、UACR、UmAlb 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	UACR(mg/g)	UmAlb(mg/L)
DKD 早期	39	379.13 $\pm$ 43.61	31.41 $\pm$ 3.54	51.51 $\pm$ 4.67
DKD 中期	34	403.64 $\pm$ 47.81	62.37 $\pm$ 9.56	81.84 $\pm$ 7.16
DKD 晚期	25	414.30 $\pm$ 50.21	103.45 $\pm$ 12.07	120.71 $\pm$ 10.33
<i>F</i> 值		4.887	538.570	684.184
<i>P</i> 值		0.010	<0.001	<0.001

### 2.5 血尿酸、UACR、UmAlb 水平与 DKD 分期的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示,血尿酸、UACR、UmAlb 水平与 DKD 分期均呈正相关( $r = 0.448, 0.590, 0.660, P < 0.001$ )。

### 2.6 血尿酸、UACR、UmAlb 水平对 DKD 的诊断效能

ROC 曲线结果显示,血尿酸、UmAlb、UACR 水平三项指标单独及联合检测诊断 DKD 的 AUC 分别为 0.759、0.802、0.897、0.931,均具有良好的诊断效能( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

## 3 讨论

近年来,糖尿病的发病率显著增加,据国际糖尿病联合委员会统计,2019 年全球 20 岁以上成年人人群中糖尿病患者有 4.63 亿,预计 2045 年该群体糖尿病患者将达 7 亿,其中 90% 为 T2DM,严重

表5 血尿酸、UACR、UmAlb水平对DKD诊断效能  
Table 5 Diagnostic efficacy of serum uric acid, UACR and UmAlb levels in DKD

指标	截断值	AUC	95% CI	约登指数	特异度	灵敏度	P值
血尿酸 (μmol/L)	368.08	0.759	0.672~0.845	0.553	0.767	0.886	<0.001
UmAlb(mg/L)	67.74	0.802	0.706~0.843	0.615	0.862	0.853	<0.001
UACR(mg/g)	78.50	0.897	0.846~0.926	0.757	0.847	0.911	<0.001
联合诊断		0.931	0.854~0.961	0.870	0.918	0.932	<0.001

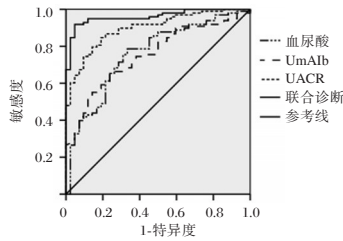


图1 ROC曲线  
Figure 1 ROC curve

威胁人类健康,影响社会经济的发展<sup>[5]</sup>。DKD是糖尿病患者常见的并发症,其发病率高达15.93%,且发病率随着年龄增大、糖尿病病程延长而增加,DKD患者早期表现为肾小球内高压及高滤过状态,随着病程延长及病情发展,尿白蛋白排泄率增加,肾小管间质纤维化,肾功能受损,是引起终末期肾脏病的主要原因,临床30%~50%的终末期肾脏病是由DKD所致<sup>[6]</sup>。终末期肾病治疗难度极大,患者往往需要进行维持性血液透析、腹膜透析,甚至肾脏移植,因此,DKD早期诊断及病情准确评估对实现临床精准治疗控制患者病情进展,改善患者预后至关重要<sup>[7]</sup>。

本研究结果表明血尿酸、UACR、UmAlb水平可以反映DKD患者疾病严重程度,通过上述指标的检测和分析,可以为DKD患者的早期诊断和病情评估提供参考,为DKD患者的治疗提供依据和指导。尿酸是肝脏、脂肪组织、肌肉组织等嘌呤代谢产物,DKD肾小球滤过率降低,不可避免地造成血尿酸水平升高,同时尿酸水平升高也会进一步导致肾功能损伤<sup>[8]</sup>。尿酸水平升高会增加血管平滑肌细胞释放一氧化氮,诱导内皮细胞功能失调,激活Toll样受体通路,介导炎症反应,增加白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等产生,引起肾脏血管通透性增加,导致肾小管细胞增生和间质纤维化<sup>[9-10]</sup>。同时还会激活还原型辅酶Ⅱ氧化酶,增加机体活性氧水平,使机体氧化-抗氧化作用失衡,诱

导氧化应激,增加肾小球动脉损伤和肾小管纤维化,从而导致血管壁增厚引起慢性肾脏疾病<sup>[11]</sup>。因此尿酸可以通过细胞外促氧化作用诱导机体氧化应激,并诱导血管内皮细胞功能紊乱,介导炎症反应,参与DKD疾病的发生与发展,其水平升高会增加DKD疾病风险,与王婷婷等<sup>[12]</sup>研究结果一致。DKD患者存在肾脏微血管或大血管病变,肾小球毛细血管内皮细胞异常增殖迁移,形成血管器质性病理变化,细胞外基质增生。肾小球系膜扩张基底膜增厚,导致肾小球滤过率降低,尿白蛋白水平升高<sup>[13]</sup>。持续性白蛋白尿是DKD的主要并发症之一,临床以UACR作为尿白蛋白的评估指标,是DKD肾功能损伤的重要指标之一,UACR≥300 mg/g患者进展为终末期肾脏病风险显著增加<sup>[14]</sup>。UmAlb是临床更灵敏的尿白蛋白检测方法,尿白蛋白排泄量为30~300 mg/d、随机尿浓度为20~200 mg/L或白蛋白排泄率为30~300 mg/d的尿液称为UmAlb。UmAlb升高是由肾小球基底膜功能障碍引起的,糖尿病患者持续性高血糖水平会N-脱乙酰酶活性,诱导足细胞受体糖基化,引起肾小球基底膜增厚、系膜扩张、足细胞足突消退,导致尿白蛋白排泄率增加<sup>[15]</sup>。因此DKD典型的疾病发展过程的临床表现为,尿白蛋白排泄增加、UmAlb、大量白蛋白尿以及终末期肾病,UmAlb是早期DKD的重要指标。

综上所述,血尿酸、UACR、UmAlb水平与T2DM患者DKD疾病的发生发展密切相关,与DKD分期呈正相关,三者联合检测对DKD具有较高的诊断效能,对DKD患者早期诊断和病情评估具有重要作用,可以为DKD患者的临床治疗提供指导。

参考文献

[1] 戚仁娟,邹永红,宋洁,等. HbA1c、LDL-C、HDL-C检测在2型糖尿病肾病中的应用价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(4): 712-715.  
[2] 康英丽,李英. 糖尿病肾病诊断名称的变迁[J]. 临床荟萃, 2018, 33(10): 829-833.  
[3] 徐台林,蒋成燕,陈袁,等. 老年糖尿病肾病患者并发高尿酸血症影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4649-4652.  
[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.  
[5] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.

# FGF23、ANGPTL4、Apelin-13与急性缺血性脑卒中患者病情及溶栓治疗短期预后的相关性

孟丽霞 郝海涛\* 申红梅

**[摘要]** 目的 探究成纤维生长因子23(FGF23)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)、Apelin-13与急性缺血性脑卒中(AIS)患者病情及溶栓治疗短期预后的关系。方法 选取2020年7月到2023年7月首都医科大学附属北京康复医院收治的120例AIS患者,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者入院时神经功能损伤程度并分为轻度组35例、中度组54例、重度组31例;采用头颅MRI检查评估患者梗死病灶面积并分为腔隙性脑梗死组31例、中等面积梗死组52例、大面积脑梗死组37例;采用改良Rankin量表评估患者溶栓治疗后90d的预后情况并分为预后良好组82例和预后不良组38例。比较各组患者血清学指标FGF23、ANGPTL4、Apelin-13水平,采用多因素logistic回归分析AIS患者短期预后影响因素。结果 不同神经损伤程度的AIS患者血清FGF23水平为:轻度组<中度组<重度组,血清ANGPTL4、Apelin-13水平为:轻度组>中度组>重度组,差异均有统计学意义( $F=9.685, 8.418, 13.695, P<0.05$ );不同梗死面积的AIS患者血清FGF23水平为:腔隙性脑梗死组<中等面积梗死组<大面积脑梗死组,血清ANGPTL4、Apelin-13水平为:腔隙性脑梗死组>中等面积梗死组>大面积脑梗死组,差异均有统计学意义( $F=8.652, 7.579, 18.659, P<0.05$ );预后不良组年龄、病灶最大直径、入院时NIHSS评分、血清FGF23水平均高于预后良好组,血清ANGPTL4、Apelin-13水平均低于预后良好组,差异均有统计学意义( $t=3.147, 4.725, 7.309, 3.364, 4.869, 5.766, P<0.05$ );病灶最大直径 $\geq 5$  cm、入院时NIHSS评分 $\geq 20$ 分、高水平FGF23均是AIS患者静脉溶栓治疗短期预后不良的独立危险因素,高水平的ANGPTL4及Apelin-13是其保护因素( $P<0.05$ )。结论 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13与AIS患者病情程度及短期预后密切相关,检测三指标水平有助于AIS病情及预后评估。

**[关键词]** 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 成纤维生长因子23; 血管生成素样蛋白4; Apelin-13

## Correlation between FGF23, ANGPTL4, apelin-13 and disease condition and short-term prognosis of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke

MENG Lixia, XI Haitao\*, SHEN Hongmei

(Community Rehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100144)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship of fibroblast growth factor 23 (FGF23), angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) and apelin-13 with disease condition and short-term prognosis of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 120 patients with AIS were selected from Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University from July 2020 to July 2023. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the degree of neurological impairment upon admission. The patients were then divided into three groups: mild (35 cases), moderate (54 cases) and severe (31 cases). The size of the infarct lesion in the patients was evaluated using cranial MRI and they were classified into three groups: lacunar cerebral infarction group (31 cases), medium-area infarction

基金项目:北京市科技计划项目(Z202300002010027)

作者单位:首都医科大学附属北京康复医院社区康复中心,北京 100144

\*通信作者:郝海涛, E-mail:Zhangy620@126.com

group (52 cases) and large-area cerebral infarction group (37 cases). The modified Rankin scale was used to assess the prognosis of the patients 90 days after thrombolytic therapy. They were categorized into two groups: good prognosis group (82 cases) and poor prognosis group (38 cases). The levels of serum FGF23, ANGPTL4 and apelin-13 were compared among each group. Multivariate logistic regression was then applied to analyze the factors that influence the short-term prognosis in AIS patients. **Results** The serum FGF23 levels in AIS patients with different degrees of neurological injury were found to be mild group <moderate group <severe group. Conversely, the levels of serum ANGPTL4 and apelin-13 were mild group >moderate group >severe group. These differences were all statistically significant ( $F=9.685, 8.418, 13.695, P<0.05$ ). In AIS patients with different infarct sizes, the serum FGF23 levels were observed to be lacunar cerebral infarction group <medium-area infarction group <large-area infarction group. On the other hand, the levels of serum ANGPTL4 and apelin-13 were lacunar cerebral infarction group >medium-area infarction group >large-area infarction group. These differences were all statistically significant ( $F=8.652, 7.579, 18.659, P<0.05$ ). Furthermore, the age, maximum lesion diameter, NIHSS score at admission and serum FGF23 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group. Conversely, the levels of serum ANGPTL4 and apelin-13 were lower in the poor prognosis group compared to the good prognosis group ( $t=3.147, 4.725, 7.309, 3.364, 4.869, 5.766, P<0.05$ ). The maximum diameter of the lesion  $\geq 5$  cm, NIHSS score  $\geq 20$  points at admission and high levels of FGF23 were identified as independent risk factors for poor short-term prognosis of AIS patients treated with intravenous thrombolysis. Conversely, high levels of ANGPTL4 and apelin-13 were found to be protective factors ( $P<0.05$ ). **Conclusion** FGF23, ANGPTL4 and apelin-13 are closely related to the severity and short-term prognosis of AIS patients. Detecting the level of these three indicators is helpful in evaluating the disease condition and prognosis of AIS.

[KEY WORDS] AIS; Intravenous thrombolysis; FGF23; ANGPTL4; Apelin-13

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是局部脑组织缺血性坏死或软化的血液循环障碍疾病, 具有高发病率、高致残率及并发症多等特点, 若患者病灶长时间缺血将对神经组织造成不可逆性损伤<sup>[1]</sup>。因此, 准确评估 AIS 患者病情并及早防治对改善患者生存质量有重要意义。目前, 临床主要根据 AIS 患者症状、头颅 CT、MRI 检查等评估其病情, 对发病时间不超过 4.5 h 的患者, 采用静脉溶栓治疗, 但仍有部分患者预后欠佳<sup>[2]</sup>。高敏血清学标志物是辅助临床早期评估 AIS 患者病情及预后的关键指标, 能指导临床实施个体化治疗方案<sup>[3]</sup>。研究显示, 纤维生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)、血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin like 4, ANGPTL4)、Apelin-13 参与介导了 AIS 炎症、氧化应激、细胞增殖与凋亡、糖脂代谢等多种病理过程, 但三者与患者病情、预后的关系仍需进一步明确<sup>[4-5]</sup>。故本研究将探讨不同病情程度的 AIS 患者血清 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 水平, 分析患者溶栓治疗短期预后影响因素, 以为临床应用血清学标志物提供更多依据, 现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 7 月到 2023 年 7 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 120 例 AIS 患者, 其中男 65 例, 女 55 例; 年龄, 平均 (57.59±9.06) 岁; 有吸烟史 47 例; 有饮酒史 32 例; 基础疾病: 高血压 61 例、糖尿病 29 例、高脂血症 44 例。纳入标准: ①符合最新版 AIS 诊治指南中的相关标准且经头颅 CT 或 MRI 确诊<sup>[6]</sup>; ②年龄 18~80 岁; ③首次发病且症状出现到入院时间间隔 <4.5 h; ④美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS)<sup>[7]</sup> 评分  $\leq 25$  分, 均接受阿替普酶静脉溶栓治疗; ⑤患者家属知情同意。排除标准: ①短暂性脑缺血发作; ②伴有颅内出血或既往存在颅内出血史; ③近 3 个月有严重头部外伤史、卒中史或颅内手术史; ④合并恶性肿瘤; ⑤伴有重要脏器功能障碍、甲状腺功能亢进、血液系统疾病或全身感染性疾病; ⑥存在溶栓治疗禁忌症; ⑦精神认知障碍。本研究已获医院伦理委员会批准。

## 1.2 方法

### 1.2.1 血清 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 检测

采集患者入院时外周静脉血 5 mL, 经 3 000 r/min, 离心 10 min, 离心半径 15 cm, 取上层清液, 置于 -80℃ 冰箱保存待检, 采用酶联免疫试剂盒行吸附试验检测血清 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 水平, 试剂盒均由武汉菲恩生物科技有限公司提供。

### 1.2.2 AIS 患者病情评估

患者入院后均采用 NIHSS 评分评估神经功能缺损情况, 主要为意识、凝视、视野、面部及四肢活动、共济失调、感觉、语言功能、构音障碍、刺激忽视等 11 个项目, 总分 0~42 分, 据此将患者分为轻度组 35 例 (NIHSS 评分 ≤4 分)、中度组 54 例 (NIHSS 评分 5~19 分) 和重度组 31 例 (NIHSS 评分 20~25 分)<sup>[7]</sup>。采用磁共振扫描仪 (Philips, Ingenia II 3.0T) 测量患者脑梗死面积, 将梗死病灶最大直径 <1.5 cm 的 31 例纳入腔隙性脑梗死组, 直径 1.5~5 cm 的 52 例纳入中等面积脑梗死组, 直径 >5 cm 的 37 例纳入大面积脑梗死组<sup>[8]</sup>。

### 1.2.3 静脉溶栓治疗

入组患者给予阿替普酶 (德国勃林格殷格翰制药公司, 批号 S20020034) 静脉溶栓治疗, 剂量 0.9 mg/kg, 将其与 100 mL 生理盐水混匀后直接静脉注射 10 mL, 剩余 90 mL 持续静脉滴注 1 h, 用药期间及用药的 1 d 内严密监护患者。

### 1.2.4 短期预后评估

溶栓治疗后门诊随访 90 d, 采用改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS)<sup>[9]</sup> 评估短期预后, 包括临床症状改善情况、日常活动及工作能力等, 总分 0~5 分。评分 0~2 分表示患者恢复独立生活能力, 预后良好。入组患者中预后良好 82 例、预后不良 38 例。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据。正态计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 示, 两组间行独立样本 *t* 检验, 多组间比较行单因素方差分析, 组间两两对比行 LSD-*t* 检验; 计数资料以 *n*(%) 示, 采用  $\chi^2$  检验; 应用多因素 logistic 回归分析 AIS 患者短期预后影响因素, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同神经损伤程度的 AIS 患者血清 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 比较

不同神经损伤程度的 AIS 患者血清 FGF23 水

平为: 轻度组 < 中度组 < 重度组, 血清 ANGPTL4、Apelin-13 水平为: 轻度组 > 中度组 > 重度组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 不同神经损伤程度的 AIS 患者血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	FGF23	ANGPTL4	Apelin-13
轻度组	35	5.79±1.06	13.90±2.49	52.03±7.54
中度组	54	6.54±1.12 <sup>a</sup>	12.74±2.28 <sup>a</sup>	48.62±6.76 <sup>a</sup>
重度组	31	6.98±1.19 <sup>ab</sup>	11.56±2.16 <sup>ab</sup>	43.15±6.47 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		9.685	8.418	13.695
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与中度组比, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.2 不同梗死面积的 AIS 患者血清 FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 比较

不同梗死面积的 AIS 患者血清 FGF23 水平为: 腔隙性脑梗死组 < 中等面积脑梗死组 < 大面积脑梗死组, 血清 ANGPTL4、Apelin-13 水平为: 腔隙性脑梗死组 > 中等面积脑梗死组 > 大面积脑梗死组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 不同梗死面积的 AIS 患者血清学指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	FGF23	ANGPTL4	Apelin-13
腔隙性脑梗死组	31	5.81±1.08	13.94±2.43	52.25±7.26
中等面积脑梗死组	52	6.40±1.29 <sup>a</sup>	12.83±2.31 <sup>a</sup>	49.66±7.01 <sup>a</sup>
大面积脑梗死组	37	7.01±1.12 <sup>ab</sup>	11.72±2.32 <sup>ab</sup>	42.76±5.98 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		8.652	7.579	18.659
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与腔隙性脑梗死组比, <sup>a</sup>*P* < 0.05; 与中等面积脑梗死组比, <sup>b</sup>*P* < 0.05。

### 2.3 影响 AIS 患者静脉溶栓治疗短期预后的单因素分析

预后不良组年龄、病灶最大直径、入院时 NIHSS 评分、血清 FGF23 水平均高于预后良好组, 血清 ANGPTL4、Apelin-13 水平均低于预后良好组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 3。

### 2.4 影响 AIS 患者静脉溶栓治疗短期预后的多因素分析

以 AIS 患者短期预后为因变量 (预后良好=0, 不良=1), 以年龄、病灶最大直径、入院时 NIHSS 评分、FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: 病灶最大直径 ≥5 cm、入院时 NIHSS 评分 ≥20 分、高水平

表3 影响AIS患者静脉溶栓治疗短期预后的单因素分析  
[n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 3 Univariate analysis of short-term prognosis of AIS patients undergoing intravenous thrombolysis treatment  
[n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

相关因素		预后良好 (n=82)	预后不良 (n=38)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别	男	43(52.44)	22(57.89)	0.311	0.577
	女	39(47.56)	16(42.11)		
年龄(岁)		57.16±7.24	61.25±5.51	3.147	0.002
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )		23.87±2.39	24.02±2.15		
吸烟史	有	29(35.37)	18(47.37)	1.570	0.210
	无	53(64.63)	20(52.63)		
饮酒史	有	18(21.95)	14(36.84)	2.944	0.086
	无	64(78.05)	24(63.16)		
高血压	有	38(46.34)	23(60.53)	2.090	0.148
	无	44(53.66)	15(39.47)		
糖尿病	有	16(19.51)	13(34.21)	3.061	0.080
	无	66(80.49)	25(65.79)		
高脂血症	有	26(31.71)	18(47.37)	2.743	0.098
	无	56(68.29)	20(68.29)		
发病至静脉溶栓时间(h)		3.35±0.65	3.56±0.43	1.814	0.072
病灶最大直径(cm)		3.42±0.86	4.27±1.03	4.725	<0.001
入院时NIHSS(分)		11.37±3.46	16.75±4.32	7.309	<0.001
FGF23(ng/mL)		6.16±1.42	7.03±1.06	3.364	0.001
ANGPTL4(ng/mL)		13.43±2.39	11.36±1.57	4.869	<0.001
Apelin-13(ng/mL)		50.90±8.32	42.38±5.41	5.766	<0.001

FGF23均是AIS患者静脉溶栓治疗短期预后不良的独立危险因素,高水平ANGPTL4、Apelin-13是其保护因素( $P<0.05$ )。见表4。

### 3 讨论

AIS发病机制复杂,临床认为其发生多与血液高凝状态、血液流变学异常、糖脂代谢紊乱、血管炎症等有关。静脉溶栓是治疗AIS的常用方法,但由于患者病情程度不同,预后可能存在差异<sup>[10]</sup>。因此,有必要强化对AIS患者的诊治管理。NIHSS评分及脑梗死病灶面积是临床评估AIS神经功能损伤及病情严重程度的重要指标,二者可预测AIS患者预后不良情况<sup>[11]</sup>。本研究结果提示血清FGF23与NIHSS评分、梗死病灶面积相关,可

反映AIS患者疾病程度。FGF23是由骨骼细胞合成的内分泌型胞外蛋白,能与Klotho蛋白结合,使得机体内Klotho蛋白水平降低,而Klotho蛋白可与血管活性物质相互作用,发挥调节钙磷代谢、抑制血管钙化及内皮细胞凋亡等作用,Klotho蛋白低表达将造成钙磷代谢及血管内皮功能紊乱,加速动脉粥样硬化,导致AIS病情加重<sup>[12]</sup>。本研究还显示:预后不良组血清FGF23水平均高于预后良好组,说明FGF23与AIS患者预后也具有相关性。进一步经多因素分析证实:高水平的FGF23是AIS患者静脉溶栓治疗短期预后不良的独立危险因素,提示血清FGF23可作为早期诊断、检测AIS病情及预后评估的可靠指标。

ANGPTL4为分泌型糖蛋白,与血管生成素结构类似,在糖脂代谢、血管炎症及血管内皮功能中发挥重要调控作用<sup>[13]</sup>。Apelin-13属于内源性神经因子,主要表达于神经纤维、神经元中,具有减少氧化应激损伤、抗神经炎症、抑制神经细胞凋亡等作用<sup>[14]</sup>。本研究结果提示ANGPTL4、Apelin-13变化可反映AIS患者疾病程度。ANGPTL4能通过抑制脂蛋白酯酶活性纠正AIS患者体内的脂质代谢紊乱情况,还可抑制细胞凋亡及炎症反应,延缓动脉粥样硬化进程<sup>[15]</sup>。Apelin-13可与其受体特异性结合,激活丝裂原活化蛋白激酶相关信号通路,抑制缺血区域血管损伤,缩小梗死面积<sup>[16]</sup>。本研究中,预后不良组血清ANGPTL4、Apelin-13水平低于预后良好组,提示ANGPTL4、Apelin-13与AIS患者溶栓治疗预后存在联系。这可能与ANGPTL4通过减轻患者神经炎症、颅内水肿等途径改善患者神经损伤情况,Apelin-13通过抑制脑内星形胶质细胞、炎症介质的过表达而减轻缺血性脑损伤有关。

综上所述,FGF23、ANGPTL4、Apelin-13均与AIS患者神经功能损伤程度及短期预后密切相关,检测血清FGF23、ANGPTL4、Apelin-13水平对指

表4 影响AIS患者静脉溶栓治疗短期预后的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of short-term prognosis of AIS patients undergoing intravenous thrombolysis treatment

变量	赋值	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
年龄	<60岁=0, ≥60岁=1	0.613	0.394	2.421	1.846	0.853~3.996	0.120
病灶最大直径	<5 cm=0, ≥5 cm=1	0.786	0.362	4.714	2.195	1.079~4.462	0.030
入院时NIHSS评分	<20分=0, ≥20分=1	0.978	0.439	4.963	2.659	1.125~6.289	0.026
FGF23	<中位数=0, ≥中位数=1	1.036	0.457	5.139	2.818	1.151~6.901	0.024
ANGPTL4	<中位数=0, ≥中位数=1	-0.862	0.375	5.284	0.422	0.203~0.881	0.022
Apelin-13	<中位数=0, ≥中位数=1	-0.953	0.406	5.510	0.386	0.174~0.854	0.019



导临床制定个体化治疗策略及预测患者预后有重要参考价值。

### 参考文献

- [1] Jaiswal SK, Fuling Y, Li M. Prevalence of intracranial artery stenosis in patients with acute ischemic stroke in a tertiary care hospital of China[J]. *Jnma J Nepal Med Assoc.* 2020, 58(229):634-639.
- [2] 熊玉宝,武妍,孔帆帆,等. 列线图预测急性缺血性脑卒中静脉溶栓疗效[J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32(7):952-955.
- [3] 中国医师协会神经外科学分会神经重症专家委员会, 上海卒中学会, 重庆市卒中学会. 脑卒中病情监测中国多学科专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(5):317-326.
- [4] 胡灿芳,唐春雷,刘振,等. 血清成纤维细胞生长因子23 Klotho蛋白对缺血性卒中后认知障碍发生的预测价值[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(16):2436-2438.
- [5] Gholamzadeh R, Ramezani F, Tehrani PM, et al. Apelin-13 attenuates injury following ischemic stroke by targeting matrix metalloproteinases (MMP), endothelin- B receptor, occludin/claudin-5 and oxidative stress[J]. *J Chem Neuroanat*, 2021, 118(1):102015.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [7] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心, 中国医师协会急诊医师分会, 世界中医药学会联合会急症专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(4):281-287.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病影像应用指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3):164-181.
- [9] 谭丽梅,兰希发,祖艳颖. 基于改良 Rankin 量表评分分析青年缺血性脑卒中患者预后不良的相关影响因素[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(10):1164-1166.
- [10] 孔令名,马春野,孙大鹏,等. 静脉溶栓在急性大血管闭塞性脑卒中患者中的疗效及预后影响因素[J]. *中华老年医学杂志*, 2023, 42(10):1166-1173.
- [11] 谢芬,胡杰,王允琴. 老年急性缺血性脑卒中患者血压变异性与颈动脉病变关系及患者预后影响因素分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(7):59-64.
- [12] Chang Y, Kim J, Woo HG, et al. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is associated with intracranial cerebral atherosclerosis in acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(1):29-36.
- [13] Shen C, Fan D, Fu H, et al. Single nucleotide polymorphisms in the ANGPTL4 gene and the SNP-SNP interactions on the risk of atherosclerotic Ischaemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1):108.
- [14] Wang X, Tian X, Pei LL, et al. The association between serum Apelin-13 and the prognosis of acute ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4):700-707.
- [15] Zheng X, Shen S, Wang A, et al. Angiotensin-like protein 4 and clinical outcomes in ischemic stroke patients [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(3):687-695.
- [16] Duan J, Cui J, Yang Z, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):24.
- (上接第 307 页)
- [6] Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease [J]. *Diabet Metab J*, 2022, 46(2):181-197.
- [7] Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, et al. The New Biology of Diabetic Kidney Disease-Mechanisms and Therapeutic Implications [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2):202-231.
- [8] 陈娇月,刘敏,山秀杰,等. eGFR>90ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)中老年2型糖尿病患者血清鸢尾素水平及其与尿酸、尿微量白蛋白/肌酐的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(4):716-719.
- [9] Zhu L, Sun J, Wang X, et al. Elevated serum uric acid is not an independent risk factor for the occurrence of Type 2 diabetic kidney disease in Chinese populations [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(50):e32128.
- [10] 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.
- [11] 李红艳,凌凯,徐月霞,等. 血清尿酸与糖尿病肾病的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(6):1321-1323.
- [12] 王婷婷,李明杰,李宁,等. 血清高尿酸水平与住院糖尿病患者白蛋白尿短期进展的关系研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7):754-758.
- [13] 赵玲玲,姚勇利,林丽君,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11):92-96.
- [14] 王宓,左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9):675-678.
- [15] 丁润蓉,孙华磊,刘亚萍,等. 紫檀芪对2型糖尿病大鼠肾损伤的改善作用 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2022, 57(1):18-22.

# 河流弧菌核酸检测试剂国家参考品的建立

任珊珊<sup>1,2</sup> 麻婷婷<sup>1,2</sup> 许四宏<sup>1,2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 建立河流弧菌核酸检测试剂国家参考品并制定质量标准。**方法** 收集并筛选河流弧菌核酸阳性和阴性临床分离株样本,建立河流弧菌核酸检测试剂国家参考品。使用不同试剂对参考品进行协作标定,并对参考品稳定性和均匀性进行考核。**结果** 河流弧菌核酸检测试剂国家参考品由20份样本组成,包括8份阳性参考品P1~P8、10份阴性参考品N1~N10、1份检测限参考品L和1份重复性参考品R,L经菌落计数法测定浓度为 $1 \times 10^8$  CFU/mL。国家参考品的质量标准为阳性符合率8/8,阴性符合率10/10,检测限要求 $1:10^4$ 稀释或更高浓度时应均为河流弧菌阳性,重复性要求对稀释后的两个浓度水平的Ct值的变异系数(CV,%)均不大于5.0%。经过随机抽样检测,参考品均匀性符合要求,在2~8℃冷藏条件、室温放置7天均未影响参考品稳定性。**结论** 本研究研制了河流弧菌核酸检测试剂国家参考品,并制定了其质量标准,可用于相关定性检测试剂的质量评价。

**[关键词]** 河流弧菌; 核酸检测; 国家参考品; 质量评价

## Establishment of national reference material for *Vibrio fluvialis* nucleic acid detection reagent

REN Shanshan<sup>1,2</sup>, Ma Tingting<sup>1,2</sup>, XU Sihong<sup>1,2\*</sup>

(1. Division II of In Vitro Diagnostics for Infectious Diseases, Institute for In Vitro Diagnostics Control, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China, 100050; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Medical Devices, Beijing, China, 100050; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of In Vitro Diagnostics, Beijing, China, 100050)

**[ABSTRACT]** **Objective** To develop a national reference panel for *Vibrio fluvialis* nucleic acid detection reagent and establish the quality standard. **Methods** The positive and negative clinical samples were collected and screened to establish a national reference panel for *Vibrio fluvialis* nucleic acid detection. Various reagents were invited to coordinate the calibration of the panel, and the stability and uniformity were further investigated. **Results** The national reference panel consists of 20 samples, including 8 positives (P1~P8), 10 negatives (N1~N10), 1 detection limit and 1 repeatability sample. The concentration of L was determined to be  $1 \times 10^8$  CFU/mL using the colony counting method. The quality standard for the national reference panel is that the positive coincidence rate should be 8/8 and the negative coincidence rate should be 10/10. The precision requirement is that the variation coefficient (CV, %) of the Ct values for the two concentration levels should not exceed 5.0%. The detection limit requires that L when diluted at a ratio of  $1:10^4$  or higher, should still test positive for *Vibrio fluvialis* nucleic acid. After conducting a random sampling test, it was found that the panel met the requirements for uniformity. The stability of the reference product was not affected when stored at 2~8℃, or at room temperature for 7 days. **Conclusion** A national reference panel for *Vibrio fluvialis* nucleic acid detection reagents has been established. This panel can be used to ensure the quality control and evaluate the effectiveness of relevant qualitative detection reagents.

**[KEY WORDS]** *Vibrio fluvialis*; Nucleic acid detection; National references; Quality evaluation

作者单位:1. 中国食品药品检定研究院体外诊断试剂检定所传染病诊断试剂二室,北京 100050

2. 国家药品监督管理局医疗器械质量研究与国家重点实验室,北京 100050

3. 国家药品监督管理局体外诊断试剂质量研究与国家重点实验室,北京 100050

\*通信作者:许四宏, E-mail: xushong@nifdc.org.cn

河流弧菌(*Vibrio fluvialis*)是海洋中的一种常见致病菌,又名河流菌,河川弧菌等。该菌属于革兰氏阴性菌,是一种具有弯曲细胞形态和极性鞭毛的运动嗜盐菌,是在弧菌属中仅次于霍乱弧菌和副溶血性弧菌的致病性弧菌,可引起人类散发或爆发腹泻。河流弧菌在许多国家的自然海水和海产品中相继被检出,其可引起鱼类、虾蟹类、贝类的败血症和脓包症等。同时河流弧菌也可通过不洁海产品引起人类严重的流行性腹泻,其被认为是一种全球性的人兽共患的新型病原菌<sup>[1]</sup>。河流弧菌抵抗力较强,在抹布和面板上能存活30天以上,在冰箱中能存活76天以上,被污染的食品、鱼类均可成为传播媒介<sup>[2]</sup>。中毒者多以恶心、呕吐、腹痛、腹泻为主要症状,并多数伴有发热,白细胞总数升高<sup>[3]</sup>。虽然河流弧菌可以进行培养,但因其与霍乱弧菌或气单胞菌的表型相似,所以在鉴定上仍具有挑战性。然而,利用分子检测技术,可以准确的从临床和不同的环境样本中鉴别出河流弧菌<sup>[4]</sup>。目前我国虽已有相关企业成功研发河流弧菌核酸检测试剂,但该产品均无系统的质量评价和统一的质量标准,故尚未有核酸诊断试剂产品上市。国家参考品是相关诊断试剂质量评价的基础,是审评审批的重要依据,建立创新型的质量评价方法,是评估诊断试剂产品性能的重要保障<sup>[5-7]</sup>。本研究拟开展河流弧菌核酸检测试剂国家参考品的研制工作并制定其质量评价标准,用于评价河流弧菌核酸检测试剂的阳性符合率、阴性符合率、检测限及重复性,助力推进国内企业在研产品的质量优化。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 参考品原料来源

河流弧菌核酸检测试剂参考品的样本共计18份,均为培养的菌液经灭活后稀释至生理盐水中制备而成。所有样本均来源于中国疾病预防控制中心(Chinese Center for Disease Control and Prevention, CDC)传染病所。见表1。霍乱弧菌和副溶血弧菌样本经56℃、30 min灭活处理,其他临床分离株样本均经60℃、1 h灭活处理,并于-70℃及以下保存备用。

#### 1.1.2 检测试剂

本研究使用试剂包括中山大学达安基因股份有限公司的河流弧菌核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)(批号:2020001,规格:48反应/盒)、江苏

表1 临床病原菌分离株信息

Table 1 clinical pathogenic bacteria isolates information

原料编号	病原体名称	型别	病原体编号	来源
S42	河流弧菌		JS2*	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S44	河流弧菌		JS11	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S46	河流弧菌		JS23	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S47	河流弧菌		JS38	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S48	河流弧菌		JS43	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S49	河流弧菌		JS46	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S50	河流弧菌		JS51	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S50	河流弧菌		JS51	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S04	霍乱弧菌	O1血清群	VC1813	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S11	霍乱弧菌	O139血清群	VC2953	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S16	副溶血弧菌		VP32	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S32	溶藻弧菌		DD4*	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S22	拟态弧菌		LNAG277	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S61	创伤弧菌		CMCP15	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S43	弗尼斯弧菌		JS4*	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S45	弗尼斯弧菌		JS21	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S09	霍乱弧菌	O1血清群	VC2908	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所
S37	溶藻弧菌		2010J2190	中国疾病预防控制中心(CDC)传染病所

硕世生物科技股份有限公司的河弧菌核酸检测试剂盒(荧光PCR法)(批号:20220802,规格:50反应/盒)、苏州天隆生物科技有限公司提的河弧菌核酸检测试剂盒(荧光PCR法)(批号:742210410,规格:50反应/盒)共3家企业的产品。

### 1.2 试验方法

#### 1.2.1 原料筛选

从-80℃甘油保存管中复苏至普通琼脂培养基平板,在平板上挑单菌落至Luria-Bertani培养基增菌液中增菌,取增菌液鉴定,对临床病原菌进行初筛。

通过宏基因16S rRNA测序方法对临床病原菌进行复核,测序平台为illumina Novaseq, PE150测序。测序获得的原始数据,质控去除含adapter

的 reads、含 N 比例大于 10% 的 reads 和低质量 reads, 采用 BWA 的分析方法, 进行宿主过滤分析, 组装基因组序列, 导入微生物数据库比对, 进行注释与鉴定。

使用江苏硕世生物科技股份有限公司的河弧菌核酸检测试剂盒(荧光 PCR 法)对临床病原菌进行确认, 并按照说明书规定的方法进行阴阳性判定。随机抽取部分河流弧菌阳性样本送至广州微远基因科技有限公司进行序列同源性分析。

### 1.2.2 参考品制备

将确认后的病原菌经离心、过滤、稀释及分包装后作为参考品的组盘样本, 分别编号为 8 份阳性参考品 P1~P8, 10 份阴性参考品 N1~N10, 1 份检测限参考品 L 和 1 份重复性参考品 R。

### 1.2.3 协作标定

协作标定使用试剂包括中山大学达安基因股份有限公司、江苏硕世生物科技股份有限公司、苏州天隆生物科技有限公司共 3 家企业的产品。盲编为 A、B 和 C, 按照各自的产品说明书操作。评价项目包括阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、检测限和重复性。

### 1.2.4 稳定性与均匀性研究

随机抽取一套完整的河流弧菌核酸检测试剂国家参考品和三支检测限参考品 L 放置于 2~8℃ 和室温环境中, 并于第 1、3、5、7 d 分别取出检测限参考品 L 用无 RNA 酶的去离子水进行 1:10<sup>1</sup>~1:10<sup>6</sup> 倍稀释, 第 7 天取出完整的参考品使用河弧菌核酸检测试剂盒对 2~8℃ 和室温稳定性进行评估。另随机抽取检测限参考品 L 一支, -20℃ 冻融 1 次后用无 RNA 酶的去离子水进行 1:10<sup>1</sup>~1:10<sup>6</sup> 倍稀释, 对冻融稳定性评估。

随机抽取 5 支重复性参考品 R, 使用河弧菌核酸检测试剂盒对均匀性评估, 用无 RNA 酶的去离子水进行 1:10 和 1:100 稀释, 重复测定 10 次, 要求均为河流弧菌阳性。

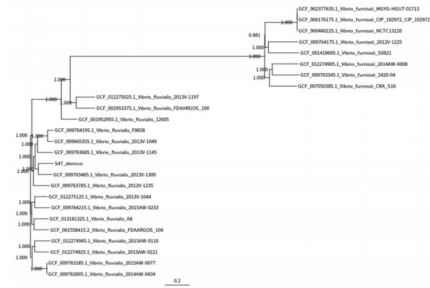
### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ), 组间采用单因素方差分析。计算重复性参考品 R(1:10) 和 R(1:100) 各 10 次。通过计算 Ct 值的平均值(M)和标准差(SD), 计算变异系数(CV, %), 公式为  $CV=SD/M \times 100\%$ , 且其 Ct 值的变异系数 CV 均不大于 5.0%。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 样本初筛、复核及确认

8 份河流弧菌毒株、10 份其他弧菌毒株进行初筛、复核、确认后均为其对应菌种。见图 1。



注: 采用 MEGA 软件对保守基因序列比对策略, R 语言 ggtree 工具绘制进化树构建系统进化树。

图 1 河流弧菌阳性样本进化树

Figure 1 Evolutionary tree of *Vibrio fluvialis* positive samples

### 2.2 参考品组成

经确定的河流弧菌核酸检测试剂国家参考品由 20 份样本组成: 8 份阳性参考品 P1~P8、10 份阴性参考品 N1~N10、1 份检测限参考品 L 和 1 份重复性参考品 R, L 经菌落计数法测定浓度为  $1 \times 10^8$  CFU/mL。

### 2.3 协作标定结果

河流弧菌核酸检测试剂的阳性符合率、阴性符合率、检测限及重复性的协作标定结果显示, 3 种检测试剂的阳性符合率(+/+)均为 8/8, 阴性符合率(-/-)均为 10/10。检测限指标, 1:10<sup>4</sup> 稀释或更高浓度时应均为河流弧菌阳性, 厂家 A 为 1:10<sup>7</sup> 稀释及以上浓度均能检出, 厂家 B 为 1:10<sup>6</sup> 稀释及以上浓度均能检出, 厂家 C 为 1:10<sup>5</sup> 稀释及以上浓度均能检出。重复性指标, 变异系数 CV 均不大于 5%。见表 2。

表 2 3 种试剂协作标定结果

Table 2 Collaborative test results of 3 reagents

检测项目	参考品编号	不同实验室的检测结果		
		A	B	C
阳性符合率	P1~P8	8/8	8/8	8/8
阴性符合率	N1~N10	10/10	10/10	10/10
检测限	L			
重复性(CV, %)	R(1:10)	1.2	0.5	0.7
	R(1:100)	0.4	0.7	0.7

### 2.4 稳定性与均匀性结果

稳定性检测结果显示, 检测限参考品 L 稀

后,在2~8℃及室温放置1 d、3 d、5 d和7 d检测结果为1:10<sup>6</sup>稀释及以上浓度均为阳性。放置于2~8℃和室温7 d的整套参考盘,阳性参考品P1~P8和重复性参考品R均为阳性,且Ct值与0 d相比差异无统计学意义( $P>0.05$ );检测限参考品L为1:10<sup>6</sup>稀释及以上浓度均为阳性;阴性参考品N1~N10均为阴性。冻融1次的检测限参考品L为1:10<sup>6</sup>稀释及以上浓度均为阳性。结果见表3。均匀性检测结果显示,R(1:10)和R(1:100)的均匀性符合要求。

表3 河流弧菌核酸检测试剂国家参考品稳定性考核结果  
Table 3 stability test on reference panel for *Vibrio fluvialis* nucleic acid detection kits

检测项目	参考品 编号	检测结果		
		2~8℃ 7 d	室温 7 d	冻融1次
阳性符合率	P1~P8	8/8	8/8	8/8
阴性符合率	N1~N10	10/10	10/10	10/10
检测限 L				
重复性(CV, %)	R(1:10)	0.9	0.9	/
	R(1:100)	0.8	0.6	/

注:“/”为未进行相应项目分析。

### 3 讨论

目前河流弧菌的检测方法主要有传统的细菌分离培养鉴定、荧光抗体检测和以PCR为基础的分子生物学方法。使用传统的河流弧菌检测方法耗时长、操作复杂,不宜做大批量样本的检测。Hurtle W等<sup>[8]</sup>报道了应用变性高效液相色谱快速鉴定细菌16S rRNA基因保守区的DNA序列变异,周妍妍等<sup>[9]</sup>应用PCR检测河流弧菌的毒力基因*vfh*、*hupO*、*vfp*及*toxR*,发现导致腹泻的河流弧菌主要携带*vfh*和*hupO*,而*toxR*具有种属特异性,菌株携带*toxR*为100%,可以作为特征性基因用于河流弧菌的鉴定<sup>[10-11]</sup>。曹际娟等<sup>[12]</sup>对河流弧菌的*toxR*基因的特异基因序列进行PCR扩增,然后利用DHPLC检测阳性吸收峰,达到自动化快速检测的目的。戚莉芳等<sup>[13]</sup>对河流弧菌水产品分离株*OmpU*基因进行克隆测序和生物信息学分析,为建立该菌的检测方法和研制疫苗奠定基础。

实时荧光定量PCR(Quantitative PCR, qPCR)检测方法一种快速、灵敏的分子检测方法,对有效防治因河弧菌引起的腹泻病具有重要的应用价值。现有的科研用途的河流弧菌检测试剂盒均是基于qPCR的方法进行的检测。目前我国还未有河流弧菌核酸诊断试剂的行业标准、审评指导原则和标准物质,也未有商业化的河流弧菌核酸检测试

剂。为对此类产品进行系统的质量评价并建立统一的质量标准,本研究研制了河流弧菌核酸检测试剂定性用国家参考品(编号为370081-202001)<sup>[14]</sup>。

本参考品的研制确定了我国河流弧菌核酸检测试剂的最低质量要求,通过对该参考品相关检测性能的考核,可对企业研发试剂的性能进行评估及质量控制,为临床诊断试剂提供坚实有力的质量保证。

### 参考文献

- [1] Igbinsosa EO, Okoh AI. *Vibrio fluvialis*: an unusual enteric pathogen of increasing public health concern [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(10):3628-3643.
- [2] 林伟权,陈玉排,区浩宇,等.外来医学媒介生物上首次检出河流弧菌[J].*中国国境卫生检疫杂志*, 2007, 30(6):2.
- [3] 俞青,尹学震,李东松,等.一起河流弧菌引起的食物中毒调查分析[J].*江苏预防医学*, 2004, 15(2):34-35.
- [4] Ramamurthy T, Chowdhury G, Pazhani GP, et al. *Vibrio fluvialis*: an emerging human pathogen [J]. *Front Microbiol*, 2014; 5:91. Published 2014 Mar 7.
- [5] 国家市场监督管理总局.国家市场监督管理总局令第48号《体外诊断试剂注册与备案管理办法》[EB/OL].[2022-01-11]. [http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831\\_334232.html](http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334232.html).
- [6] 周海卫,沈舒,石大伟,等.第二代甲型H1N1流感病毒核酸检测试剂参考品的建立[J].*中国病毒病杂志*, 2016, 6(1):5.
- [7] 刘东来,张岩,李玉华,等.寨卡病毒核酸检测试剂应急参考品的建立[J].*中国病毒病杂志*, 2017, 7(5):343-349.
- [8] Hurtle W, Shoemaker D, Henchal E, Norwood D. Denaturing HPLC for identifying bacteria. *Biotechniques*, 2002, 33(2):386-391.
- [9] 周妍妍,闫东辉,苏建荣.临床分离河流弧菌毒力及药敏表型特征分析[J].*临床和实验医学杂志*, 2016, 15(5):492-495.
- [10] Chakraborty R, Sinha S, Mukhopadhyay AK, et al. Species-specific identification of *Vibrio fluvialis* by PCR targeted to the conserved transcriptional activation and variable membrane tether regions of the *toxR* gene. *J Med Microbiol*, 2006, 55(Pt 6):805-808.
- [11] Liang P, Cui X, Du X, et al. The virulence phenotypes and molecular epidemiological characteristics of *Vibrio fluvialis* in China [J]. *Gut Pathog*, 2013; 5(1):6. Published 2013 Mar 22. doi:10.1186/1757-4749-5-6.
- [12] 曹际娟,赵昕,孙哲平,等.PCR结合变性高效液相色谱快速检测水产品中河流弧菌[J].*中国卫生检验杂志*, 2008, 18(11):3.
- [13] 戚莉芳,刘雪芹,张婷婷,等.水产品中河流弧菌分离株*OmpU*基因的克隆测序与生物信息学分析[J].*中国微生态学杂志*, 2013, 25(6):630-635+638.
- [14] 麻婷婷,许四宏,周海卫.人细小病毒B19核酸检测试剂国家参考品的建立[J].*分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(12):1596-1599+1603.

# NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA 联合检测对不同病原菌血流感染的诊断价值

李艳红\* 李珍宇 梁世炫 殷爱顺 阳颖

**[摘要]** **目的** 探究中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白A(SAA)联合检测对不同病原菌血流感染(BSI)的诊断价值。**方法** 选取2021年5月至2023年5月于东莞市清溪医院就诊的200例血流感染患者作为研究对象,根据病原菌检测结果将患者分为革兰阳性菌组、革兰阴性菌组与真菌组,对各组患者NLR、PCT、IL-6、CRP以及SAA水平进行检测,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单独及联合检测对于不同病原菌血流感染的诊断价值。**结果** 200例阳性患者中革兰阳性菌92例,革兰阴性菌101例,真菌7例;三组PCT、IL-6、CRP、SAA水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );ROC曲线分析结果显示:SAA的曲线下面积值(AUC)值最高,分别为0.997、0.927、0.991,联合后与单一SAA诊断的AUC比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** PCT、IL-6、CRP、SAA水平在不同病原菌BSI患者中存在差异,均可作为不同病原菌BSI的诊断鉴别指标,其中以SAA的诊断鉴别效能相对最佳。

**[关键词]** 血流感染;病原菌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;降钙素原;白介素-6;C-反应蛋白

## Diagnostic value of joint detection of NLR, PCT, IL-6, CRP and SAA in bloodstream infections caused by different pathogenic bacteria

LI Yanhong\*, LI Zhenyu, LIANG Shixuan, YIN Aishun, YANG Ying

(Department of laboratory Medicine, Dongguan Qingxi Hospital, Dongguan, Guangdong, China, 523600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the diagnostic value of joint detection of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and serum amyloid A (SAA) in bloodstream infections (BSI) caused by different pathogenic bacteria. **Methods** A total of 200 patients with BSI who were treated at Dongguan Qingxi Hospital from May 2021 to May 2023 were selected as the study subjects. The patients were divided into three groups based on the results of pathogen detection: Gram positive, Gram negative, and fungal groups. The levels of NLR, PCT, IL-6, CRP and SAA were measured in each group. The diagnostic value of each indicator and the combination of these indicators in BSI caused by different pathogenic bacteria was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Among the 200 patients, 92 were infected with Gram-positive bacteria, 101 were infected with Gram-negative bacteria and 7 were infected with fungi. There were statistically significant differences in the levels of PCT, IL-6, CRP and SAA ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of SAA were the largest (0.997, 0.927 and 0.991). There was no statistically significant difference in AUC compared to single diagnosis with SAA ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The levels of PCT, IL-6, CRP and SAA vary in patients with BSI caused by different pathogenic bacteria. These levels can be utilized to differentiate between BSI caused by different pathogenic bacteria. Among these markers, SAA demonstrates the highest diagnostic efficacy.

**[KEY WORDS]** Bloodstream infection; Pathogenic bacteria; Neutrophil-to-lymphocyte ratio; Procalcitonin; Interleukin-6; C-reactive protein

基金项目:东莞市社会发展科技项目(20221800904152)

作者单位:东莞市清溪医院检验科,广东,东莞 523600

\*通信作者:李艳红, E-mail:li841634986@126.com

危重症患者并发血流感染(blood stream infection, BSI)将增加患者死亡率,相关数据<sup>[1]</sup>调查显示,全球BSI死亡率达12.89%。BSI各主要致病菌死亡率不同<sup>[2]</sup>,均会对患者生命健康造成影响,因此诊断不同病原菌BSI具有重要意义。传统降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)检测已被广泛应用于BSI辅助诊断,虽具有一定诊断价值但易存在漏诊、误诊情况。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)是近年来的研究热点,前者为诊断脓毒症、感染及炎症的敏感指标<sup>[3]</sup>,后者可作为反映机体炎症及感染情况的指标<sup>[4]</sup>。相关研究<sup>[5]</sup>表明,采用单项指标对BSI进辅助诊断时易受取值范围的影响,单一指标敏感度与特异度均未达理想水平,导致诊断价值不高。本研究将探究NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA联合检测对不同病原菌血流感染的诊断价值,具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年5月至2023年5月于东莞市清溪医院收治的200例血流感染患者。纳入标准:①患者年满18周岁;②血培养阳性,且为单一菌株感染;③临床资料满足研究需求。排除标准:①合并有自身免疫性疾病者;②合并有血液肿瘤性疾病者;③长期使用免疫抑制剂类或激素类药物者;④合并血流感染以外的其他部位感染者。200例患者中男117例、女83例;年龄平均(53.56±14.66)岁,高血压31例、糖尿病22例、慢性肾功能不全7例、冠心病15例。研究经本院伦理委员会审核通过。患者对研究知情并签署同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 设备与器械

法国生物梅里埃BacT/ALERT 3D全自动细菌/分枝杆菌培养监测系统、VITEK2-compact全自动微生物分析系统、赛默飞世尔Thermo KS II级生物安全柜、日本三洋CO<sub>2</sub>温箱、诺唯赞QD-S1200全自动量子点荧光免疫分析仪、迈瑞6700全自动血细胞分析仪、i-Readers干式免疫分析仪。

#### 1.2.2 样本采集

所有研究对象血标本采集时间为使用抗生素前。血培养病原菌采集根据标准严格进行无菌操

作,采集患者厌氧血培养瓶与需氧血培养瓶各8~10 mL血量;PCT、IL-6、SAA使用干燥管采集2~3 mL血量;CRP、NLR使用含EDTA-K2抗凝剂管采集2~3 mL血量。血培养与NLR、PCT、IL-6、CRP采集血样间隔时间≤12 h。

#### 1.2.3 检测方法

血培养病原菌检测及病原菌分型检测严格参照WS/T503-2017《临床微生物实验室血培养操作规范》<sup>[6]</sup>操作并根据不同病原菌类型进行分组。

NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA水平检测:采用免疫层析法(i-Readers干式免疫分析仪)检测PCT、CRP;采用量子点荧光免疫法(诺唯赞QD-S1200全自动量子点荧光免疫分析仪)IL6、SAA。采用迈瑞6700全自动血细胞分析仪检测淋巴细胞与中性粒细胞,NLR为淋巴细胞、中性粒细胞数值之比,检测试剂、仪器操作严格按照说明书进行。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 28.0统计软件进行数据统计与分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用方差分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析上述指标及联合对于不同病原菌BSI的诊断价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 200例患者的病原菌检测结果分析

200例阳性患者中革兰阳性菌92例(46.00%),革兰阴性菌101例(50.50%),真菌7例(3.50%)。

### 2.2 不同菌属的血流感染患者NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA水平比较

200例患者中92例革兰阳性菌感染、101例革兰阴性菌感染患者、7例真菌感染分别纳入革兰阳性菌组、革兰阴性菌组、真菌组;三组NLR比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。PCT、IL-6、CRP、SAA水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。真菌组的PCT、IL-6、CRP、SAA水平低于革兰阳性菌组与革兰阴性菌组;革兰阴性菌组的PCT、IL-6、CRP水平高于革兰阳性菌组,SAA水平低于革兰阳性菌组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.3 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对于不同病原菌BSI的诊断效能

#### 2.3.1 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对于革兰阳性菌BSI的诊断效能

NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA对革兰阳性菌BSI

表1 三组NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of NLR, PCT, IL-6, CRP and SAA levels among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLR	PCT(μg/L)	IL-6(pg/mL)	CRP(mg/L)	SAA(mg/L)
革兰阳性菌组	92	11.88±3.03	5.76±0.71	3490.39±872.72	78.11±20.85	122.86±32.69
革兰阴性菌组	101	11.71±5.72	9.33±1.04 <sup>a</sup>	3870.23±959.60 <sup>a</sup>	88.91±25.39 <sup>a</sup>	31.07±8.55 <sup>a</sup>
真菌组	7	9.02±2.43	5.29±0.57 <sup>ab</sup>	2760.61±869.97 <sup>ab</sup>	70.69±16.45 <sup>b</sup>	12.72±2.91 <sup>ab</sup>
F值		1.266	410.801	7.581	6.312	342.181
P值		0.284	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

注:与革兰阳性菌组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与革兰阴性菌组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

进行诊断时,以SAA的曲线下面积值(AUC)值最高,为0.997,敏感度、特异度分别为0.978、1.000,联合后的AUC值为0.998,与单一SAA诊断的AUC比较差异无统计学意义(Z=0.715、P=0.475),见表2、图1。

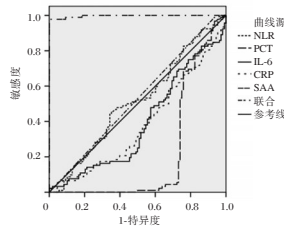


图1 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合诊断革兰阳性菌BSI的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of NLR, PCT, IL-6, CRP, SAA, and their combination for diagnosing early BSI caused by Gram-positive bacteria

进行诊断时,以SAA的AUC值最高,为0.927,敏感度、特异度分别为1.000、0.909,联合后的AUC值为0.969,与SAA的AUC比较差异无统计学意义(Z=1.981、P=0.147)。见表3、图2。

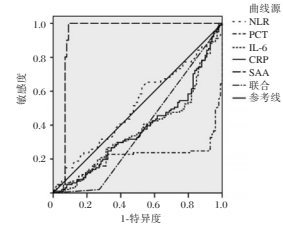


图2 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合诊断革兰阴性菌BSI的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of NLR, PCT, IL-6, CRP, SAA, and their combination for diagnosing early BSI caused by Gram-negative bacteria

2.3.2 NLR、PCT、2.4.3 IL-6、CRP、SAA及联合对革兰阴性菌BSI的诊断效能

NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA对革兰阴性菌BSI

2.3.3 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对真菌BSI的诊断效能

NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA对真菌BSI进行

表2 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对于革兰阳性菌BSI的诊断效能

Table 2 Diagnostic performance of NLR, PCT, IL-6, CRP, SAA, and their combination for early BSI caused by Gram-positive bacteria

指标	AUC	95% CI	Z值	约登指数	临界值	敏感度	特异度	P值
NLR	0.513	0.432~0.593	0.309	0.105	≥9.16	0.457	0.648	0.757
PCT	0.781	0.718~0.837	7.851	0.679	≤7.87 μg/L	0.957	0.722	<0.001
IL-6	0.610	0.539~0.678	2.741	0.280	≤4144.82 pg/mL	0.826	0.454	0.006
CRP	0.618	0.547~0.686	2.963	0.229	≤92.68 mg/L	0.794	0.435	0.003
SAA	0.997	0.976~1.000	212.960	0.978	>53.58 mg/L	0.978	1.000	<0.001
联合	0.998	0.995~1.000	321.559	0.978		0.978	1.000	<0.001

表3 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对革兰阴性菌BSI的诊断效能

Table 3 Diagnostic performance of NLR, PCT, IL-6, CRP, SAA, and their combination for early BSI caused by Gram-negative bacteria

指标	AUC	95% CI	Z值	约登指数	临界值	敏感度	特异度	P值
NLR	0.510	0.439~0.582	0.253	0.108	≤9.16	0.654	0.455	0.801
PCT	0.791	0.728~0.845	8.186	0.672	>7.87 μg/L	0.743	0.929	<0.001
IL-6	0.627	0.556~0.694	3.195	0.284	>4144.82 pg/mL	0.465	0.818	0.001
CRP	0.621	0.549~0.688	3.037	0.253	>92.68 mg/L	0.455	0.798	0.002
SAA	0.927	0.882~0.959	16.770	0.909	≤53.58 mg/L	1.000	0.909	<0.001
联合	0.969	0.945~0.993	37.669	0.909		1.000	0.909	<0.001



诊断时,以SAA的AUC值最高,为0.991,敏感度、特异度分别为1.000、0.974,联合后的AUC值为

1.000,与SAA单一诊断的AUC差异无统计学意义( $Z=1.408, P=0.159$ )。见表4、图3。

表4 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合对真菌BSI的诊断效能

指标	AUC	95% CI	Z值	约登指数	临界值	敏感度	特异度	P值
NLR	0.516	0.445~0.587	0.170	0.218	$\leq 13.36$	1.000	0.218	0.865
PCT	0.586	0.514~0.655	0.640	0.250	$\leq 5.06 \mu\text{g/L}$	0.571	0.679	0.522
IL-6	0.629	0.558~0.696	1.255	0.300	$\leq 3354.19 \text{ pg/mL}$	0.714	0.586	0.210
CRP	0.526	0.454~0.596	0.258	0.210	$\leq 91.32 \text{ mg/L}$	0.857	0.352	0.796
SAA	0.991	0.966~0.999	78.628	0.974	$\leq 15.94 \text{ mg/L}$	1.000	0.974	<0.001
联合	1.000	1.000~1.000		1.000		1.000	1.000	<0.001

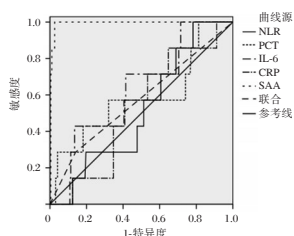


图3 NLR、PCT、IL-6、CRP、SAA及联合诊断真菌BSI的ROC曲线

Figure 3 ROC curves of NLR, PCT, IL-6, CRP, SAA, and their combination for diagnosing early BSI caused by fungi

### 3 讨论

血培养检出病原菌仍为临床诊断BSI的金标准<sup>[7]</sup>,但由于抗菌药物的广泛使用,血培养结果假阴性高,导致病原菌检出率大幅降低<sup>[8]</sup>。目前未有单独一项炎症因子能快速识别BSI,为准确预判BSI,探究一套最优的联合检测方案对于提升临床诊断效率具有重要意义。

本文结果显示,PCT、IL-6、CRP、SAA指标或可作为鉴别BSI患者菌属的血清标志物,分析与不同病原菌产生的毒素不同相关。当细菌感染发生时,PCT、CRP水平迅速升高,IL-6水平可在2h内达到高峰<sup>[9-11]</sup>。相关研究<sup>[12-13]</sup>表明,NLR在急性胰腺炎、结直肠癌等疾病中具备较高的预测价值。本研究中,革兰阳性菌组与真菌组的PCT水平显著低于革兰阴性菌组,分析其原因可能为:革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖可对炎症因子造成刺激,促进TmRNA的表达及蛋白翻译,进而诱导大量炎症因子的产生<sup>[14]</sup>。革兰阳性菌与真菌虽可对IL-6、CRP等细胞因子造成刺激,促进单核细胞、神经内分泌细胞、巨噬细胞产生PCT,但其作用效果弱于脂多糖,因此PCT升高水平低于革兰阴性菌,感染革兰阴性菌患者的PCT水平更高。革兰阴性菌产

生的内毒素具备较强的炎症刺激作用,对机体造成的损伤更加严重<sup>[15]</sup>。但有研究表明,系统性炎症反应综合征、神经内分泌肿瘤等疾病同样可对机体造成刺激,产生细胞因子,进而导致PCT水平升高,出现PCT假阳性,因此临床应结合患者具体情况进行分析。正常情况SAA在人体中的水平极低,但当机体被病原菌感染,产生炎症反应时SAA水平快速上升。本研究中,三组SAA水平比较差异有统计学意义。本研究中,三组NLR比较差异无统计学意义,与车辉娟等<sup>[16]</sup>的研究结果存在一定差异,后续将通过前瞻性大样本研究多结果做进一步分析。

本研究ROC曲线分析结果提示单一SAA即可有效诊断、鉴别革兰阳性菌BSI。进一步ROC曲线分析显示,单一PCT、IL-6、CRP、SAA均可发挥一定诊断效能,但单一应用时仍以SAA效能最佳,以 $\leq 53.58 \text{ mg/L}$ 为临界值,其诊断革兰阴性菌BSI的敏感度、特异度分别为1.000、0.909,提示单一SAA同样可有效鉴别革兰阴性菌BSI。单一血清指标诊断时以SAA的AUC值最高,与联合诊断的AUC值比较差异无统计学意义。由此可见,PCT、IL-6、CRP、SAA均可用于诊断不同病原菌BSI,笔者认为,在临床实践可考虑SAA的诊断鉴别优势,以减轻患者医疗负担,避免造成医疗资源浪费。

综上所述,不同病原菌BSI患者PCT、IL-6、CRP、SAA存在差异,上述指标均可作为诊断鉴别指标,其中SAA的诊断鉴别效能相对最佳。

### 参考文献

- [1] Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection—a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(2): 151-157.

(下转第325页)

# 血清 FGF21、Sfrp5、miRNA-21 对冠心病经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的预测价值

彭红建<sup>1</sup> 田香勤<sup>2</sup> 贾国立<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨血清成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)、分泌型卷曲蛋白 5 (Sfrp5)、微小 RNA-21 (miRNA-21) 对冠心病 (CHD) 经皮冠状动脉介入治疗术 (PCI) 后支架内再狭窄 (ISR) 的预测价值。方法 选择商水县人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 9 月间行 PCI 手术治疗的 CHD 患者 218 例为 CHD 组, 同期非心血管疾病的住院患者 97 例为对照组, 比较两组 FGF21、Sfrp5 及 miRNA-21; CHD 组术后随访 6 个月, 以是否发生 ISR 分为 ISR 组 ( $n=56$ ) 及无 ISR 组 ( $n=162$ ); 分析 CHD 患者行 PCI 手术后发生 ISR 的影响因素, 分析 FGF21、Sfrp5 及 miRNA-21 对 ISR 的预测价值。结果 CHD 组 FGF21、miRNA-21 均高于对照组, Sfrp5 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $t=11.196$ 、 $15.030$ 、 $13.685$ ,  $P<0.05$ ); ISR 组低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、FGF21、miRNA-21 均高于无 ISR 组, Sfrp5 水平低于无 ISR 组, 差异有统计学意义 ( $t=7.093$ 、 $7.216$ 、 $6.388$ ,  $P<0.05$ ), ISR 组吸烟、合并糖尿病比率高于无 ISR 组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.015$ 、 $11.295$ ,  $P<0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, LDL-C、合并糖尿病、FGF21、Sfrp5、miRNA-21 是 CHD 患者行 PCI 术后发生 ISR 的影响因素 ( $P<0.05$ ); ROC 曲线分析显示, FGF21、Sfrp5、miRNA-21 三者单独及联合检测预测 PCI 术后发生 ISR 的 AUC 分别为 0.772、0.758、0.763、0.905 ( $P<0.05$ )。结论 血清 FGF21、Sfrp5、miRNA-21 在行 PCI 手术后发生 ISR 的 CHD 患者中表达异常, 联合检测三者水平对于预测 CHD 患者 PCI 术后发生 ISR 具有较好的应用价值。

**[关键词]** 成纤维细胞生长因子 21; 分泌型卷曲蛋白 5; 微小 RNA-21; 冠心病; 经皮冠状动脉介入治疗术; 支架内再狭窄

## The predictive value of serum FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 for in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease

PENG Hongjian<sup>1</sup>, TIAN Xiangqin<sup>2</sup>, JIA Guoli<sup>3\*</sup>

(1. Department of Cardiology, Shangshui People's Hospital, Shangshui, Henan, China, 466100; 2. Henan Key Laboratory of Medical Tissue Regeneration, Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan, China, 453000; 3. Department of Cardiology, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou, Henan, China, 466000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of serum fibroblast growth factor 21 (FGF21), secreted frizzled protein 5 (Sfrp5) and microRNA-21 (miRNA-21) for in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 218 CHD patients who underwent PCI at Shangshui County People's Hospital from January 2021 to September 2022 were selected as the CHD group, and 97 hospitalized patients without cardiovascular disease during the same period were selected as the control group. The levels of FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 were compared between the two groups. The CHD group was followed up for 6 months after operation, and was divided

基金项目:河南省重点研发与推广专项(232102311072)

作者单位:1. 商水县人民医院心内科, 河南, 商水 466100

2. 新乡医学院河南省医用组织再生重点实验室, 河南, 新乡 453000

3. 周口市中心医院心内科, 河南, 周口 466000

\*通信作者:贾国立, E-mail:jiaguoli2008@163.com

into the ISR group ( $n=56$ ) and the non-ISR group ( $n=162$ ) based on whether ISR occurred or not. The aim was to analyze the influencing factors of ISR after PCI in CHD patients, and to determine the predictive value of FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 for ISR. **Results** FGF21 and miRNA-21 levels were higher in the CHD group compared to the control group, while the level of Sfrp5 was lower than that in the control group ( $t=11.196, 15.030, 13.685, P<0.05$ ). Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), FGF21 and miRNA-21 in the ISR group were higher than those in the non-ISR group, and the level of Sfrp5 was lower than that in the non-ISR group, the differences were statistically significant ( $t=7.093, 7.216, 6.388, P<0.05$ ). The rates of smoking and diabetes mellitus in the ISR group were higher than those in the non-ISR group, the differences were statistically significant ( $\chi^2=6.015, 11.295, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that LDL-C, diabetes mellitus, FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 were the influencing factors for ISR after PCI in CHD patients ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the AUC for FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 alone and combined detection in predicting ISR after PCI were 0.772, 0.758, 0.763 and 0.905, respectively. **Conclusion** Serum FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 are abnormally expressed in CHD patients with ISR after PCI. The combined detection of the three levels has a high application value in predicting ISR after PCI in CHD patients.

[KEY WORDS] FGF21; Sfrp5; miRNA-21; CHD; PCI; ISR

随着医学技术的进步,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)成为治疗冠心病(coronary heart disease, CHD)的主要非药物方法之一,PCI可有效改善冠状动脉阻塞,恢复心肌血液流动挽救患者心肌组织损伤,但受患者自身因素、疾病病变程度等的影响,仍有术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)问题的存在<sup>[1]</sup>。有文献报道<sup>[2]</sup>,CHD患者行PCI术治疗后术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的出现率为15%~30%,致使支架植入无效,对患者预后产生不良影响。因此,了解引起患者PCI术后发生ISR的影响因素,并寻找可以预测其发生的敏感指标,对于预防及尽早治疗ISR具有积极作用。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factors-21, FGF21)是一种内分泌因子,有研究指出<sup>[3]</sup>,其水平不断上升会对心血管系统产生影响,加重动脉粥样硬化进程。分泌型卷曲蛋白5(secreted frizzled related protein 5, Sfrp5)在脂肪组织中分泌产生,主要通过无翅型MMTV整合位点家族成员5A结合发挥抑制炎症及动脉粥样硬化的作用<sup>[4]</sup>。微小RNA(microRNAs, miRNA)在心肌细胞发育、分化、凋亡、心脏重塑等过程中具有重要作用,miRNA-21作为miRNA家族的一员,已有研究证实<sup>[5]</sup>,其水平上升,可以加速心肌纤维化进程,加重患者心功能损伤程度。本研究通过检测CHD患者术前血清FGF21、Sfrp5及miRNA-21水平,探讨对患者PCI术后ISR发生的预测价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择商水县人民医院在2021年1月至2022年9月间行PCI手术治疗的CHD患者218例为CHD组,选取同期非心血管疾病的住院患者97例为对照组,CHD组中,男122例,女96例,年龄平均( $62.47\pm 5.82$ )岁;对照组中,男54例,女43例,年龄平均( $61.14\pm 6.37$ )岁。纳入标准:①CHD诊断符合《稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年)》<sup>[6]</sup>中相关标准;②符合手术指征,并首次进行PCI手术治疗;③依从性好,配合随访;④所有受试对象均已签署知情同意书。排除标准:①临床基本资料不全;②合并感染性、血液系统或免疫系统疾病;③合并恶性肿瘤;④合并肝肾功能异常。本研究经过商水县人民医院医学委员会伦理会审批后开展。

### 1.2 ISR判定方法及CHD患者分组

患者于术后6个月后来院进行复查时,以冠脉造影术检查显示置入支架内或支架边缘远近端各5mm内管腔狭窄 $\geq 50\%$ 判定为ISR<sup>[7]</sup>。根据术后是否发生ISR为分ISR组( $n=56$ )及无ISR组( $n=162$ )。

### 1.3 实验室指标检测方法

对照组在入院未接受治疗前,CHD组在进行PCI手术前采集空腹静脉血6mL,离心(9000 r/min, 10 min, 离心半径:12.8 cm)分离后,取上层血清,并置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 的环境下储存待检。采用酶联免疫吸附法检测FGF21及Sfrp5水平,试剂盒分别由上海信裕生物科技有限公司及上海泽叶生物科

技有限公司提供;采用ABI7500型实时荧光定量PCR检测仪检测miRNA-21表达,U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算miRNA-21的相对表达量;采用由上海非利加实业有限公司提供的CS-6400型全自动生化分析仪检测血脂指标[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)]。

#### 1.4 统计学方法

运用SPSS 24.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistic回归模型分析CHD患者行PCI手术后发生ISR的影响因素;采用ROC曲线分析FGF21、Sfrp5及miRNA-21对CHD患者行PCI手术后发生ISR的预测价值;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清FGF21、Sfrp5及miRNA-21比较

CHD组FGF21、miRNA-21均高于对照组,Sfrp5水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组血清FGF21、Sfrp5及miRNA-21水平比较 $(\bar{x} \pm s)$   
Table 1 Comparison of serum FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 levels between 2 groups  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	FGF21 (ng/mL)	Sfrp5 (ng/mL)	miRNA-21
CHD组	218	151.21±17.93	16.37±3.94	1.40±0.41
对照组	97	127.53±15.89	22.86±3.76	0.76±0.13
<i>t</i> 值		11.196	13.685	15.030
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 CHD患者行PCI手术后影响ISR发生的单因素分析

ISR组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FGF21、miRNA-21水平均高于无ISR组,Sfrp5水平低于无ISR组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),ISR组吸烟、合并糖尿病比率高于无ISR组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 CHD患者行PCI手术后影响ISR发生的多因素Logistic回归分析

结果显示,LDL-C、合并糖尿病、FGF21、Sfrp5、miRNA-21是CHD患者行PCI手术后发生ISR的影响因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 CHD患者行PCI手术后影响ISR发生的单因素分析  
[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

Table 2 Univariate analysis of influencing factors of ISR after PCI in patients with CHD [( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

指标	ISR组 ( <i>n</i> =56)	无ISR组 ( <i>n</i> =162)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	63.42±5.74	62.14±5.43	1.498	0.136
性别			0.269	0.604
男	33(58.93)	89(54.94)		
女	23(41.07)	73(45.06)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.41±2.17	22.96±2.28	1.289	0.199
CHD病程(年)	7.95±1.84	7.64±1.62	1.192	0.235
吸烟史			6.015	0.014
是	21(37.50)	34(20.99)		
否	35(62.50)	128(79.01)		
饮酒史			0.838	0.360
是	33(58.93)	84(51.85)		
否	23(41.07)	78(48.15)		
合并高血压			0.167	0.683
是	27(48.21)	73(45.06)		
否	29(51.79)	89(45.94)		
合并糖尿病			11.295	<0.001
是	31(55.36)	49(60.25)		
否	25(44.64)	113(69.75)		
支架直径(mm)	3.14±0.71	3.09±0.68	0.469	0.640
支架数量(个)	2.51±0.49	2.44±0.43	1.012	0.313
TC(mmol/L)	4.16±1.08	4.32±1.02	0.997	0.320
TG(mmol/L)	1.73±0.42	1.65±0.46	0.570	0.569
HDL-C(mmol/L)	0.81±0.17	0.93±0.21	1.608	0.109
LDL-C(mmol/L)	2.96±0.51	2.44±0.49	6.774	<0.001
FGF21(ng/mL)	164.79±17.59	146.52±16.27	7.093	<0.001
Sfrp5(ng/mL)	13.87±3.19	17.23±3.46	6.388	<0.001
miRNA-21	1.69±0.45	1.29±0.32	7.216	<0.001

### 2.4 FGF21、Sfrp5及miRNA-21单独及联合检测对CHD患者行PCI手术后发生ISR的预测价值

ROC曲线结果显示,FGF21、Sfrp5、miRNA-21三者联合检测预测的AUC为0.905,高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

表3 CHD患者行PCI手术后影响ISR发生的多因素Logistic回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of ISR in CHD patients after PCI

因素	赋值	$\beta$ 值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
糖尿病	是=1, 否=0	0.522	0.182	8.226	1.685	1.179~2.408	0.004
吸烟	是=1, 否=0	1.074	0.826	1.691	2.927	0.580~14.775	0.194
LDL-C	实际值	0.639	0.314	8.916	1.895	1.246~2.882	0.003
FGF21	实际值	0.764	0.253	9.119	2.147	1.308~3.525	0.003
Sfrp5	实际值	-0.691	0.213	10.524	0.501	0.330~0.761	0.001
miRNA-21	实际值	1.205	0.417	8.350	3.337	1.474~7.556	0.004

## 3 讨论

CHD是一种常见的心血管疾病,其主要特点是冠状动脉供血不足导致心绞痛、心肌梗死等症状的发生<sup>[9]</sup>。PCI是目前临床公认治疗CHD的有效方式,具有微创性、恢复时间短、改善血液流通等优

表4 FGF21、Sfrp5及miRNA-21单独及联合检测对CHD患者行PCI手术后发生ISR的预测价值

Table 4 The predictive value of single and combined detection of FGF21, Sfrp5 and miRNA-21 for ISR after PCI in CHD patients

指标	临界值	AUC	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	95% CI	P 值
FGF21	160.61	0.772	0.632	78.3	84.9	0.700~0.845	<0.05
Sfrp5	16.42	0.758	0.617	82.4	79.3	0.690~0.827	<0.05
miRNA-21	1.38	0.763	0.664	85.7	80.7	0.685~0.841	<0.05
联合检测		0.905	0.814	91.8	89.6	0.852~0.958	<0.05

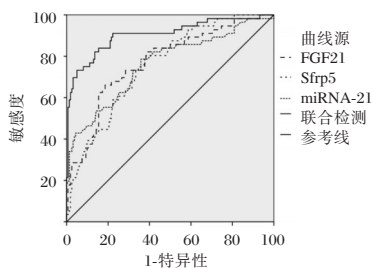


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

点,但PCI治疗会对动脉壁造成损伤,致使内膜增生、炎症及形成血栓,从而引起血管壁血管重塑及形成新内膜,最终导致术后ISR的发生,严重降低患者术后生存率<sup>[9]</sup>。目前临床上诊断ISR的金标准为冠状动脉造影术,但其具有侵入性,且通过造影检查确诊ISR时,患者已错失最佳治疗时机<sup>[10]</sup>。

FGF21是FGF内分泌亚家族的一员,主要在肝脏中分泌产生,能够通过调节脂质代谢、改善胰岛素敏感性以及减轻血管内皮炎症等方式,发挥对心血管系统的保护作用<sup>[11]</sup>。徐红新等<sup>[12]</sup>研究发现,CHD患者FGF21水平偏高,与本研究中的CHD组FGF21高于对照组结果一致。其原因可能为在CHD疾病发展过程中,FGF21水平作为血管损伤的一种代偿保护机制而上升。Sfrp5是由白色脂肪产生的抗炎脂肪因子,其主要通过抑制Wnt5通路激活来减轻炎症及保护心脏损伤。本研究结果显示,CHD组患者Sfrp5水平低于对照组,与王康等<sup>[13]</sup>研究结果不尽相同。究其原因,低表达的Sfrp5水平表明机体存在心血管系统的损伤,因此CHD患者Sfrp5水平表达低于健康人群。miRNA是一种微型非编码RNA片段,参与多种生理病理过程。miRNA-21是最早发现的miRNA之一,参与内皮细胞分化、迁移及血管的生成。已有研究证实<sup>[14]</sup>,miRNA-21水平在CHD患者中呈现高表

达状态,可以作为心肌损伤的生物标志物。本研究结果中,CHD组miRNA-21高于对照组,与上述研究结果相符。

本研究结果显示,LDL-C及合并糖尿病亦是CHD患者行PCI手术后发生ISR的影响因素,与崔新月等<sup>[15]</sup>研究结果相似。其原因可能为:LDL-C水平升高会导致血管内皮结构及功能破坏,引起炎症反应<sup>[16]</sup>;糖尿病患者可能存在炎症反应增强、胰岛素抵抗、血流动力学改变、病变复杂化以及病理生理反应异常,这些因素共同影响动脉内皮修复过程,导致ISR风险增高。

ROC曲线结果表明上述指标对于预测患者PCI术后发生ISR均有较好的应用价值。推测其原因为,FGF21是一种具有胰岛素样功能的因子,可以通过激活激酶1/2及蛋白激酶B的信号通路,增加脂肪细胞对脂质的摄取和血液中葡萄糖的再利用,其在体内的水平越高说明机体的脂肪和糖代谢失调越严重<sup>[17]</sup>,高水平的FGF21表明患者存在代谢紊乱现象,因而动脉粥样硬化及ISR风险增加。Sfrp5具有抑制Wnt信号通路的功能,CHD患者Sfrp5水平降低表明Wnt信号通路的活性增加,促进了异常血管内膜增生和炎症反应发生,因此患者发生ISR风险增加。miRNA-21可以通过靶向SPRY1基因来调控血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移,高水平的miRNA-21表达可能反映患者存在VSMC的异常活化,这是ISR的主要病理过程<sup>[18]</sup>。同时,三者联合检测的AUC为0.905,高于单一检测,说明三者联合检测可以相互补充,减少其他ISR发生影响因素的干预,从而提高对ISR的预测效能。

综上所述,血清FGF21、Sfrp5、miRNA-21在行PCI手术后发生ISR的CHD患者中表达异常,联合检测三者水平对于预测CHD患者PCI术后发生ISR具有较好的应用价值。临床可密切关注患者上述指标水平变化,以及对ISR的发生进行干预及治疗。

## 参考文献

- [1] 崧存,曾新春.急性心肌梗死经皮冠状动脉介入术治疗前后血清内皮细胞钙黏蛋白水平、血管生成素-2水平与预后相关性分析[J].陕西医学杂志,2022,51(10):1219-1222.
- [2] 林玉平,魏芹,徐卫峰,等.脂蛋白a和同型半胱氨酸对冠状动脉支架内再狭窄影响的临床分析[J].介入放射学杂志,2022,31(6):597-600.

- [3] Nar G, Cetin SS, Nar R, et al. Is serum fibroblast growth factor 21 associated with the severity or presence of coronary artery disease? [J]. *J Med Biochem*, 2022, 41(2): 162-167.
- [4] TONGO S, DU Y, JI Q W, et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease [J]. *Life Sci*, 2020, 245(12): 117338.
- [5] 林静, 曾德菲, 凌学斌, 等. 急性心肌梗死合并肺部感染血清 MicroRNA-21 表达水平及临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 380-385.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020年). *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 265-273.
- [7] 杨青, 吕树志, 韦雪峰. 血清 HbA1c、NT-proBNP、cTnI 联合检测预测冠心病合并糖尿病 PCI 术后支架内再狭窄的价值 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(11): 1867-1870+1874.
- [8] 李娇, 张柳, 张盼. 早发冠心病患者病例特征及其发病因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2022, 48(9): 1062-1065.
- [9] Dai H, Wang J, Shi Z, et al. Predictive value of miRNA-21 on coronary restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(10): e24966.
- [10] 谢孟君, 王春芝, 张关禹. 微小核糖核酸-590 与急性冠状动脉综合征介入术后 1 年内支架内再狭窄的关系 [J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(1): 69-73.
- [11] 马文丽, 夏芳芳, 戴红艳. 成纤维生长因子 21 在心衰中的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2020, 40(12): 2243-2247.
- [12] 徐红新, 周易, 刘畅. 血清 FGF21 水平与老年冠心病患者肥胖、糖脂代谢和冠状动脉狭窄程度的相关性分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1091-1093+1097.
- [13] 王康, 智丽霞, 石姣姣, 等. 冠心病患者血浆白脂素和分泌型卷曲相关蛋白 5 与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(6): 455-460.
- [14] 张骁, 宗刚军, 沈沁. 血浆微小核糖核酸-21 对急性心肌梗死患者心肌缺血程度及预后的评估价值分析 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(18): 97-101+106.
- [15] 崔新月, 靳之, 韩东建, 等. 糖尿病对低密度脂蛋白胆固醇达标的冠心病患者支架内再狭窄的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2020, 55(3): 297-301.
- [16] 苏晓雪, 袁晓庆, 赵士博, 等. 下肢动脉硬化性闭塞介入术后支架内再狭窄的危险因素 Meta 分析 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*, 2022, 8(8): 926-934.
- [17] 王文静, 王晓玥, 王雅坤. 银杏酮酯滴丸对冠心病稳心型心绞痛病人 PCI 术后再狭窄及血清 FGF21、PPAR $\gamma$  水平的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(21): 3757-3760.
- [18] 贾敏, 李城城, 王丽妹, 等. 微小 RNA-21 对动脉粥样硬化内皮细胞炎症反应的影响及其分子生物学机制研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(4): 89-95.

(上接第 320 页)

- [2] 周丹, 施荣, 王倩. 不同致病菌导致中枢神经系统合并血流感染的病例分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2020, 27(4): 488-490.
- [3] 刘慧娟, 蒋海平. hs-CRP、PCT、NLR 联合检测在诊断细菌性血流感染中的临床价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(6): 951-954.
- [4] 刘琪, 常文婧, 孙祖俊, 等. PCT、SAA、hs-CRP、Neu% 和 WBC 检测对感染性疾病的临床诊断价值分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(15): 1835-1838, 1843.
- [5] 张平如, 张国来. PCT、CRP、NLR 联合 PLR 检测在血流感染早期诊断和预后判断中的价值 [J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7): 1395-1397.
- [6] 临床微生物实验室血培养操作规范: WS/T 503-2017 [S]. 2017.
- [7] 刘少娟, 刘宏杰, 戴丽冰, 等. 血培养报警时间对于鉴别血流感染的价值 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(6): 1047-1051.
- [8] 陈晗璐, 吴盛海. 血培养阴性血流感染影响因素及实验室检测研究进展 [J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 688-694.
- [9] Cui N, Yu Z, Chen Z, et al. Research on the Correlation of Serum PCT and Plasma GSN Levels with the Prognosis of Uro-
- sepsis Patients [J]. *Pak J Med Sci*, 2020, 36(5): 1011-1014.
- [10] 顾国忠, 王春媛, 朱英娟, 等. IL-6、IL-10 与 PCT、CRP 在呼吸科血流感染早期诊断中的对比研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(7): 976-980.
- [11] 钱树坤, 刘建华, 李锐. 血清 PCT、CRP、NLR 对血流感染患者细菌类型的评估价值及其对预后的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(1): 11-14, 18.
- [12] 樊潇潇, 肖华, 朱炳喜. TyG 指数联合 NLR 对急性胰腺炎严重程度的预测价值 [J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(4): 133-138.
- [13] 闫平钊, 杨小花, 王建华. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对 II 期结肠癌手术预后意义研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(6): 751-754.
- [14] 杨翔, 余维丽, 储雯雯, 等. PCT、IL-6、CRP、NLR 在 ICU 细菌性血流感染患者革兰氏阳性菌和阴性菌中的鉴别作用及对死亡风险的预测价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(15): 2926-2931.
- [15] 王艳, 孟玉娟, 张征, 等. ICU 患者血流感染革兰阴性菌耐药特征研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(7): 719-724.
- [16] 车辉娟, 康钦炯, 胡宏章. PCT、IL-6 和 NLR 联合检测在细菌性血流感染中的早期诊断价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(21): 2384-2387.

# TNF- $\alpha$ 通过 CXCL10/CXCR3 信号通路促进结肠癌细胞上皮间质化的相关分子机制

李艳萌<sup>1</sup> 徐德龙<sup>2</sup> 夏向峰<sup>3</sup> 吴西彩<sup>1\*</sup> 李园园<sup>1</sup> 律洁

**[摘要]** **目的** 探讨 TNF- $\alpha$  通过调控结肠癌 SW480 细胞 CXCL10/CXCR3 轴的表达影响上皮间质化(EMT)及其分子机制。**方法** 培养人结肠癌 SW480 细胞,分别通过 TNF- $\alpha$ 、siRNA-CXCR3 处理细胞,将细胞分为对照组(NC组)、TNF- $\alpha$  刺激组(TNF- $\alpha$ 组)及 TNF- $\alpha$  刺激+ siRNA-CXCR3 沉默组(TNF- $\alpha$ +si-CXCR3组)。通过 Real-time PCR 检测各组细胞 CXCL10、CXCR3 及上皮间质化相关基因的 mRNA 表达量;Western Blot 检测各组细胞 CXCL10/CXCR3 通路蛋白及上皮间质化相关蛋白表达量的影响;免疫组化检测细胞中上 EMT 上皮标志物上皮细胞钙粘蛋白(E-cad)与 EMT 间质标志物波形蛋白(Vimentin)的变化情况;划痕实验检测各组细胞的迁移能力;Transwell 实验检测各组细胞的侵袭能力。**结果** TNF- $\alpha$  组细胞中通路基因 CXCL10、CXCR3 的 mRNA 水平高于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞中 CXCR3 水平低于 TNF- $\alpha$  组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );TNF- $\alpha$  组细胞中 CXCL10、CXCR3、Vimentin 与 Fibronectin 的蛋白表达量高于 NC 组,E-cad 的蛋白表达量低于 NC 组,差异有统计学意义;TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞 CXCR3、Vimentin 与 Fibronectin 的蛋白表达量低于 TNF- $\alpha$  组,E-cad 的蛋白水平高于 TNF- $\alpha$  组;TNF- $\alpha$  组中 Vimentin 的表达量高于 NC 组,E-cad 的表达量低于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组中 Vimentin 的表达量低于 TNF- $\alpha$  组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),E-cad 的表达量高于 TNF- $\alpha$  组;TNF- $\alpha$  组迁移能力高于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞迁移能力低于 TNF- $\alpha$  组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TNF- $\alpha$  组细胞的侵袭能力高于 NC 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞侵袭能力低于 TNF- $\alpha$  组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** TNF- $\alpha$  能够诱导结肠癌 SW480 细胞发生上皮间质化,并促进其迁移、侵袭水平,这一过程可能与激活 CXCL10/CXCR3 信号通路有关。

**[关键词]** 结肠癌; SW480; CXCL10/CXCR3; TNF- $\alpha$ ; 上皮间质化

## Molecule mechanisms of TNF- $\alpha$ promoting the epithelial mesenchymal transformation of colon cancer cells through the CXCL10/CXCR3 signaling pathway

LI Yanmeng<sup>1</sup>, XU Delong<sup>2</sup>, XIA Xiangfeng<sup>3</sup>, WU Xicai<sup>1\*</sup>, LI Yuanyuan<sup>1</sup>, LV Jie<sup>1</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 2. Pediatric Surgery, Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800; 3. Imaging Department, Rizhao Mental Health Center, Rizhao, Shandong, China, 276800)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the impact of TNF- $\alpha$  on epithelial mesenchymal transformation (EMT) and its molecular mechanism by regulating the expression of CXCL10/CXCR3 axis in colon cancer SW480 cells. **Methods** SW480 cells were cultured and treated with TNF- $\alpha$  and siRNA-CXCR3, respectively. The mRNA expression levels of CXCL10 and CXCR3 were detected using real-time PCR. Western Blot was performed to detect the expression levels of proteins involved in the CXCL10/CXCR3 pathway and EMT. Immunohistochemistry was used to observe changes in the expression of the EMT epithelial marker E-cadherin and the EMT interstitial marker vimentin. Transwell assay was conducted to assess the migration and invasion

作者单位:1.日照市人民医院检验科,山东,日照 276800

2.日照市中医医院小儿外科,山东,日照 276800

3.日照市精神卫生中心影像科,山东,日照 276800

\*通信作者:吴西彩, E-mail: rzsmyjyk@163.com

abilities of cells in each group. **Results** The mRNA levels of CXCL10 and CXCR3 in the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group were higher than those in the NC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Additionally, the CXCR3 levels in the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group were lower than those in the TNF- $\alpha$  group, and this difference was also statistically significant ( $P<0.05$ ). The protein expression levels of CXCL10, CXCR3, vimentin and Fibronectin in the TNF- $\alpha$  group were higher than those in the NC group. However, the protein expression levels of E-CAD were lower than those in the NC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group. The protein expression levels of CXCR3, vimentin and Fibronectin were lower than those in the TNF- $\alpha$  group. The protein level of E-CAD was higher than that in the TNF- $\alpha$  group. The expression of vimentin in the TNF- $\alpha$  group was higher than that of the NC group, and the expression of E-cad was lower than that of the NC group. The differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression of vimentin in the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group was lower than that in the TNF- $\alpha$  group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression of E-CAD was higher than that of the TNF- $\alpha$  group. The migration ability of the TNF- $\alpha$  group was higher than that of the NC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The cell migration ability of the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group was lower than that of the TNF- $\alpha$  group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The invasive ability of cells in the TNF- $\alpha$  group was higher than that of the NC group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The cell invasion ability of the TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 group was lower than that of the TNF- $\alpha$  group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** TNF- $\alpha$  could induce epithelialization of colon cancer SW480 cells and promote their migration and invasion levels. This effect may be related to the activation of the CXCL10/CXCR3 signaling pathway.

[KEY WORDS] Colon cancer; SW480; CXCL10/CXCR3; TNF alpha; Epithelialization

结肠癌是临床常见的消化道肿瘤,在近些年来的流行病学统计中发现,其发病率与死亡率居高不下,给患者自身身心健康及家庭和社会带来极大负担。在结肠癌的发生与进展过程中,癌细胞的转移严重影响了患者的预后<sup>[1]</sup>。上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)指的是在机体中由于生理与病理状态改变,使得上皮细胞通过多种复杂的特殊事件向间质样细胞转化,在这个过程中丧失极性并使得上皮细胞粘附,同时获得转移能力,引起癌细胞的迁移与侵袭<sup>[2]</sup>。近年来,国内外大量研究表明 EMT 在多种恶性肿瘤慢性炎症引起的侵袭、迁移过程中发生,包括乳腺癌、胃癌、肝癌及非小细胞肺癌等<sup>[3]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )是肿瘤微环境中的主要炎症介质,通过诱导多种趋化因子建立复杂的网络来诱导肿瘤的生长与转移<sup>[4]</sup>。最近的报道显示 CXC 趋化因子配体 10/ CXC 趋化因子受体 3 (CXC chemokine ligand-10, CXCL10/CXC-chemokine receptor3, CXCR3)信号通路与癌细胞的侵袭和转移相关<sup>[5]</sup>。但目前关于 TNF- $\alpha$  否能通过调控趋化因子表达而影响 EMT 介导的结肠癌细胞转移作用尚不清楚。因此本研究将探讨 TNF- $\alpha$  是否能够通过调控 SW480 细胞中 CXCL10/CXCR3 信号通路的表达从而影响 EMT 的发生,最终引起细

胞的迁移发生。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验试剂

SW480 细胞购自中科院上海细胞库;PCR 引物由上海生工公司合成;TRIzol Reagent 总 RNA 提取试剂盒、CXCL10、CXCR3、Vimentin、Fibronectin 及 E-cad 抗体及二抗购自美国 Abcam 公司; $\beta$ -actin 抗体购自北京中杉金桥公司;重组人 TNF- $\alpha$  购自北京义翘神州公司;siRNA-CXCR3 购自赛默飞世尔科技有限公司。

### 1.2 实验仪器

细胞培养箱购自德国赛默飞有限公司(Thermoforma 3111);全自动凝胶图像分析系统购自美国伯乐公司(ChemiDoc);Real-time PCR 仪购自美国伯乐公司(CFX Connect);荧光倒置显微镜购自日本奥林巴斯株式会社(U-HGLGPS)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 细胞培养及处理

将 SW480 原代细胞株细胞置于加入了双抗及 10%胎牛血清的 DMEM 培养基的细胞培养皿中进行培养。当细胞处于对数生长期时使用重组人 TNF- $\alpha$  刺激细胞及使用 siRNA-CXCR3 转染沉默处理细胞。其中正常培养的细胞为 NC 组,使用



TNF- $\alpha$  刺激的细胞为 TNF- $\alpha$  组,使用 TNF- $\alpha$  刺激及 siRNA- CXCR3 转染的细胞为 TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组。

### 1.3.2 实时荧光定量试验(Real-time PCR)检测各项指标的 mRNA 水平

收集细胞,通过 Trizol 试剂盒制备总 RNA 的

并反转录成 cDNA,随后加入 SYBR Green 染料及 CXCL10、CXCR3、Vimentin、Fibronectin、E-cad 与  $\beta$ -actin 上下游引物混合离心,引物序列见表 1,随后于 PCR 仪上进行扩增,完成后做溶解曲线。以采集到的荧光信号值(Ct 值)运用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  方法进行相对定量分析。

表 1 各组基因上下游引物序列

Table 1 Primers sequence of upstream and downstream genes

基因	上游引物	下游引物
CXCL10	5'-AGCAAGGAAAGGTCTAAAAGATCTCC-3'	5'-GGCTTGACATATACTCCATGTAGGG-3'
CXCR3	5'-GCTCTGAGGACTGCACCATTG-3'	5'-TGAAGTTTTAGTTTCCAAATGAGAAGGG-3'
Vimentin	5'-CGGGAGAAATTGCAGGAGGA-3'	5'-AAGGTCAAGACGTGCCAGAG-3'
Fibronectin	5'-ACAAACACTAATGTTAATTGCCCA-3'	5'-GAAGTCTAAGCTGGGTCTGCT-3'
E-cad	5'-TACTGTCAGGAGCCAGA-3'	5'-TGGCACCAGTGTCCGGATTA-3'
$\beta$ -actin	5'-TCAGGTCATCACTATCGGCAAT-3'	5'-AAAGAAAGGGTGTAACGCA-3'

### 1.3.3 免疫印迹试验(Western Blot)检测各项指标的蛋白水平

收集细胞悬液提取总蛋白。以 Western Blot 法分别通过电泳、转膜等操作后进行相关抗体孵育,包括 CXCL10、CXCR3、Vimentin、Fibronectin、E-cad 与  $\beta$ -actin 等抗体的孵育,孵育完成洗膜后进行二抗孵育,通过显影仪拍照,将结果用 ImageJ 软件分析。

### 1.3.4 免疫组化检测 SW480 中 E-cad 与 Vimentin 的变化情况

收集细胞悬液,离心后冲洗,固定细胞,封闭 1 h。同时分别加入 E-cad 与 Vimentin 抗体(1:200, CST)在 4 $^{\circ}$ C 下培养 SW480 细胞过夜,取出后冲洗 2 次,荧光二抗(1:1 200, CST)继续培养 2 h,染色结束后在荧光倒置显微镜下检测荧光强度表达。

### 1.3.5 划痕实验

将正常 SW480 细胞及分别使用 TNF- $\alpha$  刺激与 si-CXCR3 转染处理的 SW480 细胞接种在 6 孔板中培养,待过夜后在每组中间划 3 道竖线,清洗 2~3 次,去除划下的细胞,更换新鲜无血清的培养基继续培养,24 h 后在显微镜下观察细胞迁移率。

### 1.3.6 侵袭实验

将 Transwell 小室的上室中加入无血清的 DMEM 培养基并培养 1 h 使膜层亲水,随后弃去培养基,上室加入细胞下室加入培养基,于培养箱中放置过夜。次日分别对下室细胞进行固定与染色,室温放置 5 min 后显微镜下观察各组细胞迁移数量。

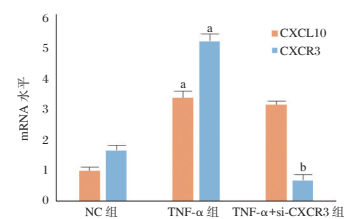
## 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间采用  $t$  检验,多组之间比较采用方差分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 RT-PCR 检测相关 mRNA 水平

TNF- $\alpha$  组细胞中通路基因 CXCL10、CXCR3 的 mRNA 水平高于 NC 组,差异有统计学意义( $t_1 = 3.174$ ,  $t_2 = 11.253$ ,  $P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞中 CXCR3 水平低于 TNF- $\alpha$  组,差异有统计学意义( $t = 6.528$ ,  $P < 0.05$ )。见图 1。



注:与 NC 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 TNF- $\alpha$  组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

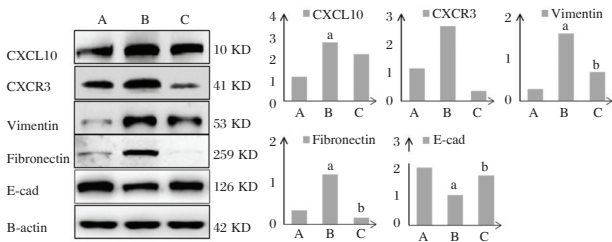
图 1 各组细胞中 CXCL10 与 CXCR3 的 mRNA 水平

Figure 1 The mRNA levels of CXCL10 and CXCR3 in each group

### 2.2 Western Blot 检测相关蛋白水平

Western Blot 结果所示, TNF- $\alpha$  组细胞中 CXCL10 ( $t = 4.157$ )、CXCR3 ( $t = 5.380$ )、Vimentin ( $t = 4.414$ ) 与 Fibronectin ( $t = 9.625$ ) 的蛋白表达量高于 NC 组, E-cad 的蛋白表达量低于 NC 组 ( $t = 3.677$ ), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞 CXCR3 ( $t = 12.571$ )、Vimentin ( $t = 8.018$ ) 与

*Fibronectin* ( $t=7.906$ ) 的蛋白表达量低于 TNF- $\alpha$  组, *E-cad* ( $t=3.152$ ) 的蛋白水平高于 TNF- $\alpha$  组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。见图 2。



注: A 为 NC 组; B 为 TNF- $\alpha$  组; C 为 TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组; 与 NC 组相比,  $^aP<0.05$ ; 与 TNF- $\alpha$  组比较,  $^bP<0.05$ 。

图 2 各组细胞中 *CXCL10*、*CXCR3*、*Vimentin*、*Fibronectin* 及 *E-cad* 的蛋白水平

Figure 2 The protein levels of *CXCL10*, *CXCR3*, *Vimentin*, *Fibronectin* and *E-cad* in each group

### 2.3 免疫荧光检测 SW480 中 *E-cad* 与 *Vimentin* 水平

免疫荧光结果显示, TNF- $\alpha$  组中 *Vimentin* 的表达量高于 NC 组, 差异有统计学意义 ( $t=10.152$ ,  $P<0.05$ ), *E-cad* 的表达量低于 NC 组, 差异有统计学意义 ( $t=5.619$ ,  $P<0.05$ ); TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组中 *Vimentin* 的表达量低于 TNF- $\alpha$  组, 差异有统计学意义 ( $t=8.105$ ,  $P<0.05$ ), *E-cad* 的表达量高于 TNF- $\alpha$  组, 差异有统计学意义 ( $t=5.447$ ,  $P<0.05$ )。见图 3。

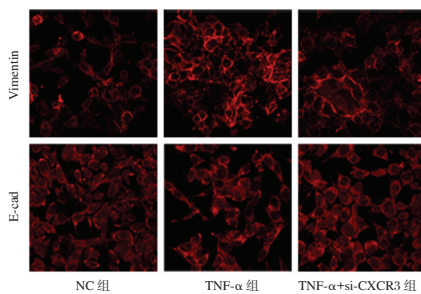


图 3 免疫荧光检测各组细胞中 *E-cad* 与 *Vimentin* 水平 (DAPI, 200 $\times$ )

Figure 3 The levels of *E-cad* and *Vimentin* in each group were detected by immunofluorescence (DAPI, 200 $\times$ )

### 2.4 划痕实验与 TransWell 实验检测细胞迁移及侵袭能力

TNF- $\alpha$  组细胞的迁移数量高于 NC 组, 其迁移能力显著增加, 差异有统计学意义 ( $t=4.690$ ,  $P<0.05$ ), TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞迁移数量低于 TNF- $\alpha$  组, 其迁移能力显著降低, 差异有统计学意义 ( $t=5.560$ ,  $P<0.05$ ), 见表 2 与图 4。TNF- $\alpha$  组细

胞的侵袭能力高于 NC 组, 差异有统计学意义 ( $t=9.143$ ,  $P<0.05$ ), TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组细胞侵袭能力低于 TNF- $\alpha$  组, 差异有统计学意义 ( $t=6.717$ ,  $P<0.05$ )。见表 2、图 5。

表 2 干预后 SW480 侵袭和迁移细胞数比较

Table 2 Comparison of SW480 invasion and migration cells after intervention

分组	细胞数	
	划痕实验	Transwell 实验
对照组	147.36 $\pm$ 8.55	20.96 $\pm$ 1.69
TNF- $\alpha$ 组	532.87 $\pm$ 26.54 <sup>a</sup>	88.54 $\pm$ 7.12 <sup>a</sup>
TNF- $\alpha$ +si-CXCR3 组	165.73 $\pm$ 10.44 <sup>b</sup>	35.46 $\pm$ 5.37 <sup>b</sup>
F 值	3.632	7.501
P 值	<0.05	<0.05

注: 与对照组比较,  $^aP<0.05$ ; 与 TNF- $\alpha$  组比较,  $^bP<0.05$ 。

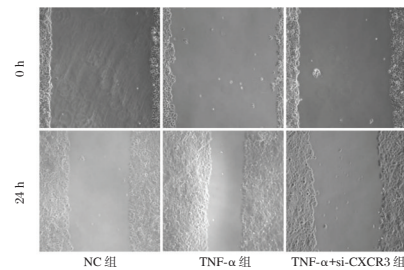


图 4 划痕实验检测各组细胞迁移水平 (10 $\times$ )

Figure 4 The cell migration level of each group was detected by Wound healing assay (10 $\times$ )

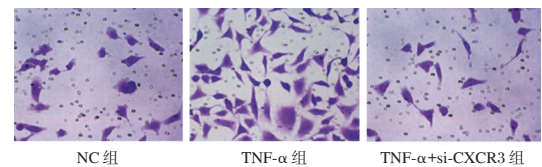


图 5 TransWell 实验检测各组细胞侵袭水平 (结晶紫, 200 $\times$ )

Figure 5 The cell invasion level of each group was detected by Transwell assay (crystal violet, 200 $\times$ )

## 3 讨论

在我国, 结肠癌是发病人数量仅次于肺癌和乳腺癌的恶性肿瘤, 在全世界其死亡率处于前三, 是需要特殊关注的严重公共卫生疾病。多项研究表明, 结肠癌患者的预后不良的主要因素是癌细胞迁移与局部复发, 特别是进展期肿瘤的转移, 使得结肠癌的治疗难以取得突破<sup>[6]</sup>。在之前的研究中, 肿瘤转移的发生因素主要包括生长因子、血管生成因子、细胞粘附机制异常、细胞运动机制异常、细胞降解机制异常以及细胞凋亡异常等<sup>[7]</sup>, 随着研究的不断深入, EMT 也逐渐被视为肿瘤转移发生的

重要因素<sup>[8]</sup>。研究报道称,当接收外来刺激或机体自身病理状态改变的条件下,上皮细胞发生EMT后会丧失极性,细胞之间粘附性减弱,失去上皮指标如钙粘蛋白 *E-cad*, 向着间质样细胞转化,间质标志指标如纤维连接蛋白 *Fibronectin* 与波形蛋白 *Vimentin* 表达上调<sup>[9]</sup>,其迁移力和侵袭力得到增强,具有了细胞转移侵袭的潜能。但是关于EMT与肿瘤转移特别是与结肠癌转移间的分子机制尚不明确。

在肿瘤微环境中,趋化因子与相应受体组成的复杂网络可通过对免疫监视的破坏和逃逸促进肿瘤的发生发展,从而影响肿瘤的发生发展。但值得注意的是,这种对肿瘤转移能力的促进作用的获得和维持需要来自肿瘤微环境的持续刺激信号,其中生长因子和炎症因子是的主要原因,炎症介质如 TGF- $\beta$  和 IL-6 已被报道有助于癌细胞的转移和侵袭<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$  是肿瘤相关炎症的关键介导因子,可引起多种趋化因子的产生,研究表明长期慢性低剂量的 TNF- $\alpha$  刺激能够导致肿瘤患者预后不良及发生激素耐受,且已被证明可诱导肿瘤发生 EMT<sup>[11]</sup>。在本研究结果提示 TNF- $\alpha$  刺激能够诱导 SW480 细胞发生 EMT 与提高其迁移与侵袭能力。

*CXCL10* 与 *CXCL3* 属于 CXC 类趋化因子。趋化因子是细胞因子家族中的分泌型小分子蛋白质,具有化学趋化作用。在与其受体结合后,使靶细胞趋化性迁移和细胞骨架的重排的同时,还能增强靶细胞与内皮细胞黏附能力<sup>[12]</sup>,在恶性肿瘤发生发展中起到控制肿瘤细胞运动、调节肿瘤相关的血管生成、刺激肿瘤细胞增殖、控制白细胞浸润至肿瘤、激活宿主对肿瘤的特异性免疫应答等作用。*CXCL10* 是由免疫细胞分泌的促炎细胞因子,能够通过旁分泌和自分泌信号与其唯一配体 *CXCR3* 相互作用,介导免疫细胞趋化、分化和激活<sup>[13]</sup>。另一方面,*CXCL10* 已被证明通过自分泌通路刺激肿瘤生长和转移。*CXCR3* 是一个包含 7 个跨膜结构域的 GTP-蛋白偶连的跨膜受体,通过与配体特异性结合,可产生次级信号并激活多个下游通路,随后介导肿瘤的形成,以及肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移<sup>[14]</sup>。临床资料显示,*CXCR3* 在卵巢癌、肝癌及结肠癌等多种恶性肿瘤中表达增加<sup>[15]</sup>。

综上所述,研究发现 TNF- $\alpha$  刺激能够诱导 SW480 细胞发生 EMT 与提高其迁移与侵袭能力,其机制可能与上调 *CXCR10/CXCL3* 信号通路有关,本研究为结肠癌的治疗提供了一个新的思路。

## 参考文献

- [1] 武雪亮,王立坤,黄先涛,等. 结直肠癌流行病学特征回顾性研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(20): 60-63+75.
- [2] Lin YT, Wu KJ. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- $\beta$  signaling [J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 39.
- [3] Baj J, Korona-Główniak I, Forma A, et al. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori* - Induced Gastric Cancer [J]. Cells, 2020, 9(4): 1055.
- [4] 张海萍,袁梅,彭慧. miR-124-3p 靶向 WISPI 对 TNF- $\alpha$  诱导的大鼠脑动脉血管平滑肌细胞增殖、迁移、侵袭的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(15): 1793-1799.
- [5] Xia JB, Mao CZ, Chen ZY, et al. The CXCL10/CXCR3 axis promotes cardiac microvascular endothelial cell migration via the p38/FAK pathway in a proliferation-independent manner [J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(2): 257-265.
- [6] Wang M, Su Z, Amoah Barnie P. Crosstalk among colon cancer-derived exosomes, fibroblast-derived exosomes, and macrophage phenotypes in colon cancer metastasis [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 81: 106298.
- [7] 蒋雯,宋影春,罗琼,等. 趋化因子水平变化在预测分化型甲状腺癌病情进展中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 288-293.
- [8] Adekoya TO, Richardson RM. Cytokines and Chemokines as Mediators of Prostate Cancer Metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4449.
- [9] Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, et al. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(11): 5931-5937.
- [10] 王慧慧,赵婕,李雪卿. 白细胞介素 6 和信号转导及转录激活因子 3 信号通路在结直肠癌中的研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(11): 877-880.
- [11] Yoshimatsu Y, Wakabayashi I, Kimuro S, et al. TNF- $\alpha$  enhances TGF- $\beta$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition via TGF- $\beta$  signal augmentation [J]. Cancer Sci, 2020, 111(7): 2385-2399.
- [12] 郭小卫,潘悦. CXCR3、CXCL10 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义 [J]. 浙江医学, 2020, 42(10): 1022-1024+1029+1105.
- [13] Altara R, Mallat Z, Booz GW, et al. The CXCL10/CXCR3 Axis and Cardiac Inflammation: Implications for Immunotherapy to Treat Infectious and Noninfectious Diseases of the Heart [J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 4396368.
- [14] 胡同晨,果然,魏晓琼,等. 白花蛇舌草通过抑制 CXCR3 的表达调控非小细胞肺癌细胞 A549 凋亡的机制研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(12): 2164-2170.
- [15] Windmüller C, Zech D, Avril S, et al. CXCR3 mediates ascites-directed tumor cell migration and predicts poor outcome in ovarian cancer patients [J]. Oncogenesis, 2017, 6(5): e331.

· 论 著 ·

# 溶骨性骨代谢标志物血 I 型CTP、miR-107及TRACP-5b检测在肺癌骨转移中的诊断价值

康翠伟<sup>1</sup> 闫利鹏<sup>1</sup> 刘宁<sup>1</sup> 贾向波<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析血 I 型胶原交联羧基末端肽(I CTP)、微小RNA-107(miR-107)、血抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)检测在肺癌骨转移中的诊断效果。方法 选取 2020 年 10 月至 2022 年 12 月于河南省人民医院医治的中晚期肺癌患者 122 例,根据是否发生骨转移分为骨转移组 58 例、非骨转移组 64 例。比较骨转移组、非骨转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平。比较骨转移组病灶不同分级 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平。比较骨转移组不同骨转移累及数目 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平。分析 I CTP、miR-107、TRACP-5b 对肺癌骨转移的诊断效能。结果 骨转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平均高于非骨转移组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平:Ⅲ~Ⅳ级>Ⅰ~Ⅱ级>0级,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。≥3 处以上转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平高于≤2 处转移组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。I CTP、miR-107、TRACP-5b 联合诊断肺癌骨转移灵敏度为 96.42%,特异度为 93.93%,准确度为 95.08%,均高于上述指标单一检查( $P<0.05$ )。结论 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平与肺癌骨转移发生具有紧密关联,其中 TRACP-5b 检测肺癌骨转移灵敏度、特异度及准确度最高,三者联合检测可有效提高肺癌骨转移诊断价值。

**[关键词]** I 型胶原交联羧基末端肽;微小RNA-107;抗酒石酸酸性磷酸酶 5b;肺癌;骨转移

## The diagnostic value of osteolytic bone metabolism markers I CTP, miR-107 and TRACP-5b detection in lung cancer bone metastasis

KANG Cuiwei<sup>1</sup>, YAN Lipeng<sup>1</sup>, LIU Ning<sup>1</sup>, JIA Xiangbo<sup>2\*</sup>

(1. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Henan Provincial Key Medicine Laboratory of Nursing, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Thoracic Surgery, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the diagnostic value of serum type I collagen cross-linked carboxyl terminal peptide (I CTP), miR-107 and tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP-5b) detection in bone metastasis of lung cancer. **Methods** A total of 122 patients with advanced lung cancer treated at Henan Provincial People's Hospital from October 2020 to December 2022 were divided into two groups: the bone metastasis group (58 cases) and the non-bone metastasis group (64 cases) based on the presence of bone metastasis. The study consisted of four parts: Comparison of CTP, miR-107, and TRACP-5b levels between the bone metastasis group and the non-bone metastasis group. Comparison of CTP, miR-107, and TRACP-5b levels within the bone metastasis group. Comparison of the number of different bone metastasis group and the levels of CTP, miR-107, and TRACP-5b were compared. Analysis of the diagnostic value of CTP, miR-107, and TRACP-5b in bone metastasis of lung cancer. **Results** The levels of CTP, miR-107, and TRACP-5b in the bone metastasis group I were higher than those in the non-bone metastasis group, and the differences were sta-

基金项目:河南省科技发展计划(232102310044)

作者单位:1. 河南省人民医院麻醉与围术期医学科,河南省护理医学重点实验室,郑州大学人民医院,河南,郑州 450000

2. 河南省人民医院胸外科,河南,郑州 450000

\*通信作者:贾向波, E-mail:651693151@qq.com

tistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of I CTP, *miR-107*, and TRACP-5b: were higher in stages III-IV compared to stages I-II and 0, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of CTP, *miR-107*, and TRACP-5b were higher in the  $\geq 3$  metastasis groups compared to the  $\leq 2$  metastasis groups, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity, and accuracy of I CTP, *miR-107*, and TRACP-5b in diagnosing bone metastasis of lung cancer were 96.42%, 93.93% and 95.08% respectively, which were higher than those of the individual indicator, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of CTP, *miR-107*, and TRACP-5b are closely associated with the occurrence of lung cancer bone metastasis. TRACP-5b has the highest sensitivity, specificity, and accuracy in detecting lung cancer bone metastasis. The combined detection of the three can effectively improve the diagnostic value of lung cancer bone metastasis.

**[KEY WORDS]** I CTP; *miR-107*; TRACP-5b; Lung cancer; Bone metastases

肺癌是全球发病率、死亡率最高的癌症,随着工业化发展,国内肺癌发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。多数肺癌患者确诊时已处于晚期,易发生骨转移,常见转移部位为脊柱、骨盆及股骨,以溶骨性为主。据数据显示,30%~40%肺癌患者会出现骨转移,1年生存率约达40%<sup>[2]</sup>。肺癌骨转移可出现剧烈疼痛,严重者无法入睡,生活质量遭受严重干扰。临床诊断骨转移以组织活检、影像学检测等方法为主,但上述方法存在有创、费用高等缺点。因此,寻找其他有效、经济、无创的检查手段诊断骨转移极为重要。已有学者证实,肺癌骨转移可致机体骨代谢紊乱,造成溶骨性骨代谢标志物水平改变<sup>[3]</sup>。血I型胶原交联羧基末端肽(Type I collagen cross-linked carboxy-terminal peptide, I CTP)、血抗酒石酸酸性磷酸酶5b(Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRACP-5b)均是常见的溶骨性骨代谢标志物。另外,近年越来越多研究认为,微小RNA-107(Micromnas -107, *miR-107*)与肺癌、乳腺癌等多数肿瘤生长、转移相关<sup>[4-5]</sup>。对此,本文旨在分析I CTP、*miR-107*、TRACP-5b检测在肺癌骨转移中的诊断价值,现报道如下。

## 1 一般资料

### 1.1 资料与方法

选取2020年10月至2022年12月于河南省人民医院医治的中晚期肺癌患者122例。纳入标准:①经病理检查、影像学检查确诊为肺癌,且符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》<sup>[6]</sup>相关标准;②既往无其他骨代谢疾病;③近期末服用对骨代谢指标有影响的药品;④年龄 $>18$ 岁;排除标准:①临床资料不齐全;②无法正常言语交流;③合并其他恶性肿瘤者。

根据是否发生骨转移分为(骨转移标准<sup>[7]</sup>: 99mTc-MDP SPECT/CT全身骨扫描确诊为阳性、临床症状表现为骨疼痛、病理性骨折等。)骨转移组58例,非骨转移组64例。其中骨转移组男40例,女18例,平均年龄(64.33 $\pm$ 8.24)岁,腺癌34例、小细胞肺癌13例、鳞状细胞癌11例。非骨转移组男42例,女22例,平均年龄(65.01 $\pm$ 8.37)岁,腺癌38例、小细胞肺癌14例、鳞状细胞癌12例。两组临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经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

所有研究对象均空腹抽取静脉血3 mL,室温静置30 min,离心(3 500 r/min、15 min、离心半径10 cm),取血清,采用瑞士罗氏Cobas601全自动免疫发光仪测定I CTP、酶联免疫吸附法测定TRACP-5b,荧光定量PCR测定*miR-107*,采用 $2^{-\Delta ct}$ 分析*miR-107*的相对表达量。I CTP、TRACP-5b试剂盒来自上海江莱生物科技有限公司,*miR-107*试剂盒来自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3 观察指标

比较骨转移组病灶不同分级I CTP、*miR-107*、TRACP-5b水平,对骨转移组病灶行分级<sup>[7]</sup>,0级:骨显像表示正常或良性;I级:病灶转移数目小于6个,II级:病灶转移数目6~20个;III级:病灶转移数目20个以上,且未见超级骨显像;IV级:肋骨、椎骨和骨盆转移占全部转移 $\geq 75\%$ ,且见超级骨显像。分析I CTP、*miR-107*、TRACP-5b对肺癌骨转移的诊断价值,三者联合诊断方式为并联试验,凡一项检测为阳性者则判为阳性,所有检测均为阴性才可判为阴性。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS2.1.0 统计学软件进行统计分析, 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; 计数资料通过  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 骨转移组、非骨转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平

骨转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平均高于非骨转移组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 骨转移组、非骨转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of I CTP, miR-107 and TRACP-5b levels between bone metastasis group and non bone metastasis group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	I CTP ( $\mu\text{g/L}$ )	miR-107	TRACP-5b (pg/mL)
非骨转移组	64	4.67 $\pm$ 1.68	10.55 $\pm$ 4.53	4.26 $\pm$ 1.50
骨转移组	58	15.12 $\pm$ 5.07	18.66 $\pm$ 5.81	7.99 $\pm$ 3.69
<i>t</i> 值		15.578	8.640	7.177
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 骨转移组病灶不同分级 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平

I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平: III-IV 级 > I ~ II 级 > 0 级, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 骨转移组不同肺癌类型 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of levels of I CTP, miR-107 and TRACP-5b among different lung cancer types in bone metastasis group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	I CTP ( $\mu\text{g/L}$ )	miR-107	TRACP-5b (pg/mL)
0 级	8	9.37 $\pm$ 4.26	12.28 $\pm$ 4.82	4.56 $\pm$ 2.27
I ~ II 级	35	14.26 $\pm$ 5.03 <sup>a</sup>	17.01 $\pm$ 5.46 <sup>a</sup>	7.64 $\pm$ 3.45 <sup>a</sup>
III ~ IV 级	15	20.18 $\pm$ 6.65 <sup>ab</sup>	25.89 $\pm$ 6.81 <sup>ab</sup>	10.62 $\pm$ 4.60 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		11.55	18.15	7.54
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001

注: 与 0 级比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 I ~ II 级比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 骨转移组不同骨转移累及数目 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平

$\geq 3$  处以上转移组 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平高于  $\leq 2$  处转移组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 骨转移组不同骨转移累及数目 I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of the levels of I CTP, miR-107 and TRACP-5b in different bone metastasis groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	I CTP ( $\mu\text{g/L}$ )	miR-107	TRACP-5b (pg/mL)
$\leq 2$ 处转移组	23	12.33 $\pm$ 4.41	15.02 $\pm$ 5.20	6.57 $\pm$ 2.68
$\geq 3$ 处以上转移组	35	16.95 $\pm$ 5.82	21.05 $\pm$ 6.78	8.92 $\pm$ 3.46
<i>t</i> 值		3.240	3.619	2.756
<i>P</i> 值		0.002	<0.001	0.007

### 2.4 I CTP、miR-107、TRACP-5b 对肺癌骨转移的诊断价值

I CTP、miR-107、TRACP-5b 联合诊断肺癌骨转移灵敏度为 96.42%, 特异度为 93.93%, 准确度为 95.08%, 均高于上述指标单一检查 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 I CTP、miR-107、TRACP-5b 单一及联合对肺癌骨转移的灵敏度、特异度、准确度

Table 4 Sensitivity, specificity, and accuracy of I CTP, miR-107, TRACP-5b single and combined therapy for bone metastasis in lung cancer

检查	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
I CTP	84.00	77.77	80.32
miR-107	81.63	75.34	77.86
TRACP-5b	84.31	78.87	81.14
三者联合	96.42	93.93	95.08

## 3 讨论

放射性核素骨扫描 (ECT)、X 线、CT 及 MRI 等影像学检查是诊断肺癌骨转移的基本检查手段, 但上述检查手段具有费用昂贵等弊端, 在临床应用中受到一定限制。临床资料显示, 大多数人类骨骼主要由胶原蛋白组成, 在破骨细胞吸收骨质过程中, 胶原纤维能对溶骨性骨代谢标志物起到降解作用, 而破骨细胞吸收骨是恶性肿瘤骨转移的根源<sup>[8]</sup>。因此, 认为溶骨性骨代谢标志物与恶性肿瘤骨转移有关联。溶骨性骨代谢标志物主要包含 I CTP、TRACP 等。其中 I CTP 在骨的有机质中, 是骨吸收的重要生化标志物, 其水平可反映破骨细胞活性及溶骨活动程度。据报道, I CTP 水平升高程度与破骨细胞活性增高的程度相一致<sup>[9]</sup>。TRACP 主要来源于破骨细胞, 由同工酶 a 及同工酶 b 构成, 其中同工酶 b 与骨代谢关系紧密, 其水平可反映骨吸收、破骨细胞活性。国内外有文献显示, TRACP-5b 进入血清中后可快速形成碎片, 活性下

降,此变化使 TRACP-5b 稳定存在于血清中,且不受机体、代谢等外界因素干扰<sup>[10-11]</sup>。本次研究提示两者在肺癌骨转移发生过程中具有重要意义,与既往多数研究相似<sup>[12]</sup>。分析原因在于:肺癌骨转移主要以破骨性损伤方式存在,可导致转移部位破骨细胞活性上升,致使 I CTP、TRACP-5b 分泌增加。

肿瘤发生骨转移需经与原发灶分离、进入细胞外基质、冲破包膜、穿过血液或淋巴细胞系统等步骤,而外泌体在其中起着参与作用<sup>[13]</sup>。外泌体是包含 RNA 和蛋白质的小囊泡,miR 则是短链非编码 RNA,对于多数细胞生长、分化、凋亡等过程具有调控作用<sup>[14]</sup>。有国外研究认为,miR-107 富集于代谢相关通路,在调节细胞能量代谢、糖酵解、三羧酸循环等关键代谢过程中发挥重要作用,可为肿瘤的生长和扩散提供必要的能量和物质基础<sup>[15]</sup>。本次研究结果结合国外研究<sup>[15]</sup>,提示,miR-107 可能与肺癌骨转移相关。同时本次研究显示:I CTP、miR-107、TRACP-5b 单一诊断肺癌骨转移灵敏度分别为 84.00%、81.63%、84.31%,特异度分别为 77.77%、75.34%、78.87%,准确度分别为 80.32%、77.86%、81.14%。I CTP、miR-107、TRACP-5b 单一诊断肺癌骨转移中,TRACP-5b 灵敏度、特异度、准确度最高,原因可能是肺癌发生骨转移过程中,往往可产生严重的疼痛或病理性骨折,导致破骨细胞活性大幅度上升,使大量 TRACP-5b 进入血清,进而导致血清中 TRACP-5b 水平升高。另研究显示 I CTP、miR-107、TRACP-5b 联合诊断肺癌骨转移灵敏度为 96.42%,特异度为 93.93%,准确度为 95.08%,均高于上述指标单一检查,说明联合检测可进一步提高诊断肺癌骨转移的准确性,从而为早期治疗和管理提供依据。

综上所述,I CTP、miR-107、TRACP-5b 水平与肺癌骨转移发生具有紧密关联,其中 TRACP-5b 检测肺癌骨转移灵敏度、特异度及准确度最高,三者联合检测可有效提高肺癌骨转移诊断价值。

## 参考文献

- [1] 王洪伟,张建伟,吴云飞. 单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽、抗酒石酸酸性磷酸酶 5b 诊断乳腺癌骨转移 194 例分析[J]. 安徽医药, 2022, 26(3):578-581.
- [2] 徐新佳,俞万钧,王华英. 肿瘤相关成纤维细胞来源的趋化因子在肺癌中的作用研究进展[J]. 医学分子生物学杂志, 2023, 20(1):97-102.
- [3] 卢艳丽,万宏燕,吴俊. 肺癌 CT 征象与 Ki67、PNCA 及 p53 蛋白的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9):1590-1593+1597.
- [4] Khorraminezhad L, Rudkowska I. Dairy Product Intake Modifies MicroRNA Expression among Individuals with Hyperinsulinemia: A Post-Intervention Cross-Sectional Study [J]. Lifestyle Genom, 2022, 15(3):77-86.
- [5] 杨齐,曲良卓,李倩. 血清 IL-38 对原发性肺癌患者发生肺栓塞的预测效果[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(1):76-79.
- [6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12):935-964.
- [7] 刘宁波,马莉,杨国仁,等. 18F-FDG PET/CT 诊断恶性肿瘤骨转移的应用价值[J]. 中华核医学杂志, 2009, 29(4):230-233.
- [8] 贺长军,李英滨,傅毕成,等. “人工智能+大数据”在胸外科金课建设中的实践和应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2022, 21(4):442-446.
- [9] 杨艳荣,郑先雷,李洪洋.  $\beta$ -CTX、BAP、uNTx 联合检测对于诊断肺癌骨转移的价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3):401-403+407.
- [10] 王文栋,裴泽浩,席小雪,等. 肺癌患者 miR-2 靶基因挖掘及其在血清中的表达与诊断价值[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(9):1118-1125.
- [11] Kasai H, Mori Y, Ose A, Shiraki M, et al. Prediction of Fracture Risk From Early-Stage Bone Markers in Patients With Osteoporosis Treated With Once-Yearly Administered Zoledronic Acid[J]. J Clin Pharmacol, 2021, 61(5):606-613.
- [12] 王海玉,魏晨晨,王礼学,等. 血清 CEA、CYFRA21-1 联合 ALP 在非小细胞肺癌骨转移诊断中的应用[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(6):36-40.
- [13] 徐峰,杨勇,刘忠平,等. 血清微小 RNA-152 检测在非肌层浸润性膀胱癌诊断和复发预测中的价值分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3):289-293.
- [14] 荆湛,魏巍. miR-550a-5p 在中老年肺癌骨转移患者外周血中表达水平及其对肺癌细胞迁移能力的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14):3502-3505.
- [15] Grieb A, Schmitt A, Fragasso A, et al. Skeletal Muscle MicroRNA Patterns in Response to a Single Bout of Exercise in Females: Biomarkers for Subsequent Training Adaptation? [J]. Biomolecules, 2023, 13(6):884.

[1] 王洪伟,张建伟,吴云飞. 单光子发射计算机断层扫描仪核素骨显像联合血清 I 型胶原羧基端肽、抗酒石酸酸性磷酸

# 血清 HE4、ROMA 值联合 CA724 检测在 CA125 阴性卵巢癌中的诊断价值

李晓红<sup>1</sup> 赵美素<sup>2</sup> 李国福<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析血清人附睾蛋白4(HE4)、卵巢恶性肿瘤风险预测模型(ROMA)值联合糖类抗原 CA724(CA724)检测在糖类抗原 125(CA125)阴性卵巢癌中的诊断价值。**方法** 选取2022年1月至2022年6月于临沂市肿瘤医院就诊的卵巢癌患者共159例为研究对象,所有患者均经血清CA125检测;依据检测阴、阳性标准:CA125>35 U/mL为阳性,CA125≤35 U/mL为阴性,分为CA125阴性卵巢癌组84例和CA125阳性卵巢癌组75例。对比两组血清CA724、HE4水平和ROMA指数;分析血清CA724、HE4水平和ROMA指数单独及联合检测CA125阴性卵巢癌的诊断效能;对比CA125阴性卵巢癌组不同分期血清CA724、HE4水平和ROMA指数;分析血清CA724、HE4水平和ROMA指数三者之间的相关性。**结果** CA125阳性组患者血清CA724、HE4水平和ROMA指数均比CA125阴性组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CA724、HE4、ROMA指数联合诊断CA125阴性卵巢癌患者灵敏度、特异度、准确度分别为92.73%、89.66%、91.67%,均高于三者单独检测( $P<0.05$ );CA125阴性卵巢癌组Ⅲ~Ⅳ期患者血清CA724、HE4水平和ROMA指数均显著高于Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson相关性分析所示,血清CA724和HE4水平呈正相关( $r=0.932, P<0.001$ );血清CA724和ROMA指数呈正相关( $r=0.749, P<0.001$ );血清HE4和ROMA指数呈正相关( $r=0.814, P<0.001$ )。**结论** 血清HE4、CA724、ROMA值可成为诊断CA125阴性卵巢癌患者的辅助检查,三指标可进一步判断卵巢癌分期,为患者诊断与治疗提供有效参考价值。

**[关键词]** HE4; ROMA; CA724; CA125; 卵巢癌

## Diagnostic value of serum HE4, ROMA value combined with CA724 detection in CA125-negative ovarian cancer

LI Xiaohong<sup>1</sup>, ZHAO Meisu<sup>2</sup>, LI Guofu<sup>1\*</sup>

(1. Department of Gynecology, Linyi Cancer Hospital, Linyi, Shandong, China, 276000; 2. Department of Gynecology, Zhaotong First People's Hospital, Zhaotong, Yunnan, China, 657000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the diagnostic value of serum human epididymal protein 4 (HE4), ovarian malignant tumor risk prediction model (ROMA) value combined with carbohydrate antigen CA724 (CA724) detection in carbohydrate antigen 125 (CA125)-negative ovarian cancer. **Methods** A total of 159 patients with ovarian cancer who were treated at Linyi Cancer Hospital from January 2022 to June 2022 were selected as the study subjects. All patients were tested using serum CA125. The criteria for determining negative and positive results were as follows: CA125 >35 U/mL was considered positive, while CA125 ≤ 35 U/mL was considered negative. The study included 84 cases of CA125-negative ovarian cancer and 75 cases of CA125-positive ovarian cancer. The levels of serum CA724, HE4 and ROMA index were compared between the two groups. The diagnostic efficacy of serum CA724, HE4 and ROMA index individually and combined, in detecting the CA125-negative ovarian cancer group was analyzed. Additionally, the levels of serum CA724, HE4 and ROMA index in different stages of the CA125-negative ovarian cancer group were compared. The cor-

基金项目:临沂市科技发展项目(2022YX0054)

作者单位:1. 临沂市肿瘤医院妇科, 山东, 临沂 276000

2. 昭通市第一人民医院妇科, 云南, 昭通 657000

\*通信作者:李国福, E-mail:lxh18265950393@163.com



relation between serum CA724, HE4 levels and ROMA index was analyzed. **Results** The serum levels of CA724, HE4 and ROMA index in the CA125-positive group were lower than those in the CA125-negative group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The sensitivity, specificity and accuracy of the combined diagnosis of CA724, HE4 and ROMA index in patients with CA125-negative ovarian cancer were 92.73%, 89.66% and 91.67%, respectively, which were higher than those of the three tests alone ( $P<0.05$ ). The levels of serum CA724, HE4 and ROMA index in stage III-IV patients of the CA125-negative ovarian cancer group were significantly higher than those in stage I-II patients, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that, the serum CA724 and HE4 levels were positively correlated ( $r=0.932$ ,  $P<0.001$ ). Serum CA724 was positively correlated with the ROMA index ( $r=0.749$ ,  $P<0.001$ ). Serum HE4 and the ROMA index were positively correlated ( $r=0.814$ ,  $P<0.001$ ). **Conclusion** The Serum HE4, CA724, and ROMA values can be used as auxiliary examinations to diagnose patients with CA125-negative ovarian cancer. These three indicators can also determine the staging of ovarian cancer. This provides an effective reference value for patient diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] HE4; ROMA; CA724; CA125; Ovarian cancer

卵巢癌是女性肿瘤中的一类恶性肿瘤,其中卵巢原发性癌占比约90%。由于早期相关症状表现不明显,筛查具有局限性,大部分卵巢癌患者就诊时其病程已为晚期<sup>[1-2]</sup>。目前,临床上超过60%的卵巢癌患者在治疗后两年内出现复发情况,因此,进行有效病情监测对预防肿瘤复发及改善预后具有重要意义<sup>[3]</sup>。糖类抗原125(carbohydrate antigen125, CA125)是目前检测卵巢癌常用的血清标志物,对临床卵巢癌患者诊断筛查具有参考意义,但其作为单独检测血清标志物时,阳性预测值不足10%<sup>[4]</sup>。因此,在CA125阴性卵巢癌患者中寻找更具有灵敏性、特异性的卵巢癌标志物有着重要诊断意义。血清人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)作为一种肿瘤标志物,在卵巢癌患者血清中具有高表达水平,对卵巢癌病情早期诊断有着较高灵敏性<sup>[5]</sup>。卵巢恶性肿瘤风险预测模型(risk of ovarian malignancy algorithm, ROMA)是用于预测患有卵巢癌风险的指标,是将HE4和CA125血清浓度和绝经状态进行评估的模型<sup>[6]</sup>。糖类抗原CA724(carbohydrate antigen 724, CA724)是一种粘蛋白样高分子量糖蛋白,其常用于恶性肿瘤检测,在卵巢癌患者血清内具有高表达水平<sup>[7]</sup>。本研究旨在分析血清HE4、ROMA值联合CA724检测在CA125阴性卵巢癌中的诊断价值。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年6月于临沂市肿瘤医院就诊的卵巢癌患者共159例为研究对象,所有

患者均经血清CA125检测,CA125>35 U/mL为阳性,CA125≤35 U/mL为阴性<sup>[8]</sup>;依据检测的阴阳性分为CA125阴性卵巢癌组84例(血清CA125≤35 U/mL)和CA125阳性卵巢癌组75例(血清CA125>35 U/mL)。其中阴性组平均年龄(55.26±1.28)岁;绝经状态:未绝经37例,已绝经47例;依据FIGO 2013年卵巢癌分期标准分期<sup>[9]</sup>: I期:18例, II期:21例, III期:30例, IV期:15例;阳性组平均年龄(55.19±1.36)岁;绝经状态:未绝经34例,已绝经41例;分期: I期:17例, II期:19例, III期:24例, IV期:15例。两组患者一般资料对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究已通过院伦理委员会批准。

纳入标准:①均经病理细胞组织学确诊为卵巢癌患者<sup>[10]</sup>;②患者临床资料完整;③患者知晓研究且签署知情同意书;④患者加入研究前6个月未进行手术和放疗等;排除标准:①伴有重要脏器功能障碍者;②合并有其他恶性肿瘤者;③患有凝血、免疫功能异常者;④患有精神障碍,无法进行沟通者;⑤中途退出研究者。

## 1.2 方法

### 1.2.1 血清检测方式

抽取所有患者静脉血4 mL,置于室温2 h,用HT12MM血型血清学离心机(由湖南赫西仪器装备有限公司提供),以转速3 500 r/min、离心半径5 cm,进行离心10 min,提取上层血清,置于-20℃环境中保存待检测。采纳电化学发光法测定血清HE4、CA724、CA125水平,试剂由康朗生物科技有限公司提供,所有操作均按照试剂说明书严格操作进行。

### 1.2.2 血清阳性标准<sup>[11]</sup>

CA724>6.9 ng/mL; HE4>140 pmol/mL。

### 1.2.3 预测值计算方法

采用CA125和HE4检测值进行ROMA检测,计算公式:绝经前预测值(PI)=-12.0+2.38×LN(HE4)+0.0626×LN(CA125);绝经后预测值(PI)=-8.09+1.04×LN(HE4)+0.732×LN(CA125);其中LN代表自然对数,ROMA值= $\exp(\text{PI})/[1+\exp(\text{PI})] \times 100\%$ 。

### 1.2.4 ROMA指数评估标准<sup>[12]</sup>

当特异度为75%,绝经前ROMA值>11.4%,代表患卵巢癌风险高;绝经后ROMA值>29.9%,代表患卵巢癌风险高。

### 1.3 观察指标

分析血清CA724、HE4水平和ROMA指数单独及联合检测CA125阴性卵巢癌的诊断效能:包含准确度、灵敏度和特异度;*n*代表总例数,*a*表示真阳性,*b*表示假阳性,*c*表示假阴性,*d*表示真阴性。灵敏度= $a/(a+c)$ ,特异度= $d/(b+d)$ ,准确率= $(a+d)/n$ 。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用*t*检验;计数数据采用*n*(%)表示,并采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson相关分析;以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清CA724、HE4水平和ROMA指数

CA125阳性组患者血清CA724、HE4水平和ROMA指数均比CA125阴性组低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 血清CA724、HE4水平和ROMA指数单独及联合检测CA125阴性卵巢癌的诊断效能(%)

Table 1 Diagnostic efficacy of serum CA724, HE4 levels and ROMA index alone and combined in detecting CA125-negative ovarian cancer (%)

组别	<i>n</i>	CA724(ng/mL)	HE4(pmol/mL)	ROMA指数(%)
阳性组	75	14.21±1.79	67.79±4.51	11.58±3.27
阴性组	84	38.47±3.46	214.24±4.68	27.26±3.59
<i>t</i> 值		37.751	138.570	19.827
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 血清CA724、HE4水平和ROMA指数单独及联合检测CA125阴性卵巢癌的诊断效能

CA724、HE4、ROMA指数联合诊断CA125阴性卵巢癌患者灵敏度、特异度、准确度均高于三者单独检测(*P*<0.05)。见表2。

表2 两组血清CA724、HE4水平和ROMA指数对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum CA724, HE4 levels and ROMA index between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	最佳截断值
CA724	74.55	79.31	76.19	25.24 ng/mL
HE4	80.00	82.76	80.95	106.33 pmol/mL
ROMA指数	72.73	72.41	72.62	19.47%
CA724+HE4+ROMA指数	92.73	89.66	91.61	

### 2.3 不同分期血清CA724、HE4水平和ROMA指数对比

CA125阴性卵巢癌组Ⅲ~Ⅳ期患者血清CA724、HE4水平和ROMA指数均显著高于Ⅰ~Ⅱ期患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

表3 CA125阴性卵巢癌组不同分期血清CA724、HE4水平和ROMA指数对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum CA724, HE4 levels and ROMA index in different stages of CA125 negative ovarian cancer group ( $\bar{x} \pm s$ )

不同分期	<i>n</i>	CA724(ng/mL)	HE4(pmol/mL)	ROMA指数(%)
Ⅰ~Ⅱ期	39	37.59±3.48	208.36±5.71	20.26±3.15
Ⅲ~Ⅳ期	45	39.23±3.27	219.34±5.64	33.33±3.41
<i>t</i> 值		2.118	8.814	18.091
<i>P</i> 值		0.038	<0.001	<0.001

### 2.4 血清CA724、HE4水平和ROMA指数三者之间的Pearson相关分析

Pearson相关性分析所示,血清CA724和HE4水平呈正相关( $r=0.932, P<0.001$ );血清CA724和ROMA指数呈正相关( $r=0.749, P<0.001$ );血清HE4和ROMA指数呈正相关( $r=0.814, P<0.001$ )。

## 3 讨论

卵巢癌作为女性生殖系统中的恶性肿瘤,具有较高病死率,且多数患者在首次诊断时便已处于中晚期<sup>[13-14]</sup>。因此,在进行卵巢癌判断中寻找更有效的诊断指标对患者具有重要意义。临床上将血清CA125作为卵巢癌的一种特异性诊断指标,其虽能够早期筛查出卵巢癌患者,但在诊断出卵巢癌的患者中仅有55%具有CA125水平升高情况<sup>[15]</sup>。因此,在CA125阴性卵巢癌患者中,还需寻找其他辅助诊断标志物来进一步为患者进行病情筛查。

CA724是一种非特异性肿瘤标志物,其在胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌血清中具有高表达水平。有研究显示,CA724在卵巢癌诊断中表达特异性较

高,特别体现在卵巢癌黏液性患者诊断中<sup>[16]</sup>。陈洪娜等<sup>[17]</sup>学者研究表明,CA724用于检测卵巢癌患者,其特异性较CA153、CA125高。本研究结果表明血清CA724在CA125阴性卵巢癌患者中更能呈现高表达水平,且作为单独检测时特异性较优。血清CA724同时联合血清HE4和ROMA指数检测CA125阴性卵巢癌患者,其灵敏性、特异性等均显著提高,从而降低了血清CA125检测在卵巢癌患者中的漏诊率。因此,三者联合检测,不仅可以弥补CA125检测的低特异度,还能够提升CA724检测的灵敏度,对CA125阴性卵巢癌患者具有重要诊断意义。

HE4为一种新型的肿瘤标志物,可用于早期卵巢癌患者诊断中。血清HE4水平同时还可作为监测卵巢癌患者病情发展的生物学标志物,随着卵巢癌病情分期发展,HE4水平在患者血清中也逐渐增高<sup>[18]</sup>。本研究结果说明血清HE4或能为临床诊断CA125阴性卵巢癌患者病情发展提供参考价值。近年来有研究表明,ROMA值能有效评估卵巢癌患者患癌风险指数<sup>[19]</sup>。本研究结果表明ROMA指数不但可为诊断卵巢癌提供初步依据,且与血清HE4、CA724联合检测时可更显著提高特异度和准确度,有利于临床快速并准确地进行卵巢癌筛查,为临床诊断CA125阴性卵巢癌患者提供了更有价值的判断依据。进一步Pearson相关性分析显示,血清CA724和HE4水平呈正相关;血清CA724和ROMA指数呈正相关;血清HE4和ROMA指数呈正相关。表明血清HE4、ROMA值和血清CA724与CA125阴性卵巢癌患者病情存在紧密关系,动态检测三指标水平对后续病情治疗具有较大参考价值。

综上所述,血清HE4、CA724、ROMA值可成为诊断CA125阴性卵巢癌患者的辅助检查,三指标可进一步判断卵巢癌分期,且能提高CA125阴性卵巢癌患者诊断的特异度和灵敏度,为患者诊断与治疗提供有效参考价值。

## 参考文献

- [1] 肖永平,李京,王帆,等. 卵巢癌术后患者血清IL-8和CD147及miR-222水平与NK细胞联合TC化疗疗效的关系[J]. 热带医学杂志, 2023,23(8):1143-1147.
- [2] Tong XW, Yan G, Xi W, et al. Establishment of an optimized CTC detection model consisting of EpCAM, MUC1 and WT1 in epithelial ovarian cancer and its correlation with clinical characteristics [J]. Chin Can Res (English version), 2022,34(2):95-108.
- [3] 陈艳梅,张春蕾,龚振英,等. 卵巢癌患者四项血清肿瘤标志物水平的变化及意义[J]. 中国医药, 2021,16(2):267-270.
- [4] 付妮娜,范婧晖,钟慧. CA125, HE4 和 MMP7 联合检测在 I 型和 II 型上皮性卵巢癌患者诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(6):109-112+156.
- [5] 包媛媛,洛若愚. 血清CA125、HE4联合ROMA指数在早期卵巢癌及卵巢子宫内异位囊肿中的鉴别诊断价值[J]. 中国性科学, 2019,28(12):29-32.
- [6] 邓森灵,兰代群,曹雅文,等. 血清miR-222、HE4及CA125水平联合ROMA指数对上皮性卵巢癌的诊断价值[J]. 现代妇产科进展, 2021,30(3):189-192.
- [7] 刘诚明,程静新,段新华,等. CA125、CA724检测在卵巢肿瘤诊断中的价值[J]. 新疆医科大学学报, 2004,27(4):409-410.
- [8] 席艳,李泉. 肿瘤标志物癌胚抗原和糖类抗原125检测在卵巢癌诊断与治疗中的应用[J]. 贵州医药, 2020,44(11):1801-1802.
- [9] 张艺萍,赵丽君,孙培. 经腹超声联合经阴道超声对卵巢肿瘤良恶性及卵巢癌临床分期的早期诊断价值[J]. 癌症进展, 2022,20(14):1472-1476.
- [10] 陈燕,郭玉格. 多种肿瘤标志物联合检测对卵巢癌术后复发的早期诊断价值[J]. 医学临床研究, 2021,38(8):1149-1151+1155.
- [11] 陈艳梅,张春蕾,龚振英,等. 血清AFU、CA724和HE4联合检测在妊娠合并肿瘤疾病中的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2021,28(11):1878-1883.
- [12] 来金欣,叶嘉琪,邓倩昀,等. 血清HE4、CA125、ROMA指数和CA153在卵巢癌中的诊断价值[J]. 重庆医学, 2019(S02):45-49.
- [13] Hong YCH, Shang W, Wen QL, et al. Combined detection and subclass characteristics analysis of CTCs and CTECs by SE-iFISH in ovarian cancer [J]. Chinese Cancer Research (English version), 2021,33(2):256-270.
- [14] 李高峰,曾兰芬. MRI、经阴道超声联合血清CA724和HE4检测诊断卵巢癌价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2022,30(11):2583-2586+2664.
- [15] 周娜,丁洁,杨汇娟. 彩色多普勒血流成像联合血清CA125、CA724检测对卵巢恶性肿瘤的鉴别诊断效能[J]. 中国临床研究, 2019,32(6):779-783.
- [16] 曹静,黄琴,吴人杰. 血清糖类抗原724糖类抗原125及人附睾分泌蛋白4诊断子宫内膜癌患者淋巴结转移的临床价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2022,37(20):3718-3721.
- [17] 陈洪娜,司秀文. 血清肿瘤标志物CA153, CA125, CA72-4及FIB, IL-6水平用于卵巢癌检测的临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2020(S02):3.
- [18] 张春蕾,陈艳梅,赵洪焕,等. CA724、HE4检测对妊娠合并卵巢癌病人诊断价值及其与超声造影参数相关性[J]. 蚌埠医学院学报, 2022,47(3):368-372.
- [19] 鲁希,霍天雯,许冰霜. ROMA指数联合血清CA72-4用于绝经后妇女卵巢癌诊断的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2021,36(1):104-107.

# 术前纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间与髋关节置换术后输血的关系

张盛楠<sup>1,2</sup> 许家瑞<sup>3</sup> 陈春霞<sup>1</sup> 秦莉<sup>1\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析术前纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间与髋关节置换术后输血的关系。**方法** 选取四川大学华西医院2015年1月至2018年12月收治的284例髋关节置换术患者为研究对象,收集所有患者术前一般临床资料、术前血常规及凝血功能等实验室指标检测结果,根据术后是否输血分为输血组72例,未输血组212例,比较输血组与未输血组一般临床资料及相关实验室指标,将具有统计学意义的指标进一步纳入多因素二元回归Logistic回归方程,分析影响髋关节置换术后输血的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析术前纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间单一与联合对术后输血的预测价值。**结果** 输血组与非输血组年龄、BMI、高血压、骨质疏松、手术时长、纤维蛋白原、血红蛋白、凝血酶原时间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。经二元回归Logistic回归方程分析得:手术时长增加、纤维蛋白原浓度降低、血红蛋白浓度降低及凝血酶原时间延长是影响髋关节置换术后输血的危险因素( $P<0.05$ )。纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间联合预测灵敏度、特异度分别为90.27%、84.34%,AUC为0.755( $P<0.05$ )。**结论** 手术时长增加、纤维蛋白原浓度降低、血红蛋白浓度降低及凝血酶原时间延长是影响髋关节置换手术术后输血的独立危险因素,对于术后输血的早期预判发生具有重要的预测价值。

**[关键词]** 纤维蛋白原; 血红蛋白; 凝血酶原时间; 髋关节置换手术

## Relationship between preoperative fibrinogen, hemoglobin, and prothrombin time and postoperative blood transfusion in hip replacement surgery

ZHANG Shengnan<sup>1,2</sup>, XU Jiarui<sup>3</sup>, CHEN Chunxia<sup>1</sup>, QIN Li<sup>1\*</sup>

(1. Department of Blood Transfusion, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China, 610041; 2. Pengshan People's Hospital, Meishan City, Sichuan, China, 620860; 3. Department of Medical Imaging Technology, West China Clinical College of Medicine, Sichuan University, Chengdu, China, 610041)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between preoperative fibrinogen, hemoglobin, and prothrombin time and postoperative blood transfusion in hip replacement surgery. **Methods** A total of 284 patients who underwent hip replacement surgery at West China Hospital of Sichuan University from January 2015 to December 2018 were selected as the research subjects. Their preoperative general clinical data, preoperative blood routine, coagulation function and other laboratory test results were collected for all patients. Based on whether they received blood transfusion after surgery, the patients were divided into two groups: the blood transfusion group (72 cases) and the non-blood transfusion group (212 cases). The general clinical data and relevant laboratory indicators of two groups were compared, and statistically significant indicators were included in a multi-factor binary regression logistic regression equation to analyze the risk factors affecting blood transfusion after hip replacement. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the

基金项目:四川大学华西医院临床研究孵化项目(2021HXFH048)

作者单位:1. 四川大学华西医院输血科,四川,成都 610041

2. 眉山市彭山区人民医院,四川,眉山 620860

3. 四川大学华西临床医学院医学影像学技术系,四川,成都 610041

\*通信作者:秦莉, E-mail: qinli7@126.com

predictive value of preoperative fibrinogen, hemoglobin and prothrombin time individual and in combination for postoperative blood transfusion. **Results** Statistically significant differences were found in age, BMI, hypertension, osteoporosis, surgical duration, fibrinogen, hemoglobin, and prothrombin time between the transfusion group and non transfusion group ( $P<0.05$ ). Through logistic regression equation analysis, it was determined that an increase in preoperative surgical duration, a decrease in fibrinogen concentration, a decrease in hemoglobin concentration and a prolonged prothrombin time were risk factors for blood transfusion after hip replacement ( $P<0.05$ ). The combined predictive sensitivity and specificity of fibrinogen, hemoglobin and prothrombin time were 90.27% and 84.34%, respectively. The AUC was 0.755 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** An increase in preoperative surgical duration, a decrease in fibrinogen concentration, a decrease in hemoglobin concentration and a prolonged prothrombin time are all independent risk factors for postoperative blood transfusion after total hip replacement surgery. These factors have significant predictive value for early detection of the need for postoperative blood transfusion.

[KEY WORDS] Fibrinogen; Hemoglobin; Prothrombin time; Hip replacement surgery

髋关节置换手术适用于多种类型关节损伤,具有手术难度大、时间长等特点。相关临床实践资料显示,髋关节置换术患者围手术期易出现大量失血情况,因此手术患者通常在术中或术后需要输血治疗<sup>[1-2]</sup>。但输血本身会带来一系列不良反应,同时血液供应一直处于紧平衡状态,而且全髋关节置换手术有时需要大量、多成分输血,故术前充分、全面评估患者,预测患者输血风险,建立单病种输血方案,针对性进行干预,对输血的预防及指导具有重要意义<sup>[3-5]</sup>。为进一步明确影响髋关节置换术后输血的危险因素,以便及时干预,降低并发症发生率,改善患者预后,本研究分析所有患者术前一般临床资料、术前血常规及凝血功能等实验室指标检测结果,统计其术后输血情况,比较不同患者相关资料,初步确定了影响髋关节置换术后输血的相关因素,报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取四川大学华西医院2015年1月至2018年12月收治的284例髋关节置换手术患者,其中男167例,女117例平均年龄(58.12±10.04)岁。

纳入标准:①符合髋关节置换手术指征<sup>[6]</sup>;②年龄>18岁;③无恶性肿瘤者;④患者及家属均知晓同意本研究并签署知情同意书。排除标准:①术前活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、凝血酶时间(Thrombin Time, TT)、凝血酶原时间值缺失的患者;②患者自身患有凝血性疾病,如:肝炎、血友病、孕妇等。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 分组

根据患者术后是否进行输血分为输血组和未输血组。

#### 1.2.2 纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间检测

所有患者均于术前采用枸橼酸钠抗凝的真空管抽取静脉血液5 mL,离心(3 500 r/min,离心半径9 cm, 15 min)后采取上清液。采用凝血分析仪(型号XL3690c)检测纤维蛋白原与凝血酶原时间,采用全自动五分类血细胞仪(XN-350)检测血红蛋白。

#### 1.2.3 一般资料收集

包括性别、年龄、体质指数(Body mass index, BMI)、基础疾病(高血压、糖尿病、心脑血管疾病、骨质疏松)、既往骨折病史、手术时长。

### 1.3 观察指标

比较输血组与未输血组一般资料与实验室指标,分析影响髋关节置换术后输血的危险因素及预测因子。术前纤维蛋白原偏低标准为: $<2\text{ g/L}$ <sup>[7]</sup>,术前血红蛋白偏低标准为: $\leq 120\text{ g/L}$ <sup>[8]</sup>,术前凝血酶原时间延长标准为: $>16\text{ s}$ <sup>[9]</sup>。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 22.0统计学软件处理数据。计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )描述,两两间使用 $t$ 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;运用二元回归Logistic分析影响髋关节置换术后输血的危险因素;采用ROC曲线分析术前纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间单一与联合对术后输血的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 输血组与未输血组一般资料与实验室指标比较

284例髋关节置换术患者中:输血组72例,非输血212例;两组性别、糖尿病、心脑血管疾病、既往骨折病史、比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组年龄、BMI、高血压、骨质疏松、手术时长、及纤维蛋白原、血红蛋白、凝血酶原时间比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 输血组与非输血组一般资料与实验室指标 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x}\pm s$ )]

指标	输血组 ( $n=72$ )	未输血组 ( $n=212$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别	男 42(58.33) 女 30(41.67)	125(58.96) 87(41.04)	0.009	0.925
年龄(岁)	67.25±6.29	55.02±5.43	15.844	<0.001
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	17.65±3.02	24.56±3.66	30.584	<0.001
高血压	有 54(75.00) 无 18(25.00)	98(46.23) 114(53.77)	14.982	<0.001
糖尿病	有 10(13.89) 无 62(86.11)	34(16.04) 178(83.96)	0.197	0.657
心脑血管疾病	有 8(11.11) 无 64(88.89)	30(14.15) 182(85.85)	0.428	0.518
骨质疏松	有 48(66.67) 无 24(33.33)	82(38.68) 130(61.32)	20.127	<0.001
既往骨折病史	有 20(27.78) 无 52(72.22)	37(17.45) 175(82.55)	3.572	0.059
手术时长(min)	124.06±20.31	101.09±18.93	8.731	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	1.02±0.33	3.24±0.62	28.997	<0.001
血红蛋白(g/L)	106.84±8.26	137.52±10.31	22.871	<0.001
凝血酶原时间(s)	18.68±2.17	12.06±1.52	28.429	<0.001

### 2.2 影响髋关节置换术后输血的危险因素分析

将表1有差异指标纳入二元回归Logistic中,结果显示手术时长增加、纤维蛋白原浓度降低、血红蛋白浓度降低及凝血酶原时间延长是影响髋关节置换术后输血的危险因素( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间单一与联合对髋关节置换术后输血的预测价值

纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间联合预测灵敏度、特异度分别为90.27%、84.34%,AUC为0.755( $P<0.05$ )。见表3、图1。

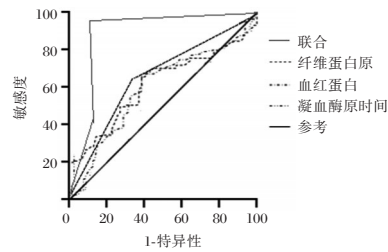


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

全髋关节置换术是治疗缺血性股骨头坏死、老年股骨颈骨折、强直性脊柱炎、髋关节炎等疾病的有效方法<sup>[3]</sup>,其可有效改善患者髋关节功能,缓解患者疼痛及提高患者的日常生活能力。既往临床病

表2 Logistic分析影响髋关节置换术后输血的危险因素

Table 2 Logistic analysis of risk factors affecting blood transfusion after hip replacement surgery

因素	$\beta$ 值	S.E值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	$P$ 值
年龄( $\leq 65$ 岁=0, $>65$ 岁=1)	0.523	0.387	2.156	1.687	0.790~3.602	0.552
BMI( $<28.0$ $\text{kg}/\text{m}^2=0$ , $\geq 28.0$ $\text{kg}/\text{m}^2=1$ )	0.502	0.337	2.642	1.8652	0.853~3.198	0.418
高血压(无=0,有=1)	0.673	0.445	3.554	1.961	0.819~4.689	0.336
骨折疏松(无=0,有=1)	0.605	0.418	2.547	1.831	0.807~4.155	0.426
手术时长( $\leq 100$ min=0, $>100$ min=1)	0.751	0.214	7.542	2.119	1.393~3.223	0.026
纤维蛋白原( $\geq 2$ g/L=0, $<2$ g/L=1)	0.542	0.223	8.597	1.719	1.111~2.662	0.014
血红蛋白( $>120$ g/L=0, $\leq 120$ g/L=1)	0.781	0.373	9.502	2.184	1.051~4.536	<0.001
凝血酶原时间( $\leq 16$ s=0, $>16$ s=1)	0.635	0.274	8.774	1.887	1.103~3.229	0.008

表3 ROC曲线分析纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间单一与联合对髋关节置换术后输血的预测价值

Table 3 ROC curve analysis of the predictive value of fibrinogen, hemoglobin, and prothrombin time alone and in combination for blood transfusion after hip replacement surgery

变量	灵敏度(%)	特异度(%)	SE值	AUC	95% CI	$P$ 值
纤维蛋白原	62.63	59.88	0.043	0.376	0.291~0.478	0.029
血红蛋白	65.06	60.96	0.048	0.392	0.301~0.511	0.026
凝血酶原时间	67.88	62.53	0.052	0.407	0.342~0.547	0.015
纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间联合检测	90.27	84.34	0.077	0.755	0.631~0.809	<0.001

例资料显示,全髋关节置换术由于手术创伤大、术中出血风险高及术后并发症多,常伴有围手术期大量失血风险<sup>[10]</sup>。大量失血后,患者体内凝血因子活性、血小板水平下降及纤维蛋白的缺失,在一定程度上影响患者的凝血功能,因此患者围手术期输血率较高,对患者预后具有负面影响<sup>[11]</sup>。

本研究284例髋关节置换术患者中有72例患者进行术后输血,输血量达25.35%,与既往林群等<sup>[12]</sup>研究结果一致。进一步经二元回归 Logistic 方程分析得:手术时长增加、纤维蛋白原浓度降低、血红蛋白浓度降低及凝血酶原时间延长是影响髋关节置换术后输血的危险因素。分析原因如下:手术时长与手术后并发症密切相关,既往研究表明手术时长的延长将增加术中失血量与术后输血的风险<sup>[13]</sup>。David等<sup>[14]</sup>研究表明,手术时长与下肢全关节置换手术异体输血的需求和输血量直接相关,其多因素分析结果证实:手术时长每增加15 min,输血概率将增加1.35倍,本研究结果与其一致。众多研究证实,术前血红蛋白降低和出血量增多与术后输血关系密切<sup>[15-16]</sup>。血红蛋白浓度代表患者机体的携氧能力,其高低对输血量均有显著性影响<sup>[17]</sup>。有研究报道认为,术前血红蛋白高低对围手术期输血量有明显影响,围手术期贫血会明显提高膝关节置换术输血率,并影响患者术后恢复<sup>[18]</sup>。自体血纤维蛋白原的含量对于术中输血量的影响很大,它在某种程度上反映了自体止血的能力。纤维蛋白原主要起到阻塞血管的作用,从而阻止过度出血。故当纤维蛋白原浓度降低时,阻塞血管和阻止过度出血能力减弱,从而加大了出血量,增加了输血风险<sup>[19]</sup>。凝血酶原时间体现了患者机体的止血能力,术前凝血酶原时间的延长,会导致患者止血能力下降,出血风险增加,从而导致输血风险也增加<sup>[20]</sup>。故全髋关节置换术患者除了在术中严格规范术者手术操作以外,术前密切监测多项指标变化对患者术后输血预测也具有重要意义。经ROC曲线进一步证实得,纤维蛋白原、血红蛋白及凝血酶原时间联合检测对预测全髋关节置换术患者术后输血风险的应用价值更高。

综上所述,手术时长增加、纤维蛋白原浓度降低、血红蛋白浓度降低及凝血酶原时间延长是影响全髋关节置换术患者术后输血的独立危险因素,各指标联合检测对于术后输血的早期预判发生具有重要的预测价值,可为后续治疗及预后提供重

要信息。故可通过提高患者术前血红蛋白浓度、改善凝血功能及减少术中出血量等措施减少输血事件,降低术后并发症,改善患者预后。

## 参考文献

- [1] 桂斌捷,张金陵,荣根祥,等. 氨甲环酸联合罗哌卡因对全髋关节置换术后患者凝血功能、失血量和血清CRP、PCT的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4559-4563.
- [2] 安可可,王冰,尹红梅,等. 充气加温控制方案应用于老年髋关节置换术后患者中的效果及对凝血功能与术后感染的影响[J]. 中国疗养医学, 2021, 30(3): 314-316.
- [3] Pensier J, Deffontis L, Rollé A, et al. Hydroxyethyl Starch for Fluid Management in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: A Systematic Review With Meta-analysis and Trial Sequential Analysis[J]. Anesth Analg, 2022, 134(4): 686-695.
- [4] 张立,吴显培,王代荣,等. 空心钉锁定板与空心加压螺钉治疗无移位型股骨颈骨折的效果分析[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(8): 30-33.
- [5] 张宏安,王飞,李向东,等. 组配式股骨假体髋关节翻修治疗全髋关节置换术后股骨假体周围骨折的近中期效果分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(4): 92-95.
- [6] 何颖宜,罗程,程平瑞. 术中不同输血方式对适量失血的全髋关节置换术后患者凝血功能和D-二聚体的影响[J]. 岭南现代临床外科, 2017, 17(6): 725-728.
- [7] 王振威,李洪川,于方,等. 全膝关节置换中使用氨甲环酸对患者围术期失血量和D-二聚体、纤维蛋白原的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(3): 335-338.
- [8] 李煜唐洪涛高辉. 老年股骨颈骨折术后经壮骨活血汤治疗后的BGP, BALP及DD水平变化[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 379-382.
- [9] Geube M, Sale S, Bakdash S, et al. Prepump autologous blood collection is associated with reduced intraoperative transfusions in aortic surgery with circulatory arrest: A propensity score-matched analysis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(5): 1572-1580.
- [10] 张林,刘都,李刚,等. 老年股骨颈骨折患者行不同髋关节置换术后髋关节功能和血液流变学指标变化[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(12): 48-52.
- [11] 张荣,任天红,杨鑫. 大量输血对急诊外伤患者T淋巴细胞亚群、凝血功能和炎症因子水平的影响[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(2): 96-99.
- [12] 林群,张亚鑫,贾大洲,等. 股骨头坏死行全髋关节置换术后输血的危险因素分析及列线图预测模型建立[J]. 中国骨与关节外科, 2022, 15(2): 87-92.
- [13] 任莹莹,郭晓辉,杨毛香. 右美托咪定复合帕瑞昔布钠超前镇痛对老年髋关节骨折术后患者疼痛程度及炎症因子的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(5): 66-69.

# 多发性子宫肌瘤患者血清 ANGPTL2、VASH1 的表达及临床意义

方芳 张茜\* 陈培芳 李彩虹 段小云

**[摘要]** 目的 分析血清中血管生成素样蛋白2(ANGPTL2)和血管生成抑制蛋白1(VASH1)的表达水平,探讨其在多发性子宫肌瘤中的临床意义。方法 选取2018年1月至2022年1月于东南大学医学院附属南京同仁医院就诊的312例多发性子宫肌瘤患者为研究对象(观察组),同时期来本院体检的312名健康女性作为对照(对照组);酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平;Pearson 相关分析血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平对多发性子宫肌瘤的诊断价值;Logistic 回归分析多发性子宫肌瘤发生的影响因素。结果 观察组血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $t=12.870$ 、 $9.935$ ,  $P<0.05$ );血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平与阴道不规则出血、肌瘤数量、最大肌瘤直径以及平均肌瘤体积有关,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而与年龄、月经情况、绝经情况、妊娠史、流产史、ER、PR 以及肿瘤部位无关,差异无统计学意义( $P>0.05$ );Pearson 相关分析结果显示,多发性子宫肌瘤患者血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平呈正相关( $r=5.440$ ,  $P<0.05$ );ROC 曲线分析结果显示,血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平联合诊断多发性子宫肌瘤的曲线下面积(AUC),效果较 ANGPTL2 和 VASH1 单一指标更好( $P<0.05$ );Logistic 回归分析结果显示,ANGPTL2、VASH1 是多发性子宫肌瘤发生的影响因素( $P<0.05$ )。结论 多发性子宫肌瘤患者血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平显著升高,两者联合可辅助诊断多发性子宫肌瘤。

**[关键词]** 多发性子宫肌瘤;血管生成素样蛋白2;血管生成抑制蛋白1

## The expression and clinical significance of serum ANGPTL2 and VASH1 in patients with multiple uterine fibroids

FANGH Fang, ZHANG Qian\*, CHEN Peifang, LI Caihong, DUAN Xiaoyun

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to School of Medicine of Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China, 211102)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the expression levels of angiopoietin-like protein 2 (ANGPTL2) and vasohibin-1 (VASH1) in serum, and to explore their clinical significance in patients with multiple uterine fibroids. **Methods** A total of 312 patients with multiple uterine fibroids who were treated at the Nanjing Tongren Hospital affiliated with the School of Medicine of Southeast University from January 2018 to January 2022 were included as study subjects (observation group), 312 healthy women who visited our hospital for physical examinations were enrolled as controls (control group). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of ANGPTL2 and VASH1 in serum. Pearson correlation analysis was conducted to examine the relationship between the levels of ANGPTL2 and VASH1 in serum. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the diagnostic value of serum ANGPTL2 and VASH1 levels for multiple uterine fibroids. Logistic regression was employed to identify the influencing factors

基金项目:南京市医学科技发展项目(YKK19127)

作者单位:东南大学医学院附属南京同仁医院妇产科,江苏,南京211102

\*通信作者:张茜, E-mail:zhangxi19850916@163.com



of multiple uterine fibroids. **Results** The levels of ANGPTL2 and VASH1 in the serum of the observation group were significantly higher than those in the control group ( $t=12.870, 9.935, P<0.05$ ). Additionally, the levels of ANGPTL2 and VASH1 in the serum were found to be associated with irregular vaginal bleeding, number of fibroids, maximum fibroid diameter, and average fibroid volume, with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). However, there was no significant association between the levels of ANGPTL2 and SASH1 and age, menstrual status, menopause status, pregnancy history, abortion history, ER, PR and tumor location ( $P>0.05$ ). Pearson correlation analysis revealed a positive correlation between the levels of ANGPTL2 and VASH1 in the serum of patients with multiple uterine fibroids ( $r=5.440, P<0.05$ ). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the combination of ANGPTL2 and VASH1 in the diagnosis of multiple uterine fibroids, which was better than that of ANGPTL2 or VASH1 alone ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis demonstrated that ANGPTL2 and VASH1 were significant influencing factors in the occurrence of multiple uterine fibroids ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of ANGPTL2 and VASH1 in the serum of patients with multiple uterine fibroids are significantly elevated. The combined measurement of these two markers can assist in the diagnosis of multiple uterine fibroids.

**[KEY WORDS]** Multiple uterine fibroids; Angiopoietin-like protein 2; Vasohibin-1

多发性子宫肌瘤是女性生殖系统中最常见的良性肿瘤,生育期女性发病率约为60%<sup>[1]</sup>。虽然大多数子宫肌瘤女性无症状,但约30%会出现严重症状,如贫血、月经改变、白带增多、疼痛、便秘、子宫出血等<sup>[2]</sup>。目前,临床上对于多发性子宫肌瘤的病因尚未明确<sup>[3]</sup>。血管生成素样蛋白2(Angiopoietin-like Protein 2, ANGPTL2)是近年来发现的分泌型脂肪因子,参与糖脂代谢、血管发生和细胞分化等过程<sup>[4-5]</sup>。有研究表明,子宫内膜腺癌患者癌组织中ANGPTL2 mRNA和蛋白水平显著升高<sup>[6]</sup>。血管生成抑制蛋白1(Vasohibin-1, VASH1)在血管内皮细胞<sup>[7]</sup>甚至肿瘤细胞均有表达,对肿瘤的发生发展具有一定作用<sup>[8-9]</sup>。研究表明,VASH1与卵巢癌的临床病理分期和不良预后相关<sup>[10]</sup>。但是,关于ANGPTL2和VASH1在多发性子宫肌瘤的研究十分少见。因此,本研究旨在分析多发性子宫肌瘤患者血清中ANGPTL2和VASH1水平及其临床意义。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月至2022年1月于东南大学医学院附属南京同仁医院就诊的312例多发性子宫肌瘤患者为研究对象(观察组),同时期来本院体检的312名健康女性作为对照组。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②符合多发性子宫肌瘤的诊断标准<sup>[11]</sup>;③经磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、超声检查确诊;④肌瘤数量 $\geq 2$ 。排除标准:①有严重基础原发性疾病;②临床资料不全;③近

3个月行激素药物治疗;④合并其他恶性肿瘤;⑤有内分泌疾病、子宫内膜息肉、子宫腺肌病、卵巢疾病等。本研究经医院医学伦理委员会批准,且所有患者均知情并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 临床资料采集

对所有入组人员采集临床信息,包括:年龄、BMI、居住地、受教育程度、月经、绝经情况、孕产次、人工流产、口服避孕药;另对观察组采集以下信息:雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone Receptor, PR)、阴道不规则出血情况、肌瘤数量、肌瘤位置、最大肌瘤直径、平均肌瘤体积等。

#### 1.2.2 血清中ANGPTL2和VASH1水平检测

观察组及对照组分别于确诊后、治疗前和体检当日抽取空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min,半径10 cm,离心15 min分离血清,-80℃保存备用。采用上海安迪生物科技有限公司购买的酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay, ELISA)试剂盒检测血清中ANGPTL2和VASH1水平。

### 1.3 统计学方法

本研究所有数据采用SPSS 25.0进行分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;Pearson相关分析血清中ANGPTL2和VASH1水平的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中ANGPTL2和VASH1对多发性子宫肌瘤的诊断价值;Logistic回

归分析多发性子宫肌瘤发生的影响因素。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

两组在年龄、BMI、居住地、受教育程度、月经情况、绝经情况、孕产次、人工流产、口服避孕药等一般资料之间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表1。

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

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

因素	对照组 ( $n=312$ )	观察组 ( $n=312$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	43.49±10.38	44.32±10.56	0.990	0.323
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.41±2.97	22.63±3.09	0.907	0.365
居住地				
城市	167(53.53)	160(51.28)	0.315	0.575
农村	145(46.47)	152(48.72)		
受教育程度				
小学	71(22.76)	58(18.59)	1.652	0.438
中学	110(35.26)	116(37.18)		
大专及以上	131(41.99)	138(44.23)		
月经				
规律	232(74.36)	238(76.28)	0.310	0.577
不规律	80(25.64)	74(23.72)		
绝经				
是	153(49.04)	131(41.99)	3.128	0.077
否	159(50.96)	181(58.01)		
孕次(次)				
0	68(21.79)	56(17.95)	2.430	0.297
1	129(41.35)	124(39.74)		
≥2	115(36.86)	132(42.31)		
产次(次)				
0	73(23.40)	62(19.87)	1.144	0.564
1	128(41.03)	134(42.95)		
≥2	111(35.58)	116(37.18)		
人工流产				
是	36(11.54)	44(14.10)	0.918	0.338
否	276(88.46)	268(85.90)		
口服避孕药				
是	34(10.90)	30(9.62)	0.279	0.598
否	278(89.10)	282(90.38)		

### 2.2 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平比较

观察组血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum ANGPTL2 and VASH1 expression levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	ANGPTL2(ng/L)	VASH1(ng/L)
对照组	312	41.68±12.15	15.47±3.92
观察组	312	56.71±16.67	19.52±6.04
$t$ 值		12.870	9.935
$P$ 值		0.000	0.000

### 2.3 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平与患者临床特征的关系

血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平与阴道不规则出血、肌瘤数量、最大肌瘤直径以及平均肌瘤体

积有关,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而与年龄、月经情况、绝经情况、妊娠史、流产史、ER、PR 以及肿瘤部位无关,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表3。

### 2.4 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平之间的相关性

Pearson 相关分析结果显示,多发性子宫肌瘤患者血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平之间存在正相关 ( $r=5.440$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.5 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平评估多发性子宫肌瘤的临床诊断价值

ROC 曲线显示,血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平联合诊断多发性子宫肌瘤发生的效果较 ANGPTL2 和 VASH1 单一指标更好 ( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

### 2.6 多发性子宫肌瘤发生影响因素的 Logistic 回归分析

以是否发生多发性子宫肌瘤为因变量 (是=1, 否=0),以表2中  $P < 0.05$  的指标为自变量 (实测值) 行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,ANGPTL2、VASH1 是多发性子宫肌瘤发生的影响因素 ( $P < 0.05$ )。见表5。

## 3 讨论

子宫肌瘤是女性生殖系统中常见的一种良性肿瘤,发病率占女性良性肿瘤首位<sup>[12]</sup>,可分为单发性子宫肌瘤和多发性子宫肌瘤,其中多发性子宫肌瘤由不同克隆细胞形成<sup>[13]</sup>。随着病情进展,部分患者肌瘤直径、体积增大,出现月经紊乱、下腹部疼痛等症状。甚至少数患者出现肉瘤样病变,需行手术治疗。这增加患者不适和经济负担。因此,探究早期诊断生物标志物对多发性子宫肌瘤的治疗具有重要意义。

ANGPTL2 已被发现在脂肪、肝脏、肌肉、内皮细胞和一些内分泌器官中表达<sup>[14]</sup>。有研究表明,多囊卵巢综合征模型组大鼠卵巢组织中 ANGPTL2 水平显著升高<sup>[15]</sup>。散发性结肠癌小鼠模型中 ANGPTL2 通过增强  $\beta$ -连环蛋白通路信号促进肿瘤细胞增殖<sup>[16]</sup>。在肺癌中,ANGPTL2 过表达促进肿瘤生长和淋巴管生成<sup>[4]</sup>。本研究结果提示 ANGPTL2 与多发性子宫肌瘤的发生存在一定联系。多发性子宫肌瘤患者血清中 ANGPTL2 水平与阴道不规则出血、肌瘤数量、最大肌瘤直径以及平均肌瘤体积有关,提示 ANGPTL2 可能与多发性子宫肌瘤患者病情程度相关。

表3 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平与患者临床特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Relationship between serum ANGPTL2 and VASH1 levels and clinical characteristics of patients ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	n	ANGPTL2 (ng/L)	t/F 值	P 值	VASH1 (ng/L)	t/F 值	P 值	
年龄(岁)	<50	192	56.80±17.05	0.119	0.906	19.79±6.17	0.996	0.320
	≥50	120	56.57±16.06			19.09±5.83		
月经情况	规律	238	55.87±16.36	1.595	0.112	19.36±5.88	0.833	0.406
	不规律	74	59.41±17.67			20.03±6.55		
绝经情况	是	131	55.81±16.50	0.811	0.418	19.41±5.89	0.274	0.784
	否	181	57.36±16.79			19.60±6.15		
妊娠史	有	256	56.27±16.50	0.996	0.320	19.37±5.93	0.942	0.347
	无	56	58.72±17.45			20.21±6.54		
流产史	是	44	57.68±16.72	0.417	0.677	20.32±6.42	0.946	0.345
	否	268	56.55±16.66			19.39±5.98		
ER	阳性	177	55.23±16.37	1.795	0.074	19.00±5.96	1.739	0.083
	阴性	135	58.65±17.06			20.20±6.14		
RR	阳性	182	55.32±16.42	1.745	0.082	19.07±5.98	1.557	0.120
	阴性	130	58.66±17.02			20.15±6.12		
阴道不规则出血	有	148	63.92±17.14	7.256	0.000	21.88±6.43	6.543	0.000
	无	164	50.20±16.25			17.39±5.69		
肌瘤数量(个)	2~3	197	54.34±16.34	7.387	0.001	17.83±5.88	27.402	0.000
	4~5	98	59.48±17.02 <sup>a</sup>			21.57±6.21 <sup>a</sup>		
	≥6	17	68.21±18.48 <sup>ab</sup>			27.29±6.91 <sup>ab</sup>		
肌瘤位置	浆膜下	118	54.72±16.47	1.844	0.160	18.95±5.99	1.720	0.181
	肌壁间	105	56.83±16.65			19.34±6.05		
	黏膜下	89	59.21±16.96			20.49±6.09		
最大肌瘤直径(cm)	<5	178	50.44±16.40	7.656	0.000	17.31±5.61	7.431	0.000
	≥5	134	65.04±17.03			22.46±6.61		
平均肌瘤体积(cm <sup>3</sup> )	<800	169	54.25±16.43	2.835	0.005	18.59±5.80	2.956	0.003
	≥800	143	59.62±16.95			20.62±6.32		

注:与2~3个肌瘤数量相比,<sup>a</sup>P<0.05;与4~5个肌瘤数量相比,<sup>b</sup>P<0.05。

表4 血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平诊断多发性子宫肌瘤患者的 ROC 分析

Table 4 ROC analysis of serum ANGPTL2 and VASH1 expression levels in patients diagnosed with multiple uterine fibroids

指标	AUC	95%CI	截断值(ng/L)	敏感度	特异性
ANGPTL2	0.859	0.831~0.887	54.260	0.612	0.965
VASH1	0.855	0.827~0.883	19.354	0.612	0.933
二者联合	0.942	0.926~0.959		0.837	0.910

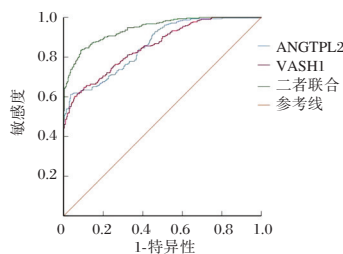


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC analysis

VASH1 是一种 VEGF 诱导的内皮衍生血管生成抑制剂。VASH1 高表达患者预后较差,且与肿瘤淋巴结转移分期显著相关<sup>[17]</sup>。上皮性卵巢癌组

表5 多发性子宫肌瘤发生影响因素的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of factors influencing the occurrence of multiple uterine fibroids

因素	β 值	S.E. 值	Wald χ <sup>2</sup>	OR 值	95% CI	P 值
ANGPTL2	1.010	0.256	15.559	2.745	1.662~4.534	0.000
VASH1	1.035	0.248	17.404	2.814	1.731~4.575	0.000

织中 VASH1 表达明显升高,患者总生存期更短<sup>[18]</sup>。与上述研究结果一致,本研究发现多发性子宫肌瘤患者血清中 VASH1 水平较对照组高,且与阴道不规则出血、肌瘤数量、最大肌瘤直径以及平均肌瘤体积有关,说明 VASH1 与多发性子宫肌瘤之间存在密切联系,参与多发性子宫肌瘤的发生及进展。进一步研究表明,多发性子宫肌瘤患者血清中 VASH1 与 ANGPTL2 水平呈正相关,说明二者之间存在一定关系共同参与多发性子宫肌瘤发生。

Logistic 回归分析结果显示,ANGPTL2 和 VASH1 是多发性子宫肌瘤发生的影响因素,进一步揭示了 ANGPTL2 和 VASH1 可影响多发性子宫肌瘤的发生,其水平升高增加疾病的发生风险。ROC 曲线分析结果表明血清中 ANGPTL2 和 VASH1 水平联合诊断多发性子宫肌瘤发生的效果

较 ANGPTL2 和 VASH1 单一指标诊断效果更好, 说明了 ANGPTL2 和 VASH1 可以作为辅助诊断多发性子宫肌瘤发生的生物标志物。

综上所述, 多发性子宫肌瘤患者血清中 VASH1 与 ANGPTL2 水平显著升高, 两者联合可作为辅助诊断多发性子宫肌瘤发生的生物标志物, 为多发性子宫肌瘤的临床诊断和治疗提供参考。

### 参考文献

- [1] Zannotti A, Greco S, Pellegrino P, et al. Macrophages and immune responses in uterine fibroids [J]. *Cells*, 2021, 10(5):982-999.
- [2] Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2020, 149(1):3-9.
- [3] Qiao L, Xia L, Dong Y, et al. Uterine fibroids may play a protecting role against endometrial carcinoma in Chinese women with gynecological diseases [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7):BSR20200350-BSR20200360.
- [4] Liu PI, Jiang YJ, Chang AC, et al. ANGPTL2 promotes VEGF-A synthesis in human lung cancer and facilitates lymphangiogenesis [J]. *Aging*, 2023, 15(5):1652-1667.
- [5] Yu Z, Yang W, He X, et al. Endothelial cell-derived angiopoietin-like protein 2 supports hematopoietic stem cell activities in bone marrow niches [J]. *Blood*, 2022, 139(10):1529-1540.
- [6] 金纬纬, 蔡平生, 林一禾, 等. 血管生成样蛋白 2 在子宫内膜腺癌中的表达及作用研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(19):2062-2066.
- [7] Song KM, Kim WJ, Choi MJ, et al. Vasohibin-1 rescues erectile function through up-regulation of angiogenic factors in the diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1114-1125.
- [8] Wang H, Deng Q, Lv Z, et al. N6-methyladenosine induced miR-143-3p promotes the brain metastasis of lung cancer via regulation of VASH1 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):181-197.
- [9] Jiang Z, Zhang Y, Chen X, et al. Long noncoding RNA RBMS3-AS3 acts as a microRNA-4534 sponge to inhibit the progression of prostate cancer by upregulating VASH1 [J]. *Gene Ther*, 2020, 27(3-4):143-156.
- [10] Qiao S, Hou Y, Rong Q, et al. Tregs are involved in VEGFA/VASH1-related angiogenesis pathway in ovarian cancer [J]. *Transl Oncol*, 2023, 32(1):101665-101677.
- [11] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组. 子宫肌瘤的诊治中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(12):793-800.
- [12] 华芬芬, 严礼平. 子宫肌瘤与正常子宫肌层中 14-3-3 $\gamma$  蛋白的表达及与雌、孕激素受体, 临床病理参数相关性研究 [J]. *中国性科学*, 2020, 29(11):91-95.
- [13] Yan Y, Liu J, Lawrence A, et al. Prolonged cadmium exposure alters benign uterine fibroid cell behavior, extracellular matrix components, and TGFB signaling [J]. *FASEB J*, 2021, 35(8):e21738.
- [14] Akimoto N, Wada R, Iwakiri K, et al. Histology and molecular biology studies on the expression and localization of angiopoietin-like protein 8 in human tissues [J]. *Biomed Rep*, 2019, 11(5):215-221.
- [15] Wang D, Guo Y, Chai S, et al. Expression of angiopoietin-like protein 2 in ovarian tissue of rat polycystic ovarian syndrome model and its correlation study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):94-100.
- [16] Horiguchi H, Kadomatsu T, Yumoto S, et al. Tumor cell-derived ANGPTL2 promotes  $\beta$ -catenin-driven intestinal tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2022, 41(33):4028-4041.
- [17] Liu S, Han B, Sun M, et al. Significance of vasohibin 1 in cancer patients: A systematic review and meta analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(2):567-575.
- [18] Yu L, Mao X, Wu S, et al. The correlation of the expressions of WWOX, LGR5 and vasohibin-1 in epithelial ovarian cancer and their clinical significance [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(1):327-336.
- [14] Ross D, Erkocak O, Rasouli MR, et al. Operative time directly correlates with blood loss and need for blood transfusion in total joint arthroplasty [J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2019, 7(3):229-234.
- [15] Han Z, Wang M, Yu S. Effects of stored autotransfusion on electrolytes and postoperative complications in patients undergoing elective orthopedic surgery [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):7200-7206.
- [16] 康凯, 屈小鹏. 围手术期应用 rhEPO 对髋关节置换患者血小板参数血红蛋白水平和康复进程的影响 [J]. *河北医学*, 2017, 23(11):1858-1861.
- [17] 何锡强, 李旺, 李世忠, 等. 髋关节置换术输血相关因素的回顾性分析 [J]. *重庆医学*, 2010(12):1505-1507.
- [18] Farhan-Alanie MM, Lee Y, Underwood M, et al. Effect of tourniquet use on the risk of revision in total knee replacement surgery: an analysis of the National Joint Registry Data Set [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(6):e045353.
- [19] 刘翰昆, 谭杨, 秦俊, 等. 术前低白蛋白血症对初次髋关节置换术后并发症的影响 [J]. *临床外科杂志*, 2020, 28(11):394-396.
- [20] 卢玮, 郑宏, 王江. 髋关节置换术患者术中输血状况的调查分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2013, 36(4):547-550.

(上接第 342 页)

# 超脉冲二氧化碳点阵激光治疗对凹陷性痤疮瘢痕 TGF- $\beta$ 、EGF 及 bFGF 水平变化的影响

王海霞\* 丰世科 刘旺 何鸿义

**[摘要]** **目的** 研究超脉冲二氧化碳点阵激光治疗对凹陷性痤疮瘢痕转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平变化的影响。**方法** 选取2020年4月至2022年2月于自贡市第一人民医院就诊的凹陷性痤疮瘢痕患者104例,依据治疗方案分为对照组( $n=51$ ,常规手术治疗)和观察组( $n=53$ ,超脉冲二氧化碳点阵激光治疗)。比较两组临床疗效、皮肤情况、血管内皮因子(TGF- $\beta$ 、EGF、bFGF)水平、复发及不良反应发生率。**结果** 观察组临床总有效率(84.91%)高于对照组(62.75%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组紫质、纹理、色素斑、毛孔评分均下降,且观察组上述评分均比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组 TGF- $\beta$ 、bFGF 水平比对照组高,EGF 水平比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组复发率比对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组不良反应总发生率(19.61%)比对照组低(5.66%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 应用超脉冲二氧化碳点阵激光治疗凹陷性痤疮瘢痕患者疗效显著,可有效改善瘢痕组织中的 TGF- $\beta$ 、EGF、bFGF 表达水平,安全性良好。

**[关键词]** 超脉冲二氧化碳点阵激光; 凹陷性痤疮瘢痕; TGF- $\beta$ ; EGF; bFGF

## Effects of ultra-pulse carbon dioxide fractional laser treatment on TGF- $\beta$ , EGF and bFGF levels changes in female depressed acne scars

WANG Haixia\*, FENG Shike, LIU Wang, HE Hongyi

(Department of Dermatology, Zigong First People's Hospital, Zigong, Sichuan, China, 643000)

**[ABSTRACT]** **Objective** to explore the effects of ultra-pulse carbon dioxide fractional laser treatment on transforming growth factor -  $\beta$  (TGF -  $\beta$ ), epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) levels changes in female depressed acne scars. **Methods** A total of 104 female patients with depressed acne scars who received treatment at Zigong First People's Hospital from April 2020 to February 2022 were selected for this study. According to the treatment plan, they were divided into two groups: a control group ( $n=51$ ) receiving conventional surgical treatment and an observation group ( $n=53$ ) receiving ultrapulse carbon dioxide fractional laser treatment. The study aimed to compare the clinical efficacy, skin conditions, and levels of vascular endothelial factor levels (TGF- $\beta$ , EGF, and bFGF), recurrence rates, and adverse reaction rates between the two groups. **Results** The total clinical effective rate in the observation group (84.91%) was higher than that in the control group (62.75%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the scores for violet, texture, pigmentation and pore in both groups decreased. The scores in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, TGF- $\beta$  and bFGF levels in the observation group were higher than those in the control group, EGF levels were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The recurrence rate in the observation group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions in the observation group (19.61%) was lower than that in the control group (5.66%), and the difference

基金项目:四川省卫生健康科研项目(22PJ063)

作者单位:自贡市第一人民医院皮肤科,四川,自贡 643000

\*通信简介:王海霞, E-mail: liuzazai111@163.com

was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The application of super-pulsed carbon dioxide dot matrix laser in the treatment of patients with depressed acne scars is effective. It can effectively improve the expression levels of TGF- $\beta$ , EGF, and bFGF in scar tissue, and it also has better safety.

**[KEY WORDS]** Super pulsed carbon dioxide fractional laser; Depressed acne scars; TGF- $\beta$ ; EGF; bFGF

痤疮是青少年常见的一种疾病,在某种程度上困扰着约80%的青少年<sup>[1]</sup>。轻型痤疮在科学的治疗和护理下一般不会留下痕迹,但像囊肿型、结节型、聚合性等破坏范围比较广、较严重的类型,易留下瘢痕,对患者心理及生活均有着较大影响<sup>[2]</sup>。临床上将痤疮瘢痕的形态学类型分为黄斑性瘢痕、凹陷性瘢痕及隆起性瘢痕三类,其中痤疮凹陷性瘢痕最为常见。相关研究显示,激光治疗是现临床上治疗凹陷性痤疮瘢痕的一线方法,与手术切除其他方法相对比,该治疗方式有着术后恢复快优点<sup>[3]</sup>。超脉冲二氧化碳点阵激光治疗与传统的二氧化碳激光治疗对比,具有不良反应少、效果明显及创面小等优势,逐渐被临床应用于治疗凹陷性痤疮瘢痕<sup>[4]</sup>。本文旨在研究超脉冲二氧化碳点阵激光治疗对凹陷性痤疮瘢痕转化生长因子- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)水平变化的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年4月至2022年2月于自贡市第一人民医院就诊的凹陷性痤疮瘢痕患者104例,依据治疗方案分为对照组( $n=51$ ,常规手术治疗)和观察组( $n=53$ ,超脉冲二氧化碳点阵激光治疗)。其中对照组男31例,女20例,平均年龄( $27.46 \pm 1.17$ )岁,平均病程( $1.23 \pm 0.74$ )年,根据瘢痕程度<sup>[5]</sup>分为重度22例,中度29例。观察组男32例,女21例,平均年龄( $27.62 \pm 1.26$ )岁,平均病程( $1.37 \pm 0.81$ )年,根据瘢痕程度分为重度23例,中度30例。两组患者年龄、病程、瘢痕程度对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,患者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①经临床确诊凹陷性痤疮瘢痕;②近3个月内未接受糖皮质激素治疗者;③临床资料无缺乏;④无激光治疗禁忌症者;排除标准:①处于哺乳、妊娠期;②因化妆品、药物等其他因素产生的痤疮;③患有精神障碍或心理障碍,无法

沟通者;④近6个月有使用磨削、激光等治疗者。

### 1.2 方法

对照组:予以常规手术治疗,依据患者的实际情况、病情特点等选择化学剥脱术、磨削术或是填充术进行治疗。

观察组:予以超脉冲二氧化碳点阵激光治疗,对患者患处涂上复方利多卡因乳膏,用保鲜膜封闭患处60 min,时间到后擦干净乳膏,采用75%乙醇进行消毒。超脉冲二氧化碳点阵激光仪选自武汉高科恒光电股份有限公司,参数设置:波长10600 nm、能量(20~50 mJ)、点阵模式、填充密度(1.56%),按照顺序进行扫描,1次/月,共治疗5次。对患者全面部扫描1遍,完成治疗后立即使用胶原贴敷料(创福康)外敷后继续用冰袋外敷面部30 min,同时对面部治疗区域涂抹人表皮生长因子凝胶(桂林华诺威基因药业有限公司),2次/d,连续涂抹7 d,嘱患者3 d内不能洁面,7 d内禁止使用护肤品和化妆品。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效对比

参照痤疮瘢痕权重(echelle devaluation clinique des cicatrices d'acne, ECCA)<sup>[6]</sup>评分表评价,疗效指数=(治疗前ECCA-治疗后ECCA)/治疗前ECCA, >90%为治愈,90% > 疗效指数  $\geq$  60%为显效,60% > 疗效指数  $\geq$  30%为有效,30% > 为无效,总有效率=基本痊愈率+显效率。

#### 1.3.2 两组皮肤情况对比

在患者治疗前及治疗后,采纳美国visa检测仪(上海聚慕医疗器械有限公司)进行检测,对比两组病损部位的纹理、紫质、色素斑、毛孔等情况,总分100分,分值与治疗疗效呈反比<sup>[7]</sup>。

#### 1.3.3 两组血管内皮因子水平变化对比

治疗前及治疗即刻分别抽取患者静脉血5 mL进行离心(3500 r/min,离心半径9 cm,15 min),取上清液,使用免疫组织化学法对TGF- $\beta$ 、EGF及bFGF水平进行测定。TGF- $\beta$ 正常值:9.8~36.2 ng/mL,EGF正常值:10~50 pg/mL,bFGF正常值:2~10 pg/mL<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.4 两组复发发生率对比

于两组患者治疗结束后进行门诊随访6个月,

随访截止时间为2022年8月,统计并对比两组患者复发情况。

### 1.3.5 两组不良反应发生率对比

包括皮肤疼痛、感染、色素减退、皮肤干燥。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量资料使用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间数据使用 $t$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

观察组临床总有效率(84.91%)高于对照组(62.75%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组临床疗效对比 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	51	9(17.65)	23(45.10)	12(23.53)	7(13.73)	32(62.75)
观察组	53	16(30.19)	29(54.72)	6(11.33)	2(3.77)	45(84.91)
$\chi^2$ 值						6.640
$P$ 值						0.009

### 2.2 皮肤情况

两组治疗后紫质、纹理、色素斑、毛孔评分均下降,且观察组纹理、紫质、色素斑、毛孔评分均比对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 TGF- $\beta$ 、EGF及bFGF水平

观察组治疗后TGF- $\beta$ 、bFGF水平比对照组

高,EGF水平比对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 复发发生率

随访6个月内,观察组复发率为5.67%(3/53),对照组复发率为21.56%(11/51),观察组复发率比对照组低,差异具有统计学意义( $\chi^2=4.397, P < 0.05$ )。

### 2.5 不良反应

观察组不良反应总发生率比对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组不良反应发生率对比 [ $n(\%)$ ]

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

组别	$n$	皮肤疼痛	感染	色素减退	皮肤干燥	总发生率
对照组	51	2(3.92)	1(1.96)	3(5.88)	4(7.84)	10(19.61)
观察组	53	0(0.00)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	3(5.66)
$\chi^2$ 值						4.623
$P$ 值						0.031

## 3 讨论

凹陷性瘢痕是发生于表皮或真皮表层的疤痕,其中包括痤疮性瘢痕、擦伤挫伤性瘢痕和伤口缝合性瘢痕等<sup>[9]</sup>。相关研究报道,凹陷性痤疮瘢痕发病逐渐呈上升趋势,且多发生于面部,严重影响患者的面容美观度,故多数患者会要求对此采取治疗<sup>[10]</sup>。

以往临床上常用植皮、磨削、化学等手段来治疗凹陷性痤疮瘢痕,但疗效不佳,且常伴有一系列不良反应<sup>[11]</sup>。随着医疗技术的进步,点阵激光治疗被逐渐应用于治疗痤疮瘢痕中,其治疗疗效显

表2 两组皮肤情况对比 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)

Table 2 Comparison of skin conditions between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)

组别	$n$	纹理		色素斑		紫质		毛孔	
		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	51	54.11 $\pm$ 5.42	47.89 $\pm$ 5.28 <sup>a</sup>	44.11 $\pm$ 4.42	38.89 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>	49.38 $\pm$ 5.66	45.31 $\pm$ 4.02 <sup>a</sup>	69.38 $\pm$ 8.66	57.31 $\pm$ 7.02 <sup>a</sup>
观察组	53	53.98 $\pm$ 5.34	33.36 $\pm$ 4.01 <sup>a</sup>	44.98 $\pm$ 4.34	26.36 $\pm$ 3.01 <sup>a</sup>	49.94 $\pm$ 5.25	33.45 $\pm$ 4.15 <sup>a</sup>	69.24 $\pm$ 8.25	33.45 $\pm$ 8.15 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.124	15.992	1.022	20.503	0.528	14.936	0.082	16.122
$P$ 值		0.901	<0.001	0.308	<0.001	0.598	<0.001	0.932	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组TGF- $\beta$ 、EGF及bFGF水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of TGF- $\beta$ , EGF and bFGF levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	TGF- $\beta$ (ng/mL)		EGF(Pg/mL)		bFGF(Pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	51	6.71 $\pm$ 0.42	8.29 $\pm$ 0.28 <sup>a</sup>	6.41 $\pm$ 1.89	8.54 $\pm$ 1.26 <sup>a</sup>	0.78 $\pm$ 0.79	1.54 $\pm$ 0.26 <sup>a</sup>
观察组	53	6.78 $\pm$ 0.34	10.86 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	6.39 $\pm$ 1.76	10.38 $\pm$ 2.87 <sup>a</sup>	0.74 $\pm$ 0.66	2.47 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.936	37.188	0.058	4.205	0.281	7.325
$P$ 值		0.352	<0.001	0.956	<0.001	0.779	<0.001

注:同组间治疗前后比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

著,可使得损伤组织得到重建。有研究提出,在治疗凹陷性痤疮瘢痕方面,二氧化碳点阵激光治疗与传统手术相比较,疗效更显著且安全性更高<sup>[12]</sup>。传统的二氧化碳激光治疗损伤较大、修复期较长,而超脉冲二氧化碳点阵激光对剥脱性治疗效果明显,又具有非剥脱治疗的损伤小、恢复期短的治疗优势,故该治疗方式被广泛应用于祛痣、祛痘坑疤痕等皮肤治疗中。本文研究发现,观察组临床总有效率高于对照组。分析其原因可能是:超脉冲二氧化碳点阵激光利用激光对真皮的热效应及光生物学效应刺激或损伤真皮,使得皮肤修复机制得以启动,进而刺激增生真皮胶原帮助患者皮肤再生,重建真皮框架结构,进而抚平疤痕、祛除皱纹、缩小毛孔。

TGF- $\beta$ 作为皮肤组织正常生理状态下所需的生长因子,可增加I型胶原蛋白和纤维细胞增殖,同时还可促进胶原蛋白再生,增加皮肤弹性,进而使皮肤状态得到改善<sup>[13]</sup>。故TGF- $\beta$ 可能参与了皮肤的再生和修复。在点阵激光术后修复、光老化等诸多受损的皮肤中,TGF- $\beta$ 水平的变化可间接反映皮肤情况,TGF- $\beta$ 水平与皮肤中的胶原蛋白形成呈正比,TGF- $\beta$ 水平的高表达提示着皮肤状态越好<sup>[14]</sup>。笔者认为观察组TGF- $\beta$ 水平比对照组高,可能是因超脉冲二氧化碳点阵激光可增加点阵激光微热治疗区的面积,TGF- $\beta$ 的高表达使得胶原蛋白形成和成纤维细胞的增生得到刺激,进而使光老化后胶原纤维断裂情况得到改善,增加对凹陷性痤疮瘢痕患者治疗疗效。相关研究报道显示,凹陷性痤疮瘢痕与抑制因子调节失衡、血管刺激因子及EGF等高表达紧密联系<sup>[15]</sup>。EGF是一种多功能的生长因子,在体内体外都对多种组织细胞有强烈的促分裂作用,EGF能调节和促进表皮细胞的生长和增殖,修复皮肤组织,进而使疤痕减少或消失。bFGF作为临床常见的血管生长因子,其主要生物学作用为促进创伤愈合与组织修复、促进组织再生等。研究认为疤痕增生与bFGF相关,bFGF水平升高提示着角膜、皮肤等表皮创伤得到修复<sup>[16]</sup>。本次研究结果表明超脉冲二氧化碳点阵激光可有效改善凹陷性痤疮瘢痕组织中的EGF、bFGF表达水平,是治疗凹陷性痤疮瘢痕患者的理想方法。另一方面,本次研究结果还说明将超脉冲二氧化碳点阵激光治疗应用于凹陷性痤疮瘢痕患者中安全性较好,该治疗方案具有可行性。

综上所述,凹陷性痤疮瘢痕患者应用超脉冲二氧化碳点阵激光治疗疗效显著,可有效改善瘢痕组织中的TGF- $\beta$ 、EGF、bFGF表达水平,安全性良好。

## 参考文献

- [1] 胡杏林,程茜,袁江,等.水杨酸去屑护发露治疗头皮脂溢性皮炎临床疗效研究[J].疾病监测与控制,2021,15(4):41-44.
- [2] 杨进平,贾冬梅.超脉冲二氧化碳点阵激光联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用溶液治疗面部凹陷性痤疮疤痕疗效观察[J].医学美学美容,2020,29(7):10-11.
- [3] 贾煜,顾汉江,刘亚乐,等.小剂量异维A酸联合2%超分子水杨酸治疗中重度痤疮疗效观察[J].中国美容医学,2020,29(5):47-51.
- [4] 李娜,焦琳,李旭乾.微针疗法联合30%超分子水杨酸换肤治疗萎缩性痤疮瘢痕的临床疗效[J].中国医疗美容,2021,11(1):85-88.
- [5] 赵一栋,陈银雪,季孙平,等.超脉冲二氧化碳点阵激光联合复合酸治疗凹陷性痤疮瘢痕的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(3):397-400+412.
- [6] 甘玲,陈明娟,叶玉珊.脉冲CO<sub>2</sub>点阵激光治疗面部凹陷性痤疮瘢痕的疗效观察及护理干预研究[J].实用临床护理学电子杂志,2020,5(19):20-25.
- [7] 杨明,柯友辉.刃针联合超脉冲CO<sub>2</sub>点阵激光治疗面部痤疮凹陷性瘢痕的临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2023,37(10):1138-1141+1150.
- [8] Wang H, Guo B, Hui Q, et al. CO<sub>2</sub> lattice laser reverses skin aging caused by UVB[J]. Aging, 2020, 12(8):69-74.
- [9] 向金山.超脉冲二氧化碳点阵激光联合滚轮微针治疗面部痤疮凹陷性瘢痕的效果[J].中国民康医学,2020,32(3):173-177.
- [10] 任雁威,陆星宇,张爱华,等.易孚联合超脉冲CO<sub>2</sub>点阵激光治疗凹陷性痤疮瘢痕的临床疗效观察[J].贵州医药,2020,44(11):1791-1792.
- [11] 刘华振,吕开阳.点阵激光治疗瘢痕的机制研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(4):51-54.
- [12] 李敬,于霖,韩凤娟,等.准长脉宽1064 nm Nd:YAG激光联合超分子水杨酸治疗面部轻中度痤疮的临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,105(1):719-724.
- [13] 巨婷婷,刘建芳,李小东.水杨酸的提取方法及应用研究进展[J].天津化工,2021,35(4):393-396.
- [14] 郑玲玉,黄绿萍,霍孟华,等.点阵CO<sub>2</sub>激光综合模式治疗面部凹陷性痤疮瘢痕的临床效果[J].中华整形外科杂志,2022,38(4):432-437.
- [15] 邓红柳,冯倩.SVF-gel与超脉冲CO<sub>2</sub>点阵激光治疗凹陷性痤疮瘢痕的对比研究[J].检验医学与临床,2021,18(2):713-717.
- [16] Huang J, Shen L, Yang S, et al. CaASR1 promotes salicylic acid- but represses jasmonic acid-dependent signaling to enhance the resistance of Capsicum annuum to bacterial wilt by modulating CabZIP63[J]. J Exp Botany, 2020, 70(20):209-218.



# 腹腔镜子宫肌瘤剔除联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤患者性功能、复发率及FSH、E2与LH水平的影响

王文君\* 刘艳 杨梦霞 郭红军

**[摘要]** **目的** 研究腹腔镜子宫肌瘤剔除联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤患者性功能、复发率及促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E2)及黄体生成素(LH)水平的影响。**方法** 选取于2020年5月至2021年5月郑州大学第一附属医院收治的116例子宫肌瘤患者作为研究对象,依据治疗方案分为对照组( $n=56$ ,LM)和观察组( $n=60$ ,LM联合子宫动脉上行支阻断术)。比较两组围手术期指标、性激素(FSH、E2及LH)、性功能、子宫肌瘤残留率、复发率。**结果** 观察组手术时间长于对照组,但术中出血量少于对照组,术后排气、胃肠功能修复及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组术前FSH、E2及LH水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后3月FSH、LH均较术前升高,且观察组更高,E2均较术前降低,且观察组更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但两组术后6月时FSH、E2及LH水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );两组术前性功能评分比较差异均无统计学意义,术后6月性功能评分均较术前改善,但两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组子宫肌瘤残留率(0.00%)、复发率(10.71%)均显著低于对照组子宫肌瘤残留率(21.43%)、复发率(3.33%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** LM联合子宫动脉上行支阻断术对子宫肌瘤患者卵巢功能短期内有一定影响,但可逐渐恢复至术前水平,且在改善性功能及降低患者肌瘤残留率与复发率上效果更好。

**[关键词]** 腹腔镜;子宫肌瘤剔除术;子宫动脉上行支阻断术;性激素

## The effect of laparoscopic myomectomy combined with uterine artery ascending branch occlusion on sexual function, recurrence, and FSH, E2, and LH levels in patients with uterine fibroids

WANG Wenjun\*, LIU Yan, YANG Mengxia, GUO Hongjun

(Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effects of laparoscopic myomectomy combined with uterine artery ascending branch occlusion on sexual function, recurrence and follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) and luteinizing hormone (LH) levels in patients with uterine fibroids. **Methods** A total of 116 patients with uterine fibroids admitted to the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2020 to May 2021 were selected as the research subjects. They were divided into two groups based on the treatment plan: the control group ( $n=56$ , treated with LM) and the observation group ( $n=60$ , treated with LM combined with uterine artery ascending branch occlusion) according to the treatment plan. The perioperative indicators were compared between the two groups. Additionally, sex hormones (FSH, E2 and LH), sexual function, uterine fibroid residual rate, and recurrence rate were also compared. **Results** The operation time of the observation group was longer than that of the control group. However, the intraoperative blood loss was less in the observation group compared to the control group. Additionally, the observation group had shorter postopera-

基金项目:河南省医学科技攻关计划(LHGJ2022036)

作者单位:郑州大学第一附属医院妇科,河南,郑州 450000

\*通信作者:王文君, E-mail: wangwj1186@126.com

tive exhaust, gastrointestinal function repair and hospitalization time compared to the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Before the operation, there was no statistically significant difference in the levels of FSH, E2 and LH between the two groups ( $P>0.05$ ). However, at 3 months after the operation, FSH and LH levels were higher than before the operation in both groups. The observation group had higher levels of FSH, and LH, while E2 levels were lower in the observation group. Those differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). At 6 months after operation, there was no significant difference in the levels of FSH, E2 and LH between the two groups ( $P>0.05$ ). Before the operation, there was no statistically significant difference in sexual function scores between the two groups. However, at 6 months after the operation, the sexual function scores improved in both groups. There was no statistically significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The residual rate of uterine fibroids in the observation group was 0.00%, while was significantly lower than the control group's rate of 21.43%. Additionally, the recurrence rate in the observation group was 10.71%, significantly lower than the control group's rate of 3.33%. These differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** LM combined with uterine artery ascending branch occlusion has a temporary impact on ovarian function in patients with uterine fibroids. However, over time, ovarian function gradually returns to its preoperative level. Furthermore, this procedure has shown better results in improving sexual function and reducing the residual rate and recurrence rate of uterine fibroids.

**[KEY WORDS]** Laparoscopy; LM; Uterine artery ascending branch occlusion; Sex hormone

子宫肌瘤主要好发于育龄期妇女。根据既往流行病学调查资料可知,子宫肌瘤病因复杂,但多数与患者自身激素分泌紊乱及生活习惯等有关;该疾病发病率较高,可达20%~40%<sup>[1]</sup>。月经过多、腹部包块伴疼痛感、白带增多为子宫肌瘤常见临床表现,随着病情进展,肌瘤易发生癌变,最终导致恶性病变的产生,严重影响患者身心健康<sup>[2]</sup>。因此,虽然该肿瘤为良性性质,但为了改善患者日常生活质量及降低癌变机率,尽早诊断并采取积极有效治疗具有重要的临床意义。药物及手术均为子宫肌瘤治疗方案,但前者仅能缩小子宫肌瘤体积,易复发,无法根治,仅可改善少数患者症状,手术仍旧为目前临床上治疗子宫肌瘤的常用有效手段<sup>[3-4]</sup>。腹腔镜微创手术因具有创伤小、切口小及术后安全性高等特点在临床上被广泛应用,但该手术在治疗体积较大且多发肌瘤时存在出血增多、止血困难等特点,对患者预后有不良影响<sup>[5]</sup>。性激素是体现子宫肌瘤治疗效果的有效指标,可反映患者卵巢功能。腹腔镜下子宫动脉上行支阻断术联合腹腔镜下子宫肌瘤剔除(Laparoscopic myomectomy, LM)治疗可使术中出血量减少,提高术后安全性<sup>[6]</sup>。本研究将通过分析116例子宫肌瘤患者临床资料,旨在分析腹腔镜子宫肌瘤剔除联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤患者性功能、复发率及促卵泡激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol, E2)及黄体生成素(Luteinising Hormone, LH)水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年5月至2021年5月郑州大学第一附属医院收治的116例子宫肌瘤,依据治疗方案分为对照组( $n=56$ , LM)和观察组( $n=60$ , LM联合子宫动脉上行支阻断术)。其中对照组平均年龄( $31.58\pm 3.71$ )岁,单、多发比例为38/18,病灶平均直径( $5.74\pm 1.22$ )cm,平均病程为( $6.29\pm 1.11$ )年。观察组平均年龄( $31.96\pm 3.54$ )岁,单、多发比例为41/19,平均直径( $5.41\pm 1.13$ )cm,平均病程为( $6.03\pm 1.01$ )年。两组患者年龄、病程、病灶直径及肿瘤单发、多发比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

纳入标准:①参考《子宫肌瘤的诊治中国专家共识》诊断标准<sup>[7]</sup>;②近3个月内未接受药物或手术治疗者;③无相关手术禁忌症;④全部患者知晓,并签订同意书;⑤临床资料无缺乏。排除标准:①处于哺乳、妊娠期;②合并恶性肿瘤病变者;③除子宫肌瘤外无其他妇科疾病者;④合并内外生殖器急性感染者;⑤合并心脑血管系统严重功能障碍者。

### 1.2 方法

全部患者均在月经结束,且完全干净后3至7天内行手术。气管插管全身麻醉、呈头低足高30°膀胱截石位,消毒、铺巾准备。手术全由同一医疗组医师实施。

对照组接受LM,手术步骤与术后处理均按照

常规腹腔镜下子宫肌瘤剔除术进行,参考文献<sup>[3]</sup>。观察组接受LM(步骤及术后处理均同对照组)联合子宫动脉上行支阻断术,子宫动脉上支阻断术:在腹腔镜下,剪开阔韧带的前叶,游离并显露出子宫动脉的上行支。在腹腔镜的直视下,将双侧子宫动脉上行支结扎和阻断。当宫体颜色逐渐由鲜红转变成紫红后,再实施子宫肌瘤剔除。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组围手术期指标比较

记录并比较两组患者手术时间、出血量、术后排气时长、术后胃肠功能恢复时长、住院时间。

#### 1.3.2 两组性激素水平比较

术前、术后3月及术后6月门诊复查时抽取患者静脉血5 mL进行离心(3 500 r/min,离心半径9 cm,15 min),取上清液,放于4℃冰箱待检。此阿勇免疫化学发光法测定血清FSH、E2及LH水平。

#### 1.3.3 两组性功能比较

术前、术后6月门诊复查时由固定的专业医务人员依据《国际女性性功能评价量表》<sup>[8]</sup>评价,包含性高潮、性欲、性行为异常症状、性心理性唤起,患者性功能与得分成正比。

#### 1.3.4 两组子宫肌瘤残留率、复发率比较

于两组患者术后12月门诊复查时进行超声检查,随访截止时间为2022年5月,统计患者子宫肌瘤残留率、复发率。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析,计量资料使用

( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组围手术期指标比较

观察组手术时间长于对照组,但术中出血量少于对照组,术后排气、胃肠功能修复及住院时间均短于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组围手术期指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术后排气时长(h)	术后胃肠功能恢复时长(h)	住院时间(d)
对照组	56	70.63±2.11	106.94±7.21	18.54±2.55	20.59±3.17	5.89±1.35
观察组	60	73.11±2.08	87.26±6.88	15.47±2.13	18.08±2.83	4.09±1.19
$\chi^2$ 值		6.372	15.043	7.055	4.505	7.630
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组性激素比较

两组术前FSH、E2及LH水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组术后3月FSH、LH升高,且观察组更高,E2均较术前降低,且观察组更低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );但两组术后6月时FSH、E2及LH水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组性功能比较

两组术前性功能评分比较差异均无统计学意义,术后6月性功能评分均较术前改善,但比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

表2 两组性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	$n$	FSH(U/L)			E2(pmol/L)			LH(U/L)		
		术前	术后3月	术后6月	术前	术后3月	术后6月	术前	术后3月	术后6月
对照组	56	5.84±1.21	6.85±2.11 <sup>a</sup>	5.86±1.47 <sup>b</sup>	76.98±3.88	62.74±3.01 <sup>a</sup>	75.61±3.71 <sup>b</sup>	5.08±1.33	5.89±1.52 <sup>a</sup>	5.11±1.28 <sup>b</sup>
观察组	60	6.01±1.17	7.93±2.46 <sup>a</sup>	6.11±1.43 <sup>b</sup>	77.17±3.81	54.71±2.43 <sup>a</sup>	76.55±3.61 <sup>b</sup>	5.13±1.30	6.82±1.74 <sup>a</sup>	5.17±1.42 <sup>b</sup>
$t$ 值		0.769	2.530	0.928	0.266	15.858	1.383	0.205	3.057	0.238
$P$ 值		0.443	0.013	0.355	0.791	<0.001	0.169	0.838	0.003	0.812

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与术后3月比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组性功能比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Table 3 Comparison of sexual function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , points)

组别	$n$	性欲		性高潮		性行为异常症状		性心理		性唤起	
		术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月	术前	术后6月
对照组	56	138.54±2.87	168.98±5.11 <sup>a</sup>	141.71±3.55	171.59±4.85 <sup>a</sup>	155.06±5.47	128.74±3.17 <sup>a</sup>	134.87±3.17	162.49±3.51 <sup>a</sup>	130.52±4.31	160.08±5.47 <sup>a</sup>
观察组	60	139.11±2.61	170.04±5.27 <sup>a</sup>	140.86±3.48	172.53±4.71 <sup>a</sup>	155.59±5.37	127.64±3.08 <sup>a</sup>	135.04±3.14	163.43±3.66 <sup>a</sup>	131.08±4.27	161.74±5.11 <sup>a</sup>
$t$ 值		1.120	1.110	1.302	1.059	0.526	1.895	0.290	1.410	0.703	1.690
$P$ 值		0.0265	0.274	0.196	0.292	0.600	0.061	0.772	0.161	0.484	0.094

注:与术前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.4 两组子宫肌瘤残留率、复发率比较

观察组子宫肌瘤残留率、复发率均显著低于对照组子宫肌瘤残留率、复发率,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表4 两组子宫肌瘤残留率、复发率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of residual and recurrence rates of uterine fibroids between the two groups [n(%)]

组别	n	残留率	复发率
对照组	56	6(10.71)	12(21.43)
观察组	60	0(0.00)	2(3.33)
$\chi^2$ 值		6.779	8.937
P值		0.009	0.003

## 3 讨论

相关研究发现,女性机体雌激素失调与子宫肌瘤的发病有着密切联系,而对于出现疼痛严重、不孕或反复流产及怀疑癌变患者,手术是首选治疗方案<sup>[9]</sup>。LM是治疗子宫肌瘤的有效手段之一,随着微创技术的不断发展,LM术在临床上的应用较为广泛且价值均被证实<sup>[10-11]</sup>。LM术具有创伤较小,术中粘连少,对阴道结构影响较小的特点,对患者生理、心理均具有一定积极作用。但有研究发现,该手术剔除肿瘤过程中,创面出血量较多,易影响术者视野范围及清晰度,不利于手术进度,导致手术时长延长,影响手术成功率及患者预后<sup>[12]</sup>。因此,找寻更好的手术方式帮助患者减少术中出血量,减轻患者机体应激是保证手术顺利进行及患者术后预后良好的关键。

本研究结果与既往闫冬丽等<sup>[13]</sup>研究结果大体一致。分析原因为:在解剖上,子宫动脉有上、下两支,而上支可提供90%的血液给子宫,故行子宫动脉上行支阻断术后,子宫及病灶组织血供被切断,形成一定稳固的血栓,从而起到了止血的效果,同时还可维持患者机体血容量的稳定,进而保证患者机体稳定和手术的顺利进行,促进患者术后的恢复。另一方面,针对卵巢功能的性激素指标水平比较分析得:LM联合子宫动脉上行支阻断术患者术后3月FSH、LH水平更高,E2更低,但与单纯子宫肌瘤剔除患者术后6月时FSH、E2及LH水平比较差异均无统计学意义。结果提示,在LM的同时予以实施子宫动脉上行支阻断术对患者近期卵巢功能影响程度较小,且可逐渐恢复,符合李辉晓等<sup>[14]</sup>研究理论。笔者认为子宫动脉上行支阻断术虽然能够阻断上行支血流,

但侧支循环的存在使得血液能够通过其他途径流动。卵巢动脉作为腹主动脉的重要分支,对于子宫和卵巢的供血具有重要作用,因而针对下丘脑、垂体、卵巢轴,以及卵巢功能的影响较小。本文针对患者远期性功能调查分析得:两种手术患者性功能均较术前得到提升,且二者提升效果一致,与闫冬丽等研究<sup>[13]</sup>中随访结论类似。此外,对患者术后肌瘤残留率及复发率进行随访统计分析得:观察组患者子宫肌瘤残留率及复发率均显著更低,分析如下,子宫动脉上行支阻断术阻断子宫动脉上行支,减低术中、剔除肿瘤时创面时的出血量,保证了肌瘤剔除时术者视野的清晰度,更好地暴露了解剖结构,有利于术者更精准地实施手术,将肿瘤病灶清除得更干净,进而降低肿瘤残留和复发的风险。

综上所述,LM联合子宫动脉上行支阻断术对子宫肌瘤患者术后卵巢功能短期内有一定影响,但可逐渐恢复至术前水平;且在改善性功能及降低患者肌瘤残留率与复发率上效果更好,更有利于患者术后恢复。

## 参考文献

- [1] 李元元,刘爱珍,李静.子宫肌瘤手术患者自我怜悯水平及影响因素分析[J].保健医学研究与实践,2023,20(2):65-69.
- [2] Peng Y, Cheng J, Zang C, et al. Comparison of Laparoscopic Myomectomy with and without Uterine Artery Occlusion in Treatment of Symptomatic Multiple Myomas [J]. Int J Gen Med, 2021,5(14):1719-1725.
- [3] 杜晓丽,张丹,李华郭,等.腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者IFN- $\gamma$ ,ALD,COS的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(8):1305-1308.
- [4] 计雪玲,郭豪,黄嘉敏,等.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤的效果及对患者卵巢功能的影响[J].广西医学,2021,43(9):1078-1081.
- [5] 白银枝,葛佩佩,陈晶.腹腔镜下不同微创剥离术对卵巢子宫内位症患者卵巢体积及子宫动脉血流动力学的影响[J].中国实用医刊,2021,48(24):66-68.
- [6] 杨军.1117例女性人乳头瘤病毒感染状况及亚型分布的研究[J].医学分子生物学杂志,2021,18(5):380-385.
- [7] 子宫肌瘤的诊治中国专家共识专家组.子宫肌瘤的诊治中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(12):793-800.
- [8] 楼青青,张琴薇,姚慧岚,等.女性性功能量表的汉化及其信效度评价[J].中国实用护理杂志,2013,29(10):23-26.

# 血常规、CRP与新生儿呼吸窘迫综合征病情严重程度及预后的关系

蔡静静\* 朱信欣 李楠

**[摘要]** **目的** 分析血常规、C反应蛋白(CRP)与新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取2019年1月至2022年12月淮南市妇幼保健院收治的100例NRDS患儿作为研究对象,根据氧合指数将所有患儿分为轻度组( $n=48$ )、中度组( $n=33$ )、重度组( $n=19$ );在治疗后根据随访28 d的情况,将病情痊愈患儿归为预后良好组( $n=69$ ),出现病情复发、加重甚至死亡等事件归为预后不良组( $n=31$ )。比较各组的血常规[红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)]、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与CRP水平;采用Pearson相关性分析血常规相关指标、CRP水平与氧合指数的关系;根据多因素Logistic回归分析NRDS患儿预后不良的影响因素;并绘制ROC曲线分析血常规相关指标、CRP水平对NRDS患儿预后不良的评估价值。**结果** 不同严重程度NRDS患儿的RBC水平比较,差异无统计学意义( $F=0.129$ ,  $P>0.05$ );不同严重程度NRDS患儿的WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP水平比较,差异均具有统计学意义( $F=5.885$ 、 $32.335$ 、 $9.157$ 、 $14.183$ 、 $68.810$ 、 $38.247$ , 均 $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,WBC、NEU、NLR、CRP水平与氧合指数呈负相关,LYM、PLT与氧合指数呈正相关( $P<0.05$ );预后良好组的WBC、NEU、NLR、CRP水平均低于预后不良组,LYM、PLT均高于预后不良组,差异均具有统计学意义( $t=3.359$ 、 $7.063$ 、 $7.545$ 、 $9.613$ 、 $4.471$ 、 $4.596$ , 均 $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析显示,WBC水平升高、NEU水平升高、LYM水平降低、PLT水平降低、NLR水平升高及CRP水平升高均是NRDS患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ );ROC曲线分析显示,WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP水平及联合检测评估NRDS患儿预后不良的曲线下面积优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** NRDS患儿外周血WBC、NEU、LYM、PLT、NLR及CRP表达水平升高,WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP可能成为评估NRDS严重程度及预后的辅助预测指标。

**[关键词]** 新生儿呼吸窘迫综合征;血常规;C反应蛋白;严重程度

## Relationship between blood routine examination, CRP and the severity and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome

CAI Jingjing\*, ZHU Xinxin, LI Nan

(Department of Neonatology, Huainan Maternal and Child Health Hospital, Huainan, Anhui, China, 232000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between blood routine examination, C-reactive protein (CRP) and the severity and prognosis of neonatal respiratory distress syndrome (NRDS). **Methods** A total of 100 children with NRDS were admitted to Huainan Maternal and Child Health Hospital from January 2019 to December 2022 and were selected as study subjects. Based on their oxygenation index, the children were divided into three groups: mild ( $n=48$ ), moderate ( $n=33$ ) and severe ( $n=19$ ). After a 28-day follow-up, the children who were cured were classified into the good prognosis group ( $n=69$ ), while those who experienced recurrence, aggravation or death of the disease were classified into the poor prognosis group ( $n=31$ ).

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a033)

作者单位:安徽省淮南市妇幼保健院新生儿科,安徽,淮南232000

\*通信作者:蔡静静, E-mail:13955423855@163.com

The blood routine examination including red blood cell count (RBC), white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), lymphocyte count (LYM), platelet count (PLT), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and CRP levels were compared among all groups. Pearson correlation was used to analyze the relationship between the blood routine index, CRP level and oxygenation index. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with NRDS. The ROC curve was drawn to analyze the value of blood routine indexes and CRP level in evaluating the poor prognosis of children with NRDS. **Results** There was no significant difference in RBC levels among NRDS patients with different severity ( $F=0.129, P>0.05$ ). The levels of WBC, NEU, LYM, PLT, NLR and CRP in children with different severity of NRDS were statistically significant ( $F=5.885, 32.335, 9.157, 14.183, 68.810, 38.247, P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that WBC, NEU, NLR and CRP levels were negatively correlated with the oxygenation index, while LYM and PLT were positively correlated with the oxygenation index ( $P<0.05$ ). The levels of WBC, NEU, NLR and CRP in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group, and the LYM and PLT were higher than those in the poor prognosis group, with statistical significance ( $t=3.359, 7.063, 7.545, 9.613, 4.471, 4.596, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that an increased WBC level, increased NEU level, decreased LYM level, decreased PLT level, increased NLR level and increased CRP level were all independent risk factors associated with a poor prognosis in children with NRDS ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for WBC, NEU, LYM, PLT, NLR and CRP levels and combined detection to evaluate the poor prognosis of NRDS children, respectively. Combined detection was found to be superior to single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of WBC, NEU, LYM, PLT, NLR and CRP in the peripheral blood of children with NRDS are elevated. WBC, NEU, LYM, PLT, NLR and CRP may serve as auxiliary predictors for evaluating the severity and prognosis of NRDS.

**[KEY WORDS]** NRDS; Blood routine examination; CRP; Severity; Prognosis

新生儿呼吸窘迫综合征 (Neonatal respiratory distress syndrome, NRDS) 是在胎儿出生后肺部发育不成熟或肺泡功能障碍导致新生儿肺表面活性物质缺乏, 进而引起肺泡萎缩的一种严重呼吸系统疾病<sup>[1]</sup>。炎症反应在 NRDS 的发生发展过程中具有重要作用, 炎症反应会引起肺泡上皮细胞与血管内皮细胞损害, 导致肺表面活性物质合成减少, 而且炎症反应会加强氧化和水解作用, 使肺表面活性物质降解增加, 进而引起透明膜形成和肺泡萎陷<sup>[2]</sup>。血常规是临床上常用的生化检查方式之一, 白细胞计数 (White blood cell count, WBC) 是血常规检查中项目之一, 与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等因子是反映机体炎症水平的常规标志物<sup>[3]</sup>。目前对于血常规联合炎症指标评估 NRDS 严重程度的相关报道较少, 其具体作用尚未明确。本研究通过分析血常规相关指标、CRP 与 NRDS 病情严重程度及预后的关系, 为临床诊治提供参考意见。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月淮南市妇幼

保健院收治的 100 例 NRDS 患儿作为研究对象, 其中男性 54 例, 女性 46 例; 平均日龄 ( $3.86\pm 1.12$ ) d; 平均体重 ( $3.02\pm 0.36$ ) kg。本研究已获取医院伦理委员会审查批准同意。病例纳入标准: ①均符合新生儿呼吸窘迫综合征的相关诊断标准<sup>[4]</sup>; ②患儿的家属或监护人均签署知情同意书。病例排除标准: ①存在肺外严重感染; ②合并存在先天性心脏病者; ③由肺、胸壁及其他先天性畸形引起呼吸困难者; ④合并存在严重肝肾功能障碍者; ⑤合并存在严重遗传性疾病者。根据氧合指数 (Oxygenation index, OI) 将 NRDS 患儿分为轻度组 ( $200 \text{ mmHg} < \text{OI} \leq 300 \text{ mmHg}$ ) 48 例、中度组 ( $100 \text{ mmHg} < \text{OI} \leq 200 \text{ mmHg}$ ) 33 例、重度组 ( $\text{OI} \leq 100 \text{ mmHg}$ ) 19 例,  $\text{OI} = \text{动脉血氧分压} / \text{吸入氧浓度百分比}$ <sup>[5]</sup>。

### 1.2 血常规与血清指标检测

在入院后采集所有 NRDS 患儿的静脉血 5 mL, 取 3 mL 全血进行血常规检测, 仪器选用迈瑞 BS-760 CS 全自动血液细胞分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司), 检测项目包括红细胞计数 (Red blood cell count, RBC)、WBC、中性粒细胞计数 (Neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数 (Lymphocyte count, LYM)、血小板计数 (Platelet

count, PLT), 并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值 (Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR); 取 2 mL 静脉血以 3 000 r/min (4℃, 半径 10 cm) 进行离心 10 min 分离血清, 把上层清液置入 -80℃ 冰箱保存待检, 以免免疫比浊法检测血清标本中的 CRP 水平, 相关检测操作遵从试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司) 要求进行。

### 1.3 调查方法

在治疗结束后对 NRDS 患儿进行随访, 每周随访 1 次, 时长为 4 周。以随访期间发生出现病情复发、加重甚至死亡等事件为预后不良, 随访截止时间为 2023 年 1 月。结果显示, 预后良好的患儿为 69 例, 预后不良的患儿为 31 例。收集可能对 NRDS 患儿预后存在影响的因素, 包括日龄、性别、体重、血常规指标等相关信息。

### 1.4 统计学方法

以 SPSS 23.0 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, 两组间采用

独立样本  $t$  检验, 多组间采用方差分析; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关性分析两变量之间的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血常规相关指标、CRP 水平对 NRDS 患儿预后不良的评估价值, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同严重程度 NRDS 患儿的氧合指数与生化指标比较

不同程度组的 RBC 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 不同程度组的 WBC、NEU、NLR、CRP 水平比较, 重度组  $>$  中度组  $>$  轻度组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 不同程度组的 OI、LYM、PLT 水平比较, 重度组  $<$  中度组  $<$  轻度组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同严重程度 NRDS 患儿的氧合指数与生化指标比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of oxygenation index and biochemical indexes in children with NRDS of different severity  $(\bar{x} \pm s)$

因素	轻度组 ( $n=48$ )	中度组 ( $n=33$ )	重度组 ( $n=19$ )	$F$ 值	$P$ 值
OI (mmHg)	246.47±18.34	153.36±21.11	84.53±17.63	552.399	<0.001
RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	4.62±0.87	4.56±0.79	4.51±0.86	0.129	0.879
WBC ( $\times 10^9/L$ )	13.26±2.13	14.33±2.26	15.21±2.34	5.885	0.004
NEU ( $\times 10^9/L$ )	7.83±1.24	9.63±1.56	10.89±1.97	32.335	<0.001
LYM ( $\times 10^9/L$ )	5.33±1.21	4.64±1.17	4.02±1.13	9.157	<0.001
PLT ( $\times 10^9/L$ )	276.34±12.63	263.49±14.37	258.67±16.79	14.183	<0.001
NLR	1.47±0.36	2.08±0.41	2.71±0.49	68.810	<0.001
CRP (mg/L)	2.49±0.46	3.01±0.51	3.63±0.54	38.247	<0.001

### 2.2 血常规相关指标、CRP 与 OI 的相关性

Pearson 相关性分析显示, WBC、NEU、NLR、CRP 水平与 OI 呈负相关, LYM、PLT 与 OI 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 血常规相关指标、CRP 与 OI 的相关性

Table 2 Correlation of blood routine indexes, CRP and OI

项目	$r$ 值	$P$ 值
WBC	-0.643	<0.001
NEU	-0.586	<0.001
LYM	0.614	<0.001
PLT	0.629	<0.001
NLR	-0.568	<0.001
CRP	-0.572	<0.001

### 2.3 NRDS 患儿预后单因素分析

对影响 NRDS 患儿预后不良的因素进行分析, WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP 均是 NRDS

表 3 NRDS 患儿预后单因素分析  $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

Table 3 Univariate analysis of prognosis in children with NRDS  $[n(\%), (\bar{x} \pm s)]$

因素	预后良好组 ( $n=69$ )	预后不良组 ( $n=31$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别				
男	35 (47.44)	19 (57.14)		
女	34 (52.56)	12 (42.86)	0.961	0.327
日龄 (d)	3.87±1.26	3.84±1.19	0.112	0.911
体重 (kg)	3.01±0.33	3.04±0.31	0.428	0.669
WBC ( $\times 10^9/L$ )	13.42±2.43	15.24±2.67	3.359	0.001
NEU ( $\times 10^9/L$ )	8.33±1.36	10.51±1.57	7.063	<0.001
LYM ( $\times 10^9/L$ )	5.19±1.18	4.11±0.96	4.471	<0.001
PLT ( $\times 10^9/L$ )	274.46±17.49	257.63±15.61	4.596	<0.001
NLR	1.61±0.56	2.56±0.63	7.545	<0.001
CRP (mg/L)	2.47±0.68	3.79±0.77	8.613	<0.001

患儿预后不良的影响因素, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 NRDS患儿预后不良的多因素Logistic回归分析

以NRDS患儿是否发生预后不良为因变量,将收集的资料为自变量,进行Logistic回归分析。结果显示,WBC水平升高、NEU水平升高、LYM

水平降低、PLT水平降低、NLR水平升高及CRP水平升高均是NRDS患儿预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表4。

表4 NRDS患儿预后不良的多因素Logistic回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in children with NRDS

因素	赋值	$\beta$ 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
WBC( $\times 10^9/L$ )	连续变量	0.721	0.242	8.876	2.056	1.280~3.305	0.003
NEU( $\times 10^9/L$ )	连续变量	0.736	0.257	8.201	2.088	1.261~3.455	0.004
LYM( $\times 10^9/L$ )	连续变量	0.764	0.283	7.288	2.147	1.232~3.738	0.007
PLT( $\times 10^9/L$ )	连续变量	0.647	0.211	9.403	1.910	1.263~2.888	0.002
NLR	连续变量	0.669	0.216	9.592	1.952	1.278~2.981	0.002
CRP(mg/L)	连续变量	0.732	0.248	8.712	2.079	1.279~3.381	0.003

### 2.5 血常规相关指标、CRP水平对NRDS患儿预后不良的预测价值

WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP水平及联合检测评估NRDS患儿预后不良的曲线下面积(AUC)优于单一检测( $P<0.05$ )。见表5、图1。

表5 血常规相关指标、CRP水平对NRDS患儿预后不良的预测价值

Table 5 Prognostic value of blood routine index and CRP level for poor prognosis of children with NRDS

检测指标	最佳截断值	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	<i>P</i> 值
WBC	14.01	0.681	0.564~0.798	0.652	0.581	<0.001
NEU	9.69	0.872	0.782~0.962	0.855	0.839	<0.001
LYM	4.57	0.759	0.661~0.857	0.710	0.645	<0.001
PLT	264.55	0.754	0.657~0.851	0.667	0.613	<0.001
NLR	2.10	0.872	0.797~0.947	0.826	0.742	<0.001
CRP	39.160	0.898	0.834~0.962	0.841	0.839	<0.001
联合检测		0.984	0.965~0.999	0.942	0.903	<0.001

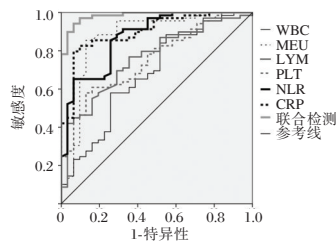


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

NRDS是新生儿期常见危重症,其属于弥散性肺损伤,影像学上表现为肺部多个肺野的肺泡不规则渗出,由于机体功能发育不成熟以及免疫功能低下,NRDS患儿的病情较成年人更严重,而且

预后情况不理想<sup>[6]</sup>。相关研究指出,患儿体内出现大量中性粒细胞聚集、活化与凋亡致使肺部发生炎症反应,导致肺部出现损伤,是NRDS发生的重要基础<sup>[7]</sup>。炎症反应失控是NRDS患儿病情发生发展的关键环节。肺内外各种致病因素引起的炎症反应容易引起肺水肿,增加肺泡上皮细胞与血管内皮细胞屏障通透性,富含炎性细胞的水肿液在流入肺泡腔与肺间质会引起NRDS的发生,而且过度炎症反应还会导致弥漫性肺泡毛细血管膜损伤,进而导致NRDS病情加重<sup>[8]</sup>。因此,分析与炎症反应相关的标志物与NRDS病情严重程度的关系,对患儿的临床诊治与预后具有积极意义。

血常规是临床上常用的生化检查方式之一,血常规中的WBC是反映机体炎症反应与免疫功能的指标,当机体出现创伤、感染及应激状态等多种情况下均会引起WBC、NEU及LYM等因子水平变化,而通过NEU与LYM计算的NLR更是与炎症反应密切相关<sup>[9]</sup>。CRP属于非特异性炎症反应标志物,当发生组织损伤、细菌感染等炎症刺激时,会引起体内CRP水平迅速上升,其水平与炎症反应密切相关<sup>[10]</sup>。徐玉秀等<sup>[11]</sup>研究认为,NEU水平升高反映机体出现炎症反应,而LYM水平下降及NLR水平上升说明机体免疫功能下降,导致免疫功能受损,引起病情加重。孙伟等<sup>[12]</sup>研究表明,随着病情加重,急性呼吸窘迫综合征体内的WBC、CRP与NLR水平会明显升高,PLT水平会下降,WBC、CRP、NLR及PLT均是导致急性呼吸窘迫综合征患者30d死亡的危险因素。张东辉等<sup>[13]</sup>研究指出,PLT肺部炎症反应密切相关,PLT



下降会影响弥散性血管内凝血及血管再灌注功能,PLT下降与急性呼吸窘迫综合征患者的病程程度相关。OI是反映NRDS严重程度的重要评价指标<sup>[5]</sup>。Pearson相关性分析提示WBC、NEU、LYM、PLT、NLR及CRP均与NRDS患儿病情严重程度密切相关。本研究采用多因素Logistic回归分析结果显示,WBC水平升高、NEU水平升高、LYM水平降低、PLT水平降低、NLR水平升高及CRP水平升高均是NRDS患儿预后不良的独立危险因素,了解相关危险因素对改善NRDS患儿预后不良情况具有积极意义。本研究进一步验证WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP对NRDS患儿及预后不良评估的预测价值,结果表明各单一指标均可对NRDS患儿的预后不良进行预测,提示WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP可作为NRDS患儿预后不良的评估指标,且联合检测的敏感度和特异度更高。

综上所述,WBC、NEU、LYM、PLT、NLR、CRP在新生儿呼吸窘迫综合征患儿中呈高表达,可能成为评估新生儿呼吸窘迫综合征严重程度及预后的辅助预测指标。

## 参考文献

- [1] De Luca D, Tingay DG, van Kaam AH, et al. Epidemiology of Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome: Prospective, Multicenter, International Cohort Study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2022, 23(7):524-534.
- [2] Zhang C, Ji Y, Wang Q, et al. MiR-338-3p Is a Biomarker in Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Has Roles in the Inflammatory Response of ARDS Cell Models[J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(6):635-643.
- [3] 林涛,何顶秀,巫金.血清miR-126、miR-381在脓毒症患者中的表达水平及预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(1):94-98.
- [4] 中国医师协会新生儿科医师分会.“新生儿急性呼吸窘迫综合征”蒙特勒标准(2017年版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(19):1456-1458.
- [5] 余岳芬,刘振华,廖海燕,等.血清miR-92a和miR-146a表达水平联合肺部超声评分预测ARDS严重程度及预后的价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(10):1231-1235.
- [6] 林勇,束国防,陈名霞,等. MicroRNA-181a、SIRT1水平与新生儿急性呼吸窘迫综合征严重程度及预后的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(21):65-71.
- [7] 相虹,吴泽明,陈海,等.中性粒细胞胞外诱捕网在新生儿急性呼吸窘迫综合征中的表达及意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(4):357-361.
- [8] Kupsch S, Eggers LF, Spengler D, et al. Characterization of phospholipid-modified lung surfactant in vitro and in a neonatal ARDS model reveals anti-inflammatory potential and surfactant lipidome signatures[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175:106216.
- [9] 何岱昆,沈雪婷,王丽娜,等.基线CRP、NLR和LER对急性脑梗死患者发生吸入性肺炎的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(12):1635-1641.
- [10] Li Y, Min L, Zhang X. Usefulness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and white blood cell (WBC) levels in the differential diagnosis of acute bacterial, viral, and mycoplasmal respiratory tract infections in children[J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):386.
- [11] 徐玉秀,张岩,高贤.血常规检测对慢性阻塞性肺疾病患者预后预测作用[J]. *华南预防医学*, 2020, 46(1):69-71+75.
- [12] 孙伟,王晶.非重型肺源性急性呼吸窘迫综合征患儿的预后影响因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(8):795-801.
- [13] 张东辉,王颖,陈翠翠,等.血小板动态下降对急性呼吸窘迫综合征的预后评估价值[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(5):492-498.
- [9] 付强,李斌,于泽.全身麻醉复合硬膜外麻醉在腹腔镜子宫肌瘤切除术中的应用效果[J]. *保健医学研究与实践*, 2017, 14(6):80-82.
- [10] 陈宇燕,蓝远青,陈晓旭.腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者术后疼痛因子氧化损伤指标及血管紧张素II水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(14):2690-2693.
- [11] 郭丽,高伟,袁秋月,等.血浆循环肿瘤DNA与宫颈癌临床病理特征的相关性分析[J]. *医学分子生物学杂志*, 2021, 18(5):349-353.
- [12] Shi X, Chen S, Yang Y, et al. Laparoscopic surgeries for uterine fibroids and ovarian cysts reduce ovarian reserve via age- and surgical type- manner[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(12):1068-1072.
- [13] 闫冬丽.腹腔镜下子宫动脉上行支阻断术辅助腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者卵巢功能和性功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(1):66-69.
- [14] 李辉晓.腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合子宫动脉上行支阻断术治疗子宫肌瘤效果分析[J]. *河南外科学杂志*, 2022, 28(5):91-93.

(上接第355页)

· 论 著 ·

## miRNA-223、miRNA-21及miRNA-27a与冠心病冠脉病变的关系

马永<sup>1</sup> 高辉<sup>2\*</sup> 王明岗<sup>2</sup> 赵斌<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 探讨 miRNA-223、miRNA-21 及 miRNA-27a 与冠心病冠脉病变的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月商丘市第一人民医院收治的 CHD 患者 86 例为观察组, 选取 70 名同期院内健康体检者作为对照组。对比两组血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 水平; 分析影响 CHD 冠脉病变的单因素, 采用 Logistic 回归分析影响 CHD 冠脉病变的单因素、多因素; 对比不同 CHD 冠脉病变类型的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 水平; 对比不同 CHD 冠脉病变支数的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 水平。结果 观察组 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平比对照组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Logistic 多因素分析显示, 患有高血压、糖尿病以及 miRNA-223 > 1.5、miRNA-21 > 6.0、miRNA-27a > 5.5 均是影响 CHD 冠脉病变的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ); miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平: 急性心肌梗死 > 不稳定型心绞痛 > 稳定型心绞痛, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平: 三支 > 双支 > 单支, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 不同冠脉病变 CHD 患者 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平不同, 提示以上指标对判断 CHD 患者冠脉病变类型具有一定的临床价值。

**[关键词]** miRNA-223; miRNA-21; miRNA-27a; 冠心病; 冠脉病变

### Relationship between miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a and coronary artery lesions in coronary heart disease

MA Yong<sup>1</sup>, GAO Hui<sup>2\*</sup>, WANG Minggang<sup>2</sup>, ZHAO Bin<sup>3</sup>

(1. Department of General Medicine, Shangqiu, Henan, China, 476000; 2. Department of Cardiology, Shangqiu, Henan, China, 476000; 3. Department of Laboratory Medicine, Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu, Henan, China, 476000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship between miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a and coronary artery disease and coronary artery disease. **Methods** A total of 86 CHD patients were admitted to our hospital from January 2021 to December 2022 and were selected as the observation group. Additionally, 70 healthy individuals undergoing physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a were compared between the two groups. Logistic regression was used to analyze the single and multiple factors affecting CHD coronary artery disease. The serum levels of miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a were compared among different types of CHD coronary artery disease. The levels of serum miRNA-223, miRNA-21, and miRNA-27a were compared across different counts of CHD coronary artery disease. **Results** The expression levels of miRNA-223, miRNA-21, and miRNA-27a were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate analysis showed that hypertension, diabetes and miRNA-223 > 1.5,

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20210988)

作者单位: 1. 商丘市第一人民医院全科医学科, 河南, 商丘 476000

2. 商丘市第一人民医院心内科, 河南, 商丘 476000

3. 商丘市第一人民医院检验科, 河南, 商丘 476000

\*通信作者: 高辉, E-mail: gaohuiyouxiang@126.com

*miRNA-21*>6.0 and *miRNA-27a*>5.5 were independent risk factors for coronary disease in CHD ( $P<0.05$ ). The expression levels of *miRNA-223*, *miRNA-21*, and *miRNA-27a* were as follows: acute myocardial infarction > unstable angina > stable angina, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression levels of *miRNA-223*, *miRNA-21*, and *miRNA-27a* were as follows: three > two > single *miRNA-27a*, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of *miRNA-223*, *miRNA-21*, and *miRNA-27a* vary in CHD patients with different coronary artery lesions. This suggests that these indicators have clinical value in determining the type of coronary artery lesions in CHD patients.

**[KEY WORDS]** *MiRNA-223*; *MiRNA-21*; *MiRNA-27a*; CHD; Coronary artery disease

冠心病(Coronary heart disease, CHD)是目前全球发病率最高的心血管疾病,其主要是由于冠状动脉出现狭窄以及脑供血不足,导致心肌细胞血液灌注不足或出现器质性病变。如今,随着人们生活质量的逐渐提高,大多数人饮食高脂肪、高糖、高热量等食物,运动量亦降低,导致CHD患病率、死亡率逐年增高,且呈年轻化。目前,CHD极大威胁到人类生命安全,而冠状动脉发生病变是CHD发生、发展的病理基础,但其致病基因及作用机制尚不明确<sup>[1]</sup>。在CHD众多候选基因中,微小RNAs(MicroRNAs, *miRNAs*)是研究最深入的基因之一。*miRNAs*是小分子单链RNA的一种,常分布于真核细胞中,其主要参与基因转录后细胞的表达、调控。有研究报道,可通过监测*miRNAs*的表达水平判断动脉粥样斑块是否发生,*miRNAs*参与心肌肥厚、心律失常及心力衰竭等多种心脏病理、生理过程<sup>[2]</sup>。*miRNA-223*一般用于调控内皮细胞、血小板功能,其与血栓性心血管疾病的发生、发展关系密切,可用于评估CHD患者预后<sup>[3]</sup>。崔秋利等<sup>[4]</sup>将*miRNA-21*应用在小鼠实验中发现,该基因可有效减少心肌细胞死亡面积,还有助于新生内膜增生。*miRNA-27a*常见于T细胞、树突状细胞等免疫炎症细胞中,该基因与发生心血管疾病的病理、生理过程方面关联密切<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨*miRNA-223*、*miRNA-21*及*miRNA-27a*与冠心病冠脉病变的关系,现将研究结果报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年12月商丘市第一人民医院收治的CHD患者86例为观察组,其中男50例,女36例;平均年龄( $62.52\pm 10.63$ )岁;平均体质质量( $22.15\pm 1.36$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;平均CHD病程( $3.04\pm 1.05$ )年;冠脉病变类型:急性心肌梗死患者31例,不稳定型心绞痛29例,稳定型心绞痛26例;冠脉

病变支数:单支26例,双支41例,三支19例。选取70名同期院内健康体检者作为对照组。对照组男39例,女31例;平均年龄( $62.18\pm 9.78$ )岁;平均BMI( $22.51\pm 1.48$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组研究对象性别、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。本研究经医院伦理委员会批准同意。研究对象或家属已签署知情同意书。

观察组纳入标准:①均符合CHD的相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②临床资料齐全;③排除器质性心脏病患者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②心理、精神异常者,无法正常交流;③重要器官功能不全者;④2周内手术史或创伤史;⑤器质性心脏病者;⑥急、慢性感染者;⑦免疫性疾病或结缔组织疾病。

### 1.2 方法

外周血*miRNA-223*、*miRNA-21*、*miRNA-27a*检测:所有受试者抽取清晨空腹外周血5 mL,送往实验室,进行离心( $3\ 500\ \text{r}/\text{min}$ ,离心半径10 cm,15 min),采集血清。应用实时荧光定量PCR技术检测*miRNA-223*、*miRNA-21*、*miRNA-27a*水平,试剂盒均来自无锡天萃生物科技有限公司。严格按照说明书进行操作。

### 1.3 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;采用Logistic多因素分析影响CHD冠脉病变的相关因素;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清*miRNA-223*、*miRNA-21*、*miRNA-27a*表达水平

观察组*miRNA-223*、*miRNA-21*、*miRNA-27a*表达水平比对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a expression levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	miRNA-223	miRNA-21	miRNA-27a
对照组	70	4.63±1.31	1.03±0.26	2.85±0.56
观察组	86	8.32±2.55	1.79±0.53	13.62±7.85
t 值		10.980	10.967	11.448
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.2 影响 CHD 冠脉病变的相关因素分析

经 logistic 多因素分析显示,患有高血压、糖尿病以及 miRNA-223>1.5、miRNA-21>6.0、miRNA-27a>5.5 均是影响 CHD 冠脉病变的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。见表 2。

## 2.3 不同 CHD 冠脉病变类型的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平

miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平:急性心肌梗死>不稳定型心绞痛>稳定型心绞痛,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 不同 CHD 冠脉病变类型的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a expression levels among different types of coronary artery lesions in CHD ( $\bar{x} \pm s$ )

病变类型	n	miRNA-223	miRNA-21	miRNA-27a
急性心肌梗死	31	10.58±1.37	2.22±0.38	18.32±3.49
不稳定型心绞痛	29	7.83±2.51 <sup>a</sup>	1.74±0.52 <sup>a</sup>	12.77±6.36 <sup>a</sup>
稳定型心绞痛	26	6.17±2.72 <sup>ab</sup>	1.33±0.87 <sup>ab</sup>	8.96±5.56 <sup>ab</sup>
F 值		28.37	15.17	23.34
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与急性心肌梗死相比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。与不稳定型心绞痛相比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.4 不同 CHD 冠脉病变支数的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平

miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平:三支>双支>单支,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

表4 不同 CHD 冠脉病变类型的血清 miRNA-223、miRNA-21、miRNA-27a 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of serum miRNA-223, miRNA-21 and miRNA-27a expression levels among different types of coronary artery lesions in CHD ( $\bar{x} \pm s$ )

病变支数	n	miRNA-223	miRNA-21	miRNA-27a
单支	26	6.55±2.63	1.34±0.72	9.45±6.28
双支	41	8.33±2.01 <sup>a</sup>	1.81±0.50 <sup>a</sup>	13.87±5.93 <sup>a</sup>
三支	19	10.72±1.52 <sup>ab</sup>	2.38±0.41 <sup>ab</sup>	18.78±5.22 <sup>ab</sup>
F 值		21.06	19.00	13.83
P 值		0.003	<0.001	<0.001

注:与单支组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。与双支相比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

近年来 CHD 的发病率、致死率呈逐渐上升趋势,严重威胁到患者的生命健康安全,及时发现并检测其病程进展以及判断冠脉病变程度对 CHD 的防治至关重要<sup>[7]</sup>。有报道称,miRNA 参与 CHD 的发生、发展过程,其可通过判断冠状动脉斑块的不稳定性与炎症反应的状态,进而评估 CHD 的发病风险<sup>[8]</sup>。

冠状动脉粥样硬化是 CHD 的病理基础,而 miRNA-223 可调控内皮细胞以及血小板的功能,进而影响血栓形成及动脉粥样硬化。miRNA-223 通过 IGF-1R/PI3K/AKT 信号通路调控血管平滑肌细胞的增殖、迁移,牵张引力的作用使其在血管平滑肌细胞中的表达降低,从而激活 PI3K/AKT 信号通路,促进血管平滑肌细胞增殖,参与调控动脉粥样硬化及钙化<sup>[9]</sup>。有研究称,出现冠状动脉粥样硬化的小鼠外周血中的 miRNA-223 表达水平明显增加<sup>[10]</sup>。李童<sup>[11]</sup>等研究发现,小鼠在完成体外心肌缺血/再灌注试验后,其心脏细胞中 miRNA-223 表达水平上升,miRNA-223 可作为改善心肌缺血损伤的重要因素,且 miRNA-223 可抑制炎症反应,有助于修复心肌组织。在本次研究中,急性心肌梗死患者的 miRNA-223 表达水平显著高于不稳定型心

表2 影响 CHD 冠脉病变的相关因素

Table 2 Relevant factors affecting coronary artery disease in CHD

因素	单因素分析			多因素分析			
	OR 值	95% CI	P 值	赋值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.156	0.572~2.022	0.137				
高血压史	1.596	1.223~2.084	0.015	0=有;1=无	1.736	1.026~2.437	0.001
糖尿病史	1.459	0.595~3.588	0.036	0=有;1=无	1.370	0.617~3.042	0.017
miRNA-223	4.414	1.192~14.376	0.009	0= $\leq 1.5$ ;1= $>1.5$	1.699	1.258~2.516	0.001
miRNA-21	1.443	1.185~1.832	<0.001	0= $\leq 6.0$ ;1= $>6.0$	1.585	1.221~2.057	0.001
miRNA-27a	1.474	1.185~1.832	<0.001	0= $\leq 5.5$ ;1= $>5.5$	1.540	1.236~1.918	0.001

绞痛患者与稳定型心绞痛患者。分析原因在于：*miRNA-223* 过度表达可加速内皮细胞凝固，形成血栓，从而加重 CHD 冠脉病变程度。

*miRNA-21* 是一种跨膜蛋白基因，其位于基因组的第 17 个染色体上。有研究指出，当心肌细胞出现凋亡及缺血/再灌注时，*miRNA-21* 全程参与该过程，且一定程度上可用于保护因缺血造成损伤的心肌细胞<sup>[12]</sup>。*miRNA-21* 抑制剂会使 *miRNA-21* 的表达水平降低，加速过氧化氢所诱导的心肌细胞凋亡；但前体 *miRNA-21* 则会提高 *miRNA-21* 在外周血中的表达水平，从而达到降低心肌细胞凋亡风险的目的。本研究经 logistic 多因素分析显示，*miRNA-21*>6.0 是影响 CHD 冠脉病变的独立危险因素之一。在诸多心血管疾病中，*miRNA-21* 表达异常升高，这提示 *miRNA-21* 可能参与心血管疾病的病理、生理学改变。有学者认为，*miRNA-21* 的异常表达与心肌肥大以及缺血性心肌病等疾病有一定关联<sup>[13]</sup>。贾敏等<sup>[14]</sup>学者发现，*miRNA-21* 在相同的心肌缺血时间与再灌注时间中的表达具有个体差异性，如大鼠在缺血 30 min、再灌注 24 h 时，发现 *miRNA-21* 的表达水平会呈现降低趋势，而当小鼠缺血 30 min、再灌注 24 h 时，*miRNA-21* 的表达水平却呈升高趋势，这说明 *miRNA-21* 的表达水平与心肌梗死的病理变化密切相关。

在本研究中，相较于对照组，CHD 患者的 *miRNA-27a* 表达水平显著升高；而在 CHD 患者中，急性心肌梗死患者的 *miRNA-27a* 的表达水平明显高于稳定型心绞痛患者与不稳定型心绞痛患者。*miRNA-27a* 表达过度会抑制组织因子途径抑制物  $\alpha$  表达，进而有效降低组织因子途径抑制物  $\alpha$  的抗凝活性，增加心血管疾病的发生风险<sup>[15]</sup>。

综上所述，不同冠脉病变 CHD 患者 *miRNA-223*、*miRNA-21*、*miRNA-27a* 表达水平不同，提示以上指标对判断 CHD 患者冠脉病变类型具有一定的临床价值。

## 参考文献

- [1] 刘冬,李令娟,王卫娟,等. 四项指标与冠心病冠脉病变和易损斑块的相关性及其应用价值[J]. 心脏杂志, 2022, 34(2):148-152+157.
- [2] AM S, AL M, AJ B, et al. Differential expression of miRNAs in canine peripheral blood mononuclear cells (PBMC) exposed to *Leishmania infantum* in vitro [J]. Res Veter Sci, 2021, 134:58-63.
- [3] Shareef S, Ebrahimi SO. Contribution of hsa-miR-146a and hsa-miR-223 gene variations in patients with multiple sclerosis reveals association of rs2910164 and rs1044165 with risk of multiple sclerosis susceptibility [J]. J Invest Med, 2021, 69(5):1015-1021.
- [4] 崔秋利,赵云清. *miRNA-21* 在急性心肌梗死发生、发展中的作用机制[J]. 医学临床研究, 2023, 40(4):600-603.
- [5] 杨剑洋,贺德. *miRNA-27a* 在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(6):469-472.
- [7] 崔耀刚,吕小宁,庞然. 冠心病 PCI 术后 SICAM-1, RDW 及 vWF 水平与支架内再狭窄的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3):426-429.
- [8] 韩卫卫,胡钦,翟珊,等. 超声心肌声学造影定量与冠状动脉血流参数在冠心病诊断中的应用[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(3):64-68.
- [9] 肖金平,付景秋,李小雷,陈俊. 心房颤动病人射频消融前后 *miRNA-328*, *miRNA-223* 表达与预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(21):3636-3639.
- [10] 王圣钊,钟毅,李依萍,等. 右美托咪定对小鼠内毒素急性肾损伤时细胞焦亡的影响及其与 *miRNA-223-3p* 的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(8):1010-1014.
- [11] 李童,米小龙,李学文. 血浆 *miRNA-21* 和 *miRNA-126* 与心肌缺血再灌注损伤的相关性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(4):208-213.
- [12] 李童,米小龙,李学文. 血浆 *miRNA-21* 和 *miRNA-126* 与心肌缺血再灌注损伤的相关性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(4):208-213.
- [13] 张骁,宗刚军,沈沁. 血浆微小核糖核酸-21 对急性心肌梗死患者心肌缺血程度及预后的评估价值分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(18):97-101+106.
- [14] 贾敏,李城城,王丽妹,等. 微小 RNA-21 对动脉粥样硬化内皮细胞炎症反应的影响及其分子生物学机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(4):89-95.
- [15] Chen Q, Liu T, Bao Y, et al. CircRNA cRAGEF5 inhibits the growth and metastasis of renal cell carcinoma via the *miR-27a-3p*/TXNIP pathway [J]. Canc Lett, 2020, 469:68-77.

## 《勘误声明》

《分子诊断与治疗杂志》2024年1月第16卷第1期(总113期)第50页—54页发表的文章《血清 Sulfatide、ANGPTL4 在急性心肌梗死合并心力衰竭中的表达》，通信作者为楚紫栋，作者单位：郑州大学第二附属医院心内科，河南，郑州 450014。现将作者单位科室更正为：郑州大学第二附属医院重症医学科，河南，郑州 450014。

# 吉非替尼联合调强放疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌效果及对血清 miR-224、miR-195 表达作用

刘新菊\* 贺春语 刘冬梅 邱荣良

**[摘要]** **目的** 探讨吉非替尼联合调强放疗治疗老年中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的效果及对血清 miR-224、miR-195 表达作用。**方法** 选取了河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院)在2018年2月至2020年2月期间收治的老年中晚期 NSCLC 患者 92 例随机分为研究组和对照组,每组各 46 例。对照组予以调强放疗,研究组予以吉非替尼联合调强放疗,比较研究组与对照组疗效、不良反应、治疗后 1 年、2 年、3 年生存率与治疗前后血清肿瘤标志物指标[细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)]、免疫功能指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、miR-224、miR-195 水平。**结果** 研究组治疗后 DCR 较对照组高,差异有统计学意义( $\chi^2=5.392, P<0.05$ );研究组与对照组治疗后血清 CYFRA21-1、SCC、CEA 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $t=9.364、9.391、9.822, P<0.05$ );研究组治疗后血清 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平较治疗前提高,且高于对照组,差异有统计学意义( $t=4.667、4.913、2.923, P<0.05$ );研究组与对照组治疗后血清 miR-224 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组( $t=4.378, P<0.05$ ),两组 miR-195 水平较治疗前提高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义( $t=2.787, P<0.05$ );研究组治疗后 2 年、3 年生存率高于对照组( $\chi^2=4.142、4.022, P<0.05$ )。**结论** 吉非替尼联合调强放疗应用于老年中晚期 NSCLC 可提高治疗效果,调节 miR-224、miR-195 表达,延长患者生存期。

**[关键词]** 吉非替尼; 调强放疗; 老年; 中晚期; 非小细胞肺癌; miR-224; miR-195

## Gefitinib combined with intensity - modulated radiotherapy in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer and its effect on the expression of serum miR-224 and miR-195

LIU Xinju\*, HE Chunyu, LIU Dongmei, QIU Rongliang

Henan Cancer Hospital (Zhengzhou University Affiliated Cancer Hospital), Radiotherapy Department, Zhengzhou, Henan, China, 450008

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of gefitinib combined with intensity-modulated radiotherapy on elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on the expression of serum miR-224 and miR-195. **Methods** A total of 92 elderly patients with advanced NSCLC were admitted to Henan Cancer Hospital (Zhengzhou University Affiliated Cancer Hospital) from February 2018 to February 2020. These patients were randomly divided into a study group and a control group, with 46 cases in each group. The control group received intensity-modulated radiation therapy, while the study group received a combination of gefitinib and intensity-modulated radiation therapy. The efficacy, adverse reactions, 1-year, 2-year, and 3-year survival rates after treatment, as well as serum tumor marker indicators (cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1), squamous cell carcinoma antigen (SCC), carcinoembryonic antigen (CEA)), immune function indicators (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), miR-224, and miR-195 levels were compared between the study group and the control group. **Results** After treatment, the disease control

基金项目:河南省科技攻关项目(202102310114)

作者单位:河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院)放疗科,河南,郑州,450008)

\*通信作者:刘新菊, E-mail: 16339200@qq.com

rate (DCR) in the study group was higher than that in the control group ( $\chi^2=5.392, P<0.05$ ). After treatment, the serum levels of CYFRA21-1, SCC, and CEA decreased in both the study group and control group, with the gefitinib group showing lower levels than the control group ( $t=9.364, 9.391, 9.822, P<0.05$ ). After treatment, the serum levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased in the study group, surpassing those in the control group ( $t=4.667, 4.913, 2.923, P<0.05$ ). Conversely, the serum miR-224 levels decreased in both the study group and the control group after treatment, with the study group exhibiting lower levels than the control group ( $t=4.378, P<0.05$ ). However, the miR-195 level increased in the study group after treatment, and it was higher than that in the control group ( $t=2.787, P<0.05$ ). Lastly, the study group had higher 2-year and 3-year survival rates after treatment compared to the control group ( $\chi^2=4.142, 4.022, P<0.05$ ). **Conclusion** Combining gefitinib with intensity-modulated radiotherapy has shown potential in improving the treatment outcomes for elderly patients with advanced NSCLC. This approach can enhance the therapeutic effect, regulate the expression of miR-224 and miR-195, and ultimately extend the survival time of patients.

**[KEY WORDS]** Gefitinib; Non-small cell lung cancer; MiR-224; MiR-195

肺癌属世界范围内最常见恶性肿瘤之一,在我国城市人口恶性肿瘤死因中肺癌位居第一,而老年群体受自身生理机能衰退等诸多因素影响,成为肺癌高发人群<sup>[1-2]</sup>。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的80%以上,且其发病隐匿性强,约75%的患者发现时已进展至中晚期<sup>[3]</sup>。目前调强放射治疗是临床治疗中晚期NSCLC的主要手段,其优势是能在照射野内按临床要求调整剂量,显著提升肿瘤局部控制率,减少对周围正常组织的损伤,但受个体对放射敏感性的差异影响,仍有部分患者即使经全疗程,全量调强放射治疗后仍未达预期效果<sup>[4]</sup>。吉非替尼是最先应用于临床的一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),能选择性结合表皮生长因子受体,抑制肿瘤细胞的生长,抑制其血管生成,发挥抗肿瘤效果,有研究表明,其在NSCLC治疗中具有良好成本-经济学效益<sup>[5]</sup>。目前吉非替尼联合调强放疗治疗NSCLC效果如何,尚缺乏数据支持,miR-224、miR-195等微小核糖核酸在NSCLC增殖、凋亡、侵袭等多种生物学过程中发挥关键性作用,有研究提示miR及其相关基因与NSCLC患者放疗敏感性的相关性<sup>[6]</sup>。本研究探究吉非替尼联合调强放疗对老年中晚期NSCLC的效果及对血清miR-224、miR-195表达作用,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取了河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院)在2018年2月至2020年2月期间收治的老年中晚期NSCLC患者92例随机分为研究组和对

照组,每组各 $n=46$ 进行研究。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄 $\geq 60$ 岁;③预计生存期 $>6$ 个月;④原发性NSCLC患者、家属知情研究,签署同意书。排除标准:①伴有其他重大或恶性疾病的患者;②经治疗后复发的患者;③对本研究药物禁忌的患者;④不耐受放化疗的患者。研究组与对照组患者的基础资料均衡可比,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究经医院伦理委员会审核通过。

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

Table 1 Comparison of general data between the two groups

一般资料		研究组 ( $n=46$ )	对照组 ( $n=46$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)		66.45 $\pm$ 2.13	65.98 $\pm$ 2.09	1.068	0.288
性别	男	27(58.70)	25(54.35)	0.177	0.674
	女	19(41.30)	21(45.65)		
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )		20.86 $\pm$ 0.64	20.79 $\pm$ 0.60	0.541	0.590
病理分期	Ⅲ期	28(60.87)	30(65.22)	0.187	0.666
	Ⅳ期	18(39.13)	16(34.78)		
病理类型	鳞癌	25(54.35)	23(50.00)	0.469	0.791
	腺癌	17(36.96)	20(43.48)		
	其他	4(8.70)	3(6.52)		
病灶部位	中心型	21(45.65)	18(39.13)	0.401	0.527
	周围型	25(54.35)	28(60.87)		

### 1.2 方法

1.2.1 研究组予以吉非替尼(海南齐鲁制药有限公司,国药准字H20163465)联合调强放疗

调强放疗:①靶区勾画:早期患者均经支气管镜及胸部强化CT等方面的检查得到病灶位置等概况了解。患者行仰卧位,采用CT模拟机,实施强化层厚为5 mm的扫描定位,从全颈开始,再胸部和上腹部,同时将定位的图像传送至Pinnacle治疗的计划系统中去,再通过三维重建技术来确定

病灶的中心位置。与支气管镜等检查结合在CT图像上精准的勾画计划的靶体积(PGTV, PTV), 临床靶体积(CTV)、心脏, 双肺, 脊髓, 肿瘤及转移淋巴体积(GTV)及食管等周围危及器官(OAR)。其中肿瘤靶区(GTV): 为强化CT显示的肿瘤灶和肺门, 纵隔及锁骨上转移淋巴结; 临床靶区(CTV)为GTV考虑亚临床病灶后生成, 最终考虑呼吸运动幅度后, 外放摆位误差后为计划靶区(PGTV, PTV)。

②放射计划: 采用了Pinnacle治疗计划系统设计的逆向调强放疗方案, 自动生成子野数目等, 其中处方剂量为PGTV 60 Gy (2 Gy/次), PTV 51 Gy (1.7 Gy/次), 1次/日, 5次/周。口服吉非替尼 250 mg/次, 1次/天, 连用28天为1个周期, 连续2个周期观察效果。

### 1.2.2 对照组行调强放射

方案同1.2.1。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 比较两组疗效。

判断标准<sup>[8]</sup>: 按实体瘤疗效评价为依据划分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)及进展(progressive disease, PD), 疾病控制率(Disease Control Rate, DCR) = (CR+PR+SD)/总例数×100%; 客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR+PR)/总例数×100%。

### 1.3.2 比较两组治疗前后血清肿瘤标志物指标

[细胞角质蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、癌胚抗原(CEA)]水平。检测方法: 取患者在晨空腹时的肘静脉血2 mL并离心取其上层血清, 使上海信然实业有限公司生产的酶联免疫试剂盒检测CYFRA21-1、SCC、CEA水平。

### 1.3.3 比较两组治疗前后免疫功能指标

(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)。检测方法: 抗凝管取患者晨空腹的肘静脉血2 mL, 采用贝克曼库尔特流式细胞仪(CytoFLEX型)检测CD3<sup>+</sup>、

CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>水平, 且CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值进行计算。

### 1.3.4 检测血清miR-224、miR-195水平

检测方法: 分别于治疗前及完成2个周期治疗后, 晨空腹抗凝管取肘静脉血2 mL, 以实时荧光定量PCR技术测miR-224、miR-195水平, 所用试剂、试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。

### 1.3.5 比较两组不良反应情况

统计研究组与对照组白细胞减少、血小板减少、放射性肺炎、恶心呕吐、皮疹、腹泻不良反应发生率。

### 1.3.6 随访

3年记录研究组与对照组生存率。

## 1.4 统计学方法

本研究采用SPSS 22.0统计学软件分析数据。计数资料用n(%)表示, 行 $\chi^2$ 检验。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间比较行t检验。当P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效比较

研究组治疗后DCR较对照组高, 差异有统计学意义(P<0.05), 研究组与对照组ORR相比, 差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

### 2.2 两组血清肿瘤标志物指标比较

研究组与对照组治疗前血清CYFRA21-1、SCC、CEA水平相比, 差异无统计学意义(P>0.05); 研究组与对照组治疗后血清CYFRA21-1、SCC、CEA水平较治疗前降低, 且研究组低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

### 2.3 两组免疫功能指标比较

研究组与对照组治疗前血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平相比, 无统计学差异(P>0.05); 研究组治疗后血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较治疗前提高, 且高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 研究组与对照组治疗后CD8<sup>+</sup>水平组间上比较及与本组治疗前上相比较, 差异均无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表2 研究组与对照组疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of efficacy between the study group and the control group [n(%)]

组别	n	PD	SD	PR	CR	DCR	ORR
研究组	46	3(6.52)	14(30.43)	19(41.30)	10(21.74)	43(93.48)	29(63.05)
对照组	46	11(23.91)	11(23.91)	18(39.13)	6(13.04)	35(76.09)	24(52.17)
$\chi^2$ 值						5.392	1.113
P值						0.020	0.292

注: 与本组治疗前相比, \*P<0.05。



表3 两组血清肿瘤标志物指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)Table 3 Comparison of serum tumor markers between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

时间	组别	n	CYFRA21-1	SCC	CEA
治疗前	研究组	46	28.39±3.52	19.35±3.21	47.06±4.59
	对照组	46	27.60±3.28	18.82±3.04	46.75±4.30
	t值		1.114	0.813	0.334
	P值		0.268	0.418	0.739
治疗后	研究组	46	10.47±2.16 <sup>a</sup>	6.39±1.75 <sup>a</sup>	14.43±2.37 <sup>a</sup>
	对照组	46	15.19±2.65 <sup>a</sup>	10.25±2.17 <sup>a</sup>	20.15±3.16 <sup>a</sup>
	t值		9.364	9.391	9.822
	P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.4 研究组与对照组血清 miR-224、miR-195 水平比较

研究组与对照组治疗前血清 miR-224、miR-195 水平相比,无统计学差异( $P>0.05$ );研究组与对照组治疗后血清 miR-224 水平较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),miR-195 水平较治疗前提高,且研究组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

## 2.5 研究组与对照组不良反应比较

治疗期间,研究组与对照组不良反应发生率相比,无差异统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

## 2.6 两组生存率比较

经3年随访,共有3例病例脱落,研究组脱落1例,对照组脱落2例。经检验显示,研究组与对照组治疗后1年生存率相比,差异无统计学意义( $P>$

表5 研究组与对照组血清 miR-224、miR-195 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of serum miR-224 and miR-195 levels between the study group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	miR-224	miR-195
治疗前	研究组	46	3.96±0.78	4.57±1.14
	对照组	46	4.05±0.83	4.69±1.20
	t值		0.536	0.492
	P值		0.593	0.624
治疗后	研究组	46	1.72±0.39 <sup>a</sup>	7.06±1.47 <sup>a</sup>
	对照组	46	2.15±0.54 <sup>a</sup>	6.24±1.35 <sup>a</sup>
	t值		4.378	2.787
	P值		<0.001	0.007

0.05);研究组治疗后2年、3年生存率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表7。

表7 研究组与对照组生存率上比较 [ $n(\%)$ ]Table 7 Comparison of survival rate between study group and control group [ $n(\%)$ ]

组别	n	1年生存率	2年生存率	3年生存率
研究组	45	35(77.78)	25(55.56)	18(40.00)
对照组	44	29(65.91)	15(34.09)	9(20.46)
$\chi^2$ 值		1.552	4.142	4.022
P值		0.213	0.042	0.045

## 3 讨论

NSCLC是一种发病率、病死率均较高的恶性肿瘤疾病。尽管近年来伴随肿瘤学的进展,放疗技术,化疗方案的不断改善及靶向和免疫治疗的进步不断提升,但中晚期NSCLC患者长期生存率仍未得到显

表4 研究组与对照组免疫功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of immune function indexes between the study group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	组别	n	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	研究组	46	55.26±5.69	25.04±4.73	26.37±5.38	0.95±0.19
	对照组	46	56.02±6.48	24.93±4.41	26.59±5.51	0.94±0.21
	t值		0.598	0.115	0.194	0.240
	P值		0.552	0.908	0.847	0.811
治疗后	研究组	46	64.09±7.42 <sup>a</sup>	32.28±5.87 <sup>a</sup>	27.95±4.59	1.15±0.31 <sup>a</sup>
	对照组	46	57.15±6.83	26.57±5.26	27.28±4.97	0.97±0.28
	t值		4.667	4.913	0.371	2.923
	P值		<0.001	<0.001	0.712	0.004

注:与本组治疗前相比,<sup>a</sup>P<0.05。表6 研究组与对照组不良反应比较 [ $n(\%)$ ]Table 6 Comparison of adverse reactions between the study group and the control group [ $n(\%)$ ]

组别	n	白细胞减少	血小板减少	放射性肺炎	恶心呕吐	皮疹	腹泻
研究组	46	6(13.04)	4(8.70)	5(10.87)	17(36.96)	7(15.22)	8(17.39)
对照组	46	8(17.39)	7(15.22)	7(15.22)	22(47.83)	10(21.74)	13(28.26)
$\chi^2$ 值		0.337	0.929	0.383	1.113	0.649	1.543
P值		0.562	0.335	0.536	0.292	0.420	0.214

注:已排除脱落病例。

著提高,因此,临床迫切需要探寻新的治疗方案。

调强放疗技术借助共面、非共面多野或多弧照射可确保高剂量能有效分布于三维方向、肿瘤靶区,继而在确保肿瘤靶区受高剂量照射的同时可保护附近正常器官组织。有研究显示,在放疗中同步应用吉非替尼在提升肿瘤局部控制率及转移率方面效果良好,具有协同作用<sup>[9]</sup>。本研究结果提示此治疗方案效果显著,能延长患者生存期,安全性高。

CYFRA21-1、SCC、CEA是临床常用肿瘤病情评估工具,在NSCLC患者中随恶性细胞持续增殖可释放CYFRA21-1、SCC、CEA入血,病情越重其外周血中水平越高<sup>[10]</sup>。本研究结果说明二者联合可通过不同途径强化抗肿瘤效果,加快恶性细胞凋亡,恶性细胞持续增殖得到抑制,减少了CYFRA21-1、SCC、CEA释放入血<sup>[11]</sup>。

T淋巴细胞亚群是机体重要免疫系统组成部分,在NSCLC进展中会对机体免疫系统产生抑制效应,表现外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>降低<sup>[12]</sup>。本研究结果表明了吉非替尼联合调强放疗能显著改善老年中晚期NSCLC患者免疫功能。吉非替尼作为一种靶向治疗药物,一方面不会对机体正常生理功能造成损害,另一方面也可通过激活下游靶分子以增强机体免疫功能,与调强放疗联合治疗NSCLC具有协同作用,可在调强放疗消除NSCLC对机体免疫功能抑制效应的同时,进一步提高外周血CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平<sup>[13]</sup>。

相关研究发现,microRNA在肿瘤发生、发展及转移过程中发挥重要作用,且在肿瘤患者外周血中可检测到microRNA异常表达<sup>[14-15]</sup>。本研究发现,治疗前老年中晚期NSCLC患者外周血miR-224升高,miR-195降低情况,与上述报道microRNA异常表达一致。本研究结果说明吉非替尼联合调强放疗可调节miR-224、miR-195表达,可能是与此方案能提高NSCLC细胞杀伤作用,有效降低,甚至消除肿瘤负荷有关,但具体机制尚未明确,需后期基础研究进一步证实。

总之,吉非替尼联合调强放疗治疗老年中晚期NSCLC可通过改善免疫功能,调节miR-224、miR-195表达,提高治疗效果,降低血清肿瘤标志物水平,延长患者生存期,且不增加不良反应发生率,值得应用。本研究不足之处在于病例数量较

少,追踪时长较短,后期会持续跟进研究,扩大样本量,并且增加阶段性数据监测及分析,并增加对吉非替尼与microRNA的相关性研究。

## 参考文献

- [1] 刘光峨,马虎. 非小细胞肺癌免疫治疗相关生物标记物的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(13):100-103.
- [2] Lili Zhao, Xin Ni, Linlin Zhao, et al. MicroRNA-188 acts as tumor suppressor in non-small-cell lung cancer by targeting MAP3K3[J]. Mol Pharm, 2018, 15(4):1682-1689.
- [3] 张莹,王哲,杨向红. 辽宁沈阳地区非小细胞肺癌EGFR基因突变分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(1):35-39.
- [4] 麦燕华,孔繁图,杨一威,等. 基于约束优先级列表的调强放疗自动多目标优化方法[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(6):691-697.
- [5] 赵爽,乔文亮,邱志新,等. 吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学系统评价[J]. 华西医学, 2018, 33(1):76-83.
- [6] 唐朝,李建民,潘婵苑,等. miR-7及SP-1与非小细胞肺癌患者放疗敏感性的相关性研究[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(6):647-652.
- [7] 中国临床肿瘤学会. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(2):65-76.
- [8] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60.
- [9] 王春英,程明,汪德文,等. 吉非替尼联合同步放疗治疗EGFR突变型转移性非小细胞肺癌的疗效及安全性[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(11):1324-1327.
- [10] 高洋,张启知,凌建华,等. 非小细胞肺癌患者血清CYfra21-1、CEA、NSE手术前后的水平变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(2):75-78.
- [11] 焦赵爽,张寒菲,郑大鹏,等. EGFR罕见突变致奥希替尼耐药的晚期肺腺癌1例并文献复习[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8):1394-1398.
- [12] 陈良安. 免疫治疗——开启肺癌治疗的新时代[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2):83-86.
- [13] 徐海峰,董宇超,秦浩,等. 吉非替尼靶向治疗对非小细胞肺癌患者表皮生长因子及免疫功能的影响[J]. 河北医学, 2019, 25(8):1276-1280.
- [14] Zhixia Zhou, Zhijuan Lin, Xin Pang, et al. MicroRNA regulation of Toll-like receptor signaling pathways in teleost fish[J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 75(1):32-40.
- [15] Xiaodong Feng, Qingqiong Luo, Han Wang, et al. MicroRNA-22 suppresses cell proliferation, migration and invasion in oral squamous cell carcinoma by targeting NLRP3[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9):6705-6713.

# 盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗对良性前列腺增生患者临床疗效、控尿功能及炎性因子的影响

杨淑媛<sup>1</sup> 王印<sup>2</sup> 马兰<sup>1</sup> 余美霖<sup>1</sup> 廖先花<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗对良性前列腺增生患者(BPH)临床疗效、控尿功能及炎性因子的影响。**方法** 选取成都金沙医院2019年7月至2023年1月收治的良性前列腺增生患者129例,根据治疗方式分为对照组63例(非那雄胺片)、观察组(盐酸特拉唑嗪+非那雄胺片)66例。比较两组总有效率、前列腺体积、IPSS评分、控尿功能、炎性因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]、前列腺特异抗原(PSA)、总前列腺特异抗原(tPSA)及不良反应。**结果** 观察组总有效率、控尿率高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,观察组前列腺体积、IPSS评分、IL-6、TNF- $\alpha$ 、PSA及tPSA水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 使用盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗BPH患者总疗效率高,可显著改善患者控尿功能,调节炎性因子,降低PSA及tPSA水平,且用药安全性可靠。

**[关键词]** 盐酸特拉唑嗪;非那雄胺片;良性前列腺增生;炎性因子

## Effects of terazosin hydrochloride combined with finasteride tablets on clinical efficacy, urinary control function and inflammatory factors in patients with benign prostatic hyperplasia

YANG Shuyuan<sup>1</sup>, WANG Yin<sup>2</sup>, MA Lan<sup>1</sup>, YU Meilin<sup>1</sup>, LIAO Xianhua<sup>3\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Chengdu Jinsha Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 2. Department of Pharmacy, Chengdu Women and Children Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610000; 3. Department of Pharmacy, Shanghai Gaobo Cancer Hospital, Shanghai, China, 200120)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the effects of terazosin hydrochloride combined with finasteride tablets on clinical efficacy, urinary control function and inflammatory factors in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** A total of 129 patients with benign prostatic hyperplasia were admitted to Chengdu Jinsha Hospital from July 2019 to January 2023. They were divided into two groups based on their treatment methods: a control group of 63 cases (finasteride tablets) and an observation group of 66 cases (terazosin hydrochloride + finasteride tablets). The overall efficacy rate, prostate volume, IPSS score, urinary control function, inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], prostate-specific antigen (PSA), total prostate-specific antigen (tPSA) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total curative effect rate and urinary control rate of the observation group were higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the prostate volume, IPSS score, IL-6, TNF- $\alpha$ , PSA and tPSA levels in the observation group were lower

基金项目:四川省科技计划项目(2022YJ0217)

作者单位:1.成都金沙医院药剂科,四川,成都 610000

2.成都市妇女儿童医院药剂科,四川,成都 610000

3.上海高博肿瘤医院药剂科,上海 200120

\*通信作者:廖先花, E-mail:zyj202310@126.com

than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Terazosin hydrochloride combined with finasteride tablets in the treatment of BPH patients has shown a high overall efficacy rate. This treatment can significantly improve urinary control function, regulate inflammatory factors, and reduce level of PSA and tPSA. The drug is considered safe and reliable.

**[KEY WORDS]** Terazosin hydrochloride; Finasteride tablets; BPH; Inflammatory factor

良性前列腺增生(Benign prostatic hyperplasia, BPH)是男性常见疾病之一,由于前列腺增大,对尿道造成压迫,进而出现尿频、尿不尽、尿痛、尿流无力等一系列排尿问题。随年龄的增加,BPH发病率呈增长趋势。据统计,60~69岁人群BPH患病率高达45%<sup>[1]</sup>。BPH若未得到及时治疗,可出现长期排尿困难、血尿,或出现尿路感染、膀胱结石及肾损伤等并发症,导致患者生活质量大幅度下降。BPH治疗方案以手术、药物为主。然而手术后,发生严重感染、阳痿、尿失禁和逆向射精等可能性较高;且多数患者为中老年人群,基础疾病较多,免疫力低下,手术依从性不高。因此,近年诸多BPH患者选择接受药物治疗<sup>[2-3]</sup>。中国泌尿外科指南建议采取 $\alpha$ 受体阻滞剂和5 $\alpha$ -还原酶抑制剂联合治疗BPH<sup>[4]</sup>。盐酸特拉唑嗪是常见的 $\alpha$ 受体阻滞剂,可作用于前列腺前端的平滑肌层,减轻下尿路阻力,缓解排尿困难等症状<sup>[5]</sup>。非那雄胺片为常用的5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,可扼制睾酮转化为双氢睾酮,进而阻断前列腺继续增生<sup>[6]</sup>。对此,本文旨在分析盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗对BPH患者临床疗效、控尿功能及炎性因子的影响,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取成都金沙医院2019年7月至2023年1月收治的良性前列腺增生患者129例,根据治疗方式分为对照组63例(非那雄胺片)、观察组(盐酸特拉唑嗪+非那雄胺片)66例。其中对照组平均年龄(60.52 $\pm$ 6.34)岁,平均病程(4.07 $\pm$ 1.02)年;观察组平均年龄(61.11 $\pm$ 6.50)岁,平均病程(4.15 $\pm$ 1.10)年。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。

纳入标准:参考《良性前列腺增生临床诊治指南》<sup>[7]</sup>标准,且临床表现以排尿困难、尿不尽、尿急、尿频等为主;近半月内未使用与前列腺相关或对

排尿功能有影响的药物;临床资料完整;未伴有前列腺癌、膀胱癌等疾病;对本研究药物无过敏。排除标准:伴有心、脑、肺等部位的恶性肿瘤;无法正常言语交流;肝肾功能不全;以往进行前列腺相关手术。本研究已通过院医学伦理委员会批准,患者及家属对该研究知情且同意。

### 1.2 方法

对照组:口服非那雄胺片(成都倍特药业股份有限公司,国药准字H20041152或上海现代,国药准字H20050550)5 mg/次,1次/d。

观察组:非那雄胺片剂量、用法同对照组。盐酸特拉唑嗪(浙江亚太有限公司,国药准字H20084527),初始剂量为睡前服用1 mg,且不能超过;1 w后,每日单剂量可加倍增加,常用维持剂量为2~10 mg/次,1次/d。两组均持续服用4 w。

两组均行同一护理方案,常规护理。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 两组临床疗效比较

显效:较治疗前,前列腺体积 $\leq 60\%$ 、国际前列腺症状评分(International prostate symptom score, IPSS)评分 $\leq 30\%$ 、总前列腺特异性抗原(Total prostate specific antigen, tPSA) $< 4 \mu\text{g/L}$ ;有效:与治疗前比较,前列腺体积 $\leq 80\%$ ,但 $> 60\%$ 、IPSS评分 $\leq 60\%$ ,但 $> 30\%$ 、tPSA虽下降,但 $> 4 \mu\text{g/L}$ ;无效:均未达到上述标准。总有效率=显效率+有效率<sup>[8]</sup>。

#### 1.3.2 两组前列腺体积、IPSS评分比较

用经腹壁超声检查前列腺,前列腺体积公式为 $0.52 \times \text{左右径} \times \text{前后径} \times \text{上下径}$ <sup>[8]</sup>。IPSS评分<sup>[8]</sup>共35分,0~7分轻度、8~19分中度、20~35分重度,得分越高,表示临床症状越严重。

#### 1.3.3 两组控尿功能比较

控尿标准即每日尿垫使用 $\leq 1$ 片。完全控尿即未用尿垫,控尿理想即每日用1片尿垫;控尿欠佳即每日尿垫使用 $> 1$ 片。控尿率=(完全控尿+控尿理想)/ $n \times 100\%$ <sup>[9]</sup>。

### 1.3.4 两组炎症因子比较

治疗前后,分别于患者晨起,空腹状态取静脉血 3 mL,离心(3 500 r/min, 15 min, 离心半径 10 cm),取血清,用酶联免疫吸附法测定 IL-6、TNF- $\alpha$  水平。白介素-6(Interleukin -6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平均采用 Mouse 六项细胞因子检测试剂盒,来自北京拜尔迪生物技术有限公司。

### 1.3.5 两组前列腺特异抗原(Prostate specific antigen, PSA)、tPSA

患者治疗前后晨起,空腹状态抽取静脉血 3 mL,放置无菌真空抽血管内,于 2 h 内离心(3 500 r/min, 15 min, 离心半径 9 cm),取血清,采用全自动发光免疫分析仪测定血清 tPSA,采用酶联免疫吸附试验检测 PSA 水平。tPSA 试剂盒来自上海广锐生物科技有限公司,PSA 抗体试剂盒来自艾美捷科技有限公司。

### 1.3.6 两组不良反应比较

不良反应包括头晕、乏力、腹泻。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用  $t$  检验;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验。均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组总疗效比较

两组比较,观察组总疗效更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组总治愈率比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of total curative rate between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
对照组	63	31(49.20)	16(25.40)	16(25.40)	47(74.60)
观察组	66	35(53.03)	27(40.90)	4(6.07)	62(93.93)
$\chi^2$ 值					9.199
$P$ 值					0.002

### 2.2 两组前列腺体积、IPSS 评分比较

观察组前列腺体积、IPSS 评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组控尿功能比较

观察组控尿率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组前列腺体积和 IPSS 评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of prostate volume and IPSS score between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	前列腺体积(mL)		IPSS 评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	49.22 $\pm$ 8.65	43.50 $\pm$ 7.36 <sup>a</sup>	17.33 $\pm$ 5.23	13.55 $\pm$ 4.16 <sup>a</sup>
观察组	66	48.77 $\pm$ 8.50	37.24 $\pm$ 6.28 <sup>a</sup>	16.84 $\pm$ 5.14	8.26 $\pm$ 3.07 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.297	5.204	0.536	8.243
$P$ 值		0.766	<0.001	0.592	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 两组尿液控制功能比较 [ $n(\%)$ ]

Table 3 Comparison of urine control function between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	完全控尿	控尿理想	控尿欠佳	控尿率
对照组	63	27(42.86)	17(26.98)	19(30.16)	44(69.84)
观察组	66	33(50.01)	27(40.90)	6(9.09)	60(90.91)
$\chi^2$ 值					9.156
$P$ 值					0.002

### 2.4 两组炎症因子比较

与治疗前比较,两组 IL-6、TNF- $\alpha$  水平下降,且观察组 IL-6、TNF- $\alpha$  水平更低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-6(ng/L)		TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	14.85 $\pm$ 4.72	11.87 $\pm$ 3.66 <sup>a</sup>	442.11 $\pm$ 101.34	314.51 $\pm$ 72.60 <sup>a</sup>
观察组	66	14.28 $\pm$ 4.65	10.34 $\pm$ 3.26 <sup>a</sup>	440.85 $\pm$ 101.20	220.11 $\pm$ 56.34 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.690	2.509	0.070	8.272
$P$ 值		0.490	0.013	0.943	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.5 两组 PSA、tPSA 水平比较

与治疗前比较,两组 PSA、tPSA 水平均降低,且观察组 PSA、tPSA 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组 PSA 和 tPSA 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of PSA and tPSA levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	PSA(ng/mL)		tPSA(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	63	9.61 $\pm$ 3.77	5.60 $\pm$ 2.05 <sup>a</sup>	3.51 $\pm$ 1.27	2.66 $\pm$ 0.89 <sup>a</sup>
观察组	66	9.15 $\pm$ 6.62	3.08 $\pm$ 1.14 <sup>a</sup>	3.30 $\pm$ 1.20	2.01 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.481	8.680	0.965	4.831
$P$ 值		0.630	<0.001	0.336	<0.001

注:与治疗前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.6 两组不良反应比较

两组不良反应比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

表6 两组不良反应比较 [ $n(\%)$ ]

Table 6 Comparison of adverse reactions between the two groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	头晕	乏力	腹泻	总发生率
对照组	63	2(3.17)	5(7.94)	2(3.17)	9(14.28)
观察组	66	1(1.51)	2(3.03)	0(0.00)	3(4.54)
$\chi^2$ 值					3.624
$P$ 值					0.056

## 3 讨论

药物治疗是BPH的主要治疗方式,如 $\alpha$ 受体阻滞剂、5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、M受体拮抗剂等。近年诸多学者认为, $\alpha$ 受体阻滞剂联合5 $\alpha$ -还原酶抑制剂对BPH患者具有显著效果<sup>[10]</sup>。盐酸特拉唑嗪作为突触后 $\alpha_1$ -肾上腺素受体阻断药,可对前列腺内部 $\alpha$ 受体起到抑制作用,可松弛膀胱颈及前列腺平滑肌,减轻尿道、膀胱阻力,缓解BPH所引起的排尿困难、尿频及尿不尽等排尿问题<sup>[11]</sup>。临床试验显示,盐酸特拉唑嗪能改善BPH症状、尿流速最大值等,但长时间使用可导致患者出现嗜睡、恶心等不良反应<sup>[12]</sup>。非那雄胺片是属于5 $\alpha$ 还原酶抑制剂类的药物,对于5 $\alpha$ 还原酶具有抑制功能,可通过防止睾酮转化至双氢睾酮(是活性较强的雄激素,可促进前列腺细胞增生),降低体内双氢睾酮含量,进而达到缩小前列腺体积、延缓BPH疾病进程的目的,但需长时间使用方可达到效果<sup>[13]</sup>。一项长期有效的安全性研究发现,使用非那雄胺片可降低泌尿系统事件整体风险,缩小前列腺体积,增加最大尿流速<sup>[14]</sup>。本次研究结果提示采用盐酸特拉唑嗪+非那雄胺片的治疗方案可显著改善BPH患者前列腺体积、IPSS评分,进而提升临床疗效及控尿功能,与苗向阳等学者研究观点类似<sup>[15]</sup>,研究结果为临床治疗BPH提供了新的选择。盐酸特拉唑嗪是一种选择性 $\alpha_1$ 受体阻断剂,可以降低尿道阻力,改善排尿困难症状;非那雄胺片可以抑制睾酮向二氢睾酮的转化,减少前列腺体积,缓解BPH症状;两者联合使用,可以发挥协同作用,提高治疗效果<sup>[15]</sup>。同时两组不良反应比较差异无统计学意义,结果提示上述两种药物联合使用安全性良好。

研究证实,炎症发展是BPH发生的主要原因<sup>[16]</sup>。IL-6是重要的炎性因子,可促进前列腺增

生发展。TNF- $\alpha$ 主要来自单核巨噬细胞,其在细胞凋亡与存活、炎症、免疫反应中发挥关键作用。据报道,TNF- $\alpha$ 若持续上升,可损伤前列腺组织,进而不利于BPH病情好转<sup>[17]</sup>。BPH因局部炎症,腺体上皮被巨噬细胞/淋巴细胞损坏,受损的细胞通过胞吐作用释放PSA,加快间质、血管增生。PSA是由前列腺上皮细胞分泌产生的丝氨酸蛋白酶,正常功能是降解精液中的蛋白,加快精液液化过程,以此维持男性正常生育能力。PSA、tPSA均是前列腺癌相关标志物,两者水平若升高,说明前列腺可能存在癌变。本研究结果提示盐酸特拉唑嗪+非那雄胺片治疗可调节BPH患者炎症因子、PSA及tPSA水平。笔者分析原因在于:盐酸特拉唑嗪与非那雄胺片两者作用机制不同,前者为 $\alpha_1$ 受体阻滞剂,可有效降低尿道阻力,后者为5 $\alpha$ 还原酶抑制剂,可抑制睾酮向双氢睾酮转化,缩小前列腺体积,两者联合可起到协同作用,增强治疗效果<sup>[19]</sup>。

综上所述,采用盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片治疗BPH患者总疗效率高,可显著改善患者控尿功能,调节炎症因子,降低PSA及tPSA水平,且用药安全性可靠。

## 参考文献

- [1] 张鑫,梁泰生,王坚,等.前列舒通胶囊联合盐酸坦索罗辛缓释胶囊和非那雄胺片治疗良性前列腺增生患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2022,38(19):2273-2277.
- [2] 徐素苗,凌海霞,陈晓君,等.益气活血法联合阿奇霉素治疗对慢性阻塞性肺疾病患者临床疗效、炎症因子及肺功能的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(6):132-135.
- [3] 韩兵,刘兵.前列疏通汤联合非那雄胺治疗良性前列腺增生的临床疗效及对前列腺特异性抗原的影响[J].医学综述,2020,26(10):2047-2051.
- [4] 黄登霞,张春和,傅伟,等.前列舒通胶囊联合非那雄胺片治疗良性前列腺增生的Meta分析[J].中国性科学,2023,32(9):29-35.
- [5] Zerafatjou N, Amirzargar M, Biglarkhani M, et al. Pumpkin seed oil (Cucurbita pepo) versus tamsulosin for benign prostatic hyperplasia symptom relief: a single-blind randomized clinical trial[J]. BMC Urol, 2021, 21(1):147.
- [6] 莫先红.前列舒通胶囊联合体外冲击波治疗对慢性前列腺炎患者炎症因子和免疫功能的影响[J].中国医师进修杂志,2022,45(1):54-60.
- [7] 张祥华,王行环,王刚,等.良性前列腺增生临床诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(24):1704-1707.

# MCUS 联合 CYFRA21-1、TAP 及 SCCA 检测在食管癌术前分期诊断中的应用

刘洁<sup>1\*</sup> 李泽宇<sup>2</sup> 高倩<sup>1</sup> 贾璐璐<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 分析微探头超声内镜(MCUS)联合细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)、肿瘤异常蛋白(TAP)及鳞状细胞癌抗原(SCCA)检测在食管癌术前分期诊断中的应用价值。**方法** 选取2020年8月至2022年11月期间于郑州大学第一附属医院进行治疗的食管癌患者137例为研究对象。以病理分期为金标准,分析MCUS分期与病理学分期的关系;对比血清CYFRA21-1、SCCA水平以及TAP阳性表达与病理特征、MCUS分期的关系;分析血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS分期对食管癌病理学分期的诊断价值。**结果** MCUS诊断食管癌病理学分期的综合准确率为88.89%。血清CYFRA21-1、SCCA水平: $T_{3-4}>T_{1-2}$ 、低分化>高、中分化、Ⅲ~Ⅳ期>Ⅰ~Ⅱ期、MCUS分期 $T_4>T_3>T_1、T_2$ ,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );不同病理分期、分化程度、TNM分期以及MCUS分期的TAP阳性率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS检查对食管癌病理分期判断的准确率提高至95.62%。**结论** MCUS联合血清CYFRA21-1、SCCA水平及TAP检测可准确诊断食管癌术前分期,可为临床治疗食管癌提供可靠依据。

**[关键词]** 微探头超声内镜;细胞角蛋白19片段抗原;肿瘤异常蛋白;鳞状细胞癌抗原;食管癌

## Application of MCUS combined with CYFRA21-1, TAP and SCCA in preoperative staging diagnosis of esophageal cancer

LIU Jie<sup>1\*</sup>, LI Zeyu<sup>2</sup>, GAO Qian<sup>1</sup>, JIA Lulu<sup>1</sup>

(1. Digestive Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the application value of mini-probe endoscopic ultrasonography (MCUS) combined with cytokeratin-19-fragment (CYFRA21-1), tumor abnormal protein (TAP) and squamous cell carcinoma antigen (SCCA) detection in the preoperative staging diagnosis of esophageal cancer. **Methods** A total of 137 cases of esophageal cancer patients treated at our hospital from August 2020 to November 2022 were selected as the study subjects. Pathological stage was used as the gold standard to analyze the relationship between MCUS stage and pathological stage. The serum CYFRA21-1, SCCA levels and the TAP positive expression were compared with the pathological features and MCUS stage. Our goal was to determine the diagnostic value of serum CYFRA21-1, SCCA levels, and TAP positive expression combined with MCUS stage in the pathological staging of esophageal cancer. **Results** The comprehensive accuracy rate of MCUS in diagnosing the pathological stage of esophageal cancer was 88.89%. Serum CYFRA21-1 and SCCA levels were as follows:  $T_{3-4}>T_{1-2}$ , low differentiation > high differentiation and medium differentiation, Ⅲ~Ⅳ > Ⅰ~Ⅱ, MCUS stage  $T_4>T_3>T_1, T_2$ , with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no significant difference

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ202101002)

作者单位:1. 郑州大学第一附属医院消化内镜中心,河南,郑州 450000

2. 郑州大学第一附属医院消化内科,河南,郑州 450000

\*通信作者:刘洁, E-mail: 15890610071@163.com

in the positive rate of TAP among different pathological stages, differentiation degree, TNM stage and MCUS stage ( $P>0.05$ ). Serum CYFRA21-1, SCCA level, TAP positive expression, combined with MCUS examination, the accuracy of pathological staging of esophageal cancer was increased to 95.62%. **Conclusion** Combining MCUS with serum CYFRA21-1, SCCA levels and TAP detection can accurately diagnose the preoperative staging of esophageal cancer. This comprehensive approach provides a reliable basis for the clinical treatment of esophageal cancer.

**[KEY WORDS]** MCUS; CYFRA21-1; TAP; SCCA; Esophageal cancer

食管癌是临床常见的、致死率较高的消化系统恶性肿瘤,其早期症状隐匿,绝大多数患者确诊时已进入中-晚期病程,治疗干预效果差。相关研究认为,治疗前准确的影像学分期可使患者得到更加合理的治疗方案,有效提高预后<sup>[1]</sup>。探头超声内镜(Mini-probe endoscopic ultrasonography, MCUS)是基于传统超声内镜附加微探头,其兼顾传统内镜与超声的作用,不仅可仔细观察到肿瘤病变的形态,还可分辨肿瘤的浸润程度<sup>[2]</sup>。在临床上肿瘤标志物不仅可用于辅助诊断食管癌,并在一定程度上可判断肿瘤的发展进程以及评估患者预后<sup>[3]</sup>。细胞角蛋白19片段抗原(Cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1)、鳞状细胞癌抗原(Squamous cell carcinoma antigen, SCCA)是常见的肿瘤血清标志物,可对食管癌的发病情况进行评估。肿瘤异常蛋白(Tumor abnormal protein, TAP)是肿瘤细胞完成代谢后分泌的一种糖蛋白,其可判断肿瘤的发生以及评估肿瘤的发展进程<sup>[4]</sup>。对此,本文旨在分析MCUS联合CYFRA21-1、TAP及SCCA检测在食管癌术前分期诊断中的应用价值。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年8月至2022年11月期间于郑州大学第一附属医院进行治疗的食管癌患者137例为研究对象。纳入标准:①均符合食管癌的诊断标准<sup>[5]</sup>;②既往未采用手术治疗、化疗治疗者;③临床资料完整者;排除标准:①合并患有其他部位恶性肿瘤;②转移性食管癌;③具有精神、语言障碍者;④重要器官功能衰竭者。其中男86例,女51例;平均年龄( $55.74\pm 5.38$ )岁;肿瘤部位:上段食管19例,中段食管70例,下段食管48例;病理分型或组织学分型:鳞状细胞癌117例,腺样结构食管癌12例,小细胞神经内分泌癌8例;病理学分期<sup>[6]</sup>:T<sub>1</sub>患者27例,T<sub>2</sub>患者31例,T<sub>3</sub>患者59例,

T<sub>4</sub>患者20例;分化程度:低分化32例;中分化60例,高分化45例;TNM分期:I~II期76例,III~IV期61例。本研究经医院伦理委员会批准同意。所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 CYFRA21-1、SCCA检测

抽取两组研究对象5 mL空腹静脉血,所有样本均在室温下放置30 min,使用血型血清学离心机HT12MM(转速为3 500 r/min、离心半径为8 cm)离心8 min,提取血清,于4℃保存。采用磁微粒化学发光法检测CYFRA21-1(试剂由泰州泽成生物技术公司提供)。采用电化学发光法对SCCA进行检测,仪器采用:Roche电化学发光仪E170型号,试剂与仪器均由瑞士Roche公司提供。严格按照试剂盒说明书执行。

#### 1.2.2 TAP检测

采集患者3 mL血液,加凝聚助剂干燥,制成血液标本,利用生物显微镜、摄像机图像传感器、计算机TAP检测系统进行观察、检测。阳性:观察到有TAP颗粒,且颗粒呈现网结状花。阴性:TAP颗粒呈雪花状、散沙状或树枝状,且为黑褐色<sup>[7]</sup>。

#### 1.2.3 MCUS检查

应用Olympus XQ200电子胃镜与Fujinon SP-501 MCUS,调整频率至15~20 Hz,探头直径为2.6 cm,进行360°全方位旋转扫描,并采用Sony UP-8900超声黑白打印机进行检测。患者在检查前肌注地西洋(西安利君制药有限责任公司;国药准字H61022214;规格2 mL:10 mg)5~10 mg,嘱其采取半坐卧位,自制水囊套在内镜前端,插入病灶节段后,注入无气水20~30 mL,直至水囊充盈且紧贴病灶。将微型探头从内镜活检孔中送进食管,再慢慢退出,并在直视下扫描病灶全段。正常食管癌MCUS图像显示为5层结构:黏膜层、黏膜肌层、黏膜下层、固有肌层以及外膜。肿瘤侵犯标准<sup>[8]</sup>:食管癌各架构的增厚、中断或破坏,不均匀的软组织回声影,或肿瘤与周围组织界线的消失或融合。



MCUS分期标准<sup>[8]</sup>:T<sub>1</sub>:肿瘤侵犯黏膜或黏膜下层边界不清,固有肌层尚完整;T<sub>2</sub>:肿瘤侵犯但未超过固有肌层;T<sub>3</sub>:肿瘤侵犯至食管周遭组织,但未侵犯临近器官;T<sub>4</sub>:肿瘤侵犯至临近器官。

### 1.2.4 病理学期标准<sup>[7]</sup>

T<sub>1</sub>:肿瘤仅侵犯食管黏膜或黏膜下层;T<sub>2</sub>:肿瘤侵犯食管肌层;T<sub>3</sub>:肿瘤侵犯食管外膜层;T<sub>4</sub>:肿瘤侵犯周围组织或临近器官。

### 1.3 观察指标

分析血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS分期对食管癌病理学期诊断价值:包括敏感度、特异度及准确率,n代表总例数,a表示真阳性,b表示假阳性,c表示假阴性,d表示真阴性,灵敏度=a/(a+c),特异度=d/(b+d),准确率=(a+d)/n。

### 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 $\chi^2$ 检验;均以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MCUS分期与病理学期关系

MCUS诊断食管癌病理学期综合准确率为88.89%。见表1。

表1 食管癌MCUS分期与病理学期关系

Table 1 Relationship between MCUS stage and pathological stage of esophageal carcinoma

MCUS分期	病理学期				合计	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确率 (%)
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>				
T <sub>1</sub>	16	2	0	0	18	94.12	88.89	88.89
T <sub>2</sub>	1	23	3	0	27	69.70	85.18	
T <sub>3</sub>	0	8	55	1	64	91.67	85.94	
T <sub>4</sub>	0	0	2	26	28	96.29	92.85	
合计	17	33	60	27	137			

表2 血清CYFRA21-1、SCCA水平以及TAP阳性表达与病理特征的关系 [( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

Table 2 Relationship between serum CYFRA21-1, SCCA levels, and TAP positive expression with pathological features

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

组别	n	CYFRA21-1 (ng/mL)	t值	P值	SCCA (ng/mL)	t值	P值	TAP阳性 (%)	$\chi^2$ 值	P值
病理分期	T <sub>1-2</sub>	58	17.84±9.13	8.246	11.71±8.84	9.770	<0.001	37(63.79)	1.457	0.227
	T <sub>3-4</sub>	79	29.16±6.94		23.69±5.47			58(73.42)		
分化程度	高、中分化	105	20.33±8.81	12.735	15.33±7.92	9.479	<0.001	74(70.47)	0.271	0.602
	低分化	32	37.63±5.25		29.41±5.02			21(65.62)		
TNM分期	I~II期	76	21.59±8.33	4.634	14.66±8.01	7.374	<0.001	56(73.68)	1.513	0.219
	III~IV期	61	27.83±7.16		23.55±5.52			39(63.93)		

### 2.2 血清CYFRA21-1、SCCA水平以及TAP阳性表达与病理特征的关系

血清CYFRA21-1、SCCA水平:T<sub>3-4</sub>>T<sub>1-2</sub>、低分化>高、中分化、III~IV期>I~II期,差异有统计学意义(P<0.05);不同病理分期、分化程度以及TNM分期的TAP阳性率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

### 2.3 MCUS分期与血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达之间的关系

T<sub>1</sub>与T<sub>2</sub>期的血清CYFRA21-1、SCCA水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>期较T<sub>1</sub>与T<sub>2</sub>期患者的血清CYFRA21-1、SCCA水平升高,差异具有统计学意义(P<0.05);MCUS不同分期的TAP阳性率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表3 MCUS分期与血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达之间的关系 [( $\bar{x} \pm s$ ), n(%)]

Table 3 Relationship between MCUS staging and serum CYFRA21-1, SCCA levels, and TAP positive expression

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

MCUS分期	n	CYFRA21-1 (ng/mL)	SCCA (μg/mL)	TAP阳性 (%)
T <sub>1</sub>	18	14.33±8.15	6.84±7.11	13(72.22)
T <sub>2</sub>	27	19.26±7.82	12.46±6.49	18(66.67)
T <sub>3</sub>	64	26.73±6.74 <sup>ab</sup>	20.53±5.84 <sup>ab</sup>	45(70.31)
T <sub>4</sub>	28	30.36±6.52 <sup>abc</sup>	27.77±5.27 <sup>abc</sup>	19(67.86)
F值		25.57	55.73	0.22
P值		<0.001	<0.001	0.974

注:与T<sub>1</sub>相比较,<sup>a</sup>P<0.05;与T<sub>2</sub>相比较,<sup>b</sup>P<0.05;与T<sub>3</sub>相比较,<sup>c</sup>P<0.05。

### 2.4 血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS分期与病理学期的比较

在MCUS判断T分期过度的11例患者中,有8例MCUS定为T<sub>3</sub>期,在分期过低的6例患者中,有3例MCUS定为T<sub>2</sub>期。血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS检查对食管癌病理学期判断的准确率提高至95.62%。见表4。

表4 血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP阳性表达联合MCUS分期与病理学分期的比较

Table 4 Comparison of serum CYFRA21-1, SCCA levels, TAP positive expression combined with MCUS staging and pathological staging

血清CYFRA21-1、SCCA水平、TAP 阳性表达联合MCUS检查	病理学分期					灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	合计			
T <sub>1</sub>	16	2	0	0	18	94.12	88.89	95.62
T <sub>2</sub>	1	31	0	0	32	93.94	96.87	
T <sub>3</sub>	0	0	58	1	59	96.67	98.30	
T <sub>4</sub>	0	0	2	26	28	96.29	92.86	
合计	17	33	60	27	137			

### 3 讨论

食管癌是常见的消化道肿瘤,其发病率位于全部恶性肿瘤的第六位,死亡率位于全部恶性肿瘤的第四位,其主要与饮食、生活习惯、癌前疾病、感染和遗传等因素有关。食管癌早期症状一般较轻,持续时间较短,常反复出现,而中晚期症状主要为吞咽困难、反流、疼痛。

MCUS结合超声与内镜技术,近距离在食管内扫描,不仅可显示黏膜病变程度,还可判断肿瘤浸润深度,该技术现已被广泛运用于诊断食管癌的术前分期。本次研究发现,MCUS判断食管癌病理学分期的准确率较高(88.89%),尤其是对早期肿瘤浸润的判断,但对于T<sub>2</sub>与T<sub>3</sub>病变的判断则有一定误差。当食管癌处于T<sub>2</sub>与T<sub>3</sub>病变病期时,肿瘤周围发生炎性改变和纤维化,因此易高估病变的T分期<sup>[9]</sup>。此外,何建斌等<sup>[10]</sup>学者亦指出,MCUS对食管癌患者T分期的诊断存在差异,原因在于探头的探测范围有限,对于肿瘤的深层浸润难以检测,且周围气管内的气体会影响检测结果。

当机体内出现肿瘤细胞时,蛋白酶被充分激活,进而加快细胞降解速度,造成过多细胞角蛋白片段进入血液,使血清CYFRA21-1浓度异常升高<sup>[11]</sup>。SCCA在正常机体内表达水平较低,但当出现食管鳞癌病变时,会大量生成SCCA2编码的酸性产物,进而导致血清SCCA表达水平明显上升,且其水平变化与食管癌细胞的活跃程度有一定关联。有研究称,联合CYFRA21-1、SCCA检测食管癌的准确度会大幅度提高,一定程度上避免了单独检测出现漏诊等情况,还可有效提高诊断的阳性检出率<sup>[12-13]</sup>。本文显示,随着分期的增加,CYFRA21-1、SCCA水平也呈异常升高状态。故可通过检测CYFRA21-1、SCCA等标志物为临床诊

断食管癌提供一定参考。

TAP是癌细胞增生的重要特征,可通过监测其基因水平的变化,从而了解癌细胞病变TAP数量及程度。当癌变细胞的TAP数量及程度达到一定量时就会向血液扩散,从而导致外周血中的TAP水平明显升高<sup>[14]</sup>。故可通过检测TAP的表达水平了解食管癌癌细胞的变化情况,从而评估患者病情程度,辅助诊断。研究报道,TAP检测结果为阴性并不代表不存在癌细胞,可能是癌细胞的代谢水平较低,导致TAP分泌、合成能力降低,因此TAP检测结果为阴性的患者实际上也可能存在癌细胞<sup>[15]</sup>。因此,TAP检测对病情评估及疾病诊断方面具有参考价值,但其于食管癌发生、发展的相关性有待进一步证实。本研究结果说明以上指标联合检测可提高对食管癌分期的诊断效能,MCUS、血清CYFRA21-1、SCCA水平弥补了TAP检测技术中对疾病病变的了解程度,TAP则是增加了对肿瘤细胞直接作用的了解,进而提高了诊断的准确性。

综上所述,MCUS联合血清CYFRA21-1、SCCA水平及TAP检测可准确诊断食管癌术前分期,可为临床治疗食管癌提供可靠依据。

### 参考文献

- [1] 张晓静,陈园园,张晓芳.早期集束化护理干预在食管癌根治术后肺部感染患者护理中的应用效果[J].保健医学研究与实践,2022,19(1):106-109.
- [2] 祁清芳,高井海,张云,等.MSCT MPR技术诊断食管癌分期及淋巴结转移的价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(5):82-84.
- [3] 李甜,张开光,张明黎,等.多层螺旋CT与微探头超声内镜对胃黏膜下病变内镜切除疗效的评估[J].现代消化及介入诊疗,2022,27(3):363-368+362.
- [4] 王会平,郜赵伟,陈曦,等.食管癌患者肿瘤异常蛋白与传统肿瘤标志物的相关性分析[J].重庆医学,2023,52(14):2138-2142.

- [5] 李兆申,王贵齐.中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014年,北京)[J].中国实用内科杂志, 2015(4): 220-240.
- [6] 陈江,吴涛.增强CT在食管癌分期及预后评估中的应用价值研究[J].影像科学与光化学, 2021, 39(4): 606-610.
- [7] 刘毅,曹敏,胡筠,等.蓝激光成像结合放大内镜及肿瘤异常蛋白检测在食管癌诊断中的价值[J].中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 69-72.
- [8] 何建斌,刘雪,钟定福,等.微探头超声内镜诊断对可切除性食管癌患者的临床应用价值[J].中国内镜杂志, 2021, 27(5): 52-57.
- [9] 董成来,陈志军,王忠民,等.MRI与超声内镜在食管癌术前T分期诊断中的价值[J].中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(1): 70-73.
- [10] 何建斌,刘雪,钟定福,等.微探头超声内镜诊断对可切除性食管癌患者的临床应用价值[J].中国内镜杂志, 2021, 27(5): 52-57.
- [11] Hamesch K, Guldiken N, Aly M, et al. Serum keratin 19 (CYFRA21-1) links ductular reaction with portal hypertension and outcome of various advanced liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2020, 73: S780-S781.
- [12] Addissouky TA, Khalil AA. Detecting Lung Cancer Stages Earlier By Appropriate Markers Rather Than Biopsy And Other Techniques [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 154(1): S146-S147.
- [13] 丁柏英,曾淑超,郭英杰,等.血清SCCA、CYFRA21-1水平与食管鳞癌患者同步放化疗近期疗效的关系[J].川北医学院学报, 2022, 37(5): 606-609.
- [14] 周亚童,苏传生.血清淀粉酶、胰淀粉酶与TAP联合检测应用于急性胰腺炎早期诊断的意义[J].国际医药卫生导报, 2021, 27(19): 3067-3069.
- [15] 王亚通,许丹,刘文旺,等.TAP与HPV E6/E7、TCT联合应用在不同年龄段宫颈癌筛查中的价值及与组织病理学诊断的一致性[J].国际检验医学杂志, 2022, 43(13): 1644-1647.

(上接第373页)

- [8] 徐娟,李小雪.特拉唑嗪联合坦索罗辛治疗前列腺增生患者的临床效果及对血清PSA、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].医学临床研究, 2021, 38(6): 873-875.
- [9] 颜学槐.补肾益气通淋方联合神阙穴隔盐灸对良性前列腺增生症术后排尿功能障碍患者逼尿肌功能及尿动力学的的影响[J].现代中西医结合杂志, 2021, 30(6): 650-653.
- [10] 周燕丽,余永华,马佳丽,等.HPLC加校正因子的主成分自身对照法测定盐酸特拉唑嗪片中有关物质的含量[J].中国药房, 2019, 30(5): 627-631.
- [11] Abt D, Müllhaupt G, Hechelhammer L, et al. Prostatic Artery Embolisation Versus Transurethral Resection of the Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia: 2-yr Outcomes of a Randomised, Open-label, Single-centre Trial [J]. *Eur Urol*, 2021, 80(1): 34-42.
- [12] 张志杰.前列舒通胶囊联合盐酸坦索罗辛胶囊治疗经尿道前列腺切除术患者的效果及对炎性因子水平的影响[J].中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(3): 447-450.
- [13] Sudeep HV, Thomas JV, Shyamprasad K. A double blind, placebo-controlled randomized comparative study on the efficacy of phytosterol-enriched and conventional saw palmetto oil in mitigating benign prostate hyperplasia and androgen deficiency [J]. *BMC Urol*, 2020, 20(1): 86.
- [14] 唐荣志,赖海标,钟亮,等.补中益气法对前列腺癌根治术后尿失禁患者控尿、排尿功能及生活质量的影响[J].辽宁中医杂志, 2019, 46(12): 2599-2602.
- [15] 苗向阳,罗旭.盐酸特拉唑嗪联合非那雄胺片对老年良性前列腺增生患者血清TNF- $\alpha$ 及PSA水平的影响[J].中国老年学杂志, 2019, 39(5): 1131-1133.
- [16] Leibbrand M, Siefer S, Schön C, et al. Effects of an Oil-Free Hydroethanolic Pumpkin Seed Extract on Symptom Frequency and Severity in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study in Humans [J]. *J Med Food*, 2019, 22(6): 551-559.
- [17] Viitala A, Anttinen M, Wright C, et al. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation for benign prostatic hyperplasia: 12-month clinical outcomes of a phase I study [J]. *BJU Int*, 2022, 129(2): 208-216.

# 新生儿病理性黄疸血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平与蓝光治疗效果的关系

王海云<sup>1\*</sup> 栾俊明<sup>1</sup> 赵杰<sup>1</sup> 朱萍<sup>1</sup> 杨柳<sup>1</sup> 张伟业<sup>1</sup> 薛燕<sup>1</sup> 高航<sup>1</sup> 龚辉<sup>1</sup> 王颖源<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 研究新生儿病理性黄疸血清总胆红素、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)水平与蓝光治疗效果的关系。**方法** 收集2020年6月至2022年12月期间于南阳市中心医院新生儿重症监护病区诊治的97例新生儿病理性黄疸的病历资料,根据患儿蓝光照射治疗效果评估结果分为有效组和无效组,其中有效组共57例,无效组共40例。两组患儿均接受蓝光照射治疗,并进行血清总胆红素、AST、ALT、ALB检测。比较两组治疗前黄疸指数、血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平,并分析患儿治疗前血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平与蓝光治疗效果相关性。**结果** 治疗前,有效组黄疸指数低于无效组,差异有统计学意义( $t=3.346, P<0.05$ );有效组血清总胆红素、AST、ALT水平低于无效组,血清ALB水平高于无效组,差异有统计学意义( $t=3.635, 2.273, 2.167, 8.689, P<0.05$ );经Logistic多因素分析,总胆红素、AST、ALT水平变化均为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立危险因素,ALB水平变化为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立保护因素( $P<0.05$ );经Spearman相关性分析显示,患儿治疗前血清总胆红素、AST、ALT与病情严重程度成正比,ALB水平与病情严重程度成反比( $P<0.05$ )。**结论** 治疗前新生儿病理性黄疸血清总胆红素、AST、ALT水平越低,ALB越高,可提示患儿病情程度越轻,从而越有利于蓝光治疗效果。

**[关键词]** 新生儿;病理性黄疸;总胆红素;AST;ALT;ALB;蓝光治疗

## The relationship between serum total bilirubin, AST, ALT, ALB levels and the efficacy of blue light therapy in neonatal pathological jaundice

WANG Haiyun<sup>1\*</sup>, CHANG Junming<sup>1</sup>, ZHAO Jie<sup>1</sup>, ZHU Ping<sup>1</sup>, YANG Liu<sup>1</sup>, ZHANG Weiye<sup>1</sup>, XUE Yan<sup>1</sup>, GAO Hang<sup>1</sup>, GONG Hui<sup>1</sup>, WANG Yingyuan<sup>2</sup>

(1. Neonatal Intensive Care Unit of Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000; 2. Neonatal Intensive Care Unit of Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450017)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between serum total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB) levels and the efficacy of blue light therapy in newborns with pathological jaundice. **Methods** The medical records of 97 neonates diagnosed with and treated for pathologic jaundice in the Neonatal Intensive Care Unit of Nanyang Central Hospital from June 2020 to December 2022 were collected retrospectively. The neonates were divided into two groups based on the effectiveness of blue light therapy: an effective group (57 cases) and an ineffective group (40 cases). The jaundice index, serum total bilirubin, AST, ALT and ALB levels were compared between the two groups. The serum levels of bilirubin, AST, ALT and ALB, and their correlation with the effect of blue light therapy were analyzed. **Results** Before treatment, the icterus index, serum total bilirubin, AST and ALT levels in

基金项目:河南省医学科技攻关计划(LHGJ202106036)

作者单位:1.南阳市中心医院新生儿重症监护病区,河南,南阳473000

2.河南省儿童医院新生儿重症监护病区,河南,郑州450017

\*通信作者:王海云, E-mail: laom202305@163.com

the effective group were lower than those in the ineffective group, and the serum ALB level was higher than that in the ineffective group ( $t=3.346, 3.635, 2.273, 2.167, 8.689, P<0.05$ ). Through logistic multivariate analysis, it was determined that changes in total bilirubin, AST and ALT levels are independent risk factors that affect the severity of neonatal pathological jaundice. On the other hand, changes in ALB levels were found to be an independent protective factor that affects the severity of pathological jaundice in newborns ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis revealed that the levels of serum total bilirubin, AST, and ALT before treatment are directly proportional to the severity of the condition. Conversely, the levels of ALB are inversely proportional to the severity of the condition ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The lower the levels of serum total bilirubin, AST, ALT in neonatal pathological jaundice before treatment, the higher the ALB levels. This suggests that the milder the condition of the child, the more beneficial the effect of blue light treatment will be.

**[KEY WORDS]** Neonate; Pathologic jaundice; Total bilirubin; AST; ALT; ALB; Blue light therapy

新生儿黄疸主要为新生儿出生1周内血液中总胆红素异常升高,导致机体皮肤黏膜及巩膜出现黄染症状,其在早产儿中发生率相对更高<sup>[1-2]</sup>。新生儿黄疸根据病变特征可分为生理性与病理性,病理性黄疸通常发生于新生儿出生后24 h内,且足月儿持续2周以上,早产儿持续4周以上,病情呈反复发作或渐进性加重<sup>[3-4]</sup>。目前临床治疗新生儿病理性黄疸的主要手段包括光疗、药物干预以及换血等,其中蓝光照射治疗应用最为广泛<sup>[5-6]</sup>。但蓝光治疗效果因受患儿病情严重程度等因素影响而存在较大差异,因此早期评估疗效并调整方案具有重要意义,新生儿血清总胆红素水平是评估其黄疸程度的重要指标,因此对于蓝光治疗效果具有指导意义。而肝脏作为黄疸累及的主要器官之一,其功能水平可反映患儿病情程度,因此其对于蓝光治疗也具有一定指导意义。故本研究主要研究新生儿病理性黄疸血清总胆红素、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)水平与蓝光治疗效果的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2020年6月至2022年12月期间于南阳市中心医院新生儿重症监护病区诊治的97例新生儿病理性黄疸的病历资料,纳入标准:①符合新生儿黄疸中病理性黄疸诊断标准<sup>[7]</sup>;②本院分娩;③接受蓝光照射治疗;④足月儿;⑤病历资料完整。排除标准:①合并先天性病变;②存在溶血性病变,需接受换血治疗;③存在颅内出血、反复低血糖、感染、肿瘤以及缺血性脑损伤;④存在肝胆疾病或低蛋白血症;⑤存在不符合蓝光照射治疗

相关指征。根据患儿蓝光照射治疗效果<sup>[8]</sup>评估结果分为有效组和无效组,其中有效组为患儿皮肤、黏膜及巩膜等部位的黄染症状均出现退散变化,且患儿血清总胆红素水平较治疗前下降幅度>30%,共57例;无效组为患儿皮肤、黏膜及巩膜等部位黄染症状和血清总胆红素水平均无明显变化,共40例。患儿监护人已自愿签署知情同意书。本实验经伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料收集

收集两组患儿性别、胎龄、出生体重、分娩方式、出生时Apgar评分<sup>[7]</sup>等一般资料,其中出生时Apgar评分方法为,在患儿出生后,对患儿的皮肤颜色、心率、对刺激反应、肌张力以及呼吸进行评估,皮肤评分0~2分:0分为全身青紫或苍白,1分为四肢青紫而躯干分红,2分为全身分红;心率评分0~2分,0分为没有心率,1分为心率<100次/min,2分为心率>100次/min;对刺激的反应评分0~2分:0分为无任何反应,1分为仅皱眉等轻微反应,2分为有啼哭、咳嗽或打喷嚏等反应;肌张力评分0~2分:0分为四肢松弛,1分为四肢略屈曲,2分为四肢动作活跃;呼吸评分0~2分:0分为无呼吸,1分为不规则且缓慢呼吸或哭声微弱,2分为哭声响亮、呼吸均匀。

#### 1.2.2 血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平检测

于蓝光照射治疗前采集患者空腹静脉血,经全自动生化分析检测患者血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平,其中血液标本中胆红素浓度即为黄疸指数。

#### 1.2.3 蓝光照射治疗

患儿入院后均接受原发病治疗等常规治疗以及常规护理和喂养,在此基础上接受蓝光照射治

疗:将患儿放入光疗箱中,使用黑布遮挡患儿生殖器官以及双眼,然后将箱内温度调至30~32℃,将湿度调至55%~65%,然后调节灯距为20~25 cm,使患儿机体皮肤得到充分且均匀照射治疗,照射过程中对患儿黄疸指数实施实时监测,帮助调整照射时长,给予患儿425~475 nm波长的双面蓝色荧光灯照射治疗,两组每次照射时长为8 h,每日2次,每次间隔4小时,共连续治疗3 d。

### 1.3 统计学方法

经统计学软件SPSS 24.0分析本研究数据,符合正态分布的计量数据通过 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用 $t$ 检验;计数数据通过 $n(\%)$ 表示,并接受 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归方程分析影响新生儿病理性黄疸患儿病情严重程度的相关因素,并通过Spearman相关性分析患儿血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平及与患儿病情严重程度的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 比较两组治疗前一般资料

有效组与无效组一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

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

Table 1 Comparison of General Information between Two Groups [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

一般资料	有效组 ( $n=57$ )	无效组 ( $n=40$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				
男	39(68.42)	28(70.00)		
女	18(31.58)	12(30.00)	0.027	0.868
胎龄(周)	39.15±1.03	39.32±1.18	0.753	0.453
出生体重(kg)	3.23±0.47	3.21±0.42	0.215	0.830
分娩方式				
自然分娩	45(78.95)	33(82.50)		
剖宫产	12(21.05)	7(17.50)	0.188	0.664
出生时Apgar评分(分)	7.63±0.49	7.69±0.46	0.609	0.544
出现黄疸时间(d)	23.02±2.41	23.52±2.68	0.960	0.339

### 2.2 比较两组治疗前病情严重程度

有效组黄疸指数为 $(10.32 \pm 1.23)$ ,无效组黄疸指数为 $(11.11 \pm 1.01)$ ,有效组黄疸指数水平低于无效组( $t=3.346, P=0.001$ )。

### 2.3 比较两组治疗前血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平

有效组血清总胆红素、AST、ALT水平低于无效组,血清ALB水平高于无效组( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组治疗前血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum total bilirubin, AST, ALT, and ALB levels between two groups before treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	总胆红素 ( $\mu\text{mol/L}$ )	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALB(g/L)
有效组	57	270.82±30.27	43.11±4.07	34.02±3.11	52.29±3.05
无效组	40	293.15±29.07	46.39±3.83	36.77±3.75	46.76±3.11
$t$ 值		3.635	2.273	2.167	8.689
$P$ 值		<0.001	0.031	0.039	<0.001

### 2.4 新生儿病理性黄疸病情严重程度的多因素分析

经Logistic多因素分析,总胆红素、AST、ALT水平变化均为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立危险因素,ALB水平变化为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 新生儿病理性黄疸病情严重程度的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of the severity of neonatal jaundice in children

因素	$\beta$ 值	SE值	wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	$P$ 值
总胆红素	1.759	0.589	8.919	5.087	1.830~18.420	0.003
AST	1.557	0.438	12.637	4.745	2.011~11.195	<0.001
ALT	1.612	0.569	8.026	5.013	1.643~15.291	0.005
ALB	1.635	0.442	13.683	5.129	2.157~12.199	<0.001

### 2.5 分析血清总胆红素、AST、ALT、ALB水平及与病情严重程度相关性

经Spearman相关性分析显示,患儿治疗前血清总胆红素( $r=0.385$ )、AST( $r=0.367$ )、ALT( $r=0.377$ )水平病情严重程度成正比,ALB( $r=-0.402$ )与病情严重程度成反比( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

黄疸主要表现为新生儿出现皮肤、巩膜黄染,若其病情持续发展,可影响患儿的生长发育,且患儿若为严重溶血性黄疸,可对肝肾等重要脏器产生损伤,导致器官衰竭<sup>[9-10]</sup>。因此当新生儿出生后出现黄疸时应及时对其机体内总胆红素变化进行监测,当确诊为病理性黄疸时,则应及时采取干预措施,减少负面影响的发生率。

蓝光照射治疗波长为425~475 nm,可使黄疸患儿体内游离总胆红素发生异构化,从而使其可溶于水,进入胆汁并经肠道排出体外,或直接随尿液排出,达到治疗目的<sup>[11]</sup>。同时,蓝光照射治疗属于无创干预方式以及非药物干预方式,可避免患

儿出现药物不良反应等。但有研究<sup>[12]</sup>表示,蓝光持续照射时间过长,也可导致患儿出现皮疹、发热等不良反应,且其对于患儿机体内氧化与抗氧化之间的平衡状态具有影响,甚至可能导致DNA损伤,最终不利于患儿的治疗效果。

本研究结果表明治疗前黄疸患儿血清总胆红素、AST、ALT水平越低,ALB水平越高,患儿蓝光治疗效果越好。机体血清内游离总胆红素及总胆红素水平均由红细胞破裂分解所产生,当机体红细胞出现大量破坏,可导致血清总胆红素水平也异常升高。总胆红素在机体中主要由肝脏处理,其被肝细胞摄取,并于肝脏内与葡萄糖醛酸相结合,形成结合总胆红素,最后与胆汁酸盐一起进入毛细胆管,最终随胆汁排出体外,因此当患儿出现肝细胞破坏或胆管梗阻等病变时,也可导致血清总胆红素水平异常升高,从而导致患儿出现黄疸症状,进而可导致肝脏出现黄疸性肝炎或坏死、肝硬化等病变<sup>[13]</sup>。血清AST、ALT水平为临床反应机体肝功能的重要敏感性指标,肝功能受损时,机体血清AST、ALT水平也可随之升高。黄疸患儿病情越严重,其机体内总胆红素水平相对越高,其既可提示患儿肝功能存在较严重损伤,无法及时对总胆红素进行转化,同时新生儿肝脏组织尚未发育成熟,过高水平总胆红素可超出其机体肝脏处理能力,从而可导致肝细胞受到损害,因此导致患儿病情进入恶性循环<sup>[14]</sup>。因此当患儿治疗前血清AST、ALT下降越低,表明患儿肝功能病变程度越轻,从而更有利于蓝光治疗。而ALB主要由肝脏合成,其可与游离总胆红素相结合,且结合呈可逆性,但当结合力不足时,可导致血液中游离总胆红素水平升高。故蓝光治疗前患儿血清ALB水平越高,提示患儿血清中总胆红素水平越好控制,更有利于蓝光治疗效果<sup>[15]</sup>。并且,经Logistic多因素分析,总胆红素、AST、ALT水平变化均为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立危险因素,ALB水平变化为影响新生儿病理性黄疸病情严重程度的独立保护因素;经Spearman相关性分析显示,患儿治疗前血清总胆红素、AST、ALT平与病情严重程度成正比,ALB水平与病情严重程度成反比,结果进一步表明蓝光治疗前患儿血清总胆红素、AST、ALT水平越低,ALB水平越高,治疗效果越好。

综上所述,病理性黄疸患儿血清总胆红素、AST、ALT水平与患儿病情存在正相关性,其水平

越低可提示患儿蓝光治疗效果越好,血清ALB水平与患儿病情程度成负相关,其水平越高可提示蓝光治疗效果越好。但本研究作为回顾性研究,并未在患者出生第一时间进行及时分组研究,无法对有效光波治疗的总胆红素理论阈值进行分析和探讨,后续可进一步对其进行深入研究。

## 参考文献

- [1] 刘旭, 芦起. 光疗治疗新生儿黄疸的研究进展[J]. 儿科学杂志, 2020, 26(2):67-70.
- [2] 徐霞铭, 庄箭波, 顾岚. CRP、PCT和WBC在新生儿感染性黄疸中的临床价值[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12):1556-1560.
- [3] 刘媛, 李荟. 茵栀黄口服液联合西药治疗新生儿病理性黄疸及对患儿凝血指标, 血气指标的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(2):239-241.
- [4] 胡跃, 何婧. 红细胞免疫指标 转铁蛋白及N末端脑钠肽前体在新生儿病理性黄疸中的表达变化[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(19):3564-3568.
- [5] 秦艳华, 秦艳萍, 孟岩. 抚触联合穴位按摩在新生儿病理性黄疸护理中的应用[J]. 中国医药导报, 2022, 19(34):170-173.
- [6] 兰雪, 路明, 王竹颖. 双面蓝光照射方案治疗新生儿病理性黄疸的应用分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(1):85-87.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10):745-748.
- [8] 邵肖梅. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社, 2011:298.
- [9] 陈求凝, 张雪梅, 陈小冰, 等. 新生儿病理性黄疸换血治疗前后胆红素、凝血功能、乳酸变化及临床意义[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(8):564-568.
- [10] 刘晓会, 张艳翠, 周素香, 等. 人血白蛋白联合布拉氏酵母菌治疗新生儿病理性黄疸疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(26):2935-2938.
- [11] 李冉, 周素芽, 熊玉玲, 等. 茵栀黄口服液, 双歧三联活菌散及蓝光照射三联治疗新生儿病理性黄疸的疗效及对心肌、神经功能的保护作用[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(17):3221-3225.
- [12] 朱柔霖. 不同蓝光照射方案治疗新生儿病理性黄疸的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(2):269-271.
- [13] 金燕, 丁晓芳, 袁伯稳, 等. 血乳酸、凝血功能与新生儿病理性黄疸血清胆红素水平的相关性及其预测价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(11):1628-1633.
- [14] 刘培臣, 李文松, 陈永美. 茵陈洗药泡浴联合间歇性蓝光照射治疗足月儿病理性黄疸疗效及对心肌、肝功能的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(5):136-139.
- [15] 陆丽羽, 张永燕. 新生儿黄疸血浆中ALB, TRF和UCB水平与其病情程度及疗效评估的相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(9):1538-1541.

# 沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对H型高血压患者血压、sdLDL-C水平及血浆Hcy的影响

张田玲<sup>1</sup> 孙晓琳<sup>1</sup> 孙彩丽<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗对H型高血压患者血压、sdLDL-C水平及血浆Hcy的影响。**方法** 选取2021年10月至2022年9月于淄博市第一医院进行治疗的176例H型高血压患者为受试者,按照随机双盲法将其分为2组。对照组受试者采用沙库巴曲缬沙坦钠片进行治疗;研究组受试者在对照组基础上给予叶酸进行治疗。观察两组受试者临床疗效、血压、血脂代谢指标、血清炎症指标情况。**结果** 研究组受试者临床疗效总有效率为92.05%远高于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2=3.965, P<0.05$ )。研究组受试者治疗后收缩压、舒张压均低于对照组,差异有统计学意义( $t=6.007, 4.186, P<0.05$ );经治疗后,研究组受试者血脂代谢指标TC、TG、HDL-C、LDL-C和sdLDL-C水平均较对照组低,差异有统计学意义( $t=19.705, 19.105, 13.304, 13.466, 10.713, P<0.05$ );两组受试者经治疗后,研究组受试者血清炎症指标IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、Hcy均优于对照组,差异有统计学意义( $t=19.705, 19.105, 13.304, 13.466, 10.713, P<0.05$ )。**结论** 沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗H型高血压具有较好的临床效果,能有效降低H型高血压患者的血压,改善患者血脂情况,同时降低患者体内的血清炎症指标,具有较高的临床应用价值,值得推广。

**[关键词]** 沙库巴曲缬沙坦钠片; 叶酸治疗; H型高血压; 血压; sdLDL-C水平; 血浆Hcy

## Effects of Shakubactril valsartan sodium tablets combined with folic acid on blood pressure, sdLDL-C levels, and plasma Hcy in patients with H-type hypertension

ZHANG Tianling<sup>1</sup>, SUN Xiaolin<sup>1</sup>, SUN Caili<sup>2\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Zibo NO.1 Municipal Hospital, Zibo Key Laboratory of Molecular Immunology of Laboratory Medicine, Zibo, Shandong, China, 255200; 2. Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China, 266071)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of captopril, valsartan and folic acid treatment on blood pressure, SLDL-C (Small dense low-density lipoprotein cholesterol) levels and plasma Hcy (Plasma homocysteine) in patients with H-type hypertension. **Methods** A total of 176 patients with H-type hypertension who were treated at the hospital from October 2021 to September 2022 were selected as subjects. They were divided into two groups using a randomized double-blind method. The control group received treatment with savo and valtracortin sodium tablets. While the the research group received treatment with folic acid in addition to the control group. **Results** The overall clinical efficacy rate of the subjects in the research group was 92.05%, which was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2=3.965, P<0.05$ ). The systolic and diastolic blood pressure of the subjects in the study group were lower than those in the control group after treatment, and the difference was statistically significant ( $t=6.007, 4.186, P<0.05$ ). After treatment, the levels of TC, TG, HDL-C, LDL-C, and sdLDL-C in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=19.705, 19.105, 13.304, 13.466, 10.713, P<0.05$ ). After treat-

基金名称:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS008)

作者单位:1.淄博市第一医院检验科,淄博市分子免疫检验医学重点实验室,山东,淄博255200

2.青岛市市立医院药剂科,山东,青岛266071

\*通信作者:孙彩丽, E-mail:sun\_cai\_li@163.com



ment, the serum inflammatory markers IL-6 and TNF- $\alpha$ , as well as both hs-CRP and Hcy were superior to those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=19.705, 19.105, 13.304, 13.466, 10.713, P<0.05$ ). **Conclusion** Shakubatroxobin sodium tablets combined with folic acid have shown positive clinical effects in treating H-type hypertension. This treatment effectively reduces blood pressure, improves the blood lipid levels, and reduces the serum inflammatory markers in patients, due to its high clinical value. It is worth promoting this treatment widely.

**[KEY WORDS]** Shakubactriol valsartan sodium tablets; Folic acid therapy; H-type hypertension; sdLDL-C; Plasma Hcy

高血压作为临床常见高危疾病,具有较高的发病率和病死率,并且近些年还具有较高的致残率,伴随年龄的增长高血压的患病人数呈不断上涨的趋势,是全球公共卫生的一个重大难题<sup>[1]</sup>。H型高血压作为临床原发性高血压的主要种类之一的疾病,与常规高血压具有一定的区别,该区别主要在于H型高血压具有同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平 $>10 \mu\text{mol/L}$ <sup>[2]</sup>。在我国高血压患者中约有78%的患者属于H型高血压,患者人数相对较多<sup>[3]</sup>。同型半胱氨酸又被称为高半胱氨酸,同型半胱氨酸是指患者机体中的蛋氨酸去除甲基后形成的富含硫氨基酸,该氨基酸属于蛋氨酸循环的中间体<sup>[4]</sup>。当患者机体中的同型半胱氨酸水平不断上升,并且长时间处于高血压的状态则会导致血管内皮功能出现障碍,促使血小板的黏度增加,同时还对平滑肌细胞造成一定程度的刺激,使平滑肌细胞生长加快,最终导致动脉粥样硬化的发生,还增加缺血性心脏病等疾病发生的概率<sup>[5]</sup>。临床相关研究报道显示<sup>[6]</sup>,H型高血压患者的同型半胱氨酸水平上升的主要原因是患者不具有良好的饮食习惯,日常摄入的食物中严重缺少叶酸、维生素B6等较多的营养物质。目前,临床治疗H型高血压主要采用西药治疗,可以在较短的时间内使患者的临床症状有效缓解。故本研究选取本院进行治疗的176例H型高血压患者为受试者,对其开展相关研究报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年10月至2022年9月于淄博市第一医院进行治疗的176例H型高血压患者为受试者,按照随机双盲法将其分为2组。对照组受试者男:女为平均年龄( $52.0\pm 3.4$ )岁,平均病程( $5.6\pm 1.2$ )月,平均BMI指数为( $27.2\pm 0.6$ ) $\text{kg/m}^2$ ;对照组受试者男:女为平均年龄( $51.9\pm 3.3$ )岁,平均病程

( $5.8\pm 1.1$ )月,平均BMI指数为( $27.4\pm 0.5$ ) $\text{kg/m}^2$ 。两组受试者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经伦理委员会审核通过。

纳入标准:①受试者符合《H型高血压的诊断标准与规范治疗》中的诊断标准<sup>[7]</sup>;②受试者在此次治疗前1个月内未接受任何治疗;③受试者及家属均签署知情同意书;④受试者伴有血清Hcy水平升高(血清Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[8]</sup>;⑤受试者具有完整的临床资料。排除标准:①受试者对本研究中的药物过敏;②受试者患有严重的精神类疾病,伴有认知障碍;③受试者无法进行正常的沟通和交流;④受试者自愿放弃此次治疗;⑤受试者患有严重的肝肾疾病。

### 1.2 治疗方法

对照组受试者采用沙库巴曲缬沙坦钠片进行治疗:沙库巴曲缬沙坦钠片(规格:100 mg/片)口服,100 mg/次,2次/日。研究组受试者在对照组基础上给予叶酸进行治疗:叶酸片(规格:5 mg/片)口服,10 mg/次,3次/日。两组受试者均持续治疗2个月。

### 1.3 观察内容

观察两组受试者临床疗效、血压、血脂代谢指标、血清炎症等指标情况。

### 1.4 评价标准

#### 1.4.1 临床疗效<sup>[9]</sup>

①显效:受试者经治疗,其舒张压降低范围在20~90 mmHg内。②有效:受试者经治疗,其舒张压降低幅度为10~19 mmHg的范围内,虽接近正常水平但仍未恢复;此外,受试者在经治疗后收缩压降低数值在30 mmHg以上。③无效:受试者在经过治疗后血压无改变。

#### 1.4.2 血压

受试者在安静状态下采用鱼跃电子测压仪获取舒张压和收缩压的数值,每隔5 min测量一次,共检测3次。

### 1.4.3 血脂代谢指标

2组受试者于入院次日采集空腹静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度离心10 min,离心半径3 cm,待检。使用AU5821全自动生化检测仪获取受试者的TC、TG、HDL-C以及LDL-C的水平,用直接清除法获取受试者sdLDL-C指标水平。

### 1.4.4 血清炎症指标

在治疗前、后分别抽取受试者空腹状态下静脉血5 mL,用放射免疫法获取TNF- $\alpha$ 、IL-6以及hs-CRP的水平,并用酶循环法获取Hcy水平。

### 1.5 统计学意义

采用SPSS 26.0软件进行数据分析统计。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间行 $t$ 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者临床疗效比较

研究组受试者临床疗效总有效率远高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组受试者临床疗效 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Clinical efficacy in both groups [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	显效	有效	无效	总有效率
对照组	88	30(34.09)	30(34.09)	28	60(68.18)
研究组	88	51(57.95)	30(34.09)	7(7.95)	81(92.05)
$\chi^2$ 值					3.965
$P$ 值					0.001

### 2.2 两组受试者收缩压、舒张压情况

研究组受试者治疗后收缩压,舒张压均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组受试者TC、TG、HDL-C、LDL-C等血脂代谢指标水平

经治疗后,研究组受试者血脂代谢指标TC、TG、HDL-C、LDL-C和sdLDL-C水平均较对照组低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 两组受试者收缩压、舒张压情况 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

Table 2 Blood Pressure Condition of Two Groups of Subjects ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	$n$	收缩压		舒张压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	88	164.55 $\pm$ 13.20	124.45 $\pm$ 12.54	100.24 $\pm$ 9.20	75.44 $\pm$ 8.79
研究组	88	164.77 $\pm$ 12.54	109.21 $\pm$ 10.01	100.32 $\pm$ 9.01	68.24 $\pm$ 6.41
$t$ 值		0.076	6.007	0.039	4.186
$P$ 值		0.939	0.000	0.969	0.000

表3 两组受试者血脂代谢指标情况 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Table 3 Blood Lipid Metabolic Index of Two Groups of Subjects ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

指标		对照组	研究组	$t$ 值	$P$ 值
		88	88		
TC	治疗前	4.87 $\pm$ 0.86	4.89 $\pm$ 0.79	0.161	0.873
	治疗后	4.01 $\pm$ 0.59	2.59 $\pm$ 0.33	19.705	0.000
TG	治疗前	3.46 $\pm$ 1.28	3.40 $\pm$ 1.35	0.450	0.653
	治疗后	1.08 $\pm$ 0.45	2.45 $\pm$ 0.50	19.105	0.000
HDL-C	治疗前	2.98 $\pm$ 1.78	2.90 $\pm$ 1.77	0.299	0.765
	治疗后	2.32 $\pm$ 0.89	1.04 $\pm$ 0.15	13.304	0.000
LDL-C	治疗前	3.23 $\pm$ 1.11	3.26 $\pm$ 1.15	0.176	0.860
	治疗后	2.86 $\pm$ 0.66	1.68 $\pm$ 0.49	13.466	0.000
sdLDL-C	治疗前	3.58 $\pm$ 1.36	3.55 $\pm$ 1.14	0.159	0.874
	治疗后	1.11 $\pm$ 0.42	0.50 $\pm$ 0.33	10.713	0.000

### 2.4 血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP等炎症指标水平变化

两组受试者经治疗后,研究组受试者血清炎症指标IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、Hcy均优于对照组,差异具有统计学意义( $P > 0.05$ )。见表4。

## 3 讨论

高血压患者中又以H型高血压人数最多<sup>[9]</sup>,这种疾病是引发心脑血管疾病的一个重要因素<sup>[10]</sup>,对心室重构成一定程度的影响,进一步引起慢性心衰,对安全造成严重影响<sup>[11]</sup>。遗传、营养过高等均会导致这种疾病的发生<sup>[12]</sup>。H型高血压患者同型半胱氨酸与脑卒中的发生具有较高的联系,与常规高血压患者相比,男性患者发生脑卒中的概率比女性更高<sup>[13-14]</sup>。目前临床针对H型高血压的治疗以沙库巴曲缬沙坦钠片为主<sup>[15]</sup>,该药物具有较好的

表4 两组受试者血清炎症指标情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Serum inflammation indexes of subjects in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	IL-6 (ng/mL)		TNF- $\alpha$ (ng/L)		hs-CRP (pg/mL)		Hcy ( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	88	48.12 $\pm$ 16.29	20.28 $\pm$ 8.39	42.18 $\pm$ 19.19	27.17 $\pm$ 8.29	22.29 $\pm$ 3.39	16.12 $\pm$ 5.12	20.99 $\pm$ 4.82	12.55 $\pm$ 3.33
研究组	88	47.16 $\pm$ 16.28	13.10 $\pm$ 5.28	42.18 $\pm$ 19.29	12.19 $\pm$ 5.27	22.18 $\pm$ 3.28	9.08 $\pm$ 3.16	20.16 $\pm$ 4.27	9.15 $\pm$ 2.26
$t$ 值		0.391	6.794	0.000	14.305	0.219	10.976	1.209	7.925
$P$ 值		0.696	0.000	1.000	0.000	0.827	0.000	0.228	0.000

疗效。本文研究结果表明沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗H型高血压具有较好的疗效。

体积小、数目多、具有较大的接触面积等是sdLDL-C的主要特性,对血管内皮细胞具有较强的穿透性<sup>[16]</sup>。相关研究表明<sup>[17]</sup>,sdLDL-C更能导致患者出现动脉血管粥样硬化,并且对患者血管壁的损伤更严重。当前临床对于sdLDL-C的影响因素尚且没有严格定论,但是运动、药物等能够降低sdLDL-C的水平,而且sdLDL-C的水平会伴随患者年龄的增长而增加。研究表明,叶酸可以降低血中同型半胱氨酸(Hcy)的浓度,从而降低高血压的风险。此次研究结果中:研究组受试者治疗后收缩压和舒张压均低于对照组,表示沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗H型高血压具有较好的降压效果。经治疗后,研究组受试者血脂代谢指标TC、TG、HDL-C、LDL-C和sdLDL-C水平均较对照组低,显示了沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗H型高血压降血脂作用明显。这是因为,一方面沙库巴曲能够抑制脑啡肽酶,而缬沙坦是一种血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂<sup>[18]</sup>,可以抑制血管紧张素Ⅱ的作用,从而扩张血管降低血压;而叶酸则是一种维生素,可以促进血红蛋白的合成,并参与氨基酸的代谢过程。联合使用沙库巴曲缬沙坦钠和叶酸可以发挥两种药物的药理作用,协同降低血压和H型高血压的风险。具体来说,沙库巴曲缬沙坦钠可以通过抑制脑啡肽酶和血管紧张素Ⅱ的作用,扩张血管降低血压;而叶酸则可以促进血红蛋白的合成和氨基酸的代谢,降低血中Hcy的浓度,从而降低高血压的风险,调节全身血管阻力,从而进行降压<sup>[19]</sup>。此外,叶酸作为蛋氨酸循环的重要辅酶经降解后能够为Hcy的降解提供甲基供体,对患者进行叶酸补充,能有效降低患者体内的Hcy水平,进一步缓解患者的临床症状,调节患者血管内皮功能<sup>[20]</sup>。这与罗俊华等<sup>[19]</sup>的研究结果相似。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠片联合叶酸治疗H型高血压具有较好的临床效果,能有效降低H型高血压患者的血压,改善患者血脂情况,同时降低患者体内的血清炎症指标,具有较高的临床应用价值,值得推广。但是H型高血压具有长期性,西药并不适合长时间服用,会增加患者的耐药性和不良反应,仍需寻找更合适的治疗方法。

## 参考文献

- [1] Rynne PJ, Derella CC, McMorrow C, et al. Blood pressure responses are dependent on call type and related to hypertension status in firefighters [J]. *Blood Press*, 2023, 32(1): 2161997.
- [2] Ma L, Li J, Yuan Y, et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on serum folate but not vitamin B12 levels in patients with H-type hypertension [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 9535-9541.
- [3] Liang X, He T, Gao L, et al. Explore the Role of the rs1801133-PPARG Pathway in the H-type Hypertension [J]. *PPAR Res*, 2022, 20, 2022: 2054876.
- [4] 吴允章,李燕贞. 潜阳熄风汤联合马来酸依那普利片治疗H型高血压的临床研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(35): 96-100.
- [5] 魏曼曼,周婧或,鞠卫萍,等. H型高血压与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化及预后的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(12): 1199-1204.
- [6] 黄剑锋,肖善花,李悦,等. 马来酸依那普利叶酸片联合阿托伐他汀干预H型高血压合并颈动脉粥样硬化高危病人脑卒中发作的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(23): 4351-4354.
- [7] H型高血压的诊断标准与规范治疗[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(5): 117.
- [8] 孙宁玲,李建平,卢新政,等. H型高血压诊断标准依据解读[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(6): 508-510.
- [9] 可贵. 1999年世界卫生组织/国际高血压联盟关于高血压治疗指南[J]. *高血压杂志*, 1999, 000(2): 97.
- [10] 梁焜. 沙库巴曲缬沙坦钠片联合阿司匹林肠溶片治疗H型高血压的临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2022, 30(15): 105-107.
- [11] Zhang S, Wang T, Wang H, et al. Effects of individualized administration of folic acid on prothrombotic state and vascular endothelial function with H-type hypertension: A double-blinded, randomized clinical cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(3): e28628.
- [12] 韩瑾,金琛,胡华. 厄贝沙坦联合叶酸治疗缺血性脑卒中伴H型高血压的临床疗效及其安全性[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(15): 19-22.
- [13] 林岩峰,张金花. 马来酸依那普利叶酸联合松龄血脉康胶囊治疗H型高血压的研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(21): 140-141.
- [14] 李智民,霍继浩. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合叶酸片应用于H型高血压老年患者的效果[J]. *实用中西医结合临床*, 2021, 21(4): 124-125.
- [15] 徐宗荣,黎红. 融水苗族地区H型高血压Hcy(同型半胱氨酸)、叶酸、基因多态性研究[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2020, 8(36): 11-12.
- [16] 田文亮. 依那普利叶酸片对H型高血压的临床效果分析[J]. *中国城乡企业卫生*, 2020, 35(10): 159-161.
- [17] 林桐梅,高笛. 马来酸依那普利叶酸片对H型高血压伴心力衰竭病人心功能的影响及其与叶酸水平的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(14): 2288-2292.
- [18] 王岩. 依那普利联合叶酸治疗H型高血压的临床疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(12): 128-129.
- [19] 罗俊华,秦承明,陆筱钜,等. 厄贝沙坦氢氯噻嗪联合叶酸片治疗老年H型高血压的疗效分析[J]. *中国老年保健医学*, 2020, 18(1): 60-62.

# 血清 chemerin、瘦素及 apoC III 水平对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值

付翠芳<sup>1</sup> 国晓<sup>1</sup> 孙宇婷<sup>2\*</sup> 宁超<sup>1</sup> 白晓蔚<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 分析血清 chemerin、瘦素及 apoC III 水平对妊娠期糖尿病患者不良妊娠结局的预测价值。方法 收集 2020 年 5 月至 2022 年 8 月邢台市第三医院收治的 131 例 GDM 患者(GDM 组),另选取同期于本院体检行口服 75g 葡萄糖耐量试验且结果正常的孕妇 126 名(对照组)。比较 GDM 组、对照组 chemerin、瘦素及 apoC III 水平,分析两组不良妊娠结局,比较 GDM 组不同妊娠结局 chemerin、瘦素及 apoC III 水平,采用多因素 Logistic 回归分析影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素,绘制 ROC 曲线分析 chemerin、瘦素及 apoC III 联合检测 GDM 不良妊娠结局的预测价值。结果 GDM 组血清 chemerin、瘦素、apoC III 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。GDM 组不良妊娠结局发生率高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。GDM 组中不良妊娠结局患者血清 chemerin、瘦素、apoC III 水平均高于正常妊娠结局患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归结果显示,chemerin、瘦素、apoC III 水平上升为影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素( $P<0.05$ )。chemerin、瘦素及 apoC III 联合检测 GDM 不良妊娠结局灵敏度、特异度分别为 91.29%、89.22%,高于上述指标单一检测( $P<0.05$ )。结论 血清 chemerin、瘦素及 apoC III 有助于预测 GDM 患者不良妊娠结局的发生风险,且联合监测上述因子可提高对 GDM 患者不良妊娠结局的预测价值,可为尽早干预、治疗提供依据。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病; chemerin; 瘦素; apoC III; 不良妊娠结局

## The Predictive Value of Serum chemerin, Leptin and apoC III Levels for Adverse Pregnancy Outcome in Patients with Gestational Diabetes Mellitus

FU Cuifang<sup>1</sup>, GUO Xiao<sup>1</sup>, SUN Yuting<sup>2\*</sup>, NING Chao<sup>1</sup>, BAI Xiaowei<sup>3</sup>

(1. Delivery Room, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xingtai Central Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000; 3. Department of Gynecology, Xingtai Third Hospital, Xingtai, Hebei, China, 054000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the predictive value of serum levels of chemerin, Leptin and apoC III on adverse pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus patients. **Methods** One hundred and thirty-one GDM patients admitted to the Third Hospital of Xingtai City from May 2020 to August 2022 were collected (GDM group), and another 126 pregnant women who underwent oral 75g glucose tolerance test in our hospital during the same period were selected (control group). The levels of chemerin, leptin and apoC III between the GDM group and the control group were compared. Adverse pregnancy outcomes in the two groups were analyzed, including abnormal amniotic fluid, premature delivery, cesarean section, intrauterine distress, and delivery of macrosomia. The levels of chemerin, leptin and apoC III in different pregnancy outcomes (divided into normal pregnancy outcomes and adverse pregnancy outcomes) in the GDM group were compared, and multifactor logistic regression was used to analyze the risk factors affecting adverse pregnancy outcomes in

基金项目:邢台市重点研发计划自筹项目(2022ZC148)

作者单位:1. 邢台市第三医院产房,河北,邢台 054000

2. 邢台市中心医院妇产科,河北,邢台 054000

3. 邢台市第三医院妇科,河北,邢台 054000

\*通信作者:孙宇婷, E-mail: sunyuting0520@sohu.com

GDM. ROC curve was plotted to analyze the predictive value of chemerin, leptin and apoC III combined detection of GDM adverse pregnancy outcomes. **Results** Serum chemerin, leptin and apoC III levels in GDM group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The serum levels of chemerin, Leptin and apoC III in GDM group were higher than those in normal pregnancy group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression showed that the rising levels of chemerin, Leptin and ApoC III were the risk factors for GDM adverse pregnancy outcome ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression showed that chemerin, leptin and apoC III levels increased as risk factors for adverse pregnancy outcomes with GDM ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of chemerin, leptin and apoC III for GDM adverse pregnancy outcome were 91.29% and 89.22%, respectively. All the above indicators are higher than the single detection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum chemerin, leptin and ApoC iii are helpful to predict the risk of adverse pregnancy outcome in GDM patients, and joint monitoring of these factors can improve the predictive value of adverse pregnancy outcome in GDM patients, which can provide basis for early intervention and treatment.

**[KEY WORDS]** Gestational diabetes; Chemerin; Leptin; ApoC III; Adverse pregnancy outcomes

妊娠期糖尿病(Gestational diabetes, GDM)即妊娠期首次发现/发病的糖尿病,一种情况为妊娠前已确诊为糖尿病,另一种为妊娠前糖代谢正常,或存在潜在的糖耐量下降,妊娠期才出现或确诊的糖尿病。据统计,上述描述中第二种情况发生率约占80%及以上<sup>[1]</sup>。GDM发病可能与孕妇年龄、内分泌、体型存在一定联系,GDM在全球范围内发病率为1%-14%,其中国内发病率约占1%~5%,且近年存在显著的上升趋势<sup>[1]</sup>。GDM发病过程中,细胞对胰岛素的反应性降低,导致葡萄糖的摄取和利用受阻,致使高血糖现象的出现,进而影响孕妇妊娠及新生儿健康。因此,如何预测GDM患者不良妊娠结局的发生风险,对于改善母婴健康具有重要意义。研究报道,GDM发生与多种生物标志物相关,如脂肪因子趋化素(Adipokine chemokines, Chemerin)、瘦素及载脂蛋白C III(apoC III)等<sup>[2]</sup>。Chemerin是新发现的一种脂肪因子,可调节脂肪形成、炎症及葡萄糖代谢<sup>[2]</sup>。瘦素是由脂肪细胞分泌的激素,当瘦素进入血液循环时,可参与糖、脂肪、能量代谢等过程的调节,能有效抑制脂肪细胞合成<sup>[3]</sup>。apoC III是载脂蛋白的一个亚型,其参与脂质代谢过程<sup>[4]</sup>。有研究认为上述因子可影响GDM的妊娠结局<sup>[5]</sup>,本文将分析血清Chemerin、瘦素及apoC III水平对GDM患者不良妊娠结局的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2020年5月至2022年8月邢台市第三医院收治的131例GDM患者(GDM组),纳入标准:

①GDM诊断标准参考人卫出版社《妇产科学》(第8版)<sup>[6]</sup>;②单胎妊娠;③既往无糖尿病史、急性慢病史;④年龄 $>18$ 岁,临床资料齐全;⑤口服75g葡萄糖耐量试验;排除标准:①肝肾功能缺陷;②无法正常言语交流;③贫血者;④近期使用影响糖脂代谢的药品。另选取同期于本院体检行口服75g葡萄糖耐量试验且结果正常的孕妇126名(对照组)。

对照组平均年龄( $28.44 \pm 6.38$ )岁,平均孕周( $24.06 \pm 5.92$ )周,平均体质指数(BMI)( $27.11 \pm 6.44$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ;观察组平均年龄( $29.17 \pm 6.46$ )岁,平均孕周( $24.67 \pm 6.02$ )周,平均体质指数(BMI)( $26.72 \pm 6.30$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。两组临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准同意,患者及家属知晓并同意。

### 1.2 方法

GDM组于入院次日、对照组于体检当日清晨空腹状态,抽取静脉血3 mL,进行离心(3 500 rpm、15 min、离心半径8 cm),取血清放置于试管中,保存于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱内待检。采用酶联免疫吸附法测定Chemerin、瘦素及apoC III水平,Chemerin、瘦素及apoC III试剂盒均来自上海烜雅生物科技有限公司。

### 1.3 观察指标

分析两组不良妊娠结局,包括羊水异常、早产、剖宫产、胎儿宫内窘迫、分娩巨大儿等。不良妊娠结局相关标准参考《妇产科学》(第8版)<sup>[6]</sup>:羊水过多即羊水量 $>2\ 000$  mL;巨大儿即胎儿体质量 $4\ 000$  g及以上;早产即妊娠28~37周分娩。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件统计分析数据,计量

资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,两两间使用  $t$  检验;计数资料通过  $n(\%)$  表示,用  $\chi^2$  检验;采用二元 Logistic 回归分析影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素;绘制 ROC 曲线分析 Chemerin、瘦素及 apoC III 三者单一及联合检测 GDM 不良妊娠结局的预测价值;均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 Chemerin、瘦素及 apoC III 水平比较

GDM 组血清 Chemerin、瘦素、apoC III 水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 Chemerin、瘦素及 apoC III 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum chemerin, leptin and apoC III levels between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	chemerin (ng/mL)	瘦素 (g/L)	apoC III ( $\mu\text{g/mL}$ )
对照组	126	7.21 $\pm$ 3.25	8.32 $\pm$ 3.81	83.80 $\pm$ 21.46
GDM 组	131	9.57 $\pm$ 4.39	22.88 $\pm$ 6.07	131.52 $\pm$ 24.84
$t$ 值		4.882	22.928	16.452
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组不良妊娠结局比较

GDM 组不良妊娠结局发生率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 GDM 组、对照组不良妊娠结局比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of adverse pregnancy outcomes between GDM group and control group [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	羊水异常	早产	剖宫产	胎儿宫内窘迫	分娩巨大儿	总发生率
对照组	126	6(4.76)	1(0.79)	2(1.58)	2(1.58)	1(0.79)	12(9.50)
GDM 组	131	14(10.69)	3(2.29)	5(3.81)	6(4.58)	3(2.29)	31(23.66)
$\chi^2$ 值							9.217
$P$ 值							0.002

### 2.3 GDM 组不同妊娠结局血清 Chemerin、瘦素及 apoC III 水平比较

GDM 组中不良妊娠结局血清 Chemerin、瘦素、apoC III 水平均高于正常妊娠结局,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素分析

将 GDM 不同妊娠结局作为因变量(赋值:0=正常妊娠结局、1=不良妊娠结局),Chemerin、瘦素及 apoC III 作为自变量(均实测值),行多因素 Logistic 回归,结果显示 Chemerin、瘦素、apoC III 水平上升为影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 GDM 组不同妊娠结局血清 Chemerin、瘦素及 apoC III 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum Chemerin, leptin and apoC III levels in GDM groups with different pregnancy outcomes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	chemerin (ng/mL)	瘦素 (g/L)	apoC III ( $\mu\text{g/mL}$ )
正常妊娠结局	100	8.63 $\pm$ 3.90	20.90 $\pm$ 5.84	122.22 $\pm$ 24.57
不良妊娠结局	31	12.60 $\pm$ 5.51	29.26 $\pm$ 7.10	161.56 $\pm$ 26.31
$t$ 值		4.461	6.606	7.566
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 GDM 不良妊娠结局的危险因素

Table 4 Risk factors for adverse pregnancy outcomes in GDM using multivariate logistic regression analysis

影响因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
chemerin 实测值	1.002	0.395	6.437	2.723	1.255~5.907	<0.001	
瘦素 实测值	1.117	0.422	6.028	3.055	1.336~6.987	<0.001	
apoC III 实测值	1.242	0.476	5.779	3.462	1.362~8.801	<0.001	

### 2.5 Chemerin、瘦素及 apoC III 三者单一及联合检测 GDM 不良妊娠结局的预测价值分析

Chemerin、瘦素及 apoC III 联合检测 GDM 不良妊娠结局灵敏度、特异度分别为 91.29%、89.22%,高于单一检测( $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

表 5 Chemerin、瘦素及 apoC III 三者单一及联合检测 GDM 不良妊娠结局的预测价值

Table 5 Predictive value of Chemerin, leptin and apoC III in detecting GDM adverse pregnancy outcome singly or in combination

检查	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC (95% CI)	$P$ 值
chemerin	68.44	60.28	0.595 (0.483~0.696)	0.009
瘦素	57.82	55.17	0.523 (0.422~0.605)	0.024
apoC III	54.38	53.05	0.516 (0.403~0.578)	0.030
三者联合	91.29	89.22	0.805 (0.754~0.912)	<0.001

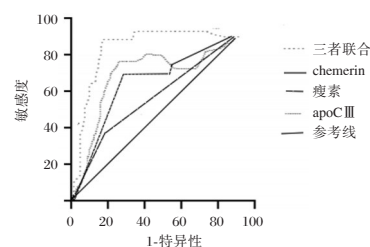


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

近几年,随着人们生活方式、饮食结构的改变,GDM 发生率逐年增高,引起临床广泛关注<sup>[1]</sup>。

临床数据显示,GDM患者发生不良妊娠结局概率较高,包括早产、流产、胎儿过大等<sup>[7]</sup>。

研究报道显示,正常的妊娠过程呈生理性胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)状况,若机体无法产生充分的胰岛素对异常增重IR进行代偿,则会发生GDM<sup>[7-8]</sup>。脂肪细胞及其分泌因子对于诱导IR发生具有一定作用,有学者认为,正常孕妇、GDM患者脂肪细胞因子分泌、合成呈不同表达,如血清Chemerin、瘦素、内酯素等<sup>[9]</sup>。Chemerin可对脂肪细胞分化、凋亡等过程发挥作用,并可参与脂质代谢调节;且Chemerin具有一定趋化作用,在多种生物学过程中发挥重要作用,包括炎症反应、免疫应答以及肿瘤发生等。本研究结果显示,GDM组血清Chemerin、瘦素水平均显著高于对照组,说明GDM患者的脂肪细胞因子合成、分泌均受到一定影响,导致血清Chemerin、瘦素水平上升,与余红琴等学者研究结果相似<sup>[10]</sup>。ApoC III是一种载脂蛋白,主要参与甘油三酯的运输。在正常生理状态下,ApoC III可以调节脂肪代谢,但在病理状态下,如糖尿病,其功能可能发生变化。本次研究发现,GDM组血清ApoC III水平高于对照组,产生这一变化可能与胰岛素抵抗、炎症反应有关。

国外研究报道,Chemerin水平与肥胖、IR等疾病发生发展相关<sup>[11]</sup>。在GDM小鼠模型中,研究人员发现血清、脐血中Chemerin水平升高<sup>[12]</sup>。瘦素是由脂肪细胞特异性所产生的蛋白质,对于代谢、炎症调节均发挥重要作用。瘦素可与其受体相结合,对中枢神经系统、外周组织产生作用,能有效调节能量消耗、脂肪储存等。相关研究发现,瘦素可对胰岛素受体信号传导造成影响,不利于胰岛素摄取葡萄糖,进而影响胰岛素代偿,促发高胰岛素血症发生,导致IR加重,进入恶性循环<sup>[13]</sup>。而apoC III会影响细胞内钙加工和胰岛素敏感性,最终导致葡萄糖稳态受损而发展为糖尿病,apoC III降低会延缓糖尿病的发生<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明Chemerin、瘦素及apoC III与GDM不良妊娠结局有一定联系,分析原因在于Chemerin、瘦素具备强大的内分泌功能,可分泌、合成多种脂肪因子,可能影响IR和糖脂代谢,进而增加不良妊娠结局风险;而apoC III通过影响脂质代谢、炎症反应和氧化应激等多个途径参与GDM和不良妊娠结局的发生。因此,可通过调整饮食、增大运动量等干预,改善上述指标水平,降低GDM不良妊娠结局风

险。进一步研究显示,Chemerin、瘦素及apoC III联合检测GDM不良妊娠结局灵敏度、特异度均高于上述指标单一检测,三者联合检测能更准确地评估GDM患者风险,可协助临床采取相应的干预措施,以改善母婴健康。

综上所述,血清Chemerin、瘦素及apoC III有助于预测GDM患者不良妊娠结局的发生风险,且联合监测上述因子可提高对GDM患者不良妊娠结局的预测价值,可为尽早干预、治疗提供依据。

## 参考文献

- [1] Chatzakis C, Cavoretto P, Sotiriadis A. Gestational Diabetes Mellitus Pharmacological Prevention and Treatment [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(36):3833-3840.
- [2] Lu W, Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(16):1940-1951.
- [3] 李明,段世博,侯秀真,等. PI3K在妊娠期糖尿病发病机制中的作用生物信息分析及验证[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(5):271-275.
- [4] 李宁,张树华,王艺桦,等. 妊娠期糖尿病患者孕28-34周盆底结构及功能变化的定量分析[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(22):2855-2860.
- [5] 王娜,张小环,李燕,等. 胎盘组织中IGFBP-1、VCAM-1、AQP3与妊娠期糖尿病的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1):36-39.
- [6] 韩清晓,薛光辉. 本科教材第八版《妇产科学》“正常分娩和异常分娩”章节存在问题商榷[J]. *卫生职业教育*, 2015, 33(22):147-148.
- [7] 邓思思,陈静,刘雪,等. 嗜黏蛋白阿克曼菌及Amuc\_1100对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的保护作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1):83-91.
- [8] 张丽娟,吴宇碧,曾定元,等. 脂联素、瘦素及其受体基因多态性与妊娠期糖尿病患病关联性分析[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(5):598-605.
- [9] Sert UY, Ozgu - Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307:231-255.
- [10] Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, et al. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):5003.
- [11] Marti A, Martínez I, Ojeda-Rodríguez A, et al. Higher Lipopolysaccharide Binding Protein and Chemerin Concentrations Were Associated with Metabolic Syndrome Features in Pediatric Subjects with Abdominal Obesity during a Lifestyle Intervention [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):289.
- [12] Filardi T, Panimolle F, Crescioli C, et al. Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Carbohydrate Quality in Diet [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):1549.

# 肺结核预后血清学指标研究进展

秦坤<sup>1</sup> 李莉<sup>1,2\*</sup> 邓婷婷<sup>1</sup> 刘敏<sup>1</sup>

**[摘要]** 我国是结核病大国,虽然肺结核的发病率较之前有所下降,但死亡率却有所上升。近年来,学者们致力于寻找一些方便、快捷并能很好评估肺结核患者病情及预后的指标。而获取血清学指标最简便易行,并能快速反应患者的病情变化情况。众多研究表明,不仅仅是传统的炎症指标,像IL-10、MIF、S100A9、sTREM-1等一些细胞因子、蛋白质分子及某些受体也对肺结核患者的病情严重程度及预后的评估有着重要价值,本文主要对这些血清学指标在肺结核的预后研究情况作了阐述,希望为临床评估肺结核患者预后提供一定的参考意义。

**[关键词]** 肺结核; 预后; 血清学指标

## Research progress on prognostic serological indicators of pulmonary tuberculosis

QIN Kun<sup>1</sup>, LI Li<sup>1,2\*</sup>, DENG Tingting<sup>1</sup>, LIU Min<sup>1</sup>

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, China, 563000; 2. Department of General Practice, Qianxinnan Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Xingyi, Guizhou, China, 562400)

**[ABSTRACT]** China is a large country with a high incidence of tuberculosis. Although the number of cases of pulmonary tuberculosis has decreased compared to before, the mortality rate has increased. Therefore, it is important to assess the condition of patients with pulmonary tuberculosis early and adjust treatment options accordingly in order to improve prognosis. In recent years, most clinical evaluations of patients with pulmonary tuberculosis have been based on symptoms, sputum bacteria and lung CT scans. However, these indicators change slowly and do not reflect changes in the patient's condition in a timely manner. Therefore, our goal is to identify convenient and quick indicators that can effectively evaluate the condition of patients with pulmonary tuberculosis in clinical practice. This article aims to provide some valuable references for the clinical evaluation of the prognosis of patients with pulmonary tuberculosis.

**[KEY WORDS]** Tuberculosis; Prognosis; Serological indicators

肺结核是由结核分枝杆菌感染肺部引起的慢性传染性疾病。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发表的2021年全球结核病报告表明,2020年全球结核病患者人数约达1 000万例,虽然新发病人数量较之前下降,但死亡率却有所增加,目前结核病作为单一传染性病原体的死亡原因排在第二位<sup>[1]</sup>。因此,对肺结核患者预后的判断十分重要,通过对预后判断来及时调整治疗方案,可降低患者的死亡率。而传统的指标,如患者

的临床症状、痰菌转阴情况、胸部CT病灶吸收情况,具有耗时长、变化缓慢的缺点,并不能及时反应出患者的病情变化。因此,寻找一些简洁、快速、能准确反应肺结核患者病情变化及预后的指标是当前研究的热点。而众多研究表明,血清学指标对于疾病的预后判断是有价值的。本文以此对肺结核患者预后评估的血清学指标作一综述,希望能为肺结核患者预后的判断提供一定的参考依据。

作者单位:1. 遵义医科大学,贵州,遵义 563000

2. 贵州省遵义医科大学黔东南州附属医院全科医学科,贵州,兴义 562400

\*通信作者:李莉, E-mail: 1444522659@qq.com



## 1 传统炎症指标

红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation Rate, ESR)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)作为传统并常见的炎症反应的指标,在肺结核患者预后的评估中也有研究。有学者发现 ESR、CRP、PCT 在肺结核患者中表达均升高,并在一定程度上均可以提示患者病情严重,预后不良,治疗效果欠佳<sup>[2-4]</sup>,但相较于 ESR、CRP 来说,PCT 作为重症感染的指标,其对于肺结核严重程度的判断及预后情况的评估具有较高的可靠性。

## 2 细胞因子

细胞因子是一类由单核-巨噬细胞、T细胞、NK细胞、B细胞等免疫细胞分泌的具有高活性、多功能的小分子多肽或蛋白质,可分为:白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、趋化因子及生长因子等,主要介导和调节免疫应答和炎症反应。众所周知,肺结核主要以细胞免疫应答为主,而细胞因子与肺结核的发生发展有着密切的联系。许多学者研究了各种细胞因子与肺结核预后的关系,并由此得出了某些结论。

白细胞介素种类繁多,目前已发现37种,其功能复杂,在细胞免疫中起着重要作用。其中白介素-10(interleukin-10, IL-10)是一种公认的抗炎因子,可以调节免疫反应及抑制炎症反应<sup>[5]</sup>。有研究表明<sup>[6]</sup>,低水平的IL-10肺结核患者,病情严重,抗结核治疗效果差。但也有其他研究表明,IL-10水平越高,患者的病情越严重<sup>[7]</sup>。研究存在差异,仍需进一步研究。白介素-15(interleukin-15, IL-15)则可促进淋巴细胞的活化,从而产生抗结核分支杆菌的作用。张天蔚等<sup>[8]</sup>发现,肺结核患者血清中的IL-15水平越高,结核分枝杆菌则越活跃,患者的病情就越严重,治疗效果越不好,说明肺结核患者中IL-15过表达可增加肺结核患者的预后风险,对患者的预后有一定的预测价值。干扰素是一类具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等多种作用的细胞因子<sup>[9]</sup>。 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )作为干扰素的其中一种,其可促进T细胞的活化,增强T细胞的杀伤作用,在抗结核治疗中有着重要作用。研究表明<sup>[10]</sup>,在重症肺结核患者中,IFN- $\gamma$ >70.74 pg/mL是重症肺结核患者死亡的独立危险因素,即

IFN- $\gamma$ 水平越高表明患者的预后越差,与章敏、王琪等人的研究一致<sup>[11-12]</sup>。而肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )则是由多种免疫细胞分泌的具有促炎作用的细胞因子,有文献报道<sup>[13]</sup>,TNF- $\alpha$ 在炎症反应过程中出现最早,且具有重要作用,在抗结核反应中,其可诱导巨噬细胞抑制结核分枝杆菌的生长,参与结核肉芽肿的形成。徐欣轶等<sup>[14]</sup>的研究表明,在治疗活动性肺结核患者过程中,TNF- $\alpha$ 的下降情况可能成为评估肺结核患者治疗效果的一项指示参数。另外,巨噬细胞移动抑制因子(migration inhibitory factor, MIF)也是促炎细胞因子,可在多种细胞上产生,包括T淋巴细胞、内皮细胞、巨噬细胞。在细胞反应中,巨噬细胞起着重要的吞噬作用,而MIF,顾名思义,可抑制巨噬细胞的移动,可促进肺结核病情的发展。在活动性肺结核中,有研究表明<sup>[15]</sup>,治疗后的血清MIF水平较治疗前显著降低,最终可降至健康人水平,而MIF下降的水平可反应治疗的效果及机体的状态。并且徐欣轶等<sup>[14]</sup>的研究结果也与之一致,说明MIF可成为评估肺结核患者治疗效果的参考指标。

综上所述,细胞因子作为一项可快速获得的指标,在评估肺结核患者的预后情况中具有重要价值,值得被进一步研究。

## 3 蛋白质分子

随着研究的不断推进,越来越多的新型血清学标志物涌现出来,一些蛋白质分子被发现与肺结核的病情严重程度有一定的关系。S100钙结合蛋白A9(S100 calcium-binding protein A9, S100A9)是一种能够与钙离子结合的小分子量蛋白,主要分布在中性粒细胞和单核细胞上,其具有促炎作用,可促进中性粒细胞及单核细胞向炎症部位的聚集,从而导致炎症的发生及加重,与肺结核的肺部炎症反应及病情的严重程度密切相关,研究表明,监测S100A9水平可能成为发现肺结核早期再激活的潜在生物标志物<sup>[16-17]</sup>。国内的研究表明<sup>[18]</sup>,在肺结核患者中,低S100A9患者( $\leq 21.70 \mu\text{g/L}$ )治疗后30天的痰菌转阴率、空洞闭合率及好转比例均高于高S100A9患者( $< 21.70 \mu\text{g/L}$ ),死亡比例低于高S100A9患者,两组治疗后S100A9水平均较治疗前降低,说明S100A9有望成为评估肺结核患者病情严重程度及预后的指标。骨桥蛋白

(osteopontin, OPN)是一种细胞外基质蛋白,存在于人体大量的组织中,是呼吸系统表达最丰富的蛋白质之一,可参与宿主免疫反应的调节<sup>[19]</sup>。当结核分枝杆菌感染人体后,早期即可刺激T细胞、巨噬细胞分泌大量OPN,诱导Th1介导的细胞免疫发挥作用,从而抵御结核分枝杆菌的入侵<sup>[20]</sup>。有学者研究发现<sup>[7, 21-22]</sup>,活动性肺结核患者血清中的OPN水平均高于非活动性肺结核患者,且重症患者高于轻症患者,预后不佳组高于预后良好组,说明血清OPN水平与肺结核患者的活动性、严重程度及预后情况密切相关。CD44是一种广泛分布于细胞膜上的跨膜糖蛋白,属于白细胞粘附分子(leukocyte adhesion molecules, LAM),高表达于肺巨噬细胞表面,可促进巨噬细胞的活化,在结核病的炎症反应中起着重要作用,其中TNF- $\alpha$ 可诱导CD44的表达<sup>[23]</sup>。透明质酸(细胞外基质成分)是结核分枝杆菌侵袭和增殖期间的营养来源,并与肺巨噬细胞高表达的CD44受体结合,引起构象变化,从而激活巨噬细胞增殖、粘附、迁移和侵袭的各种信号通路<sup>[24-25]</sup>。陈科帆等<sup>[26]</sup>的研究中表明了,高水平CD44肺结核患者的痰菌转阴率高于低水平患者,说明高水平的CD44有利于机体抵抗结核分枝杆菌,对于评估肺结核患者的预后有一定的意义。

## 4 受体

随着研究的不断深入,学者们发现某些受体可能与肺结核的预后密切相关。血清可溶性髓系细胞受体-1(soluble myeloid cell trigger receptor -1, sTREM-1)是在骨髓细胞-1上表达的触发受体,也是先天性免疫细胞表达的一种跨膜受体,而sTREM-1是TREM-1的可溶性形式。sTREM-1是反应细菌感染的一项敏感性指标,与炎症反应程度密切相关,并在脓毒症的诊断及预后预测中也有一定的价值<sup>[27]</sup>。在肺结核患者中,sTREM-1的表达也存在一定的意义。研究表明<sup>[28-29]</sup>,活动性肺结核患者血清中的sTREM-1水平明显升高,并且水平越高往往提示患者预后不良,死亡率较高。与PCT相似,该指标或许可作为重症肺结核患者严重程度与预后情况的监测指标之一。而另一种Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是免疫细胞上表达的各种模式识别受体之一,具有高度保守性,通过识别特定的病原体相关分子模式并产生

特定的免疫反应,因此在先天性免疫反应中发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。机体感染结核分枝杆菌后会激活TLRs信号通路,而活化的TLRs会进一步促进炎症反应的发生,Toll样受体2(Toll like receptor 2, TLR2)就是抗结核分枝杆菌炎症受体之一<sup>[31]</sup>。有研究表明<sup>[32-33]</sup>,肺结核患者血清中TLR2表达的水平越高则涂阳阴转率越低,病情越严重,预后不良。

## 5 小结与展望

本文针对肺结核的预后血清学指标做了详细阐述,综合以上内容来说,这些指标对于评估肺结核患者的病情严重程度、治疗效果及预后情况都有一定的意义,并且在临床上ESR、CRP、PCT、细胞因子均是比较容易获得的指标,随着研究的深入,像S100A9、OPN、sTREM-1等蛋白质、受体类指标也受到了人们的关注,且与肺结核预后的评估有着密切的联系。PCT、sTREM-1可作为评估重症肺结核患者的指标,而MIF、CD44可作为评估治疗效果的指标,总而言之,不同的医院可根据自身的条件,结合患者的病情来选择合适的监测指标。此文希望可为肺结核患者的预后评估提供一定的参考价值,为临床治疗肺结核提供辅助参考依据。

## 参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [EB/OL]. [2022-02-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
- [2] 冯雄,郑友彬. 活动性肺结核患者血清超敏C反应蛋白血清水平变化与预后关系分析[J]. 河北医学, 2020, 26(8): 1260-1264.
- [3] 党璋,吴琼,王娟,等. s-ChE、PCT、CRP在肺结核合并肺部感染诊断及预后中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 786-789.
- [4] 朱俊. 血清降钙素原及可溶性髓系细胞触发受体-1水平与肺结核患者临床预后的相关性[J]. 河南医学研究, 2020, 29(27): 5148-5150.
- [5] 李蓓,张冬平,张泽波. TGF- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-10与多药联合治疗肺结核产生耐药性和疗效的相关性探讨[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(1): 114-120.
- [6] 郎清,周家青,董先成,等. 肺结核病人血清IL-10、TNF- $\alpha$ 及IgE表达及临床意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(06): 567-570.
- [7] 韩伟,潘艳静,李秀芳,等. 血清PTX3、IL-10、HBP检测在肺结核诊断中的临床意义[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(6): 579-583.

- [8] 张天蔚,彭婷,李永武,等.血清IL-15AAG水平与肺结核化疗患者预后的相关性[J].河北医学,2022(1):141-145.
- [9] 钟国庆,杨庆平.T淋巴细胞亚群联合Th1/Th2细胞因子诊断肺结核患的应用价值分析[J].中国实验诊断学,2018,22(5):830-831.
- [10] 杨芳,殷卫兵,严鸣光,等.外周血单个核细胞Blimp1、IFN- $\gamma$ 、IL-10水平与重症肺结核患者预后的相关性分析[J].实验与检验医学,2021,39(2):259-262.
- [11] 章敏.外周血IFN- $\gamma$ 、IL-10水平及红细胞免疫功能对重症肺结核患者死亡预后的预测价值[J].标记免疫分析与临床,2020,27(7):1161-1165.
- [12] 王琪,严晓娟.OPN、IFN- $\gamma$ 、IL-10检测对活动性肺结核病情及预后判定的临床意义[J].临床肺科杂志,2019,24(8):1463-1465.
- [13] 卓文基,钱明,陈涛,等.肺结核患者血清IL-6、IL-12、IL-23、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 表达水平的临床意义分析[J].现代医院,2014,14(10):4-6.
- [14] 徐欣轶,沈春丽,王丽君,等.活动性肺结核患者血清中移动抑制因子、干扰素 $\gamma$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平变化及预后关系研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(7):722-725.
- [15] 高惠,吴晓虹.活动性肺结核患者血清巨噬细胞移动抑制因子水平变化及预后关系研究[J].临床肺科杂志,2019,24(3):527-531.
- [16] Liu Q, Pan L, Han F, et al. Proteomic profiling for plasma biomarkers of tuberculosis progression [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 1551-1559.
- [17] Gopal R, Monin L, Torres D, et al. S100A8/A9 proteins mediate neutrophilic inflammation and lung pathology during tuberculosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(9): 1137-1146.
- [18] 刘硕,骆宝建,韩芬,等.动态监测血浆S100钙结合蛋白A9对重症继发性肺结核患者疗效与预后的判断价值[J].中国医刊,2021,56(7):729-732.
- [19] Wang D, Tong X, Wang L, et al. The association between osteopontin and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0242702.
- [20] 詹丽丽,江共英,占岳芳,等.肺结核患者OPN与IL-17A变化的临床意义[J].中华医院感染学杂志,2019,29(24):3701-3705.
- [21] 李传生,陈飞.血清骨桥蛋白、T细胞亚群检测在诊断肺结核及评估此病患者预后中的应用价值[J].当代医药论丛,2021,19(23):142-144.
- [22] 刘坤,齐红双,李英,等.血清OPN、SIL-2R、IL-2水平对活动性肺结核病情及预后判定的意义[J].中国实用医刊,2021,48(4):57-60.
- [23] 张宪波,刘月皎,钱世宁,等.白细胞黏附分子CD44在肺结核患者体内的表达水平、作用及机制研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(2):213-219.
- [24] Simonson AW, Umstead TM, Lawanprasert A, et al. Extracellular matrix-inspired inhalable aerogels for rapid clearance of pulmonary tuberculosis [J]. Biomaterials, 2021, 273: 120848.
- [25] Chen C, Zhao S, Karnad A, et al. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11: 64.
- [26] 陈科帆,熊域皎,焦家欢,等. CD44及相关细胞因子水平对活动性肺结核诊断及预后评估价值[J].中国防痨杂志,2021,43(5):513-515.
- [27] Qin Q, Liang L, Xia Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis [J]. Infect Genet Evol, 2021, 96: 105074.
- [28] Feng J-Y, Su W-J, Pan S-W, et al. Role of TREM-1 in pulmonary tuberculosis patients- analysis of serum soluble TREM-1 levels [J]. Sci Rep, 2018, 8: 8223.
- [29] 李剑,杨梁梓,刘智,等.肺结核患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1、干扰素- $\gamma$ 与降钙素原水平与临床预后的相关性研究[J].黑龙江医学,2021,45(19):2042-2043+2046.
- [30] Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 59: 391-412.
- [31] 王娟,程龙,李文静,等.4种临床抗结核药物对A549细胞TLRs信号通路和炎症因子表达的影响[J].中国免疫学杂志,2021,37(6):718-724.
- [32] 简玲,曹玲,陈莲.肺结核患者血清中TLRs信号通路表达水平与患者治疗效果及病情预后的关系[J].标记免疫分析与临床,2018,25(1):102-104+108.
- [33] 陈春光,任鹏飞,崔中锋.外周血TLR2mRNA、血清IL-1 $\beta$ 在活动性肺结核患者病情及预后判定中的临床意义[J].传染病信息,2021,34(6):535-538+556.

(上接第390页)

- [13] Metz M, Beghini M, Wolf P, et al. Leptin increases hepatic triglyceride export via a vagal mechanism in humans [J]. Cell Metab, 2022, 34(11):1719-1731.
- [14] Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications [J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(1):3-14.
- [15] 张丹,唐诗,辛颖.雨课堂教学在儿童DKA住院医师规范化培训中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(11):1312-1315.

### 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。

