



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

分子诊断与治疗杂志

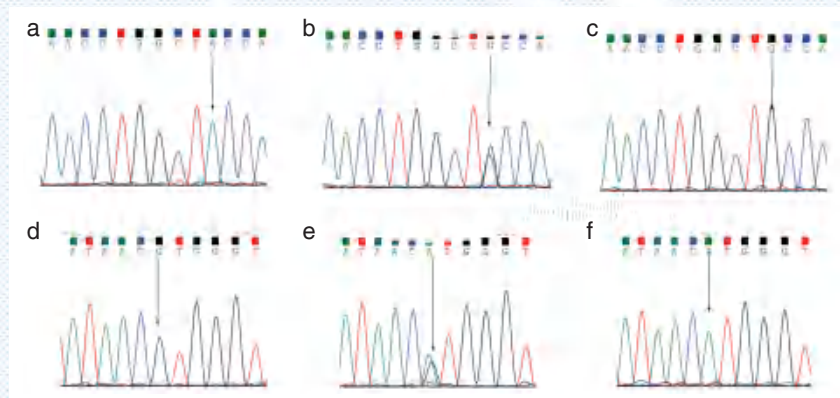
FENZI ZHENDUAN YU ZHILIAO ZAZHI

2023年2月 第15卷 第2期 总第102期

JOURNAL OF

MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Volume 15 Number 2 February 2023



注: a、b、c 分别为 rs231775 AA 型、AG 型、GG 型, d、e、f 分别为 rs3087243 GG 型、GA 型、AA 型。

图(246) rs231775、rs3087243 正向位点测序图

Figure(246) rs231775、rs3087243 forward site sequencing map

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



李盛亮



李盛亮,苏州大学特聘教授,博士生导师。1985年9月出生于湖南衡阳。2012-2016年,博士和博士后阶段师从国家纳米科学中心梁兴杰和中国科学院化学研究所王树研究员,分别从事纳米医学和生物光子领域研究学习,随后于2016-2021年分别在马萨诸塞州立大学医学院、康奈尔大学休斯顿卫理公会研究所以及香港城市大学从事博士后和高级副研究工作。2021年1月加入苏州大学药学院,被聘为特聘教授、博士生导师,担任先进光子与纳米医学实验室负责人。入选国

家级海外高层次人才、江苏特聘教授(重点资助)、姑苏创新青年领军人才等。近年来聚焦研究领域,已发表高水平SCI论文90余篇,其中以第一或通讯作者在*Adv. Mater.*, *Angew. Chem. In. Ed.*, *ACS Nano*等国际权威刊物上发表论文50余篇,其中ESI高被引论文4篇。申请PCT国际专利4项,获授权中国专利4项(转化1项),参与撰写纳米材料领域书籍2本。同时长期担任*Angew. Chem. In. Ed.*, *Adv. Mater.*, *ACS Nano*, *Adv. Funt. Mater.*等30余个国际期刊的独立审稿人。

李盛亮教授长期从事光学药物、探针以及纳米医学研究,在近红外药物与探针设计与发展方面提出了诸多新概念。承担及完成国家、省部级研究课题多项,其中包含国家自然科学基金课题、江苏省以及苏州市重点课题多项。培养和招收博士后、博士及硕士研究生20余名。

分子诊断与治疗杂志

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

月刊 2023 年 2 月 第 15 卷 第 2 期 总第 102 期 Monthly Volume 15 Number 2 February 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 2 月 18 日
定价 RMB 15.00 元

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

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

CSSN ISSN 1674-6929
CN 44-1656/R

Printing TianYi Yofus Technology Co., Ltd.
Publish Date 2023.2.18
Price RMB 15.00



扫码订阅《分子诊断与治疗杂志》



中国科技核心期刊

(中国科技论文统计源期刊)

收录证书

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

分子诊断与治疗杂志

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

特颁发此证书。

中国科学技术信息研究所

Institute of Scientific and Technical Information of China

北京复兴路 15 号 100038 www.istic.ac.cn

2022年12月



分子诊断与治疗杂志

月刊 2023年2月 第15卷 第2期

目次

述评

分子遗传学技术在多结节肺癌诊断中的应用现状 杨猛哲 杨政鸿 陈雪静 等(181)

论著

METTL3 和 *ALKBH5* 在甲状腺癌中的表达 谭岫 崔爱民 柏楠 等(185)

基线脑脊液神经丝蛋白轻链水平与 GBS 患者预后的相关性 王莉 李冬英 周嘉鑫 等(189)

肠内营养支持治疗重度肺部感染合并脓毒症儿童的效果 陈晨 王琪 苏军 等(193)

桂枝茯苓丸联合西医药物治疗多囊卵巢综合征的疗效及对 PI3K/AKT/mTOR 通路的调节作用
..... 李建南 于凤英 沈欢欢 等(197)

HB-EGF、HDAC3 联合 LP-PLA2 检测对老年冠心病患者 PCI 治疗预后的评估作用
..... 常向飞 冯龙 应媛媛(201)

HPV-E6/E7-mRNA 和 *HPV-DNA* 检测在宫颈病变筛查中的应用价值
..... 刘红丽 刘智荣 赵淑芳 等(205)

游离三碘甲状腺原氨酸与急性脑卒中预后的关系 刘北彦 李林 崔焕喜 等(209)

血清淀粉样蛋白 A 在 972 例 EB 病毒感染儿童中的临床意义 王新颖 王鹏 徐伟 等(214)

去腐生新膏联合 rh-bFGF 对肛瘘患者术后创面愈合、炎症因子和 VEGF 表达的影响
..... 阿提干·阿帕尔 于丹丹 刘扬(217)

HBV DNA 定量与血清学标志物及 CEA、HA 联合检测 HBV 感染的临床价值
..... 郑金萍 高勇 李团团(222)

cAMP/PKA-pCREB 信号通路在早期康复训练改善脑梗死患者神经功能中的作用
..... 郭书玲 谢永权 谢桂芬(226)

联合心肌酶谱、GGT、UA 检测对 HF 患者诊断及预后的意义 戴恩云 夏源 李长琳(231)

中性粒细胞-淋巴细胞比值与老年代谢综合征及其组分的关系分析
..... 邓朋飞 程磊 郑雪枫(235)

乙肝相关性肝细胞癌中 HBx、miR-122 表达及临床意义 陈东海 洪玫 张依琳 等(240)

CTLA-4 基因多态性及其相关蛋白与原发胆汁性胆管炎的相关性 冯婧 黄祎 王琴 等(244)

血脂异常、胃泌素-17、幽门螺旋杆菌在不同病理类型胃息肉中的表达及关联性
..... 张伟 徐斌 鲁明(249)

胃黄斑瘤与胃泌素 17、胃蛋白酶原及幽门螺杆菌的关系 陈敏 孙海兵 费梦雪(253)

艾司氯胺酮联合丙泊酚对老年髋关节置换术后神经炎症及认知的影响
..... 李娜 王瑞国 崔雪娅 等(257)

TC/HDL-C 联合 HNP1-3、脂蛋白 a 检测在冠心病临床诊断中的应用
..... 陈丽娟 周宇生 栾颖 等(261)

脓毒症预后不良患者血清 I-FABP、DAO、D-Lac 水平变化及其危险因素探讨
..... 孟蕾 宋维鹏 刘秀娟 等(265)

| | |
|--|-------------------|
| 血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病早期诊断的价值 | 刘寅寅 刘磊 夏帮坤(269) |
| 多发性骨髓瘤患者血清β2-MG、TNF-α、LDH的水平变化及与预后相关性 | 毛沛沛 乔莎 肖晶晶(273) |
| 阴道微生物菌群分布特征与IVF-ET妊娠结局的相关性..... | 周欣业 黄晓帆 王丽蔓等(277) |
| 低频电刺激对产后压力性尿失禁患者RLX、E2及TGF-β1的影响..... | 赵静 王素梅 张继(281) |
| 达格列净对T2DM伴HFPEF患者胰岛素抵抗、心室重构及MHR、NT-proBNP水平的影响 | 刘姗姗 商素亮 苏华等(285) |
| TCR基因多样性评估肝细胞癌患者免疫力的临床研究..... | 刘星 王磊石 李鲁平等(290) |
| 早期营养管理对急性胰腺炎患者预后及TBIL、CRP、RDW的影响..... | 李野 勾洋 郝妍(294) |
| 血清Na ⁺ 联合红细胞分布宽度对急性心力衰竭的预后分析..... | 王昆 姚涛 李光等(298) |
| 2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与A-FABP、GLP-1水平的关联性 | 董业峰 葛仁美 宋格(302) |
| 不同麻醉方式下小梁切除术对新生血管性青光眼患者血清PEDF和VEGF水平的影响 | 田洁 杨倩 李春擎等(306) |
| 血清25-羟维生素D和免疫球蛋白水平与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性 | 余必信 龚成林 何平(310) |
| 血清TNF-α、SDF-1及VEGF水平与断指再植术后感染的关系..... | 蔡红 孙建新 庞德华等(314) |
| 别嘌醇治疗对CKD合并高尿酸血症UA、eGFR及蛋白尿的影响 | 韩蕾 白艳艳 温小军等(318) |
| 超声心动图结合cTnI、Myo及BNP在急性心肌梗死诊断中的应用..... | 姚民焯 汪玲英 许涛(322) |
| 老年多发创伤骨折患者ChE、CRP/ALB比值检测对术后早期感染的预测作用 | 刘和春 陈载波 吴珠等(326) |
| 替罗非班联合硝普钠对PCI无复流患者NT-proBNP、MCP-1及H-FABP的影响 | 陈言飞 汪其存 洪叶(330) |
| 灯盏花素注射液治疗稳定期COPD的临床疗效及对TGF-β1含量、TβRI、Smad2、Smad3 表达水平的影响..... | 王思颖 赵琦 杨欣等(335) |
| 超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH对甲状腺癌的 诊断价值..... | 师旭 肖保军 乔向彬等(339) |
| 血浆TGF-β1与HER2阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的相关性 | 马兰 李艳萍 吴敏等(344) |
| 2020年-2021年昭通市中医医院流感病毒监测及流行病学调查 | 谢仁芬 申晓东 邓荣界等(348) |
| P-STAT3、COX-2及TGF-β1在结直肠息肉、肿瘤中的表达及其与Hp感染的 关系..... | 刘永江 刘启明 邵占功等(352) |

综 述

| | |
|--------------------------------|------------------|
| 机器学习筛选生物标志物诊治下肢深静脉血栓的研究进展..... | 戎毅 王浩阆 李绍烁等(357) |
|--------------------------------|------------------|

专家风采

| | |
|----------|------|
| 李盛亮..... | (封二) |
|----------|------|

实验室巡礼

| | |
|-----------------------|------|
| 苏州大学先进光子与纳米医学实验室..... | (封三) |
|-----------------------|------|

JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS AND THERAPY

Monthly Volume 15 Number 2 February 2022

CONTENTS

COMMENTS

- Application of molecular genetics technology in the diagnosis of multiple primary lung cancer
YANG Mengzhe, YANG Zhenghong, CHEN Xuejing, CHEN Jiao, ZHOU Yongchun (181)

ORIGINAL ARTICLES

- Expression of *METTL3* and *ALKBH5* in thyroid carcinoma
TAN Shen, CUI Aimin, BAI Nan, ZHA Yejun, LU Shuai (185)
- Correlation between baseline cerebrospinal fluid neurofilament light chain level and prognosis in patients with GBS
WANG Li, LI Dongying, ZHOU Jiabin, LU Wenyu (189)
- Effect of enteral nutritional support in the treatment of children with severe pulmonary infection and sepsis
CHEN Chen, WANG Qi, SU Jun, CUI Lidan, JIN Zhipeng (193)
- Efficacy of Guizhi Fuling Pills combined with western medicine in the treatment of PCOS and its regulatory effect on PI3K/AKT/mTOR pathway
LI Jiannan, YU Fengying, SHEN Huanhuan, ZHANG Li (197)
- Effect of HB-EGF, HDAC3 combined with LP-PLA2 detection on the prognosis of PCI treatment in elderly patients with coronary heart disease
CHANG Xiangfei, FENG Long, YING Yuanyuan (201)
- Application value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA detection in cervical lesion screening
LIU Hongli, LIU Zhirong, ZHAO Shufang, WU Nan (205)
- Relationship between free triiodothyronine and prognosis of acute stroke
LIU Beiyuan, LI Lin, CUI Huanxi, BAI Liwei (209)
- Clinical application of serum amyloid A in 972 children with Epstein-Barr virus infection
WANG Xinying, WANG Peng, XU Wei, WAN Jiyun, JI Yingying, ZHANG Zhijun, ZHAO Shuping (214)
- Effect of Qufu Shengxin Ointment combined with RH-BFGF on postoperative wound healing, inflammatory factors and VEGF expression in patients with anal fistula
ATIGAN·Apaer, YU Dandan, LIU Yang (217)
- The clinical value of HBV DNA quantification, serological markers, CEA and HA in detecting HBV infection
ZHENG Jinping, GAO Yong, LI Tuantuan (222)
- Role of cAMP/PKA-pCREB signaling pathway in early rehabilitation training to improve neurological function in patients with cerebral infarction
GUO Shuling, XIE Yongquan, XIE Guifen (226)
- Significance of combined detection of myocardial zymography, GGT and UA in the diagnosis and prognosis of HF patients
DAI Enyun, XIA Yuan, LI Changlin (231)
- Analysis of the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and metabolic syndrome and its components in the elderly
DENG Pengfei, CHENG Lei, ZHENG Xuefeng (235)
- Expression and clinical significance of HBx and miR-122 in hepatitis B related hepatocellular carcinoma
CHEN Donghai, HONG Mei, ZHANG Yilin, ZHOU Hongmei (240)
- Correlation between *CTLA-4* gene polymorphism and its related proteins and primary biliary cholangitis
FENG Jing, HUANG Yi, WANG Qi, HUANG Shan (244)
- Expression and correlation of dyslipidemia, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* in different pathological types of gastric polyps
ZHANG Wei, XU Bin, LU Ming (249)
- Relationship between gastric macular tumor and gastrin 17, pepsinogen and *Helicobacter pylori*
CHEN Min, SUN Haibing, FEI Mengxue (253)
- Effects of esketamine combined with propofol on postoperative neuroinflammation and cognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty
LI Na, WANG Ruiguo, CUI Xueya, YANG Yan (257)

| | |
|---|-------|
| Application analysis of TC/HDL-C combined with HNP1-3 and lipoprotein A detection in clinical diagnosis of coronary heart disease <i>CHEN Lijuan, ZHOU Yusheng, LUAN Ying, ZHANG Kaizhong</i> | (261) |
| Changes of serum I-FABP, DAO and D-Lac levels in patients with poor prognosis of sepsis and their risk factors <i>MENG Lei, SONG Weipeng, LIU Xiujuan, ZHAO Likun, WANG Meng, QIU Fang, TAN Sen, GUO Qianghua, ZUO Zhigang</i> | (265) |
| The value of serum total bilirubin, reticulocyte combined with blood routine examination in early diagnosis of hemolytic disease of newborn <i>LIU Yinyin, LIU Lei, XIA Bangkun</i> | (269) |
| Changes of serum β 2-MG, TNF- α and LDH levels in patients with multiple myeloma and their correlation with prognosis <i>MAO Peipei, QIAO Sha, XIAO Jingjing</i> | (273) |
| Correlation between distribution characteristics of vaginal microflora and IVF-ET pregnancy outcomes <i>ZHOU Xinye, HUANG Xiaofan, WANG Liman, GUO Shaoli, WU Shuqing</i> | (277) |
| Effects of low-frequency electrical stimulation on RLX, E2 and TGF- β 1 in patients with postpartum stress urinary incontinence <i>ZHAO Jing, WANG Sumei, ZHANG Ji</i> | (281) |
| Effects of dapagliflozin on insulin resistance, ventricular remodeling, MHR and NT-proBNP levels in patients with T2DM and HFPEF <i>LIU Shanshan, SHANG Suliang, SU Hua, LIU Cuiqing</i> | (285) |
| Clinical study on evaluating the immunity in patients with hepatocellular carcinoma by TCR gene diversity <i>LIU Xing, WANG Leishi, LI Luping, WU Wei, QUAN Dongmei, LV Cheng, DUAN Yuming, ZHU Zizhao, SONG Guannan, WANG Yan</i> | (290) |
| Effect of early nutrition management on prognosis and TBIL, CRP, RDW in patients with acute pancreatitis <i>LI Ye, GOUYang, HAO Yan</i> | (294) |
| Prognostic analysis of serum Na ⁺ combined with red blood cell distribution width in acute heart failure <i>WANG Kun, YAO Tao, LI Guang, ZHANG Pei, WU Xuan</i> | (298) |
| Correlation between the distribution of intestinal flora and the levels of A-FABP and GLP-1 in patients with type 2 diabetes and obesity <i>DONG Yefeng, GE Renmei, SONG Ge</i> | (302) |
| Effects of trabeculectomy under different anesthesia on serum PEDF and VEGF levels in patients with neovascular glaucoma <i>TIAN Jie, YANG Qian, LI Chunqing, ZHOU Weina</i> | (306) |
| Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulin levels and the occurrence and illness of infant pneumonia <i>YU Bixin, GONG Chenglin, HE Ping</i> | (310) |
| Relationship between serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF and infection after replantation of severed finger <i>CAI Hong, SUN Jianxin, PANG Dehua, XU Jing, YANG Jiangbo</i> | (314) |
| Effects of allopurinol treatment on UA, eGFR and proteinuria in CKD complicated with hyperuricemia <i>HAN Lei, BAI Yanyan, WEN Xiaojun, QI Ying</i> | (318) |
| Application of echocardiography combined with cTnl, Myo and BNP in the diagnosis of acute myocardial infarction <i>YAO Minye, WANG Lingying, XU Tao</i> | (322) |
| Prediction of ChE, CRP/ALB ratio detection for early postoperative infection in elderly patients with multiple traumatic fractures <i>LIU Hechun, CHEN Zaibo, WU Zhu, SU Ning, CHEN Li, ZHOU Gang</i> | (326) |
| Effects of tirofiban combined with sodium nitroprusside on NT-proBNP, MCP-1 and H-FABP in patients with PCI without reflow <i>CHEN Yanfei, WANG Qicun, HONG Ye</i> | (330) |
| Clinical efficacy of Breviscapine injection on stable COPD and its effect on TGF- β 1 content and T β RI, Smad2, Smad3 expression levels <i>WANG Siying, ZHAO Qi, YANG Xin, WANG Hong, LU Yang</i> | (335) |
| Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy combined with serum calcitonin, CEA and TSH for thyroid cancer <i>SHI Xu, XIAO Baojun, QIAO Xiangbin, LIU Jia</i> | (339) |
| Correlation between plasma TGF- β 1 and myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer <i>MA Lan, LI Yanping, WU Min, LIU Juan</i> | (344) |
| Influenza virus surveillance and epidemiological investigation in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2020 to 2021 <i>XIE Renfen, SHEN Xiaodong, DENG Rongjie, LIU Yangli, AO Daojiao, CHEN Tianmei, LI Changyu, YANG Qunsong</i> | (348) |
| Expression of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 in colorectal polyps and tumors and its relationships with Hp infection <i>LIU Yongjiang, LIU Qiming, SHAO Zhangong, ZHANG Wen, WANG Xue</i> | (352) |

REVIEWS

| | |
|---|-------|
| Machine learning predicts biomarkers for assistant diagnosis and treatment of deep venous thrombosis of lower limbs <i>RONG Yi, WANG Haotian, LI Shaoshuo, YU Hao, WANG Lan, SHAO Yang</i> | (357) |
|---|-------|

分子遗传学技术在多结节肺癌诊断中的应用现状

杨猛哲 杨政鸿 陈雪静 陈姣 周永春*

[摘要] 多原发肺癌(MPLC)指患者有两个或以上原发肺结节的肺癌,不同结节组织学类型相似的MPLC极易与肺内转移癌(IM)相互误诊,两种诊断的治疗方案和预后差异化明显,目前对于MPLC仍没有诊断的金标准。基于肿瘤的异质性,分子遗传学检测肿瘤的克隆性起源对MPLC的诊断具有重要的参考价值,分子遗传学技术的不断发展使得分子遗传学检测的覆盖范围有所差异,对MPLC的诊断也有所影响。本文针对不同分子遗传学技术在MPLC诊断中的应用做了综述。

[关键词] 多原发肺癌;分子遗传学技术;肿瘤克隆性起源

Application of molecular genetics technology in the diagnosis of multiple primary lung cancer

YANG Mengzhe, YANG Zhengong, CHEN Xuejing, CHEN Jiao, ZHOU Yongchun*

(Department of Molecular Diagnostic Center, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University/Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunnan, China, 650118)

[ABSTRACT] Multiple primary lung cancer (MPLC) refers to lung cancer with two or more primary lung nodules. MPLC with similar histological types of different nodules can easily be misdiagnosed with intrapulmonary metastasis (IM). The treatment options and prognosis of the two diagnoses are significantly different. Based on the heterogeneity of tumors, the molecular genetic detection of the clonal origin of tumors has important reference value for the diagnosis of MPLC. The continuous development of molecular genetic technology has made the coverage of molecular genetic testing vary, which also affects the diagnosis of MPLC. The review introduces the application of different molecular biological technology in the diagnosis of MPLC.

[KEY WORDS] MPLC; Molecular genetics technology; The clonal origin of the tumors

国家癌症中心最新数据表明,肺癌发病率和死亡率为20.37%和26.8%,是新发和死亡人数最多的癌种^[1]。随着“早筛早诊早治”项目的普及和低密度螺旋CT的广泛应用,多结节肺癌的检出率日益增加。多结节肺癌主要分为多原发肺癌(multiple primary lung cancer, MPLC)和肺内转移癌(intrapulmonary metastasis, IM),不同分型的患者首选的治疗方案及预后效果差异化明显,明确患者是否为MPLC是个体化精准治疗的关键。近年来不断有学者利用分子遗传学特征对MPLC进行诊断,但目前仍没有确切的分子标记。本文探讨

了分子遗传学技术在MPLC诊断中的应用现状。

1 多原发肺癌

MPLC是一种肺部有两个或两个以上原发肺癌病灶的罕见肺癌分型,占新诊断肺癌的18%,其发病率在0.3%~7%之间^[2-3]。MPLC可分为同时性多原发肺癌(synchronous multiple primary lung cancer, sMPLC)和异时性多原发肺癌(metachronous multiple primary lung cancer, mMPLC)^[4]。1975年由Martini和Melamed首次提出了MPLC的诊断标准^[5]:

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81860513)

作者单位:云南省肿瘤医院/昆明医科大学第三附属医院分子诊断中心,云南,昆明650118

*通信作者:周永春, E-mail: chungui7625@163.com

①sMPLC 诊断标准:A 结节独立且相距较远; B 组织学:1)结节组织类型不同;2)结节组织类型相同,但位于不同的肺段、肺叶或者双侧肺且同时满足以下条件:a.不同起源的原位癌;b.共同的区域淋巴结无癌细胞转移;c.确诊时无远处转移。

②mMPLC 诊断标准:A 结节组织类型不同; B 结节组织类型相同,满足以下任一条:a.无瘤间隔期 ≥ 2 年;b.起源于不同的原位癌;c.结节位于不同的肺叶或肺,且共同的区域淋巴结无癌细胞转移,确诊时无远处转移。

M&M 标准诊断 MPLC 的要点在于肺结节间的组织形态特征是否一致,其在临床应用中也常被不断修改补充,2003 年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)将 mMPLC 的诊断时间更新为无瘤间隔期 ≥ 4 年^[6];2013 年 ACCP 指南提出可以通过分子遗传学特征来鉴别多发肺癌的克隆性起源^[7]。但目前仍没有诊断 MPLC 确切的分子标记。因此,利用分子遗传学技术寻找 MPLC 的分子标记也是当下研究的热点。

2 分子遗传学技术在多原发肺癌中的诊断

传统的 M & M 标准和 ACCP 指南都是基于医师的经验对肺癌组织病理学进行判断,缺乏分子遗传学的客观依据。分子遗传学技术可通过检测样本中遗传物质的改变反映机体的状况,对疾病的诊断、治疗等方面具有非常重要的价值。诊断 MPLC 的分子遗传学特征主要有基因拷贝数改变^[8]、杂合性缺失^[9]和基因突变^[10]等。

2.1 微阵列比较基因组杂交技术

微阵列比较基因组杂交技术^[11-12](array comparative genomic hybridization, aCGH)是一种高通量基因组检测技术,少量 DNA 就能检测肿瘤在不同时期的拷贝数改变(copy number variations, CNVs),既可以对受检者所有基因进行全面筛查,也能够识别特征性的 CNVs 并提供精确的基因定位,具有高灵敏度、高精度、高分辨率的优点。Girard N 等结果表明^[13]利用 aCGH 对全基因组 CNVs 分析和多个位点的突变检查有助于区分 MPLC 和 IM。Vincenten 等^[14]利用 aCGH 对 90 名多结节肺癌患者的 139 对标本进行全基因组 CNVs 分析以诊断 MPLC 或 IM,尽管组织学比较与 aCGH 结果存在差异,但更倾向通过分子检测确定第二肿瘤的起源。然而,想将 aCGH 广泛应用于

临床还具有以下的局限性^[13-14]:①aCGH 要求使用新鲜冷冻的组织,因此对异时性肿瘤标本的储存条件要求更高。②aCGH 要求样本中含有足够数量的肿瘤细胞,这对标本取材和组织处理具有极高的要求。③aCGH 费用昂贵且检测周期长。④没有标准化的自动统计分析的软件。

2.2 微卫星标记分析

微卫星标记分析(microsatellite analysis, MSA)是对均匀分布于真核生物基因组中的简单重复序列,即有 1~6 个核苷酸的串联重复片段进行分析。微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)和杂合性缺失(loss of heterozygosity, LOH)是微卫星变异的两种主要表现特征。LOH 在 MPLC 诊断的应用中相对广泛。Wang 等^[15]对 30 名多结节肺癌患者的 70 个肿瘤标本进行克隆性起源的鉴别,不仅对 6 个多态性 DNA 标记 D3S1766(3p14~21)、D4S408(4q33~34)、IFNA(9p21)、D9S171(9p21)、D11S970(11q13)、TP53(17p13.1)进行分析,还检测了 TP53 的突变以及 X 染色体的失活情况。MSA 结果显示只有患者 17、18、27、29 结节间的 LOH 不完全相同,即使结节间都有相同位点的 LOH,但某些结节 LOH 位点更多;此外,只有患者 4、5 结节间的 TP53 突变情况不完全一致,仅患者 1 结节间的 X 染色体失活模式不同,综合三种检测结果得出患者 1、4、5、17、18、27、29 可诊断为 MPLC,其余患者均应考虑 IM。有文献报道^[9]一患者 CT 显示双肺有 10 个以上肺结节,怀疑 IM。Huang 等^[16]的研究也表明肺部原发肿瘤与其转移瘤之间具有高度一致的 LOH 模式,相对于组织形态学分析更推荐检测 LOH 作为鉴别肿瘤克隆性起源的方法。

2.3 下一代测序技术

下一代测序技术(Next Generation Sequencing Technology, NGS)又称大规模并行测序技术,已广泛应用于临床实验室的分子检测中。Eguren S 等^[17]通过 NGS 对同一患者右肺上叶、左肺上叶、左肺下叶的三个结节进行 50 个靶向基因检测,结果显示右上叶结节 TP53 c.659A>G、KRAS 野生型,左上叶结节 TP53 c.725G>T、KRAS c.34G>T,左下叶结节 TP53 c.1024G>T、KRAS c.35G>T,由于转移性肿瘤不会发生明显的基因型改变,而三个结节的突变位点各不相同,因此确定这名患者的三个结节为 MPLC。Pei 等^[18]利用 NGS 对 30 名患者的 67 个肺癌结节进行 808 个基因的检测,筛选出

了 EGFR、KRAS、BRAF、ERBB2、ALK、ROS1、MET 和 RET 八个高频驱动基因，基于 EGFR L858R 在 MPLC 和 IM 中的发生几率一致，对 MPLC 和 IM 进行了重新鉴别并制定了一个鉴别模式，见图 1。Liu 等^[19]通过 NGS 对三名患者进行 520 个肺癌高频驱动基因检测，对三名患者肺癌的克隆性起源进行判定，使得患有 IM 的病人得到及时的靶向治疗。与传统测序技术相比，NGS 可同时完成多种遗传突变的检测，具有分辨率高、灵敏度高、输入 DNA 样本更少、缩短时间和节约经济成本等优点。这也要求我们要持续探索 MPLC 的驱动基因，不断加深对 MPLC 的认识。

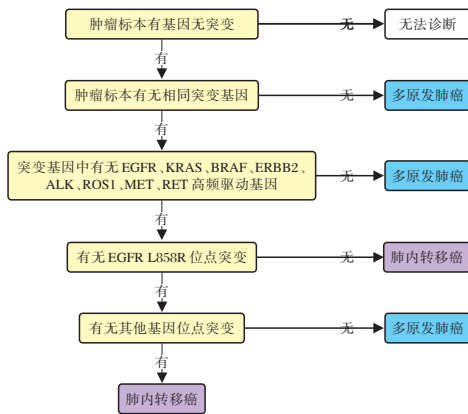


图 1 多原发肺癌诊断模式

Figure 1 The diagnostic model of multiple primary lung cancer

2.4 全外显子测序技术

全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)是定向捕获基因组中外显子区域并进行高通量测序。WES 的优势主要在于广泛地覆盖编码区肿瘤 DNA 的变化，完成等位基因突变片段的深度测序和稀有突变的敏感检测。Bai 等^[20]对一患者病理诊断为肺鳞癌和肺腺癌的两个手术标本送 WES，结果显示肺鳞癌的突变频率高于肺腺癌。两个肿瘤虽然位于相同肺叶，具有相同的遗传背景，但每个肿瘤有各自的起源和克隆进化，最终形成不同的表型。Corsini 等^[21]对 4 名多结节肺癌患者的 10 个肿瘤样本进行 WES，根据 ACCP 指南 4 名患者均判定为 IM，而测序结果表明患者 1、2、4 的肿瘤样本间共享至少 20% 的相同突变，患者 3 的三个肿瘤结节即使有相同的遗传背景和暴露史，但表现出不同的基因组特征，因此患者 3 更有可能诊断为 MPLC，患者 1、2、4 为 IM。Xue 等^[22]将 12 名病理诊断为肺转移癌食道和肺鳞状细胞癌患者的 40 个肿瘤标本进

行 WES，结果显示 5 名患者肿瘤标本间基因组特征差异明显，提示为 MPLC，其他 7 名患者肿瘤标本共享基因谱特征，应诊断为 IM。相对于 NGS，WES 集覆盖深度更深、灵敏度更高、变异检测更准确等优势于一体，但 WES 对检测样本的要求更高，穿刺活检标本或胸腔积液的细胞学标本多因肿瘤细胞占比较少导致样本不合格率偏高，这也是 WES 的样本局限性^[23]。

2.5 全基因组测序技术

全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)是基于一种能够快速大量对 DNA 进行检测的二代测序技术，对整个基因组序列进行测序，能够获取完整的基因组信息。目前 WGS 对于多结节肺癌克隆性起源的研究并不多见，有学者^[14]针对染色体拷贝数变异(CNA)模式对于肿瘤具有高度特异性这一特征研究了全基因组 CNA 模式在多结节肺癌克隆性起源鉴别中的作用。Vincenten 等收集了 139 对肺癌标本，分别对其进行 CNA 检测、组织形态学分类以及按 M&M 标准和 ACCP-2013 指南进行分类。CNA 的结果显示 74 对标本具有克隆性考虑为转移性肿瘤，33 对不具有克隆性考虑为多原发肿瘤，另外 32 对不确定。139 对标本中有 130 对发现了组织学相似性，M&M 分类和 ACCP-2013 指南适用于 34 对肿瘤，这与 CNA 结果的一致性分别为 69%、50% 和 63%。根据病人预后随访判定 79 对肿瘤为转移性疾病，36 对肿瘤为非转移性疾病，24 对肿瘤因死亡或随访缺失被排除在外。CNA 诊断、组织学推断、M&M 标准、ACCP-2013 指南与随访确诊 MPLC 和 IM 的一致性分别为 70%、71%、67%、67% 和 70%、71%、67%、67%。综合分析 WES 在确定多结节肺癌的克隆性起源中具有更高的准确性。WGS 得到的数据量更大，且测序覆盖深度均一。但由于人类致病突变的 85% 都在外显子区，而外显子区只占人类基因组的 1%，因此 WGS 检测到的大部分突变意义是未知的。WGS 的高成本也使得其在临床中的应用没有 WES 或 NGS 广泛。

3 总结与展望

准确诊断 MPLC 是个体精准化治疗的关键，而基于肿瘤异质性这一特征^[24]，分子遗传学技术对 MPLC 的诊断提供了新的策略，不同的分子遗传学技术都有各自的优缺点，其中 WES 能够覆盖全部蛋白质编码区，具有较深的测序深度和较高

的灵敏度,已有研究明确其在前列腺癌^[25]、肝细胞癌^[26]、甲状腺癌^[27]和结直肠癌^[28]中具有鉴别多发结节克隆性起源的作用,在关于MPLC致病突变不明确的情况下,WES在诊断MPLC时基因组检测覆盖相对全面且具有意义。但对于MPLC的基因组学仍需要不断研究探索。

参考文献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. *J Nati Canc Cen*, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Thakur MK, Ruterbusch JJ, Schwartz AG, et al. Risk of Second Lung Cancer in Patients with Previously Treated Lung Cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(1): 46-53.
- [3] Lin HT, Liu FC, Wu CY, et al. Epidemiology and Survival Outcomes of Lung Cancer: A Population-Based Study [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8148156.
- [4] Hou J, Wang H, Zhang G, et al. [Diagnosis and Treatment of Multiple Primary Lung Cancer] [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2015, 18(12): 764-9.
- [5] Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers [J]. *J Thor Cardio Surg*, 1975, 70(4): 606-12.
- [6] Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, et al. Lung cancer. Special treatment issues [J]. *Chest*, 2003, 123 (1 Suppl): 244s-58s.
- [7] Kozower BD, Larnar JM, Detterbeck FC, et al. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2013, 143(5 Suppl): e369S-e99S.
- [8] Ren Y, Huang S, Dai C, et al. Germline Predisposition and Copy Number Alteration in Pre-stage Lung Adenocarcinomas Presenting as Ground-Glass Nodules [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 288.
- [9] Schoedel K E, Finkelstein S D, Swalsky P A, et al. Molecular profiling of primary and metastatic neoplasms in the lung using cytologic material obtained by fine-needle aspiration: report of two cases [J]. *Diagn Cytopathol*, 2004, 30(5): 342-6.
- [10] Goodwin D, Rathi V, Conron M, et al. Genomic and Clinical Significance of Multiple Primary Lung Cancers as Determined by Next-Generation Sequencing [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(7): 1166-75.
- [11] 徐秋月. 宣威肺癌全基因组拷贝数变异研究和相关基因的筛选 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [12] Oostlander A E, Meijer G A, Ylstra B. Microarray-based comparative genomic hybridization and its applications in human genetics [J]. *Clin Genet*, 2004, 66(6): 488-495.
- [13] Girard N, Ostrovnya I, Lau C, et al. Genomic and mutational profiling to assess clonal relationships between multiple non-small cell lung cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5184-5190.
- [14] Vincenten Julien PL, Van Essen HF, Lissenberg-Witte BI, et al. Clonality analysis of pulmonary tumors by genome-wide copy number profiling [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0223827.
- [15] Wang X, Wang M, Maclennan GT, et al. Evidence for common clonal origin of multifocal lung cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(8): 560-570.
- [16] Huang J, Behrens C, Wistuba I, et al. Molecular analysis of synchronous and metachronous tumors of the lung: impact on management and prognosis [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2001, 5(6): 321-329.
- [17] Eguren-Santamaria I, Sanchez-Bayona R, Patiño-Garcia A, et al. Targeted DNA sequencing for assessing clonality in multiple lung tumors: A new approach to an old dilemma [J]. *Lung Cancer*, 2018, 122: 120-123.
- [18] Pei G, Li M, Min X, et al. Molecular Identification and Genetic Characterization of Early-Stage Multiple Primary Lung Cancer by Large-Panel Next-Generation Sequencing Analysis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 653988.
- [19] Liu C, Liu C, Zou X, et al. Next-generation sequencing facilitates differentiating between multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis: a case series [J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 21.
- [20] Bai Y, Xu Y, Wang X, et al. Whole exome sequencing of lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma in one individual: A case report [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(8): 2361-2364.
- [21] Corsini EM, Wang J, Wu CC, et al. Genomic assessment distinguishes intrapulmonary metastases from synchronous primary lung cancers [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(5): 1952-1959.
- [22] Xue L, Li W, Fan X, et al. Identification of second primary tumors from lung metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma using whole-exome sequencing [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10606-10618.
- [23] Vokes N I, Zhang J. The Role of Whole Exome Sequencing in Distinguishing Primary and Secondary Lung Cancers [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 139-149.
- [24] Zhou H, Hu Y, Luo R, et al. Multi-region exome sequencing reveals the intratumoral heterogeneity of surgically resected small cell lung cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5431.
- [25] Cyrta J, Prandi D, Arora A, et al. Comparative genomics of primary prostate cancer and paired metastases: insights from 12 molecular case studies [J]. *J Pathol*, 2022.
- [26] Wang A, Wu L, Lin J, et al. Whole-exome sequencing reveals the origin and evolution of hepato-cholangiocarcinoma [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 894.
- [27] Schulten HJ, Al-Mansouri Z, Baghallab I, et al. Comparison of microarray expression profiles between follicular variant of papillary thyroid carcinomas and follicular adenomas of the thyroid [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16 Suppl 1(Suppl 1): S7.
- [28] Tang J, Tu K, Lu K, et al. Single-cell exome sequencing reveals multiple subclones in metastatic colorectal carcinoma [J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 148.

METTL3和ALKBH5在甲状腺癌中的表达

谭岫^{1*} 崔爱民¹ 柏楠¹ 查晔军² 卢帅²

[摘要] 目的 探讨甲基转移酶样3(METTL3)和alkB同系物5(ALKBH5)在甲状腺癌(TC)中的水平及意义。方法 选取2014年3月至2015年9月于北京积水潭医院住院治疗的116例TC患者癌组织作为TC组,选取其相应癌旁组织作为对照组。检测组织METTL3、ALKBH5 mRNA水平;分析METTL3、ALKBH5 mRNA水平与患者临床病理特征的关系;分析METTL3 mRNA与ALKBH5 mRNA表达的相关性;以Kaplan-Meier法分析TC组织中METTL3、ALKBH5表达与患者五年内总生存率的关系;采用多因素Cox回归分析TC预后的影响因素。结果 TC组METTL3 mRNA水平高于对照组,ALKBH5 mRNA水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。METTL3高表达组患者TNM III期、淋巴结转移比例高于低表达组,ALKBH5低表达组TNM III期、淋巴结转移比例高于高表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TC组织中METTL3 mRNA与ALKBH5 mRNA表达水平呈负相关($r=-0.589, P<0.05$)。METTL3高表达组五年总生存率低于METTL3低表达组,ALKBH5低表达组五年内总生存率低于ALKBH5高表达组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TNM分期III期、淋巴结转移及METTL3高表达、ALKBH5低表达是影响TC预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 TC中METTL3呈高表达、ALKBH5呈低表达,均可作为TC患者的独立预后因素。

[关键词] 甲状腺癌;甲基转移酶样3;AlkB同系物5

Expression of METTL3 and ALKBH5 in thyroid carcinoma

TAN Shen^{1*}, CUI Aimin¹, BAI Nan¹, ZHA Yejun², LU Shuai²

(1. Department of General Surgery, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, China, 100000; 2. Department of Orthopaedic, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing, China, 100000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the levels and significance of methyltransferase like 3 (METTL3) and alkB homolog 5 (ALKBH5) in thyroid carcinoma (TC). **Methods** The cancer tissues of 116 TC patients hospitalized in Beijing Jishuitan Hospital from March 2014 to September 2015 were selected as the TC group, and the corresponding adjacent tissues were selected as the control group. The levels of METTL3 and ALKBH5 mRNA were detected; the relationship between the levels of METTL3, ALKBH5 mRNA and the clinicopathological features of the patients was analyzed. The correlation between METTL3 mRNA and ALKBH5 mRNA expression was analyzed. The relationship between the expression of METTL3 and ALKBH5 in TC tissues and the five-year overall survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method. Multivariate Cox regression was used to analyze the factors influencing the prognosis of TC. **Results** The level of METTL3 mRNA in the TC group was higher than that in the control group, and the level of ALKBH5 mRNA in the TC group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The proportion of TNM stage III and lymph node metastasis in the METTL3 high expression group was higher than that in the low expression group, and the proportion of TNM stage III and lymph node metastasis in the ALKBH5 low expression group was higher than that in the high expression group ($P<0.05$). The expression level of METTL3 mRNA and ALKBH5 mRNA in

基金项目:北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L192049)

作者单位:1. 北京积水潭医院普外科,北京 100000

2. 北京积水潭医院骨科,北京 100000

*通信作者:谭岫, E-mail:ts0011222@163.com

TC tissues was negatively correlated ($r=-0.589$, $P<0.05$). The five-year overall survival rate of the *METTL3* high expression group was lower than that of the *METTL3* low expression group, and the five-year overall survival rate of the *ALKBH5* low expression group was lower than that of the *ALKBH5* high expression group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). TNM stage III, lymph node metastasis, high expression of *METTL3* and low expression of *ALKBH5* were independent risk factors affecting the prognosis of TC ($P<0.05$). **Conclusion** The high expression of *METTL3* and the low expression of *ALKBH5* in TC can be used as independent prognostic factors for TC patients.

[KEY WORDS] Thyroid carcinoma; Methyltransferase like 3; AlkB homolog 5

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是女性第六大常见癌症,女性患TC的几率是男性的三倍,大约2%的病例发生在儿童和青少年^[1]。因此,探究TC发病的影响因素有助于TC的防治。N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是哺乳动物mRNA最为丰富的甲基化修饰形式,m⁶A甲基化是一种动态的、可逆的修饰,主要发生在3'非翻译区和终止密码子6附近^[2]。甲基转移酶样3(methyltransferase like 3, *METTL3*)、*METTL14*和成肾细胞瘤1-结合蛋白共同组成m⁶A甲基转移酶复合物。*METTL3*表达受到干扰会导致m⁶A总甲基化的改变,这将直接影响mRNA的稳定性或翻译,导致细胞功能失调^[3]。研究发现,*METTL3*水平在肾癌中升高,可提高肿瘤细胞增殖、转移和侵袭的能力^[4]。AlkB同系物5(AlkB homolog 5, *ALKBH5*)是m⁶A去甲基化酶之一,参与m⁶A的修饰过程,其在弥漫性胃腺癌中mRNA水平明显低于正常胃组织,与胃癌细胞的迁移和侵袭能力呈负相关^[5]。目前*METTL3*和*ALKBH5*表达在TC中研究较少。本研究分析二者表达与TC病情及患者长期生存的关系,期望为TC的诊断及防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年3月至2015年9月于北京积水潭医院住院治疗的116例TC患者作为研究对象,获取患者手术时的癌组织标本(TC组)及癌旁组织标本(距癌组织2 cm以上,对照组),所有患者均经术后病理诊断确诊为TC^[6],其中男50例,女66

例,年龄(52.96±10.76)岁。纳入标准:①术前未经放化疗等抗肿瘤方式治疗;②患者或家属对本研究内容知情,同意参加本次试验;③临床资料完整。排除标准:①有细胞分子靶向治疗史者;②合并甲状腺癌、肺癌等其他癌症者;③患有甲亢、甲减等甲状腺疾病;④患有下丘脑、垂体功能障碍患者。本研究经北京积水潭医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 检测 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 表达水平

严格按照RNA提取试剂盒(货号:YT9197,北京伊塔生物科技有限公司)说明书提取组织总RNA,使用反转录试剂盒(货号:KL266,上海康朗生物科技有限公司)将从组织中提取的总RNA反转录得cDNA。采用qRT-PCR仪(型号:7700,美国Applied Biosystems公司)对*METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA和内参*GAPDH*进行扩增,反应条件:95℃预变性5 min;95℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 30 s,40个循环。癌及癌旁组织中*METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA的相对表达量根据公式 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算,取3次的平均值。引物序列由上海生工生物工程股份有限公司设计并合成。见表1。

1.2.2 随访

从TC患者手术后开始随访,手术后前3年每3个月随访1次,之后每6个月随访1次,主要随访方式为打电话和门诊复查,以患者死亡或随访截至2020年9月作为随访终点。

1.3 统计学分析

使用SPSS 25.0统计软件进行数据统计分

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

| 基因 | 正向引物 5'-3' | 反向引物 5'-3' |
|--------------------|----------------------|------------------------|
| <i>METTL3</i> mRNA | CAAGCTGCACTTCAGACGAA | GCTTGGCGTGTGGTCTTT |
| <i>ALKBH5</i> mRNA | GCTTCAGGGTATGGGAGTTG | TTCCAGGATCTGAGTGGATAGA |
| <i>GAPDH</i> | AGAGAGCAGGCTCATTGTG | GCAGGCCAGGGATCGAATGAT |

析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示(均符合正态分布),行 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法进行 TC 组织中 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 表达相关性分析;以 Kaplan-Meier 法进行分析 *METTL3*、*ALKBH5* 表达与患者五年内总生存率的关系;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 水平比较

TC 组 *METTL3* mRNA 水平高于对照组, *ALKBH5* mRNA 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 TC 组织 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 表达水平与临床病理特征的关系

不同 *METTL3*、*ALKBH5* 表达患者年龄、性别、肿瘤大小比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); *METTL3* 高表达组患者 TNM III 期、淋巴结转移比例高于低表达组, *ALKBH5* 低表达组 TNM III 期、淋巴结转移比例高于高表达组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 TC 组织 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 表达水平与临床病理特征的关系 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | <i>METTL3</i> mRNA | <i>ALKBH5</i> mRNA |
|------------|----------|--------------------|--------------------|
| 对照组 | 116 | 1.03±0.22 | 0.99±0.26 |
| TC 组 | 116 | 2.62±0.27 | 0.48±0.21 |
| <i>t</i> 值 | | 24.284 | 16.435 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 |

表 2 两组 *METTL3* mRNA、*ALKBH5* mRNA 水平比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of *METTL3* mRNA and *ALKBH5* mRNA levels between the two groups [$n(\%)$]

| 临床病理特征 | <i>n</i> | <i>METTL3</i> | | χ^2 值 | <i>P</i> 值 | <i>ALKBH5</i> | | χ^2 值 | <i>P</i> 值 | |
|----------|----------|---------------------|---------------------|------------|------------|---------------------|---------------------|------------|------------|-------|
| | | 高表达组(<i>n</i> =59) | 低表达组(<i>n</i> =57) | | | 低表达组(<i>n</i> =60) | 高表达组(<i>n</i> =56) | | | |
| 年龄 | ≥55 岁 | 64 | 30(46.88) | 34(53.13) | 0.908 | 0.341 | 29(48.33) | 35(62.50) | 2.350 | 0.125 |
| | <55 岁 | 52 | 29(55.77) | 23(44.23) | | | 31(59.62) | 21(40.38) | | |
| 性别 | 女性 | 66 | 37(56.06) | 29(43.94) | 1.656 | 0.198 | 39(59.09) | 27(40.91) | 3.328 | 0.068 |
| | 男性 | 50 | 22(44.00) | 28(56.00) | | | 21(42.00) | 29(58.00) | | |
| TNM 分期 | II B | 63 | 23(36.51) | 40(63.49) | 11.368 | 0.001 | 22(34.92) | 41(65.08) | 15.592 | 0.000 |
| | III | 53 | 36(67.92) | 17(32.08) | | | 38(71.70) | 15(28.30) | | |
| 肿瘤大小(cm) | ≤2 | 69 | 29(42.03) | 40(57.97) | 5.585 | 0.061 | 31(44.93) | 38(55.07) | 4.984 | 0.083 |
| | 2~4 | 28 | 17(60.71) | 11(39.29) | | | 15(53.57) | 13(46.43) | | |
| | >4 | 19 | 13(68.42) | 6(31.58) | | | 14(73.68) | 5(26.32) | | |
| 淋巴结转移 | 是 | 64 | 40(62.50) | 24(38.50) | 6.001 | 0.014 | 43(67.19) | 21(32.81) | 13.672 | 0.000 |
| | 否 | 52 | 19(36.54) | 33(63.46) | | | 17(32.69) | 35(67.31) | | |

2.3 TC 组织中 *METTL3* mRNA 与 *ALKBH5* mRNA 表达水平的相关性

TC 组织中 *METTL3* mRNA 与 *ALKBH5* mRNA 表达水平呈负相关($r = -0.589, P = 0.000$)。

2.4 TC 患者 Kaplan-Meier 生存分析

入组 TC 患者 5 年总生存 93 例,死亡 23 例。*METTL3* 高表达组五年总生存率为 67.80%,低于 *METTL3* 低表达组的 92.98%,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 11.540, P = 0.001$); *ALKBH5* 低表达组五年内总生存率为 70.00%,低于 *ALKBH5* 高表达组的 91.07%,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 8.090, P = 0.005$)。见图 1。

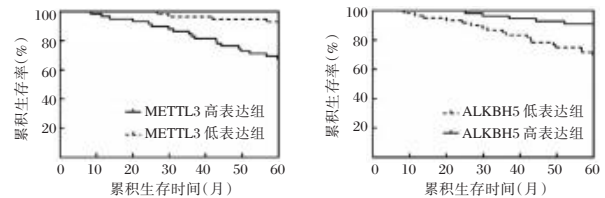


图 1 *METTL3*、*ALKBH5* 表达与五年内总生存率的关系

Figure 1 Relationship between the expression of *METTL3* and *ALKBH5* and 5-year overall survival rate

2.5 单因素及多因素 Cox 回归分析

单因素 Cox 分析结果显示, TNM 分期 III 期、淋巴结转移及 *METTL3* 高表达、*ALKBH5* 低表达是影响 TC 预后的危险因素($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期 III 期、淋巴结转移及 *METTL3* 高表达、*ALKBH5* 低表达是影响 TC 预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

TC 是最常见的内分泌癌,全世界每年约有 55 万人患 TC,全球女性发病率为 10.2/10 万,男性为

表4 影响TC预后的多因素Cox回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors of TC

| 影响因素 | B值 | SE值 | Wald值 | HR值 | 95% CI | P值 | B值 | SE值 | Wald值 | HR值 | 95% CI | P值 |
|----------------------|-------|-------|--------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| 年龄(≥55岁 vs <55岁) | 0.311 | 0.601 | 0.268 | 1.365 | 0.420~4.433 | 0.605 | | | | | | |
| 性别(女性 vs 男性) | 0.323 | 0.522 | 0.388 | 1.384 | 0.498~3.850 | 0.534 | | | | | | |
| 肿瘤大小(≤4 cm vs >4 cm) | 0.593 | 0.575 | 1.065 | 1.810 | 0.586~5.587 | 0.302 | | | | | | |
| TNM分期(ⅡB vs Ⅲ) | 1.214 | 0.489 | 6.164 | 3.367 | 1.291~8.780 | 0.013 | 1.069 | 0.441 | 5.878 | 2.913 | 1.227~6.913 | 0.015 |
| 淋巴结转移(是 vs 否) | 1.100 | 0.338 | 10.597 | 3.005 | 1.549~5.828 | 0.001 | 1.081 | 0.398 | 7.379 | 2.948 | 1.351~6.431 | 0.006 |
| METTL3(低表达 vs 高表达) | 0.839 | 0.301 | 7.769 | 2.314 | 1.283~4.174 | 0.005 | 0.877 | 0.326 | 7.246 | 2.105 | 1.269~4.556 | 0.007 |
| ALKBH5(高表达 vs 低表达) | 1.360 | 0.595 | 5.226 | 3.897 | 1.214~12.508 | 0.022 | 1.283 | 0.573 | 5.013 | 3.607 | 1.173~11.089 | 0.025 |

3.1/10万^[7]。TC的主要发病类型是甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC), 约占所有病例的85%以上^[8], 在某些具有区域性浸润的PTC患者中, 手术效果不理想, 术后约有30%的病例呈现持续性症状, 也会有相当高的复发率和死亡率^[9]。因此, 加强对TC的检测对于防治TC具有重要意义。

METTL3是一种分子量为70 KDa的蛋白, 其蛋白结构包含对甲基转移酶活性非常重要的两个结构域。研究发现, METTL3可以与METTL14以1:1比例结合形成稳定的异质二聚体, 起到识别RNA底物的作用, 共同催化m6A的形成^[10]。有研究发现, 宫颈癌、乳腺癌中METTL3水平上调, 促进肿瘤细胞增殖, 与肿瘤的大小、分期、分化、转移及复发呈负相关, 可引起肿瘤患者预后不良^[11-12]。Wang等^[13]研究报道, TC进展中METTL3表达水平明显升高, 与患者不良预后有关。本研究结果显示, TC患者癌组织中METTL3 mRNA表达水平明显高于癌旁组织, 且METTL3高表达组患者TNMⅢ期、淋巴结转移比例高于低表达组, 五年总生存率低于低表达组, 与Wang等^[13]研究结果一致, 提示METTL3高表达可能与TC恶性进展密切相关。METTL3表达上调可能通过影响TCF1等基因上的m6A甲基化促进TC进展^[13]。

ALKBH5是AlkB家族成员之一, 体内ALKBH5水平异常将影响mRNA的稳定性并影响相关蛋白的表达, 从而造成癌变的风险^[14]。在胰腺导管腺癌中, ALKBH5表达水平被下调, 预示着胰腺导管腺癌患者临床结局较差^[15], ALKBH5缺失是胰腺癌患者发生和临床病理表现不佳的特征, 同时ALKBH5的过度表达则降低了体外肿瘤的增殖、迁移和侵袭活性, 抑制了体内肿瘤的生长^[16]。本研究结果与陆瑛等^[5]研究结果基本相似, 提示ALKBH5可能与TC的发生有关。分析原因, 可能由于细胞中ALKBH5水平过低, 引起mRNA修饰及后期的蛋

白表达水平异常, 导致细胞的癌变, 并促进肿瘤细胞的增殖和迁移。本研究结果提示ALKBH5低表达可能与TC的进展有关。而ALKBH5低表达患者具有更低的五年内总生存率, 提示ALKBH5表达可能通过影响TC细胞的侵袭、迁移能力, 从而影响患者生存率低等不良预后发生。本研究中TC组织中METTL3 mRNA与ALKBH5 mRNA表达水平呈负相关, 且Cox回归分析发现, TNM分期Ⅲ期、淋巴结转移及METTL3高表达、ALKBH5低表达是影响TC预后的独立危险因素, 进一步表明METTL3高表达、ALKBH5低表达可能存在相互作用, 均与TC患者不良预后发生密切相关。

综上所述, METTL3在TC组织中高表达、ALKBH5在TC组织中低表达, 二者与患者的TNM分期升高、淋巴结转移及五年内总生存率低等不良预后发生有关, 可能可作为治疗TC的新靶点。

参考文献

- [1] Luzón-Toro B, Fernández RM, Villalba-Benito L, et al. Influencers on thyroid cancer onset: molecular genetic basis [J]. Genes (Basel), 2019, 10(11):913-916.
- [2] Oerum S, Meynier V, Catala M, et al. A comprehensive review of m6A/m6Am RNA methyltransferase structures [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(13):7239-7255.
- [3] 李显永, 官润云, 柯坤彬, 等. 甲基转移酶3在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(1):75-79.
- [4] Zhao J, Lu L. Interplay between RNA methylation eraser FTO and writer METTL3 in renal clear cell carcinoma patient survival [J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2021, 16(3):363-376.
- [5] 陆瑛, 王大为, 何俊波, 等. ALKBH5对人胃癌AGS细胞迁移和侵袭的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(7):865-872.
- [6] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10):779-797.

基线脑脊液神经丝蛋白轻链水平与GBS患者预后的相关性

王莉 李冬英 周嘉鑫 陆文瑜*

[摘要] **目的** 探讨基线脑脊液神经丝蛋白轻链(NfL)水平与吉兰-巴雷综合征(GBS)患者预后的相关性。**方法** 选取2012年2月至2019年6月于江苏省苏州市张家港市第五人民医院住院治疗的128例GBS患者,入院时收集患者临床病理资料及基线脑脊液NfL水平,入院后所有受试者均接受常规GBS治疗,治疗结束后随访1年,记录两组患者预后,根据预后情况分为预后不良组和预后良好组,采用多因素Logistic回归分析影响GBS预后的影响因素;绘制工作特征曲线(ROC)评估基线脑脊液NfL水平预测对GBS患者预后的预测价值。**结果** 截止末次随访日期2020年9月13日,128例患者共计失访13例,最终纳入95例GBS患者,其中40例患者预后不良为预后不良组,75例预后良好为预后良好组;基线脑脊液NfL水平预后不良组高于预后良好组($t=10.947, P<0.001$),预后不良组基线GDS评分高于预后良好组($t=2.496, P=0.019$),白蛋白水平预后不良组低于预后良好组($t=4.548, P<0.001$),多因素分析显示基线GDS评分($OR=1.190$)、基线脑脊液NfL水平($OR=1.246$)是GBS患预后不良的独立因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示,基线脑脊液NfL预测GBS预后的AUC为0.941。**结论** 基线脑脊液在GBS预后不良患者中高表达,可作为预测GBS预后不良的标志物。

[关键词] 神经丝蛋白轻链;吉兰-巴雷综合征;预后

Correlation between baseline cerebrospinal fluid neurofilament light chain level and prognosis in patients with GBS

WANG Li, LI Dongying, ZHOU Jiaxin, LU Wenyu*

(Department of Internal Medicine, The Fifth People's Hospital of Zhangjiagang City, Suzhou, Jiangsu, China, 215600)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between baseline neurofilament light chain (NfL) levels and the prognosis of patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). **Methods** A total of 128 GBS patients who were hospitalized in the Fifth People's Hospital of Zhangjiagang City from February 2012 to June 2019 were selected. The clinicopathological data and NfL levels of the patients were collected at the time of admission. After admission, all subjects received conventional GBS treatment, and were followed up for 1 year after treatment. The prognosis of the two groups was recorded, and they were divided into a poor prognosis group and a good prognosis group according to the prognosis. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of GBS prognosis; the working characteristic curve (ROC) was drawn to evaluate the NfL level prediction on the prognosis of GBS patients. **Results** As of September 13, 2020, the last follow-up date, 13 of 128 patients were lost to follow-up, and 95 GBS patients were finally included, of which 40 patients with poor prognosis belonged to the poor prognosis group, and 75 patients with good prognosis belonged to the good prognosis group. The baseline cerebrospinal fluid NfL level in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ($t=10.947, P<0.001$). The baseline GDS score in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ($t=2.496, P=0.019$). The albumin lev-

基金项目:江苏省科学技术项目(BK20180215)

作者单位:江苏省苏州市张家港市第五人民医院内科,江苏,苏州215600

*通信作者:陆文瑜, E-mail:2258141048@qq.com

el in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group ($t=4.548$, $P<0.001$). Multivariate analysis showed that the baseline GDS score ($OR=1.190$) and the baseline CSF NfL level ($OR=1.246$) were independent factors for poor prognosis of GBS ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of NfL in predicting the prognosis of GBS is 0.941. **Conclusion** NfL is highly expressed in patients with poor prognosis of GBS, which can be used as a marker to predict poor prognosis of GBS.

[KEY WORDS] Neurofilament light chain; Guillain-Barré syndrome; Prognosis

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种急性单相免疫介导的多发性神经根神经病,最常见的初始症状是肢体感觉异常,轻度客观感觉丧失,反射力减退或反射不足,若救治不及时,在随后2~4周内可发展为急性神经肌肉无力和瘫痪^[1-2]。尽管进行及时救治,但一项荟萃分析显示,治疗后的患者预后仍存在显著差异,部分患者出现预后不良,严重影响患者生活质量^[3]。因此,早期有效识别GBS预后不良的高危因素,并调整治疗方案是防治GBS患者预后不良的主要手段。既往已有大量学者建立基于临床和流行病学特征的预后模型,但GBS临床和流行病学特征差异较大,导致其预测效能欠佳^[4]。近年来,伴随单分子阵列(SiMoA)等超灵敏技术的引入发现神经丝蛋白轻链(neurofilament light chain, NfL)在GBS患者中水平升高^[5],Körtvelyessy等^[6]发现脑脊液中NfL的水平增加可加重周边神经病变,表明NfL神经参与了GBS疾病进展过程。在一项短期回顾性研究中指出高基线NfL水平与较差的短期预后相关^[7],但其基线水平是否与患者长期预后相关,现临床上鲜有研究报道。本研究纳入128例GBS患者,并进行1年的随访,探讨基线脑脊液NfL与患者长期预后的相关性。

1 资料和方法

1.1 临床资料

经医院伦理委员批准后选取2012年2月至2019年6月于江苏省苏州市张家港市第五人民医院住院治疗的128例GBS患者,其中男78例,女50例,平均年龄(53.41 ± 9.12)岁。纳入标准:①符合GBS的诊断标准的患者^[8];②布莱顿标准I~II级的患者^[9];③首次发病,且入院前未进行相关治疗;④患者或家属签署知情同意书。排除标准:①合并多发性硬化症、其他神经退行性疾病,中风、癫痫、脑和脊髓创伤,脑和脊髓肿瘤及先天性神经系统疾病;②合并严重肝肾功能障碍及心血管系统疾病;③依从性差,不配合随访者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

①所有入组患者均接受GBS的治疗方案进行治疗。②基线脑脊液NfL水平检测:采集患者入院脑脊液,使用SIMOA Nf-light试剂盒在SR-X免疫分析仪SIMOA(Quanterix Corp, Boston, Massachusetts, USA)中,通过运行超灵敏顺磁珠基酶联免疫吸附分析法进行基线脑脊液NfL水平的测量。

1.3 观察指标

于患者入院时收集患者临床资料,包括年龄、性别、BMI、发病天数,前驱事件,初始症状,电生理检查结果,治疗方案等。②实验室检查资料:基线脑脊液NfL水平,生化指标、脑脊液检查等;③量表评分:GBS残疾量表评分(GBS Disability Score, GDS)^[10],总分1~5分,分值越高患者功能障碍越严重;④随访:治疗后每3个月进行一次随访(电话或门诊随访),随访1年,记录患者预后。患者预后根据休斯功能评分(Hughes functional grading scale, HFS)^[11]进行评价:总分为0~6分,0分(正常健康),1分(轻微神经症状或体征,能够跑步),2分(能够行走至少5m,但无法跑步),3分(能够在有助行器或支撑物的情况下行走5m),4分(卧床),5分(需机械通气辅助通气),6分(死亡)。评分 ≥ 3 分为预后不良,评分 < 3 分为预后良好。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,等级资料使用秩和检验;多因素分析采用Logistic回归方程分析,绘制工作特征曲线(ROC)评估基线NfL水平预测GBS患者预后的预测价值,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

截止末次随访日期2020年9月13日,128例患者共计失访13例,最终纳入95例GBS患者,其中40例患者预后不良为预后不良组,75例预后良好为预后良好组。

2.2 两组患者一般资料比较

预后不良组基线 GDS 评分高于预后良好组,白蛋白水平低于预后良好组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),其余资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

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

| 因素 | 预后不良组 (n=40) | 预后良好组 (n=75) | Z/t/ χ^2 值 | P值 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| 年龄(岁) | 55.78±9.74 | 51.24±10.33 | 1.828 | 0.077 |
| 性别(男/女)58/37 | 28/12 | 44/31 | 1.431 | 0.232 |
| 发病时间至接受治疗时间 | | | 3.520 | 0.061 |
| ≥3 d | 26(65.00) | 35(46.67) | | |
| <3 d | 14(35.00) | 40(53.33) | | |
| 基线 GDS 评分(分) | 2.86±0.74 | 2.31±0.62 | 2.496 | 0.019 |
| 前驱事件 | | | 1.342 | 0.247 |
| 有 | 24(60.00) | 53(70.67) | | |
| 无 | 16(40.00) | 22(29.33) | | |
| 初始症状 | | | | |
| 无力 | 12(30.00) | 21(28.00) | 0.051 | 0.821 |
| 感觉异常 | 10(25.00) | 23(30.67) | 0.409 | 0.522 |
| 无力+感觉异常 | 11(55.00) | 38(50.66) | 0.196 | 0.658 |
| 双上肢近端肌力降低 | 12(30.00) | 20(26.67) | 0.144 | 0.704 |
| 双上肢远端肌力降低 | 14(35.00) | 23(30.66) | 0.224 | 0.636 |
| 双侧面瘫 | 6(15.00) | 8(10.67) | 0.458 | 0.498 |
| 颅神经麻痹 | 6(15.00) | 7(9.33) | 0.835 | 0.361 |
| 延髓麻痹 | 8(20.00) | 10(13.33) | 0.878 | 0.349 |
| 排便/尿功能障碍 | 8(20.00) | 12(16.00) | 0.291 | 0.590 |
| 电生理检查 | | | | |
| 神经传导阻滞 | 2(5.00) | 8(10.67) | 1.055 | 0.304 |
| F 波异常 | 18(45.00) | 43(57.33) | 1.593 | 0.207 |
| 治疗方案 | | | 0.212 | 0.832 |
| 免疫球蛋白 | 12(30.00) | 21(28.00) | | |
| 激素+免疫球蛋白 | 22(55.00) | 42(56.00) | | |
| 激素+免疫球蛋白+血浆置换 | 6(15.00) | 12(16.00) | | |
| 脑脊液蛋白(g/L) | 0.83±0.21 | 0.78±0.25 | 0.907 | 0.371 |
| 生化指标 | | | | |
| 白蛋白(g/L) | 39.98±4.27 | 45.34±4.33 | 4.548 | <0.001 |
| 球蛋白(g/L) | 29.83±5.74 | 27.34±5.63 | 1.731 | 0.094 |
| 肌酐($\mu\text{mol/L}$) | 70.53±10.25 | 71.22±13.29 | 0.250 | 0.804 |
| 尿素氮(mmol/L) | 5.83±1.05 | 5.70±1.19 | 0.478 | 0.636 |

2.3 两组患者基线脑脊液 NfL 水平比较

基线脑脊液 NfL 水平预后不良组为 $(87.70\pm 8.36)\text{ng/L}$ 高于预后良好组 $(69.79\pm 8.29)\text{ng/L}$, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 GBS 患者预后风险的预测因素分析

多因素分析显示基线 GDS 评分 ($OR=1.190$)、基线脑脊液 NfL 水平 ($OR=1.246$) 是 GBS 患不良预后的独立因素。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 分析结果

| 相关指标 | β 值 | S.E 值 | Wald 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|--------------|-----------|-------|--------|-------|-------------|-------|
| 基线 GDS 评分 | 0.174 | 0.064 | 7.371 | 1.190 | 1.049-1.348 | 0.007 |
| 基线脑脊液 NfL 水平 | 0.220 | 0.053 | 17.281 | 1.246 | 0.123-1.382 | 0.000 |
| 白蛋白 | -0.182 | 0.095 | 3.655 | 0.834 | 0.692-1.005 | 0.056 |
| 常数 | -13.937 | 5.516 | 6.383 | | | |

2.5 NfL 预测 GBS 患者不良预后的效能

基线脑脊液 NfL 水平预测 GBS 患者预后的效能高于基线 GDS 评分 ($P<0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 NfL 预测 GBS 患者预后的效能

Table 3 The efficacy of NfL in predicting the prognosis of GBS patients

| 相关指标 | AUC | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 截值点 | 95% CI |
|-----------|-------|---------|---------|-------|-------------|
| 基线脑脊液 NfL | 0.941 | 97.50 | 84.00 | 77.75 | 0.881-0.976 |
| 基线 GDS 评分 | 0.865 | 76.00 | 85.00 | 2.42 | 0.789-0.922 |

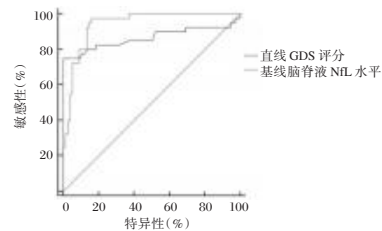


图 1 基线脑脊液 NfL 水平预测 GBS 患者预后的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of NfL predicting the prognosis of GBS patients

3 讨论

大部分 GBS 患者预后较差, 尽管随着医疗技术的进步进行了免疫疗法, 但治疗后仍有约 20% 的患者出现严重残疾, 约 5% 的患者死于 GBS 的严重并发症^[12]。有研究显示, 血浆置换、补体抑制剂等治疗可缩短神经系统恢复时间^[13], Illes 等^[14] 研究中指出早期进行血浆置换、补体抑制剂等治疗可获得最高疗效, 可改善患者预后。但血浆置换、补体抑制剂等治疗策略取决于早期对 GBS 患者预后不良的高危因素的识别。由于 GBS 表型差异较大, 使传统基于临床表现的预测模型难以有效预测 GBS 患者预后。因此, 寻找新型高效预测 GBS 预后的因素成为临床亟待解决的问题。伴随检验技术的发展生物学相关指标 NfL 在 GBS 疾病的发生发展中引起了广泛关注, 发现 GBS 可引起细胞破坏导致轴突细胞骨架蛋白家族 NfL 释放到脑脊液和血清中^[15]。Martín 等^[16] 指出 NfL 水平与 GBS 发病相关, Verde 等^[17] 的进一步研究发现基线 NfL

水平与GBS疾病的严重程度呈正相关。表明NfL参与了GBS疾病的发生发展过程。

本研究表明高基线脑脊液NfL、基线GDS与GBS患者不良预后相关。NfL是神经轴突损伤的标志物,可作为多种神经病变性疾病预后的生物标志物。NfL广泛分布于轴突中,起结构支撑、抵抗外界压力,维持轴突直径,间接调节传导速度,并充当细胞器和其他蛋白质的附件的作用^[18]。当神经系统轴突受损,NfL被大量释放,表现为脑脊液和血液中NfL升高。因此,NfL代表着轴突损伤和神经元死亡的迹象。可在多种中枢和外周神经系统神经轴突损伤的疾病中发现NfL水平升高。Khalil等^[19]发现在纯粹的神经退行性疾病中,NfL既可以作为衰退的预后标志,也可以作为实验治疗的疗效生物标志物。在阿尔茨海默病、额颞叶和肌萎缩侧索硬化的荟萃分析中,与对照组相比,患者血浆NfL水平升高,并可用于区分神经退行性疾病和非神经退行性疾病。而GBS为典型急性多发性神经病,涉及中枢神经鞘内结构的损伤、神经根水肿,神经肌肉交界处周围神经轴突损伤,CYTO-白蛋白解离以及神经根的血液神经屏障受损等。患者上述轴突损伤、神经元死亡程度越高,患者神经功能受损越严重,脑功能障碍越明显,患者基线GDS越高。因此,高基线脑脊液NfL水平及基线GDS评分,表明患者具更严重的神经功能损伤,神经功能受损越严重,患者恢复难度越高,预后不良,风险越高。

综上所述,高基线脑脊液NfL、基线GDS水平与与GBS患者不良预后具相关性。基线脑脊液NfL水平、基线GDS评分可用于GBS预后不良的预测中。本研究的不足之处:首先纳入的样本量较小;其次未对患者脑脊液NfL进行动态分析,也未根据不同基线脑脊液NfL水平进行分类探讨;最后在GBS疾病进展过程中炎症反应其重要作用,但本研究未进行相关探讨,研究结果可能存在偏倚,后期需加大样本量,根据患者基线脑脊液NfL水平进行分类探讨,并动态监测脑脊液NfL水平,纳入炎症反应指标对本研究结论做进一步验证。

参考文献

- [1] Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome [J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5): 589-595.
- [2] Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23(5): 1295-1309.
- [3] Barbi L, Coelho A, Alencar L, et al. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22(2): 137-141.
- [4] Yamagishi Y, Kusunoki S. [The prognosis and prognostic factor of Guillain-Barré Syndrome] [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2020, 60(4): 247-252.
- [5] Nedkova V, Gutiérrez-Gutiérrez G, Navacerrada-Barrero F, et al. Re-evaluating the accuracy of optimized electrodiagnostic criteria in very early Guillain-Barré syndrome: a sequential study [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(5): 1141-1150.
- [6] Körtvelyessy P, Kuhle J, Düzel E, et al. Ratio and index of Neurofilament light chain indicate its origin in Guillain-Barré Syndrome [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(11): 2213-2220.
- [7] Altmann P, De Simoni D, Kaider A, et al. Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 86.
- [8] Wijdicks EF, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(3): 467-479.
- [9] Tan CY, Razali SNO, Goh KJ, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of the Brighton criteria in Malaysia [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2020, 25(3): 256-264.
- [9] Davidson AI, Halstead SK, Goodfellow JA, et al. Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2017, 22(1): 4-12.
- [10] Wabbels B, Yaqubi A. Validation of a new hemifacial spasm grading questionnaire (HFS score) assessing clinical and quality of life parameters [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(6): 793-802.
- [11] Chung A, Deimling M. Guillain-Barré Syndrome [J]. *Pediatr Rev*, 2018, 39(1): 53-54.
- [12] Restrepo-Jiménez P, Rodríguez Y, González P, et al. The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(6): 619-631.
- [13] Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 146: 125-138.
- [14] Jacobs BC. Neurofilament light chain as biomarker for axonal damage in Guillain-Barré syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 92(1): 4.
- [15] Martín-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixà C, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 10(11): 323.
- [16] Verde F, Steinacker P, Weishaupt J, et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(2): 157-164.
- [17] Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(8): 870-881.
- [18] 张惠芳,赵红英,杨国涛,等.老年吉兰-巴雷综合征患者外周血IL-27水平变化及其临床意义分析[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(5): 699-702, 706.
- [19] Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(10): 577-589.

肠内营养支持治疗重度肺部感染合并脓毒症儿童的效果

陈晨 王琪 苏军 崔利丹 金志鹏*

[摘要] **目的** 探讨肠内营养支持在重度肺部感染合并脓毒症儿童中的应用及对血清总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)及肠黏膜屏障的影响。**方法** 选择2015年1月至2020年1月在河南省儿童医院接受治疗的120例重度肺部感染合并脓毒症儿童,采用随机数表法分为试验组($n=61$)和对照组($n=59$)。对照组给延迟肠内营养治疗,试验组给予早期肠内营养支持治疗。比较两组TP、ALB、PA、肠脂肪酸结合蛋白(IFABP)、二胺氧化酶(DAO)、炎症因子、肠道菌群水平变化情况及不耐受发生情况。**结果** 治疗后,试验组和对照组血清TP、ALB、PA水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,比较差异有统计学意义($t=6.503, 6.909, 5.494, P<0.05$);治疗后,试验组和对照组IFABP、DAO水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($t=23.124, 5.181, P<0.05$);治疗后,试验组和对照组PCT、CRP、IL-6及TNF- α 水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($t=9.116, 7.429, 18.449, 9.209, P<0.05$);治疗后,试验组和对照组双歧杆菌、嗜酸乳杆菌水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($t=5.612, 7.809, P<0.05$);两组不耐受主要为腹胀、腹泻、呕吐及胃潴留,两组总不耐受率比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.347, P<0.05$)。**结论** 在重度肺部感染合并脓毒症儿童中早期肠内营养支持有一定的治疗效果,可能与其可改善血清TP、ALB、PA及肠黏膜屏障有关。

[关键词] 肠内营养支持;重度肺部感染;脓毒症;总蛋白;清蛋白;前清蛋白;肠黏膜屏障

Effect of enteral nutritional support in the treatment of children with severe pulmonary infection and sepsis

CHEN Chen, WANG Qi, SU Jun, CUI Lidan, JIN Zhipeng*

(Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Zhengzhou Children's Hospital/Henan Children's Hospital PICU, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the application of enteral nutrition support in children with severe pulmonary infection and sepsis and its effect on serum total protein (TP), albumin (ALB), prealbumin (PA) and intestinal mucosal barrier. **Methods** 120 children with severe pulmonary infection complicated with sepsis who were treated in Henan Children's Hospital from January 2015 to January 2020 were selected and divided into the experimental group ($n=61$) and the control group ($n=59$) by random number table method. The control group received delayed enteral nutrition treatment, the experimental group received early enteral nutrition support treatment. The changes of TP, ALB, PA, intestinal fatty acid binding protein (IFABP), diamine oxidase (DAO), inflammatory factors, intestinal microflora and the occurrence of intolerance were compared between the two groups. **Results** After treatment, serum TP, ALB and PA levels in the experimental group and the control group increased with time, and the experimental group was higher than in the control group, the difference was statistically significant ($t=6.503, 6.909, 5.494, P<0.05$). After treatment,

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020697)

作者单位:河南省儿童医院/郑州儿童医院/郑州大学附属儿童医院儿科重症监护,河南,郑州450000

*通信作者:金志鹏, E-mail:jinzhipeng55@163.com

IFABP and DAO levels in the experimental group and the control group decreased over time, and the experimental group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($t=23.124, 5.181, P<0.05$). After treatment, the levels of PCT, CRP, IL-6 and TNF- α in the experimental group and control group decreased with time, and the levels in the experimental group were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($t=9.116, 7.429, 18.449, 9.209, P<0.05$). After treatment, the levels of bifidobacterium and Lactobacillus acidophilus in the experimental group and the control group increased over time, and the levels in the experimental group were higher than those in the control group, with statistical significance ($t=5.612, 7.809, P<0.05$). The intolerance of the two groups was mainly abdominal distension, diarrhea, vomiting and gastric retention. The total intolerance rate between the two groups was compared, and the difference was statistically significant ($\chi^2=9.347, P<0.05$). **Conclusion** Early enteral nutritional support has a certain therapeutic effect in children with severe pulmonary infection complicated with sepsis, which may be related to the improvement of serum TP, ALB, PA and intestinal mucosal barrier.

[KEY WORDS] Enteral nutritional support; Severe lung infection; Sepsis; Total protein; Albumin; Proalbumin; Intestinal mucosal barrier

脓毒症是小儿重症监护病房中的常见疾病,患儿若得不到及时治疗则会发展为重症肺部感染及全身感染,最终导致脓毒症的发生,从而影响患儿生命^[1-2]。有研究显示,肺部感染与脓毒症的关系密切^[3]。因此,对肺部感染合并脓毒症患儿给予及时有效治疗对改善患者预后具有重要意义。但据文献报道,在治疗过程中,临床各种因素易导致其营养出现滞后的情况,故给予患儿营养支持是改善预后的重要手段^[4]。肠内营养能调节炎症反应,减少多脏器功能障碍综合征的发生,但其对重度肺部感染合并脓毒症儿童中的疗效尚不明确^[5]。本研究旨在探讨肠内营养支持在重度肺部感染合并脓毒症儿童中的应用,并分析其对血清总蛋白(Total Protein, TP)、清蛋白(albumin, ALB)、前清蛋白(prealbumin, PA)及肠黏膜屏障的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2015年1月至2020年1月在河南省儿童医院接受治疗的120例重度肺部感染合并脓毒症儿童,采用随机数表法分为两组,试验组61例,其中男40例,女21例,年龄平均(21.77 \pm 5.57)月;对照组59例,其中男36例,女23例,年龄平均(21.22 \pm 6.19)月。两组基线资料均衡可比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

肺部感染参照《儿童社区获得性肺炎诊疗规范》^[6]:伴有不同程度咳嗽、咳痰;氧合指数不超过250 mmHg;白细胞数低于 $4\times 10^9/L$;需要气管插管行机械通气治疗;胸部影像、静脉血行病原学检测确诊。脓毒症参照《2012国际严重脓毒症及脓毒

性休克诊疗指南》^[7]:①发热(肛温 $>38.5^{\circ}C$);②心动过速;③乳酸增高。

纳入标准:①符合上述诊断标准;②临床资料完整;③心脑等器官无明显障碍;④监护人知情同意。排除标准:①参与其他研究者;②意识障碍、精神障碍者;③肝脏血管畸形、血管瘤等疾者;④依从性较差者;⑤肠内营养禁忌症者;⑥完全性肠梗阻者。研究已获得院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

对照组给予延迟肠内营养:于入院后的2 d后进行肠内营养支持治疗;试验组给予早期肠内营养支持:入院后12 h内进行肠内营养支持,不能耐受鼻胃管者放置空肠营养管,第1 d给予15~30 mL/kg。两组肠内营养液相同。

1.3 观察指标

采集治疗前、治疗1周后空腹静脉血5 mL,采用贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司生产的贝克曼库尔特AU480全自动生化分析仪测定血清TP、ALB、PA,检测试剂盒为同机自带;采用酶联免疫分析法检测血清肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)、炎症因子水平,检测试剂盒为北京金山川科技发展有限公司生产;肠道菌群:于治疗前后取患者1g新鲜粪便逐渐稀释至 10^{-8} 倍,分别接种于不同的培养基中(乳杆菌培养基、双歧杆菌培养基均购自青岛海博生物技术有限公司),恒温培养24~72 h后,采用平板菌落计数法对不同培养基中相对应的嗜酸乳杆菌、双歧杆菌数量进行计算和比较;不耐受:已发生呕吐、

腹泻、腹胀、胃潴留为不耐受。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 进行数据处理;符合正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验室指标水平比较

治疗后,试验组和对照组血清 TP、ALB、PA、

双歧杆菌、嗜酸乳杆菌水平均随着时间的推移而升高,且试验组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后,试验组和对照组 IFABP、DAO、PCT、CRP、IL-6 及 TNF- α 水平均随着时间的推移而降低,且试验组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组不耐受情况比较

两组不耐受主要为腹胀、腹泻、呕吐及胃潴留,两组总不耐受率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组实验室指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The levels of laboratory indicators were compared between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 试验组($n=61$) | | t 值 | P 值 | 对照组($n=59$) | | t 值 | P 值 |
|-----------------------------|---------------|----------------------------|--------|-------|---------------|---------------------------|--------|-------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | | 治疗前 | 治疗后 | | |
| TP(g/L) | 40.61±8.69 | 65.14±12.86 ^{ab} | 12.344 | 0.000 | 40.37±7.68 | 49.98±12.67 ^a | 4.982 | 0.000 |
| ALB(g/L) | 28.94±4.35 | 40.98±6.37 ^{ab} | 12.191 | 0.000 | 28.88±4.41 | 33.61±5.24 ^a | 5.305 | 0.000 |
| PA(mg/L) | 163.92±24.35 | 207.72±32.71 ^{ab} | 8.389 | 0.000 | 162.78±24.41 | 178.89±23.94 ^a | 3.619 | 0.000 |
| IFABP(ng/mL) | 89.34±12.81 | 43.61±5.18 ^{ab} | 25.848 | 0.000 | 88.98±12.79 | 69.64±7.04 ^a | 10.175 | 0.000 |
| DAO(U/mL) | 11.34±3.91 | 5.12±1.41 ^{ab} | 11.688 | 0.000 | 11.40±4.05 | 6.98±2.41 ^a | 7.204 | 0.000 |
| PCT(μ g/L) | 10.54±2.14 | 2.14±0.67 ^{ab} | 29.257 | 0.000 | 10.68±2.26 | 3.67±1.12 ^a | 21.348 | 0.000 |
| CRP(ng/mL) | 178.51±21.47 | 44.16±12.78 ^{ab} | 41.996 | 0.000 | 179.05±20.53 | 65.68±18.52 ^a | 31.495 | 0.000 |
| IL-6(pg/mL) | 78.51±16.34 | 23.31±7.89 ^{ab} | 23.759 | 0.000 | 78.60±16.51 | 56.14±11.35 ^a | 8.611 | 0.000 |
| TNF- α (pg/mL) | 98.74±20.54 | 41.17±13.61 ^{ab} | 18.248 | 0.000 | 98.93±21.18 | 66.58±16.52 ^a | 9.251 | 0.000 |
| 双歧杆菌($\times 10^7$ CFU/g) | 6.34±0.71 | 8.64±0.96 ^{ab} | 15.045 | 0.000 | 6.31±0.68 | 7.71±0.85 ^a | 9.879 | 0.000 |
| 嗜酸乳杆菌($\times 10^7$ CFU/g) | 6.57±0.78 | 8.09±0.84 ^{ab} | 10.356 | 0.000 | 6.60±0.81 | 6.96±0.74 ^a | 2.520 | 0.013 |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 两组不耐受情况比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of intolerance between 2 groups [$n(\%)$]

| 组别 | n | 腹胀 | 腹泻 | 呕吐 | 胃潴留 | 总不耐受率 |
|------------|-----|---------|----------|----------|---------|-----------|
| 试验组 | 61 | 2(3.28) | 2(3.28) | 3(4.92) | 1(1.64) | 8(13.11) |
| 对照组 | 59 | 4(6.78) | 8(13.56) | 6(10.17) | 4(6.78) | 22(37.29) |
| χ^2 值 | | 0.774 | 4.149 | 1.192 | 1.985 | 9.347 |
| P 值 | | 0.379 | 0.042 | 0.275 | 0.159 | 0.002 |

3 讨论

脓毒症是重症监护病房常见疾病之一,可发生于各种部位感染之后,其中肺部为脓毒症最常见感染部位^[8-9]。有研究显示,多数脓毒症患者由于疾病导致高分解代谢状态从而存在营养风险,可导致患者免疫力下降,影响患者预后,因此患者营养状态显得尤为重要^[10-11]。肠内营养支持能保证机体能力供给,维持胃肠黏膜的完整性,降低肠道菌群,降低病死率,是目前脓毒症患者首选的营养支持方式^[12]。但关于肠内营养支持在重度肺部感染合并脓毒症中的效果尚不明确,本研究通过给予重度肺部感染合并脓毒症患者不同营养支

持,观察期在治疗期间的效果,结果显示,采用肠内营养支持的患儿 TP、ALB、PA 水平明显高于对照组,结果提示,采用肠内营养支持用于重度肺部感染合并脓毒症患者中能改善患儿营养状况,提高机体抵抗力,对促进患儿恢复有重要意义。有研究显示,胃肠道中肠上皮细胞缺氧可影响黏膜屏障的完整性,造成营养吸收障碍加重全身炎症反应^[13]。其中 IFABP 是反映早期肠缺血的指标;DAO 是位于小肠黏膜的酶,参与多胺代谢中脱氨基的环节,在肠道功能损伤中表达异常升高^[14-15]。本研究结果提示肠内营养支持用于重度肺部感染合并脓毒症效果明显,可改善患儿肠黏膜屏障。分析其原因可能是因为肠内营养可促进肠黏膜上皮细胞的生长,保护肠道黏膜,增强血液循环。

本研究中采用肠内营养支持的患者 PCT、CRP、IL-6 及 TNF- α 水平低于对照组,双歧杆菌、嗜酸乳杆菌水平高于对照组,且为腹胀、腹泻、呕吐及胃潴留发生率低于对照组,结果提示,肠内营养支持用于重度肺部感染合并脓毒症可降低患儿炎症因子,改善

肠道菌群水平,且腹胀、腹泻等情况低。分析其原因可能是因为肠内营养提供维持肠粘膜屏障和促进胃肠运动激素分泌所需的营养基质,增加胃肠道血液供应,改善肠道微循环,从而改善肠道菌群水平。

综上所述,在重度肺部感染合并脓毒症儿童中早期肠内营养支持有一定的治疗效果,可能与其可改善血清 TP、ALB、PA 及肠黏膜屏障有关。

参考文献

- [1] 李倩,杨在亮,张秀丽.血清 PCT 联合 SOFA 评分对重度肺部感染合并脓毒症患者的预后价值分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(10):4.
- [2] Brooks A, Woo KC, Wong SC. Post cardiac surgery sternal wound sepsis burden, risk factors and outcomes at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa: A five-year experience [J]. *trauma quarterly*, 2020, 15(2):133-141.
- [3] 陈红梅,陈娇,李艳红,等.血清可溶性晚期糖基化终末产物受体在脓毒症并发肺部感染儿童中的应用价值[J].中华医院感染学杂志,2019,29(23):3641-3645.
- [4] 管智慧,肖小荣,周灵敏,等.不同肠内营养制剂对感染性休克患者营养状态及肠黏膜屏障功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2019,26(5):5.
- [5] 柳青,李芳,李伯恩,等.早期肠内营养对重症肺炎合并胃肠功能障碍患者肠黏膜屏障功能及预后的影响[J].中华全科医学,2020,18(9):1458-1461.
- [6] 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)编写审定专家组.儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(9):771-777.
- [7] 高戈,冯喆,常志刚,等.2012 国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J].中华危重病急救医学,2013,25(8):501-505.
- [8] 丁莉,胡怡倩,卞雯,等.炎症因子对重症肺部感染合并脓毒症患者预后的评估价值[J].中华医院感染学杂志,2019,29(16):2418-2421.
- [9] Sanz Codina M, Zeitlinger M. Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis: A Review [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2022, 61(5):593-617.
- [10] 陈文秀,孙加奎,沈骁,等.早期肠内营养对脓毒症病人 Th17/Treg 细胞比及 IL-23/IL-17 轴的调节与临床意义[J].肠外与肠内营养,2019,26(1):30-34.
- [11] Hayashi N, Sawada Y, Ujimoto K, et al. Diagnosis of Sepsis by AI-Aided Proteomics Using 2D Electrophoresis Images of Patient Serum Incorporating Transfer Learning for Deep Neural Networks [J]. *Appl Sci*, 2021, 11(4):1967.
- [12] 高薇薇,阚建英,于乃浩.早期肠内营养对老年脓毒症患者肠黏膜屏障、炎症因子及预后的影响[J].江苏医药,2019,45(11):1132-1135.
- [13] 王改,王巍伟,王雅卿,等.乌司他丁联合肾上腺皮质激素对脓毒症患儿肠黏膜屏障功能、NGAL、TREM-1 水平的影响[J].河北医科大学学报,2021,42(8):920-925.
- [14] 杨芳,王丽杰,贺琳晰.优化肠内营养支持方案在 PICU 脓毒症患儿营养管理中的临床应用[J].重庆医学,2021,50(22):3845-3849.
- [15] 张先敏,张罡.肠内营养耐受性管理方案在严重脓毒症患儿早期肠内营养中的应用[J].中国医药导报,2018,15(5):94-97+112.
- [7] Ancker OV, Krüger M, Wehland M, et al. Multikinase inhibitor treatment in thyroid cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):10-15.
- [8] Seo HW, Song CM, Ji YB, et al. Surgical outcomes and efficacy of isthmusectomy in single isthmus papillary thyroid carcinoma: a preliminary retrospective study [J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(10):1129-1134.
- [9] Di Filippo L, Giugliano G, Tagliabue M, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy: surgical approach to T1-T2 papillary thyroid cancer [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2020, 40(4):254-261.
- [10] Zeng C, Huang W, Li Y, et al. Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):1-15.
- [11] Wang Q, Guo X, Li L, et al. N6-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10):911.
- [12] Wang H, Xu B, Shi J. N6-methyladenosine METTL3 promotes the breast cancer progression via targeting Bcl-2 [J]. *Gene*, 2020, 722(1):144076.
- [13] Wang K, Jiang L, Zhang Y, et al. Progression of thyroid carcinoma is promoted by the m6A methyltransferase METTL3 through regulating m6A methylation on TCF1 [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13(1):1605-1612.
- [14] Hu Y, Gong C, Li Z, et al. Demethylase ALKBH5 suppresses invasion of gastric cancer via PKMYT1 m6A modification [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):34.
- [15] Tang B, Yang Y, Kang M, et al. m6A demethylase ALKBH5 inhibits pancreatic cancer tumorigenesis by decreasing WIF-1 RNA methylation and mediating Wnt signaling [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):3-9.
- [16] Guo X, Li K, Jiang W, et al. RNA demethylase ALKBH5 prevents pancreatic cancer progression by posttranscriptional activation of PER1 in an m6A-YTHDF2-dependent manner [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):91-96.

(上接第 188 页)

桂枝茯苓丸联合西医药物治疗多囊卵巢综合征的疗效及对PI3K/AKT/mTOR通路的调节作用

李建南^{1*} 于凤英¹ 沈欢欢² 张莉²

[摘要] **目的** 研究桂枝茯苓丸联合西医药物治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的疗效及对PI3K/AKT/mTOR通路的调节作用。**方法** 将92例PCOS患者随机分为观察组和对照组,两组均给予调整月经周期、调整代谢的西医药物治疗,观察组加用桂枝茯苓丸,两组均连续治疗6个月经周期。评价疗效,采用B超监测排卵情况及卵巢体积,检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平,计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR。**结果** 观察组治疗的总有效率、排卵率高于对照组($\chi^2=5.232, P<0.05$);治疗后,2组患者的FBG、FINS、HOMA-IR、LH、FSH、T水平均低于治疗前,p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平均高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组的FBG、FINS、HOMA-IR、LH、FSH、T水平均低于对照组,p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 桂枝茯苓丸联合西医药物治疗PCOS能够改善疗效、促进排卵、调节性激素水平及胰岛素抵抗,激活PI3K/AKT/mTOR通路可能是与之相关的分子机制。

[关键词] 多囊卵巢综合征;桂枝茯苓丸;胰岛素抵抗;PI3K/AKT/mTOR通路

Efficacy of Guizhi Fuling Pills combined with western medicine in the treatment of PCOS and its regulatory effect on PI3K/AKT/mTOR pathway

LI Jiannan^{1*}, YU Fengying¹, SHEN Huanhuan², ZHANG Li²

[Guangwai Hospital, Xicheng District, Beijing (Guangwai Hospital for Geriatrics, Xicheng District, Beijing), Beijing, China, 100055]

[ABSTRACT] **Objective** To study the efficacy of Guizhi Fuling pill combined with western medicine in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its regulation on PI3K/Akt/mTOR pathway. **Methods** 92 patients with PCOS were randomly divided into the observation group and the control group. Both groups were treated with western medicine to adjust menstrual cycle and metabolism. The observation group was additionally given Guizhi Fuling pills. Both groups were treated for 6 menstrual cycles. Then the curative effect was evaluated, B-ultrasound was used to monitor the ovulation and ovarian volume, the levels of fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), the expression levels of p-PI3K, p-AKT and p-mTOR were detected, and the index of insulin resistance HOMA-IR was calculated. **Results** The total effective rate and ovulation rate in the observation group were higher than those in the control group ($\chi^2=5.232, P<0.05$). After treatment, the levels of FBG, FINS, HOMA-IR, LH, FSH and T in the two groups were lower than those before treatment, and the expression levels of p-PI3K, p-AKT and p-mTOR were higher than those before treatment ($P<0.05$). The levels of FBG, fins, HOMA-IR, LH, FSH and T in the observation group were lower than those in the control group, and the expression levels of p-PI3K, p-AKT and p-mTOR in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Guizhi Fuling pills combined with western medicine in the treatment of

基金项目:北京西城区卫生健康委员会青年科技人才培养项目(XWKX2022-10)

作者单位:北京市西城区广外医院(北京市西城区广外老年医院),北京 100055

*通信作者:李建南, E-mail:15201646929@163.com

PCOS can improve the curative effect, promote ovulation, and regulate the level of sex hormone and insulin resistance. The activation of PI3K/Akt/mTOR pathway may be the related molecular mechanism.

[KEY WORDS] PCOS; Guizhi Fuling pill; Insulin resistance; PI3K/Akt/mTOR pathway

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是临床常见的生殖内分泌疾病,以排卵障碍、胰岛素抵抗、高雄激素血症为主要特征,常见的临床表现包括排卵障碍导致的月经稀发及不孕、胰岛素抵抗导致的肥胖及糖耐量异常、高雄激素导致的多毛及痤疮等,西医药物治疗手段主要为促排卵、改善胰岛素抵抗等^[1-2]。中医认为PCOS的病机在于“痰瘀互结、滞碍冲任”,出自《金匱要略》的经典名方桂枝茯苓丸由桂枝、茯苓、丹皮、桃仁、芍药组成,能够针对PCOS的中医病机起到温经通络、化痰利水的功效^[3-4]。已有临床报道,桂枝茯苓丸用于PCOS、无排卵型月经不调等妇科疾病的治疗能够促进排卵、调节性激素分泌^[5-6];有基础研究报道,桂枝茯苓丸用于PCOS大鼠的治疗通过激活PI3K/AKT/mTOR通路的方式改善胰岛素抵抗^[7]。本研究将从胰岛素抵抗及PI3K/AKT/mTOR通路的角度进一步分析桂枝茯苓丸用于PCOS临床治疗的价值,旨在为桂枝茯苓丸治疗PCOS的推广使用积累更多的循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2020年2月至2021年10月期间本院妇科门诊收治的92例PCOS患者作为研究对象。纳入标准:①符合PCOS诊断标准^[8];②年龄18~45岁;③受试者均签署知情同意书;排除标准:①先天性生殖器官发育异常者;②合并糖尿病、甲状腺疾病、性腺原发或继发性疾病等内分泌疾病;③对研究所用药物过敏或存在禁忌症。剔除及脱落标准:①在研究期间失访的患者;②在治疗过程中因其他疾病需进行其他治疗;③不遵医嘱治疗的患者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 分组方法

按照随机数字表将患者分为观察组和对照组,每组各46例。观察组平均(33.51±6.51)岁,PCOS病史(平均3.32±0.62)年,体质指数(BMI)(28.85±5.41)kg/m²,研究过程中剔除及脱落3例;对照组年龄平均(33.94±6.28)岁,PCOS病史平均(3.41±0.71)年,体质指数(BMI)(28.44±5.73)kg/

m²,研究过程中剔除及脱落2例。两组患者一般资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法

两组患者均参照指南进行生活方式干预、调整月经周期、调整代谢等治疗。调整月经周期方法如下:月经第5d开始予以炔雌醇环丙孕酮片2.035mg/次、1次/日、连续口服21d,停药后待月经来潮第5d再次治疗;调整代谢方法如下:盐酸二甲双胍片0.5g/次、3次/日、口服;连续治疗6个月经周期。观察组患者在上述治疗的基础上加用桂枝茯苓丸6g/次、2次/日、口服,连续治疗6个月经周期。

1.4 疗效评价方法

治疗后6个月时参照《24个专业105个病种中医诊疗方案(试行版)》^[9]评价疗效,显效为月经周期恢复正常、恢复排卵、性激素指标正常,有效为月经周期基本恢复正常、有排卵但不规律、性激素指标较治疗前改善,无效为无正常月经周期、无排卵、性激素指标无明显改善。总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.5 B超检测

治疗过程中,于月经周期第10天采用B超监测卵泡,卵泡直径<10mm、每隔3d监测1次,10~15mm、每隔2d监测1次,15~18mm、每隔1d监测1次,≥18mm、每天监测1次,直至观察到优势卵泡直径缩小5mm以上、判断为排卵,计算排卵率=排卵周期数/B超监测周期数×100%^[8]。治疗前及治疗后6个月时,分别采用B超检测双侧卵巢体积。

1.6 血清指标检测

治疗前及治疗后6个月时进行血清指标检测,分别采集空腹肘静脉血3~5mL,静置30min后离心分离血清,采用化学发光免疫法检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、胰岛素(FINS)的水平,计算胰岛素抵抗指数HOMA-IR=[FBG(mmol/L)×FINS(mU/L)]/22.5^[8]。

1.7 外周血指标检测

治疗前及治疗后6个月时进行外周血指标检测,分别采集空腹肘静脉血3~5mL,采用Ficoll密度梯度离心法分离外周血单个核细胞,离心半径5

cm、转速3 000 g、时间10 min,加入细胞裂解液提取外周血单个核细胞的蛋白,检测蛋白浓度后将含有20 μg蛋白的样本在聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳、分离不同分子量的蛋白,电转移至硝酸纤维素膜后在5%脱脂牛奶中室温封闭1 h,然后在p-PI3K一抗(1:1 000)、p-AKT一抗(1:1 000)、p-mTOR一抗(1:1 000)及β-actin一抗(1:5 000)中4℃孵育过夜。第二天,在二抗(1:2 000)中室温孵育1 h。最后,将硝酸纤维素膜放入凝胶成像系统,采用电化学发光法显影得到蛋白条带,以β-actin为内参、计算p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平。

1.8 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计数资料以n(%)表示、采用χ²检验。计量资料以(x̄±s)表示、采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果的比较

治疗后6个月时,观察组患者的治疗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 两组患者治疗效果的比较 [n(%)]

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------------|----|----|----|----|-----------|
| 观察组 | 43 | 24 | 16 | 3 | 40(93.02) |
| 对照组 | 44 | 21 | 12 | 11 | 33(75.00) |
| χ ² 值 | | | | | 5.232 |
| P值 | | | | | 0.022 |

2.2 两组患者治疗前后B超监测排卵情况及卵巢体积的比较

治疗的6个月中,观察组患者的排卵率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗前,2组患者的双侧卵巢体积比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后6个月时观察组患者的双侧卵巢体积均小于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清性激素水平的比较

治疗前,2组患者的血清LH、FSH、T水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后6个月时,观察组患者的血清LH、FSH、T水平低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后胰岛素抵抗程度的比较

治疗前,2组患者的FBG、FINS、HOMA-IR水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后6个

表2 两组患者治疗前后B超监测排卵情况及卵巢体积的比较 (x̄±s)

Table 2 Comparison of ovulation and ovarian volume monitored by B-ultrasound before and after treatment between the two groups (x̄±s)

| 组别 | n | 排卵率 | 左侧卵巢体积(cm ³) | | 右侧卵巢体积(cm ³) | |
|--------------------|----|---------|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 43 | 201/256 | 9.41±0.95 | 6.37±0.77 | 9.52±0.98 | 6.45±0.83 |
| 对照组 | 44 | 182/260 | 9.49±1.02 | 7.81±0.93 | 9.70±1.05 | 7.79±0.94 |
| χ ² /t值 | | 4.889 | 0.378 | 7.857 | 0.839 | 7.042 |
| P值 | | 0.027 | 0.706 | 0.000 | 0.404 | 0.000 |

表3 两组患者治疗前后血清性激素水平的比较 (x̄±s)

Table 3 Comparison of serum sex hormone levels between the two groups before and after treatment (x̄±s)

| 组别 | n | LH(U/L) | FSH(U/L) | T(ng/dL) | |
|-----|-----|---------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 43 | 12.47±1.58 | 4.92±0.62 | 81.94±11.34 |
| | 治疗后 | 43 | 7.04±0.85 | 3.89±0.52 | 44.31±7.82 |
| | t值 | | 14.582 | 11.039 | 16.482 |
| | P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | 治疗前 | 44 | 12.88±1.84 | 4.96±0.71 | 82.44±12.09 |
| | 治疗后 | 44 | 8.85±1.25 ^a | 4.31±0.44 ^a | 58.74±8.45 ^a |
| | t值 | | 10.039 | 8.382 | 9.597 |
| | P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与观察组比较,^aP<0.05。

月时,两组患者的FBG、FINS、HOMA-IR水平均较治疗前降低(P<0.05);观察组患者的FBG、FINS、HOMA-IR水平低于对照组(P<0.05)。见表4。

表4 两组患者治疗前后胰岛素抵抗程度的比较

Table 4 Comparison of insulin resistance between the two groups before and after treatment

| 组别 | n | FBG(mmol/L) | FINS(mU/L) | HOMA-IR | |
|-----|-----|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 观察组 | 治疗前 | 43 | 6.81±0.98 | 16.03±2.44 | 4.85±0.84 |
| | 治疗后 | 43 | 5.60±0.55 | 6.03±0.94 | 1.50±0.34 |
| | t值 | | 7.371 | 15.832 | 18.713 |
| | P值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | 治疗前 | 44 | 6.77±0.95 | 15.51±2.32 | 4.67±0.73 |
| | 治疗后 | 44 | 6.04±0.77 ^a | 8.94±1.57 ^a | 2.40±0.55 ^a |
| | t值 | | 3.752 | 12.834 | 14.723 |
| | P值 | | 0.001 | 0.000 | 0.000 |

注:与观察组比较,^aP<0.05。

2.5 两组患者治疗前后外周血PI3K/AKT/mTOR通路的比较

治疗前,2组患者外周血p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后6个月时,两组患者外周血p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平均较治疗前升高(P<0.05)且观察组患者外周血p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平高于对照组(P<0.05)。见表5。

表5 两组患者治疗前后外周血 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the expression levels of p-pi3k, p-Akt and p-mTOR in peripheral blood between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 时间 | p-PI3K | p-AKT | p-mTOR |
|-----|----|-----|------------------------|------------------------|------------------------|
| 观察组 | 43 | 治疗前 | 0.23±0.07 | 0.36±0.06 | 0.48±0.06 |
| | 43 | 治疗后 | 0.45±0.08 ^a | 0.54±0.08 ^a | 0.72±0.10 ^a |
| | | t值 | 17.831 | 13.011 | 13.185 |
| | | P值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 对照组 | 44 | 治疗前 | 0.25±0.05 | 0.30±0.04 | 0.45±0.07 |
| | 44 | 治疗后 | 0.84±0.12 ^a | 0.72±0.12 ^a | 1.27±0.16 ^a |
| | | t值 | 24.582 | 19.392 | 21.364 |
| | | P值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与观察组比较,^aP<0.05。

3 讨论

PCOS是育龄期女性不孕的常见病因,患者多合并肥胖、胰岛素抵抗及高雄激素血症。目前PCOS的发病机制未完全明确,相关研究认为胰岛素抵抗在疾病的发生中起重要作用,胰岛素抵抗造成的高胰岛素血症不仅影响糖脂代谢、引起肥胖的发生,还能够刺激LH释放增加、阻碍卵泡发育并导致卵巢体积增加、出现多囊卵巢^[10];同时也会抑制性激素结合球蛋白生成并导致游离T水平升高,进而导致高雄激素相关的多毛、痤疮等组织^[11]。因此西医治疗PCOS的常用手段包括生活方式干预、增加胰岛素敏感性、调节月经及促排卵等,但整体疗效并不尽如人意。

近些年中药方剂治疗PCOS的价值受到越来越多关注,该病属于中医“月经过少”、“月经后期”、“闭经”等范畴,中医病机在于“痰瘀互结、滞碍冲任”,痰瘀可存在于人体各个部位,发生于卵巢则为“痰瘀阻滞胞宫”,有学者认为PCOS可称为“胞中脂膜壅塞诸症”,治疗应遵循化痰祛瘀的原则^[12]。出自《金匱要略》的桂枝茯苓丸中桂枝能够温阳化气、茯苓能够健脾化痰,辅助以白芍、牡丹皮、桃仁共奏化痰、化瘀、利水之功效。目前桂枝茯苓丸的临床应用范围包括PCOS、盆腔炎性疾病、痛经等血症证,国内学者的临床研究报道了桂枝茯苓丸治疗PCOS能够调节性激素^[13];另有基础研究证实桂枝茯苓丸显著改善PCOS大鼠的排卵障碍及胰岛素抵抗^[7,14],但该药物的上述改善作用尚缺乏临床研究证据。

根据桂枝茯苓丸治疗PCOS大鼠的相关动物实验结果,激活PI3K/AKT/mTOR信号通路是桂枝茯苓丸改善排卵障碍及胰岛素抵抗的相关分子机

制^[7,14]。PI3K/AKT/mTOR通路是体内介导胰岛素信号转导的重要通路之一,通路中的信号分子发生级联放大的磷酸化能够保证胰岛素正常发挥生物学效应、维持正常的胰岛素敏感性^[15]。与此同时,卵巢中的PI3K/AKT/mTOR通路还调控颗粒细胞的增殖、对卵泡发育具有促进作用^[16]。目前的基础研究证实桂枝茯苓丸激活PI3K/AKT/mTOR通路,与该药物改善排卵障碍及胰岛素抵抗的治疗价值吻合。本研究对PCOS患者外周血中该信号通路的分子表达水平进行了检测,结果显示:使用桂枝茯苓丸治疗的患者p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达水平较高,表明激活PI3K/AKT/mTOR通路可能是桂枝茯苓丸发挥PCOS治疗价值的分子机制。

综上所述,桂枝茯苓丸联合西医药物治疗PCOS能够改善疗效、促进排卵、调节性激素水平及胰岛素抵抗,激活PI3K/AKT/mTOR通路可能是与之相关的分子机制。

参考文献

- [1] Huang S, Du X, Wang R, et al. Ovulation induction and intrauterine insemination in infertile women with polycystic ovary syndrome: A comparison of drugs [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231:117-121.
- [2] Zeng X, Xie YJ, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity [J]. Clin Chim Acta, 2020, 502:214+221.
- [3] 方群英,吴丽敏,孙秀英,等.多囊卵巢综合征不孕患者中医证候分布规律研究[J].时珍国医国药,2018,29(12):3067-3070.
- [4] 晋娜,徐文秀,李长香,等.从标本论治多囊卵巢综合征经验[J].环球中医药,2021,14(4):700-703.
- [5] 欧艳,蒋海微.不同剂量黄体酮胶囊联合桂枝茯苓丸治疗无排卵型月经不凋疗效观察[J].中国妇幼保健,2020,35(19):3669-3671.
- [6] 张盈盈,徐哲昀.桂枝茯苓丸辅助治疗多囊卵巢综合征的Meta分析[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(6):572-578.
- [7] 刘敏,朱鸿秋,李印,等.桂枝茯苓丸调节PI3K/Akt/mTOR通路对PCOS-IR大鼠排卵障碍的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(6):7-14.
- [8] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组.多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J].中华妇产科杂志,2018,53(1):2-6.
- [9] 国家中医药管理局医政司.24个专业105个病种中医诊疗方案(试行版)[M].北京:国家中医药管理局医政司,2011:533-536.
- [10] Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R, et al. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS [J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126(2):183-186.

(下转第204页)

HB-EGF、HDAC3联合LP-PLA2检测对老年冠心病患者PCI治疗预后的评估作用

常向飞* 冯龙 应媛媛

[摘要] **目的** 分析肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)、组蛋白去乙酰化酶3(HDAC3)联合脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)检测对老年冠心病患者经皮冠状动脉介入(PCI)治疗预后的评估作用。**方法** 选取2020年5月至2021年5月期间郑州市第七人民医院接收的92例老年冠心病患者,患者均行PCI治疗,随访12个月,根据治疗后是否发生心血管不良事件(MACE),将患者分为MACE组($n=27$)和非MACE组($n=65$)。使用Logistic回归分析患者PCI术后发生MACE的危险因素,记录HB-EGF、LP-PLA2、HDAC3对PCI术后发生MACE的预测价值。**结果** MACE组与非MACE组的LP-PLA2、HDAC3、HB-EGF水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。多元Logistic回归分析结果显示,血清HB-EGF及LP-PLA2、HDAC3水平是冠心病患者PCI后1年内发生MACE的独立危险因素($P<0.05$)。依据ROC曲线可知,HB-EGF、LP-PLA2联合HDAC3检测PCI术后发生MACE的敏感度和特异度分别为0.862和0.769;AUC=0.859(95% CI: 0.761-0.926),明显高于HB-EGF、LP-PLA2、HDAC3单独检测($P<0.05$)。**结论** HB-EGF、HDAC3联合LP-PLA2检测对老年冠心病患者PCI预后的评估作用显著,可作为预测MACE的重要依据。

[关键词] HB-EGF; HDAC3; LP-PLA2; 老年冠心病

Effect of HB-EGF, HDAC3 combined with LP-PLA2 detection on the prognosis of PCI treatment in elderly patients with coronary heart disease

CHANG Xiangfei*, FENG Long, YING Yuanyuan

(Department of Laboratory Medicine, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450006)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the effects of Heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF), histone deacetylase (HDAC3) combined with lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) detection on the prognosis of elderly patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 92 elderly patients with coronary heart disease received by Zhengzhou Seventh People's Hospital from May 2020 to May 2021 were selected. All patients underwent PCI treatment and were followed up for 12 months. According to whether adverse cardiovascular events (MACE) occurred after treatment, Patients were divided into MACE group ($n=27$) and non-MACE group ($n=65$). Logistic regression was used to analyze the risk factors of MACE after PCI, and the predictive value of HB-EGF, LP-PLA2 and HDAC3 on MACE after PCI was recorded. **Results** There were statistically significant differences in the levels of LP-PLA2, HDAC3, and HB-EGF between the MACE group and the non-MACE group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum HB-EGF, LP-PLA2 and HDAC3 levels were independent risk factors for MACE in patients with coronary heart disease within 1 year after PCI ($P<0.05$). According to the ROC curve, the sensitivity and specificity of HB-EGF, LP-PLA2 combined with HDAC3 in detecting MACE after PCI were 0.862 and 0.768, respectively, and AUC=0.859 (95% CI: 0.761-0.926), which were significantly higher than those of HB-EGF, LP-PLA2 and HDAC3 detection alone ($P<0.05$). **Conclusion** The detection of

基金项目:河南省医学科技攻关计划(LHGJ20201138)

作者单位:郑州市第七人民医院检验科,河南,郑州 450006

*通信作者:常向飞, E-mail:changxiangfei2022@163.com

HB-EGF, HDAC3 combined with LP-PLA2 plays a significant role in evaluating the prognosis of PCI in elderly patients with coronary heart disease, and can be used as an important basis for predicting MACE.

[KEY WORDS] HB-EGF; HDAC3; LP-PLA2; Elderly coronary heart disease

冠心病为临床常见的心血管疾病,是由于冠状动脉腔狭窄,导致的心脏缺血^[1]。临床上主要采用经皮冠状动脉介入(Percutaneous coronary intervention, PCI)治疗,重建冠状动脉管腔,改善血流灌注^[2]。但据朱志坚学者^[3]在稳定性冠心病的研究中发现,PCI通过机械方式改善患者管腔狭窄的情况,但未完全清除导致患者动脉粥样硬化的主要因素。患者在行PCI术后仍可能发生心绞痛等主要心血管不良事件(major adverse cardiac event, MACE)。近些年,生物因子检测对于冠心病的预后作用日益受到关注,此方法具有方便、准确、无创等特点^[4]。肝素结合性表皮生长因子(Heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)属于内皮细胞生长因子,与血管平滑肌增生密切相关。以往研究表明,炎性反应与冠心病的发展有着重要联系,组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase, HDAC3)具有调控内皮炎症的作用,参与动脉粥样硬化的发生^[5]。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2)主要由巨噬细胞分泌,是血管炎性反应的标志物^[6]。本文主要分析HB-EGF、HDAC3联合LP-PLA2检测对老年冠心病患者PCI治疗预后的评估作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月至2021年5月期间郑州市第七人民医院接收的92例老年冠心病患者为研究对象,患者均行PCI治疗,随访12个月,根据治疗后是否发生MACE,将患者分为MACE组($n=27$)和非MACE组($n=65$)。MACE组中男15例,女12例;平均年龄(67.12 ± 2.14)岁;非MACE组中男38例,女27例;平均年龄(68.94 ± 2.94)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:①符合《经皮冠状动脉介入治疗指南》^[7]中关于PCI的治疗指征;②左室射血分数 $>40\%$;③病历资料完整;④无扩张型心肌病、心脏瓣膜疾病等。排除标准:①有心肌梗死病史患者;②严重的意识障碍患者;③严重心、肝、肾等疾病患者。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

血清指标检测:两组患者均在清晨采集空腹静脉血5 mL,进行离心处理(转速为3 000 r/min, 10 min,离心半径:8 cm),凝固分离得到血清。采用全自动生化分析仪(深圳市普康电子有限公司,粤械注准20212220399)检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。采用酶联免疫吸附法检测LP-PLA2、HDAC3及HB-EGF水平,具体步骤严格遵循试剂盒说明书进行。

1.3 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,并用 t 检验;计数资料使用 $n(\%)$ 表示,用 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析PCI术后发生MACE的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析LP-PLA2、HDAC3、HB-EGF对PCI术后发生MACE的预测价值,并计算曲线下面积(AUC),均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCI术后发生MACE的危险因素分析

2.1.1 PCI术后发生MACE的单因素分析

MACE组与非MACE组的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、心力衰竭史、高血压、糖尿病、高脂血症史及TC、TG、HDL-C、LDL-C比较差异无统计学意义($P>0.05$)。MACE组与非MACE组的LP-PLA2、HDAC3、HB-EGF水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.1.2 PCI术后发生MACE的多因素分析

多元Logistic回归分析结果显示,血清HB-EGF及LP-PLA2、HDAC3水平是冠心病患者PCI后1年内发生MACE的独立危险因素($P<0.05$)。见表2、3。

2.2 HB-EGF、LP-PLA2、HDAC3对PCI术后发生MACE的预测价值

ROC曲线可知,HB-EGF、LP-PLA2联合HDAC3检测PCI术后发生MACE的敏感度和特

表1 PCI术后发生MACE的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 univariate analysis of mace after PCI $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

| 因素 | MACE组 (n=27) | 非MACE组 (n=65) | t/χ^2 值 | P值 |
|---------------------|-----------------|------------------|--------------|--------|
| 男女(例) | 15/12 | 38/27 | 0.066 | 0.797 |
| 年龄(岁) | 62.12±2.14 | 61.94±2.94 | 0.288 | 0.774 |
| 吸烟史(例) | 14(51.85) | 29(44.62) | 0.401 | 0.526 |
| 饮酒史(例) | 11(40.74) | 23(35.38) | 0.235 | 0.628 |
| 心力衰竭史(例) | 7(25.93) | 16(24.62) | 0.018 | 0.895 |
| 高血压(例) | 20(74.07) | 42(64.62) | 0.777 | 0.378 |
| 糖尿病(例) | 6(22.22) | 14(21.54) | 0.005 | 0.942 |
| 高脂血症(例) | 9(33.33) | 16(24.62) | 0.733 | 0.392 |
| TC(mmol/L) | 4.22±1.24 | 3.97±1.64 | 0.711 | 0.479 |
| TG(mmol/L) | 1.81±0.62 | 1.69±0.76 | 0.726 | 0.470 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.12±0.23 | 0.97±0.83 | 0.922 | 0.359 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.82±0.89 | 2.51±0.71 | 1.767 | 0.081 |
| LP-PLA2(μ g/L) | 241.61±86.57 | 201.57±64.28 | 2.448 | 0.016 |
| HDAC3(mg/L) | 3.91±0.12 | 2.84±0.87 | 6.346 | <0.001 |
| HB-EGF(ng/L) | 257.41±32.57 | 196.38±25.17 | 9.688 | <0.001 |

表2 变量赋值

Table 2 variable assignment

| 因素 | 变量 | 赋值 |
|-------|---------|-------------|
| X_1 | LP-PLA2 | 实测值 |
| X_2 | HDAC3 | 实测值 |
| X_3 | HB-EGF | 实测值 |
| X_4 | MACE | 0=未发生, 1=发生 |

表3 发生MACE影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 multi factor Logistic regression analysis of influencing factors of mace

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | Wald值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|---------|-------|-------|--------|--------------------|--------|
| LP-PLA2 | 0.006 | 0.003 | 9.824 | 1.005(0.724~1.421) | 0.013 |
| HDAC3 | 5.729 | 1.864 | 8.157 | 0.003(0.000~0.143) | 0.003 |
| HB-EGF | 0.651 | 0.174 | 16.528 | 1.827(1.316~2.424) | <0.001 |

异度明显高于HB-EGF、LP-PLA2、HDAC3单独检测($P<0.05$)。见表4、图1。

表4 HB-EGF、LP-PLA2、HDAC3对PCI术后发生MACE的预测价值

Table 4 predictive value of HB-EGF, Lp-PLA2 and HDAC3 for mace after PCI

| 预测因子 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 |
|----------------------------|-------|-------------|-------|-------|
| HB-EGF | 0.779 | 0.660~0.898 | 0.660 | 0.528 |
| LP-PLA2 | 0.795 | 0.687~0.903 | 0.745 | 0.623 |
| HDAC3 | 0.781 | 0.683~0.879 | 0.681 | 0.585 |
| HB-EGF、LP-PLA2 联合 HDAC3 | 0.859 | 0.761~0.926 | 0.862 | 0.769 |

3 讨论

目前,PCI是冠心病的主要治疗方法之一,PCI是指经心导管技术重建冠状动脉血运,其作为一

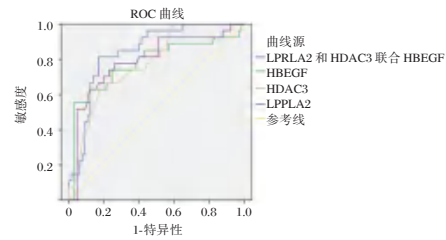


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

种微创技术,能显著减少传统手术给患者带来的损伤,起到扩张管腔、提高心肌供血等作用^[8]。据高立建^[9]在对PCI技术的研究中提出,采取换代抗凝药物、新材料支架等多种措施能预防术后MACE的发生。这些措施虽具有一定的预防效果,但PCI术后出现MACE的老年患者仍较多,严重影响患者的生存质量^[10]。因此,准确预测老年冠心病患者PCI术后MACE的发生情况对患者的预后至关重要。

以往研究显示,冠心病的病理基础主要表现为冠状动脉粥样硬化,在此过程中,血管内皮发生炎症反应导致内皮损伤,大量炎症因子被激活,促使患者病情加重^[11]。近年来大量研究证实HDAC3、LP-PLA2作为参与炎症反应的重要因子,其血清浓度与心血管疾病的发展密切相关^[12]。邓启恒^[13]在80例急性心肌梗死患者PCI术后是否发生MACE的研究中得出,非MACE组的LP-PLA2水平显著低于MACE组,提示LP-PLA2浓度对于预测PCI术后是否发生MACE具有重要意义。本次研究结果说明发生MACE的患者体内炎症反应或应激反应程度明显提升,促进了动脉硬化斑块的不稳定性,导致HDAC3、LP-PLA2水平升高。推测原因在于,HDAC3可作用于磷脂酰肌醇3激酶-干扰素调节因子信号途径,以达到增加半乳糖凝集素9等炎症调节因子表达的作用,促进机体炎症反应^[14];HDAC3通过RNA聚合酶II a和氨基端激酶相互作用后上调非吞噬细胞氧化酶4表达,诱导内皮损伤和炎症反应,增加PCI术后发生MACE的风险。而血浆LP-PLA2主要依靠巨噬细胞分泌,其通过LDL-C相结合而促使卵磷脂分解氧化,从而产生氧化性游离脂肪酸等促使炎症发展的化学产物,诱导相关因子产生泡沫细胞,当大量泡沫细胞聚集在内膜和中膜之间时,泡沫细胞会出现凋亡坏死现象,导致斑块的形成和破裂,易发生MACE^[15]。近年来,关于HB-EGF促进血管平滑肌增殖、迁移等作用不断被报道,HB-EGF的研究受

到临床工作者的高度重视^[16]。本次研究结果提示 HB-EGF 水平可能与冠状动脉狭窄的发展密切相关,是 PCI 术后发生 MACE 的重要危险因素。分析原因在于与 HB-EGF 的表达上调会促使中膜平滑肌细胞迁移到内膜,进一步导致冠状动脉内膜狭窄,从而引起心肌细胞缺血缺氧,出现坏死^[17]。另一方面,据王焕焕^[18]在脓毒症患者的研究中发现,HB-EGF 水平变化不受血压、血脂及血糖等多方面因素影响。进一步分析结果显示,HB-EGF、LP-PLA2 联合 HDAC3 检测 PCI 术后发生 MACE 的敏感度和特异度明显高于三者单独检测。间接证实三者联合检测的预测作用更为显著,三者联合检测评估效果确切。

综上所述,HB-EGF、HDAC3 联合 LP-PLA2 检测对老年冠心病患者 PCI 预后的评估作用显著,可作为预测 MACE 的重要依据。

参考文献

- [1] Sai XY, Gao F, Zhang WY, et al. Combined Effect of Smoking and Obesity on Coronary Heart Disease Mortality in Male Veterans: A 30-year Cohort Study [J]. *Biomed Environm Sci*, 2021, 34(3): 184-191.
- [2] 孔深柯,张学军,王焕东,等.血清 STC-2 和 PAPP-A 及 IGF-1 水平与老年冠心病 PCI 术后再次狭窄的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(10): 1418-1422.
- [3] 朱志坚,王兵,葛玮,等.血清组蛋白去乙酰化酶 3 对稳定性冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗术后主要心血管不良事件的预测价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43(10): 939-943.
- [4] 段志斌,刘晓斌.辅酶 Q10 联合瓣膜术对中重度牙周炎伴冠心病患者炎症因子及血脂水平的影响[J]. *贵州医药*, 2021, 45(2): 277-278.
- [5] 陈力方,王博,王维蓉.组蛋白去乙酰化酶 3 在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(1): 88-97.
- [6] 张振帅,周欣,鲁海琴.脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸水平与青年缺血性卒中相关性[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(5): 648-651.
- [7] 韩雅玲.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)解读[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(22): 5-8.
- [8] Gong ML, Mao Y, Liu JH. Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention for in-stent chronic total occlusion [J]. *Chin med J*, 2021, 134(3): 302-308.
- [9] 高立建,袁晋青.经皮冠状动脉介入治疗技术和器械进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2022, 50(2): 112-116.
- [10] 胡越,沙莉,魏焯.血清 TSH、TGAb、TPOAb 水平及临床特征与急性冠状动脉综合征患者 PCI 术后 MACE 风险的关系[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(3): 334-338.
- [11] YiY, Pei Z, Na X, et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on long-term prognosis of patients with coronary heart disease post-percutaneous coronary intervention [J]. *Elder J cardiol*, 2022, 19(6): 428-434.
- [12] 李文波,孟航.阿托伐他汀强化降脂治疗对心肌缺血病人炎症因子、ox-LDL 和 Lp-PLA2 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(16): 2628-2630.
- [13] 邓启垣,郭志强,李浩平.血小板高反应性、Lp-PLA2 及 GRACE 评分联合评估 AMI 患者急诊 PCI 治疗预后的价值[J]. *岭南心血管病杂志*, 2020, 26(5): 503-506, 524.
- [14] 李珺,李硕硕,彭志鑫,等.小胶质细胞组蛋白去乙酰化酶 3 在低压低氧诱导的氧化应激中的作用[J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43(1): 91-98.
- [15] Ming Y, An XW, Jie JL, et al. Lp-PLA2 and dual antiplatelet agents in intracranial arterial stenosis [J]. *Neurology*, 2020, 94(2): e181-e189.
- [16] 袁梅,刘洋,乔黎,等.表皮生长因子调控核因子 κ B 诱导卵巢上皮性癌紫杉醇耐药的作用及机制[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(2): 151-155.
- [17] 高雪亮,秦立鹏,李永章,等.当归多糖抑制 PI3K/AKT 途径阻碍平滑肌细胞增殖迁移[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(12): 2004-2010.
- [18] 王焕焕,孙建荣,刘文林.脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(6): 494-496.

(上接第 200 页)

- [11] Li Y, Chen C, Ma Y, et al. Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Life Sci*, 2019, 1(228): 167-175.
- [12] 征征,刘艳霞,鲁秋丹,等.518 例多囊卵巢综合征患者的中医证素证候特点及相关性分析[J]. *中医药学报*, 2021, 49(11): 68-72.
- [13] 潘惠兰,戴海青.戴海青教授运用桂枝茯苓丸治疗妇科疾病经验举隅[J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40(1): 82-84.
- [14] 李印,朱鸿秋,刘敏,等.桂枝茯苓丸经 pi3k/akt/mtor 通路调控多囊卵巢综合征模型大鼠的影响[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(11): 2610-2613.
- [15] 高玥,丁锦丽,杨菁,等.PI3K/Akt 信号通路在多囊卵巢综合征发病中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(3): 563-568.
- [16] 李丽华.血清中 IGF-1 及 PI3K/Akt 信号通路在 PCOS 患者体内表达的变化及意义[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(3): 333-336.

HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查中的应用价值

刘红丽¹ 刘智荣² 赵淑芳² 吴楠^{2*}

[摘要] 目的 评估 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查中的参考价值。方法 收集 2019 年 10 月至 2021 年 12 月期间于蚌埠医学院第一附属医院行宫颈病变筛查人员的宫颈脱落细胞学样本 1 637 例,依次行宫颈液基细胞学检测(TCT)、HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测。基于 TCT 诊断结果,将宫颈病变者依年龄分为 ≤ 30 、31~、41~、51~、 ≥ 61 组;依据 TBS 分类标准,将宫颈病变者分为 NILM 组、ASC-US 组、LSIL 组、ASC-H 组、HSIL 组。采用卡方检验方法分析 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查和诊断中的辅助价值。结果 在不同年龄段的宫颈病变患者中,HPV-E6/E7-mRNA 检出率相对于 HPV-DNA 均有增高趋势,差异无统计学意义($P>0.05$);NILM 组 HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率显著低于 HPV-DNA 阳性检出率,差异有统计学意义($\chi^2=100.453, P<0.05$);ASC-US、LSIL、ASC-H、HSIL 组中,HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率均高于 HPV-DNA,差异无统计学意义($P>0.05$);HPV-E6/E7-mRNA 检测的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于 HPV-DNA,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。结论 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查中均有一定的应用价值,但 HPV-E6/E7-mRNA 检测的参考价值更高。

[关键词] HPV-E6/E7-mRNA; HPV-DNA; 宫颈病变; 早期筛查

Application value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA detection in cervical lesion screening

LIU Hongli¹, LIU Zhirong², ZHAO Shufang², WU Nan^{2*}

(1. Department of Gynecological Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233000; 2. Anhui Clinical and Preclinical Key Laboratory of Respiratory Disease, Molecular Diagnosis Center, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, China, 233000)

[ABSTRACT] **Objective** To evaluate the reference value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA detection in cervical lesion screening. **Methods** From October 2019 to December 2021, 1 637 cervical exfoliated cytology samples were collected from the personnel who underwent cervical lesion screening in the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College. Cervical liquid-based cytology testing (TCT), HPV-E6/E7-mRNA and HPV-DNA testing were performed sequentially. Based on the results of TCT diagnosis, the patients with cervical lesions were divided into ≤ 30 , 31~, 41~, 51~, and ≥ 61 groups according to age. According to the TBS classification standard, patients with cervical lesions were divided into NILM group, ASC-US group, LSIL group, ASC-H group, and HSIL group. The chi-square test was used to analyze the auxiliary value of HPV-E6/E7-mRNA and HPV-DNA detection in the screening and diagnosis of cervical lesions. **Results** In patients with cervical lesions of different age groups, the detection rate of HPV-E6/E7-mRNA tended to increase

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项(2019b12030010);蚌埠医学院第一附属医院新技术项目(2018094);蚌埠医学院自然科学研究重点项目(2021byzd039)

作者单位:1. 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤妇科,安徽,蚌埠 233000

2. 蚌埠医学院第一附属医院分子诊断中心,呼吸系病临床基础安徽省重点实验室,安徽,蚌埠 233000

*通信作者:吴楠, E-mail:bbmcwunan@163.com

compared with HPV-DNA, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The positive detection rate of HPV-*E6/E7*-mRNA in NILM group was significantly lower than that of HPV-DNA, and the difference was statistically significant ($\chi^2=100.453$, $P<0.05$). In ASC-US, LSIL, ASC-H, and HSIL groups, the positive detection rate of HPV-*E6/E7*-mRNA was higher than that of HPV-DNA, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of HPV-*E6/E7*-mRNA detection were significantly higher than that of HPV-DNA, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Both HPV-*E6/E7*-mRNA and HPV-DNA detection have certain application value in the screening of cervical lesions, but the reference value of HPV-*E6/E7*-mRNA detection is higher.

[KEY WORDS] HPV-*E6/E7*-mRNA; HPV-DNA; Cervical diseases; Early screening

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,由于疾病复发和晚期诊断,使其成为全球妇科癌症相关死亡的主要因素^[1]。最新统计数据显示,2007~2016年间侵袭性宫颈癌相关死亡人数约34.2万/年,50岁以上患者死亡率呈逐年下降趋势(每年下降约1%),但50岁以下患者死亡率未出现明显变化^[2]。我国近年来宫颈癌的发病率和死亡率亦呈现上升趋势^[3]。根据2022年“中国国家癌症中心”的统计数据,我国宫颈癌的发病率约17.69/10万,死亡率达3.36/10万^[4]。人类乳头瘤病毒(Human Papilloma Virus, HPV)感染是宫颈癌发生的主要诱因^[5],HPV-DNA检测联合宫颈液基细胞学检测(Thinprep Cytologic Test, TCT)成为目前宫颈病变筛查较为常用的手段。HPV编码基因包括两个区,即早期区(*E1*、*E2*、*E4*、*E5*、*E6*、*E7*、*E8*)基因和晚期区(*L1*和*L2*),其中*L1*序列相对保守,是目前HPV-DNA检测产品的主要检测靶点,但在宫颈病变由低级别发展成为癌的过程中,*L1*序列可能会丢失,从而导致漏诊事件的发生^[6]。由*E6*和*E7*编码的蛋白在宫颈上皮癌变中扮演重要角色,其主要通过抑制p53和Rb(两种抑癌蛋白)的功能而发挥作用。因此,HPV-*E6/E7*-mRNA的过表达是提示细胞发生高级别病变的重要信号,其与“宫颈病变”的相关性相较于HPV-DNA更强^[7]。本研究旨在进一步评估两种指标在宫颈病变筛查中的应用价值,为我国宫颈癌的防治工作提供参考和依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年10月至2021年12月于蚌埠医学院第一附属医院行宫颈病变筛查的1637例患者作为研究对象,年龄(42.8 ± 10.3)岁,纳入标准:

①进行TCT、HPV-DNA、HPV-*E6/E7*-mRNA三项检测②既往无宫颈手术史。排除标准:妊娠期女性。所有研究对象均对本研究知情同意,本研究经院医学研究伦理委员会批准。

1.2 TCT检测

采用广州安必平公司提供的专用宫颈刷置于宫颈口,顺时针旋转4~6周以获取足量细胞,将采集的样本放置于专用固定液中,依次行震荡30s、4200 r/min(离心半径15cm)离心5min、弃上清,获取细胞沉淀物,加入适合缓冲液后置于漩涡混合器上震荡30秒,制成细胞悬液,通过自动制片机行沉降式制片、晾干、染色,由病理医师进行阅片。依据TBS(The Bethesda System)分类标准,诊断结果分为:正常或炎性病变(Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM),不明意义的非典型鳞状上皮细胞(Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASC-US),鳞状上皮内低度病变(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL),不排除高度上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞(Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL, ASC-H),鳞状上皮内高度病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL),鳞状细胞癌(Squamous Cell Carcinoma, SCC)等类型。

1.3 HPV-*E6/E7*-mRNA表达检测

采用郑州科蒂亚公司提供的HPV-*E6/E7*-mRNA检测试剂盒和分支链DNA信号扩增技术,经过杂交捕获,信号放大,冷光仪检测等,依据光信号强弱判定宫颈分泌物及上皮细胞样本中是否存在HPV-*E6/E7*-mRNA过表达。

1.4 HPV-DNA检测

采用广州安必平公司提供的HPV-DNA检测试剂盒和PCR-反向点杂交技术,经核酸提取,PCR

扩增,杂交和显色等,行宫颈分泌物及上皮细胞样本中 HPV-DNA 28 型检测,检测结果可分为高危型(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 型),疑似高危型(26、53、66 型)和低危型(6、11、40、42、43、44、54、61、81、83 型)三种类型。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件进行分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。以细胞病理学检查结果为标准,计算不同检验方法的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄段宫颈病变者中 HPV-E6/E7-mRNA、HPV-DNA 检测结果分析

各年龄组 HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率均有高于 HPV-DNA 的趋势,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随年龄的增加,HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率和 HPV-DNA 阳性检出率呈现先升高后降低的趋势。见表 1。

表 1 各年龄段宫颈病变者 HPV-E6/E7-mRNA、HPV-DNA 检测结果比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of HPV-E6/E7 mRNA and HPV-DNA Detection Results of Cervical Lesions in Different Ages [$n(\%)$]

| 年龄分组 (岁) | n | HPV-E6/E7-mRNA | | HPV-DNA | | χ^2 值 | P 值 |
|----------|----|----------------|----------|----------|----------|------------|-------|
| | | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | | |
| ≤30 组 | 19 | 4(21.1) | 15(78.9) | 5(26.3) | 14(73.7) | 0.146 | 0.703 |
| 31~40 组 | 63 | 11(17.5) | 52(82.5) | 15(23.8) | 48(76.2) | 0.775 | 0.379 |
| 41~50 组 | 77 | 12(15.6) | 65(84.4) | 18(23.4) | 59(76.6) | 1.490 | 0.222 |
| 51~60 组 | 43 | 6(14.0) | 37(86.0) | 10(23.3) | 33(76.7) | 1.229 | 0.268 |
| ≥61 组 | 14 | 3(21.4) | 11(78.6) | 5(35.7) | 9(64.3) | 0.700 | 0.403 |

表 2 宫颈病变级别与 HPV-E6/E7-mRNA、HPV-DNA 阳性检出率的相关性分析 [$n(\%)$]

Table 2 Correlation analysis of the cervical lesion grade and the positive detection rate of HPV-E6/E7-mRNA and HPV-DNA [$n(\%)$]

| TCT 分组 | n | HPV-E6/E7-mRNA | | HPV-DNA | | χ^2 值 | P 值 |
|----------|-------|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|--------|
| | | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | | |
| NILM 组 | 1 421 | 1 086(76.4) | 335(23.6) | 836(58.8) | 585(41.2) | 100.453 | <0.001 |
| ASC-US 组 | 64 | 16(25.0) | 48(75.0) | 23(35.9) | 41(64.1) | 1.807 | 0.179 |
| LSIL 组 | 116 | 14(12.1) | 102(87.9) | 17(14.7) | 99(85.3) | 0.335 | 0.563 |
| ASC-H 组 | 20 | 3(15.0) | 17(85.0) | 6(30.0) | 14(70.0) | 1.290 | 0.256 |
| HSIL 组 | 16 | 3(18.8) | 13(81.2) | 7(43.8) | 9(56.2) | 2.327 | 0.127 |

表 3 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测对宫颈病变诊断参考价值的比较

Table 3 Comparison of the reference values of the HPV-E6/E7-mRNA and HPV-DNA tests for the diagnosis of cervical lesions

| 指标 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 漏诊率(%) | 误诊率(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | 总体符合率(%) |
|----------------|---------------|-------------------|--------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------|
| HPV E6/E7 mRNA | 83.3(180/216) | 76.4(1 086/1 421) | 16.7(36/216) | 23.6(335/1 421) | 35.0(180/515) | 96.8(1 086/ 1122) | 77.3(1 266/1 637) |
| HPV DNA | 75.5(163/216) | 58.8(836/1 421) | 24.5(53/216) | 41.2(585/1 421) | 21.8(163/748) | 94.0(836/889) | 61.0(999/1637) |
| χ^2 值 | 4.090 | 100.453 | 4.090 | 100.453 | 26.702 | 8.889 | 102.127 |
| P 值 | 0.043 | <0.001 | 0.043 | <0.001 | <0.001 | 0.003 | <0.001 |

2.2 宫颈病变级别与 HPV-E6/E7-mRNA、HPV-DNA 阳性检出率的相关性分析

NILM 组 HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率显著低于 HPV-DNA,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其余各组中 HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率相对于 HPV-DNA 均有增高趋势,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测对宫颈病变诊断参考价值的比较

HPV-E6/E7-mRNA 检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、总体符合率显著高于 HPV-DNA,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05); HPV-E6/E7-mRNA 检测的漏诊率和误诊率显著低于 HPV DNA,差异有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 3。

3 讨论

HPV 感染与宫颈癌的发生、发展密切相关,因此,HPV 感染检测亦成为宫颈癌筛查的主要手段^[8]。目前 HPV 种类已鉴定出 100 余种,依据致癌能力不同,分为低危和高危两种类型,其中高危

型 HPV(尤其是 HPV-16、18 型)的持续感染是诱导宫颈癌发生的主要原因^[9]。尽管 HPV-DNA-L1 片段检测有助于诊断 HPV 感染,但其感染后的致癌性却难以判断。基于 HPV-E6/E7 片段在宫颈细胞癌变中的关键作用及其在整合细胞内的持续存在,相对于 HPV-DNA 检测,HPV-E6/E7-mRNA 表达检测对宫颈病变的诊断具有更强的参考价值。

本研究发现,在不同年龄阶段的宫颈病变患者中,HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测结果与 Dominik P^[10]等的报道一致。亦有研究提示,高年龄段患者 HPV-E6/E7-mRNA 检出率高于低年龄段患者^[11],但本研究发现,≥61 岁年龄组患者 HPV-E6/E7-mRNA 检出率仅为 78.6%,略低于其他各年龄组,该差异有可能是因为本研究中该组样本量过少(14 例)而导致的统计偏差,有待于后续扩大样本量进一步验证。

在 TCT 检测结果为炎症或正常的患者中,本研究显示,HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率(23.6%)显著低于 HPV-DNA (41.2%) ($P < 0.001$),其与 Baron 等^[12]和林晓虹等^[13]的报道一致。本现象可能是由于 HPV 感染属于非持续性或一过性感染,HPV-E6/E7 片段尚未整合至宫颈细胞基因组中,导致其未能有效转录和表达。在 TCT 检测结果与既往的研究报道基本一致^[14],提示 HPV-E6/E7-mRNA 检测较 HPV-DNA 检测在宫颈病变诊断中具有更高的参考价值。随着宫颈病变病理级别的升级,HPV-E6/E7-mRNA 阳性检出率呈现先升高后降低的趋势,本研究结果与田莉等^[15]的报道不相符,分析其原因可能为:一方面可能由于样本量过少(ASC-H 组仅 20 例,HSIL 组仅 16 例)而导致的统计结果偏差;另一方面可能由于 TCT 诊断结果与病理活检结果存在差异。

本研究中 HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测的灵敏度、特异度的比较结果与陈丹等^[16]的研究报道较一致,提示 HPV-E6/E7-mRNA 阳性患者发生宫颈病变的风险较大,而 HPV-E6/E7 mRNA 阴性患者可能为一过性 HPV 感染,发生宫颈病变的风险较小。本研究结果亦显示,HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测的阳性预测值、阴性预测值的比较结果与梁海燕等^[17]和 Yang 等^[18]的研究报道一致,提示针对于宫颈疾病的筛查和诊断,HPV-E6/E7-mRNA 检测相对于 HPV-DNA 具有更高的参考价值。

综上所述,本研究结果提示,HPV-E6/E7-mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈病变筛查和诊断中均有一定的参考价值,但 HPV-E6/E7-mRNA 检测较 HPV-DNA 具有更高的灵敏度、特异度,阳性预测值和阴性预测值,提示其有望成为宫颈病变诊断和筛查的更有效指标。

参考文献

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J, Clin, 2021, 71: 209-249.
- [3] 王瑾瑶,张年萍,白志强,等. 1993-2017 年中国宫颈癌发病率和死亡率长期趋势的年龄-时期-队列模型分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(13): 1564-1568.
- [4] RS Zheng, SW Zhang, HM Zeng, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Nat Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [5] Yuan Y, Cai X, Shen F, et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer [J]. Cancer Lett, 2020, 497: 243-254.
- [6] 张博,张颖,牛力春,等. 液基细胞学联合 HPV mRNA 检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(1): 118-122.
- [7] Gupta SM, Warke H, Chaudhari H, et al. Human Papillomavirus E6/E7 oncogene transcripts as biomarkers for the early detection of cervical cancer [J]. J Med Virol, 2022, 94(7): 3368-3375.
- [8] 高佩佩,彭婷,吴鹏. 宫颈癌临床研究进展[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5): 7-12.
- [9] Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53 [J]. Nature, 2016, 529(7587): 541-545.
- [10] Dominik P, Sonja MK, Anna L, et al. Sensitivity and specificity of HR HPV E6/E7 mRNA test in detecting cervical squamous intraepithelial lesion and cervical cancer [J]. Ginekol Pol, 2019, 90(2): 66-71.
- [11] 聂小倩,张维娜,张盛苗,等. 人乳头瘤病毒 E6/E7 信使核糖核酸表达与宫颈病变病理级别相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(4): 40-44.
- [12] Baron C, Henry M, Tamalet C, et al. Relationship between HPV 16, 18, 31, 33, 45 DNA detection and quantitation and E6/E7 mRNA detection among a series of cervical specimens with various degrees of histological lesions [J]. J Med Virol, 2015, 87(8): 1389-1396.

游离三碘甲状腺原氨酸与急性脑卒中预后的关系

刘北彦^{1*} 李林² 崔焕喜³ 白立炜¹

[摘要] **目的** 探讨急性脑卒中患者入院时血清甲状腺激素浓度与临床特征和功能结局的关系。**方法** 选取2018年6月至2021年6月间入住新乡医学院第一附属医院的427例急性脑卒中患者,入院时评估血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4),入院时使用美国国立卫生研究院急性脑卒中量表(NIHSS)和出院时使用改良的Rankin量表(mRS)评估神经系统严重程度和预后情况。**结果** 预后良好组251例,预后不良组176例,两组年龄、性别、FT3、血脂、房颤、心源性中风、NIHSS评分、血糖及PVH分级比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。采用Cox比例风险模型分析,年龄、FT3、NIHSS评分是影响患者预后的危险因素($P<0.05$)。FT3预测急性脑卒中预后曲线下面积(AUC)为0.915,灵敏度为0.928,特异度0.887。根据入院时血清FT3水平的四分位数对患者进行分组,Q1、Q2、Q3及Q4患者中性别、血脂异常频率、年龄、NIHSS评分、PVH分级、房颤和心源性中风亚型比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。以血清FT3水平处于最高四分位数(Q4)区间的患者为参考,将随访期间预后情况(0~2分=0,3~6分=1)作为因变量纳入Cox回归模型中,血清FT3水平处于最低,与Q2、Q3相比较,FT3四分位数区间(Q1)的患者的频率明显更高,差异具有统计学意义($P<0.05$);在校正风险因素和合并症后,其他两组(Q2、Q3)与最高四分位数(Q4)组患者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 入院时血清FT3是评价急性脑卒中后临床严重程度、功能结果和死亡率的有效指标之一,其预后价值值得进一步研究。

[关键词] 急性脑卒中;甲状腺激素;游离三碘甲状腺原氨酸;脑卒中结局

Relationship between free triiodothyronine and prognosis of acute stroke

LIU Beiyang^{1*}, LI Lin², CUI Huanxi³, BAI Liwei¹

(1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College · Henan Key Laboratory of Nerve Repair, Xinxiang, Henan, China, 453100; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College · Henan Key Laboratory of Nerve Repair, Xinxiang, Henan, China, 453100; 3. Department of Neurointerventional, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College · Henan Key Laboratory of Nerve Repair, Xinxiang, Henan, China, 453100)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the relationship between serum thyroid hormone concentration with clinical characteristics and functional outcomes in patients with acute stroke. **Methods** Retrospectively enrolled 427 acute stroke patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from June 2018 to June 2021, Serum thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) were assessed upon admission, used the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission and the modified Rankin Scale (mRS) on discharge to assess the severity of the nervous system and prognosis. **Results** There were 251 cases in the good prognosis group and 176 cases in the poor prognosis group, there were significant differences in age, gender, FT3, blood lipid, atrial fibrillation, cardiogenic stroke, NIHSS score, blood sugar and PVH grade between the two groups ($P<0.05$). The Cox proportional hazards model was used to analyze, and age, FT3 and NIHSS score were the risk factors affecting prognosis ($P<$

基金项目:1.河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190463);河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20190440)

作者单位:1.新乡医学院第一附属医院内分泌科·河南省神经修复重点实验室,河南,新乡 453100

2.新乡医学院第一附属医院神经内科·河南省神经修复重点实验室,河南,新乡 453100

3.新乡医学院第一附属医院神经介入科·河南省神经修复重点实验室,河南,新乡 453100

*通信作者:刘北彦, E-mail:liubeiyang20022@163.com

0.05). The area under the curve (AUC) of FT3 in predicting the prognosis of acute stroke was 0.915, the sensitivity was 0.928, and the specificity was 0.887. Patients were grouped according to the quartiles of serum FT3 levels at admission, and there were statistically significant differences in gender, dyslipidemia frequency, age, NIHSS score, PVH grade, atrial fibrillation and cardiogenic stroke subtype among Q1, Q2, Q3 and Q4 patients ($P < 0.05$). Taking the patients whose serum FT3 level was in the highest quartile (Q4) interval as a reference, the prognosis during the follow-up period (0-2 points=0, 3-6 points=1) was included in the Cox regression model as the dependent variable, the serum FT3 level was at the lowest, and the frequency of patients in the FT3 quartile interval (Q1) was significantly higher compared with Q2 and Q3, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); after adjusting for risk factors and comorbidities, the other two group (Q2, Q3) had no statistical significance compared with the highest quartile (Q4) group ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum FT3 on admission is one of the effective indicators to evaluate clinical severity, functional outcome and mortality after acute stroke, and its prognostic value and potential therapeutic utility deserve further study in future studies.

[KEY WORDS] Acute ischemic stroke; Thyroid hormone; Free triiodothyronine; Stroke outcome

急性脑卒中属于突发的脑血管循环障碍性疾病,是患者由于各种诱因导致脑动脉狭窄、闭塞或者破裂,导致血液不能流入大脑,从而形成急性的脑血管循环障碍引起脑组织损伤的一组疾病。准确预测急性脑卒中预后对于患者早期功能恢复、确定出院时间具有重要意义^[1-2]。甲状腺疾病是心脑血管疾病的已知危险因素。甲状腺是人体重要的内分泌、代谢器官,其处于异常状态时往往可引发高血压、糖尿病等影响脑卒中的危险因素,从而促进脑卒中发生^[3]。最近的研究表明^[4],甲状腺激素水平可以预测败血症、心肌梗塞和心力衰竭等危重疾病的临床结果。同时甲状腺激素能够穿过血脑屏障并影响神经发生、细胞分化和髓鞘形成。研究表明^[5],血清甲状腺激素浓度与急性脑卒中的临床严重程度呈负相关,此外,甲状腺激素给药已被证明可在急性脑卒中中发挥神经保护作用。然而,甲状腺激素与急性脑卒中结果之间的关联尚未完全阐明。本研究旨在检查入院时包括促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)在内的甲状腺激素的血清浓度是否与急性脑卒中患者的临床特征和功能结果相关,报道如下。

1 方法

1.1 对象

选取2018年6月至2021年6月间于新乡医学院第一附属医院神经科住院的427例急性脑卒中患者,其中男264例,女163例;平均年龄(74.1±10.6)岁;纳入标准:①急性脑卒中诊断标准符合第四次全国脑血管病会议修订的诊断标准^[6];②既往

无甲状腺功能异常史;③临床资料齐全。排除标准:①近期使用甲状腺相关药物;②以往有甲状腺相关疾病史;③伴有精神、心理疾病,无法正常沟通者。在分析之前,所有患者记录和信息都被匿名化。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者家属已签署知情同意书。

1.2 方法

对所有受试者进行脑计算机断层扫描以排除脑或蛛网膜下腔出血;使用弥散加权磁共振成像(Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, MRI)确认梗塞;使用MR血管造影术进行颅动脉检查;根据急性脑卒中治疗(Treatment of acute stroke, TOAST)亚型^[6]分类确定中风亚型;缺血性卒中分为心源性或非心源性(例如腔隙性、动脉粥样硬化)^[6]。入院时使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[7]评估急性脑卒中病情严重程度,总分42分,0~1分为正常或近乎正常,2~4分轻度卒中,5~15分为中度卒中,16~20分为中重度卒中,21~42分重度卒中;在出院时使用改良的Rankin量表(Improved Rankin scale, mRS)^[8]评估患者预后情况,预后良好定义为mRS评分为0~2,预后不良定义为评分3~5或死亡(mRS评分为6)。

1.3 临床信息和甲状腺功能测量

入院时采集静脉血5 mL,应用离心机离心,转速3 500 r/min, 10 min,离心半径9 cm,采取上清液,使用电化学发光免疫分析法(RocheDiagnostics, 德国)测定TSH、FT3和FT4的血清水平。

缺血性中风的危险因素包括年龄、高血压、房颤、血脂异常、吸烟和缺血性急性脑卒中或缺血性

心脏病史。高血压定义为缺血性中风急性期后收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或入院前使用抗高血压药物^[9], 房颤由入院时和/或住院期间发生阵发性房颤时使用心电图确诊, 血脂异常定义为空腹血浆胆固醇水平 ≥ 220 mg/dL, 空腹血浆甘油三酯水平 ≥ 150 mg/dL^[9], 或入院前使用降脂药物, 既往缺血性中风定义为既往诊断和治疗过缺血性中风, 既往缺血性心脏病被定义为之前存在心肌梗塞和/或心绞痛确诊和治疗。

1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 正态分布计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 两两间使用 *t* 检验, 组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验; 计数数据采用 *n*(%) 表示, 并采用 χ^2 检验; 使用受试者操作特征 (ROC) 曲线确定用于区分每个连续变量的预后良好组和预后不良组的最佳截止点, 将单变量分析中 $P < 0.05$ 的潜在变量输入 Cox 回归模型, 以确定变量是否与不良结果独立相关, 数据表示为具有 95% 置信区间 (CI) 的优势比 (OR)。根据入院血清 FT3 值将患者分组, 使用 Cox 回归模型评估每个 FT3 四分位数与 mRS 分数分布之间的关联; 均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

预后良好组 251 例, 预后不良组 176 例。两组年龄、性别、FT3、血脂、房颤、心源性中风、NIHSS 评分、血糖及 PVH 分级比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 TSH、FT4 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 急性脑卒中患者出院结果的相关因素 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

Table 1 Factors associated with discharge outcomes in patients with acute stroke $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

| 项目 | 预后良好 (n=251) | 预后不良 (n=176) | <i>t</i> / χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|
| 年龄(岁) | 69.2±9.8 | 79.5±12.6 | 9.490 | 0.001 |
| 男性 | 188(75.0) | 101(57.3) | 14.508 | 0.001 |
| 女性 | 63(25.0) | 75(42.7) | | |
| FT3(pg/mL) | 2.71±0.71 | 2.14±0.54 | 8.982 | 0.001 |
| FT4(ng/dL) | 1.23±0.34 | 1.19±0.13 | 1.486 | 0.138 |
| TSH(mIU/L) | 2.28±1.42 | 2.56±1.57 | 4.397 | 0.055 |
| 高血压 | 192(76.4) | 125(71.0) | 1.619 | 0.203 |
| 血脂异常 | 123(49.0) | 63(35.8) | 7.341 | 0.006 |
| 房颤 | 64(25.5) | 85(48.3) | 23.667 | 0.001 |
| 血糖(mg/dL) | 123.6±41.9 | 146.1±56.9 | 4.705 | 0.001 |
| 缺血性心脏病 | 31(12.4) | 23(13.1) | 0.048 | 0.826 |
| 抽烟 | 101(40.2) | 55(31.3) | 3.605 | 0.057 |
| 既往急性脑卒中 | 67(23.1) | 54(30.7) | 0.810 | 0.367 |
| 心源性中风 | 63(26.7) | 78(44.3) | 17.277 | 0.001 |
| 入院时 NIHSS 评分 | 3.1±0.8 | 9.8±2.1 | 46.025 | 0.001 |
| 静脉注射 r-tPA | 11(4.4) | 13(7.4) | 1.759 | 0.128 |
| PVH 分级 | 1.1±0.6 | 2.1±1.4 | 10.076 | 0.001 |

2.2 血清 FT3 与患者预后的相关性

采用 Cox 比例风险模型分析, 年龄、FT3、NIHSS 评分是影响患者预后的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 FT3 对急性脑卒中预后的预测价值

FT3 预测急性脑卒中预后曲线下面积 (AUC) 为 0.915, 灵敏度为 0.928, 特异度 0.887。见图 1。

2.4 比较 FT3 水平四分位数分组后的患者临床特征

根据入院时血清 FT3 水平的四分位数对患者进行分组, Q1、Q2、Q3 及 Q4 患者中性别、血脂异常频率、年龄、NIHSS 评分、PVH 分级、房颤和心源性中风亚型比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不良预后结果预测因子的 Cox 回归分析

Table 2 Cox regression analysis of predictors of adverse outcomes

| 变量 | β 值 | 标准差 | χ^2 值 | RR 值 | 95% CI | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|-----------|-------|------------|------|-----------|------------|
| 年龄>80 岁 | 0.058 | 0.016 | 6.826 | 4.12 | 2.11~8.56 | 0.001 |
| 男性 | 0.166 | 0.017 | 1.351 | 1.27 | 0.89~2.61 | 0.506 |
| FT3<2.30(pg/mL) | 0.082 | 0.034 | 8.135 | 2.92 | 1.64~5.32 | 0.001 |
| 血脂异常 | 2.514 | 0.571 | 0.624 | 0.90 | 0.54~1.92 | 0.629 |
| 房颤 | 1.611 | 0.731 | 0.887 | 0.93 | 0.51~2.11 | 0.613 |
| 血糖>124(mg/dL) | 1.333 | 0.534 | 3.459 | 3.25 | 1.89~5.94 | 0.001 |
| 抽烟 | 0.863 | 0.417 | 0.513 | 0.82 | 0.47~1.73 | 0.714 |
| 既往急性脑卒中 | 1.128 | 0.421 | 8.724 | 1.89 | 1.01~3.57 | 0.037 |
| 心源性急性脑卒中 | 0.885 | 0.374 | 0.671 | 0.95 | 0.43~1.96 | 0.628 |
| 入院时 NIHSS 评分 ≥ 8 分 | 1.125 | 0.746 | 9.254 | 12.9 | 6.98~25.7 | 0.001 |
| 静脉注射 r-tPA | 2.087 | 0.412 | 0.439 | 0.85 | 0.41~1.85 | 0.682 |
| PVH 等级 \geq III | 1.068 | 0.157 | 1.027 | 1.31 | 0.74~2.65 | 0.474 |

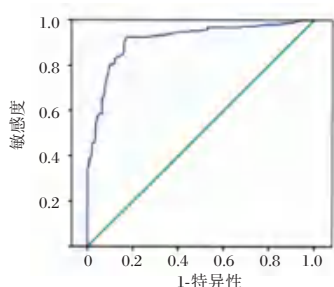


图1 FT3对急性脑卒中预后的预测价值分析

Figure 1 Analysis of the predictive value of FT3 on the prognosis of acute stroke

2.5 FT3四分位数对不良结局的预测因素分析

以血清FT3水平处于最高四分位数(Q4)区间的患者为参考,将随访期间预后情况(0~2分=0,3~6分=1)作为因变量纳入Cox回归模型中,血清FT3水平处于最低,与Q2,Q3相比较,FT3四分位数区间(Q1)的患者的频率明显更高,差异具有统计学意义($P<0.05$);在校正风险因素和合并症后,其他两组(Q2,Q3)与最高四分位数(Q4)组患者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 根据FT3水平四分位数分组后的患者临床特征 [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

Table 3 Clinical characteristics of patients grouped according to the quartile of FT3 level [$(\bar{x}\pm s), n(\%)$]

| 项目 | Q1(n=109) | Q2(n=106) | Q3(n=108) | Q4(n=104) | t/χ^2 值 | P值 |
|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | 79.9±9.7 | 74.4±11.5 | 73.0±11.2 | 66.2±11.2 | 28.31 | 0.001 |
| 男性 | 47(43.1) | 64(60.3) | 72(66.7) | 81(77.9) | 28.691 | 0.001 |
| 女性 | 62(56.8) | 42(39.7) | 36(33.3) | 23(22.1) | | |
| FT3(pg/mL) | 1.71±0.42 | 2.34±0.11 | 2.71±0.12 | 3.18±0.15 | 719.43 | 0.001 |
| FT4(ng/dL) | 1.20±0.23 | 1.22±0.28 | 1.22±0.21 | 1.23±0.29 | 0.26 | 0.821 |
| TSH(mIU/L) | 2.91±1.76 | 2.49±1.56 | 2.31±1.08 | 1.86±0.88 | 10.72 | 0.597 |
| 高血压 | 75(68.8) | 79(74.5) | 82(75.9) | 81(77.8) | 2.569 | 0.462 |
| 血脂异常 | 31(28.4) | 52(49.1) | 50(48.0) | 53(50.9) | 14.084 | 0.002 |
| 房颤 | 51(46.8) | 38(35.8) | 34(31.5) | 26(25.0) | 11.866 | 0.007 |
| 血糖(mg/dL) | 138.6±52.6 | 134.1±49.7 | 128.1±45.2 | 130.6±47.1 | 0.94 | 0.514 |
| 缺血性心脏病 | 12(11.0) | 15(14.2) | 13(12.0) | 14(13.5) | 0.580 | 0.900 |
| 抽烟 | 39(35.7) | 37(34.9) | 38(35.1) | 42(40.4) | 0.897 | 0.825 |
| 既往急性脑卒中 | 14(12.8) | 13(12.3) | 15(13.8) | 9(8.7) | 1.553 | 0.670 |
| 心源性中风 | 49(45.0) | 36(34.0) | 27(25.0) | 29(27.9) | 11.442 | 0.001 |
| 入院时NIHSS评分 | 12.5±2.4 | 4.2±1.0 | 3.1±0.7 | 3.6±0.8 | 1075.93 | 0.001 |
| 静脉注射r-tPA | 7(6.4) | 6(5.6) | 6(5.6) | 6(5.8) | 0.89 | 0.993 |
| PVH分级 | 2.1±0.8 | 1.1±0.2 | 1.2±0.3 | 1.8±0.5 | 96.21 | 0.001 |

表4 FT3四分位数对不良结局的预测因素分析

Table 4 Predictors of FT3 quartile for adverse outcomes

| 因素 | 未校正 | | | 校正后 | | |
|----|-----------|------------------|-------|-----------|-----------------|-------|
| | β 值 | HR(95%CI)值 | P值 | β 值 | HR(95%CI)值 | P值 |
| Q1 | 1.763 | 9.17(4.96~22.51) | 0.001 | 2.134 | 2.85(1.44~6.31) | 0.011 |
| Q2 | 0.311 | 2.58(1.31~5.94) | 0.015 | 0.428 | 1.31(0.79~2.68) | 0.453 |
| Q3 | 0.394 | 1.38(0.81~2.72) | 0.401 | 0.257 | 1.19(0.64~2.43) | 0.588 |

3 讨论

本研究评估了急性脑卒中患者血清TSH、FT3和FT4值与临床表现和患者预后的关联,发现较低的FT3值与出院时不良预后相关,在调整风险因素和合并症后,这种影响仍然显著。此外,FT3值对预后的不利影响随着FT3值的降低而增加。相比之下,FT4和TSH水平均与入院时的急性脑卒中严重程度或出院时的预后无关。

据报道,低血清FT3浓度可独立预测重症患者的不良临床结果^[10]。一项针对缺血性和出血性

急性脑卒中患者的研究发现,低于参考范围的总FT3浓度可独立预测1个月和1年的死亡率^[11]。研究显示,在129例急性脑卒中患者中,较低的血清FT3浓度会影响出院预后结局;但是在对其他已知的急性脑卒中结果预测因素(如急性脑卒中严重程度)进行校正后,此关联性减弱^[12]。本研究结果也表明FT3(而非FT4或TSH)与不良预后独立相关,且采用Cox比例风险模型分析,年龄、FT3、NIHSS评分是影响患者预后的危险因素。在没有原发性甲状腺疾病的情况下,急性疾病可导致FT4到FT3的外周转化降低,这表明FT3可能是急性疾病的预后危险因素。ROC曲线分析表明,预测出院不良预后的FT3截断值为2.30 pg/mL,处于正常参考范围,同时观察到与FT3值相关的恶化效应支持使用FT3作为功能结果。

一些机制可以解释患者急性脑卒中预后不佳和血清FT3较低之间所存在的关联,例如急性脑

卒中后继发性脑损伤:体外研究报道,FT3通过转录和非转录机制对神经元和神经胶质细胞中的谷氨酸毒性发挥保护作用^[13],而在局灶性缺血模型中,FT3的给药可通过抑制微血管周围星形细胞尾足中水通道蛋白4的表达,从而减轻梗死和相关水肿。FT3是血清总三碘甲状腺原氨酸的生理活性形式。FT3测定的优点是不受其结合蛋白质浓度和结合特性变化的影响,一般临床上,FT3水平升高,提示甲状腺功能亢进;FT3水平下降,提示甲状腺功能减退^[14-15]。因此,可以推测FT3低的患者在急性脑卒中后可能会经历神经保护作用降低和继发性脑损伤增加,导致预后较差。本次研究显示,根据入院时血清FT3水平的四分位数对患者进行分组,Q1、Q2、Q3及Q4患者中性别、血脂异常频率、年龄、NIHSS评分、PVH分级、房颤和心源性中风亚型比较差异具有统计学意义。因此,本研究推测患者若处于低FT3可能在急性脑卒中后抑制内源性脑修复系统,从而导致功能结果较差。

综上所述,入院时血清FT3是评价急性脑卒中后临床严重程度、功能结果和死亡率的有效指标之一,其预后价值值得进一步研究。

参考文献

- [1] 陆敏艳,路阳,杨俊,等. 甲状腺功能正常的急性缺血性脑卒中患者甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(2): 203-205.
- [2] 商娜,刘慧珍,李芳,等. 甲状腺激素水平、TOAST分型与急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(12): 40-45+51.
- [3] 瞿准,赵建华,王超,等. 甲状腺激素在急性脑卒中患者中的应激变化及与预后的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(12): 1801-1804.
- [4] 毛蕾,李澎,陈晓晗,等. 血清 AB₂(1-42)、tau 蛋白及甲状腺激素水平对缺血性卒中后认知障碍发生的预测价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(7): 385-389.
- [5] 唐颖. 缺血性脑卒中患者颈动脉斑块稳定性与血清促甲状腺激素的关系[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(60): 78.
- [6] 李峥嵘,刘芸芸,季永欣. 动态检测甲状腺激素水平在急性脑卒中的应用价值[J]. 现代实用医学, 2019, 31(3): 334-336.
- [7] 王大力,赵晓晶,张江,等. 急性生理学及慢性健康状况评分 II 和美国国立卫生研究院卒中量表评分对急性脑梗死患者预后评估的价值[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(4): 251-253.
- [8] 张磊(整理),刘建民(整理). 改良 Rankin 量表[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
- [9] 瞿准,赵建华,王超,等. 甲状腺激素在急性脑卒中患者中的应激变化及与预后的关系[J]. 河北医药, 2020, 42(12): 1801-1804.
- [10] 徐婧涵,何欣威,李强,等. 甲状腺相关激素及抗体与缺血性脑卒中患者静脉溶栓的预后相关性研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2020, 40(4): 478-483.
- [11] 汪文月,刘海莉,刘方,等. D-二聚体联合游离三碘甲状腺原氨酸对急性心肌梗死预后的预测价值研究[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(5): 408-413.
- [12] Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit [J]. *Metabolism*, 2005, 56(37): 239-244.
- [13] Adomas Bunevicius, Vytenis Deltuva, Sarunas Tamasauskas, et al. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study: clinical article [J]. *Neurosurg*, 2013, 118(79): 1279-1287.
- [14] Meyer S, Schuetz P, Wieland M, et al. Low triiodothyronine syndrome: a prognostic marker for outcome in sepsis? [J]. *Endocrine*, 2011, 39(14): 167-174.
- [15] Clúdia Beatriz Nedel Mendes-de-Aguiar, Ricardo Alchini, et al. Thyroid hormone increases astrocytic glutamate uptake and protects astrocytes and neurons against glutamate toxicity [J]. *Neurosci. Res*, 2008, 86(23): 3117-3125.

(上接第 208 页)

- [13] 林晓红,陈柳,高亚娟,等. HPV E6/E7 mRNA 和 DNA 分型检测在宫颈病变筛查中的临床价值[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(8): 865-869.
- [14] Tewari P, White C, Kelly L, et al. Clinical performance of the Cobas 4800 HPV test and the Aptima HPV assay in the management of women referred to colposcopy with minor cytological abnormalities [J]. *Diagn Cytopathol*, 2018, 46(12): 987-992.
- [15] 田莉,陈文,骆元斌,等. HPV E6/E7 mRNA 与 HPV E6/E7 DNA 在筛查宫颈鳞状上皮内病变中的应用价值[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(12): 2300-2304.
- [16] 陈丹,张晓兰,周淑君. 宫颈癌患者 HPV-E6/E7mRNA HPV-DNA 检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4808-4811.
- [17] Sharma B, Lakhanpal V, Singh K, et al. Evaluation of HPV E6/E7 mRNA Detection in Clinically Suspected Cases of Cervical Cancer with Abnormal Cytology: Time to Upgrade the Screening Protocols [J]. *J Lab Physicians*, 2022, 14(3): 336-342.
- [18] Yang Z, Zhu W, Liu Y, et al. Performance of Aptima HPV E6/E7 mRNA Test for Detection of Cervical Lesions in a Large Chinese Population [J]. *Iran J Public Health*, 2022, 51(11): 2549-2554.

血清淀粉样蛋白 A 在 972 例 EB 病毒感染儿童中的临床意义

王新颖¹ 王鹏² 徐伟¹ 万吉云³ 季莹莹¹ 张志军¹ 赵书平^{1*}

[摘要] 目的 探讨血清淀粉样蛋白 A (SAA) 对 EB 病毒 (EBV) 感染儿童诊断的临床意义。方法 选取 2019 年 1 月到 12 月在泰安市中心医院确诊的 972 例 EBV 感染的儿童作为实验组, 并同时选择 200 例随机抽取的健康体检儿童作为对照组, 在 EBV 感染儿童入院后抽取空腹的静脉血, 分别检测全血 SAA、CRP 和 EBV-DNA。分析 SAA、CRP 在 EBV 感染儿童及健康对照组中的含量变化, 以及 EBV 感染儿童中病毒载量与 SAA 浓度的变化趋势。结果 EBV 感染儿童组的 SAA 及 CRP 水平显著高于健康对照组 ($Z=-16.01$ 、 -11.18), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); EBV 感染儿童组的 SAA 的阳性率 (71.7%) 明显高于 CRP 的阳性率 (39.8%) ($\chi^2=200.4$), 差异有统计学意义 ($P<0.05$); EBV 低载量组儿童的 SAA 浓度高于高载量组 ($Z=-2.46$), 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 在 EBV 感染诊断中 SAA 的敏感性要优于 CRP, SAA 的检测可以作为诊断儿童感染 EBV 的一个重要的指标。

[关键词] EB 病毒; 血清淀粉样蛋白 A; 超敏 C 反应蛋白; 病毒载量

Clinical application of serum amyloid A in 972 children with Epstein-Barr virus infection

WANG Xinying¹, WANG Peng², XU Wei¹, WAN Jiyun³, JI Yingying¹, ZHANG Zhijun¹, ZHAO Shuping^{1*}
(1. Department of Laboratory Medicine, Tai'an City Central Hospital, Tai'an, Shandong, China, 271000; 2. Department of Laboratory medicine, Licheng People's Hospital, Jinan, Shandong, China, 250000; 3. Department of Gastroenterology Surgery, Tai'an City Central Hospital, Tai'an, Shandong, China, 271000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of serum amyloid A (SAA) in the diagnosis of Epstein-Barr virus (EBV) infected children. **Methods** A total of 972 children with EBV infection diagnosed in Tai'an Central Hospital from January to December 2019 were selected as the experimental group, and 200 randomly selected healthy children were selected as the control group. Fasting venous blood was drawn from EBV-infected children after admission, and whole blood SAA, CRP and EBV-DNA were detected. The content changes of SAA and CRP in EBV-infected children and healthy controls, as well as the trend of viral load and SAA concentration in EBV-infected children were analyzed. **Results** The levels of SAA and CRP in EBV infected children were significantly higher than those in the healthy controls ($Z=-16.01$ 、 -11.18), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of SAA in EBV infected children (71.7%) was higher than that of CRP (39.8%) ($\chi^2=200.4$), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The SAA concentration of children in the EBV low load group was higher than that in the high load group ($Z=-2.46$), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The sensitivity of SAA in the diagnosis of EBV infection is better than that of CRP, and the detection of SAA can be used as an important indicator for the diagnosis of EBV infection in children.

[KEY WORDS] EBV; Serum amyloid A; C-reactive protein; Viral load

基金项目:上海市“科技创新行动计划”产学研医合作领域项目(17DZ1930300)

作者单位:1. 泰安市中心医院检验科, 山东, 泰安 271000

2. 济南市历城区人民医院检验科, 山东, 济南 250000

3. 泰安市中心医院胃肠外科, 山东, 泰安 271000

*通信作者:赵书平, E-mail:dczhshp@126.com

血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 是一类多基因编码的多形态蛋白家族,属于组织淀粉样蛋白 A 的前体物质^[1-2],主要由肝脏合成,正常情况下,其在血液中的含量很少,作为一种急性期反应蛋白,当机体发生炎症、感染、烧伤或者组织损伤等的应激状态时,SAA 水平会在 5~6 小时内迅速升高^[3-5]。EBV 是一种常见的人类 γ -型疱疹病毒,人群感染率超过了 90%,该病毒可侵袭 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和 NK 细胞,是一种致肿瘤性病毒,与多种恶性肿瘤等疾病的发生密切相关^[6-8],并且 EBV 感染在不同地区阳性率和疾病特征有所不同^[9]。而 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染患儿全血中 SAA 的检测及不同载量组中 SAA 的比较少有报道。本研究通过对 EBV 感染儿童 SAA 及 CRP 水平的检测及不同载量组中 SAA 的检测浓度的变化比较,探讨 SAA 在 EBV 感染儿童中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 1 月至 2019 年 12 月在泰安市中心医院确诊为 EBV 感染的儿童 972 例,其中男童 578 例,占 59.5%,女童 394 例,占 40.5%,平均年龄 (4.26±4.15) 岁。随机抽取的体检健康儿童为对照组,共 200 例,其中男童 116 例,占 58%,女童 84 例,占 42%,平均年龄 (4.07±3.06) 岁。

EBV 感染的儿童纳入标准:临床出现发热、淋巴结肿大、咽炎或不明原因皮疹的患儿,同时用荧光定量 PCR 检测患儿静脉血液中 EBV-DNA 为阳性者。排除标准:合并 EBV 以外的细菌、病毒、支原体、衣原体感染者,其既往合并有先天性或继发性免疫抑制或缺陷病、肥胖、糖尿病、肾病、心血管疾病、恶性肿瘤等慢性病的患儿排除。本研究均经本人或者监护人同意,经伦理学委员会批准同意。

1.2 方法

在 EBV 感染儿童组入院后抽取空腹的静脉血,分别检测全血 SAA、CRP 和 EBV-DNA。健康对照组同样方法抽血送检。应用 Ottoman 全自动特定蛋白即时检测分析仪采用胶乳增强免疫比浊技术检测 SAA 及 CRP,使用的试剂是上海奥普生物医药有限公司生产的:SAA 及 CRP 定量检测试剂盒。SAA 正常参考范围为 0~10 mg/L,阳性标准

为 >10 mg/L。CRP 正常参考范围为 0~9 mg/L,阳性标准为 >9 mg/L。将 972 例 EBV 感染儿童的病毒载量以含量中位数 6.96×10^3 IU/mL 为界点^[10],将患儿分为低病毒载量组和高病毒载量组,每组各 486 例。

用荧光定量 PCR 检测血液中的 EBV-DNA 载量,EBV 核酸检测试剂盒购于中山大学达安基因股份有限公司,按试剂说明书设置待测样本,阴阳质控品和阳性定量参考品,仪器为高通量 PCR 扩增仪 ViiA7DX。

1.3 统计分析

采用 SPSS 23 软件进行数据分析;服从正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验,结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,偏态分布的计量资料则采用 Mann-Whitney U 检验比较组间差异,结果以中位数和四分位数间距表示;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 EBV 感染儿童与健康对照组临床资料比较

两组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 感染 EBV 与健康对照组一般临床资料比较
[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

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

| 分组 | n | 年龄 | 性别 | |
|--------------|-----|-----------|-----------|-----------|
| | | | 男 | 女 |
| EBV 感染组 | 972 | 4.26±4.15 | 578(59.5) | 394(40.5) |
| 健康对照组 | 200 | 4.07±3.06 | 116(58.0) | 84(42.0) |
| t/χ^2 值 | | 0.31 | | 0.15 |
| P 值 | | 0.76 | | 0.70 |

2.2 EBV 感染儿童 SAA、CRP 浓度检测结果与健康对照组的比较

两组儿童的 SAA 及 CRP 水平比较,EBV 感染组 > 健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); EBV 感染儿童的 SAA 的阳性率 > CRP 的阳性率,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、3。

2.3 EBV 高、低载量组儿童的 SAA 浓度检测结果比较

EBV 高、低载量组儿童的 SAA 浓度检测结果比较,低载量组 > 高载量组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表2 EBV感染儿童组与健康儿童组SAA、CRP浓度比较
[M(P25, P75)]

Table 2 Comparison of SAA and CRP concentration between EBV infected children and healthy children
[M(P25, P75)]

| 分组 | n | SAA 浓度(mg/L) | CRP 浓度(mg/L) |
|---------|-----|---------------------|------------------|
| EBV 感染组 | 972 | 35.43(6.59, 145.66) | 6.58(2.63, 19.6) |
| 健康对照组 | 200 | 3.11(1.82, 4.94) | 2.40(1.02, 4.65) |
| Z 值 | | -16.01 | -11.18 |
| P 值 | | 0.00 | 0.00 |

表3 EBV感染儿童组的SAA与CRP阳性率比较[n(%)]
Table 3 Comparison of positive rates of SAA and CRP in children with EBV infection [n(%)]

| 检测指标 | 阳性 | 阴性 |
|------------|-----------|-----------|
| SAA | 697(71.7) | 275(28.3) |
| CRP | 387(39.8) | 585(60.2) |
| χ^2 值 | | 200.4 |
| P 值 | | 0.00 |

表4 EBV高、低载量组儿童的SAA浓度检测结果比较
[M(P25, P75)]

Table 4 Comparison of SAA concentration between low load group and high load group [M(P25, P75)]

| 组别 | n | SAA 浓度(mg/L) |
|------|-----|---------------------|
| 低载量组 | 486 | 44.50(7.39, 171.17) |
| 高载量组 | 486 | 28.45(6.09, 116.06) |
| Z 值 | | -2.46 |
| P 值 | | 0.01 |

3 讨论

在我国等亚洲国家原发EBV感染多发生在儿童时期,其引起的呼吸道感染是儿童常见的病毒性疾病之一^[11-12],故临床上的早期识别诊断至关重要。SAA作为一种炎性标志物,在许多疾病中会有升高^[13-17],特别是对病毒性感染疾病的诊断具有更好的敏感性和特异性。目前在EBV感染儿童血液中及不同EBV载量组中检测SAA浓度做比较的报道甚少。在本次研究结果中显示,EBV感染儿童的SAA浓度升高明显高于健康对照组,此结果再次证实了SAA可作为疾病诊断的一个重要指标。有研究发现外周血EBV-DNA载量可反应病毒与机体免疫之间的平衡性^[18],EBV-DNA载量与外周血中异常淋巴细胞比值有相关性^[19],患者的转氨酶和乳酸脱氢酶水平随EBV-DNA载量增加而升高^[20]。而本研究结果发现,EBV低载量组SAA浓度高于高载量组,随着EBV病毒载量的增多SAA浓度水平有所降低。此结果可能与机体感

染EBV后表现出的两个时期:潜伏期与裂解期有关,由于个体差异和不同健康状态,EBV表现出多种不同的感染状态,同时机体免疫系统会产生不同的免疫和炎症反应^[21]。由此提示SAA升高可以作为EBV早期感染的一个重要指标。

CRP是一种急性时相反应蛋白,是机体在应激状态下由肝细胞合成,当机体受到炎症刺激时会引起其水平升高^[22],并且已经广泛应用于临床评估炎症程度。本实验研究结果显示,EBV感染的儿童SAA及CRP的浓度明显高于健康对照组,但是SAA的阳性率明显高于CRP的阳性率,由此提示,在EBV感染诊断中SAA的敏感性要优于CRP。此研究结果与费凤英等^[23]发现相一致。

综上所述,SAA作为一种炎症标志物,对EBV感染疾病的诊断比CRP具有更高的敏感性,EBV低载量组SAA水平高于高载量组,为临床诊断EBV早期感染提供更好的依据。而且SAA的检测方便,用血量少,更易于临床医师和患者接受。随着对SAA的不断认识及研究,它在各种急、慢性疾病的诊断的判断上会有更广阔的应用价值。

参考文献

- [1] Sun L, Ye RD. Serum amyloid A1: Structure, function and gene polymorphism[J]. Gene, 2016, 583(1): 48-57.
- [2] Sack GH Jr. Serum Amyloid A (SAA) Proteins[J]. Subcell Biochem, 2020, 94: 421-436.
- [3] Ye RD, Sun L. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation[J]. Leukoc Biol, 2015, 98(6): 923-929.
- [4] De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(17): 1725-1755.
- [5] 柏居林, 孙巨军. 血清淀粉样蛋白A、降钙素原、C-反应蛋白及白细胞计数联合检测在儿童下呼吸道感染诊断中的应用价值[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(8): 1075-1077.
- [6] 麻婷婷, 许四宏, 周海卫. EB病毒实验室检测技术研究进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 12(11): 1587-1590.
- [7] Klein G. Tumor Associations of EBV--Historical Perspectives[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2015, 390(Pt 1): 17-22.
- [8] 张文娟, 李莉娟, 赵叶梅, 等. 恶性肿瘤中PD-L1表达与EB病毒感染相关性研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25, (21): 4212-4217.
- [9] Wang XY, Wang Y, Wu GC, et al. Sequence analysis of Epstein-Barr virus EBNA-2 gene coding amino acid 148-487 in nasopharyngeal and gastric carcinomas[J]. Virol J, 2012, 21: 9: 49.

(下转第221页)

去腐生新膏联合 rh-bFGF 对肛瘻患者术后创面愈合、炎症因子和 VEGF 表达的影响

阿提干·阿帕尔¹ 于丹丹¹ 刘扬^{2*}

[摘要] **目的** 探究去腐生新膏联合重组人碱性成纤维细胞生长因子(rh-bFGF)对肛瘻患者术后创面愈合、炎症因子和血管生长因子(VEGF)表达的影响。**方法** 选取2019年1月至2021年12月于新疆医科大学第一附属医院行肛瘻手术的患者288例,按治疗方法分成对照组($n=136$)和观察组($n=152$)。对照组患者给予去腐生新膏,观察组在对照组的基础上联合 rh-bFGF 治疗。比较两组治疗前、治疗7 d、14 d后的炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)]、血管生长因子(VEGF)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平、创面愈合情况;对比两组治疗后创面愈合时间及不良反应发生率。**结果** 治疗后,观察组 IL-1 β 与 TNF- α 水平明显低于对照组,而 VEGF 与 TGF- β_1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=7.676$ 、 22.880 、 5.081 、 16.064 、 2.563 、 8.749 、 2.49 、 3.260 ; P 均 <0.05)。观察组创面愈合率、肉芽组织生长评分以及 VAS 评分均明显优于对照组,差异有统计学意义($t=4.447$ 、 5.654 、 22.512 、 3.048 、 3.127 、 13.247 ; P 均 <0.05)。观察组创面愈合时间明显短于对照组,差异有统计学意义($t=3.434$, $P<0.05$)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.030$, $P>0.05$)。**结论** 去腐生新膏联合 rh-bFGF 可有效改善肛瘻患者术后创面愈合情况,且临床应用安全性高,其作用原理可能与降低创面炎症因子与 VEGF 表达水平有关。

[关键词] 去腐生新膏; rh-bFGF; 创面愈合; 炎症因子; VEGF

Effect of Qufu Shengxin Ointment combined with RH-BFGF on postoperative wound healing, inflammatory factors and VEGF expression in patients with anal fistula

ATIGAN·Apaer¹, YU Dandan¹, LIU Yang^{2*}

(1. Outpatient Surgery (Anorectal Department), The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054; 2. Anorectal Department, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China, 830054)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of Qufu Shengxin Ointment combined with RH-BFGF on postoperative wound healing, inflammatory factors and VEGF expression in patients with anal fistula. **Methods** A total of 288 patients who underwent anal fistula surgery in our hospital from January 2019 to December 2021 were selected and divided into the control group ($n=136$) and the observation group ($n=152$) according to treatment methods. Patients in the control group were treated with Qufushengxin ointment, and patients in the observation group were treated with rh-bFGF on the basis of the control group. The levels of inflammatory factors [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor (TNF- α)], vascular growth factor (VEGF), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and wound healing were compared between the two groups before treatment, 7 d and 14 d after treatment. The wound healing time and incidence of adverse reactions were compared between the two groups after treatment. **Results** After treatment, the levels of IL-1 β and TNF- α in

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C332)

作者单位:1.新疆医科大学第一附属医院门诊外科(肛肠科门诊),新疆,乌鲁木齐 830054

2.新疆医科大学第一附属医院肛肠科,新疆,乌鲁木齐 830054

*通信作者:刘扬, E-mail:liuyang13285@163.com

the observation group were significantly lower than those in the control group, while the levels of VEGF and TGF- β 1 were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=7.676, 22.880, 5.081, 16.064, 2.563, 8.749, 2.49, 3.260; P<0.05$). The wound healing rate, granulation tissue growth score and VAS score in the observation group were significantly better than those in the control group ($t=4.447, 5.654, 22.512, 3.048, 3.127, 13.247; P<0.05$). The wound healing time in the observation group was significantly shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ($t=3.434, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.030, P>0.05$). **Conclusion** Qufu Shengxin Ointment combined with rh-bFGF can effectively improve the wound healing of patients with anal fistula after surgery, and has high safety in clinical application. Its mechanism of action may be related to reducing the expression levels of wound inflammatory factors and VEGF.

[KEY WORDS] Qufu Shengxin Ointment; rh-bFGF; Wound healing; Inflammatory cytokines; VEGF

肛瘘的治疗主要依赖手术^[1]。由于手术治疗会留下开放性的伤口,术后的排便刺激、发炎等症状不利于创面愈合,导致患者护理时间增加、经济负担增大、疼痛加剧等一系列的问题,影响其预后^[2]。为了促进患者术后康复,应注重创面修复。去腐新生膏由于其祛瘀活血生肌,消除腐肉之功,可用于创面伤口治疗,但效果欠佳^[3],因此,寻找更有效的治疗方式对肛瘘患者手术后创面恢复至关重要。重组人碱性成纤维细胞生长因子(Recombinant human basic fibroblast growth factor, rh-bFGF),属于多功能细胞生长因子,常被应用于外科创口修复,效果显著^[4]。然而,目前国内外相关报道仍相对较少,基于此,本研究选用去腐生新膏联合rh-bFGF对肛瘘患者进行手术后创面治疗,探究其对术后创面愈合、炎性因子和血管生长因子(vascular growth related factors, VEGF)表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月于新疆医科大学第一附属医院行肛瘘手术的患者288例,按治疗方法分成对照组($n=136$)和观察组($n=152$)。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②符合肛瘘相关诊断标准^[5];③在本院行肛瘘手术且术后住院者;④患者临床资料完整,且对本研究知情同意。排除标准:①对本研究所用药物过敏或者存在手术禁忌症者;②有严重的精神类疾病或者心理障碍不能配合治疗者;③伴随癌性肛病、肛裂等其它疾病;④哺乳期、妊娠期患者;⑤术后感染者;⑥合并肝肾等脏器功能异常者。观察组男112例,女40例,平均年龄(45.49 ± 13.75)岁;病程平均(12.43 ± 3.49)月。对照组男86例,女50例,

平均年龄(46.73 ± 13.68)岁;病程平均(12.74 ± 3.65)月。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),本研究经医院医学伦理会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 对照组

对照组给予去腐生新膏治疗。术前要求患者进行饮食管理。给予口服致泻药物或者机械性肠道准备等方式进行备肠。医生根据患者具体情况选择麻醉方式与手术体位。术前均给予抗生素。采用探针与亚甲蓝双氧水染色法确认内口与肛瘘管走向,手术首选低位切开、高位挂线。后续拆线时机、拆线操作与给药等由手术医师根据情况而定。术后第一天由护理人员进行给药,开始时每日换药2次,后续视病情适当减少至每日1次。给药操作:去腐生新膏外用,取适量涂于创面。给药后根据创面伤口情况进行包扎。

1.2.2 观察组

观察组在对照组的基础上联合rh-bFGF治疗。在给药之前将rh-bFGF(生产企业:南海郎肽制药有限公司,批准字号:国药准字S20143008,规格:35 000单位/瓶)与去腐生新膏按照3:1的比例进行混合,搅拌均匀后取适量药物涂于创面处。

1.3 观察指标

1.3.1 炎症因子、VEGF与转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)水平比较^[3-4]

于治疗前、治疗7 d、14 d后分别采用酶联免疫吸附法(厂家:深圳宏盛生物科技有限公司)进行炎症因子水平、VEGF与TGF- β_1 检测,炎症因子包

括 IL-1 β 与 TNF- α 。抽取患者的外周血液 8 mL, 经 3 400 r/min 离心 10 min, 将血清置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。

1.3.2 创面愈合情况

于治疗前、治疗 7、14 d 后分别检查两组创面愈合情况, 肉芽组织生长评分、创面愈合率及视觉疼痛模拟评分 (Visual analogue scale, VAS)^[6]。

①肉芽组织生长评分: 0 分: 肉芽组织创面呈肉红色细颗粒状, 触碰易出血; 1 分: 肉芽组织创面呈暗红色大细颗粒状, 触碰出血不明显; 2 分: 肉芽组织水肿暗红色, 出血不明显; 3 分: 肉芽组织水肿苍白, 出血不明显; 4 分: 肉芽组织暗黑色, 创面暗红色或红黑色, 无出血现象; 5 分: 肉芽组织不生长。

②创面愈合率^[7]: 对患者创面进行拍照, 通过 Motic-Med 6, Photoshop 软件处理照片, 按公式计算创面愈合率, 取两软件所得数值的平均值为最终结果。创面愈合率=(原始创面面积-当天创面面积)/原始创面面积 \times 100%。③创面愈合时间: 记录 2 组术后第一天至创面上皮愈合时间, 要求: 创面上皮完全覆盖, 瘢痕稳定, 1 周内未见溃烂。④VAS 评分: 用于评价患者疼痛情况, 得分越高, 疼痛情况越严重。

1.3.3 不良反应

不良反应包括尿潴留、瘙痒、撕裂痛以及皮肤过敏现象。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计学分析处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 来表示, 行 t 检验; 多组间比较用 F 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症因子与 VEGF、TGF- β 1 含量比较

治疗前, 两组炎症因子、VEGF 与 TGF- β 1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7、14 d 后, 观察组 IL-1 β 、TNF- α 水平明显低于对照组, 而 VEGF 与 TGF- β 1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组创面愈合情况比较

治疗前, 两组肉芽组织生长评分、创面愈合率以及 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 7、14 d 后, 观察组肉芽组织生长评分与 VAS 评分明显低于对照组, 而创面愈合率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组炎症因子、VEGF、TGF- β 1 水平比较

[(ng/L), ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Comparison of levels of inflammatory factors, VEGF and TGF- β 1 between the two groups [(ng/L), ($\bar{x} \pm s$)]

| 指标 | 时间 | 观察组 (n=152) | 对照组 (n=136) | t 值 | P 值 |
|----------------|-----------|---------------------------------|---------------------------------|--------|-------|
| IL-1 β | 治疗前 | 257.36 \pm 25.43 | 256.13 \pm 26.17 | 0.413 | 0.680 |
| | 治疗 7 d 后 | 192.47 \pm 25.16 ^a | 169.75 \pm 24.98 ^a | 7.676 | 0.000 |
| | 治疗 14 d 后 | 61.43 \pm 8.97 ^a | 85.76 \pm 11.25 ^a | 22.880 | 0.000 |
| F 值 | | 3339.709 | 2062.682 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |
| TNF- α | 治疗前 | 183.74 \pm 26.37 | 184.02 \pm 26.92 | 0.089 | 0.929 |
| | 治疗 7 d 后 | 147.76 \pm 26.47 ^a | 163.28 \pm 25.20 ^a | 5.081 | 0.000 |
| | 治疗 14 d 后 | 106.72 \pm 19.26 ^a | 145.17 \pm 21.36 ^a | 16.064 | 0.000 |
| F 值 | | 383.268 | 84.905 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |
| VEGF | 治疗前 | 75.43 \pm 15.37 | 76.21 \pm 14.96 | 0.435 | 0.664 |
| | 治疗 7 d 后 | 103.35 \pm 16.27 ^a | 98.45 \pm 16.12 ^a | 2.563 | 0.011 |
| | 治疗 14 d 后 | 154.75 \pm 17.58 ^a | 136.89 \pm 16.97 ^a | 8.749 | 0.000 |
| F 值 | | 911.350 | 499.856 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |
| TGF- β 1 | 治疗前 | 0.83 \pm 0.12 | 0.82 \pm 0.16 | 0.604 | 0.546 |
| | 治疗 7 d 后 | 0.95 \pm 0.23 ^a | 0.89 \pm 0.17 ^a | 2.493 | 0.013 |
| | 治疗 14 d 后 | 1.12 \pm 0.35 ^a | 1.01 \pm 0.19 ^a | 3.260 | 0.001 |
| F 值 | | 51.013 | 41.580 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组创面愈合情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 指标 | 时间 | 观察组 (n=152) | 对照组 (n=136) | t 值 | P 值 |
|-------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|--------|-------|
| 肉芽组织生长评分(分) | 治疗前 | 1.85 \pm 0.21 | 1.89 \pm 0.65 | 0.718 | 0.473 |
| | 治疗 7 d 后 | 0.74 \pm 0.16 ^a | 0.89 \pm 0.38 ^a | 4.447 | 0.000 |
| | 治疗 14 d 后 | 0.53 \pm 0.19 ^a | 0.66 \pm 0.20 ^a | 5.654 | 0.000 |
| F 值 | | 2168.370 | 287.484 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |
| 创面愈合率(%) | 治疗前 | 10.69 \pm 3.71 | 10.05 \pm 3.48 | 1.505 | 0.134 |
| | 治疗 7 d 后 | 22.07 \pm 8.79 ^a | 20.31 \pm 7.46 ^a | 22.512 | 0.000 |
| | 治疗 14 d 后 | 67.47 \pm 15.37 ^a | 62.04 \pm 14.78 ^a | 3.048 | 0.003 |
| F 值 | | 1257.427 | 1080.732 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |
| VAS 评分(分) | 治疗前 | 7.83 \pm 1.23 | 7.59 \pm 1.40 | 1.452 | 0.148 |
| | 治疗 7 d 后 | 5.31 \pm 1.97 ^a | 6.02 \pm 1.87 ^a | 3.127 | 0.002 |
| | 治疗 14 d 后 | 2.18 \pm 0.59 ^a | 3.41 \pm 0.96 ^a | 13.247 | 0.000 |
| F 值 | | 636.253 | 285.170 | | |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | | |

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组不良反应发生率与创面愈合时间比较

治疗后, 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组创面愈合时间明显短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表3 两组不良反应发生率与创面愈合时间比较 [n(%)]

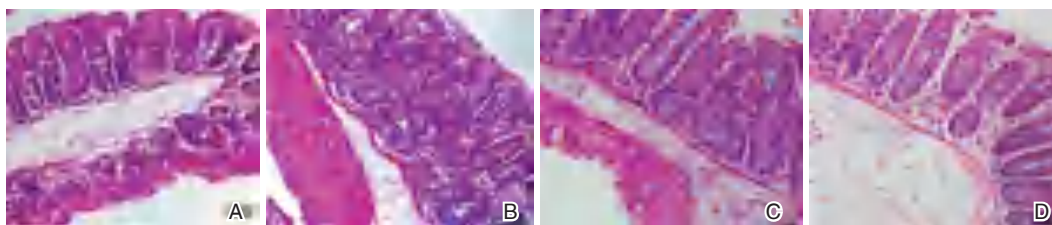
Table 3 Comparison of the incidence of adverse reactions and wound healing time between the two groups [n(%)]

| 组别 | n | 尿潴留 | 瘙痒 | 撕裂痛 | 皮肤过敏 | 总不良反应发生率 | 创面愈合时间(d) |
|------------|-----|---------|---------|---------|---------|----------|------------|
| 观察组 | 152 | 2(1.32) | 3(1.97) | 5(3.29) | 2(1.32) | 12(7.89) | 23.06±4.56 |
| 对照组 | 136 | 1(0.74) | 4(2.94) | 3(2.21) | 2(1.47) | 10(7.35) | 25.07±5.37 |
| χ^2 值 | | | | | | 0.030 | 3.434 |
| P值 | | | | | | 0.863 | 0.001 |

2.4 两组肉芽组织生长形态比较

治疗7 d、14 d后,两组肉芽组织均可见毛细血管扩张,并逐渐形成网状结构,炎性细胞数量降

低,且观察组肉芽组织生长形态明显优于对照组。见图1。



注:A-B分别为对照组治疗7 d、14 d后;C-D分别为观察组治疗7 d、14 d后。

图1 两组肉芽组织生长形态比较 (HE, ×400)

Figure 1 Comparison of granulation tissue growth morphology between two groups (HE, ×400)

3 讨论

肛瘻是指肛管和肛门直肠周围皮肤出现了肉芽肿性异常通道,临床表现为疼痛、流脓、发热红肿等,且无法自愈^[8]。临床上多进行手术治疗,然而,术后创口不做缝合处理,其所在位置又易被污染,对创面愈合后恢复造成了严重的影响。因此,如何解决肛瘻手术后创面愈合问题,加快康复历程成为了临床研究热点。研究认为创面愈合的过程由炎症因子与生长因子等共同参与调节,如IL-1 β 、TNF- α 与VEGF等,其过程极为复杂^[9-10]。目前,临床上有采用中药疗法通过内服或者外用手段进行治疗,有一定的成效,但是仍不够理想。因此,本研究采用去腐生新膏联合rh-bFGF治疗,探究其对肛瘻患者术后创面愈合、炎症因子和VEGF表达的影响。

本研究发现去腐生新膏联合rh-bFGF可有效改善肛瘻患者术后创面愈合情况,加速创面修复,减轻疼痛。与陈向军等^[11]的研究类似。传统中医认为肛瘻手术损害筋脉皮肉,气滞血瘀,因此导致肌肤失养,创面难愈。去腐生肌膏是在珍珠散、生肌红玉膏等传统药方的基础上研制的,方中含有丹参、当归,可补血生肌,紫草、没药等活血祛瘀,珍珠粉、熟石膏等可保护创面水分,生肌敛疮,还

有可解热镇痛的冰片等,诸药合用有活血祛瘀、去腐生肌的效果。现代药理学研究发现,肛瘻手术后血管损坏、肉芽组织老化以等原因使生成因子无法及时运转至创伤部位,使创面难以愈合,如VEGF与TGF- β_1 ^[12-13]。VEGF是特异性较高的促血管内皮细胞生长因子,可增加血管通透性、促进血管形成等。TGF- β_1 可驱化纤维细胞以及炎症细胞向创伤处聚集,诱导肉芽组织生长以及表皮细胞生长,进而加速创面修复。此外,创面愈合还与体内免疫平衡有紧密的联系,发生炎症反应会导致创面愈合时间延长。TNF- α 与IL-1 β 为肛瘻术后常见炎症因子,IL-1 β 可促进内皮细胞与巨噬细胞的生长,活化中性粒细胞,引发炎症反应,影响创面修复^[14]。TNF- α 可聚集、激活炎症细胞,与IL-1 β 联合作用,使炎症反应进一步加重,不利于创面愈合。本研究结果说明去腐生新膏联合rh-bFGF可有效降低肛瘻患者炎症因子水平,并促进生长因子表达。本研究还发现两不良反应比较无明显差异,表明联合治疗不会提升药物的不良反应发生率,联合用药安全性较高。

综上,行肛瘻手术采用去腐生新膏联合rh-bFGF治疗,可有效降低患者炎症因子水平,调节生长因子表达,改善创面愈合状况,加速创面修复,减轻疼痛,且安全性良好。

参考文献

- [1] 李志,冷羽,赖象权,等. 湿润生肌油纱对肛瘘术后创面肉芽组织中血管内皮生长因子、 β 型转化生长因子1信使核糖核酸表达的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(5): 975-976.
- [2] Tarasconi A, Perrone G, Davies J, et al. Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines[J]. World J Emerg Surg, 2021, 16(1):48.
- [3] 黄卫虎,徐燕,孙朝越,等. 四黄油对糖尿病大鼠烫伤创面皮肤组织CD146、VEGF表达及肉芽组织血管密度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(18):4517-4522.
- [4] 赵诚,单苏圆,王未娟. 基于转化生长因子 β 1和血管内皮生长因子研究紫草油促进肛裂术后创面修复的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(6):1137-1140.
- [5] Manipadam JM, SM, Kadmapuzha JM, et al. The Effect of Preoperative Biliary and Pancreatic Drainage on Postoperative Pancreatic Fistula: A Retrospective Cohort Study[J]. Surgery Journal, 2018, 4(1):37-42.
- [6] 李志,冷羽,曹波,等. 湿润生肌膏对肛瘘术后创面肉芽组织中bFGF、TGF- β 1细胞生长因子表达及肉芽生长情况的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3):694-696.
- [7] 李景宇,王梅青,宿佳,等. 益气活血生肌方对高位复杂性肛瘘术后创面愈合的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8):1003-1005.
- [8] 吴成成,谢昌营,罗文兵,等. 肛门洗剂对肛瘘术后患者的临床疗效[J]. 中成药, 2021, 43(11):3252-3254.
- [9] Wang PH, Huang BS, et al. Wound healing[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2):94-101.
- [10] Ridiandries A, Tan JTM, Bursill CA. The Role of Chemokines in Wound Healing[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10):3217.
- [11] 陈向军,吴兴,林欢欢,等. 负载银和重组人碱性成纤维细胞生长因子的甲基丙烯酸酯化明胶水凝胶对兔深II度烧伤创面的影响[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(7):640-649.
- [12] 潘礼刚,刘曼,陈焯,等. 湿润烧伤膏联合重组人碱性成纤维细胞生长因子对浅II度烧伤患者创面肉芽组织HIF-1 α 、VEGF蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23):4478-4482.
- [13] Legrand JMD, Martino MM. Growth Factor and Cytokine Delivery Systems for Wound Healing[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(8):a041234.
- [14] 蒋文峰,马凯,谭琳玲,等. VSD疗法对高位肛周脓肿患者血清IL-1 α 、VEGF及SOD水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(8):1411-1414.
- [10] 王焯,连清荣,许群山,等. 厦门市儿童EB病毒感染情况及病毒载量分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11):2513-2516.
- [11] Cai Q, Chen K, Young KH. Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders [J]. Exp Mol Med. 2015, 47(1):e133.
- [12] 严小梦,叶剑荣,杨芳慧. EB病毒IgG、IgA、IgM抗体和EB-DNA检测在儿童呼吸道感染性疾病中的诊断价值[J]. 实用预防医学, 2015, 22(5):541-543.
- [13] Negreva M, Georgiev S, Prodanova K. Significant Increase in C-Reactive Protein and Serum Amyloid A in the Early Hours of Paroxysmal Atrial Fibrillation [J]. Cardiol Res, 2016, 7(1):1-8.
- [14] Biaoxue R, Hua L, Wenlong G, et al. Increased serum amyloid A as potential diagnostic marker for lung cancer: a meta-analysis based on nine studies [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):836.
- [15] 戴景宽,丁兰,李玮玲. 血清PCT、IL-6、SAA、ESR水平对老年细菌性肺炎的鉴别诊断价值[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(1):95-98+123+145.
- [16] Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, et al. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease [J]. Inflamm Bowel Dis. 2017, 23(1):158-164.
- [17] Abo-Hagar HH, Abo-Elezz AAE, Mehrez M, et al. Diagnostic Efficacy of Serum Amyloid A Protein and Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 in Pediatric Ventilator-Associated Pneumonia[J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(6):503-510.
- [18] Nakai H, Kawamura Y, Sugata K, et al. Host factors associated with the kinetics of Epstein-Barr virus DNA load in patients with primary Epstein-Barr virus infection [J]. Microbiol Immunol, 2012, 56(2):93-98.
- [19] 冉训,卜思红. 异常淋巴细胞与儿童EB病毒感染的相关性分析[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(4):459-460.
- [20] 吴雪梅. EB病毒DNA监测对传染性单核细胞增多症诊断的重要性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10):2280-2281+2286.
- [21] Daskalogianni C, Pyndiah S, Apcher S, et al. Epstein-Barr virus-encoded EBNA1 and ZEBRA: targets for therapeutic strategies against EBV-carrying cancers [J]. J Pathol, 2015, 235(2):334-341.
- [22] 谢永祥,徐佳佳,杨旭. hs-CRP、WBC及PCT检测诊断儿童呼吸道感染[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(1):21-24.
- [23] 费凤英,衣萍,林见敏. 血清淀粉样蛋白A与C反应蛋白联合检测的临床应用价值[J]. 检验医学, 2014, 29(10):1031-1033.

(上接第216页)

HBV DNA 定量与血清学标志物及 CEA、HA 联合检测 HBV 感染的临床价值

郑金萍^{1*} 高勇² 李团团²

[摘要] **目的** 探究乙型肝炎病毒(HBV DNA)定量与血清学标志物及血清癌胚抗原(CEA)、血清透明质酸酶(HA)联合检测 HBV 感染的临床价值。**方法** 选取2019年1月至2021年11月阜南县人民医院收治的慢性乙型病毒性肝炎患者92例作为研究对象,所有患者均行临床乙肝血清学标志物[(包含乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(抗-HBs)、乙肝e抗原(HBeAg)、乙肝e抗体(抗-HBe)、乙肝病毒的核心抗体(抗-HBc)]、CEA、HA以及HBV DNA检测,观察并记录所有患者HBV DNA、CEA、HA的检测结果,比较血清标志物对HBV DNA的检测阳性率,分析HBV DNA定量与血清学标志物及CEA、HA联合检测HBV感染的临床价值。**结果** 92例患者中,HBV DNA阳性患者54例(58.70%),阴性38例(41.30%)。大三阳组患者HBV DNA阳性31/33例(93.94%),小三阳组患者HBV DNA阳性15/31例(48.39%),其他类型组患者HBV DNA阳性3/28例(10.71%)。92例患者CEA水平4.20(3.20,5.30)ng/mL;HA水平分别为112.00(98.00,126.00)ng/mL。HBV DNA阳性组患者CEA、HA水平显著高于HBV DNA阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HBV DNA阳性组中,HBsAg阳性检出率显著高于HBeAg,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关结果显示,患者的HBV DNA定量与CEA、HBsAg、HA指标成正相关关系($P<0.05$)。ROC分析显示:HBV DNA定量与血清学标志物及血清CEA、HA联合检测乙肝病毒感染的AUC=0.985($P<0.05$),诊断敏感度为97.76%。**结论** HBV DNA定量与血清学标志物CEA、HA联合检测在HBV感染诊断中具有较高的应用价值,可起到互补作用,为临床检测提供了新路径。

[关键词] HBV DNA;慢性乙型病毒性肝炎;HA;CEA

The clinical value of HBV DNA quantification, serological markers, CEA and HA in detecting HBV infection

ZHENG Jinping^{1*}, GAO Yong², LI Tuantuan²

(1. Department of Laboratory Medicine, Funan People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236300;

2. Department of Laboratory Medicine, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236300)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the clinical value of HBV DNA quantification, serological markers, CEA and HA in detecting HBV infection. **Methods** 92 patients with chronic hepatitis B admitted to Funan County People's Hospital from January 2019 to November 2021 were selected as the study subjects. All patients were tested for clinical hepatitis B serological markers, CEA, HA, and HBV DNA. The positive rate of HBV DNA detection by serum markers was compared, and the clinical value of HBV DNA quantification combined with serological markers, CEA and HA in the detection of HBV infection was analyzed. **Results** Of the 92 patients, 54 (58.70%) were HBV DNA positive and 38 (41.30%) were negative. 31/33 (93.94%) patients in the big three positive group were positive for HBV DNA, 15/31 (48.39%) patients in the small three positive group were positive for HBV DNA, and 3/28 (10.71%) patients in other types of groups were positive

基金项目:安徽省卫生健康委员会科研计划项目(2020SEY015)

作者单位:1.阜南县人民医院检验科,安徽,阜阳 236300

2.阜阳市第二人民医院检验科,安徽,阜阳 236015

*通信作者:郑金萍, E-mail:18214815166@163.com

for HBV DNA. CEA level in 92 patients was 4.20 (3.20, 5.30) ng/mL; HA levels were 112.00 (98.00126.00) ng/mL. CEA and HA levels in HBV DNA positive group were significantly higher than those in HBV DNA negative group ($P<0.05$). In the HBV DNA positive group, the positive rate of HBsAg was significantly higher than that of HBeAg ($P<0.05$). Spearman correlation results showed that the HBV DNA quantity of patients was positively correlated with CEA, HBsAg and HA ($P<0.05$). ROC analysis showed that AUC of hepatitis B virus infection was 0.985 ($P<0.05$), and the diagnostic sensitivity was 97.76%. **Conclusion** The combined detection of HBV DNA quantitative and serological markers CEA and HA has high application value in the diagnosis of HBV infection, and can play a complementary role, providing a new path for clinical detection.

[KEY WORDS] HBV DNA; Chronic viral hepatitis B; HA; CEA

现阶段,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)患者在世界总人口中约为2.4亿^[1],该病毒存在人体内会反复伤害肝细胞,进而演变为慢性乙型病毒性肝炎,若未及时治疗,会导致患者肝硬化的发生,严重者会导致患者死亡^[1-2]。因此,检测和管理HBV感染对临床患者治疗具有积极的价值。HBV血清学标志物检测和乙肝病毒核糖核酸定量检查(Quantitative detection of HBV, HBV DNA)是目前普遍接受和公认的诊断与判断HBV感染程度及传染性的两种主要方法^[3]。血清透明质酸酶(hyaluronidase, HA)是由间质细胞合成的人体结缔组织基质,有研究表明其可以反映肝细胞是否存在炎症,炎症程度越深,血清HA水平也会随之升高。而血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)作为一种富含多糖的蛋白复合物,可通过激发身体免疫反应,反映肝脏损伤程度^[4-5]。为进一步提高乙肝病毒感染检测的准确性,本研究对HBV DNA定量与血清学标志物及CEA、HA联合检测HBV感染的临床价值进行了分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 基础资料

选取2019年1月至2021年11月阜南县人民医院收治的92例慢性乙型病毒性肝炎患者,男性68例,女性24例;最小年龄21岁,最大年龄68岁,平均(45.38±11.96)岁。本研究经阜南县人民医院伦理委员会批准通过,患者或家属已签署知情同意书。纳入标准:患者均为慢性乙型病毒性肝炎^[6];年龄18岁以上;患者近期均未接受抗病毒治疗;临床病历资料完整者。排除标准:合并严重心、肾、脑等脏器功能损害者;妊娠期或哺乳期妇女;存在神经系统疾病或精神障碍者;无嗜肝病毒感染;伴有恶性肿瘤疾病者;临床依从性差者。

1.2 方法

所有研究对象入院之后,由护理人员在真空采血管中采集空腹肘静脉血5 mL,采用安信AXDD5M离心机(离心半径10 cm)3 500 r/min离心10 min后分离血清,保存待检,保存温度控制在-70℃左右。原装配套厂家试剂盒及A2000全自动化学发光仪进行检验郑州安图生物工程股份有限公司检测患者的乙肝五项,包括乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝表面抗体(hepatitis B surface antibody, 抗-HBs)、乙肝e抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙肝e抗体(HBeAb, 抗-HBe)、乙肝病毒的核心抗体(Core antibody of hepatitis B virus, 抗-HBc)。采用化学发光法测定血清CEA、HA水平,CEA测定所用仪器为罗氏cobas ee602分析仪,试剂是罗氏公司专门提供检测试剂盒,HA所用试剂盒购自郑州安图生物工程股份有限公司。HBV DNA定量检测采用荧光定量PCR技术(西安天隆TL988-IV四通道荧光定量PCR仪及配套试剂)进行检测。

1.3 观察指标

1.3.1 HBV分类评判标准

根据不同血清检测结果将患者分为大三阳、小三阳、其他类型三组,其中大三阳组血清检测结果为(HBsAg、HBeAg、抗HBc阳性),小三阳组血清检测结果为(HBsAg、抗HBe、抗HBc阳性),其他类型血清检测结果为(抗-HBs、抗-HBc阳性,抗-HBs、抗-HBe、抗-HBc阳性,抗-HBc阳性,抗-HBe、抗-HBc阳性,抗-HBs阳性,HBsAg及全阴性等)^[6-7]。

1.3.2 HBV DNA定量评价标准

根据HBV DNA定量检测结果分为HBV DNA阳性和HBV DNA阴性两组,HBV DNA定量评价标准:HBV DNA $<5.0\times 10^2$ copies/mL为阴性,水平 $\geq 5.0\times 10^2$ copies/mL为阳性^[7]。HBV DNA定量结

果以lg copies/mL为单位。

1.3.3 血清学标志物评价标准

HBsAg<0.05 IU/mL为阴性, ≥0.05 IU/mL为阳性^[8];抗-HBs浓度<10.00 mIU/mL为阴性, 抗-HBs浓度≥10.00 mIU/mL为阳性^[8,9];HBeAg<0.30 PEI U/mL为阴性, ≥0.30 PEI U/mL为阳性^[9];抗-HBc<0.70 PEI U/mL为阴性, ≥0.70 PEI U/mL为阳性^[5];抗HBe<0.40 PEI U/mL为阴性, ≥0.40 PEI U/mL为阳性^[5]。

1.3.4 血清CEA、HA的变化趋势

记录并分析所有患者的血清CEA、HA的变化趋势。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。正态计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,行t检验,非正态以四分位数表示,行Mann-WhitneyU检验;计数资料以n(%)表示,行采用 χ^2 检验。采取Spearman相关检验分析HBV DNA与血清HBsAg、CEA、HA之间是否存在相关,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

92例患者根据血清检测结果分为大三阳组33例,男25例,女8例,年龄平均(41.55±11.61)岁;小三阳组31例,男23例,女8例,年龄平均(47.29±11.81)岁;其他类型组28例,男20例,女8例,年龄平均(47.79±11.37)岁。根据HBV DNA定量检测结果分为阴性组(n=38)和阳性组(n=54),阴性组男25例,女13例;年龄平均(48.42±12.14)岁;阳性组男43例,女11例;年龄平均(43.24±11.35)岁。以上各分组基础资料比较(P>0.05),具有可比性。

2.2 所有患者HBV DNA、CEA、HA的检测结果

92例患者中,HBV DNA阳性患者54例(58.70%),阴性38例(41.30%);92例患者CEA水平4.20(3.20, 5.30)ng/mL,其中最大值6.6 ng/mL,最小值1.9 ng/mL。所有患者HA水平分别为

112.00(98.00, 126.00)ng/mL,其中最大值143.00 ng/mL,最小值70.00 ng/mL。

2.3 大三阳、小三阳、其他类型组HBV DNA定量检测结果对比

大三阳组患者HBV DNA阳性31/33例(93.94%),小三阳组患者HBV DNA阳性19/31例(61.29%),其他类型组患者HBV DNA阳性4/28例(14.29%);大三阳组HBV DNA定量检测结果为5.90(4.67, 6.80)lg copies/mL,小三阳组为4.90(3.10, 6.10)lg copies/mL,其他类型组为2.10(1.96, 5.40)lg copies/mL。3组HBV DNA定量检测水平比较(P=0.010)。

2.4 HBV DNA结果与患者CEA、HA对比

HBV DNA阳性组患者CEA、HA水平显著高于HBV DNA阴性组(P<0.05)。见表1。

表1 HBV DNA结果与患者CEA、HA水平的对比
[M(Q1, Q3), ng/mL]

Table 1 Comparison of HBV DNA results with CEA and HA levels of patients [M(Q1, Q3), ng/mL]

| 分组 | n | CEA | HA |
|------------|----|-------------------------------|-------------------------------------|
| HBV DNA 阳性 | 54 | 5.10(3.45, 5.30) ^a | 125.00(113.75, 130.00) ^a |
| HBV DNA 阴性 | 38 | 3.40(3.10, 5.20) | 97.50(88.00, 102.25) |
| Z值 | | 2.901 | 7.468 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 |

2.5 HBsAg、HBeAg阳性检出率与HBV DNA结果对比情况

HBV DNA阳性组中,HBsAg阳性检出率显著高于HBeAg(P=0.000)。见表2。

2.6 HBV DNA定量与血清学标志物及血清CEA、HA的相关性分析

Spearman相关结果显示,患者的HBV DNA定量与血清学标志物及血清CEA、HA指标成正相关关系。见表3。

2.7 HBV DNA定量值与血清学标志物及血清CEA、HA检测乙肝病毒感染的ROC分析

ROC分析显示:HBV DNA定量与血清学标

表2 HBsAg、HBeAg阳性检出率与HBV DNA结果对比 [n(%)]

Table 2 Comparison of HBsAg, HBeAg positive detection rate and HBV DNA results [n(%)]

| 组别 | n | HBsAg | | HBeAg | | χ^2 值 | P值 |
|------------|----|------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | | |
| HBV DNA 阳性 | 54 | 44(81.48) ^a | 10(18.52) | 25(46.30) | 29(53.70) | 14.488 | 0.000 |
| HBV DNA 阴性 | 38 | 20(52.63) | 18(47.37) | 8(21.05) | 30(78.95) | 8.143 | 0.004 |

注:与HBV DNA阴性组比较,^aP<0.05。

表3 HBV DNA定量与血清学标志物及血清CEA、HA的相关性分析

| 指标 | r 值 | P 值 |
|-------|-------|--------|
| CEA | 0.241 | 0.020 |
| HA | 0.857 | <0.001 |
| HBsAg | 0.610 | <0.001 |
| HBeAg | 0.454 | 0.012 |
| 抗-HBs | 0.823 | <0.001 |
| 抗-HBe | 0.312 | 0.018 |
| 抗-HBc | 0.568 | <0.001 |

表4 HBV DNA定量值与血清学标志物及血清CEA、HA检测乙肝病毒感染的ROC分析

| 指标 | AUC | 最佳截距值 | 敏感度(%) | 特异度(%) | 95% CI | P 值 |
|------------|-------|-------|--------|--------|-------------|--------|
| HBV DNA 定量 | 0.815 | 5.25 | 82.23 | 73.38 | 0.784-0.834 | 0.034 |
| 血清学标志物 | 0.862 | 4.69 | 85.77 | 72.52 | 0.788-0.875 | 0.028 |
| 血清CEA、HA | 0.731 | 7.64 | 72.92 | 70.45 | 0.684-0.799 | 0.047 |
| 联合检测 | 0.985 | 3.24 | 97.76 | 76.68 | 0.887-0.991 | <0.001 |

术的进步和医学的发展,人们对慢性乙型病毒性肝炎的认识越来越清晰^[10]。目前临床上检测HBV感染金标准方法有血清标志物检测和HBV-DNA定量检测,其中HBV-DNA定量检测可以反映患者体内HBV复制状态,已有研究证明这两种检测手段结合能优缺点互补^[11]。有研究表明,血清HA、CEA水平在一定程度上反映了乙肝患者肝功能状态,可作为临床上判定疾病严重程度程度的参考,对疾病预测和治疗具有一定的临床价值。

HBeAg作为乙型肝炎病毒感染的标志物之一,是对病毒复制活跃程度以及传染性强弱的反映,HBeAg持续阳性表明存在乙肝病毒的活动性复制,说明传染性较大。本研究结果显示,大三阳组的HBV-DNA阳性率高于小三阳组和其他类型,说明HBeAg阳性与HBV持续复制存在直接联系,提示患者目前传染性较强,该结论与邹卓林等学者研究一致^[11-12]。CEA为一种糖蛋白,来源于内胚层,当肝脏受损、病情加重的时候肠道分泌内毒素,使内胚层分泌CEA。HA作为蛋白多糖的一部分存在于肝细胞外间质,当肝脏受到损害时其水平会发生相应的变化,HA可以作为肝细胞急慢性损伤的标志。CEA、HA两者可有效反映出慢性乙型病毒性肝炎的病情严重程度。本文研究结果提示慢性乙肝病毒感染患者仍存在肝损伤和肝硬化风险,且发生机率较大。原因在

志物及血清CEA、HA联合检测乙肝病毒感染的AUC=0.985($P<0.05$),诊断敏感度为97.76%,高于HBV DNA定量、血清学标志物、及血清CEA、HA单独检测。见表4。

3 讨论

HBV感染后,患者体内出现炎症,若未能及时防范治疗,会增大患者肝衰竭、肝硬化、肝癌的发生风险,甚至导致患者死亡,HBV感染是目前对卫生健康影响最大的病毒之一^[8-9]。近年来,随着技

于慢性乙肝病毒感染患者体内病毒仍具有一定的活动性,而部分大三阳患者病毒复制较快,会造成一定程度上的肝脏损伤,该结论与吴婷、罗艳等研究结论相似^[13-14]。

研究发现,在HBV-DNA阳性患者中HBsAg阳性检出率显著高于HBeAg,该结论与赵棉等^[7]的研究结果一致。相关性分析结果显示,HBV-DNA定量与HBsAg、HA、CEA存在正相关关系,表明随着HBsAg定量增高,患者体内HBV复制逐渐活跃,患者体内病毒数量不断增多,这与卢建华等^[15]的研究结果相似。ROC分析结果提示HBV DNA定量、血清学标志物、及血清CEA、HA对检测HBV感染均有一定的临床意义,且四者联合检测能够起到较好的互补作用,准确率更高,有效弥补了单项检测的不足。

综上所述,HBV DNA定量、血清学标志物、及血清CEA、HA均可反映患者的HBV感染情况,三者联合检测在HBV感染诊断中可起到良好的互补,能得出更精确的结果,对于患者病情程度的预估具有较高的临床价值。

参考文献

- [1] Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic Hepatitis B Infection: A Review[J]. JAMA, 2018,319(17):1802-1813.
- [2] Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol, 2020,26(3):261-279.

(下转第230页)

cAMP/PKA-pCREB 信号通路在早期康复训练改善脑梗死患者神经功能中的作用

郭书玲* 谢永权¹ 谢桂芬²

[摘要] 目的 探讨 cAMP/PKA-pCREB 信号通路在早期康复训练改善脑梗死患者神经功能中的作用。方法 收集 2020 年 3 月至 2022 年 3 月间在遵化市人民医院接受治疗的脑梗死康复期患者 228 例作为研究对象,参照随机数表法将所有入组患者分为对照组、观察组各 114 例,对照组患者接受康复期常规药物干预,观察组患者在对照组药物使用基础上加入早期康复训练干预,持续干预 8 周后评估结果。对比两组患者的干预后简易 Fugl-Meyer 评分法(FMA)、改良 Barthel 指数(MBI),血清神经功能相关因子[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)]水平,外周血单个核细胞(PBMC)cAMP/PKA-pCREB 信号通路相关分子(cAMP、PKA、pCREB)表达水平的差异。结果 干预 8 周后,观察组患者的 FMA 上肢评分、FMA 下肢评分、MBI 评分值高于对照组患者,差异有统计学意义($t=17.710、10.134、7.188, P<0.05$);血清 NSE 水平低于对照组患者,BDNF、NGF 水平高于对照组患者,差异有统计学意义($t=8.588、7.229、5.535, P<0.05$);PBMC 的 cAMP、PKA、pCREB mRNA 表达量高于对照组患者,差异均有统计学意义($t=4.996、1.868、3.320, P<0.05$)。结论 早期康复训练可能通过激活 cAMP/PKA-pCREB 信号通路优化肢体功能、减轻脑损伤,是一种较为理想及必要的干预手段。

[关键词] 脑梗死;早期康复训练;神经功能;cAMP/PKA-pCREB 信号通路

Role of cAMP/PKA-pCREB signaling pathway in early rehabilitation training to improve neurological function in patients with cerebral infarction

GUO Shuling^{1*}, XIE Yongquan¹, XIE Guifen²

(1. Department of Neurology, Zunhua People's Hospital, Tangshan, Hebei, China, 064200; 2. Department of Gynecology of Zunhua Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China, 064200)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the role of cAMP/PKA - pCREB signaling pathway in improving neurological function of patients with cerebral infarction by early rehabilitation training. **Methods** A total of 228 patients with cerebral infarction who received treatment in Zunhua People's Hospital during the rehabilitation period from March 2020 to March 2022 were collected as the research objects, all patients were divided into the control group and the observation group with 114 cases in each group according to the random number table method. Patients in the control group received routine drug intervention during the rehabilitation period, and patients in the observation group received early rehabilitation training intervention on the basis of drug use in the control group, and the results were evaluated after 8 weeks of continuous intervention. After the intervention, the simple Fugl - Meyer score (FMA), modified Barthel index (MBI), serum neurological function-related factors [neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF)] were compared between the two groups. The differences in the expression levels of cAMP/PKA-pCREB signaling related molecules (cAMP, PKA, pCREB) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were compared between the two groups. **Results** After 8 weeks of intervention, the FMA upper limb

基金项目:河北省卫生厅科研项目(20181416)

作者单位:1.遵化市人民医院神经内科,河北,唐山 064200

2.遵化市妇幼保健院妇科学,河北,唐山 064200

*通信作者:郭书玲, E-mail: guoshuling2022@163.com

score, FMA lower limb score and MBI score of patients in the observation group were higher than those in the control group ($t=17.710, 10.134, 7.188, P<0.05$). The levels of serum NSE were lower than that in the control group, while the levels of BDNF and NGF were higher than those in the control group ($t=8.588, 7.229, 5.535, P<0.05$). The cAMP, PKA, and pCREB mRNA expressions in PBMC were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=4.996, 1.868, 3.320, P<0.05$). **Conclusion** Early rehabilitation training may optimize limb function and reduce brain injury by activating cAMP/PKA-pCREB signaling pathway, which is an ideal and necessary intervention.

[KEY WORDS] Cerebral infarction; Early rehabilitation training; Neurological function; cAMP/PKA-pCREB signaling pathway

脑梗死又称缺血性脑卒中,是由各种病因所致的局部脑卒中血液供应障碍进而引发脑组织缺血缺氧性坏死,在该病理变化过程中患者可出现一系列神经功能缺失表现,具体为偏身感觉障碍、偏瘫、意识障碍等^[1-3]。对存在明显功能障碍的康复期脑梗死患者,积极探索各种方式加速康复进程、减少功能残疾,是目前脑卒中研究的重点之一。现代康复理论及实践均证实,有效的康复训练对减轻脑梗死所致功能障碍、优化神经功能等有益^[4-5],具体机制可能涉及促进脑梗死边缘微血管超微结构恢复、促进血管新生等相关^[6-7],但是具体涉及的分子机制尚不明确。环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate, 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)是影响神经元凋亡、再生的信号通路,动物研究^[8]发现麝香疗法可激活 cAMP/PKA-pCREB 通路从而改善缺血性中风大鼠运动功能,早期康复训练是否也通过影响该通路活性而对脑梗死患者的病情产生影响尚不明确,本次研究以此为切入点展开讨论,旨在深入明确早期康复训练的作用机制并为其后续临床推广应用奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2020 年 3 月至 2022 年 3 月间在遵化市人民医院接受治疗的脑梗死康复期患者 228 例作为研究对象,纳入标准:①符合临床脑梗死诊断标准^[9];②首次发作脑梗死、既往无相关病史,且脑梗死发病送医时间间隔 6~48 h;③脑梗死分型为大动脉粥样硬化型脑梗死;④发病前认知及肢体功能均正常,入院后存在不同程度认知及肢体功能障碍;⑤入院时生命体征平稳;⑥全程配合治疗干预及检查,临床资料完整。排除标准:①出血性脑梗死、腔隙性脑梗

死;②合并各种急性全身感染性疾病;③存在严重认知功能障碍,无法配合康复训练;④合并严重心肝肾功能不全、自身免疫性疾病、血液系统疾患;⑤合并恶性肿瘤性疾病。参照随机数表法将所有入组患者分为对照组、观察组各 114 例,对照组中男性 60 例、女性 54 例,平均年龄(65.84±12.17)周岁,平均发病时间(15.27±3.20)h,慢性合并症:高血压 68 例、糖尿病 47 例、高脂血症 30 例;观察组中男性 59 例、女性 55 例,平均年龄(65.29±10.85)周岁,平均发病时间(15.10±2.86)h,慢性合并症:高血压 72 例、糖尿病 45 例、高脂血症 38 例。两组患者的性别、年龄、发病时间、慢性合并症等分布比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者亲属签署知情同意书,本院伦理委员会审核批准此次研究计划。

1.2 康复期干预

对照组患者接受康复期常规药物干预,具体如下:阿托伐他汀口服,20 mg/次,1 次/d;拜阿司匹林口服,100 mg/次,1 次/d。期间避免使用活血化瘀药物。观察组患者在对照组药物使用基础上,加入早期康复训练干预,具体如下:①患者卧床期间,进行关节被动运动,具体运动顺序为由大关节至小关节、由健侧至患侧,运动幅度由小至大,锻炼频率为 2 次/d,单次持续时间 15 min。②勤翻身:间隔 2 h 给患者翻身 1 次,将患肢置于功能位防止畸形发生,对患侧上下肢进行有节奏的按摩。③患者生命体征平稳、可离床后现在床旁进行肢体、躯干运动功能训练,其后为协调平衡训练,逐步过渡至上下楼及步行训练、日常生活动作训练,主要为穿脱衣服、进餐等上肢精细动作训练,主要目的为锻炼患者的肢体灵活性、协调性。④对合并明显失语、认知功能障碍的患者给与语言、认知针对性训练,每日 1 次,单次持续时间 45~60 min。⑤心理干预:及时疏导患者院内出现的焦虑、抑郁、绝望等负面情绪,针对患者个体化文化背景、工作背景等进行病情介绍、康复计划讲

解,同时关心、安慰、鼓励患者,做好心理康复工作。上述康复训练干预持续干预8周后评估结果。

1.3 观察指标

1.3.1 运动功能评分

干预前、干预8周后,参照指南^[9]分别采用简易 Fugl-Meyer 评分法(Fugl-Meyer assessment, FMA)、改良 Barthel 指数(Modified Barthel index, MBI)评估患者的运动功能、日常生活活动能力。FMA分为上肢总分66分、下肢总分34分,分值越高、运动功能越好;MBI总分100分,分值越高、生活自理能力越强。

1.3.2 血清神经功能相关因子水平检测

干预前、干预8周后,分别留取所有入组患者的空腹外周静脉血标本各5.0 mL,分离血清后采用酶联免疫吸附法测定其中神经元特异性烯醇化酶(Neuron specific enolase, NSE)、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。

1.3.3 外周血单个核细胞(PBMC) cAMP/PKA-pCREB 信号通路相关分子表达水平检测

两组患者在干预前、干预8周后分别进行肘静脉血采集,采用Ficoll分离液分离PBMCs,采用总RNA提取试剂盒提取PBMCs中的总RNA。采用反转录试剂盒合成cDNA,采用荧光定量PCR试剂盒对cAMP/PKA-pCREB信号通路相关分子cAMP、PKA、pCREB进行基因扩增。反应程序如下:95℃ 15 min后94℃ 20 s、60℃ 34 s、重复40个

循环。以U6为内参,按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 对cAMP、PKA、pCREB mRNA的表达水平进行定量分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计。计数资料以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 差表示,两组间比较采用独立样本 t 检验、同组内干预前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的运动功能、生活自理能力评分值比较

干预前,两组患者的FMA上肢评分、FMA下肢评分、MBI评分值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预8周后,两组患者的FMA上肢评分、FMA下肢评分、MBI评分值分别高于干预前;且观察组患者的干预8周后FMA上肢评分、FMA下肢评分、MBI评分值高于对照组患者相应时间点,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者的血清神经功能相关因子水平比较

干预前,两组患者的血清神经功能相关因子NSE、BDNF、NGF水平的差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预8周后,两组患者的血清NSE水平较治疗前下降,BDNF、NGF水平较治疗前增加;观察组患者干预8周后血清NSE水平低于对照组患者相应时间点,BDNF、NGF水平高于对照组患者相应时间点,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患者的运动功能、生活自理能力评分值比较

Table 1 Comparison of scores of motor function and self-care ability between the two groups

| 组别 | n | FMA上肢评分 | | FMA下肢评分 | | MBI | |
|-----|-----|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| | | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 |
| 对照组 | 114 | 32.74±5.19 | 43.65±5.92 ^a | 19.72±2.88 | 23.94±4.11 ^a | 52.13±6.85 | 68.04±8.33 ^a |
| 观察组 | 114 | 32.65±4.88 | 58.73±6.90 ^a | 19.60±2.67 | 29.62±4.35 ^a | 52.09±6.70 | 76.35±9.11 ^a |
| t值 | | 0.135 | 17.710 | 0.326 | 10.134 | 0.045 | 7.188 |
| P值 | | 0.893 | 0.000 | 0.745 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

表2 两组患者的血清神经功能相关因子水平比较

Table 2 Comparison of serum nerve function related factors between the two groups

| 组别 | n | NSE($\mu\text{g/L}$) | | BDNF(ng/L) | | NGF($\mu\text{g/L}$) | |
|-----|-----|------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| | | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 |
| 对照组 | 114 | 14.32±2.19 | 11.18±1.45 ^a | 302.74±42.12 | 342.85±48.96 ^a | 3.42±0.46 | 3.80±0.52 ^a |
| 观察组 | 114 | 14.17±2.07 | 9.74±1.05 ^a | 302.19±38.75 | 390.11±49.75 ^a | 3.38±0.45 | 4.20±0.57 ^a |
| t值 | | 0.531 | 8.588 | 0.103 | 7.229 | 0.664 | 5.535 |
| P值 | | 0.596 | 0.000 | 0.918 | 0.000 | 0.508 | 0.000 |

注:与干预前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者的PBMC cAMP/PKA-pCREB 信号通路相关分子表达水平比较

干预前,两组患者的PBMC cAMP/PKA-pCREB 信号通路相关分子cAMP、PKA、pCREB mRNA表达量的差异无统计学意义($P>0.05$)。干

预8周后,两患者的PBMC cAMP、PKA、pCREB mRNA表达量分别高于干预前;观察组患者干预8周后PBMC的cAMP、PKA、pCREB mRNA表达量高于对照组患者相应时间点,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者的PBMC cAMP/PKA-pCREB 信号通路相关分子表达水平比较

Table 3 Comparison of expression level of cAMP/PKA pCREB signal pathway related molecules in PBMC between two groups

| 组别 | n | cAMP | | PKA | | pCREB | |
|-----|-----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 | 干预前 | 干预8周 |
| 对照组 | 114 | 1.64±0.24 | 1.82±0.25 ^a | 0.94±0.11 | 1.03±0.14 ^a | 2.12±0.30 | 2.39±0.35 ^a |
| 观察组 | 114 | 1.61±0.22 | 2.01±0.32 ^a | 0.97±0.13 | 1.18±0.12 ^a | 2.09±0.27 | 2.56±0.42 ^a |
| t值 | | 0.984 | 4.996 | 1.881 | 8.686 | 0.794 | 3.320 |
| P值 | | 0.326 | 0.000 | 0.061 | 0.000 | 0.428 | 0.001 |

注:与干预前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

脑梗死康复期患者多使用抗凝药物以避免再发梗死出现,除此之外必要的康复干预可促进患者康复、减轻功能障碍程度。文中观察组患者康复期配合早期康复训练,从患者度过危险期后的卧床时期就开始早期康复训练,具体包括翻身、按摩等,从被动运动过度至主动运动,患者生命体征平稳且可离床后进行平衡训练、步行训练、日常生活能力训练等。经上述干预后患者首先在运动功能、生活自理能力方面获得巨大进步,具体表现为FMA 上肢评分、FMA 下肢评分、MBI 评分值较干预前以及对照组干预后均有明显增加,该结果直观表面早期康复训练在促进脑梗死患者的功能优化方面的积极作用,这也与既往国内外较多研究^[10]结论吻合。

脑梗死患者语言、认知及功能的缺损本质上是脑梗死局部缺血缺氧性坏死使神经元损伤、凋亡,以及梗死灶周围水肿对正常神经功能的影响^[11]。观察组患者上下肢功能及日常生活能力的优化,本质上应该是其神经功能损伤的减轻。除了拍摄脑部CT或者MRI观察梗死灶体积外,血清中较多与神经功能关系密切的因子水平检测也是间接反映患者脑功能的简便可靠手段。NSE已在较多研究^[12-13]中被证实与脑损伤程度呈正相关,其存在于神经细胞和神经内分泌细胞中,其在血清中的水平较低但是变化趋势与脑组织细胞中的含量变化基本一致,在脑外伤、脑卒中等脑部疾患中可见NSE水平的明显增加。BDNF、NGF均属于神经营养因子,在神经系统广泛表达,其表达增加

可促进神经细胞生存、增加突触可塑性以及神经发生^[13-14]。文中两组患者经持续8周干预后均出现NSE水平下降以及BDNF、NGF水平增加,提示干预有效性,其中观察组患者的上述变化更为显著,提示早期康复干预可更为有效的改善脑梗死患者的脑功能,这与上文中观察组患者的肢体功能优化结果吻合。

cAMP/PKA-pCREB 信号通路被发现与神经再生相关,cAMP是细胞内最重要的第二信使,可激活PKA并调控下游靶因子pCREB分泌,pCREB是一种核内调控因子,有助于神经元再生突触形成、学习记忆能力增强等。既往已有研究发现姜黄素通过激活cAMP-PKA-CREB信号通路促进诱导多功能干细胞神经分化^[15]、通窍益智颗粒通过激活cAMP/PKA-CREB信号通路抑制血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡^[16],证实了cAMP/PKA-pCREB信号通路激活对于脑损伤优化的重要意义。文中观察组患者持续干预8周后PBMC cAMP、PKA、pCREB mRNA表达量较干预前、对照组患者均有大幅增高,提示上文中观察组患者早期康复干预后取得的效果可能是基于该模式对cAMP/PKA-pCREB信号通路的激活作用,换言之cAMP/PKA-pCREB信号通路激活可促进脑梗死患者康复干预后的肢体功能恢复、脑损伤减轻。

综上所述,可得出结论:脑梗死患者接受早期康复训练,可能通过激活cAMP/PKA-pCREB信号通路而实现肢体功能、生活能力优化以及脑损伤减轻等作用,早期康复训练是一种理想的脑梗死干预手段,值得在后续临床实践中推广应用。

参考文献

- [1] Ito Y, Oyane A, Yasunaga M, et al. Induction of angiogenesis and neural progenitor cells by basic fibroblast growth factor-releasing polyglycolic acid sheet following focal cerebral infarction in mice[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2022, 110(12): 1964-1975.
- [2] Deng Q, Li Y, Liu Z, et al. Epidermal nevus syndrome with the mutation of PTCH1 gene and cerebral infarction: a case report and review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2022, 16(1): 343.
- [3] Han YH, Jeong HJ, Kang HG, et al. Incidental accumulation of Technetium-99m pertechnetate in subacute cerebral infarction: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(23): 8400-8405.
- [4] 秦龙江, 徐乐义, 王孝义. 针灸联合偏瘫肢体康复训练对老年脑梗死后偏瘫患者肢体功能、神经功能和生活质量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(5): 1071-1074.
- [5] 李芬. 推拿配合康复训练在脑梗死后偏瘫干预中对患者肢体功能、生活自理能力改善的效果[J]. *云南中医学院学报*, 2022, 45(1): 47-49.
- [6] 丰丽媛. 电针联合康复训练对局灶性脑缺血模型大鼠血管新生相关因子 bFGF、bFGFR 表达的影响[J]. *山西中医药大学学报*, 2022, 23(3): 178-182.
- [7] 咎兴淳, 唐巍, 李斯亮, 等. 电针联合康复训练对脑缺血大鼠血管新生相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(8): 547-553.
- [8] 袁丽君, 涂星, 佟智斌, 等. 基于 cAMP/PKA-pCREB 通路探讨麝针疗法对缺血性中风大鼠运动功能的康复作用及机制[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3614-3618.
- [9] 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.
- [10] Wei J, Zhu X, Xia L, et al. Intermittent pneumatic compression combined with rehabilitation training improves motor function deficits in patients with acute cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(6): 1561-1566.
- [11] Yu Y, Wang L, Zhu X, et al. Sodium ozagrel and atorvastatin for type 2 diabetes patients with lacunar cerebral infarction[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(12): 2096-2106.
- [12] 高伟杰, 黑耀宗, 王飞. 血清神经元特异性烯醇化酶同型半胱氨酸联合检测对急性脑梗死合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的诊断及病情严重程度判断的临床意义[J]. *中国药物与临床*, 2022, 22(1): 13-16.
- [13] Xie H, Gao M, Lin Y, et al. An emergency nursing and monitoring procedure on cognitive impairment and neurological function recovery in patients with acute cerebral infarction [J]. *NeuroRehabilitation*, 2022, 51(1): 161-170.
- [14] 彭远艳, 邱呈兵, 周敏, 等. Hcy、NSE 及 IL-8 水平变化与脑卒中患者神经功能恢复的关系研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(3): 470-473.
- [15] 姚辉, 舒涛, 徐义春, 等. 姜黄素通过激活 cAMP-PKA-CREB 信号通路促进诱导多功能干细胞神经分化[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5): 602-607.
- [16] 李双阳, 王凌雪, 蒲玉婷, 等. 通窍益智颗粒通过 cAMP/PKA-CREB 信号通路影响血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡的研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(2): 190-195.
- [3] 吴洪秋, 张永良, 黄坚尧, 等. 乙肝血清学标志物定量和 HBV DNA 定量联合检测在乙肝病毒感染诊断中的应用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2016, 25(4): 415-418.
- [4] 刘亚萍, 赵倩, 殷燕, 等. 慢性乙型肝炎患者血清 GP73、HA 水平与 HBV DNA 载量及肝功能的相关性研究[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(9): 48-53.
- [5] 王成军, 邱邦东. 恩替卡韦联合聚乙二醇干扰素 $\alpha 2a$ 治疗乙型肝炎病毒性肝炎的效果及对患者血清 YKL-40、CEA 水平的影响[J]. *海南医学*, 2019, 30(20): 2608-2611.
- [6] 董博, 胡海石, 王德景, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染患者血清 HBV-LP 水平与 HBV-DNA 及 HBeAg 的关系及临床意义[J]. *实用预防医学*, 2019, 26(4): 490-492.
- [7] 赵棉, 张力, 赵亚妮. HBV DNA 定量与乙肝血清学标志物定量联合检测乙肝病毒感染的效果分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(15): 37-40.
- [8] Megahed FAK, Zhou X, Sun P. The Interactions between HBV and the Innate Immunity of Hepatocytes [J]. *Viruses*, 2020, 12(3): 285.
- [9] Wang J, Huang H, Liu Y, et al. HBV Genome and Life Cycle [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 11(79): 17-37.
- [10] Mak LY, Seto WK, Fung J, et al. Novel developments of hepatitis B: treatment goals, agents and monitoring tools [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(2): 109-120.
- [11] 邹卓林, 谢新生. HBV-DNA 定量与乙肝血清标志物联合检测在乙肝中的应用价值分析[J]. *中国地方病防治杂志*, 2019, 34(6): 696-697.
- [12] Chen LM, Fan XG, Ma J, et al. Molecular mechanisms of HBeAg in persistent HBV infection [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(1): 79-86.
- [13] 吴婷, 祝源, 肖大平, 等. 血清 CEA、CA125、AFP 水平变化与慢性乙型肝炎患者病情的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(23): 3494-3496.
- [14] 罗艳. Pre S1、HBV-DNA 及乙肝五项指标对乙型肝炎肝脏纤维化诊断的临床价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1): 53-62.
- [15] 卢建华, 杨莉, 叶立红, 等. HBsAg 定量检测在慢性乙型肝炎患者诊疗中的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(33): 3674-3678.

(上接第 225 页)

联合心肌酶谱、GGT、UA检测对HF患者诊断及预后的意义

戴恩云* 夏源 李长琳

[摘要] **目的** 探讨联合心肌酶谱、谷氨酰转肽酶(GGT)、联合尿酸(UA)检测对心力衰竭(HF)诊断及预后的意义。**方法** 选择从2020年1月至2022年1月间河南省职工医院收治的114例HF患者,将97名健康志愿者作为对照组。分析心肌酶谱、GGT、UA检测对HF患者诊断及预后的意义。**结果** 观察组GGT、UA、心肌酶谱[α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH]各项指标均高于对照组,差异有统计学意义($t=86.843, 9.915, 71.702, 61.280, 117.388, 74.049, 47.226, P<0.05$);不同心功能分级患者UA、GGT及心肌酶谱各指标水平(α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH):IV级>III级>II级,差异均有统计学意义($F=6.642, 12.176, F=6.419, 7.198, 20.473, F=7.131, F=6.559, P<0.05$);UA+GGT+心肌酶谱联合检测灵敏度(92.11%)及特异度(91.75%)均高于单项检测;预后良好GGT、UA、心肌酶谱(α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH)各项指标均低于预后不良者,差异有统计学意义($t=13.103, 13.531, 23.029, 27.76, 23.95, 20.397, 47.496, P<0.05$)。经多因素分析结果显示:UA、GGT、 α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH指标是影响HF患者预后的危险因素($P<0.05$)。**结论** UA、GGT、心肌酶谱指标均是影响HF患者预后的相关因素,联合UA、GGT、心肌酶谱检测对HF患者有较高的诊断效能。

[关键词] 心肌酶谱; GGT; UA; 心力衰竭

Significance of combined detection of myocardial zymography, GGT and UA in the diagnosis and prognosis of HF patients

DAI Enyun*, XIA Yuan, LI Changlin

(Department of Internal Medicine, Henan Staff Hospital, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic and prognostic significance of combined detection of myocardial zymography, glutamyl transpeptidase (GGT) and uric acid (UA) in heart failure (HF). **Methods** 114 HF patients admitted to Henan Provincial Staff Hospital from January 2020 to January 2022 were selected, 97 healthy volunteers were selected as the control group. The significance of myocardial enzymes, GGT and UA in the diagnosis and prognosis of HF patients were compared. **Results** The indicators of GGT ($t=86.843$), UA ($t=9.915$) and myocardial zymogram [α -HBDH ($t=71.702$), CK-MB ($t=61.280$), AST ($t=117.388$), CK ($t=74.049$), LDH ($t=47.226$)] in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of UA, GGT and myocardial enzymes (α -HBDH, CK-MB, AST, CK, LDH) in patients with different cardiac function grades: grade IV > grade III > grade II, the differences were statistically significant ($F=6.642, 12.176, F=6.419, 7.198, 20.473, F=7.131, F=6.559, P<0.05$). the combined detection sensitivity (92.11%) and specificity (91.75%) of UA+GGT+ myocardial enzyme spectrum were higher than those of the single detection. The indicators of GGT, UA, myocardial enzyme spectrum (α -HBDH, CK-MB, AST, CK, LDH) with good prognosis were lower than those with poor prognosis, and the differences were statistically significant ($t=13.103, 13.531, 23.029, 27.76, 23.95, 20.397, 47.496, P<0.05$). The results of multivariate analysis showed

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018040104)

作者单位:河南省职工医院内科,河南,郑州 450000

*通信作者:戴恩云, E-mail:xdyyws1@163.com

that: UA, GGT, α -HBDH, CK-MB, AST, CK, and LDH indicators were risk factors affecting the prognosis of HF patients ($P < 0.05$). **Conclusion** UA, GGT and myocardial enzyme spectrum indicators are related factors affecting the prognosis of HF patients, and the combined detection of UA, GGT and myocardial enzyme spectrum has a high diagnostic efficiency for HF patients.

[KEY WORDS] Myocardial enzyme spectrum; GGT. UA; Heart failure

心力衰竭(Heart Failure, HF)是一种由于心脏基础性疾病引发血液循环受阻、组织供血不足的综合征,也可称之为充血性心衰^[1-2]。HF主要病理表现为乏力、不同程度呼吸困难等,老年患者早期常出现下肢浮肿、失眠、不明原因的咳嗽及心慌等典型症状,但需与急性肺水肿、支气管哮喘进行鉴别诊断。据数据统计, HF常出现于各种心脏原发疾病的终末期,导致其存活率低,死亡率高达62%,对患者生命造成极大的威胁^[3-5]。近几年来,关于如何提高HF的预后效果成为了临床研究的热点。朱依伊等学者^[6]在研究中提出谷氨酰转肽酶(Glutamyltranspeptidase, GGT)影响机体细胞谷胱甘肽合成、分解及氧化应激反应,而HF与氧化应激及机体代谢息息相关,因此猜测GGT与HF联系紧密。韩苏等学者^[7]提出尿酸(Uric Acid, UA)与心血管疾病发生发展有关,提出UA与HF病理过程有一定相关性。对此,本文将探究心肌酶谱、GGT、UA检测与心力衰竭患者诊断及预后的相关性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择从2020年1月至2022年1月间河南省职工医院收治的114例心力衰竭患者,将97名健康志愿者作为对照组。观察组男63例,女51例;平均年龄(59.44 ± 6.98)岁;对照组男47名,女50名;平均年龄(58.42 ± 6.71)岁。两组一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

心力衰竭患者纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[8]并诊断为HF;②左心室射血分数 $< 50\%$;③未进行过心脏手术者;排除标准:①合并严重感染患者;②合并糖尿病或原发性痛风患者;③严重肝肾功能受损患者。

1.2 方法

由检测人员收集受检者空腹状态下外周静脉血5 mL,置入离心机(转速3 500 r/min,离心半径10

cm)离心10 min后,经全自动生化分析仪(迪瑞医疗科技股份有限公司,国械注准20162400210)进行检测,采用尿酸酶-过氧化物酶法检测UA指标,采用酶速率法检测心肌酶谱,其中包括 α 羟丁酸脱氢酶(α -Hydroxy Butyrate Dehydrogenase, α -HBDH)、肌酸激酶同工酶(Creatine Kinase-MB, CK-MB)、谷草转氨酶(Aspartate Transaminase, AST)、肌酸激酶(Creatine Kinase, CK)、乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH),采用酶联免疫吸附试验检测GGT指标。检测试剂均由美国贝克曼库尔特提供。

对HF患者进行美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[9], I级:患者有心脏疾病但不影响日常生活活动;II级:日常体力活动轻度受限,一般活动可引起乏力、心悸等症状;III级:日常体力活动明显受限,轻微活动可引起乏力、心悸等症状,休息后症状消失;IV级:休息状态下也会出现乏力、心悸等症状,体力活动时症状加重。根据患者预后情况将其分为预后良好组:机体各个指征改善,呼吸困难、肢体肿胀等症状缓解,其情绪稳定逐渐趋于稳定患者。预后不良组:治疗1年内死亡患者或并发出现心源性休克、大咳血导致机体状态不佳、病理症状加重患者^[10]。

1.3 观察指标

①对比两组心肌酶谱、GGT、UA指标。②对比HF患者不同心功能分级的心肌酶谱、GGT、UA指标。③分析心肌酶谱、GGT、UA指标对HF患者的诊断性能:灵敏度= $\frac{\text{真阳性例数}}{\text{真阳性例数} + \text{假阴性例数}} \times 100\%$;特异度= $\frac{\text{真阴性例数}}{\text{真阴性例数} + \text{假阳性例数}} \times 100\%$ 。④影响HF患者预后的危险因素分析。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)的形式表示,两组间比较采用 t 检验;多组间对比采用重复测量方差分析;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多

元 Logistic 回归分析心肌酶谱、GGT、UA 指标与 HF 患者预后相关性;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心肌酶谱、GGT、UA 指标比较

观察组 GGT、UA、 α -HBDH、CK-MB、AST、

CK、LDH 指标均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 HF 患者不同心功能分级的心肌酶谱、GGT、UA 指标比较

不同心功能分级患者 UA、GGT 及心肌酶谱各指标水平:IV 级>III 级>II 级,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组心肌酶谱、GGT、UA 指标比较情况($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of myocardial zymogram, GGT and UA indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | UA($\mu\text{mol/L}$) | GGT(U/L) | 心肌酶谱(U/L) | | | | |
|-----|-----|-------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | α -HBDH | CK-MB | AST | CK | LDH |
| 观察组 | 114 | 359.42 \pm 121.88 | 87.43 \pm 6.59 | 198.97 \pm 11.65 | 43.66 \pm 4.57 | 87.41 \pm 4.37 | 184.63 \pm 11.96 | 249.32 \pm 17.84 |
| 对照组 | 97 | 212.57 \pm 101.46 | 24.13 \pm 4.62 | 94.58 \pm 9.06 | 11.83 \pm 2.49 | 28.76 \pm 2.45 | 74.24 \pm 9.23 | 145.69 \pm 13.22 |
| t 值 | | 9.915 | 86.843 | 71.702 | 61.280 | 117.388 | 74.049 | 47.226 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表 2 HF 患者不同心功能分级的心肌酶谱、GGT、UA 指标比较情况($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of myocardial zymogram, GGT and UA indexes in HF patients with different cardiac function grades ($\bar{x}\pm s$)

| 心功能分级 | n | UA($\mu\text{mol/L}$) | GGT(U/L) | 心肌酶谱(U/L) | | | | |
|-------|----|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | | α -HBDH | CK-MB | AST | CK | LDH |
| II 级 | 62 | 302.57 \pm 137.69 | 83.62 \pm 4.98 | 163.59 \pm 9.68 | 35.54 \pm 3.06 | 77.06 \pm 2.57 | 161.44 \pm 9.26 | 221.24 \pm 12.61 |
| III 级 | 34 | 426.41 \pm 111.26 ^a | 89.01 \pm 6.11 ^a | 192.47 \pm 12.42 ^a | 46.28 \pm 3.85 ^a | 89.63 \pm 3.94 ^a | 192.05 \pm 11.20 ^a | 272.25 \pm 16.37 ^a |
| IV 级 | 18 | 428.7 \pm 81.53 ^{ab} | 97.57 \pm 9.26 ^{ab} | 333.11 \pm 14.99 ^{ab} | 66.68 \pm 4.92 ^{ab} | 118.87 \pm 5.59 ^{ab} | 250.49 \pm 14.97 ^{ab} | 302.73 \pm 19.53 ^{ab} |
| F 值 | | 6.642 | 12.176 | 6.419 | 7.198 | 20.473 | 7.131 | 6.559 |
| P 值 | | 0.036 | 0.002 | 0.040 | 0.027 | <0.001 | 0.028 | 0.038 |

注:与心功能 II 级比较,^a $P<0.05$;与心功能 III 级比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 心肌酶谱、GGT、UA 对 HF 患者的诊断性能分析

单项 UA 检测灵敏度为 74.56%、特异度为 64.95%;单项 GGT 检测灵敏度为 71.93%、特异度为 82.47%;单项心肌酶谱检测灵敏度为 77.19%、特异度为 73.20%;而 UA+GGT+心肌酶谱联合检测灵敏度为 92.11%、特异度为 91.75%均高于单项检测($P<0.05$)。见表 3。

表 3 心肌酶谱、GGT、UA 指标对 HF 患者诊断性能比较

Table 3 Comparison of the diagnostic performance of myocardial zymogram, GGT and UA in HF patients

| 项目 | 真阳性 | 假阴性 | 真阴性 | 假阳性 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) |
|-------------|-----|-----|-----|-----|---------|---------|
| UA | 85 | 29 | 63 | 34 | 74.56 | 64.95 |
| GGT | 82 | 32 | 80 | 17 | 71.93 | 82.47 |
| 心肌酶谱 | 88 | 26 | 71 | 26 | 77.19 | 73.20 |
| UA+GGT+心肌酶谱 | 105 | 9 | 89 | 8 | 92.11 | 91.75 |

2.4 影响 HF 患者预后单因素分析

114 例 HF 患者中,有预后良好患者 72 例,预

后不良患者 42 例。

预后良好患者的 UA、GGT、 α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH 指标均低于预后不良患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 HF 患者预后不良单因素分析($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Univariate analysis of poor prognosis in HF patients ($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 预后良好 (n=72) | 预后不良 (n=42) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------|--------|
| 年龄(岁) | 56.13 \pm 5.42 | 55.19 \pm 5.27 | 0.864 | 0.390 |
| 男/女(例) | 13/11 | 42/38 | 0.016 | 0.900 |
| 病程(年) | 5.74 \pm 0.62 | 5.68 \pm 0.23 | 0.755 | 0.452 |
| UA($\mu\text{mol/L}$) | 247.57 \pm 112.48 | 551.16 \pm 120.69 | 13.531 | <0.001 |
| GGT(U/L) | 82.06 \pm 5.01 | 96.64 \pm 6.81 | 13.103 | <0.001 |
| 心肌酶谱(U/L) | | | | |
| α -HBDH | 182.46 \pm 9.37 | 227.27 \pm 11.06 | 23.029 | <0.001 |
| CK-MB | 37.60 \pm 2.19 | 54.05 \pm 4.14 | 27.76 | <0.001 |
| AST | 81.73 \pm 2.61 | 97.15 \pm 4.27 | 23.95 | <0.001 |
| CK | 169.44 \pm 10.57 | 210.67 \pm 10.13 | 20.397 | <0.001 |
| LDH | 192.37 \pm 16.29 | 346.95 \pm 17.55 | 47.496 | <0.001 |

2.5 影响 HF 患者预后危险因素

以表 4 中 UA、GGT、 α -HBDH、CK-MB、AST、

CK、LDH 指标为自变量,经多因素分析结果显示:是 影响 HF 患者预后的危险因素 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 待分析因素的意义及赋值

Table 5 Significance and assignment of factors to be analyzed

| 项目 | 变量赋值 | Wald χ^2 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|----------------|---|-----------------|-------|--------------|-------|
| UA | $\leq 300 \mu\text{mol/L}=0$; $>300 \mu\text{mol/L}=1$ | 8.446 | 8.574 | 1.254~11.361 | 0.012 |
| GGT | $\leq 50 \text{ U/L}=0$; $>50 \text{ U/L}=1$ | 7.931 | 5.426 | 1.026~8.112 | 0.07 |
| α -HBDH | $\leq 155 \text{ U/L}=0$; $>155 \text{ U/L}=1$ | 10.843 | 8.973 | 1.110~11.694 | 0.001 |
| CK-MB | $\leq 20 \text{ U/L}=0$; $>20 \text{ U/L}=1$ | 5.671 | 4.267 | 1.273~7.429 | 0.018 |
| AST | $\leq 40 \text{ U/L}=0$; $>40 \text{ U/L}=1$ | 10.926 | 7.516 | 1.026~10.986 | 0.001 |
| CK | $\leq 120 \text{ U/L}=0$; $>120 \text{ U/L}=1$ | 9.453 | 8.582 | 1.693~10.743 | 0.026 |
| LDH | $109\sim 185 \text{ U/L}=0$; $>185 \text{ U/L}=1$ | 5.376 | 5.597 | 1.457~8.028 | 0.003 |

3 讨论

近几年来,对于 HF 的治疗已经逐步完善,其手术及药物治疗也形成了相对完整的体系。尽管如此,在 HF 预后判断及效果评估方面仍需进行深入研究。我国 HF 患病率呈上升趋势,且大部分患者因自身基础性疾病导致其预后不佳,加重了生活及身体负担。

临床研究证明, HF 患者常因自身肝代谢紊乱而引发脂肪酸异常,加速心衰的恶化程度^[10-11]。GGT 是一种主要存在于肝脏组织中的酶,能影响细胞内外谷胱甘肽平衡,一方面通过提升细胞内谷胱甘肽浓度,从而抑制细胞的抗氧化应激能力。同时, GGT 还能促进细胞外谷胱甘肽的分解,分解产物能结合游离铁产生具有氧化作用的介质,加强了机体氧化应激反应。而氧化应激会加快机体衰老与疾病发生,给机体带来负作用。本研究结果显示,观察组 GGT 指标高于对照组,与国外 Omote^[12]结论吻合。此外,UA 是一种极易成为晶体的杂环化合物,会沉积在血管壁,造成炎性反应,从而激活机体凝血机制,促使血栓形成。同时 UA 还会引起血管发生硬化,影响脂肪代谢,加快心衰的进展。心肌酶谱五项包括 α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH,多由心肌细胞破坏后释放,也可少量存在于机体其他脏器中,其水平上调一定程度上可反映心肌受损情况。与 Carnicell 等^[13]在对慢性心力衰竭患者进行心肌酶谱检测时显示的结果一致。另外,本文显示不同心功能分级患者 UA、GGT 及心肌酶谱各指标水平:IV 级>III 级>II 级。说明 HF 患者心脏功能损伤程度与 UA、GGT 及心肌酶谱中 α -HBDH、CK-MB、AST、CK、LDH 指标升高存在一定相关性。另一方面,本研究结果表明 UA+GGT+心肌酶

谱联合检测灵敏度、特异度均高于单项 UA、GGT、心肌酶谱检测。分析其原因,心肌酶谱检测对心功能具有较高的敏感度,但 HF 患者是因自身心脏疾病才导致机体出现心衰症状,极易引发误诊。而 UA 及 GGT 检测均能在不同层面对 HF 患者进行诊断,三种检测方式结合扬长补短,有效提高了 HF 的诊断效能。孙丽丽等^[14]在进行血清尿酸与慢性心力衰竭患者预后的相关性研究中提出,血清中 UA 指标高是威胁 HF 患者预后的因素之一,心脏功能异常越严重,其水平越高,与本次研究结果一致,提示 UA 与 HF 患者预后密切相关。同时,本研究结果提示这些指标与 HF 发生发展存在密切关联。但本研究结果与徐立彦等^[15]在研究心力衰竭患者预后相关性的结果存在部分差异,分析其原因为:本研究样本数量过少,检测仪器及血清样本储存条件等方面存在差异,造成了一定局限性,需进一步分析探讨。

综上所述,联合 UA、GGT、心肌酶谱检测对 HF 患者有较高的诊断效能,UA、GGT、心肌酶谱指标均与 HF 患者预后有一定相关性。

参考文献

- [1] 王建兵,凌超. 外周血糖类抗原 125 和 N 端脑钠肽前体水平对慢性心力衰竭患者再住院率的预测价值[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(10): 892-895.
- [2] 屈慧,李娅,黄瑶楠,等. 心力衰竭患者外周血 RDW 和 NT-pro-BNP 联合检测对临床诊断及分级的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5): 65-67, 72.
- [3] 王琦. 血管生成、心肌重构和心肌细胞损伤标志物在心力衰竭诊断及预后评估中的临床价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(21): 3720-3726.
- [4] 周坤,王亚玲,张国茹. 血清 BNP 水平在心力衰竭分级中的预后及诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(6): 895-899.

(下转第 239 页)

中性粒细胞-淋巴细胞比值与老年代谢综合征及其组分的关系分析

邓朋飞^{1*} 程磊¹ 郑雪枫²

[摘要] **目的** 分析中性粒细胞-淋巴细胞比值(NLR)与老年代谢综合征(MS)及其组分的关系。**方法** 选取2020年1月至2021年12月于淮南朝阳医院老年医学科治疗的老年MS患者97例作为MS组,另选取健康体检者90名作为对照组。统计分析两组基线资料。根据不同NLR水平四分位数分为4组,Q1组(≤ 1.40)47例、Q2组(1.41~1.73)47例、Q3组(1.74~2.40)47例、Q4组(≥ 2.41)46例。采用多因素Logistic回归分析NLR与MS及其组分的关系。绘制ROC曲线评估NLR对老年MS患者的预测价值。**结果** MS组年龄、体质量指数、高血压、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、高血糖、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HA1c)、腰围、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、NLR、MS组分个数均高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、估算的肾小球滤过率(eGFR)水平均低于对照组($P < 0.05$)。Q4组体质量指数、高血压、高血糖、腰围、TG、NLR及MS组分明显高于Q1组、Q2组、Q3组($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示,校正年龄、TC、LDL-C后,NLR与中心性肥胖、高血压呈正相关($P < 0.05$)。ROC曲线分析,NLR预测老年MS风险的敏感度为45.36%,特异性为72.45%,曲线下面积为0.593(95%CI:0.541~0.624, $P < 0.05$),截断值2.16。**结论** NLR与老年MS相关,与中心性肥胖、高血压也相关,NLR可能成为预测老年MS的指标之一。

[关键词] 中性粒细胞;淋巴细胞;代谢疾病;胆固醇;高血压

Analysis of the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and metabolic syndrome and its components in the elderly

DENG Pengfei^{1*}, CHENG Lei¹, ZHENG Xuefeng²

(1. Department of Geriatrics, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui, China, 232007; 2. Department of Endocrinology, Huainan Chaoyang Hospital, Huainan, Anhui, China, 232007)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the relationship between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and metabolic syndrome (MS) and its components in the elderly. **Methods** 97 elderly MS patients treated in the Department of Geriatrics of Huainan Chaoyang Hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the MS group, and 90 healthy people were selected as the control group. The baseline data of the two groups were statistically analyzed. In addition, according to the different NLR quartiles, they were divided into four groups: group Q1 (≤ 1.40) 47 cases, group Q2 (1.41~1.73) 47 cases, group Q3 (1.74~2.40) 47 cases, and group Q4 (≥ 2.41) 46 cases. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between NLR and MS and their components. ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of NLR in elderly MS patients. **Result** The age, body mass index, hypertension, SBP, DBP, hyperglycemia, FPG, HA1c, waist circumference, TC, TG, LDL-C, NLR, and the number of components in MS group were higher than those in the control group, while HDL-C and eGFR water were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020012)

作者单位:1.淮南市朝阳医院老年医学科,安徽,淮南232007

2.淮南市朝阳医院内分泌科,安徽,淮南232007

*通信作者:邓朋飞, E-mail: dpf815_888@163.com

body mass index, hypertension, hyperglycemia, waist circumference, TG, NLR and MS components in group Q4 were significantly higher than those in group Q1, Q2 and Q3 ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that after adjusting for age, TC, LDL-C, NLR was positively correlated with central obesity and hypertension ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of NLR in predicting the risk of MS in the elderly were 45.36%, 72.45%, the area under the curve was 0.593 (95% CI: 0.541~0.624, $P<0.05$), and the cut-off value was 2.16. **Conclusion** NLR is related to MS in the elderly, central obesity and hypertension. NLR may be one of the indicators to predict MS in the elderly.

[KEY WORDS] Neutrophil; Lymphocytes; Metabolic diseases; Cholesterol; Hypertension

代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)是一组代谢异常疾病,包含糖/脂代谢异常、胰岛素抵抗、中心性肥胖,可伴有高尿酸症、慢性炎症、高凝血以及内皮功能紊乱状态^[1]。当机体长期处于该状态下,糖尿病、冠心病的发病风险显著升高^[2]。目前已有研究报道MS与糖尿病、心血管疾病的发生发展密切相关^[3-4]。与正常人相比,MS患者体内的肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、C反应蛋白、白细胞总数等水平均偏高。随着研究的深入,不少临床试验发现一项新指标,中性粒细胞-淋巴细胞比值(neutrophil-to-lympocyte ratio, NLR)也参与糖尿病、心血管等慢性代谢性疾病的发生发展^[5]。NLR水平上升意味着预后不良,揭示NLR可能有望成为评估炎症反应的新指标^[6]。除此之外,相比C反应蛋白等炎症指标的检测,NLR检测费用低、操作方便,计算公式简单,且临床意义高,已成为国内外相关研究热点之一。年龄越高MS的患病率越高。因此,本研究针对老年MS患者这一特殊人群探讨NLR与MS及其组分的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年12月于淮南朝阳医院老年医学科治疗的老年MS患者97例作为MS组,另选取健康体检者90名作为对照组。另外根据不同NLR水平四分位数分为4组,Q1组(≤ 1.40)47例、Q2组(1.41~1.73)47例、Q3组(1.74~2.40)47例、Q4组(≥ 2.41)46例。排除标准:①合并感染、脾脏功能异常、甲状腺疾病、重大肝肾疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病;②患有认知功能障碍、精神类疾病;③近一个月内进行激素代替治疗、皮质类固醇类或调脂类等药物治疗者;④已行子宫切除术;⑤基线资料不完整者。本研究经淮南朝阳医院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

根据2005年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)^[7]对MS的相关诊断标准判定MS,其中包括必要条件:中心性肥胖(腰围:男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm),合并下列2项或以上:①甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L,或已进行其他治疗;②高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoproteincholesterol, HDL-C):男性 < 1.03 mmol/L,女性 < 1.29 mmol/L,或已进行其他治疗;③血压:收缩压(Systolic Blood Pressure, SBP) ≥ 130 mmHg或舒张压(diastolic Blood Pressure, DBP) ≥ 85 mmHg,或确诊为高血压并进行相应降压治疗;④空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 5.6 mmol/L,或确诊为2型糖尿病。

1.3 观察指标

采集所有患者10 mL空腹静脉血,离心15 min(4 000 r/min,离心半径=7.5 cm),取血清待检。检测以下项目:糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HAb1c)用高效液相色谱法测定。FPG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoproteincholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)用全自动生化分析仪测定。血常规用血细胞仪检测,并计算NLR水平,NLR计算公式:NLR=中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, NEU)/淋巴细胞计数(Total lymphocyte count, LYM)。估算的肾小球滤过率(epidermal growth factor receptore, eGFR)计算公式:采用美国慢性肾脏病流行病学协作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)^[8]提出的公式进行计算。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据处理,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间采用单因素方差分析,进一步比较采用

LSD-t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析、Pearson 相关性分析,以限制性立方样条法,选取不同以 NLR 水平的四分位数 P_5 、 P_{25} 、 P_{75} 、 P_{95} 为节点,以 P_5 作为参考,绘制 NLR 与 MS 风险的限制性立方样条曲线,绘制 ROC 曲线评估 NLR 对老年 MS 患者的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

MS 组年龄、体质量指数、高血压、SBP、DBP、高血糖、FPG、HAb1c、腰围、TC、TG、LDL-C、NLR、MS 组分个数均高于对照组, HDL-C、eGFR 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同 NLR 水平基线资料比较

不同 MS 亚组年龄、MS 发病率、体质量指数、高血压、高血糖、HAb1c、腰围、TC、TG、eGFR、NLR 及 MS 组分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Q4 组体质量指数、高血压、高血糖、腰围、TG、NLR 及 MS 组分明显高于 Q1 组、Q2 组、Q3 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 NLR 与 MS 及其组分的关系

Logistic 回归分析结果显示,校正年龄、TC、LDL-C 后, NLR 与中心性肥胖、高血压呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

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

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

| 项目 | MS 组 ($n=97$) | 对照组 ($n=90$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 74.59±10.25 | 70.40±9.53 | 2.888 | 0.004 |
| 性别 | | | | |
| 男 | 34(35.05) | 50(55.56) | 7.932 | 0.005 |
| 女 | 63(64.95) | 40(44.44) | | |
| 体质量指数(kg/m ²) | 23.16±2.02 | 21.43±2.18 | 5.632 | <0.001 |
| 高血压(例数) | 63(64.94) | 26(28.88) | 24.337 | <0.001 |
| SBP(mmHg) | 141.03±13.74 | 135.08±15.20 | 2.811 | 0.005 |
| DBP(mmHg) | 77.26±7.69 | 74.10±8.54 | 2.662 | 0.008 |
| 高血糖(例数) | 23(23.71) | 10(11.11) | 5.100 | 0.023 |
| FPG(mmol/L) | 6.51±2.38 | 5.59±1.97 | 2.867 | 0.004 |
| HAb1c(%) | 5.93±0.63 | 5.48±0.51 | 5.343 | <0.001 |
| 腰围(cm) | 83.20±6.14 | 80.63±5.77 | 2.943 | 0.003 |
| TC(mmol/L) | 5.26±0.75 | 5.02±0.87 | 2.024 | 0.044 |
| TG(mmol/L) | 1.25±0.48 | 0.87±0.35 | 6.145 | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.64±0.39 | 1.87±0.48 | 3.607 | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L) | 3.27±0.71 | 3.02±0.63 | 2.539 | 0.011 |
| eGFR[mL/(min·1.73m ²)] | 69.82±9.74 | 72.95±10.25 | 2.141 | 0.033 |
| NLR | 2.39±0.86 | 1.68±0.53 | 6.734 | <0.001 |
| MS 组分(个) | 3.46±0.71 | 1.50±0.62 | 20.041 | <0.001 |

2.4 ROC 曲线分析

NLR 预测老年 MS 风险的敏感度为 0.454, 特异性为 0.725, 曲线下面积为 0.593 (95% CI: 0.541~0.624, $P < 0.05$), 截断值 2.16。见图 1。

表 2 不同 NLR 水平基线资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

Table 2 Comparison of baseline data of different NLR levels [$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

| 项目 | Q1 组($n=47$) | Q2 组($n=47$) | Q3 组($n=47$) | Q4 组($n=46$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 74.28±7.13 | 71.48±8.25 | 72.63±6.89 | 69.53±7.43 ^a | 3.348 | 0.020 |
| 性别 | | | | | | |
| 男 | 21(44.68) | 22(46.81) | 19(40.43) | 22(47.83) | 0.610 | 0.894 |
| 女 | 26(55.32) | 25(53.19) | 28(59.57) | 24(52.17) | | |
| MS(例数) | 16(34.04) | 22(46.80) | 25(53.19) | 34(73.91) ^{ab} | 15.452 | <0.001 |
| 体质量指数(kg/m ²) | 21.36±2.10 | 22.47±2.25 ^a | 22.63±2.38 ^a | 23.79±2.46 ^{abc} | 8.683 | <0.001 |
| 高血压(例数) | 13(27.65) | 19(40.42) | 24(51.06) ^a | 33(71.73) ^{abc} | 19.435 | <0.001 |
| SBP(mmHg) | 138.62±15.23 | 136.25±16.58 | 135.48±16.22 | 137.88±15.43 | 0.388 | 0.762 |
| DBP(mmHg) | 77.25±6.50 | 76.89±7.15 | 76.37±8.79 | 77.53±9.13 | 0.184 | 0.907 |
| 高血糖(例数) | 3(6.38) | 5(10.63) | 7(14.89) | 16(34.78) ^{abc} | 15.851 | <0.001 |
| FPG(mmol/L) | 5.82±0.71 | 5.99±0.84 | 6.01±0.75 | 6.05±1.12 | 0.639 | 0.591 |
| HAb1c(%) | 5.63±0.39 | 5.72±0.41 | 5.76±0.34 | 5.86±0.43 ^a | 2.727 | 0.045 |
| 腰围(cm) | 77.80±7.29 | 79.76±8.16 | 80.59±7.76 | 84.75±6.39 ^{abc} | 7.188 | <0.001 |
| TC(mmol/L) | 5.02±0.32 | 5.14±0.43 | 5.20±0.66 | 5.32±0.58 ^a | 2.744 | 0.045 |
| TG(mmol/L) | 0.96±0.40 | 1.02±0.38 | 1.03±0.41 | 1.22±0.50 ^{abc} | 3.260 | 0.023 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.76±0.42 | 1.78±0.39 | 1.81±0.39 | 1.73±0.41 | 0.325 | 0.807 |
| LDL-C(mmol/L) | 3.15±0.63 | 3.22±0.70 | 3.34±0.68 | 3.26±0.84 | 0.577 | 0.631 |
| eGFR[mL/(min·1.73m ²)] | 67.49±13.94 | 71.13±9.58 | 72.03±9.15 | 73.68±7.70 ^a | 2.973 | 0.033 |
| NLR | 1.69±0.66 | 1.82±0.59 | 2.05±0.70 | 2.38±0.53 ^{abc} | 10.914 | <0.001 |
| MS 组分(个) | 2.30±0.59 | 2.45±0.39 | 2.57±0.54 | 2.94±0.71 ^{abc} | 10.724 | <0.001 |

注:与 Q1 组相比,^a $P < 0.05$;与 Q2 组相比,^b $P < 0.05$;与 Q3 组相比,^c $P < 0.05$ 。

表3 NLR与MS及其组分的关系

Table 3 Relationship between NLR and MS and its components

| 项目 | Q2组 | | Q3组 | | Q4组 | | P值 |
|------------------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|--------|
| | OR值 | 95% CI | OR值 | 95%CI | OR值 | 95% CI | |
| MS | | | | | | | |
| 模型1(未校正) | 1.270 | 0.861~1.855 | 1.425 | 0.951~2.080 | 2.591 | 1.745~3.906 | <0.001 |
| 模型2(未校正) | 1.403 | 0.954~2.062 | 1.583 | 1.052~2.343 | 3.120 | 2.072~4.701 | <0.001 |
| 模型3(校正年龄、TC、LDL-C) | 1.472 | 0.940~2.073 | 1.638 | 1.104~2.405 | 3.145 | 2.161~4.71 | <0.001 |
| 中心性肥胖(校正年龄、TC、LDL-C) | 1.523 | 1.021~2.235 | 1.623 | 1.105~2.387 | 3.328 | 2.227~4.977 | <0.001 |
| 高血压(校正年龄、TC、LDL-C) | 0.971 | 0.624~1.557 | 1.154 | 0.721~1.854 | 2.286 | 1.348~3.869 | 0.006 |
| FPG偏高(校正年龄、TC、LDL-C) | 1.368 | 0.872~2.116 | 1.367 | 0.886~2.127 | 1.837 | 1.162~2.921 | 0.076 |
| TG偏高(校正年龄、TC、LDL-C) | 1.076 | 0.765~1.879 | 1.511 | 0.925~2.258 | 1.407 | 1.336~2.797 | 0.065 |
| HDL-C偏低(校正年龄、TC、LDL-C) | 1.082 | 0.713~1.622 | 1.466 | 0.975~2.223 | 1.567 | 1.046~2.376 | 0.083 |

注:Q1组作为参照。

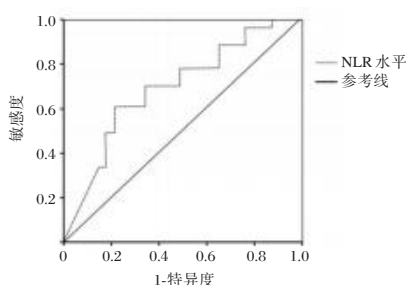


图1 ROC曲线分析

Figure 2 ROC Curve Analysis

3 讨论

MS的发病率受年龄影响,年龄越高其发生率越高。一项纳入226 653名研究对象的荟萃分析表明^[9],年龄超过60岁的人群患MS的几率为32.4%,远超年龄<60岁人群。主要是年龄>60岁的人群,胰岛素抵抗、中心性肥胖、高血糖、高血脂等的发病风险增加,而上述异常表现是MS的普遍组分,也是判定MS的必要条件。

近年来,有研究发现MS的发生发展有大量炎性介质参与^[10]。由营养或能量过剩造成代谢功能紊乱诱导的代谢性炎症,是一种慢性、轻微的炎症表现。与典型“红、肿、热、痛”的炎症反应不同的是,代谢性炎症是因代谢性因素所致的炎症反应,长时间保持在低度,又被称为“冷炎症”^[11]。长时间的营养或能量过剩,使TG大量沉积,增大脂肪细胞体积。而脂肪细胞可生成单核细胞趋化蛋白1、肿瘤坏死因子 α 等炎症介质^[12]。另外,脂肪细胞体积较大易造成脂肪组织供氧不足,缺氧状态下引起的氧化应激可进一步使脂肪细胞发生损伤,甚至凋亡,刺激脂肪组织中的巨噬细胞分泌炎症因子。在体质指数较高患者的脂肪组织中,不仅存在代谢

性炎症,还伴有胰岛素抵抗的发生,代谢性炎症能够直接传递细胞因子、趋化因子以及炎症激酶,进而直接调控胰岛素信号通路,与此同时还能通过调节各种代谢途径,间接干扰胰岛素信号通路;而脂肪组织中的胰岛素抵抗也能引起代谢性炎症的发生^[13]。代谢性炎症与胰岛素抵抗相互作用,造成恶性循环,继而引发更多种代谢性疾病。

作为新型炎症标志物之一,NLR由血常规中的中性粒细胞和淋巴细胞组合而成,能反映全身炎症水平^[14]。本研究结果显示,高血压、高血糖等常见代谢性疾病,本研究发现NLR水平变化可能与MS的发生风险有关。与陈志浩等^[15]的研究结论相同。在全身炎症反应中,中性粒细胞活化引起基质金属蛋白酶、过氧化物含量分泌增高,加重炎症反应。相反,在全身炎症反应中,淋巴细胞坏死使得淋巴细胞显著下降。当机体发生炎症反应时,淋巴细胞数量不足使白细胞介素10水平下调,降低基质金属蛋白酶以及单核细胞的分泌能力,进一步推进炎症反应的发展。本研究结果显示,NLR与老年MS风险呈正相关,与MS组分中心性肥胖、高血压也呈正相关,但与FPG、TG及HDL-C的相关性较差。随后用ROC曲线分析提示NLR对老年MS有一定的预测价值。NLR整合中性粒细胞和淋巴细胞,能更全面评估机体炎症反应情况,具备操作简便、价格适宜等优点。

综上所述,NLR有助于成为预测老年MS的新指标之一,改善此类患者预后。但MS临床特征较为复杂,因此在制定治疗方案时应结合多项危险因素,如血压、血糖等。本研究也存在一定的局限性,例如,无法明确NLR与老年MS存在的因果关系,且与MS有关的新炎症指标也未检测。除此

之外,纳入的对象为老年MS患者,关于NLR是否能够预测普通成年MS患者的发生无法确定。以上仍需相关研究进行深入探讨才能明确。

参考文献

- [1] 周颖,姚丽娟,张岩,等.广州市白云区20岁及以上居民代谢综合征患病情况及危险因素分析[J].华南预防医学,2021,47(7):937-939+943.
 - [2] 谢瑾,李红,罗浩.合并MS冠心病患者细胞因子表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(2):221-224.
 - [3] 郑流波,刘磊磊,杨婷婷,等.贵州省布依族成年人人群代谢综合征与心血管疾病相关性研究[J].中国预防医学杂志,2022,23(4):250-254.
 - [4] 李卉,王梦微,田惠子,等.河南省60~76岁老年人代谢综合征的流行现状及影响因素[J].中华疾病控制杂志,2022,26(7):771-776.
 - [5] 朱晖,季禹乔,李建伟,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与代谢综合征及其组分的关系[J].江苏大学学报(医学版),2018,28(1):79-81+85.
 - [6] 姚寿林,汪珊,夏光云,等.CRP、NLR及PLR联合检测用于老年RA疾病活动度及对患者预后的评估价值[J].中国老年学杂志,2022,42(18):4474-4477.
 - [7] Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition [J]. Lancet, 2005, 366 (9491): 1059-1062.
 - [8] GU L, HUANG L, WU H, et al. Serum uric acid to creatinine ratio: a predictor of incident chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with preserved kidney function [J]. Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(3):221-225.
 - [9] Li R, Li W, Lun Z, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Mainland China: a meta-analysis of published studies [J]. BMC Public Health, 2016, 16:296.
 - [10] Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome [J]. Diab Metab Syndr, 2019, 13(4):2409-2417.
 - [11] Arnoriaga-Rodriguez M, Fernandez-Real JM. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome-related cognitive dysfunction [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(4):473-480.
 - [12] Ying W, Fu W, Lee YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(2):81-90.
 - [13] Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations [J]. Eat Weight Disord, 2018, 23(2):149-157.
 - [14] Abdel-Moneim A, Mahmoud B, Sultan EA, et al. Relationship of leukocytes, platelet indices and adipocytokines in metabolic syndrome patients [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1):874-880.
 - [15] 陈志浩,赖华生,温琦,等.粒细胞/淋巴细胞比率在代谢综合征中的临床诊断价值[J].广东医学,2015,36(12):1930-1932.
-
- (上接第234页)
- [5] Boccio E, Haimovich AD, Jacob V, et al. Sepsis Fluid Metric Compliance and its Impact on Outcomes of Patients with Congestive Heart Failure, End-Stage Renal Disease or Obesity [J]. J Emerg Med, 2021, 61(5):466-480.
 - [6] 朱依伊,孙威,张玲,等.老年住院心力衰竭患者 γ -谷氨酰转氨酶升高与心功能及院内死亡相关性[J].国际老年医学杂志,2022,43(1):49-52.
 - [7] 李影,王传合,韩苏,等. FT3/FT4 比值及联合氨基末端脑钠肽前体对心力衰竭患者预后的评估价值[J].中国医科大学学报,2022,51(4):313-318.
 - [8] 张洪颖,石可,王绍久,等.《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》亮点解读[J].中国血液流变学杂志,2019,29(1):124-126.
 - [9] 柯利东,李宏伟,张亚洲,等.血浆 NT -proBNP 水平对不同 NYHA 分级慢性心力衰竭患者预后的影响[J].现代中西医结合杂志,2014(22):2434-2435,2440.
 - [10] 宋娇磊,于彤彤,刘双双,等.低白蛋白对老年慢性心力衰竭患者长期预后的影响[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(2):187-192.
 - [11] 刘豪,高毅娜,关玲霞.血清微小核糖核酸-30a及结缔组织生长因子对慢性心力衰竭患者心室重构及预后的关系[J].心肺血管病杂志,2021,40(5):410-415.
 - [12] Kobayashi Y, Omote K, Nagai T, et al. Prognostic Value of Serum Uric Acid in Hospitalized Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (from the Japanese Nationwide Multicenter Registry) [J]. Am J Cardiol, 2020, 125(5):772-776.
 - [13] Carnicelli A, Sun JL, Alhanti B, et al. Elevated Uric Acid Prevalence and Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from RELAX [J]. Am J Med, 2020, 133(12):E716-E721.
 - [14] 孙丽丽,智永超,杨雪,等.缺血性心力衰竭患者血清 miR-133a 表达与心功能及心室重构的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(10):1182-1185.
 - [15] 徐立彦,李晨,王华,等.慢性心力衰竭合并肺部感染患者心肌酶谱4项及炎症因子水平变化[J].贵州医科大学学报,2020,45(5):611-615.

乙肝相关性肝细胞癌中HBx、miR-122表达及临床意义

陈东海 洪玫 张依琳 周红梅*

【摘要】 目的 研究乙肝相关性肝细胞癌(HCC)中乙肝病毒X蛋白(HBx)、微小RNA(miR)-122表达的相关性及临床意义。方法 选择2018年3月至2020年4月期间在焦作煤业集团有限责任公司中央医院接受手术切除的乙肝相关HCC患者作为研究对象,收集HCC组织和癌旁组织,检测HBx的阳性表达率,miR-122、细胞周期蛋白G1(cyclinG1)、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、 β -连环蛋白(β -catenin)的mRNA表达水平,随访患者的无病生存(DFS)和总生存(OS)情况。结果 HCC组织中HBx的阳性表达率及cyclinG1、XIAP、 β -catenin的mRNA表达水平均高于癌旁组织,miR-122的表达水平低于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);HBx阳性表达的HCC组织中miR-122的表达水平低于HBx阴性表达的HCC组织,cyclinG1、XIAP、 β -catenin的mRNA表达水平高于HBx阴性表达的HCC组织,差异有统计学意义($P<0.05$);HCC组织中miR-122的表达水平与cyclinG1($r=-0.361$)、XIAP($r=-0.412$)、 β -catenin($r=-0.391$)的mRNA表达水平呈负相关($P<0.05$);临床分期Ⅲ~Ⅳ期、合并脉管浸润的HCC组织中HBx的阳性表达率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、未合并脉管浸润的HCC组织,miR-122的表达水平低于临床分期Ⅰ期、未合并脉管浸润的HCC组织,差异有统计学意义($P<0.05$);HBx阳性表达、miR-122表达 $<$ 中位数的HCC患者累积DFS率、累积OS率均低于HBx阴性表达、miR-122表达 \geq 中位数的HCC患者($P<0.05$)。结论 乙肝相关HCC中HBx阳性表达与miR-122表达降低具有相关性,两者共同促进HCC的病理进展及预后不良。

【关键词】 乙肝相关性肝细胞癌;乙肝病毒X蛋白;微小RNA-122;相关性

Expression and clinical significance of HBx and miR - 122 in hepatitis B related hepatocellular carcinoma

CHEN Donghai, HONG Mei, ZHANG Yilin, ZHOU Hongmei*

(Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry (Group) Co., Ltd., Jiaozuo, Henan, China, 454000)

【ABSTRACT】 **Objective** To study the correlation of HBx and hepatitis B virus X protein (HBx) and microRNA (miR) - 122 expression in hepatitis B related hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical significance. **Methods** Patients with hepatitis B related HCC who underwent surgical resection in Central Hospital of Jiaozuo Coal Industry Group Co., Ltd from March 2018 to April 2020 were selected as the research objects. HCC tissues and adjacent tissues were collected for the detection the positive expression rate of HBx, mRNA expression level miR-122, cyclin G1, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), β -catenin. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients were followed up. **Results** The positive expression rate of HBx and the mRNA expression levels of CyclinG1, XIAP, β -catenin in HCC tissues were higher than those in adjacent tissues, and the expression level of miR-122 was lower than that in adjacent tissues, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of miR-122 in HCC tissues with HBx positive expression was lower than that in HCC tissues with HBx negative expression, and the mRNA expression levels of CyclinG1, XIAP, β -catenin were higher than those in HCC tissues with HBx negative expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression level of miR-122 in HCC tissues was negatively correlated with the mRNA expression level of CyclinG1 ($r=-0.361$), XIAP ($r=-0.412$)

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2500600)

作者单位:焦作煤业(集团)有限责任公司中央医院,河南,焦作 454000

*通信作者:周红梅, E-mail: tianshishou2022@163.com

β -catenin ($r=-0.391$) ($P<0.05$). The positive expression rate of HBx in clinical stage III~IV HCC tissues with vascular invasion was higher than that in clinical stage I~II HCC tissues without vascular invasion, and the expression level of miR-122 was lower than that in clinical stage I~II without vascular infiltration, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The cumulative DFS rate and cumulative OS rate of HCC patients with HBx positive expression and miR-122 expression < median were lower than those of HCC patients with HBx negative expression and miR-122 expression \geq median ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expression of HBx in hepatitis B-related HCC is correlated with the decreased expression of miR-122, both of which promote the pathological progression and poor prognosis of HCC.

[KEY WORDS] HCC; HBx; MicroRNA-122; Correlation

原发性肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是常见的消化系统恶性肿瘤, 恶性程度高、5年生存率低^[1-2]。我国是全球范围内慢性乙型肝炎病毒性肝炎发病的大国, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 慢性感染是我国 HCC 的主要原因。HBV DNA X 基因编码的乙肝病毒 X 蛋白 (Hepatitis B virus X protein, HBx) 在 HBV 感染导致乙肝相关 HCC 的发生发展中起重要作用。HBx 具有促进癌细胞增殖、迁移、侵袭及细胞周期进展、新生血管增多等生物学作用^[3-4], 国内一项细胞实验证实 HBx 通过抑制微小 RNA (microRNA, miR)-122 表达的方式发挥促癌作用^[5]。为了深入认识 HBx 调控 miR-122 在乙肝相关 HCC 发生发展中的作用, 本研究将通过临床样本的检测和分析观察乙肝相关 HCC 中 HBx、miR-122 表达的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 3 月至 2020 年 4 月期间在焦作煤业集团有限责任公司中央医院接受手术切除的 75 例乙肝相关 HCC 患者作为研究对象, 纳入标准: ①有 HBV 感染史; ②参照《原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)》^[6], 术后病理诊断为 HCC; ③临床资料完整; ④留取 HCC 组织和距离肿瘤病灶 2 cm 以上的癌旁组织, 分别制备蜡块及液氮冷冻保存。排除标准: ①未接受过抗病毒、抗肿瘤治疗; ②既往有其他恶性肿瘤病史。本研究取得医院伦理委员会批准, 取得入组患者的知情同意。

1.2 试剂与仪器

HBx 特异性一抗为 SantaCruz 公司, EliVision Super 免疫组化试剂盒为福建迈新生物科技公司, 总 RNA 提取试剂盒、MMLV 反转录试剂盒、SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒为北京索莱宝

生物科技公司。

1.3 HBx 表达的免疫组化检测

取石蜡包埋的 HCC 组织和癌旁组织, 制作病理切片后进行免疫组化检测, 脱蜡、抗原修复、加入 HBx 一抗 (1:200 稀释) 孵育、PBS 液洗 3 遍、加入二抗 (1:200 稀释) 孵育、PBS 液清洗 3 遍、加入 ABC 复合物及 DAB 显色剂、复染、透明、封固。在显微镜下观察染色情况, 参照《原发性肝癌规范化病理诊断指南 (2015 年版)》^[6], 根据染色强度进行评分: 无染色为 0 分、淡黄色为 1 分、棕黄色为 2 分、棕褐色为 3 分; 根据阳性染色细胞百分率进行评分: 0%~5% 为 0 分、5%~25% 为 1 分、26%~50% 为 2 分、51%~75% 为 3 分、>75% 为 4 分。两项评分相乘, 乘积 ≤ 4 分为阴性、>4 分为阳性。

1.4 miR-122 及下游 cyclinG1、XIAP、 β -catenin 表达的荧光定量 PCR 检测

取液氮冷冻的 HCC 组织和癌旁组织, 采用总 RNA 提取试剂盒 (北京诺为生物技术公司, 货号 QER090150) 提取组织中的总 RNA, 采用 MMLV 反转录试剂盒 (北京诺为生物技术公司, 货号 MM070150) 将细胞中提取得到的 RNA 反转录为 cDNA, 采用 SYBR Green 荧光定量 PCR 预混液 (北京诺为生物技术公司, 货号 33033-1) 对 cDNA 中的 miR-122、cyclinG1、XIAP、 β -catenin 进行 PCR 检测, PCR 的体系为: cDNA 1 μ L、MMLV 反应混合液 10 μ L、上下游引物各 0.6 μ L, 去离子水补足至 20 μ L; PCR 的反应程序为: 95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s、特异性退火温度 25 s、72 $^{\circ}$ C 30 s, 共进行 40 个循环的 PCR 反应, 反应结束后得到循环曲线及循环阈值 (Cycle threshold, Ct), 以 β -actin 为内参、按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-122、cyclinG1、XIAP、 β -catenin 的 mRNA 表达水平。

1.5 预后的随访

采用电话回访的方式进行预后随访, 随访截

止时间为术后24个月,随访内容为发生复发、转移、死亡,从手术指复发或转移为无病生存(disease free survival, DFS),从手术至死亡为总生存(overall survival, OS)。

1.6 统计学后处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学处理,计数资料用 $n(\%)$ 表示,用卡方检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,行 t 检验。相关性分析采用Pearson检验,DFS和OS采用K-M曲线描述、采用log-rank检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC组织与癌旁组织中HBx、miR-122及下游cyclinG1、XIAP、 β -catenin的表达水平比较

HCC组织中HBx的阳性表达率及cyclinG1、XIAP、 β -catenin的mRNA表达水平高于癌旁组织,miR-122的表达水平低于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 HCC组织与癌旁组织中HBx、miR-122、cyclinG1、XIAP、 β -catenin表达的比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]
Table 1 Comparison of HBx, miR-122, cyclinG1, XIAP, β -catenin expression between HCC tissue and adjacent tissues [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

| 组织来源 | HBx | miR-122 | cyclinG1 | XIAP | β -catenin |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| HCC组织 (52/75) | 0.61±0.08 | 1.75±0.34 | 1.64±0.29 | 1.59±0.22 | |
| 癌旁组织 (22/75) | 1.00±0.18 | 1.00±0.21 | 1.00±0.22 | 1.00±0.16 | |
| χ^2/t 值 | 24.004 | 17.147 | 16.253 | 15.227 | 18.783 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.2 HBx不同表达的HCC组织中miR-122、cyclinG1、XIAP、 β -catenin表达水平的比较

HBx阳性表达的HCC组织中miR-122的表达水平低于HBx阴性表达的HCC组织,cyclinG1、XIAP、 β -catenin的mRNA表达水平高于HBx阴性表达的HCC组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 HBx不同表达的HCC组织中miR-122、cyclinG1、XIAP、 β -catenin表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of miR-122, cyclinG1, XIAP, β -catenin expression between HCC tissue with different HBx expression ($\bar{x} \pm s$)

| HBx表达情况 | n | miR-122 | cyclinG1 | XIAP | β -catenin |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|------------------|
| 阳性表达 | 52 | 0.50±0.09 | 1.89±0.41 | 1.74±0.35 | 1.71±0.29 |
| 阴性表达 | 23 | 0.86±0.11 | 1.43±0.38 | 1.44±0.33 | 1.32±0.30 |
| t 值 | | 14.903 | 4.678 | 3.482 | 5.314 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.001 | 0.000 |

2.3 HCC组织中miR-122表达水平与cyclinG1、XIAP、 β -catenin表达水平的相关性

HCC组织中miR-122的表达水平与cyclinG1 ($r = -0.361$)、XIAP ($r = -0.412$)、 β -catenin ($r = -0.391$)的mRNA表达水平呈负相关($P < 0.05$)。

2.4 不同临床病理特征HCC组织中HBx、miR-122表达水平的比较

不同性别、年龄、肿瘤数量的HCC组织中HBx、miR-122表达水平的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。临床分期Ⅲ~Ⅳ期、合并脉管浸润的HCC组织中HBx的阳性表达率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、未合并脉管浸润的HCC组织,miR-122的表达水平低于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、未合并脉管浸润的HCC组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 不同临床病理特征HCC组织中HBx、miR-122表达水平的比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 3 Comparison of HBx, miR-122 expression among HCC tissues with different clinicopathological features [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

| 临床病理特征 | 分类 | HBx阳性表达率 | χ^2/P 值 | miR-122表达水平 | t/P 值 |
|--------|------|----------|--------------|-------------|--------------|
| 性别 | 男 | (32/44) | 0.577/0.448 | 0.63±0.10 | 0.751/0.325 |
| | 女 | (20/31) | | 0.59±0.12 | |
| 年龄 | <50岁 | (20/33) | 2.111/0.146 | 0.63±0.12 | 0.913/0.291 |
| | ≥50岁 | (32/42) | | 0.58±0.13 | |
| 临床分期 | Ⅰ~Ⅱ | (15/30) | 8.790/0.003 | 0.73±0.14 | 11.324/0.000 |
| | Ⅲ~Ⅳ | (37/45) | | 0.48±0.08 | |
| 肿瘤数量 | 单个 | (23/36) | 0.965/0.326 | 0.64±0.13 | 1.231/0.124 |
| | 多个 | (29/39) | | 0.56±0.11 | |
| 脉管浸润 | 否 | (24/41) | 4.958/0.026 | 0.70±0.13 | 9.923/0.000 |
| | 是 | (28/34) | | 0.44±0.09 | |

2.5 不同Hbx及miR-122表达的HCC患者DFS与OS比较

经log rank检验,HBx阳性表达、miR-122表达<中位数的HCC患者累积DFS率、累积OS率均低于HBx阴性表达、miR-122表达≥中位数的HCC患者($P < 0.05$)。见图1。

3 讨论

乙肝相关HCC在HBV慢性感染的基础上发展而来,是我国HCC的主要原因^[7]。HBx是HBV基因X区编码的蛋白质,被认为是一种“病毒癌蛋白”,在HBV慢性感染导致肝细胞恶变中起到促进作用。已有国内外相关的细胞实验证实过表达HBx对HCC细胞的多种恶性生物学行为均具有促

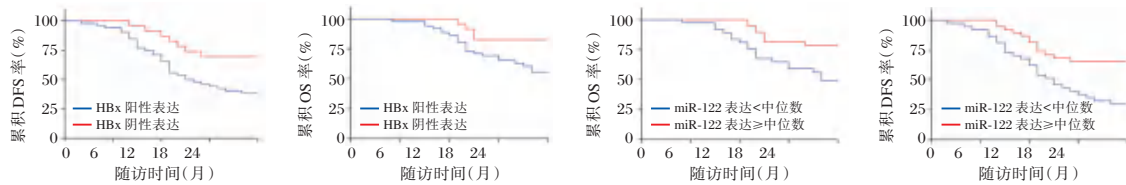


图1 不同 miR-122、Hbx 表达的 HCC 患者 DFS 与 OS 比较

Figure 1 Comparison of DFS and OS in HCC patients with different miR-122 and HBx expression

进作用^[3-5]。本研究及既往其他学者的临床研究^[8]均证实乙肝相关 HCC 中 HBx 的表达水平明显增加。

本研究在证实乙肝相关 HCC 中 HBx 阳性表达率增加的基础上进一步对 HBx 下游的调控分子进行了探索。HBV 感染宿主细胞后表达产生 HBx, HBx 能够通过下游不同的生物学途径改变宿主细胞中癌细胞的表达,最终实现促癌的生物学作用。近些年关于 HBx 的基础研究认为表观遗传学机制是其发挥基因表达调控作用的重要机制之一, HBx 通过调控多种 miRs 表达的方式在转录后水平调节癌基因表达^[9]。一项细胞实验证实,具有抑癌作用的 miR-122 受到 HBx 的调控,过表达 HBx 显著抑制 HCC 细胞中 miR-122 的表达^[5]。本研究的临床样本检测结果显示 HCC 组织中 miR-122 的表达水平降低且 HBx 阳性表达使 HCC 组织中 miR-122 的表达进一步降低。此外,随着 HCC 的临床分期增加以及发生脉管浸润,HBx 的阳性率增加、miR-122 的表达降低。以上结果提示乙肝相关 HCC 中 HBx 表达增加可能抑制下游 miR-122 的表达、削弱 miR-122 的抑癌作用,进而促进 HCC 的病理进展。

MiR-122 是具有抑癌作用的 miR,受其调控的靶基因包括 cyclinG1、XIAP、 β -catenin 等具有促进增殖、抑制凋亡、加速细胞周期等促癌作用的癌基因^[10]。本研究的分析结果及既往其他学者的临床研究^[11]均证实乙肝相关 HCC 中三种癌基因 cyclinG1、XIAP、 β -catenin 的表达均明显增加。为了进一步验证乙肝相关 HCC 中 HBx 对 miR-122 表达的影响,本研究对 miR-122 下游三种癌基因的表达进行了分析,乙肝相关 HCC 中 HBx 阳性表达使 HCC 组织中 cyclinG1、XIAP、 β -catenin 的表达增加,三种癌基因表达的变化与 miR-122 表达的变化一致,也从 miR-122 靶基因表达的角度进一步验证乙肝相关 HCC 中 HBx 表达增加对 miR-122 表达的抑制作用。

HCC 的预后差,肿瘤临床分期增加、脉管浸润发生均与 HCC 的复发、转移及死亡有关^[12-13]。本研究对乙肝相关 HCC 患者的 DFS 和 OS 预后进

行了随访,分析预后与 HBx、miR-122 表达的关系可知:HBx 阳性表达使患者的累积 DFS 率和 OS 率降低,而 miR-122 表达增加使患者的累积 DFS 率和 OS 率增加,表明具有促癌作用的 HBx 和具有抑癌作用的 miR-122 影响 HCC 预后,前者阳性表达导致预后不良、后者高表达使预后良好。

综上所述,乙肝相关 HCC 中 HBx 阳性表达与 miR-122 表达降低具有相关性,两者共同促进 HCC 的病理进展及预后不良。

参考文献

- [1] Asemota J, Saleh M, Igbiovvia O, et al. A Concise Review on Current Trends in Imaging and Surgical Management of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e9191.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Yen CJ, Yang ST, Chen RY, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx) enhances centrosomal P4.1-associated protein (CPAP) expression to promote hepatocarcinogenesis [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1):44.
- [4] Wang X, Huo B, Liu J, Huang X, Zhang S, Feng T. Hepatitis B virus X reduces hepatocyte apoptosis and promotes cell cycle progression through the Akt/mTOR pathway in vivo [J]. *Gene*, 2019, 5(691): 87-95.
- [5] 杨杰,王永辉,叶璟,等. 乙型肝炎病毒 X 蛋白通过 miR-122 调节肝癌细胞增殖及细胞周期的研究[J]. *病毒学报*, 2020, 36(1): 70-76.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中华医学会肝病学分会肝癌学组. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2015 年版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(5): 321-327.
- [7] 何雅婧,张植明,何伟猛,等. 1302 例单中心观察性肝细胞癌真实世界队列的流行病学特征与预后[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(5): 1002-1007.
- [8] 金宏凯,刘星,高峰,等. 乙肝相关性肝癌组织中 mTOR、HBx 蛋白的表达及意义[J]. *锦州医科大学学报*, 2021, 42(2): 35-39.
- [9] Huang P, Xu Q, Yan Y, et al. HBx/ER α complex-mediated LINC01352 downregulation promotes HBV-related hepatocellular carcinoma via the miR-135b-APC axis [J]. *Oncogene*, 2020, 39(18):3774-3789.

(下转第 248 页)

CTLA-4 基因多态性及其相关蛋白与原发性胆汁性胆管炎的相关性

冯婧¹ 黄祎² 王琴³ 黄山^{1*}

[摘要] 目的 研究细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)基因多态性及其相关蛋白与原发性胆汁性胆管炎(PBC)的关系,为诊断PBC寻找新的血清学指标。方法 选取2019年10月至2021年10月重庆市中医院PBC患者共78例为病例组,选择同时期本院的健康体检者60例为对照组,检测两组的rs231775、rs3087243单核苷酸多态性(SNP),及外周血全CTLA-4、可溶性CTLA-4(sCTLA-4)的浓度,并分析CTLA-4、sCTLA-4与ALT、AST、GGT、ALP的相关性。结果 rs231775、rs3087243经PCR扩增后目的基因为分别为534 bp、283 bp。病例组rs231775的AG基因型比例、GG基因型比例、G等位基因频率及rs3087243的GA基因型比例均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),且四者与PBC患病风险存在差异无统计学意义($P<0.05$),两组rs3087243等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);病例组外周血CTLA-4、sCTLA-4浓度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示CTLA-4水平与GGT水平成负相关($P<0.05$),sCTLA-4与ALT、AST、GGT、ALP差异无统计学意义($P>0.05$);ROC曲线显示CTLA-4诊断为PBC的敏感度为85.00%、特异度为71.40%,曲线下面积(AUC)为0.827。结论 rs231775的AG基因型、GG基因型、G等位基因与PBC患病风险存在明显相关性;CTLA-4与GGT存在明显相关性,并且能够对PBC做出较准确诊断。

[关键词] CTLA-4; 基因多态性; 原发性胆汁性胆管炎; sCTLA-4

Correlation between CTLA-4 gene polymorphism and its related proteins and primary biliary cholangitis

FENG Jing¹, HUANG Yi², WANG Qi³, HUANG Shan^{1*}

1. School of clinical Laboratory Science, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China, 550000;
2. Department of Hepatology, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China, 40021;
3. Department of Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, China, 40021)

[ABSTRACT] **Objective** To study the relationship between the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) gene polymorphism and its related proteins and primary biliary cholangitis (PBC), and to find new serological indicators for the diagnosis of PBC. **Methods** A total of 78 patients with PBC in Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2019 to October 2021 were selected as the PBC group. At the same time, 60 healthy were selected from our hospital as the control group. The rs231775, rs3087243 single nucleotide polymorphisms, the CTLA-4 and sCTLA-4 concentrations in peripheral blood between the two groups were detected, and the correlation between CTLA-4, sCTLA-4 and ALT, AST, GGT, ALP was analyzed. **Results** The target genes of rs231775 and rs3087243 were 534 bp and 283 bp respectively after PCR amplification. The AG genotype ratio, GG genotype ratio, G allele frequency of rs231775 and GA genotype

基金项目:重庆市自然科学基金(cstc2021jcyj-msxmX0390);重庆市英才·创新创业示范团队(CQYC201903172)

作者单位:1. 贵州医科大学医学检验学院, 贵州, 贵阳 550000

2. 重庆市中医院肝病科, 重庆 400021

3. 重庆市中医院药剂科, 重庆 400021

*通信作者:黄山, E-mail: huangshan263@sina.com

ratio of rs3087243 in the case group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was a significant correlation between the four and the risk of PBC ($P < 0.05$), and there was no significant difference in the frequency of rs3087243 alleles between the two groups ($P > 0.05$). The concentrations of CTLA-4 and sCTLA-4 in the PBC group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. Correlation analysis showed that CTLA-4 was negatively correlated with GGT levels ($P < 0.05$), while sCTLA-4 had no significant correlation with ALT, AST, GGT, and ALP ($P > 0.05$). The ROC curve showed that the sensitivity of CTLA-4 to diagnose PBC was 85.00%, the specificity was 71.40%, and the area under the curve (AUC) was 0.827. **Conclusion** The AG genotype, GG genotype and G allele of rs231775 are significantly correlated with the risk of PBC. CTLA-4 is significantly correlated with GGT, and can make a more accurate diagnosis of PBC.

[KEY WORDS] CTLA-4; Gene polymorphism; Primary biliary cholangitis; sCTLA-4

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)又称原发性胆汁性肝硬化,是一种慢性以女性为主的炎症性和胆汁淤积性肝病,其特征是中小型肝内胆管受到自身免疫性破坏,临床上多以血清中碱性磷酸酶升高和抗线粒体抗体 M₂亚型阳性为主要特点^[1]。PBC是一种具有明显遗传易感性的自身免疫性肝病。从遗传学的角度分析,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与多种自身免疫疾病相关,它包括基因的编码序列、基因的非编码区和基因之间的基因间区域。由于SNP引起相关蛋白结构发生改变,进而影响自身免疫性疾病的发生发展。细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)是编码T细胞调节、激活和抑制蛋白的基因,被认为是许多自身免疫性疾病的候选基因,已有多个基因多态性报道,其中包括rs231775和rs3087243和^[2-4]。CTLA-4基因编码常见的蛋白有两种:CTLA-4与可溶性CTLA-4(soluble cytotoxic T lymphocyte antigen 4, sCTLA-4)^[3]。有研究显示,某些自身免疫性疾病(如Graves'病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮)与CTLA-4的分子变异有关^[2-4]。本研究拟探讨CTLA-4基因多态性、CTLA-4及sCTLA-4与PBC的关系,为诊断PBC寻找新的血清学指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年10月至2021年10月重庆市中医院PBC患者共78例,其中男10例,女68例,平均年龄(62.19 ± 10.04)岁,入组标准:PBC诊断依据2017年欧洲肝病学会临床实践指南^[5];健康组60名来自同期本院的健康体检者,其中男9名,女51

名,平均年龄(62.27 ± 12.43)岁。排除标准:①合并其他自身免疫性疾病者;②诊断为其他肝胆疾病者;③合并恶性肿瘤等疾病。两组年龄、性别之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。两基因位点的各基因型频率分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡检验($P > 0.05$),所得数据具有良好的群体代表性。所有患者或家属知情同意,本实验通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 rs231775、rs3087243位点SNP检测

采集静脉血5 mL,以3 000 r/min速度(离心半径为10 cm)离心10 min,分离血清,留存血细胞均于 -80°C 冻存备用。①采用上海生工公司血液基因组Ezup柱式DNA抽提试剂盒,提取血液中的基因组DNA,操作按照试剂盒说明书进行。②参照NCBI GeneBank数据获取2个基因多态性位点的序列,设计待测SNP位点的聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增引物,rs231775上游引物:5'-CCC ACG GCT TCC TTT CTC-3',下游引物:5'-TAC CTG GCG CTC TGT TCT G-3',产物534 bp。rs3087243上游引物:5'-TTC ATT CAG TAT CTG GTG GAG-3',下游引物:5'-TGA GAA AGC AGG CGG TAA-3',产物283 bp。采用上海生工公司Taq PCR Mix预混液(2 \times ,含蓝染料)试剂盒,使用25 μL 反应体系在BIO-RAD CFX Connect PCR仪器上进行PCR反应,具体反应条件如下:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性4 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸30 s,共进行35次循环,72 $^{\circ}\text{C}$ 终延伸10 min,反应终止后4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。③采用海生工公司DNA分子量标准Marker(100~600 bp),对扩增产物进行2%琼脂糖凝胶电泳。④rs231775、rs3087243目的基因扩增结束后,使用第一代基因检测技术检测SNP(目的基因正向一代测序由武汉金开瑞生物公司完成)。

1.2.2 CTLA-4、sCTLA-4的检测

对上述冻存血清,采用酶联免疫吸附法(试剂盒购买自上海江莱生物)检测 CTLA-4、sCTLA-4,操作按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行统计学处理;计量资料进行方差齐性分析,若方差齐,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,进行 t 检验分析,若方差不齐以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 描述,进行非参数秩和检验分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;多态性位点的基因型、等位基因与患病的风险分析采用非条件 Logistic 回归计算比数比(odds ratio, OR),以 OR 及 95% CI 表示相对风险度;相关性采用 Spearman 分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)对诊断效能进行评价;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

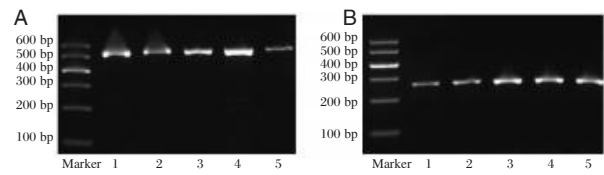
2 结果

2.1 rs231775、rs3087243 扩增产物 2% 琼脂糖凝胶电泳及测序

rs231775、rs3087243 经 PCR 扩增后目的基因为分别为 534 bp、283 bp,对目的基因进行 2% 琼脂糖凝胶电泳后见图 1;rs231775、rs3087243 目的基因进行正向位点测序,各基因型图谱。见图 2。

2.2 病例组与对照组 rs231775、rs3087243 各基因型、等位基因比较

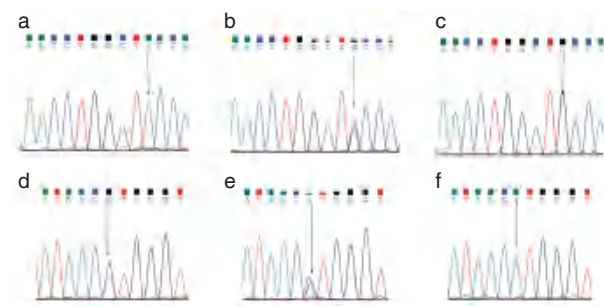
与对照组比较,病例组的 rs231775 GG 基因型比例、AG 基因型比例、G 等位基因频率及 rs3087243 的 GA 基因型比例均明显升高,差异有



注:A、B 分别为 rs231775、rs3087243,1~3 表示病例组,4~5 表示健康对照组

图 1 扩增产物 2% 琼脂糖凝胶电泳

Figure 1 2% agarose gel electrophoresis of amplified products



注:a、b、c 分别为 rs231775 AA 型、AG 型、GG 型,d、e、f 分别为 rs3087243 GG 型、GA 型、AA 型。

图 2 rs231775、rs3087243 正向位点测序图

Figure 2 rs231775、rs3087243 forward site sequencing map

统计学意义($P < 0.05$),且四者均能增加 PBC 的患病风险($P < 0.05$);两组 rs3087243 等位基因频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.3 病例组与对照组外周血 CTLA-4、sCTLA-4 浓度比较

与对照组比较,病例组外周血的 CTLA-4、sCTLA-4 浓度均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 病例组及对照组 rs231775 各基因型、等位基因比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of genotypes and alleles of rs231775 in case group and control group [$n(\%)$]

| 组别 | rs231775 各基因型 | | | rs231775 各等位基因 | | | |
|------------|---------------|-----------|-----------|----------------|----------|-----------|------------|
| | <i>n</i> | AA | AG | GG | <i>n</i> | A | G |
| 病例组 | 78 | 6(7.69) | 37(47.44) | 35(44.87) | 156 | 49(31.41) | 107(68.59) |
| 对照组 | 60 | 18(30.00) | 24(40.00) | 18(30.00) | 120 | 60(50.00) | 60(50.00) |
| χ^2 值 | | | 8.760 | 11.175 | | | 9.809 |
| <i>P</i> 值 | | | 0.003 | 0.001 | | | 0.003 |

表 2 病例组及对照组 rs3087243 各基因型、等位基因比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of genotypes and alleles of rs3087243 in case group and control group [$n(\%)$]

| 组别 | rs3087243 各基因型 | | | rs3087243 各等位基因 | | | |
|------------|----------------|-----------|-----------|-----------------|----------|------------|-----------|
| | <i>n</i> | GG | GA | AA | <i>n</i> | G | A |
| 病例组 | 78 | 45(57.68) | 30(38.46) | 3(3.86) | 156 | 120(75.00) | 36(25.00) |
| 对照组 | 60 | 46(76.67) | 12(20.00) | 2(3.33) | 120 | 52(86.67) | 8(13.33) |
| χ^2 值 | | | 5.645 | 0.211 | | | 2.536 |
| <i>P</i> 值 | | | 0.018 | 0.646 | | | 0.111 |

表3 病例组与对照组外周血 CTLA-4、sCTLA-4 浓度比较
 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25} \sim P_{75})]$

Table 3 Comparison of CTLA-4 and sCTLA-4 concentrations in peripheral blood between case group and control group $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25} \sim P_{75})]$

| 组别 | n | CTLA-4 (ng/mL) | sCTLA-4 (ng/mL) |
|-------|----|----------------|-----------------|
| 病例组 | 78 | 3.66±1.78 | 0.29(0.00~0.63) |
| 对照组 | 60 | 6.00±5.09 | 0.54(0.00~0.83) |
| t/Z 值 | | 2.48 | -1.13 |
| P 值 | | 0.016 | 0.043 |

2.4 外周血 CTLA-4、sCTLA-4 水平与 ALT、AST、GGT、ALP 水平的相关性

相关分析显示,外周血 CTLA-4 水平与 γ -谷氨酰基转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)水平呈负相关($P < 0.05$),与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平均无明显相关性($P > 0.05$);sCTLA-4 水平与 ALT、AST、GGT 及 ALP 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 外周血 CTLA-4、sCTLA-4 水平与 ALT、AST、GGT 及 ALP 水平的相关性

Table 4 Correlation of peripheral blood CTLA-4 levels and sCTLA-4 levels with ALT, AST, GGT and ALP levels

| 指标 | ALT | | AST | | GGT | | ALP | |
|---------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| CTLA-4 | -0.193 | 0.268 | -0.159 | 0.360 | -0.447 | 0.007 | -0.215 | 0.214 |
| sCTLA-4 | -0.097 | 0.579 | -0.028 | 0.873 | 0.038 | 0.826 | 0.110 | 0.528 |

2.5 外周血 CTLA-4、sCTLA-4 的诊断效能

根据 ROC 曲线分析,CTLA-4 诊断为 PBC 的敏感度为 0.850、特异度 0.714,曲线下面积(AUC)为 0.827(95% CI=0.755~0.899);sCTLA-4 诊断为 PBC 的敏感度为 0.667、特异度为 0.486,AUC 为 0.583(95% CI=0.486~0.682)。见图3。

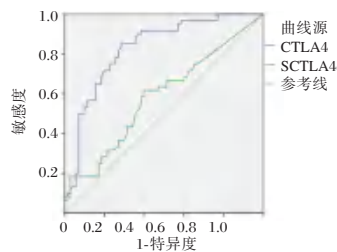


图3 外周血 CTLA4、sCTLA-4 对 PBC 的诊断效能 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of diagnostic efficacy of peripheral blood CTLA4 and sCTLA-4 for PBC

3 讨论

PBC 是一种受遗传因素影响较多自身免疫性肝病,其表现出较强的遗传易感性,对同卵双胞胎进行自身免疫性疾病研究,结果显示 PBC 的一致性最高^[6]。PBC 易感基因主要分为人类白细胞抗原基因和非人类白细胞抗原基因(如 *CTLA-4* 基因)两大类,其基因易感位点大多与免疫调节相关,这表明免疫调节通路紊乱可能在 PBC 的发病中起关键作用^[7]。

CTLA-4 核苷酸大小约为 6.2 kb,由 4 个外显子和 3 个内含子组成。前导肽序列由外显子 1 编码,Ig 结构域由外显子 2 编码,外显子 3 和 4 编码分别编码疏水性跨膜区和细胞质结构域。rs231775 也称为 *CTLA-4 + 49A/G*,其位于 *CTLA-4* 第一外显子区域,由于其位点的 A 突变为 G 引起丙氨酸突变为苏氨酸,从而使 CTLA-4 的功能发生了改变^[2-3]。rs231775 G 等位基因携带者具有较强的 PBC 易感性,这与报道^[8-10]一致。rs3087243 亦与多种自身免疫性疾病相关^[2-3,11-12]。*CTLA-4 CT60*(rs3087243)位于 *CTLA-4* 基因的 3'端非编码区,虽然 *CTLA-4 CT60* 在 3'端非编码区,但它可能会影响 mRNA 的终止,从而影响 CTLA-4 的剪接,CTLA-4 和 sCTLA-4 两种 mRNA 剪接形式的比例与 rs3087243 不同的基因型有关^[12]。但在本研究中,病例组 rs3087243 GA 基因型比例高于对照组,但 AA 基因型比例和等位基因频率在两组间并没有差异。而有报道^[10,12]称 rs3087243 的 A 等位基因是 PBC 的保护因素,这可能与地域或人种有差异,但需要大量样本进行验证。

CTLA-4 是一种在调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)上组成性表达的跨膜蛋白,作为一种抑制性受体,它在结构上与 CD28 同源,是 I 型糖蛋白跨膜型免疫球蛋白超家族受体^[10]。CTLA-4 比 CD28 对 B7(CD80/CD86)分子有更强的亲和力,并下调 T 细胞的功能,CTLA-4 这种下调 T 细胞功能的作用,阻止了自身免疫的发生,因此在自身免疫性疾病的易感性中起着关键作用^[3]。正常的 Treg 可以抑制免疫细胞的过度活化,但在 WANG 等人^[13]的研究中,PBC 模型小鼠下调 T 细胞的功能被抑制,从而导致免疫抑制功能较弱。转氨酶是反应肝脏功能较敏感的指标,在其他肝脏疾病和在 PBC 患者中常伴随转氨酶升高^[14],在本研究中,CTLA-4 与 GGT 存在明显的相关性,这或许能用于 PBC 与

其他肝脏疾病的鉴别诊断。此外,ROC曲线分析显示,CTLA-4对诊断PBC具有较好的诊断效能。sCTLA-4亦与自身免疫性疾病相关,sCTLA-4在静息Treg中表达占主导地位,它可通过阻断B7(CD80/CD86)相互作用来抑制T细胞的早期激活^[9,15]。sCTLA-4在PBC中尚无报道,但在其他自身免疫性疾病中其低于正常对照组^[16],在本研究中,病例组浓度虽然较低,但其对诊断PBC效能较差。

综上所述,rs231775的AG基因型、GG基因型、G等位基因以及rs3087243GA基因型均能增加PBC患病风险,此外,CTLA-4与GGT具有较强的相关性,其对PBC具有较好的诊断效能,有望成为PBC诊断的新指标。但在本研究中由于标本量有限,rs231775、rs3087243的和CTLA-4、sCTLA-4在临床实践中的有效性需要大量样本进一步验证。已有报道^[15]针对CTLA-4的融合蛋白用于其他自身免疫性疾病的治疗,后续试验意在研究CTLA-4对CD4⁺CD25⁺Treg细胞的发育和功能影响,为探索PBC的发病机制和临床治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 冯婧,高洪燕,黄山.生化指标及自身抗体对原发性胆汁性肝硬化的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(7):1039-1042.
- [2] Shehjar F, Dil-Afroze, Misgar RA, et al. A significant association of the CTLA4 gene variants with the risk of autoimmune Graves' disease in ethnic Kashmiri population [J]. Cell Immunol, 2020, 347: 103995.
- [3] Salinas-Santander MA, Cantu-Salinas CS, Ocampo-Candiani J, et al. CTLA4+49AG (rs231775) and CT60 (rs3087243) gene variants are not associated with alopecia areata in a Mexican population from Monterrey Mexico [J]. An Bras Dermatol, 2020, 95(3): 283-288.
- [4] Kailashiya V, Sharma HB, Kailashiya J. Role of CTLA4 A49G polymorphism in systemic lupus erythematosus and its geographical distribution [J]. J Clin Pathol, 2019, 72(10):659-662.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis [J]. J Hepatol, 2017, 67(1):145-172.
- [6] Qiu F, Tang R, Zuo X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis [J]. Nat Commun, 2017, 8:14828.
- [7] 李奕康,马雄,唐茹琦.原发性胆汁性胆管炎的遗传学研究现状[J].临床肝胆病杂志,2017,33(11):2105-2111.
- [8] Prieto J, Banales JM, Medina JF. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2):91-98.
- [9] Li Q, Wang B, Pan F, et al. Association between cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms and primary biliary cirrhosis in Chinese population: data from a multicenter study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(8):1397-1402.
- [10] Yang XC, Fujino M, Cai SJ, et al. Genetic Polymorphisms of Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 in Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis [J]. J Immunol Res, 2017, 2017: 5295164.
- [11] Torres-Carrillo N, Ontiveros-Mercado H, Torres-Carrillo NM, et al. The -319C/+49G/CT60G haplotype of CTLA-4 gene confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(3):1217-1228.
- [12] Kailashiya V, Sharma HB, Kailashiya J. Role of CTLA4 A49G polymorphism in systemic lupus erythematosus and its geographical distribution [J]. J Clin Pathol, 2019, 72(10): 659-662.
- [13] Wang YH, Yang W, Yang JB, et al. Systems biologic analysis of T regulatory cells genetic pathways in murine primary biliary cirrhosis [J]. J Autoimmun, 2015, 59:26-37.
- [14] 胡明礼,王绮夏,马雄.原发性胆汁性胆管炎合并转氨酶升高的思考[J].临床肝胆病杂志,2021,37(10):2277-2279.
- [15] Valta M, Gazali AM, Viisanen T, et al. Type 1 diabetes linked PTPN22 gene polymorphism is associated with the frequency of circulating regulatory T cells [J]. Eur J Immunol, 2020, 50(4): 581-588.
- [16] Alfadhli S, Nizam R. Differential expression of alternative splice variants of CTLA4 in Kuwaiti autoimmune disease patients [J]. Gene, 2014, 534(2): 307-312.
- [10] Yin Z, Zhou Y, Ma T, et al. Down-regulated lncRNA SBF2-AS1 in M2 macrophage-derived exosomes elevates miR-122-5p to restrict XIAP, thereby limiting pancreatic cancer development [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9):5028-5038.
- [11] Leung HW, Leung CON, Lau EY, et al. EPHB2 Activates β -Catenin to Enhance Cancer Stem Cell Properties and Drive Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma [J]. Cancer Res, 2021, 81(12):3229-3240.
- [12] 安澜,曾红梅,冉显会,等.肝细胞癌和肝内胆管细胞癌流行病学研究进展[J].中国肿瘤,2020,29(11):879-884.
- [13] 管晨滔,赵宏,李新庆,等.肝细胞癌患者的基本特征及其生存分析[J].中华肿瘤杂志,2017,39(3):231-235.

(上接第243页)

· 论 著 ·

血脂异常、胃泌素-17、幽门螺旋杆菌在不同病理类型胃息肉中的表达及关联性

张伟 徐斌* 鲁明

[摘要] 目的 探讨血脂异常、胃泌素-17(G-17)、幽门螺旋杆菌(Hp)在不同病理类型胃息肉中的表达及关联性。方法 选取2020年1月至2022年6月的104例于淮南市第一人民医院消化内科确诊为胃肠道息肉的患者作为试验组,选取同期经胃镜检查诊断为非萎缩性胃炎104名作为胃炎组,并根据试验组患者的胃息肉的病理类型将试验组分为增生性胃息肉组($n=57$)、胃底腺胃息肉组($n=29$)、炎性胃息肉组($n=14$)、腺瘤性胃息肉组($n=4$)。比较各组血脂异常的病例数、G-17水平以及各组的Hp感染病例数,分析血脂异常、G-17、幽门螺旋杆菌与不同病理类型胃息肉的相关性。结果 试验组的血脂异常率以及Hp感染率明显高于胃炎组,且试验组的G-17表达水平明显高于胃炎组,差异具有统计学意义($\chi^2=5.308, 6.252, t=10.943, P<0.05$)。不同病理类型胃息肉的血脂异常率、G-17表达水平以及Hp感染率比较:胃底腺胃息肉组<炎性胃息肉组<增生性胃息肉组<腺瘤性胃息肉组,差异有统计学意义($\chi^2=11.740, 13.647, F=57.313, P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血脂异常、G-17以及Hp阳性为胃息肉病情进展的独立危险因素,ROC曲线分析显示,血脂异常、G-17以及幽门螺旋杆菌以及联合检测预测胃息肉病理类型对应的AUC为0.710、0.827、0.836、0.911。结论 血脂异常、G-17水平以及幽门螺旋杆菌与胃息肉的病理类型具有一定的相关性,三者联合检测对胃息肉的病情进程具有较高的预测价值。

[关键词] 血脂异常;胃泌素-17;幽门螺旋杆菌;胃息肉;病理类型

Expression and correlation of dyslipidemia, gastrin - 17 and *Helicobacter pylori* in different pathological types of gastric polyps

ZHANG Wei, XU Bin*, LU Ming

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui, China, 232000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the expression and correlation of dyslipidemia, gastrin-17 (G-17) and *Helicobacter pylori* (Hp) in different pathological types of gastric polyps. **Methods** 104 patients diagnosed with gastrointestinal polyps in the Department of Gastroenterology, Huainan First People's Hospital from January 2020 to June 2022 were selected as the experimental group, and 104 patients diagnosed with non-atrophic gastritis by gastroscopy during the same period were selected as the gastritis group. According to the pathological types of gastric polyps, the experimental groups were divided into the hyperplastic gastric polyps group ($n=57$), the fundus glandular gastric polyps group ($n=29$), the inflammatory gastric polyps group ($n=14$) and the adenomatous gastric polyps group ($n=4$). The number of cases of dyslipidemia, the level of G-17 and the number of Hp infection in each group were compared, and the correlation between dyslipidemia, G-17 and *Helicobacter pylori* and different pathological types of gastric polyps was analyzed. **Results** The dyslipidemia rate and Hp infection rate in the experimental group were significantly higher than those in the gastritis group, and the level of G-17 in the experimental group was significantly higher than that in the gastritis

基金项目:安徽省中医药传承创新科研(2022CCZD08)

作者单位:安徽理工大学第一附属医院消化内科,安徽,淮南232000

*通信作者:徐斌, E-mail:doctor_988@163.com

group, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.308, 6.252, t=10.943, P<0.05$). Comparison of dyslipidemia rate, G-17 expression level and Hp infection rate among different pathological types of gastric polyps was as follows: gastric basement glandular polyp group < inflammatory gastric polyp group < proliferative gastric polyp group < adenomatous gastric polyp group, the differences were statistically significant ($\chi^2=11.740, 13.647, F=57.313, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that dyslipidemia, G-17 and Hp positive were independent risk factors for the progression of gastric polyps. ROC curve analysis showed that the AUCs of dyslipidemia, G-17, *Helicobacter pylori* and combined test for pathological types of gastric polyps were 0.710, 0.827, 0.836 and 0.911. **Conclusion** Dyslipidemia, G-17 level and *Helicobacter pylori* have a certain correlation with the pathological types of gastric polyps, and the combined detection of the three has a high predictive value for the progression of gastric polyps.

[KEY WORDS] Dyslipidemia; Gastrin-17; *Helicobacter pylori*; Gastric polyps; Pathological type

胃息肉是指由于黏膜或者腺体上皮的过度增生而产生的良性肿瘤,并具有一定的癌变倾向,且临床上胃镜下胃息肉的检出率并不高,仅有1.2%~5.0%。胃息肉按照其病理组织学特征可以分为腺瘤性息肉、炎性息肉、增生性息肉以及胃底腺息肉,其中腺瘤性息肉的癌变风险最高^[1]。目前,腺瘤性息肉已被认为是癌前疾病之一,有研究认为,增生性息肉也具有转变为恶性肿瘤的风险。但是目前能够有效诊断胃息肉病理类型的指标仍较少,因此,胃息肉病理类型的诊断成为了目前临床研究的难点。有研究表明^[2],大部分胃息肉患者都存在血脂异常的现象。有研究表明,胃泌素-17(gastrin-17, G-17)水平能够反映胃粘膜疾病的不同程度,广泛应用于胃癌以及癌前疾病的早期筛查^[3]。幽门螺旋杆菌(*Helicobacter Pylori*, Hp)在1994年已被世界卫生组织定位胃癌的I类致癌因子,且被公认为世界上传染率最高、流行最广泛的慢性致病菌之一,国内感染率在34.52%~80.55%之间^[4]。因此,本研究通过分析血脂异常、G-17、Hp在不同病理类型胃息肉中的表达及关联性,旨在为临床诊断胃息肉患者的病理类型提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2022年6月的104例于淮南市第一人民医院消化内科确诊为胃肠道息肉的患者作为试验组,选取同期经胃镜检查诊断为非萎缩性胃炎104名作为胃炎组,试验组和胃炎组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符合胃息肉的相关诊断标准^[5];②临床资料完整;③ ≥ 18 岁;④无胃镜检查禁忌症;

表1 试验组与胃炎组一般资料比较 [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

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

| 组别 | n | 性别(男/女) | | 年龄(岁) | 体质指数(kg/m ²) |
|---------------|-----|-----------|-----------|------------------|--------------------------|
| | | 男 | 女 | | |
| 试验组 | 104 | 63(60.57) | 41(39.43) | 51.27 \pm 4.97 | 21.34 \pm 2.03 |
| 胃炎组 | 104 | 58(55.77) | 46(44.23) | 52.31 \pm 5.01 | 20.96 \pm 2.04 |
| t/ χ^2 值 | | 0.494 | | 1.503 | 1.347 |
| P值 | | 0.482 | | 0.134 | 0.180 |

⑤患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①未经检测合并癌变、溃烂者;②合并其他消化系统疾病患者;③既往有胃手术史;④合并精神类疾病;⑤胃镜检查前两周内使用过质子泵抑制剂或H₂受体阻滞剂等抑酸剂。排除并发原发性脂质代谢异常病史以及近期末服用过降血脂等影响脂质代谢的药物。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 血脂异常

根据《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》^[6]的定义判断患者是否出现血脂异常,满足以下标准中的1项即可判定患者为血脂异常:①血清总胆固醇 ≥ 6.22 mmol/L;②甘油三脂 ≥ 2.26 mmol/L;③高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L;④低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 4.14 mmol/L。

1.2.2 G-17水平检测^[7]

取研究对象空腹肘静脉血5 mL,以2 000 r/min的速度离心5 min(离心半径5 cm)后取血清,利用酶联免疫吸附法对患者的G-17水平进行检测,试剂盒由必欧翰生物技术有限公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 Hp感染^[8]

对取出的活检组织进行病理学检查以及尿素酶检查。如果两项检查结果均为阳性,则判定患者为

Hp感染阳性;若两项检查结果中只有一项为阳性,则进行碳13呼气试验检测明确是否存在Hp感染,若未监测到Hp感染,则对该阳性项目进行复检。若两项结果均为阴性,则判定患者为Hp感染阴性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验进行分析,多组间比较采用方差分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行分析;采用多因素Logistic回归分析胃息肉病理类型的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析血脂异常、G-17以及Hp对胃息肉病理类型的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血脂异常、G-17以及Hp水平比较

试验组的血脂异常率以及Hp感染率明显高于胃炎组,试验组的G-17表达水平明显高于胃炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 血脂异常、G-17以及Hp在不同人群中的表达的比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 2 Comparison of dyslipidemia, G-17 and Hp expression in different populations [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

| 组别 | n | 血脂异常 | | G-17 (pmol/L) | Hp感染 | |
|--------------|-----|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|
| | | 是 | 否 | | 阳性 | 阴性 |
| 试验组 | 104 | 46(44.23) | 58(55.77) | 8.63±2.63 | 58(55.77) | 46(44.23) |
| 胃炎组 | 104 | 30(28.85) | 74(71.15) | 5.55±1.15 | 40(38.46) | 64(61.54) |
| t/χ^2 值 | | 5.308 | 10.943 | | 6.252 | |
| P值 | | 0.021 | <0.001 | | 0.012 | |

2.2 不同病理类型胃息肉血脂异常、胃泌素-17以及幽门螺杆菌的比较

各组的血脂异常率、G-17表达水平以及Hp感染率比较结果:胃底腺胃息肉组<炎性胃息肉组<增生性胃息肉组<腺瘤性胃息肉组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 血脂异常、胃泌素-17以及幽门螺杆菌在不同病理类型胃息肉中的表达的比较 [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

Table 3 Comparison of the expression of dyslipidemia, gastrin-17 and Helicobacter pylori in different pathological types of gastric polyps [$n(\%)$, $(\bar{x} \pm s)$]

| 组别 | n | 血脂异常 | | G-17 (pmol/L) | Hp感染 | |
|--------------|----|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| | | 是 | 否 | | 阳性 | 阴性 |
| 胃底腺胃息肉组 | 29 | 6(20.69) | 23(79.31) | 5.69±1.09 | 8(27.59) | 21(72.41) |
| 炎性胃息肉组 | 14 | 5(35.71) | 9(64.29) | 8.82±2.33 | 8(57.14) | 6(42.86) |
| 增生性胃息肉组 | 57 | 32(56.14) | 25(43.86) | 9.97±1.28 | 39(68.42) | 18(31.58) |
| 腺瘤性胃息肉组 | 4 | 3(75.00) | 1(25.00) | 10.16±2.27 | 3(75.00) | 1(25.00) |
| F/χ^2 值 | | | 11.740 | | 57.313 | 13.647 |
| P值 | | | 0.008 | | <0.001 | 0.003 |

2.3 影响胃息肉病理类型的多因素 Logistic 回归分析

以胃息肉病理类型作为因变量(胃底腺胃息肉=0;炎性胃息肉=1;增生性胃息肉=2;腺瘤性胃息肉=3),以血脂异常(否=0;是=1)、G-17、Hp感染(否=0;是=1)作为自变量进行多因素Logistic回归分析。Logistic回归分析结果显示,血脂异常、G-17、Hp感染为胃息肉病理类型的独立影响因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 影响胃息肉病理类型的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of pathological types of gastric polyps

| 指标 | β 值 | SE值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|--------------|-----------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| 血脂异常 | 0.458 | 0.21 | 4.757 | 1.581 | 1.047~2.386 | 0.029 |
| G-17(pmol/L) | 0.723 | 0.234 | 9.547 | 1.264 | 1.303~3.260 | 0.002 |
| Hp感染 | 1.464 | 0.641 | 5.216 | 4.323 | 1.231~15.186 | 0.022 |

2.4 血脂异常、胃泌素-17以及幽门螺杆菌诊断胃息肉病理类型的ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,联合检测的价值高于血脂异常、G-17以及幽门螺杆菌单独检测对胃息肉病理类型的诊断价值。见表5、图1。

表5 血脂异常、胃泌素-17以及幽门螺杆菌对胃息肉病理类型的诊断价值

Table 5 Diagnostic value of dyslipidemia, gastrin-17 and helicobacter pylori for pathological types of gastric polyps

| 指标 | 临界值 | 约登指数 | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | AUC | 95% CI |
|--------------|------|-------|---------|---------|-------|-------------|
| 血脂异常 | | 0.404 | 70.22 | 70.13 | 0.710 | 0.656~0.759 |
| G-17(pmol/L) | 9.23 | 0.575 | 75.51 | 82.23 | 0.833 | 0.776~0.849 |
| Hp感染 | | 0.623 | 76.39 | 85.94 | 0.836 | 0.793~0.879 |
| 联合检测 | | 0.793 | 87.10 | 92.23 | 0.911 | 0.860~0.969 |

3 讨论

胃息肉作为一种发生在胃黏膜上皮的病变,在发病的早期常常由于缺乏特异的临床表现难以

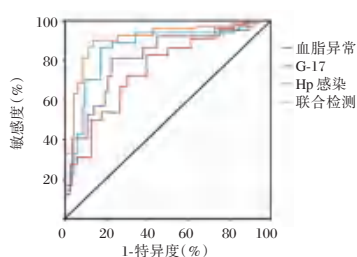


图1 ROC曲线图

Figure 1 ROC curve

确诊,大多数患者是在检查其他疾病时的胃镜检查中发现存在胃息肉的。虽然胃息肉是一种良性病变,对患者本身的危害较少,但是少数病理类型的胃息肉具有癌变的风险,其中,腺瘤性息肉在临床上已被认为是一种癌前病变,对患者的身体健康损害较大,发展成胃癌后,病死率较高,且有研究表示,早期胃癌经过科学的治疗能够具有较良好的预后结果^[9]。炎性息肉也具有一定的致癌风险,而增生性息肉以及胃底腺息肉恶变的可能性较小,切除后复发的可能性较低^[10]。因此,早期诊断出胃息肉的病理分型有利于临床上针对不同的病理类型进行针对性治疗,筛选出具有癌变风险的患者,有利于胃癌的早诊断早治疗。

血脂异常是指血脂指标超出正常范围,其与胃息肉的发生具有明显相关性,对诊断胃息肉具有重要价值。G-17作为胃窦黏膜的G细胞分泌的一种多肽类激素,有利于胃酸的分泌^[11]。Hp作为一种革兰阴性杆菌,是目前国际癌症研究机构认证的I类致癌物,能够参与慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌的疾病进程,有研究认为Hp感染是胃息肉主要的影响因素,其作用机制为参与炎症反应后造成胃黏膜水肿糜烂后萎缩,形成胃息肉^[12]。本研究结果提示血脂异常率、Hp感染率以及G-17表达水平与胃息肉的病理类型有关。其中Hp感染率的研究结果与苏利国等^[13]研究结果一致,考虑可能机制为Hp感染后会致胃黏膜产生多种炎性介质,使得胃黏膜表面处于炎性环境,刺激胃黏膜及其腺体组织重大、增生,最后向胃息肉发展。此外,刘复娜等^[14]研究结果表明Hp感染是腺瘤性息肉的独立危险因素,与本实验的研究结果一致。王伟等^[15]研究表明胃息肉患者的血脂水平发生异常与患者的Hp感染具有一定关系,且高脂血症是胃息肉进展的危险因素,与本研究的结论一致。G-17能够

促进胃粘膜上皮细胞的增殖,使得胃腺体出现扭曲、囊状扩张等变化,形成息肉,甚至导致癌变^[16]。

此外,本研究采用ROC曲线对血脂异常、G-17以及Hp感染诊断胃息肉病理类型的价值进行评估,结果发现,血脂异常、G-17以及Hp感染诊断胃息肉病理类型的ROC曲线下面积分别为0.710、0.833、0.836、0.911,可见血脂异常、G-17以及Hp感染对于胃息肉病理类型均具有一定的诊断价值,且三者联合检测的诊断价值最高。

综上所述,血脂异常、G-17以及Hp感染在不同病理类型的胃息肉中表达具有一定的差异,且血脂异常、G-17以及Hp感染三个指标联合检测对诊断胃息肉病理类型具有一定的价值,可以为临床早期诊断胃息肉病理类型提供一定的参考。

参考文献

- [1] 陈光远,刘星群,王秀艳.不同病理类型胃息肉幽门螺杆菌感染及其与黏膜组织内HIF-1 α 表达的相关性[J].医学综述,2020,26(10):2031-2034+2041.
- [2] 黄宇,于溯洋,刘雅婷,等.结肠息肉发生的危险因素研究现状及分析[J].现代消化及介入诊疗,2022,27(4):528-532.
- [3] 易文全,郝卫刚,刘睿,等.血清胃蛋白酶原I、II及胃泌素17检测对慢性萎缩性胃炎的诊断价值[J].西部医学,2022,34(7):1021-1025.
- [4] 柴蕴珠,王艳红,徐宏蕊.消化内科住院患者幽门螺旋杆菌感染情况[J].华南预防医学,2021,47(1):77-79+83.
- [5] 夏伦文,余标,张静,等.¹⁴C呼气试验联合胃泌素-17和胃蛋白酶原检测对健康体检人群胃息肉的诊断价值研究[J].中国实用医药,2020,15(12):57-59.
- [6] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.
- [7] 孙维明,王桂华,张颖,等.UA、NT-proBNP、PLR在脑梗死静脉溶栓中动态变化及意义[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(10):1639-1643.
- [8] 胡艳波,郑潇蕊,刘香,等.Hp感染与胃黏膜Fas抗原和IFN- γ 蛋白表达的关系及意义[J].中华医院感染学杂志,2022(16):2453-2456.
- [9] 李发臻.260例胃息肉病理类型与临床特征分析[J].中外医疗,2021,40(16):44-46.
- [10] 樊桂玲,梁晓霞,张瑜,等.胃息肉病理分型与中医证型及幽门螺杆菌的相关性研究[J].中国药物与临床,2020,20(6):941-943.
- [11] Jing-Bin, Niu, Xiao, Gai, et al. Efficacy of Shugan Hewei Therapy for Chronic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Chin Med and Culture, 2022, 5(2): 97-109.
- [12] 贾剑南,唐艳萍,康丽丽,等.胃息肉的特点及其与Hp感染的相关性研究[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(9):651-655+667.

胃黄斑瘤与胃泌素 17、胃蛋白酶原及幽门螺杆菌的关系

陈敏* 孙海兵 费梦雪

【摘要】目的 探讨胃黄斑瘤与胃泌素 17(G-17)、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 及幽门螺杆菌(Hp)的关系。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2022 年 3 月于合肥市第二人民医院消化内科确诊为胃黄斑瘤的患者 75 例作为观察组,并选取同期进行胃镜检查并获得正常结果的健康体检者 81 名作为对照组。比较两组患者的 G17、PG I、PG II 水平及 Hp 的感染率。采用多因素 Logistic 回归分析胃黄斑瘤的独立危险因素,并采用受试者工作(ROC)曲线判断 G-17、PG I、PG II、Hp 感染对胃黄斑瘤的诊断价值。**结果** 观察组的 G-17、PG II 水平显著高于对照组,且 PG I、PG I/PG II 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=14.331, 8.517, 17.986, 12.217, P$ 均 <0.05)。观察组的 Hp 阳性率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=26.393, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,G-17、PG I、PG II 水平、Hp 感染均为胃黄斑瘤的独立影响因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,G-17、PG I、PG I/PG II、Hp 单独检测诊断胃黄斑瘤对应的 AUC 为 0.942、0.980、0.938、0.709。**结论** G-17、PG I、PG II 以及 Hp 与胃黄斑瘤的发生关系密切,诊断胃黄斑瘤均具有较高的价值,能够作为临床诊断胃黄斑瘤的参考依据。

【关键词】 胃黄斑瘤;胃泌素 17;胃蛋白酶原;幽门螺杆菌

Relationship between gastric macular tumor and gastrin 17, pepsinogen and *Helicobacter pylori*

CHEN Min*, SUN Haibing, FEI Mengxue

(Department of Gastroenterology, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China, 230011)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the relationship between gastric macular tumor and gastrin 17 (G-17), pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II) and *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods** From February 2017 to March 2022, 75 patients with gastric macular tumor who were diagnosed in the Department of Gastroenterology of Hefei Second People's Hospital were selected as the observation group, and 81 healthy people who had gastroscopy at the same time and obtained normal results were selected as the control group. The levels of G17, PG I, PG II and the infection rate of Hp were compared between the two groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors of gastric macular tumor, and the diagnostic value of G-17, PG I, PG II, Hp infection in gastric macular tumor was judged by the receiver operating curve (ROC). **Results** The levels of G-17 and PG II in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of PG I and PG I/PG II were significantly lower than those in the control group, with a statistically significant difference ($t=14.331, 8.517, 17.986, 12.217, P<0.05$). The positive rate of Hp in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($\chi^2=26.393, P<0.05$). The results of multifactor logistic regression analysis showed that the levels of G-17, PG I, PG II and Hp were independent influencing factors of gastric macular tumor ($P<$

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020056)

作者单位: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:陈敏, E-mail:sunshine7078@163.com

0.05)。The results of ROC curve analysis showed that the AUCs of G-17, PG I, PG I/PG II, and Hp alone in the diagnosis of gastric xanthoma were 0.942, 0.980, 0.938, and 0.709, respectively. **Conclusion** G-17, PG I, PG II, and Hp are closely related to the occurrence of gastric macular tumor. They are of high value in the diagnosis of gastric macular tumor and can be used as a reference for clinical diagnosis of gastric macular tumor.

[KEY WORDS] Gastric macular tumor; Gastrin 17; Pepsinogen; *Helicobacter pylori*

近年来,由于胃镜检查的普及,胃黄斑瘤的检出率逐年升高,且由于胃黄斑瘤的临床表现缺乏特异性,胃镜为胃黄斑瘤的主要发现途径^[1]。胃黄斑瘤虽然能够在无治疗干预的情况下缩小或消失,但近几年研究发现,胃黄斑瘤与胃癌具有一定的相关性,该类患者患胃癌的患病率显著高于无胃黄斑瘤的患者。因此,寻找除胃镜外与胃黄斑瘤相关的血清指标能够有助于胃黄斑瘤的早发现以及早治疗。胃黄斑瘤的发病机制包括幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、胃黏膜的慢性炎症以及老化、脂质代谢异常、胆汁反流等。胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)以及胃泌素-17(gastrin-17, G-17)均为胃部黏膜分泌的血清学指标,且郭玉峰等^[2]研究表示胃蛋白酶原 I 高水平为胃癌癌前病变的危险因素,且 PG II 以及胃泌素-17 低表达均为胃癌癌前病变的保护因素。因此,本研究通过比较胃黄斑瘤患者以及健康体检者的 G-17、PG I、PG II 以及 Hp 抗体阳性率,探讨 G-17、PG I、PG II、以及 Hp 与胃黄斑瘤的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年2月至2022年3月于合肥市第二人民医院消化内科确诊为胃黄斑瘤的患者75例作为观察组,并选取同期进行胃镜检查并获得正常结果的健康体检者81名作为对照组。观察组男34例,女41例,平均(63.10±10.38)岁;对照组男52名,女39名,平均(61.5±9.38)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:①符合胃黄斑瘤的相关诊断标准^[3];②无原发性血脂代谢异常疾病;③临床资料完整;④患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:①进行过抗 Hp 感染治疗;②入组2周内服用免疫抑制剂、非甾体类、糖皮质激素;③合并其他恶性肿瘤;④合并遗传性息肉病。本研究通过医院伦理委员会批注。

1.2 方法

抽取研究对象清晨空腹静脉血5 mL,在

2 000 r/min,离心半径8 cm的条件下离心5 min,取上层清液进行检测。G-17、PG-1、PG-2采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由必欧翰生物技术(合肥)有限公司提供^[4]。根据国家消化病研究中心提出的界限值,PG I ≤70 ng/mL 为 PG I 阳性,PG II >15 ng/mL 为 PG II 阳性^[5]。血清 Hp Ig G 抗体采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测,试剂盒选用上海行健生物科技有限公司产品, Hp 阳性判断:抗体滴度 ≥20 k U/L^[6]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析分析影响胃黄斑瘤的危险因素,并采用 ROC 曲线估计 G17、PG I、PG I/PG II、Hp 对胃黄斑瘤的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 G17、PG I、PG II、PG I/PG II 水平的比较

观察组的 G-17、PG II 水平显著高于对照组,且 PG I、PG I/PG II 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者 G17、PG I、PG II、PG I/PG II 水平的比较
($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of G17, PG I and PG II level between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | G-17 (pmol/L) | PG I (ng/mL) | PG II (ng/mL) | PG I/ PG II |
|------------|----------|------------------|-----------------|------------------|----------------|
| 观察组 | 75 | 14.73±3.38 | 127.72±12.86 | 14.84±3.83 | 8.56±1.84 |
| 对照组 | 81 | 8.27±2.16 | 166.98±14.29 | 9.52±3.96 | 17.54±3.07 |
| <i>t</i> 值 | | 14.331 | 17.986 | 8.517 | 21.942 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 两组患者 Hp 抗体阳性率的比较

观察组的 Hp 阳性率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 影响胃黄斑瘤的多因素 Logistic 回归分析

以胃黄斑瘤的发生作为因变量(有=1,无=2),

表2 两组患者Hp阳性率的比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of Hp positive rate between two groups [n(%)]

| 组别 | n | Hp | |
|------------|----|-----------|-----------|
| | | 阳性 | 阴性 |
| 观察组 | 75 | 60(80.00) | 15(20.00) |
| 对照组 | 81 | 32(39.51) | 49(60.49) |
| χ^2 值 | | 26.393 | |
| P值 | | <0.001 | |

以G-17、PG I、PG II水平、Hp(阳性=1,阴性=2)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,G-17、PG I、PG II水平、Hp为婴幼儿肺炎病情的独立影响因素($P<0.05$)。见表3。

表3 影响胃黄斑瘤的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic Regression Analysis of Factors Affecting Gastric Macula

| 指标 | β 值 | SE值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|-------|-----------|-------|-------|-------|-------------|-------|
| G-17 | -0.912 | 0.422 | 4.671 | 0.402 | 0.176~0.919 | 0.030 |
| PG I | 0.311 | 0.122 | 6.498 | 1.365 | 1.075~1.733 | 0.011 |
| PG II | -0.844 | 0.378 | 4.985 | 0.430 | 0.205~0.902 | 0.026 |
| Hp | -3.55 | 1.78 | 3.978 | 0.029 | 0.001~0.941 | 0.046 |

2.4 G-17、PG I、PG I/PG II、Hp单独检测诊断胃黄斑瘤的价值

绘制G-17、PG I、PG I/PG II、Hp对诊断胃黄斑瘤的ROC曲线,ROC曲线显示G-17、PG I、PG I/PG II、Hp单独检测诊断胃黄斑瘤对应的AUC为0.942、0.980、0.938、0.709,其对应的约登系数为0.428、0.478、0.435、0.139。见表4、图1。

表4 G-17、PG I、PG I/PG II、Hp阳性率对胃黄斑瘤的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of G-17, PG I, PG I/PG II, Hp positive rates for gastric macular tumor

| 指标 | 临界值 | 约登指数 | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | AUC | 95% CI |
|--------------|--------|-------|---------|---------|-------|-------------|
| G-17(pmol/L) | 11.81 | 0.428 | 73.10 | 69.69 | 0.942 | 0.902~0.983 |
| PG I (ng/mL) | 147.42 | 0.478 | 74.98 | 72.78 | 0.980 | 0.965~0.996 |
| PG I/PG II | 12.05 | 0.435 | 72.60 | 70.92 | 0.938 | 0.903~0.973 |
| Hp | | 0.139 | 60.43 | 53.50 | 0.709 | 0.627~0.791 |

3 讨论

胃黄斑瘤又称为脂质岛、胃黄色瘤,其主要的确诊途径为上消化道内镜,是一种较为罕见的良性病变,大小约在1~10 mm之间。胃黄斑瘤的可能病因包括有Hp感染、胃黏膜慢性炎症或者是老化、胆汁反流以及脂质代谢异常等^[1]。其中Hp感染会导致胃黏膜内的氧自由基的含量大幅度的增

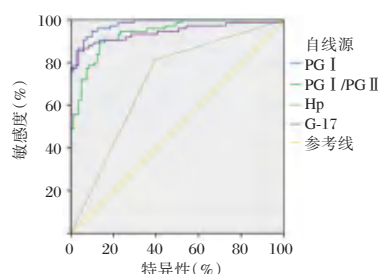


图1 G-17、PG I、PG I/PG II、Hp阳性率诊断胃黄斑瘤的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of G-17, PG I, PG I/PG II, Hp positive rate in diagnosis of gastric macular tumor

加,从而使低密度脂蛋白过度氧化最终形成胃黄斑瘤;长期慢性炎症以及细胞老化同样会导致胃黏膜细胞坏死破裂,使得大量的脂质流出,形成大量泡沫细胞,并在固有层大量聚集最终成为胃黄斑瘤;而胆汁反流会使胃黏膜运输脂质的能力下降,使得脂质堆积进而导致泡沫细胞的积累,最终导致胃黄斑瘤的发生^[7-8]。因此,可以得出胃黄斑瘤的发生主要与体内脂质含量异常有关。胃黄斑瘤虽然是胃部的良性病变,大部分在未加以干预的情况下可以恢复,但其与胃癌的发生具有密切关系,有研究^[9]表明,患有胃黄斑瘤的患者胃癌的患病率高于未患有胃黄斑瘤的患者。此外,Sayar等^[10]研究表明胃黄斑瘤患者的萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生以及胃癌的发生率均高于健康人群。据此可以得出,胃黄斑瘤可以作为癌前病变以及早期胃癌的预测指标。

G-17主要是由胃窦G细胞分泌而成的,能够促进胃窦的分泌功能并且增强胃肠道的运动,在胃部出现病变后,其水平会出现异常的现象^[11]。PG主要有两种亚型,分为I和II型,是临床检测胃部疾病主要的生物标志物,其水平能够反映胃黏膜的功能障碍以及部分病变。本研究通过对比分析G-17、PG I、PG II在健康人群以及胃黄斑瘤人群的表达水平发现,胃黄斑瘤患者的血清G-17、PG II高于健康人群,而血清PG I、PG I/PG II水平低于健康人群,且血清G-17、PG II高水平以及PG I低表达水平是胃黄斑瘤的独立危险因素,提示G-17、PG I、PG II的表达水平在胃黄斑瘤患者以及健康人群中具有差异。分析其原因为:胃黄斑瘤患者中有58.5%的病变发生在胃窦部,导致胃窦黏膜萎缩,使得胃泌素细胞数减少,使之分泌的G-17减少,而G-17可以直接进入血液,因此导致

血清 G-17 水平减少, 使得其刺激胃酸分泌的作用减弱, 使得其对胃泌素细胞的抑制作用减弱, 最终表现为 G-17 分泌增多^[12]。而血清 PG I 能够反映胃粘膜腺体的萎缩程度, 而 PG II 则与胃底腺萎缩、肠上皮化生以及恶性肿瘤有关^[13]。有研究^[14]表示, 胃黄斑瘤与腺体萎缩、肠化生以及糜烂具有密切的关系, 且萎缩是胃黄斑瘤的危险因素, 因此, 胃黄斑瘤患者的 PG I 和 PG II 表达水平会发生相关变化。Hp 感染具有 23.66% 的感染率, 能够促进胃黏膜细胞的活跃增生, 提高 DNA 突变的风险, 是引起慢性胃炎、消化性溃疡以及胃癌的主要因素^[15-16]。本研究结果显示, 胃黄斑瘤患者的 Hp 阳性率明显高于健康人群, 且 Hp 阳性为胃黄斑瘤的独立危险因素, 提示 Hp 阳性率与胃黄斑瘤的发生具有一定的相关性。

此外, 刘旭初等^[17]研究发现 PG I 以及 PG I / PG II 水平在胃黏膜发生病变时会发生明显的改变, 对于癌前良性病变以及早期胃癌均具有较高的诊断价值。因此, 本研究通过 ROC 曲线分析 G-17、PG I、PG I / PG II、Hp 单独检测诊断胃黄斑瘤对应的 AUC 为 0.942、0.980、0.938、0.709, 对应的约登系数为 0.428、0.478、0.435、0.139, 对胃黄斑瘤具有较好的诊断价值。

综上所述, G-17、PG I、PG II 水平以及 Hp 阳性率与胃黄斑瘤的发生具有密切关系, 诊断胃黄斑瘤的价值较高, 能够为临床诊断提供参考价值。

参考文献

- [1] 陈鸿鑫, 易芳芳, 吴艳艳, 等. 胃黄斑瘤的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(10): 537-542.
- [2] 郭玉峰, 吕娴. 胃癌及癌前病变与胃蛋白酶原、胃泌素-17 表达水平的关系研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(7): 121-124.
- [3] 邓高振, 范章连, 杨亮, 等. 胃黄斑瘤 354 例临床特征分析[J]. 当代医学, 2019, 25(20): 80-83.
- [4] 陈亚军, 罗俊, 韩怡. 胃蛋白酶原 1、G-17、HP-IgG 检测, 结合胃黄色素瘤对诊断萎缩性胃炎准确性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(4): 547-550.
- [5] 梁晓燕, 伦伟健, 贾柳萍, 等. 联合检测胃蛋白酶原、胃泌素 17 及幽门螺旋杆菌对胃癌前病变及胃癌的诊断价值[J]. 临床医学工程, 2018, 25(12): 1617-1618.
- [6] 乔辉. 联合检测血清胃蛋白酶原和抗 HplgG 抗体在消化性溃疡诊断中的价值探讨[J]. 中外医疗, 2016, 35(18): 20-22+27.
- [7] 申飞飞, 李小环, 祁代华, 等. 幽门螺杆菌感染基因型与胃肠疾病的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(3): 417-421.
- [8] Shibukawa N, Ouchi S, Wakamatsu S, et al. Gastric xanthoma is correlated with early gastric cancer of previously Helicobacter pylori-infected gastric mucosa[J]. JGH Open, 2020, 5(2): 249-252.
- [9] Miura K, Oshima T, Tamura A, et al. Gastric Xanthoma Is Related to the Rapid Growth of Gastric Cancer [J]. J Clin Med, 2021, 10(23): 5704.
- [10] Sayar S, Ayranci G, Kürbüz K, et al. High frequency of gastric cancer precursor lesions in patients with gastric xanthelasma: a prospective case-control study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(9): 1130-1134.
- [11] 邓园园, 周先宝, 卢水焕, 等. 血清 PG I、PG II、G-17、Hcy 水平对阿司匹林致冠心病并发消化性溃疡出血的诊断价值[J]. 山东医药, 2022, 62(28): 24-28.
- [12] 邓高振, 范章连, 杨亮, 等. 胃黄斑瘤 354 例临床特征分析[J]. 当代医学, 2019, 25(20): 80-83.
- [13] 顾丹阳, 宫跃敏. 老年慢性萎缩性胃炎患者 Hp 感染、血清 G-17、PG 表达水平变化[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(6): 124-127.
- [14] Greenberg MR, Shah S. An Unusual Case of a Gastric Xanthoma: A Case Report [J]. Cureus, 2022, 14(5): e25026.
- [15] 邓丽花, 林荣华, 吴春芳, 等. 两种检测幽门螺旋杆菌抗体及其分型的方法比较[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(5): 580-581.
- [16] 周晓兰, 郭志国, 代海萍. 宿州市健康体检者幽门螺杆菌感染现状及影响因素调查[J]. 华南预防医学, 2022, 48(8): 1010-1013.
- [17] 刘旭初, 谭世运, 梁彬, 等. 血清 CEA、CA72-4、CA19-9 及胃蛋白酶原水平对胃癌早期诊断的临床价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(3): 196-200.
- [13] 苏利国, 马玉红, 陈瑞贞. H.pylori 感染并血清胃蛋白酶原阳性与胃息肉发病的相关性研究[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2020, 18(4): 19-21.
- [14] 刘复娜, 董云峰, 刘小娟, 等. 华北油田职工结直肠腺瘤性息肉与 Hp 感染 Logistic 回归分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(4): 263-266+271.
- [15] 王伟, 崔莲, 张莹, 等. 无症状结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.
- [16] 王凯, 韩怡. 血清胃泌素-17、胃蛋白酶原与胃息肉相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(3): 270-272.

(上接第 252 页)

艾司氯胺酮联合丙泊酚对老年髋关节置换术后神经炎症及认知的影响

李娜^{1*} 王瑞国¹ 崔雪娅¹ 杨艳²

[摘要] **目的** 观察艾司氯胺酮联合丙泊酚对老年全髋关节置换患者术后神经炎症及认知功能的影响。**方法** 选取2020年1月至2022年3月安阳市中医院骨科收治的拟行全髋关节置换术的老年患者125例,随机分为单纯丙泊酚组(P组, $n=61$)和小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚组(E组, $n=64$)。P组麻醉维持采用单纯丙泊酚泵注, E组麻醉维持采用小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚泵注。分别比较两组在围术期血压及心率变化,并比较手术前后血清炎症因子、认知功能简易精神状态评分(MMSE)和术后不良反应的发生率。**结果** 纳入研究的P组患者61例因术中出血2例、失访2例,符合要求的研究对象为57例; E组患者64例因术中出血3例、拒绝使用镇痛泵1例及失访2例,符合要求的研究对象为58例。两组患者一般情况和手术情况比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。与P组相比, E组术中全麻药物明显减少,围术期血流动力学较为稳定,同时术后血清炎症因子显著下降,认知功能MMSE评分升高,术后恶心、呕吐、躁动等不良反应的发生率明显减少,差异具有统计学意义(P 均 <0.05)。两组患者术后镇痛泵舒芬太尼消耗量、不同时间点镇痛评分及术后髋关节活动度比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚麻醉维持能够减少老年患者全髋关节置换术镇静镇痛药物的用量,并能维持血流动力学稳定,保护患者的认知功能,减少阿片类药物相关并发症,更加安全有效。

[关键词] 艾司氯胺酮; 全髋关节置换术; 血流动力学; 阿片类药物

Effects of esketamine combined with propofol on postoperative neuroinflammation and cognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty

LI Na^{1*}, WANG Ruiguo¹, CUI Xueya¹, YANG Yan²

(1. Department of Anesthesiology, Anyang Traditional Chinese Medicine Hospital, Anyang, Henan, China, 455000; 2. Department of Anesthesiology, Anyang District Hospital, Anyang, Henan, China, 455000)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the effect of esketamine combined with propofol on postoperative neuroinflammation and cognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty. **Methods** 125 elderly patients undergoing total hip arthroplasty from January 2020 to March 2022 in Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine were enrolled in the study. Patients were randomly divided into the propofol group (P group, $n=61$) and the low-dose esketamine group (E group, $n=64$). Patients in P group received propofol pump alone, while patients in E group received low-dose esketamine accompanied by propofol pump. The hemodynamic changes in two groups were compared, serum inflammatory factors, cognitive function (MMSE score), and the incidence of postoperative adverse reactions was observed. **Results** Among the 61 patients in group P included in the study, 2 cases were due to intraoperative bleeding, 2 cases were lost to follow-up, and 57 cases met the requirements; 64 patients in group E were included in the study due to intraoperative bleeding in 3 cases, 1 case refused to use analgesic pump and lost follow-up. 2 cases were interviewed, and 58

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2020030135)

作者单位:1.安阳市中医药麻醉科,河南,安阳455000

2.濮阳市安阳地区医院,河南,安阳455000

*通信作者:李娜, E-mail:lina891004@163.com

cases met the requirements. There was no significant difference between the two groups in general conditions and surgical conditions ($P>0.05$). Compared with group P, in group E, intraoperative general anesthesia drugs were significantly reduced, perioperative hemodynamics were relatively stable, and postoperative serum inflammatory factors were significantly decreased, cognitive function MMSE scores were increased, postoperative nausea, vomiting, restlessness. The incidence of adverse reactions was significantly reduced. The difference was statistically significant (all $P<0.05$). There was no significant difference in postoperative analgesic pump sufentanil consumption, analgesic scores at different time points, and postoperative hip joint range of motion between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Low-dose esketamine accompanied by propofol can reduce the dosage of sedative and analgesic drugs, maintain hemodynamic stability and protect the cognitive function in elderly patients undergoing total hip arthroplasty, which is more effective and safer.

[KEY WORDS] Esketamine; Total hip arthroplasty; Blood flow dynamics; Opioids

全髋关节置换术是老年患者髋关节疾病的常见有效治疗手段,老年患者由于机体耐受力降低,对手术、疼痛等刺激耐受力较差,容易并发神经认知功能障碍^[1],因此如何减轻老年患者术后疼痛应激并减轻术后神经认知障碍的发生成为围术期医学关注的重点。艾司氯胺酮是一种新型的兼具较强镇痛和镇静效果的麻醉药物,主要通过抑制神经系统兴奋性 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体发挥镇痛、镇静效果,对血流动力学影响较小,且有研究显示其对神经系统具有一定的保护效应^[2-3]。本研究旨在探讨小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚对老年全髋关节置换术患者全麻药用量、术后镇痛效果及炎症应激、认知功能的影响,并比较其优缺点,为艾司氯胺酮用于老年全髋关节置换术的临床实践提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2022 年 3 月安阳市中医院骨科收治的拟行全髋关节置换术的老年患者 125 例,纳入标准:60~80 岁,美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级^[4] I~III 级,体重指数 18~25 kg/m²,拟全麻下单侧髋关节置换。排除标准:心肺肾功能明显异常,术前评估困难气道,阿片类成瘾史,神经精神病史,拒绝使用镇痛泵等。本研究经医院医学伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

将 125 例老年患者随机分为单纯丙泊酚组(P 组)和小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚组(E 组),P 组 61 例,E 组 64 例。P 组采用丙泊酚泵注麻醉维持,E 组采用小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚泵

注。两组患者诱导为咪达唑仑 0.04 mg/kg、舒芬太尼 0.5 μ g/kg、丙泊酚 2 mg/kg、苯磺顺阿曲库铵 0.3 mg/kg。P 组麻醉维持采用丙泊酚 4~6 mg/(kg·h)、苯磺顺阿曲库铵 0.1~0.3 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 20~40 μ g/(kg·h)术中泵注;E 组麻醉维持采用艾司氯胺酮 0.2 mg/(kg·h)、丙泊酚 2~4 mg/(kg·h)、苯磺顺阿曲库铵 0.1~0.3 mg/(kg·h)、瑞芬太尼 20~40 μ g/(kg·h)术中泵注,维持心率及平均动脉压在 10%以内,脑电双频指数 40~60 的。术后采用自控镇痛,配方为 150 μ g 舒芬太尼稀释至 150 mL,负荷量 3 mL,背景速度 1.5 mL/h,单次给药量 2 mL,若镇痛效果不佳则吗啡 5 mg 肌肉注射。

1.3 观察指标

收集患者的一般情况和手术情况,其中血流动力学指标包括动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)及心率。术后镇痛效果包括镇痛泵舒芬太尼用量、视觉模拟镇痛评分(visual analogue scale, VAS)及髋关节活动度。血清炎症因子及认知功能包括认知功能简易精神状态评分(mini-mental state examination, MMSE)及血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、C 型反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。认知功能评分采用 MMSE 量表进行评估^[5],27~30 分为正常认知状态,低于 27 分为认知功能障碍,其中重度认知障碍 0~9 分,中度认知障碍 10~20 分,轻度认知障碍 21~26 分。术后不良反应包括呼吸抑制、恶心、呕吐、躁动、低氧血症等^[6]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22 统计软件进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间采用独立样本的 t 检验,

组内不同时间点的比较采用重复测量的单因素方差分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示并进行卡方检验,VAS评分等不服从正态分布的数据采用Kruskal-Wallis H秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

纳入研究的P组患者61例因术中出血2例、失访2例,符合要求的研究对象为57例;E组患者64例因术中出血3例、拒绝使用镇痛泵1例及失访2例,符合要求的研究对象为58例。两组患者在性别、年龄、平均动脉压、心率、术前血红蛋白含量等基本指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 两组手术及麻醉药物用量比较

两组患者的手术情况如手术时间、出血量、输液量等比较差异统计学意义($P>0.05$),而E组患者术中丙泊酚用量及瑞芬太尼用量明显少于P组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组围手术期血流动力学指标比较

P组患者围手术期不同时间点SBP、DBP、心

表1 两组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

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

| 分组 | n | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | 平均动脉压 (mmHg) | 心率 (次/分) | 血红蛋白量 (g/L) |
|--------------|-----|-------------|------------|-----------------|-------------|----------------|
| P组 | 57 | 28/32 | 65.83±6.25 | 92.53±7.91 | 68.54±10.43 | 129.62±10.93 |
| E组 | 58 | 33/27 | 68.54±7.65 | 90.43±9.85 | 64.11±7.52 | 125.49±8.01 |
| χ^2/t 值 | | 0.875 | 0.432 | 0.658 | 0.258 | 0.958 |
| P 值 | | 0.262 | 0.587 | 0.352 | 0.436 | 0.725 |

率变化均较大,差异具有统计学意义(P 均 <0.05),E组患者围手术期不同时间点SBP、DBP、心率变化无统计学意义($P>0.05$)。在手术开始前、术中30 min,E组患者SBP、DBP、心率均明显高于P组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组术后镇痛效果及髋关节活动度比较

两组患者术后镇痛泵舒芬太尼用量比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后0、24、48 h的VAS镇痛评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者术后24 h的髋关节最大屈曲度和最大外展活动度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 两组手术情况及麻醉药物用量比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of surgery condition and anesthesia drugs between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | n | 手术时间(min) | 出血量(mL) | 输液量(mL) | 丙泊酚(mg) | 瑞芬太尼(mg) |
|-------|-----|-------------|--------------|----------------|--------------|-----------|
| P组 | 57 | 96.67±15.29 | 286.67±22.85 | 1150.25±144.52 | 841.33±28.35 | 3.75±0.38 |
| E组 | 58 | 91.45±13.21 | 305.32±26.46 | 1288.67±120.56 | 330.55±38.64 | 2.45±0.52 |
| t 值 | | 0.894 | 1.265 | 0.658 | 12.932 | 4.732 |
| P 值 | | 0.425 | 0.189 | 0.385 | 0.0001 | 0.009 |

表3 两组围手术期血流动力学比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of perioperative hemodynamics between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | n | 血流动力学指标 | 时间点 | | | | | F 值 | P 值 |
|----|-----|-----------|--------------|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------|-------|
| | | | 诱导前 | 手术开始前 | 术中30 min | 停药前 | 苏醒后 | | |
| P组 | 57 | SBP(mmHg) | 144.35±10.84 | 101.51±7.35 | 106.65±11.56 | 102.45±8.58 | 142.15±13.64 | 7.365 | 0.025 |
| | | DBP(mmHg) | 86.84±6.42 | 60.94±6.82 | 67.35±10.52 | 65.24±7.32 | 92.55±10.45 | 5.765 | 0.016 |
| | | 心率(次/分) | 91.55±10.84 | 66.34±5.35 | 68.35±4.35 | 66.46±8.64 | 95.24±6.82 | 3.456 | 0.029 |
| E组 | 58 | SBP(mmHg) | 142.32±10.51 | 124.35±7.58 ^a | 116.32±7.98 ^a | 112.62±9.32 | 115.64±9.25 ^a | 0.988 | 0.747 |
| | | DBP(mmHg) | 84.54±6.34 | 77.52±4.55 ^a | 75.68±5.34 ^a | 72.24±4.18 | 76.27±7.48 ^a | 0.568 | 0.724 |
| | | 心率(次/分) | 88.34±11.65 | 80.53±4.65 ^a | 83.25±4.58 ^a | 82.64±4.32 | 75.6±7.35 ^a | 0.448 | 0.589 |

注:与P组同一时间点相比,^a $P<0.05$ 。

表4 两组术后镇痛效果及髋关节活动度比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of postoperative analgesia effect and hip range of motion between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | n | 镇痛泵舒芬太尼用量 (μg) | 术后不同时间点VAS评分 | | | 最大屈曲度 ($^{\circ}$) | 最大外展活动度 ($^{\circ}$) |
|---------|-----|--------------------------------|--------------|-----------|-----------|-------------------------|---------------------------|
| | | | 0 h | 24 h | 48 h | | |
| P组 | 57 | 102.67±15.82 | 3.15±0.87 | 2.54±0.79 | 1.68±0.38 | 78.32±6.65 | 53.84±8.24 |
| E组 | 58 | 95.67±10.82 | 2.73±0.72 | 2.42±0.38 | 1.54±0.45 | 85.64±7.62 | 51.45±5.24 |
| H/t 值 | | 0.406 | 1.191 | 0.832 | 0.225 | 1.582 | 0.582 |
| P 值 | | 0.118 | 0.089 | 0.638 | 0.985 | 0.079 | 0.872 |

2.5 两组血清炎症因子及认知功能变化比较

术前两组患者的认知功能 MMSE 评分及血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 术后 24 h 的 E 组患者 MMSE 评分显著高于 P 组, 血清 TNF- α 、IL-1 β 、CRP 水平显著低于 P 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组血清炎症因子及认知功能变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of serum inflammatory factors and cognitive function changes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | 术前 | | | | 术后 24 h | | | |
|------------|------------------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------------|-----------------------|----------------------|------------------|
| | MMSE 评分 | TNF- α (pg/mL) | IL-1 β (pg/mL) | CRP(pg/mL) | MMSE 评分 | TNF- α (pg/mL) | IL-1 β (pg/mL) | CRP(pg/mL) |
| P 组 | 28.65 \pm 2.58 | 504.38 \pm 58.64 | 5.08 \pm 0.99 | 4.37 \pm 0.74 | 22.68 \pm 1.58 | 728.64 \pm 50.32 | 6.95 \pm 0.758 | 15.65 \pm 3.58 |
| E 组 | 27.62 \pm 1.96 | 548.37 \pm 52.68 | 4.88 \pm 0.55 | 4.16 \pm 0.98 | 26.81 \pm 2.85 | 582.87 \pm 40.25 | 4.88 \pm 1.289 | 7.58 \pm 2.91 |
| <i>t</i> 值 | 0.865 | 1.352 | 0.923 | 0.872 | 5.468 | 4.584 | 3.259 | 4.587 |
| <i>P</i> 值 | 0.357 | 0.458 | 0.409 | 0.678 | 0.015 | 0.011 | 0.024 | 0.002 |

表 6 两组术后不良反应发生率比较 [n (%)]

Table 6 Comparison of the incidence of postoperative adverse reactions in two groups [n (%)]

| 分组 | <i>n</i> | 呼吸抑制 | 恶心 | 呕吐 | 躁动 | 低氧血症 |
|------------|----------|----------|-----------|---------|-----------|---------|
| P 组 | 57 | 6(10.53) | 12(21.05) | 4(7.02) | 10(17.54) | 4(7.02) |
| E 组 | 58 | 0(0) | 2(3.45) | 0(0) | 6(10.34) | 0(0) |
| χ^2 值 | | 4.875 | 6.058 | 1.107 | 4.192 | 2.107 |
| <i>P</i> 值 | | 0.016 | 0.008 | 0.081 | 0.021 | 0.091 |

3 讨论

髋关节置换创伤较大, 术后常伴剧烈疼痛, 老年患者对疼痛刺激耐受力差, 若术后认知功能下降, 不能有效配合术后康复, 手术效果则大大降低^[7]。艾司氯胺酮作为新型静脉全麻药, 兼具镇静、镇痛双重效果^[8]。

艾司氯胺酮能够抑制兴奋性递质的传递, 且对阿片受体具有一定的亲和力, 因此其镇痛、镇静效应是氯胺酮的 2 倍^[9]。由于艾司氯胺酮半衰期短, 生物利用度高, 可控性较好, 对心血管抑制作用较小, 在门诊短小手术中具有较好的临床价值^[10]。但艾司氯胺酮单独应用能够轻度兴奋交感, 出现不自觉体动效应、恶心、呕吐等^[11], 因此小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚配伍可以减轻丙泊酚对血流动力学的抑制作用, 同时抑制交感神经的兴奋^[12]。本研究显示, 小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚静脉全麻能够显著减少术中阿片类药物的用量, 且阿片类药物相关的不良反应发生率明显降低。但术中应用艾司氯胺酮对老年患者术后镇痛效果并无影响, 同单纯丙泊酚全麻无差异, 说明艾司氯胺酮术后镇痛优势并不显著。

由于老年患者神经系统退化, 突触活动减弱, 谵妄或认知功能障碍是其常见的术后并发症, 尤在

2.6 两组术后不良反应发生率比较

E 组患者术后恶心、呕吐、躁动等不良反应的发生率明显低于 P 组, 差异具有统计学意义 (表 6, P 均 <0.05), 而呼吸抑制、低氧血症发生率两组比较差异无统计学意义 (P 均 >0.05)。见表 6。

手术创伤较大或遭受应激后最为明显, 常常表现为记忆缺失、感觉减退、出现幻觉、睡眠障碍等, 对治疗的依从性降低^[13]。老年患者髋关节置换术后认知功能障碍的发生机制较为复杂, 术后剧烈疼痛或炎症应激对神经认知功能的损伤较大, 同时血清中多种细胞因子又促进神经元损伤^[14]。促炎因子可通过血脑屏障激活胶质细胞诱发中枢炎症, 引起神经元非正常死亡^[15]。本研究结果提示其能够有效改善老年患者的炎症应激, 对神经元有较好的保护作用, MMSE 评分升高进一步说明患者术后认知功能显著改善。

综上所述, 小剂量艾司氯胺酮联合丙泊酚静脉全麻能够较好的较少老年患者术中镇静、镇痛药物的用量, 维持术中血流动力学稳定, 且能够减轻血清炎症应激指标并改善术后认知功能, 阿片类药物相关不良反应较少, 因此更加安全有效, 具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] 郭晶晶, 何志伟, 董雪, 等. 老年前列腺增生手术患者硬膜外联合全身麻醉的效果及对术后认知功能、炎症反应的影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(3):85-90.
- [2] Bozymski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, et al. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression [J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(6):567-576.
- [3] Jonkman K, van Rijnsoever E, Olofsen E, et al. Esketamine counters opioid-induced respiratory depression [J]. Br J Anaesth, 2018, 120(5):1117-1127.
- [4] Horvath B, Kloesel B, Todd MM, et al. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System [J]. Anesthesiology, 2021, 135(5):904-919.

TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测在冠心病临床诊断中的应用

陈丽娟 周宇生 栾颖 张开忠*

[摘要] **目的** 分析总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(TC/HDL-C)联合中性粒细胞多肽1-3(HNP1-3)、脂蛋白a检测在冠心病临床诊断中的应用。**方法** 选取2018年3月至2021年3月于丰都县人民医院治疗的105例冠心病患者的临床资料,将其设为研究组,另选取87名本院同时间段进行健康体检者作为对照组。比较研究组与对照组、研究组不同病变程度患者TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a水平,采用工作特征曲线(ROC)分析TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测对冠心病的诊断价值。**结果** 研究组TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a水平均高于对照组,两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a水平:重度病变组>中度病变组>轻度病变组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示:TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a单独检测及三者联合检测AUC分别为0.879、0.881、0.887、0.925,其中以三者联合检测AUC值最大($P<0.05$)。**结论** TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测可有效诊断冠心病,为临床病情诊断提供参考。

[关键词] TC/HDL-C; HNP1-3; 脂蛋白a; 冠心病

Application analysis of TC/HDL-C combined with HNP1-3 and lipoprotein A detection in clinical diagnosis of coronary heart disease

CHEN Lijuan, ZHOU Yusheng, LUAN Ying, ZHANG Kaizhong*

(Department of Cardiovascular Medicine, Fengdu County People's Hospital, Chongqing, China, 400039)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the application of total cholesterol/high density lipoprotein cholesterol ratio (TC/HDL-C) combined with detection of neutrophil polypeptide 1-3 (HNP1-3) and lipoprotein A in the clinical diagnosis of coronary heart disease. **Methods** The clinical data of 105 patients with coronary heart disease treated in Fengdu County People's Hospital from March 2018 to March 2021 were selected and set as the study group, and 87 patients who underwent physical examination in the hospital at the same time were selected as the control group. The levels of TC/HDL-C, HNP1-3 and lipoprotein A were compared between the study group and the control group, and patients with different lesion degrees in the study group, and the operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the detection of TC/HDL-C combined with HNP1-3, lipoprotein A diagnostic value for coronary heart disease. **Results** The levels of TC/HDL-C, HNP1-3 and lipoprotein A in the study group were higher than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The levels of TC/HDL-C, HNP1-3, and lipoprotein A: severe disease group > moderate disease group > mild disease group, the difference between the groups was statistically significant ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUCs of TC/HDL-C, HNP1-3, lipoprotein A alone and the three combined detection were 0.879, 0.881, 0.887, and 0.925, respectively, and the AUC value of the combined detection of the three was the largest ($P<0.05$). **Conclusion** TC/HDL-C combined with HNP1-3 and lipoprotein A detection can effectively diagnose coronary heart disease, and provide reference for clinical diagnosis.

[KEY WORDS] TC/HDL-C; HNP1-3; Lipoprotein A; Coronary heart disease

作者单位:丰都县人民医院心血管内科,重庆 400039

*通信作者:张开忠, E-mail:chenglijuan1999@163.com

冠心病全称冠状动脉粥样硬化性心脏病,其属于心血管内科的常见疾病,多发于中老年人群体,是由冠脉血管发生粥样硬化引起血管管腔狭窄或阻塞而导致^[1-2]。冠心病临床主要表现为胸痛等症状,严重时可能出现猝死现象,严重威胁患者的生命安全。近年来冠心病发病率逐年升高,已严重影响着患者生活以及心理状态。研究认为早期有效判断冠心病是疾病治疗的关键^[3]。早期临床诊断冠心病的方法特异性较低,随着近年来医学技术、影像学技术的不断发展,冠状动脉造影被应用于冠心病诊断,但其花费较大,且属于有创的检查,无法全面应用于临床^[4]。因此临床急需寻找一种简单快捷的冠心病诊断方法。研究显示,总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol, TC/HDL-C)、中性粒细胞多肽 1-3(Human neutrophil peptide, HNP1-3)、脂蛋白 a 均可有效诊断冠心病,但是单项检测敏感度、特异度较低,诊断价值有限,而多项指标联合检测可提高临床诊断价值^[5-6]。本研究对 TC/HDL-C 联合 HNP1-3、脂蛋白 a 检测在冠心病临床诊断中的应用进行分析,以期临床提高冠心病诊断的正确率提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月于丰都县人民医院治疗的 105 例冠心病患者资料,将其设为研究组。其中男 68 例,女 37 例,年龄平均(59.68±6.31)岁。根据 Gensini 积分将冠心病患者分为 31 例轻度病变患者(0<Gensini 积分≤26.1 分),48 例中度病变患者(26.1<Gensini 积分≤51.4 分)、26 例重度病变患者(Gensini 积分>51.4 分)。纳入标准:①符合冠心病临床诊断标准^[7],经冠状动脉造影确诊。②临床资料、实验室资料均完整;③患者及家属均同意参加本次研究。排除标准:①合并严重的肝、肾功能障碍;②存在精神疾病,无法配合本研究者;③患有恶性肿瘤、内分泌、免疫性疾病者。④已进行相关治疗者。另选取 87 名本院同时间段进行健康体检者作为对照组。其中男 52 名,女 35 名,年龄平均(60.03±6.17)岁。两组基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 检测方法

收集两组受试者空腹静脉血 5 mL,离心机以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)分离血清 10 min。使用过氧化酶法测定血清 TC、HDL-C 水平,使用免疫比浊法测定脂蛋白 a 水平,均使用日立 7600 自动生化分析仪及配套试剂。采用酶联免疫吸附法测定血清 HNP1-3 水平,试剂盒由中生北控公司生产。严格按照使用说明书进行操作检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行 t 检验,多组间比较行 F 检验;使用 ROC 曲线分析 TC/HDL-C 联合 HNP1-3、脂蛋白 a 检测对冠心病的诊断价值,并计算 ROC 曲线下面积(AUC);以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平比较

研究组 TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of the levels of TC/HDL-C, HNP1-3 and lipoprotein a between the 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TC/HDL-C | HNP1-3(pg/mL) | 脂蛋白 a(mg/L) |
|------------|----------|-----------|---------------|--------------|
| 研究组 | 105 | 4.59±0.82 | 8.98±1.84 | 464.05±26.68 |
| 对照组 | 87 | 1.76±0.68 | 4.34±0.86 | 203.51±32.17 |
| <i>t</i> 值 | | 25.690 | 21.637 | 62.402 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同病变程度患者 TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平比较

TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平:重度病变组>中度病变组>轻度病变组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病变程度患者 TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白 a 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of the levels of TC/HDL-C, HNP1-3 and lipoprotein a in patients with different degrees of disease ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TC/HDL-C | HNP1-3(pg/mL) | 脂蛋白 a(mg/L) |
|------------|----------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 轻度病变组 | 31 | 3.39±0.71 ^{ab} | 7.07±0.53 ^{ab} | 364.24±20.65 ^{ab} |
| 中度病变组 | 48 | 4.65±0.79 ^a | 8.93±0.73 ^a | 462.84±25.81 ^a |
| 重度病变组 | 26 | 5.91±0.93 | 11.35±1.08 | 585.29±35.68 |
| <i>F</i> 值 | | 69.55 | 211.10 | 464.18 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注:与中度病变组相比,^a $P<0.05$ 。与重度病变组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测对冠心病的诊断价值

ROC曲线显示:TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a单独检测及三者联合检测AUC分别为0.879、0.881、0.887、0.925,其中以三者联合检测AUC值最大($P<0.05$)。见表3、图1。

表3 TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测对冠心病的诊断价值

Table 3 The diagnostic value of TC/HDL-C combined with HNP1-3 and lipoprotein a detection for coronary heart disease

| 预测指标 | 敏感度 | 特异度 | AUC | 95% CI | P值 |
|----------|-------|-------|-------|-------------|--------|
| TC/HDL-C | 0.886 | 0.879 | 0.777 | 0.697~0.857 | <0.001 |
| HNP1-3 | 0.875 | 0.881 | 0.775 | 0.695~0.855 | <0.001 |
| 脂蛋白a | 0.892 | 0.887 | 0.789 | 0.712~0.867 | <0.001 |
| 三者联合 | 0.951 | 0.925 | 0.913 | 0.873~0.953 | <0.001 |

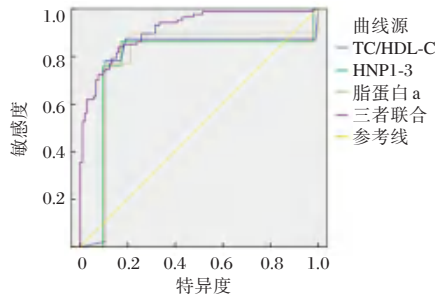


图1 ROC曲线

Figure 1 ROC curve

3 讨论

冠心病具有病程久、病情反复且久治不愈等特点,是常见于中老年人群体的一种慢性心脏病。随着临床对冠心病的不断深入研究,人们对于冠心病有着更加全面、广泛的认知,但其发病机制目前仍不清楚。临床认为引发冠心病的主要因素就是动脉粥样硬化,其主要是由于血中脂质在动脉内膜中沉积,引起内膜灶性纤维性增厚及深部成分的坏死、崩解,形成粥样物,并使动脉管腔变窄,管壁变硬^[8]。因此有研究认为血脂与动脉粥样硬化密切相关^[9]。本研究对脂蛋白a水平在冠心病、健康人群中的水平进行对比,发现研究组患者脂蛋白a水平高于对照组。脂蛋白a是一种独立的脂蛋白,能够促进炎症细胞粘附聚集于血管壁,抑制纤维蛋白原的激活,抑制纤维蛋白的生成,增加了局部胆固醇的聚集,促进冠状动脉粥样硬化的发生;同时还可通过竞争性抑制纤溶酶原活性,干扰纤溶酶原与纤维蛋白细胞外基质、内皮

细胞、单核细胞与血小板结合,延缓血块溶解,减慢血管壁损伤的修复,从而加速动脉粥样硬化的进展^[10]。

TC/HDL-C是近年来提出预测冠心病的新指标,TC和HDL-C分别是促进和抑制动脉粥样硬化的代表性血脂指标。其中TC是血清中胆固醇的总和,胆固醇可参与细胞膜构成及多种生理活性物质的合成,但胆固醇过多可能形成粥样斑块,导致动脉粥样硬化。血液中的LDL-C到达内皮细胞间隙后,可将胆固醇运入外周组织细胞中,氧化成Ox-LDL,被巨噬细胞大量吞噬,导致泡沫细胞形成并不断增多、融合,破坏了血管物质平衡,最终构成了动脉粥样硬化斑块,对冠状动脉造成损伤。因此TC/HDL-C比值和冠心病有着较为密切的关系,其比值越大,冠心病的危险性就越大,临床可通过TC/HDL-C比值诊断冠心病^[11]。HNP1-3是一种存在于生物体内的内源性小分子多肽,由中性粒细胞分泌,具有抗微生物、免疫调节等作用,当机体感染、发生炎症时,HNP1-3大量分泌,保护宿主细胞;HNP1-3可通过增加低密度脂蛋白与内皮细胞表面的结合,促进循环系统中低密度脂蛋白的积累,抑制堆积于动脉粥样硬化斑块上血管细胞表面纤维蛋白溶解活性等,参与动脉粥样硬化的进展;同时还可调节血管壁细胞对脂蛋白的吸收、降解,抑制新生血管形成,从而促进动脉粥样硬化^[12-13]。张瑾等^[14]认为针对冠心病患者检测脂蛋白a水平利于其病情诊断和治疗,且随着脂蛋白a水平的增高,患者病情危险性越大,二者呈正相关,临床需予以重视。本研究显示重度病变组TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a水平>中度病变组>轻度病变组,说明TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a水平对诊断和评估冠心病病情具有一定的意义。刘文武等^[15]认为冠心病患者血清HNP1-3、t-PAIC异常升高,其水平与患者Gensini积分呈正相关关系,血清HNP1-3、t-PAIC联合检测有助于冠心病诊断。本研究ROC曲线显示:TC/HDL-C、HNP1-3、脂蛋白a三者联合检测AUC值最大,可能与单一检测易受到外界因素影响有关,同时也说明了联合检测能够有效提高诊断的准确度。

综上所述,TC/HDL-C联合HNP1-3、脂蛋白a检测可有效诊断冠心病,为临床病情诊断提供参考。

参考文献

- [1] 朱晓燕, 谢赫男, 陈山霞, 等. 老年冠心病患者肺部感染危险因素及针对性干预措施研究[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(5):702-705+723.
- [2] 羊壮绵, 羊子伦, 陈碧燕. 循环氧化低密度脂蛋白在老年冠心病患者中的表达水平及临床意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(8):830-833.
- [3] 陈奉晖, 徐冬梅, 朱艳. 联合超敏C-反应蛋白、血清脂蛋白相关磷脂酶A2和D-二聚体检测在判断冠心病预后中的参考价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(5):607-609.
- [4] 李国敏. 血清IL-6、TNF- α 、MCP-1联合检测在冠心病临床诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24):3683-3685.
- [5] Matoq AA, Tsuda T. Effective myocardial perfusion and concomitant haemodynamic status determine the clinical diversity of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery [J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(3):362-368.
- [6] 高颖, 邢智, 马依彤. 冠心病人群免疫指标、炎症指标和血脂的比较及补体C3、C4与HDL-C的相关性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(3):293-296.
- [7] 王蕾, 王昌壁, 朱玲, 等. 超敏肌钙蛋白T、血浆脂蛋白a和同型半胱氨酸联合检测在冠状动脉粥样硬化心脏病诊断中的应用价值[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(7):1152-1155.
- [8] Wilson RS, Lin T, Chambers CE, et al. Assessing cardiovascular risk in the prerenal transplant population: Comparison of myocardial perfusion imaging and coronary angiography with risk factor stratification [J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(12):35-37.
- [9] 王黎, 韩泉, 谢丹. 血清胱抑素C、同型半胱氨酸、甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值联合检测对老年冠心病的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(9):931-934.
- [10] 刘泽霞, 魏红. 小而密低密度脂蛋白胆固醇、D-二聚体联合检测评价中医药治疗冠心病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4):583-586.
- [11] Liu Y, Li Z, Shen D, et al. Adjuvant treatment of coronary heart disease angina pectoris with Chinese patent medicine: A prospective clinical cohort study [J]. *Medicine*, 2019, 98(33):68-84.
- [12] 杨玉萍, 杨旭东. 同型半胱氨酸、脂蛋白a及脂蛋白磷脂酶A2联合检测对冠心病的诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(6):561-563+567.
- [13] 董莹, 王馨, 陈祚, 等. 我国中年人群载脂蛋白B与载脂蛋白A-1比值对冠心病事件预测作用的研究[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(11):1077-1082.
- [14] 张瑾, 何勇, 舒迎春. 冠心病患者脂蛋白(a)水平检测在病情诊断治疗中的应用价值[J]. 贵州医药, 2021, 45(5):747-748.
- [15] 刘文武, 罗显元, 葛以山, 等. 血清HNP1-3、t-PAIC联合检测在冠心病诊断中的价值[J]. 山东医药, 2019, 59(28):69-72.

(上接第260页)

- [5] 梁紫聪, 解馨瑜, 何阳, 等. 老年糖尿病对轻度认知障碍患者记忆功能的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(4):472-477.
- [6] Morrell AT, Layon DR, Scott MJ, et al. Enhanced Recovery After Primary Total Hip and Knee Arthroplasty: A Systematic Review[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(20):1938-1947.
- [7] Zeng ZM, Huang ZY, Tao K, et al. [Clinical outcome of enhanced recovery after surgery for hemiarthroplasty for the treatment of femoral neck fractures in elderly patients] [J]. *Zhongguo Gu Shang*, 2018, 31(12):1100-1103.
- [8] Wang J, Huang J, Yang S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:4135-4144.
- [9] Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2021, 278:542-555.
- [10] 王晓东, 于明涛, 刘子强, 等. 苯磺酸瑞马唑仑联合艾司氯胺酮静脉麻醉在内镜下逆行胰胆管造影术中的临床应用[J]. 中国医刊, 2021, 56(3):274-277.
- [11] 康艺涵, 朱尤壮, 秦上媛, 等. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(5):470-476.
- [12] 陈延英, 杨改生, 薛晓东, 等. 老年人胃镜与肠镜检查中依托咪酯联合丙泊酚的应用[J]. 空军医学杂志, 2015, 31(05):306-308.
- [13] Neelamegam M, Zgibor J, Chen H, et al. The effect of opioids on the cognitive function of older adults: results from the Personality and Total Health through life study [J]. *Age Ageing*, 2021, 50(5):1699-1708.
- [14] Zhao J, Zuo H, Ding K, et al. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-4 levels are involved in chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6):3046-3056.
- [15] 肖秀英, 吴华兵, 詹玮玮. 丙泊酚对七氟烷引起的大鼠海马神经细胞凋亡及认知障碍的影响及相关机制探究[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(2):10-13.

脓毒症预后不良患者血清 I-FABP、DAO、D-Lac 水平变化及其危险因素探讨

孟蕾^{1*} 宋维鹏¹ 刘秀娟¹ 赵丽坤¹ 王萌¹ 邱方¹ 檀森³ 国强华^{1,2} 左志刚¹

[摘要] 目的 探讨脓毒症预后不良患者血清肠型脂肪酸结合蛋白(I-FABP)、二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-Lac)水平变化及其危险因素。方法 收集2017年7月至2020年3月秦皇岛市第一医院收治的454例脓毒症患者临床资料,根据患者预后情况将其分为预后良好组(273例)和预后不良组(181例),统计脓毒症患者预后不良发生现状及其单因素,采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症患者预后不良的危险因素。结果 454例脓毒症患者预后不良共181例,预后不良发生率为39.87%。单因素分析结果显示,预后不良组与预后良好组年龄、平均动脉压(MAP)、急性生理与慢性健康状况评分Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分、感染相关器官功能衰竭(SOFA)评分、外周血白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU)、血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、总胆红素(TBil)、前白蛋白(PAB)、I-FABP、DAO、D-Lac、D-二聚体(D-d)水平及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、国际标准化比值(INR)比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄较大、MAP较低、APACHE Ⅱ评分较高、SOFA评分较高、外周血NEU、血清CRP、PCT、BUN、Scr、DAO、D-Lac、D-d、I-FABP水平较高、PT、APTT较长均为脓毒症患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 脓毒症患者预后不良发生率较高,同时其危险因素与患者年龄、MAP、APACHE Ⅱ、SOFA评分、外周血NEU、血清CRP、PCT、BUN、Scr、DAO、D-Lac、D-d、I-FABP水平、PT、APTT有关。

[关键词] 脓毒症; 预后不良; 肠型脂肪酸结合蛋白; 二胺氧化酶; D-乳酸

Changes of serum I-FABP, DAO and D-Lac levels in patients with poor prognosis of sepsis and their risk factors

MENG Lei^{1*}, SONG Weipeng¹, LIU Xiujuan¹, ZHAO Likun¹, WANG Meng¹, QIU Fang¹, TAN Sen³, GUO Qianghua^{1,2}, ZUO Zhigang¹

(1. Department of Critical Care Medicine, Qinhuangdao, the First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066001; 2. Department of Cardiology, Qinhuangdao, the First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066001; 3. Department of Proctology, Qinhuangdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qinhuangdao, Hebei, China, 066001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the changes of serum levels of intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), diamine oxidase (DAO) and D-lactic acid (D-Lac) in patients with poor prognosis of sepsis and their risk factors. **Methods** The clinical data of 454 sepsis patients admitted to the First Hospital of Qinhuangdao City from July 2017 to March 2020 were collected. According to the prognosis of patients, they were divided into the good prognosis group (273 cases) and the poor prognosis group (181 cases). The incidence of poor prognosis in patients with sepsis and its single factors were analyzed. Multi-factor Logistic regression was used to analyze the risk factors for poor prognosis in patients with sepsis. **Results** 181 of 454

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201902A068)

作者单位:1. 秦皇岛市第一医院重症医学一科,河北,秦皇岛 066001

2. 秦皇岛市第一医院心内科,河北,秦皇岛 066001

3. 秦皇岛市中医医院肛肠科,河北,秦皇岛 066001

*通信作者:孟蕾, E-mail: mengyuyu831619@126.com

patients with sepsis had poor prognosis, and the incidence of poor prognosis was 39.87%. The result of single factor analysis showed that, the poor prognosis group and the good prognosis group differed in age, mean arterial pressure (MAP), score of acute physiological and chronic health status score II (APACHE II), score of infection-related organ failure (SOFA), levels of peripheral blood leukocytes (WBC), neutrophils (NEU), serum levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), urea nitrogen (BUN), blood creatinine (Scr), total bilirubin (TBil), prealbumin (PAB), I-FABP, DAO, D-Lac, and D-dimer (D-d), prothrombin time (PT), activated partial prothrombin time (APTT), and international normalized ratio (INR) ($P<0.05$). The result of multivariate *Logistic* regression analysis showed that older age, lower MAP, higher scores of APACHE II and SOFA, higher levels of peripheral blood NEU and serum CRP, PCT, BUN, Scr, DAO, D-Lac, D-d, I-FABP, longer PT and APTT were all the independent risk factors for poor prognosis of patients with sepsis ($P<0.05$). **Conclusion** The incidence of poor prognosis in patients with sepsis is high, and its risk factors are related to patient age, MAP, scores of APACHE II, SOFA score, peripheral blood NEU, serum CRP, PCT, BUN, Scr, DAO, D-Lac, D-d, I-FABP levels, PT and APTT.

[KEY WORDS] Sepsis; Poor prognosis; I-FABP; DAO; D-Lac

脓毒症是临床重症医学科常见疾病,其主要是由细菌感染引起,可致患者全身器官灌注不足,诱发器官功能障碍甚至功能衰竭,患者死亡率较高,超过40%。通过分析脓毒症患者预后不良的危险因素,并尽早给予对症治疗对改善脓毒症患者预后具有重要意义^[1-2]。脓毒症患者通常伴随较严重的肠粘膜屏障功能障碍,其可影响患者机体营养吸收,导致患者预后不良,肠型脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, I-FABP)、二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-Lac)主要用于评价脓毒症患者肠道损伤情况,目前三者与脓毒症患者预后的关系尚未完全明确^[3-4]。本研究通过探讨脓毒症预后不良患者血清I-FABP、DAO、D-Lac水平变化,同时分析脓毒症患者预后不良的危险因素,为临床脓毒症患者病情控制,预后改善提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2017年7月至2020年3月秦皇岛市第一医院收治的454例脓毒症患者临床资料,根据患者预后情况将其分为预后良好组(存活,273例)和预后不良组(死亡,181例)。本研究获本院医学伦理委员会审核批准。所有患者或家属均对本研究知情同意。

纳入标准:①脓毒症诊断标准符合《脓毒症防治学》^[5]中的相关标准者;②临床资料完整者;③年龄>17岁者;无病毒性肝炎、艾滋病等其他严重感染性疾病者;④无营养不良者等。排除标准:①免疫功能障碍者;②诊断为脑疾病(脑损

伤、神经退行性变、炎症、脑血管疾病和创伤性脑损伤)、痴呆、缺氧性脑损伤及中枢神经系统感染者;③伴脓毒症性休克或对液体管理无反应者等。

1.2 方法与观察指标

1.2.1 观察指标

根据患者临床资料,统计患者性别、合并基础疾病情况、年龄、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、急性生理与慢性健康状况评分II(acute physiological and chronic health status score II, APACHE II,总分71分,得分越高,患者病情越严重)^[6]、感染相关器官功能衰竭(infection-related organ failure, SOFA,总分48分,得分越高,患者预后越差)评分^[7]。

1.2.2 方法

患者入院后,抽取5 mL患者清晨静脉血,采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司, CytoFLEX型)检测患者外周血白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophils, NEU)、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)水平;全血离心(3 500 r/min, 10 min, 离心半径15 cm)收集血清,采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司, AU5800型)检测患者血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血肌酐(blood creatinine, Scr)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, Alb)、前白蛋白(prealbumin, PAB)、血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LD)、铁(iron, Fe)、I-FABP、DAO、D-Lac、D-二聚体(D-dimer, D-d)水平;采用凝

血分析仪检测患者凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time, APTT)、国际标准化比值[International Normalized Ratio, INR, INR=PT与正常对照PT之比的国际敏感度指数(International Sensitivity Index, ISI),试剂出厂时由厂家标定]^[8]。

1.3 统计学方法

数据分析使用SPSS 21.0统计软件进行,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验进行比较;脓毒症患者预后不良的危险因素采用多因素Logistic回归分析进行。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症患者预后不良现状及其单因素分析

454例脓毒症患者预后不良共181例,预后不良发生率为39.87%。预后不良组与预后良好组年龄、MAP、APACHE II评分、SOFA评分、外周血WBC、NEU水平、血清CRP、PCT、BUN、Scr、TBil、PAB、I-FABP、DAO、D-Lac、D-d水平及PT、APTT、INR比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 脓毒症患者预后不良的多因素Logistic回归分析

将单因素分析有差异的指标作为自变量,将脓毒症患者预后不良发生情况作为因变量,多因素Logistic回归分析结果显示,年龄较大、MAP较低、APACHE II、SOFA评分较高、外周血NEU、血清CRP、PCT、BUN、Scr、DAO、D-Lac、D-d、I-FABP水平较高、PT、APTT较长均为脓毒症患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

脓毒症是一种全身性炎性免疫反应综合征,目前临床认为其发病与感染引起的机体免疫功能失调、凝血功能紊乱等导致的器官组织严重损伤有关^[9]。本研究结果与王宝权等^[10]研究中脓毒症患者预后不良发生率为42%接近,因此通过分析脓毒症患者预后不良发生的危险因素对改善患者预后具有重要意义。

I-FABP、DAO、D-Lac均可用于患者胃肠道功能的评估,其中I-FABP对肠道损伤具有较高敏

表1 脓毒症患者预后不良现状及其单因素分析
[$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 1 Poor prognosis of sepsis patients and its univariate analysis [$n(\%)$, ($\bar{x} \pm s$)]

| 因素 | 预后不良组 ($n=181$) | 预后良好组 ($n=273$) | χ^2 值 | P 值 |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|------------|-------|
| 性别 | | | 0.081 | 0.776 |
| 男 | 95(52.49) | 147(53.85) | | |
| 女 | 86(47.51) | 126(46.15) | | |
| 合并基础疾病 | | | | |
| 高血压 | 37(20.44) | 77(28.21) | 3.488 | 0.062 |
| 糖尿病 | 28(15.47) | 54(19.78) | 1.367 | 0.242 |
| 高脂血症 | 31(17.13) | 60(21.98) | 1.598 | 0.206 |
| 冠心病 | 9(4.97) | 21(7.69) | 1.305 | 0.253 |
| 年龄(岁) | 68.38±4.73 | 59.49±5.02 | 18.902 | 0.000 |
| MAP(mmHg) | 79.37±8.39 | 81.20±9.83 | 2.057 | 0.040 |
| APACHE II评分(分) | 24.19±5.34 | 15.74±3.28 | 20.877 | 0.000 |
| SOFA评分(分) | 10.37±2.19 | 7.39±1.28 | 18.269 | 0.000 |
| 外周血WBC水平 ($\times 10^9/L$) | 19.73±2.73 | 12.37±1.73 | 35.161 | 0.000 |
| 外周血NEU水平 ($\times 10^9/L$) | 14.62±2.34 | 11.08±2.01 | 17.197 | 0.000 |
| 外周血LYM水平 ($\times 10^9/L$) | 0.99±0.20 | 0.97±0.19 | 1.075 | 0.283 |
| 血清CRP水平(mg/L) | 55.48±6.48 | 40.39±5.84 | 25.949 | 0.000 |
| 血清PCT水平($\mu g/L$) | 29.38±3.29 | 11.02±2.62 | 65.999 | 0.000 |
| 血清BUN水平(mmol/L) | 10.98±2.13 | 7.47±1.02 | 18.269 | 0.000 |
| 血清Scr水平($\mu mol/L$) | 99.39±8.38 | 72.19±7.39 | 36.384 | 0.000 |
| 血清TBil水平($\mu mol/L$) | 16.47±2.18 | 10.37±2.47 | 26.979 | 0.000 |
| 血清Alb水平(g/L) | 28.98±3.28 | 29.10±4.87 | 0.291 | 0.771 |
| 血清PAB水平(mg/L) | 155.48±24.39 | 182.37±21.48 | 12.367 | 0.000 |
| 血清ACE水平(U/L) | 22.19±4.35 | 22.46±4.73 | 0.615 | 0.539 |
| 血清LD水平(U/L) | 235.48±35.84 | 241.82±40.38 | 1.712 | 0.088 |
| 血清Fe水平($\mu mol/L$) | 6.84±2.19 | 7.11±2.53 | 1.173 | 0.241 |
| 血清I-FABP水平($\mu g/L$) | 35.19±4.37 | 31.72±2.18 | 9.895 | 0.000 |
| 血清DAO水平(mg/mL) | 20.08±4.38 | 11.82±3.39 | 22.587 | 0.000 |
| 血清D-Lac水平(mg/L) | 36.28±3.29 | 11.09±2.74 | 88.447 | 0.000 |
| 血清D-d水平(mg/L) | 3.69±0.47 | 1.88±0.26 | 52.646 | 0.000 |
| PT(s) | 16.27±2.10 | 14.79±1.59 | 8.529 | 0.000 |
| APTT(s) | 44.37±5.48 | 37.89±4.10 | 14.389 | 0.000 |
| INR | 1.18±0.36 | 1.09±0.33 | 2.743 | 0.006 |

度;DAO是小肠粘膜上层绒毛中具有高度活性的细胞内酶,能够反映脓毒症患者肠道机械屏障的完整性和受损伤程度;D-Lac主要由肠道内细菌产生,脓毒症患者肠粘膜通透性增加可引起其进入血液循环导致其在血液中的浓度升高^[11]。脓毒症患者通常伴随较严重的肠屏障功能损伤,其与脓毒症的发生和发展互为因果,肠道黏膜损伤可引起FABP、DAO释放入血,同时肠道黏膜通透性增加可引起D-La通过肠道黏膜进入血液循环,而三者血液中的水平与患者胃肠道功能呈显著正相关关系,因此其水平越高,患者肠道功能受损越严重,患者预后不良发生的风险越高。

表2 脓毒症患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis of sepsis patients

| 影响因素 | β 值 | SE值 | Wald χ^2 值 | OR值 | 95% CI | P值 |
|----------------|-----------|-------|-----------------|-------|--------------|-------|
| 年龄较大 | 0.894 | 0.382 | 5.477 | 2.445 | 1.156~5.169 | 0.019 |
| MAP 较低 | 1.262 | 0.437 | 8.340 | 3.532 | 1.500~8.319 | 0.004 |
| APACHE II 评分较高 | 1.083 | 0.326 | 11.036 | 2.954 | 1.559~5.595 | 0.001 |
| SOFA 评分较高 | 0.893 | 0.318 | 7.886 | 2.442 | 1.310~4.555 | 0.005 |
| 外周血 WBC 水平较高 | 1.192 | 0.736 | 2.623 | 3.294 | 0.778~13.937 | 0.105 |
| 外周血 NEU 水平较高 | 0.993 | 0.326 | 9.278 | 2.699 | 1.425~5.114 | 0.002 |
| 血清 CRP 水平较高 | 0.758 | 0.301 | 6.342 | 2.134 | 1.183~3.850 | 0.012 |
| 血清 PCT 水平较高 | 1.172 | 0.406 | 8.333 | 3.228 | 1.457~7.155 | 0.004 |
| 血清 BUN 水平较高 | 1.182 | 0.362 | 10.661 | 3.261 | 1.604~6.629 | 0.001 |
| 血清 Scr 水平较高 | 1.302 | 0.465 | 7.840 | 3.677 | 1.478~9.147 | 0.005 |
| 血清 TBil 水平较高 | 1.024 | 0.684 | 2.241 | 2.784 | 0.729~10.640 | 0.134 |
| 血清 PAB 水平较低 | 0.899 | 0.574 | 2.453 | 2.457 | 0.798~7.569 | 0.117 |
| 血清 I-FABP 水平较高 | 1.463 | 0.623 | 5.515 | 4.319 | 1.274~14.645 | 0.019 |
| 血清 DAO 水平较高 | 1.263 | 0.488 | 6.698 | 3.536 | 1.359~9.203 | 0.010 |
| 血清 D-Lac 水平较高 | 0.784 | 0.354 | 4.905 | 2.190 | 1.094~4.383 | 0.027 |
| 血清 D-d 水平较高 | 0.903 | 0.437 | 4.270 | 2.467 | 1.048~5.810 | 0.039 |
| PT 较长 | 0.984 | 0.352 | 7.815 | 2.675 | 1.342~5.333 | 0.005 |
| APTT 较长 | 1.182 | 0.382 | 9.574 | 3.261 | 1.542~6.894 | 0.002 |
| INR 较高 | 0.837 | 0.522 | 2.571 | 2.309 | 0.830~6.425 | 0.109 |

年龄较大的患者通常器官功能退化严重,脓毒症发生后患者器官受损严重程度更高,同时患者器官功能代偿性更差,容易导致患者器官功能衰竭而引起患者预后不良^[12]。因此对于年龄较大的脓毒症患者,临床应加强患者日常生命体征监护,保证患者营养供应,对于病情严重的患者,应考虑给予肠内营养支持。MAP 较低说明患者心脏收缩功能受损,同时全身器官灌注量降低,可加重患者器官缺血程度,导致患者预后不良的发生^[13]。因此对于 MAP 较低的脓毒症患者,临床应根据患者情况适当给予强心治疗或抗凝血治疗,促进患者血压升高,改善机体器官血液灌注情况,进而改善患者预后。APACHE II、SOFA 评分均可对脓毒症患者器官功能受损情况进行评估,两者评分越高,说明患者器官功能受损越严重,患者预后不良发生的风险越高^[14]。因此对于 APACHE II 评分、SOFA 评分较高的脓毒症患者,临床应针对量表中各项指标评分情况对患者进行针对性治疗,必要时对患者进行血液透析以改善患者机体血液灌注情况,减少炎性因子、内毒素及代谢废物等对患者器官、组织的损伤,促进患者预后转归。脓毒症患者全身炎症反应可导致患者机体炎性因子迅速升高,促进 NEU 聚集,释放炎性因子,促进患者机体炎症反应升高。CRP、PCT 均是重要的炎

性因子,其水平升高说明患者病情加重,导致脓毒症患者预后不良的发生^[15]。因此对于外周血 NEU 水平较高的脓毒症患者,临床应积极给予抗炎治疗,同时给予血液透析治疗,促进机体炎性因子迅速降低,避免患者病情加重导致预后不良的发生。脓毒症患者血清 BUN、Scr 水平越高,说明患者肾功能受损越严重,同时其水平超出一定范围说明患者出现肾功能衰竭,因此不良预后发生的风险更高^[16]。因此对于血清 BUN、Scr 水平较高的脓毒症患者,应通过改善患者肾脏血液灌注、降低炎性因子对患者肾脏损伤而保护患者肾功能,避免肾衰竭的发生,有助于预防患者预后不良的发生。因此,对于凝血功能异常的脓毒症患者,应积极给予抗凝血治疗,改善患者器官灌注情况,进而改善患者预后。

综上,脓毒症患者预后不良发生率较高,同时其危险因素与患者年龄、MAP、APACHE II、SOFA 评分、外周血 NEU、血清 CRP、PCT、BUN、Scr、DAO、D-Lac、D-d、I-FABP 水平、PT、APPT 有关。

参考文献

- [1] Julian-Jimenez A, Supino M, Lopez T J, et al. Sepsis in the emergency department: key points, controversies, and proposals for improvements in latin america [J]. *Emergencias*, 2019, 31(2): 123-135.
- [2] Pandompam G, Kashani K, Vallabhajosyula S. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31(3): 368-378.
- [3] 方炳雄,蔡勉珊,林创辉,等.脓毒症患者肠道屏障功能和降钙素原监测的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(1): 93-95.
- [4] 刘蕾蕾,华玮,居培红,等.脓毒症患者血清中白细胞介素-6和降钙素原表达及其临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(6): 527-530.
- [5] 姚咏明,盛志勇.脓毒症防治学[M].北京:科学技术文献出版社,2008: 45-47.
- [6] 安志红,王殿华,朱健,等.急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 和营养风险筛查-2002 在危重症患者中的应用[J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17(6): 570-573.
- [7] 邱春芳,吴健锋,裴飞,等.血浆氧化应激因子水平与脓毒症患者预后的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(7): 847-851.
- [8] 陈瑞娟,周熙谋,芮庆林,等.影响脓毒症短期预后危险因素联合预测价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(3): 307-312.

血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病早期诊断的价值

刘寅寅* 刘磊 夏帮坤

[摘要] **目的** 探究血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病早期诊断的价值。**方法** 分析2019年7月至2020年6月阜阳市人民医院205例母婴血型不合新生儿的临床资料,将发生溶血病的新生儿归为发生组($n=61$),未发生溶血病的新生儿归为未发生组($n=144$)。对比两组新生儿的血清总胆红素、网织红细胞水平及血常规检测情况,并采用ROC曲线分析,血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的诊断价值。**结果** 发生组的血清总胆红素及网织红细胞水平明显高于未发生组,差异有统计学意义($t=12.492, 5.875; P$ 均 <0.05);发生组的WBC水平明显高于未发生组,RBC及Hb水平明显低于未发生组,差异有统计学意义($t=4.334, 3.079, 4.168; P$ 均 <0.05);两组的PLT及RDW水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清总胆红素、网织红细胞、WBC、RBC、Hb预测新生儿溶血病的曲线下面积分别为0.901、0.808、0.681、0.619、0.674;血清总胆红素、网织红细胞、联合血常规指标(WBC、RBC、Hb)预测新生儿溶血病的面积为0.934。**结论** 血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测可准确的对新生儿溶血病进行诊断。

[关键词] 血清总胆红素;网织红细胞;血常规检测;新生儿溶血病;早期诊断

The value of serum total bilirubin, reticulocyte combined with blood routine examination in early diagnosis of hemolytic disease of newborn

LIU Yinyin*, LIU Lei, XIA Bangkun

(Department of Blood Transfusion, Fuyang People's Hospital, Fuyang, Anhui, China, 236000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the value of serum total bilirubin, reticulocyte combined with routine blood test in early diagnosis of hemolytic disease of newborn. **Methods** The clinical data of 205 newborns with maternal-infant blood group incompatibility in Fuyang People's Hospital from July 2019 to June 2020 were retrospectively analyzed. Newborns with hemolytic disease were classified as the occurrence group ($n=61$) and those without hemolytic disease were classified as the non-occurrence group ($n=144$). The levels of serum total bilirubin, reticulocyte and routine blood tests were compared between the two groups, and ROC curve analysis was used. The combined blood tests of serum total bilirubin and reticulocyte were used to hemolyze the newborn. **Results** The serum total bilirubin and reticulocyte levels in the occurrence group were significantly higher than those in the non-occurrence group, and the difference was statistically significant ($t=12.492, 5.875; P<0.05$). The WBC level in the occurrence group was significantly higher than that in the non-occurrence group, and the RBC and Hb levels were significantly lower than that in the non-occurrence group, with statistical significance ($t=4.334, 3.079, 4.168; P<0.05$). There was no significant difference in PLT and RDW levels between the two groups ($P>0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve of serum total bilirubin, reticulocyte, WBC, RBC and Hb were 0.901, 0.808, 0.681, 0.619 and 0.674, respectively. The area predicted by serum total bilirubin, reticulocyte and combined blood routine indexes

基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(201904a07020012)

作者单位:安徽省阜阳市人民医院输血科,安徽,阜阳236000

*通信作者:刘寅寅, E-mail:lyy8604zll8708@163.com

(WBC, RBC and Hb) is 0.934. **Conclusion** Serum total bilirubin, reticulocyte combined with routine blood test can accurately diagnose newborn hemolytic disease.

[KEY WORDS] Serum total bilirubin; Reticulocyte; Blood test; Hemolytic disease of newborn; Early diagnosis

新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn, HDN)是新生儿常见的疾病。其是因产妇和胎儿的血型不合引发的免疫性溶血病^[1]。该病在新生儿诞生后会迅速发病、且病情较重,主要会表现为皮肤、巩膜黄染、贫血、水肿或肝脾肿大等症状;若诊断或医治不及时可能会导致新生儿出现胆红素脑症、心力衰竭、胆汁黏稠综合征等,将损害新生儿的神经系统,影响新生儿的生长发育,甚至危及生命。因此,尽早对新生儿溶血病作出诊断并治疗,及时控制患儿病情、降低患儿的并发症改善患儿预后,对患儿及患儿家庭都具有重要意义^[2]。近年研究表明^[3],血清总胆红素对新生儿溶血病具有一定的诊断价值,血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平是评价新生儿是否出现进行性溶血的重要指标。网织红细胞(reticulocyte, Ret)水平作为反映骨髓红细胞的生成功能的指标,在血液病的诊断及治疗过程中具有重要意义^[4]。血常规是临床常用且检测十分便捷的检测项目,通过检查血液里的各项指标,可有效判断身体状况,临床目前临床关于血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测诊断新生儿溶血病的研究未见报道。本研究拟探究血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

分析2019年7月至2020年6月阜阳市人民医院的205例新生儿的临床资料,纳入标准:①与母亲血型不合的新生儿;②足月且体重正常的新生儿;③母亲妊娠期未出现有高血压、甲亢及肝脏疾病;④生产期间未出现有窒息、窘迫、感染等严重不良结局的新生儿;⑤患儿及监护人均知情同意。排除标准:①畸形儿、巨大儿;②双胎及以上新生儿;③有心肺、肝脏功能不全等相关疾病的新生儿。根据《实用新生儿学》^[5]的诊断标准对新生儿进行诊断,将发生了溶血病的新生儿归为发生组($n=61$),未发生了溶血病的新生儿归为未发生组($n=144$)。其中发生组的男性37例、女性24例,孕周平均

(38.62 ± 1.20)周,体质量平均(3.16 ± 0.35)kg,日龄平均(4.02 ± 0.91)d,分娩方式分为阴道分娩45例、剖宫产16例。未发生组的男性88例、女性56例,孕周平均(39.03 ± 1.15)周,体质量平均(3.20 ± 0.38)kg,日龄平均(3.85 ± 0.83)d,分娩方式分为阴道分娩98例、剖宫产46例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本实验经伦理委员会批准。

1.2 方法

检测样本均为新生儿清晨的静脉血样本。

1.2.1 血清总胆红素

总胆红素采用全自动生化仪(日立7180)进行测定。

1.2.2 网织红细胞

采用网织红细胞测定试剂盒(迈瑞原厂试剂)通过全自动血液分析仪(迈瑞BC6900)检测新生儿的网织红细胞参数水平。

1.2.3 血常规检测

采用全自动血细胞分析仪(迈瑞BC6900)及配套试剂进行血常规检测,获得白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、红细胞分布宽度(RDW)的值。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0对数据进行处理。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC),血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病早期诊断的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿的血清总胆红素和网织红细胞水平比较

发生组的血清总胆红素和网织红细胞水平明显高于未发生组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组新生儿的血常规指标比较

发生组的WBC水平明显高于未发生组,RBC

表1 两组新生儿的血清总胆红素和网织红细胞水平情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum bilirubin and reticulocyte levels between the two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 血清总胆红素($\mu\text{mol/L}$) | 网织红细胞(%) |
|------|-----|-----------------------------|-----------------|
| 发生组 | 61 | 213.52 \pm 19.63 | 6.09 \pm 2.12 |
| 未发生组 | 144 | 181.63 \pm 15.32 | 4.03 \pm 1.33 |
| t值 | | 12.492 | 5.875 |
| P值 | | 0.00 | 0.000 |

表2 两组新生儿的血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of blood routine indexes between two groups of newborns ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | WBC($\times 10^9/\text{L}$) | RBC($\times 10^{12}/\text{L}$) | Hb(g/L) | PLT($\times 10^9/\text{L}$) | RDW(%) |
|------|-----|-------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|
| 发生组 | 61 | 15.10 \pm 4.01 | 3.77 \pm 0.85 | 146.21 \pm 18.95 | 270.56 \pm 25.65 | 16.06 \pm 1.54 |
| 未发生组 | 144 | 12.84 \pm 3.13 | 4.12 \pm 0.71 | 158.87 \pm 20.26 | 263.33 \pm 25.54 | 15.66 \pm 1.48 |
| t值 | | 4.334 | 3.079 | 4.168 | 1.851 | 1.748 |
| P值 | | <0.001 | 0.002 | <0.001 | 0.066 | 0.082 |

表3 血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum total bilirubin, reticulocyte combined with routine blood test in hemolytic disease of newborn

| 组别 | AUC | 95% CI | 灵敏度 | 特异度 | P值 | |
|--------|-------|-------------|-------------|-------|--------|--------|
| 血清总胆红素 | 0.901 | 0.850~0.952 | 0.944 | 0.754 | <0.001 | |
| 网织红细胞 | 0.808 | 0.732~0.883 | 0.875 | 0.721 | <0.001 | |
| 血常规 | WBC | 0.681 | 0.596~0.766 | 0.757 | 0.590 | <0.001 |
| | RBC | 0.619 | 0.532~0.705 | 0.861 | 0.344 | 0.007 |
| | Hb | 0.674 | 0.596~0.752 | 0.403 | 0.902 | <0.001 |
| 联合检测 | 0.934 | 0.896~0.973 | 0.847 | 0.902 | <0.001 | |

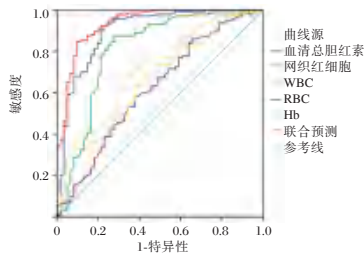


图1 血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的诊断价值

Figure 1 Diagnostic value of serum total bilirubin, reticulocyte combined with routine blood test in hemolytic disease of newborn

3 讨论

在新生儿溶血病中,主要为 ABO 血型不合,当母体为 O 型血而新生儿为 A 型或 B 型时,母体的免疫系统被婴儿的红细胞致敏从而产生 IgG 抗体,抗体会经脐带和胎盘进入婴儿体内,影响婴儿血液循环系统,导致新生儿的红细胞被破坏,从而引发

及 Hb 水平明显低于于未发生组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组的 PLT 及 RDW 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的诊断价值

以血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测优于单一检测 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

免疫反应出现新生儿溶血病^[6-7]。ABO 血型不合导致的溶血病,临床症状较轻,且无特异性;有研究表示^[8],发生溶血病的新生儿中大约只有 6% 的患儿表现出较为明显的临床症状,临床诊断中也容易出现误诊的现象。因此,探寻高效的新生儿溶血病诊断方案,对新生儿的治疗具有重要意义。

本研究结果显示,发生了新生儿溶血病组的血清总胆红素和网织红细胞水平明显高于未发生新生儿溶血病组。血清中总胆红素水平升高主要是因红细胞衰老裂解,血红蛋白大量释放导致。而发生溶血的患儿,身体短时间内出现红细胞大量被破坏,使得血红蛋白下降,血浆容量、红细胞容积减少或扩张,血容量稳定性被影响,血浆容量代偿被干扰,从而致使患儿总胆红素水平的升高^[9]。但有报道表示^[10],母婴的血型和新生儿日龄均对血清总胆红素水平具有一定的影响,因此单一的血清胆红素检测存在不足。网织红细胞介于晚红脱核后至完全成熟的红细胞之间尚未完全成熟的红细胞,是患儿体内红细胞新生的标志。其含量变化常与骨髓红系的生成状态相关,猜测其变化的原因,可能是由于溶血病发生后,患儿体内的红细胞被破坏,刺激了骨髓造血,从而使患儿体内的网织红细胞水平的增加。曹璐等^[11]也在研究中表明了,网织红细胞水平与新生儿溶血病显著的相关性,其可在新生儿溶血病的早期诊断中有着重要价值。本研究通过比较两组患者的血常规指标发现,发生组的 WBC 水平明显高于未发生组,发生组的 RBC 及 Hb 水平明显低于未发生组。

因发生溶血病的患儿的体内出现的免疫溶血,导致短时间内可患儿体内的红细胞大量被破坏,从而发生组患儿体内的RBC及Hb水平较低。且由于患儿体内的大量血细胞被破坏,使得应激反应边缘池内大量细胞进入血液循环,导致了患儿体内的中性粒细胞增高,而这个反应是发生在血红蛋白凝聚前,因此周围RBC及Hb水平均呈下降趋势^[12]。而对于WBC水平较高,猜测其原因可能是由于中性粒细胞增高导致了患儿产生的应激反应^[13]。血清总胆红素、网织红细胞及血常规指标均为临床中常见的检测项目,检测结果较易获取,选取三者联合对新生儿溶血病进行预测也较为便捷。本研究通过分析血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病的预测价值,结果显示血清总胆红素、网织红细胞、WBC、RBC、Hb对新生儿溶血病均具有一定的预测价值,预测新生儿溶血病的曲线下面积分别为0.901、0.808、0.681、0.619、0.674,血清总胆红素、网织红细胞联合血常规指标(WBC、RBC、Hb)预测的面积为0.934。可见,血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测可较为准确的对新生儿溶血病情况进行判断。

综上所述,血清总胆红素、网织红细胞联合血常规检测对新生儿溶血病具有较高的诊断价值,可为临床早期诊断新生儿溶血病提供有利的证据,降低新生儿致残、致死率。但本研究为单中心研究,本研究的样本量较少,研究样本均为ABO血型不合的溶血病患儿,研究存在一定的局限性,还需多中心,大量样本进一步证实。

参考文献

- [1] Bel Hadj I, Boukhris R, Khalsi F, et al. ABO hemolytic disease of newborn: does newborn's blood group a risk factor [J]. *Tunis Med*, 2019, 97(3): 455-460
- [2] 黄美源,羊玲,王惠芳. 海南省839例新生儿溶血病例严重程度及相关因素研究[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(10): 1331-1333+1337.
- [3] 陈卓瑶,邓秋连,黄映红,等. 溶血三项检测血清总胆红素及IgG抗体效价与新生儿ABO溶血病的关系探讨[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(8): 1069-1072.
- [4] Levitt RN, Gourri E, Gassner C, et al. Molecular characterization and multidisciplinary management of Gerbich hemolytic disease of the newborn[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(6): 7014-7020.
- [5] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2019: 767-768.
- [6] 陈继良,章驰. 新生儿ABO溶血病实验诊断的方法学与价值分析. *中外医疗*, 2020, 39(1): 171-173.
- [7] 纪桂香,于泽芝,贲燕华. 高胆红素血症新生儿溶血病的血清检测及应用效果. *中外女性健康研究*, 2019(14): 89+ 91.
- [8] 何柏霖. 2208例疑似新生儿溶血病血清学检测结果分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(2): 217-220.
- [9] 蔡大风,荣成智,秦雪,等. 新生儿溶血病患儿的实验结果及相关因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(14): 2000-2003.
- [10] 尹明伟,陈学军,曾智,等. 母婴ABO血型不相合的高胆红素血症患儿新生儿溶血病确诊率的影响因素分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(6): 663-666+670.
- [11] 曹璐,陈智聪,张楠,等. 溶血三项联合网织红细胞参数在新生儿溶血病早期诊断中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23): 4512-4514.
- [12] 李怡,任晓桃,郭静. ABO血型不合新生儿溶血病与血液检测指标关系及其诊断价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(8): 1888-1892.
- [13] 叶长钦,张弘,李文忠,等. 新生儿溶血病患儿血常规检查结果回顾性分析[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(12): 1539-1540.
- [9] Uffen JW, Oosterheert JJ, Schweitzer VA, et al. Interventions for rapid recognition and treatment of sepsis in the emergency department: a narrative review[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(2): 192-203.
- [10] 王宝权,李男,付海燕,等. 重症医学科脓毒症和脓毒性休克患者影响预后相关因素分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(5): 499-504.
- [11] 王丽妹,刘厚强,吴文法,等. 血清H-FABP、肾阻力指数与脓毒症患者并发急性肾损伤的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(31): 17-21.
- [12] 魏锋,洪志敏,董海涛,等. ICU重度脓毒症的流行病学特点及预后影响因素的分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(10): 1469-1471.
- [13] 周仙仕,黄天华,李俊,等. 2855例肺炎合并内科脓毒症患者预后影响因素研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(12): 57-63.
- [14] 郭峻斌,木塔里甫·买合木提,肖东. 未成熟粒细胞结合SOFA评分对脓毒症患者预后的评估价值[J]. *中国医药报*, 2019, 16(2): 123-126.
- [15] 贾建超,张文平,杨金坡,等. 肺炎继发脓毒症患者血清降钙素原和C反应蛋白变化及预后因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(2): 144-147.
- [16] 慕婉晴,韩奕,顾国嵘,等. 脓毒症患者的预后危险因素及脓毒症相关性心肌损伤患者的临床特征研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(7): 809-814.

(上接第268页)

多发性骨髓瘤患者血清 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH的水平变化及与预后相关性

毛沛沛* 乔莎 肖晶晶

[摘要] **目的** 分析多发性骨髓瘤患者血清 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、乳酸脱氢酶(LDH)的水平变化及与预后相关性。**方法** 选取2019年1月至2022年1月南阳市中心医院收治多发性骨髓瘤患者122例为研究对象(观察组),根据国际分期系统(ISS)分期: I期34例, II期46例, III期42例;另选取同期于本院行体检且各项正常的健康人群118名为对照组。检测两组及多发性骨髓瘤患者不同ISS分期的血清 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH表达。分析影响多发性骨髓瘤患者预后情况的单因素,采用多元Logistic回归分析影响多发性骨髓瘤患者预后不良的危险因素。**结果** 观察组 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH水平: III期> II期> I期,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。预后良好组101例,预后不良组21例。两组性别、年龄、ISS分期、骨髓浆细胞比例、C反应蛋白、白蛋白及血小板比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。两组肌酐、中性-淋巴细胞比值、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 及LDH比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。经多元Logistic回归分析可知,肌酐、中性-淋巴细胞比值、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 及LDH为影响多发性骨髓瘤患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血清 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH在多发性骨髓瘤中呈上升表达,且与患者预后存在紧密联系,可为后续治疗提供一定参考价值。

[关键词] $\beta 2$ -MG; TNF- α ; LDH; 多发性骨髓瘤

Changes of serum $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH levels in patients with multiple myeloma and their correlation with prognosis

MAO Peipei*, QIAO Sha, XIAO Jingjing

(Department of Hematology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, China, 473000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the changes of serum $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG), tumor necrosis factor- α (TNF- α), lactate dehydrogenase (LDH) levels and their correlation with prognosis in patients with multiple myeloma. **Methods** A total of 122 patients with multiple myeloma admitted to Nanyang Central Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the study subjects (observation group). According to the International Staging System (ISS): 34 cases of stage I, 46 cases of stage II, and 42 cases of stage III. Another 118 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period with normal conditions were selected as the control group. The expressions of serum $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH in two groups and multiple myeloma patients at different ISS stages were detected. The single factors influencing the prognosis of multiple myeloma patients were analyzed, and the risk factors influencing poor prognosis of multiple myeloma patients were analyzed by Multiple Logistic regression. **Results** The levels of $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH: stage III > stage II > stage I, the difference was statistically significant ($P > 0.05$). There were 101 cases in the good prognosis group and 21

基金项目:河南省医学科技攻关计划普项目(LHGJ20190913)

作者单位:南阳市中心医院血液内科,河南,南阳 473000

*通信作者:毛沛沛, E-mail:maopeipei2022@163.com

cases in the poor prognosis group. There were no significant differences in gender, age, ISS stage, bone marrow plasma cell ratio, C-reactive protein, albumin and platelet between the two groups ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in serum creatinine, neutrophil-to-lymphocyte ratio, $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH between the two groups ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that serum creatinine, neutrophil-to-lymphocyte ratio, $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH were independent risk factors for poor prognosis in patients with multiple myeloma ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum $\beta 2$ -MG, TNF- α , and LDH are up-expressed in multiple myeloma, and are closely related to the prognosis of patients, which can provide certain reference value for subsequent treatment.

[KEY WORDS] $\beta 2$ -MG; TNF- α ; LDH; Multiple myeloma

多发性骨髓瘤属于恶性浆细胞病,是由于骨髓内浆细胞异常所引发。多发性骨髓瘤临床表现多样化,主要表现为骨骼损害、贫血、肾功能损害等,但该病发病具有隐匿性,确诊时多数为晚期,对患者生活质量、生命安全造成一定影响,且预后情况不佳^[1]。因此,及时诊断多发性骨髓瘤对后续治疗、预后评估有重要作用。以往临床主要以 Dufie Salmon 分期、肾功能损害程度及浆细胞标志指数等作为多发性骨髓瘤预后评估的代表指标^[2]。随着临床实践的进一步探索,有学者提出 $\beta 2$ -微球蛋白(beta-2-microglobulin, $\beta 2$ -MG)及乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)可能参与多发性骨髓瘤发生发展过程^[3]。 $\beta 2$ -MG 是小分子球蛋白,主要由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞所产生,可反映肾功能;LDH 属于糖酵解酶,存在机体诸多组织细胞胞质中,其中以肾脏含量最高^[4]。近几年亦有学者提出骨髓造血微环境影响骨髓瘤发病,而骨髓基质细胞、骨髓瘤细胞可分泌多种细胞因子,其中肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)由活化的单核/巨噬细胞所产生,可杀伤和抑制肿瘤细胞,临床公认其在肿瘤发生发展中起到作用^[5-6]。本文旨在分析血清 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH 在多发性骨髓瘤患者中的表达及与预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月南阳市中心医院收治多发性骨髓瘤患者 122 例为研究对象(观察组),其中男 73 例,女 49 例,平均年龄(61.85 ± 6.33)岁,根据国际分期系统(International staging system, ISS)^[7]分期: I 期 34 例, II 期 46 例, III 期 42 例; IgG 46 例, IgA 50 例, IgD 3 例, IgM 4 例,不分泌型 10 例,轻链型 9 例,体质量指数(BMI)平均

(25.68 ± 4.57) kg/m^2 。另选取同期于本院行体检且各项正常的健康人群 118 名为对照组,其中男 67 名,女 51 名,平均年龄(60.92 ± 6.21)岁,平均 BMI(25.14 ± 4.36) 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,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①观察组多发性骨髓瘤诊断标准符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[8];②临床资料齐全;③免疫功能、凝血功能正常者。排除标准:①具有精神、心理疾病,无法正常沟通者;②合并其他并发症者;③肝肾功能不全者。

1.2 方法

全部研究对象均于早晨空腹状态抽取静脉血 5 mL,及时送检离心,离心转速 3 500 r/min,离心半径 10 cm,离心时间 15 min,取上清液,放置 -80°C 冰箱待测备用。使用全自动蛋白分析仪检验 $\beta 2$ -MG 水平,试剂盒[苏食药监械(准)字 2014 第 2400416 号]购自基蛋生物科技股份有限公司,应用化学发光法;采用全自动生化分析仪检测 TNF- α [试剂盒(产品编号 a:SEKR0009)购自北京索莱宝科技有限公司]、LDH[试剂盒(货号:NG0037)购自齐一生物科技(上海)有限公司],TNF- α 应用双抗体夹心 ELISA 法,LDH 应用速率法。

1.3 随访

患者出院后,通过电话、门诊等方式进行随访,为期 6 个月,末次随访时间为 2022 年 7 月,记录患者随访情况,并根据其分析患者预后,分为预后良好(无死亡、肿瘤无复发、无转移)和预后不良(再次住院、死亡及出现复发转移)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验,多组间采用方差分析(F 检验);计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并

采用 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析影响多发性骨髓瘤患者预后不良的危险因素;均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH表达比较

观察组 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH水平均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH expression between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | $\beta 2$ -MG(mg/L) | TNF- α (pg/mL) | LDH(U/L) |
|-----|-----|---------------------|-----------------------|--------------------|
| 对照组 | 118 | 2.66 \pm 0.63 | 4.62 \pm 1.53 | 179.24 \pm 21.59 |
| 观察组 | 122 | 5.91 \pm 2.37 | 6.93 \pm 2.75 | 342.88 \pm 36.42 |
| t值 | | 17.868 | 9.480 | 46.637 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 不同ISS分期 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH表达比较

$\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH水平:Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同ISS分期 $\beta 2$ -MG、TNF- α 、LDH表达比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The expressions of $\beta 2$ -MG, TNF- α and LDH in different ISS stages were compared ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | $\beta 2$ -MG(mg/L) | TNF- α (pg/mL) | LDH(U/L) |
|----|----|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Ⅰ期 | 34 | 4.03 \pm 1.62 | 5.81 \pm 2.06 | 261.87 \pm 25.94 |
| Ⅱ期 | 46 | 5.12 \pm 3.41 ^a | 6.42 \pm 3.46 ^a | 306.85 \pm 33.02 ^a |
| Ⅲ期 | 42 | 8.29 \pm 4.05 ^{ab} | 8.39 \pm 5.81 ^{ab} | 447.92 \pm 46.72 ^{ab} |
| F值 | | 17.95 | 4.16 | 276.19 |
| P值 | | <0.001 | 0.018 | <0.001 |

注:与Ⅰ期比较,^a $P<0.05$;与Ⅱ期比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 影响多发性骨髓瘤患者预后情况的单因素

预后良好组101例,预后不良组21例。两组性别、年龄、ISS分期、骨髓浆细胞比例、C反应蛋白、白蛋白及血小板比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组血肌酐、中性-淋巴细胞比值、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 及LDH比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 影响多发性骨髓瘤患者预后情况的单因素($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Single factor influencing prognosis in patients with multiple myeloma ($\bar{x}\pm s$)

| 指标 | 预后良好组 (n=101) | 预后不良组 (n=21) | χ^2/t 值 | P值 |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------|--------|
| 性别(男/女) | 76/25 | 15/6 | 0.133 | 0.714 |
| 年龄(岁) | 60.93 \pm 6.74 | 61.66 \pm 6.83 | 0.450 | 0.653 |
| ISS分期 (Ⅰ期/Ⅱ期/Ⅲ期) | 29/38/36 | 5/8/6 | 0.188 | 0.910 |
| 骨髓浆细胞比例 ($\geq 10\%$ / $<10\%$) | 64/37 | 13/8 | 0.016 | 0.899 |
| C反应蛋白(mg/L) | 8.61 \pm 2.15 | 9.42 \pm 2.53 | 1.522 | 0.130 |
| 白蛋白(g/L) | 36.75 \pm 6.52 | 37.44 \pm 6.64 | 0.439 | 0.660 |
| 血肌酐(μ mol/L) | 1.06 \pm 0.21 | 2.24 \pm 0.88 | 12.082 | <0.001 |
| 中性-淋巴细胞 比值 | 2.05 \pm 0.84 | 3.68 \pm 1.88 | 6.264 | <0.001 |
| 血小板($\times 10^9/L$) | 191.11 \pm 20.52 | 192.43 \pm 20.64 | 0.267 | 0.789 |
| 血红蛋白(g/L) | 126.37 \pm 17.84 | 165.11 \pm 23.71 | 8.526 | <0.001 |
| $\beta 2$ -MG(mg/L) | 5.69 \pm 2.37 | 6.99 \pm 3.71 | 2.005 | 0.047 |
| TNF- α (pg/mL) | 6.15 \pm 2.59 | 10.68 \pm 3.94 | 6.605 | <0.001 |
| LDH(U/L) | 321.51 \pm 30.89 | 445.65 \pm 37.56 | 16.125 | <0.001 |

2.4 影响多发性骨髓瘤患者预后情况的多因素

经多元Logistic回归分析可知,血肌酐、中性-淋巴细胞比值、 $\beta 2$ -MG、TNF- α 及LDH为影响多发性骨髓瘤患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

随着国人口老龄化,多发性骨髓瘤发病率逐年升高,该病是浆细胞恶性增殖性疾病,其典型特征为克隆性浆细胞异常增生,多数病例存在单克隆免疫球蛋白或其片段的分泌,导致相关器官或组织损伤,如骨痛、贫血、肾功能损伤等临床表现,其中肾功能损伤发生率较高。

血清 $\beta 2$ -MG出现升高,常见于恶性肿瘤中,如淋巴瘤,多发性骨髓瘤等^[9]。陈敏学者^[10]通过以往研究指出血清 $\beta 2$ -MG水平可代表骨髓瘤细胞克隆大小及活性,且代谢活跃的肿瘤细胞产生 $\beta 2$ -MG

表4 影响多发性骨髓瘤患者预后不良多因素分析

Table 4 Analysis of multiple factors affecting poor prognosis of multiple myeloma patients

| 因素 | 代表意义 | 赋值 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | OR(95% CI)值 | P值 |
|----------------|---------------|--|-------|-------|-----------------|---------------------|--------|
| X ₁ | 血肌酐 | 0= $<176.8 \mu$ mol/L; 1= $\geq 176.8 \mu$ mol/L | 0.425 | 0.132 | 6.869 | 1.529(1.180~1.981) | <0.001 |
| X ₂ | 中性-淋巴细胞比值 | 0= <2.4 ; 1= ≥ 2.4 | 0.613 | 0.193 | 3.123 | 1.845(1.264~2.3694) | 0.049 |
| X ₃ | 血红蛋白 | 实测值 | 0.491 | 0.138 | 4.915 | 1.633(1.246~2.141) | 0.009 |
| X ₄ | $\beta 2$ -MG | 0= <5.5 mg/L; 1= ≥ 5.5 mg/L | 0.516 | 0.143 | 3.953 | 1.675(1.265~2.217) | 0.022 |
| X ₅ | TNF- α | 0=740~1540 pg/mL; 1= <740 pg/mL, >1540 pg/mL | 0.392 | 0.129 | 7.622 | 1.479(1.149~1.905) | <0.001 |
| X ₆ | LDH | 0= <240 U/L; 1= ≥ 240 U/L | 0.353 | 0.112 | 9.573 | 1.423(1.142~1.772) | <0.001 |

较多,与肿瘤负荷呈正相关。LDH水平处于上升时,可能是由于恶性肿瘤、肝炎、肝硬化等疾病所引发。有研究指出,LDH可反映细胞缺氧、活性及恶性转化,而肿瘤细胞会改变基因表达调控,会引起LDH随之发生变化,同时细胞损伤、能量代谢障碍等机制会刺激肿瘤细胞LDH释放^[11]。TNF- α 是由巨噬细胞产生的可杀伤肿瘤细胞的细胞因子,其参与正常炎症反应和免疫反应;在诸多病理状态下可导致TNF- α 增多,如恶性肿瘤、慢性炎症性疾病等。TNF- α 通过剂量依赖的方式介导骨髓瘤细胞产生白介素-6,且通过非特异性方式与其产生细胞因子的网络系统,形成生物学效应^[12]。本次研究显示观察组 β 2-MG、TNF- α 、LDH水平均显著高于对照组,与以往研究一致^[13],说明 β 2-MG、TNF- α 、LDH水平在多发性骨髓瘤患者呈上升表达,可能与多发性骨髓瘤患者发病机制有一定关系。以往研究指出, β 2-MG、LDH水平随着多发性骨髓瘤患者病情发展呈上升现象,但目前鲜少有文献证明TNF- α 与多发性骨髓瘤患者病情发展是否存在关系^[14]。另一方面,掌握多发性骨髓瘤患者预后情况也是极为重要的,对于临床制定合适、有效的治疗方案起到一定作用。国内既往有研究指出,血红蛋白、 β 2-MG、LDH与多发性骨髓瘤患者预后密切相关^[15]。本次研究经多元Logistic回归分析可知,血肌酐、中性-淋巴细胞比值、 β 2-MG、TNF- α 及LDH为影响多发性骨髓瘤患者预后不良的独立危险因素,与以往研究结果有一定出入,但再次间接证实 β 2-MG、LDH与多发性骨髓瘤患者预后有关。推测原因在于,多发性骨髓瘤患者异常增生时,会导致 β 2-MG再次入血,增加血液中 β 2-MG含量,其一增强肿瘤细胞活性,其二会损伤肾小管,降低肌酐清除率,使血肌酐水平上升,使肾功能衰竭风险加大;同样LDH作为细胞内酶,其水平增高,亦会加强肿瘤细胞活性,加快病情发展。本次研究认为TNF- α 可反映多发性骨髓瘤患者预后情况,原因可能是TNF- α 可间接经过白介素-6增强骨髓瘤细胞生长,在一定程度上介导破骨细胞增生,对骨骼胶原基质合成起到遏制作用,从而发挥破骨激活因子样作用。

综上所述,血清 β 2-MG、TNF- α 、LDH在多发性骨髓瘤中的表达呈上升,且与患者预后存在紧

密联系,可为后续治疗提供一定参考价值。

参考文献

- [1] 韩少玲,吴亚兵,张家友,等.血清LDH和 β 2-MG水平与多发性骨髓瘤患者预后的相关性[J].实用癌症杂志,2020,35(11):1817-1820,1825.
- [2] 费晓莉,陶黎,熊梅,等.IL-37,VEGF,LDH和 β 2-MG在多发性骨髓瘤中的表达及其临床意义[J].重庆医学,2021,50(2):275-279.
- [3] 程盼盼,王翠玲,张向晖,等.淋巴单核比、淋巴细胞亚群在多发性骨髓瘤患者外周血的表达分析及与预后的关系[J].中国实验诊断学,2019,23(9):1499-1501.
- [4] 时杰,朱尊民,孙恺,等.CD45在初诊多发性骨髓瘤患者的表达及预后判断中的意义[J].中华血液学杂志,2019,40(9):744-749.
- [5] 刘红春,黄国虹,崔彦杰,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对多发性骨髓瘤患者的预后评估价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1203-1205,1209.
- [6] 朱广伟,王丹,高虎方,等.miRNA-21在多发性骨髓瘤患者骨髓中的表达及与预后的相关性[J].实用癌症杂志,2020,35(12):1932-1935.
- [7] 陈海敏,韦苇,彭嵘,等.R-ISS分期系统在初发412例多发性骨髓瘤中的临床应用[J].中国实验血液学杂志,2019,27(1):110-114.
- [8] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011年修订)[J].中华内科杂志,2011,50(10):892-896.
- [9] 杨敏.多发性骨髓瘤患者血清Cys-C,Urea,Scr及 β 2-MG水平检测及其临床意义[J].标记免疫分析与临床,2019,26(3):506-510.
- [10] 陈敏,郭永华,欧阳家乐,等.多发性骨髓瘤患者血清sFLC,LDH及 β 2-MG水平及其与预后的关系[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1183-1186.
- [11] 熊星,王佳,张好,等.血清 β 2-微球蛋白与全身低剂量CT对多发性骨髓瘤肿瘤负荷的一致性分析[J].实用放射学杂志,2021,37(4):614-617.
- [12] 陈俊杰,全瀚文,陆俊杰,等.脓毒症患者血清TNF- α 与T淋巴细胞亚群、凝血功能及预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2020,20(21):4126-4129.
- [13] 张永梅,张志敏,周洁,等.XI型胶原 α 1在多发性骨髓瘤中的表达及与预后的关系[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(8):56-60.
- [14] 张李玉,顾喆贇,周晓丹,等.多发性骨髓瘤患者血清中LncRNA PRAL的表达及与临床病理参数和预后的关系[J].中国医药导报,2020,17(34):39-42,47.
- [15] 王玉,李超,满其航.miR-363-3p在多发性骨髓瘤中的表达意义及其与预后的关系[J].临床血液学杂志,2021,34(10):702-705.

阴道微生物菌群分布特征与IVF-ET妊娠结局的相关性

周欣业 黄晓帆 王丽蔓 郭少丽 吴淑卿*

【摘要】 目的 探讨阴道微生物菌群分布特征及其与体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者妊娠结局的关系。方法 选择2019年10月至2021年10月汕头市中心医院生殖医学中心82例IVF-ET患者为研究对象,将IVF-ET后妊娠成功的50例患者设为妊娠组,IVF-ET后妊娠失败的32例患者设为非妊娠组。采集两组后穹窿部位阴道分泌物,利用PCR扩增细菌16S rRNA V46保守区,分析两组阴道微生物群落的分布特征、 α -多样性和 β -多样性,并利用logistics回归分析其与IVF-ET妊娠结局的相关性。结果 非妊娠组Shannon指数和Simpson指数均高于妊娠组,差异均有统计学意义($t=2.891$ 、 2.665 , $P<0.05$);经PLS-DA分析显示,妊娠组与非妊娠组之间的阴道微生物群落存在显著差异。妊娠组乳酸杆菌属高于非妊娠组,而加德纳菌属、奇异菌属、纤毛菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属、脲原体属、棒状杆菌、链球菌等均低于非妊娠组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。阴道加德纳菌属、奇异菌属、纤毛菌属、普雷沃菌属、脲原体属过度生长是影响IVF-ET妊娠结局的独立危险因素,乳酸杆菌属平衡则是其保护性因素,差异均用统计学意义($P<0.05$)。结论 阴道微生物群与IVF-ET患者的妊娠结局存在密切联系,IVF-ET妊娠失败患者阴道微生物群以乳酸杆菌减少和厌氧微生物过度生长为主要特征,且可能是IVF-ET妊娠失败的潜在预测指标。

【关键词】 阴道微生物菌群; 体外受精-胚胎移植; 妊娠结局

Correlation between distribution characteristics of vaginal microflora and IVF - ET pregnancy outcomes

ZHOU Xinye, HUANG Xiaofan, WANG Liman, GUO Shaoli, WU Shuqing*

(Reproductive Medicine Center, Shantou Central Hospital, Shantou, Guangdong, China, 515041)

【ABSTRACT】 **Objective** To investigate the distribution characteristics of vaginal microbial flora and its relationship with pregnancy outcomes in patients with in vitro fertilization - embryo transfer (IVF - ET). **Methods** From October 2019 to October 2021, 82 patients with IVF-ET in the Reproductive Medicine Center of Shantou Central Hospital were selected as the research objects, and 50 patients who had successful pregnancy after IVF-ET were set as the pregnancy group. The vaginal secretions from the posterior hole were collected from the two groups, and the conserved region of bacterial 16S rRNA V46 was amplified by PCR to analyze the distribution characteristics, α -diversity and β -diversity of the vaginal microflora in the two groups. Logistic regression was used to analyze its correlation with IVF-ET pregnancy outcomes. **Results** The Shannon index and Simpson index in the non-pregnant group were higher than those in the pregnant group, and the differences were statistically significant ($t=2.891$ 、 2.665 , $P<0.05$). The PLS-DA analysis revealed significant differences in vaginal microbial communities between pregnant and non-pregnant groups. The genus of Lactobacillus in the pregnant group was higher than that in the non-pregnant group, while Gardnerella, Miriamella, Ciliary, Prevotella, Bifidobacterium, Ureaplasma, Corynebacterium and Streptococcus were lower than those in the non-pregnant group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Overgrowth of Gardnerella vaginalis, Mitobacterium, Ciliary, Prevotella, and Ureaplasma were independent risk factors for pregnancy outcome in IVF-ET, and the balance of Lactobacillus was a protective factor. All differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** There is a close relationship between vaginal microbiota and the pregnancy outcome of

基金项目:汕头市科技局 汕府科(2018)11号

作者单位:汕头市中心医院生殖医学中心,广东,汕头 515041

*通信作者:吴淑卿, E-mail: wushu08@126.com

IVF-ET patients. The vaginal microbiota in patients with IVF-ET pregnancy failure is mainly characterized by the reduction of lactobacillus and the excessive growth of anaerobic microorganisms, and may be a potential predictor of IVF-ET pregnancy failure.

[KEY WORDS] Vaginal microflora; *in vitro* fertilization and embryo transfer; Pregnancy outcome

体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)目前已成为不孕症患者辅助生殖助孕的主要手段,但其妊娠成功率受患者年龄、身心状态、胚胎质量、激素分泌、子宫等多种因素的综合影响,部分患者需增加治疗周期,造成患者承重的心理压力及经济负担^[1]。女性生殖道是人体重要的微生态系统之一,约70%的女性阴道微生物群主要由乳杆菌组成,其可通过产生乳酸、过氧化氢等抑制外来细菌的生成,同时其特异蛋白质可降低有害微生物的黏附,从而维持阴道的健康状态^[2]。当受到致病菌侵入、激素含量变化等因素的影响时,阴道PH值将发生改变,其保护作用和抵抗作用受到破坏,导致局部菌群失衡,甚者可扩散至子宫,引起相应部位炎症反应^[3]。既往研究表明,阴道微生物群失调与不孕症、反复流产、胎膜早破及新生儿早产等不良妊娠结局密切相关^[4-5]。本研究分析不同妊娠结局患者阴道微生物分布特征及其与妊娠结局的相关性,以期寻找IVF-ET不良妊娠结局的潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年10月至2021年10月汕头市中心医院生殖医学中心82例IVF-ET患者为研究对象。纳入标准:①确诊为原发性不孕症^[6],且选取IVF-ET方案者;②年龄<40岁;③移植当天胚胎均为优质胚胎;④自愿参与并签署知情同意书者;⑤配合随访者。排除标准:①伴有其他可造成胚胎种植失败的内科疾病;②伴有内分泌异常相关疾病,如多囊卵巢综合征、甲亢、甲减等;③中重度子宫内膜异位症;④慢性子宫内膜炎;⑤子宫占位性病变或子宫腔形态异常。本研究已通过汕头市中心医院医学伦理委员会的审查与批准。对82例患者进行随访,根据IVF-ET妊娠结果分为IVF-ET妊娠成功组(妊娠组, $n=50$)和妊娠失败组(非妊娠组, $n=32$)。两组基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),有可比性。见表1。

表1 两组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

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

| 组别 | n | 年龄(岁) | BMI(kg/m ²) | 不孕年限(年) | 移植前子宫内膜厚度(mm) | 移植胚胎数目(个) |
|-------|-----|------------|-------------------------|-----------|---------------|-----------|
| 妊娠组 | 50 | 33.12±2.84 | 22.74±3.25 | 3.66±2.05 | 8.72±1.21 | 1.66±0.35 |
| 非妊娠组 | 32 | 32.05±3.41 | 23.54±3.95 | 4.01±2.65 | 8.52±1.06 | 1.55±0.24 |
| t 值 | | 1.538 | 0.999 | 0.672 | 0.765 | 1.557 |
| P 值 | | 0.128 | 0.321 | 0.504 | 0.446 | 0.123 |

1.2 方法

1.2.1 阴道分泌物采集

患者取膀胱截石位,于胚胎移植前,使用一次性无菌棉拭子(江苏康健医疗用品有限公司),伸至阴道后穹窿部位,上下左右转动棉签,吸取充分阴道分泌物取出,同时采集三个平行标本,加入50%的灭菌甘油3 mL, -80℃低温保存。

1.2.2 DNA提取

将装有阴道分泌物的离心管置于离心机, 8 000 r/min 离 10 min(离心半径 15 cm), 弃上清, 一次加入 500 μ L 缓冲液 A、20 μ L 的蛋白酶 K、500 μ L 缓冲液 B、500 μ L 无水乙醇等, 12 000 r/min 离心 2 min, 弃废液, 将吸附柱放入收集管中。再次置于离心机, 12 000 r/min 离心 2 min(离心半径 15 cm), 室温晾干后加 40 μ L 洗脱液, 将溶液收集到离心管中。

1.2.3 PCR 扩增和高通量测序

以 16S rRNAV46 保守区为靶点, 上游引物: 5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3', 下游引物: 5'-AYTGGGYDTAA AGNG-3' 进行 PCR 扩增, 以 2% 琼脂糖凝胶电泳进行分离, 采用凝胶回收试剂盒 (AXYGEN 公司) 对目的片段行胶回收, PCR 扩增产物进行荧光定量, 采用凝胶电泳进行质检。最后按照每个样本的测序量要求进行相应比例的混合, 利用 Illumina 公司的 Miseq2000 平台进行高通量测序, 分析阴道菌群结构组成。

1.3 观察指标

α -多样性常通过 Shannon 指数和 Simpson 指数反映微生物菌落, 其指数值与群落的多样性呈

正比的关系^[7]。β-多样性主要通过偏最小二乘法判别分析(Partial Least Squares Discriminant Analysis, PLS-DA)观察两样本之间的差异^[8]。

1.4 统计学分析

采用 Graph Pad Prism 7.00 和 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析和图表绘制。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验比较各组间差异;计数资料以 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验比较各组间差异,多因素 Logistic 回归分析明确不良妊娠结局的危险因素, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组阴道微生物群 α-多样性和 β-多样性分析

妊娠组的 Shannon 指数为(1.25±0.77),非妊娠组为(1.85±1.11);妊娠组的 Simpson 指数为(0.41±0.22),非妊娠组为(0.55±0.25),非妊娠组 Shannon 指数和 Simpson 指数均高于妊娠组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见图 1。经 PLS-DA 分析显示,妊娠组与非妊娠组之间的阴道微生物群落存在差异有统计学意义(*P*<0.05)。见图 2。

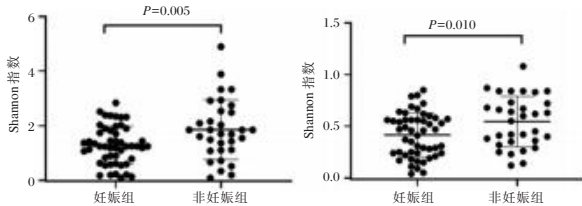


图 1 两组阴道微生物群 α-多样性

Figure 1 α-diversity of vaginal microbiota in two groups

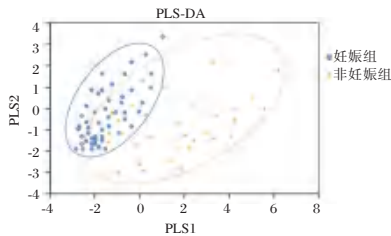


图 2 两组阴道微生物群 β-多样性

Figure 2 β-diversity of vaginal microbiota in two groups

2.2 两组阴道微生物群落在属水平上的相对丰度比较

妊娠组乳酸杆菌属高于非妊娠组,而加德纳菌属、奇异菌属、纤毛菌属、普雷沃菌属、双歧杆菌属、脲原体属、棒状杆菌、链球菌等均低于非妊娠组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组阴道微生物群落在属水平上的相对丰度比较
Table 2 Comparison of relative abundance of vaginal microbial communities at the genus level between the two groups

| 菌属名称 | 妊娠组(n=50) | 非妊娠组(n=32) | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------|------------|------------|------------|------------|
| 乳酸杆菌属 | 81.25±1.51 | 67.25±1.58 | 40.222 | <0.001 |
| 加德纳菌属 | 4.54±1.65 | 7.65±1.92 | 7.808 | <0.001 |
| 奇异菌属 | 1.21±0.52 | 4.52±1.30 | 16.142 | <0.001 |
| 纤毛菌属 | 1.32±0.25 | 2.54±1.33 | 6.335 | <0.001 |
| 普雷沃菌属 | 0.74±0.21 | 1.55±0.68 | 7.880 | <0.001 |
| 双歧杆菌属 | 0.18±0.03 | 0.32±0.12 | 7.898 | <0.001 |
| 脲原体属 | 0.11±0.05 | 0.35±0.22 | 7.443 | <0.001 |
| 棒状杆菌 | 0.10±0.04 | 0.24±0.14 | 6.201 | <0.001 |
| 丛毛单胞属 | 0.18±0.01 | 0.22±0.19 | 1.491 | 0.140 |
| 链球菌 | 0.09±0.02 | 0.13±0.09 | 3.038 | 0.003 |
| 普氏菌 | 0.10±0.03 | 0.11±0.05 | 1.133 | 0.261 |

2.3 阴道微生物群与妊娠结局的 logistics 回归分析

阴道微生物群中,加德纳菌属、奇异菌属、纤毛菌属、普雷沃菌属、脲原体属过度生长是影响 IVF-ET 妊娠结局的独立危险因素,乳酸杆菌属增多则是其保护性因素,差异均用统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 阴道微生物群与妊娠结局的 logistics 回归分析
Table 3 Logistic regression analysis of vaginal microbiota and pregnancy outcomes

| 影响因素 | β 值 | S.E 值 | Wald χ^2 | OR 值 | 95% CI | <i>P</i> 值 |
|-------|--------|-------|---------------|-------|-------------|------------|
| 乳酸杆菌属 | -0.501 | 0.177 | 8.012 | 1.650 | 1.167~2.335 | 0.005 |
| 加德纳菌属 | 0.554 | 0.124 | 19.961 | 1.740 | 1.365~2.219 | 0.000 |
| 奇异菌属 | 0.654 | 0.185 | 12.497 | 1.923 | 1.338~2.765 | 0.000 |
| 纤毛菌属 | 0.724 | 0.254 | 8.125 | 2.063 | 1.254~3.394 | 0.004 |
| 普雷沃菌属 | 0.925 | 0.412 | 5.041 | 2.522 | 1.124~5.658 | 0.025 |
| 双歧杆菌属 | 0.652 | 0.521 | 1.566 | 1.919 | 0.691~5.328 | 0.211 |
| 脲原体属 | 0.845 | 0.352 | 5.763 | 2.328 | 1.168~4.641 | 0.016 |
| 棒状杆菌 | 0.425 | 0.301 | 1.994 | 1.530 | 0.848~2.759 | 0.158 |
| 链球菌 | 0.255 | 0.115 | 1.407 | 1.291 | 0.847~1.966 | 0.236 |

3 讨论

近年来,随着环境恶化、人们生育年龄延迟及生活压力的影响,不孕症发病率有逐年增长趋势,尽管辅助生殖技术使得临床生育率有所增长,但如何提高助孕的临床妊娠成功率仍是生殖医学领域关注热点^[9]。随着微生物测序技术的发展,对于阴道菌群与相关疾病的相关研究也逐步深入。有报导显示,不孕症妇女与正常生育妇女的阴道菌群分布存在显著差异^[10]。当微生物侵入女性生殖道引起上行感染时,可导致子宫及输卵管炎症,出现输卵管堵塞或破坏、内膜瘢痕形成等,最终导致卵管性不孕症^[11]。

本研究结果说明,IVF-ET不同妊娠结局患者间的阴道微生物群落存在差异,表现为非妊娠患者阴道微生物群多样性高于妊娠患者。此外,经多样性对比分析发现,非妊娠组患者加德纳菌属、奇异菌属、纤毛菌属等过度生长,乳酸杆菌属丰度显著降低。因此考虑阴道微生物群紊乱可能影响IVF-ET胚胎着床及受孕过程,且其妊娠结局可能与乳杆菌丰度降低,厌氧菌丰度升高相关。原因可能是IVF-ET过程中,阴道微生物群或潜在致病菌随植入胚胎导管进入子宫内,这些微生物代谢可能诱导子宫内膜上皮细胞中关键的细胞通路,从而影响着床和妊娠结局^[12]。国外Babu G等^[13]也研究发现,与不孕症患者比较,健康女性阴道微生物群主要以乳酸杆菌属为优势菌群,而不孕症患者则为假丝酵母菌属、肠球菌属等细菌性阴道病相关菌群含量升高。

本研究通过logistics回归分析提示IVF-ET妊娠结局与乳酸杆菌减少和厌氧微生物增加密切相关。考虑原因有:①乳酸杆菌在维持阴道稳态中发挥重要作用,一方面,其可通过与阴道上皮细胞的粘附,形成抵抗病原体粘附的物理屏障,对其他致病菌形成竞争抑制作用^[12];另一方面,其可维持阴道酸性环境稳态(PH 3.5-4.5),能够灭活或杀死多种病原体,同时通过分泌过氧化氢等代谢产物,进而增加病原体对抗生素的敏感性^[13]。②当阴道加德纳菌属、普雷沃菌属、奇异菌属等厌氧菌取代了乳酸杆菌的优势后,分泌的阴道溶毒素可裂解阴道上皮细胞,从而使胚胎着床内环境遭到破坏^[14]。此外,加德纳菌属、普雷沃菌属产生的神经氨酸酶会可使宫颈上皮细胞异常,导致宫颈和阴道屏障变弱,进而增加了病原菌上升感染的风险^[15]。因此可见,临床在IVF-ET前可考虑恢复患者乳杆菌为主的阴道环境,同时注意IVF-ET操作过程中取卵及移植对阴道微生物菌群的影响,以维持宫腔内环境,改善患者妊娠结局^[16-17]。

综上所述,阴道微生物群与IVF-ET患者的妊娠结局存在密切联系,IVF-ET妊娠失败患者阴道微生物群以乳酸杆菌减少和厌氧微生物过度生长为主要特征,且可能是IVF-ET妊娠失败的潜在预测指标,但对其作用机制仍需后续进一步深入探讨。

参考文献

- [1] 孙航,郭继梅,吕玲,等. IVF-ET治疗后早期自然流产相关因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2020,28(11):1836-1839.
- [2] Petrova MI, Lievens E, Malik S, et al. Lactobacillus species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health[J]. Front Physiol, 2015,25(6):81.
- [3] Vornhagen J, Armistead B, Santana-Ufret V, et al. Group B streptococcus exploits vaginal epithelial exfoliation for ascending infection[J]. J Clin Invest, 2018,128(5):1985-1999.
- [4] 邓岚兰,宋学茹,杨慧鹏,等. 阴道微生态与不孕症及其IVF-ET术后妊娠结局的相关性探讨[J]. 生殖医学杂志, 2020,29(7):972-977.
- [5] 郭珍,李赛,周欢欢,等. 妊娠期糖尿病孕妇阴道微生态变化及对新生儿结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(11):2467-2469.
- [6] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志, 2019,54(8):505-511.
- [7] 陈茜,薛勇,宋晓峰,等. 糖尿病及糖尿病心血管并发症患者肠道菌群的特征[J]. 微生物学报, 2019,59(9):1660-1673.
- [8] 董婷,罗俊元,黄正蔚. 促甲状腺激素与唾液微生态相关性研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022,53(2):226-234.
- [9] 马黔红. 辅助生殖技术的新进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017,9(1):4-7.
- [10] Ahmadi MH, Mirsalehian A, Bahador A. Association of chlamydia trachomatis with infertility and clinical manifestations: a systematic review and meta-analysis of case-control studies [J]. Infect Dis(Lond), 2016,48(7):517-523.
- [11] 付敏,钱卫平,樊尚荣,等. 阴道微生物组对胚胎植入影响的研究[J]. 现代妇产科进展, 2019,28(6):424-427.
- [12] 任姝晴,张崑. 生殖道微生物组学在胚胎移植中的应用的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020,39(2):158-162.
- [13] Babu G, Singaravelu BG, Srikumar R, et al. Comparative study on the vaginal flora and incidence of asymptomatic vaginosis among healthy women and in women with infertility problems of reproductive age[J]. J Clin Diagn Res, 2017,11(8):dc18-dc22.
- [14] 汪玉凤,万晓慧. 微生物在不孕和辅助生殖技术中的研究进展[J]. 新疆医学, 2021,51(2):226-229.
- [15] Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, et al. Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility [J]. High Throughput, 2020,9(2):12.
- [16] 孔瑶. 阴道微生物群与冻融胚胎移植助孕结局相关性的分析研究[D]. 南昌市,南昌大学, 2021:22-23.
- [17] 陈晓燕,张帝开,张敏旗,等. 体外受精-胚胎移植不同妊娠结局患者阴道微生态菌群的比较[J]. 牡丹江医学院学报, 2020,41(2):29-32.

低频电刺激对产后压力性尿失禁患者RLX、E2及TGF- β 1的影响

赵静^{1*} 王素梅¹ 张继²

[摘要] **目的** 探讨低频电刺激对产后压力性尿失禁患者松弛素(RLX)、雌二醇(E2)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的影响。**方法** 选取郑州市第七人民医院2020年1月至2022年5月期间收治的122例产后压力性尿失禁女性患者作为研究对象,遵循医嘱采用不同治疗方法进行分组,分为观察组(常规盆底康复治疗+低频电刺激, $n=62$)、对照组(常规盆底康复治疗, $n=60$),比较两组患者盆底情况、RLX、E2、TGF- β_1 、I类肌纤维、II类肌纤维、子宫脱垂、阴道前后壁膨出与最大尿道闭合压(MUCP)、膀胱顺应性(BC)及漏尿点压力(VLPP)。**结果** 与治疗前相比,治疗后观察组RLX水平低于对照组,E2水平、TGF- β_1 水平、MUCP、VLPP、BC指标均高于对照组,两组患者肌力均提升,其中观察组I、II类肌纤维的肌力均高于对照组,疲劳度低于对照组,且观察组子宫脱垂、阴道前壁膨出、阴道后壁膨出发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 低频电刺激可改善产后压力性尿失禁患者盆底功能,对机体激素及蛋白合成均有一定影响,可进一步研究证实。

[关键词] 低频电刺激; 产后压力性尿失; 松弛素; 雌二醇; TGF- β 1

Effects of low-frequency electrical stimulation on RLX, E2 and TGF- β 1 in patients with postpartum stress urinary incontinence

ZHAO Jing^{1*}, WANG Sumei¹, ZHANG Ji²

(1. Department of Pelvic Floor Rehabilitation, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China, 450000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan, China, 450000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of low-frequency electrical stimulation on relaxin (RLX), estradiol (E2) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with postpartum stress urinary incontinence. **Methods** 122 female patients with postpartum stress urinary incontinence who were admitted to Zhengzhou Seventh People's Hospital from January 2020 to May 2022 were selected as the research subjects, and according to the doctor's orders, the patients with different treatment methods were divided into the observation group (conventional pelvic floor rehabilitation therapy + low-frequency electrical stimulation, $n=62$), and the control group (conventional pelvic floor rehabilitation therapy, $n=60$), and the pelvic floor, RLX, E2, TGF- β 1, type I muscle fibers, type II muscle fibers, uterine prolapse, vaginal anterior and posterior wall bulge, maximum urethral closure pressure (MUCP), bladder compliance (BC) and leakage were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, after treatment, the level of RLX in the observation group was lower than that in the control group, while E2 level, TGF- β 1 level, MUCP, VLPP and BC indexes in the observation group were higher than those in the control group, and the muscle strength of the two groups was improved, and the muscle strength of class I muscle fibers and class II muscle

基金项目:河南省医学科技攻关计划(LHGJ20201158)

作者单位:1.郑州市第七人民医院盆底康复科,河南,郑州 450000

2.郑州市第七人民医院妇产科,河南,郑州 450000

*通信作者:赵静, E-mail:zj860313@163.com

fibers in the observation group were higher than those in the control group, and their fatigue was lower than that in the control group, the incidences of uterine prolapse, vaginal anterior wall prolapse and vaginal posterior wall prolapse in the observation group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Low-frequency electrical stimulation can improve pelvic floor function in patients with postpartum stress urinary incontinence, and has certain effects on hormone and protein synthesis in the body, which can be confirmed by further research.

[KEY WORDS] Low frequency electrical stimulation; Postpartum stress urinary loss; Relaxin; Estradiol; TGF- β 1

压力性尿失禁是指当腹腔压力增高时尿液不自主外漏现象。据研究统计,我国成人压力性尿失禁患病率高达19%,而老年人患病率高于中青年,其患病率为28%^[2]。压力性尿失禁主要病因为生产、肥胖等,此外超负荷运动也可能导致该病。产妇在生产过程中若出现负压过大、胎儿体形较大或产妇用力过猛等情况,极易导致产后压力性尿失禁^[1]。其致病机制为盆腔被长时间挤压,导致患者盆底肌肉及其筋膜弹性降低,甚至发生肌纤维断裂。产后压力性尿失禁还会引发一些列并发症,包括尿路感染及湿疹等,严重降低了女性患者的生活质量,还可能增加产妇出现产后抑郁症的风险^[3]。常采用的无创性保守治疗包括药物、康复运动训练及物理治疗等。低频电刺激是常见的康复治疗方法,可有效刺激患者肌肉使其兴奋^[4]。为此,本文就产后压力性尿失禁患者采用低频电刺激辅助治疗对其松弛素(Relaxin, RLX)、雌二醇(estradiol, E2)、转化生长因子- β ₁(transforming growth factor- β ₁, TGF- β ₁)水平的影响进行如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取郑州市第七人民医院2020年1月至2022年5月期间收治的122例产后压力性尿失禁女性患者作为研究对象,遵循医嘱采用不同治疗方法进行分组,分为观察组(常规盆底康复治疗+低频电刺激, $n=62$),平均年龄(28.64 ± 3.59)岁;对照组(常规盆底康复治疗, $n=60$)平均年龄(27.51 ± 4.13)岁;两组产妇一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入标准:①符合《女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017)》^[5]中产后尿失禁诊断;②压力试验阳性;③生殖道无感染者;排除标准:①合并恶性肿瘤者;②合并癫痫患者;③近3个月有盆底手术史

患者。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法

对照组:康复治疗师引导患者进行凯格尔运动训练,嘱患者依照规律反复收缩肛门、会阴,持续性收缩4 s 放松3 s,维持30 min;再交替进行快速收缩、持续性缓慢收缩30 min,早、中、晚各一组,运动8周。

观察组:在对照组基础上进行低频电刺激治疗。使用型号为P12的盆底康复治疗仪(大悦创新(苏州)医疗科技股份有限公司,苏械注准20192090428),电极一端连接仪器另一端连接电极片,打开仪器开关,将患者会阴部及电极片消毒处理,再将电极片放置患者阴道处,根据患者耐受调整输出电流,输出低频电刺激,将频率参数调整为105 Hz、脉宽设置为740 μ s、治疗时间为20 min,据患者情况缓慢调节强度,以无痛且盆底肌有持续跳动为最佳,2次/周,持续治疗8周。

1.3 观察指标

1.3.1 两组血清松弛素、雌二醇及TGF- β 1对比

在治疗前后采集患者晨时外周静脉血5 mL,离心半径10 cm、2 800 r/min离心8 min分离血清,采用酶联吸附试验^[6]测量患者松弛素、雌二醇及TGF- β ₁水平,仪器为酶标分析仪(广州市番禺区华鑫科技有限公司, JQZ1900142)。

1.3.2 两组盆底肌肌力对比

使用盆底肌检测仪(广州通泽医疗科技有限公司,湘械注准20202091650)检测治疗前后患者I类肌纤维、II类肌纤维的肌力及其疲劳度。

1.3.3 两组盆腔功能对比

用阴道镜检查阴道前后壁膨出,医护人员压住阴道前壁并嘱患者向下用力,若观察到有脱出组织则表示有阴道前壁膨出,若阴道镜显示有肠疝或直肠膨出则表示患者阴道后壁膨出。患者排尿后处仰卧位,嘱其屏气向下用力,由医护人员检

测患者是否出现子宫脱垂。检查时嘱患者向下屏气,出现阴道前壁部分向下突出,但仍处于阴道内则表示子宫 I 度脱垂;出现阴道前、后壁部分突出在阴道外则表示子宫 II 度脱垂;出现阴道前后壁全处于阴道外则表示 III 度子宫脱垂^[7]。

1.3.4 两组尿流动力学指标对比

治疗前后采用尿流动力学分析仪(成都维信电子科大新技术有限公司,出20070216)检测患者最大尿道闭合压(maximal urethral closure pressure, MUCP)、膀胱顺应性(Bladder Compliance, BC)及漏尿点压力(Valsalva Leak point pressure, VLPP)数值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 27.0 统计学软件分析数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)的形式表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 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 RLX、E2 及 TGF- β_1 比较

治疗前两组 RLX、E2 及 TGF- β_1 比较差异无统

计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 RLX 水平下降,且观察组低于对照组,两组 E2 及 TGF- β_1 水平上升,且观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组盆底肌肌力比较

治疗前两组盆底肌肌力比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者肌力均提升,其中观察组 I 类肌纤维、II 类肌纤维的肌力均高于对照组,疲劳度低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组盆底功能比较

治疗前两组盆地功能比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组子宫脱垂率、阴道前壁及后壁膨出率均下降,且观察组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组尿流动力学指标比较

治疗前两组尿流动力学指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 MUCP、VLPP、BC 指标均上升,且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 两组治疗前后 RLX、E2 及 TGF- β_1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of RLX, E2 and TGF- β_1 before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | RLX (pg/mL) | | E2 (μ g/L) | | TGF- β_1 (pg/mL) | |
|-----|----|-------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 62 | 88.11 \pm 12.13 | 57.33 \pm 8.47 ^a | 25.67 \pm 16.54 | 60.13 \pm 18.42 ^a | 105.67 \pm 18.74 | 140.79 \pm 7.43 ^a |
| 对照组 | 60 | 87.96 \pm 12.34 | 71.08 \pm 9.67 ^a | 24.92 \pm 17.01 | 50.06 \pm 17.35 ^a | 106.17 \pm 18.50 | 127.44 \pm 8.38 ^a |
| t 值 | | 0.090 | 11.812 | 0.247 | 3.106 | 0.148 | 9.300 |
| P 值 | | 0.928 | <0.001 | 0.805 | 0.002 | 0.882 | <0.001 |

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组治疗前后盆底肌肌力情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pelvic floor muscle strength before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | I 类肌纤维肌力 | | I 类肌纤维疲劳度 | | II 类肌纤维肌力 | | II 类肌纤维疲劳度 | |
|-----|----|-----------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 62 | 1.23 \pm 0.31 | 3.16 \pm 0.29 ^a | -3.46 \pm 0.26 | -2.79 \pm 0.10 ^a | 0.43 \pm 0.12 | 0.89 \pm 0.25 ^a | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 60 | 1.33 \pm 0.42 | 2.14 \pm 0.27 ^a | -3.51 \pm 0.27 | -3.17 \pm 0.18 ^a | 0.41 \pm 0.13 | 0.75 \pm 0.23 ^a | -1.89 \pm 0.11 | -1.01 \pm 0.09 ^a |
| t 值 | | 1.500 | 20.091 | 1.042 | 14.475 | 0.883 | 3.216 | -1.83 \pm 0.12 | -1.51 \pm 0.11 ^a |
| P 值 | | 0.136 | <0.001 | 0.300 | <0.001 | 0.379 | 0.002 | 2.880 | 27.518 |

注:同组治疗前后比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组盆底功能比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of pelvic floor function between the two groups [$n(\%)$]

| 组别 | n | 子宫脱垂 | | 阴道前壁膨出 | | 阴道后壁膨出 | |
|------------|----|-----------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 62 | 35(56.45) | 5(8.06) ^a | 49(79.03) | 13(20.97) ^a | 26(41.94) | 4(6.45) ^a |
| 对照组 | 60 | 34(56.84) | 13(21.67) ^a | 48(80.00) | 32(53.33) ^a | 27(45.00) | 11(18.33) ^a |
| χ^2 值 | | 0.001 | 4.486 | 0.178 | 13.720 | 0.117 | 3.992 |
| P 值 | | 0.981 | 0.342 | 0.895 | <0.001 | 0.733 | 0.046 |

注:同组间比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组 MUCP、VLPP、BC 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of muCP, VLPP and BC between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MUCP(cmH ₂ O) | | VLPP(cmH ₂ O) | | BC(mL/cmH ₂ O) | |
|-----|----|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 62 | 74.28±5.05 | 90.74±6.89 ^a | 82.16±4.97 | 106.77±6.94 ^a | 39.11±3.74 | 49.31±4.78 ^a |
| 对照组 | 60 | 73.97±4.62 | 86.71±5.46 ^a | 82.39±5.04 | 98.45±5.16 ^a | 38.96±3.78 | 42.25±4.91 ^a |
| t 值 | | 0.353 | 3.573 | 0.254 | 7.495 | 0.220 | 8.047 |
| P 值 | | 0.724 | 0.001 | 0.800 | <0.001 | 0.826 | <0.001 |

注:同组治疗前后比较,^aP<0.05。

3 讨论

女性生理结构复杂,其盆底神经及肌肉交错复杂,组织间联系紧密,任何组织结构发生障碍都影响盆腔内其他正常组织。而生育会对女性盆腔造成一定损伤,致使其出现功能障碍。

E2 作为卵巢分泌性激素可反映卵巢功能状态,可促进子宫肌肉收缩。据研究报道,经电刺激后 E2 水平升高,盆底功能明显改善,猜测 E2 水平与盆底肌电活动存在一定关联^[8]。本文研究结果显示,治疗后患者 E2 水平高于对照组,与上述结论相符。但对于 E2 水平与肌电活动的相关报道较少,对两者相关性需进一步研究。TGF- β_1 具有调节细胞生长分化的功能,对机体免疫调节及胶原合成也有一定作用,TGF- β_1 能促进间质蛋白质合成,影响金属蛋白酶表达及盆底功能。过往研究表明,尿失禁患者 TGF- β_1 水平降低,盆底支持蛋白骤减,导致盆底组织松弛,出现收缩障碍,进一步加重尿失禁程度^[9]。RLX 作为多肽类激素,其来源于妊娠卵巢中,可以松弛盆腔韧带、扩张阴道等。本文研究结果显示治疗后观察组 RLX 水平低于对照组,TGF- β_1 水平高于对照组,与阮飞娜、Shapiro 等^[10-11] 研究结果相符。分析其原因为:低频电刺激抑制交感神经反射,激活了细胞超微结构,增强其活性,促进细胞间信息传递及盆底肌蛋白合成,提高 TGF- β_1 水平,改善盆底组织功能,进一步缓解盆底松弛症状,减少机体 RLX 水平。此外,压力性尿失禁患者盆底 II 类肌纤维受损,从而导致肌纤维改变^[12]。盆腔出现功能障碍后容易导致子宫脱垂及阴道前后壁膨出的发生。据王金凤等^[13] 在研究中提出,电刺激可以大幅度提高患者盆底肌肌力,也能缓和机体盆腔受损情况。本文与其一致。证实低频电刺激可以促进产后压力性尿失禁患者的功能修复,提高阴道紧缩度,有效降低子宫脱垂发生率,提高患者产后生活质量。

另一方面,压力性尿失禁常用腹部 VLPP 为基点进行分类,VLPP 是指最小漏尿负压,可作为评估控尿功能的指标,也是压力性尿失禁的诊断标准之一。而 MUCP 能体现尿道括约肌状态,BC 则反映膀胱肌肉对尿液增长的耐受力,该指标的提升也反映了患者控尿能力的改善。吴金梅等^[14] 在探究电刺激对盆底肌的影响中提出 VLPP 及 BC 做为尿流动力学指标能够直观显现机体异常排尿。本研究结果表明治疗后观察组 MUCP、VLPP、BC 指标均高于对照组,与 Dubinskaya 等^[15] 研究结果相同。两组患者尿流动力学相对较差,低频电刺激可以通过电传导刺激肌肉使其收缩,改善了患者盆底肌肉的尿道闭合力,缓解患者尿失禁症状,提高治疗效果。

综上,低频电刺激可改善产后压力性尿失禁患者盆底功能,对机体 RLX、TGF- β_1 、E2 水平均有一定影响,可进一步研究证实。

参考文献

- [1] 郑颖,杨帆.雌、孕激素及松弛素的相互作用与妊娠期压力性尿失禁的相关性研究[J].重庆医学,2018,47(14):1885-1888+1895.
- [2] 臧晓明,曲一诺,张昕,等.带脉铺灸联合盆底肌训练治疗女性轻中度压力性尿失禁的临床观察[J].中华中医药杂志,2020,35(12):6434-6436.
- [3] 陈娟,任远,朱兰.改良牛津肌力分级和盆底表面肌电评估女性压力性尿失禁患者盆底肌功能的相关性[J].中华医学杂志,2020,100(37):2908-2912.
- [4] 朱月芳,刘妮,向敏,等.低频电刺激联合盆底康复训练治疗对女性压力性尿失禁患者盆底功能及性生活质量的影响[J].中国性科学,2019,28(6):104-107.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组.女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017)[J].中华妇产科杂志,2017,52(5):289-293.
- [6] 蔡海瑞,史慧薇,李馨,等.生物电刺激治疗对产后压力性尿失禁患者肌力及尿流动力学的影响观察[J].中国医师杂志,2018,20(6):937-939.

(下转第 289 页)

· 论 著 ·

达格列净对 T2DM 伴 HFPEF 患者胰岛素抵抗、心室重构及 MHR、NT-proBNP 水平的影响

刘姗姗¹ 商素亮¹ 苏华² 刘翠青^{1*}

[摘要] **目的** 探讨达格列净对 2 型糖尿病(T2DM)伴射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者胰岛素抵抗、心室重构及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平的影响。**方法** 选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月河北省第八人民医院收治的 87 例 T2DM 伴 HFpEF 患者,以随机数字表法分为对照组 43 例和观察组 44 例,对照组予常规控制血糖及抗心力衰竭药物治疗,观察组在此基础上予达格列净治疗,为期 6 个月。观察两组治疗前后糖代谢指标及胰岛素抵抗指数变化、心室重构参数及血清生化指标以及 MHR、NT-proBNP 水平变化,记录两组用药期间不良反应。**结果** 观察组治疗 6 月后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗 6 月后左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)、左心室收缩末期容积指数(LVESVI)及左心室质量指数(LVMI)、左心室重构指数(LVRI)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗 6 月后血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血清胱抑素 C(CysC)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗 6 月后血清 NT-proBNP 及 MHR 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 达格列净可有效控制 T2DM 伴 HFpEF 患者血糖水平,改善胰岛素抵抗,还能逆转心室重构,下调 NT-proBNP 及 MHR 水平,安全性较高。

[关键词] 达格列净; 2 型糖尿病; 射血分数保留心力衰竭; 胰岛素抵抗; 心室重构

Effects of dapagliflozin on insulin resistance, ventricular remodeling, MHR and NT-proBNP levels in patients with T2DM and HFPEF

LIU Shanshan¹, SHANG Suliang¹, SU Hua², LIU Cuiqing^{1*}

(1. Department of Gerontology, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000; 2. Department of Physical Examination, the Eighth People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050000)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effects of dapagliflozin on insulin resistance, ventricular remodeling, monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (monocyte/HDL-C ratio, MHR) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). **Methods** 87 patients with T2DM and HFPEF admitted to the Eighth People's Hospital of Hebei Province from April 2021 to April 2022 were selected and divided into the control group (43 cases) and the observation group (44 cases) according to the random number table method. The control group was treated with routine blood glucose control and anti-heart failure drugs, and the observation group was given dapagliflozin on this basis. Both groups were treated for 6 months. The changes in glucose metabolism indicators and insulin resistance index and changes in ventricular remodeling parameters, serum biochemical indicators and levels of MHR and NT-proBNP were observed before

基金项目:河北省卫健委医学科学研究课题计划项目(20190721)

作者单位:1. 河北省第八人民医院老年科,河北,石家庄,050000

2. 河北省第八人民医院体检科,河北,石家庄,050000

*通信作者:刘翠青, E-mail: 18633038116@126.com

and after treatment in the two groups, and the adverse reactions during medication in the two groups were recorded. **Results** Fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and homeostasis model assessment - insulin resistance index (HOMA - IR) in the observation group after 6 months of treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). Left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI), left ventricular end-systolic volume index (LVESVI), left ventricular mass index (LVMI) and left ventricular remodeling index (LVRI) after 6 months of treatment in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After 6 months of treatment, the levels of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and serum Cystatin C (CysC) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum NT-proBNP and MHR in the observation group after 6 months of treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin can effectively control blood glucose levels in patients with T2DM and HFpEF, improve insulin resistance, reverse ventricular remodeling, and down-regulate NT-proBNP and MHR levels, with high safety.

[KEY WORDS] Dapagliflozin; T2DM; HFpEF; Insulin resistance; Ventricular remodeling

射血分数保留的心力衰竭(Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是一种病理生理异质性较高的临床综合征,约占心力衰竭(Heart failure, HF)患病人群的40%~71%,是指患者存在心衰症状及体征,但左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)大致正常^[1]。有研究认为2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)与HFpEF发生密切相关,可能与T2DM引起的内皮细胞功能紊乱、胰岛素抵抗等导致的心脏收缩功能失调、微血管顺应性降低等因素相关^[2]。达格列净是一种具有高效率、可逆性及高选择性的钠-葡萄糖协同转运蛋白(Sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂,不仅能抑制肾脏葡萄糖重吸收,还具有良好的心脏及肾脏保护作用,被认为是一种新型的口服降糖药及抗心衰药物^[3]。但关于SGLT-2在T2DM伴HFpEF中是否也具有心血管保护作用还需进一步研究证实。本研究主要探讨达格列净在此类患者中的治疗效果,报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年4月至2022年4月河北省第八人民医院收治的87例T2DM伴HFpEF患者。纳入标准:①均符合T2DM及心衰诊断^[4-5];②LVEF \geq 50%;③心功能分级I~III级^[6]。排除标准:①合并急性冠脉综合征、高度房室阻滞、扩张性心肌病、肺源性心脏病等;②对研究药物过敏或不耐受患者;③存在自身免疫性疾病或肝肾功能异常;④恶性肿瘤患者;⑤拒绝签署知情同意书。将患者按

照随机数字表法分为对照组43例和观察组44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

对照组予常规控制血糖及抗心力衰竭药物治疗,常规予血管紧张素转换酶抑制药、 β 受体阻滞药、利尿剂等行抗心衰治疗,包括美托洛尔(阿斯利康,国药准字:H32025390)6.25 mg/次,3次/日;呋塞米(上海朝晖药业,国药准字:H31021074)20 mg/次,1次/日;阿司匹林(Bayer Healthcare Manufacturing S.r.l,国药准字:HJ20120237)100 mg/d;贝那普利(北京诺华制药,国药准字:H20000292)2.5 mg,1次/d,无缓解可调整为5 mg/次。并予二甲双胍(正大天晴药业,国药准字:H20031104)500 mg/d或胰岛素控制血糖。

观察组在对照组基础上予达格列净(AstraZeneca Pharmaceuticals LP,国药准字:HJ20170118)10 mg/d口服,两组均连续治疗6个月。

1.3 观察指标

1.3.1 糖代谢及胰岛素抵抗指数

于治疗前及治疗6个月后取患者肘静脉血液样本5 mL,3 000 r/min离心5 min(离心半径10 cm)后分离血清,以罗氏全自动血糖仪检测患者空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2 hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平,并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)。

表1 两组一般资料对比 $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$ Table 1 Comparison of general data between the two groups $[(\bar{x} \pm s), n(\%)]$

| 组别 | n | 年龄(岁) | 性别 | | 糖尿病病程(年) | 收缩压(mmHg) | 舒张压(mmHg) |
|---------------|----|------------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| | | | 男 | 女 | | | |
| 对照组 | 43 | 64.17±5.21 | 28(65.12) | 15(34.88) | 5.13±1.47 | 125.15±10.33 | 71.88±6.25 |
| 观察组 | 44 | 63.89±5.36 | 30(68.18) | 14(31.82) | 5.22±1.39 | 123.96±10.40 | 72.11±6.34 |
| t/ χ^2 值 | | 0.247 | | 0.090 | 0.293 | 0.535 | 0.170 |
| P值 | | 0.806 | | 0.762 | 0.770 | 0.594 | 0.865 |

1.3.2 心室重构参数及血清生化指标

于治疗前及治疗6个月后以JH-970多普勒超声诊断仪(江苏佳华电子设备)对患者进行检测,计算两组患者左心室舒张末期容积指数(Left ventricular end-diastolic volume index, LVEDVI)、左心室收缩末期容积指数(Left ventricular end-systolic volume index, LVESVI)及左心室质量指数(Left ventricular mass index, LVMI)、左心室重构指数(Left ventricular remodeling index, LVRI)。同时收集患者空腹静脉血3 mL, 3 000 r/min离心5 min(离心半径10 cm)后分离血清,以酶联免疫吸附法完成血清基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血清胱抑素C(Cystatin C, CysC)水平检测,试剂盒购自赛默飞世尔科技有限公司。

1.3.3 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte/HDL-C ratio, MHR)及氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平

取患者坐位肘静脉血3 mL,采集时间同上,3 000 r/min离心5 min(离心半径10 cm)后分离血清,使用HA-360全自动血细胞分析仪(艾康生物技术)完成单核细胞数目检测,以BS-280全自动生化仪(迈瑞医疗)完成高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein -cholesterol, HDL-C)检测,计算MHR。并使用快速免疫分析仪检测血清NT-proBNP水平,试剂盒购自南京基蛋生物。

1.3.4 不良反应

观察两组患者用药期间有无肝肾功能异常、

低血压、低血糖等不良反应发生。

1.4 统计学方法

以SPSS 23.0软件处理数据,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行t检验,计数资料以n(%)表示,行 χ^2 检验,以P<0.05为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 两组糖代谢指标及胰岛素抵抗指数对比

观察组治疗后FPG、2 hPG、HbA1c及HOMA-IR均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.2 两组心室重构参数对比

观察组治疗后LVEDVI、LVESVI、LVMI、LVRI均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.3 两组心室重构血清指标对比

观察组治疗后MMP-9、CysC均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表4。

2.4 两组NT-proBNP及MHR水平对比

观察组治疗后NT-proBNP及MHR水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表5。

2.5 两组不良反应发生情况对比

观察组出现2例肝功能不全,另有3例出现肾功能异常,不良反应发生率为11.36%(5/44);对照组出现低血糖1例,肾功能异常2例,不良反应发生率为6.98%(3/43),两组不良反应发生率对比,差异无统计学意义($\chi^2=0.501, P>0.05$)。

表2 两组糖代谢指标及胰岛素抵抗指数对比 $(\bar{x} \pm s)$ Table 2 Comparison of glucose metabolism indicators and insulin resistance index between the two groups $(\bar{x} \pm s)$

| 组别 | n | FPG(mmol/L) | | 2 hPG(mmol/L) | | HbA1c(%) | | HOMA-IR | |
|-----|----|-------------|------------------------|---------------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | | 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 | 43 | 10.01±1.36 | 7.94±1.43 ^a | 13.82±2.11 | 10.82±1.49 ^a | 9.14±1.13 | 7.66±1.08 ^a | 5.16±0.89 | 3.33±0.49 ^a |
| 观察组 | 44 | 9.94±1.47 | 7.22±1.36 ^a | 13.77±2.36 | 9.31±1.37 ^a | 9.05±1.32 | 6.89±1.23 ^a | 5.09±0.77 | 2.96±0.36 ^a |
| t值 | | 0.230 | 2.407 | 0.104 | 4.922 | 0.334 | 3.100 | 0.393 | 4.020 |
| P值 | | 0.818 | 0.018 | 0.917 | <0.01 | 0.739 | 0.003 | 0.696 | <0.001 |

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

表3 两组心室重构参数对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of ventricular remodeling parameters between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | LVEDVI(mL/m ²) | | LVESVI(mL/m ²) | | LVMI(g/m ²) | | LVRI(g/mL) | |
|-----|----|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|------------|------------------------|
| | | 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 | 43 | 54.14±2.16 | 51.33±1.47 ^a | 37.48±2.22 | 34.42±1.59 ^a | 126.37±19.34 | 118.47±13.36 ^a | 2.81±0.43 | 2.21±0.22 ^a |
| 观察组 | 44 | 53.89±2.11 | 48.82±1.49 ^a | 37.39±2.36 | 32.21±1.61 ^a | 124.36±20.11 | 110.39±11.47 ^a | 2.86±0.36 | 2.03±0.12 ^a |
| t值 | | 0.546 | 5.592 | 0.183 | 6.868 | 0.475 | 3.029 | 0.589 | 4.752 |
| P值 | | 0.586 | <0.001 | 0.855 | <0.001 | 0.636 | 0.003 | 0.558 | <0.001 |

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

表4 两组心室重构血清指标对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum ventricular remodeling indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MMP-9(mg/L) | | CysC(mg/L) | |
|-----|----|--------------|---------------------------|------------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 43 | 266.33±23.14 | 177.36±11.42 ^a | 2.55±0.47 | 1.71±0.43 ^a |
| 观察组 | 44 | 259.47±22.49 | 158.49±10.69 ^a | 2.51±0.39 | 1.10±0.22 ^a |
| t值 | | 1.402 | 7.959 | 0.432 | 8.358 |
| P值 | | 0.165 | <0.001 | 0.667 | <0.001 |

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

表5 两组NT-proBNP及MHR水平对比 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of levels of NT-proBNP and MHR between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | NT-proBNP(pg/mL) | | MHR | |
|-----|----|------------------|-----------------------------|-----------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 43 | 2284.33±601.36 | 1996.49±514.33 ^a | 0.54±0.13 | 0.40±0.11 ^a |
| 观察组 | 44 | 2252.49±669.41 | 1789.63±365.36 ^a | 0.51±0.14 | 0.34±0.06 ^a |
| t值 | | 0.233 | 2.167 | 1.035 | 3.168 |
| P值 | | 0.816 | 0.033 | 0.304 | 0.002 |

注:与本组治疗前相比,^aP<0.05。

3 讨论

研究认为^[7],T2DM是导致心功能异常而引发HF的重要因素之一,其可增加心室负荷,加重心肌缺血缺氧损害。而HFpEF常与T2DM合并存在,与未合并T2DM患者相比,此类患者肾功能不全及心血管不良事件发病率更高,常出现不良预后。常规治疗尽管能有效控制患者疾病进展,但诸多研究认为其远期疗效欠佳,患者再住院率仍处于较高水平,仍需探讨更趋于完备的治疗方案^[8]。

达格列净为SGLT-2抑制剂,可有效减轻肾脏水钠重吸收,并降低肾葡萄糖阈值,使葡萄糖通过尿液排出体外,以达到降低血糖的作用。江耀辉等^[9]指出,在不增加胰岛素浓度的情况下,达格列净可以通过促使葡萄糖分泌进入尿液来降低机体血糖水平。本研究结果与上述研究相似。Son等^[10]研究指出,胰岛素抵抗可能参与HFpEF的病

理过程,其机制与其导致的交感神经活性增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化等因素加重心脏负荷及介导心肌重构、促进心肌细胞凋亡等因素相关,积极地改善胰岛素抵抗作用对治疗HFpEF有一定的积极意义。

心肌重构是HFpEF发生的重要病理过程,心肌细胞凋亡、胶原代谢紊乱等因素均可造成心室重构,影响患者心功能。本研究结果提示达格列净可有效逆转心室重构,改善心功能。考虑其原因除达格列净能够有效降低心脏负荷外,还与其可抑制心肌钠氢交换,降低胞质钠钙含量,减少心肌纤维细胞浸润,调节心室舒张功能,进而调节心肌能量代谢,降低不良心室重塑发生风险有关^[11]。此外,研究认为NT-proBNP水平与心脏功能关系密切,可用于反映心室壁张力降低,与心衰远期预后密切相关^[12]。本研究中,观察组治疗后NT-proBNP水平明显低于对照组,证实达格列净一定程度上可改善患者预后,考虑与其改善心肌纤维化、抑制心室重构及心脏保护作用的发挥具有一定的相关性,能够有效延缓心衰进展。

临床研究指出^[13],HFpEF患者心脏功能储备较差与患者微血管功能障碍有关,而血管炎症是其功能障碍的诱发因素之一。MHR为单核细胞及HDL-C比值,其中,单核细胞主要介导机体炎症反应,并参与血栓形成,与心肌细胞受损也有一定的相关性,而HDL-C水平升高可抑制单核细胞相关炎症反应。故MHR水平升高则代表机体抗炎及抗氧化能力下降。本研究结果,提示达格列净还能参与调节机体炎症反应。既往研究已证实^[14],达格列净可直接下调促炎因子释放。Daniele等^[15]指出,SGLT-2抑制剂可以将心肌代谢的能量需求来源转化为酮体代谢,而作为抗氧化剂及抗炎因子,酮体又可以减轻炎症反应及氧化应激。故达格列净可能具有下调促炎介质表达、参与调节机体氧化应激作用,但具体机制仍需进一步探讨。而两组不良反

应发生率均处于较低水平,且发生率接近,说明达格列净临床应用具有一定的安全性。

综上所述,达格列净可有效控制 T2DM 伴 HFpEF 患者血糖水平,对改善胰岛素抵抗有一定的积极作用,还能逆转心室重构,改善心功能,下调 NT-proBNP 及 MHR 水平,且安全性较高。

参考文献

- [1] Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, et al. Medical Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [J]. *Hypertension*, 2020, 75(1):23-32.
 - [2] 王春朋,白雪,刘雅娟,等.射血分数保留型心力衰竭合并 2 型糖尿病病人的临床及冠状动脉造影特点研究[J]. *实用老年医学*, 2020, 34(4):356-359.
 - [3] Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Impact of Dapagliflozin on the Left Ventricular Diastolic Function in Diabetic Patients with Heart Failure Complicating Cardiovascular Risk Factors[J]. *Intern Med*, 2021, 60(15):2367-2374.
 - [4] 国家老年医学中心,中华医学会老年医学分会,中国老年保健协会糖尿病专业委员会.中国老年糖尿病诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1):14-46.
 - [5] 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.
 - [6] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(23):e014240.
 - [7] 方喜波,张鹏,刘培敏.2 型糖尿病合并心衰患者行以二甲双胍联合达格列净治疗的临床效果及安全性观察[J]. *贵州医药*, 2021, 45(2):255-256.
 - [8] Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, et al. [Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis] [J]. *Kardiologiya*, 2019, 59(4):76-87.
 - [9] 江耀辉,王喆,郑汝杰,等.达格列净对冠心病合并 2 型糖尿病患者临床结局的影响[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3):250-255.
 - [10] Son TK, Toan NH, Thang N, et al. Prediabetes and insulin resistance in a population of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction but without diabetes, overweight or hypertension [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):75.
 - [11] 霍志成,张健,刘房春.达格列净对急性心肌梗死合并 2 型糖尿病患者预后的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(2):107-111.
 - [12] Morgan RD, McNeish IA, Cook AD, et al. Objective responses to first-line neoadjuvant carboplatin-paclitaxel regimens for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (ICON8): post-hoc exploratory analysis of a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(2):277-288.
 - [13] Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1451-1467.
 - [14] 陈姣,周杰,汤冰倩,等.达格列净治疗糖尿病合并心衰的疗效及其血管内皮功能和炎症因子的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(5):599-603.
 - [15] Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):2036-2041.
-
- (上接第 284 页)
- [7] 张彩霞.补中益气汤对 I 度子宫脱垂患者 POP-Q 分度及临床疗效的影响[J]. *中医药导报*, 2016, 22(8):90-92.
 - [8] 蒋静,罗军.戊酸雌二醇治疗女性盆底功能障碍性疾病的临床疗效[J]. *安徽医学*, 2021, 42(6):664-668.
 - [9] Wang K, Xu Y, Jia J, et al. Risk Factors for Postpartum Stress Urinary Incontinence: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Reprod sci*, 2020, 27(12):2129-2145.
 - [10] 阮飞娜,杨俊娟,郭华峰.经会阴超声评价康复治疗对压力性尿失禁患者盆底功能和结构的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(11):1111-1114.
 - [11] Shapiro K, Guo W, Armann K, et al. Pudendal Nerve Block by Low-Frequency (<= 1kHz) Biphasic Electrical Stimulation [J]. *Neuromodulation: journal of the International Neuro-*
 - [7] modulation Society, 2021, 24(6):1012-1017.
 - [12] 刘文聪,张鹏,李海燕,等.超声评价不同分娩方式对盆底结构和功能的影响及康复治疗的效果[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(10):1193-1196+1200.
 - [13] 王金凤,胡维,李成,等.生物反馈电刺激联合盆底康复训练对改善中老年女性压力性尿失禁的疗效[J]. *国际老年医学杂志*, 2020, 41(4):249-251.
 - [14] 吴金梅,邢忠兴,郭丽芳,等.生物反馈电刺激联合盆底肌功能锻炼对产后压力性尿失禁患者盆底肌肌力及尿流动力学的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(5):100-103.
 - [15] Dubinskaya A, Bresee C, Dallas K, et al. Prevalence of Urinary Tract Infections in Women with Interstitial Cystitis [J]. *Neurourol urodynam*, 2021, 40(S1):S179-S180.

TCR 基因多样性评估肝细胞癌患者免疫力的临床研究

刘星¹ 王磊石¹ 李鲁平² 吴威¹ 权冬梅¹ 吕呈¹ 段明郁³ 朱梓兆¹ 宋冠男¹ 王岩^{1*}

[摘要] 目的 探讨特异性T细胞受体(TCR)基因的多样性对原发性肝细胞癌患者免疫力水平的评估。方法 4例原发性肝细胞癌患者采用抗PD-1单克隆抗体HX008联合贝伐珠单抗或仑伐替尼治疗,分别于患者治疗前和治疗后对外周血中的TCR进行高通量基因测序,同时进行血常规、凝血系列、肝功、肾功、离子、血糖、AFP、心肌酶谱以CT检查,监测不良事件的发生。结果 两例患者治疗后出现免疫力升高,治疗前、后免疫力健康值分别为0.029767(差)、0.126303(良)和0.044906(差)、0.132530(良),最大TCR克隆占比分别为29.76%,9.85%和1.62%,2.63%。两例患者治疗后出现免疫力降低,治疗前、后免疫力健康值分别为0.107826(良)、0.178684(优)和0.067897(中)、0.169535(优),最大TCR克隆占比分别为3.48%、2.72%和5.15%、3.56%。结论 TCR基因的多样性可以客观准确地评估原发性肝癌患者的免疫状态、机体对疾病与治疗的反应,为开发新的免疫治疗靶点以及预后监测指标提供实验基础及研究依据。

[关键词] TCR; 多样性; 肝细胞癌; 免疫力

Clinical study on evaluating the immunity in patients with hepatocellular carcinoma by TCR gene diversity

LIU Xing¹, WANG Leishi¹, LI Luping², WU Wei¹, QUAN Dongmei¹, LV Cheng¹, DUAN Yuming³, ZHU Zizhao¹, SONG Guannan¹, WANG Yan^{1*}

(1. Diagnosis and treatment center of hepatocellular carcinoma, The Sixth People's Hospital of Shenyang, Shenyang, Liaoning, China, 110006; 2. Clinical Laboratory, The Sixth People's Hospital of Shenyang, Liaoning, China, 110006; 3. Clinical chemistry laboratory, Shenyang Beichuang laboratory Co. Ltd, Shenyang, Liaoning, China, 110117)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of TCR gene diversity on the immune level of patients with primary hepatocellular carcinoma. **Methods** Four patients with primary hepatocellular carcinoma were treated with anti-PD-1 monoclonal antibody HX008 combined with bevacizumab or lenvatinib. High-throughput gene sequencing was performed for TCR in peripheral blood before and after treatment. Blood routine test, coagulation, liver function, renal function, ions, blood glucose, AFP, myocardial enzyme spectrum and CT scan were examined, the occurrence of adverse events after treatment was also monitored. **Results** Two patients had increased immunity, The immune health values before and after treatment were 0.029767 (poor), 0.126303 (good) and 0.044906 (poor), 0.132530 (good) respectively. The proportion of the maximum TCR clone were 29.76%, 9.85% and 1.62%, 2.63% respectively. Two patients had decreased immunity. The immune health values before and after treatment were 0.107826 (good), 0.178684 (excellent)

基金项目:沈阳市科学技术计划项目(20-205-4-038)

作者单位:1. 沈阳市第六人民医院肝癌诊治中心, 辽宁, 沈阳 110006

2. 沈阳市第六人民医院检验科, 辽宁, 沈阳 110006

3. 沈阳北创医学检验所有限公司临床化学实验室, 辽宁, 沈阳 110006

*通信作者:王岩, E-mail: professor_wangyan@163.com

and 0.067897 (medium), 0.169535 (excellent) respectively. The proportion of the maximum TCR clone were 3.48%, 2.72% and 5.15%, 3.56% respectively. **Conclusion** The diversity of TCR gene can objectively and accurately evaluate the immune status of patients with primary hepatocellular carcinoma and the body's response to disease and treatment, and provide experimental and research basis for developing new immunotherapy targets and prognostic monitoring indicators.

[KEY WORDS] TCR; Diversity; Hepatocellular carcinoma; Immunity

免疫力是人体的自身防御机制,能够识别外来侵入的异物以及体内损伤、变性、突变的细胞等,以维护身体健康的能力^[1]。工作劳累、心理压力、缺乏锻炼等因素都会导致免疫力的下降,进而可能导致疾病的爆发^[2]。T淋巴细胞是获得性免疫系统中最为重要的一类细胞,能通过其表面的特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)识别抗原肽激活人类获得性免疫应答^[3]。在慢性感染或癌症中,CD8⁺T细胞持续暴露于抗原和炎症信号中,导致T细胞功能的恶化,称之为“衰竭”。衰竭的T细胞对抗原刺激呈现低增殖反应、效应器功能也逐渐丧失^[4]。然而,TCR互补决定区3(complementarity determining region3, CDR3)受体库却在T细胞的发育、分化、增殖成熟过程中发挥着重要作用,并广泛应用于T细胞与肿瘤、自身免疫病等相关理论和实践的研究中^[5]。T细胞抗原识别受体的多样性决定了宿主的免疫反应和疾病的预后^[3]。根据这一原理,本研究采用高通量测序的方法通过检测TCR基因的多样性来评估原发性肝癌患者免疫力。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入4例肝穿刺病理活检明确诊断为原发性肝癌的男性患者,平均年龄(51.3±1.7)岁。均有长期吸烟史及肝动脉化疗栓塞术治疗史,肿瘤分期介于ⅡB期~ⅢB期之间,肝功能child-pugh评分^[6]均为5分A级。纳入标准:年龄大于18岁,处于治疗阶段或治疗后的原发性肝癌患者。排除标准:有精神病史的患者以及妊娠或哺乳期患者。本研究经院伦理委员会批准(编号:2020-10-001-01)。患者均签署知情同意书。

1.2 方法

患者A、B、C均采用HX008联合贝伐珠单抗方案,患者D采用HX008联合仑伐替尼方案(Ⅱ期临床研究方案编号:HX008-II-HCC-01)。

患者抽取外周血5 mL,用TRIzol处理血液样本,提取总RNA反转录成cDNA,扩增重排TCR CDR3区域。纯化产物后采用Agilent 2100生物分析仪和Qubit 4荧光计进行定量。将PCR产物在Ion GeneStudio S5系列的平台上进行高通量测序,利用开放存取数据库IgBLAST对包含TCR β 可变区序列的Fasta文件进行分析(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/>)。对每个样本的TCR β 可变区序列集中随机选取30 000个序列,明确不同的DNA序列、氨基酸序列和V-J组合的表达情况,并计算每个克隆的表达水平。根据辛普森多样性指数和香农-威纳指数计算TCR的多样性。

本研究还分别采用迈瑞5390血细胞分析仪、希森美康CA-7000血凝仪,罗氏E601化学发光仪、强生cobas 8000生化分析仪以及东软512层全景多模式CT对患者治疗前、后进行血常规、凝血系列、肝功、肾功、离子、血糖、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、心肌酶谱以及CT检查,并监测不良事件的发生。所有血液检测采用罗氏试剂盒。

2 结果

2.1 两例患者治疗后出现免疫力升高

患者A治疗前、后的免疫力健康值分别为0.029767(差)和0.044906(差),最大TCR克隆占比分别为29.76%和1.62%;血小板始终低于正常,但并未影响凝血功能;肝功谷氨酰转氨酶和总胆红素水平在治疗后出现好转,AFP由10 770 ng/mL降至1 538 ng/mL。患者B治疗前、后的免疫力健康值分别为0.126303(良)和0.132530(良),最大TCR克隆占比分别为9.85%和2.63%,AFP由1 081 ng/mL降至4.68 ng/mL。2例患者治疗前、后其他各项生化指标检查均无明显变化,见表1。治疗后肿瘤靶病灶评估均为稳定,无不良反应事件发生。患者在治疗后均出现诸多T细胞受体 β 可变区基因的重新取用。见图1A、B。

2.2 两例患者治疗后出现免疫力降低

患者 C 治疗前、后的免疫力健康值分别为 0.107826(良)和 0.067897(中),最大 TCR 克隆占比分别为 3.48%和 5.15%;CT 检查双肺转移灶较治疗前进展,肿瘤靶病灶评估为进展,同时出现甲功减退以及免疫性肺炎。患者 D 治疗前、后的免疫力

健康值分别为 0.178684(优)和 0.169535(优),最大 TCR 克隆占比分别为 2.72%和 3.56%,虽然 CT 检查未发现肿瘤进展,但却出现血压控制不稳定这一不良反应事件。2 例患者治疗前、后 AFP 及其他各项生化指标检查均无明显变化,见表 1,V-J 组合基因使用频率结果见图 1C、D。

表 1 患者 A、B、C、D 治疗前、后检查结果

Table 1 Examination results of patients A, B, C and D before and after treatment

| 检测项目(参考范围) | 患者 A | | 患者 B | | 患者 C | | 患者 D | |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 免疫力健康值 | 0.029 767 | 0.044 906 | 0.126 303 | 0.132 530 | 0.107 826 | 0.067 897 | 0.178 684 | 0.169 535 |
| 最大 TCR 克隆占比(%) | 29.76 | 1.62 | 9.85 | 2.63 | 3.48 | 5.15 | 2.72 | 3.56 |
| 白细胞(3.50~9.50 10 ⁹ /L) | 6.10 | 7.00 | 5.30 | 5.00 | 4.80 | 5.00 | 5.10 | 6.00 |
| 红细胞(4.30~5.80 10 ⁹ /L) | 5.32 | 4.78 | 4.75 | 4.99 | 4.92 | 4.99 | 5.00 | 5.48 |
| 中性粒细胞(1.80~6.30 10 ⁹ /L) | 4.52 | 4.78 | 2.92 | 3.38 | 2.80 | 3.38 | 3.64 | 4.81 |
| 淋巴细胞(1.10~3.20 10 ⁹ /L) | 1.10 | 1.80 | 1.90 | 1.10 | 1.40 | 1.10 | 1.00 | 0.80 |
| 血小板(125.00~350.00 10 ⁹ /L) | 92.00 | 76.00 | 227.00 | 164.00 | 166.00 | 164.00 | 149.00 | 141.00 |
| 血红蛋白(130.00~175.00 g/L) | 168.00 | 139.00 | 151.00 | 164.00 | 153.00 | 164.00 | 144.00 | 177.00 |
| 凝血酶原时间(11.00~14.00 s) | 11.70 | 11.20 | 10.80 | 11.50 | 11.20 | 11.60 | 12.30 | 12.20 |
| 活化部分凝血活酶时间(25.00~36.00 s) | 34.00 | 26.00 | 27.90 | 36.10 | 29.10 | 29.10 | 37.50 | 35.80 |
| 国际标准化比值(0.80~1.50) | 1.02 | 0.97 | 0.94 | 1.00 | 0.97 | 1.01 | 1.07 | 1.06 |
| 谷丙转氨酶(0.00~40.00 U/L) | 22.00 | 52.30 | 51.00 | 29.00 | 16.00 | 19.00 | 19.00 | 25.60 |
| 谷草转氨酶(0.00~40.00 U/L) | 34.00 | 40.80 | 38.00 | 30.00 | 22.00 | 20.00 | 24.00 | 24.40 |
| 谷氨酰转氨酶(12.00~58.00 U/L) | 110.00 | 43.00 | 37.00 | 43.00 | 53.00 | 48.00 | 48.00 | 58.00 |
| 碱性磷酸酶(32.00~126.00 U/L) | 121.00 | 97.00 | 113.00 | 120.00 | 89.00 | 91.00 | 137.00 | 120.00 |
| 总蛋白(63.00~82.00 g/L) | 71.20 | 68.90 | 71.30 | 84.10 | 70.00 | 66.50 | 73.60 | 70.50 |
| 白蛋白(35.00~50.00 g/L) | 45.10 | 44.50 | 40.10 | 43.80 | 45.00 | 40.70 | 40.70 | 48.40 |
| 总胆红素(3.00~22.00 μmmol/L) | 27.10 | 24.60 | 13.90 | 16.30 | 8.00 | 15.30 | 14.70 | 16.30 |
| 尿素(2.50~6.10 mmol/L) | 9.91 | 4.96 | 3.95 | 10.60 | 5.79 | 4.49 | 6.50 | 7.55 |
| 肌酐(58.00~110.00 μmmol/L) | 51.40 | 58.00 | 33.10 | 71.70 | 48.10 | 53.90 | 53.40 | 73.00 |
| 钾(3.50~5.10 mmol/L) | 4.21 | 3.96 | 4.35 | 3.46 | 3.69 | 4.47 | 3.80 | 3.92 |
| 钠(137.00~145.00 mmol/L) | 138.20 | 135.30 | 132.70 | 138.20 | 139.60 | 138.60 | 138.00 | 141.60 |
| 氯(98.00~107.00 mmol/L) | 95.50 | 102.90 | 98.20 | 96.70 | 99.50 | 105.00 | 98.80 | 105.30 |
| 钙(2.10~2.55 mmol/L) | 2.35 | 2.33 | 2.19 | 2.30 | 2.13 | 2.24 | 2.21 | 2.29 |
| 甲胎蛋白(0.00~13.40 IU/mL) | 10 770.00 | 1 538.00 | 1 081.00 | 4.68 | 4.62 | 3.88 | 5.90 | 10.02 |
| 肌酸激酶(55.00~170.00 U/L) | 52.00 | 137.00 | 60.00 | 138.00 | 115.00 | 57.00 | 121.00 | 64.00 |
| 乳酸脱氢酶(313.00~618.00 U/L) | 602.00 | 160.00 | 442.00 | 670.00 | 401.00 | 382.00 | 556.00 | 233.00 |

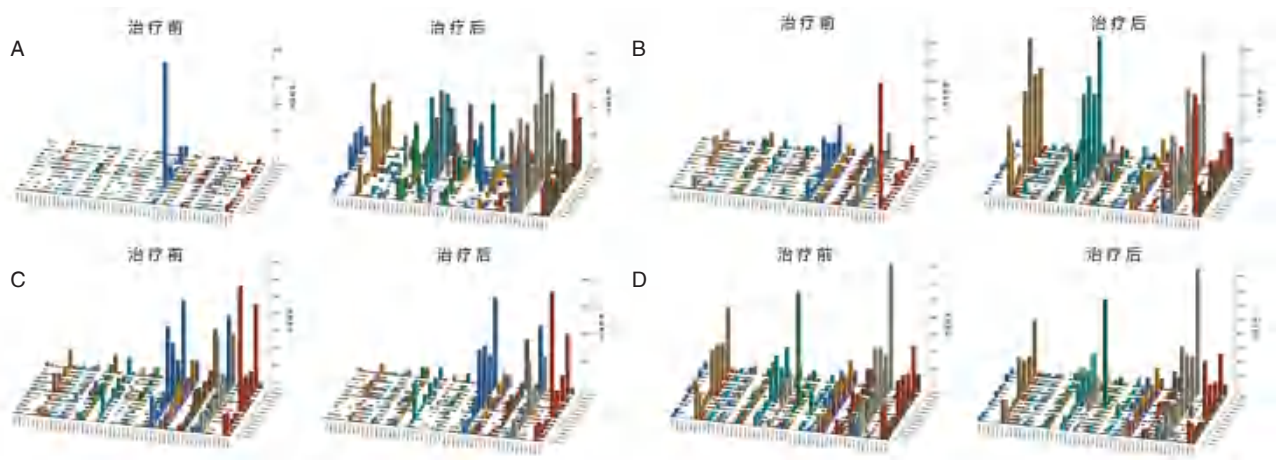


图 1 患者 A、B、C、D 治疗前、后 V-J 组合基因使用频率分布图

Figure 1 Frequency distribution of V-J combination gene in patients A, B, C and D before and after treatment

3 讨论

每个人的 *TCR* 基因是由不同的 *Vβ*、*Dβ* 和 *Jβ* 基因通过重组产生的。不同抗原的刺激会激活带有不同 *TCR* 的 T 细胞。随着年龄的增加或疾病刺激,不同的 *TCR* 基因数量会发生选择性变化^[7]。本研究中免疫力优良的人 *Vβ* 和 *Jβ* 基因组合使用频率更均衡,若出现明显的单一性,则是免疫力降低。正常情况下,任何一种 *TCR* 克隆占比均较低。如果其明显增高(>10%),则提示体内有异常 T 细胞克隆增生,可能与潜在疾病或亚健康状态相关。

本研究免疫力升高的 2 例患者,通过对治疗前后的对比我们可以初步推断,患者的免疫力水平与肿瘤的控制情况密切相关,免疫力水平增高,肿瘤进展的风险以及不良反应事件也会随之降低,且在免疫力升高的过程中,最先发生的是 V-J 组合基因使用频率及 *TCR* 克隆占比的改变,随后才是免疫力健康值的改变。2 例患者在治疗后 V-J 组合基因的使用频率均较治疗前更加均衡,即使免疫力健康值处于较低等级,病情也能受到良好控制。

患者 C 在治疗后免疫力健康值, *Vβ* 和 *Jβ* 基因组合的频度均出现下降,最大 *TCR* 克隆占比出现升高,提示患者治疗后免疫力开始降低。病情进展、甲功减退及免疫性肺炎的出现,进一步说明患者免疫力水平的降低与疾病进展密切相关。有研究显示,甲状腺在淋巴细胞发展成熟过程中发挥着重要作用,给予甲状腺素的侏儒小鼠可以改善体液免疫反应^[8];甲功减退时淋巴细胞功能出现下降,甲功恢复时淋巴细胞的功能也会改善^[9]。由此,考虑患者 C 出现的免疫力下降可能与其发生甲功减退有一定关系。虽不能除外是由于应用免疫抑制剂所致,但 *TCR* 基因多样性的减少势必会进一步降低患者的免疫力,甚至反过来促进病情进展,加重甲功减退和免疫性肺炎发生。

患者 D 在治疗后免疫力健康值出现较小程度的降低,最大 *TCR* 克隆占比也仅出现轻微升高,这可能是患者疾病暂未发生进展而仅出现血压不稳定的原因。患者出现免疫力下降,首先表现为不良反应事件的发生,如免疫力持续降低,可能还会诱发其他不良反应事件,甚至导致疾病进展。当然,由于患者在应用了抗血管生成药物仑伐替尼,可能会引发高血压,但其他 3 例患者也均应用了

抗血管生成药物贝伐珠单抗,且没有出现血压增高,所以并不能完全归因于是药物所致。已有证据表明,T 细胞可以通过多种机制作用于高血压,包括细胞因子的产生、激活肾血管和中枢神经系统^[8]。T 细胞能够分泌肿瘤坏死因子- α ,激活钠潴留导致高血压^[10-11]。一些研究指出调节性 T 细胞(Regulatory cells, Treg)是免疫反应的整体调节者,也是高血压的调节者^[12]。过继转运缺乏 Treg 的 T 细胞则能够加剧血管紧张素 II 诱导的微血管内皮功能障碍、氧化应激和炎症^[13]。活化的巨噬细胞是高血压的重要驱动因素,虽然 *TCR* 在 T 细胞激活巨噬细胞引发炎症反应的过程中并非必要^[14],但 *TCR* 多样性的减少说明患者或是出现了 T 细胞种类配比的变化,或是 T 淋巴细胞功能出现了降低,因此患者 D 也并不能除外是由于淋巴细胞中 Treg 减少所致的血压升高,然而这一推断还有待进一步研究证实。

4 例患者外周血 T 细胞 *TCR* 互补决定区 3 组库均在治疗前、后表现出个体化的多样性和特征性改变,*TCR* 基因多样性的降低,可能与治疗过程中不良反应事件和机体抗肿瘤免疫有关。监测 CDR3 组库的动态变化以及 *TCR* 基因的多样性可以客观准确地评估原发性肝癌患者的免疫状态、机体对疾病与治疗的反应,为开发新的免疫治疗靶点以及预后监测指标提供实验基础及研究依据。

参考文献

- [1] 王莉. 重新认识免疫力[J]. 中国药店, 2013(10):60-61.
- [2] 秦叔逵,冯继锋,缪建华,等. 恶性肿瘤相关治疗临床应用解析[M]. 南京:南京东南大学出版社, 2016:5419.
- [3] 刘小可. 高通量测序技术检测 HCMV IE2 影响小鼠 T 细胞受体多样性的研究[D]. 青岛:青岛大学, 2019.
- [4] Ando M, Ito M, Srirat T, et al. Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity[J]. Immunol Med, 2020, 43(1): 1-9.
- [5] 王鹏,贺晓燕,周丽,等. Roche 454 高通量测序初步分析不同月龄 BALB/c 小鼠胸腺和脾脏 T 细胞 TRBV-TRBJ1-1 CDR3 受体库的组成和特征[C]. 第八届全国免疫学学术大会论文集. 中国免疫学会, 2012:308-309.
- [6] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 原发性肝癌诊疗指南(2020 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020:1-131.
- [7] 杨荣武. 分子生物学[M]. 南京:南京大学出版社, 2017:636.
- [8] Scott T, van der Zijpp A, Glick B. Effect of thiouracil-induced hypothyroidism on the humoral immunity of New Hampshire chickens[J]. Poult Sci, 1985, 64(11): 2211-2217.

(下转第 297 页)

早期营养管理对急性胰腺炎患者预后及TBIL、CRP、RDW的影响

李野* 勾洋 郝妍

[摘要] **目的** 探究早期营养管理对急性胰腺炎患者预后及总胆红素(TBIL)、C反应蛋白(CRP)、红细胞分布宽度(RDW)的影响。**方法** 选取2021年8月至2022年3月北京积水潭医院的急性胰腺炎患者129例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组($n=64$)与观察组($n=65$),对照组患者给予常规护理,观察组患者在常规护理的基础上予以早期营养管理,两组均护理至出院日。记录两组肠功能恢复时间,比较两组干预前后Ranson评分、TBIL、CRP、RDW及预后情况。**结果** 观察组肠鸣音消失时间、排气和腹胀恢复所需时间均短于对照组,差异均具有统计学意义($t=10.866, 2.834, 5.759, P<0.05$)。干预前,两组Ranson评分、TBIL、CRP、RDW水平比较,差异无统计学意义($t=0.974, 0.305, 0.808, 0.212, P>0.05$);干预后,两组Ranson评分、TBIL、CRP、RDW水平均降低,且观察组低于对照组,差异均具有统计学意义($t=3.819, 2.069, 9.170, 2.094, P<0.05$)。观察组并发症发生率6.15%(4/65)显著高于对照组18.75%(12/64),差异有统计学意义($\chi^2=4.709, P<0.05$)。**结论** 早期营养管理可缩短急性胰腺炎患者肠功能恢复时间,改善TBIL、CRP、RDW水平及预后。

[关键词] 营养管理;急性胰腺炎;C反应蛋白;红细胞分布宽度;总胆红素

Effect of early nutrition management on prognosis and TBIL, CRP, RDW in patients with acute pancreatitis

LI Ye*, GOU Yang, HAO Yan

(The Emergency Department, Beijing Jishuitan hospital, Beijing, China, 100096)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of early nutrition management on the prognosis, total bilirubin (TBIL), C-reactive protein (CRP) and red blood cell distribution width (RDW) of patients with acute pancreatitis. **Methods** A total of 129 patients with acute pancreatitis in Beijing Jishuitan Hospital from August 2021 to March 2022 were selected as the research objects. They were randomly divided into the control group ($n=64$) and the observation group ($n=65$) by using the random number table. The patients in the control group were given routine care, and the patients in the observation group were given early nutrition management based on routine care. Both groups were nursed until the day of discharge. The recovery time of intestinal function was recorded, and the Ranson score, TBIL, CRP, RDW and prognosis were compared between the two groups before and after intervention. **Results** The disappearance time of bowel sounds and the recovery time of exhaust and abdominal distension in the observation group were shorter than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=10.866, 2.834, 5.759, P<0.05$). Before the intervention, there was no significant difference in the levels of Ranson score, TBIL, CRP and RDW between the two groups ($t=0.974, 0.305, 0.808, 0.212, P>0.05$). After the intervention, the levels of Ranson score, TBIL, CRP, and RDW in both groups decreased, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant differences ($t=3.819, 2.069, 9.170, 2.094, P<0.05$). The incidence of complications in the observation group was 6.15% (4/

基金项目:院级科研项目研究课题(HL202206)

作者单位:北京积水潭医院急诊科,北京 100096

*通信作者:李野, E-mail: yezi5200820@163.com

65), which was significantly higher than that in the control group (18.75% (12/64), with a statistically significant difference ($\chi^2=4.709, P<0.05$). **Conclusion** Early nutrition management can shorten the recovery time of intestinal function, improve the levels of TBIL, CRP, RDW and prognosis in patients with acute pancreatitis.

[KEY WORDS] Nutrition management; Acute pancreatitis; C - reactive protein; Red blood cell distribution width; Total bilirubin

急性胰腺炎是局部胰腺损伤导致胰酶释放引起的胃肠疾病,由于高分解代谢状态导致营养储备在短时间内迅速消耗,身体容易出现营养恶化和负氮平衡,进一步导致重要器官的功能障碍或结构受损^[1]。为了使胰腺充分“休息”,减少胰液分泌,早期治疗多集中在预防合并感染和胰腺坏死、纠正内稳态不平衡、液体复苏、维持器官功能等方面。但胃肠减压、禁食、禁水会进一步加重患者的营养失衡,严重时会导致肠道菌群易位,损害胃肠道的吸收功能,引发各种感染性疾病。因此,早期维持肠道屏障功能、增加营养摄入对降低死亡率和改善预后至关重要。研究表明^[2],早期营养管理可有效保护急性胰腺炎患者的肠道功能,降低胰腺坏死和细菌易位风险。C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)等生物标志物作为急性胰腺炎严重程度的早期预测因子,常规、廉价且易于获得,可作为营养管理的疗效评估指标^[3]。长期以来,血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)一直被视为血红素分解代谢的最终产物,在抑制氧化应激方面发挥了重要作用,也与急性胰腺炎患者病情严重程度和住院死亡率相关^[4]。但目前关于早期营养管理对急性胰腺炎患者TBIL、CRP、RDW水平影响的研究较少。本研究旨在探究早期营养管理对急性胰腺炎患者预后及TBIL、CRP、RDW的影响,为急性胰腺炎患者的营养支持护理提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年8月至2022年3月北京积水潭医院的急性胰腺炎患者129例为研究对象,采用随机数字表法分为对照组($n=64$)与观察组($n=65$)。对照组男35例,女29例,平均年龄(45.31 ± 5.14)岁,发病原因:胆结石34例,酒精27例,药物诱发3例。观察组男32例,女33例,平均年龄(47.56 ± 6.41)岁,发病原因:胆结石36例,酒精

25例,药物诱发4例。两组患者年龄、性别、发病原因比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。本研究经北京积水潭医院医学伦理会审批并通过。

纳入标准:符合《急性胰腺炎诊治指南(2014版)》^[5]中急性胰腺炎的相关诊断标准并于本院确诊;②发病到入院的时间 ≤ 48 小时;③年龄 ≥ 18 岁;④所有入试者均知情并签署同意书。排除标准:①合并严重器官功能不全;②合并糖尿病、高血压等慢性疾病;③精神疾病、耳聋或意识障碍等疾病,无法进行有效沟通;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤急诊留观时间短于48 h。

1.2 护理方法

对照组:采用常规护理,包括抗休克治疗,维持水、电解质、酸碱平衡,稳定内环境,合理使用广谱抗生素,器官支持治疗。

观察组:护理前对患者进行健康教育指导,包括营养管理的目的、意义和方法。在入院生命体征平稳、血流动力学稳定后,口服瑞素瑞代(华瑞制药有限公司规格:500 mL/瓶),以本品为唯一营养来源的患者:剂量按体重一日30 mL (30kcal)/kg;以本品补充营养的患者:根据患者需要,一日使用500~1 000 mL。实施营养管理时,确保床头位置抬高约30°~45°,并根据患者的舒适度快速调整。

1.3 观察指标

①记录两组肠功能恢复时间,包括肠鸣音消失时间、排气和腹胀恢复所需时间。

②两组干预前后Ranson评分、TBIL、CRP、RDW水平,分别于入院次日、出院前1d清晨采集空腹采集静脉血,注入含有抗凝剂的试管中混匀后于室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm)后取上层血清,保存于-20℃冰箱中待测。采用日立7600全自动生化分析仪(Hitachi 7600 automated biochemistry analyzer)检测TBIL、CRP、RDW水平。Ranson标准使用10个参数来评估急性胰腺炎的严重程度。10个参数包括年龄、

白细胞计数、血糖、血清天冬氨酸转氨酶、血清乳酸脱氢酶、血清钙、血细胞比容下降、动脉血氧、尿素氮、碱缺乏。③预后情况,观察并记录两组患者并发症发生情况,包括急性液体积聚、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征、胰外感染等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS Statistics 21 统计学软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肠功能恢复时间比较

观察组肠鸣音消失时间、排气和腹胀恢复所需时间均短于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组肠功能恢复时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of bowel function recovery time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 肠鸣音消失时间 (d) | 排气时间 (d) | 腹胀恢复时间 (d) |
|-------|-----|-------------|-----------|------------|
| 观察组 | 65 | 2.08±0.57 | 2.84±0.54 | 3.87±0.65 |
| 对照组 | 64 | 3.29±0.69 | 3.13±0.62 | 4.56±0.71 |
| t 值 | | 10.866 | 2.834 | 5.759 |
| P 值 | | <0.001 | 0.005 | <0.001 |

2.2 两组干预前后 Ranson 评分、TBIL、CRP、RDW 水平比较

干预前,两组 Ranson 评分、TBIL、CRP、RDW 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后,两组 Ranson 评分、TBIL、CRP、RDW 水平均降低,且观察组低于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组预后情况比较

观察组并发症发生率 6.15% (4/65) 显著高于对照组 18.75% (12/64),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组干预前后 Ranson 评分、TBIL、CRP、RDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of Ranson score, TBIL, CRP, RDW levels before and after intervention in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 观察组 ($n=65$) | | t 值 | P 值 | 对照组 ($n=64$) | | t 值 | P 值 |
|--------------|----------------|-------------------------|--------|--------|----------------|-------------|--------|--------|
| | 干预前 | 干预后 | | | 干预前 | 干预后 | | |
| Ranson 评分(分) | 2.48±0.77 | 0.97±0.24 ^a | 15.094 | <0.001 | 2.34±0.86 | 1.16±0.32 | 10.288 | <0.001 |
| TBIL (mg/dL) | 3.57±0.48 | 3.03±0.32 ^a | 7.547 | <0.001 | 3.54±0.63 | 3.17±0.44 | 3.852 | <0.001 |
| CRP (mg/L) | 152.45±20.65 | 56.71±9.23 ^a | 34.125 | <0.001 | 149.57±19.82 | 72.36±10.14 | 27.744 | <0.001 |
| RDW (%) | 14.42±1.59 | 11.49±3.36 ^a | 6.355 | <0.001 | 14.47±1.02 | 12.82±3.84 | 3.322 | 0.001 |

注:与对照组干预后比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 两组并发症发生率比较 [$n(\%)$]

Table 3 Comparison of the incidence of complications between the two groups [$n(\%)$]

| 组别 | n | 急性液体积聚 | 脓毒症 | 急性呼吸窘迫综合征 | 胰外感染 | 合计 |
|------------|-----|---------|---------|-----------|---------|-----------|
| 观察组 | 65 | 3(4.62) | 0(0) | 1(1.54) | 1(1.54) | 4(6.15) |
| 对照组 | 64 | 5(7.81) | 2(3.13) | 2(3.13) | 3(4.69) | 12(18.75) |
| χ^2 值 | | | | | | 4.709 |
| P 值 | | | | | | 0.030 |

3 讨论

急性胰腺炎是导致住院或重症监护病房入院的最常见疾病之一,因为它具有增加全身炎症反应综合征、多器官衰竭、脓毒性器官功能障碍、局部并发症和其他疾病的风险。动物和人体研究表明^[6-7],肠道屏障功能的损害会加速局部和全身感染并发症的发展。急性胰腺炎早期肠道通透性明显增加,导致炎症介质和毒性产物易位。此外,肠道微生物群有机会通过受损的肠道上皮细胞进入全身循环。因此,早期营养管理在急性胰腺炎患者的治疗中起着重要作用。大量研究表明^[8-9],肠内营养能更好地维持肠黏膜的功能和结构,可减少胰腺的刺激,早期营养管理与死亡率、全身炎症反应综合征、多器官衰竭和感染率的降低有关。

本研究结果提示早期营养管理可缩短急性胰腺炎患者肠功能恢复时间,改善患者预后,这与 Nakashima 等^[10]的研究结果相符。本研究结果说明早期营养管理可改善急性胰腺炎患者 TBIL、CRP、RDW 水平。早期营养管理直接将营养物质及相关药物送入肠道,在为急性胰腺炎患者提供足量热量和营养的同时,还能够有效刺激其胃肠道,促进肠道蠕动,对于保护肠道黏膜、维持肠道内菌群平衡、促进胃肠功能恢复都具有积极作用^[11-12]。此外,营养管理还能够纠正其正负氮平衡,使患者的机体免疫能力得到显著提升。RDW 传统上被用作探索贫血病因的工具,主要反应红

细胞体积异质性。而近年来的研究表明^[13-14], RDW与急性胰腺炎严重程度呈正相关,并且可能是急性胰腺炎严重程度(Ranson评分评估)的有用预测参数。炎症会促进红细胞的死亡或抑制红细胞的成熟,从而降低红细胞的寿命。红细胞合成材料(包括铁、维生素B12和叶酸)的短缺促使铁代谢紊乱,增加溶血,最终导致造血功能受损,红细胞体积异质性增大。TBIL被视为血红素分解代谢的最终产物,在抑制氧化应激方面发挥了重要作用,CRP与炎症反应密切相关,二者都与急性胰腺炎患者病情的改善程度相关^[15]。

综上所述,早期营养管理可缩短急性胰腺炎患者肠功能恢复时间,改善TBIL、CRP、RDW水平及预后。本研究的不足之处在于研究观察设置为入院前48小时,且只研究入院时的TBIL、CRP、RDW,没有对患者营养管理期间TBIL、CRP、RDW和严重程度评分进行连续测量,因此无法推断早期营养管理对上述实验室参数及急性胰腺炎患者预后之间的长期关联。其次,部分临床数据不完整患者未纳入研究,这可能导致数据分析不完整,未来还需大样本量的多中心研究来进一步验证早期营养管理对急性胰腺炎患者预后及TBIL、CRP、RDW的影响。

参考文献

- [1] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10252):726-734.
- [2] 贾志勇,闫斌,王莹,等.早期肠内营养供给治疗急性胰腺炎的疗效及预后的影响[J].当代医学,2020,26(33):36-38.
- [3] Karabuga B, Gemcioglu E, KoncaKarabuga E, et al. Comparison of the predictive values of CRP, CRP/albumin, RDW, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte levels in determining the severity of acute pancreatitis in patients with acute pancreatitis according to the BISAP score [J]. BratislLekListy, 2022, 123(2):129-135.
- [4] Xu X, Ai F, Huang M. Deceased serum bilirubin and albumin levels in the assessment of severity and mortality in patients with acute pancreatitis [J]. Int J Med Sci, 2020, 17(17):2685-2695.
- [5] 赵玉沛,王春友,李非.急性胰腺炎诊治指南(2014版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(1):1-5.
- [6] Li HC, Fan XJ, Chen YF, et al. Early prediction of intestinal mucosal barrier function impairment by elevated serum procalcitonin in rats with severe acute pancreatitis [J]. Pancreatology, 2016, 16(2):211-217.
- [7] 曾小康,胡炜,朱英,等.早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道菌群与感染的影响[J].中华医院感染学杂志,2019,29(8):1186-1190.
- [8] 雷艳丽.早期肠内营养支持对重症急性胰腺炎患者预后及血清炎症细胞因子水平的影响[J].当代医药论丛,2020,18(13):67-68.
- [9] Song J, Zhong Y, Lu X, et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34):e11871.
- [10] Nakashima I, Horibe M, Sanui M, et al. Impact of Enteral Nutrition Within 24 Hours Versus Between 24 and 48 Hours in Patients With Severe Acute Pancreatitis: A Multicenter Retrospective Study [J]. Pancreas, 2021, 50(3):371-377.
- [11] 李伟伟,冯慧远,田昭涛,等.早期肠内营养对急性重症胰腺炎肠黏膜屏障及炎症指标的影响[J].实用医学杂志,2018,34(16):2722-2725.
- [12] 吕一鸣,黄玉军,俞雷来,等.重症急性胰腺炎患者出现肠源性感染的炎症指标与肠内营养支持治疗分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):373-376.
- [13] 吴永强,赵景成. Ranson评分在高脂血症性急性胰腺炎病情严重程度评估中的应用价值[J].临床和实验医学杂志,2022,21(2):222-225.
- [14] 王先令,朱丽叶,陶坤林,等.红细胞分布宽度/血清钙离子对急性胰腺炎严重程度的早期诊断价值[J].实用医学杂志,2020,36(5):650-654.
- [15] 王长起,李凯,索胜利.血尿酸淀粉酶、CRP、Card9蛋白在AP患者中的变化及其意义[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(1):99-102.

(上接第293页)

- [9] Schoenfeld PS, Myers JW, Myers L, et al. Suppression of cell-mediated immunity in hypothyroidism [J]. South Med J, 1995, 88(3):347-349.
- [10] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. J Exp Med, 2007, 204(10):2449-2460.
- [11] Huang B, Cheng Y, Usa K, et al. Renal Tumor Necrosis Factor alpha Contributes to Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats [J]. Sci Rep, 2016, 6:21960.
- [12] Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(4):735-746; quiz 747-748.
- [13] Mian MO, Barhoumi T, Briet M, et al. Deficiency of T-regulatory cells exaggerates angiotensin II-induced microvascular injury by enhancing immune responses [J]. J Hypertens, 2016, 34(1):97-108.
- [14] Ma F, Feng J, Zhang C, et al. The requirement of CD8⁺ T cells to initiate and augment acute cardiac inflammatory response to high blood pressure [J]. J Immunol, 2014, 192(7):3365-3373.

血清Na⁺联合红细胞分布宽度对急性心力衰竭的预后分析

王昆¹ 姚涛^{2*} 李光³ 张培¹ 吴宣¹

[摘要] **目的** 探讨血清钠离子(Na⁺)联合红细胞分布宽度对急性心力衰竭(AHF)患者的预后价值。**方法** 选取武汉市第七医院在2019年1月至2022年1月期间收治的280例急性心力衰竭患者作为研究对象,患者年龄均>65岁。根据随访期间(90 d)是否发生不良事件将患者分为预后不良组(102例)和非预后不良组(178例)。比较两组患者的一般情况、血清Na⁺浓度、红细胞宽度等指标水平,并采用ROC曲线分析血清Na⁺浓度联合红细胞宽度对急性心力衰竭不良预后患者的评估价值。**结果** 两组患者的年龄、性别、基础疾病情况、吸烟史及LVEDD水平比较,差异无统计学意义($t/\chi^2=0.415、2.643、2.659、0.185、0.032、0.007、1.648, P>0.05$)。预后不良组中心功能分级IV级、有既往心衰入院史以及血清RDW高于非预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组患者的EF、血清Na⁺浓度低于非预后不良组,差异有统计学意义($t=7.803、11.184, P<0.05$)。NYHA IV级患者的血清钠水平明显低于NYHA III级患者,而RDW水平高于NYHA III级患者($t=12.102、8.003, P$ 均 <0.05);多元回归分析显示血清Na⁺<138 mmol/L和RDW $\geq 13.14\%$ 是AHF预后的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清Na⁺浓度联合红细胞分布宽度可有效评估急性心力衰竭患者病情严重程度,对急性心力衰竭不良预后情况具有较好预测价值及临床意义。

[关键词] 急性心力衰竭;血清Na⁺;红细胞分布宽度

Prognostic analysis of serum Na⁺ combined with red blood cell distribution width in acute heart failure

WANG Kun¹, YAO Tao^{2*}, LI Guang³, ZHANG Pei¹, WU Xuan¹

(1. Department of Emergency Medicine, Wuhan No.7 Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000; 2. Department of Neurology, People's Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei, China, 430060; 3. Department of Cardiology, Wuhan No.7 Hospital, Wuhan, Hubei, China, 430000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the prognostic value of serum sodium ion (Na⁺) combined with red blood cell distribution width in patients with acute heart failure. **Methods** A total of 280 patients with acute heart failure who were admitted to Wuhan Seventh Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the research subjects, and the patients were all over 65 years old. The patients were divided into a poor prognosis group (102 cases) and a non-poor prognosis group (178 cases) according to whether adverse events occurred during the follow-up period (90 days). The general condition, serum sodium ion concentration, red blood cell width and other index levels of the two groups of patients were compared, and the ROC curve was used to analyze the evaluation value of serum sodium ion concentration combined with red blood cell width in elderly patients with acute heart failure with poor prognosis. **Results** There was no significant difference in age, gender, underlying disease, smoking history and LVEDD level between the two groups ($t/\chi^2=0.415,$

基金项目:湖北省联合基金立项项目(WJ2019H106)

作者单位:1. 武汉市第七医院急诊内科,湖北,武汉 430000

2. 武汉大学人民医院神经内科,湖北,武汉 430060

3. 武汉市第七医院心内科,湖北,武汉 430000

*通信作者:姚涛, E-mail:8336942@qq.com

2.643, 2.659, 0.185, 0.032, 0.007, 1.648, $P>0.05$). The poor prognosis group had higher central functional class IV, a history of heart failure admission and serum RDW than those in the non-poor prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the poor group, the difference was statistically significant ($t=7.803, 11.184, P<0.05$). The serum sodium level of NYHA class IV patients was significantly lower than that of NYHA class III patients, while the RDW level was higher than that of NYHA class III patients ($t=12.102, 8.003, P<0.05$). Multiple regression analysis showed that serum $\text{Na}^+ < 138 \text{ mmol/L}$ and $\text{RDW} \geq 13.14\%$ was an independent risk factor for the prognosis of AHF ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Na^+ concentration combined with red blood cell distribution width can effectively evaluate the severity of acute heart failure patients, and has good predictive value and clinical significance for the poor prognosis of acute heart failure.

[KEY WORDS] Acute heart failure; Serum Na^+ ; Red blood cell distribution width

急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)是指患者在短时间内突然出现的以心排血量及组织器官灌注量急剧降低,血液循环瘀血为主要特征的一组临床综合症^[1]。目前AHF已成为我国老年高龄患者住院的主要原因之一。且患者预后质量差,出院后容易复发再次住院或数月后死亡,5年内死亡率高达60%。因此,及早的评估病情及预后质量,并依此对患者进行有效治疗是降低其死亡率的重要举措^[2,3]。红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是红细胞体积大小的异质性参考指数,近年来RDW在心血管疾病方面起着越来越重要的作用,有研究表明RDW与心血管疾病的发生发展及不良事件情况有着紧密联系^[4]。因AHF可引起机体肾素血管紧张素系统紊乱以及抗利尿激素水平增高,较多AHF患者存在不同程度的低钠血症^[5], Na^+ 浓度水平对AHF严重程度及预后评估有着重要意义^[6]。本研究通过观察血清 Na^+ 浓度及RDW水平,分析其评估AHF患者90 d内预后质量的临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院在2019年1月至2022年1月期间收治的280例老年急性心力衰竭患者作为研究对象,其中包括男性144例、女性136例;平均年龄(73.19 ± 7.34)岁;纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级情况^[7]:Ⅲ级205例,Ⅳ级75例。纳入标准为:①年龄在65~90岁;②符合2018年版《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[8]中的急性心力衰竭诊断标准;③既往临床资料完整者;④近半年内未输血治疗史;⑤对本研究知情同意,患者及家属签署知情同意书,且配合随

访者。排除标准:①存在严重肝肾功能障碍、贫血疾病者;②存在恶性肿瘤及严重血液系统疾病、免疫系统疾病者。③随访期间因自杀、交通事故等人为突发事件死亡者。本研究已通过院伦理委员会审核批准。

1.2 随访及分组方法

在院期间通过医院电子病历系统了解患者相关情况,出院后采取电话随访,了解所有患者90 d随访期间发生不良事件情况。设定随访期间出现因AHF再次入院(再次入院 ≥ 1 次)或死亡事件为预后不良事件。发生AHF再次入院事件,但随访期间最终死亡者归纳为死亡事件,两种事件不存在交叉例数。最终统计结果为:不良事件情况102例,不良发生率36.43%,其中包括复发再入院患者77例(27.50%),死亡患者25例(8.93%);根据随访期间是否发生不良事件将患者分为预后不良组(102例)和非预后不良组(178例);根据NYHA心功能分级将患者分为NYHAⅣ组(205例)和NYHAⅢ级组(75例)。

1.3 观察指标

对比预后不良与非预后不良两组患者年龄、性别、基础疾病情况等一般资料情况,入院48 h内采用超声心电图测量患者射血分数(ejection fraction, EF)水平、舒张末期左室内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)值;入院24 h内抽取患者空腹静脉血,静置后进行离心(转速为3 000 r/s,离心半径为15 cm)10 min,取上清液采用BC-5130全自动血细胞分析仪检测RDW水平(11%~16%)与血清 Na^+ 浓度(135 mmol/L~145 mmol/L);分别比较NYHAⅣ组和NYHAⅢ级组两组患者的血清 Na^+ 浓度与RDW水平;采用多元回归分析法分析血清 Na^+ 浓度、RDW水平等对AHF患者的预后评估价值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据整理和分析;计量资料均符合符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;各指标对 AHF 患者的预后价值分析采用多元回归分析法;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AHF 两组患者一般资料情况比较

两组患者的年龄、性别、基础疾病情况、吸烟史及 LVEDD 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。预后不良组中心功能分级 IV 级、有既往心衰入院史以及血清 RDW 高于非预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$);预后不良组患者的 EF、血清 Na^+ 浓度低于非预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

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

| 项目 | 预后不良组 ($n=102$) | 非预后不良组 ($n=178$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|-------------|----------------------|-----------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 73.69±7.13 | 74.06±7.22 | 0.415 | 0.679 |
| 性别 | | | | |
| 男性 | 59(57.84) | 85(47.75) | 2.643 | 0.104 |
| 女性 | 43(42.16) | 93(52.25) | | |
| 基础疾病 | | | | |
| 高血压 | 75(73.53) | 114(64.04) | 2.659 | 0.103 |
| 糖尿病 | 42(41.18) | 78(43.82) | 0.185 | 0.667 |
| 高脂血症 | 39(38.24) | 70(39.33) | 0.032 | 0.857 |
| 吸烟史 | 32(31.37) | 55(30.90) | 0.007 | 0.934 |
| 心功能分级 | | | | |
| 心功能 III 级 | 63(61.76) | 142(79.78) | 10.726 | 0.001 |
| 心功能 IV 级 | 39(38.24) | 36(20.22) | | |
| 既往心衰入院史 | 66(64.71) | 36(20.22) | 55.400 | <0.001 |
| EF(%) | 40.13±4.86 | 44.42±4.16 | 7.803 | <0.001 |
| LVEDD(mm) | 62.35±8.32 | 60.57±8.91 | 1.648 | 0.101 |
| 血清钠(mmol/L) | 131.36±5.25 | 139.96±6.67 | 11.184 | <0.001 |
| RDW(%) | 14.26±1.26 | 12.98±1.36 | 7.782 | <0.001 |

2.2 不同心功能分级患者血清钠、RDW 水平比较

NYHA IV 级患者的血清钠水平明显低于 NYHA III 级患者,而 RDW 水平则高于 NYHA III 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同指标对老年 AHF 预后评估价值分析

将上述单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量:心功能分级(0=NYHA III 级,1=NYHA IV 级);既往心衰入院史(0=无,1=有);EF[0=(EF≤40%),1=(EF>40%)];血清 Na^+ [0=($\text{Na}^+ \geq 138$ mmol/L),1=($\text{Na}^+ < 138$ mmol/L)];RDW[0=

表 2 不同心功能分级患者血清钠、RDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum sodium and RDW levels in patients with different cardiac function classes ($\bar{x} \pm s$)

| 心功能分级 | n | 血清钠(mmol/L) | RDW(%) |
|------------|-----|-------------|------------|
| NYHA III 级 | 205 | 135.16±5.34 | 13.36±1.46 |
| NYHA IV 级 | 75 | 126.36±5.52 | 14.89±1.29 |
| t 值 | | 12.102 | 8.003 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

(RDW<13.14%),1=(RDW≥13.14%)],将患者的预后质量作为因变量进行多元回归分析。结果显示,血清 $\text{Na}^+ < 138$ mmol/L 和 RDW≥13.14% 是 AHF 预后的独立危险因素($P < 0.05$),是评估 AHF 预后质量的有效指标。见表 3。

表 3 不同指标对 AHF 预后价值的多元线性回归分析

Table 3 Multivariate linear analysis of the prognostic value of different indicators in AHF

| 指标 | β 值 | SE 值 | 95% CI | OR | P 值 |
|---------|-----------|-------|--------------|-------|--------|
| 心功能分级 | 0.458 | 0.284 | 0.906~2.6758 | 1.581 | 0.059 |
| 既往心衰入院史 | 0.214 | 0.347 | 0.628~2.446 | 1.239 | 0.064 |
| EF | 0.231 | 0.369 | 0.611~2.597 | 1.260 | 0.347 |
| 血清钠 | -1.216 | 0.287 | 1.922~5.921 | 3.374 | 0.004 |
| RDW | 0.634 | 0.312 | 1.023~3.475 | 1.885 | <0.001 |

3 讨论

随着我国老龄化进展,AHF 在老年群体中的发病率及死亡率显著上升。AHF 发病原因及发病机制较为复杂,无法完全治愈,存在易复发、预后差等情况,因此对 AHF 患者早期识别其病情程度分级并依次实施精准有效治疗尤为重要。目前临床上常采用 NYHA 心功能分级方法评估 AHF 病情严重程度^[9],但该方法受患者主观意识影响较大,其评估准确度不足。近年来,氨基端前脑钠素(N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, NT-proBNP)水平对 AHF 患者病情严重程度及预后质量的评估效果已被证实,但 NT-proBNP 检测费用高使其在临床使用中受限^[10]。王钰等^[11]研究显示当 AHF 患者的血清钠浓度低于正常值或正常较低时都会对其预后质量产生影响,当患者血清钠浓度<130 mmol/L 时,会影响利尿治疗效果,而当利尿疗效降低又进一步使 Na^+ 减少,形成恶性循环,降低患者预后质量。另外 RDW 与慢性心力衰竭再次入院或死亡有着密切相关,RDW 水平与 AHF 死亡风险呈正比^[12]。Pecherina 等^[13]通过对 900 例平均年龄为 75 岁的 AHF 患者进行观察,结果显示 NT-proBNP、低钠血症、年龄、肾功能等均为 AHF

患者死亡的独立影响因素。

本研究结果显示,预后不良患者与预后良好患者的血清 Na^+ 浓度存在差异,预后不良患者浓度更低,多元回归分析显示其是评估AHF预后的有效指标,与相关研究结果一致^[14]。AHF患者的心排出量减少,主动脉弓压力感受器与颈动脉窦功能削弱,迷走神经活性减少而交感传出神经活性增加,从而使肾素血管紧张素系统活性增加,导致全身和肾动脉血管收缩,最终诱发机体水钠潴留,且相对血容量增多使其出现低钠血症^[15]。因此AHF患者一般在入院时即存在一定程度的低钠血症,且随着病情发展低钠血症会更加严重。 Na^+ 是心肌细胞发挥收缩和舒张调控功能的关键物质, Na^+ 浓度下降又会进一步加重心衰^[16],AHF与低钠血症相互影响、促进。所以AHF病情更严重患者中的血清 Na^+ 会更低,且患者转归质量往往较差。且本研究结果还显示心功能分级越高患者的血清 Na^+ 水平越低,更加证实了上述观点;本研究结果还显示预后不良组患者RDW平均水平明显高于非预后不良组,随着患者心功能分级上升,其RDW水平也随之提高,RDW可作为评估AHF预后的有效指标,有相关研究结果一致^[17]。AHF患者的RDW水平变化可能与其炎症反应及氧化性损伤有关,其影响了骨髓中红细胞成熟,从而造成红细胞形态改变,影响其整体均一性,使RDW水平升高^[18]。且患者病情与炎症和应激反应呈正相关^[19],因此病情越重患者RDW水平越高,其预后质量更差。

本研究不足之处:①单中心研究,且样本数量不足,需要后续大样本量数据多中心数据结果支持;②对其他干扰预后因素进行排除,需要进一步探索;③本研究对各指标检测时间点均在患者48h内,是否为各指标检测最佳时间点或者需要连续进行检测,可作为新的研究方向,有待进一步证实。

综上所述,血清 Na^+ 浓度联合红细胞分布宽度可有效评估急性心力衰竭患者病情严重程度,对急性心力衰竭不良预后情况具有较好预测价值及临床意义。

参考文献

[1] 胡振,温伟,张新超. 红细胞分布宽度联合N末端B型利钠肽原评估老年急性心力衰竭预后的价值[J]. 临床急诊杂志, 2020, 21(1): 29-33.
[2] 王琴,贡欢欢,廖深根,等老年急性心力衰竭患者营养状态与全因死亡的相关性分析[J]. 中国循环杂志, 2020, 35

(12): 1235-1240.
[3] Iwata K, Kitai T, Honda A, et al. Clinical Impact of Functional Independent Measure (FIM) on the Prognosis of Patients with Acute Decompensated Heart Failure-ScienceDirect [J]. J Card Fail, 2020, 26(10): 567-568.
[4] 张强,张永恒,刘建平. 感染性心内膜炎患者RDW和NLR与凝血功能指标变化及其临床意义[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(11): 1543-1546.
[5] 沈英豪,张俊峰,张欣,等. 红细胞体积分布宽度对心力衰竭患者病情及预后转归的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(6): 1060-1063.
[6] Rossi J, Bayram M, Udelson JE, et al. Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the acute and chronic therapeutic impact of a vasopressin antagonist in chronic heart failure (ACTIV in CHF) trial[J]. Acute Card Care, 2007, 9(2): 82-86.
[7] Ruocco G, Pastorini G, Testa M, et al. Prevalence and prognosis of cardiac cachexia in acute heart failure patients [J]. Eur Heart J, 2021, 42(12): 34-35.
[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
[9] 肖莉. 红细胞分布宽度和脑钠肽水平与急性心肌梗死患者并发心房颤动的相关性[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(6): 578-581.
[10] 何婧瑜,赵芯晨,翟文亮,等. 血清 Na^+ 在老年女性急性心力衰竭患者30天主要不良心血管事件中的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 564-567.
[11] 苑晓辉,吕彩霞,姚丽霞,等. 红细胞分布宽度对不同射血分数的老年急性心力衰竭的预测价值[J]. 广东医学, 2021, 42(10): 1193-1197.
[12] 王钰,张英杰. 血清 Na^+ 浓度联合红细胞比容对急性心力衰竭短期预后的预测价值[J]. 中国临床医学, 2021, 28(5): 874-878.
[13] 郭庆宏,唐龙,冯启凡,等. 红细胞体积分布宽度对急性失代偿射血分数保留心力衰竭患者预后的预测价值[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 20-23.
[14] 杜坤,张梦情,邓琳,等. 心力衰竭患者血清NT-proBNP和sST2水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(1): 43-47.
[15] Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalov V, et al. Serum and echocardiographic markers may synergistically predict adverse cardiac remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction [J]. Diagnostics, 2020, 10(5): 301.
[16] Verbree-Willemsen Laura, Zhang YN, Ibrahim Irwani, et al. Extracellular vesicle Cystatin C and CD14 are associated with both renal dysfunction and heart failure [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 2240-2249. (下转第305页)

2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与A-FABP、GLP-1水平的相关性

董业峰 葛仁美* 宋格

【摘要】目的 探讨2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与脂肪型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平的相关性。**方法** 拟选取2019年1月至2021年12月海安市人民医院就诊的103例2型糖尿病合并肥胖患者作为研究观察组,同期选择50名在本院行健康检查无糖尿病和肥胖者作为对照组,检测两组肠道菌群的分布与血清A-FABP、GLP-1水平,并分析2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与血清A-FABP、GLP-1水平的相关性。**结果** 观察组肠球菌、肠杆菌检出水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t=6.424, 10.356, P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌检出水平显著低于对照组,差异有统计学意义,差异有统计学意义($t=2.050, 7.242, 4.186, 9.845, 15.363, P<0.05$);观察组A-FABP水平显著高于对照组,差异有统计学意义($t=10.298, P<0.05$),GLP-1水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=27.819, P<0.05$);肠球菌、肠杆菌与A-FABP水平呈正相关($P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌与A-FABP水平呈负相关($P<0.05$);肠球菌、肠杆菌与GLP-1水平呈负相关($P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌与GLP-1水平呈正相关($P<0.05$)。**结论** 2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群紊乱与A-FABP、GLP-1水平具有相关性,通过调节A-FABP、GLP-1水平对肠道细菌紊乱的治疗有一定指导作用。

【关键词】 2型糖尿病;肥胖;肠道菌群分布;脂肪型脂肪酸结合蛋白;胰高血糖素样肽-1

Correlation between the distribution of intestinal flora and the levels of A-FABP and GLP-1 in patients with type 2 diabetes and obesity

DONG Yefeng, GE Renmei*, SONG Ge

(Department of Clinical Laboratory, Hai'an People's Hospital, Hai'an, Jiangsu, China, 26600)

【ABSTRACT】 Objective To investigate the correlation between the distribution of intestinal flora and the levels of A-FABP and GLP-1 in type 2 diabetes mellitus patients with obesity. **Methods** A total of 103 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with obesity who were admitted to Hai'an People's Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the study observation group, and 50 healthy people without diabetes and obesity who underwent health examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The distribution of intestinal flora and serum A-FABP and GLP-1 levels in the two groups were detected, and the correlation between the distribution of intestinal flora and serum A-FABP and GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with obesity was analyzed. **Results** The detection levels of Enterococcus and Enterobacter in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t=6.424, 10.356, P<0.05$), and the detection levels of Lactobacilli, Bifidobacteria, Fusobacterium, Bacteroides and Bacteroides were significantly lower than those in the control group ($t=2.050, 7.242, 4.186, 9.845, 15.363, P<0.05$). The levels of A-FABP in the observation group were significantly higher than that in the control group ($t=10.298, P<0.05$), and the levels of GLP-1 were significantly lower than

基金项目:江苏省青年医学重点人才培养(QNRC2016833)

作者单位:海安市人民医院检验科,江苏,海安 226600

*通信作者:葛仁美, E-mail:13862718038@163.com

that in the control group ($t=27.819$, $P<0.05$). Enterococcus and Enterobacter were positively correlated with A-FABP levels ($P<0.05$), while Lactobacillus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Bacteroides and Bacteroides were negatively correlated with A-FABP level ($P<0.05$). Enterococcus and Enterobacter were negatively correlated with GLP-1 levels ($P<0.05$). Lactobacillus, Bifidobacterium, Fusobacterium, Bacteroides and Bacteroides were positively correlated with GLP-1 levels ($P<0.05$). **Conclusion** The intestinal flora disorder in patients with type 2 diabetes and obesity is correlated with the levels of A-FABP and GLP-1, and regulating the levels of A-FABP and GLP-1 can guide the treatment of intestinal bacterial disorders.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes; Obesity; Intestinal flora distribution; Fatty acid binding protein; Glucagon-like peptide-1

有关文献报道,在2017年,全世界大约有4.25亿成人患有糖尿病,其中我国有1.25亿^[1]。2型糖尿病是糖尿病中常见的类型之一,占全部糖尿病的90%,而糖尿病患者中肥胖者约24.3%,身体质量指数是糖尿病的危险因素之一,且肥胖会增加血糖控制难度^[2]。据报道,2型糖尿病合并肥胖的发生发展与肠道菌群失调相关,肠道菌群参与机体的消化、营养、代谢、免疫等多种生理机能,代谢失调引起的“代谢性内毒素血症”,是引起胰岛素抵抗和肥胖的主要原因之一^[3]。目前临床上2型糖尿病合并肥胖的治疗主要以控制血糖为主,胰高糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)类似物是常见的药物。脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(Adipocyte fatty acid-binding protein, A-FABP)是由脂肪细胞合成的一种脂肪因子,可以通过调节多种炎症因子的分泌,从而引起血脂代谢异常,促进动脉粥样硬化,从而参与胰岛素抵抗^[4]。当前,国内关于2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布的研究多集中在与炎症关系方面,关于肠道菌群分布与A-FABP、GLP-1水平关系的研究甚少。本研究旨在探讨2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布,并分析其与A-FABP、GLP-1水平的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年12月海安市人民医院就诊的103例2型糖尿病合并肥胖患者作为研究观察组,同期选择50名在本院行健康检查无糖尿病和肥胖者作为对照组。患者纳入标准:①符合2017版中国2型糖尿病防治指南^[5]中2型糖尿病的诊断标准,符合肥胖^[6]诊断标准,身体质量指数(BMI) ≥ 28 kg/m²;②临床资料完整;③意识清醒、精神状态良好,能良好配合诊疗;④沟通能

力良好;⑤所有患者均知情同意本研究。排除标准:①近30 d内有使用抗生素;②伴有急慢性全身感染者;③消化道手术史;④有细菌性痢疾、轮状病毒肠炎、溃疡性结肠炎等疾病者;⑤先天性胃肠道畸形或先天性心脏病患者;⑥有免疫缺陷者;⑦2 w内曾服用过促进消化道运动药物史者。103例2型糖尿病合并肥胖患者中男54例,女49例;平均年龄(60.21 \pm 4.73)岁;平均病程(6.03 \pm 2.31)年;对照组健康志愿者中男26名,女24名;平均年龄(60.63 \pm 4.55)岁,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。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测

抽取所有受试者空腹静脉血5 mL,室温静置25 min,采用离心机以3 500 r/min离心10 min(离心半径15 cm),取上清液置于冰箱冷藏备用。采用酶联免疫吸附试法检测GLP-1蛋白含量以及A-FABP表达水平。试剂盒购自上海语纯生物科技有限公司,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 肠道菌群检测

用无菌干燥采便器收集3~5 g新鲜粪便,在0.5 h内完成取样,称重1 g粪便,用灭菌稀释液将其稀释至 10^{-8} cfu/mL,并涂抹于肠球菌、肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌的选择性培养基上。采用BD公司phoenix 100微生物鉴定与药物敏感性分析系统,对含有肠球菌、肠杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌的选择性培养基进行定量、定性检测。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;Pearson相关分析分析2型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群分布与A-FABP、GLP-1水平的关系。以 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组肠道菌群的分布情况比较

观察组肠球菌、肠杆菌检出水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),乳酸杆菌、双

歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌检出水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组 A-FABP、GLP-1 水平比较

观察组 A-FABP 水平显著高于对照组, GLP-1 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 两组肠道菌群的分布情况比较 (lgCFU/g, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of intestinal flora distribution between two groups (lgCFU/g, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 肠球菌 | 肠杆菌 | 乳酸杆菌 | 双歧杆菌 | 梭杆菌 | 拟杆菌 | 类杆菌 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组 | 103 | 8.00±0.81 | 9.58±0.81 | 5.74±0.54 | 5.78±1.68 | 5.99±1.28 | 7.02±1.48 | 7.08±0.87 |
| 对照组 | 50 | 7.05±0.95 | 8.23±0.63 | 6.25±2.41 | 7.91±1.76 | 6.84±0.93 | 9.97±2.18 | 9.71±1.21 |
| <i>t</i> 值 | | 6.424 | 10.356 | 2.050 | 7.242 | 4.186 | 9.845 | 15.363 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.042 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表2 两组 A-FABP、GLP-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of A-FABP and GLP-1 levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | A-FABP (ng/mL) | GLP-1 (pmol/L) |
|------------|----------|----------------|----------------|
| 观察组 | 103 | 7.44±1.94 | 72.24±2.78 |
| 对照组 | 50 | 4.28±1.39 | 85.15±2.50 |
| <i>t</i> 值 | | 10.298 | 27.819 |
| <i>P</i> 值 | | 0.000 | 0.000 |

2.3 肠道菌群分布与 A-FABP、GLP-1 水平的相关性分析

肠球菌、肠杆菌与 A-FABP 水平呈正相关($P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌与 A-FABP 水平呈负相关($P<0.05$);肠球菌、肠杆菌与 GLP-1 水平呈负相关($P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌与 GLP-1 水平呈正相关($P<0.05$)。见表3。

表3 肠道菌群分布与 A-FABP、GLP-1 水平的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of intestinal flora distribution with A-FABP and GLP-1 levels

| 参数 | A-FABP (ng/mL) | | GLP-1 (pmol/L) | |
|------|----------------|------------|----------------|------------|
| | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 | <i>r</i> 值 | <i>P</i> 值 |
| 肠球菌 | 0.207 | 0.036 | -0.239 | 0.015 |
| 肠杆菌 | 0.235 | 0.017 | -0.214 | 0.030 |
| 乳酸杆菌 | -0.195 | 0.049 | 0.199 | 0.044 |
| 双歧杆菌 | -0.249 | 0.011 | 0.223 | 0.023 |
| 梭杆菌 | -0.226 | 0.022 | 0.231 | 0.019 |
| 拟杆菌 | -0.222 | 0.024 | 0.220 | 0.026 |
| 类杆菌 | -0.227 | 0.021 | 0.201 | 0.042 |

3 讨论

2型糖尿病合并肥胖属于慢性疾病,患者需终生服药控制病情发展,严重影响其生活质量。肥胖为糖尿病合并症,马朝朋等^[7]研究发现,2型糖

尿病合并肥胖患者存在胰岛素抵抗情况,使用降糖药物后血糖仍难以降至正常范围,直接或间接对骨代谢造成影响。肠道菌群失调会导致肥胖,继而影响糖代谢,肠道菌群中包含庞大的多糖代谢基因,多糖代谢基因可以将宿主体内的碳水化合物和动物多糖进行分解,这与脂肪的贮存有关^[8]。肥胖者的肠道菌群可以降低腺苷酸激活蛋白激酶的磷酸化水平,从而降低禁食诱导脂肪因子的表达,抑制脂肪酸的吸收,同时也可以加速骨骼肌肉和脂肪细胞的脂肪酸的氧化,从而减少体内脂肪的蓄积。

本研究结果显示,2型糖尿病合并肥胖患者肠球菌、肠杆菌检出水平相对健康者高,乳酸杆菌、双歧杆菌等在内的肠道益生菌群显著减少。肠道正常菌群可以为宿主提供或合成生物素、叶酸、维生素等营养素,并与肠粘膜结合,促进肠道生物屏障的形成,保持肠道菌群的平衡^[9]。在有关研究中指出,肠球菌和肠杆菌是影响人体正常生理机能的主要致病微生物;乳酸杆菌、双歧杆菌是一种有益的肠道益生菌,能有效地抑制细菌的繁殖,降低肠道 pH 值,改善肠道的微生态;梭菌、拟杆菌与肠道的正常生理结构及功能有关,其结构变化与糖尿病等代谢性疾病相关^[10]。由于糖代谢紊乱,代谢产物增多,引起肠道 pH 值和厌氧环境的变化,从而引起肠球菌、肠杆菌等的大量繁殖,双歧杆菌、乳酸杆菌等肠道益生菌大量减少、从而诱发机体的炎症和胰岛素抵抗^[11]。由于多种因素引起的益生菌数目减少,肠道致病菌数目增多,肠道微生态环境的破坏会引起微生物的失衡,从而引起循环系统内的内毒素含量升高,从而引起糖尿病、脂肪肝等代谢疾病。

臧岱等^[12]研究显示,妊娠期糖尿病孕妇血清 A-FABP 水平显著高于正常孕妇,血清 A-FABP 水平升高与胰岛素抵抗呈正相关,于本研究结果呈相符。故此,临床上应及时检测 2 型糖尿病合并肥胖患者的血清 A-FABP 含量的变化,以便及时发现有关的风险因子,采取积极的干预措施,阻止糖尿病的发生、发展。GLP-1 是一种胃肠道分泌的细胞因子,能促进胰岛素的分泌,抑制胰高血糖素的分泌,减缓消化道的排空,降低食欲,保持血糖的稳定,主要用于糖尿病的治疗^[13-14]。徐妍等^[15]研究结果显示,当血糖控制良好时,血清 GLP-1 水平下降,检测血清 GLP-1 对妊娠期糖尿病妊娠结局的预测有一定准确性和可靠性。

本研究结果还显示,A-FABP 水平与肠球菌、肠杆菌呈正相关,与乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌呈负相关;GLP-1 水平与肠球菌、肠杆菌呈负相关,与乳酸杆菌、双歧杆菌、梭杆菌、拟杆菌、类杆菌呈相关。其原因推测为,肠道菌群和肠促胰素主要在肠道内分泌细胞在回肠的末端和结肠中的分布,与营养物质、肠道菌群有直接或间接的联系^[16],因此肠道菌群与 GLP-1 水平相关,肠道菌群失调可导致 GLP-1 分泌减少。本研究 A-FABP 水平与肠道菌群相关,分析原因为 2 型糖尿病合并肥胖患者存在肠道菌群紊乱情况,而血清 A-FABP 与胰岛素抵抗和代谢综合症之间存在着显著的相关性,故此推测为肠道菌群失调可能直接或间接影响血清 A-FABP。

综上所述,2 型糖尿病合并肥胖患者肠道菌群紊乱与 A-FABP、GLP-1 水平具有相关性,通过调节 A-FABP、GLP-1 水平对肠道细菌紊乱的治疗有一定指导作用。

参考文献

- [1] 顾淑君,张秋伊,周正元,等.糖化血红蛋白变异指数与 2 型糖尿病患者糖尿病慢性并发症的相关性研究[J].华南预防医学,2021,47(4):431-435.
- [2] 韩露.利拉鲁肽联合甘精胰岛素对 2 型糖尿病合并肥胖患者的治疗效果[J].河南医学研究,2020,29(29):5484-5486.
- [3] 王娟,潘研,万红,等.2 型糖尿病合并肥胖患者膳食结构及肠道菌群结构的差异性[J].中华疾病控制杂志,2020,24(7):761-766.
- [4] 马静,李福旺,邵爽,等.消渴康颗粒联合洛塞那肽治疗 2 型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(9):2064-2068.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(5):318-321.
- [6] 赵宇星,朱惠娟,王林杰.2016 年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌学会肥胖症综合管理临床实践指南解读[J].中国糖尿病杂志,2017,25(1):10-13.
- [7] 马朝朋,王晓妍,尹超,等.25-OH-VitD3、BGP 和 Apelin-13 与 T2DM 肥胖患者阿格列汀及利拉鲁肽疗效的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(9):1554-1557.
- [8] 刘敏,马芬.短病程 2 型糖尿病患者的肠道菌群分布状态与血清腺苷脱氨酶活性及脂联素水平之间的关联研究[J].临床内科杂志,2022,39(3):202-203.
- [9] 张雄燕.双歧杆菌四联活菌片对血糖控制欠理想 2 型糖尿病患者肠道菌群及胰岛 β 细胞功能的影响[J].中国微生物生态学杂志,2018,30(12):1433-1436.
- [10] 杨聪美,胡淋淋,郑小蔚,等.妊娠期糖尿病患者肠道菌群分布特点及与血脂、IL-6 的关系分析[J].糖尿病新世界,2022,25(12):13-16+25.
- [11] 李天艺,李华,焦文君,等.二甲双胍对老年 2 型糖尿病炎症和肠道菌群失衡的临床疗效研究[J].中华老年医学杂志,2018,37(8):879-882.
- [12] 臧岱,葛美层,郑晓伟.孕期血清脂联素型脂肪酸结合蛋白水平与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性分析[J].临床医学,2019,39(8):62-63.
- [13] 王静,张丽晖,熊乾锋,等.胰高血糖素样肽-1 在心血管系统中作用的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(8):1416-1419.
- [14] Vedtofte L, Bahne E, Foghsgaard S, et al. One year's treatment with the glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide decreases hepatic fat content in women with nonalcoholic fatty liver disease and prior gestational diabetes mellitus in a randomized, placebocontrolled trial [J/OL]. J Clin Med, 2020, 9: 3213.
- [15] 徐妍,李林霞.血清摄食抑制因子 1、肥胖抑制素和胰高血糖素样肽 1 水平对妊娠期糖尿病不良妊娠结局的预测价值[J].第二军医大学学报,2021,42(12):1428-1433.
- [16] 晏群,冯波.肠道菌群、肠促胰素与糖代谢异常[J].上海医学,2021,44(10):722-725.
- [17] 王力,王传合,韩苏,等.血清 Na⁺水平与慢性心力衰竭患者院内死亡的关系[J].中国医师进修杂志,2022,45(2):148-151.
- [18] 丁宁,陈长强,樊绮诗.红细胞分布宽度、血清总胆红素与冠心病及冠状动脉病变程度相关性研究[J].检验医学,2019,34(10):889-893.
- [19] 程宏基,黄裕立,黄伟俊,等.急性心力衰竭患者远期死亡的预测因素分析[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(12):1060-1064.

(上接第 301 页)

不同麻醉方式下小梁切除术对新生血管性青光眼患者血清 PEDF 和 VEGF 水平的影响

田洁¹ 杨倩^{2*} 李春擎³ 周伟娜³

[摘要] **目的** 探究不同麻醉方式下(球周麻醉与单纯表面麻醉)小梁切除术对新生血管性青光眼患者血清色素上皮衍生因子(PEDF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。**方法** 选取2021年1月至2022年6月于保定市第一中心医院行小梁切除术的新生血管性青光眼患者96例为研究对象,采用随机数字表法分为球周麻醉组与表面麻醉组,各48例。球周麻醉组采用球周麻醉后进行小梁切除术,表面麻醉组于单纯表面麻醉后进行小梁切除术。通过视觉模拟评分法(VAS)评估两组麻醉效果,比较两组患者新生血管消退时间、术前与术后7d血清白介素-6(IL-6)、PEDF、VEGF水平及眼压,统计两组并发症发生情况。**结果** 两组VAS评分比较,差异无统计学意义($t=0.736, P>0.05$);球周麻醉组新生血管消退时间短于表面麻醉组,差异均具有统计学意义($t=2.083, P<0.05$);术后7d,两组IL-6、VEGF水平及眼压均降低,且球周麻醉组低于表面麻醉组,PEDF水平均升高,且球周麻醉组高于表面麻醉组,差异均具有统计学意义($t=2.184, 4.353, 5.293, 4.929, P<0.05$);两组并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.844, P>0.05$)。**结论** 球周麻醉与单纯表面麻醉下小梁切除术对新生血管性青光眼的麻醉效果与安全性相当,球周麻醉更能降低眼压,平衡机体血管生成促进/抑制因子水平。

[关键词] 小梁切除术; 新生血管性青光眼; 球周麻醉; 单纯表面麻醉

Effects of trabeculectomy under different anesthesia on serum PEDF and VEGF levels in patients with neovascular glaucoma

TIAN Jie¹, YANG Qian^{2*}, LI Chunqing³, ZHOU Weina³

(1. Department of Anesthesiology, Baoding First Central Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei, China, 071000; 2. Department of Ophthalmology, Baoding First Central Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei, China, 071000; 3. Department of Ultrasound, Baoding First Central Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei, China, 071000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of trabeculectomy under different anesthesia methods (peribulbar anesthesia and simple topical anesthesia) on serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with neovascular glaucoma. **Methods** A total of 96 patients with neovascular glaucoma who underwent trabeculectomy in Baoding First Central Hospital from January 2021 to June 2022 were selected as the research subjects, and divided into a peribulbar anesthesia group and a topical anesthesia group by random number table method (48 cases each). The peribulbar anesthesia group was treated with peribulbar anesthesia followed by trabeculectomy, and the topical anesthesia group was treated with simple topical anesthesia plus subconjunctival infiltration anesthesia followed by trabeculectomy. Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the effect of anesthesia in the two

基金项目:河北省医学科学研究课题(20190443)

作者单位:1. 河北省保定市第一中心医院麻醉科,河北,保定 071000

2. 河北省保定市第一中心医院麻醉科眼科,河北,保定 071000

3. 河北省保定市第一中心医院麻醉科彩超室,河北,保定 071000

*通信作者:杨倩, E-mail: waqjr@sohu.com

groups, and the regression time of neovascularization, serum interleukin-6 (IL-6), PEDF, VEGF levels and intraocular pressure before and 7 days after operation were compared between the two groups. The incidence of complications between the two groups was compared. **Results** There was no significant difference in the VAS score between the two groups ($t=0.736, P>0.05$). The neovascularization time in the peribulbar anesthesia group was shorter than that in the topical anesthesia group, and the difference was statistically significant ($t=2.083, P<0.05$). The levels of IL-6, VEGF and intraocular pressure were decreased, and the peribulbar anesthesia group was lower than the topical anesthesia group, the PEDF level was increased, and the peribulbar anesthesia group was higher than the topical anesthesia group, the differences were statistically significant ($t=2.184, 4.353, 5.293, 4.929, P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($\chi^2=0.844, P>0.05$). **Conclusion** Peribulbar anesthesia and trabeculectomy under simple surface anesthesia have the same anesthesia effect and safety for neovascular glaucoma. Peribulbar anesthesia can lower intraocular pressure and balance the levels of angiogenesis-promoting/inhibiting factors in the body.

[KEY WORDS] Trabeculectomy; Neovascular glaucoma; Peribulbar anesthesia; Simple topical anesthesia

新生血管性青光眼是一种继发性青光眼,发病机制复杂,治疗难度较高,若治疗不及时可引起视神经萎缩,致使患者失明。其特点是虹膜和房角上出现新生血管,限制房水从前房流出导致眼压升高。据报道,截止2020年,全球青光眼患者人数将达到8000万,仅中国就有600万^[1]。小梁切除术是目前临床常用的青光眼治疗手术方法,降压效果明显,适用于多种类型的青光眼。有研究报道^[2-3],麻醉技术的选择与小梁切除术患者预后密切相关,新生血管性青光眼患者因为视神经受损且脆弱,球后麻醉可能会损害视神经,增加患者失明的风险。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和色素上皮衍生因子(Pigment Epithelium Derived Factor, PEDF)的失衡与新生血管性青光眼等以血管通透性增加为特征的脉络膜视网膜疾病的发展有关^[4-5]。但不同麻醉方式对新生血管性青光眼患者血清PEDF和血管生成因子的影响尚不清楚。本研究旨在探究球周麻醉与单纯表面麻醉下的小梁切除术对新生血管性青光眼患者麻醉效果、血清PEDF、VEGF水平的影响及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年1月至2022年6月于保定市第一中心医院行小梁切除术的新生血管性青光眼患者96例为研究对象,采用随机数字表法分为球周麻醉组与表面麻醉组,各48例。纳入标准:于本院经眼底荧光素血管造影确诊为新生血管性青光眼^[6];②单眼患病;③年龄 ≥ 18 岁;④所有入试者均知情并签署同意书。排除标准:①糖皮质激

素、眼外伤等导致的继发性青光眼;②合并严重心脑血管疾病或血压、血糖不处于正常范围内;③精神疾病、耳聋或意识障碍等疾病,无法进行有效沟通;④对本研究所用药物过敏。球周麻醉组男22例,女26例,平均年龄(52.31 ± 8.14)岁,发病原因:视网膜中央静脉阻塞15例,糖尿病视网膜病变20例,眼缺血综合征13例。表面麻醉组男25例,女23例,平均年龄(50.56 ± 9.41)岁,发病原因:视网膜中央静脉阻塞14例,糖尿病视网膜病变22例,眼缺血综合征12例。两组患者年龄、性别、发病原因比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经保定市第一中心医院医学伦理会审批并通过。

1.2 研究方法

1.2.1 麻醉方法

表面麻醉组:单纯表面麻醉,手术前10 min往术眼结膜囊中滴入0.5%盐酸丙美卡因滴眼液(爱尔康公司,批准文号H20090082,规格15 mL:75 mg),5 min滴1次,每次2~3滴,共滴3次。对术眼球结膜采用有齿镊子进行触夹,若患者无疼痛感,则开始手术。而对巩膜瓣进行剖切时,如果患者感觉到疼痛,则在表面巩膜处追加1~2次0.5%爱尔凯因眼液。

球周麻醉组:球周麻醉。手术前从下眶缘外的1/3处进针直至球旁,滴入2 mL 2%的利多卡因,对眼球进行数分钟的按压,确保麻醉剂完全扩散。其余操作同表面麻醉组,同样予添加表面麻醉药物。

1.2.2 手术方法

麻醉后放置开睑器,于显微镜下作一以穹隆部为基底的球结膜瓣并沿角巩膜剪开,使手术区

巩膜面充分暴露。灼烧止血后将角巩膜缘作为基底,用隧道刀作一4 mm×5 mm巩膜瓣(厚度约为巩膜厚度的一半),将1 mm×3 mm的小梁组织切除,同时适量剪除虹膜组织,巩膜瓣、结膜瓣用10-0手术缝线缝合,并调整缝线松紧程度,使眼压升高时房水能从瓣下引流出。球结膜下注射少量的地塞米松(必康制药江苏有限公司,国药准字H32020428,规格1 mL:2 mg)和庆大霉素(天方药业有限公司,国药准字H41020262,规格2 mL:0.5 g)混合液。用典必殊眼膏(爱尔康公司)封野。

1.3 观察指标

1.3.1 麻醉效果与新生血管消退时间

记录两组患者新生血管消退时间。采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[7]于手术期间进行评估,医师取具有0~10刻度的直尺,从0到10分别代表无痛到剧痛,术后让患者标明代表自己疼痛程度的刻度并记分。

1.3.2 术前与术后7 d血清IL-6、PEDF、VEGF水平及眼压

分别于患者术前1 d、术后7 d清晨采集空腹肘静脉血5 mL,注入含有抗凝剂的试管中混匀后于室温静置30 min,3 000 r/min离心10 min(离心半径15 cm)后取上层血清,保存于-20℃冰箱中待测。采用酶联免疫分析试剂盒(上海劲马实验设备有限公司)检测血清IL-6、PEDF、VEGF水平,操作严格按照说明书进行。眼压采用Schiotz非接触型眼压计(苏州六六视觉科技股份有限公司)进行测量。

1.3.3 并发症发生率

观察并记录两组患者术后并发症发生情况,包括眼睑皮下出血、球结膜水肿、前房出血等。

1.4 统计学方法

采用SPSS Statistics 21统计学软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组麻醉效果与新生血管消退时间比较

两组VAS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);球周麻醉组新生血管消退时间短于表面麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组麻醉效果与新生血管消退时间比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | VAS评分(分) | 新生血管消退时间(d) |
|-------|-----|-----------|-------------|
| 球周麻醉组 | 48 | 4.48±1.37 | 3.14±0.73 |
| 表面麻醉组 | 48 | 4.29±1.15 | 3.47±0.82 |
| t 值 | | 0.736 | 2.083 |
| P 值 | | 0.464 | 0.040 |

2.2 两组术前与术后7 d血清IL-6、PEDF、VEGF水平及眼压比较

术前,两组血清IL-6、PEDF、VEGF水平及眼压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后7 d,两组IL-6、VEGF水平及眼压均降低,且球周麻醉组低于表面麻醉组,PEDF水平均升高,且球周麻醉组高于表面麻醉组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组并发症发生率比较

两组并发症发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组并发症发生率比较 [$n(\%)$]

| 组别 | n | 眼睑皮下出血 | 球结膜水肿 | 前房出血 | 合计 |
|------------|-----|---------|---------|---------|---------|
| 球周麻醉组 | 48 | 0(0) | 0(0) | 1(2.08) | 1(2.08) |
| 表面麻醉组 | 48 | 2(4.17) | 1(2.08) | 1(2.08) | 4(9.33) |
| χ^2 值 | | | | | 0.844 |
| P 值 | | | | | 0.358 |

表2 两组术前与术后7 d血清IL-6、PEDF、VEGF水平及眼压比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum IL-6, PEDF, VEGF levels and intraocular pressure between the two groups before and 7 days after operation ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 球周麻醉组 | | t 值 | P 值 | 表面麻醉组 | | t 值 | P 值 |
|-------------|--------------|---------------------------|--------|--------|--------------|--------------|--------|--------|
| | 术前1 d | 术后7 d | | | 术前1 d | 术后7 d | | |
| IL-6(pg/mL) | 267.78±32.87 | 139.37±16.34 ^a | 24.236 | <0.001 | 263.44±30.46 | 146.26±14.52 | 24.059 | <0.001 |
| PEDF(pg/mL) | 11.57±9.08 | 18.17±2.12 ^a | 4.904 | <0.001 | 12.54±8.63 | 16.12±2.48 | 2.762 | <0.001 |
| VEGF(pg/mL) | 112.45±18.65 | 70.71±9.23 ^a | 13.897 | <0.001 | 109.58±20.82 | 82.36±12.14 | 7.825 | <0.001 |
| 眼压(mmHg) | 46.82±6.59 | 16.49±3.36 ^a | 28.407 | <0.001 | 45.47±7.02 | 20.12±3.84 | 21.949 | <0.001 |

注:与表面麻醉组术后比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

球周麻醉是注射式麻醉之一,可以有效制动眼球,并可以适当降低眼压。而单纯表面麻醉是通过麻醉药物滴眼途径发挥麻醉作用,操作简便,但无法起到制动眼球的作用,且只对巩膜、结膜及角膜等眼表组织产生麻醉效果,对肌肉、睫状神经节无麻醉作用,因此手术期间切除虹膜或缝合上直肌固定线时,可能会产生疼痛感,特别是青光眼患者眼压控制不良接受小梁切除术时,疼痛感就会更加剧烈,术中出现严重并发症的机率就更大^[8]。

间歇性或持续性眼压升高是青光眼常见的临床症状,由于眼压升高导致视网膜神经节细胞逐渐凋亡以及视网膜新生血管形成,导致视网膜神经纤维层变薄和视野受损。近年来有研究表明,炎症细胞因子参与的免疫调节可能在青光眼的发生中起重要作用,免疫系统对免疫刺激的反应,如病理性眼压升高,可直接或间接导致视神经损伤,提示IL-6等炎症细胞因子在视网膜神经节细胞的调节中起重要作用^[9-10]。此外,IL-6还是趋化因子家族中的一员,可作用于浆细胞、静止的T细胞、巨噬细胞等多种靶细胞。研究显示^[11],新生血管性青光眼患者虹膜新生血管化程度与房水中IL-6含量呈正相关,IL-6可能参与了新生血管的形成。除炎症细胞因子外,促血管生成因子和抗血管生成因子也在青光眼的发病机制中也起重要作用。多种促血管生成因子和抗血管生成因子以及炎症细胞因子参与虹膜新生血管的形成,包括视网膜色素上皮产生一系列血管生成因子,如VEGF和PEDF,它们与新生血管性青光眼的发展密切相关,可作为青光眼严重程度的评价指标^[12-13]。VEGF是促进血管生成和血管通透性的关键因素,是负责细胞分裂和增殖的血管内皮细胞的有丝分裂原和趋化因子,在体内可诱导血管新生,并参与血管内皮细胞的趋化^[14]。PEDF属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,通过抗氧化、抗凋亡和抗炎活性发挥多种生物学功能,还具有抑制血管生成和提高血管通透性的作用^[15]。正常情况下,眼部内源PEDF/VEGF处于平衡状态,若平衡遭到破坏,会形成各种病理性新生血管^[16]。本研究结果说明球周麻醉可能通过调节机体PEDF/VEGF平衡,从而缩短新生血管消退时间,加快患者恢复。

综上,球周麻醉与单纯表面麻醉下小梁切除术对新生血管性青光眼的麻醉效果与安全性相

当,球周麻醉更能降低眼压,调节机体血管生成促进/抑制因子平衡,缩短新生血管消退时间。

参考文献

- [1] Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1):86-93.
- [2] 徐楠. 球周麻醉与单纯表面麻醉在小梁切除术中的应用比较[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(1):23-25+52.
- [3] 郭玉强,张清生,魏琳,等. 高眼压下球筋膜囊下麻醉联合表面麻醉复合式小梁切除术治疗急性闭角型青光眼并发的预防及处理[J]. *临床医学*, 2017, 37(2):61-63.
- [4] Bürger S, Meng J, Zwanzig A, et al. Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Receptors Are Involved in Survival of Retinal Neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):369-374.
- [5] Miao H, Hou X, Hwang DK, et al. Vascular Endothelial Growth Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, and Pigment Epithelium-Derived Factor Expression in the Neovascular Iris in Retinal Diseases[J]. *J Ophthalmol*, 2018, 11(8):802-812.
- [6] Dumbrăveanu L, Cușnir V, Bobescu D. A review of neovascular glaucoma. Etiopathogenesis and treatment [J]. *Rom J Ophthalmol*, 2021, 65(4):315-329.
- [7] 刘文林,陈翠芳,陆冬凌,等. 视觉模拟评分联合C-反应蛋白评估扁桃体周围脓肿术后的临床价值[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(10):794-796.
- [8] 方华,李杭珠,羊燕华,等. 表面麻醉和球周麻醉在硬核白内障超声乳化手术中效果对比[J]. *浙江创伤外科*, 2019, 24(1):201-202.
- [9] Stepp MA, Menko AS. Immune responses to injury and their links to eye disease[J]. *Transl Res*, 2021, 236(6):52-71.
- [10] Ulhaq ZS, Soraya GV, Budu, et al. The role of IL-6-174 G/C polymorphism and intraocular IL-6 levels in the pathogenesis of ocular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):17453..
- [11] 宋华. 青光眼合并糖尿病视网膜病变患者房水中EPO,IL-6, TNF- α 测定的临床意义[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(17):2003-2004.
- [12] 李忠庆,张凤禄. 血清PEDF和FGF19及 β -EP诊断原发性青光眼及评估严重程度的应用价值[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(9):1593-1596.
- [13] 卫钦锋. 高海拔地区新生血管性青光眼不同治疗方式的疗效及对房水中PEDF、VEGF水平的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(2):286-289.
- [14] Simha A, Aziz K, Braganza A, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 2(2):CD007920.
- [15] Zheng M, Zheng Y, Gao M, et al. Expression and clinical value of lncRNA MALAT1 and lncRNA ANRIL in glaucoma patients[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):1329-1335.
- [16] 朱红娜,苏安乐,王佳慧. 巩膜隧道切口小梁切除术对急性闭角型青光眼患者凝血功能及PEDF、VEGF水平的影响[J]. *贵州医药*, 2022, 46(7):1068-1069.

血清 25-羟维生素 D 和免疫球蛋白水平与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性

余必信* 龚成林 何平

[摘要] **目的** 探讨血清 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 和免疫球蛋白水平与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性。**方法** 选取安庆市立医院儿科 2019 年 3 月至 2020 年 2 月收治的 50 例肺炎患儿作为研究对象,根据病情严重程度将观察组婴幼儿分为普通肺炎组($n=29$)和重症肺炎组($n=21$),另选取同期住院的 40 例非感染性疾病患儿作为对照组。采用电化学发光法检测 25-(OH)D,采用透射比浊法检测血清 IgA、IgG。比较对照组、普通肺炎组和重症肺炎组的 25-(OH)D、免疫球蛋白 IgA、IgG 水平,并采用 Pearson 法分析 25-(OH)D、IgA、IgG 与婴幼儿肺炎的发生以及病情的相关性;采用 Logistic 回归分析分析婴幼儿肺炎的发生及病情的独立影响因素,采用受试者工作(ROC)曲线分析 25-(OH)D、IgA、IgG 对婴幼儿肺炎的诊断价值。**结果** 普通肺炎组和重症肺炎组患儿的 25-(OH)D、IgA、IgG 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($F=89.411$ 、 15.080 、 8.737 , $P<0.05$)。25-(OH)D、IgA、IgG 水平与婴幼儿肺炎的发生及病情呈负相关($r=-0.679$ 、 -0.712 、 -0.702 , $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,25-(OH)D ≤ 20 ng/mL、IgA ≤ 0.61 g/L、IgG ≤ 5.74 g/L 为婴幼儿肺炎病情的独立危险因素($P<0.05$)。25-(OH)D、IgA、IgG 以及联合检测诊断婴幼儿肺炎的发生及病情的曲线下面积(AUC)为 0.803、0.800、0.811、0.909。**结论** 25-(OH)D、IgA、IgG 水平与婴幼儿肺炎的发生及病情具有一定的相关性,且两者联合诊断婴幼儿肺炎的发生及病情具有较高的临床应用价值,值得临床参考。

[关键词] 血清 25-羟维生素 D; 免疫球蛋白; 婴幼儿肺炎; 病情

Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulin levels and the occurrence and illness of infant pneumonia

YU Bixin*, GONG Chenglin, HE Ping

(Department of Pediatrics, Anqing Municipal Hospital of Anhui Province, Anqing, Anhui, China, 246001)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] and immunoglobulin levels and the occurrence and condition of pneumonia in infants and young children. **Methods** A total of 50 children with pneumonia admitted to the Department of Pediatrics, Anqing Municipal Hospital from March 2019 to February 2020 were selected as the research objects. According to the severity of the disease, the infants in the observation group were divided into the common pneumonia group ($n=29$) and the severe pneumonia group ($n=21$), and 40 children with non infectious diseases hospitalized at the same time were selected as the control group. The levels of 25-(OH)D, immunoglobulin IgA and IgG in the control group, the common pneumonia group and the severe pneumonia group were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between 25-(OH)D, IgA and IgG and the occurrence and condition of infant pneumonia. Logistic regression analysis was used to analyze the occurrence and independent influencing factors of infantile pneumonia. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of 25-(OH)D, IgA and IgG in infantile pneumonia. **Results** The levels of 25-(OH)D, IgA and IgG in the common pneumonia group and the severe pneumonia group were significantly lower than those in the control group ($P<$

项目基金:安庆市科技局项目(2018Z2015)

作者单位:安徽省安庆市立医院儿科,安徽,安庆 246001

*通信作者:余必信, E-mail: ybx0308@163.com

0.05). The levels of 25- (OH) D, IgA and IgG were negatively correlated with the occurrence and condition of pneumonia in infants and young children ($r=-0.679, -0.712, -0.702, P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that 25- (OH) D ≤ 20 ng/mL, IgA ≤ 0.61 g/L, IgG ≤ 5.74 g/L were independent risk factors for pneumonia in infants and young children ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of 25- (OH) D, IgA, IgG and combined detection in the diagnosis of pneumonia in infants and young children were 0.803, 0.800, 0.811, and 0.909. **Conclusion** The levels of 25- (OH) D, IgA and IgG have a certain correlation with the occurrence and condition of infantile pneumonia. The combination of 25- (OH) D, IgA and IgG has high clinical application value in the diagnosis of infantile pneumonia, which is worthy of clinical reference.

[KEY WORDS] Serum 25-hydroxyvitamin D; Immunoglobulin; Infant pneumonia; The illness

肺炎作为婴幼儿常见的感染性疾病,是指由于不同的病原体或其他因素导致的肺部炎症,婴幼儿肺炎发病率高的主要原因是婴幼儿的免疫力较低,且婴幼儿在发育阶段的代谢能力较为旺盛,较其他年龄段的患者发生感染的可能性更高^[1]。其临床主要表现为发热、咳嗽、呼吸困难以及气促等,若不及时加以控制,极易引发一系列并发症,威胁婴幼儿患者的生命^[2]。因此,如何快速进行疾病诊断以及疾病严重程度评估成为临床治疗的关键。血清 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 是维生素 D 在体内的主要存在形式,发现它还参与脂质代谢的过程,有研究表明,25-(OH)D 缺乏率与患儿肺炎的发生以及严重程度具有一定的相关性^[3]。婴幼儿发生肺炎的主要原因之一为免疫功能的紊乱,而免疫球蛋白作为参与患儿机体免疫应答的主要活性物质,能够激活补体,清除病原体并维持机体内环境的稳定,与社区获得性支原体肺炎患儿的疾病严重程度密切相关^[4]。本研究通过探讨血清 25-羟维生素 D [25-(OH)D] 和免疫球蛋白 (IgA、IgG) 水平与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性,以期临床提供诊疗依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安庆市立医院儿科 2019 年 3 月至 2020 年 2 月收治的 50 例肺炎患儿作为研究对象,根据《诸福棠实用儿科学》^[5]按照病情严重程度将 50 例肺炎患儿分为普通肺炎组 ($n=29$) 和重症肺炎组 ($n=21$),另选取同期住院的 40 例非感染性疾病患儿作为对照组。三组患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

纳入标准:①符合《中国肺炎支气管呼吸道感染实验室诊断中国专家共识》^[6]关于婴幼儿肺炎的相关诊断标准;②入院前 7 d 未接受过相关治疗;

表 1 三组患者一般资料 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

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

| 组别 | n | 性别 | | 年龄 (月) | 体质量指数 (kg/m ²) |
|--------------|----|-----------|-----------|------------------|----------------------------|
| | | 男 | 女 | | |
| 对照组 | 40 | 21(52.50) | 19(47.80) | 20.12 \pm 8.71 | 17.53 \pm 0.56 |
| 普通肺炎组 | 29 | 14(48.28) | 15(51.72) | 21.61 \pm 8.74 | 17.33 \pm 0.57 |
| 重症肺炎组 | 21 | 12(57.14) | 9(42.86) | 22.34 \pm 8.65 | 17.49 \pm 0.74 |
| t/χ^2 值 | | 0.386 | | 0.516 | 0.948 |
| P 值 | | 0.825 | | 0.599 | 0.391 |

③首次发病;④近 3 个月未服用糖皮质激素;⑤年龄 0~3 岁。排除标准:①合并其他感染性疾病;②合并免疫功能缺陷;③合并感知功能障碍;④无法全程参与本研究。患儿监护人均签署知情同意书,本实验经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用医院信息系统收集患儿居住地、喂养方式、分娩孕周、先天性心脏病史、是否有免疫缺陷等信息。

1.2.2 25-(OH)D 及 IgA、IgG 指标检测

采集受试对象清晨空腹外周静脉血 2 mL,注入普通干燥试管内,以 3 000 rpm 离心 10 min,取上层血清置于-80℃冰箱内待检。采用电化学发光法检测 25-(OH)D,检测仪器为罗氏化学发光分析仪(厂商:罗氏公司,型号:cobas E602 型)及其配套试剂盒^[7]。采用透射比浊法检测血清 IgA、IgG,检测仪器为罗氏全自动生化分析仪(厂商:罗氏公司,型号:cobas c701 型)及其配套试剂^[8]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,采用 t 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析婴幼儿肺炎发生及病情的独立影响因素,并采用受试者工作(ROC)曲线分析 25-(OH)D、IgA、IgG 对婴幼儿肺炎病情的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿 25-(OH)D、IgA、IgG 水平的比较

普通肺炎组和重症肺炎组的 25-(OH)D、IgA、IgG 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);且重症肺炎组的 25-(OH)D、IgA、IgG 水

平低于普通肺炎组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 25-(OH)D、IgA、IgG 与婴幼儿肺炎的发生及病情的相关性

经 Pearson 相关性分析,25-(OH)D、IgA、IgG 水平与婴幼儿肺炎的发生及病情呈显著负相关 ($r=-0.679, -0.712, -0.702, P<0.05$)。

表 2 三组患儿 25-(OH)D、IgA、IgG 水平的比较 [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

Table 2 Comparison of 25-(OH) D and IgA、IgG levels in 3groups [$n(\%)$, ($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | | 对照组($n=40$) | 普通肺炎组($n=29$) | 重症肺炎组($n=21$) | F/χ^2 值 | P 值 |
|-----------------|------|---------------|-------------------------|--------------------------|--------------|--------|
| 居住地 | 城镇 | 32(80.00) | 22(75.86) | 16(76.19) | 0.207 | 0.902 |
| | 农村 | 8(20.00) | 7(24.14) | 5(23.81) | | |
| 喂养方式 | 母乳喂养 | 21(52.50) | 12(41.38) | 8(38.10) | 1.624 | 0.804 |
| | 奶粉喂养 | 8(20.00) | 6(20.69) | 5(23.80) | | |
| | 混合喂养 | 11(27.50) | 11(37.93) | 8(38.10) | | |
| 分娩孕周(周) | | 37.49±2.87 | 37.90±2.91 ^a | 37.35±2.85 ^{ab} | 0.265 | 0.768 |
| 25-(OH)D(ng/mL) | | 35.49±8.19 | 21.36±6.47 ^a | 12.39±6.71 ^{ab} | 75.134 | <0.001 |
| IgA(g/L) | | 0.96±0.31 | 0.75±0.22 ^a | 0.59±0.19 ^{ab} | 10.895 | <0.001 |
| IgG(g/L) | | 6.94±1.46 | 6.15±1.52 ^a | 5.20±2.13 ^{ab} | 7.733 | 0.001 |

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与普通肺炎组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 影响婴幼儿肺炎发生及病情的多因素 Logistic 回归分析

以婴幼儿肺炎的发生以及病情作为因变量(无肺炎=0,普通肺炎=1,重症肺炎=2),以 25-(OH)D (>20 ng/mL=0, ≤ 20 ng/mL=1)、IgA (>0.61 g/L=0, ≤ 0.61 g/L=1)、IgG (>5.74 g/L=0, ≤ 5.74 g/L=1) 水平作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,先天性心脏病史、免疫缺陷、25-(OH)D ≤ 20 ng/mL、IgA ≤ 0.61 g/L、IgG ≤ 5.74 g/L 为婴幼儿肺炎病情的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响婴幼儿肺炎病情的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multifactor Logistic Regression Analysis on the Influence of Infant Pneumonia

| 指标 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | OR 值 | 95% CI | P 值 |
|----------|-----------|-------|--------|-------|--------------|-------|
| 25-(OH)D | 2.248 | 0.879 | 6.541 | 9.469 | 1.691~53.029 | 0.011 |
| IgA | 1.397 | 0.486 | 8.263 | 4.043 | 1.560~10.481 | 0.004 |
| IgG | 1.432 | 0.631 | 5.150 | 4.187 | 1.216~14.422 | 0.023 |

2.4 25-(OH)D、IgA、IgG 单独和联合检测诊断婴幼儿肺炎的发生及病情的价值

绘制 25-(OH)D、IgA、IgG 对诊断婴幼儿肺炎病情的 ROC 曲线,ROC 曲线显示 25-(OH)D、IgA、IgG 以及联合检测诊断婴幼儿肺炎病情对应的 AUC 为 0.803、0.800、0.811、0.909,其对应的约登系数为 0.545、0.494、0.522、0.628。联合检测的价值

高于单独检测对婴幼儿肺炎病情的诊断价值。见表 4、图 1。

表 4 25-(OH)D、IgA、IgG 对婴幼儿肺炎病情的诊断价值

Table 4 Diagnostic Value of 25-(OH) D and IgA、IgG in Infant Pneumonia

| 指标 | 临界值 | 约登指数 | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | AUC | 95% CI |
|------------------|-------|-------|---------|---------|-------|-------------|
| 25-(OH)D (ng/mL) | 19.42 | 0.545 | 85.21 | 69.31 | 0.803 | 0.738~0.869 |
| IgA (g/L) | 0.80 | 0.494 | 66.43 | 82.97 | 0.800 | 0.744~0.860 |
| IgG (g/L) | 6.23 | 0.522 | 68.84 | 83.39 | 0.811 | 0.751~0.892 |
| 联合检测 | | 0.628 | 92.66 | 70.14 | 0.909 | 0.837~0.938 |

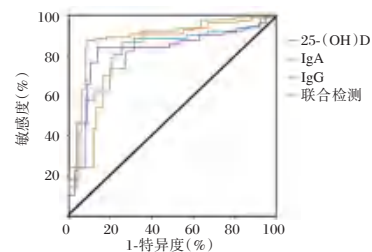


图 1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

肺炎作为婴幼儿人群中常见的感染性疾病,由于婴幼儿群体的呼吸器官尚未发育成熟,对肺炎的抵抗能力较弱,若确诊不及时或确诊后为立刻采取有效治疗,容易诱发各种并发症,如心力衰

竭、呼吸衰竭、败血症等,影响患儿的预后,是婴幼儿死亡的重要原因之一^[9]。婴幼儿肺炎的主要致病因素是感染后的细胞因子风暴引起全身炎症反应和机体免疫紊乱^[10]。

25-(OH)D是一种新型的神经内分泌免疫调节激素,是维生素D的生物活性代谢产物,能够调控机体的气道炎症以及免疫应答等方面。其一,25-(OH)D能够促进外周血中的单核细胞向巨噬细胞的转化,使得机体的免疫功能增强,同时还能够与免疫细胞表面的维生素D受体结合,调控气道炎症以及免疫应答等;其二,25-(OH)D能够促进机体产生各种诊断细菌以及病毒的抗菌肽、组织蛋白酶等,有利于呼吸道感染疾病的防控^[11-12]。本实验结果显示,25-(OH)D与婴幼儿肺炎的发生以及病情呈负相关,且为婴幼儿肺炎病情的独立危险因素。考虑可能原因为,由于婴幼儿的户外活动少、日常生活摄入的维生素D含量不足,导致其成为维生素D缺乏的主要人群,破坏其自身的免疫调控过程。且缺乏维生素D极易导致患儿体内的炎症因子积聚,引发炎症反应,导致肺部组织的损伤,从而引发肺炎。

免疫球蛋白IgA、IgG是反映免疫功能的重要指标。其中IgA能够分为血清型以及分泌型,病原菌定植以及感染的风险会增加。IgG的作用是能够中和游离病毒并且调节吞噬细胞的功能,修复炎症损伤,IgA、IgG表达水平降低说明机体的免疫功能减弱^[13-14]。本研究结果显示,普通肺炎组和重症肺炎组的IgA、IgG水平均低于对照组,且重症肺炎组的IgA、IgG水平低于普通肺炎组,IgA、IgG与婴幼儿肺炎的发生以及病情呈负相关,且为婴幼儿肺炎病情的独立危险因素。考虑可能原因为,IgA抗体的缺乏使得机体的抵抗力下降,增加了病原菌侵袭呼吸道的风险,诱发机体感染,同时IgG的低表达会假若吞噬细胞的作用,降低机体的免疫功能,也会提高机体感染的风险。房倩^[15]的研究结果显示肺炎支原体肺炎患儿的血清IgA、IgG的水平会出现异常表达的情况,且与病情程度以及病情分期呈负相关,与本研究结果一致。

此外,本研究采用ROC曲线对25-(OH)D、IgA、IgG诊断婴幼儿肺炎病情的价值进行评估,结发现,其诊断PI的ROC曲线的AUC为0.909,高于三者单独检测的预测价值。

综上所述,25-(OH)D、IgA、IgG与婴幼儿肺炎病情具有一定的关系,且25-(OH)D、IgA、IgG联合检测对婴幼儿肺炎病情具有较高的诊断价值,可以为临床诊断婴幼儿肺炎发生以及病情提供参考。

参考文献

- [1] 占达丽,李敏,王文慧,等.2017-2020年海南省4 132例儿童肺炎病例病原菌检测结果分析[J].华南预防医学,2022,48(5):627-629.
- [2] 吉美多布杰.吸痰在婴幼儿肺炎中的临床疗效分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(38):36.
- [3] 王姗姗,单子鸿,马莉娟,等.血清25-羟维生素D水平与婴幼儿社区获得性肺炎的发生及严重程度的相关性研究[J].中华全科医学,2021,19(3):421-424.
- [4] 卢霞,徐志刚,金晓燕,等.社区获得性支原体肺炎患儿血清免疫球蛋白白介素-6可溶性白介素-6受体及血沉的变化与病情的关系[J].中国妇幼保健,2022,37(16):3006-3009.
- [5] 姚丛月,石祥奎,李华,等.血清维生素D水平与婴幼儿社区获得性肺炎严重程度及免疫功能的相关性研究[J].中国妇幼保健研究,2017,28(01):26-28.
- [6] 陈志敏,尚云晓,赵顺英,等.儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1308.
- [7] 吴秦超,金波,张显敏.HSP伴MP感染患儿呼吸道菌群多样性与25(OH)D、IL-6、IgM的相关性[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(09):1632-1635.
- [8] 余悠悠,罗婷,潘秀军.血清过敏原特异性免疫球蛋白IgE检测在喘息患儿中的临床价值[J].中国实验诊断学,2019,23(12):2077-2080.
- [9] Hamilton JL, Evans SG, Bakshi M. Management of Fever in Infants and Young Children [J]. Am Fam Physician, 2020, 101(12): 721-729.
- [10] 王吉胜,吴立存,吴慧,等.雾化吸入乙酰半胱氨酸联合布地奈德治疗婴幼儿肺炎临床疗效观察[J].中华全科医学,2021,19(9):1518-1521.
- [11] 胡玉玲,高永伟,王栋梅,等.维生素D辅助治疗对感染性腹泻患儿血清25(OH)D₃与血清因子的影响[J].海南医学,2022,33(4):479-482.
- [12] 张明,邱蕾,贺玉霜,等.潍坊地区5132例6岁以下儿童维生素D水平调查及相关危险因素分析[J].中华全科医学,2020,18(5):779-782.
- [13] Shinkura R. Therapeutic immunoglobulin A antibody for dysbiosis-related diseases[J]. Int Immunol, 2021, 33(12): 787-790.
- [14] Tian X, Bai Z, Cao Y, et al. Evaluation of Clinical and Immune Responses in Recovered Children with Mild COVID-19 [J]. Viruses, 2022, 14(1): 85.
- [15] 房倩.肺炎支原体肺炎患儿血清IgA、IgG、IgM水平及其临床意义[J].临床医学,2021,41(11):51-52.

血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平与断指再植术后感染的关系

蔡红^{1*} 孙建新¹ 庞德华¹ 徐静² 杨江波³

[摘要] **目的** 研究血清肿瘤坏死因子(TNF- α)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平与断指再植术后感染的关系。**方法** 选择2019年3月至2021年3月于秦皇岛市第二医院实施断指再植术治疗的84例患者,统计感染情况将受试者分为感染组和未感染组,对比两组及感染组中急性期与恢复期血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平,分析影响断指再植术后感染的相关因素。**结果** 经过统计随访资料,本次研究中9例患者出现感染(感染组),感染率为10.71%,其中75例未发生感染(未感染组),占比89.29%。感染组血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平高于未感染组,差异有统计学意义($t=19.067, 23.481, 50.233, P<0.05$)。急性期患者血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 高于恢复期,差异有统计学意义($t=10.266, 8.465, 8.346, P<0.05$)。经非条件多因素 logistic 回归模型分析得,受伤至手术时间、断指端污染严重、血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 为影响断指再植术感染的独立危险因素($\chi^2/t=5.019, 5.040, 19.067, 23.481, 50.233, P<0.05$)。**结论** 血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平影响断指再植术感染的相关危险因素,通过检测三者水平可评估病情进展情况、降低术后感染率。

[关键词] 肿瘤坏死因子; 基质细胞衍生因子; 血管内皮生长因子; 断指再植术; 感染

Relationship between serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF and infection after replantation of severed finger

CAI Hong^{1*}, SUN Jianxin¹, PANG Dehua¹, XU Jing², YANG Jiangbo³

(1. Department of Hand and Foot Surgery, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 3. Department of General Surgery, Qinhuangdao Second Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the relationship between the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and stromal cell derived factor 1 (SDF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and infection after replantation of severed finger. **Methods** A total of 84 patients who underwent severed finger replantation in Qinhuangdao Second Hospital from March 2019 to March 2021 were selected. The infection status was counted and the subjects were divided into infection group and non-infection group. The serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF were compared between the two groups and the infection group in the acute phase and recovery phase, and the related factors affecting infection after replantation of amputated fingers were analyzed. **Results** According to statistical follow-up data, 9 patients in this study developed infection (infection group), and the infection rate was 10.71%, and 75 patients did not develop infection (non-infection group), accounting for 89.29%. The serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF in the infection group were higher than those in the non-infection group, and the difference was statistically significant ($t=19.067, 23.481,$

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(2014401A094)

作者单位:1. 秦皇岛市第二医院手足外科,河北,秦皇岛 066000

2. 秦皇岛市第二医院妇产科,河北,秦皇岛 066000

3. 秦皇岛市第二医院普外科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:蔡红, E-mail:ch13315388773@163.com

50.233, $P < 0.05$). The serum TNF- α , SDF-1 and VEGF in acute stage were higher than those in recovery stage, and the difference was statistically significant ($t = 10.266, 8.465, 8.346, P < 0.05$). Non-conditional multivariate logistic regression analysis showed that the time from injury to operation, severe contamination of severed finger end, serum TNF- α , SDF-1 and VEGF were independent risk factors for infection of severed finger replantation ($\chi^2/t = 5.019, 5.040, 19.067, 23.481, 50.233, P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF affect the risk factors of infection in replantation of severed finger, and the detection of the three levels can evaluate the progress of the disease and reduce the postoperative infection rate.

[KEY WORDS] Tumor necrosis factor; Stromal cell-derived factor; Vascular endothelial growth factor; Replantation of severed finger; Infection

断指再植术能够将完全或不完全断离手指的血管进行重新吻合,再通过骨、神经、肌腱及皮肤进行修复,重新改善植指功能的精细手术^[1]。据相关资料显示,由于断指损伤原因较为复杂多样,伤口创面易遭受污染,其成功的关键在于血管是否重建以及术后是否发生感染^[2]。由于常规指标无法反映感染和创伤恢复的状况,加大了术后感染诊断的难度,因此,需探求具有特异性的生物学因子对断指再植术后感染进行相关诊断^[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是内皮细胞特异性促有丝分裂原,具有促进内皮细胞增殖、增加微血管通透性、诱导血管生成等多种功效^[4]。基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor, SDF-1)是一种骨髓基质细胞产生的趋化因子,在血液肿瘤细胞的增殖、迁移等方面十分重要^[5]。肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α , TNF- α)是由单核巨噬细胞分泌的炎性因子,能够抑制细菌生长,调节免疫系统作用,可对炎症介质表达及氧自由基产生影响^[6]。本文旨在探讨上述三种因子水平与断指再植术后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年3月至2021年3月于秦皇岛市第二医院实施断指再植术治疗的84例患者。其中男57例,女27例,平均年龄为(31.24 \pm 2.17)岁;体重指数(BMI)平均为(23.64 \pm 3.52)kg/m²;其中机械伤20例,刀伤22例,砸伤15例,交通伤14例,电锯伤13例。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①符合手术指征者;②临床资料完整者;③神志清醒、沟通无障碍者;④有明显外伤者。排除标准:①凝血功能异常者;②伴有恶性肿瘤者;③肝肾功能异常者;④合并其他感染性疾病。

1.2 方法

所有研究对象晨起抽取空腹外周静脉血8 mL,均经离心处理(3 000 r/min,半径8 cm,10 min)后收集上层血清,置于-70℃的冰箱中待检。TNF- α 、SDF-1及VEGF水平检测均采用酶联免疫吸附法,试剂盒均购自上海博迈生物有限公司,严格按照使用说明书进行检测。

1.3 观察指标

①统计感染情况,当血常规项目中的白细胞计数($>10.0 \times 10^9$)、中性粒细胞计数($>7.0 \times 10^9$)以及中性粒细胞百分比($>70\%$),均有不同程度的升高则统称感染^[7],据此将受试者分为感染组和非感染组。②对比感染组及未感染组血清TNF- α 、SDF-1及VEGF水平。③比较感染组中急性期与恢复期血清TNF- α 、SDF-1及VEGF水平,其中术后感染部位有明显红肿热痛或高烧症状,且白细胞计数、中性粒细胞计数以及中性粒百分比大幅度上升则为急性期,反之则为恢复期^[8]。④分析影响手术后感染的单、多因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,两两间使用 t 检验;计数数据采用 $n(\%)$ 表示,并采用 χ^2 检验;采用多元Logistic回归分析影响断指再植术后感染的独立危险因素,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 感染情况

本次研究中9例患者出现感染(感染组),感染率为10.71%,其中75例未发生感染(未感染组),占比89.29%。

2.2 感染组及未感染组血清TNF- α 、SDF-1及VEGF水平比较

感染组血清TNF- α 、SDF-1及VEGF水平高于未感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 感染组及未感染组血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{ng/L}]$

Table 1 Comparison of serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF between infected group and uninfected group $[(\bar{x}\pm s), \text{ng/L}]$

| 组别 | n | VEGF | SDF-1 | TNF- α |
|------|----|--------------------|-----------------|--------------------|
| 未感染组 | 75 | 94.35 \pm 9.45 | 2.76 \pm 0.17 | 75.48 \pm 4.85 |
| 感染组 | 9 | 268.36 \pm 12.74 | 4.39 \pm 0.36 | 119.26 \pm 14.72 |
| t 值 | | 50.233 | 23.481 | 19.067 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 感染组中急性期与恢复期血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平比较

经过统计随访资料,感染者中,6例患者处于急性期,3例患者处于恢复期。急性期患者血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 高于恢复期者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 感染组急性期与恢复期血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平比较 $[(\bar{x}\pm s), \text{ng/L}]$

Table 2 Comparison of serum levels of TNF- α , SDF-1 and VEGF in acute and recovery stages of infection group $[(\bar{x}\pm s), \text{ng/L}]$

| 组别 | n | VEGF | SDF-1 | TNF- α |
|-----|---|--------------------|-----------------|-------------------|
| 急性期 | 6 | 352.82 \pm 16.87 | 4.92 \pm 0.85 | 137.52 \pm 5.98 |
| 恢复期 | 3 | 99.45 \pm 9.63 | 3.33 \pm 0.25 | 82.75 \pm 3.95 |
| t 值 | | 21.221 | 3.077 | 38.667 |
| P 值 | | <0.001 | 0.018 | <0.001 |

2.4 血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平与断指再植术患者术后感染的因素分析

单因素分析结果显示,性别、年龄、BMI、合并高血压、术中出血量等非影响断指再植术后感染的因素($P>0.05$),受伤至手术时间、断指端污染严重、血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 为影响断指再植术后感染的单因素($P<0.05$)。见表3。进一步经非条件多因素 logistic 回归模型分析得,受伤至手术时间、断指端污染严重、血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 为影响断指再植术后感染的独立危险因素($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

断指再植术每年的手术成功率具有上升趋势,但由于断指属于开放性损伤,伤口通常与外界接触,当与外界较为复杂的病源接触时,污染程度会大大提高,一旦在术前清创不彻底,往往会影响患者预后效果^[9-10]。据相关研究显示,断指再植术的

表3 血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平与断指再植术患者术后感染的单因素分析 $[n(\%), (\bar{x}\pm s)]$

Table 3 Univariate analysis of serum TNF- α , SDF-1 and VEGF levels and postoperative infection in patients with finger replantation $[n(\%), (\bar{x}\pm s)]$

| 因素 | 感染组 (n=9) | 未感染组 (n=75) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------|--------------------|------------------|--------------|--------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 6(66.67) | 51(68.00) | | |
| 女 | 3(33.33) | 24(32.00) | 0.007 | 0.935 |
| 年龄(岁) | 31.24 \pm 2.17 | 31.42 \pm 2.19 | 0.233 | 0.816 |
| BMI(kg/m ²) | 23.64 \pm 3.52 | 24.12 \pm 3.11 | 0.432 | 0.667 |
| 合并糖尿病 | | | | |
| 是 | 7(77.78) | 49(65.33) | | |
| 否 | 2(2.22) | 26(34.67) | 0.560 | 0.454 |
| 合并高血压 | | | | |
| 是 | 8(88.89) | 53(70.67) | | |
| 否 | 1(11.11) | 22(29.33) | 1.342 | 0.247 |
| 受伤至手术时间(h) | | | | |
| ≥ 6 | 5(55.56) | 16(21.33) | | |
| < 6 | 4(44.44) | 59(78.67) | 5.019 | <0.001 |
| 术中出血量(mL) | | | | |
| ≥ 100 | 6(66.67) | 37(49.33) | | |
| < 100 | 3(33.33) | 38(50.67) | 0.966 | 0.326 |
| 断指端污染严重 | | | | |
| 是 | 6(66.67) | 22(29.33) | | |
| 否 | 3(33.33) | 53(70.67) | 5.040 | <0.001 |
| TNF- α | 268.36 \pm 12.74 | 75.48 \pm 4.85 | 50.233 | <0.001 |
| SDF-1 | 4.39 \pm 0.36 | 2.76 \pm 0.17 | 23.481 | <0.001 |
| VEGF | 119.26 \pm 14.72 | 94.35 \pm 9.45 | 19.067 | <0.001 |

表4 血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平与断指再植术患者术后感染的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of serum TNF- α , SDF-1 and VEGF levels and postoperative infection in patients with finger replantation

| 因素 | 回归系数 | 标准误 | wald χ^2 值 | OR(95% CI) 值 | P 值 |
|---------------|-------|-------|-----------------|--------------------|--------|
| 受伤至手术时间 | 0.651 | 0.231 | 6.572 | 3.923(2.452~5.491) | <0.001 |
| 断指端污染严重 | 0.674 | 0.367 | 8.943 | 2.810(2.048~5.007) | <0.001 |
| TNF- α | 0.789 | 0.295 | 7.921 | 2.925(2.106~6.387) | <0.001 |
| SDF-1 | 0.746 | 0.264 | 7.398 | 2.763(2.677~7.626) | <0.001 |
| VEGF | 0.758 | 0.38 | 7.916 | 3.821(3.512~7.674) | <0.001 |

术后感染率可高达 11%,近年来,随着术后发生感染的几率逐渐下降,患者的术后再植成功率呈上升趋势^[11]。

据 Neves^[12]、方妍妍等^[13]研究证实,VEGF 是机体血管生成过程中重要的调控因子,对于内皮细胞具有特异性,可诱导血管生成、进一步增强血管的渗透性、促进内皮细胞生长及细胞迁移以及抑制细胞凋亡等。TNF- α 在机体出现损伤、感染以及炎症反应时,可以通过调节黏附因子的表达而促进中性粒细胞发挥抗感染作用,此外,还能促进 T 细胞产生各种炎性因子,使机体发生炎症反应。大量文献证实,TNF- α 和 VEGF 参与术后感染的整个炎症过程,两者在血清中的水平在一定程度

中反映了机体术后感染情况,当出现不同程度的增高趋势时,机体感染越为严重^[14-15]。本研究结果中,血清 TNF- α 和 VEGF 在断指再植术后感染中呈增高趋势,对于术后出现感染且处于急性期时,血清中的 VEGF 和 TNF- α 表现为不同程度的升高,推测 VEGF 和 TNF- α 均参与断指再植术后感染的炎症反应过程, TNF- α 在急性炎症的级联放大过程中发挥关键作用,而 VEGF 在炎症中发挥促进血管生成的关键作用,与上述众多文献基本一致。

VEGF 和 SDF-1 均能与 EPCs 表面的特异性受体相结合,且后者能强烈促进血管内皮的增殖分化,是作用强烈的趋化因子,在炎症反应中与中性粒细胞、淋巴细胞及巨噬细胞的趋化密切相关^[16-17]。此外,在病理情况下,基质细胞 SDF-1 会出现不同程度的上调。因此,可以推测血清 SDF-1 表达与断指再植术后感染存在联系,与刘仁德等^[18]研究相似。另一方面,本研究在术后感染预后分析中发现,受伤至手术时间、断指端污染严重、血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 是影响断指再植术后感染的相关危险因素,分析原因为以下几点:①在断指 6 h 内为清创的黄金时间,若伤口长时间暴露可被空气中的病原菌入侵繁殖,可造成二次感染,增加感染率。②对于严重污染的断指会增加清创难度,伤后大量污物残留,导致局部细菌侵入伤口内,可对机体恢复呈负面影响。③TNF- α 会造成局部组织出现血液供给中断和出血坏死,在诱导天然免疫机制杀菌的同时,不可避免会对感染部位的组织造成炎症损伤病理反应。④SDF-1 能够同时参与感染性疾病、炎症反应及造血细胞的调控,手术创伤所致应激反应刺激单核细胞及中性粒细胞释放,继而反馈性调节 SDF-1 生成,以调控组织修复过程。⑤VEGF 能够诱导已有血管再生,是新血管形成的关键因素。

综上所述,血清 TNF- α 、SDF-1 及 VEGF 水平影响断指再植术感染的相关危险因素,通过检测三者水平可评估病情进展情况、降低术后感染率。

参考文献

- [1] 华祖广,魏鹏,吴屹冰,等.断指再植术后那屈肝素钙局部注射的疗效及对凝血功能的影响[J].中华全科医学,2019,17(10):1678-1680+1784.
- [2] 高慧,白顺宁,丁俊杰,等.断指再植患者容积流率及皮肤血流量与寒冷耐受不良的关系[J].中国骨与关节杂志,2020,9(2):125-128.
- [3] 柯燕娜,温桂芬,姚君妍,等.新型冠状病毒肺炎防控期断指再植术的手术配合及护理管理[J].广东医学,2020,41(17):1746-1749.
- [4] 胡乃军,王海龙.胃腺癌组织中 MMP-11、MMP-12 和 VEGF-D 的表达及临床意义[J].陕西医学杂志,2019,48(5):554-556+560.
- [5] 梁梅兰,吴美景,王微,等.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清 VAP-1、MSP、SDF-1 水平与肺功能、炎症因子及生活质量的关系研究[J].现代生物医学进展,2021,21(16):3164-3169.
- [6] 谢中,杨标顺,钱亮.达芙通联合补佳乐对宫腔粘连术后患者 TNF- α 、VEGF、TGF- β 的影响及疗效观察[J].中国计划生育学杂志,2019,27(3):342-345.
- [7] 石红梅.影响血常规检验标准化操作的因素[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(32):212-213.
- [8] 陈汉文,孙立山,李民,等.断指再植术后感染的病原学特点及相关血清标记物的水平变化分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(17):3968-3971.
- [9] 陈木升,洪永昌,谢汉洪,等.尿激酶及肝素钠对提高断指再植成活率及促进血管新生的效果比较[J].临床骨科杂志,2019,22(2):199-202.
- [10] 程永松,徐鸿杰.股前外侧皮瓣在合并软组织及血管缺损断指再植术中的疗效[J].中国药物与临床,2019,19(17):2946-2948.
- [11] 何小义,邹学军,刘格.基于每搏输出量最大化的目标导向液体治疗在断指再植手术中的应用[J].实用医学杂志,2021,37(3):358-360.
- [12] Neves KB, Rios FJ, Jones R, et al. Microparticles from vascular endothelial growth factor pathway inhibitor-treated cancer patients mediate endothelial cell injury [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(5):978-988.
- [13] 方妍妍,刘健,万磊.新风胶囊含药血清通过抑制 VEGF/FA/SDF-1/CXCR4 通路缓解强直性脊柱炎患者血小板活化的机制[J].免疫学杂志,2019,35(8):691-696.
- [14] Li Y, Yuan L, Jiang S, et al. Interleukin-35 stimulates tumor necrosis factor- α activated osteoblasts differentiation through Wnt/ β -catenin signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75(105):8-10.
- [15] 汪涛,张岩.子宫内膜异位症保守手术后 GnRHa 联合戊酸雌二醇反向添加疗法的疗效及对血清 VEGF、CA125、IL-6、TNF- α 水平的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(2):283-285.
- [16] Sawada J, Perrot CY, Chen L, et al. High Endothelial Venules Accelerate Naive T Cell Recruitment by Tumor Necrosis Factor-Mediated R-Ras Upregulation [J]. Am J Pathol, 2021, 191(2):396-414.
- [17] 王芹,李立恒,王钟华,等.促红细胞生成素对大鼠磨牙牙髓血运重建术后 SDF-1 和 VEGF 表达水平及疼痛的影响[J].河北医学,2022,28(2):224-229.
- [18] 刘仁德,蔡广荣,罗斯敏,等.血清 CD64、VEGF、SDF-1 对监测开放性骨折术后感染的价值[J].中国矫形外科杂志,2020,28(14):1273-1277.

别嘌醇治疗对CKD合并高尿酸血症UA、eGFR及蛋白尿的影响

韩蕾* 白艳艳 温小军 齐颖

[摘要] **目的** 分析别嘌醇治疗慢性肾脏病(CKD)合并高尿酸血症临床疗效及对尿酸(UA)、肾小球滤过率(eGFR)及蛋白尿的影响。**方法** 选取2019年3月至2021年4月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的104例CKD合并高尿酸血症的患者作为本次研究对象,将其设为研究组($n=54$)和对照组($n=50$)。比较两组患者治疗后临床疗效、UA、eGFR及蛋白尿的水平以及炎症因子[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、不良反应。**结果** 研究组的总有效率(96.30%)显著高于对照组(84.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗12个月后研究组UA水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗6个月、治疗12个月后研究组eGFR高于对照组,蛋白尿低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者治疗后的CRP、TNF- α 、IL-6水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组的不良反应情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 采用别嘌醇对CKD合并高尿酸血症的患者进行治疗后,UA、eGFR及蛋白尿都得到明显改善,安全性高,临床疗效显著,值得推广应用。

[关键词] 别嘌醇;高尿酸血症;CKD;UA;eGFR;蛋白尿

Effects of allopurinol treatment on UA, eGFR and proteinuria in CKD complicated with hyperuricemia

HAN Lei*, BAI Yanyan, WEN Xiaojun, QI Ying

(Cadre General Department of Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical efficacy of allopurinol in the treatment of chronic kidney disease (CKD) complicated with hyperuricemia and its effects on uric acid (UA), glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria. **Methods** A total of 104 patients with CKD and hyperuricemia admitted to Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University from March 2019 to April 2021 were selected as the research subjects, and they were set as the research group ($n=54$) and the control group ($n=50$). The clinical curative effect, levels of UA, eGFR and proteinuria as well as inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6)] were compared between the two groups after treatment. **Results** The total effective rate of the study group (96.30%) was significantly higher than that of the control group (84.00%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The UA level of the study group was significantly lower than that of the control group after 12 months of treatment, the difference is statistically significant ($P<0.05$). The eGFR of the study group was higher than that of the control group after 6 months of treatment and 12 months of treatment, and the proteinuria in the study group was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of CRP, TNF- α and IL-6 in the study group after treatment were lower than those in the control group, and the difference was statistically

基金项目:北京市保健调研课题项目(京15-5号)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院干部综合科,北京,海淀100038

*通信作者:韩蕾, E-mail:hanlei2861@bjsjth.cn

significant ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** After allopurinol is used to treat patients with CKD complicated with hyperuricemia, UA, eGFR and proteinuria are all significantly improved, with high safety and significant clinical efficacy, which is worthy of popularization and application.

[KEY WORDS] Allopurinol; Hyperuricemia; CKD; UA; eGFR; Proteinuria

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)的肾脏损伤病史大于3个月,是由各种原因引起的慢性肾脏结构与功能障碍^[1]。有研究表明高尿酸血症是肾功能损伤的重要标志,其主要是由于肾小球的吸收和清除功能降低,使得尿酸大量积累而引起的^[2]。在正常嘌呤饮食的状态下,空腹血尿酸水平持续性增高会加重对肾功能的损伤,严重者还会导致心绞痛和心肌梗死等心血管事件的发生^[3]。因此,对于慢性肾脏病合并高尿酸血症的患者需要尽早对血尿酸进行积极有效的干预。近年来临床上对于CKD合并高尿酸血症患者多采用常规日常护理结合别嘌醇、非布司他等降尿酸药物进行治疗。有学者认为采用别嘌醇治疗可有效降低患者的血尿酸水平,提高肾小球的滤过率^[4]。现通过别嘌醇对慢性肾脏病合并高尿酸血症的患者进行治疗,观察其临床疗效和对尿酸(Uric Acid, UA)、肾小球滤过率(Glomerular Filtration rate, eGFR)及蛋白尿的影响,分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月至2021年4月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的104例CKD合并高尿酸血症患者的临床资料作为本次研究对象,将其设为研究组($n=54$)和对照组($n=50$)。研究组男28例,女26例,其中原发病:慢性肾小球肾炎21例、糖尿病肾病19例、高血压性肾损害10例、药物肾损害3例、多囊肾1例,年龄33~68岁,平均年龄(50.23 ± 1.56)岁,体温 $36.50^{\circ}\text{C}\sim 37.10^{\circ}\text{C}$,平均体温(36.58 ± 0.25) $^{\circ}\text{C}$;对照组男26例,女24例,其中原发病:慢性肾小球肾炎18例、糖尿病肾病20例、高血压性肾损害9例、药物肾损害2例、多囊肾1例,平均年龄(49.87 ± 1.89),平均体温(36.72 ± 0.15) $^{\circ}\text{C}$ 。两组性别、原发病、年龄、体温等比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过,受试者或家属已签署知情同意书。

纳入标准:①符合《中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识》中的诊断标准^[5];②在本院医治且临床资料齐全,无缺损或丢失;③无药物依赖史。排除标准:①既往对别嘌醇不耐受患者;②患有精神障碍,无法配合治疗者;③存在活动性感染和接受免疫抑制治疗者;④中途退出研究者。

1.2 方法

对照组:采用常规的CKD合并高尿酸血症治疗方式进行治疗。

研究组:在对照组的基础上加用别嘌醇缓释胶囊(生产厂家:黑龙江澳利达奈德制药有限公司;批准文号:国药准字H20041338;规格:0.25g)进行治疗,一次一粒,一天一次,连续不间断治疗12个月。在服药初期需密切关注患者情况,记录患者的血清尿酸水平和不良反应的发生情况。

所有患者在治疗期间均不能服用丙磺舒、苯溴马隆等影响血清尿酸水平的药物。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者治疗后的临床疗效^[6]比较

①显效:患者病情好转,血尿酸、蛋白尿等实验室指标都维持在正常范围内,无不良反应发生;②有效:患者病情有所缓解,血尿酸、蛋白尿等实验室指标水平下降,但未达到正常标准;③无效:患者病情无改善甚至加重,血尿酸、蛋白尿等实验室指标水平未降低。总有效率= $[(\text{显效}+\text{有效})/\text{总例数}]\times 100\%$ 。

1.3.2 两组患者UA、eGFR及蛋白尿的水平比较

所有患者于治疗前、治疗3、6及12个月后抽取静脉血液5mL,采用高速离心机(3000r/min,离心半径8cm)离心10min后分离血清,并将其置于 -70°C 冰箱中贮存以待检测,采用自动生化仪(日本日立公司,日立7020型)测定UA水平。所有患者于治疗前、治疗3、6及12个月后采用肾脏ECT,即发射单光子计算机断层扫描仪(贝斯达,BDH180)对eGFR进行检查。所有患者于治疗前、治疗3、6及12个月后留取24小时的尿液混合均匀,取大约

30 mL的尿液测量尿液中蛋白质的浓度,再用尿蛋白浓度值乘以样本尿液体积得出定量值。

1.3.3 两组患者治疗后的炎性因子水平比较

所有患者于治疗前、治疗12个月后采取清晨空腹静脉血5 mL,行离心(转速3 500 r/min, 15 min,离心半径10 cm),取上清液,使用酶联免疫吸附法测定C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)的水平。上述所有酶联免疫试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司,且所有操作均按照试剂盒说明书严格进行。

1.3.4 两组患者治疗后的不良反应比较

不良反应包括皮疹、发热、血肌酐水平升高。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,行t检验;计数资料通过n(%)表示,行 χ^2 检验;以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后临床疗效比较

研究组的总有效率为96.30%,显著高于对照组的总有效率84.00%,差异具有统计学意义(P<0.05)。见表1。

表1 两组治疗后临床疗效比较 [n(%)]

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

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 对照组 | 50 | 22(44.00) | 20(40.00) | 8(16.00) | 42(84.00) |
| 研究组 | 54 | 27(50.00) | 23(42.59) | 2(3.70) | 52(96.30) |
| χ^2 值 | | | | | 4.517 |
| P值 | | | | | 0.034 |

2.2 两组UA、eGFR及蛋白尿水平比较

治疗12个月后研究组UA水平明显低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗6个月、治疗

12个月后研究组eGFR高于对照组,治疗6个月、治疗12个月后研究组蛋白尿低于对照组(P<0.05),差异均有统计学意义。见表2。

表2 两组治疗前后UA、eGFR及蛋白尿水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of UA, eGFR and albuminuria levels before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 对照组 (n=50) | 研究组 (n=54) | t值 | P值 |
|--------------|--------------------------|--------------------------|-------|--------|
| UA(mg/dL) | | | | |
| 治疗前 | 8.77±1.45 | 8.87±1.44 | 0.353 | 0.725 |
| 治疗3个月后 | 8.42±1.24 ^a | 8.46±1.54 ^a | 0.145 | 0.885 |
| 治疗6个月后 | 8.13±1.56 ^a | 7.76±1.51 ^a | 1.229 | 0.222 |
| 治疗12个月后 | 7.59±1.52 ^a | 6.39±1.56 ^a | 3.968 | <0.001 |
| eGFR(mL/min) | | | | |
| 治疗前 | 43.61±13.09 | 43.06±14.22 | 0.205 | 0.838 |
| 治疗3个月后 | 47.21±11.47 ^a | 51.13±13.19 ^a | 1.612 | 0.110 |
| 治疗6个月后 | 51.56±13.31 ^a | 63.21±15.56 ^a | 4.087 | <0.001 |
| 治疗12个月后 | 70.01±20.21 ^a | 95.17±21.06 ^a | 6.206 | <0.001 |
| 蛋白尿(mg/24 h) | | | | |
| 治疗前 | 160.31±5.12 | 23.98±4.02 | 0.840 | 0.403 |
| 治疗3个月后 | 152.54±4.95 ^a | 151.43±3.14 ^a | 1.376 | 0.172 |
| 治疗6个月后 | 148.41±4.08 ^a | 142.45±4.24 ^a | 7.293 | <0.001 |
| 治疗12个月后 | 132.32±4.12 ^a | 128.55±3.92 ^a | 4.782 | <0.001 |

注:与治疗前相比,^aP<0.05。

2.3 两组治疗后炎性因子水平比较

治疗前两组患者的CRP、TNF- α 、IL-6水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后研究组患者的CRP、TNF- α 、IL-6水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

2.4 两组治疗后不良反应比较

两组患者治疗后的不良反应情况比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组治疗后不良反应比较 [n(%)]

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

| 组别 | n | 皮疹 | 发热 | 血肌酐水平升高 | 总发生率 |
|------------|----|---------|---------|---------|---------|
| 对照组 | 50 | 0(0.00) | 1(2.00) | 0(0.00) | 1(2.00) |
| 研究组 | 54 | 1(1.85) | 0(0.00) | 1(1.85) | 2(3.70) |
| χ^2 值 | | | | | 0.101 |
| P值 | | | | | 0.920 |

表3 两组治疗后炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n | CRP(mg/L) | | TNF- α (pg/mL) | | IL-6(pg/mL) | |
|-----|----|--------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|-------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗12个月后 | 治疗前 | 治疗12个月后 | 治疗前 | 治疗12个月后 |
| 对照组 | 50 | 149.52±12.35 | 151.09±18.35 | 0.80±0.23 | 0.87±0.16 | 24.87±3.75 | 24.69±4.35 |
| 研究组 | 54 | 148.31±11.46 | 112.16±13.18 ^a | 0.81±0.35 | 0.53±0.13 ^a | 23.98±4.02 | 13.11±2.01 ^a |
| t值 | | 0.518 | 12.339 | 0.171 | 11.837 | 1.165 | 17.196 |
| P值 | | 0.605 | 0.000 | 0.865 | 0.000 | 0.247 | 0.000 |

注:与同组治疗前相比较,^aP<0.05。

3 讨论

CKD合并高尿酸血症患者可采用药物治疗和非药物治疗。然而经临床实践发现,非药物治疗具有一定的局限性,因此临床多以药物治疗为主,其中别嘌醇最为常用^[7]。别嘌醇是一种抑制尿酸生成的药物,可通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性从而减少尿酸生成,达到降低血及尿中尿酸浓度、保护肾功能的作用^[8]。

本次实验发现研究组的临床总有效率明显高于对照组,原因可能是别嘌醇可降低血中尿酸浓度,减少尿酸盐在骨、关节及肾脏的沉积,抑制CKD疾病进展,该结果与既往研究一致^[9]。UA即尿酸,UA水平偏高是由人体内嘌呤代谢异常而引起,可导致关节红肿疼痛等症状;eGFR水平为肾小球的滤过率,是反映肾功能的重要指标,代表着肾功能的排毒能力,成年人的eGFR水平常维持在90~120 mL/min;蛋白尿过高和持续存在是导致CKD患者肾功能恶化的重要危险因素,正常值不超过150 mg/d^[10-12]。相关文献提出:UA、eGFR以及蛋白尿水平与CKD合并高尿酸血症息息相关,其中UA水平的持续升高是CKD发病的主要原因之一,而eGFR显著降低通常提示患者出现肾功能损伤,蛋白尿的出现则提示肾小球滤过膜或者肾小管可能受损^[13-14]。因此,临床常根据UA、eGFR以及蛋白尿水平对CKD患者疾病情况进行监测。本次研究显示,经治疗后,研究组UA及蛋白尿水平均显著降低,而eGFR水平显著升高,原因可能是别嘌醇为别嘌呤及其代谢产物,能抑制黄嘌呤氧化酶,阻止黄嘌呤代谢为尿酸,从而减少尿酸生成,在一定程度上提高eGFR、维持蛋白尿稳定,有助于缓解临床症状,从而起到延缓病情进展的作用。

CRP通过细胞因子介导由肝脏合成产生,可与CRP配体相结合,TNF- α 是一种作用于肿瘤细胞的因子,具有生物活性,两者可以用于评估机体是否存在炎症感染。IL-6在急性炎症反应中处于中心地位,可介导肝脏的急性期反应,具有出现早、敏感性高的特点,有助于临床了解感染性疾病的进展和对治疗的反应。近年来,国内有学者认为CRP、TNF- α 、IL-6等炎性因子表达异常时,可使肾脏有关内皮细胞产生功能性障碍,同时加快CKD合并高尿酸血症患者的病情恶化,进一步导致冠心病、心肌梗死等并发症的发生,影响患者预后^[15]。本次研究结果显

示:经治疗后,对照组CRP、TNF- α 、IL-6水平无明显变化,而研究组患者CRP、TNF- α 、IL-6水平均显著下降,且明显低于对照组治疗后。究其原因:由于高尿酸血症产生尿酸盐结晶及非尿酸盐结晶沉积,同时激活肾脏中局部肾素及血管紧张素系统,促进了细胞因子及炎性因子的分泌,而别嘌醇用于CKD合并高尿酸血症患者的治疗后,降低了UA水平,在增加肾脏排泄率的同时促进机体内过多的水分及炎性物质的排出,最终稳定患者的血压及炎性因子水平,避免炎症级联反应对患者肾功能造成进一步损害。本文针对别嘌醇治疗安全性进一步分析得,与常规治疗比,别嘌醇治疗未增加患者不良反应发生,具有一定安全性。

综上所述,采用别嘌醇对CKD合并高尿酸血症的患者进行治疗,UA、eGFR及蛋白尿都得到明显改善,安全性高,临床疗效显著,值得推广应用。

参考文献

- [1] 陆飞妃,安首臣,侯冠昕,等.非布司他与别嘌醇对高龄伴心血管疾病高尿酸血症患者有效性及安全性影响[J].临床军医杂志,2021,49(11):1197-1204.
- [2] 张昀,杨丹,储晓天,等.别嘌醇对慢性肾脏病患者治疗效益的评价[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2020,14(1):40-47.
- [3] 张琳,周迎生,魏娟娟,等.高尿酸血症患者降尿酸药物的应用及HLA-B*5801基因检测的合理性分析[J].中国医药,2020,15(6):886-889.
- [4] Kielstein JT, Pontremoli R, Burnier M. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection [J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(12):110-102.
- [5] 余学清,陈崑.中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J].中华肾脏病杂志,2017,33(6):463-469.
- [6] 张雄峰,李正胜,钟琴,等.慢性肾脏病合并高尿酸血症治疗的现状与挑战[J].中国全科医学,2019,22(17):2020-2024.
- [7] Hu AM, Brown JN. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(11):3287-3294.
- [8] 宋柳全,谭焕原,谢宝超,等.非布司他在慢性肾脏病合并高尿酸血症治疗中的应用价值分析[J].山东医药,2019,59(14):54-56.
- [9] 苏晓娟,李芳,宋颖,等.非布司他与别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症的疗效及安全性比较[J].临床内科杂志,2022,39(2):113-115.
- [10] Tikku A, Johnson DW, Badve SV. Recent evidence on the effect of urate-lowering treatment on the progression of kidney disease [J]. Curr Opin Nephrol Hy, 2021, 30(3):346-352.

(下转第325页)

超声心动图结合 cTnI、Myo 及 BNP 在急性心肌梗死诊断中的应用

姚民焯* 汪玲英 许涛

[摘要] **目的** 探讨超声心动图结合肌钙蛋白 I(cTnI)、脑利钠肽(BNP)及肌红蛋白(Myo)在急性心肌梗死(AMI)诊断中的应用价值。**方法** 选取黄山首康医院 2019 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 88 例 AMI 患者作为 AMI 组,另取同期在本院住院的心脏神经官能症患者 76 例作为对照组。比较两组 cTnI、Myo、BNP 水平及左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD);分析 cTnI、Myo 及 BNP 与 LVEF、LVEDD 的相关性,并绘制 ROC 曲线分析超声心动图联合 cTnI、Myo 及 BNP 检测诊断 AMI 的价值。**结果** AMI 组 cTnI、Myo 及 BNP 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AMI 组 LVEF 低于对照组,LVEDD 明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 cTnI、Myo 及 BNP 与 LVEF 呈负相关关系($r=-0.526$ 、 -0.567 、 -0.521 , $P<0.05$),与 LVEDD 呈正相关关系($r=0.624$ 、 0.583 、 0.564 , $P<0.05$)。ROC 曲线显示,四者联合(cTnI+Myo+BNP+超声心动图)联合检测诊断 AMI 的敏感度和特异度分别为 0.918、0.817;AUC=0.906,明显高于超声心动图、血清三项单独预测($P<0.05$)。**结论** cTnI、Myo 及 BNP 在 AMI 中存在异常表达,上述因子与超声心动图参数存在一定相关性,联合上述指标与超声心动图检查可有效诊断 AMI,提高诊断效能。

[关键词] 急性心肌梗死;肌钙蛋白 I;脑利钠肽;肌红蛋白;超声心动图

Application of echocardiography combined with cTnI, Myo and BNP in the diagnosis of acute myocardial infarction

YAO Minye*, WANG Lingying, XU Tao

(1. Department of Ultrasound, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000; 2. The First Department of Surgery, Shexian People's Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245299; 3. Department of Cardiology, Huangshan Shoukang Hospital, Huangshan, Anhui, China, 245000)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the application value of echocardiography combined with cardiac troponin I (cTnI), brain natriuretic peptide (BNP) and myoglobin (Myo) in diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). **Methods** 88 patients with AMI admitted to Huangshan Shoukang Hospital from June 2019 to June 2022 were selected as the AMI group, another 76 patients with cardiac neurosis who were hospitalized in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of cTnI, Myo, BNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were compared between the two groups. The correlation of cTnI, Myo and BNP with LVEF and LVEDD was analyzed, and the ROC curve was drawn to analyze the value of echocardiography combined with cTnI, Myo and BNP detection in the diagnosis of AMI. **Results** The levels of cTnI, Myo and BNP in the AMI group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The LVEF in the AMI group was lower than that in the control group, and the LVEDD was significantly higher

基金项目:安徽省自然科学基金项目(201911913)

作者单位:1. 黄山首康医院超声科,安徽,黄山 245000

2. 歙县人民医院外一科,安徽,黄山 245299

3. 黄山首康医院心内科,安徽,黄山 245000

*通信作者:姚民焯, E-mail: ymy7950@163.com

than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Serum cTnI, Myo and BNP were negatively correlated with LVEF ($r=-0.526, -0.567, -0.521, P<0.05$), and positively correlated with LVEDD ($r=0.624, 0.583, 0.564, P<0.05$). The ROC curve showed that the sensitivity and specificity of the combination of the four (cTnI + Myo + BNP + echocardiography) for the diagnosis of AMI were 0.918 and 0.817, respectively. AUC=0.906, which was significantly higher than serum three independent predictions and echocardiography ($P<0.05$). **Conclusion** cTnI, Myo and BNP are abnormally expressed in AMI, and there is a certain correlation between the above factors and echocardiographic parameters. Combining the above indicators with echocardiographic examination can effectively diagnose AMI and improve the diagnostic efficiency.

[KEY WORDS] AMI; cTnI; BNP; Myo; Echocardiography

急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 是较为常见的一种冠状动脉粥样硬化性心脏病, 主要由于冠脉堵塞导致冠脉急性闭塞, 进而使得血流中断^[1-2]。AMI 具有高死亡率、发病率的特点, 早期准确诊断 AMI 对患者治疗方案的选择及预后转归具有重要意义。肌钙蛋白 I (Cardiac troponin I, cTnI)、脑利钠肽 (Brain natriuretic peptide, BNP) 及肌红蛋白 (Myoglobin, Myo) 均是临床上较为常见的心肌损伤标志物, 三者 AMI 早期诊断中具有一定特异性与敏感性, 但因受检测条件等因素影响, 易出现误诊、漏诊情况^[3-4]。因此, 为提高临床诊断准确率往往需联合其他检查。超声心动图可对 AMI 进行定位, 且具有操作简便、可重复性强等优势, 在 AMI 诊断中应用广泛^[5]。本研究将探讨超声心动图结合 cTnI、Myo 及 BNP 在 AMI 诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取黄山首康医院 2019 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 88 例 AMI 患者的临床资料。纳入标准: ①均符合 AMI 相关诊断标准^[6]; ②年龄 >18 岁, 且无意识、交流障碍; ③具备完整临床资料; ④患者知情, 并签署知情同意书。排除标准: ①存在先天性心脏病、风湿性心脏病等引起的心肌损伤; ②存在代谢性疾病者; ③合并全身感染性疾病者。将 88 例 AMI 患者纳入 AMI 组, 其中男性 54 例, 女性 34 例, 平均年龄为 (59.13±4.01) 岁。另取同期在本院住院的心脏神经官能症患者 76 例作为对照组, 男 31 例, 女性 45 例, 平均年龄为 (57.95±3.96) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究已经医院伦理委员会批准。

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)、左室舒张末期内径 (Left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD) 3 次, 取平均值。上述操作均由本院经验丰富的超声医师完成。

1.2.2 cTnI、Myo 及 BNP 检测

清晨抽取所有受检者 3 mL 空腹外周静脉血, 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, 避免反复冻融。采用酶联免疫吸附法检测 BNP, 采用全自动生化仪及相关配套试剂检测 cTnI、Myo, 所有实验均严格按照说明书操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验; 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 cTnI、Myo 及 BNP 检测诊断 AMI 的价值, 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 两组 cTnI、Myo 及 BNP 水平比较

AMI 组 cTnI、Myo 及 BNP 水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组超声心动图参数 LVEF、LVEDD 比较

AMI 组 LVEF 低于对照组, LVEDD 明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 cTnI、Myo 及 BNP 与 LVEF、LVEDD 的相关性分析

血清 cTnI、Myo 及 BNP 与 LVEF 呈负相关关系, 与 LVEDD 呈正相关关系 ($P<0.05$)。见表 3。

表1 两组 cTnI、Myo 及 BNP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of cTnI, Myo and BNP levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | cTnI(pg/L) | Myo(ng/mL) | BNP(ng/L) |
|------|----|------------|--------------|--------------|
| AMI组 | 88 | 2.82±0.54 | 164.52±26.35 | 194.22±25.87 |
| 对照组 | 76 | 0.61±0.18 | 63.58±6.57 | 49.18±8.26 |
| t值 | | 34.069 | 32.521 | 46.841 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

表2 两组超声心动图参数 LVEF、LVEDD 比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of echocardiographic parameters LVEF and LVEDD between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | LVEF(%) | LVEDD(mm) |
|------|----|------------|------------|
| AMI组 | 88 | 54.21±1.67 | 53.24±5.86 |
| 对照组 | 76 | 63.87±2.53 | 45.21±2.06 |
| t值 | | 29.207 | 11.352 |
| P值 | | 0.001 | 0.001 |

表3 cTnI、Myo 及 BNP 与 LVEF、LVEDD 的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of cTnI, Myo and BNP with LVEF and LVEDD

| 因子 | LVEF | | LVEDD | |
|------|--------|--------|-------|--------|
| | r值 | P值 | r值 | P值 |
| cTnI | -0.526 | <0.001 | 0.624 | <0.001 |
| Myo | -0.567 | <0.001 | 0.583 | <0.001 |
| BNP | -0.521 | <0.001 | 0.564 | <0.001 |

2.4 超声心动图联合 cTnI、Myo 及 BNP 检测诊断 AMI 的价值

ROC 曲线显示, 四者联合(cTnI+Myo+BNP+超声心动图)联合检测诊断 AMI 的敏感度和特异度分别为 0.918、0.817; AUC=0.906, 明显高于单独预测($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表4 超声心动图联合 cTnI、Myo 及 BNP 检测诊断 AMI 的价值

Table 4 The value of echocardiography combined with cTnI, Myo and BNP detection in the diagnosis of AMI

| 预测因子 | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | P值 |
|-------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| cTnI | 0.821 | 0.751~0.891 | 0.771 | 0.625 | <0.001 |
| Myo | 0.781 | 0.708~0.855 | 0.756 | 0.616 | <0.001 |
| BNP | 0.840 | 0.776~0.904 | 0.792 | 0.639 | <0.001 |
| 超声心动图 | 0.852 | 0.809~0.931 | 0.806 | 0.782 | <0.001 |
| 四者联合 | 0.906 | 0.830~0.941 | 0.918 | 0.817 | <0.001 |

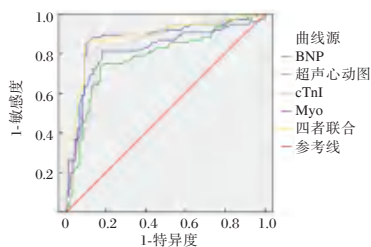


图1 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve

3 讨论

AMI 主要是在冠脉粥样硬化的前提下, 因冠脉内血栓形成诱发血管堵塞, 导致心肌细胞的血液供应逐渐降低, 从而导致缺血心肌细胞的坏死^[7]。AMI 临床症状以心力衰竭、心律失常、体温增高等较为常见, 病情严重者可发生休克^[8]。早期诊治对 AMI 患者具有重要作用。cTnI、Myo 及 BNP 等是临床上诊断 AMI 较为常见的心肌细胞损伤标志物, 但心肌细胞损伤标志物的检测易受多种因素的影响, 从而导致结果可能偏颇^[9]。故临床急需找寻一种诊断价值更高的方法来提高 AMI 诊断准确率。

超声心动图是一种无创检查技术, 在诊断 AMI 及评估患者病情中具有重要价值。LVEF、LVEDD 等相关参数可反映 AMI 患者左心室收缩、舒张功能^[10]。既往研究显示, 患者心功能恶化, LVEF 会随之降低, LVEDD 则增高^[11]。本研究中, 与对照组相比, AMI 组 LVEF 明显降低, LVEDD 明显增高, 与谭国娟等^[12]结果相符。推测其原因可能是由于出现 AMI 后患者会同时伴随心室重构, 进而导致室壁所承受的牵引张力及压力负荷, 出现适应性重置与改变, 梗死区扩展或向外膨出, 非梗死区心室壁受牵拉, 导致心室壁异常波动, 加重心室重构, 最终在超声心动图上成像为 LVEF 降低, LVEDD 增高^[13]。此外, 本研究结果显示, LVEF、LVEDD 与血清 cTnI、Myo 及 BNP 均具有一定相关性。cTnI 是心肌特有的调节蛋白, 广泛存在于心肌细胞中, 当心肌细胞出现损伤时, 心肌细胞会大量分泌 cTnI, 进而导致 AMI 患者血清 cTnI 呈高表达^[14]。Myo 属于非酶类蛋白, 是临床第一个用于诊断心肌损伤的蛋白, 存在于骨骼肌与心肌中。已有研究证实, Myo 在急性心肌梗死发病后开始升高, 12 h 内达高峰, 随着时间的推移而恢复正常, 因此可作为观察溶栓治疗、诊断急性心肌梗死的重要指标^[15]。BNP 是一种神经内分泌激素, 主要分泌于心肌细胞, 当心室负荷过重或扩张时分泌会增多^[16]。BNP 合成与分泌速度较快, 可作为诊断心血管病变的有效指标。朱秀英等^[17]发现, 患者合并冠脉受损、心脏整体功能异常时, BNP 水平会显著增高。但国外研究中 AMI 患者 cTnI、BNP 水平略高于本研究, 且存在一定差异^[18]。导致两项研究出现差异的原因可能与纳入样本量、病变严重程度不同及纳入患者年龄范围

相差较大等因素有关。本研究中,AMI组 cTnI、Myo 及 BNP 水平均明显高于对照组。表明通过检测上述指标,对疾病诊断、病情评估及预后具有重要意义。进一步通过 ROC 曲线分析发现,联合超声心动图、cTnI、Myo 及 BNP 检测诊断 AMI 的敏感度、特异度及 AUC 均高于各项指标单独诊断,可见联合诊断 AMI 的效能更高,推测其原因可能与两种方式联合诊断可同时为临床提供影像学、分子生物学两种诊断结果有关。

综上所述,cTnI、Myo 及 BNP 在 AMI 中存在异常表达,上述因子与超声心动图参数存在一定相关性,联合上述指标与超声心动图检查可有效诊断 AMI,提高诊断效能。

参考文献

- [1] 李小娟,曹劝省,汪砚雨.急性心肌梗死 PCI 术后患者的血清 NT-proBNP,ICTP,MMP-9 水平及其临床意义研究[J].分子诊断与治疗杂志,2020,12(1):5-8.
- [2] 林敏,刘耿星,林艺嫔,等.基于 Lorenz-RR 散点图的心率变异性新指标评估急性心肌梗死患者冠状动脉病变程度[J].中国心脏起搏与电生理杂志,2022,36(3):214-217.
- [3] 康晟.通心络持续干预对猪急性心肌梗死再灌注晚期微血管再生的影响[J].中国分子心脏病学杂志,2020,20(2):3306-3309.
- [4] Sisti N, Santoro A, Baiocchi C, et al. 94Combined use of voltage mapping and speckle tracking echocardiography for the early diagnosis of ARVC/D: a case report[J]. Eur Heart J Suppl, 2021, 76(7):812-824.
- [5] 吴忠璟,夏可辉,钟书刚.血清 Copeptin、BNP 及 cTnI 在老年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断中的价值[J].中华全科医学,2019,17(8):1368-1371.
- [6] Bergmann I, B Büttner, Teut E, et al. Pre-hospital transthoracic echocardiography for early identification of non-ST-elevation myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome[J]. Critical Care, 2018, 22(1):29-31.
- [7] 陈勇.床旁超声心动图对急性心肌梗死的诊断价值分析[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(3):86-87.
- [8] 秦丽.彩色多普勒超声心动图在急性心肌梗死伴氟中毒诊断中的应用研究[J].中国地方病防治杂志,2018,33(1):87-88.
- [9] 郑玉强,齐娜,王晶,等.心型脂肪酸结合蛋白和肌钙蛋白 I 联合检测在慢阻肺急性加重期早期心肌损伤中的应用价值[J].实用医学杂志,2018,34(23):105-108.
- [10] 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.
- [11] Vylegzhana AV, Kogan AE, Katrukha IA, et al. Full-Size and Partially Truncated Cardiac Troponin Complexes in the Blood of Patients with Acute Myocardial Infarction [J]. Clin Chem, 2019, 132(7):1173-1181.
- [12] 谭国娟,刘宏斌,刘宏伟,等.急诊床旁超声心动图诊断老年急性心肌梗死并发特殊类型的心脏破裂病例分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(8):832-835.
- [13] Vollmar B, Krause BJ, Ince H, et al. 18F-FDG PET-Based Imaging of Myocardial Inflammation Following Acute Myocardial Infarction in a Mouse Model [J]. Internat J Molec Sci, 2020, 21(9):33-36.
- [14] 薛炎,王立新,周帆,等.血清 BNP,CK-MB,H-FABP 水平早期动态检测对先心病合并肺炎患儿病情评估的临床价值[J].临床和实验医学杂志,2020,19(3):62-66.
- [15] Mantzouranis M, Leontsinis I, Sakalidis A, et al. Superiority of cardiac magnetic resonance derived left-ventricular ejection fraction in the identification of true acute myocardial infarction among MINOCA patients [J]. Eur Heart J, 2021, 54(6):6-10.
- [16] 蔡新宇,程绩,苏晴,等.急性心肌梗死患者血浆 BNP、NT-proBNP、MYO 及 cTnI 水平的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2018,18(20):3866-3869.
- [17] 朱秀英,吴畏,李广鹏,等.血清 PCT、D-二聚体及 BNP 在急性心肌梗死患者 PCI 后心功能及预后的应用价值[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):455-459.
- [18] Jasper B, Thomas N, Raphael T, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction [J]. Clin Chem, 2019, 23(2):211-219.

(上接第 321 页)

- [11] 张迪,陈思颖,杨志华,等.慢性肾脏病合并高尿酸血症患者降尿酸药物应用和 HLA-B*5801 等位基因检测合理性分析[J].药物不良反应杂志,2019,21(1):15-19.
- [12] 黄华桑,蔡佳盈,王晓松,等.别嘌醇缓释胶囊联合用炭胶囊治疗痛风肾病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(15):1562-1564.
- [13] Liu X, Wang H, Ma R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3-5 [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23(3):362-370.
- [14] 杜霄壤,吴欣,吴孟晋,等.降尿酸方联合别嘌醇片治疗尿酸性肾病的临床研究[J].西部中医药,2020,33(1):1-4.
- [15] Zhang X, Wan D, Yang G, et al. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia [J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(12):2273-2283.

老年多发创伤骨折患者ChE、CRP/ALB比值检测对术后早期感染的预测作用

刘和春^{1*} 陈载波¹ 吴珠¹ 苏宁¹ 陈力¹ 周钢²

[摘要] **目的** 研究老年多发创伤骨折患者胆碱酯酶(ChE)、C反应蛋白/白蛋白(CRP/ALB)比值检测对术后早期感染的预测作用。**方法** 选取东方市东方医院2019年3月至2020年9月收治的94例老年多发创伤骨折的临床资料,按照患者术后是否发生早期感染分为23例感染组与71例非感染组,另外收集81名同期老年体检健康者纳入对照组。用比色法检测血清ChE浓度;用免疫比浊法检测血清CRP浓度;用溴甲酚绿法检测血清ALB浓度。**结果** 与对照组比较,多发创伤骨折组术前、术后第1 d、第3 d、第5 d时ChE水平较低,而CRP/ALB高,差异有统计学意义($P<0.05$)。术前、术后第1 d、第2 d、第5 d时,术后早期感染组ChE均低于术后无早期感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术前、术后第1 d、第2 d、第5 d时,术后早期感染组CRP/ALB均高于术后无早期感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与确诊时比较,治疗后第3 d和第5 d时术后早期感染患者ChE水平较高,而CRP/ALB较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 老年多发创伤术后早期感染患者ChE浓度持续下降,CRP/ALB比值显著上升,可作为术后早期感染的有效预测指标,并可指导抗感染治疗。

[关键词] 多发创伤骨折;胆碱酯酶;C反应蛋白/白蛋白;术后早期感染

Prediction of ChE, CRP/ALB ratio detection for early postoperative infection in elderly patients with multiple traumatic fractures

LIU Hechun^{1*}, CHEN Zaibo¹, WU Zhu¹, SU Ning¹, CHEN Li¹, ZHOU Gang²

[1. Department of Orthopedics, Dongfang Hospital of Dongfang City, Dongfang, Hainan, China, 572600;
2. Department of Joint surgery, Hainan Provincial People's Hospital (Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College), Haikou, Hainan, China, 570311]

[ABSTRACT] **Objective** To study the predictive effect of cholinesterase (ChE) and C-reactive protein/albumin (CRP/ALB) ratio detection for early postoperative infection in elderly patients with multiple trauma fractures. **Methods** The clinical data of 94 elderly patients with multiple trauma fractures admitted to Dongfang Hospital from March 2019 to September 2020 were retrospectively analyzed. According to whether the patients had early infection after surgery, they were divided into 23 cases of infection group and 71 cases of non-infection group. A total of 81 healthy elderly people with physical examination during the same period were collected and included in the control group. Serum ChE concentration was detected by colorimetric method; serum CRP concentration was detected by immunoturbidimetric method; serum ALB concentration was detected by bromocresol green method. **Results** Compared with the control group, the levels of ChE in the multiple trauma fracture group were lower before operation, 1 d, 3 d, and 5 d after operation, but CRP/ALB was higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before operation, on the 1st, 2nd, and 5th day after operation, the ChE in the early postoperative infection group was lower than that in the no

基金项目:海南自然科学基金面上项目(817326)

作者单位:1. 东方市东方医院骨科,海南,东方572600

2. 海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)关节外科,海南,海口570311

*通信作者:刘和春, E-mail: liuhechun1984@163.com

early postoperative infection group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before operation, on the 1st, 2nd, and 5th day after operation, the CRP/ALB in the early postoperative infection group was higher than that in the no early postoperative infection group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the time of diagnosis, the levels of ChE in patients with early postoperative infection were higher on the 3rd and 5th day after treatment, but the CRP/ALB was lower, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The concentration of ChE decreased continuously and the ratio of CRP/ALB increased significantly in elderly patients with multiple trauma postoperative early infection, which can be used as an effective predictor of early postoperative infection and guide anti-infective treatment.

[KEY WORDS] Multiple traumatic fractures; ChE; CRP/ALB; Early postoperative infection

多发创伤骨折的创伤明显,近年来随着创伤骨科的不断进展,多发创伤骨折的致残率和死亡率有所降低。随着中国老龄化人口迅速增长,高龄成为了多发创伤骨折患者预后不良的一个众所周知的危险因素,多发创伤骨折术后容易发生并发症,其中感染为其严重并发症之一,早期诊断困难,治疗难度较大。尽早评价老年多发创伤骨折患者术后早期感染程度对预后改善有重要作用。胆碱酯酶(Cholinesterase, ChE)为糖蛋白,目前主要用于肝脏功能评价及有机磷农药诊断中。近年来有研究报道^[1],血清 ChE 能够反映机体炎症反应程度,且和预后有一定相关性。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)为急性时相蛋白,是评价炎症感染的常用指标,但有研究认为^[2],CRP 的特异性较低。既往研究指出^[3],白蛋白(Albumin, ALB)能够一定程度的反映感染性疾病程度和预后。但 ALB 易受到多种因素的影响,单用有一定局限性。目前有研究发现^[4],CR/ALB 比值可用于多种疾病的综合性评价。刘根丰等^[5]研究表明,CRP/ALB 比值可提高机体感染诊断的准确性。但目前缺乏有关 ChE、CRP/ALB 比值在骨折术后早期感染的循证医学依据,本研究主要分析老年多发创伤骨折患者 ChE、CRP/ALB 比值检测对术后早期感染的预测作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取东方市东方医院 2019 年 3 月至 2020 年 9 月收治的 94 例老年多发创伤骨折的临床资料,其中女 41 例,男 53 例;年龄平均(69.98 ± 5.12)岁;体质指数(21.97 ± 1.42) kg/m^2 ;致伤原因:高处坠落伤 20 例,交通伤 61 例,其他 13 例;ASA 分级: I 级 26 例、II 级 68 例;闭合性骨折 28 例,开放性骨折 66 例。另外收集 81 名同期体检健康者纳入对照

组,近期均无急慢性损伤,女 31 名,男 50 名;年龄平均(67.62 ± 4.81)岁。两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究已经过医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.1.1 入选与排除标准

入选标准:高能量所致的多发创伤骨折,有手术治疗指征,均一次手术全部复位;非病理性骨折或非陈旧性骨折;临床资料完整。排除标准:肝脏损伤;受伤前有急慢性感染;活动性肺结核、有机磷接触、慢性肝病或肿瘤病史;长期服用免疫抑制剂或激素;近期 3 个月内接受手术治疗;非外伤因素引起的脱位或骨折;无糖尿病;术前发生严重感染性病变;排除泌尿系统、消化系统及呼吸系统等部位感染。

1.2 方法

全部多发创伤患者均于就诊第一天完善术前检查,随后进行手术治疗,围术期常规接受抗生素,术后密切关注患者切口和体温等情况。按照患者术后是否发生早期感染分为感染组与非感染组,感染组患者术后 7 d 内切口分泌物或者深部穿刺液的细菌培养提示阳性,伴切口渗出物增加或有脓性分泌物,肿痛加重等局部切口炎症表现;无感染组患者术后白细胞计数、体温等无异常^[6]。

采集所有患者术前、术后第 1、3、5 d 的外周静脉血,及感染组患者确诊时、治疗后第 3、5 d 的外周静脉血,分离血清,用比色法检测血清 ChE 浓度。用免疫比浊法检测血清 CRP 浓度,用溴甲酚绿法检测血清 ALB 浓度,计算 CRP/ALB 比值。

1.3 统计学分析

用 SPSS 20.0 统计软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组独立样本间比较用 t 检验;多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 LSD- t 检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多发创伤骨折组与对照组 ChE、CRP/ALB 比值分析

对照组及多发创伤骨折组不同时间点的 ChE 和 CRP/ALB 总体比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较,多发创伤骨折组术前、术后第 1、3、5 d 时 ChE 水平较低,而 CRP/ALB 高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 多发创伤骨折组与对照组 ChE、CRP/ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of ChE, CRP/ALB between multiple trauma fracture group and control group ($\bar{x} \pm s$)

| | <i>n</i> | ChE (U/L) | CRP/ALB |
|------------|----------|---------------------------|------------------------|
| 对照组 | 81 | 318.07±30.15 | 0.27±0.03 |
| 多发创伤骨折组 | 术前 | 182.43±27.08 ^a | 2.95±0.34 ^a |
| | 术后第 1 d | 178.04±26.15 ^a | 3.11±0.31 ^a |
| | 术后第 3 d | 180.19±27.94 ^a | 3.15±0.27 ^a |
| | 术后第 5 d | 194.35±28.16 ^a | 2.77±0.25 ^a |
| <i>F</i> 值 | | 733.735 | 893.982 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 多发创伤骨折术后有无早期感染患者 ChE、CRP/ALB 比值分析

与术前比较,术后第 1、3、5 d 时术后早期感染组 ChE 水平较低,而 CRP/ALB 水平较高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后无早期感染组术前、术后第 1、3、5 d 时 ChE 及 CRP/ALB 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与术后早期感染组比较,术后无早期感染组术前、术后第 1、3、5 d 时 ChE 水平较高,而 CRP/ALB 水平较低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 多发创伤骨折术后有无早期感染患者的 ChE、CRP/ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of ChE, CRP/ALB in patients with or without early infection after multiple trauma fracture surgery ($\bar{x} \pm s$)

| | ChE (U/L) | | CRP/ALB | |
|------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | 术后早期感染组 (<i>n</i> =23) | 术后无早期感染组 (<i>n</i> =71) | 术后早期感染组 (<i>n</i> =23) | 术后无早期感染组 (<i>n</i> =71) |
| 术前 | 143.90±20.06 | 194.91±19.35 ^b | 4.79±0.69 | 2.35±0.63 ^b |
| 术后第 1 d | 132.50±18.71 ^a | 192.79±28.56 ^{ab} | 5.11±0.64 ^a | 2.46±0.20 ^{ab} |
| 术后第 3 d | 120.12±19.04 ^a | 199.65±30.82 ^{ab} | 5.48±0.61 ^a | 2.40±0.16 ^{ab} |
| 术后第 5 d | 111.25±17.93 ^a | 221.27±31.47 ^{ab} | 5.52±0.66 ^a | 1.88±0.12 ^{ab} |
| <i>F</i> 值 | 35.776 | 1.626 | 26.732 | 1.849 |
| <i>P</i> 值 | <0.001 | 0.199 | <0.001 | 0.159 |

注:与术前比较,^a $P < 0.05$;与术后早期感染组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 多发创伤骨折术后早期感染患者治疗前后 ChE、CRP/ALB 比值分析

随着时间延长,术后早期感染患者 ChE 水平逐渐升高,而 CRP/ALB 水平逐渐下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与确诊时比较,治疗后第 3、5 d 时术后早期感染患者 ChE 水平较高,而 CRP/ALB 较低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 多发创伤骨折术后早期感染患者治疗前后 ChE、CRP/ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of ChE, CRP/ALB before and after treatment in patients with early infection after multiple trauma fracture surgery ($\bar{x} \pm s$)

| | <i>n</i> | ChE | CRP/ALB |
|------------|----------|---------------------------|------------------------|
| 确诊时 | 23 | 158.08±20.42 | 5.11±0.69 |
| 治疗后第 3 d | 23 | 180.19±27.94 ^a | 3.15±0.27 ^a |
| 治疗后第 5 d | 23 | 194.35±28.16 ^a | 2.77±0.25 ^a |
| <i>F</i> 值 | | 28.368 | 232.008 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 |

注:与确诊时比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

多发创伤骨折作为高能量损伤,多伴有一定程度的血管或软组织损伤,临床处理的难度较大。手术作为有创疗法,能够加重手术部位和组织的创伤,放大机体炎症反应,并可抑制机体免疫功能,增加并发症风险。感染为多发创伤骨折术后的严重且常见并发症,其病情复杂,变化较大。骨折术后感染的尽早诊断可避免感染扩散进入患者骨组织,预防骨髓炎的发生。另有研究报道^[7],感染对多发创伤骨折患者的预后具有直接影响,感染所致的多器官功能障碍综合征是此类患者死亡的独立危险因素。感染早期临床症状不明显,白细胞计数、体温等多无个体特异性,无法及时、准确的评价创伤感染、转归等情况。创口分泌物和深部穿刺液的病原菌培养是诊断外科术后感染的金标准,但其检测周期较长,且阳性率偏低。

临床研究发现^[8],创伤应激一方面能够增加机体的代谢,促进酶蛋白的消耗,从而降低血清 ChE 浓度,另一方面创伤后氧自由基和毒性物质的蓄积能够影响肝脏对 ChE 的合成。有研究报道^[9],脓毒症、严重烧伤及创伤患者血清 ChE 浓度显著降低,其下降幅度和机体严重程度有明显相关性。Obara K 等^[10]研究发现,术前血清 ChE 浓度降低是术后发生并发症的危险因素。目前缺乏 ChE

作为创伤后早期预警指标的有关报道。本研究结果提示血清 ChE 浓度降低可能和潜在性感染有关。术后无早期感染患者在术后第 5 d 血清 ChE 浓度较术前上升,但术后早期感染患者同时间点的 ChE 浓度则无上升趋势。另外术后早期感染患者治疗后第 5 d 的 ChE 浓度较确诊时上升,表明其可作为预测患者术后早期感染及治疗效果的有效指标。

CRP 在手术、创伤及感染时均可快速上升,能够激活补体加强吞噬细胞作用,从而清除坏死凋亡细胞和病原微生物^[11]。临床研究表明^[12],CRP 浓度变化显著早于中性粒细胞计数、白细胞计数和血沉,对机体早期炎症反应的诊断有较高灵敏度。近年来 CRP 已广泛用于术后感染、炎症监测和抗生素疗效评价中^[13]。但 CRP 为非特异性的炎症指标,其在感染和非感染疾病急性期均可上升^[14]。ALB 为血浆中分子最小、含量最多的蛋白质,具有维持胶体渗透压、抗氧化,促进损伤修复和保持血管内皮完整性等作用^[15]。已有研究表明^[16],危重症患者预后和血清 ALB 浓度有良好相关性。国外研究发现^[17],机体处于炎症应激情况下,可增加儿茶酚胺类物质的释放,促进 ALB 的分解代谢,降低肝脏合成速率,引起 ALB 浓度显著降低,进一步降低机体免疫能力,增加感染风险。但有研究表明^[18],ALB 可受到体温、活动等因素的影响,CRP/ALB 比值结合了 CRP、ALB 两个指标能够更加准确的反映机体的病情变化。最近研究发现^[19],CRP/ALB 比值能够有效评价机体健康状态,和炎症反应程度,可用于手术并发症的预测。Kaplan 等^[20]研究认为,CRP/ALB 比值在急性感染疾病病情进展和转归评价中有重要价值。本研究结果提示动态监测患者 CRP/ALB 比值有利于术后早期感染的诊断,从而指导抗生素的应用,减轻感染程度。但术后早期感染患者 CRP/ALB 治疗后第 5 d 时水平显著降低。因此术前对于血清 CRP/ALB 比值较高者,建议在术前进行预防性的抗感染治疗。

综上所述,老年多发创伤术后早期感染患者 ChE 浓度持续下降,CRP/ALB 比值显著上升,可作为术后早期感染的有效预测指标,并可指导抗感染治疗。

参考文献

[1] 任春利,胡乾配,罗华. ChE、cTnI 和 FIB 水平对急性 II 型呼

吸衰竭患者预后的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(4):554-556.

- [2] 郑传斌. 创伤骨折后多项血生化指标连续性检测的临床应用价值研究[J]. 临床检验杂志(电子版), 2018, 7(1):97-98.
- [3] Ishima Y, Maruyama T. Human Serum Albumin as Carrier in Drug Delivery Systems [J]. Yakugaku Zasshi, 2016, 136(1):39.
- [4] Toiyama Y, Shimura T, Yasuda H, et al. Clinical Burden of C-Reactive Protein/Albumin Ratio Before Curative Surgery for Patients with Gastric Cancer [J]. Anticancer Res, 2016, 36(12):6491-6498.
- [5] 刘根丰, 邵敏. 严重脓毒症患者血清 CRP/ALB 比值对住院病死率的预测价值[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37(4):336-339.
- [6] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组, 中华医学会骨科学分会外固定与肢体重建学组, 中国医师协会创伤外科医师分会创伤感染专家委员会, 等. 中国骨折内固定术后感染诊断与治疗专家共识(2018 版)[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(11):929-936.
- [7] 马炬雷, 徐云钦, 申屠刚, 等. 创伤性胫骨平台骨折术后感染危险因素分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(6):606-609.
- [8] Zivkovic AR, Schmidt K, Stein T, et al. Bedside-measurement of serum cholinesterase activity predicts patient morbidity and length of the intensive care unit stay following major traumatic injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):10437.
- [9] 王晓博, 吕俊华, 张丽, 等. 动态检测胆碱酯酶在严重脓毒症患者中的意义[J]. 陕西医学杂志, 2017, 11(46):68-70.
- [10] Obara K, Chino D, Tanaka Y. Distigmine Bromide Produces Sustained Potentiation of Guinea-Pig Urinary Bladder Motility by Inhibiting Cholinesterase Activity [J]. Biol Pharm Bull. 2017, 40(6):807-814.
- [11] 郁鹏, 郭明珂, 杨迪, 等. 血清炎症因子对闭合性骨折内固定术后感染预测的研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2018, 20(4):356-359.
- [12] 李忠伟, 张树文, 努尔哈那提·沙依兰别克, 等. 炎症指标早期判断四肢闭合性骨折术后切口深部感染的临床研究[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(12):1533-1536.
- [13] 贺逸红, 李玉洁, 刘海兰. 白细胞、C-反应蛋白、降钙素原联合检测在开放性骨折并发感染诊断中的应用价值[J]. 河北医药, 2016, 38(14):2152-2154.
- [14] 丁彩田, 富海琴, 齐武林. 开放性骨折患者术后医院感染相关因素及血清 CRP 和 PCT 变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(21):3289-3292.
- [15] 林丰, 罗文东, 赵刚, 等. 人血白蛋白在创伤性骨折患者的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(9):128-130.
- [16] 荀凯, 何盛, 丁涛, 等. 血清 ALB 下降率和 CRP/ALB 比值在脓毒性休克患者预后评估中的价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(17):2576-2578+2582.

替罗非班联合硝普钠对 PCI 无复流患者 NT-proBNP、MCP-1 及 H-FABP 的影响

陈言飞* 汪其存 洪叶

[摘要] **目的** 探讨替罗非班联合硝普钠治疗对经皮冠状动脉介入治疗(PCI)无复流患者 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的影响。**方法** 选取安徽省庐江县人民医院 2019 年 2 月至 2022 年 2 月收治的经 PCI 术且出现无复流现象(NRP)患者 105 例,根据治疗方式不同将所有患者分为对照组 50 例和观察组 55 例,对照组采取替罗非班治疗,观察组采取替罗非班联合硝普钠治疗。对比两组 PCI 术后梗死相关动脉(IRA)的 TIMI 血流(TIMI)分级、心功能相关指标[左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)和 N 末端 B 型钠尿肽(NT-proBNP)]、血清炎症介质[单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素-18(IL-18)]、心肌损伤指标水平[心脏型脂肪酸结合蛋白(HH-FABP)]、临床疗效及药物不良反应。**结果** 观察组 NRP 发生率(3.64%)明显低于对照组(16.00%),差异有统计学意义($\chi^2=4.646, P<0.05$)。给药后 1 月,观察组 NT-proBNP 水平及 LVEDD 值均低于对照组,LVEF 占比高于对照组,差异有统计学意义($t=4.186, 2.771, 2.764, P<0.05$)。给药后 1 月,观察组 MCP-1、IL-18 及 H-FABP 水平均低于对照组,差异有统计学意义($t=15.876, 11.334, 9.714, P<0.05$)。给药后 1 月,两组临床疗效(68.00% vs 90.91%)比较差异有统计学意义($\chi^2=8.591, P<0.05$)。两组不良反应发生率(24.00% vs 27.27%)比较差异无统计学意义($\chi^2=0.147, P>0.05$)。**结论** 替罗非班联合硝普钠治疗 PCI 术中、后 NRP 较单一替罗非班临床疗效更显著,能有效增强心脏舒缩功能,改善炎症反应,降低心肌损伤。

[关键词] 经皮冠状动脉介入术;替罗非班;硝普钠;无复流

Effects of tirofiban combined with sodium nitroprusside on NT-proBNP, MCP-1 and H-FABP in patients with PCI without reflow

CHEN Yanfei*, WANG Qicun, HONG Ye

(Department of Cardiovascular Medicine, Lujiang People's Hospital, Hefei, Anhui, China, 231500)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effects of tirofiban combined with sodium nitroprusside on N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) and Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) in patients with no-reflow percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** 105 patients with No-Reflow Phenomenon (NRP) who underwent PCI in our hospital from February 2019 to February 2022 were selected, and according to different treatment methods, all patients were divided into the control group of 50 cases and the observation group of 55 cases, the control group was treated with tirofiban, and the observation group was treated with tirofiban combined with sodium nitroprusside. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grading classification of infarction-related arteries (IRA), cardiac function-related indexes [Left Ventricular End-Diastolic Diameter (LVEDD), Left Ventricular Ejection Fraction (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) and N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP)], serum inflammatory mediators [Monocyte Chemoattractant Protein-1

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(201901a01123)

作者单位:安徽省庐江县人民医院心血管内科,安徽,合肥 231500

*通信作者:陈言飞, E-mail:chenyanfei826@163.com

(MCP-1), Interleukin-18 (IL-18)], myocardial injury indexes [Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)] and adverse drug reactions were compared between the two groups after PCI. **Results** The incidence of NRP in the observation group (3.64%) was significantly lower than that in the control group (16.00%) ($\chi^2=4.646, P<0.05$). One month after administration, the levels of NT-proBNP and LVEDD in the observation group were lower than those in the control group, and the proportion of LVEF in the observation group was higher than that in the control group ($t=4.186, 2.771, 2.764, P<0.05$). One month after administration, the levels of MCP-1, IL-18 and H-FABP in the observation group were lower than those in the control group ($t=15.876, 11.334, 9.714, P<0.05$). One month after administration, the clinical efficacy between the two groups (68.00% vs 90.91%) was significantly different ($\chi^2=8.591, P<0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (24.00% vs 27.27%) ($\chi^2=0.147, P>0.05$). **Conclusion** Tirofiban combined with sodium nitroprusside in the treatment of NRP during and after PCI is more effective than single tirofiban, which can effectively enhance cardiac diastolic and systolic function, improve inflammatory response, and reduce myocardial injury.

[**KEY WORDS**] Percutaneous coronary intervention; Tirofiban; Sodium nitroprusside; No-reflow

当局部血管严重痉挛、阻塞时,相应组织器官会出现缺血现象(一般缺血40~60分钟),如使血管再通,重新恢复血流,但缺血区并不能得到充分的血液灌注,此现象称作无复流现象(No-Reflow Phenomenon, NRP)。NRP主要是由于冠状动脉内的血栓脱落,引起远端微小血管栓塞等原因导致,常见于心肌,也可见于脑、肾、骨骼肌等处^[1-3]。近年来研究表明,经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)能及时开通梗死相关动脉(Infarction Related Artery, IRA),有效恢复心肌组织血流灌注,是目前临床治疗急性心肌梗死最有效的治疗方法,其能降低心血管事件发生率和死亡率,减少心肌梗死面积,改善左心室功能^[4-5]。然而仍有部分患者会在PCI术后发生NRP,造成心肌组织持续缺血缺氧,加重组织细胞损害,严重影响临床治疗效果。替罗非班是一种抗血小板和心绞痛药物,临床常用于预防冠脉闭塞相关心脏缺血事件发生,而硝普钠是一种钙离子拮抗剂,临床主要用于治疗高血压与急性心衰,两药联合应用能阻碍血小板聚集并扩张冠状动脉,有效改善缺血心肌血流灌注^[6-8]。本文主要探讨替罗非班联合硝普钠治疗对PCI无复流患者NT-proBNP、MCP-1及H-FABP的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安徽省庐江县人民医院2019年2月至2022年2月收治的经PCI术且出现NRP患者105例,根据治疗方式不同将所有患者分为对照组50例和观察组55例,对照组采取替罗非班治疗,观察

组采取替罗非班联合硝普钠治疗。其中对照组男26例,女24例,平均年龄(60.33±3.24)岁;观察组男32例,女28例,平均年龄(61.25±2.48)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经院医学伦理委员会批准通过。

纳入标准:①临床资料完整;②心肌梗死试验性溶栓疗法(Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI)试验血流分级 ≤ 2 级;③符合《经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识》中NRP诊断标准^[9];④患者同意参加本研究;排除标准:①有严重造血系统疾病和传染病者;②合并心、肺、肝、肾等其他脏器并发症者;③合并恶性肿瘤和全身感染者;④存在认知功能障碍和心理问题者。

1.2 方法

两组均给予 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂及他汀类药物等基础治疗。

对照组采取替罗非班治疗,冠脉内注射替罗非班[海门慧聚药业有限公司,国药准字H20173354,86901411000026(剂量为25 μ g/kg,在1~2 min内推注完全)];观察组采取替罗非班联合硝普钠治疗,冠脉内注射替罗非班(25 μ g/kg)和硝普钠(湖北葛店人福药业有限责任公司,国药准字H20064484,86901802000031)200 μ g,在1~2 min内推注完全,整个过程中密切注意心率及血压变化。

1.3 观察指标

1.3.1 两组PCI术后IRA的TIMI血流分级对比

按照心肌梗死试验性溶栓疗法(Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI)试验的血流量分级

描述IRA的血流量^[10]。0级为无血流灌注,闭塞血管远端无血流;I级为少量造影剂通过,但冠状动脉狭窄远端不能完全充盈;II级为冠状动脉狭窄远端可完全充盈,但显影慢,造影剂消除慢;III级为冠状动脉远端完全且迅速充盈与消除,与正常冠状动脉相同。NRP评价标准:IRA开通后,除了影响血流的血管内膜撕裂、血管栓塞、管壁夹层、痉挛等情况外,IRA前向TIMI血流 ≤ 2 级^[9]。

1.3.2 两组左心功能相关指标对比

采用Apogee 6300型全数字彩色多普勒超声诊断仪对患者左心功能相关指标水平进行测定,包括左室舒张末期内径(Left Ventricular End-Diastolic Diameter, LVEDD)、左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF), LVEDD和LVEF连续测3个心动周期取平均值。采集给药前、给药后1月患者5 mL空腹静脉血,采用化学发光法测定N末端B型钠尿肽(N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide, NT-proBNP)水平(N末端B型钠尿肽ELISA试剂盒,厂家:上海研生实业有限公司)。

1.3.3 两组血清炎症介质及心肌损伤指标水平对比

分别取两组患者给药前、给药后1月清晨空腹肘静脉血5 mL,置于真空离心管中,晃动试管充分混匀,以3 000 r/min离心10 min,离心半径:10 cm,获得上层血清。采用酶联免疫检测法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)对血清中单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)、白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)及心脏型脂肪酸结合蛋白(Heart-Type Fatty Acid Binding Protein, H-FABP)水平进行检测(使用来自广州耐确医疗器械有限责任公司的市售试剂盒,严格按照试剂盒说明书进行操作)。

1.3.4 两组术后临床疗效对比

显效为给药3~5 min后冠脉造影TIMI血流2~

3级,ST段迅速回落 $\geq 50\%$,血压快速回升 $\geq 90/60$ mmHg,恶性室性心律失常减少,胸痛明显减轻^[11]。对PCI术中、后发生NRP情况进行统计和分析,TIMI血流2~3级、ST段迅速回落 $\geq 50\%$ 、血压快速回升 $\geq 90/60$ mmHg、胸痛明显缓解更为明显,则临床疗效越好。

1.3.5 两组药物不良反应对比

包括血小板计数减少、轻度发热、眩晕头痛、过敏性皮疹及肌肉颤搐等。

1.4 统计学方法

采用SPSS 28.0统计学软件分析数据,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 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IRA的TIMI血流分级比较

观察组NRP发生情况有所降低,发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组PCI术后IRA的TIMI血流分级比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of TIMI flow classification of IRA after PCI between the two groups [$n(\%)$]

| 组别 | n | TIMI 0级 | TIMI 1级 | TIMI 2级 | TIMI 3级 | 无复流 |
|------------|-----|---------|---------|----------|-----------|----------|
| 对照组 | 50 | 0(0.00) | 3(6.00) | 5(10.00) | 35(70.00) | 7(14.00) |
| 观察组 | 55 | 0(0.00) | 0(0.00) | 2(3.64) | 52(94.55) | 2(3.64) |
| χ^2 值 | | | 3.397 | 1.705 | 11.109 | 5.522 |
| P 值 | | | 0.065 | 0.192 | 0.001 | 0.019 |

2.2 两组左心功能相关指标比较

给药后1月,观察组NT-proBNP水平及LVEDD值均低于对照组;观察组LVEF占比高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组血清炎症介质及心肌损伤指标水平比较

给药后1月,观察组MCP-1、IL-18及H-FABP水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n | LVEDD(mm) | | LVEF(%) | | NT-proBNP($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) | |
|-------|-----|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|---|------------------------------------|
| | | 给药前 | 给药后1月 | 给药前 | 给药后1月 | 给药前 | 给药后1月 |
| 对照组 | 50 | 55.37 \pm 6.04 | 50.85 \pm 5.46 ^a | 41.49 \pm 6.11 | 50.79 \pm 6.91 ^a | 4 054.09 \pm 668.24 | 3 780.67 \pm 512.24 ^a |
| 观察组 | 55 | 56.02 \pm 5.83 | 48.13 \pm 4.64 ^a | 39.63 \pm 7.25 | 54.63 \pm 7.35 ^a | 4 048.48 \pm 662.35 | 3 366.82 \pm 505.66 ^a |
| t 值 | | 0.564 | 2.764 | 1.428 | 2.771 | 0.043 | 4.186 |
| P 值 | | 0.574 | 0.007 | 0.156 | 0.007 | 0.966 | <0.001 |

注:与给药前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组临床疗效比较

给药后1月,观察组TIMI血流2~3级、ST段迅速回落 $\geq 50\%$ 、血压快速回升 $\geq 90/60$ mmHg、胸痛明显缓解人数有所增加,恶性室性心律失常发生人数有所减

少,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组药物不良反应比较

两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表3 两组血清炎症介质及心肌损伤指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum inflammatory mediators and myocardial injury indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | MCP-1(pg/mL) | | IL-18(pg/mL) | | H-FABP(ng/mL) | |
|-----|----|--------------------|--------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| | | 给药前 | 给药后1月 | 给药前 | 给药后1月 | 给药前 | 给药后1月 |
| 对照组 | 50 | 136.98 \pm 15.84 | 89.55 \pm 11.26 ^a | 3.32 \pm 0.64 | 2.25 \pm 0.31 ^a | 84.29 \pm 9.54 | 52.57 \pm 7.84 ^a |
| 观察组 | 55 | 138.22 \pm 16.63 | 59.63 \pm 7.84 ^a | 3.23 \pm 0.55 | 1.63 \pm 0.25 ^a | 83.53 \pm 10.84 | 34.72 \pm 5.86 ^a |
| t值 | | 0.393 | 15.876 | 0.776 | 11.334 | 0.383 | 9.714 |
| P值 | | 0.695 | <0.001 | 0.439 | <0.001 | 0.702 | <0.001 |

注:与给药前比较,^a $P < 0.05$ 。

表4 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

| 组别 | n | TIMI血流2~3级 | ST段迅速回落 $\geq 50\%$ | 血压快速回升 $\geq 90/60$ mmHg | 恶性室性心律失常发生 | 胸痛明显缓解 |
|------------|----|------------|---------------------|--------------------------|------------|-----------|
| 对照组 | 50 | 34(68.00) | 36(72.00) | 34(68.00) | 10(20.00) | 34(68.00) |
| 观察组 | 55 | 50(90.91) | 51(92.73) | 50(90.91) | 3(5.45) | 50(90.91) |
| χ^2 值 | | | | | | 8.591 |
| P值 | | | | | | 0.003 |

表5 两组治疗后不良反应发生情况比较[n(%)]

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

| 组别 | n | 血小板计数减少 | 轻度发热 | 眩晕头痛 | 过敏性皮疹 | 肌肉颤搐 | 总发生率 |
|------------|----|---------|----------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组 | 50 | 2(4.00) | 5(10.00) | 2(4.00) | 3(6.00) | 0(0.00) | 12(24.00) |
| 观察组 | 55 | 3(5.45) | 4(7.27) | 2(3.64) | 4(7.27) | 2(3.64) | 15(27.27) |
| χ^2 值 | | | | | | | 0.147 |
| P值 | | | | | | | 0.702 |

3 讨论

无复流是支架植入后冠状动脉血管内仍然没有血流通过的一种现象,通常表现为PCI时心外膜大冠状动脉血管已解除狭窄,但远端前向血流明显减慢(TIMI2级,慢血流)或丧失(TIMI0~1级,无复流)^[12]。相关研究报道,NRP实际上是组织损伤在缺血时间的延续及程度叠加,其主要原因是微血管内皮细胞肿胀、微血管外间质组织间压增高、血小板聚集及白细胞嵌塞引起的微血管堵塞,故尽早血运重建有利于防治NRP发生^[13]。PCI是指经心导管技术疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔,从而改善心肌的血流灌注的一种治疗方法,其能减轻缺血缺氧对心肌的损害,进而改善疾病预后^[14]。替罗非班是一种血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂(Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors, GPI),具有强大的血小板抑制功能,可减轻术中血小板聚集和冠脉内微血栓形成与脱落,改善冠脉血流,提高心肌组织水平再灌注^[15]。

硝普钠属于硝酸酯类药物,具有扩张动静脉、降低血压、改善内皮和微循环痉挛的作用,扩张血管后可以降低回心血量,降低心脏前负荷,临床上主要用来降血压与缓解心衰,服用后几分钟内可对全身动静脉平滑肌发挥扩张血管的作用,进而快速降低血压及缓解心衰^[16]。有专家提出,硝普钠是防治NRP最有效的药物之一,在PCI术中冠脉内应用硝普钠可显著提高TIMI血流3级情况^[17]。

本次研究结果说明替罗非班联合硝普钠治疗可有效改善NRP发生率,提高心肌血流灌注情况,增强心脏舒缩功能,改善心脏重构,减少恶性室性心律失常发生,起到保护心肌的作用。在无复流发展过程中,炎症反应在其中发挥一定作用,会释放多种炎症介质,其与缺血缺氧中损伤心肌细胞有密切联系。MCP-1属于趋化因子CC亚家族的成员之一,对单核细胞具有一定趋化作用,且可加快单核细胞向血管迁移,形成泡沫细胞,从而形成粥样斑块;IL-18D是促炎因子,于NLRP3炎性小体介导下所产生,可引导炎症反应的级联放大且促进多

种炎症介质在心肌组织中浸润;H-FABP是心脏中富含的一种新型小胞质蛋白,具有高度心脏特异性,是早期心肌损伤的标志物之一。进一步研究显示,观察组 MCP-1、IL-18 及 H-FABP 水平均低于对照组。说明替罗非班联合硝普钠治疗 NRP 患者能有效改善炎症反应,降低心肌损伤。推测其原因可能是替罗非班可调动炎症介质的释放,从而减少炎症介质对心肌细胞的损伤;且可抑制血小板聚集,降低血栓负荷,改善冠状动脉血流及心肌再灌注。

综上所述,替罗非班联合硝普钠治疗 PCI 术中、后 NRP 较单一替罗非班临床疗效更显著,能有效增强心脏舒缩功能,改善炎症反应,降低心肌损伤,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Corcione N, Pepe M, Ferraro P, et al. Impact of Tirofiban on Serum Troponin Changes in Patients Undergoing Carotid Artery Stenting: A Propensity Matched Analysis [J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 64: 151-156.
- [2] Barman HA, Kahyaoglu S, Durmaz E, et al. The CHADS-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(1): 7-12.
- [3] Kotronias RA, Scarsini R, Gibbs T, et al. Safety of Rotational Atherectomy Using the Radial Access in Patients With Severe Aortic Stenosis[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(3):381-388.
- [4] 杜超,张丽华,江平,等. 冠状动脉内应用替罗非班对 ST 段抬高型心肌梗死病人 PCI 术后心肌灌注水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(20):3175-3178.
- [5] 阮文婷. 替罗非班和硝普钠冠脉内注射辅助急性心肌梗死患者经皮冠脉介入术的效果[J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(2):251-252.
- [6] 王永,高江彦,胡建军,等. 冠状动脉内联合应用硝普钠及重组人尿激酶原对急诊 PCI 术中无复流患者心功能及预后的影响[J]. *河北医学*, 2020, 26(7): 1165-1169.
- [7] 孙小强,李姮,张善春,等. 替罗非班联合血栓抽吸对老年 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心肌再灌注及无复流的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(2):128-132.
- [8] 闫杰松,李志勇. 替罗非班用于治疗急性心肌梗塞 PCI 术后发生冠脉无复流的效果研究[J]. *四川医学*, 2019, 40(4):394-397.
- [9] 世界中医药学会联合会介入心脏病专业委员会,中华中医药学会介入心脏病专业委员会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会介入心脏病学组,等. 经皮冠状动脉介入治疗围手术期心肌损伤中医诊疗专家共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 389-393.
- [10] 韩凤杰,郑海军,王中明,等. 重组人尿激酶原联合硝普钠替罗非班冠状动脉内注射对高血栓负荷 STEMI 患者行 PCI 疗效的影响[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(12): 1028-1034.
- [11] Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, et al. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(4):270-276.
- [12] Ma Q, Ma Y, Wang X, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(6): 1121-1132.
- [13] 吴哲兵. 硝普钠联合替罗非班冠状动脉内注射对急性心肌梗死急症 PCI 术后无复流的临床效果[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(2): 156-158.
- [14] 孙小强,李姮,张善春,等. 替罗非班联合血栓抽吸对老年 ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术后心肌再灌注及无复流的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(2):128-132.
- [15] 徐莉琼,陈安芳,唐成玥,等. 血栓抽吸联合梗死相关动脉内给予替罗非班及硝普钠对 STEMI 无复流的疗效及安全性评价[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(4): 270-273.
- [16] 简新闻,樊泽元,季汉华,等. 冠脉内替罗非班联合硝普钠预处理对 NST-ACS 患者 PCI 术中无复流的预防作用[J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29(1): 41-44.
- [17] 李小娟,曹劝省,汪砚雨. 急性心肌梗死 PCI 术后患者的血清 NT-proBNP、ICTP、MMP-9 水平及其临床意义研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(1): 31-34.

(上接第 329 页)

- [17] Levin M, Cunningham AJ, Wilson C, et al. Effects of saline or albumin fluid bolus in resuscitation: evidence from re-analysis of the FEAST trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 7(7): 581-593.
- [18] 吴海洋,蔡贤华,孟鹏飞,等. C-反应蛋白与白蛋白比值对老年髋部骨折患者短期预后的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(4):266-271.
- [19] Ronit A, Kirkegaard-Klitbo DM, Dohlmann TL, et al. Plasma Albumin and Incident Cardiovascular Disease: Results From the CGPS and an Updated Meta-Analysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2): 473-482.
- [20] Kaplan M, Duzenli T, Tanoglu A, et al. Presepsin: albumin ratio and C-reactive protein: albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores: A retrospective study [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2020, 132(7-8): 182-187.

灯盏花素注射液治疗稳定期 COPD 的临床疗效及对 TGF- β 1 含量、T β RI、Smad2、Smad3 表达水平的影响

王思颖* 赵琦 杨欣 王虹 芦阳

[摘要] 目的 研究灯盏花素注射液治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效及对血清转化生长因子- β 1(TGF- β 1)含量、外周血 T β RI、Smad2、Smad3 表达水平的影响。方法 选择2019年4月至2021年4月期间河北秦皇岛市中医医院收治的110例稳定期 COPD 患者进行研究,分为接受常规西医药物联合灯盏花素治疗的观察组、接受常规西医药物治疗的对照组。治疗后12周时评价临床疗效,进行慢阻肺评估测试(CAT)和慢阻肺生活质量评价表(QLICD-COPD)评价,检测肺功能指标肺功能仪检测一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、每分钟最大通气量(MVV)及血清 TGF- β 1、外周血 T β RI、Smad2、Smad3 的 mRNA 表达水平;治疗后随访1年,观察 COPD 急性发作(AECOPD)和再入院的发生情况。结果 治疗后12周时,观察组的治疗总有效率、QLICD-COPD 评分、FEV1、FEV1/FVC、MVV 水平高于对照组($\chi^2=7.781, P<0.05$),CAT 评分、血清 TGF- β 1 含量、外周血 T β RI、Smad2、Smad3 的 mRNA 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=7.781, t=7.400, 4.114, 4.803, 5.369, 3.818, 13.007, 8.654, 4.929, 5.623, P<0.05$);治疗后随访1年,随访期间观察组患者 AECOPD 的累积发生率和再住院的累积发生率均低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.325, 4.145, P<0.05$)。结论 灯盏花素注射液治疗稳定期 COPD 显著改进疗效、改善肺功能和生活质量,抑制 TGF- β 1/Smad 通路灯盏花素注射液的治疗作用相关。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 灯盏花素; 肺功能; 转化生长因子- β 1

Clinical efficacy of Breviscapine injection on stable COPD and its effect on TGF- β 1 content and T β RI, Smad2, Smad3 expression levels

WANG Siying*, ZHAO Qi, YANG Xin, WANG Hong, LU Yang

(Department of Pharmacy, Hebei Qinhuangdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To study the clinical efficacy of Breviscapine injection on stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its effect on transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) content, T β RI, Smad2, Smad3 expression levels. **Methods** 110 patients with stable COPD admitted to our hospital from April 2019 to April 2021 were collected for retrospective cohort study. They were divided into the observation group receiving conventional western medicine combined with Breviscapine and the control group receiving conventional western medicine. 12 weeks after treatment, the clinical efficacy was evaluated, the chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) and the chronic obstructive pulmonary disease quality of life assessment form (QLICD - COPD) were evaluated, the pulmonary function indexes forced expiratory volume on first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), maximum ventilation volume per minute (MVV) and serum TGF- β 1 contents, the mRNA expression levels of T β RI, Smad2 and Smad3 in peripheral blood were detected. The patients were followed up for 1 year after treatment and the incidence of

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202004A125)

作者单位:河北秦皇岛市中医医院药剂科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:王思颖, E-mail: H505748155@163.com

acute exacerbation of COPD (AECOPD) and readmission were observed. **Results** At 12 weeks after treatment, the total effective rate, QLICD-COPD score, FEV1, FEV1/FVC and MVV levels in the observation group were higher than those in the control group, and the CAT score ($\chi^2=7.781, P<0.05$), serum TGF- β 1 content, the mRNA expression levels of T β RI, Smad2 and Smad3 in peripheral blood were lower than those in the control group ($\chi^2=7.781, t=7.400, 4.114, 4.803, 5.369, 3.818, 13.007, 8.654, 4.929, 5.623, P<0.05$). The cumulative incidence of AECOPD and the cumulative incidence of rehospitalization in the observation group were lower than those in the control group ($\chi^2=4.325, 4.145, P<0.05$). **Conclusion** Breviscapine injection can significantly improve the curative efficacy, lung function and quality of life. Breviscapine injection exerts therapeutic effect by inhibiting TGF- β 1/Smad pathway.

[KEY WORDS] COPD; Breviscapine; Lung function; TGF- β 1

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以气流不可逆受限为特征的慢性呼吸系统疾病,反复发生 COPD 急性加重(AECOPD)对肺功能及生活质量均造成不利影响,因此需要在 COPD 病情处于稳定期时积极进行治疗以延缓肺功能减退的进程、改善患者的日常生活质量、预防 AECOPD 的发生^[1-2]。目前稳定期 COPD 的主要治疗药物包括支气管舒张剂、糖皮质激素、茶碱类药物,虽然能够起到对症处理的治疗作用,但不能逆转气道重塑、无法改变患者肺功能长期下降的趋势。近些年中医中药在 COPD 治疗中的价值受到广泛关注,有研究报道从中药材灯盏花中提取到的灯盏花素具有延缓肺纤维化、改善气道重塑的作用,该作用与抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad2/3 通路有关^[3]。为了深入认识灯盏花素在 COPD 治疗中的价值,本研究将具体观察灯盏花素注射液治疗稳定期 COPD 的临床疗效及对 TGF- β 1 含量、外周血 T β RI、Smad2、Smad3 表达水平的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 4 月至 2021 年 4 月期间河北秦皇岛市中医医院收治的 110 例符合纳入和排除标准的稳定期 COPD 患者作为研究对象。纳入标准:①符合稳定期 COPD 的诊断标准^[4];②接受常规西药物治疗,联合或不联合灯盏花素;③入组后完成 1 年随访;④治疗前后按要求留取血清及外周血样本。排除标准:①接受除灯盏花素外其他中药物治疗;②合并哮喘、支气管扩张、肺癌等其他呼吸系统疾病;③合并结缔组织病、免疫系统异常。本研究取得入组患者知情同意,获得医院伦理委员会批准。

1.2 分组方法

根据是否使用灯盏花素治疗,将入组的 110 例稳定期 COPD 患者分为观察组和对照组。观察组共 48 例,接受常规西药物联合灯盏花素治疗,根据指南制定西药物治疗方案,给予支气管舒张剂、糖皮质激素治疗,同时给予灯盏花素治疗,方法如下:灯盏花素 40 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,1 次/d,共治疗 12 周。对照组共 62 例,接受常规西药物治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效

治疗前及治疗后 12 周时,参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]进行中医证候积分的评定,计算疗效指数=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分 \times 100%,该指数 $\geq 95\%$ 为症状消失或基本消失,70%~95%为显效,30%~70%为有效,<30%为无效。总有效率=症状消失或基本消失率+显效率+有效率。

1.3.2 肺功能

治疗前及治疗后 12 周时,采用肺功能仪检测一秒用力呼气容积(Forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)、每分钟最大通气量(Maximal voluntary ventilation, MVV),计算 FEV1/FVC。

1.3.3 评分量表

治疗前及治疗后 12 周时,参照指南^[4]进行慢阻肺评估测试(COPD Assessment Test, CAT)和慢阻肺生活质量评价表(QLICD-COPD)评价。

1.3.4 血清标志物

治疗前及治疗后 12 周时,采集空腹外周静脉血 5 mL,静置 30 min 后按照半径 10 cm、离心力 3 000 g 的条件离心 10 min,分离血清后采用酶联免疫吸附法检测 TGF- β 1 的含量。

1.3.5 外周血标志物

治疗前及治疗后12周时,采集空腹外周静脉血5 mL,采用全血RNA试剂盒提取静脉血中的RNA,采用荧光定量PCR检测试剂盒(北京天根生化公司)在荧光定量PCR(7500型,美国ABI公司)中检测外周血RNA中TβRI、Smad2、Smad3的mRNA表达水平。

1.3.6 AECOPD和再住院

治疗后对患者进行1年随访,随访方式为电话回访,随访的终点事件包括发生AECOPD及再住院。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对数据进行统计学处理,计数资料以n(%)表示,采用χ²检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,AECOPD和再住院的累积发生率采用K-M曲线描述,采用log rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的比较

治疗后12周时,观察组患者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 两组患者临床疗效的比较 [n(%)]

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

| 组别 | n | 症状消失或基本消失 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 |
|------------------|----|-----------|----|----|----|-----------|
| 观察组 | 48 | 1 | 22 | 17 | 7 | 41(85.42) |
| 对照组 | 62 | 0 | 21 | 17 | 24 | 38(61.29) |
| χ ² 值 | | | | | | 7.781 |
| P值 | | | | | | 0.005 |

2.2 两组患者治疗前后肺功能的比较

两组间比较,治疗前肺功能指标FEV1、FEV1/FVC、MVV的差异无统计学意义(P>0.05),治疗后12周时观察组的FEV1、FEV1/FVC、MVV水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组患者治疗前后肺功能的比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

| 组别 | n | FEV1(L) | | FEV1/FVC | | MVV(L/m) | |
|-----|----|-----------|------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 48 | 1.14±0.20 | 1.55±0.17 ^a | 40.94±7.12 | 56.65±9.23 ^a | 48.12±6.69 | 60.91±7.57 ^a |
| 对照组 | 62 | 1.09±0.24 | 1.30±0.18 ^a | 41.32±6.68 | 49.75±8.31 ^a | 47.89±7.12 | 53.57±8.23 ^a |
| t值 | | 1.164 | 7.400 | 0.287 | 4.114 | 0.172 | 4.803 |
| P值 | | 0.247 | 0.000 | 0.774 | 0.000 | 0.863 | 0.000 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 两组患者治疗前后CAT评分和QLICD-COPD评分的比较

两组间比较,治疗前CAT评分和QLICD-COPD评分的差异无统计学意义(P>0.05),治疗后12周时观察组的CAT评分低于对照组、QLICD-COPD评分高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组患者治疗前后CAT评分和QLICD-COPD评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CAT score and QLICD-COPD score between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CAT评分 | | QLICD-COPD评分 | |
|-----|----|------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 48 | 16.73±4.41 | 10.23±2.25 ^a | 66.38±8.92 | 76.91±9.38 ^a |
| 对照组 | 62 | 16.39±4.85 | 13.18±3.25 ^a | 65.59±7.23 | 70.12±8.68 ^a |
| t值 | | 0.379 | 5.369 | 0.513 | 3.818 |
| P值 | | 0.705 | 0.000 | 0.609 | 0.000 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.4 两组患者治疗前后血清TGF-β1含量及外周血TβRI、Smad2、Smad3 mRNA表达水平的比较

2组间比较,治疗前血清TGF-β1含量及外周血TβRI、Smad2、Smad3 mRNA表达水平的差异无统计学意义(P>0.05),治疗后12周时血清TGF-β1含量及外周血TβRI、Smad2、Smad3 mRNA表达水平的差异有统计学意义(P<0.05)且观察组的血清TGF-β1含量及外周血TβRI、Smad2、Smad3 mRNA表达水平均低于对照组(P<0.05)。见表4。

2.5 两组患者AECOPD和再住院的比较

治疗后随访1年,随访期间观察组患者AECOPD的累积发生率和再住院的累积发生率均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见图1。

表4 两组患者治疗前后血清 TGF- β 1 含量及外周血 T β RI、Smad2、Smad3 表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of TGF- β 1 content in serum and T β RI, Smad2 and Smad3 expression levels in peripheral blood between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TGF- β 1 (ng/mL) | | T β RI | | Smad2 | | Smad3 | |
|-----|----|------------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组 | 48 | 1.25 \pm 0.24 | 0.67 \pm 0.09 ^a | 1.04 \pm 0.18 | 0.58 \pm 0.08 ^a | 1.01 \pm 0.20 | 0.63 \pm 0.09 ^a | 0.97 \pm 0.23 | 0.55 \pm 0.07 ^a |
| 对照组 | 62 | 1.31 \pm 0.29 | 0.94 \pm 0.12 ^a | 1.00 \pm 0.15 | 0.81 \pm 0.17 ^a | 1.00 \pm 0.19 | 0.77 \pm 0.18 ^a | 1.00 \pm 0.23 | 0.72 \pm 0.20 ^a |
| t 值 | | 1.159 | 13.007 | 1.271 | 8.654 | 0.268 | 4.929 | 0.678 | 5.623 |
| P 值 | | 0.249 | 0.000 | 0.207 | 0.000 | 0.790 | 0.000 | 0.499 | 0.000 |

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

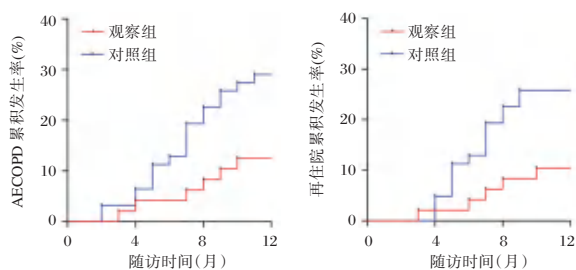


图1 两组患者的 K-M 曲线

Figure 1 K-M curve of two groups of patients

3 讨论

气道重塑是 COPD 发生发展过程中与不可逆气流受限密切相关的生物学环节,抑制气道重塑则被认为是治疗 COPD、延缓 COPD 进展的关键。目前西医治疗 COPD 的药物虽然能够改善气流受限的临床症状,但是不能逆转气道重塑、无法改变患者肺功能长期下降的趋势,同时也不可避免会发生 AECOPD、加重气流受限的进展^[7-9]。因此亟需寻找新的治疗手段。

近些年中医在 COPD 治疗中的价值受到越来越多关注,中医认为 COPD 归属“痰饮”、“喘证”的范畴,发病的病机以虚证为主,应当对症进行行气活血的治疗^[10-11]。中药材灯盏花具有活血、祛瘀、行气、通络的价值,现代药理学研究证实灯盏花中的主要活性成分为黄酮类化合物灯盏花素,其生物学作用包括改善微循环、抑制间质纤维化。相关的基础研究证实灯盏花素对 COPD 大鼠的肺功能具有改善作用^[3];临床研究证实灯盏花素对 AECOPD 患者的病情具有改善作用^[12]。本研究将灯盏花素用于稳定期 COPD 的治疗,治疗后通过中医证候积分评价疗效可知:在常规西医药物治疗的基础上加用灯盏花素注射液显著提高治疗的总有效率,表明灯盏花素注射液改进了稳定期 COPD 的临床治疗效果。

稳定期 COPD 治疗的目标是延缓肺功能减退、改善生活质量并预防 AECOPD 的发生^[13]。本研究使用灯盏花素治疗稳定期 COPD 后,进一步从肺功能、生活质量和 AECOPD 再发三方面评价了药物的治疗价值。治疗后 12 周时评价肺功能和生活质量可知:在常规西医药物治疗的基础上加用灯盏花素注射液明显改善肺功能、提高生活质量;治疗后 1 年对 AECOPD 和再入院进行随访,加用灯盏花素注射液明显降低两项终点事件的累积发生率。基于以上三方面的分析,灯盏花素注射液用于稳定期 COPD 展现出优越价值,对改善肺功能、提高生活质量和预防 AECOPD 再发均起到积极作用。

COPD 进展过程中气道重塑的发生和加重涉及复杂的信号转导通路,其中 TGF- β 1 通路是目前已知促进气道重塑作用十分明确的信号通路。TGF- β 1 与其受体 T β RI 结合后招募细胞内的 Smad2 和 Smad3,引起两者活化后调控细胞外基质的水解和沉积,最终造成气道重塑的发生。已有基础和临床研究证实 COPD 发生过程中 TGF- β 1/Smad2/3 通路过度激活,抑制该通路显著改善 COPD 的相关病理改变及气道重塑^[14-15];灯盏花素用于 COPD 大鼠的治疗对肺组织中 TGF- β 1/Smad2/3 通路具有抑制作用^[3]。本研究在常规西医药物治疗稳定期 COPD 的基础上加用灯盏花素注射液后,血清中 TGF- β 1 的含量及外周血中 T β RI、Smad2、Smad3 的表达水平均明显降低,表明灯盏花素对稳定期 COPD 患者的 TGF- β 1/Smad2/3 通路具有抑制作用,这可能是灯盏花素发挥稳定期 COPD 治疗价值的相关分子机制。

综上所述,灯盏花素注射液治疗稳定期 COPD 显著改进疗效、改善肺功能和生活质量,抑制 TGF- β 1/Smad 通路灯盏花素注射液的治疗作用相关。
(下转第 343 页)

· 论 著 ·

超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH对甲状腺癌的诊断价值

师旭 肖保军* 乔向彬 刘佳

[摘要] **目的** 探究超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH对甲状腺癌的诊断价值。**方法** 选取2022年1月至2022年6月在北京市大兴区人民医院接受治疗甲状腺结节患者,50例甲状腺癌患者为观察组,并选取同期诊治的50例甲状腺良性结节患者为对照组。对比两组患者超声引导下甲状腺细针穿刺活检比例及血清降钙素、CEA、TSH水平,受试者操作特性(ROC)曲线分析超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、血清CEA、血清TSH诊断甲状腺癌的敏感性、特异性和准确性;诊断性四格表分析超声引导下甲状腺细针穿刺活检、血清降钙素、血清CEA、血清TSH分别评估及联合评估甲状腺癌的敏感性、特异性和准确性。**结果** 观察组的甲状腺细针穿刺活检阳性比例、血清降钙素、血清CEA、血清TSH水平均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=74.227, t=29.232, 86.828, 51.376, P$ 均 <0.05);根据回归结果显示,超声引导下甲状腺细针穿刺活检阳性、血清降钙素、血清CEA、血清TSH及各指标联合检测显著高于单独诊断的AUC(P 均 <0.05);超声引导下甲状腺细针穿刺活检、血清降钙素、血清CEA、血清TSH联合评估甲状腺癌的敏感性、特异性、准确性最高,分别为96.00%、90.00%、93.00%。**结论** 超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH对甲状腺癌的诊断效能高于单独诊断效能。

[关键词] 穿刺活检;血清降钙素;血清癌胚抗原;血清促甲状腺激素

Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy combined with serum calcitonin, CEA and TSH for thyroid cancer

SHI Xu, XIAO Baojun*, QIAO Xiangbin, LIU Jia

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

[ABSTRACT] **Objective** To explore the diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of thyroid combined with serum calcitonin, CEA and TSH in thyroid cancer. **Methods** From January 2022 to June 2022, 50 patients with thyroid carcinoma treated in Beijing Daxing District People's Hospital were selected as the observation group, and 50 patients with benign thyroid nodules treated in the same period were selected as the control group. The proportion of thyroid fine needle aspiration biopsy under ultrasound guidance and serum calcitonin, serum CEA and serum TSH levels were compared between the two groups; Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound-guided fine-needle thyroid biopsy combined with serum calcitonin, serum CEA and serum TSH in the diagnosis of thyroid cancer; the sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound-guided fine-needle thyroid biopsy, serum calcitonin, serum CEA and serum TSH in the evaluation of thyroid cancer and their combination were analyzed by four-table diagnostic test. **Results** The positive proportion of thyroid fine needle aspiration biopsy, serum calcitonin, serum CEA and serum TSH levels in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=74.227, t=29.232,$

基金项目:大兴区人民医院院级课题(4202223436)

作者单位:北京市大兴区人民医院超声科,北京 102600

*通信作者:肖保军, E-mail:baojunxiaoxiao@163.com

86.828, 51.376, all $P < 0.05$); According to the regression results, the AUC of positive ultrasound-guided fine needle biopsy of thyroid, serum calcitonin, serum CEA, serum TSH higher than that of thyroid fine needle aspiration biopsy combined with serum calcitonin, serum CEA and serum TSH alone ($P < 0.05$); The sensitivity, specificity and accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, serum calcitonin, serum CEA and serum TSH in the combined assessment of thyroid cancer were 96.00%, 90.00% and 93.00% respectively.

Conclusion The diagnostic efficiency of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy combined with serum calcitonin, serum CEA and serum TSH for thyroid cancer is higher than that of single diagnosis.

[KEY WORDS] Needle biopsy; Serum calcitonin; CEA; TSH

甲状腺癌的发病率是内分泌肿瘤的首位,手术治疗联合放疗可以极大提高患者5年生存率^[1]。超声引导下甲状腺细针穿刺活检是一种方便、伤害小的检查方法之一,目前是临床检查诊断甲状腺癌的主要方法,对大多数甲状腺结节等疾病有着较可观的诊断效能^[2-3]。但由于细胞病理学诊断依旧具有一定局限性,有可能导致出现穿刺假阴性、穿刺意义不明确或者可疑恶性等情况,因此结合血清学进行诊断对提高甲状腺癌诊出率具有积极意义。甲状腺癌往往伴随颈部肿块及血清降钙素升高^[4];有研究指出癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)被认为具有类胚抗原决定簇的生物学特征,且与多类肿瘤的发生发展具有相关性^[5];有文献^[6]报道,甲状腺乳头状癌血清TSH水平高于结节性甲状腺肿,且TSH的高水平与甲状腺乳头状癌严重程度具有相关性。因此本研究探讨超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH对甲状腺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2022年6月在本院接受治疗甲状腺结节患者,以病理结果为金标准以1:1匹配50例甲状腺癌患者为观察组和50例甲状腺良性结节患者为对照组。纳入标准:①符合临床甲状腺癌诊断标准^[7];②经病理诊断确诊;③所有患者签署知情同意书。排除标准:①合并其他甲状腺功能性疾病者;②依从性较差,随访资料不完善;③合并肝、肾、心脑血管等严重系统疾病者。观察组女性27例,男性23例,平均年龄(37.10±4.36)岁,病理类型:乳头状癌21例,滤泡状癌16例,未分化癌13例。对照组女性25例,男性25例,平均年龄(35.56±5.12)岁。两组在一般资料上的差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准开展。

1.2 方法

入组对象均保持仰卧,颈部垫高过伸位,利用超声显示甲状腺内的目标病灶,确定进针部位和路径,并用记号笔标记穿刺点。常规消毒穿刺部位,局部浸润麻醉穿刺点。使用23G穿刺针刺入目标病灶内,刺入时避开病灶临近血管、神经阻滞等部位,在病灶内重复提插穿刺针数次完成取材。拔出穿刺针,完成穿刺后对局部进行10 min的按压,将吸取的组织均匀涂片,并用95%乙醇固定,实施HE染色后镜检。与细胞学病理检测结果相结合进行分类:I级、II级、III级、IV级、V级、VI级。其中V级和VI级均为阳性,其余均为阴性。穿刺后患者均行手术治疗,切除的甲状腺结节标本送石蜡组织病理学诊断,以组织病理学为诊断金标准。

1.3 观察指标

阳性判定标准^[8-9]:血清降钙素 ≥ 0.5 ng/mL; CEA > 5 μ g/L; TSH水平 > 5 IU/L。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对数据进行处理分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。受试者操作特性曲线(ROC曲线)分析超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、血清CEA、血清TSH诊断甲状腺癌的敏感性、特异性和准确性;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清降钙素、CEA、TSH水平对比

观察组的甲状腺细针穿刺活检阳性比例、血清降钙素、血清CEA、血清TSH水平均高于对照组,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 不同病理类型甲状腺癌患者血清降钙素

CEA、TSH水平对比乳头状癌血清降钙素、CEA水平高于滤泡状及未分化癌,而TSH低于滤

表1 两组血清降钙素、CEA、TSH水平对比 [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

Table 1 Comparison of serum calcitonin, CEA and TSH levels between the two groups [n(%), ($\bar{x}\pm s$)]

| 组别 | n | 甲状腺细针穿刺活检 | | 血清降钙素(ng/mL) | 血清CEA($\mu\text{g/L}$) | 血清TSH(mIU/L) |
|--------------|----|-----------|-----------|-----------------|--------------------------|------------------|
| | | 阳性 | 阴性 | | | |
| 观察组 | 50 | 45(90.00) | 5(10.00) | 0.78 \pm 0.08 | 15.82 \pm 0.84 | 50.87 \pm 5.32 |
| 对照组 | 50 | 2(4.00) | 48(96.00) | 0.39 \pm 0.05 | 4.06 \pm 0.46 | 10.65 \pm 1.53 |
| χ^2/t 值 | | | 74.227 | 29.232 | 86.828 | 51.376 |
| P值 | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

泡状及未分化癌,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同病理类型甲状腺癌患者血清降钙素、CEA、TSH水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum calcitonin, CEA and TSH levels in patients with thyroid cancer of different pathological types ($\bar{x}\pm s$)

| 病理类型 | n | 降钙素(ng/mL) | CEA($\mu\text{g/L}$) | TSH(mIU/L) |
|------|----|-----------------|------------------------|------------------|
| 乳头状癌 | 21 | 0.91 \pm 0.08 | 18.68 \pm 1.76 | 43.21 \pm 3.86 |
| 滤泡状癌 | 16 | 0.73 \pm 0.07 | 15.52 \pm 1.97 | 52.33 \pm 4.97 |
| 未分化癌 | 13 | 0.63 \pm 0.06 | 11.57 \pm 1.58 | 61.48 \pm 7.58 |
| F值 | | 66.014 | 63.872 | 47.238 |
| P值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.3 超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH诊断甲状腺癌的ROC曲线分析

根据回归结果显示,超声引导下甲状腺细针穿刺活检阳性、血清降钙素、CEA、TSH及各指标联合预测的敏感性为75.00%,特异性为80.25%,高于单一检测($P<0.05$)。见图1、表3。

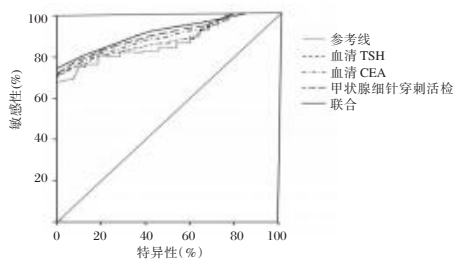


图1 ROC曲线分析

Figure 1 ROC curve analysis

表3 超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH诊断甲状腺癌的ROC曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of ultrasound-guided fine-needle thyroid biopsy combined with serum calcitonin, CEA and TSH in the diagnosis of thyroid cancer

| 指标 | cut-off值 | AUC | SE | 95% CI | 约登指数 | 敏感性(%) | 特异性(%) | P值 |
|-----------|----------|-------|-------|-------------|-------|--------|--------|-------|
| 甲状腺细针穿刺活检 | | 0.865 | 0.030 | 0.684~0.812 | 0.612 | 73.00 | 78.00 | 0.000 |
| 血清降钙素 | 0.43 | 0.753 | 0.036 | 0.650~0.752 | 0.495 | 68.50 | 75.50 | 0.000 |
| 血清CEA | 10.87 | 0.837 | 0.028 | 0.712~0.789 | 0.551 | 71.50 | 77.00 | 0.000 |
| 血清TSH | 43.95 | 0.766 | 0.035 | 0.683~0.781 | 0.531 | 70.00 | 76.00 | 0.000 |
| 联合 | | 0.886 | 0.021 | 0.732~0.855 | 0.654 | 75.00 | 80.25 | 0.000 |

2.4 诊断性试验四格表分析超声引导下甲状腺细针穿刺活检与血清降钙素、CEA、TSH评估甲状腺癌的诊断效能

超声引导下甲状腺细针穿刺活检与血清降钙素、CEA、TSH联合评估甲状腺癌的敏感性、特异性、准确性最高,分别为96.00%、90.00%、93.00%。见表4。

3 讨论

甲状腺癌在全球的发病率均呈高水平趋势,且女性患病多于男性,大部分为青壮年^[10]。随着超声技术的发展,常规二维超声、超声弹性成像、多普勒超声、超声造影等影像学方案也较为常见地应用于甲状腺癌的诊断中,但超声检出甲状腺癌的敏感性、特异性均不算高^[11]。细针穿刺可以有效并准确地判断组织性质变化,因此超声引导下甲状腺细针穿刺活检技术在甲状腺癌的诊断中具有重要作用^[12]。但仍有部分患者会出现淋巴结、肺、骨转移,增加致死率,因此寻找一种高敏感性、特异性的联合诊断方案在临床具有重要意义。血清学指标因其创伤小、可重复检测开始成为诊断甲状腺癌的临床指标之一。降钙素来自甲状腺滤泡旁细胞,是多肽类激素,目前的研究中被认为是甲状腺癌诊断及复发的血清标志物之一^[13]。降钙素的合成、分泌受多方因素影响,最常见的是血液中钙离子及其他阳离子增加会引起血清中降钙素的升高,且胃泌素、胰高血糖素等因子可以加速

表4 超声引导下甲状腺细针穿刺活检与血清降钙素、CEA、TSH评估甲状腺癌的诊断效能

Table 4 The diagnostic efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and serum calcitonin, CEA, TSH for thyroid carcinoma

| 指标 | 赋值 | 甲状腺癌 | | 敏感性 (%) | 特异性 (%) | 准确性 (%) |
|-----------|---|------|----|---------|---------|---------|
| | | 阳性 | 阴性 | | | |
| 甲状腺细针穿刺活检 | 阳性 | 48 | 12 | 96.00 | 76.00 | 86.00 |
| | 阴性 | 2 | 38 | | | |
| 血清降钙素 | >0.43 | 43 | 10 | 86.00 | 80.00 | 83.00 |
| | ≤0.43 | 7 | 40 | | | |
| 血清 CEA | >10.87 | 45 | 4 | 90.00 | 92.00 | 91.00 |
| | ≤10.87 | 5 | 46 | | | |
| 血清 TSH | >43.95 | 44 | 9 | 88.00 | 82.00 | 85.00 |
| | ≤43.95 | 6 | 41 | | | |
| 联合 | 甲状腺细针穿刺活检阳性/血清降钙素>0.43/血清 CEA >10.87/血清 TSH>43.95 | 48 | 5 | 96.00 | 90.00 | 93.00 |
| | 甲状腺细针穿刺活检阴性/血清降钙素≤0.43/血清 CEA ≤10.87/血清 TSH≤43.95 | 2 | 45 | | | |

降钙素的释放,且生长抑素对抑制降钙素具有一定作用^[14]。血清降钙素水平的升高可以为甲状腺癌的诊断提供一定证据,降钙素的升高意味着肿瘤发生、复发、转移^[15]。CEA 主要形成在胚胎时期,是一种酸性糖蛋白,在健康人群中的血清里呈低水平表达,但当机体细胞发生癌变时,该因子的表达即会升高^[16]。CEA 的分泌受到胚胎细胞的相关基因控制,当癌细胞基因调控紊乱时,胎儿蛋白即会开始重启,并增加机体 CEA 的表达,临床上认为 CEA 在胃部、肠道具有较高的敏感性,在甲状腺髓样癌、未分化癌、滤泡状癌及乳头状癌具有高水平表达,可以认为是评估甲状腺癌病情的重要监测血清指标之一^[17]。TSH 可以反映甲状腺功能,有报道认为, TSH 的水平异常增高可能与甲状腺功能异常具有相关性, TSH 可以作为一种指导性血清因子应用于甲状腺结节及甲状腺癌的筛查中^[18]。来自国外的一项研究中也显示:升高的血清 TSH 水平提示甲状腺癌变风险增高^[19]。宋晓龙等^[20]的研究显示 TSH 单独应用于甲状腺癌的筛查具有一定的诊断效能。牛洁等^[21]在观察甲状腺癌患者、甲状腺肿瘤患者及健康人群的血清炎症因子表达水平的研究中显示,甲状腺癌患者的 TSH 水平呈高水平趋势,且 TSH 参与了甲状腺癌发生、发展。本研究中观察组的 TSH 水平也同样高于对照组。

本研究探讨了观察组与对照组在血清降钙素、CEA、TSH 的水平差异后,采用 ROC 曲线进一步分析了超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH 诊断甲状腺癌的敏感性、特

异性和准确性,得到了联合预测的敏感性为 75.00%,特异性为 80.25%。且诊断性试验四格表分析超声引导下甲状腺细针穿刺活检、血清降钙素、血清 CEA、血清 TSH 及联合评估甲状腺癌的敏感性、特异性和准确性也显著高于独立诊断,提示超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH 对甲状腺癌具有较好的诊断效能。

综上所述,超声引导下甲状腺细针穿刺活检联合血清降钙素、CEA、TSH 的诊断方法简单实用,具有较强的可操作性,对甲状腺癌的辅助诊断具有重要参考意义。

参考文献

- [1] 田文,石磊,万政. 我国甲状腺癌外科治疗近 10 年进展[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(8): 841-844.
- [2] 程琳,强立新,于霞. 超声引导下细针穿刺活检技术用于 TI-RADS4 类甲状腺结节的诊断效能[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(6): 1043-1046.
- [3] 王利娟,邵建波,檀增恒,等. 细针超声引导下穿刺活检联合传统涂片、液基薄层细胞学技术在甲状腺结节良恶性病变诊断鉴别中应用价值[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(12): 1370-1371, 1373.
- [4] Fantola G, Brunaud L, Nguyen-Thi PL, et al. Risk factors for postoperative complications in robotic general surgery[J]. Updates Surg, 2017, 69(1): 45-54.
- [5] Jin S, Yang YT, Bao W, et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. Endocrine, 2019, 65(2): 327-337.
- [6] 王玲,王健,赵寅生,等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 61-64.

- [7] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013(2):96-115.
- [8] 郑秋金,涂海健. PCT、CEA 检测在甲状腺癌诊断方面的应用价值探讨[J]. 莆田学院学报, 2021,28(5):54-57+95.
- [9] 杜玉虹,郑晓伟,陈廷财. 超声检查联合血清学指标检测对甲状腺癌的鉴别诊断[J]. 现代医用影像学, 2021,30(2):341-344.
- [10] 王娴,吴新勇,李亮,等. 超声检查在甲状腺癌合并淋巴结转移诊断中的应用效果[J]. 影像研究与医学应用, 2022,6(18):130-132.
- [11] Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Thyroid*, 2015, 25(5):538-550.
- [12] 王刚,谢丽娟,张明菊. 超声引导下颈淋巴结穿刺联合血清 TSH、SIL-2R 水平检测与甲状腺癌患者颈部淋巴结转移及疾病严重程度的关系[J]. 河北医科大学学报, 2020,41(4):436-439.
- [13] 闫闻晓,黄春旺,尚诗瑶,等. 术前超声联合降钙素水平预测甲状腺髓样癌颈侧区淋巴结转移[J]. 中国医学影像技术, 2022,38(3):353-357.
- [14] Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? [J]. *Clin Kidney J*, 2015,8(2):180-187.
- [15] 单凤玲,陆汉魁. 血清降钙素在甲状腺髓样癌临床诊疗中的应用进展[J]. 医学综述, 2017,23(2):240-243,248.
- [16] 徐显昌,周宁,陈志刚. 甲状腺癌细针穿刺组织中 CEACAM1 表达量及其与肿瘤恶性程度的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020,12(11):1544-1547+1551.
- [17] 杨宪伟,许海敏. 血清降钙素和癌胚抗原与甲状腺结节的鉴别诊断研究[J]. 现代医药卫生, 2022,38(8):1283-1285.
- [18] 王兴,李伟文,邵明涛,等. 分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移患者临床病理特征及转移危险因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020,32(7):493-497.
- [19] Fozzatti L, Cheng SY. Tumor Cells and Cancer-Associated Fibroblasts: A Synergistic Crosstalk to Promote Thyroid Cancer[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020,35(4):673-680.
- [20] 宋晓龙,宋宇,魏龙,等. 血清 TK1, TSH, TG, TGAb 检测联合 TIRADS 分类在甲状腺乳头状癌早期筛查中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2022,37(4):38-42.
- [21] 牛洁,葛明芹,任旖琳,等. 甲状腺肿瘤患者血清炎症细胞因子表达情况及与甲状腺激素的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022,16(4):452-456.

(上接第 338 页)

参考文献

- [1] Montagnani A, Mathieu G, Pomeroy F, et al. Hospitalization and mortality for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an Italian population-based study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12):6899-6907.
- [2] Jacobsen PA, Kragholm KH, Torp-Pedersen C, et al. Employment Status, Readmission and Mortality After Acute Exacerbation of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 5(16): 2257-2265.
- [3] 杜飞,刘代顺,贺刚,等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道重塑的干预作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(2): 136-138.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 中医药管理杂志, 1994, 6: 2.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] Le JY, Rhe CK, Jung KS, et al. Strategies for management of the early chronic obstructive lung disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2016,79(3):121-126.
- [8] Hizawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(5): 678-687.
- [9] 张鸿,邱玉明,林倍州,等. 三联雾化吸入治疗 COPD 急性加重期患者的疗效及对肺功能、血清炎症因子的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(3): 442-445.
- [10] 刘焯,吕晓东,庞立健,等. 络病理论指导下慢性阻塞性肺疾病中医辨治体系的构建[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 79-81.
- [11] 黄牧华,董竞成,魏颖,等. 慢性阻塞性肺疾病中医证候及证素分布规律与特征的文献分析研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1373-1376.
- [12] 刘英平,张秀芬. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者临床效果及免疫球蛋白水平变化分析[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(13): 1577-1579.
- [13] 张晓宁,杨林瀛. 评估慢性阻塞性肺疾病急性加重期后的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(3): 553-556.
- [14] Wang L, Meng J, Wang C, et al. Hydrogen sulfide alleviates cigarette smoke-induced COPD through inhibition of the TGF- β /smad pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(3):190-200.
- [15] Di Stefano A, Sangiorgi C, Gnemmi I, et al. TGF- β Signaling Pathways in Different Compartments of the Lower Airways of Patients With Stable COPD [J]. *Chest*, 2018, 153(4):851-862.

血浆 TGF- β 1 与 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的相关性

马兰 李艳萍 吴敏* 刘娟

[摘要] **目的** 探究血浆转化生长因子- β 1(TGF- β 1)与表皮生长因子受体2(HER2)阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的相关性。**方法** 选取2019年2月至2022年3月于首都医科大学附属北京世纪坛医院 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后患者200例,其中49例心肌损伤患者为损伤组,151例心肌未损伤为未损伤组。收集两组患者相关资料;检测患者血浆 TGF- β 1、心肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。并分析 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的相关因素。**结果** 两组一般资料比较,诊断时 T、N 分期、Ki67 指数、HR 状态比较差异无统计学意义($P>0.05$),但两组肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级比较差异均具有统计学意义($P<0.05$);损伤组血浆 TGF- β 1、cTnT、CK-MB 水平高于未损伤组,差异具有统计学意义($P<0.05$);血浆 TGF- β 1 水平、肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级与 HER2 阳性左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 血浆 TGF- β 1 水平与肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级均是 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的独立影响因素,血浆 TGF- β 1 或可作为 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后心肌损伤的生物标志物,值得临床重视。

[关键词] 乳腺癌;表皮生长因子受体2;转化生长因子 β 1;心肌损伤;心肌钙蛋白T;肌酸激酶同工酶

Correlation between plasma TGF- β 1 and myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer

MA Lan, LI Yanping, WU Min*, LIU Juan

(Department of Breast Surgery, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China, 100038)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between plasma transforming growth factor (TGF) - β 1 and myocardial injury after radiochemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive left breast cancer. **Methods** A total of 200 patients with HER2-positive left breast cancer who underwent radiochemotherapy in Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University from February 2019 to March 2022 were selected, including 49 patients with myocardial injury and 151 patients without. The relevant data of the two groups were collected. Plasma levels of TGF- β 1, cardiac troponin T (cTnT) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) were detected. The factors related to myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer were analyzed. **Results** There was no statistically significant difference in T staging, N staging, Ki67 index or HR between the two groups ($P>0.05$). However, the expression of tumor infiltrating lymphocytes and histological grade were significantly different between the two groups ($P<0.05$). The levels of plasma TGF- β 1, cTnT and CK-MB in the injury group were higher than those in the non-injury group ($P<0.05$). Plasma TGF- β 1 level, expression of tumor infiltrating lymphocytes, and histological grade were independent influencing factors of myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer

基金项目:北京市教委项目(KM202210025005)

作者单位:首都医科大学附属北京世纪坛医院乳腺外科,北京,100038

*通信作者:吴敏, E-mail:wumin3736@bjsjth.cn

($P < 0.05$). **Conclusion** Plasma TGF- β 1 level, expression of tumor infiltrating lymphocytes, and histological grade are independent influencing factors of myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer. Plasma TGF- β 1 may be a biomarker of myocardial injury after radiochemotherapy for HER2-positive left breast cancer, which is worthy of clinical attention.

[KEY WORDS] Breast cancer; HER2; TGF- β 1; Myocardial injury; cTnT; CK-MB

表皮生长因子受体 2 (human epidermal receptor 2, HER2) 阳性型乳腺癌占乳腺癌 15%~25%, 侵袭性高, 预后差^[1-2]。化放疗是治疗乳腺癌的常用方法^[3], 曲妥珠单抗是 HER2 阳性型乳腺癌主要的治疗药物, 是针对 HER2 基因的单克隆抗体^[4]。心肌损伤指的是各种原因引起的心肌细胞或心肌纤维细胞受损。药物以及放化疗治疗乳腺癌容易引起患者心肌毒性作用, 导致心肌损伤, 使得患者不得不终止治疗。李彬等^[5]研究显示曲妥珠单抗联合化疗序贯放疗对心脏功能损伤严重, 心脏毒性事件发生率较高。转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 属于肽类生长抑制因子, 具有多种生物活性, 可促进肿瘤侵袭和转移, 在促进肿瘤的发生及发展中具有重要作用^[6]。TGF- β 1 在心血管疾病中也起重要作用, 研究显示^[7]心肌肥大、心肌纤维化、心力衰竭患者中 TGF- β 1 水平显著升高。本研究对血浆 TGF- β 1 表达水平与 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗治疗后心肌损伤的相关性进行分析, 旨在为 HER2 阳性型左侧乳腺癌患者放化疗治疗后心肌损伤早期诊断提供参考。报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2019 年 2 月至 2022 年 3 月于首都医科大学附属北京世纪坛医院 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗后患者 200 例。纳入标准: 符合诊断标准^[8]的 HER2 阳性型乳腺癌患者; 乳腺癌病灶部位为患者左侧; 年龄不限; 临床资料完整; 进行放化疗治疗; 知情并同意本研究。排除标准: 乳腺癌合并其他恶性肿瘤; 其他原因导致的心肌损伤患者; 放化疗治疗前已患有心脏相关疾病; 依从性差者。依据放化疗是否出现心肌损伤分组^[9], 49 例心肌损伤患者为损伤组, 151 例心肌未损伤为未损伤组。本次研究经院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

收集所有患者的一般基础资料, 包括年龄、身体质量指数 (Body mass index, BMI)、乳腺癌家族

史、月经状况、东部肿瘤协作组织 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分^[10]; 以及临床病理资料, 包括肿瘤浸润淋巴细胞表达、诊断时 T、N 分期、组织学分级、Ki67 指数 (%)、HR 状态; 对两组患者所有资料进行比较; 抽取患者空腹外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 6 cm, 取上清液, 采用酶联免疫吸附法检测患者血浆 TGF- β 1、心肌钙蛋白 (Cardiac troponin T, cTnT)、肌酸激酶同工酶 (creatinine kinase isoenzyme, CK-MB) 水平, 试剂盒购自上海抚生生物技术有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行数据处理与统计学分析, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较行 χ^2 检验, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行样本 t 检验; 采用 Logistic 回归分析血浆 TGF- β 1 水平与 HER2 阳性型左侧乳腺癌放化疗治疗后心肌损伤的相关性; 以 $P < 0.05$ 表示差异具统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

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

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

| 临床资料 | 损伤组 ($n=49$) | 未损伤组 ($n=151$) | χ^2/t 值 | P 值 | |
|--------------------------|-------------------|---------------------|------------------|-------|-------|
| 年龄 (岁) | ≤ 50 | 9 (18.37) | 26 (17.22) | 0.034 | 0.854 |
| | > 50 | 40 (81.63) | 125 (82.78) | | |
| BMI (kg/m ²) | | 23.75 \pm 2.84 | 23.49 \pm 2.76 | 0.586 | 0.559 |
| 乳腺癌家族史 | 是 | 30 (61.22) | 90 (59.60) | 0.041 | 0.840 |
| | 否 | 19 (38.78) | 61 (40.40) | | |
| 月经状况 | 已绝经 | 28 (57.14) | 86 (56.95) | 0.001 | 0.981 |
| | 未绝经 | 21 (42.86) | 65 (43.05) | | |
| ECOG 评分 | 0 | 4 (8.16) | 9 (5.96) | 0.635 | 0.425 |
| | 1 | 44 (89.80) | 136 (90.07) | | |
| | 2 | 1 (2.04) | 6 (3.97) | | |
| 化疗周期 (个) | | 6.14 \pm 1.34 | 6.22 \pm 1.02 | 0.417 | 0.677 |
| 放疗次数 (次) | | 28.14 \pm 1.65 | 28.10 \pm 1.17 | 0.203 | 0.839 |

2.2 两组临床病理资料比较

两组临床病理资料中,诊断时T、N分期、Ki67指数(%)、HR状态比较差异无统计学意义($P>0.05$),肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组临床病理资料比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of clinicopathological data between the two groups [$n(\%)$]

| 临床资料 | 损伤组 ($n=49$) | 未损伤组 ($n=151$) | χ^2/t 值 | P 值 |
|------------|-------------------|---------------------|--------------|-------|
| 肿瘤浸润淋巴细胞表达 | 阴性 | 19(38.78) | 25.473 | 0.000 |
| | 阳性 | 30(61.22) | | |
| 诊断时T分期 | T1~T2 | 41(83.67) | 1.029 | 0.310 |
| | T3~T4 | 8(16.33) | | |
| 诊断时N分期 | 0 | 24(48.98) | 3.010 | 0.083 |
| | 1~3 | 25(51.02) | | |
| 组织学分级 | 1+2 | 16(28.57) | 40.084 | 0.000 |
| | 3 | 33(71.43) | | |
| Ki67指数(%) | ≤ 15 | 3(6.12) | 2608 | 0.271 |
| | 16~30 | 9(18.36) | | |
| | >30 | 37(75.51) | | |
| HR状态 | 阴性 | 18(36.73) | 0.305 | 0.581 |
| | 阳性 | 31(63.27) | | |

2.3 两组血浆TGF- β 1及cTnT、CK-MB水平比较

损伤组TGF- β 1、cTnT、CK-MB高于未损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血浆TGF- β 1及心肌酶谱水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of plasma levels of TGF- β 1 and myocardial enzymes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | TGF- β 1 (ng/mL) | cTnT (ng/mL) | CK-MB (U/L) |
|-------|-----|------------------------|-----------------|------------------|
| 损伤组 | 49 | 58.64 \pm 4.84 | 2.11 \pm 0.15 | 70.54 \pm 6.02 |
| 未损伤组 | 151 | 23.59 \pm 4.36 | 0.51 \pm 0.11 | 26.98 \pm 5.11 |
| t 值 | | 47.585 | 81.178 | 49.599 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 多因素Logistic逐步回归分析

将血浆TGF- β 1水平(原值输入)、肿瘤浸润淋巴细胞表达(阳性=1;阴性=0)、组织学分级(1+2级=1;3级=2)做为协变量,HER2阳性型左侧乳腺癌化疗治疗后心肌损伤作为因变量行Logistic回归分析,结果显示血浆TGF- β 1水平、肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级与HER2阳性型左侧乳腺癌化疗治疗后心肌损伤的独立影响因素($P<0.05$)。见表4。

表4 多因素Logistic逐步回归分析

Table 4 Multivariate logistic stepwise regression analysis

| 变量 | β 值 | SE值 | Wald值 | OR值 | 95% CI | P 值 |
|--------------------|-----------|-------|--------|-------|---------------|-------|
| 血浆TGF- β 1水平 | 0.025 | 0.001 | 625.00 | 1.025 | 1.023~1.027 | 0.000 |
| 肿瘤浸润淋巴细胞表达 | 0.040 | 0.019 | 4.432 | 1.041 | 1.003~1.080 | 0.036 |
| 组织学分级 | 0.053 | 0.020 | 7.023 | 1.054 | 1.014~1.097 | 0.008 |
| 常量 | -0.648 | 0.027 | 24.291 | 0.000 | -0.701~-0.595 | 0.000 |

3 讨论

乳腺癌属于异质性实体肿瘤,是导致女性死亡的主要原因,根据雌激素受体、孕激素受体、HER2将乳腺癌分为三阴性型、Luminal型和HER2阳性型乳腺癌^[11]。HER2阳性型乳腺癌定义是通过病理实验室标准免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测结果为(+++)或原位杂交(in situ hybridization, ISH)检测结果为阳性;若IHC检测结果为(++),则需通过ISH进一步检测。HER2阳性型乳腺癌侵袭性高,对内分泌治疗无效,预后差,直至曲妥珠单抗问世才得以缓解。但曲妥珠单抗对心脏的毒性作用较大,易导致心肌损伤、心功能障碍,是导致患者终止药物治疗的主要原因。心肌损伤可引起心肌缺血、缺氧,导致心肌肥厚、心脏增大,影响心脏功能,增加心脏负荷,严重者导致心脏衰竭以及心源性猝死。临床上常用曲妥珠单抗联合化疗治疗HER2阳性型乳腺癌患者,增加了对患者心肌的损伤风险,影响患者生存时间^[12]。于HER2阳性型乳腺癌,心肌损伤的发生直接影响疾病预后,准确对此类患者心肌损伤的风险进行评估,是临床制定相应的医疗措施积极防治的关键。

TGF- β 1属于多功能细胞因子,可刺激成纤维细胞的增殖以及胶原蛋白的合成,对心脏进行重塑^[13]。正常情况下,心肌组织中TGF- β 1含量较低,但当心肌缺氧、缺血等导致心肌损伤时,TGF- β 1的表达开始升高,其在心血管事件发生发展中具有重要的作用。cTnT、CK-MB对心肌损伤有显著灵敏性和特异性,临床常用于诊断心肌损伤和急性心肌梗死^[14]。本研究结果提示血浆TGF- β 1、cTnT、CK-MB、肿瘤浸润淋巴细胞阳性、组织学分级均可能与HER2阳性型左侧乳腺癌患者化疗后心肌损伤有关。但进一步多因素Logistic逐步回归分析结果显示,仅血浆TGF- β 1水平与肿瘤浸润淋巴

细胞表达、组织学分级是HER2阳性型左侧乳腺癌患者放化疗后心肌损伤的影响因素。杜春书等^[15]研究显示TGF- β 1是扩张型心肌病合并慢性心力衰竭患者心功能损伤加重的独立危险因素。这与本研究基本相似,均提示TGF- β 1与心肌损伤存在关联。分析其原因,HER2阳性型左侧乳腺癌患者放化疗后引起心肌损伤,受损心肌细胞凋亡的同时,未受损的心肌细胞可出现代偿性增殖,发生肿胀并引发炎症反应,导致炎性细胞过度浸润,单核细胞及巨噬细胞被大量激活,进一步促进细胞因子释放,此时TGF- β 1水平可明显上升,因此,当TGF- β 1水平异常上升或意味着心肌损伤风险^[16]。吴华军等^[17]研究也显示TGF- β 1的活化可导致心肌肥大,并通过与TGF- β 下游通路作用导致心肌细胞纤维化。另本研究中,肿瘤浸润淋巴细胞之所以是HER2阳性型左侧乳腺癌患者放化疗后心肌损伤的影响因素,分析其原因,肿瘤浸润淋巴细胞是具高异质性的淋巴细胞,主要参与宿主抗原特异性肿瘤免疫应答,肿瘤浸润淋巴细胞阳性患者往往需接受适当的肿瘤免疫治疗,如CAR-T细胞免疫治疗、TCR-T细胞免疫治疗等,上述细胞免疫治疗均可能引起细胞因子风险,导致不同程度的毒副作用,如心功能障碍、肾衰竭等,因此肿瘤浸润淋巴细胞阳性患者可能具更高的心肌损伤风险^[18-19]。而组织学分级之所以是HER2阳性型左侧乳腺癌患者放化疗后心肌损伤的影响因素,分析可能与患者个体所接受的放射剂量、化疗方案等有关。

综上所述,血浆TGF- β 1水平、肿瘤浸润淋巴细胞表达、组织学分级是HER2阳性型左侧乳腺癌放化疗治疗后心肌损伤的独立影响因素,临床应重视HER2阳性型左侧乳腺癌放化疗患者关于上述风险因子的评估,及时制定相应干预策略,以期最大限度降低相关风险因子增加的心肌损伤风险。

参考文献

- [1] Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer[J]. Chin Clin Oncol, 2020, 9(3):32.
- [2] Barzaman K, Karami J, Zarei Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84:106535.
- [3] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer[J]. Lancet, 2021, 397(10286):1750-1769.
- [4] 马新宇,曹中伟. HER2阳性乳腺癌曲妥珠单抗耐药性的研究进展[J]. 癌症进展, 2020, 18(1):11-13+108.
- [5] 李彬,王吉明,马玉平. 曲妥珠单抗联合化疗序贯放疗对乳腺癌改良根治术患者的临床疗效及早期心脏毒性事件的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 14(2):128-130.
- [6] 牛丕莲,周学章,白明生. 枸杞中绿原酸对转化生长因子- β 1诱导心肌成纤维细胞纤维化的影响[J]. 食品科学, 2022, 43(7):158-164.
- [7] 王正辉,张国辉. 转化生长因子 β 1与心血管疾病的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2):405-409.
- [8] 江泽飞,邵志敏,徐兵河. 人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌临床诊疗专家共识2016[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(14):1091-1096.
- [9] 刘晓丽,张文华,宋昕殊,等. 应用三维斑点追踪技术评价蒽环类药物对乳腺癌化疗患者心肌损害及转归[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(8):696-699.
- [10] Haus R, Janssen S, Schild SE, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score Is Associated With Survival After Radiotherapy of Bone Metastases from Prostate Cancer[J]. In Vivo, 2020, 34(2):679-682.
- [11] 伍雁琦,罗婷. 激素受体/人表皮生长因子受体2阳性乳腺癌治疗研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(8):1028-1032+1036.
- [12] 刘昕,刘徽,徐伟仙. 人类表皮生长因子受体2阳性乳腺癌治疗相关心脏毒性的预测因子及模型研究现状[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(1):1-7.
- [13] 阎红琳,袁修学,吴昊,等. CD68、上皮性钙黏蛋白、转化生长因子- β 1在乳腺癌中的表达及意义[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(2):97-102.
- [14] 张纪元,郝瑞军. 心肌酶谱和高敏肌钙蛋白T在心肌梗死诊断中的应用研究[J]. 贵州医药, 2022, 46(5):780-781.
- [15] 杜春书,王军,黄佩花,等. 血清微小RNA-433和转化生长因子- β 1在扩张型心肌病合并慢性心力衰竭患者中的变化及临床意义[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(5):342-345.
- [16] 白素杭,杨晓悦,张楠,等. 肿瘤浸润淋巴细胞在实体肿瘤中作用的研究进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(12):2308-2325.
- [17] 吴华军,潘海华,黄明德,等. 转化生长因子 β 在心肌梗死中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(10):1269-1274.
- [18] 敖碧凤,罗兰,苏胜发,等. TGF- β 1/Smads信号通路在放射性心肌纤维化中的作用[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(1):171-173.
- [19] 顾静,刘润,刘凯,张学燕,等. 放射性心脏“炎性-纤维化”损伤大鼠模型的建立与评估[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(10):1069-1077.

2020年—2021年昭通市中医医院流感病毒监测及流行病学调查

谢仁芬¹ 申晓东² 邓荣界¹ 刘阳丽¹ 敖道娇¹ 陈天美¹ 李昌玉¹ 杨群松^{3*}

[摘要] **目的** 监测2020至2021年昭通市中医医院流感病毒感染情况并分析其流行病学特征。**方法** 对2020年2月至2021年1月昭通市中医医院收集的18 798份流感样病例鼻咽拭子分别应用Real-Time RT-PCR技术及MDCK细胞培养技术行流感病毒阳性样本筛选,并对检出阳性毒株的样本行分离,运用统计学软件SPSS25.0进行分析。统计昭通市中医医院及不同变量流感病毒分布情况与阳性率检出情况,各月份流感样病例(ILI)病原监测情况。**结果** 2020至2021年18 798份流感样病例鼻咽拭子共检出2 054份流感阳性标本,检出阳性率为10.93%。鼻拭子、鼻炎抽取物和鼻洗液样本检出率高,冬季检出率高于其他季节检出率,5~15岁年龄段检出阳性率高于其他年龄段阳性检出率占比,学生流感病毒检出阳性率高于其他职业流感病毒阳性率检出占比,差异有统计学意义($\chi^2=68.310、1646.134、58.439、24.172, P < 0.05$),多数初诊首要诊断以急性上呼吸道感染、急性扁桃体炎、发热原因待查为主,差异有统计学意义($\chi^2=64.878, P < 0.05$);病原检测结果显示,2021年1月份流感病毒阳性检出率最高为55.58%。ILI病原检出甲型(A型)H1N1阳性占2020年2月、12月,2021年1月三个月阳性检出份数的73.90%,居主要流行优势,乙型(B型)BV系阳性检出占以上月份阳性检出例数的41.36%,居次要流行优势。**结论** 2020至2021年昭通市中医医院及流感病毒阳性检出类型以甲型H1N1为主,乙型(B型)BV系占据次要流行优势,其次再为甲型H3N2亚型流行,其流行趋势秋冬季高发、年龄小的高发、学生群体高发。

[关键词] 流感病毒;病原监测;流行病学特征;流行性感冒

Influenza virus surveillance and epidemiological investigation in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2020 to 2021

XIE Renfen¹, SHEN Xiaodong², DENG Rongjie¹, LIU Yangli¹, AO Daojiao¹, CHEN Tianmei¹, LI Changyu¹, YANG Qunsong^{3*}

(1. Department of Laboratory Medicine, Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhaotong, Yunnan, China, 650028; 2. Department of Pediatrics, Zhaotong Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhaotong, Yunnan, China, 650028; 3. Laboratory Department of Zhaotong Second People's Hospital, Zhaotong, Yunnan, China, 650028)

[ABSTRACT] **Objective** To monitor influenza virus infection and analyze epidemiological characteristics in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2020 to 2021. **Methods** A total of 18,798 nasopharyngeal swab specimens from influenza-like cases in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine were collected between February 2020 and January 2021. The samples of influenza virus positive were screened by Real-Time RT-PCR and MDCK cell culture technology. And specimens with positive viruses were isolated. They were analyzed by statistical software SPSS25.0. The distribution and positive detection rates of different influenza viruses in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine, as well as pathogen

作者单位:1.昭通市中医医院检验科,云南,昭通 650028

2.昭通市中医医院儿科,云南,昭通 650028

3.昭通市第二人民医院检验科,云南,昭通 650028

*通信作者:杨群松, E-mail: 626850174@qq.com

surveillance (month, population, occupation) of influenza-like illness (ILI) in each month were statistically analyzed. **Results** From 2020 to 2021, a total of 2 054 influenza-positive samples were detected from 18 798 nasopharyngeal swabs of influenza-like cases, and the positive rate was 10.93%. The detection rate of nasal swabs, rhinitis extracts and nasal wash samples is high, the detection rate in winter is higher than that in other seasons, and the positive detection rate in the 5-15 age group is higher than that in other age groups, the positive rate of influenza virus detection in students was higher than that in other occupations, and the difference was statistically significant ($\chi^2=68.310, 1646.134, 58.439, 24.172, P<0.05$). Respiratory tract infection, acute tonsillitis, and fever were mainly due to unknown causes, and the difference was statistically significant ($\chi^2=64.878, P<0.05$). The results of pathogen detection showed that the highest positive detection rate of influenza virus in January 2021 was 55.58%. The positive detection rate of type A H1N1 accounted for 73.90% of that in February and December in 2020, and January 2021, with main epidemic advantage. Positive detection rate of type B BV strains accounted for 41.36% of that in the above months, with secondary epidemic advantage. **Conclusion** From 2020 to 2021, in Zhaotong Hospital of Traditional Chinese Medicine and influenza virus positive detection type is mainly type A H1N1, type B (type B) BV occupies the secondary predominance, followed by type A H3 subtype, and its epidemic trend is autumn. High incidence in winter, high incidence of young age, high incidence of student groups.

[KEY WORDS] Influenza virus; Pathogen surveillance; Epidemiological characteristic

流行性感冒多数是因流感病毒引发的上呼吸道感染,一般表现为高热、全身酸痛、咳嗽、流鼻涕等,同时会伴有呼吸道症状^[1]。流感病毒是一种RNA病毒,为呼吸道感染的病原体之一,具人群普遍易感、季节性流行等特点^[2]。该病毒传播迅速,在学校、幼托机构及养老院等人群聚集场所可爆发疫情,既往报道显示^[3],全球成人流感病毒感染率与患病率较高,每年季节性流感在全球可致300~500万重症病例,其中约有29~65万病例发生死亡,儿童为重症流感高危人群,患流感后病人发生严重疾病风险将会极大提高,严重威胁其生命安全。因此,了解流感发病的流行病学特征,对流感预防具有重要意义。本研究对流感样病例鼻咽拭子分别行流感病毒阳性样本筛选及阳性毒株分离,以了解研究地区流感病毒监测情况及流行病学特征,旨在为该地区流感预防与诊疗提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2020至2021年昭通市中医医院及送检的18 798份流感样病例进行病原学监测,并将流感样病例(influenza-like illness, ILI)监测数据年龄、性别、职业、季节等进行录入,据《全国流感监测方案》^[4]相关定义与标准,体温在38℃及以上且伴发咳嗽、咽痛其中一种症状为ILI。流感样病例暴发疫情报告标准^[5]:同一集体环境如学校、集体

单位等在1周内发生ILI \geq 10例。ILI突发公共卫生事件:同一集体环境如学校、集体单位等在1周内1周内发生ILI \geq 30例,或存在5例及以上ILI(留观除外),或存在2例及以上ILI发生死亡。采集的标本均在48 h之内送至流感监测网络实验室,于2~8℃环境保存,且防止反复冻融。接收标本的人员需在2 d内于“中国流感监测信息系统”将“流感样病例标本原始登记送检表”录入其中。

1.2 方法

1.2.1 实验试剂与仪器

主要实验试剂与仪器:依据流感诊断相关标准指南^[6]流感病毒核酸检测试剂由广州达安基因股份有限公司提供,胎牛血清(10100147-Gibco,澳洲)及赛默飞 Nunc EasYFlask 细胞培养瓶,安普 AGS4800 型实时荧光定量 PCR 仪,Nextera XT DNA 文库构建试剂盒(上海雅思创生物科技有限公司,规格:24samples)。

1.2.2 鼻咽拭子 PCR 检测

采用 real-time RT-PCR 技术与甲型/乙型流感病毒分型的鉴定的特异性引物探针检测,PCR 扩增循环条件设置为:50℃ 15 分钟 1 个循环、95℃ 15 分钟 1 个循环、94℃ 15 秒 \rightarrow 58℃ 45 秒(收集荧光)45 个循环。将检测结果为阳性的核酸标本筛选出来,进行进一步试验。

1.2.3 病原学监测

采用 MDCK 细胞培养技术行流感病毒核酸阳

性标本细胞分离,流感病毒 MDCK 细胞分离步骤:①细胞维持液和病毒生长液配置;②75%~90%成片的准备(细胞需用 Hank's 液清洗 3 遍);③细胞培养瓶的接种(细胞病变的特征是细胞肿胀圆化,细胞间隙增大,细胞核固缩或破裂,严重时细胞部分或全部脱落);④细胞培养物的收获:当 75%~100%细胞出现病变时进行收获,收获之前可以将细胞放于-70℃冰箱,冻融 1~2 次,以提高收获标本的病毒滴度。即使无细胞病变也应该于接种后第 7 天收获。收获病毒液时,先温和摇动细胞瓶数次,然后用 10 mL 的无菌移液管吸取病毒液置于 15 mL 无菌离心管中,混匀病毒。收获的病毒液可以立即进行后续试验,或冻于-80℃冰箱待以后试验使用。并采用血凝抑制实验鉴定病毒毒株型号。

1.3 统计学方法

用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理;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 2020 年~2021 年昭通市中医医院及不同变量流感病毒分布情况与阳性率检出情况

18 798 份流感样病例鼻咽拭子共检出 2 054 份流感阳性标本,检出阳性率为 10.93%(2 054/18 798)。鼻拭子、鼻炎抽取物和鼻洗液样本检出率较咽拭子样本检出率高,冬季检出率高于其他季节检出率,5~15 岁年龄段检出阳性率高于其他年龄段阳性检出率占比,学生流感病毒检出阳性率占真个阳性检出率高于其他职业流感病毒阳性率检出占比,差异有统计学意义(P 均 <0.05);多数初诊首要诊断以急性上呼吸道感染、急性扁桃体炎、发热原因待查为主,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2020 年 2 月~2021 年 1 月及各月份流感样病例 ILI 病原监测情况

病原检测结果显示,流感病毒阳性检出率较高月份分别为 2020 年 2 月、12 月及 2021 年 1 月,其中 2021 年 1 月检出率最高。ILI 病原甲型(A 型)H1N1 居主要流行优势,乙型(B 型)BV 系居次要流行优势。2020 年 4~6 月,ILI 病原甲型(A 型)H1N1 居主要流行优势,乙型(B 型)BV 系居次要流行优势;2020 年 7~9 月 ILI 病原甲型(A 型)

表 1 2020 年~2021 年及医院不同变量流感病毒分布情况与阳性率检出情况 [$n(\%)$]

Table 1 Distribution of influenza virus and positive detection rate with different variables in hospitals between 2020 and 2021 [$n(\%)$]

| 变量 | <i>n</i> | 阳性率 | χ^2 值 | <i>P</i> 值 | |
|--------|---------------|------------|--------------|------------|--------|
| 性别 | 男 | 10 339 | 1 102(10.66) | 1.094 | 0.296 |
| | 女 | 8 459 | 942(11.14) | | |
| 样本类型 | 咽拭子 | 17 482 | 1 820(10.41) | 68.310 | <0.001 |
| | 鼻拭子、鼻炎抽取物和鼻洗液 | 1 316 | 234(17.78) | | |
| 季节 | 春季 | 4 361 | 301(6.90) | 1646.134 | <0.001 |
| | 夏季 | 4 135 | 105(2.54) | | |
| | 秋季 | 4 248 | 186(4.38) | | |
| | 冬季 | 6 054 | 1462(21.15) | | |
| 年龄 | 0~4 岁 | 526 | 53(10.08) | 58.439 | <0.001 |
| | 5~15 岁 | 10 902 | 1088(9.98) | | |
| | 16~30 岁 | 3 214 | 338(10.52) | | |
| | 31~45 岁 | 1 898 | 268(14.12) | | |
| | 45~60 岁 | 1 165 | 183(15.71) | | |
| | >60 岁 | 1 093 | 124(11.34) | | |
| 职业 | 学生 | 9 154 | 1092(10.84) | 24.172 | <0.001 |
| | 工人 | 1 674 | 181(10.81) | | |
| | 农民 | 1 466 | 166(11.32) | | |
| 其他或无业 | 6 504 | 615(10.99) | | | |
| 初诊首要诊断 | 急性上呼吸道感染 | 5 714 | 671(11.74) | 64.878 | <0.001 |
| | 发热原因待查 | 5 263 | 447(8.49) | | |
| | 急性扁桃体炎 | 3 628 | 464(12.79) | | |
| | 急性支气管炎 | 2 107 | 277(13.15) | | |
| 其他 | 20 86 | 195(9.35) | | | |

H2N3 居主要流行优势,乙型(B 型)BV 系居次要流行优势。见表 2。

3 讨论

本研究流感样病例病原检测结果与厦门^[7]、南宁市^[8]等地流感病毒监测结果相近。由于地理原因本研究与崔燕红等^[9]研究乙型流感占据主要流行优势不同,我国南方多地如苏州、温州等乙型 ILI 病原为主要流行毒株。另相关文献报道^[10],近年乙型流感病毒监测检出阳性毒株概率有上升趋势。分析其原因为,既往感染乙型流感病毒的人群相对较少,多数人体不具备相应病毒抗体,加上人员流动性大,气候多变,扩大了传播可能性,在适当情况下会引起乙型流感病毒大范围感染。

本研究结果显示,从样本类型看,鼻拭子、鼻炎抽取物和鼻洗液样本检出率较咽拭子样本检出率高。有研究表明^[11],采集方式不同却直接影响着核算检测准确率,被采集者在口腔提取咽

表2 2020年2月~2021年1月及各月份流感样病例ILI病原监测情况
Table 2 Surveillance of ILI pathogens between February 2020 and January 2021

| 月份 | 检出情况 | | 甲型(A型)(例) | | | 乙型(B型)(例) | | |
|---------|--------|--------------|-----------|------|-----|-----------|-----|-----|
| | 检测数(例) | 阳性率[n(%)] | H1N1 | H2N3 | 未分型 | BV系 | BY系 | 未分型 |
| 2020.2 | 1 700 | 187(11.00) | 106 | 24 | 0 | 56 | 1 | 0 |
| 2020.3 | 1 600 | 78(4.88) | 0 | 0 | 0 | 78 | 0 | 0 |
| 2020.4 | 1 550 | 68(4.39) | 23 | 13 | 0 | 21 | 11 | 0 |
| 2020.5 | 1 550 | 155(1.00) | 46 | 31 | 1 | 47 | 30 | 0 |
| 2020.6 | 1 600 | 60(3.75) | 20 | 12 | 0 | 19 | 9 | 0 |
| 2020.7 | 1 450 | 16(1.10) | 1 | 12 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 2020.8 | 1 525 | 29(1.90) | 1 | 21 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| 2020.9 | 1 550 | 135(8.71) | 7 | 97 | 0 | 22 | 8 | 1 |
| 2020.10 | 1 500 | 19(1.27) | 1 | 14 | 0 | 3 | 1 | 0 |
| 2020.11 | 1 550 | 32(2.65) | 2 | 23 | 0 | 5 | 2 | 0 |
| 2020.12 | 1 600 | 373(23.31) | 212 | 43 | 0 | 116 | 1 | 1 |
| 2021.1 | 1 623 | 902(55.58) | 486 | 135 | 0 | 278 | 3 | 0 |
| 合计 | 18 798 | 2 054(10.93) | 905 | 425 | 1 | 653 | 68 | 2 |

拭子时,会有严重的恶心反应,就有可能采不到咽后壁,因而会影响检出率;从流行年龄段看,不同年龄段流感病毒检出率存在差异,5~15岁年龄段检出阳性率明显高于其他年龄段,这与 Jackson 等^[12]的研究结果基本一致。分析其原因,年龄在15以下的人群存在免疫系统发育未完全的问题,加之处在学校等人群聚集场所,为流感病毒提供了较好的传播条件,从而明显提高了大范围感染风险。其次,已有研究结果显示^[13],年龄在5岁以下的儿童乙型流感病毒为占据主要流行优势,可能是因为流感病毒为引发儿童社区获得性肺炎的重要病原之一。

从病原监测情况看,2020年4~6月,ILI病原甲型(A型)H1N1居主要流行优势,乙型(B型)BV系居次要流行优势;2020年7~9月ILI病原甲型(A型)H2N3居主要流行优势,乙型(B型)BV系居次要流行优势,主要呈现甲型、乙型流感交替流行的趋势。这与 Pitigoi 等^[14]研究结果相一致。樊佩佩等^[15]报道显示,我国南方城市流感爆发主要在冬季和春季,流感病毒阳性率检出高峰出现在冬季,由于病毒流行与气候及降雨情况有关,因而显示春季流行病毒感染率较高。本研究调查地区属于南方,气候较为温暖多雨,因而符合上述季节性流行趋势。

另外,不同职业及初诊首要诊断情况流感病毒检出率比较差异有统计学意义,学生流感病毒检出阳性率高于其他职业。分析其原因,学生与外界接触较多,学龄儿童为高感染风险人群,因此感染风险较其他职业高^[16]。本研究,多数初诊首要诊断以急性上呼吸道感染、急性扁桃体炎、发热

原因待查为主,提示诊断时当患者患有上述疾患时,需根据季节特点考虑流感发生可能性。

综上所述,2020~2021年昭通市中医医院及流感病毒阳性检出类型以甲型为主,乙型占据次要流行优势,其流行趋势与季节、人群年龄段、职业等情况相关,可根据毒株流行优势情况,对学龄儿童施行组织性流感疫苗接种,做好相关防护知识宣传,并采取有效措施来预防和控制疫情暴发流行。

参考文献

- [1] Opatowski L, Baguelin M, Eggo RM. Influenza interaction with cocirculating pathogens and its impact on surveillance, pathogenesis, and epidemic profile: A key role for mathematical modelling [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(2): 1006770-1006770.
- [2] Vianna LA, Siqueira MM, Volpini LPB, et al. Seasonality, molecular epidemiology, and virulence of Respiratory Syncytial Virus (RSV): A perspective into the Brazilian Influenza Surveillance Program [J]. PLoS One, 2021, 16(5): 251361.
- [3] Larrauri A, Prosenc Trilar K. Preparing for an influenza season 2021/22 with a likely co-circulation of influenza virus and SARS-CoV-2 [J]. Eur Surveill, 2021, 26(41): 2100975-2100975.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 全国流感监测方案(2010年版) [J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(2): 85-88.
- [5] 杨静,汪立杰,祝菲,等. 中国大陆地区2016-2017监测年度流感暴发疫情流行病学特征分析 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(6): 839-842.
- [6] 秦强,谢正德,申昆玲. 美国感染病协会关于季节性流感诊断、治疗、药物预防和机构内流感暴发应对措施2018指南更新儿童相关内容解读 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(2): 87-90.

(下转第356页)

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

刘永江^{1*} 刘启明² 邵占功³ 张文⁴ 王雪⁵

[摘要] 目的 分析 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。方法 选取自 2020 年 2 月至 2022 年 2 月期间秦皇岛港口医院收治的结直肠息肉者 201 例作为息肉组,结直肠癌患者 99 例作为肿瘤组,另选取同期体检的健康志愿者 198 名作为对照组。比较三组 Hp 感染情况,并分析三组肠粘膜组织中 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平;分析 HP 感染状态与结直肠癌不同临床病理特征的关系,分析 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平与 Hp 感染的关系。结果 Hp 阳性率:肿瘤组>息肉组>对照组,差异有统计学意义($\chi^2=50.551, P<0.05$)。TGF- β 1、COX-2、P-STAT3 的阳性率:肿瘤组>息肉组>对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=64.087、76.415、37.269, P<0.05$)。不同分化程度、TNM 分期及淋巴转移中,肿瘤组患者 Hp 阳性率比较差异有统计学意义($\chi^2=7.781、5.969、4.535, P<0.05$)。Hp 阳性结直肠癌患者的 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 阳性表达率明显高于 Hp 阴性患者,差异具有统计学意义($\chi^2=6.988、5.058、11.030, P<0.05$)。Spearman 分析结果显示, P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 表达水平均与 Hp 感染呈正相关($P<0.001$)。结论 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 在结直肠癌组织中呈现出异常表达,通过检测三者表达水平及 Hp 感染程度有助于评估结直肠病变情况,可为临床防治结直肠息肉、肿瘤提供新思路。

[关键词] P-STAT3; TGF- β 1; 结直肠息肉; Hp 感染

Expression of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 in colorectal polyps and tumors and its relationships with Hp infection

LIU Yongjiang^{1*}, LIU Qiming², SHAO Zhongong³, ZHANG Wen⁴, WANG Xue⁵

(1. Department of Gastroenterology, Qinhuangdao Port Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 2. Department of Pathology, Qinhuangdao Port Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 3. Department of Radiology, Qinhuangdao Port Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 4. Department of Anesthesiology, Qinfudao Port Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000; 5. Department of Cardiology, Qinhuangdao Port Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China, 066000)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the expression of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 in colorectal polyps and tumors and its relationship with Hp infection. **Methods** 201 patients with colorectal polyps admitted to Qinhuangdao Port Hospital from February 2020 to February 2022 were selected as the polyp group, and 99 patients with colorectal cancer were selected as the tumor group, another 198 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as control group. The Hp infection in the

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202101A151)

作者单位:1. 秦皇岛港口医院消化内科,河北,秦皇岛 066000

2. 秦皇岛港口医院病理科,河北,秦皇岛 066000

3. 秦皇岛港口医院放射科,河北,秦皇岛 066000

4. 秦皇岛港口医院麻醉科,河北,秦皇岛 066000

5. 秦皇岛港口医院心内科,河北,秦皇岛 066000

*通信作者:刘永江, E-mail: liuyongjiang2929@163.com

three groups was compared, and the expression levels of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 in intestinal mucosal tissue was analyzed; and the relationship between HP infection status and different clinicopathological features of colorectal cancer, and the relationship between the expression levels of P-STAT3, COX-2, TGF- β 1 and HP infection was analyzed. **Results** The positive rate of Hp: tumor group > polyp group > control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=50.551$, $P<0.05$). The positive rates of TGF- β 1, COX-2 and P-STAT3: tumor group > polyp group > control group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=64.087, 76.415, 37.269$, $P<0.05$). Among the different degrees of differentiation, TNM stages and lymphatic metastasis, there were statistically significant differences in the Hp positive rate in the tumor group ($\chi^2=7.781, 5.969, 4.535$, $P<0.05$). The positive expression rates of P-STAT3, COX-2, and TGF- β 1 in Hp-positive colorectal cancer patients were significantly higher than those in Hp-negative patients, and the difference was statistically significant ($\chi^2=6.988, 5.058, 11.030$, $P<0.05$). Spearman analysis showed that the expression levels of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 were positively correlated with Hp infection ($P<0.001$). **Conclusion** P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 are abnormally expressed in colorectal cancer tissues. Detecting the expression levels of the three and the degree of Hp infection can help evaluate colorectal lesions, and provide new ideas for the clinical prevention and treatment of colorectal polyps and tumors.

[KEY WORDS] P-STAT3; TGF- β 1; Colorectal polyps; Hp infection

结直肠癌属于消化道恶性肿瘤,受遗传、饮食等多种因素影响^[1]。据包全等学者^[2]研究发现,有1/3的患者术后预后效果不佳,出现病死率高、生存率低等现象,这主要与肿瘤的复发和转移有关。以往研究发现,结直肠癌的遗传易感性与蛋白的异常表达存在重要联系^[3]。转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是一种多功能生物因子,具有促使正常细胞异质化的作用。环氧化酶2 (cloxygenase-2, COX-2)参与机体炎性反应,能使花生四烯酸转化为前列腺素。大量研究证实,信号转录因子和转录激活子3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3)在肿瘤的上皮间质转化中存在信号异常激活的情况^[4]。随着对结直肠癌研究的深入,幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 逐渐受到临床工作者的重视。世界卫生组织将Hp列为第一类致癌因子,其感染是引起胃肠道病变的主要因素。本研究分析P-STAT3、COX-2及TGF- β 1在结直肠息肉、肿瘤中的表达与Hp感染的关系。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年2月至2022年2月期间于秦皇岛港口医院确诊为腺瘤性结直肠息肉者201例(息肉组),其中男性102例,女性99例;平均年龄(45.13 \pm 5.27)岁;取同期结直肠癌患者99例(肿瘤组),男性52例,女性47例;平均年龄(46.97 \pm 4.95)

岁。另选取同期体检的健康志愿者198名作为对照组,男性100名,女性98名;平均年龄(44.15 \pm 6.31)岁。三组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会审批通过;患者或家属已签署《知情同意书》。

纳入标准:①肿瘤组患者经病理学检查确诊,病理诊断结果参照《消化系统肿瘤WHO分类(2019年版)》^[5];②三组患者的临床资料完整;③肿瘤组患者均未进行放化疗等治疗。排除标准:①严重精神疾病者;②合并其他恶性肿瘤者;③伴有免疫、凝血功能障碍者。

1.2 方法

样本采集:收集结直肠息肉、结直肠癌患者手术切除的病变肠粘膜组织;同时收集健康志愿者在体检过程中的正常肠粘膜组织标本,使用快速尿素酶试验检测Hp感染情况,使用免疫组织化学染色法检测P-STAT3、COX-2及TGF- β 1的表达水平。

Hp感染检测:所有研究对象均采用快速尿素酶试验 (rapid urease test, RUT)。将肠粘膜组织标本放在试纸中央黄色区域内,根据试纸颜色在1~3 min内的变化进行结果判定。1 min内试纸上面组织的边缘变成樱红色为幽门螺杆菌感染强阳性,3 min内变成樱红色为幽门螺杆菌感染弱阳性,不变色为幽门螺杆菌感染阴性。3 min后试纸颜色才出现变化对结果判定无意义。当RUT显示Hp为强阳性时,判定Hp感染阳性^[6]。

免疫组织化学染色法:检测 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平。采集患者肠粘膜组织,经过 10%福尔马林固定,进行石蜡包埋处理后备用。用兔抗人 P-STAT3、COX-2、TGF- β 1 多克隆抗体及通用型 SP 试剂盒进行检测,试剂盒均购自美国 SAB 公司,染色步骤根据 SP 试剂盒说明书进行。判断标准:在高倍镜下随机选取 5 个视野进行观察。着色强度评分^[7]:无着色 0 分;黄色 1 分;棕黄色 2 分;黄褐色 3 分。着色细胞数百分比评分^[8]:0 分<5%;1 分 6%~25%;2 分 26%~50%;3 分 51%~75%;4 分 76%~100%。两者评分相乘:得分 ≤ 4 为阴性,>4 分为阳性。

1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS 18.0 软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,并用 χ^2 检

验;以 Spearman 法分析 TGF- β 1、COX-2、P-STAT3 表达水平与 Hp 感染的关系,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌组织中 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达

免疫组化结果显示:P-STAT3 的阳性染色主要位于癌细胞核,少量表达于胞浆,在癌组织间质呈现阴性。COX-2、TGF- β 1 阳性染色主要在细胞质中呈现棕褐色颗粒。见图 1。

2.2 Hp 感染情况

Hp 阳性率:肿瘤组>息肉组>对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。



注:A为 COX-2 阳性;B为 P-STAT3 阳性;C为 TGF- β 1 阳性;D为 COX-2 阴性;E为 P-STAT3 阴性;F为 TGF- β 1 阴性。

图 1 COX-2、P-STAT3、TGF- β 1 在结直肠癌组织中的阳性和阴性表达(SP, $\times 200$)

Figure 1 Positive and negative expressions of COX-2, P-STAT3 and TGF- β 1 in colorectal cancer tissues (SP, $\times 200$)

表 1 三组 Hp 感染情况比较 [$n(\%)$]

Table 1 Comparison of Hp infection among the three groups

| 组别 | n | Hp 感染 | |
|------------|-----|-------------------------|-------------------------|
| | | 阳性 | 阴性 |
| 对照组 | 198 | 53(26.77) | 145(73.23) |
| 息肉组 | 201 | 99(49.25) ^a | 102(50.75) ^a |
| 肿瘤组 | 99 | 68(68.69) ^{ab} | 31(31.31) ^{ab} |
| χ^2 值 | | 50.551 | |
| P 值 | | <0.001 | |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与息肉组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平

TGF- β 1、COX-2、P-STAT3 的阳性率:肿瘤组>

息肉组>对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 HP 感染状态与结直肠癌不同临床病理特征的关系

不同分化程度、TNM 分期及淋巴转移中,肿瘤组患者 Hp 阳性表达率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平与 Hp 感染的关系

Hp 阳性结直肠癌患者的 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 阳性表达率明显高于 Hp 阴性患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 三组 P-STAT3、COX-2 及 TGF- β 1 的表达水平比较 [$n(\%)$]

Table 2 Comparison of expression levels of P-STAT3, COX-2 and TGF- β 1 among the three groups [$n(\%)$]

| 组别 | n | TGF- β 1 | | COX-2 | | P-STAT3 | |
|------------|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 |
| 对照组 | 198 | 34(17.17) | 164(82.83) | 70(35.35) | 128(64.65) | 64(32.32) | 134(67.68) |
| 息肉组 | 201 | 85(42.29) ^a | 116(57.71) ^a | 130(64.68) ^a | 71(35.32) ^a | 92(45.77) ^a | 109(54.23) ^a |
| 肿瘤组 | 99 | 62(62.63) ^{ab} | 37(37.37) ^{ab} | 85(85.86) ^{ab} | 14(14.14) ^{ab} | 69(69.70) ^{ab} | 30(30.30) ^{ab} |
| χ^2 值 | | 64.087 | | 76.415 | | 37.269 | |
| P 值 | | <0.001 | | <0.001 | | <0.001 | |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与息肉组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 HP感染与结直肠癌不同临床病理特征中的关系
[n(%)]

| 类别 | n | Hp 阳性 | Hp 阴性 | χ^2 值 | P值 |
|----------|----|-----------|-----------|------------|-------|
| 性别 | | | | | |
| 男 | 52 | 36(69.23) | 16(30.77) | 0.015 | 0.902 |
| 女 | 47 | 32(68.09) | 15(31.91) | | |
| 年龄(岁) | | | | | |
| >60 | 56 | 38(67.86) | 18(32.14) | 0.041 | 0.840 |
| ≤60 | 43 | 30(69.77) | 13(30.23) | | |
| 部位 | | | | | |
| 结肠 | 45 | 31(68.89) | 14(31.11) | 0.002 | 0.969 |
| 直肠 | 54 | 37(68.52) | 17(31.48) | | |
| 肿瘤直径(cm) | | | | | |
| >5 | 55 | 40(72.73) | 15(27.27) | 0.939 | 0.332 |
| ≤5 | 44 | 28(63.64) | 16(36.36) | | |
| 分化程度 | | | | | |
| 低 | 32 | 28(87.50) | 4(12.50) | 7.781 | 0.005 |
| 中、高 | 67 | 40(59.70) | 27(40.30) | | |
| 淋巴转移情况 | | | | | |
| 发生转移 | 65 | 50(76.92) | 15(23.08) | 5.969 | 0.015 |
| 未发生 | 34 | 18(52.94) | 16(47.06) | | |
| TNM分期 | | | | | |
| I~II期 | 36 | 20(55.56) | 16(44.44) | 4.535 | 0.033 |
| III~IV期 | 63 | 48(76.19) | 15(23.81) | | |

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与息肉组比较,** $P<0.05$ 。表4 P-STAT3、COX-2及TGF- β 1的表达水平与Hp感染的关系 [n(%)]

| Hp感染状况 | n | TGF- β 1 阳性 | COX-2 阳性 | P-STAT3 阳性 |
|------------|----|-------------------|-----------|------------|
| Hp 阳性 | 68 | 50(80.65) | 62(72.94) | 53(76.81) |
| Hp 阴性 | 31 | 12(19.35) | 23(27.06) | 16(51.61) |
| χ^2 值 | | 11.030 | 5.058 | 6.988 |
| P值 | | <0.001 | 0.025 | 0.008 |

Spearman 分析结果显示:P-STAT3、COX-2及TGF- β 1表达水平均与Hp感染呈正相关($P<0.001$)。见表5。

表5 P-STAT3、COX-2及TGF- β 1的表达水平与Hp感染的相关性

| 指标 | r值 | P值 |
|-----|----------------|-------|
| 息肉组 | TGF- β 1 | 0.602 |
| | COX-2 | 0.586 |
| | P-STAT3 | 0.617 |
| 肿瘤组 | TGF- β 1 | 0.611 |
| | COX-2 | 0.594 |
| | P-STAT3 | 0.621 |

3 讨论

目前,临床主要通过手术切除为主、放化疗为辅的方式来治疗结直肠癌患者,虽具有一定的治疗效果,但我国结直肠癌的病死率仍呈上升趋势^[9]。

Hp作为引起结直肠息肉、肿瘤的共同致病因素,逐渐受到临床工作者的高度重视。本次研究结果显示,Hp阳性率:肿瘤组>息肉组>对照组,与杜海燕等^[10]的研究结果基本一致。说明Hp感染与结直肠息肉、肿瘤的病理变化关系紧密,当结直肠病变程度越严重时,Hp的感染率越高。近年来,部分学者发现TGF- β 1通路在肿瘤侵袭转移中具有重要作用^[11]。TGF- β 1属于多肽结构的细胞因子,能调节细胞生长、分化、迁移。COX-2可促进细胞有丝分裂,刺激DNA等遗传物质的合成。潘晟等^[12]的研究表明,结肠癌组织中的P-STAT3水平明显高于癌旁组织。本次结果显示,TGF- β 1、COX-2、P-STAT3的阳性率:肿瘤组>息肉组>对照组,与李海飞等^[13]对于TGF- β 1的研究基本相符。提示TGF- β 1、COX-2、P-STAT3在结直肠癌的发生、发展过程中起着重要作用。分析原因在于,TGF- β 1能有效调节血管内皮生长因子的表达,促进细胞分化成管腔结构,加速肿瘤血管的形成。进一步研究发现,Hp的阳性率在不同分化程度、TNM分期及淋巴转移中表达存在差异,间接表明Hp的阳性表达与肿瘤分期、转移等生物学行为密切相关。本次研究结果显示,Hp阳性结直肠癌患者的P-STAT3、COX-2及TGF- β 1阳性表达率明显高于Hp阴性患者。宝令玉等^[14]指出,P-STAT3、COX-2水平在病理状态下呈现上升趋势,从而促使细胞增殖、血管形成。而本文与之类似,通过检测P-STAT3、COX-2、TGF- β 1水平得以评估患者胃肠道状态,可为判断结直肠癌患者是否合并Hp感染提供可靠信息。本次结果提示P-STAT3、COX-2及TGF- β 1的异常表达可能与HP感染息息相关,四者可能共同加速结直肠息肉、肿瘤病变的进程^[15]。推测原因在于,TGF- β 1影响机体免疫炎症反应、COX-2加速血管新生、P-STAT3调节下游蛋白的表达,通过三者的共同作用,达到调节细胞生长、浸润的目的,从而导致肠粘膜组织发生病理改变,而Hp感染通过上调TGF- β 1表达水平加快结直肠癌的进展速度,但具体机制还需进一步探讨。

综上所述,P-STAT3、COX-2及TGF- β 1在结直肠癌组织中呈现出异常表达,通过检测三者表达水平及Hp感染程度有助于评估结直肠癌病变情况,可为临床防治结直肠息肉、肿瘤提供新思路。

参考文献

- [1] 赵倩,杨振威,刘亚萍,等.Lnc-CRCMSL在结直肠癌中的表达及对癌细胞生长的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):46-50.
- [2] 包全,王崑,王宏伟,等.临床危险评分低危结直肠癌肝转移患者术后早期复发影响因素和生存分析[J].中华肝胆外科杂志,2020,26(7):514-517.
- [3] Sun J. Impact of bacterial infection and intestinal microbiome on colorectal cancer development[J]. Chin Med J, 2022, 135(4):400-408.
- [4] 邓颖,朱宇珍,吴科锋,等.IL-6/STAT3通路介导lncRNAH19上调在小鼠溃疡性结肠炎相关结直肠癌发病中的作用[J].吉林大学学报(医学版),2020,46(1):20-25.
- [5] 方三高,魏建国,陈真伟.WHO(2019)消化系统肿瘤分类[J].诊断病理学杂志,2019,26(12):865-870.
- [6] 王永昌,王建明.幽门螺杆菌感染与结直肠癌相关性分析[J].中国药物与临床,2020,20(5):745-746.
- [7] Sha L, Jin YL, Xiang JZ, et al. Tumorigenic bacteria in colorectal cancer: mechanisms and treatments[J]. Canc Biol Med, 2022, 19(2):147-162.
- [8] 孙国钢,宋新江.转化生长因子- β 1、缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖类抗原199在结直肠癌根治术后复发转移中的预测价值[J].中国医师杂志,2020,22(12):1888-1892.
- [9] Yong Y, Zi HH, Xin L, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China[J]. 中国癌症研究(英文版),2020,32(6):729-741.
- [10] 杜海燕,王鲲,路阳.TGF- β 1、claudin-1在胃息肉与胃癌中的表达及与幽门螺杆菌感染的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2022,29(3):433-437.
- [11] 顾冬梅,覃玲艳,干文娟,等.结直肠癌组织中APC、 β -catenin和COX-2的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(4):452-454+457.
- [12] 潘晟,黄林飞,夏甘霖,等.miR-129-5p、p62和STAT3在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].中国现代普通外科进展,2020,23(8):600-605.
- [13] 李海飞,冯承保,刘锦燕.TGF- β 1、HIF-1 α 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J].中华保健医学杂志,2022,24(1):51-53.
- [14] 宝令玉,魏倩因,王慧芹,等.结直肠癌Hp感染与COX-2和G-17及PINP的关系[J].中华医院感染学杂志,2021,31(4):569-572.
- [15] Jing W, Lian GZ, Peng Z, et al. Screening for a ¹⁷⁷Lu-labeled CA19-9 monoclonal antibody via PET imaging for colorectal cancer therapy[J]. Chin chem lett, 2022, 33(7):3502-3506.

(上接第351页)

- [7] 赵冉,陈琼,蔡振鸿,等.厦门地区低致病性禽流感病毒流行病学调查与分析[J].中国人兽共患病学报,2019,35(2):164-167.
- [8] 潘利花,唐驰,汤洪洋,等.2011-2019年南宁市儿童流感病毒感染流行病学和病因学研究与分析[J].解放军预防医学杂志,2020,38(6):70-72.
- [9] 崔燕红,赵一琳,蒋廷旺,等.2017-2018年区域性暴发流感病毒流行病学与临床特征分析[J].检验医学与临床,2018,15(24):3741-3744.
- [10] Adisasmito W, Budayanti S, Aisyah DN, et al. Surveillance and characterisation of influenza viruses among patients with influenza-like illness in Bali, Indonesia, July 2010-June 2014[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):231-231.
- [11] Njouom R, Monamele CG, Munshili Njifon HL, et al. Circulation of influenza virus from 2009 to 2018 in Cameroon: 10 years of surveillance data[J]. PLoS One, 2019, 14(12):225793-225793.
- [12] Jackson ML, Scott E, Kuypers J, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Across Five Influenza Seasons Among Adults and Children One Year of Age and Older - Washington State, 2011/2012-2015/2016[J]. J Infect Dis, 2021, 223(1):147-156.
- [13] Umuhoza T, Bulimo WD, Oyugi J, et al. Prevalence and factors influencing the distribution of influenza viruses in Kenya: Seven-year hospital-based surveillance of influenza-like illness (2007-2013)[J]. PLoS One, 2020, 15(8):237857-237857.
- [14] Pițigoi D, Streinu-Cercel A, Ivanciuc AE, et al. Surveillance of medically-attended influenza in elderly patients from Romania-data from three consecutive influenza seasons (2015/16, 2016/17, and 2017/18)[J]. Influenza Other Respir Viruses, 2020, 14(5):530-540.
- [15] 樊佩佩,赵晓南,伏晓庆,等.2018-2019监测年度云南省流感病毒分子流行病学特征分析[J].现代预防医学,2020,47(21):3846-3850.
- [16] Erat T, Özdemir H, Taşkınoğlu T, et al. Grip Benzeri Şikayetler ile Hastaneye Yatırılan Çocuklarda İnfluenza Sıklığı, İnfluenza Tipleri ve İnfluenza Aşısı Kullanımı [Frequency of Influenza, Influenza Types and Influenza Vaccine Use in Hospitalized Children with Influenza-Like Symptoms][J]. Mikrobiyol Bul, 2020, 54(2):318-325.

机器学习筛选生物标志物诊治下肢深静脉血栓的研究进展

戎毅 王浩阗 李绍烁 於浩 王兰 邵阳*

[摘要] 下肢深静脉血栓是常见的外周血管疾病,其发病率有上升趋势,并可导致肺栓塞、脑梗塞等严重并发症,甚至危及生命。目前临床早期预防、诊断下肢深静脉血栓主要依赖于影像学检查,存在局限性。通过机器学习筛选生物标志物如D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物-1、Stat3、凝血酶原时间、内皮素-1、纤维蛋白原、凝血因子V和Ⅷ及血浆高密度脂蛋白胆固醇、P选择素、血管细胞黏附蛋白-1、基质金属蛋白酶-8和肝细胞生长因子等用于辅助诊断下肢深静脉血栓,以及使用机器学习算法建立模型选择及评价治疗方案和药物成为了一种新思路,具有准确率高、敏感性高、检查费用相对较低的特点,可为临床医生提供参考。

[关键词] 机器学习;下肢深静脉血栓;生物标志物;辅助诊断;治疗

Machine learning predicts biomarkers for assistant diagnosis and treatment of deep venous thrombosis of lower limbs

RONG Yi, WANG Haotian, LI Shaoshuo, YU Hao, WANG Lan, SHAO Yang*

(Department of Orthopedics and Traumatology, Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital/Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu, China, 214071)

[ABSTRACT] Lower extremity deep vein thrombosis (DVT) is a common peripheral vascular disease and its incidence has an upward trend. DVT can lead to pulmonary embolism, cerebral infarction and other serious and life-threatening complications. At present, early clinical prevention and diagnosis of lower limb deep vein thrombosis mainly rely on imaging examination, which has limitations. Through machine learning, biomarkers such as D-dimer, plasminogen activator inhibitor - 1, Stat3, prothrombin time, endothelin - 1, fibrinogen, coagulation factor V and VIII, plasma high-density lipoprotein cholesterol, P-selectin, vascular cell adhesion protein - 1, matrix metalloproteinase - 8, and hepatocyte growth factor were screened for auxiliary diagnosis of lower limb deep vein thrombosis. Using machine learning algorithm to establish models to select and evaluate treatment plans and drugs has become a new idea, which has the characteristics of high accuracy, high sensitivity and relatively low inspection cost, and can provide reference for clinicians.

[KEY WORDS] Machine learning; DVT; Biomarkers; Auxiliary diagnosis; Treatment

深静脉血栓(Deep vein thrombosis, DVT)是一种常见的外周血管疾病,因静脉血液异常凝结所致,多发生于下肢深部静脉^[1]。DVT是下肢骨折常见的并发症,数据显示约40%~70%的老年患者

可并发下肢DVT^[2],多发生在受伤后及术后高凝期,可诱发肺栓塞和血栓后综合征等,甚至死亡^[3-5]。静脉造影是目前诊断DVT的“金标准”,但其是有创检测且具有造影剂过敏、肾毒性、对血管

基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(YB2020042);无锡市卫生健康委科研项目(Q201945);无锡市科学技术局医疗卫生指导性项目(SKJJZD19)

作者单位:无锡市中医医院/南京中医药大学无锡附属医院骨伤科,江苏,无锡 214071

*通信作者:邵阳, E-mail:shaoyang2284@163.com

壁的损伤以及基层医疗机构标准化硬件设备覆盖不全等缺点。因此寻找易检测且准确性和灵敏度高的生物标志物,对临床预防、早期诊断和治疗DVT及其预后具有重要意义^[6]。

人工智能(Artificial intelligence, AI)是计算机科学的重要分支,被广泛应用于语言识别、图像识别、自然语言处理等多个领域。AI以机器学习算法为核心,通过在大量数据中不断优化算法来组建合适的数据群组,以提供高效的决策判断。机器学习通过与生物医学诊疗技术相结合,现已成为协助发现、诊断以及治疗疾病的重要技术手段,通过此方法筛选出的生物标志物D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物-1、Stat3、凝血酶原时间、血管细胞黏附蛋白-1等用于辅助诊断下肢DVT,此法可建立模型及评价治疗方案,为临床诊疗提供参考。

1 既往预测与诊断指标的局限性

D-二聚体因具有高敏感性,被广泛用于临床评估下肢DVT,但特异性偏低,研究者试图通过机器学习算法进一步完善该项检测方法。Rinde等^[7]通过一项回顾性研究得出结论:D-二聚体作为独立检查对于排除近端DVT和减少所需超声的比例可能是安全的。Nicoletta等^[8-9]利用PALLADIO算法,提出年龄相关D-二聚体联合临床预试验概率对疑似DVT具有高度诊断价值,可以明显减少影像学检查次数。

“威尔斯决策规则”(Wells Rules)是测试和使用最广泛的下肢DVT临床决策规则,但仍有不足之处。Ashrafi等^[10]对下肢创伤患者在入院后的前24小时内通过Autar和Wells工具进行DVT风险评估,尽管Autar量表和修正Wells标准的DVT预测结果一致,但Autar DVT风险评估量表显示出更高的灵敏度。因此,Wells评分不足以排除DVT或影响对住院患者的诊断决策。

2 机器学习在筛选DVT生物标志物辅助诊断中的应用

下肢DVT的发病与多种因素密切相关,包括年龄、体质量指数、外伤及手术等^[11-12],生物标志物因其高灵敏度和准确度,不可忽视。机器学习通过对下肢DVT病例的临床数据进行综合分析,建立风险预测模型,能够帮助我们准确预测下肢DVT的发生,进行早期预防治疗。目前用于逻辑

回归分析(Logistics Regression, LR)、聚类分析(Cluster Analysis, Clustering)、人工神经网络(Artificial Neural Network, ANN)、决策树(Decision Tree Analysis, DTA)等多种算法已被尝试应用于下肢DVT的生物标志物的筛选分析中。

2.1 逻辑回归分析

LR是下肢DVT形成的危险因素分析过程中最常用的机器学习算法。Cheng等^[13-15]运用多元逻辑回归发现D-二聚体、白蛋白、血糖、住院时间、手术方式等是术前DVT的重要预测因素。Niu等^[16]研究发现慢性肾功能不全、当前吸烟状况、从损伤到超声检查的时间和血小板计数是DVT的独立因素。许彬彬等^[17]发现创伤性骨折患者血浆高密度脂蛋白胆固醇水平低与DVT的发生高度相关。杨王李等^[18]认为发病至入院时间延长、合并3种以上并发症、ASA分级Ⅲ~Ⅳ级以及高D-二聚体是其独立危险因素。

2.2 聚类分析

基于生物标记物的非监督分级聚类分析可以用来识别在DVT频率上显著不同的患者亚组。Mosevoll等^[19]采用Luminex多重分析方法检测血浆介质水平,发现P-选择素、血管细胞黏附蛋白-1等可用于识别可疑的DVT。Abo-Zaid等^[20]利用此法发现有血栓家族病史的患者DVT发生率比正常人增加约1.3倍。方晓慧等^[21]根据恶性肿瘤合并下肢DVT患者的主要临床症状及体征聚类分析中医证型,得出气血亏虚证为最常见中医证型的结论。

2.3 人工神经网络

陈颖^[22]探究了危重症患者下肢深静脉血栓形成的影响因素,并基于单因素分析结果建立反向传播人工神经网络模型,模型共纳入19个输入层神经元,9个隐藏层神经元,2个输出层神经元,其中血浆D-二聚体、白细胞和纤维蛋白原的标准化重要性分析均大50%。模型对危重症患者下肢深静脉血栓的发生具有较好的预测能力。

2.4 决策树

Alper等^[23]收集人口学资料、住院情况、实验室、影像学结果等,使用递归分区算法推导出DVT预测规则,然后进行验证。递归分割产生了四个变量,优化了派生队列中近端深静脉血栓的预测和预后,可预测DVT的风险,识别出预试概率低的人群,从而安全地避免超声检查。

3 机器学习在DVT治疗方案及药物的选择和评价中的应用

DVT治疗的理想目标是迅速恢复静脉血流,预防血栓延伸,维持静脉瓣功能,消除血栓脱落的危险。Ho等^[24]将多因素LR分析用于识别癌症患者与IVCF使用相关的变量,最强预测因子是诊断为脑癌、接受大手术和出血,只有7.7%的患者有抗凝的绝对禁忌症。然而,IVCF的使用是否能改善因DVT而住院的癌症患者的预后,仍需要进一步的研究来确定。研究发现,患者在家自行运用低分子肝素可能有更好的疗效和生活质量,但一些医生仍然担心DVT患者在家治疗的安全性。Lozano等^[25]使用RIETE注册表的数据,采用LR模型进行倾向性评分匹配分析,发现DVT患者家庭治疗比在医院治疗效果更好。此外,机器学习算法也可用于预防措施的评估中,Li^[26]使用双边界决策树算法(twin-bound decision tree algorithm, TBDTA),分析包括生存期和患者满意度在内的临床结果,提示强化护理干预可以降低因胃肠道恶性肿瘤手术的老年患者发生下肢深静脉血栓的风险。

抗凝是治疗的基石,维生素K拮抗剂(如华法林)是长期抗凝治疗的主要口服药物,其治疗剂量个体差异大,需要临床医师制定个体化的治疗方案。黄智勇^[27]用多重LR分析得出年龄、低密度脂蛋白-胆固醇可增加华法林的抗凝作用,体重和血浆白蛋白可减弱华法林的抗凝作用。Reardon等^[28]使用Cox回归评估华法林治疗的持续性,认为华法林治疗的非持续性与抗精神病药物的使用、痴呆或周围血管疾病密切相关。此外,在中药治疗上,智猛等^[29]基于数据挖掘方法从多个维度对中医药治疗骨科术后DVT进行数据挖掘及组方配伍规律分析,为临床辨证用药提供一定依据,为治疗骨科术后DVT提供新思路。

4 机器学习用于辅助诊断和治疗DVT的优势

机器学习的进步使临床医生对患者发生DVT的风险评估更具多元化。胡钢等^[30]采用单因素及多因素LR分析,构建了评估老年髌部骨折患者DVT形成风险的列线图模型,具有良好的诊断效能。Willan等^[31]使用标准的二值分类前馈ANN模型,该模型能够在不需要超声的情况下排除DVT,

同时保持极低的假阴性率。Huang等^[32]采用CNN模型实现了全自动的DVT病灶分割方法。基于深度学习建立人工神经网络模型并将其应用到下肢DVT的临床诊断中,可以使复杂的患者信息进行综合汇总,并促进个性化风险档案的发展。

机器学习相较于传统的影像学检查具有简单、易于使用、较高的成本效益等优势。Steer等^[33]通过对急诊科的潜在下肢DVT患者进行评估,研究发现与机器学习预测相比,临床医生很大程度上依赖于检查报告,临床评估效果较差,这可能会带来成本增加的问题。DVT的治疗是一个复杂而反复的过程,因此机器学习的成本-效益价值得到凸显。

5 机器学习在DVT诊疗中的风险

机器学习需要大量的原始数据,模型算法精准性与数据源的样本量和准确性密切相关。采集数据时提高质量是核心。机器学习训练数据来源于医疗机构的临床患者,其中涉及数据隐私的伦理问题。对于敏感信息的定义和数据应用过程中的监管均有待进一步完善。目前因缺乏标准的公共数据库,可能会导致数据偏差的风险,运算终点的偏差则会造成临床决策的失误。另一方面,机器学习的设计和运算是极其复杂的,临床医生并非专业人员,在数据采集、录入、运算、机器学习、模型建立的各个环节均可能因技术问题造成结果存在一定的偏差。

6 总结

面对目前医学领域正由传统医学模式向精准医学模式转变的契机,机器学习已成为协助发现、诊断以及治疗疾病的重要手段,通过此方法筛选出的生物标志物D-二聚体、纤溶酶原激活物抑制物-1、Stat3、凝血酶原时间、内皮素-1、纤维蛋白原、凝血因子V和VIII及血浆高密度脂蛋白胆固醇、P选择素、血管细胞黏附蛋白-1、基质金属蛋白酶-8和肝细胞生长因子等用于辅助诊断下肢深静脉血栓,以及使用机器学习算法建立模型选择及评价治疗方案和药物,具有显著优势,可为临床诊疗下肢DVT提供参考。

参考文献

- [1] 张鹏,刘金波,王宏宇.不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中应用价值的研究进展[J].心血管病学进展,2021,42(11):978-981.

- [2] 赵艳立,郭茜,李晓英,等.老年患者全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成相关危险因素探究[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(3):85-89.
- [3] 李德荣.老年膝关节单髁置换术后发生下肢深静脉血栓的危险因素分析与护理对策[J].护理实践与研究,2020,17(2):84-86.
- [4] 徐建圆,斜晓帆,余双娟.老年髌骨骨折围手术期深静脉血栓形成影响因素分析[J].浙江创伤外科,2020,25(1):115-116.
- [5] 王妍丽,吕国翠,楚立云.下肢骨折术后深静脉血栓Caprini评估与预见性护理[J].中国矫形外科杂志,2022,30(18):1712-1715.
- [6] 张鹏,刘金波,王宏宇.不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中应用价值的研究进展[J].心血管病学进展,2021,42(11):978-981.
- [7] Rinde FB, Fronas SG, Ghanima W, et al. D-dimer as a stand-alone test to rule out deep vein thrombosis [J]. *Thrombosis Research*, 2020, 191(22).
- [8] Riva N, Camporese G, Iotti M, et al. Age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis: findings from the PALLADIO algorithm[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2):271-278.
- [9] Riva N, Righini M, Camporese G, et al. Accuracy of age-adjusted D-dimer to rule out deep vein thrombosis in the elderly [J]. *Thromb Res*, 2019, 174:148-150.
- [10] Ashrafi Z, Ameri M, Khosravi A, et al. Comparison of Aular scale and Wells criteria in DVT risk assessment by nurses in patients with lower extremity trauma [J]. *J Vasc Nurs*, 2022, 40(3):148-152.
- [11] 张晓艳,曹娜娜.老年股骨颈骨折病人术后下肢深静脉血栓的危险因素分析[J].蚌埠医学院学报,2022,47(9):1324-1327.
- [12] 徐泽,张贤祚,张林林,等.全膝关节置换术后深静脉血栓预测模型的建立[J].中国矫形外科杂志,2022,30(23):2123-2128.
- [13] Cheng X, Lei X, Wu H, et al. Development and validation of a predictive nomogram for preoperative deep vein thrombosis (DVT) in isolated calcaneal fracture [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):5923.
- [14] Wang X, Jiang Z, Li Y, et al. Prevalence of preoperative Deep Venous Thrombosis (DVT) following elderly intertrochanteric fractures and development of a risk prediction model [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1):417.
- [15] Zixuan L, Chen W, Li Y, et al. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):294.
- [16] Niu S, Li J, Zhao Y, et al. Preoperative deep venous thrombosis (DVT) after femoral neck fracture in the elderly, the incidence, timing, location and related risk factors [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):264.
- [17] 许彬彬,苟泽辉,周莉,等.创伤性骨折患者高密度脂蛋白水平与深静脉血栓相关性的研究[J].四川大学学报(医学版),2019,50(2):248-251.
- [18] 杨王李,张华.下肢关节内骨折患者围手术期下肢深静脉血栓发生的相关预测因素及其临床诊断价值[J].血栓与止血学,2022,28(6):990-992.
- [19] Mosevoll K A, Lindås R, Tvedt TH, et al. Altered plasma levels of cytokines, soluble adhesion molecules and matrix metalloproteases in venous thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(1):30-9.
- [20] Abo-Z G, Guo B, Deeks J J, et al. Individual participant data meta-analyses should not ignore clustering [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(8):865-873.
- [21] 方晓慧,张宁苏,张惠子.恶性肿瘤合并下肢深静脉血栓中医证型与凝血功能相关指标分析[J].亚太传统医药,2020,16(2):108-110.
- [22] 陈颖.危重症患者下肢深静脉血栓影响因素分析及风险预测模型构建[D].青岛:青岛大学,2021.
- [23] Alper EC, Ip IK, Balthazar P, et al. Risk Stratification Model: Lower - Extremity Ultrasonography for Hospitalized Patients with Suspected Deep Vein Thrombosis [J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(1):21-25.
- [24] Ho G, Brunson A, White R, et al. Vena cava filter use in cancer patients with acute venous thromboembolism in California [J]. *Thromb Res*, 2015, 135(5):809-815.
- [25] Lozano F, Trujillo-SJ, Barrón M, et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(5):1362-1367.
- [26] Li Y, Xiao F. Preventive Effect of Intensive Nursing Intervention of Deep Vein Thrombosis of Lower Extremities in Elderly Patients with Gastrointestinal Tumors after Surgery [J]. *J Oncol*, 2022:2967981.
- [27] 黄智勇.下肢深静脉血栓形成患者华法林抗凝作用的相关因素分析[D].昆明:昆明医学院,2011.
- [28] Reardon G, Pandya N, Nutescu EA, et al. Use of warfarin therapy among residents who developed venous thromboembolism in the nursing home[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10(6):361-372.
- [29] 智猛,李大勇.基于数据挖掘分析中医药治疗骨科术后深静脉血栓的用药规律[J].中医药导报,2022,28(2):156-161.
- [30] 胡钢,李刚,殷铭,等.预测老年髌骨骨折深静脉血栓风险的列线图模型构建[J].中国中医骨伤科杂志,2021,29(6):26-31.
- [31] Willan J, Katz H, Keeling D. The use of artificial neural network analysis can improve the risk - stratification of patients presenting with suspected deep vein thrombosis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2):289-296.
- [32] Huang C, Tian J, Yuan C, et al. Fully Automated Segmentation of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis Using Convolutional Neural Network [J]. *Biomed Res Int*, 2019:3401683.
- [33] Steer P, Nader A, Ostler A, et al. Computer algorithm compared with routine clinical practice in screening for deep venous thrombosis in the leg in an emergency department [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2019, 182:105046.

苏州大学先进光子与纳米医学实验室

苏州大学先进光子与纳米医学实验室位于苏州市仁爱路199号苏州大学独墅湖校区,依托苏州大学药学院以及生物材料交叉平台,致力于生物医药与材料化学交叉研究领域的主要科学问题聚焦研究,试图解决未被满足的临床以及医药领域的重点难点问题,提供包含分析、诊断以及治疗在内的高效工具以及解决方案。现有研究人员16名,其中高级职称1名、初级职称3名,硕博研究生及工作人员10余人,是一个有朝气的青年研究团队,满足从事交叉研究的技术以及平台支持能力。实验室具备完备的科学研究体系,内涵充足的实验空间以及生物医药与化学材料研究所需的各种仪器。与此同时,学校以及学院具备完善的科研平台(设备总值大于1亿元),为实验室提供了强有力的支持与保障。

该实验室可对重大疾病包括肿瘤、心脑血管疾病以及微生物感染相关的多种危害人类健康的疾病进行分析、检测,同时针对重大疾病的早期诊断以及治疗提供方法和工具研发,开发高效低毒以及智能化的疾病诊疗方案,是目前国内开展光学诊疗最全、技术力量雄厚的实验室之一。承担国家自然科学基金、中国博士后基金以及苏州市医疗重点项目课题等多项研究课题,同时获得国家海外高层次人才、江苏省特聘教授、姑苏创新创业领军人才等人才项目资助。近年来在国内外重要期刊发表研究论文30余篇,培养硕士研究生10余名。

学科带头人李盛亮教授长期从事近红外光学药物、探针以及纳米医学研究,是国家高层次青年人才,江苏省特聘教授以及姑苏创新创业领军人才。



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。

