



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

分子诊断与治疗杂志

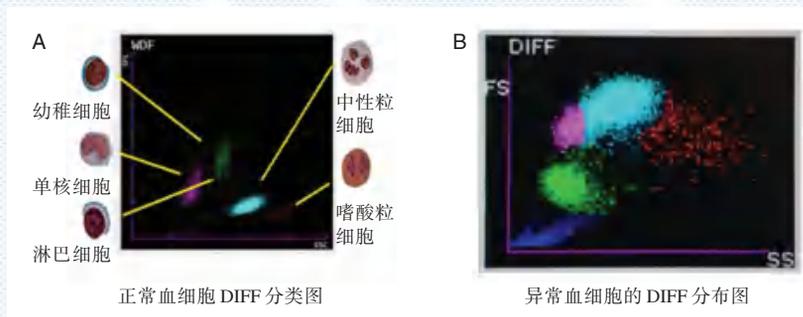
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年9月 第15卷 第9期 总第109期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 9 September 2023



注:当血液细胞分析仪检测到异常细胞时,中性粒细胞区域扩大,和单核细胞区有重叠,淋巴细胞区增大,嗜酸细胞区域扩大。

图(1589) 正常血细胞及异常血细胞 DIFF 分类图示例(瑞氏染色,×40)

Figure(1589) Example of DIFF classification map for normal and abnormal blood cells (瑞氏染色,×40)

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



王敏



王敏,医学博士,主任医师,长沙市第一医院感染病中心首席专家,中南大学湘雅医学院附属长沙医院教授,硕士研究生导师。国家卫健委艾滋病医疗专家组成员,中华医学会医学病毒学专业委员会委员,中华医学会感染病学分会艾滋病学组委员,湖南省艾滋病防治临床医疗技术示范基地主任,湖南省感染病临床重点专科学术带头人,长沙市艾滋病医学研究所所长。

从事传染病临床39年余,长期致力于艾滋病临床治疗及研究,熟悉本专业领域的研究基础及发展动态,曾在日本、瑞典等国家学习艾滋病防治技术。作为学科带头人带领的感染性疾病科是湖南省规模最大、收治感染性疾病病种最全的专科,承担着长沙本地、湖南全省以及周边省份各类急慢性感染性疾病的诊治,包括应对一些突发公共卫生事件。目前开设的亚专科有:艾滋病、结核病、病毒性肝炎、新发突发传染病、感染外科、动物致伤防治、感染重症等。专科业务用房

超过2万平方米,现实际开放床位369张,收治病种覆盖国家传染病区域医疗中心建设要求传染病疑难与危重病种清单中的80%以上,对肝衰竭、艾滋病及相关机会性感染及肿瘤的诊疗经验丰富。HIV门诊管理着10000多例HIV/AIDS患者,并指导全省的艾滋病抗病毒治疗工作。能独立开展床旁血液净化治疗、PICCO血流动力学监测、体外膜肺氧合ECMO等重症患者抢救治疗技术,同时感染外科针对艾滋病患者开展的ERCP胆道金属支架植入术、人工全髋关节置换术腰椎后路椎管扩大减压、成形、腰椎间盘摘除、腰椎间盘横突间跖骨融合、花瓣椎弓根钉复位植骨内固定术、直肠癌根治术(超低位保肛)等外科手术方式处于国内领先水平。

2005年以来致力于艾滋病临床研究,其中包括全球基金艾滋病项目、中瑞合作艾滋病综合防治项目、中盖艾滋病项目、中德艾滋病项目,作为PI参与多个全球多中心及全国多中心临床研究项目,作为分中心负责人参与了国家十一五、十二五、十三五艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治科技重大专项。近年主持湖南省科技厅重点研发项目、省自然科学基金项目、市科技局及省卫健委科研项目多项。发表过100多篇艾滋病相关学术论文(其中作为通讯作者的SCI论文5篇)、参编2015版、2018版及2021版《中国艾滋病诊疗指南》、并参与了《新发感染病学》、《感染性疾病药物临床试验设计与实施》等专著的编写。于2010年及2020年两次获得湖南省预防医学科学技术奖(排名第一),科研项目:“MSM人群性取向的影响因素与艾滋病防控研究”于2022年获“第十九届湖南省医学科技奖”(排名第一)。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 9 月 第 15 卷 第 9 期 总第 109 期 Monthly Volume 15 Number 9 September 2023

主管	中山大学
主办	《中国家庭医生》杂志社有限公司
承办	广州达安基因股份有限公司
总编辑	张翼鹏
顾问	申子瑜
主编	李明
编辑部主任	刘悦
编辑部	《分子诊断与治疗杂志》编辑部
编辑	李晓兰 李彩珍 莫源浩
出版	《中国家庭医生》杂志社有限公司
地址	广州市天河区天河北路 179 号祥龙大厦 11 楼 (510620)
电话	(020) 32290789-206, 32290789-201
电子邮箱	jmdt@vip.163.com
刊号	ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R
邮发代号	46-283
发行单位	广东省报刊发行局
发行范围	国内外公开发售
广告发布登记通知书	440100190057
印刷	天意有福科技股份有限公司
出版日期	2023 年 9 月 18 日
定价	RMB 15.00 元
Responsible Institution	<i>Sun Yat-sen University</i>
Sponsor	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Organizer	<i>Daan Gene Co., Ltd.</i>
Editor in Chief	<i>ZHANG Yipeng</i>
Consultant	<i>SHEN Ziyu</i>
Editor in Chief	<i>LI Ming</i>
Managing Director	<i>LIU Yue</i>
Editorial Office	<i><JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY> Editorial Office</i>
Editors	<i>LI Xiaolan LI Caizhen MO Yuanhao</i>
Editing	<i>China Family Doctors Magazine Publisher Co., Ltd.</i>
Add	<i>11 Fl., Xianglong Building, 179# Tian he bei Lu, Guangzhou, China 510620</i>
Tel	<i>(020) 32290789-206, 32290789-201</i>
E-mail	<i>jmdt@vip.163.com</i>
CSSN	<i>ISSN 1674-6929 CN 44-1656/R</i>
Printing	<i>TianYi Yofus Technology Co., Ltd.</i>
Publish Date	<i>2023.9.18</i>
Price	<i>RMB 15.00</i>



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年9月 第15卷 第9期

目次

述评

结核病分子检测靶标研究进展 朱银银 张洪英(1469)

论著

基于多重PCR靶向测序技术建立临床病原菌检测方法 黄晓园 郑凯文 张俊杰等(1473)

鼻内镜鼻后神经分支切断对CSNP伴AR的疗效及TNF- α 、IL-18的影响

..... 何金强 吴俊 方玉香(1478)

甘油三酯-葡萄糖指数及其衍生指数对急性心衰患者心衰易损期预后的影响

..... 夏冬梅 张宁 宁彬等(1483)

血清HMGB1、Alb和NLR对脑卒中恢复期肌少症的诊断价值 武磊 董卫青 张国梁等(1487)

C-erbB-2和C-MYC基因在非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系

..... 蒲发晓 任婷远 王雁等(1492)

血液灌流联合序贯透析治疗终末期肾脏疾病MDA、KT/V及Hb水平变化分析

..... 孙丽悦 王兰香 张颖等(1496)

尿酸、同型半胱氨酸及血脂水平在结直肠息肉患者中的变化及影响因素分析

..... 孙海兵 陈敏 费梦雪(1501)

狼疮性肾炎患者外周血miR-1-5p表达与Th17/Treg平衡的相关性及临床意义

..... 韩志峰 岳璐玉 韩东(1505)

血清ALP、BUN及LDL-C水平与中老年高血压患者血压节律及MACE的关系

..... 王萍玉 张秀娟 宋玉珠(1510)

血清Galectin-9、CXCL10对急性心肌梗死患者急诊PCI术后慢血流现象的预测效能

..... 顾冬冬 程键 孔菲菲等(1515)

血液透析液中碳酸氢根检测方法的优化与改进 叶晓燕 陈华燕 黄麒麟等(1520)

STAT3调控炎症因子分泌抑制脑梗死细胞凋亡机制研究 贾丹丹 陈蓉 马琳等(1524)

PCT、ET联合LPS检测在尿石症冲击波碎石术后尿路感染中的诊断价值

..... 周佳凝 樊羽飞 侯彩云(1530)

肾功能衰竭患者血清PTH、Cys-C、FER表达情况及与病情严重程度的相关性

..... 左永 郑艳丹(1534)

血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1在孤立性肺结节中的变化及影响因素分析

..... 李道航 邓伟明 左磊等(1538)

超声心动图联合胆红素、Lpa及Hcy检测在冠心病中的诊断价值

..... 刘宇 黄发基 魏佳等(1543)

腹腔镜腋窝淋巴结清扫术对早期乳腺癌患者的治疗效果 孙丽 邕怀华 王晶等(1547)

BNP、sTREM-1及Hcy检测评估心力衰竭患者左心功能作用分析 刘卫永 张莉 杨帆(1552)

TSH、D-二聚体及UA与T2DM患者颈动脉粥样硬化的关系 张竹君 潘庆丰 马军民等(1556)

血清炎症指标联合 APACHEII 评分对重症肺部感染患者生存预后的预测价值
 袁志会 井慎 王亮亮(1560)

寒热清注射液治疗对有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者肺功能及 WBC、CRP、PCT 水平的影
 吴桂云 戴慧 赵婉丽(1565)

单孔胸腔镜肺癌根治术治疗早期 NSCLC 对应激反应指标、miR-20a、TOP2A 的影响
 梁建伟 曹兵 王晨 等(1569)

血清 miR-28-3p、miR-23a 与非小细胞肺癌射频消融治疗患者预后生存的关系
 乔玲 牛倩倩 郑梦瑶(1574)

血清 FGF-23、IGF-1、SH 指数与维持性血液透析患者营养不良的相关性及预测价值
 张玲 刘莉 王娜娜(1579)

玉屏风联合糖皮质激素治疗过敏性紫癜的疗效观察以及对相关炎症因子表达的影响
 朱洁丽 姬静静 方险锋 等(1583)

血细胞直方图联合血液涂片分析在疟疾诊断中的应用 刘文雄 邱明好 毛远科 等(1587)

子宫肌瘤孕妇无创产前 DNA 检测的结果分析 谢平霖 陈培松 余学高 等(1591)

血栓弹力图联合血小板计数用于指导创伤性失血患者血浆输注中的临床效果
 庞辉 王小影 张健(1595)

缺血性脑卒中患者治疗后血脂、NLR 及 HCY 水平与发生认知功能障碍的相关性
 吴玉燕 沈志龙 汪彬(1599)

尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达对肺功能预测评估价值 程建猛 万玉峰(1603)

升麻葛根汤治疗猴痘的网络药理学研究及分子对接验证 吴林军 岳保红(1607)

醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性早熟女童血清 IGF-1、IGFBP-3 水平的影
 王显敏 陈云鸿 曾钰 等(1613)

黄连温胆汤联合前列地尔对脑梗死合并糖尿病患者的疗效及 sICAM-1 的影响
 江应露 尹加亮 李学军(1618)

MTA1、PTEN、PD-L1 检测在老年肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值
 赵曦雯 张玉梅 刘慧(1622)

新生儿败血症 PCT、hs-CRP、IL-6 表达水平与疾病严重程度的关系及其对患儿并发化脓性脑膜炎
 的预测价值 方飞 李云 顾涛(1627)

新生儿高胆红素血症与 UGT1A1 基因突变的关系研究 冯芝 王程锋 贺权 等(1632)

经脐单孔腹腔镜治疗小儿复杂性阑尾炎 IL-6、Cor 及 ACTH 的影响
 王祎波 胡江涛 张小坤(1636)

cAMP/PKA-pCREB 信号通路在早期康复训练改善脑卒中患者神经功能中的作用
 孙小星 顾玉玲 陈文雅 等(1641)

丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的效果 王少津 陈海荣 潘碧云(1646)

血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT 对体外循环心脏手术患者预后的影响 黄慧 张良 赵刚 等(1650)

血清 miR-152、miR-153 和 miR-203 在宫颈上皮内病变中的表达及临床意义
 胡引男 祝茹 吴秀秀 等(1654)

综 述

提高 PCOS 患者的临床诊疗:在脂质组学中寻找新突破 章婷萍 段佳佳 刘传鑫 等(1658)

专家风采

王敏 (封二)

实验室巡礼

长沙市第一医院(中南大学湘雅医学院附属长沙医院) (封三)

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 9 September 2023

CONTENTS

COMMENTS

- Advances in research on molecular targets for tuberculosis detection
ZHU Yinyin, ZHANG Hongying (1469)

ORIGINAL ARTICLES

- Establishment of clinical pathogen detection method based on multiplex PCR-targeted sequencing technology
HUANG Xiaoyuan, ZHENG Kaiwen, ZHANG Junjie, XU Hongxu, WANG Jufang (1473)
- The therapeutic effect of endoscopic resection of posterior nasal nerve branches on CSNP with AR and the influence of TNF- α , IL-18
HE Jinqiang, WU Jun, FANG Yuxiang (1478)
- Effect of triglyceride-glucose index and its derivative index on the prognosis of patients with acute heart failure in the vulnerable period of heart failure
XIA Dongmei, ZHANG Ning, NING Bin (1483)
- Diagnostic value of serum HMGB1, Alb and NLR in sarcopenia during convalescence of stroke
WU Lei, DONG Weiqing, ZHANG Guoliang, YANG Na (1487)
- Expression of C-erbB-2 and C-MYC in non-small cell lung cancer and their relationship with the prognosis
PU Faxiao, REN Tingyuan, WANG Yan, JIANG Xuanxing (1492)
- Analysis of MDA, KT/V, and Hb levels in patients with end-stage renal disease treated with hemoperfusion combined with sequential dialysis
SUN Liyue, WANG Lanxiang, ZHANG Ying, ZHANG Xiyou (1496)
- Changes and influencing factors of uric acid, homocysteine and blood lipid levels in patients with colorectal polyps
SUN Haibing, CHEN Min, FEI Mengxue (1501)
- Correlation between *miR-1-5p* expression and Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with lupus nephritis and the clinical significance
HAN Zhifeng, YUE Luyu, HAN Dong (1505)
- Relationship between the levels of serum ALP, BUN and LDL-C and blood pressure rhythm and MACE in middle-aged and elderly patients with hypertension
WANG Pingyu, ZHANG Xiujuan, SONG Yuzhu (1510)
- Predictive effect of serum galectin-9 and CXCL10 on slow blood flow in patients with acute myocardial infarction after emergency PCI
GU Dongdong, CHENG Jian, KONG Feifei, WU Haiyan, LIU Yufei (1515)
- Optimization and improvement of detection method for bicarbonate in hemodialysis fluid
YE Xiaoyan, CHEN Huayan, HUANG Qiyu, HE Xiaofan, XU Chaosheng, LIANG Zexin (1520)
- STAT3 inhibits cerebral infarction by regulating inflammatory cytokine secretion
JIA Dandan, CHEN Rong, MA Lin, LI Qifu (1524)
- Value of PCT and ET combined with LPS detection in the diagnosis of urinary tract infection after shock wave lithotripsy for urolithiasis
ZHOU Jianing, FAN Yufei, HOU Caiyun (1530)
- Expression of serum PTH, Cys-C and FER in patients with renal failure and their correlation with disease severity
ZUO Yong, ZHENG Yandan (1534)
- Changes and influencing factors of serum CEA, NSE, ProgRP, and CYFRA21-1 in solitary pulmonary nodules
LI Daohang, DENG Weiming, ZUO Lei, HUANG Yuting (1538)
- Diagnostic value of echocardiography combined with bilirubin, Lpa, and Hcy detection in coronary heart disease
LIU Yu, HUANG Faji, WEI Jia, FANG Jie (1543)
- Effect of endoscopic axillary lymph node dissection on patients with early breast cancer
SUN Li, QI Huaihua, WANG Jing, ZHANG Nan (1547)
- Analysis of the role of BNP, sTREM-1 and Hcy in evaluating left ventricular function in patients with heart failure
LIU Weiyong, ZHANG Li, YANG Fan (1552)
- Relationship between TSH, D-dimer and UA and carotid atherosclerosis in patients with T2DM
ZHANG Zhujun, PAN Qingfeng, MA Junmin, WANG Lei (1556)

Predictive value of serum inflammatory indicators combined with APACHEII score for survival and prognosis of patients with severe pulmonary infection <i>YUAN Zhihui, JING Shen, WANG Liangliang</i>	(1560)
Effects of tanreqing injection treatment on pulmonary function and WBC, CRP, PCT levels in patients with pulmonary infection under invasive ventilator complicated with respiratory failure <i>WU Guiyun, DAI Hui, ZHAO Wanli</i>	(1565)
Effects of single-port thoracoscopic radical resection of lung cancer on stress response indicators, <i>miR-20a</i> and <i>TOP2A</i> in the treatment of early NSCLC <i>LIANG Jianwei, CAO Bing, WANG Chen, DU Zihao</i>	(1569)
Relationship between serum <i>miR-28-3p</i> , <i>miR-23a</i> and the prognosis and survival of non-small cell lung cancer patients treated with radiofrequency ablation <i>QIAO Ling, NIU Qianqian, ZHENG Mengyao</i>	(1574)
Correlation and predictive value of serum FGF-23, IGF-1, and SII index with malnutrition in maintenance hemodialysis patients <i>ZHANG Ling, LIU Li, WANG Nana</i>	(1579)
Observation on the curative effect of Yupingfeng combined with glucocorticoid in the treatment of allergic purpura and its influence on the expression of related inflammatory factors <i>ZHU Jieli, JI Jingjing, FANG Fangfeng, AN Yongtao</i>	(1583)
Application of blood cell histogram combined with blood smear analysis in the diagnosis of malaria <i>LIU Wenxiong, QIU Minghao, MAO Yuanke, MO Shanying, LUO Guolan, LAI Junhua, JIANG Lijun, DR Chaibou Salaou, Ali Chaibou Moctar, Abdel Salam Boukary Saiba</i>	(1587)
Analysis of the results in non-invasive prenatal DNA testing in pregnant woman with uterine myoma <i>XIE Pinglin, CHEN Peisong, YU Xuegao, FANG Bingxiang, ZHUANG Beili</i>	(1591)
Thrombogram combined with platelet count to guide the clinical effect of plasma infusion in patients with traumatic blood loss <i>PANG Hui, WANG Xiaoying, ZHANG Jian</i>	(1595)
Correlation of blood lipids, NLR and HCY levels with the occurrence of cognitive dysfunction in ischaemic stroke patients after treatment <i>WU Yuyan, SHEN Zhilong, WANG Bin</i>	(1599)
Expression of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients with uremia in predicting and evaluating pulmonary function <i>CHENG Jianmeng, WAN Yufeng</i>	(1603)
Network pharmacology research and molecular docking verification of Shengma Gegen Decoction in the treatment of monkeypox <i>WU Linjun, YUE Baohong</i>	(1607)
Effects of leuprolide acetate on serum IGF-1 and IGFBP-3 in girls with idiopathic central precocious puberty <i>WANG Xianmin, CHEN Yunhong, ZENG Yu, CAO Yu</i>	(1613)
Effect of Huanglian Wendan decoction combined with alprostadil on cerebral infarction with diabetes and the influence of SICAM-1 <i>JIANG Yinglu, YIN Jialiang, LI Xuejun</i>	(1618)
Clinical value of MTA1, PTEN and PD-L1 detection in preoperative staging and lymph node metastasis in elderly patients with lung cancer <i>ZHAO Xiwen, ZHANG Yumei, LIU Hui</i>	(1622)
Relationship between PCT, hs-CRP, IL-6 levels and disease severity in neonatal sepsis and their predictive value in children with purulent meningitis <i>FANG Fei, LI Yun, GU Tao</i>	(1627)
Study on the relationship between neonatal hyperbilirubinemia and <i>UGT1A1</i> gene mutation <i>FENG Zhi, WANG Chengfeng, HE Quan, DOU Pengchan</i>	(1632)
Effect of transumbilical single-port laparoscopy on IL-6, Cor and ACTH in children with complicated appendicitis <i>WANG Yibo, HU Jiangtao, ZHANG Xiaokun</i>	(1636)
Role of cAMP/PKA-pCREB signaling pathway in early rehabilitation training to improve neurological function in stroke patients <i>SUN Xiaoxing, GU Yuling, CHEN Wenya, ZHOU Xu, ZHOU Xiaomao, SUN Gongwei</i>	(1641)
Effect of butylphthalide combined with levetiracetam on the treatment of secondary epilepsy after stroke <i>WANG Shaojin, CHEN Hairong, PAN Biyun</i>	(1646)
Effect of blood lactic acid, myocardial enzymes and hs-cTnT on the prognosis of patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery <i>HUANG Hui, ZHANG Liang, ZHAO Gang, LIU Bao, WANG Qinqin, XU Cheng, WANG Chengyang</i>	(1650)
Expression and clinical significance of serum <i>miR-152</i> , <i>miR-153</i> and <i>miR-203</i> in cervical intraepithelial lesions <i>HU Yinnan, ZHU Ru, WU Xiuxiu, GUO Ping</i>	(1654)

REVIEWS

Improving the clinical diagnostic and treatment for PCOS patients: Looking for new breakthroughs in lipidomics <i>ZHANG Tingping, DUAN Jiajia, LIU Chuanxin, JIANG Tao</i>	(1658)
---	--------

结核病分子检测靶标研究进展

朱银银^{1,2} 张洪英^{1,2*}

[摘要] 结核病是由结核分枝杆菌复合群(MTBC)引起的慢性传染性疾病。准确检测并鉴定出引发结核病的分枝杆菌对控制该疾病具有重要作用。传统的分枝杆菌检测和鉴别方法是培养法、涂片法。然而,通过微生物表征进行检测与鉴定费时费力。快速、敏感和简便的核酸扩增实验(NAATs)可以通过分子靶标快速诊断结核病。由于MTBC之间具有高度同源性,使得NATTs在精准鉴定方面仍具有挑战性,对疾病的诊断与治疗有潜在影响。比较基因组学的发展为MTBC的鉴别提供新的诊断靶标。本文对可用于MTBC检测、菌种鉴定和耐药测定的分子靶标进行综述。将分子靶标与新的技术方法结合并开发适用于资源匮乏的地区的方法,这对结核病的控制具有重要意义。

[关键词] 分枝杆菌; 结核; 分子靶标

Advances in research on molecular targets for tuberculosis detection

ZHU Yinyin^{1,2}, ZHANG Hongying^{1,2*}

(1. Microbiological Laboratory, Nanjing Center for Disease Control and Prevention Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 210003; 2. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China, 211166)

[ABSTRACT] Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC). Accurate detection and identification of the mycobacteria that cause tuberculosis play an important role in controlling the disease. The traditional detection and identification methods of mycobacteria are culture method and smear method. However, those methods are time-consuming and labor-intensive. Nucleic acid amplification tests (NAATs), which are rapid, sensitive, and simple, can be used to diagnose tuberculosis with molecular targets. Due to the high degree of homology among MTBC, it is still challenging to accurately identify NAATs, which has potential impact on the diagnosis and treatment of diseases. The development of comparative genomics provides new diagnostic targets for the identification of MTBC. This article reviews the molecular targets that can be used for MTBC detection, strain identification and drug resistance determination. Integrating molecular targets with new technological approaches and developing approaches applicable to resource-limited areas are essential for controlling tuberculosis.

[KEY WORDS] Mycobacterium; Tuberculosis; Molecular target

分枝杆菌种类繁多,部分菌种感染人体后会
造成健康威胁。根据临床致病,可将分枝杆菌分
为如下几类^[1]:一、导致结核病(tuberculosis, TB)的
结核分枝杆菌复合群(*Mycobacterium tuberculosis*

complex, MTBC);二、导致麻风病(leprae)的麻风
杆菌(*Mycobacterium leprae*, M.leprae);三、导致非
结核分枝杆菌病(nontuberculous mycobacterial dis-
ease, NTMD)的非结核分枝杆菌(*nontuberculous*

基金项目:中国疾病预防控制中心公共卫生领域卫生健康标准评估项目(2021-05-20);南京市卫健委医学重点科技发展项目(zkx2019048)

作者单位:1. 南京医科大学附属南京疾病预防控制中心微生物实验室,江苏,南京210003

2. 南京医科大学公共卫生学院,江苏,南京211166

*通信作者:张洪英, E-mail: xiao99now@aliyun.com

mycobacteria, NTM)。因为不同物种在流行病学、宿主谱和药物敏感性等方面存在差异,所以可靠地识别分枝杆菌感染对指导公共卫生决策至关重要。

TB是世界流行性疾病,主要由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染造成,牛型结核分枝杆菌(*Mycobacterium. Bovis*, M.bovis)和卡介苗(*Bacillus Calmette Guerin*, BCG)感染也较常见,偶见MTBC中其他分枝杆菌的感染^[2]。

结核病的常规诊断方法为涂片法和培养法。涂片法使用广泛,但灵敏度和特异度较低。培养法培养周期长、易受实验环境限制且对技术人员要求高。分子鉴定作为传统鉴定方法的替代或补充,具有更灵敏、快速、简便的特点。核酸扩增实验(nucleic acid amplification tests, NAATs)是利用各种病原体的特异性基因片段以靶向检测与鉴定菌种的办法。

本文综述了已报道的分子检测靶标在以下几个方面应用:一、检测MTBC;二、对MTBC进行鉴定;三、确定MTBC耐药性。

1 MTBC 检测靶标

在结核病诊断过程中,区分MTBC和NTM至关重要。常用插入序列*IS6110*、*16SrRNA*和*hsp65*基因区分MTBC与NTM。

1.1 *IS6110*

插入序列(insertion sequence, *IS*)是可移动的遗传元件^[3],由两端反向重复序列和中间的转座酶编码序列组成,在不同的细菌和支原体中具有显著多样性,最早应用于分枝杆菌的诊断与鉴定。

*IS6110*仅存在于MTBC中,已成为区分MTBC和其他分枝杆菌的重要工具^[4]。基于临床分离株之间的*IS6110*拷贝数和染色体位置变异产生的多态性,为每一株MTBC提供了独特DNA图谱。*IS6110*限制性片段多态性分析(restriction fragment length polymorphism, RFLP)已被广泛用作结核病流行病学研究金标准^[4]。但该方法对*IS6110*低于5拷贝的菌株分型能力不够,并且手动RFLP方法费时费力且技术要求高,这需要研究人员进一步开发新的检测试剂盒。相比于培养法和涂片法,*IS6110*实时PCR在肺结核诊断中表现出高灵敏度和特异度^[5]。液滴数字PCR(droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR)可以检测到

血浆中存在的浓度很低的*IS6110*^[6],即使是无症状的结核接触者,也可以检出血浆中的结核DNA^[7]。尽管ddPCR被认为是定量MTB的可靠且可重复的方法,但是样品质量和DNA提取过程是主要的误差来源^[8]。日本Eiken公司基于*IS6110*生产的环介导等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)检测试剂盒被世界卫生组织推荐应用于临床结核病检测,但该技术的灵敏度和特异度低于Xpert MTB/RIF技术^[9]。LAMP检测结果取决于样本质量,这表示需要建立有效的标准化检测系统,以避免低质量的样本收集和核酸制备导致的结果偏差。*IS6110*在结核病NAATs诊断中广泛应用,但值得注意的是,该*IS*在极少部分的菌株里存在缺失,这可能导致假阴性结果出现^[10],此时需要结合其他诊断方法综合判断。

1.2 *16SrRNA*

*16SrRNA*存于除病毒外的所有微生物中,被认为是鉴定所有细菌的金标准^[11]。*16SrRNA*由保守区和高变区交错排列组成,保守区是所有细菌共有,高变区在不同细菌中具有特异性,因此可以根据菌种特异性设计引物。利用*16SrRNA*基因的特异性引物,实时PCR可以帮助区分MTBC和NTM,能够达到较低检测限并区分活菌与死菌^[12]。然而,仅对*16SrRNA*进行分析不足以准确区分MTBC和NTM菌种,因为MTBC成员之间具有高度同源性,且一些NTM之间具有相同的*16SrRNA*序列^[13]。

1.3 *HSP65* 基因

热休克蛋白(Heat Shock Protein, *HSP*)保守存在于分枝杆菌中,也在分枝杆菌属不同菌种之间存在较大差异。使用*HSP65* PCR-RFLP方法可以区分MTBC和NTM,可为临床提供信息^[14]。Kadasu等^[15]通过*HSP65*基因测序发现了新型稀有的NTM。Wang等^[16]使用*HSP65*基因测序成功区分NTM与非分枝杆菌,同时确定了40种NTM菌株与MTB。然而,也有研究表明*HSP65*基因对NTM的鉴别能力低于编码热休克蛋白的*danJ*基因^[17]。

2 MTBC 鉴别靶标

MTBC成员之间的毒力、致病性和药物敏感性的差异导致疾病治疗多样性,显示出提供具有物种区分能力的标记物的重要性。*mtp40*基因、*cyp141*基因和*mtss90*基因片段有助于区分MTBC成员。

2.1 *mtp40* 基因

mtp40 基因(Mycobacterium tuberculosis protein 40, *mtp40*)是 MTB 中特异性抗原的编码基因。有研究表明, *mtp40* 和 *IS6110* 基因的多重 LAMP 可在 40 min 内检测出 125fg MTB DNA, 并且可以有效地将 MTB 与 MTBC 中的其他成员区分^[18]。另外, 有研究者发现 *mtp40* 与坎纳分枝杆菌有交叉^[19], 这表明不能单一依靠 *mtp40* 基因进行结核病诊断。

2.2 *cyp141* 基因

细胞色素 P450(Cytochrome P450, *cyp*)是 MTB 中的一种代谢蛋白。Darban 等^[20]将 *cyp141* 基因作为新的靶点检测从痰标本中分离出的 MTB。Farzam 等^[21]的研究表明 *cyp141* 基因的 PCR 检测(培养分离菌株为 97.1%, 临床痰标本为 85.7%)比 *IS6110* 基因 PCR 检测(培养分离菌株为 95.1%, 临床痰标本为 42.9%)更为敏感, 并且这两个靶基因的特异度相等(100%)。然而, 在检出特异性方面, 出现了相反的结果, Darban 等^[20]的研究表示该基因部分存在于 *M. bovis* 和 BCG 中; 而 Farzam 等^[21]使用的引物不会与 *M. bovis* 发生结合。以上研究表明, 关于 *cyp141* 基因对 MTB 的检测特异性, 需要研究者根据差异性核酸片段设计特异性引物以区别检测 MTB 感染者或 *M. bovis* 感染者和 BCG 接种者。

2.3 *mtss90* 基因片段

有研究者使用在线数据库中微生物的完整基因组数据和生物信息学软件, 鉴定了 MTB 特异性序列 90 (*Mycobacterium tuberculosis* specific sequence 90, *mtss90*)^[19]。它在 329 株分枝杆菌与 *IS6110*、*16SrRNA* 的诊断符合率为 100%^[19]。与 *mtp40* 相比, 其不但能够区分 MTB 与卡介苗感染者, 还能区分 MTB 与非洲分枝杆菌、坎纳分枝杆菌, 除与微小分枝杆菌有交叉反应外, 特异性良好^[19]。有研究以 RPA 技术为基础对 *mtss90* 进行扩增检测, 该方法与临床诊断有 96.43% 的符合率^[22]。关于 *mtss90* 的研究较少, 仍需作进一步评价。

3 MTBC 耐药检测靶

MTBC 耐药性的检测对结核病防控具有积极意义。MTBC 耐药检测靶具有双重意义, 既可以检测 MTBC, 又可以检测出耐药性。

3.1 *rpoB* 基因

rpoB 基因(RNA polymerase B subunit, *rpoB*)突变导致近 95% 利福平(rifampicin, RIF)耐药菌株

产生^[23]。其在分枝杆菌属中具有多态性, 可用于分枝杆菌检测与鉴定, 与 *16SrRNA* 相比, 可以更进一步区分 NTM 间的菌种^[24]。此外, *rpoB* 基因还可以作为结核病患者 RIF 耐药检测靶点。Xpert-MTB/RIF 以 *rpoB* 基因为靶基因实现对 MTBC DNA 及利福平耐药性的检测。关于 Xpert-MTB/RIF 技术的 meta 分析显示灵敏度为 79%, 特异度为 90%^[25]。Xpert-MTB/RIF Ultra 相较于 Xper MTB/RIF 技术, 额外整合两个多拷贝的分子靶标(*IS6110* 和 *IS1081*)来检测结核菌^[26], 提高了少菌型结核样本的灵敏度^[27]。有研究发现部分 RIF 耐药菌株没有发生在 RIF 耐药突变区, 并且即使有些菌株 *rpoB* 基因发生突变, 但仍对 RIF 敏感^[28], 这提示仅使用 Xpert MTB/RIF 技术无法检测出所有 RIF 耐药菌株。

3.2 *katG* 基因

katG 基因(catalase-peroxidase)有助于激活异烟肼(isoniazid, INH)药物和产生抑制脂质与核酸生物合成酶的活性物质。50%~90% 的 INH 耐药结核菌株都是由 *katG* 基因的 315 号密码子单一突变引起^[29]。德国 Hain 公司根据 *katG* 基因和 *rpoB* 基因生产的检测耐多药结核试剂盒(GenoType MTBDR plus), 与表型药物敏感性实验相比, 对 RIF 耐药检测的敏感性和特异性为 98.7% 和 88.9%, 对 INH 耐药检测的敏感性和特异性为 82.1% 和 94.4%^[30]。单一检测 INH 耐药基因的方法有溶解曲线分析法^[31]和 PCR-RFLP^[32]等。然而, 少部分 INH 耐药性的产生与其他基因突变有关^[29], 单一检测方法无法全部检测出 INH 耐药。

3.3 *gyrA* 和 *gyrB* 基因

DNA 解旋酶基因 A(*gyrase* subunit A, *gyrA*)突变是导致氟喹诺酮类药物(fluoroquinolones, FQs)耐药发生的主要原因, 部分是由 *gyrB* 突变引起^[33]。此外, FQs 耐药的突变有可能发生在 *gyrA* 和 *gyrB* 的 FQ 抗性决定区之外^[34]。有研究表明, *gyrB* PCR-RFLP 方法用于诊断结核病并鉴定 MTBC 中的 MTBC 和 *M. bovis*, 但无法分辨 MTB 和非洲分枝杆菌^[35]。

4 总结与展望

综上所述, 绝对完美的分子诊断靶标未出现。在实际临床应用中, 可以根据检测要求和仪器设备选择合适的靶标和检测方法。但多个靶标的联合应用会提高灵敏度和特异度, 并对菌株的耐药性做

出检测。技术的进步并非旨在取代传统检测,而是在疾病诊断中发挥重要的补充作用,特异性分子靶标和不断完善的实验技术相结合,构建快速、灵敏、准确且适宜经济水平低而疾病负担高地区的NATs技术对于结核病流行的控制具有重要意义。

参考文献

- [1] 赵敬焕,李祥,付琪瑶,等.分枝杆菌属菌种重新分类为5个属的进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2020,40(12):958-960.
- [2] Soler-Camargo NC, Silva-Pereira TT, Zimpel CK, et al. The rate and role of pseudogenes of the Mycobacterium tuberculosis complex[J]. Microb Genom, 2022,8(10):mgen000876.
- [3] Kanai Y, Tsuru S, Furusawa C. Experimental demonstration of operon formation catalyzed by insertion sequence[J]. Nucleic Acids Res, 2022,50(3):1673-1686.
- [4] Ansarin K, Sahebi L, Aftabi Y, et al. Comparing IS6110-RFLP, PGRS-RFLP and IS6110-Mtb1/Mtb2 PCR methods for genotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates[J]. J Appl Microbiol, 2020,129(4):1062-1070.
- [5] Fakhreddine M, Khalid K, Othman D, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis complex by real-time polymerase chain reaction (PCR) in pulmonary and extra-pulmonary samples in Casablanca, Morocco[J]. Pan Afr Med J, 2020,36:134.
- [6] Lyu L, Li Z, Pan L, et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of M.tuberculosis IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma[J]. BMC Infect Dis, 2020,20(1):657.
- [7] Belay M, Tulu B, Younis S, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study[J]. Lancet Microbe, 2021,2(6):e267-e275.
- [8] Devonshire AS, Honeyborne I, Gutteridge A, et al. Highly reproducible absolute quantification of Mycobacterium tuberculosis complex by digital PCR[J]. Anal Chem, 2015,87(7):3706-3713.
- [9] Govindan SA, Yadav R, Vaidya PC, et al. Comparison of performances of loop-mediated isothermal amplification, XPERT MTB/RIF and BACTEC MGIT in the diagnosis of childhood tuberculosis[J]. J Paediatr Child Health, 2021,57(6):847-853.
- [10] Nyaruaba R, Xiong J, Mwaliko C, et al. Development and Evaluation of a Single Dye Duplex Droplet Digital PCR Assay for the Rapid Detection and Quantification of Mycobacterium tuberculosis[J]. Microorganisms, 2020,8(5):701.
- [11] Wensel CR, Pluznick JL, Salzberg SL, et al. Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome[J]. J Clin Invest, 2022,132(7):e154944.
- [12] Zainabadi K, Lee MH, Walsh KF, et al. An optimized method for purifying, detecting and quantifying Mycobacterium tuberculosis RNA from sputum for monitoring treatment response in TB patients[J]. Sci Rep, 2022,12(1):17382.
- [13] Khieu V, Ananta P, Kaewprasert O, et al. Whole-Genome Sequencing Analysis to Identify Infection with Multiple Species of Nontuberculous Mycobacteria[J]. Pathogens, 2021,10(7):879.
- [14] Baris A, Bayraktar B. Identification of the Mycobacterial Strains Isolated From Clinical Specimens Using hsp65 PCR-RFLP Method[J]. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2020,54(3):364-370.
- [15] Kadasu R, Teja VD, Angaali N, et al. Novel and rare species of nontuberculous mycobacteria by Hsp-65 gene sequencing[J]. Int J Mycobacteriol, 2022,11(4):423-428.
- [16] Wang J, Chen Z, Xu Y, et al. Screening and Drug Resistance Analysis of Non-Tuberculous Mycobacteria in Patients with Suspected Pulmonary Tuberculosis on the Hainan Island, China[J]. Infect Drug Resist, 2023,16:463-476.
- [17] Yamada-Noda M, Ohkusu K, Hata H, et al. Mycobacterium species identification--a new approach via dnaJ gene sequencing[J]. Syst Appl Microbiol, 2007,30(6):453-462.
- [18] Yang X, Huang J, Chen X, et al. Rapid and Visual Differentiation of Mycobacterium tuberculosis From the Mycobacterium tuberculosis Complex Using Multiplex Loop-Mediated Isothermal Amplification Coupled With a Nanoparticle-Based Lateral Flow Biosensor[J]. Front Microbiol, 2021,12:708658.
- [19] Zhao J, Wang Y, Li D, et al. An efficient alternative marker for specific identification of Mycobacterium tuberculosis[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2014,30(8):2189-2197.
- [20] Darban-Sarokhalil D, Fooladi AA, Bameri Z, et al. Cytochrome CYP141: a new target for direct detection of Mycobacterium tuberculosis from clinical specimens[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2011,58(3):211-217.
- [21] Farzam B, Imani FA, Izadi M, et al. Comparison of cyp141 and IS6110 for detection of Mycobacterium tuberculosis from clinical specimens by PCR[J]. J Infect Public Health, 2015,8(1):32-36.
- [22] Mo Y, Cui F, Li D, et al. Establishment of a rapid and sensitive method based on recombinase polymerase amplification to detect mts90, a new molecular target of Mycobacterium tuberculosis[J]. RSC Advances, 2017,7(79):49895-49902.
- [23] Schaeffer J, Lippert K, Pleininger S, et al. Rifampicin Resistance Associated with rpoB Mutations in Neisseria gonorrhoeae Clinical Strains Isolated in Austria, 2016 to 2020[J]. Microbiol Spectr, 2022,10(3):e275721.
- [24] Morais F, Bello G L, Costi C, et al. Detection of non-tuberculous mycobacteria (NTMs) in lung samples using 16S rRNA[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2022,117:e220031.

基于多重PCR靶向测序技术建立临床病原菌检测方法

黄晓园¹ 郑凯文¹ 张俊杰¹ 徐鸿绪² 王菊芳^{1*}

[摘要] **目的** 针对不同临床样本(肺泡灌洗液、痰液、血液)中常见的22种病原菌,建立一种基于多重PCR靶向二代测序(mPCR-NGS)的高通量检测方法。**方法** 选取2018年10月至2019年2月中山大学附属第一医院和广州军区广州总医院共84例临床样本和5种病原菌混合的模拟感染样本,对检测方法进行测试,并根据测序序列区分病原菌种类。通过生物信息学方法筛选和设计三种临床样本中常见22种病原菌的特异性引物,并通过多重PCR和二代测序调整引物扩增效率,建立多重PCR靶向二代测序高通量检测体系。**结果** PCR验证结果表明,针对22种病原菌所设计的44对引物均具有良好特异性;引物终浓度经调整,扩增均一值在0.33~2.37之间。本研究建立的mPCR-NGS方法对鲍曼不动杆菌、白色念珠菌、肺炎链球菌、大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌5种菌混合的模拟样本进行验证,其检测下限是3 copies。在11例血液样本中,有6例样本属于单一感染,与临床结果完全一致;5例样本属于混合感染,其中样本1、3、7、10的病原菌感染种类与临床结果不完全一致。在84例临床样本检测中,mPCR-NGS共检测出16种病原菌,其中检出最多的病原菌是鲍曼不动杆菌(28/84),次之是缓症链球菌(13/84),第三位是嗜麦芽窄食单胞菌(12/84);mPCR-NGS检测阳性率为69.05%,高于临床培养结果的阳性率(53.57%);两种检测结果完全一致的样本共39例,总一致率为46.43%。**结论** 多重PCR靶向二代测序检测技术是一种快速、准确、高效的检测方法,可用于肺泡灌洗液、痰液、血液中22种临床常见病原菌的快速、高通量检测。

[关键词] 二代测序;多重PCR;临床病原菌;高通量检测

Establishment of clinical pathogen detection method based on multiplex PCR-targeted sequencing technology

HUANG Xiaoyuan¹, ZHENG Kaiwen¹, ZHANG Junjie¹, XU Hongxu², WANG Jufang^{1*}

(1. School of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China, 510006; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China, 510080)

[ABSTRACT] **Objective** To Establish a high-throughput detection method based on multiplex PCR-targeted next-generation sequencing (mPCR-NGS) for 22 common pathogenic bacteria in different clinical samples (alveolar lavage fluid, sputum, blood). **Methods** From October 2018 to February 2019, a total of 84 clinical samples and simulated infection samples mixed with 5 pathogenic bacteria were selected from the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Region to test the detection method, and the types of pathogens were distinguished according to the sequencing results. The specific primers for 22 common pathogens in three clinical samples were screened and designed by bioinformatics methods, and the amplification efficiency of the primers was adjusted by multiplex PCR and next-generation sequencing to establish a high-throughput detection system for multiplex PCR-targeted next-generation sequencing. **Results** The results of PCR verification showed that the 44 pairs of primers designed for 22 pathogenic bacteria had good specificity. The final primers concentration was adjusted, and the average

基金项目:广东省重点研发计划(2020B1111160004)

作者单位:1. 华南理工大学生物科学与工程学院,广东,广州 510006

2. 中山大学附属第一医院医学检验科,广东,广州 510080

*通信作者:王菊芳, E-mail: jufwang@scut.edu.cn

amplification value was between 0.33 and 2.37. The mPCR-NGS method established in this study was validated against the simulated samples mixed with 5 species of *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, and the detection limit was 3 copies. Among the 11 blood samples, 6 samples belonged to single infection, which were completely consistent with the clinical results. 5 samples belonged to mixed infections, and the types of pathogenic bacteria in samples 1, 3, 7, and 10 were not completely consistent with the clinical results. In the detection of 84 clinical samples, mPCR-NGS detected a total of 16 pathogenic bacteria, among which *Acinetobacter baumannii* (28/84) was the most detected pathogen, followed by *Streptococcus mitis* (13/84). Three were *Stenotrophomonas maltophilia* (12/84); the positive rate of mPCR-NGS was 69.05%, which was higher than the positive rate of clinical culture results (53.57%); a total of 39 samples with completely consistent results from the two detection methods, and the overall agreement rate is 46.43%. **Conclusion** Multiplex PCR - targeted next - generation sequencing detection technology is a fast, accurate and efficient detection method, which can be used for rapid and high-throughput detection of 22 common clinical pathogens in alveolar lavage fluid, sputum and blood.

[KEY WORDS] Next-generation sequencing; Multiplex PCR; Clinical pathogen; High throughput detection

传染病是指由各种病原体引起的疾病,如细菌、病毒、真菌或寄生虫,能在人与人、动物与动物、人与动物之间进行相关传播,对人类健康危害极大^[1]。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布的数据,2019年因传染病死亡人数是全球死亡总人数的24.2%^[2]。因此病原体的快速诊断在传染病的防控与治疗中至关重要。在临床诊断中,传统微生物培养鉴定至少需要24~72小时,时间长且准确率较低,导致无法对患者进行快速有效的精准治疗,以至于临床上需依靠经验性用药和抗生素广泛用药,导致病原菌耐药性情况越来越严重^[3]。因此,开发和应用快速、精准、高通量病原菌检测技术在临床诊断中尤为重要。

如今,二代测序(Next Generation Sequencing, NGS)技术在病原菌检测中发挥举足轻重的作用,能更直接、客观、高通量地鉴别感染病原菌。因此,本研究开发了一种基于多重PCR靶向二代测序的高通量检测方法,对22株临床中常见的病原菌(包括19种细菌和3种真菌)进行精准、快速诊断,并将该技术用于多种临床样本多种病原菌高通量检测。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料

根据CHINET中国细菌耐药监测(2017年)的结果统计分析^[4],筛选出临床样本中常见的22种病原菌。菌株名称、常见临床感染类型和引物终浓度见表1。所有菌株均购置于广东省微生物研究所。

1.1.2 实验对象

收集2018年12月至2019年2月中山大学附属第一医院呼吸道感染患者的肺泡灌洗液(62例)和痰液(11例),收集2018年10月至11月广州军区广州总医院呼吸科的血液样本(11例)。见表2。临床诊断结果来源于医院的VITEK 2或Vitek MS全自动微生物鉴定系统。本研究经医院医学伦理委员会批准通过。

1.1.3 主要仪器与试剂

采用PCR基因扩增仪(美国Bio-Rad, C1000™)、DNA电泳仪(美国Bio-Rad, 164-5050)、荧光定量PCR仪(瑞士Roche, Lightcycler96)、全自动研磨仪(上海净信实业发展有限公司, JXFST-PRP-15)、核酸自动化提取仪(西安天隆科技有限公司, NP968)、荧光定量仪(美国ThermoFisher Scientific, Qubit 4)、DNA片段分选纯化试剂盒(无锡百迈格生物科技有限公司, BMSX-5)。引物均由上海捷瑞生物工程有限公司合成,建库产物均送至广州艾基生物技术有限公司进行测序,测序后根据barcode引物序列分离出所有样本的数据。

1.2 方法

1.2.1 特异性PCR引物设计与验证

基于NCBI数据库中目标病原菌基因序列,使用生物信息学方法筛选出无碱基突变及序列间隔保守区域^[5],并且将PCR产物的长度控制在90 bp~110 bp之间^[6]。引物验证按照常规PCR反应程序进行,反应结束后取7 μL PCR产物,进行2%琼脂糖凝胶电泳检测并观察结果。针对每种病原菌

表1 病原菌标准菌株相关信息

Table 1 Pathogenic microorganism and relevant information used in this study

菌名	两对引物终浓度 (pM)	常见于临床感染类型	
革兰氏阳性菌	金黄色葡萄球菌	36/24	呼吸道、血液、脑脊液、伤口、尿液
	粪肠球菌	16/20	
	肺炎链球菌	20/36	
	无乳链球菌	24/24	
	表皮葡萄球菌	24/60	
	人葡萄球菌	40/20	血液、脑脊液
	沃氏葡萄球菌	24/24	
	尿肠球菌	24/20	血液、脑脊液、伤口、尿液
	头状葡萄球菌	24/36	
	化脓链球菌	24/24	血液、伤口
缓症链球菌	36/30		
革兰氏阴性菌	鲍曼不动杆菌	20/30	呼吸道、血液、脑脊液、伤口、尿液
	大肠埃希氏菌	30/16	
	肺炎克雷伯菌	30/10	
	铜绿假单胞菌	16/20	
	阴沟肠杆菌	36/24	呼吸道、血液、伤口、尿液
	奇异变形杆菌	20/24	
	嗜麦芽窄食单胞菌	30/30	
	雷氏普罗威登斯菌	40/10	
真菌	白色念珠菌	24/10	呼吸道
	光滑念珠菌	30/30	
	热带念珠菌	40/36	

表2 临床样本类型

Table 2 Types of specimens included in the study

临床感染类型	样本数目 (%)
肺泡灌洗液	62 (73.8)
痰液	11 (13.1)
血液	11 (13.1)
总共	84 (100.0)

均设计两对特异性引物,经过生物信息学分析和PCR验证后采用。

1.2.2 多重PCR引物扩增效率

将上述44种PCR产物洗脱后并混合,所有扩增片段的终浓度均为 10^5 copies/ μ L。并将所有引物以终浓度为20 pM的比例混合,取1 μ L混合扩增片段进行多重PCR扩增和二代测序,根据分析后的数据进行引物浓度调整。采用均一值去评估多对引物在PCR反应过程中的扩增效率,计算方式如下:扩增均一值(uniformity value)=靶向引物的reads/测序总reads的平均值。

1.2.3 多重PCR建库和二代测序

将44对引物按照表1的引物终浓度混合组成Primer mix, -20°C 储蓄备用。mPCR反应体系(40

μ L): mPCR Taq 酶(2 \times) 20 μ L, Primer mix 4 μ L, 病原菌基因组 12 μ L, ddH₂O 16 μ L。第一轮多重PCR扩增:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 20 sec;60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 4 min;共进行 25 cycles,循环结束后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 4 min;16 $^{\circ}\text{C}$ 结束反应。第二轮添加barcode引物的PCR体系(30 μ L):第一轮PCR产物为模板, mPCR Taq 酶(2 \times) 15 μ L, barcode 引物 F 1 μ L, barcode 引物 R 1 μ L, ddH₂O 13 μ L。接下来建库PCR反应:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 sec;58 $^{\circ}\text{C}$ 退火 15 sec;72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min;共进行 7 cycles,循环结束后72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min;10 $^{\circ}\text{C}$ 结束反应。反应结束后进行洗脱,并送样进行二代测序。

1.2.4 模拟病原菌验证

将鲍曼不动杆菌、白色念珠菌、肺炎链球菌、大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌的PCR产物纯化后混合,模拟多重感染临床样本,并且稀释成 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、 10^1 、 10^0 copies/ μ L,分别取3 μ L作为模板,进行多重PCR扩增并送样进行二代测序。

1.2.5 临床样本检测

将血液样本静置 30 min, 1 600 \times g 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 取 400 μ L 血清层以及全部的白细胞层转移离心管中,对样本进行自动化物理破壁,并对基因片段进行提取;痰液和肺泡灌洗液使用胰酶 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 30 min 处理后再提取核酸。将提取的核酸作为模板,进行多重PCR扩增并送样进行二代测序。

1.2.6 qPCR验证

qPCR反应扩增程序:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 sec;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 sec;60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 sec;共进行 40 cycles,最后65 $^{\circ}\text{C}$ ~95 $^{\circ}\text{C}$ 制备溶解曲线。

1.2.7 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析;计量资料以n(%)表示,采用配对 χ^2 检验;以P<0.05为差异有统计学意义。

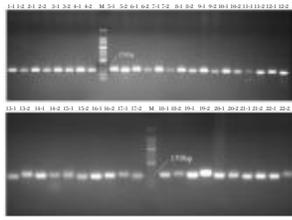
2 结果

2.1 PCR引物验证

通过常规PCR后均能获得明亮、单一、清晰的DNA条带,大小约为150 bp(含约50 bp测序接头序列)。44对特异性引物敏感性验证结果见图1。

2.2 引物扩增效率调整

当每对引物的终浓度均为20 pM时,引物的扩增均一值在0~8.70之间,44对引物组成的Primer



注:M为50 bp Ladder Marker,图中编号前半部分1~22分别为鲍曼不动杆菌、白色念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、阴沟肠杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、雷氏普罗威登斯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、头状葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、无乳链球菌、缓症链球菌、肺炎链球菌、化脓链球菌。图中标号后半部分1/2为针对每种病原菌设计的两对引物。

图1 特异性引物敏感性的验证

Figure 1 The sensitivity verification of primer pairs

mix 中不同引物扩增效率有很大差异。按照表1的引物终浓度调整后,用上述混合基因片段做PCR扩增模板的扩增均一值差异缩小到0.33~2.37之间。见图2。

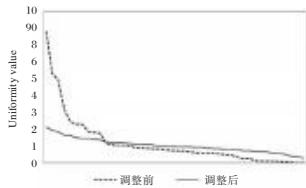


图2 引物扩增均一性

Figure 2 The uniformity values of primer amplification

2.3 病原菌扩增验证

调整鲍曼不动杆菌、白色念珠菌、肺炎链球菌、大肠埃希氏菌和金黄色葡萄球菌模拟样本的模板分别为 3×10^5 copies、 3×10^4 copies、 3×10^3 copies、 3×10^2 copies、 3×10^1 copies、 3×10^0 copies 时,每对引物平均的测序 reads 分别为 152317.1、51168.4、28488.3、768.9、483.1、227.3。本研究建立的 mPCR-NGS 方法的检测下限为 3 copies。见图3。

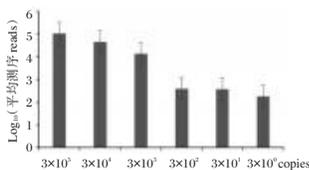


图3 不同浓度5种菌的模拟样本 mPCR-NGS 结果

Figure 3 The NGS results of different concentrations in simulated sample

2.4 血液样本不同方法检测结果分析

11例血液样本中,有6例样本属于单一感染,与临床结果完全一致;5例样本属于混合感染,其

中样本1、3、7、10的病原菌感染种类与临床结果不完全一致。对1、3、7、10的样本进行qPCR反应验证,1、3、10样本中分别还存在临床检验未检出的鲍曼不动杆菌、表皮葡萄球菌和沃氏葡萄球菌,样本7则存在大肠埃希氏菌和化脓链球菌。见图4。

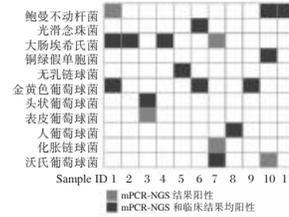


图4 不同方法检测血液样本的结果

Figure 4 The results of using different test methods on blood samples

2.5 所有临床样本检测结果分析

临床培养阳性结果为45例(53.57%),阴性结果为39例(46.63%)。两种方法的检测结果的差异有统计学意义($\chi^2=4.241, P<0.05$)。两种检测方法结果完全一致的样本共39例,总一致率为46.43%。见表3。84例临床样本的mPCR-NGS阳性结果有58例(69.05%),阴性结果为30例(30.95%),混合感染例数为54例(64.29%)。其中mPCR-NGS方法检测出16种病原菌,其中检出最多是鲍曼不动杆菌28例(28.57%),缓症链球菌次之,13例(15.48%),第三位嗜麦芽窄食单胞菌12例(14.29%)。见图5。

表3 两种方法检测结果分析

Table 3 Comparison of two detection methods

检测方法	阳性结果	阴性结果	总计
mPCR-NGS 检测	58	26	84
临床培养	45	39	84
两种检测方法一致	19	20	39



注:红色越深代表 mPCR-NGS 的 reads 越多。

图5 mPCR-NGS 检测临床样本病原菌丰度热图

Figure 5 Heat map of pathogen abundance in clinical samples detected by mPCR-NGS

3 讨论

随着二代高通量检测技术的不断发展,NGS被认为是用于分析鉴定微生物的最有效方法^[7],它具有通量高、分辨率高、灵敏度高等优点^[8],还可以提高基因检测效率,降低基因检测的成本^[9]。多重PCR靶向二代高通量检测不仅满足细菌/真菌多重感染高通量检测需求^[10],还更好地降低混合感染中低浓度病原菌的测序误差,提高基因检测的专一性^[11]。近年来,临床患者感染的病原菌的耐药性越来越高,相比于仅对革兰氏阳性菌耐药性进行检测的高通量核酸诊断(Nucleic Acid Diagnostics, NAD),mPCR-NGS技术可以实现细菌真菌耐药性的快速高通量检测,弥补NAD不足的同时摆脱临床药敏实验时间^[12]。引入高通量快速诊断技术是解决其耐药问题的关键。

本研究通过五种病原菌模拟样本的检测,可知mPCR-NGS的检测下限为3 copies,与数字PCR的检测下限11个/mL^[13]相比具有一定的优势。mPCR-NGS检测的阳性率为69.05%,高于临床培养结果的阳性率(53.57%),这可能是由于临床培养依赖于活菌的生长^[14],而mPCR-NGS技术只需要对病原菌的核酸进行富集(包括完整的病原菌基因组以及被分解的病原菌游离DNA),并对游离DNA片段进行高通量检测即可鉴定是否存在病原菌^[15]。本研究是通过自动化平台快速提取病原菌核酸,到多重PCR文库构建,以及在Illumina平台的MiSeq系统测序与数据分析需要15个小时,可满足临床上样本快速检测的需求。

本研究通过生物信息学方法筛选和设计出三种临床样本结果中常见22种病原菌的44对特异性引物,通过引物敏感性和均一性的验证,建立了一种基于多重PCR和二代测序的高通量检测方法,应用到84例临床样本中,通过测序序列区分病原菌种类,实现了22种临床常见病原菌的快速高通量检测。

参考文献

[1] White R, Razgour O. Emerging zoonotic diseases originating in mammals: a systematic review of effects of anthropogenic

land-use change[J]. *Mamm Rev*, 2020, 50:336-352.

[2] World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death [EB/OL]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

[3] Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 398:3-33.

[4] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(3):241-251.

[5] 王亚恒. 应用于靶向测序的多重PCR引物设计系统[D]. 上海:东华大学, 2018.

[6] 黄晓园. 基于多重PCR的二代测序技术在多种病原体高通量检测中的研究与应用[D]. 广州:华南理工大学, 2020.

[7] Wagner K, Springer B, Pires VP, et al. High-throughput screening of bacterial pathogens in clinical specimens using 16S rDNA qPCR and fragment analysis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2019, 93(4):287-292.

[8] Wang T, Li Q, Shang S, et al. Identifying gene mutations of Chinese patients with polycystic kidney disease through targeted next-generation sequencing technology[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(6): e720.

[9] Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics[J]. *Trends Genet*, 2008, 24(3): 133-141.

[10] Gosiewski T, Ludwig-Galezowska AH, Huminska K, et al. Comprehensive detection and identification of bacterial DNA in the blood of patients with sepsis and healthy volunteers using next-generation sequencing method - the observation of DNAemia [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(2): 329-336.

[11] Emery DC, Shoemark DK, Batstone TE, et al. 16S rRNA Next Generation Sequencing Analysis Shows Bacteria in Alzheimer's Post-Mortem Brain [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:195.

[12] Tuite N, Reddington K, Barry T, et al. Rapid nucleic acid diagnostics for the detection of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria: is it time for a paradigm shift[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(7):1729-1733.

[13] Srisutham S, Saralamba N, Malleret B, et al. Four human Plasmodium species quantification using droplet digital PCR [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e175771.

[14] Opota O, Jaton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 12(4): 323-331.

[15] Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance (2005-2014) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22:9-14.

鼻内镜鼻后神经分支切断对 CSNP 伴 AR 的疗效及 TNF- α 、IL-18 的影响

何金强* 吴俊 方玉香

[摘要] **目的** 探讨鼻内镜下鼻后神经分支切断治疗慢性鼻窦炎鼻息肉(CSNP)伴变应性鼻炎(AR)的疗效及对肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-18(IL-18)的影响。**方法** 选取2020年5月至2022年12月黄山首康医院收治的100例CSNP伴AR患者,随机分为观察组和对照组各50例,对照组给予常规鼻内镜下鼻窦手术,观察组实施常规鼻内镜下鼻窦手术加低温等离子鼻后神经分支切断术。分析两组临床疗效及TNF- α 、IL-18变化,并收集两组手术情况、疼痛评分、生活质量及术后并发症情况。**结果** 观察组的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组手术后IL-18、TNF- α 水平及鼻痒、鼻涕、喷嚏、鼻塞评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的手术时间、症状消退时间、术中出血量、住院时间较对照组缩短明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组手术后RQLQ、VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 鼻内镜下鼻后神经分支切断可以改善CSNP伴AR患者的临床症状,提高其生活质量。

[关键词] 变应性鼻炎;鼻窦炎鼻息肉;等离子消融术;鼻内镜;鼻窦开放术

The therapeutic effect of endoscopic resection of posterior nasal nerve branches on CSNP with AR and the influence of TNF- α , IL-18

HE Jinqiang*, WU Jun, FANG Yuxiang

(Department of Otolaryngology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the efficacy of posterior nasal nerve branch resection under nasal endoscopy in the treatment of CSNP with AR and its impact on TNF- α , IL-18. **Methods** 100 CSNP patients with AR admitted to Huangshan Shoukang Hospital from May 2020 to December 2022 were randomly divided into an observation group and a control group of 50 cases each. The control group received conventional endoscopic sinus surgery, while the observation group received plasma posterior nasal nerve branch resection. The clinical efficacy and TNF- α , IL-18 between the two groups were analyzed. The surgical conditions, pain scores, quality of life and postoperative complications of the two groups were collected. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The levels of IL-18 and TNF- α and the scores of nasal itching, runny nose, sneezing and nasal congestion in the observation group were lower than those in the control group after operation, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The operation time, symptom subsidence time, intraoperative blood loss, and hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After operation, the RQLQ and VAS scores in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of complications in the observation group was lower than that in the control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Resection of the

基金项目:黄山市科技计划项目(2020KN-13)

作者单位:黄山首康医院耳鼻喉科,安徽,黄山 245000

*通信作者:何金强, E-mail: HJQ18005597688@126.com

posterior nasal nerve branch under nasal endoscopy can improve the clinical symptoms and quality of life of patients with CSNP and AR.

[KEY WORDS] Allergic rhinitis; Sinusitis Nasal polyp; Plasma ablation; Nasal endoscopy; Sinus opening surgery

我国慢性鼻窦炎发病率呈逐年上升趋势,该疾病若早期阶段未加以控制,可能引起嗅觉减退等鼻眼相关问题^[1]。慢性鼻窦炎鼻息肉(Chronic Sinusitis Nasal polyp, CSNP)患者同时合并有变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)可导致鼻窦和鼻腔的生理和解剖结构发生异常变化,使临床治疗复杂化^[2]。随着微创技术发展,鼻内镜鼻窦手术是治疗CSNP的主要手术方法^[3]。研究表明,CSNP同时合并有严重AR的患者,仅靠鼻窦手术可能无法取得良好的临床效果^[4]。随着现代医疗技术的不断发展以及完善,等离子消融术正逐渐应用于治疗CSNP伴AR患者。本研究选取100例慢性鼻窦炎鼻息肉(Chronic Sinusitis Nasal polyp, CSNP)伴变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)患者作为研究对象,探讨鼻内镜联合低温等离子鼻后神经分支切断治疗的效果及对肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的影响,以期为临床治疗提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2022年12月于黄山首康医院治疗的CSNP伴AR患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组各50例。观察组:男性38例,女性12例;平均年龄(42.40±12.97)岁;平均病程(8.45±2.08)年;鼻中隔偏曲程度:轻度23例,中度27例;鼻窦炎分型:I型24例,II型20例,III型6例。对照组:女性15例,男性35例;平均年龄(39.72±13.59)岁;平均病程(8.67±2.30)年。鼻中隔偏曲程度:轻度24例,中度26例;鼻窦炎分型:I型26例,II型19例,III型5例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.1.1 两组纳入标准

①符合《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[5]中关于鼻窦炎的诊断标准;②合并有不同程度的变应性鼻炎;③临床资料均完整。④所有患者和家属对本研究均知情,并且均签署知情同意书。

1.1.2 两组排除标准

①合并凝血功能障碍的患者;②患者伴有严重恶性肿瘤;③伴有严重意识障碍或精神异常;④合并免疫功能不全的患者;⑤合并严重的心、肝、肾功能不全患者;⑥妊娠期、哺乳期患者;⑦存在检查禁忌症。

1.2 手术方式

根据《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[5]采取手术方式。对照组行鼻内镜鼻窦手术,切除鼻腔息肉,切除钩突,根据病情依次开放筛窦、蝶窦、上颌窦及额窦,切除不可逆病变。术中根据病情需要加做鼻中隔矫正术或鼻甲成形术。观察组在鼻窦炎鼻息肉手术完成后,采用低温等离子射频消融术在上颌窦后窝后方腭骨垂直板处切开黏膜,暴露出蝶腭孔,沿蝶腭孔周围1 cm处做360°的切断至骨面,切除所有鼻后神经分支。术腔用纳吸棉及膨胀海绵填塞止血,术后常规抗感染药物治疗,在术后第2~3天内取出膨胀海绵,局部应用鼻喷激素,定期随访。

1.3 观察指标

1.3.1 两组临床疗效比较

参考《中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)》^[5],将临床疗效分为3个等级,显效:鼻塞喷嚏等症状消失,鼻腔通道得到改善,鼻内镜示窦口开放良好,窦腔黏膜上皮化效果佳,且窦腔内未发现脓性分泌物;有效:临床症状改善显著,下鼻甲明显缩小,鼻内镜示窦黏膜出现轻微水肿、肥厚,并伴随少量脓性分泌物;无效:临床症状仍未缓解,且窦腔黏膜出现粘连、狭窄现象,甚至出现闭锁,鼻窦内脓性分泌物量大。

1.3.2 两组手术前后的实验室指标比较

术前、术后1个月抽取患者清晨空腹血3 mL,离心机(半径:12.5 cm)3 000 r/min离心10 min得血清,采用酶联免疫吸附法测定IL-18、TNF- α 水平,IL-18试剂盒(规格:96T/盒,货号:SEKH-0028;厂家:北京索莱宝科技有限公司),TNF- α 试剂盒(规格:96T/盒,货号:1533756928;厂家:上海江莱科技有限公司),严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 两组手术前后的临床症状改善情况比较

比较两组术前、术后1个月症状改善情况,包括鼻塞、鼻涕、喷嚏、鼻痒,以4级赋分法^[6]进行评估:无任何鼻塞、喷嚏等症状计1分;喷嚏1~5个/d,鼻涕1~5次/d,鼻塞偶尔出现,鼻痒间断性发生计2分;喷嚏6~10个/d,鼻涕6~10次/d,间歇性鼻塞,鼻内存在蚁行感,但在忍受范围内计3分;喷嚏大于10个/d,鼻涕大于10次/d,鼻塞严重需张口呼吸,且鼻内蚁行感无法忍受计4分,分数越高意味着症状改善的程度越低。

1.3.4 两组围手术期情况比较

包括手术时间、术中出血量、症状消退时间、住院时间。

1.3.5 两组手术前后的疼痛和生活质量评分比较

在患者术前、术后1个月进行评估。疼痛评分采用视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)^[7]进行评估,VAS评分0~10分,评分越低说明患者疼痛程度越轻;生活质量采用鼻眼结膜相关生活质量问卷调查量表积分(Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ)^[8]进行评估,总计0分~174分,得分越高,生活质量越差。

1.3.6 两组术后并发症的发生情况比较

常见并发症有出血、头痛、鼻塞、鼻中隔血肿等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件分析数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用*t*检验,组间对比采用SNK-*q*检验;计数资料使用*n*(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料使用*n*(%)表示,采用秩和检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

观察组总有效率高与对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 两组临床疗效对比 [*n*(%)]

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

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
对照组	46	18(36.00)	22(44.00)	10(20.00)	40(80.00)
观察组	46	27(54.00)	20(40.00)	3(6.00)	47(94.00)
Z值					2.220
P值					0.028

2.2 两组手术前后实验室指标对比

两组术前IL-18、TNF- α 水平手术前比较差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组术后IL-18、TNF- α 水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

表2 两组手术前后实验室指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory indicators between the two groups before and after surgery ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-18(ng/L)		TNF- α (ng/L)	
		术前	术后	术前	术后
对照组	46	23.82 \pm 1.70	17.27 \pm 0.95 ^a	35.43 \pm 1.80	20.42 \pm 1.46 ^a
观察组	46	23.94 \pm 1.85	12.21 \pm 1.57 ^a	34.92 \pm 1.75	12.17 \pm 1.10 ^a
<i>t</i> 值		0.338	19.498	1.436	31.913
P值		0.736	<0.001	0.154	<0.001

注:与同组手术前对比,^a*P*<0.05。

2.3 两组手术前后临床症状改善情况对比

两组术前喷嚏、鼻痒、鼻塞、鼻涕的分值比较差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组术后喷嚏、鼻痒、鼻塞、鼻涕的分值低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

2.4 两组围手术期情况对比

观察组的手术时间、症状消退时间、术中出血量、住院时间较对照组明显缩短,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表4。

2.5 两组手术前后的疼痛和生活质量评分对比

手术前两组RQLQ、VAS评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组的RQLQ、VAS评分低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表5。

表3 两组手术前后临床症状改善情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of clinical symptom improvement between the two groups before and after surgery ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	鼻痒		喷嚏		鼻涕		鼻塞	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	46	2.90 \pm 0.42	2.10 \pm 0.57 ^a	3.12 \pm 0.35	2.76 \pm 0.27 ^a	2.78 \pm 0.49	2.30 \pm 0.61 ^a	2.49 \pm 0.57	1.98 \pm 0.28
观察组	46	2.82 \pm 0.40	1.35 \pm 0.25 ^a	3.09 \pm 0.31	1.85 \pm 0.48 ^a	2.81 \pm 0.53	1.45 \pm 0.35 ^a	2.54 \pm 0.60	1.53 \pm 0.45 ^a
<i>t</i> 值		0.975	8.521	0.484	11.684	0.294	8.546	0.427	6.201
P值		0.332	<0.001	0.629	<0.001	0.769	<0.001	0.670	<0.001

注:与同组手术前对比,^a*P*<0.05。

表4 两组围手术期情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	症状消退 时间(d)	住院时间 (d)
对照组	46	75.34±8.46	22.34±5.42	7.80±1.35	11.48±1.46
观察组	46	60.20±5.20	10.17±3.23	4.25±0.52	7.52±1.05
t值		10.781	13.639	17.352	15.571
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表5 两组手术前后的疼痛和生活质量评分对比
[($\bar{x} \pm s$), 分]

Table 5 Comparison of pain and quality of life scores between the two groups before and after surgery [($\bar{x} \pm s$), scores]

组别	n	VAS评分		RQLQ评分	
		术前	术后	术前	术后
对照组	46	7.12±0.60	5.22±0.75 ^a	125.04±10.69	45.90±5.46 ^a
观察组	46	7.07±0.58	2.84±0.51 ^a	124.97±9.94	27.75±5.08 ^a
t值		0.424	18.555	0.034	17.209
P值		0.673	<0.001	0.973	<0.001

注:与同组手术前对比,^aP<0.05。

2.6 两组并发症发生情况对比

观察组并发症总发生率低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表6。

表6 两组并发症发生情况对比 [n(%)]

Table 6 Comparison of complications between the two groups [n(%)]

组别	n	出血	头痛	鼻塞	鼻中隔血肿	总发生率
对照组	46	3(6.00)	4(8.00)	1(2.00)	1(2.00)	9(18.00)
观察组	46	1(2.00)	0(0.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
χ ² 值						5.005
P值						0.025

3 讨论

研究表明,变应性鼻炎与鼻窦炎鼻息肉有直接的关系,多数慢性鼻窦炎鼻息肉患者同时合并有变应性鼻炎,加大了治疗难度^[9]。目前临床常用功能性鼻窦内窥镜手术治疗慢性鼻窦炎鼻息肉患者,可以获得较为确切的临床疗效^[10],但临床治疗由于未充分考虑到变应性鼻炎与鼻窦炎鼻息肉的关系,没有及时处理变应性鼻炎,因此慢性鼻窦炎鼻息肉手术的整体疗效还未得到提高。

随着微创方法的广泛使用和手术技术的改进,低温等离子射频消融技术在治疗鼻部疾病方面的价值已被广泛认可,其具有创伤小、恢复时间短等优点。本研究结果显示,观察组治疗效果较

对照组明显提高,而且临床症状评分也低于对照组,与康尧杰等^[11]研究相类似。提示低温等离子射频消融技术相结合治疗CSNP伴AR可明显改善患者的临床症状,减少并发症的发生。分析原因可能在于:在鼻内镜下鼻窦开放术的基础上,低温等离子射频消融术通过切除所有鼻后神经分支,使用双极射频产生高能量,通过电压梯度效应加速等离子体中的带电粒子产生能量,将细胞溶解在碳水化合物和氧化物中,从而产生良好的消融效果;且该种消融术式目标局限于组织表层,且是在较低温度下进行,对组织热损伤较小,可通过缓慢退出刀头等方式减少诸如消融通道口等出血情况;且根据患者实际情况选择消融通道数量及消融位置,减少鼻塞情况的发生^[12]。

IL-18是一种促炎细胞因子,可以促进TNF-α等细胞因子生成,而TNF-α能调节机体促炎性细胞因子的合成、分泌^[13]。本研究结果显示,观察组术后IL-18、TNF-α水平下降更为明显,与徐林弟等^[14]研究类似。本研究结果表明,观察组的手术时间、术中出血量、症状消退时间、住院时间较对照组明显缩短,且手术后较术前观察组较对照组的VAS评分和RQLQ评分下降明显,与赵建辉等^[15]研究类似,该研究对12例变应性鼻炎患者采用内镜下蝶腭神经血管束离断技术的鼻后神经切断术,发现经该术式治疗后患者的VAS评分及RQLQ各维度评分均下降,提示该术式是一种有效的手术方式。提示低温等离子射频消融技术相结合治疗CSNP伴AR加快了患者的康复,缓解了疼痛,提高了生活质量,并且有较好的安全性。分析原因可能是:消融术能使鼻后神经萎缩、改善鼻腔阻力、缓解鼻腔通气状态,低温等离子射频消融术可以选择性地阻断免疫细胞聚集的粘膜下层的交感神经和副交感神经,改善流鼻涕和打喷嚏等各种症状,进一步提高手术治疗的效果。

综上所述,鼻内窥镜下鼻窦开放术与低温等离子射频消融技术相结合治疗CSNP伴AR可明显改善患者的临床症状,缓解疼痛,提高临床效率,改善生活质量,具有较好的安全性。

参考文献

[1] 于玺泓. 鼻窦方冲洗联合穴位针刺对慢性鼻窦炎鼻内镜术后患者鼻黏膜功能形态恢复及相关炎性指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(6): 606-609.

- [2] Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018, 38(4):679-692.
- [3] Devaraja K, Doreswamy SM, Pujary K, et al. Anatomical variations of the nose and paranasal sinuses: a computed tomographic study[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 71(3):2231-2240.
- [4] 丁俊杰,刘仲娟,蒋燕飞,等.鼻中隔矫正联合下鼻甲成形术治疗伴有鼻中隔偏曲的难治性变应性鼻炎的疗效观察[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2021, 29(5):352-355.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南 2018[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(2):81-100.
- [6] 李新华.鼻内镜下手术治疗伴有鼻中隔偏曲过敏性鼻炎的疗效[J]. *中国医疗器械信息*, 2022, 28(20):113-115.
- [7] 王远庆,吴耀持.超微针刀网点状松解法对腰椎间盘突出症患者VAS评分和JOA腰椎疾患评分的影响[J]. *陕西中医*, 2020, 41(4):541-543.
- [8] 费永光,岑瑞祥.老年非变应性鼻炎患者焦虑抑郁状态分析与生活质量评估[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2022, 29(1):52-55.
- [9] 梁志晟,田淑婷,叶沛昌.鼻内镜下鼻中隔矫正术治疗慢性鼻窦炎的疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(19):143-144.
- [10] 何珍,张滢,韩宇.鼻窦炎鼻内窥镜围手术期中西医结合治疗的临床疗效分析[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(6):806-808, 833.
- [11] 康尧杰,张路,周意,等.鼻内镜下低温等离子刀鼻后神经切断术治疗难治性变应性鼻炎的疗效观察[J]. *中国内镜杂志*, 2021, 27(4):20-25.
- [12] 王荣霞,尹会文,王秋菊,等.鼻内镜下低温等离子下鼻甲射频消融术对慢性鼻-鼻窦炎的疗效观察[J]. *河北医药*, 2021, 43(24):3729-3732.
- [13] 王鹏,李雨,闫珺,等.真武汤加地龙治疗肺癌并发恶性胸腔积液的疗效及对血清IL-18、TNF- α 和肠道菌群的影响[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(8):926-930.
- [14] 徐林弟,陈寻,刘晴.鼻内镜治疗真菌性鼻-鼻窦炎的疗效及对患者免疫功能和炎性因子的影响[J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2018, 26(2):95-98.
- [15] 赵建辉,刘剑锋,韩军,等.内镜下鼻后神经切断治疗变应性鼻炎的解剖与临床疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(3):295-300.

(上接第 1472 页)

- [25] Chen HK, Liu RS, Wang YX, et al. Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Lymph Node Tuberculosis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(15).
- [26] Zhang M, Xue M, He JQ. Diagnostic accuracy of the new Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculosis disease: A preliminary systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 90:35-45.
- [27] Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1):D12768.
- [28] Wang Z, Sun R, Mu C, et al. Characterization of Fluoroquinolone-Resistant and Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Using Whole-Genome Sequencing in Tianjin, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:1793-1803.
- [29] Norouzi F, Moghim S, Farzaneh S, et al. Significance of the coexistence of non-codon 315 katG, inhA, and oxyR-ahpC intergenic gene mutations among isoniazid-resistant and multidrug-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*: a report of novel mutations[J]. *Pathog Glob Health*, 2022, 116(1):22-29.
- [30] Jian J, Yang X, Yang J, et al. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on isolates from Beijing, China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1627-1634.
- [31] Parsa S, Yaghoubi A, Izadi N, et al. Detection of Isoniazid and Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates from Sputum Samples by High-Resolution Melting Analysis[J]. *Curr Microbiol*, 2022, 79(9):257.
- [32] Unissa AN, Subbian S, Hanna LE, et al. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Infect Genet Evol*, 2016, 45:474-492.
- [33] Kabir S, Tahir Z, Mukhtar N, et al. Fluoroquinolone resistance and mutational profile of gyrA in pulmonary MDR tuberculosis patients[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1):138.
- [34] Devasia R, Blackman A, Eden S, et al. High proportion of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with novel gyrase polymorphisms and a gyrA region associated with fluoroquinolone susceptibility[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(4):1390-1396.
- [35] Oryan A, Yazdi HS, Alidadi S, et al. Use of a gyrB PCR-RFLP method to diagnose tuberculosis and identify the causative *Mycobacterium* sp. in cattle and humans[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2022, 82:101767.

甘油三酯-葡萄糖指数及其衍生指数对急性心衰患者心衰易损期预后的影响

夏冬梅^{1*} 张宁¹ 宁彬²

【摘要】目的 探讨甘油三酯-葡萄糖指数(TyG)及其衍生指数对急性心衰(AHF)患者心衰易损期预后的影响。方法 收集阜阳市中医医院2020年6月至2021年6月的急性心衰患者资料,根据患者是否发生易损期 MACE 事件分为事件组($n=87$)和对照组($n=167$)。采用医院信息系统收集患者资料,其中包括 TyG 及其衍生指标 [TyG-腰围(WC)、TyG-腰围身高比(WtHR)、TyG-体质指数(BMI)、TyG-脂肪堆积产物(LAP)],采用多因素 Logistic 回归分析探究 TyG 及 TyG-WC、TyG-WtHR、TyG-BMI、TyG-LAP 与急性心衰患者心衰易损期预后的关系,采用 ROC 曲线用于评估不同指标对心衰易损期发生 MACE 事件的预测能力。结果 两组年龄、性别、BMI、否合并糖尿病、高血压、冠心病等情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组 TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WtHR、TyG-LAP 比较,差异具有统计学意义($t=8.836, 4.981, 7.758, 6.115, 9.317, P<0.05$)。将单因素分析中具有统计学意义的变量作为自变量,以是否心衰易损期发生 MACE 事件作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 TyG ($OR=2.764$)、TyG-BMI ($OR=3.908$)、TyG-WC ($OR=4.643$)、TyG-WtHR ($OR=2.904$)、TyG-LAP ($OR=4.676$) 是心衰易损期发生 MACE 事件的影响因素($P<0.05$)。TyG-BMI 的曲线下面积 ($AUC=0.702$) 最大,最佳截断值为 132.446,此时灵敏度为 73.1,特异度为 65.4, TyG、TyG-WC、TyG-WtHR 和 TyG-LAP 也具有相对较高的 AUC 值。结论 在临床实践中, TyG 指数及其衍生指数可作为预测急性心衰患者心衰易损期预后指标。

【关键词】 甘油三酯-葡萄糖指数; 衍生指数; 急性心衰; 心衰易损期

Effect of triglyceride-glucose index and its derivative index on the prognosis of patients with acute heart failure in the vulnerable period of heart failure

XIA Dongmei^{1*}, ZHANG Ning¹, NING Bin²

(1. Department of Laboratory Medicine, Fuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuyang, Anhui, China, 236000; 2. Department of Cardiology, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the effect of triglyceride-glucose index (TyG) and its derivative index on the prognosis of patients with acute heart failure (AHF) in the vulnerable phase of heart failure. **Methods** The data of patients with acute heart failure from June 2020 to June 2021 were collected through the information management system of Fuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine. The patients were divided into the event group ($n=87$) and the control group ($n=167$) according to whether they had major adverse cardiac events (MACE) in vulnerable period. The hospital information management system was used to collect patient data, including TyG and its derived index [TyG waist circumference (WC), TyG waist height ratio (WtHR), TyG body mass index (BMI), TyG fat accumulation product (LAP)]. Multifactor logistic regression analysis was used to explore the relationship between TyG, TyG-WC, TyG-WtHR, TyG-BMI, TyG-LAP and the prognosis of acute heart failure patients in the vulnerable stage of heart failure, the ROC curve was

基金项目:安徽省红十字会中医药传承创新发展研究项目(2022ZYD05)

作者单位:1. 阜阳市中医医院检验科,安徽,阜阳 236000

2. 阜阳市人民医院心内科,安徽,阜阳 236000

*通信作者:夏冬梅, E-mail: xdm19730119@163.com

used to evaluate the predictive ability of different indicators for MACE events in vulnerable period of heart failure. **Results** There was no significant difference in age, sex, BMI, diabetes, hypertension and coronary heart disease between the two groups ($P>0.05$). The differences between the two groups in TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WHtR and TyG-LAP were statistically significant ($t=8.836, 4.981, 7.758, 6.115, 9.317, P<0.05$). Statistically significant variables in the univariate analysis were used as independent variables, and the multivariate logistic regression analysis was conducted with whether MACE events occurred in the vulnerable period of heart failure as dependent variables. The results showed that TyG ($OR=2.764$), TyG-BMI ($OR=3.908$), TyG-WC ($OR=4.643$), TyG-WHtR ($OR=2.904$), and TyG-LAP ($OR=4.676$) were the influencing factors of MACE events occurred in the vulnerable period of heart failure ($P<0.05$). The area under the curve of TyG-BMI ($AUC=0.702$) is the largest, and the optimal cutoff value is 132.446. At this time, the sensitivity is 73.1%, and the specificity is 65.4%. TyG, TyG-WC, TyG-WHtR, and TyG-LAP also have relatively high AUC values. **Conclusion** In clinical practice, the TyG index and its derivative index can be used as prognostic indicators for predicting the vulnerable period of heart failure in patients with acute heart failure.

[KEY WORDS] Triglyceride-glucose index; Derivative index; Acute heart failure; Vulnerable period of heart failure

急性心衰(Acute heart failure, AHF)是一种严重的心脏综合征,具有很高的再入院风险和死亡率^[1]。心衰症状及体征迅速加重,常危及生命,需要立即进行医疗干预。心衰易损期是指AHF患者经治疗心衰缓解后的3个月内易发生全因死亡以及心衰再入院(major adverse cardiac events, MACE)事件^[2]。由于炎症因子的产生和随后的内皮损伤,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)被认为是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发展的重要促成因素^[3]。由于IR和糖脂代谢之间的密切关系,甘油三酯-葡萄糖(Triglyceride-Glucose, TyG)指数被提议通过整合空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)和甘油三酯(triglyceride, TG)作为IR的简单替代指标^[4]。此外,当TyG结合一些肥胖指标,如体重指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、腰围与身高比(waist-to-height ratio, WtHR)和脂肪积聚产物(lipid accumulation product, LAP)时,其评估IR的效率可能会提高^[5]。本研究对阜阳市中医医院诊治的254例急性心衰患者相关资料进行了TyG及其衍生指数对急性心衰患者心衰易损期预后分析。报告如下。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选择2020年6月至2021年6月本院收治的急性心衰患者254例为研究对象。纳入标准:①符合2016年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)急慢性心力衰竭诊断和治疗指

南^[6]中关于急性心力衰竭的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并急性心肌梗死、急性肺栓塞、急性中风;②合并存在器官衰竭(慢性肝硬化、尿毒症或晚期癌症)。出院后3个月内患者发生死亡或因心衰加重再住院者,定义为易损期MACE事件^[7],根据患者是否发生易损期MACE事件分为事件组($n=87$)和对照组($n=167$),本研究纳入对象均签署知情同意书并经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料

通过医院信息管理系统收集急性心衰患者资料,包括性别、年龄、身高、体重、血压、腰围、臀围等人口学资料以及病程、病史和治疗史等疾病相关资料。禁食8至12h后采集血样,采用日立7600全自动生化分析仪测定空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、甘油三酯(Triglyceride, TG)等生化参数。使用以下公式计算^[8]: $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$, $WHtR = \text{腰围}(\text{cm}) / \text{身高}(\text{cm})$, $LAP \text{ 指数}(\text{男性}) = TG(\text{mmol/l}) / [WC(\text{cm}) - 58]$, $LAP \text{ 指数}(\text{女性}) = TG(\text{mmol/l}) / [WC(\text{cm}) - 65]$, $TyG \text{ 指数} = \ln [TG(\text{mg/dl}) \times FPG(\text{mg/dl}) / 2]$, $TyG-BMI = TyG \times BMI$, $TyG-WC = TyG \times WC$, $TyG-WHtR = TyG \times WHtR$, $TyG-LAP = TyG \times LAP$ 。

1.3 统计学分析

使用SPSS 21.0软件进行数据分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验,多组分级资料比较采用Kruskal Wallis秩和检验,将单因素分析中有统计

学意义的纳入多因素分析,多因素分析采用 Logistic 回归模型,通过 GraphPad Prism 5.0 绘制受试者工作特征曲线(ROC)并分析 TyG 及其衍生指数对患者心衰易损期发生 MACE 事件的预测价值,计算最佳截断值。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

两组年龄、性别、BMI、是否合并糖尿病、高血压、冠心病等情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组 TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WHtR、TyG-LAP 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 心衰易损期发生 MACE 事件的影响因素多元线性回归分析

将单因素分析中具有统计学意义的变量作为自变量,以是否心衰易损期发生 MACE 事件作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WHtR、TyG-LAP 是心衰易损期发生 MACE 事件的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 TyG 及其衍生指数对患者心衰易损期发生 MACE 事件的预测价值

结果显示, TyG-BMI 的曲线下面积(AUC=0.702)最大,最佳截断值为 132.446,此时灵敏度为 73.1%,特异度为 65.4%,TyG、TyG-WC、TyG-WHtR 和 TyG-LAP 也具有相对较高的 AUC 值。见表 3、图 1。

3 讨论

心力衰竭是一种以低输出量综合征和静脉充血综合征为特征的复杂临床综合征,是由于心脏结构或功能异常导致心输出量绝对或相对减少,导致心室充盈或射血能力受损和心脏泵血功能下降^[9]。全世界每年有超过 100 万人被诊断出患有

表 1 两组基本资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

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

项目	事件组(n=87)	对照组(n=167)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	63.38±13.46	64.21±12.81	0.482	0.631
性别				
男	53(60.92)	101(60.48)	0.005	0.946
女	34(30.08)	66(39.52)		
合并糖尿病				
是	14(16.09)	38(22.75)	1.560	0.212
否	73(83.91)	129(77.25)		
合并高血压				
是	28(32.18)	66(39.52)	1.321	0.250
否	59(67.82)	101(60.48)		
合并冠心病				
是	36(41.38)	80(47.90)	0.982	0.322
否	51(58.62)	87(52.10)		
BMI(kg/m ²)	22.54±3.67	23.15±3.87	1.213	0.226
TyG	6.48±0.46	6.03±0.34	8.836	<0.001
TyG-BMI	143.87±32.54	125.98±23.91	4.981	<0.001
TyG-WC	483.65±82.14	416.24±55.32	7.758	<0.001
TyG-WHtR	2.98±0.52	2.63±0.38	6.115	<0.001
TyG-LAP	65.43±23.17	41.39±17.32	9.317	<0.001

表 3 TyG 及其衍生指数对患者心衰易损期发生 MACE 事件的预测价值

Table 3 Predictive value of TyG and its derivative index for MACE events in patients with heart failure in vulnerable period

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95% CI	约登指数	截断值
TyG	71.6	51.2	0.627	0.610~0.644	0.228	6.22
TyG-BMI	73.1	65.4	0.702	0.685~0.719	0.385	132.446
TyG-WC	72.1	53.1	0.696	0.679~0.713	0.252	457.958
TyG-WHtR	72.7	54.4	0.694	0.677~0.711	0.271	2.707
TyG-LAP	70.5	52.3	0.689	0.672~0.706	0.228	74.819

心力衰竭,其 5 年生存率仅为 50%,是严重威胁人类健康的疾病。急性心力衰竭是指心力衰竭症状和体征迅速发生或恶化^[10]。临床上,急性心力衰竭很常见,但死亡率很高。心衰患者出院后早期是易损期,属心血管不良事件的高发阶段,多数心力衰竭患者经系统治疗后的症状和体征均可明显改善,但患者的心功能损害因失稳状态尚未恢复,出院后早期阶段仍有可能复发。出院后 2~3 个月

表 2 心衰易损期发生 MACE 事件的影响因素多元线性回归分析结果

Table 2 Multiple linear regression analysis results of influencing factors of MACE events in vulnerable period of heart failure

危险因素	β 值	SE值	Wald值	OR值	95% CI	P值
TyG(实际值代入)	1.016	0.421	5.831	2.764	1.211~6.308	<0.001
TyG-BMI(实际值代入)	1.363	0.477	8.165	3.908	1.534~9.953	<0.001
TyG-WC(实际值代入)	1.535	0.513	8.957	4.643	1.698~12.690	<0.001
TyG-WHtR(实际值代入)	1.066	0.443	5.791	2.904	1.218~6.919	<0.001
TyG-LAP(实际值代入)	1.542	0.554	7.751	4.676	1.578~13.849	<0.001

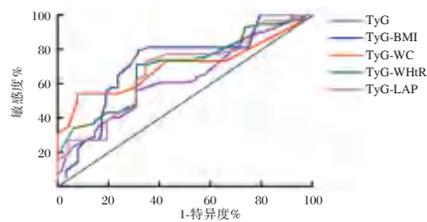


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

内,心衰患者处于“易损期”。研究表明,心功能不全加重是易损心衰患者死亡和再住院的重要病理生理基础^[11]。因此急性心力衰竭心衰易损期的预防和管理值得特别关注,本研究通过分析TyG指数及其衍生物与心衰易损期预后的相关性,寻求合适的风险筛选工具。

目前研究发现心血管相关疾病危险因素包括年龄、性别、肥胖、高血压、高胆固醇血症和糖尿病等。张明华等^[12]研究发现胰岛素抵抗指数水平与更多的心血管危险因素相关联。TyG作为一种简单、实用、可用的替代标志物来识别胰岛素抵抗。因此,在临床实践中,TyG为评估IR和预防IR相关疾病提供了更多选择^[13]。现有研究表明TyG指数与心血管风险呈正相关,包括冠状动脉疾病、中风、心肌梗塞和颈动脉粥样硬化^[14]。潘姚佳等^[15]研究发现中年肥胖男性人群高水平的TyG指数更易于发生CVD高危风险。宋健等^[16]研究发现TyG指数与心血管危险因素聚集密切相关,可作为识别心血管疾病危险因素聚集的简单工具。Huang等^[17]研究发现TyG指数升高与急性失代偿期心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)患者不良预后独立相关,可用于ADHF患者的危险评分工具。本研究发现多因素Logistic回归分析结果显示TyG、TyG-BMI、TyG-WC、TyG-WHtR、TyG-LAP是心衰易损期发生MACE事件的影响因素。研究结果与上述结果一致,表明TyG指数与心衰易损期发生MACE事件之间存在稳定的关系。理论上TyG与衍生指标相结合应该会增强TyG的效果,多项研究证明了TyG衍生指标的优越性。汪红平等^[18]研究发现TyG是初发急性心肌梗死患者近期全因死亡的影响因素。TyG-WC、TyG-BMI或可成为预测中老年人新发缺血性脑卒中的预测因子。缪莹等^[19]通过10年随访发现随着TyG-WC、TyG-BMI升高,泸州地区中老年人新发缺血性脑卒中发生风险增高。TyG-BMI的曲线下面积(AUC=0.702)

最大,最佳截断值为132.446,此时灵敏度为73.1%,特异度为65.4%,TyG、TyG-WC、TyG-WHtR和TyG-LAP也具有相对较高的AUC值。总体而言,TyG-BMI对心衰易损期预后的预测效果优于TyG单一指标及其他衍生指标。

综上所述,在临床实践中,TyG指数及其衍生指数可作为预测急性心衰患者心衰易损期预后指标。

参考文献

- [1] 尹玉莲,戴朝晖,李利,等. 超声心动图参数联合系统性炎症反应指数对急性心力衰竭患者短期预后的预测价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(9): 1166-1170.
- [2] 何小龙,罗晓宇,郭志念,等. 急性心衰患者尿酸水平对心衰易损期预后的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(8): 812-817.
- [3] Wang L, Cong HL, Zhang JX, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 80.
- [4] Wu S, Xu L, Wu M, et al. Association between triglyceride-glucose index and risk of arterial stiffness: a cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 146.
- [5] 蒋绒,李永霞. 甘油三酯葡萄糖乘积指数联合肥胖指标对阻塞性睡眠呼吸暂停患者发生非酒精性脂肪性肝病的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 546-551.
- [6] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(27): 2129-2200.
- [7] 何小龙,罗晓宇,郭志念,等. 急性心衰患者尿酸水平对心衰易损期预后的影响[J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(8): 812-817.
- [8] Gu Q, Hu X, Meng J, et al. Associations of Triglyceride-Glucose Index and Its Derivatives with Hyperuricemia Risk: A Cohort Study in Chinese General Population[J]. Int J Endocrinol, 2020, 20: 3214716.
- [9] 汪雅婷,姚杰,管世鹤,等. 糖原蛋白125联合脑源性神经营养因子对老年急性心肌梗死患者急性心力衰竭的预测价值[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2962-2966.
- [10] 李艳秀,张中文,刘云,等. MYNN rs10936599基因多态性与急性心力衰竭患者短期预后的相关性[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2021, 7(3): 208-213.
- [11] 王鹏飞,裴源源,石芳娥,等. 急诊急性心力衰竭单元收治患者出院后6个月内再入院率和病死率分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(7): 886-894.

(下转第1491页)

血清 HMGB1、Alb 和 NLR 对脑卒中恢复期肌少症的诊断价值

武磊* 董卫青 张国梁 杨娜

【摘要】 目的 探讨血清 HMGB1、Alb 和 NLR 对脑卒中恢复期肌少症的诊断价值。方法 分析 2018 年 8 月至 2022 年 6 月在山西省运城市中心医院就诊的脑卒中恢复期患者病历资料,依据亚洲肌少症工作组(AWGS)分为肌少症组 28 例和非肌少症组 52 例。比较两组一般资料、实验室指标,多因素 Logistic 回归分析脑卒中恢复期肌少症的相关因素,并绘制 ROC 曲线,分析血清 HMGB1、Alb 和 NLR 对脑卒中恢复期肌少症的诊断效能。**结果** 80 例脑卒中恢复期患者,合并肌少症 28 例,发生率为 35.00% (28/80)。两组 HMGB1、Alb、NLR、CK、PLT、Hb、PT、APTT 比较,差异具有统计学意义($t=18.013$ 、 9.962 、 4.202 、 14.532 、 10.619 、 3.371 、 8.972 、 6.097 , $P<0.05$)。HMGB1 升高、Alb 下降、NLR 升高、CK 升高、PLT 下降、Hb 下降、PT 升高、APTT 升高均是脑卒中恢复期肌少症的危险因素($P<0.05$)。血清 HMGB1、Alb 和 NLR 联合诊断效能高于单一诊断效能,敏感性 82.15% (95% CI: 0.623~0.933)、特异性 79.16 (95% CI: 0.675~0.877)、AUC=0.828 (95% CI: 0.736~0.922)。**结论** 血清 HMGB1、Alb 和 NLR 可用于辅助诊断脑卒中恢复期肌少症,且诊断效能良好。

【关键词】 脑卒中; 恢复期; 高迁移率族蛋白 B1; 白蛋白; 中性粒细胞与淋巴细胞计数比值

Diagnostic value of serum HMGB1, Alb and NLR in sarcopenia during convalescence of stroke

WU Lei*, DONG Weiqing, ZHANG Guoliang, YANG Na

(Department of Geriatrics, Yuncheng Central Hospital, Shanxi Province, Wanrong, Shanxi, China, 044000)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the diagnostic value of serum HMGB1, Alb and NLR in sarcopenia during convalescent stroke. **Methods** Medical records of convalescing stroke patients treated in Yuncheng Central Hospital from August 2018 to June 2022 were retrospectively analyzed and divided into the sarcopenia Group ($n=28$) and the non-sarcopenia group ($n=52$) according to the Asia Working Group for Sarcopenia (AWGS). General data and laboratory indicators of the two groups were compared, and multi-factor Logistic regression was used to analyze the related factors of stroke sarcopenia in convalescent period, and the ROC curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of serum HMGB1, Alb and NLR in stroke sarcopenia in convalescent period. **Results** Among the 80 patients in the recovery period of stroke, 28 cases were complicated with sarcopenia, and the incidence rate was 35.00% (28/80). There were significant differences in HMGB1, Alb, NLR, CK, PLT, Hb, PT and APTT between the two groups ($t=18.013$, 9.962 , 4.202 , 14.532 , 10.619 , 3.371 , 8.972 , 6.097 , $P<0.05$). Increased HMGB1, decreased Alb, increased NLR, increased CK, decreased PLT, decreased Hb, increased PT and increased APTT were risk factors for sarcopenia in convalescent period of stroke ($P<0.05$). The combined diagnostic efficacy of serum HMGB1, Alb and NLR was higher than that of single diagnosis, with sensitivity of 82.15% (95% CI: 0.623~0.933), specificity of 79.16 (95% CI: 0.675~0.877) and AUC of 0.828 (95% CI: 0.736~0.922). **Conclusion** Serum HMGB1, Alb and

基金项目:山西省医学重点科研项目计划项目(2020XM59)

作者单位:山西省运城市中心医院老年病科,山西,万荣 044000

*通信作者:武磊, E-mail: wulei_19821982@163.com

NLR can be used to assist the diagnosis of sarcopenia in convalescent period of stroke, and the diagnostic efficacy is good.

[KEY WORDS] Stroke; Sarcopenia; High mobility group protein B1; Albumin; Neutrophil to lymphocyte count ratio

脑卒中是目前全球内第二位死亡原因, 占据全球总死亡人数的 11.6%^[1]。因骨骼肌为脑卒中的主要靶器官, 因此脑卒中引起的肌少症则进一步加重患者功能障碍, 阻碍患者康复进度^[2]。肌少症最早由 Rosenberg 提出, 属于老年人群中较为常见的肌肉疾病, 近几年呈现年轻化趋势, 患者表现为肌肉质量下降、肌肉强度下降等, 增加患者骨折、跌倒、残疾等风险性, 严重情况下可增加患者死亡风险。因此, 积极筛选高度敏感性标志物早期诊断脑卒中恢复期肌少症并及早防治, 是改善患者预后重要研究方向。高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Protein 1, HMGB1) 属于一类高度保守的非组蛋白 DNA 结合核蛋白, 在真核细胞中普遍表达并调节转录^[3]。HMGB1 可通过多种途径参与脑卒中进展^[4-5]。最近一项研究表明^[6], HMGB1 参与肌少症进展。白蛋白 (Albumin, Alb) 与脑卒中 3 个月结局有关, 低 Alb 水平可增加患者死亡风险。Alb 降低是老年肥胖患者发生肌少症的独立危险因素^[7]。中性粒细胞与淋巴细胞计数比值 (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR) 可以反映脑卒中后免疫失衡状态^[8]。NLR \geq 3 晚期子宫颈鳞癌预后独立危险因素^[9]。但本研究旨在探讨血清 HMGB1、Alb 和 NLR 与脑卒中恢复期肌少症之间的关系, 并评估其在诊断脑卒中恢复期肌少症中的准确性和有效性, 为临床医生提供更准确的判断和评估手段, 以指导脑卒中患者的康复治疗和护理, 内容如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

分析 2018 年 8 月至 2022 年 6 月在山西省运城市中心医院就诊的脑卒中恢复期患者 80 例病历资料, 其中男性 42 例, 女性 38 例, 年龄 65~80 岁, 平均年龄 (71.21 \pm 7.05) 岁。纳入标准: ①符合 2019 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的脑卒中诊断标准^[10], 且均经过 CT、MRI 证实; ②处于稳定期; ③意识正常, 能够积极配合研究; ④临床病历资料完整。排除标准: ①伴有严

重心、肝、肾等疾病; ②合并恶性肿瘤; ③合并造血系统、内分泌系统等原发性疾病。本研究均经患者及家属知情同意, 且已通过医院伦理委员会准许。

1.2 研究方法

1.2.1 收集患者病历资料

包括患者年龄、性别、基础疾病、体质指数、病程、病变侧边、病变性质、实验室指标、入院用药史 (利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、抗凝药) 等。实验室指标包括 HMGB1、Alb、NLR、Ca、糖化血红蛋白 (Glycated Haemoglobin, HbA_{1c})、肌酸激酶 (Creatine Kinase, CK)、血小板计数 (Platelet, PLT)、血红蛋白 (Hemoglobin, Hb)、凝血酶原时间 (Prothrombin Time, PT)、部分凝血活酶时间 (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)、总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、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)、空腹血糖 (Fasting Plasma Glucose, FPG)。

1.2.2 血清 HMGB1、Alb 和 NLR 检测

采集患者入院肘静脉血 6 mL, 3 000 r/min, 离心 15 min, 半径为 10 cm, 获取上层血清, 采用全自动血细胞分析仪检测血液中性粒细胞、淋巴细胞水平, 计算 NLR=中性粒细胞/淋巴细胞, 采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGB1 水平, 相关操作步骤严格按照说明书进行, 依据标准品的浓度及 OD 值, 参考标准曲线, 并计算样品浓度。血清 Alb 水平采用溴甲酚绿法。

1.2.3 肌少症的评估及分组

依据亚洲肌少症工作组 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 诊断标准^[11], ①四肢骨骼肌质量指数 (Appendicular Skeletal Muscle mass Index, ASMI): BIA 男性 <7.0 kg/m², 女性 <5.7 kg/m², 或双能 X 线吸收测量法 (DEXA) 测定男性 <7.0 kg/m², 女性 <5.4 kg/m²; ②握力: 男性 <26 kg, 女性 <18 kg; ③身体活动能力: 6 m 步行试验步速 <0.8 m/s。符合①且满足②和/或③即刻确诊为肌

少症。依据患者是否符合肌少症的诊断将患者分为肌少症组 28 例和非肌少症组 52 例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较用 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 组间比较用 χ^2 检验, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC), 影响因素的分析采用 Logistic 回归模型, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

80 例脑卒中恢复期患者, 合并肌少症 28 例, 发生率为 35.00% (28/80)。

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

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

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

项目	肌少症 (n=28)	非肌少症 (n=52)	t/χ^2 值	P 值
性别				
男性	16(57.14)	34(65.38)	0.528	0.468
女性	12(42.86)	18(34.62)		
年龄(岁)	71.54±7.09	70.82±6.79	0.270	0.790
病程	8.85±4.82	9.23±6.11	0.178	0.860
体质量指数(kg/m ²)	23.51±1.42	23.21±1.21	0.592	0.559
脑卒中类型				
脑梗死	18(64.29)	29(55.77)	0.545	0.460
脑出血	10(35.71)	23(44.23)		
病变部位				
大脑	4(14.29)	5(9.62)	0.304	0.959
基底节	11(39.29)	12(23.08)		
脑干	9(32.14)	8(15.38)		
混合	6(21.43)	5(9.62)		
基础疾病				
高血压	15(53.57)	24(46.15)	0.401	0.527
冠心病	11(39.29)	20(38.46)	0.005	0.942
糖尿病	9(32.14)	16(30.77)	0.016	0.899
高血脂	17(60.71)	22(42.31)	2.468	0.116

2.2 两组实验室指标比较

两组 HMGB1、Alb、NLR、CK、PLT、Hb、PT、APTT 比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组 BUN、Scr、Ca、HbA_{1c}、TC、LDL-C、HDL-C、FPG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组入院用药史比较

两组入院用药史比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

项目	肌少症 (n=28)	非肌少症 (n=52)	t 值	P 值
HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	12.32±2.25	5.43±1.18	18.013	<0.001
Alb (g/L)	12.01±3.93	21.34±4.03	9.962	<0.001
NLR	1.91±0.32	1.62±0.28	4.202	<0.001
BUN (mmol/L)	6.64±2.61	5.81±2.11	1.543	0.127
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	84.31±35.52	79.82±28.43	0.617	0.539
Ca (mmol/L)	2.31±0.12	2.28±0.09	1.262	0.211
HbA _{1c} (%)	7.13±1.62	6.71±1.54	1.143	0.257
CK (U/L)	1 038.96±298.97	419.75±56.72	14.532	<0.001
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	78.61±4.96	98.52±9.21	10.619	<0.001
Hb (g/L)	122.33±24.57	141.26±23.63	3.371	0.001
PT (s)	15.78±1.22	14.11±0.42	8.972	<0.001
APTT (s)	46.73±4.92	39.51±5.12	6.097	<0.001
TC (mmol/L)	8.65±1.03	8.51±1.13	0.545	0.589
LDL-C (mmol/L)	2.71±0.72	2.62±0.81	0.492	0.624
HDL-C (mmol/L)	1.11±0.32	1.14±0.28	0.435	0.665
FPG (mmol/L)	6.21±2.13	5.61±1.43	1.501	0.137

表 3 两组入院用药史比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of admission medication history between the two groups [$n(\%)$]

项目	肌少症 (n=28)	非肌少症 (n=52)	χ^2 值	P 值
降糖药	13(46.43)	31(59.62)	1.289	0.258
利尿剂	11(39.29)	27(51.92)	1.166	0.280
血管紧张素转换酶抑制剂	18(64.29)	25(48.08)	1.924	0.165
抗血小板药	16(57.14)	24(46.15)	0.879	0.348
他汀类	19(67.86)	26(50.00)	2.358	0.125
钙通道阻滞剂	14(50.00)	22(42.31)	0.435	0.509

2.4 脑卒中恢复期肌少症的影响因素分析

以脑卒中恢复期肌少症为因变量 (否=0, 是=1), 以实验室指标中具有显著性差异的指标作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: HMGB1 升高、Alb 下降、NLR 升高、CK 升高、PLT 下降、Hb 下降、PT 升高、APTT 升高均是脑卒中恢复期肌少症的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 HMGB1、Alb 和 NLR 对脑卒中恢复期肌少症的诊断效能分析

血清 HMGB1、Alb 和 NLR 联合诊断效能高于单一诊断效能 ($P < 0.05$)。见表 5、图 1。

3 讨论

脑卒中肌少症可引起代谢疾病发生, 增加心脑血管发生风险。另外也有研究称^[12], 脑卒中肌少症还可使患者活动能力下降, 影响患者生活质

表4 脑卒中恢复期肌少症的多因素 Logistic 回归分析参数
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis parameters of sarcopenia in convalescent stroke

自变量	β 值	S_e 值	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
HMGB1	1.495	0.536	7.762	4.461	1.525~13.058	0.028
Alb	1.378	0.525	6.907	3.962	1.356~11.592	0.034
NLR	1.402	0.572	5.956	4.058	1.388~11.878	0.038
CK	1.328	0.582	5.231	3.776	1.292~11.052	0.037
PLT	1.411	0.601	5.481	4.012	1.405~11.997	0.039
Hb	1.577	0.613	6.632	4.835	1.651~14.148	0.035
PT	0.975	0.612	2.534	2.655	0.907~7.765	0.062
APTT	0.866	0.542	2.548	2.382	0.812~6.691	0.064

表5 血清 HMGB1、Alb 和 NLR 对脑卒中恢复期肌少症的诊断效能分析

Table 5 Analysis of diagnostic efficacy of serum HMGB1, Alb and NLR in sarcopenia during convalescence of stroke

指标	最佳截断值	敏感性 (%)	95% CI	特异性 (%)	AUC
HMGB1 ($\mu\text{g/L}$)	7.841	64.31	0.442~0.807	76.41	0.701
Alb (g/L)	17.032	60.71	0.408~0.779	73.62	0.716
NLR	1.804	61.11	0.411~0.791	74.05	0.723
联合		82.15	0.623~0.933	79.16	0.828

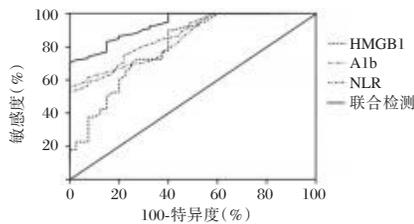


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

量,还可加重神经功能受损程度。由此,积极预防脑卒中肌少症具有重要意义。脑卒中肌少症测量工具不同患病率也存在差异。一项 Meta 分析显示^[13],脑卒中肌少症患病率为 42%,若以 AWGS 诊断标准为 53.5%,若以欧洲老年人肌少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 标准则患病率为 48.3%,骨骼肌质量指数 (Skeletal Muscle Mass Index, SMI) 为标准则患病率为 16.8%。本次研究结果显示,80 例脑卒中恢复期患者,合并肌少症 28 例,发生率为 35.00%,与目前报道具有相似性。

脑卒中恢复期肌少症的发病机制较为复杂,受到多种内在及外在因素的影响,如炎症反应、营养状况等均与肌少症密切相关。研究称^[14],缺血性脑卒中患者血清异常升高的 HMGB1 能够引起

氧化应激反应、内皮损伤加剧。一项基础实验研究称^[15],人参皂苷通过缓解缺血性脑卒中炎症反应可以降低 HMGB1 蛋白表达。脑卒中营养状况如营养消耗过多可引起肌肉合成减少,促进肌少症的发生。一项研究报道^[16],合并肌少症的脑梗死患者营养状况较未合并肌少症的脑梗死患者更差。通过监测 Alb 水平可以评估机体的蛋白质状况和营养状况。NLR 常被用于评估机体全身性炎症反应^[17]。Borges 等^[18]称,肿瘤患者 NLR \geq 6.5 肌少症可达到 61.54%。陈丽等^[19]称,肌少症患者 NLR 水平显著高于非肌少症,说明可能通过检测 NLR 水平可预测肌少症。本次研究结果发现,肌少症组 HMGB1、NLR 高于非肌少症,导致这一结果原因可能与炎症反应、神经损伤和炎症因子与肌肉损伤等多种因素共同作用有关,肌少症是一种免疫介导性疾病,机体的免疫系统处于激活状态,可能导致 HMGB1、NLR 水平升高,另外肌少症患者的神经肌肉接头受损,导致肌肉萎缩和神经肌肉传导障碍,可能会引发细胞死亡,细胞死亡会释放细胞内物质,其中包括 HMGB1,进而导致其水平升高。也可能肌少症患者身体代谢产生的自由基和氧化物质超过了机体清除的能力,导致氧化应激,氧化应激可以引起细胞损伤和死亡,并释放 HMGB1 和 NLR 等分子。肌少症组 Alb 低于非肌少症,可能与肝功能受损、营养摄入不足、炎症反应及肾功能损害有关,肌少症患者在疾病发展过程中可能出现咀嚼、吞咽和消化吸收困难等问题,导致摄入的营养不足,因为白蛋白是一种需要人体摄入蛋白质后才能产生的蛋白质,所以肌少症患者的营养不良可能导致白蛋白水平降低。另外肌少症患者的肌肉可能会遭受到不同程度的损伤,导致释放的白蛋白流失到体外,从而降低体内的白蛋白水平。白蛋白由肝脏合成,若肝脏出现问题,也可能导致白蛋白的合成减少,从而降低体内的白蛋白水平,推测肌少症患者可能出现肝功能异常导致合成白蛋白减少。Logistic 回归分析显示, HMGB1 升高、Alb 下降、NLR 升高是脑卒中肌少症危险因素,表明血清 HMGB1、Alb、NLR 水平与脑卒中肌少症有关。ROC 曲线分析显示,血清 HMGB1、Alb、NLR 和联合诊断 AUC 分别为 0.701、0.716、0.723、0.828,进一步证实血清 HMGB1、Alb 和 NLR 与脑卒中恢复期肌少症密切相关,且可以用于辅助诊断脑卒中恢复期肌少症。

综上所述,血清 HMGB1、Alb 和 NLR 可用于辅助诊断脑卒中恢复期肌少症,且诊断效能良好。

参考文献

- [1] 康梅娟,温昌明,张保朝,等.血清 Lp(a)、GAL3、Vaspin 与前循环急性缺血性脑卒中患者 Trevo 支架取栓术后转归的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(3):514-517+526.
- [2] 郭小燕,李月峰,张利平.卒中后认知障碍患者粪便钙卫蛋白测定及其与血清炎症因子的相关性[J].江苏大学学报(医学版),2023,33(1):63-66.
- [3] Singh V, Roth S, Veltkamp R, et al. HMGB 1 as a key mediator of immune mechanisms in ischemic stroke [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016,24:635-651.
- [4] Kim SW, Lee JK. Role of HMGB1 in the interplay between NETosis and thrombosis in ischemic stroke: a review [J]. *Cells*, 2020,9(8):1794.
- [5] Essig F, Babilon L, Vollmuth C, et al. High mobility group box 1 protein in cerebral thromboemboli [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(20):11276.
- [6] Narasimhulu CA, Singla DK. BMP-7 Attenuates Sarcopenia and Adverse Muscle Remodeling in Diabetic Mice via Alleviation of Lipids, Inflammation, HMGB1, and Pyroptosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(2):331.
- [7] 郭宇枢,薛倩,魏雅楠,等.老年肥胖患者肌少症发生情况及其危险因素研究[J].中国全科医学,2021,24(24):3048-3053.
- [8] 陈愉,沈淑英,顾峥.中性粒细胞/淋巴细胞比率对卒中相关性肺炎的预测[J].宁夏医科大学学报,2021,43(11):1159-1163.
- [9] 于娇,金龙,唐春卉,等.治疗前 NLR 和肌肉减少症对局部晚期子宫颈鳞癌患者预后的影响[J].实用肿瘤杂志,2020,35(1):37-41.
- [10] 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.中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.
- [11] Fess EE. American Society of Hand Therapists [J]. *J Hand Surg*, 1983,8(5):625-627.
- [12] 王建华,冯玫,乔爱春,等.脑梗死合并肌少症患者的临床特征及相关影响因素研究[J].中华全科医师杂志,2020,19(9):824-828.
- [13] Su Y, Yuki M, Otsuki M. Prevalence of stroke-related sarcopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020,29(9):105092.
- [14] 张小鹏.缺血性脑卒中患者血清 HMGB1、sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性[J].海南医学院学报,2017,23(21):3021-3024.
- [15] 楚世峰,周欣,张钊,等. HMGB1 参与人參皂苷 Rg1 改善糖尿病大鼠缺血性脑卒中的作用[J].药学学报,2018,53(6):958-965.
- [16] Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: assessing the past, the present, and envisioning the future [J]. *Int J Stroke*, 2019,14(3):223-237.
- [17] Hu B, Yang Xr, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014,20(23):6212-6222.
- [18] Borges TC, Gomes TL, Pichard C, et al. High neutrophil to lymphocytes ratio is associated with sarcopenia risk in hospitalized cancer patients [J]. *Clin Nutr*, 2021,40(1):202-206.
- [19] 陈丽,张泽宇,吴优,等.全身炎症指标对结直肠癌患者肌肉减少症的诊断性研究[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2023,10(2):230-235.
- [12] 张明华,叶平,骆雷鸣,等.口服葡萄糖耐量试验正常北京社区人群血糖、胰岛素水平及胰岛素抵抗指数与心血管危险因素的相关性研究[J].现代预防医学,2015,42(9):1624-1627+1635.
- [13] 赵茜,张巧.新诊断2型糖尿病患者胰岛素抵抗指数、空腹甘油三酯及葡萄糖简易指数、空腹血糖/空腹胰岛素与正常血糖高胰岛素钳夹试验的一致性分析[J].中国糖尿病杂志,2017,25(12):1083-1085.
- [14] Yan Z, Yu D, Cai Y, et al. Triglyceride Glucose Index Predicting Cardiovascular Mortality in Chinese Initiating Peritoneal Dialysis: A Cohort Study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019,44(4):669-678.
- [15] 潘姚佳,王为强,易伟卓等.安徽地区不同性别中年肥胖居民甘油三酯葡萄糖乘积(TyG)指数与心血管疾病高危风险的关系[J/OL].中国全科医学:1-10[2023-08-03].https://sso.gzlib.org.cn/interlibSSO/goto/75/+jmr9bmjh9mids/kcms/detail/13.1222.R.20230109.1129.003.html
- [16] 宋健,陈雪,张杰,等.甘油三酯葡萄糖乘积指数与心血管疾病危险因素聚集关系的研究[J].中华疾病控制杂志,2017,21(4):362-365+374.
- [17] Huang R, Wang Z, Chen J, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022,21(1):88.
- [18] 汪红平,王超凡,高洁,等.甘油三酯葡萄糖乘积指数及甘油三酯高密度脂蛋白胆固醇比值对初发急性心肌梗死患者近期预后的影响[J].中国糖尿病杂志,2022,30(11):835-842.
- [19] 缪莹,汪宇,晏丕军,等.甘油三酯葡萄糖指数及其结合肥胖指标与中老年人新发缺血性脑卒中的关系:一项追踪10年的前瞻性队列研究[J].中国全科医学,2022,25(26):3232-3239.

(上接第 1486 页)

C-erbB-2 和 *C-MYC* 基因在非小细胞肺癌中的表达及其与预后的关系

蒲发晓¹ 任婷远² 王雁³ 姜焯星¹

[摘要] 目的 探讨 *C-erbB-2* 和 *C-MYC* 基因在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达及其与预后的关系。方法 选取2016年1月至2018年3月河西学院附属张掖人民医院89例NSCLC患者,所有患者均行肺癌根治术,术中切除癌组织以及距病灶3 cm的癌旁组织制作石蜡切片。采用免疫组化技术检测NSCLC癌组织以及癌旁组织 *C-erbB-2* 及 *C-MYC* 表达情况。对所有患者进行5年随访,分析生存情况。结果 NSCLC癌组织的 *C-erbB-2* 阳性表达率为43.82%,高于癌旁组织的7.87% ($\chi^2=30.018, P<0.001$)。NSCLC癌组织的 *C-MYC* 阳性表达率为61.80%,高于癌旁组织的17.98% ($\chi^2=35.637, P<0.001$)。 *C-erbB-2* 阳性患者的总生存期为10.6~60.0个月,5年生存率为38.46%; *C-erbB-2* 阴性患者的总生存期为13.4~60.0个月,5年生存率为58.00%;两组总生存期比较差异有统计学意义(Log rank=4.086, $P=0.043$)。 *C-MYC* 阳性患者的总生存期为10.6~60.0个月,5年生存率为38.18%; *C-MYC* 阴性患者的总生存期为15.5~60.0个月,5年生存率为67.65%;两组总生存期比较差异有统计学意义(Log rank=8.141, $P=0.004$)。结论 *C-erbB-2* 和 *C-MYC* 表达情况与NSCLC患者预后密切相关,可作为分子标志物评估NSCLC患者预后。

关键词 非小细胞肺癌; *C-erbB-2*; *C-MYC*; 预后; 病理类型; 分化程度

Expression of *C-erbB-2* and *C-MYC* in non-small cell lung cancer and their relationship with the prognosis

PU Faxiao¹, REN Tingyuan², WANG Yan³, JIANG Xuanxing¹

(1. Department of Laboratory, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000; 2. Department of Pathology, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000; 3. Department of Science Education, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye, Gansu, China, 734000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of *C-erbB-2* and *C-MYC* in non-small cell lung cancer (NSCLC), and their relationship with the prognosis. **Methods** The clinical data of 89 patients with NSCLC treated in the Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University between January 2016 and March 2018 were analyzed retrospectively. All patients underwent radical operation of lung cancer. Cancer tissues removed during the operation, and tissues 3 cm away from the lesion were collected. The expression of *C-erbB-2* and *C-MYC* in NSCLC tissues and adjacent tissues was detected with immunohistochemical techniques. All patients were followed up for 5 years, and their survival status was analyzed. **Results** The positive expression rates of *C-erbB-2* and *C-MYC* in NSCLC tissues (43.82% and 61.80%) were higher than those in adjacent tissues (7.87% and 17.98%). ($\chi^2=30.018, P<0.001; \chi^2=35.637, P<0.001$). The proportions of patients with adenocarcinoma and patients with poor differentiation among *C-erbB-2* positive patients were higher than those in *C-erbB-2* negative patients. ($\chi^2=5.751, P=0.016; \chi^2=9.191, P=0.010$). The overall survival time of

基金项目:甘肃省教育厅2023年高校教师创新基金项目(2023A-126)

作者单位:1. 河西学院附属张掖人民医院检验科,甘肃,张掖 734000

2. 河西学院附属张掖人民医院病理科,甘肃,张掖 734000

3. 河西学院附属张掖人民医院科教科,甘肃,张掖 734000

通讯作者:蒲发晓, E-mail: 250107896@qq.com

C-erbB-2 positive patients was 10.6-60.0 months, and the 5-year survival rate was 38.46%. The overall survival time of *C-erbB-2* negative patients was 13.4-60.0 months, and the 5-year survival rate was 58.00%. There was a statistically significant difference in overall survival time between the two groups (Log rank=4.086, $P=0.043$). The overall survival time of *C-MYC* positive patients was 10.6-60.0 months, and the 5-year survival rate was 38.18%. The overall survival time of *C-MYC* negative patients was 15.5-60.0 months, and the 5-year survival rate was 67.65%. There was a statistically significant difference in overall survival time between the two groups (Log rank=8.141, $P=0.004$). **Conclusion** The expression of *C-erbB-2* and *C-MYC* is related to the prognosis of NSCLC and can be used as molecular markers to evaluate prognosis.

[KEY WORDS] Non small cell lung cancer; *C-erbB-2*; *C-MYC*; Prognosis; Pathological type; Differentiation degree

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是常见的肺癌类型之一,我国NSCLC发病率居高不下,大部分患者确诊时处于中晚期,5年存活率相对较低。*C-erbB-2*基因是一种原癌基因,*C-erbB-2*基因所编码的蛋白具有酪氨酸激酶活性,能够促进细胞增殖、分化、转移,其在乳腺癌、食管癌、口腔癌等多种恶性肿瘤中高表达,并与患者不良预后相关^[1]。*C-MYC*基因是一种核蛋白类癌基因,可促进细胞分裂和无限增殖,抑制细胞凋亡,其在肝癌、胰腺癌、骨肉瘤中异常表达^[2]。目前对于*C-erbB-2*和*C-MYC*基因在NSCLC中的表达情况有初步研究,NSCLC可能存在*C-erbB-2*和*C-MYC*高表达^[3],但*C-erbB-2*和*C-MYC*高表达是否影响患者预后尚不明确。本研究将探讨*C-erbB-2*和*C-MYC*基因在NSCLC中的表达情况,分析*C-erbB-2*和*C-MYC*阳性表达与NSCLC患者临床病理特征、预后的关系,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2018年3月河西学院附属张掖人民医院收治的89例NSCLC患者,所有患者均行肺癌根治术,术中切除癌组织以及距病灶3 cm的癌旁组织做病理诊断。纳入标准:①符合NSCLC的诊断标准^[4];②满足肺癌根治术指征^[4];③病例资料及随访记录完整。排除标准:①生存期<3个月;②合并其他恶性肿瘤;③远处转移患者。男63例,女26例;年龄43~72岁,平均年龄(64.37±4.05)岁。病理类型^[4]:鳞癌64例,腺癌25例。原发肿瘤-淋巴结-远处转移(tumor node metastasis, TNM)分期^[4]: I期21例, II期32例, III期36例。分化程度^[4]:高分化20例,中分化30例,低分化39例。伴随区域淋巴结转移35例,有吸烟史

48例。所有患者或家属已签署知情同意书。本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

取所有NSCLC患者肺癌根治术中切除的癌组织以及距病灶3 cm的癌旁组织,分别在中性福尔马林中浸泡固定24 h,经脱水、透明后浸蜡,制作3~4 mm石蜡切片。采用免疫组化技术检测NSCLC癌组织以及癌旁组织*C-erbB-2*及*C-MYC*表达情况。由病理科医师在光学显微镜下观察,采用Bresalier半定量法评分^[5]:①染色深浅度评分:不显色=0分,浅黄色=1分,棕黄色=2分,棕褐色=3分;②阳性细胞数评分:阳性细胞数<5%=0分,阳性细胞数5~25%=1分,阳性细胞数26%~50%=2分,阳性细胞数51%~75%=3分,阳性细胞数≥76%=4分。染色深浅度与阳性细胞数的评分乘积0分为阴性,≥1分为阳性。*C-erbB-2*免疫组化染色采用鼠抗人*C-erbB-2*单克隆抗体。*C-MYC*免疫组化染色采用兔抗人*C-MYC*多克隆抗体,所有试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.3 资料收集与随访

收集患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、病理类型、TNM分期、分化程度、是否有区域淋巴结转移。根据NSCLC癌组织标本*C-erbB-2*及*C-MYC*表达情况,分为*C-erbB-2*阳性组与*C-erbB-2*阴性组、*C-MYC*阳性组与*C-MYC*阴性组。比较各组之间的临床特征。对所有患者进行为期5年的随访,追踪患者生存时间和生存状态,比较各组之间的总生存期和5年生存率。

1.4 统计学方法

使用SPSS 22.0统计分析软件分析数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,生存分析进行Log rank检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 癌组织及癌旁组织的 C-erbB-2 和 C-MYC 表达比较

采用免疫组化技术检测 NSCLC 癌组织以及癌旁组织中 C-erbB-2 及 C-MYC 的表达情况。结果见图 1。NSCLC 癌组织的 C-erbB-2、C-MYC 阳性表达率高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

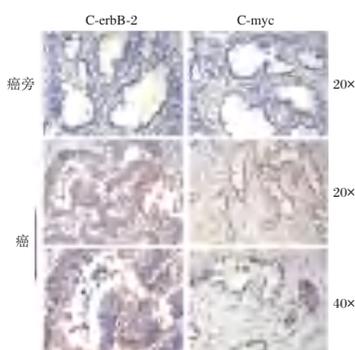


图 1 免疫组化检测 C-erbB-2 及 C-MYC 在 NSCLC 癌组织以及癌旁组织中的表达情况

Figure 1 The expression of C-erbB-2 and C-MYC in NSCLC tissues and adjacent tissues detected with immunohistochemistry

表 1 NSCLC 癌组织及癌旁组织的 C-erbB-2 和 C-MYC 表达比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of C-erbB-2 and C-MYC expression in NSCLC cancer tissue and adjacent tissues [$n(\%)$]

组别	n	C-erbB-2		C-MYC	
		阳性	阴性	阳性	阴性
癌组织	89	39(43.82)	50(56.18)	55(61.80)	34(38.20)
癌旁组织	89	7(7.87)	82(92.13)	16(17.98)	73(82.02)
χ^2 值		30.018		35.637	
P 值		<0.001		<0.001	

2.2 C-erbB-2 和 C-MYC 表达与 NSCLC 临床特征的关系

C-erbB-2 阳性患者病理类型为腺癌、分化程度为低分化的比例高于 C-erbB-2 阴性患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C-erbB-2 阳性与阴性患者的性别、年龄、吸烟史、TNM 分期、区域淋巴结转移比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。C-MYC 阳性患者 TNM 分期为 III 期、分化程度为低分化、有区域淋巴结转移的比例高于 C-MYC 阴性患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); C-MYC 阳性与阴性患者的性别、年龄、吸烟史、病理类型比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 C-erbB-2 和 C-MYC 表达与 NSCLC 预后的关系

本研究进行 5 年随访, 89 例 NSCLC 患者中, 总生存期为 10.6~60.0 个月, 中位生存期为 57.2 个月, 死亡 45 例, 存活 44 例, 5 年生存率为 49.44%。C-erbB-2 阳性与阴性患者的总生存期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。C-MYC 阳性与阴性患者的总生存期比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

3 讨论

NSCLC 发病受遗传因素影响, 与原癌基因和抑癌基因的改变密切相关。C-erbB-2 基因属于 src 基因家族, 是常见的原癌基因之一。C-erbB-2 蛋白的病理研究最开始见于乳腺癌, C-erbB-2 蛋白阳性表达是乳腺癌预后差的重要标志物^[6]。C-erbB-2 在正常上皮细胞中存在微弱表达, 但无基因扩增。本研究发现, NSCLC 癌组织的 C-erbB-2 阳性表达率高于癌旁组织, 提示 C-erbB-2 在 NSCLC 癌组织中表达上调。进一步分析 C-erbB-2 阳性表达与临床病理特征和预后的关系, 结果显示, 病理类型为腺癌、低分化的 NSCLC 患者的 C-erbB-2 阳性表达率较高。朱国荣等^[7]研究也报道, C-erbB-2 与组织学分型相关, 周围型、腺癌的患者 C-erbB-2 阳性表达率较高。C-erbB-2 在腺癌中的表达较高, 可能是因为肺腺癌起源于支气管黏膜上皮及粘液腺, 大部分患者病灶在外周, 表现为周围型肺癌, 肺腺癌组织的 C-erbB-2 受体较多。本研究结果显示 NSCLC 低分化与 C-erbB-2 高表达有关, 机制可能是 C-erbB-2 基因表达的蛋白产物具有酪氨酸激酶活性, 可催化三磷酸腺苷的磷酸基, C-erbB-2 基因表达的蛋白产物经过转移之后使下游蛋白酪氨酸残基发生磷酸化, 促进了细胞无限增殖和低分化, 分化程度越低说明肿瘤细胞与正常细胞的异型性越大, 故而 C-erbB-2 高表达的患者更容易发生低分化。本研究发现, C-erbB-2 阳性表达患者的总生存期较短, 5 年生存率也较低。既往研究^[8]分析乳腺癌及子宫内膜癌患者 C-erbB-2 与预后的关系, 也发现 C-erbB-2 阳性表达患者的预后更差, 5 年生存率更低。这可能是因为 C-erbB-2 阳性表达患者癌组织的分化程度越低, 与正常组织的异型性越高, 肿瘤的恶性程度也越高, 癌细胞侵袭、转移、进展也越快, 也更容易复发, 治疗效果相对较差, 因此患者生存期也较短。

表2 C-erbB-2和C-MYC表达与NSCLC临床特征的关系 [n(%)]

Table 2 Relationship between C-erbB-2 and C-MYC expression and clinical characteristics of NSCLC [n(%)]

项目	C-erbB-2		χ^2 值	P值	C-MYC		χ^2 值	P值
	阳性(n=39)	阴性(n=50)			阳性(n=55)	阴性(n=34)		
性别			0.081	0.776			0.262	0.609
男	27(69.23)	36(72.00)			40(72.73)	23(67.65)		
女	12(30.77)	14(28.00)			15(27.27)	11(32.35)		
年龄(岁)			0.189	0.663			1.023	0.312
<60	15(38.46)	17(34.00)			22(40.00)	10(29.41)		
≥60	24(61.54)	33(66.00)			33(60.00)	24(70.59)		
吸烟史			0.196	0.658			2.570	0.109
是	20(51.28)	28(56.00)			26(47.27)	22(64.71)		
否	19(48.72)	22(44.00)			29(52.73)	12(35.29)		
病理类型			5.751	0.016			0.566	0.452
鳞癌	23(58.97)	41(82.00)			38(69.09)	26(76.47)		
腺癌	16(41.03)	9(18.00)			17(30.91)	8(23.53)		
TNM分期			0.310	0.856			13.341	0.001
I期	9(23.08)	12(24.00)			12(21.82)	9(26.47)		
II期	13(33.33)	19(38.00)			13(23.64)	19(55.88)		
III期	17(43.59)	19(38.00)			30(54.55)	6(17.65)		
分化程度			9.191	0.010			9.258	0.010
高分化	5(12.82)	15(30.00)			10(18.18)	10(29.41)		
中分化	10(25.64)	20(40.00)			14(25.45)	16(47.06)		
低分化	24(61.54)	15(30.00)			31(56.36)	8(23.53)		
区域淋巴结转移			1.356	0.244			8.096	0.004
是	18(46.15)	17(34.00)			28(50.91)	7(20.59)		
否	21(53.85)	33(66.00)			27(49.09)	27(79.41)		

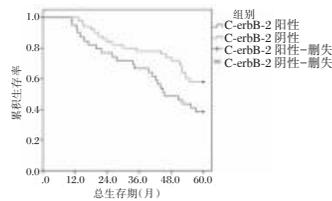


图2 C-erbB-2阳性与阴性患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves of C-erbB-2 positive and negative patients

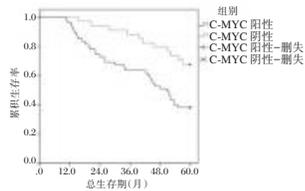


图3 C-MYC阳性与阴性患者的生存曲线

Figure 3 Survival curves of C-MYC positive and negative patients

C-MYC基因是一种具有转录调节作用的癌基因,是人类较常见的高丰度癌基因,属于MYC基因家族成员。该家族包括C-MYC、N-MYC、L-MYC等基因,其中C-MYC基因参与调节与DNA损伤和修复有关的基因表达,激活基因突变,表达大量C-MYC蛋白,促进细胞增殖和分化^[9]。本研究发现,NSCLC癌组织的C-MYC阳性表达率高于癌旁组织。李王平等^[10]研究也报道,在大小细胞肺癌H446细胞中C-MYC高表达。本研究显示,C-MYC在III期、低分化、有区域淋巴结转移的NSCLC患者中高表达,这与李琛等^[11]研究观点一致。分析机制:C-MYC基因主要通过基因扩增和染色体易位重排的方式激活,C-MYC基因产物为外显子2和3共同编码的P62C-MGC磷酸化蛋白,其通过与染色体DNA结合发挥转化细胞的能力,从而调节细胞生长、分化^[12]。C-MYC表达越高,

表3 C-erbB-2和C-MYC阳性与阴性患者的生存情况比较

Table 3 Comparison of survival between C-erbB-2 and C-MYC positive and negative patients

组别	例数	总生存期(月)	死亡例数	存活例数	5年生存率(%)	Log rank	P值	
C-erbB-2	阳性	39	10.6~60.0	24	15	38.46	4.086	0.043
	阴性	50	13.4~60.0	21	29	58.00		
C-MYC	阳性	55	10.6~60.0	34	21	38.18	8.141	0.004
	阴性	34	15.5~60.0	11	23	67.65		

血液灌流联合序贯透析治疗终末期肾脏疾病MDA、KT/V及Hb水平变化分析

孙丽悦* 王兰香 张颖 张锡友

[摘要] **目的** 分析血液灌流联合序贯透析治疗对终末期肾脏疾病患者丙二醛(MDA)、尿素清除指数(KT/V)及血红蛋白(Hb)水平的影响。**方法** 选取2021年10月至2022年10月期间首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的终末期肾脏疾病患者121例为研究对象,按照治疗方法不同分为联合治疗组(血液灌流联合序贯透析治疗, $n=62$)和单一治疗组(序贯透析治疗, $n=59$)。对比两组一般资料,对比两组治疗前后氧化应激因子[MDA、晚期蛋白氧化产物(AOPPs)、超氧化物歧化酶(SOD)]、炎症因子[C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)]、营养指标[Hb、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)]水平以及治疗后KT/V水平。**结果** 治疗前,两组一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组MDA和晚期蛋白氧化产物(AOPPs)水平下降、超氧化物歧化酶(SOD)水平升高,且联合治疗组MDA、AOPPs水平低于单一治疗组、SOD水平高于单一治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平均下降,且联合治疗组低于单一治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合治疗组与单一组Hb、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)均升高,且联合治疗组水平高于单一治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,联合治疗组KT/V达标人数占比高于单一治疗组,未达标人数低于单一治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用血液灌流联合序贯透析治疗能改善终末期肾脏疾病患者氧化应激因子、炎症因子及营养指标水平,提高KT/V达标率,具有临床应用价值,值得推广。

[关键词] 终末期肾脏疾病;血液灌流联合序贯透析治疗;MDA;KT/V;Hb

Analysis of MDA, KT/V, and Hb levels in patients with end-stage renal disease treated with hemoperfusion combined with sequential dialysis

SUN Liyue*, WANG Lanxiang, ZHANG Ying, ZHANG Xiyu

(Department of Dialysis Room, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of hemoperfusion combined with sequential dialysis treatment on malondialdehyde CAS (MDA), urea clearing index (KT/V) and hemoglobin (Hb) levels in patients with end-stage renal disease. **Methods** 121 patients with end-stage renal disease admitted to Beijing Millennium Temple Hospital Affiliated to Capital Medical University from October 2021 to October 2022 were selected as the research objects, and according to different treatment methods, they were divided into the combined treatment group (hemoperfusion combined with sequential dialysis treatment, $n=62$) and monotherapy group (sequential dialysis treatment, $n=59$). The general data between the two groups were compared, the oxidative stress factor [MDA, advanced protein oxidation products (AOPPs), superoxide dismutase (SOD)], inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6)], and nutritional indexes [Hb, albumin (ALB), total protein (TP)] before and after treatment, and the KT/V level after treatment were compared between the two groups. **Results** Before

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(718251602)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院透析室,北京 100038

*通信作者:孙丽悦, E-mail: sunliyue3461@bjsjth.cn

treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in general conditions ($P > 0.05$). After treatment, the levels of MDA and advanced oxidation protein products (AOPPs) decreased in the two groups, and the levels of superoxide dismutase (SOD) increased, and the levels of MDA and AOPPs in the combined treatment group were lower than those in the monotherapy group, and the SOD level in the combined treatment group was higher than that in the monotherapy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) levels were decreased in the two groups, and the combined treatment group was lower than the single treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, Hb, albumin (ALB), and total protein (TP) in the combined treatment group and the single treatment group all increased, and the levels in the combined treatment group were higher than those in the single treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the proportion of KT/V patients in the combined treatment group was higher than that in the single treatment group, and the number of people who did not reach the standard was lower than that in the single treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Hemoperfusion combined with sequential dialysis therapy can improve the levels of oxidative stress factor, inflammatory factors and nutritional indicators for patients with end-stage renal disease, and increase the number of KT/V reaching the standard, which has clinical application value, and is worthy of promotion.

[KEY WORDS] End-stage renal disease; Hemoperfusion combined with sequential dialysis; MDA; KT/V; Hb

终末期肾脏疾病属于慢性肾脏病的最后一期,是由糖尿病肾病、遗传性肾病、高血压肾病、慢性间质性肾病等演变而成。终末期肾脏疾病临床症状及体征包括肢体水肿、恶心、呕吐、贫血、昏迷等,随着疾病的进展可导致器官衰竭甚至引起死亡,对患者生命安全危害性极大^[1-2]。据调查统计,终末期肾脏疾病发病率近几年呈增高趋势,且该疾病无法治愈,只能通过治疗延长患者生存期限,故给社会也带来了一定的压力^[3]。临床上针对终末期肾脏疾病的常用治疗方式为序贯透析(血液透析)治疗,其具有替代排毒、促肾功能恢复的作用,但该治疗方法只针对小分子物质具有较高的清除作用,对于大分子毒素清除效果不理想。研究证实,血液灌流通过体外循环的方式净化血液,其能有效清除血液中的中分子及大分子毒素,故有学者提出针对终末期肾脏病患者采用血液灌流联合序贯透析治疗^[4]。本文将分析血液灌流联合序贯透析治疗对终末期肾脏病患者丙二醛(Malondialdehyde CAS, MDA)、尿素清除指数(urea clearing index, KT/V)及血红蛋白(haemoglobin, Hb)及水平的影响,现将结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年10月至2022年10月期间首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的终末期肾脏疾

病患者121例为研究对象,按照治疗方法不同分为联合治疗组(血液灌流联合序贯透析治疗, $n=62$)和单一治疗组(序贯透析治疗, $n=59$)。两组性别、年龄、病程及疾病类型等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。纳入标准:①患者实验资料及相关数据完整;②符合《终末期肾脏疾病》^[5]的相关诊断标准;③耐受完成全程治疗者。排除标准:①配合治疗依从性较差者;②已使用免疫抑制剂治疗者;③合并其他器质性疾病者。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 单一治疗组治疗

采用序贯透析治疗(使用来自费森尤斯公司提供4008S型血液透析),每周3次,每次4h,疗程为3个月。

1.2.2 联合治疗组治疗

在对照组的基础上联合血液灌流治疗(使用来自健帆生物科技集团股份有限公司的一次性使用血液灌流器),先将灌流器串联在透析器之前,灌流、透析2h后,将灌流器取下,继续透析2h,血管通路均以肝素抗凝处理,将透析液流量设定为每分钟500mL。每月治疗2次,疗程为3个月。

1.2.3 标本采集

治疗前及治疗后在空腹状态下采集静脉血5mL,置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,

表1 两组治疗前一般情况对比 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of general conditions between the two groups before treatment $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	疾病类型[n(%)]			
					糖尿病肾病	高血压肾病	慢性肾炎	遗传性肾病
联合治疗组	62	34/28	46.58±5.16	9.12±1.11	25(40.32)	20(32.25)	12(19.35)	5(8.06)
单一治疗组	59	32/27	46.12±5.21	9.19±1.21	24(40.67)	19(32.20)	9(15.25)	7(11.86)
χ^2 值/t值		0.004	0.488	0.332			0.734	
P值		0.947	0.627	0.741			0.865	

以3 000 r/min(离心半径8 cm)离心10 min后获取上层血清,置于-20℃冰箱内冷冻待检测。

1.3 观察指标

1.3.1 两组治疗前后氧化应激因子水平对比

氧化应激因子指标包括MDA、晚期蛋白氧化产物(Advanced Oxidation Protein Products, AOPPs)、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)。采用羟胺法检测SOD,硫代巴比妥酸比色法测定MDA,酶联免疫吸附法检测血清AOPP,试剂盒均由武汉中美科技公司提供。MDA正常范围:0.3~4.6 nmol/mL, AOPPs正常范围:<60.0 μmol/L, SOD正常范围>90 U/mL^[6]。

1.3.2 两组治疗前后C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor, TNF-α)及白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)炎症因子水平对比

采用放射免疫法(来自江西特康科技有限公司配套仪器)对血清炎症因子水平进行检测。CRP正常范围:5~10 mg/L; TNF-α正常范围:40~60 ng/L, IL-6正常范围:35~50 ng/L^[7]。

1.3.3 两组治疗前后营养指标水平对比

营养指标包括Hb、白蛋白(Albumin, ALB)、总蛋白(Total Protein, TP)。采用血液分析仪对营养指标进行检测,其中Hb正常范围:120~165 g/L, ALB正常范围:35~50 g/L, TP正常范围:60~80 g/L^[8]。

1.3.4 两组治疗后KT/V情况对比

$KT/V = -\ln(R_{urea} - 0.008t - UF/PostWt) \times t$ 。其中

R_{urea}为透析后尿素浓度/透析前尿素浓度比值, t为透析时间(h), uF为透析后患者体重下降值(kg), Postwt为透析后体重(kg), ln为自然对数。KT/V>1.2为达标,反之为未达标^[9]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示计量资料,两两间数据使用t检验;以n(%)表示计数数据,采用 χ^2 检验;所有数据均以P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 氧化应激因子水平

治疗后,两组MDA、AOPPs水平下降、SOD水平升高,且联合治疗组MDA、AOPPs水平低于单一治疗组、SOD水平高于单一治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.2 炎症因子水平

治疗后,两组CRP、TNF-α、IL-6水平均下降,且联合治疗组低于单一治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 营养指标水平

治疗后,联合治疗组与单一组Hb、ALB、总蛋白TP均升高,且联合治疗组水平高于单一治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 KT/V情况

治疗后,联合治疗组KT/V达标人数占比高于单一治疗组,未达标人数占比低于单一治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

表2 两组治疗前后氧化应激因子水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ Table 2 Comparison of oxidative stress levels between the two groups before and after treatment $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	MDA(nmol/mL)		AOPPs(μmol/L)		SOD(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	62	5.12±0.13	4.11±0.34 ^a	69.89±5.61	59.33±5.12 ^a	81.33±7.69	89.93±1.12 ^a
单一治疗组	59	5.09±0.21	4.68±0.98 ^a	69.71±5.63	66.12±3.12 ^a	81.54±7.54	83.56±1.98 ^a
t值		0.949	4.315	0.176	8.755	0.151	21.916
P值		0.344	<0.001	0.860	<0.001	0.879	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

表3 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	CRP (mg/L)		TNF- α (pg/mL)		IL-6 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	62	82.23 \pm 9.23	69.01 \pm 3.35 ^a	93.19 \pm 0.11	68.01 \pm 0.21 ^a	76.69 \pm 1.21	52.21 \pm 1.14 ^a
单一治疗组	59	82.01 \pm 9.21	78.33 \pm 6.26 ^a	93.21 \pm 0.29	70.28 \pm 0.98 ^a	76.71 \pm 1.29	55.26 \pm 1.24 ^a
t值		0.131	10.279	0.506	17.817	0.087	14.094
P值		0.895	<0.001	0.613	<0.001	0.930	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

表4 两组治疗前后营养指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of nutritional indicators between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hb (g/L)		ALB (g/L)		TP (g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	62	154.31 \pm 10.12	198.21 \pm 4.56 ^a	28.54 \pm 2.36	36.11 \pm 1.23 ^a	53.35 \pm 7.89	62.64 \pm 1.15 ^a
单一治疗组	59	154.54 \pm 10.19	180.34 \pm 8.69 ^a	28.53 \pm 2.41	29.33 \pm 4.35 ^a	53.49 \pm 7.91	56.39 \pm 2.88 ^a
t值		0.124	14.261	0.023	11.789	0.097	15.816
P值		0.901	<0.001	0.981	<0.001	0.922	<0.001

注:同组间治疗前后比较,^aP<0.05。

表5 两组治疗后KT/V情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of KT/V status between the two groups after treatment [n(%)]

组别	n	KT/V	
		未达标	达标
联合治疗组	62	20 (32.25)	42 (67.74)
单一治疗组	59	41 (69.49)	18 (30.50)
χ^2 值		16.765	
P值		<0.001	

3 讨论

终末期肾脏疾病早期临床症状不明显,随着大量有害物质在机体内积累,最终损害肾脏功能,易造成器官衰竭或危及患者生命^[10]。Zhu等^[11]研究发现,炎症因子水平可有效反映炎症和多种感染性疾病的进展,其水平越高表明炎症及感染程度越重,故炎症因子测定在感染性疾病中是临床医师首选的实验室检查项目。终末期肾脏疾病是由慢性肾炎等多种疾病演变而来,其中炎症因子及氧化应激在其中发挥着重要的作用,两者水平与疾病进展呈正相关,在血液透析治疗后,往往炎症因子及氧化应激水平会得到改善。Puri等^[12]研究发现,相对单一血液透析治疗,采用血液灌流联合序贯透析治疗在改善炎症因子水平及氧化应激指标水平方面疗效更好。Cohen、Lambie等^[13-14]研究发现,血液灌流治疗原理为:在特定材料基础上通过吸附原理,充分将血液内中、大分子等有害物质吸附到固定物质上,从而达到血液净化的效果。而本文结果显示,

治疗后两组MDA、AOPPs水平下降、SOD水平升高,且联合治疗组MDA、AOPPs水平低于单一治疗组、SOD水平高于单一治疗组;治疗后两组CRP、TNF- α 、IL-6水平均下降,且联合治疗组CRP、TNF- α 、IL-6水平低于单一治疗组。该结果与Puri等^[12]研究结果大致相似,分析原因是:血液透析只能去除血液内的有害物质小分子,而血液灌流通过体外循环能将有害物质中大分子吸附掉,两个联合能充分去除掉血液内的有害物质,故净化效果更好,从而间接改善了炎症因子水平及氧化应激指标水平。Fleming等^[15]报道,终末期肾脏疾病患者往往食纳不佳,且因为代谢紊乱,严重阻碍了患者机体蛋白等营养物质的合成,故该疾病患者往往贫血指标较低,而通过相应治疗后能间接促进患者体内蛋白质等物质合成,从而提高患者的营养状况。本文研究结果显示,治疗后联合治疗组与单一组Hb、ALB、总蛋白TP均升高,且联合治疗组水平高于单一治疗组,结果与上述研究结果相一致。表明血液灌流联合序贯透析治疗能改善患者贫血状况,提高营养状况指标水平,血液灌流联合序贯透析治疗比单一血液透析治疗效果更好。进一步研究结果显示,治疗后联合治疗组KT/V达标人数占比高于单一治疗组,未达标人数占比低于单一治疗组,分析为血液灌流在清除小分子有害物质的同时,也消除了大分子有害物质,从而提高了毒素清除率。

综上所述,终末期肾脏疾病患者采用血液灌流联合序贯透析治疗能改善氧化应激、炎症因子

及营养指标水平,提高KT/V达标人数,具有临床应用价值,值得推广。

参考文献

[1] 邓林,王少清,李萃萃,等.蛋白质组学在糖尿病肾病诊断及治疗中的应用研究进展[J].保健医学研究与实践,2022,19(9):171-176.

[2] 费冰茹,周惠,王苏雨,等.终末期肾脏病血液透析患者血清LncRNA CASC15 LncRNA MALAT1表达及临床意义[J].河北医学,2022,28(7):1130-1135.

[3] 高航,谭颖颖,刘春莹.调整饮食结构防治慢性肾脏病的研究进展[J].临床误诊误治,2022,35(4):113-116.

[4] 陈忠锋,夏楠楠,李俊杰,等.血液透析联合血液灌流对终末期肾脏病患者钙磷代谢水平,血液净化相关指标及肾功能的影响[J].国际移植与血液净化杂志,2021,19(4):14-16+5.

[5] 王旭,马清.老年慢性肾脏病患者不同预后的危险因素分析及相关性研究[J].临床肾脏病杂志,2019,19(1):72-76.

[6] 杜美莲,张善宝,乔诚,等.益气活血方联合西药治疗慢性肾脏病对患者氧化应激及微炎症状态的影响[J].海南医学,2021,32(21):2752-2755.

[7] 何传梅,刘锦秀,李慧,等.高压氧辅助血液透析联合灌流治疗对终末期糖尿病肾病肾功能及免疫炎症因子的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(4):460-463.

[8] 陈孟娴,赵元刚,杨柳,等.终末期肾脏病持续非卧床腹膜透析患者血清活性维生素D与超敏C反应蛋白、白细胞介素-6和中性粒细胞/淋巴细胞比值的比值的关系[J].微循环学杂志,2022,32(1):50-53+57.

[9] 邱丰胜.血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂尿素氮肌酐尿微量白蛋白联合检测在早期诊断肾脏疾病中的价值研究[J].山西医药杂志,2022,51(14):1661-1663.

[10] 李艳静,翟南因,万芳,等.维持性血液透析患者IL-1 β 、BDNF及5-HT水平与焦虑/抑郁的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):1935-1938.

[11] Zhu L, Tong G, Yang F, et al. The role of neuroimmune and inflammation in pediatric uremia-induced neuropathy[J]. Front Immunol, 2022, 13(20):1013562.

[12] Puri I, Shirazi NM, Yap E, et al. Intestinal dialysis for conservative management of Uremia[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(1):64-70.

[13] Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020 [J]. Toxins (Basel), 2020, 12(7):439.

[14] Lambie M, Bonomini M, Davies SJ, et al. Insulin resistance in cardiovascular disease, uremia, and peritoneal dialysis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(9):721-730.

[15] Fleming D, Cunningham SA, Patel R. Contribution of Uremia to Urea plasma - Induced Hyperammonemia. Microbiol Spectr [J]. 2022, 10(1):e0194221.

(上接第1495页)

癌细胞的分化程度也越低,恶性程度越高,越容易发生淋巴结转移,TNM分期也越高^[13]。进一步对C-MYC阳性与阴性患者进行生存分析,结果显示,C-MYC阳性患者的5年生存率明显低于C-MYC阴性患者,预后更差。

综上所述,C-erbB-2和C-MYC表达情况与NSCLC临床特征相关,C-erbB-2和C-MYC表达情况与NSCLC患者预后密切相关,可作为分子标志物评估NSCLC患者预后。

参考文献

[1] Hua S, Chuanbo F, Zhonglin W, et al. The expression and prognostic significance of Topo-II and c-erbB-2 in breast cancer[J]. Minerva Med, 2020, 6(17):637-639.

[2] Moon H, Park H, Ro SW. c-Myc-driven Hepatocarcinogenesis [J]. Anticancer Res, 2021, 41(10):4937-4946.

[3] Micke P, Hengstler JG, Ros R, et al. c-erbB-2 expression in small-cell lung cancer is associated with poor prognosis[J]. Int J Cancer, 2021, 92(4):474-479.

[4] 陆舜,纪文翔,虞永峰.2014版《NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》更新解读[J].中国医师进修杂志,2015,38(5):318-320.

[5] 石韵楠,徐凯文.分析特殊染色联合免疫组化技术用于肿瘤诊断中的效果与意义[J].中国现代药物应用,2023,17

(7):49-52.

[6] Singh NK, Kar R, Mandal D. Simulation study of novel charge-plasma based ArcTFET for sensing the breast cancer biomarker (C-erbB-2) in serum[J]. IEEE Trans Nanobioscience, 2022, 10(21):650-655.

[7] 朱国荣,卞杰.P53、PCNA、C-erbB-2阳性率与肺癌预后的关系[J].河北医药,2016,38(1):84-86.

[8] 王丽娟,林晓茹,陈云婷,等.TAMs、PRL-3和C-erbB-2与乳腺癌淋巴结转移及预后的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):1044-1047,1051.

[9] Liu M, Yao B, Gui T, et al. PRMT5-dependent transcriptional repression of c-Myc target genes promotes gastric cancer progression[J]. Theranostics, 2020, 10(10):4437-4452.

[10] 李王平,马李杰,潘蕾,等.白藜芦醇对小细胞肺癌C-myc基因表达的调控研究[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(2):148-153.

[11] 李琛,杨晓光,钱海红,等.TRIM59在非小细胞肺癌中的表达、临床意义及与c-myc、CDC25A蛋白的相关性研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(2):287-291.

[12] Zhu Y, Zhou B, Hu X, et al. LncRNA LINC00942 promotes chemoresistance in gastric cancer by suppressing MSI2 degradation to enhance c-Myc mRNA stability [J]. Clin Transl Med, 2022, 12(1):703-706.

[13] Fatma H, Maurya SK, Siddique HR. Epigenetic modifications of c-MYC: Role in cancer cell reprogramming, progression and chemoresistance[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 8(83):166-176.

· 论 著 ·

尿酸、同型半胱氨酸及血脂水平在结直肠息肉患者中的变化及影响因素分析

孙海兵* 陈敏 费梦雪

[摘要] **目的** 探究尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)及血脂水平在结直肠息肉患者中的变化及影响因素分析,以探索UA、Hcy及血脂水平诊断结直肠息肉的价值。**方法** 选取2021年03月至2021年08月在合肥第二人民医院消化内科收治的结直肠息肉患者149例临床资料进行分析,另选取同期本院健康体检者60名为对照组,比较两组UA、Hcy、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,分析上述指标诊断结直肠息肉价值与腺瘤性息肉影响因素。**结果** 研究组UA、Hcy、LDL-C、TC、TG水平高于对照组,而HDL-C水平低于对照组($t=4.134$ 、 11.200 、 5.651 、 4.962 、 11.860 、 6.934 , $P<0.05$)。ROC曲线分析显示,UA、Hcy、LDL-C、HDL-C、TC、TG诊断结直肠息肉价值的AUC分别为0.659、0.818、0.722、0.723、0.824、0.791。斯皮尔曼等级相关分析显示,UA与LDL-C、TC、TG呈正相关($r=0.581$ 、 0.533 、 0.597 , $P<0.05$),与HDL-C呈负相关($r=-0.181$, $P<0.05$),Hcy与LDL-C、TC、TG呈正相关($r=0.557$ 、 0.745 、 0.649 , $P<0.05$)。二元Logistic回归分析显示,年龄、吸烟史、饮酒史、胆囊疾病、糖尿病、胰岛素使用、UA、Hcy、HDL-C、LDL-C、TC、TG均为腺瘤性息肉发生相关因素($P<0.05$)。**结论** 年龄、吸烟史、饮酒史、胆囊疾病、糖尿病、胰岛素使用、UA、Hcy、HDL-C、LDL-C、TC、TG均为腺瘤性息肉发生相关因素,且UA、Hcy及血脂水平可作为诊断结直肠息肉有效指标。

[关键词] 结直肠息肉;尿酸;同型半胱氨酸;血脂水平;影响因素

Changes and influencing factors of uric acid, homocysteine and blood lipid levels in patients with colorectal polyps

SUN Haibing*, CHEN Min, FEI Mengxue

(Department of Gastroenterology, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 230011)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of uric acid (UA), homocysteine (Hcy) and lipid levels in patients with colorectal polyps and to analyze the influencing factors in order to explore the value of UA, Hcy and lipid levels in diagnosing colorectal polyps. **Methods** The clinical data of 149 patients with colorectal polyps admitted to the Department of Gastroenterology of the Second People's Hospital of Hefei from March, 2021 to August, 2021 were selected for analysis, and another 60 patients with health check-ups in our hospital during the same period were selected as the control group, and the levels of UA, Hcy, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC), and triglyceride (TG) were compared between the two groups to analyze the value of the above indicators in diagnosing colorectal polyps and the factors affecting adenomatous polyps. **Results** The levels of UA, Hcy, LDL-C, TC, and TG in the study group were higher than those in the control group, while the levels of HDL-C were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=4.134$, 11.200 , 5.651 , 4.962 , 11.860 , 6.934 , $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the AUCs of the diagnostic value

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b033)

作者单位:合肥市第二人民医院安徽医科大学附属合肥医院消化内科,安徽,合肥 230011

*通信作者:孙海兵, E-mail: sunhaibing19920520@126.com

1.2.2 信息收集

收集研究组对象相关资料,包括一般资料(性别、年龄、身高、体重,计算体质量指数)、合并症(高血压、冠心病史、胆囊疾病、糖尿病)、病理学特征[腺瘤性息肉组(管状腺瘤+管状绒毛状腺瘤+绒毛状腺瘤+锯齿状腺瘤)、非腺瘤性息肉组(错构瘤性息肉+炎症息肉+增生性息肉)]、血脂水平(HDL-C、LDL-C、TC、TG)、UA、Hcy、吸烟史、喝酒史、胰岛素使用。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 进行数据分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,诊断价

值评估采用 ROC 曲线分析;相关通过 Spearman 相关系数进行分析,影响因素通过二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 UA、Hcy、血脂水平比较

研究组 UA、Hcy、LDL-C、TC、TG 水平高于对照组,而 HDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 UA、Hcy、血脂水平诊断结直肠息肉价值分析

ROC 曲线分析显示,UA、Hcy、LDL-C、HDL-C、TC、TG 诊断结直肠息肉价值的 AUC 分别为 0.659、0.818、0.722、0.723、0.824、0.791。见表 2、图 1。

表 2 UA、Hcy、血脂水平诊断结直肠息肉效能分析
Table 2 Efficacy analysis of UA, Hcy and serum lipids

检验结果变量	AUC	标准误	95% CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度	P 值
UA	0.659	0.043	0.574~0.744	323.845	0.312	0.812	0.500	<0.001
Hcy	0.818	0.018	0.883~0.954	7.355	0.729	0.812	0.917	<0.001
LDL-C	0.722	0.037	0.650~0.794	3.165	0.385	0.718	0.667	<0.001
HDL-C	0.723	0.038	0.648~0.798	1.500	0.355	0.772	0.583	<0.001
TC	0.824	0.019	0.886~0.961	4.855	0.716	0.899	0.817	<0.001
TG	0.791	0.031	0.730~0.852	1.815	0.517	0.617	0.900	<0.001

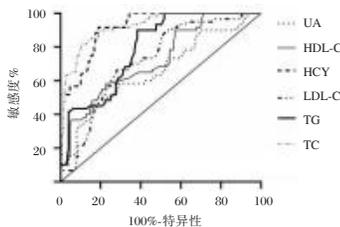


图 1 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves

2.3 UA、Hcy 水平与血脂相关性分析

斯皮尔曼等级相关分析显示,UA 与 LDL-C、TC、TG 呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$),Hcy 与 LDL-C、TC、TG 呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 UA、Hcy 水平与血脂相关性分析

Table 3 Association analysis of UA and Hcy levels with serum lipids

斯皮尔曼等级相关系数	HDL-C	LDL-C	TC	TG
UA	r 值 -0.181	0.581	0.533	0.597
	P 值 0.009	<0.001	<0.001	<0.001
Hcy	r 值 -0.029	0.557	0.745	0.649
	P 值 0.677	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 腺瘤性息肉影响因素分析

根据病理类型可将患者分为腺瘤性息肉组 82

例、非腺瘤性息肉组 67 例,二元 Logistic 回归分析显示,年龄、吸烟史、饮酒史、胆囊疾病、糖尿病、胰岛素使用、UA、Hcy、LDL-C、TC、TG 均为腺瘤性息肉发生危险因素,HDL-C 为腺瘤性息肉发生保护因素($P < 0.05$)。见表 4、5。

3 讨论

多项研究已经证实,血脂和 UA 异常与结肠直肠息肉的发展之间存在联系^[6-8]。血脂异常会促进胆汁分泌,增加结肠中次级胆汁酸含量、胆汁酸和中性固醇浓度,激活 α -蛋白激酶 C,导致结肠上皮细胞和腺瘤性细胞增殖异常,促进结肠息肉发展^[9-10]。既往研究表明,结直肠息肉形成过程的复杂病理生理机制会影响尿酸水平^[8]。UA 水平升高导致结肠息肉发生的机制可能是血清 UA 诱发氧化应激、炎症、致使一氧化氮合成减少和胰岛素抵抗;而肠道炎症可导致肠粘膜发生慢性损伤,致使结肠息肉发生;同时,升高的 UA 水平也可能激活辅酶 II 氧化酶的活性,引起活性氧增加,促进增加转化生长因子- β 表达,并介导肠道息肉形成^[8,11]。高水平同型半胱氨酸和细胞异型增生之间的关系已经引起了临床众多关注^[5]。同型半胱

表4 腺瘤性息肉组、非腺瘤性息肉组一般资料分析
[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 4 General data analysis of adenomatous polyp group and non-adenomatous polyp group [n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

指标	分类	腺瘤性 息肉组 (82)	非腺瘤性 息肉组 (67)	χ^2/t 值	P值
性别	男	55(67.07)	37(55.22)	2.192	0.139
	女	27(32.93)	30(44.78)		
年龄(岁)		57.61±5.17	54.51±5.57	2.377	0.02
体质量指数 (kg/m ²)	>24	41(50)	28(41.79)	0.999	0.317
	≤24	41(50)	39(58.21)		
高血压史	有	38(46.34)	24(35.82)	1.680	0.195
	无	44(53.66)	43(64.18)		
冠心病史	有	31(37.8)	23(34.33)	0.193	0.661
	无	51(62.2)	44(65.67)		
胆囊疾病	有	32(39.02)	14(20.9)	5.678	0.017
	无	50(60.98)	53(79.1)		
糖尿病	有	41(50)	17(25.37)	9.406	0.002
	无	41(50)	50(74.63)		
胰岛素使用	有	33(40.24)	7(10.45)	16.669	<0.001
	无	49(59.76)	60(89.55)		
吸烟史	有	47(57.32)	25(37.31)	5.908	0.015
	无	35(42.68)	42(62.69)		
饮酒史	有	39(47.56)	14(20.9)	11.44	0.001
	无	43(52.44)	53(79.1)		
UA(μmol/L)		378.33±52.56	352.75±53.29	2.937	0.004
Hcy(μmol/L)		11.05±3.11	9.25±2.31	3.932	<0.001
HDL-C(mmol/L)		1.14±0.32	1.41±0.32	5.123	<0.001
LDL-C(mmol/L)		3.59±0.52	3.27±0.53	3.705	<0.001
TC(mmol/L)		6.15±0.46	5.08±0.39	15.111	<0.001
TG(mmol/L)		2.08±0.39	1.68±0.44	5.878	<0.001

表5 腺瘤性息肉影响因素 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of factors influencing adenomatous polyps

变量	B值	S.E.值	Wald值	OR值	95% CI	P值
年龄	0.110	0.034	10.623	1.116	1.045~1.193	0.001
吸烟史	0.789	0.397	3.959	2.201	1.012~4.788	0.047
饮酒史	1.044	0.430	5.898	2.840	1.223~6.594	0.015
胆囊疾病	1.457	0.444	1.060	2.580	1.662~3.772	0.003
糖尿病	1.534	0.424	13.108	4.636	2.021~10.637	<0.001
胰岛素使用	2.172	0.520	17.420	8.778	3.165~24.344	<0.001
UA	0.009	0.003	7.824	1.009	1.003~1.016	0.005
Hcy	0.228	0.062	13.397	1.256	1.111~1.418	<0.001
HDL-C	-2.530	0.563	20.169	0.080	0.026~0.240	<0.001
LDL-C	1.197	0.352	11.567	3.312	1.661~6.603	0.001
TC	5.301	0.813	42.488	200.518	40.731~987.147	<0.001
TG	2.227	0.45	24.471	9.275	3.838~22.417	<0.001

氨酸是含硫氨基酸的一种,与恶性肿瘤的发展密切相关;高浓度的Hcy引起体内各种基因的异常甲基化,导致转录和翻译的异常,从而导致结肠粘膜的不典型增生和结直肠息肉的发生;同时体内过量Hcy的积累可促进氧化应激的发展,加速炎症的发生,破坏了正常的结肠粘膜,导致了结

直肠息肉的形成^[12]。本研究结果亦显示,结直肠息肉患者存在血脂异常,UA、Hcy水平升高;且UA、Hcy与血脂水平存在相关。分析在于:脂肪被动员并分解成甘油和脂肪酸,可以成为嘌呤合成的原料。嘌呤合成增加后可增强分解代谢,最终导致UA增加^[4,8]。Hcy和血糖水平之间的关系被认为涉及胰岛素调节,胰岛素也可以通过调节肝脏巯基酶活性调节Hcy的代谢和改变Hcy的水平,在胰岛素相对缺乏或胰岛素抵抗的情况下,Hcy水平增加^[13]。

二元 Logistic 回归分析还显示,年龄、吸烟史、饮酒史、胆囊疾病、糖尿病、胰岛素使用亦为腺瘤性息肉发生相关因素。分析为^[14-15]:吸烟可引发机体炎症反应,进而增加结肠粘膜细胞DNA突变风险,致使腺瘤性息肉发生风险增加。具备长期饮酒史患者摄入乙醇含量较高,致使胆汁代谢发生改变,进而增加腺瘤性息肉发生风险;胆囊疾病与腺瘤性息肉相关分析与两者暴露危险因素(肥胖、代谢综合征、胰岛素抵抗)相同,胆囊疾病患者存在较多的脱氧胆汁酸,可促进形成腺瘤性息肉;糖尿病患者机体多存在严重胰岛素抵抗,胰岛素水平升高促进细胞有丝分裂,产生大量胰岛素生长因子,其与受体结合后可对细胞凋亡过程产生抑制,进而促使腺瘤性息肉发生^[15]。而年龄越高患者糖尿病、血脂异常与代谢综合征发生风险更高,而血脂水平与腺瘤性息肉发生相关密切。

综上所述,UA、Hcy及血脂水平可作为诊断结直肠息肉有效指标,年龄、吸烟史、饮酒史、胆囊疾病、糖尿病、胰岛素使用、UA、Hcy、HDL-C、LDL-C、TC、TG均为腺瘤性息肉发生相关因素,临床针对上述患者开展结肠镜检查有利于癌前筛查。

参考文献

[1] Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. [J]. Gastroenterology, 2020, 159(5):1916-1934.e2.

[2] Mareth K, Gurm H, Madhoun MF. Endoscopic Recognition and Classification of Colorectal Polyps. [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(2):227-240.

[3] 关颖. 优质护理对内镜下结直肠息肉切除患者术后康复的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3):173-175.

[4] 鲁明,徐斌,张伟. 血脂、尿酸水平与中老年人结直肠息肉相关性[J]. 华南预防医学, 2020, 46(3):254-256.

狼疮性肾炎患者外周血 *miR-1-5p* 表达与 Th17/Treg 平衡的相关性及临床意义

韩志峰* 岳璐玉 韩东

[摘要] 目的 探讨狼疮性肾炎(LN)患者外周血 *miR-1-5p* 表达与 Th17/Treg 平衡的相关性及临床意义。方法 收集2021年12月至2022年12月间在山东国欣颐养集团枣庄中心医院接受治疗的 SLE 患者 170 例作为研究对象,其中 86 例被诊断为 LN 入 LN 组,其余 84 例入单纯 SLE 组,对比其外周血 *miR-1-5p* 表达量、Th17/Treg 相关细胞因子水平的差异,采用 Pearson 检验分析 LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量与 Th17/Treg 相关细胞因子水平的相关性。随访并根据 LN 患者的治疗预后分为预后良好组($n=66$)、预后不良组($n=20$),对比其外周血 *miR-1-5p* 表达量、Th17/Treg 相关细胞因子水平的差异,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 *miR-1-5p* 表达量对 LN 患者治疗结局的预测价值。结果 入院即刻, LN 组患者的外周血 *miR-1-5p* 表达水平及血清 TGF- β 、IL-10 水平低于单纯 SLE 组,血清 IL-17、TNF- α 水平高于单纯 SLE 组患者,差异均有统计学意义($t=6.108, 7.437, 6.606, 9.208, 11.096, P<0.05$)。Pearson 检验发现, LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量与 Th17 相关细胞因子 IL-17、TNF- α 水平呈负相关,与 Treg 相关因子 TGF- β 、IL-10 水平呈正相关($P<0.05$)。预后不良组患者的外周血 *miR-1-5p* 表达水平及血清 TGF- β 、IL-10 水平低于预后良好组,血清 IL-17、TNF- α 水平高于预后良好组患者,差异均有统计学意义($t=2.754, 5.352, 5.442, 6.488, 8.285, P<0.05$)。ROC 曲线显示, LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量预测治疗预后不良的最佳截断值为 1.025, AUC 为 0.780 [95% CI 0.695~0.864], 对应的灵敏度、特异度分别为 74.14%、70.18%。结论 LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量下降,与 Th17/Treg 失衡存在紧密关联,且对远期治疗结局具有一定早期预警价值。

[关键词] 狼疮性肾炎; *miR-1-5p*; Th17/Treg 平衡

Correlation between *miR-1-5p* expression and Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with lupus nephritis and the clinical significance

HAN Zhifeng*, YUE Luyu, HAN Dong

(Department of Rheumatology and Immunology, Zaozhuang Central Hospital of Shandong Guoxin Yiyang Group, Zaozhuang, Shandong, China, 277000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between the expression of *miR-1-5p* and Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with lupus nephritis (LN) and their clinical significance. **Methods** A total of 170 patients with SLE treated in Zaozhuang Central Hospital of Shandong Guoxin Yiyang Group from December 2021 to December 2022 were collected as study objects, among which 86 patients were diagnosed with LN and classified as LN group, and the remaining 84 patients were classified as simple SLE group. The differences of *miR-1-5p* expression and Th17/Treg-related cytokine levels in peripheral blood were compared. Pearson test was used to analyze the correlation between the expression level of *miR-1-5p* and Th17/Treg-related cytokines in peripheral blood of LN patients. LN patients were followed up and divided into the good

基金项目:山东省科技攻关项目(2007GG20002006)

作者单位:山东国欣颐养集团枣庄中心医院风湿免疫科,山东,枣庄 277000

*通信作者:韩志峰, E-mail: 18106320272@163.com

prognosis group ($n=66$) and the poor prognosis group ($n=20$) according to the treatment prognosis. The difference in peripheral blood *miR-1-5p* expression and Th17/Treg related cytokine levels was compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of peripheral blood *miR-1-5p* expression on the treatment outcome of LN patients. **Results** Immediately after admission, the expression level of *miR-1-5p* in peripheral blood and the levels of serum TGF- β and IL-10 in the LN group was lower than those in the simple SLE group, the levels of serum IL-17 and TNF- α were higher than those in the simple SLE group, with statistical significance ($t=6.108, 7.437, 6.606, 9.208, 11.096, P<0.05$). Pearson test results showed that the expression level of *miR-1-5p* in peripheral blood of patients with LN was negatively correlated with the levels of Th17-related cytokines IL-17 and TNF- α , positively correlated with the levels of Treg-related cytokines TGF- β and IL-10 ($P<0.05$). The expression level of *miR-1-5p* in peripheral blood and the levels of serum TGF- β and IL-10 of patients with poor prognosis were lower than those of patients with good prognosis, the levels of serum IL-17 and TNF- α were higher than those of good prognosis group ($t=2.754, 5.352, 5.442, 6.488, 8.285, P<0.05$). The ROC curve showed that the optimal cut-off value of *miR-1-5p* expression in peripheral blood for predicting poor prognosis in patients with LN was 1.025, and the AUC was 0.780 [95% CI 0.695~0.864]. The corresponding sensitivity and specificity were 74.14% and 70.18%, respectively. **Conclusion** The decreased expression of *miR-1-5p* in peripheral blood of patients with LN is closely related to the imbalance of Th17/Treg, and has a certain early warning value for the long-term treatment outcome.

[KEY WORDS] Lupus nephritis; *miR-1-5p*; Th17/Treg balance

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种好发于青年女性、累及多脏器的自身免疫性疾病,其发病是一个多因素综合作用的结果,研究指出SLE患者存在T淋巴细胞减少、T淋巴细胞功能下降、B细胞过度增生,同时体内产生的大量自身抗体与相应自身抗原结合形成免疫复合物沉积在身体各个组织脏器,引起急慢性炎症及狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)等组织坏死^[1-2]。LN是指SLE患者合并双肾免疫性损害,伴有一系列肾损害的临床表现如血尿、蛋白尿、肾功能不全等。LN病情持续进展后可致终末期肾病出现,目前较多研究方向病情相似的LN患者经规范化治疗后远期结局存在较大差异,推测存在某些影响病情走势的重要因素存在。miRNA属于非编码小分子RNA,与机体的免疫调节密切相关,近年已在胃癌、肝癌等多种常见肿瘤组织中发现其异常表达^[3-4],且最新研究^[5]指出*miR-1-5p*修饰的脐带间充质干细胞对SLE的Treg细胞具有免疫调节作用,而Treg失衡已经被证实发生在SLE及LN的发生发展过程中发挥重要作用^[6],该研究结果提示*miR-1-5p*表达变化参与了SLE及相关并发症的进展。本文以此为切入点探讨LN患者中*miR-1-5p*的表达变化及其带来的后果,旨在为后续LN患者的病情评估、预后不良风险分层、临床治疗方案制

定等提供更多参考指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2021年12月至2022年12月间在山东国欣颐养集团枣庄中心医院接受治疗的SLE患者170例作为研究对象,其中86例被诊断为LN入LN组,其余84例入单纯SLE组,均由患者本人签署知情同意书。纳入标准:①符合临床LN诊断标准^[7];②LN患者入组前3个月内无免疫抑制剂、激素类药物服用史;③SLE活动度评分 >4 分^[7],疾病处于活动期;④资源入组、临床资料完整。排除标准:①合并严重肝功能异常、心功能异常;②合并恶性肿瘤性疾病;③确诊SLE前以及存在其他肾脏疾病;④治疗依从性差或者治疗期间转院者;⑤妊娠或者哺乳期女性。LN组、单纯SLE组的基础资料具有可比性($P<0.05$)。见表1。本研究经医院伦理委员会审核并批准。

1.2 外周血单个核细胞(PBMCs)*miR-1-5p*表达量测定

入组患者治疗前留取2 mL外周静脉血,与2 mL PBS等体积混匀后加入淋巴细胞分离液,速度2 000 r/min、半径10 cm离心2 min后,吸管吸取中间白膜层至离心管、加入PBS后吹打混匀,

速度 1 500 r/min、半径 10 cm 离心 7 min 后弃上清,再次加入 PBS 吹打混匀,经速度 1 000 r/min、半径 10 cm 离心 4 min 后弃上清。以 U6 作为内参设计引物序列如下: *miR-1-5p* 上游引物 5'-TC-GAAGCTAGTGAGATGAGG-3', 下游引物 5'-CATGATGAAGCTGAAGTGAGCC-3'; U6 上游引物 5'-AGCTGAACGTGAGCCGTGCGTAA-3', 下游引物 5'-GTAGAAGTCGAAGCTTGATGA-3'。采用反转录试剂盒将 *miR-1-5p* 反转录为 cDNA, 采用在 ABI 7500 型荧光定量 PCR 仪进行实时荧光定量 PCR 检测, 扩增条件: 95℃ 预变性 10 min, 95℃ 变性 15 s、60℃ 复性 60 s, 共计 45 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 *miR-1-5p* 的相对表达量。

1.3 血清 Th17/Treg 相关细胞因子水平检测

入组即刻(药物治疗前), 留取所有患者的外周静脉血标本, 分离血清后使用酶联免疫试剂盒测定其中 Th17 细胞因子[白介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]、Treg 细胞因子[转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)]的水平。

1.4 临床资料收集及预后评估

收集入组患者的临床资料, 包括性别、年龄、体质指数、SLE 病程、活动性评分值。LN 患者进行随访及预后评估, 随访终点为 2023 年 3 月 1 日或者该日期前患者确诊不良预后的日期, 随访途径为门诊定期复查、电话等。预后不良定义如下: 患者病情进展至终末期肾病、肾小球滤过率下降 >50%、血清肌酐水平倍增、全因死亡。将所有患者分为预后不良组、预后良好组。

1.5 统计学方法

使用软件 SPSS 22.0 对数据进行处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用 t 检验。外周血 *miR-1-5p* 表达量对 LN 患者预后不良的预测价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 两组基础资料比较

LN 组、单纯 SLE 组患者的性别、年龄、体质指数、SLE 病程、活动性评分值的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基础资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	男/女	年龄 (周岁)	体质指数 (kg/m ²)	SLE 病程 (月)	活动性评分 (分)
LN 组	86	11/75	30.82±7.10	23.18±4.30	9.37±1.65	15.48±2.79
单纯 SLE 组	84	12/72	30.76±6.88	23.11±3.97	9.29±1.06	15.57±2.60
χ^2/t 值		0.081	0.056	0.110	0.375	0.217
P 值		0.776	0.955	0.912	0.708	0.828

2.2 两组外周血 *miR-1-5p* 表达及 Th17/Treg 相关因子水平比较

入院即刻, LN 组患者的外周血 *miR-1-5p* 表达水平低于单纯 SLE 组; 血清细胞因子 IL-17、TNF- α 水平高于单纯 SLE 组患者, TGF- β 、IL-10 水平低于单纯 SLE 组患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组外周血 *miR-1-5p* 表达及 Th17/Treg 相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of peripheral blood *miR-1-5p* expression and Th17/Treg related factor levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>miR-1-5p</i>	IL-17 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)
LN 组	86	1.09±0.18	19.02±3.49	15.17±2.17	10.06±1.19	36.56±5.20
单纯 SLE 组	84	1.29±0.28	16.03±2.12	12.84±1.92	11.18±1.76	40.92±6.88
t 值		5.553	6.732	7.408	4.871	4.669
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量与 Th17/Treg 相关因子水平的相关性

Pearson 检验发现, LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达量与 Tn17 相关细胞因子 IL-17、TNF- α 水平呈负相关, 相关系数 r 分别为 -0.351、-0.374; 与 Treg 相关因子 TGF- β 、IL-10 水平呈正相关, 相关系数分别为 0.388、0.319 ($P < 0.05$)。

2.4 不同预后 LN 患者外周血 *miR-1-5p* 表达及 Th17/Treg 相关因子水平比较

86 例 LN 患者随访期出现不良预后 20 例并归于预后不良组, 其余 66 例归于预后良好组。预后不良组患者的外周血 *miR-1-5p* 表达水平低于预后良好组; 血清细胞因子 IL-17、TNF- α 水平高于预后良好组患者, TGF- β 、IL-10 水平低于预后良好组患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 不同预后LN患者外周血 *miR-1-5p* 表达及 Th17/Treg 相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood *miR-1-5p* expression and Th17/Treg related factor levels between LN patients with different prognosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>miR-1-5p</i>	IL-17 (ng/mL)	TNF- α (ng/mL)	TGF- β (ng/mL)	IL-10 (ng/mL)
预后良好组	66	1.12 \pm 0.20	18.06 \pm 2.14	14.18 \pm 1.97	10.62 \pm 1.88	37.94 \pm 4.53
预后不良组	20	0.99 \pm 0.12	22.18 \pm 3.42	18.43 \pm 2.14	8.23 \pm 1.20	32.01 \pm 3.22
t 值		2.754	6.488	8.285	5.352	5.442
P 值		0.007	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 LN患者外周血 *miR-1-5p* 表达量对治疗结局的预测价值

ROC曲线显示, LN患者外周血 *miR-1-5p* 表达量预测治疗预后不良的最佳截断值为 1.025, AUC 为 0.780 [95% CI: 0.695~0.864], 灵敏度、特异度分别为 74.14%、70.18%。见图 1。

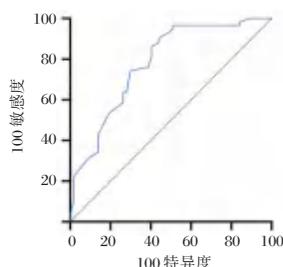


图1 ROC曲线
Figure 1 ROC curve

3 讨论

SLE、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中发现存在多种 miRNAs 的表达变化, 且参与疾病进展。*miR-1-5p* 最早被发现特异性表达于心肌细胞、骨骼肌细胞中, 可通过靶向组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase4, HDAC4) 促进肌肉分化, 且在胚胎干细胞、心肌细胞的发育中也有重要作用^[8]。且较多研究^[9-10]指出 *miR-1-5p* 在胆囊癌等恶性肿瘤组织中表达下调, 通过靶向 Notch2 抑制细胞增殖、迁移和侵袭。最新发现在类风湿性关节炎患者中存在 *miR-1* 表达变化^[11], 可用于患者的筛查。在对 MRL/lpr 狼疮小鼠的研究^[12]中发现, *miR-1-5p* 修饰的 UC-MSCs 可能通过促进 Treg 细胞和 Th2 细胞分化以减轻肾组织和肺组织损害。以上研究结论均提示 *miR-1-5p* 参与多种自身免疫性疾病的发生发展, 且在本文中也显示 LN

组、单纯 SLE 组中存在 *miR-1-5p* 的表达差异, 具体表现为 LN 组中 *miR-1-5p* 表达量较低, 提示低表达的 *miR-1-5p* 可能参与 SLE 患者的肾功能损害进展。

Th17/Treg 细胞均为 T 细胞的辅助细胞, 通过分泌细胞因子的形式参与炎症反应过程。Th17 及其分泌的细胞因子主要发挥促炎作用, 而 Treg 及其分泌的细胞因子主要通过抑制 Th17 反应来调节免疫平衡^[13]。Th17/Treg 平衡的维持对机体内环境稳态非常重要, LN 发病时存在 Th17 细胞过度分化并导致一系列促炎细胞因子分泌; Treg 被抑制, 引起 Th17/Treg 轴失衡, 且病理状态下 Treg 具有效应 CD4⁺ T 细胞的特征, 在接受外部信号后分化为产生 IL-17 等促炎因子的 Th17 样细胞, 进一步加剧炎症反应^[14]。既往研究^[15]也指出糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗方案主要通过改善 LN 患者外周血 Th17/Treg 比值来缓解病情, 且 Th17/Treg 有可能作为预测 LN 患者治疗反应的敏感性指标。鉴于 Th17/Treg 失衡在 LN 发生发展过程中扮演的关键性角色, 某些影响 Th17/Treg 轴功能的关键分子可能左右疾病进展速度及治疗结局。

为明确 *miR-1-5p* 是否通过影响 Th17/Treg 轴平衡而参与 LN 进展, 文中进一步经相关性分析证实, LN 患者中 *miR-1-5p* 表达量与 Th17 分泌的细胞因子水平呈负相关, 与 Treg 分泌的细胞因子水平呈正相关, 推测 *miR-1-5p* 可能具有抑制 Th17、增强 Treg 的功能, 而 *miR-1-5p* 表达抑制可能通过该途径参与 SLE、LN 的进展。关于 *miR-1-5p* 具体作用于何种分子、调控何种信号通路而产生对 Th17/Treg 轴平衡的影响, 目前尚不明了、是下一步需要深入研究的内容。

LN 患者在入院后早期已经存在外周血 *miR-1-5p* 的明显表达变化, 是否对远期随访预后存在早期预警价值。文中用 ROC 曲线结果明确了该猜想, 结果发现当外周血 *miR-1-5p* 表达量 < 1.025 时, 远期预后不良的风险较高, 预测的灵敏度、特异度达 74.14%、70.18%。提示在 LN 患者入院后早期可将外周血 *miR-1-5p* 表达量作为常规检查项目, 若发现其存在异常低表达应高度警惕远期预后不良风险, 及时完善其他检查项目并制定针对性治疗方案、尽可能优化治疗结局。

综上所述, 可得出结论: LN 患者存在外周血 *miR-1-5p* 异常低表达, 且与 Th17、Treg 相关细胞因

子水平存在紧密关联,对患者远期的治疗预后也有一定预警价值。检测外周血 *miR-1-5p* 表达量可能有益于 LN 患者的筛查、病情评估、治疗结局预测等,是一个简便可靠的全新 miRNA 指标。

参考文献

- [1] Peng LY, Liu JB, Zuo HJ, et al. Unusual presentation of systemic lupus erythematosus as hemophagocytic lymphohistiocytosis in a female patient: A case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(4): 909-917.
- [2] 刘怡,谭静雅,卿红梅,等. 系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞亚群和亲环素 A 的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6):885-889.
- [3] Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(6):1230-1241.
- [4] Westermann R, Zobbe K, Cordtz R, et al. Increased cancer risk in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus compared with the general population: A Danish nationwide cohort study[J]. Lupus, 2021, 30(5):752-761.
- [5] 胡明智,张晶莹,杨国安,等. miR-1-5p 修饰脐带间充质干细胞对系统性红斑狼疮 T 淋巴细胞亚群的免疫调节[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(31):4928-4931.
- [6] Akbarzadeh R, Riemekasten G, Humrich JY. Low-dose interleukin-2 therapy: a promising targeted therapeutic approach for systemic lupus erythematosus [J]. Curr Opin Rheumatol, 2023, 35(2):98-106.
- [7] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(2):88-94.
- [8] Connolly M, Garfield BE, Crosby A, et al. miR-1-5p targets TGF- β R1 and is suppressed in the hypertrophying hearts of rats with pulmonary arterial hypertension [J]. PLoS One, 2020, 15(2):e0229409.
- [9] Hua CB, Song SB, Ma HL, et al. MiR-1-5p is down-regulated in gallbladder carcinoma and suppresses cell proliferation, migration and invasion by targeting Notch2 [J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(1):200-208.
- [10] Zhu X, Luo X, Long X, et al. CircAGO2 promotes colorectal cancer progression by inhibiting heat shock protein family B (small) member 8 via miR-1-3p/retinoblastoma binding protein 4 axis[J]. Funct Integr Genomics, 2023, 23(2): 78.
- [11] Mahmoudi Z, Karamali N, Roghani SA, et al. Efficacy of DMARDs and methylprednisolone treatment on the gene expression levels of HSPA5, MMD, and non-coding RNAs MALAT1, H19, miR-199a-5p, and miR-1-3p, in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108878.
- [12] 胡明智,丁丽丽,张晶莹,等. miR-1-5p 修饰的脐带间充质干细胞对 MRL/lpr 狼疮小鼠的治疗作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(13):1550-1556.
- [13] Wang B, Jiang X, Li Y, et al. YY1 alleviates lupus nephritis-induced renal injury by reducing the Th17/Treg cell ratio via the IFN- γ /Fra2 axis[J]. Lab Invest, 2022, 102(8):872-884.
- [14] 吴奇俊,宋志强. Th17 细胞在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2020, 42(4):489-491.
- [15] 许嵘,钟一红,朱加明. Th17/Treg 在早期判断狼疮性肾炎治疗反应中的应用价值[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(1):27-34.

(上接第 1504 页)

- [5] 孙翻霞,曾玥,张鸣号. 同型半胱氨酸诱导血管平滑肌细胞增殖、迁移及表型转化过程中 cTRP9 表达的改变[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(11):1115-1119.
- [6] 刘永江,刘启明,邵占功,等. P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 在结直肠息肉、肿瘤中的表达及其与 Hp 感染的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(2):352-356.
- [7] Lam AY, Duloy AM, Keswani RN. Quality Indicators for the Detection and Removal of Colorectal Polyps and Interventions to Improve Them. [J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2022, 32(2):329-349.
- [8] 王伟,崔莲,姜同学,等. 无症状结直肠息肉患者血糖血脂和尿酸水平分析[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(4):529-532.
- [9] 周瑾,梁钰,侯利丹,等. 结直肠息肉与血脂异常关系的回顾性研究[J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(5):314-318.
- [10] 武良琴,李小萍,何薇. 外周血脂水平与结直肠息肉的相关性分析[J]. 医学综述, 2021, 27(14):2904-2908.
- [11] 苏成霞,聂璐. 结直肠腺瘤性息肉患者尿酸、炎症因子与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(3):164-167.
- [12] 邵晓晓,史睿昕,朱浩奇,等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平与溃疡性结肠炎的关系[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(10):52-55+38.
- [13] 曹光琼,邓莹,方红丽,等. 用纵向队列法分析昆明地区体检人群同型半胱氨酸对血压、血糖及血脂的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(6):76-81.
- [14] 李薇,洪旭,白志刚. 2 型糖尿病患者结肠腺瘤性息肉发病的危险因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(14):1471-1474.
- [15] 余凤娇,陈倩文. 老年 2 型糖尿病患者合并结肠腺瘤性息肉的高危因素分析[J]. 临床消化病杂志, 2022, 34(6):450-453.

血清 ALP、BUN 及 LDL-C 水平与中老年高血压患者 血压节律及 MACE 的关系

王萍玉^{1*} 张秀娟² 宋玉珠¹

[摘要] **目的** 探究血清碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与中老年高血压血压节律及不良心血管事件(MACE)关系。**方法** 选取2017年1月至2020年9月青海省红十字医院收治的312例中老年高血压患者,分为非杓型组240例、杓型组72例;另以100名健康体检者为对照组。比较三组血清ALP、肾功能及脂代谢水平;采用Pearson相关性分析法探究血清指标与夜间血压下降率关系。随访截至2022年9月20日,统计不良心血管事件(MACE)发生情况;采用Cox风险比例回归分析探究MACE发生影响因素;绘制ROC曲线探究血清指标对MACE预测价值。**结果** 非杓型组血清ALP、BUN、LDL-C均较杓型组、对照组升高,且杓型组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清ALP、BUN、LDL-C与夜间SBP下降率($r = -0.572, -0.395, -0.414$)、夜间DBP下降率($r = -0.489, -0.403, -0.408$)均呈负相关($P < 0.05$)。随访期间,非杓型组MACE总发生率20.42%,高于杓型组的6.94%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。非杓型高血压、血清ALP、BUN、LDL-C均是中老年高血压MACE发生的危险因素($P < 0.05$)。血清ALP、BUN、LDL-C及联合检测预测高血压MACE发生的ROC曲线下面积分别为0.750、0.710、0.773、0.884($P < 0.05$)。**结论** 中老年高血压患者血清ALP、BUN、LDL-C水平升高,且与血压昼夜节律密切相关,联合检测三者水平对高血压MACE有一定预测价值。

[关键词] 原发性高血压; 血压昼夜节律; 碱性磷酸酶; 尿素氮; 脂代谢; 不良心血管事件

Relationship between the levels of serum ALP, BUN and LDL - C and blood pressure rhythm and MACE in middle-aged and elderly patients with hypertension

WANG Pingyu^{1*}, ZHANG Xiujuan², SONG Yuzhu¹

(1. Department of Distribution of Disease, Qinghai College of Health Sciences and Technology, Xining, Qinghai, China, 810000; 2. Department of Internal Medicine, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai, China, 810000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between the levels of serum alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) with blood pressure rhythm and major adverse cardiovascular events (MACE) in middle - aged and elderly hypertension. **Methods** 312 middle-aged and elderly patients with hypertension in Qinghai Red Cross Hospital were selected from January 2017 to September 2020, and they were divided into the non-dipper group (240 cases) and the dipper group (72 cases), and another 100 healthy people with physical examination were selected as the control group. The levels of serum ALP, renal function and lipid metabolism were compared among the three groups. The relationship between serum indicators and rate of nocturnal blood pressure drop was explored by Pearson correlation analysis. The follow-up was until September 20, 2022, and the incidence of adverse cardiovascular events (MACE) was counted; Cox hazard ratio regression analysis was used to explore the influencing factors of MACE; ROC curves were drawn to explore the predictive value of serum indicators for MACE. **Results** The levels of serum ALP,

基金项目:青海省自然科学基金项目(20190105393)

作者单位:1.青海卫生职业技术学院预防医学教研室,青海,西宁810000

2.青海省红十字医院内科,青海,西宁810000

*通信作者:王萍玉, E-mail:361694455@139.com

BUN and LDL-C in the non-dipper group were higher than those in the dipper group and the control group, and the levels in the dipper group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Serum ALP, BUN and LDL-C were negatively correlated with the rate of nocturnal SBP drop ($r=-0.572, -0.395, -0.414$) and rate of nocturnal DBP drop ($r=-0.489, -0.403, -0.408$) ($P<0.05$). During the follow-up, the total incidence rate of MACE in the non-dipper group was 20.42%, which was higher than that in the dipper group (6.94%; $P<0.05$). Non-dipper hypertension, serum ALP, BUN and LDL-C were risk factors for MACE occurrence in middle-aged and elderly hypertension ($P<0.05$). The areas under the ROC curves of serum ALP, BUN, LDL-C and combined detection in predicting the occurrence of MACE in hypertension were 0.750, 0.710, 0.773 and 0.884 respectively ($P<0.05$).

Conclusion The levels of serum ALP, BUN and LDL-C are elevated in middle-aged and elderly patients with hypertension, and are closely correlated with blood pressure circadian rhythm, and the combined detection of the three indicators has a certain predictive value for hypertensive MACE.

[KEY WORDS] Essential hypertension; Blood pressure circadian rhythm; Alkaline phosphatase; Blood urea nitrogen; Lipid metabolism; Adverse cardiovascular events

高血压是以中老年为主要发病群体的常见心血管疾病,随着病情进展,高血压可导致心、脑、肾脏等靶器官损害,导致不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生^[1]。血压正常节律变化对保护血管结构、维持器官功能具有重要意义^[2],正因如此,临床对高血压防控已从过去单纯控制血压转向兼顾血压节律调控,探究与之相关指标并进行靶向调控是目前研究热点。碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)可参与血管内膜钙化斑块形成,影响血管结构及功能,与高血压发生有一定关联^[3]。尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(serum creatinine, SCr)是反映肾小球滤过功能的指标,与肾损伤有关,监测其变化有助于临床高血压肾损伤监测^[4]。此外,高血压和脂代谢紊乱可相互影响,且二者均是影响动脉粥样硬化的危险因素,因此临床重视高血压脂代谢监测^[5]。本研究旨在探究中老年原发性高血压患者血清ALP、肾功能指标、脂代谢变化,并分析其与血压昼夜节律关系及对MACE的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对照

选取2017年1月至2020年9月青海省红十字会医院收治的312例中老年高血压患者,纳入标准:符合原发性高血压诊断^[6];年龄 ≥ 45 岁;无降压治疗史或已停用降压药 >2 周;精神认知正常;自愿接受研究及随访。排除标准:高脂血症;肾功能不全者;合并原发性心肌病、先天性心脏病、持续性房颤、起搏器植入、急性心脑血管疾病;伴肝功能衰竭、器质性肾功能损害、血液系统疾病、传染性疾

病、免疫疾病、恶性肿瘤、糖尿病等其他严重基础疾病;近期有降脂药服用;妊娠或哺乳期女性。剔除或脱落标准:同时参与其他临床试验,中途自愿退出研究,失访。另选取同期、同年龄段100名健康体检者为对照组。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集

收集纳入对象性别、年龄、体重指数、吸烟史、高血压家族史、高血压分级。

1.2.2 动态血压监测

所有患者入组后,采用全自动无创袖带血压监测仪监测24h动态血压,记录24h平均收缩压(24h systolic blood pressure, 24h SBP)、24h平均舒张压(24h diastolic blood pressure, 24h DBP)、日间平均收缩压(day systolic blood pressure, dSBP)、日间平均舒张压(day diastolic blood pressure, dDBP)、夜间平均收缩压(night systolic blood pressure, nSBP)、夜间平均舒张压(night diastolic blood pressure, nDBP),夜间平均收缩压下降率= $(\text{日间平均收缩压}-\text{夜间平均收缩压})/\text{日间平均收缩压}[\times 100\%$,其值在10%~20%视为正常血压昼夜节律(杓型组, $n=72$), $<10\%$ 为异常血压昼夜节律(非杓型组, $n=240$)^[2]。

1.2.3 血清指标

采集所有研究对象入组后第二天清晨外周静脉血8mL,离心后(3 500 r/min、离心半径10 cm、10 min)分离血清,于 -20°C 条件下保存待测。采用全自动生化分析仪检测血清ALP、肾功能指标[BUN、血肌酐(SCr)]及脂代谢指标[总胆固醇

(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)]水平。

1.2.4 随访

出院后采用门诊、电话随访相结合形式,每3个月随访1次,记录患者MACE^[7]发生情况,包括心肌梗死、不稳定心绞痛、心力衰竭、脑卒中等。随访截至2022年9月30日,以因MACE再入院为随访终点。312例患者根据是否发生MACE分为MACE组54例与非MACE组258例。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件分析数据,连续变量以($\bar{x} \pm s$)描述,比较行独立样本 t 检验或方差分析;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验或Fisher精确概率法;相关性检验采用Pearson相关性分析法;采用Cox风险比例回归分析探究患者MACE发生的影响因素;绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评价血清指标对高血压患者MACE预测价值;以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料、24 h动态血压参数及血清指标比较

三组性别、年龄、体重指数、吸烟史、高血压家族史、高血压分级、SCr、TC、TG、HDL-C比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);非杓型组24 hSBP、24 hDBP、nSBP、nDBP均较杓型组升高,夜间SBP下降率、夜间DBP下降率均较杓型组降低,非杓型组血清ALP、BUN、LDL-C均较杓型组、对照组升高,且杓型组血清ALP、BUN、LDL-C均较对照组升高,上述比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 高血压患者血清ALP、BUN、LDL-C与夜间血压下降率相关性

Pearson相关性分析显示,高血压患者血清ALP、BUN、LDL-C与夜间SBP下降率、夜间DBP下降率均呈负相关($P < 0.05$),其中ALP与LDL-C互呈正相关($P < 0.05$),夜间SBP下降率与夜间DBP下降率互呈正相关($P < 0.05$)。见表2。

表1 三组一般资料、24 h动态血压参数及血清指标比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 1 Comparison of general data, 24-hour ambulatory blood pressure parameters and serum indicators among the three groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

项目	非杓型组($n=240$)	杓型组($n=72$)	对照组($n=100$)	$\chi^2/F/t$ 值	P 值
性别(男/女)	128/112	38/34	53/47	0.008	0.996
年龄(岁)	59.62±10.45	58.71±9.64	56.79±10.08	2.706	0.068
体重指数(kg/m ²)	23.56±3.54	23.39±2.84	23.07±3.02	0.777	0.460
吸烟史	127(52.92)	34(47.22)	41(41.00)	4.125	0.127
高血压家族史	51(21.25)	14(19.44)	16(16.00)	1.234	0.539
高血压分级					
1级	42(17.50)	12(16.22)		0.717	0.699
2级	97(40.42)	34(45.95)			
3级	101(42.08)	28(37.84)			
24 hSBP(mmHg)	163.38±14.52	152.32±12.57		5.839	<0.001
24 hDBP(mmHg)	113.84±12.75	101.46±14.42		7.006	<0.001
dSBP(mmHg)	170.26±15.48	166.95±18.24		1.525	0.128
dDBP(mmHg)	110.15±10.74	107.48±12.16		1.793	0.074
nSBP(mmHg)	151.85±12.82	136.01±10.85		9.509	<0.001
nDBP(mmHg)	104.57±9.43	96.72±9.23		6.225	<0.001
夜间SBP下降率(%)	6.95±2.92	14.27±4.24		16.661	<0.001
夜间DBP下降率(%)	7.14±3.85	13.35±3.16		12.479	<0.001
ALP(U/L)	117.62±35.84 ^{ab}	100.74±26.82 ^a	62.08±14.70	117.356	<0.001
BUN(mmol/L)	6.51±2.42 ^{ab}	4.76±1.68 ^a	4.12±1.05	56.036	<0.001
SCr(μ mol/L)	85.65±17.28	83.44±18.96	80.28±21.64	2.940	0.054
TC(mmol/L)	4.58±0.77	4.43±0.92	4.37±1.02	2.399	0.092
TG(mmol/L)	1.52±0.45	1.49±0.41	1.47±0.34	0.632	0.532
HDL-C(mmol/L)	1.65±0.39	1.72±0.48	1.75±0.51	2.095	0.124
LDL-C(mmol/L)	2.85±0.58 ^{ab}	2.32±0.53 ^a	2.01±0.69	75.661	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与杓型组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 高血压患者血清ALP、BUN、LDL-C与夜间血压下降率相关性(r)

Table 2 Correlation between serum ALP, BUN, LDL-C and nocturnal blood pressure drop rate in patients with hypertension (r)

	ALP	BUN	LDL-C	夜间SBP下降率	夜间DBP下降率
ALP	1.000	0.138	0.357 ^a	-0.572 ^a	-0.489 ^a
BUN		1.000	0.205	-0.395 ^a	-0.403 ^a
LDL-C			1.000	-0.414 ^a	-0.408 ^a
夜间SBP下降率				1.000	0.306 ^a
夜间DBP下降率					1.000

注:^aP<0.05。

2.3 非杓型组与杓型组MACE发生情况比较

截至2022年9月30日,患者随访时间15~51个月,中位随访时间33个月;结果显示,非杓型组

MACE总发生率20.42%,高于杓型组的6.94%,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 MACE组与非MACE组血清ALP、BUN、LDL-C水平比较

结果显示,MACE组血清ALP、BUN、LDL-C水平均较非MACE组升高,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.5 影响MACE发生的多因素COX风险比例回归分析

以是否发生MACE为因变量,矫正性别、年龄、体重指数、吸烟史、高血压家族史、高血压分级、服用抗高血压药物、SCr、TC、TG、HDL-C因素,结果显示,非杓型高血压、血清ALP、BUN、LDL-C均是中老年高血压患者MACE发生的危险因素(P<0.05)。见表5。

表3 非杓型组与杓型组MACE发生率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of MACE incidence rates between non-dipper group and dipper group [n(%)]

组别	n	心肌梗死	不稳定心绞痛	心力衰竭	脑卒中	全因死亡	总发生率
非杓型组	240	13(5.42)	23(9.58)	6(2.50)	5(2.08)	2(0.83)	49(20.42)
杓型组	72	1(1.39)	3(4.17)	0(0.00)	1(1.39)	0(0.00)	5(6.94)
χ ² 值		2.096	2.384				7.024
P/Fisher P值		0.148	0.123	0.342	1.000	1.000	0.008

表4 MACE组与非MACE组血清ALP、BUN、LDL-C水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum ALP, BUN and LDL-C levels between MACE group and non-MACE group ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALP (U/L)	BUN (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
MACE组	54	134.86±26.25	7.19±2.76	3.19±0.51
非MACE组	258	109.30±29.94	5.88±2.24	2.63±0.55
t值		5.821	3.746	6.887
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表5 影响MACE发生的多因素COX风险比例回归分析

Table 5 Multivariate Cox proportional risk regression analysis affecting MACE

因素	HR值	95% CI		P值
		下限	上限	
非杓型高血压	3.502	1.896	10.728	<0.001
ALP	2.052	1.296	5.374	<0.001
BUN	1.787	1.124	3.768	0.006
LDL-C	2.325	1.406	4.865	<0.001

2.6 血清ALP、BUN、LDL-C对MACE发生的预测价值

以患者是否发生MACE为状态变量,以血清ALP、BUN、LDL-C及三者联合预测概率为检验变

量绘制ROC曲线,结果显示,ALP、BUN、LDL-C及三者联合检测预测高血压MACE发生的ROC曲线下面积分别为0.750、0.710、0.773、0.884(P<0.05)。见图1、表6。

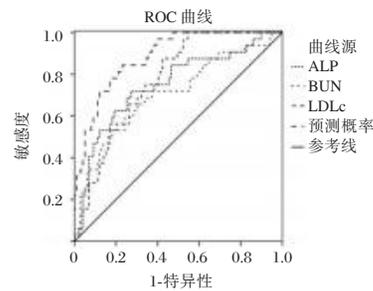


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curves

3 讨论

人体正常生理状态下血压周期为24h,表现出两峰一谷“长柄杓型”的节律性波动,这对保障机体重要脏器灌注、维持正常生理活动十分重要;受年龄、疾病、药物等因素影响,当血压昼夜节律变化时,正常生理体液调节出现紊乱,各靶器官为适应这种改变可发生一定损害;此外,血压节律变化还

表6 血清ALP、BUN、LDL-C预测高血压MACE发生的ROC曲线下面积

Table 6 Areas under ROC curves of serum ALP, BUN and LDL-C in predicting MACE in hypertension

指标	AUC	SE值	95% CI		Cut-off值	敏感度	特异度	P值
			下限	上限				
ALP	0.750	0.052	0.647	0.852	123.26	0.722	0.702	<0.001
BUN	0.710	0.056	0.601	0.820	6.90	0.648	0.682	<0.001
LDL-C	0.773	0.041	0.692	0.854	2.75	0.870	0.740	<0.001
三者联合	0.884	0.030	0.825	0.944		0.907	0.636	<0.001

与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、高尿酸血症等病理改变关系密切,这些病理改变与高血压病情进展及MACE发生有关^[8]。关注高血压患者血压节律变化,寻找与MACE发生关联密切的指标十分必要。

血管钙化是动脉粥样硬化的重要病理表现,ALP是一种能将相应底物去磷酸化的酶,可水解焦磷酸盐,而后者恰是血管钙化的抑制剂,因此ALP可能参与血管病变。研究显示^[9],血清ALP与外周肱动脉血压、中心动脉收缩压、脉压均呈现独立正相关。BUN是反映肾小球滤过功能指标之一,当各种原因引起肾小管通透性升高或肾损伤时,血BUN可明显升高,因此对高血压患者而言,长期血压过高可通过引起肾动脉粥样硬化、肾脏灌注来影响肾组织结构、功能,最终导致血BUN升高^[10]。LDC-C是反映脂代谢的常见指标,高血压与脂代谢紊乱可相互促进、相互影响,一方面血脂紊乱可参与血管内、中膜损伤,影响血管舒缩功能,参与心血管疾病发生、进展;另一方面高血压通过介导血管内皮损伤、氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗等过程也能影响脂代谢^[11]。本文研究结果显示,高血压患者血清ALP、BUN、LDL-C均升高,且非杓型组高于杓型组,ALP、BUN、LDL-C均与患者夜间SBP及DBP下降率均呈负相关,提示ALP、BUN、LDL-C参与高血压发生及血压昼夜节律变化。逐一分析原因:ALP可通过介导血管钙化、钙磷乘积异常来影响血管内皮功能、血管弹性及生理体液调节等过程,故能影响血压节律变化;高血压患者肾脏长期处于超负荷状态,可引起肾内动脉阻力升高、肾血管损伤、肾小管通透性改变,故血BUN水平上升;低密度脂蛋白是运载胆固醇进入外周组织细胞的脂蛋白,其水平过高时,携带的胆固醇可堆积于血管壁,促进动脉粥样硬化进程,继而影响血压节律变化。本文还发现,ALP、BUN、LDL-C均是MACE发生的危险因素,其预测高MACE发生的ROC曲线下面积分

别为0.750、0.710、0.773,且联合预测价值更高,为0.884,提示ALP、BUN、LDL-C联合检测有助于预测MACE发生风险。研究显示^[12],升高的ALP可通过焦磷酸盐途径参与血管钙化形成,引起血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化等病理改变,从而影响血管结构、功能,导致血压升高以及MACE发生。高血压肾病患者血清BUN明显升高,且与肾功能损伤程度关系密切,而肾功能损害可通过介导炎症反应、氧化应激损伤进一步加重血管内皮损伤,加快动脉粥样硬化进程,导致血压进一步升高、促进动脉粥样硬化进程,从而增加MACE风险^[13]。LDL-C一直被认为是心血管疾病发生的独立危险因素,也是调脂治疗的重点^[14]。上述研究报道支持本文结果。

此外,本研究显示,非杓型血压也是MACE发生危险因素,这可能因为非杓型血压不仅意味着靶器官长时间承受着高负荷,同时说明患者血管弹性、顺应性下降,血管内皮细胞再生能力较差,出现缺血性事件时不易形成侧支循环,故MACE风险较高^[15]。

综上所述,中老年原发性高血压患者可伴血清ALP、BUN、LDL-C水平升高,且与血压昼夜节律有关,联合检测三者水平对患者MACE发生风险有一定预测价值。

参考文献

- [1] 陈祥,李苏宁,王馨,等.我国中年人群高血压、超重和肥胖的发病率及其与心血管事件的关系[J].中华心血管病杂志,2020,48(1):47-53.
- [2] 吴雪怡,马文君,邹玉宝,等.血压昼夜节律与年轻高血压患者靶器官损伤的相关性[J].中国循环杂志,2020,35(11):1103-1107.
- [3] Lee JH, Lee JW, Lee YJ. The Relationship between Serum Alkaline Phosphatase and Arterial Stiffness in Korean Adults [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(12):1084-1091.
- [4] 韩莹,贾慧慧,赵哲,等.高血压患者肾功能指标与BPV及细胞因子水平的相关性研究[J].重庆医学,2020,49(21):3643-3646.
- [5] 郭明秋,殷晓捷,刁殿琰,等.脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J].中国动脉硬化杂志,2021,29(2):149-155.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
- [7] 刘杨,王敏,徐枫,等.血清碱性磷酸酶对老年冠心病患者不良心血管事件的预测价值[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(6):583-586.

· 论 著 ·

血清 Galectin-9、CXCL10 对急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后慢血流现象的预测效能

顾冬冬* 程健 孔菲菲 吴海艳 刘玉飞

[摘要] **目的** 探讨血清半乳糖凝集素-9(galectin-9)、血清 CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)对急性心肌梗死(AMI)患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后冠状动脉慢血流(CSF)现象的评估价值。**方法** 选取2019年12月至2022年12月合肥京东方医院收治的102例行急诊PCI术的AMI患者为研究组,另外选取同期来本院体检的100名健康体检者作为健康组。根据PCI术后连续校正TIMI帧数(CTFC)计数法将AMI患者分为CSF组(CTFC \geq 27帧)37例、血流正常组(CTFC $<$ 27帧)65例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Galectin-9、CXCL10 水平,采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 Galectin-9、CXCL10 对AMI患者急诊PCI术后CSF的预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析探讨AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素。**结果** 研究组血清 Galectin-9、CXCL10 水平均高于健康组($t=21.002, 10.869, P<0.05$)。CSF组血清 Galectin-9、CXCL10 水平高于血流正常组($t=10.929, 11.133, P<0.05$)。血清 Galectin-9、CXCL10 两者联合预测的AUC为0.901(0.864~0.938),优于单一检测($P<0.05$)。CSF组高脂血症史比例、术中低血压比例、收缩压、舒张压、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、N末端脑钠肽前体(NTproBNP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、中性粒/淋巴细胞比率(NLR)、空腹血糖(FPG)及美国纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅲ~Ⅳ级占比高于血流正常组,LVEF低于血流正常组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,术中出现低血压、Galectin-9 \geq 9.00 $\mu\text{g/L}$ 、CXCL10 \geq 9.82 ng/mL是AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素($P<0.05$)。**结论** 血清 Galectin-9、CXCL10 水平升高与AMI患者急诊PCI术后慢血流现象密切相关,可作为评估AMI患者急诊PCI术后慢血流现象的生物学指标,且两者联合预测的效能更高。

[关键词] 半乳糖凝集素-9; CXC 趋化因子配体 10; 急性心肌梗死; 冠状动脉慢血流

Predictive effect of serum galectin-9 and CXCL10 on slow blood flow in patients with acute myocardial infarction after emergency PCI

GU Dongdong*, CHENG Jian, KONG Feifei, WU Haiyan, LIU Yufei

(Department of Emergency Medicine, Hefei Jing Dong Hospital, Hefei, Anhui, China, 231131)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of serum galectin-9 (Galectin-9) and serum CXC chemokine ligand 10 (CXCL10) in evaluating coronary slow flow (CSF) after emergency percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 102 AMI patients who underwent emergency PCI in Hefei BOE Hospital from December 2019 to December 2022 were selected as the study group, and 100 healthy people who came to our hospital for physical examination during the same period were selected as the healthy group. AMI patients were divided into the CSF group (CTFC \geq 27 frames, $n=37$) and the normal flow group (CTFC $<$ 27 frames, $n=65$) according to continuous corrected TIMI frame count (CTFC) after PCI. Serum galectin-9 and CXCL10 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum galectin-9 and CXCL10 on CSF in AMI patients after emergency PCI. Multivariate Logistic regression

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(17040804023)

作者单位:合肥京东方医院急诊医学科,安徽,合肥231131

*通信作者:顾冬冬, E-mail: gudd6684932@163.com

analysis was used to explore the influencing factors of CSF in AMI patients after emergency PCI. **Results** The serum galectin-9 and CXCL10 levels in the study group were higher than those in the healthy group ($t=10.929, 11.133, P<0.05$). The serum galectin-9 and CXCL10 levels in the CSF group were higher than those in the normal blood flow group ($t=10.929, 11.133, P<0.05$). The combined prediction of serum galectin-9 and CXCL10 for the AUC was 0.901 (0.864-0.938), which was superior to a single detection ($P<0.05$). The proportion of history of hyperlipidemia, proportion of intraoperative hypotension, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), Cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), fasting blood glucose (FPG) and New York Heart Association (NYHA) classification III~IV grade proportion in the CSF group were higher than those in the normal blood flow group, and LVEF was lower than that in the normal blood flow group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that hypotension, galectin-9 $\geq 9.00 \mu\text{g/L}$, CXCL10 $\geq 9.82 \text{ ng/mL}$ were the influencing factors of CSF in AMI patients after emergency PCI ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated levels of serum galectin-9 and CXCL10 are closely related to the phenomenon of slow blood flow in AMI patients after emergency PCI, which can be used as biological indicators to evaluate the phenomenon of slow blood flow AMI patients after emergency PCI, and the combination of the two has a higher predictive effect.

[**KEY WORDS**] Galactosin-9; CXC chemokine ligand 10; Acute myocardial infarction; Coronary slow flow

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 为常见的心血管疾病, 致死率极高^[1]。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是临床治疗 AMI 最有效手段, 通过器械机械方式直接开通闭塞血管, 以恢复心肌灌注。但部分患者急诊 PCI 术后出现冠状动脉慢血流 (coronary slow flow, CSF) 现象, 导致心梗面积增大、死亡风险升高^[2]。术后仅可采用补救性应对措施, 所以对 CSF 的预测至关重要。血清半乳糖凝集素-9 (galectin-9) 可趋化并激活嗜酸性粒细胞, 促进细胞黏附, 引发冠状动脉斑块病变^[3]。血清 CXC 趋化因子配体 10 (CXC Chemokine Ligand 10, CXCL10) 促使 T 细胞分化效应增强, 从而调节免疫反应, 同时 CXCL10 还可抑制血管生成^[4]。乔海霞等^[5]研究发现 AMI 患者血清 CXCL10 水平对 PCI 术预后具有较高的预测价值。因此, 本研究拟探讨血清 Galectin-9、CXCL10 对 AMI 患者急诊 PCI 术后 CSF 的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月至 2022 年 12 月合肥京东方医院收治的 102 例行急诊 PCI 术的 AMI 患者作为研究对象, 其中男性 68 例, 女性 34 例, 平均年龄 (64.35 ± 5.74) 岁。纳入标准: ①符合 AMI 诊断标

准^[6]; ②行急诊 PCI 术; ③患者/家属知情同意。排除标准: ①临床资料不全者; ②合并脑肺肝功能障碍; ③合并严重感染; ④心源性休克者; ⑤精神不正常者。

另选取同期来本院体检 100 名作为健康组, 其中男性 62 名, 女性 38 名, 平均年龄 (64.42 ± 5.71) 岁。研究组性别、年龄与健康组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本院医学伦理委员已审核批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 临床资料

收集 AMI 患者的临床资料, 包括年龄、体质指数、美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级、吸烟史、基础病史 (高血压、糖尿病、高脂血症)、收缩压、舒张压等。

1.2.2 血清 Galectin-9、CXCL10 水平检测

采集纳入对象入院当天的静脉血样 5 mL, 离心 20 min (离心半径 10 cm, 3 500 r/min) 后取上清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清 Galectin-9、CXCL10 水平, 试剂盒购自上海生工生物工程股份有限公司, 操作流程参考说明书。采用 Sysmex XE-2100 全自动血细胞分析仪检测白细胞 (white blood cell, WBC), 采用 AU5800 全自动生化分析仪 (美国 Beckman Coulter 公司) 检测空腹血糖 (Fasting blood glucose, FPG)、肌酸激酶同工酶

(creatinase isoenzyme, CK-MB)、三酰甘油(triacylglycerol, 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)、中性粒/淋巴细胞比率(Neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)等指标。采用酶联免疫吸附法检测N末端脑钠肽前体(N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NTproBNP)、电化学发光法检测心肌肌钙蛋白I(Cardiac Troponin I, cTnI)。

1.2.3 急诊PCI术后慢血流现象评估

入院时行冠状动脉造影检查,显示罪犯血管位置和血流情况,采用TIMI血流分级评估(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI) PCI术前血流,采用连续校正的TIMI帧数(correctedTIMIframecount, CTFC)计数法评估PCI术后血流。最终根据患者PCI术后CTFC计数法分为CSF组(CTFC \geq 27帧)37例、血流正常组(CTFC<27帧)65例。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,行t检验;计数资料用n(%)描述,行 χ^2 检验;采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清Galectin-9、CXCL10对CSF的预测价值,采用多因素logistic逐步回归分析探讨AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清Galectin-9、CXCL10水平比较

研究组血清Galectin-9、CXCL10水平均高于健康组(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清Galectin-9、CXCL10水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Galectin-9 and CXCL10 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Galectin-9($\mu\text{g/L}$)	CXCL10(ng/mL)
健康组	100	4.13 \pm 0.83	6.42 \pm 1.24
研究组	102	8.42 \pm 1.87	9.13 \pm 2.17
t值		21.002	10.869
P值		<0.001	<0.001

2.2 血流正常组与CSF组血清Galectin-9、CXCL10水平比较

CSF组血清Galectin-9、CXCL10水平高于血流正常组(P<0.05)。见表2。

表2 血流正常组与CSF组血清Galectin-9、CXCL10水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Galectin-9 and CXCL10 levels between normal blood flow group and CSF group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Galectin-9($\mu\text{g/L}$)	CXCL10(ng/mL)
血流正常组	65	6.88 \pm 1.65	7.31 \pm 1.95
CSF组	37	11.12 \pm 2.24	12.32 \pm 2.55
t值		10.929	11.133
P值		<0.001	<0.001

2.3 血清Galectin-9、CXCL10对AMI患者急诊PCI术后CSF的预测价值

血清Galectin-9、CXCL10预测AMI患者急诊PCI术后CSF的AUC分别为0.819、0.754,两者联合预测的AUC为0.901。见表3、图1。

表3 血清Galectin-9、CXCL10对AMI患者急诊PCI术后CSF的预测价值

Table 3 The predictive value of serum Galectin-9 and CXCL10 on CSF in patients with AMI after emergency PCI

检测指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度	P值
Galectin-9	0.819	0.767-0.871	9.00 $\mu\text{g/L}$	0.655	0.948	0.002
CXCL10	0.754	0.716-0.792	9.82 ng/mL	0.577	0.948	0.004
Galectin-9+CXCL10	0.901	0.864-0.938		0.884	0.845	0.001

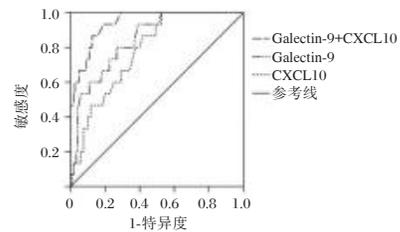


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.4 AMI患者急诊PCI术后慢血流现象的单因素分析

CSF组患者高脂血症史比例、术中出现低血压比例、收缩压、舒张压、TG、LDL-C、NTproBNP、cTnI、CK-MB、NLR、FPG水平及NYHA分级III~IV级占比均高于血流正常组患者,LVEF低于血流正常组患者(P<0.05)。见表4。

2.5 AMI患者急诊PCI术后CSF多因素Logistic回归分析

将AMI患者急诊PCI术后是否出现CSF作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析有意义指标及Galectin-9、CXCL10作为自变量进行多因素Logistic逐步回归分析,结果显示,术中低血压、Galectin-9

表4 AMI患者急诊PCI术后慢血流现象的单因素分析
[($\bar{x} \pm s$), n(%)]

Table 4 Univariate analysis of slow blood flow in AMI patients after emergency PCI [($\bar{x} \pm s$), n(%)]

维度	血流正常组 (n=65)	CSF组 (n=37)	t/ χ^2 值	P值
性别(男/女)	40/25	28/15	2.121	0.145
年龄(岁)	61.54±5.23	6.28±6.16	0.201	0.841
体质量指数(kg/m ²)	22.34±4.25	23.07±4.27	0.149	0.882
吸烟史	6(9.23)	8(21.62)	3.057	0.080
基础病史				
高血压	26(40.00)	8(21.62)	3.584	0.058
高脂血症	24(36.92)	21(56.75)	4.837	0.028
糖尿病	8(12.31)	10(27.02)	3.515	0.061
收缩压(mmHg)	145.03±14.24	155.65±15.49	3.508	0.001
舒张压(mmHg)	96.57±9.54	107.54±10.67	5.543	<0.001
TG(mmol/L)	1.88±0.42	2.34±0.57	4.659	<0.001
TC(mmol/L)	4.64±1.05	5.13±1.21	0.545	0.485
HDL-C(mmol/L)	1.13±0.28	1.05±0.21	0.486	0.564
LDL-C(mmol/L)	2.65±0.64	3.34±0.75	3.157	<0.001
NTproBNP(μ g/L)	1.51±0.36	1.98±0.54	5.265	<0.001
cTnI(μ g/L)	27.15±2.61	52.34±5.15	21.545	<0.001
CK-MB(U/L)	264.54±25.87	374.57±35.94	14.631	<0.001
WBC($\times 10^9$)	9.75±2.16	10.23±2.25	0.274	0.675
NLR	3.72±0.85	6.44±1.43	3.636	<0.001
LVEF(%)	54.57±5.19	51.26±4.79	2.654	<0.001
FPG(mmol/L)	6.22±1.46	7.54±1.78	4.050	<0.001
术中出现低血压	18(27.69)	19(51.35)	5.709	0.017
NYHA分级				
II	40(61.53)	14(37.83)		
III~IV	25(38.46)	23(62.16)	5.316	0.021

$\geq 9.00 \mu\text{g/L}$ 、CXCL10 $\geq 9.82 \text{ ng/mL}$ 是AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素($P < 0.05$)。见表5。

3 讨论

对于AMI患者,尽早开通罪犯血管利于缓解症状、降低病死率,95%PCI术可改善冠状动脉机械狭窄,但慢血流现象导致部分患者心肌未得到有效灌注^[7]。慢血流现象会致使被挽救心肌细胞减少,梗死面积扩大,且会升高心力衰竭、恶性心律失常、心源性猝死等心血管事件发生风险^[8]。文献发现,STEMI患者急诊PCI术后SCF/NCF发生率可达30%,与本研究报道的CSF发生率36.27%相符^[9]。其发生机制与中性粒细胞聚集、缺血再灌注损伤、冠脉介入治疗相关血管痉挛及微血栓形成等因素有关^[10]。因此术前行CSF预测,术后予以针对性防治十分重要。

Galectin-9属于半乳糖凝集素家族成员,可诱导T淋巴细胞凋亡,参与细胞聚集、增殖、存活和炎症免疫调节过程^[11]。既往研究表明,Galectin-9可抑制患儿机体Th1细胞免疫功能,同时促进Th2细胞表达,使细胞免疫功能降低,促进支气管哮喘进展^[12]。本研究发现,研究组血清Galectin-9水平高于健康组;CSF组血清Galectin-9水平高于血流正常组。提示血清Galectin-9水平在AMI患者中

表5 AMI患者急诊PCI术后CSF的多因素Logistic回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of CSF phenomena in AMI patients after emergency PCI

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
术中出现低血压(参照组为否)	0.776	0.164	22.389	2.173(1.575~2.996)	<0.001
Galectin-9 $\geq 9.00 \mu\text{g/L}$ (参照组为 $<9.00 \mu\text{g/L}$)	1.149	0.267	18.519	3.155(1.870~5.325)	<0.001
CXCL10 $\geq 9.82 \text{ ng/mL}$ (参照组为 $<9.82 \text{ ng/mL}$)	0.913	0.208	19.267	2.492(1.658~3.746)	<0.001

表达上调,且与患者急诊PCI术后慢血流现象有关。究其原因,炎症反应参与动脉粥样硬化各阶段,已证实与内皮功能障碍、微血管冠脉功能障碍有关,也参与慢血流现象发生^[13]。而Galectin-9可对炎症细胞产生调控作用,增强调节性T淋巴细胞抑制功能^[14]。本研究结果显示,血清Galectin-9预测AMI患者急诊PCI术后CSF的AUC为0.819;Galectin-9 $\geq 9.00 \mu\text{g/L}$ 是AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素。提示检测血清Galectin-9水平可协助评估AMI患者出现急诊PCI术后CSF的风险。

趋化因子属于小分子多肽类物质,可诱导免疫细胞、炎症细胞定向趋化,与靶细胞细胞膜上相应受体结合,使靶细胞定向转移至感染部位,且与

炎症疾病进展有关^[15]。CXCL10又称IFN- γ 诱导蛋白10(IP-10),是CXC趋化因子家族成员,与多种疾病的免疫调控有关^[16]。本研究发现,研究组血清CXCL10水平高于健康组;CSF组血清CXCL10水平高于血流正常组。提示血清CXCL10在AMI患者中呈高表达,且与患者急诊PCI术后CSF有关。究其原因,AMI患者冠脉闭塞、血流中断、心肌缺血坏死,研究发现在不同时期心肌梗死中,CXC趋化因子表达均上调^[17]。本研究结果显示,血清CXCL10预测AMI患者急诊PCI术后CSF的AUC为0.754;且CXCL10 $\geq 9.82 \text{ ng/mL}$ 是AMI患者急诊PCI术后CSF的影响因素,表明CXCL10可作为预测AMI患者急诊PCI术后CSF

的辅助指标,且CXCL10高表达会增加患者出现急诊PCI术后CSF的风险。血清Galectin-9和CXCL10联合检测的AUC最高,所以可作为AMI患者急诊PCI术后CSF的预测指标。术中低血压与缺血再灌注损伤有关,冠脉适当灌注压可为缺血后再灌注提供条件,而低血压使微血管内血液流变学改变,大量血小板在P-选择素、细胞因子的作用下形成血小板栓子及微血栓,引发慢血流现象。

综上所述,血清Galectin-9、CXCL10水平升高与AMI患者急诊PCI术后CSF密切相关,可作为评估AMI患者急诊PCI术后CSF的生物学指标,且两者联合预测的效能更高。

参考文献

- [1] Rubinfeld GD, Berger JS, Smilowitz NR. Acute Myocardial Infarction Following Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding: Incidence, Predictors, Management, and Outcomes [J]. *Am J Med*, 2022, 135(8):e263-e278.
 - [2] Zayat AE, Abdelaziz M, Yousry A, et al. Evolution of Diastolic Dysfunction in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon and Acute Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Cardiovasc Imaging*, 2021, 29(4):347-356.
 - [3] Kremers BMM, Posma JN, Heitmeier S, et al. Discovery of four plasmatic biomarkers potentially predicting cardiovascular outcome in peripheral artery disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):18388.
 - [4] 李松,黄恩有,何建静,等.狼疮性肾炎患者血清中CXCL9、CXCL10、CXCL11的表达研究[J].*河北医药*, 2019,41(2):260-262.
 - [5] 乔海霞,王鹏飞,郭靖涛,等.血清Adropin、CXCL10水平对AMI患者PCI术后发生主要不良心血管事件的预测价值[J].*山东医药*, 2021,61(4):32-35.
 - [6] 洪涛.欧洲心脏病学会2017版急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南更新之我见[J].*中国介入心脏病学杂志*, 2017,25(9):483-485.
 - [7] 张伟,赵红艳,杜凤立,等.182例急性ST段抬高型心肌梗死患者术后30d冠脉慢血流/无复流危险因素分析[J].*山东大学学报(医学版)*, 2019,57(11):9-15+41.
 - [8] 白文楼,陈涛,孟存良,等.比伐芦定联合重组人尿激酶原对老年急性心肌梗死患者直接PCI术后慢血流/无复流的影响及安全性[J].*临床心血管病杂志*, 2019,35(7):595-599.
 - [9] Shah GA, Malik T, Farooqi S, et al. Frequency and impact of slow flow / no flow in primary percutaneous coronary intervention [J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(11):2548-2553.
 - [10] 徐佳,孙林.冠状动脉慢血流现象的风险标志物及预测因子的研究进展[J].*心血管病学进展*, 2019,40(2):238-242.
 - [11] 桑翠. IL-17及Gal-9/Tim-3信号通路在永久性房颤患者中的作用[D].长春:吉林大学, 2018.
 - [12] He W, Fang Z, Wang F, et al. Galectin-9 significantly prolongs the survival of fully mismatched cardiac allografts in mice [J]. *Transplantation*, 2009, 12(6):782-790.
 - [13] 谢仁古丽·阿力木,曾雪娇,庞楠楠,等. TIM-3/galectin-9参与慢性淋巴细胞白血病患者T细胞的负性调控[J].*细胞与分子免疫学杂志*, 2020,36(11):1021-1025.
 - [14] 杨春,殷宇岗,王靖宇,等.老年稳定性冠心病患者血清CXCL12和TNF- α 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J].*江苏医药*, 2022,48(10):999-1002.
 - [15] Tavakolian Ferdousie V, Mohammadi M, Hassanshahi G, et al. Serum CXCL10 and CXCL12 chemokine levels are associated with the severity of coronary artery disease and coronary artery occlusion [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 233:23-28.
 - [16] 赵恬田,国海东,宣守松,等.电针对急性心肌梗死小鼠心肌组织炎症反应、趋化因子及心肌细胞凋亡水平的影响[J].*中国中医药信息杂志*, 2021,28(1):44-48.
 - [17] 任强,邓俊,张云,等.雷公藤甲素通过CXCL10/CXCR3轴对支气管哮喘小鼠气道炎症的影响研究[J].*实用心脑血管病杂志*, 2022,30(11):63-69.
-
- (上接第1514页)
- [8] Olbers J, Östergren J, Rosenqvist M, et al. Changes in 24-h ambulatory blood pressure following restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(2):243-249.
 - [9] 刘蕾蕊,陈秀梅,卢妙,等.血清碱性磷酸酶与血压的关系[J].*江苏医药*, 2019,45(6):595-598.
 - [10] 侯培培,于倩,矫妮,等.高血压性心脏病患者血清血小板反应蛋白1,尿素氮水平及其与预后相关性[J].*疑难病杂志*, 2020,19(11):1091-1096.
 - [11] 曹洁,成威.老年高血压患者颈动脉粥样硬化的影响因素分析[J].*安徽医学*, 2019,40(3):261-264.
 - [12] Brichacek AL, Brown CM. Alkaline phosphatase: a potential biomarker for stroke and implications for treatment [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1):3-19.
 - [13] 张红玉,谢席胜,冯胜刚,等.慢性肾脏病高血压患者夜间高血压患病率及影响因素[J].*西部医学*, 2020,32(1):125-129.
 - [14] Wang Y, Yan BP, Nichol MB, et al. Real-world study of low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Chinese: A retrospective cohort study in post-percutaneous coronary intervention acute coronary syndrome patients [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249:18-24.
 - [15] Adar A, Onalan O, Cakan F, et al. Aortic Arch Calcification on Routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(1):109-117.

血液透析液中碳酸氢根检测方法的优化与改进

叶晓燕* 陈华燕 黄麒谕 何晓帆 许朝生 梁泽鑫

[摘要] **目的** 通过研究返滴定法检测血液透析液中的碳酸氢根含量,考察该方法的可行性。**方法** 分别采用盐酸滴定法和返滴定法检测透析液中的碳酸氢根含量。**结果** 返滴定法检测不同配方血液透析液中的碳酸氢根含量,其精密密度 RSD 分别为 0.10%、0.17%、0.11%、0.10%、0.14%,中间精密密度 RSD 为 0.06%,稳定性结果 RSD 为 0.05%。回收率试验中,返滴定法检测醋酸配方透析液的平均回收率结果分别为 101.19%、100.70%、100.86%,检测枸橼酸配方透析液的平均回收率结果分别为 100.20%、100.06%、99.93%;盐酸滴定法检测醋酸配方透析液的平均回收率结果分别为 106.10%、105.47%、103.84%,检测枸橼酸配方透析液的平均回收率结果分别为 102.25%、101.77%、101.62%。**结论** 采用返滴定法检测血液透析液中碳酸氢根含量,其专属性强、稳定性好、准确度高,适用于不同配方血液透析液的检测。

[关键词] 血液透析液;碳酸氢根;检测方法;返滴定法

Optimization and improvement of detection method for bicarbonate in hemodialysis fluid

YE Xiaoyan*, CHEN Huayan, HUANG Qiyu, HE Xiaofan, XU Chaosheng, LIANG Zexin

(Guangdong Medical Devices Quality Surveillance and Test Institute, Guangzhou, Guangdong, China, 510663)

[ABSTRACT] **Objectives** To investigate the viability of back-titration method in the measurement of bicarbonate concentration in hemodialysis fluids. **Methods** Hydrochloric titration method and back-titration method were used to determine the content of bicarbonate in dialysate. **Results** The back-titration method was used to detect the content of bicarbonate in different formulations of hemodialysate, the precision RSDs were 0.10%, 0.17%, 0.11%, 0.10%, 0.14%, the intermediate precision RSD was 0.06%, and the stability result RSD was 0.05%. In the recovery rate test, the average recoveries of dialysates formulated with acetic acid by back titration were 101.19%, 100.70%, and 100.86%, and the average recoveries of dialysates formulated with citric acid were 100.20%, 100.06%, and 99.93%, respectively. The average recoveries of dialysates formulated with acetic acid by hydrochloric acid titration were 106.10%, 105.47%, and 103.84%, and the average recoveries of dialysates formulated with citric acid were 102.25%, 101.77%, and 101.62%, respectively. **Conclusions** The back-titration method is used to detect the content of bicarbonate in hemodialysate, which has strong specificity, good stability and high accuracy, and is suitable for the detection of hemodialysate with different formulations.

[KEY WORDS] Hemodialysis fluid; Bicarbonate; Test method; Back-titration

血液透析 A 浓缩物主要含有氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、冰醋酸或醋酸钠(或其他替代物);B 浓缩物主要含有碳酸氢钠,部分还含有氯化钠。临床透析时通过含醋酸盐和碳酸氢盐的透析液来达到碱的跨膜转运^[1],碳酸氢根离子作为衡量

人体酸碱平衡的重要指标,其浓度的检测有重要意义。目前碳酸氢根的常见检测方法主要有离子色谱法和滴定法^[2]。研究表明,抑制型离子色谱法检测碳酸氢根时,峰型不佳,精密密度差,离子色谱法不适合测定碳酸氢根^[3]。

基金项目:广东省药品监督管理局科技创新项目(2018ZDZ04)

作者单位:广东省医疗器械质量监督检验所,广东,广州 510663

*通信作者:叶晓燕, E-mail: 107781964@qq.com

现行行业标准 YY 0598-2015《血液透析液及相关治疗浓缩物》^[4]中规定,检测碳酸氢根浓度的检验液为 A 液、B 液和透析用水按照比例进行混合后的透析液,采用盐酸滴定法或电位滴定法测定。以醋酸配方为例,血液透析浓缩物配制成透析液时, A 液中含有的冰醋酸和 B 液中的碳酸氢盐以 1:1 的当量发生反应生成醋酸钠,在实际的检测中发现,采用盐酸直接滴定法测定透析液中碳酸氢根的含量时,由于醋酸钠的干扰^[5],无法对透析液中的碳酸氢根含量进行准确定量,难以对血液透析浓缩物的质量进行监控,该方法需要进一步优化完善^[5]。

本文通过建立返滴定法,依据《中华人民共和国药典(四部)》(2020年版)通用技术要求 9101 分析方法验证指导原则^[6],考察返滴定法检测透析液中碳酸氢根含量的专属性、精密度、稳定性以及回收率,同时与盐酸滴定法进行回收率试验对比,以证明返滴定法不受干扰,且稳定性及准确性满足检测透析液中碳酸氢根的要求,为透析液中碳酸氢根含量的检测提供更加准确、可靠的方法。

1 材料与方法

1.1 试剂

盐酸滴定法回收率试验试剂包括:①实验用水,所有实验用水均为纯化水;②盐酸滴定液;③甲基红-溴甲酚绿混合指示剂,按药典指示剂项下配制。

返滴定法试验(包括专属性、精密度、稳定性、回收率试验)试剂包括:①实验用水,所有实验用水均为纯化水;②盐酸滴定液;③氢氧化钠滴定液;④酚酞指示剂,按药典指示剂项下配制。

1.2 透析液的配制

精密量取血液透析浓缩液或由于粉配制成的浓缩液,按使用说明的比例用实验用水稀释成透析液。由于透析液配制后,温度的变化或剧烈的搅拌都易导致其中碳酸氢根的分解、pH 变化,时间长了还会产生碳酸钙和碳酸镁沉淀,因此碳酸氢根检测的样品需即配即用。

1.3 试验方法和反应机理

1.3.1 盐酸滴定法的试验方法

按标准规定的碳酸氢根检测方法,精密量取检验液 100 mL,加入甲基红-溴甲酚绿混合指示液 10 滴,用盐酸滴定液(0.5 mol/L)滴定至溶液由绿

色转变为紫红色,煮沸 2 min,冷却至室温,继续滴定至溶液由绿色转变为暗紫色,消耗盐酸体积为 V_{HCl} ,同时作空白测试。盐酸滴定法计算公式如下:

$$C_{\text{HCO}_3^-} (\text{mmol/L}) = \frac{(V_{\text{HCl}} - V_0) \times C_{\text{HCl}}}{V_{\text{sample}}}$$

1.3.2 返滴定法的试验方法

以透析液为检验液,精密量取检验液 100 mL,精密加入 0.5 mol/L 盐酸滴定液 10 mL,加热煮沸 1 分钟,冷却至室温,加入酚酞指示剂 1 滴,用 0.2 mol/L 氢氧化钠滴定液滴定至溶液由无色转变为粉红色,消耗滴定液 V_{NaOH} mL。同时做空白测试(不加盐酸),取与检验液相同体积的透析用水 100 mL,同法煮沸冷却至室温,加入酚酞指示剂 1 滴,用氢氧化钠滴定液滴定至溶液由无色转变为粉红色,消耗滴定液 V_0 mL。计算公式如下:

$$C_{\text{HCO}_3^-} (\text{mmol/L}) = \frac{10 \times C_{\text{HCl}} - (V_{\text{NaOH}} - V_0) \times C_{\text{NaOH}}}{V_{\text{sample}}}$$

1.3.3 返滴定法的反应机理

①血液透析浓缩物配制成透析液时, A 液中的冰醋酸和 B 液中的碳酸氢盐以 1:1 的当量发生以下的化学反应生成醋酸钠:



②滴定时,取 100 mL 透析液,加入过量的盐酸滴定液 10 mL,将碳酸氢盐全部中和掉,再将碳酸盐置换成醋酸:

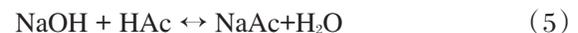


③公式(2)中碳酸氢钠消耗盐酸的体积为 V_2 ,公式(3)中醋酸钠消耗盐酸的体积为 V_3 ,此时溶液中还有 $(10 \text{ mL} - V_2 - V_3) \times C_{\text{HCl}}$ 的盐酸。煮沸溶液除去溶液中的 CO_2 ,冷却,加入酚酞指示剂后用氢氧化钠滴定液滴定。氢氧化钠首先与溶液中剩余的盐酸反应,反应过程如下:



$$\text{NaOH 消耗掉的体积 } V_4 = \frac{(10 - V_2 - V_3) \times C_{\text{HCl}}}{C_{\text{NaOH}}}$$

④继续滴定使 NaOH 与公式(3)中生成的 HAc 反应生成 NaAc,直到酚酞变为粉红色(HAc 反应完全),反应过程如下:



此部分消耗 NaOH 的物质的量(mol)与公式(3)中消耗 HCl 的物质的量相等(结合公式(3)、公式(5): $C_{\text{NaOH}} V_5 = C_{\text{HCl}} V_3$),因此:

公式(5)中 NaOH 消耗掉的体积

$$V_5 = \frac{V_3 \times C_{HCl}}{C_{NaOH}}$$

NaOH 的总消耗量(V_4+V_5)为:

$$V_{NaOH} = \frac{(10 - V_2 - V_3) \times C_{HCl}}{C_{NaOH}} + \frac{V_3 \times C_{HCl}}{C_{NaOH}}$$

$$= \frac{10 \times C_{HCl} - V_2 \times C_{HCl}}{C_{NaOH}}$$

则化学反应(2)中碳酸氢钠消耗掉的盐酸体积 V_2 为:

$$V_2 = \frac{10 \times C_{HCl} - V_{NaOH} \times C_{NaOH}}{C_{HCl}}$$

⑤根据化学反应(2)中, $V_2 \times C_{HCl} = C_{HCO_3^-} \times V_{sample}$,

同时做空白测试(不加盐酸),则碳酸氢根浓度为:

$$C_{HCO_3^-} (\text{mmol/L}) = \frac{10 \times C_{HCl} - (V_{NaOH} - V_0)C_{NaOH}}{V_{sample}}$$

2 结果

2.1 专属性试验

配制 32 mmol/L 的碳酸氢钠溶液及碳酸氢钠标示值为 32 mmol/L 的透析液,用返滴定法分别检测碳酸氢钠溶液和透析液中的碳酸氢根含量,比较检测结果的差异。见表 1。检测结果可见:采用返滴定法检测时,理论值为 32 mmol/L 的碳酸氢钠溶液和透析液的碳酸氢根检测结果相对偏差为 0.31%。

表 1 专属性试验结果

Table 1 Exclusive test results

样品	含量(mmol/L)			平均值 (mmol/L)	相对偏差 (%)
	第1次	第2次	第3次		
碳酸氢钠溶液	32.15	32.13	32.09	32.12	0.31
透析液	32.21	32.21	32.25	32.22	

2.2 精密度试验

重复性试验采用返滴定法分别测定多种典型配方透析液中的碳酸氢根含量,平行测定 6 次,计

算相对标准偏差 RSD 值,结果显示,不同配方不同配制比例透析液的碳酸氢根检测结果重复性 RSD (%) 值分别为 0.10、0.17、0.11、0.10、0.14。重复性试验结果见表 2。中间精密度试验选取配方 1 透析液,不同检验员在不同时间和不同试验条件下,用不同滴定管进行中间精密度试验,结果显示中间精密度 RSD (%) 值为 0.06。中间精密度试验结果见表 3。

表 3 中间精密度试验结果

Table 3 Results of intermediate precision test

样品	含量(mmol/L)						RSD 值 (%)
	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次	第6次	
检验员 1	32.21	32.21	32.25	32.17	32.25	32.19	0.06
检验员 2	32.21	32.13	32.23	32.21	32.17	32.17	

2.3 稳定性试验

选取配方 1 透析液,连续 3 天使用同一套透析浓缩物配制透析液,并采用返滴定法进行检测,稳定性结果 RSD (%) = 0.05。稳定性试验结果见表 4。

表 4 稳定性试验结果

Table 4 Stability test results

天数	含量(mmol/L)			平均值 (mmol/L)	RSD 值 (%)
	第1次	第2次	第3次		
第1天	32.21	32.21	32.25	32.23	0.05
第2天	32.21	32.13	32.23	32.19	
第3天	32.17	32.21	32.25	32.21	

2.4 回收率试验

选取配方 1(原料为双醋酸钠,醋酸根标示量:6.0 mmol/L)和配方 5(原料为枸橼酸钠,枸橼酸根标示量:1.0 mmol/L)透析液样品,分别配制成 3 个不同浓度的透析液,所含碳酸氢根浓度为其标示量(32.0 mmol/L)的 80%、100%、120% 的透析液,分别用返滴定法和盐酸滴定法进行检测,计算其回收率。

表 2 重复性试验结果

Table 2 Repeatability test results

配方	稀释比	理论值 (mmol/L)	原料	HCO ₃ ⁻ 理论值 (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ 含量(mmol/L)						RSD 值 (%)
					第1次	第2次	第3次	第4次	第5次	第6次	
1	1:1.225:32.775	醋酸根:6	双醋酸钠	32.0	32.21	32.21	32.25	32.17	32.25	32.19	0.10
2	1:1.23:32.77	醋酸根:4	冰醋酸	31.1	31.47	31.55	31.53	31.55	31.45	31.43	0.17
3	1:1.83:34	醋酸根:4	冰醋酸	33.0	32.03	32.09	32.05	32.09	32.03	32.11	0.11
4	1:1.26:32.74	醋酸根:8	冰醋酸、醋酸钠	29.0	29.55	29.53	29.59	29.61	29.59	29.59	0.10
5	1:1.225:32.775	枸橼酸根:1	枸橼酸	32.0	32.05	31.99	32.01	31.97	32.05	32.09	0.14

采用返滴定法检测,80%、100%、120%醋酸配方透析液平均回收率(%)分别为101.19、100.70、100.86;采用盐酸滴定法检测,80%、100%、120%醋酸配方透析液回收率(%)分别为106.10、105.47、103.84。醋酸配方透析液回收率结果见表5。

采用返滴定法检测,80%、100%、120%枸橼酸配方透析液回收率(%)分别为100.20、100.06、99.93;采用盐酸滴定法检测,80%、100%、120%枸橼酸配方透析液平均回收率(%)分别为102.25、101.77、101.62。枸橼酸配方透析液回收率结果见表6。

表5 回收率试验结果(醋酸配方)

Table 5 Recovery test results (Acetic acid formula)

浓度(%)	HCO ₃ ⁻ 理论值(mmol/L)	试验方法	HCO ₃ ⁻ 检测值(mmol/L)			RSD值(%)	平均回收率(%)
			第1次	第2次	第3次		
80	25.6	返滴定法	25.97	25.87	25.89	0.20	101.19
		盐酸滴定法	27.18	27.23	27.08	0.28	106.10
100	32.0	返滴定法	32.21	32.21	32.25	0.07	100.70
		盐酸滴定法	33.73	33.83	33.68	0.23	105.47
120	38.4	返滴定法	38.78	38.68	38.74	0.13	100.86
		盐酸滴定法	39.84	39.84	39.94	0.14	103.84

表6 回收率试验结果(枸橼酸配方)

Table 6 Recovery test results (Citric acid formula)

浓度(%)	HCO ₃ ⁻ 理论值(mmol/L)	试验方法	HCO ₃ ⁻ 检测值(mmol/L)			RSD值(%)	平均回收率(%)
			第1次	第2次	第3次		
80	25.6	返滴定法	25.69	25.61	25.67	0.16	100.20
		盐酸滴定法	26.03	26.33	26.18	0.57	102.25
100	32.0	返滴定法	32.05	31.99	32.01	0.10	100.06
		盐酸滴定法	32.58	32.58	32.53	0.09	101.77
120	38.4	返滴定法	38.50	38.22	38.40	0.37	99.93
		盐酸滴定法	39.04	39.94	39.09	0.20	101.62

3 讨论

从专属性试验结果可见,采用返滴定法检测,透析液中的其他离子对待测碳酸氢根无干扰。从精密度试验结果可见,重复性RSD为0.10%~0.17%,日间精密度RSD为0.06%,稳定性RSD为0.05%,表明返滴定法重现性好。

从两种检测方法的回收率对比试验可见:①现行行业标准YY 0598-2015中规定的盐酸滴定法检测枸橼酸配方透析液(枸橼酸根标示量:1.0 mmol/L)的回收率效果较好,而盐酸滴定法检测醋酸配方透析液(醋酸根标示量:6.0 mmol/L)中碳酸氢根含量的回收率效果较差,80%和100%的回收率超过了5%的允差范围,准确度低;②采用返滴定法测定醋酸配方和枸橼酸配方透析液,碳酸氢根含量检测的回收率均接近100%,准确度高,符合《中国药典(四部)》(2020年版)通用技术要求9101分析方法验证指导原

则的要求;③造成结果偏差的原因可能与透析液中弱酸含量的高低有关。采用盐酸滴定法时,由于部分盐酸滴定液与透析液中的醋酸钠反应,透析液中醋酸根含量越高,采用盐酸滴定法检测透析液中碳酸氢根含量的准确度越低。而返滴定法则不受该因素的影响,能够准确地检测出透析液中碳酸氢根消耗滴定液的量,得出的检测结果准确、可靠。

通过对返滴定法进行了专属性、稳定性、精密度和回收率试验方法验证,试验结果表明该方法具有专属性强、稳定性好、精密度和准确度高的特点,能够准确、稳定地检测出透析液中碳酸氢根的含量,适用于含醋酸钠、冰醋酸或枸橼酸的血液透析液中碳酸氢根含量的检测。

参考文献

[1] 王质刚.血液净化学[M].北京:北京科学技术出版社,2016:9.

(下转第1529页)

STAT3 调控炎症因子分泌抑制脑梗死细胞凋亡机制研究

贾丹丹* 陈蓉 马琳 李其富

[摘要] **目的** 初步探讨信号转导和转录活化因子3(STAT3)在脑梗死细胞凋亡相关机制中的作用。**方法** 首先,构建小鼠脑梗死(MCAO)和大鼠神经元细胞培养和氧-葡萄糖剥夺(OGD)模型,采用实时荧光定量PCR(qPCR)和蛋白免疫印迹(WB)检测脑组织中STAT3 mRNA和蛋白表达。然后,C57BL/6小鼠注射AAV9-sh-STAT3腺相关病毒3周后构建抑制STAT3表达的MCAO模型,采用qPCR检测STAT3 mRNA表达,采用WB检测凋亡相关蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)和B淋巴细胞瘤-2(Bcl2)表达,采用Tunel染色检测细胞凋亡情况。接着,小鼠神经元细胞转染Sh-STAT3和OE-STAT3慢病毒,构建抑制和过表达STAT3模型,采用qPCR和WB检测NLRP3 mRNA和蛋白表达。小鼠注射AAV9-sh-STAT3和AAV9-OE-NLRP3腺相关病毒,构建抑制STAT3和过表达NLRP3的MCAO模型,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测小鼠血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β)的表达。此外,大鼠神经元细胞转染Sh-STAT3和OE-NLRP3慢病毒48 h后构建抑制STAT3表达和过表达NLRP3的OGD模型,采用WB检测凋亡相关蛋白Bax和Bcl2表达,采用Tunel染色检测细胞凋亡情况。**结果** qPCR和WB检测结果显示,STAT3在MCAO和OGD的脑神经元细胞中表达升高($P<0.05$)。WB和Tunel染色结果显示,小鼠脑组织敲低STAT3,MCAO导致的细胞凋亡受到抑制($P<0.05$)。此外,STAT3通过调控NLRP3抑制IL-1 β 、TNF- α 、IL-10和TGF- β 表达($P<0.05$),过表达NLRP3可降低STAT3对MCAO小鼠细胞凋亡的保护效果($P<0.05$)。**结论** STAT3可通过调控NLRP3炎症小体介导的炎症因子分泌抑制脑梗死小鼠细胞凋亡。

[关键词] STAT3; NLRP3炎症小体; 炎症因子分泌; 脑梗死

STAT3 inhibits cerebral infarction by regulating inflammatory cytokine secretion

JIA Dandan*, CHEN Rong, MA Lin, LI Qifu

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China, 570102)

[ABSTRACT] **Objective** To preliminary explore the role of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in the apoptotic mechanism of cerebral ischemia. **Methods** Firstly, mouse middle cerebral artery occlusion (MCAO) and rat neuronal cell culture with oxygen-glucose deprivation (OGD) models were established. Real-time quantitative PCR (qPCR) and Western blot (WB) were used to detect the expression of STAT3 mRNA and protein in brain tissues. Subsequently, C57BL/6 mice were injected with AAV9-sh-STAT3 adenovirus after 3 weeks, an MCAO model with inhibited STAT3 expression was constructed. qPCR was performed to detect STAT3 mRNA expression, while WB was used to assess the expression of apoptosis-related proteins, including Bcl-2-associated X protein (Bax) and B-cell lymphoma-2 (Bcl2). TUNEL staining

基金项目:海南省自然科学基金-高层次人才项目(821RC1121)

作者单位:海南医学院第一附属医院神经内科,海南,海口 570102

*通信作者:贾丹丹, E-mail:jiadandan6024@163.com

was conducted to evaluate cellular apoptosis. Furthermore, mouse neuronal cells were transfected with Sh-STAT3 and OE-STAT3 lentiviruses to establish models with suppressed and overexpressed *STAT3*, respectively. qPCR and WB were performed to examine the expression of NLRP3 mRNA and protein. MCAO mice were injected with AAV9-sh-STAT3 and AAV9-OE-NLRP3 adenoviruses, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the expression of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), and transforming growth factor- β (TGF- β) in mouse serum. Additionally, rat neuronal cells were transfected with Sh-STAT3 and OE-NLRP3 lentiviruses and subjected to OGD modeling after 48 hours to establish OGD models with suppressed *STAT3* expression and overexpressed NLRP3. WB was conducted to determine the expression of apoptosis-related proteins, Bax and Bcl2, and TUNEL staining was performed to assess cellular apoptosis. **Results** The results of qPCR and WB showed increased expression of *STAT3* in MCAO and OGD-induced brain neuronal cells ($P<0.05$). WB and TUNEL staining revealed that knockdown of *STAT3* in mouse brain tissue inhibited cell apoptosis caused by MCAO ($P<0.05$). Furthermore, *STAT3* regulated NLRP3 to inhibit the expression of IL-1 β , TNF- α , IL-10, and TGF- β ($P<0.05$), and overexpression of NLRP3 reduced the protective effect of *STAT3* on cell apoptosis in MCAO mice ($P<0.05$). **Conclusion** *STAT3* can suppress cell apoptosis in mice with cerebral ischemia by regulating the secretion of inflammatory factors mediated by NLRP3 inflammasome.

[KEY WORDS] *STAT3*; NLRP3 inflammasome; Secretion of inflammatory factors; Cerebral infarction

脑梗死是一种严重的脑缺氧缺血性组织坏死疾病,它源于脑血管的堵塞,致使大脑遭受严重的氧气供应不足^[1]。各种疾病(如高血压、糖尿病等)和不健康的生活习惯(如吸烟等)都可能导致脑梗死。神经元细胞死亡过程中,凋亡相关因子 BCL2-Associated X 蛋白(BCL2-Associated X, Bax)^[2]和 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)^[3]的作用至关重要,它们会加速脑梗死的进程。多种炎症因子在急性脑梗死患者的血清中表达上调,其在脑梗死的诊断和治疗中具有重要的价值^[4]。炎症因子及其激动剂或拮抗剂可能在脑梗死的调节中发挥重要作用。

核苷酸结合 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)在调控人癌细胞的增殖、分化、侵袭和迁移等各种生物学过程起调控作用。胃癌相关成纤维细胞分泌的白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)^[5]通过信号转导及转录激活蛋白 3(Signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)促进胃癌上皮-间质转化和转移^[6]。*STAT3*还可以抑制肺癌细胞增殖,促进细胞凋亡。此外, JAK/STAT 通路在缺血性脑卒中诱导的炎症性神经元损伤中起着重要的调控作用^[7]。本研究将重点研究 *STAT3* 在脑梗死中的功能和作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验动物

类型为 C57BL/6 的雄性小鼠,6~8 周,体重范围为 28~30 g;6~8 周雄性 SD 大鼠,体重范围为 260~300 g。动物来源及饲养于 SPF 级中国科学院动物中心,并获得海南医学院第一附属医院动物伦理批准。

1.1.2 实验试剂

胎牛血清、酶联免疫吸附测定(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)及 Tunel 凋亡检测试剂盒(美国 Sigma 公司);RNase-free DNase I、青霉素/链霉素混合液、RIPA 蛋白裂解液、苯甲基磺酰氟(PMSF)(凯基生物公司);RNeasy Mini 试剂盒(天根生化科技公司);RPMI-1640 培养基、B-27 培养基(康宁生物公司);0.05%胰蛋白酶(Gibco 公司);Trizol、SYBR Green qPCR Master 混合液、BCA 蛋白定量试剂盒(TAKARA 公司);Pierce™蛋白酶和磷酸酶抑制剂(赛默飞世尔中国公司);Bax、Bcl2、NLRP3 和 GAPDH 抗体(武汉爱博泰克公司);AAV9 腺相关病毒及慢病毒(汉恒生物公司)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠脑梗死模型(middle cerebral artery occlusion, MCAO)构建

10%水合氯醛以 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉小

鼠。用碘溶液清洗皮肤,使用手术剪剪开颈中部,找到颈总动脉和颈外动脉,用缝合线结扎,血管钳夹住颈内动脉。然后切开颈总动脉,插入金属丝塞后缝合,然后结扎。2 h后再灌注。小鼠麻醉恢复后,站立不稳、出现左侧偏瘫等症状说明脑梗死模型构建成功。假手术组小鼠除结扎操作外,其余操作均进行。小鼠造模成功后麻醉处死,取脑标本作进一步分析。

1.2.2 神经元细胞培养和氧-葡萄糖剥夺模型(oxyglucose deprivation, OGD)构建

新生3 d大鼠麻醉后处死,将海马或皮质组织切开,用0.05%胰蛋白酶消化30 min。离心后,用含5%胎牛血清的DMEM培养基重悬。以 1×10^6 细胞/mL的密度培养细胞24 h,更换DMEM培养基成B-27培养基。5 d后进行OGD。将OGD组培养基逐渐替换为无糖培养基,葡萄糖浓度低于1 mM,细胞培养在含95% N₂和5% CO₂的培养箱中,对照组细胞培养在含5% CO₂的培养箱中。4 h后,所有细胞更换为含5%胎牛血清的DMEM培养基,放回含5% CO₂的培养箱中培养。

1.2.3 实验分组及处理

1.2.3.1 动物分组及处理 将40只C57BL/6的小鼠随机分为4组:AAV9-con+Sham组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL AAV9对照病毒并进行假手术,AAV9-con+MCAO组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL AAV9对照病毒并进行MCAO手术,AAV9-sh-STAT3+Sham组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL的AAV9-sh-STAT3腺相关病毒并进行假手术,AAV9-sh-STAT3+MCAO组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL的AAV9-sh-STAT3腺相关病毒并进行MCAO手术。

取30只C57BL/6小鼠随机分为3组:Control+MCAO组小鼠注射对照慢病毒后进行MCAO手术,AAV9-Sh-STAT3+MCAO组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL AAV9-Sh-STAT3腺相关病毒并进行MCAO手术,AAV9-OE-NLRP3+MCAO组小鼠脑组织注射 10^7 TU/mL AAV9-OE-NLRP3腺相关病毒并进行MCAO手术。

1.2.3.2 细胞分组及处理 取生长融合至70%左右的脑神经元细胞随机分为4组:Scramble组细胞给予对照慢病毒Scramble处理48 h,Sh-STAT3组细胞给予抑制STAT3表达慢病毒处理48 h;Fugw组细胞给予对照慢病毒Fugw处理48 h,OE-STAT3组细胞给予过表达STAT3慢病毒处理48 h。

取生长融合至70%左右的脑神经元细胞随机分为4组:Control+OGD组细胞给予对照慢病毒处理48 h后OGD建模,Sh-STAT3+OGD组细胞给予抑制STAT3表达慢病毒处理48 h后OGD建模,OE-NLRP3+OGD组细胞给予过表达NLRP3慢病毒OE-NLRP3处理48 h后OGD建模,Sh-STAT3+OE-NLRP3+OGD组细胞给予抑制STAT3表达慢病毒和过表达NLRP3慢病毒处理48 h后OGD建模。

1.2.4 RNA提取和实时荧光定量PCR(Real-time Quantitative PCR Detecting System, qPCR)

使用TRIzol提取总RNA,经RNase-free DNase I处理后,使用RNeasy Mini Kit纯化RNA。使用NanoDrop ND-1000测定RNA的浓度和纯度,使用Bioanalyzer 2100(Agilent Technologies)测定RNA的完整性。使用RT-PCR试剂盒将mRNA反转录成cDNA。采用SYBR Green qPCR Master试剂盒,用PCR检测仪进行扩增,以cDNA为模板。条件:温度95℃,预变性30 s;温度95℃,变性5 min,60℃进行退火,延伸37 s,循环40个。RT-PCR引物设计为:STAT3上游序列为:5'-GACCCAGGAACAAGGTGA-3',下游序列:5'-GCCAAGGAGAGGGAAAGT-3';NLRP3上游序列为:5'-GACTGGCAAAGGCTGTG-3',下游序列:5'-AGTTTCTCCAAGGCTACCG-3';内参均为18S,使用2^{-ΔΔCt}进行分析。PCR引物由上海生工生物工程有限公司合成。

1.2.5 蛋白免疫印迹(Western Blot, WB)

将小鼠大脑或神经元细胞置于苯基甲基磺酰氟缓冲液(PMSF, 10 μL/mL缓冲液)冰上裂解30 min。将溶解后的组织或细胞悬液在4℃下离心5 min(11 000×g),收集上清液。样品电泳转移到聚偏二氟乙烯膜(PVDF)。将封闭后的膜与Bax(兔抗小鼠,1:1 000)、Bcl2(兔抗小鼠,1:1 000)、NLRP3(兔抗小鼠,1:1 000)、GAPDH(兔抗小鼠,1:5 000)一抗孵育过夜,温度为4℃。随后,TBST清洗膜并与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育。滴加ECL发光液进行曝光、拍照,使用Image J软件进行分析。

1.2.6 ELISA

根据制造商的说明,使用ELISA试剂盒测量小鼠大脑中白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子α(Tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、转化生长

因子-β (Transforming growth factor-β, TGF-β) 的表达。取小鼠脑组织匀浆上清液入 ELISA 检测皿中, 37℃ 孵育 30 min, 随后加入显影剂, 37℃ 孵育 15 min。使用酶标仪在 450 nm 处检测吸光度, 绘制标准曲线, 计算样本浓度。

1.2.7 TUNEL 染色

使用 TUNEL 染色试剂盒进行细胞凋亡检测。37℃ 蛋白酶 K 孵育 15 min, PBS 洗涤 5 min。然后与酶液和标记液在黑暗中 37℃ (1:9) 混合孵育 60 min。浸泡在标签溶液中的切片作为阴性对照。最后用 DAPI 染色 10 min。使用荧光显微镜进行拍摄统计。TUNEL 阳性核以占每个视野总核的百分比表示。

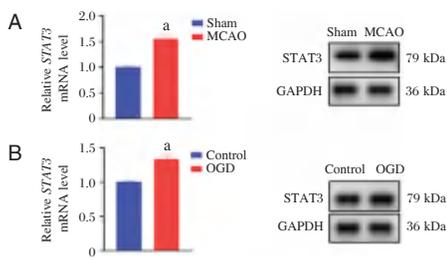
1.3 统计分析

采用 SPSS 25 统计软件进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 STAT3 在大鼠 MCAO 模型和细胞 OGD 模型中的表达

qPCR 实验结果显示, MCAO 组与假手术组相比, 小鼠脑组织中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1A。OGD 组大鼠脑神经元细胞中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达同样升高 ($P < 0.05$)。见图 1B。



注: A 为小鼠脑组织中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达; B 为脑神经元细胞中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达。* $P < 0.05$ 。

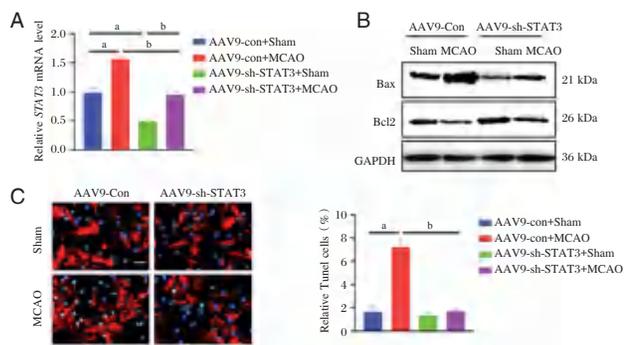
图 1 MCAO 小鼠脑组织和 OGD 脑神经元细胞中 *STAT3* mRNA 和蛋白表达变化

Figure 1 Changes in *STAT3* mRNA and protein expression in MCAO mouse brain tissue and OGD brain neuronal cells

2.2 敲低 *STAT3* 后 MCAO 小鼠中 *STAT3*、Bax 和 Bcl2 的表达

qPCR 检测结果显示, 与注射对照 AAV9 腺相关病毒行假手术的 AAV9-Con+Sham 组小鼠相比,

MCAO 组小鼠脑组织中 *STAT3* 表达明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 敲低 *STAT3* AAV9 后其表达降低 ($P < 0.05$), 再进行 MCAO 手术则 *STAT3* 表达升高 ($P < 0.05$)。见图 2A。此外, MCAO 组 Bax 蛋白表达升高, Bcl2 蛋白表达明显降低。注射敲低 *STAT3* AAV9 腺相关病毒后, Bax 蛋白表达明显降低, Bcl2 蛋白表达明显升高。见图 2B。TUNEL 染色结果验证, 敲低 *STAT3* 能够抑制 MCAO 手术诱导的脑组织细胞凋亡。见图 2C。



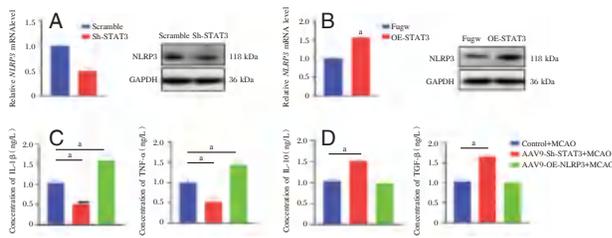
注: A 为脑组织中 *STAT3* 表达; B 为脑组织中 Bax 和 Bcl2 蛋白表达; C 为 TUNEL 染色检测脑组织细胞凋亡变化 ($\times 800$, 比例尺: 100 μ m)。* $P < 0.05$; ^b $P < 0.01$ 。

图 2 注射敲低 *STAT3* AAV9 腺相关病毒后进行 MCAO 诱导的各组小鼠脑组织中 *STAT3*、Bax 及 Bcl2 表达以及细胞凋亡情况

Figure 2 Expression of *STAT3*, Bax, and Bcl2, as well as cellular apoptosis in the brain tissue of different groups of mice after injection of AAV9 adenovirus targeting *STAT3* followed by MCAO induction

2.3 *STAT3* 调控下的 NLRP3 表达与炎症因子的关联

与转染对照组 Scramble 病毒相比, 脑神经元细胞转染抑制 *STAT3* 表达慢病毒组中 *NLRP3* mRNA 和蛋白表达降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3A。与转染对照组 Fugw 病毒相比, 脑神经元细胞转染过表达 *STAT3* 慢病毒组中 *NLRP3* mRNA 和蛋白表达升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3B。此外, 动物水平 ELISA 实验结果显示, 敲低 *STAT3* 表达降低了 MCAO 导致的促炎因子 IL-1β 和 TNF-α 表达, 并促进抗炎因子 IL-10β 和 TGF-β 表达。然而, 敲低 *NLRP3* 表达只促进 MCAO 引起的促炎因子 IL-1β 和 TNF-α 表达, 对抗炎因子 IL-10 和 TGF-β 的表达没有影响 ($P < 0.05$)。见图 3C、3D。



注:A为注射抑制 *STAT3* 表达慢病毒后 *NLRP3* mRNA 和蛋白表达; B为注射过表达 *STAT3* 慢病毒后 *NLRP3* mRNA 和蛋白表达。C-D:炎症相关因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 和 TGF- β 表达。^a*P*<0.05。

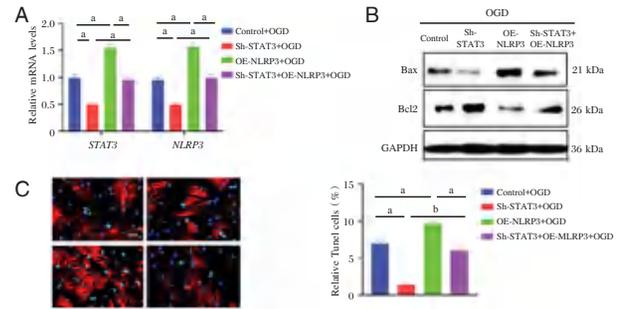
图3 脑神经元细胞转染抑制或过表达 *STAT3* 慢病毒后 *NLRP3* 的 mRNA 和蛋白、炎症相关因子表达
Figure 3 Expression of *NLRP3* mRNA and protein, as well as inflammatory factors, in brain neuronal cells transfected with inhibitory or overexpressing *STAT3* lentiviruses

2.4 敲低 *NLRP3* 表达抑制 OGD 诱导的脑神经元细胞凋亡

qPCR 结果显示,与 OGD 刺激组相比,转染抑制 *STAT3* 表达慢病毒后,*STAT3* 和 *NLRP3* 的 mRNA 表达降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),转染过表达 *NLRP3* 慢病毒后,*STAT3* 和 *NLRP3* mRNA 表达升高(*P*<0.05)。见图 4A。WB 实验结果显示,OGD 刺激组转染抑制 *STAT3* 表达慢病毒后,凋亡相关蛋白 Bax 表达降低,Bcl2 表达升高;转染过表达 *NLRP3* 慢病毒后,凋亡相关蛋白 Bax 表达升高,Bcl2 表达降低。见图 4B。同样的,Tunel 染色结果表明,OGD 刺激组转染抑制 *STAT3* 表达慢病毒后可抑制细胞凋亡,OGD 刺激组转染过表达 *NLRP3* 慢病毒后促进细胞凋亡(*P*<0.05)。见图 4C。

3 讨论

NLRP3 是多肽链或蛋白质相互作用的复合物,其激活可以直接导致炎症因子的增多^[8]。研究发现,*NLRP3* 是 miRNA 的靶点^[9],miRNA 可以通过调控 *NLRP3* 的表达来影响其炎症活性^[10]。一些学者曾对 *STAT* 家族中最主要的 *STAT3* 通路进行深入研究^[11],发现通过抑制 *JAK2/STAT3* 通路可以有效减少白细胞中的中性粒细胞等炎症细胞数量的增加^[12]。本研究证实,*STAT3* 通过正向调控凋亡小体 *NLRP3* 介导的炎症因子分泌,影响脑梗死组织的细胞凋亡过程。抑制 *STAT3* 表达在一定程度上逆转了 MCAO 诱导的细胞凋亡作用,过表达 *NLRP3* 可以阻碍抑制 *STAT3* 表达对 OGD 诱导的神经元细胞凋亡的作用。



注:A为 *STAT3* 和 *NLRP3* mRNA 表达; B为 Bax 和 Bcl2 蛋白表达; C为 Tunel 染色检测细胞凋亡变化($\times 800$,比例尺:100 μ M)。^a*P*<0.05,^b*P*<0.01。

图4 脑神经细胞转染抑制和过表达 *STAT3* 慢病毒后给予 OGD 后 *STAT3* 和 *NLRP3* mRNA、Bax 和 Bcl2 表达及细胞凋亡情况

Figure 4 Expression of *STAT3* and *NLRP3* mRNA, Bax and Bcl2 proteins, as well as cellular apoptosis, in brain neuronal cells transfected with inhibitory or overexpressing *STAT3* lentiviruses followed by OGD treatment

Bcl-2 蛋白是抗凋亡分子,其调控机制与细胞凋亡因子的组成密切相关,这些因子包括促凋亡因子 Bax^[13] 和凋亡抑制因子 Bcl-xL^[14] 等。当 Bcl-2 的表达水平升高时,它与 Bax 结合形成异源二聚体,从而阻碍细胞凋亡的发生^[15]。通过提高 Bcl-2 的表达水平,细胞可以形成 Bcl-2/Bax 复合物,从而抑制 Bax 的活性,阻止细胞凋亡的进程。因此,Bcl-2/Bax 的平衡比例对于细胞凋亡的调控至关重要。这一机制在内源性凋亡途径中起着重要的调节作用。本研究表明,抑制 *STAT3* 表达的模型小鼠脑组织和神经元细胞表现出抗凋亡作用,同时上调 Bcl2 和下调 Bax 表达,而敲低 *STAT3* 能够抑制 MCAO 手术诱导的脑组织细胞凋亡。本实验验证了 *STAT3* 在脑梗死中的作用,并提示 *STAT3* 可通过调控 Bcl2 和 Bax 发挥调控神经元细胞凋亡的潜在机制。

炎症因子在人原发性黑色素瘤细胞系中具有剂量依赖性,抗炎因子的分泌具有抗凋亡作用^[16]。*STAT3* 可调控炎症小体 *NLRP3* 介导的炎症因子分泌,在炎症过程和疾病的发病过程中发挥重要作用。*NLRP3* 炎症小体与 IL-1 β 相似,是炎症反应的重要启动子,也是炎症反应的核心介质。有报道称激活的 *NLRP3* 炎症小体在维持肠黏膜稳态中至关重要,结肠炎小鼠结肠中 *NLRP3* 炎症小体激活量最高,血清 IL-1 β 水平最高^[17]。*STAT3* 的激活还受多种生长因子和细胞因子的调控,例如,

*STAT3*的酪氨酸磷酸化可受 p53 抑制和 IL-4 以及 janus 酶的诱导^[18]。本研究发现,敲低 *STAT3* 表达降低了 MCAO 导致的促炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达,并促进抗炎因子 IL-10 β 和 TGF- β 表达。结果表明 NLRP3 炎症小体介导的炎症因子分泌在脑梗死中发挥重要的调控作用,提示 NLRP3 可以作为防治脑梗死发生的重要干预靶点。

综上所述,本文通过对小鼠脑梗死模型和体外分离培养的神经元细胞进行检测,发现凋亡相关蛋白 Bax 和 Bcl2 的表达以及细胞凋亡率变化,表明抑制 *STAT3* 表达对模型小鼠脑组织和神经元细胞凋亡有抑制作用。*STAT3* 通过调控 NLRP3 介导的炎症因子分泌来抑制脑梗死组织细胞凋亡,进而抑制脑梗死的发生。

参考文献

[1] Kumakura H, Kanai H, Matsuo Y, et al. Asymptomatic cerebral infarction is a predictor of long-term survival and vascular or limb events in peripheral arterial disease [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2019, 5(1): 43-50.

[2] Maes ME, Schlamp CL, Nickells RW. BAX to basics: How the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 57: 1-25.

[3] Zhang HR, Peng JH, Zhu GY, et al. Neuroprotective effects of Bcl-2 overexpression on nerve cells of rats with acute cerebral infarction [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 7696-7703.

[4] Yang K, Zeng L, Ge A, et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 930171.

[5] Ouyang J, Pan X, Lin H, et al. GKN2 increases apoptosis, reduces the proliferation and invasion ability of gastric cancer cells through down-regulating the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 803-811.

[6] Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in Cancer Immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.

[7] Wu X, Tao P, Zhou Q, et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts promotes epithelial - mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer via JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 20741-20750.

[8] Houshmandfar S, Saeedi - Boroujeni A, Rashno M, et al. miRNA-223 as a regulator of inflammation and NLRP3 inflammasome, the main fragments in the puzzle of immunopathogenesis of different inflammatory diseases and COVID-19 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(11): 2187-2195.

[9] Zhao JM, Cheng W, He XG, et al. Long non-coding RNA PICART1 suppresses proliferation and promotes apoptosis in lung cancer cells by inhibiting JAK2/STAT3 signaling [J]. *Neoplasia*, 2018, 65(5): 779-789.

[10] Zamani P, Oskuee RK, Atkin SL, et al. MicroRNAs as important regulators of the NLRP3 inflammasome [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 150: 50-61.

[11] 闫玉荣. MicroRNA-223 抑制 NLRP3 炎症小体和 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻急性肺损伤炎症反应 [D]. 山东大学, 2020.

[12] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1023177.

[13] Wu J, Niu P, Zhao Y, et al. Impact of miR-223-3p and miR-2909 on inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α , and the TLR4/TLR2/NF - κ B/STAT3 signaling pathway induced by lipopolysaccharide in human adipose stem cells [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212063.

[14] Lopez A, Reyna DE, Gitego N, et al. Co-targeting of BAX and BCL-XL proteins broadly overcomes resistance to apoptosis in cancer [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1199.

[15] Hardwick JM, Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(2): a008722.

[16] Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 424.

[17] Chen X, Zhang D, Li Y, et al. NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: Friend or foe? [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105885.

[18] Pham TH, Park HM, Kim J, et al. STAT3 and p53: Dual Target for Cancer Therapy [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12):637.

(上接第 1523 页)

[2] 赵霞,谢兰桂,孙会敏.不同方法在碳酸氢钠林格注射液中碳酸氢根离子的检测效果对比[J].中国地方病防治杂志, 2016(9): 1057-1058.

[3] 刘路路,黎伟,郑波,等.滴定分析法与抑制型离子色谱法测定碳酸氢钠林格注射液中碳酸氢根离子的比较[J].华西药理学杂志, 2016, 31(3):286-288.

[4] YY0598-2015, 血液透析及相关治疗用浓缩物[S]. 国家食

品药品监督管理局, 2015.

[5] 卢忠,黄敏菊,陈志霞.血液透析液行业标准中碳酸氢根离子含量测定方法改进的探讨[J].中国医疗器械杂志, 2010, 34(5):61-62.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 四部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:480-483.

PCT、ET 联合 LPS 检测在尿石症冲击波碎石术后尿路感染中的诊断价值

周佳凝¹ 樊羽飞^{2*} 侯彩云¹

[摘要] **目的** 分析降钙素原(PCT)、内毒素(ET)联合脂肪酶(LPS)检测在尿石症冲击波碎石术后尿路感染中的诊断价值。**方法** 收集2018年3月至2021年3月河北北方学院附属第一医院收治的经冲击波碎石术治疗的尿石症患者168例,统计患者术后感染情况,对比感染组与未感染组PCT、ET、LPS表达水平;对感染组患者治疗后1 d、7 d PCT、ET、LPS表达水平;对比不同感染菌患者中PCT、ET、LPS表达水平;分析PCT、ET、LPS对患者术后尿路感染的诊断价值。**结果** 168例患者术后发生感染35例,未感染133例。35例术后感染者中14例为革兰阳性菌,21例为革兰阴性菌。感染组PCT、ET、LPS表达水平显著高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后7 d患者PCT、ET、LPS表达水平明显低于治疗后1 d,差异有统计学意义($P<0.05$);革兰阴性菌组PCT、ET、LPS表达水平明显高于革兰阳性菌,差异有统计学意义($P<0.05$);依据ROC曲线可知,PCT+ET+LPS联合检测对患者术后尿路感染诊断敏感度和特异度分别为0.800、0.857, $AUC=0.840$ (95% $CI: 0.757-0.922$),明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。**结论** 尿石症冲击波碎石术后尿路感染患者PCT、ET、LPS表达水平明显升高,三者均可为术后尿路感染情况提供参考,且联合诊断可有效提高诊断效能。

[关键词] PCT; ET; LPS; 尿石症; 冲击波碎石; 尿路感染

Value of PCT and ET combined with LPS detection in the diagnosis of urinary tract infection after shock wave lithotripsy for urolithiasis

ZHOU Jianing¹, FAN Yufei^{2*}, HOU Caiyun¹

(1. Department of Urology Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000; 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China, 075000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the diagnostic value of procalcitonin (PCT), endotoxin (ET) combined with lipase (LPS) in urinary tract infection after shock wave lithotripsy for urolithiasis. **Methods** 168 patients with urolithiasis treated by shock wave lithotripsy in our hospital from March 2018 to March 2021 were collected, and their postoperative infection was analyzed. The expression levels of PCT, ET and LPS were compared between the infected group and the uninfected group. The expression levels of PCT, ET and LPS in the infected group a the day 1 and day 7 after treatment were compared; The expression levels of PCT, ET and LPS in patients with different infection bacteria were compared. The diagnostic value of PCT, ET and LPS in patients with postoperative urinary tract infection was analyzed. **Results** Among the 168 patients, 35 had postoperative infection and 133 had no infection. Among the 35 cases of postoperative infection, 14 cases were gram-positive bacteria and 21 cases were gram-negative bacteria. The expression levels of PCT, ET and LPS in the infected group were significantly higher than those in the uninfected group ($P<0.05$). The expression

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023096)

作者单位:1. 河北北方学院附属第一医院泌尿外科,河北,张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院急诊科,河北,张家口 075000

*通信作者:樊羽飞, E-mail:zhoujianin123@126.com

levels of PCT, ET and LPS in 7 days after treatment were significantly lower than those in 1 day after treatment ($P<0.05$). The expression levels of PCT, ET and LPS in the gram-negative bacteria group were significantly higher than those in the gram-negative bacteria group ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of PCT + ET + LPS in the diagnosis of postoperative urinary tract infection were 0.800 and 0.857, respectively. $AUC=0.840$ (95% $CI: 0.757\sim 0.922$), which was significantly higher than that of the three alone diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of PCT, ET and LPS in urinary tract infection after shock wave lithotripsy for urolithiasis were significantly increased. The three can provide reference for postoperative urinary tract infection, and the combined diagnosis can effectively improve the diagnostic efficiency.

[KEY WORDS] PCT; ET; LPS; Urinary stone disease; Shock wave lithotripsy; Urinary tract infection

尿石症是肾、输尿管、膀胱、尿道等部位结石的统称,是泌尿系统中常见的疾病之一。如不及时治疗可引起尿路梗阻、感染,严重影响患者肾功能^[1]。冲击波碎石术是治疗尿石症的有效手段,但术后易并发严重尿路感染,影响治疗效果,早期发现感染并及时进行干预对提高治疗效果、改善预后积极意义。因此,寻找快速、有效的检测方法评估患者术后尿路感染情况有重要的临床价值。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是降钙素的前体,在机体出现感染后 PCT 水平可明显上升,是感染性疾病诊断的重要参考指标^[2]。内毒素(endotoxin, ET)是一种脂多糖,在细菌死亡溶解后被释放到血液中,具有多种生物效用^[3]。脂肪酶(lipase, LPS)主要存在于胰腺内,是脂质与糖的化合物,被释放到血液后可引起白细胞反应、发热等毒性作用^[4]。本文将通过分析尿石症冲击波碎石术后发生尿路感染与未感染者 PCT、ET、LPS 水平,分析三者联合对患者术后尿路感染的诊断价值,以期临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 3 月至 2021 年 3 月河北北方学院附属第一医院收治的经冲击波碎石术治疗的尿石症患者 168 例,其中男 103 例,女 65 例,平均年龄为(48.52±3.85)岁,结石部位:肾 98 例,膀胱 55 例,输尿管 15 例。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者已签署知情同意书。

纳入标准:①经过腹平片、B 超、排泄性尿路造影等检查确诊为尿石症患者,符合《泌尿系结石诊疗指南解读》中尿石症明确诊断标准^[5];②临床资料完整;③术前均未发生感染;排除标准:①合并恶性肿瘤者;②存在心、肝、肾等重要疾病者;

③存在免疫系统疾病者;④入院前有接受相关治疗者;⑤合并急慢性感染、创伤者。

1.2 方法

1.2.1 PCT、ET、LPS 检测

术前及术后在患者空腹状态下抽取静脉血液 5 mL,使用离心机离心后(转数 3 000 r/min,时间:10 min,半径:10 cm)获取上清液待检。PCT、ET 均使用电化学发光法进行检测,LPS 使用酶比色速率法进行检测,仪器为罗氏公司提供,试剂由广州健仑生物科技有限公司提供。

1.2.2 尿路培养检测

术前及术后收集患者中段尿 10 mL 进行细菌培养,根据《全国临床检验操作规程》^[6]进行操作,仪器为法国生物梅里埃公司提供的 VITEK-2 全自动微生物检测仪。感染组符合《尿路感染诊断与治疗中国专家共识》中相关诊断标准^[7],临床表现为尿频、尿急、尿痛;尿培养(+),中段尿沉渣白细胞 >10/HP。根据感染菌落不同分为革兰阳性菌组均与阴性菌组。

1.3 观察指标

统计患者术后感染情况,比较感染与非感染组 PCT、ET、LPS 表达水平,对照治疗后 1 d、3d 患者 PCT、ET、LPS 表达水平、不同菌落感染组患者 PCT、ET、LPS 表达水平,绘制 ROC 图,计算 PCT、ET、LPS 对尿石症冲击波碎石术后尿路感染的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PCT、ET、LPS 对尿石症冲击波碎石术后尿路感染的诊断价值并计算曲线下面积(AUC),均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 168例患者术后感染情况

168例患者术后发生感染35例,未感染133例,35例术后感染者中14例为革兰阳性菌,其中金黄色葡萄球菌8例、粪肠球菌4例、屎肠球菌2例;21例为革兰阴性菌,其中大肠埃希菌12例、铜绿假单胞菌5例、肺炎克雷伯菌3例、鲍氏不动杆菌1例。

2.2 两组PCT、ET、LPS表达水平比较

感染组PCT、ET、LPS表达水平显著高于未感染组,差异统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组PCT、ET表达水平及尿培养结果比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of PCT and ET expression levels and urine culture results between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	ET(pg/mL)	LPS(U/L)
未感染组	133	0.38±0.10	7.13±1.34	62.21±5.14
感染组	35	0.98±0.35	31.24±1.94	127.54±5.69
t值		17.374	85.589	65.411
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 治疗后1 d、7 d患者PCT、ET、LPS表达水平比较

治疗后7 d患者PCT、ET、LPS表达水平明显低于治疗后1 d,差异统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 治疗后1 d、7 d患者PCT、ET、LPS表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of expression levels of PCT, ET, and LPS in patients 1 and 7 days after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	ET(pg/mL)	LPS(U/L)
1 d	35	0.82±0.32	18.54±1.12	91.52±5.48
3 d	35	0.41±0.11	6.33±1.47	73.54±5.16
t值		7.168	39.087	14.131
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同菌落感染组患者PCT、ET、LPS表达水平比较

革兰阴性菌组PCT、ET、LPS表达水平明显高于革兰阳性菌,差异统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 不同菌落感染组患者PCT、ET、LPS表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of expression levels of PCT, ET and LPS in patients with different colony infection ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	ET(pg/mL)	LPS(U/L)
革兰阳性菌组	14	0.55±0.32	18.26±1.21	98.69±4.21
革兰阴性菌组	21	1.27±0.37	39.89±2.43	146.77±6.68
t值		5.943	30.753	23.889
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 PCT、ET、LPS对尿石症冲击波碎石术后尿路感染的诊断价值

依据ROC曲线可知,PCT+ET+LPS联合检测对患者术后尿路感染诊断敏感度和特异度分别为0.800、0.857, AUC=0.840(95% CI: 0.757~0.922),明显高于三者单独诊断($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 PCT、ET、LPS对尿石症冲击波碎石术后尿路感染的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of PCT, ET and LPS for urinary tract infection after shock wave lithotripsy for urolithiasis

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
PCT	0.723	0.642~0.894	0.711	0.734	<0.001
ET	0.696	0.580~0.813	0.600	0.782	<0.001
LPS	0.668	0.540~0.797	0.657	0.797	0.002
PCT+ET+LPS	0.840	0.757~0.922	0.800	0.857	<0.001

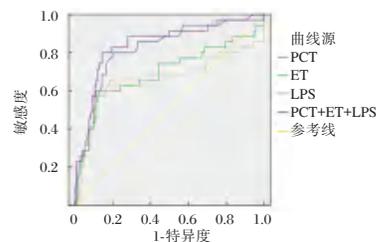


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

体外冲击波碎石术是治疗尿石症的有效手段,治疗时对患者造成的创伤较少,且有无需麻醉等优势。但在临床中发现,其治疗会受患者体型、结石数量等因素影响,使净率降低,同时术后易有尿路感染情况出现,影响治疗效果^[8]。因此,预防术后尿路感染,及时发现并治疗对提高患者治疗效果有积极意义。

尿培养检查为临床诊断尿路感染的“金标准”,但其培养所需时间较长,可能会影响患者早期治疗,且由于操作过程可能出现污染造成假阳性的现象,因此需寻找更为简便及有效的诊断方式^[9]。PCT是一种无激素活性的物质,在正常情况下以低水平呈现,当机体出现细菌、真菌等感染后引起的炎症反应可导致PCT水平增加^[10]。有研究表明,在无细菌炎性、病毒感染中PCT水平均轻微增加,机体受创后出现细菌感染PCT水平迅速升高,最高可超出正常值10 000倍以上,且PCT半衰期较长,可维持24 h左右,稳定性良好。目前PCT已被广泛应用于感染性疾病的诊断中^[11]。习明

等^[12]研究表明,在尿路感染中 PCT 水平明显升高,其对尿路感染患者病情评估有重要的参考价值。ET 是来源于革兰阴性菌细胞壁中的一种物质,在细菌出现死亡溶解以及细菌的结构出现损坏后会被释放到血液中^[13]。以往研究认为,ET 对细菌感染性疾病诊断具有一定的使用价值,且 ET 不受抗菌药物的干扰^[14]。但也有研究中发现,如果感染非革兰阴性菌,仅靠 ET 诊断可出现漏诊现象^[15]。LPS 是一种在胰腺组织内生产的酶类物质,在临床中常用于胰腺疾病的诊断。以往有研究发现,LPS 可为机体感染情况评估提供参考,在机体发生感染后,胰腺组织被炎性细胞因子刺激,可释放出大量 LPS,导致血液中 LPS 含量明显升高。

曹彬等^[16]研究发现,LPS 可为肾盂及输尿管结石患者术后泌尿系统感染情况评估提供参考,在术后感染患者中 LPS 表达水平明显升高。本研究也发现,术后发生尿路感染者其血清中 PCT、ET、LPS 表达水平明显升高,在治疗后 PCT、ET、LPS 表达水平明显降低,第 7 d 明显低于治疗后第 1 d。结合上述文献说明,PCT、ET、LPS 在尿路感染中明显升高,可为患者感染情况提供参考,同时对患者治疗后效果评估也有一定的参考价值。进一步通过绘制 ROC 曲线可知,相比 PCT、ET、LPS 单独检测,三者联合对术后尿路感染情况诊断效能更佳,可显著提高诊断效能,为临床提供诊疗提供更全面的参考信息。细菌内毒素、炎性细胞可诱导 PCT 产生,而内毒多由革兰阴性菌产生,因此 PCT、ET、LPS 升高的程度不同可能对细菌类别鉴定有一定的参考价值。本研究发现,相比革兰阳性菌,阴性菌患者其 PCT、ET、LPS 表达水平更高,提示三者可能可为尿道感染者细菌类型鉴别提供一定的参考。

综上所述,尿石症冲击波碎石术后尿路感染患者 PCT、ET、LPS 表达水平明显升高,三者均可作为术后尿路感染情况提供参考,且联合诊断可有效提高诊断效能。

参考文献

[1] Lang J, Narendrula A, El-Zawahry A, et al. Global Trends in Incidence and Burden of Urolithiasis from 1990 to 2019. An Analysis of Global Burden of Disease Study Data[J]. Eur

Urol Open Sci, 2022, 3(35):37-46.

[2] 李欢,熊伶俐,吴晓旭.重症肺炎合并脓毒症患儿血清 PCT,PLT,内毒素水平与危重症评分相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2020,27(2):319-324+339.

[3] 王洋一,胡宏章,王军荐,等.联合检测血清 PCT,IL-6,CRP,AMY 及 LPS 对急性胰腺炎的诊断价值[J].西部医学,2019,31(12):1943-1947.

[4] 陈荣发,刘林娜,杨训俊,等.联合检测血清降钙素原及 C-反应蛋白在成人尿路感染患者中的应用价值[J].中国卫生检验杂志,2019,29(24):2975-2977.

[5] 陈兴发.泌尿系结石诊疗指南解读[J].现代泌尿外科杂志,2010,15(06):408-410.

[6] 姜曼蕾,许飞,胡江玲,等.IL-6,CRP,PCT 和内毒素预判肝衰竭合并细菌感染风险中的临床价值[J].中华医院感染学杂志,2020,30(20):3062-3065.

[7] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组.尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版)——复杂性尿路感染[J].中华泌尿外科杂志,2015,36(4):241-244.

[8] Heidemann J, Kalder M, Kostev K. Association between contraceptive use and risk of lower urinary tract infection (LUTI): A case-control study[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2022 60(4):167-175.

[9] 贺锐,张丽秀,杨晶,等.肠道屏障功能监测在判断 NEC 患儿预后中的应用价值[J].中国微生态学杂志,2019,31(6):684-688.

[10] 沈华芬,李春梅,许玉苗.超敏 C-反应蛋白,降钙素原和尿 β_2 微球蛋白检测对儿童尿路感染的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2019,29(20):2507-2510.

[11] 王俊兰,朱艳红,周新,等.IL-1,IL-6,PCT,CRP 联合检测对胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎的诊断价值[J].解放军医药杂志,2019,31(5):93-95.

[12] 习明,程璐,江文聪,等.老年尿路感染患者血清 PCT,CRP 水平变化及其临床意义[J].医学临床研究,2019,36(3):498-500.

[13] 王景妹,符爱贞,韩凤贤,等.产前不同类型阴道炎孕妇脐带血 PCT,IL-6 水平及与宫内感染发生情况分析[J].中国计划生育学杂志,2021,29(5):1037-1040.

[14] 马华兰,黄中秀,王永红,等.降钙素原,白细胞及 C 反应蛋白对尿路感染患者的诊断效能[J].海南医学,2019,30(4):444-447.

[15] 徐惠,徐赛,吴小明,等.血清降钙素原 C-反应蛋白及白细胞介素-6 联合检测在妊娠期合并尿路感染患者细菌类型中的诊断价值[J].中国妇幼保健,2021,36(20):4684-4686.

[16] 曹彬,黄红星,黄亚强,等.血清 PCT,CRP,LPS 预测肾盂及输尿管结石患者术后泌尿系统感染的应用价值及危险因素分析[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(6):435-438.

肾功能衰竭患者血清PTH、Cys-C、FER表达情况及与病情严重程度的相关性

左永* 郑艳丹

[摘要] **目的** 探讨肾功能衰竭(KF)患者血清中甲状旁腺激素(PTH)、胱抑素C(Cys-C)及铁蛋白(FER)的表达情况及其对病情严重程度的相关性。**方法** 选取2019年4月至2022年11月86例合肥京东方医院肾内科收治的KF患者,按国内肾功能损害的分期,分为代偿组($n=21$)、失代偿组($n=28$)、衰竭组($n=22$)及尿毒症组($n=15$)四组,同时采用随机表法随机选取30例肾脏功能齐全且无心脑血管疾病的同期住院患者作为对照组。比较KF组与对照组的一般资料、血红蛋白水平(Hb)、血磷、血钙、PTH、Cys-C、FER、血清肌酐(Scr)及血尿素氮(BUN)的水平;分析PTH、Cys-C、FER水平与KF的病情严重程度的相关性;使用多因素logistic回归分析KF的独立危险因素;通过受试者工作特征曲线(ROC)分析血清PTH、Cys-C、FER水平对于KF发生的诊断价值。**结果** KF组的Scr、BUN、PTH、Cys-C、FER、血磷水平均高于对照组,Hb、血钙水平低于对照组,差异有统计学意义($t=31.432, 19.394, 14.637, 15.211, 14.149, 2.660, 24.145, 6.457, P<0.05$);不同KF病情程度组中,Scr、BUN、PTH、Cys-C、FER、血磷水平为尿毒症组>衰竭组>失代偿组>代偿组,Hb、血钙则相反,差异有统计学意义($F=320.094, 122.96, 236.285, 88.338, 107.459, 6.974, 65.087, 20.732, P<0.05$);KF患者血清中PTH、Cys-C、FER与KF病情程度呈正相关($r=0.578, 0.642, 0.531, P<0.05$);血清PTH、Cys-C、FER、Scr、BUN水平升高是KF的独立危险因素($P<0.05$);血清PTH、Cys-C、FER及三者联合诊断KF的曲线下面积(AUC)分别为0.712、0.793、0.678、0.885,三者联合诊断效果更加显著($P<0.05$)。**结论** KF患者体内的PTH、Cys-C、FER的表达均提高,且与KF病情程度呈正相关;PTH、Cys-C、FER三者联合辅助诊断KF的发生具有一定的价值。

[关键词] 肾功能衰竭;甲状旁腺激素;胱抑素-C;铁蛋白

Expression of serum PTH, Cys - C and FER in patients with renal failure and their correlation with disease severity

ZUO Yong*, ZHENG Yandan

(Department of Nephrology, Hefei Jingdong Hospital, Hefei, Anhui, China, 230013)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression of parathyroid hormone (PTH), cystatin C (Cys-C) and ferritin (FER) in serum of patients with renal failure (KF) and their correlation with the severity of the disease. **Methods** A total of 86 KF patients admitted to the Department of Nephrology of Hefei Oriental Hospital from April 2019 to November 2022 were selected and divided into the four groups according to the stages of renal impairment in China: the compensation group ($n=21$), the decompensation group ($n=28$), the failure group ($n=22$) and the uremia group ($n=15$), and 30 patients who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The general information including hemoglobin level (Hb), blood phosphorus, blood calcium, PTH, Cys-C, FER, serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) levels were compared between the KF group and the control group. The correlation between the level of PTH, Cys-C and FER and the severity of KF was analyzed. Multiple logistic regression was used to analyze the

基金项目:中国科学技术大学新医学联合基金项目(WK9110000010)

作者单位:合肥市京东方医院肾内科,安徽,合肥230013

*通信作者:左永, E-mail:15000149663@163.com

independent risk factors of KF. The diagnostic value of serum PTH, Cys-C and FER levels for the occurrence of KF was analyzed by the receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The levels of Scr, BUN, PTH, Cys-C, FER and blood phosphorus in the KF group were higher than those in the control group, while the levels of Hb and blood calcium in the KF group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=31.432, 19.394, 14.637, 15.211, 14.149, 2.660, 24.145, 6.457, P<0.05$). In different KF disease severity groups, the levels of Scr, BUN, PTH, Cys-C, and FER and blood phosphorus were: uremia group >failure group >decompensation group >decompensation group, Hb and blood calcium were opposite, the difference was statistically significant ($F=320.094, 122.96, 236.285, 88.338, 107.459, 6.974, 65.087, 20.732, P<0.05$). Serum PTH, Cys-C and FER in KF patients were positively correlated with the severity of KF disease ($r=0.578, 0.642, 0.531, P<0.05$). Increased serum levels of PTH, Cys-C, FER, Scr and BUN were independent risk factors for KF ($P<0.05$). The area under curve (AUC) of serum PTH, Cys-C, FER and the combined diagnosis of KF were 0.712, 0.793, 0.678 and 0.885, respectively, and the combined diagnosis effect of the three was more significant ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of PTH, Cys-C and FER increased in KF patients, and were positively correlated with the severity of KF disease. The combination of PTH, Cys-C and FER has certain value in assisting the diagnosis of KF.

[**KEY WORDS**] Renal failure; Parathyroid hormone; Cystatin C; Ferritin

肾衰竭(kidney failure, KF)是各种因素导致的肾功能下降,其主要特征为氧化应激、炎症及肾功能不可逆性损伤,早期没有明显的临床症状,少数患者会出现恶心、乏力、少尿或无尿及水肿等症状。随着病情加深,肾脏纤维化加剧,导致代谢毒素水平上升而引发全身器官损伤,发展到末期具有较高的病死率^[1],故 KF 的早期诊断对于 KF 的治疗及防控有着重要意义。KF 好发于老年群体,在人口老龄化的今天,发病率也在逐年上升,严重威胁着人们的健康。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是甲状旁腺分泌的一种多肽激素,由 84 个氨基酸构成,是调节体内血钙、血磷水平的重要激素;血清胱抑素 C(Cystatin C, Cys-C)广泛存在于体内细胞,其体内水平与肾小球滤过率有关,是一种敏感度较高的肾功能指标;铁蛋白(Ferritin, FER)是一种广泛存在的储铁蛋白,与体内铁元素的调节息息相关。有研究显示^[2],体内游离铁水平过高可能导致终末期肾病的发生。本研究旨联合 PTH、Cys-C、FER 三种指标,分析不同 KF 病情程度的患者血清中三者的差异,判断三者与 KF 病情程度的相关性,并探讨三者联合预测 KF 不同病情程度的价值。

1 一般资料

1.1 基本资料

选取 2019 年 4 月至 2022 年 11 月合肥京东方医院肾内科收治的 KF 患者为研究对象,总共 86

例,年龄分布 22~86 岁。纳入标准:①符合《慢性肾衰竭临床特征及误诊疾病》^[3]中所描述的 KF 标准,临床检查确诊为 KF 者;②近 2 周末曾服用影响 PTH、Cys-C、FER 水平药物者;③临床资料较为完整,积极配合研究检查者;④精神、认知正常,同意签署知情同意书者。排除标准:①合并癌症者;②患有甲状旁腺疾病者;③患有血液疾病者。④属于急性肾衰竭者。⑤无法完成相应检查者。根据国内对肾功能损害的分期^[4],分为代偿组 21 例[年龄(58.35±4.21)岁,男/女(12/9)]、失代偿组 28 例[年龄(57.47±5.84)岁,男/女(12/16)]、衰竭组 22 例[年龄(59.16±5.13)岁,男/女(12/10)]及尿毒症组 15 例[年龄(58.63±4.37)岁,男/女(7/8)],差异无统计学意义($P>0.05$);同时采用随机表法随机选取 30 例肾脏功能齐全且无心脑血管疾病的同期住院病人作为对照组。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

收集所有受试者的资料,包括其年龄、性别,有无吸烟史、饮酒史、高血压史及糖尿病史。

1.2.2 指标检测

所有受试者于同一天清晨,空腹状态采集 3 mL 血液样本 2 份,其中一份以转速 3 000 r/min,离心半径 8 cm,离心 10 min 后分离得到血清。将所有样本标注整理后送于实验室,检测其 Hb、血磷、血钙、Scr、BUN 水平。

1.2.3 PTH、Cys-C 及 FER 检测

取上述操作所提取的部分血清进行检测,PTH 用化学发光法(试剂盒由深圳市新产业生物医学工程股份有限公司提供);Cys-C 用免疫比浊法(试剂盒由浙江东方基因生物制品有限公司提供);检测 FER 用化学发光法(试剂盒由北京科美生物技术有限公司提供)检测。

1.3 统计学方法

使用 SPSS 21.0 统计学软件分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关系数模型分析 PTH、Cys-C 及 FER 与 KF 病情程度的相关性;采用多因素 logistic 回归分析 KF 的独立危险因素;PTH、Cys-C 及 FER 三者对于 KF 发生的预测,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析;以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

KF 组与对照组的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);KF 组的 Scr、血磷、BUN、PTH、Cys-C、FER 水平均高于对照组,血钙、Hb 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 影响 KF 病情程度的分析

各组间的 Scr、血磷、BUN、PTH、Cys-C、FER 水平相比,代偿组 < 失代偿组 < 衰竭组 < 尿毒症组,血钙、Hb 水平趋势则相反,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。Pearson 模型显示,血清 PTH、Cys-C、FER 与 KF 的病情严重程度呈正相关关系($r = 0.578, 0.642, 0.531, P < 0.05$)。

2.3 影响 KF 的多因素分析

以 KF 的发生(无=0,有=1)为因变量,以血磷

表 1 KF 组及对照组一般资料的比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Comparison of general data between KF group and control group $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

项目	KF 组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	58.32±7.31	59.21±6.84	0.584	0.561
性别				
男	53(61.62)	20(66.67)	3.189	0.074
女	33(38.37)	10(33.33)		
有吸烟史	66(76.74)	20(66.67)	1.178	0.278
有饮酒史	47(54.65)	13(43.33)	1.141	0.286
糖尿病史	42(48.84)	13(43.33)	0.270	0.603
高血压史	50(58.14)	20(66.67)	0.411	0.676
Scr($\mu\text{mol/L}$)	414.38±60.75	63.12±10.10	31.432	<0.001
血磷(mmol/L)	1.78±0.50	1.52±0.32	2.660	0.009
血钙(mmol/L)	2.06±0.22	2.38±0.27	6.457	<0.001
Hb(g/L)	82.36±12.12	147.14±14.10	24.145	<0.001
BUN(mmol/L)	20.04±4.18	4.73±1.81	19.394	<0.001
PTH(ng/L)	142.95±30.55	59.17±11.36	14.637	<0.001
Cys-C(mg/L)	2.56±0.69	0.63±0.11	15.211	<0.001
FER($\mu\text{g/L}$)	311.66±67.12	136.77±12.36	14.149	<0.001

高、Scr、BUN、PTH、Cys-C、FER 高水平及血钙、Hb 低水平为自变量,进行多因素分析。多因素 Logistic 回归分析显示,Scr、BUN、PTH、Cys-C、FER 是影响 KF 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 KF 的多因素分析

Table 3 Analysis of multiple factors affecting KF

指标	β 值	SE 值	WALD 值	OR 值	95% CI	P 值
血磷	1.31	0.67	3.823	3.706	0.997~13.780	0.051
血钙	0.93	0.21	3.690	2.075	0.985~4.370	0.055
Hb	1.83	1.02	3.219	6.234	0.844~46.026	0.073
Scr	2.04	0.87	5.498	7.691	1.398~42.317	0.019
BUN	0.09	0.02	20.250	1.094	1.052~1.138	<0.001
PTH	1.96	0.77	6.479	7.099	1.570~32.111	0.011
Cys-C	0.88	0.26	11.456	2.411	1.448~4.013	0.001
FER	1.78	0.79	5.077	5.930	1.261~27.894	0.024

2.4 PTH、Cys-C、FER 及其联合的预测价值

ROC 曲线显示,四种指标 AUC 均 > 0.5,证明 PTH、Cys-C、FER 及其联合皆可预测 KF,且三者联合的预测价值更大($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 2 不同 KF 病情程度指标的比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Comparison of different KF disease severity indexes $(\bar{x} \pm s)$

指标	代偿组($n=21$)	失代偿组($n=28$)	衰竭组($n=22$)	尿毒症组($n=15$)	F 值	P 值
Scr($\mu\text{mol/L}$)	157.04±32.17	301.74±56.32 ^a	561.85±73.14 ^{ab}	768.62±97.10 ^{abc}	320.094	<0.001
血磷(mmol/L)	1.48±0.31	1.62±0.48 ^a	2.01±0.57 ^{ab}	2.16±0.77 ^{abc}	6.974	<0.001
血钙(mmol/L)	2.43±0.36	2.27±0.22 ^a	1.86±0.17 ^{ab}	1.43±0.08 ^{abc}	65.087	<0.001
Hb(g/L)	98.62±13.10	80.10±12.96 ^a	76.33±9.12 ^{ab}	72.64±7.16 ^{abc}	65.087	20.732
BUN(mmol/L)	8.12±1.38	16.16±3.64 ^a	26.74±5.89 ^{ab}	401.32±78.87 ^{abc}	122.96	<0.001
PTH(ng/L)	74.28±17.36	94.17±22.22 ^a	181.70±36.13 ^{ab}	401.32±78.87 ^{abc}	236.285	<0.001
Cys-C(mg/L)	1.31±0.29	1.95±0.53 ^a	3.68±1.07 ^{ab}	5.31±1.25 ^{abc}	88.338	<0.001
FER($\mu\text{g/L}$)	177.65±33.17	286.86±60.58 ^a	371.42±73.14 ^{ab}	577.31±102.34 ^{abc}	107.459	<0.001

注:与代偿组比较,^a $P < 0.05$;与失代偿组比较,^b $P < 0.05$;与衰竭组比较,^c $P < 0.05$ 。

表4 PTH、Cys-C、FER及三者联合的预测价值
Table 4 Predictive value of PTH, Cys-C and FER

指标	AUC	95% CI	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	P值
PTH	0.712	0.657~0.784	80.13 ng/L	74.1	75.2	<0.05
Cys-C	0.793	0.662~0.891	1.17 mg/L	75.5	82.6	<0.05
FER	0.678	0.601~0.711	229.13 μg/L	68.9	62.1	<0.05
三者联合	0.885	0.733~0.908		88.8	85.2	<0.05

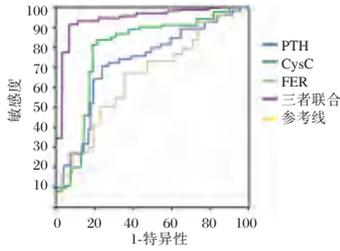


图1 ROC曲线
Figure 1 ROC curves

3 讨论

KF的发生通常与肾小球、肾小管等部位病变有关,其发生率高且病情重,已成为疾病治疗较为棘手的一个问题。据流行病学^[5]统计,我国KF患者高达1.19亿,且呈逐年增长趋势,对许多家庭及社会带来沉重的负担。目前,血液透析是KF治疗最有效的办法,但其成本高、对心血管影响大,在临床治疗中的具有一定的局限性。同时长期的血透会进一步导致肾脏纤维化及炎症反应,还会引发肾性营养不良。对于KF的治疗,还要以早发现、早治疗为主,有效准确地预测KF早期的发生,对于该疾病的治疗有着重要的意义。

PTH由甲状旁腺分泌,其作用是与肾和骨结合,平衡体内钙磷浓度,在体内的浓度为15~65 pg/dl^[6],通常KF患者因为肾小球滤过能力丢失,导致体内血钙血磷的升高,刺激PTH的生成。当机体长期保持高浓度PTH则会打破骨形成平衡引起骨的过度溶解成血钙,患者容易发生骨折,而且血钙的升高还会导致免疫功能降低及转移性钙化^[7]。本研究发现KF患者体内的PTH水平高于对照组,且随着病情程度加重而升高,同时本研究结果也显示,PTH与KF病情严重程度呈正相关,这与高永棣等^[8]的研究结果相似。

Cys-C在血液中的浓度仅取决于,干扰因素少,适用的检测范围广,可较为有效地反应肾小球的滤过情况^[9]。当肾脏出现损伤时,近曲小管无法重吸收分解Cys-C,使得血液中Cys-C浓度升高,

故可通过外周血检测Cys-C浓度,来确定肾脏损伤情况^[10]。肾功能损伤程度越大,Cys-C浓度则会越大,Cys-C是肾功能损伤早期较为理想诊断标志物。本研究显示,KF患者血清中Cys-C水平高于对照组,且随病情程度加重而升高,与韦懿等^[11]的研究结果基本一致。

FER是体内铁元素存在的主要形式,对于体内铁元素动态平衡的调节有着重要作用。铁是人体所需的微量元素之一,其水平过高会加速羟基自由基对细胞的损伤,加速机体衰老,促使器官病变^[12]。有研究显示^[13],FER水平升高与糖尿病肾病发生有着一定的相关性,通过降低日常铁摄入,可以增强体内胰岛素的作用。这表明FER水平的升高会影响体内的血糖代谢活动,间接导致了肾功能的损害。本研究显示,FER在KF患者体内高度表达,病情程度加重时,FER水平上升,与KF病情程度正相关。

本研究结果还显示,Scr、BUN、PTH、Cys-C、FER水平的升高是KF发生的独立危险因素。PTH、Cys-C、FER及三者联用预测KF的AUC值分别为:0.712、0.793、0.678、0.885,可以看出三者联用的预测价值大于其单独预测,对于KF的预测更加准确。本研究还发现,代偿组及失代偿组的Hb、血磷、血钙水平与对照组相近,而衰竭组和尿毒症组Hb、血钙均低于对照组,血磷水平高于对照组,可能与长期的血液透析治疗有关^[14]。

综上所述,血清PTH、Cys-C、FER在KF患者体内均存在高度表达的情况,且与KF的病情程度呈正相关,三者的联用可以较为有效的预测KF。

参考文献

- [1] 宋沛颖,鹿扩建,李慧勇,等. 中药治疗慢性肾衰竭的研究进展[J]. 黑龙江医药, 2022, 35(5): 1150-1156.
- [2] Zhao L, Zou Y, Zhang J, et al. Serum transferrin predicts end-stage Renal Disease in Type 2 Diabetes Mellitus patients [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(14): 2113-2124.
- [3] 慢性肾衰竭临床特征及误诊疾病[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(10): 2.
- [4] 卢可栋,魏赛君. 中西医结合治疗早期慢性肾衰竭的临床疗效分析[J]. 智慧健康, 2019, 5(6): 55-56.
- [5] 傅奕,李鑫,朱莹,等. 慢性肾功能衰竭用药规律及潜在机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 151-158.
- [6] 贾凤玉,孙钢. 甲状旁腺激素与认知功能[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(5): 469-473.

血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 在孤立性肺结节中的变化及影响因素分析

李道航 邓伟明 左磊 黄于庭*

[摘要] 目的 分析血清癌胚抗原(CEA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽(ProgRP)、细胞角蛋白-19的可溶性片段(CYFRA21-1)在孤立性肺结节(SPN)中的变化及影响。方法 选择2020年1月至2022年10月安徽医科大学附属巢湖医院胸外科收治的90例SPN患者作为研究对象,均行胸腔镜手术切除术,根据术中病理结果分为恶性组、良性组。患者入院时均接受血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1、SPN检测;统计并比较患者基线资料。**结果** 恶性组结节形态为不规则形患者占比高于良性组,结节直径长于良性组,入院时血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1高于良性组,差异有统计学意义($P<0.05$);建立二元Logistic回归模型,结果显示,结节形态为不规则形,结节直径长,血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1呈高表达是SPN恶性病变的危险因素($OR>1, P<0.05$);绘制ROC曲线结果显示,入院时CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1及联合检测诊断恶性SPN的AUC均 >0.70 ,预测价值较理想;出院1个月、出院3个月、出院6个月时,血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1低于入院时,并呈下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1与SPN恶性病变关系密切,同时可有效诊断恶性SPN。

[关键词] 孤立性肺结节; 癌胚抗原; 神经元特异性烯醇化酶; 胃泌素释放肽; 细胞角蛋白-19的可溶性片段

Changes and influencing factors of serum CEA, NSE, ProgRP, and CYFRA21-1 in solitary pulmonary nodules

LI Daohang, DENG Weiming, ZUO Lei, HUANG Yuting*

(1. Department of Thoracic Surgery, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, China, 238000; 2. Department of Radiation Oncology, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu, Anhui, China, 238000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes and effects of serum carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), gastrin-releasing peptide (ProgRP) and cytokeratin-19 soluble fragment (CYFRA21-1) in solitary pulmonary nodules (SPN). **Methods** A total of 90 patients with SPN admitted to the Department of Thoracic Surgery, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University from January 2020 to October 2022 were selected as the research objects. All patients underwent thoracoscopic surgery and were divided into the malignant group and the benign group according to the intraoperative pathological results. All patients were tested for serum CEA, NSE, ProgRP, CYFRA21-1 and SPN detection at admission. The baseline data of patients were counted and compared. The relationship between serum CEA, NSE, ProgRP, CYFRA21-1 levels and SPN was analyzed by binary Logistic regression. **Results** The proportion of patients with irregular nodules in the malignant group was higher than that in the benign group,

基金项目:安徽省高校自然科学重点项目(2022AH050791);安徽医科大学科研基金项目(2022xKj206)

作者单位:1. 安徽医科大学附属巢湖医院胸外科,安徽,巢湖 238000

2. 安徽医科大学附属巢湖医院肿瘤放疗科,安徽,巢湖 238000

*通信作者:黄于庭, E-mail:hyt007@163.com

the diameter of nodules was longer than that in the benign group, and the serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 at admission were higher than those in the benign group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Binary Logistic regression model was established. The results showed that irregular nodule shape, long nodule diameter, and high expression of serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 were risk factors for SPN malignant lesions ($OR>1$, $P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the AUC of CEA, NSE, ProgRP, CYFRA21-1 and combined detection in the diagnosis of malignant SPN were >0.70 , and the predictive value was ideal. Serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 at 1 month, 3 months, and 6 months after discharge were lower than those at admission, and showed a downward trend, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 are closely related to malignant lesions of SPN, and can effectively diagnose malignant SPN.

[KEY WORDS] Solitary pulmonary nodules; Carcinoembryonic antigen; Neuron-specific enolase; Gastrin releasing peptide; Soluble fragment of cytokeratin-19

孤立性肺结节 (Solitary pulmonary nodule, SPN) 是指肺实质内单发的类圆形且直径 ≤ 3 cm 的病灶, 据报道显示, 无症状或早期肺癌多表现为 SPN^[1]。而据全球数据显示, 肺癌发病率及死亡率均占男性恶性肿瘤第一位, 位居女性恶性肿瘤发病率第三位^[2]。目前临床对于 SPN 主要采取穿刺活检及影像学检查, 其中经皮穿刺活检是诊断 SPN 的“金标准”但其属于有创治疗, 可增加患者疼痛及创口感染风险, 临床适用性较低^[3]。血清学检查被临床广泛应用于多种癌症的诊断中, 如肝癌、胆囊癌等。癌胚抗原 (Carcinoembryonic antigen, CEA) 是一种肿瘤相关抗原, 是早期诊断直肠癌、结肠癌的特异性标志物^[4]。神经元特异性烯醇化酶 (Neuron-specific enolase, NSE) 是神经元、神经内分泌细胞特有的酸性蛋白酶, 是肺癌、神经母细胞瘤的肿瘤标志物^[5]。胃泌素释放肽 (Pro-gastrin-releasing peptide, ProgRP) 是一种重要的调节分子, 与人体多种生理功能及病理状态相关^[6]。细胞角蛋白-19 的可溶性片段 (Cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1) 是临床较为常见的肿瘤标志物, 常用于肺癌诊断, 尤其对非小细胞肺癌具有较高的敏感度^[7]。本研究着重分析血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 在孤立性肺结节中的变化及其影响。现汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 1 月至 2022 年 10 月安徽医科大学附属巢湖医院胸外科收治的 90 例 SPN 患者作为研究对象, 其中男 60 例, 女 30 例; 平均年龄 (62.16 ± 6.71) 岁; 平均直径 (14.28 ± 5.32) mm; 结节

形态: 圆形 28 例, 不规则形 62 例。患者及家属已签署知情同意书。经院医学伦理委员会批准。

纳入标准: ① SPN 符合《肺部结节诊治中国专家共识 (2018)》^[8] 的诊断标准, 并经影像学确诊; ② 均行手术治疗, 术中行病理检查。排除标准: ① 既往有肺癌史者; ② 其他肿瘤累及肺部者; ③ 肺不张者; ④ 合并免疫系统疾病者; ⑤ 合并传染性疾病者; ⑥ 合并胸腔积液者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

患者取侧卧位, 气管插管封堵器 (杭州坦帕医疗科技有限公司 规格: EBTO209 型号: 预充气型) 下全麻, 单肺通气, 单操作孔手术, 行楔形切除或肺段切除, 送快速冷冻病理检查, 根据病理结果, 选择肺叶切除术及淋巴结清扫术。

1.2.2 基线资料

统计患者基线资料, 包括性别、年龄、体重指数 (Body mass index, BMI)、结节形态、结节直径、病变部位、吸烟、饮酒。

1.2.3 血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 检测方法

采集患者入院时、出院 1 个月、出院 3 个月、出院 6 个月时, 清晨静脉血 3 mL, 离心 (转速 3 200 r/min, 离心半径 12 cm, 离心 10 min) 取血清检测 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 水平, 试剂盒均由 Roche Diagnostics GmbH 提供, 操作严格按照试剂盒说明书。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料用 $n(\%)$ 表示, 采

用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 水平与 SPN 的关系;采用接受者操作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 水平对恶性 SPN 的诊断价值, AUC<0.5 无价值, 0.5≤AUC<0.7 价值低, 0.7≤AUC<0.9 价值中等, ≥0.9 价值高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料及入院时血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 比较

90 例 SPN 患者经术中病理检查,其中恶性 73 例,良性 17 例;恶性组结节形态为不规则形患者占比高于良性组,结节直径长于良性组,入院时血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 高于良性组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 与恶性 SPN 的关系

将 SPN 患者术后病理检查结果作为因变量(“0”=良性,“1”=恶性),逐个纳入作单元 Logistic 回归分析,后将 P 条件放宽至 <0.1 。建立二元 Logistic 回归模型,结果显示,结节形态为不规则形,结节直径长,血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 呈高表达是 SPN 恶性病变的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 对恶性 SPN 的诊断价值

将 SPN 患者术后病理检查结果作为状态变量(“0”=良性,“1”=恶性),将 SPN 患者入院时血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,入院时 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 及联合检测诊断恶性 SPN 的 AUC 均 >0.70 ,预测价值较理想。见表 3、图 1。

表 1 两组基线资料及入院时血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of baseline data and serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 at admission between the two groups [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

资料	恶性组 ($n=73$)	良性组 ($n=17$)	χ^2 值	P 值
性别	男 50(68.49) 女 23(31.50)	10(58.82) 7(41.18)	0.580	0.446
年龄	≥60 岁 38(52.05) <60 岁 35(47.95)	10(58.82) 7(41.18)	0.254	0.614
BMI	≥28 kg/m ² 32(43.84) <28 kg/m ² 41(56.16)	6(35.29) 11(64.71)	0.412	0.521
结节	圆形 22(30.14) 不规则形 51(69.86)	6(35.29) 11(64.71)	7.096	0.008
结节直径(mm)	17.37±5.49	12.23±4.09	3.626	<0.001
病变部位	右肺上叶 16(21.92) 右肺下叶 22(30.14) 左肺上叶 13(17.81) 左肺下叶 22(30.14)	4(23.53) 5(29.41) 4(23.53) 4(23.53)	0.463	0.927
恶性肿瘤史	有 6(8.22) 无 67(91.78)	1(5.88) 16(94.12)	0.032	0.858
呼吸系统疾病史	有 45(61.64) 无 28(38.36)	10(58.82) 7(41.18)	0.046	0.830
饮酒	有 36(49.32) 无 37(50.68)	9(52.94) 8(47.06)	0.073	0.788
吸烟	有 42(57.53) 无 31(42.47)	11(64.71) 6(35.29)	0.293	0.588
CEA(ng/mL)	5.83±1.74	3.68±1.06	4.876	<0.001
NSE(ng/mL)	9.34±2.64	5.28±1.72	6.035	<0.001
ProgRP(pg/mL)	56.42±5.87	49.77±6.45	4.130	<0.001
CYFRA21-1(ng/mL)	3.73±1.62	2.42±0.89	3.214	0.002

2.4 不同时点恶性 SPN 患者血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 水平比较

出院 1 个月、出院 3 个月、出院 6 个月时,血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 低于入院时,并呈下降趋势($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

SPN 是一种影像学表现,通常在胸片检查中发现,其周围被气肺组织包绕,无肺不张、胸腔积液等,因此临床容易忽视。目前通过高分辨率 CT

表 2 血清 CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1 与恶性 SPN 的关系

Table 2 The relationship between serum CEA, NSE, ProgRP, CYFRA21-1 and malignant SPN

影响因素	赋值说明	B 值	SE 值	$Wald$ 值	OR 值	95% CI	P 值
结节形态	“0”=圆形,“1”=不规则形	2.083	0.744	7.839	8.027	1.868~34.498	0.005
结节直径		0.250	0.072	12.101	1.284	1.115~1.478	0.001
CEA		1.195	0.312	22.636	3.305	1.793~6.090	<0.001
NSE		1.049	0.262	15.985	2.855	1.707~4.774	<0.001
ProgRP		0.274	0.097	8.011	1.315	1.088~1.589	0.005
CYFRA21-1		0.747	0.305	5.992	2.110	1.160~3.836	0.014
常量		-24.870	6.490	14.684			<0.001

表3 血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1对恶性SPN的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 in malignant SPN

变量	AUC	95% CI	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数	P 值
CEA	0.849	0.758~0.939	4.440 ng/mL	0.796	0.806	0.602	<0.001
NSE	0.896	0.820~0.971	7.205 ng/mL	0.833	0.806	0.639	<0.001
ProgRP	0.771	0.672~0.870	53.090 pg/mL	0.667	0.667	0.334	<0.001
CYFRA21-1	0.737	0.624~0.850	2.905 ng/mL	0.593	0.694	0.287	<0.001
联合检测	0.983	0.962~1.000		0.944	0.972	0.916	<0.001

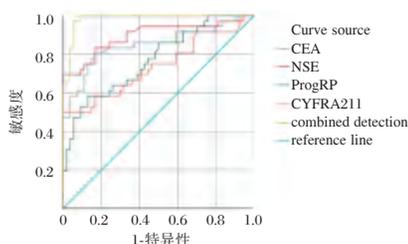


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

表4 不同时间点恶性SPN患者血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum CEA, NSE, ProgRP and CYFRA21-1 levels in patients with malignant SPN at different time points ($\bar{x} \pm s$)

指标	入院时	出院1个月	出院3个月	出院6个月
CEA (ng/mL)	5.83±1.74	3.05±0.96 ^a	2.96±0.86 ^a	2.55±0.73 ^{abc}
NSE (ng/mL)	9.34±2.64	4.88±1.25 ^a	4.03±0.92 ^{ab}	3.62±0.86 ^b
ProgRP (pg/mL)	56.42±5.87	44.37±5.85 ^a	36.51±4.39 ^{ab}	20.57±3.83 ^{abc}
CYFRA21-1 (ng/mL)	3.73±1.62	2.39±0.77 ^a	2.06±0.65 ^a	1.64±0.55 ^{abc}

注:与同组治疗前相比,^aP<0.05;与出院1个月相比,^bP<0.05;与出院3个月相比,^cP<0.05。

对于SPN检出率已达到较高水平,但SPN形态学表现多样,对于不典型的SPN临床难以鉴别其良恶性^[9]。据研究数据显示,肺部结节患者中,良性结节约60%,恶性结节约40%,SPN恶性风险较高^[10]。同时国内研究表明,SPN样肺癌由于诊断延误,约70%~80%患者确诊时已失去根治机会,5年生存率仅16%^[11]。因此,临床急需可有效鉴别SPN良恶性的检查手段。

近年来,肿瘤标志物被广泛应用于肺癌、结肠癌等肿瘤的早期诊断及鉴别中。但肿瘤标志物较多,同时部分标志物可在多种肿瘤中表达,单一检测敏感度一般。因此本研究将CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1共同纳入SPN的评估中。本研究经二元Logistic回归模型检验发现,结节形态为不规则形,结节直径长,血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1呈高表达是SPN恶性病变的

危险因素,表明CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1是SPN恶性病变的独立危险因素。

Wu等^[12]研究结果显示,CEA在胃癌组织中的表达与胃癌的发生、发展及转移密切相关。CEA主要分部于细胞的癌细胞的胞浆、胞膜及其分泌物中,也可出现于间质中,使细胞失去细胞极性^[13]。细胞极性改变是诱发癌性病变的重要原因,正常极化的细胞可感受到邻近细胞及周围环境的改变,从而做出相应反应,但当极性被破坏,细胞对生长抑制因子耐受,从而逃避分化、衰老及凋亡,诱发癌变^[14]。

小细胞肺癌是一种起源于神经内分泌细胞的肿瘤,既往研究显示,NSE在诊断小细胞肺癌中有较好的诊断效能,约75%患者诊断时升高^[15]。在裸鼠皮移植肿瘤试验结果发现,NSE能够通过成神经细胞瘤抑制瘤变蛋白1激活BMP2/Smad/ID1途径,进而增强癌细胞的干细胞样特性,促使肿瘤细胞球状克隆形成、增殖及体内肿瘤生长,参与到肿瘤的发生及发展过程中^[16]。

既往研究显示,如小细胞肺癌、未分化大细胞肺癌等多种神经内分泌源性肿瘤中ProgRP均呈高表达^[17]。当上皮细胞病变后,细胞角蛋白增加,肿瘤细胞破坏,大量CYFRA21-1进入血液循环中^[18]。据Zhou等^[19]研究结果显示,CYFRA21-1在肺癌、膀胱癌尤其是非小细胞肺癌患者中水平明显升高。本研究结果还显示,结节形态及直径与SPN良恶性相关,但既往研究已表明结节形态及直径与SPN恶性病变的关系,在此不再论述。

经ROC研究分析显示,入院时血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1及联合检测诊断恶性SPN的AUC均>0.70,表明血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1能够有效鉴别SPN的良恶性。临床可根据患者入院时血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1针对高风险者进一步检查,在降低SPN癌变导致的病死率的同时,还可避免良性患者不必要的手术,得到合理治疗。

综上所述,血清CEA、NSE、ProgRP、CYFRA21-1与SPN恶性病变关系密切,同时可有效诊断恶性SPN。

参考文献

- [1] Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the Patient With a Pulmonary Nodule: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(3):264-273.
- [2] Ko JP, Bagga B, Gozansky E, et al. Solitary Pulmonary Nodule Evaluation: Pearls and Pitfalls[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2022, 43(3):230-245.
- [3] Silva MJ, Costa AR, Calvino P, et al. Human pulmonary dirofilariasis: A pitfall in solitary pulmonary nodule[J]. Pulmonology, 2022, 28(5):413-414.
- [4] 王计, 吴小微, 晏妮. 结肠镜检查联合血清CEA、TuM2-PK检测对结肠癌的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(9):1394-1397.
- [5] Li L, Zhang Z, Hu Y. Neuron - specific enolase predicts the prognosis in advanced small cell lung cancer patients treated with first-line PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(36):e27029.
- [6] Lyubimova NV, Kuz'minov AE, Markovich AA, et al. Pro-Gastrin - Releasing Peptide as a Marker of Small Cell Lung Cancer[J]. Bull Exp Biol Med, 2022, 173(2):257-260.
- [7] Yang L, Ma P, Chen X, et al. High-sensitivity fluorescence detection for lung cancer CYFRA21-1 DNA based on accumulative hybridization of quantum dots[J]. J Mater Chem B, 2022, 10(9):1386-1392.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组, 中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10):9.
- [9] Kim MJ, Hong W, Kim TJ, et al. Solitary Pulmonary Capillary Hemangioma: CT and PET-CT Features with Clinicopathologic Correlation[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(11):2618.
- [10] Zhou W, Lin L, Jiang LY, et al. Comprehensive plasma metabolomics and lipidomics of benign and malignant solitary pulmonary nodules[J]. Metabolomics, 2022, 18(9):71.
- [11] 孙大强, 陈平雁, 刘伦旭, 等. 11958例I~III A期非小细胞肺癌手术患者不同随访方式5年生存率比较的多中心真实世界研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2021, 28(6):615-622.
- [12] Wu YH, Lin PY, Yang JH, et al. Higher serum homocysteine level and frequency of hyperhomocysteinemia in carcinoembryonic antigen-positive or squamous cell carcinoma-antigen-positive oral leukoplakia patients[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(12):2128-2135.
- [13] Roşu MC, Mihnea PD, Ardelean A, et al. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer[J]. J Med Life, 2022, 15(1):4-6.
- [14] Kawata M, Kondo J, Onuma K, et al. Polarity switching of ovarian cancer cell clusters via SRC family kinase is involved in the peritoneal dissemination[J]. Cancer Sci, 2022, 113(10):3437-3448.
- [15] Li L, Zhang Z, Hu Y. Neuron specific enolase promotes tumor metastasis by activating the Wnt/ β -catenin pathway in small cell lung cancer[J]. Transl Oncol, 2021, 14(4):101039.
- [16] Archibong VB, Ekanem T, Igiri A, et al. The effect of co-deine administration on oxidative stress biomarkers and the expression of the neuron-specific enolase in the brain of Wistar rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(8):1665-1673.
- [17] Gao J, Zhang L, Peng K, et al. [Diagnostic value of serum tumor markers CEA, CYFRA21 - 1, SCCAg, NSE and ProGRP for lung cancers of different pathological types][J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2022, 42(6):886-891.
- [18] Yuan J, Sun Y, Wang K, et al. Development and validation of reassigned CEA, CYFRA21-1 and NSE-based models for lung cancer diagnosis and prognosis prediction[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):686.
- [19] Zhou W, Yang Y, Wang Z, et al. Impact of HSP90 α , CEA, NSE, SCC, and CYFRA21-1 on Lung Cancer Patients[J]. J Healthc Eng, 2021, 14(2):6929971.

(上接第1537页)

- [7] Koster M, Brändle M. [Hypercalcemia - Diagnosis and Management][J]. Praxis (Bern 1994), 2022, 111(12):675-681.
- [8] 高永棣, 匡颖. 血清铁蛋白及甲状旁腺激素水平变化对肾衰竭患者诊断价值研究[J]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(1):5-6.
- [9] 于运, 张铭, 王俊. 血清胱抑素C、尿液肾损伤分子-1评估妊娠期高血压疾病患者肾小管间质损伤程度的意义[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(2):34-39.
- [10] 王丹丹, 李瑾. 血NLR及Cysc评估早期糖尿病肾病的预测价值研究[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(2):5-8.
- [11] 韦懿, 徐梅. 胱抑素C和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对妊娠期高血压患者急性肾功能损伤早诊价值[J]. 华南预防医学, 2020, 46(3):235-238.
- [12] Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196):407-418.
- [13] 孙丽娜, 冯爱成. 2型糖尿病患者血清铁蛋白水平与肾功能的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18):2675-2678.
- [14] 刘思含. 营养护理对预防维持性血透患者高磷血症的效果观察[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2021, 38(5):533-534.

超声心动图联合胆红素、Lpa 及 Hcy 检测在冠心病中的诊断价值

刘宇 黄发基 魏佳 方杰*

[摘要] **目的** 探讨超声心动图联合胆红素、脂蛋白 a(Lpa)及同型半胱氨酸(Hcy)检测对冠心病(CHD)的诊断价值。**方法** 收集2021年1月至2023年1月成都市新都区人民医院收治的120例CHD患者的临床资料,其中冠脉轻度狭窄者42例,中度狭窄者55例,重度狭窄者23例。另选取同期在本院体检的健康者86名作为对照组。比较两组、CHD不同冠脉狭窄程度患者超声心动图参数及直接胆红素(DBIL)、Lpa、Hcy水平;采用Pearson检验分析超声心动图参数及DBIL、Lpa、Hcy与冠脉狭窄程度的关系;绘制ROC曲线分析超声心动图及DBIL、Lpa、Hcy水平对CHD的诊断效果。**结果** CHD组左室射血分数(LVEF)、DBIL值均低于对照组,左室舒张末期容积(LVEDV)及左室收缩末期容积(LVESV)、Lpa及Hcy值高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同冠脉狭窄程度CHD患者LVEF、DBIL值比较:轻度狭窄组>中度狭窄组>重度狭窄组,LVEDV、LVESV、Lpa及Hcy值比较:轻度狭窄组<中度狭窄组<重度狭窄组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。LVEF、DBIL值与冠脉狭窄程度呈负相关关系($P<0.05$),LVEDV、LVESV、Lpa及Hcy值与冠脉狭窄程度呈正相关关系($P<0.05$)。ROC曲线显示,联合诊断(DBIL+Lpa+Hcy+超声心动图)的AUC为0.927(95%CI为0.875-0.969),诊断敏感度和特异度分别为0.918、0.817,高于各指标单一诊断($P<0.05$)。**结论** 超声心动图参数及DBIL、Lpa、Hcy在CHD中存在异常表达,联合上述指标可有效诊断CHD,提高诊断效能。

[关键词] 超声心动图;冠心病;胆红素;脂蛋白a;同型半胱氨酸

Diagnostic value of echocardiography combined with bilirubin, Lpa, and Hcy detection in coronary heart disease

LIU Yu, HUANG Faji, WEI Jia, FANG Jie*

(Department of Ultrasound Imaging, Xindu District People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China, 610500)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of echocardiography combined with detection of bilirubin, lipoprotein A (Lpa), and homocysteine (Hcy) in coronary heart disease (CHD). **Methods** The clinical data of 120 patients with CHD admitted to our hospital from January 2021 to January 2023 were collected, including 42 patients with mild coronary stenosis, 55 patients with moderate coronary stenosis, and 23 patients with severe coronary stenosis. Another 86 healthy individuals who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Comparison of echocardiographic parameters and direct bilirubin (DBIL), Lpa, and Hcy levels between two groups of patients with different degrees of coronary stenosis in CHD were performed. Pearson test was used to analyze the relationship between echocardiographic parameters, DBIL, lipoprotein a, and Hcy, and the degree of coronary stenosis. The ROC curve was drawn to analyze the diagnostic effect of echocardiography and DBIL, Lpa, Hcy levels on CHD. **Results** The left ventricular ejection fraction (LVEF) and DBIL values in the CHD group were lower than those in the control group, while the left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular end-

基金项目:成都市卫健委项目(2021090)

作者单位:成都市新都区人民医院超声影像科,四川,成都 610500

*通信作者:方杰, E-mail:fang198@foxmail.com

systolic volume (LVESV), Lpa, and Hcy values were higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Comparison of LVEF and DBIL values among CHD patients with different degrees of coronary stenosis: mild stenosis group > moderate stenosis group > severe stenosis group; comparison of LVEDV, LVESV, Lpa, and Hcy values: mild stenosis group < moderate stenosis group < severe stenosis group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). LVEF and DBIL values were negatively correlated with the degree of coronary stenosis ($P < 0.05$), while LVEDV, LVESV, Lpa, and Hcy values were positively correlated with the degree of coronary stenosis ($P < 0.05$). The ROC curve shows that the AUC of the combined diagnosis (DBIL + Lpa + Hcy + echocardiography) is 0.927 (95% CI, 0.875 - 0.969), with diagnostic sensitivity and specificity of 0.918 and 0.817, respectively, which are higher than the single diagnosis of each indicator ($P < 0.05$). **Conclusions** Echocardiographic parameters and abnormal expressions of DBIL, Lpa, and Hcy are present in CHD. Combining the above indicators can effectively diagnose CHD and improve diagnostic efficiency.

[KEY WORDS] Echocardiography; Coronary heart disease; Bilirubin; Lipoprotein A; Homocysteine

冠心病 (Coronary heart disease, CHD) 是由于冠状动脉粥样硬化性狭窄或阻塞, 或发生痉挛、血栓, 导致管腔阻塞, 心肌供血不足^[1]。临床相关资料显示, CHD 为世界上最常见的死亡原因, 约 81% 心脏性猝死的主要原因是 CHD^[2]。早期准确诊断 CHD 对患者治疗方案的选择及预后转归具有重要意义。动脉粥样硬化是 CHD 的主要病理特征, 而炎症反应参与了 CHD 发生、发展^[3]。胆红素在动脉粥样硬化中具有重要作用, 被认为与 CHD 发病存在紧密联系。脂蛋白 a (Lipoprotein a, Lpa)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 等是公认的心血管疾病危险因素, 可作为心血管疾病的诊断指标, 且上述因子水平变化情况与冠心病发生有关^[4]。但细胞因子在病灶定位上存在假阳性或假阴性。而超声心动图可对 CHD 进行定位, 且具有操作简便、可重复性强等优势, 在 CHD 诊断中应用广泛^[5]。本研究将通过分析冠心病患者的临床资料, 探讨超声心动图联合胆红素、Lpa 及 Hcy 检测对冠心病的诊断价值, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月成都市新都区人民医院收治的 120 例 CHD 患者的临床资料。纳入标准: ①均符合 CHD 相关诊断标准^[6], 且具备齐全临床资料; ②认知功能良好, 无沟通交流障碍; ③无房颤、早搏等心律失常; ④无心衰、哮喘。排除标准: ①合并认知功能、神经功能障碍者; ②长期药物依赖史者; ③存在听力障碍、意识模糊或语言障碍者; ④中途死亡或转院者; ⑤急性心肌梗死或需行急诊手术者。120 例 CHD 患者中,

男性 72 例, 女性患者 48 例, 平均 (62.52±6.89) 岁。另选取同期在本院体检健康者 86 名作为对照组, 男性 53 名, 女性患者 33 名, 平均 (63.14±6.78) 岁。两组资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过, 所有受试者已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图

仪器: 美国 GE 超声机, 选用频率为 2~4 MHz 的探头, 探查深度 16~20 cm。患者取左侧卧位或平卧位。以心尖四腔心、胸骨缘作为基础切面, 进行二维、三维成像, 调整各切面轴线及轴心位置, 确保轴线通过该切面的最大面积。通过 Teichholtz 校正公式重复测量左室射血分数 (Left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室舒张末期容积 (Left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) 及左室收缩末期容积 (Left ventricular end-systolic volume, LVESV) 3 次, 取平均值。上述操作均由本院 2 名经验丰富的影像科医师完成。

1.2.2 胆红素、脂蛋白 α 及 Hcy 检测

清晨空腹抽取两组受检者 5 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 Lpa、循环酶法检验 Hcy、改良重氮法检验直接胆红素 (Direct bilirubin, DBIL), 严格按试剂盒说明书标准进行检测。正常参考范围^[7]: Lpa < 300 mg/L, Hcy < 15.4 μ mol/L, DBIL > 3.42 μ mol/L。

1.2.3 冠脉狭窄程度

采用 Gensini 法^[8]进行评估: 轻度狭窄为 Gensini

评分 ≤ 24 分($n=42$),中度狭窄为 Gensini 评分 25~49 分($n=55$),重度狭窄为 Gensini 评分 ≥ 50 分($n=23$)。

1.3 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,两组间行 t 检验,多组间采用方差分析;相关性分析采用 Pearson 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声心动图联合 DBIL、Lpa 及 Hcy 检测诊断 CHD 的价值,并计算曲线下面积(Area under curve, AUC),均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组超声心动图参数及 DBIL、Lpa、Hcy 水平比较

CHD 组 LVEF、DBIL 均低于对照组,LVEDV、

LVESV、Lpa 及 Hcy 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CHD 不同冠脉狭窄程度患者超声心动图参数及 DBIL、Lpa 及 Hcy 水平比较

CHD 不同冠脉狭窄程度患者 LVEF、DBIL 值比较:轻度狭窄组 $>$ 中度狭窄组 $>$ 重度狭窄组,LVEDV、LVESV、Lpa 及 Hcy 值比较:轻度狭窄组 $<$ 中度狭窄组 $<$ 重度狭窄组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 超声心动图参数及 DBIL、Lpa 及 Hcy 与冠脉狭窄程度的关系

LVEF、DBIL 与冠脉狭窄程度呈负相关关系($P < 0.05$);LVEDV、LVESV、Lpa 及 Hcy 与冠脉狭窄程度呈正相关关系($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组超声心动图参数及 DBIL、Lpa、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF (%)	LVEDV (mL)	LVESV (mL)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	Lpa (mg/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
CHD 组	120	38.36 \pm 4.54	179.32 \pm 16.35	114.73 \pm 11.87	2.75 \pm 0.67	362.33 \pm 55.86	23.08 \pm 3.22
对照组	86	61.61 \pm 7.18	163.58 \pm 10.57	105.18 \pm 8.26	4.87 \pm 0.73	201.21 \pm 32.06	6.53 \pm 1.08
t 值		28.430	7.829	6.427	21.571	24.050	45.825
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 CHD 不同冠脉狭窄程度患者超声心动图参数及 DBIL、Lpa 及 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of echocardiographic parameters and levels of DBIL, lipoprotein A and Hcy in CHD patients with different degrees of coronary stenosis ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF (%)	LVEDV (mL)	LVESV (mL)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	Lpa (mg/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
轻度狭窄组	42	45.85 \pm 7.85	173.63 \pm 14.51	107.62 \pm 10.65	3.89 \pm 0.54	274.66 \pm 41.85	17.15 \pm 2.41
中度狭窄组	55	36.69 \pm 6.58 ^a	180.24 \pm 17.84 ^a	114.43 \pm 11.65 ^a	2.34 \pm 0.26 ^a	381.54 \pm 52.58 ^a	24.36 \pm 3.54 ^a
重度狭窄组	23	28.69 \pm 5.14 ^{ab}	187.52 \pm 18.66 ^{ab}	128.42 \pm 12.36 ^{ab}	1.67 \pm 0.14 ^{ab}	476.47 \pm 60.58 ^{ab}	30.85 \pm 4.14 ^{ab}
F 值		50.06	5.16	24.55	330.68	124.57	133.84
P 值		<0.001	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

2.4 超声心动图及 DBIL、Lpa、Hcy 水平单一、联合诊断 CHD 的价值

ROC 曲线显示,各指标联合(DBIL+Lpa+Hcy+超声心动图)诊断的 AUC 为 0.927 (95% CI 为 0.875~0.969),敏感度和特异度分别为 0.918、0.817,高于各指标单一诊断($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

3 讨论

冠心病是好发于老年人的一种心血管疾病,以心绞痛为主要症状,若缺血进一步严重可造成心肌梗死。研究指出,冠心病具有起病急、发展快、病死率高等特点^[9],其发病机制可能与不良生

表 3 超声心动图参数及 DBIL、Lpa 及 Hcy 与冠脉狭窄程度的关系

Table 3 The relationship between echocardiographic parameters, DBIL, lipoprotein a, and Hcy and the degree of coronary stenosis

因子	Gensini 评分	
	r 值	P 值
LVEF	-0.526	<0.001
LVEDV	0.567	<0.001
LVESV	0.521	<0.001
DBIL	-0.647	<0.001
Lpa	0.574	<0.001
Hcy	0.621	<0.001

表4 超声心动图及DBIL、Lpa、Hcy水平单一、联合诊断CHD的价值

Table 4 The value of echocardiography and DBIL, lipoprotein a, and Hcy levels in single and combined diagnosis of CHD

预测因子	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
DBIL	0.853	0.799-0.908	0.771	0.625	<0.001
Lpa	0.855	0.797-0.913	0.756	0.616	<0.001
Hcy	0.862	0.805-0.919	0.792	0.639	<0.001
超声心动图	0.901	0.861-0.952	0.806	0.782	<0.001
联合诊断	0.927	0.875-0.969	0.918	0.817	<0.001

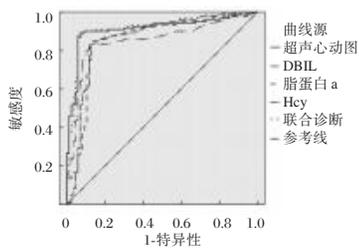


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

活习惯、家族遗传等因素有关,早期诊治对提高患者疗效、改善其预后具有重要意义。

冠脉造影是诊断CHD的金标准,但作为有创性检测,冠脉造影并不适用于筛查CHD,亦无法用于对比剂过敏者。超声心动图是一种无创检查技术,在诊断CHD及评估患者病情中具有重要价值。LVEF、LVEDV、LVESV等相关参数可反映CHD患者左心室收缩、舒张功能^[10]。本研究发现,采用超声心动图有助于评估CHD患者冠脉病变狭窄程度。王力等^[11]研究发现,超声心动图可准确判定CHD患者冠脉狭窄程度,且随冠脉狭窄程度的加重,其阳性检出率呈升高趋势,与本研究结论类似。本研究结果中,超声心动图可作为诊断CHD的高敏感度指标,具有一定诊断价值,但不足之处在于特异性偏低。

本研究通过对比CHD患者与健康人群的DBIL、Lpa、Hcy水平发现,CHD患者上述因子水平均呈异常表达状态,与既往研究报道结果一致^[12],提示DBIL、Lpa、Hcy可能参与CHD的病理过程。目前认为,DBIL主要通过抗氧化作用、抗脂质过氧化作用、干扰血脂代谢和抑制人成纤维细胞蛋白激酶C活性而发挥非抗氧化特性的细胞保护作用,从而保护冠状动脉。李鲁等^[13]指出,Lpa水平增高会增加缺血性心脏病发生风险,其是导致动脉粥样硬化发生的独立危险因素。Hcy是蛋氨酸代谢产生的一种含硫氨基酸,其浓度

升高可形成同型半胱氨酸基内酯,在巨噬细胞吞噬作用下堆积形成粥样硬化斑块泡沫细胞;同时,Hcy还可发生自发氧化,损伤内皮细胞,导致发生缺氧情况,促进冠状动脉粥样硬化发生^[14]。本研究显示,不同冠脉狭窄程度患者DBIL、Lpa、Hcy水平比较差异有统计学意义,且与CHD患者冠脉狭窄程度呈正相关关系,说明上述因子水平异常表达可促进CHD发生、发展,同时可反映冠脉狭窄程度。基于上述研究,本文将超声心动图联合DBIL、Lpa、Hcy水平应用于CHD诊断,发现各指标联合检测可有效提高诊断效能,推测其原因可能是:超声心动图联合DBIL、Lpa、Hcy可从分子生物学与形态学两方面评估CHD,从而改善诊断效果,为CHD的早期检出、治疗提供重要参考^[15]。此外,DBIL、Lpa、Hcy水平异常表达可促进CHD的病情进展,提示可将三者作为CHD的新型治疗靶点。

综上所述,超声心动图参数及DBIL、Lpa、Hcy在CHD中存在异常表达,联合上述指标可有效诊断CHD,提高诊断效能。

参考文献

- [1] 苏军华,何天乐,李敏,等.血清胆红素,糖化血红蛋白及血脂联合检测在2型糖尿病合并冠心病的临床作用[J].河北医药,2021,43(24):3783-3785.
- [2] Katsiki N, Mikhailidis DP. Perivascular Adipose Tissue: Pathophysiological Links With Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis[J]. Angiology, 2022, 73(3):195-196.
- [3] 宋势波,欧阳斯华,李艺玲.超声心动图联合血清β2-微球蛋白、同型半胱氨酸评估扩张型心肌病患者心力衰竭风险的价值[J].临床超声医学杂志,2022,24(6):465-468.
- [4] Bahrami HSZ, Pedersen FHG, Myhr KA, et al. Feasibility, repeatability, and reproducibility of contemporary diastolic parameters and classification [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(1):1-14.
- [5] 沈迎,张瑞岩,沈卫峰.稳定性冠心病血运重建策略进展——2018中国稳定性冠心病诊断与治疗指南解读[J].心脑血管病防治,2019,19(2):107-111.
- [6] 舒银珍,全晖,曾志荣. Hcy、hs-CRP及LDLC联合检测对冠心病的诊断价值[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):105-108.
- [7] 余哈俏,李超,余育斌,等. Hp感染根除疗法对慢性冠脉综合征 Gensini 积分和脂代谢及预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(14):2131-2136.
- [8] 符梦竹,王洵,胡真真,等. 体外动态心脏模型在心脏超声住院医师规范化培训中的应用[J]. 中华医学教育杂志,2021,41(7):5.

(下转第1551页)

胸腔镜腋窝淋巴结清扫术对早期乳腺癌患者的治疗效果

孙丽* 邕怀华 王晶 张楠

[摘要] **目的** 对比常规腋窝淋巴结清扫术(CALND)、胸腔镜腋窝淋巴结清扫术(MALND)对早期乳腺癌患者的治疗效果。**方法** 选取2020年1月至2022年9月84例唐山市人民医院收治的早期乳腺癌患者,随机分为CALND组(42例)和MALND组(42例)。所有患者均行保留乳房的乳腺癌切除术治疗,MALND组和CALND组均观察至术后6个月。比较手术情况、术后恢复情况应激指标、炎症指标、上肢活动度、安全性及复发情况。**结果** 与CALND组比较,MALND组术中出血量、术后引流量、住院费用更低,手术时间、住院时间更短,差异有统计学意义($t=9.533, 19.215, 25.361, 4.715, 9.146, P<0.05$)。两组术后12 h心率(HR)、平均动脉压(MAP)焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评分与术前比较,升高,MALND组低于CALND组,差异有统计学意义($t=7.325, 4.150, 4.539, 3.857, P<0.05$)。MALND组和CALND组术后5 d血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血管细胞粘附分子-1(VCAM-1)、细胞粘附分子-1(ICAM-1)水平与术前比较,降低,MALND组低于CALND组,差异有统计学意义($t=11.924, 13.886, 7.484, 2.678, P<0.05$)。MALND组和CALND组术后6个月上肢活动度各项指标与术前比较,降低,MALND组高于CALND组,差异有统计学意义($t=18.742, 6.084, 5.815, 6.504, 8.325, 10.230, P<0.05$)。MALND组术后住院期间总并发症发生率与CALND组比较,较低,差异有统计学意义($\chi^2=5.126, P<0.05$),观察期间复发率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.346, P>0.05$)。**结论** 与CALND联合保留乳房的乳腺癌切除术相比,采用MALND联合保留乳房的乳腺癌切除术可有效改善患者手术情况,促进术后恢复,降低对上肢活动度的影响,疗效及安全性均较好。

[关键词] 乳腺癌;胸腔镜;腋窝淋巴结清扫术;上肢活动度;肿瘤坏死因子- α ;白介素-6;血管细胞粘附分子-1;细胞间黏附分子1

Effect of endoscopic axillary lymph node dissection on patients with early breast cancer

SUN Li*, QI Huaihua, WANG Jing, ZHANG Nan

(Department of Breast Surgery, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 063000)

[ABSTRACT] **Objective** To compare the efficacy of conventional axillary lymph node dissection (CALND) and endoscopic axillary lymph node dissection (MALND) in the treatment of early breast cancer patients. **Methods** From January 2020 to September 2022, 84 patients with early breast cancer admitted to Tangshan People's Hospital were randomly divided into the CALND group (42 cases) and the MALND group (42 cases). All patients were treated with breast sparing mastectomy. The MALND group and the CALND group were observed until 6 months after surgery. The stress index, inflammation index, upper limb motion, safety and recurrence were compared. **Results** Compared with the CALND group, the MALND group had lower intraoperative blood loss, postoperative drainage volume, hospitalization cost, and shorter operation time and hospital stay, and the difference was statistically significant ($t=9.533, 19.215, 25.361, 4.715, 9.146, P<0.05$). The scores of heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), self-rating anxiety scale (SAS), and self-

基金项目:河北省医学科学研究课题(20201531)

作者单位:唐山市人民医院乳腺四科,河北,唐山 063000

*通信作者:孙丽, E-mail: rmsllw@163.com

rating depression scale (SDS) at 12 hours after operation in the two groups were higher than those before operation, and were lower in the MALND group than in the CALND group. The difference was statistically significant ($t=7.325, 4.150, 4.539, 3.857, P<0.05$). Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the MALND group and the CALND group at 5 days after surgery were lower than those before surgery, and the MALND group was lower than the CALND groups, the difference was statistically significant ($t=11.924, 13.886, 7.484, 2.678, P<0.05$). The indexes of upper limb activity in the MALND group and the CALND group 6 months after operation were lower than those before operation, and the MALND group was higher than the CALND group, the difference was statistically significant ($t=18.742, 6.084, 5.815, 6.504, 8.325, 10.230, P<0.05$). The incidence of total complications during postoperative hospitalization in the MALND group was lower than that in the CALND group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=5.126, P<0.05$). There was no significant difference in recurrence rate during observation ($\chi^2=0.346, P>0.05$). **Conclusion** Compared with CALND combined with breast conserving, MALND combined with breast conserving could effectively improve the operative conditions of patients, promoted postoperative recovery, reduced the influence on upper limb mobility, and had better efficacy and safety.

[KEY WORDS] Breast cancer; Breast endoscope; Axillary lymph node dissection; Upper limb motion; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Vascular cell adhesion molecule-1; Intercellular adhesion molecule1

乳腺癌主要发生于中年群体,随着临床治疗手段的提高,乳腺癌患者治疗后生存率可达90%^[1]。保留乳房的乳腺癌切除术治疗早期恶性肿瘤能满足女性对形体美的追求及后续综合治疗的开展,而腋窝淋巴结清扫是保留乳房的乳腺癌切除术后必要的步骤之一,常规腋窝淋巴结清扫术(conventional axillary lymph node dissection, CALND)对患者腋窝淋巴结清扫较完全,但患者术后恢复缓慢^[2],而腹腔镜腋窝淋巴结清扫术(endoscopic axillary lymph node dissection, MALND)具有较小的切口,有助于患者术后恢复^[3],目前临床关于CALND和MALND在治疗早期乳腺癌患者中的应用效果尚未完全明确。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年9月84例唐山市人民医院收治的早期乳腺癌患者采用简单随机分组法分为CALND组(42例)和MALND组(42例)。CALND组肿瘤分型^[4]:浸润性导管癌38例,浸润性小叶癌3例,其他1例;肿瘤平均长径(1.96 ± 0.40)cm;左侧23例,右侧19例;年龄平均(44.94 ± 3.22)岁。MALND组肿瘤分型:浸润性导管癌36例,浸润性小叶癌5例,其他1例;肿瘤平均长径(2.01 ± 0.47)cm;左侧22例,右侧10例;年龄平均(45.12 ± 3.43)岁。

纳入标准:①符合乳腺癌诊断标准^[5]者;②单侧发病者;③符合淋巴清扫术和保留乳房的乳腺癌切除术相关治疗指征^[6]者;④无精神障碍、语言障碍、听力障碍,能配合完成相关治疗和检查者;⑤无远处转移者;⑥术前手术直径不超过3cm者;⑦对本研究知情同意者等。排除标准:①有乳腺手术史者;②肿瘤侵犯乳头者;③合并其他恶性肿瘤疾病者;④合并感染性疾病、免疫系统疾病者等。脱落与剔除标准:中途退出本研究者;随访丢失或死亡者;医师判定不适合参与本研究者等。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

MALND组和CALND组均进行保留乳房的乳腺癌切除术治疗,保留乳房的乳腺癌切除术后进行腋窝淋巴结清扫术,其中CALND组进行CALND, MALND组进行MALND,保操作均按照文献^[7]进行。MALND组和CALND组均观察至术后6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 手术情况及术后恢复情况

统计MALND组和CALND组手术情况相关指标(淋巴结清扫数、术中出血量、术后引流量、手术时间、住院费用)及术后恢复相关指标(住院时间)。

1.3.2 应激反应指标

应激反应指标包括生理应激指标[心率(heart

rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)]和心理应激指标[焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)^[8]、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)^[9]],生理应激指标使用病人监护仪(北京谊安医疗系统股份有限公司, Caredo F5)在术前及术后12 h进行检测;心理应激指标主要评估患者焦虑、抑郁情况。

1.3.3 炎症反应指标

采用酶联免疫吸附试验在术前及术后5 d检测患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、血管细胞粘附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞粘附分子-1(Cell adhesion molecule-1, ICAM-1)水平。

1.3.4 上肢活动度

上肢前屈、后伸、内收、内旋、外旋、外展活动度在术前、术后6个月使用关节量角器测量。

1.3.5 安全性及术后复发情况

安全性指标主要包括上肢水肿、上肢疼痛、切口感染、皮肤感觉迟钝,与术后住院期间评估,复发情况于术后观察期间统计,患者乳腺再次出现恶性肿瘤病灶即可视为复发。

1.4 统计学方法

使用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验比较;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,独立样本 t 检验(组间)或配对 t 检验

(组内)比较。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术情况及术后恢复情况比较

CALND组术中出血量、术后引流量、住院费用高于MALND组,手术时间、住院时间长于MALND组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组应激反应指标比较

两组术后12 h HR、MAP、SAS、SDS评分术前比较,升高,但MALND组低于CALND组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组炎症反应指标比较

两组术后5 d血清TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1水平与术前比较,降低, MALND组低于CALND组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组上肢活动度比较

两组术后6个月上肢活动度各项指标与术前比较,降低,但MALND组高于CALND组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组安全性及术后复发情况比较

MALND组术后住院期间总并发症发生率与CALND组比较,较低,差异有统计学意义($P<0.05$),观察期间复发率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表1 两组手术情况及术后恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of operation and postoperative recovery between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	淋巴结清扫数(个)	术中出血量(mL)	术后引流量(mL)	手术时间(min)	住院时间(d)	住院费用(元)
CALND组	42	15.98 \pm 3.72	129.48 \pm 14.33	339.48 \pm 41.62	98.72 \pm 9.84	13.89 \pm 2.13	13527.39 \pm 1028.49
MALND组	42	16.12 \pm 3.89	102.48 \pm 11.47	193.27 \pm 26.45	88.83 \pm 9.38	9.89 \pm 1.87	19636.28 \pm 1174.39
t 值		0.169	9.533	19.215	4.715	9.146	25.361
P 值		0.867	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 两组应激反应指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of stress response indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

时间	组别	n	HR(次/min)	MAP(mmHg)	SAS(分)	SDS(分)
术前	CALND组	42	76.12 \pm 2.83	79.84 \pm 5.04	49.98 \pm 4.99	50.76 \pm 5.63
	MALND组	42	76.57 \pm 3.12	79.58 \pm 4.88	49.63 \pm 5.12	51.22 \pm 5.74
	t 值		0.692	0.240	0.317	0.371
	P 值		0.491	0.811	0.752	0.712
术后12 h	CALND组	42	84.11 \pm 4.03 ^a	88.74 \pm 5.94 ^a	59.37 \pm 6.03 ^a	58.09 \pm 6.03 ^a
	MALND组	42	77.98 \pm 3.63 ^a	83.78 \pm 4.97 ^a	53.72 \pm 5.36 ^a	53.47 \pm 4.89 ^a
	t 值		7.325	4.150	4.539	3.857
	P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与同组术前相比,^a $P<0.05$ 。

表3 两组炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of inflammatory response indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	VCAM-1 (ng/mL)	ICAM-1 (ng/mL)
术前	CALND组	42	14.32 \pm 2.88	17.59 \pm 3.28	57.84 \pm 3.48	322.59 \pm 83.60
	MALND组	42	14.73 \pm 2.98	17.74 \pm 3.48	56.98 \pm 3.61	325.04 \pm 88.04
	t值		0.641	0.203	1.112	0.131
	P值		0.523	0.839	0.270	0.896
术后5 d	CALND组	42	8.77 \pm 2.46 ^a	9.97 \pm 2.11 ^a	52.01 \pm 2.96 ^a	283.17 \pm 74.03 ^a
	MALND组	42	3.87 \pm 1.02 ^a	4.79 \pm 1.18 ^a	47.58 \pm 2.44 ^a	241.25 \pm 69.36 ^a
	t值		11.924	13.886	7.484	2.678
	P值		0.000	0.000	0.000	0.009

注:与同组术前相比,^aP<0.05。

表4 两组上肢活动度比较 [$(\bar{x} \pm s), ^\circ$]

Table 4 Comparison of upper limb motion between the two groups [$(\bar{x} \pm s), ^\circ$]

时间	组别	n	前屈	后伸	内收	内旋	外旋	外展
术前	CALND组	42	165.37 \pm 17.30	49.58 \pm 6.03	36.58 \pm 4.03	69.26 \pm 6.04	79.54 \pm 7.63	158.30 \pm 16.40
	MALND组	42	165.02 \pm 16.94	49.37 \pm 5.77	37.10 \pm 4.47	69.72 \pm 6.58	79.85 \pm 7.95	159.02 \pm 17.47
	t值		0.193	0.163	0.560	0.334	0.182	0.195
	P值		0.847	0.871	0.577	0.739	0.856	0.846
术后6个月	CALND组	42	141.28 \pm 12.49 ^a	40.73 \pm 3.95 ^a	29.87 \pm 3.02 ^a	54.31 \pm 5.54 ^a	62.41 \pm 6.37 ^a	111.47 \pm 11.27 ^a
	MALND组	42	154.98 \pm 14.03 ^a	46.26 \pm 4.37 ^a	34.10 \pm 3.62 ^a	62.41 \pm 5.87 ^a	74.53 \pm 6.96 ^a	137.48 \pm 12.02 ^a
	t值		18.742	6.084	5.815	6.504	8.325	10.230
	P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与同组术前相比,^aP<0.05。

表5 两组安全性及术后复发情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of safety and postoperative recurrence between the two groups [n(%)]

组别	n	上肢水肿	上肢疼痛	切口感染	皮肤感觉迟钝	总并发症发生率	术后6个月复发率
CALND组	42	1(2.38)	1(2.38)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.76)	2(4.76)
MALND组	42	3(7.14)	4(9.52)	1(2.38)	1(2.38)	9(21.43)	1(2.38)
χ^2 值						5.126	0.346
P值						0.024	0.557

3 讨论

乳腺癌是女性常见三大恶性肿瘤之一,在早期进行手术治疗可有效控制患者病情,提高其五年生存率,保留乳房的乳腺癌切除术是临床治疗早期乳腺癌的主要术式,可完整切除肿瘤组织且保留患者乳房完整的形态和轮廓^[10]。腋窝淋巴结是乳腺癌肿瘤细胞首先转移的地方,含有丰富的神经、血管、淋巴和脂肪组织等,CALND需要清除分离大量脂肪组织,且操作在直视状态下进行,在处理患者胸小肌和胸大肌相关组织时,需要使用拉钩辅助拉开相关组织以保持手术视野良好,而在此过程中,辨别血管、神经等难度较大,容易引起侧支淋巴循环受损等,导致患者术后并发症发生率较高^[11]。

应激反应和炎症反应是乳腺癌患者术后常见的生理反应,其中应激反应包括生理应激和心理应激;而TNF- α 、IL-6、VCAM-1、ICAM-1均是典型的炎症指标,恶性肿瘤疾病和手术均可引起患者机体炎症反应升高^[12]。本研究结果显示,MALND组手术情况及术后恢复情况均优于CALND组,MALND组术后12 h应激反应指标及术后5 d血清炎症反应指标水平变化均优于CALND组,术后总并发症发生率低于CALND组。MALND首先通过溶脂技术构建腋窝腔隙,降低操作难度,术中无需拉钩辅助,可减少对患者相关肌肉的损伤,同时使用腹腔镜辅助扩大手术视野,可有效缩小手术切口,降低术中出血量和术后引流量,使得术者更好辨别腋窝血管、神经、淋巴结等组织,有助于肋间臂神经保留,降低淋巴管受损风险,因此可有效降低患者术后上肢水肿、疼痛及感觉功能障碍的发生,减少并发症的发生,有助于降低患者术后应激和炎症反应,促进其术后恢复^[13]。

术后患侧上肢功能障碍是早期乳腺癌患者术后常见症状,患者上肢运动能力明显降低,且运动后容易疲劳,对患者术后生活和工作产生严重影响^[14]。本研究结果显示,MALND组术后6个月上肢活动度各项指标高于CALND组。分析原因在

于, MALND 拥有更好的视野, 溶脂吸脂后为手术提供充足操作空间, 可避免手术视野不佳对患者重要神经、血管及淋巴管的误伤, 降低术后上肢水肿和感觉功能障碍发生的风险, 同时其切口较小, 可降低对相关肌肉的损伤, 进一步促进患者术后上肢功能恢复^[15]。

综上, 与 CALND 相比, 采用 MALND 联合保留乳房的乳腺癌切除术可促进患者术后恢复, 降低早期乳腺癌患者术后应激, 缓解机体炎症反应, 降低对上肢活动度的影响, 减少并发症的发生, 疗效及安全性均较好, 值得在临床推广。

参考文献

- [1] Zehra S, Doyle F, Barry M, et al. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(4): 534-566.
- [2] 徐洁, 陈曦, 夏苗火, 等. 非溶脂腔镜腋窝淋巴结清扫术在乳腺癌治疗中的临床研究[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2021, 26(4): 246-251.
- [3] 王雅, 齐晶, 李瑞娟. 保乳术联合腹腔镜腋窝淋巴结清扫对早期乳腺癌患者近远期疗效的影响[J]. *河北医学*, 2022, 28(11): 1882-1887.
- [4] 闫威, 李松明. 乳腺癌改良根治术中行胸肌间淋巴结清扫对患者淋巴细胞比值及预后影响[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(7): 742-743.
- [5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9): 692-754.
- [6] 张崇建. 河南省肿瘤诊疗质量控制中心早期乳腺癌手术治疗专家共识[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(22): 1683-1687.
- [7] 尚忠明, 邱国春. 腹腔镜腋窝淋巴结清扫术对乳腺癌患者应激反应及康复效果的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(3): 169-172.
- [8] 焦岗军, 李天牧, 李晓达, 等. 乳腺癌患者腋窝淋巴结清扫术后慢性疼痛发生情况分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(9): 26-29.
- [9] 刘赫鑫, 王刚, 王明君. 锁骨上区淋巴结清扫联合局部放疗对 sISLM 乳腺癌患者远期预后的影响[J]. *医学综述*, 2022, 28(9): 1862-1867.
- [10] 马爱宁, 陈勇, 张成. 腹腔镜辅助腋窝淋巴结清扫术治疗早期乳腺癌患者的效果分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(12): 1456-1459.
- [11] Urano M, Nishikawa H, Goto T, et al. Digital mammographic features of breast cancer recurrences and benign lesions mimicking malignancy following breast-conserving surgery and radiation therapy[J]. *Kurume Med J*, 2020, 65(4): 113-121.
- [12] Liao YH, Lai JN, Hsu RJ, et al. Breast-conserving surgery with whole breast radiation therapy has a subsequent lower mood disorder incidence rate than total mastectomy in early-stage breast cancer patients: a nationwide population-based longitudinal study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(3): 659-667.
- [13] 范明江, 日斯白克·阿不都卡德尔, 阿布都沙塔尔·吐尔地. 前哨淋巴结活检与腋窝淋巴结清扫对早期乳腺癌患者术后恢复及并发症的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(1): 145-148.
- [14] 余广群, 刘峰, 王本忠, 等. 胸小肌瓣腋袖术+全腋窝淋巴结清扫治疗对前哨淋巴结阳性乳腺癌术后上肢功能的恢复观察[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(24): 169-172.
- [15] 王宇, 王雅琪, 李燕, 等. 腹腔镜辅助保留乳头乳晕的乳腺切除术及乳房重建术在早期乳腺癌中的应用[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2022, 25(6): 664-667.

(上接第 1546 页)

- [9] 王力, 苏雪娟, 陈体, 等. 超声心动图、心电图及 CTA 在诊断冠心病中的应用[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2020, 18(3): 76-78.
- [10] Ashby K, Zhuang W, González-Jimenez A, et al. Elevated bilirubin, alkaline phosphatase at onset, and drug metabolism are associated with prolonged recovery from DILI[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 147-149.
- [11] Sbeit W, Khoury T, Wengrower D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: the hidden danger[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 76(7): 812-824.
- [12] 李鲁, 张迪, 杨淑彬. 血清胆红素、尿酸联合同型半胱氨酸检测对冠心病的诊断价值[J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(12): 1589-1592.
- [13] Twa B, Pra B, Jmca B, et al. Spontaneous combustion of wheat straw residue at different cooling temperatures: Combined effect of water sorption and air oxidation[J]. *Thermochimica Acta*, 2022, 22(1): 29-31.
- [14] 周长华, 彭月享, 孙艳芳. 冠心病诊断中超声心动图联合心肌声学造影的价值[J]. *现代科学仪器*, 2021, 38(4): 98-102.
- [15] 韩笑, 王美英. 血清同型半胱氨酸和脂蛋白(a)检测对冠心病的诊断价值[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(10): 1072-1074.

BNP、sTREM-1 及 Hcy 检测评估心力衰竭患者左心功能作用分析

刘卫永^{1*} 张莉² 杨帆³

【摘要】目的 探讨脑钠肽(BNP)、可溶性髓样细胞触发受体-1(sTREM-1)及同型半胱氨酸(Hcy)检测评估心力衰竭(HF)患者左心功能作用。**方法** 选取2020年6月至2022年9月于郑州市第七人民医院接受治疗的202例HF患者作为观察组,同时选取同期在本院进行体检的168名健康者作为对照组。比较两组、不同心功能分级时以及观察组治疗前后的BNP、sTREM-1、Hcy水平及心功能指标,同时采用Pearson线性相关分析法分析BNP、sTREM-1及Hcy与心功能指标的相关性。**结果** 观察组入院时BNP、sTREM-1、Hcy以及LVEDD水平均较对照组高、LVEF水平较对照组低,且观察组经治疗7d后BNP、sTREM-1、Hcy及LVEDD水平均有下降,LVEF水平有所上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。LVEF:Ⅱ级>Ⅲ级>Ⅳ级,LVEDD:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级;BNP、sTREM-1、Hcy水平:Ⅱ级<Ⅲ级<Ⅳ级,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组BNP、sTREM-1及Hcy水平与LVEF呈负相关,与LVEDD呈正相关($P<0.05$)。**结论** 对HF患者的血清BNP、sTREM-1及Hcy水平进行检测,对监测左心功能病情发展具有重要意义,可为后续治疗及预后提供参考依据。

【关键词】 BNP; sTREM-1; Hcy; 心力衰竭; 左心功能

Analysis of the role of BNP, sTREM-1 and Hcy in evaluating left ventricular function in patients with heart failure

LIU Weiyong^{1*}, ZHANG Li², YANG Fan³

(1. Department of Blood Transfusion, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Laboratory Medicine, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 3. Department of Ultrasonic Imaging, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the effects of the Brain Natriuretic Peptide (BNP), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and homocysteine (Hcy) test to evaluate left ventricular function in patients with heart failure (HF). **Methods** 202 patients with HF who received treatment in Zhengzhou Seventh People's Hospital from June 2020 to September 2022 were selected as the observation group, and 168 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. BNP, sTREM-1, Hcy levels and cardiac function indexes between the two groups, at different cardiac function grades, and before and after treatment in the observation group were compared. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation between BNP, sTREM-1, Hcy and cardiac function indexes. **Results** The levels of BNP, sTREM-1, Hcy, and LVEDD in the observation group were higher than those in the control group, and the LVEF levels in the observation group were lower

基金项目:河南省科技攻关基金资助项目(LHGJ202011306)

作者单位:1.郑州市第七人民医院输血科,河南,郑州 450000

2.郑州市第七人民医院检验科,河南,郑州 450000

3.郑州市第七人民医院超声影像科,河南,郑州 450000

*通信作者:刘卫永, E-mail: lwy13607686271@163.com

than those in the control group, after 7 days of treatment, the levels of BNP, sTREM-1, Hcy, and LVEDD in the observation group decreased, and LVEF level increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). LVEF: Grade II > grade III > grade IV, LVEDD: grade II < grade III < grade IV. BNP, sTREM-1 and Hcy levels: Grade II < grade III < grade IV, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). BNP, sTREM-1 and Hcy levels in the observation group were negatively correlated with LVEF, but positively correlated with LVEDD ($P < 0.05$). **Conclusion** Detection of serum BNP, sTREM-1 and Hcy levels in HF patients is of great significance in monitoring the development of left ventricular function, and can provide a reference for the follow-up treatment and prognosis.

[KEY WORDS] BNP; sTREM-1; Hcy; Heart failure; Left ventricular function

心力衰竭(heart failure, HF)是指患者心脏的泵血功能在其心功能或心结构异常等因素的影响下受到损伤,导致心脏的排血量不能满足机体基本代谢的需要,所产生的一组临床综合征^[1-2]。HF并不是独立的一个疾病,是几乎所有心脏疾病发展到终末阶段后都会产生的一组心脏障碍症候群。HF症状多表现为液体潴留、呼吸困难等。临床上, HF有着较高的死亡率,而治疗也并不理想,且预后较差,对人们的生命健康安全造成了极大的威胁。因此,对HF患者早发现、早治疗是十分有必要的。相关研究发现^[3],患者体内脑钠肽(Brain Natriuretic Peptide, BNP)与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的高低与其自身心力衰竭的病情严重程度有着密切联系。BNP的分泌与合成场所主要位于心室肌细胞中,对于心脏动脉压与血容量具有调节作用,且可抑制反应过度的交感神经和促进血管的舒张^[4]。Hcy是一种血管损害性的氨基酸,其可促进动脉粥样化发展,还可导致血管内皮及其功能直接异常。近年来,有学者在对重症脓毒血症患者进行的过程中发现^[5],患者血清中的可溶性髓样细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)的表达与患者的心功能密切相关。sTREM-1是一种前炎性细胞因子,其表达与评价血流动力学的指标具有相关性。本次研究将探讨BNP、sTREM-1及Hcy检测评估心力衰竭患者左心功能作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6月至2022年9月于郑州市第七人民医院接受治疗的202例HF患者作为观察组,同时选取同期在本院进行体检的168名健康者作为对照组。观察组男性105例,女性97例;平均

年龄(59.75 ± 4.84)岁,心功能分级(按纽约心脏病学会分级标准)^[6]: II级64例, III级79例, IV级59例;对照组男性88名,女性80名;平均年龄(59.87 ± 4.56)岁。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,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①临床相关资料完整者;②观察组符合《国际疾病分类第十一次修订本》中HF相关诊断标准者^[7];③无其他心血管系统疾病者;④观察组患者均使用沙库巴曲缬沙坦进行治疗;⑤近期末存在感染的人群。排除标准:①合并严重肝、肾功能不全者;②合并严重瓣膜狭窄疾病者;③合并服用精神类药物者。

1.2 方法

观察组患者分别于入院1d以及治疗7d后空腹采集外周静脉血3~4 mL,对照组血液标本采集于受检者体检当天清晨。将血液标本放置进EDTA-K2抗凝管中抗凝,做好标记,随后进行离心(3 000 r/min, 10 min, 离心半径8 cm)分离血浆,之后立即检测。采用化学发光免疫法检测BNP,检测仪器型号为贝克曼DxI 800,试剂盒由美国贝克曼库尔特公司提供;使用电化学发光免疫法检测sTREM-1,试剂盒由上海瑞番生物科技有限公司提供;使用循环酶法检测Hcy,检测仪器型号为贝克曼AU5800,试剂盒由美国贝克曼库尔特公司提供。检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。此外,于患者入院1d以及治疗7d后检测左心功能指标,检测仪器使用迈瑞Mindray全数字超声诊断系统DP-5(厂家为南京贝登医疗股份有限公司),检测项目包括左室射血分数(LVEF)和左室舒张末期内径(LVEDD)。

1.3 统计学方法

使用SPSS 18.0软件进行数据处理,计量采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验,多组间采用 F 检

验;使用 Pearson 线性相关分析 BNP、sTREM-1、Hcy 水平与左心功能指标的相关性检验,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组治疗前后与对照组入院时 BNP、sTREM-1、Hcy 水平及左心功能指标比较

观察组入院时 BNP、sTREM-1、Hcy 以及 LVEDD 水平均较对照组高、LVEF 水平较对照组低,且观察组经治疗 7 d 后 BNP、sTREM-1、Hcy 及 LVEDD 水平均有下降,LVEF 水平有所上升,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同心功能分级 BNP、sTREM-1、Hcy 水平及左心功能指标比较

LVEF: II 级 > III 级 > IV 级, LVEDD: II 级 < III 级 < IV 级;BNP、sTREM-1、Hcy 水平: II 级 < III 级 < IV 级,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 BNP、sTREM-1 及 Hcy 与左心功能指标的相关性分析

观察组 BNP、sTREM-1 及 Hcy 水平与 LVEF 呈负相关,与 LVEDD 呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

随着我国迈入老龄化社会, HF 的发病率也在逐年上升^[8-9]。HF 有着极高的死亡率,且对于心功能的

表 3 BNP、sTREM-1 及 Hcy 与左心功能指标的相关性分析
Table 3 Correlation analysis of BNP, sTREM-1, and Hcy with left ventricular function indicators

组别	BNP		sTREM-1		Hcy	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
LVEF	-0.528	<0.01	-0.801	<0.000	-0.489	<0.05
LVEDD	0.625	<0.01	0.724	<0.000	0.282	<0.05

损害较大,治疗难度较大,完全康复可能性较小,严重危害人们的生命健康安全。因此,寻找准确科学评估病情发生发展的可靠指标具有重要意义。

近年来,现代医疗技术的不断发展使得血清标志物的检测和提取更为快速和便捷,更多的学者通过测定 HF 患者血清标志物的方法为其病情评估、预后判断及临床诊疗提供参考。相关研究显示^[10-11],BNP、sTREM-1 及 Hcy 与各类心血管疾病的发生发展和预后有着密切关联。

BNP 可对人类机体的血压、体内钠平衡和体液进行调节,具有扩张血管和降低醛固酮的作用,其可通过患者左室压力超负荷和心内血容积增加时所分泌出的大量多肽来加重心脏疾病的病情和进展,因此可使用其水平的升降判断患者的心衰严重程度^[12]。殷艳蓉等^[13]研究显示,血清 BNP 水平对于 HF 的诊断具有临床参考价值,本次研究与其结果相似。本次研究结果显示,BNP 水平在 HF 患者中较健康人群高,且 HF 患者左心

表 1 观察组治疗前后与对照组入院时 BNP、sTREM-1、Hcy 水平及左心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of BNP, sTREM-1, Hcy levels and left ventricular function indicators between the observation group before and after treatment and the control group at admission ($\bar{x} \pm s$)

组别	n		BNP (ng/L)	sTREM-1 (pg/mL)	Hcy (μ mol/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
观察组	202	治疗前	572.50±56.81 ^{ab}	73.28±6.89 ^{ab}	26.54±2.26 ^{ab}	43.22±3.52 ^{ab}	59.91±4.16 ^{ab}
		治疗后	303.42±13.47 ^a	54.89±5.26 ^a	20.38±2.87 ^a	47.89±3.67 ^a	54.26±4.27 ^a
对照组	168		52.37±4.61	43.84±3.78	10.82±1.23	55.57±4.29	51.38±4.54
F 值			10308.41	1346.76	2209.23	485.13	190.45
P 值			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前后比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同心功能分级 BNP、sTREM-1、Hcy 水平及左心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of BNP, sTREM-1, Hcy Levels and Left Heart Function Indexes in Different Concentric Functional Gradings ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP (ng/L)	sTREM-1 (pg/mL)	Hcy (μ mol/L)	LVEF (%)	LVEDD (mm)
心功能 II 级	64	305.57±141.26	64.56±5.36	21.44±2.21	51.84±4.78	55.67±4.87
心功能 III 级	79	554.29±268.34 ^a	71.47±6.69 ^a	27.88±2.56 ^a	42.49±3.54 ^a	60.45±5.13 ^a
心功能 IV 级	59	886.45±509.97 ^{ab}	85.16±7.34 ^{ab}	30.28±2.95 ^{ab}	34.85±2.59 ^{ab}	63.79±5.26 ^{ab}
F 值		215.99	158.86	197.84	316.69	39.82
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 II 级组比较,^a $P < 0.05$;与 III 级组比较,^b $P < 0.05$ 。

功能越差BNP水平越高,BNP与患者的左心功能指标LVEDD呈正相关性,与LVEF呈负相关;在HF患者接受治疗后,BNP水平会降低,说明BNP水平的高低与HF的发生发展和左心功能作用密切相关。

sTREM-1表达于髓样细胞表面,以可溶形式存在,以往文献显示^[14],在人体体液中均可检测到sTREM-1,但在机体有炎症反应产生时其表达异常。有研究发现^[15],sTREM-1高表达可用于评估患者病情以及预测心血管疾病的进展。本次研究与其结果相似。本次研究发现,HF患者血清中sTREM-1的水平较健康人群高,且HF患者左心功能越差其水平越高;HF患者经治疗后sTREM-1水平会下降,同时sTREM-1与HF患者心功能指标LVEF呈负相关性,与LVEDD呈正相关,说明sTREM-1与HF患者病情的发展以及左心功能作用关联密切。

Hcy是一种含硫氨基酸,同时也是一种会严重危害人类健康的物质。相关研究显示^[16],Hcy大量分泌进入血液中时会促使动脉粥样硬化的形成、激活机体凝血系统和炎症反应、改变凝血功能,使血栓素A2的水平增加。此外,Hcy还可通过刺激机体产生大量氧自由基与过氧化氢,从而使一氧化氮水平降低,使血管收缩、血流变慢和内皮细胞受损,加重心血管系统疾病的病情。有学者对Hcy与HF的形成过程进行研究^[17],结果表明,Hcy可通过氧化应激和激活基质金属酶损伤心血管的内皮细胞和功能,诱发机体炎症反应产生,导致出现心肌损伤和肥大,从而使心脏的舒张和收缩功能受到影响,其在HF的形成过程中发挥重要作用,本次研究与其结果相似。本研究表明,观察组患者Hcy水平高于对照组,且HF患者心力衰竭病情越严重其水平也越高;经治疗后Hcy水平会降低,同时与LVEF呈负相关性,与LVEDD呈正相关,提示Hcy水平与HF患者病情和左心功能损伤严重程度相关。

综上所述,对HF患者的血清BNP、sTREM-1及Hcy水平进行检测,对监测左心功能病情发展具有重要意义,可为后续治疗及预后提供参考依据,值得临床推广。

参考文献

[1] 江敏,景涛. PBL与CBL联合教学在心力衰竭诊疗实习带教中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2020, 19(10):

- 1183-1185.
- [2] 权月,田格尔,周骏腾,等. 压力超负荷诱导的心肌肥厚/心力衰竭模型鼠肝肾损伤及巨噬细胞活化水平的变化[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(3): 331-336.
- [3] 李婷婷,吕留强,赵立. 老年慢性心力衰竭患者BNP、Hcy、血脂水平变化与心功能及预后的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(9): 1050-1053.
- [4] 杨淑娟,梁锦荣,李盘石,等. 血清cTnI、hs-CRP、NT-proBNP联合检测对急性心肌梗死的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(2): 75-77.
- [5] 孙占超,宋丽,胡文字. 血清可溶性髓样细胞触发受体-1与慢性心力衰竭病人心功能指标的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(21): 3362-3364.
- [6] 许鹏,陈敏. 不同NYHA心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP水平变化及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(19): 2488-2491.
- [7] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1): 53-59.
- [8] 王芳,张洁,王雪. 血清sST2、Gal-3水平与心肌梗死后慢性心力衰竭患者预后相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(2): 224-227.
- [9] 郭艺芳. 2022年美国心力衰竭管理指南更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(17): 2051-2054.
- [10] Álvarez-Cienfuegos A, Cantero-Nieto L, García-Gómez JA, et al. Association between homocysteine levels and arterial stiffness in women with systemic sclerosis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 125(3): 92-97.
- [11] 罗源,许继梅,王继灵. 肺部超声联合CRP、PCT、sTREM-1检测及CPIS评分在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(1): 58-62.
- [12] 张芝,赵云华,徐彩云,等. BNP、MYO、CK-MB和cTnI2与慢性心力衰竭患者心功能及发生MACE的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(11): 1836-1840.
- [13] 殷艳蓉,朱萧玲,常盼,等. 外周血miR-223和血清BNP水平在慢性心力衰竭患者中的诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(22): 4344-4347+4352.
- [14] Jolly L, Carrasco K, Salcedo-Magguilli M, et al. sTREM-1 is a specific biomarker of TREM-1 pathway activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 2054-2056.
- [15] Zheng F. Pathogenic characteristics of pulmonary infection in hospitalized patients with chronic heart failure and diagnostic value of sTREM-1, sCD163, and sTWEAK[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(3Part-1): 536-541.
- [16] Yao Z, Li G, Li G. Correlation between serum urea nitrogen, cystatin C, homocysteine, and chronic heart failure[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 15; 13(4): 3254-3261.
- [17] Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16): 2948-2961.

TSH、D-二聚体及UA与T2DM患者颈动脉粥样硬化的关系

张竹君^{1*} 潘庆丰¹ 马军民¹ 王磊²

[摘要] 目的 分析促甲状腺激素(TSH)、D-二聚体及尿酸(UA)与2型糖尿病(T2DM)患者颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。方法 选取2021年6月至2022年12月芜湖市第一人民医院收治的T2DM患者121例为观察组,根据有无合并CAS分为CAS组57例和非CAS组64例,并将CAS组分为0级10例、1级14例、2级19例、3级14例。另选取同期在本院行体检各项正常者119名为对照组。对比观察组、对照组血清TSH、D-二聚体及UA水平;对比CAS组不同CAS分级者的血清TSH、D-二聚体及UA水平;分析影响T2DM患者发生CAS的单因素;采用二元Logistic回归分析影响T2DM患者发生CAS的多因素。结果 观察组TSH、D-二聚体及UA水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CAS组TSH、D-二聚体及UA水平比较:3级>2级>1级>0级,差异具有统计学意义($P<0.05$)。CAS组和非CAS组性别、年龄、BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及甘油三酯比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。CAS组和非CAS组病程、高血压、TSH、D-二聚体、UA比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经二元Logistic回归分析显示:病程较长、有高血压、TSH<0.5 mIU/L, >4.78 mIU/L、D-二聚体>0.5 mg/L、UA<142 $\mu\text{mol/L}$, >360 $\mu\text{mol/L}$ 是影响T2DM患者发生CAS的主要危险因素($P<0.05$)。结论 TSH、D-二聚体及UA参与了T2DM的发病过程,与CAS形成有密切的关系。

[关键词] 促甲状腺激素; D-二聚体; 尿酸; 2型糖尿病; 颈动脉粥样硬化

Relationship between TSH, D-dimer and UA and carotid atherosclerosis in patients with T2DM

ZHANG Zhujun^{1*}, PAN Qingfeng¹, MA Junmin¹, WANG Lei²

(1. Department of Endocrine, the First People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui, China, 241000; 2. Department of Ultrasound, the First People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui, China, 241000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between thyroid stimulating hormones (TSH), D-dimer, uric acid (UA) and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 121 T2DM patients admitted to Wuhu First People's Hospital from June 2021 to December 2022 were selected as the observation group, and they were divided into the CAS group of 57 cases and the non-CAS group of 64 cases according to whether they were complicated with or without CAS, the 57 cases in CAS group were divided into grade 0 (10 cases), grade 1 (14 cases), grade 2 (19 cases) and grade 3 (14 cases). In addition, 119 normal patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The serum TSH, D-dimer and UA levels in the observation and control groups were compared; the serum TSH, D-dimer and UA levels of the CAS group in different CAS classifications were compared; the single factors affecting the occurrence of CAS in T2DM patients were analyzed; the multivariate factors affecting CAS in T2DM patients were analyzed by binary logistic regression. **Results** The levels of

基金项目:安徽省自然科学基金(2108085QH2236)

作者单位:1. 芜湖市第一人民医院内分泌科,安徽,芜湖 241000

2. 芜湖市第一人民医院超声科,安徽,芜湖 241000

*通信作者:张竹君, E-mail: 1021995931@qq.com

TSH, D-dimer and UA in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The comparison of TSH, D-dimer and UA levels in the CAS group were as follows: grade 3 > grade 2 > grade 1 > grade 0, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in gender, age, BMI, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein and triglycerides between the CAS group and the non-CAS group ($P>0.05$). There were significant differences in disease duration, hypertension, TSH, D-dimer and UA between the CAS group and the non-CAS group ($P<0.05$). Binary logistic regression analysis showed: taking the presence or absence of CAS as the dependent variable, the variables with statistical significance in the univariate analysis were included in the binary logistic regression model for further analysis, and the results showed that the binary logistic regression analysis showed that: long course of disease, hypertension, TSH <0.5 mIU/L, >4.78 mIU/L, D-dimer >0.5 mg/L, UA <142 $\mu\text{mol/L}$, >360 $\mu\text{mol/L}$ were the main risk factors affecting CAS in T2DM patients ($P<0.05$). **Conclusion** TSH, D-dimer and UA are involved in the pathogenesis of T2DM, and are closely related to the formation of CAS.

[KEY WORDS] Thyroid stimulating hormone; D-dimer; Uric acid; Type 2 diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是指在不良生活方式和遗传风险共同作用下,使得胰岛素分泌不足,不能满足身体生理需要,从而引起血糖升高的疾病。T2DM患者常伴有颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS),而CAS是引起T2DM患者出现心血管死亡的重要原因^[1]。为此,准确评估CAS程度对T2DM病情和预后具有重要临床价值。颈部血管作为人体最为表浅的动脉血管,便于触及和通过彩色超声技术评估CAS程度。有研究报道,氧化应激、炎症等导致的血管内皮细胞损伤是CAS发生的重要原因^[2]。促甲状腺激素(thyrotropin, thyroid stimulating hormone, TSH)具有促进甲状腺滤泡上皮细胞增生、甲状腺激素合成和释放的作用。D-二聚体是体内来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,其临床检测主要应用在诊断静脉血栓栓塞性疾病。尿酸(uric acid, UA)主要是人体的代谢产物,其同时具有促氧化或抗氧化应激的作用。本文旨在分析TSH、D-二聚体及UA与T2DM患者颈动脉粥样硬化的关系,现报道如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月至2022年12月芜湖市第一人民医院收治的T2DM患者121例为观察组。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[3]中的2型糖尿病诊断标准;②临床资料完整;③无手术治疗史;④近3个月内未使用降脂药

物;排除标准:①合并心脑血管疾病者;②认知功能异常,无法正常交流者。③合并严重的恶性肿瘤者;④肝、肾功能不全者。其中观察组男65例,女56例,平均年龄(57.81 ± 5.27)岁,平均体质指数(25.74 ± 1.03) kg/m^2 。另选取同期在本院行体检各项正常者119名为对照组,其中男64名,女55名,平均年龄(56.73 ± 4.75)岁,平均体质指数(25.63 ± 1.17) kg/m^2 。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,受试者已签署《知情同意书》。

1.2 方法

所有研究对象均采取空腹静脉血5 mL,放置非抗凝管内,离心3 500 r/min,离心半径18 cm, 10 min,取上清置于 -80°C 冰箱冷藏备用,该过程血液样本要求无溶血或多次冷冻溶解。采用化学发光法检测血清TSH,采用乳胶比浊法检测D-二聚体水平,采用双抗体两步夹心酶联免疫吸附法检测血清UA水平,仪器使用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪,试剂盒由上海西塘生物技术公司提供,操作严格按照说明书进行。TSH的正常范围为0.5~4.78 mIU/L;D-二聚体的正常范围为0~0.5 mg/L;UA的正常范围为142~440 $\mu\text{mol/L}$ ^[4]。采用西门子2000超声诊断仪对所有研究对象进行检查,采用《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[5]作为参考标准进行超声检查,主要包括扫描颈内动脉、双侧颈总动脉及颈动脉分叉,对颈动脉内中膜厚度进行测量,诊断标准为颈动脉内中膜厚度>

0.8 mm 诊断为 CAS。CAS 彩超下对斑块进行定义:如局限性回声如入管腔,且厚度超过 1.3 mm 即可认为斑块形成。斑块分级:无斑块患者为 0 级;单侧斑块≤2 mm 为 1 级;单侧斑块>2 mm 或两侧均有斑块且至少有一侧≤2 mm 为 2 级;双侧斑块均>2 mm 为 3 级。根据有无合并 CAS 将观察组分为 CAS 组 57 例和非 CAS 组 64 例,并 CAS 组分为 0 级 10 例、1 级 14 例、2 级 19 例、3 级 14 例。

1.3 观察指标

对比观察组、对照组血清 TSH、D-二聚体及 UA 水平;对比 CAS 组不同 CAS 分级者的血清 TSH、D-二聚体及 UA 水平;统计 CAS 发生率,分析影响 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素,包括性别、年龄、BMI、病程、高血压、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、TSH、D-二聚体、UA;采用多元 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;多组比较采用 *F* 检验;计数资料通过 *n*(%)表示,并采用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的多因素;均以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TSH、D-二聚体及 UA 水平比较

观察组 TSH、D-二聚体及 UA 水平均高于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 CAS 组不同分级 TSH、D-二聚体及 UA 水平比较

CAS 组 TSH、D-二聚体及 UA 水平比较:3 级>2 级>1 级>0 级,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 影响 T2DM 患者 CAS 的单因素分析

121 例 T2DM 患者中,CAS 组 57 例,非 CAS 组 64 例。

CAS 组两组和非 CAS 组性别、年龄、BMI、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白及甘油三酯比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。CAS 组和非 CAS 组病程、高血压、TSH、D-二聚体、UA 比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 两组血清 TSH、D-二聚体及 UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum TSH, D-dimer and UA levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(mIU/L)	D-二聚体(mg/L)	UA(μ mol/L)
对照组	119	1.93±0.27	0.36±0.12	336.81±10.23
观察组	121	4.63±1.14 ^a	1.23±1.27 ^a	451.46±41.74 ^a
<i>t</i> 值		16.763	7.501	29.115
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 CAS 组不同分级 TSH、D-二聚体及 UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of TSH, D-dimer and UA levels in different grades of CAS group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(mIU/L)	D-二聚体(mg/L)	UA(μ mol/L)
0 级	10	1.16±0.63	1.22±0.53	334.98±10.59
1 级	14	1.68±0.37 ^a	1.68±0.75 ^a	395.48±22.42 ^a
2 级	19	2.44±1.19 ^{ab}	2.59±1.31 ^{ab}	436.12±32.85 ^{ab}
3 级	14	2.76±1.22 ^{abc}	2.86±1.50 ^{abc}	456.91±42.92 ^{abc}
<i>F</i> 值		6.90	5.65	29.65
<i>P</i> 值		<0.001	0.004	<0.001

注:与 0 级比较,^a*P*<0.05;与 1 级比较,^b*P*<0.05;与 2 级比较,^c*P*<0.05。

表 3 影响 T2DM 患者 CAS 的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

Table 3 Single factor analysis of CAS in T2DM patients [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

因素	CAS 组 (<i>n</i> =57)	非 CAS 组 (<i>n</i> =64)	χ^2 / <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	23/34	27/37	0.041	0.837
年龄(岁)	57.27±5.61	57.77±5.74	0.483	0.629
BMI(kg/m ²)	25.66±1.51	25.94±1.63	0.976	0.331
病程(年)	11.26±2.51	10.41±2.46	1.331	0.041
高血压	35(61.40)	26(40.62)	5.207	0.022
总胆固醇(mmol/L)	4.32±1.20	4.15±1.15	0.795	0.428
低密度脂蛋白 (mmol/L)	4.31±1.52	4.39±1.56	0.124	0.723
高密度脂蛋白 (mmol/L)	3.14±1.38	3.28±1.42	1.913	0.058
甘油三酯(mmol/L)	1.22±0.55	1.25±0.61	0.282	0.777
TSH(mIU/L)	4.59±1.23	2.12±0.85	12.963	<0.001
D-二聚体(mg/L)	1.72±0.88	0.63±0.24	9.523	<0.001
UA(μ mol/L)	450.52±41.88	367.93±26.24	13.146	<0.001

2.4 影响 T2DM 患者 CAS 的二因素分析

以有无并否 CAS 为因变量,将单因素分析中具有统计学意义的变量纳入二元 Logistic 回归模型进一步分析,经二元 Logistic 回归分析显示:病程较长、有高血压、TSH<0.5 mIU/L, >4.78 mIU/L、D-二聚体>0.5 mg/L、UA<142 μ mol/L, >360 μ mol/L 均为影响 T2DM 患者发生 CAS 的主要危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

3 讨论

糖尿病是全球公共卫生问题,目前我国糖尿病

表4 影响T2DM患者CAS的多因素logistic回归分析

Table 4 logistic regression analysis of multiple factors affecting CAS in T2DM patients

因素	赋值	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR(95% CI)值	P值
病程	实测值	3.124	0.373	4.628	3.824(1.333~7.523)	0.015
高血压	0=<120/80 mmHg, 1 \geq 140/90 mmHg	2.183	0.253	6.483	2.886(1.213~6.851)	0.002
TSH	0=0.5~4.78 mIU/L, 1=<0.5 mIU/L, >4.78 mIU/L	2.357	0.314	5.826	3.514(1.251~7.010)	0.008
D-二聚体	0=0~0.5 mg/L, 1=>0.5 mg/L	3.657	0.425	4.218	4.068(2.182~8.141)	0.026
UA	0=142~440 μ mol/L, 1=<142 μ mol/L, >360 μ mol/L	3.523	0.381	4.451	3.932(1.553~7.644)	0.019
TSH、D-二聚体联合UA	实测值	3.766	0.487	4.327	7.893(6.655~9.360)	<0.001

总体患病率高达12%，居世界首位^[6]。有相关研究报道，T2DM患者患有急性冠状动脉综合征等心血管疾病风险较正常人群增加2~4倍，而心血管疾病也是T2DM患者首位死亡原因^[7]。因此，寻找合理的治疗方案，在控制T2DM患者血糖的基础上同时兼顾预防心血管疾病，是现阶段研究的热点方向。

有研究报道，动脉粥样硬化可对心血管事件风险起到较好的评估作用。而颈部血管是人体最为表浅的大动脉，能被彩色超声清楚探测。彩色超声是发现颈动脉粥样斑块的有效手段，具有无创伤、安全可靠等优点，在临床得到广泛使用。TSH可调整甲状腺血液供给、甲状腺细胞增殖、甲状腺素的生成和代谢，进而保持甲状腺的常规作用。国外研究发现，2型糖尿病患者机体代谢紊乱与TSH水平呈正相关^[8]。费朝霞等^[9]研究发现，T2DM患者中D-二聚体及UA高于健康者。本研究结果显示，TSH、D-二聚体及UA在T2DM患者中的水平呈上升趋势，提示TSH、D-二聚体及UA水平可能参与了T2DM患者CAS的发展过程。另外，本次研究结果显示，TSH<0.5 mIU/L，>4.78 mIU/L是影响T2DM患者发生CAS的主要危险因素。分析原因可能是：高水平的TSH可引起血脂异常，TSH通过作用肝细胞中的TSH受体，进而增加胆固醇合成，提高血清中胆固醇水平，促进CAS形成^[10]。此外，糖尿病本身处于慢性炎症状态，TSH可通过激活巨噬细胞中p65通路，增加单核细胞和炎症细胞聚集，促进CAS发生^[11]。近年来有研究认为，凝血和纤溶系统紊乱对斑块形成具有一定作用，D-二聚体水平>0.5 mg/L是影响T2DM患者发生动脉硬化的危险因素^[12]。D-二聚体是在凝血酶作用下的纤维蛋白原降解的最小片段，其生成和升高反映了机体凝血功能升高和纤溶活性降低，是血液高凝状态和激发纤溶亢进的特异性指标^[13]。本次研究显示，CAS组D-二聚体

水平比较：3级>2级>1级>0级；且经二元Logistic回归分析显示，D-二聚体>0.5 mg/L为影响T2DM患者发生CAS的主要危险因素；进一步证实了D-二聚体参与了T2DM患者CAS的过程。如糖尿病患者血糖控制不佳，长期的高糖刺激易使肾脏处于高负荷状态，易导致尿酸排泄较少，UA水平升高^[13]。付永波等^[14]认为，糖尿病患者中胰岛素抵抗和高尿酸血症密切联系，且尿酸水平与胰岛素敏感性呈负相关。本次研究显示，观察组血清UA水平高于对照组，且经二元Logistic回归分析显示，UA<142 μ mol/L，>360 μ mol/L为影响T2DM患者发生CAS的主要危险因素。推测其原因可能是：UA是嘌呤的代谢产物，体内UA产生和排泄不平衡很大概率会导致高尿酸血症，而高尿酸血症患者尿酸微结晶沉积于血管壁所致的炎症反应可直接破坏血管内膜细胞，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，进而使得动脉粥样硬化发生、发展^[15]。其次，UA可时间和剂量依赖性地上调单核细胞趋化蛋白-1的表达，从而促进CAS的发生发展^[16]。

综上所述，TSH、D-二聚体及UA参与了T2DM的发病过程，与CAS形成有密切的关系。

参考文献

- [1] 林媛媛, 邹欣好, 黄雪梅, 等. 血清可溶性PD-1水平与2型糖尿病患者并发颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 53-56.
- [2] 岳扬, 吴昊, 马亮, 等. PRX5与T2DM伴OSAS患者严重程度及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(10): 110-114.
- [3] 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): 315-409.
- [4] 侯瑞华, 吕麦扣, 温慧军. D-二聚体与纤维蛋白原比值与青年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(8): 805-809.

(下转第1564页)

血清炎性指标联合 APACHEII 评分对重症肺部感染患者生存预后的预测价值

袁志会 井慎* 王亮亮

【摘要】 目的 分析研究血清炎性指标联合 APACHEII 评分对重症肺部感染患者生存预后的预测价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月皖北煤电集团总医院重症医学二科收治的 135 例重症肺部感染患者作为研究对象,根据患者治疗后的临床结局分为生存组($n=119$)与死亡组($n=16$);通过单因素分析比较两组的年龄、性别、BMI 指数、血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、白蛋白(ALB)、淋巴细胞计数($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)水平与 APACHE II 评分;以患者在治疗期间出现死亡为预后不良,采用多因素 Logistic 回归分析重症肺部感染患者预后不良的影响因素,并采用 ROC 曲线分析血清 CRP、PCT、WBC、NEU 水平、APACHE II 评分对重症肺部感染患者预后不良的单一及联合预测价值。结果 单因素分析结果显示,血清 CRP、PCT、WBC、NEU、ALB、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平与 APACHE II 评分均是重症肺部感染患者生存预后的影响因素($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,CRP 水平升高($OR=1.889$)、PCT 水平升高($OR=2.188$)、WBC 水平升高($OR=2.125$)、NEU 水平升高($OR=1.790$)、ALB 水平降低($OR=1.904$)、 $CD3^+$ 水平降低($OR=2.115$)、 $CD4^+$ 水平降低($OR=1.872$)、 $CD8^+$ 水平降低($OR=2.173$)、 $CD4^+/CD8^+$ 水平降低($OR=1.978$)和 APACHE II 高评分($OR=2.201$)均是重症肺部感染患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析显示血清 CRP、PCT、WBC、NEU 水平、APACHE II 评分及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为 0.724、0.697、0.790、0.789、0.830、0.972,故联合检测优于单一检测($P<0.05$)。结论 血清炎性指标及 APACHE II 评分与重症肺部感染患者生存预后相关,联合检测对重症肺部感染患者生存预后具有较好的预测价值。

【关键词】 重症肺部感染; C 反应蛋白; 降钙素原; 白细胞计数; 急性生理和慢性健康状况评分系统 II

Predictive value of serum inflammatory indicators combined with APACHEII score for survival and prognosis of patients with severe pulmonary infection

YUAN Zhihui, JING Shen*, WANG Liangliang

(The Second Department of Intensive Care Medicine, North Anhui Coal Power Group General Hospital, Suzhou, Anhui, China, 234000)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the predictive value of serum inflammatory indicators combined with APACHEII score in survival and prognosis of patients with severe pulmonary infection. **Methods** A total of 135 patients with severe pulmonary infection admitted to the Second Department of Intensive Care Medicine of North Anhui Coal Power Group General Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as the research objects. According to the clinical outcomes of patients after treatment, they were divided into the survival group ($n=119$) and the death group ($n=16$). Age, sex, BMI, serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), albumin (ALB), lymphocyte count ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and APACHE II score were compared between the two groups by

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0216)

作者单位:皖北煤电集团总医院重症医学二科,安徽,宿州 234000

*通信作者:井慎, E-mail:js95042@163.com

univariate analysis. Taking the death of patients during treatment as poor prognosis, multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with severe pulmonary infection, and the ROC curve was used to analyze the single and combined predictive value of serum CRP, PCT, WBC, NEU level and APACHE II score for poor prognosis in patients with severe pulmonary infection. **Results** The univariate analysis showed that serum CRP, PCT, WBC, NEU, ALB, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and APACHE II scores were all factors affecting the survival prognosis of patients with severe pulmonary infection ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that CRP level increased ($OR=1.889$), PCT level increased ($OR=2.188$), WBC level increased ($OR=2.125$), NEU level increased ($OR=1.790$), ALB level decreased ($OR=1.904$), CD3⁺ level decreased ($OR=2.115$), CD4⁺ level decreased ($OR=1.872$), decreased CD8⁺ level ($OR=2.173$), decreased CD4⁺/CD8⁺ level ($OR=1.978$) and high APACHE II score ($OR=2.201$) were independent risk factors for poor prognosis in patients with severe pulmonary infection ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that serum CRP, PCT, WBC, NEU levels, APACHE II score and the AUC of combined assay were 0.724, 0.697, 0.790, 0.789, 0.830 and 0.972, respectively. The combined assay was better than the single assay ($P<0.05$). **Conclusion** Serum inflammatory indicators and APACHE II score are related to the survival and prognosis of patients with severe pulmonary infection. The combined detection has a good predictive value for the survival and prognosis of patients with severe pulmonary infection.

[KEY WORDS] Severe pulmonary infection; C-reactive protein; Procalcitonin; White blood cell count; Acute Physiological and chronic health status scoring System II

重症监护室的患者由于多种原因导致的身体机能下降与免疫力低下,以及气管切开等开放性治疗,极容易出现重症肺部感染,不仅治疗难度提高,死亡风险也明显增加^[1]。血清中的炎症因子在肺部感染的病程中发挥重要作用,检测相关炎症因子水平对重症肺部感染患者的治疗和转归具有积极意义^[2]。血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)与中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、白蛋白(Albumin, ALB)等炎症因子水平能够反应机体的炎症反应,在检测肺部感染相关疾病中已经得到了较多应用^[3]。另外,也有研究表明,T淋巴细胞亚群CD3⁺、辅助性T细胞CD4⁺以及细胞毒性T细胞CD8⁺等免疫淋巴细胞在肺部出现感染时会被大量激活,但重症肺部感染后期或死亡的患者因为免疫淋巴细胞大量凋亡耗竭,会引起相关淋巴细胞计数水平降低^[4]。急性生理和慢性健康状况评分系统II(Acute physiological and chronic health status scoring system II, APACHE II)是一种能够评估病情危重程度的评分方法,对于评估重症肺部感染患者预后具有较好的效果^[5]。本研究将通过分析血清炎症指标、APACHE II评分与重症肺部感染患者之间的关系,探究联合检测对重症肺部感染的辅助诊断价值,为临床的诊治提供参考意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年12月皖北煤电集团总医院重症医学二科收治的135例重症肺部感染患者作为研究对象,根据患者治疗后的临床结局,将病情出现好转的分为生存组共119例,治疗期间出现死亡的分为死亡组共16例。本研究已获得医院医学伦理委员会批准同意。病例纳入标准:①患者均符合重症肺部感染的相关诊断标准^[6];②年龄 ≥ 18 岁;③临床基本资料完整;④患者及其家属均签署与研究相关的知情同意书。排除标准:①合并存在其他肺部疾病或恶性肿瘤者;②存在心、肝、肾等重要器官功能障碍者;③合并存在凝血功能障碍等血液系统疾病者;④存在器官移植或胸部外科手术史者;⑤存在精神功能障碍不能独立参与本研究者。

1.2 血清炎症指标检测方法

所有患者于入院次日清晨在空腹状态下采取静脉血5 mL,在4℃条件下5 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm),留取上层清液放在-80℃条件下保存待检。①采用免疫比浊法检测血清标本中的CRP水平;②采用磁微粒化学发光法测定血清标本中的PCT水平;③采用深圳迈瑞生物医疗公司的全自动血细胞分析仪(型号:BC-6800)检测血

清标本中的 WBC、NEU 水平;④采用酶联免疫吸附法检测血清标本中的 ALB 水平;⑤采用美国 BD Biosciences 公司的流式细胞仪(型号:FASC-Calibur)检测淋巴细胞计数,包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺以及 CD4⁺/CD8⁺水平,通过 CELL Quest 软件分析 1×10⁵个细胞,分别计算 T 细胞亚群计数占比。

1.3 研究对象健康状况评估^[7]

所有患者均采用 APACHE II 评分标准^[8]评估病情严重程度。APACHE II 包括急性生理学评分、年龄评分以及慢性健康状况评分,总分 0~71 分,分数越高代表病情越严重。

1.4 一般资料收集

收集可能对重症肺部感染患者生存预后造成影响的相关临床资料,包括年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)与血清 CRP、PCT、WBC、NEU、ALB、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平以及 APACHE II 评分等相关信息。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件对相关数据进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 *n*(%)表示,行卡方检验;相关影响因素采用 Logistic 回归分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析预测模型评估对重症肺部感染患者生存预后的预测价值,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料的单因素分析

单因素分析结果显示,血清 CRP、PCT、WBC、NEU、ALB、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平与 APACHE II 评分均是重症肺部感染患者生存预后的影响因素;死亡组血清 CRP、PCT、WBC、NEU 水

平与 APACHE II 评分均高于生存组,而血清 ALB、淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均低于生存组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05);两组年龄、性别与 BMI 指数比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组研究对象一般资料的单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

Table 1 Univariate analysis of two sets of general data [$(\bar{x} \pm s)$, *n*(%)]

因素	死亡组 (<i>n</i> =16)	生存组 (<i>n</i> =119)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	63.31±14.27	62.32±11.29	0.319	0.750
性别			1.737	0.186
男	13(81.25)	77(64.71)		
女	3(18.75)	42(35.29)		
BMI 指数(kg/m ²)			0.694	0.707
<18.5	2(12.50)	8(6.72)		
18.5~24	6(37.50)	49(41.17)		
>24	8(50.00)	62(52.11)		
血清 CRP 水平(mg/L)	139.86±26.48	118.32±21.17	3.705	<0.001
血清 PCT 水平(μg/L)	12.34±2.82	10.27±2.18	3.438	<0.001
血清 NEU 水平(×10 ⁹ /L)	15.89±3.41	12.36±2.83	4.569	<0.001
血清 WBC 水平(×10 ⁹ /L)	18.73±4.46	14.29±3.66	4.436	<0.001
血清 ALB 水平(g/L)	28.34±5.42	34.23±5.81	3.901	<0.001
血清 CD3 ⁺ 水平(%)	61.82±8.41	69.32±9.13	3.111	0.002
血清 CD4 ⁺ 水平(%)	32.67±4.42	39.54±5.11	5.122	<0.001
血清 CD8 ⁺ 水平(%)	27.36±3.63	29.96±3.72	2.632	0.010
血清 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平	1.19±0.28	1.32±0.22	2.230	0.027
APACHE II 评分(分)	30.12±6.97	22.86±4.39	5.738	<0.001

2.2 重症肺部感染患者生存预后多因素 Logistic 回归分析

以重症肺部感染患者是否出现预后不良为因变量,将收集的相关资料为自变量进行 Logistic 回归分析。多因素 Logistic 回归分析显示,血清 CRP、PCT、WBC 及 NEU 水平升高,ALB 及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平降低和 APACHE II 高评分均是重症肺部感染患者预后不良的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 重症肺部感染患者生存预后多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of survival and prognosis in patients with severe pulmonary infection

因素	赋值	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
血清 CRP 水平(mg/L)	连续变量	0.636	0.213	8.916	1.889	1.244~2.868	0.003
血清 PCT 水平(μg/L)	连续变量	0.783	0.291	7.240	2.188	1.237~3.870	0.007
血清 NEU 水平(×10 ⁹ /L)	连续变量	0.582	0.183	10.144	1.790	1.250~2.562	0.001
血清 WBC 水平(×10 ⁹ /L)	连续变量	0.754	0.223	11.432	2.125	1.373~3.291	0.001
血清 ALB 水平(g/L)	连续变量	0.644	0.216	8.889	1.904	1.246~2.908	0.003
血清 CD3 ⁺ 水平(%)	连续变量	0.749	0.263	8.111	2.115	1.263~3.541	0.004
血清 CD4 ⁺ 水平(%)	连续变量	0.627	0.226	7.697	1.872	1.202~2.915	0.006
血清 CD8 ⁺ 水平(%)	连续变量	0.776	0.281	7.626	2.173	1.253~3.769	0.006
血清 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平(%)	连续变量	0.682	0.237	8.281	1.978	1.243~3.147	0.004
APACHE II 评分(分)	连续变量	0.789	0.261	9.138	2.201	1.320~3.671	0.003

2.3 血清CRP、PCT、WBC、NEU水平与APACHE II评分对重症肺部感染患者预后不良的预测价值

ROC曲线分析显示,血清CRP、PCT、WBC、NEU水平、APACHE II评分及联合检测的曲线下面积(AUC)分别为0.724、0.697、0.790、0.789、0.830、0.972,因此,在对重症肺部感染患者预后不良的预测中,联合检测价值优于单一指标检测($P < 0.05$)。见表3、图1。

表3 血清CRP、PCT、WBC、NEU水平与APACHE II评分对重症肺部感染患者预后不良的预测价值

Table 3 Prognostic value of serum CRP, PCT, WBC, NEU and APACHE II scores in patients with severe pulmonary infection

检测指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	P值
CRP水平	124.935	0.724	0.579~0.869	0.647	0.625	0.004
PCT水平	11.220	0.697	0.552~0.841	0.664	0.625	0.011
NEU水平	13.925	0.790	0.662~0.919	0.681	0.687	<0.001
WBC水平	16.535	0.789	0.687~0.890	0.706	0.750	<0.001
APACHE II评分	26.620	0.830	0.712~0.947	0.723	0.697	<0.001
联合检测		0.972	0.944~0.999	0.908	0.812	<0.001

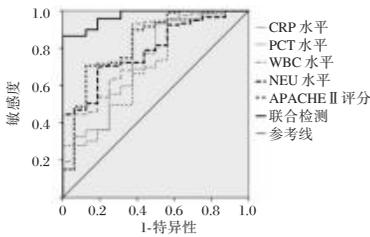


图1 ROC曲线分析
Figure 1 ROC curve

3 讨论

重症肺部感染是一种由多种病原菌感染侵袭肺部组织引起的严重呼吸道感染性疾病,如果诊断不及时,随着病情发展,患者甚至会出现呼吸衰竭、低氧血症以及肾功能衰竭等严重并发症,甚至会导致死亡^[8]。杨婷婷等^[9]研究表明,血清CRP、PCT、WBC、NEU以及ALB等相关炎症因子水平对重症肺部感染具有较好的诊断价值,且联合T淋巴细胞亚群诊断的效果更佳。赵润杨等^[10]研究指出,APACHE II评分对重症肺部感染的预后评估具有积极意义,APACHE II低评分的患者的生存率更高。因此,对重症肺部感染患者的进行早期诊断及预后评估,对改善患者的临床结局具有重要意义。

本研究结果显示,血清CRP及NEU水平升高,ALB及CD4⁺/CD8⁺水平降低和APACHE II高评

分均是重症肺部感染患者预后不良的独立危险因素。有研究提出血清CRP与PCT能够反映机体的炎症因子水平与病情发展情况,对肺部感染的预后评估效果较好^[11]。本研究也发现死亡组的CRP与PCT水平远高于生存组,提示CRP与PCT可以作为评估重症肺部感染患者的生存预后的重要指标,与上述文献报道一致。WBC与NEU是临床常用于评估感染性疾病的指标之一,张驰等^[12]研究指出,肺部感染患者的严重程度与血清WBC与NEU水平呈正相关,血清WBC与NEU水平越高,患者的预后情况越差。本研究结果显示,死亡组的WBC与NEU水平远高于生存组,提示WBC与NEU可以作为评估重症肺部感染患者的生存预后的重要指标。李英等^[13]研究指出,ALB低水平是影响重症肺部感染患者出现死亡的重要因素。本研究结果表明,死亡组的ALB水平远低于生存组,提示重症肺部感染患者需要选择合理的营养方案来维持体内ALB水平的稳定,避免因为ALB水平过低而导致患者预后不良。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺是能够反映机体细胞的免疫功能的重要指标。本研究结果显示,死亡组的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平低于生存组,这可能是由于重症肺部感染患者的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平降低,容易造成机体免疫功能下降,降低对病原菌的抵抗力,不利于患者的生存预后^[14]。

此外,Jianjun等^[15]研究指出,肺部感染患者的APACHE II评分较高,且与病情严重程度正相关。本研究结果也显示,死亡组的APACHE II评分远高于生存组,提示其可以作为评估重症肺部感染患者的生存预后的重要指标。最后,本研究进一步验证了血清CRP、PCT、WBC、NEU水平与APACHE II评分对重症肺部感染患者预后不良的预测价值,结果显示各单一指标均可对重症肺部感染患者预后不良进行预测,提示血清CRP、PCT、WBC、NEU水平与APACHE II评分可作为重症肺部感染患者生存预后的诊断指标,且联合检测可提高预测重症肺部感染患者生存预后的敏感度和特异度。

综上所述,血清CRP、PCT、WBC、NEU等炎症指标和APACHE II评分均与重症肺部感染患者的生存预后存在关联性。血清炎症指标联合APACHE II评分可能成为评估重症肺部感染患者生存预后的重要检测指标,并有望为临床诊治提供参考依据。

参考文献

- [1] Wei W, Zhang N, Chang S. Clinical study on the early systemic nursing care intervention in patients with severe pulmonary infection [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3745-3751.
- [2] 黄杨, 张磊, 郭伟. CRP、PCT联合肺部感染评分在ICU肺部感染诊断及预后中的应用价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(8): 1064-1068.
- [3] Wang Y, Zhang S, Li L, et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 201, 80: 53-57.
- [4] 卢娇, 方敏. 重症肺部感染与免疫紊乱: 问题与展望[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 196-201.
- [5] Wang Q, Huang M, Zhou S. Observation of clinical efficacy of the cefoperazone/sulbactam anti-infective regimen in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lung infection [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(7): 1020-1027.
- [6] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2008: 18-19.
- [7] 仲骏, 丁紫微, 张贤玲, 等. 不同危重症评分工具预测心脏外科术后入ICU患者死亡风险的比较[J]. *护理学杂志*, 2020, 35(23): 1-4.
- [8] Chen Y, Fan LC, Chai YH, et al. Advantages and challenges of metagenomic sequencing for the diagnosis of pulmonary infectious diseases [J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(10): 646-656.
- [9] 杨婷婷, 周瑞祥, 彭丽清, 等. 老年重症肺部感染患者T细胞亚群和TLR4/NF- κ B蛋白表达及其与预后的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(17): 2668-2672.
- [10] 赵润杨, 孟泳, 王东, 等. 重症肺部感染并发脓毒症预后影响因素及评估方法[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15): 2311-2315.
- [11] Liu Y, Tian L, You J, et al. The predictive value of postoperative C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) for the early detection of pulmonary infection following laparoscopic general anesthesia for cervical cancer treatment [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4502-4508.
- [12] 张驰, 许健, 王山梅, 等. 重症颅脑损伤并发肺部感染患者外周血中性粒细胞胞外诱捕网水平及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(8): 1162-1166.
- [13] 李英, 邓超, 谢斌, 等. CRRT重症肺部感染相关脓毒症患者病死危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(24): 3730-3733.
- [14] 白植琴, 钱彩华, 陆华东, 等. 重症肺部感染患者血清感染学指标和免疫学指标对预后的预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(20): 3052-3056.
- [15] Jianjun W, Xiaoyan Z, Xiaoling W, et al. Values of PCT and STREM-1 combined with clinical pulmonary infection score for the prognostic evaluation of elderly patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Rev Roman Med Labor*, 2022, 30(1): 71-79.

(上接第1559页)

- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 572-578.
- [6] 洪燕青, 邸阜生. TSH、血脂水平及肾功能, 甲状腺功能与2型糖尿病患者肾损伤的相关性[J]. *贵阳医学院学报*, 2021, 46(3): 362-366.
- [7] 周虹, 崔琦, 张帅, 等. 血清3-NT水平与初诊2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(34): 75-78.
- [8] Liu J, Dou CY, Cheng GL, et al. Changes of glycosylated hemoglobin and thyroid hormone levels in patients with NAFLD and T2DM and its clinical significance [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 20, 23(2): 207-210.
- [9] 费朝霞, 李红, 丁明盟, 等. 2型糖尿病患者血清尿酸、胱抑素C、半乳糖凝集素-3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B1与血糖及颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(20): 3951-3955.
- [10] 吴振, 徐燕, 苏文韬, 等. 2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者血清甲状旁腺激素及25羟维生素D与糖脂代谢的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(17): 120-124.
- [11] Wang YX, Feng CH, Cai CY, et al. Study on the relationship between the levels of inflammatory factors and 25 hydroxyvitamin D and osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Practical Gerontology*, 2019, 34(2): 133-136.
- [12] 吴成香, 蒋跃, 龚利花, 等. 尿酸及促甲状腺激素水平对2型糖尿病患者颈动脉粥样斑块形成的影响[J]. *海南医学*, 2020, 31(23): 3036-3038.
- [13] Huang FJ, Shen Y, Pan T, et al. Effects of type 2 diabetes mellitus combined with subclinical hypothyroidism on carotid artery and lower limb artery lesions [J]. *Med Clin Res*, 2019, 37(2): 285-287.
- [14] 付永波, 朱冬梅, 胡绍波, 等. 冠脉CTA与血管超声评估T2DM合并CHD患者颈动脉与冠脉粥样硬化的关系[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(1): 48-50, 68.
- [15] 蔡丹丹, 徐凤霞, 肖敏, 等. 2型糖尿病合并桥本甲状腺炎患者甲状腺功能与糖尿病周围神经病变的关系[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(7): 72-76.
- [16] 陈艾芸, 黄松, 李励, 等. 甲状腺功能正常的2型糖尿病患者促甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9): 646-649.

痰热清注射液治疗对有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者肺功能及WBC、CRP、PCT水平的影响

吴桂云^{1*} 戴慧² 赵婉丽³

[摘要] 目的 分析痰热清注射液治疗对有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者肺功能及白细胞(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平的影响。方法 选取2019年2月至2022年5月黄骅市人民医院收治的152例有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组(止咳、抗感染等基础治疗, $n=73$)和观察组(基础治疗联合痰热清注射液治疗, $n=79$)。对比两组临床疗效、肺功能情况[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)、最大呼吸流量(PEF)及FEV1/FVC值]及WBC、CRP、PCT水平变化,并记录治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组治疗总有效率(89.87%)明显高于对照组(76.71%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组FVC、FEV1、FEV1/FVC及PEF指标均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组WBC、CRP、PCT水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 痰热清注射液辅助治疗有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者的临床疗效显著,能有效控制疾病发展、抑制炎症反应的发生,值得临床推广应用。

[关键词] 痰热清注射液治疗;有创呼吸机;肺感染;肺功能;WBC

Effects of tanreqing injection treatment on pulmonary function and WBC, CRP, PCT levels in patients with pulmonary infection under invasive ventilator complicated with respiratory failure

WU Guiyun^{1*}, DAI Hui², ZHAO Wanli³

(1. Department of EICU, Huanghua People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061100; 2. Department of Intensive Medicine, Huanghua People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061100; 3. Department of Emergency, Huanghua People's Hospital, Cangzhou, Hebei, China, 061100)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of tanreqing injection treatment on lung function and white blood cells (WBC), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels in patients with invasive ventilator pulmonary infection complicated by respiratory failure. **Methods** 152 patients with invasive ventilator pulmonary infection complicated by respiratory failure admitted to the People's Hospital of Huanghua from February 2019 to May 2022 were selected as the research objects, and according to different treatment methods, they were divided into the control group (cough relief, anti-infection, etc. treatment, $n=73$) and the observation group (basic treatment combined with Tanreqing injection treatment, $n=79$). The clinical efficacy, pulmonary function [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), maximum respiratory flow (PEF) and FEV1/FVC value] and the changes in WBC, CRP, and PCT levels were compared between the two groups, and the occurrence of adverse reactions during treatment were recorded. **Results** The

基金项目:沧州市科技支撑计划项目(206104145)

作者单位:1.黄骅市人民医院EICU,河北,沧州,061100

2.黄骅市人民医院重症医学科,河北,沧州,061100

3.黄骅市人民医院急诊科,河北,沧州,061100

*通信作者:吴桂云, E-mail: wuwy2010@163.com

total effective rate in the observation group (89.87%) was significantly higher than that in the control group (76.71%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the FVC, FEV1, FEV1/FVC and PEF indexes in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of WBC, CRP, and PCT in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Tanreqing injection has a significant clinical efficacy in the adjuvant treatment of lung infection complicated with respiratory failure under invasive ventilator. It can effectively control the development of the disease, and inhibit the occurrence of inflammatory response, and it is worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Treatment of Tanreqing Injection; Invasive ventilator; Lung infection; Lung function; WBC

有创呼吸机主要适用于多器官功能衰竭、围手术期、存在严重创伤等自主呼吸难以满足正常生理需求的患者,其主要通过经口气管插管等方式建立人工气道,以此进行正压机械通气,在重症患者的救治中具有重要作用^[1]。而长时间采用呼吸机支持,易破坏患者上呼吸道功能,增加肺部感染和呼吸衰竭的风险,影响预后情况^[2]。痰热清注射液作为一种复方注射剂,具有增强机体免疫功能、抑菌、抗炎、清热解热等作用,被广泛应用于临床治疗中。吴日暖等^[3]研究表明,降钙素原(procalcitonin, PCT)能有效反映机体的炎症情况,有利于早期明确患者肺部感染的严重程度。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种非特异性炎症标志物,当患者出现感染或组织损伤时,血浆CRP水平明显升高^[4]。白细胞(white blood cell count, WBC)主要包括嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等,WBC计数可有效反映患者组织损伤、急性出血、感染情况。本文旨在分析痰热清注射液治疗对该类患者肺功能及WBC、CRP、PCT水平的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年2月至2022年5月黄骅市人民医院收治的152例有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者为研究对象,根据治疗方法不同分为对照组(止咳、抗感染等基础治疗, $n=73$)和观察组(基础治疗联合痰热清注射液治疗, $n=79$)。观察组男49例、女30例;平均年龄(66.69 ± 4.07)岁;平均(5.43 ± 0.75)d。对照组男45例、女28例;平均年龄(67.03 ± 3.86)岁;平均(5.23 ± 0.67)d。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。

纳入标准:①符合肺感染并发呼吸衰竭的诊断标准^[5];②患者动脉血气分析结果表明:二氧化碳分压在50 mmHg以上,血氧分压在60 mmHg以下^[6];③患者均接受有创呼吸机治疗后胸部X线检查提示有肺部感染;④病历资料完整。排除标准:①合并支气管哮喘、肺结核等疾病;②存在凝血、免疫功能异常。

1.2 方法

对照组:患者采取基础治疗,包括通气、祛痰、平喘、纠正电解质紊乱等治疗。且根据药敏结果对症给予抗生素(注射用哌拉西林他唑巴坦钠,华北制药集团先泰药业有限公司,国药准字:H20073378;盐酸左氧氟沙星:苏州弘森药业股份有限公司,国药准字H20000368),采用静脉滴注的方式进行治疗,注射用哌拉西林他唑巴坦钠4.5 g加0.9%氯化钠注射液100 mL,4.5 g/次,2~3次/d,共治疗7 d。盐酸左氧氟沙星注射液0.3 g/100 mL,0.3 g/次,1次/d,连续治疗5 d。

观察组:在对照组基础上使用痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司,国药准字Z20030054)进行治疗,将20 mL痰热清注射液与250 mL 5%的葡萄糖注射液充分混匀,静脉滴注,1次/d,7 d/1个疗程,共2个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者临床疗效比较

疗效判定标准^[7]:治愈:治疗后患者呼吸急促、气喘、咳嗽等症状消失,经X线胸片检查结果显示病灶完全消失,动脉血氧分压及二氧化碳分压等指标恢复正常。显效:治疗后患者相关症状得到明显改善,X线胸片检查结果显示病灶基本消失,各项指标接近正常值。有效:治疗后患者呼吸急促、

咳嗽等症状有所缓解, X线胸片检查结果显示部分病灶消失, 动脉血氧分压等指标有所改善。无效: 患者病情与治疗前无明显变化或加重。治疗总有效率=[(治愈+显效+有效)/总例数]×100%。

1.3.2 两组肺功能情况比较

分别在患者治疗后采用肺功能检测仪(伟亚安医疗器械公司, 国械注进 20152070627)检测患者用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF), 第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)。反复测量3次, 取最佳结果为测定值, 并计算FEV₁/FVC值。

1.3.3 两组WBC、CRP、PCT水平比较

分别在患者治疗前、后抽取空腹静脉血2 mL, 进行离心处理10 min, 转速: 3 000 r/min, 离心半径8 cm。收集血清后, 采用全自动生化分析仪(珠海高端特医疗科技有限公司, 粤械注准 20222221040), 并用免疫比浊法检测血清CRP水平, 试剂盒购自北京利德曼生化股份公司。采用血细胞计数仪(北京倍肯华业科技发展有限公司, 京械注准 20202220346)检测WBC水平, 采用酶联免疫吸附法检测患者PCT水平, 试剂盒购自湖南华曦医药有限公司, 上述操作步骤均根据试剂盒说明书进行。

1.3.4 两组治疗期间不良反应情况比较

不良反应包括腹泻、头晕头痛、胸闷。

1.4 统计学方法

使用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; 计数资料采用*n*(%)表示, 并用 χ^2 检验; 均以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗总有效率(89.87%)明显高于对照组(76.71%), 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 两组临床疗效比较 [*n*(%)]

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

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	73	13(17.81)	18(24.66)	25(34.25)	17(23.29)	56(76.71)
观察组	79	19(24.05)	28(35.44)	24(30.38)	8(10.13)	71(89.87)
χ^2 值						4.782
<i>P</i> 值						0.029

2.2 两组肺功能情况比较

治疗后观察组FVC、FEV₁、FEV₁/FVC及PEF指标均高于对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表2。

2.3 两组WBC、CRP、PCT水平比较

治疗后观察组WBC、CRP、PCT水平明显低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

2.4 两组不良反应比较

两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

表2 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	FVC(L)		FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		PEF(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	1.41±0.51	1.69±0.41 ^a	0.89±0.31	1.24±0.36 ^a	60.74±4.17	68.36±5.11 ^a	2.86±0.64	3.56±0.82 ^a
观察组	79	1.37±0.42	1.93±0.46 ^a	0.92±0.27	1.47±0.31 ^a	61.27±3.96	73.51±4.09 ^a	2.91±0.43	3.94±0.74 ^a
<i>t</i> 值		0.529	3.385	0.637	4.230	0.804	6.884	0.569	3.003
<i>P</i> 值		0.597	<0.001	0.525	<0.001	0.423	<0.001	0.570	0.003

注: 与同组治疗前比较, ^a*P*<0.05。

表3 两组WBC、CRP、PCT水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of WBC, CRP and PCT levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC(×10 ⁹ /L)		PCT(μg/L)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	22.14±4.76	15.17±3.72 ^a	2.27±0.54	1.42±0.61 ^a	5.41±0.53	3.72±1.43 ^a
观察组	79	21.86±4.51	11.81±3.46 ^a	2.31±0.42	0.82±0.31 ^a	5.36±0.42	2.06±0.75 ^a
<i>t</i> 值		0.372	5.770	0.512	7.730	0.647	9.059
<i>P</i> 值		0.710	<0.001	0.610	<0.001	0.519	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a*P*<0.05。

表4 两组不良反应发生率比较 [n(%)]

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

组别	n	腹泻	头晕头痛	胸闷	总发生
对照组	73	0(0.00)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.37)
观察组	79	1(1.27)	2(2.53)	1(1.27)	4(5.06)
χ^2 值					1.627
P值					0.202

3 讨论

呼吸衰竭患者通过有创呼吸机辅助通气治疗,能快速纠正患者低氧血症,有效降低二氧化碳潴留和缺氧对重要脏器造成的严重影响^[8]。但在临床实践中发现,长时间使用呼吸机治疗,易增加患者肺部感染的风险^[9]。

当患者出现感染后,机体免疫系统会针对病原菌侵入产生一系列免疫反应,刺激巨噬细胞、单核细胞、T淋巴细胞参与细胞免疫过程^[10]。同时,大量释放的炎性介质易造成肺泡毛细血管充血性水肿,导致肺泡中炎性细胞渗出及浸润情况加重,从而造成各组织器官损伤,加重患者病情^[11]。我国医学将肺部感染归属于“风湿肺热”等范畴,其主要病因在于肺脾肾三脏气虚,造成气滞、痰浊、血瘀、阻滞之实。痰热清注射液是一种中药抗感染药物,主要成分包括黄芩、金银花、连翘、熊胆粉及山羊角,具有平喘祛痰、清热解毒的功效。胡光煦等^[12]在130例慢性阻塞性肺疾病患者的治疗中发现,痰热清注射液联合西医常规治疗的总有效率明显高于单纯使用西医常规治疗,本次结果与其一致。现代药理学研究显示,痰热清注射液中的熊胆粉和山羊角两种药材具有化痰祛湿、平肝熄风的功效,能有效改善患者咳嗽、多痰等症状;同时重用黄芩,起到清热降温、泻火解毒的作用,而金银花作为佐药,可发挥宣肺化痰的功效;加之连翘的运用,达到疏风散结、抗菌消炎的目的;诸药合用共奏化痰解痉、清热解毒之效^[13]。本次研究进一步分析患者肺功能恢复情况,发现治疗后观察组FVC、FEV₁、FEV₁/FVC及PEF指标均高于对照组,与李青林等^[14]研究结果基本相符。说明,与单纯进行常规治疗相比,痰热清注射液辅助治疗对肺感染并发呼吸衰竭患者的肺功能改善效果更为显著。Jonge等^[15]认为,患者机体免疫功能失衡及炎性因子释放情况与肺部感染的发生、发展密切相关。CRP是一种急性时相蛋白,在炎性反

应期或急性感染时,CRP水平变化与疾病活动性关系密切,随着机体感染进一步加重,CRP水平逐渐升高。多项研究表明,当患者出现细菌性感染时,血清PCT水平快速升高,在24h内升至峰值,PCT可作为血清感染学标记物^[16]。本次研究发现,治疗后观察组WBC、CRP、PCT水平明显低于对照组,说明痰热清注射液辅助治疗能加强抑菌消炎的作用。分析原因在于,痰热清注射液能有效抑制肺炎链球菌及乙型溶血性链球菌生长,明显降低超敏反应及炎性反应,间接促使患者体内CRP水平下降;同时,痰热清注射液具有抵抗炎性因子及解热的作用,在减轻机体应激反应的同时,提高抗病毒效果,加速体内毒素排泄,减少PCT的释放。刘浩等^[17]表明,痰热清注射液能明显促进WBC的吞噬作用,抑制肺组织中性粒细胞的活化,从而发挥抑菌消炎的作用,改善患者呼吸功能。本次进一步结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,表明对于有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者,痰热清注射液辅助治疗的安全性较高。

综上所述,痰热清注射液辅助治疗有创呼吸机下肺感染并发呼吸衰竭患者的临床疗效显著,能有效控制疾病发展、抑制炎症反应的发生,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 马娟娟,陈雪玲,王蕾. ARDS患者救治中有创呼吸机辅助呼吸的临床干预及疗效分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(6): 876-878.
- [2] 席卓娜,乔亚红,鲍祯,等. 特布他林氧驱雾化吸入联合有创-无创序贯通气对老年性重症哮喘合并呼吸衰竭患者肺功能及外周血NOD2、TIM-3 mRNA的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(1): 85-88.
- [3] 吴日暖,李华文,黄淑芹,等. 外周血中性粒细胞CD64及血清降钙素原对儿童社区获得细菌性肺炎的诊断价值[J]. 中国急救医学, 2020, 40(8): 733-737.
- [4] Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, et al. The prognostic value of c-reactive protein for children with pneumonia [J]. Acta Paediatrica, 2021, 110(3): 970-976.
- [5] 闫伟华,许华. 支气管肺泡灌洗联合振动排痰对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者PTX-3水平影响及肺部感染控制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(10): 2073-2076.
- [6] 刘莉敏,李玉磊,李春,等. 无创呼吸机治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重呼吸衰竭的疗效及其对动脉血气的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(9): 1854-1856.

(下转第1573页)

单孔胸腔镜肺癌根治术治疗早期NSCLC对应激反应指标、*miR-20a*、*TOP2A*的影响

梁建伟* 曹兵 王晨 杜子豪

[摘要] **目的** 研究单孔胸腔镜肺癌根治术治疗早期NSCLC对应激反应指标、*miR-20a*、*TOP2A*的影响。**方法** 选取2021年1月至2022年12月于徐州贾汪区人民医院诊治的60例早期NSCLC患者,均行胸腔镜下肺叶切除术+淋巴结清扫,根据切口方式分别为单孔组(32例)和三孔组(28例),比较两组围术期指标、肺功能指标、应激反应指标、*miR-20a*、*TOP2A*及并发症情况。**结果** 单孔组的胸管拔除时间短于三孔组,总胸腔引流量少于三孔组,VAS评分低于三孔组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后1个月两组的PEF、FVC、FEV1低于术前,但单孔组的水平高于三孔组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的MDA、PGE-2、Cor水平在术后1d、3d相比于同组术前1d呈现先升高后降低的趋势,且术后1d、3d单孔组的水平低于三孔组,差异有统计学意义($P<0.05$);单孔组和三孔组患者术后1d及术后3d的*miR-20a*及*TOP2A*均较术前1d显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);单孔组和三孔组术前1d、术后1d及术后3d的*miR-20a*及*TOP2A*比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);单孔组术后并发症发生率为6.25%,低于三孔组的25.00%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 单孔胸腔镜肺癌根治术可显著改善早期NSCLC患者肺功能、应激反应、*miR-20a*及*TOP2A*,具有高效安全的优点。

[关键词] 单孔胸腔镜肺癌根治术;三孔胸腔镜手术;非小细胞肺癌;应激反应;*miR-20a*; *TOP2A*

Effects of single - port thoracoscopic radical resection of lung cancer on stress response indicators, *miR-20a* and *TOP2A* in the treatment of early NSCLC

LIANG Jianwei*, CAO Bing, WANG Chen, DU Zihao

(Department of Thoracic Surgery, Jiawang District People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu, China, 221000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the curative effect of single-port thoracoscopic radical resection of lung cancer and its influences on micro-RNA 20a (*miR-20a*) and topoisomerase 2- α (*TOP2A*) in early non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 60 patients with early NSCLC treated in Jiawang District People's Hospital, Xuzhou, were enrolled from January 2021 to December 2022. All underwent thoracoscopic lobectomy and lymph node dissection. According to different surgical incision, they were divided into the single-port group (32 cases) and the three-port group (28 cases). The perioperative indexes, lung function indexes, stress response indexes, *miR-20a*, *TOP2A* and complications were compared between the two groups. **Results** The removal time of chest tube in the single-port group was shorter than that in the three-port group, the total thoracic drainage volume was less than that in the three-port group, and the VAS scores were lower than those in the three-port group ($P<0.05$). One month after surgery, the levels of PEF, FVC and FEV1 in both groups were decreased, the levels in the single-hole group were higher than those in the three-hole group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of MDA, PGE-2, and Cor in the two groups showed a trend of first increasing and then decreasing on the 1d and 3d after the operation compared with the preoperative 1d in the same group, and the levels in the single-hole group were lower than

基金项目:江苏省卫生计生委医学科研课题项目(H201810421)

作者单位:徐州市贾汪区人民医院胸外科,江苏,徐州 221000

*通信作者:梁建伟, E-mail:13615131923@163.com

those in the three-hole group on the 1 d and 3 d after the operation, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in *miR-20a* and *TOP2A* between the single-port group and the three-port group 1 day before surgery, 1 d after surgery, and 3 d after surgery ($P > 0.05$). The incidence of postoperative complications in the single-port group was lower than that in the three-port group (6.25% vs 25.00%, $P < 0.05$). Compared with those at 1 d before surgery, the levels of *miR-20a* and *TOP2A* were significantly decreased in both groups at 1 d and 3 d after surgery ($P < 0.05$). **Conclusions** Single-port thoracoscopic radical resection of lung cancer can significantly improve lung function, stress response, *miR-20a* and *TOP2A* in patients with early NSCLC, and has the advantages of high efficiency and safety.

[KEY WORDS] Radical resection of lung cancer; Three - port thoracoscope; Non - small cell lung cancer; Stress response; *miR-20a*; *TOP2A*

肺癌是指起源于肺部腺体或支气管黏膜的原发性恶性肿瘤,其中以非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)发病率最高,约占总数的80%^[1]。超过68% NSCLC患者确诊时已处于晚期,5年生存率仅为14%~17%^[2]。目前临床上主要采用手术治疗早期NSCLC,以胸腔镜下肺叶切除术+淋巴结清扫为首选金标准术式^[3]。常规胸腔镜下肺叶切除术多行三孔操作,具有淋巴结清扫彻底、创伤小、术后康复快等优势^[4]。随着医疗水平和微创技术的发展,腹腔镜下手术的术式已发展为创伤更小的单孔手术操作,其同样也在早期NSCLC患者的治疗中发挥了显著的效果^[5]。为了进一步探究单孔与三孔胸腔镜肺癌根治术的优劣,本文以围术期指标、应激反应、*miR-20a*、*TOP2A*等为指标来进行研究,以期丰富临床参考依据。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年12月于徐州贾汪区人民医院诊治的60例早期NSCLC患者。纳入标准:①符合2018版《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[6]中NSCLC的标准;②临床诊疗资料完整;③TNM分期为I、II期。排除标准:①存在胸腔手术史、其他恶性肿瘤或肺癌疾病;②手术禁忌症;③神经精神疾病;④术前存在肺功能损伤或肺部

疾病。按切口方式的不同分成单孔组(32例)和三孔组(28例)。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究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 治疗方法

术前完善相关检查。单孔组于腋中线第4~5肋间作3~4 cm切口为操作孔,置入胸腔镜和切口保护套,观察和手术操作均由该孔进行。三孔组于腋前线第4或5肋间作3~4 cm切口为主操作孔,腋后线第9肋间作2 cm切口为副操作孔(术中主副操作孔交替进行),腋中线第7或8肋间作1.5 cm切口为观察孔(置入胸腔镜)。两组均行胸腔镜下行肺叶切除术。术后给予镇痛等常规治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期指标

记录术后总胸腔引流量、胸管拔除时间。术后1 d应用视觉模拟评分(Visual analog score, VAS)^[7]评估术后胸部疼痛程度,评分越高表示疼痛程度越重。

1.3.2 肺功能指标

分别于术前1 d、术后1个月检测顶峰流速(Peak expiratory flow, PEF)、1秒用力呼气容积(Forced exhalation volume for 1 second, FEV1)及最大肺活量(Forced vital capacity, FVC)。正常范围:PEF 6.67~8.33 L/s; FEV 男 2.95~3.41 L, 女 2.22~

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

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

组别	n	性别		年龄 (岁)	患侧		TNM分期		病理类型		肿瘤直径 (cm)	切除部位		吸烟史
		男	女		左肺	右肺	I	II	腺癌	鳞癌		中上叶	下叶	
单孔组	32	20(62.5)	12(37.5)	62.53±4.82	22(68.8)	10(31.2)	18(56.3)	14(43.8)	24(75.0)	8(25.0)	3.04±0.93	25(78.1)	7(21.9)	20(62.5)
三孔组	28	16(57.1)	12(42.9)	63.78±4.71	20(71.4)	8(28.6)	18(64.3)	10(35.7)	20(71.4)	8(28.6)	3.11±0.81	21(75.0)	7(25.0)	18(64.3)
t/ χ^2 值		0.179		1.013	0.051		0.402		0.097		0.309	0.082		0.021
P值		0.673		0.315	0.821		0.526		0.755		0.759	0.775		0.886

2.41 L;FVC男3.06~3.27 L,女2.267~2.36 L。低于正常范围提示肺功能的损伤,水平越高表示肺功能情况越好^[8]。

1.3.3 应激反应指标

术前1 d、术后1 d、3 d空腹采集静脉血10 mL,3 000 r/min离心(离心半径13c m)15 min,取血清行后续检测,采用巴比妥法检测丙二醛(Malondialdehyde,MDA)水平,采用放射免疫法检测前列腺素E2(Prostaglandin E2,PGE-2)水平,采用化学发光法检测皮质醇(Cortisol,Cor)水平,正常范围:MDA 1.5~8 nmol/mL,PGE-2 31.2~2 000 pg/mpg/mL,Cor 50~280 ng/mL,值越高表示应激反应越大,对机体的损伤程度越严重^[9]。

1.3.4 miR-20a及TOP2A检测

两组患者空腹8 h后取静脉血10 mL,采用实时荧光定量PCR(Real-time fluorescence quantitative PCR,qRT-PCR)检测miR-20a及TOP2A,采用2^{-ΔΔct}法计算相对表达量。正常范围:miR-20a 0.948~52.326,TOP2A 62.5~2 000 pg/mL,其水平下降提示癌细胞减少^[10-11]。

1.3.5 术后并发症

记录随访期间切口感染、肺部感染、肺不张、肺漏气、心律失常等并发症发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计

学意义。

2 结果

2.1 围术期指标对比

单孔组的胸管拔除时间短于三孔组,总胸腔引流量少于三孔组,VAS评分低于三孔组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组一般指标对比($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	胸管拔除时间(d)	总胸腔引流量(mL)	胸部疼痛程度(分)
单孔组	32	4.18±1.55	512.36±101.26	4.05±1.01
三孔组	28	5.33±2.01	638.59±159.78	4.83±1.05
t值		2.498	3.702	2.930
P值		0.015	0.001	0.005

2.2 肺功能指标对比

术后1个月两组的PEF、FVC、FEV1均低于术前,但单孔组三指标水平高于三孔组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 应激反应指标对比

两组的MDA、PGE-2、Cor水平在术后1 d、3 d相比于同组术前1d呈现先升高后降低的趋势,且术后1 d、3 d单孔组三指标水平均低于三孔组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组miR-20a及TOP2A对比

单孔组和三孔组患者术后1 d及术后3 d的

表3 两组肺功能指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of lung function indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PEF(L/s)		FVC(L)		FEV1(L)	
		术前1 d	术后1个月	术前1 d	术后1个月	术前1 d	术后1个月
单孔组	32	2.71±0.44	2.21±0.29 ^a	1.95±0.35	1.42±0.26 ^a	1.78±0.39	1.49±0.24 ^a
三孔组	28	2.65±0.46	1.96±0.34 ^a	1.91±0.36	1.21±0.28 ^a	1.67±0.35	1.25±0.27 ^a
t		0.516	3.074	0.436	3.011	1.423	3.646
P		0.608	0.003	0.665	0.004	0.258	0.001

注:与同组术前1 d相比,^aP<0.05。

表4 两组应激反应对比($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	MDA(nmol/L)			PGE-2(pg/mL)			Cor(ng/mL)		
		术前1 d	术后1 d	术后3 d	术前1 d	术后1 d	术后3 d	术前1 d	术后1 d	术后3 d
单孔组	32	5.71±1.65	7.73±2.17 ^a	6.33±1.88 ^b	102.52±13.81	181.26±22.93 ^a	128.59±14.23 ^b	67.25±14.11	96.35±23.28 ^a	80.15±13.52 ^b
三孔组	28	5.79±1.58	9.82±3.05 ^a	7.99±2.18 ^b	104.16±12.89	202.36±25.89 ^a	153.48±18.57 ^b	68.82±14.53	118.29±28.36 ^a	94.51±25.44 ^b
t值		0.191	3.086	3.168	0.473	3.348	5.867	0.424	3.290	2.778
P值		0.849	0.003	0.003	0.638	0.001	<0.001	0.673	0.002	0.007

注:与同组术前1 d相比,^aP<0.05;与同组术后1 d相比,^bP<0.05。

miR-20a 及 *TOP2A* 均较术前 1 d 显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。单孔组和三孔组术前 1 d、

术后 1 d 及术后 3 d 的 *miR-20a* 及 *TOP2A* 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组 *miR-20a* 及 *TOP2A* 对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of *miR-20a* and *TOP2A* between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>miR-20a</i>			<i>TOP2A</i>		
		术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d
单孔组	32	2.58±0.34	1.11±0.17 ^a	0.23±0.07 ^a	1.71±0.54	1.14±0.27 ^a	0.52±0.08 ^a
三孔组	28	2.56±0.35	1.09±0.16 ^a	0.24±0.08 ^a	1.72±0.55	1.12±0.27 ^a	0.53±0.09 ^a
t 值		0.224	0.467	0.512	0.071	0.286	0.452
P 值		0.823	0.642	0.607	0.944	0.776	0.653

注: 与同组术前 1 d 相比, ^a $P < 0.05$ 。

2.5 术后并发症对比

随访 1 个月单孔组发生肺部感染 1 例, 心律失常 1 例, 总发生率 6.25% (2/32); 三孔组发生切口感染 3 例, 肺部感染 1 例, 肺不张 1 例, 肺漏气 1 例, 心律失常 1 例, 总发生率 25.00% (7/28)。单孔组术后并发症发生率低于三孔组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.118, P = 0.042$)。

3 讨论

传统开胸手术创伤大, 预后较差, 多孔/单孔腹腔镜下手术为肺癌手术治疗提供了更多的选择。目前临床上多采用三孔和单孔腹腔镜下肺叶切除术+淋巴结清扫, 但疗效及安全性差异尚未有明确的定论。本研究中, 单孔组的胸管拔除时间短于三孔组, 总胸腔引流量少于三孔组, VAS 评分低于三孔组, 术后并发症发生率低于三孔组, 表明单孔操作相比于三孔操作能更缩短胸管拔除时间, 减少术后引流量, 减轻术后疼痛程度和减少并发症的发生。分析其原因在于: 单孔组仅存在一个操作孔, 提高了肺叶切除的精确性, 减少了组织渗出引起的积液^[12]; 单孔操作减少对胸壁肌肉以及肋间神经、血管的损伤, 使得患者术后的疼痛程度降低同时减少应激反应对机体的损害, 有利于促进患者术后的快速康复和降低术后并发症发生的风险^[13]。术后 1 个月两组的 PEF、FVC、FEV1 均低于术前, 但单孔组三指标水平高于三孔组, 原因在于单孔操作中手术创伤小, 术后应激反应小, 对肺功能的损伤较小。于民浩等^[14]研究也表明单孔组对肺功能的损伤程度低于多孔。研究表明, MDA 水平可反映氧自由基含量, 手术造成的创伤会提高氧自由基水平而对机体造成损害^[15]。手术疼痛会提高 PGE-2 水平, 降低机体免疫功能^[16]。Cor 为常

见的压力激素, 机体内任何不良刺激均会提高其水平^[17]。本研究中, 两组的 MDA、PGE-2、Cor 水平在术后 1 d、3 d 相比于同组术前 1 d 呈现先升高后降低的趋势, 且术后 1 d、3 d 单孔组三指标水平均低于三孔组, 表明单孔操作对机体的刺激更低。

研究发现, NSCLC 的发病机制与 miRNA 及其相关基因调控异常有关。miRNA 为内源性非编码单链 RNA, 在细胞增殖、凋亡、上皮间质转化等多种生物学过程中发挥重要作用, 其表达的异常在 NSCLC 病情及预后评估、临床诊疗中具有重要作用。*miR-20a* 可通过多种机制调控细胞增殖、迁移及侵袭, 在多种恶性肿瘤发病机制、病情及预后评估中具有重要价值。研究发现 *miR-20a* 在 NSCLC 表达异常, 与 NSCLC 患者 TNM 分期相关^[10]。*TOP2A* 在转录过程中控制和改变 DNA 的拓扑状态, 参与染色体凝结、染色体单体分离以及 DNA 转录和复制过程中扭转应力的解除等过程。研究发现 *TOP2A* 在 NSCLC 中可以作为潜在的标志物, 其表达高于正常组织, 其水平越高 DNA 的复制活跃度越强, 肿瘤增殖能力越强^[11]。本研究中, NSCLC 患者术前 *miR-20a* 及 *TOP2A* 显著升高, 手术后两组患者 *miR-20a* 及 *TOP2A* 均显著降低, 表明单孔胸腔镜肺癌根治术与三孔胸腔镜肺癌根治术均可显著降低 NSCLC 患者 *miR-20a* 及 *TOP2A* 相对表达量, 对 NSCLC 患者均具有较好的治疗效果。而两组患者术后 *miR-20a* 及 *TOP2A* 比较差异无统计学意义, 提示两组手术在对肿瘤病灶的切除效果方面无明显差异。

综上所述, 单孔胸腔镜肺癌根治术治疗早期 NSCLC 患者可显著改善患者肺功能、应激反应、*miR-20a*、*TOP2A*, 具有高效安全的优点, 其疗效不低于传统三孔胸腔镜手术。

参考文献

[1] 张俐丽, 冯国琴. 个体化预测非小细胞肺癌患者化疗期间肺部感染风险 Nomogram 模型的建立与验证[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(2): 171-179.

[2] Liu X, An J. Effects of serratus anterior plane block and thoracic paravertebral nerve block on analgesia, immune function and serum tumor markers in patients after thoracoscopic radical resection of lung cancer[J]. Nagoya J Med Sci, 2022, 84(3): 506-515.

[3] Wang L, Sun J, Zhang X, et al. The Effect of Lidocaine on Postoperative Quality of Recovery and Lung Protection of Patients Undergoing Thoracoscopic Radical Resection of Lung Cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(5): 1485-1493.

[4] Wu Y, Xu M, Ma Y. Fast-track surgery in single-hole thoracoscopic radical resection of lung cancer[J]. J BUON, 2020, 25(4): 1745-1752.

[5] Yuan J, Cen S, Li J, et al. Effect of Lung Protective Ventilation Combined With Flurbiprofen Axetil on Immune Function During Thoracoscopic Radical Resection of Lung Cancer[J]. Front Surg, 2022, 9(3): 840420.

[6] 中华医学会, 中华医学会儿科学分会, 中华医学杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12): 935-964.

[7] 顾剑峰, 毛卫军, 张健, 等. 单向式全腔镜肺叶切除术治疗外周型早期非小细胞肺癌的疗效及对预后的影响[J]. 癌症进展, 2019, 17(22): 2673-2675.

[8] 任为英, 朱蕾, 赵蓉雅, 等. 上海市成人肺功能医学参考值范围的初步研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(3): 253-256.

[9] 陈彦平, 王芳芳, 王金良, 等. 经皮球囊扩张椎体后凸成形术与减压复位植骨融合内固定术治疗 Kummell 病疗效比较[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(1): 88-91.

[10] 张辰欣, 江惠祥, 易云峰, 等. 肺癌合并 MTB 感染患者外周血 miR-20a 和 CCND1 表达水平及与预后的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(8): 1158-1162.

[11] 杨凯, 杨明, 苏学会, 等. TOP2A: 肺癌筛选及验证的新型预后标志物[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(9): 2139-2146.

[12] 刘冬, 张森, 杨敦鹏, 等. 单孔与三孔剑突下胸腔镜全胸腺切除术的回顾性队列研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2020, 27(5): 539-543.

[13] 姚文杰, 李宏芹. 单孔胸腔镜肺叶切除术用于早期非小细胞肺癌治疗的效果及安全性分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2020, 29(12): 30-33.

[14] 于民浩, 张立明, 文涛, 等. 单孔胸腔镜非小细胞肺癌根治术后肺功能损伤评估[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1720-1727.

[15] 刘洋, 王生, 韩庆波, 等. 帕瑞昔布对胸腔镜肺叶切除术患者围术期镇痛效果、氧化应激反应及免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(7): 1297-1300.

[16] 朱元茂, 饶传华, 李军, 等. 不同麻醉及镇痛方法对直肠癌根治术患者血清血管内皮生长因子 C 和前列腺素 E2 的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(16): 2400-2402.

[17] 甘怀玉, 项敬国. 全麻复合硬膜外麻醉对 NSCLC 切除术患者术后应激反应及肺功能的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(8): 1645-1647.

(上接第 1568 页)

[7] 蔺军, 冯宁, 江莉萍, 等. 无创机械通气治疗卡氏肺孢子虫肺炎呼吸衰竭的临床观察[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(2): 230-232.

[8] 李俊虎, 张凤雅, 刘士昭, 等. 麻杏饮加减联合替环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌致呼吸机相关性肺炎的疗效及对 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(13): 75-80.

[9] Ashrafi F, Nematollahi P, Salmasi M, et al. Association of lymphocyte subsets with mortality in severe COVID-19 pneumonia patients[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(11): 24-46.

[10] 王萍, 林羽, 李合. Th17/Treg 炎症细胞因子对自身免疫性疾病合并肺部感染病情的评估价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(6): 866-870.

[11] 邢红梅. 痰热清注射液联合高压氧治疗对肺癌患者放射性肺炎及放射性肺纤维化的影响[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2020, 27(5): 585-588.

[12] 胡光煦, 张彩霞, 程冰洁, 等. 痰热清注射液对急性加重期慢性阻塞性肺疾病痰热壅肺证中医症状及红细胞免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(8): 802-806.

[13] 陈凡平, 阴玉梅, 林波澜. 痰热清注射液结合西医常规疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重痰热壅肺证临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(2): 115-119.

[14] 李青林, 姚汉玲. 痰热清注射液对痰浊壅肺型 AECOPD 机械治疗患者肺功能与血气分析指标的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(1): 98-102.

[15] de Jonge JC, Takx RAP, Kaur F, et al. Signs of Pulmonary Infection on Admission Chest Computed Tomography Are Associated With Pneumonia or Death in Patients With Acute Stroke[J]. Stroke, 2020, 51(6): 1690-1695.

[16] 赵梦雅, 段美丽. 血乳酸和乳酸清除率与降钙素原联合检测对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(4): 449-453.

[17] 刘浩, 曲妮妮. 痰热清注射液联合西药治疗老年多重耐药菌肺炎患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 125-130.

血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与非小细胞肺癌射频消融治疗患者预后生存的关系

乔玲* 牛倩倩 郑梦瑶

[摘要] 目的 探究血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与非小细胞肺癌(NSCLC)射频消融治疗患者预后生存的关系。方法 选取2019年1月至2021年1月于河南省新乡市新乡和平医院行射频消融治疗的92例NSCLC患者,根据随访生存情况将患者分为生存组65例和死亡组27例,比较不同临床分期、不同临床疗效以及不同生存情况患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 水平差异,分析 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与肺癌分期以及射频消融疗效的相关性,采用ROC曲线分析 *miR-28-3p*、*miR-23a* 预测患者生存的最佳截断值,采用COX比例风险模型以及Kaplan-Meier生存分析 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与肺癌患者预后生存关系。结果 不同分期患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平: I期>II期>IIIa期,差异有统计学意义($P<0.05$);不同临床疗效患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平:局部进展>不完全消融>完全消融,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman分析结果显示,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与肺癌分期呈正相关,与射频消融疗效呈负相关($P<0.05$);截至2023年2月,生存组和死亡组患者性别、年龄、组织病理类型、肿瘤位置、基础疾病比较差异无统计学意义($P>0.05$),肿瘤分期及血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 比较差异有统计学意义($P<0.05$),且死亡组血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 水平高于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC分析结果显示,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 预测NSCLC患者生存的最佳截断值分别为10.18和1.03;COX分析结果显示,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高表达与NSCLC射频消融治疗患者预后不良相关($P<0.05$);Kaplan-Meier生存分析显示,NSCLC射频消融治疗患者 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高、低表达患者间总生存期比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与NSCLC射频消融治疗患者肿瘤分期以及临床疗效相关,两指标可用于评估患者预后生存情况,值得推广应用。

[关键词] 肺癌;射频消融治疗; *miR-28-3p*; *miR-23a*; 预后生存

Relationship between serum *miR-28-3p*, *miR-23a* and the prognosis and survival of non-small cell lung cancer patients treated with radiofrequency ablation

QIAO Ling*, NIU Qianqian, ZHENG Mengyao

(Department of Clinical Laboratory, Xinxiang Heping Hospital, Xinxiang, Henan, China, 453002)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum *miR-28-3p* and *miR-23a* and prognosis and survival in patients with radiofrequency ablation for non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 92 patients with NSCLC who underwent radiofrequency ablation in Xinxiang Heping Hospital, Xinxiang City, Henan Province from January 2019 to January 2021 were selected and divided into the survival group (65 cases) and the death group (27 cases) according to the follow-up survival. The differences in serum *miR-28-3p* and *miR-23a* levels were compared among patients with different clinical stages, different clinical efficacies and different survival conditions, and the correlation of *miR-28-3p* and *miR-23a* with lung cancer staging and radiofrequency ablation efficacy was analyzed. The ROC curve was used to analyze the optimal cut-off values of *miR-28-3p* and *miR-23a* in predicting the survival of patients. COX proportional risk model and

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ201904235)

作者单位:河南省新乡市新乡和平医院检验科,河南,新乡 453002

*通信作者:乔玲, E-mail: qiaoling141319@163.com

Kaplan-Meier survival analysis were used to analyze the relationship between *miR-28-3p* and *miR-23a* and prognosis survival in patients with NSCLC. **Results** The expression levels of serum *miR-28-3p* and *miR-23a* in patients with different stages: stage I > stage II > stage III a ($P < 0.05$). The expression levels of serum *miR-28-3p* and *miR-23a* in patients with different clinical efficacies: local progression > incomplete ablation > complete ablation ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that serum *miR-28-3p* and *miR-23a* were positively correlated with the staging of lung cancer ($P < 0.05$), and were negatively correlated with the efficacy of radiofrequency ablation ($P < 0.05$). By February 2023, there were no statistically significant differences in gender, age, histopathological type, tumor location, and underlying diseases between the survival group and the death group ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in tumor staging and serum *miR-28-3p* and *miR-23a* ($P < 0.05$). The levels of serum *miR-28-3p* and *miR-23a* in the death group were higher than those in the survival group, with statistical differences ($P < 0.05$). The ROC analysis results showed that the optimal cut-off values of serum *miR-28-3p* and *miR-23a* in predicting the survival of patients with NSCLC were 10.18 and 1.03 respectively. COX analysis revealed that the high expressions of serum *miR-28-3p* and *miR-23a* were associated with poor prognosis in patients with radiofrequency ablation for NSCLC ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that there was a statistically significant difference in the overall survival time between patients with high and low expressions of *miR-28-3p* and *miR-23a* in patients with NSCLC undergoing radiofrequency ablation ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum *miR-28-3p* and *miR-23a* are related to the tumor stage and clinical efficacy of NSCLC patients undergoing frequent ablation therapy. These two indicators can be used to evaluate the prognosis and survival of patients, and are worthy of promotion.

[KEY WORDS] Lung cancer; Radiofrequency ablation; *miR-28-3p*; *miR-23a*; Prognosis survival

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)死亡率较高,是全球范围内的重大公共卫生问题。尽管近年来NSCLC治疗方式的改进已取得了较大进步,但其5年生存率改善仍十分有限。多数患者诊断时已发展至疾病中晚期,预后较差是导致生存率不佳的主要原因之一^[1]。当前NSCLC的治疗多将外科手术与放、化疗、分子靶向治疗等手段相结合,对不能耐受手术的患者可采用热消融治疗。目前常用的热消融手段为射频消融,其利用高温使肿瘤凝固性坏死,可灭活肿瘤细胞并预防转移^[2]。虽然CT引导下的射频消融治疗NSCLC已被证明具有长期有效性和安全性,可作为原发性肺癌、肺转移瘤患者非手术替代治疗方案^[3],但仍有部分患者在治疗后出现转移,预后较差。患者的预后评估亦缺乏有效可靠的血清生物学标志物。部分学者认为,血清微小RNA(microRNA, miRNA)检测在NSCLC诊断中具有较好的参考价值,且能够为分子靶向治疗方案的选择提供依据^[4]。既往研究中,沉默*miR-28-3p*基因能够抑制肺癌细胞侵袭、迁移,而抑制*miR-23a*表达能够促进顺铂诱导的肿瘤细胞凋亡^[5-6],上述研究表明,血清*miR-28-3p*、*miR-23a*与NSCLC发生发展相关,具有成为评估NSCLC预后标志物的潜力,本研究将探讨上述指标与NSCLC患者射

频消融治疗后预后生存的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月于河南省新乡市新乡和平医院行射频消融治疗的92例NSCLC患者作为研究对象。纳入标准:①符合NSCLC诊断标准并经病理结果证实^[7];②符合射频消融治疗适应症,且无凝血功能障碍患者^[8];③预计生存期 ≥ 3 个月。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②有NSCLC相关治疗史;③妊娠期或哺乳期妇女。92例患者中男62例,女30例,平均年龄(69.32 ± 5.86)岁,临床分期^[7]:I期21例,II期28例,IIIa期43例;组织病理类型:腺癌48例,鳞癌36例,腺鳞癌8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。

1.2 治疗方法^[9]

术前完善相关检查,采用CT扫描体表定位点,10 mL 2%利多卡因局部浸润麻醉,采用射频消融针在预选穿刺路径处进针,打开伞针包绕肿瘤及周围0.5~1 cm处,进行射频消融,根据消融情况重复2个循环或以上,再次进行CT扫描观察肺组织情况以及患者一般情况,对症处理。术后若瘤体增长可进行重复射频消融。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料

收集患者年龄、性别、临床分期、组织病理类型、肿瘤位置、基础疾病等一般资料。

1.3.2 血清 miR-28-3p、miR-23a 检测

收集患者治疗后空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清(离心半径 10 cm), 采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-28-3p、miR-23a 的表达水平, 在超净台上提取血清总 RNA, 测定 RNA 浓度和纯度, 配置反转录体系进行反转录, 加入 miR-28-3p、miR-23a 引物, 配置 PCR 体系进行 PCR, 获得 Ct 值, 以 U6 为内参计算 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 为基因表达水平。反转录和 PRC 试剂盒均由 takara 公司提供。引物序列: miR-28-3p, F, 5'-GCGAGCACAGAATTA-ATACGACT-3', R, 5'-CACTATAGGTTTTTTT TTT TTTTCG-3'; miR-23a, F, 5'-GGGGATCACATTGC-CAGG-3', R, 5'-AGTGCCTGTCGTGGAGTC-3'。

1.3.3 临床疗效^[8]

术后 1 个月根据影像学结果评估患者临床疗效, 分为完全消融、不完全消融、局部进展三等级。

1.3.4 预后生存情况

采用门诊、住院方式进行随访, 记录患者从开始治疗至死亡或随访截止的生存周期, 根据生存情况将患者分为生存组和死亡组, 随访截止至 2023 年 2 月。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验, 采用 spearman 分析血清 miR-28-3p、miR-23a 与疾病分期、临床疗效的相关性, 采用 ROC 曲线分析血清 miR-28-3p、miR-23a 预测患者生存的最佳截断值, 并采用 COX 比例风险模型以及 Kaplan-Meier 生存分析进行预后生存, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期患者血清 miR-28-3p、miR-23a 比较

不同分期患者血清 miR-28-3p、miR-23a 表达水平: I 期 > II 期 > III a 期, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同分期患者血清 miR-28-3p、miR-23a 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum miR-28-3p and miR-23a in patients with different stages ($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	miR-28-3p	miR-23a
I 期	21	8.21±1.66	0.92±0.12
II 期	28	9.58±0.88 ^a	0.96±0.08 ^a
III a 期	43	11.96±1.62 ^{ab}	1.10±0.13 ^{ab}
<i>F</i> 值		53.557	108.571
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与 I 期比较, ^a $P < 0.05$; 与 II 期比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 不同临床疗效患者血清 miR-28-3p、miR-23a 比较

不同临床疗效患者血清 miR-28-3p、miR-23a 表达水平: 局部进展 > 不完全消融 > 完全消融, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床疗效患者血清 miR-28-3p、miR-23a 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum miR-28-3p and miR-23a in patients with different clinical efficacy ($\bar{x} \pm s$)

临床疗效	<i>n</i>	miR-28-3p	miR-23a
完全消融	24	8.66±1.68	0.94±0.10
不完全消融	35	10.04±1.60 ^a	1.01±0.14 ^a
局部进展	33	11.98±1.74 ^{ab}	1.08±0.14 ^{ab}
<i>F</i> 值		28.528	8.032
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注: 与 I 期比较, ^a $P < 0.05$; 与 II 期比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 血清 miR-28-3p、miR-23a 与 NSCLC 分期、临床疗效的相关性分析

Spearman 分析结果显示, 血清 miR-28-3p、miR-23a 与 NSCLC 分期呈正相关 ($P < 0.05$), 与射频消融疗效呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 miR-28-3p、miR-23a 与 NSCLC 分期、射频消融疗效的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum miR-28-3p and miR-23a with lung cancer stage and radiofrequency ablation effect

指标		miR-28-3p	miR-23a
分期	<i>r</i> 值	0.747	0.603
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001
临床疗效	<i>r</i> 值	-0.690	-0.468
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

2.4 不同预后患者一般资料及血清 miR-28-3p、miR-23a 比较

截至 2023 年 2 月, 92 例 NSCLC 射频治疗患者中有 65 例生存, 27 例死亡。两组性别、年龄、组织病理类型、肿瘤位置、基础疾病比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 肿瘤分期及血清 miR-28-3p、

miR-23a 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且死亡组血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 水平高于生存组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同预后患者一般资料及血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 4 Comparison of general data and serum *miR-28-3p* and *miR-23a* in patients with different prognosis [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

变量	生存组 ($n=65$)	死亡组 ($n=27$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别				
男	45 (69.23)	17 (62.96)	0.341	0.559
女	20 (30.77)	10 (37.04)		
年龄 (岁)	68.71 \pm 6.03	70.96 \pm 5.15	1.697	0.093
分期				
I 期	18 (27.69)	3 (11.11)	4.653	0.031
II 期	21 (32.31)	7 (25.93)		
IIIa 期	26 (40.00)	17 (62.96)		
组织病理类型				
腺癌	36 (55.38)	12 (44.44)	4.721	0.094
鳞癌	26 (40.00)	10 (37.04)		
腺鳞癌	3 (4.62)	5 (18.52)		
肿瘤位置				
左上	14 (21.54)	6 (22.22)	1.066	0.900
左下	17 (26.15)	6 (22.22)		
右上	14 (21.54)	8 (29.63)		
右中	12 (18.46)	5 (18.52)		
右下	8 (12.31)	2 (7.41)		
基础疾病				
高血压病	24 (36.92)	13 (48.15)	1.000	0.317
糖尿病	16 (24.62)	10 (37.04)	1.452	0.228
高脂血症	11 (16.92)	5 (18.52)	0.034	0.854
<i>miR-28-3p</i>	9.78 \pm 2.04	11.81 \pm 1.56	4.632	<0.001
<i>miR-23a</i>	0.99 \pm 0.14	1.07 \pm 0.11	2.646	0.010

2.5 血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与 NSCLC 射频消融治疗患者生存与后的关系分析

ROC 分析结果显示, 血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 预测 NSCLC 患者生存的 AUC 分别为 0.641、0.615, 最佳截断值分别为 10.18 和 1.03; COX 分析结果显示, 血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高表达与 NSCLC 射频消融治疗患者预后不良相关 ($P < 0.05$); Kaplan-Meier 生存分析显示, NSCLC 射频消融治疗患者 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高、低表达患者间总生存期比较差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2_{miR-28-3p}=23.430$, Log-rank $\chi^2_{miR-23a}=10.332$, $P < 0.05$)。见表 5、图 1、2。

3 讨论

射频消融适用于无法耐受手术的早期原发型肺癌、多发性肺癌以及全身治疗效果不佳的局限病灶患者。射频消融虽然能够在短期内达到消除局部病灶的治疗目的, 但治疗后复发或发生

表 5 血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与 NSCLC 射频消融治疗患者预后的 COX 分析

Table 5 COX analysis of serum *miR-28-3p*, *miR-23a* and prognosis of patients with lung cancer treated by radiofrequency ablation

项目	β 值	SE 值	HR 值	Wald χ^2 值	95% CI	P 值
血清 <i>miR-28-3p</i> 高表达 (>10.18)	1.078	0.449	2.939	5.764	1.219~7.085	0.016
血清 <i>miR-23a</i> 高表达 (>1.03)	1.442	0.635	4.229	5.157	1.218~14.682	0.024

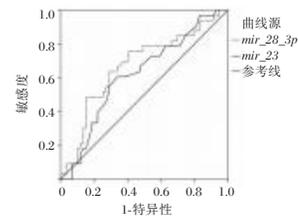


图 1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

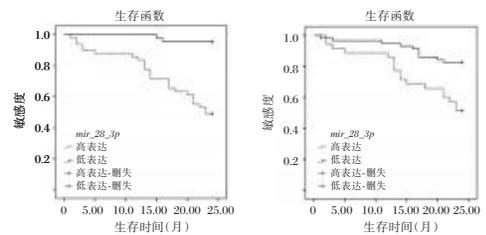


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curve

转移仍难以完全避免。因此需进一步评估射频消融治疗对 NSCLC 患者预后生存情况的影响, 探寻更加可靠有效的血清标志物以评估其预后生存情况。

miRNA 的血清表达水平通常较为稳定, 故具有成为恶性肿瘤病情、预后评估生物标志物的潜力, 是当前研究热点之一。余意等^[10]发现, 接受化疗的肺癌患者血清 *miR-126*、*miR-449a* 水平与其疗效以及生存相关, 两指标是影响患者生存的独立因素。本研究中, 不同分期以及不同临床疗效的 NSCLC 射频消融患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平比较差异有统计学意义, *miR-28-3p*、*miR-23a* 与患者分期以及临床疗效相关, 与既往研究结果相似^[11-12], 表明 *miR-28-3p*、*miR-23a* 可能具有评估 NSCLC 射频消融临床疗效的潜在价值。既往研究发现, *miR-28-3p* 在胃癌、甲状腺癌等多种癌症中呈异常表达, 其能够促进肿瘤细胞侵袭、迁移^[13]。外泌

体 *miR-23a* 能够通过 PI3K/Akt 信号通路激活诱导血管生成,进而促进肺癌发展^[14]。本研究结果结合上述研究表明,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高表达可能对 NSCLC 进展具有促进作用。射频消融临床疗效与肿瘤临床分期相关,分期越高治疗难度越大,病灶完全消融率越低。残余肿瘤细胞继续增殖可能是与血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高表达有关。因此肿瘤分期越高、射频消融临床疗效不佳的 NSCLC 患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平越高。

本研究发现,NSCLC 射频消融生存组患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平以及肿瘤分期与死亡组存在显著差异,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 预测 NSCLC 患者生存的 AUC 分别为 0.641、0.615,最佳截断值分别为 10.18 和 1.03,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 高表达患者生存时间更短,提示血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平可用于预测肺癌射频消融治疗后患者的预后生存情况。笔者认为,射频消融治疗能够通过直接消除 NSCLC 原发灶来降低血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平。而 Wan 等^[15]认为,射频消融能通过抗原的直接杀伤作用和致敏 T 细胞释放的细胞因子的协同杀伤作用来改善细胞免疫功能,提高机体抗肿瘤能力。因此射频消融临床疗效较好的 NSCLC 患者血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平较低,预后通常较好。部分患者在射频消融前已存在肿瘤微转移,在治疗后肿瘤细胞继续增殖;或是射频消融未能完全杀灭残留的肿瘤细胞,故在射频消融血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平较高,预后不良。提示在射频消融治疗后定期复查血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 表达水平能够为患者预后评估提供参考。

综上所述,血清 *miR-28-3p*、*miR-23a* 与 NSCLC 射频消融治疗患者肿瘤分期以及临床疗效相关,两指标可用于评估患者预后生存情况,值得推广应用。

参考文献

- [1] Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 28(10):1563-1579.
- [2] 杜炜玮,段铮,胡斌. 经皮 RFA 治疗原发性肝癌的效果及对血清 TGF- β 1、EGR2 水平的影响 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(4):635-638.
- [3] Picchi SG, Lassandro G, Bianco A, et al. RFA of primary and metastatic lung tumors: long-term results [J]. Med Oncol, 2020, 37(5):35.
- [4] Zhong S, Golpon H, Zardo P, et al. miRNAs in lung cancer. A systematic review identifies predictive and prognostic miRNA candidates for precision medicine in lung cancer [J]. Transl Res, 2021, 230:164-196.
- [5] Mao W, Wang S, Chen R, et al. lncRNA NORAD promotes lung cancer progression by competitively binding to miR-28-3p with E2F2 [J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1):1538-1549.
- [6] Zhang Y, Wang J, Hui B, et al. Pristimerin enhances the effect of cisplatin by inhibiting the miR-23a/Akt/GSK3 β signaling pathway and suppressing autophagy in lung cancer cells [J]. Int J Mol Med, 2019, 43(3):1382-1394.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗规范 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201812/21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>, 2018-12-13/2023-04-07.
- [8] 首都医科大学宣武医院胸外科,山东大学附属省立医院肿瘤科,中山大学肿瘤医院影像与微创介入中心,等. 影像引导射频消融治疗肺部肿瘤专家共识(2018年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(2):76-88.
- [9] 高梦宇,周志刚,王猛,等. 射频消融和氩氦刀冷冻消融治疗 I 期非小细胞肺癌的安全性和疗效对比研究 [J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(10):1010-1014.
- [10] 余意,江玲. 血清 miRNA-126、miRNA-449a 表达在非小细胞肺癌培美曲塞联合顺铂治疗效果和预后评估中的意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(1):51-55.
- [11] 唐钢琴,赵振华,梁晓超. 非小细胞肺癌患者射频消融治疗后血清 miR-28-3p 表达量变化及意义 [J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9):887-890.
- [12] 胡鑫,朱娜,王琴. NSCLC 患者血清 miR-23a 和 miR-29a 水平表达对靶向治疗效果的预测价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2):61-65.
- [13] Hosseini SF, Javanshir-Giv S, Soleimani H, et al. The importance of hsa-miR-28 in human malignancies [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161:114453.
- [14] 崔凯,白峻峰,支亚男,等. 外泌体微小 RNA-23a 对非小细胞肺癌血管生成的影响及机制研究 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(9):1048-1051+1055.
- [15] Wan J, Ling X, Rao Z, et al. Independent prognostic value of HIF-1 α expression in radiofrequency ablation of lung cancer [J]. Oncol Lett, 2020, 19(1):849-857.

血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数与维持性血液透析患者营养不良的相关性及预测价值

张玲* 刘莉 王娜娜

[摘要] **目的** 探究维持性血液透析(MHD)患者血清成纤维细胞生长因子(FGF-23)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、全身免疫炎症指数(SII)与营养不良的相关性及临床预测价值。**方法** 选取2021年4月至2022年9月于合肥市第二人民医院肾内科行MHD治疗的患者803例的临床资料,根据其是否存在营养不良分为营养不良组(201例)、非营养不良组(602例)。比较两组患者血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数及一般资料差异,采用二元 logistics 回归分析影响营养不良的因素,建立受试者工作特征(ROC)曲线,评估血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数单独、联合对营养不良的预测价值,计算血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数最佳预测临界值。**结果** 与非营养不良组相比,营养不良组血清 FGF-23、SII 指数更高,IGF-1 水平更低,差异有统计学意义($t=14.499, -15.291, 8.313, P<0.05$)。与非营养不良组相比,营养不良组体质指数更低,透析时间更长,血肌酐、红细胞水平以及上臂肌围更低,差异有统计学意义($t=8.070, -5.593, -4.896, -15.999, P<0.05$)。logistics 回归分析显示体质指数、透析时间、上臂肌围、FGF-23、IGF-1、SII 指数是营养不良发生的影响因素($P<0.05$)。FGF-23、IGF-1、SII 指数单独、联合预测预后不良的曲线下面积分别为 0.779、0.778、0.672、0.947, FGF-23、IGF-1、SII 指数单独、联合预测营养不良均有一定临床参考价值。**结论** 血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数是 MHD 患者营养不良发生的独立影响因素,三者单独、联合预测营养不良发生均有一定临床参考价值。

[关键词] 维持性血液透析; 纤维细胞生长因子; 胰岛素样生长因子-1; 全身免疫炎症指数; 营养不良

Correlation and predictive value of serum FGF-23, IGF-1, and SII index with malnutrition in maintenance hemodialysis patients

ZHANG Ling*, LIU Li, WANG Nana

(Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui, China, 230011)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the correlation between serum fibroblast growth factor (FGF-23), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), systemic immune inflammation index (SII), and malnutrition in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** The clinical data of 803 patients who underwent MHD treatment in the Department of Nephrology, Hefei Second People's Hospital from April 2021 to September 2022 were analyzed, and they were divided into a malnutrition group (201 cases) and a non-malnutrition group according to whether they were malnourished (602 cases). The differences in serum FGF-23, IGF-1, SII index and general data were compared between the two groups, the factors affecting malnutrition were analyzed by binary logistic regression, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was established. The predictive value of serum FGF-23, IGF-1, SII index alone or in combination on malnutrition was evaluated. The optimal predictive threshold value of serum FGF-23, IGF-1, and SII index was calculated. **Results** Compared with the non-malnutrition group, the malnutrition group had higher serum FGF-23, SII index, and lower IGF-1 levels, with a statistically significant difference ($t=14.499, -15.291,$

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2008085QH359)

作者单位:合肥市第二人民医院肾内科,安徽,合肥 230011

*通信作者:张玲, E-mail: fengah554757296@126.com

8.313, $P < 0.05$). Compared with the non-malnutrition group, the malnutrition group had lower body mass index, longer dialysis time, lower blood creatinine, red blood cell levels, and lower upper arm muscle circumference, with a statistically significant difference ($t=8.070, -5.593, -4.896, -15.999, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that body mass index, dialysis time, upper arm muscle circumference, FGF-23, IGF-1, and SII index were influential factors for the occurrence of malnutrition ($P < 0.05$). The area under the curve for predicting poor prognosis with FGF-23, IGF-1, and SII index alone or in combination was 0.779, 0.778, 0.672, and 0.947, respectively. **Conclusion** Serum FGF-23, IGF-1, and SII index are independent influencing factors for the occurrence of malnutrition in MHD patients. The three factors alone or in combination have certain clinical reference value in predicting the occurrence of malnutrition.

[KEY WORDS] Maintenance hemodialysis; Fibroblast growth factor; Insulin like growth factor 1; Systemic immune inflammation index; Protein energy consumption

终末期肾病患者是指肾功能极度受损,已无法正常排泄体内代谢产物和维持体内水、电解质和酸碱平衡的一种疾病状态^[1-3]。根据研究,MHD患者的5年生存率大约为30%~50%,10年生存率则降至10%~20%左右^[4]。营养不良与MHD患者的预后密切相关,这种状态在慢性肾脏病MHD患者中尤为常见^[5]。营养不良会影响患者的营养状况和机体免疫状态,加剧患者的疾病进程和并发症^[6]。因此尽早发掘预测营养不良的生物标志物,用以早期识别营养不良的高危MHD患者,予以早期干预,对改善MHD患者预后具有重要意义。血清FGF-23(fibroblast growth factor 23)、IGF-1(insulin-like growth factor 1)和全身免疫炎症指数(Systemic Immune - Inflammation Index, SII)与MHD患者的疾病严重程度密切相关^[7-8]。因此本研究就患者血清FGF-23、IGF-1、SII指数与MHD患者营养不良的相关性进行探究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选2021年4月至2022年9月于合肥市第二人民医院肾内科行常规MHD治疗的患者803例。纳入标准:①年龄在18周岁以上;②透析时间在6个月以上(含6个月);③透析频率维持在2~3次/周,3~4 h/次;④营养不良患者符合上臂肌减少超过10%,血肌酐在 $618 \mu\text{mol/L}$ 以内(含 $618 \mu\text{mol/L}$);总体脂率自10%以内,体质指数在 23 kg/m^2 以内,前白蛋白在 300 mg/L 以内,白蛋白在 38 g/L 以内。排除标准:①合并恶性肿瘤等消耗疾病;②存在血液系统疾病;③存在全身或局灶感染;④入组前6个月有糖皮质激素使用史;⑤存在严重精神障碍;⑥存在视听功能障碍,无法沟通。根据其是否存

在营养不良分为营养不良组(201例)、非营养不良组(602例)。本研究符合《赫尔辛基宣言》内容,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

①营养不良诊断标准:根据国际肾脏营养与代谢学会(ISRNM)的营养不良诊断标准进行诊断^[9]。血清白蛋白(Albumin, ALB) $< 38 \text{ g/L}$ 或前白蛋白(prealbumin; PA) $< 300 \text{ mg/L}$ 或血清总胆固醇 $< 2.59 \text{ mmol/L}$ 中的任何一项指标异常^[9]。身体质量指数(BMI) $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 。食物摄入量下降:根据患者的食物摄入量及所需的能量、蛋白质等营养素情况,评估患者的营养状况,发现食物摄入不足。如果患者符合以上任何一项或多项指标,则可以诊断为营养不良。需要注意的是,营养不良的诊断需要结合患者的基础疾病、治疗方案、年龄等因素进行综合评估。②检测抽取入选者清晨空腹静脉血 3 mL ,离心半径 10 cm , 3000 r/min 离心 10 min ,取上清液,采用ELISA法检测血清FGF-23、IGF-1水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。③SII指数:采集患者外周血,采用流式细胞仪分析患者血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数。计算SII指数,公式为: $SII = P \times N / L$,其中P、N和L分别代表外周血中的血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,计数资料用 $n(\%)$ 表示,进行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清FGF-23、IGF-1、SII指数比较
与非营养不良组相比,营养不良组血清FGF-23、

SII 指数更高, IGF-1 水平更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血清 FGF-23、IGF-1、SII 指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FGF-23 (pg/mL)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	SII (U/mL)
营养不良组	201	53.12 \pm 20.14	114.62 \pm 30.24	615.45 \pm 273.68
非营养不良组	602	31.62 \pm 17.51	161.43 \pm 39.72	462.43 \pm 207.65
t 值		14.499	-15.291	8.313
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、吸烟、饮酒、总胆固醇、血小板比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 与非营养不良组相比, 营养不良组体质指数更低, 透析时间更长, 血肌酐、红细胞水平以及上臂肌围更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响患者营养不良发生的 logistics 回归分析

以体质指数、透析时间、血肌酐、红细胞、上臂肌围、FGF-23、IGF-1、SII 指数为自变量, 以营养不良情况 (发生=1, 未发生=0) 为因变量, logistics 回归分析显示体质指数、透析时间、上臂肌围、FGF-23、IGF-1、SII 指数是营养不良发生的影响因素 ($P<0.05$)。见表 3。

2.4 FGF-23、IGF-1、SII 指数单独、联合预测营养不良的 ROC 曲线分析

将 FGF-23、IGF-1、SII 指数带入二元 Logistic 得到联合曲线, 结果可知, FGF-23、IGF-1、SII 指数

表 2 两组患者一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 2 Comparison of General Information between the Two Groups of Patients [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

基线资料	营养不良组 (201例)	非营养不良组 (602例)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.050	0.823
男	109 (54.2)	321 (53.3)		
女	92 (45.8)	281 (46.7)		
年龄 (岁)	59.46 \pm 8.39	60.00 \pm 8.39	-0.784	0.433
体质指数 (kg/m^2)	20.12 \pm 2.01	22.45 \pm 2.14	-13.566	<0.001
吸烟			0.631	0.427
是	106 (52.7)	298 (49.5)		
否	95 (47.3)	304 (50.5)		
饮酒			0.155	0.693
是	88 (43.8)	254 (42.2)		
否	113 (56.2)	348 (57.8)		
透析时间 (月)	30.12 \pm 6.85	26.45 \pm 5.10	8.070	<0.001
总胆固醇 (mmol/L)	3.91 \pm 0.74	4.01 \pm 0.85	-1.490	0.137
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	741.42 \pm 298.65	871.65 \pm 281.43	-5.593	<0.001
红细胞 ($\times 10^9/\text{L}$)	3.42 \pm 0.81	3.74 \pm 0.80	-4.896	<0.001
血小板 ($\times 10^9/\text{L}$)	175.43 \pm 32.45	170.62 \pm 35.64	1.693	0.091
上臂肌围 (mm)	20.14 \pm 2.01	22.75 \pm 2.00	-15.999	<0.001

单独、联合预测预后不良的曲线下面积分别为 0.779、0.778、0.672、0.947, FGF-23、IGF-1、SII 指数单独、联合预测营养不良均有一定临床参考价值。见表 4、图 1。

3 讨论

本研究结果显示, 与非营养不良组相比, 营养不良组血清 FGF-23、SII 指数更高, IGF-1 水平更低, 差异有统计学意义。血清 FGF-23 在慢性肾脏

表 3 影响患者营养不良发生的 logistics 回归分析

Table 3 A logistics regression analysis affecting the occurrence of malnutrition in the patients

	B 值	S.E. 值	Wald 值	自由度	Exp (B)	95% CI	P 值
体质指数	-1.095	0.220	24.764	1	0.334	0.217~0.000	0.515
透析时间	0.373	0.062	36.352	1	1.452	1.286~0.000	1.640
血肌酐	-0.002	0.001	3.292	1	0.998	0.995~0.070	1.000
红细胞	-0.073	0.438	0.027	1	0.930	0.394~0.868	2.193
上臂肌围	-1.186	0.197	36.395	1	0.306	0.208~0.000	0.449
FGF23	0.109	0.020	28.420	1	1.115	1.071~0.000	1.160
IGF1	-0.063	0.015	17.832	1	0.939	0.912~0.000	0.967
SII	0.010	0.002	28.894	1	1.010	1.006~0.000	1.014
常量	37.466	5.207	51.766	1	1.867E+16		0.000

表 4 FGF-23、IGF-1、SII 指数预测营养不良的 ROC 曲线分析

Table 4 ROC curve analysis of FGF-23, IGF-1, and SII index alone and jointly predicted malnutrition

检验结果变量	AUC	SE	约登指数	cut-off 值	敏感度	特异度	95% CI	P 值
FGF-23	0.779	0.048	0.432	31.710	0.915	0.517	0.742~0.816	<0.001
SII	0.672	0.039	0.323	680.660	0.423	0.9	0.626~0.718	<0.001
IGF-1	0.778	0.044	0.497	161.100	1	0.497	0.742~0.814	<0.001
联合	0.947	0.002	0.731	0.121	0.955	0.776	0.933~0.961	<0.001

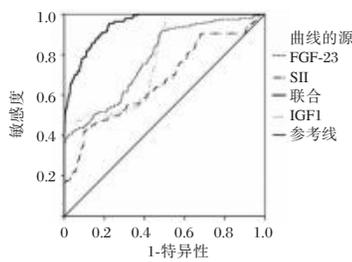


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

病MHD患者中,由于肾脏功能减退,FGF-23的清除不足,导致其水平升高,高水平的FGF-23在一定程度上预示着患者疾病的严重程度。在MHD患者中,IGF-1水平受到多种因素的影响,包括营养状况、肾功能、性别等。随着肾脏功能的减退和蛋白质摄入量降低,MHD患者的IGF-1水平往往下降。MHD患者由于肾功能不全以及免疫耐受性下降等原因,很容易出现全身炎症反应。SII指数可以反映这些炎症反应的程度。因此,对于MHD患者,监测SII指数可以及时了解其炎症状态的变化,并进行相应干预,以减轻炎症反应对身体的影响,改善患者的整体健康状况。因此MHD患者营养不良者血清FGF-23、SII指数高于非营养不良患者,IGF-1水平低于非营养不良患者。

logistics回归分析显示体质指数、透析时间、上臂肌围、FGF-23、IGF-1、SII指数是营养不良发生的影响因素。这是由于BMI降低可能是由于疾病导致代谢失调和营养不良,食欲减退等因素导致的。透析时间延长则将使营养摄入受限,加剧了营养不良的发生。同时,血肌酐和红细胞水平的下降也表明了疾病的进展和代谢能力的下降。上臂肌围降低可能是肌肉萎缩和蛋白质分解代谢增加的结果。

同时ROC结果显示,FGF-23、IGF-1、SII指数单独、联合预测预后不良的曲线下面积分别为0.779、0.778、0.672、0.947,FGF-23、IGF-1、SII指数单独、联合预测营养不良均有一定临床参考价值。这是由于FGF-23是一种磷代谢的调节因子,可以抑制肾小管中磷的重吸收,但过度表达会导致多种肾性疾病^[10]。IGF-1是一种生长激素调节剂,对于肌肉和骨骼形成都有积极作用。MHD患者的IGF-1水平降低,与肌肉萎缩、骨质疏松等问题有关。SII指数可以反映MHD患者的全身炎症状态^[11]。因此MHD患者血清FGF-23、SII指数高表达,IGF-1水平低表达会影响患者的营养不良。联合使用三个指

标进行预测可以提高营养不良的诊断准确性和可靠性,提高预测准确性,单独使用一个指标进行预测可能会存在一些局限性,联合使用三个指标可以大大提高预测准确性。并且血清FGF-23、IGF-1水平、SII指数日常检查简单,因此可以作为监测维持性血液透析患者营养不良的辅助指标。

综上所述,血清FGF-23、IGF-1、SII指数都可以影响MHD患者的营养代谢和营养不良。对于MHD患者,监测这些指标的水平可以及早了解其营养状态和疾病风险,并及时进行干预和治疗。血清FGF-23、IGF-1、SII指数是MHD患者营养不良发生的独立影响因素,三者单独、联合预测营养不良发生均有一定临床参考价值。

参考文献

- [1] 王妙琴,任瑞霖,张五星,等. 终末期肾病维持性血液透析患者并发病原学阳性和阴性肺结核的临床特点及预后分析[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(4):375-381.
- [2] 李杨,李瑞. 终末期肾病患者维持性血液透析前后认知功能状况及危险因素研究[J]. 贵州医药, 2021, 45(9):1398-1399.
- [3] 张寅,周亦伦,赵海丹,等. 轻度下调血液透析液钠浓度可有效降低处于干体重的行维持性血液透析的终末期肾病伴高血压患者血压和血钠:多中心,自身对照研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(36):4585-4589.
- [4] 沈阳,秦明明,张洪旭. 终末期肾病维持性血液透析患者的RDW、NLR水平变化及其预后分析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(3):71-74.
- [5] 彭新涛,胡晓娟,李泽慧,等. 维持性血液透析患者慢性牙周炎与蛋白质能量消耗相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(3):295-298+304.
- [6] 彭新涛,朱筱,张丽,等. 维持性血液透析患者抑郁状态与蛋白质能量消耗的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(5):601-606.
- [7] 方纪林,蒋红利,李向东,等. 慢性肾脏病患者血清25(OH)D、IGF-1及骨质疏松指标水平变化及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(4):344-348.
- [8] 宋小青,李鹏. 连续性肾脏替代治疗对难治性心力衰竭患者心肝肾功能,血清FGF-23、TnT水平的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(8):972-975.
- [9] Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4):391-398.
- [10] 易扬,吴好,路建饶,等. 维持性血液透析患者血清FGF23、胎球蛋白A水平与冠状动脉钙化关系的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(7):582-586.
- [11] 张宇,汪亦民,薛英威. 全身免疫炎症指数(SII)与胃癌患者临床病理因素及预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(3):441-445.

玉屏风联合糖皮质激素治疗过敏性紫癜的疗效观察以及对相关炎症因子表达的影响

朱洁丽^{1*} 姬静静¹ 方险锋² 安永涛¹

[摘要] **目的** 探讨玉屏风联合糖皮质激素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** 将80例紫癜患儿均分成两组进行对照试验,对照组采用一般常规激素疗法,实验组在对照组基础上加用玉屏风,观察患者激素减量时间、使用总量、治愈率以及复发例数;治疗前及治疗后,检测两组患者外周血中IL-2、IL-4的表达水平,使用免疫组化技术检测GR α 的表达,比较两组之间差异。**结果** 实验组患者在激素使用量、治愈率及复发例数方面明显优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在接受治疗后对IL-2、IL-4进行比较,实验组其IL-2水平较对照组有明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),而IL-4显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);对两组患者治疗前后外周血单个核细胞中GR α 的表达对比,对照组在接受治疗后GR α 的表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而实验组无明显降低,差异有统计学意义($P>0.05$),在接受治疗后对照组GR α 的表达明显高于实验组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 玉屏风联合糖皮质激素治疗过敏性紫癜疗效显著,可能与玉屏风具有免疫调节及提升单个核细胞中GR α 的表达有关。

[关键词] 过敏性紫癜;玉屏风;糖皮质激素;GR α

Observation on the curative effect of Yupingfeng combined with glucocorticoid in the treatment of allergic purpura and its influence on the expression of related inflammatory factors

ZHU Jieli^{1*}, JI Jingjing¹, FANG Fangfeng², AN Yongtao¹

(1. Department of Dermatology, Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236399; 2. Department of Dermatology, Yibin First People's Hospital, Yibin, Sichuan, China, 644000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the efficacy of Yupingfeng combined with glucocorticoid (GC) in the treatment of Henoch-Schonlein purpura (HSP) and its effect on the expression of related inflammatory factors. **Methods** Eighty children with HSP were divided equally into two groups for control test, the control group was treated with GC, while the experimental group was given Yupingfeng therapy on the basis of the control group, the total amount of hormone reduction, cure rate and the number of recurrent cases were observed. Before and after treatment, the expression levels of IL-2, IL-4 in peripheral blood between the two groups were tested, and the expression of glucocorticoid receptor alpha (GR α) was tested by immunohistochemistry, the differences between the two groups were compared. **Results** The amount of hormone used, the cure rate and the number of recurrent cases in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, there was no significant change of IL-2 and IL-4 levels in the control group, while the expression of IL-2 increased significantly and IL-4 decreased significantly in the experimental group ($P<0.05$), the difference between the two groups after treatment was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the expression of GR α in peripheral blood mononuclear cells

基金项目:国家自然科学基金(81260593)

作者单位:1.阜南县人民医院皮肤科,安徽,阜阳 236399

2.宜宾市第一人民医院皮肤科,四川,宜宾 644000

*通信作者:朱洁丽, E-mail: Zjl19781100@163.com

(PBMC) between the two groups before treatment. After treatment, the expression of GR α in the control group decreased significantly, the difference between before and after treatment was statistically significant ($P < 0.05$), while the decrease in the experimental group was not significant ($P > 0.05$), after treatment, the expression in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yupingfeng combined with GC is effective in the treatment of HSP, which may be related to the immune regulation of Yupingfeng and the enhancement of the expression of GR α in peripheral blood mononuclear cells.

[KEY WORDS] Henoch-Schonlein; Purpura; Yupingfeng; Glucocorticoid; Glucocorticoid Receptor alpha

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein Purpura, HSP)是一种儿童常见的复发性、变态反应性小血管炎性皮肤病,临床主要表现为双下肢不规则瘀点瘀斑,严重者可累及关节、胃肠道以及肾脏^[1]。目前HSP的病因、病机尚不完全明确,患者在发病初期严格控制活动,卧床休息,多数能够自愈,但部分患者在愈后6个月内复发,迁延不愈^[2]。目前糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是临床上治疗HSP最有效药物之一,疗效确切^[3],但由于长期使用GC的副作用较大,与中成药配伍使用进行增效减毒成为近年来研究的热点,笔者使用玉屏风散联合

GC治疗HSP疗效显著,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集2021年11月至2022年11月南县人民医院门诊的HSP患者,参照2019年皮肤性病学中过敏性紫癜的诊断标准^[3],收集80例患者,随机分为实验组和对照组,每组40例。两组在性别、年龄、体重及伴随症状上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试患儿监护人已签署知情同意书。

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

Table 1 Comparison of General Information between Two Groups [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	性别		年龄	体重	伴随症状	
		男	女			关节疼痛	腹痛
实验组	40	23(57.5)	17(42.5)	7.21 \pm 3.10	30.50 \pm 9.73	17(42.5)	10(25.0)
对照组	40	25(62.5)	15(37.5)	7.50 \pm 2.87	32.21 \pm 7.95	18(45.0)	11(27.5)
χ^2/t 值		0.208		0.434	0.861	0.051	0.065
P值		0.648		0.665	0.392	0.822	0.799

1.2 实验方法

1.2.1 对照组

每位患者按照每公斤体重1.5 mg/d剂量予以醋酸泼尼松口服(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格5 mg \times 100片);同时6岁以下儿童按照5 mg/d给予地氯雷他定糖浆(万特制药有限公司,国药准字H20100009,规格50 mg \times 60 mL)口服,6岁以上剂量调整为10 mg/d;治疗期间,消化道症状明显者给予流质饮食、补液及奥美拉唑抑酸治疗,有明确感染者给予抗感染治疗;关节疼痛严重者给予布洛芬止痛。

1.2.2 实验组

在对照组用药方法基础上加用玉屏风颗粒(国药集团广东环球制药有限公司,国药准字Z10930036,规格5 g \times 18袋),6岁以下儿童,2.5 g/次,6岁以上者5 g/次,每天早中晚各一次冲服。

1.3 疗效评定

1.3.1 疗效标准^[4]

治愈:皮疹及临床症状完全消失;显效:无新发瘀斑瘀点,症状明显改善,皮疹减少 \geq 50%;有效:症状有所缓解,瘀点瘀斑减少 \geq 20%;无效:临床症状及皮疹无缓解或有所加重。总有效率=[(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数] \times 100%。

1.3.2 指标观察

所有患者在用药期间定期门诊复查血、尿、大便常规及肝肾功能等。①观察患者症状缓解时间、总治愈率以及随访后患者复发例数;②记录患者首次激素减量时间、停用GC时间,以及患者病程中总共使用糖皮质激素量。

1.4 IL-2、IL-4、GR α 的测定

所有患者均在治疗前及治疗后隔日,于晨起抽取静脉血液,采用双抗体夹心法酶联免疫吸附

实验法(ELISA,试剂盒购于上海瑞硕生物科技有限公司)检测白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-4(Interleukin-4, IL-4)的表达。使用密度梯度离心法分离外周血中单个核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cells PBMC)悬液,经固定、孵育、破膜、封闭、一抗孵育(鼠抗人GR α 单克隆抗体,购于美国圣克鲁斯生物技术公司)、二抗孵育(生物素标记兔抗鼠二抗,购于武汉博士德生物工程有限公司)、DAB显色,苏木素复染后置于显微镜下观察,每张细胞涂片随机选取5个高倍显微镜下视野,采用Image-Pro Plus7.0图像分析软件读取数据,计算糖皮质激素受体- α (glucocorticoid receptor alpha GR α)的累及光密度(IOD)值。

1.5 统计学处理

使用SPSS 27.0软件包进行数据统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间用 t 检验,组内比较用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效的比较

实验组其停药时间以及GC使用总量均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者GC使用情况及用药时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of GC usage and drug use time between two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	首次减量时间(d)	停用时间(d)	使用总量(mg)
对照组	40	4.10 \pm 0.78	24.65 \pm 5.96	503 \pm 178
实验组	40	3.92 \pm 1.03	20.24 \pm 3.65	426 \pm 103
t 值		0.881	3.991	2.368
P 值		0.381	<0.001	0.020

2.2 两组患者治疗有效率比较

实验组其治疗有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而复发率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗有效率比较

Table 3 Comparison of treatment effectiveness rates between two groups of patients

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效率	复发例数
对照组	40	10	12	8	10	75.00%	11
实验组	40	15	14	9	2	95.00%	2
χ^2 值						6.275	7.440
P 值						0.012	0.006

2.3 两组IL-2、IL-4表达水平比较

治疗前两组患者外周血中IL-2、IL-4的表达差异不明显,治疗后对照组IL-2表达略微上升,IL-4表达轻微下降,但前后比较差异均无有统计学意义($P > 0.05$)。治疗后实验组则出现IL-2表达明显上升,IL-4明显下降,治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组间对比,差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组IL-2、IL-4表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Expression of IL-2 and IL-4 in the experimental and control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-2 (ng/mL)	t 值	P 值	IL-4 (pg/mL)	t 值	P 值
对照组	治疗前	1.03 \pm 0.49	0.881	0.381	9.01 \pm 1.46	0.384	0.702
	治疗后	1.11 \pm 0.30			8.88 \pm 1.57		
实验组	治疗前	0.99 \pm 0.57	8.918	<0.001	8.95 \pm 1.59	8.162	<0.001
	治疗后	1.98 \pm 0.41 ^a			5.87 \pm 1.78 ^b		

注:与对照组治疗后比较,^a $t=10.831, P < 0.001$;与对照组治疗后比较,^b $t=8.021, P < 0.001$ 。

2.4 两组GR α 的表达水平比较

对图像分析软件读取的数据进行统计学处理后发现,治疗前两组患者PBMC中GR α 表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组GR α 表达均有所下降,但对照组下降更明显,前后对照差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而实验组下降幅度较小,前后对照数据无统计学意义($P > 0.05$)。用药后两组间对比,对照组染色细胞较少、颜色较浅,而实验组被染细胞数目多、染色深,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表5、图1。

表5 两组外周血PBMC中GR α 的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)(IOD)

Table 5 Expression of GR α in peripheral blood PBMC of experimental and control groups ($\bar{x} \pm s$)(IOD)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	40	1.53 \pm 0.42	1.03 \pm 0.24	6.537	<0.001
实验组	40	1.56 \pm 0.47	1.46 \pm 0.36	1.068	0.288
t 值		0.301	6.286		
P 值		0.764	<0.001		

3 讨论

HSP是儿童最常见的变态反应性血管炎^[1],发病率约10~20/10万,平均发病年龄6岁,男孩居多^[2]。其发病原因不明,研究认为可能与感染、食物药物以及情绪因素等多种因素有关^[3]。HSP患者主要临床表现为下肢瘀点瘀斑,其中多数伴有不同程度的关节痛或腹痛,而严重者可累及肾脏^[4],

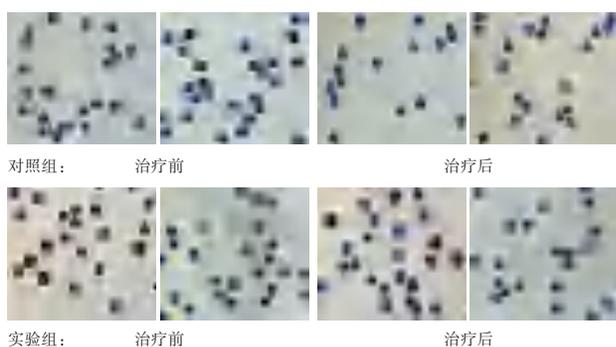


图1 显微镜下两组GR α 的表达(HE, $\times 400$)

Figure 1 Expression of two groups GR α under the microscope (HE, $\times 400$)

此时提示疾病愈后较差^[5]。因此及时进行药物干预,控制疾病的进展尤为重要。GC目前仍是临床上常用于治疗HSP的有效药物之一,多数患者通过及时给药能够治愈,部分学者通过研究认为即使对于合并关节症状或消化道症状患者GC疗效也较好^[6-7],但长期使用GC所带来的副作用不容忽视,包括肝功能损伤、对肾上腺皮质醇轴的抑制以及引起骨质疏松症等。近年来,很多学者采用GC配伍中药治疗HSP,在收到满意治疗效果的同时,能够减少GC的副作用及药物不良反应,是近年来众多学者的研究方向。玉屏风是最常用来配伍使用的中药,其主要由黄芪、白术、防风三味中药组成,具有扶正祛邪、标本兼治的功效,能够增强人体抵御外邪的能力,现代医学研究发现其在治疗多种免疫性疾病中,玉屏风具有免疫调节的功能^[8],因此玉屏风散被广泛用于自身免疫性疾病的治疗。

研究认为HSP的发病与Th1、Th2细胞密切相关,Th1主要分泌IL-2等炎症因子,而Th2则主要分泌IL-4等炎症因子,HSP患者体内存在IL-4高表达、IL-2低表达情况,即Th2过度活化、Th1被抑制的失衡状态^[9]。而玉屏风作为辅助用药治疗HSP,能够调节患者体内Th1/Th2的这种平衡,恢复两种免疫细胞的比例,从而降低复发率^[10-13],被多位学者通过实验研究所验证。本研究发现,治疗前两组患者IL-2、IL-4的表达差异不明显,治疗后对照组较治疗前无明显变化。而实验组则出现IL-2表达明显上升,IL-4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,且实验组较对照组具有更高的治愈率及更少的复发例数,这与以张晓岳等^[14]结果基本一致,说明纠正Th1/Th2的失衡可以减少HSP患者的复发。

本实验研究同时发现,实验组患者较对照组更早停用GC,差异无统计学意义,且使用总量方面亦明显减少,差异具有统计学意义,玉屏风联合GC治疗紫癜在收到显著临床疗效的同时,又减少了GC的用量,说明实验组患者较对照组具有更高的激素敏感性。以往的研究认为GR α 是GC发挥生理及药理作用的主要下游效应因子^[14],而长期使用GC的负反馈调节会减少GR α 的表达,本实验中通过检测患者用药前后PBMC中GR α 的表达也证实了这一点。用药前两组表达相仿,用药后两组表达均有不同程度下降,对照组下降更明显,前后对照差异有统计学意义,而实验组则下降不明显,前后对照差异无统计学意义。用药后两组对照,实验组明显高于对照组,差异具有统计学意义。因此可以推测,玉屏风通过持续性维持PBMC中GR α 受体的表达水平,维持或提升机体对GC的敏感性,在治疗过程中充当GC增敏剂角色。本实验研究中玉屏风联合GC治疗HSP临床疗效显著,同时又减少了GC的总用量,这对于减少GC的副作用具有重要意义。

综合本实验研究结果,认为玉屏风通过调节Th1/Th2的平衡,恢复两种免疫细胞的比例,能够提高HSP的治愈率、减少复发例数,同时玉屏风还能够作用于HSP患者外周血中GR α 表达的某个环节,持续高表达患者PBMC中GR α ,维持机体对GC的敏感性,减少激素用量,降低GC副作用和不良反应。因此,玉屏风作为辅助用药治疗HSP,具有临床效果好、复发率低,副作用小的特点。

参考文献

- [1] Saito K, Kitoh A, Hanakawa S, et al. Percutaneous exposure to high-dose hapten induces systemic immunosuppression through the inhibition of dendritic cell migration[J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 81(2):136-140.
- [2] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schonlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management[J]. *World J Pediatr*, 2015, 11(1):29-34.
- [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] Micheletti RG, Werth VP. Small Vessel Vasculitis of the Skin[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015, 41(1):21-32.
- [5] Chang WL, Yang YH, Wang LC, et al. Renal manifestations in Henoch-Schonlein purpura: a 10-year clinical study[J]. *Pediatric Nephrol*, 2005, 20(9):1269-1272.

血细胞直方图联合血液涂片分析在疟疾诊断中的应用

刘文雄^{1*} 邱明好² 毛远科³ 莫善颖¹ 罗国兰¹ 赖军华⁴ 蒋利君¹ Dr Chaibou Salaou⁵ Ali Chaibou Moctar⁵ Abdel Salam Boukary Saiba⁵

[摘要] **目的** 探讨BC-5300型血液细胞分析仪的血细胞直方图联合血液涂片显微镜下检测疟原虫的方法。为中国援建尼日尔综合示范医院在疟疾的诊断提供参考依据。**方法** 选取450例样本,按血常规白细胞直方图是否异常以及发热情况分为A、B、C三组(发热患者,体温 $>38^{\circ}\text{C}$,且血常规白细胞直方图有异常表达或结果有异常报警信息为A组;非发热患者,体温 $<37^{\circ}\text{C}$,且血常规白细胞直方图有异常表达或结果有异常报警信息为B组;非发热患者,体温 $<37^{\circ}\text{C}$,且血常规白细胞直方图无异常表达或结果无异常报警信息为C组),并进行吉姆萨染色后显微镜下查找疟原虫。**结果** A组150例患者,显微镜下查出疟原虫142例,阳性率94.67%;B组150例患者,显微镜下查出疟原虫139例,阳性率92.67%;C组150例患者显微镜下找到5例疟原虫,阳性率为3.33%。A组、B组患者疟原虫发现率明显高于C组患者,差异有统计学意义($t=239.797, 250.353, P<0.05$),A、B两组患者之间疟原虫发现率对比差异无统计学意义($t=0.506, P>0.05$)。**结论** 应用BC-5300型血液细胞分析仪联合血液涂片显微镜检测疟原虫的方法能够对疟疾进行简便、快速的诊断,特别在疟疾的高发流行区域更具临床意义,值得在援外医疗工作中应用和推广。

[关键词] 血细胞;直方图;血涂片;疟原虫

Application of blood cell histogram combined with blood smear analysis in the diagnosis of malaria

LIU Wenxiong^{1*}, QIU Minghao², MAO Yuanke³, MO Shanying¹, LUO Guolan¹, LAI Junhua⁴, JIANG Lijun¹, DR Chaibou Salaou⁵, Ali Chaibou Moctar⁵, Abdel Salam Boukary Saiba⁵

(1. Department of Medical Laboratory, Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi, China, 545005; 2. Department of Medical Infection, Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi, China, 545005; 3. Department of Stomatology, Hezhou People's Hospital, Hezhou, Guangxi, China, 542899; 4. Department of Intensive Care, Liuzhou Workers' Hospital, Liuzhou, Guangxi, China, 545005; 5. China aided the construction of the Laboratory of Niger Comprehensive Demonstration Hospital, Niger, Niamey)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the method of detecting plasmodium with blood cell histogram and blood smear microscope of BC-5300 blood cell analyzer. To provide a reference for the diagnosis of malaria in Niger General Demonstration Hospital aided by China. **Methods** 450 samples were selected and divided into A, B, and C three group based on whether the white blood cell histogram is abnormal and the fever. Patients with fever, body temperature $>38^{\circ}\text{C}$, and blood routine white blood cell histogram with abnormal expression or results with abnormal alarm information are group A. Non-fever patients with body temperature $<$

基金项目:柳州市科技局资助课题(2020NBAB0834)

作者单位:1. 柳州市工人医院医学检验科,广西,柳州 545005

2. 柳州市工人医院感染科,广西,柳州 545005

3. 贺州市人民医院口腔科,广西,贺州 542899

4. 柳州市工人医院重症监护科,广西,柳州 545005

5. 中国援建尼日尔综合示范医院检验科,尼日尔,尼亚美

*通信作者:刘文雄, E-mail: fallenday@163.com

37℃ and abnormal expression or abnormal alarm information in blood routine white blood cell histogram are group B. Non-febrile patients, body temperature <37℃, and blood routine white blood cell histogram without abnormal expression or results without abnormal alarm information are group C. Plasmodium was detected under a microscope after Giemsa staining. **Results** Among the 150 patients in group A, 142 cases of Plasmodium were detected under the microscope, with a positive rate of 94.67%. Among the 150 patients in group B, 139 cases of Plasmodium were detected under the microscope, with a positive rate of 92.67%. Five cases of Plasmodium were found in 150 patients in group C under the microscope, and the positive rate was 3.33%. The detection rate of malaria parasite in group A and group B was significantly higher than that in group C, the difference was statistically significant ($t=239.797, 250.353, P<0.05$). There was no statistically significant difference in the detection rate of malaria parasites between groups A and B ($t=0.506, P>0.05$). **Conclusion** The method of using BC-5300 blood cell analyzer combined with blood smear microscope to detect malaria parasites can make a simple and rapid diagnosis of malaria, especially in the areas with high incidence of malaria, which has more clinical significance, and is worthy of application and promotion in foreign aid medical work.

[KEY WORDS] Blood cells; Histogram; Blood smear; Plasmodium

疟疾是危害全球人类健康的重大传染病,是由疟原虫通过传播媒介雌性按蚊叮咬后传播给人类引起的寄生虫病。2015年的疟疾高危人群中,全球约有30.2亿人口,占全球人口的一半,大多数疟疾病例和死亡者发生在非洲撒哈拉沙漠^[1]。本研究的资料来源于中国援建尼日尔综合示范医院,即处于非洲撒哈拉沙漠南缘,属于疟疾高发流行地区。2020年7月-12月,在中国援建尼日尔综合示范医院检验科通过BC-5300血细胞分析仪进行血液常规检测以及血液涂片对疟原虫进行快速、有效的检测,为医生对疟疾的早发现、早诊断、早治疗、早隔离提供科学的参考依据。现将检测的结果进行分析,报告如下。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

中国援建尼日尔综合示范医院2020年7月至12月就诊患者中选450例作为研究对象,根据血常规白细胞直方图是否异常以及发热情况进行分组,发热患者,体温>38℃,且血常规白细胞直方图有异常表达或结果有异常报警信息为A组;非发热患者,体温<37℃,且血常规白细胞直方图有异常表达或结果有异常报警信息为B组;非发热患者,体温<37℃,且血常规白细胞直方图无异常表达或结果无异常报警信息为C组;其中A组150例:男69例,女81例,平均年龄(36.81±1.32)岁;B组150例,男73例,女77例,平均年龄(36.62±1.35)岁;C组150例,男69例,女81例,平均年龄(36.69±1.25)岁。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 材料

广东深圳生产的迈瑞Mindray BC-5300血液分析仪(五分类BC-5300,迈瑞公司,批号:518057),仪器所需的溶血素、稀释液以及清洗液均为配套试剂。南京江南永新光学有限公司生产BM2000型光学显微镜。吉姆萨细胞染色液比利时Cypress Diagnostics公司生产。乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管。

1.3 方法

1.3.1 疟原虫检查

采集患者静脉血2 mL于EDTA抗凝管中,缓慢摇匀置室温30 min后采用Mindray BC-5300血液细胞分析仪进行检测,观察检测结果报告,选取白细胞直方图有异常表达或结果有异常报警信息的样本,取全血作涂片,按《全国临床检验操作规程》(第4版)的规范^[2],进行吉姆萨染色后,用BM2000型光学显微镜油镜下观察疟原虫。

1.3.2 异常细胞检测

BC-5300型血液细胞分析仪采用半导体激光系统,通过多角度的激光散射,可以提供细胞大小、细胞核和细胞颗粒的大小及复杂信息,并且结合细胞化学染色技术,准确区分各类白细胞,同时筛选出各类异常细胞,从而实现更精确的五分类结果。

1.3.3 判别标准^[2]

对A、B、C三组患者厚薄血液涂片进行光学显微镜下疟原虫观察,显微镜下观察到疟原虫结果为阳性,未观察到疟原虫结果为阴性。A、B两组病人的血常规白细胞直方图有异常表达或结果出

现报警信息。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 进行数据分析。用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示正态分布的计量资料, 组间比较行独立样本 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者疟原虫阳性率比较

三组间疟原虫阳性率比较有差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组患者疟原虫阳性率比较 [$n(\%)$]

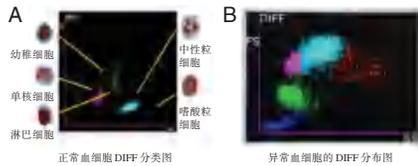
Table 1 Comparison of Plasmodium Positive Rates among Three Groups of Patients [$n(\%)$]

组别	n	阳性(率)	阴性(率)
A 组	150	142(94.67)	8(5.33)
B 组	150	139(92.67) ^a	11(7.33) ^a
C 组	150	5(3.33) ^{ab}	145(96.67) ^{ab}
χ^2 值		352.428	
P 值		<0.001	

注: 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 正常血细胞及异常血细胞 DIFF 分类图

正常血细胞及异常血细胞 DIFF 分类图见图 1。



注: 当血液细胞分析仪检测到异常细胞时, 中性粒细胞区域扩大, 和单核细胞区有重叠, 淋巴细胞区增大, 嗜酸粒细胞区域扩大。

图 1 正常血细胞及异常血细胞 DIFF 分类图示例 (瑞氏染色, $\times 40$)

Figure 1 Example of DIFF classification map for normal and abnormal blood cells (瑞氏染色, $\times 40$)

2.3 流行病学调查

2.3.1 疫源地分布

密切接触人员(生活区)中无确诊疟疾的情况疫源地分布 450 例患者均长期居住在尼日尔的首都尼亚美, 是非洲撒哈拉沙漠以南疟疾高流行地区。

2.3.2 临床表现

A 组患者有发热症状, 均为发热 38°C 以上的患者; B 组患者中, 均有头晕、肌肉酸痛、乏力, 腹泻等症状表现; C 组则是以感冒、外伤等原因入院治疗的患者。

3 讨论

疟疾是一种由寄生虫引起的威胁生命的疾病, 通过受感染的雌性按蚊叮咬传播给人类。据世界卫生组织(world health organization; WHO)的统计, 在 2019 年, 全球估计有 2.29 亿疟疾病例, 死亡人数估计为 40.9 万人。非洲区域在全球疟疾的分布中占有畸高的比例, 2019 年, 该区域占疟疾病例和死亡数占全球疟疾的分布中的 94%^[3]。

在我国援助的非洲国家尼日尔医疗卫生条件比较有限, 同时也限制了 PCR 技术的应用。血液涂片染色镜检法依然是疟原虫检查的金标准^[4], 但疟原虫的形态学分型需要经验丰富的检验技师。血细胞直方图是一种血液学检查方法, 可以定量地测量红细胞、白细胞和血小板的数量及其分布情况。通过血细胞直方图的结果, 可以初步判断出某些疾病的可能性和严重程度。

本研究结果显示。相比于其他诊断方法, 血液涂片具有一些优势。首先, 它是一种直接、直观的检测方法, 可以快速确定患者是否感染疟疾; 其次, 血液涂片制备技术简单, 成本低廉, 适用性强; 此外, 血液涂片的敏感性和特异性较高, 可以准确检测出疟原虫感染。在进行血液涂片检测时, 需要严格控制制备过程和观察方法, 同时结合其他诊断手段进行综合评估。相较于单一的血液涂片诊断方法, 血细胞直方图联合血液涂片分析具有更高的准确率与可靠性。

本研究的对象国处于非洲撒哈拉沙漠南缘的尼日尔, 属于疟疾高发流行地区, 450 例患者均长期居住在尼日尔的首都尼亚美, 是非洲撒哈拉沙漠以南疟疾高流行地区。当地经济发展相对落后, 居住条件差, 防蚊、灭蚊意识薄弱, 防蚊物品不完备, 有利于疟疾的传播^[5]。由于资金、技术等因素的限制, 这些地区缺乏有效的疟疾防治手段, 导致患者不易得到及时有效的治疗。尼日尔是一个国土广阔的沙漠国家, 大部分地区属于荒漠和半荒漠地带, 该地区的疟疾高发与当地的气候和生态环境有关。

李正兰等^[6]对收集的 1 735 例跨国流动人员血液标本进行 ACL-8000 血细胞分析仪流水线技术联合染色镜检, 1 735 例归国人员筛查出疟疾 25 例镜检确诊疟疾 24 例阳性率 1.38% 筛查率 96%。且 24 例疟疾病例均有发热、头晕或头痛、畏寒、肌肉疼痛, 体温达 39°C 以上者有 19 例, 占 79%; 与本研

究结果基本一致。这是由于疟疾是由疟原虫引起的传染病,其主要临床症状包括寒战、高热、头痛、关节痛和乏力等症状。具体来说,疟疾患者通常会经历以下四个阶段的症状:寒战期:患者出现剧烈寒战,持续15~60分钟。发热期:随着寒战停止,患者体温迅速上升至40℃以上,伴有头痛、肌肉酸痛等不适症状,此期可持续数小时至3天。减退期:体温逐渐下降,患者出汗,感觉疲倦无力,此期可持续几小时至一天^[7-9]。缓解期:疟疾症状消失,恢复正常活动能力。疟疾患者会出现发热的原因是因为疟原虫在感染人体后,在红细胞内繁殖,释放代谢产物,导致人体免疫系统失调,释放的细胞因子如白细胞介素等会刺激下丘脑的体温调节中枢,导致体温调节失常,从而出现高热等症状。另外,疟疾病人往往因为寒战导致肌肉收缩,也会产生一定的热量,使体温升高。

由于大量临床药物的使用在一定程度上掩盖了疟疾的典型临床表现,使疟疾病例的临床诊断受到了干扰^[10-12],仅凭典型临床表现不能快速准确诊断出疟原虫感染,但是通过结合Mindray BC-5300型血液分析仪其检测结果的报警信息及异常的直方图,可以有针对性的对相应样本进行厚薄血液涂片并进行显微镜下检查,从而为检测疟原虫找到简便、快捷、有效的方法提供了有价值的参考,为在援外医疗中对传染病的防治工作,做到早发现、早诊断、早报告、早治疗。在受援国医疗卫生条件比较艰苦,医学检验仪器相对有限的情况下,本研究值得在援外医疗的临床检验中推广和应用。

参考文献

- [1] 龚震宇,龚训良. 2015年全球疟疾防控概况[J]. 疾病监测, 2016,31(2):174-176.
- [2] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第4版,北京:人民卫生出版社, 2015:835-849.
- [3] Coetzee M, Kruger P, Hunt RH, et al. Malaria in South Africa: 110 years of learning to control the disease [J]. S Afr Med J, 2013, 103(10 Pt 2):770-778.
- [4] 栗绍刚,李丹,李静宜,等. 疟原虫的形态学及快速免疫诊断研究与临床应用[J]. 寄生虫与医学昆虫学报, 2019, 26(3):145-150.
- [5] 诺欧. 2009-2014年尼日尔共和国疟疾疫情分析[D]. 南宁:广西医科大学, 2017:1-70.
- [6] 李正兰,刘静诗,罗西贝,等. ACL-8000血细胞分析仪流水线技术联合染色镜检对疟疾筛查与诊断的临床应用[J]. 现代医院, 2017, 17(1):131-133.
- [7] 古娜利. 新冠疫情期间基层医疗卫生机构开展输入性疟疾防控工作建议[J]. 中国初级卫生保健, 2023, 37(3):71-73.
- [8] 杨青华. 全自动血细胞分析仪与血涂片细胞形态学在血常规检测中的联合应用价值[J]. 临床研究, 2022, 30(9):128-131.
- [9] 方向,蒋婧. 血液涂片细胞形态学联合全自动血细胞分析仪在血常规检验中的应用价值分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(23):2549-2551.
- [10] 蒋静,程波,赵玉萍,等. 50例输入性疟疾病例流行病学特征及治疗效果分析[J]. 实用预防医学, 2012, 19(3):378-380.
- [11] 谢仕兰,林荣幸,邓卓晖,等. 2010-2017年广东省疟疾病例诊断和报告情况[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(1):119-123.
- [12] 张丽,丰俊,夏志贵,等. 2019年全国疟疾疫情特征分析及消除工作进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2020, 38(2):133-138.

(上接第1586页)

- [6] Reinehr T, Burk G, Andler W. Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schönlein purpura? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000, 31(3):323-324.
- [7] 白英,吴玉斌,申淑兰. 应用甲强龙冲击治疗小儿重症紫癜性肾炎的临床观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2005, (3):134-135.
- [8] 衣晓琨,刘竹云,马静华. 玉屏风散在免疫性疾病应用中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2020, 43(6):730-734.
- [9] 安永涛,高睿迪,方险峰. 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[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(7):1108-1111.
- [10] 许洲斌,曾萍,曾华松. 玉屏风散对儿童过敏性紫癜淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2):513-516.
- [11] 牛文忠,张雪松,丁显春. 玉屏风散对过敏性紫癜患儿免疫调节作用的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(9):1024-1026.
- [12] 齐海花,黄占强,何磊,等. 玉屏风颗粒对过敏性紫癜患者外周血Th1/Th2型细胞因子的影响及预防复发作用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(3):241-243.
- [13] 黄蓉,刘玉玲. 玉屏风颗粒联合丙酸氟替卡松治疗学龄前儿童支气管哮喘的疗效分析[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(6):31-34.
- [14] 张晓岳,王凤玉,薛爱玲. 糖皮质激素受体 α 亚细胞分布与儿童特发性血小板减少性紫癜激素治疗敏感性研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(3):207-209.

子宫肌瘤孕妇无创产前DNA检测的结果分析

谢平霖¹ 陈培松^{2*} 余学高² 方炳雄¹ 庄蓓丽¹

[摘要] **目的** 探究子宫肌瘤对孕妇无创产前DNA检测结果的影响。**方法** 回顾性分析中山大学附属第一医院2020年4月1日至2021年12月31日的3 876例孕妇的无创产前DNA检测的结果,对比分析361例子宫肌瘤患者和同期3 515名健康人群的检测结果。**结果** 无创产前DNA检测在UM组中的阳性率为3.32%(12/361),明显高于对照组的阳性率0.68%(24/3 515),差异具有统计学意义($\chi^2=24.82$, $P<0.05$),且UM组的假阳性率2.79%(10/359)也明显高于对照组0.31%(11/3 502),差异具有统计学意义($\chi^2=36.76$, $P<0.05$)。NIPT在UM组中的灵敏度、阴性预测值高达100%,但特异度为97.21%(349/359)低于健康人群组的99.69%(3 491/3 502),且阳性预测值为16.67%(2/12),明显低于对照组的54.17%(13/24),在18号染色体和XXX中的阳性预测值低至为0;UM组的假阳性结果也是以18号染色体三体和XXX为主。**结论** 无创产前DNA检测在子宫肌瘤孕妇的胎儿染色体非整倍体检测中具有较高的应用价值,但其存在假阳性率偏高及阳性预测值低的问题,阳性结果需结合产前诊断、临床表现进行综合判断。

[关键词] 无创产前DNA检测;无创产前基因检测技术;子宫肌瘤

Analysis of the results in non-invasive prenatal DNA testing in pregnant woman with uterine myoma

XIE Pinglin¹, CHEN Peisong^{2*}, YU Xuegao², FANG Bingxiong¹, ZHUANG Beili¹

(1. Precision Medicine Centre, Pu'ning People's Hospital, Pu'ning, Guangdong, China, 515300; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China, 510080)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of uterine myoma (UM) on the results of non-invasive prenatal testing in pregnant women. **Methods** The results of non-invasive prenatal DNA testing of 3876 pregnant women in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from April 1, 2020 to December 31, 2021 were retrospectively analyzed. The test results of 361 patients with uterine myoma and 3 515 healthy people in the same period were compared and analyzed. **Results** The positive rate of non-invasive prenatal testing in the UM group was 3.32% (12/361), which was significantly higher than that in the control group 0.68% (24/3 515), and the difference was statistically significant ($\chi^2=24.82$, $P<0.05$). The false positive rate of 2.79% (10/359) in the UM group was significantly higher than that in the control group 0.31% (11/3 502), and the difference was statistically significant ($\chi^2=36.76$, $P<0.05$). The sensitivity and negative predictive value of NIPT in the UM group were as high as 100%, but the specificity was 97.21% (349/359) lower than the 99.69% (3 491/3 502) of the healthy group, and the positive predictive value was 16.67% (2/12), which was significantly lower than 54.17% (13/24) of the control group. The positive predictive value in chromosome 18 and XXX was as low as 0; the false positive results in the UM group were mainly trisomy 18 and XXX. **Conclusion** Non-invasive prenatal DNA detection has high application value in fetal chromosomal aneuploidy detection in pregnant women with uterine myoma. However, it has the problems of high false positive rate and

基金项目:广东省揭阳市科技计划项目(sxm036)

作者单位:1.普宁市人民医院精准医学中心,广东,普宁 515300

2.中山大学附属第一医院医学检验科,广东,广州 510080

*通信作者:陈培松, E-mail:13570474904@163.com

low positive predictive value. Positive results need to be comprehensively judged in combination with prenatal diagnosis and clinical manifestations.

[KEY WORDS] Non-invasive prenatal testing; Non-invasive prenatal testing; Uterine myoma

随着我国三胎政策的开放,高龄产妇越来越多,而胎儿的染色体非整倍体变异风险随着孕妇的年龄升高而升高^[1]。目前侵入性的染色体核型分析是胎儿染色体非整倍体检测的“金标准”,但其存在一定的风险^[2]。无创产前DNA检测(non-invasive prenatal testing, NIPT)是基于孕妇外周血中含有胎儿游离DNA片段而研发的一种胎儿染色体非整倍体检测技术,因其具有很好的检测性能,准确率可达99%以上,且兼具安全性和可靠性^[3],更易为大众接受。无创产前DNA检测主要包括无创产前基因检测技术和扩展性无创产前基因检测技术。目前恶性肿瘤患者因为肿瘤脱落细胞可导致NIPT检测结果假阳性而被纳入“慎用人群”,但对良性肿瘤患者,例如占孕妇比例为0.1%~3.9%的子宫肌瘤(Uterine myoma, UM)患者,相关指南暂未针对子宫肌瘤在NIPT检测中的影响做出指导^[4-5]。基于上述情况,本研究对2020年4月1日至2021年12月31日于中山大学附属第一医院进行NIPT检测的3 876例孕妇的检测结果和产前诊断及妊娠结果进行回顾性分析,探讨子宫肌瘤对孕妇患者NIPT检测的影响。现报道如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析2020年4月1日至2021年12月31日在本院进行NIPT检测的孕妇,排除患有恶性肿瘤、近期接受过输血、移植手术或细胞治疗等^[6]可能影响NIPT检测结果的患者,共计3 876例研究对象,年龄17~52岁间,平均年龄(32.62±4.59)岁。根据孕妇在做NIPT检测前的超声检查中是否发现有UM分为361例子子宫肌瘤孕妇组(UM组)及3 515名健康人群组(对照组),其中UM组的年龄(35.20±4.16)岁,高于对照组的(32.35±4.55)岁,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

1.2 仪器与试剂

DNA提取试剂盒(广州达安基因股份有限公司)、高灵敏荧光染料DNA检测试剂盒(上海立菲生物技术有限公司)、测序反应通用试剂盒(广州市达瑞生物技术股份有限公司);测序仪器使用DA8600高通量测序仪(广州达安基因股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集及前处理

使用EDTA-K2抗凝管采取孕妇外周血6 mL,并使用两步离心分离血浆:①先使用低速冷冻离心机,离心半径为17.13 cm,设置温度为4℃,2 890 r/min,离心10 min,吸取上层血浆转移到2.0 mL的EP管中。②使用高速冷冻离心机,离心半径为8.46 cm,设置温度为4℃,13 000 r/min,将上述EP管放入离心10 min后,再吸取0.7 mL的上层血浆转移到2.0 mL的EP保存管备用。

1.3.2 DNA提取及文库制备

严格按照DNA提取试剂盒、测序反应通用试剂盒的说明书进行DNA的提取和DNA文库的制备。

1.3.3 高通量测序及结果的判读

使用DA8600高通量测序仪对制备好的DNA文库进行测序,利用染色体非整倍体检测数据分析系统进行数据分析,运行序列比对软件将测序所得序列与人类基因组参考序列图谱比对,采用生物信息学对数据进行基于二元假设的Z-score值判断,得到每个测序样本的Z值,并根据试剂盒说明书的参考范围进行结果判断,评估患儿患病风险(cut off: $|Z|=3$),当 $Z\geq 3$ 时,提示该染色体可能为三倍体,当 $Z\leq -3$ 时,提示该染色体可能为单倍体。

1.3.4 结果的验证及随访

当NIPT检测结果提示高风险时,进行介入性产前诊断并随访。对结果提示低风险的患者,进行妊娠随访跟踪。整理归纳实验组和对照组的NIPT检测结果、产前诊断结果以及随访信息,并进行综合分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学处理,计数资料采用描述性分析,用频数和频率表示,组间比较使用卡方检验,当 $P<0.05$ 时表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UM组与对照组的NIPT检测的结果

UM组共检测出染色体异常高风险共12例,阳性率为3.32%(12/361),明显高于对照组的阳性率0.68%(24/3 515),差异具有统计学意义($\chi^2=24.82$,

$P < 0.05$), 且 UM 组的假阳性率 2.79% (10/359) 也明显高于对照组 0.31% (11/3 502), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 36.76, P < 0.05$), 此外所有低风险患者跟踪回访后未出现胎儿染色体异常情况。见表 1。

表 1 UM 组与对照组的 NIPT 检测结果

Table 1 NIPT test results of UM group and control group

组别	高风险例数	高风险患者的产诊阳性例数	高风险患者的产诊阴性例数	低风险患者的跟进回访后染色体异常例数
UM 组 (n=361)	12	2	10	0
T13-三体	0	0	0	0
T18-三体	4	0	4	0
T21-三体	2	1	1	0
XXX	4	0	4	0
XXY	1	1	0	0
XO	0	0	0	0
其他染色体异常	5	0	5	0
对照组 (n=3 515)	24	13	11	0
T13-三体	2	0	2	0
T18-三体	4	4	0	0
T21-三体	7	5	2	0
XXX	0	0	0	0
XXY	2	2	0	0
XO	5	0	5	0
其他染色体异常	4	2	2	0

2.2 NIPT 检测在 UM 组与对照组的胎儿染色体非整倍体中的检测效能

NIPT 检测在 UM 组与对照组的染色体非整倍体检测的灵敏度、阴性预测值都达到了 100%, 但 UM 组的特异度 97.21% (349/359) 明显低于对照组 99.69% (3491/3502), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 =$

36.76, $P < 0.05$)。而 UM 组阳性预测值 16.67% (2/12) 低于对照组 54.17% (13/24), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.21, P > 0.05$)。此外, 在 T18 染色体非整倍体检测中, UM 组的阳性预测值为 0 (0/4), 明显低于对照组的阳性预测值 100 (4/4), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.50, P < 0.05$)。而在性染色体非整倍体检测中, UM 组检出 4 例 XXX, 均为假阳性, 而对照组则无 XXX 的异常结果。见表 2。

2.3 NIPT 检测的假阳性病例汇总分析

对 UM 组假阴性结果病例进行汇总, 发现 UM 组假阳性涉及有第 1、7、8、15、18、21、22 及 X 染色体, 且有 40% 的假阳性都为 T18 高风险和 XXX, 其中有 3 例子宫肌瘤的直径都比较大 (均 ≥ 70 mm) 的浆膜下子宫肌瘤的结果同时提示为 T18 高风险和 XXX。见表 3。

表 3 无创产前检测中假阴性结果患者的基本情况

Table 3 Basic information of patients with false negative results in noninvasive prenatal testing

序号	年龄	无创产前基因检测结果	子宫肌瘤类型	子宫肌瘤直径 (mm)
1	32	T7 高风险	壁间	31
2	43	T15 高风险	壁间	12
3	30	T1 高风险	壁间	33
5	42	T8 高风险	壁间	46
4	37	T22 高风险	壁间	20
6	31	T18 高风险、T21 高风险	壁间	21
7	29	T18 高风险、XXX	浆膜下	90
8	30	T18 高风险、XXX	浆膜下	70
9	33	T18 高风险、XXX	浆膜下	127
10	30	XXX	壁间	19

表 2 NIPT 检测在 UM 组与对照组中的检测效能

Table 2 Detection efficiency of NIPT in UM group and control group

组别	NIPT 高风险/例	假阳性例数	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
UM 组 (n=361)	12	10	16.67	100.00	100.00	97.21
T13	0	0				
T18	4	4	0.00	100.00	100.00	98.89
T21	2	1	50.00	100.00	100.00	99.72
XXX	4	4	0.00	100.00	100.00	98.89
XXY	1	0	100.00	100.00	100.00	100.00
XO	0	0				
其他染色体异常	5	5	0.00	100.00	100.00	98.61
对照组 (n=3 515)	24	11	54.17	100.00	100.00	99.69
T13	2	2	0.00	100.00	100.00	99.94
T18	4	0	100.00	100.00	100.00	100.00
T21	7	2	71.43	100.00	100.00	99.94
XXX	0	0				
XXY	2	0	100.00	100.00	100.00	100.00
XO	5	5	0.00	100.00	100.00	99.86
其他染色体异常	4	2	50.00	100.00	100.00	99.94

3 讨论

我国每年出生人口中有4%~6%为先天性缺陷的儿童,其中70%的出生缺陷是遗传病所致,以染色体异常为主^[7]。目前对于预防遗传性疾病最好的干预方式是进行产前诊断、产前干预,其中NIPT检测因较血清学筛查和超声NT而言,有着更好的检测效能^[8],备受大众青睐。然而,无创产前基因检测并非百分百准确^[5],如党颖慧等^[9]报道发现,1例患有子宫肌瘤的孕妇在进行NIPT检测时,检测结果出现了假阳性。本研究对患有子宫肌瘤的孕妇群体进行整体分组研究,分析子宫肌瘤对NIPT检测的影响。

在本研究中,虽然UM组的年龄比对照组高,但王晓玲等^[10]研究表明各年龄段并不影响NIPT的检测效能,故不影响两组的比较。本研究中,UM组共检测出染色体异常高风险共12例,阳性率为3.32%,明显高于对照组的阳性率0.68%,且UM组的假阳性率2.79%也明显高于对照组0.31%,两组阳性率和假阳性率比较差异都具有统计学意义,说明UM组的阳性率高于对照组可能是由于UM组假阳性过多引起的,同时也提示子宫肌瘤会增加NIPT结果出现假阳性的风险。

此外NIPT检测在UM组孕妇的胎儿染色体非整倍体检测中的灵敏度和阴性预测值达到100%,与以往文献^[11-12]基本相符合,且NIPT在UM组中的特异度为97.21%,虽然低于对照组的99.69%,但仍说明NIPT检测对UM组孕妇的胎儿染色体非整倍体具备很高的检出能力,能有效预防染色体非整倍体胎儿的出生。

除此之外,UM组的T18-三体和XXX的阳性预测值低至为0,而对照组的T18-三体的阳性预测值为100%,提示子宫肌瘤患者NIPT中T18-三体和XXX的结果相对于健康人群而言可信度较低。而三例浆膜下类型的较大(直径 ≥ 70 mm)的子宫肌瘤同时导致NIPT出现T18-三体和XXX的假阳性结果,提示浆膜下类型的子宫肌瘤,在瘤体较大时,容易引起孕妇血清中的18号染色体和X染色体出现染色体非整倍体异常。UM组中40%的假阳性为XXX和T18-三体,其中XXX异常结果的高检出率,与高达70%子宫肌瘤会发生X染色体的异常有关^[13],而T18-三体异常结果的高检出率以及其他染色体的异常则可能与子宫肌瘤发生的DNA突变、

基因多态性以及复杂的染色体重排有关^[14]。

虽然子宫肌瘤是良性肿瘤,但其起源性是单克隆的,并且有40%~50%的子宫肌瘤会发生染色体畸变^[15]。通过对UM组假阳性病例的汇总分析发现,UM组假阳性涉及第1、7、8、15、18、21、22及X染色体,这与甄珠等^[16]对子宫肌瘤发生的相关染色体异常的细胞遗传学报道大体相符。说明子宫肌瘤发生染色体畸变的非整倍体染色体脱落细胞有可能会进入孕妇外周血,从而引起NIPT检测的结果出现异常,进而导致结果假阳性。因此对于患有子宫肌瘤的孕妇,在进行NIPT检测前,应告知其因子宫肌瘤可能存在的假阳性风险,避免孕妇拿到阳性结果报告后,在未进行产前诊断确认胎儿的健康状况前做出终止妊娠的错误决定。

综上所述,无创产前基因检测在患子宫肌瘤的孕妇的胎儿染色体非整倍体检测中有较高的应用价值,其染色体筛查高风险结果具有一定的预警作用,但对高风险结果需要结合产前诊断、临床表现进行综合判断。

参考文献

- [1] Mehari MA, Maeruf H, Robles CC, et al. Advanced maternal age pregnancy and its adverse obstetrical and perinatal outcomes in Ayder comprehensive specialized hospital, Northern Ethiopia, 2017: a comparative cross-sectional study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1): 60.
- [2] 戴禹德,肖建平.早孕筛查联合无创产前基因检测在高龄孕妇产前诊断中的应用[J].中国计划生育和妇产科, 2021, 13(10): 30-32.
- [3] 陈晓,卢英红,何才通.无创产前检测的临床应用研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(6): 27-30.
- [4] 葛慧仙,张苗苗,冯秀梅,等.妊娠合并子宫肌瘤剖宫产术中行子宫肌瘤剔除术的安全性及可行性分析[J].肿瘤基础与临床, 2022, 35(4): 339-341.
- [5] 戚庆炜.无创产前检测临床应用相关指南解读[J].发育医学电子杂志, 2019, 7(3): 161-167.
- [6] 褚淑霞,谢小雷,陈晨,等.无创产前基因检测技术在胎儿染色体非整倍体检测中的临床应用[J].分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 529-532+538.
- [7] 董燕,吴慧慧.染色体病产前诊断技术的应用进展[J].中国妇幼保健, 2014, 29(30): 5009-5011.
- [8] 马海霞,李春,宋娟,等.产前筛查和诊断多技术优化整合在胎儿出生缺陷中的对比研究[J].检验医学与临床, 2022, 19(15): 2042-2045.
- [9] 党颖慧,郑芸芸,万陕宁,等. NIPT检测出母体子宫肌瘤的1例报告[J].延安大学学报(医学科学版), 2018, 16(4): 79-80.

(下转第1598页)

血栓弹力图联合血小板计数用于指导创伤性失血患者血浆输注中的临床效果

庞辉* 王小影 张健

[摘要] **目的** 探究血栓弹力图(TEG)联合血小板计数(PC)用于指导创伤性失血患者血浆输注中的临床效果。**方法** 选取2019年1月至2022年12月安徽省太和县人民医院收治的98例创伤性失血患者为研究对象,采用随机表法随机分为联合组和对照组,各49例。对照组采用PC监测指导对患者输注血浆,种类包括新鲜冰冻血浆、红细胞悬浮液及血小板三种血制品,联合组在对照组的基础上,加以TEG监测指导输注血浆。比较两组输注血浆时新鲜冰冻血浆、红细胞悬浮液及血小板三种血制品的用量;比较两组的活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)四项凝血指标;比较患者输注血浆后1d内的出血量情况及出血时间。**结果** 输注血浆后,联合组的新鲜冰冻血浆、红细胞悬浮液及血小板使用量均低于对照组,差异有统计学意义($t=28.393, 9.998, 17.323, P<0.05$);输注血浆后,两组的APTT、PT、TT水平均低于输注血浆前,FIB水平均高于输注血浆前,且联合组变化幅度更大,差异有统计学意义($t=10.740, 4.973, 8.251, 11.242, P<0.05$);联合组患者输注血浆后1d内出血量低于对照组,差异有统计学意义($t=15.571, P<0.05$)。**结论** TEG联合血小板计数(PC)指导创伤性失血患者的临床血浆输注效果优于单用PC指导,且患者输注血浆后出血量较少,对于临床指导创伤性失血患者的血浆输注具有一定的价值。

[关键词] 血栓弹力图;血小板计数;创伤性失血;血浆输注;临床效果

Thrombogram combined with platelet count to guide the clinical effect of plasma infusion in patients with traumatic blood loss

PANG Hui*, WANG Xiaoying, ZHANG Jian

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

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical effect of TEG combined with platelet count (PC) in guiding plasma infusion in patients with traumatic blood loss. **Methods** A total of 98 patients with traumatic blood loss admitted to Taihe County People's Hospital of Anhui Province from December 2019 to December 2022 were selected as the study objects, and were randomly divided into a combination group and a control group by random table method, with 49 cases in each group. The control group was guided by PC monitoring for plasma infusion, including fresh frozen plasma, red cell suspension and platelets, while the combined group was guided by TEG monitoring on the basis of the control group. The dosage of fresh frozen plasma, red cell suspension and platelets during plasma infusion was compared between the two groups. Activated partial thromboplastin time (APTT), plasma prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) were compared between the two groups. Blood loss and bleeding time within 1 day after plasma infusion were compared. **Results** After plasma infusion, the usage of fresh frozen plasma, red cell suspension and platelets in the combination group was lower than those in the control group, with statistical significance ($t=28.393, 9.998, 17.323, P<0.05$). After plasma infusion, APTT, PT and TT levels in the two groups were lower than

基金项目:安徽省医学会急诊临床研究项目(Ky2018019)

作者单位:太和县人民医院输血科,安徽,太和 236600

*通信作者:庞辉, E-mail: panghui@163.com

before plasma infusion, and FIB levels were higher than that before plasma infusion, and the change range was greater in the the combination group, with statistical significance ($t=10.740, 4.973, 8.251, 11.242, P<0.05$). The blood loss in the combined group was lower than that in the control group within 1 day after plasma infusion, with statistical significance ($t=15.571, P<0.05$). **Conclusion** TEG combined with PC guidance on clinical plasma infusion in patients with traumatic blood loss is better than that of platelet count guidance alone, and the blood loss after plasma infusion is less, which has certain value for clinical guidance on plasma infusion in patients with traumatic blood loss.

[KEY WORDS] Thrombogram; Platelet count; Traumatic blood loss; Plasma infusion; Clinical effect

创伤性失血是由于患者在受到创伤后出现的血液及血浆大量流失现象,其可导致患者生理功能紊乱和器官受损,严重时可引起休克,危害患者的健康安全。及时、恰当地进行血浆输注,可以有效提高患者的治愈率,减少患者死亡的发生率。临床上医师多以血小板输注指征作为临床输注指征,通常采用血小板计数(Platelet count, PC)来检测患者血小板数值。有研究指出^[1],目前的输注指南以PC值为输注阈值设定,但仅通过PC值并不能完整地反应患者输注血浆过程中指标的变化,适用范围较小。血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)由德国物理学家Hartert发明,它可通过模拟人体体内环境的血液弹性变化来反映血液的凝固程度^[2]。自2000年以来,我国医疗系统不断更新换代,先进医疗设备也有了很大的普及,TEG也在临床上开始普及使用。随着技术不断进步,许多将临床技术联合使用的研究层出不穷,且都表明技术的联合具有一定的优势^[3]。本研究旨在使用TEG联合PC,观察两者联合对于指导创伤性失血患者血浆输注的临床价值,为该类患者的临床血浆输注提供一定的数据价值,也为TEG的临床应用积累经验。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2022年12月安徽省太和县人民医院收治的创伤性失血患者98例为研究对象,采用随机表法随机分为联合组和对对照组,各49例。纳入标准:①患者血型与输血科备有血浆血型配血相合者;②有明确创伤史者,经过临床确认需要输注血浆者;③患者就诊时间不超过24 h;④年龄分布在20~70岁之间。⑤患者或其家属对本研究知情,并同意签署同意书者。排除标准:①先天凝血功能不全或有血液疾病者;②近2个月内曾服用抗凝血药物者;③存在原发性紫癜、对血小板有抗体、肝脾肿大者;④对于研究所用仪器设

施等物品过敏者。⑤哺乳期或妊娠期女性患者。联合组男性29例,女性20例,平均年龄(53.07 ± 3.77)岁,体重指数(Body Mass Index, BMI)为(22.74 ± 2.05) kg/m^2 ;对照组男性31例,女性18例,平均年龄(52.18 ± 4.32)岁, BMI为(21.99 ± 2.14) kg/m^2 。两组的性别、年龄、BMI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

1.2.1 仪器设备

TEG使用CFMS LEPU-8800血栓弹力图仪(北京乐普医疗科技有限责任公司供应)及其配套试剂采集;PC使用BC-6800迈瑞血细胞分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司供应)采集;凝血指标检测使用CA-1500全自动凝血分析仪(希森美康医用电子(上海)有限公司供应)与配套试剂。

1.2.2 输血方法

两组均由同一医师,采用ABO血型交叉配血方式进行输血。①输注红细胞悬浮液及血小板采用迈瑞血细胞分析仪指导,当患者血浆血红细胞积压 $<25\%$ 且血红蛋白 $<70\text{ g}/\text{L}$ 时,输注2 U红细胞悬浮液;当患者 $\text{PC}<50\times 10^9/\text{L}$ 时,输注1 U血小板^[4];对照组患者的新鲜冰冻血浆量以新鲜冰冻血浆(FFP):红细胞(RBC)为1:2.5的比例进行输注;②联合组患者采用TEG联合PC指导^[5],在输注血浆前后监测1次/h,当反应时间 $R>10\text{ min}$ 时,为患者注入新鲜冰冻血浆,注入标准按患者体重 $15\text{ mL}/\text{kg}$;当患者血浆血红细胞积压 $<25\%$ 且血红蛋白 $<70\text{ g}/\text{L}$ 时,输注2U红细胞悬浮液;当MA值 $>70\text{ mm}$ 且 $\text{PC}<50\times 10^9/\text{L}$ 时,输注血小板1 U。③凝血功能检测:输注血浆前后,对两组进行凝血功能检测,测得其治疗前后的活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、凝血酶时间(Thrombin time, TT)及纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)四项凝血指标。

1.3 观察指标

比较两组新鲜冰冻血浆、红细胞及血小板三种血制品的用量变化,比较输注血浆前及输注后24 h两组APTT、PT、TT及FIB四项凝血指标的差异以及患者输注血浆后1 d内的出血量及出血时间差异。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件分析所得数据,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 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组三种血制品用量比较

联合组的新鲜冰冻血浆、红细胞悬浮液、血小板三种血制品的用量均少于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组三种血制品用量比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Dosage of three blood products in two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	新鲜冰冻血浆(mL)	红细胞悬浮液(U)	血小板(U)
联合组	49	317.42±30.74	4.26±1.03	2.02±0.34
对照组	49	553.77±36.11	6.93±1.56	3.11±0.28
t 值		28.393	9.998	17.323
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组四项凝血指标比较

输注血浆前,两组的APTT、PT、TT、FIB四项凝血指标差异无统计学意义($P > 0.05$);输注血浆24 h后,两组的APTT、PT、TT水平均低于输注前,FIB水平均高于输注前,且联合组改善幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组的APTT、PT、TT、FIB水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 2 Analysis of APTT, PT, TT and FIB levels in the two groups $(\bar{x} \pm s)$

项目		联合组 ($n=49$)	对照组 ($n=49$)	t 值	P 值
APTT(s)	输注血浆前	48.78±5.80	48.81±5.69	0.026	0.979
	输注血浆后	30.51±4.51 ^a	40.83±4.99 ^a	10.740	<0.001
PT(s)	输注血浆前	18.31±3.42	18.37±3.13	0.091	0.928
	输注血浆后	11.66±2.18 ^a	14.12±2.69 ^a	4.973	<0.001
TT(s)	输注血浆前	27.01±3.47	26.88±3.14	0.195	0.846
	输注血浆后	16.22±2.64 ^a	20.86±2.92 ^a	8.251	<0.001
FIB(s)	输注血浆前	1.07±0.21	3.03±0.82	0.409	0.683
	输注血浆后	1.09±0.27 ^a	1.52±0.46 ^a	11.242	<0.001

注:与输注血浆前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组输注血浆后的出血情况比较

输注血浆后,联合组1 d内的出血量低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组的出血时间进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组输注血浆后的出血情况比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 3 Bleeding after plasma infusion in the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	出血量(mL)	出血时间(h)
联合组	49	61.65±8.17	12.70±1.12
对照组	49	93.98±12.02	13.07±1.00
t 值		15.571	1.725
P 值		<0.001	0.088

3 讨论

创伤性失血是临床上很常见的急症,可由日常生活所受的创伤或外科手术创伤导致,其严重程度与患者的受伤程度及失血量有关。创伤性失血引起的失血性休克和创伤性凝血病两种情况,通常是创伤性失血患者死亡的主要原因,若采取快捷、有效的措施及时干预,能够减少患者的生理功能损伤,稳定患者血液因子水平,防止创伤进一步的恶化,可以有效地预防患者死亡^[6]。

PC值是临床上创伤性失血常用的输注血浆指征之一,通过PC值判断患者凝血系统是否正常,从而决定是否需要为患者输注血浆,是较为简便、快捷的指导方法。目前通过PC指标指导临床输注血浆已得到大力地推广,张峰等^[7]报道了两例临床上对于PC的不重视导致的患者大出血,说明其作用不可忽视。仍需要注意的是,仅靠PC值无法真实完整地还原患者体内的凝血系统全貌,且容易受到其他因素如血液疾病和过敏性疾病的干扰^[8],通常需要借用其他的指标来进一步完善指导功能^[9]。

TEG仪是医疗领域目前使用较多的设备之一,TEG可以有效反应血液的动态凝固过程,真实、全面地还原凝血过程全貌,数据结果直观详细,操作简便,且仪器成本较低^[10]。通过仪器分析处理的反应时间R、K时间、 α 角、MA值及LY30和EPL等指标,来反映患者真实的体内血液情况^[11]。R值代表着凝血因子从激活到形成纤维蛋白的时间,反映了凝血因子的功能程度;K时间和 α 角代表着血凝块形成的速度,此阶段可反映血小板及纤维蛋白的参与程度;MA值同样是反映血小板及纤维蛋白的参与,但更多地是反映出血小板的聚集功能;LY30和EPL则是评价病人是否出现弥散性血管内凝血的指标。监测观察上述指标,可检查患者的凝血系统运行情况、患者出血原因及是否出现凝血亢进情况^[12]。TEG与PC都有各自的优点,存在一定的相关性且不可互相代替^[13],其联合运用可以更敏感地监测患者血液情况,协

助医师及时调整输注血浆策略。

本研究表明,联合组所输注的三种血制品输注量均显著低于对照组,在临床上可以通过TEG联合PC指导输血准确地针对患者体内所需的成分输血,从而避免血浆的浪费,同时还能减少由于不合理输注血浆而导致患者发生相关不良反应^[14],这与多个学者的研究结果相符合^[15]。研究结果还表明,两组的凝血指标APTT、PT、TT均低于输注血浆前,FIB均高于输注血浆前,且输注血浆后,联合组数值均位于正常范围内,效果较优于对照组,差异有统计学意义。这表明TEG联合PC可以更为有效地控制患者体内的凝血-抗凝动态平衡水平,对于患者输注血浆过程的安全有着较大的保障,与方懿等^[16]的结果相似。本研究结果还表明,联合组输注血浆后的出血量为(61.65±8.17)mL,远低于对照组,说明TEG联合PC指导输注血浆可以有效缓解患者后期的出血状况,阻止创伤的进一步恶化。

综上所述,TEG联合PC可以降低血库中血浆及血制品的浪费程度,对于患者体内所缺乏的血液成分可以及时、准确地进行输注补充;在输注血浆过程中,TEG联合PC的安全性较优于PC单独监测,对于患者的凝血系统有着较好的保护;最后,TEG联合PC还可辅助医师判断患者输注血浆后的血液情况,方便后期的手术治疗与护理,值得在临床上推广。

参考文献

[1] 闫震.血小板缺乏患者血小板计数与血栓弹力图检测的临床价值[J].基层医学论坛,2022,26(31):106-108.
[2] 叶萍,董雪梅,张翀.血栓弹力图与传统凝血指标对妊娠期

孕妇高凝状态的诊断价值[J].中国实验诊断学,2022,26(11):1623-1627.

[3] 王鑫,张涛,马学真,等.血栓弹力图与常用凝血指标相关性及其联合检测对晚期肺癌高凝状态评估价值[J].中华肿瘤防治杂志,2020,27(6):464-469.
[4] 高晓云,王新华,寇立舵,等.血液病患者血小板输注无效分析及管理策略探讨[J].北京医学,2021,43(8):804-807.
[5] 裴巧云,贾燕.血栓弹力图在指导临床输血中的应用效果分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(1):7-8.
[6] 平旭东.不同比例血浆与红细胞输注对创伤性失血患者大量输血救治的影响[J].中国实用医药,2022,17(10):159-161.
[7] 张峰,刘亮,范贞.纠正血小板计数异常预防术后大出血引起的医疗纠纷[J].中国全科医学,2017,20(32):4023-4025.
[8] 张玲,孙庆正,王晓珍,等.血小板输注无效患者外周血T、B、NK细胞和血小板抗体表达[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(12):2163-2165+2170.
[9] 汪敏,于鹏跃,王言,等.外周血凝血指标、血小板计数和NLR检测对恶性肿瘤患者治疗前机体凝血状态的评估价值[J].吉林大学学报(医学版),2022,48(1):203-210.
[10] 巫小梅.血栓弹力图对指导血液成分输注的意义探讨[J].基层医学论坛,2022,26(29):58-60.
[11] 李慧君,李菲,邱进,等.两种血栓弹力图仪器在凝血检测中的应用比较[J].新疆医学,2022,52(10):1209-1210+1219.
[12] 刘国利,宋秀军,马盈盈,等.蒙古族血栓患者血栓弹力图和凝血项目的对比分析[J].中国实验血液学杂志,2022,30(3):856-860.
[13] 钱雨.血栓弹力图与凝血功能四项、血小板计数结果的相关性研究[J].名医,2020,83(4):91-92.
[14] 向健,王俊,黄静,等.2016—2018年天门市某医院输血不良反应及相关因素分析[J].华南预防医学,2019,45(4):346-349.
[15] 乔微,张笑笑.血栓弹力图在指导产后出血产妇输血中的应用[J].吉林医学,2022,43(2):505-507.
[16] 方懿,李琼灿,刘松华.血栓弹力图在老年全髋置换术后抗凝的价值[J].中国矫形外科杂志,2022,30(7):582-586.

(上接第1594页)

[10] 王晓玲,刘静,陈慧英,等.无创产前基因检测在不同妊娠年龄孕妇中的检测性能分析[J].中国妇幼保健,2022,37(22):4122-4126.
[11] 陆委恺奕,仇英,陈艺升,等.NIPT及NIPT-plus在IVF胎儿染色体异常筛查中的应用研究[J].检验医学,2021,36(4):392-395.
[12] 张丽科,余学高,黄彬,等.胎儿染色体非整倍体无创检测在产前诊断中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2018,10(2):96-102.
[13] 王振骏,周洪贵.子宫肌瘤的病因学研究进展[J].医学综

述,2016,22(16):3158-3161.

[14] Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing [J]. N Engl J Med, 2013, 369(1):43-45.
[15] Anjum S, Sahar T, Nigam A, et al. Transcriptome Analysis of mRNA in Uterine Leiomyoma Using Next-generation RNA Sequencing. [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(14):1703-1718.
[16] 甄珠,张刘,丹华,等.子宫肌瘤的发病机制和治疗[J].中国药物与临床,2022,22(7):665-669.

缺血性脑卒中患者治疗后血脂、NLR及HCY水平与发生认知功能障碍的相关性

吴玉燕* 沈志龙 汪彬

[摘要] 目的 探究缺血性脑卒中患者治疗后血脂、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和同型半胱氨酸(HCY)水平与发生认知功能障碍的相关性。**方法** 选取2021年1月至2022年1月黄山首康医院收治的68例缺血性脑卒中患者,根据治疗12月后是否出现认知功能障碍(PSCI)将患者分为PSCI组(34例)和非PSCI组(34例)。对比两组血脂指标水平[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)]、中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、HCY,分析NLR、HCY、TG、TC、HDL-C、LDL-C水平对诊断缺血性脑卒中认知功能障碍的意义。**结果** PSCI组HDL-C水平低于非PSCI组,LDL-C水平高于非PSCI组,差异具有统计学意义($P<0.05$);PSCI组中性粒细胞、NLR水平均高于非PSCI组,淋巴细胞、HCY水平低于非PSCI组,差异具有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线显示,NLR、HCY、HDL-C、LDL-C的曲线下面积分别为0.834、0.919、0.836、0.733,均对PSCI的诊断具有良好的预测价值;缺血性脑卒中PSCI发生与NLR、LDL-C水平呈正相关,与HCY、HDL-C水平呈负相关($P<0.05$)。**结论** NLR、HCY、HDL-C、LDL-C四项指标对缺血性脑卒中发生认知障碍的诊断具有良好的预测价值。

[关键词] 脑卒中; 认知功能; 同型半胱氨酸; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 高密度脂蛋白-胆固醇; 低密度脂蛋白-胆固醇

Correlation of blood lipids, NLR and HCY levels with the occurrence of cognitive dysfunction in ischaemic stroke patients after treatment

WU Yuyan*, SHEN Zhilong, WANG Bin

(Department of Neurology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between lipid, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and homocysteine (HCY) levels and the occurrence of cognitive dysfunction in patients with ischaemic stroke following treatment. **Methods** Sixty-eight ischaemic stroke patients admitted to Huangshan Shoukang Hospital from January 2021 to January 2022 were selected, and the patients were divided into a PSCI group (34 patients) and a non-PSCI group (34 patients) according to whether they developed cognitive dysfunction (PSCI) within 12 months. **Results** The level of HDL-C in the PSCI group was lower than that in the non-PSCI patients, and the level of LDL-C was higher than that in the non-PSCI patients, and a statistically significant difference was observed ($P<0.05$). The levels of neutrophils and NLR in the PSCI group were higher than those in the non-PSCI group, while the levels of lymphocytes and HCY were lower than those in the non-PSCI group, with statistical significance ($P<0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curve of NLR, HCY, HDL-C and LDL-C were 0.834, 0.919, 0.836 and 0.733, respectively, which had good predictive value for the diagnosis of PSCI. The occurrence of PSCI in ischemic stroke was positively correlated with the levels of NLR and LDL-C, and negatively correlated with the levels of HCY and HDL-C. **Conclusion**

基金项目:安徽省自然科学基金项目(20201191210)

作者单位:黄山首康医院神经内科,安徽,黄山 245000

*通信作者:吴玉燕, E-mail: WYY20221010@163.com

The four indicators of NLR, HCY, HDL-C, and LDL-C have good predictive value for the diagnosis of cognitive impairment occurring in ischaemic stroke.

[KEY WORDS] Stroke; Cognitive function; Homocysteine; Neutrophil to lymphocyte ratio; High density lipoprotein-cholesterol; Low density lipoprotein-cholesterol

急性缺血性脑卒中是一种致命性的脑血管疾病,其特点是突发性和局灶性的神经功能障碍,复发率、残疾率和死亡率均较高^[1]。即便脑卒中得以治愈,仍有50%~70%的患者存在不同程度的运动和认知能力的损伤,给患者的生活带来极大的负面影响。认知功能障碍是该疾病中最常见的并发症,主要发生在老年人中,其临床症状为注意力减退、运动障碍,严重时可发展为痴呆^[2]。因此,对脑卒中认知功能障碍患者进行早期诊断与防治,是改善其生活质量的关键。随着相关研究的不断发展,越来越多的生物学检测指标受到关注。相关研究表明,中性粒细胞/淋巴细胞比值(eutrophil/lymphocyte ratio, NLR)与认知功能的损伤密切相关^[3-4]。同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)是脑卒中发生的独立危险因素^[5]。血脂代谢的紊乱和脑卒中后认识功能障碍的发生具有一定的相关性^[6]。本研究旨在探讨血脂水平、NLR和HCY水平在缺血性脑卒中后认知功能障碍患者中变化的意义,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月黄山首康医院收治的68例缺血性脑卒中患者,根据治疗12个月后的情况是否出现认知功能障碍(PSCI)将患者分为分为PSCI组(34例)和非PSCI组(34例),评判患者是否出现PSCI:简易智力状态检查量表(mini-mentalstateexamination, MMSE)^[7]<27分或蒙特利尔认知评估量表(treal cognitive assessmen, MoCA)^[8]<26分。PSCI组:男18例,女16例;平均年龄为(64.38±6.34)岁;平均体重(60.17±4.46)kg。非PSCI组:男20例,女14例,平均年龄为(65.33±6.19)岁;平均体重(63.32±5.20)kg;两组患者的一般数据比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员批准通过。

1.2 纳入标准

①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018版)》^[9]中缺血性脑卒中相关西医诊断标准;②经CT

或者MRI检查确诊为缺血性脑卒中;③患者具有完整的临床资料;④患者家属知情并自愿签署同意书。

1.3 排除标准

①合并恶性肿瘤患者;②合并心、肝、肾等系统性疾病;③妊娠或者哺乳妇女;④其他原因引起的认识障碍。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 实验室血脂指标检测

在患者治疗12个月后收集空腹静脉血5 mL,待离心(3 500 r/min,离心15 min,离心半径为8 cm)后,取上层血清,使用全自动生化分析仪测定患者血脂指标,包括甘油三酯(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)等。

1.4.2 血清Hcy水平检测

所有患者治疗12月后空腹抽取静脉血5 mL,离心后(3 500 r/min离心15 min,离心半径为8 cm)取血清。采用循环酶法测定血清Hcy水平。

1.4.3 中性粒细胞、淋巴细胞、NLR比值测量

所有患者治疗12个月后空腹抽取静脉血5 mL,离心(3 500 r/min离心15 min,离心半径为8 cm)后取血清。采用采用全自动化分析仪检测中性粒细胞计数、淋巴细胞计数,计算NLR比值并进行对比。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间及组内对比使用独立 t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR、HCY、HDL-C、LDL-C对缺血性脑卒中后认知功能障碍形成的预测价值,采用Spearson相关分析法分析PSCI发生与NLR、HCY、HDL-C、LDL-C的相关性(r 值为正值,两组关系为正相关, r 值为负值,两组关系为负相关,且 r 值接近-1或1时,说明两者之间的线性关系越强)。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂指标比较

PSCI组患和非PSCI组的TC、TG水平相比,差异无统计学意义($P < 0.05$);PSCI组HDL-C水平低于非PSCI组,LDL-C水平高于非PSCI组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组血脂指标对比 [$(\bar{x} \pm s)$, mmol/L]

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
PSCI组	34	4.23±0.89	1.86±0.37	0.90±0.10 ^c	2.81±0.33
非PSCI组	34	4.15±0.91	1.88±0.31	1.05±0.11	2.41±0.44
t值		0.366	0.242	5.883	4.241
P值		0.715	0.810	0.000	0.000

2.2 两组中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、HCY水平对比

PSCI组中性粒细胞、NLR水平均高于非PSCI组,淋巴细胞、HCY水平低于非PSCI组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组中性粒细胞、淋巴细胞、NLR、HCY水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	NLR	HCY ($\mu\text{mol/L}$)
PSCI组	34	8.12±1.61	2.01±0.68	3.92±1.51	12.10±3.84
非PSCI组	34	6.11±1.33	2.36±0.72	2.81±0.90	19.51±3.91
t值		5.612	2.061	3.682	7.884
P值		0.000	0.043	0.001	0.000

2.3 NLR、HCY、HDL-C、LDL-C水平对PSCI的诊断价值

ROC曲线显示,NLR、HCY、HDL-C、LDL-C的曲线下面积分别为0.834、0.919、0.836、0.733,均对PSCI的诊断具有良好的预测价值。见表3、图1。

表3 NLR、HCY、HDL-C、LDL-C水平对PSCI的诊断价值 ROC曲线分析

检验结果变量	面积	标准误 ^a	渐进 Sig. ^b	渐进 95%置信区间	
				下限	上限
NLR	0.834	0.052	0.000	0.732	0.936
HCY	0.919	0.032	0.000	0.857	0.981
HDL-C	0.836	0.049	0.000	0.740	0.931
LDL-C	0.733	0.061	0.001	0.613	0.852

注:a:在非参数假设下;b:零假设,实面积=0.5。

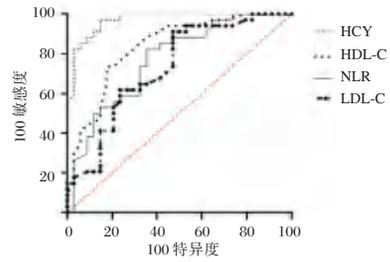


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

2.4 缺血性脑卒中PSCI发生与NLR、HCY、HDL-C、LDL-C水平的相关性

缺血性脑卒中PSCI发生与NLR、LDL-C水平呈正相关($r=0.492, 0.444, P < 0.05$),且NLR相关性比相关性强;与HCY、HDL-C水平呈负相关($r=-0.777, -0.579, P < 0.05$),且HCY相关性比HDL-C相关性强。

3 讨论

缺血性脑卒中又称为脑梗死,是老年患者中常见的一种疾病。近年来,随着饮食结构和生活方式的改变以及人口老龄化的加速,该疾病的发病率呈现逐年增长的趋势^[10]。随着现代医学技术的不断进步,缺血性脑卒中患者治疗的存活率大大提升。研究显示,认知障碍是缺血性脑卒中常见的并发症^[11]。脑组织缺血超过5 min即可造成不可逆损伤,导致受损脑组织功能缺失或异常,引起认知功能的障碍。认知功能障碍持续时间不定,严重影响患者的生活质量。

本研究结果显示,PSCI组HDL-C水平低于非PSCI组,LDL-C水平高于非PSCI组。杨晓丽等^[12]在帕金森患者中发现,血液中HDL-C水平与患者的认知得分之间存在显著的负相关,并提出猜想,HDL-C与患者的血清辅酶10具有同源的生物合成途径,线粒体功能会随着辅酶10水平的下降而下降,使患者的神经组织细胞发生代谢所需的能量供应减少,从而增加了神经元细胞死亡的风险,对患者的认知功能造成负面影响。单娜等^[13]研究表明,老年急性缺血性脑卒中后认知功能障碍的发生与HDL-C、LDL-C水平有关。上述研究与本文研究结果相一致。分析原因:LDL-C浓度升高,易进入血管内膜形成粥样斑块,造成动脉硬化。缺血性脑卒中发生后,中性粒细胞进入缺血区,渗入损伤的神经细胞,产生大量自由基,并进一步加重和促进脑

损伤,导致神经细胞凋亡,破坏血脑屏障、降低患者的免疫功能。

本研究结果显示,PSCI组中性粒细胞、NLR水平高于非PSCI组,淋巴细胞、HCY水平低于非PSCI组;ROC曲线结果显示,NLR、HCY曲线下面积分别为0.834、0.919,均对缺血性脑卒中患者发生认识障碍的诊断具有良好的预测价值;Spearson相关性分析发现,缺血性脑卒中PSCI发生与NLR水平呈正相关,与HCY水平呈负相关;提示NLR、HCY用于缺血性脑卒中后认知功能障碍诊断具有一定的临床意义。研究表明,NLR为脑血管疾病患者认知障碍的危险因素。多项研究表明^[14-17],NLR与多种因素均有显著的相关性,如脑梗死病情、复发和死亡率、预后情况、梗死面积等。上述研究与本研究结果相一致。分析原因可能为:①缺血性脑卒中患者发病时,脑部组织迅速缺血缺氧,机体产生炎症介质加重脑损伤,当炎症介质耗损或阻滞时,脑损伤后梗死面积缩小。NLR作为新型炎症标志物,其水平升高说明脑卒中患者机体炎症反应加重,会导致脑血管损伤和神经退行性病变,脑损伤更为严重增大了认知障碍的发生率。②HCY是由蛋氨酸脱甲基形成的,可增加认知功能障碍发生风险,其病理生理机制可能与高水平的HCY诱导的氧化应激、内皮功能障碍、炎症、平滑肌细胞增殖以及内质网应激有关,造成血管内皮的损伤。

综上所述,缺血性脑卒中PSCI发生与NLR、LDL-C水平呈正相关,与HCY、HDL-C水平呈负相关,NLR、HCY、HDL-C、LDL-C四项指标对缺血性脑卒中发生认知障碍的诊断具有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 蒋代彬,杨清,张国靖,等. 磁共振3 D-pCASL成像技术在急性缺血性脑卒中临床诊断中的应用价值[J]. 川北医学院学报, 2019,34(4):437-440.
- [2] 张洁,李伟,张亚红,等. 急性缺血性脑卒中后患者认知功能障碍的相关因素研究[J]. 中国临床神经科学, 2019,27(3):259-266.
- [3] Dong X, Nao J, Shi J, et al. Predictive value of routine peripheral blood biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2019,11(1):332.
- [4] Sayed A, Bahbah EL, Kamel S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: current understanding and Potential applications[J]. J Neuroimmunol, 2020,349(1):577398.
- [5] 何培成,许著一,姚晴宇,等. 血清同型半胱氨酸、维生素B12水平对急性缺血性脑卒中患者认知功能及预后的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019,23(24):27-30.
- [6] 苑梓楠,贾茜,张玉梅. 血脂水平与脑卒中后认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国医刊, 2022,57(5):478-480.
- [7] 征宇,张明园. 中文版简易智能状态检查(MMSE)的应用[J]. 上海精神医学, 1989,7(3):108-111.
- [8] Zuo L, Dong Y, Liao X, et al. Risk factors for decline in Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores in patients with acute transient ischemic attack and minor stroke [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2022,38(19):64-66.
- [9] 梁蔚蔚,刘华,李晓波. 天麻素联合奥拉西坦治疗老年缺血性脑卒中后认知功能障碍的临床研究[J]. 中国医药导报, 2020,17(14):78-81.
- [10] Mehta A, Mahale R, Buddaraju K, et al. Efficacy of neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: is it helpful? [J]. J Neurosurg Rural Pract, 2019,10(4):576-581.
- [11] 杨晓丽,黄晓勇. UA、HDL-C、ApoA1 / HDL 在不同帕金森亚型患者中的差异及其与认知功能的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020,41(6):724-727.
- [12] 单娜,孙凡,赵丽. 血清25-羟维生素D、维生素B12及同型半胱氨酸水平与老年急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍及复发的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2021,36(3):347-351.
- [13] Maida CD, Norrito RL, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(18):6454.
- [14] Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Neuroinflammation in post-is-chemic neurodegeneration of the brain: friend, foe, or both? [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(9):4405.
- [15] 孟庆林,于紫涵,杨玲,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白与急性脑梗死患者脑动脉狭窄严重程度的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2022,35(6):423-426.
- [16] Hu J, Zhou W, Zhou ZM, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict post-stroke depression with acute ischemic stroke [J]. Exp Ther Med, 2020,19(4):2497-2504.
- [17] Chen CP, Gu L, Chen LY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential predictors of prognosis in acute ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2021,11(1):525621.

尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达对肺功能预测评估价值

程建猛^{1,2*} 万玉峰¹

[摘要] **目的** 研究尿毒症患者肺泡灌洗液沉默信息调节因子1(SIRT1)、白细胞介素-19(IL-19)的表达对肺功能预测评估价值。**方法** 纳入2020年1月至2022年12月徐州医科大学附属淮安医院收治的尿毒症患者102例作为研究组,匹配性别、年龄、体质量指数获取同期因排除肺部疑似病而进行过肺泡灌洗的非尿毒症患者102例作为对照组。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定肺泡灌洗液SIRT1和IL-19的表达水平,采用肺功能仪获取第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC%、FEV1占预计值百分比(FEV1% pred),依据肺功能指标对尿毒症患者肺功能进行分级。观察比较研究组和对照组的肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平及肺功能指标差异,以及不同肺功能分级的尿毒症患者肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平差异,分析尿毒症患者肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平与肺功能指标的相关性。**结果** 研究组患者的肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t=22.096, 16.316, P<0.05$)。研究组患者的肺功能指标FEV1、用力肺活量FVC、FEV1/FVC%、FEV1% pred均显著低于对照组,差异有统计学意义($t=7.800, 14.905, 18.077, 25.669, P<0.05$)。不同肺功能分级的尿毒症患者肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平比较:肺功能3级>肺功能2级>肺功能1级。研究组患者肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平与肺功能指标FEV1、FVC、FEV1/FVC%、FEV1% pred呈显著负相关($r=-0.199, -0.624, -0.546, -0.590, r=-0.571, -0.711, -0.603, -0.498, P<0.05$)。**结论** 尿毒症患者的肺泡灌洗液SIRT1、IL-19的表达水平上调,上调表达越明显,肺功能越差,对尿毒症患者肺功能具有一定的预测评估价值。

[关键词] 尿毒症;肺泡灌洗液;沉默信息调节因子1;白细胞介素-19;肺功能

Expression of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients with uremia in predicting and evaluating pulmonary function

CHENG Jianmeng^{1,2*}, WAN Yufeng¹

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huai'an Hospital, Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223003; 2. Lianshui County People's Hospital affiliated to Kangda College of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu, China, 223400)

[ABSTRACT] **Objective** To study the expression of silent information regulator 1 (SIRT1) and interleukin-19 (IL-19) in alveolar lavage fluid of patients with uremia for the prediction and evaluation of lung function. **Methods** A total of 102 patients with uremia admitted to the Huai'an Hospital, Xuzhou Medical University from January 2020 to December 2022 were included as the study group, and 102 volunteers who matched gender, age and body mass index to obtain 102 non-uremic patients who underwent alveolar lavage due to exclusion of suspected lung diseases during the same period were recruited as the control group. The expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/

基金项目:淮安市科技计划项目(2022017)

作者单位:1.徐州医科大学附属淮安医院呼吸与危重症医学科,江苏,淮安 223003

2.南京医科大学康达学院附属涟水县人民医院,江苏,淮安 223400

*通信作者,万玉峰, E-mail: wuzhuo502@163.com

FVC% and FEV1% pred were obtained by pulmonary function instrument. The pulmonary function of uremic patients was graded according to pulmonary function indexes. The expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid and the differences in pulmonary function indicators between the study group and the control group, as well as the differences in the expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of uremia patients with different pulmonary function grades were observed and compared. Correlation between expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients with uremia and pulmonary function indexes was analyzed.

Results The expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($t=22.096, 16.316, P<0.05$). The pulmonary function indexes FEV1, forced vital capacity FVC, FEV1/FVC%, and FEV1% pred in the study group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=7.800, 14.905, 18.077, 25.669, P<0.05$). Comparison of expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of uremic patients with different pulmonary function grades: pulmonary function grade 3 > pulmonary function grade 2 > pulmonary function grade 1. The expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients in the study group were significantly negatively correlated with pulmonary function indicators FEV1, FVC, FEV1/FVC%, and FEV1% pred ($r=-0.199, -0.624, -0.546, -0.590, r=-0.571, -0.711, -0.603, -0.498, P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid of patients with uremia were up-regulated, and the more obvious the up-regulated expression was, the worse the lung function was, which had a certain predictive value for the lung function of patients with uremia.

[KEY WORDS] Uremia; Bronchoalveolar lavage fluid; Silent information regulator 1; Interleukin-19; Lung function

尿毒症又称“终末期肾病”，是由多种慢性肾脏疾病导致的最严重的肾功能损伤，常见症状包括乏力、食欲差、恶心、皮肤苍白和瘙痒、尿量减少、水肿、高血压、呼吸困难等多种全身症状^[1]。数据调查^[2]显示，我国慢性肾脏病患病率高达10.8%，影响超过1亿人，其起病隐匿，具有知晓率低、治疗率低和医疗费用高等特点，如未得到及时合理的诊治易发展为尿毒症。尿毒症及其他慢性肾脏病严重危害人民群众身心健康，影响患者生活质量，给患者及其家庭以及社会带来沉重负担，成为研究热点和重点内容^[3]。近来有证据^[4]发现，慢性肾脏病患者病情与其肺功能呈明显的负相关，而在治疗后其肺功能亦得到明显好转。研究显示^[5]，肺功能的降低可导致患者出现严重呼吸系统疾病，并增加患者死亡风险，故临床早期对患者肺功能进行预测评估并开展预防性干预意义重大。本研究分析尿毒症患者肺泡灌洗液沉默信息调节因子1(silent information regulator transcript 1, SIRT1)、白细胞介素-19(interleukin-19, IL-19)的表达对肺功能预测评估价值，以期为相关工作提供参考信息，现进行总结报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2020年1月至2022年12月徐州医科大

学附属淮安医院收治的尿毒症患者102例作为研究组，匹配性别、年龄、体质量指数获取同期因排除肺部疑似病而进行过肺泡灌洗的非尿毒症患者102例作为对照组。纳入标准为：①均综合临床症状、体征并经血常规、尿常规、肾功能等检查确诊，且符合《慢性肾衰竭诊疗指南》中尿毒症诊断标准^[6]；②预计生存期>6个月；③患者及其家属均详细了解研究方案，自愿签署知情同意书。排除标准为：①合并其他严重心肝肾功能障碍、凝血功能障碍、恶性肿瘤患者；②精神性疾病患者；③哺乳期及妊娠期患者。尿毒症患者与对照组的性别比、年龄、体质量指数资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有均衡可比性。见表1。本研究经单位所属医学伦理委员会审核并批准进行。

表1 两组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

$(\bar{x}\pm s)$				
组别	<i>n</i>	性别比 (男/女)	平均年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)
研究组	102	61/41	53.79±6.14	22.96±1.83
对照组	102	58/54	54.22±5.97	23.01±1.75
χ^2/t 值		1.390	0.507	0.199
<i>P</i> 值		0.238	0.613	0.842

1.2 方法

肺泡灌洗液检测：2%利多卡因局部麻醉下将

支气管镜顶端楔入右肺中叶开口处,经活检孔通过硅胶管将 100~250 mL 37℃灭菌的 0.9%氯化钠溶液分次快速注入,50~100 mm Hg 负压吸引回收灌洗液,40%~60%回收率为合格标本,装入塑料离心管中,4℃以 1 500 r/min 进行离心处理获得监测标本,采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法测定 SIRT1 和 IL-19 的表达水平,试剂盒采购于北京奥维亚生物技术有限公司,检测操作严格按照试剂盒说明书进行,由医院检验室具有执业资格的检验技师完成检测。

肺功能检测:受检者调整呼吸,取坐位,腰挺直,待呼吸平稳后接受检查,由呼吸科医师采用肺功能检测仪测量研究对象肺功能指标,包括:第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV1/FVC%、FEV1 占预计值百分比(FEV1% pred)。根据肺功能指标并参考《慢性阻塞性肺疾病分级诊疗服务技术方案》^[7]中肺功能分级标准将所有尿毒症患者进行肺功能分级,1 级(轻度)46 例:FEV1% pred≥80%;2 级(中度)34 例:50%≤FEV1% pred<80%;3 级(重度)22 例:30%≤FEV1% pred<50%;4 级(极重度)0 例:FEV1% pred<30%。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较采用方差分析,采用 Pearson 检验分析尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达水平与肺功能指标的相关性, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 表达水平比较

研究组患者的肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的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 两组肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 表达水平比较 $(\bar{x} \pm s)$
Table 2 Comparison of SIRT1 and IL-19 expression levels in alveolar lavage fluid between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	SIRT1 (ng/mL)	IL-19 (pg/mL)
研究组	102	1.99±0.37	29.86±6.74
对照组	102	1.08±0.19	17.09±4.13
<i>t</i> 值		22.096	16.316
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 两组肺功能指标比较

研究组的肺功能指标 FEV1、FVC、FEV1/FVC%、FEV1% pred 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组肺功能指标比较 $(\bar{x} \pm s)$
Table 3 Comparison of pulmonary function indexes between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC%	FEV1% pred
研究组	102	1.76±0.30	1.89±0.33	67.26±6.05	71.42±6.03
对照组	102	2.14±0.39	2.51±0.26	84.90±7.78	92.37±5.62
<i>t</i> 值		7.800	14.905	18.077	25.669
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同肺功能分级的尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 表达水平比较

不同肺功能分级的尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达水平比较:肺功能 3 级>肺功能 2 级>肺功能 1 级,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 不同肺功能分级的尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 4 Comparison of SIRT1 and IL-19 levels in alveolar lavage fluid of uremic patients with different pulmonary function grades $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	SIRT1 (ng/mL)	IL-19 (pg/mL)
肺功能 1 级	46	1.80±0.28	26.04±5.94
肺功能 2 级	34	1.95±0.31 ^a	29.10±6.36 ^a
肺功能 3 级	22	2.26±0.42 ^{ab}	33.25±8.07 ^{ab}
<i>F</i> 值		14.983	9.065
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与 1 级比较,^a $P<0.05$;与 2 级比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 表达水平与肺功能指标相关性分析

尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达水平与肺功能指标 FEV1、FVC、FEV1/FVC%、FEV1% pred 呈显著负相关($P<0.05$)。见表 5。

表 5 尿毒症患者肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 表达水平与肺功能指标相关性

Table 5 Correlation between the expression levels of SIRT1 and IL-19 in alveolar lavage fluid and lung function indexes in uremic patients

项目	FEV1		FVC		FEV1/FVC%		FEV1% pred	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值						
SIRT1	-0.199	0.046	-0.624	<0.001	-0.546	<0.001	-0.590	<0.001
IL-19	-0.571	<0.001	-0.711	<0.001	-0.603	<0.001	-0.498	<0.001

3 讨论

尿毒症不是一个独立的疾病,是慢性肾功能衰竭进入终末阶段时出现的一系列临床表现所组成的综合征,其是一个连续发展的慢性过程。尿毒症患者机体内感染、毒素、免疫等因素均可对肺部产生不良影响。如细菌、真菌、病毒等对肺部的直接作用导致感染,或者尿毒症时机体内因水钠潴留引起肺水肿,造成肺功能损害,毒素损伤肾脏的病理过程同样也可引起肺脏的改变,降低肺功能^[8]。有研究^[9]提示尿毒症肺损害病理改变包括肺毛细血管通透性的改变和肺钙化等。

近来,随着慢性肾脏疾病和肺功能研究进入分子层面,相关分子标志物的表达改变对肺功能发展的预测评估价值逐渐被临床证实^[10]。本研究结果提示了尿毒症患者的肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达水平对其肺功能的预测评估价值。SIRT1 是酵母染色质沉默因子 sir2 同源体,是一种 NAD⁺ 依赖的组蛋白脱乙酰化酶^[11]。SIRT1 广泛存在于人体成熟组织中,与不同的底物相互作用发挥其组织特异性效应,参与多种细胞的生物学功能,对细胞的代谢、生存及凋亡等生理活动发挥着重要作用,与细胞寿命、癌症的发生发展及机体新陈代谢也密切相关^[12]。已有研究^[13]发现 Sirt1 在肾脏疾病发生发展中发挥作用,其调控机制日益受到关注。本研究结果显示尿毒症患者的肺泡灌洗液 SIRT1 表达水平上调。Raji-Amirhasani 等^[14]的研究提示 SIRT1 在肾脏组织中表达上调,且参与慢性肾脏疾病患者相关并发症的发生、发展。SIRT1 的表达上调产于调节肺上皮细胞的衰老,并可参与肺功能降低^[15]。Jiang 等^[16]的研究证实,SIRT1 的表达上调与大鼠肺缺血再灌注损伤密切相关。炎症反应学说认为慢性炎症的持续激活是导致肾脏病变持续进展的核心靶点,同时在肺部疾病的发生、发展过程中炎症反应的激活亦扮演着尤为重要的角色^[17]。IL-19 是近年来临床中发现的 IL-10 家族成员,与机体的炎症反应和自身免疫性疾病的发生和进展密切相关。有研究表明慢性肺脏疾病患者 IL-19 的差异化表达可通过促进纤维化进程进而加剧疾病的病情^[18]。本研究结果中提示了尿毒症患者的肺泡灌洗液 IL-19 表达水平上调,而且上调表达越明显,患者肺功能越差。Jennings 等^[19]研究证实,IL-19 产于调控的炎症反应机制是评估

肾脏损伤程度的关键。Madouri 等^[20]研究证实 IL-19 的表达与肺部炎症的激活密切相关。

综合以上论述可见,尿毒症患者的肺泡灌洗液 SIRT1、IL-19 的表达水平上调,且其与患者的肺功能指标呈显著负相关,上调表达越明显,肺功能越差,对尿毒症患者肺功能具有一定的预测评估价值。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 县域慢性肾脏病分级诊疗技术方案[EB/OL]. (2022-1-26) [2023-2-2]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-02/17/content_5674124.htm.
- [2] Yang C, Gao B, Zhao X, et al. Executive summary for China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 Annual Data Report[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(6): 1419-1423.
- [3] 欧子明,谢富华,张振辉,等. 尿毒症脑病患者临床特点与危险因素分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(5): 602-606.
- [4] Naber T, Purohit S. Chronic Kidney Disease: Role of Diet for a Reduction in the Severity of the Disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3277.
- [5] Park S, Lee S, Kim Y, et al. Kidney function and obstructive lung disease: a bidirectional Mendelian randomisation study[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(6): 2100848.
- [6] 中华中医药学会. 慢性肾衰竭诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(9): 132-133.
- [7] 国家卫生计生委办公厅,国家中医药管理局办公室. 慢性阻塞性肺疾病分级诊疗服务技术方案[EB/OL]. (2016-12-22) [2023-01-31]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/upload-file/2018/05/20180502174201649.pdf>.
- [8] 陈铅琴,侯涛. 糖尿病肾病患者肺部感染的病原菌分布及危险因素[J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(2): 137-139.
- [9] 白保亮,崔金乔,刘航. 终末期肾病患者肺动脉高压发生机制及影响因素[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2022, 20(2): 10-12.
- [10] 康梅子,沈良兰,薛海燕,等. 不同剂量活性维生素 D 对慢性肾病患者白蛋白、甲状旁腺激素及心肺功能的影响[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(5): 625-629.
- [11] Di M, Zhang Q, Wang J, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates inflammatory responses and oxidative stress in lipopolysaccharide (LPS)-induced endometritis via silent information regulator transcript-1 (SIRT1)/nucleotide oligomerization domain (NOD)-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3) pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(12): e23203.
- [12] Yang Y, Liu Y, Wang Y, et al. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168.
- [13] 曹荣,张晓燕,康继宏,等. Sirt1 在肾脏疾病中的作用[J]. *生理科学进展*, 2013, 44(4): 305-309.

升麻葛根汤治疗猴痘的网络药理学研究及分子对接验证

吴林军^{1,2} 岳保红^{1,3*}

[摘要] **目的** 基于网络药理学和分子对接探讨升麻葛根汤治疗猴痘的作用机制。**方法** 从TCMSP、Swiss Target Prediction、SuperPred数据库以及中药药理学相关文献筛选升麻葛根汤有效成分和作用靶点。从GeneCards、DrugBank和OMIM数据库获取猴痘相关基因。通过Cytoscape软件构建“药物-化合物-靶点”网络,筛选升麻葛根汤治疗猴痘核心成分,进行GO、KEGG富集分析,通过分子对接验证核心成分与靶点的结合活性。**结果** 经筛选获得127个活性成分,671个药物靶点,105个猴痘相关靶点,通过Cytoscape软件筛选获得槲皮素、山柰酚等4个核心成分,CYP3A4、STAT1、ERBB2等6个作用靶点,GO、KEGG分析发现升麻葛根汤可能通过细胞对外源刺激反应等生物过程,作用细胞质核周区等位置,实现氧化还原酶活性等生物学功能。药物作用涉及AGE-RAGE、IL-17、HIF-1等多条信号通路。分子对接结果显示核心活性成分与核心靶点均有较强结合能力。**结论** 升麻葛根汤以多成分作用多靶点治疗猴痘,AGE-RAGE、IL-17、HIF-1信号通路是治疗猴痘的重要通路。

[关键词] 升麻葛根汤;猴痘;网络药理学;分子对接;分子机制

Network pharmacology research and molecular docking verification of Shengma Gegen Decoction in the treatment of monkeypox

WU Linjun^{1,2}, YUE Baohong^{1,3*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Tradition Medicine Leshan, Leshan, Sichan, China, 614000; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the mechanism of Shengma Gegen Decoction in the treatment of monkeypox by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredients and targets of Cimicifuga Gegen Decoction were screened from TCMSP, Swiss Target Prediction, SuperPred databases and relevant literature on pharmacology of Traditional Chinese Medicine. Monkeypox-related genes were obtained from GeneCards, DrugBank and OMIM databases. The “drug-compound-target” network was constructed by Cytoscape software, and the core components of Cimicifuga Gegen Decoction for monkeypox were screened, GO and KEGG enrichment analysis were performed, and the binding activity of the core components and targets was verified by molecular docking. **Results** Based on screening, 127 active ingredients, 671 drug targets, and 105 monkeypox related targets were obtained. Four core components such as quercetin and kaempferol were screened by Cytoscape software, and six action targets including CYP3A4, STAT1, and ERBB2 were obtained. GO and KEGG analysis found that Cimicifuga Gegen Decoction may act on the perinuclear region of the cytoplasm through biological processes such as the response of cells to external

作者单位:1. 郑州大学基础医学院,河南,郑州450000

2. 乐山市中医医院检验科,四川,乐山614000

3. 郑州大学第一附属医院检验科,河南,郑州450000

*通信作者:岳保红, E-mail: fccybh@zzu.edu.cn

stimuli, and realize biological functions such as oxidoreductase activity. Drug action involves several signaling pathways, such as AGE-RAGE, IL-17 and HIF-1. Molecular docking results show that the core active ingredient has a strong binding ability to the core target. **Conclusion** Cimicifuga Gegen Decoction treats monkeypox with multiple components and multiple targets, and the AGE-RAGE, IL-17, and HIF-1 signaling pathways are important pathways for the treatment of monkeypox.

[KEY WORDS] Shengma Gegen Decoction; Monkeypox; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular mechanism

猴痘 (Monkeypox) 由猴痘病毒 (Monkeypox virus) 感染引起, 主要流行于非洲。2022年, 欧洲、美洲等地 92 个国家已向世卫组织报告 35 000 例确诊病例和 12 例死亡病例^[1], 引起世界广泛关注。目前, 猴痘正在多国爆发, 且缺乏有效预防措施。

升麻葛根汤 (Shengma Gegen Decoction, SGD) 源于《阎氏小儿方论》, 由升麻、葛根、芍药、甘草组成^[2], 主治麻疹初起, 疹发不出, 广泛用于感染及发热性疾病治疗。我国猴痘诊疗指南^[3]推荐, 临床症见发热者使用 SGD, 然而, SGD 治疗猴痘的作用靶点、通路等分子机制尚未有报道。因此, 本研究通过网络药理学和分子对接, 构建“中药-化合物-靶点”网络, 初步探讨 SGD 治疗猴痘作用机制。

1 资料与方法

1.1 SGD 活性成分及作用靶点

从中草药系统药理学平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>), 设置口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[4], 检索得到 SGD 活性成分, 并查询中药药理学相关文献^[2,5], 通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) (剔除 Probability=0 的靶点) 和 SuperPred (<https://prediction.charite.de/>) (剔除 Probability < 80% 的基因) 数据库补充未收录药物主要活性成分及靶点。

1.2 猴痘靶点预测

以“Monkeypox 或 Monkeypox virus”为关键词, 在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com>) 和 OMIM (<https://omim.org/>) 数据库, 检索猴痘相关基因, 并通过 R 语言整理其靶点。

1.3 蛋白互作网络构建 (protein-protein interaction network, PPI) 及相似基因的功能预测

交集基因导入 String (<https://string-db.org/>) 数

据库, 构建 PPI, 节点代表蛋白, 边代表蛋白间相互关系。通过 GeneMANIA (<http://genemania.org/>) 预测功能相似基因, 节点代表预测靶基因或相关基因, 大小代表交互强度, 连接线代表基因-基因相互关系。

1.4 “药物-化合物-靶点”网络构建与核心靶点筛选
利用 Cytoscape3.7.2 软件绘制 SGD 治疗猴痘的“药物-化合物-靶点”网络, 筛选核心药物活性成分和靶点。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析

通过 Metascape (<https://metascape.org/>) 进行基因本体论 (GeneOntology, GO) 分析, 分析 $P < 0.05$ 前 10 条目。基于 R 语言“Pathview”包, 进行京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes, KEGG) 富集分析, 分析 $P < 0.05$ 前 20 条目。

1.6 分子对接验证

对筛选出的核心靶点及药物活性成分进行分子对接。通过 Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取活性成分二维构象, PDB (<https://www.rcsb.org/>) 下载 3D 结构。使用 PyMol 软件进行脱水、分离配体等优化, 导入 AutoDockTools 进行分子对接, 保存最低结合能数据, 并通过 PyMol 软件可视化。一般认为结合能 ≤ -5.0 KJ/mol 具有较好的结合活性^[6]。

2 结果

2.1 SGD 活性成分及作用靶点

通过 TCMSP 数据库 (116 个活性成分) 及中药药理学文献检索到 SGD 活性成分 127 个, 通过 TCMSP、Swiss Target Prediction、SuperPred 数据库, 获得活性成分靶点基因共 671 个。

2.2 猴痘靶点预测

通过 GeneCards、DrugBank、OMIM 数据库获取猴痘相关基因 105 个。见图 1。SGD 作用靶点与猴痘相关靶点取交集, 获取到 SGD 治疗猴痘 18 个靶点。见图 2。交集靶点相关活性成分及药物来源见表 1。

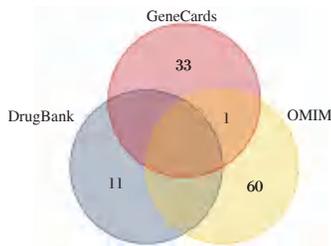


图1 猴痘疾病靶点

Figure 1 Target of Monkeypox disease

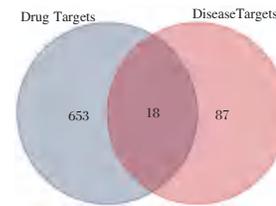


图2 SGD治疗猴痘潜在靶点

Figure 2 Potential target of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

表1 SGD治疗猴痘的活性成分及靶点基因

Table 1 Active ingredients and target genes of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

中药	分子编号	药物活性成分	蛋白名称	基因名称
甘草	MOL000098	quercetin	ATP-binding cassette sub-family G member 2	<i>ABCG2</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Interleukin-8	<i>CXCL8</i>
甘草	MOL000422	kaempferol	Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	<i>ERBB2</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Heat shock factor protein 1	<i>HSF1</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Interferon gamma	<i>IFNG</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Interleukin-6	<i>IL6</i>
甘草	MOL004905	3, 22-Dihydroxy-11-oxo-delta (12)-olea- nene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	Tyrosine-protein kinase Lyn	<i>LYN</i>
甘草	MOL004905	3, 22-Dihydroxy-11-oxo-delta (12)-olea- nene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS	<i>ROS1</i>
甘草	MOL005013	18α-hydroxyglycyrrhetic acid	Solute carrier family 22 member 6 (by homology)	<i>SLC22A6</i>
甘草	MOL000422	kaempferol	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta	<i>STAT1</i>
甘草	MOL000098	quercetin	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta	<i>STAT1</i>
甘草	MOL005013	18α-hydroxyglycyrrhetic acid	Thyroid hormone receptor beta-1	<i>THRB</i>
甘草	MOL004328	naringenin	UDP-glucuronosyltransferase 1-1	<i>UGT1A1</i>
甘草	MOL000422	kaempferol	Cytochrome P450 2B6	<i>CYP2B6</i>
甘草	MOL000422	kaempferol	Cytochrome P450 2B6	<i>CYP2B6</i>
甘草	MOL004908	Glabridin	Cytochrome P450 2B6	<i>CYP2B6</i>
甘草	MOL004850	liquoric acid	Cytochrome P450 2C19	<i>CYP2C19</i>
甘草	MOL000417	Calycosin	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	<i>UGT1A3</i>
甘草	MOL000422	kaempferol	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	<i>UGT1A3</i>
甘草	MOL004908	Glabridin	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	<i>UGT1A3</i>
甘草	MOL000098	quercetin	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	<i>UGT1A3</i>
葛根	MOL003629	Daidzein-4, 7-diglucoside	Dual specificity protein phosphatase 3	<i>DUSP3</i>
葛根	MOL003629	Daidzein-4, 7-diglucoside	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	<i>NFKB1</i>
葛根	MOL000392	formononetin	UDP-glucuronosyltransferase 1A1	<i>UGT1A1</i>
葛根	MOL000390	daidzein	Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>
葛根	MOL000390	daidzein	Interleukin-6	<i>IL6</i>
葛根	MOL000390	daidzein	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta	<i>STAT1</i>
白芍	MOL000422	kaempferol	Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>
白芍	MOL001924	paeoniflorin	Interleukin-6	<i>IL6</i>
白芍	MOL000422	kaempferol	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta	<i>STAT1</i>
白芍	MOL000422	kaempferol	Cytochrome P450 2B6	<i>CYP2B6</i>
白芍	MOL000422	kaempferol	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	<i>UGT1A3</i>
升麻	MOL012055	cimicifugoside_qt	Cytochrome P450 2C19	<i>CYP2C19</i>
升麻	MOL012073	methylcimicifugoside_qt	Cytochrome P450 3A4	<i>CYP3A4</i>
升麻	MOL012073	methylcimicifugoside_qt	Dual specificity protein phosphatase 3	<i>DUSP3</i>
升麻	MOL012055	cimicifugoside_qt	Receptor protein-tyrosine kinase erbB-2	<i>ERBB2</i>
升麻	MOL011999	24-epi-acerinol	Receptor protein-tyrosine kinase erbB-2	<i>ERBB2</i>
升麻	MOL001924	paeoniflorin	Interleukin-6	<i>IL6</i>
升麻	MOL012073	methylcimicifugoside_qt	Interleukin-6	<i>IL6</i>
升麻	MOL012073	methylcimicifugoside_qt	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	<i>NFKB1</i>

2.3 PPI网络及相似基因功能预测

通过 String 数据库构建 SGD 治疗猴痘 PPI 网络,包括 16 个节点,38 条边。见图 3。GeneMANIA 数据库预测到 20 个功能相似的基因,其中 12 个与交集基因共表达,13 个与交集基因相互作用,14 个与交集基因共享蛋白质结构域,9 个与交集基因共定位。见图 4。其功能分析发现,基因通过细胞对异种刺激反应,细胞葡萄糖醛酸化等过程影响疾病发展。



图 3 SGD 治疗猴痘蛋白相互作用网络

Figure 3 Protein-protein interaction network of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

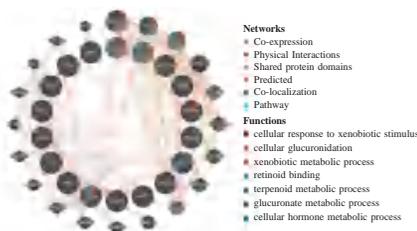


图 4 SGD 治疗猴痘交集基因相似基因

Figure 4 Gene similarity of crossed genes of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

2.4 “药物-化合物-靶点”网络构建与核心靶点筛选

利用 Cytoscape 软件绘制 SGD 治疗猴痘“药物-化合物-靶点”网络。见图 5。根据 degree 值筛选

排名前 4 药物活性成分,如槲皮素等。见表 2。和排名前 3 疾病靶点基因,如 *UGT1A3* 等。见表 3。

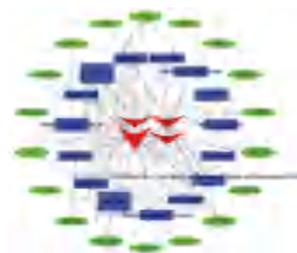


图 5 SGD 干预猴痘的“药物-化合物-靶点”网络

Figure 5 “components-compounds-targets” network of Shengma Gegen Decoction on Monkeypox

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

GO 富集分析涉及 186 个生物学过程,包括细胞对外源刺激反应等;6 个细胞成分,包括细胞质核周区等;27 个分子功能,包括氧化还原酶活性等;GO 富集排名前十。见图 6。KEGG 富集分析富集到 76 条通路,主要涉及 AGE-RAGE、IL-17、HIF-1 等。KEGG 通路富集排名前 20。见图 7。

2.6 分子对接

将筛选到的 4 种活性成分与其作用靶点分别进行分子对接,最优对接结果。见表 4。其中对接最稳定化合物与蛋白分别为槲皮素与 *ERBB2*、山柰酚与 *STAT1*、甲基升麻苷与 *CYP3A4*、大豆苷元与 *STAT1*。见图 8。

3 讨论

中医并无猴痘记载,但其出现天花样皮疹,经历斑疹、丘疹、疱疹、脓疱疹等临床过程,将其归为“痘疮”、“痘疹”^[7]。SGD 中,升麻解肌、透疹、解毒为君药;葛根解肌、透疹、生津为臣药;白芍酸苦性

表 2 SGD 治疗猴痘的有效活性成分

Table 2 Active ingredients of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

分子编号	药物活性成分	OB	DL	药物来源	Degree
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	甘草	18
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	甘草、白芍	18
MOL012073	methylcimicifugoside_qt	30.19	0.24	升麻	8
MOL000390	daidzein	19.4	0.19	葛根	6
MOL004905	3,22-Dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	34.32	0.55	甘草	4
MOL005013	18 α -hydroxyglycyrrhetic acid	41.16	0.71	甘草	4
MOL004908	Glabridin	53.25	0.47	甘草	4
MOL003629	Daidzein-4,7-diglucoside	47.27	0.67	葛根	4
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79	白芍	4
MOL012055	cimicifugoside_qt	33.84	0.74	升麻	4

表3 SGD治疗猴痘的靶点基因

Table 3 Target genes of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

序号	基因	蛋白	Degree	序号	基因	蛋白	Degree
1	<i>UGT1A3</i>	UDP-glucuronosyltransferase 1A3	5	4	<i>CYP2B6</i>	Cytochrome P450 2B6	4
2	<i>CYP3A4</i>	Cytochrome P450 3A4	5	5	<i>STAT1</i>	Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta	4
3	<i>IL6</i>	Interleukin-6	5	6	<i>ERBB2</i>	Receptor protein-tyrosine kinase erbB-2	3



图6 SGD治疗猴痘GO富集分析

Figure 6 Enrichment analysis of GO of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

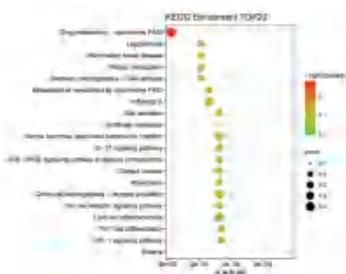


图7 SGD治疗猴痘KEGG富集分析

Figure 7 Enrichment analysis of KEGG of Shengma Gegen Decoction in the treatment of Monkeypox

表4 SGD活性成分与核心靶点对接结合所需能量

Table 4 Binding energies of core targets docking to active ingredients of Shengma Gegen Decoction

Ingredient	Target	Binding energy (KJ·mol ⁻¹)
槲皮素	<i>CYP3A4</i>	-3.7
槲皮素	<i>IL6</i>	-2.8
槲皮素	<i>STAT1</i>	-9.3
槲皮素	<i>ERBB2</i>	-9.4
山柰酚	<i>CYP3A4</i>	-3.8
山柰酚	<i>CYP2B6</i>	-8
山柰酚	<i>STAT1</i>	-9.1
甲基升麻苷	<i>CYP3A4</i>	-4
甲基升麻苷	<i>IL6</i>	117.4
大豆苷元	<i>CYP3A4</i>	-3.6
大豆苷元	<i>IL6</i>	-2.8
大豆苷元	<i>STAT1</i>	-8.8

寒、和营泄热为佐药；甘草既可配合白芍益阴和营，又能助升麻升发解毒为佐使^[8]。现代药理学研究显示，SGD具有抗炎、抗病毒、免疫调节等作用^[9]，但其分子机制尚不明确。

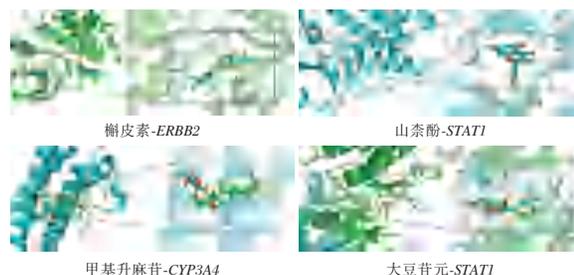


图8 活性成分与靶点分子对接

Figure 8 Molecular docking of active ingredients and targets

本研究显示槲皮素、山柰酚、甲基升麻苷、大豆苷元是SGD治疗猴痘的核心成分。据报道，槲皮素调控多种信号通路(TLR4/NF-κB、STAT3等)发挥抗氧化、抗病毒、抗炎等作用^[10]。山柰酚直接抑制T淋巴细胞，参与免疫调节^[11]。甲基升麻苷参与细胞凋亡，发挥抗病毒、抗炎等功能^[12]。大豆苷元具有抗氧化、提高免疫力等多种药理作用^[13]。槲皮素来源于甘草，山柰酚来源于甘草、白芍，甲基升麻苷来源于升麻，大豆苷元来源于葛根，提示SGD可能通过槲皮素、山柰酚等化学成分对猴痘发挥抗病毒、抗菌、抗炎和免疫调节等作用。此外，本研究发现SGD中部分药物主要成分OB、DL值较低，其中异阿魏酸DL值0.06，表明在药物使用中，需要更加关注药物制备工艺和给药途径，确保药物活性成分更好发挥疗效。

本研究发现CYP3A4、STAT1、ERBB2是SGD治疗猴痘的核心靶点。据报道，感染猴痘病毒后，血清IL-6和IFN-γ浓度显著增加^[14]。PPI网络、功能相似基因预测以及GO分析均表明SGD可能通过复杂的协同作用方式治疗猴痘。KEGG分析发现AGE-RAGE、IL-17、HIF-1信号通路是干预猴痘的重要通路。AGE-RACE信号通路通过激活NF-κB，使细胞核表达和释放大量炎症因子，发挥促炎作用^[15]。同时NF-κB还可增强AGE-RACE信号表达，引起瀑布级联反应^[16]。IL-17^[17]可激活NF-κB，诱导炎症级联反应，促进炎症进展。HIF-1是低氧诱导因子^[18]，猴痘病毒从黏膜进入机体，造成机体

局部缺氧,激活 HIF-1 信号通路,导致病毒扩散,形成病毒血症,引发炎症反应,激活 IL-17、AGE-RAGE 等信号通路,激活 NF- κ B,释放大量的炎症因子。因此阻断 HIF-1、IL-17、AGE-RAGE 信号通路能有效抑制炎症因子释放,达到治疗目的。

综上所述,SGD 可通过多成分、多靶点、多通路降低炎症水平治疗猴痘。本研究,通过网络药理学和分子对接,展示 SGD 治疗猴痘的复杂网络关系,展现中药复方多成分、多靶点和多通路的治病特点,为后续研究提供参考。

参考文献

[1] WHO Director-General's opening remarks at the COVID-19 media briefing - 17 August 2022 [EB/OL].<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-covid-19-media-briefing--17-august-2022>.

[2] 彭晓一,可成友,王立立,等. HPLC 法同时测定升麻葛根汤中四种有效成分的含量[J]. 中国药师, 2010, 13(6): 835-837.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家中医药管理局. 猴痘诊疗指南(2022年版)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2022, 49(3): 148-149.

[4] Dong Y, Zhao Q, Wang Y. Network pharmacology-based investigation of potential targets of astragalus membranaceous-angelica sinensis compound acting on diabetic nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19496.

[5] 朴春梅,梁会,曹佩雪,等. 不同工艺制备的升麻葛根汤中七种成分的含量测定[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(16): 6-10.

[6] 张涛. 基于网络药理学的大柴胡汤治疗结石性胆囊炎的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.

[7] (明)万全著. 万氏家传痘疹心法[M]. 罗田县万密斋医院校注, 武汉:湖北科学技术出版社, 1985:89.

[8] 赵雪. 升麻葛根汤不同提取方法药效成分化学动态变化研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2012.

[9] 史晨旭,杜佳蓉,吴威,等. 葛根化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2021, 23(12): 2177-2195.

[10] 马纳,李亚静,范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.

[11] 雷晓青,陈鳌,刘毅,等. 山萘酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2): 61-62.

[12] 于豫鄂. 升麻的化学成分研究[D]. 杭州:浙江大学, 2017.

[13] 钱一鑫,何珺,李洪庆,等. 大豆苷元药剂学研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(9): 1429-1434.

[14] Xuan DTM, Yeh IJ, Wu CC, et al. Comparison of Transcriptomic Signatures between Monkeypox-Infected Monkey and Human Cell Lines [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 3883822.

[15] 杨超茅,杨志新,马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864-1868.

[16] Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83(11): 876-86.

[17] Wei L, Xiong H, Li W, et al. Upregulation of IL-6 expression in human salivary gland cell line by IL-17 via activation of p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt, and NF- κ B pathways[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 847-855.

[18] 蔡蓉,李云海. 加味白头翁汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 HIF-1、MFG-E8 表达的影响[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(9): 3-6.

(上接第 1606 页)

[14] Raji-Amirhasani A, Khaksari M, Darvishzadeh Mahani F, et al. Activators of SIRT1 in the kidney and protective effects of SIRT1 during acute kidney injury (AKI) (effect of SIRT1 activators on acute kidney injury) [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2021, 25(8):807-821.

[15] Wu H, Ma H, Wang L, et al. Regulation of lung epithelial cell senescence in smoking-induced COPD/emphysema by microR-125a-5p via Sp1 mediation of SIRT1/HIF-1 α [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2):661-674.

[16] Jiang T, Liu T, Deng X, et al. Adiponectin ameliorates lung ischemia-reperfusion injury through SIRT1-PINK1 signaling-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):258.

[17] 王辉,叶彩虹,马焕丽,等. 吸烟相关 COPD 肺微生态菌群、

Treg/Th17、炎症在发病中的作用机制[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(7):1126-1129+1133.

[18] Pap D, Veres-Székely A, Szebeni B, et al. Characterization of IL-19, -20, and -24 in acute and chronic kidney diseases reveals a pro-fibrotic role of IL-24 [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):172.

[19] Jennings P, Crean D, Aschauer L, et al. Interleukin-19 as a translational indicator of renal injury [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(1):101-106.

[20] Madouri F, Barada O, Kervoaze G, et al. Production of Interleukin-20 cytokines limits bacterial clearance and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae* [J]. *EBioMedicine*, 2018, 37:417-427.

醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性性早熟女童血清 IGF-1、IGFBP-3 水平的影响

王显敏¹ 陈云鸿^{1*} 曾钰² 曹宇³

[摘要] **目的** 观察醋酸亮丙瑞林对特发性中枢性性早熟(ICPP)女童血清 IGF-1、IGFBP-3 的影响。**方法** 选取2019年4月至2022年4月自贡市第四人民医院326例ICPP女童,随机分为观察组和对照组各163例,对照组予以醋酸甲地孕酮片,观察组加以醋酸亮丙瑞林微球皮下注射。比较两组临床疗效、BA/CA、成年预测终身高、乳房发育情况、血清性激素、B超检查结果、血清 IGF-1、IGFBP-3 及不良反应。**结果** 治疗6个月后,观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组BA/CA均较治疗前减小,且观察组小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组成年预测终身高均较治疗前增加,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组乳房发育Tanner分期Ⅱ期、Ⅲ期占比低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清LH、E₂、FSH水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前减小,且观察组小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清IGF-1、IGFBP-3水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 醋酸亮丙瑞林治疗ICPP可下调性激素及IGF-1、IGFBP-3表达,抑制第二性征发育及骨成熟。

[关键词] 醋酸亮丙瑞林;特发性中枢性性早熟;性激素;第二性征;IGF-1;IGFBP-3

Effects of leuprolide acetate on serum IGF-1 and IGFBP-3 in girls with idiopathic central precocious puberty

WANG Xianmin¹, CHEN Yunhong^{1*}, ZENG Yu², CAO Yu³

(1. Department of Pediatrics, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China, 643000; 2. Department of Dermatology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China, 643000; 3. Department of Geriatrics, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong, Sichuan, China, 643000)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the effects of leuprolide acetate on levels of serum IGF-1 and IGFBP-3 in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** 326 girls with ICPP in Zigong Fourth People's Hospital from April 2019 to April 2022 were selected and randomly divided into the observation group ($n=163$) and the control group ($n=163$). The control group was given megestrol acetate tablets while the observation group was additionally injected subcutaneously with leuprolide acetate microspheres. The clinical efficacy, BA/CA, adult predicted final height, breast development, serum hormones, B-ultrasound examination results, serum IGF-1 and IGFBP-3 and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After 6 months of treatment, the total effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The BA/CA in both groups was decreased compared to before treatment, and the BA/CA in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The adult predicted final

基金项目:四川省卫生健康委员会科研基金项目(19PJ20321)

作者单位:1. 自贡市第四人民医院儿科,四川,自贡 643000

2. 自贡市第四人民医院皮肤美容科,四川,自贡 643000

3. 自贡市第四人民医院老年病科,四川,自贡 643000

*通信作者:陈云鸿, E-mail: syyek8111931@163.com

height was enhanced in both groups compared with that before treatment, and the height was higher in the observation group compared to the control group ($P < 0.05$). After treatment, the proportions of children with breast development, Tanner stages II and III in the observation group were lower compared to the control group ($P < 0.05$). The levels of serum LH, E_2 and FSH in the two groups were decreased compared with those before treatment, and the levels in the observation group were lower ($P < 0.05$). The uterine volume, ovarian volume and follicular diameter in the two groups were reduced compared with those before treatment, and the indexes in the observation group were smaller than those in the control group ($P < 0.05$). Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 were declined in the two groups compared with those before treatment, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Leuprolide acetate in the treatment of ICPP can down-regulate the expressions of sex hormones, IGF-1 and IGFBP-3, and inhibit the development of secondary sex characteristics and bone maturation.

[KEY WORDS] Leuprolide acetate; Idiopathic central precocious puberty; Hormones; Secondary sexual characteristics; IGF-1; IGFBP-3

中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)是指下丘脑-垂体-性腺轴提前发动造成性腺器官发育,第二性征提前出现,女童发病率更高^[1]。除第二性征提前出现外,ICPP可致身高线性增长提前,成年身高低于遗传身高。ICPP的治疗目标是抑制第二性征进展程度与速度,延缓骨龄,并对潜在病因进行控制^[2]。醋酸甲地孕酮是一种孕激素类药物,其主要通过抑制垂体性腺激素释放,下调性激素水平,进而消退异常性征,是临床治疗女童性早熟的常用药物,但其延缓骨骼成熟的作用有限。醋酸亮丙瑞林可促进释放黄体生成素,且同样具有抑制垂体释放性腺激素的功效,可阻断下丘脑-垂体-性腺轴,调节性激素水平,同时延缓骨骺闭合^[3]。本研究采用醋酸甲地孕酮片与注射用醋酸亮丙瑞林微球治疗ICPP女童,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年4月至2022年4月自贡市第四人民医院326例ICPP女童,采用随机数字表法分为观察组和对照组各163例。纳入标准:符合ICPP诊断标准^[4];发病年龄不超过8岁;骨龄超出生理年龄1年或以上;血清性激素、促性腺激素达青春期水平;超声检查提示子宫单侧或双侧附件体积增大,卵巢可见多个直径4 mm以上卵泡;患儿监护人知情同意。排除标准:合并重要脏器功能异常;患中枢神经系统肿瘤;不遵医嘱、治疗期间换药、自行放弃、随访失联。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

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

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

组别	n	年龄(岁)	病程(月)	Tanner乳房发育分期	
				II期	III期
观察组	163	6.22±1.53	11.29±2.86	107(65.64)	56(34.36)
对照组	163	6.14±1.67	11.23±2.42	103(63.19)	60(36.81)
t/ χ^2 值		0.451	0.204	0.214	
P值		0.652	0.838	0.644	

1.2 治疗方法

对照组予以醋酸甲地孕酮片(上海信谊天平药业;H31020975),2 mg/次口服,3次/d。观察组在对照组基础上予以注射用醋酸亮丙瑞林微球(武田药品工业株式会社;H20100001)皮下注射,初始剂量90 $\mu\text{g}/\text{kg}$,1次/月,3个月后观察患儿反应调整剂量至60~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。疗程均为6个月。

1.3 身高及骨龄检查

采用同一墙尺进行身高测量。拍摄X线片,采用Greulich-Pyle图谱法^[5]判断骨龄,计算骨龄(bone age, BA)/年龄(chronological age, CA)。采用Bayley-Pinneau法^[6]进行成年终身高预测。

1.4 乳房发育情况^[7]

乳房发育Tanner分期:I期:幼儿型乳房;II期:有乳核且乳核可触及,乳头与乳晕略微增大并略突出;III期:较II期乳头和乳晕进一步增大及突出;IV期:乳头和乳晕基本成型且乳房呈半圆状。

1.5 血清学指标

分别于治疗前、治疗6个月后,抽取两组空腹肘静脉血4 mL,室温自然凝集30 min后,3 000 r/

min 离心 10 min(离心半径 10 cm)分离血清。采用放射免疫法检测血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌激素(estradiol, E₂)、促卵泡成熟素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平,采用化学发光免疫法测定胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、类胰岛素生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)水平。

1.6 B超检测

采用 GE Logiq E9 超声诊断仪(7~12 MHz 高频线阵探头),测量子宫的长轴、横轴和前后径,采用椭球体公式(长×宽×高×0.523)计算子宫体积;在长轴、短轴和厚度三个面向进行测量,采用椭球体公式计算卵巢体积;找到卵巢中最大的卵泡,测量其最大径即为卵泡直径。

1.7 疗效评估^[8]

控制:阴毛停止生长、阴道分泌物消失、乳房大小恢复至青春前期,骨龄符合和生理年龄, LH<2.5 IU/L, FSH<5 IU/L, 激发试验 LH/FSH<0.6, B超检测卵巢容积<1 mL;改善:阴毛生长缓慢,阴道出血、阴道分泌物消失,乳房缩小,骨龄增长与身高相对生长速度接近, LH<2.5 IU/L, FSH<5 IU/L, 激发试验 LH/FSH≤1, B超检测卵巢容积 1~2 mL;无效:阴毛继续生长,外生殖器、乳房无明显变化,骨龄增长速度/身高相对年龄增长速度>1, LH≥2.5 IU/L, FSH≥5 IU/L, 激发试验 LH/FSH≥1, B超提示子宫、卵巢容积继续增长。总有效率=(控制例数+改善例数)/总例数×100%。

1.8 不良反应

观察两组胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻等)、头晕等不良反应情况。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,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。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n(%)]

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

组别	n	控制	改善	无效	总有效率
观察组	163	106	44	13	150(92.02)
对照组	163	81	57	25	138(84.66)
Z/ χ^2 值					4.290
P值					0.038

2.2 两组治疗前后骨龄及成年预测终身高比较

两组 BA/CA 均较治疗前减小,且观察组小于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);成年预测终身高均较治疗前增加,且观察组高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组治疗前后骨龄及成年预测终身高比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone age and adult predicted final height before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BA/CA		预测终身高	
		治疗前	治疗 6 个月后	治疗前	治疗 6 个月后
观察组	163	1.24±0.07	1.17±0.02*	151.82±3.63	157.48±2.15*
对照组	163	1.23±0.05	1.19±0.03*	152.04±3.80	155.96±2.09*
t 值		1.484	7.082	0.534	6.472
P 值		0.139	<0.001	0.593	<0.001

注:与同组治疗前比较,*P<0.05。

2.3 两组乳房发育情况比较

治疗后观察组乳房发育 Tanner 分期 II 期、III 期占比低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 4。

表 4 两组乳房发育情况比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of breast development between the two groups [n(%)]

组别	n	I 期	II 期	III 期
观察组	163	105(64.42)	50(30.67)	8(4.91)
对照组	163	57(34.97)	77(47.24)	29(17.79)
Z 值			5.629	
P 值			<0.001	

2.4 两组治疗前后血清性激素水平比较

治疗 6 个月后,两组 LH、FSH、E₂ 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 5。

2.5 两组治疗前后 B 超检查结果比较

治疗 6 个月后,两组子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较治疗前减小,且观察组小于对照组,差异均有统计学意义(P 均<0.05)。见表 6。

表5 两组治疗前后血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum sex hormones levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LH($\mu\text{L/mL}$)		FSH($\mu\text{L/mL}$)		E ₂ (pg/mL)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	163	14.97±5.17	4.80±1.23 ^a	15.44±4.21	5.13±1.27 ^a	33.96±8.53	15.76±4.15 ^a
对照组	163	15.08±6.02	6.37±1.64 ^a	16.21±4.89	6.89±1.85 ^a	34.07±10.32	21.48±6.25 ^a
t值		0.177	9.778	1.524	10.014	0.105	9.734
P值		0.860	<0.001	0.129	<0.001	0.917	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

表6 两组治疗前后B超检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of B-ultrasound examination results before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	子宫容积(mL)		卵巢容积(mL)		卵泡直径(mm)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	163	3.12±0.97	2.06±0.66 ^a	3.05±1.01	1.49±0.49 ^a	6.37±1.46	4.15±1.32 ^a
对照组	163	3.15±1.02	2.75±0.59 ^a	3.07±0.93	2.05±0.62 ^a	6.41±1.67	5.33±1.19 ^a
t值		0.272	9.951	0.186	9.047	0.230	8.467
P值		0.786	<0.001	0.863	<0.001	0.818	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

2.6 两组治疗前后血清IGF-1、IGFBP-3水平比较

两组血清IGF-1、IGFBP-3水平均较治疗前降低,且治疗后观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表7。

2.7 两组治疗期间不良反应比较

治疗期间,观察组15例胃肠道反应,11例头晕,总发生率为15.95%,对照组9例胃肠道症状,9例头晕,总发生率为11.04%,两组比较差异无统

表7 两组治疗前后血清IGF-1、IGFBP-3水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of serum IGF-1 and IGFBP-3 levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IGF-1 (ng/mL)		IGFBP-3 (ng/mL)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
观察组	163	508.05±61.27	252.42±20.71 ^a	4 252.03±421.16	2 863.79±275.20 ^a
对照组	163	512.12±54.64	310.61±48.58 ^a	4 269.19±408.62	3 292.25±292.28 ^a
t值		0.633	14.068	0.373	13.626
P值		0.527	<0.001	0.709	<0.001

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05。

计学意义($\chi^2=1.682, P=0.195$)。

3 讨论

ICPP治疗目的是改善早熟症状,抑制第二性征进一步发展,其次是改善患儿终年身高。醋酸甲地孕酮可抑制垂体促性腺激素的释放,抑制卵泡成熟,进而抑制排卵,具有治疗中枢性性早熟的作用^[9-12]。但据报道,醋酸甲地孕酮对患儿的最终身高并无明显改善作用^[13]。

目前认为,GnRH是治疗ICPP的最有效药物之一,可持续作用于GnRH受体,调节下丘脑功能,抑制性激素分泌^[14]。醋酸亮丙瑞林是一种新型GnRH药物,微球缓释剂经注射后四周内可缓

慢释放促黄体激素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH),初期大剂量应用可造成LH、FSH一过性增多,后期垂体敏感性下降,LH、FSH分泌减少,停药后,性腺与垂体功能可迅速恢复正常^[15]。本研究中,观察组治疗总有效率高于对照组,且LH、FSH、E₂水平以及子宫容积、卵巢容积、卵泡直径均较对照组改善更为显著,提示醋酸亮丙瑞林可改善ICPP患儿疗效,降低其性激素水平。早期性激素增加可促进生长板软骨细胞增生,导致骨骼快速生长,随着性发育逐渐成熟,骨龄提前,而激素水平持续增加,反而使软骨细胞加速凋亡,骨骺生长板加剧老化,失去持续生长的潜能,进而导致成年预期终身高降低,导致身

材矮小。观察组 BA/CA 小于对照组,成年预测终身高大于对照组,提示醋酸亮丙瑞林可抑制骨龄增长,降低骨骺生长板老化程度,提高身高生长潜能。分析其原因,醋酸亮丙瑞林可通过调节成骨细胞与破骨细胞的活动,负向调节患儿的骨骼矿物质密度,进而延缓骨骺融合。同时,药物干预后观察组乳房发育 Tanner 分期 II 期、III 期占比低于对照组,分析其可能原因是醋酸亮丙瑞林可作用于阻滞下丘脑-垂体-性腺轴,下调激素水平,使异常发育的乳房回缩。

IGF-1 是促生长轴中的关键介导者,是机体重要的生长激素,可调控生长发育,刺激软骨细胞分裂增殖。IGF-1 合成受到生长激素调控,同时也介导生长激素对人体的影响。IGF-1 通常以结合蛋白的形式存在,可通过检测静脉血中 IGF-1 含量评价其功能状态。IGFBP-3 通过旁分泌调控 IGF-1 的定位及其与受体的结合,其对胎儿期以及出生后的生长发育具有重要作用。ICPP 患儿从青春期早期至中期,IGF-1、IGFBP-3 呈升高趋势,且在青春期晚期进一步升高,显著高于正常同龄女童,导致生长轴系发育提前。本研究显示,观察组治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3 水平低于对照组,这可能与醋酸亮丙瑞林对下丘脑-垂体-性腺轴的影响有关,醋酸亮丙瑞林通过抑制垂体分泌促性腺激素来抑制性激素的产生,而性激素是调控生长激素及其介导因子 IGF-1 合成和分泌的重要因子,因此性激素水平的降低可能导致 IGF-1 水平的下降,同时,由于 IGFBP-3 的合成受 IGF-1 调控,因此 IGFBP-3 水平也随之下降。进一步研究显示,两组不良反应总发生率比较差异无统计学意义,提示醋酸亮丙瑞林不会增加不良反应。

综上所述,醋酸亮丙瑞林可下调性激素和血清 IGF-1、IGFBP-3 水平,进而有效抑制 ICPP 女童第二性征发育,延缓骨骺成熟,利于改善其成年终身高。

参考文献

- [1] Schubert S, Hvelplund A, Handberg A, et al. Elevated Pre-injection Basal Luteinizing Hormone Concentrations are Common in Girls Treated for Central Precocious Puberty [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021, 13(2):204-211.
- [2] Ramos CO, Canton A, Seraphim CE, et al. Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuprolerin acetate 3-month depot (11.25 mg) [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(11):1371-1377.
- [3] Odabasi Gunes S, Akin O, Eray S. Evaluation of the resilience of the girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(11):1379-1384.
- [4] Faienza MF, Brunetti G, Acquafredda A, et al. Metabolic Outcomes, Bone Health, and Risk of Polycystic Ovary Syndrome in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 27(11):1767-1769.
- [5] Maggio, Ariane, Flavel, et al. Assessment of the accuracy of the Greulich and Pyle hand-wrist atlas for age estimation in a contemporary Australian population [J]. *Aust J Forensic Sci*, 2018, 12(9):827-829.
- [6] Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R, et al. Automation of Bone Age Reading and a New Prediction Model Improve Adult Height Prediction in Children with Short Stature [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 8(14):1209-1212.
- [7] Gava G, Mancini I, Alvisi S, et al. A comparison of 5-year administration of cyproterone acetate or leuprolide acetate in combination with estradiol in transwomen [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(6):561-569.
- [8] 叶枫,金圣娟,杜彩琪,等.亮丙瑞林 3M 剂型在中枢性性早熟治疗中的有效性及安全性研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(23):1828-1832.
- [9] Zurita-Cruz JN, MA Villasís-Keever, Manuel-Apolinar L, et al. Altered cardiometabolic profile in girls with central precocious puberty and adipokines: A propensity score matching analysis [J]. *Cytokine*, 2021, 148(1):155-160.
- [10] Lin Y, He Y, Sun W, et al. Recent advances on the relationship between the delta-like noncanonical Notch ligand 1 system and central precocious puberty [J]. *Biol Reprod*, 2022, 14(3):372-374.
- [11] Calcaterra V, Klersy C, Vinci F, et al. Rapid progressive central precocious puberty: diagnostic and predictive value of basal sex hormone levels and pelvic ultrasound [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(6):1909-1911.
- [12] Liu M, Fan L, Gong CX. A novel heterozygous MKRN3 nonsense mutation in a Chinese girl with idiopathic central precocious puberty: A case report [J]. *Medicine*, 2020, 99(1):708-712.
- [13] Gabby A, Margaret Z, Peter S. Letter to the Editor From Gabby Atlas et al: "Long-term Outcomes of Treatments for Central Precocious Puberty or Early and Fast Puberty in Chinese Girls" [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):193-194.
- [14] Jeong HR, Lee HJ, Shim YS, et al. Inhibin B as a screening tool for early detection and treatment monitoring of central precocious puberty [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(3):1-4.
- [15] 魏冬冬,赵锋,李靖,等.亮丙瑞林微球联合生长激素治疗对中枢性性早熟女童性征异常及性激素的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(23):2551-2555.

黄连温胆汤联合前列地尔对脑梗死合并糖尿病患者的疗效及sICAM-1的影响

江应露 尹加亮 李学军*

[摘要] 目的 探讨黄连温胆汤联合前列地尔对脑梗死合并糖尿病患者的疗效及可溶性细胞间粘附分子(sICAM-a)的影响。方法 将皖西卫生职业学院附属医院中医科收治的脑梗死合并糖尿病患者90例,随机分为两组,各45例。对照组采用前列地尔治疗;观察组采用黄连温胆汤联合前列地尔治疗,持续治疗2周为一疗程。干预前后采血测定空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、可溶性血管粘附分子(sVCAM-a)的水平,比较两组间的临床疗效。结果 与干预前比,两组干预后FBG、2hPG及HOMA-IR降低;观察组干预后FBG、2hPG及HOMA-IR低于对照组,差异有统计学意义($t=7.467$ 、 13.129 、 12.536 , $P<0.05$)。与干预前比,两组干预后血sICAM-1、sVCAM-1水平降低;观察组患者干预后血sICAM-1、sVCAM-1水平低于对照组,差异有统计学意义($t=20.230$ 、 23.314 , $P<0.05$)。两组治疗后干预1周、干预2周NIHSS评分均较治疗前降低;与对照组比较观察组干预1周、干预2周NIHSS评分较低,差异有统计学意义(t 值= 4.149 , $P<0.05$)。相比对照组有效率77.78%,观察组的总有效率93.33%较高,差异有统计学意义($\chi^2=4.406$, $P<0.05$)。与干预前比,两组干预后脑梗死面积缩小;观察组患者干预后脑梗死面积低于对照组,差异有统计学意义(t 值= 17.810 , $P<0.05$)。结论 黄连温胆汤联合前列地尔对脑梗死合并糖尿病患者的疗效确切,有助于改善血糖和神经功能,降低血sICAM-1、sVCAM-1水平。

[关键词] 黄连温胆汤;前列地尔;脑梗死合并糖尿病;sICAM-1

Effect of Huanglian Wendan decoction combined with alprostadil on cerebral infarction with diabetes and the influence of sICAM-1

JIANG Yinglu, YIN Jialiang, LI Xuejun*

(TCM Department, the Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College, Lu'an, Anhui, China, 237000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of Huanglian Wendan decoction combined with alprostadil on patients with cerebral infarction and diabetes mellitus and the influence of soluble intercellular adhesion molecule (sICAM-a). **Methods** 90 patients with cerebral infarction complicated with diabetes admitted to the TCM Department of the Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College were randomly divided into 2 groups with 45 cases each. The control group was treated with alprostadil. The observation group was treated with Huanglian Wendan Tang combined with alprostadil, with a continuous treatment period of 2 weeks. Blood samples were collected before and after the intervention to measure the levels of Glucose test Fasting blood sugar (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (2hPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular adhesion molecule (sVCAM-1), the clinical efficacy between the two groups were compared. **Results** Compared

基金项目:安徽中医药大学第二附属医院李学军名医工作室建设项目(中发展[2020]10号)

作者单位:皖西卫生职业学院附属医院中医科,安徽,六安237000

*通信作者:李学军, E-mail:jiang1619@126.com

with before intervention, FBG, 2hPG and HOMA-IR in the two groups decreased after intervention; FBG, 2hPG and HOMA-IR in the observation group were lower than those in the control group after intervention, and the differences were statistically significant ($t=7.467, 13.129, 12.536, P<0.05$). Compared with before intervention, blood sICAM-1 and sVCAM-1 levels were decreased in two groups after intervention. The serum sICAM-1 and sVCAM-1 levels in the observation group were lower than those in the control group after intervention, and the difference was statistically significant ($t=20.230, 23.314, P<0.05$). The NIHSS score of the two groups after 1 week and 2 weeks of intervention was lower than before treatment. Compared with the control group, the NIHSS score of the observation group was lower after 1 week and 2 weeks of intervention, and the difference was statistically significant ($t=4.149, P<0.05$). Compared with 77.78% of the control group, the total effective rate of the observation group was 93.33%, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.406, P<0.05$). Compared with before intervention, cerebral infarction size decreased in both groups after intervention. The cerebral infarction area in the observation group was lower than that in the control group after intervention, and the difference was statistically significant ($t=17.810, P<0.05$). **Conclusion** Huanglian Wendan decoction combined with alprostadil has a definite therapeutic effect on patients with cerebral infarction complicated with diabetes, which can help improve blood sugar and nerve function, and reduce blood levels of sICAM-1 and sVCAM-1.

[KEY WORDS] Huanglian Wendan decoction; Prostaglandin; Cerebral infarction with diabetes; sICAM-1

脑梗死是临床上常见的一类脑血管疾病^[1-2],目前2型糖尿病与脑梗死的关系密切,已被公认是引起脑梗死的独立危险因素^[3]。因而脑梗死合并糖尿病患者的治疗方案更为复杂和多样,近年来人们发现血管活性药物的应用对血流动力学和血管内皮功能有改善作用,前列地尔是目前新一代广谱内源性药物,有较强的生物活性,可通过抗血小板聚集、抗氧化及抗炎等作用机制,来修复受损的神经功能。脑梗死在中医称之为“中风”,急性期风邪为患,中医理论认为中风患者多“虚”和“瘀”相结,尤其伴糖尿病患者脏腑亏虚日久,瘀血和痰浊相互缠绵则加重病情^[4],故“风、痰、瘀”并重治疗。中药方剂遵从辨证论治,黄连温胆汤源自《六因条辨》,有清热、理气化痰之功效,证治正符合脑梗死合并糖尿病的病机特点。

1 资料与方法

1.1 基本资料

选择皖西卫生职业学院附属医院中医科符合病例入组标准的脑梗死合并糖尿病患者90例,根据随机数字表法,对照组(45例),观察组(45例),两组一般情况进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

纳入标准:①经MRI、CT及临床确诊,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]关于脑梗死并发糖尿病的诊断,性别不限,年龄>20岁;②患者

表1 两组基本资料比较 [$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]

Table 1 Comparison of basic data between the two groups

		[$n(\%), (\bar{x} \pm s)$]			
指标		对照组	观察组	χ^2/t 值	P 值
性别	男性	28(62.22)	25(55.56)	0.413	0.520
	女性	17(37.78)	20(44.44)		
平均年龄(岁)		56.72±5.34	57.14±6.03	0.350	0.727
糖尿病病程(年)		8.97±2.27	9.21±2.06	0.525	0.601
BMI(kg/m ²)		22.53±2.17	22.81±2.33	0.590	0.557
梗死部位	基底节区	19(42.22)	16(35.56)	0.602	0.896
	顶叶区	12(26.67)	12(26.67)		
	额叶区	8(17.78)	9(20.00)		
	枕叶区	6(13.33)	8(17.78)		

或家属对治疗方案知情同意,签署治疗同意书。排除标准:①有急性心肌梗死、急性脑出血及其他中枢神经系统疾病者;②有肝肾功能异常,或恶性肿瘤、自身免疫性疾病、血液系统疾病者;③有昏迷或认知功能障碍者。经院内审查符合伦理学标准,伦理审查编号:202302422422。

1.2 治疗方法

对照组采用前列地尔治疗,前列地尔注射液(哈尔滨加滨药业有限公司,国药准字H20084565)2 mL+生理盐水100 mL静脉滴注,每日1次;观察组采用黄连温胆汤联合前列地尔治疗,前列地尔同对照组,黄连温胆汤方药组成:黄连6 g,竹茹12 g,枳实6 g,半夏6 g,陈皮6 g,甘草3 g,生姜6 g,茯苓10 g,上述药物同一煎煮,共400 mL,分早晚两次服用,每日1付。

两组持续治疗2周为一疗程。

1.3 实验室检查指标

干预前及干预2周测定患者的各项实验室检查指标,采用无菌抗凝试管采集空腹血液样本(4~8 mL),不抗凝,4℃室温下常规静置,由实验室检测医师进行2 500 r/min离心条件下,离心5 min,分装,选择合适的样本量,及时上机检测。应用贝克曼自动生化分析仪来测定空腹血糖(the first fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 h post-prandial blood glucose, 2hPG)及空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)的水平,为仪器配套试剂,同时计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR);应用酶联免疫检测方法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),分别测定血清可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-a)、可溶性血管粘附分子(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-a)的水平,人sVCAM-1试剂盒(上海江莱生物生产),按照试剂盒详细说明书进行。

1.4 神经功能指标

干预前、干预1周及干预2周分别测定患者的神经功能,应用神经功能缺损评分(Neural functional deficit score, NIHSS)^[6],评估指标由意识水平、凝视、视野等11个项目组成,根据患者程度来赋予分值,评分范围0~42分,分数高表明神经功能严重受损。

1.5 临床疗效评价^[7]

根据患者临床症状、血糖及NIHSS评分变化进行疗效评估,标准如下,基本治愈为患者临床

症状基本消失,血糖基本处于正常区间,NIHSS评分下降超90%;显效为患者临床症状较之前显著改善,血糖水平处于正常区间,NIHSS评分下降46%~90%;有效为患者临床症状好转,血糖水平降低,NIHSS评分下降18%~45%;无效为临床症状无改变,血糖无波动,NIHSS评分下降不超过17%。

1.6 磁共振下梗死面积的检测

双梯度磁共振仪下应用加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)/T2加权成像(T2-weighted imaging, T2WI), T1-2flair、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)等成像模式,输出数据后测最大梗死面积。

1.7 统计方法

采取SPSS 24.0软件进行数据统计分析。计数资料用 $n(\%)$ 描述,行 χ^2 检验。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较应用 t 检验,多组间用 F 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖代谢指标

与干预前比,两组干预后FBG、2hPG及HOMA-IR降低;观察组干预后FBG、2hPG及HOMA-IR低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 血sICAM-1和sVCAM-1指标

与干预前比,两组干预后血sICAM-1、sVCAM-1水平降低;观察组患者干预后血sICAM-1、sVCAM-1水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组干预前后血糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood glucose metabolism indexes between the two groups before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	对照组		t值	P值	观察组		t值	P值
		干预前	干预后			干预前	干预后		
FBG(mmol/L)	45	9.35±2.10	7.68±1.75 ^a	4.098	0.000	9.47±2.21	6.57±1.38 ^{ab}	7.467	0.000
2hPG(mmol/L)	45	15.21±3.05	9.86±2.31 ^a	9.38	0.000	15.14±2.86	8.09±2.19 ^{ab}	13.129	0.000
FINS(pmol/L)	45	10.51±2.24	10.23±1.86	1.241	0.341	10.34±2.13	11.01±1.72	1.512	0.214
HOMA-IR	45	4.10±0.83	2.91±0.75 ^a	7.136	0.000	4.16±0.79	2.26±0.64 ^{ab}	12.536	0.000

注:与干预前比,^a $P < 0.05$;与对照组比,^b $P < 0.05$ 。

表3 两组干预前后血sICAM-1和sVCAM-1指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum sICAM-1 and sVCAM-1 indexes before and after intervention between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	对照组		t值	P值	观察组		t值	P值
		干预前	干预后			干预前	干预后		
sICAM-1(ng/L)	45	300.51±35.68	213.72±32.15 ^a	12.122	0.000	297.84±37.21	154.47±29.60 ^{ab}	20.230	0.000
sVCAM-1(μg/L)	45	405.32±51.64	239.64±45.15 ^a	16.203	0.000	402.81±52.73	167.72±42.37 ^{ab}	23.314	0.000

注:与干预前比,^a $P < 0.05$;与对照组比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 神经功能指标

与干预前比,两组干预1周、干预2周NIHSS评分降低;观察组患者干预1周、干预2周NIHSS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组干预前后NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of NIHSS scores between the two groups before and after intervention ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	干预前	干预1周	干预2周	F值	P值
对照组	45	13.27±3.02	10.58±2.79 ^a	7.34±2.65 ^a	13.756	0.000
观察组	45	13.74±3.11	7.94±2.83 ^{ab}	5.17±2.30 ^{ab}	31.085	0.000
t值		0.727	4.456	4.149		
P值		0.489	0.000	0.000		

注:与干预前比,^a $P<0.05$;与对照组比,^b $P<0.05$ 。

2.4 临床疗效

对照组有效率低于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 两组临床疗效比较

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	n	基本治愈	显效	有效	无效
对照组	45	17(37.78)	11(24.44)	7(15.56)	10(22.2b)
观察组	45	20(44.44)	14(31.1a)	8(17.78)	3(6.67%) ^a
χ^2 值					4.406
P值					0.036

注:与对照组比,^a $P<0.05$ 。

2.5 脑梗死面积

与干预前比,两组干预后脑梗死面积缩小;观察组患者干预后脑梗死面积低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表6。

表6 两组干预前后脑梗死面积比较($\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$)

Table 6 Comparison of cerebral infarction size before and after intervention between the two groups ($\bar{x}\pm s, \text{cm}^2$)

组别	n	干预前(cm^2)	干预后(cm^2)	t值	P值
对照组	45	2.53±0.31	1.32±0.15 ^a	23.569	0.000
观察组	45	2.55±0.35	0.81±0.12 ^{ab}	31.547	0.000
t值		0.287	17.810		
P值		0.777	0.000		

注:与干预前比,^a $P<0.05$;与对照组比,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

脑梗死的病理基础为动脉粥样硬化,进而管腔狭窄,出现脑血管阻塞现象。脑梗死患者多伴有一些代谢异常^[8],糖尿病是其发生及发展的独立高危因素,血糖波动对神经功能的危害最大,与内皮细胞损伤、炎症反应和胰岛素抵抗有关,而且血

糖水平越高,胰岛素抵抗越重,进一步损伤神经细胞^[9]。在脑梗死合并糖尿病治疗中西医效果不理想,中医学逐渐应用于本病,传统医学多强调辨证论治,且治疗方法多样,中药汤剂有调整患者脏腑功能、恢复“阴平阳秘”的优势,尤其在改善血糖和神经功能方面显得尤为突出。根据历代医家的描述及疾病特点,可将本病归纳于“中风”“消渴”范畴,中风患者多有痰湿,尤其是伴有消渴患者,病程往往较长,气阴亏虚日久,导致脏腑功能失调,体内阴阳失衡。二者交互为病,痰浊之邪更易附着于脉道,流动之血瘀滞脑络,终成痰瘀互结之证。本次选择黄连温胆汤做为基础方加减,其出自清《六因条辨》,由黄连、竹茹、枳实、半夏、陈皮、甘草、生姜及茯苓8味中药组成,常用于痰湿内盛或痰热内扰所致之证。方中半夏燥湿化痰;枳实行气消积;竹茹清热化痰;陈皮理气燥湿化痰;茯苓健脾渗湿消痰;黄连清热燥湿;生姜、大枣健脾胃消痰源,甘草调和诸药,诸药随症加减,可获良效。樊德慧等^[10]的动物实验发现,黄连温胆汤对脑梗死合并糖尿病大鼠的神经功能和血糖水平有改善作用。

当机体呈高血糖状态,可以诱导胰岛素抵抗,会加重动脉粥样硬化的程度。另外当脑梗死合并糖尿病时,患者的内皮功能和神经功能损伤进一步加重,因此检测患者的糖代谢指标对控制病情变化有重要意义。本次研究发现两组干预后FBG、2hPG及HOMA-IR降低,说明患者血糖水平得到控制,胰岛素敏感性提高,与对照组比,观察组患者上述血糖代谢指标的改善程度更明显。另外脑梗死和糖尿病均属于一类炎症性疾病,当机体感受到外界刺激时,可诱导机体出现一系列炎症因子,如sICAM-1、sVCAM-1等在血清中呈高表达状态,与患者病情变化密切相关^[11]。本次研究发现两组干预后血sICAM-1、sVCAM-1水平降低,干预1周、干预2周NIHSS评分降低,观察组患者血sICAM-1、sVCAM-1及NIHSS评分改善更为明显。临床疗效上:对照组有效率77.78%低于观察组有效率93.33%,进步说明了黄连温胆汤联合前列地尔对脑梗死合并糖尿病患者的疗效确切。

参考文献

[1] 裴雯雯, 逯琴, 王瑞, 等. miR-26b与血小板P选择素(CD62p)在脑梗死患者血清中的表达及临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(2): 124-128.

(下转第1626页)

MTA1、PTEN、PD-L1检测在老年肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值

赵曦雯* 张玉梅 刘慧

[摘要] **目的** 探究肿瘤转移相关基因1(MTA1)、磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)、程序性细胞死亡配体1(PD-L1)检测在老年肺癌患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值。**方法** 选取2020年1月至2023年1月于三亚中心医院就诊的老年肺癌患者217例作为观察组,纳入同期体检健康老年人62名作为对照组,比较两组血清MTA1、PTEN、PD-L1表达水平,并比较不同术前分期及不同淋巴结转移状态的老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1水平差异,评估其在肺癌患者淋巴结转移中的临床价值。**结果** 与对照组比较,观察组血清MTA1、PD-L1表达水平均升高,PTEN表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$);217例老年肺癌患者中,I期34例,II期67例,IIIa期116例,不同术前分期老年肺癌患者肿瘤大小、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况比较差异有统计学意义($P<0.05$);MTA1、PD-L1表达水平随术前分期升高而升高($P<0.05$),PTEN表达水平随术前分期升高而降低($P<0.05$);217例老年肺癌患者中淋巴转移患者114例,与非淋巴转移组比较,淋巴结转移组患者MTA1、PD-L1表达水平升高,PTEN表达水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线结果显示,MTA1、PTEN、PD-L1单一及三者联合诊断的AUC分别为0.972、0.737、0.806和0.934,其中三者联合诊断的敏感度、特异度最高,分别为0.904和0.884($P<0.05$)。**结论** 不同术前分期和不同淋巴结转移状态的老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达水平存在显著差异,三指标联合诊断对肺癌淋巴结转移的评估具有参考价值。

[关键词] 肺癌;肿瘤转移相关基因1;磷酸酯酶与张力蛋白同源物;程序性细胞死亡配体1;术前分期;淋巴结转移

Clinical value of MTA1, PTEN and PD-L1 detection in preoperative staging and lymph node metastasis in elderly patients with lung cancer

ZHAO Xiwen*, ZHANG Yumei, LIU Hui

(Department of Geriatrics, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya, Hainan, China, 572000]

[ABSTRACT] **Objective** To explore the evaluated value of detection of metastasis-associated protein 1 (MTA1), phosphatase and tensin homolog (PTEN), programmed cell death protein ligand 1 (PD-L1) in the preoperative staging and lymph node metastasis in elderly patients with lung cancer. **Methods** 217 elderly patients with lung cancer who came to the hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the observation group, and 62 healthy elderly people who underwent physical examination during the same period were included. Serum MTA1, PTEN and PD-L1 were compared between the two groups, and the differences in MTA1, PTEN and PD-L1 were compared among elderly patients with different preoperative stages and lymph node metastasis status, and analyzed their clinical value on lymph node metastasis in elderly patients with lung cancer. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum MTA1 and PD-L1 were increased while the expression levels of serum PTEN were decreased in the observation group ($P<0.05$). Among 217 elderly patients with lung cancer, there were 34 cases in stage I, 67 cases in stage II and 116

基金项目:海南省医学科研基金资助项目(20A61820311)

作者单位:三亚中心医院(海南省第三人民医院)老年医学科,海南,三亚 572000

*通信作者:赵曦雯, E-mail: 13876841860@163.com

cases in stage III A. There were statistically significant differences in tumor size, tumor differentiation degree and lymph node metastasis among elderly patients with different preoperative stages ($P<0.05$). The expression levels of MTA1 and PTEN were increased with the increase of preoperative staging ($P<0.05$) while the expression level of PTEN was decreased with the increase of preoperative staging ($P<0.05$). Among 217 elderly patients with lung cancer, there were 114 cases with lymph node metastasis. Compared with the non-lymph node metastasis group, the expression levels of MTA1 and PD-L1 in the lymph node metastasis group were enhanced ($P<0.05$) while the expression level of PTEN was reduced ($P<0.05$). The ROC curve results showed that the AUCs of MTA1, PTEN and PD-L1 alone and in combination were 0.972, 0.737, 0.806 and 0.934 respectively, and the sensitivity and specificity of the combined diagnosis were the highest at 0.904 and 0.884 ($P<0.05$). **Conclusion** There are significant differences in the expression levels of MTA1, PTEN and PD-L1 in elderly lung cancer patients with different preoperative stages and different lymph node metastasis status. The combination of MTA1, PTEN and PD-L1 has reference value for the evaluation of lymph node metastasis of lung cancer.

[KEY WORDS] Lung cancer; Metastasis-associated protein 1; Phosphatase and tensin homolog; Programmed cell death protein ligand 1; Preoperative staging; Lymph node metastasis

肺癌是我国最常见的癌症,2020年我国肺癌新发病例82万例,肺癌相关死亡病例72万例^[1]。肺癌的早期诊断较为困难,大多数患者在出现症状时已有转移迹象,提高了治疗难度,不利于患者预后。因此,需提高早期诊断的准确率以改善患者预后。病理活检仍然是肺癌分期诊断的金标准,但在病理活检前需依靠其他检查评估病情。血清学检测因其具有非侵入性、简便、快捷等优点成为肺癌病情评估的重要参考指标。肿瘤转移相关基因1(metastasis-associated protein 1,MTA1)与肿瘤侵袭、迁移以及包括乳腺癌、前列腺癌等多种癌症患者不良预后相关^[2]。研究表明,磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)通过抑制磷脂酰肌醇3激酶(Phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B,Akt)信号通路,发挥抑制肿瘤细胞侵袭、迁移的作用,具有癌症靶向治疗的潜力^[3-4]。程序性细胞死亡配体1(programmed cell death protein ligand 1,PD-L1)是T细胞中的膜蛋白程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1,PD1)的配体,二者结合能够抑制T细胞活化,PD-L1亦能通过T细胞上的抗原分化簇相互作用来达到抑制T细胞活性的作用,进而参与癌症中的免疫调节^[5]。本研究将通过检测老年肺癌患者血清MTA1、PTEN、PD-L1表达水平,探讨其对患者术前分期及淋巴结转移中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月于三亚中心医

院就诊的老年肺癌患者217例作为观察组。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合肺癌诊断标准^[6];③符合手术适应症,预计生存期 ≥ 3 个月,卡氏功能评分70分以上;④入组前未经肺癌相关治疗;⑤患者或家属对本研究知情同意。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并其他脏器严重原发病;③合并精神系统疾病。纳入同期体检健康老年人62名作为对照组。观察组男164例,女53例,年龄(69.05 ± 3.74)岁,对照组男40名,女22名,年龄(68.92 ± 3.89)。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集观察组患者年龄、性别、病理类型、肿瘤大小、肿瘤分化、淋巴结转移、病理分期、合并基础疾病、吸烟史等一般资料。

1.2.2 血清MTA1、PTEN、PD-L1表达检测

入组后,采集空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min收集血清,离心半径为10 cm,采用酶联免疫法检测血清MTA1、PTEN、PD-L1表达(试剂盒上海佰利莱生物科技有限公司),按照试剂盒要求进行稀释、上样等操作后,在酶标仪上检测450 nm处吸光度,根据标准曲线计算MTA1、PTEN、PD-L1表达水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0软件分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料采用Wilcoxon秩和检验,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两

比较采用LSD-*t*检验,绘制ROC曲线分析MTA1、PTEN、PD-L1表达水平对老年肺癌患者淋巴结转移的诊断价值,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组MTA1、PTEN、PD-L1表达比较

与对照组比较,观察组血清MTA1、PD-L1表达水平均升高,PTEN表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组MTA1、PTEN、PD-L1表达比较 [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]
Table 1 Comparison of MTA1, PTEN and PD-L1 expression between the two groups [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]

组别	<i>n</i>	MTA1	PTEN	PD-L1
观察组	217	195.07±37.92	3.24±0.92	371.38±56.59
对照组	62	27.68±4.25	23.98±5.39	150.09±28.08
<i>t</i> 值		34.652	25.717	29.734
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同术前分期老年肺癌患者临床病理参数比较

217例老年肺癌患者中, I期34例, II期67例, IIIa期116例。不同术前分期老年肺癌患者肿瘤大小、肿瘤分化程度、淋巴结转移情况比较差异有统计学意义($P<0.05$), 性别、年龄、病理类型、合并基础疾病及吸烟史情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同术前分期老年肺癌患者临床病理参数比较
[*n*(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 2 Comparison of clinicopathological parameters in elderly patients with different preoperative stages of lung cancer [*n*(%), ($\bar{x}\pm s$)]

项目	I期 (<i>n</i> =34)	II期 (<i>n</i> =67)	IIIa期 (<i>n</i> =116)	χ^2/F 值	<i>P</i> 值
性别				0.552	0.759
男	24(70.59)	51(76.12)	89(76.72)		
女	10(29.41)	16(31.10)	27(23.28)		
年龄(岁)	69.58±4.02	69.38±4.33	68.71±3.26	1.082	0.340
病理类型				3.633	0.163
腺癌	19(55.88)	39(58.21)	61(44.72)		
鳞癌	15(16.81)	28(34.51)	55(55.28)		
肿瘤大小				7.304	0.026
>2 cm	11(32.35)	36(53.73)	68(58.62)		
≤2 cm	23(67.65)	31(46.27)	48(41.38)		
肿瘤分化				30.025	<0.001
中高分化	26(76.47)	43(64.18)	37(31.90)		
低分化	8(23.53)	24(35.82)	79(68.10)		
淋巴结转移	0(0.00)	39(58.21)	75(64.66)	45.330	<0.001
基础疾病					
高血压病	12(35.29)	25(37.31)	53(45.69)	1.862	0.394
糖尿病	10(29.41)	16(23.88)	36(31.03)	1.079	0.583
高脂血症	8(23.53)	22(32.84)	24(20.69)	3.392	0.183
吸烟史	26(76.47)	49(73.13)	84(72.41)	0.222	0.895

2.3 不同术前分期老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达比较

不同术前分期老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其中MTA1、PD-L1表达水平随术前分期升高而升高($P<0.05$), PTEN表达水平随术前分期升高而降低($P<0.05$)。见表3。

表3 不同术前分期老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达比较 [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]

Table 3 Comparison of MTA1, PTEN and PD-L1 expression in elderly lung cancer patients with different preoperative stages [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]

术前分期	<i>n</i>	MTA1	PTEN	PD-L1
I期	34	141.22±23.35	4.42±0.54	296.04±26.55
II期	67	183.84±30.44 ^a	3.79±0.68 ^a	345.00±18.71 ^a
IIIa期	116	217.34±24.13 ^{ab}	2.58±0.48 ^{ab}	408.70±46.08 ^{ab}
<i>F</i> 值		120.524	189.695	147.738
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与术前分期I期患者比较,^a $P<0.05$;与术前分期II期患者比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 不同淋巴结转移状态老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达比较

217例老年肺癌患者中淋巴转移患者114例。与非淋巴转移组比较,淋巴结转移组患者MTA1、PD-L1表达水平升高,PTEN表达水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 不同淋巴结转移状态老年肺癌患者MTA1、PTEN、PD-L1表达比较 [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]

Table 4 Comparison of MTA1, PTEN and PD-L1 expression in elderly lung cancer patients with different lymph node metastasis states [($\bar{x}\pm s$), pg/mL]

组别	<i>n</i>	MTA1	PTEN	PD-L1
淋巴结转移组	114	220.86±23.38	2.86±0.74	397.74±44.45
非淋巴结转移组	103	166.52±29.56	3.66±0.94	342.20±54.38
<i>t</i> 值		13.176	7.043	8.310
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 MTA1、PTEN、PD-L1对术前老年肺癌患者淋巴结转移诊断效能分析

ROC曲线结果显示,MTA1、PTEN、PD-L1单一及三者联合诊断的AUC分别为0.972、0.737、0.806和0.934,其中三者联合诊断的敏感度、特异度最高,分别为0.904和0.884,MTA1、PTEN、PD-L1的cut-off值分别为202.92 pg/mL、3.26 pg/mL、345.45 pg/mL($P<0.05$)。见表5、图1。

表5 MTA1、PTEN、PD-L1对术前老年肺癌患者淋巴结转移诊断效能分析

Table 5 Analysis of efficacy of MTA1, PTEN and PD-L1 in preoperative diagnosis of lymph node metastasis in elderly patients with lung cancer

项目	AUC	cut-off 值	敏感度	特异度	95% CI	Z 值	P 值
MTA1	0.927	202.92 pg/mL	0.833	0.922	0.8584~0.958	24.416	<0.001
PTEN	0.737	3.26 pg/mL	0.807	0.670	0.674~0.795	6.864	<0.001
PD-L1	0.806	345.45 pg/mL	0.886	0.718	0.747~0.857	9.654	<0.001
联合诊断	0.934		0.904	0.884	0.892~0.963	25.247	<0.001

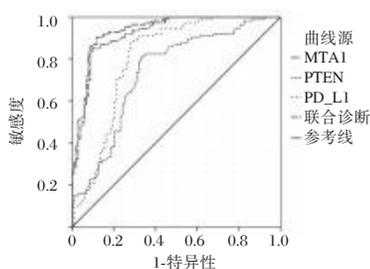


图1 ROC 曲线图
Figure 1 ROC curve

3 讨论

老年肺癌患者的生存情况很大程度取决于诊断时癌症的发展阶段,晚期肺癌的生存率较低,因此亟需寻找可用于早期肺癌诊断和病情监测的非侵入性标志物,以提高患者生存率。本研究中,老年肺癌患者血清 MTA1 表达水平高于健康老年人群,且随术前分期升高而升高,在淋巴结转移患者中亦呈现高表达。MTA1 调节部分参与有丝分裂调节基因的 mRNA 的合成和剪接,在多种癌症中均具有促进肿瘤细胞生长和增殖的作用^[7]。杨淑慧等^[8]研究发现,MTA1 在肺癌组织中高表达,且能够通过调控肿瘤细胞对缺氧环境的适应性,上调黏蛋白表达,进而达到促进肺癌细胞增殖的目的。此外,MTA1 参与肿瘤细胞上皮间质转化,促进细胞迁移和侵袭,进而促进肿瘤转移^[9]。邓万宁等^[10]研究发现,肺癌组织中 MTA1 的表达水平与淋巴结转移以及 TNM 分期相关,虽与本研究采用的血清样本来源不同,但结论相一致,表明老年肺癌患者血清 MTA1 表达水平可能与肺癌术前分期以及淋巴结转移相关。

PTEN 是一种抑癌基因,PTEN 缺失在多种恶性肿瘤发生发展中均广泛存在。本研究中,老年肺癌患者血清 PTEN 表达水平低于健康老年人群,且随术前分期升高而降低,淋巴结转移患者血清 PTEN 水平低于非淋巴结转移患者。PTEN 具有介导 PI3K/Akt 信号通路激活的功能,在非小细胞肺

癌患者和动物模型中均存在 PTEN 低表达,其抑制细胞增殖和迁移作用显著降低^[11]。亦有研究表明,负调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路能够抑制非小细胞肺癌细胞活性和迁移^[12]。既往研究发现,抑制 MTA1/组蛋白脱乙酰酶复合体能够增强 PTEN 的乙酰化和活化水平,从而激活 PI3K/Akt 信号通路,促进肿瘤细胞增殖和转移^[13]。结合本研究结果和既往研究,笔者认为老年肺癌患者血清 PTEN 表达水平可能与肺癌术前分期以及淋巴结转移相关。

PD-L1 主要在肿瘤细胞、免疫细胞、内皮细胞中表达,其表达水平在肿瘤进展过程中通过基因突变、转录调控而上调,进而促进肿瘤细胞免疫逃避^[14]。本研究中,老年肺癌患者血清 PD-L1 表达水平高于健康老年人群,且随术前分期升高而升高,在淋巴结转移患者中呈高表达,提示老年肺癌患者血清 PD-L1 表达水平可能与肺癌术前分期以及淋巴结转移相关。既往研究发现,非小细胞肺癌患者中 PD-L1 呈高表达,与临床分期相关^[15],与本研究结果相似。肿瘤细胞外泌体中 PD-L1 呈高表达,与 PD-1 结合诱导 T 细胞程序性死亡,机体免疫功能降低,导致肿瘤发展进程加速,促进淋巴结转移^[16]。

本研究 ROC 曲线结果显示,MTA1、PTEN、PD-L1 对老年肺癌淋巴结转移的 AUC 均高于 0.7,其中三指标联合诊断 AUC 高于单一指标,表明 MTA1、PTEN、PD-L1 联合检测对老年肺癌淋巴结转移具有较好的诊断参考价值。

综上所述,不同术前分期和不同淋巴结转移状态的老年肺癌患者 MTA1、PTEN、PD-L1 表达水平存在显著差异,三指标联合诊断对肺癌淋巴结转移的评估具有参考价值。

参考文献

[1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of

- the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [2] Vatter C, Pakala SB. Metastasis-associated protein 1: A potential driver and regulator of the hallmarks of cancer [J]. J Biosci, 2022, 47: 1-23.
- [3] Peglion F, Capuana L, Perfettini I, et al. PTEN inhibits AMPK to control collective migration [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1-12.
- [4] Sun Y, Lu D, Yin Y, et al. PTEN α functions as an immune suppressor and promotes immune resistance in PTEN-mutant cancer [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5147.
- [5] Ghosh C, Luong G, Sun Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway [J]. J Cancer, 2021, 12(9): 2735-2746.
- [6] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗规范[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygyj/s7659/201812/b21802b199814ab7b1219b87de0cae51.shtml>, 2018-12-13/2023-06-30.
- [7] Wang W, Ma M, Li L, et al. MTA1-TJP1 interaction and its involvement in non-small cell lung cancer metastasis [J]. Transl Oncol, 2022, 25: 101500.
- [8] 杨淑慧, 周琳, 李银珍, 等. MTA1 通过 HIF-1 α 上调 MTDH 基因表达促进肺癌细胞增殖与活力 [J]. 重庆医学, 2021, 50(9): 1451-1455+1460.
- [9] Li L, Liu J, Xue H, et al. A TGF- β -MTA1-SOX4-EZH2 signaling axis drives epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. Oncogene, 2020, 39(10): 2125-2139.
- [10] 邓万生, 孙振, 王伟, 等. 非小细胞肺癌组织 MAGE-A3、HIF-1 α 、MTA1 表达与临床病理参数及复发转移的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 945-949.
- [11] Lu G, Yao Y, Zhang X, et al. Deguelin Attenuates Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Metastasis by Upregulating PTEN/KLF4/EMT Signaling Pathway [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 4090346.
- [12] 陈民彪, 蔡仁中, 黄明芳, 等. miR-16-5p 靶向 PTEN/PI3K/AKT 信号通路对非小细胞肺癌细胞活性和迁移能力的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34(1): 16-20.
- [13] Ghafouri-Fard S, Bahroudi Z, Shoorei H, et al. Disease-associated regulation of gene expression by resveratrol: Special focus on the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 298.
- [14] 孔德沈玥, 王昆华, 张尊月, 等. 外泌体程序性死亡配体-1 介导肿瘤免疫逃避机制研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(10): 827-834.
- [15] 张晓敬, 赵丽华, 位嘉, 等. PD-L1 在非小细胞肺癌中的表达与临床病理特征和基因突变的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(12): 2058-2063.
- [16] Chen HL, Luo YP, Lin MW, et al. Serum exosomal miR-16-5p functions as a tumor inhibitor and a new biomarker for PD-L1 inhibitor-dependent immunotherapy in lung adenocarcinoma by regulating PD-L1 expression [J]. Cancer Med, 2022, 11(13): 2627-2643.

(上接第 1621 页)

- [2] 陈亚伦, 宋彦, 刚培, 等. 炎症指标对进展性脑梗死病灶损害程度影响以及对疾病进展方向预测效能的评价 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(2): 163-166.
- [3] 苏佩琼, 赵汉儒, 张翠兰, 等. 贝前列素钠联合前列地尔对老年早期糖尿病肾病患者 LAP、PCX 及 NF- κ B 活性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4): 730-733.
- [4] 李马伯艳, 辛相如, 陆阁玲, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1 信号通路探讨黄连温胆汤改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 1-11.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 巫嘉陵, 王纪佐, 王世民, 等. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度 [J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(2): 4.
- [7] 滕诗宇, 隋汝波, 张磊. 利拉鲁肽治疗急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者脑白质纤维束改变的临床研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7): 734-737.
- [8] 张剑, 刘芳怡, 陈源, 等. 丁苯酞序贯联合常规药物治疗脑梗死合并颈内动脉中重度狭窄患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1851-1854.
- [9] 史冬梅, 杨兴东, 刘磊. 急性缺血性脑梗死患者并发脑微出血的危险因素分析及其与动态动脉硬化指数的关系 [J]. 山东医药, 2021, 61(11): 70-72.
- [10] 樊德慧, 韩宇博, 邹国良, 等. 黄连温胆汤对胰岛素抵抗大鼠肝脏脂质蓄积的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 59-64.
- [11] 李煜, 唐洪涛, 高辉. 老年股骨颈骨折术后经壮骨活血汤治疗后的 BGP、BALP 及 DD 水平变化 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3): 379-382.

新生儿败血症PCT、hs-CRP、IL-6表达水平与疾病严重程度 的关系及其对患儿并发化脓性脑膜炎的预测价值

方飞* 李云 顾涛

【摘要】目的 探讨新生儿败血症降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)表达水平与疾病严重程度关系及其对患儿并发化脓性脑膜炎的预测价值。方法 选取安徽医科大学附属滁州医院2017年4月至2022年8月97例新生儿败血症患儿纳入败血症组,依照新生儿危重病例评分(NCIS)结果将患儿分为非危重组($n=36$ 例)、危重组($n=33$ 例)、极危重组($n=28$);另选取同期健康新生儿60名作为对照组,比较不同组别血清PCT、hs-CRP、IL-6水平差异,分析血清指标与疾病严重程度关系,并依照患儿化脓性脑膜炎并发情况将败血症组患儿分为化脑组($n=15$)及非化脑组($n=82$),分析血清指标对化脓性脑膜炎发生的预测价值。结果 败血症组血清PCT、hs-CRP、IL-6水平高于对照组,差异有统计学意义($t=28.069$ 、 19.018 、 19.512 , $P<0.05$);不同病情严重程度患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较,极危重组>危重组>非危重组,差异有统计学意义($F=33.271$ 、 26.203 、 23.755 , $P<0.05$);Spearman相关性分析显示,血清PCT、hs-CRP、IL-6水平与患儿疾病严重程度呈正相关($r=0.617$ 、 0.563 、 0.494 , $P<0.05$);血清PCT、hs-CRP、IL-6水平联合检测评估非危重组与危重组ROC曲线下面积为0.892,高于各项指标单独检测,联合检测评估危重组与极危重组ROC曲线下面积为0.895,高于各项指标单独检测($P<0.05$);化脑组患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6水平高于非化脑组,差异有统计学意义($t=4.024$ 、 2.932 、 3.485 , $P<0.05$);血清PCT、hs-CRP、IL-6水平联合检测预测患儿化脓性脑膜炎并发情况ROC曲线下面积为0.832,高于各项指标单独检测($P<0.05$)。结论 新生儿败血症患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6呈现高表达,且其高表达状态与疾病严重程度相关,并可在一定程度上预示患儿化脓性脑膜炎发生风险。

【关键词】 新生儿败血症;化脓性脑膜炎;降钙素原;超敏C反应蛋白;白介素6

Relationship between PCT, hs-CRP, IL-6 levels and disease severity in neonatal sepsis and their predictive value in children with purulent meningitis

FANG Fei*, LI Yun, GU Tao

(Department of Neonatology, Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chuzhou, Anhui, China, 239001)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between the expression levels of procalcitonin (PCT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6) and the disease severity in neonatal sepsis and their predictive value in children with purulent meningitis. **Methods** A total of 97 children with neonatal sepsis in Chuzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University from April 2017 to August 2022 were selected as the sepsis group. According to the results of neonatal critical illness score (NCIS), the children were divided into the non-critical group ($n=36$), the critical group ($n=33$) and the extremely critical group ($n=28$). Another 60 healthy newborns in the same period were selected as the control group. The differences of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in different groups were compared, and the relationship between

基金项目:滁州市科技计划项目(201602)

作者单位:安徽医科大学附属滁州医院新生儿科,安徽,滁州 239001

*通信作者:方飞, E-mail:Frank15855010325@163.com

serum indicators and disease severity was analyzed. According to the concurrent situation of purulent meningitis in children, the children in the sepsis group were divided into the purulent meningitis group ($n=15$) and the non-purulent meningitis group ($n=82$), and the predictive value of serum indicators for purulent meningitis was analyzed. **Results** The levels of serum PCT, hs-CRP and IL-6 in the sepsis group were significantly higher than those in the control group ($t=28.069, 19.018, 19.512, P<0.05$). The levels of serum PCT, hs-CRP and IL-6 in children with different severity of illness were compared, and the extremely critical group > the critical group > the non-critical group, the difference was statistically significant ($F=33.271, 26.203, 23.755, P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels were positively correlated with the severity of the disease ($r=0.617, 0.563, 0.494, P<0.05$). The area under the ROC curve of combined detection of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in the non-critical group and the critical group was 0.892, which was higher than that of the individual detection of each indicator. The area under the ROC curve of combined detection in the critical group and the extremely critical group was 0.895, which was higher than that of single detection of each indicator ($P<0.05$). The levels of serum PCT, hs-CRP and IL-6 in the PM group were higher than those in the non-PM group ($t=4.024, 2.932, 3.485, P<0.05$). The area under ROC curve of combined detection of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in predicting the occurrence of purulent meningitis in children was 0.832, which was higher than that of single detection of each index ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of PCT, hs-CRP and IL-6 in children with neonatal sepsis are highly expressed, and their high expression status is related to the severity of the disease, and can predict the risk of purulent meningitis in children to a certain extent.

[KEY WORDS] Neonatal sepsis; Purulent meningitis; Procalcitonin; Hypersensitive C-reactive protein; Interleukin 6

新生儿败血症早期缺乏特异性表现,再加上新生儿免疫功能不全等,病情可呈暴发性发展,若不能及早诊断和干预,将严重威胁患儿生命安全^[1]。化脓性脑膜炎为败血症常见并发症,化脓性细菌引起蛛网膜、软脑膜、脑脊液等感染,致残致死率均较高^[2]。因此,对新生儿败血症早期识别和评估,是减少并发症发生风险,改善预后的关键环节之一。降钙素原(procalcitonin, PCT)为细菌感染的特异诊断指标,新生儿期其表达不受缺氧、窒息损伤导致的急性应激影响,而与新生儿细菌感染程度相关^[3]。超敏C反应蛋白(hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP)属于急性相蛋白,机体未处于炎症状态下其表达水平较低,而在炎症早期阶段其表达水平可迅速升高,参与早期免疫^[4]。白介素6(Interleukin-6, IL-6)为活化的T、B细胞等分泌的炎性因子,在感染、应激等反应时迅速产生,具强烈致炎作用。本研究分析了血清PCT、hs-CRP、IL-6水平与新生儿败血症疾病严重程度的关系,分析其对化脓性脑膜炎发生的预测价值,旨在为临床疾病治疗提供参考,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽医科大学附属滁州医院2017年4月

至2022年8月97例新生儿败血症患儿入败血症组,其中男64例,女33例;胎龄平均(39.03 ± 1.14)周;出生体质量平均(3174.51 ± 387.26)g;日龄平均(10.24 ± 3.81)d。纳入标准:①符合中华医学会儿科学会《新生儿败血症诊疗方案》^[5]诊断;②入院前未接受过抗感染相关治疗。排除标准:①合并先天免疫缺陷或梅毒感染;②合并凝血功能障碍或代谢疾病;③合并心、肝、肾等器质功能严重疾病;④存在染色体异常、先天畸形等;⑤出生或围生期间缺氧窒息或颅内出血者;⑥合并新生儿肺炎等感染性疾病;⑦临床资料不全。另选取同期健康新生儿60名作为对照组,其中男41名,女19名;胎龄平均(39.51 ± 1.08)周;出生体质量平均(3203.38 ± 350.37)g;日龄平均(10.10 ± 3.25)d。两组性别、胎龄、出生体质量、日龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患儿监护人知情同意。

1.2 方法

所有纳入新生儿均于入院时抽取5 mL空腹手臂静脉血,注入采血管,离心(转速3 500 r/min、时间10 min),分离血清,血清PCT、IL-6水平测定采用电化学发光免疫测定法,通过电化学发光全自动免疫分析系统(瑞士ROCHE, Cobas E 411)检测;hs-CRP水平测定采用乳胶免疫比浊法,通过全

自动生化分析仪(日立,7180)检测,试剂盒来自日本SEKISUI公司,严格按操作规程操作。

1.3 疾病严重程度评估^[6]

采用新生儿危重病例评分(Neonatal intensive illness score, NCIS)^[6],依照患儿疾病诊断后生理参数与实验室结果,根据呼吸、血压、PH、心率、血钠、血钾、动脉血氧分压、红细胞压积、肌酐、胃肠表现、血尿素氮最差值评分,非危重:>90分;危重:70~90分;极危重:<70分。

1.4 化脓性脑膜炎诊断^[7]

参照《褚福堂实用儿科学》^[7]诊断,具感染与化脓性脑膜炎表现,脑脊液化验结果符合疾病诊断或培养出相应细菌。疾病临床表现包括:①体温波动异常,精神反应不正常、惊厥、面色发暗等;②颅内压升高:前囟膨隆、颅缝裂开、脑膜刺激征;③脑脊液:测定机体白细胞计数水平,足月儿:日龄<1周、≥1周者分别>32×10⁶/L、>10×10⁶/L;早产儿:>29×10⁶/L。多核>0.57~0.61,糖降低,蛋白升高;④脑脊液培养可见细菌。满足1~3条即可临床诊断,满足第4条可明确诊断。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据分析统计。计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述,多组间比较采用F检验,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料用n(%)描述,组间比较通过 χ^2 检验。采用Spearman分析血清指标与疾病严重程度的相关性,绘制受试者工作曲线(ROC)评估血清指标对患儿病情评估以及并发症预测价值,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 败血症组与对照组血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较

败血症组血清PCT、hs-CRP、IL-6水平高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 败血症组与对照组血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels between sepsis group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
败血症组	97	4.76±1.23	21.46±6.73	71.74±20.02
对照组	60	0.29±0.09	4.73±1.29	19.93±5.87
t值		28.069	19.018	19.512
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较

不同病情严重程度患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较,极危重组>危重组>非危重组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 不同病情严重程度患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in children with different severity of disease ($\bar{x} \pm s$)

严重程度	n	PCT(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
非危重组	36	3.35±1.04	16.98±3.81	57.24±14.13
危重组	33	4.97±1.44	22.45±5.34	72.80±19.36
极危重组	28	6.33±1.89	26.05±6.06	89.13±21.79
F值		33.271	26.203	23.755
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清PCT、hs-CRP、IL-6水平与疾病严重程度的相关性分析

Spearman相关性分析显示,血清PCT、hs-CRP、IL-6水平与患儿疾病严重程度呈正相关(r=0.617、0.563、0.494,P<0.05)。

2.4 血清PCT、hs-CRP、IL-6水平对患儿疾病严重程度评估效能分析

血清PCT、hs-CRP、IL-6水平联合检测评估非危重组与危重组ROC曲线下面积为0.892,高于各项指标单独检测的0.791、0.808、0.780,差异有统计学意义(P<0.05);血清PCT、hs-CRP、IL-6水平联合

表3 血清PCT、hs-CRP、IL-6水平对患儿疾病严重程度评估效能分析

Table 3 Efficacy analysis of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in evaluating the severity of disease in children

严重程度	指标	临界值	AUC	95% CI	敏感度	特异度
非危重组与危重组	PCT	4.1 ng/mL	0.791	0.690~0.892	0.8182	0.6667
	hs-CRP	19.4 mg/L	0.808	0.717~0.908	0.7879	0.6944
	IL-6	65.3 pg/mL	0.780	0.673~0.886	0.8788	0.6667
	联合检测		0.892	0.823~0.961	0.8182	0.8889
危重组与极危重组	PCT	5.6 ng/mL	0.773	0.642~0.903	0.7857	0.6667
	hs-CRP	24.9 mg/L	0.772	0.653~0.891	0.8214	0.6061
	IL-6	84.1 pg/mL	0.791	0.679~0.903	0.8571	0.6364
	联合检测		0.895	0.800~0.990	0.8214	0.8788

检测评估危重组与极危重组 ROC 曲线下面积为 0.895, 高于各项指标单独检测 0.773、0.772、0.791, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1、2。

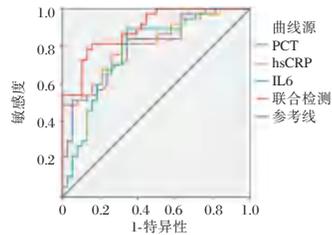


图 1 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平评价非危重组与危重组患儿效能分析

Figure 1 Efficacy analysis of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in evaluating non-critical and critical children

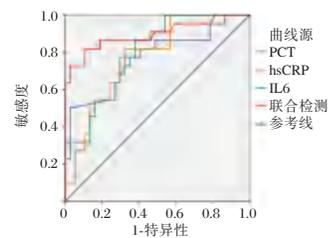


图 2 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平评价危重组与极危重组患儿效能分析

Figure 2 Efficacy analysis of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in evaluating children with critical and extremely critical groups

2.5 化脑组及非化脑组血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平比较

新生儿败血症患儿中并发化脓性脑膜炎患儿血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平高于未并发化脓性脑膜炎患儿, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 化脑组及非化脑组血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels between PM group and non-PM group ($\bar{x} \pm s$)

严重程度	n	PCT (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
化脑组	15	5.51±1.02	24.89±3.03	82.20±18.58
非化脑组	82	4.62±0.74	20.83±5.19	69.83±11.30
t 值		4.024	2.932	3.485
P 值		<0.001	0.004	0.001

2.6 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平对患儿并发化脓性脑膜炎的预测价值

新生儿败血症患儿血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平联合检测预测患儿并发化脓性脑膜炎 ROC

曲线下面积为 0.832, 高于各项指标单独检测 ROC 曲线面积 0.709、0.687、0.716 ($P < 0.05$)。见表 5、图 3。

表 5 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平对患儿并发化脓性脑膜炎的预测价值

Table 5 Predictive value of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in children with purulent meningitis

指标	临界值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度
PCT	5.90 ng/mL	0.709	0.571~0.862	0.7333	0.6341
hs-CRP	23.40 mg/L	0.687	0.561~0.813	0.8667	0.5244
IL-6	76.30 pg/mL	0.716	0.608~0.825	0.8667	0.5732
联合检测		0.832	0.757~0.952	0.8000	0.7805

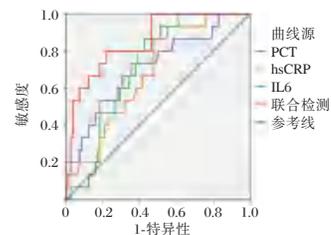


图 3 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平对患儿并发化脓性脑膜炎的预测价值

Figure 3 The predictive value of serum PCT, hs-CRP and IL-6 levels in children with purulent meningitis

3 讨论

以往新生儿败血症诊断主要通过血培养, 培养时间较长, 易受外界干扰, 准确率掌控存在一定的难度, 临床常需借助炎症性指标来识别感染^[8]。既往研究显示^[9]血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平检测均可在一定程度上辅助临床新生儿败血症的诊断。

PCT 是降钙素前体物质, 生理条件下主要由甲状腺滤泡旁细胞分泌生成, 严重感染状态下, 外周血 PCT 水平增高明显^[10]。本研究显示, 新生儿败血症患儿血清 PCT 呈现高表达, 且与患儿疾病严重程度呈现正相关。败血症本质是在于病原菌毒素入血, 引起全身炎症反应, 炎症因子经循环血流到达各个组织脏器, 导致器官损伤, PCT 水平可间接反映病情严重程度^[11]。本研究结果显示血清 PCT 评估患儿非危重与危重、危重与极危重状态, 具有一定的评估效能。本研究也显示新生儿败血症患儿血清 hs-CRP 水平高于健康新生儿, 且随着患儿疾病程度加重而进一步升高, hs-CRP 含量观察可有效监测炎症状态, 其含量与感染危重程度

呈现正相关。Shang等^[12]研究表明,血清hs-CRP水平与新生儿败血症密切相关,参与有关炎症及免疫反应,可作为新生儿临床分度和预后评估指标之一。

本研究显示,IL-6水平与败血症患儿危重病例评分有良好的相关性。作为重要促炎因子,IL-6在败血症早期即可出现明显升高,且其升高趋势与疾病程度及持续时间相关,是导致全身器官损伤的重要炎性因子,血清IL-6水平可反映患儿疾病严重程度^[13]。本研究联合上述PCT、hs-CRP、IL-6三项指标共同检测评估患儿疾病严重程度,三项指标联合检测评估患儿非危重与危重、危重与极危重状态,进一步弥补了单一诊断的不足,提高了诊断效能。

新生儿因血脑屏障、免疫功能发育尚不完善,败血症发生后,感染易扩散,累及中枢神经系统,并发化脓性脑膜炎^[14]。本研究中新生儿败血症并发脑膜炎发生率达15.46%,且败血症患儿发生化脓性脑膜炎者血清PCT、hs-CRP、IL-6水平均高于未发生化脓性脑膜炎者,血清PCT、hs-CRP、IL-6三项指标联合预测患儿并发化脓性脑膜炎曲线下面积均高于单一检测,可为败血症患儿化脓性脑膜炎的发生提供早期指导。分析原因可能是血清PCT、hs-CRP、IL-6水平升高表明炎性因子导致的机体损伤增强,炎性介质拮抗作用降低,促炎/抗炎细胞因子动态平衡打破,机体免疫受损,提高了化脓性脑膜炎发生风险,与此同时PCT、hs-CRP、IL-6进入血液循环,可进一步刺激炎性细胞介质释放,导致全身炎症反应综合征,引发内环境紊乱、免疫受损,甚至多器官功能衰竭等,对患儿预后造成严重威胁。

综上所述,新生儿败血症患儿血清PCT、hs-CRP、IL-6呈现高表达,且其高表达状态与疾病严重程度相关,并可在一定程度上预示患儿化脓性脑膜炎发生风险。

参考文献

- [1] Obiero CW, Williams P, Murunga S, et al. Randomised controlled trial of fosfomycin in neonatal sepsis: pharmacokinetics and safety in relation to sodium overload [J]. *Arch Dis Child*, 2022, 107(9): 802-810.
- [2] López López S, Del Rosal T, Jiménez Bueno S, et al. Septicemia and meningitis associated with Haemophilus influenzae type b vaccine failure [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2021, 39(8): 417-418.
- [3] Huynh HH, Delatour V, Derbez-Morin M, et al. Candidate high-resolution mass spectrometry-based reference method for the quantification of procalcitonin in Human serum using a characterized recombinant protein as a primary calibrator [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(10): 4146-4154.
- [4] Jethani S, Bhutani N, Yadav A. Diagnostic utility of combined immature and total neutrophil counts along with C-reactive protein in early detection of neonatal sepsis: A cross-sectional study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 77(9): 103589.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(20): 897-899.
- [6] 魏克伦, 陈克正. 新生儿危重病例评分法(草案)[J]. *中国实用儿科杂志*, 2001: 49.
- [7] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福堂实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1013-1019.
- [8] Omran A, Ali Y, Abdalla MO, et al. Salivary Interleukin-6 and C-Reactive protein/Mean platelet volume ratio in the diagnosis of late-onset neonatal pneumonia [J]. *J Immunol Res*, 2021, 18(10): 887-889.
- [9] 陈章宇, 朱惠芳, 罗开源. 脐血CRP、PCT、IL-6对新生儿早发型败血症的诊断价值分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8): 6-10.
- [10] 刘倩, 刘雪琴, 员丽, 等. 外周血T淋巴细胞亚群与PCT在新生儿败血症诊断及预后评估中的应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12): 1786-1790.
- [11] Liu Y, Wang R, Cheng J, et al. Ratio of serum procalcitonin to monocytic HLA-DR as a reliable parameter in prognosis prediction of sepsis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519(8): 94-100.
- [12] Shang YX, Zheng Z, Wang M, et al. Diagnostic performance of neutrophil CD64 index, procalcitonin, and C-reactive protein for early sepsis in hematological patients [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(7): 2127-2137.
- [13] 康虹阳, 刘洁, 陈哲, 等. 真性红细胞增多症患者外周血JAK/STAT信号通路中关键因子表达意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(5): 861-865.
- [14] 方瑞, 都鹏飞. 血清高敏C-反应蛋白联合降钙素原对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的预测价值[J]. *重庆医学*, 2019, 48(23): 4020-4023.

新生儿高胆红素血症与 *UGT1A1* 基因突变的关系研究

冯芝¹ 王程锋¹ 贺权¹ 豆鹏产^{2*}

[摘要] 目的 分析新生儿高胆红素血症与 *UGT1A1* 基因突变的关系。方法 选取2021年1月至2022年1月古蔺县人民医院收治的新生儿高胆红素血症患儿100例为观察组,选择同期体检健康新生儿50名为对照组。比较两组 *UGT1A1* 基因检测结果及一般资料,运用多因素 *Logistic* 回归分析新生儿高胆红素血症的危险因素。结果 观察组的血清总胆红素显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 *UGT1A1* 基因启动子区共发现 TATA 错义突变47例,观察组35例,对照组12例,观察组的 TATA(TA)6/7 错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 *UGT1A1* 基因第1外显子区共发现 P229Q 错义突变8例,其中观察组7例,对照组1例,观察组的 P229Q(TA)6/7 错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 *UGT1A1* 基因1外显子区共发现 G71R 错义突变33例,其中观察组18例,对照组15例,观察组的 G71R(TA)6/7 错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多因素 *Logistic* 回归分析结果显示,G71R 错义突变是新生儿高胆红素血症的独立危险因素 ($OR = 5.376, P < 0.05$)。结论 新生儿高胆红素血症的发生和 G71R 错义突变有关,*UGT1A1* G71R 错义突变可能是该病发生的危险因素,*UGT1A1* G71R 错义突变可能会提高新生儿高胆红素血症的发病率,该项研究可为临床发生不明原因新生儿高胆红素血症提供检测依据。

[关键词] 新生儿;高胆红素血症;基因检测;危险因素

Study on the relationship between neonatal hyperbilirubinemia and *UGT1A1* gene mutation

FENG Zhi¹, WANG Chengfeng¹, HE Quan¹, DOU Pengchan^{2*}

(1. Department of Laboratory Medicine, Gulin County People's Hospital, Luzhou, Sichuan, China, 646500;

2. Department of Laboratory Medicine, Joint Logistics Support Force 987 Hospital, Baoji, Shaanxi, China, 721000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the association between neonatal hyperbilirubinemia and mutations in the *UGT1A1* gene. **Methods** 100 cases of neonatal hyperbilirubinemia admitted to Gulin County People's Hospital between January 2021 and January 2022 were selected as the observation group, and 50 healthy newborns with physical examination during the same period were selected as the control group. The *UGT1A1* gene test results and general information between the two groups were compared, and the risk factors of neonatal hyperbilirubinemia were analyzed by multifactorial logistic regression. **Results** A total of 47 cases of TATA box insertion mutations were found in the promoter region of *UGT1A1* gene, 35 cases in the observation group and 12 cases in the control group, and the distribution of genes and gene frequency of TATA box (TA) 6/7 insertion mutations in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). A total of 8 cases of P229Q missense mutation were found in the exon 1 region of *UGT1A1* gene, including 7 cases in the observation group and 1 case in the control group, and the distribution and gene frequency of P229Q (TA) 6/7 missense mutation gene in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). A total of

基金项目:四川省卫计委科研课题(19PJ1038)

作者单位:1.古蔺县人民医院检验科,四川,泸州 646500

2.联勤保障部队第九八七医院检验科,陕西,宝鸡 721000

*通信作者:豆鹏产, E-mail:18392701208@163.com

33 cases of G71R missense mutation were found in exon 1 region of *UGT1A1* gene, of which 18 cases were in the observation group and 15 cases were in the control group, and the distribution and gene frequency of G71R (TA) 6/7 missense mutation gene in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of multifactorial logistic regression analysis showed that G71R missense mutation was an independent risk factor for neonatal hyperbilirubinemia ($OR = 5.376$, $P < 0.05$). **Conclusion** The occurrence of neonatal hyperbilirubinemia is associated with G71R missense mutation, *UGT1A1* G71R missense mutation may be a risk factor for the occurrence of this disease, *UGT1A1* G71R missense mutation may increase the incidence of neonatal hyperbilirubinemia, this study can provide a basis for the detection of clinically occurring unexplained neonatal hyperbilirubinemia.

[KEY WORDS] Neonate; Hyperbilirubinemia; Genetic testing; Risk factors

新生儿高胆红素血症又称新生儿黄疸,是新生儿期最常见的表现之一^[1]。新生儿高胆红素血症又可以分为生理性黄疸和病理性黄疸^[2]。一般来说,生理性黄疸情况良好,在足月婴儿出生后2~3 d出现,4~5 d达到高峰,5~7 d消退,最长延迟2周,血清总胆红素最高不超过12.9 mg/dL,这种情况不需要特殊治疗;病理性黄疸发生在出生后24 h内,持续时间长,足月儿超过2周,早产儿超过4周,血清总胆红素值相对较高,超过12.9 mg/dL,血清共轭胆红素值超过2 mg/dL^[3]。随着分子生物学的快速发展,目前对于新生儿高胆红素血症研究的重点转移到与胆红素代谢有关的酶的基因突变方面。有研究显示,二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, *UGT1A1*)基因启动子和编码区的突变可导致*UGT1A1*酶活性降低或消失,从而阻碍游离胆红素的葡萄糖醛酸化,降低胆红素代谢,使血清游离胆红素水平升高,导致新生儿高胆红素血症的发生^[4]。有专家认为,*UGT1A1*基因的突变与新生儿高胆红素血症有关^[5]。本研究旨在分析新生儿高胆红素血症与*UGT1A1*基因突变的关系,以期为临床治疗新生儿高胆红素血症提供帮助,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月古蔺县人民医院收治的新生儿高胆红素血症患儿100例为观察组,其中男80例,女20例;孕周为37~42周,平均孕周为(39.6±2.2)周;出生体重为3 200~3 456 g,平均体重为(3 328.6±122.2)g,病程为1~6 d,平均病程(3.5±1.6)d;选择同期体检健康新生儿50名为对照组,其中男38名,女12名;孕周为37~42周,平均孕周为(39.1±2.2)周;出生体重为3 200~3

457 g,平均体重为(3 327.6±122.1)g。高胆红素血症符合《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》^[6]的诊断标准。观察组纳入标准:①均为胎龄≥37周;②黄疸发生在出生后2周内;③血清胆红素升高且以游离胆红素升高为主。观察组排除标准:①之前经过特殊治疗;②低体重、营养不良患儿;③先天性消化道畸形。患儿监护人已签署知情同意书,本研究经院医学伦理委员会审核、通过。

1.2 方法

观察组常规给予双面蓝光箱进行间断蓝光照射,同时给予苯巴比妥钠(上海信谊药厂有限公司)5 mg/kg·d连续喂服。在必要情况下给予碱化尿液、人血白蛋白和丙种球蛋白静脉滴注。

1.3 检测方法

1.3.1 血样采集和DNA提取

采集2 mL静脉血,用乙二胺四乙酸二钠盐抗凝,用Invitrogen-血液DNA提取试剂盒-赛默飞提取DNA并保存在-20℃待检。

1.3.2 基因检测

聚合酶链反应(PCR)引物根据文献数据设计。引物序列,上游引物:5'-GTC ACG TGACAC AGT CAA AC-3'。下游引物:5'-GTC CCACTC CAA TAC ACA C-3'。扩增片段为启动子区域的TATA盒和整个外显子1,片段长度为987 bp(引物序列由上海生物工程服务有限公司合成)。反应体系:25 μL 2xEs Taq MasterMix(染料),上游和下游引物各2 μL,模板DNA 200 ng,去离子水50 μL。反应过程如下:在LD-PCR1荧光PCR仪器上94℃预变性2 min,94℃变性30 s,58℃退火30 s,72℃延伸30 s,循环35次,72℃再延伸2 min。2%琼脂糖凝胶电泳用于确定PCR产物是否为扩增的目的基因片段。以100 bp Ladder DNA Marker(康为世纪公司)作为片段大小参照物。每次取5 μL

PCR产物在120 V下电泳30 min。用紫外凝胶显像系统对凝胶进行显像和成像。合格PCR产物在1~2天内被送往华大基因技术有限公司进行基因检测。

1.4 统计学分析

应用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析,应用Shapiro-Wilk进行正态性检验,对符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以

$n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确概率计算。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

观察组的血清总胆红素显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

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

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

	<i>n</i>	性别(%)		孕龄(周)	分娩方式		总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
		男	女		顺产	剖腹产	
观察组	100	80(80.0)	20(20.0)	39.6 \pm 2.2	60(60.0)	40(40.0)	247.3 \pm 34.6
对照组	50	38(76.0)	12(24.0)	39.1 \pm 2.2	24(48.0)	26(52.0)	124.6 \pm 36.2
χ^2 值		0.318		1.607	1.948		24.503
<i>P</i> 值		0.573		0.111	0.163		<0.001

2.2 UGT1A1 基因检测结果

在UGT1A1基因启动子区共发现TATA错义突变47例,观察组35例,对照组12例,观察组的TATA(TA)6/7错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。在UGT1A1基因第1外显子区共发现P229Q错义突变8例,其中观察组7例,对照组1例,观察组的P229Q(TA)6/7错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表2 两组UGT1A1 TATA基因型分布以及等位基因频率比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of UGT1A1 TATA box genotype distribution and allele frequency between the two groups [$n(\%)$]

	<i>n</i>	基因型分布			等位基因频率	
		纯合子(A/A)	杂合子(A/G)	野生型(G/G)	A	G
观察组	100	15(15.00)	20(20.0)	65(65.0)	150(75.0)	50(25.0)
对照组	50	5(10.0)	7(14.0)	38(76.0)	80(80.0)	20(20.0)
χ^2 值		0.721	0.813	1.875	0.932	
<i>P</i> 值		0.396	0.367	0.171	0.334	

表3 两组UGT1A1 P229Q基因型分布以及等位基因频率比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of UGT1A1 P229Q genotype distribution and allele frequency between the two groups [$n(\%)$]

	<i>n</i>	基因型分布			等位基因频率	
		纯合子(A/A)	杂合子(A/G)	野生型(G/G)	A	G
观察组	100	3(3.0)	4(4.0)	93(93.0)	130(65.0)	70(35.0)
对照组	50	0(0.0)	1(2.0)	49(98.0)	60(60.0)	40(40.0)
χ^2 值		0.383	0.026	1.651	0.718	
<i>P</i> 值		0.536	0.872	0.199	0.397	

在UGT1A1基因1外显子区共发现G71R错义突变33例,其中观察组18例,对照组15例,观察组的G71R(TA)6/7错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组UGT1A1 G71R基因型分布以及等位基因频率比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of UGT1A1 G71R genotype distribution and allele frequency between the two groups [$n(\%)$]

	<i>n</i>	基因型分布			等位基因频率	
		纯合子(A/A)	杂合子(A/G)	野生型(G/G)	A	G
观察组	100	7(7.0)	12(12.0)	81(81.0)	135(67.5)	65(27.5)
对照组	50	15(30.0)	0(0.0)	35(70.0)	50(50.0)	50(50.0)
χ^2 值		14.089	12.766	2.301	8.637	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.129	0.003	

2.3 影响新生儿高胆红素血症的多因素分析

多因素Logistic回归分析结果显示,G71R错义突变是新生儿高胆红素血症的独立危险因素($OR=5.376, P < 0.05$)。见表5、6。

表5 影响新生儿高胆红素血症的变量赋值

Table 5 Assignment of variables affecting neonatal hyperbilirubinemia

变量类别	变量名称	新生儿高胆红素血症
因变量	新生儿高胆红素血症	1=发生;0=未发生
自变量	G71R错义突变	1=基因型分布、等位基因频率发生突变;0=基因型分布、等位基因频率未发生突变

表6 影响新生儿高胆红素血症的多因素 Logistic 回归分析
Table 6 Logistic regression analysis of multiple factors affecting neonatal hyperbilirubinemia

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95% CI	P值
G71R 错义突变	1.682	0.633	7.061	5.376	1.555~18.591	0.008

3 讨论

高胆红素血症是指胆红素代谢和排泄的正常途径发生改变,导致血清胆红素值超过正常范围,并导致皮肤、巩膜或其他器官呈黄色的病症,常见于早产儿^[7]。由于新生儿的胆管尚未发育完全,无法及时排出游离胆红素,导致胆红素在体内过度积聚,进而引起黄疸。体外研究表明,胆红素是 *UGT1A1* 酶的底物,而 *UGT1A1* 酶是肝脏中参与胆红素代谢的唯一酶^[8]。因此临床怀疑除了已知的黄疸原因外,不明原因的新生儿高胆红素血症的发生与 *UGT1A1* 基因的突变有关^[9]。

全世界范围内距今已发现 300 多种 *UGT1A1* 的突变类型,而胆红素病症的突变方式主要包括插入突变、错义突变、缺失突变三种^[10]。本研究结果显示,观察组的 G71R(TA)6/7 错义突变基因分布、基因频率均高于对照组,提示 G71R(TA)6/7 突变基因和新生儿高胆红素血症有关。分析其原因在于,有机阴离子转运多肽(OATPs)是一组在 G71R 生物膜上发现的转运蛋白,对生物体内各种内源性和外源性物质的摄取和清除非常重要^[11]。而新生儿高胆红素血症的严重程度取决于 G71R 基因的不同突变对蛋白质功能的影响。突变的 G71R 基因的翻译产物因为其氨基酸序列与正常 G71R 不同,从而失去了正常 G71R 的功能,导致原有基因不能折叠产生正常 G71R 的三维结构。而 G71R(TA)6/7 错义突变引起了单氨基酸替换,导致原有蛋白质结构改变,从而影响蛋白质或酶的生物功能。本研究结果与 Shibasaki 等^[12]的研究结果一致。

本研究进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,G71R 错义突变是新生儿高胆红素血症的独立危险因素。分析其原因在于,由于大脑的特殊结构,血脑屏障在很大程度上决定了大脑中的内源性物质的浓度^[13]。G71R 是血脑屏障的一个重要转运体,影响着胆红素进入大脑的程度,G71R 在原代脑微血管内皮细胞上的表达证实 G71R 是一种重要的转运体,其作为一种转运体存在于肝

脏中,参与胆红素的代谢^[14]。肝细胞的基底膜含有许多转运体,促进胆盐、一些可溶性有机脂质底物的吸收,包括胆红素等内源性底物、药物和外源性物质。而人体的吸收主要靠 Na⁺ 依赖性和非 Na⁺ 依赖性转运体,G71R 基因是一种非 Na 依赖性转运体,对底物的亲和力很广,负责吸收未结合的胆盐、胆红素化合物、甲状腺激素、中性粒细胞、大量的药物和外源性物质,对体内胆红素的代谢有重大影响。本研究结果符合 Walker-Pizarro 等^[15]的研究。

综上所述,新生儿高胆红素血症的发生和 G71R 错义突变有关,*UGT1A1*G71R 错义突变可能是该病发生的危险因素,*UGT1A1*G71R 错义突变可能会提高新生儿高胆红素血症的发病率,该项研究可为临床发生不明原因新生儿高胆红素血症提供检测依据。

参考文献

- [1] 张萍,张智慧,滕光英,等. 等位基因特异扩增实时定量 PCR 检测新生儿高胆红素血症相关基因 *SLCO1B1* A388G 多态性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(14): 1094-1096.
- [2] Qattee I, Farghaly MAA, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity in hospitalized neonates: analysis of the US Database[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(7): 1662-1668.
- [3] Hulzebos CV, Vitek L, Coda ZCD, et al. Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(2): 272-276.
- [4] Kuitunen I, Kiviranta P, Sankilampi U, et al. Ursodeoxycholic acid as adjuvant treatment to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(9): 589-597.
- [5] Hulzebos CV, Vitek L, Coda ZCD, et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(2): 277-283.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [7] Huen KH, Fong C, Roach G, et al. Is hyperbilirubinemia a contraindication for neonatal circumcision? a survey of practice patterns of pediatric urologists and a review of the literature[J]. *J Pediatr Urol*, 2021, 17(1): 88.e1-88.e6.
- [8] Monzani A, Remorgida V, Rabbone I. High rates of neonatal polycythemia and hyperbilirubinemia during the first phase of COVID-19 pandemic in Italy: a single-center experience[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 100.

经脐单孔腹腔镜治疗小儿复杂性阑尾炎 IL-6、Cor 及 ACTH 的影响

王祎波¹ 胡江涛¹ 张小坤^{2*}

【摘要】 目的 分析经脐单孔腹腔镜治疗小儿复杂性阑尾炎白介素-6(IL-6)、皮质醇(Cor)及促肾上腺皮质激素(ACTH)的间接影响。方法 选取2015年12月至2022年12月秦皇岛市第二医院普外科收治的复杂阑尾炎患儿201例,根据手术方案不同分为传统开腹阑尾切除(对照组)98例和经脐单孔腹腔镜术(UOTLA)(研究组)103例。对比两组手术指标、炎症相关因子[C反应蛋白(CRP)、IL-6、白细胞计数(WBC)]、免疫相关因子(CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺)、应激指标(Cor、ACTH)及并发症发生情况。结果 研究组手术时间、切口长度、术后肛门排气时长、引流时间均明显短于对照组,失血量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组CRP、IL-6水平低于对照组,WBC水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组CD³⁺、CD⁴⁺水平高于对照组,CD⁸⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组术后Cor及ACTH水平均上升,且研究组Cor及ACTH水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组(1.94%)并发症总发生率明显低于对照组(11.22%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 应用UOTLA治疗小儿复杂性阑尾炎具有损伤小、恢复快、安全性高等优势,可降低手术损伤对免疫相关因子的影响,改善机体炎症反应,使应激反应得到一定控制,可在临床中广泛推广应用。

【关键词】 经脐单孔腹腔镜; 小儿复杂性阑尾炎; IL-6; Cor; ACTH

Effect of transumbilical single-port laparoscopy on IL-6, Cor and ACTH in children with complicated appendicitis

WANG Yibo¹, HU Jiangtao¹, ZHANG Xiaokun^{2*}

(1. Department of General Surgery, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600; 2. Department of Pediatrics, the Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei, China, 066600)

【ABSTRACT】 **Objective** To analyze the indirect effects of transumbilical single-port laparoscopic treatment on interleukin-6 (IL-6), cortisol (Cor) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) in children with complex appendicitis. **Methods** A total of 201 children with complex appendicitis admitted to the Department of General Surgery of the Second Hospital of Qinhuangdao City from December 2015 to December 2022 were selected. According to different surgical plans, they were divided into the control group (98 cases with traditional open appendectomy) and the study group (103 cases with transumbilical single-port laparoscopy (UOTLA)). Surgical indicators, inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), IL-6, white blood cell count (WBC)], immune factors (CD³⁺, CD⁴⁺, CD⁸⁺), stress indicators (Cor, ACTH) and complications were compared between the two groups. **Results** The operation time, incision length, postoperative anal exhaust time and drainage time in the study group were significantly shorter than those in the control group, and the blood loss in the study group was less than that in the control group, the difference was statistically significant

基金项目:秦皇岛市科技局支撑项目(201902A088)

作者单位:1.秦皇岛市第二医院普通外科,河北,秦皇岛 066600

2.秦皇岛市第二医院儿科,河北,秦皇岛 066600

*通信作者:张小坤, E-mail: 119563289@qq.com

($P<0.05$). The levels of CRP and IL-6 in the study group were lower than those in the control group, and the level of WBC in the study group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CD³⁺ and CD⁴⁺ in the study group were higher than those in the control group, while the level of CD⁸⁺ in the study group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of Cor and ACTH in the study group were significantly lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total incidence of complications in the study group (1.94%) was significantly lower than that in the control group (11.22%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The application of UOTLA in the treatment of complex appendicitis in children has the advantages of less damage, quick recovery, and high safety. It can reduce the influence of surgical injury on immune-related factors, improve the body's inflammatory response, and control the stress response to a certain extent. It can be widely used in clinical practice.

[KEY WORDS] Transumbilical single-port laparoscopy; Children with complicated appendicitis; IL-6; Cor; ACTH

小儿复杂阑尾炎是儿科常见的急症,多发于5岁以上儿童,终身发病率为7%~9%^[1]。小儿复杂阑尾炎典型症状为腹痛、发热、恶心呕吐等,病情严重者易发生腹腔感染,甚至危及生命。手术是阑尾炎重要的治疗方案,既往临床大多采用传统开腹手术,其虽可有效切除阑尾,但具有一定创伤性,术后恢复慢、并发症多。随着腹腔镜技术在医学中的广泛应用,腹腔镜阑尾切除术在普外科中亦得到普及。经脐单孔腹腔镜术(Umabilical one trocar Laparosepie appendectomy, UOTLA)凭借腹腔镜精准定位粘连组织,可完全消除坏死阑尾,且可清楚探查腹腔其他脏器情况,具有切口小、安全性高等优势^[2]。有研究显示,阑尾炎病情发展不一,应用UOTLA疗效与预后亦存在差异。目前国内UOTLA主要应用于单纯性阑尾炎或非复杂的化脓性阑尾炎,但针对病程长、化脓穿孔性阑尾炎及阑尾周围脓肿等复杂性阑尾炎则较少应用UOTLA,原因是因为阑尾周围炎症严重,探查难度高,且阑尾不易经脐部提出进行切除^[3]。本研究旨在分析经脐单孔腹腔镜治疗对小儿复杂性阑尾炎白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、皮质醇(Cortisol, Cor)及促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropin, ACTH)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年12月至2022年12月秦皇岛市第二医院普外科收治的复杂阑尾炎患儿201例,遵医嘱根据不同手术方案分为传统开腹阑尾切除(对照组)98例和UOTLA(研究组)103例。纳入标准:

①经放射科检查及病理检查确诊,且复杂性阑尾炎符合《2015年急腹症基本临床实践指南》中相关诊断标准^[4];②近期末进行过腹部手术治疗者;③临床资料齐全;④6≤年龄≤14岁。排除标准:①具有手术禁忌症;②血液系统、神经系统异常者;③心肝肾功能不全、凝血机制障碍。其中对照组男61例,女37例,年龄5~11岁,平均年龄(6.83±0.53)岁,病程2~6 d,平均病程(4.11±0.37)d,病理类型:化脓穿孔性31例,坏疽穿孔性67例;研究组男65例,女38例,年龄5~10岁,平均年龄(6.45±0.47)岁,病程2~7 d,平均病程(4.86±0.43)d,病理类型:化脓穿孔性33例,坏疽穿孔性70例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试患儿监护人已签署《知情同意书》。

1.2 方法

对照组(传统开腹阑尾切除):取右下腹麦氏切口,长约5 cm。切开腹外斜肌腱膜,钝性分离腹内斜肌及腹横肌,切开腹膜层。进入腹腔后先吸尽腹腔脓液,分离粘连阑尾,切除阑尾^[5]。

观察组(UOTLA):吸除脓液及腹腔渗出液后分离腹腔脏器组织间的粘连,确定阑尾根部与尖端,充分游离出回盲部及阑尾,用组织钳夹持固定阑尾,将器械撤除,消除气腹,并用皮钩将脐轮切口拉至右下腹。经脐部切口提出阑尾或盲肠末端,切除阑尾后采用电灼去除阑尾根部残端黏膜^[5]。

1.3 观察指标

1.3.1 手术指标

主要包括手术时间、切口长度、失血量、术后肛门排气时长、引流时间。

1.3.2 炎症相关因子

术前后分别采集患儿静脉血 3 mL,离心(转速 3 500 rpm, 10 min, 离心半径 10 cm),后采取上清液,采用酶联免疫吸附法检测 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6;采用优利特 URLT 全自动血液分析仪器检测白细胞计数(White blood cell, WBC)水平。CRP 试剂盒来自上海西唐生物科技有限公司,IL-6 试剂盒来自北京义翘神州科技股份有限公司。炎症相关因子水平越低越好^[6]。

1.3.3 免疫相关因子

术前后分别采集患儿静脉血 3 mL,经离心抗凝处理后(方法同 1.3.2),采用贝克曼库尔特 Cyto-FLEX SRT 流式细胞仪检测 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺。CD³⁺、CD⁴⁺水平越高越好,CD⁸⁺水平越低越好^[6]。

1.3.4 应激指标

术前后分别采集患儿静脉血 3 mL,离心方式同 1.3.2,采集血清,应用酶联免疫吸附法检测 Cor 及 ACTH 水平,Cor 试剂盒来自上海江莱生物科技有限公司,ACTH 试剂盒来自上海西唐生物科技有

限公司。应激指标水平越低越好^[6]。

1.3.5 并发症

观察并统计创口感染、腹腔残余脓肿及早期炎性肠梗阻。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料通过 *n*(%)表示,并采用 χ^2 检验,均以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术指标

研究组手术时间、切口长度、术后肛门排气时长、引流时间均明显短于对照组,失血量少于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 炎症相关因子

两组术后 CRP、IL-6 水平均有所上升,WBC 水平下降,且研究组 CRP、IL-6 水平低于对照组,WBC 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 两组手术指标比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	<i>n</i>	手术时间(min)	切口长度(cm)	失血量(mL)	术后肛门排气时长(h)	引流时间(h)
对照组	98	78.56±7.41	5.14±1.03	29.38±5.21	36.43±6.22	40.63±6.36
研究组	103	65.29±6.34	1.63±0.55	13.62±2.37	21.53±3.07	23.05±2.47
<i>t</i> 值		13.663	30.338	27.825	21.694	26.065
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组 CRP、IL-6 及 WBC 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CRP, IL-6 and WBC levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	98	22.61±3.25	53.42±7.89 ^a	26.37±3.47	38.63±5.74 ^a	15.25±2.47	5.27±0.65 ^a
研究组	103	23.31±3.34	46.52±6.41 ^a	27.18±3.53	30.11±4.56 ^a	15.63±2.49	8.62±1.11 ^a
<i>t</i> 值		1.504	6.819	1.639	11.680	1.085	25.941
<i>P</i> 值		0.134	<0.001	0.102	<0.001	0.278	<0.001

注:同组术前后比较,^a*P*<0.05。

2.3 免疫相关因子

两组术后 CD³⁺、CD⁴⁺水平均显著下降,CD⁸⁺水平上升;且研究组 CD³⁺、CD⁴⁺水平高于对照组,CD⁸⁺水平低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 应激指标

两组术后 Cor 及 ACTH 水平均上升,且研究组 Cor 及 ACTH 水平均显著低于对照组,差异有统计

学意义(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 并发症

研究组(1.94%)并发症总发生率明显低于对照组(11.22%),差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 5。

3 讨论

UOTLA 利用儿童腹壁薄、腹肌发育尚未健全、腹腔较小及盲部游离度高等特点,使脐轮切口

表3 两组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of CD³⁺, CD⁴⁺ and CD⁸⁺ levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD ³⁺		CD ⁴⁺		CD ⁸⁺	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
对照组	98	66.25±7.53	53.42±4.02 ^a	42.87±4.69	34.88±5.74 ^a	23.26±3.14	27.93±4.25 ^a
研究组	103	66.89±7.66	57.86±5.89 ^a	43.08±4.74	37.92±6.78 ^a	23.87±3.45	25.18±3.69 ^a
t 值		0.597	6.211	0.315	3.422	1.308	4.905
P 值		0.551	<0.001	0.752	<0.001	0.192	<0.001

注:同组术前后比较,^aP<0.05。

表4 两组 Cor 及 ACTH 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of Cor and ACTH levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Cor (ng/L)		ACTH (pg/L)	
		术前	术后	术前	术后
对照组	98	160.28±26.31	255.37±34.13 ^a	20.15±3.01	30.80±6.68 ^a
研究组	103	158.37±26.14	188.19±30.17 ^a	20.67±3.11	25.34±5.17 ^a
t 值		0.516	14.802	1.203	6.498
P 值		0.606	<0.001	0.230	<0.001

注:同组术前后比较,^aP<0.05。

表5 两组并发症发生率比较 [n(%)]
Table 5 Comparison of complication rates between the two groups [n(%)]

组别	n	切口感染	腹腔残余脓肿	早期炎性肠梗阻	总发生率
对照组	98	6(6.12)	3(3.06)	2(2.04)	11(11.22)
研究组	103	1(0.97)	1(0.97)	0(0.00)	2(1.94)
χ ² 值					7.153
P 值					0.007

可移动范围扩大,利于在腔镜下充分游离阑尾后将阑尾提出至腹腔外进行切除,且可隐藏手术瘢痕,目前在单纯性阑尾炎或非复杂的化脓性阑尾炎治疗中广泛应用^[6]。马丽雨等^[7]指出,UOTLA 手术切口小,对腹膜刺激小,患者术后疼痛程度低,从而减少止痛药的使用;手术过程中腹腔脏器不会暴露于空气中,对肠管刺激小,可减少术后腹腔粘连,对胃肠功能影响小,可缩短住院时间。陈亮等^[8]研究中提到,给予老年急性阑尾炎患者 UOTLA、标准腹腔镜阑尾切除术及开腹阑尾切除术进行治疗,前两者术后排气时间、总住院时间均短于后者,且并发症发生率低于后者。本次研究显示,研究组手术时间、切口长度、术后肛门排气时长、引流时间均明显短于对照组,失血量少于对照组,且研究组(1.94%)并发症总发生率明显低于对照组(11.22%),说明小儿复杂性阑尾炎应用 UOTLA 治疗具有切口小、手术时间短、术后恢复快、安全性高等优点。分析原因在于:腹腔镜

在 UOTLA 中的应用可以及时定位阑尾的系膜、盲肠和粘连组织,逐渐分离,提取部分阑尾组织,并完全切除坏死的阑尾,有效减少开放手术探查对腹部组织的负面影响。同时,在手术过程中应用组织钳夹住阑尾,可以相应减少对阑尾腔的挤压作用和组织腹膜污染。

急性阑尾炎发生炎症反应时,单核细胞和中性粒细胞会发生浸润,当吞噬细胞被消灭时,会刺激大量炎症相关因子释放,加重炎症反应^[9]。CRP 是反映机体组织损伤及炎症活跃程度的相关蛋白,早期炎症反应中,其水平处于上升^[10]。IL-6 是一种具有多种生物学活性的细胞因子,主要由内皮细胞、心肌细胞、单核细胞等多种细胞产生,可调节免疫与促发炎症反应,介导多种急症发生^[11]。国外研究报道显示,血清 IL-6 在急性阑尾炎患儿中水平出现升高,且与病情严重程度具有密切联系^[12]。传统开腹阑尾切除、UOTLA 均为有创性治疗方法,术中易被麻醉、组织切除等因素造成机体应激反应,导致免疫相关因子紊乱,主要表现为交感神经兴奋及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴分泌水平增加^[13]。Cor 及 ACTH 是反映机体应激水平的主要指标。急性阑尾炎手术患者机体应激炎症反应可刺激肾上腺髓质,引起 Cor 增加释放,兴奋交感神经,激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,进而出现血压上升、心率加快等现象^[14]。国外研究^[15]认为,UOTLA 中建立气腹可实现组织精准分离,且合理利用超声刀及电凝进行止血等一系列操作可减轻血清 Cor、IL-6、CRP 等水平。本次研究显示,研究组 CRP、IL-6 水平低于对照组,WBC 水平高于对照组;研究组 CD³⁺、CD⁴⁺水平高于对照组,CD⁸⁺水平低于对照组;研究组 Cor 及 ACTH 水平均显著低于对照组;说明传统开腹阑尾切除与 UOTLA 均会引发机体炎症反应及应激反应,导致免疫相关因子下降,而 UOTLA 造成的应激反应、损伤更小。

综上所述,应用 UOTLA 治疗小儿复杂性阑尾炎具有损伤小、恢复快、安全性高等优势,可降低手术损伤对免疫相关因子的影响,改善机体炎症反应,使应激反应得到一定控制,可在临床中广泛推广应用。

参考文献

- [1] 何志威,刘心洋,周志球,等.倒刺线在经脐单孔腹腔镜穿孔修补术治疗老年胃十二指肠溃疡穿孔的疗效分析及对肠道屏障功能的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(1):122-125+135.
- [2] 陈宇东,梁少凤.经脐单孔腹腔镜与传统多孔腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的疗效及术后康复效果比较[J].现代肿瘤医学,2021,29(10):1760-1765.
- [3] 程薇,刘颖,刘燕,等.经脐单孔腹腔镜手术治疗不同直径及类型卵巢囊肿的可行性研究[J].解放军医药杂志,2022,34(9):69-72.
- [4] 陈志芳,赵斌.2015年急腹症基本临床实践指南解读[J].中国医刊,2017,52(6):9-13.
- [5] 张光永,杨庆芸,胡三元.经脐单孔腹腔镜外科技术的现状与展望[J].腹腔镜外科杂志,2009,14(1):78-80.
- [6] 陈龙,徐华.自制入路通道经脐单孔腹腔镜手术治疗非创伤性急腹症的疗效分析[J].腹腔镜外科杂志,2022,27(6):454-458.
- [7] 马丽丽,徐延波,袁正伟.经脐单孔腹腔镜治疗小儿复杂性阑尾炎的疗效分析[J].中国内镜杂志,2017,23(5):13-18.
- [8] 陈亮,伍兵,罗由平.经脐单孔腹腔镜阑尾切除术治疗小儿复杂性阑尾炎疗效及对血清 CRP、IL-6、PCT 和 Alvarado 评分的影响[J].川北医学院学报,2022,37(10):1264-1267.
- [9] 肖田,余运运,曹匡纬,等.经脐单孔腹腔镜疝囊高位结扎术治疗腹股沟斜疝患儿的疗效及对血清炎症指标和免疫功能的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(21):4142-4146.
- [10] 尹腾飞,王磊,李从军,等.经脐单孔腹腔镜联合频谱照射治疗小儿阑尾炎的疗效及对血清 CRP、PCT 水平的影响[J].医学综述,2021,27(15):3111-3115.
- [11] 简闯,李功俊,周立军,等.经脐单孔腹腔镜治疗小儿腹股沟直疝临床特征及诊疗方法分析[J].临床军医杂志,2020,48(2):215-216.
- [12] Malhotra L, Pontarelli EM, Grinberg GG, et al. Cost analysis of laparoscopic appendectomy in a large integrated health-care system[J]. Surg Endosc, 2022,36(1):800-807.
- [13] 陶新光,谢应海,张仁泉.改良双孔腹腔镜阑尾切除术对急性阑尾炎患者血清疼痛应激指标及 ICAM-1, MMP-9 的影响[J].贵阳医学院学报,2020,45(11):1355-1359.
- [14] 尉迟今新,王占波,刘畅,等.经脐单孔腹腔镜手术治疗小儿隐睾的疗效评价[J].河北医学,2022,28(11):1860-1865.
- [15] Shalaby R, El Sawaf MI, Mohamad S, et al. Needleoscopic Appendectomy in Children and Adolescents Using 14G Needles: A New Era. J Laparoendosc [J]. Adv Surg Tech A, 2020,30(3):355-361.

(上接第 1635 页)

- [9] 多中心新生儿换血研究协作组.换血技术治疗新生儿高胆红素血症相关问题的多中心回顾性调查[J].中华围产医学杂志,2021,24(10):764-769.
- [10] Hung TW, Tsai JD, Pan HH, et al. Is neonatal hyperbilirubinemia exposure associated with a risk of autism spectrum disorder? a nationwide cohort study[J]. Am J Perinatol, 2021,38(12):1244-1253.
- [11] Dai C, Chen C, Jiang L, et al. Severe neonatal hyperbilirubinemia secondary to combined RhC hemolytic disease, congenital hypothyroidism and large adrenal hematoma: a case report[J]. BMC Pediatr, 2022,22(1):539-539.
- [12] Shibasaki T, Motoki N, Japan environment & children's study (jecs) Group. Association between pesticide usage during pregnancy and neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment: the Japan Environment and Children's Study[J]. Pediatr Res, 2021,89(6):1565-1570.
- [13] Chu L, Qiao J, Xu C. Home-based phototherapy versus hospital-based phototherapy for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Pediatr (Phila), 2020,59(6):588-595.
- [14] Wu K, Chen L, Huang H, et al. Study on the application value of red blood cell distribution width and platelet distribution width in neonatal exchange transfusion with hyperbilirubinemia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022,35(25):9811-9815.
- [15] Walker-Pizarro N, Teran CG. Letter to the editor regarding the article: Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trial[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022,35(25):6915-6916.

cAMP/PKA-pCREB 信号通路在早期康复训练改善脑卒中患者神经功能中的作用

孙小星* 顾玉玲 陈文雅 周徐 周晓茂 孙龚卫

[摘要] 目的 研究环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)-磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(pCREB)信号通路在早期康复训练改善脑卒中患者神经功能中的作用。方法 将缺血性脑卒中患者分为进行早期康复训练的观察组、常规康复训练的对照组,干预前及干预后1周时采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、Fugl-Meyer运动功能量表(FMA)、Berg平衡量表(BBS)评价神经功能,检测血清cAMP、PKA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化力(TAOC)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)含量及外周血pCREB表达水平。结果 两组干预后的MMSE、MoCA、FMA、BBS评分均高于组内干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($t=5.099, 3.778, 2.658, 3.502, P<0.05$),血清cAMP、PKA及外周血pCREB表达水平均高于组内干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($t=3.858, 3.958, 8.815, P<0.05$),血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量均低于组内干预前且观察组低于对照组,差异有统计学意义($t=10.338, 9.395, 5.936, P<0.05$),血清MDA含量低于组内干预前且观察组低于对照组、SOD及TAOC含量高于组内干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($t=5.272, 3.714, 4.753, P<0.05$),血清Bax及Caspase-3均低于组内干预前且观察组低于对照组,Bcl-2含量高于组内干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($t=18.669, 11.346, 9.903, P<0.05$)。结论 早期康复训练改善脑卒中患者神经功能的作用与激活cAMP/PKA-pCREB信号通路并抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡有关。

[关键词] 缺血性脑卒中;早期康复训练;cAMP/PKA-pCREB信号通路;炎症反应;氧化应激;细胞凋亡

Role of cAMP / PKA-pCREB signaling pathway in early rehabilitation training to improve neurological function in stroke patients

SUN Xiaoxing*, GU Yuling, CHEN Wenya, ZHOU Xu, ZHOU Xiaomao, SUN Gongwei

(Department of Rehabilitation, Jiangsu Nantong Third People's Hospital (Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University), Nantong, Jiangsu, China, 226001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the role of cyclic adenyate (cAMP) / protein kinase A (PKA) -phosphorylated cAMP response element binding protein (pCREB) signaling pathway in early rehabilitation training to improve neurological function in stroke patients. **Methods** Patients with ischemic stroke were divided into the observation group that received early rehabilitation training and the control group that received routine rehabilitation training. Before and 1 week after the intervention, neurological function was assessed by Mini mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), Fogl-Meyer assessment (FMA), Motion Function Scale, Berg Balance Scale (BBS). cAMP, PKA, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase

基金项目:南通市科技局指导性项目(MSZ20098)

作者单位:江苏南通第三人民医院(南通大学附属南通第三医院)康复科,江苏,南通 226001

*通信作者:孙小星, E-mail: sunxiaoxing1999@163.com

(SOD), total antioxidant force (TAOC), B lymphocystoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), cysteine-containing aspartate proteolylase-3 (Caspase-3) contents in Serum and pCREB expression levels in peripheral blood were measured. **Results** The MMSE, MoCA, FMA, BBS score of two groups after intervention were higher than those before intervention and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($t=5.099, 3.778, 2.658, 3.502, P<0.05$), serum cAMP, PKA contents, and peripheral pCREB expression levels were higher than those before intervention and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($t=3.858, 3.958, 8.815, P<0.05$). Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 levels were lower than those before intervention and the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($t=10.338, 9.395, 5.936, P<0.05$). Serum MDA level was lower than that before intervention and the observation group was lower than the control group, SOD, TAOC levels were higher than those before intervention and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($t=5.272, 3.714, 4.753, P<0.05$). Serum Bax, Caspase-3 levels were lower than those before intervention and the observation group was lower than the control group, serum Bcl-2 level was higher than that before intervention and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($t=18.669, 11.346, 9.903, P<0.05$). **Conclusion** Effect of early rehabilitation training on improving neurological function in stroke patients is related to the activation of cAMP / PKA-pCREB signaling pathway and the inhibition of inflammatory response, oxidative stress, and cell apoptosis.

[KEY WORDS] Ischemic stroke; Early rehabilitation training; cAMP / PKA-pCREB signaling pathway; Inflammatory response; Oxidative stress; Cell apoptosis

缺血性脑卒中是临床常见的脑卒中类型,以脑组织缺血缺氧损害为基本病理生理特征,虽然通过介入、抗凝、溶栓等治疗能够恢复缺血脑组织的血流、减轻缺血缺氧损害,但因为部分脑组织已经发生不可逆损害、所以会遗留不同程度的神经功能缺损,诸如认知功能障碍、运动功能障碍、语言功能障碍等^[1-2]。随着近些年缺血性脑卒中综合治疗手段的不断发展,早期康复训练对缺血性脑卒中患者神经功能的改善作用受到越来越多关注^[3-4]。相关的动物实验及分子生物学实验证实康复训练改善脑缺血大鼠神经功能的作用与激活环腺苷酸(cyclic adenosine mono-phosphat, cAMP)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)-磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(phosphorylated cAMP-response element binding protein, pCREB)信号通路有关^[5]。为深入认识早期康复训练改善缺血性脑卒中患者神经功能的分子生物学机制,本研究对cAMP/PKA-pCREB信号通路在早期康复训练改善脑卒中患者神经功能中的作用展开分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年1月到2022年5月期间江苏南通第三人民医院收治的缺血性脑卒中患者作为研究

对象,纳入标准:①符合缺血性脑卒中的诊断^[6];②发病后48 h内入院;③接受常规保守治疗,抗凝、调脂、改善循环等;④住院期间进行康复训练。排除标准:①生命体征不稳定、合并意识障碍或其他无法配合康复训练的原因;②有脑卒中、脑外伤、脑肿瘤、脊髓损伤等病史;③合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病。共纳入84例患者,根据住院期间康复训练的开始时间不同分为观察组($n=36$)和对照组($n=48$)。观察组中男性22例、女性14例,年龄(53.38 ± 6.32)岁,起病时间(29.32 ± 5.23)h;对照组中男性28例、女性20例,年龄(51.94 ± 5.88)岁,起病时间(28.85 ± 4.85)h。两组间一般资料的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 干预方法

观察组患者进行早期康复训练,康复训练的开始时间为抗凝、调脂、改善循环等缺血性脑卒中常规治疗24 h内且监测生命体征稳定、无生命危险。对照组进行常规康复训练,康复训练的开始时间为缺血性脑卒中常规治疗3~5 d且病情稳定时。训练内容如下:①关节运动:在床上进行关节被动运动,运动顺序由大关节到小关节、由健侧到患侧,运动幅度由小到大,每天2次、每次15 min;②翻身训练和按摩:每2 h进行1次翻身,翻身时摆肢体在功能位;对患者上下肢进行有节奏的

按摩;③系统功能训练:待患者神经功能逐步恢复后,先在床边进行肢体和躯干的运动功能训练,然后进行上下楼及步行训练、协调和平衡训练、日常生活活动训练等。本研究经江苏南通第三人民医院临床伦理委员会批准,取得患者知情同意。

1.3 观察指标

1.3.1 干预前后的神经功能评分

干预前后均参照指南^[6]对两组的神经功能进行评价,所用工具包括简易智能精神状态检查量表(Mini mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl - Meyer assessment, FMA)、Berg 平衡量表(Berg balance scale, BBS)。

1.3.2 干预前后的血清标志物

干预前后均在生化采血管内采集空腹外周静脉血 3~5 mL,静置凝血后按照半径 10 cm、速度 3 000 r/m 离心 10 min,分离血清并采用酶联免疫吸附法试剂盒(上海西唐生物科技公司)进行检测,检测指标包括 cAMP、PKA、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化力(TAOC)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3)。

1.3.3 干预前后的外周血 pCREB 表达水平

干预前后均在血常规采血管内采集空腹外周静脉血 3~5 mL,采用密度梯度离心法分离单个核细胞,加入细胞裂解液、提取细胞蛋白,采用 Western blot 法检测外周血单个核细胞中 pCREB 的表达水平,pCREB 一抗为美国 Abcam 公司、稀释比例为 1:800,以 β -actin 为内参、计算 pCREB 的表达水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学处理。实验数据均符合正态分布、计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,并进行独立样本 *t* 检验或配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预前后神经功能评分的比较

干预后,两组 MMSE、MoCA、FMA、BBS 评分均高于组内干预前($P < 0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血清 cAMP、PKA 及外周血 pCREB 的比较

干预后,两组血清 cAMP、PKA 含量及外周血 pCREB 表达水平均高于组内干预前,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

表 1 两组干预前后认知功能及运动功能相关评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cognitive function and motor function related scores between the two groups before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMSE		MoCA		FMA		BBS	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	36	16.88 \pm 3.12	27.74 \pm 4.25 ^a	17.95 \pm 2.75	27.62 \pm 4.41 ^a	63.59 \pm 9.49	88.32 \pm 13.25 ^a	37.84 \pm 6.32	51.33 \pm 8.35 ^a
对照组	48	17.01 \pm 3.32	23.35 \pm 4.08 ^a	18.14 \pm 2.52	24.51 \pm 3.57 ^a	62.84 \pm 8.87	81.44 \pm 11.84 ^a	38.12 \pm 7.72	45.52 \pm 7.72 ^a
<i>t</i> 值		0.194	5.099	0.349	3.778	0.396	2.658	0.190	3.502
<i>P</i> 值		0.846	0.000	0.727	0.000	0.693	0.009	0.850	0.001

注:组内干预后与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后血清 cAMP、PKA 及外周血 pCREB 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum cAMP, PKA and peripheral blood pCREB before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cAMP (pg/mL)		PKA (ng/mL)		pCREB	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	36	93.41 \pm 11.32	126.62 \pm 15.58 ^a	8.76 \pm 0.95	12.72 \pm 2.32 ^a	0.22 \pm 0.04	0.41 \pm 0.06 ^a
对照组	48	94.28 \pm 10.84	113.22 \pm 17.72 ^a	8.91 \pm 1.04	10.94 \pm 2.04 ^a	0.21 \pm 0.05	0.31 \pm 0.05 ^a
<i>t</i> 值		0.380	3.858	0.825	3.958	1.057	8.815
<i>P</i> 值		0.705	0.000	0.471	0.000	0.293	0.000

注:组内干预后与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

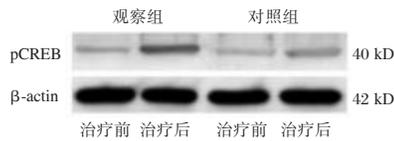


图1 两组治疗前后外周血 pCREB 的蛋白条带

Figure 1 Protein bands of pCREB in peripheral blood of patients before and after treatment in both groups

2.3 两组治疗前后血清炎症因子的比较

干预后,两组血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 含量均低于组内干预前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后血清氧化应激指标的比较

干预后,两组血清 MDA 含量均低于干预前且观察组低于对照组, SOD、TAOC 含量均高于干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗前后血清凋亡指标的比较

干预后,两组血清 Bax、Caspase-3 含量均低于干预前且观察组低于对照组, Bcl-2 含量均高于干

干预前且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

缺血性脑卒中会引起神经功能损害,除了通过溶栓、介入、抗凝、改善循环等治疗手段改善缺血脑组织血流灌注以改善神经功能外,发病后及时进行康复训练也对改善神经功能具有重要意义^[7-8]。

相关的临床研究认为康复训练的开始时间是影响缺血性脑卒中患者康复效果的重要因素,早期康复训练是神经功能改善的保护因素^[9]。根据国内外学者的临床研究,早期康复训练的开始时机是缺血性脑卒中患者入院治疗 24 h 内且病情稳定、无生命危险,早期进行康复训练的神经功能优于常规康复训练^[10]。本研究收集了接受早期康复训练和常规康复训练的缺血性脑卒中患者,进行不同康复训练干预后从认知功能和运动功能两方面评价神经功能,与接受常规康复训练

表3 两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum TNF- α , IL-1 β and IL-6 before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/mL)		IL-1 β (ng/mL)		IL-6(pg/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	36	7.82 \pm 0.94	4.01 \pm 0.62 ^a	5.23 \pm 0.85	3.01 \pm 0.52 ^a	132.58 \pm 20.12	89.39 \pm 12.51 ^a
对照组	48	7.95 \pm 0.98	5.52 \pm 0.77 ^a	5.40 \pm 0.92	4.12 \pm 0.61 ^a	134.42 \pm 18.59	108.61 \pm 17.85 ^a
t 值		0.653	10.338	0.924	9.395	0.460	5.936
P 值		0.516	0.000	0.358	0.000	0.646	0.000

注:组内干预后与干预前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后血清 MDA、SOD、TAOC 的比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of serum MDA, SOD and TAOC before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA(mmol/L)		SOD(U/L)		TAOC(kU/L)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	36	9.59 \pm 1.15	6.86 \pm 0.94 ^a	54.49 \pm 9.93	71.32 \pm 8.87 ^a	6.36 \pm 0.94	9.12 \pm 1.14 ^a
对照组	48	9.67 \pm 1.22	7.91 \pm 0.98 ^a	55.22 \pm 8.82	64.47 \pm 8.94 ^a	6.51 \pm 0.98	8.03 \pm 1.08 ^a
t 值		0.325	5.272	0.377	3.714	0.753	4.753
P 值		0.746	0.000	0.707	0.000	0.453	0.000

注:组内干预后与干预前比较,^a $P<0.05$ 。

表5 两组治疗前后血清 Bax、Bcl-2、Caspase-3 的比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 5 Comparison of serum Bax, Bcl-2 and Caspase-3 before and after treatment between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Bax(ng/mL)		Bcl-2(ng/mL)		Caspase-3(ng/mL)	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	36	1.93 \pm 0.22	0.81 \pm 0.12 ^a	3.32 \pm 0.51	1.62 \pm 0.25 ^a	1.48 \pm 0.22	3.47 \pm 0.46 ^a
对照组	48	1.98 \pm 0.24	1.34 \pm 0.15 ^a	3.41 \pm 0.48	2.33 \pm 0.34 ^a	1.55 \pm 0.26	2.67 \pm 0.32 ^a
t 值		1.046	18.669	0.880	11.346	1.394	9.903
P 值		0.299	0.000	0.381	0.000	0.167	0.000

注:组内干预后与干预前比较,^a $P<0.05$ 。

的患者比较,早期康复训练后的各项神经功能评分均明显增加,提示早期康复训练改善缺血性脑卒中患者的神经功能,与既往其他研究的结果一致。

缺血性脑卒中发病过程中神经功能的损害涉及复杂的分子生物学机制,缺血缺氧是导致神经功能损害的直接因素,与之相关的信号通路众多,所涉及的分子生物学因素包括炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等^[11]。一项动物实验的结果显示:康复训练促进脑缺血大鼠神经功能恢复的作用与激活 cAMP/PKA-pCREB 信号通路有关。cAMP 是细胞内重要的第二信使,激活 PKA 后使下游 CREB 磷酸化为 pCREB;pCREB 具有转录调节活性,通过调节基因表达的方式在多种疾病模型中起到保护作用。在缺血性脑卒中、脑外伤、帕金森病等疾病中,cAMP、PKA、pCREB 均明显降低,激活 cAMP/PKA-pCREB 通路起到神经保护作用^[12]。本研究对该信号通路的检测结果显示:与接受常规康复训练的患者比较,早期康复训练后的血清 cAMP、PKA 含量及外周血 pCREB 表达水平均明显增加,提示缺血性脑卒中患者进行早期康复训练能够显著激活 cAMP/PKA-pCREB 通路。

cAMP/PKA-pCREB 信号通路的生物学作用多样,该通路在不同疾病模型中发挥保护作用与抑制炎症反应、氧化应激及细胞凋亡有关^[13]。在缺血性脑卒中的治疗过程中,抑制炎症反应、氧化应激及细胞凋亡有利于神经元的存活和再生,进而促进神经功能恢复^[14]。本研究对 cAMP/PKA-pCREB 信号通路下游的炎症标志物、氧化应激标志物、细胞凋亡标志物展开分析,与接受常规康复训练的患者比较,早期康复训练后的血清炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、氧化应激产物 MDA、促凋亡分子 Bax、Caspase-3 的含量均降低,抗氧化物质 SOD、TAOC 及抗凋亡分子 Bcl-2 的含量均增加,提示缺血性脑卒中患者进行早期康复训练能够抑制炎症反应、氧化应激及细胞凋亡,这一作用与早期康复训练激活 cAMP/PKA-pCREB 通路一致,同时以上作用可能是早期康复训练改善缺血性脑卒中患者神经功能的相关分子生物学机制。

综上所述,早期康复训练能够改善脑卒中患者的神经功能,这一改善作用与激活 cAMP/PKA-

pCREB 信号通路并抑制炎症反应、氧化应激、细胞凋亡有关。

参考文献

- [1] Hutto S, Kyle K, Balaban D, et al. Ischemic Stroke in Neurosarcoidosis: A Retrospective Cohort Analysis[J]. *Neurology*, 2022, 99(23): S63-S63.
- [2] Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, et al. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(4): 304-316.
- [3] Gokhan Y, Arzu G, Hale C, et al. Early rehabilitation for ischemic stroke patients: should it be initiated immediately? [J]. *Turkish J Cerebrovascular Dis*, 2020, 26(1): 120-125.
- [4] 戴贤勇,王燕,陈玮.早期康复训练对急性脑梗死偏瘫患者的治疗效果及机制探讨[J].*重庆医学*, 2017, 46(21): 2940-2942+2944.
- [5] 牛陵川,张燕虹,李长清,等. cAMP/PKA-pCREB 信号通路介导康复训练促进脑缺血大鼠运动功能恢复的探讨[J].*中国实验动物学报*, 2014, 22(3): 24-29.
- [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] Godecke E, Brogan E, Ciccone N, et al. Treatment fidelity monitoring, reporting and findings in a complex aphasia intervention trial: a substudy of the Very Early Rehabilitation in SpEech (VERSE) trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1): 501-501.
- [8] 余永胜,冉唯君,刘菲,等.智能运动反馈训练联合推拿对脑卒中恢复期偏瘫患者下肢功能恢复的影响[J].*中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 121-124.
- [9] 刘卫霞,贾秀贤.急性脑梗死患者早期康复治疗介入时机的选择[J].*中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(9): 70-71.
- [10] 黄裕桂,李范强,黄日荷,等.早期康复训练在促进急性脑梗死偏瘫患者肌力、神经功能恢复及改善患者生存质量中的作用[J].*按摩与康复医学*, 2018, 9(7): 23-24.
- [11] 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.
- [12] Shen L, Wang Z, Huang R, et al. Electroacupuncture Modulates 5-HT4R-Mediated cAMP/PKA Signaling to Improve Intestinal Motility Disorders in a Thy1- α Syn Parkinson's Mouse Model[J]. *Evid Based Complem Alternat Med*, 2022, 2022: 8659462-8659462.
- [13] Feng X, Xiao Y, Guo Q, et al. Parathyroid hormone alleviates non-alcoholic liver steatosis via activating the hepatic cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 899731-899731.
- [14] Shi K, Zou M, Jia DM, et al. tPA Mobilizes Immune Cells That Exacerbate Hemorrhagic Transformation in Stroke [J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 62-75.

丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的效果

王少津* 陈海荣 潘碧云

【摘要】目的 研究丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效,并探讨其对炎症反应、氧化应激指标(GSH-Px, SOD)、神经营养因子(BDNF、NGF)水平的影响。**方法** 选取2021年10月至2022年10月在海口市人民医院综合科收治的66例脑卒中后继发性癫痫患者作为研究对象,按照随机数字表法,将其分成两组,对照组的33例患者给予左乙拉西坦治疗,研究组的33例患者给予丁苯酞联合左乙拉西坦治疗,观察两组的疗效以及炎症因子、氧化应激指标及神经营养因子水平的变化。**结果** 研究组的临床总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=3.995, P<0.05$);治疗前,两组患者的炎症因子肿瘤坏死因子、白介素-2的水平,差异无统计学意义($t=0.377, 0.627, P>0.05$);治疗后,研究组患者的肿瘤坏死因子、白介素-2水平低于对照组,差异有统计学意义($t=7.381, 6.675, P<0.05$);治疗前,两组患者的氧化应激指标及神经营养因子的水平差异无统计学意义($t=0.081, 0.156, 0.089, 0.622, P>0.05$);治疗后,氧化应激指标神经营养因子的水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($t=9.331, 20.745, 5.453, 3.599, P<0.05$)。**结论** 丁苯酞联合左乙拉西坦可有效治疗脑卒中后继发性癫痫,降低患者炎症反应,值得在临床上推广应用。

【关键词】 丁苯酞;左乙拉西坦;脑卒中后继发性癫痫

Effect of butylphthalide combined with levetiracetam on the treatment of secondary epilepsy after stroke

WANG Shaojin*, CHEN Hairong, PAN Biyun

(General Department of Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan, China, 570000)

【ABSTRACT】 Objective To study the effect of butylphthalide combined with levetiracetam on the treatment of secondary epilepsy after stroke, and to explore its influences on inflammatory response, oxidative stress index (GSH-Px, SOD) and neurotrophic factor (BDNF, NGF) level. **Methods** A total of 66 patients with secondary epilepsy after stroke admitted to the General Department of Haikou People's Hospital from October 2021 to October 2022 were selected as the study objects, and they were divided into two groups according to the random number table method, 33 patients in the control group were treated with levetiracetam, and 33 patients in the study group were treated with butylphthalide and levetiracetam, the therapeutic effect, inflammatory factors, oxidative stress and neurotrophic factors were compared. **Results** The total clinical effective rate in the study group was significantly higher than that in the control group ($\chi^2=3.995, P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of tumor necrosis factor and IL-2 between the two groups ($t=0.377, 0.627, P>0.05$). After treatment, the levels of tumor necrosis factor and interleukin-2 in the study group were significantly lower than those in the control group ($t=7.381, 6.675, P<0.05$). Before treatment, the levels of oxidative stress indicators glutathione peroxidase, superoxide dismutase, neurotrophin, brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the two groups had no significant difference ($t=$

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200426)

作者单位:海口市人民医院全科,海南,海口 570000

*通信作者:王少津, E-mail: xiaoqw2023@163.com

0.081, 0.156, 0.089, 0.622, $P>0.05$). After treatment, the levels of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the study group were significantly higher than those in the control group ($t=9.331, 20.745, 5.453, 3.599, P<0.05$). **Conclusions** Butylphthalide combined with levetiracetam can effectively treat secondary epilepsy after stroke and reduce the inflammatory response of patients, which is worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Butylphthalide; Levetiracetam; Secondary epilepsy after stroke

脑卒中就是人们常说的“中风”,该病是一种常见的脑血液循环疾病,临床的主要症状为失语、吞咽困难、偏瘫等,极易损伤脑组织神经元,抑制脑血液循环,使脑细胞处于缺氧状态,进而促使脑部兴奋性的提高,造成癫痫^[1]。该病具有发病迅速、致残率高、后遗症大及病死率高的特点。有研究表明,脑卒中患者占因疾病死亡人数的10%,且有15%左右的脑卒中患者会引发继发性癫痫^[2]。脑卒中后继发性癫痫会严重影响患者的神经功能,引发全身多系统疾病,降低患者的生活质量,甚至可导致其死亡。因此,探索一种安全有效的治疗方法对脑卒中后继发性癫痫患者来说意义重大^[3]。丁苯酞的商品名为恩必普,是我国拥有自主知识产权的国家一类新药,在世界上的86个国家均受到专利保护^[4]。丁苯酞是芹菜挥发油的主要成分,具有很强的抗晕厥、抗气喘、增加血流量等多种功效。该药可以有效的对抗脑缺血,改善脑血流的灌注,进而促使患者神经功能的恢复^[5]。左乙拉西坦是一种新型的广谱抗癫痫药物,具有较高的安全性、耐受性、稳定性及生物利用度^[6],能通过抑制脑部神经元异常放电,缓解患者的病情,该药可适用于各类癫痫患者^[7]。本研究观察了丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效及对炎症反应、氧化应激指标、神经营养因子水平的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取海口市人民医院综合科在2021年10月至2022年10月期间收治的脑卒中后继发性癫痫患者66例作为研究对象,按照进组的先后顺序,将其分成两组(研究组和对照组),对照组的年龄平均(60.03±3.09)岁,男性为22例,女性为11例,总计33例,卒中后平均时间(18.26±3.42)天;研究组的年龄平均(61.19±3.12)岁,男性为20例,女性为13例,总计33例,卒中后平均时间(18.33±4.29)天。两组年龄、性别等基本临床资料差异无统计

学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①对研究药物耐受;②经脑部CT(排除出血)、MRI(磁共振成像)确诊脑卒中;③符合《癫痫诊疗指南解读》^[8]对癫痫的确诊标准;④非癫痫持续状态者;⑤患者或其家属知情同意。排除标准:①1个月内有外伤、手术史;②认知障碍或无法进行独立沟通者;③有血液病、免疫病、肿瘤疾病等;④临床资料不完整。本研究已通过院医学伦理委员会批准通过,伦理批号:HYC6652。

1.2 治疗方法

两组脑卒中后继发性癫痫患者均给予常规治疗,例如降血压、抗凝、神经保护、颅内降压、活血化瘀、维持电解质平衡等。对照组患者在此基础上给予左乙拉西坦片(重庆圣华曦药业股份有限公司,批准文号:H20143179,规格:500 mg/片,30片/盒)口服治疗,起始剂量为500 mg/次,2次/d。根据临床及其耐受性,每日剂量可增加至3 000 mg。研究组在对照组的基础上给予丁苯酞氯化钠注射液(石药集团恩必普药业有限公司,批准文号:H20100041,规格:100 mL;丁苯酞25 mg与氯化钠900 mg)治疗,静脉滴注,25 mg(100 mL)/次,2次/d,每次滴注时间不少于50 min,2次用药时间间隔不少于6 h,14天为1个疗程。

1.3 观察指标

①对两组脑卒中后继发性癫痫患者的临床疗效进行比较。根据患者的恢复及改善情况,可将其分成3个等级^[9]:无效:患者癫痫发作次数改善情况低于治疗前50%;有效:癫痫发作次数较治疗前少50%~75%;显效:癫痫发作次数较治疗前减少75%以上。临床医治结果的总有效率=有效+显效/总例数*100%;②对两组的炎症因子(肿瘤坏死因子、白介素-2)水平进行比较;③对两组的氧化应激指标谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)水平进行比较;④对两组的神经营养因子脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor,

NGF)的水平进行比较。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 20.0 进行数据分析。计数资料均采用($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验进行,组内比较采用配对样本 t 检验进行;计量资料以 $n(\%)$ 描述,通过 χ^2 进行检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床医治结果的比较

研究组脑卒中后继发性癫痫患者临床医治结果的总有效率为 96.97%;对照组患者临床治疗效果的总有效率为 81.82%;研究组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床医治结果的比较 [$n(\%)$]

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

	n	无效	有效	显效	总有效
对照组	33	6(18.18)	8(24.24)	19(57.58)	27(81.82)
研究组	33	1(3.03)	3(9.09)	29(87.88)	32(96.97)
χ^2 值					3.995
P 值					0.046

2.2 两组肿瘤坏死因子及白介素-2 水平比较

治疗前,两组脑卒中后继发性癫痫患者的肿瘤坏死因子、白介素-2 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,研究组患者的肿瘤坏死因子、白介素-2 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组肿瘤坏死因子及白介素-2 水平的比较 [$(\bar{x} \pm s), \mu\text{g/L}$]

Table 2 Comparison of tumor necrosis factor and interleukin-2 levels between the two groups [$(\bar{x} \pm s), \mu\text{g/L}$]

n	肿瘤坏死因子		白介素-2		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	33	68.23±8.59	38.56±4.39 ^a	89.02±9.56	59.71±5.29 ^a
研究组	33	69.03±8.65	31.15±3.74 ^a	90.56±10.37	51.26±4.99 ^a
t 值		0.377	7.381	0.627	6.675
P 值		0.707	0.000	0.533	0.000

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组 GSH-Px 及 SOD 水平比较

治疗前,两组脑卒中后继发性癫痫患者的 GSH-Px、SOD 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,究组患者的 GSH-Px、SOD 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 GSH-Px 及 SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Glutathione peroxidase and Superoxide dismutase levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

n	GSH-Px(U/L)		SOD(U/mL)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	53	42.76±6.77	79.52±10.59 ^a	80.19±6.48	116.21±10.06 ^a
研究组	53	42.89±6.29	106.82±13.05 ^a	80.44±6.51	185.29±16.27 ^a
t 值		0.081	9.331	0.156	20.745
P 值		0.936	0.000	0.876	0.000

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组 BDNF 及血清 NGF 水平比较

治疗前,两组脑卒中后继发性癫痫患者的 BDNF、NGF 的水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,研究组患者的 BDNF、NGF 的水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 BDNF 及 NGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the levels of Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

n	BDNF(mg/L)		NGF($\mu\text{mol/L}$)		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	33	2.85±0.42	3.89±0.75 ^a	92.49±8.16	120.51±9.25 ^a
研究组	33	2.86±0.49	4.79±0.58 ^a	93.81±9.05	127.24±5.46 ^a
t 值		0.089	5.453	0.622	3.599
P 值		0.929	0.000	0.536	0.001

注:与同组治疗前相比,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

脑卒中是常见的脑血管疾病,癫痫是脑卒中常见的并发症,可分为早发性和迟发性 2 种类型^[10]。该病的发病机制为:脑卒中急性发作后导致脑组织血流灌注减少,局部脑细胞缺血缺氧,脑部细胞钠泵随之减少,神经元细胞膜由于流失大量钠离子使其稳定性发生一定改变,进而促使神经元极化过度,导致缺血部位的神经元丧失与周围神经细胞互相关联的功能,最后引发癫痫性放电^[11]。脑卒中继发性癫痫具有突然发作、病程较长的特点,对患者的健康及日常生活造成了相当大的负面影响,严重降低了患者的生活质量^[12]。有研究表明,进行适当的体育锻炼,戒烟戒酒、合理饮食、对高血压高血脂进行积极有效的控制可减少脑卒中后继发性癫痫的发生^[13]。虽然近年来关于脑血管疾病继发性癫痫的治疗已经取得了很大的进步,但对其疗效改善的探究仍有很大的进步空间^[14]。

丁苯酞是我国自主研发的一种新药,其脂溶性非常高,在临床上常用于抗脑缺血,具有作用部位广泛,且不良反应较小的特点^[15]。丁苯酞的作用机制是通过降低花生四烯酸的含量发挥抗脑缺血的功能;通过抑制谷氨酸的释放,改善脑部微循环障碍及促进脑血流量及缺血区再灌注;通过增加线粒体膜流动性的方式提高脑细胞的能量代谢,抑制炎症反应,进而促使患者神经认知功能的恢复^[16]。左乙拉西坦与传统的抗癫痫药物不同,是一种新型吡咯烷酮类药物^[17],可通过阻滞钠钾离子的传导,抑制神经元异常放电,进而减少癫痫的发作次数;通过促进三磷酸腺苷的产生,减轻患者的认知损伤;通过调控 γ -氨基丁酸受体,增强中枢抑制,导致癫痫发作终止^[18]。据报道,静脉注射左乙拉西坦可能是治疗癫痫持续状态和急性重复性惊厥性癫痫发作的替代药物,降低治疗成本^[19]。

本研究的结果显示,研究组的临床治疗效果的总有效率明显高于对照组,表明丁苯酞联合左乙拉西坦的治疗效果更为显著;研究组的肿瘤坏死因子及白介素-2的水平明显低于对照组,提示丁苯酞联合左乙拉西坦可有效降低患者的炎症反应;研究组 GSH-Px 及 SOD 的水平明显高于对照组,提示丁苯酞联合左乙拉西坦可显著提高患者的氧化应激指标;研究组患者的 BDNF 及 NGF 的水平均明显高于对照组,提示丁苯酞联合左乙拉西坦可有效提高患者神经营养因子的水平。与李红亮^[20]的研究结果基本一致,其同样认为丁苯酞联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的效果要优于单一用药。提示丁苯酞联合左乙拉西坦可用于脑卒中后继发性癫痫的治疗。

综上所述,丁苯酞联合左乙拉西坦可有效降低脑卒中后继发性癫痫患者的炎症因子水平,且可明显提高患者氧化应激指标及神经营养因子水平,进而达到有效治疗的目的,促使患者身体机能的恢复。

参考文献

- [1] 刘美玲. 脑卒中后继发性癫痫的临床治疗观察[J]. 中国医药指南, 2018, 16(16):202-203.
- [2] 赵翠玲, 韩冰, 孙洪. 脑卒中后继发性癫痫的临床特征分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(10):28-29.
- [3] 韦韬, 邱小鹰, 陈红, 等. 醒脑静辅助卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效评价[J]. 中国保健营养, 2015, 25(8):36-37.
- [4] 刘杨, 吴功祥, 杨静. 丁苯酞联合依达拉奉对高血压脑出血患者脑血管功能及降钙素基因相关肽和沉默信息调节因子1水平的影响[J]. 中国医药, 2020(5):703-707.
- [5] 张世全. 丁苯酞氯化钠注射液联合依达拉奉对急性脑梗死患者神经功能及日常生活能力的影响[J]. 首都食品与医药, 2020, 27(8):79.
- [6] 白庆峰, 刘菲, 拜博, 等. 奥卡西平联合左乙拉西坦治疗小儿癫痫的疗效及安全性[J]. 西南国防医药, 2017, 27(6):609-611.
- [7] 张森林, 林忠荣, 徐碧瑜. 卡马西平联合左乙拉西坦治疗对癫痫患者脑电波变化及认知功能的影响[J]. 福建医药杂志, 2020, 42(2):61-64.
- [8] 丁晶, 汪昕. 癫痫诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2):142-144.
- [9] 齐智慧, 李东晓. 依达拉奉联合丙戊酸钠对脑卒中后继发性癫痫患者的临床疗效、神经元特异性烯醇化酶、炎症因子及不良反应的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(2):150-153.
- [10] 焦雨. 脑卒中后继发性癫痫的临床治疗研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(56):10905-10906.
- [11] 刘振华. 卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫患者的临床疗效分析[J]. 中国药物经济学, 2018, 13(7):61-63.
- [12] Zöllner JP, Schmitt FC, Rosenow F, et al. Seizures and epilepsy in patients with ischaemic stroke[J]. Neurol Res Pract, 2021, 3(1):63.
- [13] 赵翠玲, 韩冰, 孙洪. 脑卒中后继发性癫痫的临床特征分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(10):28-29.
- [14] Zhao L, Li J, Kälviäinen R, et al. Impact of drug treatment and drug interactions in post-stroke epilepsye[J]. Pharmacol Ther, 2022, 233(1):108030.
- [15] 李美玲, 苑斌. 阿加曲班、丁苯酞、阿司匹林联合治疗进展性缺血性脑卒中临床疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(7):989-992.
- [16] 杨敬尧, 朝浩. 丁苯酞治疗进展性缺血性脑卒中的效果[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(10):142-144.
- [17] 吕永刚. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫的临床疗效及神经保护作用[J]. 国际感染病学(电子版), 2020, 9(2):69-70.
- [18] 毕德余. 研究丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效[J]. 中国实用医药, 2020, 15(6):112-114.
- [19] Wongjirattikarn R, Sawanyawisuth K, Pranboon S, et al. Can Generic Intravenous Levetiracetam Be Used for Acute Repetitive Convulsive Seizure or Status Epilepticus? A Randomized Controlled Trial[J]. Neurol Ther, 2019, 8(2):425-431.
- [20] 李红亮. 丁苯酞软胶囊联合左乙拉西坦片治疗脑卒中后继发性癫痫的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(3):102-103.

血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT对体外循环心脏手术患者预后的影响

黄慧* 张良 赵刚 刘宝 王琴琴 许成 王成洋

【摘要】目的 探究血乳酸、心肌酶谱、高敏心肌钙蛋白(hs-cTnT)对体外循环心脏手术患者预后的影响。方法 分析2018年6月到2022年12月150例于安徽省六安世立医院行体外循环心脏手术的患者,收集患者的相关资料,根据患者随访的预后情况,将患者分为预后良好组($n=113$)和预后不良组($n=37$)。分析影响患者预后的相关因素,对比不同预后患者术后的血乳酸、心肌酶谱[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)]、hs-cTnT变化,采用受试者工作曲线(ROC)分析血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT对外循环心脏手术患者预后的评估价值。结果 预后不良组患者的血清血乳酸、CK-MB、CK、hs-cTnT水平明显高于预后良好组,差异具有统计学意义($t=3.909, 5.260, 3.475, 6.093; P<0.05$)。单因素分析结果显示,年龄、体外循环时间、心瓣膜病、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素($t=5.182, 4.424, 29.996; P<0.05$)。多因素分析结果显示,年龄、体外循环时间、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,SLL、CK-MB、CK、hs-cTnT水平评估体外循环心脏手术患者预后的曲线下面积分别为0.739、0.837、0.732、0.821,而四者联合预测的曲线下面积为0.923,高于单一检测($P<0.05$)。结论 年龄、体外循环时间、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素,血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT评估患者预后具有较高的价值。

【关键词】 血乳酸; 心肌酶谱; 高敏心肌钙蛋白; 体外循环心脏手术

Effect of blood lactic acid, myocardial enzymes and hs-cTnT on the prognosis of patients undergoing cardiopulmonary bypass cardiac surgery

HUANG Hui*, ZHANG Liang, ZHAO Gang, LIU Bao, WANG Qinjin, XU Cheng, WANG Chengyang
(Cardiac Intensive Care Unit, Liu'an Shi Li Hospital, Lu'an, Anhui, China, 237000)

【ABSTRACT】 **Objective** To explore the influence of lactic acid, myocardial enzymes and hs-cTnT on the prognosis of patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. **Methods** From June 2018 to December 2022, 150 patients who underwent heart surgery under cardiopulmonary bypass in Liu'an City Hospital, Anhui Province were retrospectively analyzed, and the relevant data of patients were collected. According to the prognosis of patients' follow-up, patients were divided into the good prognosis group ($n=113$) and the poor prognosis group ($n=37$). To analyze the related factors affecting the prognosis of patients, the changes of blood lactic acid, myocardial enzymes (CK-MB, CK) and hs-cTnT in patients with different prognosis after operation were compared, and the evaluation value of blood lactic acid, myocardial enzymes and hs-cTnT in patients undergoing open heart surgery with ROC curve was analyzed. **Results** The levels of serum lactic acid, CK-MB, CK, and hs-cTnT in patients with poor prognosis were significantly higher than those in patients with good prognosis ($t=3.909, 5.260, 3.475, 6.093; P<0.05$). Univariate analysis showed that age, cardiopulmonary bypass time, valvular heart disease and coronary heart disease were the influencing factors of prognosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass ($t=5.182, 4.424, 29.996; P<0.05$). Multivariate analysis showed that age, cardiopulmonary bypass time and coronary heart disease were the influencing factors for the prognosis of patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass ($P<0.05$). The

基金项目:安徽省中医药传承创新科研(2022CCZD08)

作者单位:安徽省六安世立医院心脏重症监护室,安徽,六安 237000

*通信作者:黄慧, E-mail: Lightmoonandu@126.com

results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve of SLL, CK-MB, CK and hs-cTnT levels in evaluating the prognosis of patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass were 0.739, 0.837, 0.732 and 0.821, respectively, while the area under the curve of the combined prediction of the four indicators was 0.923, which was higher than that of single detection. **Conclusion** Age, cardiopulmonary bypass time and coronary heart disease are the influencing factors for the prognosis of patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Blood lactic acid, myocardial enzymes and hs-cTnT have high value in evaluating the prognosis of patients.

[KEY WORDS] Serum lactate level; Myocardial enzymes; High sensitivity cardiac troponin; Cardiopulmonary bypass heart surgery

近年来我国心脏疾病的发病率呈逐年增长的趋势,随着临床体外循环(Cardiopulmonary bypass, CPB)技术的发展,体外循环心脏手术也已成为临床常见的手术治疗方式^[1]。虽然目前体外循环心脏手术的术后并发症已明显减少,但由于手术中的操作复杂,手术创伤大等因素的影响,术后还是会不可避免的出现多系统的器官损害、心肌缺血再灌注损伤、血栓、异常出血等情况,导致患者预后不良^[2]。因此在围手术期对行体外循环心脏手术的患者进行评估,选择合理的手术方案及做好预后风险处置方案等,对患者的预后具有重要意义。目前,临床中多以心功能指标、超声心动图参数对体外循环心脏手术患者的预后进行评估,但由于以上指标及参数多以心功能评估为主,但由于其特异性较差,对患者预后的预测效能较低。血乳酸水平(serum lactate level, SLL)是评估人体组织是否存在缺氧损伤的一项实验室检测指标,近年来其对于心脏手术患者的短期预后方面也得到重视^[3]。心肌酶谱指标是心肌细胞坏死后分泌的各种酶,是临床心肌损伤评估的临床常用指标^[4]。高敏心肌肌钙蛋白(High-sensitive cardiac troponin, hs-cTnT)也是临床检测中比较常用的一项指标^[5]。本研究探究血乳酸、LDH、hs-cTnT对体外循环心脏手术患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2018年6月至2022年12月150例于安徽省六安世立医院行体外循环心脏手术的患者,纳入标准:①符合体外循环心脏手术指征并在本院进行手术的患者;②年龄大于等于18岁的患者;③临床资料及随访资料完整的患者;④患者及家属均知情同意。排除标准:①合并有免疫性疾病、恶性肿瘤的患者;②进行手术前存在有胰腺疾病、脑血管疾病、凝血功能障碍、器官功能异常、肝

肾等疾病的患者;③有其他心脏外科手术史的患者。剔除标准:随访失败,2年内死于与研究无关事件的患者。根据患者术后2年内的预后情况(出现术后大出血、急慢性心衰、严重体循环或肺循环瘀血或死亡、心梗或心律失常致死、急性感染性心内膜炎致死、肾衰竭5期(GFR<15)或因肾衰死亡、脑梗死死亡或进入不可逆性昏迷状态及肢体瘫痪、肺部感染、充血性心力衰竭、致死性心律失常、急性应激性溃疡和急性肾衰竭等判定为预后不良,未出现以上事件判定为预后良好^[6];随访截止至2022年12月)将患者分为预后良好组($n=113$)和预后不良组($n=37$)。本研究已通过院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

通过收集患者临床资料及随访资料,统计患者的性别、年龄、体重指数(Body mass index, BMI)、原发疾病、术中出血量、输血量、体外循环时间、主动脉阻断时间、是否存在高血压、冠心病、糖尿病等资料。

1.3 指标检验

在术后24 h,采用注射器抽取0.5 mL动脉血,立即采用血气分析仪(型号:GEM5000,生产厂商:美国沃芬)测定患者的动脉SLL水平。在术后24 h,清晨空腹状态下采用患者的血液样本5 mL,完成采样2 h内在转速为3 000 r/min,5 cm半径下离心10 min,分离血清,然后保存到-40℃冰箱中待测;采用电化学发光免疫分析仪器(型号:cobas e 411,生产厂商:上海聚慕医疗器械有限公司)检测hs-cTnT水平,采用全自动生化分析仪(型号:7600,生产厂商:日立公司)检测患者的心肌酶谱[肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzyme-MB, CK-MB)、肌酸激酶(creatin kinase, CK)]水平。

1.4 统计学方法

采用统计学软件SPSS 21.0对数据进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,比较行 t 检验;计数资料

采用 $n(\%)$ 表示,比较行 χ^2 检验。对单因素分析中有统计学差异的变量采用多元logistic回归分析,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)分析血清血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT水平对体外循环心脏手术患者预后的预测价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者手术后的SLL、心肌酶谱、hs-cTnT水平对比

预后不良组患者的SLL、心肌酶谱指标及hs-cTnT水平明显高于预后良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同预后患者手术后的SLL、心肌酶谱、hs-cTnT水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SLL (mmol/L)	CK-MB (U/L)	CK (U/L)	hs-cTnT (ng/L)
预后良好组	113	1.48±0.36	351.24±22.78	12.36±3.74	22.03±5.21
预后不良组	37	1.76±0.43	374.16±23.69	14.89±4.15	28.46±6.57
<i>t</i> 值		3.909	5.260	3.475	6.093
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 影响体外循环心脏手术患者不同预后的单因素分析

单因素分析结果显示,年龄、体外循环时间、心瓣膜病、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响体外循环心脏手术患者不同预后的多因素分析

将单因素分析中有统计学差异的项目纳入多因素分析,多因素分析结果显示,年龄、体外循环时间、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 SLL、心肌酶谱、hs-cTnT水平对患者不同预后的预测价值

以SLL、CK-MB、CK、hs-cTnT水平为检验变量,以患者是否预后良好为状态变量,绘制受试者工作曲线,结果显示,SLL、CK-MB、CK、hs-cTnT水平评估体外循环心脏手术患者预后的曲线下面积分别为0.739、0.837、0.732、0.821,而四者联合预测的曲线下面积为0.923,四者联合预后的价值高于单一检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表2 影响体外循环心脏手术患者不同预后的单因素分析 [$n(\%), (\bar{x}\pm s)$]

项目	预后良好组 (<i>n</i> =113)	预后不良组 (<i>n</i> =37)	χ^2/t	<i>P</i> 值
性别			0.031	0.860
男	66(58.41)	21(56.76)		
女	47(41.59)	16(43.24)		
年龄(岁)	46.02±12.33	58.85±15.15	5.182	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.06±1.19	22.48±1.21	1.856	0.065
原发疾病(例)				
心脏病	21(18.58)	12(32.43)	3.115	0.078
冠心病	24(21.24)	11(29.73)	7.841	0.005
心瓣膜病	45(39.82)	6(16.22)	6.992	0.009
风湿性心脏病	23(20.35)	8(21.62)	0.027	0.869
术中出血量(mL)	287.65±80.66	312.08±86.54	1.570	0.118
输血量(mL)	403.65±90.32	411.95±86.75	0.490	0.625
体外循环时间(min)	103.56±20.44	120.75±21.69	4.424	<0.001
主动脉阻断时间(min)	65.33±10.86	69.16±11.16	1.849	0.066
合并高血压(例)	25(22.12)	9(24.32)	0.077	0.781
合并糖尿病(例)	16(14.16)	8(21.62)	1.155	0.283

表3 影响体外循环心脏手术患者不同预后的多因素分析

变量	β 值	<i>S.E</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)值	<i>P</i> 值
年龄	0.602	0.215	7.840	1.826(1.198~2.783)	0.005
体外循环时间	0.832	0.385	4.670	2.2979(1.080~4.887)	0.031
心瓣膜病	0.353	0.208	2.880	1.423(0.947~2.140)	0.090
冠心病	2.067	0.716	8.334	7.901(1.942~32.148)	0.004

表4 SLL、心肌酶谱、hs-cTnT水平对患者预后的预测价值

项目	临界值	AUC	95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	<i>P</i> 值
SLL	1.945	0.739	0.580~0.787	73.2	79.2	<0.05
CK-MB	362.22	0.837	0.673~0.850	81.3	83.4	<0.05
CK	16.68	0.732	0.564~0.777	78.9	74.9	<0.05
hs-cTnT	27.69	0.821	0.698~0.881	84.2	75.3	<0.05
联合检测		0.923	0.821~0.958	89.7	91.3	<0.05

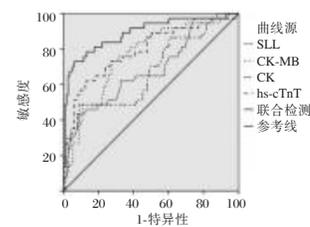


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

体外循环心脏手术患者的预后及并发症等在临床中广受关注^[7]。在术后选择有效的指标对行体外循环心脏手术患者的预后进行预测,并给予一定的干预措施,可改善患者的预后,提高生存率^[8]。

本研究结果显示,年龄、体外循环时间、冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素。随着年龄的增长,人体的身体机能下降,恢复能力也相对较差,特别是有合并冠心病的患者,由于心脏的收缩能力降低,心脏功能的衰退,导致了患者手术治疗后的预后较差。有报道^[9]表示,患者的预后与体外循环时间、主动脉阻断时间具有密切关联,本研究中不同预后的患者的体外循环时间具有明显的差异,但主动脉阻断时间无明显差异。体外循环时间与术后的白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)具有密切关联,由于手术中患者血液与手术器械表面的直接接触导致了血液血小板的活化,及血小板形状的改变。这种改变的形状激活级联反应,产生凝血剂、补体和炎性细胞因子,从而增加了患者术后并发症的发生率和不良预后的发生风险^[10]。

本研究结果显示,预后不良组患者的SLL、心肌酶谱指标及hs-cTnT水平明显高于预后良好组。ROC曲线分析结果显示,SLL、CK-MB、CK、hs-cTnT水平评估体外循环心脏手术患者预后的曲线下面积分别为0.739、0.837、0.732、0.821,而四者联合预测的曲线下面积可达0.923。血乳酸(SLL)代表着机体内环境的稳定状态,行体外循环心脏手术患者由于应激反应可导致体内的糖代谢异常,使得有氧糖酵解异常,无氧酵解活跃的情况,从而导致了患者术后血乳酸增加及清除能力减弱,致使机体的酸碱平衡被打破、代谢功能出现异常,还能使患者发生高乳酸血症^[11];同时,血乳酸还可作为反应严重组织低灌注的信号,因此临床中也常用血乳酸水平对患者的手术预后进行预测^[12]。心肌酶谱水平可以有效反映心肌损伤程度,当心肌损伤时,引起细胞膜通透性增加,CK-MB、CK等心肌酶谱指标会进入血液中^[13],因此体外循环心脏手术患者预后不良时,其水平会随之升高。高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTnT)也是心肌酶检测时常用的指标,其对心肌损伤、心肌坏死具有高度敏感性,可对心肌缺血进行独立的预测^[14]。结合本研究结果,可见患者术后的血乳酸、

心肌酶谱、hs-cTnT水平对预后具有一定的影响,联合预测患者的预后具有一定的价值。

综上所述,年龄、体外循环时间、有无冠心病是体外循环心脏手术患者预后的影响因素,血乳酸、心肌酶谱、hs-cTnT评估患者预后具有较高的价值。

参考文献

- [1] 李翠玲,张红,韩小虎. ICAM-1含量对体外循环心脏手术后急性肾损伤的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(5): 666-669+682.
- [2] 陈永良,薛晶,卢黎明,等. 体外循环下瓣膜置换术后急性呼吸窘迫综合征患者血清IGF-1 IL-6 IL-10的表达及临床意义[J]. 河北医学, 2022, 28(12): 2026-2030.
- [3] 王香. 中心静脉血氧饱和度水平和血乳酸水平检测对心脏骤停心肺复苏后脑复苏期间患者预后的评估价值[J]. 中国民康医学, 2020, 32(19): 138-139.
- [4] 张亮,张成鑫,葛圣林. 风湿性心脏病心脏瓣膜置换术后细胞免疫与心肌酶谱水平、心功能的关系分析[J]. 现代免疫学, 2020, 40(4): 311-315.
- [5] 刘丽,张诗敏. 血清可溶性生长刺激表达因子2和高敏心肌肌钙蛋白T评估慢性心力衰竭程度及预后的价值[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(6): 371-374.
- [6] 谭今,于涛,黄克力,等. NT-proBNP、血乳酸、肌钙蛋白I及血浆胱抑素C等对体外循环心脏手术患者预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(5): 755-759.
- [7] 王兵兵,薛壹丹,赵玉宏,等. 乌司他丁对体外循环(CPB)心脏手术患者围手术期心脏炎症反应状态的影响[J]. 中国医药指南, 2020, 18(33): 40-41.
- [8] Moldovan H, Antoniac I, Gheorghii ǎD, et al. Biomaterials as Haemostatic Agents in Cardiovascular Surgery: Review of Current Situation and Future Trends [J]. Polymers (Basel), 2022, 14(6): 1189.
- [9] 于洪波,马大实,王宝刚,等. BNP、Scr、S-100β蛋白及CysC对体外循环心脏手术患者预后的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(8): 1125-1129+1135.
- [10] Shultz B, Timek T, Davis AT, et al. Outcomes in patients undergoing complex cardiac repairs with cross clamp times over 300 minutes [J]. J Cardiothorac Surg, 2016, 12, 11(1): 105.
- [11] 王琼. 动脉血乳酸、降钙素原及NT-proBNP对体外循环心脏手术患者评估中的应用[J]. 中国医药科学, 2020, 10(11): 116-119.
- [12] 李骏,喻莉,武晓灵,等. ICU中血乳酸水平在评估非心脏和心脏手术后患者预后中的价值[J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2767-2771.
- [13] 魏润生,高海涛,齐贺文,等. 心脏瓣膜置换术后肺部感染影响因素及心肌酶谱的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21): 3266-3269+3274.
- [14] 周洁,贾鹏,刘勤,等. 高敏心肌肌钙蛋白T在重症监护室患儿预后评估中的价值[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 184-188.

血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 在宫颈上皮内病变中的表达及临床意义

胡引男* 祝茹 吴秀秀 国萍

[摘要] **目的** 探究血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 在宫颈上皮内病变中的表达及临床意义。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月安庆市立医院收治的宫颈上皮内病变患者 80 例 (CIN 组), 根据宫颈上皮内病变级别分为低度鳞状上皮内病变 (LSIL) 组 ($n=48$) 和高度鳞状上皮内病变 (HSIL) 组 ($n=32$)。另选取宫颈筛查正常、因子宫肌瘤入院患者 50 例作为对照组, 比较 CIN 组和对照组临床资料、*miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平, 采用多因素分析 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 与宫颈上皮内病变的关系, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 对宫颈上皮内病变的诊断价值。**结果** CIN 组和对照组年龄、BMI、吸烟史、CEA、CA199、CA125 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); CIN 组血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, *miR-152* ($OR=0.271$)、*miR-153* ($OR=0.201$) 和 *miR-203* ($OR=0.164$) 是宫颈上皮内病变的影响因素 ($P<0.05$)。 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 诊断宫颈上皮内病变的 ROC 曲线下面积分别为 0.825、0.755 和 0.792, *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 的特异性/敏感性分别为 80.55%/78.65%、72.12%/71.90% 和 76.93%/78.13%。LSIL 组患者血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平显著高于 HSIL 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 在宫颈上皮内病变患者中呈异常表达, 三者或可作为诊断宫颈上皮内病变的指标。

[关键词] *miR-152*; *miR-153*; *miR-203*; 宫颈上皮内病变

Expression and clinical significance of serum *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in cervical intraepithelial lesions

HU Yinnan*, ZHU Ru, WU Xiuxiu, GUO Ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui, China, 246003)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the expression and clinical significance of serum *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in cervical intraepithelial lesions. **Methods** A total of 80 patients with cervical intraepithelial lesions admitted to Anqing Municipal Hospital from December 2019 to December 2020 were selected and divided into the low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) group ($n=48$) and the high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) group ($n=32$) according to the grade of cervical intraepithelial lesions (CIN). Another 50 patients with normal cervical screening and uterine fibroids were selected as the control group. The clinical data, *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* levels were compared between the two groups. The relationship between *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* and cervical intraepithelial lesions was analyzed by multivariate analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in cervical intraepithelial lesions. **Results** There was no significant difference in age, BMI, smoking history, CEA, CA199 and CA125 between the two groups ($P>0.05$). The levels of serum *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in the CIN group were significantly lower than those in healthy control group,

基金项目:安徽省卫生健康委科研项目(AHwj2021b123)

作者单位:安庆市立医院妇产科,安徽,安庆 246003

*通信作者:胡引男, E-mail: hu202309@163.com

the difference was statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that *miR-152* ($OR=0.271$), *miR-153* ($OR=0.201$) and *miR-203* ($OR=0.164$) were the influencing factors of cervical intraepithelial lesions ($P<0.05$). The area under the ROC curve of *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in the diagnosis of CIN was 0.825, 0.755 and 0.792, respectively. The specificity / sensitivity of *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* was 80.55% / 78.65%, 72.12% / 71.90% and 76.93% / 78.13%, respectively. The levels of serum *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* in the LSIL group were significantly higher than those in the HSIL group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum *miR-152*, *miR-153* and *miR-203* are abnormally expressed in patients with cervical intraepithelial lesions, and the three may be used as indicators for the diagnosis of cervical intraepithelial lesions.

[KEY WORDS] *miR-152*; *miR-153*; *miR-203*; Cervical intraepithelial lesions

子宫颈癌(cervical cancer, CC)是全球女性最常见的癌症之一,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是其主要发病原因^[1]。根据组织学表型,子宫颈癌可分为浸润性鳞状细胞癌、腺癌和其他少见类型^[2]。鳞状细胞癌主要起源于宫颈上皮内病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),CIN是指宫颈上皮细胞的异常增生和变性,分为低度鳞状上皮内病变(Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高度鳞状上皮内病变(High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)^[3-4]。宫颈上皮内病变是子宫颈癌的前期病变,如果不及时治疗,可能会发展成CC。因此,有必要发现新的生物标记物,以便及早发现高级别CIN。

微小RNA(microRNA, miRNA)是由约22个核苷酸组成的小的内源性单链RNA,异常表达的miRNA在肿瘤发生和发展中扮演着重要的角色^[5]。*miR-152*、*miR-153*和*miR-203*在多种肿瘤中具有重要的调控功能^[6-7]。本研究将通过分析宫颈上皮内病变患者*miR-152*、*miR-153*和*miR-203*表达情况,以期为临床宫颈上皮内病变的诊治提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年12月至2020年12月安庆市立医院收治的宫颈上皮内病变患者80例。根据宫颈上皮内病变级别^[8]分为LSIL组($n=48$)和HSIL组($n=32$)。纳入标准:患者符合CIN的诊断标准^[9];患者年龄在18~75岁之间;患者在本院接受宫颈活检或宫颈锥形切除以获得宫颈组织样本,并采集其宫颈病变组织。排除标准:临床资料不全者;

合并严重心、肝、肾相关疾病者;精神疾病或脑血管疾病患者;合并肿瘤患者。另选取同期因子宫肌瘤入院、宫颈筛查正常病例50例作为对照组。本研究经本院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书并自愿参与研究。

1.2 资料收集及实验室检测

1.2.1 基本资料

收集患者性别、年龄、BMI、吸烟史等基本资料。

1.2.2 血清

CEA、CA199和CA125水平的测定采用ELISA(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司)测定血清CEA、CA199和CA125水平,使用酶标仪在450 nm处读取样品。

1.3 血清*miR-152*、*miR-153*和*miR-203*水平检测

所有入组患者在入组72 h内抽取静脉血5 mL,3 000 r/min(离心半径为10 cm)离心20 min分离血清,使用TRIzol RNA试剂盒(购自赛默飞世尔科技有限公司)提取总RNA,紫外分光光度计(上海美谱达公司)检测总RNA浓度及纯度。取2 μ g总RNA使用反转录试剂盒(赛默飞世尔科技有限公司)进行反转录反应。取反转录产物进行PCR扩增。PCR反应体系为10 μ L体系,包括SYBR Premix Ex Taq 5 μ L、正向引物0.3 μ L、反向引物0.3 μ L、cDNA 1 μ L、双蒸水3.4 μ L。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组基因的相对表达量。*miR-152*、*miR-153*和*miR-203*分子荧光PCR引物序列见表1。

1.4 统计学分析

使用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2

表1 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 扩增引物序列
Table 1 Amplified primer sequences for *miR-152*、*miR-153* and *miR-203*

基因	正向引物序列	反向引物序列
<i>miR-152</i>	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCG-CACTGGATACGACAGTCGG-3'	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTG-GATACGACAAAATG-3'
<i>miR-153</i>	5'-UUGCAUAGUCACAAAAGUGAUC-3'	5'-TCCACCACCCAGTTGCTGTA-3'
<i>miR-203</i>	5'-GUGAAAUGUUUAGGACCACUAG-3'	5'-CCAGUGGUUCUUAACAGUUCAAC-3'
<i>U6</i>	5'-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

检验;将单因素分析中有统计学意义的纳入多因素分析,多因素分析采用 Logistic 回归模型,诊断价值分析采用受试者工作特征曲线(ROC)进行评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组年龄、BMI、吸烟史、CEA、CA199、CA125 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinical data between two groups [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

临床病理参数	对照组($n=50$)	CIN组($n=80$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	43.67±9.72	42.86±9.88	0.458	0.648
BMI(kg/m^2)	23.82±1.62	24.22±1.46	1.457	0.148
CEA($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.92±0.43	1.12±0.74	1.735	0.085
CA199(kU/L)	3.44±1.34	4.02±1.93	1.862	0.065
CA125(kU/L)	5.41±1.73	5.92±2.74	1.177	0.241
吸烟	5(10.00)	11(13.75)	0.401	0.527

2.2 两组血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平比较

CIN 组血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平显著低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum levels of *miR-152*、*miR-153* and *miR-203* between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	<i>miR-152</i>	<i>miR-153</i>	<i>miR-203</i>
对照组	50	1.78 ± 0.56	0.43±0.12	0.81±0.33
CIN组	80	0.33±0.11	0.33±0.09	0.51±0.21
t 值		22.534	5.410	6.339
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CIN 的影响因素

将单因素分析中具有统计学意义的变量作为自变量,以是否 CIN 作为因变量(是=1,否=0)进行

多因素 Logistic 回归分析,结果显示 *miR-152* ($OR=0.271$)、*miR-153* ($OR=0.201$) 和 *miR-203* ($OR=0.164$) 是 CIN 的影响因素 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 多因素 Logistic 回归分析 CIN 的影响因素

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of cervical intraepithelial lesions

因素	β 值	SE值	WARD值	OR值	95% CI	P 值
<i>miR-152</i> (实际值代入)	-1.305	0.698	3.499	0.271	0.069~1.064	0.001
<i>miR-153</i> (实际值代入)	-1.604	0.576	7.759	0.201	0.065~0.621	0.004
<i>miR-203</i> (实际值代入)	-1.807	0.509	12.615	0.164	0.060~0.444	0.012

2.4 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 对 CIN 的诊断价值

miR-152、*miR-153* 和 *miR-203* 诊断 CIN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.825、0.755 和 0.792, *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 的特异性/敏感性分别为 80.55%/78.65%、72.12%/71.90% 和 76.93%/78.13%。见表5、图1。

表5 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 对 CIN 的诊断价值分析
Table 5 Analysis of the diagnostic value of *miR-152*、*miR-153* and *miR-203* in cervical intraepithelial lesions

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	特异性 (%)	灵敏度 (%)	P 值
<i>miR-152</i>	0.825	0.711~0.939	1.23	80.54	78.65	<0.001
<i>miR-153</i>	0.755	0.615~0.894	0.27	72.12	71.90	0.016
<i>miR-203</i>	0.792	0.664~0.920	0.51	76.93	78.13	0.003

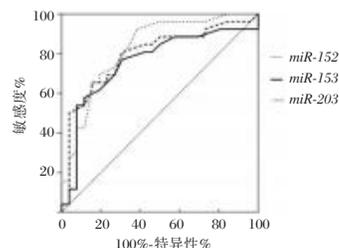


图1 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve

2.5 不同 CIN 级别患者血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平比较

LSIL 组患者血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平显著高于 HSIL 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 不同 CIN 级别患者血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	<i>miR-152</i>	<i>miR-153</i>	<i>miR-203</i>
LSIL 组	48	0.43 ± 0.11	0.41 ± 0.12	0.61 ± 0.15
HSIL 组	32	0.17 ± 0.09	0.21 ± 0.06	0.36 ± 0.10
<i>t</i> 值		11.11	8.717	8.273
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

子宫颈癌是全球女性第三大常见癌症, 子宫颈癌的发展是一个多步骤的过程, 通常经历正常宫颈上皮细胞(正常细胞)、宫颈上皮细胞的早期变化、宫颈上皮内病变, 最后发展为子宫颈癌。宫颈癌前病变通常是可以治愈的, 在早期发现宫颈病变有助于改善临床结果, 从而降低子宫颈癌患者的死亡率。通过寻找宫颈上皮内病变的诊断标志物, 可以提高对该病变的早期检测和诊断的准确性和敏感性。

本研究发现, 子宫颈癌患者 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 的表达低于对照组, 苏红娥等^[10]研究发现, 血清 *miR-153* 表达水平在子宫颈癌患者中明显下调, 血清 *miR-153* 低表达与宫颈癌患者的临床分期、分化程度、浸润深度、淋巴结转移及脉管浸润有关。Wang 等^[11]研究发现, *miR-152* 和 *miR-203* 在子宫颈癌患者中表达下调。以上研究结果均与本研究一致。进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示, *miR-152* ($OR=0.271$)、*miR-153* ($OR=0.201$) 和 *miR-203* ($OR=0.164$) 是宫颈上皮内病变的影响因素。提示 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 的下调可能与宫颈上皮内病变的发展和进展相关, 这些 miRNA 的降低可能导致细胞增殖、分化和凋亡等异常的生物学过程, 进而促进宫颈上皮细胞向恶性转化。这些结果进一步支持了 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 在 CIN 发展中的潜在作用, 并强调了它们作为潜在生物标志物的重要性。

在本研究中, *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 诊断 CIN 的 ROC 曲线下面积分别为 0.825、0.755 和 0.792, *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 的特异性/敏感性分别为 80.55%/78.65%、72.12%/71.90% 和 76.93%/78.13%, 这表明 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 都具有较高的诊断学的价值。王媛媛等^[12]研究发现, 沉默 lncRNA XIST、加入 *miR-153* 模拟物能明显降低宫颈癌细胞的侵袭、迁移及增殖, 抑制增殖蛋白 CDK4、Cyclin D1 及侵袭蛋白 MMP-9、MMP-2 的表达, 降低 EMT 相关基因 *SNAI1* 及相关蛋白 N-cadherin、Vimentin、IL-6、*SNAI1* 的表达, 促进 E-cadherin 升高, 说明沉默 lncRNA XIST 靶向上调 *miR-153*, 可以抑制子宫颈癌细胞的迁移、侵袭以及上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)。付建等^[13]研究发现, 宫颈癌组患者 *miR-152* 的表达水平低于癌前病变组, 癌前病变组患者 *miR-152* 的表达水平低于宫颈炎组, *miR-152* 在子宫颈癌诊断中具有较高的准确率, 是宫颈癌和宫颈疾病早期诊断和筛查的主要标志物和重要手段。陈青青等^[14]研究发现, *miR-152* 在宫颈癌细胞株 SiHa 中低表达, 上调其表达可下调 DNA 甲基化转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 表达, 抑制癌细胞的增殖, 降低癌细胞的侵袭转移能力。李亚芹等^[15]研究发现, 过表达 *miR-203* 可降低 SiHa 细胞的增殖率和迁移率, 升高细胞凋亡率; 相反, 低表达 *miR-203* 可升高 SiHa 细胞的增殖率和迁移率, 降低细胞凋亡率, 说明 *miR-203* 在子宫颈癌中可能具有调节细胞增殖、迁移和凋亡的重要功能, *miR-203* 在子宫颈癌的诊断和治疗中可能具有潜在的应用价值。本文进一步研究发现, LSIL 组患者血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 水平显著高于 HSIL 组, 说明 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 可以作为 LSIL 患者和 HSIL 患者之间的区分指标。

综上所述, 血清 *miR-152*、*miR-153* 和 *miR-203* 在宫颈上皮内病变患者中呈异常表达, 三者或可作为诊断宫颈上皮内病变的指标。

参考文献

- [1] Curti RRJ, Castilha EP, Bonaldo ALL, et al. Development of cervical intraepithelial lesions and cervical cancer is not influenced by SOD2 RS4880 polymorphism[J]. Pathol Res Pract, 2022, 230: 153742.

提高PCOS患者的临床诊疗:在脂质组学中寻找新突破

章婷萍¹ 段佳佳² 刘传鑫^{1*} 江涛^{2*}

[摘要] 多囊卵巢综合征(PCOS)是引起育龄女性不排卵性不孕的重要因素之一,成为大多数女性生殖健康的隐形杀手。脂质组学作为精准医学的重要组成成分,从分子水平分析疾病发生下机体脂质的整体代谢物及通路的改变,实现对疾病的精准定义及药物作用机制的深入分析,为研究疾病的发生发展及治疗预后提供了新思路。本文主要探讨脂质组学在PCOS中的疾病诊断及药物研发的应用,深入了解近年来脂质组学在PCOS中的研究进展,为PCOS患者的诊治提供依据。

[关键词] 多囊卵巢综合征;脂质组学;潜在标志物;临床干预

Improving the clinical diagnostic and treatment for PCOS patients: Looking for new breakthroughs in lipidomics

ZHANG Tingping¹, DUAN Jiajia², LIU Chuanxin^{1*}, JIANG Tao^{2*}

(1. Henan University of Science and Technology School of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Department of Endocrine and Metabolism, Endocrine and Metabolism Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Henan Provincial Key Laboratory of Genetic Rare Diseases, Luoyang Branch, National Center for Clinical Research on Metabolic Diseases, Luoyang, Henan, China, 471000; 2. Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, China, 471000)

[ABSTRACT] Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the important factors causing non-ovulatory infertility in women of reproductive age, and has become an invisible killer of most women's reproductive health. Lipidomics, as an important component of precision medicine, analyzes the changes in the overall metabolites and pathways of lipids in the body under the occurrence of diseases from the molecular level, in order to realize the precise definition of diseases and the in-depth analysis of the mechanism of drug action. Development and treatment prognosis provide new ideas. This article reviews the application of lipidomics in disease diagnosis and drug development of PCOS, deeply understands the research progress of lipidomics in PCOS in recent years, and to provide a basis for the diagnosis and treatment of PCOS patients.

[KEY WORDS] Polycystic ovary syndrome; Lipidomics; Potential marker; Clinical intervention

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期妇女最常见的内分泌代谢疾病,该病最主要的病理生理学特征是胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)、高雄激素血症,发病率约为6%~10%^[1-2]。由于该病的高度异质性,目前临床上的诊断模式仍为排他性诊断,依赖于临床、生化与超

声的组合^[3],这为PCOS的精确诊疗造成了阻碍。寻找更准确、灵敏的潜在标志物作为早期诊断依据,为药物治疗提供新靶点成为新时代医疗领域的关键任务之一。脂质组学将实现从分子水平初步揭示PCOS的疾病特征,为PCOS的诊疗提供依据。

作者单位:1. 河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心内分泌代谢科,河南省遗传罕见病医学重点实验室,国家代谢性疾病临床医学研究中心洛阳分中心,河南,洛阳 471003

2. 河南科技大学第一附属医院检验科,河南,洛阳 471003

*通信作者:刘传鑫, E-mail: 15222003775@163.com; 江涛, E-mail: 342717615@qq.com

1 脂质组学技术的概述

现如今,精准医学为医学领域提出新命题。脂质组学作为代谢组学技术的一大重要分支,通过分析疾病影响下机体内的整体脂质代谢通路,实现从分子水平对疾病进行诊疗^[4-5]。

脂质组学完整研究流程见图1。其中,建立分析方法是关键环节。液相色谱-质谱法(Liquid Chromatogram-Mass Spectrography, LC-MS)以其独特的分离和鉴定优势占据脂质分析的重要地位。此外,多种分析技术的联合使用,对定性和定量分析复杂多样的脂类物质、实现多靶点干预疾病的发生发展提供了可能^[4]。

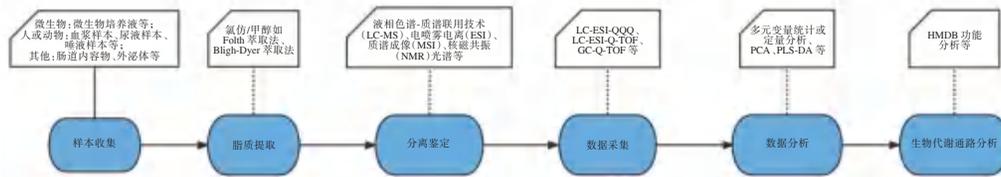


图1 脂质组学完整研究流程图

Figure 1 flow chart of complete lipidomics study

2 PCOS 患者脂质组学差异代谢物

基于万方、中国知网、PubMed、Web of Science、SOCOLAR、Springer 进行全面的关键词检索:中文检索方法为“多囊卵巢综合征”and“脂质组学”or“代谢组学”,联用对应的英文检索词,文章中所有 PCOS 患者均符合 Rotterdam^[6] 诊断标准,最终筛选出 15 篇高质量的文献进行分析,总结出几种可能成为诊断 PCOS 的潜在标志物。其变化趋势见表 1。事实证明,PCOS 患者体内存在明显的脂代谢异常的现象。

2.1 神经酰胺

占据鞘脂代谢的核心地位的神经酰胺(Ceramide, Cer)可作为结构骨架参与到其他复杂鞘脂的合成中^[23]。基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间-质谱联用技术(Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight-mass spectrometry, UHPLC-QTOF-MS)研究肝郁证 PCOS 患者血清脂质分析也证明了其发病机制与鞘脂的代谢异常有关,其中的 Cer 对 PCOS 的鉴别具有指导意义($P < 0.05$)^[14]。一项使用霰弹枪的研究显示, Cer 在 PCOS 患者的血清中含量明显升高(其亚型均满足 $P < 0.05$),所有的神经酰胺亚类都可能作为诊断 PCOS 的新型脂质标志物,并以 Cer(OH_N16:0/N18:0)和 Cer(N22:0)的组合具有更高的诊断价值($AUC = 0.889$)^[3]。

2.2 游离脂肪酸

游离脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA)作为机体

重要的储能物质和信号分子,参与多种生理过程。有学者表示^[24],血浆 FFA 水平变化是影响心血管内皮功能的重要环节,可能参与到 PCOS 患者心血管并发症风险的评估中。事实上,很多 PCOS 患者血清及分泌物中可观察到 FFA 的异常变化,其含量在患者体内明显上调($P < 0.05$)^[14]。一项基于 UHPLC-QTOF-MS 筛选 PCOS 卵泡液标志物的研究显示,患者卵泡液中 FFA 的增加与其体内的雄激素水平呈正相关($P < 0.05$),而改善患者体内的部分 FFA 的代谢通路也可明显改善卵巢的功能特征^[21]。作为脂代谢的重要生物指标, FFA 有可能作为预测因子参与到对 PCOS 的诊断中。

2.3 甘油磷脂

机体内的甘油磷脂以 PC 分布最广。与健康女性对比, PCOS 患者部分 PC、PI 等含量下降^[3, 10, 16-18]。有学者指出^[21],卵泡液中睾酮(T)水平与 PS(22:0/18:4(6z,9z,12z,15z))、PI(18:0/0:0)等呈正相关,为间接推测物质代谢途径提供新思路,同时,该研究也证明 PC 与 2-甲基丁酰基肉碱等可作为 PCOS 患者卵泡液生物标志物。Chen 等^[25]基于 UHPLC-QTOF-MS 研究发现,甘油磷脂、FFA 等代谢异常与 PCOS 和 IR 并发症发病机制有关。另一项基于 UHPLC-QTOF-MS 的分析证明^[26], PG 联合酰基甘油、胆甾烷、磷脂软脂素作为一组生物标志物参与 PCOS 的早期诊断。Ban 等^[27]通过 HPLC-MS 对正常体重患者卵泡液进行脂质组学分析,发现 TG、PI(P 均 < 0.05)在内的一系列差异脂质,为 PCOS 的诊断提供了新的理论依据。

表1 PCOS患者体内脂质差异代谢物的变化

Table 1 Changes in lipid differential metabolites in PCOS

代谢物名称	上调		下调		参考文献
	S/P	F	S/P	F	
脂肪酸	5	4	0	0	
不饱和脂肪酸 UFA	3	0	0	0	[7-9]
游离脂肪酸 FFA	2	2	0	0	[10-12]
二十五碳烯酸	0	2	0	0	[10-11]
甘油酯	8	2	0	0	
甘油二酯 DG	2	1	0	0	[7-8]
甘油三酯 TG	5	1	0	0	[7][12-15]
甘油磷脂	1	0	20	1	
部分磷脂酰胆碱 PC	0	0	5	0	[7][9][10][14][16]
磷脂酰肌醇 PI	0	0	1	0	[14]
磷脂酰乙醇胺 PE	0	0	4	0	[10][14][17-18]
磷脂酰甘油 PG	0	0	1	0	[14]
溶血磷脂酰胆碱 LPC	0	0	6	1	[3][7][10][14][17-18]
溶血磷脂酰乙醇胺 LPE	0	0	2	0	[7][14]
溶血磷脂酰肌醇 LPI	1	0	0	0	[14]
甘油磷脂酰胆碱	0	0	1	0	[19]
鞘脂	5	3	0	0	
鞘磷脂 SM	2	1	0	0	[8][10][20]
神经酰胺 Cer	3	2	0	0	[3][10][11][14][20]
固醇脂类	9	3	2	0	
总胆固醇 TC	6	2	0	0	[7][10][11-13][15][21][22]
高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C	0	0	1	0	[15]
低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C	3	0	0	0	[9][11][15]
7β-羟基胆固醇	0	0	1	0	[10]
脱氧皮质醇	0	1	0	0	[10]
其他与脂代谢相关物质	7	0	8	1	
极低密度脂蛋白 VLDL	1	0	0	0	[17]
低密度脂蛋白 LDL	3	0	0	0	[7][10][12]
高密度脂蛋白 HDL	0	0	6	1	[7][10][11-13][15][17]
ApoB	1	0	0	0	[15]
ApoAI	0	0	1	0	[15]
α-生育酚	0	0	1	0	[9]
2-羟基月桂酰肉碱	1	0	0	0	[16]

注:表格中“s”表示血清样本;“p”表示血浆样本;“f”表示卵泡液样本。“s”为 serum sample;“p”为 plasma sample;“f”为 follicular fluid sample。表中数字代表反映该脂类物质变化的文章数。

2.4 胆固醇

胆固醇作为 VitD、胆汁盐等物质合成不可或缺的前体物,对人体正常生理功能有重大意义^[28]。事实上,特征性 PCOS 患者体内常存在明显的代谢综合征,表现为 LDL-C、TC/HDL 等增加,其中, TG/HDL 是诊断代谢综合征最有价值的指标(AUC=0.941;灵敏度为 0.864)^[15]。Blum

等^[29]研究发现 TG/HDL-C(AUC=0.71)可作为一项新的预测指标,鉴别绝经前妇女是否患有多囊卵巢综合征胰岛素抵抗。此外,Chen 等^[30]通过 UPLC Q-Exactive 对 35 名 PCOS 卵泡液进行 ROC 分析发现,作为一种脂质代谢产物,7β-羟基胆固醇可能作为新的潜在标志,与 PCOS 的诊断高度相关。

2.5 孕烯醇酮脂类

PCOS 作为常见的生殖内分泌代谢性疾病,表现为高雄激素血症。O'Reilly 等^[31]测定 PCOS 患者血清发现雄激素如 T(P<0.01)、雄烯二酮(P<0.01)含量明显升高,且 11-氧雄激素对血清雄激素比例影响更明显(P<0.0001),由于 11-酮睾酮与 11-酮二氢睾酮易被脂质组学技术检测到,利用这两种物质的组合可作为雄激素过多的诊断指标。此外,雌孕激素的含量变化也常作为评估 PCOS 患者生育功能的关键指标^[32]。在 PCOS 患者体内,促黄体生成素与卵泡刺激素比值的改变有利于辅助临床诊断^[33]。Tulberg 等^[34]发现,由醛酮还原酶 1C3(Aldo-keto reductase 1C3, AKR1C3)介导 T 过度表达可防止 PCOS 患者 IR 和脂肪毒性,且患者血清 T 与雄烯二酮(Androstenedione, A4)比值显著增高(P=0.045),该比值在正常体重的 PCOS 患者内可用作皮下腹部 AKR1C3 活性标志物,监测其比值的变化,有助于 PCOS 的干预及预后。

3 脂质组学在临床干预及药物作用机理中的应用

西医对 PCOS 患者的治疗多采取激素疗法,通过服用激素类药物调节患者体内雌雄激素水平而恢复生殖系统功能。然而,激素疗法短期见效迅速快,但因其主要回调孕烯醇酮脂类而非整体脂代谢网络,故长期运用效果不佳。利用脂质组学建立“中药-活性成分-药物靶点”的模式可清晰探讨药物干预机理^[35],王云丹等^[36]利用 UHPLC-QTOF-MS^E 系统分析芪苓温肾消囊方,肯定了该药方对 PCOS 的干预效果。脂质组学通过研究药物活性成分作用下机体内的潜在脂质标志物的回调情况并进行网络药理学分析,可确定针对性更强的西药或中药复方。

目前,中西医结合干预疾病的方式已成为医疗领域的热点,中医与西医联合干预 PCOS,在局

部治疗时,达到全身调理的作用。李燕红等^[37]研究消囊调经汤对PCOS患者的临床效果,发现当归、黄芩、石菖蒲具有明显调脂的功效,当消囊调经汤联合屈螺酮炔雌醇片(II)时回调患者体内多种脂代谢水平效果更明显。然而,目前尚未发现利用脂质组学技术研究中西医结合干预PCOS的作用靶点,但脂质组学提供的新方法,将受到广大学者的关注。

4 总结与期望

作为多器官疾病,PCOS异质性强,全球各国缺乏统一的诊断标准。脂质组学通过研究患者体内某些脂类物质变化趋势,寻找潜在标志物,为精准诊断PCOS提供可能。然而,目前对脂质组学的研究与应用还停留在起步阶段。脂质组学的发展尚存在许多问题亟待解决,分析技术的水平、不同分析方法的联合应用程度、脂质数据库完整度影响着脂质组学发展。随着医学技术的进步,脂质组学将发挥它应有的价值。基于脂质组学实现对PCOS的精准诊疗,将会在不久的将来实现。

参考文献

- [1] 杨淑娟,陈颖,娄鉴芳. 多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗与性激素和脂类以及超敏C反应蛋白的相关性研究[J]. 感染、炎症、修复, 2020, 21(4):220-223.
- [2] 杨晓萌,江洪. 多囊卵巢综合征患者心血管疾病相关研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(12):1911-1913.
- [3] Jiang Y, Qi J, Xue X, et al. Ceramide subclasses identified as novel lipid biomarker elevated in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study employing shotgun lipidomics. *Gynecol Endocrinol*[J]. 2020, 36(6):508-512.
- [4] 蔡莹,都晓辉,张爱华,等. 脂质组学:中药调脂效应及其作用机制研究的有效途径[J]. 中医药学报, 2021, 49(12):5-10.
- [5] Hornemann T. Lipidomics in Biomarker Research[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 270:493-510.
- [6] Rotterdam ESHRE / ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.
- [7] 杨兆鹏,徐芳,赵欣捷,等. 基于液相色谱-质谱联用技术的多囊卵巢综合征患者血清脂质组学分析[J]. 分析化学, 2015, 43(10):1445-1451.
- [8] Zhao X, Xu F, Qi B, et al. Serum Metabolomics Study of Polycystic Ovary Syndrome Based on Liquid Chromatography-Mass Spectrometry[J]. *Proteome Res*, 2014, 13:1101-1111.
- [9] Rani S, Chandna P. Multiomics Analysis-Based Biomarkers in Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome[J]. *Reprod Sci*, 2022, 27.
- [10] 姜文晶,孙振高,王丹丹,等. 脂质代谢组学与多囊卵巢综合征发病及IVF-ET结局的相关性研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(5):683-686.
- [11] 李凯利,张真真,张芸,等. 多囊卵巢综合征代谢组学的研究进展[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(11):1365-1368.
- [12] 赵雅绯,张晓薇,杨冬梓. 多囊卵巢综合征的代谢紊乱[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2003, 9(3):193-195.
- [13] 付春娟. 肥胖型多囊卵巢综合征患者临床及内分泌代谢特征的研究分析[J]. 中国民康医学, 2016, 28(5):41-43.
- [14] 田琪,任健,李修阳,等. 基于UHPLC-QTOF-MS的肝郁证多囊卵巢综合征血清脂质组学分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8):4646-4651.
- [15] 李扬璐,阮祥燕,崔亚美,等. 四种血清脂蛋白比值对多囊卵巢综合征患者发生代谢综合征的诊断预测价值[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(4):559-566.
- [16] Vonica CL, Ilie IR, Socaciu C, et al. Lipidomics biomarkers in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight electrospray in a positive ionization mode mass spectrometry[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(6):437-442.
- [17] Moran LJ, Mundra PA, Teede HJ, et al. The association of the lipidomic profile with features of polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Endocrinol*, 2017, 59(1):93-104.
- [18] Haoula Z, Ravipati S, Stekel DJ, et al. Lipidomic analysis of plasma samples from women with polycystic ovary syndrome[J]. *Metabolomics*, 2015, 11(3):657-666.
- [19] 李修阳,张宁,任健,等. 多囊卵巢综合征痰湿证患者血清代谢组学分析及其生物标志物筛选[J]. 山东医药, 2015, 55(37):15-18.
- [20] Li J, Xie LM, Song JL, et al. Alterations of Sphingolipid Metabolism in Different Types of Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3204.
- [21] 李天鹤,贾婵维,刘瑞霞,等. 基于超高压液相色谱-四级杆飞行时间质谱联用技术筛选多囊卵巢综合征患者卵泡液生物标志物[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(2):217-223.
- [22] 周娟,于琴,严骅. 多囊卵巢综合征卵泡液代谢组学的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(16):3265-3269+3274.
- [23] 李亚平,赵格,郭子仪,等. 神经酰胺代谢紊乱在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的作用[J]. 医学综述, 2021, 27(24):4794-4799.
- [24] Mallick R, Duttaroy AK. Modulation of endothelium function by fatty acids[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1):15-38.
- [25] Chen YX, Zhang XJ, Huang J, et al. UHPLC/Q-TOFMS-based plasma metabolomics of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2016, 121:141-150.

- [26] Vonica CL, Ilie IR, Socaciu C, et al. Lipidomics biomarkers in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight electrospray in a positive ionization mode mass spectrometry[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(6):437-442.
- [27] Ban Y, Ran H, Chen Y, Ma L. Lipidomics analysis of human follicular fluid from normal-weight patients with polycystic ovary syndrome: a pilot study[J]. *Ovarian Res*, 2021, 14(1):135.
- [28] 杜杰. 有氧运动结合燕麦β-葡聚糖对高脂仓鼠降低胆固醇的作用及机制[J]. *中国体育科技*, 2017, 53(1):97-103.
- [29] Blum MR, Popat RA, Nagy A, et al. Using metabolic markers to identify insulin resistance in premenopausal women with and without polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinol Invest*, 2021, 44(10):2123-2130.
- [30] Chen X, Lu T, Wang X, et al. Metabolic alterations associated with polycystic ovary syndrome: A UPLC Q-Exactive based metabolomic study [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502(C):280-286.
- [31] O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3):840-848.
- [32] 贾雅钦. 基于卵泡液类固醇的PCOS诊疗生物标志物研究[D]. 大连:大连理工大学, 2021.
- [33] Brulić MM, Buljan M, Suljević D. Association of LH/FSH ratio with menstrual cycle regularity and clinical features of patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2021. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00085-0>.
- [34] Tulberg A, McNamara M, Naik R, et al. Elevated Serum Testosterone (T) to Androstenedione (A4) ratio as a biomarker of Aldo-Keto Reductase 1C3 (AKR1C3) activity accompanies improved metabolic function in NORMAL - WEIGHT Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) women [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3S):e120-e121.
- [35] 龚文婧, 邵超, 黄胜男. 基于网络药理学探讨加味二陈汤治疗多囊卵巢综合征作用机制[J]. *河南中医*, 2022, 42(4):553-562.
- [36] 王云丹, 张依倩, 郝磊, 等. 芪苓温肾消囊方化学成分及其治疗多囊卵巢综合征的作用机制分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(8):183-193.
- [37] 李燕红, 郭梅珍, 袁俊俊, 等. 消囊调经汤联合屈螺酮炔雌醇片(II)治疗多囊卵巢综合征临床研究[J]. *新中医*, 2022, 54(5):135-139.

(上接第1657页)

- [2] Ma X, Yang M. The correlation between high-risk HPV infection and precancerous lesions and cervical cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10830-10836.
- [3] 汪钊, 王艳峰, 关兵兵. β-catenin、LEF1在宫颈鳞状细胞癌及其癌前病变中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(16):3061-3065.
- [4] 何苗, 洪颖, 蔡良良, 等. CD44v6与人乳头状瘤病毒L1衣壳蛋白在宫颈鳞癌及癌前病变中的诊断价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(21):18-23.
- [5] 谢海龙, 陈艳华. 关注miRNA及相关肿瘤数据库在肿瘤研究中的应用[J]. *中南医学科学杂志*, 2021, 49(1):1-4.
- [6] Li S. LncRNA DLG1-AS1 Promotes Cancer Cell Proliferation in Triple Negative Breast Cancer by Downregulating miR-203 [J]. *J Breast Cancer*, 2020, 23(4):343-354.
- [7] Zhang W, Liu J, Wu Q, et al. HOTAIR Contributes to Stemness Acquisition of Cervical Cancer through Regulating miR-203 Interaction with ZEB1 on Epithelial-Mesenchymal Transition [J]. *J Oncol*, 2021, 1:4190764.
- [8] Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging [J]. *J BUON*, 2016, 21(2):320-325.
- [9] Kamal M. Cervical Pre-cancers: Biopsy and Immunohistochemistry [J]. *Cytojournal*, 2022, 19:38.
- [10] 苏红娥, 钟庆吉, 符春丽, 等. 血清miR-153和miR-142-3p表达在宫颈癌诊断和预后评估中的价值[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(11):972-976.
- [11] Wang Y, Xu B, Shen X, et al. Diagnostic value of miR-153 and miR-203 in patients with cervical cancer and their correlation with human papillomavirus infection [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8):9736-9742.
- [12] 王媛媛, 宋成文, 陈滢, 等. lncRNA XIST/miR-153/SNAI1在宫颈癌迁移、侵袭和上皮间质转化中的表达及意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(5):470-473.
- [13] 付建, 方月兰, 王敏, 等. miR-34a和miR-152在宫颈癌及宫颈病变中的表达[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2022, 9(28):1-3.
- [14] 陈青青, 魏茜雪, 严丽梅. miR-152靶向下调DNMT1表达对宫颈癌细胞株Siha侵袭转移的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(8):960-964.
- [15] 李亚芹, 刘亚涛, 张宏蕾, 等. miR-203靶向调控CUL2对HPV16阳性宫颈癌细胞生物学特性的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(10):968-975.

长沙市第一医院(中南大学湘雅医学院附属长沙医院)

长沙市第一医院(中南大学湘雅医学院附属长沙医院)始建于1920年,是湖南省第一所公立医院,历经百年淬炼,现已发展为“一院四址”、集医疗、教学、科研和公共卫生救治于一体的大型三级甲等综合性医院。北院正在建设中的“省市共建公共卫生救治中心”毗邻湖南省疾病预防控制中心新址,即将成为湖南省创建“传染病国家区域医疗中心”的主要阵地。

医院检验科依照医院“一院多址”的区域布局,统一管理。设立有本部检验科、北院检验科、南院检验科、共建实验室和科研实验室,涵盖临床基础检验、临床生化检验、临床免疫检验、临床微生物检验、临床分子生物检验、临床输血检验专业。拥有全自动生化免疫流水线、血常规流水线、凝血分析流水线、全自动血型分析仪、流式细胞仪、基因测序仪、分枝杆菌培养监测仪、质谱检测系统、微生物鉴定及药敏系统及全自动分析诊断分析系统等一系列先进的高端临床检测设备,开展临床检验项目逾500项。现有员工79名,其中博士及硕士生1名;高级职称人员18名,其中正高4名,研究生及以上学历占比50%,其中博士4人。

感染病重点实验室配备有Roche公司化学发光仪、Cobas 6800全自动核酸工作站、激光共聚焦显微镜、小动物活体成像系统、数字PCR检测平台、Western Blot检测系统和荧光酶标仪等先进科研设备及科研生物样本库、动物实验室。是湖南省传染病病原学检验临床医疗技术示范基地、国家住院医师检验医学规范化培训基地、国家医疗器械临床试验医学检验相关专业基地、湖南省省临床重点专科,是长沙市临床检验中心、长沙临床检验质量控制中心和长沙市临床分子诊断中心挂靠单位,是南华大学、湘南学院、长沙医学院、常德职业技术学院等高校教学及实习单位。实验室病原学宏基因测序平台是湖南省首家设立的医院平台,分子病原学检测平台开展了呼吸道感染病原学基因检测、艾滋病耐药基因检测、结核耐药基因检测等,全面的结核检测平台可开展结核杆菌形态学检测、抗原检测、菌种鉴定、 γ -干扰素释放试验、分枝杆菌药敏试验等目前结核相关临床检测项目,流式细胞检测平台可检测淋巴细胞亚群及其他细胞因子等项目。与暨南大学生命科学院联合开展的HIV相关肿瘤的蛋白质组学研究首次揭示了抗病毒免疫与HIV相关结直肠癌发生发展的相关性。

目前实验室主持或参与国家、省、市和院级在研课题近10项,近3年发表论文50多篇,其中SCI 20余篇。建成的传染病科研支持平台(科研实验室),配备代谢组学、蛋白质组学、基因组学、病毒学、细菌学、微生物生态学等基础与转化研究平台。同时建立了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。



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。

