



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

分子诊断与治疗杂志

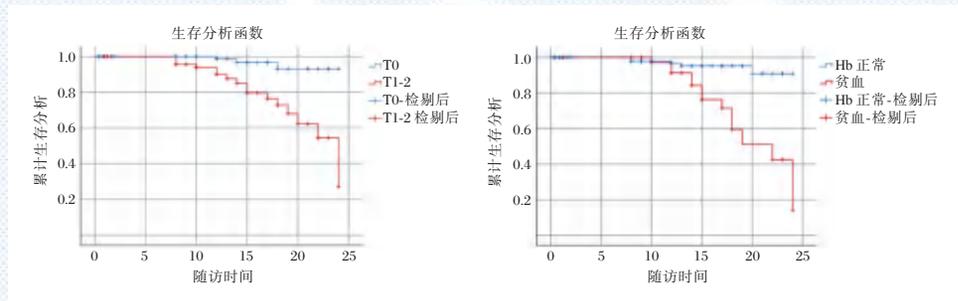
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年4月 第15卷 第4期 总第104期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 4 April 2023



图(557) 贫血、牛津分型(T)与IgAN肾脏预后的Kaplan-Meier生存曲线

Figure(557) Kaplan-Meier survival curves for anemia, Oxford typing (T) and IgAN renal prognosis

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 692235



分子诊断与治疗杂志

二〇二三年四月

第十五卷 第四期

中山大学

卢洪洲



1966年3月出生。1999年毕业于上海医科大学,医学博士学位,美国 Vanderbilt University 分子流行病学博士后。内科学博士生导师、护理学博士生导师、公共卫生管理博士生导师、博士后流动站站长。

主任医师,教授,现任深圳市第三人民医院党委副书记、院长。荣获教育部长江学者、国家百千万人才工程、享受国务院特殊津贴、“有突出贡献中青年专家”、美国微生物科学院院士、美国管理技术大学特聘教授。入选美国斯坦福大学2021、2022年全球前2%顶尖科学家榜单及《终身科学影响力排行榜》。

卢洪洲教授担任世界卫生组织新发传染病临床诊治培训研究合作中心共同主任;世界卫生组织临床专家组专家、国家卫生健康委疾病预防控制专家委员会委员;国家新冠病毒病救治专家组与境外抗疫专家组后方支持团队成员;国家卫生健康委艾滋病、(禽)流感、出血热、黄热病、寨卡病毒病、新型冠状病毒肺炎、感染病质量控制中心

专家组成员;中国性病艾滋病防治协会副会长兼结核病学组组长,中华医学会感染病学分会艾滋病专业学组副组长,中华医学会热带病与寄生虫分会前任主任委员兼艾滋病学组组长,欧美同学会(中国留学人员联谊会)医师协会传染病分会主任委员,上海市医学会感染病学分会主任委员。担任《Drug Discoveries & Therapeutics》杂志国际领域首席编辑和执行编辑;《AIDS 中文版》《iLABMED》杂志主编;《Radiology of Infectious Diseases》、《诊断学理论与实践》等7本杂志副主编;《Chinese Journal of Medicine》、《Emerging Microbes and Infections》等十余本杂志编委。

卢洪洲教授长期从事发热待查、抗菌药物合理应用、中枢神经系统感染和呼吸系统感染、结核、肝炎、艾滋病、寄生虫等感染性疾病的诊治。先后承担国家科技重大专项(4项)、“863”、国家自然科学基金(7项),美国盖茨基金、国家临床重点专科等54项科研课题。曾获法国国家科学院“夏邦克-杜博赛”奖(2020)、国家科学技术特等奖、上海科技成果一等奖、上海医学科技一等奖等国家级、省部级科技成果奖10余项,获专利7项;2022年获“人民名医·卓越建树”奖。以第一作者或通讯作者在国内外发表各类论文480余篇,其中在SCI引用杂志包括《Nature》、《New England Journal of Medicine》等发表论著300余篇;主编专业参考书14部。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 4 月 第 15 卷 第 4 期 总第 104 期 Monthly Volume 15 Number 4 April 2023

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

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

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

刊号 ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

邮发代号 46-283
发行单位 广东省报刊发行局
发行范围 国内外公开发售
广告发布登记通知书 440100190057
印刷 天意有福科技股份有限公司
出版日期 2023 年 4 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

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

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

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2023.4.18
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

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年4月 第15卷 第4期

目次

述评

miRNAs对动脉粥样硬化作用的研究进展 陈雅娇 李涛 许波实(545)

论著

基于TCGA数据库分析DDX27在肝细胞癌中的预后价值 朱翠雯 马甜甜 段怡平等(549)

血清NGAL、 β 2-MG与IgA肾病病理分级及预后的相关性 张兆怡 王驰 常青等(554)

CST4在胃癌人群检测中的临床意义 赵安娜 吴爽 张海平等(559)

益气养阴活血汤辅助治疗对肾病综合征患儿TIMP-2、T淋巴细胞亚群及IL-8影响
..... 梁上艳 黄书丽 吴静静等(564)

普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎的效果
..... 陈华 谢影 白彦红等(568)

大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗重症胰腺炎的可行性研究 郝永霞 牛学瑞 张辉等(573)

血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10水平和产妇产褥感染的相关性 高珊珊 张珂 张玉苓等(577)

CT能谱成像结合AFP、GP73及GPC-3检测对小肝癌的诊断价值
..... 郭大鹏 龙仲云 胡海菁(581)

TK1、TPS及LDH在非霍奇金淋巴瘤治疗前后水平变化及与预后生存的相关性
..... 李向垒 许英君 张孟伟等(585)

血清RBP4、NT-proBNP检测联合MNA评分与慢性心力衰竭患者病情严重程度及近期预后的关系
..... 石柱芳 李彦芳 孙秀全等(589)

CRP、ESR、CKMB和BNP联合检测评估川崎病患者合并冠脉病变的价值
..... 吴锐 肖长水 陈山(594)

围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素H2、LN和Fibulin-5变化及意义
..... 李云芳 王小燕 勾明月(598)

血清补体1q、同型半胱氨酸及脂联素水平在老年原发性高血压并发心血管疾病风险评估中的价值
..... 汤祥瑞 程德均 王科程等(602)

利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征对其淋巴细胞亚群水平的影响 彭寅 邓芳 吴琳等(606)

高血压病患者外周血Cx43、Ang2表达及意义 张金春 李志华(610)

血清BDNF、GLP-1水平变化对阿尔茨海默病患者认知功能障碍的意义
..... 吕梦圆 李青青 王成麟等(614)

COPD伴肺动脉高压患者血清HMGB1、TNF- α 与病情、肺功能的相关性
..... 王瑾璞 陈辉 耿芳等(618)

NLR、维生素D水平在类风湿关节炎的诊断价值及与疾病活动度的相关性
..... 张旺 茹金玲 相明飞(622)

STEMI患者PCI术前血清NRG-1含量预测慢血流或无复流的研究 王坤 王磊 许林艳(626)

氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉对小儿扁桃体腺样体切除术苏醒期躁动及疼痛的影响
..... 张锋(630)

血清 MMP-9、Lp-PLA2、CRP 水平对急性缺血性脑卒中介入治疗预后的影响
..... 黄伟东 魏继鹏 李健标(635)

FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值
..... 徐晓梅 舒冬冬 李莉 等(639)

三金汤治疗对输尿管上段嵌顿性结石术后患者 CRP、LPS 及 PCT 水平的影响
..... 李明谦 魏军利 梁鹏 等(643)

外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平与喉癌患者淋巴结转移的相关性
..... 舒中献 詹红星 王越 等(647)

广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 多态性分布特征及其与血脂水平的关系
..... 韦叶生 罗艳萍 刘潮 等(651)

低深度全基因组测序技术联合细胞学检测在高龄产妇产前诊断中的应用
..... 曾美 万晓盼 王晨辉(656)

血清 CysC、CRP 及 GADA 与糖尿病肾病患者病变严重程度及心血管事件的关系
..... 匡蕾 戴武 邹玲玲 等(660)

脑小血管病患者血清 3-NT、Hcy、PLR 和 FGF23 水平与认知功能障碍的关系
..... 王依宁 廖子蔚 杜娟 等(665)

NLR、IL-1 β 、IL-8 及 Hcy 联合超声心动图在 GDM 孕妇胎儿心功能评估中的应用
..... 宋晶 王蕾 闫琼 等(669)

某医院呼吸道感染多重耐药菌感染风险 Nomogram 模型建立和验证
..... 李燕 朱金玉 张羽 等(673)

糖尿病视网膜病变患者眼轴长度与玻璃体体积的相关性 许路加 刘德成 吴秋杰(677)

心脏术后行中心静脉置管患者的感染病原分布和 PD-1、hs-CRP、IL-18 水平变化及临床意义
..... 郭兵兵 高杰 黄白艳(682)

2011-2018 年深圳某儿童医院肺炎支原体感染单中心流行病学特征
..... 黄宝兴 蔡德丰 张交生 等(686)

血清 AFP、AFP-L3 与肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后疗效的关系分析
..... 姚爱武 廖和壁 张璟(690)

基于哺乳动物细胞表达 S1 蛋白的猪流行性腹泻病毒单克隆抗体 李虎林 颜仁和 陈泽典 等(694)

归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗对高血压病合并抑郁症患者 HAMD17、SF-36 及
血压达标率的影响 蒋孟利 钱百成 褚晓蒙 等(699)

RDW、NLR、T 细胞亚群联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床价值
..... 伏籽桥 熊小敏 曾茹 等(704)

血清 AQP-1、AQP-4、AQP-9 与急性脑梗死神经功能康复的相关性
..... 李志银 郝海涛 闫旭玲 等(708)

HbA1c、LDL-C、HDL-C 检测在 2 型糖尿病肾病中的应用价值 戚仁娟 邹永红 宋洁 等(712)

银屑病患者 1,25(OH)2D3 与炎症因子水平关系及阿维 A 联合 NB-UVB 疗效观察
..... 李颖慧 郭芳 杨改娥(716)

综 述

Wnt/ β -catenin 信号通路在骨质疏松症环境下促进成骨的研究进展
..... 王浩阔 邵阳 汪国澎 等(720)

专家风采

卢洪洲 (封二)

实验室巡礼

深圳市第三人民医院 (封三)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 4 April 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Research progress of miRNAs on atherosclerosis
CHEN Yajiao, LI Tao, XU Poshi (545)

ORIGINAL ARTICLES

- Analysis of the prognostic value of *DDX27* in hepatocellular carcinoma based on TCGA database
ZHU Cuiwen, MA Tiantian, DUAN Yiping, CHEN Liangyue, LI Dongxu, LIU Jiacci, YU Mingxia, YANG Gui (549)
- Correlation between serum NGAL, β 2-MG and pathological grade, prognosis of IgA nephropathy
ZHANG Zhaoyi, WANG Chi, CHANG Qing, YU Yafei, DONG Tengteng, NIE Sasa, LI Mianyang (554)
- Clinical significance of CST4 in the detection of gastric cancer population
ZHAO Anna, WU Shuang, ZHANG Haiping, WANG Pan, WANG Zhongjun, CAO Yongxian, PAN Huazheng (559)
- Effect of adjuvant therapy of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction on TIMP-2, T lymphocyte subsets and IL-8 in children with nephrotic syndrome
LIANG Shangyan, HUANG Shuli, WU Jingjing, WANG Jiyun, LIU Yuanyuan, CHAI Shuwei, WEI Mingjie, LI Cancan (564)
- Effect of pulmicresol combined with ambroxol aerosol and gamma globulin in the treatment of neonatal pneumonia
CHEN Hua, XIE Ying, BAI Yanhong, MA Bingbing (568)
- Feasibility study of high-dose octreotide combined with ulinastatin in the treatment of severe pancreatitis
HAO Yongxia, NIU Xuerui, ZHANG Hui, HU Xiaona (573)
- Correlation between serum PCT, hs-CRP, IFN- γ , IL-10 levels and maternal puerperal infection
GAO Shanshan, ZHANG Ke, ZHANG Yuling, XU Ting, ZHANG Qing (577)
- Diagnostic value of CT spectral imaging combined with detection of AFP, GP73 and GPC-3 in small hepatocellular carcinoma
GUO Dapeng, LONG Zhongyun, HU Haijing (581)
- Level changes of TK1, TPS and LDH before and after treatment in non-Hodgkin's lymphoma and their correlation with prognostic survival
LI Xianglei, XU Yingjun, ZHANG Mengwei, LIU Can, ZHAI Yachao (585)
- Association of serum RBP4 and NT-proBNP measured by combined MNA score with severity of illness and recent outcome in patients with chronic heart failure
SHI Guifang, LI Yanfang, SUN Xiuquan, HU Juanjuan (589)
- The value of combined detection of CRP, ESR, CKMB and BNP in evaluating children with Kawasaki disease complicated with coronary artery lesions
WU Rui, XIAO Changshui, CHEN Shan (594)
- Changes and significance of serum relaxin H2, LN and fibulin-5 in perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction
LI Yunfang, WANG Xiaoyan, GOU Mingyue (598)
- The value of serum complement 1q, homocysteine and adiponectin levels in the risk assessment of elderly patients with essential hypertension with cardiovascular disease
TANG Xiangrui, CHENG Dejun, WANG Kecheng, GUO Hongyi, ZHANG Yong (602)
- Effect of rituximab on lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome
PENG Yin, DENG Fang, WU Lin, ZHU Ying (606)
- Expression and significance of Cx43 and Ang2 in peripheral blood of patients with hypertension
ZHANG Jinchun, LI Zhihua (610)
- Significance of changes in serum BDNF and GLP-1 levels on cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease
LV Mengyuan, LI Qingqing, WANG Chenlin, LIU Shuang (614)
- Correlation of serum HMGB1 and TNF- α with disease condition and pulmonary function in patients with COPD and pulmonary hypertension
WANG Cuiying, CHEN Hui, GENG Fang, WU Ruili, WU Xuli, LI Lina (618)
- Diagnostic value of NLR and vitamin D levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity
ZHANG Wang, RU Jinling, XIANG Mingfei (622)

Prediction of slow blood flow or no reflow by serum NRG-1 content in patients with STEMI before PCI <i>WANG Kun, WANG Lei, XU Linyan</i>	(626)
Effects of flurbiprofen axetil and dexmedetomidine combined anesthesia on agitation and pain during recovery period of children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy <i>ZHANG Feng</i>	(630)
Effect of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP levels on prognosis of interventional therapy for acute ischemic stroke <i>HUANG Weidong, WEI Jipeng, LI Jianbiao</i>	(635)
Predictive value of FeNO and NLR combined pulmonary function in patients with acute asthma attack <i>XU Xiaomei, SHU Dongdong, LI Li, SONG Naibao, HUANG Tingting, PAN Liangdong</i>	(639)
Effect of Sanjin Decoction on CRP, LPS and PCT levels in postoperative patients with upper ureteral impacted calculi <i>LI Mingqian, WEI Junli, LIANG Peng, HAO Yanjun, ZHANG Sai</i>	(643)
Correlation between expression levels of peripheral blood NLR, VEGF and miRNA let-7a and lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer <i>SHU Zhongxian, ZHAN Hongxing, WANG Yue, BAI Chunxiang</i>	(647)
Distribution characteristics of polymorphisms of <i>miR-30</i> gene rs16827546 A/C and rs10095483 A/C in Guangxi population and their association with serum lipid level <i>WEI Yesheng, LUO Yangping, LIU Chao, GU Xixi, WANG Teng, ZENG Zhineng, LAN Yan</i>	(651)
Application of low-depth whole genome sequencing combined with cytological detection in prenatal diagnosis of elderly parturient women <i>ZENG Mei, WAN Xiaopan, WANG Chenhui</i>	(656)
Association of serum CysC, CRP and GADA with lesion severity and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy <i>KUANG Lei, DAI Wu, ZOU Lingling, ZHANG Suwan</i>	(660)
Relationship between serum 3-NT, Hcy, PLR, FGF23 levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease <i>WANG Yining, LIAO Ziwei, DU Juan, YIN Yanxiao, YAN Hongjing</i>	(665)
Application of NLR, IL-1 β , IL-8 and Hcy combined with echocardiography in the assessment of fetal cardiac function in pregnant women with GDM <i>SONG Jing, WANG Lei, YAN Qiong, LIU Li, LING Li, ZHANG Xiaoyan, WANG Jingping, WU Xiaoming</i>	(669)
Establishment and validation of a Nomogram model for the risk of multidrug-resistant bacteria infection in a hospital with respiratory tract infection <i>LI Yan, ZHU Jinyu, ZHANG Yu, SUN Yang, YAN Xiaoyan, XU Zhen</i>	(673)
To explore the correlation between ocular axis length and vitreous hemorrhage in Diabetic retinopathy patients <i>XU Lujia, LIU Decheng, WU Qiuji</i>	(677)
Distribution of infectious pathogens, changes of PD-1, hs-CRP, IL-18 levels and its clinical significance in patients with central venous catheterization infection after cardiac surgery <i>GUO Bingbing, GAO Jie, HUANG Baiyan</i>	(682)
Epidemiological characteristics of a single center for <i>mycoplasma pneumoniae</i> infection in a Children's Hospital in Shenzhen from 2011 to 2018 <i>HUANG Baoxing, CAI Defeng, ZHANG Jiaosheng, LEI min, CHEN Yunsheng</i>	(686)
Analysis of the relationship between serum AFP, AFP-L3 and the curative effect of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization <i>YAO Aiwu, LIAO Hebi, ZHANG Jing</i>	(690)
Monoclonal antibodies against porcine epidemic diarrhea virus based on S1 protein expressed in mammalian cells <i>LI Hulin, YAN Renhe, CHEN Zedian, QIU Zhenzhen, LI Kanhe, MA Manxin, MAO Yingying, LI Jianjun, LV Zongji, LI Hongwei</i>	(694)
Effect of Guipi Pill combined with Danzhi Xiaoyao Pill and Sertraline Hydrochloride on HAMD17, SF-36 and blood pressure compliance rate in patients with hypertension and depression <i>JIANG Mengli, QIAN Baicheng, ZHU Xiaomeng, ZHANG Li</i>	(699)
Clinical value of RDW, NLR and T cell subsets in the diagnosis of interstitial lung disease associated with connective tissue disease <i>FU Ziqiao, XIONG Xiaomin, ZENG Qie, LUO Fengming</i>	(704)
Correlation between serum AQP-1, AQP-4, and AQP-9 and neurological functional rehabilitation from acute cerebral infarction <i>LI Zhiyin, XI Haitao, YAN Xuling, MENG Lixia</i>	(708)
Application value of HbA1c, LDL-C and HDL-C in type 2 diabetes nephropathy <i>QI Renjuan, ZOU Yonghong, SONG Jie, GU Junfei</i>	(712)
Relationship between 1,25(OH) ² D ₃ and inflammatory factors in patients with psoriasis and the efficacy of acitretin combined with NB-UVB <i>LI Yinghui, GUO Fang, YANG Gaie</i>	(716)

REVIEWS

Research progress of <i>Wnt</i> / β - <i>catenin</i> signaling pathway promoting osteogenesis in osteoporosis environment <i>WANG Haotian, SHAO Yang, WANG Guopeng, YE Lingshan, WANG Qiubo, WANG Jianwei</i>	(720)
--	-------

miRNAs对动脉粥样硬化作用的研究进展

陈雅娇¹ 李涛² 许泼实^{2*}

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是一种复杂的多因素疾病,尽管在生活方式管理和药物治疗方面取得了进展,但仍是心血管疾病高发病率和死亡率的主要原因。微小RNA(miRNAs)是一组小的单链非编码RNA,调节多种生理过程和分子信号传导途径。越来越多的研究证实 miRNAs 表达谱的改变在 AS 发生发展中发挥重要作用,本文综述了近年来 miRNAs 调控 AS 内皮细胞、血管平滑肌细胞,炎症反应和胆固醇代谢等过程的机制研究,并进一步讨论了 miRNAs 在 AS 诊断、疗效监测和预后判断生物标志物的价值。

[关键词] 动脉粥样硬化; miRNAs; 炎症反应; 胆固醇代谢

Research progress of miRNAs on atherosclerosis

CHEN Yajiao¹, LI Tao², XU Poshi^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450018; 2. Clinical Laboratory, Henan Provincial People's Hospital, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 451464)

[ABSTRACT] Atherosclerosis (AS) is a complex multifactorial disease that remains a major cause of high cardiovascular morbidity and mortality despite advances in lifestyle management and pharmacotherapy. MicroRNAs (miRNAs) are a group of small single-stranded noncoding RNAs that regulate a variety of physiological processes and molecular signaling pathways. More and more studies have confirmed that the expression profile of miRNAs plays an important role in the occurrence and development of AS. This article reviews the recent research on the mechanism of miRNAs regulating endothelial cells, vascular smooth muscle cells, inflammatory response and cholesterol homeostasis in AS, and further discusses the value of miRNAs as biomarkers in the diagnosis, efficacy monitoring, and prognosis of AS.

[KEY WORDS] Atherosclerosis; MiRNAs; Inflammatory response; Cholesterol metabolism

《中国心血管健康与疾病报告 2021》显示我国心血管病现患人数 3.3 亿,其中脑卒中 1 300 万、冠心病 1 139 万、高血压 2.45 亿,心血管病的发病率与致死率高居疾病榜首,防控形势依然严峻。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病、中风和猝死等心脑血管疾病的主要病理因素。AS 是由血脂代谢异常引起、多种因素参与的病理生理过程^[1],其形成的机制复杂,尚未完全阐明。因此,进一步从内皮细胞(Endothelial cells, ECs)和血管平滑肌细胞(Vascular smooth

muscle cells, VSMCs)改变、炎症反应、脂质代谢、免疫氧化应激等领域探讨 AS 的发生发展机制尤为重要。miRNAs 作为细胞粘附、增殖、脂质摄取及炎症介质生成等过程的重要调控因子,为研究 AS 形成机制提供新的分子视角。

1 miRNA 在 AS 发病机制中的作用

1.1 miRNAs 概述

微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 是进化保守、约 18~24 个核苷酸的单链非编码 RNA,结合特

基金项目:河南省科技攻关计划(222102310456);河南省中青年卫生健康科技创新优秀青年人才培养项目(YXKC2022043)

作者单位:1. 河南中医药大学,河南,郑州 450018

2. 河南省人民医院阜外华中心血管病医院检验科,河南,郑州 451464

*通信作者:许泼实, E-mail: 13673621100@163.com

定靶 mRNA 序列的 3'-非翻译区(3'-UTR),通过阻断 mRNA 翻译和/或促进 mRNA 降解导致蛋白表达减少。据估计,60%的蛋白质编码基因直接受 miRNAs 调控。现已在人类发现超过 2 000 种 miRNAs,由于每种 miRNA 可以调节多个基因的表达,且每个特定的基因可被多个 miRNAs 调节,因此 miRNAs 是调控多种病理生理过程基因表达的关键靶点^[2]。鉴于 miRNAs 的固有特性,其作为 AS 各个阶段 mRNA 和蛋白表达的关键调控因子已得到临床和病理研究的支持。

1.2 miRNA 与 ECs 功能异常

AS 病变始于血管内膜,内膜脂质累积引起 ECs 激活伴通透性变化,并发生表型转换,包括异常迁移、增殖及黏附分子等表达改变,这些改变又刺激炎症细胞在内皮下和内膜中粘附和迁移,引起 ECs 受损,继而出现脂质点、脂质条纹、粥样斑块和复合病变,导致 AS 的发生。研究发现,多种 miRNAs 参与 AS 病变过程中 ECs 功能的调控,包括衰老、凋亡及氧化还原过程等。在 AS 患者血浆中,miR-34a 的表达水平显著升高,并下调 *Sirtuin-1* (*SIRT1*) 基因的表达促使 ECs 衰老^[3]。*SIRT1* 作为长寿的关键调节基因,保护细胞免受氧化和毒性应激来阻止应激诱导的衰老,这说明 miR-34a 参与了 ECs 衰老过程的调控。多种调控 ECs 凋亡的 miRNAs 也参与到 AS 进程中。miR-34a 不仅可以参与上述 ECs 衰老调控,还可以靶向 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *BCL2*) 基因抑制氧化低密度脂蛋白 (Oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的 ECs 凋亡,促进 ECs 增殖,延缓 AS 的进展^[3]。miRNAs 还可通过调控氧化还原平衡来影响 ECs 的功能。一氧化氮合酶 (Nitric oxide synthase, eNOs)、NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 等是维持细胞氧化还原平衡的必须酶。在 ECs 中,miR-155 能够下调 *eNOS3* 基因的表达影响细胞氧化还原平衡^[4]。miR-146a 通过靶向在缺血和炎症应激期间对血管系统发挥保护作用的 *NOX* 基因来对抗 ECs 的氧化^[5]。

1.3 miRNAs 与 VSMCs 功能异常

VSMCs 表现出显著的表型可塑性,即从收缩状态去分化为合成状态,同时增加增殖和迁移能力,这是 AS 进展的关键步骤。越来越多的研究表明,miRNAs 对于调节 VSMCs 的表型转换及增殖、迁移至关重要。一些 miRNAs 对 VSMCs 的增殖和

迁移发挥促进作用。如 miR-21 直接靶向 *SPRY1* 基因促进 VSMCs 去分化为合成表型,增加 VSMCs 增殖和迁移能力^[6]。此外,miR-491-5p 也能够促进 VSMCs 的增殖及迁移^[7],这些 miRNAs 共同促进 AS 发展。然而一些 miRNAs 对 VSMCs 的增殖和迁移发挥抑制作用。在 AS 模型中 miR-145 的表达下调,通过细胞骨架组织的改变来调节 VSMCs 对球囊损伤的增殖反应,并促进 VSMCs 收缩,抑制增殖性表型^[8]。AS 斑块中发生血管内膜钙化,同时伴随着细胞坏死、炎症反应等,对 AS 产生极大的影响。在 ox-LDL 诱导的 VSMCs 钙化细胞模型中,miR-33a-5p 表达显著下调,并通过靶向甲基转移酶样 3 (methyltransferase like 3, *METTL3*) 基因抑制 ox-LDL 诱导的 VSMC 钙化^[9]。在血管钙化的细胞模型中,利用 miR-27a-3p 抑制物处理细胞,导致钙化增加,且激活的转录因子 3 (Activating transcription factor 3, *ATF3*) 蛋白增加,说明 miR-27a-3p 通过调控 *ATF3* 基因表达减少血管的钙化^[10]。

1.4 miRNA 与胆固醇代谢

胆固醇是 AS 病变各阶段的关键参与者,胆固醇稳态对细胞生理学至关重要,胆固醇稳态失衡导致其在细胞内积累。胆固醇代谢多个阶段都受到 miRNAs 的调控,如胆固醇的生物合成。miR-122 是第一个被发现参与胆固醇代谢的 miRNA,抑制 miR-122 的表达导致小鼠体内胆固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol-regulatory element binding proteins-1, *SREBP1*),脂肪酸合酶 (Fatty acid synthase, *FASN*) 等胆固醇合成相关基因表达下调,胆固醇水平显著降低^[11]。miR-185 直接靶向 *SREBP2* 基因,抑制 *SREBP2* 蛋白的表达,调节胆固醇生物合成途径^[12]。

miRNAs 通过靶向低密度脂蛋白受体 (Low-Density Lipoprotein Receptor, *LDLR*) 调控胆固醇生物摄取。肝脏中 *LDLR* 促进循环中 LDL 颗粒的清除,是血浆胆固醇水平的主要调节因素。在小鼠体内抑制 miR-128-3p 的表达可以增加循环中标记 LDL 的清除率并降低血浆 LDL-C 的水平^[13]。miR-224 和 miR-520d 均可以通过 *LDLR* 调控 LDL-C 的水平^[14]。

此外,miRNAs 还参与调控胆固醇的逆向转运。胆固醇不能在肝外被降解,必须运输到肝脏重新使用和外排,这个过程称为胆固醇的逆向转运 (Reverse Cholesterol Transport, *RCT*)。细胞胆

固醇外排受 ATP 转运蛋白调控,包括三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporterA1, ABCA1)和三磷酸腺苷结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporterG1, ABCG1)。研究发现 miR-33a 和 miR-33b 是胆固醇和脂肪酸稳态的关键调节因子^[15]。miR-33 的过度表达抑制 ABCA1 蛋白表达,并减少了细胞内胆固醇向 Apo-A1 流出。而抑制 miR-33 表达导致 ABCA1 蛋白表达增加,血浆 HDL 水平升高,促进 AS 消退。

1.5 miRNA 与炎症反应

AS 被认为是一种慢性炎症性疾病,炎症是 AS 过程中病理变化的共同基础。在 AS 发展过程中,局部的微环境会发生复杂的变化,并且伴随着多种免疫细胞浸润,尤其是单核细胞源性巨噬细胞、树突状细胞等。巨噬细胞是 AS 病变中最丰富的白细胞亚群,微环境诱导巨噬细胞启动不同的激活程序,分化为经典促炎表型(M1 表型)和抗炎表型(M2 表型),AS 的进展主要与 M1 型巨噬细胞的激活有关^[16]。研究发现,抑制 miR-92 通过调控 Kruppel 样因子 4(Kruppel like factor 4, *KLF4*)基因抑制巨噬细胞活化、诱导其从促炎性 M1 向抗炎性 M2 表型极化从而缓解 AS 形成。miR-92 对巨噬细胞促炎性激活有增强作用,miR-92 抑制处理的巨噬细胞表现出 M2 型生物标志物增加的特性^[17]。树突状细胞通过感应和呈递斑块中的抗原,参与先天性免疫和适应性免疫。miR-155 通过阻断促炎细胞因子的分泌和减少树突状细胞表面分子 CD40 和 CD83 的表达减弱 ox-LDL 诱导的炎症反应^[18]。除炎症细胞外,介导炎症反应的关键信号分子同样参与到整个 AS 过程中。Toll 样受体 4(Toll-like receptor4, *TLR4*)是先天免疫反应中模式识别受体的典型代表,它能刺激促炎细胞因子释放,促进泡沫细胞形成。在 ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞中,miR-140-5p 的表达明显降低,miR-140-5p 下调 *TLR4* 基因表达,抑制 ox-LDL 诱导的 THP-1 细胞炎症因子释放^[19]。miR-217 也可以下调 *TLR4* 基因发挥其对炎症反应、氧化应激反应的抑制作用,发挥抗 AS 的功能^[20],为抑制 AS 发展提供了新的思路。过氧化物酶体增殖物活化受体(Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)是一种配体激活的转录因子,其主要功能是将体内的稳态变化等转化为细胞内信号。在 AS 小鼠模型中,过表达 miR-130a 促进炎症因子

的表达,同时抑制 *PPAR γ* 基因表达,上调 NF- κ B 蛋白表达水平^[21],即 miR-130a 过表达调控 *PPAR γ* 基因诱导 NF- κ B 增加炎症因子的水平,促进 AS 发展。丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinases, MAPK)在 AS 炎症基因信号转导及调节中至关重要。研究发现,miR-124 在 AS 小鼠中表达量显著改变,在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中,用 miR-124 模拟物处理细胞,巨噬细胞内促炎症因子分泌减少,抗炎因子表达增加^[22]。

如前所述,miRNAs 参与 AS 形成多过程,具体研究不同 miRNAs 调控的不同过程,有助于对 AS 的发病机制进行完善。参与 AS 病理生理过程调控的 miRNAs 均可能作为调控 AS 的分子靶点,成为诊断、治疗 AS 的重要策略。

2 miRNA 作为 AS 诊断标志物

miRNAs 可以在血液、尿液等体液稳定存在,且部分 miRNA 在 AS 不同病理阶段细胞或组织特异性表达,这使得它们非常适合成为非侵入性生物标志物。冠心病患者循环中 miR-21、miR-92a 等水平增加,其中 miR-21 在 AS 患者血清增加最为显著。且 miR-21 的表达在有症状和无症状的斑块之间具有显著差异,提示 miR-21 可作为区分有无症状斑块负荷的潜在生物标志物^[23]。此外,监测循环 miRNAs 的水平可作为评估疾病严重程度的指标,在 AS 患者中,miR-223 和 miR-126 表达降低导致其相关靶基因活性增加,从而使 AS 斑块纤维帽稳定性显著降低,因此 miR-223 和 miR-126 在评估颈动脉斑块破裂的风险中有重要临床应用价值^[24]。miRNAs 在体液中广泛存在且样本较易采集。因此其作为诊断 AS 标志物具有广阔前景,但仍需大量的研究寻找高灵敏度、高特异性的标志 miRNAs。

3 miRNA 作为 AS 治疗新靶点

miRNAs 不仅为理解 AS 发病机制提供了一个新视角,还极大可能成为治疗 AS 新靶点。几类基于 RNA 的治疗药物正处于临床开发阶段,可分为 miRNA 模拟物和 miRNA 抑制剂。

miRNA 抑制物是单链的,其设计用于靶向 mRNA,通过强烈结合阻断 mRNA 的功能。临床前研究表明,通过全身递送靶向 miR-33 的反义寡核苷酸增加 ABCA1 的表达,减少了 AS 小鼠斑块负荷^[25]。小干扰 RNA(siRNA)与目标 mRNA 互补

结合时,可以实现RNA的敲低。在小鼠体内沉默miR-351可以有效缓解小鼠AS,其相关靶基因siRNA的转染逆转了miR-351沉默诱导的细胞凋亡下降、脂质积累减少和氧化应激水平降低^[26]。

使用miRNAs模拟物递送是另一种有吸引力的治疗方法,miRNA模拟物是合成的双链小RNA分子,以补充在疾病状态下丢失的miRNAs表达。例如,在载脂蛋白E小鼠主动脉内膜和血浆中,miR-181b表达显著下调,miR-181b模拟物的全身递送使其表达增加2~3倍,与对照组相比可显著减少AS形成^[27]。体外培养的ECs转染miR-126-5p模拟物,ECs增殖明显且凋亡减少^[28],有望成为治疗AS的新策略。

4 总结与展望

miRNAs调节AS过程的作用引起人们广泛关注,近年来此方面的研究迅速增加,并取得巨大进展。但基于miRNAs的基因表达调控在生理和病理状态下仍存在许多问题。在AS中,许多针对不同蛋白质和mRNA的miRNAs已经被研究,但是在病理状态验证这些靶标是极具挑战的,因为miRNAs调节不同细胞类型和不同生物体的异质性,需要进一步考虑多个基因之间的组合或特定的相互作用,这在AS生理和病理状态下的作用非常重要。为开发基于miRNAs的治疗方法,重要的是考虑一组miRNAs在AS系统内是否具有协同作用。此外,miRNAs在AS发生发展过程中新调控机制的不断涌现,给AS诊断、治疗及预后带来新的希望。

参考文献

- [1] 万密密,赵梓楠,李婷,等. 动脉粥样硬化治疗的新思路[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(1): 1-5.
- [2] Kilikevicius A, Meister G, Corey DR. Reexamining assumptions about miRNA-guided gene silencing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(2): 617-634.
- [3] Raucci A, Macri F, Castiglione S, et al. MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7355-7378.
- [4] Ciesielska S, Slezak-Prochazka I, Bil P, et al. MicroRNAs in Regulation of Cellular Redox Homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6022.
- [5] Xiao L, Gu Y, Ren G, et al. miRNA-146a Mimic Inhibits NOX4/P38 Signalling to Ameliorate Mouse Myocardial Ischemia Reperfusion (I/R) Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6366254.
- [6] Liu W, Li Y, Zhao D. Modulation of Vascular Smooth Muscle Cell Multiplication, Apoptosis, and Inflammatory Damage by miR-21 in Coronary Heart Disease[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 6942699.
- [7] Peng H, Liu S, Li Y, et al. A Novel circUBR4/miR-491-5p/NRP2 ceRNA Network Regulates Oxidized Low-density Lipoprotein-induced Proliferation and Migration in Vascular Smooth Muscle Cells[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(4): 512-522.
- [8] Zhang M, Li F, Wang X, et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(5): 357-366.
- [9] Han R, Luo J, Wang L, et al. miR-33a-5p Suppresses ox-LDL-Stimulated Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells by Targeting METTL3[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(9): 737-746.
- [10] Choe N, Kwon DH, Ryu J, et al. miR-27a-3p Targets ATF3 to Reduce Calcium Deposition in Vascular Smooth Muscle Cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 627-639.
- [11] Long JK, Dai W, Zheng YW, et al. miR-122 promotes hepatic lipogenesis via inhibiting the LKB1/AMPK pathway by targeting Sirt1 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 26.
- [12] Chen C, Matye D, Wang Y, et al. Liver-specific microRNA-185 knockout promotes cholesterol dysregulation in mice[J]. *Liver Res*, 2021, 5(4): 232-238.
- [13] Chandra A, Sharma K, Pratap K, et al. Inhibition of microRNA-128-3p attenuates hypercholesterolemia in mouse model[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118633.
- [14] Salerno AG, van Solingen C, Scotti E, et al. LDL Receptor Pathway Regulation by miR-224 and miR-520d[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 81.
- [15] Price NL, Rotllan N, Zhang X, et al. Specific Disruption of Abcal Targeting Largely Mimics the Effects of miR-33 Knockout on Macrophage Cholesterol Efflux and Atherosclerotic Plaque Development[J]. *Circ Res*, 2019, 124(6): 874-880.
- [16] Barrett TJ. Macrophages in Atherosclerosis Regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [17] Gao F, Chen X, Xu B, et al. Inhibition of MicroRNA-92 alleviates atherogenesis by regulation of macrophage polarization through targeting KLF4[J]. *J Cardiol*, 2022, 79(3): 432-438.
- [18] Wang YK, Wang J, Hua F, et al. TREM-1 Modulates Dendritic Cells Maturation and Dendritic Cell-Mediated T-Cell Activation Induced by ox-LDL[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3951686.
- [19] Liu H, Mao Z, Zhu J, et al. MiR-140-5p inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress and cell apoptosis via targeting toll-like receptor 4[J]. *Gene Ther*, 2021, 28(7-8): 413-421.

基于TCGA数据库分析DDX27在肝细胞癌中的预后价值

朱翠雯 马甜甜 段怡平 陈梁玥 李东旭 柳家翠 喻明霞 杨桂*

[摘要] 目的 基于癌症基因图谱(TCGA)数据库,分析 DEAD-BOX RNA 解旋酶(*DDX27*)基因在肝细胞癌中的表达、临床意义以及分子信号通路。方法 通过TCGA数据库下载的肝细胞癌相关的表达数据和临床特征数据,运用R.4.0.3软件和Strawberry Perl 5.32.0.1提取肝癌组织和正常组织中*DDX27*的表达量数据,使用Mann-Whitney U检验比较两组间的表达差异。以*DDX27*表达量中位值为界将临床资料分为高表达组和低表达组,采用卡方检验分析表达量与临床特征之间的关系。分别进行单因素和多因素cox回归分析,使用Kaplan-Meier法进行生存分析并采用多种在线数据库验证,利用基因富集分析(GSEA)预测*DDX27*在肝细胞癌中参与的信号通路。结果 肝细胞癌组织中的*DDX27*表达量显著高于正常组织,差异有统计学意义($P<0.05$),单因素cox回归分析发现*DDX27*表达与Stage分期($P<0.05$)和T分期($P<0.05$)有关。多因素cox回归分析得到*DDX27*(HR=1.07, 95%CI: 1.02~1.13, $P<0.05$)可以作为肝细胞癌的独立预后因素。*DDX27*高表达组的总生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义($P<0.05$),与多个在线数据库验证结果一致。GSEA结果表明,高表达的*DDX27*主要参与RNA降解、细胞周期、嘌呤代谢、同源重组、核苷酸切除修复及胞质DNA传感通路等与癌症发生的分子信号通路。结论 *DDX27*在肝细胞癌患者中高表达,与肝细胞癌的预后相关,可以作为肝细胞癌预后的新型分子标志物。

[关键词] *DDX27*; 肝细胞癌; TCGA数据库; GSEA; 信号通路

Analysis of the prognostic value of *DDX27* in hepatocellular carcinoma based on TCGA database

ZHU Cuiwen, MA Tiantian, DUAN Yiping, CHEN Liangyue, LI Dongxu, LIU Jiacui, YU Mingxia, YANG Gui*
(Department of Clinical Laboratory & Center for Gene Diagnosis, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430071)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression of DEAD-BOX RNA helicase (*DDX27*) in hepatocellular carcinoma patients and normal tissues based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, to investigate the correlation between *DDX27* and clinical characteristics, prognosis and to predict signal pathway of hepatocellular carcinoma. **Methods** The expression data and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma were downloaded from TCGA database. The expression data of *DDX27* in hepatocellular carcinoma tissues and normal tissues were extracted by R.4.0.3 software and Strawberry Perl 5.32.0.1, and the expression difference between the two groups were compared by Mann-Whitney U test. *DDX27* expression was divided into the high expression group and the low expression group according to the median. Chi-square test was used to analyze the relationship between expression and clinical characteristics. Univariate and multivariate cox

基金项目: 国家自然科学基金(81472033);湖北省医学青年后备人才(青年拔尖人才)(HB20200409);湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0028);湖北省卫生健康科研基金资助(WJ2019M203),武汉市应用基础研究(2017060201010171);武汉大学医学部教学研究项目(2020048);武汉大学中南医院转化医学及交叉学科研究联合基金资助项目(ZNJC202010);武汉大学中南医院科技创新培育基金(cxpy2019051、cxpy2018031);武汉大学大学生创新项目(MS2017045、S2018301747)

作者单位: 武汉大学中南医院检验科&基因诊断中心,湖北,武汉 430071

*通信作者: 杨桂, E-mail: dewrosy520@163.com

regression analysis were used to evaluate the prognostic significance. Kaplan - Meier was used for survival analysis and multiple online databases to verify. Gene enrichment analysis (GSEA) was used to predict the signal pathway of *DDX27* in hepatocellular carcinoma. **Results** The expression of *DDX27* in the hepatocellular carcinoma group was significantly higher than that in the normal control group ($P < 0.05$). The expression of *DDX27* in hepatocellular carcinoma patients was related to Stage and T stage. *DDX27* (HR=1.07, 95% CI: 1.02~1.13, $P < 0.05$) can be used as an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. The overall survival rate of the group with high expression of *DDX27* was lower than that of the group with low expression of *DDX27* ($P < 0.05$), which was consistent with the results of online database. GSEA enrichment analysis showed highly expressed *DDX27* was mainly involved in RNA degradation, cell cycle, purine metabolism, homologous recombination, nucleotide excision repair and cytoplasmic DNA sensing pathways and other molecular signaling pathways related to cancer. **Conclusion** *DDX27* is highly expressed in patients with hepatocellular carcinoma, which is related to the prognosis of hepatocellular carcinoma, and can be used as a new molecular marker for the prognosis of hepatocellular carcinoma.

[KEY WORDS] *DDX27*; Hepatocellular carcinoma; TCGA database; GSEA; Signal pathway

肝细胞癌 (liver hepatocellular carcinoma, LIHC) 是一种高死亡率的原发性肝癌, 是肝癌的主要组织学亚型, 极少数的肝癌为胆管细胞癌及混合型^[1]。我国是肝癌的高发国家, 发病率和死亡率均处于较高水平, 这可能与我国是乙肝大国相关。肝癌起病隐匿, 在发现时往往已经是晚期, 且预后较差, 故手术切除治疗的效果不佳^[2]。肝癌预后差的原因在于其复发率和转移率高, 移植是治疗晚期肝癌最有效的方法。肝癌的发生与长期大量饮酒、丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、乙型肝炎等因素相关, 我国肝癌发生的主要原因是乙型肝炎, 其中肝硬化是肝癌最大的危险因素^[3]。2021年的癌症统计数据显示, 肝癌的五年生存率极低, 仅18%^[4]。目前, 肝细胞癌的诊断是通过计算机断层扫描或磁共振成像以确认, 如果放射学检查结果不确定, 可以考虑肝活检或重复成像以确认^[5]。早发现早治疗是降低肝癌死亡率的最佳方式, 因此研究者正在寻找肝癌的肿瘤标志物方面进行了大量的研究, 以期对肝癌的早期诊断提供更好的依据。

DEAD-BOX RNA 解旋酶 (DEAD-Box Helicase 27, *DDX27*) 基因是一种蛋白质编码基因。研究表明, *DDX27* 基因与乳腺癌, 胃癌, 结直肠癌等的发生发展密切相关, 通过增强干细胞样的特性来促进乳腺癌的发展, 能够抑制细胞凋亡^[6-8]。然而, 目前关于 *DDX27* 基因与肝细胞癌之间的预后价值尚无报道。本研究基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 2021 年 8 月 25 日之前纳入的肝细胞癌的表达数据及临床数据, 分析 *DDX27* 基因在肝细胞癌中的表达差异, 并

对该基因与肝细胞癌的临床特征以及预后相关进行探讨, 最后分析了 *DDX27* 基因相关的信号通路。

1 资料与方法

1.1 数据的下载与处理

在 TCGA 数据库官方网站 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载肝细胞癌 RNA-seq (level 3, HTSeq-FPKM) 数据, 其中包括肝细胞癌组织样本 374 例, 正常肝组织样本 50 例。利用 R.4.0.3 软件和 Strawberry Perl 5.32.0.1 软件对下载的基因表达数据进行处理, 转化后用于后续分析。在 TCGA 数据库下载并提取肝细胞癌患者的临床病理特征信息, 仅保留生存时间、生存状态、年龄、性别、Stage 分期、T 分期、N 分期、M 分期信息均完整的患者数据。

1.2 *DDX27* 基因表达与临床特征及预后的相关性分析

根据 *DDX27* 在肝细胞癌患者中表达水平的中位值, 将肝细胞癌患者分为高表达组和低表达组。使用 IBM SPSS Statistics 20.0 统计软件分析 *DDX27* 表达与患者的年龄、性别、Grade 分期、Stage 分期、T 分期、M 分期、N 分期的相关性。使用 OncoLnc 在线数据库 (<http://www.oncolnc.org/>)、GEPIA 在线数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 以及 Kaplan-Meier Plotter 在线数据库 (<https://kmplot.com/analysis/>) 验证 *DDX27* 与患者总体生存率 (overall survival, OS) 的关系。根据 TCGA-LIHC 数据库中肝细胞癌患者的生存数据, 结合 *DDX27* 的表达量, 使用单因素和多因素 cox 回归分析对 *DDX27* 在肝细胞癌患者中的预后价值进行研究。

1.3 基因富集分析

使用 GSEA 4.1.0 软件进行基因富集分析。以 MsigDB (Molecular Signature Database) 数据库中的 c2.cp.kegg.v7.0.symbols.gmt 数据集作为功能基因集。采用缺省加权富集统计的方法,随机组合次数设为 1 000 次。以 $P < 0.05$ 和错误发现率 (false discovery rate, FDR) 小于 0.05 的基因集作为显著富集的基因集。

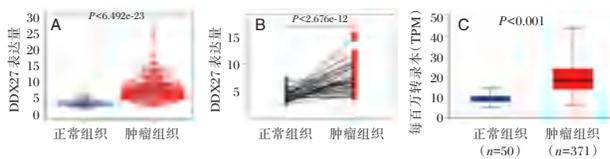
1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示;使用 Mann-Whitney U 检验分析 *DDX27* 在肝细胞癌样本和肝正常组织样本中的表达差异;采用卡方检验对 *DDX27* 表达与患者临床特征进行相关性分析;生存分析使用 Kaplan-Meier 法;cox 比例风险回归模型用于评价 *DDX27* 的预后意义;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *DDX27* 在肝细胞癌组织中的表达

在 TCGA-LIHC 数据集中,与正常组织相比,肿瘤组织中的 *DDX27* 表达显著上调,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 1A-B。UALCAN 数据库的结果显示,与 TCGA 结果一致,肿瘤组织的表达量显著高于正常组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1C。



注:A表示来自正常对照和肝癌患者的肝组织的 *DDX27* 基因表达量差异图,B为同一病例的肿瘤组织和癌旁组织的 *DDX27* 表达差异图,C为 UALCAN 数据库中,正常组织和肿瘤组织的表达差异图。

图1 *DDX27* 在肝细胞癌和正常肝组织中的表达差异
Figure 1 The difference of *DDX27* expression between liver hepatocellular carcinoma and normal liver tissues

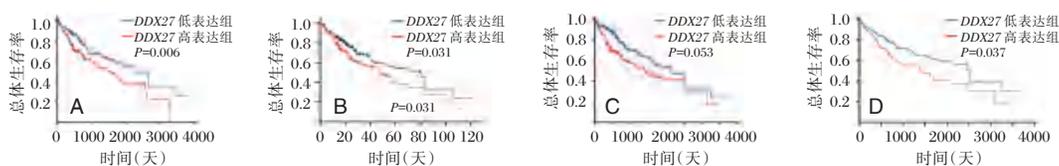


图2 *DDX27* 与肝细胞癌患者预后的相关性分析

Figure 2 Analysis of the relationship between *DDX27* and prognosis of patients with liver hepatocellular carcinoma

2.2 *DDX27* 与肝细胞癌患者临床病理特征的联系

低表达组与高表达组之间的临床特征比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 *DDX27* 与 Grade 分期有关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表1 *DDX27* 表达与肝细胞癌患者临床特征的相关性分析 [$n(\%)$]

Table 1 Analysis of the correlation between *DDX27* expression and clinical characteristics of patients with liver hepatocellular carcinoma [$n(\%)$]

临床特征	分类	低表达	高表达	χ^2 值	P值
年龄(岁)	≤60	59(25.21)	72(30.77)	2.931	0.087
	>60	58(24.79)	45(19.23)		
性别	男	82(35.04)	79(39.76)	0.179	0.672
	女	35(14.96)	38(10.24)		
Grade 分期	G1+G2	75(32.05)	56(23.93)	6.261	0.012
	G3+G4	42(17.95)	61(26.07)		
Stage 分期	I+II	86(36.75)	77(32.91)	1.638	0.201
	III+IV	31(13.25)	40(17.09)		
T分期	T ₁ +T ₂	88(37.61)	79(33.76)	1.694	0.193

2.3 *DDX27* 表达与肝细胞癌预后的关系

在 TCGA 数据库中, *DDX27* 的表达与肝细胞癌患者的总体生存率相关,且高表达组的总体生存率显著低于低表达组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2A; Kaplan-Meier Plotter、GEPIA、OncoLnc 在线数据库验证了 TCGA 数据库的结果,见图 2B-D。单因素和多因素 cox 回归分析结果见表 2。

表2 肝细胞癌患者单因素和多因素 cox 回归分析

Table 2 univariate and multivariate cox regression analysis of patients with liver hepatocellular carcinoma

因素	单因素 cox 回归分析			多因素 cox 回归分析		
	HR 值	95% CI	P 值	HR 值	95% CI	P 值
年龄	1.01	0.99~1.02	0.591	1.01	0.99~1.03	0.379
性别	0.78	0.49~1.25	0.301	1.06	0.63~1.79	0.814
Grade 分期	1.02	0.75~1.39	0.914	1.01	0.71~1.42	0.965
Stage 分期	1.86	1.46~2.39	0.000	0.92	0.34~2.48	0.864
T 分期	1.80	1.43~2.27	0.000	1.86	0.76~4.54	0.175
M 分期	3.85	1.21~12.28	0.023	1.77	0.46~6.86	0.409
N 分期	2.02	0.49~8.28	0.328	2.28	0.37~14.03	0.375
<i>DDX27</i>	1.09	1.04~1.14	0.000	1.07	1.02~1.13	0.007

2.4 基因富集分析结果

GSEA 分析结果显示, *DDX27* 主要参与了 20 条信号通路 ($P < 0.05$, $FDR < 0.05$)。其中包括了 RNA 降解、细胞周期、核苷酸切除修复、胞质 DNA 传感通路、同源重组、嘌呤代谢等致癌相关的途径。见表 3、图 3。

表 3 *DDX27* 基因功能富集分析结果

Table 3 results of functional enrichment analysis of

<i>DDX27</i> gene				
富集通路	富集分数	标准化富集分数	FDR	P 值
内吞作用	0.65	2.15	0.002	0.000
剪切体	0.82	2.14	0.001	0.000
RNA 降解	0.73	2.05	0.009	0.000
卵母细胞减数分裂	0.64	2.04	0.007	0.000
细胞周期	0.72	2.03	0.008	0.000
血管加压素调节水重吸收	0.70	2.01	0.008	0.000
泛素介导的蛋白质水解	0.68	2.01	0.007	0.000
紧密连接	0.59	1.99	0.007	0.000
嘌呤代谢	0.55	1.98	0.008	0.000
嘧啶代谢	0.60	1.97	0.009	0.000
核苷酸切除修复	0.72	1.94	0.012	0.000
肌动蛋白细胞骨架调节	0.58	1.93	0.013	0.000
胞质 DNA 传感通路	0.64	1.92	0.012	0.000
神经营养因子信号通路	0.63	1.92	0.011	0.000
同源重组	0.79	1.92	0.011	0.000
幽门螺杆菌感染上皮细胞信号	0.62	1.92	0.011	0.000
孕酮介导卵母细胞成熟	0.61	1.91	0.012	0.000
FC γ 受体介导的吞噬作用	0.65	1.91	0.011	0.000
霍乱弧菌感染	0.62	1.90	0.011	0.000
粘附连接	0.65	1.90	0.011	0.000

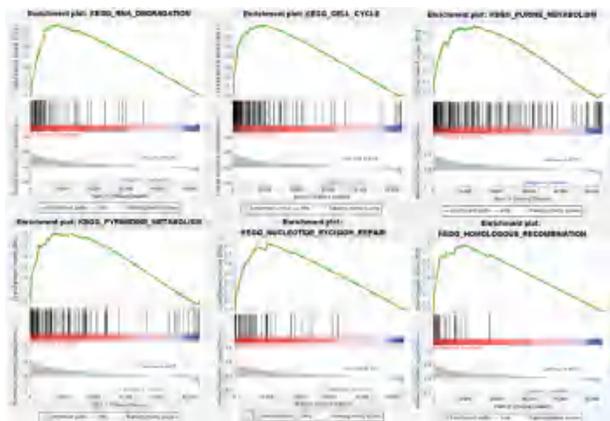


图 3 *DDX27* 基因高表达样本相关富集基因集

Figure 3 High expression of *DDX27* gene in samples correlated with enrichment of gene sets

3 讨论

目前对于肝癌的早期筛查主要是通过影像学 and 血清学联合监测,甲胎蛋白是最常用的血清学标志

物,超声检测是最常用的影像学手段^[9-11]。血清甲胎蛋白 ≥ 400 ng/mL 超过 1 个月,排除妊娠、慢性或活动性肝病、生殖腺胚胎源性肿瘤及其他消化道肿瘤后,高度提示肝细胞癌。但由于肝癌起病隐匿,进展迅速,大多数患者在确诊时已经处于中晚期,因此,早期筛查和诊断成为提高肝细胞癌的生存率的关键。

为了早发现早治疗,研究者从分子层面进行了大量研究,发现与肝细胞癌密切相关的基因有 *PTEN* 基因、*p53* 基因、*IGF-2* 基因、*TGF- α* 基因、*c-myc* 基因、*ras* 基因等,这些基因直接参与介导肝癌的发生、发展^[12-14]。*DDX27* 编码的以保守基序 Asp-Glu-Ala-Asp (DEAD) 为特征的 DEAD 盒蛋白属于 RNA 解旋酶,参与许多涉及 RNA 二级结构改变的细胞过程,例如 RNA 运输、RNA 降解、葡萄糖代谢、脂质代谢、核糖体生物合成、肿瘤发生、发展等多种过程^[6, 15-17]。该蛋白参与 5.8S 和 28S 核糖体 RNA 的加工,其定位于核仁,并与 PeBoW 复合物相互作用以确保 47S rRNA 的正确 3' 末端形成^[18]。

研究表明 *DDX27* 的上调能增强和延长 TNF- α 介导的 NF- κ B 信号通路,而 NF- κ B 是参与肿瘤起始、进展和转移的关键,调控因子 NF- κ B 通路的增强表明 *DDX27* 可能促进上皮-间充质转化 (EMT) 的过程,从而促进乳腺癌和结直肠癌的发生和转移^[6-7]。此外, *DDX27* 基因在胃癌中的表达上调亦有报道^[8]。*DDX27* 能够增强干细胞样特性,抑制细胞凋亡从而促进肿瘤的发展^[6]。这些研究结果都表明了 *DDX27* 在肿瘤中扮演了重要的角色,可作为人类肿瘤的新型分子标志物。

本研究通过对 TCGA 数据库进行数据挖掘,并且在多个在线数据库进行验证,发现 *DDX27* mRNA 在肝细胞癌中的表达显著上调,高表达患者的总体生存率显著低于低表达患者,单因素和多因素 cox 分析结果均提示 *DDX27* 与肝细胞癌的不良预后相关。并且利用 GSEA 富集分析发现 *DDX27* 通过调控多种分子途径参与肝细胞癌的发生发展,如参与 RNA 降解、细胞周期、核苷酸切除修复等途径。以上研究提示,抑制 *DDX27* 的表达,阻断 *DDX27* 介导的信号通路或许可以成为肝细胞癌的诊断和治疗策略。

综上, *DDX27* 在肝细胞癌中高表达,并与肿瘤的恶性程度相关,高表达的 *DDX27* 提示患者预后不良。*DDX27* 可以作为肝细胞癌的一个独立预后因素,并有望成为肝细胞癌治疗的新型分子靶点。

参考文献

- [1] Craig AJ, Von FJ, Garcia-LT, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152.
- [2] Sim HW, Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy[J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(1): 40-48.
- [3] Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, 34(2): 153-159.
- [4] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [5] Yang JD, Heimbach E JK. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma[J]. *BMJ*, 2020, 37: m3544.
- [6] Li S, Ma J, Zheng A, et al. DEAD-box helicase 27 enhances stem cell-like properties with poor prognosis in breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 334.
- [7] Tang J, Chen H, Wong CC, et al. DEAD-box helicase 27 promotes colorectal cancer growth and metastasis and predicts poor survival in CRC patients[J]. *Oncogene*, 2018, 37(22): 3006-3021.
- [8] Tsukamoto Y, Fumoto S, Noguchi T, et al. Expression of DDX27 contributes to colony-forming ability of gastric cancer cells and correlates with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 2998-3014.
- [9] 王凯, 高帅. 原发性肝癌的分子诊断标记物研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(1): 1-5+38.
- [10] 黄庆国, 汤鸿, 李鹏泽, 等. 肝癌患者手术前后血清 AFP、 γ -GT、ApoA1 水平变化及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1518-21+26.
- [11] Ma X, Ding Y, Zeng L. The diagnostic and prognostic value of H2AFY in hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 418.
- [12] Khalid A, Hussain T, Manzoor S, et al. PTEN: A potential prognostic marker in virus-induced hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705754.
- [13] Qin G, Tu X, Li H, et al. Long Noncoding RNA p53-Stabilizing and Activating RNA Promotes p53 Signaling by Inhibiting Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein K deSUMOylation and Suppresses Hepatocellular Carcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 112-129.
- [14] Zhang J, Hu K, Yang YQ, et al. LIN28B-AS1-IGF2BP1 binding promotes hepatocellular carcinoma cell progression [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 741.
- [15] Hondele M, Sachdev R, Heinrich S, et al. DEAD-box ATPases are global regulators of phase-separated organelles [J]. *Nature*, 2019, 573(7772): 144-148.
- [16] Song H, Ji X. The mechanism of RNA duplex recognition and unwinding by DEAD-box helicase DDX3X[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3085.
- [17] Li Z, Zhou M, Cai Z, et al. RNA-binding protein DDX1 is responsible for fatty acid-mediated repression of insulin translation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(22): 12052-12066.
- [18] Kellner M, Rohmoser M, ForNé I, et al. DEAD-box helicase DDX27 regulates 3' end formation of ribosomal 47S RNA and stably associates with the PeBoW-complex [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(1): 146-159.
- [20] Zhang B, Zhang YF, Li R, et al. MiR-217 inhibits apoptosis of atherosclerotic endothelial cells via the TLR4/PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24): 12867-12877.
- [21] Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 502-513.
- [22] Liang X, Wang L, Wang M, et al. MicroRNA-124 inhibits macrophage cell apoptosis via targeting p38/MAPK signaling pathway in atherosclerosis development [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13): 13005-13022.
- [23] Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, et al. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7823.
- [24] Zhu L, Wang Y, Qiao F. microRNA-223 and microRNA-126 are clinical indicators for predicting the plaque stability in carotid atherosclerosis patients [J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 10.1038/s41371-022-00760-3.
- [25] Afonso MS, Sharma M, Schlegel M, et al. miR-33 Silencing Reprograms the Immune Cell Landscape in Atherosclerotic Plaques [J]. *Circ Res*, 2021, 128(8): 1122-1138.
- [26] Li H, Song D, Liu Q, et al. miR-351 promotes atherosclerosis in diabetes by inhibiting the ITGB3/PIK3R1/Akt pathway and induces endothelial cell injury and lipid accumulation [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 120.
- [27] Sun P, Li L, Liu YZ, et al. MiR-181b regulates atherosclerotic inflammation and vascular endothelial function through Notch1 signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(7): 3051-3057.
- [28] Jia W, Liu J, Tian X, et al. MicroRNA-126-5p inhibits apoptosis of endothelial cell in vascular arterial walls via NF- κ B/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis [J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(1): 51-62.

(上接第 548 页)

血清 NGAL、 β 2-MG 与 IgA 肾病病理分级及预后的相关性

张兆怡^{1,2} 王驰² 常青¹ 虞亚菲¹ 董腾腾¹ 聂飒飒³ 李绵洋^{2*}

[摘要] **目的** 分析 IgA 肾病患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、血 β 2-微球蛋白(β 2-MG)水平与肾功能指标、Lee 氏分级和牛津病理分级之间的相关性,并分析影响 IgA 肾病预后的因素。**方法** 收集 2020 年 9 月至 2022 年 7 月在解放军总医院初次诊治,经肾穿刺活检术确诊为 IgA 肾病的患者 190 例。并检测血清 NGAL、 β 2-MG 水平,分析血清 NGAL、 β 2-MG 与 IgA 肾病肾功能指标相关性及对不同牛津病理分型诊断的效能;分析血清 NGAL、 β 2-MG 与 IgA 肾病患者预后关系。**结果** 血清 NGAL、 β 2-MG 水平在不同肾小管萎缩/肾间质纤维化(T)、系膜细胞增生(M)组间比较差异有统计学意义($H=20.119, F=26.407, t=1.972, 2.507, P<0.05$), T1 和 T2 组水平均高于 T0 组; M1 组水平高于 M0 组。血清 NGAL、 β 2-MG 水平在不同 Lee 氏分级组间差异有统计学意义($F=28.672, H=63.626, P<0.05$), Lee 氏 IV~V 级组血清 NGAL、 β 2-MG 水平高于 Lee 氏 I~II 级及 Lee III 级组。 β 2-MG、NGAL 与 SCr、BUN、24 h 尿蛋白分别呈正相关性,与 eGFR 呈负相关性;血清 NGAL、 β 2-MG 及二者联合检测可以对肾小管间质萎缩/间质纤维化(T)进行预测,ROC 曲线下面积分别为 0.705、0.710、0.738。单因素 COX 分析显示血清 NGAL、 β 2-MG 等指标是肾脏预后不良的危险因素,多因素 COX 回归分析结果显示肾小管萎缩/间质纤维化(T)、血红蛋白、24 h 尿蛋白是肾脏不良预后的独立危险因素。**结论** 血清 NGAL、 β 2-MG 与 IgAN 患者肾损伤程度密切相关,对评估肾小管萎缩/间质纤维化病理损伤更敏感,能反映肾小管间质的损伤程度。血清 NGAL、 β 2-MG 是肾脏预后不良的危险因素,肾小管萎缩/间质纤维化(T)、血红蛋白、24 h 尿蛋白是肾脏不良预后的独立危险因素。

[关键词] IgA 肾病;病理分型;血清 NGAL;血 β 2-微球蛋白

Correlation between serum NGAL, β 2-MG and pathological grade, prognosis of IgA nephropathy

ZHANG Zhaoyi^{1,2}, WANG Chi², CHANG Qing¹, YU Yafei¹, DONG Tengting¹, NIE Sasa³, LI Mianyang^{2*}

(1. Graduate School of PLA Medical College, Beijing, China, 100039; 2. Laboratory Department, First Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing, China, 100853; 3. Department of Nephrology, First Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing, China, 100853)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein (NGAL) and serum β 2-microglobulin (β 2-MG) levels and renal function indexes, Lee's grade and Oxford pathological grade in patients with IgA nephropathy (IgAN), and to analyze the effect of these indexes on the prognosis of IgA nephropathy. **Methods** From September 2020 to July 2022, a total of 190 patients with IgA nephropathy diagnosed by renal biopsy in PLA General Hospital were collected, and the

基金项目:国家重点研发计划科技部课题(2018YFC2000201)

作者单位:1. 解放军医学院研究生院,北京 100039

2. 中国人民解放军总医院第一医学中心检验科,北京 100853

3. 中国人民解放军总医院第一医学中心肾内科,北京 100853

*通信作者:李绵洋, E-mail:limianyang301@126.com

serum levels of NGAL and β 2-MG were detected. The correlation between serum NGAL and β 2-MG and renal function indexes of IgA nephropathy and the diagnostic effectiveness of different Oxford pathological types were analyzed. The relationship between serum NGAL, β 2-MG and prognosis of patients with IgA nephropathy were also analyzed. **Results** There were significant differences in serum NGAL and β 2-MG levels among different renal tubule atrophy/renal interstitial fibrosis (T) and mesangial cell hyperplasia (M) groups ($H=20.119, F=26.407, t=1.972, 2.507, P<0.05$). The levels of NGAL and β 2-MG in the T1 and T2 groups were higher than those in the T0 group, and the M1 group was higher than that in the M0 group. The levels of serum NGAL and β 2-MG were significantly different among the different Lee's grade groups ($F=28.672, H=63.626, P<0.05$). The levels of serum NGAL and β 2-MG in the Lee's IV-V group were higher than those in the Lee's I-II and Lee III groups. β 2-MG, NGAL were positively correlated with SCr, BUN, and 24 h urine protein respectively, and negatively correlated with eGFR. The combined detection of serum NGAL, β 2-MG could diagnose renal tubulointerstitial atrophy/interstitial fibrosis (T), with the areas under the ROC curve of 0.705, 0.710 and 0.738, respectively. Univariate COX analysis showed that serum NGAL, β 2-MG and other indicators were risk factors for poor renal prognosis. Multivariate COX regression analysis showed that renal tubular atrophy/interstitial fibrosis, hemoglobin and 24 h urinary protein were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusions** Serum NGAL, β 2-MG are closely related to the degree of renal injury in patients with IgAN, are more sensitive to the assessment of pathological damage of renal tubular atrophy/interstitial fibrosis, and can reflect the degree of renal tubulointerstitial damage. Serum NGAL and β 2-MG are risk factors for poor renal prognosis, and renal tubular atrophy/interstitial fibrosis (T), hemoglobin and 24 h urinary protein are independent risk factors for poor prognosis.

[KEY WORDS] IgA nephropathy; Pathological classification; Serum NGAL; Blood β 2-microglobulin

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是免疫球蛋白及补体沉积在肾小球系膜区的原发性肾小球疾病,在我国发病率占原发性肾小球疾病总数40%以上。在确诊后的10~20年内,约有20%~40%的患者会发展为终末期肾病^[1-3]。目前IgAN确诊的金标准是肾穿刺活检术,但由于肾穿属于有创性操作且易导致出血等并发症^[4],因而无创性标志物的探索对于IgAN的辅助诊断或不良预后评估具有重要意义。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是Lipocalin家族蛋白,在中性粒细胞中发现,也广泛表达于肾小管上皮、平滑肌等细胞。NGAL通过多种机制参与肾脏疾病的病理过程,是一种敏感的肾脏损伤标志物^[5-6]。 β 2-微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)是从淋巴细胞,多核白细胞等生成的小分子球蛋白,作为主要组织相容性抗原的成分^[7]。 β 2-MG是评价肾小球和肾小管功能的生物标志物之一,在人体发生肾功能受损时可显著增高。既往研究表明,随着肾小管间质病变的加重,血、尿 β 2-MG水平明显升高,可以预测IgAN的预后^[8]。本研究将同时探讨血清NGAL、 β 2-MG水平与肾功能指标及IgA肾病Lee氏分级、牛津分型的相关性及临床意义,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年9月至2022年7月在解放军总医院经肾活检确诊为IgAN患者190例,平均年龄(40.83 ± 10.81)岁,随访时长为(13 ± 6)个月,进入肾脏终点事件患者18例(9.47%)。纳入标准:①肾活检确诊为IgAN的患者。②临床资料完整;③肾活检病理阅片时,肾组织切片肾小球总数 ≥ 8 个;④自愿参与本研究并签署知情同意书,接受随访。排除标准:①其余继发性肾脏疾病;②既往接受过免疫抑制剂或激素等治疗;③合并严重心脑血管疾病等疾病患者;④其他原因引起的急性肾损伤患者。本研究已通过院医学伦理委员会批准,审批号:S2020-531-02号

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料

收集患者的临床资料及实验室指标,包括血肌酐(serum creatinine, Scr)、24 h尿蛋白定量、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等指标。并估算肾小球滤过率(estimated glomerular fil-

tration rate, eGFR)。

1.2.2 病理资料

对患者肾穿标本进行光镜、免疫荧光及电镜检查。将病理资料按牛津分型进行评估,分为肾小球系膜细胞增殖(M), (M: <4个=0, 4~5个=1, 6~7个=2, 系膜细胞增殖积分取所有肾小球平均值: M0≤0.5; M1>0.5); 毛细血管内增殖性病变(E), (E0=无, E1=有); 肾小球节段硬化/球囊黏连(S), (S0=无, S1=有); 肾小管萎缩/间质纤维化(T): 纤维化累及区域: (T0: 0%~25%; T1: 26%~50%; T2: >50%); 细胞性/细胞纤维性新月体(C), (C0=无, C1=有)^[9-10]。Lee氏分级根据活检时肾小球系膜细胞增生程度、肾小球硬化程度、肾小管间质病变程度分为I~V级^[11], 记录病理分级结果。

1.2.3 指标检测

患者抽取空腹静脉血, 3 000 r/min离心10 min, 离心半径为10 cm。分离血清后于-80℃冰箱中保存待检。血清NGAL Elisa试剂盒为江苏酶免实业有限公司, 根据所测结果在450 nm的OD值, 绘制标准曲线计算样本浓度。

1.3 终点事件

血肌酐翻倍或死亡或肾脏终点事件(End Stage Renal Disease, ESRD)或开始肾脏替代治疗(透析、肾移植), 肾脏终点事件定义为eGFR<15 mL/(min·1.73 m²)。随访时间截止至2022年10月。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)或M(P25, P75)表示, 两组间比较行独立样本t检验, 多组间比较采用非参数检验。计数资料以n(%)表示。Pearson或

Speraman行相关性分析; COX回归分析IgAN不良预后的独立危险因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估IgAN病理诊断效能。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清NGAL、β2-MG与肾功能指标的相关性分析

血清NGAL、β2-MG与SCr、BUN、24 h尿蛋白均呈正相关性($r=0.749, 0.621, 0.563; r=0.849, 0.740, 0.426$); 而与eGFR呈负相关性($r=-0.681, -0.697$)。

2.2 血清NGAL、β2-MG与病理特征相关性分析

血清NGAL、β2-MG与牛津分型T、M存在正相关性($P<0.05$), T2组血清NGAL、β2-MG水平高于T0、T1组; M1组高于M0组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。血清NGAL及β2-MG水平在不同Lee氏分型组间存在正相关性($P<0.05$); Lee氏IV~V级组血清NGAL、β2-MG水平高于Lee氏I~II级及Lee III级组, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同Lee氏分型的IgAN患者血清NGAL、β2-MG水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, M(P25, P75)]

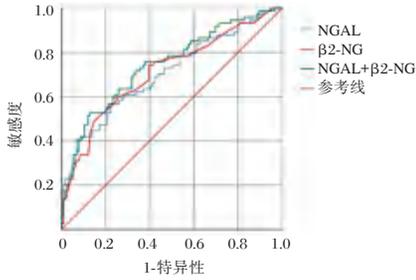
Lee氏分级	n	NGAL	β2-MG
I~II级	46	91.02±19.37	0.15(0.12, 0.18)
III级	95	98.27±17.75	0.20(0.17, 0.25)
IV~V级	49	119.00±22.53	0.28(0.23, 0.37)
F/H值		28.672	63.626
P值		<0.05	<0.05

表1 不同牛津病理分型的IgAN患者NGAL、β2-MG水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, M(P25, P75)]

Table 1 Comparison of NGAL and β2-MG levels of IgAN patients with different Oxford pathological types [$(\bar{x} \pm s)$, M(P25, P75)]

牛津病理分型	n	β2-MG	t/H值	P值	NGAL	t/F值	P值
M	M0	112	0.18(0.14, 0.25)	2.597	99.21±22.59	1.972	<0.05
	M1	78	0.23(0.17, 0.31)		105.67±20.81		
E	E0	145	0.21(0.16, 0.27)	0.644	102.08±22.50	0.244	>0.05
	E1	45	0.18(0.16, 0.28)		101.18±20.77		
S	S0	61	0.18(0.16, 0.28)	0.074	101.16±19.46	0.132	>0.05
	S1	129	0.21(0.16, 0.27)		102.20±23.24		
T	T0	116	0.18(0.15, 0.24)	20.119	95.40±17.90	26.407	<0.05
	T1	66	0.25(0.18, 0.32)		109.64±23.19		
	T2	8	0.33(0.23, 0.38)		131.45±24.65		
C	C0	147	0.20(0.16, 0.27)	1.558	101.52±22.39	0.359	>0.05
	C1	43	0.22(0.16, 0.32)		103.04±21.06		

2.3 ROC曲线分析血清NGAL、β2-MG诊断价值
以血NGAL、β2-MG及血NGAL+β2-MG水平评估有无T¹⁻²时的曲线下面积。有无T¹⁻²时血NGAL、β2-MG及联合诊断的曲线下面积分别为0.705、0.710、0.738。见图1。



注:T1-2为T1、T2的总数。

图1 有无T1-2时血NGAL、β2-MG的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of blood NGAL and β2-MG with or without T1-2

2.4 IgAN患者肾脏预后的影响因素

截止2022年10月,共18例患者进入终点事件。β2-MG、NGAL、血红蛋白等指标为IgAN患者预后不良的相关危险因素,将指标赋值(24h尿蛋白:0=<3.5g,1=≥3.5g;Hb:0=≥110g/L,1=<110g/L;牛津分型(T):0=T0,1=T1、T2)。多因素COX分析显示牛津分型(T)、血红蛋白、24h尿蛋白为IgAN患者预后不良的独立危险因素。见表3。

2.5 Kaplan-Meier生存曲线分析IgAN患者预后

Kaplan-Meier生存曲线分析结果提示,IgAN患者贫血、牛津分型T病变较重时,其肾脏存活率低,肾脏预后较差。(χ²=18.079、14.501,P<0.001)。见图2。

3 讨论

IgAN为我国最常见的原发性肾小球疾病,是

表3 IgAN预后影响因素的Cox单因素及多因素分析结果

Table 3 Cox univariate and multivariate analysis of factors influencing IgAN prognosis

变量	单因素		多因素	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别	1.503(0.56, 4.033)	>0.05		
BMI	1.105(0.983, 1.242)	>0.05		
收缩压	0.944(0.964, 1.025)	>0.05		
舒张压	1.009(0.97, 1.049)	>0.05		
肌酐	1.018(1.009, 1.026)	<0.05		
尿素氮	1.408(1.139, 1.74)	<0.05		
eGFR	0.963(0.949, 0.986)	<0.05		
胆固醇	0.647(0.393, 1.067)	>0.05		
甘油三酯	1.341(1.132, 1.588)	<0.05		
24h尿蛋白	1.83(1.282, 2.613)	<0.05	2.711 (1.062, 6.918)	<0.05
血IgA	1.001(0.997, 1.005)	>0.05		
Cysc	10.083(3.675, 27.662)	<0.05		
IgG	1.00(0.999, 1.002)	>0.05		
IgM	1.002(0.995, 1.009)	>0.05		
IgA/C3	1.014(0.657, 1.564)	>0.05		
HDL	0.167(0.032, 0.866)	<0.05		
LDL	0.508(0.302, 0.805)	<0.05		
尿酸	1.005(1.001, 1.009)	<0.05		
Hb	1.030(1.004, 1.057)	<0.05	0.972 (0.948, 0.996)	<0.05
β2-MG	9.913(0.139, 70.464)	<0.05		
NGAL	1.036(1.019, 1.055)	<0.05		
M	1.516(0.613, 3.746)	>0.05		
E	1.058(0.382, 2.928)	>0.05		
S	1.590(0.657, 3.846)	>0.05		
T ¹	4.623(1.256, 17.017)	<0.05	23.879 (4.285, 133.070)	<0.05
C	1.408(0.539, 3.677)	>0.05		
Lee IV~V级	3.475(0.974, 12.395)	<0.05		

导致终末期肾病的主要原因之一^[3]。患者通常早期起病隐匿,仅表现为无痛血尿/蛋白尿/血肌酐升高,因此探索血清学标志物对IgAN辅助诊断及不良预后评估具有重要意义。NGAL为25kDa小分子蛋白,当发生急性肾损伤后由肾小管上皮细胞

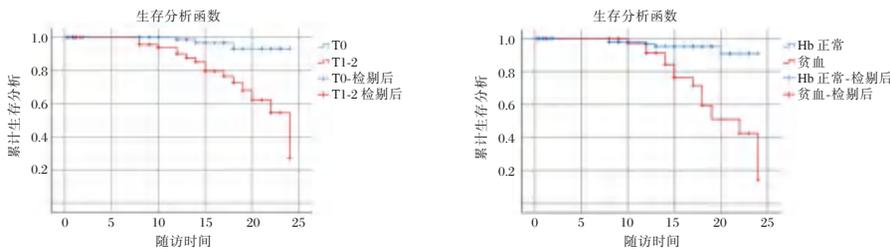


图2 贫血、牛津分型(T)与IgAN肾脏预后的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves for anemia, Oxford typing(T) and IgAN renal prognosis

释放,对肾小管间质损伤更为敏感,可作为早期诊断及预测肾脏损伤的临床标志物^[12-13]。 $\beta 2$ -MG是表达MHC1类抗原细胞生成的小分子蛋白,血 $\beta 2$ -MG水平增高,反映肾小球滤过功能减弱或滤过负荷加重^[14-15]。近期研究发现,血、尿NGAL、 $\beta 2$ -MG水平在糖尿病肾病等疾病中增高,并随着eGFR进行性下降^[15]。现今仍以病理分级诊断来判断IgAN患者肾脏病变的严重程度。Lee氏分级侧重于肾小球病变,而牛津病理分型则对肾小球及肾小管病变均有描述。本研究显示随着肾小管病变的加重,血清NGAL、 $\beta 2$ -MG水平呈上升趋势,这表明其对肾小管间质病变有一定的预测价值。因此后期有望通过定期复查这些指标,为患者病情是否加重提供参考。

早期诊断IgAN患者不良预后较为困难,但对IgAN患者行早期干预治疗仍至关重要。近年来,许多研究评估了IgAN患者的预后指标,蛋白尿水平、基础肾功能损害已被大家广泛接受^[16]。血清IgG、氯化物可以作为影响IgAN患者预后不良的独立因素^[17]。在本研究中,牛津分型(T)、血红蛋白、24h尿蛋白为IgAN患者进展至ESRD的独立危险因素。关于牛津病理分型对预后的影响,研究结论不一。研究差异可能由于样本量或地区差异、疾病严重程度及对治疗的反应不同等导致。在IgAN中,除了临床危险因素外,诊断时肾脏损害的严重程度决定了肾衰竭进展的风险,因此早期评估患者肾脏病理改变,及早对患者行药物治疗并改善患者预后在临床上至关重要。

综上所述,本研究发现血清NGAL、 $\beta 2$ -MG和IgAN肾功能指标、病理分级具有相关性。血清NGAL和 $\beta 2$ -MG能反应肾小管间质损伤和IgAN病理发展情况,可作为评价肾小管萎缩或者间质纤维化早期的无创性指标及预后观察指标。多种因素影响IgAN预后,而牛津分型(T)为IgAN患者进展至ESRD的独立危险因素,所以,NGAL、 $\beta 2$ -MG对IgAN的预后评估具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(12):762-775.
- [2] Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies[J]. Am Soc Nephrol, 2017, 28(1):25-33.
- [3] Cai GY, Chen XM. Immunoglobulin A nephropathy in China: progress and challenges [J]. Am J Nephrol, 2009, 30(3):268-273.
- [4] Feldmann Y, Böer K, Wolf G, et al. Complications and monitoring of percutaneous renal biopsy - a retrospective study [J]. Clin Nephrol, 2018, 89(4):260-268.
- [5] Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 51(5):623-631.
- [6] Liu F, Yang H, Chen H, et al. High expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the kidney proximal tubules of diabetic rats [J]. Adv Med Sci, 2015, 60(1):133-138.
- [7] Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases [J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4:73.
- [8] Ren L, Zhang C, Wen W, et al. Research on the Application Value of Serum and Urine $\beta 2$ -Microglobulin in Immunoglobulin a Nephropathy [J]. Clin Lab, 2020, 66(7).
- [9] Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2009, 76(5):477-480.
- [10] 孙婧. IgA 肾病临床、病理相关性及其危险因素研究 [D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [11] Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases [J]. Am J Kidney Dis, 1997, 29(6):829-842.
- [12] Cheungpasitporn W, Nasr SH, Thongprayoon C, et al. Primary IgA nephropathy in elderly patients [J]. Nephrology (Carlton), 2015, 20(6):419-425.
- [13] Shang W, Wang Z. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury [J]. Curr Protein Pept Sci, 2017, 18(12):1211-1217.
- [14] Aghdashi M, Salami S, Nezhadislami A. Evaluation of the serum $\beta 2$ Microglobulin level in patients with systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity [J]. Biomedicine (Taipei), 2019, 9(3):16.
- [15] 周红军,许珊珊,杨铭. 2型糖尿病肾病患者血清肌酐酶-1、 $\beta 2$ -微球蛋白水平及其与肾功能的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6):945-948.
- [16] Maixnerova D, Reily C, Bian Q, et al. Markers for the progression of IgA nephropathy [J]. Nephrol, 2016, 29(4):535-541.
- [17] Tang F, Hu H, Xu R, et al. Association Between Serum IgG Concentrations and Prognosis in IgA Nephropathy [J]. Kidney Dis, 2020, 14(6):454-462.

CST4在胃癌人群检测中的临床意义

赵安娜^{1,3} 吴爽² 张海平¹ 王盼¹ 王中军¹ 曹永献¹ 潘华政^{1*}

[摘要] 目的 探讨人半胱氨酸蛋白酶抑制剂S(CST4)在胃癌人群检测中的临床意义。方法 选取青岛大学附属医院2019年1月至2019年12月入院就诊的104例胃癌患者为胃癌组,44例胃良性病变患者(包括胃息肉和胃炎患者)设为胃良性病变组,另选取在门诊就诊的56名健康体检者为对照组。通过酶联免疫吸附试验比较各实验组的CST4检测水平,分析胃癌组患者CST4与临床病理参数关系以及CST4与癌胚抗原(CEA)、糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原242(CA242)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原72-4(CA72-4)检测水平的差异。结果 胃癌组中CST4的中位数水平明显高于胃良性病变组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);胃癌组中CST4的检测水平,男性与女性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);年龄 <61 岁与 ≥ 61 岁的患者比较,肿瘤分化程度低与肿瘤分化程度中/高的患者比较,TNM分期为I/II与TNM分期为III/IV的患者比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CST4的阳性检测率明显高于CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4单项检测和联合检测,CST4与上述相关肿瘤标志物联合检测阳性率最高,差异有统计学意义($P<0.05$)。CST4分别与CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CST4、CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA、CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA三组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。CST4诊断胃癌最优的阈值浓度为104.02 U/mL,对应的灵敏度和特异度分别为0.529和0.733。结论 血清CST4对青岛地区胃癌患者早期诊断具有较好的预测作用;血清CST4可作为胃癌潜在的肿瘤标志物,CST4联合CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4对胃癌的血清学诊断效果更高,具有较高的临床价值。

[关键词] 人半胱氨酸蛋白酶抑制剂;胃癌;诊断价值

Clinical significance of CST4 in the detection of gastric cancer population

ZHAO Anna^{1,3}, WU Shuang², ZHANG Haiping¹, WANG Pan¹, WANG Zhongjun¹, CAO Yongxian¹, PAN Huazheng^{1*}

(1. Department of Laboratory Science, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266000; 2. Department of Medical Laboratory, Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao, Shandong, China, 266071; 3. Zibo Central Hospital, Zibo, Shandong, China, 255000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the clinical significance of human cysteine proteinase inhibitor S (CST4) in the detection of gastric cancer population. **Methods** A total of 104 patients with gastric cancer who were admitted to Qingdao University Hospital from January 2019 to December 2019 were selected as the gastric cancer group, 44 patients with benign gastric lesions (including patients with gastric polyps and gastritis) were set as the benign gastric lesion group, and 56 healthy physical examination patients attending outpatient clinics were selected as the control group. The levels of CST4 in the experimental groups were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the relationship between CST4 and clinicopathological parameters and the levels of CST4 and carcinoembryonic antigen (CEA), glycoantigen 19-9 (CA19-9),

基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH318)

作者单位:1. 青岛大学附属医院检验科, 山东, 青岛 266000

2. 青岛大学医学部医学检验学系, 山东, 青岛 266071

3. 淄博市中心医院, 山东, 淄博 255000

*通信作者:潘华政, E-mail: panhuazheng@126.com

glycoantigen 242 (CA242), glycoantigen 125 (CA125), and glycoantigen 72-4 (CA72-4) in the gastric cancer group were analyzed. **Results** The median level of CST4 in the gastric cancer group was significantly higher than that in the benign gastric lesion group and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the detection level of CST4 in the gastric cancer group between males and females ($P>0.05$). There were statistically significant differences between patients aged <61 years and ≥ 61 years old, patients with low tumor differentiation and medium/high tumor differentiation, and patients with TNM stage I/II and TNM stage III/IV ($P<0.05$). The positive detection rate of CST4 was significantly higher than that of CEA, CA19-9, CA242, CA125, CA72-4 single and combined detection. The positive rate of combined detection of CST4 and the above-mentioned related tumor markers was the highest, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Comparing CST4 with CEA, CA19-9, CA242, CA125, CA72-4, respectively, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The difference was statistically significant among the CST4, CA125 + CA19-9 + CA242 + CA72-4 + CEA, CST4 + CA125 + CA19-9 + CA242 + CA72-4 + CEA three groups ($P<0.05$). The optimal threshold concentration of CST4 for the diagnosis of gastric cancer was 104.02 U/mL, and the corresponding sensitivity and specificity were 0.529 and 0.733, respectively. **Conclusion** Serum CST4 has a good predictive effect on the early diagnosis of gastric cancer patients in Qingdao. Serum CST4 can be used as a potential independent tumor marker for gastric cancer, and CST4 combined with CEA, CA19-9, CA242, CA125, CA72-4 has a higher serological diagnosis effect on gastric cancer with high clinical value.

[KEY WORDS] Human cysteine protease inhibitor; Gastric cancer; Diagnostic value

胃癌(gastric carcinoma, GC)是临床常见的消化系统恶性肿瘤。GC病情进展缓慢且发病隐匿,多数患者在临床确诊时已属于中晚期,患者的生存率明显下降^[1]。因此,早期诊断GC对患者的临床治疗具有重要意义。胃镜检查 and 病理活检是临床诊断GC最准确的方法。^[2]但上述检查均为侵入性诊断方法,患者耐受性较差,不适用于早期GC筛查。而血清学标志物检测作为新型、无创的检测手段,对GC早期诊断、治疗具有重要的临床应用价值。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(Carbohydrate antigen, CA19-9)、糖类抗原 242(Carbohydrate antigen, CA242)、糖类抗原 125(Carbohydrate antigen, CA125)、糖类抗原 72-4(Carbohydrate antigen, CA72-4),目前已用于GC的诊断,但单一标志物检测的灵敏度和特异度不理想^[3-5]。因此,寻找一种敏感度高、特异度强的肿瘤标志物尤为重要。半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cysteine protease inhibitor, CSTs)长期以来一直被认为可以平衡组织蛋白酶的酶活性以防止细胞基质水解^[6];近年来有研究^[7]发现它们在癌组织中高表达,在癌症生长、血管生成、浸润、转移等方面发挥重要作用,该研究还初步验证了人半胱氨酸蛋白酶抑制剂S(cysteine protease inhibitor S, CST4)在胃肠道癌组织和细胞系中有较高敏感性。但CST4与GC关系目前尚不十分明确。本文主要研究

CST4在GC中的诊断价值,旨在为临床提高GC早期诊断率提供一定的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2019年12月于青岛附属医院初次就诊且未进行手术以及未进行过治疗的104例GC患者作为胃癌组。纳入标准:①经胃镜检查 and 病理检查确诊为GC患者;②所有患者均为原发性GC;③性别、年龄不限,临床资料完整者;④患者及家属签署书面知情同意书。排除标准:①其他肿瘤、其他组织器官的良性病变样本;②干扰样本(如RF阳性、ANA阳性、高脂、溶血、黄疸的样本);③合并严重的血液免疫系统、心血管系统、内分泌系统或肝肾凝血功能异常等合并感染者;④精神类疾病和依从性差的患者。选取胃息肉、胃炎患者44例作为胃良性病变组,以及健康查体者56名作为对照组。研究经伦理委员会批准。见表1。

1.2 方法

抽取受试者5 mL静脉血,室温下放置约45 min,3 000 r/min离心10 min,半径为15 cm。取1.5 mL上清液转至EP(eppendorf)管中,于 -80°C 冰箱中保存。血清CST4检测根据人半胱氨酸蛋白酶抑制剂S(CST4)检测试剂盒(上海良润生物医药科技有限及公司,规格:96人份/盒,批号:

C20201201)说明书进行操作,采用酶联免疫双抗体夹心法进行定量检测并报告结果,同时观察比较各组研究对象血清CST4的检测水平及其与胃癌临床病理参数(性别、年龄、肿瘤分化程度、TNM分期)和相关肿瘤标志物(CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4)的关系。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SSPS 22.0软件包进行统计分析;若符合正态分布,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验或单因素方差分析;若

不符合正态分布,则以M(P25,P75)表示,采用秩和检验。计数资料以n(%)表示,采用卡方检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清CST4对胃癌的诊断效能; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组患者血清CST4水平比较

胃癌组血清CST4浓度中位数明显高于胃良性病变组和对照组,且胃良性病变组高于对照组,三组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组患者一般资料表 [M(P25,P75),n(%)]

Table 1 Table of general information of the three groups of patients [M(P25,P75),n(%)]

项目	n	年龄(岁)	性别		CST4(U/mL)
			男	女	
总数	204	56.50(45.00,65.75)	109(53.40)	95(46.57)	93.89(68.19,129.84)
胃癌组	104	61.00(54.00,68.00)	77(74.00)	27(26.00)	106.87(68.60,168.76)
胃良性病变组	44	57.00(48.25,63.75)	15(34.10)	29(65.90)	85.79(70.23,111.50)
对照组	56	37.00(32.00,51.75)	17(30.40)	39(69.60)	82.79(54.74,113.46)
Z/ χ^2 值		64.642		36.346	9.052
P值		<0.001		<0.001	0.011

2.2 血清CST4水平与胃癌临床病理参数的关系

胃癌组中CST4的检测水平,男性与女性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);年龄<61岁与≥61岁的患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);肿瘤分化程度低与肿瘤分化程度中/高的患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);TNM分期为I/II与TNM分期为III/IV的患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 胃癌组血清CST4、CA72-4、CA19-9、CA125、CA242、CEA的检测水平

CST4的阳性检测率明显高于CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4单项检测和联合检测,CST4与上述相关肿瘤标志物联合检测阳性率最高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。CST4分别与CEA、CA19-9、CA242、CA125、CA72-4比较,

表2 CST4的浓度与临床病理参数的关系 [M(P25,P75)]

Table 2 Relationship between the concentration of CST4 and clinicopathological parameters [M(P25,P75)]

项目	n	CST4浓度(U/mL)	Z值	P值	
性别	男	77	108.34(67.84,183.98)	-0.382	0.703
	女	27	94.21(69.61,225.13)		
年龄(岁)	<61	46	84.46(66.94,120.52)	-2.559	0.010
	≥61	58	124.48(73.86,219.91)		
肿瘤分化	低	70	93.58(66.94,151.19)	-2.096	0.036
	中/高	34	135.20(83.83,236.73)		
TNM分期	I/II	61	80.40(64.41,125.12)	-2.980	<0.001
	III/IV	43	109.99(94.21,237.75)		

差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。CST4、CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA、CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA三组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5。

表3 胃癌组血清CST4、CA125、CA19-9、CEA、CA242、CA72-4的阳性检出率

Table 4 Positive detection rates of serum CST4, CA125, CA19-9, CEA, CA242 and CA72-4 in the gastric cancer group

项目	n	阳性例数	阴性例数	阳性检出率(%)
CST4	104	56	48	53.80
CA125	104	11	93	10.60
CA19-9	104	16	88	15.40
CEA	104	38	66	36.50
CA242	104	17	87	16.30
CA72-4	104	16	88	15.40
CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA	104	53	51	50.96
CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA	104	76	28	73.08

注:上述肿瘤标志物联合检测阳性率的计算方法为5个肿瘤标志物能检测的阳性人数除以总人数,重复的不能算入内。

表4 CST4与CA125、CA19-9、CEA、CA242、CA72-4比较
Table 4 Comparison of CST4 with CA125, CA19-9, CEA, CA242, and CA72-4, respectively

分组	阳性	阴性	χ^2 值	P值
CST4	56	48	44.586	<0.001
CA125	11	93		
CST4	56	48	33.987	<0.001
CA19-9	16	88		
CST4	56	48	6.289	0.012
CEA	38	66		
CST4	56	48	32.102	<0.001
CA242	17	87		
CST4	56	48	33.987	<0.001
CA72-4	16	88		

表5 CST4、CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA、CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA三组比较
Table 5 Comparison of three groups of CST4, CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA, CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA

分组	阳性	阴性
CST4	56	48
CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA	53	51
CST4+CA125+CA19-9+CA242+CA72-4+CEA	76	28
χ^2 值	12.456	
P值	0.002	

2.4 血清CST4诊断胃癌的曲线下面积(AUC)

CST4诊断胃癌最优的阈值浓度为104.02 U/mL,对应的灵敏度和特异度分别为0.529和0.733,见图1。CST4诊断胃癌效能。见表6。

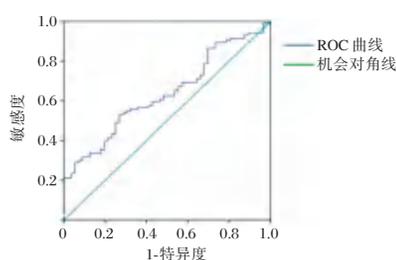


图1 CST4诊断胃癌的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of CST4 for the diagnosis of gastric cancer

表6 CST4诊断胃癌的效能

Table 6 Efficacy of CST4 in diagnosing gastric cancer

指标	AUC	标准误	95% CI	灵敏度	特异度	约登指数	P值
CST4	0.637	0.044	0.551~0.722	0.529	0.733	0.261	0.004

3 讨论

目前对于GC的发生、发展机制至今尚不完全

清楚,因此无法从肿瘤发生机制上进行干预,但GC预后不良的关键在于肿瘤的侵袭转移^[8]。肿瘤细胞的浸润和转移必须通过细胞外基质^[9]。细胞外基质的降解主要依靠蛋白水解酶^[10]。而CSTs具有抑制细胞内和细胞外的蛋白酶的功能,而且在肿瘤的生长、血管生成、侵袭和转移中起重要作用^[11]。

CSTs是一个多基因家族,已鉴定出七个基因^[12]。CSTs经常在各种恶性肿瘤中过度表达,并导致癌症的生长和进展^[13]。特别是,2型半胱氨酸(包括CST1、CST2、CST3、CST4和CST5)参与多种恶性肿瘤的转移^[14]。CST1的过度表达促进了乳腺癌细胞的迁移和入侵^[15]。CST1和CST2的高表达可以促进体内骨转移^[16]。CST3与结肠癌患者的死亡率高度相关^[17]。CST5具有肿瘤抑制活性^[18]。CST4是家族成员之一。CST4位于细胞质中,分子量低(约15 kD),可分泌到血液中,具有优秀肿瘤标志物的特征^[19-20]。它通过与半胱氨酸蛋白酶特异性结合来调节半胱氨酸蛋白酶活性,从而防止细胞外基质水解^[12]。既往研究表明,CST4不仅在GC组织中过度表达,而且能促进GC细胞的增殖、迁移和侵袭^[21]。本次研究结果与既往研究结果相符。本次研究还发现CST4在不同的GC肿瘤分化程度和不同的TNM分期中有显著差异,分化程度越高、TNM分期越大,血清CST4的浓度越高,提示CST4可能与GC细胞增殖、迁移和侵袭有关。因此,CST4具有作为新的胃癌标志物的潜能。另外,研究还发现GC患者中CST4在不同的年龄中有显著差异,为了验证这一结果,研究了对照组中血清CST4在不同的年龄中差异,结果显示差异有统计学意义。说明无论是GC患者还是健康者,其血清CST4的浓度都与年龄呈相关性,年龄越大,血清CST4的浓度越高。因此,年龄被证明是血清CST4浓度的影响因素之一。

本次实验还研究了CST4与其他胃癌肿瘤标志物的关系,包括CA19-9、CA72-4、CA242、CEA、和CA125。CA19-9已被用作典型的胃肠道标志物,它在恶性和良性病变样本中均显示出较高的浓度,因此它缺乏组织特异性^[22]。CA72-4是一种上皮瘤敏感的糖蛋白生物标志物,可以指示所有消化系统肿瘤和卵巢癌的癌变,具有良好的特异性和敏感性,但未能有效预测晚期胃癌的预后^[23]。CA242在多种恶性肿瘤中均有表达,尤其在消化道肿瘤中。CEA的阳性率在上述四种肿瘤

标志物中最高,尽管如此,但它缺乏特异性^[24]。CA125是迄今应用最广泛的卵巢上皮瘤标志物,是腹膜转移有效的预测指标^[25]。在本研究结果说明CST4在胃癌的诊断中比上述肿瘤标志物具有更大的优势。而将CST4与上述5种血清标志物联合检测,其阳性率可达73.08%。

为进一步研究CST4对胃癌的诊断效能,绘制了ROC曲线。曲线下面积可以评价诊断效能,ROC曲线下面积(AUC)越大,指标对疾病的诊断效能越高。本研究显示CST4对胃癌诊有较好的诊断效能。研究同时也计算出CST4在胃癌中的灵敏度和特异度均较高。这更加表示CST4在早期胃癌诊断方面有一定的临床应用价值。

综上所述,CST4对胃癌诊断有一定的临床价值,可作为胃癌肿瘤标志物,将其和其他标志物进行联合运用,可以提升临床诊断准确性。

参考文献

- [1] 尹青香,赵强.胃癌相关microRNAs在胃癌发生发展中的研究进展[J].中医学科学杂志,2018,46(2):214-215+220.
- [2] 翟蒙,张蕾,袁红霞,等.应用双向热循环消减SELEX技术筛选胃癌血清核酸适配体[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(10):1145-1154.
- [3] 董晓微,崔学强,张俊华,等.血清肿瘤标志物CA19-9、CA72-4、CEA、PG I联合检测对胃癌的诊断及预后价值分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(17):2185-2188.
- [4] 庞芳宁,白槟,杨鹏,等.肿瘤标志物CEA、CA₁₉₉、CA₁₂₅联合检测对胃癌筛查价值及与TNM分期的关系[J].陕西医学杂志,2020,49(8):1040-1044.
- [5] 行芳芳.血清糖链抗原724 糖链抗原242 糖链抗原199 癌胚抗原联合检验对胃癌的诊断价值[J].山西医药杂志,2021,50(12):1978-1980.
- [6] 王秀,马新力,王义国.血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂在胃肠道肿瘤中的诊断价值[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(1):37-39.
- [7] Dou Y, Lv Y, Zhou X, et al. Antibody-sandwich ELISA analysis of a novel blood biomarker of CST4 in gastrointestinal cancers[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 1743-1756.
- [8] 蔡方,赵勇,武彤彤,等.胃癌肿瘤相关巨噬细胞浸润与淋巴结转移的关系[J].实用癌症杂志,2006(3):261-262+268.
- [9] 喻学桥,周卫平.细胞外基质重构对肿瘤浸润转移的影响[J].肿瘤学杂志,2015,21(5):428-431.
- [10] Tingliang W, Guobin F, Xiaojing P, et al. Structure of a bacterial energy-coupling factor transporter [J]. Nature, 2013, 497(7448):272-276.
- [11] 王蕾,陈凌燕,刘华,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂C在胃肠道肿瘤组织中表达的研究[J].中华检验医学杂志,2006,25(12):1133-1136.
- [12] Shi D, Zhou Z, Zhang S. miRNA-6715-5p Inhibits Cellular Proliferation and Invasion in Colorectal Cancer by Directly Targeting CST4[J]. J Oncol, 2021,277:119461-119461.
- [13] Pišlar A, Perišić Nanut M, Kos J. Lysosomal cysteine peptidases-Molecules signaling tumor cell death and survival [J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35: 168-179.
- [14] 崔逸峰,宋瑞鹏,郭晓,等.CST1基因在肿瘤中的研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2017,31(4):359-362.
- [15] Dai DN, Li Y, Chen B, et al. Elevated expression of CST1 promotes breast cancer progression and predicts a poor prognosis[J]. J Mol Med (Berl), 2017, 95(8):873-886.
- [16] Blanco M A, Leroy G, Khan Z, et al. Global secretome analysis identifies novel mediators of bone metastasis[J]. Cell Res, 2012, 22(9):1339-1355.
- [17] Kos J, Krasovec M, Cimerman N, et al. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(2):505-511.
- [18] Alvarez-Díaz S, Valle N, García JM, et al. Cystatin D is a candidate tumor suppressor gene induced by vitamin D in human colon cancer cells [J]. J Clin Invest, 2009, 119(8):2343-2358.
- [19] Bobek LA, Aguirre A, Levine MJ. Human salivary cystatin S. Cloning, sequence analysis, hybridization in situ and immunocytochemistry[J]. Biochem J, 1991, 278(3):627-635.
- [20] Abe K, Emori Y, Kondo H, et al. Molecular cloning of a cysteine proteinase inhibitor of rice (oryzacystatin). Homology with animal cystatins and transient expression in the ripening process of rice seeds [J]. J Biol Chem, 1987, 262(35):16793-16797.
- [21] Zhang YQ, Zhang JJ, Song HJ, et al. Overexpression of CST4 promotes gastric cancer aggressiveness by activating the ELFN2 signaling pathway[J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(11):2290-2304.
- [22] Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18):2897-2902.
- [23] Holubec L, Jr., Topolcan O, Pikner R, et al. The significance of CEA, CA19-9 and CA72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence[J]. Anticancer Res, 2000, 20(6):5237-5244.
- [24] 王栾秋,程晓磊,陈耀坤.血清CEA、CA199、CA724与胃癌术后复发转移的相关性分析[J].临床普外科电子杂志,2013,1(4):48-50.
- [25] 缪亚军,张亮,杨莉,等.CA199、CA125与HER2与胃癌患者预后的关系[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(9):1200-1203.

益气养阴活血汤辅助治疗对肾病综合征患儿TIMP-2、T淋巴细胞亚群及IL-8影响

梁上艳¹ 黄书丽¹ 吴静静¹ 王纪云¹ 刘媛媛¹ 柴树伟¹ 魏明杰¹ 李灿灿^{2*}

[摘要] 目的 分析益气养阴活血汤辅助治疗对肾病综合征患儿金属蛋白酶组织抑制因子-2 (TIMP-2)、T淋巴细胞亚群及白细胞介素-8(IL-8)水平影响。方法 选取2019年1月至2021年1月河南中医药大学第一附属医院收治的102例肾病综合征患儿临床资料,根据治疗方式不同分为对照组(西医常规)47例与观察组(西医常规联合益气养阴活血汤)55例。均治疗4个疗程。对比临床疗效、中医症状积分、TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平、肾功能[血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、24小时尿蛋白定量(24hUTP)]、不良反应。结果 观察组治疗后总有效率占比为96.36%,明显高于对照组的82.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后中医症状积分各项目评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组CD8⁺、TIMP-2、IL-8水平均低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平则高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组SCr、BUN、24hUTP值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 益气养阴活血汤辅助治疗肾病综合征临床疗效显著,可有效改善患者TIMP-2、T淋巴细胞亚群及IL-8水平,缓解患者临床症状,安全性尚可。

[关键词] 益气养阴活血汤;肾病综合征;金属蛋白酶组织抑制因子-2;T淋巴细胞亚群;白细胞介素-8

Effect of adjuvant therapy of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction on TIMP-2, T lymphocyte subsets and IL-8 in children with nephrotic syndrome

LIANG Shangyan¹, HUANG Shuli¹, WU Jingjing¹, WANG Jiyun¹, LIU Yuanyuan¹, CHAI Shuwei¹, WEI Mingjie¹, LI Cancan^{2*}

(1. The Sixth District Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Yiqi Yangyin Huoxue Decoction adjuvant therapy on serum tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), T lymphocyte subsets and interleukin-8 (IL-8) levels in children with nephrotic syndrome. **Methods** The clinical data of 102 children with nephrotic syndrome admitted to our hospital from January 2019 to January 2021 were selected, and according to different treatment methods, the patients were divided into the control group (western medicine treatment) of 47 cases and the observation group (Traditional Western Medicine Combined with Yiqi Yangyin Huoxue Decoction) of 55 cases. The two groups received 4 courses of treatment. The clinical curative effect, TCM symptom score, TIMP-2, T lymphocyte subsets, IL-8 level, renal function [serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), 24-hour urinary protein (24hUTP)] and adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group after treatment was 96.36%, which

基金项目:河南省中医药科学研究课题计划项目(2018JDZX084)

作者单位:1.河南中医药大学第一附属医院儿科六区,河南,郑州 450000

2.河南中医药大学第一附属医院儿科,河南,郑州 450000

*通信作者:李灿灿, E-mail:homeicc2000@163.com

was significantly higher than that in the control group (82.67%), and the difference is statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of TCM symptom scores in the observation group were lower than those in the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of CD8+, TIMP-2, IL-8 in the observation group were lower than those in the control group, while the levels of CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the observation group were higher than those in the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The values of SCR, BUN and 24h UTP in the observation group were lower than those in the control group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Yiqi Yangyin Huoxue Decoction has a significant clinical curative effect in the adjuvant treatment of nephrotic syndrome, can effectively improve the levels of TIMP-2, T lymphocyte subsets and IL-8 in patients, and relieve the clinical symptoms of patients, with acceptable safety.

[KEY WORDS] Yiqi Yangyin Huoxue Decoction; Nephrotic syndrome; Tissue inhibitor of metalloproteinase-2; T lymphocyte subsets; Interleukin-8

小儿肾病综合征为临床中常见的泌尿系统疾病,患儿常表现为面色苍白、水肿、精神萎靡等,严重威胁患儿生命健康^[1]。其发病机制较为复杂,在治疗中较为棘手,表现为久治不愈、反复发作等,西医以糖皮质激素治疗为主,但长期单一用药可引起骨质疏松、发育不良以及血糖、血脂上升等不良反应,因此寻找更为安全有效的治疗方式是目前临床中亟需解决的问题^[2]。中西医结合治疗体现了中医的对症治疗以及多靶点治疗的优势,减少激素药物使用,弥补了单纯西医治疗不足,对预防病情反复也具有一定效果^[3]。肾病综合征在中医学中属于“水肿”、“水气”等范畴,病因主要为素体虚弱、饮食不节、风寒湿邪外感等所致,水肿与血瘀密切相关,同时可加重水肿瘀阻脉络,阻塞气机^[4]。本研究通过益气养阴活血汤辅助治疗肾病综合征患儿,分析其临床疗效及对患儿金属蛋白酶组织抑制因子-2(Metalloproteinase tissue inhibitor-2, TIMP-2)、T淋巴细胞亚群及白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)水平的影响,以期为临床诊疗提供理论参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月河南中医药大学第一附属医院收治的102例肾病综合征患儿临床资料,诊断标准:①西医诊断标准:参考《肾脏病诊疗指南》^[5]中相关诊断标准,尿蛋白 >3 g/24 h,白蛋白 <30 g/L,体征检查可见水肿,实验室检查见血脂升高。②中医诊断参照《中医病症诊断疗效标准》^[6]中相关标准:血瘀证,主症:舌质紫黯,舌体

瘀斑,口唇色黑;次症:皮肤瘀斑,眼圈色暗,肌肤甲错。

纳入标准:①患儿监护人知晓本次研究,签署知情同意书;②符合上述中西医诊断标准;③临床资料完整;④未接受过激素治疗。排除标准:①合并凝血功能障碍者;②治疗药物过敏者;③先天性肾脏畸形、糖尿病肾病、遗传性肾小球疾病等;④有其他严重靶器官疾病者。

根据患者治疗方式不同分为对照组(西医常规治疗)47例与观察组(西医常规联合益气养阴活血汤治疗)55例。对照组中男33例,女14例,年龄5~14岁,平均年龄(7.25±2.64)岁,病程4~20 d,平均年龄(8.11±2.74)d;疾病类型:单纯型36例,肾炎型11例。观察组中男36例,女19例,年龄5~15岁,平均年龄(7.15±2.33)岁,病程4~21 d,平均年龄(8.38±2.30)d;疾病类型:单纯型40例,肾炎型15例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

对照组给予常规西医治疗:给予患儿低盐低脂优质蛋白,并进行抗凝、利尿、降脂、防感染等治疗,口服醋酸泼尼松(国药准字H34021846,规格:5 mg,生产厂家:安徽金太阳生化药业有限公司),剂量为2 mg/kg,最大量为60 mg/d,分早中晚3次服用。在治疗过程中检测尿蛋白情况,4周内尿蛋白转阴者继续巩固(未转阴者需维持原剂量,最长不超过8周减量),2周后开始减量,改为隔日2 mg/kg每天,最大量为60 mg/d,在晨起顿服,连续进行4周治疗,以后需按3周减单日总剂量2.5 mg,直到停止服用药物。

观察组在对照组治疗基础上给予益气养阴活血汤辅助治疗:药物组成黄芪 20 g,太子参 20 g,泽泻 15 g,茯苓 15 g,丹参 20 g,黄精 20 g,丹皮 15 g,山茱萸 12 g,山药 15 g,益母草 15 g,生地黄 12 g,甘草 6 g。以水煎服,1剂/d,早晚温服,3周为1个疗程,治疗4个疗程。

1.3 观察指标

①临床疗效^[7]:痊愈,临床症状消失,白蛋白>30 g/L,尿蛋白定量持续<0.5 g/24 h;有效,临床症状好转,白蛋白 25~30 g/L,尿蛋白定量持续<1.5 g/24 h;无效,临床症状加重或无改善。②中医症状积分:在治疗前与治疗4疗程后参考《中医病证诊断疗效标准》^[6]进行评估,包含舌质紫黯、舌体/皮肤瘀斑、肌肤甲错、眼圈色暗等项目,满分为5分,得分越高代表症状越严重。③TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平:患儿在治疗前后空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,离心处理后获取血清待检,使用酶联免疫吸附法(仪器:GY-190酶联免疫检测仪,生产厂家:河南冠宇仪器有限公司,试剂为仪器所配套)检测TIMP-2、IL-8水平;T淋巴细胞亚群包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺,使用流式细胞术(仪器:Attune NxT流式细胞仪,生产厂家:赛默飞世尔科技(中国)有限公司,检测试剂为仪器所配套)检测。④肾功能:在治疗前后抽取静脉血液 5 mL,离心后获取血清用于肌酐(Creatinine, SCr)、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、24小时尿蛋白定量(24-hour urine protein quantification, 24 h UTP)检测,其中SCr、BUN使用葡萄糖氧化酶法检测,24 h UTP使用荧光免疫分析仪检测(仪器:日立全自动生化分析仪7600,生产厂家:北京泰林东方商贸有限公司,试剂为仪器所配套)。⑤记录患儿治疗期间不良反应:肝功能异常、心电图改变、呕吐、恶心等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,两组间比较行 t 检验;计数资料以

$n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验(Z),均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗后总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	痊愈	有效	无效	总有效率
对照组	47	17(36.17)	22(46.81)	8(17.02)	39(82.97)
观察组	55	38(69.09)	15(27.27)	2(3.64)	53(96.36)
Z 值					-2.255
P 值					0.024

2.2 两组中医症状积分比较

治疗前两组中医症状积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组舌质紫黯、舌体/皮肤瘀斑、肌肤甲错、眼圈色暗评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平比较

治疗前两组TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组CD8⁺、TIMP-2、IL-8水平均低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平则高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组肾功能比较

治疗前两组SCr、BUN、24hUTP值比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组SCr、BUN、24hUTP值均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不良反应

两组治疗过程中均未出现严重不良反应,未发生肝功能、心电图改变。观察组2例患者发生胃肠道反应(恶心/呕吐),对照组1例患者出现胃肠道反

表2 两组中医症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TCM symptom scores between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	舌质紫黯		舌体/皮肤瘀斑		肌肤甲错		眼圈色暗	
		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	42	3.26±0.52	1.85±0.25 ^a	2.77±0.40	1.09±0.19 ^a	3.46±0.77	1.92±0.50 ^a	3.09±0.46	1.71±0.27 ^a
观察组	58	3.29±0.41	1.16±0.18 ^a	2.69±0.55	0.87±0.22 ^a	3.55±0.49	1.33±0.47 ^a	3.12±0.32	1.20±0.50 ^a
t 值		0.325	16.152	0.827	5.357	0.714	6.136	0.386	6.253
P 值		0.745	<0.001	0.410	<0.001	0.476	<0.001	0.699	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

表3 两组TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of TIMP-2, T-lymphocyte subsets and IL-8 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	观察组	t值	P值	
TIMP-2 (pg/mL)	治疗前	5216.28±312.51	5337.18±311.84	1.949	0.054
	治疗后	4361.17±284.66 ^a	3102.69±270.30 ^a	22.879	<0.001
IL-8	治疗前	118.26±13.25	116.97±13.54	0.468	0.629
	治疗后	80.65±3.16 ^a	68.28±3.55 ^a	18.429	<0.001
CD3 ⁺ (%)	治疗前	51.36±7.22	50.60±7.15	0.532	0.595
	治疗后	58.62±8.33 ^a	64.58±8.17 ^a	3.639	<0.001
CD4 ⁺ (%)	治疗前	32.65±3.52	32.72±3.41	0.145	0.884
	治疗后	35.29±4.21 ^a	39.85±4.56 ^a	5.214	<0.001
CD8 ⁺ (%)	治疗前	30.68±4.28	30.33±4.25	0.413	0.680
	治疗后	28.26±2.54 ^a	26.58±2.38 ^a	3.445	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗前	0.92±0.09	0.93±0.10	0.526	0.599
	治疗后	1.22±0.13 ^a	1.56±0.41 ^a	5.452	<0.001

注:与同组间治疗前比较,^aP<0.05。

应,两组不良反应比较差异无统计学意义($\chi^2=0.095, P=0.757$),患者未经特殊处理,逐渐好转。

3 讨论

在本研究中,观察组治疗后临床疗效优于对照组,临床症状恢复情况更佳。分析原因如下:益气养阴活血汤药方中以黄芪作为君药,其性微温,归属于肺、脾、肝、肾经,可有益气固表、补气升阳、利水消肿^[7]。现代药理学也证实,黄芪可有效改善人体免疫功能及脂质代谢,促进机体水钠排泄、蛋白质合成。也有研究显示,黄芪可改善糖尿病患者机体微循环及血液高凝状态^[8]。益气养阴活血汤以茯苓、益母草、丹皮、泽泻为臣药,其中茯苓味甘性平,归属于心、肺、脾、肾经,可健脾宁心、利水

表4 两组肾功能比较($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of renal function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SCr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		24hUTP(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	9.23±1.45	7.36±0.18 ^a	96.18±7.25	83.62±6.15 ^a	3.62±0.82	1.74±0.29 ^a
观察组	58	9.18±1.57	5.69±0.37 ^a	95.69±7.88	71.58±5.44 ^a	3.71±0.77	0.79±0.40 ^a
t值		0.166	28.207	0.324	10.491	0.571	13.522
P值		0.868	<0.001	0.746	<0.001	0.569	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

渗湿;益母草味苦、微寒,归属于肝、心包、膀胱经,可利尿消肿、调经活血,现代药理学也证实益母草可有效改善机体微循环,减少机体内细胞内钙超载;丹皮则有活血散瘀、清血的作用,同时现代药理学中也表明其可抗炎、利尿、抗凝;泽泻归肾、膀胱经,可泄热化浊、利水渗湿,其主要成份三萜类化合物具有显著的利尿效果^[9]。再佐以太子参益、丹参、黄精、山药、生地黄、山茱萸,分别有益气健脾、祛血瘀、清心凉血、补气养阴、益肾气、补血固精之效,再以甘草调和诸药,共奏活血化瘀、益气养阴之效^[10]。

近年研究报道,肾病综合征患者有机体细胞、细胞因子平衡紊乱、体液免疫功能失调等表现,这是促进患者病情进展、复发的重要因素^[11]。TIMP-2是特异性抑制基质金属蛋白酶的抑制因子,在肾病综合征患者中为高表达,可引起MMP-2/TIMP-2失衡,促进调节细胞外基质的合成,加重肾功能肾细胞损伤。T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)则可反映机体免疫情况,以往研究显示,肾病综合征患者存在免疫功能紊乱的现象,CD4⁺淋巴细胞减少,CD4/CD8比值下

降^[12]。也有研究显示,CD4⁺、CD8⁺细胞亚群比例失调在肾病综合征的发病致病过程中起着重要的作用^[13]。IL-8为重要的炎症因子,它们通过级联放大交互作用直接或间接地参与患儿的免疫功能紊乱,导致内皮细胞损伤,肾小球毛细血管增生,凝血功能障碍等情况,最终引起尿蛋白持续反复的产生^[14]。以往研究证实,免疫网络的失衡是引起机体持续慢性微炎症、耐药性甚至病理改变的基础^[15]。本研究结果显示,经治疗后两组TIMP-2、T淋巴细胞亚群、IL-8水平、肾功能指标均明显改善,且观察组改善幅度优于对照组,提示以益气养阴活血汤辅助治疗可显著缓解患者的炎症反应损伤,从而延缓患者病情进展,调节机体免疫功能。同时两组不良反应比较差异无统计学意义,提示益气养阴活血汤辅助治疗安全性尚可,未增加不良反应。

综上所述,益气养阴活血汤辅助治疗肾病综合征临床疗效显著,可有效改善患者TIMP-2、T淋巴细胞亚群及IL-8水平,缓解患者临床症状,安全性尚可。
(下转第572页)

普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎的效果

陈华* 谢影 白彦红 马兵兵

[摘要] **目的** 分析普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎的效果及对血清C反应蛋白(CRP)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 选取2020年5月至2022年10月张家口市妇幼保健院收治的新生儿肺炎患儿201例为研究对象,按照不同治疗方案分为对照组98例(普米克令舒+氨溴索)和实验组(普米克令舒+氨溴索+丙种球蛋白)103例。对比两组治疗效果、炎症因子(包括CRP、IL-8、TNF- α)、心肌酶谱[包括肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)及肌酸激酶同工酶(CK-MB)]、免疫球蛋白[免疫球蛋白-A(IgA)、免疫球蛋白-G(IgG)]及不良反应发生率。**结果** 对照组总疗效占比79.59%,实验组总疗效占比96.11%,实验组总疗效占比高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后CRP、IL-8、TNF- α 水平均出现下降,且实验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后CK、LDH、CK-MB水平均出现下降,且实验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后IgA、IgG水平均上升,且实验组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组不良反应发生率为6.12%,实验组不良反应发生率为2.91%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎治疗效果良好,可在一定程度上减轻患儿炎症反应,改善心肌酶谱,提高免疫功能,且安全性尚可,值得临床推广应用。

[关键词] 普米克令舒;氨溴索雾化;丙种球蛋白;新生儿肺炎;CRP;IL-8;TNF- α

Effect of pulmicresol combined with ambroxol aerosol and gamma globulin in the treatment of neonatal pneumonia

CHEN Hua*, XIE Ying, BAI Yanhong, MA Bingbing

(Zhangjiakou Maternal and Child Health Hospital, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Pulmicort Lingshu combined with ambroxol nebulization and gamma globulin in the treatment of neonatal pneumonia and its influence on serum C-reactive protein (CRP), interleukin-8 (IL-8), the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). **Methods** A total of 201 children with neonatal pneumonia admitted to Zhangjiakou Maternal and Child Health Care Hospital from May 2020 to October 2022 were selected as the research objects. According to different treatment regimens, they were divided into the control group (98 cases) (pmicrysol + ambroxol) and the experimental group (103 cases) (pmicrysol + ambroxol + gamma globulin). The therapeutic effect, inflammatory factors (including CRP, IL-8, TNF- α), myocardial enzyme profiles (including creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB)), immunoglobulin [IgA], immunoglobulin -G (IgG)] and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total curative effect of the control group accounted for 79.59%, and the total curative effect of the experimental group accounted for 96.11%. The total curative effect of the experimental group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-8, and TNF- α in the

基金项目:河北省科技计划项目(202772781D)

作者单位:张家口市妇幼保健院,河北,张家口 075000

*通信作者:陈华, E-mail:15343136318@163.com

two groups decreased, and the levels of CRP, IL-8, and TNF- α in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CK, LDH, and CK-MB in the two groups decreased, and the levels of CK, LDH, and CK-MB in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA and IgG in the two groups increased, and the levels of IgA and IgG in the experimental group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was 6.12%, and the incidence of adverse reactions in the experimental group was 2.91%, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Pulmicort Lingshu combined with ambroxol nebulization and gamma globulin has a good therapeutic effect in the treatment of neonatal pneumonia, which can reduce the inflammatory reaction to a certain extent, improve myocardial enzyme spectrum, and improve immune function. It is safe and worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Pulmicort Rescue; Ambroxol atomization; Gamma globulin; Neonatal pneumonia; CRP; IL-8; TNF- α

新生儿肺炎是指新生儿肺部炎症性病理改变,是新生儿时期常见疾病,也是造成新生儿死亡的主要原因。新生儿肺炎症状无典型特征,部分患儿并无咳嗽现象,病程可分为急性、慢性两种,急性常发生咳嗽、发热等症状,慢性一般不发热,但易发生拒奶、呕吐等现象。新生儿肺炎若治疗不彻底,易反复发作,对新生儿发育、生活质量造成影响。目前临床针对新生儿肺炎主要采取药物治疗。普米克令舒是一种具有高效局部抗炎作用的糖皮质激素,是呼吸科常用药物,对局部呼吸道起到显著的消炎作用^[1]。氨溴索是一种常用的祛痰止咳药物,常通过雾化吸入来进行止咳化痰治疗,若患儿出现咳嗽现象,可使用氨溴索雾化帮助稀释痰液,进行痰液引流,缓解临床症状^[2]。然而临床发现单一使用药物治疗疗效并不理想,需与其他药物进行联合。有研究提出免疫力下降亦是新生儿肺炎的发病原因之一,故增强免疫力、纠正抗体缺陷也很重要^[3]。丙种球蛋白是一种含有大量免疫球蛋白的生物制剂,可调节免疫功能,且具有抗病毒、抗菌、抗毒素等多种抗体作用^[4]。本文旨在分析普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎的效果及对血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),白介素-8(Interleukin-8, IL-8),肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年10月张家口市妇幼保健院收治的新生儿肺炎患儿201例为研究对象,按

照不同治疗方案分为对照组98例(普米克令舒+氨溴索)和实验组(普米克令舒+氨溴索+丙种球蛋白)103例。其中对照组男57例,女41例;平均日龄(18.05 \pm 3.27)d,平均病程(6.63 \pm 1.08)d,感染性肺炎39例,羊水吸水肺炎26例,胎粪吸入肺炎22例,乳汁吸入肺炎11例。实验组男61例,女42例,平均日龄(18.66 \pm 3.36)d,平均病程(6.12 \pm 1.01)d,感染性肺炎42例,羊水吸入肺炎28例,胎粪吸入肺炎23例,乳汁吸入肺炎10例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

纳入标准:①新生儿患儿诊断符合《实用新生儿学》^[5]中新生儿肺炎的诊断标准;②经胸部X线、细菌培养等检查确诊为新生儿肺炎;③临床资料齐全。排除标准:①呼吸道发育异常者;②药物使用禁忌证者、过敏者;③有心、肝、肾功能不全者;④有血液系统疾病及其它严重基础疾病者;⑤有严重的合并症、并发症不能完成研究者。

1.2 方法

首先给予患儿退热、吸氧及纠正患儿体内水、电解质及酸碱失衡状况等基础治疗,并保持空气湿度以及温度适宜,同时予以患儿足够的营养能量,保持呼吸道通畅。

对照组除了进行以上常规基础治疗外,给予患儿普米克令舒(阿斯利康制药有限公司生产;国药准字H20140475)联合氨溴索(常州四药制药有限公司生产;国药准字H2003134)进行治疗。在生理盐水中加入1 mL普米克令舒和7.5 mg氨溴索,配置成2 mL溶液,给予肺炎新生儿进行雾化治

疗,以1周为一个疗程,每天2次。

实验组患儿在对照组的基础上增加丙种球蛋白治疗(山西康宝生物制品股份有限公司,国药准S19994004),以浓度为5%的葡萄糖溶液稀释1~2倍后作静脉滴注,使用剂量为1 g/kg,以7天为1个疗程,连续治疗1个疗程后观察结果。治疗期间对两组患儿的发热、皮疹、头痛等不良反应的发生情况进行严密监测,一旦有异常情况出现,则立即停用所有药物并采取紧急处理措施。

1.3 观察指标

1.3.1 两组治疗效果对比

治疗后依据患儿临床症状、特征判定疗效。显效:肺部经X光片检查无阴影,治疗后体温恢复正常,肺部啰音消失;有效:肺部经X光片检查显示大部分阴影消失,治疗后体温出现下降,且肺部啰音、咳喘得到缓解;无效:上述描述均未出现,甚至出现恶化。总疗效=显效率+有效率^[6]。

1.3.2 两组炎症因子对比

治疗前后分别采取患儿空腹状态3 mL静脉血,等待血液自然凝固,使用离心机离心,转速3 500 r/min,15 min,离心半径10 cm,分离血清。采用酶联免疫吸附法检测血清CRP(试剂来自浙江爱康生物科技有限公司)、IL-8(试剂来自武汉赛培生物科技有限公司)、TNF- α 水平(试剂来自上海将来实业股份有限公司)。

1.3.3 两组心肌酶谱对比

采血、离心条件同1.3.2,采用酶联免疫吸附法检测心肌酶谱相关指标,包括肌酸激酶[(Creatine kinase, CK),试剂来自上海源叶生物科技有限公司]、乳酸脱氢酶[(Lactate dehydrogenase, LDH),试剂来自上海宝曼生物科技有限公司]及肌酸激酶同工酶[(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB),试剂来自北京博奥森生物技术有限公司]水平。

1.3.4 两组免疫球蛋白水平对比

采血、离心条件同1.3.2,采用免疫扩散法测定

免疫球蛋白-A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白-G(Immunoglobulin G, IgG)水平。

1.3.5 两组不良反应对比

不良反应主要包括恶心、呕吐、腹泻等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

对照组总疗效占比79.59%,实验组总疗效占比96.11%,实验组总疗效占比高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗效果比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总疗效
对照组	98	23(23.46)	55(56.13)	20(20.41)	78(79.59)
实验组	103	36(34.95)	63(61.16)	4(3.89)	99(96.11)
χ^2 值					13.041
P 值					<0.001

2.2 两组炎症因子比较

两组治疗后CRP、IL-8、TNF- α 水平均出现下降,且实验组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组心肌酶谱比较

两组治疗后CK、LDH、CK-MB水平均出现下降,且实验组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组免疫球蛋白水平比较

两组治疗后IgA、IgG水平均上升,且实验组高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	CRP(mg/L)		IL-8(ng/L)		TNF- α (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	4.83 \pm 1.66	3.58 \pm 1.21 ^a	105.11 \pm 26.57	78.93 \pm 10.25 ^a	4.26 \pm 1.53	3.81 \pm 1.02 ^a
实验组	103	5.06 \pm 1.74	1.39 \pm 0.54 ^a	106.88 \pm 26.89	63.21 \pm 5.83 ^a	4.68 \pm 1.62	1.16 \pm 0.68 ^a
t 值		0.957	16.704	0.469	13.446	1.887	21.769
P 值		0.339	<0.001	0.639	<0.001	0.060	<0.001

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 两组治疗前后心肌酶谱比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of myocardial zymogram between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK(U/L)		LDH(U/L)		CK-MB(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	368.93±31.55	232.11±25.83 ^a	482.63±48.59	292.34±25.88 ^a	71.36±10.25	38.65±5.47 ^a
实验组	103	369.57±31.83	178.26±10.26 ^a	483.02±48.76	209.13±11.38 ^a	72.03±10.37	29.58±3.04 ^a
t值		0.143	19.597	0.079	29.750	0.460	14.622
P值		0.886	<0.001	0.936	<0.001	0.645	<0.001

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。表4 两组治疗前后免疫球蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of immunoglobulin levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA(g/L)		IgG(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	98	0.61±0.26	0.83±0.38 ^a	6.21±2.09	7.12±2.86 ^a
实验组	103	0.68±0.30	0.99±0.46 ^a	6.74±2.18	8.34±3.54 ^a
t值		1.763	2.681	1.757	2.679
P值		0.079	0.008	0.080	0.008

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

2.5 两组不良反应比较

对照组不良反应发生率为6.12%,实验组不良反应发生率为2.91%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 两组不良反应发生率比较 [$n(\%)$]Table 5 Comparison of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	n	恶心	呕吐	腹泻	总发生率
对照组	98	3(3.06)	2(2.04)	1(1.02)	6(6.12)
实验组	103	2(1.94)	1(0.97)	0(0.00)	3(2.91)
χ^2 值					1.209
P值					0.271

3 讨论

新生儿肺炎的主要治疗原则为清除气道分泌物、祛痰,雾化吸入治疗符合其治疗原则,其借助雾化泵、雾化机将药物变成雾状经过正常的呼吸过程将药物送入气管、扁桃体、咽喉黏膜上,药物直接被吸收,见效快,具有较好的化痰排痰、消炎、止咳等作用^[7]。普米克令舒、氨溴索是临床常用药物,然而单一治疗方式时间长、效果慢等缺点已不能达到患儿家属与医生的满意程度,故联合治疗或者多药合用等干预模式已成为大部分医生的选择。

有研究指出,新生儿肺炎发病机制不仅与病原体感染、呼吸系统结构存在缺陷有关,还与新生儿免疫功能缺陷有一定联系^[8]。丙种球蛋白治疗是一

种免疫调节剂,主要用于细菌、病毒和真菌的感染治疗,且丙种球蛋白可增强机体的抵抗力,并能对抗某些抗原抗体反应,减少炎症反应^[9]。窦爱燕等^[10]发现,应用柴银颗粒联合丙种球蛋白治疗可有效改善手足口病重症患儿临床症状,缓解其病情。

本次研究发现,实验组总疗效占比高于对照组,说明在常规基础治疗基础上联合免疫治疗可有效提高患儿免疫功能,增强对病原菌的杀灭作用。研究表明,白细胞介素、CRP等炎症介质与新生儿肺炎具有密切联系^[11]。CRP为急性反应蛋白,参与炎症反应过程,可反映炎症反应水平;IL-8是具有多种生物活性的细胞因子,是重要的非特异性炎症因子;TNF- α 水平在人体正常情况下含量较低,若水平上升则代表引发炎症级联反应^[12]。本研究结果说明普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗可减轻新生儿肺炎炎症反应。

新生儿呼吸道受到病毒入侵后会损伤心肌细胞,从而释放心肌酶;且肺炎会出现多种炎症反应,导致心肌细胞坏死、水肿等情况,释放细胞浆中的酶,从而造成心肌酶增高^[13]。临床往往通过心肌酶各项指标变化判断肺炎是否对患儿心肌造成损害,或诊断患儿病情是否进展。本研究结果说明普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗可改善新生儿患儿心肌酶谱,与以往研究结果一致^[14]。分析原因:普米克令舒可达到良好的局部抗炎效果,有效降低血管的通透性,使黏液分泌减少,从而使患儿气管的痉挛与水肿获得有效缓解,促进呼吸道通气情况改善。而氨溴索则可有效减轻绒毛与痰液的黏性,减轻气管堵塞,从而促进痰液的排出。丙种球蛋白以IgG为主,可迅速补充新生儿体内IgG,纠正感染后免疫缺陷状态,增加了新生儿的免疫功能,有助于提高患儿对抗病原菌的能力^[15]。本次研究结果说明普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗可在一定程度上改善患儿免疫功能,且不良反应发生率低。

综上所述,普米克令舒联合氨溴索雾化与丙种球蛋白治疗新生儿肺炎治疗效果良好,可在一定程度上减轻患儿炎性反应,改善心肌酶谱,提高免疫功能,且安全性尚可,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 吴华,叶岚,胡艳玲,等.氨溴索联合布地奈德雾化治疗新生儿肺炎的临床疗效[J].中华医院感染学杂志,2021,31(5):782-786.
- [2] 汪小英,陈馨,王捷军,等.氨溴索联合糖皮质激素雾化吸入对新生儿肺炎血气指标、肺功能及免疫功能的影响[J].热带医学杂志,2020,20(5):671-674.
- [3] 周舒,卢磊,郭志远,等.基于氨溴索联合布地奈德雾化吸入对新生儿肺炎疗效的Meta分析[J].蚌埠医学院学报,2022,47(2):242-248.
- [4] 霍姝琦,舒桂华,王艳,等.氨溴索联合布地奈德混悬液雾化吸入对重型新生儿肺炎患儿的影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(16):1847-1850.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社,2011.
- [6] 徐喜艳,裴传凤.雾化吸入普米克令舒联合孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的效果[J].中国妇幼保健,2021,36(17):3981-3985.
- [7] 张文亮,曾学文,许峻.普米克令舒联合抗生素序贯治疗小儿支原体肺炎的临床研究[J].西北药学杂志,2021,36(6):989-992.
- [8] Hooft A, Nabukalu D, Mwanga-Amumpaire, et al. Factors Motivating Traditional Healer versus Biomedical Facility Use for Treatment of Pediatric Febrile Illness: Results from a Qualitative Study in Southwestern Uganda[J]. Am J Trop Med Hyg, 2020,103(1):501-507.
- [9] 席娥,朱晓飞,席艳.氨溴索联合鼻塞式持续气道正压通气对新生儿肺炎患儿疗效及血气指标、凝血功能的影响[J].血栓与止血学,2022,28(3):414-416.
- [10] 窦爱燕,杨兰,罗素芳,等.柴银颗粒联合丙种球蛋白治疗手足口病重症的效果及对血清TNF- α 、IL-6、CRP因子的变化研究[J].河北医药,2021,43(23):3590-3592+3596.
- [11] 王治魏.普米克令舒雾化吸入联合静脉丙种球蛋白治疗婴儿毛细支气管炎的疗效观察[J].海南医学,2012,23(17):80-81.
- [12] Kargar S, Roshan M, Ghoreishi S, et al. Extended colostrum feeding for 2 weeks improves growth performance and reduces the susceptibility to diarrhea and pneumonia in neonatal Holstein dairy calves[J]. J Dairy Sci, 2020, 103(9):8130-8142.
- [13] 黄苏东.盐酸氨溴索静脉滴注联合普米克令舒雾化吸入治疗新生儿肺炎患儿临床效果分析[J].实用临床医药杂志,2018,22(17):78-81.
- [14] 易晓琴,韦秀华,袁燕华.普米克令舒联合特布他林雾化治疗小儿支原体肺炎的效果[J].临床与病理杂志,2021,41(7):1495-1498.
- [15] 胡伟.布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎临床效果及对患儿各项潮气呼吸指标的影响研究[J].陕西医学杂志,2021,50(3):353-355.

(上接第567页)

参考文献

- [1] Kilci F, Uyan ZS, Elakl ME, et al. Respiratory Function in Children with Nephrotic Syndrome: Comparative evaluation of Impulse Oscillometry and Spirometry[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(10):3301-3309.
- [2] 余健.甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)冲击疗法治疗小儿肾病综合征的疗效及对肾功能相关指标的影响[J].国际泌尿系统杂志,2019,39(6):1085-1089.
- [3] 刘效荣,吴燕,刘彦娥.益气活血汤结合西医常规疗法治疗糖尿病肾病临床研究[J].国际中医中药杂志,2018,40(12):1121-1124.
- [4] 郑海涛,闫永彬,丁樱,等.中医药在防治小儿肾病综合征中的作用及其机制研究[J].中国药房,2020,31(22):2812-2816.
- [5] 刘晓城.肾脏病诊疗指南[M].北京:科学出版社,2005:112-113.
- [6] 曹广海,魏磊,田明,等.防己黄芪汤合越婢汤加减联合西药治疗小儿肾病综合征的临床效果观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(12):1064-1066.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:53-54.
- [8] 王宇阳,路晓光,刘童童,等.益气养阴活血法治疗糖尿病肾病的理论基础[J].辽宁中医杂志,2020,47(3):101-103.
- [9] 佟刚强,刘丹,朱文宝.益气养阴活血方对糖尿病肾病临床疗效及对患者肾脏保护作用研究[J].世界中西医结合杂志,2018,13(2):253-257.
- [10] 侯杰军,吕予,路亚娥,等.益气养阴活血汤对2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、血脂和血液流变学的影响[J].西部中医药,2021,34(2):85-88.
- [11] Yamaguchi H, Shiratori A, Nakagawa T, et al. Difficult renal pathological classification in a case of pediatric nephrotic syndrome[J]. Case Rep Nephrol Dial, 2017, 7(3):161-166.
- [12] 王晶,方柯南,孙洁.防己黄芪汤治疗小儿肾病综合征疗效及对患儿肾功能、凝血系统的影响[J].陕西中医,2019,40(9):1183-1186.
- [13] Yu X, Han C. Effect assessment of evidence-based nursing in combination with clinical nursing pathway on nephrotic syndrome care in children: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(22):25990.
- [14] 王永军,石良静,范正超,等.益气养阴通络方对糖尿病肾病患儿肾功能的影响[J].西部中医药,2022,(10):111-114.
- [15] 周全,李海霞,王丽,等.益气养阴活血汤对早期糖尿病肾病患儿血清IL-17A、IL-18、TNF- α 的影响[J].中药材,2018,41(2):473-475.

大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗重症胰腺炎的可行性研究

郝永霞^{1*} 牛学瑞¹ 张辉² 胡晓娜³

[摘要] 目的 研究大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗重症胰腺炎患者的可行性。方法 选取华北医疗健康集团邢台总医院2020年1月至2022年1月收治的98例重症胰腺炎患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组(采用大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗)49例和对照组(采用乌司他丁治疗)49例。观察两组患者治疗后的临床疗效、炎症介质水平、血液微循环状态、免疫功能以及不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组总有效率为95.92%,高于对照组的83.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组IL-6、hs-CRP、TNF- α 均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组血浆黏度、纤维蛋白原水平、血小板聚集率、全血黏度低切、全血黏度高切均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组CD4⁺与CD4⁺/CD8⁺高于对照组,CD8⁺低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组不良反应发生情况与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 大剂量奥曲肽联合乌司他丁能够提高重症胰腺炎患者的临床疗效,降低体内炎症介质水平,改善血液微循环状态,提高免疫功能。

[关键词] 炎症介质;微循环改善;奥曲肽;乌司他丁

Feasibility study of high-dose octreotide combined with ulinastatin in the treatment of severe pancreatitis

HAO Yongxia^{1*}, NIU Xuerui¹, ZHANG Hui², HU Xiaona³

(1. Department of General Surgery, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000; 2. Department of Gastroenterology, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000; 3. Department of Respiratory and Nephrology, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai, Hebei, China, 054000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the feasibility of high-dose octreotide combined with ulinastatin in the treatment of patients with severe pancreatitis based on inflammatory mediators and microcirculation improvement. **Methods** A total of 98 patients with severe pancreatitis admitted to Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group from January 2020 to January 2022 were selected as the study subjects, and 49 patients were divided into the observation group (treated with high-dose octreotide combined with ulinastatin) and 49 cases in the control group (treated with ulinastatin) according to the random number table method. The clinical efficacy, inflammatory mediator level, blood microcirculation status, immune function and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.92%, which was higher than that of the control group of 83.67%, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the values of IL-6, hs-CRP and TNF- α in the

基金项目:邢台市科技计划项目(2018ZC092)

作者单位:1. 华北医疗健康集团邢台总医院普外科,河北,邢台 054000

2. 华北医疗健康集团邢台总医院消化内科,河北,邢台 054000

3. 华北医疗健康集团邢台总医院呼吸及肾内科,河北,邢台 054000

*通信作者:郝永霞, E-mail: haoyongxia87317@163.com

observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, plasma viscosity, fibrinogen level, platelet aggregation rate, low whole blood viscosity and high whole blood viscosity in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, CD4+ and CD4+/CD8+ in the observation group were higher than those in the control group, and CD8+ were lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the occurrence of adverse reactions in the observation group was not statistically significant compared with the control group ($P>0.05$).

Conclusion High-dose octreotide combined with ulinastatin can improve the clinical efficacy of patients with severe pancreatitis, reduce the level of inflammatory mediators in vivo, improve blood microcirculation status, and improve immune function.

[KEY WORDS] Inflammatory mediators; Improved microcirculation; Octreotide; Ulinastatin

胰腺炎分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎两种,急性胰腺炎是由胰酶激活后引起胰腺组织自身消化所致^[1];慢性胰腺炎是胰腺实质的慢性炎症,是胰腺的复发性或持续性炎症,可引起不同程度的胰腺内、外分泌功能不足^[2]。因此在一般治疗的基础上及时清除炎症因子,保护肠黏膜屏障,能够维持重要脏器功能的稳定^[3-4]。乌司他丁是目前临床治疗胰腺炎的常规用药,该药物可通过对胰蛋白酶活性进行抑制而达到有效治疗的目的,其疗效已得到多方研究证实^[5]。奥曲肽常用于各类胃肠胰功能、内分泌失调患者的临床治疗,其在各类胰腺术后并发症预防方面也有明显效果^[6]。以上两种药物单独使用对患者虽有良好疗效,但存在一定的药物依赖性,长期使用副作用较大。因此本研究创新性地将奥曲肽与乌司他丁相结合使用治疗重症胰腺炎,以期为相关临床研究提供补充,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取华北医疗健康集团邢台总医院2020年1月至2022年1月收治的98例重症胰腺炎患者作为研究对象。纳入标准:①符合《2019年版中国急性胰腺炎诊治指南》中有关重症胰腺炎的诊断标准^[7];②经CT、MRI等影像学检查可见胰腺明显肿大且边缘模糊、不规则等病灶特征。排除标准:

①治疗期间调整过治疗方案;②对本研究使用的药物过敏。两组患者常规资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组:予以乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字H19990134,规格:10万U)10万U+5%葡萄糖溶液500mL静脉缓慢滴注,单次滴注尽量在2h内完成,3次/d,待症状好转后可减少至1~2次/d,持续治疗14d后观察疗效。

研究组:在对照组基础上予以奥曲肽(锦州奥鸿药业有限公司生产,国药准字H20051570,规格:0.1mg)0.6mg 0.9%氯化钠溶液500mL静脉泵注,泵注速度控制在25 μ g/h,1次/d,持续治疗14d后观察疗效。

1.3 观察指标

①观察两组患者治疗后的临床疗效^[8]。总有效率=显效率+有效率。②观察两组患者治疗后的炎症介质水平^[9]。于患者术前,术后各抽取静脉血5mL,离心(离心半径13.5cm,转数3000rpm/min,时间30min)后取血清保存。使用武汉博士德生物工程有限公司生产的定量酶联检测试剂盒检测各时间点血清超敏C-反应蛋白(Hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (Tumor

表1 两组患者常规资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

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

组别	n	年龄(岁)	性别		平均病程(d)	病因			
			男	女		胆源性	高脂血症性	酒精性	其他
观察组	49	44.61 \pm 6.33	26(53.06)	23(46.94)	2.22 \pm 0.39	22(44.90)	8(16.33)	10(20.41)	9(18.37)
对照组	49	44.09 \pm 5.92	27(55.10)	22(44.90)	2.31 \pm 0.17	20(40.82)	10(20.41)	9(18.37)	10(20.41)
t/ χ^2 值		0.420		0.041	1.481			0.423	
P值		0.675		0.839	0.142			0.936	

necrosis factor- α , TNF- α)。③观察两组患者血液微循环状态^[10]。采集两组治疗前、治疗后清晨空腹静脉血 5 mL, 常温下离心(离心半径 13.5 cm, 转数 3 000 rpm/min, 时间 30 min)处理留血清, 采用自动乳胶增强免疫测定法检测血浆黏度、纤维蛋白原水平、血小板聚集率、全血黏度低切、全血黏度高切。④观察两组患者治疗后的免疫功能^[11]。于治疗前和治疗 14 d 时, 使用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群: CD4+、CD8+。⑤观察两组患者的不良反应发生情况^[12], 主要包括腹部疼痛、注射部位疼痛、粒细胞减少、胃肠道反应。

1.4 统计学分析

选用 SPSS 23.0 软件进行数据处理, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 观察组总有效率为 95.92%, 高于对照组的 83.67%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	49	27(55.10)	20(40.82)	2(4.08)	47(95.92)
对照组	49	18(36.73)	23(46.94)	8(16.33)	41(83.67)
χ^2 值		3.328	0.373	4.009	4.009
P 值		0.068	0.541	0.045	0.045

2.2 两组患者治疗后的炎症介质水平比较

治疗后, 观察组 IL-6、hs-CRP、TNF- α 值均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血液微循环状态比较

治疗后, 观察组血浆黏度、纤维蛋白原水平、血小板聚集率、全血黏度低切、全血黏度高切均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗后的免疫功能比较

治疗前, 两组 CD4+、CD8+ 以及 CD4+/CD8+ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组 CD4+ 与 CD4+/CD8+ 高于对照组, CD8+ 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者治疗后的炎症介质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of inflammatory mediators between the two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6 (pg/mL)		hs-CRP (mg/L)		TNF- α (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	61.63 \pm 5.25	30.41 \pm 2.22 ^a	147.39 \pm 13.47	33.36 \pm 6.18 ^a	29.47 \pm 5.28	14.12 \pm 2.24 ^a
对照组	49	61.71 \pm 5.33	39.67 \pm 3.19 ^a	147.42 \pm 13.36	49.23 \pm 7.21 ^a	29.41 \pm 5.34	19.25 \pm 3.19 ^a
t 值		0.075	16.678	0.011	11.698	0.056	9.213
P 值		0.941	0.000	0.991	0.000	0.956	0.000

注: 与本组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者血液微循环状态比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	血浆黏度 (mPa/s)		纤维蛋白原水平 (g/L)		血小板聚集率 (%)		全血黏度低切 (mPa/s)		全血黏度高切 (mPa/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	4.89 \pm 0.11	1.62 \pm 0.02 ^a	3.86 \pm 0.17	2.82 \pm 0.07 ^a	70.63 \pm 5.19	53.13 \pm 5.28 ^a	41.99 \pm 4.29	29.34 \pm 3.11 ^a	9.06 \pm 0.61	4.12 \pm 1.02 ^a
对照组	49	4.86 \pm 0.10	2.77 \pm 0.09 ^a	3.84 \pm 0.12	3.29 \pm 0.02 ^a	70.61 \pm 5.15	64.97 \pm 6.12 ^a	41.96 \pm 1.32	37.01 \pm 3.08 ^a	9.33 \pm 0.21	7.68 \pm 1.01 ^a
t 值		1.413	87.314	0.673	45.192	0.019	10.254	0.047	12.266	2.930	17.360
P 值		0.161	0.000	0.503	0.000	0.985	0.000	0.963	0.000	0.004	0.000

注: 与本组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of immune function between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD4+ (%)		CD8+ (%)		CD4+/CD8+	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	27.63 \pm 4.26	45.41 \pm 7.29 ^a	26.39 \pm 5.47	19.36 \pm 3.18 ^a	1.47 \pm 0.28	2.12 \pm 0.24 ^a
对照组	49	27.71 \pm 4.93	36.67 \pm 5.19 ^a	26.42 \pm 5.36	22.57 \pm 4.21 ^a	1.41 \pm 0.34	1.61 \pm 0.19 ^a
t 值		0.086	6.837	0.027	4.259	0.954	9.050
P 值		0.932	0.000	0.978	0.000	0.343	0.000

注: 与本组治疗前相比, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应发生率比较

治疗后,观察组的不良反应发生情况与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

组别	n	腹部疼痛	注射部位疼痛	粒细胞减少	胃肠道反应	总发生率
观察组	49	1(2.04)	2(4.08)	2(4.08)	3(6.12)	8(16.33)
对照组	49	2(4.08)	1(2.04)	1(2.04)	1(2.04)	5(10.20)
χ^2 值		0.344	0.344	0.344	1.043	0.798
P 值		0.558	0.558	0.558	0.307	0.372

3 讨论

本研究结果显示,观察组患者的总有效率高于对照组,IL-6、hs-CRP、TNF- α 均低于对照组患者,提示大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗能够提高重症胰腺炎患者的临床疗效,降低患者体内炎症介质水平。考虑原因为:乌司他丁主要作用是抑制各种人体内胰酶的活性,包括胰蛋白酶以及心肌酶等^[13],其主要是用于急性胰腺炎以及各种休克引起的循环功能衰竭,乌司他丁的使用可以有效地改善胰腺炎以及各种休克引起的症状;奥曲肽的主要药理作用和生长抑素相适,但作用时间比生长抑素时间会更长,它主要可以抑制生长激素和甲状腺激素。因此,两者联用对于降低重症胰腺炎患者炎症反应,提高临床疗效具有重要意义^[14]。

本研究结果显示,大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗能够改善重症胰腺炎患者的血液微循环状态。考虑原因为:奥曲肽是临床上应用的一种抑制胃酸分泌、胰酶分泌的药物,该药物能抑制胃排空及胆囊排空,抑制胰腺细胞分泌,对胰腺细胞起到保护作用,其可以直接收缩内脏血管平滑肌,阻断内脏血管扩张,比如收缩食管下端静脉丛,减少门脉血管血液回流,降低门脉压力从而抑制肝硬化导致的食管胃底静脉曲张引起的上消化道出血;而乌司他丁能有效地降低激肽的生成,能有效地释放溶酶体酶,对单核细胞有稳定作用,还能起到消炎的作用,而在奥曲肽的基础上使用乌司他丁可有效改善重症胰腺炎患者血液微循环状态^[15]。

治疗后,观察组患者的CD4+值与CD4+/CD8+值高于对照组,CD8+值低于对照组,提示大剂量奥曲肽联合乌司他丁能够提高重症胰腺炎患者的免疫功能。分析原因为:奥曲肽为一种人工合成

的八肽环装化合物,具有与天然内源性生长抑素类似的作用,其有多种生理活性,如抑制生长激素、促甲状腺素、胃肠道和胰内分泌激素的病理性分泌过多,对炎症因子的释放也有抑制作用,同时还能降低胃运动和胆囊排空,抑制缩胆囊素-胰酶分泌素的分泌,减少胰腺分泌,对胰腺实质细胞膜有直接保护作用,能够提高重症胰腺炎患者的免疫功能;乌司他丁是一种天然的抗炎物质,对胰蛋白酶具有较强的抑制作用,能够提高患者的免疫功能,被认为是一种有益的免疫调节剂药物。因此,两者连用能够起到提高重症胰腺炎患者的免疫功能的作用。

本研究结果显示,治疗后观察组患者的不良反应发生情况与对照组比较无明显差异,提示大剂量奥曲肽联合乌司他丁治疗重症胰腺炎患者无明显不良反应发生,安全性较高,值得临床推广。

综上所述,大剂量奥曲肽联合乌司他丁能够提高重症胰腺炎患者的临床疗效,降低体内炎症介质水平,改善血液微循环状态,提高免疫功能。

参考文献

- [1] 诸小飞,傅恺,曹婷婷. 奥曲肽联合早期肠内营养对老年重症急性胰腺炎患者肠黏膜屏障功能、肠道菌群和细胞因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 588-590.
- [2] 张艳,张绣姜,孟哲,等. 血清TG水平和BISAP评分对重症急性胰腺炎患者感染性胰腺坏死的预测价值[J]. 山东医药, 2022, 62(1): 52-55.
- [3] 王月兴,邓丽娟,曾凡清,等. 持续肾替代治疗对重症急性胰腺炎患者PCT、IL-17、IL-6、HMGB1水平的影响及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(12): 20-24.
- [4] Czuczejko J, Mila - Kierzenkowska C, Szewczyk - Golec K. Plasma α -glutathione S - transferase evaluation in patients with acute and chronic liver injury [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 5850787.
- [5] 赵珊珊,金兆辰,虞志新,等. 早期连续性肾脏替代疗法联合乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的临床观察[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(1): 88-90.
- [6] 李霞,庄伟,马冲,等. 丙氨酰谷氨酰胺辅助乌司他丁治疗重症急性胰腺炎肺损伤的效果及对肺功能、炎症反应、免疫功能的影响[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7): 92-95.
- [7] 王桂良,邱萍,徐林芳,等. 生长抑素联合乌司他丁和/或加贝酯治疗重症急性胰腺炎的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(34): 4241-4245.
- [8] 范月娟,周磊,冒鹏飞,等. 乌司他丁联合血塞通注射液治疗老年急性胰腺炎的疗效及对血清IL-2、TNF- α 及sICAM-1水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2227-2229.

血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10水平和产妇产褥感染的相关性

高珊珊 张珂 张玉苓 许艇 张庆*

[摘要] **目的** 研究产妇产褥感染与血清降钙素原(PCT)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素10(IL-10)水平的相关性。**方法** 选择2018年5月至2022年10月间郑州大学第二附属医院收治的108例发生产褥感染的产妇及95例未发生产褥感染的产妇,并设为感染组及未感染组。对比两组孕产妇临床资料、分娩前后的血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10水平情况,统计产褥感染部位构成比,并采用Spearman法统计上述因子与产褥感染的相关性。**结果** 两组孕周、产次、合并高血压、糖尿病等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);与分娩前比较,分娩24h后两组PCT、hs-CRP、IL-10水平上升,IFN- γ 水平下降,其中感染组各因子水平变化最明显,差异有统计学意义($P<0.05$);采用Spearman法分析结果显示血清PCT、hs-CRP、IL-10水平与产褥感染呈正相关,而血清IFN- γ 与产褥感染呈负相关($P<0.05$);108例产褥感染患者中子宫内膜、盆腔腹膜、外阴道及阴道感染患者居多。**结论** 血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10与产妇产褥感染存在相关性,可作为产褥感染评估的重要指标。

[关键词] 降钙素原;超敏C-反应蛋白;干扰素- γ ;白细胞介素10;产褥感染

Correlation between serum PCT, hs-CRP, IFN- γ , IL-10 levels and maternal puerperal infection

GAO Shanshan, ZHANG Ke, ZHANG Yuling, XU Ting, ZHANG Qing*

(Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation between maternal puerperal infection and serum procalcitonin (PCT), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10) levels. **Methods** 108 puerperal women with puerperal infection and 95 puerperal women without puerperal infection admitted to the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May 2018 to October 2022 were selected and divided into the infection group and non-infection group. Comparison of clinical data of pregnant women, serum PCT, hs-CRP, IFN- γ and IL-10 levels before and after delivery between the two were compared, the composition ratio of puerperal infection site was calculated, and the correlation between the above factors and puerperal infection was calculated by Spearman method. **Results** There was no significant difference between the two groups in terms of gestational age, parity, hypertension, and diabetes and other data ($P>0.05$). Compared with before treatment, the levels of PCT, hs-CRP, and IL-10 in the two groups increased 24 hours after delivery, while the levels of IFN- γ decreased, and the levels of each factor in the infection group changed most significantly, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The Spearman method analysis showed that serum PCT, hs-CRP, IL-10 levels were positively correlated with puerperal infection, while serum IFN- γ was positively correlated with puerperal infection ($P<0.05$). Among the 108 cases of puerperal infection, endometrium, pelvic peritoneum, vulva and vaginal infection were the majority.

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201702091)

作者单位:郑州大学第二附属医院产科,河南,郑州 450000

*通信作者:张庆, E-mail:gaoss_1983@163.com

Conclusion Serum PCT, hs-CRP, IFN- γ , IL-10 are correlated with puerperal infection, and can be used as important indicators for the evaluation of puerperal infection.

[KEY WORDS] PCT; hs-CRP; IFN- γ ; IL-10; Maternal puerperal infection

产褥感染是妇产科常见的疾病之一,可能会诱导产妇发生败血症、感染性休克等,是造成孕产妇死亡的重要因素之一^[1-2]。据研究发现,产褥感染的感染源可来自自身生殖道寄生病原菌,也可能源于污染器械、衣物等,易导致机体出现发热、腹胀腹痛等病理症状^[3]。感染会引起机体出现局部或全身性炎症反应,随着感染的进一步恶化,可能影响机体各系统功能,增加排尿困难、产后抑郁等并发症的发生,故近些年来大量学者将产褥感染的早期风险评估作为重点研究,并提出炎症因子水平可作为产褥感染评估的重要指标^[4]。综合过往文献可知,C反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)水平在产褥感染患者体内变化幅度不明显,致使其临床预测价值不高^[5-6]。而超敏C-反应蛋白(Hypersensitive C-reactive Protein, hs-CRP)采用高敏感性检测技术对体内CRP水平变化进行精准检测,可有效反映机体炎症情况。同时降钙素原(Procalcitonin, PCT)、干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素10(Interleukin, IL-10)等因子均与炎症反应的发生有一定关联。本文对血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10水平和产妇产褥感染的相关性进行研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年5月至2022年10月间郑州大学第二附属医院收治的108例发生产褥感染的产妇及95例未发生产褥感染的产妇,并设为感染组及未感染组。其中感染组平均年龄(33.89 \pm 2.42)岁;分娩方式:阴道分娩65例、剖宫产分娩43例;未感染组平均年龄(34.05 \pm 2.51)岁;分娩方式:阴道分娩55例、剖宫产分娩40例。两组年龄及分娩方式比

较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

感染组纳入标准:①符合产褥感染相关临床指标^[7];②住院时间 >2 d;③无严重意识障碍产妇。未感染组经影像学检查及病理检测排除产褥感染。两组排除标准:①合并严重血液系统疾病;②伴随免疫系统性疾病产妇;③分娩前发生全身性感染产妇。

1.2 方法

收集所有孕产妇分娩前1 d、分娩24 h后的静脉血5 mL,经离心(2 800 r/min, 8 min, 离心半径6 cm)分离后将血清制成待测样本,利用生化分析仪(型号:URIT-8036,成都一科仪器设备有限公司,国械注准20174325681)进行检测,采用酶联免疫吸附试验检测IL-10、IFN- γ 水平,检测试剂盒由上海酶研生物科技有限公司提供;采用免疫发光检测PCT、hs-CRP水平,检测试剂盒由基蛋生物科技股份有限公司提供。所有操作均严格遵守检测说明书要求。

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Spearman法分析血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10水平与产褥感染的相关性;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组孕周、产次、合并高血压、糖尿病等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组临床资料比较 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

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

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	分娩方式(例)		体质指数(kg/m ²)	产次(次)	妊娠糖尿病	妊娠高血压
				阴道分娩	剖宫产分娩				
感染组	108	33.89 \pm 2.42	39.14 \pm 3.77	65(60.19)	43(39.81)	24.13 \pm 3.22	2.54 \pm 0.21	52(48.15)	47(43.52)
未感染组	95	34.05 \pm 2.51	38.57 \pm 3.62	55(57.89)	40(42.11)	24.57 \pm 3.08	2.63 \pm 0.51	43(45.26)	35(36.84)
t/χ^2 值		0.462	1.095	0.110		0.991	1.680	0.169	0.936
P 值		0.645	0.275	0.740		0.323	0.095	0.681	0.333

2.2 两组分娩前后血清 PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10 水平情况比较

与分娩前比较,分娩 24 h 后两组 PCT、hs-CRP、

IL-10 水平上升,IFN- γ 水平下降,其中感染组各因子水平变化最明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组分娩前后血清 PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10 水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum PCT, hs-CRP, IFN- γ and IL-10 levels between the two groups before and after delivery ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT($\mu\text{g/mL}$)		hs-CRP(mg/mL)		IFN- γ (pg/mL)		IL-10 (pg/mL)	
		分娩前	分娩 24 h 后	分娩前	分娩 24 h 后	分娩前	分娩 24 h 后	分娩前	分娩 24 h 后
感染组	108	0.44 \pm 0.14	1.73 \pm 0.29 ^a	3.71 \pm 0.64	11.64 \pm 3.60 ^a	10.59 \pm 3.62	5.44 \pm 2.48 ^a	11.94 \pm 2.53	20.64 \pm 4.37 ^a
未感染组	95	0.43 \pm 0.16	1.18 \pm 0.17 ^a	3.58 \pm 0.70	4.33 \pm 2.54 ^a	11.04 \pm 3.51	9.37 \pm 3.06 ^a	12.07 \pm 2.41	14.98 \pm 3.62 ^a
t 值		0.475	16.196	1.382	16.503	0.896	10.099	0.373	9.968
P 值		0.635	<0.001	0.169	<0.001	0.371	<0.001	0.709	<0.001

注:与分娩前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 血清 PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10 水平与产褥感染的相关性

采用 Spearman 法分析可知,血清 PCT、hs-CRP、IL-10 水平与产褥感染呈正相关,而血清 IFN- γ 水平与产褥感染呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10 水平与产褥感染的相关性

Table 3 Correlation between serum levels of PCT, hs-CRP, IFN- γ , IL-10 and puerperal infection

指标	r 值	P 值
PCT	0.572	<0.001
hs-CRP	0.396	<0.001
IFN- γ	-0.487	<0.001
IL-10	0.614	<0.001

2.4 产褥感染部位构成比

108 例产褥感染患者中子宫内膜、盆腔腹膜、外阴道及阴道感染患者居多,其次是输卵管、盆腔结缔组织及混合感染。见表 4。

表 4 产褥感染部位构成比

Table 4 Composition ratio of puerperal infection sites

感染部位	n	构成比(%)
子宫内膜	29	26.85
盆腔结缔组织	13	12.04
输卵管	17	15.74
盆腔腹膜	21	19.44
外阴道及阴道	19	17.59
混合感染	9	8.34
合计	108	100.00

3 讨论

经流行病学调查显示,我国产褥感染发生率逐年增加,孕产妇发生产褥感染后若不进行有效控制,则会影响生殖系统的修复及机体状态恢复,影响患者后期生活质量^[8-9]。近些年来,临床学者

对炎性因子进行了深入分析,研究结果显示炎性因子对产褥感染有一定评估价值,而为进一步提高产褥感染的临床诊断及治疗效果,则需对炎性因子与疾病发生的相关性进行探究^[10-11]。

研究表明,产褥感染患者阴道内生态环境极其复杂,在该疾病发生发展过程中会伴随大量厌氧菌及金黄色葡萄球菌等病菌的感染,导致病情进一步加重^[12]。PCT 是真菌细菌感染的相对特异指标,不会受病毒及自身免疫系统疾病的影响,能有效反映机体炎性反应的活跃度。hs-CRP 是一种由肝脏组织分泌的非特异性标志物,正常生理状态下血清中 hs-CRP 含量较小,当机体出现炎症反应后血清中 hs-CRP 水平会快速升高,故 hs-CRP 常作为感染的重要指标。IFN- γ 为水溶性细胞因子,曾被命名为巨噬细胞活化因子,对杀伤细胞及自然杀伤 T 细胞等具有明显的活化作用,也能促进坏死细胞的凋亡,对机体有一定的免疫调节作用。IL-10 是一种多效性细胞因子,具有明显免疫刺激或免疫抑制作用。本文对 108 例发生产褥感染的产妇及 95 例未发生产褥感染的产妇进行各项炎性因子水平的研究,发现与分娩前比较,分娩 24 h 后两组 PCT、hs-CRP、IL-10 水平上升,IFN- γ 水平下降,其中感染组各因子水平变化最明显,与凌利芬等^[13]研究结论一致。推测其可能与“分娩动因的炎性反应学”有关,在分娩过程中炎性因子会刺激水解酶的合成,诱导机体胶原组织的降解,进而推动分娩的发生,故分娩结束后孕产妇机体 PCT、hs-CRP、IL-10 等因子水平升高、免疫调节因子水平降低;而随着感染的发生,病原体对机体产生刺激,进一步加重炎症反应程度,通过机体自我调节系统刺激 IL-10 等炎症抑制性因子的升高。进一步对上述各项因子与产褥感染发生的关系进

行深入研究可知,血清PCT、hs-CRP、IL-10水平与产褥感染呈正相关,而血清IFN- γ 与产褥感染呈负相关。说明PCT、hs-CRP、IL-10、IFN- γ 水平对产褥感染有一定的评估价值,与曹岚等^[14]观点吻合。推测其原因为,孕产妇机体组织损伤后会导致机体处于应激状态,致使PCT、hs-CRP、IL-10水平上调,提高机体感染的风险;而IFN- γ 水平降低后,会减少对细胞表面主要组织相容性复合体的刺激,致使其表达降低,进而削弱对机体的免疫监视作用,导致机体发生产褥感染的几率增加。另一方面,本文研究显示产褥感染患者中子宫内膜、盆腔腹膜、外阴道及阴道感染患者居多,与肖霄等^[15]研究结论相似,可能与炎症因子在子宫内的高通透性吸收有一定关联。该结果对产褥感染的治疗及预防有一定指导意义。

综上,血清PCT、hs-CRP、IFN- γ 、IL-10与产褥感染存在相关性,可作为产褥感染评估的重要指标。

参考文献

- [1] 王秀娟,王细先,郭春海.不同分娩方式对产褥感染患者TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 及红细胞免疫状态的影响[J].热带医学杂志,2021,21(6):744-747.
- [2] Feng Y, Chen CL. Genomic analysis of maternal carriage of group B Streptococcus and transmission routes of neonatal sepsis[J]. J Infect, 2021(6):83-87.
- [3] 詹永忠,程龙飞,林旭城.心内科冠心病合并肺部感染患者血清PCT、CRP、IL-6水平变化及临床意义[J].中国医药导报,2022,19(5):68-70+78.
- [4] 李傲航,田媛媛,张金仿.原发免疫性血小板减少症患者血清细胞因子水平变化与血小板参数的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(15):1679-1680+后插1.
- [5] 罗云.细菌感染性肺炎患儿血清PCT、hs-CRP、WBC、IL-6、Hb与病情严重程度的相关性分析[J].武警医学,2022,33(4):277-280+286.
- [6] 何丽,李红,潘妍,等.葛根苓连汤加减联合中药热奄包治疗急性肠胃炎临床疗效及对血清PCT、hs-CRP、IL-6水平的影响[J].四川中医,2021,39(12):106-108.
- [7] 王伽略,杨孜.剖宫产术后盆腔感染的诊断及处理要点[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(4):266-269.
- [8] 班玉霞,白如玉.血清PCT、Hcy、hs-CRP、IL-33水平与急性脑梗死患者病情严重程度的关系[J].医学临床研究,2022,39(4):626-629.
- [9] 钟影,符爱贞,吴春,等.产后早期PCT、CRP、IFN- γ 、IL-6水平对产褥感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2021,31(7):1085-1088.
- [10] Ferrazi E. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the Intercovid multinational cohort study [J]. JAMA, Pediatr, 2022(1):176-180.
- [11] 李真,赵勇,李俊杰,等.IL-6、PCT、hs-CRP和WBC在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的价值[J].中国现代医学杂志,2022,32(8):1-5.
- [12] 赵媛媛,王帅力,高晓莉.重症肺炎患儿血清PCT、IL-6、CRP、SAA水平变化及其与CK-MB、cTnT、NT-proBNP的相关性分析[J].检验医学与临床,2022,19(21):2984-2987.
- [13] 凌利芬,邹小红,刘小晴,等.血清PCT、IL-6、SAA、hs-CRP水平联合检测对快速筛查早期血流感染的价值[J].现代检验医学杂志,2021,36(5):95-99.
- [14] 曹岚,陈文燕,贾玲,等.血清IL-6、PCT、hs-CRP在新生儿肺炎早期诊断中的应用价值[J].国际免疫学杂志,2021,44(5):525-529.
- [15] 肖霄,张城.血清hs-CRP、PCT、LDH水平变化与急性白血病合并细菌感染患者预后的关联性分析[J].临床血液学杂志,2021,34(4):237-241.

(上接第576页)

- [9] 丁顺斌,闫兆平,张练,等.乌司他丁联合奥曲肽治疗老年急性重症胰腺炎患者的机制[J].中国老年学杂志,2017,37(9):2214-2216.
- [10] 王海燕.乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性重症胰腺炎患者的疗效及对血清炎症因子的影响[J].中国老年学杂志,2015,32(19):5554-5555.
- [11] 龙涛,王啸,白蓉蓉.乌司他丁联合生长抑素治疗老年急性重症胰腺炎的疗效及对患者血清TNF- α 、IL-6、IL-8影响的研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(21):96-99.
- [12] Iqbal S, Likhtshteyn M, O'Brien D, et al. Duodenal varix rupture - a rare cause of fatal gastrointestinal hemorrhage: a case report and review of literature [J]. Am J Med Case Rep, 2019,7(4):62-66.
- [13] 毛建生.乌司他丁治疗老年重症急性胰腺炎并腹内高压的临床效果及对血清学指标的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(22):6481-6483.
- [14] 邵兴,陈琨,周笑.谷氨酰胺联合乌司他丁治疗小儿急性重症胰腺炎的疗效及对患儿血清炎症细胞因子水平的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1536-1539.
- [15] 张学峰.乌司他丁联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J].中国急救医学,2017,37(z1):202-203.

CT能谱成像结合AFP、GP73及GPC-3检测对小肝癌的诊断价值

郭大鹏 龙仲云 胡海菁*

[摘要] **目的** 探究CT能谱成像结合甲胎蛋白(AFP)、高尔基体蛋白73(GP73)、磷脂酰基醇蛋白聚糖3(GPC-3)检测对小肝癌(SHCC)的诊断价值。**方法** 选择华南理工大学附属第六医院2021年2月至2022年7月间收治的105例小肝癌患者作为SHCC组,另选94例肝脏良性疾病患者作为肝脏良性疾病组,82名健康体检志愿者作为对照组,对比三组AFP、GP73、GPC-3水平以及阳性表达率,并分析CT能谱成像、AFP、GP73、GPC-3检测对SHCC的诊断结果。**结果** 三组AFP、GP73、GPC-3水平:对照组<肝脏良性疾病组<SHCC组,差异有统计学意义($P<0.05$);三组AFP、GP73、GPC-3阳性表达率:对照组<肝脏良性疾病组<SHCC组,差异有统计学意义($P<0.05$);CT能谱成像结合AFP、GP73、GPC-3检测对SHCC的诊断灵敏度(94.53%)、特异度(96.38%)、准确度(93.26%)明显高于各单项检测及AFP+GP73+GPC-3联合检测。**结论** CT能谱成像结合AFP、GP73及GPC-3检测对SHCC的诊断价值较高,值得临床推广。

[关键词] CT能谱成像;AFP;GP73;GPC-3;小肝癌

Diagnostic value of CT spectral imaging combined with detection of AFP, GP73 and GPC-3 in small hepatocellular carcinoma

GUO Dapeng, LONG Zhongyun, HU Haijing*

(Department of Radiology, the Sixth Affiliated Hospital of South China University of Technology, Foshan, Guangdong, China, 528200)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of CT spectral imaging combined with the detection of alpha-fetoprotein (AFP), Golgi protein 73 (GP73), and glypican 3 (GPC-3) in small hepatocellular carcinoma (SHCC). **Methods** 105 patients with small liver cancer admitted to the Sixth Affiliated Hospital of South China University of Technology from February 2021 to July 2022 were selected as the SHCC group, another 94 patients with benign liver diseases were selected as the benign liver disease group, and 82 healthy volunteers were selected as the control group, the levels of AFP, GP73, and GPC-3 and positive expression rates were compared among the three groups, and the diagnostic results of CT spectral imaging, AFP, GP73, and GPC-3 detection for SHCC were analyzed. **Results** The levels of AFP, GP73, and GPC-3 in the three groups: control group <benign liver disease group <SHCC group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of AFP, GP73, and GPC-3 in the three groups: control group <benign liver disease group <SHCC group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The diagnostic sensitivity (94.53%), specificity (96.38%) and accuracy (93.26%) of CT energy spectrum imaging combined with AFP, GP73 and GPC-3 detection for SHCC were significantly higher than those of the single detection and AFP+GP73+GPC-3 combined detection. **Conclusion** CT energy spectrum imaging combined with AFP, GP73 and GPC-3 detection has a high diagnostic value for SHCC and is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] CT spectral imaging; AFP; GP73; GPC-3; Small liver cancer

基金项目:佛山市科技创新项目(自筹经费类科技计划项目)(2020001004873)

作者单位:华南理工大学附属第六医院放射科,广东,佛山528200

*通信作者:胡海菁, E-mail: daweiz08@126.com

近些年来肝癌的致死率逐渐升高,已发展成为全球致死率第三的恶性肿瘤疾病^[1]。肝癌常出现肝痛、纳差、消瘦等症状,导致机体状态严重受损,早诊断早治疗早干预是延缓肝癌患者疾病进展并延长患者生存期的重点^[2]。小肝癌(Small Hepatocellular Carcinoma, SHCC)作为肝癌的一种,早期病理特征不明显,其晚期治疗相对复杂,治疗效果因人而异,难以保障患者的生命安全^[3]。目前,甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)是肝癌常见的诊断指标,但因SHCC早期病灶较小,AFP检测时易出现漏诊的现象。随着对肿瘤的深入研究,多种肿瘤标志物逐渐被用于疾病的诊断,如高尔基体蛋白73(Golgi membrane Protein 73, GP73)、磷脂酰基醇蛋白聚糖3(Recombinant Glypican 3, GPC-3)等,且经研究证实均对肝癌有一定的诊断价值。但各种诊断指标均存在不足,易导致诊断效果不佳^[4]。研究表明,CT能谱成像的发展为SHCC诊断提供了有效辅助^[5-6]。对此,本文对CT能谱成像结合AFP、GP73及GPC-3检测对小肝癌的诊断价值展开研究,以期为提高SHCC早期诊断的精确度提供参考,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择华南理工大学附属第六医院2021年2月至2022年7月间收治的105例小肝癌患者作为SHCC组,纳入标准:①符合SHCC诊断标准并确诊为SHCC^[7];②患者单个结节直径<3 cm;③经影像学检测发现癌灶未见远处转移及血管侵袭;三组排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②伴随严重肾功能不全者;③既往有移植手术治疗史者。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。本研究已通过院伦理委员会审批。

另选94例肝脏良性疾病患者作为肝脏良性疾病组,选取82名健康体检志愿者作为对照组。其中SHCC组男70例,女35例,平均年龄(51.34±3.19)岁;肝脏良性疾病组男63例,女31例,平均年龄(51.26±3.43)岁;疾病类型:肝囊肿42例、肝脓肿28例、肝脏炎性假瘤24例;对照组男56名,女26名,平均年龄(51.57±3.33)岁。三组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 肝组织穿刺活检

以肝组织穿刺活检作为诊断SHCC患者的金

标准,经B超定位后对SHCC组、肝脏良性疾病患者进行肝组织穿刺活检,并进行检测。

1.2.2 AFP、GP73、GPC-3检测

收集三组空腹下静脉血5 mL,将其放置抗凝管中,经离心15 min(3 600 r/min,离心半径12 cm)后使用全自动酶标仪(型号:9602G,北京普朗新技术有限公司)进行酶联免疫吸附试验,检测血清中GP73(泽叶生物科技有限公司,规格:96T)、GPC-3(菲恩生物科技有限公司,规格:96T)水平;使用电化学发光仪(型号:XFG-32,北京新达启帆医疗器械有限公司)、电化学发光法检测AFP(上海科艾博生物技术有限公司,规格:96T)水平。

结果判定^[8]:GP73阳性:GP73≥150 μg/L;GPC-3阳性:GPC-3≥10 μg/L;AFP阳性:AFP≥20 μg/L。

1.2.3 CT能谱成像检查

采用多层螺旋CT扫描仪(型号:750HD,美国通用电气公司)对受检者腹部上下位、前后位及左右位进行检查,先行CT平扫(220~600 mA,转速:0.8 s/r,层厚:4.5 mm),再用能谱成像行双期增强扫描(600 mA,转速:0.7 s/r,层厚:4.5 mm),同时对受检者注射300 mg/mL的对比剂,再采用自动扫描激发仪(型号:SmartPrep,美国通用电气公司)确认扫描的肝门动脉期,并在门动脉扫描30 s进行门静脉扫描,所得图像经GSI软件进行处理。见图1。



注:A-B为65Kev单能量图像,病变显示清晰;C为蓝色曲线1和2分别代表图A、图C病变,斜率及走向类似,可判断其为同源性病变。

图1 CT能谱成像检查图像评估

Figure 1 Image evaluation of CT energy spectrum imaging

1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 的形式表示,多组间采用F检验,两两比较采用t检验;计数资料采用n(%)表示,组间比较采用卡方 χ^2 检验;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组AFP、GP73、GPC-3水平比较

三组AFP、GP73、GPC-3水平呈现对照组<肝脏良性疾病组<SHCC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组 AFP、GP73、GPC-3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of AFP, GP73, GPC-3 levels among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AFP (μg/L)	GP73 (μg/L)	GPC-3 (μg/L)
SHCC 组	105	423.67±132.95 ^{ab}	196.32±27.54 ^{ab}	42.98±12.43 ^{ab}
肝脏良性疾病组	94	42.13±21.57 ^a	41.23±13.48 ^a	13.57±2.62 ^a
对照组	82	3.26±1.04	18.73±5.62	6.18±1.41
F 值		780.84	2579.78	604.63
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05,与肝脏良性疾病组比较,^bP<0.05。

2.2 三组 AFP、GP73、GPC-3 阳性表达率对比

三组 AFP、GP73、GPC-3 阳性表达率呈现对照组<肝脏良性疾病组<SHCC 组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 三组 AFP、GP73、GPC-3 阳性表达率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of the positive expression rates of AFP, GP73 and GPC-3 among the three groups [n(%)]

组别	n	AFP	GP73	GPC-3
		阳性表达	阳性表达	阳性表达
SHCC 组	105	86(81.90) ^{ab}	96(91.43) ^{ab}	87(82.86) ^{ab}
肝脏良性疾病组	94	27(28.72) ^a	26(27.66) ^a	9(9.57) ^a
对照组	82	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ ² 值		51.163	85.024	106.675
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^aP<0.05,与肝脏良性疾病组比较^bP<0.05。

2.3 CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 检测对两组的鉴别诊断效果

经肝脏活检得出 105 例 SHCC 患者,94 例肝脏良性疾病患者;而 CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 检测得出 SHCC 患者、例肝脏良性疾病患者的例数分别为 113/86、122/77、96/103、110/89。见表3。

表3 CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 检测对两组的鉴别诊断结果

Table 3 Differential diagnosis results of CT spectral imaging, AFP, GP73, GPC-3 detection in the two groups

检测方法		肝组织活检		总计
		阳性	阴性	
AFP 检测	阳性	86	27	113
	阴性	19	67	86
GP73 检测	阳性	96	26	122
	阴性	9	68	77
GPC-3 检测	阳性	87	9	96
	阴性	18	85	103
CT 能谱成像	阳性	92	18	110
	阴性	13	76	89
总计		105	94	199

2.4 CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 检测对 SHCC 患者的诊断效能分析

CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 联合检测对 SHCC 患者的灵敏度(94.53%)、特异度(96.38%)、准确度(93.26%)明显高于各单项检测及 AFP+GP73+GPC-3 联合检测。见表4。

表4 CT 能谱成像、AFP、GP73、GPC-3 检测对 SHCC 患者的诊断效能分析

Table 4 Analysis of diagnostic efficacy of CT spectral imaging, AFP, GP73, GPC-3 detection in patients with SHCC

组别	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)
AFP	81.90	71.28	76.88
GP73	91.43	72.34	82.41
GPC-3	82.86	90.43	86.43
CT 能谱成像	87.62	80.85	84.42
AFP+GP73+GPC-3	92.31	92.40	90.55
CT 能谱成像+AFP+GP73+GPC-3	94.53	96.38	93.26

3 讨论

早期诊断是癌症治疗与预后评估的关键,但 SHCC 因单发结节较小,最大直径不超过 3 cm,加大了诊断的难度。目前多数单项肿瘤标志物检测难以满足 SHCC 的诊断要求。对此,蔡玲艳学者认为进行综合检测可有效避免单项检测的弊端,进而提高诊断的精准性^[9]。

AFP 是胚胎时期由肝脏分泌的一种蛋白,在分娩结束后肝脏分泌 AFP 较少,正常生理状态下体内 AFP 水平较低^[10]。GP73 与 AFP 相似,主要在胚胎时期由肝肾分泌,在分娩后的生长发育过程中会少量存在于肾脏中,健康状态下机体内 GP73 呈低水平表达,故 GP73 是 HCC 重要的诊断指标^[11]。另外 GPC-3 是一种对肝癌有较高特异度的糖蛋白,是当下肝癌理想的诊断及靶向治疗点。本文结果与李旺中等^[12]在原发性肝癌诊断相关研究中所得出结论相符。分析原因可能为:肝脏组织发生炎性、囊性病病变时,会刺激部分未分化的肝脏细胞分泌 AFP,而肝脏组织发生癌变后,癌细胞出现返祖现象进而分泌大量 AFP,致使机体 AFP 呈现高水平表达;部分肝囊肿、肝脏炎性假瘤患者会出现 GP73 小幅度的上升,而肝脏出现癌变后 GP73 大幅度升高,可能与高尔基体结构改变造成 GP73 的细胞定位改变有关^[13];GPC-3 能促进肝癌细胞的转化,促进肝脏疾病的发生,SHCC 患者

体内 GPC-3 水平的明显升高,可能与 Wnt 信号通路、刺猬刺激分子信号通路的改变有关。另一方面,本文结果也显示,AFP、GP73、GPC-3 联合检测的灵敏度、特异度、准确度明显高于各单项检测的诊断效能,与史伟等^[14]观点吻合。分析原因,单项检测受多种因素的干扰,导致结果易出现误差;AFP 虽可作为 SHCC 诊断的重要指标,但其存在异变体,也可导致非肝癌患者该水平升高,造成假阳性结果的出现;GP73 在肝癌治疗后会保持长期的高水平状态,同时肝硬化患者与肝癌的 GP73 水平变化相似,致使 GP73 难以对两种疾病进行鉴别,因此 GP73 对肝癌的诊断仍存在一定局限性,且 GPC-3 的检测一定程度上受肝炎标志物的影响,致使该项检测受限。而 AFP+GP73+GPC-3 联合进行检测结合了三种检测的优势,如 AFP 作为肝癌特异性肿瘤标志物对于肝癌早期诊断有明显的辅助价值;GP73、GPC-3 的灵敏度较高,可有效降低漏诊率等特点,降低了试剂盒、检测环境、机体其它因素对检测结果带来的影响。将检测结果进行交叉验证,可提高诊断的可靠性。但因子检测缺乏直观图像的表现,对病灶情况的分析带来一定困扰。而 CT 能谱成像利用多种定量分析与多参数成像对疾病进行诊断,与常规 CT 检查相比更加细致化。本文结果也显示,CT 能谱成像+AFP+GP73+GPC-3 检测的诊断效能高于 AFP+GP73+GPC-3 检测,与宋文月^[15]研究一致。分析可知,CT 能谱成像通过 CT 碘覆盖技术进一步提高了强化肿块区域的敏感度,但该项检测一定程度上受扫描时间、对比剂浓度、注射流率因素干扰,易影响病灶检出率,而通过结合上述三种因子的检测,将病灶组织血供、分化程度、肝实质背景等情况直观展现,能有效地提高 SHCC 小病灶的检测率,进一步提高诊断的精准性。

综上,CT 能谱成像结合 AFP、GP73 及 GPC-3 检测对 SHCC 的诊断价值高,值得临床推广。

参考文献

- [1] Sugawara Y, Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Biosci Trends, 2021, 15(3):138-141.
- [2] Scotton CJ, Wilson JL, Kate S, et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2021, 62(20):5930-5938.
- [3] Vogl TJ, Mader C, Michalik S, et al. Das kleine hepatozelluläre Karzinom: Leitliniengerechte und klinisch etablierte Diagnostik [Small hepatocellular carcinoma: Diagnostics according to guidelines and established in the clinical setting] [J]. Radiologe, 2022, 62(3):239-246.
- [4] Komoll RM, Hu Q, Olarewaju O, et al. MicroRNA-342-3p is a potent tumour suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2021, 74(1):122-134.
- [5] Byun HK, Kim N, Seong J. Optimal Timing of Radiotherapy after Incomplete Transarterial Chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Hepatocellular Carcinoma[J]. Yons Med J, 2021, 62(5):409-416.
- [6] Chen QT, Zhang ZY, Huang QL, et al. HK1 from hepatic stellate cell-derived extracellular vesicles promotes progression of hepatocellular carcinoma [J]. Nat Metab, 2022, 4(10):1306-1321.
- [7] 刘文斌, 龚卫东. 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读[J]. 肝胆外科杂志, 2020, 28(6):468-472.
- [8] 董美衬, 白晶, 刘海顺, 等. 血清 GPC3、DCP、GP73 及 AFP 联合检测在原发性肝癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(7):1142-1147.
- [9] Cai LY, Chen SJ, Xiao SH, et al. Targeting p300/CBP Attenuates Hepatocellular Carcinoma Progression through Epigenetic Regulation of Metabolism[J]. Cancer Res, 2021, 81(4):860-872.
- [10] Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial[J]. J Hepatol, 2021, 74(3):603-612.
- [11] Ning J, Ye Y, Bu D, et al. Imbalance of TGF- β 1/BMP-7 pathways induced by M2-polarized macrophages promotes hepatocellular carcinoma aggressiveness [J]. Mol Ther, 2021, 29(6):2067-2087.
- [12] An C, Li WZ, Huang ZM, et al. Small single perivascular hepatocellular carcinoma: comparisons of radiofrequency ablation and microwave ablation by using propensity score analysis[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7):4764-4773.
- [13] 郭谨鸿, 吴晓凤, 钟崇, 等. 软坚四逆散配合肝动脉化疗栓塞术治疗对原发性肝癌患者 T 淋巴细胞亚群、GP-73 及 GPC-3 水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1):19-24.
- [14] Wei S, Dai M, Zhang C, et al. KIF2C: a novel link between Wnt/ β -catenin and mTORC1 signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Protein Cell, 2021, 12(10):788-809.
- [15] 宋文月, 耿承军, 江凯. T2WI 序列图像与多期多排螺旋 CT 扫描对肝硬化患者结节和小肝癌的鉴别诊断价值[J]. 肝脏, 2022, 27(6):644-646+667.

TK1、TPS及LDH在非霍奇金淋巴瘤治疗前后水平变化及与预后生存的相关性

李向垒^{1*} 许英君¹ 张孟伟¹ 刘灿¹ 翟亚超²

[摘要] **目的** 探讨细胞质胸苷激酶(TK1)、组织多肽特异性抗原(TPS)及乳酸脱氢酶同工酶(LDH)在非霍奇金淋巴瘤(NHL)治疗前后水平变化及与预后生存的相关性。**方法** 选取2016年6月至2019年6月于河南大学淮河医院进行化疗治疗的113例NHL患者设为观察组,依据治疗效果将观察组分为缓解组和未缓解组;随访2年,了解观察组患者预后情况,根据随访结果将观察组分为生存组和死亡组。选取同期本院健康体检者118名设为对照组。比较各组间TK1、TPS、LDH水平,分析联合三项指标检测对NHL患者预后死亡的预测价值。**结果** TK1、TPS、LDH水平分析:对照组<观察组化疗后<观察组化疗前,差异具有统计学意义($F=763.670, 109.030, 1175.280, P<0.05$)。缓解组TK1、TPS、LDH水平低于未缓解组,差异具有统计学意义($t=8.466, 4.567, 14.182, P<0.05$)。生存组NHL患者TK1、TPS、LDH水平低于死亡组,差异具有统计学意义($t=8.301, 4.239, 11.086, P<0.05$)。TK1、TPS、LDH三者联合检测灵敏度(0.968)、特异度(0.952)、AUC(0.988)均高于各指标单一检测($P<0.05$)。**结论** 临床可通过联合TK1、TPS、LDH检测提高NHL早期诊断率,三者可作为评估化疗治疗效果,判断患者预后的血清标志物。

[关键词] TK1; TPS; LDH; NHL

Level changes of TK1, TPS and LDH before and after treatment in non-Hodgkin's lymphoma and their correlation with prognostic survival

LI Xianglei^{1*}, XU Yingjun¹, ZHANG Mengwei¹, LIU Can¹, ZHAI Yachao²

(1. Department of Oncology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan, China, 475000;

2. Department of Oncology, Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng, Henan, China, 475000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the changes of cytoplasmic thymidine kinase (TK1), tissue polypeptide specific antigen (TPS) and lactate dehydrogenase (LDH) levels before and after treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and their correlation with prognostic survival. **Methods** 113 NHL patients treated with chemotherapy in Huaihe Hospital of Henan University from June 2016 to June 2019 were selected as the observation group, and 118 patients who had a physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The patient was followed up for 2 years to understand the prognosis of the patient in the observation group. The levels of TK1, TPS, and LDH among the groups were compared, and the value of the combined detection of the three indicators in predicting the prognostic death of NHL patients was analyzed. **Results** Analysis of TK1, TPS, LDH levels: control group < observation group after chemotherapy < observation group before chemotherapy, the difference was statistically significant ($F=763.670, P<0.05; F=109.030, P<0.05; F=1175.280, P<0.05$). The levels of TK1, TPS and LDH in the remission group were lower than those in the non-remission group, and the difference was statistically significant ($t=8.466, P<0.05; t=4.567, P<0.05; t=14.182, P<0.05$). The TK1, TPS and LDH levels of NHL patients in the survival group were lower than those in the death group, and the difference was statistically

作者单位:1.河南大学淮河医院肿瘤科一病区,河南,开封475000

2.河南大学淮河医院肿瘤科二病区,河南,开封475000

*通信作者:李向垒, E-mail: LXL851009@163.com

significant ($t=8.301$, $P<0.05$; $t=4.239$, $P<0.05$; $t=11.086$, $P<0.05$). The combined detection sensitivity (0.968), specificity (0.952), and AUC (0.988) of TK1, TPS, and LDH were higher than those of the single detection of each indicator ($P<0.05$). **Conclusion** In clinic, the combined detection of TK1, TPS, and LDH can improve the early diagnosis rate of NHL. The three can be used as serum markers to evaluate the effect of chemotherapy and judge the prognosis of patients.

[KEY WORDS] TK1; TPS; LDH; NHL

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)为成人最常见的淋巴组织肿瘤,该病复杂多样,可和任何惰性淋巴瘤共存,有部分病例与淋巴结反应性增生鉴别困难^[1]。NHL患者病情发展迅速,及时准确诊断并对其预后进行判断具有一定难度。细胞质胸苷激酶(thymidine kinase 1, TK1)主要存在于各类增殖细胞的细胞质中,与细胞增殖密切相关,研究发现恶性肿瘤患者血清中TK1浓度会明显增高^[2]。组织多肽特异性抗原(Tissue Polypeptide Specific Antigen, TPS)是临床用于评估肿瘤细胞分裂和增殖活性的特异性指标,但TPS用于评价NHL预后的研究较少^[3]。乳酸脱氢酶同工酶(Lactate dehydrogenase, LDH)在人体心、肾等组织中分布较为广泛,在恶性肿瘤患者血清中呈高表达状态,与NHL的关系密切^[4]。本研究旨在探讨TK1、TPS、LDH在NHL患者治疗前后变化情况,并分析三者与NHL患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月至2019年6月于河南大学淮河医院化疗治疗的NHL患者作为研究对象。纳入标准:①患者及家属知晓本研究,并签署知情同意书;②未接受过化疗、手术等治疗者;③预计生存期6个月以上;④经病理组织学明确诊断为NHL^[5]。排除标准:①存在重要器官功能障碍者;②存在精神疾病者;③中途退出研究者;④纳入研究前1个月内服用过影响激素水平药物,或进行过相关治疗者;⑤随访过程中失访者。选取符合纳入排除标准的

113例NHL患者作为研究对象,选取同期本院健康体检者118名设为对照组。本研究经院医学伦理委员会批准通过。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 方法

1.2.1 化疗方法

NHL患者采用标准剂量CHOP方案或R-CHOP方案化疗6~8个疗程,化疗效果不理想患者加用依托泊苷,或改用DHAP方案继续化疗^[6]。

1.2.2 TK1、TPS、LDH检测方法

对照组于体检当日,NHL患者于入院后次日清晨8:00空腹抽取肘静脉5 mL,其中2 mL用含0.109 mol/L枸橼酸1:9抗凝,3 500 r/min离心10 min,离心半径:8 cm,分离血浆。采用化学发光法检测TK1,试剂盒由深圳华瑞同康生物技术有限公司提供。采用酶联免疫吸附实验检测TPS、LDH,试剂盒由美国贝克曼库尔特提供,检测仪器为DXI800美国贝克曼库尔特全自动免疫分析仪。

1.2.3 随访

对NHL患者随访两年,随访截止时间为2021年6月。随访方式以电话随访为主,上门复查为辅。了解NHL患者预后情况,依据随访结果将患者分为生存组(2年内存活)和死亡组(2年内死亡)。

1.3 观察指标

依据患者治疗效果即:完全缓解、部分缓解、稳定、疾病进展^[7],将观察组分为缓解组(包括完全缓解、部分缓解)和未缓解组(包括稳定、疾病进展)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量

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

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

组别	n	性别(男/女)	平均年龄(岁)	肿瘤分级			
				I	II	III	IV
对照组	118	62/56	53.59±5.25				
观察组	113	59/54	52.83±5.08	48(40.68)	34(28.81)	21(17.80)	10(0.85)
t/χ^2 值		0.003	1.117				
P值		0.960	0.265				

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 F 检验;计数资料通过 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)评估诊断价值,计算曲线下面积(AUC),AUC 值越高,诊断价值越高;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、NHL 患者化疗前后 TK1、TPS、LDH 水平比较

TK1、TPS、LDH 水平分析:对照组 < 观察组化疗后 < 观察组化疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组、NHL 患者化疗前后 TK1、TPS、LDH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Difference TK1, TPS and LDH levels between control group and NHL patients before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1(PM·L ⁻¹)	TPS(U·L ⁻¹)	LDH(U·L ⁻¹)
对照组	118	1.08±0.32	65.47±15.23	165.27±22.15
观察组	化疗前 113	5.51±1.23 ^a	133.65±50.14 ^a	341.25±34.58 ^a
	化疗后 113	2.58±0.84 ^{ab}	98.41±31.47 ^{ab}	289.65±27.41 ^{ab}
<i>F</i> 值		763.670	109.030	1175.280
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较^a $P < 0.05$;与化疗前比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 化疗结果

113 例 NHL 患者化疗后有 67 例患者得到缓解(包括完全缓解、部分缓解)。缓解组 TK1、TPS、LDH 水平低于未缓解组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 缓解组与未缓解组 TK1、TPS、LDH 水平差异分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Difference analysis of TK1, TPS, LDH levels between remission group and non-remission group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1(Pm·L ⁻¹)	TPS(U·L ⁻¹)	LDH(U·L ⁻¹)
缓解组	67	4.52±1.17	119.23±34.15	315.12±20.63
未缓解组	46	6.95±1.88	154.65±48.33	379.31±27.46
<i>t</i> 值		8.466	4.567	14.132
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后的 NHL 患者 TK1、TPS、LDH 水平差异分析

随访结果显示,2 年内死亡患者 34 例,生存患者 79 例。生存组 NHL 患者 TK1、TPS、LDH 水平低于死亡组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后的 NHL 患者 TK1、TPS、LDH 水平差异分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Difference analysis of TK1, TPS and LDH levels in NHL patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TK1(Pm·L ⁻¹)	TPS(U·L ⁻¹)	LDH(U·L ⁻¹)
生存组	79	4.86±1.08	124.98±30.47	323.14±24.15
死亡组	34	7.02±1.63	153.80±38.75	383.33±31.28
<i>t</i> 值		8.301	4.239	11.086
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 TK1、TPS、LDH 检测及三者联合检测对 NHL 患者预后死亡的预测价值分析

TK1、TPS、LDH 三者联合检测灵敏度(0.968)、特异度(0.952)、AUC(0.988)均高于各指标单一检测($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 5 TK1、TPS、LDH 检测及三者联合检测对 NHL 患者预后死亡的预测价值分析

Table 5 Analysis of the predictive value of TK1, TPS, LDH and their combined detection on prognosis and death in patients with NHL

预测指标	灵敏度	特异度	AUC	95% CI	约登指数	<i>P</i> 值
TK1	0.901	0.895	0.928	0.872~0.974	0.796	<0.001
TPS	0.914	0.904	0.930	0.844~0.986	0.818	<0.001
LDH	0.841	0.826	0.826	0.826~0.706	0.667	<0.001
三者联合检测	0.968	0.952	0.988	0.754~0.991	0.920	<0.001

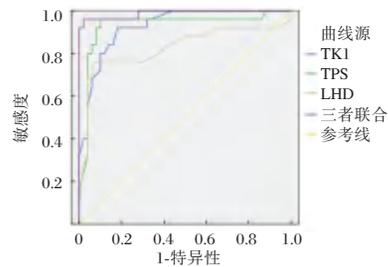


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

NHL 是淋巴细胞异常增殖性疾病,近年来发病率有所上升。随着化疗方案的不断改进,NHL 患者治疗效果较以往提升明显,但仍有部分 NHL 患者化疗治疗后因疗效不理想而出现病情进展或复发,影响生存率^[8]。因此对 NHL 患者化疗效果进行准确评估,有助于临床医生谨慎选择合理的治疗方案,加强病情监测,改善患者预后。

以往研究发现,在正常人体内的 TK1 处于低水平状态,在恶性肿瘤患者体内的 TK1 则呈现出异常表达趋势,且 TK1 可反映肿瘤细胞的增殖速

度,因此TK1在肿瘤早期筛查中有着不可忽视的意义^[9-11]。Skopas等^[12]报道,血清TPS水平的高低可反映肿瘤细胞分裂和增殖的活性,可依据化疗前后TPS水平变化情况对化疗疗效进行评定。LDH属于一种糖酵解酶,广泛存在于组织细胞质内,正常组织发生恶变后,肿瘤细胞内LDH大量释放,血清中LDH活性相应增高^[13-15]。本研究发现,健康人群中TK1、TPS、LDH表达水平均低于NHL患者,与既往文献研究结果相符^[16]。据刘文霞^[17]在复发性NHL患者的研究中发现,血清LDH可间接反映出体内肿瘤负荷情况,血清LDH的升高与NHL的发生、发展密切相关。结合本次研究结果,可见TK1、TPS、LDH可用于NHL的辅助诊断中,以提高NHL诊断率。NHL患者化疗后TK1、TPS、LDH水平显著下降,分析可能为NHL患者化疗治疗后,患者体内肿瘤细胞被大量杀伤,残余肿瘤组织受到抑制,使肿瘤增殖缓慢或者不增殖,最终导致三项指标表达水平下降^[18]。从以上结论来看,TK1、TPS、LDH水平与NHL的疾病恢复、患者预后情况存在一定联系,推测TK1、TPS、LDH可作为判断NHL患者化疗疗效、预后的新指标。

Kenzik等^[19]报道,在未缓解的白血病患者中,TK1水平要显著高于部分缓解及完全缓解的患者,推测TK1对评估血液系统疾病的治疗效果具有一定意义。本研究结果显示:缓解组TK1、TPS、LDH水平低于未缓解组,与Attarbaschi等^[20]报道结果一致。可见TK1、TPS、LDH均对指导临床治疗方案有着重要意义,若NHL患者在化疗治疗期间,TK1、TPS及LDH水平与化疗前比较无明显差异,可能是化疗方案疗效欠佳的提示,临床可对NHL患者进一步检查,更换化疗方案。分析NHL患者2年预后,发现生存组NHL患者TK1、TPS、LDH水平低于死亡组,可以看出,三项指标的表达水平直观反映出NHL患者的生存情况,与NHL患者预后关系密切。

绘制ROC曲线,TK1、TPS、LDH三者联合检测灵敏度(0.968)、特异度(0.952)、AUC(0.988)均高于各指标单一检测,表明联合三项指标检测对评估NHL患者预后死亡有着较高的灵敏度、特异度。由此可知,联合三项指标检测为判断NHL患者预后提供了有效的参考依据。

综上所述,临床可通过联合TK1、TPS、LDH检测,提高NHL早期诊断率,三者可作为评估化疗治疗效果,判断患者预后的血清标志物。

参考文献

- [1] Foltz JA, Hess BT, Bachanova V, et al. Phase I trial of N-803, an IL-15 receptor agonist, with rituximab in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 45(5): 75-79.
- [2] Wang S, Hou F, Yao YF, et al. Efficient establishment of reactivatable latency by an acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 thymidine kinase substitution mutant with reduced neuronal replication [J]. *Virology*, 2021, 66(1): 45-51.
- [3] 姚文娟, 穆启明. 不同情况非霍奇金淋巴瘤患者血清LDH、CEA、 β 2-MG水平变化及联合检测临床意义 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(1): 71-74.
- [4] Rice CM, Franke CA, Strauss JH, et al. Expression of Sindbis Virus Structural Proteins via Recombinant Vaccinia Virus: Synthesis, Processing, and Incorporation into Mature Sindbis Virions [J]. *J Virol*, 2020, 35(1): 227-232.
- [5] Lucie P, Maryem BK, Lotfi Z, et al. Inactivation of thymidine kinase as a cause of resistance to zidovudine in clinical isolates of *Escherichia coli*: a phenotypic and genomic study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 45(6): 6-11.
- [6] Hirai T, Yang Y, Zenke Y, et al. Competition for Active TGF β Cytokine Allows for Selective Retention of Antigen-Specific Tissue-Resident Memory T Cells in the Epidermal Niche [J]. *Immunity*, 2020, 54(1): 13-16.
- [7] 崔朝杰, 邱暘, 郝莹莹, 等. TK1与LDH联合检测对非霍奇金淋巴瘤鉴别诊断及疗效评估的作用 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(18): 3486-3489+3510.
- [8] Nakamura Y, H Mimuro, Kunisawa J, et al. Microfold cell-dependent antigen transport alleviates infectious colitis by inducing antigen-specific cellular immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(4): 66-70.
- [9] 王美佳, 钟旭书, 曾依伶, 等. GDP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及预后的影响因素 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(9): 1562-1565.
- [10] Na Z, Li Z, Xing H, et al. A modified PLASMIC score including the lactate dehydrogenase/the upper limit of normal ratio more accurately identifies Chinese thrombotic thrombocytopenic purpura patients than the original PLASMIC score [J]. *J Clin Apher*, 2020, 35(2): 79-85.
- [11] Tian L, Zhou J, Lv Q, et al. Rational engineering of the *Plasmodium falciparum* l-lactate dehydrogenase loop involved in catalytic proton transfer to improve chiral 2-hydroxybutyric acid production [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 25(7): 32-35.
- [12] Skopas V, Papadopoulos D, Trakas N, et al. Lactate dehydrogenase isoenzymes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An exploratory cross-sectional study [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 283(5): 103-108.
- [13] 邹夏, 李妮, 万阳阳, 等. NHL患者血清LDH、 β 2-MG及CD44水平与病情和预后的关系 [J]. *西部医学*, 2021, 33(6): 856-859.

· 论 著 ·

血清 RBP4、NT-proBNP 检测联合 MNA 评分与慢性心力衰竭患者病情严重程度及近期预后的关系

石柱芳* 李彦芳 孙秀全 胡娟娟

[摘要] **目的** 探讨血清视黄醇结合蛋白4(RBP4)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)检测联合微型营养评定(MNA)评分与慢性心力衰竭(CHF)患者病情严重程度及近期预后的关系。**方法** 选取2019年5月至2022年4月华北医疗健康集团峰峰总医院慢性心力衰竭患者102例作为研究对象,入组时检测患者血清RBP4、NT-proBNP水平及评定患者MNA评分;根据患者美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级将其分为I级(15例)、II级(34例)、III级(28例)、IV级(25例);比较各NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平及MNA得分,并采用spearman相关性分析不同分级血清RBP4、NT-proBNP水平及MNA得分的相关性;观察患者住院期间或出院后6个月内发生主要不良心脏事件(MACE)发生情况,对发生MACE影响因素进行分析,并绘制ROC曲线分析血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分对患者近期是否发生MACE的诊断效能。**结果** 不同NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分比较差异具有统计学意义($t=8.940, 290.464, 71.460, P<0.05$);spearman相关性分析分析结果显示,NYHA分级与患者血清RBP4、NT-proBNP水平呈正相关($r=0.622, 0.549, P<0.001$),NYHA分级与患者MNA得分呈负相关($r=-0.488, P<0.001$);是否发生MACE患者年龄、有无吸烟史、饮酒史、卒中史、血脂异常史、LVEF、血清RBP4、NT-proBNP水平及MNA得分比较差异具有统计学意义($P<0.05$);多因素logistic回归分析结果显示,吸烟史、饮酒史、卒中史、血脂异常史及LVEF、RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分为CHF患者发生MACE独立影响因素($P<0.05$);血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA评分对CHF患者发生MACE诊断的ROC曲线结果显示,三项指标单独诊断均具有良好的诊断效能($P<0.05$),三项指标联合诊断效能优于单项诊断。**结论** 随着NYHA分级的增加,患者血清RBP4、NT-proBNP水平逐渐升高、MNA得分下降,3项指标对患者心功能具有一定的评价作用,且血清RBP4、NT-proBNP水平联合MNA评分对患者近期预后具有良好的诊断价值。

[关键词] 视黄醇结合蛋白4; N末端脑钠肽前体; 微型营养评定; 慢性心力衰竭

Association of serum RBP4 and NT-proBNP measured by combined MNA score with severity of illness and recent outcome in patients with chronic heart failure

SHI Guifang*, LI Yanfang, SUN Xiuquan, HU Juanjuan

(Department of Cardiovascular Medicine, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei, China, 056200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum retinol binding protein 4 (RBP4), N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) testing combined with Mininutritional assessment (MNA) score and the severity of illness and recent prognosis of patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 102 patients with chronic heart failure from Fengfeng General Hospital of North China Medical Health Group from May 2019 to April 2022 were enrolled, and serum RBP4 and NT-proBNP levels and MNA scores of assessed patients were detected at the time of enrollment. Patients were classified according to their new functional class (NYHA) classification as follows: class I (15 patients), class II (34

基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1623208102ZC)

作者单位:华北医疗健康集团峰峰总医院心内科,河北,邯郸056200

*通信作者:石柱芳, E-mail:qsdr169@163.com

patients), class III (28 patients), and class IV (25 patients). The serum RBP4 and NT-proBNP levels and MNA score were compared between patients with each NYHA class, and Spearman correlation was used to analyze the correlation between the different classes. To observe the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) during the patients' hospital stay or within 6 months after discharge, we analyzed the influencing factors for the occurrence of MACE, and plotted the ROC curve to analyze the diagnostic efficacy of serum RBP4, NT-proBNP levels, and MNA scores on whether patients experienced a recent MACE. **Results** The differences in serum RBP4, NT-proBNP levels, and MNA scores among patients with different NYHA classes were statistically significant ($t=8.940, 290.464, 71.460, P<0.05$). Spearman's correlation analysis revealed that NYHA class was positively correlated with serum RBP4 and NT-proBNP levels in patients ($r=0.622, 0.549, P<0.001$) and that NYHA class was negatively correlated with MNA score in patients ($r=-0.488, P<0.001$). The differences in age, presence or absence of smoking, drinking, stroke, dyslipidemia, LVEF, serum RBP4, NT-proBNP levels and MNA scores between patients with and without MACE were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking history, drinking history, stroke history, dyslipidemia history and LVEF, RBP4, NT-proBNP levels and MNA scores were independent factors for the occurrence of MACE in CHF patients ($P<0.05$). The ROC curve results of serum RBP4, NT-proBNP levels and MNA scores for the diagnosis of incident MACE in CHF patients showed that all three indicators alone had good diagnostic efficacy ($P<0.05$), and the combined diagnostic efficacy of the three indicators was better than single diagnosis. **Conclusion** With the increase of NYHA classification, the serum RBP4 and NT-proBNP levels gradually increased, and the MNA score decreased. The three indicators have a certain evaluation effect on the patient's cardiac function, and the serum RBP4, NT-proBNP level combined with the MNA score has an important effect on the patient's heart function. Short-term prognosis has good diagnostic value.

[KEY WORDS] Retinol binding protein 4; N-terminal pro brain natriuretic peptide; Micronutrient rating; Chronic heart failure

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是一种慢性进展的心血管疾病,其主要特征包括心脏功能、神经内分泌异常及运动耐力下降,由于该疾病患者的心脏机械功能和电生理血管动力学均呈现异常状态,因此不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)极易发生,此亦为患者不良预后的主要原因^[1]。同时,CHF是各种心脏疾病的进展的终末阶段,基于此,早期对CHF患者心脏功能情况及预后进行诊断,对临床的诊疗具有积极影响^[2]。相关研究表明,CHF患者的视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)^[3]、N端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)^[4]水平异常升高;微型营养评估(mini-nutritional assessment, MNA)是专门对老年人营养状况进行评估的一种量表^[5],然而MNA在CHF中的应用及其对CHF患者病情和预后的关系的研究并不多见,本研究将对102例CHF患者的血清RBP4、NT-proBNP水平、MNA评分进行检测与评估,分析三项指标联合与患者疾病严重程度和近期预后的关系。报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年5月至2022年4月华北医疗健康集团峰峰总医院慢性心力衰竭患者102例作为研究对象。纳入标准:①患者均符合《慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)》^[6]中关于CHF的诊断标准;②临床资料及实验室资料完整;③诊疗依从性较好;④所有患者或家属签署知情同意书。排除标准:①本有严重的肝、肾功能异常、恶性肿瘤、胃肠道疾病以及感染等;②存在精神异常、无法配合本研究指标与检测等;③近一个月内接受心脏手术;④存在其他疾病致血清RBP4、NT-proBNP水平异常升高。所纳入患者男62例,女40例,平均年龄(70.78±12.44)岁,平均病程(4.24±1.01)年,美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA) I级15例、II级34例、III级28例、IV级25例。本研究已通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

采集患者空腹静脉血5 mL, 3 000 r/min(离心半径10 cm)、4℃离心10 min,取上层血清,于-80℃下保存备用。

RBP4、NT-proBNP采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒购罗氏诊断产品上海有限公司,批号:tnt05092728190、bbp04842464190;采用心脏彩色多普勒超声检测患者心功能情况,左心室的射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)=每博排出量(SV)/左心室舒张末期容积(EDV)×100%。

MNA评分标准^[7]:其中包括体质量指数BMI、近期体重丢失、饮食、营养吸收、身体健康状况5个维度,每个维度为1~3分,总分15分,其中得分≥12分为营养良好、8~11分为存在一定的营养风险、<8分为营养不良。

患者一般资料通过医院电子病历系统进行收集,其中包括性别、年龄、烟酒史、BMI、相关疾病史、血压等资料;患者出院后进行6个月的随访,随访方式包括患者复查、电话随访、上门随访等,记录患者是否发生心血管死亡、心肌梗死和卒中等MACE。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较用 t 检验,多组检验用 F 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 χ^2 检验;采用logistic回归分析进行多因素分析,ROC曲线检验诊断效能; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分比较

不同NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分比较 $(\bar{x} \pm s)$

分级	<i>n</i>	RBP4($\mu\text{g/mL}$)	NT-proBNP(ng/L)	MNA得分(分)
I级	15	40.22±7.46	323.43±48.11	10.45±1.13
II级	34	43.71±7.83	549.28±82.33	9.44±1.22
III级	28	48.56±8.58	894.74±134.66	7.69±1.11
IV级	25	52.58±9.43	1301.12±159.67	6.05±0.77
<i>F</i> 值		8.940	290.464	71.460
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 患者不同NYHA分级与血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分

经spearman相关性分析结果显示,NYHA分

级与患者血清RBP4、NT-proBNP水平呈正相关($r=0.622, 0.549, P < 0.001$),NYHA分级与患者MNA得分呈负相关($r=-0.488, P < 0.001$)。

2.3 CHF患者发生MACE单因素分析

6个月内是否发生MACE患者年龄、有无吸烟史、饮酒史、高血压史、卒中史、血脂异常史、LVEF、血清RBP4、NT-proBNP水平及MNA得分比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 CHF患者发生MACE单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$
Table 2 Univariate analysis of occurrence of mace in CHF patients $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

变量	发生MACE (<i>n</i> =31)	未发生MACE (<i>n</i> =71)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	74.75±6.73	69.05±5.26	4.621	<0.001
性别				
男	17(54.84)	45(63.38)	0.660	0.416
女	14(45.16)	26(36.62)		
BMI(kg/m^2)				
≤24.00	25(80.65)	55(77.46)	0.129	0.719
>24.00	6(19.35)	16(22.54)		
吸烟史				
有	22(70.97)	32(45.07)	5.809	0.016
无	9(29.03)	39(54.93)		
饮酒史				
有	24(77.42)	33(46.48)	8.379	0.004
无	7(22.58)	38(53.52)		
高血压史				
有	26(83.87)	33(46.48)	12.373	<0.001
无	5(16.13)	38(53.58)		
糖尿病史				
有	19(61.29)	29(40.85)	3.621	0.057
无	12(38.71)	42(59.15)		
卒中史				
有	17(54.84)	18(25.35)	8.324	0.004
无	14(45.16)	53(74.65)		
血脂异常史				
有	20(64.52)	30(42.25)	4.280	0.039
无	11(35.48)	41(57.75)		
收缩压(mmHg)	146.12±22.47	140.52±31.69	0.890	0.376
舒张压(mmHg)	96.33±21.53	91.94±23.65	0.885	0.378
LVEF(%)	50.46±2.95	59.23±7.90	5.987	<0.001
RBP4($\mu\text{g/mL}$)	51.69±8.42	44.52±7.59	4.244	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	852.43±137.43	770.17±101.08	3.375	0.001
MNA得分(分)	7.49±1.42	8.62±1.55	3.471	0.001
NYHA分级				
I级	4(12.90)	11(15.49)	5.137	0.162
II级	6(19.35)	28(39.44)		
III级	12(38.71)	16(22.54)		
IV级	9(29.03)	16(22.54)		

2.4 CHF患者发生MACE多因素分析

结果显示,吸烟史、饮酒史、卒中史、血脂异常史及LVEF、RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分为CHF患者发生MACE独立影响因素($P < 0.05$)。见表3。

表3 CHF患者发生MACE多因素logistic回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of occurrence of mace in CHF patients

变量	赋值说明	β 值	S.E值	Wald	OR(95% CI)	P值
年龄	实际取值	0.214	0.133	2.589	1.239(0.700~1.894)	0.108
吸烟史	无=1,有=2	0.166	0.066	6.366	1.181(1.038~1.343)	0.012
饮酒史	无=1,有=2	2.483	0.700	12.588	11.975(3.038~47.196)	0.000
高血压史	无=1,有=2	0.141	0.254	0.308	1.151(0.700~1.894)	0.579
卒中史	无=1,有=2	1.618	0.613	6.976	5.045(1.518~16.768)	0.008
血脂异常史	无=1,有=2	1.660	0.639	6.757	5.261(1.505~18.399)	0.009
LVEF	实际取值	-0.322	0.075	18.282	0.725(0.626~0.840)	0.000
RBP4	实际取值	2.136	0.658	10.547	0.207(0.054~0.793)	0.001
NT-proBNP	实际取值	1.840	0.624	8.688	6.295(1.852~21.395)	0.003
MNA得分	实际取值	-1.574	0.685	5.284	8.466(2.333~30.726)	0.022
常量		4.517	1.652	7.476		0.006

2.5 血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分对CHF患者发生MACE诊断效能

血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分对CHF患者发生MACE诊断的ROC曲线结果显示,三项指标单独诊断均具有良好的诊断效能($P < 0.05$),三项指标联合诊断效能优于单项诊断。见表4、图1。

表4 血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分对CHF患者发生MACE诊断的ROC曲线结果

Table 4 ROC curve results of serum RBP4, NT proBNP levels and MNA scores for the diagnosis of incident mace in CHF patients

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	P值
RBP4	0.886	0.034	0.868	0.809	0.839~0.973	0.000
NT-proBNP	0.868	0.034	0.891	0.660	0.801~0.935	0.000
MNA得分	0.700	0.052	0.655	0.681	0.599~0.801	0.001
联合诊断	0.952	0.020	0.909	0.915	0.913~0.992	0.000

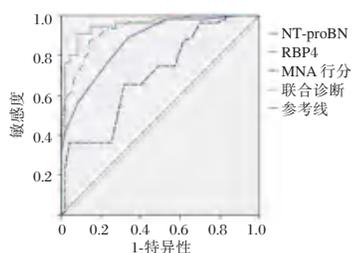


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

CHF多发于中老年人,该疾病迁徙不愈,由此患者往往反复住院治疗,不仅对患者家庭带来沉重的经济负担,同时也占用了大量的医疗资源。根据报道,我国CHF患病率高达19%,虽然随着医疗技术的提高,对CHF的治疗水平也得到了一定

的提高,然而患者的预后仍不尽人意,因此CHF为引起死亡的重要原因^[8]。若想延缓疾病的进展则需CHF患者接受长期治疗,而疾病的严重程度变化对治疗方案的改进具有重要意义,因此寻找到适合、准确的指标评估患者疾病严重程度,以改善患者预后具有重要意义^[9]。基于此,本研究对CHF患者的血清RBP4、NT-proBNP水平、MNA评分进行检测与评估,旨在为临床治疗方案的选择提供参考依据。

本研究中对不同的NYHA分级患者血清RBP4、NT-proBNP水平和MNA得分进行比较和相关性分析,结果显示,NYHA分级越高RBP4与NT-proBNP水平越高、MNA得分越低。RBP4是一种约21 kDa的分泌蛋白,可介导循环中维生素A(视黄醇)的转运,众所周知,RBP4是一种重要的脂肪因子,有助于胰岛素抵抗和肥胖,最近的临床研究也将高循环RBP4与各种心血管疾病联系起来,发现晚期心力衰竭患者的血清RBP4水平升高^[10]。同时,RBP4也是一种炎症反应标志物,该指标水平的增加,导致内皮细胞损伤的加重,从而促进血管的慢性炎症发生,此为CHF病理改变的关键部分之一^[11]。近年来,NT-proBNP已被公认为心力衰竭的一项诊断指标,是一种特异性肽类激素^[12]。相关研究表明。在心脏血容量增加的情况下,心室被牵拉、伸张而合成B型钠尿肽原,B型钠尿肽原再裂解为NT-proBNP,而CHF患者的新排血量降低、心血容量升高,因此患者血清NT-proBNP异常升高^[13]。CHF通常与体重不自主减轻和肌肉萎缩有关,这可以决定疾病的进程及其预后^[14],而MNA评分是1994年被提出的,适用于评估老年病人营养状态及营养风险的一项评估量

表^[15]。MNA 评分包括体 BMI、近期体重丢失、饮食、营养吸收、身体健康状况 5 个维度,每个维度为 1~3 分,总分 15 分,其中得分 ≥ 12 分为营养良好、8~11 分为存在一定的营养风险、 < 8 分为营养不良。研究^[5]结果显示,MNA 评分对 CHF 患者的营养状态具有良好的诊断价值,同时与 NYHA 心功能分级密切相关,本研究结果与之一致。但 MNA 评分反应 CHF 患者严重程与预后情况度仍需结合其他指标,因此本研究联合患者血清 RBP4、NT-proBNP 水平和 MNA 得分进行分析与诊断,结果显示三项指标对患者近期预后具有一定的诊断效能,而联合诊断效能明显高于单项诊断效能。

综上所述,随着 NYHA 分级的增加,患者血清 RBP4、NT-proBNP 水平逐渐升高、MNA 得分下降,3 项指标对患者心功能具有一定的评价作用,且血清 RBP4、NT-proBNP 水平联合 MNA 评分对患者近期预后具有良好的诊断价值。

参考文献

- [1] 夏玲,黄治霞,刘东,等.慢性心力衰竭患者实验室指标与心功能水平相关性研究[J].华南预防医学,2020,46(4):447-449.
- [2] 闫秀莲,于中飞,王媛媛,等.NT-proBNP、CysC 及 cTnI 在老年慢性心力衰竭中的表达及与不良心血管事件的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1541-1544+1548.
- [3] Chavarria N, Kato TS, Khan R, et al. Increased levels of retinol binding protein 4 in patients with advanced heart failure correct after hemodynamic improvement through ventricular assist device placement [J]. Circ J, 2012, 76(9):2148-52.
- [4] 闫媛媛.血清 cTnT、NT-proBNP、UA 水平变化与慢性心力衰竭患者 NYHA 分级的关联性分析[J].江西医药,2021,56(7):1061-1063.
- [5] 付丽,项金华.微型营养评估在老年慢性心力衰竭患者中的应用及其与心功能及预后的关系[J].中国老年学杂志,2022,42(11):2604-2608.
- [6] 中华医学会.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019(10):936-947.
- [7] 林红,孙国珍,张海锋,等.心力衰竭患者微型营养评价量表的改良及其信效度检验[J].中华护理杂志,2017,52(2):150-153.
- [8] 李丽,贾利清.慢性心力衰竭患者 H-FABP、salusin- β 水平与疾病严重程度及预后的关系[J].国际医药卫生导报,2022,28(3):390-394.
- [9] Charach G, Grosskopf I, Galin L, et al. Usefulness of cardiac biomarkers for prognosis of better outcomes in chronic heart failure: Retrospective 18-year follow-up study [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(5):e23464.
- [10] Li XZ, Zhang KZ, Yan JJ, et al. Serum retinol-binding protein 4 as a predictor of cardiovascular events in elderly patients with chronic heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(2):542-550.
- [11] 安雨,张凤鸣,李舒承,等.慢性心力衰竭患者中视黄醇结合蛋白 4 与 N 末端前脑钠肽的水平及临床意义[J].河北医学,2022,28(9):1491-1494.
- [12] 全强,黄冬花,陈秋月,等.不同类型心力衰竭患者超声心动图参数、NT-proBNP 及其临床意义[J].中南医学科学杂志,2022,50(3):449-451+465.
- [13] 王麟,陈惠新,李小燕.慢性心力衰竭患者血清 TRPC1、sFRP5 和 NT-proBNP 水平与心功能及疾病严重程度的临床研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(6):6-9+82.
- [14] Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, et al. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure [J]. Clin Nutr, 2021, 40(9):5141-5155.
- [15] 李伟,赵翠,王国玉,等.不同营养状态老年慢性心力衰竭病人血清 IGF-1 及 IL-17 的表达及其影响因素[J].实用老年医学,2022,36(1):73-76.
- [14] Jablonsky G, Leung FY, Henderson AR. Changes in the ratio of lactate dehydrogenase iso, 2020, 25(10):10-14.
- [15] 郭晓川,张伟京,王斌,等.基线 18F-FDG PET/CT 最大标准摄取值与 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床疗效及预后的关系[J].首都医科大学学报,2021,42(5):829-835.
- [16] Li S, Zhu X, Zhu L, et al. Associations between serum carotenoid levels and the risk of non-Hodgkin lymphoma: a case-control study [J]. Brit J Nutrit, 2020, 124(12):1-5.
- [17] 刘文霞,王晓雪,何涛.血清 CRP、LDH 水平及贫血与难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤预后关系的探讨[J].癌症进展,2020,18(4):397-401.
- [18] Jones RR, Ward MH, Deziel NC, et al. Residential Proximity to Dioxin-emitting Facilities and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in the NIH-AARP Diet and Health Study [J]. Cancer Epidemiol Biomark Prevent, 2021, 30(4):808-809.
- [19] Kenzik K, Goyal G, Mehta A, et al. Hospitalization Patterns and Medicare Spending for Non-Malignant Morbidity Among Older Survivors of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) [J]. Blood, 2020, 136(1):1-2.
- [20] Attarbaschi A, Abila O, Padilla LA, et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma [J]. Pediat Blood Cancer, 2020, 67(6):78-82.

(上接第 588 页)

CRP、ESR、CKMB 和 BNP 联合检测评估川崎病患儿合并冠脉病变的价值

吴锐* 肖长水 陈山

【摘要】目的 探究C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、肌酸激酶同工酶(CKMB)和脑利钠肽(BNP)联合检测在诊断川崎病(KD)合并冠脉病变(CAL)及其严重性的价值。**方法** 选择2018年1月至2022年5月于宁国市人民医院就诊的KD合并CAL患儿68例作为CAL组,选取同期未合并CAL的KD患儿60例作为NCAL组,比较两组CRP、ESR、CKMB、BNP水平,采用ROC曲线分析四项指标对CAL的诊断价值。根据冠状动脉病变严重程度将CAL组分为轻度亚组($n=25$)、中度亚组($n=23$)、冠状动脉瘤亚组($n=20$),比较三组的CRP、ESR、CKMB、BNP水平,分析四项指标与冠脉病变严重程度关系。**结果** CAL组的血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP水平均明显高于NCAL组,差异有统计学意义($t=2.948、3.690、9.155、4.733、26.423、8.133, P<0.05$); Logistic回归分析显示,血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP是KD合并CAL的独立危险因素($OR=2.790、2.354、2.052、1.960、3.080、2.565, P<0.05$); ROC曲线分析显示,四项指标联合诊断CAL的AUC为0.983,均高于单一的CRP、ESR、CKMB及BNP的0.816、0.783、0.864、0.843; 随冠脉病变程度加重,CRP、ESR、CKMB和BNP水平逐渐升高,各组间比较差异均有统计学意义($F=259.977、10.934、178.849、79.599, P<0.05$); CAL组患儿的CRP、ESR、CKMB和BNP水平与冠脉病变程度均呈正相关($r=0.712、0.618、0.659、0.634, P<0.05$)。**结论** CAL组患儿的CRP、ESR、CKMB、BNP水平均高于NCAL组,四项指标联合检测可辅助诊断KD合并CAL,并可提示冠脉病变严重程度。

【关键词】 川崎病; 冠状动脉损伤; C反应蛋白; 红细胞沉降率; 肌酸激酶同工酶

The value of combined detection of CRP, ESR, CKMB and BNP in evaluating children with Kawasaki disease complicated with coronary artery lesions

WU Rui*, XIAO Changshui, CHEN Shan

(Department of Pediatrics, Ningguo People's Hospital, Ningguo, Anhui, China, 242300)

【ABSTRACT】 Objective To explore the diagnostic value of combined detection of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), creatine kinase MB (CKMB) and brain natriuretic peptide (BNP) in coronary artery lesions (CAL) and its severity in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 68 children with KD and CAL treated in Ningguo People's Hospital were enrolled as the CAL group from January 2018 to May 2022, while 60 KD children without CAL during the same period were enrolled as the NCAL group. The levels of CRP, ESR, CKMB and BNP were compared between the two groups. And their diagnostic value for CAL was analyzed by ROC curves. According to the severity of CAL, children in the CAL group were divided into the mild group ($n=25$), the moderate group ($n=23$) and the coronary aneurysm group ($n=20$), and levels of CRP, ESR, CKMB and BNP were compared among the three groups. The relationship between the four indicators and the severity of CAL was analyzed. **Results** The platelet count, duration of

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020285)

作者单位:宁国市人民医院儿科,安徽,宁国 242300

*通信作者:吴锐, E-mail: wurui0222@yeah.net

fever, levels of CRP, ESR, CKMB and BNP in the CAL group were significantly higher than those in the NCAL group ($t=2.948, 3.690, 9.155, 4.733, 26.423, 8.133, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that platelet count, duration of fever, CRP, ESR, CKMB and BNP were independent risk factors for KD combined with CAL ($OR=2.790, 2.354, 2.052, 1.960, 3.080, 2.565, P<0.05$). ROC curves analysis showed that the AUC of the four indicators combined to diagnose CAL was 0.983, which was higher than that of CRP, ESR, CKMB and BNP alone (0.816, 0.783, 0.864, 0.843). With the aggravation of CAL, the levels of CRP, ESR, CKMB and BNP were gradually increased, and differences among different groups were statistically significant ($F=259.977, 10.934, 178.849, 79.599, P<0.05$). The levels of CRP, ESR, CKMB and BNP were positively correlated with the severity of CAL ($r=0.712, 0.618, 0.659, 0.634, P<0.05$). **Conclusion** The levels of CRP, ESR, CKMB and BNP in the CAL group were higher than those in the NCAL group. The combined detection of the four indicators can assist in the auxiliary diagnosis of KD combined with CAL, and can indicate the severity of CAL.

[KEY WORDS] Kawasaki disease; Coronary artery lesion; C - reactive protein; Erythrocyte sedimentation rate; Creatine kinase MB

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种发热性血管炎,病因尚未完全明确,多见于学龄前儿童,若未及时治疗,会使多脏器受累,以冠状动脉损伤(coronary artery lesions, CAL)最为严重, CAL可致冠状动脉发生扩张、狭窄、动脉瘤形成,对患儿预后造成负面影响^[1]。冠状动脉造影对患儿损伤较大,因而若能检测与 CAL 相关的血清学指标,为辅助诊断提供参考,将有利于改善预后^[2]。研究表明^[3] KD 合并 CAL 与机体的免疫炎症反应及血液高凝状态相关。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是临床常用炎症指标,而当机体产生大量炎症因子时,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平会显著升高,有学者认为这两种指标与心肌炎症水平相关^[4]。肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB, CK-MB)是常见心肌酶指标, KD 患儿出现 CAL 后会影 响 心 肌 血 供, 导 致 CK-MB 升 高^[5]。脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)的合成及分泌速度较快,可作为心血管病变的有效指标^[6]。本研究旨在分析 CRP、ESR、CKMB、BNP 水平在 KD 患儿合并 CAL 中水平变化,探究其对 CAL 的辅助诊断价值,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2022 年 5 月于宁国市人民医院就诊的 KD 合并 CAL 患儿 68 例作为 CAL 组,选取同期未合并 CAL 的 KD 患儿 60 例作为 NCAL 组,纳入标准:①两组均符合 KD 诊^[7]断标准;

②CAL 组符合 CAL^[8]诊断标准,并经影像学确诊,同时根据冠状动脉病变严重程度^[9]分为轻度亚组($n=25$)、中度亚组($n=23$)、冠状动脉瘤亚组($n=20$);③患儿监护人均知情并同意参与本研究。排除标准:①伴有恶性肿瘤患儿;②伴有精神障碍患儿;③存在先天性心脏病患儿;④合并感染患儿。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平检测:取受试者空腹静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 10 min(离心半径 13.5 cm),分离取上层血清,采用免疫散射比浊法检验血清 CRP;使用 CS-1200 全自动生化分析仪检测 CKMB;采用双抗夹心免疫酶法测定血清 BNP 水平;使用 Microsed-Syatem 全自动血沉仪(希森美康公司检测)ESR。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析(F),计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,多因素分析采用二元 Logistic 回归分析,血清 CRP、ESR、CKMB、BNP 水平变化与 CAL 患儿冠脉病变程度的相关性采用 Spearman 相关性分析;采用 ROC 曲线分析血清 CRP、ESR、CKMB、BNP 对 CAL 的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2.1 两组的一般资料及 CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平比较

两组患儿的性别、年龄、BMI、白细胞计数、血红蛋白比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

CAL组的血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP水平均高于NCAL组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组的一般资料及CRP、ESR、CKMB和BNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general data, CRP, ESR, CKMB and BNP levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

因素	CAL组 (n=68)	NCAL组 (n=60)	χ^2/t 值	P值
性别(男/女,例)	41/27	34/26	0.173	0.678
年龄(岁)	2.83±0.57	2.72±0.41	1.238	0.218
BMI(kg/m ²)	18.24±2.06	18.57±2.33	0.851	0.397
白细胞计数($\times 10^9/L$)	14.12±2.35	13.97±2.08	0.380	0.705
血小板计数($\times 10^9/L$)	415.03±91.54	368.72±85.36	2.948	0.004
血红蛋白(g/L)	9.23±2.08	8.91±2.34	0.819	0.414
发热持续时间(d)	9.65±2.47	8.13±2.15	3.690	<0.001
CRP(mg/L)	86.82±10.74	70.63±9.05	9.155	<0.001
ESR(mm/h)	67.92±9.86	60.34±8.01	4.733	<0.001
CKMB(U/L)	76.93±10.25	38.27±5.14	26.423	<0.001
BNP(ng/mL)	451.97±50.13	382.56±45.87	8.133	<0.001

2.2 KD合并CAL的影响因素分析

以KD是否合并CAL(是=1,否=0)作为因变量,将单因素中差异存在统计学意义的因素(血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP)作为自变量,将其纳入Logistic回归模型中,回归方程为 $\text{Logit}P=1.026\times\text{血小板计数}+0.856\times\text{发热持续时间}+0.719\times\text{CRP}+0.673\times\text{ESR}+1.125\times\text{CKMB}+0.942\times\text{BNP}+0.043$,结果显示血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP是KD是否合并CAL的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 CRP、ESR、CKMB和BNP水平对KD合并CAL的预测价值

采用ROC曲线分析,四项指标联合诊断KD合并CAL的AUC为0.983,均高于单一检测($P<0.05$)。见表3、图1。

2.4 CAL中冠脉病变不同程度患儿CRP、ESR、CKMB和BNP水平比较

三组CRP、ESR、CKMB和BNP水平比较,差

表2 KD合并CAL的影响因素分析

Table 2 Influencing factors of KD combined with CAL

因素	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
血小板计数($\times 10^9/L$)	1.026	0.421	5.939	2.790	1.222~6.367	0.015
发热持续时间(d)	0.856	0.317	7.292	2.354	1.265~4.381	0.007
CRP(mg/L)	0.719	0.135	28.365	2.052	1.575~2.674	<0.001
ESR(mm/h)	0.673	0.248	7.364	1.960	1.206~3.187	0.007
CKMB(U/L)	1.125	0.423	7.073	3.080	1.344~7.057	0.008
BNP(ng/mL)	0.942	0.361	6.809	2.565	1.264~5.205	0.009

表3 CRP、ESR、CKMB和BNP水平对KD合并CAL的预测价值

Table 3 Predictive value of CRP, ESR, CKMB and BNP for KD combined with CAL

	AUC	Cutoff值	敏感度	特异性	95% CI	P值
CRP	0.816 ^a	79.14 mg/L	0.779	0.783	0.741~0.891	<0.001
ESR	0.783 ^a	66.34 mm/h	0.647	0.883	0.703~0.863	<0.001
CKMB	0.864 ^a	51.35 U/L	0.853	0.850	0.797~0.931	<0.001
BNP	0.843 ^a	436.66 ng/mL	0.677	0.883	0.777~0.909	<0.001
联合	0.983		0.912	0.983	0.964~1.000	<0.001

注:与联合比较,^a $P<0.05$ 。

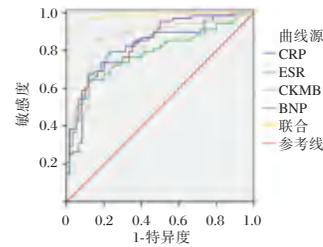


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

异有统计学意义($P<0.05$),且随冠脉病变程度加重,CRP、ESR、CKMB和BNP水平逐渐升高,各组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 CAL患儿的CRP、ESR、CKMB和BNP水平与冠脉病变程度的相关性

CAL组患儿的CRP、ESR、CKMB和BNP水平与冠脉病变程度均呈正相关($r=0.712, 0.618, 0.659, 0.634, P<0.05$)。

表4 CAL中冠脉病变不同程度患儿CRP、ESR、CKMB和BNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of CRP, ESR, CKMB and BNP levels in children with different severity of CAL ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	CKMB(U/L)	BNP(ng/mL)
轻度亚组	25	53.21±8.09	61.25±9.36	51.05±6.27	382.43±31.26
中度亚组	23	89.74±10.03 ^a	68.43±10.62 ^a	82.18±9.31 ^a	436.17±48.52 ^a
冠状动脉瘤亚组	20	125.46±13.58 ^{ab}	75.68±11.05 ^{ab}	103.24±12.19 ^{ab}	557.08±59.24 ^{ab}
F值		259.977	10.934	178.849	79.599
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

3 讨论

近年来受环境污染、链球菌感染等因素影响, KD 发病率逐渐升高, CAL 为其常见并发症, 若不及时治疗, 将对患儿心血管系统产生不良影响, 严重者可能威胁患儿生命安全。冠状动脉造影虽是诊断 CAL 的常用手段, 但是对患儿损伤较大, 因此若能采用有效的血清生物学指标预测 KD 合并 CAL 的发生并进行针对性治疗, 将显著改善患儿预后^[10]。

CRP 是急性时相蛋白, 在炎症性疾病发病的数小时内升高, 能够激活补体系统, 并能与血小板激活因子结合, 引起血管炎症。ESR 又被称为血沉, 其水平与受检血样中红细胞形成相关, 在 KD 患儿机体内处于异常水平, 参与患儿全病程^[11]。CKMB 在心肌含量较高, 当肌肉细胞损伤后可释放进入血液中。BNP 是由心室心肌合成分泌, 能通过肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统实现对血压、血容量及水、钠的调控, 在心室功能及血管损伤预测方面具有一定价值^[12]。本研究中, CAL 组的血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP 水平均高于 NCAL 组, 采用多因素分析显示, 血小板计数、发热持续时间、CRP、ESR、CKMB、BNP 是 KD 是否合并 CAL 的独立危险因素。分析原因: 主要是由于 KD 是全身性血管炎症, 心肌局部的炎症及小血管炎致局部心肌缺血, 合并 CAL 患儿其冠状动脉血管扩张, 血液循环受到影响, 导致 BNP、CKMB 水平升高更为明显; 同时机体炎症反应激烈, 导致免疫系统高度活化, 免疫球蛋白及炎症介质大量释放, CRP、ESR 水平明显增快^[13]。而 KD 合并 CAL 患儿因血管内皮胶原蛋白暴露, 导致激活血小板并大量消耗, 使得血小板代偿性增加, 引起体内血小板大量增多, 各炎症反应增强, 患儿发热持续时间较 NCAL 组长^[14]。薛秋雨等^[15]研究表明 CRP、ESR 是 CAL 的独立危险因素, 与本研究具有一致性。进一步采用 ROC 曲线分析, CRP、ESR、CKMB 及 BNP 四项指标联合诊断 KD 合并 CAL 的 AUC 为 0.983, 均高于四项指标单一检测。提示这四项指标可作为诊断 CAL 的敏感性指标, 且联合诊断价值更高。

CAL 中冠脉病变不同程度患儿的 CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平比较差异有统计学意义, 且随冠脉病变程度加重, CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平逐渐升高。进一步研究发现, CAL 组患儿的

CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平与冠脉病变程度均呈正相关, 分析原因: 随着 KD 合并 CAL 病情加重, 部分患儿可能在冠状动脉血管中形成血栓, 继而导致血液循环障碍, 加剧对左心室功能的影响, 影响 CKMB 和 BNP 水平。同时机体中 NK 细胞及巨噬细胞激活并释放大量细胞因子, 促进肝细胞合成 CRP 水平显著增加。加之高比例的纤维蛋白原会导致红细胞互相黏附, 使细胞聚集, 增加其沉积速率, 使 ESR 升高, 因此 CRP、ESR、CKMB 和 BNP 水平的变化能反映机体疾病进程^[16]。

综上, CAL 患儿的 CRP、ESR、CKMB、BNP 水平均高于 NCAL 组, 四项指标是 KD 合并 CAL 的独立危险因素, 四项指标联合检测可辅助诊断 KD 合并 CAL, 并可提示冠脉病变严重程度。

参考文献

- [1] 张英谦, 王华, 李亚楠, 等. 川崎病患儿冠状动脉病变的临床特征及其风险预测指标评价[J]. 中国医药, 2020, 15(12): 1831-1835.
- [2] Noval RM, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7): 391-405.
- [3] 庞高峰, 徐敏, 龚明霞, 等. 左室心肌整体纵向应变与 CRP 及 ESR 评估川崎病急性期患儿心肌损伤的研究[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(10): 748-751.
- [4] 王智海. NF- κ B PAI-1 血沉在川崎病并发冠状动脉损伤诊断及病情评估中的应用价值[J]. 河北医学, 2022, 28(4): 594-599.
- [5] 杨荣荣, 马佳娜. 超声心动图和心肌酶学检测在患儿川崎病合并冠状动脉病变诊断中的应用[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1259-1261+1265.
- [6] 热依拉·阿布来提, 麦合布拜木·麦麦提, 买热依木·阿布都热依木, 等. 血清 BNP、cTnI 与 ACS 患者 PCI 术后严重心律失常的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 845-848.
- [7] 张清友, 简佩君, 杜军保. 风湿热、心内膜炎及川崎病委员会, 美国心脏病学会及美国儿科学会川崎病的诊断、治疗及长期随访指南介绍[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(13): 1049-1056.
- [8] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [9] Ohashi R, Fukazawa R, Shimizu A, et al. M1 macrophage is the predominant phenotype in coronary artery lesions following Kawasaki disease[J]. Vasc Med, 2019, 24(6): 484-492.

(下转第 601 页)

围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素 H2、LN 和 Fibulin-5 变化及意义

李云芳* 王小燕 勾明月

[摘要] **目的** 探讨围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素(H2)、层粘蛋白(LN)和细胞外基质糖蛋白(Fibulin-5)变化及意义。**方法** 选择2020年1月至2022年1月廊坊市人民医院收治的围绝经期盆底肌功能障碍患者80例作为研究对象,另选取本院同期体检的围绝经期盆底功能正常的妇女80名作为对照组,比较两组血清松弛素H2、LN、Fibulin-5和盆底肌力等级,分析血清松弛素H2、LN联合Fibulin-5对围绝经期盆底肌功能障碍的预测效能。**结果** 观察组患者的H2、LN均高于对照组,Fibulin-5水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对不同预后组间存在统计学差异的因素进行Logistic多因素分析后得到,H2、LN和Fibulin-5是影响围绝经期盆底肌功能障碍患者的相关危险因素($P<0.05$)。盆底肌力与血清松弛素H2水平和LN水平呈负相关,与Fibulin-5水平呈正相关($P<0.05$)。血清松弛素H2、LN和Fibulin-5诊断盆底肌功能障碍患者的效能较高,且Fibulin-5诊断盆底肌功能障碍患者的效能最高($P<0.05$)。血清松弛素H2、LN联合Fibulin-5诊断盆底肌功能障碍患者AUC为0.937,敏感度、特异度分别为79.73%、93.33%。**结论** 围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素、LN水平升高,Fibulin-5水平降低,三者均与盆底肌功能存在一定关联性,联合预测盆底肌功能障碍的效能较好,值得临床推广。

[关键词] 围绝经期;盆底肌功能障碍;血清松弛素;层粘蛋白;细胞外基质糖蛋白

Changes and significance of serum relaxin H2, LN and fibulin-5 in perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction

LI Yunfang*, WANG Xiaoyan, GOU Mingyue

Department of Gynecology, Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei, China, 065000

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of serum relaxin (H2), laminin (LN) and extracellular matrix glycoprotein (Fibulin-5) in perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction. **Methods** Eighty cases of perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction admitted to Langfang People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the observation group, and 80 cases of perimenopausal women with normal pelvic floor function admitted to our hospital during the same period were selected as the control group. Serum relaxin H2, LN, Fibulin-5 and pelvic floor muscle strength levels of the two groups were compared, and the predictive efficacy of serum relaxin H2 and LN combined with Fibulin-5 on perimenopausal pelvic floor muscle dysfunction was analyzed. **Results** The levels of H2 and LN in the observation group were higher than those in the control group, but Fibulin-5 was lower, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic multivariate analysis of the factors with statistical difference between different prognostic groups showed that H2, LN and Fibulin-5 were the risk factors affecting perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction ($P<0.05$). Pelvic floor muscle strength was negatively correlated with serum relaxin H2 level and LN level, and positively correlated with Fibulin-5 level ($P<0.05$). Serum relaxin H2, LN and Fibulin-5 showed high efficacy in the diagnosis of patients with pelvic floor muscle

基金项目:廊坊市科学技术研究与发展计划(第二批)自筹经费项目(2020013110)

作者单位:廊坊市人民医院妇科,河北,廊坊,065000

*通信作者:李云芳, E-mail:Liuli1081@163.com

dysfunction, and Fibulin-5 had the highest efficacy in the diagnosis of patients with pelvic floor muscle dysfunction ($P<0.05$). The AUC of patients with pelvic floor muscle dysfunction diagnosed by serum relaxin H2 and LN combined with Fibulin-5 was 0.937, and the sensitivity and specificity were 79.73% and 93.33%, respectively. **Conclusion** The levels of serum relaxin and LN were increased and the levels of Fibulin-5 were decreased in perimenopausal patients with pelvic floor muscle dysfunction. There is a certain correlation between the three levels and pelvic floor muscle function. The combined prediction of pelvic floor muscle dysfunction is better.

[**KEY WORDS**] Perimenopause; Pelvic floor muscle dysfunction; Serum relaxin; Laminin; Extracellular matrix glycoprotein

盆底功能障碍性疾病患病率高达15%~30%，临床需积极采取有效治疗措施，以改善患者盆腔器官脱垂、压力性尿失禁等症状^[1]。目前临床急需寻找血液学相关指标，以准确评价女性盆底肌功能。血清松弛素属于一种多肽类激素，主要产生于子宫和胎盘，其主要的的作用是在孕期让宫颈口和阴道扩张、骨盆韧带和耻骨联合等软组织结构发生松弛^[2]。层粘蛋白(Laminin, LN)异常升高可导致盆底的胶原结构改变，影响盆底支持组织的作用，导致盆底功能异常^[3]。细胞外基质糖蛋白(Fibulin-5)能增强血管内皮细胞与细胞外基质间的粘附，是一种促进血管内皮稳定的因子，可促进血脑屏障结构的稳定，发挥神经保护作用^[4]。H2、LN和Fibulin-5三者均可能是盆底功能障碍性疾病的潜在标志物，然而国内尚无有关血清松弛素H2、LN和Fibulin-5在盆底功能障碍中共同作用的相关研究^[5]。本文主要研究了围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素H2、LN和Fibulin-5变化及意义，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2020年1月至2022年1月廊坊市人民医院收治的围绝经期盆底肌功能障碍患者80例作为观察组，另选取本院同期体检的围绝经期盆底功能正常的妇女80名作为对照组。纳入标准：①围绝经期；②无高血压、糖尿病、血脂异常等基础性疾病。排除标准：①有引产史、盆腔手术史；②存在精神异常、认知功能障碍。观察组患者的平均年龄为(64.61±5.33)岁，平均孕次为(3.22±1.39)次，平均产次为(2.13±1.02)次；对照组平均年龄为(64.69±5.92)岁，平均孕次为(3.31±1.47)次，平均产次为(2.16±1.08)次，两组在年龄、孕次以及产次间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

所有受试者入组后抽取清晨空腹肘静脉血5 mL，放置于抗凝管中，离心(半径10 cm，转速3 000 r/min、离心10 min)提取血清，使用酶联免疫吸附试验法及配套试剂盒(上海科华生物工程股份有限公司)检测血清松弛素H2、LN和Fibulin-5。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析，计数资料用 $n(\%)$ 表示，两组间对比用 χ^2 检验，计量数据给予正态及方差齐性检验满足要求，用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间行 t 检验，采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线评估H2、LN、Fibulin-5表达对围绝经期盆底肌功能障碍患者的诊断价值，采用Spearman秩相关分析H2、LN、Fibulin-5与盆底肌功能分级的关系，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清松弛素H2、LN和Fibulin-5水平比较

观察组患者的H2、LN均高于对照组患者，Fibulin-5水平低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者H2、LN、Fibulin-5水平对比 $[(\bar{x}\pm s), \text{pg/mL}]$
Table 1 Comparison of H2, LN and Fibulin-5 levels between the two groups $[(\bar{x}\pm s), \text{pg/mL}]$

组别	<i>n</i>	H2	LN	Fibulin-5
观察组	80	58.22±8.39	135.25±13.63	0.59±0.32
对照组	80	47.31±4.47	115.34±16.55	1.10±0.46
<i>t</i> 值		10.295	8.306	8.140
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 影响围绝经期盆底肌功能障碍患者的多因素分析

对不同预后组间存在统计学差异的因素进行Logistic多因素分析后得到，H2、LN和Fibulin-5是

影响围绝经期盆底肌功能障碍患者的相关危险因素($P<0.05$), H2、LN 值越高、Fibulin-5 值越低, 患盆底肌功能障碍的风险越高。见表 2。

表 2 影响围绝经期盆底肌功能障碍患者的多因素分析

Table 2 Multi factor analysis of patients with perimenopausal pelvic floor muscle dysfunction

观察指标	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI 上限	95% CI 下限	P 值
H2	0.721	0.342	4.444	2.056	1.052	4.020	0.035
LN	0.654	0.314	4.338	1.923	1.039	3.559	0.038
Fibulin-5	-0.635	0.304	4.363	0.530	0.292	0.962	0.037

2.3 血清松弛素 H2、LN 和 Fibulin-5 预测盆底肌功能障碍的 ROC 曲线分析

血清松弛素 H2、LN 和 Fibulin-5 诊断盆底肌功能障碍患者的效能较高, 且 Fibulin-5 诊断盆底肌功能障碍患者的效能最高($P<0.05$)。Fibulin-5 约登指数最大时对应 cut-off 为 0.73 pg/mL, AUC 为 0.919, 敏感度、特异度分别为 0.907、0.932; 血清松弛素 H2、LN 联合 Fibulin-5 诊断盆底肌功能障碍患者 AUC 为 0.937, 敏感度、特异度分别为 0.797、0.933。见表 3、图 1。

表 3 血清松弛素 H2、LN 联合 Fibulin-5 预测盆底肌功能障碍的价值

Table 3 The value of serum relaxin H2 and LN combined with Fibulin-5 in predicting pelvic floor muscle dysfunction

指标	截点值 (pg/mL)	AUC	95% CI	约登指数	敏感度	特异性	P 值
H2	52.33	0.884	0.793~0.945	0.811	0.811	0.923	<0.001
LN	120.28	0.867	0.773~0.933	0.739	0.905	0.833	<0.001
Fibulin-5	0.73	0.919	0.918~0.968	0.905	0.907	0.932	<0.001
联合		0.937	0.859~0.979	0.797	0.797	0.933	<0.001

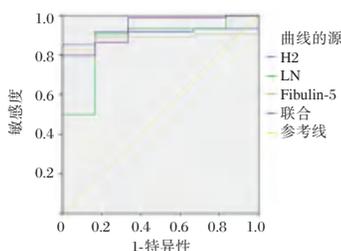


图 1 血清松弛素 H2、LN 联合 Fibulin-5 预测盆底肌功能障碍的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum relaxin H2, LN combined with Fibulin-5 in predicting pelvic floor muscle dysfunction

2.4 观察组血清松弛素 H2、LN、Fibulin-5 与盆底肌力的相关性分析

相关性分析, 盆底肌力均与血清松弛素 H2

($r=-0.643$)、LN($r=-0.655$)水平呈负相关, 与 Fibulin-5($r=0.610$)呈正相关($P<0.05$)。

3 讨论

血清松弛素对女性的身体具有重要的影响, 主要表现在以下三点: ①耻骨联合: 血清松弛素最直接影响的就耻骨联合的分离和松弛, 特别对于围绝经期妇女, 耻骨周围的结缔组织松弛, 耻骨间的距离撑大, 其直接感受为耻骨痛^[6]; ②全身关节: 血清松弛素不仅仅会让骨盆的关节松弛, 还会对稳固关节的结缔组织产生松弛松软的作用, 因此围绝经期妇女会出现盆腔脱垂现象; ③力量减弱: 过高的血清松弛素水平, 会使围绝经期的妇女的身体产生无力现象, 还有肢体的力量减弱^[7]。如果运动或者劳作方式不恰当, 很容易引起身体关节和肌肉的损伤。目前, 女性盆底功能障碍性疾病发病机制尚未完全明确, 积极了解其影响相关因素有利于为临床采取相应防治措施提供重要参考, 从而改善预后, 促进患者生活质量提高。

本研究结果显示, 观察组患者的 H2、LN 均高于对照组患者, Fibulin-5 水平低于对照组患者, 提示血清松弛素 H2、LN、Fibulin-5 均能够预测发生盆底肌功能障碍的风险。考虑原因为: Fibulin-5 是细胞外基质糖蛋白, 对形成弹性纤维十分关键, Fibulin-5 表达的降低可能导致弹性蛋白合成障碍, 无法形成稳定的弹性纤维或弹性纤维合成减少, 盆底支持组织中细胞外基质弹性能力下降^[8-9]。血清松弛素在体内分布广泛, 是参与多种功能调节的活性多肽, 具有先兆的抗纤维化作用, 抑制成纤维细胞的增生、分化及活化, 抑制胶原的合成和沉积, 促进间质金属蛋白酶诱导的胶原降解^[10]; 当盆底肌功能发生障碍时, 血清松弛素会异常活跃, 由此推测, 血清松弛素与弹性蛋白存在负反馈调节机制, 当血清松弛素水平升高时, 对弹性蛋白的抑制作用增强, 导致弹性蛋白水平降低, 又反馈促进血清松弛素生成, 形成恶性循环^[11]。

本研究进一步相关性分析结果显示, 两组盆底肌力均与血清松弛素 H2、LN 水平呈负相关, 与 Fibulin-5 呈正相关, 提示围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素 H2、LN 值越高、Fibulin-5 值越低, 盆底肌功能障碍发生风险越高。当三者动态平衡遭到破坏时, 会导致盆底结缔组织松弛, 盆底肌功能发生障碍^[12]。血清松弛素 H2、LN 联合 Fibulin-5

诊断盆底肌功能障碍患者的效能最高,表明了血清松弛素 H2、LN 联合 Fibulin-5 在预测围绝经期盆底肌功能障碍具有协同作用^[13]。血清松弛素 H2、LN 能作用于细胞外基质,增加盆底结缔组织的弹性蛋白降解,减弱了对盆腔器官的支持作用,因而患盆底肌功能障碍的风险越高^[14]。Fibulin-5 可抑制成纤维细胞的活性,抑制胶原的合成、分泌和沉积,增加细胞外间质金属蛋白酶,促进胶原分解,当其减少时,可预示患盆底肌功能障碍的风险增加。三者联合,能够提高对于围绝经期盆底肌功能障碍患者的效能^[15]。

综上所述,围绝经期盆底肌功能障碍患者血清松弛素、LN 水平升高,Fibulin-5 水平降低,三者均与盆底肌功能存在一定关联性,联合预测盆底肌功能障碍的效能较好,值得临床推广。

参考文献

- [1] 曾小丹,李常虹,张春雨. 电刺激生物反馈对产后盆底功能障碍患者盆底肌力、盆底肌电位及 MMP-2、TIMP-2、TGF- β 1 水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 88-95.
- [2] 靳翠平,尚玉敏,胡同秀,等. 盆底肌电在产后盆底功能障碍性疾病诊断和治疗中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(1): 62-67.
- [3] 赵志宏,刘艳娟,冯芳. 生物反馈电刺激治疗子宫切除术后盆底功能障碍的疗效及危险因素分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(8): 47-51.
- [4] 王倩,陈炎,陈红梅. 腹腔镜下广泛子宫切除术联合盆腔淋巴结切除治疗早期宫颈癌的预后效果及对盆底肌功能的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(18): 103-106.
- [5] Hadizadeh - Talasaz Z, Sadeghi R, Khadivzadeh T. Effect of pelvic floor muscle training on postpartum sexual function and quality of life: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(6):737-747.
- [6] 王晓艳,应仙华,吴淑英. 生物反馈疗法联合电刺激治疗产妇产后盆底功能障碍性疾病的临床疗效及影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(24): 4667-4671.
- [7] 李惠敏,李玲. 盆底肌肉康复训练联合盆底重建术治疗女性盆底功能障碍的临床效果分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 87-89.
- [8] 骆玉彬. Kegel 训练联合电刺激治疗盆底功能障碍疗效及预后影响因素分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(9): 1497-1501.
- [9] Navarro BB, Sánchez SB, Prieto GV. Pelvic floor and abdominal muscle responses during hypopressive exercises in women with pelvic floor dysfunction[J]. Neurourol Urodyn, 2020, 39(2):793-803.
- [10] 朱培,曾静杰. 暖宫贴热敷配合盆底肌功能锻炼预防初产妇产后尿潴留的临床效果[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(24): 2952-2955.
- [11] 钱亚萍. 盆底康复治疗仪结合盆底肌肉锻炼治疗女性盆底功能障碍的疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(10): 1380-1382.
- [12] 唐连,刘萍,陈春林. 动态 MRI 检查在盆底功能障碍性疾病诊断和治疗后随访中的应用进展[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(9):714-717.
- [13] 郑卜通,张光彩,周晓晖,等. 针灸联合盆底康复综合疗法治疗对压力性尿失禁(肾气亏虚型)患者血清松弛素、尿流动力学参数及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1):70-74.
- [14] 王群,罗明艳. 血清松弛素、弹性蛋白与行剖宫产产妇产后盆底肌功能的关系及其对盆腔器官脱垂的预测价值研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(6):70-73.
- [15] 韩炜,蒋维,刘迎军,等. 盆底功能障碍性疾病产妇的盆底肌收缩肌变化及影响因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21):4355-4357.

(上接第 597 页)

- [10] Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 93(10176):1128-1137.
- [11] Revel MP, Parkar AP, Prosch H, et al. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)[J]. Eur Radiol, 2020, 30(9):4903-4909.
- [12] 赖雪芹,赵青,郭健秋,等. N 端前脑钠肽与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测价值的对比[J]. 安徽医药, 2020, 24(4):688-691.
- [13] An HS, Kim GB, Song MK, et al. The occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease based on C-reactive protein levels: a retrospective cohort study[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2021, 19(1):78-85.
- [14] 甄立娜,赵德育,段晨初,等. 小儿川崎病实施 NT-proBNP、CRP 诊断的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(7): 530-533.
- [15] 薛秋雨,潘筱. CRP, ESR 及 NT-proBNP 与川崎病冠状动脉损害的相关性研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2021, 32(4):504-508.
- [16] Nandi A, Pal P, Basu S. A comparison of serum IL6 and CRP levels with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(10):1797-1801.

血清补体 1q、同型半胱氨酸及脂联素水平在老年原发性高血压并发心血管疾病风险评估中的价值

汤祥瑞¹ 程德均¹ 王科程¹ 郭宏毅¹ 张勇^{2*}

【摘要】目的 通过分析血清补体 1q(C1q)、同型半胱氨酸(Hcy)及脂联素(APN)的水平,探讨这些指标在老年原发性高血压并发心血管疾病风险评估中的价值。**方法** 选择2020年3月至2022年3月西安交通大学附属三二〇一医院收治的原发性高血压并发心血管疾病患者154名作为高血压并心血管疾病组,另选取同期于本院收治的高血压患者151例为单纯高血压组,同期体检健康者152例为对照组,观察三组及原发性高血压并发心血管疾病患者高风险与低风险组血清Hcy、APN、C1q水平,分析影响老年原发性高血压并发心血管疾病风险的相关因素。**结果** APN、C1q水平:高血压并心血管疾病组<单纯高血压组<对照组 μg/mL, Hcy水平:高血压并心血管疾病组>单纯高血压组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);高风险组的血清APN、C1q水平分别为(12.34±2.87)mg/L、(164.47±8.65)μg/mL,低于低风险组的(25.69±1.25)mg/L、(171.39±9.26)μg/mL, Hcy水平为(24.78±4.74)mg/L,高于低风险组的(17.54±2.85)mg/L,差异有统计学意义($P<0.05$);收集所有研究者基线资料、生化指标,经非条件多因素logistic回归模型分析得,吸烟史、糖尿病史、高血压史、体重指数、病理分级、危险度的分层、Hcy、APN、C1q为原发性高血压并发心血管疾病风险的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清Hcy、APN、C1q水平在评估老年原发性高血压并发心血管疾病风险方面具有较高的价值,有望作为老年原发性高血压并发心血管疾病中的生物标志物。

【关键词】 血清补体 1q; 同型半胱氨酸; 脂联素; 原发性高血压并发心血管疾病

The value of serum complement 1q, homocysteine and adiponectin levels in the risk assessment of elderly patients with essential hypertension with cardiovascular disease

TANG Xiangrui¹, CHENG Dejun¹, WANG Kecheng¹, GUO Hongyi¹, ZHANG Yong^{2*}

(1. Department of Cardiovascular Medicine, 3201 Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi, China, 723000; 2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, China, 710068)

【ABSTRACT】 Objective To explore the value of these indicators in the risk assessment of elderly patients with essential hypertension complicated with cardiovascular disease by analyzing the levels of serum complement 1q (C1q), homocysteine (Hcy) and adiponectin (APN). **Methods** From March 2020 to March 2022, 154 patients with essential hypertension complicated with cardiovascular disease admitted to the 3201 Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University were selected as the hypertension complicated with cardiovascular disease group. 151 cases of hypertensive patients belonged to the simple hypertension group, and 152 cases of healthy people who underwent physical examination during the same period were used as the control group. The levels of serum Hcy, APN, and C1q in the three groups and the high-risk and low-risk groups of patients with essential hypertension complicated by cardiovascular disease were observed. The related

基金项目:陕西省科学基金项目(2018-SF2-10)

作者单位:1. 西安交通大学附属三二〇一医院心血管内科,陕西,汉中 723000

2. 陕西省人民医院心血管内一科,陕西,西安 710068

*通信作者:张勇, E-mail: zhangyong971292@163.com

factors affecting the risk of elderly primary hypertension and cardiovascular disease were analyzed. **Results** APN, C1q level: hypertension with cardiovascular disease group < simple hypertension group < control group $\mu\text{g/mL}$, Hcy level: hypertension with cardiovascular disease group > simple hypertension group > control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The serum APN and C1q levels in the high-risk group were (12.34 ± 2.87) mg/L and (164.47 ± 8.65) $\mu\text{g/mL}$, respectively, which were lower than those in the low-risk group (25.69 ± 1.25) mg/L and (171.39 ± 9.26) $\mu\text{g/mL}$, the Hcy level was (24.78 ± 4.74) mg/L, which was higher than that in the low-risk group (17.54 ± 2.85) mg/L, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The baseline data and biochemical indicators of all the researchers were collected and analyzed by unconditional multivariate logistic regression model. The results showed that smoking history, diabetes history, hypertension history, body mass index, pathological grade, risk stratification, Hcy, APN, C1q were independent risk factors for essential hypertension complicated with cardiovascular disease ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Hcy, APN, C1q levels have high value in assessing the risk of elderly essential hypertension with cardiovascular disease, and are expected to be used as biomarkers in elderly essential hypertension with cardiovascular disease.

[KEY WORDS] Serum complement 1Q; Homocysteine; Adiponectin; Essential hypertension complicated with cardiovascular disease

原发性高血压是由遗传、环境和饮食因素引起的动脉收缩压或舒张压持续升高,是临床较为常见的心脑血管疾病,长时间患病可诱发动脉粥样硬化,造成心、脑、肾等各个器官发生损害^[1-2]。因此,对高血压患者实施有效的心脑血管评估是防治原发性高血压工作中最为重要的内容。血清补体 1q(Complement 1q, C1q)能够参与维持血管内皮细胞完整性^[3-4]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)不仅可以参与血液的维持,还是人体蛋氨酸循环代谢的中间产物,近年来常用于心脑血管疾病的预后评估,并被认为与动脉粥样硬化密切相关^[5]。脂联素(Adiponectin, APN)可以保护血管内皮细胞功能,降低心血管事件的发生^[6]。为探讨老年原发性高血压并发心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)风险因素,现对血清补体 1q、同型半胱氨酸及脂联素进行相关研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 3 月至 2022 年 3 月西安交通大学附属三二〇一医院收治的原发性高血压并发心血管疾病患者 154 例作为高血压并心血管疾病组。其中男 92 例,女 62 例,平均年龄为 (43.98 ± 6.24) 岁;根据 CVD 风险分层标准^[7]将其分为高风险 102 例,低风险 52 例。另选取同期于本院收治的高血压患者 151 例为单纯高血压组,其中男 86 例,女 65 例,平均年龄为 (43.57 ± 6.01) 岁;同时收集同期体

检健康者 152 名为对照组,其中对照组男 87 名,女 65 名,平均年龄为 (43.96 ± 6.19) 岁。三组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签收知情同意书。

原发性高血压并发心血管疾病患者纳入标准:①均符合中国高血压防治指南^[8];②经影像学检查证实为心血管疾病者^[9];③实验室数据及临床资料完整者;④无肝肾病史者。排除标准:①免疫系统疾病者;②服用影响指标检测的药物者;③合并精神障碍者;④有脑卒中病史者。

1.2 方法

所有研究对象晨起空腹抽取外周静脉血 8 mL,置于干燥的抗凝管中,均经离心处理(3 000 r/min,半径 8 cm,10 min)后分离血浆,置入 -20°C 保存备检。采用循环酶法检测 Hcy 水平,采用酶联吸附法检测 APN 水平,采用 FIA8000 免疫定量分析仪通过免疫透射比浊法检测 C1q 水平,试剂盒均购自南京东纳生物科技有限公司,所有试验操作均按说明书流程进行。

1.3 观察指标

①分析三组血清 Hcy、APN、C1q 水平。②分析高风险与低风险组血清 Hcy、APN、C1q 水平。③经非条件多因素 logistic 回归模型分析影响老年原发性高血压并发心血管疾病风险中相关因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述,行 t 检验;计数资料通过

$n(\%)$ 表示,并行 χ^2 检验,采用多元Logistic回归分析影响年原发性高血压并发心血管疾病风险的独立危险因素,多组间比较采用 F 检验;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清Hcy、APN、Clq水平比较

APN、Clq水平:高血压并心血管疾病组<单纯高血压组<对照组,Hcy水平:高血压并心血管疾病组>单纯高血压组>对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 三组血清Hcy、APN、Clq水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum Hcy, APN and Clq levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(mmol/L)	APN(mg/L)	Clq(μ g/mL)
对照组	152	16.17 \pm 3.85	28.39 \pm 5.25	184.35 \pm 6.47
单纯高血压组	151	18.93 \pm 3.66 ^a	25.07 \pm 4.61 ^a	176.32 \pm 6.59 ^a
高血压并心血管疾病组	154	22.34 \pm 3.29 ^{ab}	16.85 \pm 3.76 ^{ab}	166.74 \pm 6.89 ^{ab}
<i>F</i> 值		112.44	258.02	268.72
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与单纯高血压组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 高风险与低风险组血清Hcy、APN、Clq水平比较

高风险组的血清APN、Clq水平低于低风险组,Hcy水平高于低风险组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 高风险与低风险组血清Hcy、APN、Clq水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum Hcy, APN, Clq levels between high-risk and low-risk groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(mmol/L)	APN(mg/L)	Clq(μ g/mL)
低风险组	52	17.54 \pm 2.85	25.69 \pm 1.25	171.39 \pm 9.26
高风险组	102	24.78 \pm 4.74	12.34 \pm 2.87	164.37 \pm 8.65
<i>t</i> 值		10.112	31.992	4.650
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响原发性高血压并发心血管疾病风险的单因素、多因素分析

收集所有研究者基线资料、生化指标分析结果得知,性别、年龄为非影响原发性高血压并发心血管疾病风险中的单因素($P>0.05$);吸烟史、糖尿病史、高血压史、病理分级、危险度的分层、BMI、Hcy、APN、Clq为原发性高血压并发心血管疾病风险的单因素($P<0.05$),经非条件多因素logistic回归模型分析得,吸烟史、糖尿病史、高血压史、BMI、Hcy、APN、Clq为原发性高血压并发心血管疾病风险的独立危险因素($P<0.05$)。见表3、4。

表3 影响原发性高血压并发心血管疾病风险中的单因素分析 [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

Table 3 Single factor analysis on the risk of essential hypertension with cardiovascular disease [$(\bar{x}\pm s)$, $n(\%)$]

因素	高血压并心血管疾病组 (<i>n</i> =154)	单纯高血压组 (<i>n</i> =151)	对照组 (<i>n</i> =152)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别					
男	72(46.75)	86(56.95)	73(48.03)	3.752	0.153
女	82(53.25)	65(43.05)	79(51.97)		
年龄(岁)	43.98 \pm 6.24	43.57 \pm 6.01	43.96 \pm 6.19	0.21	0.807
吸烟史					
有	99(64.29)	57(37.75)	44(28.95)	42.131	0.000
无	55(35.71)	94(62.25)	108(71.05)		
糖尿病史				42.830	<0.001
有	103(66.88)	61(40.40)	47(30.92)		
无	51(33.12)	90(48.03)	105(69.08)		
高血压				35.212	<0.001
有	106(68.83)	63(41.72)	58(38.16)		
无	48(29.22)	88(58.28)	94(61.84)		
病理分级				22.348	<0.001
1级	35(22.73)	52(34.44)	71(46.71)		
2级	56(36.36)	48(31.78)	48(31.58)		
3级	63(40.91)	51(33.77)	33(21.71)		
危险度的分层				25.689	<0.001
低度	28(18.18)	46(30.46)	65(42.76)		
中度	45(29.22)	39(25.84)	36(23.69)		
高度	58(37.66)	46(30.46)	43(28.29)		
极高	23(14.94)	20(13.25)	8(5.26)		
体重指数(kg/m ²)	25.64 \pm 3.32	23.87 \pm 3.27	21.64 \pm 3.52	50.04	<0.001
Hcy(mmol/L)	22.34 \pm 3.29	18.93 \pm 3.66	16.17 \pm 3.85	112.44	<0.001
APN(mg/L)	16.85 \pm 3.76	25.07 \pm 4.61	28.39 \pm 5.25	258.02	<0.001
Clq(μ g/mL)	166.74 \pm 6.89	176.32 \pm 6.59	184.35 \pm 6.47	268.72	<0.001

3 讨论

原发性高血压是动脉粥样硬化的重要危险因素,而动脉粥样硬化是心脑血管出现心脑血管疾病的病理基础,原发高血压与动脉粥样硬化可相互转化,两者均为严重心脑血管疾病的致病因素^[10-13]。据史嘉翊等^[14]研究发现,原发性高血压Hcy水平可随着血压的升高而升高,其含量的高低与原发高血压的病情发生发展密切相关。经本研究显示,Hcy水平:高血压并心血管疾病组>单纯高血压组>对照组。分析可能与患者Hcy水平升高会增加血清氧自由基和过氧化氢的生成,激活炎症反应,增加血栓素A2水平,促进血小板聚集和载体蛋白B形成致密的复合物,改变凝血因子功能,从而促使动脉粥样硬化进程加快有关。

表4 影响原发性高血压并发心血管疾病风险中的多因素

Table 4 Factors influencing the risk of essential hypertension complicated with cardiovascular disease

因素	回归系数	标准误	wald/ χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
吸烟史(0=无,1=有)	0.631	0.347	7.154	2.013(1.461~2.762)	<0.001
糖尿病史(0=无,1=有)	0.694	0.297	7.028	1.948(1.167~2.631)	<0.001
高血压(0=无,1=有)	0.632	0.263	7.467	1.783(1.067~2.176)	<0.001
病理分级(0= \leq 2级,1=3级)	0.732	0.394	7.849	1.647(1.076~2.539)	<0.001
危险度的分层(0=低中度,1=高度、极高)	0.714	0.375	8.302	1.934(1.352~2.771)	<0.001
体重指数(实测值)	0.685	0.315	7.924	1.829(1.069~2.388)	<0.001
Hcy(0=5-15 μ mol/L,1>>15 μ mol/L)	0.687	0.219	7.234	1.736(1.156~2.169)	<0.001
APN(0=5-30 μ g/mL,1<5 μ g/mL)	0.576	0.185	7.335	1.896(1.387~2.348)	<0.001
C1q(0=0.80~1.20 g/L,1<0.80 g/L)	0.693	0.173	7.697	1.873(1.105~3.491)	<0.001

另一方面,据李芳等^[15]研究发现,APN与高血压严重程度呈负相关。APN在脂质异常的时候显著降低,其水平越低则高血压发生的危险性越高,经证实APN可能为高血压和高血脂之间的一种新的内在关联因素。APN具有关键的抗炎及血管保护的作用,能够充当巨噬细胞泡沫细胞形成的调节剂,可以作为血管炎症和动脉粥样硬化之间联系的基本机制,APN降低可能会增高原发性高血压并发心血管疾病的发生风险。此外,C1q对维持机体正常免疫功能、血管内皮功能等有重要作用,补体激活过程中具有免疫粘附作用,对粘附血小板有较强的粘附能力,可趋化吞噬细胞定向移动集中于血管壁内皮细胞,引起血管壁炎症反应,导致血管壁损伤。高血压是慢性低度炎症反应,可引起C1q大量的消耗、异常丢失,而C1q缺失或过度消耗可引起动脉粥样硬化等一系列疾病,进而加剧大动脉血管炎性损伤,导致原发性高血压的发生。

本研究进一步对老年原发性高血压并发心血管疾病风险的危险因素进行分析,结果显示,Hcy、APN、C1q为原发性高血压并发心血管疾病的独立危险因素。剖析原因为以下几点:①Hcy能够破坏内皮细胞,减少内皮细胞一氧化氮合酶的生成,从而迫使内皮细胞的抗氧化能力下降,导致内皮细胞功能障碍,引发血管收缩和血液流速缓慢,增加心脑血管发生的几率。②APN可降低巨噬细胞对脂质的吸收,隔断单核细胞和内皮细胞的粘附,降低粘附分子释放,发挥抗动脉粥样硬化,从而起到保护血管内皮细胞功能、减轻血管内皮损伤的作用。③C1q在维持自身免疫耐受及调控炎症反应等方面发挥着重要作用,当C1q减少或过度消耗可引起肾功能不全以及动脉粥样硬化。

综上所述,血清Hcy、APN、C1q水平在评估老年原发性高血压并发心血管疾病风险方面具有较

高的价值,均可作为老年原发性高血压并发心血管疾病中的生物标志物。

参考文献

- [1] London GM, Pannier B, Safar ME, et al. Arterial Stiffness Gradient, Systemic Reflection Coefficient, and Pulsatile Pressure Wave Transmission in Essential Hypertension[J]. Hypertension, 2019, 74(6):1366-1372.
- [2] 邓利群,王茜,张冬花,等.多指标评估门诊就诊原发性高血压患者心血管疾病发病风险研究[J].中国全科医学,2021,24(32):4080-4085.
- [3] Ruan CC, Gao PJ. Role of Complement-Related Inflammation and Vascular Dysfunction in Hypertension[J]. Hypertension, 2019, 27(5):965-971.
- [4] 张春芳,金旭,顾权,等.血清补体Iq联合载脂蛋白B/载脂蛋白A1比值对短暂性脑缺血发作患者发生脑梗死的预测价值[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(9):46-49.
- [5] 胡腾.经皮桡动脉穿刺介入术联合美托洛尔对冠心病心力衰竭患者心功能,颈动脉内膜中层厚度及血清脂联素,同型半胱氨酸水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(3):75-79.
- [6] 吕志慧,常小倩,薛万腾,等.脂联素在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其危险因素中的研究进展[J].国际心血管病杂志,2020,47(1):5-8.
- [7] 中国心血管病预防指南(2017)写作组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心血管病预防指南(2017)[J].中华心血管病杂志,2018,46(1):10-25.
- [8] 佚名.中国高血压防治指南(2)[J].中国卒中杂志,2006,1(9):654-664.
- [9] 高勇安.《心血管磁共振成像诊断学》出版[J].中华放射学杂志,1998,32(4):133-142.
- [10] 王庆,田海涛,王鸿燕,等.血清同型半胱氨酸及超敏C反应蛋白水平与老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(3):484-487.
- [11] 庞明洋,李婷,丁翔,等.血清补体Iq水平对原发性高血压患者并发心血管疾病的评估价值[J].中国心血管病研究,2020,18(5):418-423.

利妥昔单抗治疗儿童肾病综合征对其淋巴细胞亚群水平的影响

彭寅¹ 邓芳^{1*} 吴琳¹ 朱颖¹

[摘要] **目的** 探究利妥昔单抗(RTX)治疗儿童肾病综合征对其淋巴细胞亚群水平的影响。**方法** 选取2020年5月至2022年5月安徽省儿童医院肾脏科收治的163例肾病综合征患儿作为研究对象,根据治疗方法的不同将患儿分为对照组83例和观察组80例,对照组给予糖皮质激素治疗,两组的基础上给予利妥昔单抗治疗。对比两组患儿的临床疗效、使用前患儿的淋巴细胞亚群水平及两组患儿的不良反应发生情况。**结果** 对照组患儿疗效为84.34%,观察组患儿疗效为96.25%,观察组患儿疗效高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.530, P<0.05$)。治疗后,观察组的CD3+、CD3+CD4+T细胞、CD3-CD19+细胞计数高于对照组,差异有统计学意义($t=2.075, 2.106, 2.051, P<0.05$);观察组的CD19+计数低于对照组,差异有统计学意义($t=2.094, P<0.05$);观察组患儿CD3+CD8+T细胞计数与对照组比较,差异无统计学意义($t=0.214, P>0.05$)。两组的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.045, P>0.05$)。**结论** 利妥昔单抗对儿童肾病综合征的治疗效果明显,其可通过调节患儿机体的淋巴细胞亚群的水平达到治疗效果,且安全性较高。

[关键词] 利妥昔单抗; 儿童; 肾病综合征; 疗效; 淋巴细胞亚群

Effect of rituximab on lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome

PENG Yin¹, DENG Fang^{1*}, WU Lin¹, ZHU Ying¹

(Department of Pediatric Nephrology, Anhui Children's Hospital, Hefei, Anhui, China, 230051)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of rituximab (RTX) on the level of lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome. **Methods** A total of 163 children with nephrotic syndrome admitted to Anhui Children's Hospital from May 2020 to May 2022 were selected as the study objects. According to different treatment methods, the children were divided into the control group (83 cases) and the observation group (80 cases). The control group was given glucocorticoid therapy, and the observation group was given rituximab therapy on the basis of the control group. The clinical efficacy, the level of lymphocyte subsets before and after treatment and the occurrence of adverse reactions in the two groups were compared. **Results** The curative effect of the children in the control group was 84.34%, and the curative effect of the children in the observation group was 96.25%. The curative effect in the observation group was higher than that in the control group, the difference was significant ($\chi^2=6.530, P<0.05$). After treatment, the counts of CD3+, CD3+CD4+T cells and CD3-CD19+ cells in the observation group was higher than those in the control group, and the difference was significant ($t=2.075, 2.106, 2.051, P<0.05$). The CD19+ count in the observation group was lower than that in the control group, the difference was significant ($t=2.094, P<0.05$). There was no significant difference in CD3+CD8+T cell count between the observation group and the control group ($t=0.214, P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=2.045, P>0.05$). **Conclusion** Rituximab has an obvious therapeutic effect on children with nephrotic syndrome. It can achieve the therapeutic effect by regulating the level of lymphocyte subsets in the body of children, and it has high safety.

[KEY WORDS] Rituximab; Children; Nephrotic syndrome; Curative effect; Lymphocyte subsets

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085MH262)

作者单位:安徽省儿童医院儿童肾脏科,安徽,合肥230051

*通信作者:邓芳, E-mail: dengfang1997@126.com

儿童肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)是临床常见的肾小球疾病,其主要是因多种原因导致的患者肾小球基底膜通透性改变,足细胞融合,从而使患者出现水肿、尿量减少、大量蛋白尿、低蛋白血症、乏力等症状,具有合并症多、病程迁延、容易复发等特点,治疗较为困难^[1]。临床根据患者的发病情况,分为原发性和继发性两类。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是临床中治疗NS的主要药物,但大部分患者会出现激素依赖型或者出现频繁复发的情况,影响患者的预后。研究表明^[2],淋巴细胞功能异常是引发NS的重要作用机制,而近期报道^[3]表示CD20单克隆抗体利妥昔单抗(rituximab, RTX)可作用于T细胞和B细胞,对细胞因子进行调节而起到治疗NS的作用。目前诸多报道^[4-5]也证实了利妥昔单抗对于各种类型的NS具有较好的临床效果。本研究拟探究利妥昔

单抗(RTX)治疗儿童肾病综合征的临床疗效,及其对患儿淋巴细胞亚群水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年5月安徽省儿童医院肾脏科收治的163例肾病综合征患儿作为研究对象,纳入标准:①临床确诊为原发性肾病综合征的患儿^[6];②年龄 ≤ 18 岁;③临床实验室检查资料及随访资料完整的患儿;④所有监护人知情并签署同意书。排除标准:①对利妥昔单抗过敏的患儿;②严重肝肾功能不全的患儿;③近期内使用过相关免疫抑制剂的患儿。根据治疗方法的不同将患儿分为对照组($n=83$)和观察组($n=80$),两组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究已通过本院伦理委员会审理。

表1 两组患儿的一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

组别	n	性别(例)		入组年龄(岁)	病程(月)	尿蛋白排泄率(mg/24 h)
		男	女			
对照组	83	46(55.42)	37(44.58)	10.26 \pm 3.29	5.66 \pm 1.65	285.21 \pm 20.61
观察组	80	44(55.00)	36(45.00)	9.84 \pm 3.02	5.43 \pm 1.39	280.36 \pm 23.21
χ^2/t 值		0.003		0.848	0.961	1.703
P 值		0.957		0.398	0.338	0.091

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组

给予糖皮质激素治疗。泼尼松(天津天药,国药准字H12020689),剂量为(1.5~2)mg/(kg·d),逐渐减量,治疗共6个月。

1.2.2 观察组

在对照组的基础上给予利妥昔单抗治疗。利妥昔单抗(上海复宏汉霖生物制药有限公司,国药准字S20201002)静脉滴注剂量为375 mg/m²,6月/次,共24月。注意观察患儿耐受度,给药前给患儿口服异丙嗪(常州康普制药,国药准字H32022104)(0.25~0.5)mg/kg和地塞米松(山东辰欣药业股份有限公司,国药准字H37021968)0.1~0.3 mg/kg防止过敏。使用后给予复方磺胺甲噁唑(山东新华制药,国药准字H37020649)18 mg/kg口服3个月预防卡氏肺囊虫感染。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效^[6]

肝肾功能恢复正常,尿蛋白定性为阴性则判

定为完全缓解;肾功能稳定,24 h尿蛋白定量与治疗前比较下降 $\geq 50\%$ 则判定为部分缓解;24 h尿蛋白定量与治疗前比较下降 $< 50\%$ 则判定为未缓解。疗效=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 淋巴细胞亚群水平检测

于治疗前后,抽取患儿空腹状态下的外周静脉血5 mL,3 000 r/min(半径为10 cm),离心15 min后,使用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特)检测患儿的CD3+、CD3+CD4+T细胞、CD3+CD8+T细胞、CD3-CD19+细胞计数、CD19+计数。

1.3.3 不良反应发生情况

收集统计患儿给药及治疗期间恶心、呕吐、胸闷、头痛、皮肤蜂窝织炎等不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的疗效比较

对照组患儿疗效为84.34%，观察组患儿疗效为96.25%，观察组患儿疗效高于对照组，比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组患儿治疗前后的淋巴细胞亚群水平比较

治疗后，观察组的CD3+、CD3+CD4+T细胞、CD3-CD19+细胞计数高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组的CD19+计数低于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；观察组患儿CD3+

表2 两组患儿的疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of curative effect between two groups of children [n(%)]

组别	n	完全缓解	部分缓解	未缓解	疗效
对照组	83	46(55.42)	24(28.92)	13(15.66)	(70/83)84.34
观察组	80	64(80.00)	13(16.25)	3(3.75)	(77/80)96.25
χ^2 值					6.530
P值					0.011

CD8+T细胞计数与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.3 两组患儿的不良反应发生情况比较

两组的不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表3 两组患儿治疗前后的淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of lymphocyte subsets before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3*($\times 10^7/L$)		CD3*CD4*($\times 10^7/L$)		CD3*CD8*($\times 10^7/L$)		CD3-CD19*($\times 10^7/L$)		CD19+(个/ μL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	83	240.20 \pm 70.26	272.03 \pm 50.90*	120.88 \pm 40.21	151.33 \pm 35.64*	100.82 \pm 30.66	98.50 \pm 26.88	52.21 \pm 15.65	80.32 \pm 24.77*	311.60 \pm 98.55	100.39 \pm 22.31*
观察组	80	235.59 \pm 60.83	288.21 \pm 48.55*	118.65 \pm 42.56	162.86 \pm 34.20*	101.91 \pm 32.25	98.32 \pm 21.64	53.65 \pm 15.11	88.41 \pm 25.60*	305.40 \pm 96.42	93.56 \pm 18.54*
t值		0.447	2.075	0.344	2.106	0.221	0.214	0.597	2.051	0.406	2.094
P值		0.655	0.040	0.731	0.037	0.825	0.831	0.551	0.042	0.685	0.038

注：与同组治疗前比较，* $P < 0.05$ 。

表4 两组患儿的不良反应发生情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the occurrence of adverse reactions between the two groups [n(%)]

组别	n	胸闷	头痛	恶心、呕吐	皮肤蜂窝织炎	发生率
对照组	83	0(0.00)	1(1.20)	4(4.80)	0(0.00)	5(6.02)
观察组	80	1(1.25)	1(1.25)	6(7.50)	2(2.50)	10(12.25)
χ^2 值						2.045
P值						0.153

3 讨论

肾病综合征作为免疫性疾病，儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)大约占90%^[7]。研究认为^[8]，PNS患儿是因细胞因子分泌异常及淋巴细胞亚群出现比例失调而导致患儿的肾小球受损。糖皮质激素临床广泛应用于NS的治疗，但长期用药不仅会导致患儿多系统出现明显的毒副作用，且有用药依赖性、疾病复发的等情况，因此单独使用在临床中面临着较多的问题。除了糖皮质激素外，免疫抑制剂也在临床NS的治疗中发挥着中要的作用，利妥昔单抗作为新型免疫制剂，目前已是临床用于自身免疫性疾病的首选制剂。

糖皮质激素治疗作为临床治疗NS的主要药物，其临床疗效已在不断的临床应用中得到验证，但其治疗存在个体差异，糖皮质激素对10% PNS患儿无效，且在治疗过程中容易引起肥胖、垂体抑制等不良反应^[9]。为避免长期使用糖皮质激素，临床中也在不断寻找新的治疗方案。利妥昔单抗最早是应用于成人复发的CD20阳性低级别淋巴瘤的治疗，但利妥昔单抗在治疗NS中，可有效改善患儿的蛋白尿水平，延长持续缓解时间，患儿的不良反应较轻，且无肾脏毒性，因此被广泛关注^[10]。本研究中对使用糖皮质激素治疗的对照组和在对照组基础上使用利妥昔单抗治疗的疗效，结果显示对照组患儿疗效为85.54%，观察组患儿疗效为96.25%，观察组患儿疗效明显高于对照组。可见使用利妥昔单抗可有效提高治疗NS的临床疗效，与吴冰等^[11]研究结果一致。研究^[12]表示，利妥昔单抗可通过消耗机体的B细胞、抑制Th17分化和增加调节性T细胞比例达到治疗肾病综合征的效果。本研究通过对比使用利妥昔单抗治疗前后的患儿的淋巴细胞亚群水平，结果显示，治疗后观察组的CD3+、CD3+CD4+T细胞、CD3-CD19+细胞计数明显高于对照组，CD19+计数明显低于对照组，但

CD3+CD8+T 细胞计数与对照组比较无明显。T 淋巴细胞亚群及细胞因子可反映患者机体免疫功能, PNS 的患儿普遍存在 T 细胞免疫紊乱, B 淋巴细胞免疫系统异常的情况^[13]。利妥昔单抗可特异性地结合 B 细胞膜上的跨膜抗原 CD20, 可短暂耗竭外周血中的 B 细胞, 使得致病性抗体降低, 而后则会缓慢恢复至正常水平, 从而对 NS 患者起到治疗的效果。CD3-CD19+ 为总 B 淋巴细胞, 猜测治疗 6 个月后使用了利妥昔单抗组患者的 CD3+、CD3+CD4+T 细胞、CD3-CD19+ 细胞计数已缓慢恢复至正常水平。但林力等^[14]在研究中表示, 在使用利妥昔单抗 6 个月后患者的 CD19+ 会逐渐恢复, 但患者蛋白尿是处于完全缓解状态。目前 CD19+ 细胞计数是否与复发相关还存在一定的争议。针对观察组的 CD3+、CD3+CD4+T 细胞、CD3-CD19+ 细胞计数高于对照组的情况, CD3+ 细胞是全 T 细胞标志, CD4+ 细胞有辅助 T 细胞功能的作用。利妥昔单抗可能对机体的胸腺细胞具有一定的调节作用, 通过调节 T 细胞和 T 细胞亚群的绝对数量的作用, 从而使机体恢复免疫力, 达到对病毒的抑制作用。

本研究中, 对照组患儿不良反应发生率为 6.02%, 观察组为 11.25%, 两组患儿的并发症发生率无明显差异。其中给予利妥昔单抗观察组患儿中出现了皮肤蜂窝织炎, 推测可能是和 NS 患儿免疫力较低, 皮肤水肿较为严重有关。但所有患儿在给予对症治疗症状均改善, 且均未发生较为严重的并发症。

综上所述, 利妥昔单抗对儿童肾病综合征的治疗效果明显, 其可通过调节患儿机体的淋巴细胞亚群的水平达到治疗效果, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 韩艳超, 杨文静. 难治性肾病综合征儿童主要监护人心理韧性现状调查及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2019, 45(6):592-594.
- [2] Ling C, Wang X, Chen Z, et al. Altered B-Lymphocyte Homeostasis in Idiopathic Nephrotic Syndrome [J]. Front Pediatr, 2019, 7(2): 377.
- [3] Iijima K, Sako M, Kamei K, et al. Rituximab in steroid-sensitive nephrotic syndrome: lessons from clinical trials [J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(9): 1449-1455.
- [4] 王道静, 王筱雯, 丁娟娟, 等. 利妥昔单抗在儿童难治性肾病综合征中的疗效评估[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(19):1473-1477.
- [5] 刘晨, 毛自, 陶冶. 极低剂量利妥昔单抗治疗七例难治性肾病综合征疗效追踪[J]. 中华肾脏病杂志, 2020(3): 234-235-236.
- [6] 黄清明. 儿童肾病综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 9-10.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
- [8] 杨太旺, 江云锋, 王国斌, 等. 利妥昔单抗与环磷酰胺治疗儿童激素依赖型或耐药型肾病综合征对肾功能、血脂及凝血功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 529-533.
- [9] 黄佳斯, 何宇婷, 陈瑶, 等. 基因多态性对儿童肾病综合征糖皮质激素治疗效果的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1459-1463.
- [10] 樊宁宁, 张齐武, 张均, 等. 利妥昔单抗在难治性微小病变型肾病综合征中的疗效及分析[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(2): 153-158.
- [11] 吴冰, 王晶, 朱燕亭, 鲍楠, 冯婷. 利妥昔单抗治疗肾病综合征患者效果观察及对视黄醇结合蛋白、微循环状态的影响分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(19): 3745-3749.
- [12] Piantoni S, Scarsi M, Tincani A, et al. Circulating CD4+T-cell number decreases in rheumatoid patients with clinical response to rituximab [J]. Rheumatol Int, 2015, 35(9): 1571-1573.
- [13] 邱敏. 利妥昔单抗治疗肾病综合征的研究进展[J]. 河北医药, 2021, 43(5): 760-765.
- [14] 林力, 任红, 谢静远, 等. 利妥昔单抗对肾小球疾病患者血淋巴细胞及免疫球蛋白的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(2): 81-86.
- [12] 董昕, 杨朋康. 单硝酸异山梨酯联合维拉帕米对冠心病稳定型心绞痛患者血脂水平及血清同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 485-488.
- [13] 吴红丹, 胡益蓉. 心肌钙蛋白, 肌酸激酶, 总胆固醇及同型半胱氨酸的检测在心血管病诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4): 671-674.
- [14] 史嘉翊, 王晓雪, 赵若晗, 等. 同型半胱氨酸及 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 多态性与朝鲜族原发性高血压相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(13): 1545-1548.
- [15] 李芳, 王承, 于学军, 等. 非杓型高血压干预前后血压, hs-CRP 和脂联素的变化及相关性研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(21): 3605-3608.

(上接第 605 页)

高血压病患者外周血 Cx43、Ang2 表达及意义

张金春 李志华*

[摘要] **目的** 探究高血压病患者外周血间隙连接蛋白 43(Cx43)、促血管生成素 2(Ang2)表达与血压控制的关系。**方法** 选取上海健康医学院附属崇明医院 210 例高血压患者为研究组,同期随机选取于本院进行健康体检的非高血压人群 240 名作为对照组,检测外周血 Cx43、Ang2 水平。分析 Cx43、Ang2 水平与其他指标及血压的关系。**结果** 研究组收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、左心室质量指数(LVMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、Ang2 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、Cx43 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后 3、6 个月时,高血压病患者外周血 Cx43 水平逐渐升高,均高于入组时水平,差异有统计学意义($P<0.05$),Ang2、LVMI、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平、白天、夜间及 24 h 收缩压(dSBP、nSBP、24 hSBP),白天、夜间及 24 h 舒张压(dDBP、nDBP、24 hDBP)逐渐降低,均低于入组时水平,差异有统计学意义($P<0.05$);入组时和治疗后 6 个月时,血压正常人数比例与血压 1 级、2 级、3 级人数比例差异有统计学意义($P<0.05$)。高血压病患者外周血 Ang2 水平与 IL-6、CRP、LVMI 及血压指标呈正相关($P<0.05$)。**结论** Cx43 和 Ang2 水平可反映血管收缩舒张功能,且高血压病患者血压控制不良与外周血 Cx43 水平降低,Ang2 水平升高有关。

[关键词] 高血压病; 间隙连接蛋白 43; 促血管生成素 2

Expression and significance of Cx43 and Ang2 in peripheral blood of patients with hypertension

ZHANG Jinchun, LI Zhihua*

(Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai, China, 202150)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the expressions of connexin 43 (Cx43) and angiopoietin 2 (Ang2) and blood pressure control in patients with hypertension. **Methods** 210 patients with hypertension were selected as the study group, and 240 non-hypertensive patients who underwent physical examination in our hospital were randomly selected as the control group during the same period. The level of Cx43 and Ang2 in peripheral blood were detected. The relationship between Cx43, Ang2 levels and other indexes and blood pressure were compared. **Results** The levels of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), Left ventricular mass index (LVMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Ang2 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and Cx43 were lower than those in the control group ($P<0.05$). At 3 and 6 months after treatment, the level of peripheral blood Cx43 in hypertensive patients gradually increased, all of which were higher than those at enrollment, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of Ang2, LVMI, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), dSBP, nSBP, 24 hSBP, dDBP, nDBP and 24 hDBP gradually

基金项目:上海市崇明区“可持续发展科技创新行动计划”项目(CKY2019-11)

作者单位:上海健康医学院附属崇明医院,上海 202150

*通信作者:李志华, E-mail:18916599009@189.cn

decreased, all lower than those at enrollment ($P<0.05$). At enrollment and 6 months after treatment, there were statistically significant differences in the proportion of people with normal blood pressure and the proportion of people with blood pressure grade 1, 2 and 3 ($P<0.05$). Peripheral blood Ang2 levels in patients with hypertension were positively correlated with IL-6, CRP, LVMI and blood pressure indicators ($P<0.05$).

Conclusion The levels of Cx43 and Ang2 can reflect the vasoconstriction and relaxation function, and the poor control of blood pressure in patients with hypertension is related to the decrease of peripheral blood Cx43 level and the increase of Ang2 level.

[KEY WORDS] Hypertension; Connexin 43; Angiotensin 2

高血压病主要表现为体循环动脉压增高,在高血压患者中的比例高达95%以上,是导致心脑血管疾病死亡的主要危险因素^[1-2]。间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)是一种重要的心肌电偶联蛋白,其功能受磷酸化调控,影响心肌缝隙连接(gap junction, GJ),心肌持续缺血缺氧可导致GJ关闭,极易引发心律失常^[3]。而高血压病是造成心律失常的重要诱因之一^[4]。促血管生成素2(angiotensin 2, Ang2)是发挥破坏血管生成、促进血管退化的作用^[5]。研究发现,高血压患者Ang2水平升高可能与高血压累及靶器官受损有关^[6],但其与患者血压变化的关系国内外未见报道。因此,本研究通过观察高血压病患者治疗前后外周血Cx43、Ang2表达水平,分析其水平变化与患者血压控制及其他指标的关系,探讨其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月至2020年6月于上海健康医学院附属崇明医院门诊体检的高血压患者210例为研究组。纳入标准:①均符合高血压病的相关诊断及分级标准^[7];②年龄 ≥ 18 岁;③至少近两周内未服用降压药;④临床资料完整。排除标准:①合并血液系统、免疫系统疾病;②合并恶性肿瘤;③合并意识、语言、听觉等障碍,无法完成本研究;④中途失访或拒绝随访复查者。同期随机选取于本院进行健康体检的非高血压人群240名作为对照组,排除肿瘤、近一个月发生感染或激素类药物服用史等影响外周血Cx43、Ang2水平者。所有对象均知情并自愿签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血样采集及检测

所有入组对象均于体检当日清晨采集空腹静脉外周血8 mL,分为两份,一份用于检测空腹血糖

(fasting blood glucose, FPG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、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),检测仪器为全自动生化分析仪;另一份于2 000 r/min的离心机中离心10 min,离心半径为10 cm,分离上清液,采用酶联免疫吸附法检测外周血血清中Cx43、Ang2、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒均购自上海联迈生物科技有限公司,操作步骤均按照试剂盒说明书步骤进行。另根据心脏彩超超检查结果计算左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

1.2.2 治疗及随访

高血压患者均合理饮食、戒烟、戒酒、适当运动等,同时服用苯磺酸氨氯地平片(国药准字H20093727,南京海辰药业股份有限公司,规格:5 mg)治疗,1片/次,2次/d。每4周进行一次门诊复查,若血压 $\geq 140/90$ mmHg,则调整降压药物剂量或联合使用血管紧张素转换酶抑制剂或者血管紧张素受体拮抗剂治疗。分别在治疗后3、6个月进行复查。

1.2.3 血压分级

根据《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[7]中的相关定义和分类依据,即在未使用降压药的情况下,诊室收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg定义为高血压,并根据血压升高水平将高血压分为1级:140 mmHg \leq SBP < 160 mmHg和(或)90 mmHg \leq DBP < 100 mmHg;2级:160 mmHg \leq SBP < 180 mmHg和(或)100 mmHg \leq DBP < 110 mmHg;3级:SBP ≥ 180 mmHg和(或)DBP ≥ 110 mmHg。若SBP和DBP分属不同级别时,以较高分级为准。

1.2.4 动态血压监测

采用动态血压监测仪(型号:ACF-D1,上海伊沐医疗器械有限公司)记录研究组患者入组时、治疗后3、治疗后6个月白天(6:00~22:00)、夜间(22:00~次日早晨6:00)及24 h时的血压情况。白天每30 min测量1次,夜间每1 h测量1次,测量有效率 $\geq 80\%$ 为合格。统计白天、夜间、24 h收缩压(dSBP、nSBP、24 hSBP),及白天、夜间、24 h舒张压(dDBP、nDBP、24 hDBP)。

1.3 统计学方法

用SPSS 25.0分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。计量资料用以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。等级资料(血压分级)比较采用Kruskal-Wallis H检验,并以Nemenyi法进行多重比较。Pearson法分析高血压病患者外周血Cx43、Ang2水平与血压控制及其他指标的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料及其他指标水平比较

两组年龄、性别等差异均无统计学意义($P > 0.05$),研究组SBP、DBP、LVMI、HbA1c、IL-6、CRP、LDL-C水平高于对照组($P < 0.05$),HDL-C水平低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组基本资料及其他指标水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

指标	研究组 ($n=210$)	对照组 ($n=240$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	52.74 \pm 15.30	51.49 \pm 14.02	0.904	0.366
男/女	118/92	128/112	0.369	0.544
体质指数(kg/m ²)	24.51 \pm 2.16	24.18 \pm 2.23	1.589	0.113
SBP(mmHg)	143.42 \pm 13.01	118.41 \pm 10.07	22.946	0.000
DBP(mmHg)	90.62 \pm 8.56	85.99 \pm 4.28	7.391	0.000
吸烟史	39(18.57)	33(13.75)	1.937	0.164
饮酒史	25(11.90)	23(9.58)	0.633	0.426
FPG(mmol/L)	5.24 \pm 1.03	5.13 \pm 0.90	1.209	0.227
LVMI(g/m ²)	117.85 \pm 21.22	74.02 \pm 12.36	27.165	0.000
HbA1c(%)	5.69 \pm 0.62	5.05 \pm 0.78	9.542	0.000
TC(mmol/L)	4.48 \pm 0.76	4.40 \pm 0.61	1.238	0.217
TG(mmol/L)	1.59 \pm 0.28	1.54 \pm 0.30	1.819	0.070
HDL-C(mmol/L)	1.27 \pm 0.24	1.34 \pm 0.41	2.170	0.031
LDL-C(mmol/L)	3.10 \pm 0.47	2.99 \pm 0.52	2.341	0.020
IL-6(ng/L)	53.49 \pm 9.23	40.66 \pm 5.70	17.972	0.000
CRP(mg/L)	5.41 \pm 1.87	3.51 \pm 0.92	13.932	0.000

2.2 高血压病患者治疗前后外周血Cx43、Ang2水平变化

与对照组比较,研究组患者入组时外周血Cx43水平降低,Ang2水平升高($P < 0.05$);治疗后3、6个月时,高血压病患者外周血Cx43水平逐渐升高,均高于入组时水平($P < 0.05$),Ang2水平逐渐下降,均低于入组时水平($P < 0.05$);治疗后6个月外周血Cx43、Ang2水平与对照组水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 高血压病患者治疗前后外周血Cx43、Ang2水平变化
Table 2 Changes of peripheral blood Cx43 and Ang2 levels in patients with hypertension before and after treatment

组别	n	Cx43(pg/mL)	Ang2(ng/L)
对照组	240	7.48 \pm 2.53	107.25 \pm 13.42
研究组	210		
入组时		5.24 \pm 2.07 ^a	126.04 \pm 26.43 ^a
治疗后3个月		6.09 \pm 2.64 ^{ab}	117.63 \pm 18.36 ^{ab}
治疗后6个月		6.93 \pm 2.57 ^{bc}	110.59 \pm 12.49 ^{bc}
F 值		34.958	45.004
P 值		0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与入组时比较,^b $P < 0.05$;与治疗3个月比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 高血压病患者治疗前后血压控制情况及其他指标变化

与入组时比较,血压指标、LVMI、TC、TG水平在治疗后3、6个月水平降低($P < 0.05$);与入组时和治疗后3个月比较,治疗后6个月HDL-C水平升高($P < 0.05$),LVMI、LDL-C水平降低($P < 0.05$)。与入组时比较,血压恢复正常人数比例在治疗后3、6个月升高($P < 0.05$),且治疗后6个月时1级血压人数比例较入组时差异有统计学意义($P < 0.05$)。入组时和治疗后6个月时,血压正常人数比例与血压1级、2级、3级人数比例差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 高血压病患者外周血Cx43、Ang2水平与各指标及血压之间的关系

高血压病患者外周血Cx43与IL-6、CRP、LVMI及血压指标呈负相关($r = -0.439$ 、 -0.397 、 -0.504 、 -0.390 、 -0.429 、 -0.548 、 -0.534 、 -0.470 、 -0.455 , $P < 0.05$),Ang2与IL-6、CRP、LVMI及血压指标呈正相关($r = 0.455$ 、 0.423 、 0.511 、 0.412 、 0.511 、 0.399 、 0.483 、 0.406 、 0.574 , $P < 0.05$),与HbA1c、TC、TG、HDL-C水平无相关性($r = -0.230$ 、 -0.214 、 -0.215 、 0.197 、 0.239 、 0.226 、 0.213 、 -0.201 , $P > 0.05$)。

表3 高血压病患者治疗前后血压控制情况及其他指标变化

Table 3 Changes of blood pressure control and other indicators in patients with hypertension before and after treatment

指标	入组时	治疗后3个月	治疗后6个月	F值	P值
dSBP(mmHg)	138.25±14.01	126.30±13.54 ^a	124.19±13.88 ^a	63.290	0.000
nSBP(mmHg)	130.46±12.99	122.05±13.62 ^a	121.37±12.43 ^a	31.746	0.000
24 hSBP(mmHg)	139.10±13.05	124.86±12.53 ^a	123.18±13.49 ^a	99.173	0.000
dDBP(mmHg)	88.24±6.97	83.15±7.03 ^a	82.06±7.14 ^a	46.014	0.000
nDBP(mmHg)	83.90±7.12	80.04±7.26 ^a	79.39±6.88 ^a	24.842	0.000
24 hDBP(mmHg)	90.11±6.84	85.27±6.95 ^a	83.76±7.33 ^a	46.587	0.000
FPG(mmol/L)	5.24±1.03	5.21±0.87	5.18±0.74	0.240	0.787
LVMI(g/m ²)	117.85±21.22	103.81±23.52 ^a	99.29±23.27 ^{ab}	38.197	0.000
HbA1c(%)	5.69±0.62	5.66±0.59	5.59±0.47	1.740	0.176
TC(mmol/L)	4.98±0.76	4.62±0.64 ^a	4.54±0.60 ^a	25.689	0.000
TG(mmol/L)	1.67±0.28	1.60±0.23 ^a	1.57±0.26 ^a	8.341	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.17±0.24	1.22±0.27	1.26±0.23 ^{ab}	6.985	0.001
LDL-C(mmol/L)	3.10±0.47	3.03±0.51	2.91±0.42 ^{ab}	8.848	0.000
血压分级				77.421	0.000
正常	0	40	67		
1级	98 ^c	79 ^c	62 ^c		
2级	65 ^{cd}	56 ^{cd}	48 ^{cd}		
3级	47 ^{cd}	35 ^{cd}	33 ^{cd}		

注:与入组时比较,^a $P<0.05$;与治疗后3个月比较,^b $P<0.05$ 。血压分级中,与正常人数比例比较,^c $P<0.05$;与血压1级人数比例比较,^d $P<0.05$ 。

3 讨论

Cx43是间隙连接蛋白家族中分布最广、数量最多的蛋白,其在代谢类疾病中的作用近年来越来越受到重视^[8-9]。在自发性高血压大鼠中,利用血管紧张素转换酶抑制剂雷米普利可调节Cx43蛋白表达降低,改善高血压诱发的血管功能障碍^[10]。本研究中,高血压病患者外周血Cx43水平低于对照组,经治疗后水平有所上升,且与患者血压指标呈负相关,表明低水平Cx43可能与高血压病患者的血压升高有关。Cx43水平上调可能通过介导血管平滑肌细胞的信号传导等生物进程,调节血管舒张,进而促进高血压患者血压恢复正常。

Ang2可通过与内皮细胞特异性酪氨酸激酶受体结合,促进新生血管生成,导致血管内壁通透性增加^[11]。本研究中,高血压病患者外周血Ang2水平高于对照组,经治疗后,Ang2水平有所降低,提示高水平Ang2可能参与高血压病患者的血压升高。并且外周血Cx43、Ang2水平与IL-6、CPR水平均有相关性。研究发现,高血压病患者外周血IL-6、CRP水平均高于对照组,表明高血压患者机体处于炎症浸润状态,Cx43、Ang2可能参与机体免疫应答作用。研究发现,Cx43、Ang2水平可能与患者左心室重构有一定关系,Cx43、Ang2可能通过影响心肌细胞凋亡等影响患者心肌功能和左心室重构^[12-13]。另外,经治疗后高血压病患者血压指标均呈下降趋势,血压正

常人数比例增多,2级、3级血压人数比例降低,表明合理的健康治疗指导方案能够有效降压,分析未能成功降压的患者原因可能有自身病情较为严重,多年的不良生活习惯导致身体受损严重,药物治疗敏感性降低等。高血压病患者外周血Cx43、Ang2水平与上述血压指标具有一定相关性,二者水平变化可在一定程度上反映患者血管收缩舒张功能,可能通过刺激机体内皮损伤、免疫应答等参与患者病情发展,具体作用机制有待进一步研究。

综上所述,高血压病患者外周血Cx43水平降低,Ang2水平升高,经治疗后Cx43水平升高,Ang2水平降低,且其水平与患者血压相关指标具有相关性,提示Cx43、Ang2可在一定程度上反映患者血管收缩舒张功能,可能作为指示高血压患者血压变化的生物指标。

参考文献

- [1] 王继光. 中国高血压研究进入新时代[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(9):718-721.
- [2] 严心, 陈晓平. 高血压前期人群心血管病及靶器官损害的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(5):483-488.
- [3] Totland MZ, Rasmussen NL, Knudsen LM, et al. Regulation of gap junction intercellular communication by connexin ubiquitination: physiological and pathophysiological implications[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(4):573-591.
- [4] 杨永, 杨玉凤, 汤丽丽. 原发性高血压与心律失常之间的相关性探讨[J]. 智慧健康, 2020, 6(24):58-59.

(下转第617页)

血清BDNF、GLP-1水平变化对阿尔茨海默病患者认知功能障碍的意义

吕梦圆¹ 李青青¹ 王成麟¹ 刘爽^{2*}

[摘要] **目的** 探究血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胰高糖素样肽-1(GLP-1)水平变化对阿尔茨海默病患者认知功能障碍的意义。**方法** 选取2020年1月至2022年7月山东第一医科大学附属中心医院收治的104例阿尔茨海默病患者作为AD组研究对象,选取同期99名健康志愿者作为对照组,两组均进行血清BDNF及GLP-1检测,同时采用神经心理状态评定量表评估AD组的认知功能,对比其检测、评估结果,采用Spearman分析AD患者MMSE评分与血清BDNF、GLP-1水平的相关性。**结果** AD组血清BDNF、GLP-1水平均低于对照组,差异有统计学意义($t=13.702, 21.395, P<0.05$);不同认知功能障碍程度患者血清BDNF、GLP-1水平:重度<中度<轻度,差异有统计学意义($F=32.983, 13.646, P<0.05$);Spearman法分析结果显示,AD患者血清BDNF、GLP-1水平与MMSE评分呈正相关($r_{\text{MMSE评分}}=0.616, r_{\text{MMSE评分}}=0.742, P<0.05$)。**结论** 阿尔茨海默病患者血清BDNF、GLP-1水平变化可有效反映患者认知功能障碍程度,可协助临床进行AD早期检查。

[关键词] BDNF; GLP-1; 阿尔茨海默病; 认知功能障碍

Significance of changes in serum BDNF and GLP-1 levels on cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease

LV Mengyuan¹, LI Qingqing¹, WANG Chenlin¹, LIU Shuang^{2*}

(1. Weifang Medical University, Weifang, Shandong, China, 261053; 2. Department of Neurology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong, China, 261053)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the significance of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glucagon like peptide-1 (GLP-1) levels in patients with Alzheimer's disease of cognitive function. **Methods** 104 patients with Alzheimer's disease admitted to the Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from January 2020 to July 2022 were selected as the research objects in the AD group, and 99 healthy volunteers were selected as the research objects in the control group, the serum BDNF was detected in the two groups, at the same time, the neuropsychological state rating scale was used to evaluate the cognitive function of the AD groups, and the detection, evaluation results and correlation were compared, Spearman was used to analyze the correlation between MMSE score and serum BDNF and GLP-1 levels in AD patients. **Results** The levels of serum BDNF and GLP-1 in the AD group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=13.702, t=21.395, P<0.05$). Serum BDNF and GLP-1 levels in patients with different degrees of cognitive dysfunction were severe <moderate <mild, the difference was statistically significant ($t=32.983, t=13.646, P<0.05$). Spearman analysis showed that serum BDNF and GLP-1 levels in AD patients were positively correlated with MMSE score ($r_{\text{MMSE score}}=0.616, r_{\text{MMSE score}}=0.742, P<0.05$).

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2017HM003)

作者单位:1. 潍坊医学院,山东,潍坊 261053

2. 山东第一医科大学附属中心医院神经内科,山东,济南 250014

*通信作者:刘爽, E-mail: liushuangdoc@163.com

Conclusion The changes of serum BDNF and GLP-1 levels in patients with Alzheimer's disease can effectively reflect the degree of cognitive dysfunction in patients, and can assist in the early detection of AD in clinic.

[KEY WORDS] BDNF; GLP-1; Alzheimer's disease; Cognitive dysfunction

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是因颅脑神经持续性障碍所引起,常出现脑部萎缩伴随神经缺失^[1]。该病好发于老年人群,起病缓慢,病情发展逐渐加快,导致患者自我生活能力下降。AD在临床被划分为三个阶段,轻度患者会出现视空间感减弱,记忆消退;中度患者则明显表现为近期记忆缺损,伴随尿失禁等症状;重度患者只保留片段记忆,机体出现原始反射甚至昏迷。据AD流行病学显示,全球范围内的AD患者累计达到四千万人,严重威胁老年人群的生命安全^[2]。而迄今为止,仍未明确AD的病因,推测AD可能与遗传、免疫及环境等因素有着密切关联^[3]。据唐恬等^[4]学者在进行AD患者认知功能研究时提出,血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平与AD患者认知功能存在相关性。过往研究也显示胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)检测对AD有一定临床价值^[5]。因此,本文主要探究血清BDNF、GLP-1水平变化对阿尔茨海默病患者认知功能障碍的意义,进行如下讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年7月山东第一医科大学附属中心医院收治的104例阿尔茨海默病患者作为AD组,选取同期99名健康志愿者作为对照组。

AD组纳入标准:①符合《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[6]中的诊断标准且均经临床确诊为阿尔茨海默病;②临床资料完整;③病程>6个月;所有研究对象排除标准:①伴严重精神疾病患者;②伴凝血障碍者;③近3个月内服用过激素;④健康志愿者无糖尿病等基础性疾病。

对照组:男32名,女67名;平均年龄(75.29±6.57)岁;AD组:男35例,女69例;平均年龄(75.47±7.86)岁,平均病程(1.17±0.52)年。两组患者年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会同意。所有受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

所有研究对象均进行血清BDNF检测及GLP-1检测,嘱患者在受检前一夜开始禁食,次日在晨时采集空腹状态下的静脉血5 mL,借助高速离心机(赛默飞世尔(上海)仪器有限公司,进133735)将其离心后(离心半径:10 cm,离心速度:2 500 r/min,持续运转12 min),分离血清并置入低温环境保存,待收集全部样本后统一检测。应用酶联免疫吸附法通过BDNF酶联免疫检测试剂盒(德国胡曼生化诊断有限责任公司, JQY1900658)对血清BDNF进行检测、GLP-1酶联免疫检测试剂盒(德国胡曼生化诊断有限责任公司, ZDJ1800244)对血清GLP-1水平检测。

1.3 观察指标

①对比两组血清BDNF、GLP-1水平。②对比AD组不同程度认知功能障碍者血清BDNF、GLP-1水平:采用认知功能评估简易精神状态评价量表^[7](Mini Mental State Examination, MMSE),其中总表满分为30分,27~30分表示认知功能正常,21~26分表示轻度痴呆、10~20分则表示中度痴呆、当总分数≤9分则代表重度痴呆,根据MMSE评分将AD组患者分为轻度组($n=47$)、中度组($n=37$),重度组($n=20$)。③AD组MMSE评分与血清BDNF、GLP-1水平的相关性:关系数值越接近于1或-1,表示其相关性越强,相反,若其相关系数值越接近于0,则代表其相关度越弱。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述,两两间使用 t 检验,多组间比较使用 F 检验;采用Spearman法分析的关系AD患者MMSE评分与血清BDNF、GLP-1水平的相关性;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清BDNF、GLP-1水平比较

AD组血清BDNF、GLP-1水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

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

组别	n	BDNF(ng/mL)	GLP-1(nmol/L)
AD组	104	7.36±2.55	24.26±2.14
对照组	99	11.79±2.01	31.19±2.47
t值		13.702	21.395
P值		<0.001	<0.001

2.2 AD组不同程度认知功能障碍者血清 BDNF、GLP-1 水平比较

不同认知功能障碍程度患者血清 BDNF、GLP-1 水平:重度<中度<轻度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 AD组不同程度认知功能障碍者血清 BDNF、GLP-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum BDNF and GLP-1 levels in patients with different degrees of cognitive impairment in AD group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BDNF(ng/mL)	GLP-1(nmol/L)
轻度组	47	8.46±3.69	26.17±3.27
中度组	37	7.17±2.01 ^a	24.06±2.52 ^a
重度组	20	5.13±1.13 ^{ab}	20.14±1.47 ^{ab}
F值		32.983	13.646
P值		<0.001	0.001

注:与轻度比较,^a $P<0.05$;与重度比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 AD组 MMSE 评分与血清 BDNF、GLP-1 水平的相关性

采用 Spearman 法分析,AD 患者血清 BDNF、GLP-1 水平与 MMSE 评分呈正相关($r=0.616, 0.742, P<0.05$)。

3 讨论

AD 患者由于颅内海马内乙酰胆碱等因子减少,阻碍多种反应机制发生,削弱神经递质功能,导致机体认知功能受到损害。临床学者进一步探究发现 BDNF、GLP-1 等因子与神经系统存在特定联系^[8]。对此,专家推测 BDNF、GLP-1 对 AD 的发生发展有一定影响^[9]。

BDNF 是首发于猪脑细胞的一种蛋白质,具有营养神经的功效,其分布广泛,主要集中于海马与皮质,可使海马内神经兴奋^[10]。BDNF 在体内含量丰富,与各种酶反应刺激机体抗凋亡细胞的表达,以此达到营养神经的作用^[11-12]。GLP-1 主要参与肠促胰素效应,是一种具有降糖效果的肠源性激

素,其因肠细胞中胰高血糖素原被剪切而形成。据报道,GLP-1 可促进胰岛素分泌,降低胰高血糖素,同时缓解胃肠道排空速度,进一步反馈到中枢,以达到控制食欲的效果,进而有效降低机体血糖。据康延海等学者^[13]在研究梗死后血管性认知功能障碍时提出,血清 BDNF 水平下降与认知功能障碍有关。同时,黄丽萍等^[14]在研究 GLP-1 与认知功能相关性时发现,认知功能障碍患者血清 GLP-1 呈现低水平表达。对此,本文对 AD 患者血清中 BDNF、GLP-1 展开研究后得出与上述一致结果,并进一步发现不同认知功能障碍程度患者血清 BDNF、GLP-1 水平呈现重度<中度<轻度。间接说明 AD 患者血清 BDNF 及 GLP-1 水平变化与 AD 病理过程有关,与 Rdmb、曹景莹等学者^[15-16]结论一致。分析其原因为:BDNF 参与了神经元的塑造及修复,促进其神经再生,尤其对海马及前额叶有较好的保护功能,而该区域主要维持机体的认知功能。而 AD 患者因海马发生病变,阻碍 BDNF 对神经的可塑性调节,削弱 BDNF 对神经的修护作用,从而降低了机体认知功能。GLP-1 能穿透血脑屏障对神经细胞进行修复,促使其再生,增强脑部胰岛素信号,进而对机体认知功能有一定积极影响。同时,敖小君等^[17]通过对实验鼠注射 GLP-1 受体激动剂发现,实验鼠海马突触可塑性增强,抗 A β 神经毒性作用也随之增加,实验鼠空间学习能力及认知能力得到提高。上述研究进一步证实 GLP-1 参与 AD 病理变化。另一方面,本文通过 Spearman 法分析结果显示,AD 患者血清 BDNF、GLP-1 水平与 MMSE 评分呈正相关,与许婷婷、林军华等^[18-19]在分析 AD 患者认知障碍程度时得出的结论一致。推测其原因为,随着 BDNF 水平进一步降低,加剧了胆碱能系统的萎缩,进而降低了脑部神经元的存活能力,削弱脑保护机制,加重机体认知功能障碍程度。进一步分析其缘由得出,AD 患者神经递质受阻后影响了中枢系统胰岛素信号的传递,导致大量细胞外 Ca²⁺内流,造成细胞内 Ca²⁺超载,而 GLP-1、BDNF 水平下降后,削弱了保护神经、维持细胞内钙平衡的作用,加重细胞内外钙失衡,同时加速神经细胞死亡,致使患者空间学习记忆能力严重下降,MMSE 评分降低。

综上所述,阿尔茨海默病患者血清 BDNF、GLP-1 水平变化可有效反映患者认知功能障碍程度,可协助进行 AD 早期检查。

参考文献

- [1] 刘得伟,许俊华,张东风,等. 叶酸、维生素B12联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及精神行为症状的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(1): 101-103.
- [2] 周弋人,缪礁丹,杨一帆,等. 血清 pro-BDNF、 α -syn、RANTES 水平在不同 H-Y 分期帕金森病患者中的变化及与认知功能障碍的关系[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1964-1968.
- [3] 陈晶菁,张利林,张玉林,等. VitB12 及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的 AD 患者血清神经递质、细胞因子水平及认知功能的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(3): 362-364+367.
- [4] 唐恬,赵宇,杨晓蓉. 阿尔茨海默病患者血清 Irisin、FND5、BDNF 水平与认知功能的相关性分析[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 825-828.
- [5] 孟凯涛,张建国,刘崇,等. 不同严重程度阿尔茨海默病患者血清 miR-128, miR-223 表达水平变化与炎症反应及认知功能的相关性分析[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6): 667-671.
- [6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(六):阿尔茨海默病痴呆前阶段[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(19): 1457-1460.
- [7] 沈银,骆雄,唐牟尼,等. 简明精神状态检查和蒙特利尔认知评估量表筛查社区老年人中轻度认知功能障碍及痴呆的应用分析[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(5): 293-297.
- [8] 马磊,蔡亲东,陈基胜. 老年全麻术患者血清 HIF-1 α , S-100 β 蛋白, BDNF 水平及 rSO₂ 的动态检测与围术期神经认知紊乱的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 153-158.
- [9] Fu EL, Clase CM, Janse RJ, et al. Comparative effectiveness of SGLT2i versus GLP1-RA on cardiovascular outcomes in routine clinical practice-ScienceDirect [J]. Internat J Cardiol, 2022, 352: 172-179.
- [10] 彭祥,陈春梅,王任华. 血清 Hcy、S100 β 、BDNF、NSE 水平与皮质下脑梗死后血管性认知功能障碍的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2): 97-101.
- [11] 王凯亮,韩畅,刘长春,等. 2 型糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1 水平与轻度认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国医刊, 2021, 56(4): 396-399.
- [12] Irkec C, Kuz T, Altıparmak T, et al. Serum fractalkine levels in patients with vascular dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Neurolog Sci, 2017, 381: 663.
- [13] 康延海,盛莉,李佳,等. 盐酸美金刚联合银杏叶提取物对阿尔茨海默病患者血清 BDNF、NGF、DA 水平和认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15): 2944-2947+2966.
- [14] 黄丽萍,李波,左晓伟,等. 老年抑郁症患者血清 Hcy、BDNF、NRG-1 变化及与认知功能损害的关系[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(6): 419-424+后插 1.
- [15] Ol A, Rdmb C, Mgb D. Harnessing neurogenesis in the adult brain—A role in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2020, 155: 235-269.
- [16] 贾真,曹景莹,陈恺,等. 老年阿尔茨海默病合并糖尿病病人 IGF-1、IDE 水平及其相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(7): 1176-1179.
- [17] 敖小君,朱丽莎,王晓芳,等. 加兰他敏联合丙戊酸镁治疗阿尔茨海默病疗效及对患者血清 CER、BDNF、miR-132 水平的影响[J]. 中国药师, 2020, 23(2): 303-306.
- [18] 许婷婷,郭鹏,张巍,等. 基于液质联用蛋白质组学技术的阿尔茨海默病血清生物标志物及生物信息学研究[J]. 药学学报, 2020, 55(7): 1604-1613.
- [19] 林军华,吴永明,金梅. LncRNA RP11-543N12.1 与 CDH13 在老年阿尔茨海默病病人中的表达及其与炎症因子、认知功能的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(17): 3022-3025.

(上接第 613 页)

- [5] Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, et al. Angiotensin-2 promotes pathological angiogenesis and is a therapeutic target in murine nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2019, 69(3): 1087-1104.
- [6] 任川,陈少敏,祖凌云,等. 高血压患者血管生成素 2 与血管内皮因子及血管舒张功能的关系分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(12): 934-938.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国老年医学学会高血压分会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [8] Bonacquisti EE, Nguyen J. Connexin 43 (Cx43) in cancer: Implications for therapeutic approaches via gap junctions[J]. Cancer Lett, 2019, 442(1): 439-444.
- [9] Fumagalli A, Heuninck J, Pizzoccaro A, et al. The atypical chemokine receptor 3 interacts with Connexin 43 inhibiting astrocytic gap junctional intercellular communication [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1-26.
- [10] 田甜,谭朝阳,贾奇花,等. 雷米普利对自发性高血压大鼠脑动脉间隙连接蛋白 43 表达的影响[J]. 生理学报, 2019, 71(3): 395-404.
- [11] Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, et al. Role of angiotensin-2 in vascular physiology and pathophysiology[J]. Cells, 2019, 8(5): 1-27.
- [12] 张晓景,王童,孔繁秀,等. 硫化氢对自发性高血压大鼠心肌重构的作用及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(13): 1-6.
- [13] 赵岩,杨丹,于珊珊. 黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及 P-Cx43 表达水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(20): 2143-2147.

COPD伴肺动脉高压患者血清HMGB1、TNF- α 与病情、肺功能的相关性

王瑾璞* 陈辉 耿芳 吴瑞丽 吴旭瑞 李丽娜

[摘要] 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)伴肺动脉高压患者血清高迁移率组蛋白B1(HMGB1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与病情、肺功能的相关性。**方法** 选取2017年3月至2021年12月期间郑州市第七人民医院收治的122例COPD伴肺动脉高压患者作为治疗组,另选取115名健康体检者设对照组。根据治疗组患者病情发展程度分成3组,分别为COPD I组、COPD II组、COPD III组,对比两组、三组HMGB1、TNF- α 等水平及肺功能各项指标,并探究肺功能与HMGB1、TNF- α 的相关性。**结果** 治疗组HMGB1、TNF- α 水平及肺动脉收缩压均高对照组,FVC、FEV1/FVC%均低于对照组,差异有统计学意义($t=71.049, 55.086, 37.79, 36.47, 27.46, P<0.05$);治疗组患者中,COPD I患者有40例,COPD II有52例,COPD III患者有30例。三组患者肺动脉收缩压、HMGB1、TNF- α 因子水平:COPD III组>COPD II组>COPD I组,FVC、FEV1/FVC%:COPD III组<COPD II组<COPD I组,差异有统计学意义($F=14.392, 13.389, 6.525, 10.526, 11.604, P<0.05$);HMGB1、TNF- α 因子水平与FEV1/FVC%、FVC呈负相关,与肺动脉收缩压呈正相关($P<0.05$)。**结论** COPD伴肺动脉高压患者血清HMGB1、TNF- α 升高能有效反映其病情进展及机体肺功能情况,可为临床进一步诊断及治疗提高参考资料。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肺动脉高压;血清高迁移率组蛋白B1;肿瘤坏死因子 α ;肺功能

Correlation of serum HMGB1 and TNF - α with disease condition and pulmonary function in patients with COPD and pulmonary hypertension

WANG Cuiying*, CHEN Hui, GENG Fang, WU Ruili, WU Xuli, LI Lina

(Department of General Practice, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation of serum high mobility histone B1 (HMGB1) and tumor necrosis factor α (TNF- α) with the disease condition and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension. **Methods** 122 patients with COPD and pulmonary hypertension admitted to the Seventh People's Hospital of Zhengzhou from March 2017 to December 2021 were selected as the treatment group, and another 115 healthy subjects were selected as the control group. The patients in the treatment group were divided into 3 groups according to the degree of disease progression, there were the COPD I group, the COPD II group, and the COPD III group, respectively, the levels of HMGB1, TNF- α and other indicators of pulmonary function were compared between the two groups and the three subgroups, and the correlation between pulmonary function and HMGB1, TNF- α was investigated. **Results** The levels of HMGB1, TNF- α and pulmonary artery systolic blood pressure in the treatment group were higher than those in the control group, and FVC and FEV1/FVC% in the treatment group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=71.049, 55.086, 37.79, 36.47, 27.46, P<0.05$). In the treatment group, there were 40 cases of COPD I, 52 cases of COPD II and 30 cases of COPD III, among which the pulmonary artery systolic blood pressure, HMGB1 and TNF- α factor levels of patients in the three subgroups: COPD III > COPD II > COPD I group, the FVC and FEV1/

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020862)

作者单位:郑州市第七人民医院全科,河南,郑州 450000

*通信作者:王瑾璞, E-mail:tomoto2022@163.com

FVC: COPD III group <COPD II group <COPD I group, the difference was statistically significant ($F=14.392, 13.389, 6.525, 10.526, 11.604, P<0.05$). The levels of HMGB1 and TNF- α were negatively correlated with FEV1/FVC% and FVC, and positively correlated with pulmonary artery systolic blood pressure ($P<0.05$).

Conclusion The increase of serum HMGB1 and TNF- α in patients with COPD and pulmonary hypertension can effectively reflect the progress of the disease and the pulmonary function of the body, which can provide reference materials for further clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] Chronic group disease; Pulmonary hypertension; Serum high mobility histone B1; Tumor necrosis factor α ; Pulmonary function

对于慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)患者而言,肺功能受损是其生活质量下降的主要困扰原因。COPD患者自身肺部炎性介质增加破坏了肺部组织结构,导致机体出现胸闷气喘、组织水肿及乏力等表现^[1]。随着疾病的发展,肺组织进一步被破坏,导致血管异常病变引发肺动脉高压,加重肺血管阻力,导致右心室受压增加,引发右心室肥厚,造成右心衰竭,提高了肺动脉高压患者的致死率^[2-4]。为提高COPD合并肺动脉高压患者的存活率,临床学者对该病病情进展及肺功能各项指标变化进行全面分析,发现血清高迁移率组蛋白B1(High Mobility Group, HMGB1)与肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)能一定程度上反映COPD合并肺动脉高压患者肺功能状态^[4]。而任旭斌等学者^[5]也曾提出过一致观点。因此本文主要探讨血清HMGB1、TNF- α 与COPD伴肺动脉高压患者病情、肺功能的相关性。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月至2021年12月期间郑州市第七人民医院收治的122例COPD伴肺动脉高压患者作为治疗组进行研究,另选取115名健康体检者设对照组。治疗组患者男86例,女36例,平均年龄(64.11 \pm 7.58)岁;对照组男75名,女40名,平均年龄(63.01 \pm 7.22)岁。两组性别、年龄等资料比较差异统计学意义($P>0.05$),有可比性。

纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病治疗新进展》^[6]并确诊为COPD;②符合《我国肺动脉高压专家共识阐释》中肺动脉高压的诊断标准^[7];③所有COPD患者均为首次治疗,既往未服用过相关治疗药物;④所有患者肺动脉收缩压均超过40 mmHg;排除标准:①患有先天性心脏病患者;

②合并出现其他肺部严重疾病者;③有左心室衰竭患者;④近半年内有大型手术史患者。本研究获得医学伦理委员会同意批准,所有研究对象均签署研究知情同意书。

1.2 方法

收集治疗组患者治疗前、对照组志愿者空腹状态下的肘静脉血4 mL, 3 000 r/min离心15 min,离心半径10 cm,取血清制成检测样本,放置低温下储存,由一位专业检测人员将所有样本统一进行检测。采用双抗体夹心法联合全自动酶标仪(型号:ELx800,美国博腾仪器有限公司,国械注进20192220616)检查血清样本中TNF- α 因子水平。采用HMGB1酶联免疫试剂盒(规格:48T,江苏莱尔生物医药科技有限公司,ZDJ1800539)联合酶联免疫吸附法检测HMGB1因子水平。

肺功能检测:采用肺功能仪(型号:MSA99,北京麦邦光电仪器有限公司,京械注准20182210193)检测治疗组患者治疗前、对照组志愿者第1秒用力呼吸容积占用力肺活量的百分比(Forced Expiratory Volume in One Second/Forced Vital Capacity, FEV1/FVC%)、用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)。

肺动脉压测定:由专业检验科医生对治疗组患者治疗前、对照组志愿者进行超声心动图检查,采用超声心动仪(型号:A8200S2P,深圳市安保科技有限公司,粤械注准20172231485)检测受检者的肺动脉收缩压。

1.3 观察指标

对比两组HMGB1、TNF- α 水平、肺功能及肺动脉压。对比不同病情的三甲组治疗前HMGB1、TNF- α 水平:根据治疗组患者病情情况进行分组,分为COPD I组:处于急性期初期,可经门诊治疗,COPD II组:处于急性期且需住院治疗,COPD III组:病情严重需ICU进行抢救治疗^[8]。对比三甲组治疗前肺功能及肺动脉压。分析肺功能相关指标

与 HMGB1、TNF- α 因子的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据, 计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 的形式表示, 组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 采用 Spearman 相关性分析肺功能相关指标与 HMGB1、TNF- α 因子的关系, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 HMGB1、TNF- α 水平、肺功能及肺动脉压比较

治疗组 HMGB1、TNF- α 水平及肺动脉收缩压

均高对照组, FVC、FEV1/FVC% 均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同病情患者治疗前 HMGB1、TNF- α 水平对比

治疗组患者中, COPD I 患者有 40 例, COPD II 有 52 例, COPD III 患者有 30 例。三亚组患者 HMGB1、TNF- α 因子水平: COPD III 组 > COPD II 组 > COPD I 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同病情患者治疗前的肺功能及肺动脉压对比

三亚组患者 FVC、FEV1/FVC: COPD III 组 < COPD II 组 < COPD I 组, 肺动脉收缩压: COPD III 组 > COPD II 组 > COPD I 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组 HMGB1、TNF- α 水平、肺功能及肺动脉压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HMGB1, TNF- α levels, pulmonary function and pulmonary artery pressure between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (ng/L)	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	肺动脉收缩压 (mmHg)
治疗组	122	7.52 \pm 0.83	73.86 \pm 7.92	54.66 \pm 6.13	48.15 \pm 6.60	49.27 \pm 7.88
对照组	115	1.67 \pm 0.31	27.37 \pm 4.51	90.67 \pm 8.42	82.41 \pm 7.84	26.13 \pm 4.57
<i>t</i> 值		71.049	55.086	37.79	36.47	27.46
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同病情患者治疗前 HMGB1、TNF- α 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of HMGB1 and TNF- α levels in patients with different conditions before treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	TNF- α (ng/L)
COPD I 组	40	5.31 \pm 0.45	46.55 \pm 6.04
COPD II 组	52	7.28 \pm 0.62 ^a	69.74 \pm 7.11 ^a
COPD III 组	30	10.88 \pm 0.85 ^{ab}	117.41 \pm 9.32 ^{ab}
<i>F</i> 值		13.389	6.525
<i>P</i> 值		0.001	0.038

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

表 3 不同病情患者治疗前肺功能及肺动脉压比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of pulmonary function and pulmonary artery pressure before treatment in patients with different conditions ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FVC (%)	FEV1/FVC (%)	肺动脉收缩压 (mmHg)
COPD I 组	40	68.96 \pm 7.85	53.77 \pm 8.94	41.93 \pm 5.07
COPD II 组	52	56.57 \pm 6.63 ^a	47.32 \pm 6.58 ^a	47.86 \pm 6.29 ^a
COPD III 组	30	32.28 \pm 4.32 ^{ab}	42.10 \pm 4.90 ^{ab}	61.50 \pm 9.54 ^{ab}
<i>F</i> 值		10.526	11.604	14.392
<i>P</i> 值		0.005	0.003	0.001

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

2.4 肺功能相关指标与 HMGB1、TNF- α 因子的相关性

HMGB1、TNF- α 因子水平与 FEV1/FVC%、FVC 呈负相关, 与肺动脉收缩压呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 肺功能相关指标与 HMGB1、TNF- α 因子的相关性

Table 4 Correlation between lung function related indexes and HMGB1 and TNF- α factors

项目	FVC		FEV1/FVC		肺动脉收缩压	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
HMGB1	-0.785	<0.001	-0.896	<0.05	0.657	<0.001
TNF- α	-0.703	<0.001	-0.783	<0.05	0.613	<0.001

3 讨论

COPD 是一种进行性发展的疾病, 会对呼吸道造成不可逆性损伤。COPD 患者肺功能指标的改变可反映患者病情进展, 同时也能反映患者肺功能障碍程度, 对 COPD 的治疗及诊断都有较高价值^[8-9]。当肺部严重受损时会引发机体出现肺动脉高压等合并症, 进而对右心室造成损伤, 加速身体机能下降程度, 损害患者生命。

近些年来, 临床对如何快速有效地监测 COPD 伴肺动脉高压患者病情程度展开了大量研究^[10]。研究学者常对 COPD 患者体内白介素、内皮素等相关因子水平变化进行探究, 并证实其相关因子可在临床医生评估患者病情时提供有效帮助^[11-12]。HMGB1 是一种炎性介质因子, 与白介素等有密切相关性, 为此, 本文猜测 HMGB1、TNF- α 等炎性介质因子对 COPD 伴肺动脉高压同样具有评估价值。本文结果发现, 治疗组 HMGB1、TNF- α 水

平及肺动脉收缩压均高对照组,其FVC、FEV1/FVC%均低于对照组,与国外Scarлата、Chrstopher等^[13-14]研究基本一致。说明COPD伴肺动脉高压患者HMGB1、TNF- α 呈高水平表达,进一步分析其原因为, HMGB1具有较强的免疫刺激性,当机体肺部组织出现病变损伤时, HMGB1会激活B细胞进行免疫应答,同时促进炎症因子的表达,从而参与COPD患者的病变过程^[15-16]。TNF- α 是常见的炎症细胞因子,其水平变化反映机体炎症反应情况^[17]。而肺部出现炎症反应是呼吸系统疾病患者最主要的致病原因,炎症介质因子通过破坏肺部结构,引发机体氧化应激反应,加速机体损伤。本文进一步对COPD伴肺动脉高压患者的不同病情进行深入研究结果与鲁立文等^[18]在研究中提出的观点相符。说明COPD伴肺动脉高压患者病情越严重其体内HMGB1、TNF- α 水平越高,而其肺部功能障碍越严重。分析其原因,机体HMGB1、TNF- α 等炎症介质水平上升后促使机体内炎症反应大幅度增加,进一步损害患者肺部组织,加重肺动脉压力,造成机体循环障碍导致病情恶化。结果间接证实HMGB1、TNF- α 与COPD伴肺动脉高压患者病情发展呈正相关。Vasquez^[19]认为HMGB1、TNF- α 两种因子的增长也能反映出COPD患者肺功能损伤程度。本研究结果表明, HMGB1、TNF- α 因子水平与FEV1/FVC%、FVC呈负相关,与肺动脉收缩压呈正相关, 姜明远等^[20]在研究COPD炎症因子与肺功能关系时提出的观点相符。推测HMGB1、TNF- α 能作为机体肺功能损伤程度的评估指标,对评断患者病情发展、肺动脉压再升高等均有一定指导意义。

综上,COPD伴肺动脉高压患者血清HMGB1、TNF- α 升高能有效反映其病情进展及机体肺功能情况,可为临床进一步诊断及治疗提高参考资料。

参考文献

- [1] 张娟,杨和银,胡育英,等.血清GDF-15水平与慢性阻塞性肺病患者肺动脉压力的相关性[J].中国医药导报,2020,17(5):113-116.
- [2] 农开旭,欧宗兴,曾慈梅.血清生长分化因子-15水平与慢性阻塞性肺病患者肺动脉压力的关系[J].心脑血管病杂志,2019,38(1):22-25.
- [3] 曹秀丽,焦建华,张智慧,等.慢阻肺并发肺动脉高压患者血清CRP、IL-6和TLR4的差异表达及相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):645-649.
- [4] 赵存玲.COPD稳定期患者血清血管黏附蛋白-1水平与肺功能、炎症因子水平的相关性分析[J].中国实验诊断学,2019,23(9):1576-1578.
- [5] 任旭斌,陈云凤,罗桐.老年COPD患者血清SP-D、SOD、ET-1、 α -HBD水平及其与病情严重程度的相关性分析[J].解放军医药杂志,2019,31(4):44-47.
- [6] 王睿荣,徐曼,杨岚,等.“慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2011年修订版)介绍”一文读后感[J].中国呼吸与危重监护杂志,2013,12(4):415-416.
- [7] 荆志成.我国肺动脉高压专家共识阐释[J].中国实用内科杂志,2007,27(4):246-249.
- [8] 梁梅兰,吴美景,王微,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清VAP-1、MSP、SDF-1水平与肺功能、炎症因子及生活质量的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3164-3169.
- [9] 张力,刘璇,陆沈栋,等. α 1-抗胰蛋白酶在稳定期慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张患者血清中的表达及其临床意义[J].医学临床研究,2020,37(2):193-195+198.
- [10] 孙秀媛,祁生贵,杨蕾.高流动性组蛋白1、生长分化因子15和血栓调节蛋白与左向右分流先天性心脏病单纯性室间隔缺损继发肺动脉高压的相关性[J].中华高血压杂志,2019,27(12):1179-1183.
- [11] 邓素敏,朱涛峰,陈如华,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肠道菌群状态与炎症指标及肺功能的相关性分析[J].中国全科医学,2020,23(17):2137-2141.
- [12] 刘鹏军,雷荣,刘宏伟.伴肺动脉高压的慢性阻塞性肺疾病患者的血清炎症因子水平变化及意义[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(3):315-318.
- [13] Chrstopher JB, Jiang YL, Feng G, et al. Chromatin Landscapes of Human Lung Cells Predict Potentially Functional Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genome-Wide Association Study Variants[J]. Am J Respirat Cell molecularbiol, 2021, 65(1):92-102.
- [14] Scarлата S, Finamore P, Laudisio A, et al. Association between frailty index, lung function, and major clinical determinants in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Aging clin Exp Res, 2021, 33(8):2165-2173.
- [15] 杜维桓,纪红,李德善,等.慢性阻塞性肺病患者血清Galectin-3、IL-38水平与肺功能相关性研究[J].临床输血与检验,2020,22(2):152-156.
- [16] 马峰,朱文丽.稳定期慢性阻塞性肺病患者血清血管黏附蛋白-1、分泌型卷曲相关蛋白1水平与气流受限和生活质量的相关性[J].中国临床保健杂志,2019,22(1):32-36.
- [17] 李英莲,李菊琴,常琼,等.慢性阻塞性肺疾病并骨质疏松患者血清TNF- α 与骨密度及肺功能相关性研究[J].临床肺科杂志,2020,25(7):1037-1041.
- [18] 刘温娟,黄爱霞,鲁立文.慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压炎症介质研究[J].临床军医杂志,2019,47(1):15-17+20.
- [19] Byanova K, Kunisaki KM, Vasquez J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV[J]. Exp Rev Respir Med, 2020(5):1-17.
- [20] 许玲芬,李吉梅,姜明远.慢阻肺急性加重期患者炎症因子与肺功能的相关性分析[J].医学临床研究,2019,36(6):1153-1154.

NLR、维生素 D 水平在类风湿关节炎的诊断价值及与疾病活动度的相关性

张旺* 茹金玲 相明飞

[摘要] **目的** 分析 NLR、维生素 D 检测在类风湿关节炎的诊断及其与疾病活动度的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月亳州市人民医院收治的 128 例类风湿关节炎患者作为观察组,选取于内分泌科、血液科、生殖医学门诊进行检查的 106 例患者作为对照组,对比两组患者 NLR、维生素 D 水平,通过绘制 ROC 曲线分析 NLR、维生素 D 水平对类风湿关节炎的诊断价值;并对比不同疾病活动度的类风湿关节炎的患者的 NLR、维生素 D 水平差异,采用 Spearman 分析 NLR、维生素 D 水平与类风湿关节炎疾病活动度的相关性。**结果** 观察组患者的 NLR 明显高于对照组,维生素 D 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($t=16.560, 20.614, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,NLR、维生素 D 水平及联合诊断类风湿关节炎曲线下面积分别为 0.968、0.954、0.993。NLR 水平:高疾病活动度>中等疾病活动度>低疾病活动度,差异有统计学意义($F=258.00, P<0.05$);维生素 D 水平:低疾病活动度>中等疾病活动度>高疾病活动度,差异有统计学意义($F=103.19, P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,NLR 水平与 RA 疾病活动度呈正相关($r=0.889, P<0.001$);维生素 D 水平与 RA 疾病活动度呈负相关($r=-0.711, P<0.001$)。**结论** NLR、维生素 D 检测对类风湿关节炎的诊断均具有一定价值,联合诊断的效能更佳,且 NLR、维生素 D 与类风湿关节炎的疾病活动度具有明显的相关性。

[关键词] NLR; 维生素 D; 类风湿关节炎; 诊断; 疾病活动度

Diagnostic value of NLR and vitamin D levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity

ZHANG Wang*, RU Jinling, XIANG Mingfei

(Department of Clinical Laboratory, Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui, China, 236800)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between NLR and vitamin D detection in the diagnosis of rheumatoid arthritis and disease activity. **Methods** A total of 128 patients with rheumatoid arthritis admitted to the People's Hospital of Bozhou from January 2020 to June 2022 were retrospectively selected as the observation group, and 106 patients who underwent examination in the Department of Endocrinology, Hematology and Reproductive Medicine clinics were selected as the control group. The levels of NLR and vitamin D were compared between the two groups. ROC curve was drawn to analyze the diagnostic value of NLR and vitamin D levels in rheumatoid arthritis. The differences of NLR and vitamin D levels in patients with rheumatoid arthritis with different disease activity levels were compared, and the correlation between NLR and vitamin D levels and disease activity of rheumatoid arthritis was analyzed by Spearman. **Results** NLR and vitamin D levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($t=16.560, 20.614, P<0.05$). ROC curve analysis results showed that NLR, vitamin D level and the area under the curve of combined diagnosis of rheumatoid arthritis

基金项目:亳州市重点研发计划项目(bzzc2019021)

作者单位:亳州市人民医院检验科,安徽,亳州 236800

*通信作者:张旺, E-mail:zhangwang20150508@163.com

were 0.968, 0.954 and 0.993, respectively. NLR level: high disease activity > moderate disease activity > low disease activity, the difference was statistically significant ($F=258.00, P<0.05$). Vitamin D level: low disease activity > moderate disease activity > high disease activity, the difference was statistically significant ($F=103.19, P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that NLR level was positively correlated with RA disease activity ($r=0.889, P<0.001$). Vitamin D levels were negatively correlated with disease activity in RA ($r=-0.711, P<0.001$). **Conclusion** The detection of NLR and vitamin D has certain value in the diagnosis of rheumatoid arthritis, and the efficiency of combined diagnosis is better, and there is a significant correlation between NLR, vitamin D and the disease activity of rheumatoid arthritis.

[KEY WORDS] NLR; Vitamin D; Rheumatoid arthritis; Diagnosis; Degree of disease activity

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性的全身免疫性疾病,由于免疫系统对正常关节的错误攻击,导致关节出现一系列的炎症反应,临床主要以滑膜增生、侵袭性关节炎、骨和软骨破坏、关节畸形为主要表现^[1]。类风湿关节炎早期症状不明显,因此临床常难以发现。类风湿因子(rheumatoid factor, RF)是目前临床用于诊断类风湿关节炎的血清学标志物,虽其在诊断中有比较高的敏感度,但其特异度较低,在脊柱关节病、系统性红斑狼疮等疾病,甚至老年人中均存在有一定变化,因此RF对RA的诊断仍存在一定的局限性^[2]。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)是新兴的炎症标志物,临床被广泛应用于恶性肿瘤、神经系统疾病等的评估中,近年研究^[3]表示NLR与风湿免疫性疾病具有密切关联。维生素D(VitaminD, Vit D)作为人体必需的脂溶性维生素,目前也有报道指出^[4],维生素D对免疫细胞的有着重要的调控作用。本研究探究NLR、维生素D水平对类风湿关节炎的诊断价值及与类风湿关节炎疾病活动度的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月至2022年6月亳州市人民医院收治的128例类风湿关节炎患者作为观察组,纳入标准:①首次临床确诊为风湿关节炎患者^[5];②近五个月内未输过血液制品的患者;③临床相关资料完整的患者。排除标准:①存在其他免疫疾病的患者;②合并有肿瘤、血液系统疾病等重大疾病的患者;③妊娠期患者;④有通过口服等途径补充维生素D的患者;⑤患者均已知情同意。另选取本院内分泌科、血液科、生殖医学门诊

的106例患者作为对照组,排除标准:①患有风湿关节炎、自身免疫性疾病、恶性血液病、妊娠、肿瘤、感染等疾病的患者;②有通过口服等途径补充维生素D的患者。观察组:男性10例,女性118例,年龄平均(55.30 ± 10.83)岁。对照组:男性8例,女性98例,年龄平均(54.79 ± 10.75)岁。两组患者的性别、年龄等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 检测指标

使用全自动血液分析仪检测中性粒细胞、淋巴细胞水平,并计算得NLR水平;使用迈瑞CL-6000i化学发光免疫分析仪检测维生素D水平;使用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)。

1.2.2 类风湿关节炎患者的疾病活动度^[6]

对患者的关节进行触诊并进行疾病活动度评估,根据RA疾病活动度评价标准(disease activity score28, DAS28)^[5]记录患者的关节压痛数(TJC)、关节肿胀数(SJC)、视觉模拟评分(VAS)及ESR,通过公式 $0.56\times\sqrt{TJC}+0.28\times\sqrt{SJC}+0.70\times\ln(ESR)+0.014\times VAS$ 计算得28个关节疾病活动度(DAS28)。其中<3.2分判定为低疾病活动度,3.2~5.1分判定为中等疾病活动度,>5.1分判定为高疾病活动度。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 21.0对数据进行处理。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,两组行 t 检验,多组间采用 F 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积,分析NLR、维生素D对类风湿关节炎的诊断价值;采用Spearman相关分析NLR、维生素D水平与类风湿关节炎患者病情活动度

的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的NLR、维生素D水平比较

观察组患者的NLR明显高于对照组,维生素D水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者的NLR、维生素D水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of NLR and vitamin D levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	维生素D(ng/mL)
对照组	106	1.82±0.65	28.26±4.20
观察组	128	3.31±0.71	18.37±3.13
<i>t</i> 值		16.560	20.614
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 NLR、维生素D水平及联合对类风湿关节炎的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,NLR、维生素D水平及联合诊断类风湿关节炎曲线下面积分别为0.968、0.954、0.993。见表2、图1。

表2 NLR、维生素D水平及联合对类风湿关节炎的诊断价值

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	<i>P</i> 值
NLR	0.968	0.950~0.986	0.868	0.930	<0.001
维生素D	0.954	0.929~0.979	0.877	0.922	<0.001
联合预测	0.993	0.987~0.999	0.934	0.984	<0.001

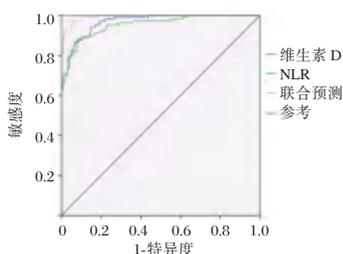


图1 NLR、维生素D水平及联合对类风湿关节炎诊断的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of NLR, vitamin D levels and combined diagnosis of rheumatoid arthritis

2.3 不同疾病活动度的类风湿关节炎患者的NLR、维生素D水平比较

NLR水平:高疾病活动度>中等疾病活动度>低疾病活动度,差异有统计学意义($P<0.05$);维生素D水平:低疾病活动度>中等疾病活动度

>高疾病活动度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同疾病活动度的类风湿关节炎患者的NLR、维生素D水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of NLR and vitamin D levels in rheumatoid arthritis patients with different disease activity levels ($\bar{x}\pm s$)

疾病活动度	<i>n</i>	NLR	维生素D(ng/mL)
低疾病活动度	30	2.56±0.21	22.58±2.45
中等疾病活动度	60	3.11±0.29	17.76±1.90
高疾病活动度	38	4.23±0.41	15.99±1.46
<i>F</i> 值		258.00	103.19
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 NLR、维生素D水平与RA疾病活动度的相关性

Spearman相关分析显示,NLR水平与RA疾病活动度呈正相关($r=0.889, P<0.001$);维生素D水平与RA疾病活动度负正相关($r=-0.711, P<0.001$)。

3 讨论

有研究表明^[7],类风湿关节炎在全球患病率约为1%,其可在发病两年内造成患者出现不可逆转的骨关节破坏,具有较高的致残率。其发病涉及遗传、感染、环境等多种因素,目前RA的发病机制暂未完全明确。但研究认为淋巴细胞、抗原提呈细胞等的分泌失调及免疫功能紊乱等在RA的致病机制中占据重要地位^[8]。虽然目前临床对于RA的治疗取得了较大的进展,但对于RA的防治仍然需要挖掘出新的突破口,目前关于RA的实验室诊断方案和疾病活动评估方案也在不断探索中。

本研究结果表明,类风湿关节炎的观察组患者的NLR明显高于未患有类风湿关节炎的对照组,维生素D水平则明显低于对照组;且ROC曲线分析结果显示,NLR、维生素D水平及联合诊断类风湿关节炎曲线下面积分别为0.968、0.954、0.993,灵敏度分别为0.868、0.877、0.934、特异度分别为0.930、0.922、0.984。NLR、维生素D及联合检测对类风湿关节炎具有较高的诊断价值。NLR是新型的炎症反应评估指标,是中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,包含了两种对立又互补的细胞,对于运动或脱水等条件下影响相对较小^[9]。中性粒细胞主要参加的是非特异性免疫炎症反

应,目前中性粒细胞被认为类风湿关节炎的发生及发展的重要参与者;淋巴细胞则是主要参与特异性免疫系统调控,淋巴细胞可使机体产生自身抗体,也是RA发病的影响因素之一^[10]。NLR水平高则表明患者的处于炎症失衡状态,其也能较好的对RA患者及非RA患者进行区分,与李美美等^[11]研究结果一致。维生素D是脂溶性开环固醇类物质,其主要在肝内通过25-羟化酶(CYP27A1)的羟化作用转化为25-羟维生素D₃,而后在肾脏中生成具有生物活性的1,25(OH)₂D₃,1,25(OH)₂D₃对于抗原提呈细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、细胞因子等具有调控作用,影响着RA的发生^[12]。其还可增强先天性免疫及降低适应性免疫,机体的免疫系统具有双重调节作用。张月月等^[13]也在报道中表示,RA患者血清25(OH)D水平明显低于健康人群,且与RA的疾病活动度呈负相关关系。本研究经Spearman相关分析显示,NLR水平与RA疾病活动度呈正相关,维生素D水平与RA疾病活动度呈负相关。中性粒细胞和淋巴细胞作为白细胞的两个不同亚群,机体的生理状态不同,N和L值水平也会对应变化,随着RA患者病情的发展,机体的免疫炎症反应增强,NLR水平也对应升高。维生素D作为可影响免疫紊乱细胞的增殖、分化的类固醇激素,Anaparti等^[14]在研究中表示,当RA患者的炎症性关节炎发作时患者的25(OH)D水平呈明显的上升趋势。临床诸多研究^[15]也表示,RA患者的维生素D水平与疾病活动度具有一定的相关性,与本研究结果一致。但目前关于维生素D对于类风湿关节炎的影响机制还需进一步研究探讨。

综上所述,NLR、维生素D检测对类风湿关节炎的诊断均具有一定价值,联合诊断价值更高,且NLR、维生素D与类风湿关节炎的疾病活动度具有明显的相关性,NLR、维生素D,可为临床类风湿关节炎的诊断及疾病活动度的评估提供参考。

参考文献

- [1] 肖华,梁永钢,张书娟,等. RF、Anti-CCP抗体及ESR对RA疾病活动度和治疗后复发的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1424-1427+1432.
- [2] 杨丽,刘荣华,黄四碧,等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.
- [3] 王丽霞,韩拓,惠增骞,等. 新型炎症反应指标CRP/Alb与类风湿关节炎活动度的相关性[J]. 武警医学, 2021, 32(12): 1038-1042.
- [4] 贾筠,杜望磊,肖广智,等. 类风湿关节炎血清趋化因子RNAKL及25-羟维生素D水平与疾病进展的相关性分析[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1826-1831.
- [5] Goh BK, Kam JH, Lee SY, et al. Significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and prognostic nutrition index as preoperative predictors of early mortality after liver resection for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(6): 621-627.
- [6] Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1589-1595.
- [7] 陈家丽,金月波,王一帆,等. 老年发病类风湿关节炎的临床特征及其心血管疾病危险因素分析:一项大样本横断面临床研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2020, 52(6): 1040-1047.
- [8] 王涛,王钢,汪湛东,等. Th17/Treg细胞失衡参与类风湿关节炎发病机制的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1629-1633.
- [9] 姚寿林,汪珊,夏光云,等. CRP、NLR及PLR联合检测用于老年RA疾病活动度及对患者预后的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18): 4474-4477.
- [10] 李平,孙钰玮,焦红梅,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值与风湿免疫性疾病关系的研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(20): 35-38.
- [11] 李美美,殷睿映,陈清宙. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值及中性粒细胞群落参数在类风湿关节炎诊断中的应用价值[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(21): 40-43.
- [12] 李倩,吴雍真,柴艺汇,等. 类风湿关节炎中免疫细胞与维生素D的相关性探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(12): 46-49.
- [13] 张月月,顾冰洁,沈敏宁,等. 25-羟维生素D抑制类风湿关节炎滑膜成纤维细胞释放炎性因子的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(2): 148-154.
- [14] Anaparti V, Meng X, Hemshekhar M, et al. Circulating levels of free 25(OH)D increase at the onset of rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0219109.
- [15] 姜冰,李兴华,呼靖宣,等. 类风湿性关节炎患者血清25-羟维生素D水平及与疾病活动度的相关性研究[J]. 中国药科学, 2021, 11(19): 5-9+28.

STEMI患者PCI术前血清NRG-1含量预测慢血流或无复流的研究

王坤^{1*} 王磊² 许林艳³

[摘要] **目的** 研究急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者经皮冠状动脉介入(PCI)术前血清神经调节蛋白-1(NRG-1)含量对慢血流或无复流的预测价值。**方法** 选择2018年2月至2022年5月江苏扬州仪征人民医院接受急诊PCI治疗的STEMI患者,分为PCI后血流正常的观察组(15例)和慢血流或无复流的对照组(70例)。比较两组间血清NRG-1、循环血内皮微粒(EMPs)、实验室指标及冠脉造影指标的差异,采用logistic回归分析PCI后慢血流或无复流的影响因素,采用ROC曲线分析血清NRG-1对PCI后慢血流或无复流的预测价值。**结果** 观察组患者的血清NRG-1含量、支架后扩张比例低于对照组,EMPs水平、支架总长度、C反应蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义(t/χ^2 值=5.439、4.352、5.174、2.534、4.127, $P<0.05$);STEMI患者血清NRG-1含量与EMPs水平具有负相关关系;支架后扩张、NRG-1、EMPs是STEMI患者PCI后发生慢血流或无复流的影响因素($P<0.05$);血清NRG-1含量预测STEMI患者PCI后慢血流或无复流的ROC曲线下面积为0.884,最佳截断值为11.23 pg/mL 灵敏度:91.43%,特异度:80.00%。**结论** 血清NRG-1含量降低与STEMI患者PCI后慢血流或无复流有关,血清NRG-1是预测PCI后慢血流或无复流的标志物。

[关键词] 急性ST段抬高型心肌梗死;慢血流;无复流;神经调节蛋白-1;预测

Prediction of slow blood flow or no reflow by serum NRG-1 content in patients with STEMI before PCI

WANG Kun^{1*}, WANG Lei², XU Linyan³

(1. Department of Cardiology, Yizheng People's Hospital, Yizheng, Jiangsu, China, 211400; 2. Department of Cardiology, Eastern Theater General Hospital, Nanjing, Jiangsu, China, 210002; 3. Department of Cardiology, Yizheng People's Hospital, Yizheng, Jiangsu, China, 211400)

[ABSTRACT] **Objective** To study the predictive value of serum neuregulin-1 (NRG-1) contents on slow reflow or no reflow after percutaneous coronary intervention (PCI) of acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients. **Methods** Patients with STEMI who received emergency PCI in Yangzhou Yizheng people's Hospital from February 2018 to May 2022 were selected and divided into the observation group with normal blood flow after PCI and the control group with slow flow or no reflow after PCI. The differences of serum NRG-1 contents, circulating endothelial microparticles (EMPs), laboratory indexes and coronary angiography indexes between the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of slow flow or no reflow after PCI. ROC curve was used to analyze the predictive value of serum NRG-1 on slow flow or no reflow after PCI. **Results** The serum NRG-1 content and post stent expansion ratio in the observation group were lower than those in the control group, and the EMPs level, total stent length and C-reactive protein level in the observation group were higher than those in the

基金项目:江苏省扬州市科技局社会发展面上项目(YZ2017085)

作者单位:1. 仪征市人民医院心内科,江苏,仪征 211400

2. 东部战区总医院心内科,江苏,南京 210002

3. 仪征市人民医院心内科,江苏,仪征 211400

*通信作者:王坤, E-mail: wkwwwyj@sohu.com

control group ($t/\chi^2=5.439, 4.352, 5.174, 2.534, 4.127, P<0.05$). There was a negative correlation between serum NRG-1 content and EMPs level in STEMI patients. Post stent dilatation, NRG-1 and EMPs were the influencing factors of slow flow or no reflow after PCI in STEMI patients ($P<0.05$). The area under the ROC curve of serum NRG-1 content on predicting slow flow or no reflow after PCI of STEMI patients was 0.884, and the best cutoff value was 11.23 pg/mL (sensitivity: 91.43%, specificity: 80.00%). **Conclusion** The decrease of serum NRG-1 level is related to slow flow or no reflow after PCI of STEMI patients. Serum NRG-1 is a marker for predicting slow flow or no reflow after PCI.

[KEY WORDS] Acute ST segment elevation myocardial infarction; Slow flow; No reflow; Neuregulin-1; Prediction

经皮冠状动脉介入术(Percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性ST段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)的有效手段,能够迅速再通冠脉、恢复心肌供血、挽救濒死心肌。虽然PCI的疗效确切,但是受到缺血再灌注损伤、微血管内皮功能障碍、微血栓形成等因素的影响,部分STEMI患者会在PCI术后出现慢血流或无复流,不利于恢复缺血心肌的血流灌注并增加预后不良的风险^[1-2]。因此,早期评价STEMI患者PCI后慢血流或无复流的发生风险并进行个体化干预具有重要意义。神经调节蛋白-1(Neuregulin-1, NRG-1)是表皮生长因子家族的成员,对心肌细胞、内皮细胞均具有保护作用^[3-4]。相关的基础研究证实缺血再灌注损伤对冠状动脉微血管内皮细胞中NRG-1的合成和释放具有抑制作用,减少的NRG-1进一步加重心肌损害及微血管内皮损害^[5]。本研究将NRG-1作为血清标志物,分析了NRG-1对STEMI患者PCI后慢血流或无复流的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年2月至2022年5月在仪征市人民医院接受急诊PCI治疗的STEMI患者作为研究对象,纳入标准:①符合STEMI的诊断标准^[6];②起病时间<12 h;③接受急诊PCI并植入药物洗脱支架;④临床资料完整。排除标准:①既往有心肌梗死、心力衰竭、心肌炎等病史②合并凝血功能

异常、免疫系统异常、恶性肿瘤等;③合并肝肾费原疾病。共纳入85例STEMI患者,根据PCI后是否发生慢血流或无复流分为血流正常的观察组(15例)以及发生慢血流或无复流的对照组(70例)。两组间一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究取得患者或家属知情同意,获得医院伦理委员会批准。

1.2 慢血流或无复流的评价标准

参照指南^[6],根据PCI后TIMI血流分级来评价慢血流或无复流,TIMI 0级为无灌注或无血流,1级为造影剂可部分通过病变部位、但不能填充冠脉远端,2级为造影剂可部分通过病变部位、充盈冠状动脉远端、但造影剂进入冠脉远端并清除的速度比正常慢,3级为造影剂能迅速进入冠脉远端并迅速清除。TIMI分级0~2级为慢血流或无复流,3级为正常血流。

1.3 观察指标

PCI术前采集STEMI患者的外周静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血清NRG-1的含量,采用流式细胞术检测循环血内皮微粒(Endothelial microparticles, EMPs)水平,采用血常规仪检测白细胞计数(white blood cell, WBC)、血红蛋白含量(Hemoglobin, Hb)、血小板计数(Platelet, PLT),采用生化分析仪检测随机血糖、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、磷酸肌酸激酶同工酶(Phosphocreatine kinase isoenzyme, CK-MB)、心肌肌钙蛋白I(cardiac tropo-

表1 两组间一般资料的比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

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

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	高血压	糖尿病	高脂血症	吸烟史
观察组	15	9/6	65.61±10.42	9(60.00)	4(26.67)	10(66.67)	6(40.00)
对照组	70	38/32	64.02±9.71	38(54.29)	22(31.43)	41(58.57)	25(35.71)
χ^2/t 值		0.163	0.573	0.163	0.132	0.337	0.098
P值		0.686	0.568	0.686	0.716	0.561	0.754

nin I, cTnI)、脑钠肽(Brain natriuretic peptide, BNP)的水平。PCI术中观察总缺血时间、支架总长度、支架数量、是否进行支架后扩张。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件进行统计学处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,慢血流或无复流的影响因素采用logistic回归分析,血清NRG-1含量预测慢血流或无复流的价值采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组STEMI患者血清NRG-1含量、EMP_s水平的比较

观察组STEMI患者的血清NRG-1含量低于对照组,EMP_s水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组STEMI患者血清NRG-1含量、EMP_s水平的比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	NRG-1 (pg/mL)	EMP _s (个/ μ L)
观察组	15	10.31±2.53	2 290.00±258.48
对照组	70	15.29±3.36	1 718.57±410.14
t值		5.439	5.174
P值		0.000	0.000

2.2 STEMI患者血清NRG-1含量与EMP_s水平的相关性

STEMI患者血清NRG-1含量与EMP_s水平具有负相关关系($r = -0.506$) ($P < 0.05$)。

2.3 两组实验室指标及冠脉造影指标的比较

观察组STEMI患者支架总长度、CRP水平高于对照组,支架后扩张比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间支架 ≥ 2 枚比例、总缺血时间、WBC、Hb、PLT、随机血糖、TC、TG、CK-MB、cTnI、BNP的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 STEMI患者PCI后慢血流或无复流的影响因素分析

在logistic回归模型中以STEMI患者PCI后是否发生慢血流或无复流作为因变量,以2组间比较有统计学差异的因素支架总长度、支架后扩张、CRP、NRG-1、EMP_s作为自变量进行回归分析,结果显示:支架后扩张、NRG-1、EMP_s是STEMI患者

表3 两照组实验室指标及冠脉造影指标的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 3 Comparison of laboratory indexes and coronary angiography indexes between two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

指标	观察组	对照组	t/ χ^2 值	P值
WBC($\times 10^9/L$)	11.61±4.47	10.94±3.12	0.727	0.469
Hb(g/L)	117.94±32.44	120.15±29.57	0.257	0.798
PLT($\times 10^9/L$)	199.52±62.38	204.75±54.57	0.317	0.752
随机血糖(mmol/L)	7.93±2.91	7.25±1.88	1.179	0.242
TC(mmol/L)	4.41±0.96	4.28±0.76	0.573	0.568
TG(mmol/L)	1.74±0.39	1.66±0.28	0.933	0.354
CRP(mg/L)	17.61±4.12	14.04±2.77	4.127	0.000
CK-MB(U/L)	93.41±20.19	86.52±17.62	1.343	0.183
cTnI(μ g/L)	30.59±8.25	28.14±7.74	1.127	0.263
BNP(ng/L)	754.52±192.58	719.39±134.58	0.846	0.400
总缺血时间(h)	5.93±1.14	5.68±0.87	0.839	0.404
支架总长度(mm)	34.95±7.13	30.58±5.82	2.534	0.013
支架后扩张	6(40.00)	48(68.57)	4.352	0.037

PCI后发生慢血流或无复流的影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 STEMI患者PCI后慢血流或无复流的影响因素分析
Table 4 Analysis of influencing factors of slow blood flow or no reflow in STEMI patients after PCI

自变量	β 值	Wald值	OR值	95% CI	P值
支架总长度	0.231	1.271	1.260	0.831~6.581	0.186
支架后扩张	-0.581	6.482	0.559	0.362~0.814	0.014
CRP	0.338	0.938	1.402	0.838~9.192	0.275
NRG-1	-0.184	8.181	0.832	0.771~0.942	0.004
EMP _s	0.018	6.181	1.018	1.009~1.762	0.020

2.5 血清NRG-1含量预测STEMI患者PCI后慢血流或无复流的ROC曲线分析

采用ROC曲线分析血清NRG-1含量预测STEMI患者PCI后慢血流或无复流的价值,曲线下面积为0.884(95%CI:0.786~0.982),根据约登指数最大值确定血清NRG-1含量预测STEMI患者PCI后慢血流或无复流的最佳截断值为11.23,该截断值对应的灵敏度和特异度分别为91.43%和80.00%。见图1。

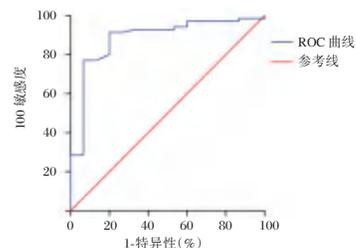


图1 血清NRG-1含量预测STEMI患者PCI后慢血流或无复流的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of serum NRG-1 content predicting slow flow or no reflow after PCI in STEMI patients

3 讨论

慢血流或无复流是急诊 PCI 治疗 STEMI 的常见不良事件,发生率约 15-20%^[7-9]。本研究中 85 例 STEMI 患者接受急诊 PCI,共 15 例发生慢血流或无复流,发生率 17.65%。慢血流和无复流表现为 PCI 治疗 STEMI 后即使梗死相关血管的管腔通畅,但缺血区仍未获得充分的血流灌注,不仅影响 PCI 的治疗效果,还增加恶性心律失常、心源性猝死、再发心肌梗死等不良心血管事件的发生风险,因此需要早期筛查慢血流或无复流的高危 STEMI 患者并进行积极防治。

随着近些年分子生物学研究的进步,慢血流或无复流相关分子机制的研究也不断深入,缺血再灌注损伤、微血管内皮功能障碍、微血栓形成等因素与慢血流及无复流的发生密切相关,同时上述因素还与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等存在关联^[10-12]。根据慢血流或无复流所涉及的生物学环节及相关分子进行分析,有助于发现评估慢血流或无复流发生风险的分子标志物。有研究报道,同型半胱氨酸、内皮特异性分子、EMPs 等内皮功能障碍相关指标对 PCI 后慢血流或无复流具有预测价值^[13],提示内皮功能障碍可能在慢血流或无复流的发生发展中起关键作用,相关的分子机制可能是冠脉微血管内皮功能障碍导致了微血栓形成、微循环障碍,进而导致了慢血流和无复流的发生。

NRG-1 是具有内皮细胞和心肌细胞保护作用的细胞因子,主要来源于内皮细胞,在 STEMI 的发生发展中与缺血缺氧、缺血再灌注等生物学环节关系密切。NRG-1 具有细胞保护的生物学功能,能够在缺血缺氧、缺血再灌注过程中减轻心肌和内皮损害^[14-15];而缺血缺氧、缺血再灌注所造成的内皮损害会抑制 NRG-1,进而削弱 NRG-1 的保护作用、加重相应的心肌和内皮损害^[16]。本研究结果提示 STEMI 发病后 NRG-1 降低与 PCI 后慢血流或无复流的发生有关,导致 NRG-1 降低的可能因素包括缺血缺氧、炎症反应、氧化应激等对冠脉内皮的损害, NRG-1 降低则会削弱其内皮保护作用、进而加重冠脉微血管内皮损害并导致慢血流或无复流的发生。

EMPs 是反映内皮损害的指标,内皮在缺血缺氧、炎症反应、氧化应激等因素的刺激下发生损伤,EMPs 释放增加^[17]。本研究均证实 EMPs 增多

与 PCI 后慢血流或无复流的发生有关,这一结果也印证了内皮损害与慢血流或无复流的关系。进一步进行相关性分析,结果显示:STEMI 患者的血清 NRG-1 含量与 EMPs 水平呈负相关,提示 STEMI 发病过程中 NRG-1 含量降低与内皮功能损害加重之间存在密切关联, NRG-1 降低可能加重内皮损害、内皮损害又会进一步减少 NRG-1 的释放。最后,本研究还通过 logistic 回归分析和 ROC 曲线分析对 STEMI 患者血清 NRG-1 含量预测慢血流或无复流的价值进行了分析,结果显示血清 NRG-1 含量是发生慢血流或无复流的影响因素且对慢血流或无复流具有预测价值。

综上所述,STEMI 患者 PCI 后慢血流或无复流的发生与血清 NRG-1 含量降低、EMPs 增多有关,血清 NRG-1 含量与 EMPs 呈负相关;血清 NRG-1 是 PCI 后慢血流或无复流影响因素且对慢血流或无复流具有预测价值。以上结果为今后深入认识内皮损害在慢血流或无复流中的作用提供了新思路,也为筛查慢血流或无复流提供了新的标志物。

参考文献

- [1] Dall'Ara G, Testa L, Tumscitz C, et al. No-Reflow Complicating Chronic Total Occlusion Coronary Revascularization [J]. *J Invasive Cardiol*, 2020, 32(2):58-63.
- [2] Ashraf T, Khan MN, Afaq SM, et al. Clinical and procedural predictors and short-term survival of the patients with no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 1(294):27-31.
- [3] Shakeri H, Boen JRA, De Moudt S, et al. Neuregulin-1 compensates for endothelial nitric oxide synthase deficiency [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(6):2416-2428.
- [4] Lin Y, Liu H, Wang X, et al. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(3):925-935.
- [5] 郝启萌, 司瑞, 叶瑾, 等. 冠状动脉微血管内皮细胞释放的神经调节蛋白-1 对缺血/再灌注心肌的作用及其机制探讨 [J]. *中国心血管杂志*, 2015, 20(3):204-209.
- [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 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(5):380-393.
- [7] Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, et al. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8):2233.
- [8] Scarpone M, Cenko E, Manfrini O, et al. Coronary No-Reflow Phenomenon in Clinical Practice [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2927-2933.

氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉对小儿扁桃体腺样体切除术苏醒期躁动及疼痛的影响

张锋

【摘要】 目的 探讨氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉对小儿扁桃体腺样体切除术苏醒期躁动及疼痛的影响。方法 选取2020年6月至2021年12月在安徽省阜南县人民医院择期行扁桃体腺样体切除手术的72例患儿,随机分为对照组和研究组各36例,对照组术中给予右美托咪定,研究组切皮前静脉注射氟比洛芬酯,术中给予右美托咪定。结果 两组T0HR、MAP、SpO₂、RR比较差异无统计学意义($P>0.05$),研究组T1、T2、T3、T4HR、MAP均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组T1、T2、T3、T4SpO₂、RR比较差异无统计学意义($P>0.05$);研究组T5、T6、T7不同时间点FLACC、Ramsay、PAED均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组T5、T6、T7不同时间点VAS评分均低于对照组差异无统计学意义($P>0.05$);两组术后即刻与术后36hPT、APPT、TT比较,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组术后不良反应发生率19.44%低于对照组44.44%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 应用氟比洛芬酯超前镇痛联合术中泵注右美托咪定,可维持患儿拔管期血流动力学平稳,减少苏醒期躁动,对凝血功能的影响较少,且不良反应少。

【关键词】 氟比洛芬酯;右美托咪定;麻醉;小儿扁桃体腺样体切除术;苏醒期躁动

Effects of flurbiprofen axetil and dexmedetomidine combined anesthesia on agitation and pain during recovery period of children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy

ZHANG Feng

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

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the effect of flurbiprofen axetil and dexmedetomidine combined anesthesia on agitation and pain during the recovery period of children undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. **Methods** A total of 72 children who underwent tonsil adenoidectomy from June 2020 to December 2021 were selected and randomly divided into the control group and the study group: dexmedetomidine in the control group, and dexmedetomidine. **Results** There was no significant difference between T0HR, MAP, SpO₂ and RR in the two groups ($P>0.05$). T1, T2, T3, T4HR, MAP in the study group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in T1, T2, T3, T4SpO₂ and RR between the two groups ($P>0.05$). The FLACC, Ramsay, and PAED in the study group at T5, T6, and T7 were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The VAS scores of T5, T6 and T7 in the study group were lower than those in the control group and the difference was not significant ($P>0.05$). There were statistically significant differences in PT, APPT, and TT immediately after operation and 36 h after operation between the two groups ($P<0.05$). The incidence of postoperative adverse reactions in the study group was 19.44% lower than that in the control group (44.44%), and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The application of flurbiprofen analgesia combined with intraoperative pump dexmedetomidine

基金项目 2021年度阜阳市卫生健康委科研项目(FY2021-122)

作者单位:安徽省阜南县人民医院麻醉科,安徽,阜南236300

can maintain the extubation period, reduce agitation in the waking period, have less impact on coagulation function, and have fewer adverse reactions.

[KEY WORDS] Flurbiprofen axetil; Dexmedetomidine; Anesthesia; Tonsillectomy and adenoidectomy in children; Restlessness during awakening

扁桃体腺样体切除术在儿科手术中常见,儿童在麻醉苏醒期极易出现躁动。苏醒期躁动可导致儿童跌倒、留置针滑脱、伤口水肿等,因此,减少儿童苏醒期躁动的发生具有重要的临床意义^[1]。目前,丙泊酚-瑞芬太尼静脉麻醉已广泛儿童的小型手术,起效快,苏醒完全,血流动力学稳定,由于停药后疗效迅速消失,术后咽喉不适容易导致苏醒期躁动^[2]。儿童苏醒不完全和手术创口疼痛是苏醒期躁动的主要原因,由于手术部位在气道内,在苏醒期躁动后采取镇静镇痛措施的风险很高^[3]。氟比洛芬酯是一种非甾体抗炎药,采用酯微球包裹,可以静脉注射;在体内酯微球可被酯酶水解,靶向聚集在切口和炎症部位,减少这些部位的前列腺素合成,从而起到靶向镇痛作用^[4]。右美托咪定具有镇静、镇痛、抗交感神经兴奋和稳定血流动力学的作用^[5]。两种药物的镇痛机制存在差异,联合用药具有极强的叠加和协同作用,效果优于单一用药^[6]。本文主要探讨氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉对小儿扁桃体腺样体切除术苏醒期躁动及疼痛的影响,旨在为临床手术麻醉提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2020年6月至2021年12月在安徽省阜南县人民医院择期行扁桃体腺样体切除手术的72例患儿,年龄5~10岁,纳入标准:①美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分级I~II级^[7];②手术时间均<1h;③配合手术者;④一般资料完整;⑤所有患儿监护人均知情同意参与本研究。排除标准:①注意力不集中;②智力发育迟缓;③存在精神障碍、癫痫及谵妄史;④肝功肾功不全;⑤存在手术及麻醉禁忌症。按随机数字表法将所有患儿分为对照组和研究组各36例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 药品与仪器

盐酸右美托咪定注射液,规格:2 mL: 0.2 mg

表1 两组患儿的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	手术时间 (min)
研究组	36	19/17	7.23±2.16	22.19±3.08	15.22±3.04	47.23±10.03
对照组	36	20/16	7.19±2.08	23.04±3.11	15.16±3.02	46.17±10.12
t/ χ^2 值		0.060	0.080	1.165	0.084	0.446
P值		0.813	0.940	0.250	0.930	0.660

(批号:20200917,批准文号:国药准字H20110085,江苏恩华药业股份有限公司生产);氟比洛芬酯注射液,规格:5 mL: 50 mg(批号:20201005,批准文号:国药准字H20041508,北京泰德制药股份有限公司生产);NW-9002S型麻醉深度多参数监护仪,合肥诺和电子科技有限公司产品。

1.2.2 麻醉方法

所有患儿均禁食禁饮12小时,麻醉前30 min肌注阿托品0.01 mg/kg。由同一位麻醉医师、同一组外科医生操作。进入手术室后,即刻开放静脉通路,注入10 mL·kg⁻¹·h⁻¹乳酸钠林格氏液,面罩吸氧2 L·min⁻¹。监测心率(Heart Rate, HR)。无创平均动脉压(Non invasive mean arterial pressure, MAP)、脉搏血氧饱和度(Pulse oximetry, SpO₂)和呼吸频率(Respiratory Rate, RR)。舒芬太尼0.5 μg/kg,丙泊酚3 mg/kg顺式阿曲库铵0.1 mg/kg静脉推注进行快速诱导,充分去氮给氧3 min后,行气管内插管;术中以泵注丙泊酚8~10 mg/kg·h和瑞芬太尼0.5 μg/kg·min加以维持。对照组给予右美托咪定负荷1 μg·kg⁻¹泵送10 min后改为0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持泵送;研究组在皮肤切开前静脉注射氟比洛芬酯1 mg/kg(生理盐水稀释至5 mL),术中给予右美托咪定,方法与对照组相同。

1.3 观察指标

1.3.1 血流动力学指标

记录开放静脉通路(T₀)、麻醉时(T₁)、手术开始15 min(T₂)、30 min(T₃)、结束时(T₄)的HR、MAP、SpO₂、RR。

1.3.2 躁动评估量表

(2)拔管后 10 min(T5)、30 min(T6)及 60 min(T7),分别采用脸、腿、活动、哭闹、安抚评估量表(FLACC)^[8]、Ramsay 镇静评分^[9]和麻醉苏醒期躁动量化评分量表(PAED)^[10]评估患儿的躁动情况。①FLACC 包括脸部表情、腿部抖动、活动度、哭闹和可安抚性,总分为 0~10 分,分数越高,躁动越严重。② Ramsay 评分标准:烦躁 1 分;清醒、安静为 2 分;嗜睡,对指令反应迅速为 3 分;浅睡,可迅速唤醒为 4 分;入睡,对唤醒反应慢为 5 分;深度睡眠,对唤醒无反应为 6 分。③ PAED 评分标准:包括服从指示可沟通、有目的的行为、对环境的关注、不安、无法安抚。每项分为五个级别。前 3 项为极好(0 分)、好(1 分)、良好(2 分)、差(3 分)和无(4 分),后 2 项为无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)和极重(4 分),最高分 20 分,10~14 分存在躁动,≥ 15 分极度躁动。

1.3.3 疼痛评估

评估 T5、T6、T7 时间点的疼痛程度。视觉模拟评分(Visual Simulation Score, VAS)^[11]:计 0~10 分,0 分无痛,10 分剧痛,中间代表不同程度的疼痛。

1.3.4 凝血功能指标

分别于术后即刻、术后 36 h 采集患者空腹静脉血 5 mL,分离血清,存于-80℃冰箱。采用 ELISA 法检测血清凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)凝血功能指标。

1.3.5 不良反应

统计术后头晕、胃肠道不适、嗜睡、苏醒期躁动、上呼吸道梗阻、剧烈咳嗽等药物不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件分析数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较用 *F* 检验;计数资料采用 *n*(%)描述,用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时间点 HR、MAP、SpO₂、RR 值比较

两组 T0HR、MAP、SpO₂、RR 比较差异无统计学意义(*P*>0.05),研究组 T1、T2、T3、T4HR、MAP 均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),两组

T1、T2、T3、T4SpO₂、RR 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组不同时间点 HR、MAP、SpO₂、RR 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

		研究组(<i>n</i> =36)	对照组(<i>n</i> =36)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
T0	HR(次/min)	76.19±7.12	76.23±7.06	0.024	0.980
	MAP(mmHg)	77.29±6.17	77.26±6.23	0.021	0.980
	SpO ₂ (%)	99.06±1.25	99.03±1.23	0.103	0.920
	RR(次/min)	17.23±2.10	17.22±2.03	0.021	0.980
T1	HR(次/min)	74.26±7.09	84.26±7.12	5.971	<0.001
	MAP(mmHg)	80.17±9.08	90.24±9.16	4.685	<0.001
	SpO ₂ (%)	98.19±1.09	98.24±1.22	0.183	0.860
T2	RR(次/min)	16.24±1.02	16.24±1.22	0.000	1.000
	HR(次/min)	70.02±7.04	80.02±7.24	5.941	<0.001
	MAP(mmHg)	79.28±8.11	89.22±8.01	5.232	<0.001
	SpO ₂ (%)	98.15±2.01	98.03±2.11	0.247	0.810
T3	RR(次/min)	16.09±2.05	16.06±2.01	0.063	0.950
	HR(次/min)	64.21±5.22	74.21±6.22	7.389	<0.001
	MAP(mmHg)	75.19±8.01	85.26±8.21	5.268	<0.001
T4	SpO ₂ (%)	97.55±2.17	97.68±2.27	0.248	0.800
	RR(次/min)	15.17±1.06	15.27±1.26	0.364	0.720
	HR(次/min)	60.19±7.32	70.14±7.22	5.291	<0.001
T5	MAP(mmHg)	69.15±8.12	79.24±8.06	5.291	<0.001
	SpO ₂ (%)	97.17±2.08	97.22±2.19	0.099	0.920
	RR(次/min)	15.05±2.12	15.02±2.03	0.061	0.950

2.2 两组不同时间点 FLACC、Ramsay、PAED 评分比较

研究组 T5、T6、T7 不同时间点 FLACC、Ramsay、PAED 均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组不同时间点 FLACC、Ramsay、PAED 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

		研究组(<i>n</i> =36)	对照组(<i>n</i> =36)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
T5	FLACC(分)	3.29±1.26	5.09±1.22	6.158	<0.001
	Ramsay(分)	2.14±0.12	2.89±0.22	17.957	<0.001
	PAED(分)	3.62±1.09	6.42±3.06	5.172	<0.001
T6	FLACC(分)	2.73±0.26	3.92±0.28	18.686	<0.001
	Ramsay(分)	2.11±0.16	2.79±0.24	14.145	<0.001
	PAED(分)	3.25±0.22	4.25±0.16	22.056	<0.001
T7	HR(次/min)	1.65±1.24	3.85±0.35	10.245	<0.001
	MAP(mmHg)	1.90±0.26	2.50±0.19	11.179	<0.001
	SpO ₂ (%)	2.20±0.24	3.22±0.24	18.031	<0.001

2.3 两组不同时间点 VAS 评分比较

研究组 T5、T6、T7 不同时间点 VAS 评分均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

表4 两组不同时间点VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of VAS scores between the two groups at different time points ($\bar{x}\pm s$)

	研究组(n=36)	对照组(n=36)	t值	P值
T5 VAS评分(分)	2.46±0.22	2.89±0.21	8.483	<0.001
T6 VAS评分(分)	2.30±0.24	2.75±0.23	8.122	<0.001
T7 VAS评分(分)	2.06±0.21	2.40±0.31	5.448	<0.001

2.4 两组术后不同时间点凝血功能指标水平比较

两组术后36 hPT、APPT、TT均有所升高,FIB

表5 两组术后不同时间点凝血功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of the index levels of coagulation function between the two groups at different postoperative time points ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PT(s)		APPT(s)		TT(s)		FIB(g/L)	
		术后即刻	术后36 h	术后即刻	术后36 h	术后即刻	术后36 h	术后即刻	术后36 h
研究组	36	13.22±0.23	15.22±0.24 ^a	36.22±2.06	39.26±1.22 ^a	17.23±0.16	19.39±0.17 ^a	3.15±0.24	1.94±0.27 ^a
对照组	36	13.25±0.42	15.19±0.24 ^a	36.17±2.09	39.22±1.22 ^a	17.25±0.19	19.36±0.24 ^a	3.16±0.25	1.96±0.14 ^a
t值		0.376	0.530	0.102	0.139	0.483	0.612	0.173	0.395
P值		0.710	0.600	0.920	0.890	0.630	0.540	0.860	0.690

注:与术后即刻比较,^aP<0.05。

表6 两组术后不良反应发生率比较

Table 6 Comparison of the incidence of postoperative adverse reactions between the two groups

组别	n	头晕	胃肠道不适	嗜睡	苏醒期躁动	上呼吸道梗阻	剧烈咳嗽	总发生率(%)
研究组	36	1	1	1	2	1	1	7(19.44)
对照组	36	1	1	1	8	1	4	16(44.44)
χ^2 值								5.170
P值								0.023

3 讨论

苏醒期躁动对儿童的身体功能和术后恢复有很大的负面影响,严重时,手、脚和全身会出现不自主的躁动,导致导管滑脱、切口出血甚至误吸,延长其在麻醉恢复室的时间^[12],并增加吸入分泌物的可能性。因此,防止儿童苏醒期躁动的发生是临床研究的重点,不仅要确保儿童术后苏醒更快,还要确保麻醉和镇静的完全有效^[13]。

本研究结果发现,研究组T1、T2、T3、T4不同时间点MAP、HR均低于对照组,表明氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉能缓解术中血流动力学波动,可能与交感神经的抑制存在一定的关系^[14]。在疼痛刺激前或即刻给予镇痛处理,可减轻刺激向中枢神经传递,从而减轻术后疼痛,减少苏醒期躁动。研究发现,躁动最重要原因是疼痛,而氟比洛芬酯超前镇痛可防止右美托咪定全麻后的痛觉过敏^[15]。研究组T5、T6、T7不同时间点VAS疼痛

有所下降,术后即刻与术后36 h上述指标比较差异有统计学意义($P<0.05$),但两组术后即刻、术后36 h上述指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

2.5 两组术后不良反应发生率比较

研究组术后不良反应发生率19.44%低于对照组44.44%,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

评分低于对照组,研究组苏醒期各时间点的FLACO及PAED评分均低于对照组,表明氟比洛芬酯、右美托咪定联合麻醉可提供良好的术后镇痛效果,提示用氟比洛芬酯超前镇痛可防止躁动和镇痛。氟比洛芬酯通过酯微球包裹,靶向聚集至炎症部位,提升了镇痛效果,且可减少药物的损耗,维持更长药效^[16]。本研究中,研究组T5、T6、T7时点的Ramsay评分高于对照组,可能与氟比洛芬酯、右美托咪定的镇静作用存在一定的关系;虽然研究组Ramsay评分高于对照组,但手术时间并未增加,且术中右美托咪定的用量减少了,提示氟比洛芬酯联合右美托咪定可提升麻醉效果,促进患儿术后恢复。对术后凝血功能监测结果显示:两组术后36 hPT、APTT、TT较术后即刻时升高,FIB降低;两组术后即刻、术后36 h各项凝血功能指标比较均无统计学意义。提示氟比洛芬酯联合舒芬太尼不影响患者的凝血功能。马芳等^[17]研究显示,采用氟比洛芬酯不影响老年全髋关节置换术患者的凝血功能,与本研究结果一致。另外本研究还对两组不良反应进行了监测,结果显示两组不良反应以苏醒期躁动、剧烈咳嗽为主,研究组较轻。研究组不良反应发生率为19.44%,显著低于对照组的44.44%,表明氟比洛芬酯联合舒芬太尼相对安全。此外,由于本研究样本量少且受区域性的影响,研究结果可能存在一定偏倚。

综上所述,扁桃体腺样体切除手术前应用氟比洛芬酯超前镇痛联合术中泵注舒芬太尼,可维持患儿拔管期的血流动力学平稳,减少苏醒期躁动,对凝血功能的影响较少,且不良反应少,值得临床推广和应用。

参考文献

- [1] Nguyen BK, Quraishi HA. Tonsillectomy and Adenoidectomy - Pediatric Clinics of North America [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2022, 69(2):247-259.
- [2] 普天伟. 丙泊酚复合瑞芬太尼靶控静脉麻醉与传统静脉复合麻醉的临床应用对比[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(2):226-229.
- [3] 郭先才, 李佳雨, 周汉京, 等. 全身麻醉病人术后苏醒期躁动风险预测模型的建立及应用[J]. *护理研究*, 2021, 35(11):2038-2041.
- [4] Wang RD, Sheng XR, Guan WX, et al. Flurbiprofen axetil for postoperative analgesia in upper abdominal surgery: a randomized, parallel controlled, double-blind, multicenter clinical study[J]. *Surg Today*, 2020, 50(7):749-756.
- [5] Tasbihgou SR, Barends CRM, Absalom AR. The role of dexmedetomidine in neurosurgery[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2021, 35(2):221-229.
- [6] 刘艳萍, 胡建军, 白杨, 等. 氟比洛芬酯联合右美托咪定对强化麻醉下甲状腺手术患者术后苏醒及疼痛的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(9):1052-1055.
- [7] 王玥, 戈晓东, 王云, 等. 美国麻醉医师协会分级IV级患者实施膝上截肢手术的麻醉管理[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2013, 34(11):1054-1056.
- [8] 陈梅芳. 婴儿和儿童疼痛评估的 FLACC 量表法[J]. *国外医学. 护理学分册*, 2003(6):289-290.
- [9] 郑秋霞, 朱音, 陈小敏, 等. Ramsay 镇静评分在体外循环术后病人中的应用[J]. *护理研究*, 2007, 12(17):1555-1556.
- [10] 宁丽, 杜健儿. 不同药物治疗小儿麻醉苏醒期躁动的疗效分析[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(3):327-329.
- [11] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(2):273.
- [12] 刘欢, 谢叶青, 胡啸玲, 等. 七氟醚、地氟醚和丙泊酚不同组合的全麻方式对患儿苏醒期躁动和谵妄的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(4):399-402.
- [13] 陈姿妃, 林芝. 苏醒期专项护理在预防全麻腹腔镜手术患者苏醒期躁动低体温及恢复期寒战的应用研究[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(1):135-137.
- [14] 苏丽明, 申岱, 刘建. 心率变异性分析在瑞芬太尼对无肌松气管插管中自主神经活动性的影响中的应用[J]. *山东医药*, 2020, 60(10):13-17.
- [15] 王苗, 李朋斌, 王贵良, 等. 氟比洛芬酯、塞来昔布超前镇痛时机对骨科全麻病人苏醒期躁动及术后镇痛的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(11):1541-1545.
- [16] 邓安松, 陈宗洁. 氟比洛芬酯脂微球载体注射液对妇科肿瘤术后患者疼痛的治疗效果[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(8):1754-1756.
- [17] 马芳, 金成浩, 赵晓艳. 地佐辛联合氟比洛芬酯超前镇痛对老年全髋关节置换术患者术后镇痛、凝血功能和认知功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(19):2113-2116.

(上接第 629 页)

- [9] Hu X, Wang W, Ye J, et al. Effect of GP II b/III a inhibitor duration on the clinical prognosis of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction with no-/slow-reflow phenomenon [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143:112196.
- [10] Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No - Reflow Phenomenon [J]. *Int J Angiol*, 2021, 30(1):15-21.
- [11] Oikonomou E, Mourouzis K, Vogiatzi G, et al. Coronary Microcirculation and the No - reflow Phenomenon [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2934-2942.
- [12] Chen Y, Liu C, Zhou P, et al. Coronary Endothelium No-Reflow Injury Is Associated with ROS-Modified Mitochondrial Fission through the JNK-Drp1 Signaling Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 30(2021):6699516.
- [13] 刘芳, 王丽萍, 谢同杰. AMI 患者术中无复流与冠状动脉病变情况和内皮炎症相关性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(10):1219-1221+1225.
- [14] Wang F, Wang H, Liu X, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3):1783-1795.
- [15] Wang F, Wang H, Liu X, et al. Pharmacological postconditioning with Neuregulin-1 mimics the cardioprotective effects of ischaemic postconditioning via ErbB4-dependent activation of reperfusion injury salvage kinase pathway [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1):39.
- [16] Zhang E, Gao M, Gao J, et al. Inflammatory and Hematological Indices as Simple, Practical Severity Predictors of Microdysfunction Following Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Angiology*, 2020, 71(4):349-359.
- [17] Sun XD, Han L, Lan HT, et al. Endothelial microparticle-associated protein disulfide isomerase increases platelet activation in diabetic coronary heart disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(14):18718-18739.

血清 MMP-9、Lp-PLA2、CRP 水平对急性缺血性脑卒中介入治疗预后的影响

黄伟东^{1*} 魏继鹏² 李健标¹

[摘要] **目的** 探讨血清基质金属蛋白酶9(MMP-9)、脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)、C-反应蛋白(CRP)水平对急性缺血性脑卒中介入治疗预后的影响。**方法** 选取2021年6月至2022年6月江门市新会区人民医院行介入治疗的80例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。随访90d后,根据改良Rankin量表(mRS)评分评估患者预后情况,将mRS评分 ≤ 2 分的患者纳入预后良好组($n=61$),将mRS评分 > 2 分的患者纳入预后不良组($n=19$),对比两组间血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平等的差异;采用logistic回归分析行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的独立影响因素,采用ROC曲线分析血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平对行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后的预测价值。**结果** 预后不良组高血压和糖尿病既往史、年龄、血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平均高于预后良好组($\chi^2=3.848$ 、 4.351 , $t=4.955$ 、 4.072 、 5.168 、 8.743 , $P<0.05$); logistic回归分析显示,年龄 > 65 岁、糖尿病既往史、血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平升高是行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的危险因素($P<0.05$); ROC曲线分析显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP联合预测预后的AUC为0.984,预测效能最高($P<0.05$)。**结论** 血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP是行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后的独立预测因子,三者联合对预后具有很高的预测价值,其水平升高提示患者预后不良。

[关键词] 基质金属蛋白酶9; 脂蛋白相关磷脂酶A2; C-反应蛋白; 急性缺血性脑卒中; 介入治疗

Effect of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP levels on prognosis of interventional therapy for acute ischemic stroke

HUANG Weidong^{1*}, WEI Jipeng², LI Jianbiao¹

(1. Department of Neurology, Jiangmen Xinhui District People's Hospital, Jiangmen, Guangdong, China, 529100; 2. Department of Neurology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510260)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and C-reactive protein (CRP) levels on the prognosis of interventional treatment for acute ischemic stroke. **Methods** A total of 80 patients with acute ischemic stroke who received interventional therapy in Xinhui People's Hospital of Jiangmen from June 2021 to June 2022 were selected as subjects. After 90 days of follow-up, the patients' prognosis was evaluated according to the modified Rankin Scale (mRS) score. The patients with mRS Score ≤ 2 points were included in the good prognosis group ($n=61$), and the patients with mRS Score > 2 points were included in the poor prognosis group ($n=19$). The differences of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP levels between the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of short term poor prognosis in patients with acute ischemic brain death after interventional therapy, and the ROC curve was used to analyze the predictive

基金项目:江门市科技计划项目(2022YL08012)

作者单位:1. 江门市新会区人民医院神经内科, 广东, 江门 529100

2. 南方医科大学珠江医院神经内科, 广东, 广州 510260

*通信作者:黄伟东, E-mail: hwd00927@163.com

value of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP levels for short term prognosis of patients with acute ischemic brain death after interventional therapy. **Results** History of hypertension and diabetes, age, the levels of MMP-9, Lp-PLA2 and CRP in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($\chi^2=3.848$, 4.351, $t=4.955$, 4.072, 5.168, 8.743, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that Age >65 , previous history of diabetes, increased serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP levels were risk factors for poor short-term prognosis in patients with acute ischemic brain death after interventional therapy ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the AUC of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP combined to predict prognosis was 0.984, with the highest predictive efficacy ($P<0.05$). **Conclusion** Serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP are independent predictors of short-term prognosis in patients with acute ischemic brain death after interventional therapy. The combination of the three factors has high prognostic value, and the increase of their levels indicates poor prognosis.

[KEY WORDS] Matrix metalloproteinase 9; Lipoprotein-associated phospholipase A2; C-reactive protein; Acute ischemic stroke; Interventional therapy

脑卒中是神经外科常见疾病,其中急性缺血性脑卒中是有脑部组织局部缺血或供血中断,导致相应部位缺氧缺血,进而导致局灶性神经功能损害。根据统计,我国每年因脑卒而造成的死亡人数超过110万,死亡率为36.67%^[1],其中69.6%~70.8%的脑卒中患者为急性缺血性脑卒中,致死/致残率高达34.5%~37.1%^[2]。急性缺血性脑卒中需尽早治疗,其中介入治疗是急性缺血性脑卒中公认的有效治疗方法,能明显改善患者神经功能,促进其血管再通以及改善预后^[3]。且越来越多学者重视对急性缺血性脑卒中的早期防治以及预后风险评估,以有效准确的方式获取关于预后评价的信息,能够达到提前预防脑梗死的目的。基质金属蛋白酶9(Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)是MMPs家族的重要成员之一,可使基底膜、IV型胶原发生降解,被证实参与急性缺血性脑卒中的病理过程;脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, LP-PLA2)是一种能激活血小板的乙酰水解酶,其在心血管病的发生中具有较高的表达水平,是心血管病的重要预测因子;CRP参与急性缺血性脑卒中后炎症反应,是脑组织继发损害的重要炎症介质。本研究探究血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平在急性缺血性脑卒中介入治疗后预后的临床价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年6月江门新会区人民医院行介入治疗的80例急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018》^[4]中急

性缺血性脑卒中的相关诊断标准,并经影像学检查所证实;②符合介入治疗适应症并接受介入治疗;③临床资料完整;④患者及家属知情同意并接受随访。排除标准:①出血性脑梗死、短暂性脑缺血、冠心病;②恶性肿瘤;③严重肝肾功能损伤;④免疫系统疾病;⑤血液系统疾病;⑥全身感染疾病;⑦精神障碍。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集患者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病史(高血压、糖尿病、高血脂)、梗死病因学类型(大动脉硬化、小血管闭塞、心性栓塞、其他)、梗死部位(皮质、皮质下、脑干或小脑)发病到入院时间、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分^[5]。

1.3 实验室指标检测

于介入治疗前、介入治疗后12h采集清晨空腹静脉血5mL,离心机以3000r/min离心10min,离心半径为15cm,取上清液,置于-80℃冰箱保存。采用ELISA法检测血清MMP-9、Lp-PLA2水平;采用免疫散射比浊法检测血清CRP水平。

1.4 分组方法

随访90d后,根据改良Rankin量表^[6](mRS)评分评估患者预后情况,量表总分为6分,其中,mRS评分 ≤ 2 分的患者纳入预后良好组,mRS评分 > 2 分的患者纳入预后不良组。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据。正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;logistic回归分析行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良

的独立危险因素;ROC曲线分析血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP预测急性缺血性脑卒中患者短期预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关临床指标比较

预后不良组年龄、高血压和糖尿病既往史、血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平均高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组相关临床指标比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

项目	预后良好组 ($n=61$)	预后不良组 ($n=19$)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男	33(54.09)	9(47.36)	0.263	0.608
女	28(45.91)	10(52.63)		
年龄(岁)	64.42±5.33	71.38±5.40	4.955	<0.001
吸烟史	30(49.18)	11(57.89)	0.440	0.506
饮酒史	21(34.42)	8(42.10)	0.369	0.543
基础疾病史				
高血压	20(32.79)	11(57.89)	3.848	0.049
糖尿病	22(36.07)	12(63.15)	4.351	0.037
高血脂	7(11.47)	12(63.15)	0.004	0.945
梗死病因学类型				
大动脉硬化	32(52.45)	11(57.89)	0.462	0.934
小血管闭塞	9(14.77)	3(15.78)		
心源性栓塞	10(16.39)	3(15.78)		
其他	10(16.39)	2(10.55)		
梗死部位				
皮质	21(34.42)	6(31.57)	0.574	0.750
皮质下	23(37.70)	6(31.57)		
脑干或小脑	17(27.88)	7(36.86)		
发病到入院时间(h)	5.60±1.53	5.71±1.71	0.266	0.790
入院时NIHSS评分(分)	11.69±1.37	12.36±1.48	1.826	0.071
MMP-9($\mu\text{g/L}$)				
介入治疗前	155.39±24.13	163.28±27.25	1.206	0.231
介入治疗后	72.79±7.65	82.61±13.04	4.072	<0.001
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)				
介入治疗前	203.25±29.30	215.63±31.31	1.582	0.117
介入治疗后	125.52±17.64	150.30±20.15	5.168	<0.001
CRP(mg/L)				
介入治疗前	9.15±1.38	9.23±1.44	0.218	0.827
介入治疗后	4.00±0.55	5.32±0.65	8.743	<0.001

2.2 行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的logistic回归分析

以90d急性缺血性脑卒中患者发生不良预后事件为因变量,以表1中 $P<0.05$ 的指标为自变量,赋值:年龄(≤ 65 岁=0, >65 岁=1),高血压既往史(否=0,是=1),糖尿病既往史(否=0,是=1);MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平均原值输入。logistic

回归分析显示,年龄 >65 岁、糖尿病既往史、血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平升高是行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表2。

表2 行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的logistic回归分析

Table 2 logistic regression analysis of acute ischemic stroke patients receiving interventional therapy with poor short-term prognosis

因素	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P 值
年龄 >65 岁	0.243	0.109	4.970	1.275	1.030~1.579	0.026
高血压既往史	0.347	0.179	3.758	1.415	0.996~2.009	0.052
糖尿病既往史	0.623	0.227	7.532	1.865	1.195~2.909	0.006
MMP-9($\mu\text{g/L}$)	0.104	0.048	4.694	1.109	1.009~1.219	0.302
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	0.077	0.028	7.251	1.080	0.042~4.241	0.007
CRP(mg/L)	2.620	1.213	4.665	13.735	1.274~148.039	0.030

2.3 血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP预测急性缺血性脑卒中患者短期预后的预测价值

ROC曲线分析显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP联合预测预后的AUC为0.984,预测效能最高,优于单一检测($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP预测急性缺血性脑卒中患者短期预后的预测价值

Table 3 Predictive value of serum MMP-9, Lp-PLA2 and CRP in predicting short-term prognosis of patients with acute ischemic brain death

项目	AUC	最佳截断值	敏感度	特异度	95% CI	P 值
MMP-9($\mu\text{g/L}$)	0.787	81.79	0.684	0.869	0.653~0.921	<0.001
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	0.822	144.25	0.632	0.869	0.722~0.923	<0.001
CRP(mg/L)	0.944	4.91	0.789	0.951	0.895~0.992	<0.001
联合预测	0.984		0.947	0.967	0.962~1.000	<0.001

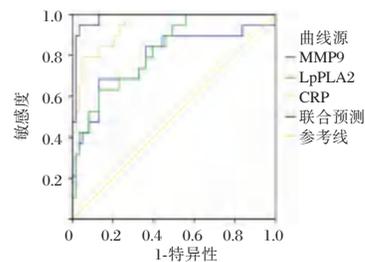


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

急性缺血性脑卒中是脑卒中常见的类型之一,具有较高的发病率、致残率、复发率以及死亡率,据报道,我国总体脑卒中终生发病率为39.9%,是我

国乃至全球人类健康的最大威胁,给家庭和社会带来巨大的经济负担^[7-8]。随着医疗技术的进步,临床医师对急性缺血性脑卒中患者的预后日益重视,并根据相关的生物标志物进行预后的判断,能及早做出正确的治疗,从而提高其预后。

急性缺血性脑卒中病变过程中,炎症反应在其中扮演重要角色。炎性介质在局部血管内皮聚集,诱发血管炎,进一步损伤血管功能,致使炎症细胞侵入脑组织,引发中枢神经系统炎症损伤,进一步加剧急性缺血性脑卒中病情,影响预后。CRP是一种由某种物质刺激肝脏生成的球蛋白,一般情况下,在血液中含量很少,但机体一旦受到创伤或者感染,炎症物质通过刺激肝细胞分泌CRP,并释放入血液,致使外周血CRP的浓度上升^[9]。CRP等炎性因子参与缺血性脑卒中的早期病变过程,促使血管内皮细胞表达黏附因子,增加血液和内皮细胞的粘附力,造成或加剧脑缺氧缺血状态,增加脑神经功能损害风险^[10]。另一方面,随着动脉粥样硬化的慢性炎症发展,CRP在病变部位聚集的水平逐渐增高,易诱发内皮细胞的损伤,致使血管内皮细胞失去原本功能,加重血管病变程度,不利预后。故而,CRP水平与脑卒中进展过程存在明显相关性。本研究结果表明,急性缺血性脑卒中患者经介入治疗后明显缓解炎症反应。其原因可能为患者在介入治疗后,血栓被清除,促使局部缺血病灶的血供得以恢复,病灶周围炎症反应和缺血缺氧均得到缓解,神经功能缺损也得到逐步恢复,CRP的水平也随之发生变化,这与患者的病情有密切关系。相关研究显示^[11],Lp-PLA2由淋巴细胞和巨噬细胞合成分泌,在血管粥样病变中发挥重要作用,且在其急性和慢性阶段均有表达,其酶促反应产物可以促进斑块内的炎症反应和细胞凋亡,促使斑块稳定性的下降,最终破裂。本研究结果与李岚欣等^[12]学者研究结果相似。其原因可能与Lp-PLA2与低密度脂蛋白结合,诱发复合反应有关,通过运送Lp-PLA2到血管内膜的易损区,激活内膜下的低密度脂蛋白,诱发一种促进炎症反应的物质的产生,并衍生巨噬细胞,激活后的巨噬细胞通过吞噬低密度脂蛋白,促使泡沫细胞的衍生,随着巨噬细胞和泡沫细胞的增加,释放大量的蛋白酶聚集在损伤的内皮细胞周围,最后形成动脉粥样硬化。MMP-9由许多炎性细胞分泌,它与许多生物行为有关,如血管生产、动脉粥样病变、血-脑屏障的损伤、神经

炎症和细胞凋亡等^[13]。MMP-9的主要功能是使内皮及血管平滑肌细胞外基质蛋白的降解,在脑梗塞早期可使纤维连接蛋白、层粘连蛋白等发生损伤,随着缺血组织微循环代偿浓度的降低,对脑缺血组织的损害也更大,并随着缺血面积增大而增大^[14]。本研究结果提示血清MMP-9的高度表达与急性缺血性脑卒中介入治疗后预后有关。其原因考虑为脑梗死部位缺血、缺氧,会产生大量的氧自由基和活性氧物质,引起MMP-9的高度表达,促使细胞外基质降解增加,增大血脑屏障的通透性诱发脑水肿、出血。此外,急性缺血性脑卒中发生后,脑组织局部炎症反应增加,刺激细胞因子中MMP-9的释放,从而导致机体血清MMP-9水平的升高^[15]。

进一步logistic回归分析显示,年龄>65岁、糖尿病既往史、血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP水平升高是行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后不良的危险因素;ROC曲线分析显示,血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP联合预测预后的AUC为0.984,预测效能最高。提示对行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者,联合检测以上指标能后早期预测预后,帮助临床医生做好临床决策,对改善患者预后有积极意义。

综上所述,血清MMP-9、Lp-PLA2、CRP是行介入治疗的急性缺血性脑卒中患者短期预后的独立预测因子,三者联合对预后具有很高的预测价值,其水平升高提示患者预后不良。

参考文献

- [1] 郑倩雯,李亚文,张露,等. 饮酒与缺血性脑卒中幸存者死亡的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2019,39(4):422-427.
- [2] 金婕,钟美容,于秀婷,等. 急性缺血性脑卒中患者中医延续性护理方案的构建与应用研究[J]. 中华护理杂志, 2021,56(8):1125-1132.
- [3] 李明浩,张举孔,韩星伟,等. 血管内介入与静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者纤维蛋白原、同型半胱氨酸水平及神经功能缺损的影响[J]. 黑龙江医学, 2021,45(9):947-948+951.
- [4] 刘新峰,孙文,朱武生,等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018,51(9):683-691.
- [5] 韦伟市,吴嘉,聂汶楠,等. 血常规比值参数对急性缺血性脑卒中患者的临床价值[J]. 医学研究生学报, 2021,34(6):594-599.
- [6] 陆小小,许磊,苏浩波,等. 急性缺血性脑卒中桥接治疗临床效果及预后影响因素探讨[J]. 介入放射学杂志, 2021,30(6):595-599.

(下转第642页)

FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值

徐晓梅 舒冬冬* 李莉 宋乃宝 黄婷婷 潘良东

【摘要】 目的 探究 FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值。方法 分析 2019 年 8 月到 2022 年 10 月合肥京东方医院收治的 96 例哮喘急性发作患者的临床资料,根据患者的病情严重程度,将患者分为轻度及中度和重度及危重度组,对比两组患者的 FeNO、NLR 及肺功能,采用 Pearson 相关性分析 FeNO、NLR、肺功能与哮喘急性发作患者病情严重程度的相关性;并绘制受试者工作曲线(ROC),分析 FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值。结果 轻度及中度组患者的 FeNO、NLR 水平明显低于重度及危重度组,肺功能(FEV1/FVC、FEV1%pred)均明显高于重度及危重度组,差异具有统计学意义($t=4.401, 3.199, 6.066, 7.518; P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,FeNO、NLR 水平与哮喘急性发作患者病情严重程度呈正相关关系,与肺功能指标(FEV1/FVC、FEV1% pred)呈负相关关系($r=0.382, 0.348, -0.412, -0.426; P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, FeNO、NLR、肺功能预测患者病情的曲线下面积分别为 0.728, 0.681, 0.812、0.875, 联合预测曲线下面积为 0.948。结论 FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值较高,可为临床诊断和治疗哮喘急性发作病情的评估提供参考。

【关键词】 呼出气一氧化氮; NLR; 肺功能; 哮喘急性发作; 病情评估

Predictive value of FeNO and NLR combined pulmonary function in patients with acute asthma attack

XU Xiaomei, SHU Dongdong*, LI Li, SONG Naibao, HUANG Tingting, PAN Liangdong
(Department of Respiratory Medicine, Hefei Jing Dong Hospital, Hefei, China, 230013)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the predictive value of FeNO and NLR combined lung function in patients with acute asthma attack. **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 96 patients with acute asthma attack admitted to Hefei BOE Hospital from August 2019 to October 2022. According to the severity of the patients, the patients were divided into the mild and moderate groups and the severe and critical groups. FeNO, NLR and lung function between the two groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between FeNO, NLR, lung function and severity of acute asthma. Receiver operating curve (ROC) was plotted to analyze the predictive value of FeNO and NLR combined lung function in the assessment of patients with acute asthma attack. **Results** The levels of FeNO and NLR in the mild and moderate groups were significantly lower than those in the severe and critical groups, and the lung function (FEV1/FVC, FEV1% pred) were significantly higher than those in the severe and critical groups, and the difference was statistically significant ($t=4.401, 3.199, 6.066, 7.518; P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that FeNO and NLR levels were positively correlated with the severity of acute asthma attacks, and negatively correlated with pulmonary function indicators (FEV1/FVC, FEV1%pred) ($r=0.382, 0.348, -0.412, -0.426; P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the curve of FeNO, NLR and lung function prediction were 0.728, 0.681, 0.812 and 0.875, respectively, and the areas under the

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020012)

作者单位:合肥京东方医院呼吸内科,安徽,合肥 230013

*通信作者:舒冬冬, E-mail: shudongdong@boe.com.cn

combined prediction curve were 0.948. **Conclusion** FeNO and NLR combined with lung function have a high predictive value in the assessment of patients with acute asthma attack, which can provide a reference for clinical diagnosis and treatment of acute asthma attack.

[KEY WORDS] Fractional exhaled nitric oxide; NLR; Lung function; Acute asthma attack; Condition assessment

支气管哮喘(bronchial asthma, BA)是临床常见的慢性气道炎症性疾病,其临床主要表现为反复发作的喘息、气急、伴或不伴胸闷或咳嗽等症状^[1]。近年来,支气管哮喘在全球范围内呈增长趋势,其发病率及死亡率也在不断增长^[2]。哮喘的症状和严重程度可受各种因素的影响,且患者的病情程度不同,发病症状及速度也不一,可能在数小时甚至数分钟内危及患者的生命^[3]。因此,掌握患者的病情状态,对患者的诊疗具有重要意义。呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)是临床常用的BA气道炎症监测的指标,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)也是反应机体炎症情况和免疫状态的重要指标,研究表明^[4], NLR值对哮喘的病情评估具有重要作用,可对高风险BA患者进行识别和判断。部分患者在BA发作时,虽然临床表现不明显,但其肺功能已出现明显降低的情况^[5]。本研究探究FeNO、NLR联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2019年8月到2022年10月因支气管哮喘急性发作期到合肥京东方医院治疗的96例患者的临床资料,纳入标准:①根据《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[6]的诊断标准确诊为哮喘急性期的患者;②年龄 ≥ 18 岁的患者;③临床相关资料完整的患者;④无吸烟史的患者。排除标准:①有慢性心肺疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病的患者;②妊娠期及哺乳期妇女;③近期有手术史、系统性炎症性疾病的患者。根据《支气管哮喘防治指南(2020年版)》^[6]中的急性发作的分级标准,将患者分为轻中度组和重及危重度组。其中轻度及中度患者60例,男34例,女26例,年龄平均(50.65 \pm 10.31)岁,平均病程(6.83 \pm 2.03)年,重度及危重度组患者36例,男20例,女16例,年龄平均(52.82 \pm 11.02)岁,平均病程(6.02 \pm 1.86)年。两组的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有可比性。所有患者均知情并签

署同意书。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

患者入院后即进行血常规检查,并进行FeNO、肺功能数据指标的检测。

1.2.1 FeNO检测

使用纳库仑NO分析仪,安排患者端坐,指导患者呼气,然后用嘴唇含好过滤器,用力吸气5s后均匀平稳的流速呼气,呼气时间持续8~10s。患者完成操作后读取分析仪上的浓度值。测试重复进行3次,取3次平均值为最终值。

1.2.2 NLR检测

通过血细胞分析仪测定患者血清淋巴细胞水平、中性粒细胞水平,通过中性粒细胞和淋巴细胞计数计算得NLR。

1.2.3 肺功能检测

由测试人员采用肺功能测试仪对患者的肺功能进行测定,肺功能指标选取第一秒用力呼气容积/用力肺活量(forced expiratory volume in one second/forced vital capacity, FEV1/FVC)、第一秒用力呼气容积占预计值百分比(forced expiratory volume in one second of the predicted value, FEV1% pred)检测,测试重复进行3次,取3次平均值为最终值。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行分析处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。通过Pearson相关分析FeNO、NLR、肺功能与哮喘急性发作患者病情程度的相关性,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析FeNO、NLR联合肺功能对哮喘急性发作患者病情程度的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的FeNO、NLR、肺功能比较

轻度及中度组患者的FeNO、NLR水平明显低于重度及危重度组,肺功能(FEV1/FVC、FEV1% pred)均明显高于重度及危重度组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者的FeNO、NLR、肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of FeNO, NLR and lung function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FeNO(ppb)	NLR	肺功能	
				FEV ₁ /FVC (%)	FEV ₁ %pred (%)
轻度及中度组	60	51.36±13.72	4.54±1.43	70.02±13.88	76.08±16.69
重度及危重度组	36	66.80±20.46	5.61±1.82	52.90±12.51	51.81±12.66
t值		4.401	3.199	6.066	7.518
P值		<0.001	0.002	<0.001	<0.001

2.2 FeNO、NLR、肺功能与哮喘急性发作患者病情严重程度的相关性

Pearson 相关分析显示, FeNO、NLR 水平与哮喘急性发作患者病情严重程度呈正相关关系, 与肺功能指标呈负相关关系 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 FeNO、NLR、肺功能与哮喘急性发作患者病情严重程度的相关性

Table 2 Correlation between FENO, NLR, lung function and severity in patients with acute asthma attacks

项目	r值	FeNO	NLR	肺功能	
				FEV ₁ /FVC	FEV ₁ %pred
病情评估		0.382	0.348	-0.412	-0.426
	P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值

经 ROC 曲线分析结果显示, FeNO、NLR、肺功能联合预测曲线下面积为 0.948, 优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表3、图1。

表3 FeNO、NLR 联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值

Table 3 Predictive value of FeNO and NLR combined lung function in patients with acute asthma attack

指标	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P值
FeNO	0.782	0.615-0.842	0.933	0.556	<0.001
NLR	0.681	0.562-0.801	0.883	0.825	0.003
肺功能					
FEV ₁ /FVC	0.812	0.727-0.896	0.717	0.778	<0.001
FEV ₁ %pred	0.875	0.804-0.946	0.833	0.833	<0.001
联合预测	0.948	0.904-0.992	0.933	0.889	<0.001

3 讨论

哮喘多发于清晨及夜间, 吸入干冷空气、运动、感冒、情绪波动、过敏原等都可导致哮喘的发生^[7]。哮喘可根据临床发病情况, 分为急性发作期、慢性持续期及临床控制期, 在急性发作期症状

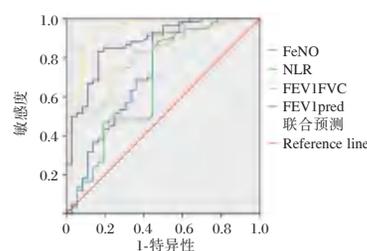


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

严重的患者可能出现呼吸衰竭甚至死亡^[8-9]。目前临床主要通过患者的发作症状和体征等对病情进行评估, 但以上手段无法反映患者的气道炎症情况, 且具有较强的操作主观性。因此, 寻找客观有效的对哮喘急性发作患者病情评估的指标, 为临床哮喘急性发作患者的病情判断提供参考具有重要意义。

炎症反应增强是哮喘患者在急性发作期的重要特征, NLR 作为常见的临床炎症反应标志性指标, 具有简单、价廉、获取便捷等优点, FeNO 也是临床关于 BA 气道炎症研究领域的热点^[10]; 而肺功能检测则是全球哮喘防治倡议及我国哮喘防治指南中认定诊断和治疗哮喘的基本检测项目。本研究结果显示, 轻度及中度组患者的 FeNO、NLR 水平明显低于重度及危重度组, 肺功能 (FEV₁/FVC、FEV₁%pred) 均明显高于重度及危重度组; Pearson 相关分析显示, FeNO、NLR 水平与哮喘急性发作患者病情严重程度呈正相关关系, 与肺功能指标呈负相关关系。BA 患者的气道炎症主要为嗜酸性粒细胞及中性粒细胞, 中性粒细胞可以经中性粒细胞外陷阱, 将树突状细胞聚集至肺部, 从而导致患者病情的加剧, 中性粒细胞还可能会通过释放诱导痰活化基质金属蛋白酶 (MMP-9) 导致 BA 患者的小气道重构出现加重^[11]。淋巴细胞则是作为适应性免疫, 在哮喘发作时出现变化, NLR 可综合判断中性粒细胞对于炎症反应的启动能力和淋巴细胞对炎症防御及免疫调控的作用^[12]。但值得注意的是, 不同情况的 BA 患者的气道炎症表现不同, 外周血中的炎症因子水平也存在一定的差异, 临床中还需根据患者的个体情况进行判断^[13]。炎性细胞因子还可通过诱导呼吸道上皮细胞产生 NO 合成酶, 因此 FeNO 在临床中也有“炎症尺度”之称, 通过检测患者的 FeNO 可直接的掌握患者的气道炎症情况^[14]。当 BA 急性发作时, 患者会出现气流受

限和气道堵塞的情况,随着病情的加剧患者的气道反应也将更加明显,从而导致了患者的FeNO升高。呼吸道出现通气功能障碍时,患者的肺功能也将受到影响,表现肺功能指标的降低。本研究ROC曲线分析结果显示,FeNO、NLR、肺功能联合预测患者病情的曲线下面积0.948,其中肺功能单独预测的价值的曲线下面积最高为0.875,提示FeNO、NLR联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估具有良好的预测价值,肺功能指标单独预测价值最高。FeNO、NLR、肺功能均为临床BA诊断与治疗中常见且易获取的指标,可考虑将三者联合作为BA急性发作病情评估的敏感指标。

综上所述,FeNO、NLR联合肺功能对哮喘急性发作患者病情评估的预测价值较高,可为临床诊断和治疗哮喘急性发作病情的评估提供参考。但本研究所选取的样本量较少,为单中心研究,具有一定的地域限制,且呼吸系统疾病的调控机制复杂、影响因素众多,故仍需多中心、大样本和前瞻性的研究进一步证实。

参考文献

- [1] 陈文欣,张秋月,王道方,等. 支气管哮喘急性发作期患儿治疗后IFN- γ 、IL-1 β 及IgE变化研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5): 799-802.
- [2] 郑洋,范芸. 上海地区支气管哮喘患者发病特征及常见变应原分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(6): 756-758+762.
- [3] 刘传合,李硕,邵明军. 支气管哮喘患儿肺功能改变的特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 412-416.
- [4] 刘晋,张彩苹. 诱导痰细胞学分类与NLR、PLR在哮喘病情评估中的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2019, 39(11): 814-819.
- [5] 刘传合,李硕,邵明军. 支气管哮喘患儿肺功能改变的特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(6): 412-416.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [7] Saito N, Suzuki M, Ishii S, et al. Asthmatic Attack Complicated with Takotsubo Cardiomyopathy after Frequent Inhalation of Inhaled Corticosteroids/Long-Acting Beta2-Adrenoceptor Agonists[J]. Intern Med, 2016, 55(12): 1615-1620.
- [8] 蔡辉,胡航,曹亚. 中性粒细胞胞外诱捕网水平联合肺功能对哮喘急性发作预测意义[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2021, 14(5): 599-601.
- [9] 李滨,黄守林,林婕. 孟鲁司特钠对哮喘急性发作期患者肺功能及炎症因子的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(7): 12-14.
- [10] 代丽,蒋艳,伍莉. 呼出气一氧化氮对儿童支气管哮喘急性发作期的诊断价值及对病情的评估价值[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(9): 2364-2369.
- [11] 盖晓燕,常春,王娟,等. 中性粒细胞型哮喘患者的气道炎症与小气道重构分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(4): 645-650.
- [12] 吴森林,高斌. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与介入治疗中晚期非小细胞肺癌患者预后的相关性[J]. 医学信息, 2019, 32(3): 82-85.
- [13] 陈文,张晓峰,张健,等. 支气管哮喘急性发作期血细胞比值的临床意义[J]. 医学综述, 2019, 25(13): 2506-2510.
- [14] 曹约翰. 血清总免疫球蛋白E呼出气一氧化氮测定对儿童支气管哮喘急性发作期病情评估的价值研究[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(11): 1322-1324.
- [7] 李一路,周亚军,任晨曦,等. 急性缺血性脑卒中患者血清RBP4、Lp-PLA2及MCP-1水平表达及其与患者病情及预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(11): 2086-2090+2027.
- [8] 郑琳静,李海云,马晶晶,等. 4212例出血性脑卒中病例流行特征及近期预后影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(9): 1158-1160.
- [9] 赵丰,徐志云. 老年急性缺血性脑卒中患者炎症因子、血脂和氧化应激水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4515-4517.
- [10] 侯晨辉,刘雯. 老年急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度与炎症因子、Hcy、NT-proBNP和D-二聚体的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(19): 4631-4633.
- [11] 梁蓉. 颈动脉超声联合血清五聚素3、脂蛋白相关磷脂酶A2检测对动脉粥样硬化脑梗死的诊断价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(9): 791-795.
- [12] 李岚欣,李波,何强华,等. 血清脂蛋白相关磷脂酶A2、缺血修饰蛋白及血小板活化因子对缺血性脑卒中病情程度及预后的评估价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(23): 4061-4064.
- [13] 常青,杨宇英,薛茜,等. NLR、MMP-9对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者出血转化的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2077-2081.
- [14] 袁治玲,苏洲,袁燕,等. 外周血ET-1、MMP-9、RDW-CV与急性脑梗死病情的关系及对预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 124-128.
- [15] 荣亮,林娅,张丽芳,等. 血清RDW、MMP-9联合GOS评分对动脉瘤蛛网膜下腔出血介入治疗预后的预测价值[J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(6): 687-690.

(上接第638页)

三金汤治疗对输尿管上段嵌顿性结石术后患者CRP、LPS及PCT水平的影响

李明谦* 魏军利 梁鹏 郝艳君 张赛

[摘要] **目的** 研究三金汤治疗对输尿管上段嵌顿性结石术后患者C-反应蛋白(CRP)、脂多糖(LPS)、血清降钙素原(PCT)水平的影响。**方法** 选取邯郸市磁县人民医院自2019年2月至2021年12月间收治的350例输尿管上段嵌顿性结石患者,根据治疗方法不同分成单纯碎石组(软镜碎石取石治疗, $n=171$)、碎石+三金汤组(软镜碎石取石+三金汤治疗, $n=179$),比较两组CRP、LPS及PCT水平变化、结石残存率、住院时间、生活质量水平、并发症发生率。**结果** 治疗后,碎石+三金汤组CRP、LPS、PCT水平均低于单纯碎石组,差异有统计学意义($t=55.694, 5.086, 7.043, P<0.05$);治疗2个月后,碎石+三金汤组结石残存率(0.56%)低于单纯碎石组(7.60%),住院时间短于单纯碎石组,差异有统计学意义($\chi^2=11.299, t=84.119, P<0.05$);碎石+三金汤组患者SF-36评分(84.71 ± 8.62)高于单纯碎石组(77.45 ± 7.93),差异有统计学意义($t=8.190, P<0.05$);碎石+三金汤组血尿、感染等并发症总发生率6.15%,低于单纯碎石组的16.96%,差异有统计学意义($\chi^2=10.103, P<0.05$)。**结论** 采用三金汤治疗输尿管上段嵌顿性结石术患者,能改善机体CRP、LPS、PCT水平,降低结石复发率。

[关键词] 输尿管上段嵌顿性结石;三金汤治疗;CRP;LPS;PCT

Effect of Sanjin Decoction on CRP, LPS and PCT levels in postoperative patients with upper ureteral impacted calculi

LI Mingqian*, WEI Junli, LIANG Peng, HAO Yanjun, ZHANG Sai

(Department of General Surgery, Cixian People's Hospital of Handan, Handan, Hebei, China, 056500)

[ABSTRACT] **Objective** To study the effects of Sanjin Decoction on C-reactive protein (CRP), lipopolysaccharide (LPS) and serum procalcitonin (PCT) levels in patients with upper ureteral incarcerated calculi after operation. **Methods** 350 patients with incarcerated calculi in the upper ureter admitted to the People's Hospital of Cixian County of Handan City from February 2019 to December 2021 were selected, and according to different treatment methods, they were divided into the simple lithotripsy group (soft mirror lithotripsy treatment, $n=171$) and the lithotripsy + Sanjin decoction group (soft mirror lithotripsy + Sanjin decoction treatment, $n=179$), the levels of CRP, LPS and PCT, stone survival rate, length of hospital stay, quality of life, and complication rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of CRP, LPS and PCT in the lithotripsy + Sanjin decoction group were lower than those in the lithotripsy group, and the difference was statistically significant ($t=55.694, t=5.086, t=7.043, P<0.05$). 2 months after treatment, the stone survival rate in the lithotripsy + Sanjin decoction group (0.56%) was lower than that in the lithotripsy group (7.60%), and the length of hospital stay in the lithotripsy + Sanjin decoction group was shorter than that in the lithotripsy group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=11.299, t=84.119, P<0.05$). The SF-36 score in the lithotripsy + Sanjin Decoction group (84.71 ± 8.62) was higher than that in the lithotripsy group (77.45 ± 7.93), and the difference was statistically significant ($t=8.190, P<0.05$). The total complication rate of hematuria and infection in the lithotripsy + Sanjin Decoction group was 6.15%, which was

基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划课题(2021481)

作者单位:邯郸市磁县人民医院普外二科,河北,邯郸 056500

*通信作者:李明谦, E-mail:py2k8333@126.com

lower than that in the lithotripsy group (16.96%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=10.103$, $P<0.05$). **Conclusion** The use of Sanjin Decoction in the treatment of patients with upper ureteral incarcerated calculi can improve the levels of CRP, LPS and PCT, and decrease the recurrence rate of calculi.

[KEY WORDS] Surgery for incarcerated calculi in the upper ureter; Sanjin Decoction treatment; CRP; LPS; PCT

输尿管直径较小,全长较长且有多处狭窄,肾脏结石脱落过程中极易嵌顿在狭窄处出现输尿管嵌顿性结石^[1-2]。结石滞留输尿管容易出现尿路梗阻,同时机体对异物排斥易引发免疫应答,导致结石嵌顿部位出现炎性息肉,不及时治疗还会引发慢性炎症,加剧血尿、疼痛等症状^[3]。过往研究表明,常规体外碎石对输尿管上段嵌顿性结石治疗效果不佳,微创科技的发展为输尿管结石治疗带来新方向^[4]。目前,软镜碎石取石术成为输尿管上段嵌顿性结石的主要治疗手段,该方法利用软镜技术进行取石,对结石的清除有一定效果,但术后仍会出现一系列并发症,影响患者生活质量^[5]。祖国医学专家提出三金汤对结石患者有很好的治疗及修复作用^[6]。故本文对输尿管上段嵌顿性结石患者进行软镜碎石取石术联合三金汤联合治疗,深入研究该治疗方案对机体血清降钙素原(Procalcitonin, PCT)、脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、C-反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)等因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取邯郸市磁县人民医院自2019年2月至2021年12月期间收治的350例输尿管上段嵌顿性结石患者,根据治疗方法不同分成单纯碎石组(软镜碎石取石治疗, $n=171$),其中男120例,女51例;平均年龄(44.37 ± 10.56)岁;碎石+三金汤组(软镜碎石取石+三金汤治疗, $n=179$),其中男130例,女49例,平均年龄(46.71 ± 10.54)岁。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者及家属均同意本次研究并签署知情同意书。

纳入标准:①符合《泌尿系结石诊疗指南》^[7]诊断标准并确诊为输尿管上段嵌顿性结石;②为单侧输尿管结石患者;排除标准:①合并其他严重输尿管疾病者;③既往有腹部开放性手术治疗史患者。

1.2 方法

单纯碎石组:进行输尿管软镜碎石取石手术

治疗,术前予以全身麻醉镇静处理,再将输尿管软镜通过尿道经膀胱置入输尿管,通过软镜寻找结石位置并观察结石及周围组织情况,调整输尿管位置便于进行手术操作,同时避免损伤周围组织。将直径为500 μm 的软激光纤维经尿道导入,对结石进行激光粉碎,确保碎石直径小于3 mm,若碎石嵌顿难以取出则将碎石进一步碎化成粉。操作过程中要确保视野清晰,密切关注输尿管周围情况。激光碎石后使用5-6F双J导管进行引流,引流结束后检查输尿管内碎石残留情况。术后7 d对患者肾脏、输尿管、膀胱区进行复查,对患者进行持续抗感染治疗1周,引流管保留3周。

碎石+三金汤组:在单纯碎石组的基础上服用三金汤治疗,其主要成分为50 g金钱草、40 g海金沙、30 g车前子、20 g木通、20 g鸡内金、20 g瞿麦、20 g冬葵子、20 g枳壳、20 g石韦。以上中药材均由本院药剂科统一进行炮制、煎煮后给予患者服用,1天/剂,2次/剂,每天早晚各服用一次,10 d为一个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 两组结石残余情况及住院时间比较

分别在术后1个月、2个月由影像医生对患者进行超声检查,检测患者输尿管结石残存情况,若出现强烈强回声光团,伴声影则表示存在残留结石^[8]。

1.3.2 两组治疗前后CRP、LPS、PCT水平比较

分别在术前及治疗2个月后采集患者静脉血4 mL, 2 500 r/min, 8 min, 离心半径10 cm离心处理后,检查血清中CRP、LPS、PCT水平。采用免疫散射比浊法配合C反应蛋白分析仪检测CRP水平,采用免疫荧光双抗体夹心法配合生化免疫分析仪测量PCT水平,采用酶联免疫吸附实验配合动态试管检测仪测量LPS水平。

1.3.3 两组生活质量水平比较

术后3个月对患者进行跟踪随访,对患者采用健康调查表(Short Form 36, SF-36)^[8]评估,该表由8个组成部分,患者得分高表示其生活质量好。

1.3.4 两组并发症发生率比较

记录患者发生血尿、发热、感染、介入栓塞等

出其具有“利水通淋”的功效,在《圣惠》中也曾记载石韦主治“小便淋痛”;冬葵子在《药性论》中记载到“治五淋”,同样在《证治汇补》中^[14-17]也曾提到对血淋、石淋等有利尿通淋的效果,与石韦、瞿麦等同用效果加倍;金钱草也具有利胆排石的功效。多种药性相符且无毒副作用的药材联合使用,不仅提高了排石效果,同时也促进机体恢复,有效提高对输尿管上段嵌顿性结石患者的疗效。CRP与PCT均属于炎性因子,其中CRP对机体感染具有较高的敏感性,会刺激免疫系统,提高免疫应答。而马占一等^[18]研究报告中指出PCT对泌尿系统感染有一定的评估作用。LPS是主要存在于细胞壁内的一种因子,对机体有一定的毒害作用,当其扩散可诱导白细胞介素等炎性因子生长,进一步加重炎症反应。本文对术后并经三金汤治疗后患者的CRP、LPS、PCT水平进行研究,结果发现碎石+三金汤组CRP、LPS、PCT水平均低于单纯碎石组,与朱红等^[19]研究一致,说明三金汤对机体缓解炎症反应有一定的效果。分析原因为海金沙、瞿麦等均具有清利湿热及清热利水等功效,有效降低了炎性因子的表达,削弱机体的炎性反应。进一步对两组患者的预后进行研究,结果发现碎石+三金汤组患者SF-36评分中躯体疼痛、社会功能等8项评分均在80分以上,均高于单纯碎石组;碎石+三金汤组血尿、发热、感染、介入栓塞等并发症总发生率低于单纯碎石组。结果与吕学新等^[20]结论相符,说明三金汤对输尿管结石患者无明显的毒副作用,间接证实术后服用三金汤可有效修复患者机体,预防术后并发症的发生,有利于患者身心健康,从而达到提高生活质量水平的目的。

综上所述,采用三金汤治疗输尿管上段嵌顿性结石术患者,能改善CRP、LPS、PCT水平,促进机体康复,降低结石复发率。

参考文献

- [1] 万优,许长宝,赵兴华,等. 输尿管上段嵌顿性结石术后发生输尿管狭窄的影响因素分析[J]. 微创泌尿外科杂志, 2020, 9(5): 324-329.
- [2] 王裕中,张志超,李宏军,等. 输尿管镜钬激光碎石术治疗输尿管上段嵌顿性结石的效果及对肾功能、术后疼痛的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 77-81.
- [3] 沈学成,熊朝晖,赵本隆,等. 输尿管上段嵌顿性结石后腹腔镜下输尿管切开取石术治疗体会[J]. 武警医学, 2021, 32(3): 185-188.
- [4] Ercan O, Erhan D, Mefail A, et al. Early ureteroscopic lithotripsy in acute renal colic caused by ureteral calculi [J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(1): 15-19.
- [5] 华青芬,陈伟,马超园. 输尿管中上段结石碎石术后双J管留置效果临床观察[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(7): 824-827.
- [6] Wang R, Su Y, Mao C, et al. Correction to: Laser lithotripsy for proximal ureteral calculi in adults: can CT texture analysis help predict treatment success? [J]. Eur Radiol, 2021, 32(1): 741-741.
- [7] 陈兴发. 泌尿系结石诊疗指南解读[J]. 现代泌尿外科杂志, 2010, 15(6): 408-410.
- [8] 吴立峰. 体外冲击波碎石术治疗输尿管结石疗效及对生存质量评定量表评分的影响[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(13): 2098-2100.
- [9] 王洪超,曹敬毅,孙卫兵,等. 输尿管软镜钬激光碎石术后继发输尿管狭窄的相关性因素分析[J]. 国际泌尿系统杂志, 2022, 42(3): 433-436.
- [10] Shalaby E, Ragab A, Tawfik E, et al. Ultrasound Diagnosis and Active Ureteroscopy for Obstructive Ureteral Calculi During Pregnancy: Multicenter Experience [J]. J Endourol, 2021, 35(10): 1460-1466.
- [11] 郭绍永,许培权,孔德志,等. 不同术式治疗输尿管上段嵌顿性结石的临床疗效比较[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 2050-2055.
- [12] 郭海滨,刘利维. 中药辅助体外冲击波碎石术治疗输尿管结石的临床随机对照研究[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 115-117.
- [13] 张小军,张立国,高海洋,等. 输尿管软镜碎石术联合叶金排石胶囊治疗直径小于2cm肾结石临床疗效分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 212-215.
- [14] 狄奇,谢晓,谢海平,等. 芪金合剂联合硬镜治疗上尿路结石的疗效及安全性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(7): 1110-1114.
- [15] 于文晓,裴晓华,苏宁,等. 撤针配合体外冲击波碎石术治疗输尿管下段结石的临床疗效[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(4): 715-718.
- [16] 王建卫,王强,李鼎,等. 排石汤联合ESWL对输尿管结石患者临床疗效及炎性因子表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 77-79.
- [17] 唐雷,徐彦,马隆,等. “排石保肾汤”对肾结石患者RIRS术后残余碎片的干预作用研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(11): 32-34.
- [18] 马占一,李传贵,张敬红,等. CRP、PCT、NLR联合检测预警输尿管结石发生尿源性脓毒血症的临床研究[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(6): 589-594.
- [19] 杨明,陈佳佳,朱红,等. 中西医结合综合防治输尿管结石的临床疗效观察与分析[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(2): 313-318.
- [20] 李义,王霞,吕学新. 化瘀补肾防石汤用于肾盂输尿管连接部狭窄并发肾结石患者双镜术后效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(16): 1793-1796.

外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平与喉癌患者淋巴结转移的相关性

舒中献^{1*} 詹红星¹ 王越¹ 白春雄²

[摘要] 目的 分析外周血中性粒细胞/淋巴细胞比例(NLR)、血管内皮生长因子(VEGF)、miRNA let-7a 表达水平与喉癌患者淋巴结转移的相关性。方法 选取2018年1月至2021年1月运城第一医院收治的60例喉癌患者作为喉癌组,30例喉部良性病变患者为对照组,另选取同期来院体检的健康人30名为健康组,比较三组外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a。根据淋巴结转移情况将喉癌患者分为有淋巴结转移亚组和无淋巴结转移亚组,比较两个亚组之间外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a,绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估NLR、VEGF、miRNA let-7a水平对喉癌患者有无淋巴结转移的诊断价值。结果 外周血NLR、VEGF水平:喉癌组>对照组>健康组,miRNA let-7a:喉癌组<对照组<健康组,差异均有统计学意义($F=110.518, 727.392, 402.508, P<0.05$)。60例喉癌患者中无淋巴结转移28例,淋巴结转移32例。有淋巴结转移患者NLR、VEGF水平均明显高于淋巴结转移患者,miRNA let-7a表达明显低于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($t=5.078, 9.956, 6.353, P<0.05$)。ROC结果显示,NLR、VEGF、miRNA let-7a及其联合检测的AUC分别为0.733、0.807、0.752、0.894。结论 喉癌患者外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a表达异常,且均与淋巴结转移有关,联合检测NLR、VEGF及miRNA let-7a有助于提高喉癌淋巴结转移诊断效能。

[关键词] 喉癌;中性粒细胞/淋巴细胞比例;血管内皮生长因子;miRNA let-7a;淋巴结转移

Correlation between expression levels of peripheral blood NLR, VEGF and miRNA let-7a and lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer

SHU Zhongxian^{1*}, ZHAN Hongxing¹, WANG Yue¹, BAI Chunxiong²

(1. Department of Otolaryngology, Yuncheng First Hospital, Yuncheng, Shaanxi, China, 044099; 2. Department of Otolaryngology, the Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi, China, 710043)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the correlation between expression levels of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), vascular endothelial growth factor (VEGF) and miRNA let-7a and lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer. **Methods** 60 patients with laryngeal cancer admitted to Yuncheng First Hospital between January 2018 and January 2021 were selected as the laryngeal cancer group, and 30 patients with benign laryngeal lesions were included as the control group, and 30 healthy people who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the healthy group. The peripheral blood NLR, VEGF and miRNA let-7a were compared among the three groups, and the patients with laryngeal cancer were divided into the lymph node metastasis subgroup and the non-lymph node metastasis subgroup according to the lymph node metastasis status. The peripheral blood NLR, VEGF and miRNA let-7a were compared between the two subgroups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of levels of NLR, VEGF and miRNA let-7a on presence or absence of lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer. **Results** The levels of NLR and VEGF in peripheral blood:

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2019SF-213)

作者单位:1. 运城第一医院耳鼻喉科,山西,运城 044099

2. 陕西省第四人民医院耳鼻喉科,陕西,西安 710043

*通信作者:舒中献, E-mail: shuzhongxian0910@163.com

laryngeal cancer group > control group > healthy group, while the miRNA let-7a: laryngeal cancer group < control group < healthy group ($F=110.518, 727.392, 402.508, P<0.05$). Of the 60 patients with laryngeal cancer, 28 had no lymph node metastasis and 32 had lymph node metastasis. The levels of NLR and VEGF in patients with lymph node metastasis were significantly higher than those in patients without lymph node metastasis, while the expression of miRNA let-7a was significantly lower than that in patients without lymph node metastasis ($t=5.078, 9.956, 6.353, P<0.05$). The ROC results showed that the AUC values of NLR, VEGF, miRNA let-7a and the combined detection were 0.733, 0.807, 0.752 and 0.894 respectively.

Conclusion The expression of NLR, VEGF, and miRNA let-7a in peripheral blood of patients with laryngeal cancer is abnormal, and they are related to lymph node metastasis. The combined detection of NLR, VEGF, and miRNA let-7a is helpful to improve the diagnostic efficiency of lymph node metastasis in laryngeal cancer.

[KEY WORDS] Laryngeal cancer; Neutrophil/lymphocyte ratio; Vascular endothelial growth factor; miRNA let-7a; Lymph node metastasis

喉癌为头颈部多发肿瘤疾病,发病率约占恶性肿瘤的5.7%~7.6%^[1]。近年来,通过各种改良手术方式、放疗、化疗、生物治疗等方法使喉癌预后明显改善,但其远期生存率仍不理想,5年生存率仅有51%,复发转移是喉癌患者的主要死亡原因^[2]。若患者发生淋巴结转移,则5年生存率会降低约50%,因此明确有无淋巴结转移,有利于临床尽早确定干预方案,延长患者生命,改善生存质量^[3]。全身炎症免疫反应在肿瘤的侵袭、转移和治疗方案具有重要作用,中性粒细胞/淋巴细胞比例(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)与恶性肿瘤患者预后具有一定相关性^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导能力较强,能够特异性作用于血管内皮细胞,使其增殖、迁移及生长,参与肿瘤的血管形成过程^[5]。miRNA是非编码小RNA,几乎参与调节所有的生物过程,可作为抑癌基因和致癌基因。let-7a是miRNA分子的一员,可与癌基因的3'非编码翻译区相互结合抑制靶基因的表达,抑制肿瘤的生长、浸润和转移等生物学过程^[6]。本研究选取喉癌患者,探讨外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a水平与其淋巴结转移的相关性,为临床喉癌病情评估提供参考,现将所得结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2021年1月运城第一医院收治的60例喉癌患者作为喉癌组,30例喉部良性病变患者为对照组。纳入标准:①喉癌组经过病理检查确诊为喉浸润癌^[7],即喉组织活检明确突破上皮基底膜向深部组织浸润的癌,以鳞状细胞分化为特征;②既往未接受放化疗治疗;③喉癌组和对照组均接

受手术治疗;排除标准:①急性炎症期者;②合并心脑血管疾病或其他恶性肿瘤者;③近期有手术史及输血史者;④妊娠或哺乳期孕妇者。另选取同期来院体检的健康人30名为健康组。喉癌组男38例,女22例;平均年龄(59.53±5.89)岁;肿瘤分型为声门上型15例,声门型45例;分化程度为低分化2例,中分化7例,高分化51例;TNM分期为I~II 47例,III~IV 13例。对照组男17例,女13例;平均年龄(60.22±6.02)岁。健康组男16名,女14名;平均年龄(58.68±5.45)岁。三组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院伦理委员会审批通过,所有参与研究人员均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 指标检测方法

采集患者入院第2d空腹外周静脉血5 mL(健康组采样时间为体检当日),以3 000 r/min的速度、半径10 cm离心10 min,离心后取上层清液,置于-70℃冰箱待测。采用全自动血液细胞仪检测中性粒细胞、淋巴细胞,计算NLR水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测VEGF水平,仪器为上海巴玖SAF-680T酶标仪(上海巴玖实业有限公司),试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司。

采用实时荧光定量PCR(RT-qPCR)两步法检测外周血miRNA let-7a表达水平,检测仪器为ABI 7500型定量PCR仪,结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 反映各样品相对于对照组样品目的基因的表达水平[$\Delta Ct = \text{目的基因} Ct \text{值} - \text{内参} Ct \text{值}$, $-\Delta\Delta Ct = (\text{对照组}) \Delta Ct \text{平均值} - (\text{各样品}) \Delta Ct \text{值}$],每个样品设3个复孔。

1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料使用($\bar{x} \pm s$)表示,两组独立、正态、

方差齐资料组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用重复测量方差,绘制受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平对喉癌患者有无淋巴结转移的诊断价值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平比较

外周血 NLR、VEGF:喉癌组>对照组>健康组,miRNA let-7a:喉癌组<对照组<健康组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 三组外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	NLR	VEGF($\mu\text{g/L}$)	miRNA let-7a
喉癌组	60	4.86±1.04 ^{ab}	4.74±0.53 ^{ab}	0.38±0.09 ^{ab}
对照组	30	3.12±0.91 ^b	2.58±0.45 ^b	0.66±0.11 ^b
健康组	30	1.89±0.65	0.89±0.31	0.95±0.07
<i>F</i> 值		110.518	727.392	402.508
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a*P*<0.05;与健康组相比,^b*P*<0.05。

2.2 有无淋巴结转移情况喉癌患者外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平比较

60 例喉癌患者中无淋巴结转移 28 例,淋巴结转移 32 例。有淋巴结转移患者 NLR、VEGF 水平均明显高于无淋巴结转移患者,miRNA let-7a 表达明显低于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表2 有无淋巴结转移情况喉癌患者外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

亚组	<i>n</i>	NLR	VEGF($\mu\text{g/L}$)	miRNA let-7a
无淋巴结转移组	28	4.13±1.12	4.01±0.51	0.46±0.08
淋巴结转移组	32	5.50±0.97	5.38±0.55	0.31±0.10
<i>t</i> 值		5.078	9.956	6.353
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 对喉癌患者有无淋巴结转移的诊断价值

绘制 NLR、VEGF、miRNA let-7a 诊断喉癌患者有无淋巴结转移的 ROC 曲线,NLR、VEGF、miRNA let-7a 及其联合检测的 AUC 分别为 0.733、0.807、0.752、0.894(*P*<0.05)。见表3、图1。

表3 外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 诊断喉癌患者有无淋巴结转移的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of peripheral blood NLR, VEGF and miRNA let-7a in the diagnosis of presence or absence of lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer

指标	最佳截断值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	SE 值	95% CI
NLR	5.23	0.402	71.43	68.75	0.733	0.066	0.603~0.839
VEGF	4.53	0.518	64.29	87.50	0.807	0.057	0.685~0.897
miRNA let-7a	0.40	0.411	78.57	62.50	0.752	0.063	0.623~0.854
联合检测		0.665	82.14	84.37	0.894	0.039	0.787~0.959

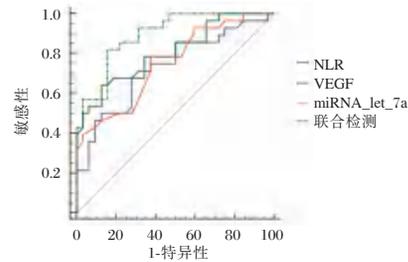


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

喉癌是头颈部常见的原发恶性肿瘤,早期确诊并制定针对性治疗方案对改善患者预后具有重要意义^[8]。影响喉癌患者预后的因素较多,其中具有淋巴结转移的患者病死率明显较高^[9]。探索敏感实验室指标早期预测喉癌患者淋巴结转移情况十分必要。

NLR 作为反映机体炎症免疫的标志,其水平升高提示体内形成利于肿瘤侵袭转移的炎症微环境,该环境可抑制细胞凋亡,促进血管生成,进而刺激肿瘤生长,同时,淋巴细胞的减少表明肿瘤防御机制下降,与肿瘤发生、进展有关^[10]。在这种炎症反应的情况下,中性粒细胞增殖,释放进入血液,外周血中粒细胞计数升高,炎症反应加重,淋巴细胞功能被抑制,肿瘤进展加速,机体抗肿瘤反应受到抑制,从而影响患者预后。NLR 已在胃癌、结肠癌、肺癌等多种实体肿瘤中证实与患者预后显著相关^[11]。肿瘤血管生长在肿瘤的发生发展中有重要作用,VEGF 作为血小板衍生生长因子家族的重要成员,在人体多个组织中均广泛分布,是特异性高、作用强的血管形成调控因子^[12]。VEGF 通过与受体结合特异性作用于血管内皮,能提高血管通透性,刺激血管内皮细胞增殖,形成新生血管,从而参与肿瘤生长、转移,因此 VEGF 能够作为肿瘤发生及进展的标志物^[13]。外周血循环中 miRNA

是评估某些疾病和预后的重要标志物,let-7a是第二个被发现的miRNA,其序列、表达模式、调控功能均高度保守^[14]。let-7a家族能够维持人类正常生理功能,其与原癌基因结合,抑制靶基因的表达,影响其稳定性,导致原癌基因降解,参与肿瘤的发生及发展,同时,其还可通过调节多种致癌信号起到肿瘤抑制作用^[15]。本研究结果表明外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a均参与到喉癌的发生,这一结果可为喉癌新的肿瘤标志物检测提供依据。

本文还发现,有淋巴结转移患者NLR、VEGF更高,miRNA let-7a更低,提示外周血NLR、VEGF、miRNA let-7a可参与喉癌进展。NLR水平越高,意味着机体炎症水平越高,使得机体对肿瘤抑制作用下降,利于肿瘤侵袭转移,故有淋巴结转移者NLR水平更高。VEGF是血管形成标志物,而微血管生成和肿瘤的持续生长、转移及侵袭有密切关系,因此有淋巴结转移患者VEGF水平更高。研究指出,let-7a可通过抑制高迁移率族蛋白A2的mRNA和蛋白表达,进而抑制喉癌细胞增殖和侵袭转移^[16]。对伴淋巴结转移患者而言,机体对喉癌细胞增殖、侵袭抑制作用下降,可能与miRNA let-7a表达下降后,机体对高迁移率族蛋白A2负向调控作用减弱有关。高伟等^[17]研究显示,NLR升高与声门上型喉癌颈淋巴结转移有关。王永宝等^[18]报道曾指出,血清VEGF、miRNA let-7a对喉癌淋巴结转移及复发均有一定预测价值。上述报道均支持本研究结果。本研究ROC结果显示,NLR、VEGF、miRNA let-7a分别为0.733、0.807、0.752,进一步证实了NLR、VEGF、miRNA let-7a对喉癌淋巴结转移有预测价值;三组联合检测的AUC为0.894,说明三者联合检测的价值更高,提示临床或可通过NLR、VEGF、miRNA let-7a联合检测早期预测喉癌患者淋巴结转移风险。

综上所述,喉癌患者外周血NLR、VEGF水平明显升高,miRNA let-7a表达降低,三者与患者淋巴结转移情况有一定相关性,能够辅助临床诊断喉癌患者有无淋巴结转移,为临床诊断和治疗提供一定参考依据,临床需对外周血NLR、VEGF水平升高、miRNA let-7a表达降低的患者应给予密切观察。

参考文献

- [1] Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer [J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2019, 31(1):1-11.
- [2] Mai JH, Ma LG. Human papillomavirus and laryngeal cancer [J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2019, 54(5):385-388.
- [3] 沈楚霞,胡国华,李彦仕,等. cN0喉癌颈淋巴结转移的特征分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(5):343-348.
- [4] Jiao HA, Li HH, He TC, et al. A nomogram incorporating PD-L1, NLR, and clinicopathologic features to predict inguinal lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma - ScienceDirect[J]. Urol Oncol, 2020, 38(7):641.e19-641.e29.
- [5] 李改玲,任芳,冯巍. 中晚期子宫颈癌鳞癌同步放化疗前后血清E-cadherin, VEGF, nm23-H1变化及预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2):185-189.
- [6] Mao XB, Sheng T, Zhuang LP, et al. Expression of miRNA let-7a and HMGA2 and Diagnostic Value of Serum miRNA let-7a Level in Pancreatic Cancer[J]. J Sichuan University, 2020, 51(4):540-545.
- [7] Wright JM, Vered M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors [J]. Head Neck Pathol, 2017, 11(1):68-77.
- [8] Kozhanov LG, Kozhanov AL, Korshunova TV. Laryngeal cancer surveillance in heart transplants [J]. Vestn Otorinolaringol, 2020, 85(6):34-36.
- [9] 瞿姣,张梦梅,郑凌琳,等. 双能量CT定量参数对喉癌转移淋巴结的定性评估价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20):3235-3238.
- [10] 刘乐乐,李华. 中性粒细胞和淋巴细胞VCS参数与NLR对肿瘤患者化疗后细菌感染辅助诊断价值[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(3):190-193.
- [11] Chen ZH, Zhao GL, Chen FY, et al. The prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in giant cell tumor of the extremities [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):329.
- [12] Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2):455-467.
- [13] 车娟,张肖林,徐舒舒,等. 喉鳞癌组织中OPN, VEGF, MMP-9蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(13):11-14.
- [14] 潘庆春,喻望博,李四军. miR-133调控FGFR1蛋白对喉癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(12):42-46.
- [15] Li Q, Liu WM, Chiu P, et al. Mir-let-7a/g Enhances Uterine Receptivity via Suppressing Wnt/ β -Catenin Under the Modulation of Ovarian Hormones [J]. Reprod Sci, 2020, 27(2):1164-1174.
- [16] 马丽娟,周恩,邹联洪,等. MiRNA let-7a对喉鳞癌细胞增殖的抑制作用[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3):159-163.
- [17] 高伟,邬信芳,孟朝暉,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与血小板计数对声门上型喉癌淋巴结转移的预测价值[J]. 海南医学, 2021, 32(8):986-989.
- [18] 王永宝,肖跃华,刘伟,等. VEGF、SCCAg、miRNA let-7a对喉癌转移及复发的预测价值[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(3):401-405+410.

广西人群 *miR-30* 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 多态性分布特征及其与血脂水平的关系

韦叶生^{1*} 罗艳萍¹ 刘潮¹ 谷嬉嬉¹ 王腾¹ 曾志能¹ 蓝艳²

[摘要] 目的 探讨 *miR-30* 基因单核苷酸多态性(SNP)位点 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 在广西人群中的分布特点,比较其与其他人群的多态性差异,并统计分析不同基因型的常见血脂检测项目水平。方法 SNPscan 法对 289 例研究对象 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 位点进行分型,用罗氏全自动生化仪检测研究对象的常见血脂水平。结果 在广西人群中 rs16827546 C/T 位点存在 CC、CT 两种基因型;rs10095483 A/C 位点存在 AA、AC 两种基因型。广西人群两位点基因型和等位基因频率与 HanpMap 计划公布的欧洲人(CEU)、约鲁巴人(YRI)、意大利人(TSI)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);广西人群 rs16827546 基因型和等位基因频率与日本人(JPT)比较,差异有统计学意义($P<0.05$);广西人群两位点基因型和等位基因频率与北京汉族人(HCB)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。广西人群 rs16827546 C/T 位点两种基因型血脂之间比较,携带 CT 基因型的 TC 和 LDL-C 与携带 CC 基因型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 广西人群 *miR-30* 基因位点 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 多态性在不同种族、不同地区人群间存在不同程度的差异,rs16827546 C/T 位点多态性与 TC 和 LDL-C 水平相关。

[关键词] *miR-30* 基因; 基因多态性; 广西人群; 血脂

Distribution characteristics of polymorphisms of *miR-30* gene rs16827546 A/C and rs10095483 A/C in Guangxi population and their association with serum lipid level

WEI Yesheng^{1*}, LUO Yangping¹, LIU Chao¹, GU Xixi¹, WANG Teng¹, ZENG Zhineng¹, LAN Yan²

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, China, 541001; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Youjiang Nationalities Medical College, Baise, Guangxi, China, 533000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore distribution situation of *miR-30* gene single-nucleotide sites rs16827546C/T and rs10095483A/C polymorphisms in Guangxi population and compare its distribution differences with other populations and to analyze level of common blood lipid indexes in genotypes. **Methods** SNPscan technology was used to test genotypes of rs16827546C/T and rs10095483A/C in 289 Guangxi population and serum lipid levels were measured by Roche automatic biochemical analyzer. **Results** There were two genotypes of CC and CT at rs16827546 C/T locus in Guangxi population. And AA and AC two genotypes at rs10095483 A/C locus. Compared with the Europeans (CEU), Yoruba (YRI) and Italians (TSI) announced by the HanpMap project, the genotype and allele frequency of the two loci in Guangxi population had statistically significant differences ($P<0.05$). The genotype and allele frequencies of rs16827546 in Guangxi population were significantly different from those in Japanese (JPT) ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the genotype and allele frequency of two loci in Guangxi population and Beijing Han population (HCB) ($P>0.05$). Comparing the blood lipids of the two genotypes at the rs16827546 C/T site

基金项目:国家自然科学基金项目(82060617、82060570);广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297147)

作者单位:1. 桂林医学院附属医院检验科,广西,桂林 541000

2. 右江民族医学院附属医院皮肤科,广西,百色 533000

*通信作者:韦叶生, E-mail: yeshengwei56@163.com

in the Guangxi population, there was a statistically significant difference between the TC and LDL-C carrying the CT genotype and the group carrying the CC genotype ($P < 0.05$). **Conclusion** The miR-30 gene loci rs16827546 C/T and rs10095483 A/C polymorphisms in Guangxi population have different degrees of differences among different ethnic groups and different regions.

[KEY WORDS] MiR-30 Gene; Genetic polymorphism; Guangxi population; Lipid

微小RNA (MicroRNA, miRNA) 是由人类基因组编码的单链非编码小RNA分子,近年来逐渐被人们发现,其长约22个核苷酸,是人类基因组的重要组成部分,在真核细胞中广泛存在。miRNA参与基因表达调控的多个方面,它们通过靶向作用mRNA使mRNA不稳定、抑制蛋白质产生或抑制靶基因翻译,在基因表达的转录后调控中发挥关键作用^[1]。近年来,心脑血管疾病的发病率和死亡率在全球范围内呈急剧上升趋势,然而其发病机制尚未完全阐明,可能与基因组背景、生活方式、环境因素、血脂水平的改变以及它们之间的相互作用有关,其中血脂水平的改变是心脑血管疾病发病的重要病理基础^[2-3]。因此,研究miRNA在血脂调控中的潜在分子机制有助于预防以血脂异常为发病基础的心脑血管疾病的发生。miR-30基因已被证实为参与血脂调控的关键调节因子,并且可以在血浆中稳定测定^[4],然而,国内外鲜见关于miR-30基因遗传多态性以及其多态性与血脂关系的报道。因此,本研究采用SNPscan技术分析广西人群miR-30基因簇位点rs16827546 C/T和rs10095483 A/C的遗传多态性特征,并与人类基因组计划(HapMap)公布的不同地区、不同人群的基因多态性分型数据进行比较,以探究其在不同地区、不同种族人群中的分布差异,并进一步探讨其与血脂的关系,为构建我国人群的基因多态性数据库以及早期预防和控制血脂提供参考资料,同时也可今后研究miR-30基因多态性相关疾病以及群体遗传学研究奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象

随机选取2020年9月至2021年7月到桂林医学院附属医院体检的志愿者289例,其中男性167例,女122例,年龄在23~72岁。排除自身免疫性疾病、心血管、脑血管和器质性疾病,各临床检查及实验室指标正常,均为健康无亲缘关系的独立

个体。本研究在院伦理委员会批准下进行,所有志愿者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA提取

使用北京天根生化科技有限公司血液基因组DNA提取试剂盒(批号:DP348-03,规格:200preps)提取基因组DNA进行分装并冷冻储存(-70℃)备用。

1.2.2 引物的设计与合成

登录NCBI查询miR-30基因rs16827546和rs10095483的DNA序列,引物序列的设计采用Premier 3.0在线软件进行设计,引物序列的设计由上海天昊生物科技有限公司完成。引物序列:rs16827546 C/T,上游:TTTTCTGGAACGTG-GCAAACCTT,下游:ATCTGCGGAGTGGAGACT-GTTC,rs10095483 A/C:上游:CCAACTACCAAA-CAAGGGCATTTC,下游:CTCCCAGAGAAAAAG TGTGTTAATTG

1.2.3 连接和多重PCR反应及基因分型检测

1.2.3.1 连接反应 连接反应按以下程序运行:94℃ 1 min, 58℃ 4 h,循环4次,94℃ 2 min, 72℃ forever。

1.2.3.2 多重荧光PCR反应 反应总体积为20 μL,PCR扩增按以下程序进行:96℃ 1 min, 94℃ 20 s, 60℃ 40 s(每个循环降低0.5℃), 72℃ 2 min, 循环9次; 94℃ 20 s, 57℃ 40 s, 72℃ 1.5 min, 循环25次; 68℃ 60 min; 4℃ forever。

1.2.3.3 基因分型检测 将多重PCR产物10倍dd H₂O稀释,振荡混匀,取1.0 μL PCR产物与1 μL LIZ500+ 8.9 μL Hi-Di混匀,95℃变性5 min后ABI3730XL测序仪检测, GeneMapper 4.1分析原始数据。

1.2.3.4 数据分析与比较 分析289例广西人群miR-30基因rs16827546和rs10095483的测序结果,直接法计算两位点基因型和等位基因频率,并与NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)公布的人类基因组计划(HapMap)的欧洲人(CEU)、日本人(JPT)、约鲁巴人(YRI)、意大利人(TSI)和北京汉

族人(HCB) 人群的 SNP 分型数据进行比较分析。

1.2.4 血脂水平检测

受试者空腹 8 h 以上,于次日清晨采集静脉血 3 mL,分离收集血浆,生化分析仪分析总胆固醇(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)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析数据;两位点的基因型和等位基因频率的分布用 χ^2 检验进行分析;正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

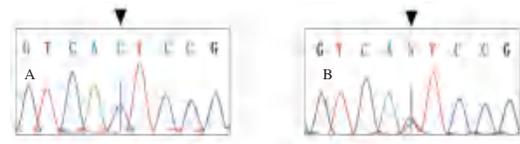
2 结果

2.1 miR-30 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 两位点基因分型检测结果

分型结果显示 rs16827546 C/T 存在 CC(86.2%)、CT(13.8%)两种基因型。rs10095483 A/C 位点存在 AA(89.3%)、AC(10.7%)两种基因型。见图 1、2。

2.2 广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 位点多态性在不同性别间的分布

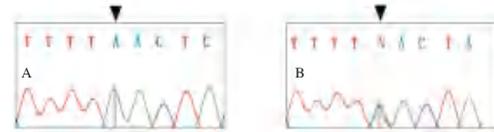
广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 基因型以 CC(86.2%)多见;rs10095483 A/C 基因型以 AA(89.3%)多见,两位点的基因型和等位基因频率



注: A~B 中箭头分别表示 CC、CT 基因型。

图 1 miR-30 基因簇 rs16827546 位点测序图

Figure 1 The sequencing map of miR-30 gene rs1682754



注: A~B 中箭头分别表示 AA、AC 基因型。

图 2 miR-30 基因 rs10095483 位点测序图

Figure 2 The sequencing map of miR-30 gene rs10095483

在男女性别间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 两位点多态性与其他人群间的比较

广西人群两位点基因型和等位基因频率与 HanpMap 计划公布的 CEU、YRI 和 TSI 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);广西人群 rs16827546 基因型和等位基因频率与 JPT 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);广西人群两位点基因型和等位基因频率与 HCB 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、表 3。

表 1 广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 基因型和等位基因频率的比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of rs16827546 and rs10095483 of miR-30 gene of Guangxi population in different genders [$n(\%)$]

组别	n	基因型频率(%)		χ^2 值	P 值	等位基因频率(%)		χ^2 值	P 值	
		CC/AA	CT/CC			C/A	T/C			
rs16827546	男	167	149(89.2)	18(10.8)	3.111	0.078	316(94.6)	18(5.4)	2.880	0.090
	女	122	100(82.0)	22(18.0)			222(91.0)	22(9.0)		
总数	289	249(86.2)	40(13.8)	538(93.1)	40(6.9)					
rs10095483	男	167	148(88.6)	19(11.4)	0.175	0.676	315(94.3)	19(5.7)	0.165	0.685
	女	122	110(90.2)	12(9.8)			232(95.1)	12(4.9)		
总数	289	258(89.3)	31(10.7)	547(94.6)	31(5.4)					

表 2 广西人群 miR-30 基因 rs16827546 C/T 基因型和等位基因频率与不同地区人群的比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of rs16827546 C/T genotypes and allele frequencies of miR-30 gene of Guangxi population in different regions [$n(\%)$]

组别(rs16827546)	n	基因型频率(%)			χ^2 值	P 值	等位基因频率(%)		χ^2 值	P 值
		CC	CT	TT			C	T		
广西人群	289	249(86.2)	40(13.8)			538(93.1)	40(6.9)			
欧洲人群(HapMap-CEU)	224	208(92.9)	16(7.1)	5.822	0.016	432(96.4)	16(3.6)	5.486	0.019	
日本人群(HapMap-JPT)	172	162(94.2)	10(5.8)	7.185	0.007	334(97.1)	10(2.0)	6.773	0.009	
非洲人群(HapMap-YRI)	226	144(63.7)	68(30.1)	14(6.2)	21.790	<0.001	356(78.8)	96(21.2)	45.376	<0.001
北京汉族人群(HapMap-HCB)	86	70(81.4)	16(18.6)		1.184	0.277	156(90.7)	16(9.3)	1.088	0.297
意大利人群(HapMap-TSI)	176	166(94.3)	10(5.7)		7.588	0.006	342(97.1)	10(2.9)	7.157	0.007

表3 广西人群 *miR-30* 基因 rs10095483 A/C 基因型和等位基因频率与不同地区人群的比较 [n(%)]Table 3 Comparison of rs10095483 A/C genotypes and allele frequencies of *miR-30* gene of Guangxi population in different regions [n(%)]

组别(rs10095483)	n	基因型(%)			χ^2 值	P值	等位基因(%)		χ^2 值	P值
		AA	AC	CC			A	C		
广西人群	289	258 (89.3)	31 (10.7)				547 (94.7)	31 (5.4)		
欧洲人群(HapMap-CEU)	224	138 (61.1)	74 (32.7)	14 (6.2)	61.182	<0.001	350 (77.4)	102 (22.6)	66.753	<0.001
日本人群(HapMap-JPT)	170	150 (88.2)	20 (11.8)		0.117	0.733	320 (94.1)	20 (5.9)	0.110	0.740
非洲人群(HapMap-YRI)	226	178 (78.7)	42 (18.6)	6 (2.7)	14.852	<0.001	398 (88.1)	54 (11.9)	14.520	<0.001
北京汉族人群(HapMap-HCB)	86	72 (83.7)	14 (16.3)		1.935	0.164	158 (91.9)	14 (8.1)	1.811	0.178
意大利人群(HapMap-TSI)	176	110 (62.5)	56 (31.8)	10 (5.7)	52.336	<0.001	276 (78.4)	76 (21.6)	56.582	<0.001

2.4 广西人群 *miR-30* 基因 rs16827546 C/T 和 rs10095483 A/C 多态性与血脂水平相关性分析

rs16827546 C/T 位点携带 CC 基因型 LDL-C 和 TC 与携带 CT 基因型组相比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。rs10095483 A/C 位点 AA 基因型的各项血脂指标水平与 AC 基因型相比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表4 *miR-30* 基因 rs16827546 C/T 基因型的各项血脂指标比较 [(\bar{x}±s)]Table 4 Comparison of blood lipid indexes of *miR-30* rs16827546 C/T genotype [(\bar{x}±s)]

基因型	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CC	2.39±1.98	4.19±1.53	1.91±1.28	2.72±0.95
CT	2.13±1.76	4.72±1.16	1.69±1.10	3.17±0.84
t值	0.777	-2.558	1.117	-2.759
P值	0.438	0.013	0.269	0.006

表5 *miR-30* 基因 rs10095483 A/C 基因型的各项血脂指标比较 (mmol/L)Table 5 Comparison of blood lipid indexes of *miR-30* rs10095483 A/C genotype (mmol/L)

基因型	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
AA	2.35±1.97	4.23±1.45	1.87±1.26	2.75±0.93
AC	2.43±2.86	4.56±1.81	1.91±1.29	3.05±1.14
t值	-0.222	-1.180	-0.171	-1.625
P值	0.824	0.239	0.864	0.105

3 讨论

miRNA 在生物体内存在初级 *miRNA* (*pri-miRNA*)、前 *miRNA* (*pre-miRNA*) 及成熟 *miRNA* 三种形式, *pri-miRNA*、*pre-miRNA* 经过 Dicer 剪切和加工,成为成熟的 *miRNA*,成熟的 *miRNA* 调控约 60% 的人类蛋白质的编码基因^[5]。*miR-30* 基因属于 *miRNA* 基因家族中重要的成员之一,其编码

基因位于人类 1、6 和 8 号染色体上。研究发现^[6],大量靶基因翻译受到 *miR-30* 的调控, *miR-30* 基因通过调节细胞凋亡、氧化应激、炎症和自噬等病理、生理过程,从而在细胞生长、组织分化和临床相关疾病的发病机制中发挥重要的调节作用。动脉粥样硬化是冠心病、缺血性脑卒中、外周血管病的主要发病原因,血脂代谢障碍为动脉粥样硬化的病变基础,这是由于动脉壁巨噬细胞中胆固醇的积累和脂类代谢率的失调引起的,这种失调包括 LDL-C、TG 和 TC 水平的升高以及血清中 HDL-C 的降低^[7]。遗传因素被认为约占血脂代谢障碍发生率的 50~80%^[8],Zhang 等^[9]研究表明,上调 *miR-30* 对动脉粥样硬化具有保护作用。LDL-C 和 TC 作为心血管疾病的生物标志物,研究发现,上调 *miR-30* 会降低血浆 LDL-C 和 TC 水平^[10]。此外, *miR-30* 还可通过基因生物靶向作用减少脂质合成和含 LDL 脂蛋白的产生,以避免脂肪变性和降低血浆脂质^[11]。这些研究结果表明, *miR-30* 可能是参与血脂调控的关键基因之一,其可能成为血脂异常类疾病治疗的潜在新靶点。

近年来,基因多态性与疾病的关系受到研究者的重视和广泛关注,成为基因研究领域的热点^[12]。单核苷酸多态性(SNPs)是人类可遗传变异中最常见类型,是由于单个核苷酸变异而引起 DNA 序列的改变,研究表明, *miR-30* 基因有多个功能性 SNPs 位点,这些功能性 SNPs 位点与 *miR-30* 基因调控的相关疾病的发生和发展密切相关^[13],随着人类基因组计划的完成,多地区、多民族的分散研究成为基因多态性研究的前沿趋势^[14],Wang 等^[15]对中国毛南族和汉族人群单核苷酸多态性与血脂的关系进行了研究,结果显示, G 等位基因携带者毛南人的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于

汉族人,其高胆固醇血症、高三酰甘油血症的患病率显著高于汉族人群;Ling等^[16]对我国京族和汉族基因多态性与总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的相关性进行了研究,结果分析显示不同基因型间血清TC和LDL-C水平存在显著性差异,因此说明不同民族和种族人群脂代谢相关基因的某些遗传特征和基因型可能有所不同。广西位于中国西南地区,属于中国少数民族的聚居地,本研究通过对289例广西人群rs16827546 C/T和rs10095483 A/C基因型和等位基因频率进行分析,结果显示,广西人群两位点的基因型和等位基因频率与人类基因组计划公布的CEU、YRI、TSI相比较,其差异有统计学意义,而与我国北京汉族人群相比,差异无统计学意义。此结果说明,种族背景和地域差异是影响基因多态性的重要因素。在此次广西人群基因多态性与血脂的相关性研究中,本研究在分析广西人群位点rs16827546 C/T和rs10095483 A/C不同基因型与血脂水平的差异后发现,rs16827546 C/T位点两种基因型血脂之间比较,携带CT基因型的TC(胆固醇)和LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)与CC组比较,其差异有统计学意义。这说明广西人群miR-30多态性rs16827546与血脂的关系更为密切,今后在研究血脂相关疾病时,可优先考虑rs16827546位点。

本研究是首次对广西地区人群miR-30基因簇rs16827546和rs10095483位点遗传多态性展开研究,揭示了广西人群miR-30基因上述两位点遗传多态性的分布特征,探讨分析了其基因多态性分布差异的可能原因,加深了对基因多态性的认识,为miR-30基因相关疾病的研究奠定了遗传学基础。本研究还发现广西人群rs16827546 C/T多态性与血脂水平密切相关,这将为研究更多其他人群多态性数据及对以血脂异常为发病基础的相关疾病提供方向。然而,本研究的样本量较少,可能存在选择偏倚,在今后的研究中本课题组将加大样本量并且纳入人类遗传学中的环境、年龄、民族等因素进行多中心的前瞻性研究。

参考文献

- [1] Felekis K, Touvana E, Stefanou C, et al. microRNAs: a newly described class of encoded molecules that play a role in health and disease[J]. Hippokratia, 2010, 14(4):236-240.
- [2] Ullmann P, Nurmik M, Schmitz M, et al. Tumor suppressor miR-215 counteracts hypoxia-induced colon cancer stem cell activity[J]. Cancer Lett, 2019, 450:32-41.
- [3] 郝春霞, 张小光, 李伟等. 急性冠脉综合征患者血浆miR-122、miR-29b、miR-30d水平变化及诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(5):762-765.
- [4] Liu K, Xuekelati S, Zhou K, et al. Expression Profiles of Six Atherosclerosis - Associated microRNAs That Cluster in Patients with Hyperhomocysteinemia: A Clinical Study [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37(3):189-198.
- [5] Zhao M, Xie J, Shu W, et al. MiR-15b and miR-322 inhibit SETD3 expression to repress muscle cell differentiation [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3):183.
- [6] Du X, Liu B, Luan X, et al. miR-30 decreases multidrug resistance in human gastric cancer cells by modulating cell autophagy[J]. Exp Ther, 2018, 56(15):599-605.
- [7] Mao L, Liu S, Hu L, et al. miR-30 family: a promising regulator in development and disease[J]. Biomed Res Int, 2018, 29: 9623412.
- [8] Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels [J]. Nat Genet, 2013, 45(11):1274-1283.
- [9] Zhang T, Tian F, Wang J, et al. Endothelial Cell Autophagy in Atherosclerosis is Regulated by miR-30-Mediated Translational Control of ATG6[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4):1369-1378.
- [10] Li P, Zhong X, Li J, et al. MicroRNA-30c-5p inhibits NLRP3 inflammasome - mediated endothelial cell pyroptosis through FOXO3 down-regulation in atherosclerosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4):2833-2840.
- [11] Zaragosi G, Ling Z, EJ, et al. Small RNA sequencing reveals miR-642a-3p as a novel adipocyte-specific microRNA and miR-30 as a key regulator of human adipogenesis [J]. Genome Biol, 2020, 12:R64.
- [12] 黄艳云, 黄华佗, 陆玉兰, 等. 广西人群miR-107基因多态性及其与血脂的关系[J]. 解剖学报, 2020, 51(2):284-288.
- [13] Gary W, Rosemary B. Single nucleotide polymorphisms that modulate microRNA regulation of gene expression in tumors [J]. PLOS Genet, 2018, 14(12): 1010-1012.
- [14] 向阳, 蓝艳, 罗宏成, 等. 广西壮族及汉族人群CD40基因rs4810485 G/T遗传多态性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(2):87-90+102.
- [15] Qiu L, Yin RX, Khounphinit E, et al. Association of the APOA1 rs964184 SNP and serum lipid traits in the Chinese Maonan and Han populations [J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1):105.
- [16] Pan L, Mo MQ, Miao L, et al. Association of BDNF rs11030104 SNP and serum lipid levels in two Chinese ethnic groupset [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(3):1466-1483.

低深度全基因组测序技术联合细胞学检测在高龄产妇产前诊断中的应用

曾美* 万晓盼 王晨辉

[摘要] **目的** 探讨低深度全基因组测序技术(CNV-seq)联合细胞学检测在高龄产妇产前诊断中的应用。**方法** 选取2020年1月至2021年12月濮阳妇幼保健院进行产前检查且经重复无创筛查无效的196例的高龄产妇作为研究对象,所有产妇先行羊膜腔穿刺术,对胎儿羊水样本进行细胞学检测及CNV-seq检测,分析比较两种技术检出胎儿染色体异常结果,并随访其妊娠结局。**结果** 细胞学检测检出异常40例,异常率20.40%;CNV-seq技术检出异常52例,异常率26.53%;两者单独检出异常率比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.045, P>0.05$);细胞学检测+CNV-seq检测检出异常65例,异常率33.16%,细胞学检测、CNV-seq检测与细胞学检测+CNV-seq检测比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.151, P<0.05$)。**结论** 低深度全基因组测序技术联合细胞学检测在高龄产妇产前诊断中有良好的应用价值,且具有较高的检出率。

[关键词] 低深度全基因组测序技术;细胞学;高龄产妇;产前诊断

Application of low-depth whole genome sequencing combined with cytological detection in prenatal diagnosis of elderly parturient women

ZENG Mei*, WAN Xiaopan, WANG Chenhui

(Department of Obstetrics, Puyang Maternal and Child Health Care Hospital of Henan, Puyang, Henan, China, 457001)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of low-depth whole genome sequencing (CNV-seq) combined with cytological detection in prenatal diagnosis of elderly parturient women. **Methods** A total of 196 elderly parturients who underwent antenatal care in Puyang Maternal and Child Health Hospital from January 2020 to December 2021 were retrospectively repeated non-invasive screening were selected as the study subjects. All pregnant women underwent amniocentesis first, and fetal amniotic fluid samples were subjected to cytological detection and CNV-seq detection. The results of fetal chromosomal abnormalities detected by the two techniques were analyzed and compared, and the pregnancy outcomes were followed up. **Results** 40 cases of abnormalities were detected by cytological detection, and the abnormal rate was 20.40%. CNV-seq technology detected 52 cases of abnormalities, with an abnormal rate of 26.53%. There was no significant difference in the abnormal rate between the two methods ($\chi^2=2.045, P>0.05$). Cytological detection + CNV-seq detection detected abnormalities in 65 cases, with an abnormal rate of 33.16%. There was a statistically significant difference between cytological testing, CNV-seq testing and cytological testing + CNV-seq testing ($\chi^2=8.151, P<0.05$). **Conclusion** Low-depth whole-genome sequencing combined with cytological detection has good application value in prenatal diagnosis of elderly parturient women, and has a high detection rate.

[KEY WORDS] Low-depth whole genome sequencing technology; Cytology; Elderly parturient women; Prenatal diagnosis

基金项目:濮阳市科学技术进步奖(9412011Y1064)

作者单位:河南省濮阳市妇幼保健院产科,河南,濮阳457001

*通信作者:曾美, E-mail: zengmeimei1027@163.com

高龄产妇是指35周岁以上的妊娠妇女,近年来,我国实行“二胎政策”后,高龄产妇对生育的需求有所增长。有文献报道,高龄是胚胎染色体异常的独立危险因素,高龄产妇卵巢功能减退、卵子逐渐老化,加之环境因素等原因的积累,导致减数分裂期间的生殖细胞或受精卵发生染色体不分离的风险增加^[1]。据报道,我国出生缺陷的发生率为5.6%,而染色体异常是出生缺陷的常见原因之一^[2]。出生缺陷是导致流产、死胎、婴幼儿死亡、婴幼儿先天残疾的重要因素,不但对胎儿构成威胁,而且对家庭、社会造成沉重的经济负担^[3]。我国《母婴保健法》规定,孕产妇需进行产前检测,防止严重遗传性疾病患儿出生。细胞学检测为传统产前检测方法,其中染色体核型分析是细胞学检测中的一种,也是产前诊断的“金标准”,但该方法检测周期长,分辨率较低^[4]。随着分子检测技术的发展,越来越多的产前诊断中心把细胞学检测联合低深度全基因组测序技术(low-depth whole-genome sequencing, CNV-seq)作为产前诊断的有效方法,二者联合检测,可以提高检测的灵敏度。本研究将探讨低深度全基因组测序技术联合细胞学检测在产妇产前诊断中的应用。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年12月濮阳妇幼保健院进行检查的196例高龄产妇作为研究对象。纳入标准:①单胎妊娠;②年龄>35岁;③孕周17~26周;④具有明确产前诊断指征^[5];⑤无创DNA筛查提示染色体异常;⑥胎儿结构超声结果显示异常;⑦夫妻任意一方存在染色体疾病家族史;⑧产妇曾生育具有染色体疾病的患儿;⑨孕妇有多次不明原因流产史,或曾有死胎生育史;⑩患者及家属均知情同意本次研究并签署知情同意书。排除标准:①既往有不良孕史;②体温>37.5℃;③有盆腔感染或宫腔感染征兆;④凝血功能异常或伴有血液系统疾病;⑤孕期接触过有害因素者。患者平均年龄(37.25±0.78)岁,身体质量指数(BMI)为20~23 kg/m²,平均BMI(21.51±0.69)kg/m²。

1.2 方法

1.2.1 样本采集

在做完相关的检查和排除羊膜穿刺的禁忌后,在无菌状态下进行羊膜穿刺,采集25 mL羊

水,其中15 mL羊水经细胞培养,用于染色体核型分析,5 mL用于CNV-seq测定,5 mL保存。为消除母源污染对测序的影响,采集2 mL的外周血备存。

羊膜腔穿刺术流程:嘱咐孕妇排空膀胱,取仰卧位,观察胎儿心率、胎盘位置和羊水量,判断穿刺位置。腹部常规消毒后,再铺无菌洞巾;在超声的指引下,尽量避开胎儿和胎盘往羊水最深处,羊水穿刺针垂直刺入腹腔,刺入羊膜腔后取出针芯,羊水溢出。取出羊水后,将针芯插入穿刺针中取出,无菌辅料覆盖;术后再测胎心率,并观察胎盘有无渗血。

1.2.2 细胞学检测

染色体核型分析:将抽取的羊水离心,收集细胞悬液,接种至无菌培养瓶内,加入4 mL羊水培养基,混合均匀后37℃ CO₂培养箱内培养6~7 d,当细胞生长状态良好,出现许多小岛时换培养基,换取新鲜培养基2 mL鸡血培养24~48 h;当细菌生长旺盛,出现细胞克隆≥5个,并出现圆形细胞时,加入60 μL秋水仙素,30 min后行细胞学处理;倒出瓶中细胞上清液,加入4 mL EDTA-胰酶消化3~5 min;加入37℃ 0.075 mol/L氯化钾溶液6~8 mL,置于37℃水浴箱内20 min;再加入新鲜配置的固定液6 mL,混匀后静置15 min,弃上清液(重复三次固定),刮下贴壁细胞,收集至15 mL试管中吹打混匀后离心,弃上清;后滴片、烤片、染色处理后将标本玻片放入全自动染色体扫描平台分别从两个培养体系中采集,计算核型。每个样本计数20~30个细胞,分析5~7个细胞,按照人类细胞遗传学国际命名体制进行核型描述和记录,发现染色体嵌合时加倍计数和分析细胞数。

1.2.3 CNV-seq检测

提取羊水样本中的DNA,并对提取到的DNA进行纯化,采用染色体拷贝数变异检测试剂盒及高通量测序文库构建DNA纯化试剂盒对分离纯化的DNA进行文库构建,再采用高通量测序试剂盒DNA文库进行高通量测序,获取测序数据,测试数据分析系统进行序列比对及数据分析,获得目标染色体的Z值和全部>100 kb的染色体拷贝数变异。

染色体拷贝数变异评价标准:根据美国医学遗传学与基因组学会(ACMG)指南标准^[6]:将检测

样本中发现的染色体拷贝数变异(copy number variation, CNVs)分为以下5个方面:致病性拷贝数变异(pathogenic copy number variations, pCNVs);可能致病CNVs;临床意义未明的CNVs(variants of uncertain significance, VUS);良性CNVs;可能良性CNVs。

1.3 孕妇妊娠结局随访

对受试者进行电话随访或门诊随访,统计孕妇妊娠结局及新生儿结局。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞学检测结果

196例羊水标本中,染色体核型分析染色体异常40例,染色体异常检出率20.40%。见表1。

表1 细胞学检测结果
Table 1 cytological results

异常情况	检出异常(例)	检出率(%)
21-三体	8	4.08
18-三体	3	1.53
13-三体	1	0.51
嵌合型	4	2.04
异位	2	1.02
性染色体数目异常	9	4.59
染色体平衡变异	8	4.08
不平衡异位变异	5	2.55
合计		40(20.40)

2.2 CNV-seq 检测结果

196例羊水标本中,CNV-seq技术检出结果异常率52例,异常检出率26.53%。见表2。

表2 CNV-seq 检测结果
Table 2 CNV-seq test results

异常情况	检出异常(例)	检出率(%)
21-三体	13	6.64
18-三体	4	2.04
47,XXX	2	1.02
47,XXY	2	1.02
47,XYY	2	1.02
嵌合型	7	3.57
pCNVs	3	1.53
临床意义未明的CNVs	10	5.10
良性CNVs	7	3.57
可能良性CNVs	2	1.02
合计	52	26.53

2.3 CNV-seq 联合细胞学检测染色体异常情况

196例羊水标本中,CNV-seq联合细胞学检测染色体异常65例,检出率33.16%,其中包括致病性染色体异常62例,临床意义未明的CNVs3例。检出胎儿染色体嵌合型7例,检出率为3.57%,其中细胞学检测检出5例,检出率为2.55%,CNV-seq检出3例,检出率为1.53%。

2.4 CNV-seq、细胞学检测二者单独检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较

CNV-seq、细胞学检测二者单独检测染色体异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);单独CNV-seq检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);单独细胞学检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);CNV-seq、细胞学检测二者单独检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 CNV-seq、细胞学检测二者单独检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较

Table 3 Comparison of chromosome abnormality rates between CNV-seq and cytology alone and CNV-seq combined cytology

组别	总例数	检出异常(例)	检出率(%)
细胞学检测结果	196	40	20.40
CNV-seq 检测结果	196	52	26.53 ^a
CNV-seq 联合细胞学检测	196	65	33.16 ^b
χ^2 值			8.151
P 值			0.016

注:与细胞学检测结果比,^a $P > 0.05$;与CNV-seq检测结果比,^b $P > 0.05$ 。

2.5 随访结局

随访至最终妊娠结局的产妇196例,随访率为100%。65例检出致病性染色体异常的孕妇中,62例孕妇选择引产,3例在已经告知染色体异常情况下选择正常分娩,其中1例为47,XXY,足月剖宫产,新生儿目前发育正常;2例47,XYY,足月剖宫产,新生儿目前发育正常。

3 讨论

随着现代医学技术的发展,婴幼儿营养不良、感染等疾病的检出率明显下降,而先天结构畸形、染色体异常、功能代谢障碍等则明显增加,导致围产儿死亡风险增加,影响分娩结局。相关文献报

道,我国每年有20~30万的新生儿具有肉眼可见的先天畸形,新生儿先天性出生缺陷总数达到100万,是新生儿先天性出生缺陷的高发国家^[7]。新生儿先天性出生缺陷中染色体异常最为常见,而高龄产妇因卵细胞质量下降,更容易出现染色体变异和基因变异,一学者对高龄产妇进行了回顾性研究,结果显示:高龄产妇的染色体异常发生率高达9.15%^[8]。产前诊断主要是指在胎儿出生之前,检查胎儿的发育和染色体的异常,在产前对存在先天性缺陷高危因素的产妇进行产前检测,以防止染色体异常的胎儿出生,是确保新生儿出生质量的关键。

早在20世纪60年代,细胞染色体核型分析就被认为是染色体异常诊断的“金标准”。但羊水染色体核型分析技术受到多种因素的制约,对低比例嵌合体的诊断和真伪嵌合体的诊断有很大的缺陷^[9]。目前已有研究表明,当羊水染色体核型分析结果为嵌合体,需要进一步进行细胞分裂间期的FISH检测,如嵌合体20%以上,则可以使用拷贝数变异法进行鉴别^[9]。CNV-seq技术是近几年在基因诊断及产前诊断方面的一个新进展,《中华医学遗传学杂志》于2019年刊载CNV-seq产前诊断专家共识,对其特征进行了详尽阐述,并对其临床应用进行规范^[10]。CNV-seq技术具有较高的分辨率、检测周期短、检测范围广等优点,可以很好的弥补细胞染色体核型分析的缺陷,对羊水染色体嵌合体的诊断具有较高的准确性,且能提高检测的敏感性和精确度。

本研究结果显示,细胞学染色体核型分析检测检出异常率20.40%;CNV-seq技术检出异常率26.53%;可见CNV-seq技术的检出率更高,发现的拷贝数变异更多,但两者单独检出异常率比较无明显差异。细胞学检测+CNV-seq检测检出异常率33.16%,高于刘淑敏等^[11]的13.82%,可能与本研究不同产前诊断指征所占比例不同有关。CNV-seq、细胞学检测二者单独检测与CNV-seq联合细胞学检测染色体异常率比较差异显著,二者联合检测能相互验证检出异常核型,还能补充不同种类的异常核型。在嵌合体检测方面,细胞学染色体核型分析检出4例,CNV-seq检出7例,有研究发现,CNV-seq技术可精确检测低至5%的嵌合体^[4]。而在染色体平衡性结构异常方面,细胞学染色体核型分析检测检出异位、染色体平衡

变异、不平衡异位变异,由于染色体平衡性结构异常不涉及遗传物质增多或减少,因此未能被CNV-seq检出。研究显示,染色体结构异常不引起临床表现,但可能会出现流产、胎停育等情况^[12]。就二种检测方法而言,CNV-seq技术可以弥补染色体核型分析技术的缺陷,可以提高胎儿的染色体异常检出率,但是无法检测到平衡易位、倒位、环状和多倍体,因此不能单独用于产前诊断^[13]。细胞染色体核型分析则是通过对染色体的条状和相对稳定的形态进行鉴别,只在染色体数量异常或较大的结构(5 MB)异常的情况下才能被检出,其操作复杂,细胞培养时间长,且无法明确诊断是否存在微小片段的缺失或重复^[14-15]。因此,为了避免漏检,可联合CNV-seq技术对高龄产妇进行产前诊断,以提高胎儿的染色体异常检出率。

综上所述,低深度全基因组测序技术联合细胞学检测在高龄产妇产前诊断中有良好的应用价值,且具有较高的检出率,降低出生缺陷。

参考文献

- [1] 邢俊,王洁,黄晨阳,等.胚胎植入前遗传学检测降低高龄冻融胚胎移植患者早期自然流产率的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(11):1663-1667.
- [2] 钟艳娟,卢建,陈剑虹,等.无创DNA产前检测在胎儿染色体非整倍体疾病及染色体拷贝数变异筛查中的研究[J].现代医药卫生,2022,38(3):494-497.
- [3] 马聆桦,朱茂灵,黄永全,等.高危指征孕妇侵入性产前诊断检测结果分析[J].华南预防医学,2020,46(2):185-188.
- [4] 冯暄,郝胜菊,张庆华,等.CNV-seq技术在1395例高龄孕妇产前诊断中的临床应用评价[J].临床检验杂志,2022,40(3):190-193+233.
- [5] 黄林杰,杨俐,彭建红,等.270例羊膜腔穿刺术产前诊断指征及结果分析[J].中国生育健康杂志,2019,30(3):226-231.
- [6] Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants[J]. Genet Med, 2011, 13(7):680-685.
- [7] 刘慧,方慧琴,陈薇,等.羊水穿刺在产前筛查无创高风险病例中染色体异常的产前诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(10):1311-1314+1318.
- [8] 岳晓倩,陈华.2014-2019年常熟市围产儿出生缺陷与产妇年龄构成关系[J].江苏预防医学,2021,32(1):98-99.

血清 CysC、CRP 及 GADA 与糖尿病肾病患者病变严重程度及心血管事件的关系

匡蕾 戴武* 邹玲玲 张苏皖

[摘要] **目的** 探讨血清血清胱抑素 C(CysC)、C 反应蛋白(CRP)及谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)与糖尿病肾病(DN)患者病变严重程度及患者是否发生不良心血管事件(MACE)的关系。**方法** 选取 2019 年 01 月至 2021 年 9 月于合肥市第二人民医院就诊的 DN 患者 92 例记为 DN 组,选取同时期同医院就诊无肾病糖尿病(DM)患者 43 例记为 DM 组、常规体检健康志愿者 50 例记为健康对照组,比较三组血清 CysC、CRP 和 GADA 水平;比较不同 Mogensen 分期的 DN 患者血清 CysC、CRP 和 GADA 水平,并采用 Spearman 分析法分析血清各指标水平与 DN 患者 Mogensen 分期的相关性;随访 1 年,根据有无发生不良心血管事件(MACE)分文 MACE 组($n=36$)与非 MACE 组($n=56$),进行因素分析并绘制 ROC 曲线验证血清 CysC、CRP 和 GADA 水平对 DN 患者是否发生 MACE 的诊断效能。**结果** DN 组、DM 组与健康对照组血清 CysC、CRP 和 GADA 水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),其中 DN 组水平最高;DN 患者 I 期、II 期与 III 期~V 期的血清 CysC、CRP、GADA 水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),Mogensen 分期越高指标水平越高;Spearman 相关性分析法结果显示, DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平与 DN 患者 Mogensen 分期均呈正相关($P<0.05$);因素分析结果显示,年龄、TG、CysC、CRP 以及 GADA 是 DN 患者是否发生 MACE 影响因素($P<0.05$);ROC 曲线结果显示 DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平与三项指标联合诊断 DN 患者是否发生 MACE 曲线下面积(AUC)分别为 0.720、0.695、0.794、0.868,均具有良好的诊断效能($P<0.05$),其中联合诊断高于单项诊断。**结论** 血清 CysC、CRP 及 GADA 与患者 Mogensen 分期呈正相关,可反应病情的严重程度,同时对心血管事件有较高的诊断价值,或可将上述指标用于早期疾病严重程度评估及心血管事件的有效防治中。

[关键词] 血清血清胱抑素 C; C 反应蛋白; 谷氨酸脱羧酶抗体; 糖尿病肾病; 心血管事件

Association of serum CysC, CRP and GADA with lesion severity and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy

KUANG Lei, DAI Wu*, ZOU Lingling, ZHANG Suwan

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 230001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of serum cystatin C (CysC), C-reactive protein (CRP) and glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) with the severity of the disease and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** Ninety two DN patients who visited the second people's Hospital of Hefei from January 2019 to September 2021 were selected and classified as the DN group, 43 patients with diabetes without nephropathy (DM) who were admitted to the same hospital at the same time were selected as the DM group, and 50 healthy volunteers who were admitted to the regular physical examination were recorded as the healthy control group to compare the serum CysC, CRP and GADA levels among the three groups. The serum levels of CysC, CRP and GADA between DN patients with different Mogensen stages were compared. The correlation between the levels

基金项目:安徽医科大学科研基金项目(2020xkj248)

作者单位:合肥市第二人民医院内分泌科,安徽,合肥 230001

*通信作者:戴武, E-mail:258110381@qq.com

of each indicator in serum and the Mogensen stages of DN patients was analyzed by Spearman analysis. Followed up for 1 year, according to the occurrence of MACE in the MACE group ($n=36$) and the non-MACE group ($n=56$), factor analysis was performed and ROC curve was drawn to verify the relationship between serum CysC, CRP and GADA levels. **Results** The levels of CysC, CRP and GADA in the DN group, the DM group and the healthy control group were significantly different ($P<0.05$), and the DN group had the highest level. The serum levels of CysC, CRP and GADA in DN patients with stages I, II vs stages III to V had significantly different ($P<0.05$). The higher the Mogensen stage, the higher the index level; the results of Spearman correlation analysis showed that the serum levels of CysC, CRP, and GADA in DN patients were positively correlated with the Mogensen stage of DN patients ($P<0.05$). The results of factor analysis showed that age, TG, CysC, CRP and GADA were the influencing factors for the occurrence of MACE in DN patients ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the combination of serum CysC, CRP and GADA levels with the three indicators in diagnosing DN patients with or without the occurrence of MACE had an area under the curve (AUC) of 0.720, 0.695, 0.794, 0.868, respectively, with good diagnostic efficacy ($P<0.05$), in which the combined diagnosis was higher than the single diagnosis. **Conclusion** Serum CysC, CRP, and GADA are positively correlated with the Mogensen stage of the patient, which can reflect the severity of the disease, and have a high diagnostic value for cardiovascular events, or the above indicators can be used for early disease severity assessment and effective diagnosis of cardiovascular events.

[KEY WORDS] Serum cystatin C; C-reactive protein; glutamic acid decarboxylase antibody; Diabetic nephropathy; Cardiovascular events

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者因长期高血糖引起肾脏微血管病变,是终末期肾病的一个主要致病因素,同时也是动脉粥样硬化的独立影响因素^[1]。临床上认为,早期肾损伤的病理改变尚可逆,若能及早诊断并对症治疗,有可能阻止病情发展^[2]。既往研究表明, DN患者发生钙磷代谢紊乱、血管内膜增厚等,造成患者容易发生以动脉粥样硬化为基础的心血管疾病^[3]。然而DN患者早期心血管疾病病情较为隐匿,同时临床目前尚缺乏特异性、敏感度较高的DN患者心血管疾病检测手段,因此,选择可有效诊断患者病情、预测心血管不良事件的血液指标,对指导临床的诊治极为重要。有研究表明,血清中血清胱抑素C(cystatin C, CysC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)^[4]谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)^[5]与DM患者发生肾病具有一定关系;同时该三项指标与肾损伤患者发生不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)有关^[6-7],而尚无研究报道GADA与DN发生MACE的关系。因此本研究对DN患者血清CysC、CRP及GADA进行检测,并进行比较分析,探讨上述指标与患者病变严重程度及心血管事件的关系,旨在为DN的早期诊断与预后预测指标的选择提供参考。报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年01月-2021年9月于合肥市第二人民医院就诊的DN患者92例记为DN组,选取同时期同医院就诊无肾病糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者43例记为DM组、常规体检健康志愿者50例记为健康对照组。纳入标准:①2型糖尿病患者均符合WHO糖尿病诊断标准^[8]中2型糖尿病的相关诊断标准, DN患者符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[9]中DN的诊断标准;②临床治疗完整者;③健康对照组为同期于本院接受体检的健康志愿者;④所有患者均签署知情同意书。排除标准:①妊娠妇女;②存在肿瘤、泌尿系统、心脏、肝脏或其他内分泌系统疾病患者;③存在其他因素引起的肾损伤患者。DN组:男59例,女33例,年龄(68.38 ± 5.60)岁,糖尿病病程(10.58 ± 4.27)年,空腹血糖(8.22 ± 1.06)mmol/L; DM组:男20例,女23例,年龄(70.14 ± 4.65)岁,糖尿病病程(9.54 ± 3.21)年,空腹血糖(7.91 ± 1.24)mmol/L;健康对照组:男26名,女24名,年龄(70.49 ± 6.34)岁。三组性别比例、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

患者年龄、性别、吸烟史、病程等资料均来源

于本院电子病历信息管理系统,患者进组后均测量血压、身高、体重等。同时进行实验室检查,贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪测定患者空腹血糖、血清 CysC、血肌酐(serum creatinine, SCr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、CRP、尿胆素(urobilinogen, BUN), iFlash3000 化学发光免疫分析仪测定 GADA 水平。所有检测均严格按照实验室标准化操作进行。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.0 进行统计数据统计分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用 F 检验;计数资料用 *n*(%)表示,比较用 χ^2 检验,UAER 影响因素用 Spearman 相关性、logistic 回归分析;指标诊断效能用 ROC 曲线分析;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CysC、CRP 和 GADA 水平比较

DN 组、DM 组与健康对照组血清 CysC、CRP 和 GADA 水平比较:DN 组>DM 组>健康对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),其中 DN 组水平最高。见表 1。

表 1 各组血清 CysC、CRP 和 GADA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum CysC, CRP and GADA levels in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	CRP(mg/L)	GADA(IU/mL)
DN 组	92	1.29±0.30	7.65±1.67	6.26±0.67
DM 组	43	0.99±0.24	4.39±1.12	2.29±0.55
健康对照组	50	0.42±0.12	0.68±0.21	0.68±0.12
<i>F</i> 值		197.209	470.332	1914.160
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.2 不同 Mogensen 分期的 DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平比较

DN 患者 I 期 44 例、II 期 36 例、III 期 10 例、IV 期 1 例、V 期 1 例,各 Mogensen 分期的血清 CysC、CRP、GADA 水平比较:III 期~V 期>II 期>I 期,差异具有统计学意义(*P*<0.05),Mogensen 分期越高指标水平越高。见表 2。

2.3 DN 患者血清 CysC、CRP 和 GADA 水平与 Mogensen 分期相关性

Spearman 相关性分析法结果显示, DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平与 DN 患者 Mogensen 分期均呈正相关(*r*=0.67、0.581、0.614, *P*=0.000)。

表 2 不同 Mogensen 分期的 DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum CysC, CRP and GADA levels in DN patients with different Mogensen stages ($\bar{x} \pm s$)

Mogensen 分期	<i>n</i>	CysC(mg/L)	CRP(mg/L)	GADA(IU/mL)
I 期	44	1.22±0.11	7.03±1.33	5.95±0.56
II 期	36	1.31±0.14	7.94±1.51	6.28±0.64
III 期~V 期	12	1.52±0.27	9.05±1.62	7.34±1.18
<i>F</i> 值		19.125	10.469	18.816
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.4 DN 患者是否发生 MACE 单因素分析

MACE 组与非 MACE 组的年龄、空腹血糖、TG、CysC、CRP 与 GADA 差异具有统计学意义, MACE 组年龄、空腹血糖、TG、CysC、CRP 与 GADA 均高于非 MACE 组(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 DN 患者是否发生 MACE 单因素分析 [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 3 univariate analysis of whether patients with DN developed mace [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	MACE 组 (<i>n</i> =36)	非 MACE 组 (<i>n</i> =56)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	22(61.11)/ 14(37.89)	37(66.07)/ 19(33.93)	0.234	0.628
吸烟(是/否)	25(69.44)/ 11(30.56)	41(73.21)/ 15(26.79)	0.154	0.695
高血压(是/否)	20(55.56)/ 16(44.44)	33(58.93)/ 23(41.07)	0.102	0.749
年龄(岁)	72.58±6.13	65.68±6.33	5.166	0.000
DM 病程(年)	10.57±3.14	10.58±4.06	0.013	0.990
BMI(kg/m ²)	23.06±4.71	22.58±4.17	0.512	0.610
空腹血糖(mmol/L)	8.54±0.97	8.02±1.31	2.047	0.044
TC(mmol/L)	5.77±1.01	5.34±1.03	1.969	0.052
TG(mmol/L)	2.84±1.51	2.37±0.69	2.027	0.046
SCr(μmol/L)	93.17±22.13	91.54±19.41	0.372	0.711
BUN(mmol/L)	7.23±2.46	7.07±1.19	0.148	0.677
CysC(mg/L)	3.07±0.68	2.53±0.53	4.264	0.000
CRP(mg/L)	8.17±1.26	7.32±1.01	3.572	0.001
GADA(IU/mL)	7.14±1.12	5.69±0.94	6.695	0.000

2.5 DN 患者是否发生 MACE 多因素 logistic 回归分析

多元线性回归分析结果显示,年龄、TG、CysC、CRP 以及 GADA 是 DN 患者是否发生 MACE 影响因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.6 DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平对 DN 患者是否发生 MACE 诊断 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示 DN 患者血清 CysC、CRP、GADA 水平与三项指标联合诊断 DN 患者是否发生 MACE 曲线下面积(AUC)分别为 0.720、0.695、0.794、0.868,均具有良好的诊断效能(*P*<0.05),其中联合诊断高于单项诊断。见表 5、图 1。

表4 DN患者是否发生MACE多因素logistic回归分析
Table 4 multivariate logistic regression analysis of whether patients with DN developed Mace

自变量	β 值	S.E. 值	Word 值	OR	95% CI	P 值
年龄	1.447	0.726	3.972	0.235	1.024~17.636	0.046
TG	0.405	0.201	4.060	1.499	0.997~2.254	0.044
CysC	0.397	0.183	4.706	1.487	1.039~2.219	0.030
CRP	0.471	0.176	7.162	1.602	1.134~2.261	0.007
GADA	0.678	0.164	17.091	1.970	1.428~2.717	0.000
常量	2.247	1.024	4.818	9.459		0.028

表5 CysC、CRP、GADA水平对DN患者是否发生MACE诊断ROC曲线结果

Table 5 ROC curve results of CysC, CRP, GADA levels on the diagnosis of mace occurring in DN patients

变量	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
CysC	0.720	0.611~0.830	0.639	0.804	0.000
CRP	0.695	0.580~0.810	0.639	0.714	0.002
GADA	0.794	0.700~0.888	0.778	0.679	0.000
联合诊断	0.868	0.789~0.947	0.722	0.929	0.000

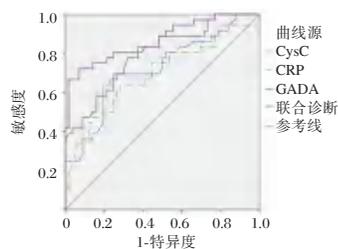


图1 CysC、CRP、GADA水平对DN患者是否发生MACE诊断ROC曲线图

Figure 1 ROC plots of CysC, CRP, GADA levels against the occurrence of mace diagnosis in DN patients

3 讨论

DN是糖尿病的继发的肾脏损伤,是糖尿病患者中最为常见的严重的内脏并发症之一,同时也是患者死亡的主要原因之一^[10]。DN的经典表现以早期阶段的超滤和蛋白尿为特征,然后是进行性肾功能下降。DN的表现可能有所不同,特别是在患有T2DM的患者中,伴随存在其他肾小球/肾小管病变和严重的外周血管疾病可能成为重要的混杂因素^[11]。然而DN早期的临床症状并不典型,所以在DN疾病的发展过程中,容易被忽视而治疗不及时,导致造成不可逆的伤害。同时DN患者左心室肥厚以及心功能损伤的风险高于非DN患者,临床上也应重视DN患者的心血管疾病。有研究表明, DN患者发生心血管疾病的风险很高,但患者缺乏对心血管事件的认知,故存在未得到充分

治疗的问题^[12]。而DN的发病原因与DM患者矿物质、维生素D等代谢异常相关,从而加重了钙化的水平,因此容易诱发心血管疾病。因此寻找评估DN患者病情严重程度预测患者不良心血管事件相关指标,为临床DN的治疗,改善患者预后尤为重要。

本研究结果表明DN患者血清CysC、CRP、GADA水平升高,同时随着疾病程度的升高,水平随之升高。绘制CysC、CRP、GADA水平对DN患者是否发生MACE诊断的ROC曲线,结果显示三项指标均具有良好的诊断效能,而三项指标联合诊断优于单项诊断效能。CysC是一种非糖基化的蛋白质,其主要分布于血液中,可完全通过肾小球的滤过,但无法通过肾小管滤过,而肾脏是CysC的唯一排泄器官^[13]。CysC是一种碱性非糖化蛋白,只要肾小球发生轻微病变,患者血清CysC水平就会升高,同时随着病情加重逐渐升高,该结果与本研究结果一致^[14]。CRP是一种分泌于肝脏的特异性炎症标志物,直接参与了机体炎症与动脉粥样硬化等疾病,同时,近年来有研究发现CRP参与DM患者的肾脏损伤和心血管疾病的发生与发展^[15]。CRP则为一项急性炎症反应指标,可有效感应机体炎症程度,其准确率高且结果不受性别、年龄等因素的干扰^[16]。GADA是糖尿病中最常见的自身抗体,胰岛 β 细胞合成、分泌抑制性神经递质 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),而谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)是将谷氨酸转化成GABA的限速酶, GADA可阻断GABA的合成与传递。有研究表明, GADA水平的明显增高,导致胰岛功能损伤,从而导致机体胰岛素缺乏。GADA与人体胰岛素抵抗密切相关,可减弱胰岛素对脂肪降解的抑制作用,因此参与动脉粥样硬化的形成。国外相关研究表明, GADA水平的升高,人体胰岛素敏感性降低,从而导致炎症反应与血管内皮功能损伤,因此促进血管平滑肌细胞的增殖,因此可推断该指标或与心血管疾病相关^[17]。有研究表明, GADA阳性患者中肾病和视网膜病变的概率较高,表明GAD阳性患者早期的诊断和严格代谢控制尤为重要^[18]。

综上所述,血清CysC、CRP及GADA与患者Mogensen分期呈正相关,可反应病情的严重程度,同时对心血管事件有较高的诊断价值,或可将上述

指标用于早期疾病严重程度评估及心血管事件的有效防治中。然而本研究纳入样本数较少,存在研究结果的局限性,后期将纳入更多样本量进一步验证,以获得更加准确的研究结果,为临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 薛耀明. 重视糖尿病肾脏病患者的心血管风险评估与管理[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(10): 761-764.
- [2] 胡晔, 袁明霞. 糖尿病肾脏疾病的早期预测指标研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(3): 360-364+369.
- [3] Trautvetter U, Ditscheid B, Jahreis G, et al. Calcium and Phosphate Metabolism, Blood Lipids and Intestinal Sterols in Human Intervention Studies Using Different Sources of Phosphate as Supplements - Pooled Results and Literature Search [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 936.
- [4] 代俊伟, 唐晓磊. 血清中CysC、RBP、Hcy、CRP水平与糖尿病肾病分期相关性研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2020(3): 385-388.
- [5] 刘雪芳, 夏碧文, 李素燕, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病并肾脏病变的临床特征及其与GAD抗体滴度的关系[J]. 现代医院, 2021, 21(9): 1448-1450+1455.
- [6] 鄢高亮, 王栋, 陈中璞, 等. 血清胱抑素C水平对老年冠状动脉介入术后患者造影剂诱导急性肾损伤发生及其远期预后的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(1): 62-66.
- [7] 祁洪锋. 血清超敏C反应蛋白、心肌肌钙蛋白T水平变化与尿毒症维持性血液透析患者MACE风险的关联性分析[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(3): 162-163.
- [8] Tominaga M. Diagnostic criteria for diabetes mellitus [J]. *Rinsho Byori*, 1999, 47(10): 901-8.
- [9] 中国糖尿病协会微血管并发症组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019(1): 15-28.
- [10] 张玉花, 李生海, 王财年, 等. 糖尿病肾病患者不同中医证型与肾功能及实验室指标的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8): 1428-1432.
- [11] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic Nephropathy: An Overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2067: 3-7.
- [12] Ren J, Liu D, Li G, et al. Prediction and Risk Stratification of Cardiovascular Disease in Diabetic Kidney Disease Patients [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 923549.
- [13] 张玉梅, 赵曦雯, 刘慧. 糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸、胱抑素C和尿 β_2 微球蛋白水平与肾功能指标的关系[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(9): 879-882.
- [14] 周芸, 陈波, 周强. 胱抑素C与尿微量白蛋白在2型糖尿病早期肾损伤中的意义[J]. 华南预防医学, 2015, 41(3): 299-300.
- [15] 吴红, 王斌, 李婷, 等. 炎症指标在糖尿病肾病早期诊断中的价值比较研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(33): 4206-4210.
- [16] 陈冬玲, 黎青梅, 何国华, 等. 尿常规检验与C反应蛋白诊断小儿急性阑尾炎的价值研究[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(15): 61-63.
- [17] Murakami R, Kawai T, Meguro S, et al. A case of autoimmune polyendocrine syndrome type I with strong positive GAD antibody titer, followed up with glucose tolerance measured by oral glucose tolerance test [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2017, 37(8): 540-542.
- [18] Arıkan E, Sabuncu T, Ozer EM, et al. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complication*, 2005, 19(5): 254-258.

(上接第659页)

- [9] 高明雅, 柴玉琼, 王亚男. 核型分析联合CNV-seq技术在羊水染色体嵌合体检测中的应用[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(15): 2082-2085+2090.
- [10] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组, 中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会, 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组. 低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(4): 293-296.
- [11] 刘淑敏, 彭措吉, 张世宽, 等. CNV-seq和染色体核型分析联合检测在高原地区产前诊断中的应用[J]. 高原医学杂志, 2020, 30(4): 37-41.
- [12] 耿丹, 杜荷香, 陈帆, 等. 一例染色体复杂变异伴性反转的遗传学分析[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2021, 9(2): 88-92.
- [13] 孙夏瑜, 武坚锐, 卢洪涌, 等. 核型分析和基因组拷贝数变异测序在187例患者产前诊断中的应用[J]. 临床医药实践, 2021, 30(8): 603-606.
- [14] 李莉, 张宁, 李修阳. 285例自然流产患者胚胎染色体核型分析[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 61-65.
- [15] 唐艳, 卢守莲, 王珏. 染色体核型分析联合CNV-Seq检测在高龄孕妇产前诊断中的临床应用[J]. 系统医学, 2022, 7(15): 164-168.

脑小血管病患者血清 3-NT、Hcy、PLR 和 FGF23 水平与认知功能障碍的关系

王依宁* 廖子蔚 杜娟 尹延肖 闫红静

[摘要] 目的 探讨脑小血管病(CSVD)患者认知功能障碍发生情况及其与血清 3-硝基酪氨酸(3-NT)、同型半胱氨酸(Hcy)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)水平的关系。方法 选取 2019 年 2 月至 2022 年 2 月邯郸市第一医院神内二科收治的 206 例 CSVD 患者。采用蒙特利尔评估量表(MoCA)对所有患者认知功能进行评价,按照分值分为认知功能障碍组和认知功能正常组。比较两组患者 MoCA 相关项目评分、血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平及其相关性。结果 ≥ 26 分的患者有 60 例,纳为认知功能正常组; < 26 分的患者有 146 例,纳为认知功能障碍组。与认知功能正常组比较,认知功能障碍组视空间及执行能力、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力、MoCA 评分总分较低,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平较高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);经 Pearson 相关系数分析,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平分别与 MoCA 各项评分及总分均呈负相关,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平分别与 MoCA 各项评分及总分呈负相关,临床上可通过检测上述指标水平评估患者的认知功能,进而为 CSVD 的治疗提供参考。

[关键词] 脑小血管病; 认知功能障碍; 蒙特利尔评估量表; 3-硝基酪氨酸; 同型半胱氨酸; 血小板与淋巴细胞比值; 成纤维细胞生长因子 23

Relationship between serum 3-NT, Hcy, PLR, FGF23 levels and cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease

WANG Yining*, LIAO Ziwei, DU Juan, YIN Yanxiao, YAN Hongjing

(The Second Department of Neurology, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei, China, 056002)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the occurrence of cognitive dysfunction in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) and its relationship with serum 3-nitrotyrosine (3-NT), homocysteine (Hcy), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels. **Methods** From February 2019 to February 2022, 206 patients with CSVD were selected from the Second Department of Neurology of Handan First Hospital. The Montreal Assessment Scale (MoCA) was used to evaluate the cognitive function of all patients, and they were divided into the cognitive dysfunction group and the normal cognitive function group according to the scores. The MoCA-related item scores, serum 3-NT, Hcy, PLR, FGF23 levels and their correlations were compared between the two groups. **Results** There were 60 patients with a score of ≥ 26 and 146 patients with a score of < 26 . Compared with the normal cognitive function group, the visual space and executive ability, naming, attention, language, abstract thinking, delayed memory, orientation, MoCA score of the cognitive dysfunction group were lower, and the serum 3-NT, Hcy, PLR, FGF23 levels were higher, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Pearson correlation coefficient analysis showed that the serum levels of 3-NT, Hcy, PLR, and FGF23 were negatively correlated with the MoCA scores and total scores, and the difference were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion**

基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083060)

作者单位:邯郸市第一医院神内二科,河北,邯郸 056002

通信作者:王依宁, E-mail: wangyining5502@163.com

Serum 3-NT, Hcy, PLR, and FGF23 levels were negatively correlated with MoCA scores and the total score. Clinically, the cognitive function of patients can be evaluated by detecting the levels of the above indicators, and then provide reference for the treatment of CSVD.

[KEY WORDS] Cerebral small vessel disease; Cognitive impairment; Montreal cognitive assessment; 3-nitrotyrosine; Homocysteine; Platelet-to-lymphocyte ratio; Fibroblast growth factor 23

脑小血管病(cerebral small vascular disease, CSVD)是由大脑中的小血管出现病理性改变所导致的一种脑血管内科疾病,其病变部位主要包括小血管、毛细血管等,是临床上导致机体认知功能障碍、残疾、运动障碍等的主要原因,若机体的脑小血管异常,极易导致脑损伤的发生,进而引发脑卒中等较为严重的疾病^[1]。有研究表明^[2],CSVD的病情进展与血清中的炎性因子有较为密切的关系。3-硝基酪氨酸(3-nitro-L-tyrosine, 3-NT)可反映机体的氧化应激程度,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)可反映脑部血小管的损伤程度,血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)作为新型的炎性标志物可反映脑梗死面积的大小,成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)作为心血管疾病的标志物可能与CSVD的病情进展有一定的关联^[3-4]。故本研究旨在探讨CSVD患者认知功能障碍发生与血清疾病相关因子血清3-NT、Hcy、PLR、FGF23水平的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年2月至2022年2月邯郸市第一医院神内二科收治的206例CSVD患者,年龄平均(72.47±5.63)岁;男69例,女137例;病程平均(2.13±0.67)年。纳入标准:符合《中国脑小血管病诊治共识》^[5]中的相关诊断标准者;入院经医学影像学检查显示血管周围间隙扩大、皮质下小梗死等症状者;无颅内肿瘤者等。排除标准:合并其他包括精神分裂、抑郁症等精神性疾病者;有严重的视力、听力等障碍者;有大面积脑出血、脑梗死者;属于遗传性CSVD者;有长期抗精神病药物治疗史者;存在阿尔兹海默症者等。本研究经邯郸市第一医院医学伦理委员会审核批准,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法及观察指标

①患者蒙特利尔评估量表(montreal cognitive

assessment scale, MoCA)^[6]评分:采用MoCA对所有患者的认知功能进行评价,MoCA评分总分为30分,≥26分为正常,18~26分为轻度认知功能障碍,10~17分为中度认知功能障碍,<10分为重度认知功能障碍,分值越低,表明患者的认知功能障碍程度越严重。本研究分组中MoCA≥26分为认知功能正常组,MoCA<26分为认知功能障碍组。②两组患者MoCA评分比较:对两组患者的MoCA评分进行评价并比较,主要评价内容包括视空间及执行能力、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力、MoCA评分总分。③两组患者血清3-NT、Hcy、PLR、FGF23水平比较:采集两组入院后的空腹静脉血约5 mL,其中2 mL采用多参数血小板功能分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司,苏械注准20172401666,规格:PL-60)检测血液中的血小板计数,采用酶联免疫法检测血液中的淋巴细胞计数,而后计算PLR,另3 mL血液待其自行凝固后,以3 000 r/min离心15 min,离心半径为8 cm,取上清,检测血清3-NT(比色法)、Hcy(循环酶法)、FGF23(酶联免疫吸附法)水平。④相关性:比较血清3-NT、Hcy、PLR、FGF23水平与MoCA各项目评分的相关性。

1.3 统计学方法

应用SPSS 22.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,变量间的相关性用Pearson相关系数分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者MoCA评分

对所有患者的MoCA评分进行评价,得出≥26分的患者有60例,纳为认知功能正常组;<26分的患者有146例,纳为认知功能障碍组。

2.2 两组患者MoCA评分比较

与认知功能正常组比较,认知功能障碍组视空间及执行能力、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力、MoCA评分总分均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者 MoCA 评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 1 Comparison of MoCA scores between the two groups of patients $[(\bar{x} \pm s), \text{score}]$

组别	n	视空间及执行能力	命名	注意力	语言	抽象思维	延迟记忆	定向力	总分
认知功能正常组	60	3.87±0.35	2.61±0.34	5.48±0.47	5.33±0.53	1.71±0.23	4.11±0.48	5.52±0.36	27.82±1.15
认知功能障碍组	146	2.98±0.41	2.12±0.37	4.85±0.65	4.97±0.51	1.26±0.27	2.94±0.39	5.14±0.47	19.45±2.96
t 值		14.746	8.837	6.808	4.551	11.327	18.252	5.619	21.230
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平比较

与认知功能正常组比较,认知功能障碍组血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平与认知功能障碍的相关性

经 Pearson 相关系数分析,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平分别与 MoCA 各项评分及总分呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表2 两组患者血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum levels of 3-NT, Hcy, PLR and FGF23 between the two groups of patients $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	3-NT (ng/mL)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	PLR	FGF23 (pg/mL)
认知功能正常组	60	4.32±0.75	9.85±1.24	125.63±15.35	481.76±67.27
认知功能障碍组	146	7.13±1.38	15.33±2.37	171.55±18.21	596.82±85.14
t 值		14.881	16.965	17.179	9.334
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平与认知功能障碍的相关性

Table 3 Correlation between serum 3-NT, Hcy, PLR, FGF23 levels and cognitive dysfunction

指标	3-NT		Hcy		PLR		FGF23	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
视空间及执行能力	-0.441	0.012	-0.445	0.014	-0.474	0.021	-0.414	0.029
命名	-0.474	0.025	-0.423	0.026	-0.457	0.025	-0.425	0.016
注意力	-0.558	0.014	-0.436	0.031	-0.413	0.031	-0.436	0.027
语言	-0.415	0.016	-0.447	0.002	-0.502	0.015	-0.447	0.035
抽象思维	-0.462	0.014	-0.415	0.025	-0.496	0.004	-0.458	0.024
延迟记忆	-0.428	0.037	-0.428	0.015	-0.485	0.007	-0.469	0.016
定向力	-0.431	0.028	-0.437	0.016	-0.474	0.006	-0.471	0.017
MoCA 评分总分	-0.472	0.034	-0.486	0.011	-0.412	0.013	-0.482	0.015

3 讨论

CSVD 患者出现认知功能障碍的主要原因是脑部血管病理性变化、炎症反应等引起的神经元损伤,较为常见的病理性变化部位为脑小血管,其主要包括血管壁增厚、管腔狭窄、动脉粥样硬化等,其中动脉粥样硬化是 CSVD 的主要发病机制^[7]。

3-NT 的高水平表达会促使细胞内的蛋白质、蛋白质酶发生变性,对机体内正常的 DNA 结构造成损害,促进机体内细胞的凋亡,进而促进机体的氧化应激损伤,引起脑部血流动力学的异常,促进疾病进展,致使患者发生认知功能障碍^[8-10]。Hcy 属于机体内肝肾自身发生甲基化反应所产生的蛋

氨酸代谢产物,血清 Hcy 水平升高,会导致神经性病毒反应,损害内皮细胞,降低血管舒张作用。此外 Hcy 还可作用于一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放,降低 NO 对神经的保护作用,最终导致血管内皮细胞脱落、血小板聚集等后果,使得血栓及动脉粥样硬化形成,进而使患者产生认知功能障碍。此外,既往也有研究证实,血清 Hcy 水平可对 CSVD 患者的注意力和执行力造成一定的影响^[11-13]。PLR 数值越高,则表明机体的炎症程度越严重,易促进动脉粥样硬化的形成,且其高水平表达还可提示脑血管损伤的严重程度^[14]。FGF23 可对机体内维生素 D、磷的代谢起到调节作用,其水平升高后可与机体内的辅助受体 Klotho 相互作

用,加重机体脑部神经元的损伤,促进 CSVD 患者的病情进展。Fandler-Höfler 等^[15]的一项研究中报道,FGF23 在血清中的水平变化与微血管性脑损伤事件有直接的关系。本研究结果显示,认知功能障碍组视空间及执行能力、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力、MoCA 评分总分均低于认知功能正常组,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平均高于认知功能正常组,表明血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 的水平异常变化可导致 CSVD 患者出现认知功能障碍。沈丽丽等^[16]研究结果表明 Hcy、PLR 均为影响 CSVD 患者出现认知功能障碍的危险因素,表明血清 Hcy、PLR 水平与 CSVD 患者的认知功能障碍密切相关。此外,吴睿等^[17]研究结果中发现,血清 Hcy 水平升高可导致 CSVD 患者认知功能障碍的发生率上升,与本研究结果中认知功能障碍组血清 Hcy 水平高于认知功能正常组相符。

进一步对血清中各项因子与 MoCA 各项的评分进行研究发现,CSVD 患者认知功能障碍的发生可能与血清中各项因子水平异常表达有关。本研究结果显示,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平分别与视空间及执行能力、命名、注意力、语言、抽象思维、延迟记忆、定向力、MoCA 评分总分呈负相关,表明血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平异常变化可导致血小板聚集、内皮细胞受损、促进动脉粥样硬化形成,进而致使患者认知功能障碍程度加重。王亚男等^[18]的研究发现,血清 Hcy 与 MoCA 总分、视空间及执行能力、注意力、语言、抽象思维评分呈负相关的关系,与本研究结果中 Hcy 水平与 MoCA 各项评分及总分呈负相关基本一致。

综上,血清 3-NT、Hcy、PLR、FGF23 水平与 MoCA 各项评分及总分均呈负相关,临床上可通过检测上述指标水平评估患者的认知功能,进而为 CSVD 的治疗提供参考。

参考文献

- [1] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462-1473.
- [2] 陈建媚,张旭,茅新蕾. 脑小血管病患者轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸、hs-CRP 水平的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2): 203-205.
- [3] 刘平国,战涛,赵中. 脑小血管病患者血清 Klotho, FGF23 表达水平变化与疾病进展及认知功能障碍的相关性分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(5): 539-542+555.
- [4] Pasi M, Sugita L, Xiong L, et al. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage [J]. *Neurology*, 2021, 96(2): 182-192.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844.
- [6] 王兆平,王莹峰,刘洁一,等. 蒙特利尔认知评估量表在非痴呆性血管性认知功能障碍患者应用价值研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(11): 1492-1495.
- [7] Zanon ZMC, Sveikata L, Viswanathan A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 246-257.
- [8] 陈志健,罗德宏,钟晓燕,等. MoCA 和 MMSE 在老年缺血性脑白质病变患者认知障碍评估中的应用研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2022, 29(5): 42-43+52.
- [9] 曹玉琴,吕心怡,程昭昭,等. 脑小血管病血清 3-硝基酪氨酸水平及其与认知障碍的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(12): 710-714.
- [10] 王恒敏,严小宏,杨玲,等. 脑小血管病性认知功能障碍患者海马结构特点及其与神经功能评分的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(12): 845-848.
- [11] Cao Y, Su N, Zhang D, et al. Correlation between total homocysteine and cerebral small vessel disease: A Mendelian randomization study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1931-1938.
- [12] 母蕾,肖梅,梁戎,等. 高压氧联合叶酸治疗老年脑小血管病患者认知功能及血浆 Hcy 变化研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(10): 1888-1892.
- [13] 李璐,张颖,张春丽,等. 脑小血管病患者外周血 Hcy, VILIP-1 和 UA 水平与病情严重程度及认知障碍的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 173-178.
- [14] 赵留庄,杨智越,王丽娟. 脑小血管病致认知功能障碍的相关危险因素研究[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(5): 564-567.
- [15] Fandler-Höfler S, Enzinger C, Kneihsl M, et al. Early renal dysfunction and fibroblast growth factor-23 in patients with small vessel disease-related stroke [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15410.
- [16] 沈丽丽,王学颖. 血小板/淋巴细胞比值对脑小血管病患者认知功能障碍的影响[J]. *河北医学*, 2022, 28(1): 122-126.
- [17] 吴睿,甄娜,王欣丽,等. 老年脑小血管病患者认知障碍发生率及影响因素分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(2): 89-92+97.
- [18] 王亚男,刘敬,孙锦平,等. 脑小血管病患者认知功能与同型半胱氨酸及高密度脂蛋白水平的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(1): 17-19.

· 论 著 ·

NLR、IL-1 β 、IL-8 及 Hcy 联合超声心动图在 GDM 孕妇胎儿心功能评估中的应用

宋晶 王蕾* 闫琼 刘丽 凌莉 张晓燕 王晶萍 吴晓明

[摘要] 目的 分析中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)及同型半胱氨酸(Hcy)联合超声心动图在妊娠期糖尿病(GDM)孕妇胎儿心功能评估中的应用效果。方法 选取自2020年1月至2022年12月期间于苏州高新区人民医院进行产检的132例孕妇为研究对象,将67例确诊为GDM的孕妇纳入观察组;将65名体检正常孕妇纳入对照组。比较两组胎儿心脏构型参数[左心室收缩末期内径(LVDS)、右心室收缩末期内径(RVDS)、左心室舒张末期内径(LVDd)、右心室舒张末期内径(RVDd)、室间隔收缩期厚度(IVSs)、舒张末期厚度(IVSd)]及相关心功能指标[左室壁厚度(LVWT)、右室壁厚度(RVWT)、二尖瓣E、A峰值速度比值(E/ATV)、三尖瓣E、A峰值速度比值(E/AMV)],比较两组血清NLR、IL-1 β 、IL-8水平及不同时间点血清Hcy浓度。结果 两组胎儿LVDS、LVDd、RVDS、RVDd比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组IVSs、IVSd均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组胎儿左、右心室Tei指数和LVWT、RVWT均高于对照组,E/ATV和E/AMV均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组入院、分娩当日各时间点Hcy水平明显高于对照组,观察组患者分娩当日Hcy水平低于入院时,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组NLR、IL-1 β 、IL-8水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 GDM易对胎儿心脏发育及心功能造成一定影响,采用NLR、IL-1 β 、IL-8及Hcy联合超声心动图可有效检测胎儿心功能情况,为后续临床治疗提供可靠信息。

[关键词] NLR; IL-1 β ; IL-8; 超声心动图; 胎儿心功能

Application of NLR, IL-1 β , IL-8 and Hcy combined with echocardiography in the assessment of fetal cardiac function in pregnant women with GDM

SONG Jing, WANG Lei*, YAN Qiong, LIU Li, LING Li, ZHANG Xiaoyan, WANG Jingping, WU Xiaoming (Department of Ultrasound Medicine, the People's Hospital of Suzhou New District, Suzhou, Jiangsu, China 215129)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-8 (IL-8) and homocysteine (Hcy) combined with echocardiography in the assessment of fetal cardiac function in pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 132 pregnant women who underwent prenatal examinations in Suzhou High-tech Zone People's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects, 67 pregnant women were diagnosed with GDM were included in the observation group; 65 pregnant women with normal physical examination were included in the control group. The fetal cardiac configuration parameters [left ventricular end systolic diameter (LVDS), right ventricular end systolic diameter (RVDS), left ventricular end diastolic diameter (LVDd), right ventricular end diastolic diameter (RVDd), interventricular septal systolic thickness (IVSs), end-diastolic thickness (IVSd)] and related cardiac function indexes [left ventricular wall thickness (LVWT), right ventricular wall thickness (RVWT), mitral valve E, A peak velocity ratio (E/ATV), tricuspid valve E, A peak velocity ratio (E/AMV)] were compared between the two groups, and the serum NLR, IL-1 β , IL-8 levels and

基金项目:苏州高新区医疗卫生科技计划项目(2019Q006)

作者单位:苏州高新区人民医院超声医学科,江苏,苏州 215129

*通信作者:王蕾, E-mail:790349639@qq.com

serum Hcy concentrations at different time points were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in fetal LVDS, LVDD, RVDS and RVDd between the two groups ($P>0.05$). The IVSs and IVSd in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The fetal left and right ventricle Tei index, LVWT and RVWT in the observation group were higher than those in the control group, while E/ATV and E/AMV in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The Hcy level in the observation group was significantly higher than that in the control group at each time point on the day of admission and delivery, the Hcy level of the patients in the observation group on the day of delivery was lower than that at the time of admission, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of NLR, IL-1 β and IL-8 in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** GDM easily affects fetal cardiac development and cardiac function, NLR, IL-1 β , IL-8 and Hcy combined with echocardiography can effectively detect fetal cardiac function, and provide reliable information for subsequent clinical treatment.

[**KEY WORDS**] NLR; IL-1 β ; IL-8; Echocardiography; Fetal cardiac function

妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 是产科高危疾病之一, 若治疗不及时, 易导致胎儿心室壁增厚及心功能异常的情况发生, 甚至出现胎儿畸形、死亡等^[1]。秦玉芳学者^[2]研究表明, 超声心动图检查能有效评估胎儿左心室形态变化及心功能损害程度, 对于判断胎儿发育状况、评估孕妇病情有着重要作用。随着围产医学的新兴与发展, 临床工作者逐渐重视血清同型半胱氨酸 (homocystein, Hcy) 在早期监测 GDM 孕妇胎儿心功能中的作用。近年来, 部分学者发现 GDM 与 2 型糖尿病的发病机制存在相似性, 在生理性胰岛素抵抗发展为 GDM 的过程中, 炎症反应起到一定作用, 同时可引起血清白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子发生相应变化^[3]。中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 作为一种炎性标志物, 与糖尿病、心血管等疾病的发生、发展有着重要联系。因此, 本文旨在分析 NLR、IL-1 β 、IL-8 及 Hcy 联合超声心动图在 GDM 孕妇胎儿心功能评估中的应用情况。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取自 2020 年 1 月至 2022 年 12 月期间于苏州高新区人民医院进行产检的 132 例孕妇为研究对象, 其中 65 例孕妇确诊为 GDM, 将其纳入观察组; 其余 67 名体检正常孕妇纳入对照组。观察组平均年龄 (30.69 \pm 3.16) 岁; 孕周平均 (34.13 \pm 2.57) 周。对照组平均年龄 (27.32 \pm 2.94) 岁; 孕周平均 (34.25 \pm 2.14) 周。两组一般资料比较差异无统计

学意义 ($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过, 受试者已签署知情同意书。

观察组纳入标准: ①符合《GDM 临床诊疗指南》^[4]中的相关诊断; ②近 1 月内未服用胰岛素等药物; ③病历资料完整; ④无其他内科疾病。观察组排除标准: ①经超声检查存在胎儿畸形; ②存在糖尿病史; ③多胎妊娠; ④存在凝血、免疫功能异常。

1.2 方法

超声心动图检查: 在妊娠末期对两组孕妇进行超声心动图检查, 采用 Voiouson E8 超声诊断仪, 探头频率设置为 3~5 MHz。①在横位四腔心切面, M 型超声位于二尖瓣瓣尖以下标准测量区, 测定胎儿左心室收缩末期内径 (left ventricular end systolic dimension, LVDS) 和右心室收缩末期内径 (Right ventricular end systolic diameter, RVDS)、左心室舒张末期内径 (Left ventricular end diastolic diameter, LVDD) 和右心室舒张末期内径 (right ventricular end diastolic diameter, RVDd)、左室壁厚度 (left ventricular wall thickness, LVWT)、右室壁厚度 (right ventricular wall thickness, RVWT)、室间隔收缩期厚度 (interventricular septum thickness, IVSs) 和舒张末期厚度 (interventricular septal depth, IVSd)。在心尖四腔心切面脉冲多普勒显示二尖瓣、三尖瓣血流频谱, 测量二尖瓣 E、A 峰值速度比值 (Mitral valve E and A peak velocity ratio, E/AMV) 和三尖瓣 E、A 峰值速度比值 (Tricuspid valve E and A peak velocity ratio, E/ATV)。在二、三尖瓣血流频谱中测量 A 峰结束到 E 峰开始的时间, 在大动脉血流频谱中测量心室射血时间 (ejection time, ET), Tei 指数 = (等容收缩时间 + 等容舒

张时间)/ET。

NLR、IL-1 β 、IL-8及Hcy水平测定:采集两组患者空腹肘静脉血5 mL,通过抗凝、离心处理(转速为3 000 r/min,时间:10 min,离心半径:8 cm),得到患者血清后使用免疫荧光偏振法检测Hcy、NLR水平,使用酶联免疫吸附法检测血清IL-1 β 、IL-8浓度,仪器选择美国BD公司的FACSCanto流式细胞仪,试剂盒均为BD公司提供的配套试剂盒。

1.3 统计学方法

使用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量采用($\bar{x} \pm s$)表示,两两间使用*t*检验;均以*P*<0.05

为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胎儿心脏构型相关参数比较

两组胎儿LVDS、LVDd、RVDS、RVDd比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。观察组IVSs、IVSd均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

2.2 两组胎儿心功能相关指标比较

观察组胎儿左、右心室Tei指数和LVWT、RVWT均高于对照组,E/ATV和E/AMV明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表1 两组胎儿心脏构型相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVDS(mm)	RVDS(mm)	LVDd(mm)	RVDd(mm)	IVSs(mm)	IVSd(mm)
对照组	67	6.29 \pm 1.51	6.56 \pm 2.41	10.68 \pm 2.42	9.56 \pm 2.43	4.45 \pm 1.05	3.49 \pm 0.78
观察组	65	6.56 \pm 1.29	6.67 \pm 2.23	11.24 \pm 2.17	10.13 \pm 1.87	4.81 \pm 1.01	3.75 \pm 0.63
<i>t</i> 值		1.103	0.272	1.398	1.507	2.007	2.103
<i>P</i> 值		0.272	0.786	0.164	0.134	0.047	0.037

表2 两组胎儿心功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	左心室Tei指数	右心室Tei指数	LVWT(mm)	RVWT(mm)	E/ATV	E/AMV
对照组	67	0.74 \pm 0.11	0.37 \pm 0.08	3.31 \pm 0.61	3.01 \pm 0.68	0.91 \pm 0.14	0.82 \pm 0.17
观察组	65	0.78 \pm 0.08	0.48 \pm 0.11	3.90 \pm 0.58	3.63 \pm 0.71	0.52 \pm 0.08	0.49 \pm 0.06
<i>t</i> 值		2.383	6.585	5.692	5.125	19.571	14.781
<i>P</i> 值		0.019	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组Hcy水平比较

观察组入院、分娩当日各时间点Hcy水平明显高于对照组,观察组患者分娩当日Hcy水平低于入院时,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

表3 两组胎儿心功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	入院时	分娩当日
对照组	67	6.63 \pm 1.34	6.85 \pm 0.89
观察组	65	14.27 \pm 2.17	11.68 \pm 2.15*
<i>t</i> 值		24.418	16.954
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:同组与入院时比较,**P*<0.05。

2.4 两组NLR、IL-1 β 、IL-8水平比较

观察组NLR、IL-1 β 、IL-8水平均高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

3 讨论

研究发现,GDM患者的高血糖、血脂易导致

表4 两组NLR、IL-1 β 、IL-8水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of NLR, IL-1 β and IL-8 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	IL-1 β (ng/L)	IL-8(pg/mL)
对照组	67	2.04 \pm 0.11	149.23 \pm 14.72	43.61 \pm 13.72
观察组	65	2.55 \pm 0.33	195.12 \pm 19.63	78.14 \pm 16.81
<i>t</i> 值		11.984	15.226	12.947
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

血管内皮细胞增厚,出现管腔狭窄等情况,对局部组织供血产生一定影响,同时易增加早产、产后出血及新生儿窒息等风险^[5]。

超声心动图采用测距原理对胎儿心腔、血管结构等进行检测,能充分了解胎儿的发育状态,实时监测胎儿心血管情况^[6]。本次研究结果显示,两组胎儿LVDS、LVDd、RVDS、RVDd比较无明显差异,但观察组IVSs、IVSd均高于对照组。说明GDM胎儿的心室壁厚度明显大于正常胎儿,与任玉菊等^[7]研究结果一致。分析原因在于GDM患者的血糖异常及胰岛素水平的升高易导致大量蛋白质、脂

肪等物质蓄积在胎儿体内,造成心肌纤维排列异常、心肌细胞肥大,从而导致心脏结构发生改变^[8]。本研究结果提示,GDM胎儿心脏构型发生改变,进而导致胎儿左心室顺应性下降、出现左室舒张功能异常。Tei指数作为评估心室收缩、舒张功能的一种多普勒指标,在扩张型心肌病、冠心病及单心室等疾病方面具有较高的诊断价值^[9]。而E/ATV和E/AMV可作为判断心脏是否出现器质性疾病的重要指标,当胎儿出现心脏收缩功能不全时,易导致等容舒张及心脏收缩时间延长,且ET明显缩短,造成Tei指数上升^[10]。陈金笑等^[11]学者研究发现,GDM胎儿的LVWT、RVWT指标均高于健康胎儿,与本次结果基本相符。张国明等^[12]在先天性室间隔缺损动物模型的建立中提出,高剂量Hcy易导致小鼠发生心肌损伤、纤维化增加等改变,增加心脏发育畸形的风险。本次结果显示,观察组入院、分娩当日各时间点Hcy水平高于对照组,与张艳等^[13]研究结果一致。说明,血清Hcy水平的升高与GDM的发生、发展存在一定联系。GDM患者体内胰岛素水平较高,肝脏合成纤溶酶原激活物抑制物明显增加,易造成纤溶系统和血管内凝血系统失衡,进而出现平滑肌的增生和动脉粥样硬化等情况,导致Hcy水平升高。本次结果提示GDM患者可通过对血糖的有效控制来实现降低胎儿心肌功能损伤的目的。另一方面,本次结果显示,观察组NLR、IL-1 β 、IL-8水平均高于对照组,与李庆^[14]的研究相符。推测胰岛素抵抗过程中存在相关炎症因子的改变。NLR作为反映机体免疫调控系统和非特异性炎症反应的重要指标,具有稳定性高、计算简单等特点。而GDM患者的高糖状态易造成细胞外基质糖胺聚糖产生相应变化,加剧IL-8的表达,IL-8的过度表达易促进中性粒细胞的浸润作用,诱导一氧化氮等炎性效应分子的产生,导致GDM患者存在低水平的慢性炎症反应。此外,Akujuru等^[15]研究发现,IL-1 β 通过对诱导胰岛 β 细胞的凋亡及核因子 κ B信号通路的激活作用来促进炎症因子释放,同时参与2型糖尿病的发生,成为GDM病情进展的重要因子。而NLR、IL-1 β 、IL-8及Hcy水平的联合检测,能更好地监测GDM患者病情程度及胎儿心功能情况。

综上所述,GDM易对胎儿心脏发育及心功能造成一定影响,采用NLR、IL-1 β 、IL-8及Hcy联合超声心动图可有效检测胎儿心功能情况,为后续临床治疗提供可靠信息。

参考文献

- [1] Wei YM, Juan J, Su RN, et al. Risk of gestational diabetes recurrence and the development of type 2 diabetes among women with a history of gestational diabetes and risk factors: a study among 18 clinical centers in China [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(6):665-671.
- [2] 秦玉芳,尚红磊. 产前超声心动图检查对胎儿先天性心脏病的诊断价值及高危因素分析[J]. *医药论坛杂志*, 2022, 43(9):21-24.
- [3] 林凤,张利娜. 妊娠期糖尿病孕妇IL-1 β 和IL-10基因多态性分析[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(6):775-778.
- [4] 陈海天,张少凤,王子莲. 美国糖尿病学会2019年“妊娠期糖尿病诊治指南”介绍(二)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(4):225-226.
- [5] 殷美琴,王永霞,朱晓琴,等. 妊娠期糖尿病患者血清内脂素、性激素结合球蛋白表达与病情及妊娠结局关系及预测价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5):1128-1132.
- [6] 刘彩霞,张颖. 胎儿主动脉缩窄的超声心动图和心脏MR诊断及研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45(4):449-453.
- [7] 任玉菊,巴双,黄红梅. 超声心动图在妊娠期糖尿病胎儿心脏构型及心功能评价中的应用价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(22):2463-2464.
- [8] 颜雪萍,李雪娇,陈昌钊,等. 超声心动图Tei指数在妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏功能评价中的应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(2):153-156.
- [9] 赵学娟,唐全莲,李洪丽,等. 超声心动图Tei指数对不同血糖控制水平妊娠期糖尿病孕妇胎儿心功能及出生后整体心功能的评估价值[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(4):776-780+737.
- [10] 王丽兰,刘慧,王逸君,等. Apo-B、Hcy、Apo-A预测慢性心力衰竭疗效价值及生存状况分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(8):1420-1423.
- [11] 陈金笑,王瑶,徐海飞. 超声心动图Tei指数在妊娠期糖尿病孕妇胎儿心功能评估中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(19):4620-4622.
- [12] 张国明,何丽芸,马松峰. 不同方法在先天性心脏病室间隔缺损动物模型建立中的对比研究[J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18(11):1026-1029.
- [13] 张艳,解颖. 血清血小板衍生生长因子-AA、半乳糖凝集素3、同型半胱氨酸在妊娠期糖尿病诊断中的价值[J]. *海军医学杂志*, 2020, 41(4):442-444.
- [14] 李庆,徐金玲,方红娟,等. 妊娠期糖尿病患者血清IL-17、IL-1 β 、IL-10水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J]. *山东医药*, 2019, 59(4):52-54.
- [15] Akujuru EE, Aprioku JS, Okerengwo AA. Circulatory levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6 and IL-1 β) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in diabetic patients in Nigerian population [J]. *Comp Clin Path*, 2020, 29(2):539-545.

某医院呼吸道感染多重耐药菌感染风险 Nomogram 模型建立和验证

李燕* 朱金玉 张羽 孙洋 闫小燕 徐真

[摘要] **目的** 构建及验证呼吸道感染住院病例多重耐药菌(MDRB)感染风险 Nomogram 模型。**方法** 选取2017年至2021年在某综合医院呼吸道感染住院病例的9 488例,并随机抽取2 800例为验证组,其余6 688例为建模组,收集患者的临床资料分析MDRB感染的影响因素,并构建及验证MDRB感染的Nomogram模型。**结果** 9 488例呼吸道感染住院病例中检出病原菌有1 398例,共培养分离病原菌数1 478株,其中革兰阴性菌1 109株占75.03%,革兰阳性菌346株占23.41%,真菌23株占1.56%。MDRB感染有144例,占10.30%(144/1 398)。多因素 Logistic 回归分析,年龄、抗菌药物应用种类、住院时间、机械通气及留置导管是呼吸道感染住院病例MDRB感染的独立危险因素($\chi^2=4.703、9.552、39.500、37.662、19.817, P<0.05$)。基于独立危险因素建立呼吸道感染住院病例MDRB感染的Nomogram风险预测模型,结果显示建模组、验证组AUC值为0.758、0.756,提示诊断效能较好; Hosmer-Lemeshow 检验显示(建模组 $P=0.989$,验证组 $P=0.341$),提示拟合优度良好。**结论** 呼吸道感染住院病例检出病原菌主要以革兰阴性菌为主,且存在较高的多耐药菌感染,建立相关Nomogram风险预测模型有利于医护人员筛查相关危险因素并采取对应干预措施,从而降低MDRB感染情况,进而减轻患者的治疗难度。

[关键词] 呼吸道感染; 病原学; 多重耐药菌感染; 风险预测模型

Establishment and validation of a Nomogram model for the risk of multidrug-resistant bacteria infection in a hospital with respiratory tract infection

LI Yan*, ZHU Jinyu, ZHANG Yu, SUN Yang, YAN Xiaoyan, XU Zhen

(Department of Infection Prevention and Control, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To construct and validate the risk Nomogram model of multidrug-resistant bacteria (MDRB) infection in hospitalized patients with respiratory tract infection. **Methods** A total of 9 488 cases of respiratory infections hospitalized in a general hospital from 2017 to 2021 were selected, and randomly selected 2800 cases as the validation group and the remaining 6 688 cases as the modeling group. The clinical data of patients were collected to analyze the factors influencing multi-drug resistant bacterial infections and to construct and validate the Nomogram model of MDRB. **Results** Of the 9 488 hospitalized cases of respiratory infection, 1 398 pathogenic bacteria were detected, and 1 478 strains of pathogenic bacteria were isolated from co-culture, of which 1 109 strains of Gram-negative bacteria accounted for 75.03%, 346 strains of Gram-positive bacteria accounted for 23.41%, and 23 strains of fungi Accounting for 1.56%. There were 144 cases of MDRB infection, accounting for 10.30% (144/1 398). Multivariate Logistic regression analysis showed that age, type of antibiotics used, length of hospital stay, mechanical ventilation and indwelling catheter were independent risk factors for MDRB infection in hospitalized patients with respiratory tract infection ($\chi^2=4.703、9.552、39.500、37.662、19.817, P<0.05$). A Nomogram risk prediction model for MDRB in hospitalized cases of respiratory tract infections based on the above independent risk factors was established. The results showed the

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191457)

作者单位:南阳市中心医院感染防控科,河南,南阳473000

*通信作者:李燕, E-mail: liyan9999992022@126.com

AUC values of the modeling group and the verification group were 0.758 and 0.756, indicating that the diagnostic efficiency was better; The Hosmer-Lemeshow test showed ($P=0.989$ for the modeling group and $P=0.341$ for the validation group), suggesting a good goodness of fit. **Conclusion** The pathogenic bacteria detected in hospitalized cases of respiratory tract infections are mainly Gram-negative bacteria, and there is a high level of multi-drug resistant bacterial infections. The establishment of a relevant Nomogram risk prediction model will help healthcare professionals to screen for relevant risk factors and take corresponding interventions to reduce MDRB, thus reducing the treatment difficulty for patients.

[KEY WORDS] Respiratory tract infection; Etiology; Multi-drug resistant bacterial infection; Risk prediction models

呼吸道感染是一种常见的传染性疾病,由细菌、真菌、病毒、支原体等多种微生物引发,分成上呼吸道感染和下呼吸道感染,表现为咳嗽、咳痰、发热、气促等症状^[1]。呼吸道感染容易通过空气、唾液传播,对人群普遍易感,对人们健康危害更巨大^[2]。临床主要采用抗菌药物治疗呼吸道感染疾病,但感染病原菌多种多样,不合理的使用抗菌药物会加重患者负担,容易发生(Multi-drug resistant bacterial, MDRB)感染现象,而MDRB感染临床治疗病死率高^[3]。本研究探讨MDRB感染的影响因素并构建验证相关风险预测模型,为临床防控工作提供科学依据,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究共纳入9 488例某综合医院呼吸道感染住院病例,2017年2 084例、2018年1 946例、2019年2 253例、2020年675例、2021年2 530例。其中男性4 899例,女性4 589例,平均年龄(61.07 ± 15.18)岁, ≥ 60 岁病例5 656例,占比59.61%, < 60 岁病例3 832例,占比40.39%。纳入标准:①呼吸道感染符合《内科学》^[4]中相关诊断标准;②临床资料完整者;③患者及家属知情并自愿参与。排除标准:①合并有其他部位感染者;②合并结核、先天性心脏病及血液系统疾病;③合并重要器官严重受损者;④妊娠及哺乳期者。本研究已经医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究内容和方法

1.2.1 标本采集

采集呼吸道感染住院病例清晨痰液标本,采集前需用清水漱口 ≥ 3 次,嘱患者用力咯深部痰于无菌器皿中,对于年龄较大且自咳能力较差的患者使用支气管镜肺泡灌洗吸取深部痰液。2 h以

内送检,所有标本涂片初筛,低倍镜下白细胞 > 25 个、鳞状上皮细胞 < 10 个为合格痰标本筛选标准,将合格痰标本再进行细菌培养。

1.2.2 细菌培养及鉴定

痰细菌培养及鉴定由细菌室技师在无菌操作台严格按照《全国临床检验操作规程》^[5]进行操作、评价,培养皿为血琼脂平板、巧克力琼脂平板,37℃下连续培养48 h,采用VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司)对分离菌株进行菌种鉴定。质控菌株来源于国家卫生计生委临床检验中心,包括肺炎克雷伯菌(ATCC700603)、大肠埃希菌(ATCC25922)、金黄色葡萄球菌(ATCC25923)、铜绿假单胞菌(ATCC27853)、肺炎链球菌(ATCC49619)。

1.2.3 资料收集

由经统一培训的小组成员通过查阅病历收集患者临床资料,包括性别、年龄、住院时间、是否合并基础疾病(心血管疾病、糖尿病、高血压等)、是否机械通气、抗菌药物应用种类、留置导管等。

1.3 统计学方法

SPSS 23.0软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析呼吸道感染住院病例MDRB感染的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线、拟合曲线进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布情况

9 488例呼吸道感染住院病例中检出病原菌有1 398例,共分离出1 478株病原菌。其中,革兰阴性菌1 109株占75.03%,以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌为主;革兰阳性菌346株占23.41%,以金黄色葡萄球菌为主;真菌23株占

1.56%,以白假丝酵母为主。

2.2 呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的单因素分析

MDRB 感染有 144 例,占比 10.30% (144/1398),以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌为主。单因素分析显示,年龄、抗菌药物应用种类、住院时间、机械通气及留置导管是呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的影响因素。见表 1。

表 1 呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的单因素分析 [n(%)]

Table 1 Univariate analysis of MDRB infection in hospitalized cases of respiratory tract infection [n(%)]

因素	n	MDRB 感染	χ^2 值	P 值
年龄(岁)	≥60	824 97(11.77)	4.703	0.030
	<60	574 47(8.19)		
性别	男	783 89(11.37)	2.249	0.134
	女	615 55(8.94)		
住院时间(d)	≥7	436 78(17.89)	39.500	<0.001
	<7	962 66(6.86)		
是否合并基础疾病	是	638 56(8.78)	2.946	0.086
	否	760 88(11.58)		
是否机械通气	是	467 81(17.34)	37.662	<0.001
	否	931 63(6.77)		
抗菌药物应用种类	<3 种	506 69(13.64)	9.552	0.002
	≥3 种	892 75(8.41)		
留置导管	有	511 77(15.07)	19.817	<0.001
	无	887 68(7.67)		

2.3 呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的多因素分析

以呼吸道感染住院病例是否发生 MDRB 感染为因变量,将上述单因素具有统计学意义为自变量纳入 Logistic 回归模型。自变量赋值情况见表 2。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、抗菌药物应用种类、住院时间、机械通气及留置导管是呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 MDRB 感染的 Nomogram 风险预测模型的建立与验证

基于上述独立危险因素,建立 MDRB 感染的

Nomogram 模型,见图 1。ROC 和 Hosmer-Lemeshow 检验对该模型进行内部(建模组)和外部(验证组)验证,结果显示建模组、验证组的 AUC 值为 0.758、0.756,提示该模型诊断效能较好。见图 2。Hosmer-Lemeshow 结果显示,该模型拟合曲线与建模组和验证组数据集中的理想曲线间差异无统计学意义($P=0.989, P=0.341$)。见图 3。

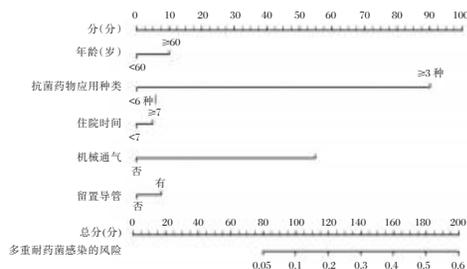


图 1 MDRB 感染的 Nomogram 风险预测模型

Figure 1 Nomogram risk prediction model for MDRB infection

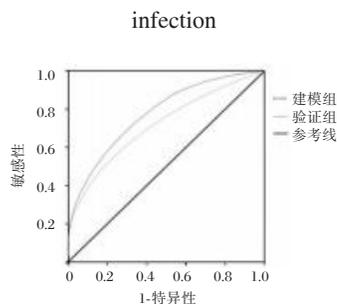


图 2 呼吸道感染住院病例 MDRB 感染风险模型的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of the risk model for MDRB infection in hospitalized cases of respiratory tract infection

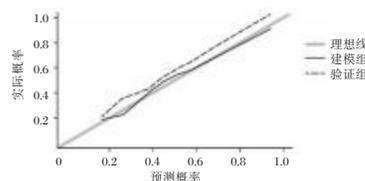


图 3 MDRB 感染风险模型的校准曲线

Figure 3 Calibration curves for the MDRB infection risk model

表 2 呼吸道感染住院病例 MDRB 感染的多因素分析

Table 2 Multifactorial analysis of MDRB infection in hospitalized cases of respiratory tract infection

因素	赋值说明	β 值	S.E 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄(岁)	<60=0, ≥60=1	0.987	0.354	7.774	2.683	1.340~5.371	0.005
抗菌药物应用种类	<3 种=0, ≥3 种=1	1.133	0.409	7.674	3.105	1.392~6.924	0.006
住院时间	<7=0, ≥7=1	0.842	0.361	5.440	2.321	1.143~4.712	0.020
机械通气	否=0, 是=1	1.081	0.397	7.414	2.948	1.354~6.417	0.006
留置导管	无=0, 有=1	0.748	0.215	12.104	2.113	1.381~3.219	0.000

3 讨论

近年来,全国各地呼吸道感染的发病率及致死率不断上升,其已成为影响公共健康的重要问题之一^[6]。临床常用药物控制感染,但绝大多数患者较难第一时间得到明确的病原学诊断,导致MDRB株感染,明显降低治疗效果,延长住院时间,甚至是死亡。故对MDRB株感染的早期诊断治疗和采取有效预防措施逐渐成为临床关注的热点。

本研究结果显示,呼吸道感染住院病例检出病原菌主要以革兰阴性菌为主,与既往多项研究一致^[7-8],其次是革兰阳性菌。本研究中革兰阴性菌主要以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌为主,检出最高的是肺炎克雷伯菌,而熊雪芳等^[9]检出革兰阴性菌最高为大肠埃希菌,推测结果不一致可能因地区、季节以及选取住院病例类型有关。肺炎克雷伯菌是呼吸道疾病的重要病原菌,对人们具有易感性^[10]。呼吸道感染患者住院时间一般较长,会长时间使用大量抗菌药物,故导致肺炎克雷伯菌分离率较高^[11]。本研究革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌分离最高,与既往研究报道一致^[12],提示临床在抗感染治疗中选用药物时控制革兰阴性菌为主,其次还需兼顾革兰阳性菌。

本研究中MDRB感染有144例,占10.30%,以肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌为主,与朱萍等^[13]研究结果相似,提示呼吸道感染存在着MDRB感染,是临床亟需解决的难题。本研究进一步分析呼吸道感染住院病例MDRB感染的影响因素,多因素Logistic回归分析显示,年龄、抗菌药物应用种类、住院时间、机械通气及留置导管是呼吸道感染住院病例MDRB感染的独立影响因素。分析如下:高龄患者免疫功能较差,且合并多种慢性疾病,肺功能较年轻患者更低,细菌感染肺部后在呼吸道存活演变,故老年人群是MDRB感染的易感人群^[14]。因此,临床针对老年人群使用抗菌药物应当格外谨慎。抗菌药物的应用与感染密切相关,多种抗菌药物容易使患者机体内的微生态平衡遭到破坏,致使呼吸道健康菌群受损,使菌群失去平衡,进而增加呼吸道MDRB感染风险^[15]。因此,临床工作中应根据患者实际情况合理应用抗菌药物并对患者展开相关健康教育,降低感染风险。医院病房空间相对狭窄,且人员流动性大,暴露在病原菌较多的环境里,容易发生

MDRB交叉感染,故住院时间是呼吸道感染住院病例MDRB感染的独立影响因素^[16]。机械通气属侵入性操作,容易损伤呼吸道,进而引发MDRB感染,谭瑞娟等^[17]研究表明各种侵入性操作增加了外源性感染的概率,同时也增加了细菌获得耐药基因的机会。留置的导管容易被污染,因此也增加了MDRB感染的机率,与Ariza-Heredia EJ等^[18]研究报道一致。因此,在病情允许的情况下,应最大限度的减少机械通气、留置导管的使用。

本研究基于独立危险因素建立了MDRB感染的Nomogram模型,结果表明该模型具有良好的诊断效能及对预测价值。Nomogram模型可有效预测风险的发生,同时进行严密监管,最大限度降低多重耐药感染的发生风险。Nomogram模型能直观反映每个因素的量化得分、总分以及总分所对应的风险,有利于医护人员制定标准化干预措施。根据本文Nomogram模型,医护人员需对呼吸道感染住院患者进行全面评估,同时采取对应预防措施,加强相关感染管理工作,监督抗生素的合理使用,严格执行MDRB感染防控措施,并尽量减少侵入性操作。

综上所述,呼吸道感染住院病例存在MDRB感染情况,年龄、抗菌药物应用种类、住院时间、机械通气及留置导管是呼吸道感染住院病例MDRB感染的独立影响因素,Nomogram模型的建立利于医护人员筛查相关危险因素并制定对应防控对策,最大限度降低MDRB感染。本次存在不足之处,研数据均来自单中心,导致数据存在偏倚,故还需纳入其他医院病例进一步验证。

参考文献

- [1] Zhang N, Wang L, Deng X, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans[J]. J Med Virol, 2020, 92(4):408-417.
- [2] Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses[J]. Science, 2021, 373(6558): eabd9149.
- [3] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325):629-655.
- [4] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:14.
- [5] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:754-920.
- [6] van der Pol S, Garcia PR, Postma MJ, et al. Economic Analyses of Respiratory Tract Infection Diagnostics: A Systematic Review[J]. Pharmacoeconomics, 2021, 39(12):1411-1427.

糖尿病视网膜病变患者眼轴长度与玻璃体积血的相关性

许路加^{1*} 刘德成¹ 吴秋杰²

[摘要] **目的** 使用光学相干断层扫描(OCT)检测糖尿病视网膜病变(DR)患者眼轴长度与玻璃体积血并探讨两者间相关性。**方法** 选取2020年9月至2022年9月郑州市第七人民医院收诊的180例2型糖尿病患者作为研究对象,记录患者一般资料以及相关实验室检查结果,检查患者视力、眼轴长度;采用单因素及多因素 Logistic 分析玻璃体积血发生的相关影响因素;采用 Pearson 分析眼轴长度与玻璃体积血发生的相关性。**结果** 180例患者中共有82例发生玻璃体积血,根据DR患者眼轴长度分为三组,A组发生率为63.16%;B组发生率为35.09%;C组发生率为7.14%。A组DR患者玻璃体积血发生率显著高于B、C组,差异具有统计学意义($\chi^2=6.354, 10.596, P<0.05$);DR发生玻璃体积血患者与未发生患者年龄、眼轴长度、收缩压、舒张压、肌酐、血脂及血糖水平比较,差异具有统计学意义($\chi^2=-8.964, -12.034, 3.069, 7.946, 6.794, 4.537, 5.621, -6.895, 4.532, 8.045, 5.631, P<0.05$)。眼轴长度、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是玻璃体积血发生的保护因素,糖化血红蛋白(HbA1c)是危险因素($P<0.05$)。Pearson 分析,眼轴长度及 HDL 水平与玻璃体积血发生呈显著负相关,HbA1c 水平与其发生呈显著正相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 影响DR患者发生玻璃体积血的因素较多,眼轴长度、HDL、HbA1c 水平与其发生具有密切相关性。

[关键词] 玻璃体积血;糖尿病视网膜病变;眼轴长度

To explore the correlation between ocular axis length and vitreous hemorrhage in Diabetic retinopathy patients

XU Lujia^{1*}, LIU Decheng¹, WU Qiujie²

(1. Department of Ophthalmology, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450016; 2. Department of Nephrology, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450016)

[ABSTRACT] **Objective** Optical coherence tomography (OCT) was used to detect the axial length of the eye and vitreous hemopathy in patients with diabetic retinopathy (DR), and to explore the correlation between the two. **Methods** A total of 180 patients with type 2 diabetes admitted to the Seventh People's Hospital of Zhengzhou from September 2020 to September 2022 were selected as research objects. General information of patients and related laboratory test results were recorded. Visual acuity and axial length of patients were examined. Single factor and multiple factor Logistic analysis were used to analyze the related influencing factors of vitreous hemorrhage. The correlation between axial length of eye and the occurrence of vitreous hemorrhage was analyzed by Pearson. **Results** A total of 82 cases of vitreous hematoma occurred in 180 patients. DR Patients were divided into three groups according to the axial length of the eye, which were group. The incidence of group A was 63.16%. The incidence of group B was 35.09%. The incidence of group C was 7.14%.

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020859)

作者单位:1. 郑州市第七人民医院眼科,河南,郑州 450016

2. 郑州市第七人民医院肾内科,河南,郑州 450016

*通信作者:许路加, E-mail: 15225122169@163.com

The incidence of vitreous hemorrhage in group A was significantly higher than that in group B and C, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.354, 10.596, P<0.05$). Age, axial length of eye, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, creatinine, blood lipid and blood glucose levels in patients with and without vitreous hemorrhage in DR were compared. The difference was statistically significant ($\chi^2=-8.964, -12.034, 3.069, 7.946, 6.794, 4.537, 5.621, -6.895, 4.532, 8.045, 5.631, P<0.05$). Axial length and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were protective factors for the occurrence of vitreous haemorrhage, and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were risk factors ($P<0.05$). Pearson analysis showed that axial length and HDL level were significantly negatively correlated with the occurrence of vitreous hematoma, while HbA1c level was significantly positively correlated with the occurrence, with statistical significance ($P<0.05$).

Conclusion There are many factors affecting the occurrence of vitreous hemorrhage in DR Patients, and axial length of eye, HDL and HbA1c level are closely related to the occurrence.

[KEY WORDS] Vitreous hemorrhage; Diabetic retinopathy; Axial length

正常玻璃体内不含有血管,玻璃体积血多是由视网膜邻近组织血管或脉络膜周围新生血管破裂导致,引起屈光间质浑浊,影响视力^[1]。玻璃体积血是多种眼部疾病的表现,可影响原发疾病患者视力。视网膜病变是糖尿病患者常见并发症之一,也是致盲的主要原因,严重影响患者生活质量及生命健康,因此积极采取有效的防治保护措施,对糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)患者具有十分重要意义^[2-3]。DR是眼部血管病变的一种,其发病与患者年龄、病程、遗传及血脂异常等有关^[4]。既往研究显示,DR是引起玻璃体积血的主要原因,视网膜病变后继发玻璃体积血可加重患者的视力损伤,严重者可导致失明^[5]。玻璃体积血是DR增殖性改变,不仅损伤玻璃体还可损伤视网膜,影响日常生活^[6]。

有研究显示眼轴长度与DR的发生密切相关,是DR发生的保护因素^[7]。既往报道表明,长眼轴可引起视网膜血流动力学改变,使得视网膜变薄^[8]。光学相干断层扫描(Optical coherence tomography, OCT)是眼科检查中应用较广泛的技术之一,能够准确测量视网膜厚度,其在眼部疾病病情评估中具有重要作用^[9]。本研究使用OCT检测DR患者眼部,并分析影响玻璃体积血发生的相关因素以及眼轴长度与玻璃体积血的相关性,旨在为临床诊断治疗提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年9月至2022年9月郑州市第七人民医院收诊的180例DR患者作为此次的研究对象,其中男98例,女82例,平均年龄(49.38±5.61)岁,平

均病程(9.67±5.49)年。根据DR患者^[10]眼轴长度分为三组,分别为A组:眼轴长度≤24 mm;B组:眼轴长度>24 mm,≤26 mm;C组:眼轴长度>26 mm。

纳入标准:①均为2型糖尿病患者,且符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中的诊断标准^[10];②年龄≥18岁,≤77岁;③病程≥1年;④均为DR患者^[11];⑤患者及患者家属自愿签署知情同意书。排除标准:①眼内激光治疗史、眼手术史、外伤史;②依从性差;③晶体状浑浊且影响检查;④其他眼部疾病;⑤精神疾病史;⑥合并颅内疾病者。本研究通过医院伦理学审核。

1.2 方法

记录糖尿病患者一般资料及相关实验室检查结果,包括性别、年龄、病程、血糖、吸烟史、饮酒史、血压、血脂、体质量指数(BMI)、肌酐水平等。

所有患者行眼底检查:①眼轴长度检查:IOL Master光学生物测量仪,指导患者正确坐姿,保持正眼位,进行测量,连续测量5次,取平均值;②视力检查:国际标准视力表^[12],使用电脑验光仪检查度数;③眼压检查:使用飞机出行测量计测量,取5次测量的平均值;④眼底检查:使用复方托品卡胺(批准文号:国药准字J20110007,生产厂家:参天制药株式会社)充分散瞳后(高眼压患者除外),采用光学相干断层扫描(无锡市康宁医疗电子设备开发公司)检查眼底。

1.3 观察指标

禁食8 h,清晨空腹,抽取静脉血5 mL,放置30 min,以2 500 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取上清液,置于冰箱,-20℃冷冻保存待测。检测患者血糖及血脂指标;糖化血红蛋白检测使用

全血采用 BS-420 全自动生化分析仪(迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 DR 患者的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG);糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c);餐后 2 小时血糖(2h Postprandial blood glucose, 2hPG)。

血脂检测:采用全自动分析仪检测,甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),检测血清肌酐水平。操作均按照采用的仪器及其配套试剂盒的说明书进行。

1.4 统计学方法

数据分析使用 SPSS 23.0 软件。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,符合正态性检验,采用 *t* 检验;计数资料表示,用 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验。采用单因素及多因素 Logistic 分析影响玻璃体积血发生的相关因素。采用 Pearson 法分析眼轴长度与玻璃体积发生的相关性。当 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同眼轴长度患者发生玻璃体积血的情况比较

经眼轴长度检查, A 组 DR 患者 95 例, B 组 DR 患者 57 例, C 组 DR 患者 28 例; 180 例 DR 患者中共有 82 例发生玻璃体积血。A 组 DR 患者玻璃体积血发生率显著高于 B、C 组, 差异具有统计学意义(*P*均<0.05), B 组玻璃体积血发生率显著高于 C 组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 不同眼轴长度患者发生玻璃体积血的情况比较
Table 1 Comparison of vitreous hemorrhage in patients with different axial lengths

组别	<i>n</i>	发生玻璃体积血	发生率(%)
A 组	95	60	63.16
B 组	57	20 ^a	35.09
C 组	28	2 ^{ab}	7.14
χ^2 值			31.044
<i>P</i> 值			0.000

注:与 A 组比较, ^a*P*<0.05; 与 B 组比较, ^b*P*<0.05。

2.2 影响 DR 患者发生玻璃体积血的单因素

性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史在玻璃体积血与无玻璃体积血患者中比较差异无统计学意义(*P*>0.05); 年龄、眼轴长度、收缩压、舒张压、肌酐、血脂及血糖水平比较, 差异均具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 单因素分析影响 DR 患者发生玻璃体积血的相关因素 [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Univariate analysis of related factors affecting the occurrence of vitreous hemorrhage in patients with DR [*n*(%), ($\bar{x} \pm s$)]

项目	玻璃体积血 (<i>n</i> =82)	无玻璃体积血 (<i>n</i> =98)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(例)				
男	45(54.88)	53(54.08)	0.238	0.415
女	37(45.12)	45(45.92)		
年龄(例)				
≥60 岁	35(42.68)	60(61.22)	-8.964	0.007
<60 岁	47(57.32)	38(38.78)		
吸烟史(例)				
有	55(67.07)	65(66.33)	0.120	0.568
无	27(32.93)	33(34.74)		
饮酒史(例)				
有	57(69.51)	71(72.45)	0.374	0.405
无	25(30.49)	27(27.55)		
高血压病史(例)				
有	36(43.90)	43(43.88)	0.099	0.101
无	46(56.09)	55(56.12)		
眼轴长度(例)				
≤24 mm	60(73.17)	35(35.71)	-12.034	<0.001
24~26 mm	20(24.39)	37(37.76)		
>26 mm	2(2.44)	26(26.53)		
收缩压(mmHg)	152.27±18.64	143.59±19.48	3.069	0.025
舒张压(mmHg)	83.37±9.84	75.50±11.40	7.946	0.001
TG(mmol/L)	2.20±0.95	1.69±0.81	4.537	0.023
TC(mmol/L)	6.01±1.49	5.40±1.42	5.621	0.015
HDL(mmol/L)	0.81±0.31	1.20±0.36	-6.895	0.004
LDL(mmol/L)	2.69±0.83	2.35±0.80	4.532	0.011
FBG(mmol/L)	11.02±4.25	8.46±3.03	8.045	<0.001
HbA1c(%)	8.54±1.47	7.36±1.01	5.631	0.006
2hPG(mmol/L)	13.56±3.59	14.01±3.67	0.348	0.521
肌酐(μmol/L)	125.30±40.68	90.57±32.64	6.794	0.003

2.3 影响 DR 患者发生玻璃体积血的多因素

将单因素中有统计学意义的相关因素作为自变量, 并进行赋值, 以 DR 患者是否发生玻璃体积血为因变量, 进行多因素 Logistic 分析, 其中眼轴长度、HDL 是玻璃体积血发生的保护因素(*P*<0.05); HbA1c 是玻璃体积血发生的危险因素, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。DR 患者年龄、收缩压、舒张压、肌酐、TG、TC、LDL、FBG、肌酐与玻璃体积血发生无相关性(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 眼轴长度、HDL 及 HbA1c 与玻璃体积血发生的相关性分析

Pearson 分析, 眼轴长度(*r*=-0.301)及 HDL 水平(*r*=-0.254)与 DR 患者玻璃体积血发生呈显著负相关(*P*<0.05); HbA1c(*r*=0.216)与 DR 患者玻璃体积血发生呈显著正相关(*P*<0.05)。

表3 多因素分析影响DR患者发生玻璃体积血的独立危险因素

Table 3 Multivariate analysis of independent risk factors affecting vitreous hemorrhage in patients with DR

项目	分配指示	β 值	SE	Wald χ^2	OR值(95% CI)	P值
年龄(岁)	0= \geq 60岁, 1= $<$ 60岁	0.234	0.132	0.967	1.130(0.869~1.562)	0.126
眼轴长度(mm)	1= \leq 24 mm, 0= $>$ 24 mm	-0.362	0.085	9.521	0.167(0.071~0.845)	$<$ 0.001
收缩压(mmHg)	1= \geq 140 mmHg, 0= $<$ 140 mmHg	0.251	0.127	1.035	1.084(0.795~1.692)	0.267
舒张压(mmHg)	1= \geq 80 mmHg, 0= $<$ 80 mmHg	0.317	0.138	1.148	1.128(0.931~1.576)	0.312
TG(mmol/L)	1= \geq 2 mmol/L, 0= $<$ 2 mmol/L	0.649	0.396	2.301	2.031(0.867~1.802)	0.164
TC(mmol/L)	1= \geq 6 mmol/L, 0= $<$ 6 mmol/L	0.587	0.285	1.592	1.958(0.784~3.621)	0.183
HDL(mmol/L)	1= $<$ 1 mmol/L, 0= \geq 1 mmol/L	-2.034	0.065	8.643	0.236(0.051~0.754)	0.003
LDL(mmol/L)	1= \geq 2.5 mmol/L, 0= $<$ 2.5 mmol/L	2.562	0.867	1.305	2.513(0.697~10.523)	0.298
FBG(mmol/L)	1= \geq 10 mmol/L, 0= $<$ 10 mmol/L	0.296	0.203	1.074	1.135(0.796~1.805)	0.354
HbA1c(%)	1= \geq 8%, 0= $<$ 8%	0.375	0.078	7.598	1.524(1.071~2.365)	0.005
肌酐(μ mol/L)	1= \geq 100 μ mol/L, 0= $<$ 100 μ mol/L	0.461	0.963	0.526	1.813(0.592~12.746)	0.416

3 讨论

OCT可明显观察患者眼部新生血管形态, 了解其病理生理机制有指导意义, 方便眼科疾病诊断及治疗^[13]。玻璃体积血是由于眼底血管破裂, 导致血管渗入玻璃体, 形成积血。玻璃体积血发生与DR、视网膜静脉阻塞、破裂及脉络膜病变视网膜疾病或眼外伤有关, 其中DR占比最高。由于玻璃体代谢缓慢, 出现积血后难以清除, 因此致盲率极高。研究显示, 轴向长度每增加1 mm, DR患病率就会降低19%, 随着近视患病率增加可能导致DR患病率相对降低^[14]。一般眼轴长度增加可导致近视发生, 较长的轴向长度是轴向近视的替代物。糖尿病合并近视可阻止DR发生, 是由于近视可降低眼底血流灌注压。眼轴长导致血管拉长变细, 血流量降低, 压力减轻, 降低玻璃体积血的发生。长眼轴患者多合并脉络膜萎缩, 可减弱视网膜代谢。本研究中, 眼轴长度是DR患者发生玻璃体积血呈负相关关系, 长眼轴能够保护玻璃体积血。检测糖尿病患者眼轴长度不仅可预测DR发生, 还可用于判断视网膜病变程度。眼轴长度增加, 玻璃体逐渐脱离, 并减少血管增殖所需的纤维, 阻碍其发展, 减慢增殖性DR进程。视网膜新生血管进入玻璃体内可引起玻璃体积血。有研究显示, DR眼轴长度与新生血管程度具有负相关关系, 说明长眼轴可保护视网膜病变^[15], 本研究结果与此研究结果相一致。

HDL是对机体有益的一种富含磷脂的脂蛋白, 具有保护血管、降血糖、抗炎等功能。由于糖尿病患者的血糖水平长期处于高水平状态, 导致HDL出现异常。已有研究显示, 糖尿病患者体

内HDL与其并发症有关, 低HDL是DR发生的独立危险因素^[16]。本研究中, HDL是DR患者发生玻璃体积血的保护因素, 与其发生呈负相关。可能是HDL具有抗血栓、抗氧化有关。HDL能够加快胆固醇的转运, 进而改善眼底微血管代谢, 减轻血脂对微血管的影响, 进而保护眼底微血管。

刘青等^[17]研究显示, HDL、HbA1c均是影响玻璃体积血发生的危险因素。HbA1c是糖类和血红蛋白结合产物, 检测其水平可反应糖尿病患者的血糖控制情况。长期高血糖可导致多元醇代谢加速、氧化应激水平升高、损伤内皮细胞、影响微循环、加重血管损害进而导致视网膜缺氧。当视网膜细胞受到刺激, 大量的生长因子被释放, 破坏眼屏障, 导致新生血管形成。新生血管易于出血, 增加玻璃体积血发生风险。本研究显示, HbA1c是DR患者发生玻璃体积血的危险因素, 且与其发生密切相关, 与本研究结果一致。因此, 临床在诊断DR患者出现玻璃体积血时, 不仅要观察其特征性改变, 还要关注患者的HbA1c及血脂水平高低, 及时给予干预控制, 延缓疾病进展。

综上所述, 长眼轴、HDL是DR患者发生玻璃体积血的保护因素, HbA1c是影响DR患者发生玻璃体积血的危险因素, 长眼轴、HDL、HbA1c水平与玻璃体积血发生密切相关。

参考文献

- [1] 钟莉婷, 向武, 钟燕凤, 等. Angio-OCT在眼底疾病综合诊疗过程中的应用进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1429-1433+1422.
- [2] Dehdashtian E, Mehrzadi S, Yousefi B, et al. Diabetic retinopathy pathogenesis and the ameliorating effects of melato-

- nin; involvement of autophagy, inflammation and oxidative stress[J]. *Life Sci*, 2018, 193(16):20-33.
- [3] 李海东, 方伟, 吴素兰, 等. 糖尿病视网膜病变患眼视盘旁血流和视网膜神经纤维层厚度参数变化特征[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(6):458-461.
- [4] Tan GS, Gan A, Sabanayagam C, et al. Ethnic Differences in the Prevalence and Risk Factors of Diabetic Retinopathy: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(4):529-536.
- [5] 李春艳, 朱安泰. 糖尿病视网膜病变并发玻璃体积血手术时机选择[J]. *新乡医学院学报*, 2018, 035(8):731-734.
- [6] Takayama K, Someya H, Yokoyama H, et al. Risk Factors of Neovascular Glaucoma After 25-gauge Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy with Vitreous Hemorrhage: A Retrospective Multicenter Study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):14858-14860.
- [7] Man REK, Gan ATL, Gupta P, et al. Is Myopia Associated with the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy? [J]. *Am J ophthalmol*, 2019, 208(9):226-233.
- [8] 安建斌, 周娜磊, 王一, 等. 糖尿病视网膜病变患者视网膜及脉络膜血流动力学临床观察[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(5):455-457.
- [9] Emre S, Ulusoy MO. Optical coherence tomography angiography findings of the fellow eye of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration OCT-A Evaluation of Fellow Eyes of CNV [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2019, 63(3):231-237.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [11] 葛坚, 王宁利. 眼科学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社 2015:332-333.
- [12] 李洪霞. 国际标准视力表 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2010.
- [13] Lahham S, Shniter I, Thompson M, et al. Point-of-Care Ultrasonography in the Diagnosis of Retinal Detachment, Vitreous Hemorrhage, and Vitreous Detachment in the Emergency Department [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(4):162-165.
- [14] Wang Q, Wang YX, Wu SL, et al. Ocular Axial Length and Diabetic Retinopathy: The Kailuan Eye Study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(10):3689-3695.
- [15] 贾杰瑞, 原慧萍. 屈光不正和眼球生物学参数与糖尿病视网膜病变的相关性[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(3):466-469.
- [16] Sasso FC, Pafundi PC, Gelso A, et al. High HDL cholesterol: A risk factor for diabetic retinopathy? Findings from NO BLIND study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 150(13):236-244.
- [17] 刘青, 宁超, 杨捷玲, 等. 影响2型糖尿病视网膜病变发生玻璃体积血的危险因素分析[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 10(9):521-523.

(上接第676页)

- [7] Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, et al. New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2022, 43(2):280-294.
- [8] 冯琼芳, 吉雪芳, 符蓉. 海南省东方市2762例呼吸道感染病例特征及病原菌分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(2):220-223.
- [9] 熊雪芳, 黎媛, 赵嘉璐, 等. 呼吸道感染病原菌分布与耐药性分析及抗菌药物治疗的疗效-成本对比[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(22):3389-3392.
- [10] Wang G, Zhao G, Chao X, et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17):6278.
- [11] Stone GG, Bradford PA, Tawadrous M, et al. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates from Respiratory and Blood Specimens from Patients with Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-Associated Pneumonia, in a Phase 3 Clinical Trial [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(5):e02356-19.
- [12] 孙丹, 索继江, 施施, 等. 2016-2020年热带地区医院呼吸道感染病原菌及其耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022(20):3062-3066[2022-11-09].
- [13] 朱萍, 李德亮, 张伟业. 下呼吸道感染新生儿多重耐药菌感染及影响因素分析[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(7):670-673.
- [14] Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32(4):e00031-19.
- [15] 侯太辉, 王雷, 马春敏, 等. 呼吸危重症患者下呼吸道多耐药菌感染危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(19):4389-4392.
- [16] Köck R, Becker K, Idelevich EA, et al. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Bacteria in The Netherlands and Germany-The Impact of Healthcare Structures [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(7):2337.
- [17] 谭瑞娟, 王立丹, 贺平, 等. 重症胸部创伤术后机械通气患者肺部多重耐药菌感染病原菌分布及危险因素分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(8):840-843.
- [18] Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Update on infection control practices in cancer hospitals [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(5):340-355.

心脏术后行中心静脉置管患者的感染病原分布和PD-1、hs-CRP、IL-18水平变化及临床意义

郭兵兵* 高杰 黄白艳

[摘要] **目的** 分析心脏术后行中心静脉置管(CVC)患者的感染病原分布及血清程序性细胞死亡受体(PD-1)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-18(IL-18)的水平变化和临床意义。**方法** 选取2017年2月至2022年9月郑州市第七人民医院收治的793例心脏手术行中心静脉置管的患者为研究对象,将其纳入观察组,另选取同期体检的751名健康人群作为对照组。对比两组血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平,根据是否发生术后中心静脉置管感染,将观察组患者分为发生感染组和未发生感染组,采用Logistic回归分析心脏术后中心静脉置管感染的影响因素。**结果** CVC感染细菌培养的病原体分布以革兰氏阴性杆菌多见,占65.22%(15/23),革兰阳性球菌占30.43%(7/23),真菌占4.35%(1/23)。观察组患者血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组有23例患者发生CVC感染,770例未发生感染。发生感染组与未感染组患者的性别、高血压病史、BMI、导管直径、血小板及白细胞水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。发生感染组与未感染组患者年龄、糖尿病史、置管时间、导管的管腔及PD-1、hs-CRP、IL-18水平比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,患者年龄 ≥ 60 岁、导管留置时间 ≥ 7 d、导管的管腔(多腔)、有糖尿病史、血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平是影响心脏术后中心静脉置管感染的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平升高是影响患者心脏术后发生中心静脉置管感染的相关因素,通过观察三者水平变化情况,对心脏术后CVC感染的防治具有重要意义。

[关键词] 中心静脉置管; PD-1; hs-CRP; IL-18

Distribution of infectious pathogens, changes of PD-1, hs-CRP, IL-18 levels and its clinical significance in patients with central venous catheterization infection after cardiac surgery

GUO Bingbing*, GAO Jie, HUANG Baiyan

(Department of Infection Prevention and Control, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the distribution of infectious pathogens, changes of serum programmed cell death receptor (PD-1), high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin-18 (IL-18) levels and its clinical significance in patients with central venous catheterization (CVC) infection after cardiac surgery. **Methods** 793 patients undergoing cardiac surgery and central venous catheterization who were admitted to Zhengzhou Seventh People's Hospital from February 2017 to September 2022 were selected as the research subjects, and were included in the observation group, in addition, 751 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of PD-1, hs-CRP, and IL-18 were compared between the two groups, according to the occurrence of postoperative central venous catheter infection, the patients in the observation group were divided into the infection group and the non-infection group, and Logistic regression was used to analyze the influencing factors of central venous

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ201917023)

作者单位:郑州市第七人民医院感染防控科,河南,郑州 450000

*通信作者:郭兵兵, E-mail: april20022@163.com

catheter infection after cardiac surgery. **Results** The pathogen distribution of bacterial culture in CVC infection was mostly Gram-negative bacilli, accounting for 65.22% (15/23), Gram-positive cocci accounting for 30.43% (7/23), and fungi accounting for 4.35% (1/23). The levels of serum PD-1, hs-CRP and IL-18 in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). 23 patients in the observation group developed CVC infection and 770 patients did not develop infection. There were no significant differences in gender, history of hypertension, BMI, catheter diameter, platelet and white blood cell levels between the infection group and the non-infection group ($P>0.05$). There were statistically significant differences in age, diabetes history, catheterization time, catheter lumen, PD-1, hs-CRP, and IL-18 levels between the infection group and the non-infection group ($P<0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that patients' age ≥ 60 years, catheter indwelling time ≥ 7 days, catheter lumen (multi-lumen), history of diabetes, serum PD-1, hs-CRP, IL-18 levels were independent risk factors for central venous catheter infection after cardiac surgery ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated levels of serum PD-1, hs-CRP, and IL-18 are the influencing factors of central venous catheter infection in patients after cardiac surgery. Observing the changes in the three levels is of great significance for the prevention and treatment of CVC infection after cardiac surgery.

[KEY WORDS] Central venous catheter; PD-1; hs-CRP; IL-18

近年来,中心静脉置管(central venous catheter, CVC)被广泛应用于心脏术后患者的治疗中。但CVC属于一种侵入性的医疗操作,其直接连通患者心脏和体内血循环,若管理不善易出现致病菌沿导管进入血液,造成血行感染,引发败血症、菌血症的发生^[1]。目前,临床主要通过应用抗感染药物、缩短至管时间及环境控制等方面进行相关预防措施,但难以达到理想的控制效果。以往研究显示,相关应激及炎性因子水平能间接反映机体感染程度及修复情况,在术后感染的预测评估中具有重要作用^[2]。超敏C反应蛋白(hypersensitive-c reactive protein, hs-CRP)是炎症反应急性期常见的血清标志物,其具有较高的特异度和灵敏度。白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)是一种多效促炎因子,参与冠心病、高血压等疾病的发生、发展过程。程序性细胞死亡受体(programmed cell death protein 1, PD-1)作为负性协同刺激分子之一,当PD-1过表达时易引起自身反应性T细胞过度激活,造成多种自身免疫性疾病及免疫损伤。本研究主要分析心脏术后中心静脉置管感染患者血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平变化及临床意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月至2022年9月郑州市第七人民医院收治的5 000例心脏手术行中心静脉置管

的患者为研究对象。纳入标准:①均接受心脏外科手术治疗;②病历资料完整;③CVC感染诊断标准符合《医院感染诊断标准》^[3],即患者出现高热、寒颤症状,沿CVC走向患者皮肤出现弥散性红斑,且患者穿刺部位出现脓性分泌物;同时导管尖端培养与血培养均呈阳性,且二者病原菌相同。排除标准:①术前1月内有感染史及抗菌药治疗史;②合并恶性肿瘤。最后符合标准者793例,将其纳入观察组,其中男423例、女370例;平均年龄(34.67±4.03)岁;风湿性心脏病192例、冠心病252例、先天性心脏病349例;穿刺部位:股静脉155例、锁骨下静脉276例、颈内静脉362例。另选取同期体检的751名健康人群作为对照组,其中男401名、女350名;平均年龄(35.13±3.92)岁。两组性别、年龄及体重指数等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

由专业医务人员详细记录患者年龄、性别、糖尿病史、高血压病史等一般资料,收集患者导管直径、置管时间、血小板、白细胞指标及病原菌分离结果等信息。

1.2.2 血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平检测

抽取受检者空腹静脉血5 mL置于试管中,进行离心处理(3 000 r/min, 10 min,离心半径:8 cm)分离血清后,采用酶联免疫吸附试验双抗体

夹心法检测 PD-1 (规格:48T/96T, 国械注准 20134986147, 公司:上海酶联生物科技有限公司)、hs-CRP (规格:50 人份/盒, 苏械注准 20142400848, 公司:基蛋生物科技股份有限公司)、IL-18 (规格:48T/96T, 国械注准 20152400398, 公司:上海酶联生物科技有限公司) 水平, 严格遵循说明书进行操作。PD-1>304.09 ng/L、hs-CRP>5.94 mg/L 及 IL-18>243.17 ng/L 提示发生 CVC 感染风险较高^[4-5]。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 两两间使用 *t* 检验; 计数资料采用 *n*(%) 表示, 并用 χ^2 检验; 采用 Logistic 回归分析心脏术后中心静脉置管感染的影响因素, 均以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床观察

CVC 感染细菌培养的病原体分布以革兰氏阴性杆菌多见, 占 65.22% (15/23), 革兰阳性球菌占 30.43% (7/23), 真菌占 4.35% (1/23)。感染多发生在 14~21 天, 13 例导管拔除次日患者体温降至正常, 7 例导管拔除 2~3 天后体温降至正常, 3 例拔除导管后调整抗生素体温得到控制。

2.2 两组 PD-1、hs-CRP、IL-18 水平比较

观察组患者血清 PD-1、hs-CRP、IL-18 水平高于对照组, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组 Hcy、BGP 及 CTX 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Hcy, BGP and CTX levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PD-1 (ng/L)	hs-CRP (mg/L)	IL-18 (ng/L)
对照组	751	245.23±70.12	1.97±0.54	58.23±15.68
观察组	793	297.57±81.24	5.15±2.12	237.43±62.73
<i>t</i> 值		13.519	39.898	76.066
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响心脏术后中心静脉置管感染的单因素分析

本次研究中, 观察组有 23 例患者发生 CVC 感染, 770 例未发生感染, 数据无偏倚分布, 院内感染人数控制在 3% 以下。发生感染组与未感染组患者的性别、高血压病史、BMI、导管直径、血小板及白细胞水平比较差异无统计学意义 (*P*>0.05)。发生感染组与未感染组患者年龄、糖尿病史、置管时间、导管管腔及 PD-1、hs-CRP、IL-18 水平比较差异具有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

表 2 影响心脏术后中心静脉置管感染的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

Table 2 Single factor analysis of central venous catheterization infection after cardiac surgery [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

因素	发生感染组 (<i>n</i> =23)	未发生感染组 (<i>n</i> =770)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男/女 (例)	13/10	410/360	0.096	0.756
年龄≥60 岁 (例)	12 (52.17)	212 (27.53)	6.691	0.010
高血压病史 (例)	14 (60.87)	438 (56.88)	0.145	0.704
糖尿病史 (例)	11 (47.83)	215 (27.92)	4.342	0.037
BMI (kg/m ²)	24.26±2.57	24.13±2.09	0.292	0.771
导管直径≥16G (例)	13 (56.52)	385 (50.00)	0.380	0.538
留置时间≥7 d (例)	17 (73.91)	393 (51.04)	4.680	0.031
导管管腔 (多腔) (例)	15 (65.22)	335 (43.51)	4.270	0.039
血小板 (×10 ⁹ /L)	138.34±31.58	141.06±32.11	0.400	0.689
白细胞 (×10 ⁹ /L)	16.89±1.76	17.03±1.88	0.353	0.725
PD-1 (ng/L)	333.08±71.23	296.51±66.98	2.576	0.010
hs-CRP (mg/L)	8.14±1.87	5.06±1.38	10.427	<0.001
IL-18 (ng/L)	272.92±61.13	236.37±51.55	3.332	<0.001

2.4 影响心脏术后中心静脉置管感染的多因素分析

Logistic 回归分析结果显示, 患者年龄≥60 岁、导管留置时间≥7 d、导管管腔 (多腔)、有糖尿病史、血清 PD-1、hs-CRP、IL-18 水平是影响心脏术后中心静脉置管感染的独立危险因素 (*P*<0.05)。见表 3。

表 3 T2DM 合并骨质疏松患者发生血管钙化多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multi-factor logistic regression analysis of vascular calcification in T2DM patients with osteoporosis

因素	赋值	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR (95% CI) 值	<i>P</i> 值
年龄≥60 岁	0=否, 1=是	1.020	0.439	5.314	2.773 (1.173-6.556)	0.022
留置时间≥7 d	0=否, 1=是	3.398	0.735	20.150	29.904 (7.081-126.292)	<0.001
导管管腔 (多腔)	0=否, 1=是	2.125	0.671	10.085	8.373 (2.246-31.192)	0.001
糖尿病史	0=无, 1=有	1.014	0.038	4.581	2.757 (2.559-2.970)	0.031
PD-1	实测值	2.203	0.501	11.014	9.052 (3.391-24.166)	0.001
hs-CRP	实测值	1.342	0.075	6.361	3.827 (3.304-4.433)	0.017
IL-18	实测值	1.529	0.094	7.015	4.614 (3.837-5.547)	0.013

注: 心脏术后中心静脉置管感染 0=未发生, 1=发生。

3 讨论

CVC属于临床常见的治疗方法之一,其有利于监测患者病情变化,在危重症患者的救治中具有重要意义。但刘丽娟等^[6]研究表明,长期置管易损伤患者静脉壁,易出现感染等并发症,加重局部损害。

据统计,CVC感染占全部导管感染的85%以上,其不仅影响心脏手术效果,甚至易加重患者病情^[7]。本次研究中,有23例患者发生CVC感染,发生率为2.90%,与以往研究基本相符^[8]。且CVC感染细菌培养的病原体分布以革兰氏阴性杆菌多见,占65.22%。革兰氏阴性杆菌感染患者炎症细胞因子易出现明显异常,以IL-18最为敏感,其是重要的促炎因子,参与了组织的修复与改建。同时,革兰氏阴性杆菌感染时单核巨噬细胞在肿瘤坏死因子等诱导下能间接促进CRP等急性时相性蛋白合成。江林汉,郑学彬等^[9-10]研究表明,hs-CRP、IL-18水平升高与冠心病的发生、发展密切相关。本次研究结果显示,观察组患者血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平高于对照组。分析原因:手术创伤及术后置管均易造成大量应激、炎性因子的产生,增加术后感染的风险,导致血清IL-18表达异常;PD-1水平变化受IL-2、IL-15及IL-18等因子的影响,在急性炎症或出现抗原刺激时,PD-1均可明显升高^[11];而hs-CRP属于急性时相蛋白,患者在心脏术后短时间内血管内皮细胞受损,细胞膜和粥样斑块破裂,心肌缺血,使得炎症反应增加,从而刺激肝脏合成CRP。近年来,关于CVC感染的影响因素逐渐成为临床研究的热点。鲁华鹏^[12]认为,插管材料、部位、操作技术等外在因素与患者原发疾病严重程度及年龄等内在因素均可影响CVC感染的发生。本次研究结果显示,发生感染组与未感染组患者年龄、糖尿病史、置管时间、导管管腔情况比较差异具有统计学意义,与胡玲等学者^[13]研究结果基本一致。分析原因:老年患者的自身免疫力较低,故CVC老年患者发生感染的概率较大;而糖尿病患者由于糖代谢紊乱,血液长期处于高糖状态,易造成血细胞聚集,导致血栓的形成;同时,置管时间的延长给病原菌提供繁殖生长的机会,进而造成CVC感染;随着导管使用频率的增加,相关病原菌易经由穿刺点/导管接头而侵入血流,继发的病原菌从其他感染灶进入血液后

黏附在导管头上形成感染灶,因此多腔导管比单腔导管更容易发生感染。本文进一步研究结果表明,患者血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平是影响心脏术后中心静脉置管感染的独立危险因素,说明血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平可作为评估心脏术后发生CVC感染的有效指标。分析原因在于:hs-CRP、IL-18可刺激T淋巴细胞增殖,诱导自然杀伤细胞产生 γ -干扰素,当机体出现感染后,IL-18积极参与相关促炎因子的生成,加重机体炎症反应,易出现局部组织化脓、坏死,机体免疫力下降等情况,造成CVC感染风险升高^[14]。Emilien^[15]研究表明,对PD-1进行阻断可促进T细胞免疫功能恢复,显著提高机体抗感染能力。PD-1是一种免疫抑制分子,能负向调节T细胞活性,在严重创伤、慢性病毒感染等患者的血清中均呈现表达上调趋势。

综上所述,血清PD-1、hs-CRP、IL-18水平升高是影响患者心脏术后发生中心静脉置管感染的相关因素,通过观察三者水平变化情况,对心脏术后CVC感染的防治具有重要意义。

参考文献

- [1] 任鹏飞,朱凤琴,赵勇.实时超声引导下不同部位中心静脉的穿刺置管效果及并发症比较[J].川北医学院学报,2021,36(4):505-508.
- [2] 先疆燕,王荣丽,何文英.新生儿外周静脉置入中心静脉导管相关性感染危险因素的荟萃分析[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(1):27-31.
- [3] 中华人民共和国卫生部.医院感染诊断标准(试行)[J].中华医学杂志,2001,81(5):314-320.
- [4] Hinze T, Kessel C, Hinze C, et al. A dysregulated interleukin-18-interferon- γ -CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis[J].Rheumatology (Oxford, England), 2021, 60(11):5165-5174.
- [5] 罗富初,包一涵,姜南星,等.PD-1、sTREM-1及NLR在创伤性胫骨平台骨折术后感染中的预测价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(7):1175-1178.
- [6] 刘丽娟,石云芬,刘艳琼,等.血液透析患者临时中心静脉置管相关感染的因素分析[J].贵州医药,2020,44(1):75-77.
- [7] 刘芳,陈英.先天性心脏病新生儿心脏手术后院内感染危险因素分析及预防策略[J].岭南心血管病杂志,2019(2):182-185.
- [8] 王颖雯,王文超,李丹钰,等.抗菌药物封管对留置中心静脉导管患儿降低导管相关血流感染发生风险的系统评价和Meta分析[J].中国循证儿科杂志,2020,15(5):333-343.

(下转第689页)

2011-2018年深圳某儿童医院肺炎支原体感染单中心流行病学特征

黄宝兴 蔡德丰 张交生 雷旻 陈运生*

[摘要] 目的 分析不同年龄段就诊的呼吸道感染儿童的肺炎支原体(MP)感染率、性别、发病年龄分布及发病季节的流行病学特征。方法 调查2011年1月至2018年12月深圳市儿童医院住院和门诊的呼吸道感染患儿共200 055例,采用PCR方法检测咽拭子肺炎支原体DNA,采用SPSS 19.0软件进行数据处理。结果 200 055例呼吸道感染患儿中,PCR检测DNA阳性为26 833例,阳性率为13.41%;不同年龄段儿童MP阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4309.91, P<0.05$);男女童MP阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=31.85, P<0.05$);门诊及住院儿童MP阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=302.10, P<0.05$)。MP阳性检出率夏秋季较高,主要以7至10月份较高,为18.20%~18.91%;3月份阳性检出率最低,为7.52%。2011-2018年肺炎支原体阳性检出率分别为9.27%、15.28%、24.62%、10.76%、11.65%、16.52%、9.97%和7.69%,差异有统计学意义($P<0.05$)。2016-2018年度期间住院及门诊患儿各个年龄组MP检出阳性率比较显示,小于2岁以下儿童及大于6岁以上MP感染患儿均集中在门诊,3~5岁儿童门诊阳性率与住院阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 夏秋季MP阳性检出率最高,2013年阳性检出率最高,临床上应加强对肺炎支原体肺炎的检测和防治。

[关键词] 肺炎支原体;儿童;流行病学

Epidemiological characteristics of a single center for *Mycoplasma pneumoniae* infection in a Children's Hospital in Shenzhen from 2011 to 2018

HUANG Baoxing, CAI Defeng, ZHANG Jiaosheng, LEI min, CHEN Yunsheng*

(Department of Infectious Diseases, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong, China, 518026)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the infection rate, gender, age distribution and epidemiological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) in children with respiratory tract infection at different ages. **Methods** A total of 20055 children with respiratory tract infection in inpatients and outpatients of Shenzhen Children's Hospital from January 2011 to December 2018 were investigated. The DNA of MP in pharyngeal swabs was detected by PCR and SPSS 19.0 software for data processing. **Results** Among the 200 055 children with respiratory tract infection, 26 833 cases were positive for DNA detected by PCR, with a positive rate of 13.41%. There was a statistically significant difference in the positive rate of MP among children of different ages ($\chi^2=4309.91, P<0.05$). There was a statistically significant difference in the positive rate of MP between boys and girls ($\chi^2=31.85, P<0.05$). There was a statistically significant difference in the positive rate of MP between outpatient and inpatient children ($\chi^2=302.10, P<0.05$). The positive detection rate of MP was higher in summer and autumn, mainly from July to October, ranging from 18.20% to 18.91%. The positive detection rate was the lowest at 7.52% in March. From 2011 to 2018, the positive detection rates of MP were 9.27%, 15.28%, 24.62%, 10.76%, 11.65%, 16.52%, 9.97% and 7.69%, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The comparison of the positive rate of MP detection in different age groups of inpatients

基金项目:广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助(SZGSP012)

作者单位:深圳市儿童医院感染科,广东,深圳518026

*通信作者:陈运生, E-mail:chenyunsheng66@163.com

and outpatients during 2016-2018 shows that children under 2 years old and children over 6 years old with *MP* infection are concentrated in outpatient clinics. There was no statistically significant difference in the positive rate ($P>0.05$). **Conclusion** The positive detection rate of *MP* is the highest in summer and autumn, and the highest in 2013. Clinically, the detection and prevention of *MP* pneumonia should be strengthened.

[KEY WORDS] *Mycoplasma pneumoniae*; Children; Epidemiology

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, *MP*)是一种可通过破坏呼吸系统(喉、气管和肺)内壁而引起疾病的细菌,可通过飞沫传播,一般而言*MP*引起的感染轻微,症状取决于感染的类型,最常见的感染类型是气管支气管炎,但也可能发生肺炎并出现严重的并发症,干咳是感染最常见的症状,未经治疗或严重的病例会影响大脑、心脏、周围神经系统、皮肤和肾脏,并导致溶血性贫血^[1-2]。在极少数情况下,*MP*感染是致命的。为了解不同年龄段呼吸道感染儿童*MP*的发病情况,本研究分析了2011至2018年在某儿童医院就诊儿童*MP*感染情况,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2011年1月至2018年12月在深圳市儿童医院门诊和住院部呼吸道感染患儿为研究对象,共200 055例,其中男童121 082例,女童78 973例;平均年龄[24.00(0.03, 252)]月。临床上大多数表现为上呼吸道感染,少数患儿可发展为肺炎。纳入标准:所有呼吸道感染患儿来院后给予采集咽拭子或鼻咽拭子,痰液及肺泡盥洗液。排除标准:同一患儿多次检出的样本,取第一次检测结果。研究属回顾性研究,经院伦理委员会批准同意可免知情同意。

1.2 方法

本研究采用中山大学达安基因股份有限公司*MP-DNA*定性诊断试剂盒(48人份/盒),试剂批号随厂家配送在效期内使用,采用核酸释放剂裂解样本的*MP-DNA*,利用针对*MP*核酸保守区设计的一对特异性引物,一条特异性引物,配以PCR反应液等组分,在荧光定量PCR仪ABI7500进行,通过检测荧光信号的变化实现*MP-DNA*的检测。采用*MP*-聚合酶链式反应(*MP-PCR*)法检测肺炎支原体DNA,如CT值 ≤ 39 则判定为*MP-DNA*检测阳性;对于CT值 > 39 ,且内标检测为阳性,则判定为*MP-DNA*阴性。考虑到2016-2018年数据量稳定,

且为近期数据,对临床参考意义更大,本研究统计了该年度期间住院及门诊患儿各个年龄组*MP*检出阳性率差别。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布者以[M(Q1, Q3)]表示,组间比较采用*t*检验或秩和检验;计数资料以*n*(%)表示,两样本间率的比较采用卡方检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *MP*感染临床特征

200 055例呼吸道感染患儿中,PCR检测DNA阳性为26 833例,阳性率为13.41%;不同年龄段儿童*MP*阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4309.91, P<0.05$);男童*MP*阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=31.85, P<0.05$);门诊及住院儿童*MP*阳性出率比较,差异有统计学意义($\chi^2=302.10, P<0.05$)。见表1。

表1 *MP*感染临床特征分析

	特征	检测数量	阳性数量	阳性率(%)
年龄	<1岁	69 429	5 935	8.55
	1-2岁	33 354	4 024	12.06
	3-5岁	76 192	11 626	15.26
	6-12岁	19 816	5 110	25.79
	>13岁	1 264	138	10.92
χ^2 值				4309.91
<i>P</i> 值				0.00
性别	男	121 082	15 820	13.07
	女	78 973	11 013	13.95
χ^2 值				31.85
<i>P</i> 值				0.00
分类	门诊	92 750	13 801	14.88
	住院	107 305	13 032	12.14
χ^2 值				302.10
<i>P</i> 值				0.00

2.2 *MP-DNA*检测阳性率时间变化特点

*MP*阳性检出率夏秋季较高,主要以7至10月份较高,为18.20%~18.91%;3月份阳性检出率最

低,为7.52%。2011-2018年肺炎支原体阳性检出率分别为9.27%、15.28%、24.62%、10.76%、11.65%、16.52%、9.97%和7.69%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图1~3。

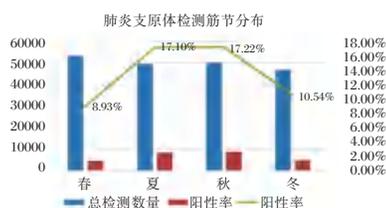


图1 2011-2018年MP阳性率季节变化特点

Figure 1 Seasonal variation characteristics of MP positive rate from 2011 to 2018

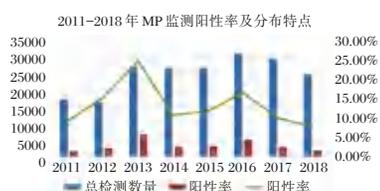


图2 2011-2018年MP监测阳性率及分布特点

Figure 2 Positive rate and distribution characteristics of MP from 2011 to 2018



图3 1-12月MP检出情况分布

Figure 3 Distribution of MP detection from January to December

2.3 不同年龄段门诊与住院患儿MP阳性检出率差异比较

2016-2018年度期间住院及门诊患儿各个年龄段MP检出阳性率比较显示,小于2岁以下儿童及大于6岁以上MP感染患儿均集中在门诊,3-5岁儿童门诊阳性率与住院阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

3 讨论

肺炎支原体是通常引起呼吸系统感染的“非典型”细菌(单一形式的细菌)。不但引起肺炎,也可以引起上呼吸道感染,肺炎多见于3岁以上小儿,婴幼儿发病率也呈逐年上升趋势。由肺炎支

表2 2016-2018年度不同年龄段住院与门诊患儿MP阳性检出率差异 [n(%)]

Table 2 Difference of MP positive rates between inpatient and outpatient children of different ages in 2016-2018 [n(%)]

年龄	门诊		住院		χ^2 值	P值
	检测人数	阳性数量	检测人数	阳性数量		
<1岁	5 304	438(8.26)	18 743	854(4.56)	98.14	0.00
1~2岁	8 837	1 095(12.39)	15 251	1 356(8.89)	60.63	0.00
3~5岁	13 475	1 904(14.13)	12 973	1 751(13.50)	1.68	0.19
6~12岁	4 556	1 213(26.62)	5 959	1 360(22.82)	12.20	0.00
>13岁	127	17(13.39)	355	25(7.04)	3.86	0.04

原体所致的肺炎主要通过呼吸道飞沫传播,全年均有发病,在非流行年间约占小儿社区获得性肺炎的10%~20%,流行年份则高达30%以上。本研究显示,8年调查的200 055例呼吸道感染患儿,PCR检测MP-DNA阳性率为13.41%;男童(阳性率13.07%)与女童(阳性率13.95%)比较,差异有统计学意义($\chi^2=31.85, P < 0.05$),与黄海樱肺炎支原体抗体检测报道数据一致^[3];2011-2018年研究数据显示MP阳性率最高主要集中在8-10月份,3月全年最低,提示MP的流行有明显的季节分布,深圳地区主要集中在夏秋发病,冬春季较少,与靳淑雁等^[4]研究一致,与卢洁等^[5]研究不同,提示肺炎支原体季节流行特点可能存在南北差异;2013年全年MP阳性率较高,与其他有记录年份相比有统计学差异,与何雯等^[6-7]研究一致,提示2013年可能有一次局部区域的流行。

将患儿按年龄段分组统计后,提示学龄前儿童及婴幼儿是主要检出人群,但学龄儿童阳性检出率最高,与胡塔等研究一致^[8];13岁以上儿童阳性例数构成比几乎小于1%,提示MP感染有低龄化特点,但是否是呼吸道感染的病原还是定植尚需进一步研究证实,但对于学龄儿童,MP感染可能性高。

目前血清学或分子学方法为肺炎支原体感染提供诊断检测,比传统的培养方法敏感且快速。已经有两类商业上可获得的分子试剂盒用于检测肺炎支原体感染,一种是直接检测病原体DNA,另一种为RNA恒温扩增法检测是否有活动性感染。但由于该病原体难于培养,存在血清流行病学和短暂性无症状携带的可能性,肺炎支原体感染的诊断是具有挑战性的^[9-10]。近年来,各种新技术已被用于诊断肺炎支原体感染,特别是在分子生物学领域。对于支原体肺炎的诊断,应结合血清学和直接病原体检测^[11-12]。肺外疾病可以通过

单独的直接病原体检测来诊断,但是这种诊断方法的价值受到一些可能的免疫介导的疾病的限制^[13-14]。

肺炎支原体感染通常会在家庭内蔓延,大环内酯类是首选治疗MP的治疗方法,尤其是在儿童。如果接触到包括家庭成员在内的人,通常不推荐使用预防性抗生素^[15]。本研究采用大样本资料对深圳地区儿童MP感染的情况进行了分析,阐明了2011年至2018年深圳某儿童医院小儿MP感染的特点,为今后的连续动态监测奠定了一定基础。此外,本研究总结的本地区8年MP感染的基本流行特征,可以为临床提供重要的流行病学资料,在指导MP感染的预防、早期诊断和治疗、避免抗生素滥用等方面具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond [J]. Clin Microbiol Rev, 2017,30(3):747-809.
- [2] Giavina-Bianchi P, Kalil J. Mycoplasma pneumoniae infection induces asthma onset[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(4):1024-1025.
- [3] 黄海樱,陈波,周强.广州地区肺炎支原体感染儿童血清流行病学调查分析[J].中国儿童保健杂志,2014,22(1):83-85.
- [4] 靳淑雁,刘世新,郑静,等.2012-2014年深圳市5岁以下儿童肺炎流行特征与病原学分析[J].实用预防医学,2016,23(6):701-704.
- [5] 卢洁,薛海玲.天津市儿童肺炎支原体肺炎发病情况调查分析[J].天津医科大学学报,2015(2):174-175.
- [6] 何雯,毕良学.2009-2014年7934例儿童肺炎支原体感染流行特征分析[J].安徽医学,2015(8):948-950.
- [7] 石伟先,吴双胜,龚成,等.2011-2015年北京5家哨点医院社区获得性肺炎病例中肺炎支原体流行特征及耐药情况[J].中华预防医学杂志,2017,51(9):832-836.
- [8] 胡塔,欧阳凯,陈岸岸,等.2016-2018年广州地区儿童肺炎支原体感染的流行病学分析[J].中国妇幼保健,2020,35(17):3200-3202.
- [9] Meyer Sauteur PM, Unger WW, Nadal D, et al. Infection with and Carriage of Mycoplasma pneumoniae in Children [J]. Front Microbiol, 2016,7:329.
- [10] 纵雪峰,种丽芳,刘道路,等.PCT、CRP在肺炎支原体肺炎患儿中的表达及与MP-IgM抗体的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(7):964-967+973.
- [11] 林超群,黎运西,黎冠峰,等.血清肺炎支原体DNA定量对肺炎支原体感染的诊断价值[J].广东医学,2015(12):1880-1882.
- [12] Wang L, Feng Z, Zhao M, et al. A comparison study between GeXP-based multiplex-PCR and serology assay for Mycoplasma pneumoniae detection in children with community acquired pneumonia [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):518.
- [13] Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Nucleic Acid Amplification Techniques and Serological Diagnostics[J]. Front Microbiol, 2016,7:448.
- [14] 郭璇,宋瑶,阿布来提·阿不都哈尔.肺炎支原体感染合并川崎病患儿血清IL-6、IL-8及IL-10水平与冠状动脉损伤的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1069-1072+1094.
- [15] Pereyre S, Goret J, Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment [J]. Front Microbiol, 2016,7:974.
- [9] 江林汉,朱德春.联合循环hs-CRP及D-二聚体诊断冠心病的临床价值[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(4):164-167.
- [10] 郑学彬,龙淑会,李富杰,等.老年慢性牙周炎合并冠心病患者龈沟液及血清中IL-1 β 、TNF- α 、IL-18及IFN- γ 的表达与临床意义[J].中国老年学杂志,2020,40(11):2360-2363.
- [11] 祝海年,王玉花,林旭晨,等.老年股骨颈骨折患者围手术期PD-1表达水平对预测术后感染的临床应用价值[J].哈尔滨医科大学学报,2020,54(5):508-511.
- [12] 鲁华鹏,马梅,何晴,等.中等长度导管及经外周静脉穿刺中心静脉置管导管相关血流感染发生率的Meta分析[J].中国感染控制杂志,2021,20(4):309-319.
- [13] 胡玲,金显蓉,刘签,等.重症监护室患者中心静脉置管的感染风险分析与预防控制护理[J].中国医学装备,2021,18(5):167-170.
- [14] 郝青,秦世杰,曲艺,等.高血压幽门螺杆菌感染患者血清IL-18、TGF- β 1、salusin- α 表达变化及意义[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3635-3638.
- [15] Emilien L, Juan W, Caitlin C, et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma [J]. J Clin Invest, 2020,130(10):5380-5396.

(上接第685页)

血清 AFP、AFP-L3 与肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后疗效的关系分析

姚爱武* 廖和璧 张璟

[摘要] 目的 分析血清甲胎蛋白(AFP)、甲胎蛋白异质体(AFP-L3)与肝细胞癌(HCC)经肝动脉化疗栓塞(TACE)术后疗效的关系。方法 选取分析2016年9月至2022年8月开展TACE治疗的92例HCC患者作为研究对象,采用改良实体瘤疗效评估标准(mRECIST)判定TACE术后疗效,将患者根据术后疗效情况分为良好组($n=72$)和不良组($n=20$)。经单因素和多因素 Logistic 回归分析影响HCC患者TACE术后疗效的相关因素。绘制ROC曲线分析血清AFP、AFP-L3对HCC患者TACE术后疗效的预测作用。结果 两组临床分期、肿瘤直径、肿瘤边界、分化程度、HbeAg状态、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3及GP73水平比较差异均有统计学意义($t/\chi^2=9.281、5.227、11.072、9.529、4.160、4.741、7.544、7.427、3.852, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,肿瘤边界、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3是影响HCC患者TACE术后疗效的独立危险因素($P<0.05$)。血清AFP联合AFP-L3检测预测HCC患者TACE术后疗效的曲线下面积最大,为0.896,优于单一检测($P<0.05$)。结论 血清AFP联合AFP-L3对HCC患者TACE术后疗效有较高的预测价值。

[关键词] 肝细胞癌;肝动脉化疗栓塞术;甲胎蛋白;甲胎蛋白异质体;疗效预测

Analysis of the relationship between serum AFP, AFP-L3 and the curative effect of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization

YAO Aiwu*, LIAO Hebi, ZHANG Jing

(Department of Infectious Diseases, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui, China, 232000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between serum alpha-fetoprotein (AFP), alpha-fetoprotein variant (AFP-L3) and therapeutic effect of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 92 patients with HCC who underwent TACE in our hospital from September 2016 to August 2022 were selected as the study subjects. The modified solid tumor efficacy evaluation standard (mRECIST) was used to determine the efficacy of TACE. The patients were divided into the good group ($n=72$) and the poor group ($n=20$) according to the postoperative efficacy. The related factors affecting the efficacy of TACE in HCC patients were analyzed by univariate and multivariate logistic regression. ROC curve was drawn to analyze the predictive effect of serum AFP and AFP-L3 on the efficacy of TACE in HCC patients. **Results** There were significant differences in clinical stage, tumor diameter, tumor boundary, degree of differentiation, HbeAg status, portal vein tumor thrombus, serum AFP, AFP-L3 and GP73 levels between the two groups ($t/\chi^2=9.281, 5.227, 11.072, 9.529, 4.160, 4.741, 7.544, 7.427, 3.852, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that tumor boundary, portal vein tumor thrombus, serum AFP and AFP-L3 were independent risk factors affecting the efficacy of TACE in HCC patients ($P<0.05$). The area under the curve of serum AFP combined with AFP-L3 in predicting the efficacy of TACE in HCC patients was the largest, which was 0.896, which was better than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum

基金项目:安徽省重点研究和开发项目(201904a07020012)

作者单位:淮南朝阳医院感染性疾病科,安徽,淮南232000

*通信作者:姚爱武, E-mail: grk2694850@163.com

AFP combined with AFP-L3 has a high predictive value for the efficacy of TACE in HCC patients.

[KEY WORDS] Hepatocellular carcinoma; Hepatic arterial chemoembolization; Alpha-fetoprotein; Alpha-fetoprotein heterogeneity; Efficacy prediction

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)^[1]进展快,易侵袭和转移,是临床常见的恶性肿瘤之一。由于临床症状不典型,大部分患者在确诊时已错失最佳治疗时机。目前经肝动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是临床公认治疗HCC的首要方案^[2]。虽然TACE能有效延长HCC患者的生存时间,改善其临床症状,但HCC血供丰富,经TACE治疗后仍可能生成新血管,影响预后效果。因此,寻找有效的血清标志物评估HCC患者TACE术后疗效具有重要意义。血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是诊断HCC的常用指标,但部分患者血清AFP水平无明显异常,结果可能存在假阴性^[3]。因此为了提高评估患者TACE术后疗效的能力,需联合其他有效的血清标志物。有研究报道,甲胎蛋白异质体(lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, AFP-L3)在HCC的疗效观察和预后评估中有预测作用^[4],但相关研究较少,而血清AFP与AFP-L3在HCC患者TACE术后疗效评估中的关系更是鲜有报道。本研究将探讨血清AFP、AFP-L3与HCC患者TACE术后疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年9月至2022年8月本院开展TACE治疗的92例HCC患者作为研究对象。纳入标准:①年龄18~80岁;②确诊为HCC^[5]并接受TACE治疗;③相关临床资料完整无缺失。排除标准:①合并心、肺、肝、肾功能不全等严重疾病、自身免疫系统疾病、恶性肿瘤;②随访中断或随访信息缺失;③患者拒绝研究相关实验室指标收集,检测依从性差。本研究经医院伦理委员会批准。所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 TACE疗效评估及分组^[6]

TACE治疗后开始随访,于术后2个月采用改良实体瘤疗效评估标准(mRECIST)^[6]判定TACE术后疗效。其中完全缓解(CR):动脉期目标病灶未见增强显影;部分缓解(PR):动脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和 $\geq 30\%$;疾病进展(PD):动

脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和 $\geq 20\%$ 或有新病灶出现;疾病稳定(SD):动脉期目标病灶增强显影的直径缩小总和未达到PR或增加未达到PD。纳入CR、PR、SD患者作为良好组,PD患者作为不良组。

1.3 收集可能影响TACE术后疗效的相关因素

收集患者的临床资料,包括年龄、性别、临床分期^[7](I、II、III)、Child-Pugh分级^[8](A/B级)、肿瘤位置、肿瘤数目、肿瘤直径、肿瘤边界、分化程度(高分化、中分化、低分化)、HbeAg状态(阳/阴性)、化疗药物选择(氟尿嘧啶针、盐酸吡柔比星、注射用洛铂)、联合治疗方案(消融、放疗、靶向药)、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3及GP73水平。

1.4 实验室指标检测

TACE治疗2个月后,采集患者2 mL外周静脉血,离心10 min(3 500 r/min,离心半径为10 cm),获取血清,采用全自动分析仪(厂家:美国BD公司;型号:BACTECMGIT960),化学发光法测定AFP、AFP-L3、高尔基体蛋白(Golgi glycoprotein, GP73)。试剂盒厂家为北京热景生物技术股份有限公司。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间用 t 检验、多组间用方差分析;多因素分析采用Logistic回归分析。绘制ROC曲线分析血清AFP、AFP-L3对HCC患者TACE术后疗效的预测作用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响HCC患者TACE术后疗效的单因素分析

两组临床分期、肿瘤直径、肿瘤边界、分化程度、HbeAg状态、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3及GP73水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 影响HCC患者TACE术后疗效的多因素Logistic回归分析

多因素Logistic回归分析显示,肿瘤边界、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3是影响HCC患者TACE术后疗效的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 影响HCC患者TACE术后疗效的单因素分析
[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 1 Single factor analysis of the effect of TACE on HCC patients [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

项目	良好组(n=72)	不良组(n=20)	t/ χ^2 值	P值
年龄	62.13±5.47	61.05±5.68	0.775	0.440
性别				
男	53(73.61)	12(60.00)	2.796	0.095
女	19(26.39)	8(40.00)		
临床分期				
I	26(36.11)	5(25.00)	9.281	0.009
II	36(50.00)	6(30.00)		
III	10(13.89)	9(45.00)		
Child-Pugh 分级				
A	64(88.89)	18(90.00)	0.020	0.887
B	8(11.11)	2(10.00)		
肿瘤位置				
左叶	23(31.94)	8(40.00)	0.570	0.752
右叶	38(52.78)	10(50.00)		
双叶	11(15.28)	2(10.00)		
肿瘤数目				
单发	57(79.17)	12(60.00)	3.067	0.079
多发	15(20.83)	8(40.00)		
肿瘤直径(cm)				
<5	49(68.06)	8(40.00)	5.227	0.022
≥5	23(31.94)	12(60.00)		
肿瘤边界				
规整	51(70.83)	6(30.00)	11.072	0.008
不规整	21(29.17)	14(70.00)		
分化程度				
高分化	35(48.16)	3(15.00)	9.529	0.008
中分化	18(25.00)	5(25.00)		
低分化	19(26.39)	12(60.00)		
HbeAg 状态				
阳性	25(34.72)	12(60.00)	4.160	0.041
阴性	47(65.28)	8(40.00)		
化疗药物选择				
氟尿嘧啶针	61(84.72)	15(75.00)	0.025	0.987
盐酸吡柔比星	50(69.44)	13(65.00)		
注射用洛铂	46(63.89)	12(60.00)		
联合治疗方案				
消融	43(59.72)	12(60.00)	1.122	0.570
放疗	12(16.67)	5(25.00)		
靶向药	17(23.61)	3(15.00)		
门静脉癌栓				
有	15(20.83)	9(45.00)	4.741	0.029
无	57(79.17)	11(55.00)		
实验室指标				
AFP(ng/mL)	129.08±32.51	203.35±56.89	7.544	<0.001
AFP-L3(%)	12.87±4.90	30.17±10.66	7.427	<0.001
GP73(ng/mL)	183.09±38.21	224.59±56.12	3.852	<0.001

表2 影响HCC患者TACE术后疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of the efficacy of TACE in HCC patients after TACE

影响因素	赋值	β 值	S.E值	Wald值	OR值	95% CI	P值
临床分期	I=0, II=1, III=2	0.853	0.773	1.218	2.347	0.516~10.677	0.270
肿瘤直径	<5=0, ≥5=1	0.625	0.420	2.214	1.868	0.820~4.255	0.137
肿瘤边界	规整=0, 不规整=1	0.434	0.189	5.273	1.543	1.066~2.235	0.022
分化程度	高分化=0, 中分化=1, 低分化=2	0.789	0.531	2.208	2.201	0.777~6.232	0.137
HbeAg 状态	阳性=0, 阴性=1	0.814	0.629	1.675	2.257	0.658~7.743	0.196
门静脉癌栓	有=0, 无=1	0.596	0.257	5.378	1.814	1.097~3.003	0.020
血清 AFP	连续变量	0.556	0.227	5.999	1.743	1.118~2.721	0.014
血清 AFP-L3	连续变量	0.447	0.216	4.283	1.563	1.024~2.388	0.039
血清 GP73	连续变量	0.572	0.469	1.487	1.772	0.707~4.443	0.223

2.3 血清 AFP、AFP-L3 预测 HCC 患者 TACE 术后疗效的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,血清 AFP 联合 AFP-L3 检测预测 HCC 患者 TACE 术后疗效的曲线下面积最大,优于单一检测($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 血清 AFP、AFP-L3 预测 HCC 患者 TACE 术后疗效的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of serum AFP and AFP-L3 in predicting therapeutic effect of TACE in HCC patients

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	准确度	P 值
血清 AFP	0.832	130.65 ng/mL	0.771~0.866	0.700	0.847	0.815	<0.05
血清 AFP-L3	0.774	24.15%	0.678~0.801	0.750	0.930	0.891	<0.05
血清 AFP 联合 zAFP-L3	0.896		0.798~0.899	0.900	0.944	0.934	<0.05

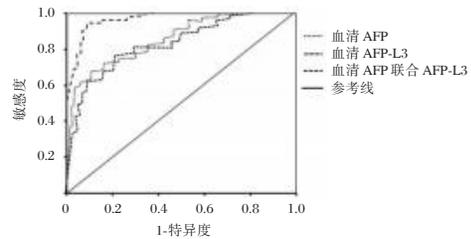


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

目前,临床上多采用 MRI、CT 等影像学手段观察患者接受 TACE 治疗后肿瘤体积变化与碘油沉积等术后情况来评估 TACE 的治疗效果^[9-10]。但 MRI、CT 等影像学检查费用昂贵,患者术后需多次复查判定 HCC 病灶变化,会增加患者经济负担和辐射。需寻找检测费用低、准确率高的血清标志物评估 TACE 治疗效果。有学者采用平均血小板容积观察 TACE 治疗 HCC 的效果,发现 TACE 术前、术后平均血小板容积值的水平波动在 TACE 术后疗效评价方面有一定预测作用^[11]。但 HCC 患者如

果骨髓造血功能异常,平均血小板容积的准确性会明显下降。除此之外,化疗药物对骨髓造血功能也有一定影响,进一步影响平均血小板容积值。因此,平均血小板容积值用于评估HCC患者TACE术后疗效时需排除有造血功能异常或全身化疗患者。血清学指标具有无创、简便等优点,是HCC早期筛查和预后评估的重要手段^[12],重点是要克服单个指标的局限性,寻找合适的联合指标,提高预测价值^[13]。

本研究结果显示,肿瘤边界不规整、有门静脉癌栓、血清AFP及AFP-L3水平升高是影响HCC患者TACE术后疗效的独立危险因素。肿瘤边界不规整主要是因瘤组织的不规则浸润或瘤组织的树突状生长所引起^[14],使得目标病灶更易接近危险区域(如大血管等),而在消融治疗过程中,受局部汽化影响,可能会发生消融无法全面覆盖目标病灶,从而引发肿瘤侵袭或转移,影响患者预后。因此,在制定治疗方案时可适当联合其他治疗手段,以提高治疗效果。门静脉癌栓导致瘤内压力增加,进一步引发肿瘤生长过快或坏死,降低患者TACE术后疗效,临床应联合系统治疗等手段,增强治疗效果^[15]。AFP是胎儿肝脏和卵黄囊产生的血清糖蛋白,孕妇、胎儿血清AFP水平较高,胎儿在出生后水平逐渐下降至正常水平,AFP在正常成人体内呈低水平,而当肝脏细胞发生癌变或复发时,血清AFP水平会显著升高。目前大多研究认为血清AFP是评估HCC相关治疗效果的重要指标,因此AFP在临床上常被用于HCC的诊断和疗效观察。但也有研究报道,大约有40%的HCC患者AFP水平无明显异常,敏感度及特异度仍不够理想^[16]。AFP根据在不同肝细胞组织分泌的糖链结构的不同,可将其分为AFP-L1、AFP-L2、AFP-L3,其中AFP-L1产生于良性病变的肝细胞,AFP-L2来源于孕妇,而AFP-L3产生于肝癌细胞特异性。AFP糖链合成和降解的过程是在细胞内通过糖基转移酶、水解酶共同作用完成的。HCC发生时AFP糖链结构发生异质性,相比良性肝病变所产生的糖链结构存在明显区别,具有HCC专一性,因此作为HCC血清标志物,比AFP有更高的特异性。我国诊疗指南明确指出^[17],AFP-L3可作为HCC早期诊断标志物,尤其是AFP阴性人群,但在患者TACE术后疗效方面的研究较少。本研究结果表明,血清AFP、AFP-L3对HCC患者TACE术后疗效均有预测价值,且两者联合评估价值更

高,有望成为TACE术后疗效评估的重要指标。

综上,肿瘤边界、门静脉癌栓、血清AFP、AFP-L3是影响HCC患者TACE术后疗效的独立危险因素,而血清AFP联合AFP-L3对HCC患者TACE术后疗效有较高的预测价值。本研究不足之处为入组病例数较少,结果可能存在偏倚,部分数据不完善,无法纳入更多血清指标进行统计分析。考虑日后开展大样本量研究进一步验证上述研究成果。

参考文献

- [1] Yu B, Li A, Zhang M, et al. High expression of L- β and NFRB in tumor tissue predicts a low recurrence rate of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11:6002-6009.
- [2] ZuoO MX, Huang JH. The history of interventional therapy for liver cancer in China[J]. *J Inter Med*, 2018, 1:70-76.
- [3] 陈琳,张恒,江斌.血清AFP、GGTI II、AFU和DCP联合检测对肝癌的诊断价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(8):1283-1286+1291.
- [4] 陈家豪,叶彩玲,孙恒昌,等.血清AFP和AFP-L3及PIVKA-II在肝细胞癌诊断中的应用价值[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(5):677-680.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版). *临床肝胆病杂志*, 36(2):277-292.
- [6] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7):599-614.
- [7] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. *肿瘤防治研究*, 2002, 29(1):83-3.
- [8] 李丹丹,杜燕娥,段亮,等.肝硬化相关血清学指标与Child-Pugh分级的关系[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(3):336-339.
- [9] Saito K, Ledsam J, Sugimoto K, et al. DCE-MRI for Early Prediction of Response in Hepatocellular Carcinoma after TACE and Sorafenib Therapy: A Pilot Study[J]. *J Belg Soc Radiol*, 2018, 102(1):40.
- [10] 郑小敏,曹锋,钱立庭,等.定量CT身体组分分析预测肝细胞癌经导管动脉化疗栓塞术治疗预后的研究[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4):371-376.
- [11] 王海瑞,刘兆玉.平均血小板容积对肝细胞癌TACE术后疗效判断的临床价值[J]. *介入放射学杂志*, 2018, 27(3):257-262.
- [12] Li B, Li B, Guo T, et al. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of α -fetoprotein-L3, des-r-carboxy prothrombin, and Golgi protein 73[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):80521-80530.
- [13] Par SJ, Jang JY, Jeong SW, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-I, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine*, 2017, 96(11):e5811.

基于哺乳动物细胞表达 S1 蛋白的猪流行性腹泻病毒单克隆抗体

李虎林^{1,2} 颜仁和² 陈泽典³ 仇珍珍² 李堪贺² 马曼欣² 毛莹莹² 李建军¹ 吕宗吉¹
李红卫^{1,3*}

[摘要] 目的 制备抗猪流行性腹泻病毒的单克隆抗体。方法 本研究以哺乳动物细胞 293T 表达的 PEDV S1 重组蛋白免疫 BALB/c 小鼠;利用细胞融合技术,经间接 ELISA 方法筛选和细胞克隆,得到 5 株能稳定分泌抗 PEDV S1 单克隆抗体的杂交瘤细胞株。筛选效价最高的杂交瘤细胞株制备单克隆抗体并进行特性鉴定。结果 免疫小鼠的脾细胞和 SP2/0 骨髓瘤细胞融合后,经多次克隆及亚克隆筛选,共得到 5 株能与 PEDV S1 蛋白产生特异性反应的单抗表达细胞株。分别命名为: 12D14H4、13F5B9、10D2B10、11A7C9 和 14E6F5,其分泌的抗体效价分别为: 1:51 200、1:25 600、1:12 800、1:12 800、1:3 200。5 株单抗与 PEDV S1 蛋白反应后,均在 130 KDa 附近出现清晰条带。所得单克隆抗体为 IgG I 亚型,轻链为 κ 链;杂交瘤细胞用无血清培养基培养,上清中抗体效价最高可达到 1:1 024 000,且经连续传代 20 代效价没有显著降低。Western blot 及间接免疫染色检测结果显示,单克隆抗体能识别 PEDV S1 蛋白,并与 Vero 细胞、PPRV、PRRSV、PCV2、PP 和 CSFV 等均无交叉反应,具有良好的特异性,可用于 PEDV 感染检测。结论 PEDV 单克隆抗体的成功研制,为 PEDV 免疫诊断、表位识别及蛋白研究奠定了良好基础。

[关键词] 猪流行性腹泻病毒; S1 蛋白; 单克隆抗体; 免疫染色; 免疫诊断

Monoclonal antibodies against porcine epidemic diarrhea virus based on S1 protein expressed in mammalian cells

LI Hulin^{1,2}, YAN Renhe², CHEN Zedian³, QIU Zhenzhen², LI Kanhe², MA Manxin², MAO Yingying²,
LI Jianjun¹, LV Zongji¹, LI Hongwei^{1,3*}

(1. Foshan University, Foshan, Guangdong, China, 528225; 2. Guangzhou Bionees Biotechnology Co.Ltd.,
Guangzhou, Guangdong, China, 510000; 3. Southern Medical University, Guangzhou, China, 510000)

[ABSTRACT] **Objective** To generate monoclonal antibodies against porcine epidemic diarrhea virus. **Methods** Monoclonal antibodies against porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) S1 protein were generated and an indirect immuno-fluorescence assay method was developed for PEDV diagnosis. BALB/c mice were immunized with recombinant S1 protein expressed from eukaryotic cells. Spleen cells from mice with high antibody titer were isolated and fused with SP2/0 cells. The hybridoma cell lines secreting monoclonal antibodies against PEDV S1 protein were screened out and cultured with serum-free medium. **Results** After fusion of spleen cells from immunized mice and SP2/0 myeloma cells, 5 hybridomas were established to secrete monoclonal antibodies against PEDV S1 protein. They were named as: 12D14H4, 13F5B9, 10D2B10, 11A7C9 and 14E6F5 with the secreted antibody titers of 1:51200, 1:25600, 1:12800, 1:12800, 1:3200. All

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFD0500601)

作者单位:1. 佛山科学技术学院,广东,佛山 528225

2. 广州伯尼兹生物科技有限公司,广东,广州 510000

3. 南方医科大学,广东,广州 510000

*通信作者:李红卫, E-mail:lih@smu.edu.cn

of 5 monoclonal antibodies can reacted with PEDV S1 protein with a clear band around 130 kDa. The obtained monoclonal antibody is IgG I subtype, and the light chain is κ chain; the hybridoma cells are cultured in serum-free medium, and the antibody titer in the supernatant can reach up to 1:1024000, the titer did not decrease significantly after 20 generations of continuous passage. Western blot and indirect immunostaining showed that the monoclonal antibody could specifically recognize PEDV S1 protein, and had no cross-reaction with porcine pseudorabies virus (PPRV), porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV), porcine circovirus 2 (PCV2), porcine parvovirus (PP) and transmissible gastroenteritis virus (TGEV). **Conclusion** The development of PEDV monoclonal antibody and indirect immuno-staining assay has provided an effective method for PEDV detection.

[KEY WORDS] Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV); Recombinant S1 protein; Monoclonal antibody; Immunostaining; Immunodiagnosis

猪流行性腹泻 (Porcine epidemic diarrhea, PED)是由猪流行性腹泻病毒 (Porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)引起的一种、临床上以猪的急性肠炎、呕吐、水样腹泻、脱水为特征的高度接触性肠道传染病,哺乳仔猪的死亡率可高达100%^[1]。该病毒在70年代初首次在英国发现^[2],我国从80年代初开始相继报道,并于2010年开始大面积流行,给我国养猪业造成了重大的经济损失^[3]。因此建立快速、敏感、特异性强的检测方法,对于该病的防控显得尤为重要。

PEDV属于冠状病毒科, α 冠状病毒属成员,其基因组是大小约为28 kb的单股正链RNA,主要编码4个结构蛋白,包括纤突(Spike, S)蛋白、膜(Membrane, M)蛋白、包膜(Envelope, E)蛋白、核衣壳(Nucleocapsid, N)蛋白,3个非结构蛋白(复制酶1a和1b, ORF3)^[4]。其中,S蛋白是位于病毒粒子表面的纤突糖蛋白,参与病毒与宿主细胞的吸附和融合,同时它也是诱导宿主产生中和抗体的主要抗原分子。另外,S基因位于PEDV基因组的高变异区,PEDV经典毒株和变异毒株的核苷酸序列的主要差别也位于S基因,因此S基因可用于PEDV毒株的鉴别诊断^[5-6]。本研究在课题组前期研究基础上^[7-8],利用哺乳动物细胞表达的S1重组蛋白免疫小鼠,制备抗S1蛋白的单克隆抗体,为猪流行性腹泻病毒血清学检测方法的建立奠定基础。

1 材料与方法

1.1 细胞、毒株、实验动物

哺乳动物细胞表达的重组PEDV S1蛋白,猪流行性腹泻病毒(PEDV, GDS10毒株),猪伪狂犬病毒(Porcine pseudorabies virus, PPRV)、猪繁殖与

呼吸综合征病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)、猪圆环病毒2型(Porcine circovirus 2, PCV2)、猪细小病毒(Porcine parvovirus, PP),猪瘟病毒石门株(Classical swine fever virus, CSFV),Vero细胞等均由广州伯尼兹生物科技有限公司和佛山科学技术学院制备或保存。6~8周龄BALB/C小鼠购自南方医科大学实验动物中心。

1.2 试剂

弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂、HAT、HT试剂购自Sigma公司,HRP标记的羊抗鼠IgG, FITC-羊抗鼠IgG;双组分TMB显色液购自北京索莱宝科技有限公司。二氨基联苯胺购自上海迈瑞尔化学技术有限公司;二甲基亚砜;0.25%胰蛋白酶、DMEM培养基及南美胎牛血清均为Hyclon公司产品。

1.3 重组PEDV S1抗原制备及免疫小鼠

293T细胞表达的重组PEDV S1蛋白为广州伯尼兹生物科技有限公司生产纯化,并与佐剂充分混合制备抗原。

将重组S1抗原与等体积的弗氏完全佐剂充分乳化后,以每只小鼠50 μ g的量皮下注射BALB/c小鼠,一次免疫后,每隔两周,按同样方法将同等剂量的抗原与弗氏不完全佐剂乳化后分别进行两次加强免疫。三次免疫10天后小鼠尾静脉取血。以重组S1抗原包被,ELISA检测血清效价。取效价大于1:10³的小鼠,用100 μ g的抗原加强免疫,并于免疫后3天取小鼠脾细胞与骨髓瘤细胞进行细胞融合。

1.4 杂交瘤细胞的制备和筛选

将免疫小鼠的脾细胞悬液与对数生长期的小鼠骨髓瘤细胞株SP2/0按1:1的比例混合,在50%

PEG的作用下进行细胞融合。将融合细胞置于含20%血清的HAT-DMEM培养基中,调节细胞数量,分至96孔板中,每孔200 μ L。培养三天后,观察细胞融合情况,更换一半HAT培养液,连续数日,直至有克隆形成,更换HT培养液培养一天,更换DMEM完全培养基。间接ELISA法检测细胞培养上清,选择效价较高的阳性克隆杂交瘤细胞,并用有限稀释法连续克隆化2~3次,直至100%细胞阳性率,最后获得稳定分泌抗PEDV S1蛋白单克隆抗体细胞株。将克隆化后阳性率达100%的细胞扩增培养后液氮冻存。

1.5 单克隆抗体抗体的 Western Blot 鉴定

将重组PEDV S1蛋白及空白组HEK-293细胞培养上清用1 \times SDS裂解缓冲液裂解后进行SDS-PAGE,然后后用Bio-Rad电转移装置将蛋白转移至PVDF膜上,5%脱脂奶封闭过夜,用纯化的PEDV S1蛋白单克隆抗体为一抗,羊抗小鼠IgG为二抗,进行Western Blot反应。

1.6 单抗的制备纯化及亚型鉴定

将杂交瘤细胞株在150 mm细胞培养皿中用DMEM完全培养基培养生长至细胞密度达到80%以上进行扩大培养,一个150 mm培养皿细胞用无血清培养基传代5个150 mm培养皿细胞,培养96 h后收集无血清培养基,并更换等量新鲜无血清培养基继续培养96 h,再次收集细胞上清液合并后进行纯化。采用亲和色谱法Protein G Sepharose Fast Flow纯化单克隆抗体,并通过Sepharose S-200分子筛脱盐,PBS洗脱,以SDS-PAGE测定单克隆抗体的纯度。

单克隆抗体采用Hbt公司的鼠单抗亚型鉴定试剂盒鉴定杂交瘤细胞株的亚型。间接ELISA的方法^[8]检测杂交瘤细胞DMEM培养上清液和无血清培养基上清的抗体效价

1.7 单抗的稳定性试验

将冻存的杂交瘤细胞复苏后连续传代20代。并收集每代的细胞培养液,用间接ELISA的方法测定第2、5、10、15、20代的细胞培养液抗体效价,以分析杂交瘤细胞分泌抗体的稳定性。

1.8 间接免疫染色试验及单克隆抗体敏感性检测

将PEDV病毒稀释后接入提前长成单层Vero细胞的96孔板中,培养48 h。弃去培养液,PBS洗涤2次,加入预冷的固定液(冰丙酮:乙醇=2:3),室温固定20 min;PBST洗涤2次后加入羊血清

37 $^{\circ}$ C封闭30 min;加入10%脱脂奶稀释的单克隆抗体,置于37 $^{\circ}$ C温箱中孵育1 h;用PBST漂洗三次,二抗用10%脱脂奶按1:1 000稀释,每孔100 μ L,37 $^{\circ}$ C避光放置1.5 h;PBST洗涤后每孔加入适量的DAB,室温作用10 min,用蒸馏水洗3次,倒置显微镜下观察结果并拍照。同时设不接毒的正常细胞为阴性对照。

取单克隆抗体按100、500、1 000、2 000、4 000、8 000倍进行稀释,按上述方法进行免疫染色实验,然后置显微镜下观察并拍照。同时设正常细胞为空白对照

1.9 单克隆抗体特异性的测定

采用上述建立的间接ELISA方法检测筛选得到的单克隆抗体与PEDV、PPRV、PRRSV、PCV2、PP和CSFV等是否发生交叉反应,以正常SP2/0细胞培养上清为阴性对照,验证单克隆抗体的特异性检测。

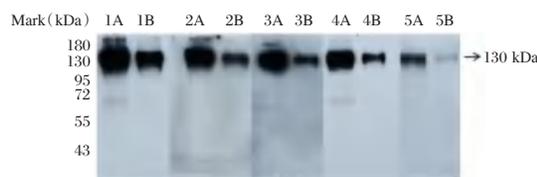
2 结果

2.1 杂交瘤细胞株的筛选

免疫小鼠的脾细胞和SP2/0骨髓瘤细胞融合后,经多次克隆及亚克隆筛选,共得到5株能与PEDV S1蛋白产生特异性反应的单抗表达细胞株。分别命名为:12D14H4、13F5B9、10D2B10、11A7C9和14E6F5,其分泌的抗体效价分别为:1:51 200、1:25 600、1:12 800、1:12 800、1:3 200。

2.2 单克隆抗体能与 PEDV-S 蛋白特异性结合

Western Blot结果显示,5株单抗与PEDV S1蛋白反应后,均在130 kDa附近出现清晰条带。见图1。



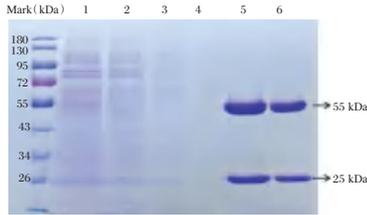
注:M,蛋白分子量标准 marker。1-5分别为12D14H4、13F5B9、10D2B10、11A7C9和14E6F5株;A,表示蛋白质量为1 μ g;B,表示蛋白质量为0.2 μ g。

图1 单克隆抗体与PEDV-S1蛋白的Western-Blot鉴定图
Figure 1 Western blot analysis of PEDV S1 monoclonal antibody

2.3 单抗的纯化

单克隆抗体培养上清经Protein G亲和层析法

纯化后的单克隆抗体进行 SDS-PAGE 电泳,结果显示,无血清培养液中的单克隆抗体杂蛋白较少,纯化后目的蛋白在 55 kDa 和 25 kDa 附近出现清晰条带,无杂带,纯化后单抗纯度 95% 以上。见图 2。



注:M,蛋白质分子质量标准;泳道1,原液样品;泳道2,流穿液样品;泳道3-4,PBS清洗样品I~II;泳道5-6,洗脱样品I~II。

图2 PEDV单克隆抗体纯化结果图

Figure 2 Purification of the PEDV S1 monoclonal antibody

2.4 抗体亚型及效价测定

通过多次亚克隆筛选出1株稳定分泌抗 PEDV S1 单克隆抗体的效价最高的杂交瘤细胞株,命名为 PEDV-12D14H4。经 ELISA 方法鉴定,该杂交瘤细胞株的 DMEM 培养上清及无血清培养上清产生的抗体效价分别为 1:51 200 和 1:1 024 000。经过鼠单抗亚型鉴定试剂盒鉴定, PEDV-12D14H4 分泌抗体的亚型为 IgG I 型,轻链为 k 链。

2.5 杂交瘤细胞稳定性分析

分别选取杂交瘤细胞株 PEDV-12D14H4 第 2、5、10、15、20 代培养上清,进行抗体的效价测定,结果显示,不同代次的杂交瘤细胞分泌的抗体效价基本一致。见表 1。

表1 杂交瘤细胞分泌抗体的稳定性分析结果

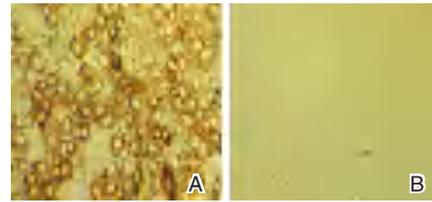
Table 1 Stability of the hybridoma cells secreting antibody

单克隆抗体	代次 (Generations of hybridoma)				
	2	5	10	15	20
12D14H4	51 200	25 600	25 600	102 400	51 200

2.6 PEDV 间接免疫染色检测方法的建立

PEDV 感染 Vero 细胞后加入单抗后按间接免疫染色 (DAB) 方法进行染色,结果表明,接种

PEDV 的 Vero 细胞有明显的特异性显色,而阴性对照组 (不接毒的正常细胞) 未见显色。见图 3。



注:A为PEDV感染的Vero细胞;B为空白对照。

图3 PEDV间接免疫染色图(DAB,×100)

Figure 3 PEDV infection by indirect immunofluorescent assay (DAB,×100)

2.7 单克隆抗体敏感性检测

接种 PEDV 病毒液的细胞中加入不同稀释度 (1:100, 1:500, 1:1 000, 1:2 000, 1:4 000, 1:8 000) 的 Cy-3-12D14H4 单克隆抗体,同时设正常细胞为空白对照,在倒置显微镜下观察,结果表明,将单抗稀释至 4 000 倍仍可观察到典型的特异性显色。见图 4。

2.8 单克隆抗体特异性测定

以猪 PEDV、PPRV、PRRSV、PCV2、PP 和 CSFV 为包被抗原,检测单克隆抗体的特异性。间接 ELISA 结果显示, PPRV、PRRSV、PCV2、PP 和 CSFV 均不与 12D12H4 杂交瘤细胞分泌的单抗发生交叉反应,与阴性对照组基本一致。见表 2。

表2 单克隆抗体的特异性分析

Table 2 specificity analysis of the MAb

病毒 (Virus)	PEDV	PPRV	PRRSV	PCV2	PP	CSFV
单克隆抗体	1.978	0.114	0.089	0.1	0.081	0.079
阴性对照	0.059	0.051	0.049	0.054	0.059	0.054

3 讨论

根据研究报道,我国的养猪业因病毒感染而导致腹泻的主要三大类病毒中, PEDV 占 46%, PRV 占 8%, TGEV 占 15%, PEDV 俨然已成为当前国内猪群腹泻流行的最主要原因^[9]。由于 PED 与 TGE 等其他腹泻疾病在流行病学、临床症状等



注:A,单抗1:100稀释;B,单抗1:500稀释;C,单抗1:1000稀释;D,单抗1:2000稀释;E,单抗1:4000稀释;F,单抗1:8000稀释;G,空白对照。

图4 间接免疫染色敏感性检测(100×)

Figure 4 Sensitivity detection of the McAb by indirect immunofluorescent assay (100×)

方面表现非常相似,加上病毒变异,给 PED 的快速诊断与防治都带来了一定困难^[10]。因此亟需制备一种针对 PEDV 的高滴度、高特异性抗体,用于病毒的血清学检测。制备成功纯度高、抗原性好的 PEDV 抗原蛋白是获得高质量抗体单克隆抗体的前提和基础。而 PEDV 体外分离培养难度高,感染细胞病变不明显,抗体滴度较低,纯化过程比较繁琐且纯度不高。原核细胞表达的蛋白由于不具备翻译后修饰过程,重组蛋白制备的单克隆抗体用于检测天然蛋白时出现假阴性几率较高,因此很难在临床上进行推广。目前,蛋白的表达系统主要包括大肠杆菌表达系统、昆虫细胞表达系统、酵母表达系统、哺乳动物细胞表达系统等,我们课题组前期实验证明,哺乳动物表达的蛋白,结构更接近于天然蛋白,具有更好的免疫原性,免疫动物后能产生高水平的特异性抗体^[11-12]。

本研究利用哺乳动物细胞表达纯化的 PEDV S1 重组蛋白与佐剂一起乳化并免疫 BABL/C 小鼠,取免疫小鼠的脾细胞与 SP2/0 细胞进行杂交融合,经间接 ELISA 检测筛选,获得 5 株抗体效价高、特异性强、稳定性好的抗 PEDV 单克隆抗体。单克隆抗体的体外生产相较于腹水生产具有显著优势:一、可大规模制备,降低生产成本;二、避免其它鼠源抗体的干扰,易于得到高纯度的单抗;三、质量可控。本研究得到的单抗采用杂交瘤细胞培养,上清中抗体效价可达 1:51 200,更换为无血清培养基后,进一步避免了血清中的蛋白质以及各种大分子物质对抗体的影响,使得单抗的纯度及回收率大大提高,效价可达到 1:1 024 000。无血清培养基的应用也降低了常规血清培养基的生产成本及不稳定性,为单抗的大规模应用提供了基础。本研究制备的 PEDV 单克隆抗体具有较高的特异性,该单抗的成功研制,为 PEDV 免疫诊断、表位识别及蛋白研究奠定了良好基础。

参考文献

- [1] Chang SH, Bae JL, Kang TJ, et al. Identification of the epitope region capable of inducing neutralizing antibodies against the porcine epidemic diarrhea virus [J]. *Mol Cells*, 2002, 14 (2):295-299.
- [2] Pensaert MB, de Bouck P. A new coronavirus-like particle associated with diarrhea in swine [J]. *Arch Virol*, 1978, 58(3): 243-247.
- [3] 宣华,邢德坤,王殿瀛,等.应用猪胎肠单层细胞培养猪流行性腹泻病毒的研究 [J]. *兽医大学学报*, 1984(3): 202-208.
- [4] Kang TJ, Seo JE, Kim DH, et al. Cloning and sequence analysis of the Korean strain of spike gene of porcine epidemic diarrhea virus and expression of its neutralizing epitope in plants [J]. *Protein Expr Purif*, 2005, 41 (2): 378-383.
- [5] Li W, van Kuppeveld FJM, He Q, et al. Cellular entry of the porcine epidemic diarrhea virus [J]. *Virus Res*, 2016, 226: 117-127.
- [6] Suzuki T, Terada Y, Enjuanes L, et al. S1 Subunit of Spike Protein from a Current Highly Virulent Porcine Epidemic Diarrhea Virus Is an Important Determinant of Virulence in Pigs [J]. *Viruses*, 2018, 10(9).
- [7] 武旺盛,颜仁和,仇珍珍,等.猪流行性腹泻病毒重组 S1 蛋白的免疫原性评价 [J]. *中国兽医科学*, 2021, 51(3): 305-313.
- [8] 苏晓菱,李丽莹,李苗苗,等.抗苗勒管激素的单克隆抗体制备与鉴定 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2): 239-243.
- [9] 甘振磊,汤德元,李春燕,等.猪流行性腹泻流行特点及流行现状的研究 [J]. *猪业科学*, 2010, 27(12):24-28.
- [10] 王隆柏,王晨燕,吴学敏,等.猪流行性腹泻病毒单克隆抗体的制备及特性分析 [J]. *福建农业学报*, 2017, 32(8): 818-822.
- [11] Mao Y, Yan R, Li A, et al. Lentiviral Vectors Mediate Long-Term and High Efficiency Transgene Expression in HEK 293T cells [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(5):407-415.
- [12] 颜仁和,刘蕾,王升尧,等.基于哺乳动物细胞表达系统的猪瘟基因工程 E2 亚单位疫苗动物免疫效果评价 [J]. *中国兽医学报*, 2020, 40(1):38-41.

(上接第 693 页)

- [14] 冀柏宇,郝芬林,海江涛,等.经肝动脉化疗栓塞联合局部消融治疗外科手术术后复发性肝癌的预后分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(7): 1572-1576.
- [15] 韦伟,关利君. TACE 联合微波消融与联合¹²⁵I 放射性粒子植入治疗不可切除肝癌合并门静脉癌栓疗效比较 [J]. *介入放射学杂志*, 2022, 31(9): 889-893.

- [16] 蔡馨,陈娟娟,汤冬玲,等. AFP 联合 GGT/AST 对 HBV 相关肝细胞癌的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37 (9):2109-2112.
- [17] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2019年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36 (2):277-292.

· 论 著 ·

归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗对高血压病合并抑郁症患者HAMD17、SF-36及血压达标率的影响

蒋孟利^{1*} 钱百成² 褚晓蒙¹ 张丽³

[摘要] **目的** 分析归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗高血压病合并抑郁症患者的临床效果及对抑郁评分、生活质量及血压达标率的影响。**方法** 选取河南中医药大学第一附属医院2019年5月至2022年6月期间收治的105例高血压病合并抑郁症患者作为研究对象,按照治疗方案的不同,将患者分为观察A组($n=52$)与观察B组($n=53$),其中观察A组采用盐酸舍曲林治疗,观察B组采用归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗,对比两组患者临床疗效、抑郁情况、生活质量、血压达标率、血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素水平以及不良反应。**结果** 观察B组总有效率为96.23%,观察A组总有效率为82.69%,观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后抑郁评分均降低,且观察B组低于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后SF-36评分均增高,且观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察B组血压达标率为73.58%,观察A组血压达标率为53.85%,观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后血浆5-羟色胺水平均升高,去甲肾上腺素水平均降低,且观察B组血浆5-羟色胺水平高于观察A组,去甲肾上腺素水平低于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组总不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林能有效缓解患者抑郁症状,降低血压指数,提高临床疗效,且用药安全性高,值得临床推广使用。

[关键词] 归脾丸;丹栀逍遥丸;高血压病合并抑郁症;HAMD17;SF-36;血压达标率

Effect of Guipi Pill combined with Danzhi Xiaoyao Pill and Sertraline Hydrochloride on HAMD17, SF-36 and blood pressure compliance rate in patients with hypertension and depression

JIANG Mengli^{1*}, QIAN Baicheng², ZHU Xiaomeng¹, ZHANG Li³

(1. Department of Disease Control, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450000; 2. Department of the Third Area of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450000; 3. Department of Phase I ward, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical effect of Guipi Pill combined with Danzhi Xiaoyao Pill combined with sertraline hydrochloride in the treatment of patients with hypertension and depression and its influence on depression score, quality of life and blood pressure standard rate. **Methods** 105 patients with hypertension and depression admitted to The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to June 2022 were selected as the research objects, and according to different treatment plans, the patients were divided into the control group ($n=52$) and the observation group ($n=53$), the

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2021JDZY059)

作者单位:1. 河南中医药大学第一附属医院疾病控制科,河南,郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院脑病三区,河南,郑州 450000

3. 河南中医药大学第一附属医院一期病房,河南,郑州 450000

*通信作者:蒋孟利, E-mail: jml821129@163.com

control group was treated with sertraline hydrochloride, and the observation group was treated with Guipi pill combined with Danzhi Xiaoyao pill combined with sertraline hydrochloride, the clinical efficacy, depression, quality of life, blood pressure compliance rate, plasma serotonin, and norepinephrine levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 96.23%, and the total effective rate of the control group was 82.69%, the observation group was higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The depression scores of the two groups decreased after treatment, and the observation group was lower than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The SF-36 scores of the two groups increased after treatment, and the observation group was higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The blood pressure compliance rate of the observation group was 73.58%, and the blood pressure compliance rate of the control group was 53.85%, and the observation group was higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the plasma 5-hydroxytryptamine levels in the two groups increased and the norepinephrine levels decreased, and the plasma 5-hydroxytryptamine levels in the observation group were higher than those in the control group, and the norepinephrine levels in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Guipi Pill combined with Danzhi Xiaoyao Pill and Sertraline Hydrochloride can effectively relieve the depressive symptoms of patients, reduce blood pressure index, improve clinical efficacy, and have high drug safety, which is worthy of clinical promotion.

[KEY WORDS] Guipi Pill Combined; Danzhi Xiaoyao Pill; Hypertension complicated with depression; HAMD17; SF-36; Blood pressure standard rate

高血压病是一种体循环动脉收缩压和(或)舒张压持续升高的心血管疾病,根据病因一般分为原发性高血压与继发性高血压^[1]。高血压病属于全身性疾病,可累及全身动脉血管以及心脑血管,引发相关脏器功能衰竭。高血压患者需长期服药,长此以往影响患者心理状态,使其产生焦虑抑郁的负面情绪。实际上,长期焦虑抑郁的负面情绪间接影响血管紧张性、增加血管阻力,使血压处于高压值,形成恶性循环。故对于高血压病合并抑郁症患者在控制血压同时也要控制其抑郁症病情。盐酸舍曲林是治疗抑郁症的常规药物,是一种选择性的5-羟色胺再摄取抑制剂,其作用机制与其对中枢神经元5-羟色胺再摄取的抑制有关,抗抑郁效果尚可,但其需要长期服药且副作用多。为寻求更好的临床疗效,现多采用中西医结合的治疗方法,对此,本文就归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗高血压病合并抑郁症患者的临床效果及对抑郁评分、生活质量、血压达标率的影响展开相关研究,具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河南中医药大学第一附属医院 2019 年 5

月至 2022 年 6 月期间收治的 105 例高血压病合并抑郁症患者作为研究对象,按照治疗方案的不同,将患者分为观察 A 组($n=52$)与观察 B 组($n=53$),观察 A 组采用盐酸舍曲林治疗,观察 B 组采用归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗,其中观察 A 组男性 29 例,女性 23 例,年龄 45~76 岁,平均年龄(62.14 ± 1.22)岁,基本病情:轻度高血压 12 例,中度高血压 26 例,重度高血压 8 例,单纯收缩期高血压 6 例;观察 B 组男性 32 例,女性 21 例,平均年龄(64.14 ± 3.54)岁,基本病情:轻度高血压 15 例,中度高血压 28 例,重度高血压 7 例,单纯收缩期高血压 3 例。两组患者年龄、体重、血压等一般临床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。

纳入标准:①临床资料完整;②符合 WHO 高血压诊断标准^[2];③符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)中抑郁症的相关诊断^[3]。排除标准:①肝肾功能异常;②不具备依从性;③高血压合并其他重要器官损害;④对本次药物过敏患者。

1.2 方法

两组患者均接受口服降压药缬沙坦(厂家:浙

江海正药业股份有限公司,国药准字:H20213635)治疗,初始剂量为80 mg,1 d/次。密切监测患者血压,根据患者血压波动调整降压药的相关剂量。

观察A组:在常规降压治疗的基础上服用盐酸舍曲林(厂家:成都奥邦药业有限公司,国药准字:H20060383)治疗,初始剂量为50 mg,1 d/次。根据患者疗效调整服用剂量,由于盐酸舍曲林消除半衰期为24 h,因此调整剂量时间间隔不应短于1周,最大剂量为200 mg/d。密切监测患者服药后临床症状是否出现改变,每2周对患者进行一次抑郁评分检测,持续服药时间10周。

观察B组:在常规降压治疗基础上采用口服归脾丸(生产厂家:河北亿硕药业有限公司,国药准字:Z1322443)+丹栀逍遥丸(生产厂家:厦门中药厂有限公司,国药准字:Z20043203)治疗联合盐酸舍曲林(用法同观察A组)治疗。归脾丸+丹栀逍遥丸8丸/次,3次/d。根据患者病情变化对服药剂量进行调整,维持治疗10周。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效对比

疗效评估为:显效、有效、无效^[4]。显效:患者临床症状消失,收缩压下降20 mmHg,或舒张压下降>10 mmHg以上,并降至<85 mmHg;有效:临床症状明显改善,收缩压降至10~19 mmHg或舒张压下降<10 mmHg;无效:患者症状无改善甚至加重,血压无下降或降至有效标准,临床总有效率(%)=[(显效+有效)/总例数]×100%。

1.3.2 两组抑郁症评分对比

由管床医生在治疗前后使用汉密顿抑郁量表17项(Hamilton Depression Scale, HAMD-17)^[5]与汉密顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[6]评估焦虑抑郁情况。HAMD-17量表评分得分小于7分可以排除抑郁症,得分在7~17分为轻度抑郁症,得分在18~24分为中度抑郁症,得分超过24分为重度抑郁症,得分越高抑郁程度越重。HAMA量表得分总分<6分为正常,得分在7~14分为可能有焦虑,得分在15~20分为肯定有焦虑,得分在21~28分为肯定有明显焦虑,总分>28分为严重焦虑症,得分越高焦虑程度越严重。

1.3.3 两组生活质量对比

使用采用SF-36(Short Form 36-item Health Survey, SF-36)评分量表^[7]评估,评分越高,代表生活质量越好。

1.3.4 两组血压达标率对比

达到正常血压范围(<120/80 mmHg)即为达标^[8]。

1.3.5 两组血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素水平对比

治疗前后取患者清晨空腹静脉血3 mL,抽取后的血液使用离心转速为3 000 r/min(15 min,离心半径8 cm),采取上清液,并放置于-40℃冰箱待测备用。采用酶联免疫法测定血浆5-羟色胺以及去甲肾上腺素水平。血浆5-羟色胺正常范围值为39~361 ng/mL,去甲肾上腺素正常范围值为90~121 pg/mL^[9]。5-羟色胺试剂盒购自于上海初态生物科技有限公司,规格:48/96T;去甲肾上腺素试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司,规格:48/96T。

1.3.6 两组不良反应情况对比

不良反应主要包括恶心呕吐、腹痛便秘、肝炎、头晕心悸的相关临床表现。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,使用 t 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察B组总有效率为96.23%,观察A组总有效率为82.69%,观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

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

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察A组	52	20(38.46)	23(44.23)	9(17.31)	43(82.69)
观察B组	53	39(73.58)	12(22.64)	2(3.77)	51(96.23)
χ^2 值					5.126
P 值					0.024

2.2 两组抑郁症评分比较

两组治疗后抑郁评分均降低,且观察B组低于观察A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组抑郁症评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$ Table 2 Comparison of depression scores between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{Score}]$

组别	n	HAMD-17		HAMA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察A组	52	26.64±2.64	17.44±0.45 ^a	28.77±1.75	16.57±1.33 ^a
观察B组	53	26.01±1.20	12.65±0.14 ^a	28.46±1.56	12.33±1.40 ^a
t值		1.418	66.096	0.874	14.567
P值		0.160	<0.001	0.385	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。表3 两组患者SF-36评分比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$ Table 3 Comparison of SF-36 scores between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{Score}]$

组别	n	精神健康		社会功能		情感职能		躯体功能		活力评分		身体疼痛		生理职能		总体健康	
		治疗前	治疗后														
观察A组	52	60.24±4.33	71.46±3.78 ^a	61.76±2.05	73.42±5.04 ^a	59.77±4.03	74.05±5.13 ^a	61.35±3.65	72.47±5.43 ^a	64.01±5.31	72.47±6.11 ^a	57.31±3.25	66.71±3.37 ^a	58.04±4.97	68.48±3.40 ^a	46.73±2.44	70.24±3.46 ^a
观察B组	53	61.47±3.10	84.67±4.16 ^a	61.55±3.97	85.11±6.12 ^a	58.64±3.14	85.41±6.09 ^a	61.77±3.26	79.88±4.67 ^a	63.75±6.14	83.21±6.39 ^a	56.94±4.03	71.51±4.29 ^a	57.60±3.71	74.86±3.76 ^a	45.53±3.55	84.77±4.60 ^a
t值		1.519	15.608	0.316	9.814	1.457	9.491	0.567	6.832	0.213	8.058	0.476	5.863	0.467	8.359	1.862	16.836
P值		0.132	<0.001	0.753	<0.001	0.149	<0.001	0.572	<0.001	0.832	<0.001	0.635	<0.001	0.642	<0.001	0.066	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。表4 两组血压达标率比较 $[n(\%)]$ Table 4 Comparison of blood pressure compliance rate between the two groups $[n(\%)]$

组别	n	正常血压	轻度高血压	中度高血压	重度高血压	单纯收缩期高血压	总达标率
观察A组	52	28(53.85)	13(25.00)	7(13.46)	2(3.85)	2(3.85)	29(53.85)
观察B组	53	39(73.58)	10(18.88)	3(5.66)	1(1.89)	0(0)	39(73.58)
χ^2 值							4.428
P值							0.035

2.5 两组血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素水平比较

两组治疗后血浆5-羟色胺水平均有升高,去甲肾上腺素水平均有降低,且观察B组血浆5-羟色胺水平高于观察A组,去甲肾上腺素水平低于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组血浆5-羟色胺、去甲肾上腺素水平比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$ Table 5 Comparison of plasma serotonin and norepinephrine levels between the two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{Score}]$

组别	n	血浆5-羟色胺		去甲肾上腺素	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察A组	52	19.22±3.21	33.74±2.75 ^a	171.77±2.14	128.34±2.33 ^a
观察B组	53	20.07±3.45	45.62±2.64 ^a	172.14±2.05	120.73±2.78 ^a
χ^2 值		1.197	20.631	0.827	13.959
P值		0.235	<0.001	0.411	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组不良反应比较

两组总不良反应率比较差异无统计学意义($P>0.05$),患者未经特殊处理,不良反应逐渐好转。见表6。

2.3 两组生活质量比较

两组治疗后SF-36评分均增高,且观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组血压达标率比较

观察B组血压达标率为73.58%,观察A组血压达标率为53.85%,观察B组高于观察A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

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	恶心呕吐	腹痛便秘	头晕心悸	总计
观察A组	52	2(3.84)	2(3.84)	4(3.84)	8(7.69)
观察B组	53	5(9.43)	2(3.77)	1(1.89)	7(13.21)
χ^2 值					0.101
P值					0.749

3 讨论

抑郁症在中医属于“癫证”“脏燥”的治疗范畴,中医辨证认为主要由痰气郁结、心脾两虚、心血不足、肝郁血虚、肝肾不足等因素造成,可采用归脾丸合并丹栀逍遥丸对症治疗。归脾丸可以补益心脾,养血安神,丹栀逍遥丸能疏肝健脾,解郁清热,二者共同作用可以改善抑郁症相关症状,从而帮助降低血压水平,提高临床疗效。本次研究结果显示,观察B组总有效率为96.23%,高于观察A组的82.69%,观察B组高于观察A组,说明归脾

丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林治疗高血压合并抑郁症患者临床疗效优于单一盐酸舍曲林的治疗。归脾丸与丹栀逍遥丸在现代临床中均可用于神经衰弱、抑郁症的治疗。冯璐等^[10]曾在研究中指出,归脾丸能健脾养心,益气补血,宁心安神,有效缓解抑郁症的相关症状。陈明等^[11]也提出丹栀逍遥丸能有效改善患者抑郁症状的观点。本次研究显示,两组治疗后抑郁评分均降低,且观察B组低于观察A组,说明归脾丸与丹栀逍遥丸能有效降低抑郁评分,缓解患者抑郁情况,其原因在于白术、黄芪健脾益气;龙眼肉、酸枣仁补益肝脾、宁心安神;木香理气健脾,甘草补中益气调和诸药,共奏补脾益气、解郁安神功效。本次研究发现,两组治疗后SF-36评分均增高,且观察B组高于观察A组,说明归脾丸合并丹栀逍遥丸通过对患者抑郁焦虑症状的改善,能有效提高其生活质量。也有相关研究表明,归脾丸能改善患者睡眠障碍,缓解焦虑症状,提高生活质量水平,本文研究结果与其一致^[12]。

国外有关抗抑郁药物与血压关系的相关研究中提到,相比于普通人群,抑郁症患者高血压发病率更大,其原因在于抑郁症会使血管长期处于紧张状态,增加血流阻力,导致血流对血管壁压力增大,从而对血压造成影响,影响血压控制^[13]。陈春茗^[14]等学者认为,中医方药能明显降低高血压并发抑郁症模型大鼠血压。本次研究结果显示,观察B组血压达标率为73.58%,由于观察A组血压达标率53.85%,进一步证实了归脾丸合并丹栀逍遥丸联合盐酸舍曲林能有效降低患者血压,提高血压达标率。从生物角度分析,抑郁症与大脑神经递质的化学物质出现减少,导致5-羟色胺以及去甲肾上腺素这两种单胺类神经递质失衡有关。甲肾上腺素是肾上腺分泌的一种激素,其水平升高时会导致血压的升高。本研究发现,观察B组血浆5-羟色胺水平高于观察A组,去甲肾上腺素水平低于观察A组,说明联合中药方案更能改善患者5-羟色胺与去甲肾上腺素水平,与以往研究结果相似^[15]。值得注意的是,两组不良反应率未见明显差异,安全性尚可。

综上所述,归脾丸合并丹栀逍遥丸能有效提高临床疗效,可有效缓解患者抑郁症状、降低血压

指数,改善血浆5-羟色胺以及去甲肾上腺素水平,且不良反应发生率较低,用药安全性高。

参考文献

- [1] 姚溪,裴晓婷,曲哲. 1991-2015年中国成人高血压患病率、知晓率、治疗率、控制率的变化趋势及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(7): 803-814.
- [2] 张晶晶,杨瑞,宋魏,等. 补硒对高血压病患者血清硒与铜及抗氧化功能的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(12): 1413.
- [3] 薛蓉,杨福收,肖伟霞,等. 米氮平治疗老年期腔隙性脑梗死伴发抑郁和焦虑患者60例[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(3): 165-167.
- [4] 杨亚梅,赵卫国,王宏业,等. 调脂清脑汤结合苯磺酸氨氯地平片治疗原发性高血压病的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 223-226.
- [5] 章晓梅,张伟英,张红波,等. 艾司西酞普兰联合捏脊法治疗首发抑郁症患者的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(14): 1800-1804.
- [6] 孙军伟,李作佳,邹旭明,等. 正念认知疗法联合文拉法辛对抑郁症患者心理状态和生活质量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(3): 482-484.
- [7] 宋莉,颜红兵,赵汉军,等. 赖诺普利氢氯噻嗪片治疗轻中度原发性高血压的疗效和安全性的多中心观察性临床研究[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 57-61.
- [8] 梁安施,谢彩叶. 不同尿流改道术对膀胱癌根治术后患者抑郁焦虑状态和血清5-羟色胺、去甲肾上腺素水平的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(10): 1811-1816.
- [9] 杨丽英,王艳丽,郝立炜. 中医药治疗抑郁症的研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(7): 86-89.
- [10] 冯璐,周文静,于黎,等. 中药归脾汤加减联合心理疗法治疗抑郁症的疗效研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 134-137.
- [11] 陈明,张梓岗,夏晶晶,等. 丹栀逍遥丸加味治疗肝胃郁热型2型糖尿病合并抑郁症临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1269-1272.
- [12] 宣建宗,冯兴雯,吴亮亮,等. 归脾汤联合耳穴压丸治疗血液透析失眠患者的效果观察[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(7): 59-62.
- [13] Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, et al. Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure[J]. Front Cardiovasc Med, 2021 8: 704281.
- [14] 陈春茗,刘叶倩,陈蕾,等. 复方钩藤降压解郁方对高血压并发抑郁症大鼠的药效作用及物质基础[J]. 中医药导报, 2022, 28(7): 11-19.
- [15] Shelton RC. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors[J]. Handb Exp Pharmacol, 2019, 250: 145-180.

RDW、NLR、T细胞亚群联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床价值

伏籽桥^{1,2} 熊小敏² 曾茹² 罗凤鸣^{1*}

[摘要] **目的** 探究RDW、NLR、T细胞亚群联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床价值。**方法** 选取2021年1月到2021年12月四川广元市中心医院收治的86例结缔组织病患者,根据是否发生结缔组织病相关性间质性肺疾病进行分组,将46例结缔组织病相关性间质性肺疾病患者作为CTD-ILD组,40例为结缔组织病未合并有相关性间质性肺疾病患者作为CTD组。对比两组的RDW、NLR、T细胞亚群水平,采用Point-biserial相关分析RDW、NLR、T细胞亚群与结缔组织病相关性间质性肺疾病发生的关联性;并绘制受试者工作曲线(ROC),分析RDW、NLR、T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床价值。**结果** CTD-ILD组患者的RDW、NLR水平明显高于CTD组,CD4⁺、CD8⁺水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($t=2.630, 3.073, 3.225, 2.846; P<0.05$)。Point-biserial相关分析显示,RDW、NLR与结缔组织病相关性间质性肺疾病呈正相关,T细胞亚群与结缔组织病相关性间质性肺疾病呈负相关($P<0.05$)。ROC分析结果显示,RDW、NLR、T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)及联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的曲线下面积分别为0.658,0.672,0.690,0.673,0.771。**结论** RDW、NLR、T细胞亚群均与结缔组织病相关性间质性肺疾病具有一定的相关性,联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病具有较高的应用价值。

[关键词] 中性粒细胞/淋巴细胞比值;红细胞分布宽度;T细胞亚群;结缔组织病相关性间质性肺疾病

Clinical value of RDW, NLR and T cell subsets in the diagnosis of interstitial lung disease associated with connective tissue disease

FU Ziqiao^{1,2}, XIONG Xiaomin², ZENG Qie², LUO Fengming^{1*}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China, 610041; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan, Sichuan, China, 628000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of RDW, NLR, T cell subsets and their combined value in the diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. **Methods** A total of 86 patients with connective tissue disease admitted to Guangyuan Central Hospital of Sichuan Province from January 2021 to December 2021 were selected and grouped. 46 patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease were selected as the CTD-ILD group. The CTD group included 40 patients without interstitial lung disease associated connective tissue disease. The levels of RDW, NLR and T cell subsets were compared between the two groups. Point-biserial correlation was used to analyze the association between RDW, NLR and T cell subsets and the occurrence of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. Receiver operating curve (ROC) was drawn to analyze the clinical value of RDW, NLR, T cell

基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目(ZYJC18021)

作者单位:1.四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,四川,成都610041

2.广元市中心医院呼吸与危重症医学科,四川,广元628000

*通信作者:罗凤鸣, E-mail:luofengming@hotmail.com

subsets (CD4⁺ and CD8⁺) and their combined value in diagnosis of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. **Results** The levels of RDW and NLR in the CTD-ILD group were significantly higher than those in the CTD group, and the levels of CD4⁺ and CD8⁺ were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($t=2.630, 3.073, 3.225, 2.846; P<0.05$). Point-biserial correlation analysis showed that RDW and NLR were positively correlated with interstitial lung disease associated with connective tissue disease, while T cell subsets were negatively correlated with interstitial lung disease associated with connective tissue disease ($P<0.05$). The ROC analysis results showed that the areas under the curve of RDW, NLR, T cell subsets (CD4⁺, CD8⁺) and the combined effect in the diagnosis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease were 0.658, 0.672, 0.690, 0.673, 0.771, respectively. **Conclusion** RDW, NLR, and T cell subsets have a certain correlation with connective tissue disease-related interstitial lung disease, and the combined diagnosis of connective tissue disease-related interstitial lung disease has high application value.

[KEY WORDS] Neutrophil/lymphocyte ratio; Erythrocyte distribution width; T cell subsets; Interstitial lung disease associated with connective tissue disease

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一组多系统、多器官受累的自身免疫性疾病,其可累及全身血管和结缔组织发生持续性炎症反应^[1],其包含类风湿关节炎(RA)、系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化病(SSc)、特发性炎性肌病(IIM)、干燥综合征(SS)等。而间质性肺疾病(intestinal lung disease, ILD)是常见的结缔组织病肺部并发症,主要以弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化为基本病理病变,不同的CTD引发的ILD临床表现、病理特征不同,因此对于结缔组织病相关性间质性肺疾病(connective tissue disease related interstitial lung disease, CTD-ILD)的诊断较为复杂^[2]。目前CTD-ILD的发病机制尚未完全明确,且对于CTD-ILD还未有统一的诊断标准。血清标志物的诊断检测一直是近年的研究热点,红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是血常规检测中的指标,有报道^[3]表示RDW可在一定程度上反映机体内炎症状况,且与肺部疾病发生具有一定的相关性;中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)也是临床常用的检测指标,不少研究表示其对免疫性疾病诊断及病情评估具有一定的检测价值^[4]。同时,CTD作为与机体免疫功能具有密切关系的疾病,也与T细胞亚群的变化具有一定关联^[5]。本研究探究RDW、NLR、T细胞亚群联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2021年1月到2021年12月四川广元市

中心医院收治的86例结缔组织病患者,根据是否发生结缔组织病相关性间质性肺疾病进行分组,将46例结缔组织病相关性间质性肺疾病患者作为CTD-ILD组,40例为结缔组织病未合并有相关性间质性肺疾病患者作为CTD组。纳入标准:①临床首次确诊为结缔组织病及结缔组织病相关性间质性肺疾病的患者^[6-7];②年龄 ≥ 18 岁;③临床相关资料完整的患者。排除标准:①有其它全身系统性疾病的患者;②检查前使用过抗生素、升白细胞等影响血常规相关指标药物的患者。③合并血液系统疾病的患者。CTD-ILD组患者46例,女30例,男16例,平均年龄(48.62 ± 6.88)岁,平均BMI(22.03 ± 1.65)kg/m²;RA患者19例,SLE患者1例,SSc患者2例,IIM患者9例,SS患者15例。CTD组患者40例,女26例,男14例,平均年龄(46.13 ± 9.35)岁,平均BMI(21.66 ± 1.80)kg/m²;RA患者17例,SLE患者2例,SSc患者1例,IIM患者8例,SS患者12例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。所有患者或家属均知情并签署同意书。本实验经医院伦理委员会批准。

1.2 指标检测

通过血常规检查(迈瑞血常规分析仪,型号:BC-6800Plus)记录患者的RWD水平(采用红细胞分布宽度变异系数)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,并计算得NLR水平;采用流式细胞仪(BD FACSMelody)测定CD4⁺、CD8⁺等T细胞亚群水平。

1.3 统计学方法

本研究采用统计学软件SPSS 21.0对数据进行处理。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。CTD-ILD发病与

各变量的相关性采用 Point-biserial 检验进行相关性分析,并绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 RDW、NLR、T 细胞亚群水平及联合对结缔组织病相关性间质性肺疾病的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的 RDW、NLR 及 T 细胞亚群水平比较

CTD-ILD 组的 RDW、NLR 水平明显高于 CTD 组, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平明显低于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 RDW、NLR 及 T 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RDW(%)	NLR	T 细胞亚群	
				$CD4^+$	$CD8^+$
CTD-ILD 组	46	17.98±3.26	3.80±0.95	31.23±3.40	21.45±3.06
CTD 组	40	16.02±3.65	3.19±0.88	33.64±3.52	23.35±3.12
t 值		2.630	3.073	3.225	2.846
P 值		0.010	0.003	0.002	0.006

2.2 RDW、NLR 及 T 细胞亚群水平与结缔组织病相关性间质性肺疾病的相关性

Point-biserial 分析结果显示, RDW、NLR 与结缔组织病相关性间质性肺疾病呈正相关, T 细胞亚群 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$) 与结缔组织病相关性间质性肺疾病呈负相关。见表 2。

表 2 RDW、NLR 及 T 细胞亚群水平与结缔组织病相关性间质性肺疾病的相关性

组别	r 值	P 值
RDW	0.274	0.011
NLR	0.313	0.003
T 细胞亚群	$CD4^+$	-0.332
	$CD8^+$	-0.296

2.3 RDW、NLR、T 细胞亚群水平及联合对结缔组织病相关性间质性肺疾病的预测价值

ROC 分析结果显示, RDW、NLR、T 细胞亚群 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$) 水平及联合预测结缔组织病相关性间质性肺疾病的曲线下面积分别为 0.658, 0.672, 0.690, 0.673, 0.771, RDW、NLR、T 细胞亚群水平及联合对结缔组织病相关性间质性肺疾病具有一定的预测价值。见表 3、图 1。

表 3 RDW、NLR、T 细胞亚群水平及联合对结缔组织病相关性间质性肺疾病的预测价值

Table 3 Predictive value of RDW, NLR, T cell subsets and their combination for interstitial lung disease associated with connective tissue disease

组别	AUC	95% CI	灵敏度	特异度	P 值	
RDW	0.658	0.540~0.776	0.717	0.650	0.012	
NLR	0.672	0.557~0.788	0.848	0.525	0.006	
T 细胞亚群	$CD4^+$	0.690	0.578~0.802	0.674	0.675	0.002
	$CD8^+$	0.673	0.559~0.788	0.783	0.525	0.006
联合检测	0.771	0.672~0.870	0.609	0.850	<0.05	

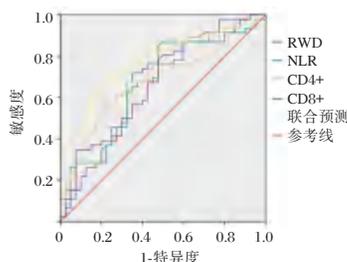


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

间质性肺疾病作为结缔组织病的常见肺部并发症, 目前发病率呈升高的趋势。CTD-ILD 可发展为进展性肺纤维化, 导致患者出现肺功能损害、呼吸衰竭等情况, 有研究^[8]表示 CTD-ILD 的 5 年生存率仅为 43.4%。尽早的对 CTD-ILD 进行诊断和治疗, 对于患者的治疗和预后具有重要意义。临床常对患者的 T 淋巴细胞亚群进行检测以观察患者机体的细胞免疫情况, 同时近几年研究表明^[9], 部分新型炎症因子可对 CTD-ILD 诊断具有一定的价值。

本研究结果显示, CTD-ILD 组的 RDW、NLR 水平明显高于 CTD 组, $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平与 T 细胞亚群 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 水平) 明显低于对照组。同时, Point-biserial 相关分析结果显示, RDW、NLR 与结缔组织病相关性间质性肺疾病具有一定的相关性。RDW 常用于量化红细胞大小, 过去常用于缺铁性贫血或溶血等血液疾病的鉴别诊断中。但近年报道表示^[10-11], RDW 与机体的炎症状态、缺氧、氧化应激等因素相关。当患者机体出现 CTD-ILD, 可导致患者出现炎症反应及呼吸功能损害, 从而导致患者机体的组织缺氧和内皮细胞损伤, 促使机体的组织器官出现氧化应激反应, 进一步导致炎症因子的大量表达, 释放大量氧自由基并激活

补体系统,使红细胞变形能力降低,体内的自身抗体或补体吸附在红细胞表面,从而致使红细胞体积增大和破坏,导致红细胞体积异常,使得CTD-ILD患者机体的RDW水平上升。淋巴细胞作为白细胞一员,当机体出现炎症反应时,淋巴细胞会出现凋亡,而中性粒细胞是吞噬细胞,机体出现炎症反应则是呈上升趋势,因此炎症反应会促使NLR水平上升^[12]。本研究中CTD-ILD患者的NLR水平明显高于CTD患者,猜测其原因可能是由于肺组织的炎症从而导致内皮细胞的激活,使得内皮细胞分泌了可溶性血管细胞黏附分子1(sV-CAM-1),并致使中性粒细胞进入肺组织和肺血管加重了CTD-ILD患者炎症反应,且其还可通过分泌中性粒细胞弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶导致患者出现肺间质纤维化^[13]。T细胞亚群是反应机体免疫状态的细胞群,而CTD-ILD作为与机体免疫功能相关的疾病,也与T细胞亚群有着一定的关系,CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞可相互作用,共同参与CTD-ILD的进展^[14-15]。当患者发生CTD-ILD时,机体的细胞免疫功能处于免疫抑制状态,机体识别和杀伤突变细胞的能力降低、机体免疫功能失衡,T细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺)水平降低,与左艳华等^[16]研究结果一致。同时,本研究通过绘制ROC曲线分析RDW、NLR、T细胞亚群水平及联合预测结缔组织病相关性间质性肺疾病,结果显示当CTD患者出现RDW、NLR水平同时升高,T细胞亚群水平下降的情况时,需对患者是否出现CTD-ILD进行进一步的诊断确认。

综上所述,RDW、NLR、T细胞亚群均与结缔组织病相关性间质性肺疾病具有一定的相关性,联合诊断结缔组织病相关性间质性肺疾病具有较高的应用价值。但本研究为小样本量,单中心的回顾性研究,且未对不同CTD类型的患者进行进一步的亚组分析,后续可进一步动态观察不同CTD类型患者RDW、NLR、T细胞亚群水平变化,以进一步探索其在CTD-ILD患者诊断及病情评估中的价值。

参考文献

- [1] 崔艳香,刘晓莉,周丽萍.血清KL-6、LDH水平对结缔组织病合并间质性肺炎患者病情及预后的评估价值[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(11):1539-1543.
- [2] 邹庆华,路跃武,周京国,等.结缔组织病相关性间质性肺疾病诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(11):1217-1223.
- [3] 何梦钰,丁怡睿,解卫平.红细胞分布宽度与结缔组织病相关肺高压预后相关性的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(11):1650-1653.
- [4] 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.
- [5] 李雪梅,邹东梅,孙雪静,等.外周血淋巴细胞亚群、Treg及细胞因子谱在不同病因血小板减少患者中的差异及意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(7):1237-1241.
- [6] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3):315-24.
- [7] Travis WD, King TE, Bateman ED, et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 151(2):277-304.
- [8] 李爽,陈宏.结缔组织病相关性间质性肺病的特征及治疗[J].临床肺科杂志,2020,25(9):1427-1431.
- [9] 辛晓红,茹美华,张升校,等.结缔组织病相关肺动脉高压患者肠道菌群分布变化与外周血T淋巴细胞亚群和细胞因子的相关性分析[J].中国分子心脏病学杂志,2021,21(3):4010-4016.
- [10] 陶梦君,余方媛,徐亮,等.红细胞分布宽度在系统性红斑狼疮中的应用价值研究[J].包头医学院学报,2022,38(8):47-51.
- [11] 胡凤英,马祥,黄勇.红细胞分布宽度与肺纤维化合并肺气肿病情相关性研究[J].检验医学与临床,2021,18(7):962-964.
- [12] 崔莉,冉献贵,刘斌.NLR、PLR及FIB对慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断价值[J].现代临床医学,2022,48(5):332-334.
- [13] 曹玉雪,吴金峰,李秋平,等.T淋巴细胞介导的免疫失衡在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J].老年医学与保健,2020,26(1):151-154.
- [14] 刘红春,黄国虹,崔彦杰,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对多发性骨髓瘤患者的预后评估价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1203-1205+1209.
- [15] 徐红波,可国印,王进进,等.肺结核患者外周血T细胞亚群、TLRs水平变化及与临床预后的关联性分析[J].实验与检验医学,2022,40(4):442-446.
- [16] 左艳华.KL-6与T细胞亚群在结缔组织病相关性间质性肺炎中的表达研究[J].临床研究,2019,27(10):42-43.

血清 AQP-1、AQP-4、AQP-9 与急性脑梗死神经功能康复的相关性

李志银* 郝海涛 闫旭玲 孟丽霞

[摘要] 目的 研究血清(AQP)-1、AQP-4、AQP-9与急性脑梗死(ACI)神经功能康复的相关性。方法 选择2019年2月至2021年11月期间首都医科大学附属北京康复医院收治的170例ACI患者为研究的ACI组,另取110名健康体检者作为对照组,检测ACI组治疗前及治疗后1月、对照组体检时的血清AQP-1、-4、-9含量,评价ACI患者的神经功能损伤程度并分为轻度损伤亚组、中度损伤亚组、重度损伤亚组,评价ACI患者的90d预后并分为预后良好亚组、预后不良亚组。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清指标预测ACI预后的价值,采用logistic回归分析ACI预后不良的危险因素。结果 ACI组患者治疗前的血清AQP-1、AQP-4、AQP-9含量高于对照组,差异有统计学意义($t=15.059$ 、 15.897 、 25.201 , $P<0.05$);ACI组中入院时的血清AQP-1、-4、-9含量为重度损伤亚组>中度损伤亚组>轻度损伤亚组($P<0.05$);预后不良亚组患者治疗后1月时的血清AQP-1、-4、-9含量高于预后良好亚组($t=5.776$ 、 4.598 、 7.257 , $P<0.05$);ROC分析显示血清AQP-1、-4、-9含量单独及联合均对ACI患者预后具有预测价值;logistics回归分析显示AQP-1、-4、-9含量均是ACI患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 ACI患者血清AQP-1、-4、-9含量升高,在评估预后中具有预测价值。

[关键词] 急性脑梗死;水通道蛋白;预后;预测价值

Correlation between serum AQP-1, AQP-4, and AQP-9 and neurological functional rehabilitation from acute cerebral infarction

LI Zhiyin*, XI Haitao, YAN Xuling, MENG Lixia

(Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University Community Rehabilitation Department Beijing, China 100144)

[ABSTRACT] **Objective** To study the correlation of aquaporin (AQP) -1, -4 and-9 with neurological rehabilitation of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 170 ACI patients admitted to Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University during the 2019.2-2021.11 were selected as the ACI group, and the other 110 healthy check-up persons were taken as the control group. The contents of AQP-1, -4 and-9 in serum of ACI patients before treatment and 1 month after treatment, control group during the physical examination were detected. The degree of neurological impairment in ACI patients was evaluated and divided into the mild, moderate and severe injury subgroups, and the 90d prognosis of ACI patients was evaluated and divided into the good prognosis and the poor prognosis subgroups. The ROC analysis was used to predictive value of serum indicators on ACI prognosis, and logistic regression was used to analyze the risk factors for poor prognosis of ACI. **Results** The serum content of AQP-1, -4 and-9 in the ACI group before treatment was higher than that in the control group ($t=15.059$, 15.897 , 25.201 , $P<0.05$). The serum content of AQP-1, -4 and-9 at admission in the ACI group: severe injury subgroup > moderate injury subgroup > mild injury subgroup ($P<0.05$). The serum content of AQP-1, -4 and-9 at 1 month after treatment in the poor prognosis subgroup was higher than that in the good prognosis subgroup ($t=5.776$, 4.598 , 7.257 , $P<0.05$). The ROC analysis showed that the

基金项目:首都医科大学附属北京康复医院内课题(2021-068)

作者单位:首都医科大学附属北京康复医院,北京 100144

*通信作者:李志银, E-mail: lizhiyin4502@163.com

serum content of AQP-1, -4 and -9 alone and in combination had predictive value for the prognosis of ACI patients. Logistics regression analysis showed that the content of AQP-1, -4 and -9 were all risk factors for poor prognosis of ACI patients ($P<0.05$). **Conclusion** Serum AQP-1, -4, and -9 levels in patients with ACI are elevated, which has predictive value in evaluating prognosis.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Aquaporin; Prognosis; Predictive value

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是常见的脑血管疾病,以脑血流中断、脑组织缺血缺氧损害为特征,可遗留神经功能缺损、严重时会导致死亡。ACI的病理生理机制复杂,神经功能损害涉及多种生物学环节,深入认识ACI患者神经功能损害及预后转归的分子机制及标志物对预测病情变化、指导疾病治疗具有重要意义^[1-2]。水通道蛋白(Aquaporin, AQP)是一类定位于细胞膜并介导水分子跨膜转运的蛋白。目前已知AQP家族中AQP-1、-4、-9三种成员参与脑组织缺血缺氧损害及缺血再灌注损害,AQP-1、-4、-9的高表达可加重脑水肿、刺激炎症反应和氧化应激反应,进而加重神经功能损害^[3-4]。本研究分析了血清AQP-1、-4、-9与急性脑梗死神经功能康复的相关性,旨在为临床ACI的病情及预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年2月至2021年11月期间首都医科大学附属北京康复医院收治的170例ACI患者为研究的ACI组,纳入标准:①符合ACI的诊断标准^[5];②首次发病;③起病时间 ≤ 24 h;④未行溶栓或介入治疗。⑤所有患者家属均知情同意。排除标准:①合并脑出血疾病;②合并颅内占位性病变;③合并重要脏器功能障碍;④有颅脑损伤病史。ACI组男性104例、女性66例,年龄(63.41 ± 9.42)岁,起病时间(9.41 ± 1.24)h,合并高血压75例、糖尿病54例。另取年龄、性别匹配的110名健康体检者作为对照组,其中男性63例、女性47例,年龄(62.84 ± 9.14)岁。两组受试者性别、年龄的比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。本研究经医院伦理委员会批准后实施。

1.2 血清指标检测方法

体检时采集对照组的空腹肘静脉血5 mL,治疗前及治疗后1月时采集ACI组的空腹肘静脉血5 mL,离心半径10 cm、转速3 000转/分离心10 min,取血清放入 -40°C 冰箱保存待测。

1.3 ACI神经损伤程度的评价^[5]

ACI患者入院时参照指南、根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价^[5]ACI患者的神经功能损伤程度,NIHSS评分0~15分为轻度损伤、16~30分为中度损伤、31~45分为重度损伤。

1.4 ACI预后的评价

参照指南^[5]、治疗后第90d时采用改良Rankin评分(modified Rankin scale, mRS)评价ACI患者的预后,0~2级为预后良好亚组(112例)、3~5级为预后不良亚组(58例)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,进行t检验;采用ROC曲线分析血清AQP-1、AQP-4、AQP-9预测ACI患者预后的价值;采用多因素logistic回归分析ACI患者预后不良的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清AQP-1、AQP-4、AQP-9水平的比较

ACI组的血清AQP-1、AQP-4、AQP-9水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者血清AQP-1、AQP-4、AQP-9水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum AQP-1, AQP-4, and AQP-9 levels between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AQP1($\mu\text{g/L}$)	AQP4($\mu\text{g/L}$)	AQP9(ng/L)
ACI组	170	40.24 ± 11.03	47.21 ± 10.84	1.16 ± 0.22
对照组	110	22.14 ± 7.58	27.14 ± 9.45	0.59 ± 0.11
t值		15.059	15.897	25.201
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 ACI组中轻、中、重度损伤亚组患者治疗前血清AQP-1、-4、-9水平的比较

ACI组中轻、中、重度损伤亚组患者的血清AQP-1、AQP-4、AQP-9水平比较:重度损伤亚组>中度损伤亚组>轻度损伤亚组($P<0.05$)。见表2。

表2 轻、中、重度损伤亚组患者治疗前血清 AQP-1、-4、-9 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum AQP-1, AQP-4, and AQP-9 levels pre-treatment among the subgroups of mild, moderate and severe injuries ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AQP1($\mu\text{g/L}$)	AQP4($\mu\text{g/L}$)	AQP9(ng/L)
轻度损伤亚组	48	33.52±9.49	42.37±9.98	0.85±0.19
中度损伤亚组	77	41.22±10.37 ^a	47.16±11.24 ^a	1.14±0.23 ^a
重度损伤亚组	45	45.73±12.42 ^{ab}	52.46±12.09 ^{ab}	1.52±0.27 ^{ab}
F 值		21.482	28.484	18.715
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度损伤亚组比较,^a $P<0.05$;与重度损伤亚组比较, $P<0.05$ 。

表3 预后良好与预后不良亚组治疗前及治疗后1月血清 AQP-1、-4、-9 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum AQP-1, AQP-4, and AQP-9 levels pre-treatment and 1month after treatment among the subgroups of poor and good prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前($\mu\text{g/L}$)			治疗后1月		
		AQP1	AQP4	AQP9	AQP1	AQP4	AQP9
预后良好亚组	112	39.58±10.84	46.63±10.15	1.14±0.24	31.36±8.62	34.66±10.72	1.01±0.24
预后不良亚组	58	41.52±12.42	48.33±13.01	1.20±0.25	40.49±11.69	42.13±8.57	0.75±0.18
t 值		1.052	0.938	1.524	5.776	4.598	7.257
P 值		0.294	0.350	0.129	<0.001	<0.001	<0.001

表4 治疗后1月时血清 AQP-1、-4、-9 水平单独及联合预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of serum AQP-1, -4, and -9 levels at 1 month after treatment alone and in combination for prognosis of ACI patients

指标	最佳截断值	敏感度(%)	特异度(%)	标准误差	AUC	95% CI	P 值
AQP-1	36.71 $\mu\text{g/L}$	77.68	63.79	0.043	0.729	0.656~0.813	<0.001
AQP-4	38.56 $\mu\text{g/L}$	66.07	63.69	0.039	0.711	0.634~0.788	<0.001
AQP-9	0.887 ng/L	80.36	67.24	0.038	0.791	0.716~0.865	<0.001
联合		75.89	89.66	0.024	0.912	0.865~0.959	<0.001

显示联合预测 ACI 患者预后的 AUC 面积高于单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

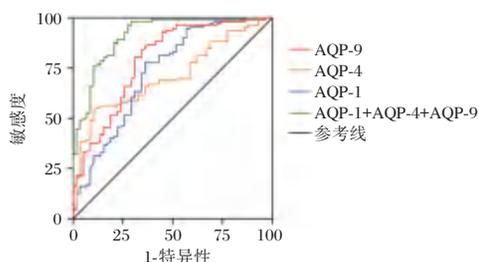


图1 治疗后1月时血清 AQP-1、-4、-9 水平单独及联合预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of serum AQP-1, -4, and -9 levels at 1 month after treatment alone and in combination for prognosis of ACI patients

2.5 ACI 患者预后与血清 AQP-1、-4、-9 水平的关系
多因素 logistic 回归分析显示,血清 AQP-1、

2.3 ACI 组中不同预后亚组患者治疗前及治疗后1月时血清 AQP-1、-4、-9 水平的比较

ACI 组中不同预后亚组患者治疗前的血清 AQP-1、AQP-4、AQP-9 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);预后不良亚组患者治疗后1月时的血清 AQP-1、AQP-4、AQP-9 水平高于预后良好亚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 治疗后1月时血清 AQP-1、-4、-9 水平单独及联合预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线分析

治疗后1月时血清 AQP-1、AQP-4、AQP-9 水平单独及联合预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线分析

AQP-4、AQP-9 水平是 ACI 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表5。

表5 ACI 患者预后与血清 AQP-1、-4、-9 水平的相关性

Table 5 Correlation between prognosis of ACI patients and serum levels of AQP-1, -4 and -9

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值
AQP-1	0.100	0.030	11.206	1.105	0.001
AQP-4	0.180	0.034	28.175	1.197	0.000
AQP-9	6.761	1.406	23.126	863.293	0.000

3 讨论

ACI 发生后脑血流中断会引起缺血缺氧损害,介入、溶栓、抗凝等治疗后脑血流部分恢复会引起缺血再灌注损害,在不同损伤机制的作用下 ACI 患者会遗留不同程度的神经功能障碍。随着近些年 ACI 相关分子生物学研究的深入,多种与缺血

缺氧、缺血再灌注相关的生物学环节被证实与ACI患者的神经功能损害相关,在不同生物学环节中发生变化的分子或基因有望成为评估ACI病情及预后的标志物^[6-7]。

AQP家族广泛分布在人体各个脏器,作为膜蛋白参与水分子的转运,对维持细胞内外环境平稳具有重要意义。AQP家族中不同成员的组织分布存在差异,AQP-1主要表达在血管内皮细胞^[8];AQP-4、AQP-9在脑组织中含量丰富,在神经元和神经胶质细胞中均广泛表达^[9]。在脑缺血动物模型中,AQP-1、-4、-9的表达水平明显增加,三种高表达的分子加重了脑缺血动物的神经功能损害^[10-12]。本研究的结果显示:ACI患者治疗前的血清AQP-1、-4、-9含量均高于健康体检者,表明在ACI发病后AQP-1、-4、-9的表达及释放增加,其可能原因是缺血缺氧刺激了AQP-1、-4、-9的表达及释放。

AQP-1、-4、-9的生物学作用多样,除了参与水分子的转运外,还参与细胞凋亡、炎症反应、氧化应激反应等生物学环节的调控,在脑缺血缺氧损害过程中,高表达AQP-1、-4、-9一方面导致脑水肿的发生和进展,另一方面也促进细胞凋亡、炎症及氧化应激反应等继发性损害因素的激活,进而共同导致神经功能损害的加重^[13-14]。本研究的分析显示:随着ACI患者神经损害程度的加重,治疗前的血清AQP-1、-4、-9含量也呈现逐步增加的趋势,提示AQP-1、-4、-9表达和释放的增加与ACI神经损害的加重有关,可能原因是AQP-1、-4、-9增多导致了脑水肿及继发性损害因素加剧,进而加重神经功能损害。

ACI神经损害程度的加重会导致预后不良,早期对ACI的预后做出预测有助于指导治疗^[15]。本研究的分析结果显示不同预后的ACI患者治疗前的AQP-1、-4、-9含量无差异,而预后不良ACI患者治疗后1个月时的血清AQP-1、-4、-9高于预后良好的ACI患者,经ROC曲线分析证实治疗后1个月时的三项指标均对ACI患者的预后具有预测价值,并且三项指标的联合预测价值更优,同时三项指标均是ACI患者预后的危险因素。以上结果提示AQP-1、-4、-9三者可能共同参与ACI的病理生理过程,共同导致了ACI神经损害程度加重及预后不良。

综上所述,ACI患者血清AQP-1、-4、-9含量升高,与神经损害程度加重及预后不良有关,治疗后

的血清AQP-1、-4、-9在评估预后不良中具有预测价值。

参考文献

- [1] Hutto S, Kyle K, Balaban D, et al. Ischemic Stroke in Neurosarcoidosis: A Retrospective Cohort Analysis[J]. *Neurology*, 2022, 99(23): S63-S63.
- [2] Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4): 304-316.
- [3] Mamtilahun M, Tang G, Zhang Z, et al. Targeting Water in the Brain: Role of Aquaporin-4 in Ischemic Brain Edema[J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(7): 748-755.
- [4] 李芳钊, 霍瑞卿, 韩宇帆, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠大脑水通道蛋白的影响[J]. *环球中医药*, 2022, 15(4): 550-558.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] 张艳云, 汪美霞, 李祥. 缺血性脑卒中的分子生物学研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(7): 1081-1084+1093.
- [7] Sarkar S, Chakraborty D, Bhowmik A, et al. Cerebral ischemic stroke: cellular fate and therapeutic opportunities [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 1(24): 435-450.
- [8] 蓝叶慧, 黄文乐, 应欣欣, 等. 水通道蛋白-1基因敲除小鼠的表型变化及其生理病理意义[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(2): 146-149.
- [9] 郑扬波, 冼志强. 水通道蛋白9与中枢神经系统疾病[J]. *广东医学*, 2019, 40(S1): 239-243.
- [10] Murata Y, Sugimoto K, Yang C, et al. Activated microglia-derived macrophage-like cells exacerbate brain edema after ischemic stroke correlate with astrocytic expression of aquaporin-4 and interleukin-1 alpha release[J]. *Neurochem Int*, 2020, 140: 104848.
- [11] 惠超杰, 李文辉, 曹立新, 等. 下调AQP-4对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(12): 71-76.
- [12] Li F, Geng X, Yip J, et al. Therapeutic Target and Cell-signal Communication of Chlorpromazine and Promethazine in Attenuating Blood-Brain Barrier Disruption after Ischemic Stroke[J]. *Cell Transplantat*, 2019, 28(2): 145-156.
- [13] Shi Z, Fang Q, Chen Y, et al. Methylene blue ameliorates brain edema in rats with experimental ischemic stroke via inhibiting aquaporin 4 expression [J]. *Acta pharmacol Sin*, 2020, 42(3): 382-392.
- [14] 罗兴, 方成志, 曾红兰, 等. N-乙酰血清素对缺氧缺血性脑病乳鼠的神经保护作用及对水通道蛋白-4表达的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(11): 1081-1085.
- [15] 赵楠楠, 郑印, 黄穹琼, 等. 急性缺血性脑卒中早期预后不良的危险因素分析及预测模型构建[J]. *中国临床研究*, 2022, 35(4): 456-461.

HbA1c、LDL-C、HDL-C 检测在 2 型糖尿病肾病中的应用价值

戚仁娟^{1*} 邹永红¹ 宋洁¹ 顾俊菲²

[摘要] 目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测在 2 型糖尿病肾病(DN)中的应用价值。方法 选取 2019 年 1 月到 2022 年 7 月安徽省第二人民医院收治的 196 例 2 型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象,按照是否合并 DN 分为合并组($n=74$)和未合并组($n=122$)。比较两组的一般资料以及 HbA1c、LDL-C、HDL-C 水平,采用 Logistic 多因素回归分析 DN 的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线评估 HbA1c、LDL-C、HDL-C 在 DN 中的诊断价值。结果 未合并组的吸烟率、总胆固醇、LDL-C 以及 HbA1c 水平明显低于合并组,且 HDL-C 水平明显高于合并组,差异均具有统计学意义($\chi^2=19.646, t=5.299, 9.576, 2.872, 7.356, P<0.05$)。多因素 Logistic 多因素回归分析结果显示,吸烟史、LDL-C、HDL-C、HbA1c 水平均为 DN 的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,HbA1c、LDL-C、HDL-C 以及联合检测预测 DN 的 AUC 为 0.741、0.730、0.685、0.887,优于单一诊断($P<0.05$)。结论 HbA1c、LDL-C、HDL-C 对 DN 均具有较高的诊断价值,且三者联合检测的诊断价值较高,可以为临床诊断 DN 提供参考。

[关键词] 糖化血红蛋白;低密度脂蛋白胆固醇;高密度脂蛋白胆固醇;2 型糖尿病肾病

Application value of HbA1c, LDL-C and HDL-C in type 2 diabetes nephropathy

QI Renjuan^{*}, ZOU Yonghong¹, SONG Jie¹, GU Junfei²

(1. Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei, Anhui, China, 230000; 2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application value of glycosylated hemoglobin (HbA1c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in type 2 diabetes nephropathy (DN). **Methods** 196 patients with type 2 diabetes (T2DM) admitted to the Second People's Hospital of Anhui Province from January 2019 to July 2022 were selected as the study subjects, and were divided into the combined group ($n=74$) and the non-combined group ($n=122$) according to whether DN was combined or not. The general data and HbA1c, LDL-C, HDL-C levels of the two groups were compared. The independent influencing factors of DN were analyzed by logistic multiple factor regression, and the diagnostic value of HbA1c, LDL-C, HDL-C in DN was evaluated by subject work (ROC) curve. **Results** The smoking rate, total cholesterol, LDL-C and HbA1c levels in the non-combined group were significantly lower than those in the combined group, and HDL-C levels were significantly higher than those in the combined group ($\chi^2=19.646, t=5.299, 9.576, 2.872, 7.356, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking history, LDL-C, HDL-C, HbA1c levels were independent influencing factors affecting DN ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the AUC of HbA1c, LDL-C, HDL-C and joint detection predicted DN

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021a003)

作者单位:1. 安徽省第二人民医院内分泌科,安徽,合肥 230000

2. 皖南医学院第二附属医院内分泌科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:戚仁娟, E-mail: qj15955193034@126.com

were 0.741, 0.730, 0.685 and 0.887, which was better than single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** HbA1c, LDL-C and HDL-C have high diagnostic value for DN, and the combined detection of HbA1c, LDL-C and HDL-C has high diagnostic value, which can provide reference for clinical diagnosis of DN.

[KEY WORDS] Glycated hemoglobin; Low density lipoprotein cholesterol; High density lipoprotein cholesterol; Type 2 diabetes nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是由于糖尿病发病期间,患者体内长期处于内分泌紊乱的情况,导致其机体各器官被严重损坏,从而引起的有关于肾脏的并发症^[1]。DN的初期临床表现为肾小球滤过率的增高,如对患者的血糖水平控制得当,则患者的病情不会继续恶化;其中期表现为尿微量蛋白以及肌酐比值的间歇性升高,患者有时还伴有病理组织学损伤。DN发展到末期为尿毒症,患者会出现较多的蛋白尿,并出现血肌酐高表达以及高血压,此时患者只能通过血液透析治疗来维持其生命^[2]。目前, DN的发病率已仅次于肾小球肾炎,是导致患者患有终末期肾病的主要病因。因此,早期诊断DN对患者的病情控制以及预后恢复均有积极意义。DN的发病原因与机制较为复杂,糖脂代谢紊乱为病因之一,能够对肾脏的形态学改变产生影响并且使得肾小球的硬化加重,对患者的肾功能产生消极影响。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)作为除血糖之外糖尿病患者病变的诊断指标,其在糖尿病患者中的形成时不可逆的,对糖尿病患者早期肾病具有诊断价值^[3]。总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)作为常见的脂代谢指标,与糖尿病肾病具有一定的关系^[4]。故本研究通过探究HbA1c、LDL-C、HDL-C检测在2型糖尿病肾病中的应用价值,旨在为临床早期诊断DN提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月到2022年7月安徽省第二人民医院收治的196例2型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象,按照是否合并DN分为合并组($n=74$)和未合并组($n=122$)。男共125例,女71例;年龄45~75岁,平均年龄(61.14 ± 8.01)岁;平均体质指数(23.83 ± 2.09) kg/m^2 ;病程2~12年;平均病程为

(8.63 ± 2.01)年。纳入标准:①符合DN的诊断标准^[5];②临床资料完整者;③未服用激素类药物;④患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①精神类疾病或存在语言障碍;②原发性肾脏疾病;③处于妊娠期或哺乳期。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 临床基线资料

收集患者临床基线资料,包括有年龄、性别、体质量指数、病程、吸烟史、饮酒史、合并高血压以及合并高血脂情况。

1.2.2 血清学指标检测

于清晨空腹时抽取患者的肘静脉血5 mL,以3 000 r/min的速度,离心半径为10 cm的条件下离心10 min后,置于 -75°C 的条件下保存。采用全自动生化分析仪(厂商:日立高科技贸易(上海)有限公司北京分公司,型号:日立LABOSPECT 008)检测患者的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。LDL-C选择保护法、HDL-C抗体阻碍法、TC和TG酶法。采用高效液相色谱法检测患者的HbA1c水平^[6]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行分析;采用多因素Logistic回归分析DN的独立影响因素,并采用受试者工作(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线分析HbA1c、LDL-C、HDL-C对DN的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的一般资料以及HbA1c、LDL-C、HDL-C水平比较

两组之间的性别、年龄、体质量指数、病程、饮酒史、高血压、高血脂症、甘油三酯比较,差异无统

计学意义($P>0.05$)。未合并组的吸烟率、总胆固醇、LDL-C以及HbA1c水平明显低于合并组,未合并组的HDL-C水平明显高于合并组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料以及HbA1c、LDL-C、HDL-C水平的比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of three groups of general data and HbA1c, LDL-C, HDL-C levels [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

项目	未合并组 ($n=122$)	合并组 ($n=74$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	75(61.48)	50(67.57)	0.740	0.390
女	47(38.52)	24(32.43)		
年龄(岁)	60.13 \pm 7.59	61.33 \pm 7.01	1.104	0.271
体质量指数(kg/m ²)	23.39 \pm 3.10	23.43 \pm 3.41	0.084	0.933
病程(年)	8.57 \pm 2.75	8.69 \pm 2.95	0.288	0.774
吸烟史				
有	38(31.15)	47(63.51)	19.646	<0.001
无	84(68.85)	27(36.49)		
饮酒史				
有	33(27.05)	29(39.19)	3.139	0.076
无	89(72.95)	45(60.81)		
高血压				
有	49(40.16)	40(54.05)	3.585	0.058
无	73(59.84)	34(45.95)		
高脂血症				
有	23(18.85)	19(25.68)	1.274	0.259
无	99(81.15)	55(74.32)		
总胆固醇(mmol/L)	4.81 \pm 0.73	5.38 \pm 0.73	5.299	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.81 \pm 0.40	1.92 \pm 0.43	1.814	0.071
LDL-C(mmol/L)	3.62 \pm 0.30	4.16 \pm 0.49	9.576	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.44 \pm 0.22	1.35 \pm 0.20	2.872	0.005
HbA1c(%)	7.65 \pm 1.09	9.06 \pm 1.59	7.356	<0.001

2.2 影响DN的多因素Logistic回归分析

以患者是否合并DN作为因变量(无=0,有=1),以吸烟史(无=0,有=1)、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、HbA1c水平作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,吸烟史、LDL-C、HDL-C、HbA1c水平为DN的独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

表2 影响DN的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multi factor Logistic Regression Analysis of DN

指标	β 值	SE值	WALD	OR值	95% CI	P 值
吸烟史	0.548	0.208	6.941	1.730	1.151~2.600	0.008
总胆固醇	0.177	0.123	2.071	1.194	0.938~1.519	0.150
LDL-C	0.754	0.322	5.483	2.125	1.131~3.995	0.019
HDL-C	0.689	0.231	8.896	1.992	1.266~3.132	0.003
HbA1c	0.135	0.069	3.828	1.145	1.000~1.310	0.049

2.3 HbA1c、LDL-C、HDL-C对DN的诊断价值

绘制HbA1c、LDL-C、HDL-C预测DN的ROC曲线,ROC曲线显示HbA1c、LDL-C、HDL-C以及联合检测预测DN对应的AUC为0.741、0.730、0.685、0.887,其对应的约登系数为0.473、0.339、

0.333、0.749。联合检测的价值高于单独检测对DN的预测价值($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 HbA1c、LDL-C、HDL-C对DN的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of HbA1c, LDL-C and HDL-C for DN

指标	临界值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	P 值
LDL-C(mmol/L)	3.74	0.339	69.73	80.03	0.730	0.666~0.785	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.46	0.333	65.47	73.06	0.685	0.645~0.797	<0.05
HbA1c(%)	7.69	0.473	65.69	70.06	0.741	0.628~0.766	<0.05
联合检验		0.749	90.03	88.36	0.887	0.716~0.913	<0.05

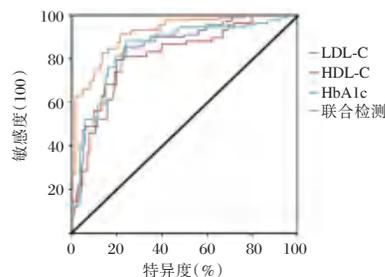


图1 HbA1c、LDL-C、HDL-C对诊断DN的ROC曲线

Figure 1 ROC Curve of HbA1c, LDL-C, HDL-C to Diagnostic DN

3 讨论

DN作为糖尿病患者的常见微血管并发症,在糖尿病患者中的发病率高达15.93%,是仅次于大血管病变的常见并发症^[7]。同时DN是终末期肾病的主要病因,有研究表明,DN是由糖尿病微血管病变导致的,由于患者长期地处于肾小球高血压、高灌注以及高滤过的状态,从而增厚患者的肾小球基底膜,且增强其血管的通透性,从而引发DN。据有关研究报道,我国已有2700万~4500万DN患者^[8]。DN的发病较为隐匿,一般早期难以发现诊断,而一旦DN发展至大量蛋白尿期,患者会快速进入终末期肾病,及时采取针对性治疗也无法导致患者肾衰竭发生逆转,导致其只能通过血液透析等治疗手段维持其生命周期。因此,获得DN的早期诊断指标成为临床研究的热点。

HbA1c作为常见的反映血糖平衡的指标,能够反映DN患者8-12周的血糖持续性紊乱情况,对患者的血糖水平可以进行长期的评估,并且能够评估患者的微小血管病变程度,其水平的升高一般表明患者的红细胞变形能力的下降以及血液

黏度的增加,影响患者机体红细胞的携氧功能,使得肾脏缺氧,其血管内皮细胞受损,最终导致患者的肾小球基底膜增厚,通透性增强,肾小球滤过率降低^[9]。因此,HbA1c能够作为反映糖尿病患者发生DN的指标。

LDL-C是在血管内合成的脂蛋白,其主要作用是运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白颗粒。在糖尿病的状态下,机体内大量LDL-C被肾小球细胞的系膜细胞和上皮细胞摄取,发生一系列反应后产生大量细胞因子,同时促进细胞外基质的合成,扩张系膜,使得患者的肾小球硬化程度加重^[10-11]。而HDL-C的作用同LDL-C相反,其主要作用于胆固醇的输出,以促进其代谢。HDL-C的低表达或功能紊乱均与患者的肾脏血管粥样硬化、肾小管间质损伤以及肾小球肾炎具有一定的关系。本研究结果显示,未合并组的吸烟率、总胆固醇、LDL-C以及HbA1c水平明显低于合并组,未合并组的HDL-C水平明显高于合并组,吸烟史、LDL-C、HDL-C、HbA1c水平为DN的独立影响因素。本研究结果与顾润^[12]的研究结果一致。HbA1c的低表达为糖尿病患者肾脏功能恶化的保护因素,其水平的升高会导致糖尿病患者发生神经病变以及微血管病变的风险提高,而血管病变作为DN的直接病因,因此DN患者的HbA1c水平较高。由于DN的发病与患者机体内的糖代谢以及脂代谢具有密切关系,因此,当患者体内的糖代谢出现异常情况时,必然会影响到患者体内脂质的代谢过程,使得患者体内的脂质合成增加,分解减缓,因此,DN患者体内的HDL-C为低表达,而LDL-C为高表达^[13-14]。吸烟会使患者对胰岛素的敏感性降低,产生胰岛素抵抗,从而导致DN的发生。且香烟中含有的尼古丁也会增加患者并发DN的风险^[15]。

此外,本研究采用ROC曲线对HbA1c、LDL-C、HDL-C预测DN的价值进行评估,结果发现,HbA1c、LDL-C、HDL-C预测DN的ROC曲线下面积分别为0.741、0.730、0.685,对应的约登系数为0.473、0.339、0.333,可见HbA1c、LDL-C、HDL-C预测DN均具有一定的预测价值。此外本研究对HbA1c、LDL-C、HDL-C联合检测预测DN的价值进行评估,结果发现,其预测DN的ROC曲线的AUC为0.887,高于三者单独检测的预测价值。

综上所述,HbA1c、LDL-C、HDL-C与DN具有一定的关系,且HbA1c、LDL-C、HDL-C联合检测对DN具有较高的预测价值,可以为临床预测DN提供参考。

参考文献

- [1] Thipsawat S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2021, 18(6): 14791641211058856.
- [2] Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26(6): 491-500.
- [3] Liu L, Xia R, Song X, et al. Association between the triglyceride-glucose index and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(4): 557-565.
- [4] 赵慧, 巩林霞, 魏兆丽, 等. 脂质代谢指标在2型糖尿病肾病中的表达水平及与尿蛋白的相关性 [J]. *医学信息*, 2022, 35(16): 109-111.
- [5] 何爽, 黄萍, 范明娟. 血浆 miR-192、miR-29c 水平对2型糖尿病肾病诊断的临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(6): 522-526.
- [6] 魏明燕, 王国杰, 苏虹虹. 2型糖尿病患者血糖控制情况与HbA1c、25-羟维生素D、脂肪代谢的关系 [J]. *中国热带医学*, 2018, 18(2): 173-175.
- [7] 路芳, 郇媛. 2型糖尿病患者常见并发症发生情况及影响因素 [J]. *中国卫生工程学*, 2021, 20(5): 746-747+750.
- [8] 蒋丽萍, 徐灿坤, 杨清峰. 中医药治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *当代医药论丛*, 2020, 18(4): 20-21.
- [9] 张国平. 生化检验指标在糖尿病肾病早期诊断中的应用效果及HbA1c、Cr水平影响评价 [J]. *系统医学*, 2022, 7(15): 1-4.
- [10] 张彤, 凌宏威, 应长江, 等. 沙格列汀联合缬沙坦对早期2型糖尿病肾病患者炎症指标与肾功能的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(4): 353-357.
- [11] 许瑶, 胡天晓, 谭擎纓, 等. 2型糖尿病慢性肾病1期患者肾小球滤过率与腹内脂肪面积的相关性研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(21): 2313-2316.
- [12] 顾润. 2型糖尿病患者发生糖尿病肾病的危险因素分析 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2022, 6(2): 97-99.
- [13] Koch EAT, Nakhoul R, Nakhoul F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy: a review [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(9): 1705-1712.
- [14] Thongnak L, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Renal Lipid Metabolism and Lipotoxicity in Diabetes [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 359(2): 84-99.
- [15] 赵林林, 赵志远, 牛铭云, 等. 糖尿病病人并发肾病危险因素的Meta分析 [J]. *循证护理*, 2021, 7(12): 1563-1570.

银屑病患者 1,25(OH)₂D₃ 与炎症因子水平关系及阿维 A 联合 NB-UVB 疗效观察

李颖慧 郭芳 杨改娥*

[摘要] **目的** 探讨银屑病患者血清 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]与炎症因子水平关系及阿维 A 联合窄谱中波紫外线(NB-UVB)方案的疗效。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月在山西省运城市中心医院治疗的银屑病患者 109 例作为观察组,同时选取 100 名健康者作为对照组,根据病历号末尾奇偶数将观察组患者分为观察 A 组($n=57$)和观察 B 组($n=52$),其中观察 A 组给予阿维 A 联合 NB-UVB 治疗,观察 B 组给予 NB-UVB 治疗,对比观察两组治疗疗效。**结果** 观察组血清 1,25(OH)₂D₃ 明显低于对照组,差异有统计学意义($t=-16.614, P<0.05$),而白细胞计数(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比(NLR)、血小板/淋巴细胞比(PLR)、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)明显高于对照组,差异有统计学意义($t=12.832, 5.869, 8.678, 26.944, 19.084, P<0.05$)。观察组中重度患者血清 1,25(OH)₂D₃ 明显低于轻度患者,差异有统计学意义($t=2.699, P<0.05$),而 NLR 和 PLR 明显高于轻度患者,差异有统计学意义($t=-5.141, -3.719, P<0.05$)。**结论** 银屑病患者血清 1,25(OH)₂D₃ 与 NLR 和 PLR 呈负相关,同时与患者病情程度呈负相关;阿维 A 联合 NB-UVB 治疗银屑病有较好的疗效,明显改善患者生活质量。

[关键词] 银屑病;血清 1,25-二羟基维生素 D₃;炎症因子;阿维 A;窄谱中波紫外线;疗效

Relationship between 1, 25 (OH) 2D3 and inflammatory factors in patients with psoriasis and the efficacy of acitretin combined with NB-UVB

LI Yinghui, GUO Fang, YANG Gaie*

(Pediatrics of Shanxi Yuncheng Central Hospital, Yuncheng, Shanxi, China, 044000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] and inflammatory factors in patients with psoriasis, and to observe the efficacy of acitretin combined with narrow-spectrum ultraviolet B (NB-UVB). **Methods** 109 patients with psoriasis treated in Shanxi Yuncheng Central Hospital from January 2020 to November 2021 were selected as the observation group and 100 healthy person as the control group, according to the odd and even number at the end of the medical record number, the patients in the observation group were divided into observation group A ($n=57$) and observation group B ($n=52$), the observation group A was treated with Avia combined with NB-UVB, and the observation group B was treated with NB-UVB, the therapeutic efficacy between the two groups were observed. **Results** Serum 1,25(OH)₂D₃ in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=-16.614, P<0.05$), while leukocyte count (WBC), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=12.832, 5.869, 8.678, 26.944, 19.084, P<0.05$). Serum 1,25(OH)₂D₃ in moderate and severe patients in the observation group was significantly lower than that in mild patients, the difference was statistically significant ($t=2.699, P<0.05$), while NLR and PLR were significantly

基金项目:山西省科技计划项目(20210345)

作者单位:山西省运城市中心医院儿科,山西,运城 044000

*通信作者:杨改娥, E-mail:15235690862@163.com

higher than those in mild patients, the difference was statistically significant ($t=-5.141, 3.719, P<0.05$).

Conclusion Serum 1, 25 (OH)₂D₃ in patients with psoriasis is negatively correlated with NLR and PLR, and negatively correlated with the degree of disease. Acitretin combined with NB-UVB is effective in the treatment of psoriasis and significantly improves the lives of patient quality.

[KEY WORDS] Psoriasis; Serum 1, 25-dihydroxyvitamin D₃; Inflammatory factors; Avia; Narrow spectrum ultraviolet B; Curative effect

银屑病是以皮肤损害为主要临床表现的系统性炎症性疾病,严重影响患者生活质量^[1]。银屑病患者血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平异常高表达是常见的表现^[2]。目前国内外NLR、PLR等在银屑病中的研究很少^[3-4]。研究表明^[5], 1, 25(OH)₂D₃与银屑病的发生发展相关。现临床单一方法治疗银屑病的效果不太理想。窄谱中波紫外线(Narrow-band ultraviolet B, NB-UVB)照射可诱导皮损内T细胞凋亡,减轻机体炎症反应,但是随着照射剂量的增大,不良反应的发生率也显著增加^[6-7]。临床考虑将药物与NB-UVB治疗相结合以期降低不良反应发生率^[8]。目前,有关银屑病患者血清1, 25(OH)₂D₃水平与NLR和PLR等指标的相关性尚无系统研究,本研究分析阿维A联合NB-UVB治疗寻常型银屑病的临床疗效及对1, 25(OH)₂D₃与NLR、PLR、CRP和TNF- α 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年11月在山西省运城市中心医院治疗的银屑病患者109例作为观察组,纳入标准:①符合《临床皮肤病学-第3版》中寻常型银屑病的诊断标准^[9];②入院前3个月内无相关治疗史;③年龄 ≥ 18 岁;④患者及家属知情同意。排除标准:①合并有心、肝、肾等脏器疾病;②有精神疾病史者;③有皮炎、色性干皮病等其他皮肤疾病;④有光敏性疾病史;⑤有内分泌系统疾病、自身免疫系统疾病等其他严重疾病。同时选取100名健康者作为对照组,观察组和对照组临床一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本次研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 实验方法

两组入院时,采集空腹静脉血4 mL,以3 000 r/min的速度离心10 min(离心半径10 cm)分离血

表1 观察组和对照组临床一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of clinical general data between observation group and control group [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)
		男	女		
观察组	109	65(59.63)	44(40.37)	40.01 \pm 9.29	22.19 \pm 2.54
对照组	100	62(62.00)	38(38.00)	39.28 \pm 9.15	22.04 \pm 2.32
t/χ^2 值			0.123	0.572	0.444
P值			0.726	0.568	0.657

清待检。再于观察组患者治疗后12 h采集静脉血测定血清学指标。

①1, 25(OH)₂D₃、TNF- α :使用南京德铁HBS-I096C酶标仪、采用酶联免疫吸附试验进行检测,试剂盒购自上海博湖生物科技发展有限公司。②CRP:采用日本OLYMPUS光学株式会社AU27型全自动生化分析仪、使用免疫速率散射比浊法检测,试剂盒购自北京九强生物技术股份有限公司。③白细胞计数(White blood cell, WBC)、嗜酸性粒细胞(Eosinophils, EOS)、NLR、PLR检测:用中国贝克曼库尔特商贸有限公司生产的DxH800型血细胞分析仪检测。

1.3 治疗方法

根据病历号末尾奇偶数将观察组患者分为观察A组($n=57$)和观察B组($n=52$),其中观察A组给予阿维A联合NB-UVB治疗,观察B组给予NB-UVB治疗。

口服阿维A(国药准字H20010126,重庆华邦制药股份有限公司,10 mg \times 10粒 \times 3板)治疗,25 mg/d,症状出现好转时维持在20 mg/d,共治疗12周。

NB-UVB治疗仪器是窄谱中波紫外线光疗仪(上海希格玛公司,8.25 KW),波长310~315 nm,峰值311 nm,在治疗时,注意仪器与患处相距20 cm左右,初始照射剂量为0.5 J/cm²。照射剂量要根据患者的感受适当调节,大约每次递增15%左右,若治疗期间患者出现不良反应需要立即暂停,待患者无不适后继续治疗,最高剂量不能超过5 J/cm²,NB-UVB每周进行3次,共治疗12周。(口服阿维A胶囊光疗剂量是不是适当下调)。

1.4 判断标准

①采用银屑病面积和严重程度指数(the Psoriasis Area and Severity Index score, PASI)评分来评估患者病情^[10],分数越高,表明患者病情越严重;②严重程度:轻度为皮损面积<3%体表面积,甚少影响患者生活质量,基本无需治疗,中度为皮损累及3%~10%体表面积,影响生活,患者期望治疗能改善生活质量,重度为皮损面积>10%体表面积。③治疗疗效判断:根据治疗后8周PASI评分判断,PASI评分下降 $\geq 60\%$ 为显效,40%~59%为好转,<40%为无效,治疗总有效=显效+好转;④采用皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)评估患者生活质量^[11],该量表包括生理、心理、娱乐、穿衣、睡眠、治疗、工作学习、性生活、日常活动、运动以及家庭等11个方面,每个方面0~3分,分值越高,表明该指标结果越差。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$

形式表示,采用独立样本 t 检验分析两组间差异;计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验或秩和检验分析组间差异。相关性采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血清1,25(OH)₂D₃、炎症因子水平比较

观察组血清1,25(OH)₂D₃明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而WBC、NLR、PLR、EOS、CRP和TNF- α 明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 观察组不同病情患者血清1,25(OH)₂D₃、炎症因子水平

观察组中重度患者血清1,25(OH)₂D₃明显低于轻度患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),而NLR和PLR明显高于轻度患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 观察组和对照组血清1,25(OH)₂D₃、炎症因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum 1,25(OH)₂D₃ and inflammatory factor levels between the observation group and the control group $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	WBC($\times 10^9/L$)	NLR	PLR	EOS($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/mL)
观察组	109	38.93 \pm 9.29	7.22 \pm 1.01	2.20 \pm 0.67	125.65 \pm 21.01	0.19 \pm 0.08	3.83 \pm 0.92	2.43 \pm 0.65
对照组	100	62.29 \pm 11.02	5.50 \pm 0.92	1.71 \pm 0.52	101.02 \pm 19.92	0.20 \pm 0.07	1.20 \pm 0.34	1.12 \pm 0.23
<i>t</i> 值		-16.614	12.832	5.869	8.678	-0.958	26.944	19.084
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.339	0.000	0.000

表3 观察组不同病情患者血清1,25(OH)₂D₃、炎症因子水平 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 levels of serum 1,25(OH)₂D₃ and inflammatory factors in patients with different conditions in the observation group $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	WBC($\times 10^9/L$)	NLR	PLR	EOS($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/mL)
轻度患者	89	39.82 \pm 7.43	7.18 \pm 0.92	2.03 \pm 0.72	122.43 \pm 19.92	0.18 \pm 0.08	3.78 \pm 0.97	2.41 \pm 0.72
中重度患者	20	34.97 \pm 6.42	7.40 \pm 0.99	2.96 \pm 0.78	139.98 \pm 14.50	0.22 \pm 0.10	4.05 \pm 0.91	2.52 \pm 0.81
<i>t</i> 值		2.699	-0.953	-5.141	-3.719	-1.927	-1.137	-0.603
<i>P</i> 值		0.008	0.343	0.000	0.000	0.057	0.258	0.548

2.3 观察组患者血清1,25(OH)₂D₃与炎症因子、PASI评分相关性分析

将观察组患者血清1,25(OH)₂D₃与炎症因子及PASI评分进行相关性分析,结果显示,1,25(OH)₂D₃与NLR、PLR和PASI评分呈负相关($P < 0.05$)。见表4。

2.4 观察A组和B组治疗疗效比较

观察A组治疗疗效优于观察B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其治疗总有效率为94.74%。见表5。

2.5 观察A组和B组治疗前后血清1,25(OH)₂D₃、NLR、PLR水平变化

观察A组和B组治疗后血清1,25(OH)₂D₃、NLR、PLR水平较治疗前改善;观察A组治疗后血清1,25(OH)₂D₃明显高于观察B组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而NLR、PLR明显低于观察B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

2.6 观察A组和B组不良反应比较

观察A组和B组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表7。

表4 观察组患者血清1,25(OH)₂D₃与炎症因子、PASI评分相关性分析Table 4 Correlation Analysis of serum 1,25(OH)₂D₃ with inflammatory factors and PASI scores in the observation group

指标	1,25(OH) ₂ D ₃	
	r 值	P 值
WBC	-0.102	0.192
NLR	-0.445	0.000
PLR	-0.482	0.000
EOS	-0.101	0.144
CRP	-0.092	0.212
TNF-α	-0.112	0.188
PASI 评分	-0.501	0.000

表5 观察A组和B组治疗疗效比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of therapeutic effects between observation group A and group B [n(%)]

组别	n	显效	好转	无效	Z 值	P 值
观察A组	57	43(75.44)	11(19.30)	3(5.26)	-3.413	0.001
观察B组	52	23(44.23)	19(36.54)	10(19.23)		

表6 观察A组和B组治疗前后血清1,25(OH)₂D₃、NLR、PLR水平变化 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Observe the changes of serum 1,25(OH)₂D₃, NLR and PLR levels in observation group A,B before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)		NLR		PLR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察A组	57	39.01±6.69	63.39±4.81 ^a	2.19±0.76	1.72±0.32 ^a	124.18±22.19	101.57±12.10 ^a
观察B组	52	38.84±6.81	55.65±5.24 ^a	2.21±0.81	1.89±0.41 ^a	127.26±23.31	112.61±19.21 ^a
t 值		0.131	8.041	-0.133	-2.424	-0.707	-3.623
P 值		0.896	0.000	0.894	0.017	0.481	0.000

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

表7 观察A组和B组不良反应比较

Table 7 Comparison of adverse reactions between observation group A and group B

组别	n	干燥 瘙痒	色素 沉着	血脂 升高	不良反应 发生率(%)
观察A组	57	2	3	2	12.28
观察B组	52	1	2	1	7.69
χ ² 值					0.631
P 值					0.427

皮损区域的血液循环,利于上皮细胞再生。

此外,2组均有不良反应但发生情况无统计学差异,究其原因可能是阿维A的毒副作用及NB-UVB照射引起皮肤不适所致,但均在治疗后逐渐缓解,进一步提示联合方案可行。CRP、TNF-α、WBC、NLR和PLR是炎症指标^[14],PLR在银屑病中的相关研究较少^[15]。本研究发现,银屑病患者上述指标水平较正常者高。结合1,25(OH)₂D₃来看,其水平与NLR、PLR和PASI评分呈负相关。观察A

3 讨论

银屑病发未及时治疗可造成器官衰竭。光疗法治疗银屑病效果显著,其中波长为311nm左右的NB-UVB穿透性强,疗效佳,备受青睐^[12]。

1,25(OH)₂D₃与免疫调节功能密切相关^[13]。本研究中观察组血清1,25(OH)₂D₃水平降低影响了机体的免疫反应,加重进展。本研究中治疗后,观察A组治疗疗效优于观察B组,提示NB-UVB联合阿维A显著改善了1,25(OH)₂D₃水平。NB-UVB可促使表皮朗格罕斯细胞的增殖和分化过程,降低细胞的活性,清除表皮病变细胞。阿维A既能调节表皮细胞分化和增殖,还能激活表皮朗格罕斯细胞及巨噬细胞并促使其发挥作用,降低皮损处的免疫应答与炎症反应。本研究发现联合阿维A治疗后,NLR、PLR水平改善更显著。阿维A协助NB-UVB使光谱范围中生物活性最强的部分直接作用于皮肤病灶角质层,针对性地改善

组治疗后NLR、PLR明显低于观察B组。NB-UVB照射诱导T细胞凋亡,降低免疫级联反应。阿维A抑制患者高度增生的组织细胞的DNA转录过程,直接起抗增生的效用,联合应用纠正了皮肤对炎症-免疫的过度反应,发挥高效治疗作用。

目前尚无确切预防和治疗银屑病的方法,炎症指标水平常被用于评估病情程度,本研究在以往研究的基础上纳入1,25(OH)₂D₃指标,并分析其与炎症因子之间的相关性。以往研究证实NB-UVB照射避开了DNA特异的DNA最大吸收峰,不易灼伤皮肤表层,但剂量效应会引发一系列不良反应,因此,该法宜配合其他疗法。本研究发现,阿维A联合治疗后效果显著。

综上所述,银屑病患者血清1,25(OH)₂D₃与NLR和PLR呈负相关,同时与患者病情程度呈负相关;阿维A联合NB-UVB治疗银屑病有较好的疗效,明显改善患者生活质量。(下转第724页)

Wnt/β-catenin 信号通路在骨质疏松症环境下促进成骨的研究进展

王浩天¹ 邵阳² 汪国澎¹ 叶灵山¹ 王秋波³ 王建伟^{1,2*}

[摘要] 骨质疏松症是一种常见的代谢性骨病,发病率逐年增高,严重威胁老年人群的健康。*Wnt/β-catenin* 信号通路参与调节骨量、调节间充质干细胞向成骨细胞分化的关键环节,在骨质疏松发生发展中发挥重要作用,在干细胞研究和骨质疏松再生医学中具有很高的临床应用价值。本文结合国内外最新研究进展,在总结 *Wnt/β-catenin* 信号通路进展与转导机制的基础上,探讨了 *Wnt/β-catenin* 信号通路活性在骨质疏松症环境下调控骨髓间充质干细胞促进成骨、抑制成脂过程发挥的作用,以期为临床治疗和预防提供参考,以更好应对我国老龄化公共卫生挑战。

[关键词] 骨质疏松; *Wnt/β-catenin* 信号通路; 骨髓间充质干细胞; 成骨

Research progress of *Wnt/β-catenin* signaling pathway promoting osteogenesis in osteoporosis environment

WANG Haotian¹, SHAO Yang², WANG Guopeng¹, YE Lingshan¹, WANG Qiubo³, WANG Jianwei^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, China, 210023; 2. Orthopedics and Traumatology Department, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, China, 214071; 3. Clinical Laboratory, the Ninth People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu, China, 214062)

[ABSTRACT] Osteoporosis is a common metabolic bone disease. The incidence rate of osteoporosis is increasing year by year, which seriously threatens the health of the elderly. *Wnt/β-catenin* is considered to be one of the important signal pathways regulating bone mass and plays a crucial role in regulating the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. It has important clinical application value in regenerative medicine and stem cell research. This review combines the latest research progress on the basis of summarizing the progress and transduction mechanism of *Wnt/β-catenin* signal pathway, and discussing the role of the change of *Wnt/β-catenin* pathway activity in regulating the role of BMSCs in promoting osteogenesis and inhibiting adipogenesis in osteoporosis, to provide reference for clinical treatment and prevention, to better respond to the public health challenges of aging in China.

[KEY WORDS] Osteoporosis; *Wnt/β-catenin* signal pathway; Bone marrow mesenchymal stem cells; Osteogenesis

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是由多因素引起的,其是以骨量丢失、骨骼结构退化、骨骼强度变低为特征的一种全身性骨代谢疾病^[1],位居危害老年人群身体健康的慢性病首位。罹患骨质疏松

症将大大增加老年人口骨折的风险,甚至导致死亡的发生^[2]。近年来,我国社会老龄化逐年加剧,截至2020年底我国60岁以上人口已超过2.6亿,约占总人口的18.7%^[3],未来几年内老龄化趋势仍

基金项目:无锡市卫生健康委科研项目(Q201945)

作者单位:1. 南京中医药大学,江苏,无锡 210023

2. 无锡市中医医院骨伤科,江苏,无锡 214071

3. 无锡市第九人民医院检验科,江苏,无锡 214062

*通信作者: E-mail: wxhwjw2258@163.com

可能继续,对我国公共卫生系统挑战巨大。

Wnt/β-catenin 通路是调节骨重建平衡的关键信号通路之一^[4],本文将结合国内外最新研究进展,探究 *Wnt/β-catenin* 信号通路在骨质疏松环境下的作用,以期治疗、预防骨质疏松症提供参考。

1 *Wnt/β-catenin* 与骨质疏松的关系

1984年,Nusse 首先在小鼠乳腺癌中发现 *Int-1* 基因,并且 *Int-1* 与1976年 Sharma 和 Chopra 发现的 *Wingless* 基因具有高度同源性,合称为 *Wnt* 基因,首次提出 *Wnt* 概念。时至今日,*Wnt* 通路已是目前研究较为明确的通路,其具有调节多种细胞的功能,在多个环节发挥重要的生理作用,已被证实与心血管疾病、糖尿病、癌症、骨质疏松等多种疾病相关。

Wnt 信号通路分为依赖 *β-catenin* 的经典信号通路和非依赖 *β-catenin* 的信号通路,如 *Wnt/Ca+* 通路等。本文主要探讨 *Wnt/β-catenin* 途径,在 *Wnt* 未被抑制下,*Wnt* 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 LRP 5/6(LDL receptor related protein5/6, LRP 5/6) 和卷曲受体蛋白(frizzled, Fzd)组成的双受体复合物结合,启动 *Wnt/β-catenin* 信号传导。轴蛋白(Axin)通过与起正调控作用的蓬乱蛋白(dishevelled, Dsh)相互作用,被 Fzd 招募移动到细胞膜上 LRP5/6 处,与 FRAT1 和糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)形成复合物,以阻止 *β-catenin* 的磷酸化及其蛋白质体降解。细胞质内 *β-catenin* 水平上升并积聚,进而易位到细胞核,和核内转录因子 T 细胞因子/淋巴增强因子 TCF/LEF(T cell factor/Lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)结合,从而激活转录因子活性调节靶基因表达;反之,在 *Wnt* 被抑制的情况下,Axin 和腺瘤性息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)将 *β-catenin* 带到 GSK-3β 和酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1),导致其在 Axin-APC-GSK-3β 特定丝氨酸/苏氨酸残基上磷酸化。*β-catenin*(p-*β-catenin*)磷酸化后被靶向进行泛素化(主要通过 E3 连接酶 B-TrCP)和蛋白质体破坏。见图 1。

Wnt/β-catenin 通路在调节成骨细胞分化、骨形成和内环境稳定中发挥重要作用。2001年研究报导 LRP 5 相关突变将影响成骨过程,进而导致骨质疏松症等,第一次发现 *Wnt/β-catenin* 为调节骨骼健康与疾病的关键信号通路,确立了其与 OP 发病的密切联系^[5]。随后,一系列关于 *Wnt/β-catenin*

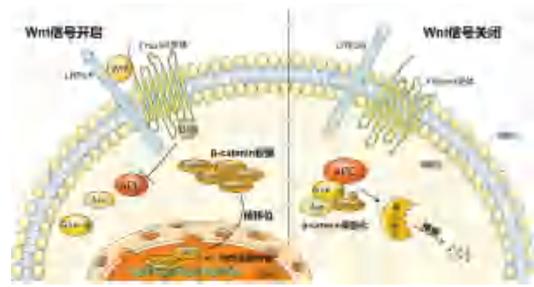


图1 *Wnt/β-catenin* 信号通路

Figure 1 *Wnt/β-Catenin* signal pathway

通路与骨形成的因子相继被发现,如 Runt 相关转录因子 2(recombinant runt related transcription factor 2, RNUX2)、成骨相关转录因子抗体(osterix1, OSX)和骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)对于成骨细胞分化至关重要,RNUX2 作为早期关键转录因子,促进间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)向前成骨细胞分化;而前成骨细胞的成熟是在 OSX 作用下实现的,OPG 可以抑制 BMSC 向破骨细胞分化,并且该通路中 ALP、I 型胶原重组蛋白 α1(recombinant Collagen Type I Alpha 1, Coll1α1)和骨钙素(osteocalcin, OCN)等成骨特异性基因的表达都与通路中 RNUX2 和 OSX 的表达关联^[6-7]。

2 *Wnt/β-catenin* 信号通路在 BMSCs 向成骨细胞分化中的调控作用

非瑟酮和 *β-catenin* 促进了 RNUX2 和 OSX 的表达,非瑟酮可通过在 Ser9 位点磷酸化 GSK-3β 而促进前成骨细胞 *β-catenin* 的核移位,进而提升 ALP 活性和成骨细胞结节的矿化。特异性阻断 *β-catenin* 和稳定 GSK-3β 后,非瑟酮依然可以增强前成骨细胞的成骨活性,表明非瑟酮通过阻断 *Wnt/β-catenin* 通路中 GSK-3β 介导的 *β-catenin* 降解,进而促进 RNUX2 的转录刺激成骨^[6]。研究报道,褪黑素对 BMSCs 的存活以及分化成骨、成脂谱系存在影响,褪黑素上调肝细胞生长因子的同时下调抑癌基因人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达,*Wnt* 和 *β-catenin* 表达激活了 *Wnt/β-catenin* 通路,促进了 BMSCs 增殖和成骨分化^[8]。过度表达隐花色素 1(recombinant cryptochrome 1, Cry1),*β-catenin* 表达上调,GSK-3β 被磷酸化,从而促进 BMSCs 成骨分化;此外,发现 RNUX2 基因的启动子和生物钟

基因(Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like Protein, *ARNTL*)的 *E-box* 基因结合位点之间的相似片段, *ARNTL* 可能对 *RNUX2* 具有调节作用, 这提醒 *ARNTL* 作为 *RNUX2* 的转录抑制剂, *Cry1* 可能对 *RNUX2* 有直接的调节作用^[9]。目前有关 *Cry1* 调节人成骨细胞成骨分化的机制相关报道仍然较少, 还需要进一步的体内和体外实验验证 *Cry1* 治疗骨缺损的可行性和临床价值, 以及揭示 *Cry1* 调控成骨的确切分子机制。17 β -雌二醇(17 β -Estradiol, 17 β -E2)通过将 GSK-3 β 磷酸化, 显著增加 β -catenin 的水平, 激活雌激素受体 ER/GSK-3 β 依赖的 *Wnt*/ β -catenin 通路; 免疫荧光和免疫沉淀分析显示, 17 β -E2 显著诱导 β -catenin 向细胞核移位, 与 TCF/LEF 结合并形成 β -catenin/TCF 蛋白复合物, 激活靶基因表达, 调节增殖因子(cyclin D1)和成骨细胞分化因子(BGP、ALP 和 OPN)表达, 促进成骨细胞的增殖和分化^[10]。另有体外实验表明, 使用 17 β -E2 可以促进骨膜蛋白(Recombinant Periostin, Postn)表达, Postn mRNA 表达上调, 免疫荧光分析显示 Postn 定位于细胞质中, Wnt3a、 β -catenin 表达随之上升, 进而促进 *RNUX2*、ALP 表达, 这解释了雌激素限制骨膜骨扩张并且刺激骨内膜骨附着方面的作用。与之对比, 在甲状旁腺激素治疗后 Postn 小鼠近端胫骨纵向切片中的 Postn 在骨膜处表达上调, 但在皮质表面表达不明显, 说明 Postn 很可能在骨骼形成和形态维持中起重要作用。Postn 的极化表达也可能对甲状旁腺激素和 17 β -E2 在骨膜与皮质内表面的不同影响和效力产生影响。有两种主要机制可以促进 OVX BMSCs 中的 Postn 激活, 首先, 17 β -E2 以配体依赖方式与 BMSCs 细胞膜中的 ER- α 或 ER- β 结合, 从而调节转录并促进 Postn 激活; 其次, 17 β -E2 通过细胞因子促进 Postn 的表达。TGF- β 可以诱导 BMSCs 分泌 Postn 以支持骨形成, Postn 可能通过自分泌/旁分泌机制调节 *Wnt* 信号传导, 是骨合成代谢的关键介质。研究证实 Postn 是雌激素靶向的, 通过 *Wnt*/ β -catenin 途径在雌激素调节的骨形成过程中起重要作用^[11]。成骨细胞分化的早期阶段涉及细胞增殖, *RNUX2* 的表达对成骨分化至关重要。在 *Wnt* 信号转导下, β -catenin 转位通过 TCF/LCF 的结合诱导 *RNUX2* 表达。使用 2, 4, 5 三甲氧基黄连酮(TMDQ)处理成骨细胞后, Wnt1、Wnt3a mRNA 和磷酸化 GSK3 的表达上调, Bmp2 和 Bmp4 mRNA 表达上调, 成骨细胞中总

β -catenin 和核 β -catenin 的水平增加, 同时 β -catenin 下游靶基因 *RNUX2* 表达水平显著增强, *RNUX2* 进一步靶基因 ALP、OCN、骨唾液蛋白(bone sialoprotein, BSP)和 OPN mRNA 的表达同时上调, 并且观察到 β -catenin 快速核移位, 证实了 TMDQ 通过 *Wnt*/ β -catenin 促进成骨分化^[12]。研究人员使用药物棉酚处理 OVX 小鼠发现 *Wnt* 信号在小鼠体内上调, 并且 CK1、Axin、 β -catenin 等中下游分子显著上调, 通路内 *Wnt* 抑制因子人 *Wnt* 抑制因子 1(Wnt inhibitory factor-1, WIF1)的表达明显减少, 是通过促进 CpG 岛的甲基化水平, *Wnt* 上调, OPG、血清降钙素的水平随之上调, 破骨细胞分化因子(Receptor Activator of Nuclear Kappa-B Ligand, RANKL)的表达显著下调实现的^[13]。

3 *Wnt*/ β -catenin 通路通过抑制 BMSCs 成脂促进成骨

近年来, 骨生成和脂肪生成之间的不平衡也被认为是骨质疏松症最重要的发病机制之一^[14]。正常情况下, BMSCs 被招募到特定部位, 并分化为成骨细胞以补充骨量, 然而, 在老年骨质疏松症患者中, BMSCs 倾向于分化为脂肪细胞而不是成骨细胞, 从而导致脂肪累积和骨丢失, 这种分化倾向是由 *Wnt* 信号调控的^[15]。在生长骨软骨细胞中条件敲除 β -catenin 基因的小鼠中发现, 由于 β -catenin 基因的条件性缺失, 导致了软骨-骨连接处成骨减少而成脂增加, 基因敲除小鼠表现出骨质疏松表型^[12]。 β -catenin 信号作为主调节因子决定了 BMSCs 向成骨细胞而不是脂肪细胞的分化^[16-17]。研究使用虎杖苷(OG)处理 BMSCs, 显示 *RNUX2*、骨钙素 mRNA 和蛋白质表达增强, 结合 Western blot 分析, 经 OG 处理后 OVX BMSCs 中活性 β -catenin(α -ABC)水平升高至正常水平, 并且处理后 α -ABC 在 BMSCs 的细胞核中积累, 促进了 α -ABC 的转录活性, 说明 OG 通过激活 β -catenin 通路增强了 BMSCs 的成骨分化^[18]; qPCR 分析显示, OG 处理后 BMSCs 成脂分化过程中三种成脂标志物——转录因子 PPAR γ 、C/EBP α 和脂联素的 mRNA 表达受到抑制, 同时三种标记物的蛋白质表达水平相应下降; 用油红 O 染色法进行监测, 经 OG 处理 BMSCs 细胞中的脂肪生成较少, 这些结果表明 OG 抑制了 BMSCs 的成脂分化; 随后使用 *Wnt*/ β -catenin 抑制剂(ICG-001)处理 OG-VOX

BMSCs后, BMSCs成脂分化和脂滴形成的抑制效应被显著消除, 这表明 *Wnt/β-catenin* 信号通路还介导了OG对BMSCs成脂分化的抑制作用。

4 中药通过 *Wnt/β-catenin* 通路治疗骨质疏松

中药因具有多靶点、不良反应小、来源广泛等优势, 被越来越多的科学家所关注, 2017年中华医学会骨质疏松分会发布的指南中就明确了中药治疗的重要地位。中医药治骨质疏松讲究从肾论治的独特思维, 因此诸如天然植物黄酮芹菜素^[19]、人参皂苷^[20]、葛根素^[21]、肉豆蔻^[22]、左归丸^[23]、右归丸^[24]等中药、方剂被广泛研究, 这为骨质疏松症的治疗提供了更多选择和可能^[25-26]。据报道, 使用骨碎补总黄酮与碳酸钙联合治疗OVX大鼠, 观察到 *Wnt3a* 表达显著增强, *p-β-catenin* 表达显著降低, 这说明治疗后 *Wnt3a/β-catenin* 通路的活性明显得到激活; 并且还观察到抑制了血清中ALP、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)升高, 通过ER-α依赖机制增强成骨细胞OPG的生成, 同时只有骨碎补总黄酮与碳酸钙联合使用时, *RANKL* 基因的表达才会显著抑制, 提示这个过程和上调 *Wnt3a*、*β-catenin* 和下调 *RANKL* 有关, 促进了成骨分化和抑制破骨细胞生成, 从而维持 *β-catenin* 的转录调节活性^[26]。OP是糖皮质激素治疗的常见副作用, 继发性骨质疏松症是最常见的形式^[27]。OP中的骨内稳态失衡是由骨吸收增加和成骨减少的影响引起的, 使用中高剂量中药古米宝汤干预OP大鼠BMSCs后, *Dickkopf* 相关蛋白1(Dickkopf Related Protein 1, DKK1)和组织蛋白酶K(Cathepsin, CTSK)的mRNA表达下调, *RNUX2* 的mRNA表达上调, 这提示中高剂量古米宝汤可以通过 *Wnt/β-catenin* 通路抑制BMSCs中的DKK1和CTSK, 从而抑制破骨并且上调RNUX2促进成骨, 从而调节骨代谢防治OP^[28]。

5 结语与展望

Wnt/β-catenin 信号通路在骨质疏松中对于BMSCs向成骨细胞分化, 对成骨细胞增殖、分化和活性, 以及抑制脂分化起调控作用, 其中一些作用和机制已被证实, 在再生医学、干细胞研究和临床诊断治疗中具有极高的应用价值。但仍有不少挑战, 包括如何使药物作用于靶细胞发挥作用, 如何传递细胞因子、控制细胞的激活, 如何提高标志物兼具敏感性和特异性, 如何降低干细胞移植的免

疫排斥反应等, 都需要进一步深入研究。未来可将 *Wnt/β-catenin* 信号通路作为切入点, 通过调控该信号通路的活性来达到对骨质疏松等骨代谢疾病的预防、诊断与治疗的目的。

参考文献

- [1] Wu S, Yu Q, Sun Y, et al. Synergistic effect of a LPEMF and SPIONs on BMMSC proliferation, directional migration, and osteoblastogenesis [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(5): 1431-1443.
- [2] Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future [J]. *Lancet*, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴 [M]. 北京: 中国统计出版社, 2021.
- [4] 刘畅, 宋科官. *Wnt/β-catenin* 信号通路在骨肉瘤与骨重建及血管生成中的多重话题 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(32): 5213-5220.
- [5] Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*, 2001, 107(4): 513-523.
- [6] Molagoda IMN, Kang CH, Lee MH, et al. Fisetin promotes osteoblast differentiation and osteogenesis through GSK-3β phosphorylation at Ser9 and consequent *β-catenin* activation, inhibiting osteoporosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114676.
- [7] Manolagas SC. *Wnt* signaling and osteoporosis [J]. *Maturitas*, 2014, 78(3): 233-237.
- [8] Zhang J, Jia G, Xue P, et al. Melatonin restores osteoporosis-impaired osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells and alleviates bone loss through the HGF/PTEN/*Wnt/β-catenin* axis [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021, 12: 2040622321995685.
- [9] Zhou L, Zhang T, Sun S, et al. Cryptochrome 1 promotes osteogenic differentiation of human osteoblastic cells via *Wnt/β-Catenin* signaling [J]. *Life Sci*, 2018, 212: 129-137.
- [10] Ge L, Cui Y, Liu B, et al. ERα and *Wnt/β-catenin* signaling pathways are involved in angelicin-dependent promotion of osteogenesis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3469-3476.
- [11] Xie X, Liu M, Meng Q. Angelica polysaccharide promotes proliferation and osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells by regulation of long non-coding RNA H19: An animal study [J]. *Bone Joint Res*, 2019, 8(7): 323-332.
- [12] Xia C, Zou Z, Fang L, et al. Bushenhuoxue formula promotes osteogenic differentiation of growth plate chondrocytes through *β-catenin*-dependent manner during osteoporosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110170.
- [13] Liang J, Chen C, Liu H, et al. Gossypol Promotes *Wnt/β-Catenin* Signaling through WIF1 in Ovariectomy-Induced Osteoporosis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8745487.
- [14] Zhang YL, Liu L, Peymanfar Y, et al. Roles of MicroRNAs in Osteogenesis or Adipogenesis Differentiation of Bone Marrow Stromal Progenitor Cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7210.

- [15] Li KC, Chang YH, Hsu MN, et al. Baculovirus-Mediated miR-214 Knockdown Shifts Osteoporotic ASCs Differentiation and Improves Osteoporotic Bone Defects Repair [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16225.
- [16] Song L, Liu M, Ono N, et al. Loss of wnt/ β -catenin signaling causes cell fate shift of preosteoblasts from osteoblasts to adipocytes [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(11):2344-2358.
- [17] Li Y, Jin D, Xie W, et al. PPAR- γ and wnt regulate the differentiation of MSCs into adipocytes and osteoblasts respectively [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(3):185-192.
- [18] Zhou X, Liu Z, Huang B, et al. Orcinol glucoside facilitates the shift of MSC fate to osteoblast and prevents adipogenesis via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:2703-2713.
- [19] Pan FF, Shao J, Shi CJ, et al. Apigenin promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and accelerates bone fracture healing via activating Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(4):E760-E771.
- [20] 孟子琪, 张睿, 吴旭微, 等. 人参皂苷 Rg3 靶向 Wnt/ β -连环蛋白信号通路调控胃癌顺铂耐药性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(3):366-376.
- [21] Li B, Wang Y, Gong S, et al. Puerarin improves OVX-induced osteoporosis by regulating phospholipid metabolism and biosynthesis of unsaturated fatty acids based on serum metabolomics [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102:154198.
- [22] 刘冬巧, 王天齐, 段小妮, 等. 经典 Wnt 信号通路对人牙周膜干细胞成骨分化的影响 [J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(6):633-639.
- [23] Kang X, Chen L, Yang S, et al. Zuogui Wan slowed senescence of bone marrow mesenchymal stem cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294:115323.
- [24] 刘广臣, 张红梅, 杨帆, 等. 中药多糖防治骨质疏松症作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(12):3831-3841.
- [25] 阙雪纯, 何润东, 葛佳颖, 等. 基于网络药理学的续断抗骨质疏松分子作用机制研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(1):35-40.
- [26] Hu Y, Mu P, Ma X, et al. Rhizoma drynariae total flavonoids combined with calcium carbonate ameliorates bone loss in experimentally induced Osteoporosis in rats via the regulation of Wnt3a/ β -catenin pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):702.
- [27] 招文华, 任辉, 沈耿杨, 等. mTORC1 抑制自噬调控 Wnt/ β -catenin 信号通路在激素环境下对 MC3T3-E1 成骨分化的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1):16-20.
- [28] Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42:177-189.

(上接第 719 页)

参考文献

- [1] Yu Y, Xue X, Tang W, et al. Cytosolic DNAMediated STING-Dependent Inflammation Contributes to the Progression of Psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(3):898-906.
- [2] Smith CH, Mahil SK, Yiu Z, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis-Correction [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(1):177-181.
- [3] An S, Aksoy M, Ayhan E, et al. The effect of secukinumab treatment on inflammatory parameters in patients with psoriasis: A multicentre retrospective study [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(6):e14114.
- [4] 罗明波, 周晖, 罗卓迪, 等. 血常规衍生炎症指标在寻常型银屑病中的表达及意义 [J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(6):683-686+718.
- [5] Al-Dhubaibi MS, Shahzad M, Al-Senaid AI, et al. Phototherapy Enhanced Vitamin D Level in Psoriasis [J]. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 2020, 37(5):37-40.
- [6] Kim E, Lee G, Fischer G. Use of narrowband ultraviolet B (NB-UVB) in paediatric psoriasis: A systematic literature review and meta-analysis [J]. *Australas J Dermatol*, 2021, 62(2):124-129.
- [7] Wolf P, Wiedenbauer M, Graier T, et al. 636 Narrowband UVB (311nm) phototherapy maintains its high efficacy in psoriasis throughout repetitive treatment cycles [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(7):86-90.
- [8] 任国华, 赵莹. 白芍总苷联合 NB-UVB 对中重度银屑病血清 IL-17、IL-23 和皮损 PAR-2 表达的影响 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2021, 37(8):506-509.
- [9] 赵辨. *临床皮肤病学* [M]. 第 3 版, 南京:江苏科学技术出版社, 2001.
- [10] 耿研, 宋志博, 张晓慧, 等. 银屑病关节炎抑郁和焦虑患病情况及相关因素 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2020, 52(6):1048-1055.
- [11] 刘芳, 王敏, 李和平, 等. 青黛膏联合 NB-UVB 治疗寻常型银屑病(血热型)效果及对血清炎症因子和免疫功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(7):225-228.
- [12] 陈雪琴, 宋志强. 银屑病中主要免疫细胞和相关细胞因子的研究进展 [J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2020, 34(11):1321-1325.
- [13] Vandikas MS, Landin-Wilhelmsen K, Holmång A, et al. High levels of serum vitamin D-binding protein in patients with psoriasis: A case-control study and effects of ultraviolet B phototherapy [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 211(1):e105895.
- [14] 曹瑞祥, 于建斌, 张江安, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与寻常型银屑病及银屑病关节炎的相关性分析 [J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2020, 34(9):1000-1004.
- [15] 林路洋, 陈政良, 张锡宝. 寻常型银屑病皮损部位主要免疫相关细胞的研究进展 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(9):830-834.

深圳市第三人民医院

深圳市第三人民医院位于深圳市龙岗区布澜路29号,是由深圳市政府举办的一所“强专科,大综合”的现代化三级甲等研究型医院,主要承担深圳和周边地区传染病与重大疫情的防控任务并开展综合医疗服务。医院学科发展以感染医学、器官移植、肿瘤生物治疗,“三架马车”并驾齐驱。

医院设有深圳市肝病研究所,建设有BSL-3实验室和全市医院所独有的SPF级动物室,拥有深圳市首个顶级复合手术室,配备第四代达芬奇机器人;拥有中国第一家智能化整合实验室;配置有全流程高度自动化的“医院火眼”系统。放射科配备先进的256排CT,3.0T高场强核磁共振,大平板数字减影血管造影机(DSA)及C臂血管机,乳腺机,数字化双板X线摄影系统和数字化胃肠机等一系列现代化影像检查。

医院于2017年获得肝脏、肾脏器官移植“牌照”,2018年成为第二批广东省高水平医院建设单位;2019年5月获批国家感染性疾病临床医学研究中心(深圳市唯一、广东省第三家)。在2022年公布的中国医院科技量值医院五年综合ASTEM排名中位列全国第80位(广东省内第10位),是深圳唯一进入前100名的单位。在2021年度医院综合STEM排行榜中排名全国第76,为广东省第10位,深圳市第1位;结核病学排名全国第5,传染病学排名全国7,双双拿下全省第1;呼吸病学排名第24位,消化病学排名第46位,护理学排名第60位。在2021年发布的《2020年度中国医院排行榜》中首次进入全国百强医院榜单,是深圳首家进入复旦“百强”的医院。

医院以科技创新为引领,临床需求为导向,积极承担及参与COVID-19课题项目研究,病毒学研究、诊断试剂研发、致病机制研究、临床特征研究、药物及血浆治疗研究等。连续发布5版中英文《深圳“COVID-19”感染肺炎的临床诊疗方案》,2019年至今以第一或通讯作者在国际顶尖杂志发表SCI论文373篇,包括NEJM, JAMA, Science, Nat Med等,影响因子3133.61分,申请了国际专利6项和国内专利5项。

医院重点学科感染病科,由结核病学科、肝病科、艾滋病科、传染病学科、感染ICU、人工肝室、深圳市肝病研究所、广东省新发传染病诊治重点实验室等组成,下设有肝病、肺病、艾滋病、新发传染病、器官移植研究所5个医学中心。在突发传染病方面,妥善应对2003年非典疫情、2006年、2013年禽流感疫情、2009年猪流感疫情等突发重大传染病疫情,患者救治成功率均高于全国水平。2020年新冠疫情来袭,医院作为深圳唯一定点收治医院,在应对COVID-19重大疫情的临床救治实践中,不断创造了传染病救治医院的防控新模式。



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。

