



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

# 分子诊断与治疗杂志

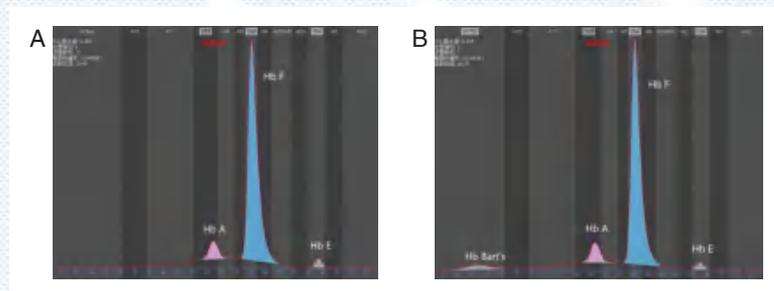
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年7月 第15卷 第7期 总第107期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 7 July 2023



注: A. 单纯 Hb E 病例, 出现 Hb E 条带。 B. Hb E 合并  $\alpha$  地中海贫血病例, 同时出现 Hb E 和 Hb Bart's 条带。

图(1141) 单纯 Hb E 病例与 Hb E 合并  $\alpha$  地中海贫血病例的毛细管电泳图比较

Figure(1141) Capillary electrophoretic diagram of Hb E and Hb E with  $\alpha$ -thalassemia

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



分子诊断与治疗杂志

二〇二三年七月

第十五卷 第七期

中山大学

## 李太生



李太生，1963年8月出生，1999年毕业于法国高等应用研究院，免疫学博士学位。

主任医师，教授，博士生导师。现任中国医学科学院北京协和医院感染内科主任，中华医学会感染病学分会主任委员，清华大学医学院兼职教授，中国医学科学院长聘教授。荣获“新世纪百千万人才工程”国家级人选和国家“万人计划”首批“科技创新领军人才”。获得全国五一劳动奖、法国医学科学院塞维雅奖、吴-杨医学药理学奖、卫计委突出贡献中青年专家、全国抗击非典先进科技工作者、北京市高等学校教学名师奖、全国先

进个人等奖项，享受国务院特殊津贴。《国家卫生和计划生育住院医师规范化教材内科学感染科分册》主编，《中华医学百科全书》感染性疾病学卷主编，中华传染病杂志副总编辑，国际病毒学杂志副总编辑，中华内科杂志副总编辑，中国艾滋病性病杂志副总编辑等。

李太生教授长期致力于感染性疾病的临床和免疫研究，为我国重大传染病的诊疗研究做出了重要贡献。开创了艾滋病治疗的“中国方案”，该方案作为重要亮点入选“十一五”、“十二五”国家重大科技成就展，从根本上改变了我国艾滋病临床治疗水平低下的局面。在 *Science*、*Lancet*、*Lancet Regional Health-West Pacific*、*Nature Medicine*、*Cell Reports*、*CID* 以及 *AIDS* 等期刊上发表 SCI 论文 193 篇，共计他引 10 996 次，入选全球前 2% 顶尖科学家“终身科学影响力排行榜”。作为第一完成人获教育部科技进步一等奖、华夏医学科技一等奖；成果入选中国医学科学院建院 60 年“十大科技成就”。

在法国学习期间，在《*Science*》与《*Lancet*》上连续发表论文，在国际上首次报道艾滋病患者可通过抗病毒治疗免疫重建。留学回国后，近十余年来牵头全国多中心临床研究，从无到有主持制定我国首部《艾滋病诊疗指南》并后续更新 4 版，为改善感染者的长期生存提供技术支持，也为国家节省了大量医疗支出。在艾滋免疫重建领域，主持开展了羟基雷公藤内酯醇的全国多中心试验，这是该领域近十年来唯一在严格随机试验中展示出疗效的小分子，显示临床科研工作的系统性、原创性、前瞻性。创建了国内首个淋巴细胞免疫表型临床检测平台并用于感染性疾病的诊治。新冠疫情期间作为国家应对新冠肺炎医疗救治组专家，牵头形成了“北京协和医院诊疗建议方案”，受到业界高度评价；武汉一线抗疫期间发现并提出免疫发病机制与抗凝治疗方案，降低危重症患者病死率。李太生率领协和感染科团队收治来自全国的发热待查、特殊感染等疑难重症患者 10 万多人，在实践中总结我国患者的疾病特点及诊治经验，探索符合国人特点的感染性疾病诊治方案，先后牵头制定《发热待查诊治专家共识》、《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》等，向全国推广。注重人才和梯队培养，已培养博士 72 人。

# 分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 7 月 第 15 卷 第 7 期 总第 107 期 Monthly Volume 15 Number 7 July 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	国内外公开发行
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 7 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
<b>Responsible Institution</b>	<i>Sun Yat-sen University</i>
<b>Sponsor</b>	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
<b>Organizer</b>	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
<b>Editor in Chief</b>	<i>ZHANG Yipeng</i>
<b>Consultant</b>	<i>SHEN Ziyu</i>
<b>Editor in Chief</b>	<i>LI Ming</i>
<b>Managing Director</b>	<i>LIU Yue</i>
<b>Editorial Office</b>	<i>&lt;JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY&gt; Editorial Office</i>
<b>Editors</b>	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
<b>Editing</b>	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
<b>Add</b>	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
<b>Tel</b>	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
<b>E-mail</b>	<i>jmdt@vip.163.com</i>
<b>CSSN</b>	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
<b>Printing</b>	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
<b>Publish Date</b>	<i>2023.7.18</i>
<b>Price</b>	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



# 中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

## 收录证书

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

### 分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

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

2022年12月



# 分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年7月 第15卷 第7期

## 目次

### 述评

钙网蛋白在胃癌中的研究进展 ..... 吴春梅 李秋燕 曾涛(1095)

### 论著

高危型HPV阳性患者血清 *lncRNA SNHG8* 表达对宫颈癌的预测价值  
..... 黄永杰 王桂珍 吕朋举 等(1099)

血清 sST2 和 IL-10 检测诊断急性呼吸窘迫综合征的临床价值 ..... 王莹 向珊 陈俊华 等(1103)

阿莫西林克拉维酸钾辅助治疗过敏性紫癜的疗效观察及对相关炎症因子表达的影响  
..... 安永涛 高睿迪 方险峰(1108)

围绝经期 PFD 患者阴道脱落细胞成熟度、E2 和 25-(OH)-D 与 *LGR7* mRNA 的关系  
..... 王小燕 勾明月 李云芳(1112)

多元化管理模式对高尿酸血症患者糖脂代谢及 Hcy 水平的影响  
..... 王婷 刘晓艳 常月霞 等(1116)

CA125、hs-CRP 及 Hcy 检测在急性心衰诊断、近期预后中的评估 ..... 刘金成 陈东 李佳 等(1121)

重症肺炎患儿血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对评价心肌损伤的临床意义  
..... 闫焕利 闫瑞雪 彭富栋 等(1125)

RDW、MAU、cTnI 检测在慢性心力衰竭早期诊断、心功能评估中的应用  
..... 陈智 秦小敏 李四荣 等(1129)

急性脑梗死患者时间窗内行血管内介入治疗前后血清自噬相关蛋白的检测及临床价值  
..... 李森 姜永亮 潘磊(1133)

佛山地区 55 例新生儿血红蛋白 E 合并地中海贫血病例的基因型和血液型特征分析  
..... 林粤 周万军 余丰 等(1138)

同种异体骨移植辅助 PRP 技术对 Hepple V 型距骨骨软骨损伤患者短期效果及 TGF- $\beta$ 1、PDG、  
VEGF 的影响 ..... 崔亮 杨宗宇 魏余晋 等(1142)

术前 NLR、PLR、RDW 检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值 ..... 王伟 彭军瑞 韩丽(1147)

阿替普酶联合华法林和低分子肝素对急性肺栓塞患者凝血功能、血管内皮功能、血清指标的影响  
..... 张建新 石金河 陈希妍 等(1151)

血清碱性磷酸酶联合全段甲状旁腺激素对血液透析患者主要不良心血管事件的预测价值  
..... 石柳平 许丽 陈玲(1156)

IL-17、IL-12p70 在宫颈癌组织中的表达及与临床病理特征和预后的关系  
..... 徐双喜 朱长东 朱成苗 等(1160)

DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 检测在急性脑梗死预后判断中的作用  
..... 郭咏娣 武剑 宋晓微(1164)

外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与短暂性脑缺血发作患者早期临床转归的关系  
..... 宋伟伟 刘景峰 段丽娟 等(1169)

家族性噬血细胞综合征临床特征及基因突变分析 ..... 周百灵 黄体龙 庄宇 等(1173)

SGLT-2 抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素 ..... 周丽丽 杨媛媛 周妮(1178)

DDR1 对结直肠癌侵袭和上皮细胞间质转化的影响 ..... 任清霞 田斌 苏彤 等(1182)

血清 sTREM-1、KL-6、和肽素水平与儿童重症肺炎及其预后的关系  
..... 陈小妮 付亚芳 李缓 等(1187)

IL-6、SDF-1、ET 与急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓后预后的关系 ..... 韩泉 魏莱 胡彩英(1191)

AECOPD 合并高碳酸血症患者血清 SUA、SCr、 $\beta$ 2-MG 表达水平及临床意义  
..... 朱海波 苏永峰 蒋亚林(1195)

血清 Hcy、ADAM10、Gal-3 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性  
..... 李丽莉 薛云松 李奕平等(1199)

NLR、D-D、MLR 评估重症肺炎患者病情严重程度及预后的价值  
..... 杨丽莎 王艳平 李淑娇 等(1203)

粪便 FC 蛋白联合血清 CA125、CRP 对溃疡性结肠炎患者的预后评估  
..... 孙邦英 姜文 程红宇 等(1207)

益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果及其对血清 IgE、IL-31、IL-33 的影响  
..... 周东东 陈为星 朱才丰(1212)

深圳学龄前孤独症谱系障碍儿童微量元素水平及其饮食行为的相关性  
..... 孙娅男 周子晴 郝雯琪 等(1216)

不同胎龄早产儿颅内出血 PT、APTT、DD、FIB 水平与颅内出血的相关性研究  
..... 闫学爽 肖娜娜 陈源 等(1221)

舒芬太尼静脉自控镇痛对宫颈癌术后患者疼痛及应激反应的影响  
..... 孟明华 邹长玲 吕慎娟 等(1225)

CTA 与 3D CE-MRA 对糖尿病足患者下肢动脉硬化病变的诊断价值  
..... 周莉 刘芝克 董景宣 等(1229)

CK20、P53、Ki67 蛋白联合影像学特征与结肠癌分化程度及预后的关系  
..... 宋丹丹 王超 李军 等(1234)

血清 Ang II、apoB/apoA-1 联合 endocan 对高血压患者并发冠心病的预测价值  
..... 董丹萍 谢芳 热衣拉·买买提 等(1238)

2019—2021 年北京北苑地区流感病毒流行特征分析 ..... 李晶 张成龙 何宗辉 等(1243)

464 例广西人群 miR-365 基因 rs30230C/T 遗传多态性研究 ..... 翁银花 陈杰 谷嬉嬉 等(1247)

VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义  
..... 李杨 李启松 丁聪玲 等(1252)

布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓对直肠型 UC 患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响  
..... 唐闯 张鑫 蔡涛 等(1256)

rhIL-11 联合利妥昔单抗克隆抗体对免疫性血小板减少症患者 NK 细胞、色氨酸代谢的影响  
..... 于艺冰 张琳 孔艳 等(1261)

阿加曲班联合阿司匹林用于急性脑梗死患者的临床效果 ..... 王海虹 赵传清 李亚(1265)

Fascin-1 mRNA 联合肿瘤标志物对结直肠腺癌患者术后淋巴结转移和生存预后的评估价值  
..... 祁真玉 曹辉 张志苏 等(1270)

脑梗死患者 Cys-C、UA 及 Hcy 水平与预后相关性分析 ..... 韦先锋 李静 王硕(1275)

## 综 述

铁死亡调控机制治疗乳腺癌的研究进展 ..... 方宇辰 徐忆苏 许馨文 等(1279)

## 专家风采

李太生 ..... (封二)

## 实验室巡礼

中国医学科学院北京协和医院感染内科实验室 ..... (封三)

# JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 7 July 2023

## CONTENTS

### COMMENTS

- Research progress of calreticulin in gastric cancer  
*WU Chunmei, LI Qiuyan, ZENG Tao* ..... (1095)

### ORIGINAL ARTICLES

- Predictive value of serum *lncRNA SNHG8* expression for cervical cancer in high-risk HPV-positive patients  
*HUANG Yongjie, WANG Guizhen, LV Pengju, ZHANG Chunyan* ..... (1099)
- The clinical value of serum sST2 and IL-10 in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome  
*WANG Ying, XIANG Shan, CHEN Junhua, YIN Xueyu, CHEN Huixue* ..... (1103)
- Efficacy of Amoxicillin clavulanate potassium in the adjuvant treatment of Henoch-Schonlein Purpura and its effect on the expression of related inflammatory factors  
*AN Yongtao, GAO Ruidi, FANG Xianfeng* ..... (1108)
- Relationship of vaginal exfoliated cell maturity, E2 and 25-(OH)-D with *LGR7* mRNA in patients with perimenopausal PFD  
*WANG Xiaoyan, GOU Mingyue, LI Yunfang* ..... (1112)
- Effect of diversified management mode on glucolipid metabolism and Hcy level in patients with hyperuricemia  
*WANG Ting, LIU Xiaoyan, CHANG Yuexia, MA Wei* ..... (1116)
- Role of CA125, hs-CRP and Hcy in diagnosis and short-term prognosis assessment of acute heart failure  
*LIU Jincheng, CHEN Dong, LI Jia, ZHANG Sheng, ZHANG Yingbao, WANG Bin* ..... (1121)
- Clinical significance of serum H-FABP, CK-MB and NT-proBNP levels in children with severe pneumonia in evaluating myocardial damage  
*YAN Huanli, YAN Ruixue, PENG Fudong, LI Hongshuang, SHI Jing* ..... (1125)
- Application of RDW, MAU, and cTnl detection in early diagnosis and cardiac function evaluation of chronic heart failure  
*CHEN Zhi, QIN Xiaomin, LI Sirong, WANG Lilan* ..... (1129)
- Detection and clinical value of serum autophagy related protein in patients with acute cerebral infarction before and after intravascular interventional therapy within the time window  
*LI Sen, JIANG Yongliang, PAN Lei* ..... (1133)
- Genotype and blood type characteristics of 55 neonatal hemoglobin E combined with thalassemia cases in Foshan area  
*LIN Yue, ZHOU Wanjun, YU Feng, ZHANG Pengyi, LIU Haiping, YU Nan* ..... (1138)
- Effects of allograft bone grafting assisted PRP technique on short-term effect and TGF- $\beta$ 1, PDG, VEGF values in patients with Hepple V type talus osteochondral injury  
*CUI Liang, YANG Zongyu, WEI Yujin, TAO Shiwu, SUN Guochang, LI Pengwei, FENG Nana, LIU Fei, FAN Huanhuan* ..... (1142)
- The value of preoperative NLR, PLR, and RDW detection in the prognosis, recurrence, and metastasis of colorectal cancer  
*WANG Wei, PENG Junrui, HAN Li* ..... (1147)
- Effect of alteplase combined with warfarin and low molecular weight heparin on coagulation function, vascular endothelial function and serum indicators in patients with acute pulmonary embolism  
*ZHANG Jianxin, SHI Jinhe, CHEN Xiyan, LI Guangpeng, ZHAI Shicong, CUI Junwei* ..... (1151)
- Predictive value of serum alkaline phosphatase combined with total parathyroid hormone for major adverse cardiovascular events in hemodialysis patients  
*SHI Liuping, XU Li, CHEN Ling, YAN Hai* ..... (1156)
- Expression of IL-17 and IL-12p70 in cervical cancer tissues and their correlation with clinicopathological features and prognosis  
*XU Shuangxi, ZHU Changdong, ZHU Chengmiao, WANG Xiangyan* ..... (1160)
- The role of DWI combined with detection of BNP, CysC and LDH in judging the prognosis of acute cerebral infarction  
*GUO Yongdi, WU Jian, SONG Xiaowei* ..... (1164)
- Relationship between peripheral blood T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels and early clinical outcome in patients with transient ischemic attack  
*SONG Weiwei, LIU Jingfeng, DUAN Lijuan, ZHANG Linlin, YUAN Xuemei* ..... (1169)

Clinical features and gene mutation analysis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis <i>ZHOU Bailing, HUANG Tulong, ZHUANG Yu, SHI Shulan, ZHAO Guangzhou, XIA Shimei, KUI Liyue</i> .....	(1173)
Effect of SGLT-2 inhibitors on atrial fibrillation in patients with heart failure and its influencing factors <i>ZHOU Lili, YANG Yuanyuan, ZHOU Ni</i> .....	(1178)
Effect of DDR1 on invasion and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer <i>REN Qingxia, TIAN Bin, SU Tong, SUN Liangchen</i> .....	(1182)
Relationship between serum sTREM-1, KL-6 and copeptin levels in children with severe pneumonia and their prognosis <i>CHEN Xiaoni, FU Yafang, LI Huan, SUN Aili</i> .....	(1187)
Relationship between IL-6, SDF-1, ET and prognosis of rt-PA in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis <i>HAN Quan, WEI Lai, HU Caiying</i> .....	(1191)
The expression levels and clinical significance of serum SUA, SCr and $\beta$ 2-MG in patients with AECOPD complicated with hypercapnia <i>ZHU Haibo, SU Yongfeng, JIANG Yalin</i> .....	(1195)
Correlation between serum Hcy, ADAM10, Gal-3 and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus <i>LI Lili, XUE Yunsong, LI Yiping, ZHAO Dongyan, LI Yizheng</i> .....	(1199)
The value of NLR, D-D, and MLR in assessing the severity and prognosis of severe pneumonia patients <i>YANG Lisha, WANG Yanping, LI Shujiao, WEI Heyu</i> .....	(1203)
The value of fecal FC protein combined with serum CA125 and CRP in predicting prognosis of patients with ulcerative colitis <i>SUN Bangying, JIANG Wen, CHENG Hongyu, SUN Hai, CHEN Xinfeng, QIAN Shaohua, FANG Minghui</i> .....	(1207)
Effect of Yiqishufeng Decoction combined with acupuncture on chronic urticaria and its influence on serum IgE, IL-31 and IL-33 <i>ZHOU Dongdong, CHEN Weixing, ZHU Caifeng</i> .....	(1212)
Correlation between trace element levels and dietary behavior of preschool children with autism spectrum disorder in Shenzhen <i>SUN Yanan, ZHOU Ziqing, HAO Wenqi, WEI Fengxiang</i> .....	(1216)
Study on the correlation between PT, APTT, DD, and FIB levels and intracranial hemorrhage in premature infants with different gestational ages <i>YAN Xueshuang, XIAO Nana, CHEN Yuan, WU Ping, LI Ya, YAN Shijie</i> .....	(1221)
Effect of sufentanil patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain and stress response in patients with cervical cancer <i>MENG Minghua, ZOU Changling, LV Shenjuan, LI Huimin, LI Zhen</i> .....	(1225)
Diagnostic value of CTA and 3D CE-MRA on lower extremity atherosclerotic lesions in patients with diabetic foot <i>ZHOU Li, LIU Zhike, DONG Jingxuan, LIU Yijie</i> .....	(1229)
Relationship between the combined imaging features of CK20, P53 and Ki67 proteins and the degree of differentiation and prognosis of colon cancer <i>SONG Dandan, WANG Chao, LI Jun, WANG Lei</i> .....	(1234)
The predictive value of serum Ang II, apoB / apoA-1 combined with endocan in hypertensive patients with coronary heart disease <i>DONG Danping, XIE Fang, REYILA·Maimaiti, XU Yurong, GUO Zitong</i> .....	(1238)
Analysis of influenza virus epidemic characteristics in Beiyuan District of Beijing from 2019 to 2021 <i>LI Jing, ZHANG Chenglong, HE Zhonghui, ZHANG Shuyong, WU Xiuping, QU Fen</i> .....	(1243)
Genetic polymorphisms of rs30230C/T loci of <i>miR-365</i> gene in 464 cases from Guangxi population <i>WENG Yinhua, CHEN Jie, GU Xixi, LUO Yanping, LIU Chao, LAN Yan, WEI Yesheng</i> .....	(1247)
Expression and clinical significance of VEGF-C, Ki-67 and PTEN in patients with cutaneous malignant melanoma <i>LI Yang, LI Qisong, DING Congling, WANG Qing</i> .....	(1252)
Effect of <i>Saccharomyces boulardii</i> combined with salazosulfapyridine suppositories on Baron's endoscopic score and intestinal mucosal barrier function in patients with rectal type UC <i>TANG Chuang, ZHANG Xin, CAI Tao, TONG Xia, ZHANG Tin</i> .....	(1256)
Effects of rhIL-11 combined with rituximab on NK cells and tryptophan metabolism in patients with immune thrombocytopenia <i>YU Yibing, ZHANG Lin, KONG Yan, WANG Jing, CHEN Chen, LI Fengmin</i> .....	(1261)
Clinical effect of argatroban combined with aspirin in patients with acute cerebral infarction <i>WANG Haihong, ZHAO Chuanqing, LI Ya</i> .....	(1265)
Evaluation of <i>Fascin-1</i> mRNA combined with tumor markers for postoperative lymph node metastasis and survival prognosis in patients with colorectal adenocarcinoma <i>QI Zhenyu, CAO Hui, ZHANG Zhisu, WANG Jianxun</i> .....	(1270)
Correlation of Cys-C, UA and Hcy levels and prognosis in patients with cerebral infarction <i>WEI Xianfeng, LI Jing, WANG Shuo</i> .....	(1275)

## REVIEWS

Research progress of ferroptosis regulation mechanism in the treatment of breast cancer <i>FANG Yuchen, XU Yisu, XU Xinwen, TANG Jingjing, ZHOU Junzhen, ZHANG Qing, LI Qiang, JIANG Jianwei</i> .....	(1279)
---	--------

## 钙网蛋白在胃癌中的研究进展

吴春梅 李秋燕 曾涛\*

**[摘要]** 胃癌是人类消化道系统常见的恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率。钙网蛋白(CALR)是一种高度保守的Ca<sup>2+</sup>结合蛋白,具有三个重要的功能结构域。在细胞中,CALR作为一种分子伴侣和Ca<sup>2+</sup>缓冲分子维持蛋白质在内质网的正确折叠,还可支持Ca<sup>2+</sup>依赖性的生理过程(如粘附和整合素信号等),并确保MHC I类分子正常地进行抗原呈递。基于免疫原性细胞死亡(ICD)的死亡癌细胞会暴露其表面的CALR,支持启动免疫细胞吞噬与抗肿瘤免疫反应。近年来的研究表明,CALR在胃癌中普遍高表达,参与胃癌血管生成、转移和细胞凋亡等,在肿瘤发生发展中发挥着多种重要的作用,并与患者的不良疾病结局相关。CALR介导的抗肿瘤免疫已成为抗胃癌治疗的一种新策略。本文综述了CALR在胃癌发生发展与治疗中的作用及分子调控机制,为胃癌的深入研究与精准诊疗提供参考。

**[关键词]** 钙网蛋白;胃癌;血管生成;肿瘤转移;细胞凋亡;治疗

### Research progress of calreticulin in gastric cancer

WU Chunmei, LI Qiuyan, ZENG Tao\*

(Clinical Laboratory Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, China, 524023)

**[ABSTRACT]** Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the human digestive system, with high incidence rate and mortality. Calreticulin (CALR) is a highly conserved Ca<sup>2+</sup> binding protein with three important functional domains. In cells, CALR, as a molecular chaperones and Ca<sup>2+</sup> buffer molecule, maintains the correct folding of proteins in the endoplasmic reticulum, supports Ca<sup>2+</sup> dependent physiological processes (such as adhesion and integrin signaling), and ensures normal antigen presentation on MHC class I molecules. Dead cancer cells based on immunogenic cell death (ICD) will expose their surface CALR, supporting the initiation of immune cell phagocytosis and anti-tumor immune response. In recent years, research has shown that CALR is generally highly expressed in gastric cancer, participating in gastric cancer angiogenesis, metastasis, and cell apoptosis. It plays multiple important roles in tumor occurrence and development and is associated with adverse disease outcomes in patients. CALR mediated anti-tumor immunity has become a new strategy for the treatment of gastric cancer. This article reviews the role and molecular regulatory mechanisms of CALR in the occurrence, development, and treatment of gastric cancer, providing reference for in-depth research and precise diagnosis and treatment of gastric cancer.

**[KEY WORDS]** Calreticulin; Gastric cancer; Angiogenesis; Tumor metastasis; Cell Apoptosis; Treatment

胃癌(Gastric cancer, GC)是严重威胁人类生命健康的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位列全球癌症第五位和第四位<sup>[1]</sup>。在我国,胃癌是

癌症相关死亡的第三大恶性肿瘤,约70%患者初诊时已处于中晚期<sup>[2]</sup>。对于晚期胃癌患者的治疗,主要采取以氟尿嘧啶或顺铂为基础的联合化疗方

基金项目:广东医科大学附属医院高层次人才科研启动经费(51301Z20200007)

作者单位:广东医科大学附属医院检验科,广东,湛江524023

\*通信作者:曾涛, E-mail: zengt@smu.edu.cn

案,效果不够理想,患者的平均生存期往往不到一年。近年来,根据患者不同分子分型开展的生物靶向治疗方法取得了一定的治疗效果。如人表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)突变的晚期GC患者首选曲妥珠单抗进行精准治疗。而在我国晚期胃癌患者中,HER-2的阳性率仅为12%~13%,限制了曲妥珠单抗在胃癌临床治疗中的应用<sup>[3]</sup>。深入阐明该肿瘤发病机制并寻找更多的作用靶点,已成为胃癌的精准诊疗亟待解决的问题。

钙网蛋白(Calreticulin, CALR)是一种高度保守的钙结合蛋白,在机体的生理和病理过程中发挥重要的调控功能<sup>[4]</sup>。越来越多的证据表明,CALR在多种肿瘤的发生发展中具有重要作用<sup>[5]</sup>。环境因素、基因突变和表观遗传学改变是胃癌发病的主要影响因素<sup>[6]</sup>,而67%的胃癌患者存在CALR基因过度表达,而后者对胃癌分化、血管生成、预后疗效等具有重要调控作用<sup>[7]</sup>。本文主要阐述CALR在胃癌发生发展与治疗中的作用及相关分子机制,为胃癌的基础与临床研究及未来的临床治疗提供新的视角。

## 1 CALR 概述

CALR是一种钙离子Ca<sup>2+</sup>结合蛋白<sup>[8]</sup>,由417个氨基酸组成,相对分子量为46 KDa,在生物进化上高度保守。人类CALR基因位于19号染色体的p13.2-p13.3区域,由8个内含子和9个外显子组成。其N端是一个可切割的氨基酸信号序列,C端是一个内质网KDEL(赖氨酸-天冬氨酸-谷氨酸-亮氨酸,Lys-Asp-Glu-Leu)定位信号。见图1。该蛋白质由三个结构域组成,分别是N-结构、P-结构和C-结构。其中,N-结构域末端是α整合素和类固醇受体结合位点,该区域还有一个由半胱氨酸残基形成的二硫键,能与P区相互作用,产生重要的钙网蛋白伴侣功能。P-结构域富含脯氨酸,由两组重复的氨基酸序列组成凝集素样伴侣结构,发挥蛋白质折叠功能,并以高亲和力、低容量的方式与钙离子结合。C-结构域呈高度酸性,也可以以高容量、低亲和力的方式与钙离子结合,对钙缓冲功能非常重要<sup>[9]</sup>。研究发现,CALR在抗原修饰、促进树突状细胞吞噬作用、细胞黏附和迁移及抗血管生成中发挥重要作用。此外,CALR还参与多种肿瘤细胞的迁移、增殖等进程<sup>[10]</sup>。

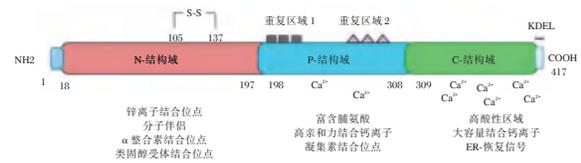


图1 CALR 的结构与功能图

Figure 1 Structure and functions of Calreticulin protein

## 2 CALR 在胃癌发生发展中的作用

肿瘤被认为在其发展过程中逐渐获得六个特性:维持自我更新信号、避免生长抑制、抑制细胞凋亡、无限增殖、诱导血管生成和侵袭转移<sup>[5]</sup>。相关研究表明,CALR在胃癌中普遍高表达,其表达水平与患者临床分期、远处转移、病情进展、预后不良等密切相关<sup>[11-12]</sup>。在胃癌中,CALR可诱导血管生成、促进细胞转移和抑制细胞凋亡等。见图2。

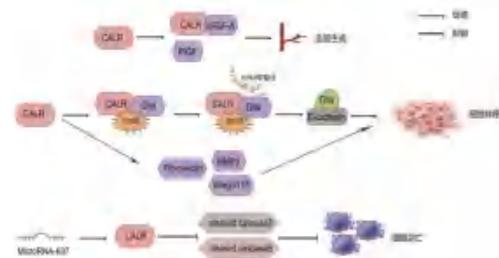


图2 CALR 的多种效应信号通路

Figure 2 Signaling pathways for Calreticulin

### 2.1 CALR 在胃癌血管生成中的作用

血管生成是一个复杂的调控过程,通过促血管生长因子和血管生成抑素的协调作用来维持稳态。但在肿瘤形成的过程中,这种平衡会被打破,血管生成增多从而导致肿瘤生长<sup>[13]</sup>。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种可调节血管生成和增加毛细血管通透性的促血管生长因子,在胃癌组织中普遍高表达,与患者的临床分期、淋巴结转移和肿瘤复发密切相关<sup>[14]</sup>。

据报道,CALR的表达水平与肿瘤微血管密度(P=0.014)显著相关<sup>[15-16]</sup>。而且,研究显示,CALR可上调胃癌中VEGF和胎盘生长因子(Placental Growth Factor, PIGF)的基因表达和蛋白分泌,并可上调结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor, CTGF)的基因表达,后者与肿瘤的进展有关<sup>[16]</sup>。另有研究发现<sup>[17]</sup>,CALR还可与VEGF-A mRNA形成RNA-蛋白质复合体而促进胃癌血管生成。

## 2.2 CALR在胃癌转移中的作用

转移是恶性肿瘤的生物学特征,也是胃癌高致死率的最重要原因之一<sup>[18]</sup>。最近的研究发现,CALR高表达与胃癌患者的远处转移、组织分化程度密切相关<sup>[19]</sup>。在体外实验中,敲低CALR表达水平,能显著抑制胃癌AGS和MGC-803细胞的迁移能力。在胃癌细胞异种移植动物模型实验中,敲低CALR显著减少转移结节的形成;而过表达CALR能显著增加转移结节的数量。这些实验结果表明,CALR可促进胃癌细胞的侵袭和转移潜能<sup>[20]</sup>。

组蛋白H3的9位赖氨酸(Di-Methyl-Histone H3, Lys 9)的甲基化是染色质沉默的重要标志。甲基转移酶G9a可甲基化组蛋白H3的Lys 9,参与肿瘤相关基因的表现遗传修饰<sup>[21]</sup>。研究显示,G9a在胃癌中过表达,可通过mTOR等途径上调ITGB3来调控胃癌的进展<sup>[22]</sup>。snail蛋白是促进癌细胞上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal transit, EMT)的关键转录因子,与胃癌患者的预后生存密切相关<sup>[23]</sup>。而Wang等<sup>[20]</sup>发现,CALR可与G9a、snail结合从而诱导G9a发生甲基化,最终激活胃癌EMT而促进胃癌的转移。此外,CALR还可通过调控胃癌中纤维连接蛋白、整合素 $\beta$ 和金属蛋白酶MMP2的表达从而促进胃癌的转移。

腺苷脱氨酶1(Adenosine deaminase 1, ADAR1)可通过Wnt/中sine dea途径抑制胃癌进展和腹膜转移。TCGA病例数据库的生物信息学分析结果显示,CALR与ADAR1在胃癌样本中的表达呈显著正相关<sup>[24]</sup>。沉默ADAR1能显著抑制CALR蛋白和mRNA表达水平。这提示,CALR可能为ADAR1的下游靶点,相关的分子调控机制还有待进一步阐明。

## 2.3 CALR在胃癌凋亡中的作用

细胞凋亡,也即细胞程序性死亡<sup>[25]</sup>。在肿瘤形成的过程中,细胞凋亡减少,不稳定的细胞存活并积累<sup>[26]</sup>。MicroRNAs是一种全长约18~22 bp,在转录后或翻译水平调节基因表达的非编码小RNA,参与调控细胞增殖、分化、发育和凋亡等多种生物学过程。最近研究表明,miRNAs的异常表达可能是胃癌的一个重要特征<sup>[27]</sup>。据报道,MiR-637在胃癌中过表达<sup>[28]</sup>。在MiR-637高表达的细胞中,caspase3/caspase8裂解水平升高;而在CALR高表达细胞中,caspase3/caspase8裂解水平降低。MiR-637可与CALR的3'端结构域结合,负性调控CALR的表达,抑制胃癌细胞的凋亡从而促进胃癌的进展。

## 3 CALR在胃癌治疗中的作用

最近研究发现,沉默CALR可显著抑制胃癌AGS细胞的增殖,阻止G1期细胞向S期转变<sup>[16]</sup>。因此,针对性的沉默CALR靶点可抑制胃癌细胞增殖,抑制肿瘤血管生成,抑制细胞侵袭与转移及促进细胞凋亡,从而达到患者治疗的目标。

CALR是肽装载复合物(Peptide loading complex, PLC)的一个组分。PLC是一个短暂性多成分复合物,在内质网膜上组装,以确保细胞抗原正确装载到MHC I类分子上。免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD)是一种内质网应激依赖性细胞死亡<sup>[29]</sup>。死于ICD的肿瘤细胞会暴露其表面的CALR,发挥抗原提呈作用,从而促进专职吞噬细胞摄取细胞尸体,并最终启动抗肿瘤免疫。CALR在肿瘤细胞表面暴露,是ICD的关键步骤之一,也是启动肿瘤免疫反应的重要条件<sup>[30]</sup>。因此,促进胃癌细胞表面CALR暴露已成为开发新抗胃癌药物的一个潜在策略<sup>[31-32]</sup>。当用蒽环类药物或辐射诱导肿瘤细胞时,位于内质网的裂解激酶PERK能促进eIF2a磷酸化,激活caspase-8与上调Bax和Bak表达,从而诱导细胞内的CALR转位到细胞膜表面,促进了树突状细胞对肿瘤细胞的吞噬<sup>[31]</sup>。据报道,汉黄素可参与内质网应激,通过激活AKT信号通路增加CALR的表面暴露,而引发胃癌细胞发生ICD<sup>[33-34]</sup>。和厚朴酚是从木兰属植物中分离出来的一种小分子多酚,已被证明是一种潜在的抗癌药物;它可通过调节CALR暴露、激活内质网应激和抑制EMT来增强抗肿瘤免疫活性从而抑制胃癌的腹膜转移<sup>[19]</sup>。异槲皮苷是一种天然的黄酮类化合物,可诱导胃癌细胞发生质网应激和ICD,是治疗胃癌的候选抗癌药物<sup>[35]</sup>。

## 4 总结和展望

CALR是一种高度保守的Ca<sup>2+</sup>结合蛋白,具有3个重要的功能结构域。在细胞中,CALR作为一种分子伴侣和Ca<sup>2+</sup>缓冲分子帮助蛋白质在内质网中进行正确的折叠。CALR还可支持Ca<sup>2+</sup>依赖性的生理过程,如粘附和整合素信号等,并确保MHC I类分子上正常地进行抗原呈递。此外,基于ICD的死亡癌细胞会暴露其表面的CALR,支持启动免疫细胞吞噬与抗肿瘤免疫反应。CALR在

胃癌中普遍高表达,在胃癌血管生成、转移和细胞凋亡等肿瘤发生发展中发挥多种重要的作用,并与患者的不良疾病结局有关。CALR介导的免疫机制是抗胃癌治疗的一种新策略。对CALR在胃癌发生发展中的功能作用与分子调控机制的深入研究,将有助于推动CALR靶标在胃癌临床诊断与治疗中应用,给胃癌患者带来福音。

### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Sun Y, Yu W, Guan W, et al. Integrated assessment of PD-L1 expression and molecular classification facilitates therapy selection and prognosis prediction in gastric cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:6397-6410.
- [3] Bae SH, Kim DW, Kim MS, et al. Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dosimetric comparison and risk assessment of solid secondary cancer [J]. *Radiat Oncol J*, 2017, 35(1):78-89.
- [4] Michalak E, Corbett E, Mesaeli N, et al. Calreticulin: one protein, one gene, many functions [J]. *Biochem J*, 1999, 344(2):281-292.
- [5] Fucikova J, Spisek R, Kroemer G, et al. Calreticulin and cancer [J]. *Cell Res*, 2021, 31(1):5-16.
- [6] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2022, 30(10):1005-1020.
- [7] Chen C, Chang C, Su T, et al. Identification of calreticulin as a prognosis marker and angiogenic regulator in human gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2):524-533.
- [8] Michalak M, Parker J, and Opas M, et al. Ca<sup>2+</sup> signaling and calcium binding chaperones of the endoplasmic reticulum [J]. *Cell Calcium*, 2002, 32(5):269-278.
- [9] Zamanian M, Veerakumarasivam A, Abdullah S, et al. Calreticulin and cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(2):149-154.
- [10] Zhang M, Xiao J, Liu J, et al. Calreticulin as a marker and therapeutic target for cancer [J]. *Clin Exp Med*, 2022, 6.
- [11] 李勇, 擅碧波, 范立侨. 等. 应用比较蛋白质组学方法筛选鉴定胃癌细胞分化相关蛋白质 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(3):179-184.
- [12] Zhou X, Yao K, Zhang L, et al. Identification of differentiation-related proteins in gastric adenocarcinoma tissues by proteomics [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2016, 15(5):697-706.
- [13] Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84(5):1470-1478.
- [14] Vidal O, Metges JP, Elizalde I, et al. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer [J]. *Bry J Surg*, 2009, 96(12):1143-1451.
- [15] Lu YC, Weng WC, Lee H, et al. Functional roles of calreticulin in cancer biology [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:526524.
- [16] Chen C, Chang C, Su T, et al. Identification of calreticulin as a prognosis marker and angiogenic regulator in human gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(2):524-533.
- [17] Lee PC, Chiang JC, Chen CY, et al. Calreticulin regulates vascular endothelial growth factor-A mRNA stability in gastric cancer cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11):e0225107.
- [18] Zeng Y, Jin RU. Molecular pathogenesis, targeted therapies, and future perspectives for gastric cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 36(3):566-582.
- [19] Liu SH, Lee WJ, Lai DW, et al. Honokiol confers immunogenicity by dictating calreticulin exposure, activating ER stress and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4):834-849.
- [20] Wang L, Chen J, Zuo Q, et al. Calreticulin enhances gastric cancer metastasis by dimethylating H3K9 in the E-cadherin promoter region mediating by G9a [J]. *Oncogenesis*, 2022, 11(1):29.
- [21] Rahman Z, Bazaz MR, Devabattula G, et al. Targeting H3K9 methyltransferase G9a and its related molecule GLP as a potential therapeutic strategy for cancer [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(3):e22674.
- [22] Yin C, Ke X, Zhang R, et al. G9a promotes cell proliferation and suppresses autophagy in gastric cancer by directly activating mTOR [J]. *FASEB J*, 2019, 33(12):14036-14050.
- [23] Alves CC, Rosivatz E, Schott C, et al. Slug is overexpressed in gastric carcinomas and may act synergistically with SIP1 and snail in the down-regulation of E-cadherin [J]. *J Pathol*, 2007, 211(5):507-515.
- [24] Li Z, Huang Y, Xu Y, et al. Targeting ADAR1 suppresses progression and peritoneal metastasis of gastric cancer through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *J Cancer*, 2021, 12(24):7334-7348.
- [25] Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1):87.
- [26] Morana O, Wood W, Gregory CD. The apoptosis paradox in cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1328.
- [27] Kim CH, Kim HK, Rettig RL, et al. MiRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy [J]. *BMC Med Genomics*, 2011, 23(4):79.
- [28] Kong Q, Zhang Z, Liang Z, et al. Upregulating miR-637 aggravates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in gastric cancer cells by suppressing Calreticulin [J]. *Anim Cells Syst*, 2020, 24(5):267-274.

# 高危型 HPV 阳性患者血清 *lncRNA SNHG8* 表达对宫颈癌的预测价值

黄永杰 王桂珍 吕朋举\* 张春艳

**[摘要]** **目的** 研究高危型人乳头瘤病毒(HPV)阳性患者血清长链非编码RNA核仁小RNA宿主基因8(*lncRNA SNHG8*)表达水平对宫颈癌的预测价值。**方法** 纳入2019年1月至2021年12月郑州大学附属郑州中心医院收治的82例高危型HPV阳性宫颈癌患者为病例组,纳入因宫颈良性病变行手术切除的78例高危型HPV阳性患者作为对照组。检测两组血清*lncRNA SNHG8*表达水平及患者高危型HPV;采用多因素Logistic回归分析高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的影响因素;绘制ROC曲线分析血清*lncRNA SNHG8*表达水平对高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的预测价值。**结果** 病例组血清*lncRNA SNHG8*表达水平及年龄 $\geq 50$ 岁患者比例显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。*lncRNA SNHG8*是高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的独立危险因素( $P < 0.05$ )。血清*lncRNA SNHG8*预测高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的曲线下面积为0.835,敏感度为0.756,特异性为0.910。FIGO分期Ⅲ期+Ⅳ期、低分化、淋巴结转移的宫颈癌患者血清*lncRNA SNHG8*表达水平显著高于FIGO分期Ⅰ期+Ⅱ期、中/高分化、无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 血清*lncRNA SNHG8*表达水平与高危型HPV阳性患者发生宫颈癌有关。

**[关键词]** 宫颈癌;高危型人乳头瘤病毒;长链非编码RNA核仁小RNA宿主基因8

## Predictive value of serum *lncRNA SNHG8* expression for cervical cancer in high-risk HPV-positive patients

HUANG Yongjie, WANG Guizhen, LV Pengju\*, ZHANG Chunyan

(Department of Laboratory Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450007)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the predictive value of serum long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 8 (*lncRNA SNHG8*) expression level for cervical cancer in high-risk human papillomavirus (HPV) positive patients. **Methods** Eighty-two high-risk HPV-positive cervical cancer patients were included as the case group, and 78 high-risk HPV-positive patients who underwent surgical resection for benign cervical lesions were included as the control group. The expression level of serum *lncRNA SNHG8* and high-risk HPV was detected. The influencing factors were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. The ROC curve was drawn to analyze the predictive value. **Results** The expression level of serum *lncRNA SNHG8* and the proportion of patients aged  $\geq 50$  years in the case group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). *lncRNA SNHG8* was an independent risk factor for cervical cancer in high-risk HPV-positive patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of serum *lncRNA SNHG8* for predicting cervical cancer in high-risk HPV-positive patients was 0.835, the sensitivity was 0.756, and the specificity was 0.910. The expression level of serum *lncRNA SNHG8* in patients with FIGO stage III + IV, poorly differentiated and lymph node metastasis was significantly higher than that in patients with FIGO stage I + II, moderately/well differentiated, and no lymph node metastasis, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression level of serum *lncRNA SNHG8* is related to the occurrence

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合项目(LHGJ20191054)

作者单位:郑州大学附属郑州中心医院检验科,河南,郑州450007

\*通信作者:吕朋举, E-mail: pengjulv@163.com

of cervical cancer in high-risk HPV-positive patients.

[KEY WORDS] Cervical cancer; High-risk human papillomavirus; Long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 8

宫颈癌是女性癌症死亡的主要原因之一,也是发展中国家的一个主要问题<sup>[1]</sup>。持续性高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌的最主要患病因素,除高危型 HPV 感染外,遗传和表观遗传因素也同样有助于恶性转化<sup>[2-3]</sup>。因此,探索高危型 HPV 宫颈癌发生相关因子,可能有利于恶性病变的早期防治。长链非编码 RNA 核仁小 RNA 宿主基因 8(long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 8, *lncRNA SNHG8*)与子宫内膜癌等多种肿瘤进展有关,在子宫内膜癌细胞和组织中均高表达,通过影响细胞凋亡参与疾病进展<sup>[4]</sup>。*lncRNA SNHG7*可通过作用于 *microRNA-485* 参与调控宫颈癌细胞恶性行为<sup>[5]</sup>。然而 *lncRNA SNHG8* 在宫颈癌患者血清中的表达情况仍缺乏进一步相关研究。本研究检测并对比了高危型 HPV 阳性宫颈癌患者和高危型 HPV 阳性宫颈良性病变患者血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平,同时探究了血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平对高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的预测价值。现报道如下。

## 1 一般资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2019 年 1 月至 2021 年 12 月郑州大学附属郑州中心医院收治的 82 例高危型 HPV 阳性宫颈癌患者为病例组,患者年龄 21~79 岁,平均(50.34±11.86)岁。纳入本院同期因宫颈良性病变行手术切除的 78 例高危型 HPV 阳性患者作为对照组,患者年龄 20~80 岁,平均(50.41±10.70)岁。记录两组患者年龄、分娩史、绝经状况、高危型 HPV 分型及宫颈癌患者肿瘤最大直径、FIGO 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况。

病例组和对照组纳入标准:①病例组诊断依据相关临床实践指南<sup>[6]</sup>,组织病理检查确诊;对照组包括宫颈部位的慢性炎症、宫颈肥大、宫颈息肉;②两组均具有完整病史资料,患者及家属可配

合完成检测;③两组均为首次确诊,病例组入组前未进行过放化疗等治疗。病例组与对照组排除标准:①有其他妇科炎症或其他部位恶性肿瘤者;②合并风湿免疫相关疾病者;③处于妊娠状态或哺乳状态者;④先天性生殖道畸形者。本研究经郑州大学附属郑州中心医院临床伦理委员会审核通过,入组研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平检测

收集入组患者 5 mL 外周静脉血样置于干燥离心管中,3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm)分离血清,-80℃保存待检。取冻存的血清标本于冰上冻融并放入 EP 管中,采用 RNA 试剂盒(德国 QIAGEN 公司,货号:73404)按说明书步骤分离提取出总 RNA,待检测其完整性及浓度后,反转录试剂盒(北京伊塔生物科技有限公司,货号:YT9036)将总 RNA 反转录为 cDNA。使用 7500 型 qRT-PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行 qRT-PCR 反应。qRT-PCR 扩增条件:95℃预变性 10 min;95℃变性 30 s,60℃退火 30 s,72℃延伸 30 s,重复 45 次循环。*GAPDH* 作为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法统计计算血清 *lncRNA SNHG8* 的相对表达量。引物序列(引物由上海生工生物工程有限公司合成)见表 1。

#### 1.2.2 高危型 HPV 检测

入组患者检查前准备:三天内不使用阴道内药物或对阴道进行清洗;二十四小时内无性行为;非月经期。检查医生将宫颈刷置于宫颈口,顺时针旋转 5 圈,宫颈刷取出后,放入专用取样管中,管内已加有专用细胞保存液。采用聚合酶链式反应(PCR)加膜杂交法检测 21 种分型(HPV6、HPV11、HPV53、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV58、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV59、HPV66、HPV68、HPV42、HPV43、HPV44、CP8304),采用潮州凯普生物化学有限公司核酸提取试剂盒和人乳头瘤病毒分型检测试剂盒,依次用全自动核酸提取仪

表 1 qRT-PCR 引物序列

Table 1 qRT-PCR primer sequence

基因	上游引物 5'-3'	下游引物 5'-3'
<i>lncRNA SNHG8</i>	GCTGCCCTGTGGTGGACTAG	CTGTACCCAGGACCACGTGCG
<i>GAPDH</i>	GGCACACGCGTCGAGCTCCC	ACACGTGGGACTGGCAGTGTA

(HBNP-4801A)进行DNA分离提取,ABI7500 Real-Time PCR System 扩增,PCR产物在全自动核酸分子杂交仪(HBHM-9000A)仪器上进行杂交。阳性判定标准:杂交膜上Biotin对照显色,同时膜条HPV对应分型点也显色(清晰可见的蓝紫色圆点)<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。计数资料以n(%)表示,采用卡方检验比较;计量资料服从正态分布并以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间采用t检验比较,多组间行单因素方差分析;高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的影响因素采用多因素Logistic回归分析;绘制ROC曲线分析血清lncRNA SNHG8表达水平对高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的预测价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清lncRNA SNHG8表达水平比较

病例组血清lncRNA SNHG8表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组血清lncRNA SNHG8表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of serum lncRNA SNHG8 expression levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	lncRNA SNHG8
对照组	78	1.01±0.22
病例组	82	1.62±0.48
t值		10.246
P值		0.000

### 2.2 高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的单因素分析

对照组与病例组分娩史、绝经状况、高危型HPV分型比较,差异无统计学意义(P>0.05)。病例组年龄≥50岁患者比例高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的单因素分析[n(%)]  
Table 3 Single factor analysis of cervical cancer in high-risk HPV positive patients [n(%)]

临床特征	对照组 (n=78)	病例组 (n=82)	$\chi^2$ 值	P值	
年龄	<50岁	51(65.38)	18(21.95)	30.746	0.000
	≥50岁	27(34.62)	64(78.05)		
分娩史	无	36(46.15)	38(46.34)	0.001	0.981
	有	42(53.85)	44(53.66)		
绝经	否	32(41.03)	30(36.59)	0.332	0.564
	是	46(58.97)	52(63.41)		
高危型HPV分型	HPV16	15(19.23)	16(19.51)	0.732	0.694
	HPV18	14(17.95)	19(23.17)		
	其他型	49(62.82)	47(57.32)		

### 2.3 高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的多因素 Logistic 回归分析

以高危型HPV阳性患者是否发生宫颈癌作为因变量,以lncRNA SNHG8、年龄作为自变量行多因素Logistic回归分析,结果显示,lncRNA SNHG8是高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的独立危险因素(P<0.05)。见表4。

表4 高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of cervical cancer in high-risk HPV positive patients

影响因素	β值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
lncRNA SNHG8	1.006	0.314	10.267	2.735	1.478-5.061	0.001
年龄	0.092	0.122	0.565	1.096	0.863-1.392	0.452

### 2.4 血清lncRNA SNHG8表达水平对高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的预测价值

以未发生宫颈癌的宫颈良性病变患者为对照,以血清lncRNA SNHG8表达水平为检测变量,以是否发生宫颈癌为状态变量绘制ROC曲线,结果显示,血清lncRNA SNHG8预测高危型HPV阳性患者发生宫颈癌的曲线下面积为0.835(95% CI: 0.767~0.904),临界值为1.26,敏感度为0.756,特异性为0.910。见图1。

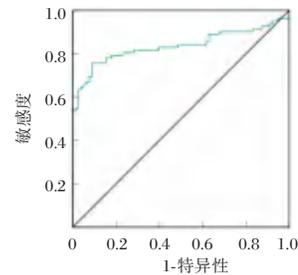


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 2.5 血清lncRNA SNHG8表达水平与宫颈癌患者临床特征的关系

不同年龄、分娩史、绝经情况、高危型HPV分型、肿瘤最大直径、宫颈癌类型的宫颈癌患者血清lncRNA SNHG8表达水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);FIGO分期Ⅲ期+Ⅳ期、低分化、淋巴结转移的宫颈癌患者血清lncRNA SNHG8表达水平显著高于FIGO分期Ⅰ期+Ⅱ期、中/高分化、无淋巴结转移的患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表5 血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平与宫颈癌患者临床特征的关系 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 5 Relationship between serum *lncRNA SNHG8* expression level and clinical characteristics of patients with cervical cancer [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

临床特征		<i>n</i>	<i>lncRNA SNHG8</i>	<i>t/F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	<50岁	18(21.95)	1.58±0.48	0.410	0.683
	≥50岁	64(78.05)	1.63±0.45		
分娩史	无	38(46.34)	1.61±0.47	0.201	0.841
	有	44(53.66)	1.63±0.43		
绝经	否	30(36.59)	1.59±0.48	0.467	0.642
	是	52(63.41)	1.64±0.46		
高危型 HPV 分型	HPV16	16(19.51)	1.63±0.47	0.003	0.997
	HPV18	19(23.17)	1.62±0.45		
	其他型	47(57.32)	1.62±0.43		
肿瘤最大直径	<5 cm	46(56.10)	1.60±0.47	0.393	0.695
	≥5 cm	36(43.90)	1.64±0.44		
FIGO 分期	I 期 + II 期	44(53.66)	1.53±0.40	2.096	0.039
	III 期 + IV 期	38(46.34)	1.72±0.42		
分化程度	中/高分化	50(60.98)	1.53±0.41	2.431	0.017
	低分化	32(39.02)	1.76±0.43		
淋巴结转移	无	45(54.88)	1.49±0.42	3.013	0.003
	有	37(45.12)	1.78±0.45		
宫颈癌类型	腺癌	15(18.29)	1.61±0.43	0.078	0.938
	鳞癌	67(81.71)	1.62±0.45		

### 3 讨论

发展中国家的宫颈癌患者预后较差,治疗效果因分期、转移或复发而异,提高生存率仍然是临床治疗的最终目标<sup>[8-9]</sup>。大多数宫颈癌是由高危型 HPV 持续感染引起的,然而高达 5% 的肿瘤与 HPV 持续感染无关,此外,世卫组织新的女性生殖道肿瘤分类将宫颈鳞癌和腺癌细分为 HPV 相关和非 HPV 相关肿瘤<sup>[10-11]</sup>。

作为各种过程中的关键调节剂,*lncRNA* 对宫颈癌的发生有重要影响<sup>[12]</sup>。*lncRNA SNHG8* 是 *snoRNAs* 的宿主基因,被发现与多种疾病的发展有关,包括癌症进展、细胞凋亡和生存<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,高危型 HPV 阳性宫颈癌患者血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平显著高于高危型 HPV 阳性的宫颈良性病变患者,与 Qu 等<sup>[14]</sup>研究结果中 *lncRNA SNHG8* 在 HPV 诱导的宫颈癌细胞中的表达趋势一致。进一步验证了血清 *lncRNA SNHG8* 水平在高危型 HPV 阳性宫颈癌患者中出现表达失调,其表达升高可能参与 HPV 阳性宫颈癌疾病进展。既往研究显示,宫颈癌与炎症反应密切相关,HPV 感染会导致机体出现炎症反应,而 *lncRNA SNHG8* 是一种与炎症反应有密切联系的 RNA 分子<sup>[15-16]</sup>。据此推测高危型

HPV 阳性宫颈癌患者中 *lncRNA SNHG8* 表达上调的可能原因:部分高危型 HPV 阳性患者在感染高危型 HPV 病毒后,免疫系统发生异常变化,从而产生大量炎症细胞因子,造成机体出现严重的炎症反应,同时使其血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平上调。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,*lncRNA SNHG8* 是高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的独立危险因素。Qu 等<sup>[14]</sup>研究结果中 *lncRNA SNHG8* 可导致 HPV 诱导的宫颈癌加重。上述结果均表明 *lncRNA SNHG8* 可能参与高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌的过程。此外,本研究结果显示,高危型 HPV 阳性患者发生宫颈癌与年龄、分娩史、绝经情况以及高危型 HPV 分型无相关性,此结果与刘铭等<sup>[7]</sup>研究结果一致,说明与 *lncRNA SNHG8* 表达情况相比,年龄、分娩史、绝经情况等对宫颈癌发生并无显著影响。进一步 ROC 曲线结果证明 *lncRNA SNHG8* 可作为一种预测宫颈癌的有效指标,其特异性较高,可达 0.910。而刘曼曼等<sup>[17]</sup>研究中 *miRNA-26a* 预测高危型 HPV 阳性宫颈癌的特异性为 88.0%。其结果的差异性可能由研究对象纳入数量不同及个体差异所致,需进一步临床研究验证。

Xuan 等<sup>[18]</sup>研究结果表明,*SNHG8* 高表达与卵巢癌低生存率有关,其过度表达增强了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。结合本研究发现血清 *lncRNA SNHG8* 表达水平与宫颈癌患者临床病理特征 FIGO 分期、肿瘤分化、淋巴结转移有关,这说明 *lncRNA SNHG8* 高表达可能参与宫颈癌细胞的恶性生物学行为发生。进一步说明 *lncRNA SNHG8* 可能同时可作为宫颈癌分期、分化、淋巴结转移等进展征象的评估依据。

综上所述,*lncRNA SNHG8* 在高危型 HPV 阳性宫颈癌患者血清中显著高表达,其可能参与宫颈癌的恶性进展,有利于肿瘤病情评估。

### 参考文献

- [1] Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines [J]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(3): 173-178.
- [2] 陈春妃, 胡天琼, 韩一栩, 等. miR-146a 和 miR-196a2 基因多态性对高危型 HPV 感染者宫颈癌易感性的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(10): 1566-1570.
- [3] Mitra T, Elangovan S. Cervical cancer development, chemoresistance, and therapy: a snapshot of involvement of microRNA[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(12): 4363-4385.

(下转第 1107 页)

# 血清 sST2 和 IL-10 检测诊断急性呼吸窘迫综合征的临床价值

王莹<sup>1\*</sup> 向珊<sup>2</sup> 陈俊华<sup>2</sup> 殷雪玉<sup>3</sup> 陈慧雪<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探讨血清可溶性 ST2(sST2)和白细胞介素-10(IL-10)检测诊断急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的临床价值。方法 选择2019年8月至2022年8月于海南省万宁市人民医院重症医学科治疗的80例ARDS患者作为ARDS组,同期85例非ARDS患者作为非ARDS组。根据氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )将ARDS组患者分为轻度组(35例)、中度组(28例)和重度组(17例)。采用双抗体夹心法检测患者入院后血清sST2、IL-10水平,并进行组间比较。采用Pearson相关分析探讨ARDS患者血清sST2、IL-10与 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的关系,采用工作特征曲线(ROC)和曲线下面积(AUC)评估血清sST2、IL-10对ARDS的早期诊断价值。结果 ARDS组患者血清sST2水平明显高于非ARDS组,血清IL-10、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显低于非ARDS组,差异有统计学意义( $t=54.522, 31.314, 26.632, P<0.001$ );ARDS患者血清sST2水平比较:重度组>中度组>轻度组,差异有统计学意义( $F=67.311, P<0.001$ ),血清IL-10水平比较:重度组<中度组<轻度组,差异有统计学意义( $F=55.242, P<0.001$ )。Pearson相关分析结果显示,ARDS患者血清sST2与氧合指数呈负相关( $r=-0.422, P<0.001$ ),血清IL-10水平与氧合指数均呈正相关( $r=0.412, P<0.001$ )。ROC曲线分析结果显示,sST2、IL-10二者联合的曲线下面积更大(0.902),优于单一检测( $P<0.05$ )。结论 ARDS患者血清sST2水平升高、血清IL-10降低,二者与ARDS病情相关,对诊断ARDS具有一定的临床价值。

**[关键词]** 可溶性ST2;白细胞介素-10;急性呼吸窘迫综合征

## The clinical value of serum sST2 and IL-10 in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome

WANG Ying<sup>1\*</sup>, XIANG Shan<sup>2</sup>, CHEN Junhua<sup>2</sup>, YIN Xueyu<sup>3</sup>, CHEN Huixue<sup>1</sup>

(1. Department of Medical Laboratory, the People's Hospital of Wanning, Wanning, Hainan, China, 571500; 2. Department of Medical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570102; 3. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Wanning, Hainan, China, 571500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical value of serum soluble ST2 and interleukin-10 in the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. **Methods** From August 2019 to August 2022, 8 ARDS patients treated in the Department of Intensive Care Medicine of Wanning People's Hospital of Hainan Province were selected as the ARDS group, and 85 non-ARDS patients during the same period were selected as the non-ARDS group. According to the oxygenation index ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), ARDS patients were divided into the mild group (35 cases), the moderate group (28 cases) and the severe group (17 cases). The double antibody sandwich method was used to detect the serum sST2 and IL-10 levels of patients after admission, and the difference between two groups was performed. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between

基金项目:海南省医药卫生科研项目(19A200093)

作者单位 1. 海南省万宁市人民医院医学检验科,海南,万宁 571500

2. 海南医学院第一附属医院医学检验科,海南,海口 570102

3. 海南省万宁市人民医院呼吸内科,海南,万宁 571500

\*通信作者:王莹, E-mail: wangying13700@163.com

serum sST2, IL-10 and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in patients with ARDS, and the operating characteristic curve (ROC) and area under the curve (AUC) were used to evaluate the early diagnosis value of serum sST2 and IL-10 for ARDS. **Results** The serum sST2 level in the ARDS group was significantly higher than that in the non-ARDS group, and serum IL-10 and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> were significantly lower than that in the non-ARDS group ( $t=54.522, 31.314, 26.632, P<0.001$ ). Serum sST2 level in the severe ARDS group was significantly higher than that in the mild ARDS group and the moderate ARDS group (severe group > moderate group > mild group) ( $F=67.311, P<0.001$ ), serum IL-10 level was significantly lower than that in the mild group and the moderate group (severe group < moderate group < mild group) ( $F=55.242, P<0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that serum sST2 in ARDS patients was negatively correlated with oxygenation index ( $r=-0.422, P<0.001$ ), and serum IL-10 levels were positively correlated with oxygenation index ( $r=0.412, P<0.001$ ). The ROC curve analysis results show that the combined detection of sST2 and IL-10 has a larger area under the curve (0.902), which is better than a single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The level of serum sST2 in patients with ARDS is increased, and the level of serum IL-10 is decreased. The two are related to the condition of ARDS. They have certain clinical value for the early diagnosis of ARDS.

[KEY WORDS] Soluble ST2; Interleukin-10; Acute respiratory distress syndrome

急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 是一种由于肺内外多种原因引起的以顽固性低氧血症及难治性急性呼吸衰竭为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>。该病情危重, 进展迅速, 具有较高的病死率, 根据相关数据显示, ARDS 病死率高达 35%~50%, 已经成为我国区域内的重大公共卫生难题<sup>[2]</sup>。因此, 寻找早期诊断 ARDS 发生并及时给予治疗是目前我国研究重点与热点。可溶性 ST2 (soluble ST2, sST2) 是白细胞介素-33 的受体, 主要存在于循环血液中, 目前在炎症性疾病、心脏病以及肿瘤疾病发展中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。而白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 是机体炎症反应的重要细胞因子, 具有抑制炎症反应, 重建炎症反应和抗炎反应平衡的作用<sup>[4]</sup>。既往有研究发现, IL-10 水平与严重脓毒症预后显著相关, 可作为判断患者预后的生物标志物<sup>[5]</sup>。因此, 本研究主要探讨血清 sST2 和 IL-10 诊断 ARDS 的临床价值, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 8 月至 2022 年 8 月于海南省万宁市人民医院重症医学科治疗的 80 例 ARDS 患者作为 ARDS 组, 其中重症肺炎 60 例、慢性阻塞性肺疾病肺疾病急性发作 10 例、感染性休克 10 例; 同期 85 例非 ARDS 患者作为非 ARDS 组, 其中感染性休克 20 例、失血性休克 15 例、脑梗死 27 例, 急性脑出血 23 例。其中 ARDS 组患者根据氧合指数

(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)<sup>[6]</sup> 将患者分为轻度组 35 例 (200 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg)、中度组 28 例 (100 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg)、重度组 17 例 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg)。本次研究已获得医院医学伦理委员会批准。

纳入标准: ①符合 ARDS 诊断标准<sup>[7]</sup>; ②入院 24 h 内未死亡且患者家属已签署知情同意书; ③年龄 ≥ 18 岁。排除标准: ①合并心功能严重不全者; ②各种原因引起的恶病质或长期营养不良者; ③心力衰竭或容量过负荷解释的呼吸衰竭者; ④伴有肺结核、肺栓塞等其他慢性肺部疾病者; ⑤妊娠或哺乳期妇女; ⑥肿瘤疾病者; ⑦临床资料不全者。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 基本资料收集

收集患者入院后一般资料, 包括性别、年龄、受伤至入院时间、体质指数 (BMI)、原发疾病、序贯器官衰竭评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)<sup>[8]</sup>、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)<sup>[9]</sup>、氧合指数 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 等基本资料以及白细胞 (White blood cell count, WBC)、白蛋白 (Albumin, Alb)、D-二聚体 (D-dimer, D-D)、血小板计数 (Platelet count, PLT)、肌酐 (Serum creatinine, Scr)、sST2、IL-10 水平等实验室指标。

#### 1.2.2 血清 sST2、IL-10 及相关指标检测方法

取得同意后, 抽取本研究各组患者入院后的空腹血静脉血 5 mL, 在室温下经 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 12 cm), 取上清液并贮存于不含

抗凝剂或防腐剂的试管内,最后放置于 $-70^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。采用双抗体夹心法检测血清sST2、IL-10水平。采用日立7600-210ISE型自动生化仪检测血清WBC、PLT、Scr、Alb以及D-D水平。记录患者入科时的氧分压、给氧体积分数并计算出相应的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 。本研究所有试剂盒以及自动生化仪及其配件均由美国贝克曼公司生产,同时本研究所有操作应严格按照说明书进行。

### 1.3 统计学分析

运用SPSS 23.0软件进行数据统计处理。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析与进一步两组间采用LSD- $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用Pearson相关分析ARDS患者血清sST2、IL-10与相关指标的关系;采用工作特征曲线(ROC)和曲线下面积(AUC)评估血清sST2、IL-10对ARDS患者的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ARDS组与非ARDS组患者临床基本资料、实验室相关指标比较

两组患者年龄、性别、BMI、原发疾病与血清WBC、PLT、Alb、D-D、Scr比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );ARDS组患者SOFA II评分、APACHE II评分与血清sST2、水平均明显高于非ARDS组,血清IL-10、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 明显低于非ARDS组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同程度ARDS患者血清sST2、IL-10水平比较

ARDS患者血清sST2水平比较:重度组>中度组>轻度组( $P<0.05$ ),血清IL-10水平比较:重度组<中度组<轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 ARDS患者血清sST2、IL-10水平与氧合指数的关系

经Pearson相关分析结果显示,ARDS患者血清sST2与氧合指数呈负相关( $r=-0.422$ ,  $P<0.001$ ),血清IL-10水平与氧合指数均呈正相关( $r=0.412$ ,  $P<0.001$ )。

### 2.4 血清sST2、IL-10对ARDS患者的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,sST2曲线下面积、截断值、灵敏度以及特异性分别为0.872、160 pg/mL、0.82、0.89;IL-10曲线下面积、截断值、灵敏度以及特异性分别为0.791、42 pg/mL、0.79、0.85,二者联合的曲线下面积更大(0.902)。见表3、图1。

表1 ARDS组与非ARDS组患者临床基本资料、实验室相关指标的比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of basic clinical data and laboratory related indexes between ARDS group and non-ARDS group $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

指标	非ARDS组 (n=85)	ARDS组 (n=80)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女)	45/40	41/39	0.120	0.865
年龄(岁)	53.24±4.24	53.55±4.31	0.321	0.732
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.45±2.42	21.12±2.13	0.132	0.855
住院时间(d)	11.31±2.31	15.45±3.10	5.352	<0.001
SOFA评分(分)	3.22±0.45	8.13±1.10	6.424	<0.001
APACHE II评分(分)	19.31±3.42	27.68±4.24	8.924	<0.001
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2(\text{mmHg})$	435.24±100.34	156.97±20.41	26.632	<0.001
原发疾病				
严重创伤	15(17.65)	14(17.50)		
大手术后	32(37.65)	29(36.25)		
急性胰腺炎	20(23.53)	19(23.75)	0.674	0.422
脓毒症	11(12.94)	12(15.00)		
其他	7(8.24)	6(7.50)		
WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	18.42±4.24	18.77±4.56	0.342	0.744
PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	187.34±88.34	188.42±88.90	0.242	0.839
Alb(g/L)	30.24±8.32	30.10±8.42	0.563	0.568
D-D(mg/L)	5653.44±264.42	5658.52±266.89	0.314	0.789
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	140.32±20.54	141.34±20.88	0.297	0.791
sST2(pg/mL)	33.42±6.42	266.42±85.31	54.522	<0.001
IL-10(pg/mL)	72.33±12.45	28.20±3.42	31.314	<0.001

表2 轻、中、重组ARDS患者血清sST2、IL-10水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of serum levels of sST2 and IL-10 in mild, moderate and recombinant ARDS patients $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	sST2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
轻度组	35	180.41±35.42	34.14±6.32
中度组	28	265.42±60.24 <sup>a</sup>	28.42±6.34 <sup>a</sup>
重度组	17	445.31±86.3 <sup>ab</sup>	15.60±5.10 <sup>ab</sup>
F值		67.311	55.242
P值		<0.001	<0.001

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

表3 血清sST2、IL-10对ARDS患者的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum sST2 and IL-10 in ARDS patients

指标	AUC	95% CI	截断值	灵敏度	特异性	P值
sST2	0.872	0.823~0.932	160(pg/mL)	0.82	0.89	0.003
IL-10	0.791	0.709~0.872	42(pg/mL)	0.79	0.85	0.006
sST2+IL-10	0.902	0.853~0.950		0.89	0.84	0.001

## 3 讨论

ARDS是肺泡毛细血管膜损伤所致的肺脏急性炎症过程,具有发病快、进展迅速以及病死率高等特点。有研究调查显示,ARDS发病率约达59~79/10万,且院内病死率可高达50%,严重威胁到我

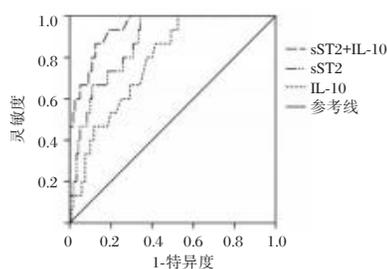


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

国人们的身体健康与生命安全<sup>[10]</sup>。因此,寻找和分析可用于预测 ARDS 发生的新型标志物成为重要研究课题。

ST2 属于 IL-1 受体家族的成员,参与了很多疾病的炎症反应过程,其基因编码的蛋白包括可溶性形式 (sST2) 和跨膜形式 (ST2L) 两个亚型<sup>[11]</sup>。其中 sST2 通过调节 th2 型反应的造血细胞和上皮细胞表达,当心肌细胞受到生物机械性拉伸时 sST2 表达明显增高<sup>[12]</sup>。既往有研究发现,血清 sST2 在急性心肌梗死患者升高<sup>[13]</sup>。IL-10 是一个含有 178 个氨基酸的单糖链蛋白,主要由单核巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞产生,对炎症反应的调控起着重要作用<sup>[14]</sup>。既往有研究显示,重症肺炎患者血清 IL-10 水平明显高于普通肺炎<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,血清 sST2、IL-10 在 ARDS 中升高或降低,说明 sST2、IL-10 可能与 ARDS 的发生密切相关。本研究结果发现说明血清 sST2、IL-10 能够反映 ARDS 疾病严重程度,参与了疾病的发生、发展。同时本研究 Pearson 相关分析结果显示,ARDS 患者血清 sST2 与氧合指数呈负相关,血清 IL-10 水平与氧合指数均呈正相关,即 ARDS 患者血清 sST2 水平升高,氧合指数降低,血清 IL-10 水平降低,提示血清 sST2 水平升高能够促进 ARDS 患者炎症反应加重,加重疾病进展,进而导致氧合指数降低;而血清 IL-10 水平降低可导致患者促炎因子分泌增加,加重疾病进展。进一步经 ROC 曲线分析结果显示,血清 sST2、IL-10 二者联合的曲线下面积更大,提示血清 sST2、IL-10 均能够诊断 ARDS 的发生,联合检测 sST2、IL-10 的临床应用价值更大,且当血清 sST2、IL-10 水平高于或低于截断值时,表示 ARDS 发生风险增高。可能是由于 ARDS 本质是多种炎症细胞及其释放的炎症介质和细胞因子间接介导的肺脏炎症反应,其在发病过程伴有多种炎症反应。sST2 是 IL-33 的可溶性受体,通过与 IL-33 结合参与

了机体炎症反应,当血清 sST2 水平升高时,能够导致机体炎症反应加重,促进疾病进展。而 IL-10 作为重要的抗炎因子,能够抑制单核巨噬系统细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8 以及 TNF 等各种促炎因子,当 IL-10 分泌量不足时,机体各种促炎因子分泌增加,导致炎症反应加重,加重疾病进展,同时增加患者病死率<sup>[16]</sup>。因此,临床密切监测 ARDS 患者 sST2、IL-10 水平变化,能够有效掌握疾病发生以及严重程度,从而为临床治疗提供依据。

综上所述,ARDS 患者血清 sST2 水平明显升高、血清 IL-10 明显降低,二者与 ARDS 病情相关,对诊断 ARDS 具有一定的临床价值,有望作为 ARDS 的生物标志物。

## 参考文献

- [1] Williams GW, Berg NK, Reskallah A, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. *Anesthesiology*, 2021, 134(2): 270-282.
- [2] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7):934-943.
- [3] 衡奇霞,肖莉丽. 血清 sST2、sLOX-1 检测在 AHF 诊断及预后中的评估价值 [J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(2): 302-304.
- [4] 王雷,王晓梅. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-10 在重症肺炎中的变化和意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(17): 4174-4176.
- [5] 陈琛,苏华. 白细胞介素-10 与严重脓毒症患者疾病预后的关系 [J]. *武汉大学学报:医学版*, 2018, 39(3):485-488.
- [6] Feiner JR, Weiskopf RB. Evaluating Pulmonary Function: An Assessment of PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1):e40-e48.
- [7] Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1):69.
- [8] 苏小眉. 序贯器官衰竭评分与 ICU 非脓毒症及脓毒症患者死亡率的关系研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(7): 848-851+855.
- [9] 李毅贤. 急性生理学及慢性健康状况评价 II 与血乳酸预测急性上消化道出血合并急性冠脉综合征的临床价值 [J]. *中国医刊*, 2021, 56(12):1331-1334.
- [10] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):475-481.
- [11] 杜燕. sST2 水平变化对诊断评估小儿心力衰竭特异性、敏感性及其意义分析 [J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(6): 961-963.

- [12] Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. Clinical value of soluble ST2 in cardiology [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(10):1205-1210.
- [13] 赵思鸿, 刘亮, 张明旭. 急性心肌梗死患者血清 sST2 水平的变化及其与心肌活性的相关性 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(6):716-718.
- [14] Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation [J]. *Immunology*, 2019, 50(4):871-891.
- [15] 邹天雷, 姜艳群, 何艳春. 血清白介素-10 及乳酸水平与重症肺炎患者免疫功能及临床转归的关系 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(5):849-852.
- [16] Bedke T, Muscate F, Soukou S, et al. Title: IL-10-producing T cells and their dual functions [J]. *Semin Immunol*, 2019, 44:101335.

(上接第 1098 页)

- [29] Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC, et al. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte [J]. *Cell*, 2005, 123(2):321-334.
- [30] Obeid M, Panaretakis T, Joza N, et al. Calreticulin exposure is required for the immunogenicity of gamma-irradiation and UVC light-induced apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(10):1848-1850.
- [31] Panaretakis T, Kepp O, Brockmeier U, et al. Mechanisms of pre-apoptotic calreticulin exposure in immunogenic cell death [J]. *EMBO J*, 2009, 28(5):578-590.
- [32] Petersen SH, Kua LF, Nakajima S, et al. Chemoradiation induces upregulation of immunogenic cell death-related molecules together with increased expression of PD-L1 and galectin-9 in gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):12264.
- [33] Yang Y, Li XJ, Chen Z, et al. Wogonin induced calreticulin/annexin A1 exposure dictates the immunogenicity of cancer cells in a PERK/AKT dependent manner [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50811.
- [34] Xiao W, Wu K, Yin M, et al. Wogonin Inhibits Tumor-derived Regulatory Molecules by Suppressing STAT3 Signaling to Promote Tumor Immunity [J]. *J Immunother*, 2015, 38(5):167-184.
- [35] Liu J, Ren L, Wang H, et al. Isoquercitrin induces endoplasmic reticulum stress and immunogenic cell death in gastric cancer cells [J]. *Biochem Genet*, 2022.

(上接第 1102 页)

- [4] Yang CH, Zhang XY, Zhou LN, et al. LncRNA SNHG8 participates in the development of endometrial carcinoma through regulating c-MET expression by miR-152 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2018, 22(6):1629-1637.
- [5] 蒲晓丽, 刘娟娟, 汤文静, 等. lncRNA 在宫颈癌中的研究进展 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2021, 18(3):245-248.
- [6] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer. ES-MO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(4):72-83.
- [7] Xiaohan Yang, Yuanyuan Li, Yuan Tang, et al. Cervical HPV infection in Guangzhou, China: an epidemiological study of 198,111 women from 2015 to 2021 [J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2023, 12(1):e2176009.
- [8] He B, Chen W, Liu L, et al. Prediction models for prognosis of cervical cancer: systematic review and critical appraisal [J]. *Front Public Health*, 2021, 9(1):1-13.
- [9] Xu Y, Zhang M, Zhang J, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases the 5-year overall survival of patients with resectable cervical cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2021, 60(3):433-441.
- [10] Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10830-10836.
- [11] Fernandes A, Viveros-Carreño D, Hoegl J, et al. Human papillomavirus-independent cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(1):1-7.
- [12] He J, Huang B, Zhang K, et al. Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127(1):1-14.
- [13] Yang H, Jiang Z, Wang S, et al. Long non-coding small nucleolar RNA host genes in digestive cancers [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18):7693-7704.
- [14] Qu X, Li Y, Wang L, et al. LncRNA SNHG8 accelerates proliferation and inhibits apoptosis in HPV-induced cervical cancer through recruiting EZH2 to epigenetically silence RECK expression [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10):4120-4129.
- [15] 蒋维, 徐建青, 周芮. 宫颈癌患者高危型 HPV 感染状况及与 Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  表达的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(10):2363-2366.
- [16] Tian J, Liu Y, Wang Z, et al. LncRNA Snhg8 attenuates microglial inflammation response and blood-brain barrier damage in ischemic stroke through regulating miR-425-5p mediated SIRT1/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5):1-12.
- [17] 刘曼曼, 李静, 王金铭, 等. 高危型 HPV 阳性患者血清 miRNA-26a 表达水平对宫颈癌的预测价值 [J]. *郑州大学学报:医学版*, 2019, 54(5):696-698.
- [18] Xuan L, Sun Z, Wang J, et al. LncRNA SNHG8 promotes ovarian cancer progression through serving as sponge for miR-1270 to regulate S100A11 expression [J]. *J Gene Med*, 2021, 25(1):3315-3334.

# 阿莫西林克拉维酸钾辅助治疗过敏性紫癜的疗效观察及对相关炎症因子表达的影响

安永涛<sup>1</sup> 高睿迪<sup>2</sup> 方险峰<sup>3\*</sup>

**【摘要】** 目的 探讨阿莫西林克拉维酸钾辅助治疗过敏性紫癜的临床疗效,以及对相关炎症因子表达的影响。**方法** 100例过敏性紫癜患儿随机分为观察组和对照组,每组50例。对照组采用糖皮质激素、抗组胺药治疗,观察组在对照组治疗基础上加用阿莫西林克拉维酸钾,治疗结束后观察患者住院时间、治愈率及复发例数,检测各组患者ASO、CRP以及IL-2、INF- $\gamma$ 、IL-4、IL-10的表达水平,并进行对比分析。**结果** 观察组患者在住院时间、治愈率以及复发例数方面,显著优于对照组,差异具有统计学意义( $t=3.80$ ;  $\chi^2=6.25, 9.76, P$ 均 $<0.05$ )。治疗前两组患者相关炎症因子表达水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,对照组患者相关炎症因子无明显变化,而观察组则出现ASO、CRP、IL-4、IL-10明显下降,IL-2、INF- $\gamma$ 显著上升,治疗前后对照,差异具有统计学意义( $t=13.88, 26.27, 8.21, 6.95, 14.41, 6.96, P$ 均 $<0.05$ ),治疗后两组间比较差异也具有统计学意义( $t=37.17, 17.60, 7.29, 4.80, 18.10, 7.51, P$ 均 $<0.05$ )。**结论** 阿莫西林克拉维酸钾能有效控制紫癜患者潜在感染,间接影响机体免疫,减少患者复发,作为辅助用药治疗儿童过敏性紫癜疗效确切。

**【关键词】** 过敏性紫癜;阿莫西林克拉维酸钾;炎症因子

## Efficacy of Amoxicillin clavulanate potassium in the adjuvant treatment of Henoch-Schonlein Purpura and its effect on the expression of related inflammatory factors

AN Yongtao<sup>1</sup>, GAO Ruidi<sup>2</sup>, FANG Xianfeng<sup>3\*</sup>

(1. Department of Dermatology, Funan County People's Hospital, Funan, Anhui, China, 236300; 2. Department of Dermatology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000; 3. Department of Dermatology, the First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang, Hubei, China, 443003)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the clinical efficacy of Amoxicillin clavulanate potassium in the adjuvant treatment of Henoch-Schonlein Purpura (HSP) and its effect on the expression of related inflammatory factors. **Methods** 100 children with HSP were randomly divided into the observation group and the control group, with 50 cases in each group. The control group was treated with GC and antihistamines, while the observation group was given Amoxicillin clavulanate potassium therapy based on the control group. After treatment, the hospitalization time, cure rate and the number of recurrent cases were compared between the two groups. The expression levels of ASO, CRP and IL-2, INF- $\gamma$ , IL-4, IL-10 in each group were detected and compared. **Results** The observation group was significantly better than the control group in the hospitalization time, cure rate and the number of recurrence cases ( $t=2.10$ ;  $\chi^2=6.25, 9.76, P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant change in related inflammatory factors between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, there was no significant change in related inflammatory factors in the control group, while ASO,

基金项目:国家自然科学基金(81260593);阜阳市科研立项课题(FY2019-037)

作者单位:1.安徽省阜南县人民医院皮肤科,安徽,阜南 236300

2.安徽省阜阳市人民医院皮肤科,安徽,阜阳 236000

3.三峡大学第一临床医学院皮肤科,湖北,宜昌 443003

\*通信作者:方险峰, E-mail:434696625@qq.com

CRP, IL-4, IL-10 decreased significantly and IL-2, INF- $\gamma$  increased significantly in the observation group. The difference was statistically significant before and after treatment ( $t=13.88, 26.27, 8.21, 6.95, 14.41, 6.96, P<0.05$ ), and the difference between the two groups after treatment was also statistically significant ( $t=37.17, 17.60, 7.29, 4.80, 18.10, 7.51, P<0.05$ ). **Conclusion** Amoxicillin clavulanate potassium can effectively control the potential infection of patients with HSP, indirectly affect the body immunity and reduce the recurrence of patients. As an adjuvant drug, Amoxicillin clavulanate potassium has a definite curative effect in the treatment of children with HSP.

**[KEY WORDS]** Henoch-Schonlein Purpura; Amoxicillin Clavulanate Potassium; Inflammatory factor

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein Purpura, HSP)是一种变态反应性、非血小板减少性小血管炎,儿童多发。HSP病理表现为IgA及其免疫复合物异常沉积于小血管管壁,激活补体而引起小血管周围炎症,使血管通透性增高,从而产生以皮肤瘀斑瘀点为主要表现的各种临床症状。HSP发病与多种因素有关,感染是HSP最常见诱发因素,其中链球菌感染是疾病复发及严重程度的关键因素<sup>[1]</sup>。因此,是否需要HSP患者采取针对链球菌的抗感染治疗尤为关键。以往HSP的治疗多以抗变态反应为主,常使用抗组胺药物或糖皮质激素(glucocorticoid, GC)。但是大约有30%患者在停药不久后复发,其复发可能与潜在感染未彻底清除,从而诱发加重机体免疫失衡有关<sup>[2]</sup>。笔者采用链球菌敏感抗生素阿莫西林克拉维酸钾,联合GC及抗组胺药物治疗HSP收到显著疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2021年8月至2022年8月安徽省阜南县人民医院收治入院的100例HSP患者临床资料,随机数字表法分为观察组和对照组,每组各50例。观察组与对照组患者在性别、年龄、体重及伴随症状等一般资料方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。见表1。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

### 1.2 纳入和剔除标准

纳入标准:①所有患者均符合儿童过敏性紫癜循证诊治建议中HSP的诊断标准<sup>[3]</sup>;②患儿家属均年满18周岁,患儿监护人均签署知情同意书;③患者近期未使用糖皮质激素、以及免疫抑制剂治疗。剔除标准:①合并有严重自身免疫性疾病、肿瘤或患有其他严重疾病患者;②严重血液疾病引起紫癜患者;③合并有紫癜肾炎或治疗过程中出现疾病变化,累及肾脏者;④患者或者家属有精

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

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

组别	n	性别		年龄(岁)	体重(kg)	伴随症状	
		男	女			关节疼痛	腹痛
观察组	50	29 (58)	21 (42)	7.52 $\pm$ 1.68	28.50 $\pm$ 8.81	18 (36)	15 (30)
对照组	50	28 (56)	22 (44)	7.58 $\pm$ 2.02	30.02 $\pm$ 6.75	20 (40)	16 (32)
$\chi^2$ 值		0.04	0.16	0.97	0.17	0.05	
P值		0.84	0.44	0.17	0.67	0.83	

神类疾病,不能沟通者;⑤不能按医嘱执行服药或对治疗药物过敏患者。

### 1.3 药品及试剂

甲泼尼龙琥珀酸钠注射液(比利时辉瑞,国药准字H20130302,规格40 mg/瓶);阿莫西林克拉维酸钾颗粒(山东益康药业股份有限公司,国药准字H20083802,规格0.156 25 g $\times$ 12袋);醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格5 mg $\times$ 100片);地氯雷他定糖浆(万特制药有限公司,国药准字H20100009,规格50 mg $\times$ 60 mL);ELISA试剂盒(上海瑞硕生物科技有限公司)。

### 1.4 实验方法

#### 1.4.1 对照组

每位患者按照每公斤体重1.5 mg/d剂量予以甲泼尼龙静滴,病情好转后逐渐减量,待病情稳定改为醋酸泼尼松口服,10 mg/次,3次/d;同时6岁以下儿童按照5 mg/d给予地氯雷他定糖浆口服,6岁以上剂量调整为10 mg/d;关节疼痛严重者给予布洛芬止痛,消化道症状明显者予以禁食、补液及奥美拉唑抑酸护胃治疗。

#### 1.4.2 观察组

在对照组用药方法基础上加用阿莫西林克拉维酸钾颗粒口服给药,大于12岁者,0.312 50 g(2包)/次,3次/d;7~12岁,0.234 38 g(1.5包)/次,3次/d;7岁以下患者,0.156 25 g(1包)/次,3次/d。

## 1.5 疗效评定

### 1.5.1 炎症因子测定

治疗开始前,于晨起空腹抽取观察组、对照组(经过医院伦理委员会批准,患儿由监护人签署知情同意书)患者静脉血液,送化实验室定量检测抗O溶血素抗体(ASO)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP);采用双抗体夹心法酶联免疫吸附实验法(ELISA)检测白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、干扰素- $\gamma$ (Interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)的表达。治疗结束后于次日清晨抽取观察组、对照组静脉血液,用上述同样方法检测观察组及对照组ASO、CRP、IL-2、INF- $\gamma$ 、IL-4、IL-10的表达水平。

### 1.5.2 疗效判定标准<sup>[4]</sup>

治愈:无新发皮疹,原有皮疹、症状全部消失;显效:无新发斑疹点,症状明显减轻,原紫癜减少 $\geq 75\%$ ;好转:症状减轻,皮疹消退 $\geq 50\%$ ;无效:有较多新发皮疹,原紫癜面积减 $< 50\%$ ,临床症状

无缓解或有所加重;总有效率以痊愈加显效计算。

### 1.5.3 指标观察

监测患者住院期间生命体征,定期复查血、尿、大便常规及肝肾功能。①记录两组患者住院时间、有效率以及随访一年后复发例数;②记录治疗前后各组患者ASO、CRP、IL-2、INF- $\gamma$ 、IL-4、IL-10的表达量。

### 1.6 统计学处理

使用SPSS 27.0软件包进行数据分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验或非参数检验比较组间差异,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组住院天数、治愈率及复发例数比较

观察组患者在平均住院天数、治愈率以及复发例数方面,均明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组住院天数、治愈率、复发例数比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

组别	$n$	治愈	显效	好转	无效	总有效率	复发例数	住院时间(d)
观察组	50	33	12	3	2	45(90.00)	3(6.00)	5.94 $\pm$ 1.08
对照组	50	25	10	9	6	35(70.00)	15(30.00)	6.76 $\pm$ 1.08
$\chi^2$ 值						6.25	9.76	3.80
$P$ 值						0.01	0.00	0.00

### 2.2 两组ASO、CRP表达水平比较

治疗前两组患者ASO、CRP差异不明显,治疗后对照组ASO、CRP无明显变化,观察组则显著下降,治疗前后对照及治疗后两组间对照,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组ASO、CRP表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of ASO and CRP expression levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	治疗前		治疗后	
		ASO (IU/mL)	CRP (mg/L)	ASO (IU/mL)	CRP (mg/L)
观察组	50	265.89 $\pm$ 89.62	7.13 $\pm$ 1.23	79.90 $\pm$ 30.79 <sup>a</sup>	1.70 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>
对照组	50	271.27 $\pm$ 83.86	7.20 $\pm$ 1.05	282.54 $\pm$ 23.19	6.80 $\pm$ 1.89
$t$ 值		0.31	0.31	37.17	17.60
$P$ 值		0.38	0.38	0.00	0.00

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组IL-2、INF- $\gamma$ 表达水平比较

治疗前两组差异不具有统计学意义,治疗后对照组较治疗前无明显变化,观察组IL-2、

INF- $\gamma$ 表达增加明显,治疗前后及治疗后两组间对照差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组IL-2、INF- $\gamma$ 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of IL-2 and INF- $\gamma$  expression levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	治疗前		治疗后	
		IL-2 (ng/mL)	INF- $\gamma$ (pg/mL)	IL-2 (ng/mL)	INF- $\gamma$ (pg/mL)
观察组	50	0.95 $\pm$ 0.41	18.58 $\pm$ 2.79	2.01 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	22.10 $\pm$ 2.24 <sup>b</sup>
对照组	50	0.92 $\pm$ 0.53	18.31 $\pm$ 2.97	1.03 $\pm$ 0.21	19.02 $\pm$ 1.84
$t$ 值		0.32	0.47	18.10	7.51
$P$ 值		0.38	0.32	0.00	0.00

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 两组IL-4、IL-10表达水平比较

治疗前两组患者差异不明显,治疗后观察组IL-4、IL-10明显下降,治疗前后及治疗后两组间对照差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 两组IL-4、IL-10表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 Comparison of IL-4 and IL-10 expression levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	治疗前		治疗后	
		IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
观察组	50	8.60±1.61	35.01±5.16	6.03±1.52 <sup>a</sup>	29.12±3.05 <sup>b</sup>
对照组	50	8.53±1.76	34.78±6.01	8.49±1.84	33.21±5.20
t值		0.21	0.21	7.29	4.80
P值		0.42	0.42	0.00	0.00

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

HSP发病原因不明,与多种因素有关,研究认为HSP患者发病前,多有不同程度的上呼吸道感染症状,在儿童患者中则更为常见<sup>[5]</sup>。朱由瑾等<sup>[6]</sup>研究发现,链球菌感染是HSP患者发病的最主要因素。张俊妮、杨娜娜等<sup>[7-8]</sup>通过研究认为,HSP患者多合并有链球菌感染,且感染进一步引起患者炎症细胞增加,进而影响患者预后。本实验研究中,两组患者治疗前血清中ASO含量均超过200 IU/mL,CRP表达偏高,提示HSP患者体内可能存在不同程度的链球菌感染或隐性感染,与以往学者研究结果一致。

研究认为HSP的发病与患者体内Th1、Th2细胞失衡密切相关,Th1分泌的IL-2、INF- $\gamma$ 、INF- $\beta$ 介导细胞免疫,Th2分泌IL-4、IL-10及IL-6,参与体液免疫,两种细胞保持动态平衡,平衡被打破,会诱发产生相关疾病。牛文忠等<sup>[9]</sup>认为HSP患者体内Th1/Th2处于失衡状态;齐海花等<sup>[10]</sup>通过研究认为HSP患者体内存在Th2过度活化,Th1被抑制的失衡状态。

本实验研究发现观察组患者在住院时间、治愈率以及复发率方面均明显优于对照组,差异具有统计学意义,说明在常规药基础上,加用抗生素阿莫西林克拉维酸钾治疗HSP具有更好的临床疗效,分析认为可能有两点原因:①ASO是HSP复发的危险因素<sup>[11-12]</sup>,抗链球菌治疗可以降低复发率<sup>[13]</sup>。对比本实验研究,对照组治疗前后ASO、CRP无明显变化,观察组则显著下降,同时观察组较对照组具有更低的复发例数,说明控制链球菌感染与降低HSP的复发率具有一定相关性。②HSP患者中链球菌感染者具有比非感染者更重的Th1/Th2失衡,链球菌感染可能通过加重这种失衡而影响HSP患者的预后。本实验研究中,对照组患者IL-2、INF- $\gamma$ 、IL-4、IL-10治疗前后无明显变

化,观察组则出现IL-2、INF- $\gamma$ 显著上升,IL-4、IL-10明显下降,清除链球菌感染,可能是祛除了Th1/Th2失衡的关键触发因素,免疫细胞失衡得到改善或者恢复至动态平衡状态,从而提高了治愈率,缩短住院时间,减少复发。

综上所述,在治疗HSP常规用药的同时,辅以阿莫西林克拉维酸钾,可以缩短患者住院时间,提高治愈率,预防HSP的复发。这可能与阿莫西林克拉维酸钾能够清除机体链球菌感染或潜在感染,祛除触发Th1/Th2失衡的主要外部因素,恢复机体免疫平衡等有关。因此,阿莫西林克拉维酸钾作为辅助用药,在治疗HSP方面具有一定价值。

### 参考文献

- [1] 周芳,余舒莹,邓青青,等.儿童过敏性紫癜与链球菌感染的临床研究[J].中国现代医生,2019,57(7):60-62.
- [2] 蔡莉莉,郝维敏,夏宏林.淋巴细胞亚群检测在小儿过敏性紫癜诊治中的应用[J].安徽医学,2018,22(8):1507-1510.
- [3] 张学军,郑捷.皮肤性病学[M].北京:人民卫生出版社,2019:158-159.
- [4] 马晓慧,罗晓明,陈小红.玉屏风散对过敏性紫癜患儿激素应用时间及免疫功能调节的影响[J].中医儿科杂志,2019,15(1):59-62.
- [5] Cakiter AU, Kucuk OS, Ozkaya DB, et al. Demographic characteristics, aetiology, and assessment of treatment options in leukocytoclastic vasculitis [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2017, 34(2): 104-109.
- [6] 朱由瑾,温丽英,杨晓静,等.儿童过敏性紫癜发病与微生物感染的相关性研究[J].临床皮肤科杂志,2020,49(9):529-532.
- [7] 张俊妮,宋少峰,王贞,等.儿童过敏性紫癜合并链球菌感染的临床特点及炎症细胞数目变化情况[J].临床医学研究与实践,2020,26(5):98-100.
- [8] 杨娜娜,马宏,赵国晓,等.链球菌感染与儿童过敏性紫癜相关性研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,43(18):3-5.
- [9] 牛文忠,张雪松,丁显春.复方甘草酸苷注射液辅助治疗过敏性紫癜临床观察及其对Th1/Th2型细胞因子水平的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2017,31(2):144-146.
- [10] 齐海花,黄占强,何磊,等.链球菌感染对儿童过敏性紫癜Th1/Th2失衡及预后的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(10):1131-1133.
- [11] 叶小榕.抗链球菌溶血素O阳性为小儿过敏性紫癜复发的危险因素[J].药物评价研究,2018,41(5):878-881.
- [12] 李红,陈小夏,赵起仙,等.链球菌、幽门螺旋杆菌及肺炎支原体感染对儿童过敏性紫癜的影响[J].江西医药,2019,54(9):1087-1111.
- [13] 黄忠,冯杰.过敏性紫癜与链球菌感染的关系分析[J].河南医学研究,2016,25(8):1416-1417.

# 围绝经期 PFD 患者阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub> 和 25-(OH)-D 与 LGR7 mRNA 的关系

王小燕\* 勾明月 李云芳

**[摘要]** **目的** 探究围绝经期盆底功能障碍性疾病(PFD)患者阴道脱落细胞成熟度、雌激素(E<sub>2</sub>)和25-羟基维生素D[25-(OH)-D]与阴道壁松弛素受体(LGR7)信使核糖核酸(mRNA)的关系。**方法** 选取2020年9月至2022年9月于廊坊市人民医院就诊的围绝经期PFD患者42例,围绝经期健康女性38名,计算阴道脱落细胞成熟指数,检测血清E<sub>2</sub>、25-(OH)-D水平以及阴道壁组织LGR7 mRNA相对表达量,分析LGR7 mRNA与其余指标的相关性。**结果** 观察组绝经率、盆底肌静息肌电值、合并阴道炎率、LGR7 mRNA表达水平高于对照组,盆底肌最大收缩力、持续收缩力、阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D均与盆底肌力呈正相关(P<0.05),LGR7 mRNA与盆底肌力,阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D与LGR7 mRNA呈负相关(P<0.05);阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>、25-(OH)-D、LGR7 mRNA的曲线下面积分别为0.918、0.919、0.898、0.858(P<0.05);阴道脱落细胞成熟度<58.95%、E<sub>2</sub><65.76 pmol/L、25-(OH)-D<28.19 μg/L、LGR7 mRNA>0.58为围绝经期PFD的危险因素(P<0.05)。**结论** 围绝经期PFD患者阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D与LGR7 mRNA呈负相关,上述指标均对PFD的诊断具有一定参考价值。

**[关键词]** 盆底功能障碍性疾病;围绝经期;阴道脱落细胞成熟度;雌激素;25-羟基维生素D;松弛素受体

## Relationship of vaginal exfoliated cell maturity, E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D with LGR7 mRNA in patients with perimenopausal PFD

WANG Xiaoyan\*, GOU Mingyue, LI Yunfang

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

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the relationship of maturity of vaginal exfoliated cell, estrogen (E<sub>2</sub>) and 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)-D] with vaginal wall relaxin receptor (LGR7) messenger ribonucleic acid (mRNA) in patients with perimenopausal pelvic floor dysfunction (PFD). **Methods** 42 patients with perimenopausal PFD who came to Langfang People's Hospital for treatment and 38 perimenopausal healthy women were selected between September 2020 and September 2022. The maturity index of vaginal exfoliated cell was calculated, and the levels of serum E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D and relative expression level of LGR7 mRNA in vaginal wall tissue were detected, and the correlation between LGR7 mRNA and other indicators was analyzed. **Results** The menopause rate, resting electromyography value of pelvic floor muscle, vaginitis rate and expression level of LGR7 mRNA in the observation group were higher than those in the control group while the maximum contractile force and continuous contractile force of pelvic floor muscle, maturity of vaginal exfoliated cell and levels of E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D were lower than those in the control group (P<0.05). The maturity of vaginal exfoliated cell, E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D were positively correlated with pelvic floor muscle strength, and the LGR7 mRNA was negatively correlated with pelvic floor muscle strength and the maturity of vaginal exfoliated

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:王小燕, E-mail: wxiaoyan0316@163.com

cell,  $E_2$  and 25-(OH)-D were also negatively correlated with *LGR7* mRNA ( $P<0.05$ ). The areas under the curves of vaginal exfoliated cell maturity,  $E_2$ , 25-(OH)-D and *LGR7* mRNA were 0.918, 0.919, 0.898 and 0.858 respectively ( $P<0.05$ ). The maturity of vaginal exfoliated cell  $<58.95\%$ ,  $E_2<65.76$  pmol/L, 25-(OH)-D $<28.19$   $\mu$ g/L and *LGR7* mRNA  $>0.58$  were the risk factors of perimenopausal PFD ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The vaginal exfoliated cell maturity,  $E_2$  and 25-(OH)-D are negatively correlated with *LGR7* mRNA in patients with perimenopausal PFD, and the above indicators have certain reference value in the diagnosis of PFD.

**[KEY WORDS]** Pelvic floor dysfunction; Perimenopausal; Vaginal exfoliated cell maturity; Estrogen; 25-hydroxyvitamin D; Relaxin receptor

盆底功能障碍性疾病(Pelvic floor dysfunction, PFD)通常包括尿失禁、盆腔器官脱垂和性功能障碍等疾病,在产后、围绝经期妇女中较为常见,前者主要由阴道分娩引起的盆底肌收缩减弱和盆底神经损伤造成,后者则多因围绝经期雌激素水平紊乱、胶原蛋白流失以及肌肉量减少造成<sup>[1]</sup>。研究显示,北京地区40~70岁妇女中,PFD患病率为65.24%,其中围绝经期是PFD的危险因素<sup>[2]</sup>。阴道脱落细胞成熟度能够一定程度上反映雌激素水平,近年来多用于评价阴道炎临床疗效<sup>[3]</sup>。25羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)-D]是人体维生素D主要储存形式,可影响骨骼肌功能,既往研究表明,绝经后妇女25-(OH)-D水平降低与PFD发病相关,并具有一定的诊断参考意义<sup>[4]</sup>。松弛素与松弛素受体(Relaxin receptor 1, *LGR7*)结合后,能够增加耻骨韧带的顺应性、松弛阴道壁,亦有研究表明松弛素与产后PFD发病相关<sup>[5-6]</sup>。本研究探寻了围绝经期PFD患者阴道脱落细胞成熟度、雌二醇(Estradiol,  $E_2$ )和25-(OH)-D水平变化及与阴道壁*LGR7*信使核糖核酸(messenger Ribonucleic Acid, mRNA)水平的关系,报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年9月至2022年9月于廊坊市人民医院就诊的围绝经期PFD患者,纳入标准:①年龄 $>45$ 岁,绝经时间 $\leq 12$ 个月;②经盆底功能筛查,且符合盆腔器官脱垂、压力性尿失禁等PFD诊断标准患者<sup>[7]</sup>;③患者签署知情同意书。排除标准:①合并心、肝、肾功能不全患者;②合并恶性肿瘤或其他脏器严重疾病患者;③合并精神系统疾病患者;④临床资料不全患者。将符合纳入、排除标准的42例围绝经期PFD患者设为观察组,另纳入同期健康体检围绝经期女性38名作为对照组。本

研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集并比较两组患者年龄、身体质量指数(Body Mass Index, BMI)、月经情况、盆底肌力指标、分娩情况、合并阴道炎、合并基础疾病等临床资料。

#### 1.2.2 阴道脱落细胞成熟度

采用无菌棉拭子收集两组患者阴道侧壁上1/3处粘膜样本,涂抹于干净玻片,并用95%乙醇固定,采用巴氏染色,显微镜下计数表层细胞百分比。

#### 1.2.3 性激素和25-(OH)-D水平检测

收集两组空腹静脉血3 mL,静置2 h后,3 000 rpm离心20 min收集血清(离心半径13.5 cm),检测 $E_2$ 水平和25-(OH)-D水平。

#### 1.2.4 实时荧光定量PCR检测阴道壁*LGR7* mRNA水平

收集两组阴道壁粘膜组织,大小约为 $10\times 5\times 5$  mm<sup>3</sup>,提取组织总RNA(天根),经紫外分光光度计检测RNA浓度、纯度后逆转录为cDNA,采用试剂盒(Takara)配置PCR体系,在PCR仪上进行扩增,以*GAPDH*为内参计算*LGR7* mRNA相对表达水平,*LGR7*引物序列:F5'- TCAAACCT-CAAGTCTCTCAGCCT-3'; R5'- GCGAACATGT-GGTGCATACC-3'。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较用独立样本*t*检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率计算, Pearson相关系数分析阴道脱落细胞成熟度、性激素和25羟基维生素D水平变化及与阴道壁*LGR7* mRNA水平的相关性,ROC曲线分析上述指标对PFD的诊断价值,并采用二元Logistic方程多因素分析,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组年龄、BMI、分娩情况、合并基础疾病情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组绝经率、盆底肌静息肌电值、合并阴道炎率均高于对照组,盆底肌最大收缩力、持续收缩力低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

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

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

项目	观察组 ( $n=42$ )		对照组 ( $n=38$ )		$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
	$\bar{x}\pm s$	$n(\%)$	$\bar{x}\pm s$	$n(\%)$		
年龄(岁)	51.84±3.75		50.83±4.52		1.091	0.278
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.58±1.09		22.97±1.51		1.334	0.186
月经情况						
绝经	18(42.86) <sup>a</sup>		9(23.68)		6.3275	0.043
月经规律	10(22.81)		19(50.00)			
月经不规律	14(33.33)		10(26.32)			
分娩情况						
阴道分娩	23(54.76)		25(65.79)		1.061	0.588
剖宫产	11(26.19)		7(18.42)			
未分娩	8(19.05)		6(15.79)			
盆底肌力指标						
静息肌电值(ms)	27.32±6.13		13.02±3.25		12.835	<0.001
最大收缩力(N)	46.54±7.93		83.68±11.50		16.949	<0.001
持续收缩力(N)	32.06±8.56		76.52±10.48		20.861	<0.001
合并阴道炎	14(33.33)		2(5.26)		9.825	0.002
合并高血压病	7(16.67)		5(13.51)		0.152	0.697
合并糖尿病	6(14.29)		6(15.79)		0.035	0.851
合并高脂血症	9(21.43)		4(10.53)		1.742	0.187

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.2 两组阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D、阴道壁LGR7 mRNA水平比较

观察组阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平低于对照组,LGR7 mRNA表达水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表2 两组阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D、阴道壁LGR7 mRNA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of vaginal exfoliated cell maturity, E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D and vaginal wall LGR7 mRNA level between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	阴道脱落细胞成熟度(%)	E <sub>2</sub> (pmol/L)	25-(OH)-D(μg/L)	LGR7 mRNA
观察组	42	48.47±11.50	52.02±12.36	26.12±7.13	0.64±0.07
对照组	38	69.99±8.07	79.73±15.18	37.71±6.25	0.54±0.06
$t$ 值		9.592	8.988	7.696	6.825
$\chi^2$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D、阴道壁LGR7 mRNA水平与盆底肌力指标的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平均与盆底肌力呈正相关( $P<0.05$ ),阴道壁LGR7 mRNA水平与盆底肌力呈负相关( $P<0.05$ )。见表3。

表3 阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D、阴道壁LGR7 mRNA水平与盆底肌力指标的相关性分析

Table 3 Correlation of vaginal exfoliated cell maturity, E<sub>2</sub>, 25-(OH)-D and vaginal wall LGR7 mRNA level with pelvic floor muscle strength indicators

项目	阴道脱落细胞成熟度		E <sub>2</sub>		25-(OH)-D		LGR7 mRNA	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
静息肌电值	0.728	<0.001	0.624	<0.001	0.769	<0.001	-0.658	<0.001
最大收缩力	0.834	<0.001	0.683	<0.001	0.681	<0.001	-0.629	<0.001
持续收缩力	0.701	<0.001	0.715	<0.001	0.694	<0.001	-0.541	<0.001

### 2.4 阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平与阴道壁LGR7 mRNA的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平均与阴道壁LGR7 mRNA表达水平呈负相关( $P<0.05$ )。见表4。

表4 阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平与阴道壁LGR7 mRNA的相关性分析

Table 4 Correlation of vaginal exfoliated cell maturity, E<sub>2</sub> and 25-(OH)-D with vaginal wall LGR7 mRNA

项目	LGR7 mRNA	
	$r$ 值	$P$ 值
阴道脱落细胞成熟度	-0.745	<0.001
E <sub>2</sub>	-0.634	<0.001
25-(OH)-D	-0.590	<0.001

### 2.5 阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平及阴道壁LGR7 mRNA水平对围绝经期PFD的预测价值

ROC曲线分析结果显示,阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D、LGR7 mRNA的曲线下面积分别为0.918(95%CI, 0.860~0.977)、0.919(95%CI, 0.859~0.979)、0.898(95%CI, 0.832~0.965)、0.858(95%CI, 0.778~0.937)( $P<0.05$ )。见图1。

### 2.6 围绝经期PFD的多因素分析

Logistic回归分析结果显示,阴道脱落细胞成熟度<58.95%、E<sub>2</sub><65.76 pmol/L、25-(OH)-D<28.19 μg/L、LGR7 mRNA>0.58均为围绝经期PFD的危险因素( $P<0.05$ )。见表5。

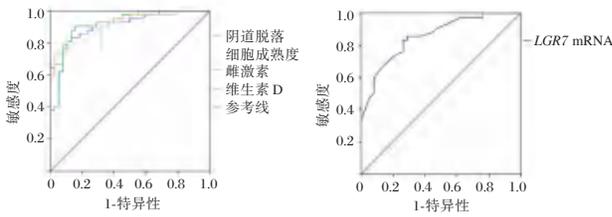


图1 ROC曲线分析图

Figure 1 ROC curve analysis

表5 围绝经期PFD的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of perimenopausal PFD

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	P值
阴道脱落细胞成熟度<58.95%	2.683	1.112	5.815	14.626	1.653~129.444	0.016
E <sub>2</sub> <65.76 pmol/L	2.793	0.865	10.427	16.334	2.998~89.005	0.001
25-(OH)-D<28.19 $\mu$ g/L	3.628	1.359	7.126	37.637	2.623~540.050	0.008
LGR7 mRNA>0.58	1.503	0.728	4.262	4.495	1.079~18.725	0.040

盆底肌肉的主要功能是承托尿道、膀胱、子宫、阴道、直肠等腹部脏器,防止脱垂,肌肉和胶原蛋白对盆底肌肉的支持作用是不可或缺的。随着年龄增加,围绝经期妇女雌激素缺乏以及肌肉、组织老化严重影响着盆底功能<sup>[10]</sup>。围绝经期雌激素水平降低与发生更年期泌尿生殖系统综合征相关,亦有研究在绝经期盆腔器官脱垂患者中观察到雌激素受体表达水平降低<sup>[11]</sup>。本研究发现,围绝经期PFD患者阴道脱落细胞成熟度、血清E<sub>2</sub>水平低于未发生PFD的围绝经期妇女,且两者与盆底肌力呈正相关,二者对PFD均具有一定预测价值。分析原因,雌激素促进阴道粘膜增生,围绝经期女性卵巢功能逐渐衰退,E<sub>2</sub>分泌减少,出现阴道粘膜增生减缓和盆底功能障碍,故雌激素水平在PFD中发挥重要作用。本研究结果表明阴道脱落细胞成熟度、血清E<sub>2</sub>水平可能对围绝经期妇女PFD诊断具有一定参考价值。

维生素D水平与肌肉力量、神经肌肉功能和姿势稳定性显著相关,中老年妇女更加容易缺乏维生素D,而25-(OH)-D是人体内维生素D的主要存在形式。Ghanbari等<sup>[12]</sup>研究发现患有PFD的女性血清维生素D水平低于健康女性。本研究中围绝经期PFD患者血清25-(OH)-D水平低于未发生PFD的围绝经期妇女,且与盆底肌力呈正相关,其曲线下面积为0.898, cut-off值为28.19  $\mu$ g/L。Legan等<sup>[13]</sup>认为25-(OH)-D<50 nmol/L的绝经妇女患盆腔器官脱垂的风险更高,表明25-(OH)-D可作为围绝经期妇女PFD诊疗的参考指标。笔者认为,25-(OH)-D广泛存在于肌肉和内脏平滑肌中,影响

### 3 讨论

围绝经期妇女发生PFD受到多种因素影响。本研究中发生PFD的围绝经期妇女绝经率和合并阴道炎率均高于未发生PFD妇女,与李建华等<sup>[8]</sup>研究大致相同。既往研究表明,肥胖是女性发生压力性尿失禁的危险因素<sup>[9]</sup>,本研究并未观察到两组患者BMI存在显著差异,考虑是由于样本量较小造成。

肌肉力量,围绝经期PFD妇女25-(OH)-D合成减少,通过与维生素D受体结合对肌肉产生促进收缩的作用降低,因而盆底肌力降低,发生PFD。

松弛素能促进胶原代谢,因而对骨盆韧带具有软化作用,既往研究表明,盆腔器官脱垂患者松弛素水平升高<sup>[14]</sup>。松弛素通过与其受体LGR7结合发挥作用,郑颖等<sup>[15]</sup>发现妊娠期压力性尿失禁患者血清松弛素水平以及阴道壁LGR7表达水平均升高。本研究观察到,围绝经期PFD患者阴道壁LGR7 mRNA相对表达水平高于未发生PFD的围绝经期妇女,与盆底肌力呈负相关,曲线下面积为0.858, cut-off值为0.58,且阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D水平均与阴道壁LGR7 mRNA表达水平呈负相关,Logistic分析结果显示阴道脱落细胞成熟度<58.95%、E<sub>2</sub><65.76 pmol/L、25-(OH)-D<28.19  $\mu$ g/L、LGR7 mRNA>0.58均是围绝经期盆底功能障碍的危险因素。分析原因,LGR7能够促进胶原降解,阴道壁LGR7 mRNA表达水平上调会导致阴道壁软化,对膀胱、子宫等盆腔器官的支撑作用减弱,因而出现PFD。

综上所述,围绝经期PFD患者阴道脱落细胞成熟度、E<sub>2</sub>和25-(OH)-D与LGR7 mRNA呈负相关,上述均对盆底功能障碍的诊断具有一定参考价值。

### 参考文献

[1] Dumoulin C, Pazzoto CL, Mercier J. Keeping the pelvic floor healthy[J]. Climacteric, 2019, 22(3):257-262.

# 多元化管理模式对高尿酸血症患者糖脂代谢及 Hcy 水平的影响

王婷\* 刘晓艳 常月霞 马伟

**[摘要]** **目的** 探讨多元化管理模式在高尿酸血症患者中的效果及对糖脂代谢、同型半胱氨酸(Hcy)的影响。**方法** 在甘肃省嘉峪关市酒钢医院2020年1月至2020年12月于甘肃省嘉峪关市酒钢医院参加体检的高尿酸血症患者中选取18206例,按照抽签随机分组分为两组,各9103例,研究组采用多元化管理模式干预,对照组采用常规管理模式干预,对比两组干预前后疾病认知水平、糖脂代谢指标[空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖水平(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)]、血清指标[尿酸(UA)水平、同型半胱氨酸(Hcy)水平]。**结果** 干预后研究组FBG、2hPBG、HbA1c均低于对照组,差异有统计学意义( $t=44.807, 31.767, 58.337, P<0.05$ );干预后研究组TC、TG、LDL水平均低于对照组,差异有统计学意义( $t=79.310, 47.521, 46.719, P<0.05$ );干预后研究组UA、Hcy水平均低于对照组,差异有统计学意义( $t=533.159, 134.254, P<0.05$ );干预后研究组 $\geq 60$ 岁患者患者认知、信念、行为及总分均高于对照组,差异有统计学意义( $t=68.693, 98.182, 74.328, 120.210, P<0.05$ ),干预后研究组 $<60$ 岁患者患者认知、信念、行为及总分均高于对照组,差异有统计学意义( $t=336.478, 477.020, 247.575, 293.594, P<0.05$ )。**结论** 在高尿酸血症中采取多元化管理模式能够改善血糖、血脂代谢水平,值得临床推广应用。

**[关键词]** 高尿酸血症;多元化管理模式;糖脂代谢

## Effect of diversified management mode on glucolipid metabolism and Hcy level in patients with hyperuricemia

WANG Ting\*, LIU Xiaoyan, CHANG Yuexia, MA Wei

(Department of Rheumatology and Immunology, Jiugang Hospital of Jiayuguan, Jiayuguan, Gansu, China, 735100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of diversified management mode in patients with hyperuricemia and its effects on glycolipid metabolism and homocysteine (Hcy). **Methods** A total of 18206 patients with hyperuricemia who participated in physical examination in Jiugang Hospital of Jiayuguan City, Gansu Province from January 2020 to December 2020 were selected and randomly divided into two groups according to lottery, with 9103 cases in each group. The study group adopted diversified management mode intervention, while the control group adopted conventional management mode intervention. Disease cognition level, glucose and lipid metabolism indexes [fasting blood glucose (FBG)], postprandial 2 were compared between the two groups before and after intervention 2 h Blood glucose level (2 h PBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL)], serum markers [uric acid (UA) level, homocysteine (Hcy) level] were compared. **Results** After intervention, FBG, 2hPBG and HbA1c in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=44.807, 31.767, 58.337, P<0.05$ ). After intervention, the levels of TC, TG and

基金项目:甘肃省嘉峪关市科学技术局项目(21-B12)

作者单位:甘肃省嘉峪关市酒钢医院风湿免疫科,甘肃,嘉峪关 735100

\*通信作者:王婷, E-mail:wt730111@126.com

LDL in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=79.310, 47.521, 46.719, P<0.05$ ). After intervention, the levels of UA and Hcy in the study group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=533.159, 134.254, P<0.05$ ). After intervention, the cognition, belief, behavior, and total score of patients  $\geq 60$  years old in the study group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=68.693, 98.182, 74.328, 120.210, P<0.05$ ). The cognition, belief, behavior, and total score of patients  $< 60$  years old in the study group after intervention were higher than those in the control group. The difference was statistically significant ( $t=336.478, 477.020, 247.575, 293.594, P<0.05$ ). **Conclusion** Adopting a diversified management mode in hyperuricemia can improve the level of blood glucose and lipid metabolism, which is worthy of clinical application.

**[KEY WORDS]** Hyperuricemia; Diversified management mode; Glycolipid metabolism

高尿酸血症是机体存在嘌呤代谢障碍所导致的慢性代谢性疾病,在合并慢性基础疾病如糖尿病、高血压、冠心病等的患者群体中较常见<sup>[1]</sup>。部分患者可表现为无症状,但生化检验表现出血尿酸(Uric acid, UA)明显升高的情况,UA主要来源于机体自身的代谢以及日常饮食中摄入的嘌呤,但是由于代谢分解障碍而不能正常排泄,因此在体内蓄积,随着病情的加重,可能引起关节炎、肾炎等<sup>[2]</sup>。临床对于高尿酸血症可通过健康管理指导以及使用药物进行干预,由于生活习惯及方式是影响本病的重要因素,如高嘌呤饮食的大量摄入、缺乏运动锻炼、疾病认知水平较低等,通过针对性给予患者健康指导及管理,能够帮助改善体内代谢水平<sup>[3]</sup>。本研究为了探讨多元化管理模式在高尿酸血症中的应用效果,在本院参加体检的相关患者中开展对照试验,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取甘肃省嘉峪关市酒钢医院2020年1月至2020年12月参加体检的高尿酸血症患者18206例,纳入标准:①符合高尿酸血症诊断标准<sup>[4]</sup>;②正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平,女性患者绝经前 $>360 \mu\text{mol/L}$ ,男性与绝经后女性 $>420 \mu\text{mol/L}$ <sup>[5]</sup>;③对本研究知情并同意参与。排除标准:①合并肝肾等脏器疾病;②合并免疫、凝血系统功能障碍;③合并恶性肿瘤;④伴有精神、意识障碍。将入选患者按照总病例数以随机抽签法分为例数相等的两组,各9103例,研究组男8991例、女112例,年龄平均 $(56.25 \pm 10.13)$ 岁,体重指数(BMI)平均 $(26.58 \pm 1.22) \text{kg/m}^2$ 。对照组男8979例、女124例,年龄平均 $(56.18 \pm 10.20)$ 岁,

BMI平均 $(26.65 \pm 1.25) \text{kg/m}^2$ 。两组一般资料对比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对照组:常规模式。对患者进行常规健康教育,体检报告反馈告知高尿酸血症的疾病知识,嘱其控制饮食总热量,限制饮酒,增加每日饮水量,适当运动,遵医嘱服药。干预周期:1年。

研究组:多元化管理模式。①收集患者体检表,根据结果进行健康指导;②将高尿酸血症的危险因素、临床症状、用药及并发症等内容制作宣传彩页,以单位、部门、个人的分级顺序发放;③建立患者微信群,以本院宣传部门及风湿免疫专科组织疾病知识推送内容,每周定次推送,2~3次;④对于不同情况的患者分别进行电话指导或线下指导,了解其疾病管理中存在的问题并给予解决方案;⑤饮食指导主要包括低热量、低脂肪、低嘌呤、低盐饮食,避免进食鱼、虾、蟹等海鲜类,猪肝、鸭肠等动物内脏类,以及菠菜、蘑菇、芦笋等嘌呤含量较高的食物;多喝水,减少尿酸合成,促进尿酸的排出;尽量采用蒸、煮、炖、煲、焯等少油的烹饪方式,减少油脂的摄入;⑥运动指导包括散步、慢走、舞剑以及太极等慢性运动,其中有氧运动尽量以中等运动较为适宜,并且需要在餐后1h进行运动锻炼,每天持续45~60min,每周5次;⑦药物干预主要包括促进尿酸排泄药物,如苯溴马隆,或者抑制尿酸合成的药物,如别嘌醇、非布司他,另外还有碱化尿液药物,促进尿酸的排泄,在临床医师的指导下根据个体病情应用。干预周期:1年。

### 1.3 观察指标

①血糖指标。干预前后分别检测患者指尖血空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)、餐后2h血

糖水平(Postprandial blood glucose levels at 2 hours; 2 h PBG)水平;干预前后分别采集外周静脉血 3 mL,离心取上清(3 000 r/min, 10 min)以放射免疫法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin; HbA1c)水平,试剂盒购自上海恒远生物有限公司。②血脂指标。干预前后分别采集患者空腹静脉血 5 mL,离心取上清(3 000 r/min, 10 min),检测总胆固醇(total cholesterol; TC)、甘油三酯(triglyceride; TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein; LDL),仪器:全自动生化分析仪(美康生物 MS-480)。③血清指标。干预前后分别采集患者晨起空腹静脉血 3 mL,离心取上清(3 000 r/min, 10 min),以酶比色法检测 UA 水平,以循环酶法检测同型半胱氨酸(Homocysteine; Hcy)水平,试剂盒均购自北京康美天鸿生物科技有限公司。④疾病管理水平。参照李会仿等<sup>[6]</sup>研究中饮食控制知信行量表,包括认知、信念、行为 3 个维度,共 37 个条目,总分 185 分,得分越高代表疾病管理水平越高。

## 1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血糖指标

两组干预前 FBG、2h PBG、HbA1c 水平对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),干预后两组 FBG、2h PBG、HbA1c 均低于干预前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),干预后研究组 FBG、2h PBG、HbA1c 均低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 血脂指标

两组干预前 TC、TG、LDL 水平对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),干预后两组 TC、TG、LDL 水平均低于干预前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且干预后研究组 TC、TG、LDL 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血糖指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of blood glucose indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG (mmol/L)		2h PBG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	9 103	7.13±1.05	6.12±0.63 <sup>a</sup>	10.25±1.36	8.69±0.75 <sup>a</sup>	7.68±1.22	6.35±0.68 <sup>a</sup>
对照组	9 103	7.14±1.10	6.58±0.75 <sup>a</sup>	10.27±1.38	9.06±0.82 <sup>a</sup>	7.70±1.4	6.96±0.73 <sup>a</sup>
t 值		0.627	44.807	0.985	31.767	1.028	58.337
P 值		0.530	0.000	0.325	<0.001	0.304	<0.001

注:与同组干预前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 两组血脂水平对比 [ $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L]

Table 2 Comparison of blood lipid levels between two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L]

组别	n	TC		TG		LDL	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	9 103	6.38±1.22	5.36±0.52 <sup>a</sup>	2.56±0.68	1.86±0.31 <sup>a</sup>	5.22±0.86	3.85±0.52 <sup>a</sup>
对照组	9 103	6.40±1.16	6.02±0.60 <sup>a</sup>	2.55±0.55	2.12±0.42 <sup>a</sup>	5.23±0.85	4.25±0.63 <sup>a</sup>
t 值		1.134	79.310	0.091	47.521	0.789	46.719
P 值		0.257	0.000	0.275	0.000	0.430	0.000

注:与同组干预前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 血清指标

两组干预前 UA、Hcy 对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),干预后两组 UA、Hcy 水平均低于干预前,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且干预后研究组 UA、Hcy 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 疾病管理水平

两组  $\geq 60$  岁患者患者干预前认知、信念、行为

表 3 两组血清指标对比 [ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $\mu\text{mol/L}$ ]

Table 3 Comparison of serum indicators between two groups

[ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $\mu\text{mol/L}$ ]

组别	n	UA		Hcy	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	9103	468.52±10.25	356.33±5.24 <sup>a</sup>	17.52±2.33	10.36±1.03 <sup>a</sup>
对照组	9103	468.55±10.22	402.25±6.33 <sup>a</sup>	17.60±2.35	12.65±1.26 <sup>a</sup>
t 值		0.198	533.159	0.218	134.254
P 值		0.843	0.000	0.828	0.000

注:与同组干预前相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

及总分对比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。干预后研究组 $\geq 60$ 岁患者患者认知、信念、行为及总分均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。两组 $<60$ 岁患者患者干预前认知、信念、行为及

总分对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),干预后研究组 $<60$ 岁患者患者认知、信念、行为及总分均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表4 两组 $\geq 60$ 岁患者疾病管理水平对比  $[(\bar{x}\pm s), \text{分}]$

Table 4 Comparison of disease management level of patients  $\geq 60$  years old between the two groups  $[(\bar{x}\pm s), \text{points}]$

组别	n	认知		信念		行为		总分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组(n=9 103)	1250	26.52±1.12	33.16±1.52 <sup>a</sup>	29.54±1.21	38.54±2.14 <sup>a</sup>	26.58±1.65	38.33±1.74 <sup>a</sup>	87.22±4.25	112.54±5.22 <sup>a</sup>
对照组(n=9 103)	1250	26.55±1.16	30.16±1.42 <sup>a</sup>	29.50±1.25	32.45±2.02 <sup>a</sup>	26.40±1.48	35.12±1.36 <sup>a</sup>	87.21±4.55	96.54±4.22 <sup>a</sup>
t值		0.853	68.693	1.055	98.182	3.929	74.328	0.073	120.210
P值		0.394	0.000	0.291	0.000	0.000	0.000	0.942	0.000

注:与同组干预前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表5 两组 $<60$ 岁患者疾病管理水平对比  $[(\bar{x}\pm s), \text{分}]$

Table 5 Comparison of disease management level of patients  $< 60$  years old between the two groups  $[(\bar{x}\pm s), \text{points}]$

组别	n	认知		信念		行为		总分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组(n=9 103)	7853	30.12±1.05	40.21±1.35 <sup>a</sup>	32.22±1.20	42.51±1.42 <sup>a</sup>	31.22±2.06	45.21±2.15 <sup>a</sup>	93.52±6.22	136.54±8.43 <sup>a</sup>
对照组(n=9 103)	7853	30.10±1.08	33.84±1.20 <sup>a</sup>	32.20±1.18	33.15±1.22 <sup>a</sup>	31.19±2.03	35.12±3.24 <sup>a</sup>	93.48±6.32	103.25±6.78 <sup>a</sup>
t值		1.267	336.478	0.134	477.020	0.990	247.575	0.430	293.597
P值		0.205	0.000	0.257	0.000	0.322	0.000	0.667	0.000

注:与同组干预前相比,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

高尿酸血症是常见的代谢障碍性疾病,随着社会经济发展及人民生活水平的提高,其发病率也在不断上升,研究显示,高血压、高血脂、糖尿病等慢性疾病与本病的发生、发展密切相关,因此在临床疾病干预中,对患者进行健康管理十分重要<sup>[7]</sup>。目前临床相关研究中多采用健康教育、饮食干预、不良生活方式干预等途径,均能够起到一定的疾病管理效果,帮助患者提高对高尿酸血症的认知水平,优化健康生活方式,从而改善疾病控制水平<sup>[8]</sup>。随着医疗模式的不断完善,临床对慢性病的管理模式逐渐从单纯的临床治疗思维转变成系统性健康管理模式,旨在探索新型高尿酸血症的疾病管理思路,帮助患者转变健康观念,提高疾病管理水平,降低预后风险,改善整体病情<sup>[9]</sup>。

本研究结果提示多元化管理模式有助于改善糖脂代谢水平。研究认为,高尿酸血症与糖尿病、高血脂症有相互促进的关系,可导致机体出现胰岛素抵抗,并且能够抑制胰岛素信号传导通路,从而不利于正常的血糖、血脂控制水平<sup>[10]</sup>。糖代谢、脂代谢关系密切,血糖在机体内经过转化作用可生成

脂肪,当机体存在内分泌紊乱的情况,糖代谢异常就会对脂代谢产生影响,表现为高脂血症,因此合并患者可同时伴有糖尿病、高脂血症<sup>[11]</sup>。干预后两组UA、Hcy水平均低于干预前,且研究组UA、Hcy水平更低,提示多元化管理模式能够改善UA、Hcy的控制水平。多元化管理模式通过提高患者疾病认知,嘱其日常保持营养均衡,多食蔬菜、水果、鱼类、豆类及五谷类,适当补充维生素B、叶酸等,均有助于控制Hcy水平。多元化管理模式通过常规指导、发放健康宣教手册、举办疾病知识讲座、建立微信群推送相关知识、电话指导、线下面对面指导等方式对患者进行全面的健康管理,能够帮助患者更多的了解高尿酸血症的相关知识,促进其采取健康、科学的生活方式,避免饮酒、高嘌呤饮食等不良因素对疾病的影响,从而改善体内代谢水平<sup>[12]</sup>。

干预后结果提示通过多元化管理模式能够提高患者疾病认知。多元化管理模式收集并归纳患者体检的健康信息,在此基础上,能够充分了解个体存在的致病高危因素,因此可以根据患者病情制定个性化干预方案,并且采取相应的药物干预,如针对不良生活方式的患者采取饮食、运动等指导。对于临床症状显著或伴有合并症的给予针对

性药物指导,或者将降尿酸药物与生活方式指导相结合,从生活习惯、饮食习惯和运动锻炼多方面着手,控制致病的危险因素,结合心理、生理与社会管理,从而控制代谢水平<sup>[13]</sup>。

综上所述,应用多元化管理模式能够帮助改善糖脂代谢及UA、Hcy水平,提高疾病认知水平,有利于病情的控制效果,值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 李政玲,李秀婷.连续护理对痛风与高尿酸血症患者自我管理能力及生活质量影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(17):1931-1933.
- [2] 陶爱平,高振奇,陈东芳,等.社区健康管理联合非布司他片治疗社区高尿酸血症疗效观察[J].贵州医药,2020,44(8):1235-1237.
- [3] 陈美荷,朱冬红.高尿酸血症患者采用非布司他片联合饮食运动干预的效果分析[J].中国药物与临床,2019,19(23):4229-4231.
- [4] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):293-303.
- [5] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.
- [6] 李会仿,朱雪梅,马晓波,等.高尿酸血症及痛风患者饮食控制知行量表的编制及验证[J].护理学杂志,2018,33(3):31-35.
- [7] Yang Y, Piao W, Huang K, et al. Dietary Pattern Associated with the Risk of Hyperuricemia in Chinese Elderly: Result from China Nutrition and Health Surveillance 2015-2017[J]. Nutrients, 2022,17;14(4):844.
- [8] 曹利娟,陈仕鹏,谢瑞杰,等.临床药师干预对痛风患者疾病认知水平,用药情况和治疗效果的影响[J].广西医学,2021,43(16):1945-1948.
- [9] Sun ZR, Liu HR, Hu D, et al. Ellagic Acid Exerts Beneficial Effects on Hyperuricemia by Inhibiting Xanthine Oxidase and NLRP3 Inflammasome Activation[J]. Agric Food Chem, 2021,69(43):12741-12752.
- [10] 陈蕾,伍成凯,康峻鸣,等.我国45岁及以上中老年人高尿酸血症与常见慢性病的关联研究[J].中国全科医学,2021,24(4):447-452.
- [11] 杨瑞凤,郭永平,魏丽,等.高尿酸血症患者糖、脂代谢异常的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(2):121-124.
- [12] 张乐琦,林翠婷,黄清华,等.不同方法建立长期慢性高尿酸血症模型及对相关并发症影响的研究进展[J].生命科学研究,2022,26(2):125-130.
- [13] Maloberti A, Bombelli M, Facchetti R, et al. Relationships between diuretic - related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid Right for heArt Health study. [J]. Hypertens, 2021,39(2):333-340.

(上接第1115页)

- [2] 朱晔,魏俊秀,杨欣,等.北京市社区中老年妇女泌尿生殖道及盆底功能障碍性疾病相关因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(4):319-322.
- [3] 王敏,王红,王晓东.加味知柏地黄汤联合甲硝唑治疗老年性阴道炎临床研究[J].陕西中医,2021,42(8):1076-1079.
- [4] 杨丹.绝经后女性血清25-羟基维生素D水平与盆底功能障碍性疾病的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1917-1920.
- [5] Speck D, Kleinau G, Meininghaus M, et al. Expression and Characterization of Relaxin Family Peptide Receptor 1 Variants[J]. Front Pharmacol, 2022,12:826112.
- [6] 王晨雨,王颖超,喻红霞.孕晚期血清松弛素水平与产后盆底功能障碍性疾病及盆底超声参数的相关性研究[J].中华生殖与避孕杂志,2022,42(3):261-267.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组.盆腔器官脱垂的中国诊治指南(2020年版)[J].中华妇产科杂志,2020,55(5):300-306.
- [8] 李建华,李士兰,李双双,等.286例围绝经期妇女盆底功能障碍性疾病的相关因素分析[J].中国妇幼保健,2019,34(3):593-596.
- [9] 宋晓红,白文佩,朱兰,等.肥胖女性压力性尿失禁体质量管理中国专家共识(2020版)[J].实用临床医药杂志,2020,24(2):1-5.
- [10] Johnston SL. Pelvic floor dysfunction in midlife women[J]. Climacteric, 2019,22(3):270-276.
- [11] Alperin M, Burnett L, Lukacz E, et al. The mysteries of menopause and urogynecologic health: clinical and scientific gaps[J]. Menopause, 2019,26(1):103-111.
- [12] Ghanbari Z, Karamali M, Mirhosseini N, et al. Vitamin D Status in Women with Pelvic Floor Disorders: A Meta-Analysis of Observational Studies[J]. J Midlife Health, 2019,10(2):57-62.
- [13] Legan M, Barbič M, Osredkar J, et al. Association of vitamin D deficiency and pelvic organ prolapse in postmenopausal women: a cross - sectional study [J]. Womens Midlife Health, 2022,8(1):9.
- [14] 王群,罗明艳.血清松弛素、弹性蛋白与行剖宫产术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] 郑颖,杨帆.雌、孕激素及松弛素的相互作用与妊娠期压力性尿失禁的相关性研究[J].重庆医学,2018,47(14):1885-1888+1895.

# CA125、hs-CRP及Hcy检测在急性心衰诊断、近期预后中的评估

刘金成<sup>1\*</sup> 陈东<sup>2</sup> 李佳<sup>1</sup> 张盛<sup>1</sup> 张应宝<sup>1</sup> 汪彬<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 研究糖类抗原125(CA125)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)检测在急性心衰诊断、近期预后评估中的作用。**方法** 选取2021年1月至2022年1月金寨县人民医院收治的急性心衰患者98例为试验组,另选取同期本院体检中心各项体检指标正常者95名为对照组。对比不同人群、试验组不同心功能分级CA125、hs-CRP及Hcy水平,比较不同预后情况各项指标;采用Cox回归模型评估影响急性心衰患者预后风险的多因素。**结果** 试验组CA125、hs-CRP及Hcy水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。CA125、hs-CRP及Hcy水平:IV级>III级>II级,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。据随访结果,预后良好组74例,预后不良组24例;两组年龄、冠心病史、高血压史、糖尿病史、心功能分级、总胆固醇比较差异无统计学意义( $P<0.05$ );两组性别、LVEF、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。将试验组各项指标采用Cox比例风险模型分析,最后进入主效应方程的因素为LVEF、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平,LVEF<30%、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平异常是影响急性心衰患者预后风险的多因素( $P<0.05$ )。**结论** CA125、hs-CRP及Hcy检测在急性心衰诊断、近期预后评估中具有重要价值,可为指导临床进一步诊断、治疗提高理论基础,对延缓患者病情发展、延长生存时间具有积极作用。

**[关键词]** CA125; hs-CRP; Hcy; 急性心衰

## Role of CA125, hs-CRP and Hcy in diagnosis and short-term prognosis assessment of acute heart failure

LIU Jincheng<sup>1\*</sup>, CHEN Dong<sup>2</sup>, LI Jia<sup>1</sup>, ZHANG Sheng<sup>1</sup>, ZHANG Yingbao<sup>1</sup>, WANG Bin<sup>1</sup>

[1. Department of Cardiology, Jinzhai County People's Hospital, Lu'an, Anhui, China, 237300; 2. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Hefei (Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University), Hefei, Anhui, China, 230011]

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the effects on the detection of carbohydrate antigen 125 (CA125), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), Homocysteine (Hcy) in the diagnosis of acute heart failure and short-term prognosis assessment. **Methods** Ninety-eight patients with acute heart failure admitted to Jinzhai County People's Hospital from January 2021 to January 2022 were selected as the experimental group, and 95 patients with normal physical examination indexes in the physical examination center of our hospital were selected as the control group. The levels of CA125, hs-CRP, and Hcy in different populations and test groups were compared, and the indicators of different prognosis were compared. Cox regression model was used to evaluate the multiple factors affecting the prognosis risk of patients with acute heart failure. **Results** The levels of CA125, hs-CRP and Hcy in the experimental group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of CA125, hs-CRP and

基金项目:安徽省卫生计生委科研项目(2017QK062)

作者单位:1.金寨县人民医院心血管内科,安徽,六安 237300

2.合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院)心血管内科,安徽,合肥 230011

\*通信作者:刘金成, E-mail:ljc202301@163.com

Hcy: IV>III>II, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). According to the follow-up results, there were 74 cases in the good prognosis group and 24 cases in the poor prognosis group. There was no significant difference in age, history of coronary heart disease, history of hypertension, history of diabetes, cardiac function grade, and total cholesterol between the two groups ( $P<0.05$ ). There were statistically significant differences in gender, LVEF, total bilirubin, CA125, hs-CRP and Hcy levels between the two groups ( $P<0.05$ ). The indicators of the experimental group were analyzed by Cox proportional hazards model, LVEF<30%, abnormal levels of total bilirubin, CA125, hs-CRP and Hcy are multiple factors affecting the prognosis risk of patients with acute heart failure ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The detection of CA125, hs-CRP and Hcy is of great value in the diagnosis of acute heart failure and the assessment of short-term prognosis, which can guide clinical further diagnosis and improve the theoretical basis of treatment and play a positive role in delaying the development of the disease and prolonging the survival time of patients.

**[KEY WORDS]** CA125; hs-CRP; Hcy; Acute heart failure

急性心力衰竭(心衰)是重症医学科、心血管科常见的临床疾病,是指急性发作或持续加重的心功能不全造成心肌收缩力下降、心脏负荷增加,从而引起急性心排量骤降等一系列变化,其最终可引起肺循环充血,出现急性肺淤血。急性心衰在临床上发生率、致残率较高,是心血管疾病终末期重要原因之一。因此,准确有效诊治急性心衰有利于后续治疗,延长患者生存期。肿瘤标志物糖类抗原 125(Carbohydrate antigen 125, CA125)作为高分子糖蛋白,来源于子宫内膜、腹膜、卵巢,对卵巢癌、肺癌等疾病诊断具有重要意义。近年研究发现CA125与充血性心力衰竭严重程度存在密切关系,且在慢性心衰体内呈高水平<sup>[1]</sup>。同时,血清学检测亦是诊断心血管疾病的重要方法,其中超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)为反映心肌细胞损伤的重要指标,其水平处于上升状态会刺激心肌细胞凋亡,从而导致心衰的发展<sup>[2]</sup>。本文旨在研究CA125、hs-CRP及Hcy检测在急性心衰诊断、近期预后评估中的作用,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年1月金寨县人民医院收治的急性心衰患者98例为试验组,其中男56例,女42例,年龄46~82岁,平均年龄(63.74±6.28)岁,纽约心脏病学会心功能分级标准(New York College of Cardiology Cardiac Function scale, NYHA)<sup>[3]</sup>: II级24例, III级43例, IV级31例,体质指数(Body mass index, BMI)23~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.73±3.62)kg/m<sup>2</sup>;另选取同期于本院体检中心各

项体检指标正常者95名为对照组,其中男52名,女43名,年龄43~81岁,平均年龄(62.81±6.14)岁, BMI 22~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(25.02±3.84)kg/m<sup>2</sup>。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①急性心衰诊断标准符合美国心脏协会(American Heart Association, AHA)与欧洲心脏病学会(European Society of cardiology, ESC)发布的《急性心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[4]</sup>;②试验组NYHA分级≥II级;③临床资料齐全。排除标准:①肝肾功能不全者;②免疫功能障碍者;③伴有精神、心理疾病,无法正常沟通者。

### 1.2 方法

对照组与试验组均于清晨空腹状态下抽取外周静脉血3 mL,在室温下放置1 h,经离心处理(3 000 r/min,离心半径8 cm, 10 min)后取上清液,置于-70℃的冰箱中待检。应用日立-7600全自动生化分析仪器检测hs-CRP(试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司)及Hcy(试剂盒购自浙江爱康生物科技有限公司)水平;应用德国罗氏Cobase601全自动化学发光免疫法检测CA125(试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司)水平。

### 1.3 观察指标

对比不同人群、试验组不同心功能分级CA125、hs-CRP及Hcy水平。患者入院时严格按照相关指南依据<sup>[4]</sup>进行诊治,并于患者出院前进行院外治疗指导。出院后,采用电话方式进行6个月短期随访,根据随访情况、生活质量量表评分<sup>[5]</sup>分为预后良好组(生活质量优良,无死亡),预后不良组(生活质量差,出现死亡或再住院)。比较不同

预后情况各项指标,包括性别、年龄、冠心病史、高血压史、糖尿病史、心功能分级、左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)、总胆固醇、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平;采用Cox回归模型评估影响急性心衰患者预后风险的多因素。

#### 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;多组间采用方差检验( $F$ 检验);计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用Cox回归模型评估影响急性心衰患者预后风险的多因素;均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同人群CA125、hs-CRP及Hcy水平比较

试验组CA125、hs-CRP及Hcy水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 不同人群CA125、hs-CRP及Hcy水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of CA125, hs-CRP and Hcy Levels in Different Populations ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CA125(U/mL)	hs-CRP(mg/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)
对照组	95	18.38 $\pm$ 2.67	0.29 $\pm$ 0.08	13.08 $\pm$ 1.93
试验组	98	26.54 $\pm$ 4.52	20.73 $\pm$ 3.58	19.84 $\pm$ 3.26
$t$ 值		15.209	55.631	17.460
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 急性心衰各心功能分级CA125、hs-CRP及Hcy水平

CA125、hs-CRP及Hcy水平:IV级>III级>II级,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同心功能分级CA125、hs-CRP及Hcy水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of levels of CA125, hs-CRP and Hcy in different cardiac function grades ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CA125(U/mL)	hs-CRP(mg/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)
II级	24	22.68 $\pm$ 3.62	18.73 $\pm$ 2.58	17.25 $\pm$ 2.86
III级	43	25.73 $\pm$ 4.76 <sup>b</sup>	20.94 $\pm$ 3.79 <sup>b</sup>	20.08 $\pm$ 3.43 <sup>b</sup>
IV级	31	30.65 $\pm$ 6.38 <sup>a</sup>	21.98 $\pm$ 4.49 <sup>a</sup>	21.51 $\pm$ 4.16 <sup>a</sup>
$F$ 值		17.46	5.11	9.88
$P$ 值		<0.001	0.007	<0.001

注:与II级相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与III级相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同近期预后情况的各项指标

据随访结果,预后良好组74例,预后不良组24例;两组年龄、冠心病史、高血压史、糖尿病史、心功能分级、总胆固醇比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ );两组性别、LVEF、总胆红素、CA125、hs-CRP

及Hcy水平比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 不同近期预后情况的各项指标比较( $\bar{x} \pm s, n(\%)$ )  
Table 3 Comparison of various indicators with different short-term prognosis [ $(\bar{x} \pm s), n(\%)$ ]

指标	预后良好组 ( $n=74$ )	预后不良组 ( $n=24$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别(男/女)	41/33	15/9	0.372	0.541
年龄	62.86 $\pm$ 6.13	66.45 $\pm$ 6.83	2.423	0.017
冠心病史	38(51.35)	12(50.00)	0.013	0.908
高血压史	27(36.48)	9(37.50)	0.008	0.928
糖尿病史	30(40.54)	10(41.66)	0.009	0.922
心功能分级 (II级/III级/IV级)	18/33/23	6/10/8	0.067	0.966
LVEF(%)	34.74 $\pm$ 3.78	22.83 $\pm$ 2.19	14.627	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	3.92 $\pm$ 1.08	3.51 $\pm$ 0.86	1.691	0.093
总胆红素( $\mu$ mol/L)	21.25 $\pm$ 3.15	24.63 $\pm$ 4.57	4.061	<0.001
CA125(U/mL)	24.02 $\pm$ 4.63	34.31 $\pm$ 5.66	8.946	<0.001
hs-CRP(mg/L)	19.86 $\pm$ 2.54	23.41 $\pm$ 3.85	5.196	<0.001
Hcy( $\mu$ mol/L)	19.08 $\pm$ 2.73	22.18 $\pm$ 3.73	4.398	<0.001

### 2.4 分析影响急性心衰患者预后风险相关因素

将试验组各项指标采用Cox比例风险模型分析,最后进入主效应方程的因素为LVEF、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平,LVEF<30%、总胆红素、CA125、hs-CRP及Hcy水平异常是影响急性心衰患者预后风险的多因素( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 采用Cox回归模型评估影响急性心衰患者预后风险的多因素

Table 4 Cox regression model is used to evaluate the multiple factors that affect the prognosis risk of patients with acute heart failure

变量	$\beta$ 值	标准差	Wald $\chi^2$ 值	RR值	95% CI	$P$ 值
年龄>65岁	0.058	0.016	6.826	4.12	2.11~8.56	0.001
LVEF<30%	0.166	0.017	1.351	1.27	0.89~2.61	0.506
总胆红素异常	0.082	0.034	8.135	2.92	1.64~5.32	0.001
CA125异常	2.514	0.571	0.624	0.90	0.54~1.92	0.629
hs-CRP异常	1.611	0.731	0.887	0.93	0.51~2.11	0.613
Hcy异常	1.333	0.534	3.459	3.25	1.89~5.94	0.001

## 3 讨论

急性心衰并非单一疾病,其是各类心脏病发展到失代偿期出现的临床综合征,主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、扩张型心脏病、心肌炎等。既往临床主要应用影像学检查对心衰病情程度进行评估,但针对心衰的早期诊断、预后评估价值低下。

近年来,越来越多证据证实炎症反应是心衰重要的病理生理学机制之一,在炎症反应过程中,

多种细胞通过产生炎症介质,促进心衰的进展及恶化<sup>[6]</sup>。近年来临床证实,慢性心衰患者体内CA125水平呈高表达,认为其中最主要的原因是炎症刺激<sup>[7]</sup>。hs-CRP为机体急性期炎症因子标志物,主要由肝脏分泌,其在心肌细胞中通过补体细胞增强炎症反应,促进心肌细胞凋亡,从而增加心肌损伤。毛磊等<sup>[8]</sup>提出,检测hs-CRP对于急性心肌梗死并发急性心衰患者具有一定诊断价值。Hcy由人体内蛋氨酸代谢而成,是一种硫氨基酸,易引发动脉粥样硬化、血栓性疾病,目前临床公认Hcy与高血压、冠心病等心血管疾病等发生发展具有重要联系<sup>[9]</sup>。本次研究结果显示,试验组CA125、hs-CRP及Hcy水平均高于对照组,且随着心功能分级的增加,三因子水平也随之上升,说明三因子与心衰发展、严重程度具有关系,与以往研究一致<sup>[10]</sup>。推测原因是,在心衰过程中左室充盈压增高及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-10等细胞因子刺激间皮细胞产生CA125;hs-CRP通过诱导体内炎症瀑布反应,促进缺血性心肌细胞再灌注损伤,加速心衰发展;Hcy水平通过引发心肌纤维化,使基质金属蛋白酶活性不断增加,从而引发心室重构,且Hcy可释放白介素-6、核转录因子- $\kappa$ B等炎症介质,导致心肌细胞出现凋亡、纤维化,从而加速心衰发展<sup>[11-12]</sup>。有研究认为CA125是临床评估心力衰竭预后的重要指标,是BNP测定心衰的有利补充<sup>[13]</sup>。hs-CRP作为介导机体局部反应的重要炎症介质,其水平异常会导致氧化、抗氧化系统失去平衡,其中活性氧会发生细胞毒性反应,损伤心肌细胞,对患者预后产生影响,近年hs-CRP被认为是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[14]</sup>。由于Hcy可能参与心衰发展过程,且控制Hcy水平可能改善心衰预后,故有研究提出Hcy可能是心衰的独立危险因素之一<sup>[15]</sup>。本次研究结果显示,不同预后情况CA125、hs-CRP及Hcy水平比较差异具有统计学意义,进一步采用Cox比例风险模型分析,CA125、hs-CRP及Hcy水平异常是影响预后的独立危险因素,表明三因子与急性心衰预后具有一定联系,可作为判断急性心衰预后的指标。

综上所述,CA125、hs-CRP及Hcy检测在急性心衰诊断、近期预后评估中具有重要价值,可为指导临床进一步诊断、治疗提高理论基础,对延缓患者病情发展、延长生存时间具有积极作用。

## 参考文献

- [1] 付祥真,罗霖,丁雪峰,等.糖类抗原125对心力衰竭患者预后预测价值的Meta分析[J].临床心血管病杂志,2020,36(12):1098-1103.
- [2] 崔泽岩,孙倩,周红霞.血清糖类抗原125和N末端B型脑钠肽前体对射血分数保留的心力衰竭的诊断与疗效判定及预后的评估价值[J].中国医药,2021,16(4):503-507.
- [3] 吴国顺.N末端B型钠尿肽原与美国纽约心脏病学会心功能分级在心力衰竭诊断中的相关性对比分析[J].中国医药指南,2014,12(23):250-251.
- [4] 边圆,王甲莉,程凯,等.2016年欧洲心脏病学会急性心力衰竭指南解读[J].中华急诊医学杂志,2016,25(7):849-853.
- [5] 崔泽岩,臧艳静,高淑娜.血清糖类抗原125,氨基末端脑钠肽前体和尿酸联合检测对慢性心力衰竭合并心房颤动患者预后的评估价值[J].临床内科杂志,2021,38(2):97-100.
- [6] 乔华,李国民,何胜虎,等.糖类抗原125对急性心力衰竭诊断及临床预后的预测作用[J].中国心血管杂志,2017,22(3):186-189.
- [7] 黄辉.血清Galectin-3,CA125在慢性心力衰竭临床诊断及预后评估中的应用[J].中国实验诊断学,2021,25(1):46-48.
- [8] 毛磊,耿国英,时静,等.Hcy,hs-CRP及NT-proBNP在AMI患者并发急性心衰中的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1582-1585.
- [9] 李琼,王磊,高波.高敏C反应蛋白,B型钠尿肽联合检测对慢性心力衰竭诊治及预后的评估价值[J].国际老年医学杂志,2020,41(2):90-91+99.
- [10] 陈灏,胡菁菁.联合检测hs-CRP,Hcy和凝血功能对急性脑梗死病情严重程度的评估价值分析[J].河北医科大学学报,2021,42(6):641-645.
- [11] Polytarchou K, Dimitroglou Y, Varvarousis D, et al. Methylmalonic acid and vitamin B12 in patients with heart failure [J]. Hellenic J Cardiol, 2020,61(5):330-337.
- [12] Wargny M, Croyal M, Ragot S, et al. Nutritional biomarkers and heart failure requiring hospitalization in patients with type 2 diabetes: the SURDIAGENE cohort [J]. Cardiovasc Diabetol, 2022,21(1):101.
- [13] 路铁晴,段雯婷.血清IL-1,IL-6,CA125,BNP及hsCRP水平用于评估慢性心力衰竭的临床价值[J].贵阳医学院学报,2021,46(1):115-119.
- [14] 任芳,王一丹,甘丰.血清hs-CRP,sICAM-1在慢性心力衰竭患者中的变化及与近期预后的相关性[J].中国实验诊断学,2021,25(8):1107-1111.
- [15] 林新,高红丽.血清PⅢNP,Apelin及hs-CRP/PAB比值在心衰并发心律失常中对预后评估的价值[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(7):869-871.

· 论 著 ·

# 重症肺炎患儿血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对评价心肌损伤的临床意义

闫焕利 闫瑞雪 彭富栋 李洪双 史静\*

**[摘要]** **目的** 探究重症肺炎患儿血清心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)及N末端B型利钠肽(NT-proBNP)水平对评价心肌损伤的临床意义。**方法** 选取2019年6月至2022年6月聊城市第二人民医院收治的重症肺炎患儿150例作为实验组,根据是否出现心肌损伤分为损伤组( $n=81$ )和非损伤组( $n=69$ ),另选同期于本院体检的健康患者70名作为正常组。检测所有受试者血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平,并通过ROC曲线分析H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平在评估患儿心肌损伤的敏感度、特异度及准确性。**结果** 实验组患儿血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平明显高于正常组,差异有统计学意义( $t=22.997, 45.266, 66.795, P<0.05$ );损伤组患儿血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平明显高于非损伤组,差异有统计学意义( $t=15.135, 24.945, 48.036, P<0.05$ );根据ROC曲线分析结果可知,H-FABP+CK-MB+NT-proBNP联合检测的敏感度为92.59%,特异度为94.20%,准确度为93.33%,三者联合检测的敏感度、特异度及准确度明显高于H-FABP、CK-MB、NT-proBNP单独检测( $P<0.05$ )。**结论** 重症肺炎患儿发生心肌损伤时血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平明显增加,检测血H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平变化,对于评估重症肺炎患儿是否发生心肌损伤具有重要价值。

**[关键词]** 重症肺炎;心型脂肪酸结合蛋白;磷酸肌酸激酶同工酶;N末端B型利钠肽;心肌损害

## Clinical significance of serum H-FABP, CK-MB and NT-proBNP levels in children with severe pneumonia in evaluating myocardial damage

YAN Huanli, YAN Ruixue, PENG Fudong, LI Hongshuang, SHI Jing\*

(Department of Neonatology, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng, Shandong, China, 252600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the clinical significance of serum levels of heart-type fatty acid binding protein (H-FABP), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in children with severe pneumonia in evaluating myocardial damage. **Methods** 150 children with severe pneumonia admitted to the Second People's Hospital of Liaocheng City from June 2019 to June 2022 were selected as the experimental group. According to whether myocardial damage occurred, they were divided into the damage group ( $n=81$ ) and the non-damage group ( $n=69$ ), and 70 healthy patients who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the normal group. Serum levels of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP were measured in all subjects. The sensitivity, specificity, and accuracy of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP levels in evaluating myocardial damage in children were analyzed by ROC curve. **Results** The serum levels of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP in the experimental group were significantly higher than those in the normal group ( $t=22.997, 45.266, 66.795, P<0.05$ ). The serum levels of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP in the injured group were significantly higher than those in the non-injured group ( $t=15.135, 24.945, 48.036, P<0.05$ ). According to the analysis of ROC curve, the sensitivity and specificity of the combined detection of H-FABP+CK-MB+NT-proBNP were 92.59% and 94.20%, respective-

基金项目:聊城市科技发展计划项目(2019GJH3991)

作者单位:聊城市第二人民医院新生儿科,山东,聊城252600

\*通信作者:史静, E-mail:yanweixue1121@163.com

ly. The sensitivity, specificity and accuracy of combined detection were significantly higher than those of H-FABP ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP are significantly increased in children with severe pneumonia when myocardial damage occurs. Detecting the changes of serum levels of H-FABP, CK-MB and NT-proBNP is of great value in evaluating myocardial damage in children with severe pneumonia.

**[KEY WORDS]** Severe pneumonia; Heart-type fatty acid binding protein; Creatine phosphokinase-isoenzyme-MB; N-terminal B-type natriuretic peptide; Myocardial damage

肺炎是临床儿科常见的呼吸道感染性疾病,主要临床表现为发热、咳嗽、呼吸急促、呼吸困难以及肺部啰音等,该病具有病情进展迅速的特点<sup>[1]</sup>。若未能对患儿进行及时有效的治疗,则病情容易发展为重症肺炎。重症肺炎易引起各种严重并发症,如低氧血症和高碳酸血症等,造成机体多种重要器官损害,而心脏就是易于受到损害的器官之一,严重危害患儿的生命健康<sup>[2]</sup>。有研究指出,在发展中国家5岁以下重症肺炎患儿中,心肌损害的概率高达35%<sup>[3]</sup>。因此,早期发现并治疗重症肺炎患儿心肌损害,能及早发现病情变化情况并采用针对性措施进行干预,可有效避免病情恶化,减少死亡率,对于改善患儿预后具有重要意义。心型脂肪酸结合蛋白(Heart-type fatty acid binding protein, H-FABP)是早期诊断心肌损害的新型生物标志物;磷酸肌酸激酶同工酶(creatine phosphokinase-isoenzyme-MB, CK-MB)是广泛应用于判断心肌受损的指标;N末端B型利钠肽(N-terminal B-type natriuretic peptide, NT-pro BNP)已成为心肌损害诊断及预后判断的指标<sup>[4-5]</sup>。本研究主要通过检测重症肺炎患儿血清H-FABP、CK-MB及NT-proBNP水平,探究这三个指标对重症肺炎患儿心肌损害的评估价值,报告如下。

## 1 资料与分析

### 1.1 临床资料

选取2019年6月至2022年6月聊城市第二人民医院收治的重症肺炎患儿150例作为实验组,根据是否出现心肌损害分为损害组和非损害组,心肌损害诊断依据<sup>[6]</sup>为:①面色苍白,或伴有气促、活动后疲乏、心前区不适、心动过速或心动过缓;②以R波为主的2个或2个以上主要导联的ST-T改变持续3d以上或严重心律失常;③CK-MB或cTn I较正常值增高。另选同期于本院体检的健康患者70名作为正常组。纳入标准:患儿均符合《儿科学》中重症肺炎的诊断标准<sup>[7]</sup>;腋下温度 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 、呼吸频

率明显增加、心悸、心率失常及胸闷等症状患儿;患儿监护人均了解本研究并自愿签署知情同意书。排除标准:先天性心脏病、心脏瓣膜疾病患儿;肝、肾器官严重疾病患儿;血液系统疾病、免疫功能障碍患儿;其他原因导致贫血患儿。实验组患儿男性78例,女性72例,平均年龄 $(6.17\pm 1.53)$ 岁。正常组儿童男性36名,女性34名,平均年龄 $(6.52\pm 1.37)$ 岁。两组一般资料对比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理批准。

### 1.2 方法

①重症肺炎患儿入院时和健康儿童体检时,分别抽取空腹状态下静脉血5 mL放置于无菌试管,通过离心机进行血清分离(参数:3 500 r/min, 15 min, 离心半径8 cm),将分离的血清置于另一试管备用。②H-FABP检测:采用伯乐生命医学产品(上海)有限公司的iMark型全自动酶标仪,检测方法为双抗体夹心酶联免疫吸附法,试剂盒购自康朗生物科技有限公司提供(批号:EDL2018011029);③CK-MB检测:采用德国SIEMENS的Dimension RXL Max型全自动生化分析仪,检测方法为免疫抑制法,试剂盒购自四川新建康成生物股份有限公司(批号:0717081);④NT-proBNP检测:采用酶联免疫吸附试验法(ELISA法),试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供(批号:20171225)。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件处理数据,计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 实验组和正常组血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平对比

实验组患者血清H-FABP、CK-MB和NT-proBNP水平均明显高于正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 实验组和正常组血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum H-FABP, CK-MB and NT-proBNP levels in the experimental and normal groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	H-FABP( $\mu\text{g/L}$ )	CK-MB(U/L)	NT-proBNP(ng/L)
实验组	150	7.18 $\pm$ 2.23	57.72 $\pm$ 8.56	235.11 $\pm$ 17.28
正常组	70	1.01 $\pm$ 0.34	11.04 $\pm$ 1.46	83.21 $\pm$ 11.62
t 值		22.997	45.266	66.795
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 损害组和非损害组患儿血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对比

损害组患者血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平均明显高于非损害组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 损害组和非损害组患儿血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum H-FABP, CK-MB and NT-proBNP levels in children in the damaged and non-damaged groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	H-FABP( $\mu\text{g/L}$ )	CK-MB(U/L)	NT-proBNP(ng/L)
损害组	81	9.65 $\pm$ 2.67	74.35 $\pm$ 10.51	301.41 $\pm$ 20.25
非损害组	69	4.28 $\pm$ 1.35	38.19 $\pm$ 6.36	157.27 $\pm$ 15.74
t 值		15.135	24.945	48.036
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对重症肺炎患儿心肌损害的评估价值

根据 ROC 曲线分析图显示, H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 三者联合检测的敏感度、特异度及准确度显著高于 H-FABP、CK-MB、NT-proBNP 单独检测, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

## 3 讨论

肺炎是严重危害人类健康的一种疾病, 占感染性疾病死亡率之首。重症肺炎是儿童发病率较高的疾病, 是肺炎的危重阶段, 容易引起各种严重并发症, 其中心肌损害时较常发生的并发症, 可引

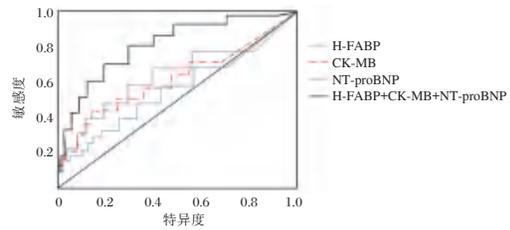


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

起心力衰竭从而导致患儿死亡<sup>[8]</sup>。重症肺炎可急性起病, 部分患儿除表现为发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难等呼吸系统症状外, 可在短期内出现意识障碍, 休克、肾功能及肝功能不全等其他系统明显受累的表现, 严重威胁着患儿的生命安全<sup>[9]</sup>。当前重症肺炎引发心肌损害的机制尚未明确, 有文献指出, 肺炎时细菌、病毒等入侵上呼吸道, 当炎症蔓延至肺部引起肺泡水肿、充血, 导致低氧血症进而造成心肌损害<sup>[10]</sup>。若未能及时诊断重症肺炎心肌损害, 并进行有效的治疗, 则患儿可能发生心力衰竭, 病情进一步恶化, 导致治疗难度加大, 死亡率增高。因此, 寻找有效的血清指标来反映重症肺炎患儿的病情进展, 对于诊断患儿病情及改善预后具有重要意义。本研究主要通过检测重症肺炎患儿血清 H-FABP、CK-MB 及 NT-proBNP 水平, 探究这三个指标对重症肺炎患儿心肌损害的评估价值。

H-FABP 是一种新型小胞质蛋白, 主要存在与心脏组织, 但在心脏以外的组织中也有低浓度表达, 是近年来临床上常用于诊断心肌损害早期指标<sup>[11]</sup>。其主要作用是参与线粒体的脂肪  $\beta$  氧化反应, 促使生产三磷酸腺苷 (ATP), 为心肌供给能量, 因此当心肌受损时, 会有大量脂肪酸进行供能, H-FABP 表达水平显著增加<sup>[12]</sup>。张恩安等<sup>[13]</sup>也表示肌损害重症肺炎患儿的 H-FABP 水平显著高于非心肌损害重症肺炎及正常儿童, 且重度肌损害重症肺炎的 H-FABP 水平显著高于中度及轻度心肌损害重症肺炎者, 提示血清重症肺炎患儿的 H-FABP 水平与心肌损害密切相关, 本研究与其一

表3 血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 评估价值的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of the assessed values of serum H-FABP, CK-MB and NT-proBNP

项目	截断值	ACU	95% CI	敏感度	特异度	准确度
H-FABP	5.01 $\mu\text{g/L}$	0.753	0.705~0.867	0.728	0.783	0.753
CK-MB	47.44 U/L	0.762	0.722~0.894	0.753	0.768	0.747
NT-proBNP	171.52 ng/L	0.816	0.744~0.903	0.803	0.826	0.813
H-FABP+CK-MB+NT-proBNP	4.85 $\mu\text{g/L}$ +45.27 U/L+165.31 ng/L	0.938	0.857~0.992	0.926	0.942	0.933

致。CK-MB 是肌酸激酶(CK)的一种同工酶,大部分存在与心肌,对于评估心肌损害具有较高的特异性。CK-MB 作为心肌损害的评估指标,原因可能是:重症肺炎患儿体内炎症因子释放可造成心肌组织大量微循环障碍,导致低氧血症,因而心肌受到损害,引起CK-MB 表达水平增加<sup>[14]</sup>。另王昭强等<sup>[15]</sup>也表明,CK-MB 升高会损伤心肌细胞,导致体内心肌酶谱升高。当心肌发生缺血、缺氧而损伤时,会刺激心肌组织产生脑利钠肽(BNP)前体物质,而BNP 前体物质可在蛋白酶作用下裂解为BNP 和NT-proBNP<sup>[16]</sup>。两者都是在心脏受到压力负荷时释放的产物,其水平可用来反映心肌功能及损害程度,是临床上常用的心肌损害标志物。相较而言,NT-proBNP 的半衰期显著长于BNP,且在血清中有着更高的稳定性和灵敏度,因此NT-proBNP 是临床上更为理想的心肌损害标志物<sup>[17]</sup>。杨姗姗等<sup>[18]</sup>研究指出NT-proBNP 水平的升高可能是由于炎症状态下激活了机体氧化应激反应,导致释放大量的促氧化应激反应的相关因子,这些因子会逐渐合成细胞毒性,损伤心肌细胞,进一步增加了NT-proBNP 水平。本研究结果表明,损害组患儿血清H-FABP、CK-MB 和NT-proBNP 水平明显高于非损害组,提示血清血清H-FABP、CK-MB 和NT-proBNP 水平与重症肺炎患儿心肌损害有关,可作为评估心肌损害的血清指标。根据ROC 曲线分析结果可知,H-FABP+CK-MB+NT-proBNP 联合检测的敏感度为92.59%,特异度为94.20%,准确度为93.33%,三者联合检测的敏感度、特异度及准确度明显高于H-FABP、CK-MB、NT-proBNP 单独检测,提示血清H-FABP、CK-MB 和NT-proBNP 水平联合检测可更有效评估患儿心肌损害情况。

综上所述,重症肺炎患儿发生心肌损害时血清H-FABP、CK-MB 和NT-proBNP 水平明显增加,检测血H-FABP、CK-MB 和NT-proBNP 水平变化,对于评估重症肺炎患儿是否发生心肌损害及改善预后具有重要价值。

## 参考文献

- [1] 占达丽,李敏,王文慧,等. 2017—2020年海南省4 132例儿童肺炎病例病原菌检测结果分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(5): 627-629.
- [2] Cutuli SL, Grieco DL, Menga LS, et al. Noninvasive ventilation and high-flow oxygen therapy for severe community-acquired pneumonia[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(2): 142-150.
- [3] 赵雪然,贺新建,李红艳,等. 支原体肺炎合并心肌损害患儿心电图特征与心肌酶谱变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1628-1630.
- [4] Stieger P, Rana OR, Saygili E, et al. Impact of internal and external electrical cardioversion on cardiac specific enzymes and inflammation in patients with atrial fibrillation and heart failure[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2): 135-139.
- [5] 罗文彦,高秀华,李杰茹,等. OSAHS 患者血清PTX3、H-FABP、CK-MB 水平与心肌早期损伤的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(21): 5246-5248.
- [6] 孙东明,许渝,罗万军,等. 肺炎支原体肺炎患儿心肌损害的影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1053-1056.
- [7] 王卫平,毛萌,李廷玉,等. 儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 286-287.
- [8] 李坚,薛燕,韩卫红,等. 重症肺炎患者血清NF- $\kappa$ B 和CD64 及相关炎症因子表达水平及临床意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(7): 948-952.
- [9] 张东伟,卢根. 呼吸道病毒感染所致的儿童危重症诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(2): 111-116.
- [10] 杨慧,周鹏,陈咏华. 心电图监测及心肌指标检测在小儿病毒性肺炎中的临床应用价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(3): 440-442.
- [11] 蔡玲,范雪梅,孙健,等. 血清H-FABP 和cTnT 水平联合测定在急性心肌梗死诊断中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(7): 643-645.
- [12] 柳彩侠,卜林,孙东. 慢性肾综患者外周血TnI、NT-proBNP、H-FABP 及MYO 水平观察[J]. 山东医药, 2017, 57(7): 27-30.
- [13] 张恩安,张现娥,范满娜. 重症肺炎患儿血清Cys-C、Hcy、H-FABP 变化及与心肌损害的关系[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1433-1437.
- [14] 邓香,董文斌. 血清CK-MB、cTnT 水平对新生儿窒息后心肌损伤及治疗效果的预测价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4416-4418.
- [15] 王昭强,张玉玲,张玉静. 高压氧辅助治疗对鳃鱼腐败气体中毒肺损伤CT 表现及心肌酶谱的影响[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28(1): 106-108.
- [16] 刘春,邹勇,郭燕,等. 重症肺炎所致ARDS 患者血清cTn I、NT-proBNP 及CRP 水平变化及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(7): 1154-1157.
- [17] Schmitt W, Rühls H, Burghaus R, et al. NT-proBNP Qualifies as a Surrogate for Clinical End Points in Heart Failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(2): 498-507.
- [18] 杨姗姗,齐晓彦,杨卫仙,等. 重症肺炎合并心力衰竭患儿病原学分析及降钙素原氨基末端脑钠肽前体及肌钙蛋白I 的检测意义[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(12): 2203-2205.

# RDW、MAU、cTnI检测在慢性心力衰竭早期诊断、心功能评估中的应用

陈智\* 秦小敏 李四荣 王丽兰

**[摘要]** 目的 分析红细胞分布宽度(RDW)、微量白蛋白尿(MAU)、肌钙蛋白I(cTnI)检测在慢性心力衰竭(CHF)早期诊断、心功能评估中的应用价值。方法 收集2018年10月至2022年4月安徽省皖南康复医院收治的CHF患者98例(CHF组),其中纽约心脏病协会(NYHA)心功能II~IV级至少1个月以上者41例作为心功能失代偿组,NYHA I级者57例作为心功能代偿组。另选取本院同期健康体检者98名作为对照组。对比不同人群、以及心功能代偿组与心功能失代偿组中RDW、MAU、cTnI表达情况;对比CHF组与对照组左房容积指数(LAVI)、左室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF);分析RDW、MAU、cTnI对CHF的诊断价值以及RDW、MAU、cTnI与心功能指标的相关性。结果 CHF组RDW、MAU、cTnI值均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CHF组LAVI、LVMI高于对照组,LVEF低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );心功能代偿组RDW、MAU、cTnI值均低于心功能失代偿组CHF组( $P<0.05$ )。ROC曲线结果显示:RDW、MAU、cTnI对单独评估CHF曲线下面积(AUC)分别为0.692、0.739、0.718,联合诊断的AUC值为0.859,高于三者单独诊断( $P<0.05$ ),联合诊断敏感度、特异度分别为90.60%、85.50%。RDW、MAU、cTnI与LAVI、LVMI指标之间为正相关关系,与LVEF呈负相关关系( $P<0.05$ )。结论 RDW、MAU、cTnI在CHF患者中表达明显增高,与患者心功能严重程度密切相关,三指标可为临床早期诊断、患者危险分层工作提供参考。

**[关键词]** RDW; MAU; cTnI; 慢性心力衰竭; 心功能

## Application of RDW, MAU, and cTnI detection in early diagnosis and cardiac function evaluation of chronic heart failure

CHEN Zhi\*, QIN Xiaomin, LI Sirong, WANG Lilan

(Department of Cardiology, Anhui Wannan Rehabilitation Hospital. Wuhu Fifth People's Hospital, Wuhu, Anhui, China, 241000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the application value of red blood cell distribution width (RDW), microalbuminuria (MAU) and troponin I (cTnI) detection in early diagnosis of chronic heart failure (CHF) and assessment of cardiac function. **Methods** 98 CHF patients admitted to Wannan Rehabilitation Hospital in Anhui Province from October 2018 to April 2022 were collected (CHF group), among them, the 41 patients with New York Heart Association (NYHA) cardiac function II~IV for at least 1 month were selected as the heart function decompensation group, and 57 patients with NYHA Class I were selected as the cardiac function compensation group. Another 98 cases who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The expressions of RDW, MAU, and cTnI in different groups of people, as well as in the compensated cardiac function group and the decompensated cardiac function group; compared the left atrial volume index (LAVI), left ventricular mass index (LVMI), Left ventricular ejection fraction (LVEF) of the CHF group and the control group were compared. The diagnostic value of

基金项目:芜湖市卫生健康委科研项目(WHWJ2021y085)

作者单位:安徽省皖南康复医院·芜湖市第五人民医院心内科,安徽,芜湖 241000

\*通信作者:陈智, E-mail:chenzhiys@163.com

RDW, MAU, cTnI for CHF and the correlation between RDW, MAU, cTnI and cardiac function indicators were analyzed. **Results** The values of RDW, MAU and cTnI in the CHF group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the LAVI and LVMI in the CHF group were higher than those in the control group, and LVEF in the CHF group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The values of RDW, MAU and cTnI in the cardiac function compensation group were lower than those in the cardiac decompensation group and the CHF group ( $P<0.05$ ). The results of the ROC curve showed that: the area under the curve (AUC) of RDW, MAU, and cTnI for CHF alone was 0.692, 0.739 and 0.718, respectively, and the AUC value of the combined diagnosis was 0.859, which was higher than that of the three alone ( $P<0.05$ ), the sensitivity and specificity of combined diagnosis were 90.60% and 85.50%, respectively. RDW, MAU, cTnI were positively correlated with LAVI, LVMI, and were negatively correlated with LVEF ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expressions of RDW, MAU, and cTnI are significantly increased in CHF patients, which are closely related to the severity of cardiac function, and the three indicators can provide reference for early clinical diagnosis and risk stratification of patients.

[KEY WORDS] RDW; MAU; cTnI; Chronic heart failure; Cardiac function

心力衰竭是由于心脏结构或者功能异常导致的心室充盈或射血能力受损的一种临床综合征,慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CHF)则是各种心脏疾病进行性发展的终末阶段,为目前临床中重要的心血管疾病之一,严重威胁患者的生命健康和生活质量<sup>[1]</sup>。早期对CHF患者做出准确诊断,了解患者心功能情况对临床诊疗及预后积极影响。红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)是血液循环中红细胞的形态进行数字化测量所得,是外周血红细胞体积大小变化的衡量指标,通常应用于临床贫血诊断与分类中。也有研究显示其在CHF患者中表达明显升高,且与患者预后不良密切相关<sup>[2]</sup>。微量白蛋白尿(Microalbuminuria, MAU)是评估机体微血管损伤的重要标志,同时也是预测一般人群中心血管死亡及心衰的相关因子<sup>[3]</sup>。肌钙蛋白I(Cardiac troponin I, cTnI)则是临床中评估机体心功能的常用指标,在心肌损伤诊断中具有较高应用价值<sup>[4]</sup>。本研究通过对比分析RDW、MAU、cTnI在CHF患者中的表达情况,探讨RDW、MAU、cTnI检测在慢性心力衰竭早期诊断、心功能评估中的应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2018年10月至2022年4月安徽省皖南康复医院收治的CHF患者98例(CHF组),纳入标准:①均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准;②临床资料完整;③患者

及其家属均知晓并同意本研究。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②入院前有接受相关治疗者;③心肌梗死、心肌炎、糖尿病肾病等疾病;④妊娠期妇女。

CHF组男53例,女45例,年龄49~79岁,平均年龄为(64.71±5.38)岁,其中纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)<sup>[6]</sup>心功能Ⅱ~Ⅳ级至少1个月以上者41例(心功能失代偿组),NYHA I级者57例(心功能代偿组)。另选取本院同期健康体检者98名作为对照组,入选者均无心脏疾病或其他影响本研究疾病存在,其中男56名,女42名,年龄47~80岁,平均年龄为(65.39±5.60)岁。对照组与CHF组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 RDW、MAU、cTnI检测方法

RDW:获取受试对象空腹静脉血3 mL,使用血细胞分析仪进行测定。MAU:获取受试对象过夜中段晨尿5 mL,测定尿白蛋白与尿肌酐比值(urinary albumin/creatinineratio, UACR),UACR<30 mg/g定义为尿白蛋白正常,UACR在30~299 mg/g为MAU,UACR≥300 mg/g为大量白蛋白尿。cTnI:获取受试对象空腹静脉血3 mL,使用离心机(转数:3 000 r/min;离心半径:10 cm;时间:10 min)离心后获取血清,使用电化学发光免疫分析法测定cTnI,试剂盒均为北京九强生物技术股份有限公司提供。

### 1.2.2 彩色多普勒超声检查

使用惠普公司提供的GE彩色多普勒超声进行检测,探头为2.5 MHz,对患者心功能相关指标进行检测,包括左房容积指数(Left atrial volume index, LAVI)、左室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)、左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)等。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, $t$ 检验;计数资料通过率或构成比表示,并采用 $\chi^2$ 检验,绘制ROC曲线分析RDW、MAU、cTnI对慢性心力衰竭的诊断价值,采用Pearson直线相关分析RDW、MAU、cTnI与心功能指标的相关性,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组中RDW、MAU、cTnI表达情况比较

CHF组RDW、MAU、cTnI值均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组中RDW、MAU、cTnI表达情况比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of expression of RDW, MAU and cTnI between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	RDW(%)	MAU(mg/g)	cTnI(ng/mL)
对照组	98	12.33±1.26	23.62±4.15	0.06±0.02
CHF组	98	15.61±1.71	200.52±13.40	4.73±1.30
t值		15.286	124.838	35.557
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 两组LAVI、LVMI、LVEF比较

CHF组LAVI、LVMI高于对照组,LVEF低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组LAVI、LVMI、LVEF比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of LAVI, LVMI and LVEF between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LAVI	LVMI(g/m <sup>2</sup> )	LVEF(%)
对照组	98	21.69±2.30	97.18±6.60	54.17±3.21
CHF组	98	42.18±2.68	119.58±8.71	37.22±2.59
t值		57.435	20.291	40.682
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 心功能代偿组与心功能失代偿组RDW、MAU、cTnI比较

心功能代偿组RDW、MAU、cTnI值均低于心功能失代偿组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 心功能代偿组与心功能失代偿组RDW、MAU、cTnI比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of RDW, MAU and cTnI between cardiac function compensation group and cardiac function decompensation group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	RDW(%)	MAU(mg/g)	cTnI(ng/mL)
心功能代偿组	57	13.66±1.50	89.62±12.36	2.23±0.52
心功能失代偿组	41	18.31±1.49	354.69±28.54	8.21±1.39
t值		15.180	62.531	29.811
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.4 RDW、MAU、cTnI对CHF诊断价值分析

ROC曲线结果显示:RDW、MAU、cTnI对单独评估CHF曲线下面积(AUC)分别为0.692、0.739、0.718,联合诊断的AUC值为0.859,高于三者单独诊断( $P < 0.05$ ),联合诊断敏感度、特异度分别为90.60%、85.50%。见表4、图1。

表4 RDW、MAU、cTnI对慢性心力衰竭诊断价值分析  
Table 4 Analysis of diagnostic value of RDW, MAU and cTnI for chronic heart failure

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度
RDW	16.57	0.692	0.589~0.795	0.644	0.554
MAU	213.39	0.739	0.678~0.851	0.709	0.688
cTnI	4.34	0.718	0.620~0.816	0.691	0.615
RDW+MAU+cTnI		0.859	0.713~0.950	0.906	0.855

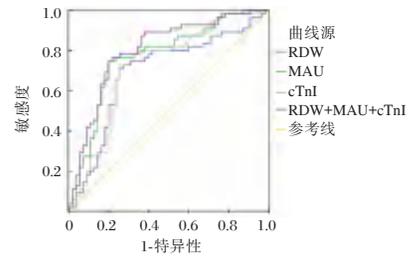


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

### 2.5 RDW、MAU、cTnI与心功能指标相关性分析

RDW、MAU、cTnI与LAVI、LVMI指标之间为正相关关系,与LVEF均呈现负相关关系( $P < 0.05$ )。见表5。

表5 RDW、MAU、cTnI与心功能指标相关性分析

Table 5 Correlation analysis of RDW, MAU, cTnI and cardiac function indexes

指标	LAVI		LVMI		LVEF	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
RDW	0.544	<0.001	0.519	<0.001	-0.594	<0.001
MAU	0.523	<0.001	0.458	<0.001	-0.561	<0.001
cTnI	0.711	<0.001	0.726	<0.001	-0.687	<0.001

### 3 讨论

有学者发现,除年龄外,RDW值增高是与CHF发病率、致死率相关性最高的因子,同时,与以往LVEF、NYHA、肾功能等CHF相关的预后因子相比,RDW与患者预后具有更强的统计学关联性<sup>[7]</sup>。本研究结果显示:CHF患者RDW、MAU、cTnI值及LAVI、LVMI均明显高于对照组,LVEF则明显低于对照组。目前临床中发现,内皮细胞损伤是导致心、肾疾病发生、发展的基础,是各种心血管疾病的危险因素,如血脂异常、糖尿病、高血压等均可引起机体内皮细胞损伤,导致全身血管亚临床动脉粥样硬化以及肾脏病变,导致MAU<sup>[8]</sup>。MAU作为全身血管内皮细胞损伤的重要参考指标,对肾脏损伤具有较高敏感性。以往研究也显示,MAU可作为心力衰竭独立的预测因子及危险因素<sup>[9]</sup>。肌钙蛋白包含3种亚基,对横纹肌收缩具有调节作用,是心脏评估的特异性指标,其表达水平变化与心肌损伤程度密切相关<sup>[10]</sup>。在正常情况下,肌钙蛋白难以穿过细胞膜进入到血液循环中,但心肌细胞缺血缺氧时,其可被释放到血液循环中。有研究显示,CHF患者血液中cTnI水平显著高于健康人群,同时与患者病情严重程度密切相关<sup>[11]</sup>。本研究结果与上述研究结果相符。分析原因:患者心功能损伤后导致体循环淤血,患者肠胃功能减退,机体对铁、和叶酸、维生素B12吸收异常,进而引起机体贫血RDW表达异常;CHF发病后患者肾素-血管紧张素被激活,致使肾小球滤过率过膜的通透性增加,滤过压随之增加,同时肾小球滤过屏障孔径也增加,进而导致肾功能异常,尿蛋白排出来增加,发生MAU;心肌细胞缺血缺氧后出现变性坏死,导致游离于胞浆的cTnI释放入血循环,因此患者外周血液中cTnI表达升高<sup>[12]</sup>。另一方面,本文通过绘制ROC曲线分析得:RDW、MAU、cTnI对CHF诊断均具有一定参考价值,AUC值分别为0.692、0.739、0.718,且三者联合诊断AUC值(0.859)及敏感度、特异度均高于三者单独诊断,提示联合诊断可为临床提供更全面参考信息,提高诊断效能。

在临床中常用心功能分级对患者心功能损伤情况进行评估,但其主要是依靠观察患者临床表现,评估时主管因素占主导,可能影响评估准确性。因此,临床中需要寻找更客观指标评估患者心功能。以往研究显示,RDW、MAU、cTnI与CHF患者心功能存

在联系<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,相比心功能代偿组,心功能失代偿组RDW、MAU、cTnI值更高,提示随着患者心功能损伤加重,其RDW、MAU、cTnI值也随之增加。以往研究显示,LAVI、LVMI、LVEF与机体心力衰竭程度相关,其数值变化可有助于临床了解患者心功能情况<sup>[14]</sup>。本研究也显示,CHF患者LAVI、LVMI、LVEF值与对照组存在差异,与上述研究结果相符。进一步经相关性分析可知,RDW、MAU、cTnI与LAVI、LVMI指标之间为正相关关系,与LVEF均为负相关关系,分析RDW、MAU、cTnI值升高在一定程度上或可以促进心肌重构,使患者心功能损伤程度加重,三者可能为导致心力衰竭并促进其发展的危险因素<sup>[15]</sup>。

综上所述,RDW、MAU、cTnI在CHF患者中表达明显增高,且随着患者心功能损伤加重,三指标表达也随之增加,与患者心功能严重程度密切相关,可为临床早期诊断、危险分层工作提供参考。

### 参考文献

- [1] 张蓉,章世平,蒋元翠.血清cTnI、NT-proBNP水平与妊娠合并慢性心力衰竭患者心功能的相关性及其临床意义[J].心血管康复医学杂志,2019,28(2):152-156.
- [2] 程龙,程蓉,尚艳妍.慢性心力衰竭心源性猝死影响因素分析及基线QRS波群时限联合基线血浆NT-proBNP对其预测价值[J].临床误诊误治,2022,35(12):21-25.
- [3] 李硕,黎百志,李晓慧,等.血清红细胞分布宽度尿酸和脑钠肽联合检测在诊断慢性心力衰竭中的临床价值[J].河北医学,2019,25(5):841-844.
- [4] 程巍,王思梦,何帅,等.MOCO-PSIR在扩张型心肌病心肌纤维化瘢痕评价中的应用价值[J].四川大学学报(医学版),2019,50(4):483-488.
- [5] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [6] 胡琳,汤春贵,郝丽琴,等.血清cTnI水平联合肺动脉CT成像,心脏超声评估老年性心力衰竭患者预后的价值研究[J].河北医药,2020,42(1):24-32.
- [7] 卢英霞,杨丽莉,郭俊花,等.扩张型心肌病所致慢性心力衰竭患者血清omentin-1、chemerin与炎症因子、心肌损伤和心功能的关系[J].国际检验医学杂志,2022,43(10):1196-1201.
- [8] 韩静,胡文江,白蓉,等.超声心动图联合血清H-FABP、cTnI检测评估慢性心力衰竭病人左心功能的效果观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(2):296-299.

(下转第1137页)

· 论 著 ·

# 急性脑梗死患者时间窗内行血管内介入治疗前后血清自噬相关蛋白的检测及临床价值

李森 姜永亮\* 潘磊

**【摘要】**目的 研究急性脑梗死(ACI)患者时间窗内行血管内介入治疗前后检测血清自噬相关蛋白 Beclin-1 和轻链 3(LC3)的临床价值。方法 选择 2019 年 4 月至 2021 年 6 月在上海市松江区中心医院接受时间窗内血管内介入治疗的 90 例 ACI 患者作为 ACI 组,选取同期体检的 95 名健康志愿者作为对照组,检测 ACI 组患者入院时及治疗后 12 h、对照组体检时的血清 Beclin-1、LC3 含量,采用入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评价 ACI 患者的病情严重程度并分为轻度缺损患者和中重度缺损患者,采用出院后 90 d 时的改良 Rankin 量表(mRS)评分评价 ACI 患者的预后并分为预后良好患者和预后不良患者,对不同病情严重程度、不同预后患者进行 Beclin-1、LC3 比较。结果 Beclin-1、LC3 含量:治疗后 12 h>入院时>对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ACI 组中神经功能中重度缺损患者入院时血清 Beclin-1、LC3 含量高于轻度缺损患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );ACI 组中预后不良患者治疗后 12 h 的血清 Beclin-1、LC3 含量低于预后良好患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良患者的发病至手术时间、入院时 NIHSS 评分、随机血糖、CRP、LDL-C 水平高于预后良好患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。logistic 回归模型分析结果显示:发病至手术时间、入院时 NIHSS 评分治疗后 12 h 时血清 Beclin-1、LC3 含量是 ACI 患者预后不良的影响因素( $P<0.05$ )。治疗后 12 h 时血清 Beclin-1、LC3 含量预测 ACI 患者预后的曲线下面积分别为 0.729(95%CI:0.613~0.845)、0.761(95%CI:0.643~0.879),根据约登指数最大值确定两项血清指标预测 ACI 患者预后的截断值分别为 3.51 ng/mL(灵敏度:71.43%、特异度:68.12%)、163.50 pg/mL(灵敏度:76.19%、特异度:72.46%)。结论 ACI 患者 PCI 后 12 h 检测血清自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 含量对预后具有评估价值。

**【关键词】** 急性脑梗死;自噬;Beclin-1;LC3

## Detection and clinical value of serum autophagy related protein in patients with acute cerebral infarction before and after intravascular interventional therapy within the time window

LI Sen, JIANG Yongliang\*, PAN Lei

(Department of Neurosurgery, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai, China, 201600)

**【ABSTRACT】** **Objective** To study the clinical value of detecting serum autophagy related proteins Beclin-1 and LC3 of patients with acute cerebral infarction (ACI) before and after intravascular interventional therapy within the time window. **Methods** 90 patients with ACI who received intravascular interventional therapy within the time window in Shanghai Songjiang District Central Hospital from April 2019 to June 2021 were selected as the ACI group, and 95 healthy volunteers who underwent physical examination in the same period were selected as controls. The serum Beclin-1 and LC3 contents of patients in the ACI group at admission and 12 hours after treatment, of the control group at physical examination were measured. The disease severity degree of ACI patients was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at

基金项目:上海市松江区技术攻关项目(15sjgg34)

作者单位:上海市松江区中心医院神经外科,上海 201600

\*通信作者:姜永亮, E-mail:18918288969@163.com

admission and divided into patients with mild defects and patients with moderate and severe defects the prognosis of ACI patients was evaluated by the modified Rankin Scale (MRS) score at 90 days after discharge and divided into patients with good prognosis and patients with poor prognosis. Beclin-1 and LC3 in patients with different severity and prognosis were compared. **Results** The levels of serum Beclin-1 and LC3: 12 h after treatment > admission > control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In the ACI group, the levels of serum Beclin-1 and LC3 at admission of patients with moderate and severe defects were higher than those of patients with mild defects, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of serum Beclin-1 and LC3 at 12 hours after treatment of patients with poor prognosis were lower than those of patients with good prognosis, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The time from onset to operation, NIHSS score at admission, random blood glucose, CRP and LDL-C levels of patients with poor prognosis were higher than those of patients with good prognosis, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The results of logistic regression model analysis showed that the time from onset to operation and the contents of serum Beclin-1 and LC3 at 12 hours after the treatment, NIHSS score at admission were the influencing factors of poor prognosis of ACI patients ( $P<0.05$ ). The area under curve of serum Beclin-1 and LC3 contents at 12 h after treatment in predicting the prognosis of ACI patients were 0.729 (95%CI:0.613~0.845), 0.761 (95%CI:0.643~0.879), according to the maximum value of the Yoden index, the cutoff values of two serum indicators for predicting the prognosis of patients with ACI were 3.51 ng/mL (sensitivity: 71.43%, specificity: 68.12%) and 163.50 pg/mL (sensitivity: 76.19%, specificity: 72.46%), respectively. **Conclusion** Detection of serum autophagy associated protein Beclin-1 and LC3 levels 12 hours after PCI in patients with ACI has predictive value for prognosis.

[KEY WORDS] Acute cerebral infarction; Autophagy; Beclin-1; LC3

时间窗内行急诊血管内介入治疗是治疗急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 的首选方式, 对提高生存率、降低致残率、改善预后具有重要意义<sup>[1]</sup>。尽管如此, 受到 ACI 发病及治疗过程中缺血再灌注损害的影响, 部分 ACI 患者获得缺血脑组织的血流再灌注后仍会发生预后不良<sup>[2-3]</sup>。因此, 深入认识 ACI 血管介入治疗预后的相关生物学机制, 有助于发现新的治疗靶点和评价标志物。细胞自噬是参与组织缺血缺氧损害及缺血再灌注损害的生物学环节, 其特征是细胞通过降解自身细胞器及大分子来维持细胞内环境稳定, 在脑组织缺血再灌注过程中激活自噬能够起到神经保护作用<sup>[4-5]</sup>。Beclin-1 和轻链 3 (light-chain3, LC3) 是参与自噬启动的关键蛋白, 对自噬具有促进作用。本研究将血清自噬相关蛋白 Beclin-1、LC3 作为标志物, 分析自噬相关蛋白与 ACI 病情严重程度及预后的关系。报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2019 年 4 月至 2021 年 6 月在上海市松江区中心医院接受血管内介入治疗的 90 例 ACI 患者作为研究的 ACI 组, 纳入标准: ①符合指南中 ACI 的诊断标准<sup>[6]</sup>; ②在时间窗内行血管内介入治疗;

③入院时及治疗后 12 h 均留取血清标本; ④临床资料和预后资料完整。排除标准: ①既往有脑梗死、脑出血、脑外伤等病史; ②既往有血管内介入治疗史; ③合并精神疾病、恶性肿瘤。选择同期体检的 95 名健康志愿者作为对照组。本研究取得入组对象或家属的知情同意, 获得医院伦理委员会的批准。

### 1.2 血清自噬相关蛋白含量的检测

ACI 组患者入院时采集外周静脉血 3~5 mL 作为治疗前数据, 血管内介入治疗后 12 h 采集外周静脉血 3~5 mL; 对照组体检时采集外周静脉血 3~5 mL。静脉血室温静置 30 min 后 3 000 r/m、半径 5 cm 离心 10 min, 分离得到血清后采用酶联免疫吸附法试剂盒 (上海西唐生物科技有限公司, 中国) 检测 Beclin-1 和 LC3 的含量。

### 1.3 ACI 病情严重程度及预后的评价

入院时, 参照指南<sup>[6]</sup>采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评价 ACI 患者的病情严重程度, 评分  $\geq 5$  分为中重度缺损、 $< 5$  分为轻度缺损, 将 ACI 患者分为中重度缺损患者和轻度缺损患者。出院后 90 d 时, 参照指南<sup>[6]</sup>采用改良 Rankin 量表评分 (modified Rankin scale score, mRS) 评价 ACI 患者的预后, 评分  $\geq 4$  分为预后不良、 $< 4$  分为预后良好, 将

ACI患者分为预后不良患者和预后良好患者。

#### 1.4 临床资料的收集

收集ACI患者的临床资料,包括性别、年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史、发病至手术时间、入院时NIHSS评分,入院时的总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)、随机血糖、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0软件和Prism6.0软件进行统计学分析和制图,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、组内治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示、组间比较采用卡方检验;ACI预后的影响因素采用logistic回归分析,血清自噬相关蛋白预测ACI预后的价值采用ROC曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ACI组与对照组血清自噬相关蛋白含量的比较

Beclin-1、LC3含量:治疗后12 h>入院时>对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 ACI组与对照组血清自噬相关蛋白含量的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of serum autophagy related protein content between ACI group and control group $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	Beclin-1 (ng/mL)	LC3 (pg/mL)
ACI组 入院时	90	2.55±0.60 <sup>a</sup>	122.23±21.58 <sup>a</sup>
ACI组 治疗后12 h	90	3.64±0.70 <sup>ab</sup>	166.84±29.66 <sup>ab</sup>
对照组	95	1.25±0.31	83.51±14.58
$t_{ACI组入院时 vs 对照组}$ 值		12.312	9.293
$P_{ACI组入院时 vs 对照组}$ 值		0.000	0.000
$t_{ACI组治疗后12 h vs 对照组}$ 值		17.575	15.427
$P_{ACI组治疗后12 h vs 对照组}$ 值		0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;ACI组内治疗后12 h与入院时比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 ACI组中入院时不同病情严重程度患者血清自噬相关蛋白含量的比较

根据NIHSS评分将ACI组分为神经功能中重度缺损患者( $n=38$ )和轻度损伤患者( $n=52$ ),ACI组中神经功能中重度缺损患者入院时血清Beclin-1、LC3含量高于轻度缺损患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 ACI组中入院时不同病情严重程度患者血清自噬相关蛋白含量的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of serum autophagy related protein content in patients with different severity of disease at admission in ACI group $(\bar{x} \pm s)$

病情严重程度	<i>n</i>	Beclin-1 (ng/mL)	LC3 (pg/mL)
中重度缺损	38	3.05±0.67	134.53±25.74
轻度缺损	52	2.18±0.42	113.24±18.95
$t$ 值		7.557	4.480
$P$ 值		0.000	0.000

### 2.3 ACI组中不同预后患者治疗前及治疗后血清自噬相关蛋白含量的比较

根据mRS将ACI组患者分为预后良好患者( $n=69$ )和预后不良患者( $n=21$ ),ACI组中预后良好患者与预后不良患者入院时的血清Beclin-1、LC3含量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );预后不良患者治疗后12 h的血清Beclin-1、LC3含量低于预后良好患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 ACI组中不同预后患者入院时及治疗后血清自噬相关蛋白含量的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Comparison of serum autophagy related protein content at admission and after treatment in patients with different prognosis in ACI group $(\bar{x} \pm s)$

预后	<i>n</i>	入院时		治疗后	
		Beclin-1 (ng/mL)	LC3 (pg/mL)	Beclin-1 (ng/mL)	LC3 (pg/mL)
预后良好	69	2.52±0.52	121.32±19.52	3.76±0.69	174.18±26.40
预后不良	21	2.65±0.77	125.23±22.12	3.23±0.57	142.73±27.39
$t$ 值		0.890	0.779	3.200	4.739
$P$ 值		0.376	0.438	0.002	0.000

### 2.4 ACI组中不同预后患者临床资料的比较

ACI组中预后良好患者与预后不良患者的性别、年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史、TC、TG、HDL-C比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );预后不良患者的发病至手术时间、入院时NIHSS评分、随机血糖、CRP、LDL-C水平高于预后良好患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 ACI组患者预后影响因素的logistic回归分析

以ACI组患者的预后作为因变量(预后良好=0、预后不良=1),发病至手术时间、入院时NIHSS评分、随机血糖、CRP、LDL-C、治疗后12 h时血清Beclin-1、LC3含量作为自变量,在logistic回归模型中进行分析,结果显示:发病至手术时间、入院时NIHSS评分治疗后12 h时血清Beclin-1、LC3含量是ACI患者预后不良的影响因素( $P < 0.05$ )。见表5。

表4 ACI组中不同预后患者临床资料的比较  $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$ 

临床资料	预后良好 (n=69)	预后不良 (n=21)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女)	38/31	11/10	0.047	0.828
年龄(岁)	62.83±10.93	63.91±13.57	0.374	0.709
高血压	28(40.58)	9(42.86)	0.034	0.853
糖尿病	22(31.88)	7(33.33)	0.015	0.901
吸烟史	24(34.78)	8(38.10)	0.077	0.781
发病至手术时间(h)	3.75±0.85	3.11±0.91	2.972	0.004
入院时NIHSS评分	19.24±4.68	22.51±6.42	2.559	0.012
TC(mmol/L)	5.24±0.98	5.49±1.03	1.002	0.314
TG(mmol/L)	1.94±0.42	2.05±0.49	1.010	0.315
LDLC(mmol/L)	2.88±0.72	3.34±0.81	2.489	0.015
HDLC(mmol/L)	1.09±0.25	1.02±0.31	1.061	0.292
CRP(mg/L)	19.58±3.25	22.44±3.82	3.387	0.001
随机血糖(mmol/L)	7.32±1.02	8.11±1.16	3.009	0.003

表5 ACI组患者预后影响因素的logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of prognostic factors of patients in ACI group

自变量	$\beta$ 值	Wald值	OR值	95% CI	P值
发病至手术时间	1.523	7.382	4.586	3.123~9.952	0.003
入院时NIHSS评分	0.318	6.958	1.374	1.142~1.948	0.007
随机血糖	0.624	1.482	1.866	0.752~9.195	0.185
CRP	0.294	1.009	1.342	0.838~6.585	0.342
LDL-C	2.231	1.778	9.309	0.893~361.955	0.109
治疗后12h时血清Beclin-1	2.092	7.122	8.101	6.582~22.958	0.005
治疗后12h时血清LC3	0.041	5.948	1.042	1.009~1.212	0.015

## 2.6 治疗后12 h时血清自噬相关蛋白预测ACI患者预后的ROC曲线分析

治疗后12 h时血清Beclin-1、LC3含量预测ACI患者预后的曲线下面积分别为0.729(95% CI: 0.613~0.845)、0.761(95% CI: 0.643~0.879),根据约登指数最大值确定两项血清指标预测ACI患者预后的截断值分别为3.51 ng/mL(灵敏度:71.43%、特异度:68.12%)、163.50 pg/mL(灵敏度:76.19%、特异度:72.46%)。见图1。

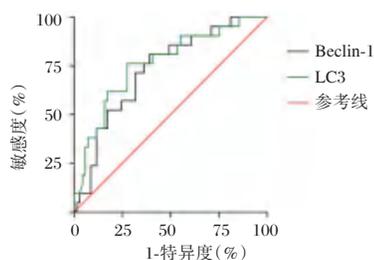


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

ACI患者接受血管内介入治疗会发生缺血再灌注损伤,部分患者会出现神经损伤加剧、导致预后不良<sup>[7-8]</sup>。因此,深入认识脑缺血再灌注损伤的分子机制有助于发现改善ACI患者血管内介入治疗预后的新靶点,也有助于发现预测ACI患者血管内介入治疗预后的分子标志物<sup>[9-10]</sup>。

近些年,越来越多的研究开始关注细胞自噬在不同疾病、不同病理生理过程中的生物学作用,缺血缺氧、缺血再灌注、炎症、应激等病理刺激能够激活自噬,其特征是内质网或高尔基体的双层膜结构包裹蛋白质及细胞降解物形成自噬体、与溶酶体结合形成自噬溶酶体并对受损的细胞器及蛋白质进行降解,有利于维持细胞内环境稳定<sup>[11-12]</sup>。多项基础研究证实,大鼠缺血脑组织及缺血再灌注脑组织中自噬均显著激活,自噬标志基因Beclin-1及LC3的表达水平明显增加<sup>[13]</sup>。本研究的检测结果显示:ACI患者入院时及治疗后的血清Beclin-1及LC3含量明显增加且治疗后的上述指标较入院时升高。以上结果提示缺血缺氧及缺血再灌注均对脑组织中的自噬具有激活作用,自噬可能是参与ACI发病及预后转归的生物学环节之一。

自噬受到缺血缺氧的调控,ACI发病后脑组织缺血缺氧损害越明显、神经功能损害越重<sup>[14]</sup>。本研究通过NIHSS评分评价ACI的病情严重程度,神经功能中重度缺损的ACI患者血清Beclin-1及LC3含量高于轻度缺损的ACI患者,表明ACI病情越重、自噬激活越明显。ACI发病后病情越重、表明缺氧越重,缺氧能够增加自噬标志基因的表达,随着ACI患者病情和缺氧程度的加重、缺氧增加自噬基因表达的作用也越明显。

缺血再灌注同样对细胞自噬具有促进作用,相关的基础研究证实缺血再灌注脑组织中Beclin-1及LC3的表达增加,激活自噬显著减轻脑组织的缺血再灌注损伤,表明缺血再灌注过程中自噬激活起到神经保护作用<sup>[15]</sup>。本研究对ACI患者治疗前后血清自噬标志蛋白的分析也证实:治疗后12 h的血清Beclin-1及LC3含量高于入院时、即高于治疗前,符合缺血再灌注激活自噬的生物学特征。进一步分析治疗后细胞自噬与治疗预后的关系可知:预

后良好的 ACI 患者治疗后 12 h 的血清 Beclin-1 及 LC3 含量高于预后不良的 ACI 患者,表明介入治疗后自噬激活越明显、ACI 的治疗预后越好,符合自噬在缺血缺氧及缺血再灌注脑组织中起保护作用的生物学特征。最后,通过 logistic 回归和 ROC 曲线分析证实:治疗后 12 h 的血清 Beclin-1 及 LC3 含量是 ACI 患者预后的影响因素、对预后具有预测价值。

综上所述,ACI 患者时间窗内行血管内介入治疗前后检测血清自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3 有助于评估病情严重程度及预后。

### 参考文献

- [1] Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4): 304-316.
- [2] Wu L, Xiong X, Wu X, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 5(13): 28.
- [3] Ghonimi NAM, Mahdy ME, Abdel Salam OA. Total Antioxidant Capacity Predicts Outcome in Acute Ischemic Stroke Subtypes in Egyptian Patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1911-1917.
- [4] Zhang X, Wei M, Fan J, et al. Ischemia-induced upregulation of autophagy preludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1519-1542.
- [5] Shen L, Gan Q, Yang Y, et al. Mitophagy in Cerebral Ischemia and Ischemia/Reperfusion Injury [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 8(13): 687246.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] van Horn N, Knip H, Leischner H, et al. Predictors of poor clinical outcome despite complete reperfusion in acute ischemic stroke patients [J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, 13(1): 14-18.
- [8] Huang Y, Pan L, Wu T, et al. Improvement of cerebral ischemia-reperfusion injury by L-3-n-butylphthalide through promoting angiogenesis [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(1): 341-350.
- [9] 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.
- [10] 刘磊, 董海, 何仲春, 等. 大面积脑梗死患者外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞水平变化及意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1527-1530.
- [11] Mo Y, Sun YY, Liu KY, et al. Autophagy and inflammation in ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1388-1396.
- [12] Ajoalabady A, Wang S, Kroemer G, et al. Targeting autophagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.
- [13] Guo QQ, Wang SS, Zhang SS, et al. ATM-CHK2-Beclin 1 axis promotes autophagy to maintain ROS homeostasis under oxidative stress [J]. *EMBO J*, 2020, 39(10): e103111.
- [14] Feng X, Zhang H, Meng L, et al. Hypoxia-induced acetylation of PAK1 enhances autophagy and promotes brain tumorigenesis via phosphorylating ATG5 [J]. *Autophagy*, 2021, 17(3): 723-742.
- [15] Zhang X, Wei M, Fan J, et al. Ischemia-induced upregulation of autophagy preludes dysfunctional lysosomal storage and associated synaptic impairments in neurons [J]. *Autophagy*, 2021, 17(6): 1519-1542.
- [9] 关杨, 李红, 郭飞, 等. 红细胞分布宽度和血管生成素 2 及缺氧诱导因子 1 $\alpha$  对慢性心力衰竭远期预后的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(4): 393-395.
- [10] 史平平, 戴领. 老年慢性心力衰竭患者心功能及预后与红细胞体积分布宽度的相关性 [J]. *山西医药杂志*, 2020, 49(24): 3374-3377.
- [11] 周迎, 任利辉, 陈策, 等. 红细胞分布宽度与老年慢性心力衰竭患者并发静脉血栓栓塞症的相关性 [J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(6): 583-585.
- [12] 罗娅, 周晓莉. 微量白蛋白尿在心血管疾病中的临床价值 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(2): 136-139.
- [13] 陈鑫龙, 田晶, 张青, 等. 冠心病慢性心力衰竭病人住院前后血清 NT-proBNP, cTnI, sST2, GDF-15 变化及其影响因素 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(10): 1622-1626.
- [14] 张清. sST2, NT-proBNP, hs-cTnI 水平评估心力衰竭预后及转归的临床价值 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(16): 2501-2504.
- [15] 苑晓焯, 吕彩霞, 姚丽霞, 等. 红细胞分布宽度对不同射血分数的老年急性心力衰竭的预测价值 [J]. *广东医学*, 2021, 42(10): 1193-1197.

(上接第 1132 页)

# 佛山地区 55 例新生儿血红蛋白 E 合并地中海贫血病例的基因型和血液型特征分析

林粤<sup>1,2</sup> 周万军<sup>3</sup> 余丰<sup>2</sup> 张澎怡<sup>2</sup> 刘海平<sup>2</sup> 余楠<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析佛山地区新生儿血红蛋白 E(Hb E)合并地中海贫血基因型和血液学表型的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月佛山市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心 126 939 例新生儿血斑进行毛细管电泳初筛, Hb E 阳性样本采用反向斑点杂交法检测其珠蛋白基因, 并进行血液学分析, 采用红细胞数(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、Hb E、血红蛋白 Bart (Hb Bart's)含量比较血液学表型。结果 126 939 例新生儿血斑卡经毛细管电泳检出 Hb E 条带样本 208 例, 召回 55 例(召回率 26.44%), 经珠蛋白基因检测确诊为异常 Hb E 病, 佛山地区新生儿异常 Hb E 病检出率为 0.16%。55 例中 Hb E 杂合子 44 例, Hb E 合并--SEA/ $\alpha\alpha$  3 例, Hb E 合并- $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$  3 例, Hb E 合并  $\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$  2 例, Hb E 合并  $\alpha$ 4.2/ $\alpha\alpha$ 、--SEA/ $\alpha\alpha$  合并  $\beta$ 654/ $\beta$ E、--SEA/- $\alpha$ 3.7 合并  $\beta$ N/ $\beta$ E 各 1 例。55 例异常 Hb E 的新生儿均呈小细胞低色素性贫血, 单纯 Hb E 杂合子为中度贫血, HGB ( $107.9 \pm 12.8$ ) g/L, MCV ( $80.4 \pm 9.9$ ) fL; 1 例 Hb E 合并--SEA/- $\alpha$ 3.7, HGB 99 g/L, MCV 62.5 fL; 1 例 Hb E 合并  $\alpha$ -、 $\beta$ -地贫(--SEA/ $\alpha\alpha$   $\beta$ 654/ $\beta$ E), RBC  $3.9 \times 10^{12}$ /L, HGB 89 g/L, MCV 为 72.8 fL。结论 异常 Hb E 可合并不同地中海贫血基因型, 临床表型具异质性, 与贫血程度相关, 临床应重视 Hb E 合并地中海贫血的筛查并尽早予以干预治疗。

**[关键词]** 新生儿筛查; 血红蛋白 E; 地中海贫血; 基因型

## Genotype and blood type characteristics of 55 neonatal hemoglobin E combined with thalassemia cases in Foshan area

LIN Yue<sup>1,2</sup>, ZHOU Wanjun<sup>3</sup>, YU Feng<sup>2</sup>, ZHANG Pengyi<sup>2</sup>, LIU Haiping<sup>2</sup>, YU Nan<sup>1\*</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515; 2. Neonatal Disease Screening Center, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan, Guangdong, China, 528200; 3. Department of Medical Genetics, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China, 510515)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the distribution of thalassemia/Hb E disease and the relationship between thalassemia/Hb E genotype and hematologic changes in newborn screening program in Foshan, Guangdong Province, China. **Methods** From January 2019 to December 2020, 126 939 neonatal blood spots from the Neonatal Disease Screening Center of Foshan Maternal and Child Health Hospital were selected for primary screening by capillary electrophoresis. The globin gene of Hb E positive samples was detected by reverse spot hybridization, hematological phenotypes were compared using number of red blood cells (RBC), hemoglobin (HGB), mean volume of red blood cells (MCV), mean hemoglobin concentration (MCHC), Hb E, hemoglobin Bart (Hb Bart's). **Results** Totally, 208 from 126 939 newborns were

基金项目:广东省联合基金-面上项目(2021A51515220091)

作者信息:1. 南方医科大学检验与生物技术学院医学检验系, 广东, 广州 510515

2. 佛山市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 广东, 佛山 528200

3. 南方医科大学基础医学院医学遗传学教研室, 广东, 广州 510515

\*通信作者:余楠, E-mail: yunanzhujiang@163.com

detected Hb E by capillary electrophoresis neonatal plaque samples, 55 (26.44%) of 208 were recalled and confirmed Hb E abnormal by globin gene testing. Abnormal Hb E disease was confirmed by globin gene testing, and the detection rate of abnormal Hb E disease in Foshan was 0.16%. Among the 55 cases, Hb E was heterozygous (44 cases), Hb E combined with -SEA/ $\alpha\alpha$  3 cases, Hb E combined with - $\alpha$ 3.7/ $\alpha\alpha$  3 cases, Hb E combined with  $\alpha$ CS $\alpha$ / $\alpha\alpha$  2 cases, Hb E combined with  $\alpha$ 4.2 $\alpha$ / $\alpha\alpha$ , -SEA/ $\alpha\alpha$  combined with  $\beta$ 654/ $\beta$ E, -SEA/- $\alpha$ 3.7 combined with  $\beta$ N/ $\beta$ E 1 case each. All 55 neonates with abnormal Hb E disease had microcytic hypochromic anemia, simple Hb E heterozygous was moderate anemia, HGB (107.9 $\pm$ 12.8)g/L, MCV (80.4 $\pm$ 9.9) fL; 1 case Hb E complex -SEA/- $\alpha$ 3.7, HGB 99 g/L, MCV 62.5fL; 1 case Hb E composite  $\alpha$ -,  $\beta$ -thalassaemia (-SEA/ $\alpha\alpha$   $\beta$ 654/ $\beta$ E), RBC  $3.9 \times 10^{12}$ /L, HGB 89 g/L, MCV 72.8 fL. **Conclusion** Abnormal Hb E can compound different thalassemia genotypes, and the clinical phenotype is heterogeneous, which is related to the degree of anemia, and clinical attention should be paid to the screening of Hb E combined with thalassemia and early intervention and treatment.

**[KEY WORDS]** Neonatal screening; Hemoglobin E; Thalassemia; Genotype

血红蛋白E(hemoglobin E, Hb E)是世界常见的三大异常血红蛋白之一,多见于东南亚地区,我国以广东、广西多见<sup>[1]</sup>。Hb E生成是由于珠蛋白基因发生点突变,其 $\beta$ 链第26位谷氨酸被赖氨酸替代<sup>[2]</sup>。近年,血红蛋白毛细管电泳检测技术不断发展,较之以往采用的琼脂糖凝胶电泳技术和高效液相色谱分析技术,毛细管电泳技术区分血红蛋白A2与Hb E条带更敏感,从而提高了Hb E检出率<sup>[3]</sup>。本研究采用血红蛋白毛细管电泳检测技术从126 939例佛山地区新生儿血斑标本中筛查出有Hb E条带者208例,进一步对其中召回的55例进行基因型和表型分析,为Hb E病的新生儿筛查工作和临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2020年12月佛山市新生儿疾病筛查中心126 939例,男女比为1.25:1。纳入标准:①出生满3~20天的新生儿;②符合《新生儿疾病筛查技术规范(2010版)》,血斑卡质量符合采血要求;③有完整的采血卡片信息及结果登记册。排除标准:①采血日期超过(含)出生20天;②血斑卡质量不合格。本研究通过院伦理委员会批准,并获得患儿法定监护人的知情同意书。

### 1.2 标本采集

按照《新生儿疾病筛查血片采集技术规范》(WS376.3-2013)要求<sup>[4]</sup>,采集新生儿足跟血,垂直滴于新生儿筛查采集卡上制成直径 $\geq 8$  mm的血斑3~4个,自然晾干,置密闭封口袋,2~8℃冰箱暂存,定期送至本中心待检。

## 1.3 方法

### 1.3.1 血细胞分析

采用Sysmex XT-2000i全自动血细胞分析仪测定血细胞参数,包括红细胞计数(red blood cells, RBC)、血红蛋白含量(hemoglobin, HGB)、红细胞平均体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)等。根据《儿童血细胞参考区间(WS/T 779-2021)》<sup>[5]</sup>判断贫血程度:新生儿HGB为144~120 g/L者为轻度,119~90 g/L者为中度,89~60 g/L者为重度,<60 g/L者为极重度。

### 1.3.2 全自动毛细管电泳检测

采集的干血片打孔制成试验用直径3.2 mm血斑,加入蒸馏水浸泡。于2~72 h内采用全自动毛细管电泳仪(CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING,法国Sebia公司)及配套CAPILLARYS HEMOGLOBIN(E)试剂盒,按厂家提供的标准操作程序检测。经稳定恒压电泳,于415 nm波长比色检测HGB各组分百分比。正常和异常(或变异体)HGB在碱性缓冲液中电泳,从阴极到阳极依次为: $\delta$ A'2(A2变异体)、C、A2/O-阿拉伯HGB(O-Arab)、E、S、D、G费城HGB(G-Philadelphia)、F、A、Hope、Bart、J、N-巴尔的摩HGB(N-Baltimore)和H,电泳仪自动识别电泳条带位置,从而区分HGB A2和Hb E。

### 1.3.3 地中海贫血基因分析

毛细管电泳初筛到HGB Hb E阳性者,召回采血进一步基因检测。采用DNA快速提取试剂盒(潮州凯普生物技术有限公司)提取全血DNA,聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)后,

扩增产物与标记不同缺失或突变类型地中海贫血探针的尼龙膜在导流杂交仪上进行导流杂交,通过化学显色判读结果。 $\alpha$ 地中海贫血试剂检测中国人常见的3种非缺失型( $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{WS}\alpha/\alpha\alpha$ 、 $\alpha^{OS}\alpha/\alpha\alpha$ )和3种缺失型( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 及 $--SEA/\alpha\alpha$ )。 $\beta$ 地中海贫血试剂检测常见17个位点突变(CD41 -42、CD71 -72、CD14 -15、CD27/28、CD17、CD31、CD43、IVS -II -654、IVS-I-1、IVS-I-5、-28、-29、-30、-32、 $\beta E$ 、Cap、Int)。

### 1.3.4 统计学处理

采用SPSS 21进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用*t*检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2019—2020年佛山地区新生儿确诊异常Hb E病发生总体情况

2019—2020年本中心共126 939名新生儿进行血红蛋白毛细管电泳初筛检测,其中检出Hb E条带208例,召回了55名(召回率26.44%)进行基因检测,55例均确诊为异常Hb E病。按召回比例推算,佛山地区新生儿人群异常Hb E病检出率为0.16%。

55例异常Hb E病基因型分布情况:Hb E杂合子44例,Hb E合并 $--SEA/\alpha\alpha$  3例,Hb E合并 $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  3例,Hb E合并 $\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$  2例,Hb E合并 $\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$  1例, $--SEA/\alpha\alpha$ 合并 $\beta^{654}/\beta^E$  1例, $--SEA/\alpha^{3.7}$ 合并 $\beta^N/\beta^E$  1例。

### 2.2 2019—2020年佛山地区新生儿异常Hb E合并地中海贫血病例血液学特征

55例新生儿异常Hb E病均呈小细胞低色素性贫血:RBC( $3.96 \pm 1.1$ ) $10^{12}/L$ ,HGB( $102.9 \pm 23.6$ )g/L,MCV( $76.2 \pm 17.9$ )fL,MCH( $25.64 \pm 6.4$ )pg。

44例单纯Hb E杂合子病例为中度贫血。当Hb E合并 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血时,贫血严重程度随地中海贫血基因型而改变。血液学指标分析及基因型分布见表1。1例Hb E合并 $--SEA/\alpha^{3.7}$ 以及1例

Hb E同时合并 $\alpha$ -、 $\beta$ -地贫( $--SEA/\alpha\alpha \beta^{654}/\beta^E$ ),小细胞低色素贫血更加明显。由于病例数较少,未进行统计学分析。

表1 55例新生儿Hb E合并 $\alpha$ 、 $\beta$ 地贫的血液学指标分析及基因型分布比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Analysis of hematological indexes and comparison of genotype distribution of 55 neonates with Hb E complicated with  $\alpha$  and  $\beta$  thalassemia ( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	<i>n</i>	RBC ( $10^{12}/L$ )	HGB (g/L)	MCV (fL)	MCH (pg)
$\beta^N/\beta^E$	44	4.05±0.8	107.9±12.8	80.4±9.9	27.2±4.0
$--SEA/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	3	4.37±0.5	105±10.2	73.4±10.7	24.43±1.1
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	3	4.40±0.3	107.5±12.0	74.8±3.0	24.5±1.1
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	2	3.35	103	90.7	30.7
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	1	3.41	94	80.9	27.6
$--SEA/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{654}/\beta^E$	1	3.9	89	72.8	22.8
$--SEA/\alpha^{3.7}$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	1	5.31	99	62.5	18.6

### 2.3 异常Hb E条带合并地中海贫血病例毛细管电泳检测条带特征及各组分血红蛋白情况

毛细管电泳检测清晰可见Hb E条带。单纯Hb E杂合子与合并 $\alpha$ 地中海贫血时各组间Hb E含量比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Hb E与合并 $\beta^{654}$ 地中海贫血时,Hb E含量比单纯Hb E杂合子高,Hb A含量比单纯Hb E杂合子低。本研究中共44例单纯Hb E杂合子样本,毛细管电泳均未见Hb Bart's条带;11例Hb E复合静止型地中海贫血( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ )或轻型 $\alpha$ 地中海贫血( $--SEA/\alpha\alpha$ ),毛细管电泳均可见Hb Bart's条带。见图1。55例新生儿Hb E合并 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血的各组分血红蛋白的情况见表2。

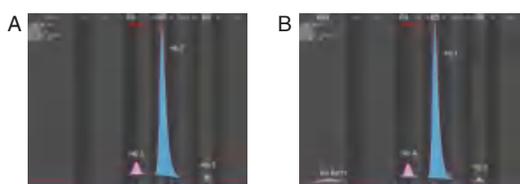
## 3 讨论

地中海贫血是最常见的常染色体隐性遗传病,是由于珠蛋白基因突变造成蛋白缺陷或合成不足而引起的一种遗传性溶血性疾病<sup>[6]</sup>。近些年遗传性血红蛋白病在全球的致病率呈现增高趋势<sup>[7]</sup>。我国南方是地贫高发地区,特别广东、广西,

表2 55例新生儿Hb E合并 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血的各组分血红蛋白的情况( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Hemoglobin E associated with  $\alpha$  and  $\beta$  thalassemia in 55 neonates ( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	<i>n</i>	Hb E (%)	Hb Bart's (%)	Hb A (%)	Hb A2 (%)	Hb F (%)
$\beta^N/\beta^E$	44	3.19±1.2	0	8.8±3.0	0.03±0.1	88.0±4.2
$--SEA/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	3	2.5±0.5	1.7±2.0	9.8±4.5	0	86.0±4.3
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	3	2.83±0.9	0.2±0.3	9.3±3.5	0.07±0.1	87.6±4.6
$\alpha^{CS}\alpha/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	2	2.2±0.5	0.8±0	8.1±2.4	0	88.9±3.1
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	1	2.3	0.2	5.2	0	92.3
$--SEA/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{654}/\beta^E$	1	5.6	1.6	1.5	0	91.3
$--SEA/\alpha^{3.7}$ 复合 $\beta^N/\beta^E$	1	2.9	13.1	14.5	0	69.5



注: A. 单纯Hb E病例, 出现Hb E条带。B. Hb E合并 $\alpha$ 地中海贫血病例, 同时出现Hb E和Hb Bart's条带。

图1 单纯Hb E病例与Hb E合并 $\alpha$ 地中海贫血病例的毛细管电泳图比较

Figure 1 Capillary electrophoretic diagram of Hb E and Hb E with  $\alpha$ -thalassemia

$\beta$ 链异常血红蛋白绝大部分为Hb E<sup>[8]</sup>。血红蛋白E的致病机理是由于 $\beta$ 珠蛋白肽链第26位的密码子发生突变, 从而降低了mRNA前体剪接加工的效率, 导致 $\beta$ 链的合成减少, 形成 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血的血红蛋白病<sup>[9]</sup>。

目前, 大多数异常血红蛋白E复合 $\alpha$ 、 $\beta$ 地中海贫血病例报道来自成人: 广东粤北地区Hb E检出率为0.19%<sup>[10]</sup>, 广东梅州地区Hb E的检出率为0.118%<sup>[11]</sup>, 广东中山地区的Hb E检出率为0.16%<sup>[12]</sup>, 广东信宜地区育龄人群异常Hb E病检出率为0.398%<sup>[13]</sup>, 重庆地区的Hb E检出率为0.25%<sup>[14]</sup>。本研究报道了佛山地区126 939例新生儿人群异常Hb E病检出率为0.16%, 由208例发现异常血红蛋白E中, 经召回的55例通过基因检测确诊, 并按召回比例计算所得。佛山地区新生儿异常血红蛋白E检出率低于广西和广东信宜地区成人的报道, 可能由于召回率(26.44%)偏低导致, 若有更多毛细管电泳检测出Hb E条带的新生儿能通过地中海贫血基因检测确认, 会获得更准确的Hb E病检出率。

通过比较血液学指标, 发现Hb E复合地中海贫血时, HGB、MCV、MCH比单纯Hb E杂合更低, 小细胞低色素也更加明显。我国大多数异常血红蛋白没有明显贫血表现, 少数异常血红蛋白合并地中海贫血之后才出现贫血象加重的表现, 发生中度或重度贫血<sup>[15]</sup>。当出现Hb E复合 $\alpha$ 地中海贫血和 $\beta$ 地中海贫血基因型时,  $\alpha$ 链和 $\beta$ 链之间可能互相影响, 表现不同程度贫血, 贫血严重程度随地中海贫血基因型而改变。

本研究有2例罕见的复合型:  $--^{SEA}/\alpha\alpha$ 复合 $\beta^{654}/\beta^E$ 及 $--^{SEA}/-\alpha^{3.7}$ 复合 $\beta^N/\beta^E$ , 较之单纯Hb E杂合和Hb E复合中间型或轻型 $\alpha$ 地贫的中度贫血, 两种罕见的复合型HGB、MCV、MCH降低更明显。

因病例较少, 无法进一步确定新生儿Hb E同时合并 $\alpha$ 地贫、 $\beta$ 地贫时,  $\alpha$ 链与 $\beta$ 链之间是否存在相互平衡的影响。

本研究采用全自动毛细管电泳法初筛, 相比于琼脂凝胶电泳仪和高效液相色谱分析仪能更好地区分Hb E和Hb A<sub>2</sub><sup>[3]</sup>。新生儿 $\beta$ 链合成比成人少, Hb E含量也比成人低, 毛细管电泳仪的高灵敏度能适合筛查出新生儿Hb E。目前, 新生儿的 $\alpha$ 地中海贫血主要通过出现特征性Hb Bart's来进行判断<sup>[16-17]</sup>。因此, 通过55例新生儿Hb E研究, 单纯Hb E杂合子( $\alpha\alpha/\alpha\alpha \beta^N/\beta^E$ )时, 均未出现Hb Bart's, 当电泳同时出现Hb E和Hb Bart's条带时, 应考虑Hb E复合静止型地中海贫血( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{WS}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{CS}/\alpha\alpha$ 、 $-\alpha^{QS}/\alpha\alpha$ )或轻型 $\alpha$ 地中海贫血( $--^{SEA}/\alpha\alpha$ )。新生儿Hb E在合并不同地贫基因型中, Hb E含量均有不同的变化。

综上所述, 佛山地区是Hb E异常血红蛋白高发地区, 提高初筛电泳召回, 尽早筛查出Hb E异常血红蛋白患儿, 能够尽早提供遗传咨询及临床治疗, 对该疾病的患儿的生长发育进一步进行干预治疗。

## 参考文献

- [1] 杨继青, 王华伟, 张尊月, 等. 云南省100例异常血红蛋白E患者的血液学和基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(1): 33-36.
- [2] 王继成, 郭浩, 黄华洁, 等. 罕见异常血红蛋白的诊断和临床特征分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(6): 2028-2032.
- [3] 秦立, 阳文辉, 苏航就. 血红蛋白电泳在新生儿地中海贫血筛查中的应用[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(4): 493-508.
- [4] 卫社发[2010]96号. 新生儿疾病筛查血片采集技术规范(2010年版)[S]. 2010.
- [5] WS/T 779-2021, 儿童血细胞分析参考区间[S]. 2021.
- [6] Behdani F, Badiie Z, Hebrani P, et al. Psychological aspects in children and adolescents with major thalassemia: a case-control study[J]. Iran J PEDIAT, 2015, 25(3): 322.
- [7] Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An Overview[J]. Int J Neonatal Screen, 2019, 5(1): 16.
- [8] 钟玉杭, 叶立新, 蔡小娟, 等. 东莞地区新生儿地中海贫血基因特征及变化趋势[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(5): 454-459.
- [9] 苏恒学, 梁亮, 李友琼, 等. 血红蛋白E病中血红蛋白A2和血红蛋白F水平及其分布研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(12): 1300-1302.

(下转第1146页)

# 同种异体骨移植辅助PRP技术对Hepple V型距骨骨软骨损伤患者短期效果及TGF- $\beta$ 1、PDG、VEGF的影响

崔亮<sup>1</sup> 杨宗宇<sup>1\*</sup> 魏余晋<sup>1</sup> 陶世武<sup>1</sup> 孙国昌<sup>2</sup> 李鹏伟<sup>3</sup> 冯娜娜<sup>4</sup> 刘非<sup>5</sup> 范焕焕<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 分析同种异体骨移植辅助富血小板血浆技术(PRP)技术对HeppleV型距骨骨软骨损伤患者短期效果及转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、血小板衍生生长因子(PDG)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 选择河北省沧州中西医结合医院自2021年7月至2022年11月间收诊的116例HeppleV型距骨骨软骨损伤患者,根据不同的治疗方案分为对照组(自体骨软骨移植治疗,  $n=57$ )、研究组(同种异体骨移植辅助PRP技术治疗,  $n=59$ ),对比两组临床相关指标情况[视觉模拟量表(VAS)、完全负重时间、住院时间]、踝功能情况[囊肿直径、踝与后足功能评分(AOFAS)、核磁共振关节软骨损伤修复评估表(MOCART)]、生长因子水平(TGF- $\beta$ 1、PDG、VEGF)、短期疗效、并发症情况。结果 研究组治疗后VAS评分小于对照组,其完全负重时间、住院时间明显短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组囊肿直径减少,AOFAS评分、MOCART评分升高,其中研究组各项指标改善更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与治疗前比较,治疗后两组TGF- $\beta$ 1水平降低,PDG、VEGF水平升高,其中研究组三种因子变化更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组短期治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组骨不连、骨折愈合延迟、伤口感染的总发生率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 同种异体骨移植辅助PRP技术对HeppleV型距骨骨软骨损伤患者短期治疗效果明显,可改善患者TGF- $\beta$ 1、PDG、VEGF因子水平,有较高的临床应用价值,可经深入试验后推广应用。

**[关键词]** 同种异体骨移植辅助PRP技术; Hepple V型距骨骨软骨损伤; TGF- $\beta$ 1; PDG; VEGF

## Effects of allograft bone grafting assisted PRP technique on short-term effect and TGF- $\beta$ 1, PDG, VEGF values in patients with Hepple V type talus osteochondral injury

CUI Liang<sup>1</sup>, YANG Zongyu<sup>1\*</sup>, WEI Yujin<sup>1</sup>, TAO Shiwu<sup>1</sup>, SUN Guochang<sup>2</sup>, LI Pengwei<sup>3</sup>, FENG Nana<sup>4</sup>, LIU Fei<sup>5</sup>, FAN Huanhuan<sup>1</sup>

(1. The Second Department of Foot and Ankle, Cangzhou Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Hebei Province, Cangzhou, Hebei, China, 061001; 2. Department of Orthopedics, Huanghua Traditional Chinese Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061100; 3. The First Department of Foot and Ankle, Cangzhou Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Hebei Province, Cangzhou, Hebei, China, 061001; 4. Department of Science and Education, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hebei Province, Cangzhou, Hebei, China, 061001; 5. The Third Department of Radiotherapy and Chemotherapy, Cangzhou Integrated Traditional and Western Medicine Hospital, Hebei Province, Hebei Province, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

基金项目:河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(2022594)

作者单位:1. 河北省沧州中西医结合医院足踝二科,河北,沧州 061001

2. 黄骅市中医医院骨二科,河北,沧州 061100

3. 河北省沧州中西医结合医院足踝一科,河北,沧州 061001

4. 河北省沧州中西医结合医院科教部,河北,沧州 061001

5. 河北省沧州中西医结合医院放化疗三科,河北,沧州 061001

\*通信作者:杨宗宇, E-mail:15832781820@163.com

**[ABSTRACT] Objective** To analyze the effects of allograft bone grafting assisted Platelet-rich plasma (PRP) on short-term effect and Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), Platelet Derived Growth factor (PDG) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) values in patients with Hepple V type talus osteochondral injury. **Methods** 116 patients with Hepple V type talus osteochondral injury admitted to Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from July 2021 to November 2022 were selected, and according to different treatment plans, they were divided into two groups, the control group (autologous osteochondral transplantation,  $n=57$ ), the study group (allograft bone graft assisted PRP technology treatment,  $n=59$ ). The clinical related indicators [visual analogue scale (VAS), full weight-bearing time, hospitalization time], ankle function Conditions [cyst diameter, ankle and hindfoot function score (AOFAS), magnetic resonance articular cartilage repair assessment table (MOCART)], growth factor levels (including: TGF- $\beta$ 1, PDG, VEGF), short-term efficacy, and complications of the two groups were compared. **Results** After treatment, the VAS score in the study group was lower than that in the control group, and the full weight-bearing time and hospitalization time in the study group were significantly shorter than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the diameter of cysts in the two groups decreased, and the scores of AOFAS and MOCART increased, and the indicators in the study group improved more significantly, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of TGF- $\beta$ 1 in the two groups decreased after treatment, the levels of PDG and VEGF increased, and the changes of the three factors in the study group were more obvious, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total effective rate of short-term treatment in the study group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total incidence of nonunion, delayed fracture healing, and wound infection in the study group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Allogeneic bone grafting assisted PRP technique has obvious short-term therapeutic effects on patients with Hepple V type talus osteochondral injury, and can improve the levels of TGF- $\beta$ 1, PDG, and VEGF factors in patients, which has high clinical application value and can be applied after in-depth trials.

**[KEY WORDS]** Allograft bone graft assisted PRP technique; Hepple V type talus osteochondral injury; TGF- $\beta$ 1; PDG; VEGF

距骨骨软骨损伤(Osteochondral Lesion of the Talus, OLT)主要因距骨关节面软骨与其软骨下骨损伤,引发组织坏死病变及囊性水肿所致。OLT无明显的特征性病理症状,致使其在诊断时极易出现漏诊事件<sup>[1]</sup>。自体骨软骨移植是近些年来OLT手术治疗的热点,可填充囊肿区并固定软骨下骨,有效缓解患者疼痛、肿胀等症状<sup>[2]</sup>。但对于损伤范围较广的OLT患者,自体骨软骨移植难以满足其治疗要求。对此,多数学者提出可采用同种异体骨移植,配对精准塑形的移植块,进而改善关节功能<sup>[3]</sup>。富血小板血浆技术(Platelet-rich plasma, PRP)广泛应用于骨损伤治疗,对促进骨愈合有明显效果<sup>[4]</sup>。本文将探究同种异体骨移植辅助PRP技术对HeppleV型距骨骨软骨损伤患者短期效果及转化生长因子 $\beta$ 1(Transforming Growth Factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ 1)、血小板衍生生长因子(Platelet Derived Growth factor, PDG)、血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)等生长

因子水平的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择河北省沧州中西医结合医院自2021年7月至2022年11月间收诊的116例HeppleV型距骨骨软骨损伤患者,根据不同的治疗方案分为对照组(进行自体骨软骨移植治疗,  $n=57$ )、研究组(进行同种异体骨移植辅助PRP技术治疗,  $n=59$ )。其中对照组男30例(占52.63%)、女27例(占47.37%);年龄:25~79岁,平均年龄( $54.73\pm 5.64$ )岁;病程:13 d~6个月,平均病程( $3.96\pm 0.53$ )个月;患侧:左侧26例、右侧31例;研究组男31例(占52.54%)、女28例(占47.46%);年龄:26~76岁,平均年龄( $55.03\pm 5.48$ )岁;病程:17 d~6个月,平均病程( $3.58\pm 0.81$ )个月;患侧:左侧27例、右侧32例。两组资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准:①符合 HeppleV 型距骨骨软骨损伤相关诊断指标<sup>[5]</sup>;②经各影像学检查确诊为 HeppleV 型距骨骨软骨损伤;③囊肿直径均大于 8 mm;④均签署知情同意书;排除标准:①合并其他严重骨科疾病患者;②软骨缺损直径>10 mm;③患恶性肿瘤性疾病患者;④既往有踝关节手术治疗史患者。

## 1.2 方法

对照组:进行自体骨软骨移植治疗<sup>[6]</sup>。

研究组:进行同种异体骨移植辅助 PRP 技术治疗<sup>[7]</sup>。

## 1.3 观察指标

### 1.3.1 两组患者临床相关指标情况对比

包括疼痛情况、完全负重时间、住院时间。在治疗前 1 d 及治疗 7 d 后对患者进行视觉模拟量表 (Visual Analogue Score, VAS)<sup>[8]</sup>评估疼痛情况,以 10 为最大疼痛强度,以 0 为无疼痛,对患者疼痛情况进行评估。完全负重标准为当患者在无减重、额外负重情况下步行时,患肢无明显疼痛且可进行完全负重行走<sup>[9]</sup>。

### 1.3.2 两组踝功能情况对比

分别在治疗前 1 d 及治疗后 2 个月检查患者囊肿直径并采用踝与后足功能评分 (Ankle-Hindfoot Scale, AOFAS)<sup>[10]</sup>、核磁共振关节软骨损伤修复评估表 (Magnetic resonance Observation Cartilage repair tissue, MOCART)<sup>[11]</sup>评估踝功能情况,其中 AOFAS 评分总分 100,分数低于 50 则表示踝功能差,分数越高代表踝功能好;MOCART 评估表是采用 MRI 定量评估踝软骨修复情况,总分 100,分数高表示功能好。

### 1.3.3 两组生长因子水平分析

分别在治疗前 1 d 及治疗后 2 个月采集患者静脉血 5 mL,经离心 (3 500 r/min, 12 min, 离心半径 10 cm) 处理后取血清,采用生化分析仪 (型号: URIT-8036, 成都一科仪器设备有限公司, 国械注准 20157431082)、酶联免疫吸附试验检测血清中 TGF- $\beta$ 1、PDG、VEGF 水平,试剂盒均由艾迪生物科技有限公司提供。

### 1.3.4 两组短期疗效分析

根据踝关节功能及各临床症状情况对短期治疗效果进行评估,显效:局部疼痛、肿胀明显改善,踝关节可完全负重,可进行一般活动;有效:局部疼痛、肿胀等出现好转,踝关节负重 $\geq$ 50%,踝关节

功能改善;无效:局部疼痛、肿胀、踝关节功能无好转或出现加重,踝关节负重 $<$ 50%<sup>[12]</sup>。总有效率= $[(\text{总例数}-\text{无效数})/\text{总例数}]\times 100\%$ 。

## 1.3.5 两组并发症情况对比

并发症包括骨不连、骨折愈合延迟、伤口感染等。

## 1.4 统计学方法

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

## 2 结果

### 2.1 两组临床相关指标情况比较

研究组治疗后 VAS 评分小于对照组,其完全负重时间、住院时间明显短于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床相关指标情况比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of the clinical-related indicators between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	VAS 评分		完全负重时间 (d)	住院时间 (d)
		治疗前	治疗 7 d 后		
研究组	59	6.14 $\pm$ 1.37	1.26 $\pm$ 0.23*	28.42 $\pm$ 5.60	8.71 $\pm$ 1.64
对照组	57	5.97 $\pm$ 1.49	3.75 $\pm$ 0.84*	35.93 $\pm$ 6.78	11.96 $\pm$ 2.38
<i>t</i> 值		0.640	21.937	6.514	8.589
<i>P</i> 值		0.524	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

### 2.2 两组踝功能情况比较

治疗后,两组囊肿直径减小,AOFAS 评分、MOCART 评分升高,其中研究组各项指标改善更明显,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组生长因子水平比较

与治疗前比较,治疗后两组 TGF- $\beta$ 1 水平降低,PDG、VEGF 水平升高,其中研究组三种因子变化更明显,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组短期疗效比较

研究组短期治疗总有效率 (89.83%) 高于对照组 (71.93%),差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 4。

### 2.5 两组并发症比较

研究组骨不连、骨折愈合延迟、伤口感染的总发生率 (6.78%) 低于对照组 (19.30%),差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 5。

表2 两组踝功能情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of Ankle function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	囊肿直径(mm)		AOFAS 评分		MOCART 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	59	10.62±2.71	1.46±0.18 <sup>a</sup>	35.62±3.44	74.53±9.18 <sup>a</sup>	46.38±3.89	84.53±11.76 <sup>a</sup>
对照组	57	10.37±2.13	4.71±0.92 <sup>a</sup>	35.29±3.81	52.66±7.34 <sup>a</sup>	46.01±3.92	73.69±10.31 <sup>a</sup>
t 值		0.551	26.616	0.490	14.141	0.510	5.272
P 值		0.583	<0.001	0.625	<0.001	0.611	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。表3 两组 TGF-β1、PDG、VEGF 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of TGF-β1、PDG、VEGF levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TGF-β1 (ng/mL)		PDG (ng/L)		VEGF (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	59	203.77±20.96	39.51±5.63 <sup>a</sup>	108.42±12.36	297.33±24.56 <sup>a</sup>	136.27±15.42	276.39±22.35 <sup>a</sup>
对照组	57	206.81±20.20	78.92±11.47 <sup>a</sup>	107.93±12.12	221.08±31.92 <sup>a</sup>	135.87±15.50	211.07±20.23 <sup>a</sup>
t 值		0.795	23.614	0.216	14.464	0.139	16.485
P 值		0.428	<0.001	0.830	<0.001	0.890	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表4 两组短期疗效比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of the short-term efficacy between the two groups [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
研究组	59	34(57.63)	19(32.20)	6(10.17)	53(89.83)
对照组	57	27(47.37)	14(24.56)	16(28.07)	41(71.93)
χ <sup>2</sup> 值					6.045
P 值					0.014

表5 两组并发症比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of the complications between the two groups [n(%)]

组别	n	骨不连	骨折愈合延迟	伤口感染	总发生率
研究组	59	1(1.69)	2(3.39)	1(1.69)	4(6.78)
对照组	57	4(7.02)	4(7.02)	3(5.26)	11(19.30)
χ <sup>2</sup> 值					4.035
P 值					0.045

### 3 讨论

近些年来,自体骨软骨移植对 OLT 患者的治疗效果明显,得到了临床广泛认可。但经调查显示,该治疗方案对于不同 Hepple 改良分型的 OLT 患者疗效不同,而对其中 Hepple V 型 OLT 患者的治疗效果仍需进一步提高<sup>[13]</sup>。本文对 Hepple V 型 OLT 患者采用同种异体骨移植辅助 PRP 治疗,与自体骨软骨移植治疗对比结果显示,研究组治疗后 VAS 评分小于对照组,其完全负重时间、住院时间明显短于对照组;治疗后,两组囊肿直径减少,AOFAS 评分、MOCART 评分升高,其中研究组各项指标改善更明显。说明同种异体骨移植辅助

PRP 治疗更有利于 Hepple V 型 OLT 患者机体恢复,与袁成松等<sup>[14]</sup>研究所得结论基本一致。推测其原因可能为,Hepple V 型 OLT 患者合并有软骨下骨囊肿,囊肿区域因病变导致骨髓细胞失活,使其丧失了软骨修复能力,而同种异体骨移植块表面含有骨膜,可有效加强修复软骨与其软骨下骨的紧密连接,进而避免二者分层现象的发生,提高骨组织的稳定性;而 PRP 技术对炎症清除及免疫力调节均有一定功效,故在同种异体骨移植的基础上再利用 PRP 技术激活病变区域骨细胞活性,进一步缓解了患处疼痛、改善了患者各临床指征及踝关节功能。另外,研究结果也显示,研究组短期治疗总有效率高,与崔明星等<sup>[15]</sup>研究结果相符。分析原因:同种异体骨移植的移植块材料、大小选择广泛,具有明显的天然性,避免了自体骨移植的局限性,且其具有较强的诱导活性;同时利用富含血小板的血浆促进移植块与自体骨的衔接,极大程度上提高了移植效果。

TGF-β1 能有效调节软骨细胞的生长与分化,PDG 可促进成骨细胞的早期分化,而 VEGF 可参与伤口愈合与修复。本文对上述因子展开分析得知,与治疗前比较,治疗后两组 TGF-β1 水平降低,PDG、VEGF 水平升高,其中研究组三种因子变化更明显,与张丽曼等<sup>[16]</sup>研究结果相似。推测:经大量血小板滋养后,刺激了血管特异性内皮细胞分泌 VEGF;而血小板可将大量 TGF-β1 运输到损伤组织并加强间充质干细胞活性,促使其向软骨组

织细胞分化,进而增加软骨细胞的生成;另外血小板能分泌大量PDG因子,增强局部纤维细胞的分化,诱导骨形成。进一步研究结果还示,研究组组骨不连、骨折愈合延迟、伤口感染的总发生率低于对照组。进一步说明同种异体骨移植有一定的安全性,与赵敬凯等<sup>[17]</sup>研究结果一致。需注意的是,同种异骨治疗会引起一定免疫排斥反应,临床针对此可采取相对应的解决措施,如采用冷冻法、脱钙法等进行预防处理。

综上所述,同种异体骨移植辅助PRP技术对Hepple V型距骨骨软骨损伤患者短期治疗效果明显,可改善患者TGF- $\beta$ 1、PDG、VEGF因子水平,有较高的临床应用价值,可经深入试验后推广应用。

### 参考文献

- [1] 康健,付志厚,王冰,等.自体骨软骨移植治疗Hepple V型距骨骨软骨损伤的临床疗效评价[J].生物骨科材料与临床研究,2021,18(1):85-88.
- [2] Choi G, Kim BS, Chang JH, et al. Defining the role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in Foxp3+T regulatory cells[J]. *Immunity*, 2021, 54(3):393-394.
- [3] Koba T, Watanabe K, Goda S, et al. The effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 on the mineralization of human cementoblasts[J]. *J Endod*, 2021, 47(4):110-117.
- [4] 刘林,杨宗宇,刘核达,等.自体带骨膜髂骨移植联合PRP治疗Hepple V期距骨骨软骨损伤[J].中国矫形外科杂志,2021,29(2):154-157.
- [5] 顾文奇,施忠民,柴益民.距骨骨软骨损伤治疗研究进展[J].国际骨科学杂志,2009,30(3):181-183.
- [6] 范家强,常步青,陶友伦,等.周围减压式自体骨软骨移植术治疗大面积Hepple V型距骨骨软骨损伤的效果分析[J].中华外科杂志,2022,60(6):615-618.
- [7] Nam MH, Pantcheva MB, Rankenberg J, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 2-mediated mesenchymal transition in lens epithelial cells is repressed in the absence of RAGE[J]. *Biochem J*, 2021, 478(12):2285-2296.
- [8] 高万露,汪小海.视觉模拟疼痛评分研究的进展[J].医学研究杂志,2013,42(12):144-146.
- [9] 陈思锋,胡东才,张炜,等.生物型全髋关节置换术后完全负重与部分负重效果的Meta分析[J].武汉大学学报(医学版),2016,37(01):158-162.
- [10] 严广斌.AOFAS踝-后足评分系统[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(4):557.
- [11] 方军杰,陈良,胡碧波,等.距骨骨软骨损伤的MRI诊断及骨软骨移植术后的动态随访分析[J].中国骨伤,2016,29(9):814-819.
- [12] 何伟,吕佐,杨万雷,等.自体带骨膜髂骨移植术治疗Hepple V型距骨骨软骨损伤的疗效分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2021,36(10):1031-1034.
- [13] 邓紫婷,文丽,贾英.体外冲击波对兔膝关节炎软骨组织中转化生长因子 $\beta$ 1和白介素1 $\beta$ 表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2022,44(1):18-24.
- [14] 唐尧,袁成松,陈万,等.自体胫骨骨膜-骨复合体移植治疗Hepple V期距骨骨软骨损伤的中长期随访结果[J].中华医学杂志,2021,101(37):2968-2974.
- [15] 崔明星,刘洋,程明子,等.不同手术方式治疗Hepple V型距骨骨软骨损伤的临床疗效[J].新乡医学院学报,2021,38(1):36-40.
- [16] 李阳,张丽曼,张立颖,等.骨痹汤对膝关节炎大鼠软骨中基质金属蛋白酶-13及转化生长因子- $\beta$ 1的影响[J].世界中医药,2021,16(10):1530-1533.
- [17] 赵敬凯,张旭,王建成.同种异体骨移植联合PRP治疗HeppleV型距骨骨软骨损伤的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2021,20(24):2627-2631.

(上接第1141页)

- [10] 钟永红,张浔,江帆,等.粤北地区育龄期夫妇异常血红蛋白病和 $\beta$ 地中海贫血的筛查情况[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(10):64-66+71.
- [11] 温应方,林敏,刘桂荣,等.广东梅州地区的异常血红蛋白病的分子流行病学调查[J].重庆医科大学学报,2011,36(12):1496-1499.
- [12] 唐海深,欧锦留,熊怡,等.广东中山地区211例异常血红蛋白病病例分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(6):664-667+770.
- [13] 任天凤,杨浩,刘小琳,等.信宜地区育龄人群异常血红蛋白E病基因型分布以及血液学参数分析[J].临床医学研究与实践,2021,6(13):33-35.
- [14] 李春莉,杨梅,李秋红.重庆地区34 800例育龄期夫妇异常血红蛋白病分析[J].中国实验血液学杂志,2020,28(4):1316-1320.
- [15] 杜丽,秦丹卿,王继成,等.异常血红蛋白合并地中海贫血的基因诊断及血液学指标分析[J].中国产前诊断杂志(电子版),2019,11(1):34-37.
- [16] 李贵芳,周曼,许吟,等.贵阳市532例新生儿脐血 $\alpha$ -地中海贫血筛查[J].中国妇幼保健,2011,26(1):40-41.
- [17] 万志丹,黄湘,吴学威,等.全自动毛细管电泳仪在新生儿 $\alpha$ 珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1308-1309.

# 术前 NLR、PLR、RDW 检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值

王伟<sup>1</sup> 彭军瑞<sup>2</sup> 韩丽<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 分析术前中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)、血小板计数与淋巴细胞计数比值(PLR)、红细胞分布宽度(RDW)检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值。**方法** 选取自2018年3月至2022年1月酒泉市中医院收治的131例结直肠癌患者作为研究对象,将其纳入观察组;选取同期健康体检者72名纳入对照组。检测观察组术前及对照组体检时外周血NLR、PLR及RDW指标,比较两组NLR、PLR及RDW变化情况,根据结直肠癌患者预后情况分为预后不良组和预后良好组,并分析NLR、PLR及RDW指标与结直肠癌患者预后及复发转移的关系;比较观察组复发、转移及死亡不同预后NLR、PLR、RDW水平变化。**结果** 观察组患者外周血NLR、PLR及RDW均高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。预后不良组29例(肿瘤复发13例、肿瘤转移12例、死亡4例),预后良好组102例。预后良好与预后不良组患者的性别、年龄、病理类型、肿瘤部位比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的TNM分期、分化程度、淋巴结转移情况、NLR、PLR及RDW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,TNM分期在Ⅲ~Ⅳ期、处于低分化、有淋巴结转移及NLR、PLR、RDW异常升高是影响结直肠癌患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。NLR、PLR、RDW水平:肿瘤复发组<肿瘤转移组<死亡组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 结直肠癌患者术前NLR、PLR及RDW指标均有所升高,NLR、PLR及RDW异常升高是影响患者预后不良的独立危险因素。详细记录结直肠癌患者三指标变化,有利于监测患者病情、评估肿瘤复发转移情况。

**[关键词]** NLR; PLR; RDW; 结直肠癌; 复发转移

## The value of preoperative NLR, PLR, and RDW detection in the prognosis, recurrence, and metastasis of colorectal cancer

WANG Wei<sup>1</sup>, PENG Junrui<sup>2</sup>, HAN Li<sup>3\*</sup>

(1. Department of General Surgery, Jiuquan Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiuquan, Gansu, China, 735000; 2. Department of General Surgery, 940 Hospital of Joint Service Support Force, Lanzhou, Gansu, China, 730050; 3. Department of Respiratory, Jiuquan Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiuquan, Gansu, China, 735000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the application value of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and red blood cell distribution width (RDW) detection for prognosis, recurrence, and metastasis of colorectal cancer. **Methods** A total of 131 patients with colorectal cancer admitted to Jiuquan Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2018 to January 2022 were selected as subjects and included into the observation group. Seventy-two healthy subjects in the same period were included in the control group. The peripheral blood NLR, PLR and RDW indicators in the observation group and the control group were detected during the preoperative physical examination, and the changes of

基金项目:酒泉市科技计划项目[酒科验(2021)第12号]

作者单位:1. 酒泉市中医院普外科,甘肃,酒泉 735000

2. 联勤保障部队940医院普外科,甘肃,兰州 730050

3. 酒泉市中医院呼吸科,甘肃,酒泉 735000

\*通信作者:韩丽, E-mail:m15097220156@163.com

NLR, PLR and RDW in the two groups were compared. According to the prognosis of colorectal cancer patients, the two groups were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group, and the levels of NLR, PLR and RDW in different prognosis of recurrence, metastasis and death were compared in the observation group. **Results** The peripheral blood NLR, PLR and RDW in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). In this study, there were 29 patients in the poor prognosis group (13 patients with tumor recurrence, 12 patients with tumor metastasis, and 4 patients with death), and 102 patients in the good prognosis group. There was no significant difference in gender, age, pathological type, and tumor location between the good prognosis group and the poor prognosis group ( $P>0.05$ ). There were statistically significant differences in TNM stage, differentiation degree, lymph node metastasis, NLR, PLR and RDW levels between the two groups ( $P<0.05$ ). The results of logistic regression analysis showed that TNM staging in stages III~IV, low differentiation, lymph node metastasis, and abnormal elevation of NLR, PLR and RDW were independent risk factors for poor prognosis in colorectal cancer patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Preoperative NLR, PLR and RDW indicators were elevated in patients with colorectal cancer, and abnormal elevation of NLR, PLR and RDW was an independent risk factor for poor prognosis. Detailed records of the changes of the three indicators in patients with colorectal cancer are conducive to monitoring the patient's condition and assessing tumor recurrence and metastasis.

[KEY WORDS] NLR; PLR; RDW; Colorectal cancer; Recurrence and metastasis

结直肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤之一,多以肠梗阻、体质量下降、腹痛、便血为典型症状,严重影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。随着居民物质生活的提高及饮食、生活习惯的改变,我国结直肠癌的发病率呈持续性上升,且逐渐趋于年轻化<sup>[2]</sup>。目前,临床主要通过根治性手术切除及放、化疗等综合方法治疗结直肠癌患者。相关数据显示,约有2/3初诊为结直肠癌的患者已步入局部进展期,术后5年生存率为50%~70%之间<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找一种简易、高效的结直肠癌预后指标,不仅有利于结直肠癌的早期筛查,且在治疗及预后的评估中具有重要作用。多项研究显示,肿瘤相关炎症细胞能直接或间接作用于肿瘤,促进细胞外基质的重塑、肿瘤血管的生成,与肿瘤的发生、迁移密切相关<sup>[5]</sup>。血小板与淋巴细胞计数比值(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比值(Neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)可有效反映全身炎症状态,可用于检测促肿瘤免疫和机体抗肿瘤之间的动态平衡。研究发现<sup>[6]</sup>,红细胞分布宽度(Red blood cell distribution width, RDW)在胃癌、食管癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤患者中存在异常。本研究将分析术前NLR、PLR、RDW检测对结直肠癌预后及复发转移的应用价值,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取自2018年3月至2022年1月酒泉市中医

院收治的131例结直肠癌患者为研究对象,将其纳入观察组;另选取同期健康体检者72名纳入对照组。其中观察组男性88例,女性43例;年龄27~78岁,平均(61.05±3.67)岁;分化程度:中高分化98例、低分化33例;TNM分期:I~II期53例,III~IV期78例。对照组男性46名,女性26名;年龄25~77岁,平均(60.84±3.91)岁。两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,且受试者或家属知情同意。

观察组纳入标准:①在近1月内均未服用抗炎药物;②病历资料完整;③符合中国结直肠癌诊疗规范标准<sup>[7]</sup>,并经病理学检查确诊;④在近2个月内无甲状腺功能亢进或减退、无活动性出血、无弥漫性血管内凝血等疾病。排除标准:①存在自身免疫性疾病、血液病病史;②合并其他恶性肿瘤;③入组前已接受其他治疗者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 NLR、PLR、RDW检测

抽取所有研究对象空腹静脉血3 mL,采用全自动五分类血液分析仪(江西特康科技有限公司,赣械注准20172220254)检测RDW、血小板计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、外周血的白细胞计数,并根据检测结果计算同一时间点抽取的同一血液标本中的血小板计数、中性粒细胞计数与淋巴细胞的比值,得出NLR、PLR指标。

### 1.2.2 随访

在患者治疗结束后,通过电话、微信及门诊复查等方式进行12个月随访,随访截止时间至2023年1月。根据结直肠癌患者预后情况将其分为预后良好组(无复发、转移及死亡等情况发生)和预后不良组(患者1年内出现肿瘤复发、转移及死亡)<sup>[8]</sup>。

### 1.3 观察指标

比较两组NLR、PLR及RDW指标变化情况,NLR正常值范围(1.59±0.90),若水平>2.41即为异常升高;PLR正常值范围(84.52±19.20),若水平>103.72即为异常升高;RDW正常值范围(10.03±2.55)fI,若水平>12.58 fI即为异常升高<sup>[9]</sup>。分析影响结直肠癌患者预后不良的单因素,采用Logistic回归分析影响结直肠癌患者预后不良的危险因素;分析复发、转移及死亡不同预后NLR、PLR、RDW水平变化。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 18.0软件进行统计分析,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )描述,两两间使用t检验;计数资料采用n(%)表示,并用 $\chi^2$ 检验;多组间采用F检验;采用Logistic回归分析影响结直肠癌患者预后不良的危险因素,均以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组NLR、PLR及RDW指标变化情况

观察组NLR、PLR及RDW均高于对照组,差

异具有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组NLR、PLR及RDW指标变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of changes of NLR, PLR and RDW indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLR	PLR	RDW(fI)
观察组	131	3.63±2.17	141.58±53.64	15.84±3.64
对照组	72	1.71±1.03	91.26±30.77	10.29±2.48
t值		7.076	7.320	11.542
P值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 影响结直肠癌患者预后不良的单因素分析

本次研究中,预后不良组29例(肿瘤复发13例、肿瘤转移12例、死亡4例),预后良好组102例患者。预后良好与预后不良组患者的性别、年龄、病理类型、肿瘤部位比较,差异无统计学意义(P>0.05)。两组患者的TNM分期、分化程度、淋巴结转移情况、NLR、PLR及RDW水平比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

### 2.3 影响ICC患者预后不良的多因素分析

Logistic回归分析结果显示,TNM分期在Ⅲ~Ⅳ期、处于低分化、有淋巴结转移及NLR、PLR、RDW异常升高是影响结直肠癌患者预后不良的独立危险因素(P<0.05)。见表3、4。

### 2.4 复发、转移及死亡不同预后NLR、PLR、RDW水平变化

NLR、PLR、RDW水平:肿瘤复发组<肿瘤转移组<死亡组,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表2 影响结直肠癌患者预后不良的单因素分析[n(%),( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 2 Single factor analysis of poor prognosis in patients with colorectal cancer [n(%),( $\bar{x} \pm s$ )]

因素	n	预后良好组(n=102)	预后不良组(n=29)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁)	<65	59(57.84)	16(55.17)	0.066	0.798
	≥65	43(42.16)	13(44.83)		
性别	男性	47(46.08)	15(51.72)	0.289	0.591
	女性	55(53.92)	14(48.28)		
病理类型	腺癌	98(96.08)	27(93.10)	0.457	0.499
	其他(管状腺癌、高级别上皮内肿瘤及印戒细胞癌)	6(3.92)	2(6.90)		
TNM分期	I~II期	47(46.08)	6(20.69)	6.042	0.014
	III~IV期	55(53.92)	23(79.31)		
组织分型	中、高分化	83(81.37)	15(51.72)	10.533	0.001
	低分化	33(18.63)	14(48.28)		
淋巴结转移情况	有	27(26.47)	15(51.72)	6.611	0.010
	无	75(73.53)	14(48.28)		
肿瘤部位	直肠	34(33.33)	11(37.93)	0.574	0.902
	升结肠	29(28.43)	7(24.14)		
	乙状结肠	25(24.51)	8(27.59)		
	降结肠	14(13.73)	3(10.34)		
NLR		2.98±0.61	5.96±1.04	19.522	<0.001
PLR		135.15±29.15	164.22±30.57	4.688	<0.001
RDW(fI)		14.98±2.64	18.87±3.11	6.724	<0.001

表3 变量赋值  
Table 3 Variable Assignment

因素	变量	赋值
X <sub>1</sub>	TNM分期	I~II期=0, III~IV期=1
X <sub>2</sub>	组织分型	中、高分化=0, 低分化=1
X <sub>3</sub>	淋巴结转移情况	无转移=0, 有淋巴结转移=1
X <sub>4</sub>	NLR	实测值
X <sub>5</sub>	PLR	实测值
X <sub>6</sub>	RDW(fl)	实测值
X <sub>7</sub>	预后情况	预后良好=0, 预后不良=1

表4 影响ICC患者预后不良的多因素Logistic回归分析  
Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors affecting poor prognosis of patients with ICC

因素	回归系数	标准误	Wald值	OR(95% CI)值
TNM分期在III~IV期	0.979	0.354	4.986	2.662(1.330~5.327)
低分化	1.868	0.659	8.029	6.475(1.780~23.562)
有淋巴结转移	1.024	0.443	6.804	2.784(1.168~6.634)
NLR:异常升高	2.076	0.653	9.742	7.973(2.217~28.671)
PLR:异常升高	2.127	0.669	10.102	8.390(2.261~31.132)
RDW(fl):异常升高	3.157	0.731	18.693	23.500(6.608~98.471)

表5 复发、转移及死亡不同预后NLR、PLR、RDW水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Changes of NLR, PLR and RDW levels in different prognosis of recurrence, metastasis and death ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	NLR	PLR	RDW(fl)
肿瘤复发组	13	4.08±1.53	136.17±43.58	16.72±3.58
肿瘤转移组	12	6.77±2.62 <sup>a</sup>	173.88±52.17 <sup>a</sup>	19.57±4.83 <sup>a</sup>
死亡组	4	9.71±3.84 <sup>ab</sup>	226.47±73.53 <sup>ab</sup>	23.79±5.68 <sup>ab</sup>
t值		9.68	5.06	4.17
P值		<0.001	0.013	0.026

注:与肿瘤复发组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与肿瘤转移组比较,<sup>b</sup>P<0.05。

### 3 讨论

报道显示<sup>[10]</sup>,由于长时间的炎症反应,结直肠癌患者免疫系统被激活,发挥抗肿瘤活性的作用,但细胞因子及炎症细胞等聚集后,易打破适应性免疫系统平衡,对恶性肿瘤的发生和进展产生促进作用。炎症反应易造成患者血小板增多、中性粒细胞增多及淋巴细胞减少等现象发生,而NLR、PLR能直接反映淋巴细胞与血小板、中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡,体现出机体的炎症状态。陈万臣等<sup>[9]</sup>研究发现,RDW与NLR、PLR检测在结直肠癌诊断中具有较高的应用价值。本研究发现,观察组NLR、PLR及RDW均高于对照组。分析原因在于:恶性肿瘤导致正常组织破坏及损伤,引起全身系统性炎症反应,当结直肠癌

患者体内发生炎症反应时,一方面可激活中性粒细胞使内皮细胞损伤,血小板黏附,释放脂质代谢产物和氧自由基;另一方面可促进炎症细胞的激活,增加炎症介质数量,使得炎症反应进一步扩大,刺激并分泌血管内皮生长因子、白介素-1等相关因子,加快肿瘤细胞的增殖与分化,使机体血小板、中性粒细胞、C反应蛋白数量增加,造成结直肠癌患者外周血NLR、PLR及RDW发生异常升高。

NLR是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,其中淋巴细胞能在一定程度上反映机体免疫状态,而中性粒细胞是炎症反应的有效指标,故密切监测NLR指标变化情况,能直接观察机体抗肿瘤及促肿瘤免疫之间的动态平衡<sup>[11]</sup>。PLR是血小板计数与淋巴细胞计数比值,以往多项试验显示,PLR与肿瘤侵袭、复发、转移及预后具有密切联系<sup>[12]</sup>。RDW是反映外周血中红细胞体积异质性的参数,当机体发生慢性炎症反应时,RDW能有效抑制红细胞生成素,损害网状内皮巨噬细胞功能,影响红细胞存活。崔浩等<sup>[13]</sup>报道,NLR和PLR是一种能有效预测乳腺癌患者长期死亡率的指标。李玲玲等<sup>[14]</sup>研究发现,NLR、PLR均能有效评估胃癌、肝细胞癌等患者的预后情况,且NLR预测效果优于PLR。以往研究表明,RDW在肾细胞癌、肺癌、乳腺癌及食管鳞状细胞癌等疾病中表达上调,其与实体瘤预后存在一定联系<sup>[15]</sup>。本次研究结果显示,NLR、PLR、RDW指标异常升高及三者均异常升高是影响结直肠癌患者预后不良的独立危险因素;且NLR、PLR、RDW水平:肿瘤复发<肿瘤转移<死亡。这可能与机体免疫应答及肿瘤相关炎症反应有关,在肿瘤状态下,中性粒细胞呈N2型,可分泌基质金属蛋白酶、血管内皮生长因子等,加快肿瘤新生血管的形成、抑制肿瘤细胞凋亡;而淋巴细胞能有效发挥特异性的细胞毒效应诱导靶细胞凋亡;除此之外,血小板聚集增加可通过免疫系统促进肿瘤生长,三者协同作用,共同参与肿瘤的进展,使得结直肠癌患者预后不良。

综上所述,结直肠癌术前NLR、PLR及RDW指标均有所升高,NLR、PLR及RDW异常升高是影响患者预后不良的独立危险因素。详细记录结直肠癌患者三指标变化,有利于监测患者病情、评估肿瘤复发转移情况。

· 论 著 ·

# 阿替普酶联合华法林和低分子肝素对急性肺栓塞患者凝血功能、血管内皮功能、血清指标的影响

张建新<sup>1</sup> 石金河<sup>1</sup> 陈希妍<sup>1</sup> 李广鹏<sup>1</sup> 翟世从<sup>1</sup> 崔俊伟<sup>2\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探究阿替普酶联合华法林+低分子肝素对急性肺栓塞(APE)患者凝血功能、血管内皮功能及血清指标的影响。**方法** 选取2015年12月至2021年12月新乡医学院第一附属医院收治的90例APE患者,根据治疗方法的不同分为观察组47例和对照组43例,对照组皮下注射低分子肝素钠,同时给予华法林口服,观察组在此基础上增加阿替普酶治疗。观察两组患者凝血功能[凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)、活化部分凝血活酶时间(APTT)]、血管内皮功能[可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、内皮素-1(ET-1)、血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)、一氧化氮(NO)]、血清学指标[肝细胞生长因子(HGF)、生长刺激表达基因2蛋白(ST2)及血清淀粉样蛋白A(SAA)水平]和出血情况(皮肤出血、牙龈出血、鼻出血及尿血情况)。**结果** 治疗后,两组的PT和APTT水平升高,且观察组高于对照组,FIB水平降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的sICAM-1、ET-1、TXB<sub>2</sub>水平降低,且观察组低于对照组,NO水平升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者的HGF、SAA水平降低,且观察组低于对照组,ST2水平升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组的出血率为6.38%,对照组的出血率为9.30%,两组的出血情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 阿替普酶联合华法林+低分子肝素治疗APE效果显著,可改善患者凝血功能、血管内皮功能以及血清指标,且不会增加患者出血风险,具有良好的临床应用价值。

**[关键词]** 阿替普酶;华法林;低分子肝素;急性肺栓塞;凝血功能

## Effect of alteplase combined with warfarin and low molecular weight heparin on coagulation function, vascular endothelial function and serum indicators in patients with acute pulmonary embolism

ZHANG Jianxin<sup>1</sup>, SHI Jinhe<sup>1</sup>, CHEN Xiyan<sup>1</sup>, LI Guangpeng<sup>1</sup>, ZHAI Shicong<sup>1</sup>, CUI Junwei<sup>2\*</sup>

(1. Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan, China, 453100; 2. Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan, China, 453100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of alteplase combined with warfarin and low molecular weight heparin on coagulation function, vascular endothelial function, and serum indicators in patients with acute pulmonary embolism (APE). **Methods** The data of 90 patients with APE admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from December 2015 to December 2021 were retrospectively collected. According to different treatment methods, the patients were divided into the observation group (47 cases) and the control group (43 cases). Patients in the control group were treated with subcutaneous injection of low molecular weight heparin sodium and oral warfarin. On this basis, patients in the observation group were treated with alteplase. Coagulation function [prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB) and activated partial thromboplastin time (APTT)], vascular endothelial function [soluble intercellular adhesion

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020344)

作者单位:1.新乡医学院第一附属医院急救医学科,河南,卫辉 453100

2.新乡医学院第一附属医院结核内科,河南,卫辉 453100

\*通信作者:崔俊伟, E-mail:zhjx120@163.com

molecule-1 (sICAM-1), endothelin-1 (ET-1), thromboxane B2 (TXB2) and nitric oxide (NO)], serological indicators [hepatocyte growth factor (HGF), growth stimulating gene 2 (ST2) and serum amyloid A (SAA)] and bleeding (dermatorrhagia, gingival bleeding, epistaxis and hematuria) in the two groups were observed.

**Results** After treatment, PT and APTT increased in the two groups, and were longer in the observation group than in the control group. The level of FIB decreased and was lower in the observation group than in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of sICAM-1, ET-1 and TXB2 decreased in the two groups and were lower in the observation group than in the control group. The level of NO increased and was higher in the observation group than in the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of HGF and SAA decreased in the two groups and were lower in the observation group than in the control group. The level of ST2 increased and was higher in the observation group than in the control group ( $P<0.05$ ). The bleeding rates in the observation group and the control group were 6.38% and 9.30%, without statistically significant difference between the groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Alteplase combined with warfarin and low molecular weight heparin is effective in the treatment of APE. It can improve coagulation function, vascular endothelial function, and serum indicators, without increasing the risk of bleeding.

**[KEY WORDS]** Alteplase; Warfarin; Low molecular weight heparin; Acute pulmonary embolism; Coagulation function

急性肺栓塞(acute pulmonary embolism, APE)是一种由内源性或外源性血栓阻塞肺动脉或其分支引起的疾病,以呼吸和循环功能障碍为临床症状,死亡率高<sup>[1]</sup>。次大面积肺栓塞是一种中等风险的肺栓塞,是临床上常见的肺栓塞类型,多好发生于70岁以上的老年患者<sup>[2]</sup>。低分子肝素和华法林是临床上常用的抗血栓药物,但起效慢、溶栓效果差。阿替普酶作为一种溶栓药物,可选择性激活纤维蛋白原,用于治疗肺栓塞等血管疾病<sup>[3]</sup>。有文献表明使用阿替普酶联合低分子肝素治疗次大面积肺栓塞效果良好<sup>[4]</sup>。相关研究表明<sup>[5-7]</sup>肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)水平升高可反映血管新生以及炎症活跃程度,而当APE发生时,血管新生及炎症反应活跃;生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2, ST2)为白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)受体成员之一,其水平在APE患者中升高,可作为判断APE预后的指标;血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)为肝脏产生的急性时相蛋白,其可作为评估早期炎症的指标。本研究将分析阿替普酶联合华法林+低分子肝素治疗APE的效果并对两者联合治疗对患者凝血功能、血管内皮功能及对血清指标HGF、ST2及SAA水平的影响进行探究。具体如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年12月至2021年12月新乡医学院第一附属医院收治的90例APE患者。纳入标准:

①符合《2019年欧洲心脏病学会急性肺栓塞诊断和管理指南》<sup>[8]</sup>中的诊断标准且经心脏彩超、临床表现和肺动脉CT确诊为APE,且经超声心动图诊断为次大面积肺栓塞;②年龄20~80岁;③发病时间 $<10$  d;④临床资料完整。排除标准:①血流动力学失常;②合并休克;③无溶栓禁忌;④凝血功能失常;⑤重度器质功能失常。

根据治疗方法的不同分为观察组47例和对照组43例,观察组男26例,女21例,平均年龄( $63.32\pm 4.33$ )岁,平均发病时间( $5.12\pm 1.13$ )d;对照组男25例,女18例,平均年龄( $63.57\pm 4.12$ )岁,平均发病时间( $5.33\pm 1.07$ )d。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

### 1.2 方法

两组患者均接受肺动脉造影和常规检查,进行卧床休息,给予止痛、吸氧等治疗。

对照组给予低分子肝素(Aventis Intercontinental公司生产,批号:X20000390,规格:0.2 mL:20 mg)0.4 mL/次,2次/日皮下注射,每次间隔12 h,4 d后给予华法林(上海上药信宜药厂有限公司生产,批号:HB1022123,规格:2.5 mg)口服,每日3.5 mg,当国际标准比率为2~3时,停用低分子肝素,单用华法林。

观察组在对照组的基础上,给予阿替普酶(Actilyse公司生产,批号:S20110052,规格:20 g/支)50 mg,在50 mL生理盐水中连续泵入注射2 h。两组患者持续治疗1周。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 凝血功能

治疗前和治疗3个月后,早晨抽取空腹肘静脉血5 mL,以2 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),分离得到乏血小板血浆,采用C2000-A型全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。PT的参考值范围为12~16 s, FIB的参考值范围为2~4 g/L, APTT的参考值范围为31~43 s<sup>[9]</sup>。

#### 1.3.2 血管内皮功能

治疗前和治疗后3个月,早上采集空腹肘静脉血5 mL,2 000 r/min离心10 min(离心半径为10 cm),采用酶联免疫吸附法检测上清液中可溶性细胞间粘附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血栓素 B2(thromboxane B2, TXB<sub>2</sub>)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的水平。试剂盒购自上海酶联有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。sICAM-1参考值范围为120~180 μg/L, ET-1参考值范围为50~70 ng/L, TXB<sub>2</sub>参考值范围为200~300 μmol/L, NO参考值范围为60~90 μmol/L<sup>[10]</sup>。

#### 1.3.3 血清学指标

取患者治疗前和治疗后1周的空腹静脉血液5 mL,用酶联免疫吸附法测量患者HGF水平、ST2水平及SAA水平。

#### 1.3.4 出血情况

观察两组患者皮肤出血、牙龈出血、鼻出血及尿血情况,统计出血率。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件分析两组数据,计数资料表示为n(%),采用 $\chi^2$ 检验;计量资料表示为( $\bar{x} \pm s$ ),采取t检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组凝血功能比较

治疗前,两组患者的凝血功能比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组的PT和APTT水平升高,且观察组高于对照组,FIB水平降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组血管内皮功能比较

治疗前,两组患者的血管内皮功能比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者的sICAM-1、ET-1、TXB<sub>2</sub>水平降低,且观察组低于对照组,NO水平升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 两组血清学指标比较

治疗前,两组患者的血管血清学指标比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者的HGF、SAA水平降低,且观察组低于对照组,ST2水平升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表1 两组凝血功能对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of coagulation function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PT(s)		FIB(g/L)		APTT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	9.53±2.02	16.13±4.13 <sup>a</sup>	10.22±2.14	3.98±1.02 <sup>a</sup>	31.13±6.54	42.56±8.78 <sup>a</sup>
对照组	43	9.61±2.10	12.47±3.87 <sup>a</sup>	10.33±2.33	7.03±1.27 <sup>a</sup>	30.88±6.32	35.58±8.64 <sup>a</sup>
t值		0.184	4.327	0.233	12.610	0.184	3.796
P值		0.854	<0.001	0.816	<0.001	0.854	<0.001

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 两组血管内皮功能对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of vascular endothelial function between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sICAM-1(μg/L)		ET-1(ng/L)		TXB <sub>2</sub> (μmol/L)		NO(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	216.23±60.23	149.21±13.24 <sup>a</sup>	110.23±20.11	59.87±8.69 <sup>a</sup>	710.25±100.23	243.65±50.26 <sup>a</sup>	40.26±6.47	88.98±11.13 <sup>a</sup>
对照组	43	216.54±58.54	173.26±15.28 <sup>a</sup>	110.47±22.21	72.34±8.64 <sup>a</sup>	710.64±103.54	300.26±51.12 <sup>a</sup>	40.64±6.28	66.36±12.36 <sup>a</sup>
t值		0.025	7.978	0.054	6.819	0.018	5.294	0.282	9.136
P值		0.980	<0.001	0.957	<0.001	0.986	<0.001	0.778	<0.001

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表3 两组血清学指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of serological indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	HGF (pg/mL)		ST2 (ng/mL)		SAA ( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47	780.23 $\pm$ 100.36	461.38 $\pm$ 88.87 <sup>a</sup>	26.21 $\pm$ 5.12	58.89 $\pm$ 6.12 <sup>a</sup>	630.23 $\pm$ 67.54	360.23 $\pm$ 89.87 <sup>a</sup>
对照组	43	779.36 $\pm$ 106.25	589.77 $\pm$ 86.23 <sup>a</sup>	26.47 $\pm$ 5.13	47.23 $\pm$ 6.03 <sup>a</sup>	638.96 $\pm$ 68.98	498.26 $\pm$ 86.84 <sup>a</sup>
t值		0.040	6.944	0.240	9.092	0.606	7.396
P值		0.968	<0.001	0.811	<0.001	0.546	<0.001

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.4 两组出血情况比较

观察组的出血率为6.38%,对照组的出血率为9.30%,两组的出血情况比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组出血情况对比 [n(%)]

Table 4 Comparison of bleeding between the two groups

组别	n	[n(%)]			
		牙龈出血	皮肤出血	鼻出血	总出血
观察组	47	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	3(6.38)
对照组	43	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	4(9.30)
$\chi^2$ 值					0.267
P值					0.605

## 3 讨论

APE是一种严重危害人类健康的急性危险疾病,临床上肺栓塞可分为大面积高危型肺栓塞、次大面积中危型肺栓塞和非大面积低危型肺栓塞,其中大面积、非大面积肺栓塞已经有了较公认的治疗方案,而次大面积肺栓塞的最佳治疗方案仍不清晰。据报道,对于心肺功能严重梗阻甚至出现休克症状的急性次大面积肺栓塞患者,早期溶栓可防止梗死面积进一步扩大,取得更好的效果<sup>[11-12]</sup>。

根据肺栓塞的病因,临床主要是通过抗凝来达到抢救和治疗的目的。低分子肝素作为一种常规抗凝药物,可直接或间接将血浆纤维蛋白原转化为纤维蛋白酶,从而分解纤维蛋白,起到溶解血栓和阻止纤维蛋白合成的作用<sup>[13]</sup>。本研究使用的溶栓酶是阿替普酶,它是一种含有许多氨基酸的糖蛋白,其作用于纤维蛋白原使其氨基酸残基可以充分暴露,纤维蛋白与纤维蛋白原位点结合,从而将与纤维蛋白结合的纤维蛋白原转化为纤溶酶。使用阿替普酶,然后用低分子肝素持续抗凝,可以进一步稳定患者的病情,延缓心肌重塑,并有效防止再闭塞。本研究结果显示,治疗后两组的NO、PT和APTT水平升高,且观察组高于对照组,两组sICAM-1、ET-1、TXB<sub>2</sub>、FIB水平降低,且观察

组低于对照组。治疗后观察组上述指标较对照组更接近正常范围或处于正常范围,说明阿替普酶联合华法林+低分子肝素治疗APE的效果及对凝血功能、血管内皮功能的改善效果好。

血清学因子在APE过程中也占据重要地位。HGF是一种强大的血管生成因子,其可通过促进血管内皮细胞与平滑肌细胞有丝分裂来介导血管生成与促进侧支循环形成。APE患者在发病后处于血管损伤修复活跃期,HGF因血管损伤修复等作用而代偿升高。此外,HGF参与APE患者肺组织炎症过程是APE患者血液HGF水平升高的另一个重要机制。已有报道,炎性细胞因子通过激活多种信号通路参与HGF基因表达的调控,HGF的升高可能是由肺缺血的旁分泌机制引起的。ST2是IL-1受体家族的成员,也称为1型白细胞介素-1受体,研究表明ST2水平越高,患者预后越差,因此可将其作为判断APE患者预后的指标。APE患者因肺动脉血栓栓塞产生血管炎症反应,而任何形式的组织损伤均会引起SAA水平升高,因此SAA在APE患者中的水平较正常人群高<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者的HGF、SAA水平降低,且观察组低于对照组,ST2水平升高,且观察组高于对照组,治疗后观察组上述指标较对照组更接近正常范围或处于正常范围,这充分说明,两种药物联合应用对疾病的恢复和预后具有积极有益的作用,并能改善血清学指标。进一步研究显示,两组出血发生率比较差异无统计学意义,提示两种治疗方式结合不增加患者出血风险,具有较高的安全性和临床应用价值。吴克林等<sup>[15]</sup>同样采用两种药物联合对肺栓塞患者进行治疗,疗效显著且不会增加患者出血风险,与本研究结果相似。

综上所述,阿替普酶联合华法林+低分子肝素疗效显著,可改善APE患者凝血功能、血管内皮功能及血清:HGF、ST2及SAA水平,且患者出血风险未增加,可用于临床推广。

## 参考文献

- [1] 王涛,裴复阳,侯硕,等.早期急性肺栓塞患者血清中葡萄糖调节蛋白78和葡萄糖调节蛋白94的表达水平及意义[J].中国医师进修杂志,2021,44(10):893-897.
- [2] 张亚斌,陈丽媛,陈殿森.心电图、超声心动图与CTPA在诊断急性肺栓塞中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(4):54-57.
- [3] 白洁.低分子肝素联合华法林治疗急性肺栓塞患者的疗效及安全性评价[J].实用临床医药杂志,2020,24(12):45-47.
- [4] 杨锐灵.阿替普酶联合低分子肝素对肺栓塞患者的有效性及不良反应发生的影响[J].贵州医药,2020,44(4):558-559.
- [5] 于养生,贺光磊,刘现亮,等.肝细胞生长因子联合D-二聚体及Wells评分在急性肺栓塞患者诊断中的应用价值[J].临床肺科杂志,2020,25(5):675-679.
- [6] 汤洁.探讨血清NT-proBNP、D-二聚体联合ST2水平与急性肺栓塞患者预后的相关性[D].长沙:湖南师范大学,2019.
- [7] 金稳.鸡尾酒疗法对全髋关节置换术后切口局部炎症因子的影响[D].长沙:湖南师范大学,2021.
- [8] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Respir J, 2019, 54(3):1901647.
- [9] 陈明祺,鲁俊,吕海,等.犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(6):568-572.
- [10] 贾颖,陈金华,李雪,等.健康青年人血管内皮功能及动脉弹性的MRI测量研究[J].第三军医大学学报,2011,33(22):2417-2420.
- [11] 杜静,朱述阳.瑞替普酶联合华法林在慢性阻塞性肺疾病合并急性中危肺栓塞治疗中的有效性[J].中国临床医学,2020,27(5):827-830.
- [12] Sin D, McLennan G, Rengier F, et al. Acute pulmonary embolism multimodality imaging prior to endovascular therapy[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(1):343-358.
- [13] 孟燕,潘龙飞,马强,等.尿激酶联合低分子肝素对急性肺栓塞大鼠炎症反应及肺血流动力学的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(11):59-65.
- [14] Shridas P, Ji A, Trumbauer AC, et al. Adipocyte-Derived Serum Amyloid A Promotes Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms in Obese C57BL/6J Mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(5):632-643.
- [15] 吴克林,吴天英,许海.阿替普酶联合低分子肝素钠治疗次大面积肺栓塞患者疗效及相关指标[J].实用医学杂志,2019,35(4):584-587.

(上接第1150页)

## 参考文献

- [1] Baidoun F, Elshiwky K, Elkeraie Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes[J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9):998-1009.
- [2] Liu J, Ao W, Zhou J, et al. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction[J]. Am J Transl Re, 2021, 13(5):4892-4899.
- [3] 刘国慧,刘峰,兰天,等.肿瘤放射治疗学住院医师规范化培训线上教学的实践[J].中华医学教育探索杂志,2021,20(10):1195-1198.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(6):601-625.
- [5] 邓嘉文,房静远.锯齿状结直肠癌的癌变途径和临床特点[J].中华医学杂志,2020,100(34):2716-2720.
- [6] 姚智航,张凯,骆银根,等.热消融与手术切除治疗异时性结直肠癌肝转移的临床疗效比较[J].四川大学学报(医学版),2022,53(3):481-487.
- [7] Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3):262-274.
- [8] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(7):669-685.
- [9] 陈万臣,辛莘,郭雅丽,等.NLR、PLR、RDW检测在结直肠癌诊断、预后评估中的研究[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):893-896.
- [10] 姜雅聪,张旭初,王剑杰,等.血清肿瘤标志物测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移探测的临床诊断价值[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1106-1109.
- [11] Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6):886-894.
- [12] Guaní-Guerra E, Torres-Murillo B, Muñoz-Corona C, et al. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(5):613.
- [13] 崔浩,吴瑶瑶,章龙珍.术前NLR、PLR与三阴性乳腺癌患者预后的相关性分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(12):2087-2091.
- [14] 李玲玲,杨俊娥,石庆芳,等.NLR及ESE-3转录因子在胃癌患者中表达及其与预后的关系[J].中国老年学杂志,2019,39(17):4176-4179.
- [15] 陈宇,袁丽.肝细胞癌患者血清NLR、HMGB1与肝切除术后急性肝衰竭的相关性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(11):1474-1477,1486.

# 血清碱性磷酸酶联合全段甲状旁腺激素对血液透析患者主要不良心血管事件的预测价值

石柳平\* 许丽 陈玲 闫海

**[摘要]** **目的** 探讨血清碱性磷酸酶(ALP)联合全段甲状旁腺激素(iPTH)对血液透析(HD)患者主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 选取2020年1月至2022年1月安徽省庐江县人民医院就诊的104例HD患者作为研究对象,并根据患者是否发生MACE将患者分为MACE组( $n=37$ )和NMACE组( $n=67$ )。比较两组一般资料和血清ALP和iPTH水平。多因素Logistic回归分析HD患者并发MACE的独立影响因素。受试者工作(ROC)曲线分析血清ALP和iPTH对HD患者并发MACE的预测价值。**结果** MACE组的病程、血磷、ALP均明显高于NMACE组,且血钙、iPTH水平明显低于NMACE组( $t=3.526, 2.373, 24.126, 10.558, 13.524, P$ 均 $<0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示,病程、ALP、iPTH水平为HD患者并发MACE的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线结果显示,ALP、iPTH以及两者联合检测预测HD患者并发MACE的曲线下面积(AUC)为0.796、0.802、0.903,优于单一检测( $P<0.05$ )。**结论** ALP、iPTH对HD患者MACE的发生具有一定的预测价值,且两者联合检测预测HD患者MACE的发生具有较高的价值,可以为临床评估HD患者发生MACE的风险提供参考。

**[关键词]** 血清碱性磷酸酶;全段甲状旁腺激素;血液透析;主要不良心血管事件

## Predictive value of serum alkaline phosphatase combined with total parathyroid hormone for major adverse cardiovascular events in hemodialysis patients

SHI Liuping\*, XU Li, CHEN Ling, YAN Hai

(Hemodialysis Department, Lujiang County People's Hospital, Lujiang, Anhui, China, 231500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of serum alkaline phosphatase (ALP) combined with total parathyroid hormone (iPTH) on major adverse cardiovascular events (MACE) in hemodialysis (HD) patients. **Methods** A total of 104 HD patients admitted to the People's Hospital of Lujiang County, Anhui Province from January 2020 to January 2022 were selected as the study objects. According to the occurrence of MACE, the patients were divided into the MACE group ( $n=37$ ) and the NMACE group ( $n=67$ ). The general data and serum ALP and iPTH levels were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the independent influencing factors of HD patients complicated with MACE. The predictive value of serum ALP and iPTH in HD patients with MACE was analyzed by ROC curve. **Results** The course of disease, blood phosphorus and ALP in the MACE group were significantly higher than those in the NMACE group, and the levels of blood calcium and iPTH were significantly lower than those in the NMACE group ( $t=3.526, 2.373, 24.126, 10.558, 13.524, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the course of disease, ALP and iPTH levels were independent risk factors for HD patients with MACE ( $P<0.05$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) predicted by ALP, iPTH and their combination for HD patients with MACE was 0.796, 0.802 and 0.903. **Conclusion** ALP and iPTH have a certain predictive value for the occurrence of MACE in HD patients, and their combined

基金项目:安徽省自然科学基金(2008085QH426)

作者单位:安徽省庐江县人民医院血透室,安徽,庐江 231500

\*通信作者:石柳平, E-mail:ljyyslp@126.com

detection has a high value in predicting the occurrence of MACE in HD patients, which can provide a reference for clinical assessment of the risk of MACE in HD patients.

**[KEY WORDS]** Serum alkaline phosphatase; Whole parathyroid hormone; Hemodialysis; Major adverse cardiovascular events

目前全球的慢性肾脏病发病率已近15%,且我国作为慢性肾病的大国,慢性肾病的患者数较多,且随着我国老龄化的进程,该类疾病的发病率还在不断上涨<sup>[1]</sup>。慢性肾病到终末期会出现肾衰竭的情况,导致患者的肾脏功能不能正常使用,并且引发电解质紊乱、贫血等一系列相关症状。血液透析(Hemodialysis, HD)是慢性肾脏病常用的治疗方法,主要用于终末期肾脏病,能够提高该类患者的生存质量并延长其生存时间<sup>[2]</sup>。但是HD仍然具有较高的病死率,其主要的死因为各类心血管疾病,如心肌梗死、心力衰竭、冠状动脉粥样硬化等<sup>[3]</sup>。目前临床上用于检查该类主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)的风险主要采用的是心脏超声和心脏导管检查等,这些检查方法不仅为有创检查,容易降低患者的治疗耐受性,而且对于早期病变的检查较为局限。因此寻找能够兼顾患者耐受性以及发现早期病变的检测方法是十分必要的。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是大量存在于人体组织的一种酶,常用于骨骼以及肝胆系统疾病的诊断以及鉴别,目前有研究表明,ALP与心血管疾病密切相关,能够作为预测维持性HD患者的心脏病变的临床指标<sup>[4]</sup>。继发性甲状腺功能亢进作为导致HD患者死亡的常见并发症之一,全段甲状旁腺激素(intact parathyroid, iPTH)的水平与其有关<sup>[5]</sup>。因此,本研究通过探讨血清碱性磷酸酶联合全段甲状旁腺激素对HD患者主要不良心血管事件的预测价值,旨在为早期诊断HD患者发生MACE提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年1月安徽省庐江县人民医院就诊的104例HD患者作为研究对象,其中男61例,女43例;年龄平均(52.86±5.01)岁;体质量指数平均(22.03±2.33)kg/m<sup>2</sup>;平均病程(38.56±5.13)个月。纳入标准:①符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》<sup>[6]</sup>中有关终末期肾脏病的诊断标准;②年龄≥18岁;③病程≥3个月;④患者

及其家属均知情同意;⑤临床资料完整。排除标准:①合并精神类疾病;②合并其他脏器功能障碍;③进组前一年内患严重出血性疾病者。MACE是指患者在纳入时未出现而随访期间出现的各种心脏疾病,包括需再次住院治疗的心肌梗死、心力衰竭、冠状动脉粥样硬化等,经临床、实验室指标或影像学证据确诊,诊断由两位医生共同进行。根据患者是否发生MACE将患者分为MACE组( $n=37$ )和NMACE组( $n=67$ )。本研究经安徽省庐江县人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基线资料收集

收集患者的基线资料,主要包括性别、年龄、体质量指数、病程、原发疾病。

#### 1.2.2 血清学指标检测

于患者入院时采集患者静脉血在3 000 r/min的速度以及10 cm的半径下离心15 min,取上层清液于-80℃的条件下保存待检。采用全自动生化分析仪(厂商:贝克曼库尔特生命科学公司,型号:AU5800)对患者的总胆固醇、三酰甘油、血肌酐、血尿素、血钙、血磷、血红蛋白、ALP、iPTH水平进行检测<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验进行分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验进行分析;采用多因素Logistic回归分析HD患者并发MACE的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析血清ALP、iPTH对HD患者并发MACE的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料以及血清ALP和iPTH水平比较

MACE组和NMACE组的性别、年龄、体质量指数、原发疾病、总胆固醇、三酰甘油、血肌酐、血尿素血红蛋白比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。MACE组的病程、血磷、ALP均明显高于NMACE组,且血钙、iPTH水平明显低于NMACE组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组一般资料以及ALP、iPTH水平比较  
[n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

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

项目	MACE组 (n=37)	NMACE组 (n=67)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别				
男	21(56.8)	40(59.7)	0.085	0.771
女	16(43.2)	27(40.3)		
年龄(岁)	53.16±4.08	52.69±3.97	0.568	0.571
体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.78±2.39	22.17±2.40	0.795	0.429
病程(月)	41.25±5.10	37.07±6.13	3.526	0.001
原发疾病				
高血压肾病	14(37.8)	21(31.3)	0.564	0.754
慢性肾小球肾炎	12(32.4)	26(38.8)		
糖尿病肾病	11(29.8)	20(29.9)		
总胆固醇(mmol/L)	3.89±1.03	3.75±1.09	0.639	0.524
三酰甘油(mmol/L)	1.34±0.36	1.26±0.28	1.258	0.211
血肌酐( $\mu$ mol/L)	388.73±40.01	380.91±38.87	0.972	0.333
血尿素(mmol/L)	23.97±6.01	23.47±6.00	0.407	0.685
血钙(mmol/L)	1.63±0.26	2.20±0.27	10.558	<0.001
血磷(mmol/L)	1.54±0.47	1.33±0.41	2.373	0.020
血红蛋白(g/L)	105.39±13.01	104.78±13.00	0.229	0.819
ALP(U/mL)	125.13±12.90	72.98±9.02	24.126	<0.001
iPTH(ng/L)	53.39±12.98	215.97±72.33	13.524	<0.001

### 2.2 影响HD患者并发MACE的多因素Logistic回归分析

以HD患者是否发生MACE作为因变量(未发生MACE=0,发生MACE=1),以病程、血钙、血磷、ALP、iPTH水平作为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,病程、ALP、iPTH水平为HD患者并发MACE的独立影响因素( $P<0.05$ )。见表2。

表2 影响HD患者并发MACE的多因素Logistic回归分析  
Table 2 Multifactor Logistic Regression Analysis of HD Patients Complicated with MACE

指标	$\beta$ 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	P值
病程	0.344	0.112	9.434	1.411	1.133~1.757	0.002
血钙	-0.025	0.014	3.189	1.014	0.949~1.002	0.074
血磷	0.255	0.272	0.879	1.290	0.757~2.199	0.348
ALP	0.265	0.127	4.354	1.303	1.016~1.672	0.037
iPTH	-3.326	1.579	4.437	0.036	0.002~0.794	0.035

### 2.3 血清ALP和iPTH对HD患者并发MACE的预测价值

绘制血清ALP和iPTH预测HD患者并发MACE的ROC曲线,ROC曲线显示血清ALP和iPTH以及联合检测预测HD患者并发MACE对应的AUC为0.796、0.802、0.903,其对应的约登系数为0.431、0.526、0.751。联合检测的价值高于单独

检测对HD患者并发MACE的预测价值( $P<0.05$ )。见表3、图1。

表3 血清ALP和iPTH对HD患者并发MACE的预测价值  
Table 3 Predictive value of serum ALP and iPTH for HD patients with MACE

指标	临界值	约登指数	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95% CI	P值
ALP(U/mL)	120.67	0.431	70.87	72.24	0.796	0.711~0.827	<0.05
iPTH(ng/L)	60.19	0.526	73.45	79.14	0.802	0.745~0.851	<0.05
联合检测		0.751	86.29	88.79	0.903	0.866~0.939	<0.05

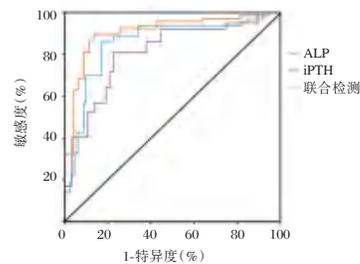


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

## 3 讨论

慢性肾病主要是指患者的慢性肾脏结构以及功能的障碍,包括有血液以及尿液成分、肾小球滤过率以及影像学方面的异常。早期的肾病的临床症状难以察觉,如腰酸、乏力、夜尿增多等,因此较难诊断<sup>[8]</sup>。目前,HD作为临床上治疗终末期肾病的常见手段,能够有效地延长患者的生命。HD是指通过吸附、弥散、对流等方法将血液中无法排出的多余有害物质以及水分排出,使得机体内的酸碱、水以及电解质维持一定的平衡<sup>[9]</sup>。虽然HD能够延长患者的生存时间,但由于治疗的局限性,导致机体内的残留物仍较多,极易发生MACE,导致病死率较高<sup>[10]</sup>。因此,有效地预测HD患者治疗期间发生MACE的风险成为临床上研究的热点。本研究分析血清碱性磷酸酶联合全段甲状旁腺激素对HD患者主要不良心血管事件的预测价值,旨在找到能够预测HD患者发生MACE的临床指标。

HD患者发生MACE的机制为肾功能减退导致的钙磷代谢紊乱<sup>[11]</sup>。血清ALP是作为一种糖蛋白酶,广泛存在与人体组织中,且与机体的磷酸盐的代谢具有影响作用,能够促进无机焦磷酸盐的水解从而促进患者心血管的钙化进程。同时,机体的成骨细胞在血管钙化的过程中能够分泌

ALP,从而反作用于血管钙化的过程,加速血管钙化<sup>[12]</sup>。iPTH是反映甲状旁腺功能的指表,能够准确地反映患者机体甲状旁腺的分泌水平,HD治疗的过程中仍会有大量的磷无法完全消除,随着患者治疗的时间累积,血磷在体内累积的量会逐渐增加,最终导致iPTH水平的上升。鲁晓涵等<sup>[13]</sup>研究结果显示,ALP水平与患者心血管事件死亡相关,ALP $\geq$ 106 IU/L是患者心血管事件死亡的独立危险因素,且联合检测ALP、iPTH与全因死亡相关。因此本研究采用ALP联合iPTH预测HD患者的心血管事件发生的可能性,结果显示,MACE组的病程、血磷、ALP均明显高于NMACE组,且血钙、iPTH水平明显低于NMACE组;且病程、ALP、iPTH水平为HD患者并发MACE的独立影响因素。由于HD患者的血液透析过程中并不能完全的清除多余的有害物质,随着病程的增加,体内有害物质累积,导致患者并发MACE的风险提高。由于ALP与血管钙化、骨转化的进程具有直接关系,因此其水平的升高与MACE具有密切关系。目前已有研究<sup>[14]</sup>表明,HD患者的住院率以及心血管病变率与ALP的高表达有关。此外,ALP的高表达是冠状动脉硬化的独立危险因素,冠状动脉硬化会导致心脏的射血功能受到影响,因此ALP的高表达与MACE的发生风险具有密切关系<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>表明iPTH水平的轻度升高、正常偏高乃至水平偏低与患者的全因死亡以及心血管死亡的风险增加均具有一定的关系。同时HD患者发生MACE与患者治疗过程中的钙磷失衡具有密切联系,严重的钙磷代谢紊乱以及继发性甲状旁腺功能紊乱均会影响患者的生存质量,因此,iPTH水平的升高与HD患者的发生MACE同样具有一定的相关性。

此外,本研究对血清ALP和iPTH联合检测诊断HD患者病情的价值进行评估,结果发现,其诊断PI的ROC曲线的AUC为0.903,高于两者单独检测的预测价值。

综上所述,血清ALP和iPTH与HD患者并发MACE具有一定的关系,且血清ALP和iPTH联合检测对HD患者并发MACE具有较高的预测价值,可以为临床预测HD患者并发MACE的风险提供参考。

## 参考文献

- [1] 杨慧丽. 不同来源膳食蛋白质与慢性肾脏病发生及进展关系的研究进展[J]. 全科护理, 2022, 20(31): 4359-4363.
- [2] 吴其顺,何建强,王泰娜,等. 单中心近五年新增首次血液透析患者流行病学特征研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(21): 2582-2588.
- [3] 仇思傲,杨家慧,王蓓. 维持性血液透析患者营养状况及影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2022, 48(01): 81-83.
- [4] Zeng P, Yang J, Liu L, et al. ERK1/2 inhibition reduces vascular calcification by activating miR-126-3p-DKK1/LRP6 pathway[J]. Theranostics, 2021, 11(3): 1129-1146.
- [5] 李娟,曹玉涵,汪正翔,等. 血液透析患者血清镁离子浓度与全段甲状旁腺激素水平及预后的相关性[J]. 皖南医学院学报, 2021, 40(3): 221-224.
- [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.
- [7] 卢浩,章磊,张小燕,等. 血清SOST和DHEA-S水平与维持性血液透析患者并发主要心血管不良事件的关系[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 796-798.
- [8] 杨晶,柳彩侠,李璐,等. 慢性肾病患者尿液KIM-1和NGAL表达水平与肠道免疫屏障功能的相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(12): 1680-1683+1705.
- [9] 翟继卫,张靖华,梁冰,等. 终末期肾脏病血液透析患者感染性发热的危险因素及血清降钙素原的检测价值[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(1): 86-90.
- [10] 李仪静,曾继兰,尤小英,等. iPTH、AKP联合FER检测在MHD不良心血管事件预测中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(9): 1624-1627.
- [11] 袁仲飞,袁华. 血清骨硬化蛋白、FGF-23在慢性肾病长期透析患者中的表达及其与不良心血管事件的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(21): 2277-2280.
- [12] 杨聪,冯荣波,张远朝. B型尿钠肽和碱性磷酸酶水平对血液透析患者并发心血管疾病的预测价值[J]. 临床医学工程, 2022, 29(5): 733-734.
- [13] 鲁晓涵,林海霞,耿明慧,等. 联合检测血清碱性磷酸酶和甲状旁腺激素对维持性血液透析患者全因及心血管事件死亡风险的预测价值[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(8): 634-637.
- [14] 单婧,耿燕秋,刘东,等. 维持性血液透析患者血清碱性磷酸酶对心脏病变的评估价值[J]. 武警医学, 2021, 32(11): 925-928+932.
- [15] 翟兰芳,李得娟. 血清ALP、musclin、cathepsin S水平与冠心病疾病严重程度的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 117-120.
- [16] You X, Zhou Y, Zhang J, et al. Effects of parathyroid hormone and vitamin D supplementation on stroke among patients receiving peritoneal dialysis[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 183.

# IL-17、IL-12p70 在宫颈癌组织中的表达及与临床病理特征和预后的关系

徐双喜 朱长东 朱成苗 王相岩\*

**[摘要]** 目的 探讨白细胞介素-17(IL-17)、IL-12p70 在宫颈癌组织中的表达及与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月于安徽省庐江县人民医院接受根治术的宫颈癌患者 106 例作为研究对象,收集患者宫颈癌组织与癌旁组织,检测宫颈癌组织与癌旁组织中的 IL-17、IL-12p70 表达;分析宫颈癌组织中 IL-17、IL-12p70 表达与患者临床病理特征与预后的关系。结果 与癌旁组织中 IL-17、IL-12p70 表达比较,宫颈癌组织中 IL-17、IL-12p70 表达阳性率显著高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $t=14.840, 4.255, P<0.05$ );Ⅲ期与有淋巴结转移患者的 IL-17 表达阳性率高于 TNM 分期 I、II 期、无淋巴结转移患者( $\chi^2=8.664, 6.569, P<0.05$ ),Ⅲ期与有淋巴结转移患者的 IL-12p70 表达阳性率低于 TNM 分期 I、II 期、无淋巴结转移患者( $\chi^2=10.424, 8.880, P<0.05$ );IL-17 表达阳性、阴性宫颈癌患者 5 年生存率分别为 50.00%、83.33%,差异具有统计学意义( $\chi^2=11.137, P<0.05$ );IL-12p70 表达阳性、阴性宫颈癌患者 5 年生存率分别为 77.78%、37.21%,差异具有统计学意义( $\chi^2=17.734, P<0.05$ )。结论 宫颈癌组织中 IL-17、IL-12p70 表达水平均升高,两项指标均与病理分期、淋巴结转移以及预后有关。

**[关键词]** 白细胞介素-17; IL-12p70; 宫颈癌; 临床病理特征

## Expression of IL-17 and IL-12p70 in cervical cancer tissues and their correlation with clinicopathological features and prognosis

XU Shuangxi, ZHU Changdong, ZHU Chengmiao, WANG Xiangyan\*

(1. Department of Blood Transfusion, Lujiang County People's Hospital, Lujiang, Anhui, China, 231500;  
2. Department of Gynecology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, China, 238000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of interleukin-17 (IL-17), IL-12p70 in cervical cancer tissues and the relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** A total of 106 cervical cancer patients who underwent radical surgery in Lujiang County People's Hospital of Anhui Province between January 2015 and December 2017 were selected as the study subjects, and the cervical cancer tissues and paracancerous tissues from the patients were collected to detect the IL-17, IL-12p70 expression; The expression of IL-17 and IL-12p70 in cervical cancer tissues was analyzed to correlate with clinicopathological characteristics and prognosis of patients. **Results** Compared with the expression of IL-17 and IL-12p70 between cervical cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues, the expression of IL-17 and IL-12p70 in cervical cancer tissues was significantly higher than that in adjacent non-cancerous tissues, with significant differences ( $t=14.840, 4.255, P<0.05$ ). The positive rate of IL-17 expression in stage III versus patients with lymph node metastasis was higher than that in TNM stage I or II versus patients without lymph node metastasis ( $\chi^2=8.664, 6.569, P<0.05$ ), and the positive rate of IL-12p70 expression in stage III versus

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1704f0804023)

作者单位:1.安徽省庐江县人民医院输血科,安徽,庐江 231500

2.安徽医科大学附属巢湖医院妇科,安徽,巢湖 238000

\*通信作者:王相岩, E-mail:1023490517@qq.com

patients with lymph node metastasis was lower than that in TNM stage I, II versus patients without lymph node metastasis ( $\chi^2=10.424, 8.880, P<0.05$ ). The 5-year survival rates of patients with positive and negative IL-17 expression were 50.00% and 83.33%, respectively ( $\chi^2=11.137, P<0.05$ ). The 5-year survival rates of patients with positive and negative IL-12p70 expression were 77.78% and 37.21%, respectively ( $\chi^2=17.734, P<0.05$ ). **Conclusion** The expression levels of IL-17 and IL-12p70 were increased in cervical cancer tissues, and both indicators were associated with pathological stage, lymph node metastasis and prognosis.

**[KEY WORDS]** Interleukin-17; IL-12p70; Cervical cancer; Clinicopathological characteristics

宫颈癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其对女性健康的威胁仅次于乳腺癌,在中国,每年宫颈癌患者高达13.15万例,其中死亡病例有5.3万例,目前该疾病正呈年轻化趋势进展<sup>[1-2]</sup>。目前宫颈癌的临床治疗主要包括根治术、放化疗等,但早期临床表现不明显,容易被忽略,发现时病情往往已进展致晚期,错失最佳治疗时机导致预后不佳<sup>[3]</sup>。因此临床上需要寻找更加方便的诊断方法与指标展开早期诊断和治疗是治疗宫颈癌患者、改善预后的关键问题。有研究表明,白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)介导HPV感染中增强疾病严重程度的免疫反应,IL-17通过产生致癌的高炎症状态,促进病变和肿瘤进展<sup>[4]</sup>。IL-12p70是IL-12的活化状态,是强效的免疫反应促化剂,而IL-12的水平下降是宫颈病变的指标之一<sup>[5-6]</sup>。本研究对宫颈癌患者宫颈癌组织中IL-17、IL-12p70表达进行检测,并分析两项指标与临床病理特征和预后的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月至2017年12月于安徽省庐江县人民医院接受根治术的宫颈癌患者106例作为研究对象。平均年龄(60.66±8.73)岁;TNM分期<sup>[7]</sup> I、II期75例,III期31例;鳞癌82例,腺癌17例,其他类型7例。纳入标准:①患者均经病理学诊断确诊为宫颈癌<sup>[8]</sup>,均接受根治手术治疗;②临床病理资料完整;③均为首次诊治;④患者均签署知情同意书。排除标准:①合并其他肿瘤;②合并严重的肝、肾等重要器官功能障碍;③入组前一个月以内存在全身性感染疾病。本研究经过医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集方法

患者年龄、肿瘤直径、肿瘤浸润深度、肿瘤

TNM分期、肿瘤分化程度、有无肌层浸润、肿瘤病理类型、有无淋巴结转移、高危人类乳头状病毒(high risk human papilloma virus, HR-HPV)、FIGO分期、总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)等资料均来源于本院电子病历信息管理系统,统一由通过专业培训的研究组对研究对象临床资料进行收集与统计。

#### 1.2.2 主要材料

病理组织包埋机(沈阳恒松科技有限公司, HS-B7126)、组织切片机(广东恒松科技有限公司, HS-S7220-B)、苏木素-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色(四川维克奇生物科技有限公司)、生物显微镜(德国Leica公司, 18596W6WEE)、抗IL-17抗体(德国默克)、抗IL-12p70抗体(北京义翘神州科技股份有限公司)。

#### 1.2.3 指标检测方法

宫颈癌组织与癌旁组织采用常规中性甲醛固定,进行梯度脱水使用病理组织包埋机包埋处理,采用组织切片机连续切5 μm厚切片。将组织石蜡片置于65℃烤箱中90 min后进行脱蜡,修复3次后加入山羊血清,37℃保温性中封闭30 min后加入一抗(IL-17抗体、IL-12p70抗体),保湿4℃过夜,应用PBS液进行洗片2 min,共洗3次,避光,二抗37℃孵育30 min。加入DAB显色剂至覆盖组织切片,显微镜下观察,棕黄色显色后用蒸馏水终止,1 min,加入苏木素进行细胞核染色,1 min,蒸馏水冲洗至蓝色,采用乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,在显微镜下进行观察。

结果判定<sup>[8]</sup>:高倍显微镜下观察,细胞存在淡黄色~棕褐色颗粒染色细胞为阳性细胞,免疫组化指标阳性比例计算方法:选取免疫组化染色较强的区域10个进行细胞计数,共观察1 000个细胞,阳性比例=所观察阳性细胞总数/1 000×100%。

阳性细胞数评分:均为阴性细胞为0分、阳性比例 $\leq 10\%$ 为1分、阳性比例11%~50%为2分、50%~80%为3分、阳性比例 $> 80\%$ 为4分。未染色、淡黄色、黄色、棕褐色分别为0~3分。以阳性细胞数评分与染色强度评分的乘积为半定量积分,定量积分 $\geq 3$ 分为阳性表达。

### 1.3 随访

患者出院后随访5年,主要以电话和门诊方式进行随访,随访第1~2年每3个月随访一次,第3~5年每6个月随访一次,随访截止至2022年12月,随访终点为患者死亡或者随访时间结束。

### 1.4 统计学方法

本研究数据采用SPSS 21.0进行统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,比较用 $\chi^2$ 检验;Kaplan-Meier生存曲线分析指标与预后关系,用Log rank检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 宫颈癌组织与癌旁组织中IL-17、IL-12p70表达比较

宫颈癌组织与癌旁组织中IL-17、IL-12p70表达比较,宫颈癌组织中IL-17、IL-12p70表达阳性率显著高于癌旁组织,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 宫颈癌组织与癌旁组织中IL-17、IL-12p70表达比较  
[ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of IL-17, IL-12p70 expression between cervical cancer tissues and adjacent non cancerous tissues [ $n(\%)$ ]

组别	n	IL-17 表达		IL-12p70 表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
宫颈癌组织	106	70(66.04)	36(33.96)	63(59.43)	43(40.57)
癌旁组织	106	42(39.62)	64(60.38)	48(45.28)	58(54.72)
$\chi^2$ 值		14.840		4.255	
P值		0.000		0.039	

### 2.2 宫颈癌组织中IL-17、IL-12p70表达的与不同临床特征的关系

Ⅲ期与有淋巴结转移患者的IL-17表达阳性率高于TNM分期I、Ⅱ期与无淋巴结转移患者( $P < 0.05$ ),Ⅲ期与有淋巴结转移患者的IL-12p70表达阳性率低于TNM分期I、Ⅱ期、无淋巴结转移患者( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 不同IL-17、IL-12p70表达宫颈癌患者Kaplan-Meier生存分析

患者随访过程中死亡41例,生存65例,无失访病例。IL-17表达阳性、阴性宫颈癌患者5年生存率分别为50.00%(35/70)、83.33%(30/36),差异具有统计学意义( $\chi^2=11.137, P < 0.05$ );IL-12p70表达阳性、阴性宫颈癌患者5年生存率分别为77.78%(49/63)、37.21%(16/43),差异具有统计学意义( $\chi^2=17.734, P < 0.05$ )。见图1。

表2 宫颈癌组织中IL-17、IL-12p70表达的与不同临床病理特征的关系 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Association between expression of IL-17, IL-12p70 and different clinical characteristics in cervical cancer tissues [ $n(\%)$ ]

临床病理特征	n(%)	IL-17 阳性(n=70)	$\chi^2$ 值	P值	IL-12p70 阳性(n=63)	$\chi^2$ 值	P值	
年龄(岁)	<60	46(43.69)	3.281	0.070	28(60.87)	0.070	0.792	
	$\geq 60$	60(56.31)						44(73.33)
肿瘤直径(cm)	<5	64(60.19)	3.197	0.074	40(62.50)	0.630	0.427	
	$\geq 5$	42(39.81)						32(76.19)
浸润深度	T1~T2	68(64.08)	0.664	0.415	42(61.76)	0.427	0.513	
	T3~T4	38(35.92)						27(71.05)
TNM分期	I、Ⅱ期	75(70.87)	8.664	0.003	52(69.33)	10.424	0.001	
	Ⅲ期	31(29.13)						27(87.10)
	分化程度	中、高分化						65(61.17)
肌层浸润	低分化	41(38.83)	1.778	0.278	39(65.00)	1.777	0.183	
	无	60(56.31)						37(61.67)
病理类型	有	46(43.69)	1.111	0.292	52(63.41)	2.840	0.092	
	鳞癌	82(77.67)						52(63.41)
淋巴结转移	非鳞癌	24(22.33)	6.569	0.010	53(67.95)	8.880	0.003	
	无	78(73.79)						46(58.97)
HR-HPV DNA	有	28(26.21)	2.487	0.115	8(44.44)	2.021	0.155	
	阴性	18(16.98)						9(50.00)
FIGO分期	阳性	88(83.02)	3.197	0.074	42(62.63)	2.568	0.109	
	Ⅱ a2~Ⅱ b	64(60.38)						38(59.78)
	Ⅲ a~Ⅲ c	42(39.62)						32(76.19)

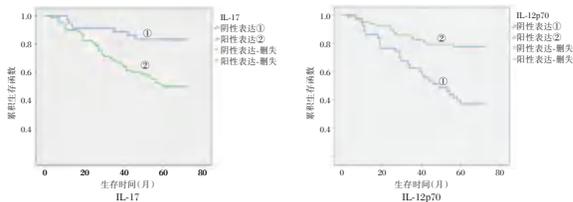


图1 Kaplan-Meier 生存分析  
Figure 1 Kaplan Meier survival analysis

### 3 讨论

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤,其发生率较高,早期无明显症状,患者的重视程度不高,通常导致该疾病病死率较高<sup>[9]</sup>。基于此,寻找与宫颈癌患者病理及预后相关,可对患者预后具有一定评估价值的指标,对临床宫颈癌患者的个体化治疗方案的选择具有积极意义。炎症是影响恶性肿瘤发生与发展的实质因素之一,相关研究表明促炎细胞因子通过不同的机制被赋予抗肿瘤活性,而IL-17的高表达与恶性肿瘤患者预后不良相关<sup>[10]</sup>。因此本研究对宫颈癌患者宫颈癌组织及癌旁组织中IL-17与IL-12p70表达情况进行检测,分析两项指标与临床病理特征和预后的关系,为临床治疗宫颈癌提供参考。

本研究中宫颈癌组织中的IL-17阳性表达率显著高于癌旁组织,同时Ⅲ期与有淋巴结转移患者的IL-17表达阳性率高于I、Ⅱ期与无淋巴结转移患者,且IL-17阴性表达患者5年生存率显著高于阳性表达患者。辅助T细胞17(Treg17, Th17)是CD4<sup>+</sup>T细胞的一种特殊亚群,在自身免疫性疾病和感染过程中通过标志性细胞因子IL-17驱动炎症,而IL-17是Th17的延伸细胞因子,IL-17通过直接促进转化的细胞特性和邻近的基质细胞活性来影响肿瘤微环境,还可通过调节骨髓细胞和T细胞的活性参与免疫系统的调节,表明IL-17是癌症发展的关键介质,可作为癌症治疗的潜在靶点<sup>[11]</sup>。此外,相关研究表明,IL-17可能通过激活JAK2/STAT3和PI3K/Akt/NF-κB信号通路促进宫颈癌的进展<sup>[12]</sup>。因此IL-17在宫颈癌细胞中高表达,并影响病情的进展与预后。

本研究中宫颈癌组织中的IL-12p70阳性表达率高于癌旁组织,同时Ⅲ期与有淋巴结转移患者的IL-12p70表达阳性率低于I、Ⅱ期与无淋巴结转移患者,且IL-12p70阳性性表达患者5年生存率显著高于阴性表达患者。研究<sup>[13]</sup>表明,IL-12p70

在机体免疫应答中具有重要的调节作用,可增强T淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等细胞的杀伤作用。γ干扰素(Interferon-γ, IFN-γ)是一种Th1细胞分泌的细胞因子,对STAT1信号通路磷酸化具有直接的诱导作用<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>表明,IL-12p70不仅可增强CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等对肿瘤杀伤作用,同时可以诱导免疫淋巴细胞产生IFN-γ,从而产生改变肿瘤细胞增殖周期、促进细胞凋亡的作用。宫颈癌组织中IL-12p70的表达阳性率高于癌旁组织,其原因可能为癌症发生时大量分泌IL-12p70,以自我修复。

综上所述,宫颈癌患者组织中IL-17与IL-12p70表达升高,两项治疗均与患者TNM分期、淋巴结转移等临床病理特征及预后密切相关,对患者的预后的评估具有潜在价值,或可为临床宫颈癌的治疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] 王玉梅,汪香梅,高静,等. 庐江县女性居民宫颈癌认知及人乳头瘤状病毒疫苗接种意愿调查[J]. 华南预防医学, 2021, 47(7): 947-950.
- [2] Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudde VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(6): 505-526.
- [3] 陈慧,陈光辉,王万党,等. 宫颈癌患者HMGA1、HMGB1表达水平与高危型HPV感染的关系及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1353-1356+1360.
- [4] Sahu U, Khare P. Role of interleukin-17 in human papilloma-virus infection and associated malignancies [J]. Microb Pat-hog, 2021, 161(Pt B): 105294.
- [5] 樊芳,李科军,闵思,等. 原发性急性闭角型青光眼患者房水中IL-8和IL-12p70的表达及其临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(3): 443-446.
- [6] 申鑫鑫,豆贝贝,滑天,等. 高危型HPV16感染阴道灌洗液中TNF-α及IL-12和IL-10表达与宫颈上皮内瘤变级别的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9): 1419-1422.
- [7] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105(2): 103-4.
- [8] 杜宇舒,张丹晔,张丹丹,等. 常用宫颈癌筛查方法对宫颈原位腺癌的筛查效果分析[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(8): 1518-1523.
- [9] 王延. N-cadherin, Cyclin D1阳性表达与宫颈癌淋巴结转移的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(22): 3980-3982.
- [10] Kondoh N, Mizuno-Kamiya M, Umemura N, et al. Immuno-modulatory aspects in the progression and treatment of oral malignancy[J]. Jpn Dent Sci Rev, 2019, 55(1): 113-120.

(下转第1168页)

# DWI联合BNP、CysC及LDH检测在急性脑梗死预后判断中的作用

郭咏娣<sup>1\*</sup> 武剑<sup>2</sup> 宋晓微<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨磁共振弥散成像(DWI)联合B型尿钠肽(BNP)、胱抑素C(CysC)及乳酸脱氢酶(LDH)检测在急性脑梗死(ACI)预后判断中的作用。**方法** 选取2018年12月至2020年12月中国航天科工集团七三一医院收治的174例ACI患者(研究组),另将本院同期健康体检者87名为对照组,根据ACI患者出院3个月后复查随访时改良Rakm量表(mRS)评分情况分为预后良好、预后中等及预后较差,比较不同人群及ACI不同预后患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、简式Fugl-Meyer运动功能评分(Fugl-Meyer评分)、DWI相关参数[各向异性系数(FA)和表观扩散系数(ADC)]及血清BNP、CysC及LDH水平;采用直线Pearson分析FA、ADC、BNP、CysC及LDH与NIHSS、Fugl-Meyer、mRS评分的相关性,分析DWI联合BNP、CysC及LDH对急性脑梗死预后的预测价值。**结果** ACI组DWI检查中参数FA、ADC值均显著低于对照组,而血清BNP、CysC及LDH水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );根据随访结果可知,174例ACI患者中预后良好55例,预后中等78例,预后较差41例;治疗后,三组NIHSS评分、BNP、CysC及LDH水平比较:预后良好组<预后中等组<预后较差组;Fugl-Meyer评分及FA、ADC值比较:预后良好组>预后中等组>预后较差组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson直线分析显示:FA、ADC与NIHSS、mRS呈负相关,与Fugl-Meyer呈正相关;BNP、CysC及LDH与NIHSS、mRS呈正相关,与Fugl-Meyer呈负相关( $P<0.05$ );DWI联合BNP+CysC+LDH检测对ACI患者预后的预测价值明显优于DWI、BNP、CysC及LDH单项检测( $P<0.05$ )。**结论** DWI参数及BNP、CysC、LDH在ACI患者中均呈异常表达,且FA、ADC、BNP、CysC及LDH与NIHSS、Fugl-Meyer、mRS评分具有明显相关性,DWI联合BNP、CysC、LDH检测在预测ACI患者预后中具有显著作用。

**[关键词]** 磁共振弥散成像; B型尿钠肽; 胱抑素C; 乳酸脱氢酶; 急性脑梗死

## The role of DWI combined with detection of BNP, CysC and LDH in judging the prognosis of acute cerebral infarction

GUO Yongdi<sup>1\*</sup>, WU Jian<sup>2</sup>, SONG Xiaowei<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, the 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Group, Beijing, China, 100074; 2. Department of Neurology, Tsinghua Changgeng Hospital, Beijing, China, 100084)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effects of magnetic resonance diffusion weighted imaging (DWI) combined with B-type natriuretic peptide (BNP), cystatin C (CysC) and lactate dehydrogenase (LDH) detection in the judging prognosis of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** 174 ACI patients admitted to the 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation from December 2018 to December 2020 were selected (study group), another 87 cases who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group, according to the modified Rakm scale (mRS) scores of patients with ACI at follow-up 3 months after discharge, they were divided into good prognosis, intermediate prognosis

基金项目:首都卫生发展科研专项资助(2018-1-223135)

作者单位:1. 中国航天科工集团七三一医院神经内科,北京 100074

2. 北京清华长庚医院神经内科,北京 100084

\*通信作者:郭咏娣, E-mail: 13366238256@163.com

and poor prognosis, The National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, short Fugl-Meyer motor function score (Fugl-Meyer score), DWI related parameters [Fractional anisotropy (FA), Average diffusion coefficient (ADC)] and serum BNP, CysC and LDH levels in different groups of people and patients with different prognosis of ACI were compared; the correlation between FA, ADC, BNP, CysC, and LDH and NIHSS, Fugl-Meyer, and mRS scores was analyzed by linear Pearson, and the predictive value of DWI combined with BNP, CysC, and LDH on the prognosis of acute cerebral infarction was analyzed. **Results** The values of FA and ADC in the DWI examination of the ACI group were significantly lower than those of the control group, while the levels of serum BNP, CysC and LDH in the ACI group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). According to the follow-up results, among the 174 patients with ACI, 55 had a good prognosis, 78 had a moderate prognosis, and 41 had a poor prognosis. After treatment, the comparison of NIHSS score, BNP, CysC and LDH levels among the three groups: the good prognosis group <the medium prognosis group <the poor prognosis group; Fugl-Meyer score and FA, ADC value comparison: good prognosis group >medium prognosis group>poor prognosis group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Pearson linear analysis showed that: FA, ADC were negatively correlated with NIHSS and mRS, and positively correlated with Fugl-Meyer. BNP, CysC, and LDH were positively correlated with NIHSS, mRS, and negatively correlated with Fugl-Meyer ( $P<0.05$ ). The predictive value of DWI combined with BNP+CysC+LDH detection for the prognosis of ACI patients was significantly better than single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** DWI parameters, BNP, CysC and LDH are abnormally expressed in patients with ACI, and FA, ADC, BNP, CysC and LDH are significantly correlated with NIHSS, Fugl-Meyer and mRS scores. DWI combined with BNP, CysC, and LDH detection has a significant effect in predicting the prognosis of ACI patients.

[**KEY WORDS**] Diffusion magnetic resonance imaging; B-type natriuretic peptide; Cystatin C; Lactate dehydrogenase; Acute cerebral infarction

CT、核磁共振等技术为目前临床上诊断急性脑梗死 (Acute cerebral infarction, ACI) 的主要技术,其中核磁共振是目前最重要的辅助技术之一,尤其功能性磁共振技术的弥散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWI) 在 ACI 的诊断和治疗中以其特有的敏感性和特异性受到关注<sup>[1]</sup>。但针对急症患者而言,磁共振检查操作较为繁琐,故检测血清中相关标志物的方法在临床上逐渐受到重视,包括空腹血糖、D-二聚体等,但这些标志物灵敏度和特异度较差<sup>[2-3]</sup>。因此找寻新的血清标志物进行辅助检测是提高 ACI 诊断准确性及有效评估患者预后的关键。对此,本研究旨在分析 DWI 联合 B 型尿钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC) 及乳酸脱氢酶 (Lactate dehydrogenase, LDH) 检测在 ACI 预后判断中的作用,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月中国航天科工集团七三一医院收治的 174 例 ACI 患者,纳入标准:①符合《中国脑梗死急性期康复专家共识》<sup>[4]</sup>中

ACI 相关诊断标准且均经影像学检查确诊;②年龄 >18 岁;③均为单侧且首次发病;④均于发病 24 h 内入院就诊治疗;⑤均于发病内 48 h 行首次 DWI 检查;⑥具备完整临床资料。排除标准:①既往短暂性脑缺血发作、颅脑外伤、脑卒中病史;②合并心肺疾病者;③合并全身感染性疾病者;④存在恶性肿瘤者;⑤装有心脏起搏器者。将 174 例 ACI 患者纳入研究组,男性 102 例,女性 72 例,年龄 39~78 岁,平均年龄为 (62.08±5.71) 岁。另取同期本院健康体检者 87 名为对照组,男 51 名,女性 36 名,年龄 42~80 岁,平均年龄为 (63.11±5.67) 岁。两组性别、年龄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,受试者家属已签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 DWI 检查

仪器:飞利浦 3.0T 的 MRI 扫描机,用头部正交线圈,选用 SE 序列 T1WI 400/15 ms、T2WI 4000/120 ms 及 FIR 序列 8500/120 ms 扫描。DWI 采用 SE 序列 T2WI 的单次激发平面回波成像 (Echo planar imaging, EPI),扫描参数为:层厚 6 mm,层

间距 0.3 mm, 矩阵 256×256, 视野 23 cm×23 cm。检查方式同许高畅等<sup>[5]</sup>研究。

### 1.2.2 BNP、CysC 及 LDH 检测

空腹抽取所有受检者 3 mL 外周静脉血, 注入一次性真空管内, 离心条件: 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 分离上层血清, 将血清置于 Eppendorf 管中, 置于-80 摄氏度低温保存, 避免反复冻融。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 BNP、LDH 水平, 采用胶乳免疫比浊法检测 CysC 水平, 试剂盒均购自于武汉优尔生科技股份有限公司, 严格按照说明书操作。上述操作均由同一名经验丰富的检验科医生完成。

### 1.3 观察指标

①比较两组 DWI 相关参数[各向异性系数(Fractional anisotropy, FA)、表观扩散系数(Average diffusion coefficient, ADC)]及血清 BNP、CysC 及 LDH 水平; ②所有患者出院后均进行 3 个月随访, 且于 3 月末复查随访时改良 Rakm 量表(Modified Rankin Scale, mRS)<sup>[6]</sup>评分情况分为预后良好(0~1 分)、预后中等(2~3 分)及预后较差(4~5 分), 比较不同预后 ACI 患者治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分<sup>[7]</sup>、简式 Fugl-Meyer 运动功能评分(Fugl-Meyer 评分)<sup>[8]</sup>、FA、ADC 及血清 BNP、CysC 及 LDH 水平; ③分析 FA、ADC、BNP、CysC 及 LDH 与 NIHSS、Fugl-Meyer、mRS 评分的相关性; ④分析 DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 检测预测 ACI 患者预后的价值。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件分析数据, 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )描述, 符合正态分布情况下两两比较行 *t* 检验, 多组间比较行方差分析; 相关性分析采用 Pearson 检验; 分析 DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 对 ACI 患者预后的预测价值, 并计算曲线下面积(Area under curve, AUC), 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 FA、ADC 及血清 BNP、CysC 及 LDH 水平比较

ACI 组 DWI 检查中参数 FA、ADC 值均显著低于对照组, 而血清 BNP、CysC 及 LDH 水平均显著高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 FA、ADC 及血清 BNP、CysC 及 LDH 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of FA, ADC and serum BNP, CysC and LDH levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FA 值	ADC 值	BNP (pg/mL)	CysC (mg/L)	LDH(U/L)
对照组	87	0.86±0.22	1.69±0.47	32.74±1.13	0.71±0.17	113.06±13.87
研究组	174	0.41±0.06	0.63±0.11	162.09±5.71	1.63±0.22	267.54±22.31
<i>t</i> 值		25.213	28.289	209.063	34.219	59.095
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 不同预后 ACI 患者 NIHSS、Fugl-Meyer 评分比较

根据随访结果可知, 174 例 ACI 患者中预后良好 55 例, 预后中等 78 例, 预后较差 41 例; 治疗后, 三组 NIHSS 评分比较: 预后良好组 < 预后中等组 < 预后较差组; Fugl-Meyer 评分比较: 预后良好组 > 预后中等组 > 预后较差组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同预后 ACI 患者 NIHSS、Fugl-Meyer 评分比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , 分]

Table 2 Comparison of NIHSS and Fugl Meyer scores in ACI patients with different prognosis [ $(\bar{x} \pm s)$ , score]

组别	<i>n</i>	NIHSS		Fugl-Meyer	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
预后良好组	55	8.36±1.58	4.37±0.67 <sup>abc</sup>	57.84±6.21	88.49±8.57 <sup>abc</sup>
预后中等组	78	8.71±1.44	5.62±1.01 <sup>ac</sup>	56.92±6.17	69.54±7.14 <sup>ac</sup>
预后较差组	41	8.86±1.31	8.41±1.23	56.01±6.02	58.63±6.33
<i>F</i> 值		1.57	205.82	0.73	203.49
<i>P</i> 值		0.211	<0.001	0.484	<0.001

注: 与预后较差组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与预后中等组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同预后 ACI 患者 FA、ADC 值比较

治疗前, 不同预后 ACI 患者 FA、ADC 值比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后 FA、ADC 值比较: 预后良好组 > 预后中等组 > 预后较差组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同预后 ACI 患者 FA、ADC 值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of FA and ADC values in ACI patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FA 值		ADC 值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
预后良好组	55	0.43±0.09	0.86±0.19 <sup>abc</sup>	0.71±0.13	1.26±0.31 <sup>abc</sup>
预后中等组	78	0.41±0.10	0.67±0.15 <sup>ac</sup>	0.69±0.15	0.96±0.22 <sup>ac</sup>
预后较差组	41	0.38±0.11	0.44±0.13	0.66±0.10	0.67±0.11
<i>F</i> 值		2.97	81.39	1.65	75.27
<i>P</i> 值		0.054	<0.001	0.194	<0.001

注: 与预后较差组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与预后中等组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 不同预后 ACI 患者血清 BNP、CysC 及 LDH 水平比较

治疗前,不同预后 ACI 患者 BNP、CysC 及 LDH 水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治

疗后 BNP、CysC 及 LDH 水平比较:预后良好组<预后中等组<预后较差组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 不同预后 ACI 患者血清 BNP、CysC 及 LDH 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of serum BNP, CysC and LDH levels in ACI patients with different prognosis ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	BNP(pg/mL)		CysC(mg/L)		LDH(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
预后良好组	55	158.58±5.79	56.98±3.02 <sup>abc</sup>	1.60±0.21	0.84±0.14 <sup>abc</sup>	265.08±22.24	129.26±17.03 <sup>abc</sup>
预后中等组	78	162.87±5.63	84.32±3.95 <sup>c</sup>	1.62±0.22	1.12±0.19 <sup>c</sup>	267.87±22.36	168.06±21.14 <sup>c</sup>
预后较差组	41	165.31±5.75	157.49±5.47	1.69±0.23	1.61±0.20	270.21±22.31	259.68±22.09
F 值		2.39	102.39	3.62	96.29	1.96	214.06
P 值		0.095	<0.001	0.074	<0.001	0.102	<0.001

注:与预后较差组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与预后中等组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与治疗前比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

### 2.5 FA、ADC、BNP、CysC 及 LDH 与 NIHSS、Fugl-Meye、mRS 评分的相关性分析

FA、ADC 与 NIHSS、mRS 呈负相关,与 Fugl-Meye 呈正相关;BNP、CysC 及 LDH 与 NIHSS、mRS 呈正相关,与 Fugl-Meye 呈负相关( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5 FA、ADC、BNP、CysC 及 LDH 与 NIHSS、Fugl-Meye、mRS 评分的相关性

Table 5 The correlation between FA, ADC, BNP, CysC and LDH with NIHSS, Fugl Eye and mRS scores

变量	NIHSS		Fugl-Meye		mRS	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
FA	-0.763	0.008	0.688	0.020	-0.793	0.003
ADC	-0.731	0.014	0.714	0.015	-0.826	0.001
BNP	0.697	0.018	-0.536	0.032	0.709	0.016
CysC	0.552	0.028	-0.614	0.025	0.638	0.024
LDH	0.504	0.039	-0.583	0.026	0.712	0.015

### 2.6 DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 检测对 ACI 预后的预测价值

DWI 联合 BNP+CysC+LDH 检测对 ACI 患者预后的预测价值明显优于 DWI、BNP、CysC 及 LDH 单项检测( $P<0.05$ )。见表 6。

表 6 DWI 联合 BNP、CysC 及 LDH 检测对 ACI 预后的预测价值

Table 6 Predictive value of DWI combined with BNP, CysC and LDH detection for the prognosis of ACI

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
DWI	0.836	0.786~0.883	0.812	0.793	<0.001
BNP	0.701	0.689~0.837	0.779	0.687	<0.001
CysC	0.729	0.715~0.908	0.802	0.769	<0.001
LDH	0.714	0.701~0.922	0.764	0.722	<0.001
DWI 联合 BNP+CysC+LDH	0.924	0.839~0.967	0.936	0.827	<0.001

LDH 可能与 ACI 的发病有着一定联系,而采用 DWI 检查可辅助 ACI 进行早期诊断。BNP 广泛分布于人体各组织中,具有利钠、利尿、扩张血管、抑制 RAAS 系统和交感神经的作用。在 ACI 患者中,脑组织缺血、坏死及继发水肿直接刺激了中枢神经系统分泌 BNP。有文献指出,血清 CysC 水平升高是缺血性脑血管病发病的独立预测因子,其与 ACI 发病密切相关<sup>[9]</sup>。赵曼等<sup>[10]</sup>研究证实,ACI 患者血清 CysC 水平显著高于健康人群,本文研究结果与其一致。胡建斌等<sup>[11]</sup>研究结果表明:ACI 患者血清 LDH 水平显著高于非 ACI 患者,本文研究结果与其一致。分析为:当出现 ACI 时,脑部血供应不足,导致细胞膜通透性改变或坏死,LDH 被释放出来,进而出现血清 LDH 活性增高;而神经功能缺损越严重 LDH 细胞破坏越多,LDH 活性相应越高,即血清 LDH 水平更高。

本研究进一步针对 ACI 患者预后进行分析,结果发现,174 例 ACI 患者中预后良好 55 例,预后中等 78 例,预后较差 41 例;治疗后,三组 NIHSS 评分、BNP、CysC 及 LDH 水平比较:预后良好组<预后中等组<预后较差组;Fugl-Meyer 评分及 FA、

## 3 讨论

有效时间窗内行溶栓治疗是改善 ACI 患者预后的关键,但仍旧有部分患者错失最佳治疗时机,预后较差。为了尽量减少 ACI 发病率和死亡率,寻求新的诊断及预后判断的有效方法迫在眉睫。

本研究结果显示:ACI 组 DWI 检查中参数 FA、ADC 值均显著低于对照组,而血清 BNP、CysC 及 LDH 水平均显著高于对照组。提示 BNP、CysC 及

ADC值比较:预后良好组>预后中等组>预后较差组。推断DWI、BNP、CysC及LDH水平与ACI患者预后有着密切联系,与路红<sup>[12]</sup>、李天保<sup>[13]</sup>、胡建斌等<sup>[11]</sup>研究理论一致。FA可以测量水分子扩散张量的大小,是描述脑白质纤维束各向异性特征的主要参数之一<sup>[14]</sup>。当脑缺血性梗死后,脑组织内的微观结构发生相应的病理生理改变,水分子的弥散变化可以体现其变化情况,进一步反映组织细胞、神经纤维的完整性。ADC表示水分子在不同方向上的运动速度和范围。由于受到梗死后脑组织微结构的改变、细胞膜的限制,水分子的弥散能力较差,ADC值偏低,且随着时间的推移,ADC值呈动态变化<sup>[15]</sup>。由此可见,ADC值、FA值与急性期缺血性脑梗死的病情恢复密切相关。本研究Pearson直线分析结果显示:FA、ADC与NIHSS、mRS呈负相关,与Fugl-Meye呈正相关;BNP、CysC及LDH与NIHSS、mRS呈正相关,与Fugl-Meye呈负相关,符合上述研究理论。进一步分析显示:DWI联合BNP+CysC+LDH检测对ACI患者预后的预测价值明显优于DWI、BNP、CysC及LDH单项检测。

综上所述,DWI参数及BNP、CysC、LDH在ACI患者中均呈异常表达,且FA、ADC、BNP、CysC及LDH与NIHSS、Fugl-Meye、mRS评分具有明显相关性,DWI联合BNP、CysC、LDH检测在ACI患者预后预测中具有显著作用。

## 参考文献

- [1] 孙维明,王桂华,张颖,等. UA、NT-proBNP、PLR在脑梗死静脉溶栓中动态变化及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(10):1639-1643.
- [2] 周佳君,魏孟丽,白春锋,等. 以孤立性眩晕为临床表现的后循环脑梗死误诊原因探析[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(11):18-21.
- [3] Lauer M, Kernen E, Schwabe D, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of central nervous system involvement in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(10):e28294.
- [4] 中国脑梗死急性期康复专家共识组. 中国脑梗死急性期康复专家共识[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(1):1-6.
- [5] 许高畅,项国靓,龙安军. DWI联合MRA检查在急性期脑梗死诊断中的应用价值研究[J]. 现代医用影像学, 2022, 31(7):1247-12491257.
- [6] Mielke J, Trucks - Jansen H, Schurmann C, et al. Prevalence, phenotypic characteristics and prognostic role of apparent treatment resistant hypertension in the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study[J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(5):345-353.
- [7] 杨桂林,张效杰,余光权,等. 磁共振弥散加权成像联合磁共振血管成像在急性脑梗死患者诊断中应用研究[J]. 现代医用影像学, 2022, 31(3):479-481.
- [8] 刘俊杰. 磁共振弥散加权成像联合磁共振血管成像在急性期脑梗死患者诊断中应用研究[J]. 数理医药学杂志, 2022, 35(3):329-331.
- [9] 范子言,李宝金,廖伶艺,等. 躯干控制训练对急性期脑卒中偏瘫患者动态坐位平衡和躯干功能影响的随机对照试验[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(6):847-852.
- [10] 赵曼,赵雅,王禹,等. 血清HCY、CysC和NT-proBNP检测在急性脑梗死诊断及预后中的应用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3):70-73.
- [11] 胡建斌,陈飞,甘敏,等. 磁共振扩散张量成像在急性缺血性脑梗死预后判断中的临床应用[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(6):958-961+975.
- [12] 路红,刘冬梅,姚瑶. 血浆CysC、Hcy、D-D及hs-CRP检测用于急性脑梗死患者诊治的临床价值分析[J]. 贵州医药, 2019, 43(5):805-807.
- [13] 李天保,闫新政,王海燕,等. BNP、D-二聚体,hs-CRP,脂蛋白a联合检测诊断急性脑梗死的价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(7):1078-1080.
- [14] 赵津京,王凯,杨志丽. 磁共振扩散张量成像联合Fugl-Meyer量表对老年急性脑梗死患者疗效评估的作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(12):639-642.
- [15] 东冉冉. 磁共振弥散成像在脑梗死早期诊断中的应用价值[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(21):184-186.
- [11] Chang SH. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(7):549-559.
- [12] Bai Y, Li H, Lv R. Interleukin-17 activates JAK2/STAT3, PI3K/Akt and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway to promote the tumorigenesis of cervical cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5):1291.
- [13] 李东风,孙昀,李雅琳,等. IL-17及IL-12p70与高脂血症性急性胰腺炎患者的病情及预后的关系[J]. 天津医药, 2022, 50(9):975-979.
- [14] 梁春芳. 结肠癌患者细胞因子IFN- $\gamma$ 、IL-12P40、IL-12P70、IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 的表达分析[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(12):1784-1785.
- [15] 李冬华,刘宇,王文娜. 基于免疫相关细胞因子研究理冲汤对子宫肌瘤细胞凋亡和增殖的影响[J]. 世界中医药, 2022, 17(12):1692-1696.

(上接第1163页)

# 外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与短暂性脑缺血发作患者早期临床转归的关系

宋伟伟<sup>1\*</sup> 刘景峰<sup>1</sup> 段丽娟<sup>2</sup> 张琳琳<sup>1</sup> 袁雪梅<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究外周血 T 淋巴细胞亚群、细胞外基质金属蛋白酶诱导子(CD147)及血管性血友病因子(VWF)水平对短暂性脑缺血发作(TIA)患者的临床意义。方法 选择河北省沧州中西医结合医院 2020 年 7 月至 2022 年 9 月期间诊治的 102 例 TIA 患者作为实验组,根据卒中风险系数 ABCD<sup>3</sup>-I 评分表将 TIA 患者分为高危组、中危组、低危组,根据 TIA 患者发病 72 h 内是否发生脑梗死将患者分为脑梗死组(发生脑梗死)、无脑梗死组(未发生脑梗死),另选取 98 名健康志愿者作为对照组。分别比较实验组与对照组、不同危险程度 TIA 患者、不同早期临床转归 TIA 患者的外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平;采用 Spearman 分析这些指标与 TIA 患者脑梗死发生率的相关性。结果 实验组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>明显低于对照组,CD8<sup>+</sup>、CD147、VWF 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );三组不同危险程度 TIA 患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>呈现:高危组<中危组<低危组,CD8<sup>+</sup>、CD147、VWF 水平呈现:高危组>中危组>低危组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );脑梗死组 TIA 患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>明显低于无脑梗死组,CD8<sup>+</sup>、CD147、VWF 水平显著高于无脑梗死组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );Spearman 分析结果显示,TIA 患者脑梗死发生率与 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>呈负相关,与 CD8<sup>+</sup>、CD147、VWF 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与 TIA 患者早期临床转归有明显的关联,可作为 TIA 患者是否会发生脑梗死的重要评估指标。

**[关键词]** 外周血 T 淋巴细胞亚群; CD147; VWF; 短暂性脑缺血发作患者; 早期临床转归

## Relationship between peripheral blood T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels and early clinical outcome in patients with transient ischemic attack

SONG Weiwei<sup>1\*</sup>, LIU Jingfeng<sup>1</sup>, DUAN Lijuan<sup>2</sup>, ZHANG Linlin<sup>1</sup>, YUAN Xuemei<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001; 2. Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the clinical significance of peripheral blood T lymphocyte subsets, extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and von Willebrand factor (VWF) levels in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** 102 TIA patients diagnosed and treated in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Hebei Province from July 2020 to September 2022 were selected as the experimental group for research, according to the stroke risk coefficient ABCD<sup>3</sup>-I scoring table, TIA patients were divided into the high-risk group, the intermediate-risk group and the low-risk group, and according to whether cerebral infarction occurs within 72 hours of TIA patients, patients were divided into the cerebral infarction group (cerebral infarction occurred) and the non-cerebral infarction group (cerebral infarction did not occur), and another 98 healthy volunteers were selected as the control group, and

基金项目:河北省中医药管理局中医药类科技计划项目(2021314)

作者单位:1.河北省沧州中西医结合医院神经内科,河北,沧州 061001

2.河北省沧州市中心医院神经内科,河北,沧州 061001

\*通信作者:宋伟伟, E-mail:18031788062@163.com

the peripheral blood T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels of the experimental group and the control group, TIA patients with different risk levels, and TIA patients with different early clinical outcomes were compared. Spearman was used to analyze the correlation between these indicators and the incidence of cerebral infarction in TIA patients. **Results** CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the experimental group were significantly lower than those in the control group, and CD8+, CD147 and VWF levels in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ in the three groups of TIA patients with different risk levels showed: high risk group <intermediate risk group <low risk group. CD8+, CD147 and VWF levels showed: high risk group >intermediate risk group > low risk group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). CD3+, CD4+, CD4+/CD8+ of TIA patients in the cerebral infarction group were significantly lower than those in the non-cerebral infarction group, the levels of CD8+, CD147 and VWF in the cerebral infarction group were significantly higher than those in the non-cerebral infarction group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Spearman analysis showed that: the incidence of cerebral infarction in TIA patients was negatively correlated with CD3+, CD4+, CD4+/CD8+, and positively correlated with CD8+, CD147 and VWF levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The levels of T lymphocyte subsets, CD147 and VWF in peripheral blood are significantly associated with the early clinical outcome of TIA patients, which can be used as important indicators for evaluating whether TIA patients will develop cerebral infarction.

**[KEY WORDS]** Peripheral blood T lymphocyte subsets; CD147; VWF; Patients with transient ischemic attack; Early clinical outcome

近些年来,缺血性脑血管疾病的发生率日渐上涨,研究显示,短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attacks, TIA)是诱导该类脑血管疾病发生的重要危险因素<sup>[1]</sup>。TIA患者主要因脑组织短暂性缺血导致机体出现一系列可逆性功能障碍,具体表现为感觉障碍、运动失调及偏瘫等症状<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>提出TIA的发生可提示患者有发生脑梗死的风险,常在临床作为梗死早期的预警信号。因而对TIA患者发生脑梗死的风险进行评估,对其早期临床转归进行有效判断,是保障TIA患者预后的关键<sup>[4]</sup>。研究表明细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer, Emmprin, CD147)参与动脉粥样硬化的形成,且对斑块稳定性带来一定影响<sup>[5]</sup>。外周血T淋巴细胞亚群在脑血管疾病患者的治疗中有一定积极影响,而血管性血友病因子(Von Willebrand Factor, vWF)也曾被提出对TIA有诊疗作用<sup>[6]</sup>。为预防TIA继发性脑梗死的发生,提高其预后效果,本文对外周血T淋巴细胞亚群、CD147及VWF水平与TIA患者早期临床转归的关系进行分析,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择河北省沧州中西医结合医院2020年7月至2022年9月期间诊治的102例TIA患者作为实

验组,另选取98名健康志愿者作为对照组,其中实验组男57例(占55.88%),女45例(占44.12%),平均年龄( $64.77\pm 5.41$ )岁;平均病程( $5.14\pm 2.19$ )h;对照组男53名(占54.08%),女45名(占45.92%),平均年龄( $64.14\pm 5.62$ )岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

实验组纳入标准:①符合TIA患者的临床相关诊断标准<sup>[7]</sup>;②经CT等影像学检测确诊为TIA患者;③发病时间<8h;两组排除标准:①近1个月进行过抗凝药物治疗者;②合并其他严重脏器功能疾病患者;③存在血液系统疾病者。

### 1.2 方法

采集所有研究对象安静空腹状态下的外周静脉血6mL,将其中2mL血液离心( $3\ 200\ \text{r/min}$ ,离心半径8cm)12min后将血清放置 $-80^{\circ}\text{C}$ 环境下保存,采用双抗体夹心法联合CD147检测试剂盒(规格:48T,上海臻科生物科技有限公司,国械注准20133401266)检测血清中CD147水平;再取2mL血液放置血凝管中,经离心( $3\ 200\ \text{r/min}$ ,离心半径8cm)12min后采用北京索莱宝科技有限公司提供的酶联免疫试剂盒检测血清中vWF水平;将剩余2mL血液放置抗凝试剂管中,经水平离心后去除上层清液,采用流式细胞仪(型号:Wmini52,上海聚慕医疗器械有限公司,国械注准20212220174)联合直

接免疫荧光染色法检测其中的外周血 T 淋巴细胞亚群情况,最终在高倍显微镜下观察 CD3+、CD4+、CD8+情况,并计算 CD4+/CD8+结果。

### 1.3 观察指标

①对比两组外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平。②对比不同危险程度 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平:采用卒中风险系数评估表 ABCD<sup>3</sup>-I 对 TIA 患者安总初中危险度进行评估,该表总分 13 分,根据评分结果将 TIA 患者分为高危组(8~13 分,  $n=19$ )、中危组(4~7 分,  $n=47$ )、低危组(0~3 分,  $n=36$ )<sup>[8]</sup>。③对比不同早期临床转归 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平:根据《急性脑梗死的欧洲治疗指南》<sup>[9]</sup>判断 TIA 患者发病 72 h 内是否发生脑梗死,并将患者分为脑梗死组(发生脑梗死,  $n=28$ )、无脑梗死组(未发生脑梗死,  $n=74$ )。④分析外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与 TIA 患者脑梗死发生率的相关性。

### 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( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,多组比较采用 F 检验;采用 Spearman 分析外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与脑梗死发生率的相关性;均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平比较

实验组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+明显低于对照组,CD8+、CD147、VWF 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 不同危险程度 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平比较

不同危险程度 TIA 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+呈现:高危组 < 中危组 < 低危组,CD8+、CD147、VWF 水平呈现:高危组 > 中危组 > 低危组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels in peripheral blood between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+(%)	CD147( $\mu\text{g/L}$ )	VWF(U/L)
实验组	102	30.42 $\pm$ 9.57	19.63 $\pm$ 8.46	28.73 $\pm$ 7.64	1.49 $\pm$ 0.13	6.42 $\pm$ 1.63	213.48 $\pm$ 24.13
对照组	98	72.37 $\pm$ 5.46	51.42 $\pm$ 4.33	12.96 $\pm$ 2.21	1.76 $\pm$ 0.25	2.41 $\pm$ 0.56	119.57 $\pm$ 16.46
$t$ 值		37.87	33.25	19.657	9.64	23.079	32.026
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同危险程度 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels in peripheral blood of TIA patients with different risk levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+(%)	CD147( $\mu\text{g/L}$ )	VWF(U/L)
高危组	19	21.83 $\pm$ 6.03 <sup>ab</sup>	9.68 $\pm$ 5.19 <sup>ab</sup>	32.57 $\pm$ 8.97 <sup>ab</sup>	0.74 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup>	8.59 $\pm$ 2.07 <sup>ab</sup>	225.32 $\pm$ 27.59 <sup>ab</sup>
中危组	47	28.73 $\pm$ 8.42 <sup>a</sup>	18.33 $\pm$ 8.62 <sup>a</sup>	29.16 $\pm$ 5.72 <sup>a</sup>	1.34 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	6.87 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	215.43 $\pm$ 23.44 <sup>a</sup>
低危组	36	37.16 $\pm$ 11.57	26.58 $\pm$ 10.43	26.14 $\pm$ 3.15	2.08 $\pm$ 0.32	4.69 $\pm$ 1.03	204.69 $\pm$ 17.03
$F$ 值		18.25	23.75	7.95	194.98	49.43	5.67
$P$ 值		0.008	0.009	<0.001	0.001	0.002	0.043

注:与低危组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中危组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 不同早期临床转归 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平比较

脑梗死组 TIA 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+明显低于无脑梗死组,CD8+、CD147、VWF 水平显著高于无脑梗死组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与 TIA 患者脑梗死发生率的相关性分析

Spearman 分析结果显示,TIA 患者脑梗死发生

率与外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3+、CD4+、CD4+/CD8+)呈负相关,与 CD8+、CD147、VWF 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

TIA 发病持续时间较短,患者通常在发病 60 min 内恢复正常,故入院检查时大部分患者的临床症状消失。尽管 TIA 对患者机体带来的是可逆性损伤,但美国国立卒中协会仍提议 TIA 应遵循立

表3 不同早期临床转归 TIA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Peripheral blood T lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels in patients with TIA with different early clinical outcomes ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD3+(%)	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+(%)	CD147( $\mu\text{g/L}$ )	VWF(U/L)
脑梗死组	28	17.21 $\pm$ 5.14	9.88 $\pm$ 4.96	33.49 $\pm$ 8.16	0.32 $\pm$ 0.11	11.97 $\pm$ 2.38	245.35 $\pm$ 29.87
无脑梗死组	74	35.42 $\pm$ 10.93	23.32 $\pm$ 9.87	26.93 $\pm$ 4.30	1.93 $\pm$ 0.37	4.32 $\pm$ 1.04	201.42 $\pm$ 20.13
t 值		8.450	6.849	7.070	22.588	22.642	8.546
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与 TIA 患者脑梗死发生率的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of T-lymphocyte subsets, CD147 and VWF levels in peripheral blood and the incidence of cerebral infarction in TIA patients

指标	脑梗死发生率	
	r 值	P 值
CD3+	-0.436	<0.05
CD4+	-0.517	<0.05
CD8+	0.498	<0.05
CD4+/CD8+	-0.613	<0.05
CD147	0.572	<0.05
VWF	0.529	<0.05

即治疗原则。研究显示,部分 TIA 患者会发生继发性脑梗死,而脑梗死致残率、死亡率高,严重影响患者生命安全及生活质量<sup>[10]</sup>。故精准预测 TIA 患者脑梗死的发生情况,是目前 TIA 的重点研究方向。

外周血 T 淋巴细胞亚群主要包括 CD3+、CD4+、CD8+ 细胞,可有效监测不同状态下患者的免疫功能情况,对临床治疗、研究及预后评估均有指导作用。俞璐等<sup>[11]</sup>的动物研究试验结果表明,外周血 T 淋巴细胞亚群的改变会影响脑血管疾病动物模型的预后情况。本文结果显示,实验组 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 明显低于对照组,其 CD8+ 明显高于对照组,与王园等<sup>[12]</sup>研究结果相符。提示 TIA 患者免疫功能降低。CD3+ 是一类蛋白复合物,可将活化信号转导至 T 细胞,进而参与 T 淋巴细胞识别抗原的过程;CD4+ 作为辅助 T 细胞能直接介导其他免疫细胞的活性,刺激机体的免疫应答,而 CD4+ 调节抗原呈递细胞后,可为 CD8+ 提供抗原信号,进而被活化形成成熟的细胞毒性 T 细胞,引发机体的定向免疫反应,诱导细胞的凋亡。本文结果显示,不同危险程度 TIA 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 呈现高危组 < 中危组 < 低危组,CD8+ 呈现高危组 > 中危组 > 低危组;脑梗死组 TIA 患者 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 明显低于无

脑梗死组,其 CD8+ 高于无脑梗死组;TIA 患者脑梗死发生率与 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 呈负相关,与 CD8+、CD147、VWF 水平呈正相关;与谷晓林等<sup>[13]</sup>所得结论基本一致。推测其原因为,在正常状态下,淋巴细胞共同协调参与机体免疫反应,维持机体平衡;而当机体损伤后,免疫功能受到一定影响,导致 CD3+ 减少;而 CD4+ 减少与 CD8+ 增加可能与辅助性 T 细胞减少、抑制性 T 细胞增加造成机体免疫调节发生紊乱有关;随着 TIA 病情的严重程度增加,机体免疫系统进一步紊乱,进而刺激 CD8+ 介导机体炎性反应的发生,提高了脑梗死的风险。另一方面,研究显示 CD147 的表达对动脉粥样硬化存在潜在影响。而 VWF 可有效反映血管内皮细胞的状态,对脑梗死的发生有一定监测作用<sup>[14]</sup>。本文研究结果显示,实验组 CD147、VWF 水平高于对照组;不同危险程度 TIA 患者 CD147、VWF 水平呈现:高危组 > 中危组 > 低危组;脑梗死组 TIA 患者 CD147、VWF 水平显著高于无脑梗死组,且 Spearman 分析得出 TIA 患者脑梗死发生率与 CD147、VWF 水平呈正相关,与高鹏举等<sup>[15]</sup>结论一致。推测其原因为,血管内皮细胞损伤后会刺激 VWF 的生成,导致血液中 VWF 水平升高,而 VWF 水平的升高会进一步介导血小板发生凝集,诱导机体发生脑梗死;另外,当机体发生处于应激状态时,C 反应蛋白能促进粥样硬化斑块的形成,同时也会刺激炎性细胞中的 CD147 因子表达,导致血清中 CD147 水平升高。

综上,外周血 T 淋巴细胞亚群、CD147 及 VWF 水平与 TIA 患者早期临床转归有明显的关联,可作为 TIA 患者是否会发生脑梗死的重要评估指标。

#### 参考文献

- [1] 屈战利,王运峰,杨旭,等.血清可溶性 CD40L 和 CD147 水平与短暂性脑缺血发作早期临床转归的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1202-1205+1211.

## 家族性噬血细胞综合征临床特征及基因突变分析

周百灵 黄体龙 庄宇 世淑兰 赵广周 夏世梅 奎莉越\*

**[摘要]** **目的** 对4例家族性噬血细胞综合征患儿进行临床表型分析和基因变异检测,明确其分子病因。**方法** 选取2018至2021年到昆明市儿童医院检验科采血的患儿进行病史采集,体格检查,血常规,血生化,腹部彩超,骨髓细胞学形态等检查确诊为家族性噬血细胞综合征的4例患儿,获取外周血DNA对患儿进行高通量测序,并针对变异位点对家系成员进行Sanger测序验证。**结果** 4例患儿均因高热就诊,完善临床检查,患儿血相异常,血细胞减少(2系以上细胞受累),肝/脾大,纤维蛋白原下降,血清铁蛋白、血清甘油三酯升高,骨髓发现噬血细胞现象,未见恶性肿瘤细胞。对4例患儿进行基因检测,其中,3例患儿 *PRF1* (NM\_001083116.2) 基因 c.1349C>T (p.T450M) 纯合突变,1例患儿 *UNC13D* (NM\_199242.2) 基因 c.3134C>T/c.754-8C>T (p.T1045M/p) 复合杂合突变。两个基因的错义突变位点在多个同源物种间高度保守,本次检测出一个新的内含子变异。综合临床表现及基因检测结果,3例患儿诊断为家族性噬血性淋巴组织细胞增生症2型(OMIM:603553),1例患儿诊断为家族性噬血细胞综合征3型(OMIM:608898)。**结论** *PRF1*、*UNC13D* 基因突变可能是4例患儿的致病原因。

**[关键词]** 家族性噬血细胞综合征; *PRF1* 基因; *UNC13D* 基因; 基因突变

### Clinical features and gene mutation analysis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

ZHOU Bailing, HUANG Tilong, ZHUANG Yu, SHI Shulan, ZHAO Guangzhou, XIA Shimei, KUI Liyue\*  
(Department of Clinical Laboratory, Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan, China, 650228)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the clinical phenotype and screen the genetic mutations in four children with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis to clarify their molecular biology etiology. **Methods** From 2018 to 2021, 4 children who were diagnosed with familial hemophagocytic syndrome by medical history collection, physical examination, blood routine, blood biochemistry, abdominal color Doppler ultrasound, bone marrow cytology. DNA was extracted from patients' peripheral blood for high-throughput sequencing, and Sanger sequencing was performed on family members for mutation sites. **Results** All four patients presented with fever. A complete clinical examination was performed, and the results showed that the children had abnormal blood items, cytopenia (involvement of more than two lineage cells), liver/spleen enlargement, decreased fibrinogen, and increased serum ferritin and serum triglycerides. Hemophagocytosis can be observed in bone marrow, and malignant cells were not found. Gene sequencing was performed in 4 children. Among which three patients had a homozygous mutation in the *PRF1* (NM\_001083116.2) gene c.1349C>T (p.T450M), and one patient had a homozygous mutation in the *UNC13D* (NM\_199242.2) gene c.3134C>T/c.754-8C>T (p.T1045M/p) compound heterozygous mutation. The missense mutation sites of the two genes are highly conserved across multiple homologous species, and a novel intronic variant was detected. Combined with clinical manifestations and genetic testing results, three children were diagnosed with familial hemophago-

基金项目:昆明市卫生科研项目(2020-11-01-122);昆明市卫生科技人才培养项目(2022-SW(技术)-007)

作者单位:昆明市儿童医院检验科,云南,昆明 650228

\*通信作者:奎莉越, E-mail: kuiliyue@etyy.cn

cytic lymphohistiocytosis type 2 (OMIM: 603553), and one child was diagnosed with familial hemophagocytic syndrome type 3 (OMIM: 608898). **Conclusion** PRF1 and UNC13D gene variants may be the pathogenic causes of 4 cases.

**[KEY WORDS]** Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; PRF1 gene; UNC13D gene; Genetic mutation

噬血细胞综合征,又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种以T淋巴细胞和巨噬细胞过度激活和过度增殖为特征的免疫缺陷病<sup>[1]</sup>。HLH分为原发性和继发性两种类型,原发性HLH包括家族性HLH(Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, FHL)和遗传性免疫缺陷相关HLH。原发性HLH为常染色体隐性遗传,通常发生于儿童,继发性HLH常与感染、恶性肿瘤、风湿免疫性疾病相关<sup>[2-4]</sup>。HLH导致患者骨髓、肝、脾、脑等器官的浸润和损伤。家族性HLH通常表现为一种急性性疾病,伴有长期高烧,细胞减少,肝脾肿大,凝血功能障碍,血细胞减少,高铁蛋白血症和NK细胞溶解活性减弱或缺失<sup>[1,5]</sup>。HLH由与细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤(Natural killer, NK)细胞内分泌性溶酶体的形成和功能相关基因的突变引起。FHL包括5个亚型(FHL1-FHL5),已知4个致病基因:PRF1(FHL2)、UNC13D(FHL3)、STX11(FHL4)、STXBP2(FHL5)<sup>[6-7]</sup>,FHL1的致病基因尚未清楚。本研究探讨4例HLH患儿的临床特点,并对患儿进行基因测序,结合生物信息学分析,明确了PRF1、UNC13D基因突变是患儿的分子生物学致病原因。

## 1 材料和方法

### 1.1 患儿一般情况

选取2018至2021年到昆明市儿童医院检验科采血的4例患儿,来自云南地区,年龄2~10岁,2男2女,均因“发热”入院就诊,体温37.8℃~40.0℃,其中有两例患儿出现腹痛或腹泻症状。收集患儿和家系成员的临床资料,系统进行全面体格检查。本研究经院医学伦理委员会批准同意,基因诊断取得患儿家属的同意并签署知情同意书(患儿由监护人代签)。

### 1.2 实验室检查

#### 1.2.1 常规检查

进行血常规,血生化,凝血功能,免疫学,腹部彩超等常规实验室检查。

#### 1.2.2 骨髓细胞学检查

通过骨髓穿刺术抽取患儿骨髓组织,涂片、干燥,进行瑞氏染色/吉姆萨染色,镜检。

### 1.3 基因分析

经患儿家属同意,留取患儿及其父母静脉血3 mL,采用高通量测序技术分析免疫疾病相关基因,根据ACMG(American College of Medical Genetics and Genomics)指南判定变异位点的致病性。通过Sanger测序方法验证患儿所发现的突变及父母源性检测。

## 2 结果

### 2.1 临床检测结果

4例患儿均存在发热,肝/脾大,血细胞减少(2系以上细胞受累),铁蛋白升高,高甘油三酯血症,低纤维蛋白原血症,凝血功能障碍,骨髓出现噬血现象,1例患儿NK细胞活性下降。见表1、图1。

### 2.2 基因检测结果

患儿1、2、3分别检出PRF1基因c.1349C>T(p.T450M)纯合突变,为错义突变,导致编码的第450位苏氨酸被甲硫氨酸代替。Sanger测序进行家系验证,3例患儿的父母均为PRF1 c.1349C>T杂合携带者,以上突变分别遗传自他们的父母。患儿4 UNC13D基因31号外显子存在c.3134C>T(p.T1045M)杂合突变,且UNC13D基因9号内含子区域存在c.754-8C>T杂合突变,Sanger测序证实c.3134C>T杂合突变来自于其母亲,c.754-8C>T杂合突变来自于其父亲,2个变异为复合杂合突变,符合常染色体隐性遗传。见图2。其中,c.754-8C>T位点未被HGMD数据库收录,属于新发变异。见表2。

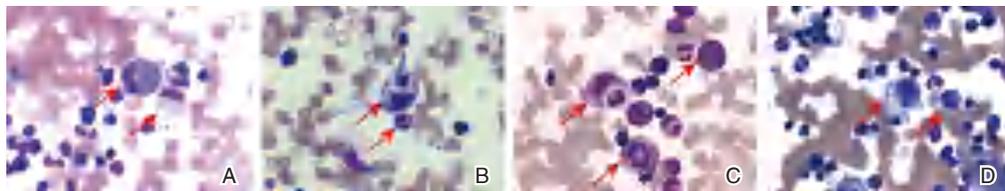
## 3 讨论

HLH临床表现复杂且缺乏特异性,临床早期诊断难度较大。根据2022年国际组织细胞协会修订标准诊断本研究4例患儿<sup>[10]</sup>。

表1 4例HLH患儿主要临床检查结果

Table 1 Main clinical findings of four children who with HLH

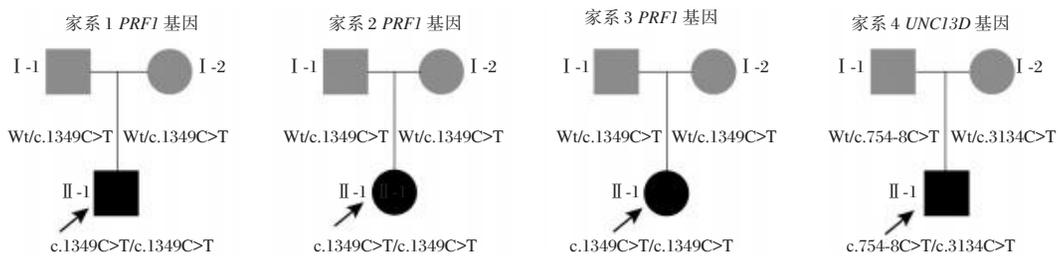
	主要指标	患儿1	患儿2	患儿3	患儿4	参考值
一般情况	性别	男	女	女	男	
	年龄	10岁	9岁3月	10岁11月	2岁4月	
血常规	发病症状	发热	发热,腹痛	发热	发热,腹泻	
	白细胞	1.07 ↓	3.75 ↓	2.15 ↓	3.75 ↓	5~12×10 <sup>9</sup> /L
	中性粒细胞绝对值	0.44 ↓	0.70 ↓	0.67 ↓	0.93	0.88-5.7×10 <sup>9</sup> /L
	红细胞	3.88 ↓	2.77 ↓	3.57 ↓	4.24 ↓	4.41×10 <sup>12</sup> /L
	血红蛋白	102.00 ↓	73.00 ↓	91.00 ↓	116.00	110~148 g/L
血生化	血小板	24.00 ↓	65.00 ↓	40.00 ↓	247.00	100~450×10 <sup>9</sup> /L
	丙氨酸转氨酶	300.00 ↑	18.00	27.00	254.00 ↑	0~40 U/L
	天冬氨酸转氨酶	366.00 ↑	35.00	51.00 ↑	79.00 ↑	<40 U/L
	甘油三酯	6.59 ↑	2.81 ↑	4.82 ↑	135.00 ↑	<1.13 mmol/L
凝血功能	胆固醇	2.23 ↓	1.69 ↓	2.05 ↓	4.96	2.8~6.5 mmol/L
	凝血酶原时间	13.10 ↑	14.30 ↑	13.30 ↑	13.00	11~13s
	APTT	41.90 ↑	37.80 ↑	41.50 ↑	42.70 ↑	23~37s
免疫学	纤维蛋白原	1.50 ↓	2.07 ↓	1.37 ↓	1.89 ↓	200~400 mg/L
	血清铁蛋白	3 100.00 ↑	653.30 ↑	901.20 ↑	1030.00 ↑	10~291 ng/mL
	T细胞亚群	CD4 <sup>+</sup> :47.22 CD8 <sup>+</sup> :20.41	CD4 <sup>+</sup> :47.43 CD8 <sup>+</sup> :23.52	CD4 <sup>+</sup> :58.80 CD8 <sup>+</sup> :19.60	CD4 <sup>+</sup> :31.50 CD8 <sup>+</sup> :17.52 ↓	CD4 <sup>+</sup> :27%~53% CD8 <sup>+</sup> :19%~34%
其它	NK细胞	2.37 ↓	5.73 ↑	6.73 ↑	27.93 ↑	4%~23%
	腹部彩超 骨髓检查	肝稍大,脾脏中度肿大 可见噬血细胞	脾大 可见噬血细胞	脾脏中度肿大 可见噬血细胞	肝稍大 可见噬血细胞	



注:100×,油镜瑞吉染色结果。骨髓中可见明显的吞噬现象(红色箭头),未发现恶性肿瘤的迹象;A、B、C和D分别代表患儿1、2、3和4。

图1 4例HLH患儿的骨髓检查结果

Figure 1 Bone marrow examination results of four patients with HLH



注:方框代表男性,圆圈代表女性;黑色代表患者,灰色代表携带者。

图2 4例患儿家系图

Figure 2 Family pedigree of four patients

表2 4例HLH患儿的基因检测结果

Table 2 Gene sequence of four patients with HLH

患者	基因	外显子/内含子	cDNA	氨基酸	纯合/杂合	ACMG	来源	文献
患儿1	<i>PRF1</i>	Extron3	c.1349C>T	p.T450M	纯合	Pathogenic	父母杂合携带	[8]
患儿2	<i>PRF1</i>	Extron3	c.1349C>T	p.T450M	纯合	Pathogenic	父母杂合携带	[8]
患儿3	<i>PRF1</i>	Extron3	c.1349C>T	p.T450M	纯合	Pathogenic	父母杂合携带	[8]
患儿4	<i>UNC13D</i>	Extron31	c.3134C>T	p.T1045M	杂合	VUS	母亲杂合携带	[9]
患儿4	<i>UNC13D</i>	Intron9	c.754-8C>T	p.?	杂合	VUS	父亲杂合携带	Novel

注:VUS, variants of uncertain significance, 临床意义未明的变异。

FHL有5个亚型(FHL1-FHL5),大约70%的FHL是由*PRF1*或*UNC13D*的功能突变缺失引起的<sup>[5]</sup>,*PRF1*是编码穿孔素的基因,穿孔素是溶解性囊泡的关键载体,*UNC13D*编码Munc13-4,是T细胞和NK细胞释放溶解性囊泡的关键<sup>[11]</sup>。陈雪等<sup>[12]</sup>对265名来自中国的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症患者进行基因分析,在87名(32.8%)患者中观察到遗传变异,其中36名(13.6%)在*UNC13D*中出现变体,18名(6.8%)在*PRF1*中出现变体。本研究对4个家系进行二代测序,结合临床检查和基因检测结果,患儿1、2、3*PRF1*基因c.1349C>T纯合突变,诊断为FHL2;患儿4*UNC13D*基因c.3134C>T/c.754-8C>T复合杂合突变,诊断为FHL3。*UNC13D*基因c.754-8C>T位点未有文献报道其致病性,千人基因组数据库中该位点突变频率为0.000199681,突变率极低,根据ACMG判定为临床意义未明的变异。

*PRF1*基因位于10号染色体q21-22,共3个外显子,其中,1号外显子不参与编码,2号和3号外显子编码555个氨基酸残基构成的穿孔素蛋白。*PRF1*基因编码的穿孔素蛋白包括MACP/CDC结构域(22~375氨基酸)、上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)结构域(316~412氨基酸)和C2结构域(氨基酸残基413~540)<sup>[13]</sup>。C2结构域因具有磷脂结合活性,在介导穿孔素蛋白与靶细胞膜脂质双分子层结合中发挥关键作用,是穿孔素插入靶细胞的必要结构<sup>[14]</sup>。本研究中患儿1、2、3,*PRF1*基因3号外显子c.1349C>T(p.T450M)纯合变异位于C2结构域,可能影响蛋白质的功能,已有多篇文献报道该变异位点在FHL患者中检出,致病性等级较强。

*UNC13D*基因编码Munc13-4,是T细胞和NK细胞释放溶解性囊泡的关键蛋白<sup>[11]</sup>。*UNC13D*基因包含32个外显子和31个内含子<sup>[15]</sup>,在报道的文献中,发生在外显子和内含子中突变的患者分别占53.4%和46.6%,严重特征患者的外显子突变比内含子突变高近1.6倍,而轻度特征患者的外显子突变和内含子突变频率几乎相等<sup>[16]</sup>。研究表明,*UNC13D*基因的剪接突变是FHL3患者的常见突变形式,内含子1(13.0%)、9(11.5%)和30(8.0%)是3个较常见的变异位置<sup>[16]</sup>。*UNC13D*基因外显子和剪接位点外的变异是FHL3的常见原因,提示对整个*UNC13D*基因(编码区和非编码

区)的测序似乎是准确诊断FHL3患者最合适的方式。Amirifar等<sup>[16]</sup>对73名重度和249名轻度FHL3患者进行回顾性统计研究,结果证实:发热、肝脾肿大和噬血细胞增多症是FHL3的常见临床特征。此外,纤维蛋白原和NK细胞活性降低,以及铁蛋白和甘油三酯升高,是早期诊断FHL3疾病的重要标志物。

研究表明,虽然FHL1-FHL5的致病基因各不相同,但都涉及淋巴细胞的先天缺陷及功能受损,特别是细胞毒性细胞,如NK细胞、细胞毒性T细胞和T调节细胞,这些细胞通常介导免疫系统和其他组织内感染和炎症状况的控制<sup>[4]</sup>。细胞毒性T细胞在造血发育过程中形成,包括含有穿孔素蛋白和颗粒酶B的颗粒,FLH患者中这些细胞可能相互作用,阻断触发凋亡或激活诱导凋亡机制,NK细胞和细胞毒性T细胞不能有效杀死靶细胞,造成免疫反应过度激活,持续的高炎症状态,发热,贫血,出血,肝脾肿大和中枢神经系统症状等HLH常见症状<sup>[17-18]</sup>。然而,这些症状并非特异性表现,临床不一定能在第一时间做出明确诊断;另一方面,许多患者往往并不同时出现多个相关的临床表现,不能严格达到HLH-2004诊断标准,极易误诊或延误诊断。因此,对于疑似患者,推荐进行全面临床检查和基因检测,及早诊断。

综上所述,本研究报告了4例FHL,3例患儿为*PRF1*纯合突变导致的FHL2,1例患儿为由*UNC13D*复合杂合突变导致的FHL3,为临床诊断提供参照。

## 参考文献

- [1] Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2022, 146(4): 507-519.
- [2] Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options[J]. Br J Haematol, 2016, 174(2): 175-187.
- [3] Wysocki CA. Comparing hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric and adult patients[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017, 17(6): 405-413.
- [4] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2020, 135(16): 1332-1343.
- [5] Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020, 34(4): 101515.

- [6] Filipovich AH, Chandrakasan S. Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(5): 895-902.
- [7] 丁秋琳,郭霞,李强. 迟发性家族性噬血细胞综合征及严重中枢神经系统病变患儿的基因变异分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2019, 36(6): 592-594.
- [8] Chia J, Yeo KP, Whisstock JC, et al. Temperature sensitivity of human perforin mutants unmasks subtotal loss of cytotoxicity, delayed FHL, and a predisposition to cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(24): 9809-9814.
- [9] Miao Y, Zhu H, Qiao C, et al. Pathogenic Gene Mutations or Variants Identified by Targeted Gene Sequencing in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 395.
- [10] Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2): 124-131.
- [11] Galgano D, Soheili T, Voss M, et al. Alternative UNC13D Promoter Encodes a Functional Munc13-4 Isoform Predominantly Expressed in Lymphocytes and Platelets [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1154.
- [12] Chen X, Wang F, Zhang Y, et al. Genetic variant spectrum in 265 Chinese patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: molecular analyses of PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, SH2D1A, and XIAP [J]. *Clin Genet*, 2018, 94(2): 200-212.
- [13] Willenbring R, Johnson A. Finding a Balance between Protection and Pathology: The Dual Role of Perforin in Human Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1608.
- [14] Law RHP, Lukoyanova N, Voskoboinik I, et al. The structural basis for membrane binding and pore formation by lymphocyte perforin [J]. *Nature*, 2010, 468(7322): 447-451.
- [15] Meeths M, Chiang SCC, Wood SM, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D [J]. *Blood*, 2011, 118(22): 5783-5793.
- [16] Amirifar P, Ranjouri MR, Abolhassani H, et al. Clinical, immunological and genetic findings in patients with UNC13D deficiency (FHL3): A systematic review [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(1): 186-197.
- [17] Sung L, Weitzman SS, Petric M, et al. The role of infections in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case series and review of the literature [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(10): 1644-1648.
- [18] Nandhakumar D, Loganatha A, Sivasankaran M, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(7): 526-531.

(上接第 1172 页)

- [2] 吴嘉,印中鹏,席可,等. 急性缺血性卒中和短暂性脑缺血发作患者血清 C1q 水平检测的临床价值 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(9): 894-900.
- [3] Goebel CH, Karstedt SC, Munte TF, et al. Explicit Diagnostic Criteria for Transient Ischemic Attacks Used in the Emergency Department Are Highly Sensitive and Specific [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2021(1): 50-58.
- [4] 师媛,王晓娟. 短暂性脑缺血发作患者颈动脉狭窄程度与颈动脉斑块易损性关系及对近期缺血性脑卒中的预测价值研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(4): 454-457+496.
- [5] 陈健,赵映,何怡华,等. 阵发性心房颤动病人左心房形态变化及其与脑卒中/短暂性脑缺血发作的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(24): 4357-4361.
- [6] 徐原科,周正,李贺恒,等. 后循环短暂性脑缺血发作患者血浆 D-二聚体、纤维蛋白原、血小板的变化 [J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(5): 356-358.
- [7] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [8] 陈小飞,刘文青,王建红,等. ABCD3 I 评分对短暂性脑缺血发作病人近期脑梗死风险的评估 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015(4): 474-477.
- [9] 王桂红,王拥军. 急性脑梗死的欧洲治疗指南 [J]. *国外医学(脑血管疾病分册)*, 2001, 9(2): 101-103.
- [10] Singh A, Dees S, Grewal IS. Overcoming the challenges associated with CD3+T-cell redirection in cancer. *Br J Cancer*, 2021, 124(6): 1037-1048.
- [11] 俞璐,刘会芳. “治未病”理论指导下探讨各证型后循环短暂性脑缺血发作与低密度脂蛋白和同型半胱氨酸的关系 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(1): 21-24+221.
- [12] 王园,丰宏林. 影像学表现及血清学标志物在短暂性脑缺血发作及其预后中的价值 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(2): 127-129.
- [13] 谷晓林,李婷婷,魏丽萍. 短暂性脑缺血发作患者血清 CXCL12 水平与 ABCD2 评分及预后的相关性 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(7): 425-426.
- [14] Wang K, Huang W, Chen R, et al. Di-methylation of CD147-K234 Promotes the Progression of NSCLC by Enhancing Lactate Export [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(1): 160-173.e6.
- [15] 高鹏举,赵臻. 短暂性脑缺血发作卒中患者抗凝血酶-III 水平与复发的相关性分析 [J]. *贵州医药*, 2022, 46(9): 1374-1375.

# SGLT-2 抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素

周丽丽 杨媛媛\* 周妮

**[摘要]** **目的** 探究钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素。**方法** 选取2018年5月到2021年5月安徽省妇幼保健院收治的200例心力衰竭患者为研究对象,根据病历记录上患者SGLT-2抑制剂的服用情况,将患者分为服用SGLT-2抑制剂组( $n=100$ ),未服用SGLT-2抑制剂组( $n=100$ )。由医护人员收集患者的相关资料,包括一般资料、体检报告及血清学检查情况。对比两组患者的心房颤动的发生率;并将服用SGLT-2抑制剂的患者是否发生心房颤动分为发生组( $n=13$ )和未发生组( $n=87$ ),采用Logistic回归模型分析服用了SGLT-2抑制剂发生心房颤动的影响因素。**结果** 服用SGLT-2抑制剂的AF发生率明显低于未服用SGLT-2抑制剂组,差异有统计学意义( $t=4.678, P<0.05$ )。单因素分析结果显示,左心房内径、NT-proBNP水平是发生心房颤动的影响因素( $OR=1.043, 1.069, P<0.05$ );多因素Logistic分析结果显示,左心房内径变化量小、NT-proBNP水平高是服用SGLT-2抑制剂患者发生心房颤动的独立危险因素。**结论** 服用SGLT-2抑制剂患者发生心房颤动与左心房内径、NT-proBNP水平有关,心力衰竭患者通过服用SGLT-2抑制剂可有效降低心房颤动发生率。

**[关键词]** SGLT-2抑制剂;心力衰竭;心房颤动;因素分析

## Effect of SGLT-2 inhibitors on atrial fibrillation in patients with heart failure and its influencing factors

ZHOU Lili, YANG Yuanyuan\*, ZHOU Ni

(Department of Cardiovascular Medicine, Anhui Maternal and Child Health Hospital, Hefei, Anhui, China, 230000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors on atrial fibrillation in patients with heart failure and its influencing factors. **Methods** 200 patients with heart failure admitted to the Fifth People's Hospital of Hefei City from May 2018 to May 2021 were retrospectively selected as the study objects. According to the patients' SGLT-2 inhibitor use in medical records, the patients were divided into a group taking SGLT-2 inhibitors ( $n=100$ ) and a group not taking SGLT-2 inhibitors ( $n=100$ ). Patient data, including general data, physical examination report and serological examination, were collected by medical staff. The incidence of atrial fibrillation was compared between the two groups. The patients who took SGLT-2 inhibitor were divided into the occurrence group ( $n=13$ ) and the non-occurrence group ( $n=87$ ). A logistic regression model was used to analyze the influencing factors of the occurrence of atrial fibrillation after taking SGLT-2 inhibitor. **Results** The incidence of AF taking SGLT-2 inhibitors was significantly lower than that of not taking SGLT-2 inhibitors, and the difference was statistically significant ( $t=4.678, P<0.05$ ). Univariate analysis showed that left atrial diameter and NT-proBNP level were the factors affecting the occurrence of atrial fibrillation ( $OR=1.043, 1.069, P<0.05$ ). Multivariate Logistic analysis showed that small change in left atrial diameter and high level of NT-proBNP were independent risk factors for atrial fi-

基金项目:安徽省妇幼保健院院级科研项目(yb2022-1-8)

作者单位:安徽省合肥市安徽省妇幼保健院心血管内科,安徽,合肥230000

\*通信作者:杨媛媛, E-mail: ahhfwj110@163.com

brillation in patients taking SGLT-2 inhibitors. **Conclusion** Atrial fibrillation in patients taking SGLT-2 inhibitors is related to left atrial diameter and NT-proBNP level. Taking SGLT-2 inhibitors can effectively reduce the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure.

[KEY WORDS] SGLT-2 inhibitor; Heart failure; Atrial fibrillation; Factor analysis

心力衰竭(heart failure, HF)是在各种致病因素作用下,导致的心肌结构异常,心脏泵功能下降的表现, HF 不是一个独立疾病,是一组复杂的预后不良的临床综合征,其临床主要症状为疲劳、气促、呼吸困难、心悸和液体潴留等症状,加重甚至会出现急性肺水肿等情况<sup>[1]</sup>。有报道显示<sup>[2]</sup>,目前我国的心力衰竭人数已达 890 万人。其中,心房颤动(atrial fibrillation, AF)是既和心力衰竭独立存在,又互为因果的临床常见症状,心房颤动的发生会导致心力衰竭患者危险的增加<sup>[3]</sup>。因此,对心力衰竭患者进行房颤防控具有重要意义。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2i)是目前临床中大规模使用的新型降糖药,但越来越多研究表明<sup>[4-5]</sup>, SGLT-2 对心血管有保护作用,且其心脏保护作用不依赖于降糖特性,不仅可降低伴有或不伴有 2 型糖尿病患者的心力衰竭的风险,还可减少患者房颤的发生。本研究探究 SGLT-2 抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2018 年 5 月到 2021 年 5 月安徽省妇幼保健院收治的 200 例心力衰竭患者为研究对象。纳入标准:①参考《2018 年中国心力衰竭诊断与治疗指南》<sup>[6]</sup>临床确诊为心力衰竭的患者;②经实验室及超声心电图检查结果确诊,其中入院时实验室检测 NT-proBNP 为(643.87~715.74)pg/mL;超声心动图检测其左心房内径为(52.03~58.97)mm;③临床相关资料完整的患者;④年龄 50~70 岁;⑤患者及家属均知情同意。排除标准:①有先天性心脏病,存在房颤病史的患者;②有心源性休克患者;③有慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统的患者。本研究经单位伦理委员会批准开展。

根据患者的药物治疗方案,将患者分为服用 SGLT-2 抑制剂组( $n=100$ ),未服用 SGLT-2 抑制剂组( $n=100$ )。其中服用 SGLT-2 抑制剂组患者男 62 例,女 38 例,年龄( $57.88\pm 8.65$ )岁, BMI( $25.23\pm$

$1.32$ )kg/m<sup>2</sup>,高血压 50 例,糖尿病 54 例,左心房内径均值为( $55.17\pm 3.64$ )mm, NT-proBNP( $623.54\pm 96.76$ )pg/mL。未服用 SGLT-2 抑制剂组患者男 59 例,女 41 例,年龄( $56.02\pm 9.65$ )岁, BMI( $24.51\pm 1.26$ ),高血压 48 例,糖尿病 50 例,左心房内径均值为( $53.87\pm 3.72$ )mm, NT-proBNP( $608.23\pm 99.86$ )pg/mL。两组的性别、年龄、合并疾病、左心房内径均值、NT-proBNP 水平等资料比较差异无统计学意义( $P<0.05$ )。并将服用 SGLT-2 抑制剂的患者是否发生心房颤动分为发生组( $n=13$ )和未发生组( $n=87$ )。

### 1.2 方法

由医护人员收集患者治疗 30 天后的相关资料,包括一般资料、体检报告及血清学检查情况。

#### 1.2.1 一般资料

在入院后,由经过统一培训的护士对患者的相关资料进行收集,收集内容包括:①基本信息:姓名、性别、出生日期、居住地等;②身体状况:疾病家族史、既往病史、药物使用情况、运动情况、劳动情况度、吸烟和饮酒情况、精神情况等。

#### 1.2.2 体格检查

记录收集患者入院后进行身高、体重、体质指数、血压等检查资料。

#### 1.2.3 血清学检查

由医院检验科常规进行甘油三酯(Triglyceride, TG)、胆固醇(Cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein-c, HDL-c)、低密度脂蛋白(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-c)、N 末端 B 型钠尿肽前体(N-terminal B-type natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)等相关指标的检测。

### 1.3 指标评价

#### 1.3.1 房颤的判断<sup>[7]</sup>

所有患者入院后即进行心电监护,并日常行心电图检查,其中心电图结果显示 P 波消失,代之以大小、波幅完全不等、形态各异的颤动波, RR 间期不规则,且 QRS 波群表现为节律不规整则判定为心房颤动<sup>[7]</sup>。

### 1.3.2 心功能分级

患者的心功能分级参照美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 的心功能分级<sup>[6]</sup>。日常活动不受限制,一般活动不引起乏力、呼吸困难等心衰症状判定为 I 级;体力活动轻度受限,休息时无自觉症状,一般活动下可出现心衰症状判定为 II 级;体力活动明显受限,低于平时一般活动即引起心衰症状判定为 III 级。不能从事任何体力活动,休息状态下也存在心衰症状,活动后加重判定为 IV 级。

### 1.4 统计学方法

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

## 2 结果

### 2.1 服用 SGLT-2 抑制剂组和未服用 SGLT-2 抑制剂组的房颤发生率比较

服用 SGLT-2 抑制剂的心力衰竭患者房颤的发生率为 13%,未服用 SGLT-2 抑制剂的患者发生率为 25%,服用 SGLT-2 抑制剂患者的房颤发生率明显低于未服用 SGLT-2 抑制剂组患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 服用 SGLT-2 抑制剂组和未服用 SGLT-2 抑制剂组的房颤发生率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	$n$	发生	未发生
服用 SGLT-2 抑制剂组	100	13(13.00)	87(87.00)
未服用 SGLT-2 抑制剂组	100	25(25.00)	75(75.00)
$\chi^2$ 值		4.678	
$P$ 值		0.031	

### 2.2 服用了 SGLT-2 抑制剂患者发生心房颤动的单因素分析

单因素分析结果显示,左心房内径、NT-proBNP 水平是服用了 SGLT-2 抑制剂患者发生心房颤动的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 服用了 SGLT-2 抑制剂的心力衰竭患者发生心房颤动的多因素 Logistic 分析

以发生心房颤动为因变量(0=未发生,1=发生),以左心房内径、NT-proBNP 水平为自变量进行多因素 Logistic 分析。结果显示,左心房内径、

表 2 服用 SGLT-2 抑制剂患者发生心房颤动的单因素分析 [ $n(\%)$ , $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 2 Univariate analysis of atrial fibrillation in patients taking SGLT-2 inhibitors [ $n(\%)$ , $(\bar{x} \pm s)$ ]

项目	发生( $n=13$ )	未发生( $n=87$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.073	0.787
男	8(61.54)	54(62.07)		
女	5(38.46)	33(37.93)		
年龄(岁)	57.13 $\pm$ 7.89	57.99 $\pm$ 8.80	0.333	0.740
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.80 $\pm$ 1.13	25.29 $\pm$ 1.42	1.188	0.238
左心房内径(mm)	46.23 $\pm$ 3.12	43.56 $\pm$ 4.22	3.010	0.031
有高血压	8(61.54)	42(48.28)	1.780	0.182
糖尿病	6(46.15)	48(55.17)	0.370	0.543
心功能分级			3.738	0.053
II 级	5(38.46)	61(70.11)		
III 或 IV 级	8(61.54)	26(29.89)		
TG(mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.31	1.53 $\pm$ 0.42	0.659	0.511
TC(mmol/L)	3.22 $\pm$ 0.92	3.43 $\pm$ 0.88	0.798	0.427
HDL-C(mmol/L)	1.12 $\pm$ 0.30	1.25 $\pm$ 0.41	1.098	0.275
LDL-c(mmol/L)	2.26 $\pm$ 0.52	2.38 $\pm$ 0.61	0.673	0.503
NT-proBNP(pg/mL)	541.14 $\pm$ 83.33	448.57 $\pm$ 75.37	4.075	0.0001

NT-proBNP 水平是服用了 SGLT-2 抑制剂的心力衰竭患者发生心房颤动的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 服用了 SGLT-2 抑制剂的心力衰竭患者发生心房颤动的多因素 Logistic 分析

Table 3 Multivariate Logistic analysis of atrial fibrillation in patients with heart failure taking SGLT-2 inhibitors

因素	$\beta$ 值	$S \cdot E$ 值	Wald 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
左心房内径	0.042	0.017	6.104	1.043	1.155-4.663	0.013
NT-proBNP 水平	0.067	0.027	6.158	1.069	1.240-4.115	0.010

## 3 讨论

SGLT-2 抑制剂开始是被作为降糖药物开发,但由于其可独立于降糖的特性,对患者的心肾功能有保护特点,在近年的研究中被广泛关注。相关研究表明<sup>[8]</sup>,其在治疗心力衰竭特别是射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)具有明显效果,其目前已被加拿大心血管学会和加拿大心力衰竭学会列为了治疗 HFrEF 的首选药物。而有研究表明,发生心力衰竭患者中,有大概 24% 的患者有出现心房颤动,而发生心房颤动后,患者的心功能会明显下降。目前,SGLT-2 抑制剂有降低 2 型糖尿病患者心房颤动的作用也已被证实<sup>[9]</sup>。本研究旨在明确 SGLT-2 抑制剂降低心力衰竭患者心房颤动的作用及其影响因素,以期为中心力衰竭患者的治疗提供参考。

心力衰竭患者随着病情的进展会出现神经体液机制异常激活、离子通道重构等情况,从而会导致患者出现心肌重构、心房扩大等情况,而引发了心房颤动的发生<sup>[10]</sup>。因此,控制心房颤动发生的本质主要是延缓心房心肌重构、改善异常的离子转运。在本研究中,服用SGLT-2抑制剂的心力衰竭患者房颤的发生率为13%,未服用SGLT-2抑制剂组的患者发生率为25%,经统计分析结果显示,服用SGLT-2抑制剂组的房颤发生率明显低于未服用SGLT-2抑制剂组。可见,SGLT-2抑制剂对可减少心力衰竭患者心房颤动的发生率。SGLT-2i虽作为降糖药,但不依赖于胰岛素的作用,其主要作用于肾脏与葡萄糖重吸收相关的近曲小管的SGLT-2,调节肾小管对葡萄糖的重吸收,达到降低血糖的目的。其同时可通过渗透性利尿,促尿钠,带走机体的一部分水分,从而达到降低血压,降低心脏、肾脏的负荷,保护心肾的作用<sup>[11]</sup>。研究显示<sup>[12]</sup>,细胞质内高水平的 $\text{Na}^+$ 可通过 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体的作用可导致 $\text{Ca}^{2+}$ 超载,从而使心肌细胞兴奋心房活动增加,而引发患者出现心律失常等症状。而SGLT-2有平衡 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态的作用,不仅可降低皮肤组织中 $\text{Na}^+$ 含量,离体心室肌细胞中的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 水平,同时有改善线粒体功能的效果,因此对房颤的发生起到了一定的治疗效果。

本研究通过探究服用了SGLT-2抑制剂的心力衰竭患者发生心房颤动的影响因素结果显示,左心房内径、NT-proBNP水平服用了SGLT-2抑制剂的心力衰竭患者发生心房颤动的独立危险因素。心房内径内径的较大,表明了患者心房已发生心房重构的情况,心房重构是心房颤动的发生的重要原因。张如森等<sup>[13]</sup>曾在研究表示,患者的心房内径越大,心房颤动的发生几率越高。虽有报道表示,SGLT-2可能会通过抑制(钠氢交换体)NHE的作用会逆转心房重构,但通过何种靶点参与心肌细胞 $\text{Ca}^{2+}$ 调控目前还未完全明确,另有研究<sup>[14]</sup>表示抑制NHE1并不能够阻止房颤的发生,因此推测服用了SGLT-2抑制剂患者可能心房内径扩大的风险仍然存在,从而心房颤动也仍有一定的发生风险。NT-proBNP是心力衰竭的生物标志物,目前被广泛应用于心力衰竭的诊断和治疗中<sup>[15]</sup>,其可反应患者的心肌损伤情况,NT-proBNP水平较高的患者往往心肌损伤越严重,因此患者心房颤动的发生风险也较高。

综上所述,心力衰竭患者通过服用SGLT-2抑制剂,有加大左心房内径变化量,降低NT-proBNP水平的作用,可有效地保护心脏,减少心力衰竭患者心房颤动发生,值得在临床上普及使用。

## 参考文献

- [1] 段洪强,闫鹏,祁娜.血清GDF-15、sST2与慢性心力衰竭患者心功能的相关性分析及对预后的评估[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):453-456.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告2020概要[J].中国循环杂志,2021,36(6):521-545.
- [3] 黄学斌,任小鹏,解园星,等.慢性心力衰竭患者合并心房颤动的危险因素分析[J].中国循环杂志,2015,30(9):863-866.
- [4] McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF)[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5):665-675.
- [5] Juni RP, Kuster DWD, Goebel M, et al. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin [J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(5): 575-591.
- [6] 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J].中华心力衰竭和心肌病杂志,2018(4):196-225.
- [7] 黄敏.慢性心力衰竭患者房颤发生情况及其影响因素研究分析[J].中国医学创新,2022,19(25):153-157.
- [8] 吴雨桐,刘瑶,丁瑞恒.钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂在射血分数降低型心力衰竭患者中应用的研究进展[J].内科,2022,17(4):436-441.
- [9] Chen HY, Huang JY, Siao WZ, et al. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):73.
- [10] 侯通显,刘洁云,张俊蒙.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂与心房颤动的研究进展[J].心肺血管病杂志,2022,41(10):1110-1113.
- [11] Baartscheer A, Schumacher CA, Belterman CN, et al.  $[\text{Na}^+]_i$  and the driving force of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger in heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(4):986-995.
- [12] 詹成创,王红,李为民.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂与心房颤动关系的研究进展[J].中国循环杂志,2022,37(8):860-864.
- [13] 张如森,林金秀.血清尿酸与高血压病患者心房颤动的关系.中国循环杂志,2013,28(6):434-437.
- [14] Blaauw Y, Beier N, van der Voort P, et al. Inhibitors of the  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger cannot prevent atrial electrical remodeling in the goat [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2004, 15(4): 440-446.
- [15] 金丹玲,刘兆军.射血分数保留的心力衰竭患者血尿酸水平与心房颤动的关系[J].中国医药指南,2019,17(33):42.

# DDR1对结直肠癌侵袭和上皮细胞间质转化的影响

任清霞<sup>1</sup> 田斌<sup>2</sup> 苏彤<sup>2</sup> 孙良臣<sup>3\*</sup>

**[摘要]** **目的** 探究盘状结构域受体1(DDR1)对结直肠癌侵袭、上皮间质转化(EMT)的影响及机制。**方法** 收集2018年1月至2021年1月在日照市人民医院进行外科手术肿瘤切除治疗的60例结直肠癌组织及其癌旁组织。免疫组化检测结直肠癌组织和癌旁组织中DDR1蛋白表达水平。体外培养人结肠上皮细胞和结直肠癌细胞,Western blot检测DDR1蛋白表达水平。随后结直肠癌上皮细胞分为转染DDR1阴性干扰片段组(DDR1-NC)、转染DDR1干扰片段组(DDR1-siRNA)、过表达DDR1无关片段组(OVE-NC)和过表达DDR1组(OVE-DDR1),Western blot检测DDR1、IL-6、p-STAT3和EMT相关蛋白表达变化。Trasnswell检测结直肠癌细胞侵袭情况。**结果** 与癌旁组织相比,结直肠癌组织DDR1蛋白阳性表达率明显增加,差异有统计学意义( $\chi^2=20.979, P<0.05$ )。与人结肠上皮细胞相比,结直肠癌细胞DDR1蛋白表达明显增加差异有统计学意义( $t=2.970, 8.398, 4.977, 5.253, P<0.05$ )。与DDR1-NC组相比,DDR1-siRNA组细胞DDR1、IL-6、p-STAT3蛋白表达降低,差异有统计学意义( $t=3.533, 4.021, 3.864, P<0.05$ ),结直肠癌细胞侵袭能力降低,差异有统计学意义( $t=6.695, P<0.05$ )、EMT进程被抑制。与OVE-NC组相比,OVE-DDR1组细胞DDR1、IL-6、p-STAT3蛋白表达升高,差异有统计学意义( $t=4.752, 6.759, 4.896, P<0.05$ ),结直肠癌细胞侵袭能力增加,差异有统计学意义( $t=4.181, P<0.05$ ),促进EMT进程。**结论** DDR1在结直肠癌细胞中表达升高,其能够通过调控IL-6/STAT3信号促进结直肠癌细胞侵袭和EMT。

**[关键词]** 结直肠癌; 盘状结构域受体1; 侵袭; 上皮间质转化; IL-6/STAT3信号

## Effect of DDR1 on invasion and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer

REN Qingxia<sup>1</sup>, TIAN Bin<sup>2</sup>, SU Tong<sup>2</sup>, SUN Liangchen<sup>3\*</sup>

(1. Department of Reproductive Medicine, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800;  
2. Department of Clinical Laboratory, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800;  
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Rizhao Maternal and Child Health Hospital, Rizhao, Shandong, China, 276800)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect and mechanism of discoid domain receptor 1 (DDR1) on invasive epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer. **Methods** From January 2018 to January 2021, 60 cases of colorectal cancer and their paracancerous tissues underwent surgical tumor resection in Rizhao People's Hospital were collected. Immunohistochemistry was used to detect the expression level of DDR1 protein in colorectal cancer and adjacent tissues. Human colon epithelial cells and colorectal cancer cells were cultured in vitro, and the expression level of DDR1 protein was detected by Western blot. Colorectal cancer epithelial cells were then divided into DDR1-negative interfering fragment group (DDR1-NC), DDR1 interfering fragment transfecting group (DDR1-siRNA), DDR1-overexpressing irrelevant fragment group (OVE-NC), and DDR1-overexpressing group (OVE-DDR1), Western blot was used to detect the expression changes of DDR1, IL-6, STAT3 and EMT-related proteins. The invasion of colorectal cancer cells was detected by Trasnswell. **Results** Compared with adjacent tissues, the expression of DDR1 protein in colorectal cancer tissues was significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with human colon epithelial cells, the expression of DDR1 protein in colorectal cancer cells was significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with

作者单位:1.日照市人民医院生殖医学科,山东,日照276800

2.日照市人民医院检验科,山东,日照276800

3.日照市妇幼保健院产科,山东,日照276800

\*通信作者:孙良臣, E-mail:981708002@qq.com

DDR1-NC group, the expression of DDR1, IL-6 and p-STAT3 proteins in DDR1-siRNA group decreased ( $P < 0.05$ ), the invasive ability of colorectal cancer cells was decreased ( $P < 0.05$ ), and the EMT process was inhibited. Compared with the OVE-NC group, the expression of DDR1, IL-6 and p-STAT3 proteins were increased ( $P < 0.05$ ), the invasive ability of colorectal cancer cells was increased ( $P < 0.05$ ), and the EMT process was promoted in the OVE-DDR1 group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of DDR1 is increased in colorectal cancer cells, and it can promote colorectal cancer cell invasion and EMT by regulating IL-6/STAT3 signaling.

**[KEY WORDS]** Colorectal cancer; Discoid domain receptor 1; Invasion; Epithelial-mesenchymal transition; IL-6/STAT3 signaling

结直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤,具有发病隐匿、预后差等特点,严重的威胁了患者的生命健康。2020年全球癌症发病数据显示,我国癌症新发病例457万,其中结直肠癌位居第二。癌症病死例300万,结直肠癌位居第五位<sup>[1]</sup>,但是有关其发病机制尚不清楚。盘状结构域受体1(discoid domain receptor 1, DDR1)是受体酪氨酸蛋白激酶家族成员之一,参与了肿瘤细胞的生物学行为,包括增殖、凋亡、侵袭以及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等<sup>[2-3]</sup>。新近研究发现DDR1蛋白表达水平与结直肠癌细胞的迁移密切相关,抑制DDR1表达能够减弱结直肠癌细胞迁移能力<sup>[4]</sup>,表明DDR1可能是结直肠癌的新的潜在表达分子。

EMT是肿瘤细胞具有侵袭和转移的必要条件之一,在结直肠癌组织和细胞上皮标志性蛋白E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调,间质样N-钙粘蛋白(N-cadherin)和波形蛋白(Vimentin)表达上调<sup>[5]</sup>,提示EMT与结直肠癌进展密切相关。因此,通过调节结直肠癌细胞EMT对于改善疾病进展具有重要意义。IL-6/STAT3信号通路活化是肿瘤细胞发生间质转化和血管新生的重要因素<sup>[6]</sup>。新近研究发现抑制IL-6/STAT3信号通路活化能够抑制结直肠癌细胞EMT进程<sup>[7]</sup>。但是有关DDR1对结直肠癌细胞侵袭和EMT的影响是否与调控IL-6/STAT3信号通路尚不清楚。为此,本研究拟通过组织层面和细胞功能层面探究DDR1对结直肠癌细胞侵袭和EMT的影响及机制,以期对结直肠癌治疗的潜在生物靶点提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 临床资料

收集2018年1月至2021年1月在日照市人民医院行结直肠癌手术切除患者60例,且所有患者均经病理医生确诊。结直肠癌组织及癌旁组织于

液氮内或福尔马林中保存。纳入标准:患者为首次发现、且术前未接受过放、化疗。排除标准:伴有肿瘤病灶转移,且存在其他恶性肿瘤患者。研究经院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

#### 1.1.2 细胞与主要试剂

人结肠上皮细胞(FHC)和结直肠癌细胞(DLD1、SW480、SW620和HCT15)购自中科院上海细胞库;免疫组化检测试剂盒(北京中杉金桥公司,货号:SP-9001);DMEM细胞培养基(美国Gibco公司);胎牛血清(Fetal Bovine Serum, FBS)(美国Gibco公司);DDR1抗体、E-cadherin抗体、N-cadherin抗体、Vimentin抗体、IL-6抗体、p-STAT3抗体(美国Cell Signaling Technology,货号:3917、8242、80477、15101、12912、9145);Transwell小室(美国Corning公司);Lipofectamine 2000转染试剂盒(广州锐博生物技术有限公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒、ECL发光液、 $\beta$ -actin小鼠单克隆抗体、山羊抗兔二抗、山羊抗小鼠二抗(上海碧云天生物技术公司,货号:P0011、P0018FS、AF5001、A0409、A0413)。

#### 1.1.3 仪器

组织细胞研磨仪(北京博普特科技有限公司,型号:Mini-Beadb);酶标仪(山东恒美科技公司,型号:HM-SY96S);ChemiDoc XRS+成像系统(美国Bio-Rad公司);离心机(美国贝克曼库尔特,型号:Optima MAX-TL);荧光显微镜(广州市明慧科技有限公司,型号:NIB620-FL)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 免疫组化检测DDR1蛋白表达

依据免疫组化检测试剂盒进行结直肠癌组织及癌旁组织中DDR1蛋白相对表达,DDR1蛋白染色呈棕色颗粒。以细胞上皮和细胞质无着色或着色面积小于10%定性为DDR1蛋白阴性表达;细胞上皮和细胞质着色大于等于10%定性为DDR1蛋白阳性表达。

### 1.2.2 细胞培养、转染过表达

人结肠上皮细胞和结直肠癌细胞采用含10%的胎牛血清DMEM培养基,并放置于37℃、5%CO<sub>2</sub>细胞培养箱内培养。当细胞生长融合度到达60%~70%时,使用质粒2000转染试剂盒分别转染DDR1无关片段(DDR1-NC组)、DDR1干扰片段(DDR1-siRNA组),过表达DDR1无关片段组(OVE-NC)和过表达DDR1组(OVE-DDR1),转染时间为48h,Western blot检测转染效果。依据转染试剂盒说明书进行相关操作。

### 1.2.3 细胞侵袭实验

Transwell小室的滤膜采用ECM gel覆盖,小室加入10%FBS培养基0.5mL,上室中加入适当的细胞悬液,200 μL/每孔,2×10<sup>6</sup>/L,每组设置3个复孔。各组细胞常规培养48h,4%的多聚甲醛固定,结晶紫染色,400倍显微镜下随机选取5个视野观察穿过膜细胞平均数。

### 1.2.4 Western blot 实验

人结肠上皮细胞和结直肠癌细胞加入细胞裂解液后于冰上裂解;4℃,12 000 r/min(离心半径=6 cm),离心10 min,吸取组织上清液;BCA法测定蛋白质浓度;蛋白上样;凝胶电泳;湿转法转膜;5% BSA 室温封闭2 h;分别加DDR1一抗(1:1 000)、E-cadherin一抗(1:500)、N-cadherin一抗(1:500)、Vimentin一抗(1:1 000)、IL-6一抗(1:500)、p-STAT3一抗(1:1 000)及β-actin一抗(1:2 000),4℃孵育过夜;加对应的山羊抗兔二抗或者山羊抗鼠二抗(1:5 000),室温孵育1~2 h;加吐温20磷酸盐缓冲溶液洗涤3次,每次5 min,加入显影液,显影并拍照。

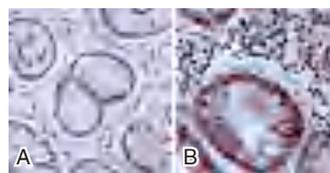
### 1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 结直肠癌组织中DDR1蛋白表达

免疫组化检测显示DDR1主要定位表达结直肠上皮细胞膜和细胞质中,与癌旁组织相比,结直肠癌组织中DDR1蛋白阳性表达率为75.0%(45/60),显著高于癌旁组织DDR1蛋白阳性表达率33.3%(20/60),差异有统计学意义( $\chi^2=20.979$ ,  $P < 0.01$ )。见图1。



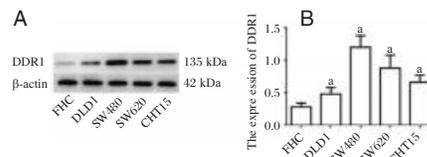
注:A,癌旁组织;B,结直肠癌组织。

图1 结直肠癌组织DDR1蛋白表达水平(EnVision,400×)

Figure 1 Expression level of DDR1 protein in colorectal cancer tissue (EnVision, 400×)

### 2.2 结直肠癌细胞中DDR1蛋白表达

与人正常结肠上皮细胞相比,结直肠癌细胞中DDR1蛋白表达水平均显著升高,差异有统计学意义( $t=2.970, 8.398, 4.977, 5.253, P < 0.05$ )。见图2。



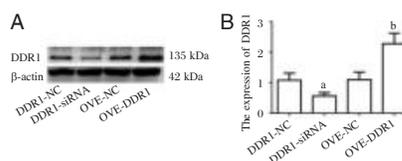
注:A为DDR1蛋白条带;B为DDR1蛋白表达定量柱状图。与FHC相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

图2 DDR1蛋白表达水平( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 2 The expression of DDR1 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.3 细胞转染效果

与DDR1-NC组相比,DDR1-siRNA组细胞DDR1蛋白表达显著降低,差异有统计学意义( $t=3.533, P < 0.05$ )。与OVE-NC组相比,OVE-DDR1组细胞DDR1蛋白表达显著增加,差异有统计学意义( $t=4.752, P < 0.05$ )。见图3。



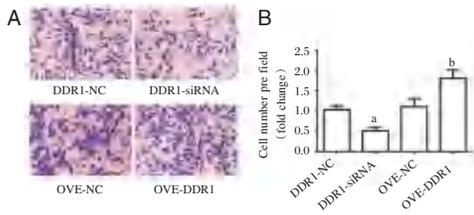
注:A为DDR1蛋白条带;B为DDR1蛋白表达定量柱状图。与DDR1-NC组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与OVE-NC组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

图3 Western blot检测结直肠癌细胞转染后DDR1蛋白表达( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 3 Western blot detection of DDR1 protein expression in colorectal cancer cells after transfection ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.4 DDR1对结直肠癌细胞侵袭的影响

与DDR1-NC组相比,DDR1-siRNA组细胞侵袭能力显著降低,差异有统计学意义( $t=6.695, P < 0.05$ )。与OVE-NC组相比,OVE-DDR1组细胞侵袭能力显著增加,差异有统计学意义( $t=4.181, P < 0.05$ )。见图4。



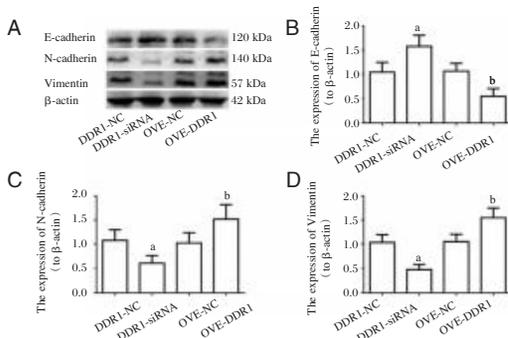
注:A为结直肠癌结晶紫染色(100×);B为结直肠癌细胞侵袭能力相对定量柱状图。与DDR1-NC组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与OVE-NC组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05。

图4 DDR1对结直肠癌细胞侵袭的影响( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 4 The effect of DDR1 on the invasion of colorectal cancer cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.5 DDR1对结直肠癌细胞EMT进程的影响

与DDR1-NC组相比,DDR1-siRNA组细胞E-cadherin蛋白表达显著增加( $t=3.012, P<0.05$ ),N-cadherin蛋白和Vimentin蛋白表达显著降低,差异有统计学意义( $t=2.993, 4.995, P<0.05$ )。与OVE-NC组相比,OVE-DDR1组细胞E-cadherin蛋白表达显著降低,差异有统计学意义( $t=3.980, P<0.05$ ),N-cadherin蛋白和Vimentin蛋白表达显著增加,差异有统计学意义( $t=3.264, 3.395, P<0.05$ )。见图5。



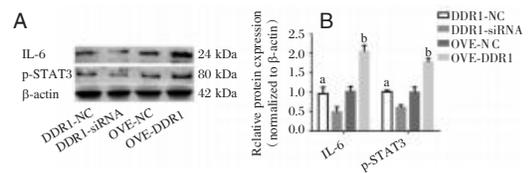
注:A为EMT相关蛋白条带;B~D为EMT相关蛋白定量柱状图。与DDR1-NC组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与OVE-NC组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05。

图5 结直肠癌细胞EMT相关蛋白表达( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 5 Expression of EMT-related proteins in colorectal cancer cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 2.6 DDR1对结直肠癌细胞IL-6/STAT3信号通路的影响

与DDR1-NC组相比,DDR1-siRNA组细胞IL-6、p-STAT3蛋白表达均显著降低,差异有统计学意义( $t=4.021, 3.864, P<0.05$ )。与OVE-NC组相比,OVE-DDR1组细胞IL-6、p-STAT3蛋白表达均显著增加,差异有统计学意义( $t=6.759, 4.896, P<0.05$ )。见图6。



注:A为IL-6/STAT3信号通路蛋白条带;B为IL-6、p-STAT3蛋白相对定量柱状图。与DDR1-NC组相比,<sup>a</sup>*P*<0.05;与OVE-NC组相比,<sup>b</sup>*P*<0.05。

图6 结直肠癌细胞IL-6/STAT3信号通路相关蛋白表达( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Figure 6 Expression of IL-6/STAT3 signaling pathway-related proteins in colorectal cancer cells ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

## 3 讨论

结直肠癌是消化系统常见的一种恶性肿瘤,临床上主要以手术治疗方式,但是术后复发、转移较高,而EMT是结直肠癌发生转移的必要条件<sup>[8]</sup>。研究发现通过EMT,上皮细胞能够转化为具有抗凋亡、降解细胞外基质、促进侵袭和转移等特点的间充质细胞<sup>[9-10]</sup>。近年来,有关EMT与结直肠癌侵袭和转移的研究增加,相关研究均已证实抑制EMT进程能够有效减弱结直肠癌细胞侵袭和转移,改善肿瘤细胞恶性增殖<sup>[11]</sup>。因此,通过调控EMT对于结直肠癌的治疗具有重大意义。

DDR1参与细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移以及细胞外基质重塑,在机体多种病理生理过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。伴随分子生物学的发展,众多学者研究发现DDR1在胃癌、乳腺癌、肝癌等多发肿瘤中均有不同程度表达,提示与肿瘤的发生发展相关<sup>[13]</sup>。新近研究证实DDR1在结直肠癌中表达升高,与肿瘤的病理分型、临床特征以及预后相关,提示DDR1可能是结直肠癌发生发展的重要潜在靶点<sup>[14]</sup>。本实验通过组织和细胞验证发现结直肠癌组织和细胞中DDR1蛋白表达明显增加,与Chen等<sup>[15]</sup>研究结果一致。另外,研究已证实通过靶向抑制DDR1活性能够改善肿瘤细胞微环境,从而抑制结直肠癌细胞侵袭和转移<sup>[16]</sup>。本实验研究发现在结直肠癌细胞中转染DDR1-siRNA能够抑制细胞侵袭,而过表达DDR1能够显著增加结直肠癌细胞侵袭能力,表明DDR1可能是结直肠癌的关键靶点。以往研究证实DDR1过表达能够导致E-cadherin表达降低,Vimentin蛋白增加,从而促进裸鼠移植瘤增殖、迁移和侵袭,证实了

DDR1 可以通过 EMT 途径促进胃癌的侵袭和转移<sup>[17]</sup>。本研究结果显示与 DDR1-NC 组相比, DDR1-siRNA 组细胞 E-cadherin 蛋白表达显著增加, N-cadherin 蛋白和 Vimentin 蛋白表达显著降低。过表达 DDR1 后结直肠癌细胞 E-cadherin 蛋白表达显著降低, N-cadherin 蛋白和 Vimentin 蛋白表达显著增加。以上结果证实 DDR1 可以通过调控 EMT 参与结直肠癌细胞侵袭。

IL-6/STAT3 信号通路可以直接促进肿瘤细胞增殖和存活, 被认为是结直肠癌发生的关键通路之一<sup>[18]</sup>。研究发现 IL-6 能够介导 STAT3 磷酸化促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和转移, 发挥抗凋亡作用<sup>[19]</sup>。IL-6/STAT3 信号通路作为结直肠癌细胞 EMT 的关键通路之一。IL-6 能够介导 STAT3 活化, 促进下游因子 Fra-1 表达, 从而通过 EMT 诱导转录因子和基质金属蛋白酶, 增加结直肠癌细胞侵袭能力<sup>[20]</sup>。本研究结果显示与 DDR1-NC 组相比, DDR1-siRNA 组细胞 IL-6、p-STAT3 蛋白表达均显著降低。与 OVE-NC 组相比, OVE-DDR1 组细胞 IL-6、p-STAT3 蛋白表达均显著增加, 表明 DDR1 能够通过 IL-6/STAT3 信号促进结直肠癌细胞侵袭。

综上所述, 本研究通过组织层面和细胞功能学实验探究了 DDR1 对结直肠癌细胞侵袭和 EMT 的影响。结果显示 DDR1 在结直肠癌细胞中表达升高, 其能够通过调控 IL-6/STAT3 信号介导 EMT 从而促进结直肠癌细胞侵袭。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 马金鹏, 熊彬, 徐世霞, 等. 盘状蛋白结构域受体 1 与肿瘤细胞信号通路关系的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(8):608-614.
- [3] Zhao Z, Zhao S, Luo L, et al. miR-199b-5p-DDR1-ERK signalling axis suppresses prostate cancer metastasis via inhibiting epithelial-mesenchymal transition[J]. Br J Cancer, 2021, 124(5):982-994.
- [4] Sirvent A, Lafitte M, Roche S. DDR1 inhibition as a new therapeutic strategy for colorectal cancer[J]. Mol Cell Oncol, 2018, 5(4):e1465882.
- [5] Zhang N, Ng AS, Cai S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8):e358-e368.
- [6] Lin Y, He Z, Ye J, et al. Progress in Understanding the IL-6/STAT3 Pathway in Colorectal Cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:13023-13032.
- [7] Zhong B, Cheng B, Huang X, et al. Colorectal cancer-associated fibroblasts promote metastasis by up-regulating LRG1 through stromal IL-6/STAT3 signaling[J]. Cell Death Dis, 2021, 13(1):16.
- [8] 王玲玲, 杨明, 陈海鹏, 等. 早发性结直肠癌临床病理特征、诊治及筛查研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(11):801-804.
- [9] 肖忠盛, 龙泓, 丁成明, 等. IMP3 基因沉默介导 Notch 信号通路对结直肠癌上皮间质转化及血管生成的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14):1714-1719.
- [10] Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(2):69-84.
- [11] 钟轩, 王红钰, 蒋涛, 马等. 干扰 ZEB1 表达对结直肠癌细胞上皮间质转化与增殖、凋亡与迁移的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(21):3290-3295.
- [12] Moll S, Desmoulière A, Moeller MJ, et al. DDR1 role in fibrosis and its pharmacological targeting[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(11):118474.
- [13] Elkamhawy A, Lu Q, Nada H, et al. The Journey of DDR1 and DDR2 Kinase Inhibitors as Rising Stars in the Fight Against Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6535.
- [14] Sirvent A, Lafitte M, Roche S. DDR1 inhibition as a new therapeutic strategy for colorectal cancer[J]. Mol Cell Oncol, 2018, 5(4):e1465882.
- [15] Chen LY, Zhi Z, Wang L, et al. NSD2 circular RNA promotes metastasis of colorectal cancer by targeting miR-199b-5p-mediated DDR1 and JAG1 signalling[J]. J Pathol, 2019, 248(1):103-115.
- [16] Jeitany M, Leroy C, Tosti P, et al. Inhibition of DDR1-BCR signalling by nilotinib as a new therapeutic strategy for metastatic colorectal cancer[J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(4):e7918.
- [17] Jiang X, Jiang M, Guo S, et al. Promotion of miR-221-5p on the Sensitivity of Gastric Cancer Cells to Cisplatin and Its Effects on Cell Proliferation and Apoptosis by Regulating DDR1[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:2333-2345.
- [18] 何子勤, 刘子钰, 余晓敏, 等. IL-6/STAT3 信号通路在结直肠癌发展和治疗中的进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(2):216-221.
- [19] Sharma BR, Karki R, Sundaram B, et al. The Transcription Factor IRF9 Promotes Colorectal Cancer via Modulating the IL-6/STAT3 Signaling Axis[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(4):919.
- [20] Liu H, Ren G, Wang T, et al. Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial-mesenchymal transition[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(4):459-468.

# 血清 sTREM-1、KL-6、和肽素水平与儿童重症肺炎及其预后的关系

陈小妮\* 付亚芳 李缓 孙爱丽

**[摘要]** **目的** 探究可溶性髓样细胞触发受体 1 (sTREM-1)、涎液化糖链抗原 (KL-6)、和肽素在重症肺炎 (SP) 患儿中的表达情况及其与预后的关系。**方法** 选取 2019 年 11 月至 2020 年 6 月商丘市立医院收治的 104 例 SP 患儿及同时期 68 名健康体检儿童分别作为观察组和对照组, 比较两组血清 sTREM-1、KL-6、和肽素水平。对观察组随访半年, 根据预后情况分为预后不良组和预后良好组。采用 Logistic 回归模型分析影响 SP 患儿预后的相关因素, 绘制 ROC 曲线分析 sTREM-1、KL-6、和肽素对 SP 患儿的预后价值。**结果** 观察组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随访半年, 观察组预后不良者为 33 例, 预后良好者为 71 例。预后良好组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平明显高于预后不良组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归模型分析示: 有基础疾病、sTREM-1、KL-6、和肽素水平异常升高均为影响 SP 患儿预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示: sTREM-1、KL-6、和肽素三者联合检测诊断重症肺炎 AUC、灵敏度、特异度分别 0.950、0.970、0.915, 显著高于三者单一检测 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在 SP 患儿中, sTREM-1、KL-6、和肽素的表达较高, 是影响患儿预后的独立危险因素, 三者联合诊断为 SP 患儿预后提供了重要参考价值。

**[关键词]** 重症肺炎; sTREM-1; KL-6; 肽素

## Relationship between serum sTREM-1, KL-6 and copeptin levels in children with severe pneumonia and their prognosis

CHEN Xiaoni\*, FU Yafang, LI Huan, SUN Aili

(Department of Pediatrics, Shangqiu Municipal Hospital, Shangqiu, Henan, China, 476100)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the expression of soluble myeloid triggering receptor 1 (STREM-1), salivation glycochain antigen (KL-6), and copeptin in children with severe pneumonia (SP) and its relationship with prognosis. **Methods** 104 children with SP admitted to Shangqiu Municipal Hospital from November 2019 to June 2020 and 68 children who underwent healthy physical examination during the same period were selected as the observation group and the control group, respectively. The serum levels of sTREM-1, KL-6 and copeptin in the two groups were compared, the logistic regression model was used to analyze the relevant factors affecting the prognosis of children with SP, and the ROC curve was drawn to analyze the prognostic value of sTREM-1, KL-6 and copeptin in SP children. **Results** The levels of sTREM-1, KL-6 and copeptin in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After half a year of follow-up, there were 33 cases with poor prognosis and 71 cases with good prognosis in the observation group. The expressions of sTREM-1, KL-6 and copeptin in the good prognosis group were significantly higher than those in the poor prognosis group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that underlying diseases, abnormal levels of STREM-1, KL-6 and copeptin were independent risk factors affecting the prognosis of children with

基金项目:河南省科技发展计划基金资助项目(192102311213)

作者单位:商丘市立医院儿科,河南,商丘 476100

\*通信作者:陈小妮, E-mail: chenxiaoni1678@163.com

SP ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC, sensitivity, and specificity of the three combined detection were 0.950, 0.970 and 0.915 respectively, significantly higher than the single detection of the three ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In children with SP, the expression of sTREM-1, KL-6 and copeptin is higher, which is an independent risk factor affecting the prognosis of children. The combined detection of the three factors provides an important reference value for the prognosis of children with SP.

**[KEY WORDS]** Severe pneumonia; sTREM-1; KL-6; Copeptin

肺炎常见于儿童和老年人,此类人群由于身体抵抗力差,上呼吸道感染病原体后易发展成重症肺炎(Severe pneumonia, SP)<sup>[1]</sup>。通常小儿 SP 的炎症范围比较大,全身症状严重,多表现为反复高热、呼吸困难,大量咳痰、咳血等,此外还可能合并呼吸衰竭、多器官功能衰竭,甚至危及生命<sup>[2]</sup>。因此,积极采取抗菌治疗和寻找特异性的诊断指标是监测病情发展、评估预后疗效的重点。可溶性髓样细胞触发受体 1 (Soluble triggering receptor on myeloid cells-1, sTREM-1) 是一种免疫球蛋白受体,激活后可放大促炎细胞因子的释放,增强炎症反应发生<sup>[3]</sup>。研究显示,涎液化糖链抗原 (Krebs Von den Lungen-6, KL-6) 对判断 II 型肺泡上皮细胞的功能具有特异性,与间质肺疾病相关联<sup>[4]</sup>。和肽素是下丘脑和神经垂体中的神经激素,对预测中风发作有重要作用,有研究指出和肽素可作为评估重症肺炎的指标<sup>[5]</sup>。本文将探究 sTREM-1、KL-6、和肽素在重症肺炎患儿中的表达情况及其与预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 11 月至 2020 年 6 月商丘市立医院收治的 104 例重症肺炎患儿设为观察组。其中男 61 例,女 43 例,平均年龄为  $(4.26 \pm 1.07)$  岁;病原体分类:细菌性肺炎 39 例,病毒性肺炎 31 例,支原体肺炎 34 例。纳入标准:①所有患儿均符合 SP 的诊断标准<sup>[6]</sup>;②发病时间  $<24$  h;③年龄  $<18$  岁。排除标准:①药物过敏;②合并其他脏器疾病患者;③伴有其他炎症感染者。另选取 68 名健康体检儿童为对照组。其中男 42 名,女 26 名,平均年龄为  $(4.59 \pm 1.13)$  岁。两组资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会批准,受试者监护人已签署知情同意书。

### 1.2 方法

采集所有研究对象空腹静脉血样 5 mL,离心

(3 000 r/min,  $r=10$  cm) 10 min, 分离血清,置于低温下保存待检。采用 ELISA 法检测血清中 sTREM-1、KL-6、和肽素水平,试剂盒采购自美国 Elabscience 公司,严格按照试剂盒说明进行操作。sTREM-1、KL-6、和肽素的正常值范围分别为: $<50 \mu\text{g/L}$ <sup>[7]</sup>、 $<3 \text{ U/mL}$ <sup>[8]</sup>、 $<12 \text{ pmol/mL}$ <sup>[9]</sup>。

### 1.3 随访

随访半年,随访截止时间 2020 年 12 月,根据预后评判标准:预后良好组:患儿生存,痊愈出院;预后不良组:死亡,或虽存活但留有后遗症而影响生活质量<sup>[10]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计处理。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,行  $t$  检验;采用 Logistic 回归模型分析影响 SP 患儿预后的相关因素;采用受试者工作特征曲线 (Receiver operating characteristic curve, ROC) 评估预后诊断价值,计算曲线下面积 (Area under curve, AUC), AUC 值越高,诊断价值越高,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 sTREM-1、KL-6、和肽素表达水平比较

观察组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 sTREM-1、KL-6、和肽素表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of the expression levels of sTREM-1, KL-6 and copeptin between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	sTREM-1 ( $\mu\text{g/L}$ )	KL-6 (U/mL)	和肽素 (pmol/mL)
观察组	104	64.15 $\pm$ 12.67	6.28 $\pm$ 2.57	24.61 $\pm$ 4.49
对照组	68	38.63 $\pm$ 8.91	2.14 $\pm$ 0.43	10.23 $\pm$ 2.51
<i>t</i> 值		10.840	10.979	18.661
<i>P</i> 值		$<0.001$	$<0.001$	0.001

### 2.2 sTREM-1、KL-6、和肽素在不同预后 SP 患者中的表达情况

随访半年,预后不良者为 33 例,预后良好者为

71例,预后良好组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平明显高于预后不良组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 sTREM-1、KL-6、和肽素在不同预后SP患者中的表达情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 The expression of sTREM-1, KL-6 and copeptin in SP patients with different prognosis ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	sTREM-1 (ng/mL)	KL-6 (pmol/L)	和肽素 (ng/mL)
预后不良组	33	69.26±13.10	7.02±2.83	28.37±5.39
预后良好组	71	61.77±12.47	5.94±2.45	22.86±4.07
t值		2.806	1.991	5.779
P值		0.006	0.049	0.001

### 2.3 影响SP患儿预后的多因素分析

Logistic 回归模型分析示:有基础疾病以及 sTREM-1、KL-6、和肽素水平异常升高均为 SP 患儿预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 影响SP患儿预后的多因素分析

Table 3 Analysis of multiple factors affecting the prognosis of children with SP

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI
年龄(岁)( $>3$ vs $\leq 3$ )	0.987	0.562	10.612	2.683	0.892~8.073
性别(男 vs 女)	1.023	0.714	12.465	2.782	0.686~11.273
基础疾病(有 vs 无)	1.259	0.431	13.316	3.522	1.513~8.197
sTREM-1(异常升高 vs 正常)	1.347	0.615	14.692	3.846	1.513~8.197
KL-6(异常升高 vs 正常)	1.544	0.689	15.367	4.683	1.214~18.073
和肽素(异常升高 vs 正常)	1.431	0.579	14.534	4.183	1.345~13.012

### 2.4 sTREM-1、KL-6、和肽素对SP患儿预后的ROC预测

sTREM-1、KL-6、和肽素及三者联合检测诊断重症肺炎 AUC 分别为 0.903、0.839、0.847、0.950,各指标 AUC 以三者联合检测最大( $P < 0.05$ );三者联合检测诊断重症肺炎的灵敏度、特异度分别为 0.970、0.915,显著高于其他单一检测( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

表4 sTREM-1、KL-6、和肽素检测对SP患儿预后的ROC预测

Table 4 ROC predict of sTREM-1, KL-6 and copeptin detection in children prognosis with SP

预测指标	灵敏度	特异度	AUC	95% CI	约登指数	P值
sTREM-1	0.939	0.873	0.903	0.835~0.971	0.812	<0.001
KL-6	0.879	0.732	0.839	0.742~0.936	0.611	<0.001
和肽素	0.909	0.775	0.847	0.756~0.938	0.684	<0.001
三者联合检测	0.970	0.915	0.950	0.950~0.999	0.885	<0.001

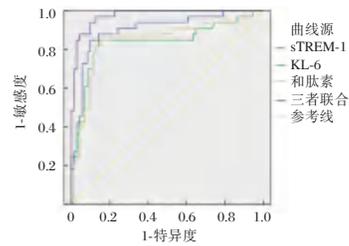


图1 ROC预测图

Figure 1 ROC prediction chart

## 3 讨论

SP 常见的病原体感染有细菌、病毒、真菌以及支原体等,其病情变化快,死亡率高<sup>[11]</sup>。小儿发生 SP 时要及时诊治,延误病情会造成多脏器功能衰竭,相关文献指出,多脏器功能衰竭的患者死亡率高达 95%<sup>[12]</sup>。因此,需要联合多项检测指标对 SP 患儿进行预后评估,以改善患儿的预后和降低死亡率。

赵纪维等<sup>[13]</sup>研究显示:56例重症肺炎患儿血清 sTREM-1 水平显著高于健康体检患儿,且治疗无效患儿 sTREM-1 较治疗显效患儿高,与其病情严重程度相关,sTREM-1 可较好地辅助诊断患儿致病病原体。杜玉秀等<sup>[14]</sup>提出:重症肺炎患儿 KL-6 水平显著高于正常患儿,且急性期患儿 KL-6 水平显著高于恢复期,血清 KL-6 可以作为判断重症肺炎病情的检测指标。王宽锋等<sup>[15]</sup>研究指出:重症肺炎患儿其血清和肽素水平显著高于普通肺炎和正常体检者,且血清和肽素在评估重症肺炎患儿病情和预后上具有较好的灵敏度和特异度,有较高的预测价值。本研究结果显示,观察组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平明显高于对照组,说明 sTREM-1、KL-6、和肽素与 SP 的发生密切相关,与上述研究理论一致。既往多项研究提出,sTREM-1、KL-6、和肽素可用于评估肺炎病情严重程度,能辅助判断病情以及评估预后效果<sup>[16-17]</sup>。本文研究发现,预后良好组 sTREM-1、KL-6、和肽素水平明显高于预后不良组,与陈亮等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。表明不同预后 SP 患儿的 sTREM-1、KL-6、和肽素存在一定差异,三者可作为评价 SP 患儿预后的重要参考指标。

既往研究发现,患有基础疾病者、营养不良者、抵抗力低下者等人群更容易出现严重并发症甚至死亡<sup>[18]</sup>。张慧芳等<sup>[19]</sup>提出,sTREM-1 是影响 SP 患者预后的危险因素。彭亮等<sup>[20]</sup>研究发现,血

清 KL-6 水平是 SP 患儿预后的独立影响因素。陈源浩等<sup>[21]</sup>研究显示,和肽素水平升高是 SP 患儿死亡的危险因素。结合上述研究可知,sTREM-1、KL-6、和肽素均为影响 SP 患儿预后的危险因素,与本研究结果相符,提示血清中 sTREM-1、KL-6、和肽素的检测对判断 SP 预后具有重要意义。

有资料显示,当机体被细菌、真菌感染时,sTREM-1 会释放至血液中,其血清表达会明显增高,可作为诊断感染性炎症的可靠指标<sup>[22]</sup>。KL-6 属于 Cluster9 的上皮性粘蛋白 1,表达于 II 型肺泡上皮细胞表面,能敏感地反映肺泡上皮和间质的损伤程度。和肽素是由 39 个氨基酸残基的糖肽构成,其有稳定性高、检测方便、保存简单等优势,在肺炎的早期诊断和预后中有重要价值。本研究 ROC 曲线结果显示:sTREM-1、KL-6、和肽素联合检测诊断重症肺炎的 AUC 显著大于三项指标单一检测,提示 sTREM-1、KL-6、和肽素联合诊断重症肺炎更有可信度,可为 SP 患儿预后提供重要临床依据。

综上所述,在 SP 患儿中,sTREM-1、KL-6、和肽素表达较高,是影响患儿预后的独立危险因素,三者联合诊断为 SP 患儿的诊断和预后提供了准确的参考依据。

## 参考文献

- [1] 陈少金,王晓霞,王立程,等. 15 例新型冠状病毒肺炎患者(COVID-19)的临床表现和 CT 影像学特征分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(4):414-418.
- [2] Dirajlal-Fargo S, Shan L, Sattar A, et al. Micronutrients, Metabolic Complications, and Inflammation in Ugandan Children With HIV [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(5):1.
- [3] 陈静,孙建,冯晓丽,等. 重症肺炎患者血清 CD40L, VCAM-1, sTREM-1 水平与病情和预后的关系[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2020, 21(6):775-778.
- [4] 桂金艳,张丽颖,孙莲. 福多司坦治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺纤维化效果及对肺功能,肺纤维化和血清涎液化糖链抗原-6,转化生长因子 $\beta$ 1,趋化因子 13 水平的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1): 115-118.
- [5] 胡诗礼,李丽华,张李,等. 血清 IL-17 和 CHE 及和肽素水平与老年 COPD 合并肺部感染的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21): 3272-3276.
- [6] 张敏. 儿童重症肺炎支原体肺炎的临床特点及影像学表现分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(2): 37-40.
- [7] 符征高,陈钰,梁勇,等. 重症肺炎患者血浆 sTREM-1, sFLT-1 及 SOD 水平变化及临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(10):132-138.
- [8] 柴玲彦,赵红,刘连凤,等. 肺炎支原体肺炎患儿血清及支气管肺泡灌洗液中 SP-A、SP-D 和 KL-6 含量变化及意义[J]. 陕西医学杂志, 2015(7):40-43.
- [9] 罗新兵,李敬凤. 重症肺炎患儿血清和肽素水平变化及其临床意义[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(2): 143-145.
- [10] 梁雁玲,许瑾,聂煜哲. 乳酸清除率和炎症标志物评估重症肺炎患儿预后的价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(17):3991-3993.
- [11] 关敏,白雪梅. 几种常见炎症因子在小儿重症肺炎支原体肺炎中的临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2020, 27(5): 371-374.
- [12] 陈敏,王军,周雪典,等. 五岁以下重症肺炎患儿预后的危险因素[J]. 西部医学, 2019, 31(12): 1866-1870.
- [13] 赵纪维,琚国文,白丽梅. 儿童重症肺炎 sTREM-1, IL-17, PCT 和 PA 的表达及临床意义[J]. 浙江实用医学, 2017, 22(6):404-407.
- [14] 杜玉秀,马香萍. 病毒性肺炎患儿血清糖蛋白、乳酸脱氢酶变化及意义[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(2):138-140.
- [15] 王宽锋,屈晖,钟红平,等. 血浆和肽素与重症肺炎患儿病情严重性及预后相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(5):758-761.
- [16] 黄彩芝,杨龙贵,张洁,等. 血清前白蛋白与降钙素原比值对接受机械通气的重症非病毒性肺炎患儿短期预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(12): 1149-1153.
- [17] Keshk WA, Zineldeen DH, El-Heneedy YA, et al. Thrombomodulin, alarmin signaling, and copeptin: cross-talk between obesity and acute ischemic stroke initiation and severity in Egyptians[J]. Neurol Sci, 2018, 39(10):1-12.
- [18] 仝欣杰,潘磊,王勇,等. 低分子肝素对老年重症肺炎患者预后的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(2): 3301-3305.
- [19] 张慧芳,张雪,沙玉霞,等. 血清及支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1 水平,APACHE II 评分及 SOFA 评分对重症肺炎患儿病情及预后评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(6):626-631.
- [20] 彭亮,乔婕,郑成东,等. 小儿危重症病例评分联合血清可溶性髓样细胞触发受体 1,涎液化糖链抗原-6 水平对重症肺炎患儿预后的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(10): 45-49.
- [21] 陈源浩,杨在东,张小芹,等. 血清和肽素, Toll 样受体 2, Toll 样受体 4 水平与肺炎支原体感染所致重症肺炎患儿的病情,预后的关系探讨[J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2275-2279.
- [22] 刘西妮,王丹,温晓梅. 小儿重症肺炎病原学分布及预后危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(6):743-746.

# IL-6、SDF-1、ET与急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓后预后的关系

韩泉<sup>1</sup> 魏莱<sup>2</sup> 胡彩英<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 目的 分析白介素-6(IL-6)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、血浆内皮素(ET)与急性脑梗死(ACI)患者重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后预后的关系。方法 选取武汉市红十字会医院自2020年3月至2022年3月期间接收的151例行rt-PA静脉溶栓后的ACI患者,将其设置为观察组,选取同期体检的健康人群162名作为对照组,比较两组IL-6、ET、SDF-1水平。根据治疗后1个月的改良Rankin量表结果将观察组患者分为预后良好组和预后不良组,使用Logistic回归分析影响患者rt-PA静脉溶栓后预后危险因素。结果 观察组IL-6、SDF-1、ET水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。预后良好组的患者112例,预后不良组的患者39例,两组的年龄、性别、吸烟饮酒史、高血压、冠心病、TOAST分型、Fib水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),NIHSS、GCS评分及IL-6、SDF-1、ET、HbA1c、D-D指标比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。多元Logistic回归分析结果显示,血清IL-6、SDF-1、ET水平及NIHSS、GCS评分是ACI患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ )。结论 IL-6、ET、SDF-1的异常表达与ACI患者静脉溶栓后预后不良密切相关,对三者进行有效检测,可为选择合理治疗方案提供可靠依据,从而改善患者预后情况。

**[关键词]** SDF-1; ET; 急性脑梗死; rt-PA静脉溶栓

## Relationship between IL-6, SDF-1, ET and prognosis of rt-PA in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis

HAN Quan<sup>1</sup>, WEI Lai<sup>2</sup>, HU Caiying<sup>3\*</sup>

(1. Department of Public Health, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000; 3. Department of Internal Medicine, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the relationship between interleukin-6 (IL-6), stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), plasma endothelin (ET) and prognosis of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction (ACI) after intravenous thrombolysis. **Methods** 151 ACI patients who received rt-PA intravenous thrombolysis admitted to Wuhan Red Cross Society Hospital from March 2020 to March 2022 were selected, and were set as the observation group, another 162 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group, the levels of IL-6, ET and SDF-1 were compared between the two groups. According to the results of modified Rankin scale after 1 month of treatment, the patients in the observation group were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group, Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients after intravenous thrombolysis with rt-PA. **Results** The levels of IL-6, SDF-1 and

基金项目:武汉市医学科研项目(WZ21A02)

作者单位:1.武汉市红十字会医院公共卫生科,湖北,武汉 430000

2.武汉市红十字会医院心血管内科,湖北,武汉 430000

3.武汉市红十字会医院内科,湖北,武汉 430000

\*通信作者:胡彩英, E-mail: 841985741@qq.com

ET in the observation group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 112 patients in the good prognosis group and 39 patients in the poor prognosis group, and there were no significant differences in age, gender, smoking and drinking history, hypertension, coronary heart disease, TOAST classification and Fib levels between the two groups ( $P > 0.05$ ), there were statistically significant differences in NIHSS, GCS scores and IL-6, SDF-1 and ET, HbA1c and D-D indexes between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that serum IL-6, SDF-1 and ET levels, NIHSS and GCS scores were independent risk factors for poor prognosis in ACI patients after intravenous thrombolysis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The abnormal expression of IL-6, ET and SDF-1 is closely related to the poor prognosis of ACI patients after intravenous thrombolysis. Effective detection of these three factors can provide reliable basis for selecting a reasonable treatment plan, thereby improving the patient's prognosis.

[KEY WORDS] SDF-1; ET; Acute cerebral infarction; Rt-PA; Intravenous thrombolysis

急性脑梗死 (Acute Cerebral Infarct, ACI) 是指脑部血液供应障碍导致的脑组织坏死<sup>[1]</sup>。重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓是目前治疗 ACI 的有效方法之一, 其具有快速起效、操作简便、创伤小等特点, 能有效帮助 ACI 患者及时恢复脑部血流灌注、拯救缺血半暗带。但部分患者在行静脉溶栓治疗后易发生出血转化, 造成脑组织进一步损伤<sup>[2]</sup>。因此, 了解影响 ACI 患者静脉溶栓后预后的因素至关重要。近年来, 部分新型炎性因子与 ACI 患者的预后关系逐渐发展为研究的热点<sup>[3]</sup>。白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 作为机体免疫调节和炎症反应的主要参与因子, 被证实与 ACI 的发生、发展息息相关。刘炜等<sup>[4]</sup>发现, 血浆内皮素 (endothelin, ET) 在 ACI 患者血浆中呈现出异常表达趋势, 可能为治疗 ACI 的潜在指标。而基质细胞衍生因子-1 (stromal cell derived factor-1, SDF-1) 对神经发育、血管形成等各种生物学过程起调控作用, 血清 SDF-1 水平升高则提示脑组织出现损伤<sup>[5]</sup>。故本文在以往研究基础上分析 IL-6、ET、SDF-1 水平与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓预后的关系, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取武汉市红十字会医院自 2020 年 3 月至 2022 年 3 月期间接收的 151 例急性脑梗死患者, 将其设置为观察组, 选取同期体检的健康人群 162 名作为对照组。其中观察组男性 81 例, 女性 70 例; 年龄: 48~79 岁, 平均年龄 (65.14±4.21) 岁。对照组男性 89 名, 女性 73 名; 年龄: 49~78 岁, 平均年龄 (64.37±3.98) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批

准通过, 受试者或家属已签署知情同意书。

观察组纳入标准: ①病历资料完整; ②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》<sup>[6]</sup>关于 ACI 的诊断标准; ③经影像学确诊; ④行静脉溶栓治疗; 排除标准: ①肝肾功能不全; ②合并恶性肿瘤; ③存在凝血功能异常者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 预后情况评估

由 2 名经验丰富的神经内科医生采用改良 Rankin 量表<sup>[7]</sup>进行评定, 改良 Rankin 量表通常用于评定患者日常活动中的残疾程度或独立能力, 能准确反映患者预后情况。该量表根据患者状况分为 0~5 级。0 级: 完全无症状; 1 级: 稍有症状, 但不影响日常工作和生活; 2 级: 患者轻度残疾, 仅能独立照顾自己无需他人协助; 3 级: 中度残疾, 仅能独立行走, 从事其他活动需他人协助; 4 级: 中重度残疾, 日常生活及行走均需他人帮助; 5 级: 重度残疾, 长期卧床, 二便失禁, 完全依赖他人照顾。

#### 1.2.2 病历资料收集

通过询问患者及家属, 了解其年龄、性别、既往史及家族史等一般资料。查阅患者病历中的相关资料, 如入院治疗时美国国立卫生研究院神经功能缺损量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[8]</sup>评分、脑梗死 TOAST 分型及格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow coma score, GCS)<sup>[9]</sup>评分等。收集患者相关实验室指标, 如纤维蛋白原 (Fibrinogen, Fib)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、D-二聚体 (D-Dimer, D-D) 等。

#### 1.2.3 血清 IL-6、SDF-1、ET 检测

在患者入院治疗时, 采集肘部静脉血 3 mL 离心处理, 转速设置为 3 000 r/min, 离心半径 8 cm, 等待 10 min 后, 取上层清液。采用酶联免疫吸附法检测

SDF-1水平,试剂盒购自天津灏洋生物制品科技有限公司,严格按照说明书操作步骤执行。使用全自动生化分析仪(重庆润康生物科技有限公司,渝械注准20192220175,型号:RC-450)测定血清IL-6水平。采集肘部静脉血2 mL置于EDTA二钠和抑肽酶试管中,分离血浆后,采用放射免疫分析法测定ET水平,试剂盒购自美国R&D Systems公司。

### 1.3 观察指标

①比较两组溶栓治疗前IL-6、SDF-1、ET水平,并统计治疗后1个月患者的预后情况,根据改良Rankin量表结果将观察组患者分为预后良好组(患者状况分级 $\leq 2$ 级)和预后不良组(患者状况分级 $> 2$ 级)。②分析患者静脉溶栓后预后不良的危险因素。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,计量采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两两间使用 $t$ 检验;计数采用 $n(\%)$ 表示,并用 $\chi^2$ 检验;采用多元Logistic回归分析患者静脉溶栓后预后不良的危险因素;均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 IL-6、SDF-1、ET水平

观察组IL-6、SDF-1、ET水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组溶栓治疗前IL-6、SDF-1、ET水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of IL-6, SDF-1 and ET levels between the two groups before thrombolytic therapy $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/mL)	SDF-1(pg/mL)	ET(ng/L)
对照组	162	32.47 $\pm$ 3.84	1896.14 $\pm$ 214.16	51.23 $\pm$ 6.57
观察组	151	45.91 $\pm$ 4.11	2812.14 $\pm$ 351.27	73.61 $\pm$ 7.05
<i>t</i> 值		29.909	28.065	29.071
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 静脉溶栓后预后不良的单因素分析

预后良好组的患者112例,预后不良组的患者39例。两组的年龄、性别、吸烟饮酒史、高血压、冠心病、TOAST分型、Fib水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组的NIHSS、GCS评分及IL-6、SDF-1、ET、HbA1c、D-D指标比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 静脉溶栓后预后不良的多因素分析

多元Logistic回归分析结果显示,血清IL-6、SDF-1、ET水平及NIHSS评分升高、GCS评分降低

表2 影响静脉溶栓后预后不良的单因素分析

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

Table 2 Single factor analysis of poor prognosis after intravenous thrombolysis  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	预后良好组 ( <i>n</i> =112)	预后不良组 ( <i>n</i> =39)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	64.13 $\pm$ 4.21	65.27 $\pm$ 3.98	1.477	0.142
性别(男/女)	64/48	24/15	0.230	0.632
吸烟史(例)				
是	42(37.50)	16(41.03)	0.152	0.697
否	70(62.50)	23(58.97)		
饮酒史(例)				
是	62(55.36)	22(56.41)	0.013	0.909
否	50(44.64)	17(43.59)		
高血压(例)				
是	72(64.29)	24(61.54)	0.094	0.759
否	40(35.71)	15(38.46)		
冠心病(例)				
是	31(26.68)	13(33.33)	0.448	0.503
否	81(72.32)	26(66.67)		
TOAST分型				
小动脉闭塞	24(21.43)	9(23.08)	0.740	0.691
心源性栓塞	12(10.71)	6(15.38)		
大动脉粥样硬化	76(67.86)	24(61.54)		
NIHSS评分(分)	11.53 $\pm$ 2.34	13.61 $\pm$ 3.02	4.420	<0.001
GCS评分(分)	10.36 $\pm$ 2.28	9.17 $\pm$ 2.31	2.798	0.006
Fib(g/L)	4.16 $\pm$ 0.53	4.25 $\pm$ 0.68	0.846	0.399
HbA1c(%)	6.14 $\pm$ 0.75	6.68 $\pm$ 0.51	4.169	<0.001
D-D(mg/L)	1.65 $\pm$ 0.51	1.97 $\pm$ 0.35	3.628	<0.001
IL-6(ng/mL)	41.36 $\pm$ 3.51	58.98 $\pm$ 4.14	25.746	<0.001
SDF-1(pg/mL)	2629.98 $\pm$ 279.52	3335.27 $\pm$ 389.34	12.188	<0.001
ET(ng/L)	68.41 $\pm$ 5.33	88.54 $\pm$ 6.08	19.575	<0.001

是影响ACI患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表3、4。

表3 变量赋值

Table 3 Variable Assignment

因素	变量	赋值
$X_1$	HbA1c	<6.12%=0, $\geq 6.12\%$ =1
$X_2$	D-D	<200 $\mu$ g/L=0, $\geq 200 \mu$ g/L=1
$X_3$	NIHSS评分	<15分=0, $\geq 15$ 分=1
$X_4$	GCS评分	$\geq 12$ 分=0, <12分=1
$X_5$	IL-6	<41.12 ng/mL=0, $\geq 41.12$ ng/mL=1
$X_6$	SDF-1	<2 543.16 pg/mL=0, $\geq 2 543.16$ pg/mL=1
$X_7$	ET	<68.92 ng/L=0, $\geq 68.92$ ng/L=1
$X_8$	预后情况	良好=0, 不良=1

## 3 讨论

以往大量研究证实,部分患者在行rt-PA静脉溶栓治疗后,脑部动脉血供得以恢复,但仍有少数患者会出现神经功能缺损症状加重的情况<sup>[10]</sup>。因此,明确可能造成静脉溶栓后预后不良的各种因素,及时调整治疗方案,能显著提高治疗效果及安全性。

表4 影响患者静脉溶栓后预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Poor Prognosis of Patients after Intravenous Thrombolysis

因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95% CI)值	P 值
HbAlc	0.514	0.121	1.621	1.635(0.742~3.628)	0.261
D-D	0.553	0.161	2.349	1.742(0.904~3.547)	0.127
NIHSS 评分	0.547	0.136	6.074	1.801(1.116~2.754)	0.015
GCS 评分	0.607	0.224	6.319	1.852(1.142~2.963)	0.007
ET	0.483	0.213	5.327	1.543(1.016~2.618)	0.039
IL-6	0.802	0.324	4.625	2.064(1.012~4.187)	0.041
SDF-1	0.618	0.316	4.117	2.547(1.051~4.526)	0.038

SDF-1 作为一种蛋白多肽,主要在平滑肌、心肌、成纤维细胞和白细胞中表达<sup>[11]</sup>。当患者因缺血、缺氧导致脑组织损伤时,SDF-1 能有效趋化活性的细胞因子,促进新生血管的形成,同时参与中性粒细胞的炎性刺激过程,在组织修复损伤时发挥重要作用。ET 具有维持心血管系统稳态、调节血管张力的作用。而 IL-6 作为免疫应答的调节因子,对 LDL 受体合成 LDL 具有促进作用,同时加快巨噬细胞对 LDL 的摄取速度,利于粥样斑块的形成。本次研究结果显示,观察组 IL-6、SDF-1、ET 水平均高于对照组,与余颜等<sup>[12]</sup>研究结果相似。提示,IL-6、SDF-1、ET 水平的升高与 ACI 的发生、发展密切相关。另一方面,本次研究通过分析 rt-PA 静脉溶栓后预后不良的因素发现,预后良好组与预后不良组在 NIHSS、GCS 评分及 IL-6、SDF-1、ET、HbAlc、D-D 指标比较中具有明显差异,提示 NIHSS、GCS 评分及 IL-6、SDF-1、ET、HbAlc、D-D 指标可能是判断 ACI 患者是否能进行 rt-PA 静脉溶栓治疗的因素。Peiro 等<sup>[13]</sup>研究发现,高水平的 SDF-1 与冠状动脉闭塞严重程度息息相关,其易增加不良心血管事件发生风险。同时,段圣杰等<sup>[14]</sup>在 900 例 ACI 患者神经功能影响因素的研究中发现,ET 是 ACI 患者神经功能缺损严重的独立危险因素。本次研究进一步经多元 Logistic 回归分析得,血清 IL-6、SDF-1、ET 水平及 NIHSS、GCS 评分是 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素,与以往研究结果基本相符<sup>[15]</sup>。可能原因在于,在患者行静脉溶栓前,IL-6 的过表达促进肝细胞分泌血浆纤溶酶原激活物抑制物产生积极影响,从而导致凝血/纤溶功能异常;同时调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 等细胞因子,促进炎性反应,从而影响 rt-PA 静脉溶栓效

果。SDF-1 不仅参与多种生物学功能,还能诱导炎性因子抵达缺血损伤区域,加重损伤,而 ET 的过表达能促进血管异常收缩,加剧脑血管缺血状态,增加预后不良的风险。高靖等<sup>[16]</sup>研究表明,SDF-1 水平与患者 NIHSS 评分息息相关。NIHSS、GCS 评分是 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素,其 NIHSS 评分越高、GCS 评分越低则表明患者主干基膜受损情况越严重。在后续溶栓治疗中,当血管再通后血液渗入主干基膜,造成进一步损伤,导致预后不良。

综上所述,IL-6、ET、SDF-1 的异常表达与 ACI 患者静脉溶栓后预后不良相关,对三者进行有效检测,可为选择合理治疗方案提供可靠依据,从而改善患者预后情况。

## 参考文献

- [1] 彭飞飞,陶安阳,黄微微,等.急性脑梗死静脉溶栓后心肌梗死 1 例报道[J].神经损伤与功能重建,2021,16(7):432-434.
- [2] Lefevre NM, Mischel N. Beta Blockers for Suspected or Diagnosed Acute Myocardial Infarction [J]. Am Fam Physician, 2020, 102(11):666-667.
- [3] 王月娟,冯士轩,胡瑾,等.丁苯酞联合阿托伐他汀钙对急性脑梗死患者血清炎性因子及脑神经递质的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(1):23-26.
- [4] 刘炜,张焕立,高超,等.急性缺血性脑梗死患者治疗后血浆中 ADMA、NO、ET-1 变化及临床意义[J].微循环学杂志,2021,31(2):31-35.
- [5] 陈霏,王碧.血清 PDGF 及 SDF-1 水平与急性脑梗死患者脑侧支循环建立的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(1):82-85.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [7] 姚芳兰,屈慧,樊丹丹.急性脑梗死近期预后与首次美国国立卫生院神经功能缺损评分相关性研究[J].临床军医杂志,2021,49(2):221-223.
- [8] 徐阳,金凡夫,赵丽,等.急性脑梗死静脉溶栓前后美国国立卫生研究院卒中量表评分与收缩压变化值在颅内出血性转化中的预测价值[J].安徽医药,2021,25(2):250-254.
- [9] 蒋绍清,潘宣任,庞宗钦,等.小儿危重病例评分联合格拉斯哥昏迷量表评分及视频脑电图对小儿重症病毒性脑炎预后的评估价值研究[J].中国全科医学,2020,23(27):3402-3407+3415.
- [10] 孙培丽,孙贵祥,许秀兰.急性脑梗死静脉溶栓短期预后的影响因素分析[J].北京医学,2022,44(3):209-212.
- [11] 徐基杰,戴健,朱彦华,等.鹿红方对缺血缺氧心肌细胞 SDF-1/CXCR4 信号通路的影响[J].中国中医急症,2022,31(10):1717-1721.

(下转第 1198 页)

# AECOPD 合并高碳酸血症患者血清 SUA、SCr、 $\beta_2$ -MG 表达水平及临床意义

朱海波<sup>1\*</sup> 苏永峰<sup>1</sup> 蒋亚林<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的 探究慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并高碳酸血症患者血清尿酸(SUA)、血肌酐(Scr)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)表达水平及临床意义。方法 选择2021年2月至2022年6月间涡阳县人民医院接治的102例AECOPD合并高碳酸血症患者作为实验组研究对象,另选99名健康体检志愿者作为对照组,对比两组及不同疗效患者的血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG水平,采用多元Logistic回归分析影响AECOPD合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素。结果 实验组患者治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );预后不良组治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG水平均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );采用多元Logistic回归分析可知,治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG高水平是影响AECOPD合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ )。结论 治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG高水平表达会影响AECOPD合并高碳酸血症患者的预后情况,应积极采取措施,预防不良事件的发生。

**[关键词]** AECOPD合并高碳酸血症;尿酸;血肌酐; $\beta_2$ 微球蛋白

## The expression levels and clinical significance of serum SUA, SCr and $\beta_2$ -MG in patients with AECOPD complicated with hypercapnia

ZHU Haibo<sup>1\*</sup>, SU Yongfeng<sup>1</sup>, JIANG Yalin<sup>2</sup>

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guoyang People's Hospital, Bozhou, Anhui, China, 233600; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Bozhou People's Hospital, Bozhou, Anhui, China, 236804)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the expression levels and clinical significance of serum uric acid (SUA), serum creatinine (Scr) and  $\beta_2$ -MG in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) combined with hypercapnia. **Methods** 102 patients with AECOPD combined with hypercapnia who were treated at Guoyang County People's Hospital from February 2021 to June 2022 were selected as the experimental group, another 99 healthy volunteers were selected as the control group, the serum SUA, Scr,  $\beta_2$ -MG levels were compared between the two groups and patients with different curative effects, and multiple logistic regression analysis was performed to analyze the risk factors for poor prognosis in patients with AECOPD complicated with hypercapnia. **Results** The serum levels of SUA, Scr and  $\beta_2$ -MG in the experimental group were significantly higher than those in the control group before treatment, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The serum SUA, Scr and  $\beta_2$ -MG levels in the poor prognosis group were all higher before treatment than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multiple logistic regression analysis showed that high levels of serum SUA, Scr and  $\beta_2$ -MG before treatment were risk factors for poor prognosis in patients with AECOPD complicated with

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020052);亳州市重点研发计划(自筹经费)项目(bzzc2021019)

作者单位:1. 涡阳县人民医院呼吸与危重症医学科,安徽,亳州 233600

2. 亳州市人民医院呼吸与危重症医学科,安徽,亳州 236804

\*通信作者:朱海波, E-mail: Ka654321ww@163.com

hypercapnia ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high level of serum SUA, SCr and  $\beta_2$ -MG expression before treatment can affect the prognosis of AECOPD patients with hypercapnia, and measures should be taken to prevent the occurrence of adverse events.

**[KEY WORDS]** AECOPD complicated with hypercapnia; Uric acid; Blood creatinine;  $\beta_2$  microglobulin

近些年来,人口老龄化的持续进展提高了各种慢性疾病的发生率。慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)是一种好发于40岁以上中老年人群,以持续性气流受限为主要特征的慢性疾病。研究显示,COPD的死亡率位居全球第四,我国COPD死亡患者占总COPD患者的35%以上<sup>[1]</sup>。慢性阻塞性肺疾病急性加重(Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD)是诱导COPD患者死亡的重要因素。同时,在COPD进展过程中,有20%的患者会合并高碳酸血症,导致患者出现意识障碍及酸中毒<sup>[2]</sup>。目前,对于AECOPD合并高碳酸血症患者相关报道较少,导致该类患者在临床疾病预防、预后评估等方面缺乏细致的理论指导。过往文献记载,尿酸(Serum Uric Acid, SUA)、血肌酐(Serum Creatinine, Scr)、 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$  Microglobulin,  $\beta_2$ -MG)与慢性疾病的发生发展有一定关联<sup>[3]</sup>。为保障AECOPD合并高碳酸血症的治疗效果,有效判断该类患者的预后情况,本文对AECOPD合并高碳酸血症患者血清SUA、SCr、 $\beta_2$ -MG水平及其临床价值进行深入研究,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2021年2月至2022年6月间涡阳县人民医院接治的102例AECOPD合并高碳酸血症患者作为实验组研究对象,另选99名健康体检志愿者作为对照组。其中实验组男58例(占56.86%),女44例(占43.14%),年龄42~78岁,平均年龄( $59.42 \pm 5.73$ )岁;COPD病程:3~15年,COPD平均病程( $8.81 \pm 1.45$ )年;体重指数:16~23 kg/m<sup>2</sup>,平均体重指数( $20.33 \pm 1.46$ )kg/m<sup>2</sup>;对照组男56名(占56.57%),女43名(占43.43%),年龄40~77岁,平均年龄( $59.14 \pm 5.82$ )岁;体重指数:17~25 kg/m<sup>2</sup>,平均体重指数( $20.59 \pm 1.31$ )kg/m<sup>2</sup>。两组基础资料对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,两组研究对象或家属已签

署知情同意书。

实验组纳入标准:①符合《慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识》<sup>[4]</sup>中AECOPD相关诊断指标;②符合高碳酸血症诊断标准<sup>[5]</sup>;③各临床资料完整患者;两组排除标准:①合并严重精神异常者;②伴随严重消化系统疾病者;③合并其他呼吸系统疾病者。

### 1.2 方法

对102例AECOPD合并高碳酸血症患者均进行无创通气治疗。抽取实验组患者治疗前、对照组受检对象空腹静脉血5 mL,将其中3 mL血液样本经离心(2 800 r/min, 8 min, 离心半径6 cm)分离后取血清放置-60至-80℃的低温下待测,采用全自动生物化学分析仪(型号: BK-1200, 山东博科生物产业有限公司,鲁械注准20192220157),使用 $\beta_2$ 微球蛋白试剂盒及胶乳增强免疫比浊法检测血清中 $\beta_2$ -MG水平,使用血肌酐试剂盒及氧化酶法检测Scr水平;另外2 mL血液样放置EDTA抗凝管中进行抗凝,随后进行离心(2 800 r/min, 8 min, 离心半径6 cm)处理,使用尿酸试剂盒与尿酸酶法检测血清中SUA水平。上述试剂盒均由上海通蔚生物科技有限公司提供,实验过程中严格遵照说明书进行。对患者进行持续性低氧治疗联合常规药物治疗,不间断治疗3个月。SUA正常参考范围<sup>[6]</sup>:1.7~8.3 nmol/L;Scr正常参考范围<sup>[7]</sup>:35.0~80.0  $\mu$ mol/L; $\beta_2$ -MG正常参考范围<sup>[8]</sup>:1.0~3.0 mg/L。

### 1.3 观察指标

①对比治疗前实验组患者与对照组血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG水平。②分析影响AECOPD合并高碳酸血症患者预后的因素:根据AECOPD合并高碳酸血症患者治疗3个月后血气指标情况及并发症情况,将患者分为预后良好组[动脉血气指标包括(动脉血氧分压、动脉血氧饱和度等指标)明显好转,未出现严重并发症],预后不良组[动脉血气指标持续性下降,且存在难以纠正的严重并发症包括(呼吸衰竭、肺心病、自发性气胸等)]<sup>[9]</sup>。

### 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  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 *n* 表示, 组间比较采用卡方  $\chi^2$  检验; 用多元 Logistic 回归分析影响 AECOPD 合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素。均以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG 水平比较

实验组患者治疗前 SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum SUA, Scr and  $\beta_2$ -MG levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	SUA(nmol/L)	Scr( $\mu$ mol/L)	$\beta_2$ -MG(mg/L)
实验组	102	3.82±0.59	128.63±15.41	4.57±0.53
对照组	99	2.96±0.39	89.32±10.77	1.92±0.23
<i>t</i> 值		12.153	20.905	45.742
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 影响 AECOPD 合并高碳酸血症患者预后的单因素分析

102 例 AECOPD 合并高碳酸血症患者中有预后不良 23 例, 有预后良好 79 例, 其中两组年龄、性别、COPD 病程、体重指数对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但预后不良组治疗前血清 SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG 水平均高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 影响 AECOPD 合并高碳酸血症患者预后的单因素分析 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Single factor analysis on the prognosis of AECOPD patients with hypercapnia ( $\bar{x} \pm s$ )

因素	预后良好 ( <i>n</i> =79)	预后不良 ( <i>n</i> =23)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	59.38±5.71	59.56±5.84	0.132	0.895
性别(男/女)	44/35	14/9	0.194	0.659
COPD 病程(年)	8.74±1.51	9.05±1.46	0.823	0.385
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	20.40±1.39	20.09±1.52	0.922	0.359
治疗前 SUA(nmol/L)	3.57±0.51	4.68±0.86	7.748	<0.001
治疗前 Scr( $\mu$ mol/L)	118.74±14.92	162.60±17.09	12.002	<0.001
治疗前 $\beta_2$ -MG(mg/L)	4.21±0.56	5.81±0.43	12.643	<0.001

### 2.3 影响 AECOPD 合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素分析

采用多元 Logistic 回归分析可知, 治疗前血清 SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG 高水平是影响 AECOPD 合并高碳

酸血症患者预后不良的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响 AECOPD 合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素分析

Table 3 Risk factors influencing poor prognosis of AECOPD patients with hypercapnia

变量	$\beta$ 值	SE 值	OR 值	95% CI
治疗前 SUA(1.7~8.3 nmol/L=0, >8.3 nmol/L=1)	0.574	0.138	1.775	1.355~2.327
治疗前 Scr(35.0~80.0 $\mu$ mol/L=0, >80.0 $\mu$ mol/L=1)	0.372	0.116	1.451	1.156~1.821
治疗前 $\beta_2$ -MG(1.0~3.0 mg/L=0, >3.0 mg/L=1)	0.483	0.231	1.621	1.031~2.550

## 3 讨论

AECOPD 是 COPD 疾病发展过程的重要事件, 目前临床认为 AECOPD 的发生与病原菌感染、空气污染等因素有关。AECOPD 患者在多种因素刺激下, 加重了机体的炎症反应, 致使呼吸道分泌物进一步堆积, 造成气管痉挛加重, 阻碍患者通气与换气功能运行, 导致呼吸系统处于严重的疲劳代偿状态<sup>[10]</sup>。AECOPD 合并高碳酸血症患者会削弱机体免疫力, 提高细菌感染的风险, 促使疾病反复发作。

低氧状态下的 AECOPD 患者极易造成肾功能损害, 引发多种并发症。而  $\beta_2$ -MG 与 Scr 是与肾功能密切相关的两种因子, 其中 Scr 是一种内生肌酐, 是肌肉代谢的产物, 可经肾脏滤过随尿液排出机体, 是反映肾功能状态的一种有效指标;  $\beta_2$ -MG 则是一种小分子蛋白, 可自由穿透肾小球, 并在肾小管被再次吸收, 分解成为氨基酸, 故正常生理状态下  $\beta_2$ -MG 含量较小。本文对上述两个因子进行研究, 实验组患者治疗前血清 Scr、 $\beta_2$ -MG 水平明显高于对照组, 与过往研究一致<sup>[11]</sup>。说明 Scr、 $\beta_2$ -MG 在 AECOPD 合并高碳酸血症患者体内呈现高水平表达, 分析上原因为, 细菌感染会影响肾小管对  $\beta_2$ -MG 的吸收, 导致  $\beta_2$ -MG 水平升高; 而高碳酸血症患者出现呼吸性酸中毒, 导致机体酸碱失衡, 造成肾血管痉挛, 影响肾脏的滤过功能, 导致 Scr 随尿液排出减少, 机体内 Scr 水平增加。SUA 是细胞代谢的产物, 其中 90% 可经肾脏被再次吸收, 剩余 10% 可随尿液排出<sup>[12]</sup>。本文对此展开分析, 结果显示实验组患者治疗前 SUA 水平高于对照组, 与苏睿等<sup>[13]</sup>的研究结论吻合。推测原因为, AECOPD 患者因长期的氧化与抗氧化失衡, 导致机体内环境稳定被破坏, 而持续性组织缺氧会促进黄嘌呤转化成为 SUA, 导致机体血液 SUA

水平升高<sup>[14]</sup>;同时机体内环境PH值降低会破坏红细胞,导致核酸代谢加速,致使SUA生成增加。SUA水平升高后会堆积于肾脏,进一步损害肾功能,加重机体负担。而SUA还对机体炎性反应有一定的促进作用,SUA高表达会干扰AECOPD合并高碳酸血症患者的治疗及预后<sup>[15]</sup>。在AECOPD合并高碳酸血症患者疾病发展过程中, $\beta_2$ -MG通过与大分子物质反应形成复合物,在循环过程中堆积在局部组织,刺激血管痉挛,促进局部组织的病变,进而损害机体功能,阻碍疾病的恢复<sup>[16]</sup>。而Scr水平升高会导致大量毒素堆积,加重酸碱失衡,进一步造成酸中毒,高水平Scr还会对机体胃肠道及心脏等多个脏器造成伤害,削弱了AECOPD合并高碳酸血症患者的治疗效果,影响其预后,甚至可能加速患者死亡。进一步研究结果显示,治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG高水平是影响AECOPD合并高碳酸血症患者预后不良的危险因素,同冯莉莉等<sup>[17]</sup>观点相符。故SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG的检测对预测AECOPD合并高碳酸血症患者的预后发展有一定指导作用。

综上所述,治疗前血清SUA、Scr、 $\beta_2$ -MG高水平表达会影响AECOPD合并高碳酸血症患者的预后情况,应积极采取对应措施,预防不良事件的发生。

## 参考文献

- [1] Yamaguchi K, Hasuo K, So M, et al. Strong acids induce amyloid fibril formation of  $\beta_2$ -microglobulin via an anion-binding mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(5):101286.
- [2] Wu Y, Zhang N, Wei X, et al. The Structure of a Peptide-Loaded Shark MHC Class I Molecule Reveals Features of the Binding between  $\beta_2$ -Microglobulin and H Chain Conserved in Evolution[J]. *J Immunol*, 2021, 207(1):308-321.
- [3] 刘明双,丰文学.输尿管结石行体外震波碎石前后患者血清 $\beta_2$ -MG、Cys C及尿mAlb水平变化及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(8):589-593.
- [4] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组.慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014年修订版)[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(1):1-11.
- [5] 王盛美,揭志军.稳定期COPD患者高碳酸血症治疗及预后的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(3):522-526.
- [6] 霍丽丽,纪立农.血清尿酸水平与糖代谢状况及肌酐清除率的关系[J]. *中国糖尿病杂志*, 2008, 16(12):732-734.
- [7] 李强,王维平,房洁渝,等.胱抑素C及肌酐监测休克患者急性肾损伤的研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(10):1074-1077.
- [8] 谭海明.  $\beta_2$ -微球蛋白与前列腺癌的相关性探讨[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(13):1845-1846.
- [9] 黄丽平,李秀. AECOPD合并重度高碳酸血症无创通气治疗效果的预测因素研究[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(7):1245-1249.
- [10] 赵飞,刘志光.无创正压通气治疗AECOPD合并呼吸衰竭高碳酸血症意识障碍临床分析[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(10):1965-1968.
- [11] Lamb EJ, Sitch AJ, Barratt J, et al. Variation in serum creatinine methodology and eGFR equations confound longitudinal eGFR data reply[J]. *Kidney Int*, 2020(1):97-103.
- [12] 汪伟,吴蔚,高峰,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清sTREM-1、sCD163水平变化及临床意义[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(2):236-240.
- [13] 苏睿,张丽艳,高志利,等.急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者血清CXCL10和CXCL11水平变化及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4):383-388.
- [14] 姚文娟,穆启明.不同情况非霍奇金淋巴瘤患者血清LDH、CEA、 $\beta_2$ -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.
- [15] 张巍,朱娅丽,杜维桓,等.老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清hs-CRP、CTRP-9、YKL-40水平变化及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(3):52-57.
- [16] 杜璐玲,陈建永,李少明.无创机械通气对AECOPD合并高碳酸血症患者治疗前后炎症状态及T淋巴细胞亚群的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(1):142-146.
- [17] 冯莉莉,王朝华,李贺,等.扩张型心肌病血清miR-210、 $\beta_2$ -MG及TGF- $\beta_1$ 水平的表达及其临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(4):688-692+717.

(上接第1194页)

- [12] 余颜,龙须,邓常清,等.中风II号方对急性脑梗死患者血管内皮损伤及炎症反应的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(6):653-657.
- [13] Peiro, Oscar M, Farre, et al. Stromal cell derived factor-1 and long-term prognosis in acute coronary syndrome[J]. *Biomark Med*, 2019, 13(14):1187-1198.
- [14] 段圣杰,尚进林,琚小红,等.急性脑梗死患者血清内皮素、IL-10及hs-CRP水平与神经功能缺损的相关性研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2018, 24(2):116-120.
- [15] 晏立娜,李佳艳,陈奕菲,等.血清IL-6、SDF-1水平与急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓治疗短期预后的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(12):1229-1233.
- [16] 高靖,王秀艳,杨红梅,等.急性缺血性脑卒中患者血清SDF-1、UCH-L1水平变化及其与病情程度和预后的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(25):46-48.

# 血清 Hcy、ADAM10、Gal-3 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性

李丽莉<sup>1</sup> 薛云松<sup>1\*</sup> 李奕平<sup>2</sup> 赵东岩<sup>1</sup> 李宜铮<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 探究血清同型半胱氨酸(Hcy)、解整合素-金属蛋白酶 10(ADAM10)、半乳糖凝集素 3(Gal-3)与 2 型糖尿病(T2DM)患者颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。**方法** 选取云南大学附属医院 2021 年 10 月至 2022 年 10 月收治的 98 例 T2DM 患者为观察组,另根据性别、年龄匹配选取同期体检健康者 40 名为对照组。检验所有研究对象血清 Hcy、ADAM10、Gal-3 水平,对比 2 组指标差异,分析各项指标与 CAS 的关系。**结果** 观察组共 45 例患者纳入 T2DM 组,53 例纳入 T2DM+CAS 组,三组研究对象的 BMI、FBG、2 h FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Hcy、ADAM10、Gal-3 及左右侧颈动脉内膜中层厚度(intimal media thickness, IMT)水平比较,差异有统计学意义( $F=61.934、67.925、65.751、24.465、305.08、24.638、24.789、133.902、43.027、183.94、305.08、265.287, P<0.05$ )。T2DM+CAS 组患者的 TC、LDL-C、Hcy、ADAM10、Gal-3 及左右侧 IMT 水平均高于 T2DM 组,差异有统计学意义( $t=3.064、12.111、8.168、7.575、8.568、12.111、12.089, P<0.05$ )。观察组患者左侧 IMT 与 ADAM10 存在中等程度相关,与 Hcy、Gal-3 存在强相关( $r=0.524、0.638、0.609, P<0.05$ );右侧 IMT 与 Hcy、ADAM10、Gal-3 存在强相关( $r=0.699、0.609、0.693, P<0.05$ )。回归模型中, Hcy、ADAM10、Gal-3 均为 T2DM 患者 CAS 的危险因素( $P<0.05$ )。**结论** T2DM 患者 CAS 的发生发展受多方面因素,其中血清 Hcy、ADAM10、Gal-3 水平升高均会加重 CAS 病情,临床上需要加以重视。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸; 解整合素-金属蛋白酶 10; 半乳糖凝集素 3

## Correlation between serum Hcy, ADAM10, Gal-3 and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus

LI Lili<sup>1</sup>, XUE Yunsong<sup>1\*</sup>, LI Yiping<sup>2</sup>, ZHAO Dongyan<sup>1</sup>, LI Yizheng<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming, Yunnan, China, 650031; 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming, Yunnan, China, 650031)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore serum homocysteine (Hcy), adistintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10), Galactose lectin (Gal-3) and the correlation with carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** 98 patients with T2DM admitted to our hospital from October 2021 to October 2022 were selected as the observation group, and 40 healthy patients were selected as the control group according to gender and age matching during the same period. Serum Hcy, ADAM10 and Gal-3 levels among all subjects were tested, and the relationship between each indicator and CAS was analyzed. **Results** A total of 45 patients in the observation group were included in the T2DM group and 53 patients in the T2DM + CAS group. BMI, FBG, 2h FBG, HbA1c, TC, TG, HDL-C, LDL-C, Hcy, ADAM10, Gal-3 and left and right intimal media thickness (IMT) levels of the three groups were compared. The difference was

基金项目:云南省科技厅科技计划项目[2019FE001(-092)]

作者单位:1. 云南大学附属医院医学检验科, 云南, 昆明 650031

2. 云南大学附属医院医学内分泌科, 云南, 昆明 650031

\*通信作者:薛云松, E-mail: xueyunsong@163.com

statistically significant ( $F=61.934, 67.925, 65.751, 24.465, 305.08, 24.638, 24.789, 133.902, 43.027, 183.94, 305.08, 265.287, P<0.05$ ). The levels of TC, LDL-C, Hcy, ADAM10, Gal-3 and IMT in the T2DM+CAS group were higher than those in the T2DM group, and the differences were statistically significant ( $t=3.064, 12.111, 8.168, 7.575, 8.568, 12.111, 12.089, P<0.05$ ). In the observation group, left IMT was moderately correlated with ADAM10, and strongly correlated with Hcy and Gal-3 ( $r=0.524, 0.638, 0.609, P<0.05$ ). On the right, IMT was strongly correlated with Hcy, ADAM10 and Gal-3 ( $r=0.699, 0.609, 0.693, P<0.05$ ). In the regression model, Hcy, ADAM10 and Gal-3 were all risk factors for CAS in T2DM patients (OR=3.461, 74.132, 15.017,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The occurrence and development of CAS in T2DM patients are influenced by multiple factors, among which elevated levels of serum Hcy, ADAM10, and Gal-3 can exacerbate the condition of CAS, which needs to be taken seriously in clinical practice.

**[KEY WORDS]** Type 2 diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis; Homocysteine; Adisintegrin-metalloproteinase 10; Galactose lectin 3

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)会引起血管病变,导致动脉血管硬化并加剧病情,最终形成致死因<sup>[1]</sup>。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是动脉血管硬化常用指标,一般通过影像技术评估,缺乏更易推广的血清指标检测手段。从T2DM和CAS发生机制看,炎症因子扮演重要角色,可致血管内皮细胞大量受损。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是临床上常见血管内皮细胞损伤指标,可以促进血管平滑肌细胞增殖<sup>[2]</sup>。半乳糖凝集素3(Galactose lectin, Gal-3)作为糖粘蛋白分子参与机体糖代谢过程,进一步刺激形成炎症状态<sup>[3]</sup>。另外,解整合素-金属蛋白酶10(adisintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)是一类参与多种细胞代谢的膜蛋白,与细胞增殖、蛋白活化和炎症信号激活过程存在密切联系<sup>[4]</sup>。本研究从炎症指标和血管内皮损伤角度,分析T2DM并CAS患者的各项血清指标变化,并探究各项指标与CAS的关系,以此为临床研究T2DM并CAS的血清标志物提高一定理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取云南大学附属医院2021年10月至2022年10月收治的98例T2DM患者为观察组研究对象,另根据性别、年龄匹配选取同期体检健康者40名为对照组。观察组男52例,女46例;年龄平均(50.62±8.06)岁;病程平均(7.84±3.28)年;吸烟41例,饮酒50例。对照组男22名,女18名;年龄平均(50.50±7.64)岁;吸烟12例,饮酒16例。两组研究的性别、年龄等一般资料对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究已通过本院医学伦理会批

准同意,符合赫尔辛基宣言。

纳入标准:①患者均经本院确诊,结果符合诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄≥18岁;③临床治疗完整无误;④患者及家属知情同意,签署知情同意书。排除标准:①合并急慢性炎症感染;②处于急性代谢紊乱期内;③较严重心肝肾或其他重要脏器功能障碍;④甲状腺功能异常;⑤近期(3个月)手术史或恶性肿瘤。

### 1.2 T2DM诊断标准

参考2020年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)<sup>[5]</sup>和《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[6]</sup>对T2DM的诊断标准,患者可伴有食欲增加、体重下降等典型糖尿病症状,并符合以下其中一项即可确诊:①空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)≥7.0 mmol/L;②糖负荷后2h血糖≥11.1 mmol/L;③随机血糖≥11.1 mmol/L;④糖化血红蛋白水平≥6.5%。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 一般资料收集

收集患者一般资料,包括性别、年龄、身高/体重 T2DM病程、吸烟史、饮酒史等。

#### 1.3.2 实验室指标

在清晨空腹(禁食时间≥8h)状态下,抽取所有研究对象肘静脉血5 mL,以3 000 r/min速率离心处理10 min(半径10 cm),留取上清液,置于-70℃冰箱保存,避免反复冷冻。检测前在室温下均匀解冻,若出现大量颗粒需要再次离心或过滤。采用MS-680全自动生化分析仪(上海寰熙医疗器械有限公司,浙械注准20192220475)以酶联免疫吸附实验(ELISA)检测ADAM10、Gal-3水平<sup>[7-8]</sup>;以葡萄糖氧化酶法检测FBG、2h FBG,以高效液相法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemo-

globin, HbA1c);以酶法检测总胆固醇(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);以速率法检测 Hcy 水平<sup>[9]</sup>。试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。所有样本接受3孔检测,最终结果为平均值。

### 1.3.3 CAS 检查

采用 MVU-6300 型超声诊断仪(德力凯医疗设备股份有限公司)检测左、右侧颈部 IMT, 每侧检查3次,分别位于总动脉分叉、动脉始端和近端,两侧检查结果取平均值为最终检查结果。结果数据参考《血管超声检查指南》<sup>[10]</sup>,颈动脉内膜中层厚度(intimal media thickness, IMT) $<1.0$  mm 且血流正常,表明无 CAS;IMT 为 1.0~1.5 mm 或动脉血管局部强回声,表明 IMT 增厚;IMT $\geq 1.5$  mm,血管官腔无明显狭窄但内壁出现斑块回声,为动脉粥样斑块;动脉直径狭窄率 $\geq 50\%$ ,为管腔狭窄或闭塞。IMT $<1.0$  mm 且血流正常患者纳入 T2DM 组,其他患者均纳入 T2DM+CAS 组。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析,计数数据采用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;正态分布且方差齐性计量资料采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较取  $t$  检验;采用 logistics 模型分析 T2DM 患者 CAS 的影响因素;采用 Person 分析 CAS 与实验室指标的相关性,相关系数  $r < 0.4$  为弱相关,  $0.4 < r < 0.6$  为中等程度相关,  $r \geq 0.6$  为强相关;  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及实验室指标

经超声检测,观察组共 45 例患者 IMT $<1.0$  mm 且血流正常,纳入 T2DM 组;其余 53 例患者纳入 T2DM+CAS 组。三组研究对象的 BMI、FBG、2 h FBG、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Hcy、ADAM10、Gal-3 及左右侧 IMT 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 相关性

建立相关性模型,观察组患者左侧 IMT 与 ADAM10 存在中等程度相关,与 Hcy、Gal-3 存在强相关( $P < 0.05$ );右侧 IMT 与 Hcy、ADAM10、Gal-3 存在强相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 三组一般资料及实验室指标对比  $[(\bar{x} \pm s), [n(\%)]]$

Table 1 General data and laboratory indicators for the three groups compare  $[(\bar{x} \pm s), [n(\%)]]$

参数	T2DM 组 (n=45)	T2DM+CAS 组 (n=53)	对照组 (n=40)	F/t/ $\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女)	27/18	25/28	22/18	1.654	0.437
年龄(岁)	51.76 $\pm$ 7.59	49.66 $\pm$ 8.50	50.50 $\pm$ 7.64	0.917	0.402
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.87 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>	23.03 $\pm$ 1.21 <sup>a</sup>	20.14 $\pm$ 1.06	90.872	<0.001
T2DM 病程 (年)	7.33 $\pm$ 3.79	8.26 $\pm$ 2.78			
吸烟(例)	21(46.67)	20(37.74)	12(30.00)	2.503	0.286
饮酒(例)	25(55.56)	25(47.17)	16(40.00)	2.068	0.356
FBG (mmol/L)	8.43 $\pm$ 2.22 <sup>a</sup>	8.82 $\pm$ 2.17 <sup>a</sup>	4.76 $\pm$ 0.53	61.934	<0.001
2h FBG (mmol/L)	11.41 $\pm$ 3.27 <sup>a</sup>	12.16 $\pm$ 3.15 <sup>a</sup>	5.63 $\pm$ 1.68	67.925	<0.001
HbA1c(%)	6.75 $\pm$ 0.83 <sup>a</sup>	7.05 $\pm$ 1.07 <sup>a</sup>	5.12 $\pm$ 0.37	65.751	<0.001
TC (mmol/L)	4.56 $\pm$ 0.75 <sup>ab</sup>	5.16 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	4.15 $\pm$ 0.36	24.465	<0.001
左侧 IMT (mm)	0.85 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>	1.23 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.53 $\pm$ 0.16	305.08	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.17 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	1.13 $\pm$ 0.42 <sup>a</sup>	1.66 $\pm$ 0.42	24.638	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.97 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>	3.22 $\pm$ 0.43 <sup>a</sup>	2.48 $\pm$ 0.39	24.789	<0.001
Hcy ( $\mu$ mol/L)	14.42 $\pm$ 2.23 <sup>ab</sup>	18.78 $\pm$ 2.15 <sup>a</sup>	10.23 $\pm$ 1.67	133.902	<0.001
ADAM10 (ng/mL)	1.92 $\pm$ 0.53 <sup>ab</sup>	2.88 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>	1.41 $\pm$ 0.57	43.027	<0.001
Gal-3 (ng/mL)	2.70 $\pm$ 0.78 <sup>ab</sup>	4.63 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>	1.32 $\pm$ 0.61	183.94	<0.001
左侧 IMT (mm)	0.85 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>	1.23 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	0.53 $\pm$ 0.16	305.08	<0.001
右侧 IMT (mm)	0.83 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup>	1.23 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	0.55 $\pm$ 0.17	265.287	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T2DM+CAS 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 T2DM 患者 CAS 与实验室指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of CAS and laboratory indicators in patients with T2DM

参数	TC	LDL-C	Hcy	ADAM10	Gal-3
左侧 IMT	$r$ 值 0.357	0.249	0.638	0.524	0.609
	$P$ 值 <0.001	0.013	<0.001	<0.001	<0.001
右侧 IMT	$r$ 值 0.382	0.302	0.699	0.609	0.693
	$P$ 值 <0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: $r > 0$  为正相关, $r < 0$  为负相关。

### 2.3 回归分析

建立 logistics 回归模型:Hcy、ADAM10、Gal-3 均为 T2DM 患者 CAS 的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

T2DM 由胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗引起,导致机体代谢失衡。从该角度看,长期高糖、代谢失衡会引起血管病变,进一步导致动脉血管硬化并加剧病情,最终形成致死因。CAS 是动脉血管

表3 T2DM患者CAS影响因素分析

Table 3 Analysis of the factors influencing CAS in patients with T2DM

参数	$\beta$ 值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI	P值
Hcy	1.242	0.550	5.098	3.461	1.178~10.171	0.024
ADAM10	4.306	1.882	5.236	74.132	1.855~296.089	0.022
Gal-3	2.709	1.347	4.046	15.017	1.072~21.393	0.044

注:OR>1为危险因素。

硬化常用指标,但目前临床上尚缺乏确定的血清标志物评估判定CAS发生与否以及病情程度。本研究从T2DM代谢失衡和CAS形成机制出发,探究T2DM患者CAS发生发展的影响因素。

从发病机制来看,T2DM合并CAS主要受两方面影响,一是血糖波动较大的状态下,动脉血管内膜遭到破坏,造成血管内膜增厚。二是T2DM可合并高血压病、血脂代谢异常、肥胖等,出现代谢综合征,引起代谢紊乱和全身动脉血管硬化。本研究分别从两方面进行指标检查,发现观察组血糖、血脂水平均异于对照组。从组间对比看,T2DM+CAS组TC、LDL-C水平高于T2DM组。但在相关性分析中,T2DM合并CAS与TC、LDL-C相关性并不高。该结果表明,观察组两组患者均处于高糖状态下,血液中脂蛋白所含胆固醇升高,脂质代谢紊乱,TC、LDL-C均处于明显异常状态,进而提高血糖对动脉血管粥样硬化的影响。

从炎症角度看,血管内皮细胞在炎症反应下大量受损,血管内斑块脱落并阻塞血管。从刘辉等<sup>[1]</sup>的研究结果看,血清Hcy及炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6均会增加T2DM患者的肾脏负担,同时加快T2DM病情进展,表明炎症状态下的血管内皮细胞受损,Hcy促进血管平滑肌细胞增殖的同时进一步影响血管内堵塞。在本研究中,观察组患者的Hcy水平明显高于对照组,而T2DM+CAS组又高于T2DM组。在相关性分析中,患者左、右侧IMT均与Hcy存在强相关性。这表明,Hcy对血管内皮功能的影响贯穿T2DM以及T2DM+CAS发展过程,并与T2DM患者高血糖状态、CAS发生发展均存在密切联系。在回归模型中,Hcy为T2DM患者CAS的危险因素,进一步表明Hcy与CAS进展有关,即高血糖状态和CAS引发的炎症状态诱导Hcy,进一步破坏血管内皮细胞,临床上需要加以重视。

从代谢角度看,T2DM和CAS的发生与代谢失衡存在密切联系。有研究发现,Gal-3可参与组织纤维化和血管炎症状态调节,并与外周动脉疾

病(PAD)严重程度密切相关<sup>[12]</sup>。另外,Cocks等<sup>[13]</sup>发现淋巴细胞激活基因-3(LAG-3)及其结合伙伴Gal-3作为免疫抑制检查点和免疫标志物,表明Gal-3在机体代谢、免疫过程中均扮演重要角色。在本研究中,T2DM+CAS组Gal-3水平高于T2DM组,且与患者左、右侧IMT均存在强相关性。该结果表明,Gal-3可通过影响代谢、血糖水平波动或调节血管炎症状态等途径,进一步增加动脉血管内皮厚度,加大血管动脉硬化风险。另外,血管炎症状态也会进一步影响细胞代谢水平。方晓玲等<sup>[14]</sup>发现,下调ADAM10的表达水平可以有效抑制脓毒症患者脐静脉内皮细胞高通透性。而钟环等<sup>[15]</sup>通过检测发现靶向ADAM10可以调控慢性炎症疾病的成纤维细胞增殖、凋亡程序,加快成纤维细胞凋亡。在本研究中,观察组ADAM10水平均高于对照组,且T2DM+CAS组ADAM10水平高于T2DM组,再次表明代谢失衡和细胞受损状态对血管内皮功能的影响,会加快血管硬化。在相关性分析中,ADAM10与左侧IMT存在中等程度相关与右侧IMT存在强相关,且该指标为T2DM患者CAS的危险因素,表明其可通过调控细胞增殖、凋亡和局部炎症状态进一步加快血管损伤。

综上所述,T2DM患者CAS的发生发展受多方面因素,其中血清Hcy、ADAM10、Gal-3水平升高均会加重CAS病情,临床上需要加以重视。

## 参考文献

- [1] 刘晶,唐威,张洁,等.血清CTRP5、脂联素与颈动脉粥样硬化的关系[J].国际内分泌代谢杂志,2022,42(1):21-26.
- [2] 沈童童,周利民,董双双,等.血管生成素1在高同型半胱氨酸血症大鼠血浆中高表达及对内皮细胞的保护作用[J].安徽医科大学学报,2022,57(5):679-683.
- [3] 徐婧.基于血清TFF3,SFRP5,Gal-3和NES-1的糖尿病肾病诊断预测公式[J].国际生物医学工程杂志,2022,45(1):47-51.
- [4] 许凌雁,游诗瑶,宁捷.2型糖尿病患者血清Ficolin-3 ADAM10水平与颈动脉粥样硬化的关系[J].河北医学,2022,28(2):254-259.
- [5] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update). J Am Coll Cardiol, 2005, 46(6):1116-1143.

(下转第1211页)

# NLR、D-D、MLR 评估重症肺炎患者病情严重程度及预后的价值

杨丽莎<sup>1\*</sup> 王艳平<sup>1</sup> 李淑娇<sup>1</sup> 隗合禹<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探究中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、D-二聚体(D-D)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)评估重症肺炎(SP)患者病情严重程度及预后中的价值。**方法** 选择2020年5月至2022年6月首都医科大学附属北京世纪坛医院诊治的130例急诊SP患者,根据病情严重程度将患者分为低危组(PSI<90分,  $n=17$ )、中危组(PSI:90~130分,  $n=48$ )、高危组(PSI:>130分,  $n=65$ ),根据CURB-65评分将患者分成1组(危险因素 $\leq 1$ 项,  $n=10$ )、2组(2项危险因素,  $n=53$ )、3组(危险因素 $\geq 3$ 项,  $n=67$ ),再依照患者预后分成预后良好组、预后不良组,对比不同病情严重程度、不同CURB-65评分、不同预后情况患者的NLR、D-D、MLR水平,并采用Logistic分析影响患者预后的相关因素。**结果** 不同病情严重程度SP患者的NLR、MLR呈现:低危组<高危组<中危组, D-D水平呈现:低危组<中危组<高危组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );不同CURB-65评分SP患者的NLR、MLR呈现:1组<3组<2组, D-D水平呈现:1组<2组<3组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );不同预后的SP患者在年龄、吸烟史、基础病及人血白蛋白水平等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),预后良好组NLR、D-D、MLR、IL-6、CRP、PCT水平显著低于预后不良组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经Logistic分析得出,NLR、D-D、MLR水平是影响SP患者预后不良的因素。**结论** NLR、D-D、MLR能有效评估SP患者病情严重程度,并预测其预后情况,可为治疗提供指导。

**[关键词]** NLR; D-D; MLR; 急诊重症肺炎

## The value of NLR, D-D, and MLR in assessing the severity and prognosis of severe pneumonia patients

YANG Lisha<sup>1\*</sup>, WANG Yanping<sup>1</sup>, LI Shujiao<sup>1</sup>, WEI Heyu<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency Clinic, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038; 2. Department of Medical Laboratory, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), D-dimer (D-D) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) in evaluating the severity and prognosis of severe pneumonia (SP) patients. **Methods** 130 emergency SP patients diagnosed and treated in Beijing Shijitan Hospital affiliated to Capital Medical University from May 2020 and June 2022 were selected, and according to the severity of the disease, the patients were divided into the low-risk group (PSI <90 points,  $n=17$ ), the intermediate-risk group (PSI: 90~130 points,  $n=48$ ), the high-risk group (PSI: >130 points,  $n=65$ ), according to the CURB-65 score, the patients were divided into group 1 (risk factor  $\leq 1$  item,  $n=10$ ), group 2 (2 items risk factors,  $n=53$ ), group 3 (risk factors  $\geq 3$  items,  $n=67$ ), and then were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group according to the prognosis of patients, and the NLR, D-D and MLR levels of patients with different disease severity, different CURB-65 scores and different prognosis were

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(71852193)

作者单位:1.首都医科大学附属北京世纪坛医院急诊门诊,北京 100038

2.首都医科大学附属北京世纪坛医院医学检验科,北京 100038

\*通信作者:杨丽莎, E-mail: yanglisha8276@bjsjth.cn

compared, and the factors affecting prognosis were analyzed by Logistic. **Results** The NLR and MLR of SP patients with different disease severity showed: low risk group <high risk group <medium risk group, and the D-D level showed: low risk group <medium risk group <high risk group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The NLR and MLR of SP patients with different CURB-65 scores showed: group 1 <group 3 <group 2, and D-D level showed: group 1 <group 2 <group 3, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in age, smoking history, underlying disease and human serum albumin level among SP patients with different prognosis ( $P>0.05$ ), and NLR, D-D, MLR, IL-6, CRP and PCT levels in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic analysis showed that NLR, D-D and MLR levels were the risk factors affecting the poor prognosis of SP patients. **Conclusion** NLR, D-D and MLR can effectively evaluate the severity of emergency SP patients, predict their prognosis, and provide guidance for clinical treatment.

[KEY WORDS] NLR; D-D; MLR; Emergency severe pneumonia

重症肺炎(Severe Pneumonia, SP)是较为常见的呼吸系统疾病之一,因其流行病学资料不全,导致目前并未统计出具体的SP患病率<sup>[1]</sup>。据研究显示,SP病因相对复杂,可分为非感染和感染性因素,其能引发机体出现呼吸困难、咳嗽、发热等典型症状,严重的可诱导器官衰竭<sup>[2-3]</sup>。目前临床常采用抗生素等药物治疗与机械通气治疗,但SP患者的并发症多且较为严重,导致其预后情况不佳。近些年来,随着医学技术及理念的发展,抗感染治疗成为SP患者治疗的关键,其有效降低了SP患者的病死率。同时,精准评估患者的病情进展对预测SP患者的预后也至关重要<sup>[4]</sup>。据研究证实,单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等均可作为感染性指标,监控机体感染情况<sup>[5]</sup>。D-二聚体(D-Dimer, D-D)对机体组织坏死及感染有一定的敏感性。本文主要分析单核细胞/淋巴细胞比值(Monocyte to Lymphocyte Ratio, MLR)、D-D、中性粒细胞和淋巴细胞比值(Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR)在评估急诊重症肺炎患者病情严重程度和预后中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2020年5月至2022年6月首都医科大学附属北京世纪坛医院诊治的130例急诊重症肺炎患者,其中男87例、女43例;年龄40~85岁,平均年龄(60.42±4.76)岁;基础疾病:高血压49例、糖尿病88例、心脏病48例、脑血管疾病54例。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符合重症肺炎诊断指标:患者需要有创呼吸机通气治疗;感染性休克需要血管收缩剂治疗;低体温;血白细胞减少;血小板减少;意识障碍;氧合指数<250;多肺叶浸润<sup>[6]</sup>;②>18岁;③影像检查排除活动性肺结核;④无免疫抑制剂长期治疗史患者;排除标准:①既往有器官移植史患者;②合并肺部肿瘤性疾病患者;③合并免疫功能障碍患者。

### 1.2 方法

收集患者未进食状态下的静脉血5 mL,将其中3 mL放置于乙二胺四乙酸二钾管中,混合摇匀后采用血细胞分析仪(型号:URIT-3000,成都一科仪器设备有限公司,国械注准20137426841)检测单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞计数,计算MLR、NLR;剩余2 mL血液样本经离心(2 800 r/min, 10 min, 离心半径8 cm)后用生化分析仪(型号: BK-1200, 基蛋生物科技股份有限公司,国械注准20154329080)检测血清中D-D水平。NLR参考范围为<6%<sup>[7]</sup>;D-D参考范围为(0.5~3)mg/L<sup>[8]</sup>;MLR参考范围为<1.25%<sup>[9]</sup>。

### 1.3 观察指标

①对比不同病情严重程度SP患者的NLR、D-D、MLR水平:采用肺炎严重指数评分(Pneumonia Severity Index, PSI)<sup>[10]</sup>对重症肺炎患者进行风险评级,分为低危组(PSI<90分,  $n=17$ )、中危组(PSI: 90~130分,  $n=48$ )、高危组(PSI:>130分,  $n=65$ ),其中低危组男12例,女5例,平均年龄(60.31±4.82)岁;平均吸烟史(8.41±1.29)年;基础疾病:高血压7例、糖尿病10例、心脏病5例、脑血管疾病7例;感染病原:病毒1例、细菌14例、真菌2例;中危组男

32例,女16例,平均年龄(61.07±4.62)岁;平均吸烟史(8.52±1.21)年;基础疾病:高血压17例、糖尿病29例、心脏病16例、脑血管疾病18例;感染病原:病毒4例、细菌37例、真菌7例;危组男43例,女22例,平均年龄(60.76±4.89)岁;平均吸烟史(8.93±1.08)年;基础疾病:高血压25例、糖尿病49例、心脏病27例、脑血管疾病29例;感染病原:病毒9例、细菌43例、真菌13例。3组基础资料及感染病原学资料对比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。②对比不同CURB-65评分SP患者的NLR、D-D、MLR水平:采用CURB-65评估系统(Confusion、Urea、Respiratory Rate and Age 65, CURB-65)<sup>[11]</sup>评分,该表危险因素评估指标包括:1)呼吸频率 $\geq 30$  /min;2)血尿素氮 $\geq 7$  mmol/L;3)出现意识障碍;4)收缩压 $< 90$  mmHg或舒张压 $\leq 60$  mmHg;5) $\geq 65$ 岁,并将患者分成1组(危险因素 $\leq 1$ 项, $n=10$ )、2组(2项危险因素, $n=53$ )、3组(危险因素 $\geq 3$ 项, $n=67$ )。③对比不同预后SP患者的临床指征:根据治疗半年内患者的预后情况将患者分为预后良好组(病症大幅度改善且机体状态稳定患者, $n=81$ )、预后不良组(病情持续恶化或死亡患者, $n=49$ )<sup>[12]</sup>,对比分析两组NLR、D-D、MLR水平等临床指标。④分析影响SP患者预后的因素。

#### 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( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,多组间采用 $F$ 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方 $\chi^2$ 检验;采用Logistic分析影响SP患者预后的因素;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同病情严重程度SP患者的NLR、D-D、MLR水平比较

不同病情严重程度SP患者的NLR、MLR呈现:低危组 $<$ 高危组 $<$ 中危组,D-D水平呈现:低危组 $<$ 中危组 $<$ 高危组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同CURB-65评分SP患者的NLR、D-D、MLR水平比较

不同CURB-65评分SP患者的NLR、MLR呈现:1组 $<$ 3组 $<$ 2组,D-D水平呈现:1组 $<$ 2组 $<$ 3组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 不同病情严重程度SP患者的NLR、D-D、MLR水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of NLR, D-D and MLR levels in SP patients with different severity of disease ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	NLR(%)	D-D(mg/L)	MLR(%)
低危组	17	4.50±1.14	1.33±0.87	0.67±0.19
中危组	48	7.53±1.94 <sup>a</sup>	3.52±1.01 <sup>a</sup>	1.31±0.21 <sup>a</sup>
高危组	65	6.87±1.65 <sup>ab</sup>	5.76±1.24 <sup>ab</sup>	1.07±0.48 <sup>ab</sup>
$F$ 值		19.78	127.17	19.40
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注:与低危组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中危组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

表2 不同CURB-65评分SP患者的NLR、D-D、MLR水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NLR, D-D and MLR levels in SP patients with different CURB-65 scores ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	NLR(%)	D-D(mg/L)	MLR(%)
1组	10	5.17±1.39	1.26±0.90	0.55±0.17
2组	53	7.48±1.98 <sup>a</sup>	3.81±1.13 <sup>a</sup>	1.41±0.52 <sup>a</sup>
3组	67	6.51±1.59 <sup>ab</sup>	5.25±1.42 <sup>ab</sup>	0.95±0.37 <sup>ab</sup>
$F$ 值		9.28	50.73	26.15
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注:与1组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与2组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 不同预后SP患者的临床指征比较

不同预后的SP患者在年龄、吸烟史、基础病及人血白蛋白水平等方面比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),预后良好组NLR、D-D、MLR、IL-6、CRP、PCT水平显著低于预后不良组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

表3 不同预后SP患者的临床指征比较[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

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

指标	预后良好 ( $n=81$ )	预后不良 ( $n=49$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	60.69±4.72	61.03±4.81	0.395	0.693
性别(男/女)	54/27	33/16	0.006	0.936
基础疾病				
高血压	34(41.98)	15(30.06)	1.679	0.195
糖尿病	51(62.96)	37(75.51)	2.198	0.138
心脏病	30(30.04)	18(36.73)	0.001	0.972
脑血管疾病	37(45.68)	17(34.69)	1.517	0.218
人血白蛋白(g/L)	25.41±4.81	27.04±4.70	1.899	0.061
总胆红素( $\mu$ mol/L)	13.90±3.08	14.33±2.51	0.825	0.411
NLR(%)	5.64±2.01	8.72±2.82	7.252	$<0.001$
D-D(mg/L)	2.69±1.17	7.11±1.60	18.125	$<0.001$
MLR(%)	0.89±0.13	1.47±0.54	9.255	$<0.001$
IL-6(ng/L)	58.34±7.58	76.21±8.60	12.377	$<0.001$
PCT( $\mu$ g/L)	10.37±2.14	14.56±2.93	9.388	$<0.001$
CRP(mg/L)	65.48±11.57	87.15±13.04	9.861	$<0.001$

## 2.4 影响 SP 患者预后的因素分析

经 Logistic 分析得出, NLR、D-D、MLR 水平是影响 SP 患者预后不良的因素。见表 4。

表 4 影响 SP 患者预后不良的因素分析

Table 4 Analysis of factors affecting poor prognosis of SP patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR 值	95% CI	P 值
NLR	3.761	0.679	2.843	42.992	10.967~168.531	0.014
D-D	3.119	0.582	2.519	22.624	7.230~70.790	0.002
MLR	2.518	0.792	1.461	12.404	2.627~58.576	0.025
MLR	2.518	0.792	1.461	12.404	2.627~58.576	0.025

## 3 讨论

SP 病情复杂, 感染较为严重, 导致患者易出现预后效果不佳。故临床将病情的精准评估作为治疗的重要参考依据。目前, 临床对多种生物学标志物进行研究, 并发现免疫细胞及纤溶因子等可能与 SP 的发展有一定关联。

单核细胞、中性粒细胞等可有效反映机体炎症状态, 对肺炎患者感染的发生发展均有一定临床价值。单核细胞是血液中体积较大的一类白细胞, 其进入组织后可发展成为巨噬细胞, 进而吞噬病变坏死细胞, 单核细胞通过向淋巴细胞传递抗原, 诱导其发生特性免疫, 进而参与机体免疫应答; 淋巴细胞是血液中体积最小的一类白细胞, 源于淋巴器官, 其通过识别、清除入侵机体的病原菌及异物, 维持机体的稳定性; 中性粒细胞则是一类具有明显的吞噬、趋化作用且数量最多的白细胞, 其源于骨髓, 对细菌有较强的敏感性。为研究三类白细胞对 SP 患者病情发展的实用价值, 本文对 120 例急诊 SP 患者展开分析, 结果显示: 不同病情严重程度 SP 患者的 NLR、MLR 呈现低危组<高危组<中危组; 不同 CURB-65 评分 SP 患者的 NLR、MLR 呈现 1 组<3 组<2 组, 与田李均等<sup>[13]</sup>所得研究一致。分析结果后推测其原因为, SP 患者肺部组织的感染会刺激单核细胞、中性粒细胞生长, 进而吞噬感染异物及病原菌, 随着感染进一步加重, 机体炎症反应程度增加, 导致部分淋巴细胞功能受到抑制, 削弱了机体抗感染能力, 造成 NLR、MLR 升高; 当感染严重到一定程度后, 会激活淋巴细胞自发生殖能力, 导致 NLR、MLR 降低, 其具体机制与细胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度、核因子  $\kappa B$  活性、转录活化蛋白信息传导通路的变化有一定关联。

D-D 是机体内重要的特异性纤溶蛋白水解物, 可有效反映机体纤溶能力及凝血状态。本文研究结果显示, 不同病情严重程度及不同 CURB-65 评分的 SP 患者体内 D-D 水平分别呈现低危组<中危组<高危组、1 组<2 组<3 组, 与黎小梅等<sup>[14]</sup>研究一致。分析可知, SP 患者因感染源致使机体处于应激状态, 可引发酸中毒进而损伤机体免疫系统及血管内皮系统, 导致凝血系统被破坏, 而随着病情加重, 致使 SP 患者血液处于高凝状态, 并逐渐形成微血栓, 进而刺激纤溶系统, 导致 D-D 进一步升高。本文深入分析免疫细胞比值、D-D 与 SP 患者预后发展的关系发现, 130 例 SP 患者中有 81 例患者预后良好、49 例患者预后不良, 其中两组不同预后的 SP 患者在年龄、吸烟史、基础病及人血白蛋白水平等方面比较差异无统计学意义, 预后良好组 NLR、D-D、MLR、IL-6、CRP、PCT 水平显著低于预后不良组。说明炎症指标对 SP 患者的病情严重程度和预后也有一定的价值。同时研究也证实 NLR、D-D、MLR 是 SP 患者预后不良的确切性因素, 与吕有凯等<sup>[15]</sup>的结果基本吻合。可见 NLR、D-D、MLR 对 SP 患者的预后有一定预测价值, 对其后期治疗与预防有明显的指导作用。

综上所述, NLR、D-D、MLR 能有效评估重症肺炎患者病情严重程度, 并预测其预后情况, 可为临床治疗提供指导。

## 参考文献

- [1] Kreuttmair S, Unger S, Núez NG, et al. Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia [J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 143-159.
- [2] Malinverni S, Ochogavia Q, Lecrenier S, et al. Severe vitamin D deficiency in patients admitted to the emergency department with severe sepsis is associated with an increased 90-day mortality [J]. *Emerg Med J*, 2023, 40(1): 36-41.
- [3] Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmueller P, et al. Severe organising pneumonia following COVID-19 [J]. *Thorax*, 2021, 76(2): 201-204.
- [4] 鲍姣丽, 平京娜, 张会杰, 等. AECOPD 患者发生呼吸机相关性肺炎的危险因素及护理对策研究 [J]. *保健医学研究与实践*, 2022, 19(9): 93-96.
- [5] 梅骏驰, 蔡冰洁, 严格, 等. 早期外周血 PCT 和 NLR 及 MHR 水平的检测在 AIS 合并肺部感染患者中远期预后评估中的价值 [J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(10): 1303-1307.

(下转第 1211 页)

# 粪便FC蛋白联合血清CA125、CRP对溃疡性结肠炎患者的预后评估

孙邦英<sup>1\*</sup> 姜文<sup>1</sup> 程红宇<sup>2</sup> 孙海<sup>1</sup> 陈新峰<sup>1</sup> 钱少华<sup>1</sup> 方铭慧<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 探讨粪便钙卫蛋白(FC)联合血清糖类抗原(CA)125、C反应蛋白(CRP)对溃疡性结肠炎(UC)患者预后的预测价值。方法 选取2017年1月至2022年2月黄山首康医院收治的UC患者82例为研究对象,根据病情严重程度分为轻度组( $n=21$ )、中度组( $n=34$ )和重度组( $n=27$ )。比较三组基线粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平,分析三者与UC患者病情严重程度和预后的关系及三者联合检测的UC患者预后早期预测效能。结果 三组粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平比较,轻度组<中度组<重度组( $F=67.262, 64.264, 79.080$ , 均 $P<0.001$ )。粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平与UC病情严重程度均呈正相关( $r=0.826, 0.683, 0.771$ , 均 $P<0.001$ )。不良组年龄、病程、重度患者比例、粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均高于良好组(均 $P<0.05$ )。患者粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均为UC患者不良预后的危险因素(均 $P<0.05$ ),且三者联合应用的UC患者预后早期预测效能最佳[AUC(95%CI)=0.996(0.988~1.000)]。结论 粪便FC蛋白、血清CA125、CRP水平在UC患者中均较高,且与其病情和预后均相关,可作为UC病情和预后早期评估参考指标。

**[关键词]** 粪便钙卫蛋白;糖类抗原125;C反应蛋白;溃疡性结肠炎;预后评估

## The value of fecal FC protein combined with serum CA125 and CRP in predicting prognosis of patients with ulcerative colitis

SUN Bangying<sup>1\*</sup>, JIANG Wen<sup>1</sup>, CHENG Hongyu<sup>2</sup>, SUN Hai<sup>1</sup>, CHEN Xinfeng<sup>1</sup>, QIAN Shaohua<sup>1</sup>, FANG Minghui<sup>1</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000;  
2. Department of Gastroenterology, Huangshan Huize Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Huangshan, Anhui, China, 245000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To explore the value of fecal calprotectin (FC) protein combined with serum carbohydrate antigen (CA)125 and C-reactive protein (CRP) in predicting prognosis of patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** 82 patients with UC admitted from January 2017 to February 2022 were selected as the study subjects. The patients were divided into the mild group ( $n=21$ ), the moderate group ( $n=34$ ) and the severe group ( $n=27$ ) according to the severity of the disease. The levels of FC protein in stool and serum CA125 and CRP in the three groups at baseline were compared. The relationship between the levels of the 3 factors with the disease severity and adverse prognosis of the UC, and the value of the 3 factors in combination for early prognosis prediction of UC patients were analyzed. **Results** Comparing of the levels of FC protein in stool and serum CA125 and CRP in the three groups, mild group <moderate group <severe group ( $F=67.262, 64.264, 79.080, P<0.001$ ). The levels of FC protein in stool and serum CA125 and CRP were positively correlated with the severity of UC ( $r=0.826, 0.683, 0.771, P<0.001$ ). The age, course of disease,

基金项目:黄山市科技计划项目任务书(2022KN-09)

作者单位:1.黄山首康医院消化内科,安徽,黄山245000

2.黄山华泽中西医结合医院消化科,安徽,黄山245000

\*通信作者:孙邦英, E-mail:sunbangying2023@163.com

proportion of severe patients, fecal FC protein, serum CA125 and CRP levels in the adverse group were higher than those in the good group ( $P<0.05$ ). FC protein in stool and serum CA125 and CRP levels were risk factors for poor prognosis in UC patients ( $P<0.05$ ), and the combination of the 3 factors in UC patients had the best early prognosis prediction effect [AUC (95% CI)=0.996 (0.988~1.000)]. **Conclusion** The levels of FC protein in stool, serum CA125 and CRP are higher in patients with UC, and all of them are related to patients' disease severity and prognosis. They can be used as reference indicators for early evaluation of the disease severity and prognosis of UC patients.

**[KEY WORDS]** Fecal calprotectin; Carbohydrate antigen 125; C-reactive protein; Ulcerative colitis; Disease severity; Prognosis; Prediction

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)为肠道炎症性疾病,且其病情迁延病程长,治疗后易复发,甚至可进一步发展为肠道癌变,患者预后较差<sup>[1]</sup>。因此,早期评估 UC 患者的预后并适时正确干预具有重要意义。UC 的发生发展涉及多个因子,其中粪便钙卫蛋白(Fecal calprotectin, FC)可鉴别炎症性肠病和肠易激综合征,且可用于验证出肠病活动性病情评估及临床决策指导<sup>[2]</sup>;糖类抗原(Carbohydrate antigen, CA)125在多种炎症性疾病尤其是 UC 等腹部炎症疾病中均存在水平增加的情况,且可评价 UC 的疾病活动性及病情严重程度<sup>[3]</sup>;C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为临床应用广泛的炎症评估参考指标,在 UC 患者中其水平较高且可作为其病情监控指标<sup>[4]</sup>。本研究分析 2017 年 1 月至 2022 年 2 月收治的 82 例 UC 患者的 FC、CA125、CRP 水平对患者病情及预后的评估效能,旨在为 UC 治疗和预后干预提供无创实验室参考指标。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2022 年 2 月黄山首康医院收治的 UC 患者 82 例为研究对象。纳入标准:①符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》中活动性 UC 诊断标准<sup>[5]</sup>,且经肠镜检查 and 黏膜组织病理活检证实;②存在腹泻、黏液脓血便等临床症状;③成年患者;④无胃肠手术史;⑤完成粪便钙卫蛋白、CA125、CRP 检测,随访资料完整。排除标准:①合并其他胃肠道疾病患者;②合并严重心、肺、肝、肾等疾病患者;③合并恶性肿瘤患者;④合并精神疾病或神经系统疾病患者;⑤合并非甾体类抗炎药长期用药史患者;⑥合并自身免疫性疾病患者;⑦合并 UC 以外的急慢性感染疾病患者。经本院伦理委员会审核批准本研究免除伦理审核和知情同意书。

### 1.2 研究方法

通过医院病案系统收集入组患者的性别、年龄、BMI、蒙特利尔分型<sup>[6]</sup>、病程等一般资料。

肠镜检查前 1 d(基线)均留取患者粪便标本 1.0 g,以 2 mL 提取缓冲液进行稀释后取稀释液 1 mL 以 54 000 r/min 转速、3.5 cm 半径离心 30 min,取上清液以提取缓冲液稀释至 1 mL 冷藏于 $-20^{\circ}\text{C}$ 中待测;并同期取空腹静脉血 2 mL,以 3 000 r/min 转速、5 cm 半径离心 5 min,分层后取上层血清冷藏于 $-20^{\circ}\text{C}$ 中待测。通过酶联免疫吸附试验法和瑞士 Buhlmann 钙卫蛋白检测试剂盒检测患者的粪便 FC 蛋白水平,采用免疫比浊法和安徽伊普诺康 CRP 诊断试剂盒检测患者的血清 CRP 水平,采用化学发光法和美国雅培 CA125 检测试剂盒检测患者的血清 CA125 水平,检测均采用 SYSMEX 希森美康 BX-4000 型全自动生化分析仪,由同一检验人员严格遵循说明书完成检测。

通过改良 Mayo 评分系统<sup>[7]</sup>进行 UC 患者病情严重程度评估,改良 Mayo 评分系统评价内容包括排便次数、便血、内镜发现等,评分值 0~3 分,0 分为正常,1 分为轻度病情,2 分为中度病情,3 分为重度病情。根据得分将患者分为轻度组( $n=21$ )、中度组( $n=34$ )和重度组( $n=27$ )。

统计患者出院随访 1 年的 UC 复发、UC 相关黏膜发育异常、UC 相关结肠癌等不良预后发生情况,并根据预后情况将患者分为良好组( $n=46$ )和不良组( $n=36$ )。

比较各组基线粪便 FC 蛋白及血清 CA125、CRP 水平,分析三者与 UC 患者病情严重程度和预后的关系及三者联合检测的 UC 患者预后早期预测效能。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料均经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验符合正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较行单因素方差( $F$ )分析并

通过SNK-*q*检验行进一步两两比较。计数资料以*n*(%)表示,并行卡方( $\chi^2$ )检验。采用Spearman相关法分析UC患者FC蛋白、CA125、CRP水平与病情严重程度的关系。采用Logistics回归模型分析患者UC预后的影响因素。采用ROC曲线分析FC蛋白、CA125、CRP水平的UC患者预后预测价值。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平比较**  
三组粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平比较,轻度组<中度组<重度组,差异均有统计学意义(均*P*<0.001)。见表1。

表1 三组粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 Comparison of fecal FC protein and serum CA125 and CRP levels among three groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	FC蛋白(μg/g)	CA125(U/L)	CRP(mg/L)
轻度组	21	769.87±132.56	11.24±3.87	4.95±1.16
中度组	34	1015.71±191.34 <sup>a</sup>	18.85±5.13 <sup>a</sup>	10.88±2.33 <sup>a</sup>
重度组	27	1426.25±248.61 <sup>ab</sup>	32.17±9.25 <sup>ab</sup>	16.24±4.59 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		67.262	64.264	79.080
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,<sup>a</sup>*P*<0.05;与中度组比较,<sup>b</sup>*P*<0.05。

**2.2 粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平与UC病情严重程度的关系**

Spearman相关分析结果显示,粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平与UC病情严重程度均呈正相关(*r*=0.826,0.683,0.771,均*P*<0.001)。

**2.3 不同预后患者资料比较**

82例UC患者中有36例(43.90%)发生了不良预后,其中29例为UC复发,其余为UC相关黏膜发育异常。不同预后患者的性别、BMI、蒙特利尔分型比较差异均无统计学意义(均*P*>0.05)。不良组年龄、病程、重度患者比例、粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均高于良好组,差异有统计学意义(均*P*<0.05)。见表2。

表2 不同预后患者资料比较 [*n*(%)]

Table 2 Comparison of data of patients with different prognosis [*n*(%)]

资料	<i>n</i>	不良组( <i>n</i> =36)	良好组( <i>n</i> =46)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
性别				0.012	0.913
男性	45	20(55.56)	25(54.35)		
女性	37	16(44.44)	21(45.65)		
年龄(岁)				16.674	<0.001
≥60	32	23(63.89)	9(19.57)		
<60	50	13(36.11)	37(80.43)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )				2.009	0.366
<18.5	24	11(30.56)	13(28.26)		
18.5~24.0	27	9(25.00)	18(39.13)		
>24.0	31	16(44.44)	15(32.61)		
蒙特利尔分型				0.024	0.988
E1	7	4(11.11)	3(6.52)		
E2	27	12(33.33)	15(32.61)		
E3	48	20(55.56)	28(60.87)		
病程(年)				15.332	<0.001
≥1	37	25(69.44)	12(26.09)		
<1	45	11(30.56)	34(73.91)		
病情				19.690	<0.001
轻度	21	4(11.11)	17(36.96)		
中度	34	11(30.56)	23(50.00)		
重度	27	21(58.33)	6(13.04)		
FC蛋白(μg/g)				27.180	<0.001
>1 000	44	31(86.11)	13(28.26)		
≤1000	38	5(13.89)	33(71.74)		
CA125(U/L)				30.665	<0.001
>20	40	30(83.33)	10(21.74)		
≤20	42	6(16.67)	36(78.26)		
CRP				4.628	0.032
>10	21	5(13.89)	16(34.78)		
≤10	61	31(86.11)	30(65.22)		

**2.4 UC患者预后的影响因素分析**

对表2差异有统计学意义指标进行赋值,并纳入进一步Logistics回归模型分析,结果显示,患者粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均为UC患者不良预后的危险因素(均*P*<0.05)。见表3。

**2.5 粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平的UC患者预后早期预测效能**

ROC曲线分析结果显示,粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均具有一定的患者预后早期预测

表3 UC患者预后的影响因素分析

Table 3 Analysis of influencing factors of prognosis of UC patients

自变量	赋值	$\beta$ 值	SE值	WALD值	OR值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄(岁)	<60=0, ≥60=1	0.339	0.243	1.946	1.404	0.872~2.260	0.081
病程(年)	<1=0, ≥1=1	0.153	0.151	1.027	1.165	0.867~1.567	0.159
病情	轻度=1, 中度=2, 重度=3	0.076	0.055	1.909	1.079	0.969~1.202	0.084
FC蛋白(μg/g)	≤1000=0, >1000=1	1.571	0.409	14.754	4.811	2.158~10.726	<0.001
CA125(U/L)	≤20=0, >20=1	1.287	0.366	12.365	3.622	1.768~7.421	<0.001
CRP(mg/L)	≤10=0, >10=1	1.863	0.665	7.848	6.443	1.750~23.722	0.003

效能,其中三者联合应用的 UC 患者预后早期预测效能最佳。见表4、图1。

表4 粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平的UC患者  
预后早期预测效能

Table 4 Early prognosis prediction of fecal FC protein and serum CA125 and CRP levels of patients with UC

因子	AUC(95% CI)	敏感度	特异性	P 值
FC 蛋白	0.867(0.779~0.954)	0.783	0.833	<0.001
CA125	0.889(0.816~0.963)	0.870	0.833	<0.001
CRP	0.885(0.807~0.963)	0.804	0.861	<0.001
FC 蛋白+CA125+CRP	0.996(0.988~1.000)	0.935	1.000	<0.001

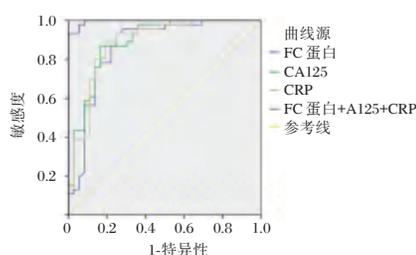


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

### 3 讨论

UC以直肠和乙状结肠炎症为主,患者常表现为腹痛、腹泻以及粘液脓血便等症状,部分患者可存在关节、皮肤或眼睛等肠外表现,其病程长且易复发,可发生癌变从而严重影响患者生活质量及远期寿命<sup>[8-9]</sup>。本研究亦对UC患者预后情况予以关注,结果显示,UC患者出院后随访1年有43.90%的患者出现了UC复发、UC相关黏膜发育异常等不良预后情况,本研究的不良预后UC患者中大多数(35.37%)为UC复发患者,与林笑晗等<sup>[10]</sup>研究中的38.60%UC复发率差异不大,但略低于官德秀等<sup>[11]</sup>研究中UC患儿57%的1年复发率,导致结果差异的原因可能为官德秀等<sup>[11]</sup>的研究对象为儿童而本研究的研究对象为成人,溃疡性结肠炎患者的预后情况较差,需积极预防其不良预后尤其是复发的发生。

近年来,UC无创标志物的研究不断发展,这些无创标志物以其快速、安全、便捷等优势而在UC临床应用不断推广。FC蛋白是与UC密切相关的S100家族小分子,可参与炎症调节和抗菌活性等,其在UC患者粪便样本中的检测值异常升高,与病情变化密切相关<sup>[12-13]</sup>。CA125在肿瘤或炎症等病理因素刺激时分泌异常增加,其在肠癌、

UC患者中的水平均存在明显升高<sup>[3,14]</sup>。CRP是肝脏合成的急性时相蛋白,在炎症状态时可明显升高,常用于疾病炎症反应的评估,可用于UC临床活动性评估<sup>[15]</sup>。由此可见,粪便FC蛋白、血清CA125、CRP水平均与UC病情变化相关,本研究中UC患者病情严重程度的增加亦伴随着粪便FC蛋白、血清CA125、CRP水平升高,三者均与活动期UC患者的病情严重程度明显相关,三者检测可早期简便、无创地了解活动期UC患者的病情加重风险,从而指导临床调整优化治疗方案,以期改善疗效和预后。

本研究结果显示,UC患者中粪便FC蛋白及血清CA125、CRP水平均是其不良预后的危险因素,而进一步绘制ROC曲线分析结果显示,FC蛋白、血清CA125、CRP水平在预测UC患者不良预后发生方面的曲线下面积均达到0.8以上,三者联合检测的UC患者不良预后风险评估ROC曲线下面积甚至高达0.99以上,当FC蛋白高于641.85 μg/g、血清CA125水平高于22.01 U/L和/或血清CRP水平高于10.8 mg/L时,需警惕UC患者不良预后的发生,加强病情监测并及时优化患者治疗方案,以期提高UC疾病治疗水平和改善UC患者预后。

综上所述,UC患者的粪便FC蛋白、血清CA125、CRP水平上调均与其病情暗中程度及不良预后情况关系密切,三者联合检测可早期辅助评估UC病情和预后,为其有效治疗提供参考依据。

### 参考文献

- [1] Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(6): 429-437.
- [2] 王晓彤. 粪便钙卫蛋白联合血清标志物在评估溃疡性结肠炎活动性中的作用[D]. 大连:大连医科大学, 2021:14.
- [3] 杨福赐. 维生素D联合柳氮磺吡啶对急性期溃疡性结肠炎中CA-125、CA15-3、CA-199表达的影响[J]. *吉林医学*, 2022, 43(2): 460-462.
- [4] 尹鑫,褚卫建,李岩岩. 溃疡性结肠炎患者血清S钙卫蛋白、白细胞介素-17及C反应蛋白水平的变化及其临床意义[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(8): 1009-1011.
- [5] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311.
- [6] 钟彩玲. 调肠消炎片治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2019:8.

- [7] 宁萌. 粪便钙卫蛋白对溃疡性结肠炎病情活动的评估价值[D]. 沈阳:中国医科大学, 2020:13.
- [8] 谢玥,张绍衡,熊瑶,等. PBMC中CARD9、MDC、IL-32在溃疡性结肠炎诊断和病情评估中价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8):1329-1332.
- [9] 何碧瑜,王佩茹,杨维忠,等. 溃疡性结肠炎患者炎症因子水平、肠道菌群分布及发病相关因素分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(2):178-181.
- [10] 林笑哈,贲腾,马林,等. 血浆外泌体源性miR-1224-5p与溃疡性结肠炎患者炎症反应状态及预后的关系[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(1):14-18.
- [11] 官德秀,吴捷,张晶,等. 儿童溃疡性结肠炎临床特征及早期复发危险因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(7):660-665.
- [12] Krishnakumar C, Ananthakrishnan AN, Boyle BM, et al. Early Change in Fecal Calprotectin Predicts One-Year Outcome in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 74(1):72-78.
- [13] 杨思贤,慕奕彤,牛福玉. 粪便S100A12、钙卫蛋白和乳铁蛋白对溃疡性结肠炎患者疾病活动度和黏膜愈合评估价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3):172-176.
- [14] 魏丽,刘博,赵楠. CEA、AFP、CA125、CA199联合检测对结肠癌的早期诊断价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(8):1335-1338.
- [15] Grant RK, Jones GR, Plevris N, et al. The ACE (Albumin, CRP and Endoscopy) Index in Acute Colitis: A Simple Clinical Index on Admission that Predicts Outcome in Patients With Acute Ulcerative Colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(4):451-457.

(上接第1202页)

- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):318-320.
- [7] 赵茜,杜思成,李颖,等. 2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化程度与血清ADAM10水平的相关性[J]. 中国临床研究, 2021, 34(3):289-293.
- [8] 黄越熙,毛海霞,张丽玲,等. 慢性肾病大鼠血清Bcl-3、Gal-3、TGF- $\beta$ 1与肾间质纤维化的关系[J]. 西部医学, 2023, 35(2):176-181.
- [9] 高英鸿,严碧琼. 透射免疫比浊终点法与速率法测定免疫球蛋白对比分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(S1):48-50.
- [10] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南[J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(11):993-1012.
- [11] 刘辉,马亮,刘倩,等. 2型糖尿病肾脏疾病患者血清同型半胱氨酸及炎症因子水平的分析[J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(5):273-275+283.
- [12] Ursli M, Zierfuss B, Grigassy T, et al. Galectin-3 is linked to peripheral artery disease severity, and urinary excretion is associated with long-term mortality [J]. Atherosclerosis, 2022, 341:7-12.
- [13] Cocks MM, Mills AM. The Immune Checkpoint Inhibitor LAG-3 and Its Ligand GAL-3 in Vulvar Squamous Neoplasia [J]. Int J Gynecol Pathol, 2021, 41(2):113-121.
- [14] 方晓玲,宋和鉴,任斐,等. N-乙酰半胱氨酸通过调控ADAM10表达抑制脓毒症血清诱导的血管内皮细胞高通透性[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6):646-650.
- [15] 钟环,陈海聪,刘田丰,等. lnc AL928768.3通过miR-92a-3p/ADAM10轴对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(23):2834-2839.

(上接第1206页)

- [6] 曹彬,蔡柏蔷. 美国胸科协会和美国感染病学会对医院内获得性肺炎诊治指南的修订[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(12):945-948.
- [7] 丁新苑,童宣霞,方传勤. 中性粒细胞/淋巴细胞比值预测卒中相关性肺炎[J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25(11):979-983.
- [8] 娄坚江,马国海,徐枫. 血清PCT、D-D、IL-6及NT-proBNP与社区获得性肺炎患者P SI评分的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2018, 25(7):883-886.
- [9] 王熙智,秦海燕. 单核细胞/高密度脂蛋白比值、单核细胞/淋巴细胞比值与非ST段抬高型心肌梗死及冠状动脉病变严重程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(10):18-23.
- [10] 卢丹,胡自强. CURB-65和PSI两种评分对重症社区获得性肺炎预后的评估价值[J]. 海南医学, 2013, 24(13):1903-1904.
- [11] 赵静,秦俭. PSI和CURB-65评分对老年社区获得性肺炎初始疗效的评估[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1):22-23.
- [12] 王宇铤,李悠然,朱宇,等. CK-MB、CRP和CysC在重症肺炎中的表达及与心力衰竭的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7):1137-1140.
- [13] 田李均,曹志龙,林金锋,等. 肺水肿放射学评分对急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(5):557-562.
- [14] 黎小梅,夏宏,郑应莲,等. 外周血纤维蛋白降解产物、单核细胞/淋巴细胞比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值对重症肺炎患儿预后的评估价值[J]. 儿科药理学杂志, 2021, 27(2):5-9.
- [15] 赵会必,吕有凯,文晓宏,等. NLR比值、APACHE III评分、SOFA评分在急诊脓毒症患者预后评估中的价值[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(4):516-519+388.

# 益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果及其对血清IgE、IL-31、IL-33的影响

周东东<sup>1</sup> 陈为星<sup>1</sup> 朱才丰<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 探讨益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果及其对血清免疫球蛋白E(IgE)、白介素31(IL-31)、白介素33(IL-33)的影响。方法 选取2019年6月至2022年6月宿松县人民医院皮肤科就诊的慢性荨麻疹患者124例作为研究对象,所有患者均给予常规西药治疗,在此基础上分两组,针灸组( $n=60$ )和针灸+中药组( $n=64$ ),针灸组采用针灸治疗,针灸+中药组采用益气疏风汤联合针灸治疗,两组均治疗4 w。观察比较两组症状及体征评分情况、临床疗效、炎症反应情况、不良反应及复发率。结果 治疗4 w,两组风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间评分下降,针灸+中药组风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间评分低于针灸组,差异有统计学意义( $t=2.980, 2.667, 2.396, 2.420, 3.077, P<0.05$ );针灸+中药组临床有效率为95.31%,高于针灸组的81.66%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.757, P<0.05$ );两组血清IgE、IL-31、IL-33水平下降,针灸+中药组血清IgE、IL-31、IL-33水平低于针灸组,差异有统计学意义( $t=2.820, 7.756, 10.254, P<0.05$ );针灸+中药组不良反应总发生率、复发率均显著低于针灸组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.353, 4.139, P<0.05$ )。结论 益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果显著,改善其中医症状及体征,可以调节免疫指标,降低患者机体炎症因子水平,减少复发。

**[关键词]** 益气疏风汤; 针灸; 慢性荨麻疹; 炎症反应

## Effect of Yiqishufeng Decoction combined with acupuncture on chronic urticaria and its influence on serum IgE, IL-31 and IL-33

ZHOU Dongdong<sup>1</sup>, CHEN Weixing<sup>1</sup>, ZHU Caifeng<sup>2\*</sup>

(1. Department of Dermatology and Venereology, Susong County People's Hospital of Anhui, Anqing, Anhui, China, 246501; 2. Department of Geriatrics of Traditional Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei, China, 230061)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of Yiqi Shufeng Decoction combined with acupuncture on chronic urticaria and its influence on serum immunoglobulin E (IgE), interleukin 31 (IL-31) and interleukin 33 (IL-33). **Methods** 124 patients with chronic urticaria who were treated in the Department of Dermatology of Susong County People's Hospital from June 2019 to June 2022 were selected as the research objects. All patients were given conventional western medicine treatment. On this basis, they were divided into two groups, the acupuncture group ( $n=60$ ) and the acupuncture + Chinese medicine group ( $n=64$ ). Both groups were treated for 4 weeks. The acupuncture group was treated with acupuncture and moxibustion, and the acupuncture + Chinese medicine group was treated with Yiqi Shufeng Decoction combined with acupuncture and moxibustion. The scores of symptoms and signs, clinical efficacy, inflammatory response, adverse reactions, and recurrence rate were observed and compared between the two groups. **Results** After 4 weeks of

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020012)

作者单位:1.安徽省宿松县人民医院皮肤科,安徽,安庆246501

2.安徽中医药大学第二附属医院中医老年病科,安徽,合肥市230061

\*通信作者:朱才丰, E-mail:727687720@qq.com

treatment, the scores of wheal size, number of wheals, itching degree, and duration of wheals in the two groups decreased. The scores of wind mass size, wind mass number, wind mass occurrence frequency, itching degree and wind mass duration in the acupuncture and moxibustion + Chinese medicine group were lower than those in the acupuncture and moxibustion group, the difference was statistically significant ( $t=2.980, 2.667, 2.396, 2.420, 3.077, P<0.05$ ). The levels of serum IgE, IL-31 and IL-33 in the acupuncture + Chinese medicine group were lower than those in the acupuncture group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=5.757, P<0.05$ ). The total incidence and recurrence rate of adverse reactions in the acupuncture + Chinese medicine group were significantly lower than those in the acupuncture group, the difference was statistically significant ( $t=2.820, 7.756, 10.254, P<0.05$ ). The total incidence and recurrence rate of adverse reactions in the combined treatment group were significantly lower than those in the western medicine group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.353, 4.139, P<0.05$ ). **Conclusion** Yiqi Shufeng Decoction combined with acupuncture and moxibustion has a significant effect in the treatment of chronic urticaria, improving its TCM symptoms and signs, regulating immune indicators, reducing the level of inflammatory factors in patients, and reducing recurrence.

[KEY WORDS] Yiqi Shufeng Decoction; Acupuncture; Chronic urticaria; Inflammatory response

慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)是一种自发性大小不一的风团,伴有或不伴有血管性水肿,持续6个星期以上,荨麻疹患者中约90%患者为慢性荨麻疹<sup>[1]</sup>。虽然慢性荨麻疹病因复杂,但目前多数认为CSU的发病与免疫、炎症反应有关,辅助T细胞2分泌炎症细胞因子能促进肥大细胞的增殖和分化,释放组织胺,引起风团,而炎症因子的大量释放会引起炎症级联的瀑布反应,加剧CSU的发病和发展<sup>[2]</sup>。中医将荨麻疹纳入“瘾疹”范畴,分为风邪入袭、气血亏虚、风火湿毒等类型,其中CSU以风邪入袭为主,由于风气藏于皮肤之间,导致内不能通,外不得泄,因此中医学认为其治疗理应以疏风止痒为治疗原则<sup>[3]</sup>。因此,本研究将以124例慢性荨麻疹患者为研究对象,探讨益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果及对其血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、白介素31(interleukin-31, IL-31)、白介素33(interleukin-31, IL-33)的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年6月至2022年6月宿松县人民医院皮肤科就诊的慢性荨麻疹患者124例作为研究对象,将124例患者依据治疗方法分为针灸组( $n=60$ )和针灸+中药组( $n=64$ ),其中针灸组男32例,女28例,平均年龄( $41.14\pm 4.31$ )岁;平均病程( $25.17\pm 4.48$ )个月;针灸+中药组男33例,女31例,平均年龄( $41.57\pm 4.78$ )岁;平均病程( $25.13\pm 4.57$ )个月。两

组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署《知情同意书》。

纳入标准:①符合《中国荨麻疹诊疗指南解读(2018版)》<sup>[4]</sup>中慢性荨麻疹的相关诊断标准,即皮肤突发性血管性水肿或风团症状,一周内至少发生2次以上的风团;②入组前48h内均曾发病;③病程>1.5个月;④精神状态正常。排除标准:①最近一个月接受过激素、免疫抑制剂、抗组胺治疗者;②免疫缺陷患者;③有其它变态反应者;④严重器官病变者;⑤妊娠期、哺乳期妇女;⑥由物理因素导致的相关CSU患者;⑦对本研究所用药物过敏者;⑧临床资料完整者。

### 1.2 治疗方法

常规西医治疗:所有患者给予枸地氯雷他定片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司,国药准字H20090138,8.8 mg/6片)口服治疗,1片/次,1次/日,持续治疗4w。

针灸组常规西医治疗基础上给予针灸治疗,针灸治疗具体操作为:取双侧合谷、血海、曲池、足三里、三阴交为主穴,取双侧肺俞、膈俞、脾俞、风池穴为配穴,消毒各穴位皮肤后,采用一次性针灸针,取患者仰卧位定位主穴及风池穴,自鼻尖方向刺入风池穴0.5寸,采用俯卧位骨度分寸法定位其余配穴,毫针自脊柱成45°刺入0.5寸,根据皮损情况辩证选择施以平补平泻法,得气后出针,施予艾灸,持续时长30 min,治疗过程中以患者自感皮肤温热为宜,3次/w,治疗4w。

针灸+中药组常规西医治疗基础上用益气疏风汤联合针灸治疗,益气疏风汤由生石膏 30 g,黄芪 20 g,当归、生地黄各 15 g,知母、荆芥、防风、炒苍术、川芎、牛蒡子、乌梅、白鲜皮、地肤子各 10 g,蝉蜕、甘草各 6 g 组成,每日 1 剂,煮水煎服(生石膏需先煎),煎至 200~250 mL,早晚各一次。针灸具体操作同针灸组,治疗 4 w。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 症状及体征评分

于治疗前、治疗 4 w 后参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>中相关标准,评估患者风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间等自觉症状和体征,各条目评分中无为 0 分、轻度为 1 分、中度为 2 分、重度 3 分,评分越高,患者症状越严重。

#### 1.3.2 疗效评定<sup>[5]</sup>

均于治疗 4 w 后。根据《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>的相关标准,对患者症状及体征评分的改善情况进行评估,疗效指数=(治疗前症状及体征评分-治疗 4 w 后症状及体征评分)/治疗前症状及体征评分×100%。显效:疗效指数>90%;有效:疗效指数为 60%~90%;无效:疗效指数低于 60%。显效率+有效率=总有效率。

#### 1.3.3 实验室指标

于治疗前、治疗 4 w 后取患者清晨静脉空腹血 5 mL,于离心机以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm。取上层血清于-80℃下保存备用。采用生化分析仪以免疫层析法检测血清免疫球蛋白 E (immunoglobulins E, IgE),采用酶联免疫吸附法检测血清白介素-31 (interleukin-31, IL-31)、白介素-33 (interleukin-33, IL-33)。

#### 1.3.4 不良反应

记录两组治疗期间出现的不良反应,包括胃肠道不适、口干、恶心、嗜睡。

#### 1.3.5 复发情况

于治疗结束后,两组均随访 3 个月,记录患者复发情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间组内行 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组症状及体征评分比较

治疗前,两组风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间评分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 4 w 周,两组风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间评分下降,针灸+中药组风团大小、风团数量、风团发生次数、瘙痒程度、风团持续时间评分低于针灸组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组症状及体征评分比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , 分]

Table 1 Comparison of symptoms and signs scores between the two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ , points]

指标	时间	针灸+中药组 <i>n</i> =64	针灸组 <i>n</i> =60	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
风团大小	治疗前	2.41±0.34	2.42±0.35	0.161	0.872
	治疗 4 w	0.73±0.28 <sup>a</sup>	1.01±0.24 <sup>a</sup>	2.980	0.003
风团数量	治疗前	2.50±0.52	2.52±0.51	0.216	0.829
	治疗 4 w	1.63±0.34 <sup>a</sup>	1.80±0.41 <sup>a</sup>	2.667	0.008
风团发生次数	治疗前	2.55±0.42	2.53±0.44	0.265	0.791
	治疗 4 w	1.42±0.38 <sup>a</sup>	1.59±0.41 <sup>a</sup>	2.396	0.018
瘙痒程度	治疗前	2.50±0.32	2.51±0.30	0.179	0.858
	治疗 4 w	0.62±0.22 <sup>a</sup>	0.72±0.24 <sup>a</sup>	2.420	0.017
风团持续时间	治疗前	2.35±0.50	2.41±0.46	0.694	0.489
	治疗 4 w	0.44±0.10 <sup>a</sup>	0.53±0.21 <sup>a</sup>	3.077	0.002

注:与同组治疗前比,<sup>a</sup>*P*<0.05。

### 2.2 两组临床疗效比较

针灸+中药组临床有效率为 95.31%,高于针灸组的 81.66%,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [*n*(%)]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
针灸+中药组	64	27(42.18)	34(53.13)	3(4.69)	61(95.31)
针灸组	60	16(26.66)	33(65.00)	11(18.34)	49(81.66)
$\chi^2$ 值					5.757
<i>P</i> 值					0.016

### 2.3 两组炎症反应情况比较

治疗前,血清 IgE、IL-31、IL-33 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗 4 w,两组血清 IgE、IL-31、IL-33 水平下降,针灸+中药组血清 IgE、IL-31、IL-33 水平低于针灸组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表3 两组炎症反应情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of inflammatory response between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IgE(IU/mL)		IL-31(ng/L)		IL-33(ng/L)	
		治疗前	治疗4w	治疗前	治疗4w	治疗前	治疗4w
针灸+中药组	64	220.91±36.81	76.16±18.79 <sup>a</sup>	171.25±16.58	118.44±7.38 <sup>a</sup>	94.55±9.39	78.43±4.07 <sup>a</sup>
针灸组	60	223.76±33.73	85.36±17.44 <sup>a</sup>	173.22±16.57	130.09±9.29 <sup>a</sup>	94.52 ± 9.37	87.12±5.32 <sup>a</sup>
t值		0.448	2.820	0.661	7.756	0.017	10.254
P值		0.654	0.005	0.509	<0.001	0.985	<0.001

注:与同组治疗前比,<sup>a</sup>P<0.05。

## 2.4 两组不良反应及复发情况比较

针灸+中药组出现胃肠道反应1例,口干1例,总不良反应发生率为3.12%(2/64);针灸组出现胃肠道反应2例,口干2例,恶心2例,嗜睡2例,总不良反应发生率为13.33%(8/60),针灸+中药组不良反应总发生率显著低于针灸组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.353$ 、 $P=0.036$ )。针灸+中药组复发1例,复发率为1.56%(1/64),针灸组复发6例,复发率为10%(6/60),针灸+中药组复发率显著低于针灸组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.139$ 、 $P=0.041$ )。

## 3 讨论

炎症反应和免疫状态异常是CSU的重要病因,患者发病时,机体Th2淋巴细胞数量增多,而IL-31、IL-33属于Th2淋巴细胞分泌产物,IL-31、IL-33也反映机体炎症程度。慢性荨麻疹的发生机理还包括IgE受体的交联,患者体内的IgE可以与肥大细胞、嗜碱性细胞的表面受体结合,导致细胞处于致敏状态,病原二次入侵时可与IgE抗体结合,产生过敏性介质,引起皮肤毛细血管通透性增高,进而引起红肿等一系列过敏反应。刘秀玲等<sup>[7]</sup>研究显示,血清特异性IgE在荨麻疹中的阳性检出率更高。

在中医学典籍中,有关瘾疹、风团、风疹块等均有记载。《黄帝内经》中:“少阴有余病皮痹隐疹。”《金匱要略》说:“邪气入经,皮肤瘙痒。”。风邪或久病会耗损营血,肝气不能滋养而生内风;风盛时燥,肌肤失于濡养而致病,故瘾疹多以风燥为标,血虚为本。因此,治疗需以补气固表,疏风养血为主。

本研究结果显示,治疗4w周,两组症状及体征评分下降,针灸+中药组症状及体征评分低于针灸组,临床有效率显著高与针灸组,与孟艳鲜<sup>[8]</sup>研究结果相似。益气疏风汤方组中当归、生地黄滋阴养血和营;荆芥、防风、牛蒡、蝉蜕具有祛风、

止痒的功效;辅以黄芪,固表,升阳升陷;炒苍术具有祛风散寒、燥湿健脾的作用;川芎活血化瘀止痛;知母清热泻火、滋阴润燥;生石膏则通表解肌,清热泻火;乌梅敛肺生津,清热解毒;白鲜皮、地肤子具有清热止痒、祛风除湿的功效;甘草调和诸药<sup>[9-11]</sup>。共奏补气固表,疏风养血之功。付悦等<sup>[12]</sup>研究指出,针灸具有对机体免疫系统整体和双向调控作用,影响疾病进展,以达到治疗目的。CUS是机体受外邪影响,导致营卫失和所致。杜娟等<sup>[13]</sup>研究显示,针灸疗法对慢性荨麻疹的作用机理与调节系统、改善过敏、抗病毒、消炎相关。本研究取合谷、血海、曲池、足三里、三阴交、肺俞、膈俞等穴进行针灸,其中,合谷属手阳明大肠经,针刺可疏通营卫及筋脉;三阴交属足三阴经,针刺可养血活血、润燥止痒;针刺足三里可补气、开泄祛风;肺俞、脾俞、膈俞属于足太阳膀胱经,是五脏气血的主要来源,针刺上述穴位可养血活血、补肺固本;以外关、风池为配穴,针刺之,可祛邪止痒、生血养血。此外,与艾灸相结合,可以增强针灸的效果,能够扶正固本,引邪风外出。因此,益气疏风汤联合针灸方案能有效地改善CSU患者症状,缩短其康复进程。

本研究结果还显示,两组血清IgE、IL-31、IL-33水平下降,针灸+中药组降低幅度大于针灸组。推测与益气疏风汤中黄芪、当归、生地黄、知母等具有抗炎、调节免疫功能的药理作用有关,且针灸也能调整免疫系统,以提高免疫功能,降低炎症反应<sup>[14-15]</sup>。针灸+中药组不良反应总发生率、复发率均显著低于针灸组。相对于西医治疗,中医疗法中的中药、针灸治疗不良反应更小、能达到标本兼取效果,因此复发率更低。

综上所述,益气疏风汤联合针灸治疗慢性荨麻疹的效果显著,改善其中医症状及体征,可以调节免疫指标,降低患者机体炎症因子水平,减少复发。

(下转第1220页)

# 深圳学龄前孤独症谱系障碍儿童微量元素水平及其饮食行为的相关性

孙娅男<sup>1</sup> 周子晴<sup>1</sup> 郝雯琪<sup>2</sup> 魏凤香<sup>1,2,3\*</sup>

**【摘要】** 目的 探讨学龄前孤独症谱系(ASD)障碍儿童饮食行为与微量元素水平,并对两者的关系进行初步探究。方法 选取2021年12月至2022年6月深圳市龙岗妇幼保健院收治的孤独症谱系障碍儿童93例(病例组),选择同期健康儿童137名(对照组)进行儿童饮食行为的问卷调查,对其中自愿参与抽血的人群使用电感耦合等离子体-质谱法检测钙、锌、镁、铁、钙、铅含量。比较两组儿童一般人口学特征、饮食行为各维度得分情况、饮食行为问题发生率和血微量元素及钙水平。结果 病例组挑食项和不良进食习惯项得分均高于对照组,而外因性进食项和主动进食能力项得分均低于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );病例组饮食行为发生率在挑食项高于对照组,而在外因性进食项低于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );病例组血钙含量高于对照组,而血铜含量低于对照组,差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );外因性进食项得分与铅含量呈显著负相关,食物响应项与钙水平含量呈显著正相关( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 学龄前ASD儿童饮食行为问题及微量元素缺乏问题均较严重,主要存在的饮食问题有挑食、食物响应、不良进食习惯和过饱响应,应给予学龄前ASD儿童饮食行为和微量元素更多关注和干预。

**【关键词】** 孤独症谱系障碍; 学龄前儿童; 饮食行为; 微量元素

## Correlation between trace element levels and dietary behavior of preschool children with autism spectrum disorder in Shenzhen

SUN Yanan<sup>1</sup>, ZHOU Ziqing<sup>1</sup>, HAO Wenqi<sup>2</sup>, WEI Fengxiang<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230032; 2. The First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang, China, 154003; 3. The Genetics Laboratory, Longgang District Maternity & Child Healthcare Hospital of Shenzhen City, Shenzhen, Guangdong, China, 518172)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the dietary behavior and trace element level of preschool children with autism spectrum disorder (ASD), and to preliminarily explore the relationship between them. **Methods** A total of 93 children with autism spectrum disorder admitted to Shenzhen Longgang Maternal and Child Health Hospital from December 2021 to June 2022 were selected (case group), and 137 healthy children (control group) were selected during the same period to conduct a questionnaire survey on children's eating behavior. The contents of calcium, zinc, magnesium, iron, and lead were detected by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS). The general demographic characteristics, scores of dietary behavior dimensions, incidence of dietary behavior problems and blood trace elements and calcium levels were compared between the two groups of children. **Results** The scores of picky eating and bad eating habits in the case group were higher than those in the control group, but the scores of exogenous eating and active eating ability were

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

作者单位:1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,安徽,合肥 230032

2. 佳木斯大学附属第一医院,黑龙江,佳木斯 154003

3. 深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室,广东,深圳 518172

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

lower than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of eating behavior in the case group was higher than that in the control group in picky eating, but lower than that in exogenous eating, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The blood calcium content in the case group was higher than that in the control group, but the blood copper content was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was a significant negative correlation between the scores of external cause eating and lead content, and a significant positive correlation between food response and calcium content ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Preschool ASD children have serious dietary behavior problems and trace element deficiencies. The main dietary problems include picky eating, food response, poor eating habits and satiety response. Therefore, more attention and intervention should be given to the dietary behavior and trace element deficiencies of preschool ASD children.

**[KEY WORDS]** Autism spectrum disorder; Preschool children; Eating behavior; Trace element

孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是一种高度异质的神经发育疾病,其特征是社交障碍、语言交流障碍、兴趣或活动范围狭窄以及重复行为<sup>[1]</sup>。近年来,ASD 发病率在全球范围内逐年上升,全球患病率估计和诊断率在过去二十年中大幅上升,达到1%~2.5%<sup>[2]</sup>,国内6~12岁儿童的患病率为0.7%<sup>[3]</sup>,其日益流行引起了社会和医学界的广泛关注和重视。相关研究显示,患有ASD的儿童发生饮食行为问题的可能性比正常儿童高出五倍<sup>[4]</sup>,饮食行为问题会对ASD儿童的健康产生重大影响。ASD饮食行为问题影响着影响不同年龄段的ASD患者及其认知能力<sup>[5]</sup>。研究表明ASD儿童营养缺乏的种类多于正常儿童,维生素和微量元素的缺乏在存在饮食问题的ASD儿童中更为常见。本文采取病例对照研究的方法,对孤独症儿童与健康儿童的饮食行为情况及微量元素水平进行了调查研究,探讨孤独症儿童饮食行为问题与微量元素水平间的关系,为矫正孤独症儿童饮食行为问题和改善微量元素营养状况提供参考。报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2021年12月至2022年6月就诊于龙岗区妇幼保健院儿童康复科及儿保科中的93例ASD儿童作为病例组,纳入标准:①通过精神障碍诊断和统计手册第五版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V, DSM-V)<sup>[6]</sup>标准并且应用儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)<sup>[7]</sup>进行评估,评分 $\geq 30$ 分的儿童;②年龄在1~7岁之间;③家属等法定监护人签署知情同意书。排除标准:患有精神发育迟滞、

Heller综合征、Rett综合征、儿童精神分裂症、Tourette综合征、选择性缄默症、脆性X综合征、强迫症、感受性语言发育障碍等疾病的儿童。选择深圳市某幼儿园的健康儿童137名作为对照组,儿童的监护人已签署知情同意书。两组儿童性别和年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究获得深圳市龙岗妇幼保健院伦理委员会审核通过(批准号:LGFYYXLLL-2021-003)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般情况调查问卷

该问卷主要包括性别、年龄、家庭年收入、父母文化程度、是否为独生子女、家庭类型等人口统计学特征。

#### 1.2.2 学龄前儿童饮食行为量表

饮食行为量表(Preschoolers, Eating Behavior Questionnaire, PEBQ)是第四军医大学尚磊教授课题组编制<sup>[8]</sup>,共38个条目,分为7个问题维度。量表采用“从来没有、极少、有时、多数、总是”五级记分,反向题作反向计分处理。各维度名称及阳性界值如下:挑食(3.0分)、食物响应(2.7分)、不良进食习惯(3.4分)、过饱响应(3.2分)、外因性进食(3.4分)、情绪性进食(2.0分)和主动进食能力(4.2分)。达到以上分数可认为是挑食、有不良进食习惯等。

#### 1.2.3 采样和微量元素分析

病例组和对对照组分别有62例和137名自愿参与采血,采集受试者血液样本4 mL。样本存于肝素锂真空采血管中冷藏保存以备检测。将全血标本混匀,准确量取0.1 mL血液样品到1.9 mL的稀释液中(0.1% HNO<sub>3</sub>+0.1% X-100),混匀30 s,上机检测。采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS, Agilent7900型,美国)检测全血微量元素钙、锌、镁、铁、铜、铅、锰的浓度。

### 1.3 质量控制

调研前制订了详尽的课题实施方案和工作规划,并统一开展ASD的专项调研培训;由调查员们指导患儿家属填写问卷;幼儿园由所属机构的卫生保健医生和工作组员统一收集问卷,并由质控员进行数据复核,以排除不合格答卷;对可疑的ASD患者,由临床经验丰富的儿童康复科医生进行诊断。

### 1.4 统计学处理

以Stata 16.0统计软件进行统计分析,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )描述,行*t*检验;计数资料通过*n*(%)描述,行 $\chi^2$ 检验。微量元素及钙水平与饮食行为之间的相关性分析用Spearman相关分析,以*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组儿童一般人口学特征比较

本研究共收集问卷234份,其中有效问卷230份,有效回收率为98.29%。其中病例组93例,对照组137例,两组儿童在户口类型、家中小孩排行、父母文化程度、家庭年收入比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

### 2.2 饮食行为分析

#### 2.2.1 两组儿童饮食行为各维度得分比较

两组儿童饮食行为在挑食项、不良进食习惯项、外因性进食项和主动进食能力项得分比较差异有统计学意义(*P*<0.05),其中病例组挑食项和不良进食习惯项得分均显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);而外因性进食项和主动进食能力项得分均显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.001)。见表2。

#### 2.2.2 两组儿童各饮食行为问题检出率的比较

两组儿童饮食行为中挑食项以及外因性进食项的检出率比较差异有统计学意义(*P*<0.01),病例组饮食行为检出率在挑食项高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.001);病例组饮食行为检出率在外因性进食项低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。见表3。

### 2.3 两组儿童血微量元素及钙水平比较

血铜和血钙含量在两组儿童中差异有统计学意义(*P*<0.05),病例组血钙含量显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.001);血铜含量显著低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

表1 两组儿童一般人口学特征比较 [*n*(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

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

变量	病例组 ( <i>n</i> =93)	对照组 ( <i>n</i> =137)	$\chi^2$ / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	80(86.02)	109(79.56)	1.578	0.209
	女	13(13.98)	28(20.44)		
年龄		4.41±1.42	4.26±0.74	1.014	0.312
户口类型	城市	69(74.19)	126(91.97)	13.569	<0.001 <sup>a</sup>
	农村	24(25.81)	11(8.03)		
分娩方式	顺产	55(59.14)	83(60.58)	0.048	0.826
	剖腹产	38(40.86)	54(39.42)		
家中小孩排行	一孩	50(53.76)	43(31.39)	11.638	0.003 <sup>b</sup>
	二孩	38(40.86)	85(62.04)		
	三孩及以上	5(5.38)	9(6.57)		
父亲文化程度	研究生及以上	8(8.60)	15(10.95)	13.337	0.004 <sup>b</sup>
	大专或本科	57(61.29)	102(74.45)		
	高中或中专	19(20.43)	19(13.87)		
	初中及以下	9(9.68)	1(0.73)		
母亲文化程度	研究生及以上	6(6.45)	4(2.92)	26.828	<0.001 <sup>a</sup>
	大专或本科	53(56.99)	116(84.67)		
	高中或中专	19(20.43)	15(10.95)		
	初中及以下	15(16.13)	2(1.46)		
家庭类型	核心家庭	43(46.24)	65(47.45)	1.556	0.669
	大家庭	48(51.61)	70(51.09)		
	单亲家庭	1(1.08)	2(1.16)		
	其他	1(1.08)	0		
家庭年收入	<10万	24(25.81)	6(4.38)	37.845	<0.001 <sup>a</sup>
	10~30万	45(48.39)	47(34.31)		
	30~50万	17(18.28)	50(36.50)		
	>50万	7(7.53)	34(24.83)		

注:<sup>a</sup>*P*<0.001, <sup>b</sup>*P*<0.01。

表2 两组儿童饮食行为各维度得分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of scores of each dimension of eating behavior between the two groups of children ( $\bar{x} \pm s$ )

维度	病例组( <i>n</i> =93)	对照组( <i>n</i> =137)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
挑食	22.66±5.88	18.81±4.30	5.730	<0.001 <sup>a</sup>
食物响应	15.22±4.40	15.18±3.23	0.079	0.937
不良进食习惯	13.62±3.19	12.64±3.76	2.076	0.039 <sup>b</sup>
过饱响应	13.24±3.63	13.67±3.41	-0.924	0.357
外因性进食	12.17±2.73	14.10±2.91	-5.063	<0.001 <sup>a</sup>
情绪性进食	7.94±2.89	8.51±2.93	-1.471	0.143
主动进食能力	16.45±3.95	18.32±3.43	-3.813	<0.001 <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup>*P*<0.001, <sup>b</sup>*P*<0.05。

表3 两组儿童各饮食行为问题中检出率比较 [*n*(%)]

Table 3 Comparison of the detection rates of eating behavior problems between the two groups of children [*n*(%)]

饮食问题	病例组( <i>n</i> =93)	对照组( <i>n</i> =137)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
挑食	61(65.59)	42(30.66)	27.340	<0.001 <sup>a</sup>
食物响应	34(36.56)	43(31.39)	0.665	0.145
不良进食习惯	21(22.58)	18(13.14)	3.507	0.061
过饱响应	24(25.81)	33(24.09)	0.088	0.767
外因性进食	4(4.30)	22(16.06)	7.637	0.006 <sup>b</sup>
情绪性进食	37(39.78)	69(50.36)	2.496	0.114
主动进食能力	10(10.75)	27(19.71)	3.291	0.070

注:<sup>a</sup>*P*<0.001, <sup>b</sup>*P*<0.01。

表4 两组儿童微量元素及钙水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of trace elements and calcium levels between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

微量元素	病例组(n=62)	对照组(n=137)	t值	P值
铜( $\mu\text{g/L}$ )	997.66 $\pm$ 150.51	1044 $\pm$ 134.17	-2.212	0.028 <sup>a</sup>
锌(mg/L)	4.90 $\pm$ 0.77	4.82 $\pm$ 0.77	0.750	0.454
镁(mg/L)	39.12 $\pm$ 3.03	38.30 $\pm$ 3.30	1.670	0.097
铁(mg/L)	453.67 $\pm$ 32.15	446.67 $\pm$ 32.81	1.404	0.162
铅( $\mu\text{g/L}$ )	13.65 $\pm$ 6.14	11.96 $\pm$ 6.19	1.777	0.077
钙(mg/L)	64.24 $\pm$ 4.40	62.16 $\pm$ 3.16	3.774	<0.001 <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.001$ 。

## 2.4 ASD儿童饮食行为与微量元素水平关联性分析

Spearman 相关分析显示,外因性进食项得分与铅含量呈显著负相关( $P<0.05$ ),食物响应项与钙水平含量呈显著正相关( $P<0.05$ ),其他饮食行为得分与微量元素及钙水平无相关性( $P>0.05$ )。见表5。

表5 ASD儿童饮食行为得分与微量元素及钙水平关联性分析

Table 5 Analysis of the correlation between dietary behavior scores and trace elements and calcium levels in ASD children

项目	铜	锌	镁	铁	铅	钙	
挑食	RS值	0.162	0.107	0.082	-0.007	-0.051	-0.107
	P值	0.209	0.406	0.526	0.957	0.694	0.409
食物响应	RS值	-0.093	-0.091	-0.098	-0.093	-0.182	0.321
	P值	0.474	0.482	0.450	0.471	0.160	0.011 <sup>a</sup>
不良进食习惯	RS值	0.020	-0.041	-0.031	-0.055	0.001	0.051
	P值	0.877	0.752	0.812	0.669	0.993	0.700
过饱响应	RS值	0.065	0.128	-0.163	-0.005	0.016	0.132
	P值	0.617	0.323	0.206	0.969	0.901	0.306
外因性进食	RS值	-0.055	0.119	-0.041	-0.137	-0.287	-0.017
	P值	0.671	0.358	0.754	0.289	0.025 <sup>a</sup>	0.895
情绪性进食	RS值	-0.050	-0.115	0.188	-0.077	-0.160	0.151
	P值	0.699	0.375	0.143	0.554	0.219	0.240
主动进食能力	RS值	0.003	0.058	-0.043	0.149	0.156	-0.030
	P值	0.979	0.655	0.742	0.249	0.229	0.815
饮食总分	RS值	0.074	0.091	-0.001	-0.045	-0.187	0.173
	P值	0.568	0.483	0.993	0.730	0.150	0.178

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

本研究两组儿童在户口类型、家中小孩排行、父母文化程度和家庭年收入差异有统计学意义,与相关研究一致<sup>[9]</sup>。孤独症儿童比正常发育的儿童表现出更低的食物多样性和更多的饮食行为问题<sup>[10]</sup>。本研究中两组儿童饮食行为在挑食项、不良进食习惯项、外因性进食项和主动进食能力项得分上差异有统计学意义,在饮食行为问题检出

率差异有统计学意义的是挑食项和外因性进食项。病例组挑食项和不良进食习惯项得分均高于对照组,而外因性进食项和主动进食能力项得分均低于对照组。国内相关研究表明ASD儿童与正常儿童相比,存在更严重的饮食行为问题,主要问题集中在进食能力、进食行为及食物选择上<sup>[11]</sup>,与本研究结果相一致。同时本研究发现,与正常发育的儿童相比,孤独症儿童在挑食、外因性饮食和主动进食等方面表现出更大的问题。这些维度的差异表明,ASD儿童更有可能存在饮食行为问题,比如一边吃饭一边玩或看电视、吃饭时间长、饭菜含在嘴里很长时间不咽以及挑食。他们对影响进食的外部因素(如食物选择、食物质地或食物颜色)做出反应的可能性小,而且独立进食的能力也较差。ASD儿童的典型特征,如行为僵硬、社交技能缺陷和沟通障碍,可能是病例组饮食行为问题的关键<sup>[12]</sup>。

ASD儿童的饮食质量和饮食多样性普遍较低,长期暴露于低质量和单一性的饮食可能导致营养摄入不良,并对ASD儿童身心健康产生有害的影响,如行为和认知功能的额外损害等<sup>[13]</sup>。饮食行为,包括挑食、不良进食习惯、食物选择性,可能会影响饮食习惯,从而影响ASD患者的营养状况。本研究中病例组血钙含量显著高于对照组,而血铜含量显著低于对照组,与周安然等<sup>[14]</sup>研究结果一致。铜是多种主要酶的组成成分,铜稳态是通过一个复杂的铜转运体和伴侣蛋白系统来严格调控的,当铜稳态被破坏时就会导致氧化损伤并对营养素相关细胞进行干扰<sup>[15]</sup>。铜可能与孤独症发病有关,孤独症患者饮食行为问题可能导致其微量元素变化。相关研究指出<sup>[16]</sup>,ASD儿童饮食行为问题较为严重,造成微量元素和维生素摄入不足,与本研究结果一致。进一步Spearman相关分析表明,外因性进食项得分与铅含量呈显著负相关,食物响应项与钙水平含量呈显著正相关。结果与孤独症儿童饮食行为与体内微量元素及钙水平相关研究<sup>[17]</sup>不一致,原因可能是与样本量相对较小和地域差异有关。

综上所述,中国孤独症谱系障碍学龄前儿童比正常发育的同龄人表现出更多的饮食问题,微量元素水平与正常儿童相比存在差异,且饮食行为与微量元素水平之间存在一定的相关性。

## 参考文献

- [1] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder[J]. *Lancet*, 2018,392(10146):508-520.
- [2] Lyall K, Croen L, Daniels J, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders [J]. *Annu Rev Public Health*, 2017,38:81-102.
- [3] Zhou H, Xu X, Yan W, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years [J]. *Neurosci Bull*, 2020,36(9):961-971.
- [4] Ashley K, Steinfeld MB, Young GS, et al. Onset, Trajectory, and Pattern of Feeding Difficulties in Toddlers Later Diagnosed with Autism [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2020,41(3):165-171.
- [5] Leader G, Tuohy E, Chen JL, et al. Feeding Problems, Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior and Sensory Issues in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder [J]. *J Autism Dev Disord*, 2020,50(4):1401-1410.
- [6] Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond [J]. *J Autism Dev Disord*, 2021,51(12):4253-4270.
- [7] Moon SJ, Hwang JS, Shin AL, et al. Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019,61(9):1030-1038.
- [8] 杨显君,江逊,张玉海,等. 学龄前儿童饮食行为量表的编制与评价[J]. *中国儿童保健杂志*, 2012,20(8):682-685.
- [9] He P, Guo C, Wang Z, et al. Socioeconomic status and childhood autism: A population-based study in China [J]. *Psychiatry Res*, 2018,259:27-31.
- [10] Guo M, Li L, Zhang Q, et al. Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms [J]. *Nutr Neurosci*, 2020,23(10):803-810.
- [11] 王安运,刘之宸,范静怡. 学龄前孤独症谱系障碍儿童情绪行为问题与饮食行为问题调查[J]. *中国儿童保健杂志*, 2022,30(9):1019-1023.
- [12] Crowley JG, Peterson KM, Fisher WW, et al. Treating food selectivity as resistance to change in children with autism spectrum disorder [J]. *J Appl Behav Anal*, 2020,53(4):2002-2023.
- [13] Margari L, Marzulli L, Gabellone A, et al. Eating and Mealtime Behaviors in Patients with Autism Spectrum Disorder: Current Perspectives [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020,16:2083-2102.
- [14] 周安然,段桂琴,王亚哲,等. 孤独症谱系障碍儿童血清生物学因子水平分析[J]. *北京医学*, 2021,43(11):1060-1064.
- [15] Santos G, Borges J, Avila-Rodriguez M, et al. Copper and Neurotoxicity in Autism Spectrum Disorder [J]. *Curr Pharm Des*, 2019,25(45):4747-4754.
- [16] Zhang J, Li X, Shen L, et al. Trace elements in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis based on case-control studies [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021,67:126782.
- [17] 于梦雪. 乌鲁木齐市2-7岁孤独症儿童饮食行为与体内微量元素及钙水平研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.

(上接第1215页)

## 参考文献

- [1] 何金,李玖洪. 润燥止痒胶囊联合针灸治疗难治性慢性自发性荨麻疹临床疗效观察[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2021,20(2):131-135.
- [2] 章含奇,徐远,刘腾,等. 慢性荨麻疹患者血清 IL-31/33 的水平变化及其意义[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022,44(8):818-822.
- [3] 冯常青. 疏风止痒方治疗风热型慢性荨麻疹的临床疗效及对免疫球蛋白E和炎症因子水平的影响[J]. *河北中医*, 2021,43(10):1636-1639.
- [4] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019,52(1):1-5.
- [5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002,126-128.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2012: 265.
- [7] 刘秀玲,付雪梅,郑成彬. 日照市成年荨麻疹患者血清过敏原特异性IgE检测结果分析[J]. *华南预防医学*, 2021,47(8):1047-1049.
- [8] 孟艳鲜. 益气疏风汤联合盐酸西替利嗪片治疗慢性荨麻疹临床研究[J]. *新中医*, 2022,54(6):139-143.
- [9] 张晓桐,魏芹,蔡琛,等. 当归饮子抑制IL-33介导的肥大细胞脱颗粒缓解荨麻疹样病变小鼠过敏反应的效应机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021,39(11):144-148+268-270.
- [10] 周聪,石全. 石全运用卫气营血理论和脏腑辨证分阶段治疗慢性荨麻疹经验[J]. *湖南中医杂志*, 2021,37(10):41-43.
- [11] 李晶晶. 润肤丸合玉屏风散治疗慢性荨麻疹的临床观察[J]. *医药论坛杂志*, 2021,42(2):129-131.
- [12] 付悦,乌拉尔·达木拜克,姜甜,等. 针灸对免疫功能影响的研究进展[J]. *新疆中医药*, 2022,40(5):139-141.
- [13] 杜娟,黄馨云,朱均昊,等. 基于心肺脏腑病机探讨针灸治疗慢性荨麻疹“外治内应”免疫机制[J]. *上海针灸杂志*, 2022,41(10):1028-1031.
- [14] 应掌红. 防风通圣颗粒与依巴斯汀联合治疗对慢性荨麻疹患者的影响[J]. *中外医学研究*, 2022,20(23):120-123.
- [15] 曹文杰,王少军,李彩彩,等. “身心同治”针刺法治疗慢性荨麻疹55例[J]. *中国针灸*, 2021,41(2):169-170.

# 不同胎龄早产儿颅内出血PT、APTT、DD、FIB水平与颅内出血的相关性研究

闫学爽<sup>1\*</sup> 肖娜娜<sup>1</sup> 陈源<sup>1</sup> 吴萍<sup>1</sup> 李娅<sup>2</sup> 严士杰<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的 研究不同胎龄早产儿颅内出血凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(FIB)的水平特点及其与颅内出血的相关性。方法 以2019年1月至2021年12月某医院134例颅内出血早产儿作为研究对象,其中早期早产儿(26~33<sup>+6</sup>周)58例、晚期早产儿(34~36<sup>+6</sup>周)76例,以1:1比例取同期健康新生儿134名为对照组,分析不同胎龄新生儿PT、APTT、DD、FIB水平特点,并观察PT、APTT、DD、FIB水平与颅内出血程度的相关性。新生儿PT、APTT、DD、FIB水平采用全自动凝血分析仪监测,颅内出血情况采用头颅超声或磁共振成像(MRI)检查判断。结果 早产儿颅内出血者PT、APTT、DD水平均显著高于健康对照组,FIB水平显著低于健康对照组,差异均有统计学意义( $t=3.542, 11.086, 9.062, 4.886, P<0.05$ )。早期早产儿PT、APTT、DD水平均显著高于晚期早产儿,FIB水平显著低于晚期早产儿,差异均有统计学意义( $t=2.094, 5.343, 3.644, 3.015, P<0.05$ )。晚期早产儿颅内出血严重程度轻于早期早产儿颅内出血,差异有统计学意义( $\chi^2=8.689, P<0.05$ )。颅内出血早产儿PT、APTT、DD水平与颅内出血严重程度呈显著正相关( $r=0.076, 0.817, 0.610, P<0.05$ ),FIB水平与颅内出血严重程度呈显著负相关( $r=-0.593, P<0.05$ )。结论 早产儿颅内出血多存在凝血功能紊乱,PT、APTT、DD水平升高,FIB水平降低,胎龄越小、凝血指标变化越显著,而且PT、APTT、DD、FIB水平与颅内出血严重程度具有显著相关性。

**[关键词]** 颅内出血;早产儿;凝血酶原;D-二聚体;纤维蛋白原

## Study on the correlation between PT, APTT, DD, and FIB levels and intracranial hemorrhage in premature infants with different gestational ages

YAN Xueshuang<sup>1\*</sup>, XIAO Nana<sup>1</sup>, CHEN Yuan<sup>1</sup>, WU Ping<sup>1</sup>, LI Ya<sup>2</sup>, YAN Shijie<sup>1</sup>

(1. Department of Neonatology, Baoding Second Central Hospital, Zhuozhou, Hebei, China, 072750; 2. Department of Ultrasound, Baoding Second Central Hospital, Zhuozhou, Hebei, China, 072750)

**[ABSTRACT]** **Objective** To study the characteristics of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), D-dimer (DD) and fibrinogen (FIB) levels in premature infant with intracranial hemorrhage at different gestational ages and their correlation with intracranial hemorrhage. **Methods** 134 cases of premature infant with intracranial hemorrhage in a hospital from January 2019 to December 2021 were taken as the observation objects, including 58 cases of early preterm infants (26-33<sup>+6</sup> weeks) and 76 cases of late preterm infants (34-36<sup>+6</sup> weeks). 134 healthy newborns in the same period were taken as the control group at a ratio of 1:1. The characteristics of PT, APTT, DD, and FIB levels in premature infants of different gestational ages were analyzed, and the correlation between PT, APTT, DD and FIB levels and the degree of intracranial hemorrhage was observed. Neonatal PT, APTT, DD, FIB levels were monitored by automatic coagulation analyzer, intracranial hemorrhage was judged by cranial ultrasound or magnetic resonance imaging

基金项目:保定市科技计划项目(2241ZF199)

作者单位:1.保定市第二中心医院新生儿科,河北,涿州 072750

2.保定市第二中心医院超声科,河北,涿州 072750

\*通信作者:闫学爽, E-mail:276562597@qq.com

(MRI). **Results** The levels of PT, APTT, and DD in the premature infants with intracranial hemorrhage were significantly higher than those in the healthy control group, and the level of FIB was significantly lower than that in the healthy control group ( $t=3.542, 11.086, 9.062, 4.886, P<0.05$ ). The PT, APTT and DD levels in early preterm infants were significantly higher than those in late preterm infants, FIB level was significantly lower than that of late preterm infants, the differences were statistically significant ( $t=2.094, 5.343, 3.644, 3.015, P<0.05$ ). The degree of intracranial hemorrhage in late preterm infants was lighter than the early preterm infants, the difference was statistically significant ( $\chi^2=8.689, P<0.05$ ). The levels of PT, APTT, and DD in premature infants with intracranial hemorrhage were significantly positively correlated with the severity of intracranial hemorrhage ( $r=0.076, 0.817, 0.610, P<0.05$ ), and the level of FIB was significantly negatively correlated with the severity of intracranial hemorrhage ( $r=-0.593, P<0.05$ ). **Conclusion** There are coagulation disorders in premature infants with intracranial hemorrhage. The levels of PT, APTT and DD are increased, and the level of FIB is decreased. The smaller the gestational age, the more significant the changes of coagulation indexes, and the levels of PT, APTT, DD and FIB are significantly correlated with the severity of intracranial hemorrhage.

[KEY WORDS] Intracranial hemorrhage; Premature infant; Prothrombin; D-dimer; Fibrinogen

颅内出血是新生儿常见的严重疾病,也是新生儿死亡的主要原因之一。新生儿颅内出血是由血液病、脑血管发育异常或颅外伤等导致的脑血管破裂,致使血液溢出到颅腔所致,诊断与治疗是否及时是直接影响预后的关键因素。有研究提示早产儿与足月儿颅内出血在病因、临床表现、出血部位等方面均有很大不同<sup>[1]</sup>。据报道早产儿胎龄越小、出生体重越低,发生颅内出血的可能性越大<sup>[2]</sup>。有研究表明减少早产发生、避免窒息与缺氧、积极改善凝血功能及减少多巴胺应用均可减少新生儿颅内出血的发生<sup>[3]</sup>。本研究分析不同胎龄早产儿凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平特点及其与颅内出血的相关性,为早产儿颅内出血防治工作提供借鉴资料。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

以2019年1月至2021年12月某医院早产儿颅内出血134例作为观察对象,其中早期早产儿(26~33<sup>+6</sup>周)58例、晚期早产儿(34~36<sup>+6</sup>周)76例,均为单胎妊娠,胎龄26~37周,均根据症状、体征且经影像学检查确诊颅内出血;排除其他脑部疾病。以性别、产妇年龄、生产方式1:1比例取同期健康新生儿134名为对照组,所有新生儿监护人知情同意研究内容,且本研究经本院医学伦理委员会的批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 影像学检查

头颅超声检查:采用飞利浦M2540A超声诊断仪对受检新生儿进行检查,新生儿保持仰卧,探头频率5~8 MHz、置于前囟部位与眶耳线90°角,冠状切面方向扇形移动先后顺序透过额叶、枕叶、顶叶,观察中线结构、位置变化及脑室,再旋转探头进行矢状切面检查,依次向左、向右移动探头,观察脑室大小、形态、内部回声及周围结构回声等特点。超声无法明确颅内出血情况的新生儿必要时进行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查:根据新生儿状态必要时可食用一定剂量的镇静药,受检新生儿头部、点好海绵、放好线圈保持固定,采用飞利浦INGER 1.5 T检查仪进行检查,快速自旋回波扫描参数:T1WI回波时间23 ms,射频脉冲重复时间1 550 ms,扫描视野24 cm,层厚5 mm,层间距0;T2WI回波时间110 ms,射频脉冲重复时间4 500 ms,扫描视野24 cm,层厚5 mm,层间距0;DWI回波时间TE 83 ms,射频脉冲重复时间4 600 ms,扫描视野24 cm,层厚5 mm, b值0.6 s/mm<sup>2</sup>,扫描36层,平扫完成后进行增强扫描获取头颅出血情况。

#### 1.2.2 凝血指标检测

抽取新生儿静脉血1.8 mL加入3.8%枸橼酸钠真空抗凝管9:1抗凝,恒温下以2 500 rpm、离心半径12 cm,离心10 min,取上层血浆采用7000型全自动凝血分析仪(日本SYSMEXCA公司)检测PT、APTT、D-D、FIB。

### 1.3 颅内出血分级标准<sup>[4]</sup>

根据颅内出血情况及其在脑室内充填量判定出血程度:单纯室管膜下基质出血或伴有极少量脑室内出血,旁矢状面探查出血脑室面积10%以下为I度;出血进入脑室,占脑室面积10%~50%为II度;脑室内出血伴脑室扩大,出血占脑室面积大于50%为III度;伴脑室旁质局部或广泛脑实质出血为IV度<sup>[4]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件版本进行数据资料分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示、比较采用 $\chi^2$ 检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示、组间比较采用成组资料的 $t$ 检验,各参数间的相关性采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 颅内出血早产儿PT、APTT、DD、FIB水平

早产儿颅内出血者PT、APTT、DD水平均显著升高,FIB水平显著降低。早产儿颅内出血者PT、APTT、DD水平明显高于健康对照组,FIB水平明显低于健康对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 颅内出血早产儿与健康新生儿PT、APTT、DD、FIB水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of PT, APTT, DD and FIB levels between premature infants with intracranial hemorrhage and healthy newborns $(\bar{x} \pm s)$

组别	$n$	PT(s)	APTT(s)	DD(mg/L)	FIB(g/L)
颅内出血早产儿	134	14.86±5.22	57.79±8.86	0.85±0.38	2.14±0.68
健康新生儿	134	12.82±3.40	48.02±9.16	0.52±0.31	2.43±0.59
$t$ 值		3.541	11.085	9.063	4.887
$P$ 值		0.001	0.000	0.000	0.000

### 2.2 不同胎龄颅内出血早产儿PT、APTT、DD、FIB水平

早期的早产儿58例、晚期早产儿76例PT、APTT、DD、FIB水平进行比较发现,早期早产儿PT、APTT、DD水平均显著高于晚期早产儿,FIB水平显著低于晚期早产儿,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.3 不同胎龄早产儿颅内出血分级情况比较

晚期早产儿颅内出血I度14例、II度22例、III度14例、IV度8例,早期早产儿颅内出血I度11例、II度17例、III度27例、IV度21例,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表2 不同胎龄颅内出血早产儿PT、APTT、DD、FIB水平 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 The TPT, APTT, DD and FIB levels of premature infants with intracranial hemorrhage at different gestational ages $(\bar{x} \pm s)$

组别	$n$	PT $(\bar{x} \pm s, s)$	APTT $(\bar{x} \pm s, s)$	DD $(\bar{x} \pm s, mg/L)$	FIB $(\bar{x} \pm s, g/L)$
晚期早产儿	58	13.74±3.56	53.07±8.32	0.71±0.40	2.34±0.65
早期早产儿	76	15.72±6.49	61.34±9.28	0.95±0.36	1.98±0.71
$t$ 值		2.094	5.343	3.644	3.015
$P$ 值		0.038	0.000	0.000	0.003

表3 不同胎龄颅内出血早产儿PT、APTT、DD、FIB水平 $[n(\%)]$

Table 3 The levels of PT, APTT, DD and FIB in premature infants with intracranial hemorrhage of different gestational ages $[n(\%)]$

组别	$n$	I度占比	II度占比	III度占比	IV度占比
晚期早产儿	58	14(24.14)	22(37.93)	14(24.14)	8(13.79)
早期早产儿	76	11(14.47)	17(22.37)	27(35.53)	21(27.63)
$\chi^2$ 值			8.689		
$P$ 值			0.034		

### 2.4 颅内出血早产儿PT、APTT、DD水平与颅内出血严重程度相关性分析

经Pearson相关分析发现,颅内出血早产儿PT、APTT、DD水平与颅内出血严重程度呈显著正相关(0.076、0.817、0.610,  $P < 0.05$ ),FIB水平与颅内出血严重程度呈显著负相关( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

早产颅内出血的兴奋症状有脑性尖叫、惊厥、易激惹、斜视、眼球震颤、肌张力增高等,抑制症状有拒奶、嗜睡、昏迷、拥抱反射减弱或消失、肌张力降低、双瞳孔大小不等、呼吸节律不规则等,以上临床表现除了与出血部位有关,还与颅内出血的严重程度存在密切关联。

凝血纤溶系统失衡会促进颅内出血发生、进展,血管壁内皮层由单层细胞排列组成,发生血流动力学变化时容易破裂发生出血<sup>[5-6]</sup>。凝血指标检测结果提示新生儿颅内出血者PT、APTT、DD水平显著升高,FIB水平显著降低,与健康新生儿相比较,早产儿血管壁调节能力差,处于被动灌注,早产儿生发层未完全退化并且有丰富的毛细血管网,容易受影响,是出血的好发部位,并且胎龄越小,颅内出血新生儿PT、APTT、DD、FIB水平异常情况越严重。有研究结果提示血浆纤维蛋白原、

血浆高迁移率族蛋白 B1 是发生 ICH 的危险因素, 血浆纤维蛋白原联合血浆高迁移率族蛋白 B1 可预测早产儿颅内出血<sup>[7]</sup>。相比较于其研究, 本研究选取了更为方便、常用的凝血指标, 便于监测, 也能够提供有效的参考信息。陈丹等<sup>[8]</sup>的研究表明早产儿凝血功能随着胎龄的增长逐渐成熟, PT 延长可能与颅内出血的发生有关, 而 DD 增高则与颅内出血的严重程度有关。PT 是反映人体外源性凝血途径的常规试验, PT 延长说明机体外源性凝血途径出现了障碍。DD 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解后产生的一种特异性纤溶标志物, 颅内出血新生儿血小板通过多种途径激活凝血酶, 局部血液发生凝固, 纤溶系统异常, DD 作为凝血过程的最终产物、检测会发现其水平升高<sup>[9]</sup>。本研究还提示了 APTT、FIB 水平异常变化, APTT 延长反映外源性凝血途径, 凝血功能是否正常, 当患者存在凝血因子缺乏时此项指标可根据凝血因子缺乏严重程度不同, 呈现不同程度的延长; 早产儿颅内出血, 尤其是缺氧性缺血导致的颅内出血, 胎龄越小, 机体缺氧导致的凝血状态异常更严重, APTT 延长变化显著, 可能与新生儿接触炎症因子水平有关<sup>[10]</sup>。FIB 是机体止血生理中重要的凝血因子, 其能增强红细胞和血小板的聚集性, 提高全血黏度, 使血液处于高凝和高黏状态, 影响组织血液灌注, 发挥止血功能, 而 FIB 水平降低则不利于出血疾病的病情控制<sup>[11-12]</sup>。陈智等<sup>[13]</sup>的研究提示早产儿凝血功能下降, 胎龄越小影响越大; 凝血六项联合检测对早产儿颅内出血有较高预测价值。胎龄越小的早产儿, FIB 含有较多碳水化合物, 对凝血酶敏感度下降, 其转化为纤维蛋白的速度减慢, PT、APTT 则延长越明显<sup>[14-15]</sup>。本研究中结果还发现以上各指标水平与早产儿颅内出血严重程度关系密切, I、II 度小量出血可无症状, 预后较好, III、IV 度出血周围神经系统症状进展快, 在数分钟倒数小时内意识状态从迟钝转为昏迷, 胎龄越小的新生儿 III、IV 度患儿所占比例越高, 也就是胎龄越小, 病情严重的概率更高, 而且 PT、APTT、DD、FIB 水平异常越明显的患儿病情越严重。

综合以上论述可见, 早产儿颅内出血多存在凝血功能紊乱, PT、APTT、DD 水平升高, FIB 水平降低, 且胎龄越小、凝血指标变化越显著, 而且 PT、

APTT、DD、FIB 水平与颅内出血严重程度具有显著相关性。

### 参考文献

- [1] 吴宇鑫. 足月新生儿颅内出血病因研究进展[J]. 重庆医学, 2022, 51(13): 2331-2335.
- [2] 李展莉, 薛茹, 王玮, 等. 不足 32 周早产儿颅内出血的临床分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(4): 82-86.
- [3] 郭艳莉, 张新华. 新生儿颅内出血的危险因素及与 Apgar 评分的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 2035-2038.
- [4] Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(5): 518.
- [5] 郭健. 甘露醇在新生儿颅内出血患者中的应用及对凝血功能的影响研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(15): 2714-2716.
- [6] Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2021, 35(1): 255-261.
- [7] 叶琴. 颅内出血早产儿的临床特征及其危险因素分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(2): 227-229.
- [8] 陈丹, 陈丽萍, 包蕾. 中早期早产儿生后早期凝血功能异常的危险因素及结局分析[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(9): 1095-1099.
- [9] 朱韵倩, 刘珍, 王晓明. 白细胞介素-6 水平与凝血系统及早产儿颅内出血的相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(5): 546-548.
- [10] 曾连英, 黄玉霞, 曹颖, 等. 早产儿凝血功能指标监测的临床意义分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(5): 815-816.
- [11] 张娇, 吴棋, 胡仁宜, 等. 不同胎龄早产儿凝血功能指标及其与颅内出血发生风险的关系[J]. 河北医学, 2022, 28(5): 813-818.
- [12] Romoli M, Giannandrea D, Zini A. Fibrinogen depletion and intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke: a meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2022, 43(2): 1127-1134.
- [13] 陈智, 李明, 葛中玲. 凝血六项联合检测预测早产儿颅内出血临床价值[J]. 中国临床研究, 2020, 33(8): 1101-1103+1107.
- [14] 李丽娜. 不同胎龄早产儿凝血功能监测结果及与出血性疾病的相关性分析[J]. 哈尔滨医药, 2021, 41(4): 26-27.
- [15] 李康裕, 史惠, 陈日玲. 早产儿凝血功能异常的危险因素分析及其与新生儿危重病例评分的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(8): 834-837.

# 舒芬太尼静脉自控镇痛对宫颈癌术后患者疼痛及应激反应的影响

孟明华<sup>1\*</sup> 邹长玲<sup>2</sup> 吕慎娟<sup>1</sup> 李慧敏<sup>1</sup> 李震<sup>1</sup>

**【摘要】**目的 探讨舒芬太尼静脉自控镇痛对宫颈癌术后患者疼痛及应激反应的影响。方法 选取2020年2月至2022年3月济南市第二妇幼保健院共102例宫颈癌手术患者为研究对象,根据不同麻醉药物分成两组,对照组予地佐辛,研究组予舒芬太尼,均行静脉自控镇痛,比较围术期两组应激反应和炎症因子,疼痛评分,不良反应和镇痛按压次数、抑郁评分变化。**结果** 麻醉前两组应激指标去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)、皮质醇(Cor)和炎症因子C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后舒芬太尼组2、6、12、24h指标含量均较同时段地佐辛组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。麻醉前和术后2、6、12、24h两组NRS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );麻醉前两组VAS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),术后舒芬太尼组6、12、24hVAS评分均较同时段地佐辛组低,差异有统计学意义( $t=0.971、4.205、14.446、15.345, P<0.05$ )。舒芬太尼组不良反应发生率显著低于地佐辛组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.320, P<0.05$ ),舒芬太尼组镇痛按压次数、抑郁评分显著低于地佐辛组,差异有统计学意义( $t=9.579、10.164, P<0.05$ )。**结论** 舒芬太尼静脉自控镇痛能缓解宫颈癌术后患者疼痛程度,降低机体应激反应,这可能和该药物能抑制炎症反应有关,且不良反应轻。

**【关键词】** 舒芬太尼; 静脉自控镇痛; 宫颈癌术后; 疼痛数字评分; 应激反应; 炎症因子; 疼痛视觉模拟评分

## Effect of sufentanil patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain and stress response in patients with cervical cancer

MENG Minghua<sup>1\*</sup>, ZOU Changling<sup>2</sup>, LV Shenjuan<sup>1</sup>, LI Huimin<sup>1</sup>, LI Zhen<sup>1</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Jinan Second Maternal and Child Health Hospital, Jinan, Shandong, China, 271199; 2. Department of Anesthesiology, Gangcheng District People's Hospital, Jinan, Shandong, China, 271104)

**【ABSTRACT】** **Objective** To investigate the effect of sufentanil patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain and stress response in patients with cervical cancer. **Methods** 102 patients with cervical cancer surgery from February 2020 to March 2022 in Jinan Second Maternal and Child Health Hospital were selected and divided into two groups according to different anesthetic drugs. The control group was given dezocine, and the study group was given sufentanil. and the stress response and inflammatory factors, pain score, the changes of adverse reactions, times of analgesia and depression scores were compared between the two groups. **Results** there was no significant difference in the contents of norepinephrine (NE), epinephrine (E), cortisol (COR), inflammatory factor C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) between the two groups before anesthesia ( $P>0.05$ ), and the index content of sufentanil group was lower than that of dezocine group at 2 h, 6 h, 12 h and 24 h after operation, and the difference was statistically signifi-

基金项目:济南市科技计划项目(202012385)

作者单位:1. 济南市第二妇幼保健院麻醉科, 山东, 济南 271199

2. 济南市钢城区人民医院麻醉科, 山东, 济南 271104

\*通信作者: 孟明华, E-mail: 1159692685@qq.com

cant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in NRS scores between the two groups before anesthesia and at 2 h, 6 h, 12 h and 24 h after operation ( $P>0.05$ ), there was no significant difference in VAS scores between the two groups before anesthesia ( $P>0.05$ ), but the VAS score of sufentanil group was lower than that of dezocine group at 6 h, 12 h and 24 h after operation, the difference was statistically significant ( $t=0.971, 4.205, 14.446, 15.345, P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the sufentanil group was significantly lower than that in the dezocine group ( $\chi^2=4.320, P<0.05$ ), and the times of analgesia and depression score in the sufentanil group were significantly lower than those in the dezocine group ( $t=9.579, 10.164, P<0.05$ ).

**Conclusion** Patient controlled intravenous analgesia with sufentanil can relieve pain and reduce the stress reaction in patients with cervical cancer after operation, which may be related to the inhibition of inflammatory reaction and mild adverse reactions.

**[KEY WORDS]** Sufentanil; Patient-controlled intravenous analgesia; Postoperative cervical cancer; Digital pain score; Stress response; Inflammatory factors; Pain visual analog score

宫颈癌手术治疗方案因手术范围广,往往对女性患者带来生理和心理问题,宫颈癌术后24 h患者疼痛明显<sup>[1]</sup>。术后疼痛作为一种强烈急性疼痛,机体应激反应大,容易给患者带来精神上打击,且影响患者全身各系统,患者也容易出现焦虑、抑郁情绪,影响患者康复<sup>[2]</sup>。术后自控静脉镇痛中阿片类镇痛药物不良反应大,使人们心存恐惧。故镇痛效果好、安全系数高的镇痛药物为临床迫切需要。舒芬太尼是 $\mu$ 阿片受体激动剂,为N-4 噻吩衍生物,是高选择性 $\mu$ 受体激动剂,和 $\nu$ 受体结合力是芬太尼的7.7倍,镇痛效能是芬太尼5~10倍,具有分布容积小、清除率高、消除半衰期短等优势,无体内明显蓄积现象<sup>[3]</sup>。本次研究观察舒芬太尼静脉自控镇痛对宫颈癌术后疼痛和应激反应影响性,以选择最佳药物,提高疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 基本资料

选取2020年2月至2022年3月济南市第二妇幼保健院共102例宫颈癌手术患者为研究对象,根据不同麻醉药物分成两组,对照组予地佐辛,研究组予舒芬太尼。地佐辛组51例,平均年龄( $51.74\pm 5.13$ )岁;平均体重( $59.95\pm 4.27$ )kg;肿瘤分期: I B期9例、II A期31例、II B期11例;平均手术时间( $195.64\pm 61.31$ )min。舒芬太尼组51例,平均年龄( $51.91\pm 5.31$ )岁;平均体重( $60.31\pm 4.41$ )kg;肿瘤分期: I B期11例、II A期28例、II B期12例;平均手术时间( $196.89\pm 62.14$ )min。两组患者在年龄、体重、肿瘤分期、手术时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性。本实验经医院伦理委员会批准。

纳入标准:①均符合宫颈癌诊断标准<sup>[4]</sup>;②麻醉医师协会分级<sup>[5]</sup>为I~II级,体质指数 $<30\text{ kg/m}^2$ ;

③术前评估肝肾功能正常,均签署知情同意书。排除标准:①严重心血管疾病、高血压病;②既往长期应用镇静药、镇痛药、非甾体抗炎药、糖皮质激素、酗酒等;③对本试验严重药物存在过敏者。

### 1.2 方法

所有患者进入手术室后均开放外周静脉通路,建立心电监护,监测血压、血氧饱和度等,采用静脉复合全身静脉麻醉方法,静脉快速诱导,药物采用舒芬太尼 $0.4\ \mu\text{g/kg}$ ,依托咪酯 $0.3\ \text{mg/kg}$ ,罗库溴铵 $0.6\ \text{mg/kg}$ ,待血压、心率平稳后气管插管。麻醉前采用 $0.5\%\sim 1.5\%$ 七氟烷+丙泊酚 $3\ \text{mg/kg}\cdot\text{h}$ +瑞芬太尼 $0.2\ \mu\text{g/kg}\cdot\text{h}$ ,根据患者血压、心率调整麻醉药物浓度,密切观察患者病情变化,手术结束前停用罗库溴铵,关腹前停用七氟烷。手术结束前10 min连接自控镇痛装置(由江苏人先医疗科技有限公司提供),地佐辛组予地佐辛 $0.2\ \text{mg/kg}$ +托烷司琼 $5\ \text{mg}$ 并入 $0.9\%$ 氯化钠注射液稀释成 $100\ \text{mL}$ ,舒芬太尼组则予舒芬太尼 $2\ \mu\text{g/kg}$ +托烷司琼 $5\ \text{mg}$ 并入 $0.9\%$ 氯化钠注射液稀释成 $100\ \text{mL}$ ,设置参数为 $2\ \text{mL/h}$ ,自控剂量为 $1\ \text{mL/次}$ ,锁定时间为 $1\ \text{min}$ ,极限量为 $10\ \text{mL/h}$ ,手术结束拔管并苏醒离开恢复室后告知家属和患者正确使用方法。

### 1.3 观察指标和内容

①比较两组麻醉前、术后2、6、12、24 h在应激反应指标NE、E、Cor指标变化情况。抽取静脉血 $2\ \text{mL}$ ,采用酶联免疫吸附法检测Cor,采用放射免疫法检测NE、E。②比较两组麻醉前、术后2、6、12、24 h在炎症反应指标变化情况,指标包括CRP、TNF- $\alpha$ ,离心 $10\ \text{min}$ ,抽取静脉血 $2\ \text{mL}$ ,TNF- $\alpha$ 采用酶联免疫吸附法检测,仪器购自美国Bio-TEK酶标仪。CRP则采用免疫透射比浊法检测,检测

仪器采用东芝 7100 型全自动生化仪。③观察两组麻醉前、术后 2、6、12、24 h 疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) 和疼痛视觉模拟评分 (Visual Analogue Scale/Score, VAS)<sup>[6]</sup> 变化并比较, NRS 评分由具有执业资格的医师根据患者实际情况进行评估, 分为: 0 分、1 分、2 分、3 分、4 分、5 分、6 分、7 分、8 分、9 分、10 分。VAS 评分由患者根据自身感受进行评估, 具体的操作方法是使用一条长约 10 cm 的游动标尺, 一面标有 10 个刻度, 两端分别为“0”分端和“10”分端, 0 分表示无痛, 10 分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。④比较两组围术期不良反应、抑郁评分和镇痛按压次数。不良反应包括恶心呕吐、头晕头痛; 抑郁评分: ≤50 分为无抑郁, 50~59 分为轻度, 60~69 分为中度, ≥70 分为重度。镇痛按压次数以患者从开始自控镇痛使用至药液完毕期间按压追加剂量次数为准。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行处理, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行表示, 两组间用 *t* 检验; 计数资料采用

*n*(%) 表示, 行  $\chi^2$  检验。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组应激反应指标比较

麻醉前两组 NE、E、Cor 含量比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 术后舒芬太尼组 2、6、12、24 h NE、E、Cor 含量均较同时间段地佐辛组低, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 1。

### 2.2 两组炎症因子比较

麻醉前两组 CRP、TNF- $\alpha$  含量比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 术后舒芬太尼组 2、6、12、24 h CRP、TNF- $\alpha$  含量均较同时间段地佐辛组低, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 2。

### 2.3 两组镇痛效果评分比较

麻醉前和术后 2、6、12、24 h 两组 NRS 评分比较差异无统计学意义 (*P*>0.05); 麻醉前两组 VAS 评分差异无统计学意义 (*P*>0.05), 术后舒芬太尼组 6、12、24 h VAS 评分均较同时间段地佐辛组低, 差异有统计学意义 (*P*<0.05)。见表 3。

表 1 两组应激反应指标比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , ng/mL]

Table 1 Comparison of stress response indicators between the two groups [ $(\bar{x} \pm s)$ , ng/mL]

指标	组别	麻醉前	术后			
			2 h	6 h	12 h	24 h
NE	地佐辛组	210.44±37.85	288.96±48.95 <sup>a</sup>	274.52±42.13 <sup>ab</sup>	262.16±30.61 <sup>abc</sup>	234.13±21.45 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	211.12±37.78	254.34±41.43 <sup>a</sup>	231.13±36.75 <sup>ab</sup>	228.94±30.14 <sup>ab</sup>	216.77±32.35 <sup>bcd</sup>
	<i>t</i> 值	0.091	7.857	8.247	9.567	7.848
	<i>P</i> 值	0.928	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
E	地佐辛组	122.55±21.46	203.33±30.57 <sup>a</sup>	178.95±28.43 <sup>ab</sup>	165.66±25.56 <sup>abc</sup>	151.12±23.48 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	123.01±21.64	160.23±28.78 <sup>a</sup>	149.68±25.52 <sup>ab</sup>	140.14±21.13 <sup>abc</sup>	125.23±20.14 <sup>bcd</sup>
	<i>t</i> 值	0.678	8.906	8.844	9.342	9.577
	<i>P</i> 值	0.091	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Cor	地佐辛组	223.63±23.45	280.68±31.78 <sup>a</sup>	270.24±27.86 <sup>ab</sup>	257.82±24.31 <sup>abc</sup>	249.95±22.24 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	224.11±23.52	254.43±24.67 <sup>a</sup>	240.95±22.14 <sup>ab</sup>	230.46±21.78 <sup>abc</sup>	220.94±20.96 <sup>bcd</sup>
	<i>t</i> 值	1.053	10.166	9.968	9.036	8.689
	<i>P</i> 值	0.101	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组麻醉前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与同组术后 2 h 比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与同组术后 6 h 比较, <sup>c</sup>*P*<0.05; 与同组术后 12 h 比较, <sup>d</sup>*P*<0.05。

表 2 两组炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

指标	组别	麻醉前	术后			
			2 h	6 h	12 h	24 h
CRP (mg/mL)	地佐辛组	24.78±3.13	53.24±9.67 <sup>a</sup>	47.81±7.89 <sup>ab</sup>	43.26±6.11 <sup>abc</sup>	33.77±4.14 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	25.12±3.11	38.96±7.35 <sup>a</sup>	33.43±5.43 <sup>ab</sup>	27.75±4.24 <sup>abc</sup>	25.11±2.89 <sup>bcd</sup>
	<i>t</i> 值	0.655	8.894	10.135	12.142	11.689
	<i>P</i> 值	0.193	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	地佐辛组	26.46±5.63	59.95±8.45 <sup>a</sup>	51.14±7.22 <sup>ab</sup>	45.34±5.36 <sup>abc</sup>	32.27±4.21 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	26.74±5.56	38.92±7.57 <sup>a</sup>	34.67±6.71 <sup>ab</sup>	29.46±4.57 <sup>abc</sup>	26.94±4.37 <sup>bcd</sup>
	<i>t</i> 值	0.712	10.477	11.145	13.246	13.427
	<i>P</i> 值	0.135	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与同组麻醉前比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与同组术后 2 h 比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与同组术后 6 h 比较, <sup>c</sup>*P*<0.05; 与同组术后 12 h 比较, <sup>d</sup>*P*<0.05。

2.4 两组不良反应等指标比较

舒芬太尼组不良反应发生率显著低于地佐辛

组,镇痛按压次数、抑郁评分显著低于地佐辛组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表3 两组镇痛效果评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of analgesic effect scores between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	麻醉前	术后			
			2 h	6 h	12 h	24 h
NRS(分)	地佐辛组	2.15±1.03	4.06±0.55 <sup>a</sup>	3.46±0.93 <sup>ab</sup>	3.15±0.85 <sup>abc</sup>	2.44±0.56 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	2.17±1.08	3.98±0.52 <sup>a</sup>	3.41±0.87 <sup>ab</sup>	3.05±0.86 <sup>abc</sup>	2.35±0.51 <sup>abcd</sup>
	<i>t</i> 值	-0.097	0.762	0.823	0.767	0.856
	<i>P</i> 值	0.923	0.447	0.512	0.469	0.393
VAS(分)	地佐辛组	3.13±0.94	3.05±0.32 <sup>a</sup>	4.14±0.41 <sup>ab</sup>	5.02±0.35 <sup>abc</sup>	5.63±0.41 <sup>abcd</sup>
	舒芬太尼组	3.17±0.97	2.99±0.31 <sup>a</sup>	3.81±0.39 <sup>ab</sup>	3.94±0.41 <sup>abc</sup>	3.99±0.52 <sup>abcd</sup>
	<i>t</i> 值	-0.102	0.971	4.205	14.446	15.345
	<i>P</i> 值	0.984	0.337	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组麻醉前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组术后2 h比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与同组术后6 h比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与同组术后12 h比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

表4 两组不良反应等指标比较 [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups [ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	<i>n</i>	不良反应 <i>n</i> (%)		镇痛按压次数(次)	抑郁评分(分)
		恶心呕吐	头晕头痛		
地佐辛组	51	6(11.76)	4(7.84)	7.66±1.35	61.23±9.34
舒芬太尼组	51	2(3.92)	1(1.96)	4.13±1.02	50.11±3.17
$\chi^2$ 值		4.320		9.579	10.164
<i>P</i> 值		0.038		<0.001	<0.001

3 讨论

研究显示,宫颈癌根治术后机体会出现严重炎症反应,释放大量的白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症因子,这些因子会进一步刺激生成环氧合酶-2,中枢神经系统进一步产生严重致痛作用<sup>[7]</sup>。另外,术后疼痛会改变机体内分泌水平,血清应激因子升高,机体应激反应增强。这些均增加患者术后疼痛和不良反应,围术期镇痛对重大手术至关重要,不仅确保手术安全,也能增加患者术后舒适度,避免术后各种并发症<sup>[8]</sup>。

舒芬太尼是目前芬太尼家族中镇痛作用最强药物,属于强效阿片类镇痛药物,镇痛效果是芬太尼5~10倍,效果确切,起效快<sup>[9]</sup>;同时舒芬太尼有较高亲脂性,可穿透血脑屏障、神经细胞膜,镇痛作用时间久。应激反应指标E、NE为肾上腺髓质主要部分,交感节前神经支配髓质分泌细胞,机体处于应激状态,交感神经兴奋,增加NE、E水平<sup>[10]</sup>。而舒芬太尼会抑制神经冲动,促使迷走神经兴奋,改善机体应激反应,降低E、NE释放。应用舒芬太尼自控镇痛操作简单、镇痛效果确切,不影响静脉用药,

可避免静脉炎,其镇痛机制是直接作用于中枢受体,和脊髓、延髓、中脑等痛觉传导区产生镇痛作用,且其效价是芬太尼5~10倍,和阿片 $\nu 1$ 受体有更高选择性<sup>[11]</sup>。同时舒芬太尼能有效抑制炎症反应,这也是因为该药物有强大阿片受体亲和力,应激反应轻,故炎症渗出低,血压、血氧等指标平稳。本研究结果还反映出舒芬太尼自控镇痛对控制术后疼痛效果满意,患者能平稳度过围术期。但观察疼痛评分情况在术后6、12、24 h出现变化。一方面说明舒芬太尼镇痛作用显著,而之所以出现疼痛评分差异,分析原因,可能和患者身体机能减退,特别是学习、记忆方面障碍,患者在主诉疼痛方面存在困难<sup>[12]</sup>,VAS评分更适合于低学历者和对疼痛明显者<sup>[13]</sup>。在应用NRS评分时,要考虑疼痛性质、持续时间和加重减轻因素等<sup>[14]</sup>,单个维度评价较难获得准确疼痛信息,但本次研究时间短,疼痛评估仍有待进一步完善。

宫颈癌切除术后,因女性生殖器官被切除,加上对疾病恐惧,患者容易出现抑郁情绪。抑郁评分由Zung改编,能准确反映抑郁状态<sup>[15]</sup>。舒芬太尼能够作用于大脑前额叶皮质,能激活蛋白合成,激活游离突触信号通路,增加脑源性神经营养因子,提高神经突触数量和成熟度,实现突触再构,抗抑郁效果好<sup>[16]</sup>。另外一方面,不良反应低、自控镇痛效果好能让患者舒适度过围术期,心理负担轻也能降低患者不良情绪产生。

综上,舒芬太尼静脉自控镇痛能有效减轻宫颈癌术后应激反应,镇痛作用好,不良反应轻。

(下转第1233页)

· 论 著 ·

# CTA与3D CE-MRA对糖尿病足患者下肢动脉硬化病变的诊断价值

周莉<sup>1\*</sup> 刘芝克<sup>1</sup> 董景宣<sup>2</sup> 刘义杰<sup>3</sup>

**【摘要】**目的 探究CT血管造影(CTA)与三维增强磁共振血管造影(3D CE-MRA)对糖尿病足(DF)患者下肢动脉硬化病变的诊断价值。方法 选取临泉县人民医院2020年7月至2022年7月120例糖尿病足患者资料,所有患者均行CTA、3D CE-MRA、数字减影血管造影(DSA)影像学检查。以DSA检查为金标准,比较CTA、3D CE-MRA与DSA对糖尿病足患者的下肢动脉硬化病变的诊断价值,分析不同检测方式对下肢各段动脉硬化病变支数、狭窄程度分级的检出情况。**结果** 1 684段血管中,DSA检测狭窄693段,非狭窄991段;CTA检测680段狭窄,1 004段非狭窄,其中漏诊61例,误诊48例,诊断敏感度为91.20%,特异度为95.15%,准确率为93.53%,kappa值为0.866;3D CE-MRA检测687段狭窄,997段非狭窄,其中漏诊44例,误诊38例,诊断敏感度为93.65%,特异度为96.16%,准确率为95.13%,kappa值为0.899;CTA、3D CE-MRA各段检出率与DSA比较均无统计学意义( $\chi^2=1.188, 3.703, 0.408, P>0.05$ );CTA诊断0~IV级的准确率分别为89.56%、92.14%、88.30%、88.67%、91.80%,总准确率为90.20%;3D CE-MRA诊断0~IV级的准确率分别为91.04%、92.96%、88.20%、93.79%、90.63%,总准确率为91.63%。**结论** CTA与3D CE-MRA对DF患者下肢动脉硬化病变均具有较高的诊断价值,其中3D CE-MRA对早期动脉血管狭窄的诊断准确性略高于CTA。

**【关键词】** CT血管造影;三维增强磁共振血管造影;数字减影血管造影;糖尿病足;下肢动脉硬化;动脉狭窄

## Diagnostic value of CTA and 3D CE-MRA on lower extremity atherosclerotic lesions in patients with diabetic foot

ZHOU Li<sup>1\*</sup>, LIU Zhike<sup>1</sup>, DONG Jingxuan<sup>2</sup>, LIU Yijie<sup>3</sup>

(1. CT and MRI Room, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400; 2. Department of General Medicine, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400; 3. Department of Vascular Surgery, Linquan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236400)

**【ABSTRACT】 Objective** To explore the diagnostic value of CT angiography (CTA) and three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography (3D CE-MRA) on lower extremity atherosclerotic lesions in patients with diabetic foot (DF). **Methods** The data of 120 patients with DF in Linquan County People's Hospital from July 2020 to July 2022 were retrospectively analyzed. All patients underwent CTA, 3D CE-MRA and digital subtraction angiography (DSA). With DSA examination as the gold standard, the diagnostic value of CTA, 3D CE-MRA and DSA on lower extremity atherosclerotic lesions in patients with DF as well as detection status of atherosclerotic lesion count in each segment of lower extremity and grading of stenosis by different detection methods were compared. **Results** Among 1 684 segments of blood vessels, DSA de-

基金项目:安徽省自然科学基金面上项目(1908085MH215)

作者单位:1. 临泉县人民医院CT、MRI室,安徽,阜阳 236400

2. 临泉县人民医院全科医学科,安徽,阜阳 236400

3. 临泉县人民医院血管外科,安徽,阜阳 236400

\*通信作者:周莉, E-mail: kaixinyixiaozi@163.com

tected 693 stenosis segments and 991 non-stenosis segments and CTA detected 680 stenosis segments and 1,004 non-stenosis segments, and there were 61 cases of missed diagnosis and 48 cases of misdiagnosis, and the diagnostic sensitivity, specificity, accuracy rate and kappa value were 91.20%, 95.15%, 93.53% and 0.866. 687 segments of stenosis and 997 segments of non-stenosis were detected by 3D CE-MRA, and there were 44 cases of missed diagnosis and 38 cases of misdiagnosis, and the diagnostic sensitivity, specificity, accuracy rate and kappa value were 93.65%, 96.16%, 95.13% and 0.899. There were 214 segments of superior genicular artery, 353 segments of inferior genicular artery and 126 segments of foot artery among 693 segments of stenosis. There was no statistical significance in the detection rate of each segment by CTA and 3D CE-MRA compared to DSA ( $\chi^2=1.188, 3.703, 0.408, P>0.05$ ). Among 1,684 segments of blood vessels, there were 334 segments of stenosis grade 0, 334 segments of grade I, 358 segments of grade II, 297 segments of grade III and 61 segments of grade IV. The accuracy rates of CTA in the diagnosis of grades 0~IV were 89.56%, 92.14%, 88.30%, 88.67% and 91.80% respectively. The accuracy rates of 3D CE-MRA in the diagnosis of grades 0~IV were 91.04%, 92.96%, 88.20%, 93.79% and 90.63% respectively. **Conclusion** Both CTA and 3D CE-MRA have high diagnostic value on lower extremity atherosclerotic lesions in patients with DF, and the accuracy of 3D CE-MRA in diagnosing early arterial stenosis is slightly higher than that of CTA.

**[KEY WORDS]** CT angiography; Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography; Digital subtraction angiography; Diabetic foot; Lower extremity arteriosclerosis; Arterial stenosis

糖尿病足(Diabetic foot, DF)是糖尿病患者下肢血管病变后引起的足部感染,临床表现为足部溃疡、疼痛、下肢麻木等,严重者可引起深层组织破坏,导致伤残、截肢等不良后果。因此,早期诊治下肢动脉病变对DF临床治疗十分重要<sup>[1]</sup>。血管数字减影(digital Subtraction Angiography, DSA)是目前临床上公认的下肢动脉病变诊断金标准,可有效判断血管病变类型及严重程度。但DSA为有创检查,造影剂具有一定的伤害性且诊断费用较高,因而临床适用性有限<sup>[2]</sup>。CT血管造影(CT angiography, CTA)具有扫描快、操作简单、微创等优点,对人体血管及周围组织的显影较为清晰,因而更易被大众接受<sup>[3]</sup>。三维增强磁共振血管造影(3D contrast enhanced MR angiography, 3D CE-MRA)借助磁共振现象从人体获得电磁信号,可多角度、多方位清晰显示下肢动脉形态和血流动力学信息,对判断血管病变、狭窄、畸形有较高的价值<sup>[4]</sup>。目前关于CTA与3D CE-MRA的临床诊断价值比较尚存在争议,对此,本研究通过分析二者在DF患者下肢动脉硬化病变中的诊断效果,探究其临床应用价值,现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取临泉县人民医院2020年7月至2022年7月120例糖尿病足患者资料。纳入标准:①符合国

际糖尿病足工作组(the international working group on the diabetic foot, IWGDF)2019版<sup>[5]</sup>DF诊断指南中相关标准,存在下肢动脉硬化病变;②年龄 $\geq 40$ 岁;③Wagner分级为I~V级;④均无DSA、CTA、3D CE-MRA检查禁忌症;⑤临床资料完整;排除标准:①合并严重肝肾等脏器功能障碍者、恶性肿瘤患者;②外伤引起的下肢静脉损伤者;③合并全身感染、酮症酸中毒、高钾血症患者。其中男性73例,女性47例,年龄40~74岁,平均(57.22 $\pm$ 8.36)岁;体质指数(body mass index, BMI)21~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.31 $\pm$ 1.43)kg/m<sup>2</sup>;病程2~13年,平均(7.13 $\pm$ 2.44)年;合并高血压34例,高血脂14例,冠心病21例;入院症状下肢肿胀、疼痛87例,间接性跛行47例,患肢远端动脉搏动减弱或消失64例,患肢脚趾溃疡、坏疽31例。共检出患肢173支,扫描血管1684段,膝上动脉527段,膝下动脉816段,足动脉341段,其中狭窄693段,非狭窄991段。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

### 1.2 检查方法

DSA检查:参考文献<sup>[6]</sup>,观察患者患侧髂动脉、股动脉、足背动脉血流状况及动脉狭窄程度。CTA检查:参考文献<sup>[7]</sup>,分别于延迟8s、25s后进行动脉期、静脉期扫描,扫描时间为25~35s,而后将扫描数据送至工作站进行容积重建(volumerendering technique, VR)、最大密度投影(maximumin-

tensity projection, MIP)、曲面重建(curvedplane reconstruction, CPR),由专业影像科医师进行图像分析。

3D CE-MRA 检查:方参考文献<sup>[8]</sup>由专业影像科医师利用 3D 后处理功能进行下肢血管图像重建。

图像评估:所有患者的影像学图像均由本院 2 名 5 年以上影像科工作经验的医师进行阅片,综合评估患者下肢动脉硬化状况及血管狭窄程度。

血管分支标准<sup>[9]</sup>:1 级(膝上动脉),包括髂动脉至股浅动脉;2 级(膝下动脉)腓动脉、胫动脉、腓动脉;3 级(足背动脉)。

动脉狭窄程度<sup>[10]</sup>:以血管纵轴为标准,测量残余腔内径,计算内径减少百分比,0 级:无狭窄;I 级(轻度狭窄):狭窄程度<50%;II 级(中度狭窄):狭窄程度 50%~75%;III 级(重度狭窄):狭窄程度>75%;IV 级(闭塞):狭窄程度=100%,以狭窄程度≥50 为血管狭窄。

### 1.3 观察指标

①比较 CTA、3D CE-MRA 与 DSA 对下肢动脉硬化病变的诊断价值;②比较不同检测方式对下肢各部位病变血管的检出情况;③分析 CTA 检测病变下肢血管狭窄程度分级的情况;④分析 3D CE-MRA 检测病变下肢血管狭窄程度分级的情况。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据,计数资料以  $n(\%)$  表示,行卡方检验;计量数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CTA、3D CE-MRA 与 DSA 对下肢动脉硬化病变的诊断价值分析

1684 段血管中,CTA 检测 680 段狭窄,1004 段非狭窄,诊断敏感度为 91.20%,特异度为

95.15%,准确率为 93.53%,kappa 值为 0.866,具有较高的一致性(Kappa 值>0.75);3D CE-MRA 检测 687 段狭窄,997 段非狭窄,诊断敏感度为 93.65%,特异度为 96.16%,准确率为 95.13%,kappa 值为 0.899,具有较高的一致性(Kappa 值>0.75)。见表 1。

表 1 CTA、3D CE-MRA 与 DSA 对下肢动脉硬化病变的诊断价值分析 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Consistency of CTA, 3D CE-MRA and DSA in the diagnosis of lower extremity arteriosclerosis [ $n(\%)$ ]

检测方式	DSA		合计 ( $n=1684$ )
	狭窄( $n=693$ )	非狭窄( $n=991$ )	
CTA	狭窄	632(91.20)	680(40.38)
	非狭窄	61(8.80)	1004(59.62)
3D CE-MRA	狭窄	649(93.65)	687(40.80)
	非狭窄	44(6.35)	997(59.20)

### 2.2 不同检测方式对下肢各部位病变血管的检出情况比较

CTA、3D CE-MRA 各段检出率与 DSA 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 CTA 诊断病变下肢血管狭窄程度分级的情况分析

CTA 诊断 0~IV 级的准确率分别为 89.56%、92.14%、88.30%、88.67%、91.80%,总准确率为 90.20%。见表 3。

### 2.4 3D CE-MRA 诊断病变下肢血管狭窄程度分级的情况分析

3D CE-MRA 诊断 0~IV 级的准确率分别为 91.04%、92.96%、88.20%、93.79%、90.63%,总准确率为 91.63%。见表 4。

## 3 讨论

DSA 作为 DF 诊断的金标准,可清晰显示血管血流动力学状态,明确受累血管段、病变程度等,具有较高的临床参考价值<sup>[11]</sup>。与 DSA 相比,CTA 创伤性较小,操作简单,检测时间较短,禁忌症较

表 2 不同检测方式对下肢不同部位的检出情况比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 Comparison of Qingjuang detected in different parts of lower limbs by different detection methods [ $n(\%)$ ]

检查方式	膝上动脉( $n=527$ )		膝上动脉( $n=816$ )		足背动脉( $n=341$ )	
	狭窄	非狭窄	狭窄	非狭窄	狭窄	非狭窄
CTA	197(37.38)	330(62.62)	317(38.85)	499(61.15)	118(34.60)	223(65.40)
3D CE-MRA	203(38.52)	324(61.48)	324(39.71)	492(60.29)	122(35.78)	219(64.22)
DSA	214(40.61)	313(59.39)	353(43.26)	463(56.74)	126(36.95)	215(63.05)
$\chi^2$ 值	1.188		3.703		0.408	
$P$ 值	0.552		0.157		0.815	

表3 CTA检测病变下肢血管狭窄程度分级的情况分析 [n(%)]

Table 3 Analysis of CTA in detecting the degree of stenosis of lower limb vessels [n(%)]

CTA	DSA					合计
	0级(非)	I级(非)	II级	III级	IV级	
0级(非)	309(92.51)	11(1.74)	19(5.31)	6(2.02)	0(0.00)	345
I级(非)	14(4.19)	586(92.43)	23(6.42)	13(4.38)	0(0.00)	636
II级	11(3.29)	22(3.47)	302(84.36)	7(2.36)	0(0.00)	342
III级	0(0.00)	15(2.37)	14(3.91)	266(89.56)	5(8.20)	300
IV级	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(1.68)	56(91.80)	61
合计	334	634	358	297	61	1684

表4 3D CE-MRA检测病变下肢血管狭窄程度分级的情况分析 [n(%)]

Table 4 Analysis of 3D CE-MRA in detecting the degree of stenosis of diseased lower limb vessels [n(%)]

CTA	DSA					合计
	0级	I级	II级	III级	IV级	
0级	305(91.32)	15(2.37)	15(4.19)	0(0.00)	0(0.00)	335
I级	16(4.79)	594(93.69)	20(5.58)	9(3.03)	0(0.00)	639
II级	13(3.89)	19(3.00)	314(87.71)	10(3.37)	0(0.00)	356
III级	0(0.00)	6(0.95)	9(2.51)	272(91.58)	3(4.92)	290
IV级	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	6(2.02)	58(95.08)	64
合计	334	634	358	297	61	1684

少,且检测费用较低,因而临床上更易被患者接受。3D CE-MRA具有成像快、无辐射、费用低等优势,通过3D成像技术可全方位旋转构建血管立体图像。本研究结果显示,CTA诊断下肢动脉硬化病变的敏感度为93.65%,特异度为96.16%,准确率为95.13%,Kappa值为0.899。3D CE-MRA诊断DF患者下肢动脉硬化的敏感度为93.65%,特异度为96.16%,准确率为95.13%,kappa值为0.899。赵登玲等<sup>[12]</sup>采用3D CE-MRA对血管狭窄程度的诊断与DSA诊断的Kappa为0.786,略小于本研究,分析原因主要为诊断病症及主要病变血管部位差异,其主要为脑血管诊断,血管分布较为复杂,检测困难度较大。

老年糖尿病下肢动脉病变具有多发性、复杂性等特点,受累范围包含膝上动脉、膝下动脉、足动脉,且多累及远端小动脉,因而检查范围较广。而大部分老年患者身体机能较差,存在多种基础病症,因而对检测时间、肾毒性要求较高,因而DSA检查适应人群有限,不适合作为临床疾病筛选及治疗后复查手段<sup>[13]</sup>。CTA通过VR、MIP、CPR等后处理技术可对多个被检测部位血管形态、走向、血管内病变进行清晰成像,其中MIP技术可良好显示小动脉血管的形态,CPR技术可进行血管整体结构、冠状位、矢状位等任意切面展示,因而在对血管病变部位、狭窄程度及血管壁钙化等指标检测中具有优势<sup>[14]</sup>。与MRA相比,CTA增添了

立体观察、血流状态测定、仿真血管内部结构呈现等功能,弥补了最初成像条件不稳定、血流信号波动等缺点,成像较为清晰,近年来已成为临床应用的热门技术<sup>[15]</sup>。本文研究中,693段狭窄段中膝上动脉214段,膝下动脉353段,足动脉126段,CTA、3D CE-MRA各段检出率与DSA比较差异无统计学意义,提示两种检测方式对病变血管的检出率均较高。

刘衡等<sup>[16]</sup>研究发现,CTA对糖尿病患者下肢动脉血管狭窄程度分级的诊断价值较高。杨静等<sup>[17]</sup>研究表明,3D CE-MRA对大脑中动脉狭窄的诊断价值较高。本文研究在血管狭窄分级诊断中,CTA与3D CE-MRA诊断病变血管狭窄程度分级中各级准确性比较差异均无统计学意义,与上述研究结果一致。进一步分析发现,两组在0级~II级诊断准确率最为接近,而在III级的诊断准确度相差稍大,提示与CTA相比,3D CE-MRA更有利于早期血管狭窄病变的诊断。

综上所述,CTA与3D CE-MRA对DF患者下肢动脉硬化病变均具有较高的诊断价值,其中3D CE-MRA对早期动脉血管狭窄的诊断准确性略高于CTA。

## 参考文献

- [1] 张会峰,许樟荣,冉兴无.糖尿病足的相关定义和标准[J].中华糖尿病杂志,2020,12(6):363-368.

- [2] 范卫东,郭兴友,张拓. DSA引导下血管腔内成形术治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(4): 273-277.
- [3] 郑亚成. 64排CTA在下肢动脉硬化闭塞症患者介入治疗中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(12): 184-186.
- [4] 姜海龙,王丽萍,毛存男,等. 双流高压注射器进行低浓度对比剂CE-MRA在头颈动脉狭窄诊断中的应用[J]. 中国医疗设备, 2019, 34(1): 78-80+87.
- [5] International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 1: e3280.
- [6] 庄勇,曾锦树,叶小剑,等. 超声引导下血管成形术治疗DSA相对禁忌下肢动脉硬化闭塞症[J]. 中国介入影像与治疗学, 2019, 16(9): 560-563.
- [7] 叶欣,毛培军,李洁,等. CTA、MRA检查对糖尿病足下肢动脉病变的诊断价值及病变的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(17): 3252-3255+3294.
- [8] 蒯世敏. 3D CE-MRA检查对糖尿病足下肢动脉病变的诊断价值分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 93-94.
- [9] 李佳,王俊. CTA、CE-MRA、DUS三种影像学方法对糖尿病下肢动脉病变的诊断价值对比[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(3): 513-516+520.
- [10] 王力,苏雪娟,陈体,等. MRA及CTA诊断糖尿病足下肢血管病变的临床价值比较[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(4): 145-147.
- [11] 高文霞,程敏,仇冬霞. 多层CT与DSA对急性冠状动脉综合征患者冠状动脉支架置入术后通畅性及狭窄程度的影响[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(2): 242-247.
- [12] 赵登玲,李澄,陈晓晖,等. 三维高分辨率磁共振成像对颅内动脉粥样硬化狭窄程度的评估[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(4): 664-669.
- [13] 吴静,冉兴无. 糖尿病下肢动脉病变的早期筛查与规范化管理[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(6): 587-590.
- [14] 贺仕清,邹云龙,陈锐,等. 脑动脉硬化斑块与脑动脉瘤的CTA特征分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(6): 406-409.
- [15] 刘海博,黄兴,姜微. 磁共振3D血管成像技术在颈动脉狭窄诊断中的应用[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2018, 4(3): 257-260.
- [16] 刘衡,冉启胜,邓洋,等. CTA诊断糖尿病下肢动脉临床分期及下肢动脉狭窄程度的应用价值[J]. 西部医学, 2019, 31(4): 620-624.
- [17] 杨静,赵黎明,谢陈,等. 不同方法对中脑导水管流畅性及大脑中动脉狭窄诊断分析[J]. 西南国防医药, 2019, 29(5): 532-534.

(上接第1228页)

## 参考文献

- [1] 王继红,叶丽军,张华,等. 小剂量氯胺酮联合舒芬太尼自控静脉镇痛对宫颈癌术后患者应激反应及负性情绪的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(5): 1005-1008.
- [2] 毛天赐,张伟,罗娟. 舒芬太尼静脉自控镇痛用于腹腔镜宫颈癌根治术镇痛效果及对患者炎症反应的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(8): 1016-1019.
- [3] 孙国巨. 舒芬太尼及芬太尼对宫颈癌手术麻醉效果对比[J]. 中国实用医药, 2020, 15(17): 144-145.
- [4] 国家卫生健康委办公厅. 宫颈癌诊疗规范(2018年版) [OL] (2018-12-21) [2023-01-05] <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>.
- [5] Kopp VJ. Use of the american society of anesthesiologists physical status classification system in research [J]. Anesth Analg, 2013, 117(3): 752.
- [6] 乔慧敏. 右美托咪定联合舒芬太尼治疗宫颈癌根治术后患者的镇痛效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(6): 23-25.
- [7] 姚娜娜,朱贤林,朱荣誉,等. 小剂量氯胺酮联合舒芬太尼自控静脉镇痛对宫颈癌患者术后抑郁情绪及并发症的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(12): 1471-1474+1477.
- [8] 文丰,蒋蓉娟,王棣馨. 舒芬太尼在宫颈癌根治术中的应用效果[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1205-1207+1228.
- [9] 徐丽,王一男,李晓光. 帕瑞昔布钠联合舒芬太尼多模式镇痛对宫颈癌根治术术后疼痛及应激反应的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(5): 580-584.
- [10] 杨海峰,瞿玉莲. 舒芬太尼与丙泊酚静脉复合麻醉对宫颈癌患者免疫功能的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(3): 320-325.
- [11] 王海良,王守涛,王舒,等. 舒芬太尼和瑞芬太尼对宫颈癌患者围术期应激反应影响的对比研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(11): 1271-1274.
- [12] 梁娜,梁楠. 舒芬太尼复合丙泊酚用于宫颈癌根治术的麻醉效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(22): 132-133.
- [13] 李鹏,周伟,袁永群. 舒芬太尼用于腹腔镜宫颈癌根治术后靶控输注镇痛的临床效果[J]. 中国现代手术学杂志, 2018, 22(1): 77-80.
- [14] 韩小东,白小强,高巧丽. 舒芬太尼联合咪唑安定麻醉对宫颈癌手术患者应激反应的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(2): 213-215.
- [15] 曾晖,陈桂萍. 舒芬太尼预防性镇痛对宫颈癌根治术患者应激反应及血清炎性因子的影响[J]. 福建医药杂志, 2017, 39(6): 127-130.
- [16] 曾文斌,焦洋,王君,等. 右美托咪定联合舒芬太尼用于宫颈癌患者术后镇痛的临床研究[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(31): 12-13.

# CK20、P53、Ki67 蛋白联合影像学特征与结肠癌分化程度及预后的关系

宋丹丹\* 王超 李军 王蕾

**[摘要]** **目的** 探讨细胞角蛋白20(CK20)、肿瘤抑制基因(p53)、细胞增殖核抗原 Ki67(Ki67)联合影像学特征与结肠癌分化程度及预后的关系。**方法** 以2017年1月至2021年6月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的125例结肠癌患者为研究对象,均有保存切除的肿瘤组织,并按分化程度分为低分化组( $n=41$ )、中分化组( $n=51$ )、高分化组( $n=33$ )。检测患者肿瘤组织中的CK20、P53、Ki67蛋白表达,CT记录结肠癌患者的影像学特征,比较不同分化程度患者肿瘤组织中的CK20、P53、Ki67蛋白表达及影像学特征。所有患者随访1年,并按预后情况分为预后良好组( $n=107$ )及预后不良组( $n=18$ ),比较不同预后患者的CK20、P53、Ki67蛋白表达及影像学特征,ROC分析患者CK20、P53、Ki67蛋白对结肠癌患者不良预后的预测价值。**结果** 不同分化程度组的CK20、P53、Ki67蛋白表达比较,低分组的CK20、P53、Ki67阳性蛋白表达均高于中、高分化组( $\chi^2=9.055, 9.543, 12.239, P<0.05$ );低分组的肠壁增厚程度、受累肠管长度、淋巴结数目及CT值均高于中、高分化组,差异有统计学意义( $\chi^2=7.571, 6.493, F=24.101, 22.491, 6.373, P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示,CK20、P53、Ki67阳性蛋白表达及影像学特征(肠壁增厚程度、受累肠管长度、淋巴结总数、最大淋巴结的短径及CT值)均是结肠癌患者预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。ROC曲线显示,CK20、P53、Ki67蛋白及三者联合检测曲线下面积为0.731、0.821、0.854、0.931。**结论** 结肠癌患者肿瘤组织中CK20、P53、Ki67蛋白及影像学特征与患者的分化程度和预后有关,CK20、P53、Ki67蛋白联合检测对患者预后具有较高的预测价值。

**[关键词]** 细胞角蛋白20;肿瘤抑制基因;细胞增殖核抗原 Ki67;影像学特征;结肠癌

## Relationship between the combined imaging features of CK20, P53 and Ki67 proteins and the degree of differentiation and prognosis of colon cancer

SONG Dandan\*, WANG Chao, LI Jun, WANG Lei

(Radiology Dept, Pinggu Hospital, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 101200)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship between cytokeratin 20 (CK20), tumor suppressor gene (p53), and cell proliferation nuclear antigen Ki67 (Ki67) combined with imaging features and the degree of differentiation and prognosis of colon cancer. **Methods** One hundred and twenty-five colon cancer patients admitted to Beijing Friendship Hospital Pinggu Hospital of Capital Medical University from January 2017 to June 2021, all of whom had preserved resected tumor tissues, were selected and divided into the low differentiation group ( $n=41$ ), the medium differentiation group ( $n=51$ ), and the high differentiation group ( $n=33$ ) according to the degree of differentiation. Western blot was used to detect the protein expression of CK20, P53 and Ki67 in patients' tumor tissues, and CT was used to record the imaging characteristics of patients with colon cancer, and to compare the protein expression of CK20, P53 and Ki67 and imaging characteristics in tumor tissues of patients with different degrees of differentiation. All patients were followed up for 1

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.19089-98)

作者单位:首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院放射科,北京 101200

\*通信作者:宋丹丹, E-mail:songdd1982@163.com

year and divided into the good prognosis group ( $n=107$ ) and the poor prognosis group ( $n=18$ ) according to their prognosis. CK20, P53, Ki67 protein expression and imaging characteristics of patients with different prognosis were compared, and the predictive value of CK20, P53, Ki67 protein on poor prognosis of colon cancer patients was analyzed by the ROC. **Results** The protein expression of CK20, P53 and Ki67 in the different differentiation degree groups were compared, and the positive protein expression of CK20, P53 and Ki67 in the low subgroups were higher than those in the middle and high differentiation groups ( $\chi^2=9.055, 9.543, 12.239, P<0.05$ ). The degree of intestinal wall thickening, length of involved intestinal canal, number of lymph nodes and CT values were higher in the low group than those in the medium and high differentiation groups, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=7.571, 6.493, F=24.101, 22.491, 6.373, P<0.05$ ). Multi-factor logistic regression analysis showed that CK20, P53, Ki67 positive protein expression and imaging features (degree of intestinal wall thickening, length of involved intestinal canal, total number of lymph nodes, short diameter of the largest lymph node and CT value) were independent risk factors for the prognosis of patients with colon cancer ( $P<0.05$ ). The ROC curves showed that the areas under the curves of CK20, P53, Ki67 protein and the combined detection of the three were 0.731, 0.821, 0.854, 0.931. **Conclusion** The CK20, P53, Ki67 proteins and imaging features in tumor tissues of colon cancer patients are related to the differentiation degree and prognosis of patients, and the combined detection of CK20, P53 and Ki67 proteins has a high predictive value for patients' prognosis.

**[KEY WORDS]** Cytokeratin-20; Tumor suppressor genes; Nuclear associated antigen; Imaging Features; Colon Cancer

结肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤,其在我国的发病率及死亡率位于世界前列<sup>[1]</sup>。结肠癌分化程度与患者预后、疗效等密切相关,故早期评估肿瘤组织的分化程度具有重要意义。CT可较好的诊断结肠癌患者,但对于影像学特征不典型者,仍需借助其他生物指标进行鉴别。细胞角蛋白20 (cytokeratin20, CK20)与肿瘤的转移、疗效及预后等存在一定的相关性;P53为肿瘤抑制基因,其突变与缺失是诱发多种肿瘤发生的主要因素;细胞增殖核抗原 Ki67 (nuclear associated antigen, Ki67)是细胞核增殖指数的特异性指标,能准确反映细胞增殖水平<sup>[2]</sup>。因此,本研究探讨CK20、P53、Ki67蛋白联合影像学特征与结肠癌分化程度及预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1月至2021年6月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的125例结肠癌患者,其中男性62例,女性63例,平均年龄( $66.42\pm 11.25$ )岁。纳入标准:①均经结肠镜或病理检查确诊为结肠癌<sup>[3]</sup>;②均接受CT检查;③首次确诊者;④临床资料完整者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②有接受放化疗者;③合并肝肾不全者;④存在精神疾史者;⑤生存期 $<6$ 个月。所

有患者或其家属均知情,并自愿参与本研究。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本处理及分组

收集2017年1月至2021年6月在本院进行手术切除结肠癌患者的病变肠粘膜组织,先用5%甲醛固定,再用石蜡包埋,切成4  $\mu\text{m}$ 切片,进行常规HE染色,由2名高年资专家对染色切片阅片,存在分歧时协商统一。根据Broder法<sup>[4]</sup>将患者分成高、中、低分化组。

#### 1.2.2 免疫组化检测CK20、P53、Ki67蛋白表达

将切片用5%血清室温封闭40 min,加入单克隆抗体CK20、P53、Ki67过夜,第二日加入碱性磷酸酶二抗4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1 h。PBS清洗后常规进行免疫组化染色(北京中杉金桥生物技术开发公司),DAB显示液(北京中杉金桥生物技术开发公司)恒温孵育30 min,苏木素复染、反向梯度酒精脱水后,放通风柜中晾干、封片、镜检。阴性对照:PBS缓冲液。CK20、P53、Ki67阳性标准<sup>[5]</sup>:①染色程度判定:无着色0分;弱着色1分;中等强度着色2分;强着色,阳性3分。②阳性细胞判定: $\leq 5\%$ (0分); $\sim 25\%$ (1分); $\sim 50\%$ (2分); $\sim 75\%$ (3分); $> 75\%$ (4分)。最终评分为两项评分之积, $< 3$ 为阴性, $\geq 3$ 分为阳性。

#### 1.2.3 影像学检查

采用德国Discovery 64排螺旋CT记录患者的

影像学特征:①肠壁增厚程度,管壁增厚 $<2$  cm为轻度增厚, $>2$  cm为显著增厚<sup>[6]</sup>;②测量受累肠管长度,分为 $\leq 9$  cm和 $>9$  cm;③记录淋巴结总数;④测量最大淋巴结的短径;⑤记录CT值。

### 1.2.4 随访

通过电话、门诊复查等形式对患者进行1年随访,随访截止时间为2022年5月,以死亡为终点事件,并将发生终点事件的定义为预后不良组,其余为预后良好组。

### 1.3 统计学方法

SPSS 23.0 软件分析处理数据,计数资料用  $n(\%)$  表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示,两组间比较行  $t$  检验,多组间比较行  $F$  分析,两两比较行  $SNK-q$  检验。Logistic 回归分析 CK20、P53、Ki67 蛋白及影像学特征与结肠癌预后的关系;受试者工作曲线(ROC)分析 CK20、P53、Ki67 蛋白对结肠癌不良预后的预测价值。 $P < 0.05$  表示有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同分化程度患者的 CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征比较

低分组的 CK20、P53、Ki67 阳性蛋白表达及影像学特征均高于中、高分化组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 不同分化程度患者的 CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 1 CK20, P53, Ki67 protein expression and imaging characteristics in patients with different degrees of differentiation imaging features in patients with different degrees of differentiation [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

项目	低分化组 ( $n=41$ )	中分化组 ( $n=51$ )	高分化组 ( $n=33$ )	$\chi^2/F$ 值	$P$ 值
肿瘤组织蛋白					
CK20	30(73.2)	26(51.0) <sup>a</sup>	13(39.4) <sup>a</sup>	9.055	0.011
P53	31(75.6)	24(47.1) <sup>a</sup>	15(45.5) <sup>a</sup>	9.543	0.008
Ki67	29(20.7)	21(41.2) <sup>a</sup>	11(33.3) <sup>a</sup>	12.239	$<0.001$
影像学特征					
肠壁增厚程度				7.571	0.023
轻度增厚	5(12.2)	18(35.3)	12(36.4)		
显著增厚	36(87.8)	33(64.7) <sup>a</sup>	21(63.6) <sup>a</sup>		
受累肠管长度				6.493	0.039
$\leq 9$ cm	7(17.1)	19(37.3)	14(42.4)		
$>9$ cm	34(82.9)	32(62.8) <sup>a</sup>	19(57.6) <sup>ab</sup>		
淋巴结总数(个)	6.22 $\pm$ 1.06	5.55 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	4.81 $\pm$ 0.61 <sup>ab</sup>	24.101	$<0.001$
最大淋巴结的短径(mm)	0.79 $\pm$ 0.22	0.61 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	0.53 $\pm$ 0.14 <sup>ab</sup>	22.491	$<0.001$
CT值	39.15 $\pm$ 8.74	33.81 $\pm$ 7.81 <sup>a</sup>	33.58 $\pm$ 7.25 <sup>ab</sup>	6.373	0.002

注:与低分化组相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中分化组相比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同预后患者的 CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征比较

与预后良好组相比,预后不良组的 CK20、P53、Ki67 阳性蛋白表达及影像学特征更高( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 不同预后患者的 CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

Table 2 CK20, P53, Ki67 protein expression in patients with different prognosis and imaging characteristics were compared [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

项目	预后良好组 ( $n=107$ )	预后不良组 ( $n=18$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
肿瘤组织蛋白				
CK20 阳性	55(52.4)	15(83.3)	6.376	0.012
P53 阳性	54(50.5)	16(88.9)	9.231	0.002
Ki67 阳性	47(43.9)	14(77.8)	7.067	0.008
影像学特征				
肠壁增厚程度			5.254	0.022
轻度增厚	34(31.8)	1(5.6)		
显著增厚	73(68.2)	17(94.4)		
受累肠管长度(cm)			4.217	0.040
$\leq 9$	38(35.5)	2(11.1)		
$>9$	69(64.5)	16(88.9)		
淋巴结总数(个)	5.48 $\pm$ 0.84	6.19 $\pm$ 0.92	3.273	0.001
最大淋巴结的短径(mm)	0.61 $\pm$ 0.17	0.87 $\pm$ 0.17	6.003	$<0.001$
CT值	34.62 $\pm$ 7.51	40.74 $\pm$ 10.69	2.994	0.003

### 2.3 结肠癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将上述具有统计学意义的纳入 Logistic 模型,结果显示,CK20、P53、Ki67 阳性蛋白表达及影像学特征均是结肠癌患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 CK20、P53、Ki67 蛋白表达对结肠癌患者预后的预测价值

ROC 曲线显示,CK20、P53、Ki67 蛋白表达及三者联合检测曲线下面积为 0.731、0.821、0.854、0.931( $P < 0.05$ )。见表4、图1。

## 3 讨论

本研究结果显示,结肠癌患者肿瘤组织中的 CK20、P53、Ki67 阳性蛋白表达随着分化程度的降低而升高,提示 CK20、P53、Ki67 阳性蛋白与结肠癌分化程度有关。Logistic 回归分析显示,CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征均是结肠癌患者预后的独立危险因素,提示 CK20、P53、Ki67 蛋白及影像学特征与患者预后有关,与既往研究<sup>[7]</sup>相似。

表3 结肠癌患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multi-factor logistic regression analysis of the prognosis of patients with colon cancer

因素	赋值	$\beta$ 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
CK20	阴性=0, 阳性=1	0.624	0.206	9.176	1.866	1.246~2.795	0.003
P53	阴性=0, 阳性=1	0.812	0.294	7.628	2.252	1.266~4.007	0.006
Ki67	阴性=0, 阳性=1	0.808	0.276	8.570	2.243	1.306~3.854	0.004
肠壁增厚程度	轻度增厚=0, 显著增厚=1	0.795	0.232	11.742	2.214	1.405~3.490	0.001
受累肠管长度(cm)	$\leq 9 = 0, > 9 = 1$	0.783	0.246	10.131	2.188	1.351~3.543	0.002
淋巴结总数(个)	连续变量	0.833	0.307	7.362	2.300	1.260~4.200	0.007
最大淋巴结的短径(mm)	连续变量	0.797	0.313	6.484	2.219	1.202~4.084	0.010
CT 值	连续变量	0.633	0.238	7.074	1.883	1.182~3.001	0.008

表4 CK20、P53、Ki67 蛋白表达对结肠癌患者预后的预测价值

Table 4 Predictive value of CK20, P53 and Ki67 protein expression on the prognosis of colon cancer patients

检测指标	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P 值
CK20	0.731	0.613~0.848	0.778	0.579	<0.001
P53	0.821	0.717~0.925	0.833	0.617	<0.001
Ki67	0.854	0.740~0.968	0.833	0.776	<0.001
联合检测	0.931	0.880~0.982	0.944	0.850	<0.001

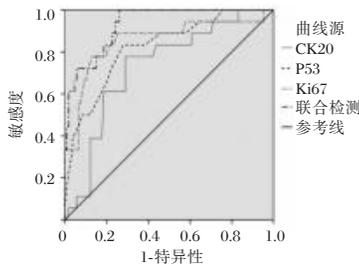


图1 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

P53 基因是突变率最高的抑癌基因之一, 研究显示<sup>[8]</sup>大部分的原发性肿瘤与 P53 基因的突变存在密切联系, 对细胞的分裂、增殖也起着负调控作用。Marei 等<sup>[9]</sup>研究也表示, P53 的突变与结肠癌的发生、发展密切相关, 且突变型 P53 的高表达提示着肿瘤分化程度低, 存在着较大的肿瘤转移。本研究中低分组中的 P53 阳性表达越高, 而抑癌基因作用越弱, 与睢转等<sup>[10]</sup>研究相符。此外, 突变性 P53 的过量表达往往具有更强的侵袭力和转移力, 导致患者预后不佳。因此, 免疫组化测定 P53 可作用判断结肠癌分化程度及预后的重要指标。CK20 作为细胞角蛋白, 仅在部分器官上皮细胞及一些特异表型的恶性肿瘤中表达, 刘睿等<sup>[11]</sup>研究表示 CK20 的表达与结直肠癌的肿瘤浸润深度、临床分期等有关, 表明 CK20 与结直肠癌侵袭能力有关; 而本研究中低分化组、预后

不良组的 CK20 阳性表达均更高, 提示 CK20 与结肠癌患者的分化程度及预后密切相关。本研究中 CK20 的特异度较 P53、Ki67 更低, 可能因其在多种正常及肿瘤上皮中均可表达, 单独使用该指标评估结肠癌患者的预后情况可能存在一定的局限性, 因此需联合其他指标检测提高对预后的评估价值。Ki67 蛋白是细胞增殖的重要评估指标, 在肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤中明显增加, 且 Ki67 蛋白的升高常提示恶性肿瘤细胞的过度增殖以及基因扩增, 往往预后不佳<sup>[12]</sup>。有研究提示<sup>[13]</sup>, Ki67 蛋白表达增加是结直肠癌患者预后不良的标志物。黎华丽等<sup>[14]</sup>研究认为, Ki67 蛋白高表达与结直肠癌患者的预后不良相关, 其对评估结直肠癌患者预后具有重要价值。本研究中 Ki67 阳性蛋白在低分组显著增高, 提示其肿瘤组织细胞分化程度更低、恶性程度更高, 且可作为患者的预后转归评估指标, 与李娟等<sup>[15]</sup>研究结果一致。临床上结肠癌存在多种不同的疾病类型, 不同疾病类型的结肠癌在 CT 检查上存在不同的影像学特征, 例如肠壁增厚程度、受累肠管长度、淋巴结总数、最大淋巴结的短径及 CT 值等。虽然 CT 诊断结肠癌具有良好的鉴别诊断价值, 但临床上仍存在漏诊、误诊情况。因此, 本研究通过分析 CK20、P53、Ki67 蛋白及三者联合检测对结肠癌患者不良预后的预测价值, 结果显示联合检测具有较高的敏感度、特异度, 可提高结肠癌患者的分化程度及预后的鉴别诊断价值。

综上所述, CK20、P53、Ki67 蛋白表达及影像学特征与结肠癌患者的分化程度有关, CK20、P53、Ki67 联合检测可作为影像学检查的一种辅助手段, 对结肠癌疾病的预后判断具有重要的临床指导意义。

# 血清 Ang II、apoB/apoA-1 联合 endocan 对高血压患者并发冠心病的预测价值

董丹萍 谢芳 热衣拉·买买提 许玉荣 郭自同\*

**[摘要]** 目的 探讨血清血管紧张素 II (Ang II)、载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A-1 比值 (apoB/apoA-1) 联合人血管内皮细胞特异性分子 (endocan) 对高血压患者并发冠心病的预测价值。方法 选择 2019 年 4 月至 2021 年 12 月期间新疆维吾尔自治区人民医院收治的 50 例高血压合并冠心病的住院患者, 设为高血压合并冠心病组; 另选取同期本院收治的 48 例单纯高血压的住院患者, 设为单纯高血压组。收集所有患者的基线资料 (年龄、性别、吸烟等) 和实验室检测指标 [收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、甘油三酯 (TG)、血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 等]。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 Ang II、apoB/apoA-1 联合 endocan 与高血压患者并发冠心病的关系, 并进一步绘制 ROC 曲线分析血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独及联合检测对高血压患者并发冠心病的预测价值。结果 两组高血压病程、LDL-C、血清 Ang II、apoB、apoA-1、apoB/apoA-1、endocan 比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2/t=4.044、4.093、2.908、2.699、2.629、4.528、4.244, P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高血压病程、LDL-C、血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 是影响高血压患者并发冠心病的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。ROC 曲线结果显示, 血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独检测预测高血压患者并发冠心病的曲线下面积分别为 0.692、0.713、0.701, 三者联合检测的曲线下面积最大, 为 0.831 ( $P<0.05$ )。结论 高血压患者并发冠心病发生风险与其血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 密切相关, 三者联合检测的诊断效能更高, 且检测方法简便, 可为早期预防及诊断高血压患者并发冠心病提供科学参考。

**[关键词]** 血管紧张素 II; 载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A-1 比值; 人血管内皮细胞特异性分子; 高血压; 冠心病

## The predictive value of serum Ang II, apoB / apoA-1 combined with endocan in hypertensive patients with coronary heart disease

DONG Danping, XIE Fang, REYILA·Maimaiti, XU Yurong, GUO Zitong\*

(Department of Cardiovascular Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang, China, 830000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the predictive value of serum angiotensin II (Ang II), apolipoprotein B and apolipoprotein A-1 ratio (apoB/apoA-1) combined with human vascular endothelial cell specific molecule (endocan) in patients with hypertension complicated with coronary heart disease. **Methods** Fifty inpatients with hypertension and coronary heart disease admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from April 2019 to December 2021 were selected as the hypertension and coronary heart disease group. In addition, 48 inpatients with simple hypertension admitted to our hospital during the same period were selected as the simple hypertension group. Baseline data (age, gender, smoking, etc.) and laboratory test indicators [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (TG), serum Ang II, apoB/apoA-1, endocan, etc.] were collected from all patients. Univariate and multivariate logistic regres-

基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20210241)

作者单位:新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科,新疆 830000

\*通信作者:郭自同, E-mail: guozitong1982@163.com

sion were used to analyze the relationship between serum Ang II, apoB/apoA-1 combined with endocan and coronary heart disease in patients with hypertension. The ROC curve was further drawn to analyze the predictive value of serum Ang II, apoB/apoA-1, endocan alone and in combination for coronary heart disease in patients with hypertension. **Results** There were significant differences during hypertension, LDL-C, serum Ang II, apoB, apoA-1, apoB/apoA-1 and endocan between the two groups ( $\chi^2/t=4.044, 4.093, 2.908, 2.699, 2.629, 4.528, 4.244, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the course of hypertension, LDL-C, serum Ang II, apoB / apoA-1 and endocan were independent risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension ( $P<0.05$ ). The ROC curve results showed that the area under the curve of serum Ang II, apoB/apoA-1 and endocan alone in predicting coronary heart disease in hypertensive patients was 0.692, 0.713 and 0.701, respectively ( $P<0.05$ ). The area under the curve of the combined detection of the three was the largest, 0.831 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The risk of coronary heart disease in patients with hypertension is closely related to serum Ang II, apoB/apoA-1 and endocan levels. The combined detection of the three has higher diagnostic efficiency, which can provide scientific reference for early prevention and diagnosis of coronary heart disease in patients with hypertension.

[KEY WORDS] Angiotensin II; Ratio of apolipoprotein B to apolipoprotein A-1; Human vascular endothelial cell-specific molecules; Hypertension; Coronary heart disease

冠心病是因心脏供血不足导致心脏功能发生异常和器质性病变的常见心脏病之一,其发病率和死亡率在心血管疾病中位居第一<sup>[1-2]</sup>。已有研究证实<sup>[3]</sup>,高血压能够诱发血管内皮功能障碍,进一步破坏肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使大量血管紧张素 I (Angiotensin I, Ang I)、Ang II 被激活并进入血液中,并发冠心病。虽然 Ang I、Ang II 以及血压的水平波动能够直接反映高血压患者并发冠心病的发生风险,但因冠心病病因复杂,病情进展快,对于 Ang II、血压单一的检测无法快速敏感地预测疾病的进展。近年来,越来越多研究发现,载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 (apolipoprotein B/Apolipoprotein A1, apoB/apoA-1) 在预测心脑血管疾病事件有较高的诊断效能<sup>[4]</sup>,而人血管内皮细胞特异性分子 endocan 是近年来新发现的血管标志物。本研究旨在探讨血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 对高血压患者并发冠心病的预测价值,以期为临床早期预防及诊断高血压患者并发冠心病提供科学参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 4 月至 2021 年 12 月期间新疆维吾尔自治区人民医院收治的 50 例高血压合并冠心病的住院患者,设为高血压合并冠心病组;另选取同期本院收治的 48 名单纯高血压的住院患者,设为单纯高血压组。纳入标准:①符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》<sup>[5]</sup>的诊断标准确诊为

原发性高血压;②合并冠心病患者符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》<sup>[6]</sup>的诊断标准确诊为冠心病;③临床资料完整,配合相关指标检测。排除标准:①合并恶性肿瘤、严重心力衰竭、心脏器质性疾病(如心肌炎、心肌病等);②入院前 3 个月有重大外伤史;③对研究相关检查存在过敏或不耐受;④合并严重肝肾功能损伤;⑤患有沟通障碍或精神障碍者。本研究所有患者均知情并签署同意书,且经医院伦理委员会审核并批准。

### 1.2 收集资料

由具有 5 年以上临床经验的护士 2 名共同构成,参照高血压患者合并冠心病的发生机制的相关文献<sup>[7-8]</sup>设计问卷调查表。收集所有患者的基线资料,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压病程、用药情况[服用钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体阻滞药(angiotensin receptor blocker, ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂、他汀类药物];实验室指标,包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(Diastolic blood Pressure, DBP)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、尿酸(uric acid, UA)、Ang II、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)、载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1, apoA-1)、apoB/apoA-1、endocan。

### 1.3 实验室指标检测

收集所有患者空腹静脉血 5 mL, 将其置于含促凝剂的真空采血管中(20 min 内, 4℃), 离心 15 min, 3 000 r/min, 离心半径为 12 cm。取得血清后置于-80℃条件下待检。采用氧化酶法和免疫透射比浊法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、apoB、apoA-1 水平(试剂盒:迈瑞生物医药公司), 并计算 apoB/apoA-1; 采用放射免疫法检测 Ang II (试剂盒:迈瑞生物医药公司); 采用酶联免疫吸附法检测 endocan (试剂盒:迈瑞生物医药公司)。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用  $\chi^2$  检验。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间采用独立样本  $t$  检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析血清 Ang II、apoB/apoA-1 联合 endocan 与高血压患者并发冠心病的关系, 并进一步绘制 ROC 曲线分析血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独及联合检测对高血压患者并发冠心病的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料比较

两组高血压病程、LDL-C、血清 Ang II、apoB、apoA-1、apoB/apoA-1、endocan 比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高血压病程、LDL-C、血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 是影响高血压患者并发冠心病的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独及联合检测预测高血压患者并发冠心病的 ROC 曲线分析

通过绘制 ROC 曲线得出, 血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独检测预测高血压患者并发冠心病的曲线下面积分别为 0.692、0.713、0.701 ( $P < 0.05$ )。三者联合检测的曲线下面积最大, 为 0.831, 优于单一检测( $P < 0.05$ )。见表 3、图 1。

## 3 讨论

高血压通过炎症反应、异常生物机械力等多

表 1 两组基本资料比较 [ $n(\%)$ ,  $(\bar{x} \pm s)$ ]

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

项目	高血压合并冠心病组 ( $n=50$ )	单纯高血压组 ( $n=48$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄				
<55 岁	15(30.00)	22(45.83)	2.612	0.106
≥55 岁	35(70.00)	26(54.17)		
性别				
男	25(50.00)	28(58.33)	0.685	0.407
女	25(50.00)	20(41.67)		
吸烟				
有	15(30.00)	15(31.25)	0.018	0.893
无	35(70.00)	33(68.75)		
饮酒				
有	18(36.00)	21(43.75)	0.613	0.433
无	32(64.00)	27(56.25)		
糖尿病				
是	13(26.00)	10(20.83)	0.364	0.546
否	37(74.00)	38(79.17)		
高血压病程(年)				
<5	17(34.00)	26(54.17)	4.044	0.044
≥5	33(66.00)	22(45.83)		
服用 CCB				
是	18(36.00)	14(29.17)	0.520	0.470
否	32(64.00)	34(70.83)		
服用 ACEI/ARB				
是	14(28.00)	15(31.25)	0.124	0.724
否	36(72.00)	33(68.75)		
服用 $\beta$ 受体阻滞剂				
是	19(38.00)	17(35.42)	0.070	0.790
否	31(62.00)	31(64.58)		
服用他汀类药物				
是	6(12.00)	8(16.67)	0.435	0.509
否	44(88.00)	40(83.33)		
实验室指标				
SBP(mmHg)	155.53±16.23	152.88±15.42	0.828	0.410
DBP(mmHg)	85.26±8.03	87.14±8.61	1.118	0.266
TG(mmol/L)	1.47±0.31	1.40±0.34	1.066	0.289
TC(mmol/L)	6.14±1.63	6.05±0.87	0.338	0.735
HDL-C(mmol/L)	1.17±0.37	1.06±0.31	1.592	0.114
LDL-C(mmol/L)	3.16±0.76	2.45±0.95	4.093	<0.001
UA( $\mu$ mol/L)	342.36±25.10	340.71±24.22	0.330	0.741
Ang II (ng/L)	1.69±0.84	1.40±0.68	2.908	0.004
apoB(mmol/L)	0.93±0.21	0.81±0.23	2.699	0.008
apoA-1(mmol/L)	1.43±0.32	1.59±0.28	2.629	0.010
apoB/apoA-1	0.71±0.25	0.51±0.18	4.528	<0.001
endocan( $\mu$ g/L)	1.87±0.52	1.46±0.43	4.244	<0.001

种因素导致心血管功能发生障碍, 是并发冠心病等心血管疾病的重要因素之一<sup>[9]</sup>。本研究结果显示, 高血压病程、LDL-C、血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 是影响高血压患者并发冠心病的独立危险因素, 提示上述指标具有一定的诊断价值。分析其机制为: 高血压病程较长患者, 由于长期血管收到高压刺激, 血管内皮发生损伤, 血管弹性、张

表2 多因素 Logistic 回归分析  
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis

影响因素	赋值	$\beta$ 值	S.E 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
高血压病程	<5 年=0, ≥5 年=1	0.036	0.015	5.760	1.036	1.006~1.067	0.016
LDL-C	连续变量	0.051	0.016	10.160	1.052	1.019~1.085	0.001
Ang II	连续变量	0.042	0.020	4.410	1.043	1.002~1.084	0.036
apoB	连续变量	0.452	0.423	1.141	1.572	0.685~3.600	0.285
apoA-1	连续变量	0.025	0.187	0.017	1.025	0.711~1.479	0.894
apoB/apoA-1	连续变量	0.040	0.017	5.536	1.041	1.006~1.076	0.019
endocan	连续变量	0.055	0.015	13.444	1.057	1.025~1.088	0.000

表3 血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独及联合检测预测高血压患者并发冠心病的 ROC 曲线分析  
Table 3 ROC curve analysis of serum Ang II, apoB/apoA-1, endocan alone and combined detection in predicting coronary heart disease in patients with hypertension

项目	AUC	截断值	95% CI	敏感度	特异度	准确度
Ang II	0.692	1.37 ng/L	0.608~0.790	0.680	0.625	0.653
apoB/apoA-1	0.713	0.70	0.692~0.844	0.640	0.583	0.612
endocan	0.701	1.552 $\mu$ g/L	0.670~0.820	0.700	0.562	0.632
三者联合检测	0.831		0.725~0.896	0.820	0.813	0.816

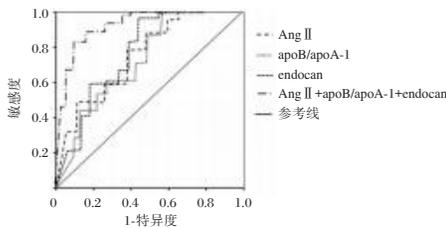


图1 ROC 曲线  
Figure 1 The ROC curve

力明显下降,加剧患者动脉粥样硬化程度,增加高血压患者并发冠心病风险。此外,患病时间越久,患者血液黏稠度增加,脂代谢受到影响,使脂质在血管壁沉积,进而增加冠心病发生风险。针对高血压病程较长患者,临床应密切监测其血压水平,对其饮食、运动进行指导,要求其严格按医嘱服用降压药物,将血压控制在合理范围内,有利于降低冠心病的发生。当 LDL-C 水平升高时能通过单核-巨噬细胞吞噬以及氧化修饰作用,构成泡沫细胞,加快胆固醇的释放,形成脂质池,加重患者动脉粥样硬化,增加患者并发冠心病风险<sup>[10]</sup>。同时 LDL-C 水平上调还会刺激基质金属蛋白酶(MMP)分泌,促使细胞外基质降解,从而下调动脉粥样硬化斑块纤维帽上胶原含量,导致并发冠心病<sup>[11]</sup>。因此临床针对 LDL-C 水平偏高患者,可提供他汀类药物或联合中成药制剂(如血脂康胶囊、血栓通胶囊等),有利于稳定动脉硬化斑块,降低 LDL-C 水平,减少冠心病的发生。

Ang II 是机体重要的血管收缩因子,在正常情况下呈低表达,当机体遭受病菌侵袭时使其大量进

入血液,水平异常上调<sup>[12]</sup>。Ang II 受体可拮抗 Ang I 受体发挥心脏保护作用,包括一氧化氮和缓激肽的释放、血管舒张、促尿钠排放等作用。载脂蛋白种类多,其中 apoB 能有效抑制纤溶系统,加重炎症反应,导致斑块形成。而 apoA-1 是 HDL-C 的载脂蛋白,在脂代谢、抗血栓形成、保护内皮中发挥重要作用。apoB/apoA-1 比值变化能破坏胆固醇之间的平衡,进而使血管内壁沉积大量胆固醇,损伤血管内膜,形成动脉粥样硬化,诱发冠心病<sup>[13]</sup>。而 endocan 可通过活化大量黏附因子引发白细胞聚集、黏附和迁移,进一步损坏内皮功能和结构。其作为新型血管相关标志物近年来在高血压、心血管疾病中的应用逐渐增多。国内赵天明等<sup>[14]</sup>的研究表明,高血压并发冠心病患者的血清 endocan 水平明显高于单纯高血压患者,提示其可能是心血管疾病发病的危险因素。本研究结果符合上述研究报道结果,综合说明血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 可能参与高血压患者冠心病的发生。基于上述研究成果,本研究进一步绘制 ROC 曲线分析血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 单独及联合检测对高血压患者并发冠心病的预测价值,结果显示三者联合检测的曲线下面积最大,为 0.831。提示在临床应用时应考虑患者实际情况及病情,尽可能联合检测血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan,以取得更精确的结果。

综上,高血压患者并发冠心病发生风险与其血清 Ang II、apoB/apoA-1、endocan 密切相关,三者联合检测的诊断效能更高,且检测方法简便。

## 参考文献

- [1] 张丽,宋巧凤,周文华,等.唐山市心血管疾病高危人群冠心病检出现状及影响因素研究[J].华南预防医学,2022,48(2):139-142.
- [2] Ge L, Ma JJ, Xu HF. Effect of Chinese medicinal formulae Shuxin Decoction on coronary heart disease and its influence on platelet activation related factors and vascular endothelial function[J]. Modern J Int Traditl Med, 2018, 7(4):125-128.
- [3] 张明高,杨威,吕媛媛,等.不同年龄男性患者颈动脉粥样硬化与冠脉病变的相关性分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):987-991.
- [4] 陈继群,董吉云,王锋.老年H型高血压患者同型半胱氨酸与ApoB/ApoA1相关性[J].安徽医学,2018,39(8):940-944.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [6] 中华医学会心血管病学分会.稳定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [7] Zhou Y, Zhang R, Wang G, et al. The coexistence of hypertension and angiotensin I on the risk of coronary heart disease: a population-based prospective cohort study among Inner Mongolians in China[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(9):1417.
- [8] 娄满,高春燕,苏宁,等.高血压并发冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清血管紧张素II、salusin-β和endocan水平与冠状动脉病变的相关性[J].中华高血压杂志,2022,30(6):567-570.
- [9] Sato T, Yuasa S, Ohta Y, et al. Small lipid core burden index in patients with stable angina pectoris is also associated with microvascular dysfunction: insights from intracoronary electrocardiogram[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(1):1-8.
- [10] Park JY, Lee SH, Shin MJ, et al. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction [J]. PLoS One, 2015, 10 (8) : e135228.
- [11] 刘叶红,靳天慧,陈亮,等.血清甲状旁腺激素/HDL-C及LDL-C/HDL-C与冠状动脉病变严重程度的相关性[J].临床心血管病杂志,2020,36(11):985-990.
- [12] 李建平,魏盟,严晓伟,等.血管紧张素I受体阻断剂在冠心病患者中的临床应用建议(2018)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):817-820.
- [13] 杨蓬勃,黄桂玉,王艳.血清ApoB/ApoA1比值对动脉粥样硬化临床诊断的价值[J].解放军医学院学报,2019,40(6):544-547.
- [14] 赵天明,倪吉祥,胡学华,等.血清endocan水平与心血管疾病关联性的Meta分析[J].临床心血管病杂志,2017,33(10):983-987.

(上接第1237页)

## 参考文献

- [1] 成志芳,胡翠.东营区≥45岁人群结肠癌初筛结果分析及肠镜顺应性调查[J].华南预防医学,2022,48(8):938-942.
- [2] 曾玉梅,杜娟,陈应智,等.GATA3、CK20在膀胱尿路上皮癌中的表达和意义[J].分子诊断与治疗杂志,2019,11(6):535-538.
- [3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中华外科杂志,2020,58(8):E001-E001.
- [4] 吴珊,刘长存,宋建华,等.~(18)F-FDG PET/CT在结肠癌术前TNM分期中的价值及SUVmax与患者临床特征的相关性研究[J].肿瘤影像学,2017,26(1):35-42.
- [5] 李勇,姜世平,高霞.Ki67和CK20及CEA的表达与结直肠癌临床病理特征的关系及意义[J].中国现代普通外科进展,2017,20(5):394-396.
- [6] 饶梓彬,陈宇,杨忠.梗阻型结肠占位用螺旋CT多层仿真内窥镜诊断的临床意义[J].现代医用影像学,2022,31(5):906-908.
- [7] Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate[J]. Cells, 2020, 9(12):2675.
- [8] Hu J, Cao J, Topatana W, et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):157.
- [9] Marei HE, Althani A, Afifi N, et al. p53 signaling in cancer progression and therapy [J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1):703.
- [10] 睢转,张瑞,杨安钢,等.突变型p53通过下调谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)表达和增加脂质活性氧产生促进人结肠癌和肺癌细胞的铁死亡[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(6):522-527.
- [11] 刘睿,杨垒,颜浩. CK20、Nm23与Ki67蛋白在结直肠癌组织中的表达及意义[J].中国现代普通外科进展,2020,23(10):797-800.
- [12] Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker [J]. Chromosoma, 2018, 127(2):175-186.
- [13] Luo ZW, Zhu MG, Zhang ZQ, et al. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: A meta analysis[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1-13.
- [14] 黎华丽,郑勇斌,程焯荣,等.肿瘤标志物和Ki67在结直肠癌中的表达及预后因素分析[J].腹部外科,2021,34(2):110-114.
- [15] 李娟,顾笑梅,李宗涛.同源异型框转录因子-2、细胞角蛋白7、细胞角蛋白20及Ki-67蛋白在原发性卵巢癌及转移性结肠癌组织中的表达及临床意义[J].中国临床医生杂志,2018,46(5):605-607.

## 2019—2021年北京北苑地区流感病毒流行特征分析

李晶 张成龙 何宗辉 张树永 吴秀萍 曲芬\*

**[摘要]** **目的** 分析北京北苑地区流感病毒的流行特征,为流感早期诊治及防控提供参考依据。**方法** 收集北苑地区2019年1月至2021年12月流感样病例标本16 974例,采用RNA恒温扩增—金探针层析技术(RGT)进行甲乙流病毒核酸检测,并对2021年5月至2021年12月期间492例乙流阳性样本进行荧光PCR分型检测。**结果** 三年共检出流感病毒核酸阳性病例856例(5.04%),2019年显著高于2020年和2021年,差异有统计学意义( $\chi^2=163.363, P<0.05$ )。三年中,乙流阳性检出率显著高于甲流,差异有统计学意义( $\chi^2=114.039, P<0.05$ );流感病毒流行特点以冬春季节为主;主要感染人群为5~17岁年龄段儿童和青少年(31.43%);流感样病例阳性检出率,门诊(5.24%)高于住院(3.66%),差异有统计学意义( $\chi^2=9.467, P<0.05$ );2021年度乙流以Vitoria谱系为主流病毒株(99.6%)。**结论** 2019至2021年北京北苑地区冬春季流感以乙流为主,以学龄期儿童和青少年感染率最高,应加强病原学监测,也表明乙型流感疫苗覆盖Vitoria谱系的必要性。

**[关键词]** 流感病毒;病原学;RNA恒温扩增;荧光PCR;乙流分型

### Analysis of influenza virus epidemic characteristics in Beiyuan District of Beijing from 2019 to 2021

LI Jing, ZHANG Chenglong, HE Zhonghui, ZHANG Shuyong, WU Xiuping, QU Fen\*

(Department of Laboratory Medicine, Aviation General Hospital, Beijing, China, 100012)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the epidemiological characteristics of flu viruses in Beiyuan area of Beijing and to provide a reference for early diagnosis and treatment of flu. **Methods** 16 974 influenza like samples were collected from January 2019 to December 2021 in Beiyuan area, and influenza A and B virus nucleic acid in samples were detected by RNA isothermal amplification-gold-probe lateral flow technology (RGT). Molecular subtyping was conducted with 492 positive samples of influenza B virus from May to December 2021 by real-time PCR. **Results** 856 (5.04%) influenza positive samples were detected in three years, and the positive rate of influenza in 2019 was significantly higher than that in 2020 and 2021 ( $\chi^2=163.363, P<0.05$ ). Among the three years, the positive rate of influenza B was higher than that of influenza A ( $\chi^2=114.039, P<0.05$ ). The prevalent seasons of influenza were mainly in winter, and spring and the most easily infected population was 5 to 17 years old children and adolescents (31.43%). The positive rate of influenza in outpatients (5.24%) were much higher than that in inpatients (3.66%) ( $\chi^2=9.467, P<0.05$ ). In 2021, the Vitoria lineage of influenza B was the most prevailing virus strain (99.6%). **Conclusion** From 2019 to 2021, the winter and spring influenza in Beiyuan area was mainly caused by influenza B, with the highest infection rate among school-age children and adolescents. Pathogenic monitoring should be strengthened, indicating the necessity of covering the Vitoria lineage with influenza B vaccine.

**[KEY WORDS]** Influenza virus; Etiology; RNA isothermal amplification; Real-time PCR; Influenza B typing

作者单位:航空总医院检验科,北京 100012

\*通信作者:曲芬, E-mail: qf302@163.com

流行性感(Infuenza)(简称流感)是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病,是人类面临的主要公共健康问题之一<sup>[1]</sup>。流感因传播迅速、发病率高、易引起暴发流行或大流行而受到高度关注。流感病毒可分为甲、乙、丙三种类型,流感病毒型别的多样及亚型的存在以及流行的不确定性,造成了疫苗覆盖的难度,密切监测其流行及病原特点对针对性防治有重要意义。本研究将通过流感流行期间北京北苑地区航空总医院就诊的16 974例流感样患者开展甲型流感病毒(influenza A virus, FluA)、乙型流感病毒(influenza B virus, FluB)核酸检测并分析流行特征,为流感的早期诊断及防治等工作提供参考依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院2019年1月至2021年12月期间16 974例流感样病例(influenza like illness, ILI)资料,包括性别、年龄、临床诊断、科室、检验项目、仪器、检验结果等。另收集2021年5月至2021年12月期间492例FluB阳性样本,开展FluB分型检测。航空总医院为北京北苑地区大型综合三级医院,ILI覆盖该地区多数患者,数据量及结果可反映出北苑地区流感病毒流行病学情况。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 病原学检测

每例ILI病例取一份咽拭子,采用RNA恒温扩增-金探针层析法检测咽拭子中的甲、乙型流感病毒RNA。检测试剂为武汉中帜生物科技股份有限公司的甲/乙型流感病毒核酸检测试剂盒(国械标准20193400672)。

采用PCR方法进行乙型流感分型检测,核酸提取用江苏伯纳德DB-48型全自动提取仪及配套试剂完成,乙型流感病毒分型核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)由武汉中帜生物科技股份有限公司提供,采用上海宏石SLAN-96P实时荧光定量PCR仪完成扩增检测。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 26.0统计学软件进行统计分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,不同组间率的比较采用卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 流感病毒分布

2019年1月至2021年12月ILI病例16 974例,流感病毒核酸阳性病例856例,总阳性率5.04%,其中混合感染3例。2019年阳性率为10.68%(227/2126);2020年阳性率为3.76%(136/3613);2021年阳性率为4.39%(493/11236),2019年显著高于2020年和2021年,差异有统计学意义( $\chi^2=163.363, P<0.05$ ),三年中,FluB阳性检出率显著高于FluA,差异有统计学意义( $\chi^2=114.039, P<0.05$ )。见表1。

表1 2019-2021年甲型、乙型流感病毒检出情况 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Incidence of influenza A and B virus in 2019-2021

年份	$n$	FluA(%)	FluB(%)	合计(%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
2019	2 126	175(8.23)	55(2.59)	227(10.68)	66.189	0.000
2020	3 613	99(2.74)	37(1.02)	136(3.76)	28.807	0.000
2021	11 235	1(0.00)	492(4.38)	493(4.39)	499.977	0.000
合计	16 974	275(1.62)	584(3.44)	859(5.06)	114.039	0.000
$\chi^2$ 值		794.505	97.945	163.363		
$P$ 值		0.000	0.000	0.000		

注:2019年甲型、乙型流感病毒阳性病例共计227例,其中混合感染3例。

### 2.2 季节分布

流感病毒在本地区的流行呈明显季节性,其中FluA与FluB流行高峰具有差异性,FluA检出高峰主要在冬季( $\chi^2=2 729.493, P<0.05$ ),检出率最高的月份依次为2019年1月20.31%、2019年12月10.77%、2020年1月9.83%。见图1。FluB检出高峰主要在冬春季( $\chi^2=8 717.869, P<0.05$ ),检出率最高的月份依次为2021年12月17.10%、2019年4月10.97%、2020年5月4.17%。见图2。每年冬春季季节性流感期间病例送检量明显增加。见图3。

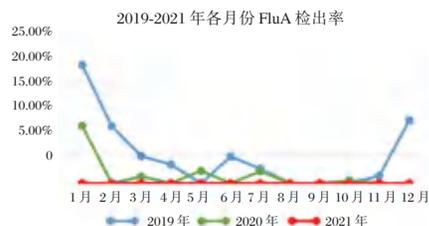


图1 2019—2021年各月份FluA检出率

Figure 1 Positive rate of influenza A virus in each month from 2019 to 2021



图2 2019—2021年各月份FluB检出率

Figure 2 Positive rate of influenza B virus in each month from 2019 to 2021



图3 2019—2021年病例送检情况

Figure 3 Numbers of sample collected during 2019 to 2021

## 2.3 人群分布

### 2.3.1 性别分布

男性与女性就诊患者流感病毒阳性检出率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.342, P>0.05$ )。见表2。

表2 不同性别甲、乙型流感病毒检出情况 [n(%)]

Table 2 Sex distribution of patients infected with influenza A and B virus [n(%)]

性别	n	FluA	FluB	合计
男性	8 961	151(1.69)	319(3.56)	470(5.24)
女性	8 013	124(1.55)	265(3.31)	389(4.85)
$\chi^2$ 值		0.502	0.813	1.342
P值		0.478	0.367	0.247

### 2.3.2 年龄分布

在16 974例ILI病例中,以0~4岁年龄段就诊人次最多,其次是5~17岁年龄段。确诊病例中年龄分布在5个月~97岁,中位数年龄为14岁,其中,流感病毒检出最高的年龄段为5~17岁,其次是29~

40岁,66岁以上老年人阳性病例及占比最低。各年龄段检出率差异有统计学意义( $\chi^2=150.251, P<0.05$ ),5~17岁年龄段的流感病毒检出率均显著高于其他年龄段。见表3。进一步比较FluA与FluB感染者的年龄特点,5岁以下组FluA显著高于FluB( $\chi^2=32.556, P<0.05$ ),而18~40岁成人组FluB显著高于FluA,差异有统计学意义( $\chi^2=46.394, P<0.05$ )。

表3 不同年龄段甲、乙型流感病毒检出情况 [n(%)]

Table 3 Age distribution of patients infected with influenza A and B virus [n(%)]

年龄段	n	FluA(%)	FluB(%)	合计(%)	$\chi^2$ 值	P值
0~	5 529	84(30.55)	82(14.04)	166(19.32)	112.994	0.000
5~	3 367	103(37.45)	167(28.60)	270(31.43)		
18~	1 831	3(1.09)	104(17.81)	107(12.46)	8.342	0.004
29~	2 817	18(6.55)	176(30.14)	194(22.58)	2.833	0.092
41~	1 565	19(6.91)	46(7.88)	65(7.57)	25.218	0.000
66~	1 865	48(17.45)	9(1.54)	57(6.64)	50.448	0.000
$\chi^2$ 值		97.731	231.928			
P值		0.000	0.000			

注:每一行的 $\chi^2$ 值和P值均与5~年龄段比较后计算得出。

## 2.4 就诊科室分布

门急诊及住院部就诊ILI患者总例数16 954例,其中,门急诊患者14 852例,流感病毒阳性778例(含混合感染2例),阳性检出率5.24%;住院患者2 122例,流感病毒阳性78例(含混合感染1例),阳性检出率3.66%。门急诊ILI患者和住院ILI患者流感病毒阳性检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.467, P<0.05$ )。见表4。

ILI阳性患者就诊科室主要集中在儿科门急诊和感染疾病科急诊,两个科室ILI阳性病例占总阳性病例90.11%。见表5。

## 2.5 2021年度FluB分型结果分析

2021年度流感病毒阳性病例中,FluA阳性1例,FluB阳性492例。FluB为该地区最主要的流

表4 甲、乙型流感确诊患者门急诊和住院部分布 [n(%)]

Table 4 Distribution of outpatient, emergency and inpatient department in patients diagnosed with influenza A and B virus [n(%)]

科室	年份	FluA	FluB	混合感染	$\chi^2$ 值	P值
门急诊	2019年	1 298	120(9.24)	44(3.39)	2(0.15)	37.595
	2020年	2 905	91(3.13)	34(1.17)	0(0.00)	26.563
	2021年	10 649	0(0.00)	491(4.61)	0(0.00)	502.587
	合计	14 852	211(1.42)	569(3.83)	2(0.01)	
住院部	2019年	828	55(6.64)	11(1.33)	1(0.12)	30.551
	2020年	708	8(1.13)	3(0.42)	0(0.00)	2.291
	2021年	586	1(0.17)	1(0.17)	0(0.00)	0.000
	合计	2 122	64(3.02)	15(0.71)	1(0.05)	1.000
$\chi^2$ 值					9.467	
P值					0.002	

表5 甲、乙型流感确诊患者就诊科室分布 [n(%)]

Table 5 Distribution of visiting clinical departments of patients diagnosed with influenza A and B virus [n(%)]

型别	感染疾病科急诊 (n=6 160)	儿科门急诊 (n=8 502)	呼吸与危重症医学科住院 (n=978)	老年医学科住院 (n=418)	其它门诊及住院 (n=916)
FluA (%)	21 (0.34)	186 (2.19)	30 (3.07)	9 (2.15)	29 (3.17)
FluB (%)	328 (5.32)	239 (2.81)	9 (0.92)	1 (0.24)	7 (0.76)
合计 (%)	349 (5.67)	425 (5.00)	39 (3.99)	10 (2.39)	36 (3.93)
阳性占比 (%)	40.63	49.48	4.54	1.16	4.19
$\chi^2$ 值	277.928	6.779	11.538	6.477	13.714
P值	0.000	0.009	0.000	0.010	0.000

注:表中“阳性占比(%)”为相关科室的阳性病例数占总阳性病例数的百分率。

感病毒,其中FluB Victoria谱系为主流病毒株,占绝对优势(99.6%)。见表6。

表6 乙型流感病毒分型检出情况

Table 6 Molecular types of influenza B virus

FluB	n
Victoria 谱系	490
Yamagata 谱系	0
未分系	2
合计	492

### 3 讨论

流行性感是由流感病毒引起的急性呼吸系统疾病,主要表现为发热、头痛和腹泻等,其与普通上呼吸道感染症状相类似,易导致诊疗的延误<sup>[2]</sup>。

流感病毒根据核蛋白和基质蛋白分为不同的型别与亚型,不同国家、地区、年份流感病毒流行特点不同。亚洲热带和亚热带地区FluA在冬季风期间流行,FluB在全年流行,为此WHO建议冬季风前期接种疫苗<sup>[3]</sup>。FluA和FluB病例的分布比例为4:1,FluA每年都在传播,而FluB仅在2012年、2014年和2017年传播,流行高峰在5~10月<sup>[4]</sup>。我国流感的流行高峰在冬春季,2019年南方省份以甲流H3N2亚型和乙流Victoria谱系为主,北方省份主要是甲流H3N2亚型流行;2020年全国流感保持在较低水平;2021年全国主要流感病毒为FluB<sup>[5]</sup>。本研究显示,北京北苑地区2019至2021年出现流感病例最高的月份主要集中在冬春季节,符合我国北方省份流感病毒流行趋势<sup>[5]</sup>,但2019年、2020年流感流行以FluA为主,2021年主要为FluB,提示动态监测的重要性。自新型冠状病毒肺炎疫情以来,流感病毒低水平流行<sup>[6-7]</sup>,提示加强公共卫生干预措施可作为未来预防和控制流感的有效策略<sup>[8]</sup>。

不同研究显示流感的流行年龄特征不同,全球26国研究显示感染FluB的患者年龄(5~17岁)比感染FluA的患者年轻(18~64岁)<sup>[9]</sup>。巴拿马的

流感患者以2岁以下儿童占主导地位<sup>[4]</sup>。本研究显示流感总体发病年龄最多的为5~17岁学龄儿童和青少年,原因可能为学校作为人员密集性场所,容易造成流感病毒的传播,另外学龄儿童个人防护意识薄弱,增加了流感病毒传播的风险。进一步分析FluA感染患者以5岁以下儿童为主,而FluB感染以成人为主,与其他国家研究结果不同<sup>[10]</sup>,提示监测本国家、本地区的流感流行特征对预防和控制季节性流感有重要意义。

本院检出流感患者以社区感染为主,占所有病例的90.11%,因此明确流感的流行病学特征有助于临床的正确诊治。采取更高灵敏度的病毒核酸检测可提高检出率<sup>[11]</sup>。本研究中采用RGT技术进行流感病毒核酸RNA检测,可在1小时内完成检测并出具报告,且方法学检测灵敏度与特异性较好<sup>[12-13]</sup>,因此RGT技术更加适合门急诊患者的早期、快速、精准检测,以提高病毒检出率避免漏检。在《儿童呼吸道感染病原体核酸检测专家共识》<sup>[14]</sup>中专家也指出流感病毒早期核酸检测,有利于抗病毒药物的合理应用。

FluB分型对预判及开发新的预防疫苗有重要意义。不同国家的FluB分型也不同,全球26国的研究显示FluB亚型Victoria谱系和Yamagata谱系分别占64%和36%<sup>[9]</sup>,法国FluB的两个亚型相当<sup>[15]</sup>,巴拿马FluB的不同谱系循环变化<sup>[4]</sup>。研究表明,我国目前FluB仍以Victoria谱系占绝对优势,结果可为我国FluB疫苗的研发提供客观依据。

综上所述,北苑地区2019至2021年流行性感冒主要为FluB引起,每年冬春季节高发。流感病毒核酸检测已作为明确病原体最主要且可靠的检测手段,故当出现流感样症状时,应尽快开展流感病毒核酸检测,以明确病原体,早诊断、早治疗,应用涵盖FluB Victoria谱系的疫苗可有效预防FluB感染。

(下转第1251页)

# 464例广西人群 *miR-365* 基因 rs30230C/T 遗传多态性研究

翁银花<sup>1</sup> 陈杰<sup>1</sup> 谷嬉嬉<sup>1</sup> 罗艳萍<sup>1</sup> 刘潮<sup>1</sup> 蓝艳<sup>2</sup> 韦叶生<sup>1\*</sup>

**[摘要]** 目的 研究 *miR-365* 基因 rs30230C/T 位点多态性在广西人群的分布特征,并在不同种族人群比较其位点基因型和基因频率的分布差异。方法 选用 SNPscan 分型技术,对 464 名广西健康体检者 *miR-365* 基因 rs30230C/T 位点的基因型进行检测,并与千人基因组计划(Hapmap)公布的北京汉族人群(CHB)、欧洲人群(CEU)、日本人群(JPT)和非洲尼日利亚人群(YRI) *miR-365* 基因多态性数据进行比较。结果 rs30230C/T 位点的基因型遵循 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,样本人群具有代表性意义。rs30230C/T 位点存在 CC、TC、TT 3 种基因型。在广西人群中, *miR-365* 基因 rs30230C/T 位点存在 CC (63.1%)、TC(32.3%)、TT(4.5%) 3 种基因型; C、T 的等位基因频率分别为 79.3%、20.7%。该位点的各基因型及等位基因频率分别在男女组间差异无统计学意义( $\chi^2=1.423, 1.385, P>0.05$ )。广西人群中的 rs30230C/T 位点基因型与 NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)公布的人类千人基因组计划的欧洲人群、非洲尼日利亚人群分型数据之间的比较,差异有统计学意义( $\chi^2=32.871, 87.572, P<0.05$ );其等位基因频率与欧洲人群、非洲尼日利亚人群比较,差异有统计学意义( $\chi^2=30.589, 59.423, P<0.05$ ),与北京汉族人群、日本人群相比,基因型和等位基因频率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 广西人群 *miR-365* 基因 rs30230C/T 基因位点多态性在不同种族人群和地区间存在不同程度的差异,这些差异对疾病的预防和控制研究有一定的借鉴意义。

**[关键词]** *miR-365* 基因; 基因多态性; 种族

## Genetic polymorphisms of rs30230C/T loci of *miR-365* gene in 464 cases from Guangxi population

WENG Yinhua<sup>1</sup>, CHEN Jie<sup>1</sup>, GU Xixi<sup>1</sup>, LUO Yanping<sup>1</sup>, LIU Chao<sup>1</sup>, LAN Yan<sup>2</sup>, WEI Yesheng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, China, 541001; 2. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi, China, 533000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the distribution characteristics of *miR-365* gene rs30230C/T polymorphisms in Guangxi population and compare the differences of locus genotype and gene frequency in different ethnic groups. **Methods** SNPscan technique was used to detect genotypes of rs30230C/T in 464 Guangxi population and compared with the *miR-365* gene polymorphism data which were published by 1 000 Genome Project, including CHB, CEU, JPT, and YRI. **Results** The genotype of the rs30230C/T locus followed the Hardy-Weinberg law of genetic equilibrium, and the sample population was representative. There are three genotypes of CC, TC and TT at the rs30230C/T locus. In Guangxi population, there were CC (63.1%), TC(32.3%), and TT(4.5%) genotypes at the rs30230C/T locus of *miR-365* gene; the allele fre-

基金项目:国家自然科学基金项目(82060617);国家自然科学基金项目(82060570);广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297147);

桂林医学院硕士研究生科研项目(GYYK2022019)

作者单位:1. 桂林医学院附属医院检验科, 广西, 桂林 541001

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: yeshengwei22@163.com

quencies of C and T were 79.3% and 20.7%, respectively. The frequencies of genotype and allele distribution of rs30230C/T were not significantly different between genders ( $\chi^2=1.423, 1.385, P>0.05$ ). Comparison between rs30230C/T locus genotypes in Guangxi population and genotyping data of European and African Nigerian populations published by NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) from the Human 1000 Genomes Project, the difference was statistically significant ( $\chi^2=32.871, 87.572, P<0.05$ ); its allele frequency was significantly different from that of European population and African Nigerian population ( $\chi^2=30.589, 59.423, P<0.05$ ). There was no significant difference in genotype and allele frequency between Beijing Han population and Japanese population ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The rs30230C/T polymorphism of the *miR-365* gene in Guangxi population varies to varying degrees among different ethnic groups and regions, which has certain reference significance for disease prevention and control research.

[KEY WORDS] *MiR-365* gene; Polymorphisms; Race

*miR-365* 基因作为 miRNA 里的关键成员之一,在生物体内普遍存在,其结构和功能机理与其他 miRNA 家族相似,主要通过和靶基因 mRNA 的 3' 端非编码区结合,抑制靶蛋白的翻译或引导 mRNA 降解,在转录层次上调控基因的表达<sup>[1-2]</sup>。有研究人员报道,*miR-365* 基因在口腔鳞状细胞癌<sup>[3]</sup>、卵巢癌<sup>[4]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[4]</sup>、乳腺癌<sup>[5]</sup>和肝癌<sup>[6]</sup>等疾病中都具有不同表现,这种差异性的表达与疾病的发生发展以及相关的预后密不可分,这也将预示着 *miR-365* 基因将有望成为某些疾病早期诊断与治疗的潜在靶标<sup>[7]</sup>。近年来,有研究显示基因多态性与种族背景、地理位置以及气候等因素相关<sup>[8]</sup>,因此探究基因多态性在健康人群中的分布特点是研究复杂疾病易感性的前提<sup>[9]</sup>。至今,尚有文献报道 *miR-365* 基因 rs30230C/T 位点在健康人群中的分布。因此本研究筛选出次等位基因频率大于 5% 的 *miR-365* 基因位点 rs30230C/T,采用 SNPscan 分型技术对 464 例广西人群 rs30230C/T 位点进行基因分型,并比较其多态性在不同人群中的分布情况,将为今后研究 *miR-365* 基因多态性与相关复杂性疾病的关系以及遗传学等方面提供一些实验依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

随机纳入 2021 年 1 月至 2021 年 12 月期间在桂林医学院附属医院东城健康体检中心体检的 464 名健康者的血液样本,其中男性样本 285 名,女性样本 179 名,且年龄分布在 18~80 岁。纳入的研究对象祖辈三代均定居于广西,且之间无任何血统或亲属关系,其他的临床实验室指标都在正常范畴之内,并排除自身免疫、遗传、过敏性和器

质性疾病等。研究对象均知情且已签署同意书,研究经院伦理委员会审批后实施。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基因组 DNA 制备

用 EDTA-K2 抗凝管采集 2 mL 研究对象的静脉血,并严格按照天根基因组 DNA 提取试剂盒说明书取 200  $\mu$ L 血液样本提取基因组 DNA,后将获得的基因组 DNA 保存在  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存备用。对提取的 DNA 样本进行纯度分析,筛选 OD<sub>(260/280)</sub> 值为 1.7~2.0、浓度为 20~50 ng/ $\mu$ L 的 DNA 样本用于后续基因分型。

#### 1.2.2 引物的设计与合成

在美国国家生物技术信息中心(NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索 *miR-365* 基因 rs30230C/T 序列,选取适宜长度的 DNA 序列,输入软件 Premier 3.0 进行引物设计,上述引物委托上海天昊公司进行合成。rs30230C/T 上游引物为 5'-GTA GTA AGC TCC TCC TCT GGT GTC A-3',下游引物为 5'-GCT GAG TGG TTA TCG CTG GTG-3'。

#### 1.2.3 PCR 扩增及测序

PCR 扩增体系总体积共 20.0  $\mu$ L,包括 1.0  $\mu$ L 样本 DNA, 2.0  $\mu$ L 1 $\times$ GC 缓冲液, 2.0  $\mu$ L 2 mM dNTP, 1U 耐热 DNA 聚合酶和 0.2  $\mu$ M 上下游引物各 1.0  $\mu$ L,不足体积用灭菌双蒸馏水补足。PCR 反应参数设定:  $95^{\circ}\text{C}$  2 min,  $94^{\circ}\text{C}$  20 s,  $62^{\circ}\text{C}$  40 s (每个循环降低  $0.5^{\circ}\text{C}$ ),  $72^{\circ}\text{C}$  1.5 min, 循环 11 次,  $94^{\circ}\text{C}$  20 s,  $58^{\circ}\text{C}$  30 s,  $72^{\circ}\text{C}$  1.5 min, 循环 24 次;  $72^{\circ}\text{C}$  2 min;  $4^{\circ}\text{C}$  保持。PCR 产物经虾碱酶(SAP)(from Promega)和外切酶 I(EXO I)(from Epicentre)进行纯化后用 ABI 公司的 BigDye3.1 试剂盒测序,测序反应经酒精纯化后在 ABI3730 上样,原始数据用 Gene-Mapper4.1 软件进行解析。

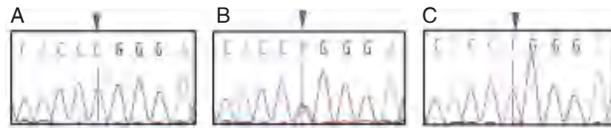
### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析;计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验;样本人群是否具有代表性运用哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)遗传平衡法加以检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 miR-365 基因 rs30230C/T 位点基因分型

经检验 rs30230C/T 位点的基因型遵循 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,表明样本人群具有代表性意义。分型检测结果显示,rs30230C/T 位点存在 CC、TC、TT 3 种基因型。见图 1。



注:A为CC基因型;B为CT基因型;C为TT基因型。

图1 rs30230C/T 位点基因序列图

Figure 1 Gene sequence of rs30230C/T

### 2.2 miR-365 基因 rs30230C/T 位点多态性在广西人群的分布

广西人群中 rs30230C/T 位点存在 CC、TC、TT 3 种基因型,基因型频率以 CC(63.1%)型最常见、其次为 TC(32.3%)、TT(4.5%)型少见,其 C、T 等位基因频率分别为 79.3%和 20.7%。该位点基因型和等位基因频率在广西人群不同性别之间比较,差异无统计学意义( $\chi^2=1.423、1.385, P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 广西人群中 miR-365 基因 rs30230C/T 位点多态性在不同种族人群间的比较

广西人群中的 rs30230C/T 位点基因型与 NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 公布的人类千人基因组计划的欧洲人群、非洲尼日利亚人群

表1 miR-365 基因 rs30230C/T 位点多态性在广西人群中性别比较 [ $n(\%)$ ]

Table 1 Comparison of rs30230C/T polymorphism of miR-365 gene in Guangxi population in genders [ $n(\%)$ ]

rs30230	n	基因型			等位基因	
		CC	TC	TT	C	T
男性	285	174(61.1)	97(34.0)	14(4.9)	445(78.1)	125(21.9)
女性	179	119(66.5)	53(29.6)	7(3.9)	291(81.3)	67(18.7)
$\chi^2$ 值			1.423			1.385
P 值			0.491			0.245

分型数据之间的比较,差异有统计学意义( $\chi^2=32.871、87.572, P < 0.05$ );其等位基因频率与欧洲人群、非洲尼日利亚人群比较,差异有统计学意义( $\chi^2=30.589、59.423, P < 0.05$ ),与北京汉族人群、日本人群相比,基因型和等位基因频率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

miR-365 基因家族包括 miR-365a 和 miR-365b,它们分别在 2 个独立的染色体上编码,其中 miR-365a 位于 16 号染色体 13.12 上,miR-365b 位于 17 号染色体 11.2 上<sup>[10]</sup>。近年来陆续有研究报道,miR-365 基因家族在不同疾病中有差异性表达,与多种疾病的发生发展过程密切相关<sup>[11-12]</sup>。Cheng 等<sup>[13]</sup>在对骨质疏松患者的研究中发现,骨质疏松患者体内 miR-365a 基因上调导致下游靶基因核心结合因子 a1(RUNX2)的表达低于健康人,从而导致促进骨质疏松的发生。Wang 等<sup>[14]</sup>发现,miR-365b 基因下调与儿童视网膜母细胞瘤相关,miR-365b 的异位表达通过直接结合 PAX6 的 3' 非翻译区,抑制 PAX6 的表达,导致细胞生长受阻和诱导细胞凋亡。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)是发生在基因组水平上由单个核苷酸突变引起的基因序列的改变,它是

表2 广西人群的 miR-365 基因 rs30230C/T 位点基因型和等位基因频率在不同种族人群间的结果比较 [ $n(\%)$ ]

Table 2 The comparison of genotype and allele frequency of rs30230C/T of miR-365 gene in Guangxi population with other ethnic population [ $n(\%)$ ]

种族	n	基因型			$\chi^2$ 值	P 值	等位基因		$\chi^2$ 值	P 值
		CC	TC	TT			C	T		
广西人群	464	293(63.1)	150(32.3)	21(4.5)			736(79.3)	192(20.7)		
欧洲人群 <sup>a</sup>	106	44(41.5)	42(39.6)	2(18.9)	32.871	<0.001	130(61.3)	82(38.7)	30.589	<0.001
北京人群 <sup>a</sup>	82	48(58.5)	32(39.0)	2(2.5)	1.656	0.446	128(78.0)	36(22.0)	0.134	0.755
日本人群 <sup>a</sup>	86	50(58.1)	34(39.5)	2(2.4)	2.004	0.409	134(77.9)	38(22.1)	0.173	0.683
非洲尼日利亚人群 <sup>a</sup>	120	120(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	87.572	<0.001	240(100.0)	0(0.0)	59.423	<0.001

注:<sup>a</sup>来源于 NCBI(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)公布的人类千人基因组计划。

人类遗传变异中最为常见的一种现象,同时基因序列的变化会影响人类疾病的发生,以及对病原体、化学物质、药物、疫苗和其他药剂的反应,对个性化医学同时也起着至关重要用。随着人类基因组计划的提出和研究的不断深入,基因多态性与疾病的易感性近几年也成为众多学者的研究热点<sup>[15-16]</sup>。NCBI数据库表明,*miR-365*基因中具有多个功能性单核苷酸多态性位点,而这些SNPs位点在同一疾病的不同遗传背景群体中的易感性也可能具有不同程度的差异性。目前已有文献报道,在中国北方人群饮酒亚组研究发现,*miR-365b*基因rs121224位点多态性与肠型胃癌风险相关,等位基因C可能更容易降低肠型胃癌的发病风险,但在对肠型胃癌预后分析后显示,*miR-365b*基因rs121224位点GG基因型携带者在肠型胃癌中的预后比携带CG或者CC基因型的更好<sup>[17]</sup>。然而,关于*miR-365*基因rs30230位点多态性的相关文献报道至今未见。

本研究采用SNPscan技术对464例定居于广西的健康人群*miR-365*基因rs30230C/T位点多态性进行检测。研究结果发现:rs30230C/T位点存在CC、CT和CC3种基因型,以CC基因型多见。本研究先对不同性别进行分层分析,发现该位点的基因型和等位基因频率在男女性别间的分布差异无统计学差异,表明rs30230C/T位点多态性与性别无关。

本研究还进一步将广西健康人群与千人基因组计划公布的北京汉族、欧洲、日本和非洲尼日利亚人群的*miR-365*基因多态性数据加以比较,结果显示rs30230C/T位点在广西、北京汉族、日本、欧洲人群中均检测出CC、CT、TT3种基因型,唯独在非洲尼日利亚人群中只检测出野生纯合子CC基因型,并未见突变型。在人类起源学说上,科学界比较认同非洲起源学说,该学说认为分布在亚欧大陆的人起源于非洲,他们是单一起源的,但随着地理气候环境的差异逐渐走出非洲,继而向外全世界各地扩散<sup>[18]</sup>。那些从非洲走出的人,经过漫长的时间推移和地理环境、生活习俗以及同类近亲交配等多方面因素作用,加之不同的个体自然选择进化,随着时间的累积,不同种族人群和非洲人群的差异也自然而然地显现出来。rs30230C/T位点基因型和等位基因频率与北京汉族人群和日本人群相比,差异小且并无统计学意义。广西人群、北京汉族人群和日本人群均处于亚洲地区,且地缘关系也相对较近,在人文饮食、地理气候方面都有

着许多的共同点,这也是不难理解广西人群rs30230C/T位点基因型和等位基因与而北京汉族和日本人群比较差异小,且符合“亲缘关系越近,遗传差异越小,反之则差异越大”的遗传学定律。广西人群该位点与欧洲人群、非洲尼日利亚人群进行对比,差异具有统计学意义。众所周知,由于广西位于我国西南部,又属于低纬度地带,常年气候温和,热量充足,同时又是独特的多民族聚居地,且与欧洲、非洲尼日利亚人群属于不同种族人群,亲缘关系疏远,三者之间由于地理因素和自然环境等又阻碍了基因交流,随着历史的演变和时间的积累,各个种族间的变异向着不同的方向发展,因此也就造成了三种人群的遗传多态性不同。实验结果证实*miR-365*基因多态性在不同种族间存在不同程度的差异性,该差异可能与史上大规模人类迁移和基因随机突变以及物种自然选择学说有关<sup>[19]</sup>。这些差异性可能会是某种疾病在不同地区间易感程度不同的原因所在,进一步突出了探索不同地区人群的多态性对疾病预防的价值。

综上所述,本研究首次针对广西健康人群*miR-365*基因多态性进行分析,并与不同种族人群进行比较,发现rs30230C/T位点在不同种族之间存在不同程度的差异。本实验丰富了*miR-365*基因多态性在广西地区的基因数据库,对广西区域的某些疾病的易感性和有效防治工作具有一定地指导性意义。

## 参考文献

- [1] Tiwari A, Mukherjee B, Dixit M. MicroRNA Key to Angiogenesis Regulation: MiRNA Biology and Therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2018, 18(3): 266-277.
- [2] Wang Y, Xu C, Wang Y, et al. MicroRNA-365 inhibits ovarian cancer progression by targeting Wnt5a [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(5): 1096-1106.
- [3] Coon J, Kingsley K, Howard KM. miR-365 (microRNA): Potential Biomarker in Oral Squamous Cell Carcinoma Exosomes and Extracellular Vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5317.
- [4] Li H, Jiang M, Cui M, et al. MiR-365 enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells through targeting CDC25A [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 392-398.
- [5] Liu F, Zhuang L, Wu R, et al. miR-365 inhibits cell invasion and migration of triple negative breast cancer through ADAM10 [J]. *J BUON*, 2019, 24(5): 1905-1912.

- [6] Li M, Yang Y, Kuang Y, et al. miR-365 induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through targeting Bcl-2 [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2279-2285.
- [7] Jiang ZB, Ma BQ, Feng Z, et al. miR-365 inhibits the progression of gallbladder carcinoma and predicts the prognosis of Gallbladder carcinoma patients [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(3): 308-319.
- [8] Zhu L, Chu H, Gu D, et al. A functional polymorphism in miRNA-196a2 is associated with colorectal cancer risk in a Chinese population [J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(3): 350-354.
- [9] Gu XX, Tang ZZ, He YL, et al. A Functional Polymorphism in HIF-3alpha Is Related to an Increased Risk of Ischemic Stroke [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5): 1061-1009.
- [10] 高琳,王建宇,丁振华. miR-365在肿瘤中的研究进展 [J]. *生命科学*, 2015, 19(1): 91-94.
- [11] Chen Y, Liu L, Xing YY, et al. Down-regulation of miR-365 suppresses cerebral ischemia injury by targeting IGF1R [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5): 1857-1862.
- [12] Xu Y, Chu H, Zhou Y, et al. miR-365 functions as a tumor suppressor by directly targeting CYR61 in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 531-537.
- [13] Cheng F, Yang MM, Yang RH. MiRNA-365a-3p promotes the progression of osteoporosis by inhibiting osteogenic differentiation via targeting RUNX2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 7766-7774.
- [14] Wang J, Wang X, Wu G, et al. MiR-365b-3p, down-regulated in retinoblastoma, regulates cell cycle progression and apoptosis of human retinoblastoma cells by targeting PAX6 [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(12): 1779-1786.
- [15] Wang Y, Lu Z, Fu L, et al. The miRNA-608 rs4919510 G>C polymorphism confers reduce coronary injury of Kawasaki disease in a Southern Chinese population [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181660.
- [16] 王荣,覃海媚,杨凤莲,等. 323例广西人群 Nogo 基因错义突变 rs117465650C/T 多态性研究 [J]. *现代预防医学*, 2017, 44(16): 3001-3004.
- [17] Wu YF, Xu Q, He CY, et al. Association of Polymorphisms in three pri-miRNAs that Target Pepsinogen C with the Risk and Prognosis of Gastric Cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39528.
- [18] 张爱芳. 浅谈现代人类的起源 [J]. *生物学通报*, 2007, 42(7): 19-22.
- [19] 刘纯宏,王艳,石凤,等. 广西人群 LncRNA-GAS5 基因 rs6790A/G 和 rs1951625A/G 位点多态性分布 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(20): 2495-2499.

(上接第 1246 页)

## 参考文献

- [1] 黎毅敏,杨子峰. 流行性感胃诊断与治疗指南(2011年版)解读 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(2): 105-108.
- [2] 张曦木,张雪倩,冯聪,等. 流行性感胃合并肺炎临床特征分析 [J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2020, 13(1): 63-68.
- [3] Saha S, Chadha M, Shu Y. Divergent seasonal patterns of influenza types A and B across latitude gradient in Tropical Asia [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 176-84.
- [4] Pascale JM, Franco D, Devadiga R, et al. Burden of Seasonal Influenza A and B in Panama from 2011 to 2017: An Observational Retrospective Database Study [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2465-2478.
- [5] 中国流感检测周报. 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所国家流感中心. <http://www.chinaivdc.cn/cnic/>.
- [6] 于翔翔,杨焕森,高玉朋,等. 连云港市 2009—2020 年流感病原学监测分析 [J]. *现代预防医学*, 2021, 48(10): 1871-1875.
- [7] 许亚冰,王共飞,邓昊敏,等. 芜湖市新型冠状病毒肺炎疫情对流感疫情的影响 [J]. *安徽预防医学杂志*, 2020, 26(6): 467-469+487.
- [8] 姜彩肖,韩光跃,李岩,等. 新冠肺炎流行期间公共卫生干预对季节性流感活动的影响 [J]. *中国国境卫生检疫杂志*, 2021, 44(6): 404-408+428.
- [9] Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015, 9(Suppl 1): 3-12.
- [10] Jennings L, Huang QS, Barr I, et al. Literature review of the epidemiology of influenza B disease in 15 countries in the Asia-Pacific region [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2018, 12(3): 383-411.
- [11] 袁冲,高嘉伟,张玲玲,等. 2017-2019 年西安市某三甲医院甲型流行性感胃病毒检测结果与分布特征分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(1): 103-106.
- [12] 彭定辉,陈良君,叶光明,等. 两种新型冠状病毒核酸检测试剂的性能评估研究 [J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(7): 455-459.
- [13] 王诗婵,叶光明,陈良君,等. RNA 恒温扩增-金探针层析法在肺炎支原体检测中的应用 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(2): 260-263.
- [14] 谢正德,邓继岗,任丽丽,等. 儿童呼吸道感染病原体核酸检测专家共识 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(5): 321-332.
- [15] Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, et al. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14(3): 340-348.

# VEGF-C、Ki-67及PTEN在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义

李杨\* 李启松 丁聪玲 王庆

**[摘要]** **目的** 分析血管内皮细胞生长因子C(VEGF-C)、细胞增殖指数Ki-67及张力蛋白同源物(PTEN)在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义。**方法** 收集2017年3月至2020年3月宣城市中心医院收治的59例皮肤恶性黑色素瘤患者作为研究组,另选同时期61例色素痣患者作为对照组。分析两组VEGF-C、Ki-67及PTEN的表达水平,分析VEGF-C、Ki-67及PTEN与皮肤恶性黑色素瘤病理特征及预后的关系。**结果** 研究组VEGF-C、Ki-67阳性表达率均高于对照组,PTEN阳性表达率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );临床分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移者VEGF-C、Ki-67阳性率明显高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。临床分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移者PTEN阳性率明显高于临床分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。术后对患者进行1年随访,死亡者12例(20.34%)。多元Logistic回归分析结果显示,临床分期Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、VEGF-C及Ki-67阳性表达、PTEN阴性表达是影响皮肤恶性黑色素瘤患者预后死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 在皮肤恶性黑色素瘤中VEGF-C、Ki-67阳性表达率高、PTEN阴性表达率高,推测VEGF-C、Ki-67及PTEN表达与皮肤恶性黑色素瘤疾病有着密切联系,三指标可作为评估皮肤恶性黑色素瘤病情进展及预后的有效检测指标。

**[关键词]** Ki-67; 皮肤恶性黑色素瘤; VEGF-C; PTEN

## Expression and clinical significance of VEGF - C , Ki - 67 and PTEN in patients with cutaneous malignant melanoma

LI Yang\*, LI Qisong, DING Congling, WANG Qing

(Department of Pathology, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng, Anhui, China, 242000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the expression and clinical significance of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C), cell proliferation index Ki-67 and tensin homolog (PTEN) in patients with skin malignant melanoma. **Methods** 59 patients with skin malignant melanoma admitted to Xuancheng Central Hospital from March 2017 to March 2020 were collected as the study group, and 61 patients with pigmented nevus in the same period were selected as the control group. The expression of VEGF-C, Ki-67 and PTEN levels between the two groups was analyzed, and the relationship between VEGF-C, Ki-67 and PTEN and the pathological features and prognosis of cutaneous malignant melanoma was analyzed. **Results** The positive expression rates of VEGF-C and Ki-67 in the research group were higher than those in the control group, and the positive expression rate of PTEN was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive rates of VEGF-C and Ki-67 in patients with clinical stage Ⅲ~Ⅳ and lymph node metastasis were significantly higher and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The positive rate of PTEN in patients with clinical stage Ⅰ~Ⅱ and no lymph node metastasis was significantly higher, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The patients were followed up for 1 year after the operation,

基金项目:安徽省自然科学基金资助项目(1808185MH1035)

作者单位:宣城市中心医院病理科,安徽,宣城 242000

\*通信作者:李杨, E-mail:13966161217@163.com

and 12 cases (20.34%) died. The results of multivariate logistic regression analysis showed that clinical stage III~IV, lymph node metastasis, positive expression of VEGF-C and Ki-67, and negative expression of PTEN were independent risk factors affecting the prognosis and death of patients with cutaneous malignant melanoma ( $P<0.05$ ). **Conclusion** In skin malignant melanoma, the positive expression rate of VEGF-C and Ki-67 is high, and the negative expression rate of PTEN is high. that the expression of VEGF-C, Ki-67 and PTEN are closely related to skin malignant melanoma, and can be used as effective indicators to evaluate the progression and prognosis of skin malignant melanoma.

**[KEY WORDS]** Ki-67; Cutaneous malignant melanoma; VEGF-C; PTEN

皮肤恶性黑色素瘤是恶性肿瘤的一种,其病发率约占所有肿瘤的3%,在皮肤恶性病变中排名第三<sup>[1]</sup>。皮肤恶性黑色素瘤病情进展快,在早期则易发生远处转移,具有病死率高及预后差等特点<sup>[2]</sup>。血管内皮细胞生长因子C(Vascular endothelial growth factor C, VEGF-C)是一种重要的淋巴管生存因子,其在新生血管增殖及迁移中具有明显的促进作用<sup>[3]</sup>。细胞增殖指数ki-67是一种核蛋白,其在维持细胞增殖活性中具有重要作用,有文献证实:在肿瘤侵袭评估及良恶性鉴别中,Ki-67是临床常用指标之一<sup>[4]</sup>。磷酸酶张力蛋白同源物(Phosphatase and Tensin Homolog, PTEN)是一种肿瘤抑制基因,其产生的PTEN蛋白具有脂质磷酸酶活性和蛋白硫酸酶活性<sup>[5]</sup>。本研究旨在分析VEGF-C、Ki-67及PTEN在皮肤恶性黑色素瘤患者中的表达及临床意义,现报告如下。

## 1 资料与治疗

### 1.1 基本资料

收集2017年3月到2020年3月宣城市中心医院收治的59例皮肤恶性黑色素瘤患者作为研究组。纳入标准:①经病理检查确诊,诊断结果符合《黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021版)》中相关标准<sup>[6]</sup>;②所有临床及随访资料完整无欠缺错误者;③本次手术前未采用任何手段进行治疗;④所有患者均知晓本和研究并签署同意书。排除标准:①除皮肤恶性黑色素瘤外存在机体任何组织器官的恶性病变者;②合并心、脑、肺及肝肾等原发性脏器病变者;③未能配合医护人员或无法耐受完成所有治疗者;④无法独立沟通交流或存在认知功能障碍者。另选取同时期的61例色素痣患者作为对照组。研究组男性36例,女性23例,年龄35~76岁,平均(54.38±5.29)岁。对照组男性34例,女性27例,年龄33~78岁,平均(52.35±8.23)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

本研究经院医学伦理委员会批准通过。

表1 两组基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of basic information between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	男/女	平均年龄(岁)	平均体重指数(kg/m <sup>2</sup> )
研究组	59	36/23	54.38±5.29	20.53±3.14
对照组	61	34/27	52.35±8.23	21.38±4.27
$\chi^2/t$ 值		0.344	1.601	1.239
P值		0.558	0.112	0.218

### 1.2 方法

所有标本组织于手术切除后30 min内使用10%甲醛固定,组织切片后脱蜡、水化。采用S-P免疫组化染色检测VEGF-C、Ki-67及PTEN水平,鼠抗人VEGF-C、鼠抗人Ki-67、PTEN单克隆抗体均采购自美国Epitomics公司。每批切片染色均用已知的VEGF-C、Ki-67及PTEN阳性组织切片当阳性对照,以磷酸盐缓冲液代替一抗作阴性对照。根据阳性细胞百分比及染色情况判定VEGF-C、Ki-67及PTEN表达<sup>[7]</sup>:0分、1分、2分及3分对应的阳性细胞比分别是0、<10%、11~15%及>50%。染色情况判定:0分、1分、2分及3分对应的颜色分别是无色、淡黄色、棕黄色及棕褐色。总积分:上述2项评分的乘积。阴性为3分及以下,阳性为4分及以上。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )行t检验;计数资料采用n(%)行 $\chi^2$ 检验;独立危险因素采用多元Logistic回归分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

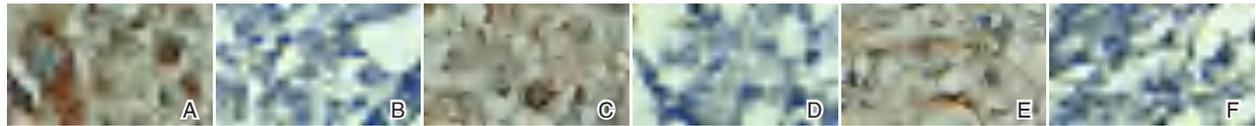
### 2.1 两组VEGF-C、Ki-67及PTEN表达情况比较

研究组VEGF-C、Ki-67阳性表达率均高于对照组,PTEN阳性表达率低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2、图1。

表2 两组 VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 表达情况比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of VEGF-C, Ki-67 and PTEN expression between the two groups [n(%)]

组别	n	VEGF-C		Ki-67		PTEN	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
研究组	59	32(54.24)	27(45.76)	39(66.10)	20(33.90)	24(40.68)	35(59.32)
对照组	61	7(11.48)	54(88.52)	4(6.56)	57(93.44)	56(91.80)	5(8.20)
$\chi^2$ 值		24.999		46.247		35.277	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	



注:A. Ki-67 阳性表达, B. Ki-67 阴性表达; C. PTEN 阳性表达, D. PTEN 阴性表达; E. EGF-C 阳性表达, F. EGF-C 阴性表达。

图1 Ki-67、PTEN 及 VEGF-C 的表达图示(免疫组化染色法,400×400)

Figure 1 Expression diagram of Ki-67, PTEN and VEGF-C (Immunohistochemical staining method, 400×400)

### 2.2 不同临床病理特征患者间 VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 表达情况比较

临床分期 III~IV 期、有淋巴结转移者 VEGF-C、Ki-67 阳性率明显高于临床分期 I~II 期、无淋巴结转移者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。临床分期 I~II 期、无淋巴结转移者 PTEN 阳性率明显高于临床分期 III~IV 期、有淋巴结转移者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

### 2.3 皮肤恶性黑色素瘤患者预后死亡危险因素分析

术后 1 年死亡死亡率为 20.34% (12/59)。经 Logistic 回归分析得,临床分期 III~IV 期、有淋巴结转移、VEGF-C 及 Ki-67 阳性表达、PTEN 阴性表达是影响皮肤恶性黑色素瘤患者预后死亡的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 4。

## 3 讨论

恶性黑色素瘤是一种恶性程度较高的皮肤肿瘤,多数具有很强的侵袭性,易较早出现转移,且预后差,是一种严重威胁患者生命健康的恶性病变<sup>[8]</sup>。恶性肿瘤的发生、发展是由各种信号传导、趋化因子、转录因子等途径共同参与的结果,找寻新的因子及靶向指标来对恶性肿瘤进行早期诊断及指导治疗是改善患者预后的关键。

VEGF-C 是一种介导肿瘤淋巴管生成的因子,可调节肿瘤外周淋巴管生成,其不仅可诱导肿瘤外周形成新的淋巴管,还可使现成的淋巴管增生,当肿瘤发生时,VEGF-C 的过度表达会引起外周淋巴管直径增加<sup>[9]</sup>。文献证实:在卵巢癌、胰腺癌及乳腺癌的疾病发生、进展及预后中,VEGF-C 的过度表达起到

表3 不同临床病理特征患者间 VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 表达情况 [n(%)]

Table 3 Comparing the expression of VEGF-C, Ki-67 and PTEN among patients with different clinical and pathological characteristics [n(%)]

临床病理特征	n	VEGF-C 阳性(n=32)	$\chi^2$ 值	P 值	Ki-67 阳性(n=39)	$\chi^2$ 值	P 值	PTEN 阳性(n=24)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄	≤50 岁	11(45.83)	1.151	0.283	16(79.17)	0.006	0.939	9(37.20)	0.169	0.681
	>50 岁	21(60.00)			23(65.71)			15(42.86)		
性别	男	17(47.22)	1.831	0.176	24(66.67)	0.013	0.909	14(38.89)	0.123	0.726
	女	15(65.22)			15(65.22)			10(43.48)		
临床分期	I~II 期	10(35.71)	7.367	0.007	13(46.43)	9.205	0.002	16(57.14)	5.987	0.014
	III~IV 期	22(70.96)			26(83.97)			8(25.81)		
肿瘤直径	≤3 cm	27(58.70)	1.672	0.196	32(69.57)	1.118	0.290	18(39.13)	0.207	0.649
	>3 cm	5(38.46)			7(53.85)			6(46.15)		
淋巴结转移	有	24(64.86)	4.515	0.034	32(86.49)	18.402	<0.001	11(29.73)	4.929	0.026
	无	8(36.36)			7(31.82)			13(59.09)		
肿瘤部位	头、颈	15(46.88)	1.583	0.453	19(59.38)	2.816	0.245	13(40.63)	0.759	0.684
	躯干	10(60.00)			6(60.00)			3(30.00)		
	四肢	17(64.71)			14(82.35)			8(47.06)		

表4 皮肤恶性黑色素瘤患者预后死亡危险因素分析

Table 4 Analysis of independent risk factors affecting the prognosis and death of patients with skin malignant melanoma

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄: ≤50岁(参照组: >50岁)	1.912	0.669~0.547	0.389			
性别: 男(参照组: 女)	2.056	0.775~5.458	0.697			
临床分期: I~II期(参照组: III~IV期)	1.923	1.511~2.448	<0.001	2.144	1.299~3.542	<0.001
肿瘤直径: ≤3 cm(参照组: >3 cm)	2.300	0.650~8.143	0.563			
淋巴结转移: 有(参照组: 无)	2.662	1.133~6.256	0.002	2.406	1.067~5.427	<0.001
肿瘤部位: 头、颈(参照组: 躯干/四肢)	1.562	0.734~3.322	0.873			
VEGF-C: 阳性(参照组: 阴性)	2.625	1.119~6.157	<0.001	2.149	1.361~3.393	<0.001
Ki-67: 阳性(参照组: 阴性)	2.307	1.007~5.286	<0.001	2.358	1.133~4.909	<0.001
PTEN: 阴性(参照组: 阳性)	2.455	1.063~0.668	<0.001	2.109	1.359~3.271	<0.001

了重要作用<sup>[10-11]</sup>。本组研究结果发现,皮肤恶性黑色素瘤患者 VEGF-C 阳性表达率显著高于对照组,且 VEGF-C 阳性表达率与皮肤恶性黑色素瘤的淋巴结转移及临床分期有关,与 Kallarakal 等<sup>[12]</sup>的研究结果相符。进一步多元 Logistic 回归分析发现, VEGF-C 阳性表达是影响皮肤恶性黑色素瘤患者死亡的危险因素,故笔者认为可将 VEGF-C 作为皮肤恶性黑色素瘤患者预后评估的可靠指标之一。

Ki-67 在细胞不同分裂阶段表达均有差异,故有学者<sup>[13]</sup>认为可将其作为检测肿瘤细胞增殖活性的有效指标。本研究结果显示,皮肤恶性黑色素瘤中 Ki-67 阳性表达率显著高于对照组, Ki-67 阳性表达和皮肤恶性黑色素瘤患者的临床分期、淋巴结转移等关系紧密,且多因素 Logistic 回归分析显示, Ki-67 表达阳性是影响皮肤恶性黑色素瘤患者预后生存的独立危险因素。提示在术后进行 Ki-67 检测可对皮肤恶性黑色素瘤患者治疗效果进行有效评估。

PTEN 是近年来发现的一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,其具有负性调控 PI3K/AKT 通路、抑制丝裂原活化的蛋白激酶通路的作用。有学者研究证实, PTEN 基因缺失与乳腺癌、卵巢癌、胃癌及口腔鳞状细胞癌等恶性肿瘤的发病有着密切联系,因此认为 PTEN 基因与恶性肿瘤发生、发展密切相关<sup>[14]</sup>。本研究中, PTEN 在皮肤恶性黑色素瘤组织中呈阴性表达,且临床分期越低及无淋巴结转移者 PTEN 阳性表达率越高,考虑原因可能与 PTEN 基因启动子甲基化有关。多元 Logistic 回归分析发现, PTEN 阴性的皮肤恶性黑色素瘤患者死亡风险为阳性患者的 2.109 倍,表明 PTEN 与皮肤恶性黑色素瘤的发生、发展及预后有关。

综上所述,在皮肤恶性黑色素瘤中 VEGF-C、Ki-67 阳性表达率高、PTEN 阴性表达率高,推测

VEGF-C、Ki-67 及 PTEN 表达与皮肤恶性黑色素瘤疾病有着密切联系,三指标可作为评估皮肤恶性黑色素瘤病情进展及预后的有效检测指标。

#### 参考文献

- [1] Wu J, Song Y. Expression and clinical significance of serum MMP-7 and PTEN levels in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3447-3452.
- [2] 胡露, 郑德义, 李伟人. 皮肤恶性黑色素瘤的外科治疗进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(9):1695-1700.
- [3] Duan YT, Li RH, Hematology DO, et al. Expression and clinical significance of PTEN, miR-195 and BCL-2 in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Hainan Medical Journal*, 2019, 30(19):2469-2472.
- [4] Schuch L, Azevedo MM, Furian R, et al. Evaluation of Kindlin-1 and Ki-67 immunohistochemical expression in primary cutaneous malignant melanoma: a clinical series[J]. *Appl Cancer Res*, 2019, 39(24):1498-1673.
- [5] Braak R, Sieuwerts AS, Lalmahomed ZS, et al. Abstract 4856: High mRNA expression of splice variant SYK short correlates with poor hepatic metastasis free survival in untreated lymph node negative colon cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13):4856-4856.
- [6] 中华医学会病理学分会, 中华医学会病理学分会皮肤病理学组. 黑色素瘤病理诊断临床实践指南(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6):572-582.
- [7] Xue L, Huang J, Zhang T, et al. PTEN inhibition enhances angiogenesis in an in vitro model of ischemic injury by promoting Akt phosphorylation and subsequent hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  upregulation[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5):1-10.
- [8] Lyth J, Falk M, Maroti M, et al. Prognostic risk factors of first recurrence in patients with primary stages I - II cutaneous malignant melanoma - from the population-based Swedish melanoma register[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(9):1468-1474.

# 布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓对直肠型 UC 患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响

唐闯\* 张鑫 蔡涛 童霞 张婷

**[摘要]** **目的** 探讨布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓对直肠型溃疡性结肠炎(UC)患者 Baron 内镜评分及肠黏膜屏障功能的影响。**方法** 选取2020年2月至2022年2月于成都市双流区第一人民医院消化内科就诊治疗的100例UC患者,简单随机化分为两组,各50例。对照组给予磺胺类抗菌药,研究组在对照组的基础上给予布拉氏酵母菌,连续治疗2个月。比较两组治疗效果、临床症状缓解时间及黏膜愈合时间、Baron 内镜评分、Sutherland 疾病活动指数、肠道菌群、肠黏膜屏障功能、不良反应。**结果** 研究组治疗总有效率92.00%高于对照组72.00%,差异有统计学意义( $\chi^2=6.775, P<0.05$ );研究组腹痛、便血、发热、腹泻缓解时间及黏膜愈合时间短于对照组,差异有统计学意义( $t=7.519, 9.176, 8.533, 5.411, 11.203, P<0.05$ );治疗1个月后、2个月后研究组 Baron 内镜评分、Sutherland 疾病活动指数低于对照组,差异有统计学意义( $t=3.326, 4.314, 4.252, 5.394, P<0.05$ );治疗1个月后、2个月后研究组肠杆菌低于对照组,双歧杆菌、乳酸杆菌高于对照组,差异有统计学意义( $t=6.356, 16.815, 5.326, 11.122, 10.313, 10.825, P<0.05$ );治疗1个月后、2个月后研究组血清ET、D-乳酸、DAO水平低于对照组,差异有统计学意义( $t=7.016, 7.276, 3.126, 3.798, 5.483, 11.222, P<0.05$ );两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.000, P>0.05$ )。**结论** 布拉氏酵母菌联合磺胺类抗菌药治疗UC疗效确切,有助于控制临床症状,降低Baron 内镜评分,调节肠道菌群,恢复肠黏膜屏障功能。

**[关键词]** 溃疡性结肠炎;磺胺类抗菌药;布拉氏酵母菌;Baron 内镜评分;内毒素;D-乳酸;二胺氧化酶

## Effect of *Saccharomyces boulardii* combined with salazosulfapyridine suppositories on Baron's endoscopic score and intestinal mucosal barrier function in patients with rectal type UC

TANG Chuang\*, ZHANG Xin, CAI Tao, TONG Xia, ZHANG Tin

[Department of Gastroenterology, West China Airport Hospital, Sichuan University (the First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu), Chengdu, Sichuan, China, 610200]

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effects of *Saccharomyces boulardii* combined with salazosulfapyridine suppositories on Baron's endoscopic score and intestinal mucosal barrier function in patients with rectal-type ulcerative colitis (UC). **Methods** 100 patients with UC who were treated in our Gastroenterology Department in the First People's Hospital of Shuangliu District from February 2020 to February 2022 were selected and simply randomized into 2 groups of 50 patients each. The control group was given sulfonamide antibacterial drugs, while the research group was treated with *Saccharomyces boulardii* based on the control group, and all patients were treated continuously for 2 months. The treatment effects, time to clinical symptom relief and mucosal healing, Baron endoscopy score, Sutherland disease activity index, intestinal flora, intestinal mucosal barrier function, and adverse effects were compared between the 2 groups. **Results** The total effective rate of treatment in the study group was 92.00% higher than that in the control group,

基金项目:成都市医学科研课题立项项目(2022107)

作者单位:四川大学华西空港医院(成都市双流区第一人民医院)消化科,四川,成都610200

\*通信作者:唐闯, E-mail:444567115@qq.com

72.00%, and the difference was statistically significant ( $\chi^2=6.775, P<0.05$ ). The time to relieve abdominal pain, blood in stool, fever, diarrhea and mucosal healing in the study group was shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $t=7.519, 9.176, 8.533, 5.411, 11.203, P<0.05$ ). Baron's endoscopic score and Sutherland's disease activity index were lower in the study group than in the control group after 1 month and 2 months of treatment, and the differences were statistically significant ( $t=3.326, 4.314, 4.252, 5.394, P<0.05$ ). Enterobacteriaceae in the study group were lower than the control group after 1 month and 2 months of treatment, while Bifidobacterium and Lactobacillus were higher than the control group, with statistically significant differences ( $t=6.356, 16.815, 5.326, 11.122, 10.313, 10.825, P<0.05$ ). After 1 month and 2 months of treatment, The levels of serum ET, D-lactate and DAO in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $t=7.016, 7.276, 3.126, 3.798, 5.483, 11.222, P<0.05$ ). The differences were not statistically significant when comparing the incidence of adverse reactions in the 2 groups ( $\chi^2=0.000, P>0.05$ ). **Conclusion** *Saccharomyces boulardii* combined with sulfonamides is effective in the treatment of UC, which is helpful to control clinical symptoms, reduce Baron endoscopic score, regulate Gut microbiota, and restore intestinal mucosal barrier function.

**[KEY WORDS]** Ulcerative colitis; Sulfa antibiotics; *Saccharomyces boulardii*; Baron endoscopy score; Endotoxin; D-lactic acid; Diamine oxidase

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)根据病变部位分为直肠型、直乙型、左半结肠型、右半结肠型、全结肠型,其中直肠型占总发病人数的48.6%,因其病因未明,迄今尚无特异性治疗手段,已被世界卫生组织列为疑难病之一<sup>[1]</sup>。近年研究发现,直肠型UC发生发展涉及炎症反应、免疫反应、肠道菌群失调、肠黏膜屏障损害等机制,临床可通过调控上述发病机制来控制症状,防止疾病进展<sup>[2]</sup>。磺胺类抗菌药是治疗UC传统药物,口服给药毒副作用明显,而直肠给药可直接作用于患处,避免口服给药毒副作用,在直肠型UC患者中效果更佳<sup>[3]</sup>。布拉氏酵母菌主要作用为改善肠腔内环境,增加黏膜通透性,调节肠内菌群平衡,促进肠道黏膜屏障恢复。目前磺胺类抗菌药及布拉氏酵母菌在UC患者中效果已得到证实<sup>[4]</sup>。本研究旨在分析两者联合对直肠型UC患者Baron内镜评分、肠道菌群、肠黏膜屏障功能等指标的影响。结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

经医院伦理委员会批准审核,选取2020年2月至

2022年2月于成都市双流区第一人民医院消化内科就诊治疗的100例UC患者,以数字随机化分为两组,各50例。两组临床资料均衡可比( $P>0.05$ )。见表1。

纳入标准:①符合《内科学》轻中度直肠型UC诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄18~70岁;③病程>3个月;④患者及家属知晓并签署同意书;排除标准:①肠镜检查显示活动性溃疡性结肠炎;②其他消化道疾病;③重要脏器器质性病变;④严重并发症;⑤过敏体质;⑥正在参加其他药物临床试验;⑦胃肠道切除手术史;⑧厌氧菌感染;⑨使用静脉导管;⑩临床资料不完整。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

两组入院后均采取营养补液、止泻、抗炎、维持水电解质平衡等常规对症处理。对照组给予磺胺类抗菌药,分别于早、晚排便后给药,取左侧卧位,暴露肛门,柳氮磺吡啶栓(亚宝药业四川制药有限公司,国药准字H20058244)纳肛,深度约8~10 cm,0.5 g/次,2次/d;研究组基于对照组给予布拉氏酵母菌(BIICODEX(法国),批准文号:S20150051),口服,0.5 g/次,2次/d。两组连续治疗2个月。

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

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

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程(月)	病情程度	
						轻度	中度
研究组	50	28/22	44.63±10.05	21.73±1.34	19.58±7.26	20(40.00)	30(60.00)
对照组	50	26/24	45.05±9.82	22.06±1.03	20.38±6.74	18(36.00)	32(64.00)
t/ $\chi^2$ 值		0.161	0.211	1.381	0.571		0.170
P值		0.688	0.833	0.171	0.570		0.680

### 1.2.2 检测方法

分别于治疗前、治疗1个月后、2个月后,空腹状态下,采集4 mL外周肘静脉血,静置20 min,离心15 min(2 500 r/min,离心半径6 cm),取上清液,-20℃冰箱保存。应用酶学分光光度法测定二胺氧化酶(DAO),免疫比浊法测定内毒素(ET),酶联免疫吸附法测定D-乳酸。武汉默沙克生物科技有限公司提供试剂、试剂盒,完全参照试剂盒说明书操作。

### 1.2.3 疗效评价<sup>[6]</sup>

显效:腹泻、腹痛、发热消失,内镜检查显示结肠黏膜正常,Baron内镜评分减少 $\geq 70\%$ ;有效:腹泻、腹痛、发热显著改善,内镜检查显示肠黏膜轻度炎症,Baron内镜评分减少30%~69%;无效:临床症状均无明显改变,Baron内镜评分减少 $\leq 29\%$ 。总有效率=[(显效+有效)/各组例数] $\times 100\%$ 。

### 1.3 观察指标

①两组治疗效果。②两组腹泻、腹痛、便血、发热缓解时间及黏膜愈合时间。③两组治疗前、治疗1、2个月后Baron内镜评分<sup>[7]</sup>、Sutherland疾病活动指数<sup>[8]</sup>。④两组治疗前、治疗1个月、2个月后肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌。检测方法:取新鲜粪便5 g,磷酸盐缓冲液稀释,将不同稀释度的50  $\mu\text{L}$  稀释液均匀滴于不同厌氧和需氧培养基,37℃培养48 h,定量方法检测肠道各菌群数目,菌落数=平均菌落数 $\times$ 稀释倍数 $\times 500$ ,以lg(n/g)表示。⑤两组治疗前、治疗1、2个月后ET、D-乳酸、DAO水平。⑥两组不良反应。

### 1.4 统计学处理

通过SPSS 22.0处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用t检验,计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

表4 两组Baron内镜评分、Sutherland疾病活动指数比较 $[(\bar{x} \pm s), \text{分}]$

Table 4 Comparison of Baron Endoscopy Score and Sutherland Disease Activity Index between Two Groups $[(\bar{x} \pm s), \text{score}]$

项目	组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后	F值	P值
Baron内镜评分	研究组	50	2.05 $\pm$ 0.43	1.33 $\pm$ 0.35 <sup>a</sup>	0.98 $\pm$ 0.21 <sup>ab</sup>	127.013	0.000
	对照组	50	1.98 $\pm$ 0.45	1.58 $\pm$ 0.40 <sup>a</sup>	1.17 $\pm$ 0.23 <sup>ab</sup>	58.232	0.000
	t值		0.795	3.326	4.314		
	P值		0.428	0.001	0.000		
Sutherland疾病活动指数	研究组	50	7.53 $\pm$ 1.22	4.04 $\pm$ 1.08 <sup>a</sup>	2.66 $\pm$ 0.98 <sup>ab</sup>	261.406	0.000
	对照组	50	7.62 $\pm$ 1.17	4.98 $\pm$ 1.13 <sup>a</sup>	3.75 $\pm$ 1.04 <sup>ab</sup>	157.344	0.000
	t值		0.377	4.252	5.394		
	P值		0.707	0.000	0.000		

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与本组1个月后比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗效果比较

研究组与对照组治疗总有效率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组治疗效果比较 $[n(\%)]$

Table 2 Comparison of treatment effects between two groups

		$[n(\%)]$			
组别	n	无效	有效	显效	总有效率
研究组	50	4(8.00)	20(40.00)	26(52.00)	46(92.00)
对照组	50	14(28.00)	16(32.00)	20(40.00)	36(72.00)
$\chi^2$ 值					6.775
P值					0.010

### 2.2 两组临床症状缓解时间及黏膜愈合时间比较

研究组与对照组腹痛、便血、发热、腹泻缓解时间及黏膜愈合时间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组临床症状缓解时间及黏膜愈合时间比较

$[(\bar{x} \pm s), \text{天}]$

Table 3 Comparison of clinical symptom relief time and

mucosal healing time between two groups $[(\bar{x} \pm s), \text{d}]$

组别	n	便血	腹痛	发热	腹泻	黏膜愈合时间
研究组	50	6.35 $\pm$ 1.05	8.33 $\pm$ 1.95	5.45 $\pm$ 1.14	8.55 $\pm$ 1.83	6.11 $\pm$ 1.24
对照组	50	8.91 $\pm$ 1.67	11.44 $\pm$ 2.18	7.61 $\pm$ 1.38	10.89 $\pm$ 2.45	9.56 $\pm$ 1.79
t值		9.176	7.519	8.533	5.411	11.203
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.3 两组Baron内镜评分、Sutherland疾病活动指数比较

治疗前两组Baron内镜评分、Sutherland疾病活动指数比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗1个月后、2个月后研究组与对照组Baron内镜评分、Sutherland疾病活动指数比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

## 2.4 两组肠道菌群、肠屏障功能比较

治疗前两组肠道菌群、肠屏障功能指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗1个月后、2个

月后研究组与对照组肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌及血清ET、D-乳酸、DAO水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

表5 两组肠道菌群比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,lg(n/g)]

Table 5 Comparison of gut microbiota between two groups [ $(\bar{x}\pm s)$ ,lg(n/g)]

项目	组别	n	治疗前	治疗1个月后	治疗2个月后	F值	P值
肠杆菌	研究组	50	9.75±0.78	7.67±0.63 <sup>a</sup>	5.03±0.57 <sup>ab</sup>	631.003	0.000
	对照组	50	9.61±0.86	8.53±0.72	7.14±0.68 <sup>ab</sup>	133.681	0.000
	t值		0.853	6.356	16.815		
	P值		0.396	0.000	0.000		
双歧杆菌	研究组	50	4.84±0.64	6.04±0.71 <sup>a</sup>	7.71±0.84 <sup>ab</sup>	192.457	0.000
	对照组	50	5.01±0.57	5.33±0.62 <sup>a</sup>	6.02±0.67 <sup>ab</sup>	34.506	0.000
	t值		1.402	5.326	11.122		
	P值		0.164	0.000	0.000		
乳酸杆菌	研究组	50	5.12±0.56	6.82±0.75 <sup>a</sup>	7.93±0.88 <sup>ab</sup>	182.039	0.000
	对照组	50	5.04±0.63	5.41±0.61 <sup>a</sup>	6.14±0.77 <sup>ab</sup>	34.507	0.000
	t值		0.671	10.313	10.825		
	P值		0.504	0.000	0.000		
ET(EU/mL)	研究组	50	0.28±0.08	0.19±0.04 <sup>a</sup>	0.15±0.03 <sup>ab</sup>	74.719	0.000
	对照组	50	0.30±0.06	0.27±0.07 <sup>a</sup>	0.21±0.05 <sup>ab</sup>	28.636	0.000
	t值		1.414	7.016	7.276		
	P值		0.161	0.000	0.000		
D-乳酸(μg/mL)	研究组	50	6.19±1.63	4.68±1.01 <sup>a</sup>	3.87±0.88 <sup>ab</sup>	46.719	0.000
	对照组	50	6.51±1.21	5.35±1.13 <sup>a</sup>	4.55±0.91 <sup>ab</sup>	40.817	0.000
	t值		1.115	3.126	3.798		
	P值		0.268	0.002	0.000		
DAO(U/mL)	研究组	50	28.75±4.33	20.03±3.81 <sup>a</sup>	14.40±2.27 <sup>ab</sup>	204.109	0.000
	对照组	50	27.64±5.12	24.45±4.24 <sup>a</sup>	19.83±2.56 <sup>ab</sup>	45.579	0.000
	t值		1.171	5.483	11.222		
	P值		0.245	0.000	0.000		

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与本组1个月后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 2.5 两组不良反应比较

研究组2例消化不良,对照组1例肠道炎症,2例食欲降低,1例肠道炎症。研究组与对照组不良反应发生率(4.00%vs6.00%)比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.000$ , $P=1.000$ )。

## 3 讨论

流行病学调查显示,UC在中国南方发病率为2.05/10万,北方发病率为1.64/10万,且呈逐年升高趋势<sup>[9]</sup>。柳氮磺吡啶栓是治疗UC首选药物,可直接作用于直肠,加以其能避免口服给药所致胃肠道毒副作用,易于患者及家属接受。本研究直肠型UC患者经柳氮磺吡啶栓治疗总有效率为72.00%,提示柳氮磺吡啶栓在直肠型UC患者治疗中具有一定价值,但仍存在提升空间。随临床对直肠型UC发病机制的研究不断深入,微生态制剂逐渐成为治疗本病重要药物,特别是布拉氏酵母菌。赵鑫、张莉等<sup>[10-11]</sup>研究指出,布拉氏酵母菌辅助美沙拉嗪治疗

UC的总有效率均超过90%,可见布拉氏酵母菌辅助治疗UC具有明显优势。本研究发现,研究组治疗总有效率达92.00%,充分佐证布拉氏酵母菌辅助柳氮磺吡啶栓治疗直肠型UC的有效性。同时研究组Baron内镜评分、Sutherland疾病活动指数、症状改善情况优于对照组,布拉氏酵母菌可调节肠道菌群失衡,而柳氮磺吡啶栓可靶向作用于直肠,通过抑制氧自由基、前列腺素E、百三烯生成发挥抗炎作用,两者联合可产生协同作用,有效促进肠黏膜炎症吸收,缓解腹泻、腹痛、便血等临床症状,优化临床治疗效果,提高治疗安全性。

UC发病机制尚未完全阐述,近年研究指出UC患者普遍存在肠道微生态平衡紊乱,若未积极处理可引发或加重炎症反应,释放大量炎症因子,增加肠管黏膜通透性,导致病变迁延不愈<sup>[12]</sup>。杜小东等<sup>[13]</sup>指出,UC患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量少于健康人群,大肠杆菌数量高于健康人群。俞媛等<sup>[14]</sup>发现,UC患者乳酸杆菌、双歧杆菌等有

益生菌数量过低,肠杆菌、肠球菌等致病菌数量过高。经治疗后研究组乳酸杆菌、双歧杆菌高于对照组,肠杆菌低于对照组,这可能与以下两方面原因有关,一方面是布拉氏酵母菌可抑制免疫活性细胞释放炎性细胞因子,增强肠道黏膜免疫功能,减轻肠道应激反应,另一方面是可在肠道内与致病菌竞争营养,抑制致病菌生成繁殖,纠正肠道菌群紊乱,改善肠道内环境。

ET、D-乳酸、DAO 是当前最能体现肠黏膜屏障功能指标。王欣等<sup>[15]</sup>发现 D-乳酸在 UC 患者血清中呈高表达。陈桂梅<sup>[16]</sup>指出,UC 患者血清 D-乳酸、DAO 水平过高,经微生态制剂(双歧杆菌三联活菌)治疗后降低。本研究发现研究组血清 D-乳酸、DAO、ET 水平明显低于对照组,这可能与布拉氏酵母菌对肠黏膜屏障的修复保护作用有关。

综上所述,布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶治疗 UC 疗效确切,有助于控制临床症状,降低 Baron 内镜评分,调节肠道菌群,恢复肠黏膜屏障功能,且安全性较高。

### 参考文献

- [1] Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA, et al. Diet in the pathogenesis and management of ulcerative colitis; a review of randomized controlled dietary interventions [J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1498.
- [2] 杨斐,郑晓娟,刘近春,等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调的治疗进展[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(1): 56-58.
- [3] 吕歆. 固本益肠片联合柳氮磺吡啶治疗轻中度溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 560-563.
- [4] 向黎莉. 布拉氏酵母菌散联合柳氮磺吡啶治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(9): 2360-2364.
- [5] 葛均波,徐永健. *内科学*[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 385-390.
- [6] 潘庆华,魏文斌. 愈疡汤保留灌肠对直肠型溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎性因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(10): 788-792.
- [7] 杨倩,杜朋丽,赵丹阳,等. 化浊解毒方治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者神经内分泌因子的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(4): 247-250.
- [8] 刘小辉. 谷氨酰胺胶囊联合美沙拉秦肠溶片对溃疡性结肠炎患者疗效及对 ESR, IGF-1 水平的影响[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(8): 1655-1659.
- [9] da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9458-9467.
- [10] 赵鑫. 布拉氏酵母菌散联合美沙拉秦肠溶片治疗溃疡性结肠炎的临床效果分析[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(3): 429-430.
- [11] 张莉,顾清,代小松,等. 美沙拉秦联合布拉氏酵母菌散治疗溃疡性结肠炎的疗效及对炎症因子的影响[J]. *西部医学*, 2018, 30(7): 1002-1004+1009.
- [12] Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 156-164.
- [13] 杜小东,罗利飞. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群和肠黏膜屏障的变化及益生菌的干预作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(2): 193-196.
- [14] 俞媛,李晨. 芍药安肠汤对溃疡性结肠炎患者肠道菌群及氧化应激的影响[J]. *北京中医药*, 2019, 38(9): 927-930.
- [15] 王欣,陈爱霞,王佳,等. 平溃健脾汤联合美沙拉秦在溃疡性结肠炎治疗中的应用[J]. *山东医药*, 2018, 58(26): 44-46.
- [16] 陈桂梅. 双歧杆菌三联活菌对溃疡性结肠炎患者血清 D-乳酸及二胺氧化酶水平的影响[J]. *医疗装备*, 2018, 31(6): 100-101.
- [9] Haque R, Iuvone PM, He L, et al. The MicroRNA-21 signaling pathway is involved in prorenin receptor (PRR)-induced VEGF expression in ARPE-19 cells under a hyperglycemic condition [J]. *Mol Vis*, 2017, 23(15): 251-262.
- [10] Lu YB, Shi C, Yang B, et al. Long noncoding RNA ZNF800 suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by upregulating PTEN and inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 9(7): 43-53.
- [11] Braak R, Sieuwerts AS, Lalmahomed ZS, et al. Abstract 4856: High mRNA expression of splice variant SYK short correlates with poor hepatic metastasis free survival in untreated lymph node negative colon cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 4856-4856.
- [12] Kazakydasan S, Rahman ZAA, Ismail SM, et al. Prognostic significance of VEGF-C in predicting micrometastasis and isolated tumour cells in N0 oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(3): 716-717.
- [13] Yalaza C, Canacankatan N, Gürses İ, et al. Altered VEGF, Bcl-2 and IDH1 expression in patients with adenomyosis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(5): 1221-1227.
- [14] Lu YB, Shi C, Yang B, et al. Long noncoding RNA ZNF800 suppresses proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by upregulating PTEN and inhibiting AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 9(7): 43-53.

(上接第 1255 页)

## rhIL-11 联合利妥昔单抗克隆抗体对免疫性血小板减少症患者NK细胞、色氨酸代谢的影响

于艺冰 张琳 孔艳 王晶 陈晨 李峰敏\*

**[摘要]** **目的** 探究重组人白介素-11(rhIL-11)联合利妥昔单抗克隆抗体对免疫性血小板减少症患者NK细胞、色氨酸代谢的影响。**方法** 选取2018年1月至2022年3月于秦皇岛市第一医院接受治疗的免疫性血小板减少症患者136例,按照随机数字法分为抗体治疗组(利妥昔单抗克隆抗体)和联合治疗组(rhIL-11联合利妥昔单抗克隆抗体)各68例。检测并对比两组患者 $\gamma$ -干扰素(INF- $\gamma$ )、白细胞介素-4(IL-4)水平、T淋巴细胞亚群(CD4+、CD8+)水平、NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量、血清色氨酸、犬尿氨酸浓度,对比两组患者治疗有效率和不良反应率。**结果** 与抗体治疗组相比,联合治疗组患者INF- $\gamma$ 水平较低,IL-4水平较高,差异有统计学意义( $t=3.149, 2.680; P<0.05$ );与抗体治疗组相比,联合治疗组CD4+水平较高,CD8+水平较低,差异有统计学意义( $t=12.090, 8.838; P<0.05$ );与抗体治疗组相比,联合治疗组NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量较多,差异有统计学意义( $t=5.310, 2.276, 5.995; P<0.05$ );与抗体治疗组相比,联合治疗组患者色氨酸水平较低,犬尿氨酸水平较高( $t=11.600, 2.120; P<0.05$ );与抗体治疗组相比,联合治疗组治疗总有效率上升( $P<0.05$ )。**结论** 使用rhIL-11联合利妥昔单抗克隆抗体能够改善免疫性血小板减少症患者T淋巴细胞亚群、NK细胞及其亚群水平,效果显著。

**[关键词]** 重组人白介素-11; 利妥昔单抗克隆抗体; 免疫性血小板减少症; 色氨酸

### Effects of rhIL-11 combined with rituximab on NK cells and tryptophan metabolism in patients with immune thrombocytopenia

YU Yibing, ZHANG Lin, KONG Yan, WANG Jing, CHEN Chen, LI Fengmin\*

(Department of Hematology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) combined with rituximab on NK cells and tryptophan metabolism in patients with immune thrombocytopenia. **Methods** A total of 136 immune thrombocytopenia patients treated in the Qinhuangdao First Hospital from September 2018 to September 2022 were divided into the antibody treatment group (rituximab monoclonal antibody) and the combination treatment group (rhIL-11 combined with rituximab monoclonal antibody) according to random number method, and 68 cases were selected. In the two groups of patients,  $\gamma$ -interferon (INF- $\gamma$ ), interleukin-4 (IL-4), T lymphocytes (CD4+, CD8+), NK cells, Bright, Din number, serum tryptophan, canine urenine concentration to compare the treatment response rate and adverse reaction rate of the two groups. **Results** Compared to the antibody-treated group, Patients in the combination treatment group had lower INF- $\gamma$  levels, the higher level of IL-4, the difference was statistically significant ( $t=3.149, 2.680; P<0.05$ ). Compared with the antibody treatment group, the combined treatment group had higher CD4+ levels and lower CD8+ levels, with statistically significant differences ( $t=12.090, 8.838; P<0.05$ ). Compared with the antibody therapy group, the combination therapy group had a higher number of NK cells, Bright subgroups, and Din subgroups, with statistically significant differences ( $t=5.310, 2.276, 5.995; P<0.05$ ). Compared to the

基金项目:河北省卫计委医学科学研究重点课题计划(20181197)

作者单位:秦皇岛市第一医院血液内科,河北,秦皇岛066000

\*通信作者:李峰敏, E-mail: aier101@126.com

antibody-treated group, Patients in the combination treatment group had lower blood tryptophan levels, high urine level ( $t=11.600, 2.120; P<0.05$ ). Compared with the antibody therapy group, the total effective rate of the combination therapy group increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The use of rhIL-11 combined with rituximab monoclonal antibody can significantly improve the levels of T lymphocyte subsets, NK cells, and their subsets in patients with immune thrombocytopenia.

**[KEY WORDS]** Recombinant human interleukin-11; Rituximab; Immune thrombocytopenia; Tryptophan

免疫性血小板减少症,以往称特发性血小板减少性紫癜,是一种获得性自身免疫性疾病伴有明显出血倾向<sup>[1]</sup>。目前公认绝大多数原发免疫性血小板减少症是由于免疫介导的自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏所致<sup>[2-3]</sup>。也有新的观点认为是免疫介导损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板,造成患者血小板生成不足<sup>[4]</sup>。该病主要依据血小板计数减少、脾脏无肿大、临床出血征象、骨髓巨核细胞具有质与量的改变及抗血小板抗体检查进行诊断<sup>[5]</sup>。本文研究中使用重组人白介素-11(Recombinant human interleukin-11, rhIL-11)联合利妥昔单抗克隆抗体对免疫性血小板减少症患者进行治疗,旨在探究二者联合对免疫性血小板减少症患者NK细胞、色氨酸代谢的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

选取2018年1月至2022年3月与秦皇岛市第一医院接受治疗的免疫性血小板减少症患者136例,按照随机数字法分为抗体治疗组和联合治疗组,各68例。其中抗体治疗组包括男性患者31例,女性患者37例,年龄15~73岁,年龄平均( $41.43\pm 13.43$ )岁;联合治疗组包括男性患者30例,女性患者38例,年龄16~79岁,年龄平均( $40.85\pm 14.92$ )岁。所有患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:①所有患者均经本院骨髓检查及临床排它确诊为免疫性血小板减少症,诊断标准符合张之南血液病诊断及疗效标准第2版<sup>[6]</sup>;②所有患者发病时血小板计数低于 $30\times 10^9/L$ 。排除标准:①有活动性感染患者;②合并乙肝、丙肝等感染患者;③依从性差者。所有患者及家属对本研究均知情,并签署知情通知书。本研究经秦皇岛市第一医院伦理审批委员会审批通过,伦理审批号为(2018)伦审第(10)号。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

两组患者均根据发病情况给予糖皮质激素或丙种球蛋白紧急治疗,抗体治疗组在紧急治疗后给予利妥昔单抗克隆抗体进行治疗:每次注射 $375\text{ mg}/\text{m}^2$ ,每周一次。联合治疗组在抗体治疗组的基础上加用rhIL-11:rhIL-11 2 400万U/d,皮下注射,当患者血小板升至 $100\times 10^9/L$ 时停药,观察指标。

#### 1.2.2 $\gamma$ -干扰素(gamma interferon, INF- $\gamma$ )、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平检测

使用散射比浊法检测INF- $\gamma$ 、IL-4水平;使用间接法检测CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平:用离心机2 000 r/min的转速,离心5 min,离心半径为10 cm。收取患者空腹静脉血中细胞,PBS缓冲液洗涤3 min,加入1 mLPI染液,一定要在避光的常温下放置1 h后,然后再用特异荧光标记,在鞘液包裹下流动中期间会发射出光子,按照流式细胞仪严格检测,在计数管内检测CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平。

#### 1.2.3 NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量

使用流式细胞仪检测NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量:使用流式细胞仪对NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量进行检测,检测时应严格按照仪器说明书进行,以免出现误差。

#### 1.2.4 血清色氨酸、犬尿氨酸浓度检测

使用高效液相色谱分析法检测血清色氨酸、犬尿氨酸浓度:使用全自动高效液相色谱分析仪对色氨酸、犬尿氨酸浓度进行检测,使用全自动高效液相色谱分析仪时应严格按照仪器说明书进行,避免出现误差。

#### 1.2.5 治疗有效率比较

按照显效、有效、无效的标准对临床疗效进行评价。显效:临床症状消失,血小板数量恢复正

常;有效:临床症状明显减轻,血小板数量大于 $30 \times 10^9/L$ ,未恢复至正常值;无效:临床症状未有效改善。总有效率=显效+有效<sup>[7]</sup>。

### 1.3 统计学处理

使用SPSS 21.0软件处理。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间对比行 $\chi^2$ 检验,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,两组间用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后INF- $\gamma$ 、IL-4、T淋巴细胞亚群水平比较

两组患者治疗前INF- $\gamma$ 、IL-4、T淋巴细胞亚群水

平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后两组患者INF- $\gamma$ 、CD8+水平下降、IL-4、CD4+水平上升,且与抗体治疗组相比,联合治疗组患者INF- $\gamma$ 、CD8+水平较低,IL-4、CD4+水平较高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

### 2.2 治疗前后两组患者NK细胞及其亚群数量对比

两组患者治疗前NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量对比( $P > 0.05$ );治疗后两组患者NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量有所上升,且与抗体治疗组相比,联合治疗组NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量较多( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组患者治疗前后INF- $\gamma$ 、IL-4、T淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of INF- $\gamma$ , IL-4 and T lymphocyte subsets before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	INF- $\gamma$		IL-4		CD4+		CD8+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
抗体治疗组	653.08 $\pm$ 120.28	490.19 $\pm$ 108.56 <sup>a</sup>	52.09 $\pm$ 25.38	65.78 $\pm$ 26.39 <sup>a</sup>	22.31 $\pm$ 3.25	26.38 $\pm$ 4.02 <sup>a</sup>	29.63 $\pm$ 4.35	25.35 $\pm$ 3.08 <sup>a</sup>
联合治疗组	651.10 $\pm$ 120.01	391.78 $\pm$ 96.29 <sup>a</sup>	52.19 $\pm$ 24.37	79.86 $\pm$ 34.35 <sup>a</sup>	22.36 $\pm$ 3.21	35.89 $\pm$ 5.09 <sup>a</sup>	29.56 $\pm$ 4.25	19.69 $\pm$ 4.29 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.094	5.592	0.023	2.680	0.090	12.090	0.094	8.838
$P$ 值	0.925	0.001	0.981	0.008	0.928	0.001	0.924	0.001

注:与治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后NK细胞及其亚群数量对比( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of NK cells and their subsets before and after treatment between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NK细胞		Bright亚群		Din亚群	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
抗体治疗组	9.38 $\pm$ 4.59	9.99 $\pm$ 5.02 <sup>a</sup>	0.41 $\pm$ 0.21	0.48 $\pm$ 0.33 <sup>a</sup>	8.09 $\pm$ 5.71	10.18 $\pm$ 5.04 <sup>a</sup>
联合治疗组	9.35 $\pm$ 4.38	15.69 $\pm$ 7.29 <sup>a</sup>	0.43 $\pm$ 0.25	0.65 $\pm$ 0.52 <sup>a</sup>	8.10 $\pm$ 5.59	16.54 $\pm$ 7.15 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.036	5.310	0.505	2.276	0.010	5.995
$P$ 值	0.971	0.001	0.614	0.024	0.991	0.001

注:与治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后色氨酸代谢水平比较

治疗前两组患者血色氨酸、犬尿氨酸水平比较( $P > 0.05$ );治疗后两组患者色氨酸有所下降、犬尿氨酸上升,且与抗体治疗组相比,联合治疗组患者血色氨酸水平较低,犬尿氨酸水平较高( $P < 0.05$ )。见表3。

### 2.4 两组患者治疗有效率比较

与抗体治疗组相比,联合治疗组治疗总有效率上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

### 2.5 不良反应率比较

联合治疗组患者的不良率要高于抗体治疗组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表5。

表3 两组患者治疗前后色氨酸、犬尿氨酸水平比较

[( $\bar{x} \pm s$ ),  $\mu\text{mol/L}$ ]

Table 3 Comparison of tryptophan and canine levels before and after treatment between the two groups [( $\bar{x} \pm s$ ),  $\mu\text{mol/L}$ ]

组别	色氨酸		犬尿氨酸	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
抗体治疗组	54.68 $\pm$ 7.89	42.29 $\pm$ 5.25 <sup>a</sup>	0.21 $\pm$ 0.12	0.35 $\pm$ 0.25 <sup>a</sup>
联合治疗组	54.89 $\pm$ 7.15	20.19 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>	0.23 $\pm$ 0.14	0.56 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>
$t$ 值	0.071	11.600	0.438	2.120
$P$ 值	0.942	0.001	0.662	0.037

注:与治疗前相比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

免疫性血小板减少症是血液科最常见的出血性疾病,临床以血小板减少,皮肤、粘膜出血为特

表4 治疗有效率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of treatment response rate [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
抗体治疗组	68	30	25	13	55(80.882)
联合治疗组	68	35	31	2	66(97.058)
$\chi^2$ 值					9.066
P值					0.002

表5 不良反应发生率比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions [n(%)]

组别	n	房颤	恶心	血糖升高	总发生率
抗体治疗组	68	1	2	0	3(4.411)
联合治疗组	68	3	2	1	6(8.823)
$\chi^2$ 值					1.170
P值					0.279

征。该病的发病机制主要包括血小板破坏的增加和血小板生成的减少。rhIL-11为重组人白细胞介素-11,常用于实体瘤、非髓系白血病化疗后血小板减少症的治疗<sup>[8]</sup>。利妥昔单抗是第一个被批准用于淋巴瘤治疗的单克隆抗体<sup>[9]</sup>。

INF- $\gamma$ 为 $\gamma$ -干扰素,其是由有丝分裂原刺激T淋巴细胞产生,其不仅是一种高效的抗病毒生物活性物质,还是一种具有广泛免疫调节的淋巴分子<sup>[10]</sup>。IL-4为白细胞介素-4,是由多种细胞产生的并且能作用于多种细胞的一类细胞因子。白细胞介素在传递信息,激活与调节免疫细胞,在炎症反应中起到重要作用<sup>[11]</sup>。本文研究发现,免疫性血小板减少症患者INF- $\gamma$ 水平异常上升、IL-4水平异常下降,对其进行治疗后能够有效的调节INF- $\gamma$ 、IL-4水平,通过对INF- $\gamma$ 、IL-4水平的调整来达到对免疫性血小板减少症的治疗,效果显著。

CD4+细胞是人体免疫系统的一种重要的免疫细胞。CD8+是T细胞表面所具有的一种糖蛋白,CD8+T细胞通常在活化后分化为CTL,能够特异性的杀伤靶细胞。郝彩霞等<sup>[12]</sup>在研究中指出,免疫性血小板减少症患者体内CD4+、CD8+细胞出现异常,对其进行有效的治疗,能够调节T淋巴细胞亚群的水平,说明T淋巴细胞亚群与免疫性血小板减少症有着密切的关联。本文研究中发现,使用rhIL-11联合利妥昔单抗对免疫性血小板减少症患者进行治疗,患者体内CD4+水平上升、CD8+水平下降,说明二者联合能够调节T淋巴细胞亚群来抑制疾病的发生。

NK细胞为自然杀伤细胞,是机体重要的免疫细胞,其能够在一定的情况下参与机体超敏反应和自身免疫性疾病的发生,能够识别疾病靶细胞、杀伤介质。Bright亚群、Din亚群数量是NK细胞的亚群,与NK细胞相辅相成,对治疗免疫性疾病有较好的疗效。陈珍等研究显示<sup>[13]</sup>,免疫性血小板减少症患者体内NK细胞数量减少、功能减低导致对自身反应性B细胞、杀伤T细胞的抑制及杀伤不足,导致了疾病的发生。本文研究中发现,使用rhIL-11联合利妥昔单抗对免疫性血小板减少症患者进行治疗,患者体内NK细胞、Bright亚群、Din亚群数量上升,说明二者联合能够通过增多及增强NK细胞及其亚群来对免疫性血小板减少症进行治疗,效果显著。

大量研究表明,免疫性血小板减少症的病因为血小板被巨噬细胞系统严重破坏所导致,色氨酸则与机体的免疫系统紊乱有着密切的关联,所以色氨酸与免疫性血小板减少症有着密切的关联<sup>[14]</sup>。陈院朝等<sup>[15]</sup>在研究中指出,对免疫性血小板减少症患者进行检测发现,患者体内色氨酸浓度异常上升,对其进行有效的治疗,能够改善其浓度,对患者进行有效的治疗本文研究中发现,使用rhIL-11联合利妥昔单抗对免疫性血小板减少症患者进行治疗,患者体内色氨酸和犬尿氨酸浓度有所下降,说明二者联合治疗能够引起患者机体内色氨酸的缺乏从而达到治疗的效果。

综上所述,rhIL-11联合利妥昔单抗对免疫性血小板减少症患者进行治疗,能够改善患者体内T淋巴细胞亚群,提升NK细胞数量,色氨酸或许参与了免疫性血小板减少症的发生、发展。

## 参考文献

- [1] Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 18(1):568-575.
- [2] Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia [J]. N Engl J Med, 2019, 381(10):945-955.
- [3] Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out [J]. Blood, 2018, 131(11):1172-1182.
- [4] Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging concepts in Immune thrombocytopenia [J]. Front Immunol, 2018, 9(1):880-892.

# 阿加曲班联合阿司匹林用于急性脑梗死患者的临床效果

王海虹<sup>1\*</sup> 赵传清<sup>1</sup> 李亚<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨阿加曲班联合阿司匹林对急性脑梗死血液流变学、神经功能及血清C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、甲壳质酶蛋白40(YKL-40)的影响。**方法** 选取2020年1月至2023年3月河北省保定市第二中心医院诊治的124例急性脑梗死患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组(予以阿加曲班联合阿司匹林治疗)与对照组(予以阿司匹林治疗)各62例,对比治疗前和治疗14 d后的血液流变学参数、NIHSS评分、mRS评分、CRP、Hcy、YKL-40、血栓弹力图参数及不良反应。**结果** 两组治疗后全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $t=3.988, 8.355, 6.380, 3.844, P<0.05$ )。两组治疗后NIHSS、mRS评分均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $t=11.184, 27.657, P<0.05$ )。两组治疗后血清CRP、Hcy、YKL-40水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $t=6.163, 8.240, 6.134, P<0.05$ )。两组治疗后 $\alpha$ 角、MA均低于治疗前,且观察组低于对照组,而R、K均高于治疗前,观察组高于对照组,差异有统计学意义( $t=2.735, 2.663, 2.454, 2.661, P<0.05$ )。观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.152, P=0.697>0.05$ )。**结论** 阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死效果显著,不仅能改善血液流变学和神经功能,并且能降低血清CRP、Hcy、YKL-40表达。

**[关键词]** 阿加曲班;阿司匹林;急性脑梗死;血液流变学;神经功能;C反应蛋白;同型半胱氨酸;甲壳质酶蛋白40

## Clinical effect of argatroban combined with aspirin in patients with acute cerebral infarction

WANG Haihong<sup>1\*</sup>, ZHAO Chuanqing<sup>1</sup>, LI Ya<sup>2</sup>

(1. The Second Department of Neurology, the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 272500; 2. Department of Nephrology, the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China, 272500)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the effect of argatroban combined with aspirin on blood rheology, neurological function and serum C-reactive protein (CRP), homocysteine (Hcy), and chitinase protein 40 (YKL-40) in acute cerebral infarction. **Methods** One hundred and twenty-four patients with acute cerebral infarction treated in the Second Central Hospital of Baoding, Hebei Province from January 2020 to March 2023 were selected as the study subjects and were divided into the observation group (treated with argatroban combined with aspirin) and the control group (treated with aspirin) according to the random number table method, 62 cases in each group. The hemorheology parameters, NIHSS score, mRS score, CRP, Hcy, YKL-40, thromboelastography parameters and adverse reactions were compared before treatment and after 14 days of treatment. **Results** The whole blood low-cut viscosity, whole blood high-cut viscosity, plasma viscosity, and erythrocyte specific volume were lower in both groups after treatment than before treatment,

基金项目:河北省卫健委项目(20210918)

作者单位:1.河北省保定市第二中心医院神经内二科,河北,保定 272500

2.河北省保定市第二中心医院肾病科,河北,保定 272500

\*通信作者:王海虹, E-mail: zxcvbnm7569841163.com

and the observation group was lower than the control group ( $t=3.988, 8.355, 6.380, 3.844, P<0.05$ ). The NIHSS and mRS scores were lower than those before treatment in both groups, and the observation group was lower than the control group ( $t=11.184, 27.657, P<0.05$ ). The serum CRP, Hcy and YKL-40 levels were lower than those before treatment in both groups after treatment, and the observation group was lower than the control group ( $t=6.163, 8.240, 6.134, P<0.05$ ). The  $\alpha$  angle and MA were lower than before treatment in both groups, and lower in the observation group than in the control group, while R and K were higher than before treatment, and higher in the observation group than in the control group ( $t=2.735, 2.663, 2.454, 2.661, P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ( $\chi^2=0.152, P=0.697>0.05$ ). **Conclusion** Argatroban combined with aspirin has a significant effect in the treatment of acute cerebral infarction. It can not only improve hemorheology and neurological function, but also reduce the expression of serum CRP, Hcy and YKL-40.

**[KEY WORDS]** Argatroban; Aspirin; Acute cerebral infarction; Blood rheology; Neurological function; C-reactive protein; Homocysteine; Chitinase protein 40

急性脑梗死是一种常见的神经系统疾病,其发生率逐年增加,给人们的生活和健康带来了重大威胁<sup>[1]</sup>。现阶段临床治疗急性脑梗死主要方式为药物治疗,阿加曲班和阿司匹林是目前治疗心血管疾病的常用药物,既往研究表明,两者单独应用于治疗急性脑梗死均具有一定的疗效<sup>[2-3]</sup>。但两者亦存在各自的不足,阿司匹林单独应用存在耐药性问题,而阿加曲班单独应用可能会导致出血等不良反应<sup>[4-5]</sup>。且临床相关研究表明,两者联合应用于治疗急性脑梗死疗效较好<sup>[6]</sup>。但临床有关两者联合应用对血液流变学、神经功能及血清C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、甲壳质酶蛋白40(Chitinase-3-like protein 1, YKL-40)、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)的影响的研究较少。本次研究将探讨阿加曲班和阿司匹林联合治疗急性脑梗死对血液流变学、神经功能及血清CRP、Hcy、YKL-40的影响,结果如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2020年1月至2023年3月河北省保定市第二中心医院诊治的124例急性脑梗死患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组(予以阿加曲班联合阿司匹林治疗)与对照组(予以阿司匹林治疗)各62例。诊断标准:符合“中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018”<sup>[7]</sup>中关于急性脑梗死诊断标准。纳入标准:①经MRI或头颅CT确诊为急性脑梗死;②首次发病;③意识清醒;④病灶区域体积 $<10\text{ cm}^3$ ;⑤既往未接受过阿加曲班、阿司匹林等药物治疗。排除标准:①凝血功

能障碍;②患有恶性肿瘤;③存在颅脑外科手术史;④伴有全身感染者。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究经医学伦理会审批通过,且患者签署了知情同意书。

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

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

临床资料	观察组 ( $n=62$ )	对照组 ( $n=62$ )	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(男/女)	36/26	38/24	0.134	0.714
年龄(岁)	61.82±6.47	61.16±6.65	0.561	0.576
病程(h)	8.05±1.34	8.05±1.30	0.000	1.000
合并症				
高血压	30(48.39)	32(51.61)	0.129	0.719
糖尿病	21(33.87)	17(27.42)	0.607	0.436
高脂血症	17(27.42)	19(30.65)	0.157	0.692
冠心病	7(11.29)	11(17.74)	1.040	0.308
发病至入院时间(h)	13.55±5.19	13.90±4.14	0.421	0.675
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	20.57±0.24	20.65±0.26	1.803	0.074

### 1.2 方法

两组患者均给予一般治疗,包括血压调整、降低颅内压与脑水肿,保持呼吸道畅通与加强营养等。对照组在其基础上给予阿司匹林(河北瑞森药业有限公司国药准字H20173209 规格100 mg)口服治疗,0.3 g/次,1次/d。研究组在对照组基础上给予阿加曲班注射液(南京正大天晴制药有限公司 国药准字H20193333 规格:20 mL:10 mg)静脉滴注,前2 d内剂量为60 mg阿加曲班与0.9% NaCl 500 mL稀释后持续24 h泵入,第3~5 d为10 mg阿加曲班与0.9% NaCl 250 mL稀释,静滴3 h,2次/d,第6~7 d暂停阿加曲班,7 d为1疗程,两组均治疗2个疗程。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血液流变学

抽取5 mL空腹静脉血,通过全自动血液流变仪检测血液流变学指标,包括全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容。

#### 1.3.2 神经功能和mRS量表<sup>[8-9]</sup>

采用美国卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[8]</sup>评估患者治疗前后神经功能,该量表共11条项目,总分42分,分数越高,神经功能越差。采用脑卒中改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)<sup>[9]</sup>评估患者脑血管意外恢复状况,量表总分为5分,分数越高,残疾状况越严重。

#### 1.3.3 实验室指标

抽取2 mL空腹静脉血,离心转速3 000 r/min,离心10 min,离心半径10 cm,处理后取上清液,使用全自动生化分析仪通过免疫投射比浊法检测C-反应蛋白(CRP)水平,通过ELISA法检测甲壳质酶蛋白40(YKL-40)水平与同型半胱氨酸(Hcy)水平。

#### 1.3.4 血栓弹力图

通过血栓弹力图仪于治疗前后检测血栓弹力图指标,包括R、K、 $\alpha$ 角、MA,R为凝血启动至形成凝块的潜伏期;K为R时间终点至幅度20 mm所需时间;Ma为最大振幅时凝血块的最大强度; $\alpha$ 角为凝块形成点与最大曲线弧度的切线与水平线形成的夹角。

#### 1.3.5 不良反应

包括消化道出血、牙龈出血、结膜出血、皮下出血、皮疹、腹泻、腹痛、消化不良等。

### 1.4 统计学方法

数据采用SPSS 22.0软件处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;正态分布计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 $t$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血液流变学参数比较

治疗前,两组血液流变学参数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.2 NIHSS、mRS评分比较

治疗前,两组NIHSS、mRS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组NIHSS、mRS评分均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表3。

### 2.3 两组血清CRP、Hcy、YKL-40水平比较

治疗前,两组血清CRP、Hcy、YKL-40水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组血清CRP、Hcy、YKL-40水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

表3 NIHSS、mRS评分比较 $[(\bar{x}\pm s)$ ,分]

Table 3 Comparison of NIHSS and mRS scores  $[(\bar{x}\pm s)$ ,score]

组别	n	NIHSS评分		mRS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	25.69±5.36	9.66±2.18 <sup>a</sup>	4.94±0.31	2.06±0.25 <sup>a</sup>
对照组	62	25.58±5.37	15.47±3.36 <sup>a</sup>	4.90±0.30	4.35±0.60 <sup>a</sup>
t值		0.177	11.184	0.594	27.657
P值		0.907	<0.001	0.554	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 血栓弹力图参数比较

治疗前,两组血栓弹力图参数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组 $\alpha$ 角、MA均低于治疗前,且观察组低于对照组,而R、K均高于治疗前,观察组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表5。

### 2.5 不良反应比较

观察组不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表6。

表2 血液流变学参数比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of hematological parameters  $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	全血低切黏度(mPa/s)		全血高切黏度(mPa/s)		血浆黏度(mPa/s)		红细胞比容(%)	
		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	62	11.80±2.73	8.67±2.21 <sup>a</sup>	7.78±0.47	6.34±0.49 <sup>a</sup>	2.62±0.43	1.87±0.40 <sup>a</sup>	53.60±8.82	46.40±5.29 <sup>a</sup>
对照组	62	11.28±2.43	10.46±2.75 <sup>a</sup>	7.77±0.53	7.13±0.56 <sup>a</sup>	2.72±0.52	2.35±0.44 <sup>a</sup>	54.48±8.22	50.95±7.67 <sup>a</sup>
t值		1.121	3.988	0.107	8.355	1.178	6.380	0.579	3.844
P值		0.265	<0.001	0.915	<0.001	0.241	<0.001	0.563	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

表4 血清CRP、Hcy、YKL-40水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of serum CRP, Hcy, and YKL-40 levels ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CRP(mg/L)		Hcy( $\mu$ mol/L)		YKL-40(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	19.03 $\pm$ 8.04	10.00 $\pm$ 4.09 <sup>a</sup>	24.02 $\pm$ 3.40	17.64 $\pm$ 3.24 <sup>a</sup>	98.06 $\pm$ 27.04	52.09 $\pm$ 20.06 <sup>a</sup>
对照组	62	19.06 $\pm$ 8.04	14.02 $\pm$ 3.10 <sup>a</sup>	24.09 $\pm$ 3.04	13.19 $\pm$ 2.75 <sup>a</sup>	97.02 $\pm$ 28.04	77.07 $\pm$ 25.01 <sup>a</sup>
t值		0.020	6.163	0.123	8.240	0.210	6.134
P值		0.984	<0.001	0.903	<0.001	0.834	<0.001

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。表5 血栓弹力图参数比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 5 Comparison of thrombus elastogram parameters ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	R(min)		K(min)		$\alpha$ 角(deg)		MA(mm)	
		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	62	6.28 $\pm$ 2.36	8.39 $\pm$ 2.70 <sup>a</sup>	2.48 $\pm$ 1.06	3.79 $\pm$ 1.16 <sup>a</sup>	68.29 $\pm$ 7.23	48.18 $\pm$ 10.07 <sup>a</sup>	75.56 $\pm$ 5.06	45.30 $\pm$ 8.33 <sup>a</sup>
对照组	62	6.52 $\pm$ 2.11	7.26 $\pm$ 2.42 <sup>a</sup>	2.58 $\pm$ 1.18	3.26 $\pm$ 1.06 <sup>a</sup>	68.63 $\pm$ 7.32	53.24 $\pm$ 10.54 <sup>a</sup>	75.28 $\pm$ 5.21	49.50 $\pm$ 9.22 <sup>a</sup>
t值		0.597	2.454	0.506	2.661	0.259	2.735	0.304	2.663
P值		0.552	0.016	0.614	0.009	0.796	0.007	0.762	0.009

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表6 不良反应比较[n(%)]

Table 6 Comparison of adverse effects [n(%)]

组别	n	消化道出血	牙龈出血	结膜出血	皮下出血	皮疹	腹泻	腹痛	消化不良	总发生
观察组	62	0(0.00)	1(1.61)	1(1.61)	1(1.61)	7(11.29)	5(8.06)	2(3.23)	1(1.61)	18(29.03)
对照组	62	1(1.61)	2(3.23)	2(3.23)	0(0.00)	5(8.06)	9(14.52)	1(1.61)	0(0.00)	20(32.26)
$\chi^2$ 值										0.152
P值										0.697

### 3 讨论

急性脑梗死是一种常见的神经系统疾病<sup>[10]</sup>。血液流变学参数、神经功能评估和多种生化指标在急性脑梗死的诊断和治疗过程中发挥着重要的作用。既往张苏伟研究表明,血液流变学参数可为急性脑梗死的病情评估和预后判断提供帮助<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度、红细胞比容、 $\alpha$ 角、MA水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,R、K均高于治疗前,观察组高于对照组。提示阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死可有效改善患者血液流变。分析原因在于:①阿加曲班通过抑制血小板功能、减少血小板聚集和降低血液黏稠度等机制发挥作用,进而改善了血液流变学参数。②阿司匹林是一种COX抑制剂,可以抑制血小板合成TXA<sub>2</sub>,使其无法促进血小板聚集和粘附,从而减少了血液黏度和凝聚。阿司匹林可以抑制红细胞过氧化物酶的活性,促进NO合成和释放,从而增加了红细胞的变形能力和流动性。

同时,本研究结果显示,治疗后,两组NIHSS、mRS评分均低于治疗前,且观察组低于对照组。提示阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死可有效改善患者神经功能与降低脑血管预后风险。分析影响机制可能为以下几点<sup>[6,12]</sup>:①阿加曲班可以改善微循环血流,增加脑血流灌注压,从而降低梗死灶周围区域的神经组织水肿和坏死范围,减轻炎症反应,提高神经元的存活率<sup>[4]</sup>。②阿司匹林可以减少血小板活性,从而减少血栓形成并维持血管通畅,增加脑血流,有助于减少脑损伤面积,进而减少缺血-再灌注损伤和神经元坏死。而阿加曲班联合阿司匹林可发挥协同作用,促使改善神经功能效果更佳。

另外,在本研究中,治疗后两组CRP、Hcy、YKL-40水平均低于治疗前,且观察组低于对照组。提示阿加曲班联合阿司匹林治疗急性脑梗死可有效改善患者生化指标水平。分析原因可能为:CRP是炎症反应的重要指标,而急性脑梗死后会引起全身炎症反应,阿司匹林、阿加曲班的抗血小板作用和减少血栓形成的效果可能是降低炎症

反应的原因之一。Hcy是一种氨基酸,在体内可促进心血管疾病的发生,并与脑梗死相关。阿司匹林、阿加曲班通过抑制血小板聚集和改善微循环,可能减少了血栓形成和血管损伤,从而减少了Hcy的释放和降解,降低血清Hcy水平。YKL-40是一种炎症介质,与神经细胞凋亡和神经退行性疾病发生有关。阿司匹林、阿加曲班可能通过减少炎症反应和促进神经细胞再生等机制,降低YKL-40的水平,改善患者的神经功能。且研究结果显示,两组不良反应发生率比较无统计学差异,提示联合用药具有安全性。

综合可知,阿司匹林联合阿加曲班应用于急性脑梗死患者具有较好疗效,可通过改善脑梗死患者血液流变学,降低血清Hcy、CRP和YKL-40水平,保护脑部组织,降低脑血管预后风险和改善神经功能,促进患者康复,且安全性较好。

## 参考文献

- [1] Edwards MD, Hughes TAT. Managing blood pressure in acute cerebral infarction[J]. *J Neurol*, 2021,268(6):2294-2296.
- [2] 许海宁,秦润祥,李俊飞,等. PTGS1基因多态性与急性脑梗死患者阿司匹林抗血栓疗效的相关性[J]. *卒中与神经疾病*, 2021,28(6):646-650.
- [3] 张雄智,丁彦博,贾燕燕. 阿加曲班联合依达拉奉对后循环急性脑梗死患者神经功能恢复及血清Hcy、CXCL16和TGF- $\beta$ 1的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021,29(8):695-701.
- [4] 郭然,张赛,涂悦,等. 灯银脑通胶囊联合阿加曲班治疗脑梗死的效果及机制研究[J]. *中国医药*, 2020,15(9):1394-1397.
- [5] 孔静敏,刘长英,朱杉杉,等. 丁苯酞软胶囊联合阿司匹林治疗急性脑梗死的Meta分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020,37(2):118-122.
- [6] 杨金水,薛茜,仲婷婷. 阿加曲班联合阿司匹林对前循环脑梗死早期进展患者临床预后及认知功能的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021,20(3):256-259.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018,51(9):666-682.
- [8] Runde D. Calculated Decisions: NIH stroke scale/score (NIHSS)[J]. *Emerg Med Pract*, 2020,15(7):CD6-CD7.
- [9] Sharma U, Jagannathan NR. Metabolism of prostate cancer by magnetic resonance spectroscopy (MRS). [J]. *Biophys Rev*, 2020,12(5):1163-1173.
- [10] 李帅,秦永明,冯康,等. 依达拉奉联合疏血通注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对血液流变学指标的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021,19(18):3222-3225.
- [11] 张苏伟,范丽英,李佳真. 血栓弹力图参数对急性脑梗死严重程度的评估价值[J]. *广西医学*, 2022,44(15):1697-1700.
- [12] 汪小玲,刘永强,张善弟. HCY、hs-CRP、Cys-C、FIB与急性脑梗死患者的关系[J]. *贵州医药*, 2020,44(7):1143-1144.
- [5] Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019,31(3):213-222.
- [6] 张之南,沈悌. 血液病诊断标准及疗效标准[M]. 第2版. 北京:科技出版社,1998:279-284.
- [7] 张晓琳,侯明. 原发免疫性血小板减少症的诊疗进展[J]. *临床内科杂志*, 2020,37(1):5-7.
- [8] 封蔚莹,罗洪强,李丹,等. rhIL-11联合标准剂量地塞米松治疗新诊断PITP患者的临床评价[J]. *重庆医学*, 2020,49(9):1455-1459.
- [9] 王宗平. 糖皮质激素联合重组人白细胞介素-11在原发免疫性血小板减少症中的应用[J]. *中国药物与临床*, 2020,20(6):923-924.
- [10] 冯媛,耿玲玲,李小青,等. MicroRNA-15a在儿童原发性免疫性血小板减少症中的表达及其意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2017,25(6):1772-1775.
- [11] 梁兴林,夏瑞祥,曾庆曙,等. Breg Tfh Tfr细胞在免疫性血小板减少症患者中的表达及意义[J]. *安徽医学*, 2020,41(6):625-627.
- [12] 郝彩霞,杨莉洁. 重组人血小板生成素联合地塞米松疗法对免疫性血小板减少症患者血浆T淋巴细胞亚群的影响[J]. *血栓与止血学*, 2017,23(4):541-544.
- [13] 陈珍,瞿文,王化泉,等. 原发免疫性血小板减少症(ITP)患者外周IL-37的水平变化及其与T亚群、NK细胞的相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019,27(4):1201-1207.
- [14] 周珺,袁远. IDO/TTS介导的色氨酸代谢途径在免疫性血小板减少症患者发病及治疗中的作用探讨[J]. *中国现代医生*, 2018,56(17):118-121.
- [15] 陈院朝. 大剂量激素对原发免疫性血小板减少症患者色氨酸代谢水平的影响[J]. *包头医学*, 2020,44(1):1-4.

(上接第1264页)

# *Fascin-1* mRNA 联合肿瘤标志物对结直肠腺癌患者术后淋巴结转移和生存预后的评估价值

祁真玉<sup>1\*</sup> 曹辉<sup>2</sup> 张志苏<sup>3</sup> 王千勋<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的** 探讨 *Fascin-1* mRNA 联合肿瘤标志物对结直肠腺癌患者术后淋巴结转移和生存预后的评估价值。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2021 年 7 月于淮南东方医院集团总院接受手术治疗患者 97 例作为研究对象,术后检测患者血清 *Fascin-1* mRNA、糖类抗原 199(CA199)、肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)水平,术后随访 12 个月。根据是否发生淋巴结转移分为淋巴结转移组( $n=34$ )与无淋巴结转移组( $n=63$ ),比较两组血清 *Fascin-1* mRNA、CA199 与 CEA 表达水平;根据随访 12 个月患者生存情况分为死亡组( $n=37$ )与生存组( $n=60$ ),比较两组临床资料与 *Fascin-1* mRNA、CA199、CEA 水平,进行单、多因素分析,绘制 ROC 曲线检验 *Fascin-1* mRNA、CA199、CEA 对结直肠腺癌患者术后淋巴结转移与生存预后的诊断效能。**结果** 淋巴结转移患者血清 CA199、CEA 与 *Fascin-1* mRNA 表达水平均高于无淋巴结转移患者,差异具有统计学意义( $t=4.299, 4.271, 4.492, P<0.05$ );死亡组与生存组患者肿瘤大小、TNM 分期、术后是否接受化疗、有无淋巴结转移、CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA 水平比较差异具有统计学意义( $\chi^2=5.167, 5.167, 2.428, 9.488, t=4.360, 4.497, 6.993, P<0.05$ );多因素 logistic 回归分析结果显示淋巴结转移、CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA 表达水平为结直肠腺癌患者术后 12 月生存预后独立影响因素( $P<0.05$ );ROC 曲线结果显示 *Fascin-1* mRNA 联合 CA199、CEA 检测均对术后淋巴结转移和生存预后的 AUC 分别为 0.940、0.989, 敏感度分别为 0.882、0.946, 特异度分别为 0.857、0.983。**结论** *Fascin-1* mRNA、CA199、CEA 对结直肠腺癌患者术后淋巴结转移和生存预后具有良好的预测价值,三项指标联合可提高预测价值。

**[关键词]** *Fascin-1* mRNA; 瘤标志物; 结直肠腺癌; 淋巴结转移; 生存预后

## Evaluation of *Fascin-1* mRNA combined with tumor markers for postoperative lymph node metastasis and survival prognosis in patients with colorectal adenocarcinoma

QI Zhenyu<sup>1\*</sup>, CAO Hui<sup>2</sup>, ZHANG Zhisu<sup>3</sup>, WANG Jianxun<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, the General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, China, 232001; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, China, 232001; 3. Department of Laboratory Medicine, the General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group, Huainan, Anhui, China, 232001)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the value of *Fascin-1* mRNA combined with tumor markers for the evaluation of postoperative lymph node metastasis and survival prognosis of patients with colorectal adenocarcinoma. **Methods** A total of 97 patients who underwent surgical treatment at the General Hospital of Huainan Oriental Hospital Group between February 2018 and July 2021 were enrolled in the study, and serum levels of *fascin-1* mRNA, carbohydrate antigen 199 (CA199), and the tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) were measured in the patients after surgery and followed up for 12 months. Serum levels of *fascin-1*

基金项目:马鞍山市科技计划项目(TL-2017-14)

作者单位:1.淮南东方医院集团总院病理科,安徽,淮南 232001

2.淮南东方医院集团总院胃肠外科,安徽,淮南 232001

3.淮南东方医院集团总院检验科,安徽,淮南 232001

\*通信作者:祁真玉, E-mail: qzycjji@163.com

mRNA, CA199 and CEA were compared between the two groups stratified according to whether lymph node metastasis developed ( $n=34$ ) or not ( $n=63$ ). Patients were divided into those who died ( $n=37$ ) versus those who survived ( $n=60$ ) according to the survival status at 12 months of follow-up, the clinical data of the two groups were compared with the levels of *Fascin-1* mRNA, CA19-9, and CEA, univariate and multivariate analyses were performed, and the ROC curves were drawn to test the diagnostic efficacy of *Fascin-1* mRNA, CA199, and CEA for the prognosis of postoperative lymph node metastasis and survival in patients with colorectal adenocarcinoma. **Results** The expression levels of serum CA199, CEA and *Fascin-1* mRNA in patients with lymph node metastasis were significantly higher than those in patients without lymph node metastasis ( $t=4.299, 4.271, 4.492, P<0.05$ ). There were statistically significant differences in tumor size, TNM stage, postoperative chemotherapy, lymph node metastasis, CA19-9, CEA, *Fascin-1* mRNA levels between the death group and the survival group ( $\chi^2=5.167, 5.167, 2.428, 9.488, t=4.360, 4.497, 6.993, P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis identified lymph node metastasis, CA19-9, CEA, and *Fascin-1* mRNA expression levels as independent prognostic factors for 12-month survival of colorectal adenocarcinoma patients ( $P<0.05$ ). The results of ROC showed that the AUC of *Fascin-1* mRNA combined with CA199 and CEA for postoperative lymph node metastasis and survival prognosis were 0.940 and 0.989, respectively, the sensitivity was 0.882 and 0.946, and the specificity was 0.857 and 0.983, respectively. **Conclusion** *Fascin-1* mRNA, CA199 and CEA have good predictive value for postoperative lymph node metastasis and survival prognosis in patients with colorectal adenocarcinoma. The combination of the three indicators can improve the predictive value.

**[KEY WORDS]** *Fascin-1* mRNA; Tumor markers; Colorectal adenocarcinoma; Lymph node metastasis; Survival prognosis

相关报道表明,恶性结直肠癌5年生存率低于10%,且复发风险高<sup>[1]</sup>。随着恶性肿瘤早诊治的普及与治疗技术的提高,恶性肿瘤的发生趋势逐渐发生改变,死亡率有所下降,但国内大部分地区居民结直肠癌发生率与病死率仍呈现上升趋势且发病越来越年轻化<sup>[2]</sup>。而淋巴结转移是直肠癌患者生存预后不良的重要危险因素。肿瘤标志物包括糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)等,在肿瘤中高表达,但大量的临床实践表明,肿瘤标志物的诊断特异度仍存在一定的局限性<sup>[3]</sup>; *Fascin-1* mRNA的过表达与炎症、免疫性疾病等有关<sup>[4]</sup>。本研究对97例结直肠癌术后患者CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA进行检测与分析,探讨三项指标联合检测对结直肠癌患者术后淋巴结转移和生存预后的诊断价值。报道如下:

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年2月至2021年7月于淮南东方医院集团总院接受手术治疗患者97例作为研究对象。纳入标准:①依据《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》<sup>[5]</sup>经内镜或者术后病理检查确诊为原发性结直肠癌;②年龄 $\geq 18$ 岁;③术前、术后均

未接受过放、化疗或靶向治疗;④患者临床以及病理资料完整。排除标准:①存在其他类型肿瘤病史;②服用过物影响本研究结果特殊药;③因各种原因对手术不耐受或并非在本院进行手术治疗患者。男性患者52例,女性患者45例,平均年龄( $63.74 \pm 11.58$ )岁。术后随访12个月,根据是否发生淋巴结转移将患者分为淋巴结转移组( $n=34$ )与无淋巴结转移组( $n=63$ );根据患者生存情况分为死亡组( $n=37$ )与生存组( $n=60$ )。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 资料收集方法

患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化程度、是否存在神经侵犯、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期、肿瘤的位置、浸润深度、术后是否接受化疗、有无发生淋巴结转移等资料均来源于本院电子病历信息管理系统。TNM分期参照美国癌症联合会(第8版)制定的TNM分期系统进行分期<sup>[6]</sup>。

#### 1.2.2 指标检测方法

术后采集患者静脉血5 mL,采用TG16-II台式高速离心机(湖南平凡科技有限公司),4℃下3 000 r/min(离心半径为10 cm)离心20 min,取上层血清,在-80℃低温下保存,48 h内完成检测。

CA199、CEA水平检测:采用化学发光分析法检测血清CA199、CEA水平,试剂盒购自罗氏诊断产品(上海)有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

*Fascin-1* mRNA相对表达量检测:采用RT-PCR法,以GAPDH为内参对*Fascin-1* mRNA表达水平进行半定量分析。*Fascin-1*上游引物:5'-CTCGTC-TACTGCCACCAT-3',下游引物:5'-CACGCTC-CACTTCTCG-3',目的产物418 bp;*GAPDH*上游产物:5'-GGTGAAGGTCCGAGTCAACG-3',下游产物:5'-CAAAGTTGTCATGGATGHACC-3',目的产物500 bp;PCR在条件95℃ 15 s、51℃ 15 s、72℃ 45 s扩增40循环。引物均由上海生工生物公司合成。参照公式性对值=2<sup>-ΔΔCT</sup>计算*Fascin-1* mRNA表达量。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据统计分析;计量资料非正态分布数据用M(P25, P75)表示,比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料用n(%)表示,比较用χ<sup>2</sup>检验;多因素分析采用Logistic回归分析;ROC曲线检验诊断效能;以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 有无淋巴结转移患者血清CA199、CEA与*Fascin-1* mRNA表达水平比较

淋巴结转移患者血清CA199、CEA与*Fascin-1* mRNA表达水平均高于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

### 2.2 影响结直肠癌患者术后生存预后的单因素分析

死亡组与生存组患者肿瘤大小、TNM分期、术后是否接受化疗、有无淋巴结转移、CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA水平比较差异具有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 影响结直肠癌患者术后生存预后的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of prognostic factors affecting post-operative survival of patients with colorectal adenocarcinoma

因素	死亡组(n=37)	生存组(n=60)	χ <sup>2</sup> /u值	P值
年龄(岁)				
≤60	12(32.43)	26(43.33)	1.141	0.285
>60	25(67.57)	34(56.67)		
性别				
男	19(51.35)	33(55.00)	0.123	0.726
女	18(48.65)	27(45.00)		
肿瘤大小(cm)				
<5	11(29.73)	32(53.33)	5.167	0.023
≥5	26(70.27)	28(46.67)		
分化程度				
未-低分化	15(40.54)	36(60.00)	3.476	0.062
中-高分化	22(59.46)	24(40.00)		
神经侵犯				
无	13(35.14)	30(50.00)	2.049	0.152
有	24(64.86)	30(50.00)		
TNM分期				
I、II期	11(29.73)	32(53.33)	5.167	0.023
III、IV期	26(70.27)	28(46.67)		
肿瘤位置				
右半结肠	21(56.76)	33(55.00)	0.027	0.866
左半结肠	16(43.24)	27(45.00)		
浸润深度				
T1、T2	15(40.54)	31(51.67)	1.136	0.286
T3、T4	22(59.46)	29(48.33)		
术后化疗				
无	24(64.86)	26(43.33)	4.248	0.039
有	13(35.14)	34(56.67)		
淋巴结转移				
无	17(45.95)	46(76.67)	9.488	0.002
有	20(54.05)	14(23.33)		
CA199(U/mL)	26.24(22.50,33.50)	17.51(14.52,22.53)	4.360	0.000
CEA(μg/L)	14.50(9.02,20.33)	8.03(6.12,10.75)	4.497	0.000
<i>Fascin-1</i> mRNA	1.44(1.03,1.71)	0.33(0.09,0.59)	6.993	0.000

### 2.3 结直肠癌患者术后12月生存预后多因素分析

纳入单因素分析中差异具有统计学意义因素进行多因素logistic回归分析。赋值情况见表3。多因素logistic回归分析结果显示,患者淋巴结转移、血清CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA表达水平为结直肠癌患者术后生存预后独立影响因素(P<0.05)。见表4。

表1 有无淋巴结转移患者血清CA199、CEA与*Fascin-1* mRNA表达水平比较 [M(P25, p75)]

Table 1 Comparison of Serum CA19-9, CEA and *Fascin-1* mRNA expression levels in patients with and without lymph node metastasis [M(P25, p75)]

组别	n	CA199(U/mL)	CEA(μg/L)	<i>Fascin-1</i> mRNA
淋巴结转移组	34	31.50(21.75, 34.50)	17.25(9.13, 21.04)	1.38(0.73, 1.73)
无淋巴结转移组	63	19.50(14.51, 23.54)	8.11(6.05, 11.24)	0.51(0.18, 0.87)
u值		4.299	4.271	4.492
P值		0.000	0.000	0.000

表3 结直肠腺癌患者术后生存预后多因素分析赋值表

Table 3 assignment table for multivariate analysis of prognosis of postoperative survival in patients with colorectal adenocarcinoma

变量	赋值说明
肿瘤大小	<5 cm=1, ≥5 cm=2
TNM分期	I、II期=1, III、IV期=2
术后化疗	无=1, 有=2
淋巴结转移	无=1, 有=2
CA199(U/mL)	连续变量
CEA(μg/L)	连续变量
Fascin-1 mRNA	连续变量

表4 结直肠腺癌患者术后生存预后多因素 logistic 回归分析

Table 4 Prognosis of postoperative survival of patients with colorectal adenocarcinoma by multivariate logistic regression analysis

自变量	β值	S.E.值	wald值	OR值	95% CI	P值
肿瘤大小	0.366	1.135	0.104	1.441	0.156~13.334	0.747
TNM分期	-1.507	1.386	1.182	0.222	0.015~3.353	0.277
术后化疗	-0.353	1.268	0.077	0.703	0.059~8.434	0.781
淋巴结转移	-1.186	0.467	6.450	0.305	0.122~0.763	0.011
CA199(U/mL)	0.483	0.238	4.130	1.621	1.017~2.584	0.042
CEA(μg/L)	0.944	0.398	5.633	2.570	1.179~5.605	0.018
Fascin-1 mRNA	-24.088	8.969	7.213	0.000	0.000~0.001	0.007
常量	3.144	3.317	0.899	23.204		0.343

### 2.4 结直肠腺癌患者术后淋巴结转移与生存预后评估 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示, 患者血清 CA199、CEA、Fascin-1 mRNA 表达水平及联合检测均对患者术后是否发生淋巴结转移具有良好的诊断效能( $P < 0.05$ ), 三项联合诊断效能优于单项诊断。见表5、图1。

表5 结直肠腺癌患者术后淋巴结转移评估 ROC 曲线

Table 5 ROC curve for the evaluation of postoperative lymph node metastasis in patients with colorectal adenocarcinoma

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	P值
CA199	0.870	0.039	0.765	0.905	0.793~0.946	0.000
CEA	0.899	0.035	0.765	0.937	0.830~0.968	0.000
Fascin-1 mRNA	0.897	0.035	0.853	0.873	0.827~0.966	0.000
联合诊断	0.940	0.023	0.882	0.857	0.895~0.985	0.000

患者血清 CA199、CEA、Fascin-1 mRNA 表达水平及联合检测均对患者术后生存预后均具有良好的诊断效能( $P < 0.05$ ), 三项联合诊断效能优于单项诊断。见表6、图2。

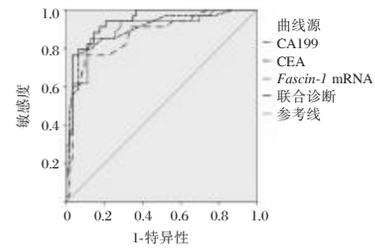


图1 结直肠腺癌患者术后淋巴结转移评估 ROC 曲线图  
Figure 1 ROC plot for the evaluation of postoperative lymph node metastasis in patients with colorectal adenocarcinoma

表6 结直肠腺癌患者术后生存预后评估 ROC 曲线

Table 6 ROC curve for postoperative survival prognosis evaluation of patients with colorectal adenocarcinoma

变量	AUC	标准误	敏感度	特异性	95% CI	P值
CA199	0.764	0.049	0.892	0.600	0.668~0.860	0.000
CEA	0.772	0.07	0.865	0.617	0.680~0.864	0.000
Fascin-1 mRNA	0.924	0.025	0.946	0.750	0.874~0.974	0.000
联合诊断	0.989	0.008	0.946	0.983	0.974~1.000	0.000

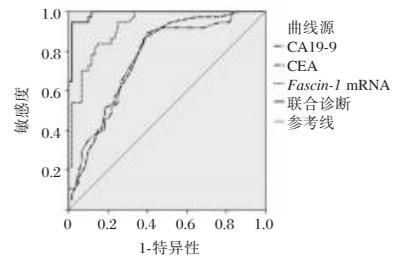


图2 结直肠腺癌患者术后生存预后评估 ROC 曲线图  
Figure 2 ROC plot for the prognostic evaluation of postoperative survival in patients with colorectal adenocarcinoma

### 3 讨论

结直肠癌是世界上第三大常见癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因,2018 年全球估计有 180 万新病例和约 881 000 人死亡<sup>[7]</sup>。癌症患者淋巴结的病理检查对术后治疗和预后预测至关重要,淋巴结转移可作为恶性肿瘤预后因素,已经预测结直肠癌的新辅助治疗效果<sup>[8]</sup>。肿瘤标志物是一种非侵入性与商业技术检测的生物分子标记物,其具有灵敏度较高、特异性较强、准确率高等特点,为肿瘤的诊断、治疗以及预后评价具有良好的参考依据<sup>[9]</sup>。Fascin-1 蛋白是细胞骨痂蛋白家族的成员之一,其在细胞的迁移、侵袭转移等方面具有重要作用,是近年来的研究热点。

本研究结果显示,发生淋巴结转移与预后死亡患者血清CA199、CEA与*Fascin-1* mRNA表达水平均高于无淋巴结转移患者;多因素分析结果显示患者淋巴结转移、血清CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA表达水平为结直肠癌患者术后生存预后独立影响因素;绘制ROC曲线发现CA199、CEA、*Fascin-1* mRNA对结直肠癌术后患者淋巴结转移和预后均具有良好的诊断价值,三项联合诊断效果优于单项诊断。提示患者CA199、CEA与*Fascin-1* mRNA参与结直肠癌细胞的增殖、侵袭与转移过程,对患者术后的预后具有密切关系。肿瘤标志物在肿瘤的发生与发展过程中肿瘤细胞或机体对肿瘤细胞反应而产生的一种物质。其中CA199在多种类型的胃肠道癌症中均具有异常升高,有研究表明术前CA199水平有助于帮助临床调整术后随访方案,表明其与患者预后有关<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,CEA水平升高通常表明结直肠癌患者预后较差,与患者总生存率密切相关,本研究结果与之一致。

相关的研究发现,*Fascin-1*在膀胱癌、肾癌、结肠癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中发挥着促癌作用,参与癌细胞的侵袭与迁移<sup>[12]</sup>。针对结直肠癌的研究显示,*Fascin-1*在结直肠癌组织中的表达水平显著上调,该指标在结直肠癌的发生与发展中起到重要的作用<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>推测*Fascin-1*可通过结直肠心爱细胞的骨痂结构,降低细胞之间的黏附作用,诱导细胞膜的突起形成,从而增强癌细胞的迁移与侵袭能力,从而诱导细胞逃逸,导致癌细胞的二次复发与转移。而研究<sup>[15]</sup>表明*Fascin-1*的敲除显著抑制结直肠癌细胞的皮下肿瘤发生,并导致脂肪酸合成酶基因和脂肪酸合成的关键编码基因的下调,从而影响细胞代谢促进肿瘤细胞迁移和侵袭。因此检测*Fascin-1* mRNA对恶性肿瘤根治术后淋巴结转移与生存预后具有较好的预测价值,联合肿瘤标志物可提高预测效能。

综上所述,*Fascin-1* mRNA、CA199、CEA对结直肠癌患者术后淋巴结转移和生存预后具有良好的预测价值,三项指标联合可提高预测价值。

## 参考文献

- [1] 张磊,谢劲松. lncRNA NKILA 促进结直肠腺癌细胞的增殖和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3284-3288.
- [2] 卢晓华,田红梅,王孟娇,等. 5016例结直肠癌病例特征及预后分析[J]. 华南预防医学, 2022, 48(6): 742-744+748.
- [3] 曹莉莉,沈昕,胡阳,等. 三种肿瘤标志物与尿液对羟基苯丙氨酸联合检测对乳腺癌的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(5): 816-819+823.
- [4] Ma K, Zhang C, Li W. Fascin1 mediated release of pro-inflammatory cytokines and invasion/migration in rheumatoid arthritis via the STAT3 pathway [J]. Cell Cycle, 2021, 20(21): 2210-2220.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.
- [6] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(4): 290-303.
- [7] Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeraie Y, et al. Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes [J]. Curr Drug Targets, 2021, 22(9): 998-1009.
- [8] Jin M, Frankel WL. Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer [J]. Surg Oncol Clin N Am, 2018, 27(2): 401-412.
- [9] 林梵,张欢,王卓才. 肿瘤标志物联合中性粒细胞/淋巴细胞比值在肺癌诊断中的应用价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(1): 81-85.
- [10] 王泓懿. 结直肠癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15(1): 47-51.
- [11] You W, Yan L, Cai Z, et al. Clinical Significances of Positive Postoperative Serum CEA and Post-preoperative CEA Increment in Stage II and III Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study [J]. Front Oncol, 2020, 10: 671.
- [12] 陈雪磊,刘光华. miR-623在膀胱癌中的表达及靶向*Fascin-1*抑制膀胱癌细胞迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1129-1134.
- [13] 王超群,王倩,王艳,等. 人结直肠癌组织中表皮生长因子受体1与*Fascin-1*蛋白表达的相关性及其临床意义[J]. 中华解剖与临床杂志, 2020, 25(2): 180-184.
- [14] 马桂,马淑萍,边芳,等. 结直肠癌中*Fascin-1* mRNA和蛋白的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(4): 383-387+393.
- [15] Wu Y, Zhou Y, Gao H, et al. LYAR Promotes Colorectal Cancer Progression by Upregulating *FSCN1* Expression and Fatty Acid Metabolism [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9979707.

# 脑梗死患者Cys-C、UA及Hcy水平与预后相关性分析

韦先锋\* 李静 王硕

**[摘要]** **目的** 分析脑梗死患者胱抑素C(Cys-C)、尿酸(UA)及血同型半胱氨酸(Hcy)水平与预后相关性。**方法** 选取2020年1月至2022年2月涡阳县人民医院收治脑梗死患者153例为研究对象,根据国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分为轻度损伤组(NIHSS评分<3分)57例,中度损伤组(NIHSS评分3~10分)61例;重度损伤组(NIHSS评分>10分)35例。治疗后,使用格拉斯哥预后评分量表(GOS)评估预后情况并分组,GOS 1~3分为预后不良组,GOS 4~5分为预后良好组;对比不同神经功能损伤的Cys-C、UA及Hcy水平;对比不同预后情况基线资料及临床特征,采用多元Logistic回归分析影响脑梗死预后的危险因素。**结果** Cys-C、UA及Hcy水平:重度损伤组>中度损伤组>轻度损伤组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。预后不良组41例,预后良好组112例。两组年龄、性别、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病等既往史、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板、收缩压、舒张压水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组吸烟、大面积脑梗死、Cys-C、UA及Hcy水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多元Logistic回归分析结果显示,吸烟、大面积梗死、Cys-C、UA及Hcy水平是影响脑梗死预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论** 脑梗死患者Cys-C、UA及Hcy水平异常升高,三者与患者预后具有紧密联系,对评估预后具有一定参考价值。

**[关键词]** 脑梗死; Cys-C; UA; Hcy

## Correlation of Cys-C, UA and Hcy levels and prognosis in patients with cerebral infarction

WEI Xianfeng\*, LI Jing, WANG Shuo

(Department of Laboratory Medicine, Guoyang People's Hospital, Bozhou, Anhui, China, 233600)

**[ABSTRACT]** **Objective** To analyze the correlation between the levels of cystatin C (Cys-C), uric acid (UA) and blood homocysteine (Hcy) and prognosis in patients with cerebral infarction. **Methods** 153 patients with cerebral infarction admitted to our hospital from January 2020 to February 2022 were selected as the research subjects, and according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), they were divided into the mild injury group (NIHSS score <3 points) with 57 cases, the moderate injury group (NIHSS score 3-10 points) with 61 cases; the severe injury group (NIHSS score >10 points) with 35 cases. After treatment, Glasgow Outcome Scale (GOS) was used to evaluate the prognosis and divide the patients into groups. GOS1-3 was divided into the poor prognosis group and the GOS4-5 was divided into the good prognosis group; The levels of Cys-C, UA and Hcy in different neurological injuries were compared. The baseline data and clinical characteristics of different prognosis were compared, and the risk factors affecting the prognosis of cerebral infarction were analyzed by multiple logistic regression. **Results** The levels of Cys-C, UA and Hcy: severe injury group > moderate injury group > mild injury group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). 41 patients had poor prognosis and 112 patients had good prognosis; There were no significant differences in age, gender, drinking, hypertension, diabetes, coronary heart disease and other history, neutrophils, lymphocytes, platelets, systolic blood pressure and diastolic blood pressure between the poor prognosis group and the improved prognosis group ( $P>0.05$ ). There were significant differences in smoking, massive ce-

基金项目:安徽省卫生厅中医药科研计划资助项目(2019zy57)

作者单位:涡阳县人民医院检验科,安徽,亳州 233600

\*通信作者:韦先锋, E-mail:pyh1144@163.com

rebral infarction, Cys-C, UA and Hcy levels between the two groups ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that smoking, large area infarction, Cys-C, UA and Hcy levels were independent risk factors affecting the prognosis of cerebral infarction ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The abnormally elevated levels of Cys-C, UA and Hcy in patients with cerebral infarction are closely related to the prognosis, and have certain reference value for evaluating the prognosis.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Cys-C; UA; Hcy

脑梗死是当代社会常见的临床疾病,是指脑血管突然发生堵塞后引起脑组织坏死。脑梗死发病人群主要为中老年人,具有高死亡率、高复发率,其预后情况较差<sup>[1]</sup>。目前临床认为脑梗死病情发展、预后与血管、血液、血液动力学水平变化及生活行为有一定联系<sup>[2]</sup>。血同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是人体当中的一种含硫氨基酸,源于蛋氨酸以及半胱氨酸代谢过程中所产生的物质;目前已有充分研究证实 Hcy 高水平是心血管疾病及中风的危险因素,但其特异度较低<sup>[3]</sup>。胱抑素 C(Cystatin C, Cys-C)由人体各种组织中的有核细胞分泌,是反映肾小球滤过功能变化的理想指标,其水平不受蛋白质、肌酸、饮食等因素影响,特异度较高<sup>[4]</sup>。尿酸(Uric acid, UA)是嘌呤的最终代谢产物,其是诊断肾重度受损的敏感指标,近几年有文献表明其在一定程度上可参与脑梗死血管炎性反应<sup>[5]</sup>。对此,本文将分析脑梗死患者 Cys-C、UA 及 Hcy 水平与预后相关性,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 2 月涡阳县人民医院收治脑梗死患者 153 例为研究对象,其中男 96 例,女 57 例,年龄 42~83 岁,平均年龄(61.85±6.97)岁,平均体重指数(24.78±3.21)kg/m<sup>2</sup>,梗死部位:内囊者 32 例,基底核 52 例,脑叶者 47 例,丘脑者 22 例。根据国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)<sup>[6]</sup>分为轻度损伤组(NIHSS 评分<3 分)57 例,中度损伤组(NIHSS 评分 3~10 分)61 例,重度损伤组(NIHSS 评分>10 分)35 例。其中轻度损伤组男 29 例,女 28 例,平均年龄(61.43±6.90)岁,平均病程(3.43±0.84)h;中度损伤组男 33 例,女 28 例,平均年龄(62.02±6.99)岁,平均病程(3.56±0.90)h;重度损伤组男 20 例,女 15 例,平均年龄(61.75±6.94)岁,平均病程(3.75±0.99)h。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,受试者家属已签署知情同意书。

脑梗死患者纳入标准:①符合第四届全国脑血管病学术会议修订关于脑梗死诊断标准<sup>[7]</sup>相关标准,且均经影像学检查确诊;②不良组 NIHSS 评分高于好转组;③临床资料完整;④近期内未使用免疫抑制剂、糖皮质激素者;排除标准:①凝血功能、免疫功能异常者;②伴有心、肝、肾等器官严重损害;③合并其他神经系统疾病。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 Cys-C、UA 及 Hcy 检测

153 例脑梗死患者入院后清晨空腹状态采集 5 mL 静脉血,所有样本均立即送检,且即刻在离心机中 3 500 r/min 离心 10 min(离心半径 9 cm)后,取上清液,放置冷冻冰箱保存待检。采用贝克曼全自动生化分析仪 AU5800 检测 Cys-C(胶体免疫比浊法,试剂盒来自北京利德曼生化股份有限公司)、UA(过氧化物酶偶联法,试剂盒来自北京利德曼生化股份有限公司)及 Hcy(循环酶法,试剂盒来自北京利德曼生化股份有限公司)水平。

#### 1.2.2 脑梗死预后评估

采用格拉斯哥预后评分量表(Glasgow prognostic Scale, GOS)<sup>[8]</sup>评估治疗后预后情况,分为 1~5 分,分数越低,说明预后情况越严重。1 分为死亡,2 分为植物生存(如可睡眠、眼睛睁开等),3 分为重度残疾(人处于清醒状况,但日常生活不能自理),4 分为轻度残疾(自己可正常生活,但需在看护下),5 分为恢复良好(无需看护可正常生活,但存在轻度缺陷)。本研究中 GOS 1~3 分为预后不良组, GOS 4~5 分为预后良好组,该评测过程均由一位经验丰富、专业性强的神经内科医师完成。

### 1.3 观察指标

对比不同神经功能损伤的 Cys-C、UA 及 Hcy 水平;对比不同预后情况基线资料及临床特征,包括年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病等既往史、大面积脑梗死、中性细胞、淋巴细胞、血

小板、收缩压、舒张压、Cys-C、UA 及 Hcy 水平；采用多元 Logistic 回归分析影响脑梗死预后的危险因素。

### 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  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料通过  $n(\%)$  表示, 并采用  $\chi^2$  检验; 多组间采用 *F* 检验; 采用多元 Logistic 回归分析影响脑梗死预后的独立危险因素。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同神经功能损伤 Cys-C、UA 及 Hcy 水平比较

Cys-C、UA 及 Hcy 水平: 重度损伤组 > 中度损伤组 > 轻度损伤组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同神经功能损伤 Cys-C、UA 及 Hcy 水平比较  $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of Cys-C, UA and Hcy levels in different neurological injuries  $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	UA( $\mu$ mol/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)
轻度损伤组	57	1.38 $\pm$ 0.15	310.72 $\pm$ 21.06	21.18 $\pm$ 2.86
中度损伤组	61	1.59 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	338.46 $\pm$ 29.08 <sup>a</sup>	32.59 $\pm$ 4.49 <sup>a</sup>
重度损伤组	35	1.99 $\pm$ 0.43 <sup>ab</sup>	367.15 $\pm$ 43.25 <sup>ab</sup>	38.93 $\pm$ 5.63 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		59.50	37.99	208.38
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度损伤组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与中度损伤组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 不同预后情况基线资料及临床特征分析

预后不良组 41 例, 预后良好组 112 例。两组年龄、性别、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病等既往史、中性细胞、淋巴细胞、血小板、收缩压、舒张压水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组吸烟、大面积脑梗死、Cys-C、UA 及 Hcy 水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 影响脑梗死预后的多因素分析

多元 Logistic 回归分析结果显示, 吸烟、大面积脑梗死、Cys-C、UA 及 Hcy 水平是影响脑梗死预后的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

## 3 讨论

目前临床已有充分证据证实动脉粥样硬化、脑部血液凝集、脑血管内皮结构损伤是脑梗死主要病理因素<sup>[9]</sup>。Hcy 是人体内含硫氨基酸的一个重要代谢中间产物, 其本身并不参与蛋白质合

表 2 不同预后情况基线资料及临床特征分析  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 2 Analysis of baseline data and clinical features of different prognosis conditions  $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

因素	预后不良组 ( <i>n</i> =41)	预后好转组 ( <i>n</i> =112)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	61.28 $\pm$ 6.88	62.05 $\pm$ 6.93	0.609	0.542
男性	27(65.85)	69(61.60)	0.231	0.630
女性	14(34.15)	43(38.39)		
吸烟	35(85.36)	51(45.53)	19.343	<0.001
饮酒	20(48.78)	50(44.64)	0.207	0.649
高血压	22(53.65)	52(46.42)	0.628	0.428
糖尿病	12(29.26)	31(27.67)	0.037	0.846
冠心病	7(17.07)	17(15.17)	0.081	0.775
大面积脑梗死	22(53.65)	28(25.00)	11.204	<0.001
中性细胞( $\times 10^9/L$ )	9.46 $\pm$ 4.11	8.41 $\pm$ 3.51	1.563	0.120
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )	1.39 $\pm$ 0.25	1.33 $\pm$ 0.21	1.485	0.139
血小板( $\times 10^9/L$ )	221.18 $\pm$ 28.19	214.18 $\pm$ 15.14	1.969	0.050
收缩压(mmHg)	143.28 $\pm$ 20.18	144.28 $\pm$ 19.85	0.274	0.783
舒张压(mmHg)	87.15 $\pm$ 15.27	83.25 $\pm$ 14.81	1.430	0.154
Cys-C(mg/L)	1.80 $\pm$ 0.21	1.53 $\pm$ 0.14	9.157	<0.001
UA( $\mu$ mol/L)	534.67 $\pm$ 82.09	261.48 $\pm$ 65.08	21.383	<0.001
Hcy( $\mu$ mol/L)	69.69 $\pm$ 7.05	15.18 $\pm$ 5.14	52.312	<0.001

表 3 变量赋值

Table 3 Variable Assignment

因素	变量	赋值
X <sub>1</sub>	吸烟	有=0, 无=1
X <sub>2</sub>	大面积脑梗死	梗死体积 $\geq 5$ cm <sup>3</sup> =0, 梗死体积 $< 5$ cm <sup>3</sup> =1
X <sub>3</sub>	Cys-C	$< 0.98$ mg/L=0, $\geq 0.98$ mg/L=1
X <sub>4</sub>	UA	$< 273.67$ $\mu$ mol/L=0, $\geq 273.67$ $\mu$ mol/L=1
X <sub>5</sub>	Hcy	$< 25.14$ $\mu$ mol/L=0, $\geq 25.14$ $\mu$ mol/L=1

表 4 影响脑梗死预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors affecting prognosis of cerebral infarction

因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR(95% CI) 值	<i>P</i> 值
吸烟	0.674	0.265	6.147	2.016(1.152~3.487)	<0.001
大面积脑梗死	0.827	0.354	7.135	2.341(1.107~4.911)	0.019
Cys-C	0.743	0.287	6.527	2.104(1.169~3.495)	0.021
UA	0.754	0.341	6.269	2.134(1.037~4.251)	<0.001
Hcy	0.582	0.276	6.896	1.326(1.107~1.894)	0.044

成。国外诸多学者认为 Hcy 是动脉粥样硬化等心血管疾病发病的一个独立危险因素<sup>[9]</sup>。本次研究显示, 重度损伤组 Hcy 水平高于轻度、中度损伤组, 且中度损伤组 Hcy 水平高于轻度损伤组; 预后不良组 Hcy 水平高于预后好转组; 多元 Logistic 回归分析结果显示, Hcy 为影响脑梗死预后的危险因素, 与黄景贺等<sup>[10]</sup>研究结果一致, 说明高水平 Hcy 与神经功能损伤程度和预后有密切联系。脑梗死 Hcy 水平随着神经功能损伤程度增加而增加的原

因可能是,神经功能损伤越严重,会阻止机体氧自由基清除系统的发展,氧自由基处于高浓度水平,促进Hcy合成;同理,高水平Hcy也可反映神经功能损伤越严重,其预后情况不佳。

研究证实Hcy是动脉粥样硬化等心血管疾病发病的独立因素<sup>[11]</sup>。有研究发现GFR轻度下降与Hcy之间存在联系,而Cys-C可更简便反映Hcy水平,且当尿肌酐处于正常水平时,Cys-C就已经可提示GFR出现轻度下降<sup>[12]</sup>。有研究提出,Cys-C是脑梗死发生、发展的独立因素,原因是Cys-C参与血管损伤、炎症反应<sup>[13]</sup>。Cys-C可抑制组织蛋白酶S、K活性,组织蛋白酶S、K是最早发现与动脉粥样硬化病变有关系的组织蛋白酶;当血管壁损伤时,炎症因子由此加多,组织蛋白酶反应性增多,而组织蛋白酶抑制剂也相应增加,Cys-C处于高水平状态,抑制组织蛋白酶S、K平衡。基于此结论,有学者认为在心血管疾病中Cys-C水平上升往往预示预后不良,Cys-C是可靠的死亡预测因子<sup>[14]</sup>。本次研究显示,预后不良组Cys-C水平高于预后好转组,多元Logistic回归分析结果显示Cys-C可能是影响脑梗死预后危险因素。但关于Cys-C与预后的相关性研究鲜少,且本次研究未对终点事件(死亡、再发)数据进行整理,该结论仍需进一步探索证实。

UA是嘌呤的代谢产物,通过肾脏排泄,若人体产生过多UA而无法排泄或排泄机制退化,体内UA就会积聚过多,导致体液变酸,影响人体细胞的正常功能。体内UA产生和排泄不平衡很大概率会导致高尿酸血症,有研究认为高尿酸血症患者尿酸微结晶沉积于血管壁,所致炎症反应直接破坏血管内膜细胞,可激发脂质过氧化和低密度脂蛋白氧化,导致载脂蛋白和脂质代谢紊乱,从而引起动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[15]</sup>。近年有研究发现,UA水平升高增加脑梗死高危因素,如高血压、糖尿病、冠心病等疾病发生概率会上升<sup>[15]</sup>。本次研究显示,UA水平随着神经功能损伤升高,且预后不良组UA水平高于预后好转组,多元Logistic回归分析结果显示UA是影响脑梗死的预后危险因素。说明UA水平越高,神经功能损伤越严重,预后越差。原因可能是,UA作为一种水溶性物质,在血液中溶解度低下,当期水平处于较高状态时,结晶析出,沉积于血管壁,易对血管内膜造成损伤。同时UA亦可激活血小板,本次研究验证其

可引起血栓形成的原因与Hcy机制类似,两者与动脉粥样硬化、狭窄均有一定联系。

综上所述,脑梗死患者Cys-C、UA及Hcy水平异常水平升高,三者与患者预后具有紧密联系,对评估预后具有一定参考价值。

## 参考文献

- [1] 陶丹,何鑫,汪燕云. H型高血压伴脑梗死患者外周血HCY与LP-PLA2、RDW、UA变化及相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(4): 298-301.
- [2] 王俊璐,王本孝,唐永亮,等. “H型”高血压患者血脂四项及血清同型半胱氨酸水平与脑梗死发生的相关性分析[J]. 河北医学, 2020, 26(7): 1130-1133.
- [3] 温慧灵,陆建力,吴兆华. 老年脑梗死患者血清 $\beta$ 2-MG、Hcy及pro-BNP与认知功能的相关性研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(9): 1004-1007.
- [4] 闫国华. 益气疏肝健脾汤治疗非酒精性脂肪肝的临床疗效及对患者血清血脂代谢指标及Cys C、LPa水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(3): 128-130.
- [5] 刘啸,张磊,陶伟. 脑梗死患者rt-PA静脉溶栓治疗短期预后的影响因素及血清Cys C水平的预测价值[J]. 山东医药, 2021, 61(25): 49-51.
- [6] 张磊(整理),刘建民(整理). 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(1): 79.
- [7] 曲东锋,李宏建,陈兴洲. “第四届国际脑血管疾病研究进展学术交流会”纪要[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2003, 11(6): 477-478.
- [8] 卢洪流. 中英对照GOS评分[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(5): 537.
- [9] 张前燕. 血清LPA和UA水平与PS病情及脑梗死体积的相关性[J]. 西南国防医药, 2019, 29(2): 161-163.
- [10] 黄景贺,贾贺,李富慧,等. 血清Hcy CRP及谷氨酸水平与脑梗死患者神经功能损伤程度及预后的相关性[J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(1): 28-32.
- [11] 王峰,查新建,杨平,等. 溶血磷脂酸、胱抑素C与急性缺血性脑梗死病人A-S-C-O病因分型的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(24): 4253-4256.
- [12] 严君. BNP、D-二聚体和Hcy表达水平与脑梗死患者预后的相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(12): 1978-1981.
- [13] 史亚玲,吴松笛,蒯雪梅,等. 急性多发性脑梗死患者血栓形成与Cys C、血浆MIF相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(2): 242-245.
- [14] 舒银珍,全晖,曾志荣. 脑梗死患者血清Hcy、hs-CRP及NEFA水平与患者预后的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2): 313-317.
- [15] 陈景利,梁文倩,何明丰,等. 脑梗死中医证型与NT-proBNP、UA、Hcy、Fib的相关性分析[J]. 中国中医急症, 2020, 29(4): 624-626.

# 铁死亡调控机制治疗乳腺癌的研究进展

方宇辰<sup>1</sup> 徐忆苏<sup>1</sup> 许馨文<sup>1</sup> 唐晶晶<sup>1</sup> 周俊臻<sup>1</sup> 张清<sup>1</sup> 李强<sup>2</sup> 蒋建伟<sup>3\*</sup>

**[摘要]** 乳腺癌是全球最常见的癌症之一,严重威胁妇女健康。目前乳腺癌的治疗方法包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等,其中利用铁死亡治疗乳腺癌是一种有前景的治疗策略。铁死亡是一种受调控的细胞死亡形式,其特征是铁依赖性的脂质过氧化物的积累。铁死亡与乳腺癌的发展密切相关,诱导铁死亡能抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移,降低其对化疗药物的耐药性、增强其对放疗的敏感性。因此,诱导乳腺癌发生铁死亡是一种具有潜力和价值的治疗策略。

**[关键词]** 乳腺癌;铁死亡;调控;治疗

## Research progress of ferroptosis regulation mechanism in the treatment of breast cancer

FANG Yuchen<sup>1</sup>, XU Yisu<sup>1</sup>, XU Xinwen<sup>1</sup>, TANG Jingjing<sup>1</sup>, ZHOU Junzhen<sup>1</sup>, ZHANG Qing<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>2</sup>, JIANG Jianwei<sup>3\*</sup>

(1. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510632; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510632; 3. Department of Biochemistry, Medical College, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China, 510632)

**[ABSTRACT]** Breast cancer is the most common cancer worldwide and pose a serious threat to women's health. Contemporary breast cancer therapeutics, including surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy, targeted therapies and other treatment modalities. Of these, the utilization of ferroptosis is a promising therapeutic strategy to counteract breast cancer. Ferroptosis is a form of regulated cell death characterized by the iron-dependent accumulation of lipid peroxides. Ferroptosis is strongly linked to the development of breast cancer. Induction of ferroptosis can suppress proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells, reduce the resistance of tumor cells to cancer chemotherapeutic agents and enhance the sensitivity of breast cancer to radiotherapy. Therefore, inducing ferroptosis in breast cancer is a treatment strategy with therapeutic potential and clinical value.

**[KEY WORDS]** Breast cancer; Ferroptosis; Regulation; Treatment

乳腺癌是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤,目前针对乳腺癌的治疗手段包括手术切除、放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗等,依据各自特点及疗效在治疗中综合运用,使乳腺癌的临床疗效有了明显提高,但是乳腺癌的治疗仍存在一定的局限性,如化疗耐药和高复发率等问题。此外,部分乳腺癌

尤其是三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)预后很差,这与癌细胞对凋亡等调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)具有抵抗力密切相关<sup>[1]</sup>。研究表明对凋亡等其他形式的RCD具有抵抗作用的癌细胞仍然对铁死亡敏感,其中TNBC比其他亚型的乳腺癌对铁死亡更为敏感。而且,对常

作者单位:1. 暨南大学附属第一医院乳腺外科, 广东, 广州 510632

2. 暨南大学附属第一医院肝胆外科, 广东, 广州 510632

3. 暨南大学医学院生物化学系, 广东, 广州 510632

\*通信作者: 蒋建伟, E-mail: jjw703@jnu.edu.cn

规药物有耐药性或有转移倾向的癌细胞仍然容易受到铁死亡的影响,导致近年来铁死亡在癌症治疗中越来越受到重视<sup>[2]</sup>。因此,针对铁死亡的药理或遗传调控在治疗乳腺癌方面具有很大的潜力。虽然乳腺癌中铁死亡的完整机制尚未完全阐明,但通过激活铁死亡途径能抑制乳腺癌细胞增殖,改善乳腺癌对化疗药物的耐药性,增强乳腺癌对放疗的敏感性及抑制癌细胞远处转移,可作为乳腺癌患者治疗的潜在新靶点。本文就铁死亡的发生过程以及调控机制、利用铁死亡治疗乳腺癌的研究进展以及现有的不足作一综述。

## 1 铁死亡概述

### 1.1 铁死亡的概念和特征

Dixon 等<sup>[3]</sup>首先描述了铁死亡的概念,它是一种基于活性氧(reactive oxygen species, ROS)激活的脂质过氧化的小区程序性死亡。铁死亡主要特征为细胞膜破裂,线粒体变小,线粒体膜密度增加,线粒体嵴减少或消失,外线粒体膜破裂及细胞核正常<sup>[4]</sup>。脂质过氧化物的积累是铁死亡的标志,而细胞内的铁在催化脂质过氧化的过程中起到关键作用<sup>[5]</sup>。

### 1.2 铁死亡的发生过程

铁死亡与铁代谢、脂代谢及谷胱甘肽代谢等多种生物学过程密切相关,其中,细胞内铁的积累和脂质过氧化(图1)是铁死亡发生过程中的两个关键信号<sup>[6]</sup>。一方面,铁以三价铁( $\text{Fe}^{3+}$ )的形态与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合后所得复合物通过内吞作用进入细胞中。随后, $\text{Fe}^{3+}$ 被还原为二价铁( $\text{Fe}^{2+}$ )。另一方面,细胞膜上的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)在酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(Acylcoenzyme A synthetase long chain family member 4, ACSL4)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)的作用下形成含多不饱和脂肪酸链磷脂(polyunsaturated fatty acidcontaining phospholipid, PUFAPL)<sup>[3]</sup>。随后,PUFAPL在 $\text{Fe}^{2+}$ 介导的芬顿反应(fenton reaction)作用下形成脂质过氧化物(phospholipid with peroxidized polyunsaturated fatty acyl tail, PUFAPLO-OH),fenton反应同时会诱导过量的ROS产生。过量的PUFAPLOOH和ROS会破坏细胞膜从而引起铁死亡的发生<sup>[7]</sup>。

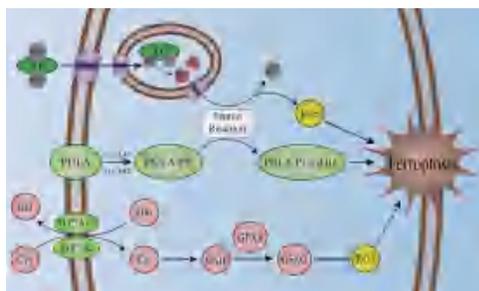


图1 铁死亡的发生过程

Figure 1 The processes of ferroptosis

### 1.3 铁死亡的主要调节机制

铁死亡主要的调控因子包括GPX4、FSP1、NRF2和p53等,其中,GPX4是影响铁死亡的关键蛋白<sup>[7]</sup>。GPX4的主要功能是通过将GSH转换为GSSG来清除ROS,是铁死亡的中枢抑制剂。GPX4的正常功能依赖于GSH。GSH是由谷氨酸(Glutamate, Glu)、半胱氨酸和甘氨酸合成的,GSH的合成依赖于systemXc的正常运转,因为该转运体负责将胱氨酸(Cystine, Cys)导入细胞,同时向细胞外排出谷氨酸<sup>[8]</sup>。SystemXc是GPX4/GSH轴的上游节点,它由溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)这两个亚基组成的异二聚体<sup>[9]</sup>。抑制或者消耗GPX4、GSH及systemXc都会促进铁死亡的进展。

## 2 铁死亡治疗乳腺癌的研究进展

### 2.1 诱导铁死亡治疗乳腺癌是一种有希望的治疗策略

尽管目前针对乳腺癌的研究已经进行了数十年,其临床治疗仍然具有挑战性。铁死亡作为一种独特的细胞死亡机制,自发现以来便在肿瘤研究领域受到了广泛的关注。研究表明,诱导铁死亡可以抑制乳腺癌细胞,并增强抗肿瘤药物及放疗功效<sup>[2]</sup>。越来越多的靶向铁死亡途径的药物已被确定为有前景的抗乳腺癌治疗手段。见表1。

相对于正常细胞来说,乳腺癌细胞的脂质代谢、ROS产生和铁成瘾异常提高。此外,部分乳腺癌细胞中过表达的GSH和GPX4可抑制抗癌药物诱导的ROS介导的细胞凋亡,从而导致乳腺癌细胞耐药,因此乳腺癌细胞相对于正常细胞更容易受到铁死亡影响<sup>[10]</sup>。

表1 靶向乳腺癌铁死亡途径的药物

Table 1 Drugs targeting ferroptosis in breast cancer

药物名称	临床试验阶段	作用机制
拉帕替尼	临床应用	↑转铁蛋白 <sup>[14]</sup>
来那替尼	临床应用	↑细胞内铁 <sup>[15]</sup>
青蒿琥酯	I期临床试验	↑细胞内铁 <sup>[16]</sup>
柳氮磺胺吡啶	I期临床试验	↓SLC7A11 <sup>[17]</sup>
舒肝宁	临床前动物试验	↑HO-1 <sup>[18]</sup>
RSL-3	临床前动物试验	↓GPX4 <sup>[19]</sup>
二甲双胍	临床前动物试验	↓GPX4 <sup>[20]</sup>
姜黄素	临床前动物试验	↑ROS <sup>[21]</sup>
Erastin	体外试验	↓SLC7A11 <sup>[22]</sup>

注：“↑”表示促进，“↓”表示抑制。

乳腺癌根据免疫组化结果可以分为4种亚型,即Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型及三阴性型(TNBC型)。其中TNBC的复发率和死亡率均高于其他类型的乳腺癌<sup>[11]</sup>。多项研究表明,TNBC相对于其他亚型更易受铁死亡的影响,这种易感性归因于TNBC的代谢特征。雌激素通过下调乳腺癌中TfR的表达并诱导ER阳性乳腺癌细胞SCD1的表达来增强乳腺癌对铁死亡的抗性<sup>[9]</sup>。Doll等<sup>[12]</sup>的研究表明,与TNBC相比,HER2阳性细胞系MDAMB453以及ER阳性细胞系(T47D和MCF7)对RSL3或FSP1下调所致的铁死亡均表现出抗性。此外,与其他类型的乳腺癌细胞相比,ACSL4、systemX<sub>c</sub>、PUFA在TNBC中高表达,GPX4/GSH轴在TNBC中表达水平降低<sup>[13]</sup>。这些发现表明诱导TNBC铁死亡的效果可能比其他类型的乳腺癌效果更好。

## 2.2 铁死亡有抗乳腺癌作用

研究表明,在乳腺癌细胞中诱导铁死亡可以有效抑制肿瘤进展和转移。Du等<sup>[18]</sup>研究发现中药舒肝宁注射液通过诱导TNBC发生铁死亡,从而抑制癌细胞的增殖,并显著抑制裸鼠移植瘤的生长。拉帕替尼与西拉美辛可通过提高细胞内铁水平和活性氧产生来诱导乳腺癌细胞株MDAMB231、MCF7和SKBR3发生铁死亡并产生抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。

## 2.3 铁死亡诱导剂对化疗及放疗具有增敏作用

铁死亡诱导剂还能与现有的抗肿瘤药物发挥协同作用,增强它们的抗癌功效。TNBC细胞对吉非替尼有耐药性,研究表明吉非替尼会诱导TNBC细胞中GPX4的表达,抑制GPX4后可以显著增加吉非替尼对乳腺癌的抗肿瘤作用<sup>[23]</sup>。

Xiong等<sup>[24]</sup>将阿霉素(doxorubicin, DOX)与氯化铁联合,研制了药物有机无机自组装纳米系统(drugorganicsinorganics selfassembled nanosystem, DFTA)用于ER+乳腺癌的联合治疗。研究表明,DFTA使得DOX在低浓度下仍能保持较高的肿瘤细胞死亡率,并减少高剂量DOX引起的副作用。

铁死亡诱导剂还有放射增敏作用,Erastin通过抑制systemX<sub>c</sub>并延长辐射导致DNA损伤的持续时间从而增强TNBC的放疗敏感性<sup>[22]</sup>。此外,铁死亡通过抑制GSH合成、破坏氧化还原平衡从而增强低氧肿瘤细胞的放射敏感性<sup>[22]</sup>。NRF2通过激活systemX<sub>c</sub>在抑制铁死亡进展中起到重要作用。Aguix纳米粒子可抑制NRF2/SLC7A11/GSH/GPX4信号通路,从而增强电离辐射诱导的乳腺癌细胞死亡<sup>[25]</sup>。

## 2.4 诱导铁死亡可降低乳腺癌细胞干性

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)在癌症化疗耐药性、肿瘤复发和侵袭性方面起着关键作用。铁代谢及脂质摄取异常增加是CSCs的特征,这些特征使得乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)对铁死亡更加敏感<sup>[26]</sup>。Yang等<sup>[27]</sup>筛选出三种吩嗪衍生物(CPUL119, CPUL129, CPUL149),它们可以诱导溶酶体中的铁聚集而引发铁死亡,并显著降低乳腺癌细胞的干性。盐霉素可以诱导溶酶体降解铁蛋白并促进溶酶体活性氧的积累,从而引起铁死亡。Mai等<sup>[28]</sup>通过盐霉素降低BCSCs的干性。

## 3 总结与展望

乳腺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。尽管在过去的几十年中,乳腺癌的治疗取得了巨大的进展,但由于乳腺癌对治疗药物的耐药性和自身复发概率,目前仍然需要进一步探索针对乳腺癌的治疗方式。在过去的几年里,越来越多的证据表明,铁死亡的诱导成功地清除了对其他细胞死亡模式有抵抗力的癌细胞,并增强了乳腺癌细胞对化疗、放疗等抗肿瘤治疗方法的敏感性。但是,目前已发现的铁死亡诱导剂多处于临床前研究阶段,它们的疗效、作用靶点、耐药情况和潜在的不良反应仍有待深入了解。此外,铁死亡是人体正常生理过程的组成部分,其与铁代谢、脂肪酸代谢和谷胱甘肽水平调节等许多生物学过程

有关,铁死亡的过度激活可能会对机体器官和系统造成不可预知的损害。因此,阐明铁死亡的机制和研究新的基于铁死亡的治疗方法在未来几年是至关重要的。

### 参考文献

- [1] Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer[J]. *Nature*, 2019, 575(7782): 299309.
- [2] Lin HY, Ho HW, Chang YH, et al. The evolving role of ferroptosis in breast cancer: Translational implications present and future[J]. *Cancers*, 2021, 13(18): 4576.
- [3] Stockwell B R. Ferroptosis turns 10: Emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications [J]. *Cell*, 2022, 185(14): 24012421.
- [4] Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. *Cell death & disease*, 2020, 11(2): 113.
- [5] Latunedada GO. Ferroptosis: role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(8): 18931900.
- [6] Sui S, Xu S, Pang D. Emerging role of ferroptosis in breast cancer: New dawn for overcoming tumor progression [J]. *Pharmacol Ther*, 2021: 107992.
- [7] Shi Z, Zhang L, Zheng J, et al. Ferroptosis: Biochemistry and biology in cancers[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 579286.
- [8] Yan HF, Zou T, Tuo QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 49.
- [9] Cao JY, Dixon SJ. Mechanisms of ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(11): 21952209.
- [10] Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, et al. Ferroptosis: an emerging approach for targeting cancer stem cells and drug resistance [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 155: 103095.
- [11] Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review[J]. *Jama*, 2019, 321(3): 288300.
- [12] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathioneindependent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693698.
- [13] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. *Nat Chemical Biol*, 2017, 13(1): 9198.
- [14] Ma S, Henson ES, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(7): e2307e2307.
- [15] Nagpal A, Redvers RP, Ling X, et al. Neoadjuvant neratinib promotes ferroptosis and inhibits brain metastasis in a novel syngeneic model of spontaneous HER2+ ve breast cancer metastasis[J]. *Breast Cancer Rese*, 2019, 21(1): 119.
- [16] von Hagens C, WalterSack I, Goeckenjan M, et al. Prospective open uncontrolled phase I study to define a welltolerated dose of oral artesunate as addon therapy in patients with metastatic breast cancer (ARTIC M33/2) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164: 359369.
- [17] Yu H, Yang C, Jian L, et al. Sulfasalazineinduced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 826838.
- [18] Du J, Wang L, Huang X, et al. Shuganning injection, a traditional Chinese patent medicine, induces ferroptosis and suppresses tumor growth in triplenegative breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153551.
- [19] Song R, Li T, Ye J, et al. Acidity - activatable dynamic nanoparticles boosting ferroptotic cell death for immunotherapy of cancer [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(31): 2101155.
- [20] Hou Y, Cai S, Yu S, et al. Metformin induces ferroptosis by targeting miR3243p/GPX4 axis in breast cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(3): 333341.
- [21] Cao X, Li Y, Wang Y, et al. Curcumin suppresses tumorigenesis by ferroptosis in breast cancer [J]. *PLoS one*, 2022, 17(1): e0261370.
- [22] Cobler L, Zhang H, Suri P, et al. xCT inhibition sensitizes tumors to  $\gamma$ radiation via glutathione reduction [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(64): 32280.
- [23] Hsong X, Wang X, Liu Z, et al. Role of GPX4mediated ferroptosis in the sensitivity of triple negative breast cancer cells to gefitinib [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 597434.
- [24] Xiong H, Wang C, Wang Z, et al. Intracellular cascade activated nanosystem for improving ER+ breast cancer therapy through attacking GSHmediated metabolic vulnerability [J]. *J Control Release*, 2019, 309: 145157.
- [25] Sun H, Cai H, Xu C, et al. AGuIX nanoparticles enhance ionizing radiationinduced ferroptosis on tumor cells by targeting the NRF2GPX4 signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 119.
- [26] Phi LTH, Sari IN, Yang YG, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018.
- [27] Yang Y, Lu Y, Zhang C, et al. Phenazine derivatives attenuate the stemness of breast cancer cells through triggering ferroptosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 120.
- [28] Mai TT, Hamaï A, Hienzsch A, et al. Salinomycin kills cancer stem cells by sequestering iron in lysosomes [J]. *Nat Chem*, 2017, 9(10): 10251033.

## 中国医学科学院北京协和医院感染内科实验室

中国医学科学院北京协和医院感染内科实验室位于北京协和医院老楼区,前身是北京协和医院内科传染组实验室,始建于上个世纪50年代,是北京协和医院最早成立的临床实验室之一,兼具临床检验及临床科研功能,实验室于1999年就通过了国家临床检验中心和北京市卫健委临床基因扩增检验实验室的验收。现有研究及技术人员8名,其中高级职称3名、中级职称3名、初级职称2名;博士学历者3名、硕士学历者2名;全部具有北京市临床检验中心颁发的临床基因扩增实验室上岗证。实验室现由流式细胞免疫功能检测研究平台、结核细胞免疫检测研究平台、病原分子诊断检测研究平台、不明原因发热研究平台、感染性样本库等5部分组成;包括1个BSL-2+实验室、2个BSL-2实验室和1个BSL-1实验室以及符合临床基因扩增检测的试剂准备、样本制备、扩增、测序及产物分析等功能区。实验室拥有多色流式细胞仪、全自动核酸扩增仪、荧光定量PCR仪、梯度PCR仪、数字PCR仪、超敏数字化蛋白分析仪、一代测序仪、Pyro定量测序仪、液相芯片分析仪、高通量核酸提取仪、细胞分选仪、液氮存储系统、超低温冰箱等大型仪器设备,总值约1200万元。

实验室开展临床样本的HIV病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、禽流感病毒等病原核酸的定量或定性检测,结核T细胞免疫检测,淋巴细胞亚群检测,以及HIV病毒耐药、HBV病毒耐药、HCV病毒基因分型、HLA-B\*5701基因分型等检测项目。此外,实验室还针对特殊细胞亚群免疫功能、细胞因子、HIV-DNA、CMV耐药、潜伏性结核感染、新发突发传染病超快速核酸诊断、不明原因发热的病原分析等方向开展了相应的研究;建成有全部多中心的长期临床随访队列的感染性样本库,为感染性疾病的研究提供了可靠的保证。

实验室连续多年参加了卫生部临检中心室间质评、北京市临检中心室间质评、国家CDC室间质评、国际VQA室间质评等在开展的全部项目的质控评价体系,均取得了优秀且稳定的考核成绩。

实验室先后牵头承担有国家传染病重大专项“十一五”、“十二五”、“十三五”课题、国家自然科学基金、北京市科委课题、中国医学科学院创新工程基金、中央高水平医院临床研究基金等多项研究。

研究成果先后获国家科学技术进步二等奖、教育部科学技术进步一等奖、北京市科学技术进步二等奖、华夏医学科技一等、二等奖等。

在国内外重要期刊发表研究论文400余篇。

近5年培养博士及硕士研究生50余名。

学科带头人李太生教授长期致力于感染性疾病的临床和免疫研究。



## 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。

